ゼンフォザイム点滴静注用20mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 14

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

図　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5

1.1　　起原又は発見の経緯 5

1.2　　酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD） 5

1.3　　オリプダーゼ アルファの医療上の必要性 6

1.4　　開発の経緯 7

1.4.1　　海外における開発の経緯 7

1.4.2　　日本における開発の経緯 7

1.4.3　　非臨床試験の概略 8

1.4.4　　臨床試験の概略 9

1.5　　開発の経緯図 10

2　　参考文献 13

図　目　次

図 1　オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図 11

略号と用語の定義

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
DLco：	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide／一酸化炭素肺拡散能
ERT：	Enzyme replacement therapy／酵素補充療法
EU：	European Union／欧州連合
FDA：	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GCP：	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP：	Good Laboratory Practice／医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IND：	Investigational New Drug
MRI：	Magnetic resonance imaging／核磁気共鳴画像
NPD：	Niemann-Pick Disease／ニーマン・ピック病
NPD A：	Niemann-Pick Disease Type A／ニーマン・ピック病 A 型
NPD A/B：	Niemann-Pick Disease intermediate subtype of Type A/B／ニーマン・ピック病 A/B 型
NPD B：	Niemann-Pick Disease Type B／ニーマン・ピック病 B 型
PD：	Pharmacodynamics／薬力学
PK：	Pharmacokinetics／薬物動態
PMDA：	Phamaceutical and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
SMPD1：	Sphingomyelin phosphordiesterase 1／スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 1

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1　起原又は発見の経緯

オリプダーゼアルファ（遺伝子組換え）（以下、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を用いて製造される遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼである。内因性の酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）のようなライソゾーム加水分解酵素は、通常、付加された糖鎖（一般的にマンノース-6-リン酸及び高マンノース構造）を介して生体内のライソゾームに局在化する。ASMは、スフィンゴミエリンからセラミド及びホスホコリンへの加水分解を触媒する酵素である(1)(2)。オリプダーゼ アルファは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（ERT）の薬剤であり、静脈内に投与され、これが全身に分布し、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。

1.2　酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）

ASMDは希少疾患で、生命を脅かす可能性のあるライソゾーム病であり、現在は対症療法があるのみである。ASMD患者では、ASM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代謝に関連した様々な障害が発現する。ASMは、スフィンゴミエリン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、多くの場合、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スフィンゴミエリンの蓄積が進行する。重症になると、神経が影響を受けることもある。ASMDはこれまでニーマン・ピック病（NPD）A型及びB型として知られていたが、現在では、「ニーマン・ピック病（NPD）」よりも「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）」の呼称がより一般的となっている。

ASMDは常染色体劣性単一遺伝子疾患である。表現型の特徴により、乳児内臓神経型（NPD A）、慢性内臓型（NPD B）及び慢性内臓神経型（NPD A/B）に分類される。乳児内臓神経型は、ASMDが若齢で発症する急性神経障害型で、発育不全、肝脾腫、急性進行性の神経変性を引き起こし、多くの場合、3歳までに死に至る。慢性内臓型は通常、肝脾腫（ASMD患者において最もよくみられる所見）の発現により、2歳を過ぎて診断される。神経障害は、ほとんど又は全くみられず、緩やかに進行する。その他に、肝機能障害、肺疾患、チェリーレッド斑、成長遅延などの様々な特徴を示す。患者は成人期まで生存する。慢性内臓神経型は、乳児内臓神経型と慢性内臓型の中間型の病態を示す患者が含まれる。これらの患者は小児期に神経症状が進行する可能性があり、神経変性及び内臓性の病変の両方又はその一方が優勢となる。生存期間の延長が乳児内臓神経型と異なる点であるが、多くは肝臓及び呼吸器疾患により早期に死亡する可能性がある。

ASMD患者は世界中で認められ、地域別では北米、南米、欧州、アフリカ、アジア及びオーストラリアで症例が報告されている。ASMDの病型のうち特定の表現型は、アシュケナージ系ユダヤ人

（乳児内臓神経型）や北アフリカのマグレブ地域出身者（慢性内臓型）など、特定の人口集団でより高い発症率であることが示されている。ASMD 慢性内臓型では、*SMPD1* の p.Arg610del の変異が発症の原因である可能性があり、北アフリカ（チュニジア、アルジェリア及びモロッコ）のマグレブ地域では患者の約 90%が保有し、グラン・カナリア諸島では患者の 100%、米国では患者の約 20%～30%が保有する(3)。

国内の有病患者数については、平成 13 年度厚生労働省難治性疾患等政策研究事業ライソゾーム蓄積症に関する調査研究班による全国調査での各疾患の患者数において、ゴーシェ病 52 名に対して ASMD（NPD A 又は NPD B）は 2 名と報告されている(4)。この調査では、回答率が高くなかったとの理由から、実際にはこれより多くの ASMD 患者がいると推測されているが、ASMD 及びゴーシェ病の患者数の比は概ね実際に近いと考えられている。日本ではこれまでに約 150 名のゴーシェ病患者が確認されており(5)、上記の比を適用すると ASMD 患者数は 10 名に満たないと推定された。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究による全国疫学調査では、平成 28 年度の一次調査で NPD の病型が不明な患者 8 名が報告され、ASMD（NPD A 又は NPD B）の報告例はなかった (6)。平成 30 年度の二次調査では、重複症例の洗い出しや記載内容の矛盾などのクリーニングが行われ、ASMD（NPD A 又は NPD B）は 3 名と報告されている(7)。

1.3　オリプダーゼ アルファの医療上の必要性

現在のところ、ASMD の病因特異的な治療薬は承認されていない。ASMD を回復させ、その進行速度を遅延させる根治療法はなく、患者には、症状管理を目的として緩和療法及び支持療法しか提供することができない。患者は、脾破裂を引き起こす可能性のある接触を伴うスポーツなどの特定の身体活動を避けるよう推奨される。治療には、コレステロール値を低下させるスタチン系薬剤が使用されるが、これにより脂質プロファイルの異常（HDL コレステロール低値など）は十分には改善されない。また、脂質低下薬は成長を遅延させる可能性があるため、小児には通常使用されない。呼吸器感染症に対しては抗生物質が投与され、肺合併症が重度の場合には酸素補給による治療を必要とすることがある。

ASM 補充療法の間接的な供給源として造血幹細胞及び固形臓器移植を用いる試みがいくつかなされている。細胞及び臓器移植に関する現在までの経験は限られている。慢性内臓型の患者では身体的特徴に若干の改善が生じる可能性があることが示されているが、乳児内蔵神経型の患者でのほとんどの場合において、疾患進行の緩徐化にほとんど又は全く効果が認められていない。

過去には一部の患者に対して、血小板減少症に続発する出血傾向を管理するための脾臓摘出術が行われていた。脾臓の全摘出又は部分摘出は、血液学的検査値を改善し出血管理に効果的であった(8)(9)一方で、スフィンゴミエリンの蓄積負荷が脾臓から肺へ移り、肺疾患の悪化を伴う(10)(11)。したがって、今日では脾臓摘出術はほとんど実施されていない。

これまで ERT は、ファブリー病、ポンペ病、様々な病型のムコ多糖症及びゴーシェ病を含むライソゾーム病の治療に用いられ、実績を残している。スフィンゴ脂質の基質の蓄積を原因とする疾患の一

つとしてゴーシェ病があるが、ゴーシェ病での臨床的ベネフィットとして、血液学的異常の矯正、肝脾腫、骨痛、骨クリーゼの低下(12)(13)、骨密度及び生活の質の改善がある(14)(15)。ASMD に対するオリプダーゼアルファによる ERT においても、ゴーシェ病と同様の臨床的ベネフィットが期待される。

オリプダーゼアルファは血液脳関門を通過するには大きすぎるため、疾患の神経学的特性を変化させることはない。したがって、オリプダーゼ アルファの臨床的有用性の範囲は、ASMD の全身症状、すなわち内臓（肝臓、脾臓、肺、その他の組織）でのスフィンゴミエリンの減少に伴うと予想される。神経疾患を有する患者であっても、オリプダーゼアルファは内臓のスフィンゴミエリンを減少させることが期待される。本剤は重篤かつ生命を脅かす疾患である ASMD に対して、重要な治療薬になると考えられる。

1.4 開発の経緯

1.4.1 海外における開発の経緯

ASMD の治療にオリプダーゼアルファを用いるための Investigational New Drug（IND）申請は、2005 年 10 月に米国食品医薬品局（FDA）に受理された。オリプダーゼ アルファは米国（2000 年 8 月）及び欧州（2001 年 9 月）の両地域で NPD B の治療を目的とする希少疾患治療薬（オーファンドラッグ）の指定を受けている。この指定は、米国では 2007 年 12 月に ASMD の治療に拡大され、欧州では 2016 年 12 月に「NPD の治療」へと拡大された。2018 年 10 月には米国で ASMD の非神経症状の治療を目的とする希少小児疾患治療薬の指定を受けた。また、米国では 2015 年 5 月に Breakthrough Therapy 指定を受けた。欧州では 2017 年 5 月に PRIME 指定を受けた。

1.4.2 日本における開発の経緯

本剤は 2017 年 4 月に先駆け審査指定制度の対象品目に指定された。また、2020 年 9 月に希少疾病用医薬品として指定された。

日本でのオリプダーゼアルファの臨床開発に関しては医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談し、助言を踏まえ本申請を行った。医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）では、主に[redacted]について助言を得た。[redacted]

今般、予定する効能又は効果、用法及び用量を以下のとおりとし、承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症

【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

1.4.3 非臨床試験の概略

非臨床安全性試験は、試験が実施された各国の「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」の規則を遵守して実施した。GLP 適合非臨床試験又は GLP 規則を完全には遵守していない非臨床試験の各部分は、試験実施施設の確立された標準作業手順書に従って実施した。試験の信頼性、並びに試験結果の完全性又は解釈に影響を及ぼす可能性のある、予期できない状況は生じなかった。

オリプダーゼ アルファの目的とする治療と関連する主要な薬理作用について明らかにした。安全性薬理試験及び毒性試験では、ヒトを対象とした場合の安全性と関連する、オリプダーゼ アルファにより引き起こされる可能性のある有害作用を評価した。オリプダーゼ アルファの非臨床安全性評価で得られた全体的な所見は、ヒトでの使用を支持するものであった。

非臨床薬力学（PD）試験、薬物動態（PK）／トキシコキネティクス試験、組織分布試験及び毒性試験成績に基づきオリプダーゼ アルファの包括評価及び安全性評価を実施し、これらを臨床開発の指針を支持するデータとして使用した。オリプダーゼ アルファの臨床的に重要な標的臓器に蓄積した基質（スフィンゴミエリン等）の減少効果を検討するため、酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウトマ

ウスを用いた試験を実施した。これらのデータは、ASMDにおけるオリプダーゼ アルファの隔週投与法を支持するものであった。

1.4.4 臨床試験の概略

ASMDの非神経症状の治療薬であるオリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムには、2つの自然経過観察研究と5つの臨床試験が含まれる。臨床試験は、2つの第I相臨床試験、1つの第I/II相臨床試験、1つの第II相臨床試験、1つの第II/III相臨床試験で計67名のASMD患者（成人47名、小児20名）が組み入れられた。3つの臨床試験（SPHINGO00605、DFI13412、DFI13803）が完了し、2つの臨床試験（DFI12712、LTS13632）が現在も進行中である。

- SPHINGO00605（2014年1月10日完了）：成人ASMD患者11名を対象とした第Ia相用量漸増単回投与試験であり、0.03～1.0 mg/kgのオリプダーゼ アルファ単回投与時の安全性、PK及びPDの評価を目的とした。
- DFI13412（2014年1月10日完了）：成人ASMD患者5名（うち4名は第Ia相臨床試験に参加）を対象とした第Ib相用量漸増反復投与試験であり、患者内用量漸増法を用いてオリプダーゼ アルファを3.0 mg/kgまで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の評価を目的とした。
- DFI12712（ASCEND、進行中、2019年10月17日データカットオフ）：成人ASMD患者36名を対象とした第II/III相プラセボ対照反復投与試験（ピボタル試験）であり、患者内用量漸増法を用いてオリプダーゼ アルファを3.0 mg/kgまで2週ごとに1回、52週間（主要解析期間）及び最長4年まで（継続投与期間）静脈内投与したときの有効性、安全性、PD及びPKの評価を目的とした。
- DFI13803（ASCEND-Peds、2019年12月9日完了）：小児ASMD患者20名を対象とした第I/II相用量漸増反復投与試験であり、患者内用量漸増法を用いてオリプダーゼ アルファを3.0 mg/kgまで2週ごとに1回、64週間静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK、PDの検討及び有効性の探索的評価を目的とした。
- LTS13632（進行中、2019年12月10日データカットオフ）：DFI13412及びDFI13803から移行した成人ASMD患者5名及び小児ASMD患者20名を対象とした第II相長期継続投与試験であり、オリプダーゼ アルファの維持用量での投与により、最長9年又は販売開始のいずれか早い方までの長期安全性及び有効性の評価を目的とした。

オリプダーゼ アルファの申請臨床データパッケージでの臨床試験は、評価資料として成人ASMD患者を対象とした第II/III相臨床試験（DFI12712［ASCEND］）及び小児ASMD患者を対象とした第I/II相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）、参考資料として成人ASMD患者を対象とした第I相臨床試験（SPHINGO00605及びDFI13412）並びに成人及び小児ASMD患者を対象とした長期継続投与試験（LTS13632）から成る。

成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712（ASCEND）は主要解析期間を完了しており、主要な結果（脾容積及び一酸化炭素肺拡散能［DLco］の変化による有効性を評価）が得られた。また、小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）についても主要な結果（安全性及び忍容性、並びに探索的有効性評価）が得られた。これらの試験結果より本剤の臨床的有用性が示され、ASMD 治療のための承認申請を支持する有効性及び安全性データが得られている。

臨床データの根拠として用いた臨床試験は、ICH E6 ガイドラインに規定されている「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して実施した。また、これらの試験は、ヘルシンキ宣言の要件、臨床検査及び文書管理に関する治験依頼者の標準作業手順書、適用される国内の法規制及び欧州連合（EU）臨床試験指令（2001/20/EC）の倫理原則も満たしている。

1.5　開発の経緯図

本承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床の開発の経緯を図 1 に示す。

図 1　オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		2000年 平成12年	2001年 平成13年	2002年 平成14年	2003年 平成15年	2005年 平成17年	2006年 平成18年	2007年 平成19年	2008年 平成20年	2009年 平成21年	2010年 平成22年	2012年 平成24年	2014年 平成26年	2015年 平成27年	2016年 平成28年	2019年 令和元年	2020年 令和2年	2021年 令和3年
第三部	品質に関する試験		[redacted]																
第四部	薬理試験	効力薬理																	
		副次的薬理																	
		安全性薬理																	
		薬力学的薬物相互作用																	
	ADME	分析法バリデーション																	
		その他																	
	毒性試験	単回投与毒性																	
		反復投与毒性																	
		生殖発生毒性																	
		その他の毒性																	

■■■■■：海外試験

数字は開始及び終了月を示す（ただし、第三部及び第四部については複数試験を含む）。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

資料区分	試験項目			2006年 平成18年	2007年 平成19年	2008年 平成20年	2009年 平成21年	2013年 平成25年	2014年 平成26年	2015年 平成27年	2016年 平成28年	2017年 平成29年	2018年 平成30年	2019年 令和1年	2020年 令和2年	2021年 令和3年
第五部	臨床試験	国際共同試験	第 II/III 相臨床試験							12 ■■■

2　参考文献

1. Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1966 ;55(2):366-9.
2. Schneider PB, Kennedy EP. Sphingomyelinase in normal human spleens and in spleens from subjects with Niemann-Pick disease. J Lipid Res. 1967 ;8(3):202-9.
3. Fernandez-Burriel M, Pena L, Ramos JC, Cabrera JC, Marti M, Rodriguez-Quinones F, Chabas A. The R608del mutation in the acid sphingomyelinase gene (SMPD1) is the most prevalent among patients from Gran Canaria Island with Niemann-Pick disease type B. Clin Genet. 2003 Mar;63(3):235-6.
4. 衛藤 義勝, 大橋十也, 井田博幸. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）「ライソゾーム病の病態及び治療法の開発に関する研究」分担研究者報告書ライソゾーム病の実態調査. 平成 14 年 3 月.
5. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業：ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究 http://www.japan-lsd-mhlw.jp/lsd_doctors_gaucher.html
6. 酒井規夫，松田純子，坪井一哉，井田博幸，遠藤文夫，衛藤義勝.平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究年度終了報告書.ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査.平成 29 年 3 月.
7. 酒井規夫，掛江直子，松田純子，坪井一哉， 下澤伸行，奥山虎之など.平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書.ライソゾーム病・ペルオキシゾーム病の全国疫学調査.平成 31 年 3 月.
8. Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. J. Neurochem. 1961 Apr; 7: 69-80.
9. Tassoni JP Jr, Fawaz KA, Johnston DE. Cirrhosis and portal hypertension in a patient with adult Niemann-Pick disease. Gastroenterology. 1991 Feb; 100(2):567-9.
10. Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM, Turcotte JG, Campbell DA Jr, Holmes R, Magee JC. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. Pediatr Transplant. 2002 Aug;6(4):295-300.
11. Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. Medicine (Baltimore). 1958 Feb; 37(1)1-95.
12. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type I Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. Clin Genet. 2008;73(5):430-40.
13. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med. 2002;113(2):112-9.

14. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. Qual Life Res. 1998;7(5):373-86.
15. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerazyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. Clin Genet. 2007;71(6):576-88.

サノフィ株式会社

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 4

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

目　　次 2

1　　外国での承認(許可)及び使用状況 3

1　外国での承認(許可)及び使用状況

2022 年 1 月現在、オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は欧州にて 20■年■月に、米国にて 20■年■月に承認申請が行われた。その他の国や地域において承認申請は行われておらず、いずれの規制当局からも製造販売承認は取得していない。米国及び欧州における申請状況を表 1 に示す。なお、米国及び欧州にて希少疾病用医薬品の指定を受けている。

本剤の企業中核データシートを以下に添付する。

表 1 - 米国及び欧州における申請状況（2022 年 1 月末日時点）

	米国	欧州
剤型・含量	[redacted]	
効能・効果		

用法・用量	[redacted]

*米国及び欧州の添付文書案は非公開のため削除

OLIPUDASE ALFA
Powder for concentrate for solution for infusion

COMPANY CORE DATA SHEET

＊新薬承認情報提供時に置換

FULLY REFERENCED VERSION*
STRICTLY CONFIDENTIAL

[redacted] Approval Date: [redacted] Version: [redacted]

Revision Date: [redacted]

＊2～47頁は非公開のため削除

＊新薬承認情報提供時に置換

サノフィ株式会社

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

Total number of pages: 2

1.7 同種同効品一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

本剤の同種同効品は存在しないため、該当なし。

*この添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	
販売開始	

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：60 箇月

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
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

ゼンフォザイム®点滴静注用 20mg

XENPOZYME® for I.V. Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

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］

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル中注1)
有効成分	オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注2)	21.2mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	10.0mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	9.0mg
	精製白糖	265mg
	L-メチオニン	79mg

注 1）1 バイアルからオリプダーゼ 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。

3.2 製剤の性状

性状	白色の凍結乾燥粉末
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

4. 効能又は効果

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症

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。

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

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。
投与量の算出に用いる体重（kg）＝30×[身長(m)]^2

7.2　初回投与時には投与前 1 カ月以内、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 ステップ2：0.3mg/kg/hr　15～25分間 ステップ3：0.6mg/kg/hr　15～25分間 ステップ4：残りの投与は1mg/kg/hr
1	100	
2	160	
3	220	

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]

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）。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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。

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。

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。

10. 相互作用

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 エバスチン クレマスチン等		

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。

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]

11.2 その他の副作用

副作用分類	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

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（オリプダーゼ　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。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 3 kg 以上 10 kg 未満	体重 10 kg 以上 20 kg 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	NA
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。

15. その他の注意

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）に抗オリプダーゼ 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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症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本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[4) 5)]

表 1：本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［範囲］

16.3 分布

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投与したところ、肝臓、脾臓、腎臓及び肺に分布した。[3)]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 成人酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症患者を対象とした国際共同試験

成人酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(慢性内臓型及び慢性内臓神経型)患者（18 歳～65 歳）36 例（日本人患者 1 例を含む）を対象に、本剤（18 例）又はプラセボ（18 例）を隔週で 52 週

間点滴静脈内投与した。本剤は 0.1mg/kg から投与開始し、維持用量である 3mg/kg まで漸増して投与した。主要評価項目とした一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合(予測%一酸化炭素肺拡散能）及び脾容積（正常値に対する倍数［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 週までの変化率は表 2 のとおりであり、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。

表 2：主な有効性評価項目の結果

項目	本剤群（18 例）	プラセボ群(18 例)
予測%一酸化炭素肺拡散能：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
血小板数（$X10^9$/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

95%信頼区間及び P 値：反復測定混合モデル

本剤群での副作用は 52 週までに 66.7%(12/18 例)に認められ、主な副作用は頭痛 44.4%（8/18 例）、悪心 11.1%（2/18 例）、腹痛 11.1%(2/18 例)、骨格筋系胸痛 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。プラセボ群での副作用は 52 週までに 33.3%（6/18 例）に認められ、主な副作用は頭痛 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。[4)]

17.1.2　小児酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症患者を対象とした海外臨床試験

小児酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(慢性内臓型及び慢性内臓神経型)患者（1 歳～17 歳）20 例を対象に、本剤を 0.03mg/kg から投与開始し、維持用量である 3mg/kg まで隔週で漸増して 64 週間点滴静脈内投与した。投与 52 週時の予測%一酸化炭素肺拡散能、脾容積、肝容積、血小板数及び身長 Z スコアは表 3 のとおりであり、投与前に対して改善する傾向が認められた。

表 3：主な有効性評価項目の結果

項目	本剤投与（20 例）
予測%一酸化炭素肺拡散能 [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
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
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
血小板数（$X10^9$/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
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

注）5 歳を超える測定可能な患者 9 例で評価された。

本剤投与による副作用は 64 週までに 65.0%（13/20 例）に認められ、主な副作用は発熱 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)]

18. 薬効薬理

18.1　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[6)]。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。

18.2　効力を裏付ける試験

本薬を酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト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[7)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
Olipudase Alfa (Genetical Recombination)

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

1) Gulbins E, et al. Nat Med. 2013;19(7):934-8.
2) Kornhuber J, et al. Cell Physiol Biochem. 2010;26(1):9-20.
3) 社内資料：非臨床薬物動態試験（2022 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.6）
4) 社内資料:第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(DFI12712)（2022 年 XX 月 XX 日承認、CTD5.3.5.1）
5) 社内資料：第Ⅱ相非盲検試験（DFI13803）（2022 年 XX 月 XX 日承認、CTD5.3.5.2）
6) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（2022 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.1.1）
7) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（2022 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症

[設定根拠]

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）は希少疾患で、生命を脅かす可能性のあるライソゾーム病であり、現在は対症療法があるのみである。ASMD 患者では、酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）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代謝に関連した様々な障害が発現する。ASM は、スフィンゴミエリン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、多くの場合、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スフィンゴミエリンの蓄積が進行する。重症になると、神経が影響を受けることもある。ASMD はこれまでニーマン・ピック病（NPD）A 型及び B 型として知られていたが、現在では、「ニーマン・ピック病（NPD）」よりも「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）」の呼称がより一般的となっている。

ASMD は常染色体劣性単一遺伝子疾患である。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。乳児内臓神経型は、ASMD が若齢で発症する急性神経障害型で、発育不全、肝脾腫、急性進行性の神経変性を引き起こし、多くの場合、3 歳までに死に至る。慢性内臓型は通常、肝脾腫（ASMD 患者において最もよくみられる所見）の発現により、2 歳を過ぎて診断される。神経障害は、ほとんど又は全くみられず、緩やかに進行する。その他に、肝機能障害、肺疾患、チェリーレッド斑、成長遅延などの様々な特徴を示す。患者は成人期まで生存する。慢性内臓神経型は、乳児内臓神経型と慢性内臓型の中間型の病態を示す患者が含まれる。これらの患者は小児期に神経症状が進行する可能性があり、神経変性及び内臓性の病変の両方又はその一方が優勢となる。生存期間の延長が乳児内臓神経型と異なる点であるが、多くは肝臓及び呼吸器疾患により早期に死亡する可能性がある。

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おいて発現させ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。乳児内臓神経型 ASMD 患者に認められる進行性の神経変性を直接的には治療できない。しかし、乳児内臓神経型 ASMD 患者に認められる中枢神経系（CNS）以外の臨床症状に対してはオリプダーゼ アルファ投与による効果が期待できる。すなわち、生体内で欠損又は低下している天然型 ASM をオリプダーゼ アルファで補充する治療法により、ASMD 患者

で認められるスフィンゴミエリン基質の蓄積による毒性発現を抑え、CNS 以外の持続的及び再発性の臨床症状の改善が期待される。

成人及び小児 ASMD 患者を対象とした 5 つの臨床試験（DFI12712 試験及び DFI13803 試験［評価資料］、並びに SPHINGO00605 試験、DFI13412 試験及び LTS13632 試験［参考資料］）においてオリプダーゼ アルファの ASMD に対する有効性及び安全性が評価され、その有用性が裏付けられた。以下に評価資料とした 2 試験の結果について要約する。

1.1 DFI12712 試験（第 II/III 相試験）：成人 ASMD 患者

DFI12712 試験には、日本人 1 名を含む合計 36 名（オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群に各 18 名）の成人患者がランダム化され、主要解析期間（PAP 期）に治験薬投与を受けた。

データカットオフ日（2019 年 10 月 17 日）までに、オリプダーゼ アルファ群では、18 名全員（100%）が PAP 期を完了し、継続投与期間（ETP 期）に移行した。プラセボ群では、16 名（88.9%）が PAP 期を完了し、ETP 期に移行したが、1 名は治験実施計画書の不遵守のために PAP 期を完了せず、1 名は PAP 期を完了したが、データカットオフ日までに ETP 期で初回のオリプダーゼ アルファ投与を受けていなかった。

PAP 期における 2 つの主要有効性評価項目として、一酸化炭素肺拡散能（DLco）の予測正常値に対する割合（予測%DLco）及び脾容積を設定した。

ベースラインにおける平均予測%DLco は両群で同程度（プラセボ群：48.453%、オリプダーゼ アルファ群：49.440%）であり、患者全体では、肺拡散能の中等度の障害を示していた。予測%DLco のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、プラセボ群（2.961%）と比較してオリプダーゼ アルファ群（21.968%）で高く（p=0.0004、多重性調整後に統計的に有意）、主要有効性評価項目が達成された。

mITT 集団のベースラインにおける平均脾容積（正常値に対する倍数［MN］）はオリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群で同程度（それぞれ 11.696 MN 及び 11.214 MN）であり、中等度の脾腫であることを示していた。脾容積（MN）は、ベースラインから Week 52 までオリプダーゼ アルファ群では 39.446%減少し、プラセボ群では 0.481%増加し、多重性調整後に統計的に有意であり、主要有効性評価項目が達成された。

PAP 期において、プラセボ群及びオリプダーゼ アルファ群の全患者で少なくとも 1 件の treatment-emergent adverse event（TEAE）が発現した。TEAE の発現件数は、オリプダーゼ アルファ群（242 件）でプラセボ群（267 件）より低かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群（66.7%、12/18 名）でプラセボ群（33.3%、6/18 名）より高かった。重篤な TEAE の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群（16.7%、3/18 名）よりプラセボ群（22.2%、4/18 名）で僅かに高かった。重篤な TEAE のうち、治験薬の投与中止に至った事象や、治験薬との因果関連が否定できないと判断された事象はなかった。投与中止又は試験中止に至った TEAE は認められなかった。死亡例は認められなかった。治験実施計画書で規定された infusion associated reaction

（IAR）の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群（44.4%、8/18 名）でプラセボ群（33.3%、6/18 名）より高く、最も多く認められた事象は頭痛であった。オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルは許容可能であり、ベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

1.2　DFI13803 試験（第 I/II 相試験）：小児 ASMD 患者

DFI13803 試験には 20 名の小児患者が組み入れられ、治験薬投与を受けた。4 名は青年コホート（12 歳以上 18 歳未満）、9 名は児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）、7 名は乳児／幼児コホート（6 歳未満）であった。小児患者 20 名全員が本試験を完了した。

ベースラインで肺機能検査を実施した 9 名の小児患者にオリプダーゼ アルファを投与したところ、Week 52 における予測%DLco のベースラインからの増加（ベースラインからの平均変化率）は 32.94%であった（名目上の p 値=0.0053）。予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化量で 15%以上の増加が認められた小児患者は 9 名中 5 名（55.6%）であった。

オリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者 20 名における脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの平均減少率は 49.211%であった（名目上の p 値<0.0001、範囲：22.91%～61.46%）。脾容積（MN）の平均減少率は、小児患者の各年齢コホートでおおむね同様であった。脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの減少率が 30%以上であった小児患者は 20 名中 19 名（95.0%）であった。

オリプダーゼ アルファの投与により発現したほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。5 名に計 12 件の重篤な TEAE が認められ、そのうち治験薬との因果関係の否定できない重篤な TEAE が 3 名に 5 件発現した（ALT 増加 1 名 2 件、蕁麻疹及び発疹 1 名各 1 件、アナフィラキシー反応 1 名 1 件）であった。TEAE により治験薬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。治験実施計画書で規定された IAR を発現した 11 名（55.0%、児童コホート 6 名、乳児／幼児コホート 5 名）のうち、重篤な IAR を発現した患者は 2 名（乳児／幼児コホート）であった（1 名が蕁麻疹及び発疹、1 名がアナフィラキシー反応を発現した）。最も多く認められた IAR は、蕁麻疹、発熱及び嘔吐であった。全年齢コホートで良好な忍容性を示した。検討した小児患者集団においてオリプダーゼ アルファのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

以上から、オリプダーゼ アルファは ASMD 患者に対する新たな治療の選択肢として期待できることから、承認申請における効能・効果を「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」とした。

6　「用法及び用量」（案）

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

[設定根拠]

非臨床試験では、ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 20 mg/kg で単回投与したとき、サイトカイン（インターロイキン-6、顆粒球コロニー形成刺激因子、インターロイキン-1α、インターロイキン-1β及びマクロファージ炎症性蛋白質-1α）の用量依存的な増加が認められた。ASMKO マウスにおける用量漸増試験では、低用量のオリプダーゼ アルファを複数回投与し（3.0 mg/kg を 8 日間で 4 回投与）、その後高用量を単回投与（3 日後に 20 mg/kg を投与）したところ、スフィンゴミエリン量の経時的な緩やかな減少が観察された。また、循環血中のセラミド及びサイトカイン濃度の減少が認められた。基質の除去をコントロールすることにより、ASMKO マウスで認められたサイトカイン放出が軽減し、第 Ib 相、第 I/II 相及び第 II/III 相臨床試験で使用されるオリプダーゼ アルファの用量漸増法の根拠となった。

オリプダーゼ アルファのヒトでの最初の試験は SPHINGO00605 試験（第 Ia 相試験）であり、成人の ASMD 患者 11 名を対象にオリプダーゼ アルファを用量漸増単回投与したときのオリプダーゼ アルファの忍容性及び安全性を評価した。用量は 0.03 mg/kg（3 名）、0.1 mg/kg（3 名）、0.3 mg/kg

（2 名）、0.6 mg/kg（2 名）及び 1.0 mg/kg（1 名）であった。0.1 mg/kg までの用量で忍容性は良好であったが、1.0 mg/kg までの用量漸増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オリプダーゼ アルファ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 Ib 相試験）は、成人の ASMD 患者 5 名を対象に実施され、オリプダーゼ アルファを 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、オリプダーゼ アルファを 0.1、0.3、0.3、0.6、1.0 及び 2.0 mg/kg と 2 週ごとに用量漸増し、その後 3.0 mg/kg を Week 26 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。本用量は、ASMKO マウスでの単回投与における無影響量に相当し、また単回投与における最大無毒性量の 3 分の 1 である。目標用量であるオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg は、非臨床試験結果に基づいて、ASMD 患者の肺からスフィンゴミエリンを効果的に除去することが期待されるオリプダーゼ アルファの用量を評価するために選択した。本試験での 2 週ごとに 1 回投与は、非臨床試験のスフィンゴミエリンの減少を維持する結果に基づいて選択した。

本試験では重篤若しくは重度の TEAE 又は死亡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 TEAE の過半数は IAR であり、その大部分は軽度であった。全ての患者は後遺症なく回復した。26 週間の投与期間終了時には、個々の有効性パラメータで改善が認められた。全患者がオリプダーゼ アルファの目標用量である 3.0 mg/kg まで用量漸増され、DFI13412 試験における投与を完了し、LTS13632 試験（長期継続投与試験）に移行した。

成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験（第 II/III 相試験）では、目標用量 3.0 mg/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 3.0 mg/kg とした。セラミドの生物活性が炎症の原因となる可能性があるため、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、0.6 mg/kg の 2 回目の投与を追加した。オリプダーゼ アルファは、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 PAP 期と、全患者がオリプダーゼ アルファの投与を受ける ETP 期（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 名中 35 名の患者が PAP 期を完了し、その後 ETP 期に移行した。1 名は治験実施計画書の不遵守のために PAP 期を完了しなかった。

小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験（第 I/II 相試験）では、初回用量を 0.03 mg/kg とし、0.6 mg/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、生

物学的活性を示す用量である 0.3 mg/kg の 10 分の 1 に相当する。この用量は SPHINGO00605 試験で用いられたものであり、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。オリプダーゼ アルファは、2 週間（±3 日間）に 1 回投与した。小児患者 20 名全員が試験を完了し、LTS13632 試験（長期継続投与試験）に移行した。

DFI12712 試験の PAP 期及び DFI13803 試験において、1 名を除く全患者が目標用量である 3.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファの投与を受け、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（Module 2.5 [4.4.7 項]）。これらの結果から、目標用量 3.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファは、小児及び成人の ASMD 患者における CNS 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、オリプダーゼ アルファの曝露量と Week 52 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 3.0 mg/kg の推奨用法・用量で達成したオリプダーゼ アルファの曝露により、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こり、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。オリプダーゼ アルファ曝露量は、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、3.0 mg/kg の維持用量からなる推奨用法・用量が支持された（Module 2.7.2 [2.8 項] 及び[3.4 項]）。

以上から、承認申請における用法及び用量を「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。」とした。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

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］

[設定根拠]

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（Company Core Data Sheet：CCDS）に基づき設定した。

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］

[設定根拠]

一般的な注意事項として、CCDS に基づき設定した。

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。

[設定根拠]

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。

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。

投与量の算出に用いる体重（kg）＝30×[身長(m)]^2

7.2　初回投与時には投与前 1 カ月以内、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 ステップ 2:　0.3mg/kg/hr　15～25 分間 ステップ 3:　0.6mg/kg/hr　15～25 分間 ステップ 4:　残りの投与は 1mg/kg/hr
1	100	
2	160	
3	220	

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]

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）。

[設定根拠]

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、CCDS 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の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。

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］

[設定根拠]

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。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

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］

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］

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。

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。

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。

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。

[設定根拠]
9.5　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。
9.6　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。
9.7　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。
9.8　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。

10　相互作用

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		

エバスチン クレマスチン等		

[設定根拠]

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、併用に関して注意喚起するため、CCDS に基づき設定した。

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。

[設定根拠]

副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

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］

[設定根拠]

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。

11.2　その他の副作用

副作用分類	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

[設定根拠]

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。

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（オリプダーゼ　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。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 3 kg以上 10 kg未満	体重 10 kg以上 20 kg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	NA
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。

[設定根拠]

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。

15　その他の注意

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）に抗オリプダーゼ 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。

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。

[設定根拠]

15.1　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。

15.2　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。

サノフィ株式会社

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 4

1 JAN

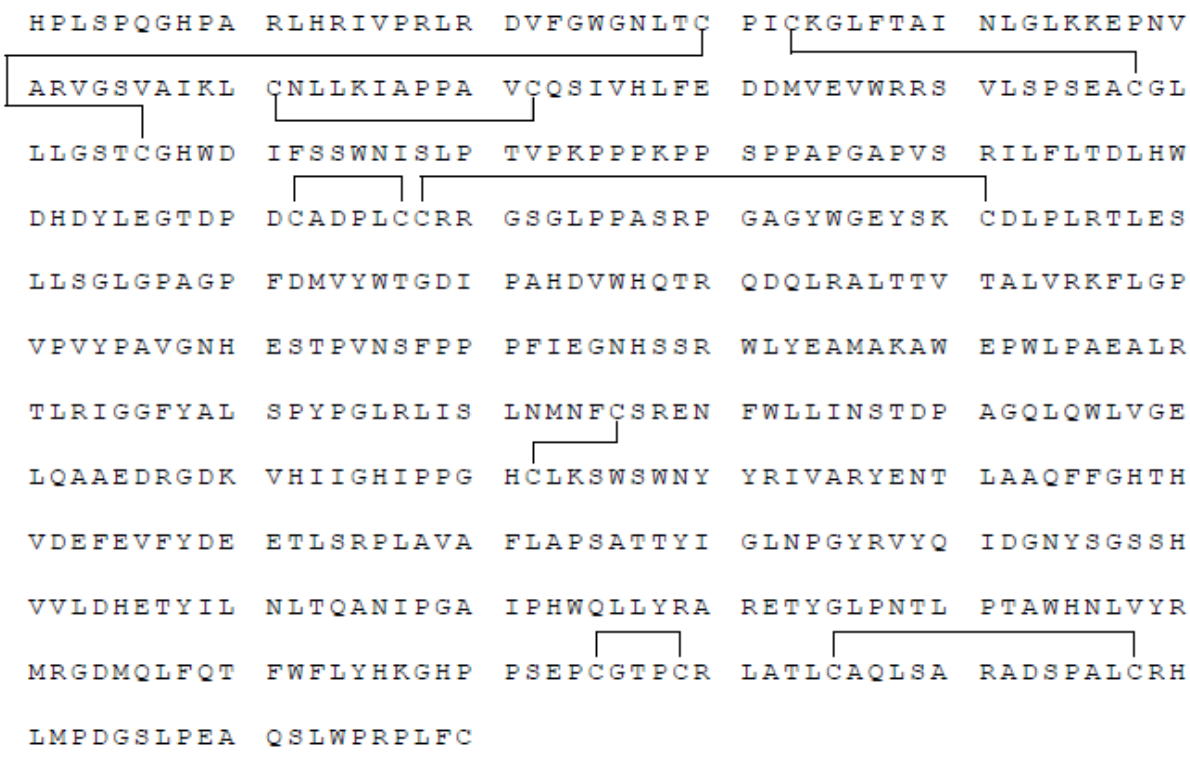
平成 28 年 11 月 15 日付薬生薬審発 1115 第 3 号により通知された。

JAN: (日本名) オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
(英名) Olipudase Alfa (Genetical Recombination)

本質記載: 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。

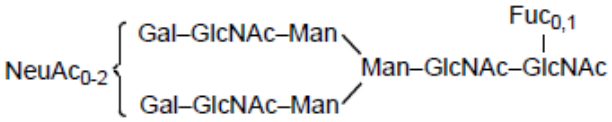
構造式:

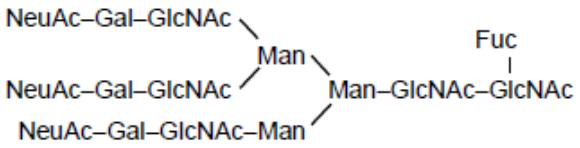
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

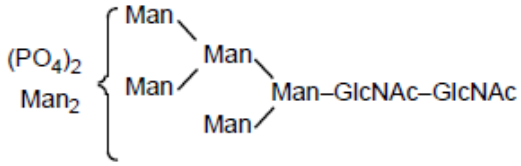


H1：部分的プロセシング；N27，N116，N276，N336，N444，N461：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：







$C_{2900}H_{4373}N_{783}O_{791}S_{24}$（タンパク質部分）

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 29, No. 1, 2015 (Recommended INN: List 73) に以下の名称で掲載された。

INN：olipudase alfa

薬生薬審発１１１５第３号
平成２８年１１月１５日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

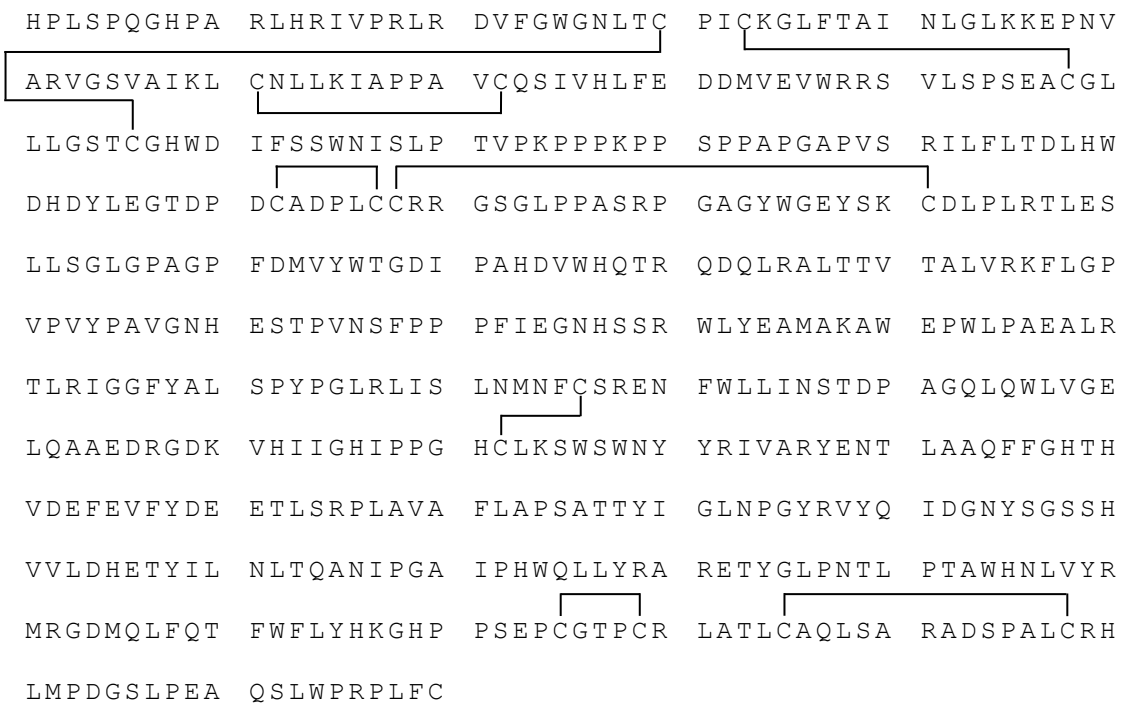
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　27-4-B8

JAN（日本名）：オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

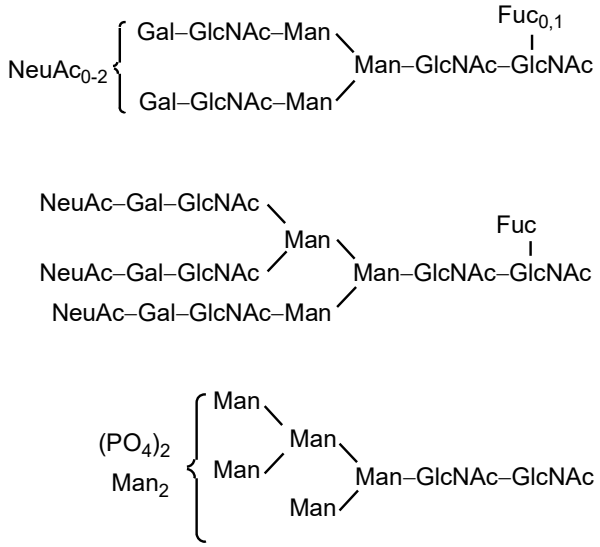
JAN（英　名）：Olipudase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



H1：部分的プロセシング；N27，N116，N276，N336，N444，N461：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{2900}H_{4373}N_{783}O_{791}S_{24}$（タンパク質部分）

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．

Olipudase Alfa is a recombinant human sphingomyelin phosphodiesterase analog corresponding to amino acids 14 – 583 of human sphingomyelin phosphodiesterase. Olipudase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells, which is a glycoprotein (molecular weight: ca. 76,000) consisting of 570 amino acid residues.

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 73

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 73

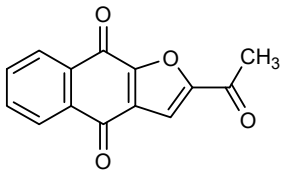
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 73

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

$C_{14}H_8O_4$



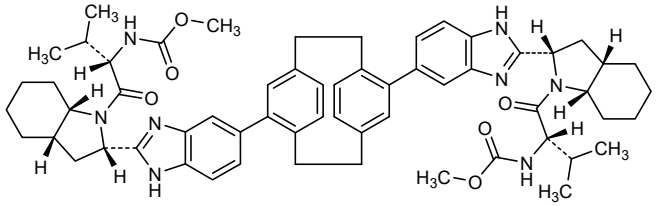
odalasvirum

odalasvir — dimethyl *N*,*N*′-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-1^2,4^2-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl[(2*S*,3a*S*,7a*S*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutan-1,2-diyl]})biscarbamate

odalasvir — *N*,*N*′-(1,4(1,4)-dibenzénacyclohexaphane-1^2,4^2-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl[(2*S*,3a*S*,7a*S*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl][(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutan-1,2-diyl]})biscarbamate de diméthyle

odalasvir — *N*,*N*′-(1,4(1,4)-dibencenaciclohexafano-1^2,4^2-diilbis{1*H*-benzoimidazol-5,2-diil[(2*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidro-1*H*-indol-2,1-diil][(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

$C_{60}\ H_{72}\ N_8\ O_6$



olipudasum alfa #

olipudase alfa — recombinant DNA derived des-(1-13)-human sphingomyelin phosphodiesterase (acid sphingomyelinase, EC-3.1.4.12), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

olipudase alfa — dès-(1-13)-sphingomyéline phosphodiesterase humaine (sphingomyélinase acide, EC-3.1.4.12), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa

olipudasa alfa — des-(1-13)-esfingomielina fosfodiesterasa humana (esfingomielinasa ácida, EC-3.1.4.12), producida en células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa

Sequence / Séquence / Secuencia

```
                HPLSPQG HPARLHRIVP RLRDVFGWGN LTCPICKGLF 50
TAINLGLKKE PNVARVGSVA IKLCNLLKIA PPAVCQSIVH LFEDDMVEVW 100
RRSVLSPSEA CGLLLGSTCG HWDIFSSWNI SLPTVPKPPP KPPSPPAPGA 150
PVSRILFLTD LHWDHDYLEG TDPDCADPLC CRRGSGLPPA SRPGAGYWGE 200
YSKCDLPLRT LESLLSGLGP AGPFDMVYWT GDIPAHDVWH QTRQDQLRAL 250
TTVTALVRKF LGPVPVYPAV GNHESTPVNS FPPPFIEGNH SSRWLYEAMA 300
KAWEPWLPAE ALRTLRIGGF YALSPYPGLR LISLNMNFCS RENFWLLINS 350
TDPAGQLQWL VGELQAAEDR GDKVHIIGHI PPGHCLKSWS WNYYRIVARY 400
ENTLAAQFFG HTHVDEFEVF YDEETLSRPL AVAFLAPSAT TYIGLNPGYR 450
VYQIDGNYSG SSHVVLDHET YILNLTQANI PGAIPHWQLL YRARETYGLP 500
NTLPTAWHNL VYRMRGDMQL FQTFWFLYHK GHPPSEPCGT PCRLATLCAQ 550
LSARADSPAL CRHLMPDGSL PEAQSLWPRP LFC                   583
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
43-119 46-111 74-85 175-180 181-204 339-385 538-542 548-561

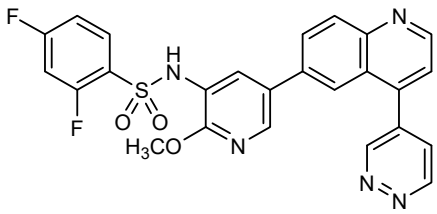
Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-40 Asn-129 Asn-289 Asn-349 Asn-457 Asn-474

omipalisibum
omipalisib — 2,4-difluoro-*N*-{2-methoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinolin-6-yl]pyridin-3-yl}benzenesulfonamide

omipalisib — 2,4-difluoro-*N*-{2-méthoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinoléin-6-yl]pyridin-3-yl}benzènesulfonamide

omipalisib — 2,4-difluoro-*N*-{2-metoxi-5-[4-(piridazin-4-il)quinolein-6-il]piridin-3-il}bencenosulfonamida

$C_{25}H_{17}F_2N_5O_3S$

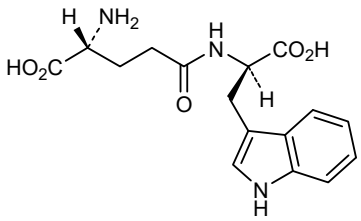


orilotimodum
orilotimod — D-γ-glutamyl-D-tryptophan

orilotimod — D-γ-glutamyl-D-tryptophane

orilotimod — D-γ-glutamil-D-triptófano

$C_{16}H_{19}N_3O_5$



paritaprevirum
paritaprevir — (2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14a(5*H*)-carboxamide

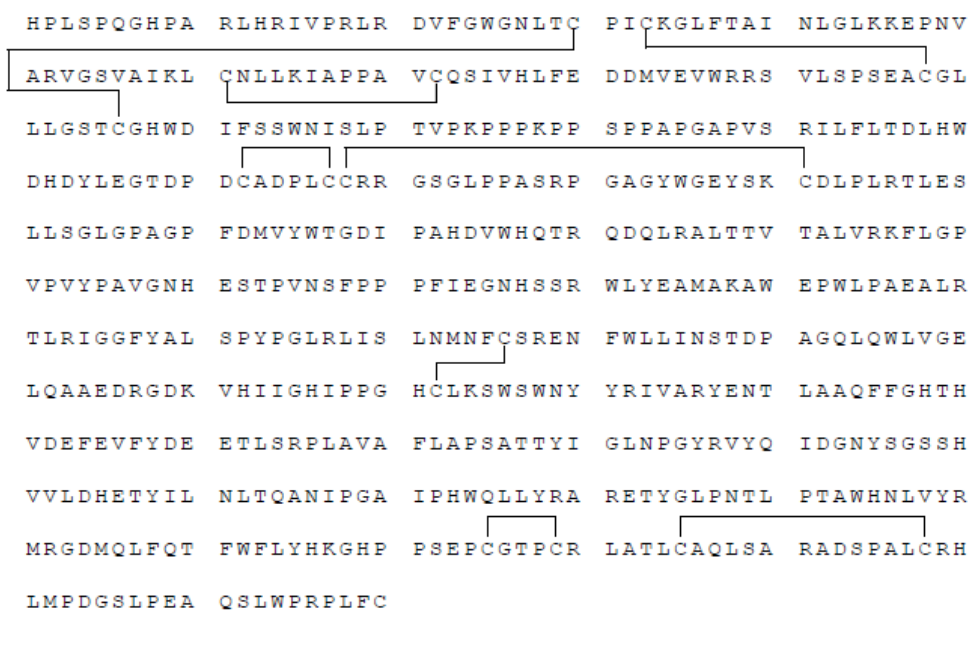
サノフィ株式会社

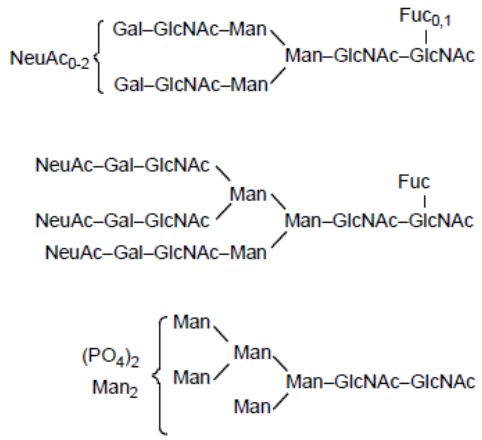
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 5

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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。 別名：オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合  H1：部分的プロセシング；N27，N116，N276，N336，N444，N461：糖鎖結合

<table>
<tr><td></td><td>主な糖鎖の推定構造：


$C_{2900}H_{4373}N_{783}O_{791}S_{24}$（タンパク質部分）</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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
<table><tr><td>初回投与（初日）</td><td>0.1mg/kg</td></tr><tr><td>2 回目投与（2 週目）</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>3 回目投与（4 週目）</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>4 回目投与（6 週目）</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>5 回目投与（8 週目）</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>6 回目投与（10 週目）</td><td>1mg/kg</td></tr><tr><td>7 回目投与（12 週目）</td><td>2mg/kg</td></tr><tr><td>8 回目以降の投与（14 週目以降）</td><td>3mg/kg</td></tr></table>
小児患者における用量漸増法
<table><tr><td>初回投与（初日）</td><td>0.03mg/kg</td></tr><tr><td>2 回目投与（2 週目）</td><td>0.1mg/kg</td></tr><tr><td>3 回目投与（4 週目）</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>4 回目投与（6 週目）</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>5 回目投与（8 週目）</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>6 回目投与（10 週目）</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>7 回目投与（12 週目）</td><td>1mg/kg</td></tr><tr><td>8 回目投与（14 週目）</td><td>2mg/kg</td></tr><tr><td>9 回目以降の投与（16 週目以降）</td><td>3mg/kg</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：ゼンフォザイム点滴静注用 20mg
1 バイアル中にオリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）21.2mg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>30 超</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>30 超</td></tr>
</table>
慢性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路
投与期間</th><th>投与量
(mg/kg/回)</th><th>無毒性量
(mg/kg/回)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内ボーラス
26 週間
（隔週投与）</td><td>3, 10, 30</td><td>30</td><td>過敏症反応</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内持続
26 週間
（隔週投与）</td><td>3, 10, 30</td><td>30</td><td>オリプダーゼ アルファに関連した毒性変化は認められなかった。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の全患者 60 名のうち、43 名（71.7%）に少なくとも 1 件の副作用が認められた。
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>10%以上</th><th>2%以上 10%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系</td><td></td><td>リンパ節痛（2 名、3.3%）</td></tr>
<tr><td>免疫系</td><td></td><td>過敏症*</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛（19 名、31.7%）</td><td>浮動性めまい（3 名、5.0%）、嗜眠（2 名、3.3%）、片頭痛（2 名、3.3%）</td></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td>動悸（2 名、3.3%）</td></tr>
<tr><td>血管</td><td></td><td>潮紅（2 名、3.3%）、低血圧（2 名、3.3%）</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難（3 名、5.0%）、咳嗽（2 名、3.3%）</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（12 名、20.0%）、嘔吐（10 名、16.7%）、腹痛（9 名、15.0%）</td><td>上腹部痛（5 名、8.3%）、下痢（4 名、6.7%）、腹部不快感（3 名、5.0%）、下腹部痛（2 名、3.3%）、アフタ性潰瘍（2 名、3.3%）、消化不良（2 名、3.3%）、鼓腸（2 名、3.3%）</td></tr>
<tr><td>肝胆道系</td><td></td><td>肝臓痛（2 名、3.3%）</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹（13 名、21.7%）、そう痒症（6 名、10.0%）</td><td>発疹（5 名、8.3%）、紅斑 （4 名、6.7%）、斑状皮疹（3 名、5.0%）、斑（2 名、3.3%）、丘疹（2 名、3.3%）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	骨格筋系	筋肉痛（7 名、11.7%）	関節痛（5 名、8.3%）、筋骨格系胸痛（4 名、6.7%）、背部痛（3 名、5.0%）、関節腫脹（3 名、5.0%）、頸部痛（3 名、5.0%）、四肢痛（3 名、5.0%）、骨痛（2 名、3.3%）、筋痙縮　（2 名、3.3%）、筋骨格不快感（2 名、3.3%）
	腎及び尿路		腎臓痛（2 名、3.3%）
	全身及び局所反応	発熱（15 名、25.0%）	疲労（5 名、8.3%）、悪寒（3 名、5.0%）、無力症（2 名、3.3%）、非心臓性胸痛（2 名、3.3%）、疼痛（2 名、3.3%）
	臨床検査	C-反応性蛋白増加（6 名、10.0%）	ALT 増加（5 名、8.3%）、AST 増加（4 名、6.7%）、血中ビリルビン増加（4 名、6.7%）、血清フェリチン増加（3 名、5.0%）、体温上昇（2 名、3.3%）、プロトロンビン時間延長（2 名、3.3%）、体重増加（2 名、3.3%）
	* MedDRA 標準検索式に基づく		
会社	サノフィ株式会社		

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

<table>
<tr><td>一般名：</td><td>オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名：</td><td>ゼンフォザイム点滴静注用 20mg</td></tr>
<tr><td>申請者：</td><td>サノフィ株式会社</td></tr>
<tr><td>効能・効果：</td><td>酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症</td></tr>
<tr><td>用法・用量：</td><td>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
<table><tr><td>初回投与(初日)</td><td>0.1mg/kg</td></tr><tr><td>2 回目投与(2 週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>3 回目投与(4 週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>4 回目投与(6 週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>5 回目投与(8 週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>6 回目投与(10 週目)</td><td>1mg/kg</td></tr><tr><td>7 回目投与(12 週目)</td><td>2mg/kg</td></tr><tr><td>8 回目以降の投与(14 週目以降)</td><td>3mg/kg</td></tr></table>
小児患者における用量漸増法
<table><tr><td>初回投与(初日)</td><td>0.03mg/kg</td></tr><tr><td>2 回目投与(2 週目)</td><td>0.1mg/kg</td></tr><tr><td>3 回目投与(4 週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>4 回目投与(6 週目)</td><td>0.3mg/kg</td></tr><tr><td>5 回目投与(8 週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>6 回目投与(10 週目)</td><td>0.6mg/kg</td></tr><tr><td>7 回目投与(12 週目)</td><td>1mg/kg</td></tr><tr><td>8 回目投与(14 週目)</td><td>2mg/kg</td></tr><tr><td>9 回目以降の投与(16 週目以降)</td><td>3mg/kg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>生物由来原料等の使用の有無</td><td>☒使用
☐不使用</td></tr>
<tr><td>使用した生物由来原料等</td><td>☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他）
原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、ド</td></tr>
</table>

	ナーウシ胎仔血清(ウシ血液)、ドナーウシ血清(ウシ血液)、トリプシン EDTA（ブタ膵臓）
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☒培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☒その他（MCB の保存培地、WCB の調製）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	宿主細胞（CHO 細胞）を用いてオリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）産生細胞株を作製し、MCB 及び WCB を構築した。MCB、WCB 及び EOP 細胞（生産のための培養の終了時点を超えた時点で回収した細胞）について、ICH Q5A ガイドラインに従い外来性感染性物質の試験を実施し、いずれも細菌、真菌、マイコプラズマ、外来性ウイルス等の混入は認められなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	実施せず。
製造工程の概要（フローチャート）[注5），注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）　動物種、使用部位も記載する。
注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	ドナーウシ胎仔血清（DCS）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、☒その他（MCB の保存培地）
生物由来原料等の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	原料の採取元のウシは原産国政府により管理・検査を受けている。 MCB 調製時に使用しているドナーウシ胎仔血清は、ニュージーランドを原産国としており、使用に際しては、ウイルス、マイコプラズマ及び細菌等の汚染がないことを確認している。また、健康な動物に由来しており、生物由来原料基準　反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう採取されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）[注5），注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）　動物種、使用部位も記載する。
注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	ドナーウシ血清（DBS）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、☒その他（WCB の調製）
生物由来原料等の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）	原料の採取元のウシは原産国政府により管理・検査を受けている。 WCB 調製時及び原薬の培養工程に使用しているドナーウシ血清は、ニュージーランドを原産国としており、使用に際しては、ウイルス、マイコプラズマ及び細菌等の汚染がないことを確認している。また、健康な動物に由来しており、生物由来原料基準　反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中に混入しないよう採取されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）	WCB で使用するドナーウシ血清は[redacted]が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）[注5），注6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）　動物種、使用部位も記載する。
注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	トリプシン/EDTA
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	原料の採取元のブタは供給業者により管理・検査を受けている。 MCB 及び WCB 調製時に使用しているトリプシンはブタ由来であり、使用に際しては、マイコプラズマ、ブタのパルボウイルス及び細菌等の汚染がないこと、健康な動物に由来していることを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	WCB で使用するトリプシンは[redacted]が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）[注5），注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）　動物種、使用部位も記載する。
注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）　ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1

ウイルスクリアランス試験結果の概要

オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程についてモデルウイルスによるクリアランスの評価を行った。ウイルスクリアランス試験結果の概要を下表に示す。

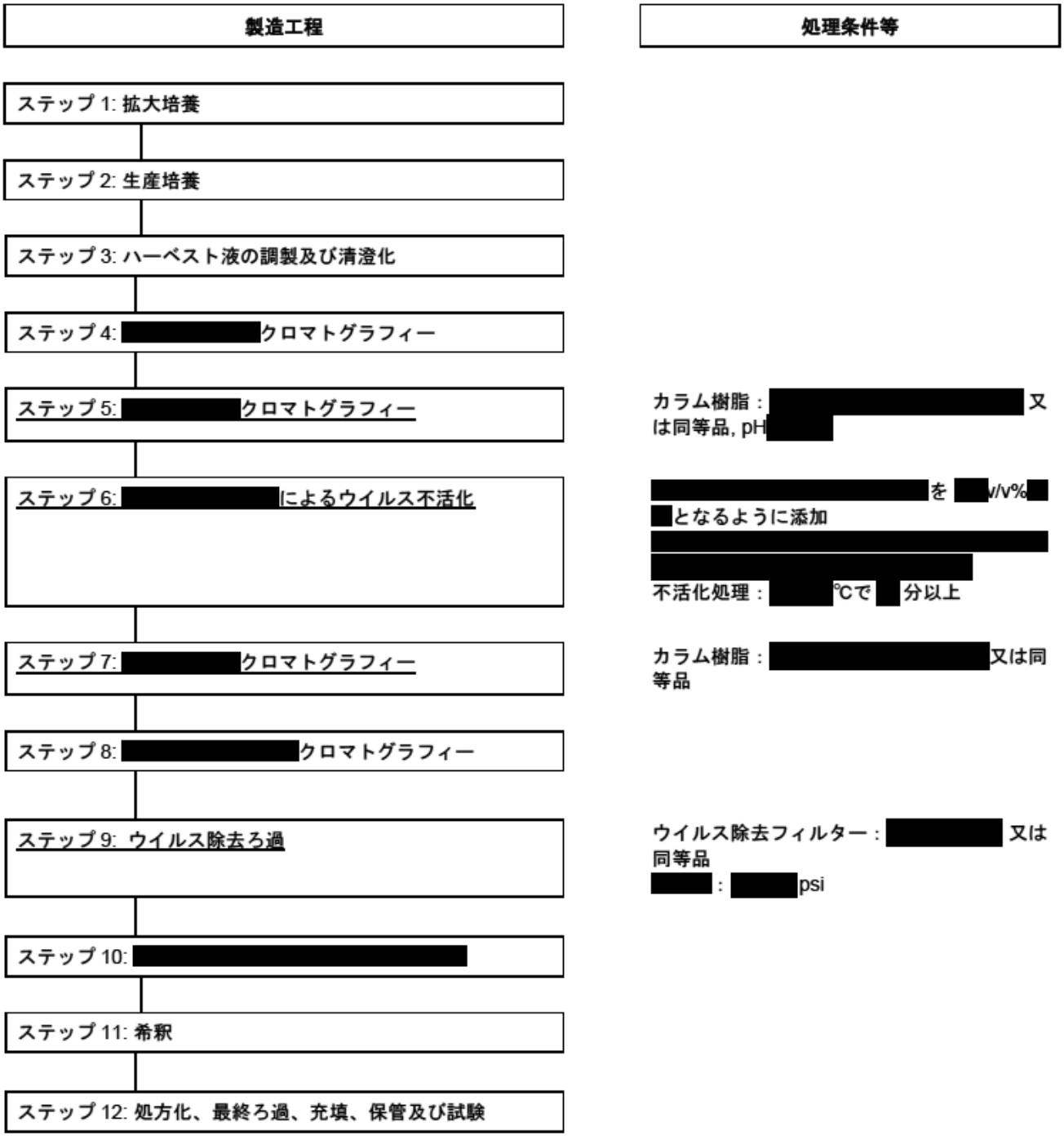
表 - ウイルスクリアランス試験の結果

工程	ウイルスクリアランス指数（Log10）			
	XMuLV	PRV	FCV	MMV
[redacted]クロマトグラフィー	≥ [redacted]	≥ [redacted]	[redacted]	≥ [redacted]
[redacted]によるウイルス不活化	≥ [redacted]	≥ [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	≥ [redacted]	≥ [redacted]	≥ [redacted]	≥ [redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥ 15.92	≥ 11.90	≥ 5.68	≥ 12.00
[redacted]				

以上の結果より、オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程は十分なウイルスクリアランス能を有することが確認された。

別紙 2

オリプダーゼ　アルファ原薬製造工程のフロー図



下線部：ウイルスの不活化及び除去工程

サノフィ株式会社

オリプダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（品名、製造業者）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1-1	Nomenclature	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1-2	Structure	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1-3	General properties	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-1	Manufacturer(s)	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-2	Description of manufacturing process and process controls	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-3	Control of Source and Starting Materials of Biological Origin	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.2-4	Source, history, and generation of the cell substrate	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.2-5	Cell banking system, characterization, and testing	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-6	Controls of critical steps and intermediates	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

3.2.S.2-7	Process validation and/or evaluation	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-8	Manufacturing process development	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.2-9	Comparability	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3-1	Elucidation of structure and characteristics	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.3-2	Structure-Function Relationship	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3-3	Impurities	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-1	Specification	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-2	Analytical procedures - Appearance	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-3	Analytical procedures - Peptide map	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-4	Analytical procedures - Osmolality	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-5	Analytical procedures - pH	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-6	Analytical procedures - Isoform	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-7	Analytical procedures - Oligosaccharide profiling	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-8	Analytical procedures - Free thiol content	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-9	Analytical procedures - [redacted] and [redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-10	Analytical procedures - Purity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-11	Analytical procedures - Residual HCP	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-12	Analytical procedures - Residual DNA	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-13	Analytical procedures - Bioburden	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-14	Analytical procedures - [redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.4-15	Analytical procedures - Protein concentration	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-16	Validation of analytical procedures - Appearance	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-17	Validation of analytical procedures - Peptide map	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-18	Validation of analytical procedures - Osmolality	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-19	Validation of analytical procedures - pH	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-20	Validation of analytical procedures - Isoform	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-21	Validation of analytical procedures - Oligosaccharide profiling	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-22	Validation of analytical procedures - Free thiol content	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-23	Validation of analytical procedures - [redacted] and [redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-24	Validation of analytical procedures - Purity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-25	Validation of analytical procedures - Residual HCP	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-26	Validation of analytical procedures - Residual DNA	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-27	Validation of analytical procedures - Bioburden	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-28	Validation of analytical procedures - [redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.S.4-29	Validation of analytical procedures - Protein concentration	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-30	Batch analyses	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-31	Justification of specification	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.5-1	Reference standards or materials	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

3.2.S.6-1	Container closure systems	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7-1	Stability summary and conclusions	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7-2	Post-approval stability protocol and stability commitment	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7-3	Stability data	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～	Patheon Biologics LLC	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（品名、製造業者）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.1-1	Description and composition of the drug product	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-1	Components of the drug product	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-2	Drug product	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-3	Manufacturing process development	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-4	Container closure system	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

3.2.P.2-5	Microbiological attributes	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-6	Compatibility	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-1	Manufacturer(s)	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-2	Batch formula	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-3	Description of manufacturing process and process controls	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-4	Controls of critical steps and intermediates	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-5	Process validation	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.3-6	Shipping validation	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.3-7	Efficacy of aseptic processing	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-1	Specifications	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-2	Analytical procedures	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-3	Validation of analytical procedures	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-4	Justification of specifications	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-5	Excipients of human or animal origin	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-6	Novel Excipients	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-1	Specification	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-2	Analytical procedures-Appearance	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-3	Analytical procedures-Identity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-4	Analytical procedures-Osmolality	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-5	Analytical procedures-pH	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-6	Analytical procedures-[redacted] and [redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-7	Analytical procedures-Purity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-8	Analytical procedures-Residual moisture	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-9	Analytical procedures-Free thiol	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-10	Analytical procedures-[redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-11	Analytical procedures-Particulates	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-12	Analytical procedures-Sterility	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-13	Analytical procedures-[redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-14	Analytical procedures-[redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-15	Analytical procedures-Cellular uptake	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-16	Analytical procedures-Protein concentration	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.5-17	Analytical procedures-Container closure integrity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-18	Analytical procedures-Binding assay	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-19	Validation of analytical procedures-Appearance	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-20	Validation of analytical procedures-Identity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-21	Validation of analytical procedures-Osmolality	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-22	Validation of analytical procedures-pH	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-23	Validation of analytical procedures-[redacted] and [redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-24	Validation of analytical procedures-Purity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-25	Validation of analytical procedures-Residual moisture	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-26	Validation of analytical procedures-Particulates	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-27	Validation of analytical procedures-Sterility	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-28	Validation of analytical procedures-[redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-29	Validation of analytical procedures-[redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-30	Validation of analytical procedures-Cellular uptake	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-31	Validation of analytical procedures-Protein concentration	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-32	Validation of analytical procedures-Free thiol	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-33	Validation of analytical procedures-[redacted]	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-34	Validation of analytical procedures-Container closure integrity	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.P.5-35	Validation of analytical procedures-Binding assay	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-36	Batch analyses	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-37	Characterization of impurities	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-38	Justification of specifications	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.6-1	Reference standards or materials	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.7-1	Container closure system	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8-1	Stability summary and conclusions	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8-2	Post-approval stability protocol and stability commitment	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8-3	Stability Data	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～	Genzyme Ireland Limited	社内資料	評価資料

3.2.A その他
3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A.1-1	Facility and Equipment-MCB and WCB	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.A.1-2	Facilities and equipment-DS	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.A.1-3	Facilities and equipment-DP	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A.2-1	Adventiotious agents safety evaluation	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.A.2-2	Certificate -CoA-1	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料
3.2.A.2-3	Certificate -suitability-1	[redacted]	－	－	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.2.A.2-4	Certificate -suitability-2	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-5	Certificate -CoA-2	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-6	Certificate -CoA-3	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-7	Certificate -CoA-4	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-8	[redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.A.2-9	[redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A.3-1	Excipients	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	Study [redacted]-0428Pnp - The effects of a single administration of acid sphingomyelinase on the depletion and re accumulation of sphingomyelin in Niemann-Pick knockout mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	Study [redacted]-1223Pnp - The reduction and reaccumulation of sphingomyelin in acid sphingomyelinase knockout mouse tissue following a single intravenous administration of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	Study [redacted]-0110Pnp - The effects of a single administration of acid sphingomyelinase on the depletion and reaccumulation of sphingomyelin in Niemann-Pick knockout mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	Study [redacted]-0129Pnp - The reduction and re-accumulation of sphingomyelin following administration of three different lots of recombinant human acid sphingomyelinase to acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	Study [redacted]-06259 - An evaluation of rhASM (process C) compared to rhASM (process B) following a single intravenous administration at 1 and 3 mg/kg in acid sphingomyelinase knockout mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.2.1.1-6	Study [redacted]-0495Pnp - The effects of a single administration of rhASM (rhAcid Sphingomyelinase) or high molecular weight-rhASM (HMW-rhASM) on the depletion and reaccumulation of sphingomyelin in Niemann-Pick knockout mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	Study [redacted]-0790Pnp - The effects of a single administration of high molecular weight rhAcid Sphingomyelinase related species (HMW-rhASM related species) vs. rh-ASM, SM008, on the depletion and reaccumulation of sphingomyelin in niemann-pick knockout mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	Study [redacted]-1084Pnp - Sub-therapeutic dosing and doseresponse in ASMKO mice over a 12-week period, dosing every other week	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	Study [redacted]-0813Pnp - The evaluation of tissue sphingomyelin levels from the repeat dose toxicity study in ASMKO mice, Genzyme Study 04005	[redacted]	20[redacted] (Report date)	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	Study [redacted]-1008Pnp - The collection of serum and tissues at various time points following a single dose of 20 mg/kg recombinant human acid sphingomyelinase in acid sphingomyelinase knockout mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料

4.2.1.2-2	Study [redacted]-0127Pnp - The analysis of serum and tissue samples from acid sphingomyelinase knock-out mice for cytokine levels following administration of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-3	Study [redacted]-0374Pnp - The analysis of cytokine profiles of various doses of recombinant human acid sphingomyelinase in acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-4	Study [redacted]-0129Pnp Analysis B - Analytical quantification of ceramide, sphingosine and sphingosine-1-phosphate levels in ASMKO mice following treatment with 20 mg/kg intravenous dose of rhASM	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-5	Study [redacted]-0436Pnp - The cytokine profile of C57BL/6 mice following a single 20 mg/kg dose of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-6	Study [redacted]-1009Pnp - The cytokine profile and acute toxicity of acid sphingomyelinase knock-out mice following a 3 mg/kg dose of recombinant human acid sphingomyelinase on day one and 20 mg/kg on day three	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-7	Study [redacted]-1010Pnp - The cytokine profile of acid sphingomyelinase knock-out mice following a 3 mg/kg dose of recombinant human acid sphingomyelinase on day one and day six	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.2.1.2-8	Study [redacted]-1240Pnp - The cytokine profile and acute toxicity in acid sphingomyelinase knock-out mice following a 3 mg/kg dose of recombinant human acid sphingomyelinase on day one and 20 mg/kg on day six	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-9	Study [redacted]-0437Pnp - The cytokine profile of acid sphingomyelinase knock-out mice after every other day dosing of recombinant human acid sphingomyelinase at 3 mg/kg followed by 20 mg/kg of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-10	Study [redacted]-1346 - An investigation to correlate changes in ceramide to lethality in ASMKO mice administered recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-11	Study [redacted]-0778 - Investigation of the effects of increasing concentrations of recombinant human acid sphingomyelinase on ceramide levels in plasma	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-12	Study [redacted]-1511 - Investigation of the effects of recombinant human acid sphingomyelinase on plasma ceramide levels in C57BL/6 mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.2-13	Study [redacted]-1578 - The effects of de-bulking sphingomyelin on ceramide levels following administration of recombinant human acid sphingomyelinase to acid sphingomyelinase knock out mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料

4.2.1.2-14	Study [redacted]-04646 - An evaluation of high molecular weight species rhASM in ASMKO mice	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.3-1	Study [redacted]-0533Pnp - A study to evaluate the effects of recombinant human acid sphingomyelinase on cardiovascular hemodynamics in conscious telemeterized acid sphingomyelinase knockout (ASMKO) mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], [redacted], US	社内資料	評価資料
4.2.1.3-2	Study [redacted]-0302Pnp - The collection of baseline electrocardiogram data from acid sphingomyelinase knock out mice for the Niemann-Pick program	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.3-3	Study [redacted]-0292Pnp - The collection of baseline electrocardiogram data from C57BL/6 mice using ECGenie	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Genzyme, Framingham, MA 01701-9322, US	社内資料	評価資料
4.2.1.3-4	Study [redacted]002 - Recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM): A cardiovascular and respiratory assessment in cynomolgus monkeys	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], [redacted], US	社内資料	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.4-1	Study [redacted]-01094 - Evaluation of potential acid sphingomyelinase inhibitors on tissue sphingomyelin content following a single intravenous administration of olipudase alfa at 1 mg/kg to acid sphingomyelinase knockout (ASMKO) mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi US 5 The Mountain Road Framingham, MA 01701 United States	社内資料	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	Study DOS1690 - Validation of an ELISA for the quantitation of rhASM in CD1 mouse serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi US Sanofi US Biomarkers & Clinical Bioanalyses (BCB) - Boston, 1 The Mountain Road, Framingham, MA 01701, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Study [redacted]GSTR019 - Recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) enzyme linked immunosorbant assay (ELISA): mouse tissue and serum, dog serum, rat serum	[redacted]	- 20[redacted]	Genzyme Corporation Pharm/Tox Department, Mountain Road, Framingham, MA 01701, USA	社内資料	参考資料
4.2.2.1-3	Study DOS1692 - Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) procedure for the quantification of GZ402665 (olipudase alfa) in rabbit serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	Study [redacted]GSTR033 - Recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) enzyme linked immunosorbant assay (ELISA): cynomolgus monkey serum	[redacted]	- 20[redacted]	Genzyme Corporation Pharm/Tox Department, Mountain Road, Framingham, MA 01701, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	Study DOS1706 - Validation of an enzyme linked immmunosorent assay to determine anti-rhASM antibody titers in CD-1 mouse serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Sanofi US Sanofi US Biomarkers & Clinical Bioanalyses (BCB) - Boston, 1 The Mountain Road, Framingham, MA 01701, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	Study [redacted]GSTR035 - Enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) to detect anti-recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) IgG&A&M antibodies in mouse serum	[redacted]	- 20[redacted]	Genzyme Corporation Pharm/Tox Department, 1 Mountain Road, Framingham, MA 01701, USA	社内資料	参考資料
4.2.2.1-7	Study DOS1691 - Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of anti-rhASM antibodies in rabbit serum	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料

4.2.2.1-8	Study [redacted]GSTR034 - Enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) to detect anti-recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) IgG&A&M antibodies in cynomolgus monkey serum	[redacted]	- 20[redacted]	Genzyme Corporation Pharm/Tox Department, 1 Mountain Road, Framingham, MA 01701, USA	社内資料	参考資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	Study [redacted]-0986Pnp - Pharmacokinetic study of 125I labeled acid sphingomyelinase in the Niemann-Pick knockout mouse model	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Framingham, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	Study [redacted]-0266Pnp - A study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of acid sphingomyelinase in tbe Niemann-Pick knockout mouse model (NPDKO)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Framingham, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	Study [redacted]-0142Pnp - Comparison of the pharmacokinetics and biodistribution parameters of four lots of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	Sanofi U.S. Inc., Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-4	Study [redacted]-0841Pnp - Comparison of the pharmacokinetic parameters of three lots of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.2-5	Study [redacted]-0134Pnp - The acute toxicity/pharmacokinetics in acid sphingomyelinase knock-out mice following a single injection of recombinant human acid sphingomyelinase, lots SM049 and SM078 at 10 mg/kg	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料

4.2.2.2-6	Study [redacted]-03252 - Pharmacokinetics of rhASM administered intravenously to acid sphingomyelinase knock out mice at a dose of 3 mg/kg	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, 5 Mountain Road, Framingham, MA 01701, USA	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.3-1	Study [redacted]-0715Pnp - Biodistribution of acid sphingomyelinase to the brain using 125I labeled acid sphingomyelinase in Niemann-Piek knockout mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, 78 New York Avenue, Framingham, MA 07101-9322, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.3-2	Study [redacted]-0380Pnp - The biodistribution of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM), lot SM049, following a single intravenous injection in ASMKO mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料
4.2.2.3-3	Study [redacted]-0094Pnp - Comparison of the biodistribution parameters of three lots of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Framingham, MA, USA	社内資料	評価資料

4.2.2.4 代謝　該当資料なし

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

4.2.2.5 排泄　該当資料なし

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用該当資料なし

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験　該当資料なし

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	Study [redacted]-0032Pnp - Maximum tolerated dose of acid sphingomyelinase administered intravenously	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-2	Study [redacted]-0024Pnp - Maximum tolerated dose of high molecular weight recombinant human acid sphingomyelinase related species (HMW-rhASM related species) administered intravenously in BALB/c mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-3	Study [redacted]-0788Pnp - The effects of a debulking dosing scheme on the quantity of sphingomyelin in various tissues from ASMKO mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-4	Study [redacted]-0047Pnp - The acute toxicity of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM), Lot SM049, at doses of 10 and 20 mg/kg to ASMKO mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-5	Study [redacted]-0025Pnp - Acute toxicity study in acid sphingomyelinase knock-out and C57BL/6 mice following a single intravenous administration of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-6	Study [redacted]-0158Pnp - Acute toxicity study in acid sphingomyelinase knock-out mice following a single intravenous administration of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-7	Study [redacted]-0060Pnp - The acute toxicity in 22-28 week old acid sphingomyelinase knock-out mice following a single dose of recombinant human acid sphingomyelinase	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料

4.2.3.1-8	Study [redacted]-0836Pnp - The effects of a single dose of recombinant human acid sphingomyelinase on twenty week old acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-9	Study [redacted]-0976Pnp - The effects of a single dose of recombinant human acid sphingomyelinase on normal C57BL/6 mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-10	Study [redacted]-0975Pnp - The effects of a single dose of 10 mg/kg, 20 mg/kg, or 30 mg/kg recombinant human acid sphingomyelinase on the acute toxicity in heterozygous acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-11	Study [redacted]-1329 - An investigation of the ability of recombinant human acid sphingomyelinase to elicit apoptosis in acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-12	Study [redacted]041 - Acute toxicity study in acid sphingomyelinase knock-out mice following a single intravenous administration of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料（GLP実施だが当局査察経験のない施設のため）
4.2.3.1-13	Study [redacted]-0870Pnp - Effects of N-acetyl-L-cysteine with dosing of recombinant human acid sphingomyelinase at high doses	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-14	Study [redacted]-0839Pnp - Effects of S-Adenosyl-L-methionine and N-acetyl-L-cysteine with dosing of recombinant human acid sphingomyelinase at high doses	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料

4.2.3.1-15	Study [redacted]-0058Pnp - The acute toxicity following a single dose of recombinant human acid sphingomyelinase in splenectomized acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-16	Study [redacted]-0741Pnp - The acute toxicity of recombinant human acid sphingomyelinase, dosed at 30 mg/kg, subcutaneously in female acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-17	Study [redacted]025 - Single-dose intravenous injection toxicity study with recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in Sprage-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
4.2.3.1-18	Study [redacted]-0622Pnp - Toxicokinetics following a single-dose administration of recombinant human acid sphingomyelinase in Sprague-Dawley rats	[redacted]	20[redacted] (Report date), 20[redacted] (Amend date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-19	Study [redacted]026 - Single-dose intravenous injection toxicity study with recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in dogs with a 2-week recovery period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
4.2.3.1-20	Study [redacted]-0623Pnp - Toxicokinetics following a single-dose administration of recombinant human acid sphingomyelinase in beagle dogs with a 14-day recovery period	[redacted]	20[redacted] (Report date), 20[redacted] (Amend date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料

4.2.3.1-21	Study 05-0372Pnp - The effects of dosing recombinant human acid sphingomyelinase, lot SM066 in acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.1-22	Study 12-02784 - Comparison of toxicity profiles for recombinant human acid sphingomyelinase lot SM078 vs. C001-11 in acid sphingomyelinase knock-out mice following a single intravenous injection	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	Study [redacted]-0099Pnp - The effect of a low dose followed five days later with a high dose on the toxicity of recombinant human acid sphingomyelinase in ASMKO mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	Study [redacted]-0505Pnp - The effect of recombinant human acid sphingomyelinase on sphingomyelin content in the lung of ASMKO mice when dosed at 3 mg/kg on Day 1, followed by 30 mg/kg on Days 6, 8, and 11	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	Study [redacted]-0506Pnp - The acute toxicity of dosing 5 mg/kg of recombinant human acid sphingomyelinase to acid sphingomyelinase knock-out mice every two hours for a total of 6 hours	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	Study [redacted]-1239Pnp - The acute toxicity of acid sphingomyelinase knock-out mice following a 3 mg/kg dose of recombinant human acid sphingomyelase (lot SM078) on day one and 20 mg/kg on day three	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.2.3.2-5	Study [redacted]-0889Pnp - The effects of dosing recombinant human acid sphingomyelinase dosed every other day at 3 mg/kg for a total of four doses, then dosed at 20 mg/kg 72 hours following the final 3 mg/kg dose	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-6	Study [redacted]-00262 - rhASM: 13-week repeat dose intravenous injection toxicity study following a debulking phase in acid sphingomyelinase knock-out mice	[redacted]	20[redacted] - 2010/6/22	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-7	Study [redacted]-03293 - rhASM: Evaluation of toxicity following various intravenous debulking dosing regimens of rhASM in ASMKO mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-8	Study [redacted]005 - Effect of repeated intravenous administration of recombinant human acid sphingomyelinase to acid sphingomyelinase knockout mice with a four week recovery period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料（GLP実施だが当局査察経験のない施設のため）
4.2.3.2-9	Study [redacted]031 - rhASM: 13-week multiple dose intravenous injection toxicity study in acid sphingomyelinase knock-out mice with a 4-week recovery	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料（GLP実施だが当局査察経験のない施設のため）
4.2.3.2-10	Study [redacted]027 - 26-week intravenous injection chronic toxicity study with recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in rats with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.2.3.2-11	Study [redacted]-0604Pnp - Toxicokinetics, serum antibody and liver rhASM levels from a 26-Week IV [redacted] toxicity study with recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in Sprague-Dawley rats with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted] (Report date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA	社内資料	参考資料
4.2.3.2-12	Study [redacted]007 - 26-week intravenous infusion chronic toxicity and toxicokinetic study with recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in cynomolgus monkeys with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.2.3.3遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験　該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験　該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験　該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験　該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験　該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	Study FER0510 - GZ402665 (Olipudase Alfa): Intravenous Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	Study TER0694 - GZ402665 (Olipudase Alfa): Intravenous Embryo-Fetal Toxicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted] 4 - 20[redacted] 9	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2-2	Study TER0698 – GZ402665 (Olipudase Alfa) An Intravenous Infusion Embryo-Fetal Development Study in Rabbits	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	Study DPN0380 - GZ402665 (Olipudase alfa): An Intravenous Pre-/Postnatal Developmental Toxicity Study in Mice, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験　該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験　該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験　該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験　該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験　該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験　該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験　該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験　該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	Study [redacted]009 - Hemolysis in human whole blood assay	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Butler A, Gordon RE, Gatt S, Schuchman EH. Sperm abnormalities in heterozygous acid sphingomyelinase knockout mice reveal a novel approach for the prevention of genetic diseases. Am J Pathol. 2007;170:2077-88.
4.3-2	Dhami R, He X, Gordon R, Schuchman E. Analysis of the lung pathology and alveolar macrophage function in the acid sphingomyelinase-deficient mouse model of Niemann-Pick disease. Lab Invest. 2001;81:987-99.
4.3-3	Dhami R, Schuchman EH. Mannose 6-phosphate receptor-mediated uptake is defective in acid sphingomyelinase-deficient macrophages: implications for Niemann-Pick disease enzyme replacement therapy. J Biol Chem. 2004;279:1526-32.

4.3-4	Gentry PA. Acute Phase Proteins 12b. In: Clinical Chemistry of Laboratory Animals. Chapter 19. Taylor & Francis. 1999. p.336-98.
4.3-5	Horinouchi K, Erlich S, Perl D, Ferlinz K, Bisgaier CL, Sandhoff K, et al. Acid sphingomyelinase deficient mice: a model of types A and B Niemann-Pick disease. Nat Genet. 1995;10:288-93.
4.3-6	Jones C, Shankaran P, Davidson D, Poulos A, Callahan J. Studies on the structure of sphingomyelinase: amino acid composition and heterogeneity on isoelectric focusing. Biochem J. 1983;209:291-7.
4.3-7	Mari, M, Colell, A, Morales, A, Pañeda C, Varela-Nieto I, García-Ruiz C,et al. Acidic sphingomyelinase downregulates the liverspecific methionine adenosyltransferase 1A, contributing to tumor necrosis factorinduced lethal hepatitis. J Clin Invest. 2004;113:895-904.
4.3-8	Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. Agents Actions. 985;16:470-7.
4.3-9	Miranda SR, He X, Simonaro CM, Gatt S, Dagan A, Desnick RJ, et al. Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into Niemann-Pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology. FASEB. 2000; 14:1988-95.
4.3-10	Murray JM, Thompson AM, Vitsky A, Hawes M, Chuang WL, Pacheco J, et al. Nonclinical safety assessment of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) for the treatment of acid sphingomyelinase deficiency:the utility of animal models of disease in the toxicological evaluation of potential therapeutics. Mol Genet Metab. 2015;114:217-25.
4.3-11	Nyska, A., Maronpot, R. R. Adrenal gland. In Maronpot, R. R., Boorman, G. A., Gaul, B. W., editors. Pathology of the Mouse: Reference and Atlas. Vienna, IL., Cache River Press, p. 509–36.
4.3-12	O'Leary R, Watkins W, Guess W. Comparative chemical and toxicological evaluation of residual ethylene oxide in sterilized plastics. J Pharm. Sci. 1969;58:1007-10.
4.3-13	Otala M, Pentikäinen MO, Matikainen T, Suomalainen L, Hakala JK, Perez GI, et al. Effects of acid sphingomyelinase deficiency on male germ cell development and programmed cell death. Biol Reprod. 2005;72:86-96.
4.3-14	Pavlů-Pereira H, Asfaw B, Poupctová H, Ledvinová J, Sikora J, Vanier MT, et al.Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. J Inherit Metab Dis. 2005;28:203-27.
4.3-15	Pentchev P, Brady R, Gal A, Hibbert S. The isolation and characterization of sphingomyelinase from human placental tissue. Biochim Biophys Acta. 1977;488:312-21.
4.3-16	Sener, G, Sehirli, AO, Ayanoglu-Dulger, G. Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study. J Pineal Res. 2003;35:61-8.
4.3-17	Varma RK, Kaushal R, Junnarkar AY, Thomas GP, Naidu MU, Singh PP, et al. Polysorbate 80: a pharmacological study. Arzneimittelforschung. 1985;35:804-8.
4.3-18	Watterson C, Lanevschi A, Horner J, Louden C. A comparative analysis of acute-phase proteins as inflammatory biomarkers in preclinical toxicology studies: implications for preclinical to clinical translation. Toxicol Pathol. 2009;37:28-33.
4.3-19	Yamaji A, Sekizawa Y, Emoto K, Sakuraba H, Inoue K, Kobayashi H, et al. Lysenin, a novel sphingomyelin-specific binding protein. J Biol Chem. 1998;273:5300-6.
4.3-20	Yamanaka T, Suzuki K. Acid sphingomyelinase of human brain: purification to homogeneity. J Neurochem. 1982;38:1753-64.

4.3-21	藤村一, 平松保造, 田村洋平, 柳原雅良, 国場節子, 高松道雄. Glycyrrhizinic acid, dl-Methionineおよびその合剤の急性毒性試験ならびに経口投与による亜急性毒性試験. 薬理と治療. 1977; 5: 204165
4.3-22	Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Mühle C, Rhein C, Muehlbacher M, et al. Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase (FIASMAs): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. Cell Physiol Biochem. 2010;26:9-20.
4.3-23	Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Terfloth L, Bleich S, Wiltfang J, Gulbins E. Identification of new functional inhibitors of acid sphingomyelinase using a structure-property-activity relation model. J Med Chem. 2008 Jan 24;51:219-37.
4.3-24	Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry. 2011;44:195-235.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書　該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書　該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書　該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	ITR-432-0409 - Validation Report: Acid Sphingomyelinase PK quantitation immunoassay	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-2	ITR-653-0813 - Validation report: Recombinant human acid sphingomyelinase PK ELISA for the quantitation of rhASM in human plasma using rabbit detection antibody	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-3	ITR-672-1113 - Development report: PK ELISA for the Quantitation of rhASM in Human Plasma and Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF) using Rabbit Detection Antibody	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-4	ITR-377-1207 - Validation Report Amendment 1: Quantitation of Total Ceramide in Human Plasma by LC/MS/MS	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-5	BMV0028 - Partial Validation Report: Partial Method Validation of LC/MS/MS Assay for the Quantitation of Total Ceramide in Human Plasma _ Addendum 1 to ITR-377-1207	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-6	SED0097 - Cross-Validation of the Plasma Cermide LC/MS/MS Method with and without the C16 Isomer	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-7	ITR-731-1014 - Validation Report: Quantitation of Lyso Sphingomyelin in Human Plasma by LC/MS/MS	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-8	ITR-137-0800 - Qualification of a 4MU Chitinase Activity Assay	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-9	ITR-756-0215 - Validation Report: Quantitation of the Chitinase Activity in Human Serum using a 4MU Standard Curve	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-10	ITR-798-0815 - Cross-Validation of Methods for Measuring Chitinase Activity in Serum	- 20[redacted]	無	参考資料

5.3.1.4-11	ITR-582-0412 - Technical Report: Evaluation of R&D Systems ELISA Kit for Quantitation of Human CCL18 and Comparison to Biosource CCL 18 Kit.	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-12	ITR-630-0413 - Qualification Report: Western Blot for the Detection of Endogenous Acid Sphingomyelinase Protein in Human Fibroblast Homogenates	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-13	DOH1355 - Qualification Report: Western Blot for the Detection of Endogenous Acid Sphingomyelinase Protein in Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Homogenates	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-14	ITR-356-0607 - Validation Report: Acid Sphingomyelinase IgG PIR ELISA	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-15	ITR-356-0607-Add1 - Validation Report: Acid Sphingomyelinase IgG PIR ELISA-Addendum1	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-16	ITR-356-0607B - Validation Report: Acid Sphingomyelinase Confirmatory IRIP	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-17	DOH1680 - Validation of the Acid Sphingomyelinase IgG ADA ELISA: Screening, Titer and Confirmatory Assay	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-18	ABV0016 - Validation of the Acid Sphingomyelinase IgG ADA ELISA: Screening, Titer and Confirmatory Assay	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-19	ABV0016 and DOH1680 - Final Study Report Addendum 1 - Validation of the acid sphingomyelinase IGG ADA ELISA: Screening, titer and confirmatory assay - disease specific cut point analysis	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-20	NAV0011 - Detection of Neutralizing Antibodies that Inhibit Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (製法B*) Activity	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-21	DOH1682 - Detection of Neutralizing Antibodies that Inhibit Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (製法A*) Activity	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-22	DOH1681 - Detection of neutralizing Antibodies that Inhibit the Cellular Upake of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (RHASM) 製法B* by Cellular Imaging with the Biotek Cytation 5 Reader	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-23	NAV0010 - Detection of Neutralizing Antibodies that Inhibit the Cellular Uptake of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) Process B by Cellular Imaging with the BioTek Cytation 5 Reader	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-24	ITR-594-0912 - Validation Report: Detection of Human IgE Antibody to Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) using the ImmunoCAP®100	- 20[redacted]	無	参考資料

5.3.1.4-25	ITR-594-0912-ADD1 - Validation Report: Detection of Human IgG Antibody to Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (rhASM) using the ImmunoCAP®100-Addendum 1 (Long-Term Stability)	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-26	DOH1655 - Validation of the ImmunoCAP100 Assay for Detection of Human IgE Antibody to Reombinant Human Acid Sphingomyelinase	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-27	DOH1680-ADD2 - Validation of the Acid Sphingomyelinase IgG ADA ELISA: Screening, Titer and Confirmatory Assay-Addendum 2	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-28	NAV0011-ADD1 - Detection of Neutralizing Antibodies that Inhibit Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (製法B*) Activity - Addendum 1	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-29	DOH1681-ADD1 - Detection of Neutralizing Antibodies that Inhibit the Cellular Upake of Recombinant Human Acid Sphingomyelinase (RHASM) 製法B* by Cellular Imaging with the Biotek Cytation 5 Reader - Addendum 1	- 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-30	NAV0028 - Validation of a method for detection of neutralizing antibodies that inhibit the cellular uptake of recombinant human acid sphingolmyleinase (rhASM) process B by cellular imaging with the BioTek Cytation 5 Reader	- 20[redacted]	無	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書　該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書　該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書　該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書　該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.2-1	A phase 1, single-center, single-dose, dose escalation study of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) (SPHINGO00605)	2007/01/30 - 2009/03/30	無	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	Population PK Analysis Report - Population Pharmacokinetic Analysis of Olipudase alfa Using a Pool of Data from Phase 1 to 3 Clinical Studies in Adult and Pediatric Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency (POH0494)	- 20[redacted]	有	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

5.3.3.5-2	SIM0475 Evaluation of Anti-drug Antibody effect on the Pharmacokinetics of Olipudase alfa Using a Pool of Data from Phase 1 to 3 Clinical Studies in Adult and Pediatric Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency	- 20[redacted]	有	参考資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告: 該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	Exposure Response Analyses of Olipudase alfa Using a Pool of Data from Phase 1 to 3 Clinical Studies in Adult and Pediatric Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency (POH0610)	- 20[redacted]	有	参考資料
5.3.4.2-2	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Olipudase alfa Using a Pool of Data from Phase 1 to 3 Clinical Studies in Adult and Pediatric Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency (POH0712)	- 20[redacted]	有	参考資料
5.3.4.2-3	QSP0068 Quantitative Systems Pharmacology Analysis of olipudase alfa in Adult and Pediatric Patients with Acid Sphingomyelinase Deficiency	- 20[redacted]	無	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency (DFI12712/ASCEND)	2015/12/18 - 2019/10/17	有	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability and safety of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) (DFI13412)	2013/03/21 - 2014/01/10	無	参考資料
5.3.5.2-2	A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency (DFI13803/ASCEND-Peds)	2015/05/01 - 2019/12/09	有	評価資料

5.3.5.2-3	A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency (LTS13632)	2013/12/04 - 2019/12/10	無	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety (ISS)	－	無	－
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Efficacy (ISE)	－	無	－
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Immunogenicity (ISI)	－	無	－
5.3.5.3-4	M274 Appendix Japan	－	無	－

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	A prospective, cross-sectional survey study to collect natural history data in patients with Niemann-Pick B Disease (SPHINGO-001-00)	2001/05/28 - 2012/07/31	無	参考資料
5.3.5.4-2	A Retrospective Natural History Study of ASM Deficiency (Niemann-Pick Disease Types A & B) (SPHINGO00302)	2006/01/16 - 2008/02/08	無	参考資料
5.3.5.4-3	Investigator-initiated emergency IND report	－	無	－

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書　　該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. J Clin. Invest. 1966 May; 45(5):645-57.
5.4-2	Bayever E, Kamani N, Ferreira P, Machin GA, Yudkoff M, Conard K, et al. Bone marrow transplantation for Niemann-Pick type 1A disease. J Inherit Metab Dis. 1992;15(6):919-28.
5.4-3	Bowdler AJ. The clinical significance of the spleen. In: Bowdler AJ, The Complete Spleen: A Handbook of Structure, Function, and Clinical Disorders. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2002.
5.4-4	Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. Rev Mal Respir. 2017 Oct;34(8):900-68.
5.4-5	Daloze P, Delvin EE, Glorieux FH, Corman JL, Bettez P, Toussi T. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: liver orthotopic transplantation in Niemann-Pick disease type A. Am J Med Genet. 1977 Jan;1(2):229-39.
5.4-6	Gulbins E, Palmada M, Reichel M, Luth A, Bohmer C, Amato D, et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. Nat Med. 2013;19(7):934-8.
5.4-7	Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, et al. A novel blind start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. Mol Genet Metab. 2018;123(4):488-94.
5.4-8	Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Minimum clinically important difference in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide among patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2015 Feb;12(1):31-7.

5.4-9	Kaddi CD, Niesner B, Baek R, Jasper P, Pappas J, Tolsma J, et al. Quantitative systems pharmacology modeling of acid sphingomyelinase deficiency and the enzyme replacement therapy olipudase alfa Is an innovative tool for linking pathophysiology and pharmacology. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. 2018;7(7):442–52.
5.4-10	Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Role of chitotriosidase (chitinase 1) under normal and disease conditions. J Epithel Biol Pharmacol. 2012;5:1-9.
5.4-11	Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM, et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. Pediatr Transplant. 2002 Aug;6(4):295-300.
5.4-12	Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. J Rheumatol. 2015 Nov;42(11):2168-71
5.4-13	Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Muhle C, Rhein C, Muehlbacher M, et al. Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMAs): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. Cell Physiol Biochem. 2010;26(1):9-20.
5.4-14	Lidove O, Sedel F, Charlotte F, Froissart R, Vanier MT. Cirrhosis and liver failure: expanding phenotype of Acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease in adulthood. JIMD Rep. 2015;15:117-21.
5.4-15	Limaye S, Steele RH, Quin J, Cleland B. An allergic reaction to erythropoietin secondary to polysorbate hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(3):530.
5.4-16	Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, et al. Hypersplenism: History and current status. Exp Ther Med. 2016 Oct;12(4):2377-82.
5.4-17	Marten K, Mansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. Eur Radiol. 2005;15:727-41.
5.4-18	McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. Pediatrics. 2008 Aug;122(2):e341-9.
5.4-19	McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. Genet Med. 2013;15(8):618-23.
5.4-20	McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, Duvall WL, Schiano T, Thurberg BL, et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). Genet Med. 2016;18(1):34-40.
5.4-21	McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genetics on Medicine. 2017;19(9):967-74.
5.4-22	McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT, et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):212.
5.4-23	Mercati O, Pichard S, Ouachee M, Froissart R, Fenneteau O, Roche B, et al. Limited benefits of presymptomatic cord blood transplantation in neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) intermediate type. Eur J Paediatr Neurol. 2017 Nov;21(6):907-11
5.4-24	Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Aoki T, Ohashi Y, Miyagi M, et al. Increased ACE and decreased ACE2 expression in kidneys from patients with IgA nephropathy. Nephron Clin Pract. 2011;117(1):C57-C66.
5.4-25	Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol. 2015 Feb 6;4(1):74-82.
5.4-26	Murray JM, Thompson AM, Vitsky A, Hawes M, Chuang WL, Pacheco J, et al. Nonclinical safety assessment of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) for the treatment of acid sphingomyelinase deficiency: The utility of animal models of disease in the toxicological evaluation of potential therapeutics. Mol Genet Metab. 2015;114(2):217-25.
5.4-27	Nojima H, Freeman CM, Gulbins E, Lentsch AB. Sphingolipids in liver injury, repair and regeneration. Biol Chem. 2015 Jun;396(6-7):633-43.
5.4-28	Panigrahi I, Dhanorkar M, Suthar R, Kumar C, Baalaaji M, Thapa BR, et al. Niemann-Pick disease: An underdiagnosed lysosomal storage disorder. Case Rep Genet. 2019;2019:3108093.
5.4-29	Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. Semin Hematol. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.
5.4-30	Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-68.
5.4-31	Punjabi NM, Shade D, Patel AM, Wise RA. Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. Chest. 2003 Apr;123(4):1082-9.

5.4-32	Scaggiante B, Pineschi A, Sustersich M, Andolina M, Agosti E, Romeo D. Successful Therapy of Niemann-Pick Disease by Implantation of Human Amniotic Membrane. Transplantation. 1987 Jul;44(1):59-61
5.4-33	Schneiderman J, Thormann K, Kletzel M. Niemann-Pick type B: Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with correction of enzyme levels. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2005;11(2):81.
5.4-34	Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, Parkman R, Weinberg KI, Wilson K, et al. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Niemann-Pick Disease Type B. Pediatrics. 2005 Oct;116(4):1022-5.
5.4-35	Smanik EJ, Tavill AS, Jacobs GH, Schafer IA, Farquhar L, Weber FL Jr, et al. Orthotopic liver transplantation in two adults with Niemann-Pick and Gaucher's diseases: implications for the treatment of inherited metabolic disease. Hepatology. 1993 Jan;17(1):42-9.
5.4-36	Thurberg BL, Wasserstein MP, Jones SA, Schiano TD, Cox GF, Puga AC. Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency. Am J Surg Pathol. 2016;40(9):1232-42.
5.4-37	Vellodi A, Hobbs JR, O'Donnell NM, Coulter BS, Hugh-Jones K. Treatment of Niemann-Pick disease type B by allogenic bone marrow transplantation. Br Med J. 1987;295(6610):1375-6.
5.4-38	Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR : ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. Genet Med. 2011 May;13(5):457-84.
5.4-39	Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. Mol Genet Metab. 2015;116(1-2):88-97.
5.4-40	Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, Jouvin MH, Nandy I, Ji AJ, et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. J Inherit Metab Dis. 2018;41(5):829-38.
5.4-41	Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Arch Bronconeumol. 2017 May;53(5):263-9.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（発熱性物質）
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（発熱性物質）
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.3.3遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書