サノフィ株式会社

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 99

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表　目　次 7

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　　製品開発の根拠 11

1.1　　申請適応症 11

1.2　　背景及び根拠 11

1.2.1　　酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の背景 11

1.2.2　　酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の治療薬としてオリプダーゼ アルファを使用する根拠 12

1.2.2.1　　酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の疫学 12

1.2.2.2　　臨床開発計画 13

1.2.3　　規制当局との対面助言等の経緯 14

2　　生物薬剤学に関する概括評価 15

3　　臨床薬理に関する概括評価 17

3.1　　薬物動態 17

3.1.1　　体内動態の概要 17

3.1.2　　薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因 18

3.2　　薬力学 18

3.3　　薬物動態／薬力学関係 19

3.4　　定量的システム薬理学解析 20

3.5　　免疫原性 20

3.6 薬物動態及び薬力学に関する結論 21

4 有効性の概括評価 23

4.1 緒言 23

4.2 試験デザイン及び方法 23

4.2.1 試験対象集団 23

4.2.2 有効性評価項目 24

4.2.2.1 肺機能関連の評価項目 24

4.2.2.2 内臓関連の評価項目 25

4.2.2.3 健康アウトカムの評価項目 25

4.2.2.4 その他の重要な有効性評価項目 27

4.2.3 統計手法 27

4.2.3.1 症例数の設定根拠 28

4.2.3.2 有効性解析対象集団 29

4.2.3.3 有効性評価項目の解析 30

4.3 海外臨床データの外挿 32

4.4 有効性の結果 32

4.4.1 試験対象集団 32

4.4.1.1 DFI12712（ASCEND） 32

4.4.1.2 DFI13803（ASCEND-Peds） 33

4.4.2 DFI12712（ASCEND）における主要及び副次有効性評価項目の結果の要約 33

4.4.3 主要有効性評価項目の結果 37

4.4.3.1 予測%DLco のベースラインからの変化率 37

4.4.3.2 脾容積のベースラインからの変化率 39

4.4.4 副次有効性評価項目の結果 41

4.4.4.1 肝容積のベースラインからの変化率 41

4.4.4.2 血小板数のベースラインからの変化率 43

4.4.4.3 疲労、疼痛及び呼吸困難の各重症度のベースラインからの変化量 45

4.4.4.4 脾腫関連スコアのベースラインから Week 52 までの変化量 46

4.4.5 三次及び探索的有効性評価項目の結果 46

4.4.5.1 HRCT 及び胸部 X 線による肺画像検査 46

4.4.5.2 肺機能検査 47

4.4.5.3 肝機能検査値 48

4.4.5.4 空腹時脂質プロファイル 48

4.4.5.5 DFI12712（ASCEND）における事後の相関解析 49
4.4.5.6 DFI12712（ASCEND）における事後の多重ドメインレスポンス解析 49
4.4.6 小児患者におけるその他の有効性解析 50
4.4.6.1 身長 Z スコア 50
4.4.6.2 手部 X 線検査による骨年齢 50
4.4.6.3 DFI13803（ASCEND-Peds）とヒストリカルコントロールデータ（自然経過観察研究［MSC12840］）との比較解析 50
4.4.7 併合解析対象集団における効果の持続に関する評価 51
4.4.7.1 成人患者 51
4.4.7.2 小児患者 53
4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性 54
4.5.1 人口統計学的特性及び疾患特性別の有効性 54
4.5.1.1 DFI12712（ASCEND）の成人患者及び DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者における有効性 54
4.5.1.2 DFI12712（ASCEND）における日本人患者の有効性 55
4.5.1.3 製造方法の比較のための有効性解析 55
4.5.2 薬物相互作用 56
4.6 抗オリプダーゼ アルファ抗体 56
4.7 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 56
4.8 有効性に関する考察と結論 57
5 安全性の概括評価 61
5.1 緒言 61
5.2 試験対象集団の定義 61
5.3 試験における曝露状況 63
5.4 試験における有害事象 66
5.4.1 TEAE の概要 66
5.4.2 比較的多く認められた TEAE 68
5.4.3 治験薬との因果関係別 TEAE 69
5.4.4 第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）における安全性の要約 69
5.5 死亡 69

5.6 重篤な有害事象 70
5.7 治験薬の投与中止、投与中断及び減量に至った有害事象 70
5.8 その他の重大な TEAE 71
5.8.1 出血性有害事象 71
5.8.2 感染症関連の有害事象 71
5.8.3 過敏症関連の有害事象 72
5.8.4 特に注目すべき有害事象 72
5.8.4.1 Infusion associated reaction 72
5.8.4.2 急性期反応 73
5.8.4.3 サイトカイン放出症候群 73
5.8.4.4 LTS13632 での投与場所（医療機関又は在宅投与）別の TEAE 73
5.8.4.5 製造方法別の TEAE 及び infusion associated reaction 73
5.8.4.6 妊娠 73
5.9 臨床検査値 74
5.9.1 血液学的検査のベースラインからの変化 74
5.9.2 血液生化学検査のベースラインからの変化 74
5.9.3 肝機能検査のベースラインからの変化 74
5.9.4 血液凝固検査のベースラインからの変化 75
5.9.5 尿検査のベースラインからの変化 75
5.9.6 臨床的に重要な可能性のある検査値異常 75
5.9.6.1 血液学的検査 75
5.9.6.2 血液生化学検査 76
5.9.6.3 肝機能検査の臨床的に重要な可能性のある検査値異常及び用量制限毒性 76
5.9.7 抗オリプダーゼ アルファ抗体及びその過敏症 infusion associated reaction との関連性 76
5.10 部分集団及び特別な状況下における安全性 77
5.10.1 人口統計学的特性及び疾患特性別の安全性 77
5.10.1.1 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における内因性要因の検討 77
5.10.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における外的要因の検討 78
5.10.2 薬物相互作用 79
5.11 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 79
5.12 過量投与 79

5.13 依存性又は薬物乱用 79

5.14 反跳現象 80

5.15 市販後の使用経験 80

5.16 安全性に関する考察及び結論 80

6 ベネフィットとリスクに関する結論 83

6.1 治療の背景 83

6.1.1 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の疾患特性又は症状 83

6.1.2 現行の治療 83

6.1.3 主要な臨床試験 83

6.2 ベネフィット 85

6.2.1 成人患者及び小児患者における主要なベネフィット 85

6.2.2 小児患者における追加の主要なベネフィット 86

6.2.3 曝露とベネフィットとの関係 86

6.2.4 臨床試験結果の実臨床への一般化可能性 86

6.3 リスク 87

6.4 ベネフィット・リスク評価 89

6.4.1 定性的ベネフィット・リスク評価 90

6.4.1.1 主要なベネフィット 90

6.4.1.2 主要なリスク 91

6.4.2 半定量的ベネフィット・リスク評価 92

7 参考文献 95

8 補遺 97

表 目 次

表 1 - Summary of the multiplicity adjusting for both primary and secondary efficacy endpoints at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 34

表 2 - DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds): change or percentage change from baseline to Week 52 for selected key parameters 54

表 3 - Phase 1, 2 and 3 clinical trials contributing safety data to the olipudase alfa safety set 62

表 4 - Summary of treatment exposure - Olipudase alfa safety set 64

表 5 - Overview of treatment-emergent adverse events (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set 67

表 6 - DFI12712 (ASCEND): Summary data table 98

図　目　次

図 1 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in DLco (% predicted) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 38

図 2 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in spleen volume (MN) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 40

図 3 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in liver volume (MN) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 42

図 4 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in pre-infusion platelet counts from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 44

図 5 - Value tree of olipudase benefit risk evaluation in adult and pediatric patients 90

図 6 - Forest plots for the key benefits and key risks based on the phase 2/3 DFI12712 (ASCEND) trial data and phase 1/2 DFI13803 (ASCEND-Peds) trial data 92

略号と用語の定義

ACE：	Angiotensin-converting enzyme／アンジオテンシン変換酵素
ADA：	Anti-drug antibody／抗オリプダーゼ アルファ抗体
AESI：	Adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALP：	Alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT：	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
APR：	Acute phase reaction／急性期反応
ASM：	Acid sphingomyelinase／酸性スフィンゴミエリナーゼ
ASMD：	Acid sphingomyelinase deficiency／酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
ASMKO：	Acid sphingomyelinase knock out／酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト
AST：	Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC：	Area under the concentration versus time curve to infinity／時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$：	Area under the concentration versus time curve over a dosing interval／投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
BFI：	Brief Fatigue Inventory／簡易倦怠感尺度
BPI-SF：	Brief Pain Inventory-Short Form／簡易疼痛調査票
CCL18：	Chemokine (C-C motif) ligand 18／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18
CI：	Confidence interval／信頼区間
CL：	Total body clearance／全身クリアランス
C_{max}：	Maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
CNS：	Central nervous system／中枢神経系
CRQ-SAS：	Chronic Respiratory Disease Questionnaire - Self-Administered Standardized／慢性呼吸器疾患質問票
CSR：	Clinical study report／治験総括報告書
DLco：	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide／一酸化炭素肺拡散能
DLT：	Dose limiting toxicity/toxicities／用量制限毒性
DXA：	Dual-energy X-ray absorptiometry／二重エネルギーX 線吸収測定法
EAIR：	Exposure-adjusted incidence rate／曝露で調整した発現率
E-R：	Exposure-response／曝露－反応
ETP 期：	Extension treatment period／継続投与期間
EU：	European Union／欧州連合
FACIT：	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy／慢性疾患治療の機能評価
FEV1：	Forced expiratory volume in the 1st second／1 秒量
FVC：	Forced vital capacity／努力肺活量
HDL：	High-density lipoprotein／高比重リポ蛋白
HRCT：	High-resolution computed tomography／高分解能コンピュータ断層撮影
IAR：	Infusion associated reaction
IC_{50}：	Half maximal inhibitory concentration／50%阻害濃度

ILD：	Interstitial lung disease／間質性肺疾患
I_{max}：	Maximum drug induced inhibitory effect／最大薬物誘発性阻害作用
ISS：	Integrated Summary of Safety
IV：	Intravenous／静脈内
LDL：	Low-density lipoprotein／低比重リポ蛋白
lyso-SPM：	Lyso-sphingomyelin／リゾスフィンゴミエリン
MAR：	Missing at random
MF-SAF：	Myelofibrosis Symptom Assessment Form／骨髄線維症の症状評価フォーム
mITT：	Modified intent-to-treat
MMRM：	Mixed model for repeated measures
MN：	Multiples of normal／正常値に対する倍数
MRI：	Magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像
NAb：	Neutralizing antibody／中和抗体
NPB-HAQ：	Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire／ニーマン・ピック病 B 型健康診断質問票
NPD：	Niemann-Pick Disease／ニーマン・ピック病
PAP 期：	Primary analysis period／主要解析期間
PD：	Pharmacodynamic／薬力学
PedsQL：	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC：	Patient Global Impression of Change／疾患改善度に関する患者の全般印象評価
PK：	Pharmacokinetic／薬物動態
PT：	Preferred term／基本語
QSP：	Quantitative systems pharmacology／定量的システム薬理学
REA：	Residual enzymatic activity／残存酵素活性
SAP：	Statistical analysis plan／統計解析計画書
SD：	Standard deviation／標準偏差
SF-36：	Short Form-36
SOC：	System organ class／器官別大分類
SRS：	Splenomegaly-related score／脾腫関連スコア
$t_{1/2z}$：	Terminal half-life／最終相の消失半減期
TEAE：	Treatment-emergent adverse event
TLC：	Total lung capacity／全肺気量
ULN：	Upper limit of normal／基準範囲上限
VLDL：	Very low-density lipoprotein／超低比重リポ蛋白
V_{ss}：	Volume of distribution at steady state／定常状態での分布容積

1　製品開発の根拠

1.1　申請適応症

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、小児及び成人の酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）患者における中枢神経系（CNS）以外の症状の治療のための酵素補充療法を目的とした遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼである。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の背景

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。発現する遺伝子産物は、天然型の ASM が有する酵素活性及びライソゾームへの局在性を保持している。

オリプダーゼ アルファの効果は、ASM 活性が完全に欠損し、ASMD の全身症状及び神経症状の両方の特徴を発現した酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト（ASMKO）マウスにおいて検証されている。ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを反復静脈内（IV）ボーラス投与したところ、肝臓内及び脾臓内に蓄積したスフィンゴミエリンの減少が用量依存的に認められた。また、肝臓及び脾臓より程度は小さかったものの、肺内スフィンゴミエリンの減少も用量依存的に認められた。オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しないため、ASMKO マウスでの神経障害の進行に対するオリプダーゼ アルファの効果は検討しなかった。また、ASMKO マウスは、ASMD の経時的な進行によって、神経障害により約 6～8 か月齢で死亡するため、ASMKO マウスにおける入手可能な長期投与データは限られる。

1.2.2 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の治療薬としてオリプダーゼ アルファを使用する根拠

現時点で、ASMD の疾患そのものを改善する又は疾患の進行を遅延させる疾患特異的な治療法はなく、承認された治療薬は存在しない。患者の症状を管理するための支持療法のみが行われている。

これまで、直接的な ASM 補充療法ではないものの、造血幹細胞移植及び肝臓等の臓器移植が試みられてきた。しかし、これら移植の経験は限られている。移植により、慢性内臓型の ASMD 患者では、肝脾腫の縮小にある程度の改善がみられるものの、乳児内臓神経型の ASMD 患者では、多くの場合、疾患の進行を遅らせる効果はほとんど又は全く認められない(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)。

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 以外の症状に対する治療法として開発されている。オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムには、慢性内臓神経型（ベースラインで神経学的検査の結果、異常のみられた患者）と慢性内臓型の患者を組み入れた。小児 ASMD 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）では、6 歳未満を対象とした幼児／乳児コホートを含む、出生から 18 歳未満の患者を組み入れた。急性又は急速に進行する神経学的異常を有する患者、乳児内臓神経型に典型的な 3 つの遺伝子変異を有する患者を除外した。オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しないため、オリプダーゼ アルファの IV 投与によって、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 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。

オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムでの結果に基づき、乳児内臓神経型を含む全ての ASMD 患者にみられる重篤かつ生命を脅かす肺疾患及び内臓症状を、オリプダーゼ アルファにより治療できると考えられる。

1.2.2.1 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の疫学

ASMD は極めてまれな疾患であるため、発症率及び有病率の正確な推定は困難である。

全人口を対象としたASMD発症に関するスクリーニングは行われていない。ASMD発症頻度の推定は、酵素活性検査や遺伝子型分析による確定診断結果のみに基づいている。真の有病率は不明であるものの、海外の公表文献によると、臨床的にASMDと診断された症例の世界的な有病率は、出生人口10万人当たり約0.5人と推定される(10)。

1.2.2.2 臨床開発計画

ASMD患者を対象としたオリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムには、臨床試験5試験及びオリプダーゼ アルファ投与のない自然経過観察研究2件が含まれる。臨床試験5試験には、第II/III相ピボタル臨床試験1試験（DFI12712［ASCEND］）及び第I～II相臨床試験4試験が含まれ、ASMD患者合計67名（成人47名、小児20名）が組み入れられた。2試験（DFI12712［ASCEND］及びLTS13632）は進行中で、残り3試験は完了している。自然経過観察研究2件には、ASMD患者合計159名が登録された。

オリプダーゼ アルファを投与した5試験のうち、第Ia相臨床試験（SPHINGO00605）は成人ASMD患者11名を対象としたオリプダーゼ アルファの安全性を検討する最初の臨床試験であったが、単回投与試験のため、正式な有効性の解析を事前に計画、実施しなかった。

オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験及び観察研究を以下に記載する。

- 第II/III相ピボタル臨床試験
  - DFI12712（ASCEND、第II/III相臨床試験、進行中、データカットオフ日：2019年10月17日）：成人のASMD患者36名を対象にオリプダーゼ アルファを反復投与するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
- 第I～II相臨床試験
  - SPHINGO00605（第Ia相臨床試験、完了）：成人のASMD患者11名を対象とした単回投与、用量漸増試験
  - DFI13412（第Ib相臨床試験、完了）：成人のASMD患者5名（うち4名は先行する第Ia相臨床試験［SPHINGO00605］に参加）を対象とした患者内用量漸増反復投与試験
  - DFI13803（ASCEND-Peds、第I/II相臨床試験、完了）：小児のASMD患者20名を対象とした患者内用量漸増反復投与試験
  - LTS13632（第II相臨床試験、進行中、データカットオフ日：2019年12月10日）：先行するDFI13412及びDFI13803（ASCEND-Peds）から移行したASMD患者成人5名及び小児20名を対象とした長期継続投与試験

- 自然経過観察研究

  合計 159 名の ASMD 患者を対象とした非介入の自然経過観察研究 2 件は、ASMD の臨床的特徴、自然経過及び疾患による負荷への理解を深め、オリプダーゼ アルファの治験デザインを検討するために実施した。

  - MSC12840（SPHINGO-001-00、完了）：ASMD 患者 59 名（成人 29 名、小児 30 名）を対象とした前向き、国際横断的、自然経過観察研究
  - SPHINGO00302（完了）：ASMD 患者 100 名（うち 49 名は思春期前の小児 ASMD 患者）を対象とした後ろ向き自然経過観察研究

1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯

オリプダーゼ アルファは、米国では、2000 年 8 月に「NPD B 型の治療」のための希少疾病用医薬品として指定を受けた。2007 年 12 月に指定の対象は、「ASMD（NPD）の治療」に変更された。

欧州連合（EU）では、2001 年 9 月に「NPD B 型の治療」のための希少疾病用医薬品として指定を受けた。2016 年 12 月に指定の対象は、「NPD の治療」に変更された。

日本では、2020 年 9 月に「ASMD の治療」のための希少疾病用医薬品として指定を受けた。

また、米国で Breakthrough Therapy 指定（2015 年 5 月）、日本では先駆け審査指定（2017 年 4 月）、EU では PRIME 指定（2017 年 5 月）を受けている。

本申請のために規制当局から受けた主な助言を Module 1 の関連する項に示す。

2　生物薬剤学に関する概括評価

市販予定のオリプダーゼ アルファ製剤は、無菌の凍結乾燥粉末であり、滅菌注射用水で溶解した後、輸液バッグ又はシリンジに入った 0.9%注射用生理食塩液にて投与量に応じて規定量に希釈され、IV 投与される。本オリプダーゼ アルファ製剤は、単回使用の米国薬局方 20 cc の Type 1 ホウケイ酸塩ガラス製バイアルに充填され、各バイアルにつき 20 mg のオリプダーゼ アルファが採取可能である。

オリプダーゼ アルファの臨床開発中に、オリプダーゼ アルファの製造方法に段階的な変更が実施された。これらの異なる製造方法をそれぞれ「初期製法*」、「 製法A* 」、「 製法B* 」及び「 申請製法* 」と称する。本臨床に関する概括評価（以下、本 Module）では、これらの製造方法で製造された製剤を、それぞれ 初期製法* 製剤、 製法A* 製剤、 製法B* 製剤及び 申請製法* 製剤と記載する。

申請製法* 製剤は市販予定製剤である。

臨床開発では、初期製法* 製剤は最初の臨床試験（SPHINGO00605）で使用した。 製法A* 製剤は DFI13412、並びに DFI13803（ASCEND-Peds）、LTS13632 及び DFI12712（ASCEND）の一部で使用した。 製法B* 製剤は、DFI13803（ASCEND-Peds）、LTS13632 及び DFI12712（ASCEND）で使用し、 製法A* 製剤から切り替えた患者と最初から 製法B* 製剤を投与された患者が含まれる。DFI12712（ASCEND）では、 製法A* 製剤で開始した患者は主要解析期間（PAP 期）中に 製法B* 製剤へ切り替え、 製法A* 製剤及び 製法B* 製剤で開始した患者のいずれもその後は PAP 期を通して 製法B* 製剤の使用を継続した。

臨床試験 3 試験の治験総括報告書（CSR）作成のためのデータカットオフ日（DFI12712［ASCEND］：2019 年 10 月 17 日、DFI13803［ASCEND-Peds］：2019 年 12 月 9 日［完了］、LTS13632：2019 年 12 月 10 日）時点で、 製法A* 製剤で投与を開始した全患者が 製法B* 製剤に切り替えられ、

申請製法* 製剤の投与を開始した患者はなかった。市販予定製剤である 申請製法* 製剤は、データカットオフ日までにいずれの臨床試験でも使用されなかった。 製法B* 及び 申請製法* の原薬間のオリプダーゼ アルファの品質面での同等性／同質性は、大規模な生化学的分析及び製剤のバッチ分析に基づき評価した。結果は、 製法B* 及び 申請製法* で製造したオリプダーゼ アルファが同等／同質であることを示した（Module 2.7.1 [1.4.3 項]）。

製法A* 製剤と 初期製法* 製剤に関して、また 製法B* 製剤と 製法A* 製剤に関して、品質面での同等性／同質性、及び非臨床試験での薬力学（PD）における同等性／同質性が示されたため（Module 2.7.1 [1.4.1 項]及び[1.4.2 項]）、これらの製剤間における薬物動態（PK）による同等性を検証するための臨床試験は実施しなかった。品質面及び非臨床試験での PD における同等性／同質性を補完するため、臨床試験で得られたデータを用いて PK を比較し評価した（Module 2.7.1）。品質面での同等性／同質性と同様に、オリプダーゼ アルファの最高血漿中濃度（C_{max}）及び時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）について 初期製法* 製剤と 製法A* 製剤間で大きな差はなかった。

成人及び小児患者のいずれにおいても目標用量の 3.0 mg/kg 投与において、初期製法* 製剤又は 製法A* 製剤に比べ、 製法B* 製剤では定常状態における C_{max}（最大で 29%）及び投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）（最大で 32%）の値は高かった。オリプダーゼ アルファの製造方法（ 製法B* 製剤対 製法A* 製剤［又は 初期製法* 製剤］）は、臨床試験データを用いた母集団 PK 解析において、オリプダーゼ アルファの PK に有意な影響を及ぼす外因性因子として最終モデルに含まれた。

2 つの主要有効性評価項目である脾容積と一酸化炭素肺拡散能（DLco）については、試験で得られたオリプダーゼ アルファの曝露量範囲内において、曝露量依存性は認められなかった。したがって、 製法B* 製剤と 初期製法* 製剤又は 製法A* 製剤との間で見られたオリプダーゼ アルファ曝露量の違いは臨床的に意義があるとみなされなかった。さらに、 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えたときの有効性の統計解析結果では、脾容積の減少及び平均投与前血小板数の増加はおおむね同様であった（Module [2.7.3]）。オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤及び 製法B* 製剤の全体的な免疫原性プロファイルは、成人と小児の各患者集団内で同様であった。Treatment-emergent adverse event（TEAE）、重篤な TEAE、投与中止、治験薬投与下で発現した infusion associated reaction（IAR）、治験薬投与下で発現した過敏症 IAR の発現に製剤の違いによる一貫した関連性は認められず、オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルにオリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤及び 製法B* 製剤による影響はなかった（Module [2.7.4]）。

結論として、初期製法* 製剤と 製法A* 製剤は、品質面での同等性／同質性が示されたことに基づき臨床的に同等／同質であると判断された。初期製法* 製剤又は 製法A* 製剤に比べ、 製法B* 製剤では高い全身曝露（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）が認められたものの、その差は臨床的に意義があるとはみなされなかった。このように、品質面及び臨床的に示された根拠は、臨床開発に使用したオリプダーゼ アルファ製剤の同等性／同質性を支持するものであった。

3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験に関連する方法と結果の概要を Module [2.7.2]に示す。

3.1　薬物動態

オリプダーゼ アルファの PK は、成人及び小児患者を対象とした臨床試験 5 試験（SPHINGO00605、DFI13412、DFI13803［ASCEND-Peds］、LTS13632、及び DFI12712［ASCEND］）全てにおいて評価した。これらの臨床試験でオリプダーゼ アルファを単回又は目標維持用量までの患者内用量漸増法を用いて 2 週ごとに 1 回反復静脈内投与した。全ての臨床試験でノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出し、記述統計量を用いて要約した。また、臨床試験 5 試験全てにおいて、0.03～3.0 mg/kg の用量範囲で成人及び小児患者から得られたオリプダーゼ アルファ血漿中濃度－時間データを併合し、それらのデータを用いて母集団 PK 解析を実施した。最終的な母集団 PK モデル（線形薬物体内動態を伴う 3 つのコンパートメントモデル）により、オリプダーゼ アルファの PK に対する特定の内因性及び外因性要因の影響を評価した。

3.1.1　体内動態の概要

成人及び小児の ASMD 患者にオリプダーゼ アルファを IV 投与したとき、血漿中濃度は投与終了時に最高値に達し、その後は多相性に減少した。オリプダーゼ アルファは線形の PK を示し、血漿中曝露量は 0.03～3.0 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。目標用量の 3.0 mg/kg を反復投与したとき曝露量は全般的に 3.0 mg/kg の初回投与後の値と同様であり、ほとんど蓄積はみられなかった。成人の ASMD 患者の定常状態におけるオリプダーゼ アルファの全身クリアランス（CL）と分布容積（V_{ss}）の平均値（標準偏差［SD］）は、それぞれ 0.331（0.074）L/h 及び 13.1（2.28）L であり、最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）の平均値は 32.1～37.9 時間であった。維持用量の 3.0 mg/kg では、成人患者の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値（SD）は、それぞれ 30.2（5.08）µg/mL 及び 607（120）µg•h/mL であった。小児患者では、概して成人患者と比較して血漿中曝露量が僅かに低かった。定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値（SD）はそれぞれ、青年コホート（12 歳以上 18 歳未満）で 27.5（2.21）µg/mL 及び 529（35.2）µg•h/mL、児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）で 24.0（2.43）µg/mL 及び 450（67.9） µg•h/mL、並びに乳児／幼児コホート（出生から 6 歳未満）で 22.8（1.75）µg/mL 及び 403（42.6）µg•h/mL であった。

オリプダーゼ アルファはタンパク質であるため、アミノ酸に対する内因性酵素と同じタンパク分解異化経路によって代謝されることが推定される。そのため、代謝又は排泄を検討する臨床試験は特に実施しなかった。

3.1.2 薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因

母集団 PK 解析に基づく患者における PK 変動の主要な内因性要因は患者の体重であった。体重に基づいた用量が投与されると、体重が重いほどオリプダーゼ アルファの曝露量も増加した。体重が重い患者における曝露量は体重が軽い患者に比べ僅かに高かったが、この差は安全性に関して臨床的に意義のある影響を与えるものではないと判断された。低体重の患者、すなわち小児患者では成人患者と比べてオリプダーゼ アルファの曝露量が減少した。しかしながら、小児患者における脾容積と DLco の臨床的反応は成人患者で得られた臨床反応とおおむね一致しているため、小児患者で認められた曝露量の減少は臨床的に意義があるとは考えられない。これらの結果は、オリプダーゼ アルファの体重に基づく推奨用法・用量を支持している。

年齢、性別、人種、腎機能（体表面積で標準化したクレアチニンクリアランスにより評価）、肝機能（アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］及びビリルビンにより評価）、抗オリプダーゼ アルファ抗体（ADA）、ベースラインの脂質パラメータ、ベースラインの ASM 活性、並びにベースラインの *SMPD1* 遺伝子型を含むその他の内因性要因は、オリプダーゼ アルファの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

異なる製造方法で製造されたオリプダーゼ アルファ製剤に関して、品質面での同等性／同質性及び非臨床試験における PD の同等性／同質性が示されたものの、オリプダーゼ アルファの製造方法はオリプダーゼ アルファの PK に影響を及ぼす重要な外因性要因であると考えられた。しかしながら、

製法B* 製剤と 製法A* 製剤（又は 初期製法* 製剤）との間の曝露量の差に臨床的な意義はないと考えられた。

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

3.2 薬力学

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

セラミドは、オリプダーゼ アルファを介したスフィンゴミエリン代謝の直接的な異化産物であり、ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファ活性の作用機序を示す PD マーカーとなる。オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回 IV 投与された ASMD 患者では、血漿中セラミド濃度は投与終了後 24～48 時間以内に一過性の増加を示し、徐々に投与前のレベルに減少した。オリプダーゼ アルファの投与を継続すると、オリプダーゼ アルファ投与前及び投与終了後のセラミド濃度は徐々に減少した。

lyso-SPM はスフィンゴミエリンの脱アシル化体であるが、成人及び小児の ASMD 患者においてベースライン時の血漿中 lyso-SPM 濃度は顕著に増加し、基準範囲上限（ULN）を超えていた。オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回 IV 投与すると、血漿中 lyso-SPM 濃度はスフィンゴミエリンの減少に伴って大幅に減少した。投与前血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、成人患者で-78.0%、小児患者で-87.2%であった。

血清中キトトリオシダーゼ、血漿中 CCL18 及び血清中 ACE は、疾病の負荷を反映する PD 評価項目であるが、これらは成人及び小児の ASMD 患者においてオリプダーゼ アルファの投与期間全体を通して継続的に減少した。このことはスフィンゴミエリンの減少と一致し、オリプダーゼ アルファの作用機序を反映するものである。

3.3 薬物動態／薬力学関係

オリプダーゼ アルファの曝露量と有効な臨床反応との関係を評価し、反応のばらつきに寄与するあらゆる重要な因子を特定するために 2 種類の解析を実施した。つまり、記述的な曝露－反応（E-R）解析と間接反応モデルに基づく PK/PD 解析である。

オリプダーゼ アルファ曝露量（52 週間の投与期間にわたる累積した AUC）と、Week 52 において脾容積、DLco、血小板数及びヘモグロビン値（成人患者のみ）にみられた反応（ベースラインからの変化率）との潜在的関連性を評価する記述的な E-R 解析により、成人及び小児患者の両方で、これらの反応のいずれにおいてもオリプダーゼ アルファの曝露量との関連性が認められなかった。成人患者と比較して、小児患者では PK の曝露量は低かったが、全般的に脾容積の減少並びに DLco 及び血小板数の増加について一貫した反応が認められた。

全投与期間を通じた縦断的データを用いた間接反応モデルに基づく PK/PD 解析を実施したところ、オリプダーゼ アルファの投与期間を通じて、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度が血漿中 lyso-SPM の減少を引き起こし、さらに、血漿中 lyso-SPM の減少は DLco の増加又は脾容積の減少と関連することが示された。血漿中 lyso-SPM 濃度の経時的減少を間接反応モデルで説明した。推定最大薬物誘発性阻害作用（I_{max}）が約 0.9 であるとした場合、ほぼ最大限の血漿中 lyso-SPM の減少が達成された。低体重の患者（すなわち小児患者）で血漿中 lyso-SPM に及ぼす効果が大きく、患者の体重が lyso-SPM 反応の I_{max} と 50%阻害濃度（IC_{50}）の両方に影響を及ぼすことが示された。成人及び小児患者の両方において維持用量 3.0 mg/kg の 2 週ごとに 1 回投与で観察された血漿中濃度は推定 IC_{50} 値よりも高く、血漿中 lyso-SPM の最大減少が投与期間中に維持されていたことを示唆した。血漿中 lyso-SPM 減少と脾容積減少又は DLco 改善との相関性は、血漿中 lyso-SPM による脾容積の増加率又は DLco の減少率に対する促進効果を用いた間接反応モデルを使って確認された。PK と血漿中 lyso-SPM 濃度における変動を考慮するために共変量を統合した後では、血漿中 lyso-SPM 減少で誘発された脾容積又は DLco のいずれかに影響を及ぼす共変量は無かった。

3.4　定量的システム薬理学解析

定量的システム薬理学（QSP）解析を行い、成人と小児 ASMD 患者における疾患の類似性及びオリプダーゼ アルファの効果の類似性について比較した。その結果、成人と小児患者で同じモデルを用いて得られた個々の患者でのシミュレーションにより、観察された多様な疾患症状を成人と小児患者の間で同程度のモデル適合性及び予測精度で適切に捉えられることが示された。本モデルを個々の患者に適用したところ、重要な疾患過程を記述するほとんどのパラメータ値について成人患者と小児患者で同様の値を示しており、異なる年齢層間での疾患の機構的類似性が認められることを支持した。成人患者と小児患者の間で臨床的に重要な差異が認められた推定パラメータはASM残存酵素活性（ASM REA）のみであった。ASM REA の予測値は小児患者で低い傾向があり、成人患者と小児患者の疾患重症度に差があることを示唆している。このことは、脾容積の実測値の経時変化を ASM REA パラメータの予測値の最適化過程において情報として用いなかったにもかかわらず、ASM REA 予測値の低下がみられた患者ではベースラインの脾容積が大きかった（15 MN 超）という結果により支持された。さらに、QSP モデルに基づいて実施したシミュレーションにより、より高い疾患負荷（すなわち、重度の酵素欠損）を有する患者において、組織中スフィンゴミエリンの蓄積の程度が高いことが予測された。様々な ASM REA を有する仮想患者で行ったシミュレーションにより、ASM REA が減少するに連れて（すなわち、より重度の酵素欠損を有するに連れて）、より多くのスフィンゴミエリンのライソゾーム中での蓄積がみられ、オリプダーゼ アルファによるスフィンゴミエリンからセラミドへのより高い変換が得られることが示唆された。また、QSP モデルは、乳児内蔵神経型 ASMD 患者で観察されるような REA が極めて低い患者でも、オリプダーゼ アルファが組織中スフィンゴミエリンの減少に有効であることを予測した。

QSP 解析の結果は、成人と小児患者における疾患及びオリプダーゼ アルファ投与による反応の機構的類似性を支持するものであった。シミュレーションの結果から、年齢により区分される患者部分集団ごとの疾患の差異はないが、疾患重症度のばらつきに伴う疾患の差異が存在することが示唆された。

3.5　免疫原性

全体として、ASMD 患者の 42.4%（59 名中 25 名、成人患者の 33.3%［39 名中 13 名］及び小児患者の 60%［20 名中 12 名］）でオリプダーゼ アルファ投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。50.8%（59 名中 30 名、成人患者 22 名及び小児患者 8 名）はオリプダーゼ アルファ初回投与後に常に ADA 陰性であり、成人患者 4 名はベースライン時に ADA 陽性であったが治験薬投与下で増強しなかった。したがって、患者 59 名のうち計 34 名（57.6%、成人患者 26 名及び小児患者 8 名）は治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった。

オリプダーゼ アルファ投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められた小児患者は 12 名であった。2 名がベースライン時に ADA 陽性であり、そのうち 1 名は治験薬投与下で ADA が増強した。

治験薬投与下で誘発した ADA が認められた患者（成人患者 13 名及び小児患者 11 名）のうち、大半が持続性 ADA 反応を示し、最高抗体価の中央値は成人患者で 50（範囲：50～400）及び小児患者で

200（範囲：50～1600）であった。小児患者では、概して成人患者と比較して短期間で ADA を発現した（小児患者：9.9 週、成人患者：26.0 週）。全体として、全投与患者の 11.9%（59 名中 7 名、成人患者 3 名及び小児患者 4 名）がオリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する中和抗体（NAb）を発現し、大半は一過性であったが、3.4%（2 名、成人患者 1 名及び小児患者 1 名）は持続性 NAb を示した。細胞内への取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。アナフィラキシー反応を発症した小児患者 1 名（1.7%）が IgE 型 ADA を発現し、この患者の最高抗体価は 1600 であった。

ADA 発現の有無がオリプダーゼ アルファの PK に影響を及ぼすことはなく、また治験薬投与下で発現した ADA は PD（血漿中 lyso-SPM 濃度）又は有効性に影響しなかった。ADA 発現の有無によらず、成人及び小児患者の両方において、Week 52 に血漿中 lyso-SPM 濃度及び脾容積で同様の減少が認められた。さらに Week 52 における血小板数の増加は、治験薬投与下で発現した ADA が認められた成人及び小児患者と認められなかった成人及び小児患者とで同程度であった。治験薬投与下で発現した ADA は、TEAE の発現割合に影響を及ぼさなかった。しかしながら、重篤な TEAE の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者の方が認められなかった患者より高かった。小児患者において認められた過敏症事象（食物アレルギー）及び過敏症 IAR（アナフィラキシー反応、発疹、過敏症、蕁麻疹）が、ADA との見掛けの関連性をある程度説明している可能性がある。

これらの臨床結果により、ADA が臨床転帰に及ぼす影響に関してのオリプダーゼ アルファの免疫原性のリスクは低いことが示された。ADA を発現した患者の大部分は低 ADA 反応を示し、PK 又は PD（血漿中 lyso-SPM 濃度）に影響を及ぼさなかった。さらに、ADA は有効性のパラメータに影響を及ぼさず、また、安全性への影響は管理可能であった。安全性については、アナフィラキシー反応を発現し、投与継続のため脱感作療法が用いられた 1 名の患者は除いて、ADA を発現した患者は保存療法によりオリプダーゼ アルファ投与を継続可能であった。

3.6　薬物動態及び薬力学に関する結論

オリプダーゼ アルファは線形 PK を示し、血漿中曝露量は 0.03～3.0 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。目標維持用量の 3.0 mg/kg では曝露量に蓄積がほとんど認められなかった。ASMD 患者において、母集団 PK 解析に基づく患者における PK 変動の主要な内因性要因は患者の体重であった。体重に基づく投与法により、小児患者では成人患者と比べてオリプダーゼ アルファへの曝露量が減少した。しかしながら、小児患者における脾容積と DLco の臨床的反応は成人患者で得られた臨床反応とおおむね一致しているため、小児患者で認められた曝露量の減少は臨床的に意義があるとは考えられない。年齢、性別、人種、腎機能、肝機能及びその他の内因性要因は、オリプダーゼ アルファの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。したがって、これらの要因に基づく、オリプダーゼ アルファの用量調節は必要ではない。

E-R 解析及び間接反応モデルに基づく PK/PD 解析の結果、成人及び小児の ASMD 患者において、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 lyso-SPM のほぼ最大の減少かつ脾容積及び DLco に関する臨床反応の顕著な改善が示された。

QSP解析により、成人と小児ASMD患者間での臨床的に意味のある違いは疾患の重症度のみであり、小児患者はより重度のASM欠損が認められることが予測された。患者集団でのASMDにおいては、中枢神経系以外での症状に関しては連続的な重症度の違いが存在するが、年齢により定義される明確に病態生理に違いがある患者部分集団は存在しない。

これらの臨床薬理学に基づく解析は、成人及び小児ASMD患者のいずれにおいても目標維持用量を3.0 mg/kgとして患者内用量漸増法により2週ごとに1回投与する用法・用量を支持するものであり、成人と小児患者におけるASMD疾患の類似性及びオリプダーゼ アルファ投与による反応の類似性に基づき、小児患者においてもオリプダーゼ アルファの有効性を補足的に裏付けるエビデンスを提供するものであった。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

本申請では、進行中の二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である DFI12712（ASCEND）の結果を主要な成績とした。

また、臨床試験 5 試験のうち、第 Ib 相臨床試験（DFI13412、完了）、第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］、完了）及び第 II 相長期継続投与試験（LTS13632、進行中）の 3 試験については、DFI12712（ASCEND）を補完するデータとして示した。なお、LTS13632 には、先行する DFI13412 及び DFI13803（ASCEND-Peds）に組み入れられた患者が移行した。

その他の臨床試験である第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）はヒトで実施した最初の臨床試験であり、11 名の ASMD 患者を対象としてオリプダーゼ アルファの安全性を検討した試験であったが、単回投与試験であったため、正式な有効性の解析は計画されず、実施されなかった。

オリプダーゼ アルファの全ての臨床試験及び臨床研究の概要を Module [5.2]に示す。

また、小児 ASMD 患者に対する有効性の評価を補足するため、前向き自然経過観察研究（MSC12840［SPHINGO-001-00］）のデータをヒストリカルコントロールとし、DFI13803（ASCEND-Peds）でオリプダーゼ アルファを投与した小児 ASMD 患者データと比較した。

4.2　試験デザイン及び方法

DFI12712（ASCEND）、DFI13412、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 のデザインと試験方法を以下に要約した。

4.2.1　試験対象集団

DFI12712（ASCEND）には、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性測定により ASM 活性の低下が確認され、臨床的に ASMD と診断された 36 名の成人患者（18 歳以上）を組み入れた。さらに、DLco が予測正常値に対する割合で 70%以下、磁気共鳴画像（MRI）で測定した脾容積が正常値に対する倍数（MN）で 6 MN 以上（脾臓部分摘出術を受けた患者は、スクリーニング／ベースラインから 1 年以上前に手術を受け、残存脾容積が 6 MN 以上）である場合に適格とした。さらに、脾腫関連スコア（SRS）が 5 以上であることとした。

DFI13412 の適格基準も DFI12712（ASCEND）と同様であった。DFI12712（ASCEND）と大きく異なる適格基準は、18 歳以上 65 歳以下の成人 ASMD 患者 5 名を対象とし、DLco を予測正常値に対する割合で 20%超 80%以下とした点であった。

DFI13803（ASCEND-Peds）には、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性測定により ASM 活性の低下が確認され、臨床的に ASMD と診断された 20 名の小児 ASMD 患者（18 歳未満）を組み入れた。MRI で測定した脾容積が 5 MN 以上（脾臓部分摘出術を受けた患者は、スク

リーニング／ベースラインから 1 年以上前に手術を受け、残存脾容積が 5 MN 以上）である場合に適格とした。

LTS13632 は長期継続投与試験であり、DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）の治験薬投与期間を完了し、許容可能な安全性プロファイルを有する成人及び小児 ASMD 患者が組み入れられた。DFI13803（ASCEND-Peds）から全 20 名の小児患者が LTS13632 に移行したが、データカットオフ日（2019 年 12 月 10 日）時点で、1 名は LTS13632 の治験薬投与を受けておらず、データがなかったため、LTS13632 の CSR は 19 名のデータに基づき作成した。一方、本 Module 及び Module 2.7 で示した小児の併合解析対象集団の解析結果は、DFI13803（ASCEND-Peds）から移行した全 20 名の患者データを含めた。

4.2.2 有効性評価項目

4.2.2.1 肺機能関連の評価項目

DFI12712（ASCEND）では、肺機能及び構造に関連する評価項目は、以下の項目を含む。

主要有効性評価項目：

- DLco（mL/min/mmHg）の予測正常値に対する割合（以下、予測%DLco）のベースラインから Week 52 までの変化率

  この評価項目は、間質性肺疾患（ILD）の変化を評価するため、DFI12712（ASCEND）の主要有効性評価項目の 2 つのうちの 1 つとして設定した。DLco は、肺組織内の泡沫細胞（脂肪を含有したマクロファージ）による病態生理学的浸潤状態の改善を反映するため、主要有効性指標として選択された。DLco の変化により、オリプダーゼ アルファ投与が局所炎症を緩和し、肺機能を改善する効果を客観的に示すことが可能である。

三次有効性評価項目：

- 肺機能検査
  - 努力肺活量（FVC）（L）
  - 1 秒量（FEV1）（L）
  - 全肺気量（TLC）（L）
- 肺画像検査
  - 高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）による両肺のすりガラス陰影
  - HRCT 及び胸部 X 線検査による両肺の ILD

- HRCT による両肺の網状・結節影
- HRCT による両肺の胸膜肥厚

DFI13412、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 では、DFI12712（ASCEND）と同様に、肺機能検査（DLco を含む）を実施し、また、肺画像検査による構造評価も実施した。

4.2.2.2 内臓関連の評価項目

DFI12712（ASCEND）では、内臓関連の評価項目は、以下の項目を含む。

主要有効性評価項目：

- 腹部 MRI で測定した脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率。米国では、脾容積についての主要有効性評価項目を、脾容積と SRS から成る「脾臓に関する複合評価項目」とした。米国以外では、SRS による評価を副次有効性評価項目とした（4.2.2.3 項）。

副次有効性評価項目：

- 腹部 MRI で測定した肝容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率
- 血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率

三次有効性評価項目：

- 肝機能検査値（AST、ALT、並びに直接ビリルビン及び総ビリルビン）
- 空腹時脂質プロファイル（高比重リポ蛋白［HDL］、低比重リポ蛋白［LDL］、超低比重リポ蛋白［VLDL］、総コレステロール、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 A1 及びリポ蛋白(a)）

DFI13412、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 では、内臓関連の評価項目は DFI12712（ASCEND）と同様とし、脾容積、肝容積、血小板数、肝機能検査値及び空腹時脂質プロファイルを含めた。

4.2.2.3 健康アウトカムの評価項目

DFI12712（ASCEND）では、以下の健康アウトカムを副次有効性評価項目並びに三次及び探索的有効性評価項目として設定した。

副次有効性評価項目：

- SRS のベースラインから Week 52 までの変化量。脾容積の変化に関連した患者の知覚を評価する指標であり、米国では、主要有効性評価項目の 1 つである「脾容積に関する複合評価項目」の一部である。SRS では 5 項目（腹痛、腹部不快感、早期満腹、腹部の身体イメージについての不満度及び上半身を曲げる能力）を評価する。これら 5 項目は骨髄線維症の症状評価フォーム（MF-SAF）から選択した（JAKARTA、NCT# 01437787、EudraCT 2011-001897-25）。
- 簡易倦怠感尺度（BFI）の質問項目 3 で評価する疲労の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- 簡易疼痛調査票（BPI-SF）の質問項目 3 で評価する疼痛の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- 慢性疾患治療の機能評価（FACIT）呼吸困難ツールで評価する呼吸困難の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量

三次及び探索的有効性評価項目：

- その他の健康アウトカム質問票（BFI、BPI-SF、FACIT dyspnea SF、ニーマン・ピック病 B 型健康診断質問票［NPB-HAQ］、Short Form-36［SF-36］、EuroQol グループの 5 項目からなる生活の質の質問票、健康関連生産性、ASMD の疾患重症度に関する患者の全般印象評価、及び疾患改善度に関する患者の全般印象評価［PGIC］）
- 医師による全般改善度評価

DFI13412 及び LTS13632 では、以下の健康アウトカムを探索的有効性評価項目として設定した。

- 医師による全般改善度評価
- 健康アウトカム質問票（NPB-HAQ、BFI、BPI-SF、慢性呼吸器疾患質問票［CRQ-SAS］及び SF-36）

DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 では、以下の健康アウトカムを探索的有効性評価項目として設定した。

- 医師による全般改善度評価（DFI13803［ASCEND-Peds］）
- 健康アウトカム質問票（Pediatric Quality of Life Inventory［PedsQL］Generic Core Scale、Multidimensional Fatigue Scale 及び Pediatric Pain Questionnaire）（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）

- 認知・適応機能（Development Profile［第 3 版］及び Adaptive Behavior Assessment）（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632［LTS13632 組入れ時に 6 歳未満の小児患者を対象に 6 歳になるまで実施］）

4.2.2.4 その他の重要な有効性評価項目

各試験におけるその他の重要な三次及び探索的有効性評価項目として、以下の項目を評価した。

DFI12712（ASCEND）の三次及び探索的有効性評価項目：

- 骨疾患評価（MRI による骨髄負荷スコア、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）による骨密度 T スコア及び Z スコア）、並びに骨バイオマーカー（骨型アルカリホスファターゼ［ALP］及び C-テロペプチド）

DFI13412 の探索的有効性評価項目：

- 骨疾患評価（MRI による骨髄負荷スコア、DXA による骨密度 T スコア及び Z スコア）、並びに骨バイオマーカー（骨型 ALP 及び C-テロペプチド）

DFI13803（ASCEND-Peds）の探索的有効性評価項目（小児患者対象）：

- 手部 X 線検査（骨年齢評価のため）
- 身長 Z スコアによる線形成長曲線
- 骨バイオマーカー（骨型 ALP 及び C-テロペプチド）

LTS13632 の探索的有効性評価項目：

- 手部 X 線検査（骨年齢評価のため）（小児患者対象）
- 身長 Z スコアによる線形成長曲線（小児患者対象）
- 骨バイオマーカー（骨型 ALP 及び C-テロペプチド）（成人及び小児患者対象）
- 骨疾患評価（MRI による骨髄負荷スコア、DXA による骨密度 T スコア及び Z スコア）（成人患者対象）。

4.2.3 統計手法

本項では、ピボタル試験 DFI12712（ASCEND）における主な統計手法を簡潔に要約する。有効性解析の詳細は、Module 2.7.3 及び個々の試験の統計解析計画書（SAP）に示す。

本申請資料内で有効性の結果に表示した p 値は、全て名目上の p 値であるため、統計的有意性は、一般的に両側検定の名目上の p 値<0.05 とした。ただし、DFI12712（ASCEND）の主要有効性評価項

目及び副次有効性評価項目については多重性を調整した。名目上の p 値を多重性を調整した有意水準と比較し、p 値が調整後の有意水準より小さい場合に、多重性調整後に統計的な有意差があると記述した。

4.2.3.1 症例数の設定根拠

ピボタル試験である DFI12712（ASCEND）では、2 つの主要有効性評価項目、すなわち「予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率」及び「脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率」に基づき、症例数を算出した。

脾容積に基づく症例数算出について、次のように仮定した。

- これまでの ASMD 及びゴーシェ病 I 型患者を対象とした試験データに基づき、共通の SD は 11.8%
- 脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率について、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の平均値の差は 30%
- Week 52 までに modified intent-to-treat（mITT）集団からの想定される除外率は 11%

これらの仮定に基づき、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の比較を有意水準両側 5.0%の t 検定で行う場合、検出力が 99%以上になるためには、36 名の患者（オリプダーゼ アルファ群又はプラセボ群に 1 : 1 にランダム化割付け）が必要であった。有意水準 2.5%でも、検出力は 99%以上であった。

予測%DLco に基づく症例数算出については、オリプダーゼ アルファの第 Ib 相臨床試験（DFI13412）で得られた結果に基づき、次のように仮定した。

- 共通の SD は 20%
- 予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率について、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の平均値の差は 25%
- Week 52 までに mITT 集団からの想定される除外率は 11%

これらの仮定に基づき、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の比較を有意水準両側 5.0%の t 検定で行う場合、検出力が 93%になるためには、36 名の患者（オリプダーゼ アルファ群又はプラセボ群に 1 : 1 にランダム化割付け）が必要であった。

SRS の評価項目については、骨髄線維症を対象とした Sanofi 社主導治験（JAKARTA、NCT# 01437787、EudraCT 2011-001897-25）に基づき、次のように仮定した。

- 共通の SD は 9.4

- SRS のベースラインから Week 52 までの変化量について、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の平均値の差は 8.0
- Week 52 までに mITT 集団からの想定される除外率は 11%

これらの仮定に基づき、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の比較に t 検定を用いて有意水準両側 15%で統計的な有意傾向として判定する場合、36 名の患者（オリプダーゼ アルファ群又はプラセボ群に 1：1 にランダム化割付け）での検出力は 82%であった。

脾臓に関する複合評価項目を主要有効性評価項目とした米国の治験実施計画書では、この複合評価項目の 2 つの要素（脾容積及び SRS）が独立であるという単純化した仮定を用いて、脾臓に関する複合評価項目について統計的有意性（Hochberg の手順に基づき脾容積に有意差があること、かつ SRS の p 値が 0.15 以下であること）があるとする可能性は 80%を上回った。

4.2.3.2 有効性解析対象集団

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）で有効性を評価した解析対象集団を以下に示す。

- ランダム化集団：治験薬を投与されたか否かに関わらず、ランダム化された全患者を含めた。
- mITT 集団：ランダム化され、少なくとも 1 回（1 回投与量全部又は一部）の治験薬投与を受けた全患者を含めた。mITT 集団の解析では、ランダム化された投与群として解析した。本集団は、全ての有効性解析の主要な解析対象集団であった。

DFI13412

- 有効性解析対象集団には、オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg の 2 回以上の連続投与で忍容性が認められた患者を含めた。

DFI13803（ASCEND-Peds）

- mITT 集団を対象に有効性解析を実施した。mITT 集団には、少なくとも 1 回（1 回投与量全部又は一部）のオリプダーゼ アルファ投与を受けた全患者を含めた。

LTS13632

- 安全性解析対象集団を対象に全ての有効性解析を実施した。安全性解析対象集団には、少なくとも 1 回（1 回投与量全部又は一部）のオリプダーゼ アルファ投与を受けた全患者を含めた。

4.2.3.3 有効性評価項目の解析

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の主要有効性評価項目の解析に関する統計手法を以下に示す。

本試験では、独立した 2 項目の主要有効性評価項目を確認し、少なくとも 1 項目で統計的有意差を示したとき、肯定的な試験結果と判断することとした。主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目については、2 段階 Gatekeeping 法を用い、Family-wise の第 1 種の過誤確率を 5%に維持するように、多重性を調整した。

主要有効性評価項目については、Hochberg 法を用いた。具体的には、Hochberg 法に基づき、1 項目目「予測%DLco」及び 2 項目目「脾容積（MN）」の 2 つの p 値のうち高い方が 0.05 未満の場合、予測%DLco 及び脾容積の両方が統計的に有意であるとした。高い方の p 値が 0.05 以上であり、低い方の p 値が 0.025 未満であった場合、低い方の p 値の評価項目は有意であるが、高い方の p 値の評価項目に有意差はないとした。米国のみ、脾容積が有意で、かつ SRS に関する p 値が 0.15 未満の場合、脾臓に関する複合評価項目が有意であるとした。副次評価項目については、逐次検定法を行った。予測%DLco 及び脾容積（米国では SRS の傾向も含む）の両方が統計的に有意であった場合、副次評価項目は以下の順序で有意水準 5%にて検定した。

- 肝容積のベースラインから Week 52 までの変化率
- 血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率
- BFI の質問項目 3 で評価する疲労の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- BPI-SF の質問項目 3 で評価する疼痛の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- FACIT 呼吸困難ツールで評価する呼吸困難の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- SRS のベースラインから Week 52 までの変化量（米国以外）

DFI12712（ASCEND）は 2 つの連続した主な期間、すなわち 1）Day -60 から Week 52 までのランダム化、プラセボ対照、二重盲検の PAP 期、2）それに続く継続投与期間（ETP 期）で構成された。ETP 期では、PAP 期でプラセボ群にランダム化された患者は、オリプダーゼ アルファの実薬投与に切り替えられ、PAP 期でオリプダーゼ アルファ群にランダム化された患者は、オリプダーゼ アルファの投与を継続した。

脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率（米国のみ、SRS のベースラインから Week 52 までの変化量を組み合わせて「脾臓に関する複合評価項目」とした）及び予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率の 2 つの主要有効性評価項目について、mITT 集団を対象に mixed model for repeated measures（MMRM）で解析した。

予測%DLco のベースラインからの Week 52 までの変化率については、MMRM には、ベースラインの予測%DLco、ベースラインの年齢、投与群、時点（Week 26、Week 52）及び時点と投与群の交互作

用を共変量として含め、分散共分散行列の構造に特定の仮定を置かず（unstructured）、制限付き最尤推定法により解析した。投与群間比較は、Week 52 における調整平均を用いた。

解析には、治験薬の投与中止状況にかかわらず、ベースライン後の最初の 12 か月間の全ての DLco 測定値を含めた。主解析では、欠測値は補完せず missing at random（MAR）とみなした。主要な有効性解析（MAR の仮定）の頑健性を評価するため、感度分析の方法を SAP に記載する。

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

SRS は、ASMD に適用する新しい指標であり、信頼性、妥当性、変化に対する感度、SRS レスポンダーの閾値等の解析を、DFI12712（ASCEND）に組み入れた患者の一部で実施した。詳細を Module 5.3.5.1 DFI12712 [PRO Psychometric Analysis Technical Report]に記載する。

DFI13412

DFI13412 の有効性評価項目は、測定値及びベースラインからの変化率について、記述統計量を用いて解析した。

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）の有効性解析は、mITT 集団を対象に行った。mITT 集団には、少なくとも 1 回（1 回投与量全部又は一部）のオリプダーゼ アルファ投与を受けた全患者を含めた。各探索的有効性評価項目について、測定値、ベースラインから Week 52 又は Week 64 までの変化量及び変化率について、全体、各時点及び年齢コホートごとに 95%信頼区間（CI）を含む記述統計量を適宜提示した。カテゴリー変数は、スクリーニング又はベースラインから Week 52（又は試験の最終評価）までに得られた時点について患者数及びその割合を用いて要約した。また、同様の有効性解析を製造方法別に実施した。その他の解析の詳細は DFI13803（ASCEND-Peds）の SAP に記載した。

LTS13632

LTS13632 の有効性解析は、全て安全性解析対象集団を対象に行った。安全性解析対象集団には、少なくとも 1 回（1 回量の全部又は一部）のオリプダーゼ アルファの投与を受けた全患者を含めた。有効性評価については、各時点の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を示した。ベースライン値は、先行する試験における治験薬初回投与前の直近の値と定義した。選択されたパラメータについては、平均値（SD）又は中央値（四分位範囲）の経時推移をプロットした。カテゴリー変数は、患者数及びその割合を用いて各時点で要約した。有効性パラメータの変化及び投与量の関係について検討した。

4.3　海外臨床データの外挿

本臨床開発プログラムには、全体として、EU から 29 名（成人 17 名及び小児 12 名）、米国から 14 名（成人 8 名及び小児 6 名）、その他の地域から 16 名（成人 14 名及び小児 2 名）の ASMD 患者が組み入れられた（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety (ISS) [Appendix 4.10.5]）。

地域ごとに組み入れられた患者数は、それぞれ少数であるものの、各地域で一貫した傾向や違いは認められなかったことから、本臨床開発プログラムで得られた試験の結果を全ての地域で適用可能と判断した。

4.4　有効性の結果

4.4.1　試験対象集団

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）における人口統計学的特性及びその他のベースラインの疾患特性を以下に要約する（Module 2.7.3 [3.1 項]）。

4.4.1.1　DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）には合計 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、PAP 期に治験薬投与を受けた。

データカットオフ日までに、オリプダーゼ アルファ群では、18 名（100%）全員が PAP 期を完了し、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。

32 名（89%）は白人であった。米国（14%）、スペイン（11%）、ブラジル（11%）及びその他 10 か国から組み入れられた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群でおおむね同様であった。全体として、男性（39%）よりも女性（61%）が多かった。オリプダーゼ アルファ群では性別は均等（女性 50%、男性 50%）であったが、プラセボ群では不均等（女性 72%、男性 28%）であった。ASMD 診断時の平均（SD）年齢は、全 36 名では 18.0（18.4）歳で、オリプダーゼ アルファ群で 21.4（20.3）歳、プラセボ群で 14.6（16.1）歳であった。ベースライン時、いずれの群にも脾臓摘出術（全摘又は部分摘除）を受けた患者はなかった。ベースラインで重度の脾腫（15 MN 超）がオリプダーゼ アルファ群の 5 名（27.8%）及びプラセボ群の 3 名（16.7%）に認められた。

PAP 期及び ETP 期を通したオリプダーゼ アルファへの平均（SD）曝露期間は、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群で 99.8（35.19）週、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群で 50.9（34.73）週であった。全体として、44.1%（34 名中 15 名）が 52 週以上 104 週未満、26.5%（34 名中 9 名）が 104 週以上 156 週未満のオリプダーゼ アルファ投与を受けた。

4.4.1.2 DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）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。

17 名（85%）は白人であった。患者の大半は、米国（30%）、イタリア（20%）及びドイツ（20%）から組み入れられた。その他 3 か国（ブラジル、フランス及び英国）から各 10%の患者が組み入れられた。

ASMD 診断時年齢は約 2 歳（中央値）であった。症状発現時年齢は約 1 歳（中央値）であり、発症時には、肝腫又は脾腫が 18 名（90%）に、呼吸器疾患が 7 名（35%）に確認された。ベースラインで重度の脾腫（15 MN 超）は 12 名（60%）に認められ、予測%DLco の重度の低下（40%未満）は検査を実施した 9 名中 1 名（11.1%）に認められた。

小児患者 20 名全員が予定された 64 週間の投与を完了し、目標用量の 3.0 mg/kg に到達した。用量漸増を 22、28 及び 50 週で完了した 3 名の患者を除き、維持用量に到達するまでの期間は、111.0～141 日（16～20 週に相当）であった。

4.4.2 DFI12712（ASCEND）における主要及び副次有効性評価項目の結果の要約

本申請におけるピボタル試験である DFI12712（ASCEND）の主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目に関して、多重性調整後の結果を表 1 に要約する。

表 1 - Summary of the multiplicity adjusting for both primary and secondary efficacy endpoints at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)

Category	Endpoint			Difference between Placebo and Olipudase Alfa
Primary efficacy endpoints	% Predicted Dlco	% Change from baseline	LS Mean	19.008
			SE	4.7576
			95% CI	(9.319,28.696)
			P-value	0.0004
			Adjusted significance level	0.05
	Spleen volume (MN)	% Change from baseline	LS Mean	-39.927
			SE	3.4957
			95% CI	(-47.051,-32.803)
			P-value	<.0001
			Adjusted significance level	0.05
Splenomegaly-related score		Change from baseline	LS Mean	1.343
			SE	3.4823
			95% CI	(-5.781,8.466)
			P-value	0.7027
			Adjusted significance level for USA	0.15
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	NA
Secondary efficacy endpoints	Liver volume (MN)	% Change from baseline	LS Mean	-26.596
			SE	3.5862
			95% CI	(-33.911,-19.281)
			P-value	<.0001
			Adjusted significance level for USA	NA

Category	Endpoint			Difference between Placebo and Olipudase Alfa
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	0.05
	Platelet counts	% Change from baseline	LS Mean	14.332
			SE	5.7822
			95% CI	(2.564,26.099)
			P-value	0.0185
			Adjusted significance level for USA	NA
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	0.05
	SAF1-BFI item 3 (Worst Fatigue)	Change from baseline	LS Mean	-0.124
			SE	0.7578
			95% CI	(-1.676,1.429)
			P-value	0.8713
			Adjusted significance level for USA	NA
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	0.05
	SAF1-BPI-SF item 3 (Worst Pain)	Change from baseline	LS Mean	0.846
			SE	0.8533
			95% CI	(-0.894,2.586)
			P-value	0.3294
			Adjusted significance level for USA	NA
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	NA

Category	Endpoint			Difference between Placebo and Olipudase Alfa
	FACIT1-Dyspnea Symptom Scale Score	Change from baseline	LS Mean	1.099
			SE	2.6464
			95% CI	(-4.357,6.554)
			P-value	0.6817
			Adjusted significance level for USA	NA
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	NA

Note: The p-value is based on a mixed model for repeated measures approach with baseline value, baseline age, treatment arm, study visit, and study visit by treatment arm interaction as covariates.
Note: SRS is one of the primary efficacy endpoint for FDA and it is considered as the last secondary efficacy endpoint in the testing order for EU and the rest of world.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR_MO/REPORT/PGM/multiplicity_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/multiplicity_t_i.rtf (07JAN2021 - 15:26)

4.4.3　主要有効性評価項目の結果

ピボタル試験である DFI12712（ASCEND）で設定した主要有効性評価項目、副次有効性評価項目及びその他の有効性評価項目の結果について、DFI13412、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 で実施した同評価項目とともに以下に示す。

4.4.3.1　予測%DLco のベースラインからの変化率

4 試験全てにおいて、オリプダーゼ アルファ投与（26～52 週、LTS13632 は 54 か月まで）を受けた患者では、DFI12712（ASCEND）でプラセボ投与を受けた患者と比較して、予測%DLco のベースラインからの顕著な改善が示された。

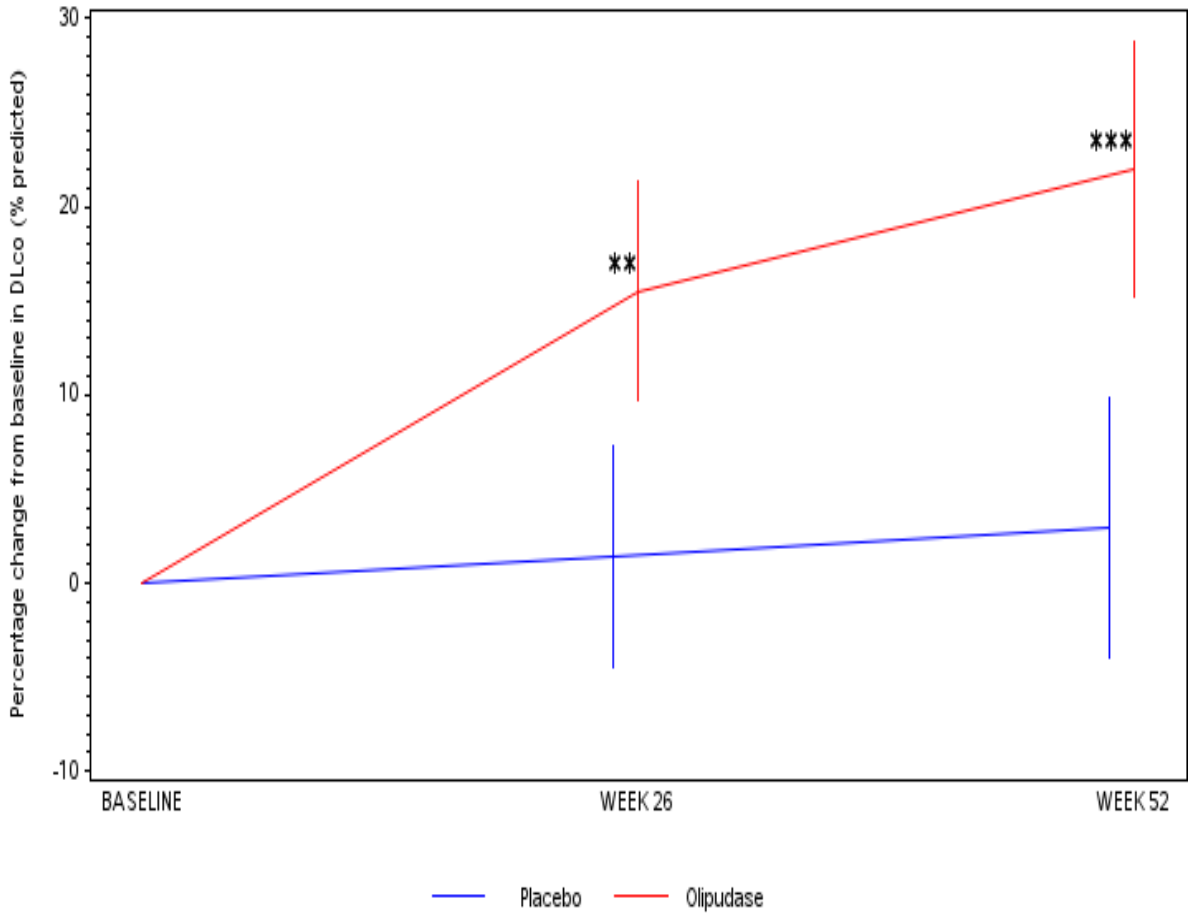
DFI12712（ASCEND）

予測%DLco は、ピボタル試験である DFI12712（ASCEND）で設定した 2 つの主要有効性評価項目のうちの 1 つであった。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%）で高かった（p=0.0004、多重性調整後に統計的に有意）（図 1、表 1）。したがって、DFI12712（ASCEND）において、予測%DLco の主要有効性評価項目が達成された。

オリプダーゼ アルファを最長 52 週間にわたって投与したときの予測%DLco に対するベネフィットを支持する更なる解析結果を以下に要約する。

- プラセボ群と比較したオリプダーゼ アルファ群のベースラインからの予測%DLco の増加は、Week 26 からみられた（オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群のベースラインからの平均変化率：それぞれ 15.511%及び 1.372%、p=0.0015）（Module 2.7.3 [表 4]）。
- DLco レスポンダー（Week 52 における予測%DLco のベースラインからの変化量が 15%以上）は、オリプダーゼ アルファ群 18 名中 5 名（27.8%）に認められた。一方で、プラセボ群では DLco レスポンダーはいなかった（Module 2.7.3 [表 5]）。
- プラセボ／オリプダーゼ アルファ群におけるベースラインからの予測%DLco の改善は、Week 104（ETP 期でのオリプダーゼ アルファ投与開始後 52 週）までに、オリプダーゼ アルファ群における予測%DLco のベースラインから Week 52 までの改善と同程度となった（ベースラインからの平均変化率：それぞれ 27.229%及び 22.062%）（Module 2.7.3 [図 2]、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.17]）。

図 1 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in DLco (% predicted) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LSmeans and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline % Predicted DLco adj. for Hb and Pressure, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates.
Note: * indicates p-value <0.05, ** indicates p-value <0.01, *** indicates p-value <0.001.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/mmrm_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mmrm_g_dvdlacpp_i.rtf (10APR2020 - 0:30)

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）の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（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.3.5.2]）。

DFI13412

DFI13412では、5名の成人患者を対象に26週間オリプダーゼ アルファを投与したところ、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13.4%であり、平均予測%DLcoの重症度はベースラインの中等度から軽度の分類まで改善した（Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR [Table 22]）。

LTS13632

LTS13632では、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、成人患者（5名：先行試験DFI13412より移行）のMonth 54で49.44%（p=0.0191）、小児患者（6名：先行試験DFI13803［ASCEND-Peds］より移行）のMonth 36で41.39%（p=0.0009）であり、いずれも統計的に有意であった（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR [Section 10.2.4]）。

4.4.3.2　脾容積のベースラインからの変化率

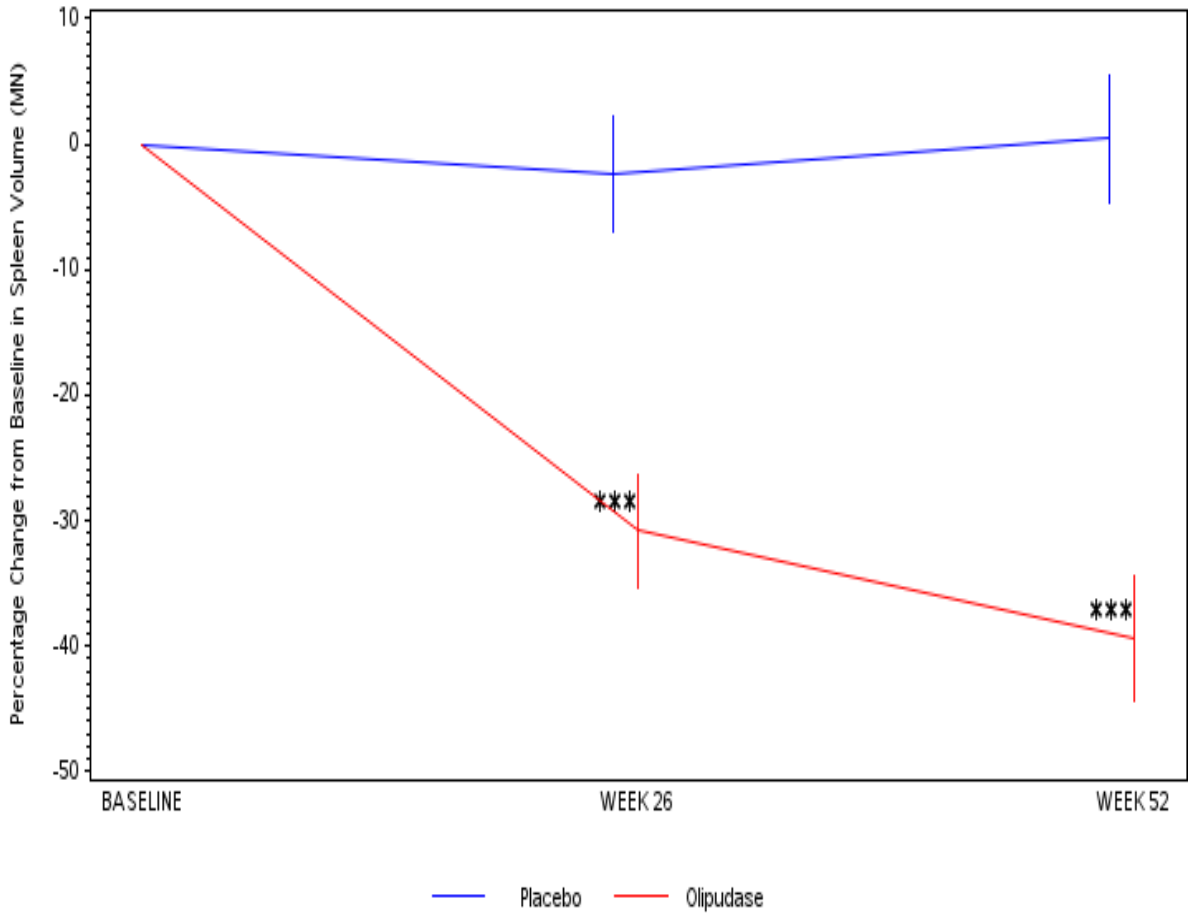
4試験全てにおいて、オリプダーゼ アルファ投与（26～52週、LTS13632は54か月まで）を受けた患者では、DFI12712（ASCEND）でプラセボ投与を受けた患者と比較して、脾容積のベースラインからの顕著な減少が認められた。

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）では、脾容積は2つの主要有効性評価項目のうちの1つであった。脾容積は、米国を除く全ての国の主要有効性評価項目であった（米国では、脾容積は主要有効性評価項目の脾臓に関する複合評価項目の一部であった）。mITT集団のベースラインにおける平均脾容積（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った（図2、表1）。したがって、脾容積については、米国を除いた全ての国で主要有効性評価項目を達成した。

さらに、Week 52において脾容積（MN）がベースラインから30%以上減少した患者（脾容積レスポンダー）は、オリプダーゼ アルファ群の18名中17名（94.4%）に認められたが、プラセボ群の18名に脾容積レスポンダーはいなかった。

図 2 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in spleen volume (MN) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LSmeans and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Spleen Volume (MN), baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates.
Note: * indicates p-value <0.05, ** indicates p-value <0.01, *** indicates p-value <0.001.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/mmrm_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mmrm_g_spvolmnd_i.rtf (10APR2020 - 0:30)

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、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%）（Module 2.7.3 [2.3.1 項]）。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。

DFI13412

DFI13412 では、ベースラインで脾腫が中等度であった 5 名の成人患者を対象にオリプダーゼ アルファを26週間投与したところ、脾容積（MN）のベースラインからの減少率は29.4%であった（Module 2.7.3 [図 9]）。

LTS13632

LTS13632 では、脾容積（MN）のベースラインからの減少率は、成人患者（5 名：先行試験 DFI13412 より移行）の Month 54 で 53.110%、小児患者（9 名：先行試験 DFI13803［ASCEND-Peds］より移行）の Month 36 で 65.678%であった。

DFI12712（ASCEND）の脾臓に関する複合評価項目（米国では主要有効性評価項目の一部として評価、米国以外では SRS を副次有効性評価項目として評価）

DFI12712（ASCEND）では、米国のみ、脾臓に関する主要有効性評価項目は、腹部 MRI で測定した脾容積と、SRS で測定した脾容積に関連する患者の知覚を組み合わせて複合評価項目とした。ベースラインにおける平均 SRS は、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群で、それぞれ 24.552 及び 28.051 であり、これらのスコアは SRS の個々の項目の平均スコア（回答尺度 0～10、0＝全くなし、10＝想像できる最もひどい程度）が約 5～6 で、比較的重度の症状であることが示唆された。

オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群では、SRS のベースラインから Week 52 までの減少が同程度であり、多重性調整後に統計的な差はなかった（それぞれ-7.956 及び-9.298、p=0.7027）（Module 2.7.3 [2.1.1.3 項]）。したがって、SRS が両方の群で改善を示したことにより、米国で設定した脾容積と SRS からなる脾臓に関する複合評価項目は達成されなかった。

骨髄線維症患者における脾腫症状の患者による知覚の評価に由来する SRS は、ASMD 患者に対する新規評価尺度であり、当該患者集団では妥当性が確認されていない。したがって、この尺度による結果の解釈には注意が必要である（Module 2.7.3 [6 項]）。

4.4.4　副次有効性評価項目の結果

4.4.4.1　肝容積のベースラインからの変化率

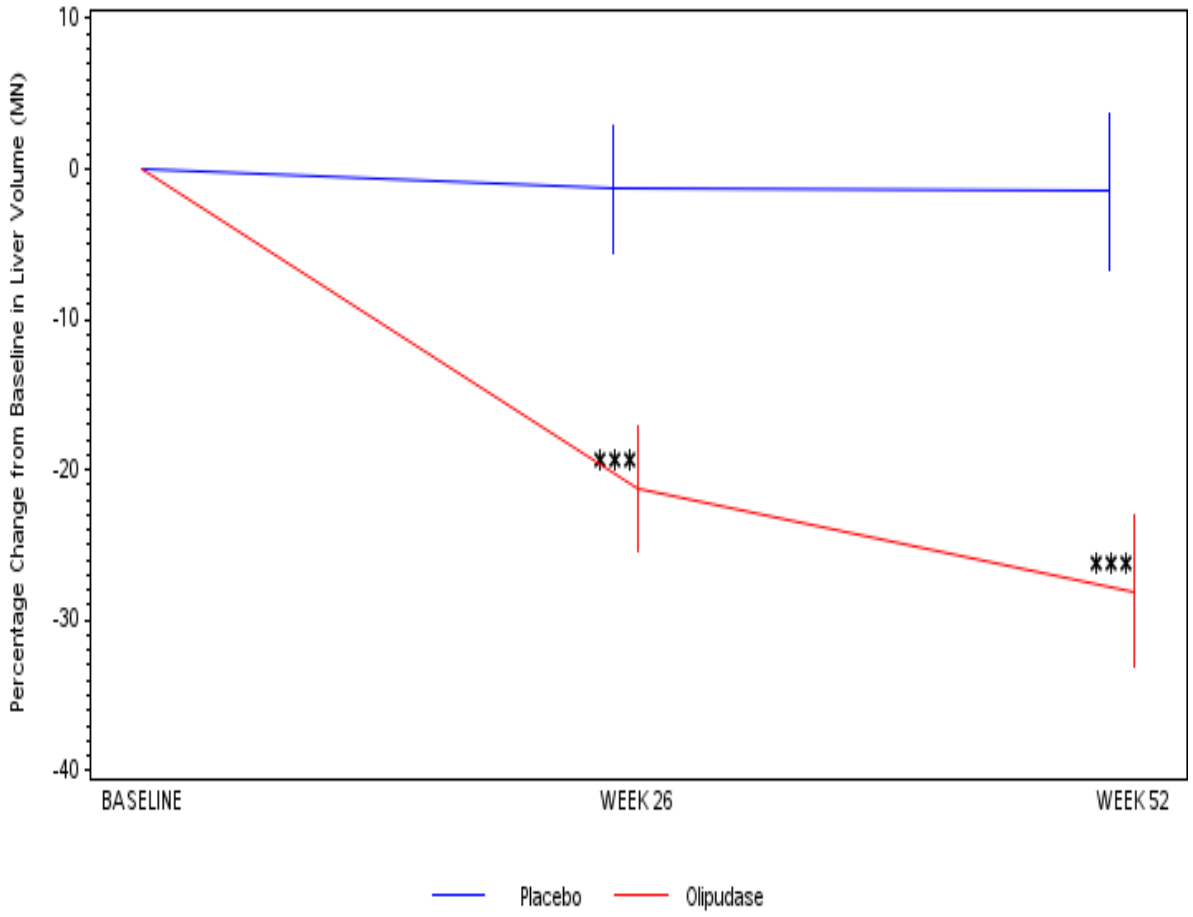
4 試験全てにおいて、オリプダーゼ アルファ投与（26～52 週、LTS13632 は 54 か月まで）を受けた患者では、DFI12712（ASCEND）でプラセボ投与を受けた患者と比較して、肝容積のベースラインからの顕著な減少が認められた。

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）では、mITT 集団のベースラインにおける平均肝容積（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 1.444 MN 及び 1.616 MN）であり、中等度の肝腫であることを示していた。肝容積（MN）のベースラインから Week 52 までの減少率は、オリプダーゼ ア

ルファ群では 28.064%、プラセボ群では 1.468%であり、米国を除いた全ての国で多重性調整後に統計的に有意であった（p<0.0001）（図 3、表 1）。

図 3 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in liver volume (MN) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LSmeans and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Liver Volume (MN), baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates.
Note: * indicates p-value <0.05, ** indicates p-value <0.01, *** indicates p-value <0.001.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR_MO/REPORT/PGM/mmrm_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mmrm_g_livolmnd_i.rtf (05JAN2021 - 20:24)

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者 20 名における肝容積（MN）のベースラインから Week 52 までの平均減少率は 40.560%であった（名目上の p 値<0.0001）（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 15]）。肝容積（MN）の減少率は、小児患者の各年齢コホートでおおむね同様であった。

DFI13412

DFI13412 では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた 5 名の成人患者における肝容積（MN）のベースラインから Week 26 までの減少率は 21.9%であった（Module 2.7.3 [図 9]）。

LTS13632

LTS13632 では、肝容積（MN）のベースラインからの減少率は、成人患者（5 名：先行試験 DFI13412 より移行）の Month 54 で 40.325%、小児患者（9 名：先行試験 DFI13803［ASCEND-Peds］より移行）の Month 36 で 54.087%であった。

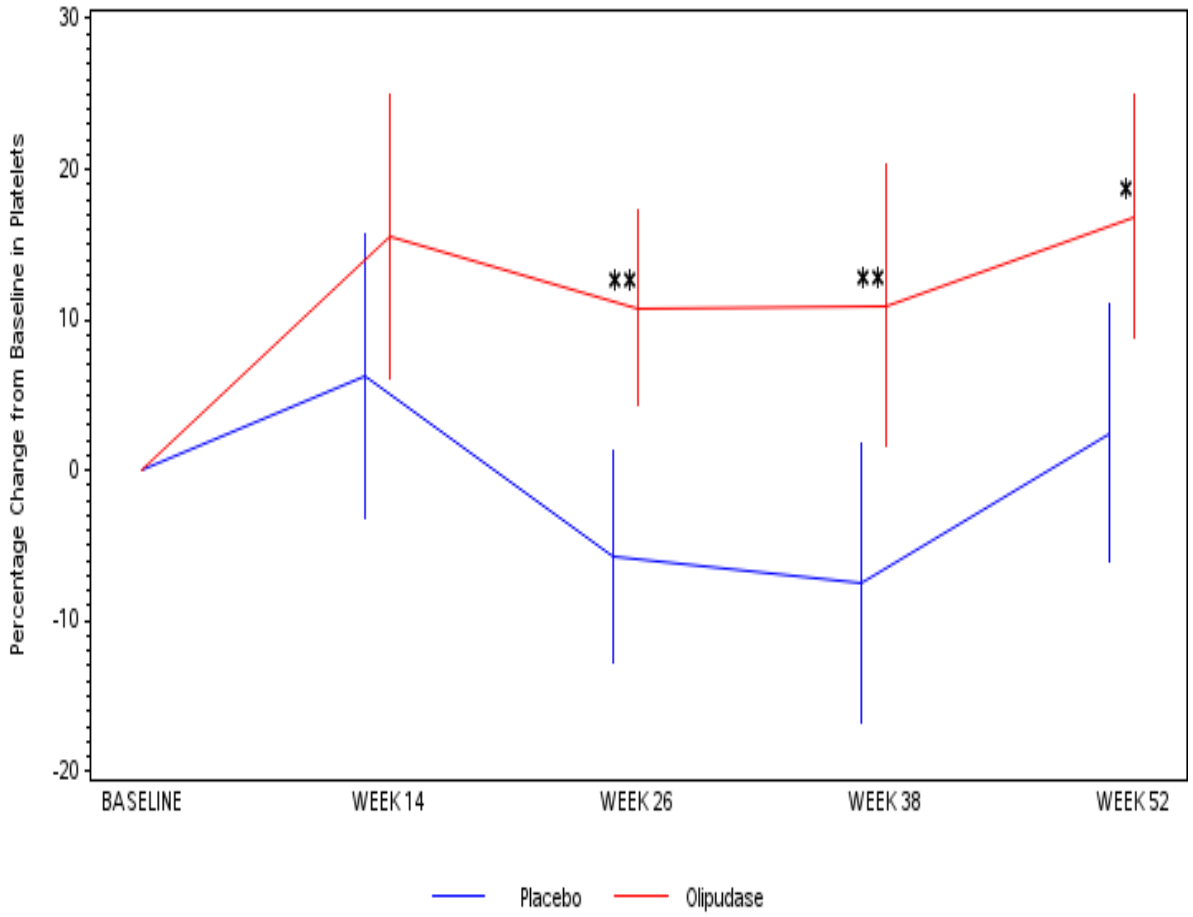
4.4.4.2　血小板数のベースラインからの変化率

4 試験全てにおいて、オリプダーゼ アルファ投与（26～52 週、LTS13632 は 54 か月まで）を受けた患者では、DFI12712（ASCEND）でプラセボ投与を受けた患者と比較して、血小板数のベースラインからの顕著な増加が認められた。

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）では、mITT 集団のベースラインにおける平均血小板数はオリプダーゼ アルファ群（107.178 x 10^9 /L）及びプラセボ群（115.583 x 10^9 /L）で同程度であり、軽度の血小板減少症であることを示していた。血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均の増加は、オリプダーゼ アルファ群（16.822%）の方がプラセボ群（2.490%）よりも高かった（図 4、表 1）。血小板減少症の緩やかな改善を反映しており、米国を除いた全ての国で多重性の調整後も統計的に有意であった（p=0.0185）。

図 4 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in pre-infusion platelet counts from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LSmeans and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Platelets, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates.
Note: * indicates p-value <0.05, ** indicates p-value <0.01, *** indicates p-value <0.001.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/mmrm_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mmrm_g_plat_i.rtf (10APR2020 - 0:30)

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者 20 名において、血小板数のベースラインから Week 52 までの平均変化率は 34.03%であり、血小板数の増加がみられた（名目上の p 値=0.0003）。3 つの年齢コホートのいずれにおいても、同様の平均血小板数の増加が認められた（青年コホート：45.01%、児童コホート：30.67%、乳児／幼児コホート：31.76%）（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.4.1.1]）。

DFI13412

DFI13412 では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた 5 名の成人患者におけるベースラインの平均血小板数は 117.6 x 10^9 /L であり、中等度の血小板減少症であることを示していた。Week 26 では平均投与前血小板数は 138.8 x 10^9 /L まで増加した。

LTS13632

LTS13632 では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた患者の血小板数はベースラインから増加した。成人患者 5 名における Month 54 での平均増加率は 26.75%であり、小児患者 9 名における Month 36 での平均増加率は 28.56%であった。

4.4.4.3　疲労、疼痛及び呼吸困難の各重症度のベースラインからの変化量

小児患者（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）で疲労に関して改善傾向が認められたが、全体としては、オリプダーゼ アルファ投与中に疲労、疼痛及び呼吸困難の重症度に関する評価項目の変化に一貫した又は頑健な傾向は認められなかった。

DFI12712（ASCEND）

ベースラインでは、疲労の重症度（BFI の質問項目 3）、疼痛の重症度（BPI-SF の質問項目 3）及び呼吸困難の重症度（FACIT 呼吸困難ツールの症状スコア）の平均値は、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群で同程度であった。これらのスコアのベースラインから Week 52 までの変化量について群間に有意差は認められなかった（表 1）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.6.1]、[16.2.6.6.2]、[16.2.6.7.1]及び[16.2.6.8.1]）。

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者 20 名において、PedsQL Generic Core Scale 及び Multidimensional Fatigue Scale は、下位項目の大部分で、Week 52 でベースラインと比較して意義のある改善を示した。ただし、100 mm の疼痛ビジュアルアナログスケールにおいて、ベースラインからの有意な変化は認められなかった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.13.1]及び[16.2.6.13.2]）。

LTS13632

LTS13632 では、小児患者 9 名において、幾つかの時点で PedsQL 質問票による多次性の疲労及び現在の疼痛スコアのベースラインからの名目上の有意な改善が認められた。統計的に有意な変化は、全ての時点においては認められなかった。成人患者 5 名において、Month 18 での BPI-SF による疼痛の重症度に統計的に有意な改善が認められたが、Month 66 での疲労、疼痛又は呼吸困難の重症度に有意な減少は認められなかった。

4.4.4.4　脾腫関連スコアのベースラインから Week 52 までの変化量

DFI12712（ASCEND）において、SRS のベースラインから Week 52 までの変化量は、米国以外では副次有効性評価項目として（米国では脾臓に関する複合評価項目の一部として）検討された。SRS のベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は、オリプダーゼ アルファ群で-7.956、プラセボ群で-9.298 であった（名目上の p 値=0.7027）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.3]）。

4.4.5　三次及び探索的有効性評価項目の結果

4.4.5.1　HRCT 及び胸部 X 線による肺画像検査

4 試験全てにおいて、オリプダーゼ アルファ投与（26～52 週、LTS13632 は 54 か月まで）を受けた患者に、ベースラインとの比較又は DFI12712（ASCEND）でプラセボ投与を受けた患者との比較で、HRCT 及び X 線による ILD の一貫した改善が示された。

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）では、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群のいずれも、ベースラインでの肺画像検査による平均スコアは概ね同様であり、軽度又は中等度の肺の構造障害を示していた。Week 52 で、HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」の平均スコア（名目上の p 値=0.0056）及び「両肺の ILD」の平均スコア（名目上の p 値=0.0474）に、オリプダーゼ アルファ群でプラセボ群と比較して有意な減少（改善）が認められた。同様に、Week 52 における胸部 X 線での間質性陰影所見の平均スコアには、オリプダーゼ アルファ群でプラセボ群と比較して有意な改善（減少）が認められた（それぞれ-0.911 及び 0.280、名目上の p 値<0.0001）（Module 2.7.3 [2.1.4.1 項]）。

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、HRCT による ILD、すりガラス陰影所見及び網状・結節影所見の各平均スコアについて、ベースラインから Week 52 までの減少が認められた（Module 2.7.3 [2.3.5 項]）。

DFI13412

DFI13412 では、ベースラインにおいて、HRCT により全患者に軽度から重度の ILD の影響が肺実質に認められた。Week 26 では、ベースラインと比較して、HRCT 及び胸部 X 線による ILD、肺結節及び網状・結節影所見の各平均スコアで、相対的な減少（改善）が認められた（Module 2.7.3 [2.2.3 項]）。

LTS13632

LTS13632 では、HRCT で測定した ILD について、オリプダーゼ アルファ投与後にベースラインからの減少が示された。すりガラス陰影所見については、Month 54 での 5 名の成人患者及び Month 36 での 9 名の小児患者に疾患を示す所見は認められなかった。網状・結節影の平均スコアについては、Month 54 での 5 名の成人患者及び Month 48 での 4 名の小児患者に疾患を示す所見は認められなかった。

「両肺の ILD」の平均スコアは、Month 54 での 5 名の成人患者及び Month 36 での 9 名の小児患者においてベースラインから有意に減少した（Module 2.7.3 [2.4 項]）。

4.4.5.2 肺機能検査

4 試験全てにおいて、オリプダーゼ アルファ投与を受けた患者に、ベースラインとの比較又は DFI12712（ASCEND）でプラセボ投与を受けた患者との比較で、肺機能検査値の一貫した改善が示された。

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）において、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群の肺機能検査（4.4.3.1 項に記載した DLco 以外の検査）はベースラインで同程度であり、軽度から中等度の肺機能障害であることを示していた（FVC の予測正常値に対する割合［以下、予測%FVC］：それぞれ 81.619%及び 83.144%）。予測%FVC のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、オリプダーゼ アルファ群においてプラセボ群と比較してより大きな改善を示した（それぞれ 6.736%及び 1.421%、調整平均の群間差：5.315%、名目上の p 値=0.0246）。FEV1 及び TLC の予測正常値に対する割合（以下、それぞれ予測%FEV1 及び予測%TLC）についても同様の改善傾向が認められた（Module 2.7.3 [2.1.4.2 項]）。

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者にベースラインから Week 52 までの肺機能の改善が認められた。予測%FVC、予測%FEV1 及び予測%TLC の有意な増加（ベースラインからの平均変化率：それぞれ 15.2%［n=13］、9.06%［n=13］及び 19.917%［n=8］）が示された（全ての名目上の p 値≤0.033）（Module 2.7.3 [2.3.4 項]）。

DFI13412

DFI13412 では、5 名全ての成人患者においてベースラインでは、肺機能評価項目である FVC、FEV1、TLC は基準範囲内であり、試験期間を通して基準範囲内に維持された。

LTS13632

LTS13632 では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた成人及び小児患者で肺機能の改善が認められた。成人患者 5 名において、ベースラインから Month 54 までの予測%FVC の平均増加率は統計的に有意であった（10.05%、p=0.0063）が、予測%FEV1（3.7%）及び予測%TLC（10.11%）では統計的に有意な改善は認められなかった。小児患者において、ベースラインから Month 36 までの予測%FVC（28.82%［n=8］、p=0.0024）、予測%FEV1（25.8%［n=8］、p=0.0025）及び予測%TLC（25.07%［n=6］、p=0.0370）の平均増加率は統計的に有意であった。

4.4.5.3　肝機能検査値

DFI12712（ASCEND）、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 では、オリプダーゼ アルファの投与を受けた成人及び小児患者において、ベースラインで増加していた肝機能検査値（AST、ALT、総ビリルビン）の一貫した減少が示された。

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）では、プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群では、ベースラインから Week 52 までの投与前の ALT、AST 及び総ビリルビンにおいて統計的に有意な減少が認められた（Module 2.7.3 [2.1.4.3 項]）。プラセボ群と比較した肝機能検査値の改善は Week 14 から認められた。

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、小児患者 20 名の大半で、ベースラインの ALT（16 名）及び AST（16 名）の異常な高値が認められた。オリプダーゼ アルファ投与後、Week 52 ではそれぞれ 2 名及び 1 名以外は ALT 及び AST が異常値から正常化した（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 10.2.2]）。

LTS13632

LTS13632 では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた成人及び小児患者において、平均 AST 値及び ALT 値はベースラインから減少し、投与後 6～12 か月以降に定常状態に達した。また、平均総ビリルビン値はベースラインから減少し、投与後 3～6 か月以降に定常状態に達した（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR [Section 11.4.2]）。

4.4.5.4　空腹時脂質プロファイル

DFI12712（ASCEND）、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 では、オリプダーゼ アルファの投与を受けた成人及び小児患者において、ベースラインとの比較又は DFI12712（ASCEND）でプラセボ投与を受けた患者との比較で、空腹時脂質プロファイルに一貫した改善が示された。

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）では、ベースラインにおける脂質パラメータの平均値は、ULN と同程度又は ULN を僅かに上回っていた。主なアテローム形成性脂質パラメータ（LDL、総コレステロール、トリグリセリドなど）について、プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群では、ベースラインから Week 52 までの変化率に顕著な減少（改善）が認められた（総コレステロールを除く全パラメータの名目上の p 値≤0.005）：LDL コレステロール（調整平均の群間差：-25.852%、名目上の p 値=0.0021）、トリグリセリド（調整平均の群間差：-32.966%、名目上の p 値=0.0002）、総コレステロール（調整平均の群間差：-11.143%、名目上の p 値=0.0909）（Module 2.7.3 [2.1.4.4 項]）。

同様に、主な抗アテローム形成性脂質パラメータ（HDL など）について、プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群では、ベースラインから Week 52 までの変化率に顕著な増加（改善）が認めら

れた（全パラメータの名目上の p 値≤0.003）：HDL コレステロール（調整平均の群間差：33.517%、名目上の p 値=0.0016）。

DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI13803（ASCEND-Peds）では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者において、総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドの平均値が、ベースラインから Week 52 まで減少し、HDL コレステロールの平均値については、ベースラインから Week 52 まで増加した（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.11.1]）。

LTS13632

LTS13632 では、オリプダーゼ アルファ投与を受けた成人及び小児患者では、アテローム形成性脂質パラメータ及び抗アテローム形成性脂質パラメータのベースラインからの改善が認められた（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR [Section 10.2.8]）。Month 54 に成人患者 5 名で、総コレステロール（10.02%）、LDL コレステロール（22.37%）を含むアテローム形成性脂質パラメータのベースラインからの減少と、HDL コレステロール（137.27%）を含む抗アテローム形成性脂質パラメータのベースラインからの増加が認められた。Month 36 に小児患者 9 名で、総コレステロール（38.19%）、LDL コレステロール（48.46%）を含むアテローム形成性脂質パラメータのベースラインからの減少と、HDL コレステロール（167.40%）を含む抗アテローム形成性脂質パラメータのベースラインからの増加が認められた。

4.4.5.5 DFI12712（ASCEND）における事後の相関解析

ILD の機能的改善と構造的改善の関連性を確認するため、数項目の相関解析を実施した。

オリプダーゼ アルファ群の患者では、予測%DLco の改善と HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」の改善において、r=-0.563（名目上の p 値=0.0186）の相関性が認められた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 36]）。しかし、患者数が少ないため、予測%DLco 及び HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」の両方で最も改善した 1 名の患者のデータが影響し、相関が示されたと考えられる。プラセボ群の患者では、相関性は r=0.1154 であった（名目上の p 値=0.6591）。

オリプダーゼ アルファ群の患者では、予測%DLco の改善と HRCT による「両肺の ILD」の平均スコアの改善に明らかな関連性を示すエビデンスは認められなかった（r=0.2466、名目上の p 値=0.3401）。同様に、脾容積（MN）の改善と TLC の改善の関連性を示すエビデンスは認められなかった（r=-0.052、名目上の p 値=0.8496）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.16] 及び[16.2.6.2.17]）。

4.4.5.6 DFI12712（ASCEND）における事後の多重ドメインレスポンス解析

複数の臓器にまたがる ASMD の各症状に対するオリプダーゼ アルファ投与効果の全体像を示すために、8 つの疾患評価パラメータ（DLco、脾容積、肝容積、胸部 X 線による間質性陰影、HRCT によ

る両肺のすりガラス陰影所見、HRCT による両肺の ILD、ALT 及び LDL コレステロール）を特定し、それぞれのパラメータについて患者ごとの反応を 4 つのレベルの改善定義で評価した（Module 2.7.3 [1.3.3.1.1 項]、[2.1.6 項]及び[表 9]）。

各改善定義（1～4）において、8 パラメータ中 1 から 8 つの改善を示した患者の割合は、全体的にプラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群で有意に高く、多くで名目上の p 値は<0.05 であった。例えば、8 パラメータ中 4 つ以上で改善を示した患者の割合は、改善定義 1～4 について、プラセボ群では、それぞれ 38.9%、5.6%、0%及び 0%であったのに対し、オリプダーゼ アルファ群では、それぞれ 94.4%、88.9%、66.7%及び 33.3%であった。多重性の調整は行わなかったが、これらの一貫した傾向は多数の疾患パラメータにわたってオリプダーゼ アルファの臨床的有用性を示すエビデンスとなった。

4.4.6 小児患者におけるその他の有効性解析

4.4.6.1 身長 Z スコア

DFI13803（ASCEND-Peds）では、ベースラインから Week 52 で身長 Z スコアのカテゴリーについて、オリプダーゼ アルファの投与を受けた 15 名（78.9%）の小児患者で改善が認められ、4 名（21.1%）では同じカテゴリーのままであった。全般的に身長 Z スコアの改善は、全年齢コホートで同程度であった（Module 2.7.3 [2.3.3 項]）。

LTS13632 では、30 か月のオリプダーゼ アルファの投与を受けた小児患者は、身長 Z スコアが平均で+1.3702 の統計的に有意な改善を示した。Month 36 までに、小児患者 8 名中 7 名（青年 3 名、児童 4 名）で身長 Z スコアのカテゴリーが改善し、1 名は同じままであった。

4.4.6.2 手部 X 線検査による骨年齢

DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者は、ベースラインでは、実年齢と比較して骨年齢（手部 X 線による評価）が平均で 24 か月遅延した。オリプダーゼ アルファの投与後 52 週では、骨年齢と実年齢の差に改善は認められなかった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 17]）。

ただし、LTS13632 において、DFI13803（ASCEND-Peds）から移行した 19 名の小児患者は、オリプダーゼ アルファの投与後 42 か月で、骨年齢の 14.851 か月の有意な改善を示し（n=8、名目上の p 値 =0.0184）、骨年齢が実年齢に近づきつつあることを示した（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR [Section 10.2.12]）。

4.4.6.3 DFI13803（ASCEND-Peds）とヒストリカルコントロールデータ（自然経過観察研究［MSC12840］）との比較解析

小児患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）は非盲検試験である。DFI13803（ASCEND-Peds）では、事前に定めた小児の有効性評価項目について、ベースライン（オリプダーゼ アルファ投与前）からオリプダーゼ アルファ投与後 52 週又は 64 週までの変化を評価することにより検討した。小児患

者におけるオリプダーゼ アルファ投与の有効性を更に評価するため、DFI13803（ASCEND-Peds）からのデータについて、前向き自然経過観察研究（MSC12840）からの小児患者におけるヒストリカルコントロールデータとの比較解析を実施した（Module 2.7.3 [3.2.6 項]）。

DFI13803（ASCEND-Peds）における小児患者 15 名（児童 11 名及び青年 4 名：5 歳以上 18 歳未満）から得られたデータを、MSC12840 において DFI13803（ASCEND-Peds）の主な適格基準に合致する小児患者 14 名（児童 4 名及び青年 10 名：7 歳以上 18 歳未満）のデータと比較した（Module 2.7.3 [1.3.3.7 項]）。選択した有効性評価項目の各試験の患者におけるベースラインからの 1 年間の変化量又は変化率について解析した。

自然経過観察研究（MSC12840）の小児患者と比較して、DFI13803（ASCEND-Peds）においてオリプダーゼ アルファの投与を受けた小児患者では大半の有効性評価項目で有意な改善を示した（名目上の p 値<0.05）：脾容積の減少（両集団の調整平均の差：-46.26%）、肝容積の減少（-48.22%）、血小板数の増加（45.78%）、身長 Z スコアの増加（0.64）、並びに HRCT による ILD、すりガラス陰影及び網状・結節影の減少（改善）（Module 2.7.3 [表 13]）。その他の有効性評価項目である予測%DLco 及び胸部 X 線による ILD 評価では、両群間で有意差は認められなかった（Module 2.7.3 [表 13]）。しかし、予測%DLco は、MSC12840 のデータで DFI13803 よりはるかにばらつきが大きく（SD はそれぞれ 50.901 及び 29.127）、自然経過観察研究で収集されたデータのばらつきが大きかったことから、差を検出する可能性には制限があった。

要約すると、DFI13803（ASCEND-Peds）においてオリプダーゼ アルファの投与を受けた小児患者は、オリプダーゼ アルファの投与を受けなかった小児患者におけるヒストリカルコントロールデータ（前向き自然経過観察研究［MSC12840］）と比較して、ベースラインから 1 年間で主要な内臓評価項目及び肺疾患の画像評価において有意な改善を示した。

4.4.7　併合解析対象集団における効果の持続に関する評価

成人及び小児の併合解析対象集団におけるベースラインは、初回オリプダーゼ アルファ投与前の最終観察である。ベースラインとの統計的比較として、患者数が 5 名を超える時点について考察する（全て名目上の p 値、多重性の調整なし）。全体として、後期の時点で投与を受けた患者は少なかった。

4.4.7.1　成人患者

成人の併合解析対象集団には、DFI12712（ASCEND）（34 名）及び DFI13412／LTS13632（5 名）においてオリプダーゼ アルファの投与を受けた成人患者 39 名が含まれた。成人の併合解析対象集団には、次の 2 つの群が含まれる。「プラセボ／オリプダーゼ アルファ」群の患者（16 名）は、DFI12712（ASCEND）の PAP 期（ベースラインから Week 52 まで）でプラセボの投与を受け、その後、ETP 期でオリプダーゼ アルファの投与を受けた。「オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ」群の患者（23 名）は、DFI12712（ASCEND）（18 名）又は DFI13412／LTS13632（5 名）の開始時からオリプダーゼ アルファの投与を受けた。

概して、オリプダーゼ アルファの投与を受けた成人患者に対しては、ベースラインから Week 52 までの予測%DLco、脾容積、肝容積及び血小板数における改善が認められ、Week 208～338 に行われた最終の評価まで維持された（ただし、最終時点の入手データ数には限りがあるため、解釈には注意を要する）。

予測%DLco

全体として、ベースラインからの平均予測%DLco の増加（改善）は Week 234 から Week 286 までの最終評価で定常状態に達した。ベースラインと比較して、予測%DLco の平均増加率は、Week 52 で 22.7%、Week 104 で 32.8%、Week 286 で 50.0%であった（名目上の p 値≤0.0038）。同様の傾向がプラセボ／オリプダーゼ アルファ群及びオリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の両方において認められた（Module 2.7.3 [図 18]及び[図 19]）。

脾容積

全体として、脾容積のベースラインから Week 80 までの減少（改善）は、Week 286 の最終評価まで維持された。ベースラインと比較して、脾容積（MN）の平均減少率は、Week 52 で 37.8%、Week 104 で 45.9%、Week 234 で 53.1%であった（名目上の p 値≤0.0002）。同様の脾容積の減少が、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群及びオリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の両方において認められた（Module 2.7.3 [図 21] 及び[図 22]）。

肝容積

全体として、肝容積のベースラインから Week 52 までの減少（改善）は、Week 286 の最終評価まで維持された。ベースラインと比較して、肝容積（MN）の平均減少率は、Week 52 で 28.4%、Week 104 で 34.5%、Week 234 で 40.3%であった（名目上の p 値≤0.0012）（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy (ISE) [1.2.1]）。同様の傾向が、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群及びオリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の両方において認められた（Module 2.7.3 [図 24]及び[図 25]）。

投与前血小板数

全体として、投与前血小板数はベースラインから Week 338 の最終評価までに緩やかな増加（改善）が認められた。ベースラインと比較して、投与前血小板数（10^9/L）の平均増加率は、Week 52 で 15.7%、Week 104 では 12.2%、Week 286 では 29.3%であった（名目上の p 値≤0.0350）。同様の傾向が、比較するのに十分な患者数があるプラセボ／オリプダーゼ アルファ群及びオリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の両方において認められた（Module 2.7.3 [図 26]及び[図 27]）。

4.4.7.2　小児患者

小児の併合解析対象集団には、DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者からの全データ及び LTS13632 に継続した同じ患者のデータが含まれる。後期の時点では患者数が少なかったことにより、ベースラインとの比較は Week 64 までの 20 名の患者に基づいた。

概して、オリプダーゼ アルファの投与を受けた小児患者において、ベースラインから Week 52 までに認められた予測%DLco、脾容積、肝容積及び血小板数の改善は Week 208～220 の最終評価までの期間で維持された又は更に改善した（ただし後期の時点で得られたデータに限りがある）。

予測%DLco

全体として、ベースラインから Week 78 までの平均予測%DLco は増加（改善）し、この改善は Week 208 の最終評価まで維持された。ベースラインと比較して、予測%DLco の平均増加率は、Week 52 で 32.9%（9 名）、Week 104 で 37.4%（6 名）であった（名目上の p 値≤0.0053）。同様の傾向が青年及び児童グループで認められた（n≤6）（Module 2.7.3 [図 28]及び[図 29]）。

脾容積

全体として、脾容積（MN）はベースラインから Week 26 まで急速に減少（改善）し、その後 Week 208 の最終評価まで緩徐に減少した。ベースラインと比較して、脾容積（MN）の平均減少率は、Week 52 で 49.2%（20 名）、Week 130 で 61.0%（12 名）であった（名目上の p 値≤0.0001）。乳児／幼児、児童及び青年グループの脾容積において、同様の減少が認められた（Module 2.7.3 [図 31]及び[図 32]）。

肝容積

全体として、脾容積の場合と同様に、肝容積（MN）はベースラインから Week 26 まで急速に減少し、その後、Week 208 の最終評価までに緩徐に減少した。ベースラインと比較して、肝容積（MN）の平均減少率は、Week 52 で 40.6%（20 名）、Week 130 で 52.4%（12 名）であった（名目上の p 値≤0.0001）。乳児／幼児、児童及び青年グループの肝容積において、同様の減少が認められた（Module 2.7.3 [図 34]及び[図 35]）。

投与前血小板数

全体として、ベースラインから Week 26 までに投与前血小板数が増加（改善）し、Week 182 まで維持された。ベースラインと比較し、投与前血小板数の平均増加率は、Week 52 で 34.0%（19 名、名目上の p 値=0.0003）、Week 130 で 42.9%（10 名、名目上の p 値=0.0484）であった。乳児／幼児、児童及び青年グループにおいて、ベースラインから投与前血小板数の増加傾向が認められた（Module 2.7.3 [図 36]及び[図 37]）。

4.5　部分集団及び特別な状況下における有効性

4.5.1　人口統計学的特性及び疾患特性別の有効性

4.5.1.1　DFI12712（ASCEND）の成人患者及び DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者における有効性

DFI12712（ASCEND）の成人患者及び DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者における有効性の結果の要約を表 2 に示す。

両試験デザインは異なるものの、オリプダーゼ アルファ投与を受けた成人及び小児患者に、予測%Dlco、脾容積、肝容積、血小板数、肺画像検査（胸部 X 線及び HRCT）、予測%FVC、ALT 及び LDL のベースラインから Week 52 までの改善が一貫して示された。

表 2 - DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds): change or percentage change from baseline to Week 52 for selected key parameters

	DFI12712 ASCEND				**DFI13803 Peds**	
	Placebo (N = 18)	**Olipudase alfa (N = 18)**	**LS Mean difference**	**P-value**	**Olipudase alfa (N = 20)**	**P-value**
% change in DLco (% predicted)	2.961 (3.3832)	21.968 (3.3362)	19.008 (4.7576)	0.0004	32.94 (29.13)	0.0053
% change in spleen volume (MN)	0.481 (2.5002)	-39.446 (2.4294)	-39.927 (3.4957)	<.0001	-49.211 (9.713)	<.0001
% change in liver volume (MN)	-1.468 (2.5409)	-28.064 (2.4899)	-26.596 (3.5862)	<.0001	-40.560 (9.370)	<.0001
% change in platelet count (10^9 /L) (pre-infusion)	2.490 (4.1923)	16.822 (3.9596)	14.332 (5.7822)	0.0185	34.03 (36.42)	0.0003
Change in chest X-ray interstitial improvement	0.280 (0.1252)	-0.911 (0.1214)	-1.191 (0.1746)	<.0001	-0.64 (0.66)	NA
% change FVC (% predicted)	1.421 (1.5326)	6.736 (1.6336)	5.315 (2.2425)	0.0246	15.2 (20.1)	0.0126
Change in HRCT GG	0.181 (0.1606)	-0.491 (0.1561)	-0.672 (0.2241)	0.0056	-0.4013 (0.8596)	NA
Change in HRCT ILD	0.087 (0.1550)	-0.360 (0.1506)	-0.447 (0.2167)	0.0474	-0.6053 (0.8851)	NA
% change ALT (IU/L) (pre-infusion)	-0.975 (8.6773)	-36.552 (8.3165)	-35.577 (12.0349)	0.0060	-59.4 (21.9)	NA
% change LDL (mmol/L) (pre-infusion)	0.111 (5.6508)	-25.740 (5.0925)	-25.852 (7.6492)	0.0021	-35.794 (18.003)	NA

Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; DLco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC = forced vital capacity; GG = ground glass opacities; HRCT = high-resolution computed tomography; ILD = interstitial lung disease; LDL = low-density lipoprotein; LS = least squares; MN = multiples of normal; N = number of patients; NA = not applicable; SE = standard error; SD = standard deviation; % change = percentage change.
For % predicted DLco, from DFI12712 ASCEND, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin and ambient barometric pressure was used; from DFI13803, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin only was used.
The p-values and LS means (SE) from DFI12712 ASCEND are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline parameter value, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates. The variance-covariance structures used in the model are unstructured covariance.
The p-values from DFI13803 are based on regression of change from baseline (or percent change from baseline) with baseline value as the covariate, if statistical tests performed. The means (SD) are observed.
All p-values reported are nominal p-values. However, for DLco, spleen volume, liver volume and platelet, the multiplicity adjustment was conducted as specified in the DFI12712 ASCEND SAP.
Sources: DFI12712 ASCEND CSR, DFI13803 CSR

4.5.1.2 DFI12712（ASCEND）における日本人患者の有効性

日本人患者1名がDFI12712（ASCEND）に組み入れられた。本患者はランダム化され、PAP期にプラセボの投与を受けた。ETP期には、本患者は全て　製法B*　製剤によるオリプダーゼ アルファの投与を受けた。用量漸増はWeek 54から開始し、治験実施計画書のスケジュールに従って進められた。当該患者はWeek 68に目標用量の3.0 mg/kgに到達し、用量の減量、投与中断又は注入中断はなかった。

全体的に、ETP期にてオリプダーゼ アルファの投与を開始した後の日本人患者におけるDLco、脾容積及び肝容積は、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者と同様に改善がみられた。血小板数について、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群のWeek 80のベースラインからの平均増加率が22.090%（SD=22.5171）であったのに対し、本患者におけるWeek 132の増加率は9.03%であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 15.2.5.5]）。

結果として、オリプダーゼ アルファの投与を受けた日本人患者のデータは、DFI12712（ASCEND）の主要有効性評価項目（予測%DLco及び脾容積）に関して、オリプダーゼ アルファ投与を受けた治験対象集団と一貫していた。

4.5.1.3 製造方法の比較のための有効性解析

オリプダーゼ アルファの製剤の製造方法の変更については、2項「生物薬剤学に関する概括評価」に示す。

成人の併合解析対象集団において、成人患者39名中10名が、DFI12712（ASCEND）又はDFI13412／LTS13632で　製法A*　製剤から開始し、　製法B*　製剤に切り替えた（　製法A*　製剤の投与を受けた患者）。残りの29名が、DFI12712（ASCEND）で　製法B*　製剤から開始し、　製法B*　製剤を継続した（　製法A*　製剤の投与を受けていない患者）。Week 104以降の比較では、　製法A*　製剤の投与を受けていない患者は5名未満であった。

小児の併合解析対象集団において、小児患者20名中12名が、DFI13803（ASCEND-Peds）の64週の投与期間中に　製法A*　製剤から開始して投与を継続し、LTS13632中に　製法B*　製剤に切り替

えた（ 製法A* 製剤の投与を受けた患者）。残りの 8 名が、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 の両方の投与期間において、 製法B* 製剤から開始し、 製法B* 製剤を継続した（ 製法A* 製剤の投与を受けていない患者）。Week 52 より後の比較では、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者は 5 名未満であった。

成人及び小児患者のいずれにおいても、製造方法（ 製法A* 及び 製法B* ）別の限られたデータの解析で脾容積（減少）及び血小板数（増加）の改善が認められた（Module 2.7.3 [3.4 項]）。

4.5.2 薬物相互作用

評価は実施しなかった。

4.6 抗オリプダーゼ アルファ抗体

全体的に、成人及び小児患者の両方において、ADA 発現の有無が有効性に及ぼす影響は認められなかった（Module 2.7.3 [3.5 項]）。

製法A* 製剤又は 製法B* 製剤のいずれかの投与を受けた患者では、ADA の発現割合に大きな差は認められなかった。 製法A* 製剤で開始し 製法B* 製剤に切り替えた成人患者では、

製法B* 製剤切替え後に治験薬投与下で増強された ADA は認められなかったが、小児患者では 2 名に認められた（Module 2.7.3 [3.5.4 項]）。

4.7 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

オリプダーゼ アルファの臨床試験の投与方法は、いずれも患者内用量漸増であった。

SPHINGO00605 において、治験薬との因果関係が否定できない AE が認められない最高用量である 0.1 mg/kg を成人患者の開始用量として選択した。この用量は、ASMKO マウスにおいて、単回投与での無影響量に相当し、単回投与での無毒性量の 3 分の 1 である。2 週ごとに 1 回の投与は、非臨床試験でスフィンゴミエリン減少の維持が認められた結果に基づいて選択した（Module 2.7.2 [1.2.6 項]）。

DFI12712（ASCEND）では、オリプダーゼ アルファ 0.1 mg/kg を初回 IV 投与した後、目標用量の 3.0 mg/kg まで、患者内用量漸増した。DFI13803（ASCEND-Peds）では、成人患者を対象とした DFI13412 と比較して、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（すなわち、目標用量に到達するまでの追加で 4 週間を必要とする）用量漸増法を用いた。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 に相当し、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。

両試験の全患者において、残りの投与期間のオリプダーゼ アルファの維持用量は 3.0 mg/kg とした。目標用量であるオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg は、ASMD 患者の肺からスフィンゴミエリンを除去する上でのオリプダーゼ アルファの用量効果を評価するために選択した。

治験薬の投与が 3 日を超えて遅れた場合、その投与は行われず、投与されなかったものとみなされた。3 日間という投与許容期間を設けることで、短い間隔で投与されることをなくし、患者の体内でのスフィンゴミエリンの緩徐な分解を担保した。

DFI12712（ASCEND）の PAP 期及び DFI13803（ASCEND-Peds）において、1 名（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.1]及び[Section 8.4.5]）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な主要及び副次有効性評価項目（SRS を除く）で統計的に有意な効果が認められた。

上記で説明した全ての主要パラメータに対する有効性の持続が、成人（4.4.7.1 項）及び小児（4.4.7.2 項）の併合解析対象集団で考察された。

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、E-R 解析及び PK/PD 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 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]）。

4.8　有効性に関する考察と結論

個々の試験データ

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）のいずれにおいても、52 週間にわたるオリプダーゼ アルファの投与により ASMD の肺症状に関する以下のパラメータに顕著な改善が示された（表 2）。

- 予測%DLco
- 予測%FVC
- 胸部 X 線による間質性陰影
- HRCT による両肺のすりガラス陰影所見
- HRCT による両肺の ILD

ILD で評価する ASMD の改善は、DLco の改善によって示されただけでなく、放射線画像や FVC 等のその他の機能的パラメータによっても示された。DFI12712（ASCEND）において、オリプダーゼ アルファ群の 5 名が DLco のレスポンダー（Week 52 における予測%DLco のベースラインからの変化量が 15%以上）と判定されたが、プラセボ群ではレスポンダーと判定された患者はいなかった。DFI13803

（ASCEND-Peds）では、9 名中 5 名が同じレスポンダー定義に合致した。DFI12712（ASCEND）では、FACIT 呼吸困難ツールで評価する呼吸困難症状スコアは、ベースラインの予測%DLco と大部分が関連しなかった。さらに、FACIT 呼吸困難ツールで評価する呼吸困難症状スコアは、息切れに関する患者の全般的印象と意義のある関連性を示さなかった。しかし、ベースラインから Week 52 までの PGIC の息切れ項目の変化については、投与群間で統計的な差が認められた（オリプダーゼ アルファの改善に対する認識が大きい、名目上の p 値<0.05）。この患者報告アウトカムの測定値は、改善を示した肺機能評価項目の DLco との相関を示さなかった。

LTS13632 では、DLco 及び FVC に対する効果の維持が示されるとともに、HRCT による両肺のすりガラス陰影所見において成人 5 名では Month 54 に、小児患者 9 名では Month 36 に疾患を示すエビデンスが消失した。

疾患の内臓所見について、DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験において 52 週間にわたるオリプダーゼ アルファの投与により以下のパラメータの顕著な改善が示された（表 2）。

- 脾容積（MN）
- 肝容積（MN）
- 投与前血小板数
- 投与前肝機能検査値（ALT）
- 投与前空腹時脂質パラメータ（LDL コレステロール）

DFI12712（ASCEND）では、オリプダーゼ アルファ群の 18 名中 17 名が脾容積に対する効果を示した（Week 52 における脾容積［MN］のベースラインからの減少率が 30%以上と定義）。DFI13803（ASCEND-Peds）では、20 名中 19 名が同じ定義に合致した。

連続実施した肝生検から、脾臓及び肝臓からのスフィンゴミエリン除去による肝容積及び脾容積の縮小が、組織学的に裏付けられた。DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験において、平均投与前肝機能検査値の基準範囲内への回復から示されるように、52 週間のオリプダーゼ アルファの投与により肝機能及び脾容積が正常化した。同様に、抗アテローム形成性脂質パラメータ（HDL など）の平均値が増加し、アテローム形成性脂質パラメータ（LDL、総コレステロール、トリグリセリドなど）の平均値が減少した。

全体として、SRS はオリプダーゼ アルファ群とプラセボ群で同様に改善したが、投与群間の差は認められなかった。しかしながら、SRS はベースラインの脾容積とは相関せず、SRS の変化は脾容積の変化と関連しなかった。したがって、SRS で測定された症状は、DFI12712（ASCEND）における生理学的評価項目（脾容積）により評価された疾病負担の軽減を反映しなかった。

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）で認められた追加の臨床的有用性として、lyso-SPM の減少（及び他のバイオマーカーの改善）が認められた。これらは ASMD の疾病負荷の軽減を反映していた。

DFI12712（ASCEND）の事後の相関解析では、脾容積と TLC に相関がないことが示され、脾容積の改善と TLC の改善の関連性を示すエビデンスは認められなかった。しかし、オリプダーゼ アルファ投与を受けた患者において、DLco の改善と HRCT による両肺のすりガラス陰影所見の平均スコアの改善に相関が認められた（r=-0.563、名目上の p 値=0.0186）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 36]）。しかし、患者数が少ないため、予測%DLco 及び HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」の平均スコアの両方で最も改善した 1 名の患者により相関が認められた可能性がある。プラセボ群では、統計的に有意な相関はみられなかった（r=0.1154、名目上の p 値=0.6591）。

主要有効性評価項目に関する事後の多重ドメインレスポンス解析では、改善定義 1（最も厳格でない基準）において、8 つ全てのパラメータに、プラセボ群に対しオリプダーゼ アルファ群で名目上の有意な改善が認められ、複数の疾患パラメータにわたるオリプダーゼ アルファの広範な臨床的有用性のエビデンスとなった。

DFI12712（ASCEND）において、プラセボ群で Week 52 後の ETP 期にオリプダーゼ アルファの投与を開始した患者に認められた DLco の改善及び脾容積の減少により、オリプダーゼ アルファ投与による効果が確認された。

LTS13632 の結果から、先行試験の終了時点でオリプダーゼ アルファ投与による有効性評価項目での意義のあるベネフィットが示され、その効果は成人患者では最短 6 年、小児患者では最短 3 年は維持されることが示された。これらのデータを併せると、オリプダーゼ アルファの有効性は長期投与で持続することが示された。

併合解析

成人及び小児の併合解析では、脾容積、肝容積、血小板数及び予測%DLco において持続した有効性が示された。

DFI13803（ASCEND-Peds）では対照群を設けなかったが、DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験の患者集団はいずれも 52 週間の投与を受け、有効性パラメータについて評価したため、これらの試験はおおむね比較可能であった（表 2）。

小児患者に対するオリプダーゼ アルファの有効性は、オリプダーゼ アルファの投与を受けなかった小児患者におけるヒストリカルコントロールデータ（前向き自然経過観察研究［MSC12840］）との比較によって更に支持された。52 週間の追跡調査後、DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者は、主要な有効性評価項目において有意な改善を示した：脾容積の減少（両集団の調整平均の差：-46.26%）、肝容積の減少（-48.22%）、血小板数の増加（45.78%）、身長 Z スコアの増加（0.64）、並びに HRCT による ILD、すりガラス陰影及び網状・結節影の減少（改善）。

オリプダーゼ アルファの用量漸増期間中にセラミド放出に関連する一過性のトランスアミナーゼ上昇が認められたが、全体としてオリプダーゼ アルファ投与を継続すると、用量漸増終了後は、52 週間にわたる肝容積の減少に伴い、トランスアミナーゼ値が正常化すると考えられた。

成人の併合解析対象集団（第 Ib 相臨床試験からの 5 名を含む）及び小児の併合解析対象集団から得られたデータにより、成人及び小児データ間の一貫性が更に裏付けられた。

血漿中 lyso-SPM 及びその他の PD マーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE）とともに平均血漿中セラミド濃度の一貫性のある減少が、オリプダーゼ アルファの投与により経時的に認められた。これは、スフィンゴミエリンの減少と一致し、オリプダーゼ アルファの作用機序を示すものである。

全体として、E-R 解析及び PK/PD 解析の結果、維持用量 3.0 mg/kg とする現在の用法・用量で達成するオリプダーゼ アルファの曝露で、ほぼ最大の血漿中 lyso-SPM 減少かつ脾容積及び DLco に関する臨床反応の顕著な改善が成人及び小児の両方の患者で得られることが示された。

製法B* 製剤と比較した 製法A* 製剤の使用の有無別の有効性解析の結果から、脾容積の減少及び平均投与前血小板数の増加は、入手可能な限られたデータから全体的に同様であることが示された。

全体として成人及び小児の両 ASMD 患者集団において、治験薬投与下で発現した ADA の有無により、有効性に対する影響は認められなかった。 製法A* 製剤又は 製法B* 製剤のいずれかの投与での ADA 及び NAb の発現に大きな違いは認められなかった。 製法A* 製剤で開始した患者における 製法B* 製剤に切替え後の治験薬投与下で増強した ADA は、成人患者では認められず、小児患者では 2 名に認められた。

結論として、幾つかの重要臓器に影響を及ぼす全身性疾患である ASMD に対し、オリプダーゼ アルファ投与は、非臨床及び臨床 PD で得られた作用機序を反映した効果と一致して、検討した全ての集団において、様々なパラメータを通して一貫したベネフィットを示すとともに、主要臓器（肺、脾臓、肝臓）における臨床的に意義のある持続的なベネフィットを示した。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

安全性については、主に次に示す反復投与 4 試験でオリプダーゼ アルファ投与を受けた 59 名の患者データに基づき解析した。

- 第 II/III 相ピボタル臨床試験（DFI12712［ASCEND］）
- 第 Ib 相臨床試験（DFI13412）
- 第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）
- 第 II 相長期継続投与試験（LTS13632）

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団（全患者）は、これらの試験に組入れ又はランダム化された患者データで構成されている。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団には、各試験の完了日又はデータカットオフ日までに利用可能となった 4 試験の安全性データ（DFI12712［ASCEND］はデータカットオフ日 2019 年 10 月 17 日まで、完了した DFI13412 及び DFI13803［ASCEND-Peds］は最終データまで、LTS13632 はデータカットオフ日 2019 年 12 月 10 日まで）が含まれている。

オリプダーゼ アルファの全ての臨床試験のうち、DFI12712（ASCEND）のみが、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。そのため、オリプダーゼ アルファ投与時の安全性データのプラセボとの比較評価は、DFI12712（ASCEND）のみで実施した。

その他にオリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムでは、11 名の患者を対象とした第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）が実施されたが、単回投与試験であったため、オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団には含めなかった。

オリプダーゼ アルファの全ての臨床試験及び臨床研究の概要を Module [5.2] に示す。

5.2　試験対象集団の定義

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団は、反復投与試験に組入れ又はランダム化され、投与量にかかわらず、オリプダーゼ アルファの投与を 1 回以上受けた全ての患者と定義した。患者がランダム化時とは異なる投与を受けた場合、安全性解析は実際に受けた投与に基づいて実施した（Module 2.7.4 [2.1.2.1.1 項]）。

3 種類のオリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団に基づき解析した（表 3）。

- オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団:オリプダーゼ アルファの投与を受けた ASMD 患者 59 名（成人 39 名、小児 20 名）の全てのデータが含まれた。

- 成人の安全性併合解析対象集団：39 名の 成人患者（18 歳以上）のデータが含まれた。34 名は DFI12712（ASCEND）、5 名は DFI13412（その後、LTS13632 に移行）に組み入れられた患者であった。DFI12712（ASCEND）に組み入れられた成人患者は 36 名であったが、そのうちオリプダーゼ アルファが投与されなかった 2 名は成人の安全性併合解析対象集団に含めなかった。プラセボ群の 1 名は治験実施計画書の不遵守により PAP 期中に中止し、プラセボ群の 1 名は PAP 期終了後、 データカットオフ日までに ETP 期でオリプダーゼ アルファの初回投与を受けていなかった。
- 小児の安全性併合解析対象集団：20 名の小児患者（18 歳未満）のデータが含まれた。20 名が DFI13803（ASCEND-Peds）に組み入れられ、全員が試験を完了した。これらの患者のうち 19 名は、データカットオフ日時点で長期継続投与試験（LTS13632）を継続していた。残り 1 名の患者は、LTS13632 に移行したものの、データカットオフ日時点で LTS13632 でのオリプダーゼ アルファ投与を受けていなかった。ただし、この患者については先行試験の DFI13803（ASCEND-Peds）のデータが含まれた。

表 3 - Phase 1, 2 and 3 clinical trials contributing safety data to the olipudase alfa safety set

Trial	Trial Duration	Trial Status at Cut-off Date	Age Category	Number Received Olipudase Alfa	Pediatric Safety Set	Adult Safety Set	Olipudase Alfa Safety Set
DFI12712 ASCEND	PAP (52 weeks)	Completed	Adult	18		X	X
	ETP (4 years)	Ongoing	Adult	34[a]		X	X
DFI13412/ LTS13632	26 weeks	Completed	Adult	5		X	X
	LTS up to 9 years	Ongoing	Adult			X	X
DFI13803 Peds/ LTS13632	64 weeks	Completed	Pediatric	20	X		X
	LTS up to 9 years	Ongoing	Pediatric	19[b]	X		X

ETP=extension period; LTS=long-term study; PAP=primary analysis period
Data cut-off for DFI12712 ASCEND: 17 October 2019
Data cut-off for LTS13632: 10 December 2019

a As of the DFI12712 ASCEND trial cut-off date of 17 October 2019, 34 patients had received at least 1 dose of olipudase alfa. One additional patient who received placebo during the double-blind PAP had crossed over, but had not received olipudase alfa before the data cut-off. The data from this patient were included in the double-blind PAP analyses.

b As of the LTS13632 trial cut-off date of 10 December 2019, 5 adult patients from DFI13412 and 19 pediatric patients from DFI13803 Peds had enrolled in and received at least one dose of treatment in the trial. One additional patient had completed treatment in DFI13803 Peds and was enrolled in the LTS13632 trial at the data cut-off, but the patient had not received olipudase alfa in the trial. The data from this patient collected up to enrollment in the LTS13632 trial was included in the summary of clinical safety pediatric and pooled analyses.

5.3 試験における曝露状況

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群の曝露期間の中央値は、いずれも 54 週間であった。DFI12712（ASCEND）のオリプダーゼ アルファ群の 1 名は PAP 期中に治験薬との因果関係がない TEAE により複数回投与を受けなかったため目標用量である 3.0 mg/kg に到達しなかった（Module 2.7.4 [3.1.1.2.5 項]）。本患者は ETP 移行後のデータカットオフ日には、0.6 mg/kg を投与されていた。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人の安全性併合解析対象集団（39 名）でのオリプダーゼ アルファの曝露期間中央値は、1.59 年（範囲：0.1～6.6 年）であった（表 4）。74.4%が 1 年以上のオリプダーゼ アルファ投与を受け、35.9%が 2 年以上の投与を受けた。小児の安全性併合解析対象集団（20 名）でのオリプダーゼ アルファの曝露期間中央値は、2.92 年（範囲：1.3～4.5 年）であった（表 4）。全小児患者が 1 年以上のオリプダーゼ アルファ投与を受け、45.0%が 3 年以上の投与を受けた。DFI12712（ASCEND）に組み入れられた患者の半数は PAP 期にプラセボを投与されたため、小児の安全性併合解析対象集団よりも成人の安全性併合解析対象集団の曝露期間は短かった（Module 2.7.4 [2.2.2.2 項]）。

成人の安全性併合解析対象集団のうち、18 歳以上 65 歳未満の患者 38 名のオリプダーゼ アルファ曝露は計 82.64 人年であった。小児の安全性併合解析対象集団でのオリプダーゼ アルファ曝露は計 55.82 人年であった。小児では年齢グループによって、オリプダーゼ アルファの曝露が異なった（乳児／幼児グループ［7 名］で計 14.36 人年、児童グループ［9 名］で計 23.86 人年、青年グループ［4 名］で計 17.59 人年）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団（59 名）中 55 名がデータカットオフ日までに目標用量である 3.0 mg/kg に達した。小児の安全性併合解析対象集団（20 名）全員及び成人の安全性併合解析対象集団（39 名）中 35 名がデータカットオフ日までに目標用量である 3.0 mg/kg の投与を受けた。成人患者 4 名は目標用量である 3.0 mg/kg に到達しなかった。3.0 mg/kg に達しなかった理由の内訳は、2 名は TEAE のため、1 名（DFI12712［ASCEND］のプラセボ／オリプダーゼ アルファ群）は ETP 期の用量漸増期間の完了前にデータカットオフ日を迎えたため、1 名（DFI12712［ASCEND］のプラセボ／オリプダーゼ アルファ群）は複数回投与を受けなかったためである。

全体的に、組み入れられた男性及び女性の患者数に大きな違いはなく（それぞれ 26 名及び 33 名）、累積曝露も男性及び女性で同程度であった（それぞれ計 70.03 人年及び計 68.50 人年）。

オリプダーゼ アルファ製造方法（ 製法A* 又は 製法B* ）別の曝露状況を 4.5.1.3 項に示す。

表 4 - Summary of treatment exposure - Olipudase alfa safety set

Extent of Treatment Exposure	Pediatric (N = 20)	Adult (N = 39)	Overall (N = 59)
Cumulative duration of olipudase alfa exposure (patient-years)	55.82	82.71	138.53
Duration on olipudase alfa (years)			
Number of patients with value	20	39	59
Mean (SD)	2.79 (1.195)	2.12 (1.864)	2.35 (1.687)
Median	2.92	1.59	1.76
Min : Max	1.3 : 4.5	0.1 : 6.6	0.1 : 6.6
Distribution of duration on olipudase alfa, n (%)			
>0 to < 1 year	0	10(25.6%)	10(16.9%)
>=1 to < 2 years	8(40.0%)	15(38.5%)	23(39.0%)
>=2 to < 3 years	3(15.0%)	9(23.1%)	12(20.3%)
>=3 to < 4 years	5(25.0%)	0	5(8.5%)
>=4 to < 5 years	4(20.0%)	0	4(6.8%)
>=5 years	0	5(12.8%)	5(8.5%)
Cumulative distribution of duration on olipudase alfa, n (%)			
>0 year	20(100.0%)	39(100.0%)	59(100.0%)
>=1 year	20(100.0%)	29(74.4%)	49(83.1%)
>=2 years	12(60.0%)	14(35.9%)	26(44.1%)
>=3 years	9(45.0%)	5(12.8%)	14(23.7%)
>=4 years	4(20.0%)	5(12.8%)	9(15.3%)
>=5 years	0	5(12.8%)	5(8.5%)

Extent of Treatment Exposure	Pediatric (N = 20)	Adult (N = 39)	Overall (N = 59)
Duration on olipudase alfa in dose escalation period (years)			
Number of patients with value	20	39	59
Mean (SD)	0.38 (0.147)	0.29 (0.102)	0.32 (0.126)
Median	0.35	0.27	0.28
Min : Max	0.3 : 1.0	0.0 : 0.8	0.0 : 1.0

Percentages are based on the number of safety set in each group.
Dose escalation period is the time period from the first dose of olipudase alfa to the first time when the highest tolerated dose was infused.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISS_2020/REPORT/PGM/cdc_exposure_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_t_i.rtf (14APR2020 - 20:06)

5.4　試験における有害事象

5.4.1　TEAE の概要

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、試験中止及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。オリプダーゼ アルファ群の 1 名（5.6%）で治験薬減量に至った TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が発現した。治験薬の投与中断又は注入中断に至った TEAE の発現患者数は両群とも 3 名（16.7%）であった（Module 2.7.4 [3.1.1.1 項]）。

PAP 期中、全ての患者で 1 件以上の TEAE が認められ、オリプダーゼ アルファ群（242 件）及びプラセボ群（267 件）の両群で発現件数は同程度であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合は、プラセボ群（6 名、33.3%）よりもオリプダーゼ アルファ群（12 名、66.7%）の方が高かった。しかし、いずれの投与群でも、因果関係の否定できない重篤な TEAE は報告されなかった。重篤な TEAE の発現患者数はオリプダーゼ アルファ群（3 名、16.7%）とプラセボ群（4 名、22.2%）で同様であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.2.1]）。

治験実施計画書で規定された IAR の発現割合は、プラセボ群（33.3%）と比較してオリプダーゼ アルファ群（44.4%）で高かった。

プラセボ群では用量制限毒性（DLT）2 の基準に該当した事象が 4 名に 6 件認められたのに対し、オリプダーゼ アルファ群では DLT1 の基準に該当した事象が 1 名に 1 件のみ認められた（DLT1 及び DLT2 の定義の詳細は Module 2.7.4 [2.1.2.1.6.1 項]に示した）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

TEAE の概要を表 5 に示す（Module 2.7.4 [3.1.1.2 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団（59 名）に、死亡は認められなかった。

小児の安全性併合解析対象集団（20 名）中 2 名で、治験薬の投与中断に至った TEAE が認められた。両患者とも、その後のオリプダーゼ アルファの投与を継続した。

概して、いずれの TEAE についても、発現割合及び曝露で調整した発現率（EAIR）は成人の安全性併合解析対象集団よりも小児の安全性併合解析対象集団で高かった。一方、治験薬との因果関係が否定できない TEAE については、EAIR は、小児の安全性併合解析対象集団（73.07 名/100 人年）よりも成人の安全性併合解析対象集団（117.54 名/100 人年）で僅かに高かった。

表 5 - Overview of treatment-emergent adverse events (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set

	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
Any TEAEs	20 (100%)	1266	1722.88 (1.2)	38 (97.4%)	2360	1393.52 (2.7)	58 (98.3%)	3626	1491.87 (3.9)
Any treatment-emergent serious adverse events	9 (45.0%)	18	21.24 (42.4)	9 (23.1%)	17	13.03 (69.1)	18 (30.5%)	35	16.15 (111.4)
Any TEAEs potentially related to study drug	14 (70.0%)	149	73.07 (19.2)	27 (69.2%)	802	117.54 (23.0)	41 (69.5%)	951	97.32 (42.1)
Any treatment-emergent severe adverse events	6 (30.0%)	7	13.35 (45.0)	5 (12.8%)	8	6.73 (74.3)	11 (18.6%)	15	9.23 (119.2)
Any TEAEs leading to death	0	0	0 (55.8)	0	0	0 (82.5)	0	0	0 (138.4)
Any TEAEs leading to treatment discontinuation	2 (10.0%)	3	3.72 (53.7)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	3	1.47 (136.2)
Any TEAEs leading to dose reduction	7 (35.0%)	20	18.17 (38.5)	4 (10.3%)	25	5.47 (73.1)	11 (18.6%)	45	9.86 (111.6)

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category, EAIR = exposure adjusted incidence rate, PY = Patient Year, TEAE = treatment-emergent adverse event
TEAEs potentially related to study drug include TEAEs that are identified by the investigator as related or possibly related to the study treatment.
For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = 100 x n/PY.
MedDRA version 22.0 has been used for coding the adverse events.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISS_2020/REPORT/PGM/ae_overview_eair_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_eair_s_t_i.rtf (12MAR2020 - 1:59)

5.4.2　比較的多く認められた TEAE

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群でプラセボ群より高い発現割合で最も多く認められた TEAE は、感染症および寄生虫症（器官別大分類［SOC］）に属する事象で、上咽頭炎及び上気道感染事象であった。ランダム化後、両群で最も多く認められた TEAE は頭痛であった（Module 2.7.4 [3.1.1.1.2 項]）。

PAP 期中、重度の TEAE は、プラセボ群では 6 名（33.3%）に 13 件であったのに対し、オリプダーゼ アルファ群では 1 名（5.6%）に 3 件認められた。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

高頻度で見られる TEAE（全体、成人又は小児のいずれかの安全性併合解析対象集団で、発現件数が合計の 2%以上であり、かつ 2 名以上に発現した TEAE）のうち、成人の安全性併合解析対象集団（39 名）で比較的多く認められた TEAE（発現割合≥20%）は、頭痛（61.5%）、悪心（43.6%）、上咽頭炎（41.0%）、腹痛（33.3%）、発熱及び上気道感染（各 30.8%）、背部痛及び咳嗽（各 28.2%）、並びに関節痛、下痢及び筋肉痛（各 25.6%）であった（Module 2.7.4 [3.1.1.2.2 項]）。TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は成人患者 5 名（12.8%）に 8 件認められたものの、全て異なる事象であった。

高頻度で見られる TEAE のうち、小児の安全性併合解析対象集団（20 名）で比較的多く認められた TEAE（発現割合≥20%）は、発熱（85.0%）、咳嗽（80.0%）、上咽頭炎、下痢及び嘔吐（各 65.0%）、頭痛及び腹痛（各 55.0%）、上気道感染（50.0%）、悪心（45.0%）、鼻出血、蕁麻疹及び挫傷（各 35.0%）、鼻閉及び四肢痛（各 30.0%）、引っかき傷及び関節痛（各 25.0%）、並びに筋肉痛（20.0%）であった（Module 2.7.4 [3.1.1.2.2 項]）。TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は小児患者 6 名（30.0%）に 7 件認められたものの、全て異なる事象であった。

小児の安全性併合解析対象集団（20 名）で成人の安全性併合解析対象集団（39 名）よりも EAIR が高かった主な TEAE は、発熱（小児 : 91.14 名/100 人年、成人 27.11 名/100 人年、以下同順）、咳嗽（80.16 名/100 人年、21.53 名/100 人年）、嘔吐（61.75 名/100 人年、6.40 名/100 人年）、及び下痢（46.14 名/100 人年、20.05 名/100 人年）であった。逆に、成人の安全性併合解析対象集団（39 名）で小児の安全性併合解析対象集団（20 名）よりも EAIR が高かった主な TEAE は、頭痛（成人 : 142.82 名/100 人年、小児 : 37.79 名/100 人年、以下同順）、悪心（44.11 名/100 人年、25.56 名/100 人年）、及び関節痛（20.66 名/100 人年、10.49 名/100 人年）であった。

成人及び小児患者の両集団とも、TEAE の発現割合は、用量漸増期間中と用量漸増期間後で同程度か、用量漸増期間後で高かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.13.3]）。

5.4.3　治験薬との因果関係別 TEAE

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が、オリプダーゼ アルファ群の 12 名（66.7%、77 件）及びプラセボ群の 6 名（33.3%、40 件）に報告された。両群で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は頭痛であった（Module 2.7.4 [3.1.1.1.3 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、成人の安全性併合解析対象集団（39 名中 27 名［69.2%］）及び小児の安全性併合解析対象集団（20 名中 14 名［70.0%］）で同程度であった（Module 2.7.4 [3.1.1.2.3 項]）。

成人の安全性併合解析対象集団（39 名）に比較的多く認められた因果関係が否定できない TEAE（発現割合≥10%）は、頭痛（33.3%）、悪心及び腹痛（各 17.9%）、発熱（15.4%）、蕁麻疹、筋肉痛及び関節痛（各 12.8%）、並びに上腹部痛、下痢、そう痒症、筋骨格系胸痛、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 10.3%）であった。

小児の安全性併合解析対象集団（20 名）に比較的多く認められた因果関係が否定できない TEAE（発現割合≥10%）は、発熱（40.0%）、嘔吐（35.0%）、蕁麻疹（30.0%）、頭痛（25.0%）、悪心及び C-反応性蛋白増加（各 20.0%）、発疹及び血清フェリチン増加（各 15.0%）、並びに腹痛、斑及び血中ビリルビン増加（各 10.0%）であった。

5.4.4　第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）における安全性の要約

単回投与試験である第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）では、11 名中 9 名の患者に合計 35 件の TEAE が報告された。

最も多く認められた TEAE（PT）は、血中ビリルビン増加及び急性期反応であり、その大部分はオリプダーゼ アルファ投与との因果関係は否定できないと判断された。ほとんどの事象は最終的には後遺症なく回復した。

死亡又はオリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定できない重篤な TEAE の報告はなかった。肝生検により生じた処置後疼痛の重篤な TEAE が 1 件報告されたが、オリプダーゼ アルファ投与との因果関係は否定された（Module 2.7.4 [3.1.1.3 項]）。

治験実施計画書で規定された IAR は認められなかった。投与中又は投与終了後 12 時間以内にオリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定できない事象は認められなかった。

5.5　死亡

ASMD 患者を対象としたオリプダーゼ アルファの臨床試験では、死亡は報告されなかった。

5.6　重篤な有害事象

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群では 3 名（16.7%）に 5 件、プラセボ群では 4 名（22.2%）に 11 件の重篤な TEAE が報告された。各群で認められた重篤な TEAE のうち、オリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない事象はなかった。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人患者 9 名（23.1%、EAIR：13.03 名/100 人年）に重篤な TEAE が 17 件認められた。1 名の患者において、期外収縮のオリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない重篤な TEAE が 1 件発現した（Module 2.7.4 [3.1.3.2 項]）。

小児患者 9 名（45.0%、EAIR：21.24 名/100 人年）に 18 件の重篤な TEAE が認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、小児患者 4 名に 7 件発現した。4 名のうち 3 名では 5 件の IAR に関連した治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が認められ（アナフィラキシー反応を発現した患者 1 名を含む）、残りの 1 名は 2 件のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を発現したが、それぞれ事象発現後 8 日以内に回復した。

5.7　治験薬の投与中止、投与中断及び減量に至った有害事象

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、試験中止又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中断又は注入中断に至った TEAE を発現した患者数は、両群とも 3 名（16.7%）であった。オリプダーゼ アルファ群の 1 名で治験薬の減量に至った TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が発現した（Module 2.7.4 [3.1.1.1.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団において、試験中止及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった（Module 2.7.4 [3.1.1.2.1 項]）。成人の安全性併合解析対象集団（39 名）の 4 名（10.3%）、小児の安全性併合解析対象集団（20 名）の 7 名（35.0%）に治験薬の減量に至った TEAE が認められた。

小児患者 2 名に治験薬の投与中断に至った TEAE が認められた（TEAE により 1 回量全量が注入できなかった）。1 名は Week 30 に治験薬との因果関係が否定できない中等度の蕁麻疹を、他の 1 名は Week 12 に治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE であるアナフィラキシー反応を発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.10]）。アナフィラキシー反応を発現した小児患者は、その後、脱感作療法により管理可能となった。両患者とも、TEAE 発現以降にオリプダーゼ アルファの投与を漸増投与法により再開し、維持用量に到達した。

5.8　その他の重大な TEAE

5.8.1　出血性有害事象

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、出血性 TEAE は、オリプダーゼ アルファ群 5 名（27.8%）に 5 件、プラセボ群 6 名（33.3%）に 20 件報告された。

オリプダーゼ アルファ群の 1 名は、肝生検後、重篤な TEAE の肝出血を発現した。また、プラセボ群の 1 名（日本人）が肝生検後に重篤な TEAE である肝出血及び出血性ショックを発現した。

PAP 期に認められた出血性 TEAE の評価より、オリプダーゼ アルファの投与は、成人の ASMD 患者の出血リスクを増大しないと考えられた（Module 2.7.4 [3.1.4.2.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団では、上述の DFI12712（ASCEND）で認められた肝出血以外に重篤な出血性 TEAE は認められなかった。出血性 TEAE は、成人の安全性併合解析対象集団よりも小児の安全性併合解析対象集団で多く発現したものの、最も多く認められた出血性 TEAE は鼻出血及び挫傷であった（Module 2.7.4 [3.1.4.2.2 項]）。

5.8.2　感染症関連の有害事象

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群の両群とも 15 名（83.3%）に、感染症および寄生虫症（SOC）に属する TEAE（感染症関連の TEAE）が認められた（Module 2.7.4 [3.1.4.3.1 項]）。

PAP 期中、比較的多く認められた感染症関連の TEAE（いずれかの群で発現割合>10%）は、上咽頭炎（オリプダーゼ アルファ群 : 44.4%、プラセボ群 : 33.3%、以下同順）、上気道感染（33.3%、22.2%）、胃腸炎（いずれも 11.1%）、及び気管支炎（5.6%、11.1%）であった。

感染症関連の TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

感染症関連の TEAE は、成人の安全性併合解析対象集団よりも小児の安全性併合解析対象集団で多く発現した（Module 2.7.4 [3.1.4.3.2 項]）。

成人の安全性併合解析対象集団で比較的多く認められた感染症関連の TEAE（発現割合>10%）は、上咽頭炎（41.0%）、上気道感染（30.8%）、並びに胃腸炎、咽頭炎及び副鼻腔炎（各 12.8%）であった。

小児の安全性併合解析対象集団で比較的多く認められた感染症関連の TEAE（発現割合>10%）は、上咽頭炎（65.0%）、鼻炎（55.0%）、上気道感染及び胃腸炎（各 50.0%）、耳感染（30.0%）、外耳

炎（25.0%）、咽頭炎（20.0%）、並びにレンサ球菌性咽頭炎、気道感染、結膜炎及び中耳炎（各 15.0%）であった。

最も多く認められた感染症関連の TEAE は、成人及び小児の安全性併合解析対象集団ともに上咽頭炎であった（Module 2.7.4 [3.1.4.3.2 項]）。

5.8.3 過敏症関連の有害事象

SMQ「過敏症（Hypersensitivity）」の広域及び狭域検索により抽出された事象を過敏症関連の有害事象とした。なお、過敏症関連の有害事象のうち、治験実施計画書で規定された IAR の定義に合致した事象を過敏症 IAR とした（Module 2.7.4 [2.1.2.1.6.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

過敏症関連の TEAE の EAIR は、成人の安全性併合解析対象集団よりも小児の安全性併合解析対象集団で多かった（成人：47.95 名/100 人年、小児：63.10 名/100 人年）（Module 2.7.4 [3.1.4.4 項]）。

最も多く認められた TEAE は、成人及び小児の安全性併合解析対象集団ともに皮膚および皮下組織障害（SOC）に属する基本語（PT）の TEAE であった。

5.8.4 特に注目すべき有害事象

5.8.4.1 Infusion associated reaction

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、IAR は、プラセボ群（23 件）と比較してオリプダーゼ アルファ群（51 件）で多く認められた。1 件以上の IAR が認められた患者の割合は、オリプダーゼ アルファ群で 44.4%及びプラセボ群で 33.3%であった。オリプダーゼ アルファ群に最も多く認められた IAR は頭痛 5 名（27.8%、33 件）であった（Module 2.7.4 [3.1.5.1.1.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

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

小児の安全性併合解析対象集団では 60.0%に IAR が認められた（IAR の EAIR : 42.82 名/100 人年）。小児の安全性併合解析対象集団で比較的多く認められた IAR（発現割合>10%）は、発熱（35.0%）、嘔吐及び蕁麻疹（各 30.0%）、頭痛、悪心及び C-反応性蛋白増加（各 20.0%）、並びに血清フェリチン増加及び発疹（各 15.0%）であった。治験実施計画書で規定された IAR のうち、3 名の小児患者に重篤な IAR のアナフィラキシー反応（1 名 1 件）、過敏症（1 名 2 件）、蕁麻疹及び発疹（1 名各 1 件）

が認められた。小児の安全性併合解析対象集団では、用量漸増期間後と用量漸増期間中で IAR の発現割合は同程度であった。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団全体で、59 名中 15 名（25.4%）に 61 件の過敏症 IAR が認められた（成人の安全性併合解析対象集団：39 名中 7 名［17.9%］、小児の安全性併合解析対象集団：20 名中 8 名［40.0%］）。小児患者の発現割合は、成人患者よりも 2 倍以上高く、ASMD の小児患者でオリプダーゼ アルファ投与により過敏症 IAR の発現リスクが増大する可能性が示唆された。

5.8.4.2 急性期反応

成人患者（DFI13412）2 名及び小児患者（DFI13803［ASCEND-Peds］）3 名で急性期反応（APR）が医師により報告された。いずれも重度ではなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.2 項]）。

DFI12712（ASCEND）又は LTS13632 では、APR の報告はなかった。

5.8.4.3 サイトカイン放出症候群

ASMD 患者を対象としたオリプダーゼ アルファの臨床試験で、サイトカイン放出症候群又はサイトカインストームの TEAE は報告されなかった（Module 2.7.4 [3.1.5.3 項]）。

5.8.4.4 LTS13632 での投与場所（医療機関又は在宅投与）別の TEAE

LTS13632 でデータカットオフ日（2019 年 12 月 10 日）までに収集された患者 24 名中 14 名（成人患者 5 名及び小児患者 9 名）が在宅投与を受けた。在宅投与期間中に、重篤、治験薬の投与中止、投与中断又は減量に至った TEAE は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.6 項]）。

5.8.4.5 製造方法別の TEAE 及び infusion associated reaction

製造方法別のいずれの集団でも、製造方法（ 製法A* 及び 製法B* ）に関連して一貫して発現傾向が変わるような TEAE はなかった。 製法A* 及び 製法B* の製造方法の違いによる安全性プロファイルに及ぼす影響はないと考えられた（Module 2.7.4 [3.1.7 項]）。

5.8.4.6 妊娠

DFI12712（ASCEND）で、投与期間中に妊娠の報告はなかったものの、成人患者（男性）1 名のパートナーが妊娠した。データカットオフ日時点で、当該パートナーは妊娠中であった。

5.9　臨床検査値

5.9.1　血液学的検査のベースラインからの変化

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群のいずれも、血液学的パラメータのベースラインからの変化量について散発的な変動が認められたが、それらは一過性であり、両群間で一貫した違いは認められなかった（Module 2.7.4 [4.1.1.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人及び小児の安全性併合解析対象集団のいずれも、最終来院時には、ベースラインと比較して多くの患者が正常値を示した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.5]、Module 2.7.4 [4.1.1.2 項]）。

5.9.2　血液生化学検査のベースラインからの変化

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群のいずれも、血液生化学パラメータが異常値に変化した患者は少なく、両群間で一貫した違いは認められなかった（Module 2.7.4 [4.1.2.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人及び小児の安全性併合解析対象集団のいずれも、血液生化学パラメータのベースラインからの変化量について散発的で一過性の変動が認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.2.1]、Module 2.7.4 [4.1.2.2 項]）。

5.9.3　肝機能検査のベースラインからの変化

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群の患者では、ALT 及び AST の平均値は Week 16 まで減少した後、PAP 期終了まで維持され、総ビリルビンの平均値は Week 26 まで減少した後、Week 52 まで維持された。これよりも小さいが一貫した減少が、ALP 及びγ-グルタミルトランスフェラーゼで認められた。プラセボ群では、一貫した平均値の変化は認められなかった（Module 2.7.4 [4.1.3.1 項]）。

プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群ではより多くの患者が高値から正常値に変化した。これはオリプダーゼ アルファによる肝機能の改善を示唆している（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data - Part 3 [16.2.8.3.4]、Module 2.7.4 [4.1.3.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人及び小児の安全性併合解析対象集団のいずれも、肝機能検査値（ALP、ALT、AST、直接ビリルビン、総ビリルビン）の高値を示した患者数が減少し、肝機能の改善が示唆された（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.3.5]）。

5.9.4 血液凝固検査のベースラインからの変化

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人及び小児の安全性併合解析対象集団のいずれも、血液凝固パラメータに、ベースラインから臨床的に意義のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.4.1]、Module 2.7.4 [4.1.4 項]）。

5.9.5 尿検査のベースラインからの変化

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、尿 pH に経時的な臨床的に意義のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.4.5]、Module 2.7.4 [4.1.5 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人及び小児の安全性併合解析対象集団のいずれも、尿 pH における臨床的に意義のある変化は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.5.1]）。

5.9.6 臨床的に重要な可能性のある検査値異常

5.9.6.1 血液学的検査

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、血液学的検査の potentially clinically significant abnormality（PCSA）の発現割合又は重症度に、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群間で違いはなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.4.1]、Module 2.7.4 [4.2.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団において、血液学的パラメータについて、投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、白血球数低値（ベースラインで PCSA に該当しない成人患者：11 名［32.4%］、ベースラインで PCSA に該当した患者を含む全ての小児患者：11 名［55.0%］、以下同順）及び血小板数低値（6 名［24.0%］、5 名［25.0%］）であり、ASMD に関連する脾腫と一貫していた（Module 2.7.4 [4.2.1.2 項]）。

5.9.6.2　血液生化学検査

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群間で、血液生化学パラメータの PCSA の発現割合又は重症度に臨床的に意義のある違いは認められなかった（Module 2.7.4 [4.2.2.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人の安全性併合解析対象集団において、血液生化学パラメータについて、ベースラインで PCSA に該当しない患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、低血糖（3.9 mmol/L 以下かつ LLN 未満）11 名（28.9%）及び高血糖（非空腹時 11.1 mmol/L 以上／空腹時 7 mmol/L 超）5 名（12.8%）であった（Module 2.7.4 [4.2.2.2 項]）。

小児の安全性併合解析対象集団において、血液生化学パラメータについて、ベースラインで PCSA に該当した患者を含めた患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、血中尿素窒素増加（6.4 mmol/L 以上又は 18 mg/dL 以上）14 名（70.0%）、カリウム減少（3.5 mmol/L 以下）3 名（15.0%）、及び低血糖（2.7 mmol/L 未満）1 名（5.0%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.2.3]）。

いずれの安全性併合解析対象集団でも、「血中ブドウ糖異常」、「血中ブドウ糖減少」、「血中カリウム異常」又は「血中カリウム減少」の PT の TEAE は認められなかった。

5.9.6.3　肝機能検査の臨床的に重要な可能性のある検査値異常及び用量制限毒性

DFI12712（ASCEND）

全体として、DFI12712（ASCEND）の PAP 期中に認められた肝機能に関連したあらかじめ定義された DLT はまれであり、プラセボ群（4 名 6 件）ではオリプダーゼ アルファ群（1 名 1 件）よりも高い頻度で認められた（Module 2.7.4 [4.2.3.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人の安全性併合解析対象集団では、上記の DFI12712（ASCEND）の 1 件が唯一の DLT であった。

小児の安全性併合解析対象集団では、児童及び乳児／幼児グループの 8 名に DLT が報告された。青年グループでは DLT は認められなかった（Module 2.7.4 [4.2.3.2 項]）。

5.9.7　抗オリプダーゼ アルファ抗体及びその過敏症 infusion associated reaction との関連性

DFI12712（ASCEND）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群 2 名及びプラセボ群 4 名がベースラインで ADA 陽性を示したが、治験薬投与下で ADA が増強されることはなかった（Module 2.7.4 [5.2.3.1 項]）。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファの安全性併合解析対象集団において、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では、認められなかった患者と比較して、より多くの過敏症 IAR が認められた（成人：治験薬投与下で発現した ADA が認められた成人患者で 5 名［38.5%］、認められなかった成人患者で 2 名［7.7%］、小児：治験薬投与下で発現した ADA が認められた小児患者で 7 名［58.3%］、認められなかった小児患者で 1 名［12.5%］）（Module 2.7.4 [5.2.3.2.2 項]）。

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

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

5.10　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.10.1 人口統計学的特性及び疾患特性別の安全性

5.10.1.1 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における内因性要因の検討

5.10.1.1.1 性別の TEAE

成人の安全性併合解析対象集団及び小児の安全性併合解析対象集団のいずれも、TEAE の種類及び発現割合に、男女間での特定の傾向や違いはみられなかった（Module 2.7.4 [6.1.1 項]）。

5.10.1.1.2 小児の年齢グループ別の TEAE

小児の年齢グループ別の患者数は、青年 4 名、児童 9 名、乳児／幼児 6 名であった（データカットオフ日時点で LTS13632 に移行したが、オリプダーゼ アルファ投与を受けていなかった乳児／幼児グループの 1 名は、解析に含めなかった）。小児の各年齢グループの患者数が少ないため、年齢グループ間の比較については、解釈に注意が必要である（Module 2.7.4 [6.1.2 項]）。

重篤な TEAE が、青年 1 名、児童 2 名、乳児／幼児 5 名に、IAR が、青年 1 名に 4 件、児童 6 名に 77 件、乳児／幼児 4 名に 29 件報告された。

5.10.1.1.3 人種及び民族別の TEAE

人種

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の 52 名（成人 35 名及び小児 17 名）が白人、7 名（成人 4 名及び小児 3 名）はその他の人種であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.10.4]、Module 2.7.4

[6.1.3 項]）。白人以外は、組み入れられた患者数が限定的であったため、結論を導くことは困難であった。

民族

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団 59 名のうち、12 名（成人 11 名及び小児 1 名）がヒスパニック系患者で、45 名（成人 26 名及び小児 19 名）が非ヒスパニック系患者であった。いずれかの民族グループで 30%以上発現し、非ヒスパニック系患者においてヒスパニック系患者の 2 倍以上の発現割合で発現した TEAE は、咳嗽（非ヒスパニック系患者：51.1%、ヒスパニック系患者：25.0%、以下同順）、口腔咽頭痛（35.6%、0%）、並びに上腹部痛（33.3%、16.7%）であった。いずれかの民族グループで 30%以上に認められ、ヒスパニック系患者において非ヒスパニック系患者の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE はなかった。ただし、非ヒスパニック系患者が 45 名であったのに対し、ヒスパニック系患者は 12 名のみであったため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

日本人患者

DFI12712（ASCEND）で 1 名の日本人患者がランダム化された。

患者は PAP 期の Day 1 から Week 54 までプラセボの投与を受けた。重度の肝出血及び重度の出血性ショックを除き、PAP 期に認められた全ての TEAE は軽度であった。本患者は、ETP 期の Week 54 からオリプダーゼ アルファの投与を開始した。ETP 期で認められた TEAE は全て軽度又は中等度であった。PAP 期及び ETP 期において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。特に注目すべき有害事象（AESI）及び IAR は報告されなかった。

本患者は、PAP 期中に肝出血及び出血性ショック、ETP 期中に尿路感染の合計 3 件の重篤な TEAE を発現した。これらの事象は、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE]に記載されている。

ECG の PCSA では、ETP 期中に Fridericia 補正 QT 間隔及び Bazett 補正 QT 間隔の延長が示された。本患者は、試験開始時から Week 156（データカットオフ日前の入手可能な最終の IgG 型 ADA の測定時点）まで IgG 型 ADA は陰性であった。本患者の臨床検査及びバイタルサインなどの他の安全性評価項目の結果は、他の試験患者と同様であった。

本患者の全体的な安全性プロファイルについては、Module 2.7.4 [6.1.3 項]に記載した。

5.10.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における外的要因の検討

オリプダーゼ アルファ安全性解析対象集団において、外因性要因は比較的多く認められた TEAE の発現割合及び種類に影響しなかった。

5.10.1.2.1 地域別の TEAE

全体として、EU の患者 29 名（成人 17 名及び小児 12 名）、北米の患者 14 名（成人 8 名及び小児 6 名）、及び他の地域の患者 16 名（成人 14 名及び小児 2 名）が組み入れられた（Module 5.3.5.3 ISS

[Appendix 4.10.5]、Module 2.7.4 [6.2.1 項]）。比較的多く認められた TEAE について、他の地域の患者では一般的に発現割合が低く、北米で最も高かった。比較的多く認められた TEAE の種類に、傾向は認められなかった。

5.10.2 薬物相互作用

公表されている in silico 及び in vitro データに基づくと、複数のクラスの薬剤（フルオキセチン、クロルプロマジン、三環系抗うつ薬［例：イミプラミン又はデシプラミン］など）の併用により、ASM 活性が低下する可能性が示唆されている(11)(12)。これらの薬剤は、薬物相互作用の可能性があるため、オリプダーゼ アルファの臨床試験では併用禁止薬に設定した。

また、カチオン性両親媒性抗ヒスタミン薬（ロラタジン、デスロラタジン、アステミゾール、エバスチン及びクレマスチンなど）は、オリプダーゼ アルファの活性を低下させる可能性が示唆されている(12)。したがって、これら薬剤についても投与の必要性を慎重に検討することが必要である。なお、外用抗ヒスタミン薬の制限はない。

5.11　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

最も多く報告された TEAE の発現割合は、用量漸増期間中と用量漸増期間後の比較で、おおむね同様又は用量漸増期間後に高かった。成人患者では用量漸増期間中に発現した TEAE と用量との間に関連性があると考えられたが、小児患者ではそのような傾向は認められなかった（Module 2.7.4 [3.1.1.2.6 項]）。

成人患者では、大半の TEAE が 1 年目に発現した。成人患者における次の SOC（PT）の TEAE の発現割合は、経時的に変動し、特定の傾向は見られなかった：感染症および寄生虫症（上咽頭炎、上気道感染）、神経系障害（頭痛）、胃腸障害（悪心、腹痛）、並びに皮膚および皮下組織障害（蕁麻疹）。

小児患者で多く報告された TEAE の大半は、1 年目に確認された。小児患者で比較的多く報告された TEAE を投与期間別に評価した場合、経時的に変動した SOC（PT）は以下のとおりである：感染症および寄生虫症（上咽頭炎、上気道感染、鼻炎）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（口腔咽頭痛、鼻閉）、並びに傷害、中毒および処置合併症（挫傷、転倒）。

5.12　過量投与

臨床試験では、無症候性又は症候性の過量投与の報告はなかった。投薬過誤の TEAE についても、報告はなかった。

5.13　依存性又は薬物乱用

薬物乱用に関する試験は実施しなかった。

なお、非臨床データから、オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しないことが示されている。限定的ではあるものの、臨床データからは、オリプダーゼ アルファとの薬物乱用の潜在的な臨床データは僅かであることが示唆されている（Module 2.7.4 [6.7 項]）。さらに、DFI12712（ASCEND）の二

重盲検の PAP 期中、薬物乱用に関連する可能性のある PT の TEAE は、オリプダーゼ アルファ群よりもプラセボ群でより多く報告された。

5.14　反跳現象

オリプダーゼ アルファ投与に関連する離脱症状又は反跳現象に関する試験は実施していない。

5.15　市販後の使用経験

オリプダーゼ アルファはいずれの国でも市販されていない。

5.16　安全性に関する考察及び結論

プラセボ対照二重盲検試験である DFI12712（ASCEND）では、全患者が二重盲検の PAP 期中に TEAE を発現した。頭痛は最も多く認められた TEAE であった（オリプダーゼ アルファ群：66.7%、プラセボ群：44.4%）。オリプダーゼ アルファ群では重度の TEAE はおおむね発現割合が低く、プラセボ群の方が DLT の基準に該当する TEAE をより多く発現した。プラセボ群及びオリプダーゼ アルファ群では重篤な TEAE を発現した患者数は同程度で、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、投与中止又は死亡はいずれの群でも認められなかった。予想されたように、治験実施計画書で規定された IAR は、オリプダーゼ アルファ群でより多く認められ、最も多く認められた事象は頭痛であった。IAR のうち、オリプダーゼ アルファ群では APR 又はサイトカイン放出症候群は報告されなかった。オリプダーゼ アルファ群の治験薬投与下で発現した ADA が認められた 4 名の患者では、2 名が持続性の低 ADA 反応を示し、酵素の細胞内への取り込みを阻害する中和抗体は認められず、4 名中 2 名は酵素の触媒活性を阻害する中和抗体が一時的に認められた。プラセボ群とオリプダーゼ アルファ群の間で臨床検査、バイタルサイン、ECG について臨床的に意義のある違いは認められなかった。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の解析では、1 名の成人患者を除く全ての患者は、少なくとも 1 件の TEAE を発現し、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。成人患者で比較的多く認められた TEAE は、悪心、腹痛、上咽頭炎、頭痛、発熱、背部痛、関節痛、咳嗽、上気道感染、下痢及び筋肉痛であった。小児患者で比較的多く認められた TEAE の種類は、おおむね成人患者と類似しており、下痢、嘔吐、上咽頭炎、咳嗽、発熱、頭痛、鼻閉、腹痛、上気道感染、鼻出血、蕁麻疹、挫傷、悪心、関節痛、筋肉痛、四肢痛及び引っかき傷であったが、発現割合は小児患者の方が高かった。

オリプダーゼ アルファの臨床試験では死亡は報告されていない。オリプダーゼ アルファの投与を中止した患者はいなかった。一部、投与を中断した患者は認められたものの、オリプダーゼ アルファの投与中止はなかったことから、成人及び小児の ASMD 患者において、オリプダーゼ アルファの忍容性は良好であった。

小児患者（45.0%）の方が成人患者（23.1%）より重篤な TEAE の報告が多かった。EAIR でも同様であった（小児：21.24 名/100 人年、成人：13.03 名/100 人年）。患者 5 名（成人 1 名、小児 4 名）が

オリプダーゼ アルファとの因果関係を否定できないと判断された重篤な TEAE を発現した（5.6 項）。4 名の小児患者のうち 3 名は過敏症 IAR と関連があり、これには脱感作療法により管理可能となったアナフィラキシー反応を発現した ■■ 歳の患者が含まれた。全 4 名のこれらの重篤な TEAE は回復した。

一過性のトランスアミナーゼ上昇が、主に用量漸増期間中に認められたが、用量漸増期間後に投与を継続することで、概してオリプダーゼ アルファはトランスアミナーゼを正常化させた。

サイトカイン放出症候群又はサイトカインストームの TEAE は報告されなかった。5 名（成人 2 名及び小児 3 名）で治験責任医師より APR の TEAE が報告された。5 名全ての患者が回復し、オリプダーゼ アルファの投与を継続した。

成人患者 21 名（53.8%）が合計 215 件の IAR を発現し、小児 12 名（60.0%）が合計 115 件の IAR を発現した。IAR の EAIR は、成人患者の方が小児患者と比べ高いことが示された（成人：66.67 名/100 人年、小児：42.82 名/100 人年）。成人患者で比較的多く認められた IAR（PT）は、頭痛、悪心及び蕁麻疹であった。小児患者で比較的多く認められた IAR（PT）は、発熱、蕁麻疹、嘔吐、頭痛、悪心及び C-反応性蛋白増加であった。これらの事象のうち、蕁麻疹及びそう痒症のみが用量漸増期間後に発現割合が増加した IAR であった。IAR は、用量減量（すなわち、用量漸増を緩和）、投与速度を低下及び前投薬することにより軽減した。1 名 1 件の重篤かつ重度の IAR を除き、全ての IAR は軽度又は中等度であった。その他に 2 名に 4 件の重篤な IAR が認められた。これら 3 名に認められた重篤な IAR は Module 2.7.4 [3.1.5.1.3.2 項]に要約した。

TEAE の発現割合を経時的に評価したところ、1 年目が最も高かった。

過敏症関連の TEAE の EAIR は、小児患者（63.1 名/100 人年）では成人患者（48.0 名/100 人年）より高かった。最も多く認められた TEAE は両集団ともに皮膚および皮下組織障害（SOC）であった。比較的多く認められた過敏症関連の TEAE は軽度又は中等度であり、併用薬の投与及び治験薬の用量調整によって管理可能であり、治験薬の投与中止は必要なかった。

用量漸増期間中及び用量漸増期間後の TEAE の発現割合を比較すると、比較的多く認められた TEAE のほぼ全てで、発現割合が用量漸増期間後に増加したか同様であった。ただし、オリプダーゼ アルファ曝露期間の中央値は、用量漸増期間中が 0.28 年であったのに対し、用量漸増期間後（1.76 年）の方がはるかに長かったことに留意すべきである。

在宅投与中に、重篤な TEAE、治験薬の投与中止、投与中断又は減量に至った TEAE は認められなかった。オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルは投与場所に依存しないことが示唆された。

成人患者 1 名に発現した肝生検後の肝出血を除いて、オリプダーゼ アルファ投与を受けた患者で認められた全ての出血性 TEAE は非重篤であった。大半の出血性 TEAE は鼻出血及び挫傷であり、ほとんどは軽度で、重度又は投与量の変更が必要とされた出血性 TEAE はなかった。

治験薬投与下で発現した ADA は、TEAE の発現割合に影響を及ぼさなかった。IAR 及び過敏症 IAR の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者の方が認められなかった患者より高

かった。IgG 型及び IgE 型 ADA に関連するアナフィラキシー反応を発現し、脱感作療法を要した患者 1 名を除き、これらの事象は管理可能であったため、投与の継続を妨げるものではなかった。

全体として、オリプダーゼ アルファの投与を中止した患者はいなかった。死亡はなく、IAR 及び重篤な TEAE は併用薬の投与又は治験薬の投与中断により回復した。小児患者においてより多くの TEAE 及び IAR が発現したが、これらの種類はおおむね成人患者と同様であった。全体的な安全性プロファイルは、いずれの年齢集団でも忍容可能であった。

また、オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の安全性データを DFI12712（ASCEND）及び LTS13632 の追加のデータカットオフ日（それぞれ 2021 年 3 月 15 日及び 2021 年 3 月 1 日）までに得られたデータを含めて更新した結果、新たな安全性の懸念事項は認められず、オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルに影響はないことが示された（Module 2.7.4 [3.1.8 項]）。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

ASMD の現状については、1.2.1 項に要約する。

6.1.1　酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の疾患特性又は症状

オリプダーゼ アルファは ASMD の CNS 以外の症状に対する治療薬として開発された。

ASMD は、希少疾病で生命を脅かす可能性がある遺伝性のライソゾーム病である。*SMPD1* 遺伝子の様々な突然変異によりライソゾーム中の ASM 活性が低下し、生命維持に必要不可欠な臓器（例えば、肺、肝臓、CNS）に影響を及ぼす（1.2.1 項）。

出生時の罹患率は、海外の公表文献によると、10 万人当たり約 0.5 人である(10)。患者は、急性進行性の致命的な神経変性を引き起こす重要な神経障害を伴う患者（乳児内臓神経型）から、様々な程度の内臓及び CNS の症状を示す慢性的な病態を伴う患者（慢性内臓型及び慢性内臓神経型）まで、多岐にわたる病態を示す。

慢性内臓型又は慢性内臓神経型では、合併症及び死亡に関する疾病負担は肺及び肝臓の障害の程度によって決まり、臓器の過度な肥大による合併症、呼吸器合併症、肝不全及び出血性事象が早期の死亡に関与し(13)、小児では発達遅延や発育不全も認められる(14)。したがって、オリプダーゼ アルファなどの遺伝子組換え酵素は血液脳関門を通過し、CNS 症状を改善するとは考えられないが、ASMD の重要な全身症状を改善することが、ASMD の最初の治療薬としてオリプダーゼ アルファを開発する根拠となる。

6.1.2　現行の治療

現時点で、ASMD の疾患そのものを改善する又は疾患の進行を遅延させるような治療法は存在しない。患者が症状を管理するための緩和ケア又は支持療法しか存在しない。進行性呼吸障害、再発性呼吸器感染、肝硬変及び脾破裂のリスクが高い脾腫の合併症に対する治療が必須となる可能性があるが、これら合併症に対する総肺洗浄、肝移植、脾臓摘出術等のような処置自体が侵襲的で大きなリスクを伴う治療介入である(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)。

間接的に ASM を補充する治療法として、これまでにも造血幹細胞移植又は臓器移植を用いる試みが幾つか行われた。しかし、造血幹細胞移植又は臓器移植といった介入治療を施すことによる実質的なリスクが増大するため、実施例は極めて限られている(1)(2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)。

このように、希少疾患である ASMD の対症療法は、依然としてメディカルニーズを満たしていない。

6.1.3　主要な臨床試験

オリプダーゼ アルファのベネフィット・リスク評価を支持する主な根拠は、ASMD 患者を対象とした臨床試験 3 試験から得られている。

- DFI12712（ASCEND）：36 名の成人患者を対象としたランダム化、プラセボ対照のピボタル試験で、オリプダーゼ アルファの肺機能及び脾容積（米国は SRS も追加）、並びにその他の幾つかの ASMD による臓器障害に対するオリプダーゼ アルファの有効性と、オリプダーゼ アルファの安全性及び忍容性についてのプラセボ対照データを得た。本試験の最初の 52 週間の PAP 期には、用量漸増期間とその後 2 週ごとに 1 回のオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg（又はプラセボ）の IV 投与による維持期間を含めた。その後、全患者がオリプダーゼ アルファ投与を受ける ETP 期（進行中）に移行した。本試験の制限事項として、ASMD が超希少疾患であるため組入れ患者数が少ないことが挙げられる。
- DFI13803（ASCEND-Peds）：20 名の小児患者を対象とした単群試験であり、小児の適応を支持する主要な試験である。64 週間の本試験は、DFI12712（ASCEND）と類似したオリプダーゼ アルファの用法・用量を用いた。DFI13803（ASCEND-Peds）の主目的は安全性及び PK に関するデータを得ることであったが、有効性評価項目についても、DFI12712（ASCEND）と同様の項目を設定した。DFI13803（ASCEND-Peds）における制限事項として、試験にプラセボ群を設定しなかったこと、及び ASMD が超希少疾患であるため組入れ患者数が少ないことが挙げられる。小児集団におけるオリプダーゼ アルファ投与の有効性を更に評価するための補助解析として、DFI13803（ASCEND-Peds）においてオリプダーゼ アルファの投与を受けた小児患者の有効性データを、前向き自然経過観察研究（MSC12840）から得られた小児患者のヒストリカルコントロールデータと比較した（Module 2.7.3 [3.2.6 項]）。これらの解析は、更に PK/PD 解析により支持された（Module [2.7.2]）。
- LTS13632：進行中の長期継続投与試験で、DFI13803（ASCEND-Peds）から移行した小児患者 20 名及び第 Ib 相臨床試験（DFI13412）から移行した成人患者 5 名におけるオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg の 2 週ごとに 1 回、IV 投与における長期の安全性及び効果の持続について検討した。本試験の制限事項として、ASMD が超希少疾患であるため組入れ患者数が少ないことが挙げられる。

全体として、計 67 名の ASMD 患者（成人 47 名、小児 20 名）を対象としたオリプダーゼ アルファを用いた臨床試験 5 試験のうち、3 試験（SPHINGO00605［単回投与第 Ia 相臨床試験］、DFI13412 及び DFI13803［ASCEND-Peds］）が完了し、2 試験（DFI12712［ASCEND］及び LTS13632）が現在進行中である。

これらの臨床試験は、非介入の 2 件の自然経過観察研究、すなわち 59 名（成人 29 名、小児 30 名）の ASMD 患者を対象とした前向き、横断的、自然経過観察研究である MSC12840（SPHINGO-001-00）及び 100 名（うち思春期前の小児 49 名）の ASMD 患者を対象とした後ろ向き自然経過観察研究である SPHINGO00302 により補足されている。

6.2 ベネフィット

6.2.1 成人患者及び小児患者における主要なベネフィット

成人患者

ピボタル試験である DFI12712（ASCEND）の全ての有効性データにより、成人患者における臨床的有用性が示された。

- ILD で評価する ASMD の改善は、DLco の改善によって示されただけでなく、画像検査や FVC 等のその他の機能的パラメータによっても示された。
- 脾腫の軽減は、血小板数の増加を伴って、脾機能亢進症の改善を反映していた。
- 脾臓及び肝臓からのスフィンゴミエリンの除去による臓器サイズの縮小（連続した肝生検からの組織学的エビデンスにより裏付けられる）並びに好ましい脂質プロファイルの変化（LDL により評価）を伴う肝機能検査値の改善（ALT によって評価）により示される代謝機能の正常化。
- 疾病負荷の軽減を反映する lyso-SPM の減少（及び他のバイオマーカーの改善）。
- オリプダーゼ アルファの治療効果は、PAP 期でプラセボを投与され、52 週間後に ETP 期でオリプダーゼ アルファ投与に切り替えられたプラセボ／オリプダーゼ アルファ群の患者において、ETP 期中に DLco の改善及び脾容積の減少が持続的に認められたことにより示された。オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者では、継続的にこれらの評価項目の改善が認められた。

小児患者

DFI13803（ASCEND-Peds）では、同様の有効性結果が示された。

ピボタル試験である DFI12712（ASCEND）は、ランダム化、プラセボ対照臨床試験であり、DFI13803（ASCEND-Peds）は小児患者 20 名を対象とした非盲検臨床試験であった。小児を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）は非盲検試験であるため、有効性は事前に定めた有効性評価項目について、ベースライン（投与前）から投与後 52 週又は 64 週までの変化を評価した。

DFI13803（ASCEND-Peds）の制限事項として、試験にプラセボ群を設定しなかったことが挙げられる。小児患者におけるオリプダーゼ アルファ投与の有効性を更に評価するための補助解析として、DFI13803（ASCEND-Peds）と前向き自然経過観察研究（MSC12840）からの小児ヒストリカルコントロールデータとの比較解析を実施した（Module 2.7.3 [3.2.6 項]）。

前向き自然経過観察研究である MSC12840 と DFI13803（ASCEND-Peds）での小児集団の比較で、オリプダーゼ アルファの 1 年間投与により、脾容積（46.26%）及び肝容積（48.22%）に統計的に有意な減少が、血小板数（45.78%）、HRCT による ILD 評価（すりガラス陰影、ILD 及び網状・結節影）並びに身長 Z スコアに統計的に有意な改善が認められ（名目上の p 値<0.05）、これらは全て DFI12712

（ASCEND）の結果と一致していた。統計的な有意差を示さなかった有効性パラメータは、DLco 及び胸部 X 線による ILD 評価であった。胸部 X 線については、HRCT より肺構造の撮影感度が低いことが原因と考えられた。また、予測%DLco については、MSC12840 におけるベースラインからの変化率の SD は 50.901 と、DFI13803（ASCEND-Peds）の 29.127 よりもはるかに大きかった。これは、自然経過観察研究である MSC12840 で収集した DLco データはばらつきが大きかったことを反映している可能性があり、この比較からは確定的結論を導き出すことはできなかった（Module 2.7.3 [3.2.6 項]）。

6.2.2 小児患者における追加の主要なベネフィット

上述したパラメータに加えて、小児集団における成長パラメータに関する主要なベネフィットとして、以下が含まれる。

- 身長 Z スコア
- 骨年齢（手部 X 線検査による）の改善：ベースラインと比較してオリプダーゼ アルファの投与後の骨年齢が徐々に実年齢に近づいた。

6.2.3 曝露とベネフィットとの関係

全体として、E-R 解析及び PK/PD 解析の結果、維持用量 3.0 mg/kg とする現在の推奨用法・用量で到達するオリプダーゼ アルファの曝露量で、臨床反応の改善（ほぼ最大の血漿中 lyso-SPM の減少、かつ脾容積の縮小及び DLco の改善）が成人及び小児の両 ASMD 患者集団で得られた。

6.2.4 臨床試験結果の実臨床への一般化可能性

ASMD は、表現型の特徴により、乳児内臓神経型、慢性内臓型及び慢性内臓神経型に分類されることが知られている。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。

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）では、慢性内臓型の診断を受けた患者及び慢性内臓神経型に一致するベースライン時の神経学的検査異常を有する患者を組み入れた。DFI13803（ASCEND-Peds）には乳児／幼児コホートを含めたことにより 6 歳未満の小児患者の参加も可能となった。急性又は急速進行性の神経学的異常を有する患者、乳児内臓神経型に典型的な 3 つの突然変異を有する患者を除外した。

オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しないため、CNS 症状に対する治療効果は期待できないが、ASMD の乳児内臓神経型患者における CNS 以外の症状、すなわち肺や内臓の症状の緩和といった臨床効果が得られる可能性がある。

したがって、オリプダーゼ アルファのような遺伝子組換え酵素は血液脳関門を通過して CNS 症状を治療することは期待できないが、ASMD の重要な全身症状に対処し得ることが、オリプダーゼ アルファを ASMD の初めての治療薬として開発することの妥当性を示している。

同一地域から組み入れられた患者合計数は少ないが、各地域に一貫した傾向や違いはなかったため、本申請資料の臨床データは全ての地域に適用可能と考えられる。

したがって、オリプダーゼ アルファの臨床プログラムの結果は、乳児内臓神経型を含む全ての成人及び小児の ASMD 患者に対し一般化することが可能である。

6.3 リスク

重要な特定されたリスクは、(1) 次の IAR：(1a) アナフィラキシー反応を含む全身性過敏症、(1b) 抗体介在性過敏症反応、及び(1c) APR、(2)用量漸増期間のセラミド放出と関連する可能性のあるトランスアミナーゼの一過性の上昇である。

重要な特定されたリスク：

1. IAR：アナフィラキシー反応を含む全身性過敏症、抗体介在性過敏症反応、及び APR

   臨床開発プログラムから得られたデータから、小児患者の 3 名に重篤な過敏症 IAR（DFI13803［ASCEND-Peds］の 1 名にアナフィラキシー反応、DFI13803［ASCEND-Peds］の 1 名に蕁麻疹及び発疹各 1 件、並びに LTS13632 の 1 名に過敏症 2 件）が認められた。成人において重篤な過敏症 IAR は認められなかった。小児患者と成人患者間の発現割合の比較により、過敏症 IAR は小児で発現割合が高いことが示唆された（小児：20 名中 3 名、成人：39 名中 0 名）。IgG 型 ADA はこれらの各患者に認められた。アナフィラキシー反応を発現した 1 名の患者で IgE 型 ADA が検出され、脱感作療法により管理した。臨床開発プログラムにおいてこれらの反応を示した全 3 名の患者を、LTS13632 で継続して追跡調査した。また、オリプダーゼ アルファの臨床プログラムに含まれない米国における Emergency Investigational New Drug によるオリプダーゼ アルファの投与で小児患者 1 名がアナフィラキシー反応を発現した（Module 5.3.5.4 [Investigator-initiated emergency IND report]）。

   これらの事象の作用機序は、抗体（IgG 又は IgE）により調節され、IgG 介在性反応に関しては、免疫複合体を介した機序を含む可能性がある。

   オリプダーゼ アルファ製剤には微量の[redacted]（重量で 0.02%未満）が含まれている。まれではあるものの[redacted]に対する過敏症反応（全身性そう痒症、紅斑及び口腔顔面の血管浮腫）が 0.015%という低濃度の[redacted]に関する文献で報告されている(15)。

APR は、臨床的に意義のある臨床検査所見と臨床症状の両方を踏まえて特定した。DFI13412 の成人患者 2 名及び DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者 3 名が APR を発現した。全ての APR は用量漸増期間に認められ、いずれも非重篤で、重度ではなかった。臨床状態を考慮して、治験責任医師はオリプダーゼ アルファの次の投与を同用量とするか減量した。全ての APR は、後遺症なく回復し、通常の IAR の対処法で管理可能であった。したがって、APR は IAR の一部とみなし、別扱いや特別な管理は必要ないと判断された。

リスク最小化措置として、オリプダーゼ アルファ又は添加剤に対する過敏症の既往歴がある患者に対する慎重な投与が含まれる。これらの反応は、オリプダーゼ アルファ投与の一時中断や点滴速度の低減により改善する可能性がある。症状を改善又は予防するための薬剤の投与は臨床的判断により考慮することができる。また、用量漸増法の厳密な遵守が、リスク最小化措置として重要である。
通常の安全監視活動によりこれらの事象をモニタリングする。

2. オリプダーゼ アルファの用量漸増期間のセラミド放出に関連する可能性のあるトランスアミナーゼ（ALT、AST）の一過性の上昇：臨床開発プログラムにおける一部の患者では、用量漸増期間中に投与終了後 24～48 時間で、ULN の 2 倍超の一過性のトランスアミナーゼ上昇が認められた（DFI13803［ASCEND-Peds］では小児患者 20 名中 7 名、DFI12712［ASCEND］の PAP 期では成人患者 18 名中 4 名）。リスク因子として、小児（成人患者 18 名中 4 名に対し小児患者 20 名中 7 名）、及び用量漸増期間中にトランスアミナーゼ上昇のあった全患者で認められたベースラインでのトランスアミナーゼ高値が含まれる。作用機序は、スフィンゴミエリンの分解により遊離するセラミドに関連すると考えられる。セラミドの肝毒性を示唆する実験データが幾つかある(16)。

   リスク最小化措置として、用量漸増法が挙げられ、これにより本有害事象の発現を減少させる効果がある。全ての患者において、オリプダーゼ アルファ初回投与前 1 か月以内にトランスアミナーゼを測定する。用量漸増期間中（休薬後の投与再開時を含む）は、次回の予定された投与前 72 時間以内にトランスアミナーゼを測定する。初回投与前又は用量漸増期間中の投与前の値が基準範囲上限の 2 倍を超えた場合、投与終了後 72 時間以内にトランスアミナーゼを測定する。トランスアミナーゼ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、臨床的判断に基づき、オリプダーゼ アルファの用量を調節（前回と同用量を再投与又は減量）又は投与を一時的に中止する。

   通常の安全監視活動によりこれらの事象をモニタリングする。

6.4　ベネフィット・リスク評価

小児及び成人の ASMD 患者における CNS 以外の症状の治療のための酵素補充療法としての適用におけるオリプダーゼ アルファのベネフィット・リスクプロファイルを、体系的なフレームワークアプローチで評価した。

全世界共通のフレームワークのステップを使用し、取り組むべき主な問題を定義し、主要なベネフィット及び主要なリスクを決定し、バリュー・ツリーを構築し、データソースを同定した。

主要なベネフィットは、全体的なベネフィット・リスク評価に大きく寄与し、患者にとって重要（臨床的な重要性、関連性、強度又は持続性）である好ましい効果と定義される。主要なリスクは、全体的なベネフィット・リスク評価に大きく寄与する好ましくない効果と定義され、医学的判断（重症度、頻度、期間、毒性、不可逆性、又は予測若しくは予防できない臨床的に重要なリスク）に基づいて選択した。添付文書の表示以外に、リスク最小化活動とみなされるものを含む可能性もある。

ベネフィット及びリスクについて示す結果は、成人及び小児 ASMD 患者を対象としたオリプダーゼ アルファのそれぞれの臨床試験から得られたものである。

- 成人患者では、主に以下のデータを用いた。
  - 進行中の第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］）の PAP 期及び ETP 期のデータ（2019 年 10 月 17 日のデータカットオフ日まで）
  - 進行中の第 II 相長期継続投与試験（LTS13632）の先行試験 DFI13412 からの成人患者 5 名を含むデータ（2019 年 12 月 10 日のデータカットオフ日まで）
- 小児患者では、主に以下のデータを用いた。
  - 完了した第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）のデータ
  - 進行中の第 II 相長期継続投与試験（LTS13632）の先行試験 DFI13803（ASCEND-Peds）からの小児患者 20 名を含むデータ（2019 年 12 月 10 日のデータカットオフ日まで）

定性的なベネフィット・リスク評価に関する包括的な考察を以下に示す。薬剤開発中及び製造販売承認後におけるベネフィット・リスクの決定のために開発された記述的フレームワークに基づいて、評価結果を提示した。このアプローチは、ベネフィット及びリスクに関する重要な問題を特定し、申請者がベネフィット・リスクプロファイルを評価するために使用した仮定について明示することを目的としている。これにより、原データの起源や形式について完全な透明性を確保するとともに、ベネフィット・リスクに関する包括的な考察を可能にする適切な基準を示すことになる。

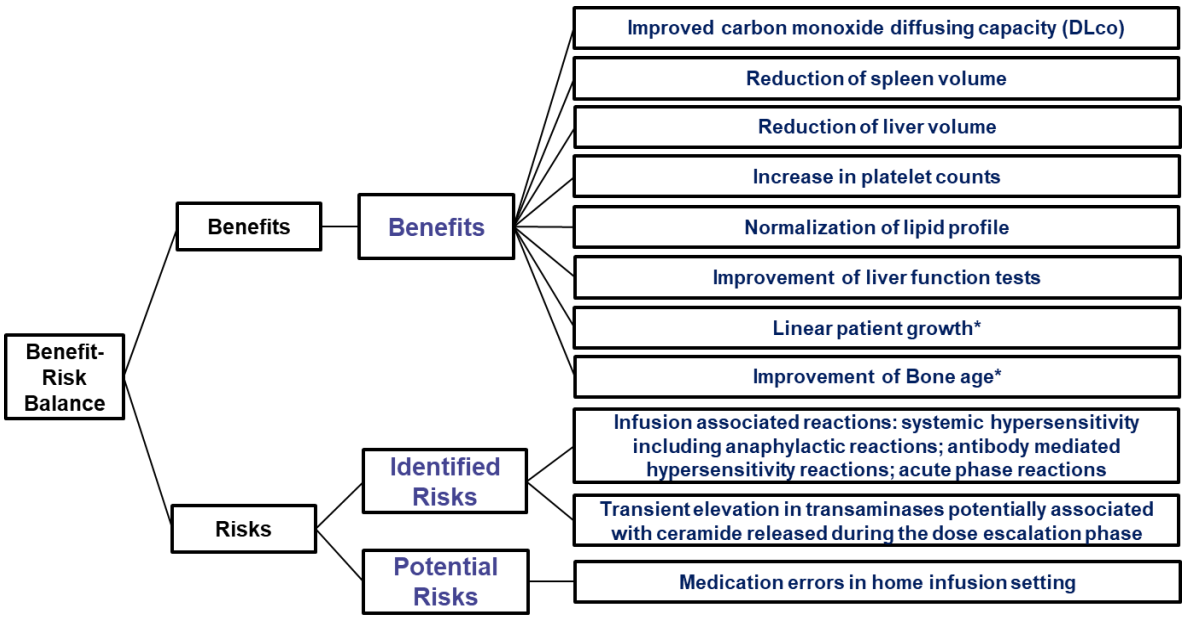
また、オリプダーゼ アルファのベネフィット・リスクプロファイルの全体的な総合評価を得るために、半定量的評価を行った。成人については DFI12712（ASCEND）のプラセボを対照として設定した PAP 期のデータに基づいて、小児については小児のヒストリカルコントロールデータ（前向き自然経過観察研究［MSC12840］）と DFI13803（ASCEND-Peds）のデータ比較に基づいて分析した。本分析結果から得られたデータを要約表（表 6）及びフォレスト・プロット（図 6）として提示する。これら

は、対照データが入手可能な主要なベネフィット及び主要なリスクに関して、オリプダーゼ アルファと対照間の差を提示した。

6.4.1 定性的ベネフィット・リスク評価

目標とする適応の成人及び小児患者に対するオリプダーゼ アルファの主要なベネフィット及び主要なリスクを、図 5 のバリュー・ツリーで階層的に示す。

図 5 - Value tree of olipudase benefit risk evaluation in adult and pediatric patients



* 小児患者のみに該当するベネフィット

6.4.1.1 主要なベネフィット

オリプダーゼ アルファ開発プログラムにおける臨床試験全体から、成人及び小児 ASMD 患者の双方における主要なベネフィットとして、予測%DLco の改善、血小板数の増加を伴う脾容積の減少及び肝容積の減少により示された臨床的な効果の持続が示された。また、肝機能検査値の改善、並びにアテローム形成性脂質パラメータ（LDL、総コレステロール、トリグリセリドなど）の平均値の減少及び抗アテローム形成性脂質パラメータ（HDL など）の平均値の増加により示された好ましい脂質プロファイルの変化により明らかにされたように、代謝機能が正常化した（6.2.1 項）。

LTS13632 の結果から、先行試験の終了時点でオリプダーゼ アルファ投与による有効性評価項目に対する意義のあるベネフィットが示され、その効果は成人患者では平均6.5人年（範囲：6.4～6.6人年）、小児患者では平均 2.87 人年（範囲：1.3～4.5 人年）は維持された。これらのデータを併せると、オリプダーゼ アルファの効果は長期投与で持続することが示された。

DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 では、小児 ASMD 患者において以下の成長パラメータに関するその他の追加のベネフィットが認められた。

- 小児患者での線形成長曲線：DFI13803（ASCEND-Peds）では、身長 Z スコアは 15 名（79%）で改善し、4 名（21%）で同様に維持された。LTS13632 では、身長 Z スコアの平均値は、Month 30 において+1.3702 の有意な改善を示し、Month 36 までに 8 名中 7 名の患者（青年 3 名、児童 4 名）で改善が認められた。1 名では変化は認められなかった。
- 骨年齢の改善：DFI13803（ASCEND-Peds）では、オリプダーゼ アルファの投与後 52 週間では、骨年齢（手部 X 線検査による）と実際の年齢の差に改善は認められなかった。ただし LTS13632 では、Month 42 において、統計的に有意な骨年齢（手部 X 線検査による）の 14.85 か月の改善が認められ、骨年齢はベースラインから Month 42 までで実年齢に近づきつつあることが示された。

前向き自然経過観察研究（MSC12840）の小児患者と比較して、オリプダーゼ アルファ投与を受けた DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者では、脾容積減少（46.26%）、肝容積減少（48.22%）、血小板数の増加（45.78%）及び身長 Z スコアの増加（0.64）を含む大半の主な有効性パラメータで有意な改善（名目上の p 値<0.05）を示した。

6.4.1.2 主要なリスク

オリプダーゼ アルファの投与は全体として忍容性良好であり、全ての年齢グループにおいて許容可能な安全性プロファイルが認められた。

オリプダーゼ アルファは治療用タンパク質として IV 投与されるため、免疫原性を誘発し、抗薬物抗体を生成する可能性がある。

オリプダーゼ アルファの特定された重要なリスクには以下が含まれる。

- 臨床試験で認められたアナフィラキシー反応を含む全身性過敏症、抗体介在性過敏症反応、及び APR の IAR：リスク軽減策として、オリプダーゼ アルファ及び添加物への過敏症の既往のある患者に対する慎重投与がある。これらの反応は、オリプダーゼ アルファ投与の中止や点滴速度の低減により改善する可能性がある。症状を改善又は予防するための薬剤の投与は臨床的判断により考慮することができる。また、用量漸増法の厳密な遵守が、リスク最小化措置として重要である。
- 成人及び小児の両 ASMD 患者集団で認められたオリプダーゼ アルファの用量漸増期間のセラミド放出に関連する可能性のあるトランスアミナーゼの一過性の上昇（DFI13803［ASCEND-Peds］の小児患者 20 名中 7 名、DFI12712［ASCEND］の PAP 期の成人患者 18 名中 4 名）：用量調整の必要性を評価するために、用量漸増期間の投与終了後 72 時間以内にトランスアミナーゼ検査を実施することが推奨される。これらの推奨事項は、臨床試験データの解釈に基づき、用量漸増中のスフィンゴミエリン減少のモニタリングを伴うことを意味する。

記載された有害事象は点滴速度の調整や併用薬の追加により管理可能である。さらに、アナフィラキシー反応を発現し、投与を継続するために脱感作療法を行った 1 名の患者を除き、ADA を発現した患者は、保存的治療によりオリプダーゼ アルファの投与継続が可能であった。

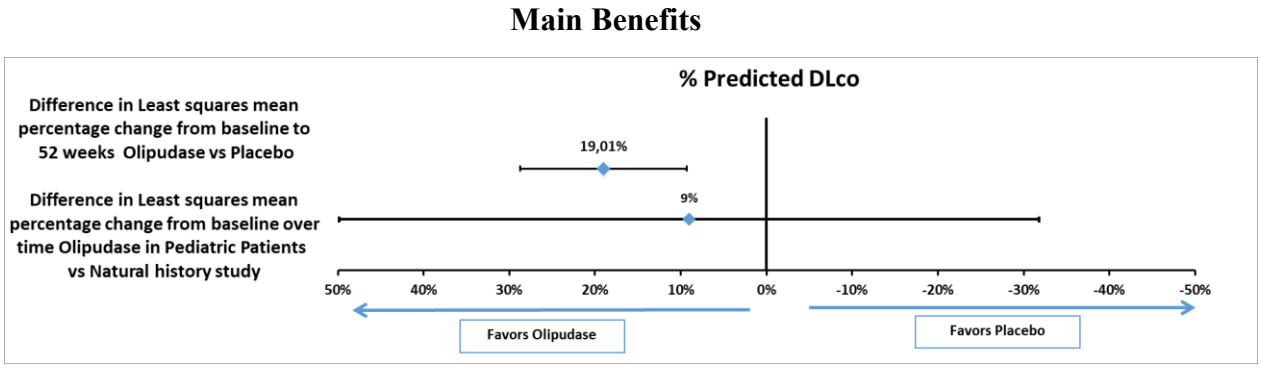
6.4.2 半定量的ベネフィット・リスク評価

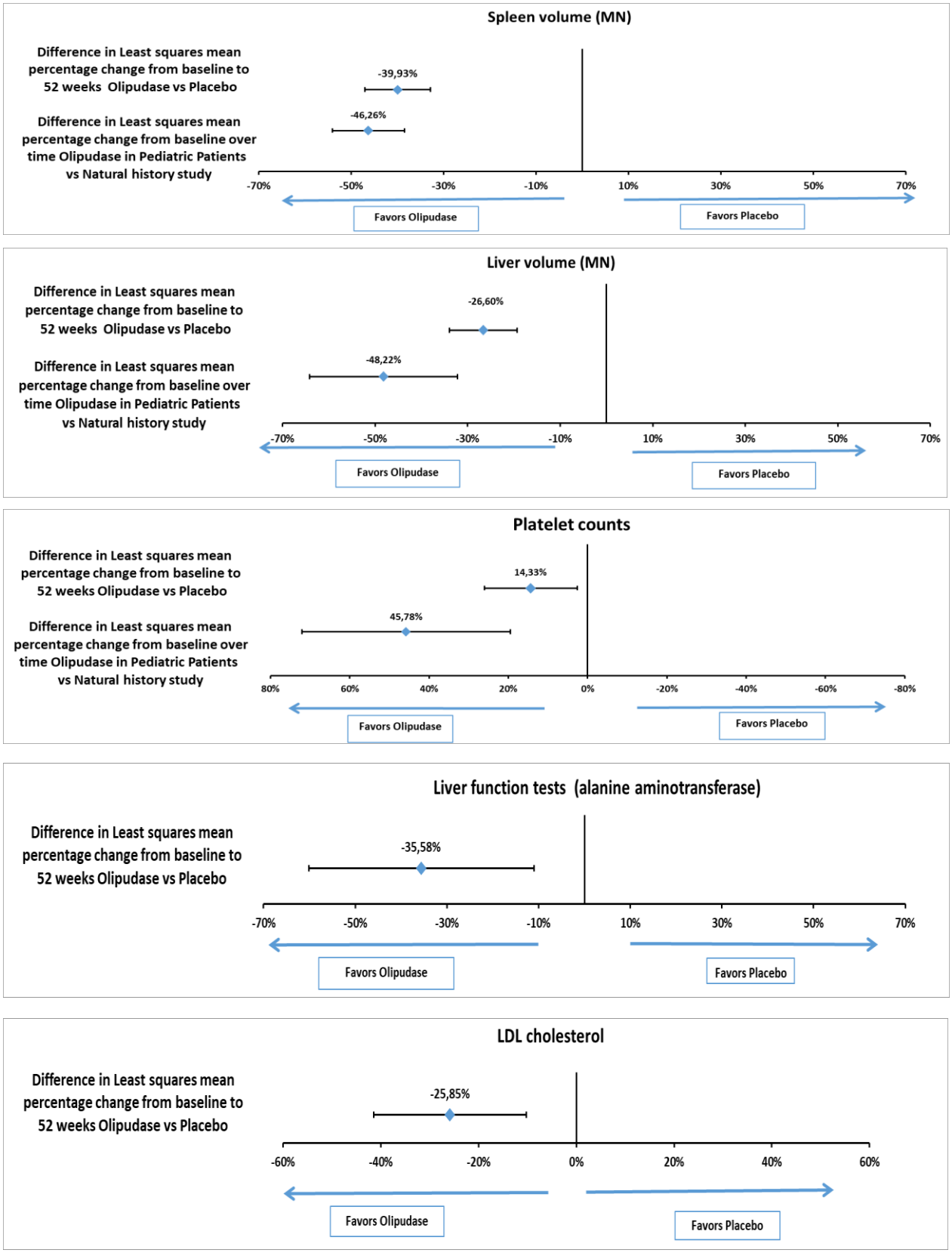
定性的ベネフィット・リスク評価に加えて、第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］）の PAP 期でのプラセボ群とオリプダーゼ アルファ群の成人患者における主要なベネフィット及び主要なリスクのデータ比較、並びにオリプダーゼ アルファの投与のない小児患者におけるヒストリカルコントロールデータ（前向き自然経過観察研究［MSC12840］）と第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）の小児データに基づく小児患者における主要なベネフィットのデータ比較により、半定量的評価を行った。

フォレスト・プロット（図 6）に示すとおり、DFI12712（ASCEND）では、プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群において、予測%DLco の有意な改善、脾容積及び肝容積の有意な減少、血小板数の増加、並びに肝機能検査（ALT により評価）及び脂質プロファイル（LDL コレステロールにより評価）の有意な改善が認められた一方、IAR には有意な差は認められなかった。成人患者と同様に、DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者において、前向き自然経過観察研究（MSC12840）における小児患者と比較して、脾容積及び肝容積の有意な減少、並びに血小板数の増加が認められた（図 6）。

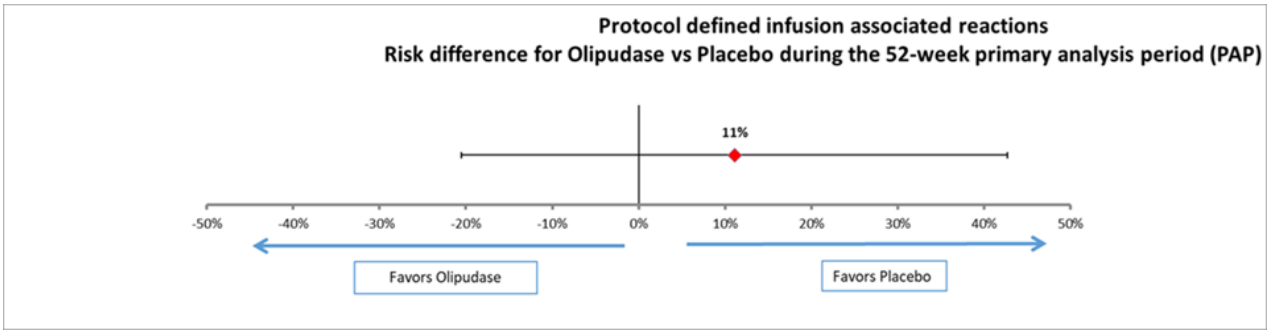
DFI12712（ASCEND）の有効性解析の全ての数値を表 6 に要約する。

図 6 - Forest plots for the key benefits and key risks based on the phase 2/3 DFI12712 (ASCEND) trial data and phase 1/2 DFI13803 (ASCEND-Peds) trial data




Spleen volume (MN)
Difference in Least squares mean percentage change from baseline to 52 weeks Olipudase vs Placebo
-39,93%
Difference in Least squares mean percentage change from baseline over time Olipudase in Pediatric Patients vs Natural history study
-46,26%
-70% -50% -30% -10% 10% 30% 50% 70%
Favors Olipudase
Favors Placebo
Liver volume (MN)
Difference in Least squares mean percentage change from baseline to 52 weeks Olipudase vs Placebo
-26,60%
Difference in Least squares mean percentage change from baseline over time Olipudase in Pediatric Patients vs Natural history study
-48,22%
-70% -50% -30% -10% 10% 30% 50% 70%
Favors Olipudase
Favors Placebo
Platelet counts
Difference in Least squares mean percentage change from baseline to 52 weeks Olipudase vs Placebo
14,33%
Difference in Least squares mean percentage change from baseline over time Olipudase in Pediatric Patients vs Natural history study
45,78%
80% 60% 40% 20% 0% -20% -40% -60% -80%
Favors Olipudase
Favors Placebo
Liver function tests (alanine aminotransferase)
Difference in Least squares mean percentage change from baseline to 52 weeks Olipudase vs Placebo
-35,58%
-70% -50% -30% -10% 10% 30% 50% 70%
Favors Olipudase
Favors Placebo
LDL cholesterol
Difference in Least squares mean percentage change from baseline to 52 weeks Olipudase vs Placebo
-25,85%
-60% -40% -20% 0% 20% 40% 60%
Favors Olipudase
Favors Placebo

Main Risks



オリプダーゼ アルファ投与は、おおむね良好な忍容性を示し、その安全性プロファイルは全ての年齢層において許容可能であった。データ全体より、オリプダーゼ アルファは新規の画期的な酵素補充療法として、DLco、脾容積及び肝容積、及び血小板数のような主要な評価項目の改善により ASMD 患者のアンメット・メディカルニーズを満たすことが示された。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 以外の症状の治療のための最初に承認される酵素補充療法として、好ましいベネフィット・リスクプロファイルとともに、患者に意義のあるベネフィットをもたらすと期待される。

7　参考文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Gulbins E, Palmada M, Reichel M, Lüth A, Böhmer C, Amato D, et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. Nat Med. 2013;19(7):934-8.
12. 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.
13. 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.

14. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. 2006 Dec 7 [Updated 2015 Jun 18]. [cited 2020 Sep 14]; In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/
15. [redacted]
16. Nojima H, Freeman CM, Gulbins E, Lentsch AB. Sphingolipids in liver injury, repair and regeneration. Biol Chem. 2015 Jun;396(6-7):633-43.

8　補遺

表 6 - DFI12712 (ASCEND): Summary data table

Key Outcomes	Outcome measure defined	Unit of measure	Olipudase		Placebo		Risk Difference		Patient population	Uncertainties /Strength of Evidence	Source or reference
			Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI			
Benefits											
Improve DLco	Percentage change in % predicted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLco) from baseline to Week 52	LS Mean	21.968	(15.177; 28.759)	2.961	(-3.933; 9.854)	**19.008**	**(9.319; 28.696)**	Adult patients (aged 18 years or older) with documented deficiency of ASM	• Primary endpoint • p-value = 0.0004 (statistically significant after multiplicity adjustment) • N=17 patients in each treatment arm	ASCEND: Phase 2/3 multicenter, repeat-dose, randomized placebo-controlled, double-blind primary analysis period (PAP) from Day -60 to Week 52
Reduction of spleen volume	Percentage Change in spleen volume in MN from baseline to Week 52	LS Mean	-39.446	(-44.398; -34.495)	0.481	(-4.615; 5.577)	**-39.927**	**(-47.051; -32.803)**		• Primary endpoint • p-value <0.0001 (statistically significant after multiplicity adjustment) • N=17 patients in placebo arm • N=18 patients in olipudase arm	
Reduction of liver volume	Percentage change in liver volume (in MN) from baseline to Week 52	LS Mean	-28.064	(-33.142, -22.985)	-1.468	(-6.655, 3.719)	**-26.596**	**(-33.911, -19.281)**		• Secondary endpoint • p-value <0.0001 (statistically significant after multiplicity adjustment for all countries except US) • N=17 patients in placebo arm • N=17 patients in olipudase arm	

Key Outcomes	Outcome measure defined	Unit of measure	Olipudase		Placebo		Risk Difference		Patient population	Uncertainties /Strength of Evidence	Source or reference
			Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI			
Increase platelet counts	Percentage change in platelet counts from baseline to 52 weeks	LS Mean	16.822	(8.757; 24.887)	2.490	(-6.040; 11.020)	**14.332**	**(2.564; 26.099)**		• N=16 patients in placebo arm • N=18 patients in olipudase arm • p-value = 0.0185 (statistically significant after multiplicity adjustment for all countries except US)	
Development of a favorable lipid profile (as represented by LDL)	Percentage change in LDL cholesterol(mmol/L) from baseline to 52 weeks	LS Mean	-25.740	(-36.163; -15.318)	0.111	(-11.429; 11.652)	**-25.852**	**(-41.487; -10.217)**		• Tertiary endpoints • N=14 patients in placebo arm • N=18 patients in olipudase arm • p-value = 0.0021	
Normalization of transaminases (as represented by ALT)	Percentage change in ALT (IU/L) from baseline to 52 weeks	LS Mean	-36.552	(-53.549; -19.555)	-0.975	(-18.687; 16.736)	**-35.577**	**(-60.154; -10.999)**		• N=16 patients in placebo arm • N=18 patients in olipudase arm • p-value = 0.0060	
Risks											
Infusion associated reactions	Protocol defined infusion associated reactions during the 52-week PAP	Percentage	44.4	(21.49; 67.40)	33.3	(11.56; 55.11)	**11.1**	**(-20.53; 42.75)**		• N=18 patients in each arm	

ALT= alanine aminotransferase; ASM = acid sphingomyelinase; CI = confidence interval; DLco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; LDL = low-density lipoprotein; LS = least squares; MN = multiples of normal.