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 第二部ー臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 92

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

目　　次 2

表 目 次 5

図 目 次 6

略号と用語の定義 8

1　　背景及び概観 10

1.1　　背景 10

1.2　　概観及び評価方法 12

1.2.1　　臨床試験 12

1.2.2　　生体試料分析法 16

1.2.3　　薬物動態解析 16

1.2.4　　薬力学的解析及び疾患生物学 17

1.2.4.1　　薬力学マーカー 17

1.2.4.2　　有効性評価項目 18

1.2.5　　薬物動態／薬力学の関係及び定量的システム薬理学解析 18

1.2.6　　用法・用量の選択 19

1.2.7　　免疫原性 20

2　　個々の試験結果の要約 21

2.1　　臨床薬理試験に関連する分析法 21

2.2　　In vitro 試験 21

2.3　　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 21

2.4　　患者における薬物動態及び初期忍容性試験 21

2.5 内因性要因の影響を検討した試験 22

2.6 外因性要因の影響を検討した試験及びオリプダーゼ アルファの他剤への影響を評価した試験 22

2.7 患者を対象とした薬物動態試験、母集団薬物動態解析及び有効性／安全性試験 22

2.7.1 目標適応症（酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症）における試験 23

2.7.1.1 第 Ib 相臨床試験（DFI13412）／第 II 相長期継続投与試験（LTS13632） 23

2.7.1.2 第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）／第 II 相長期継続投与試験（LTS13632） 24

2.7.1.3 第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］） 27

2.7.2 他の適応症における試験 30

2.7.3 併合データの母集団薬物動態解析（POH0494 及び SIM0475） 30

2.8 薬力学試験 34

2.8.1 健康被験者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験 34

2.8.2 患者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験 34

2.8.2.1 曝露－反応解析（POH0610） 34

2.8.2.2 間接反応モデルに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（POH0712） 35

2.8.2.3 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人及び小児患者における定量的システム薬理学解析（QSP0068） 38

3 全試験を通しての結果の比較と解析 48

3.1 患者における薬物動態 48

3.1.1 吸収 50

3.1.2 分布 50

3.1.3 排泄 50

3.1.4 定常状態－蓄積係数 51

3.1.5 用量比例性 51

3.2 薬物動態の変動要因 51

3.2.1 内因性要因 53

3.2.1.1 体重 53

3.2.1.2 年齢 53

3.2.1.3 性別 55

3.2.1.4 人種 55

3.2.1.5 腎機能障害 57
3.2.1.6 肝機能障害 57
3.2.1.7 ベースラインでの脂質プロファイル 58
3.2.1.8 ベースラインでの白血球中酸性スフィンゴミエリナーゼ活性 58
3.2.1.9 ベースラインでのスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 1 遺伝子の変異 61
3.2.1.10 抗オリプダーゼ アルファ抗体 63
3.2.2 外因性要因 63
3.2.2.1 製造方法 63
3.2.2.2 オリプダーゼ アルファによる併用薬の薬物動態に対する影響 63
3.3 薬力学 64
3.3.1 セラミド 64
3.3.2 リゾスフィンゴミエリン 64
3.3.3 キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE 64
3.4 薬物動態／薬力学の関係 65
3.4.1 臨床反応に関する曝露－反応関係 65
3.4.2 血漿中リゾスフィンゴミエリンと臨床反応の薬物動態学的／薬力学的関係 68
3.4.3 安全性評価項目に関する薬物動態／薬力学解析 68
3.4.4 薬物動態／薬力学解析及び用量設定根拠に関する総括 68
3.4.5 QSP 解析に関する総括 69
3.5 モデリング＆シミュレーションに基づく小児患者及び成人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類似性並びに小児患者における用法及び用量の設定根拠 69
4 特別な試験 71
4.1 免疫原性評価 71
4.2 臨床試験患者における抗オリプダーゼ アルファ抗体反応 71
4.3 オリプダーゼ アルファの薬物動態に及ぼす抗オリプダーゼ アルファ抗体の影響 72
4.4 血漿中リゾスフィンゴミエリンに及ぼす抗オリプダーゼ アルファ抗体の影響 74
4.4.1 成人患者 74
4.4.2 小児患者 75
4.5 免疫原性に関する結論 76

5 全体的な結論 77

参 考 文 献 79

6 付録 80

表 目 次

表 1 - Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments in clinical studies and analyses 14

表 2 - Mean (range) olipudase alfa exposure following single (SPHINGO00605) and first (DFI13412) IV doses in adult patients with ASMD 49

表 3 - Mean ± SD (CV%) of olipudase alfa PK parameters following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg by age category in patients with ASMD (POH0494) 55

表 4 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following single IV infusion to adult patients (SPHINGO00605) 80

表 5 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to adult patients (DFI13412/LTS13632) 81

表 6 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to adult patients (DFI12712) 82

表 7 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to adolescent patients (DFI13803/LTS13632) 83

表 8 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to child patients (DFI13803/LTS13632) 84

表 9 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to early child/infant patients (DFI13803/LTS13632) 86

表 10 - Parameter estimates of population PK model for olipudase alfa (POH0494) 88

表 11 - Parameter estimates of population PK/PD model for olipudase alfa plasma concentration and plasma lyso-SPM (POH0712) 90

表 12 - Parameter estimates of population PK/PD model linking plasma lyso-SPM with spleen volume (POH0712) 91

表 13 - Parameter estimates of population PK/PD model linking plasma lyso-SPM with DLco (POH0712) 92

図 目 次

図 1 - Schematic structure of olipudase alfa PopPK model (POH0494) 32

図 2 - Effect of covariates on olipudase alfa steady state exposure following Q2W dosing at 3.0 mg/kg in ASMD patients (POH0494) 33

図 3 - Schematic structure of Sub-model 1 linking olipudase alfa plasma concentration with plasma lyso-SPM (POH0712) 36

図 4 - Schematic structure of Sub-model 2 linking plasma lyso-SPM with spleen volume (POH0712) 37

図 5 - Schematic structure of Sub-model 3 linking plasma lyso-SPM with DLco (POH0712) 38

図 6 - Structure of the QSP Model for ASMD and olipudase (QSP0068) 40

図 7 - Individual calibrations for pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical endpoints in a representative patient of each age cohort (QSP0068) 42

図 8 - Comparison of optimized ASM REA parameters across pediatric and adult cohorts (QSP0068) 44

図 9 - Predicted ASM REA vs observed baseline lyso-SPM, observed maximum ceramide spike, and observed baseline spleen volume (QSP0068) 45

図 10 - Lysosomal Liver SPM vs maximum velocity of the flux converting SPM to ceramide by olipudase alfa from individual patient calibrations (QSP0068) 46

図 11 - Response of lysosomal SPM and cytosolic lyso-SPM to treatment (QSP0068) 46

図 12 - Olipudase alfa mean plasma concentration versus time profiles following Q2W IV infusion doses of 0.1~2.0 mg/kg (first dose) and 3.0 mg/kg (first dose and steady state at Week 52) in adult patients with ASMD (DFI12712 ASCEND) 50

図 13 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg by covariate category in adult patients with ASMD (SIM0475) 52

図 14 - Mean olipudase alfa plasma concentration-time profiles at Week 52 following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in adult, adolescent, child and early child/infant patients with ASMD (DFI12712 ASCEND, DFI13803 Peds) 54

図 15 - Comparisons of dose-normalized Cmax and AUC_{0-T} following olipudase alfa Q2W IV infusion doses in Japanese versus non-Japanese patients (DFI12712 ASCEND) 56

図 16 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in ASMD adult patients with or without liver cirrhosis (POH0494) 58

図 17 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in ASMD patients with low and high baseline ASM activity 60

図 18 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in ASMD patients with different SMPD1 genotypes 62

図 19 - Relationship between percentage changes from baseline in Week 52 responses (spleen volume, DLco) and cumulative AUC values over 52 weeks of treatment with Q2W IV infusions in adult (orange) and pediatric (green) ASMD patients 66

図 20 - Relationship between percentage changes from baseline in Week 52 responses (platelet and hemoglobin) and cumulative AUC values over 52 weeks of treatment with Q2W IV infusions in adult (orange) and pediatric (green) ASMD patients 67

図 21 - Olipudase alfa exposure by ADA categories in adult ASMD patients 73

図 22 - Olipudase alfa exposure by ADA categories in pediatric ASMD patients 73

図 23 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lyso-sphingomyelin over time by treatment emergent ADA status - Adult integrated analysis set 74

図 24 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lyso-sphingomyelin over time by treatment emergent ADA status - Pediatric integrated analysis set 75

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
ALT：	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASM：	Acid sphingomyelinase／酸性スフィンゴミエリナーゼ
ASMD：	Acid sphingomyelinase deficiency／酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
ASMKO：	Acid sphingomyelinase knock out／酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト
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
AUC_{last}：	Area under the concentration versus time curve to the last quantifiable concentration／最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CCL18：	Chemokine (C-C motif) ligand 18／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18
CL：	Total body clearance／全身クリアランス
CLCRN：	Creatinine clearance normalized to body size／体表面積で標準化したクレアチニンクリアランス
C_{max}：	Maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
CNS：	Central nervous system／中枢神経系
CSR：	Clinical study report／治験総括報告書
CV：	Coefficient of variation／変動係数
DLco：	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide／一酸化炭素肺拡散能
ELISA：	Enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
EOS：	End of study／治験終了
E-R：	Exposure-response／曝露－反応
ERT：	Enzyme replacement therapy／酵素補充療法
ETP 期：	Extension treatment period／継続投与期間
HDL：	High-density lipoprotein／高比重リポ蛋白
IC_{50}：	Plasma concentration at 50% of maximum drug inhibitory effect／最高薬物抑制効果の 50%を示す血漿中濃度
IgG：	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G
I_{max}：	Maximum drug induced inhibitory effect／最大薬物誘発性阻害作用
IQR：	Interquartile range／四分位範囲
IV：	Intravenous／静脈内
K_{in}：	Zero order rate constant of production/expansion／ゼロ次生成/増加速度定数
K_{out}：	First order degradation rate constant／一次分解速度定数
LDL：	Low-density lipoprotein／低比重リポ蛋白

LLOQ： Lower limit of quantification／定量下限
lyso-SPM： Lyso-sphingomyelin／リゾスフィンゴミエリン
NAb： Neutralizing antibodies／中和抗体
NCA： Non-compartmental analysis／ノンコンパートメント解析
NOAEL： No observed adverse effect level／無毒性量
NOEL： No observed effect level／無影響量
NPD： Niemann-Pick Disease／ニーマン・ピック病
PAP 期： Primary analysis period／主要解析期間
PBPK： Physiologically-based pharmacokinetic／生理学的薬物速度論
PD： Pharmacodynamics／薬力学
PK： Pharmacokinetics／薬物動態
Q_2： Inter-compartment clearance between central compartment and peripheral compartment 1／中心コンパートメント及び末梢コンパートメント 1 のコンパートメント間クリアランス
Q2W： Every 2 weeks／2 週ごとに 1 回
Q_3： Inter-compartment clearance between central compartment and peripheral compartment 2／中心コンパートメント及び末梢コンパートメント 2 のコンパートメント間クリアランス
QSP： Quantitative systems pharmacology／定量的システム薬理学
REA： Residual enzymatic activity／残存酵素活性
SD： Standard deviation／標準偏差
SIR： Sampling importance resampling／サンプリング重点リサンプリング
$t_{1/2z}$： Terminal half-life／最終相の消失半減期
t_{last}： Time corresponding to the last observed concentration above the LLOQ／LLOQ 以上の濃度が得られた最終時間
t_{max}： Time of maximum plasma concentration／最高血漿中濃度到達時間
T_{turn}： Turnover time／回転時間
ULN： Upper limit of normal／基準範囲上限
V_1： Volume of distribution in the central compartment／中心コンパートメントにおける分布容積
V_2： Volume of distribution in the peripheral compartment 1／末梢コンパートメント 1 における分布容積
V_3： Volume of distribution in the peripheral compartment 2／末梢コンパートメント 2 における分布容積
VLDL： Very low-density lipoprotein／超低比重リポ蛋白
VPC： Visual predictive check／視覚的事後予測性能評価
V_{ss}： Volume of distribution at steady state／定常状態での分布容積

1　背景及び概観

1.1　背景

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）は希少疾患で、生命を脅かす可能性のあるライソゾーム病であり、現在は対症療法があるのみである。ASMD 患者では、酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）をコードする遺伝子であるスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 1（*SMPD1*）の変異により活性が低下した ASM が発現し、スフィンゴミエリン代謝に関連した様々な障害が発現する。ASM は、スフィンゴミエリンのセラミド及びホスホコリンへの加水分解を触媒するため、ASM 活性の低下により、多くの場合、主に脾臓、肝臓、肺、骨髄及びリンパ節といった細網内皮系組織に存在する単球マクロファージ系細胞のライソゾーム内にスフィンゴミエリンの蓄積が進行する。重症になると神経が影響を受けることもある。ASMD は、これまでニーマン・ピック病（NPD）の 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蔵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（遺伝子組換え）（以下、オリプダーゼ アルファ）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞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。本申請では、申請者は、小児及び成人の ASMD 患者を対象に、中枢神経系（CNS）以外の症状の治療のための酵素補充療法（ERT）としてオリプダーゼ アルファの製造販売承認を得ることを目指している。推奨用法・用量は、患者内用量漸増法で、3.0 mg/kg を 2 週ごとに 1 回（Q2W）、約 3.67 時間（220 分間）かけて静脈内（IV）投与する。

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 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。さらに、ASMKO マウスを用いた高用量単回投与毒性試験から、毒性は基質の分解と関連する可能性があり、低用量の反復投与により軽減される可能性があることが示唆された。この結果に基づき、スフィンゴミエリンの分解、及び結果として放出される生物活性代謝物（特にセラミド）に関連した有害事象を軽減するために、オリプダーゼ アルファを反復投与する臨床試験において患者内用量漸増法を用いて基質を減量させる方法をとることとした。

ASMD 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、臨床試験及び観察研究が含まれる。完了した 2 件の自然経過観察研究（MSC12840［SPHINGO-001-00］及び SPHINGO00302）は、ASMD 患者 159 名を対象とし、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（SPHINGO00100、完了）：ASMD 患者 59 名（成人 29 名、小児 30 名）を対象とした前向き、横断的、自然経過観察研究
- SPHINGO00302（完了）：ASMD 患者 100 名（うち思春期前の小児 49 名）を対象とした後ろ向き自然経過観察研究

オリプダーゼ アルファの臨床試験 5 試験（第 I 相臨床試験 2 試験、第 I/II 相臨床試験 1 試験、第 II 相臨床試験 1 試験、及び第 II/III 相臨床試験 1 試験）には、ASMD 患者合計 67 名（成人 47 名、小児 20 名）を組み入れた。

- SPHINGO00605（第 Ia 相臨床試験、完了）：成人 ASMD 患者 11 名を対象とした用量漸増単回投与試験
- DFI13412（第 Ib 相臨床試験、完了）：成人 ASMD 患者 5 名（うち 4 名は先行する第 Ia 相臨床試験から参加）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 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
- 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 ASMD 患者 36 名を対象としたプラセボ対照、反復投与ピボタル試験 （うち 1 名は先行する第 Ia 相臨床試験［SPHINGO00605］に参加）

3 試験（SPHINGO00605、DFI13412 及び DFI13803［ACSEND-Peds］）は完了し、2 試験（DFI12712［ASCEND］、及び LTS13632）は進行中である。

オリプダーゼ アルファの臨床開発中には、「初期製法*」、「 製法A* 」、「 製法B* 」及び「 申請製法* 」と称するオリプダーゼ アルファ製造方法の段階的な変更を実施した。 申請製法* 製剤が市販予定製剤である。最初の臨床試験（SPHINGO00605）では 初期製法* 製剤を使用し、この製剤はこの試験でのみ用いられた。その後の臨床試験では 製法A* 製剤の使用を開始し、更に 製法B* 製剤に移行した。 製法B* 製剤は成人患者を対象とした第 II/III 相ピボタル臨床試験である DFI12712（ASCEND）の主要解析期間（PAP 期）を通して用いられた。DFI13803（ASCEND-Peds）の完了時点並びに DFI12712（ASCEND）及び LTS13632 のデータカットオフ日までに 製法A* 製剤の使用を開始した全ての患者が 製法B* 製剤に移行した。一部の患者は LTS13632 及び DFI12712（ASCEND）の継続投与期間（ETP 期）において 製法B* 製剤から 申請製法* 製剤に移行した。臨床開発プログラムの過程において使用されたオリプダーゼ アルファ製剤及びその製造方法の詳細、並びに薬物動態（PK）を含む関連した同等性／同質性評価は、Module 2.7.1 に要約する。

本臨床薬理の概要（以下、本 Module）では、臨床試験 5 試験（SPHINGO00605、DFI13412、DFI12712［ASCEND］、DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）から得られた ASMD 患者の PK 及び薬力学（PD）データを要約する。さらに、今般の申請を裏付けるために実施された、母集団 PK、母集団 PK/PD、曝露－反応（E-R）及び定量的システム薬理学（QSP）モデルの解析も含め考察する。本 Module で検討する臨床試験及びモデリング解析は、Module 5.2 に要約する。

抗オリプダーゼ アルファ抗体（ADA）の発現割合、その特性及びオリプダーゼ アルファへの曝露に及ぼす影響を含む免疫原性については、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity に詳述し、また本 Module の 4 項に要約する。

1.2 概観及び評価方法

本申請を裏付けるために実施した臨床試験、母集団 PK、母集団 PK/PD、及び E-R 解析の要約を表 1 に記載する。

1.2.1 臨床試験

オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムには、表 1 に示すように、臨床試験合計 5 試験（SPHINGO00605、DFI13412、DFI12712［ASCEND］、DFI13803［ACSEND-Peds］、及び LTS13632）が含まれ、そのうち 2 試験（DFI12712［ASCEND］及び LTS13632）は現在進行中である。PK、PD、及び ADA のデータは、個々の治験総括報告書（CSR）に記載されており、これらの臨床試験のデザインと結果の概要を、本 Module の 2 項に記載する。

オリプダーゼ アルファはタンパク質性医薬品であるため、その代謝は小さなペプチド又は各アミノ酸へのタンパク分解異化作用に限定されると推定される。そのため、代謝又は排泄を検討する試験

は実施しなかった。オリプダーゼ アルファの排泄は腎機能障害又は肝機能障害による影響を受けないと推定される。したがって、これらの要因による影響を評価することを目的とした特定の臨床試験は不要であると考えた。

年齢、性別、人種、体重などの内因性要因による PK の変動を評価することを目的とした特定の臨床薬理試験は実施しなかった。これらの内因性要因並びに腎機能及び肝機能の影響は、全ての臨床試験から得られた併合データによる母集団 PK 解析によって評価することとした。

シトクロム P450 又はトランスポーターを介した薬物相互作用を示さないと推定されるため、オリプダーゼ アルファを用いた特定の薬物相互作用試験は実施していない。

公表されている in silico 及び in vitro データに基づくと、三環系抗うつ薬及び抗ヒスタミン薬を含む一部のカチオン性両親媒性薬剤は、オリプダーゼ アルファの活性を低下させる可能性がある(1)(2)。臨床使用時におけるヒトでの活性阻害の可能性は不明である。薬力学的薬物相互作用が生じる可能性があることから、オリプダーゼ アルファ併用下でのこれらの薬剤の長期全身投与の必要性は慎重に検討されなければならない。

表 1 - Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments in clinical studies and analyses

Study code (Phase)	Study status	Population	Study title	Number of ASMD patients	Olipudase Alfa treatment/dose
Clinical Trials					
SPHINGO00605 (Phase 1a)	Completed	Adult	A phase 1, single-center, single-dose, dose escalation study of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in adults with ASMD	11	Single arm, single dose of 0.03, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0 mg/kg, IV infusion
DFI13412 (SPHINGO00812) (Phase 1b)	Completed	Adult	An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability and safety of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in patients with ASMD	5 (4 from SPHINGO00605)	Single arm, within-patient dose escalation of 0.1 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 26 weeks
DFI13803 (ASCEND-Peds) (Phase 1/2)	Completed	Pediatric	A phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with ASMD	20	Single arm, within-patient dose escalation of 0.03 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 64 weeks
LTS13632 (Phase 2)	Ongoing	Pediatric and adult	A long-term study to assess the ongoing safety and efficacy of olipudase alfa in patients with ASMD	25 (5 adult +up to 20 pediatric)[a]	Single arm, within-patient dose escalation of 0.03 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 9 years or marketing approval
DFI12712 (ASCEND) Phase 2/3	Ongoing	Adult	A phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat-dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with ASMD	36 (1 from SPHINGO00605)	1:1 Randomization to placebo or olipudase alfa, blinded within-patient dose escalation of 0.1 mg/kg up to 3.0 mg/kg, IV infusion, Q2W up to 4 years and 3 months ETP

Study code (Phase)	Study status	Population	Study title	Number of ASMD patients	Olipudase Alfa treatment/dose
Population PK, PK/PD and QSP Analyses					
POH0494	Completed	Pediatric and adult	Population pharmacokinetic analysis of olipudase alfa in adult and pediatric patients with ASMD	69[b]	0.03-3.0 mg/kg
SIM0475	Completed	Pediatric and adult	Population pharmacokinetic analysis of olipudase alfa in adult and pediatric patients with ASMD (Updated POH0494 with ADA titer analysis)	69[b]	0.03-3.0 mg/kg
POH0712	Completed	Pediatric and adult	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of olipudase alfa in adult and pediatric patients with ASMD	58 (lyso-SPM), 54 (spleen volume) and 46 (DLco)	0.03-3.0 mg/kg
POH0610	Completed	Pediatric and adult	Exposure-response analysis of olipudase alfa in adult and pediatric patients with ASMD	49 (spleen volume), 37 (DLco), 48 (platelet), and 29 (hemoglobin)	0.03-3.0 mg/kg

ASMD = acid sphingomyelinase deficiency; DLco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; ETP = extension treatment period; IV = intravenous; lyso-SPM = lyso-sphingomyelin; PAP = primary analysis period; PK = pharmacokinetic; PK/PD = pharmacokinetic/pharmacodynamic; rhASM = recombinant human acid sphingomyelinase; Q2W = every 2 weeks

NOTE: olipudase alfa was referred to as rhASM in Phase 1 trials.

a As of the trial cutoff date (10 December 2019), enrollment in LTS13632 includes 5 adult patients from DFI13412 and 19 pediatric patients from DFI13803 Peds.

b Four patients who participated in both SPHINGO00605 and DFI13412 were treated as different individuals in the population PK analysis.

1.2.2 生体試料分析法

全ての生体試料分析法の概要を Module 2.7.1 に詳述した。

バリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて、全ての臨床試験でオリプダーゼ アルファの血漿中濃度を測定し（SPHINGO00605 及び DFI13412 には ITR4320409 分析；LTS13632、DFI13803［ASCEND-Peds］及び DFI12712［ASCEND］には ITR6530813 分析）、各分析法の定量下限（LLOQ）は、それぞれ 0.125 µg/mL、0.04 µg/mL（未希釈血漿中）であった。

臨床試験中の PD を評価するために、血漿中のセラミド、リゾスフィンゴミエリン（lyso-SPM）、ケモカイン（CC-モチーフ）リガンド 18（CCL18）濃度、及び血清中のキチナーゼ（キトトリオシダーゼ）及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）の濃度をバリデーション済みの分析法を用いて測定した。

ADA の測定のために開発したバリデーション済みの ELISA 法（ITR3560607）及び免疫沈降分析（ITR3560607B）で、第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）における免疫グロブリン G（IgG）型 ADA の発現割合を評価した。その後、別の ELISA 法（DOH1680 及び ABV0016）を開発し、DFI13803（ASCEND-Peds）、LTS13632 及び DFI12712（ASCEND）での ADA 測定のスクリーニング試験、確認試験、抗体価測定のためにバリデートした。オリプダーゼ アルファのヒト線維芽細胞内への取り込み阻害を指標とした中和抗体（NAb）分析法（DOH1681 及び NAV0010）及びオリプダーゼ アルファ活性阻害を指標とした NAb 分析法（DOH1682 と NAV0011）もまた、これらの第 II/III 相臨床試験におけるオリプダーゼ アルファの NAb を検出するために開発しバリデートした。ADA の分析法は 製法A* 原薬及び 製法B* 製剤を用いてバリデートした後、 申請製法* 原薬を用いて性能評価を行った。

1.2.3 薬物動態解析

臨床プログラム（SPHINGO00605、DFI13412、LTS13632 及び DFI12712［ASCEND］）の成人 ASMD 患者を対象として、多数回採血（8～17 検体）を行った。小児 ASMD 患者（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）においては、より少ない頻度での多数回採血（5～7 検体）を行った。全ての臨床試験でノンコンパートメント解析法（NCA）により PK パラメータを算出し、CSR の PK パラメータを記述統計で要約した。PK パラメータには、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与開始（時間 0）から LLOQ 以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、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）、投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）、全身クリアランス（CL）、最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、LLOQ 以上の濃度が得られた最終時点（t_{last}）、及び定常状態での分布容積（V_{ss}）を含めた。

オリプダーゼ アルファの PK を特徴付け、内因性及び外因性要因の影響を評価するために、臨床試験 5 試験全てを併合した利用可能な血漿中濃度データを用いて母集団 PK 解析を実施した。内因性及び外因性要因には、患者の人口統計学的特性、腎機能及び肝機能、ベースラインでの脂質、ADA の

有無、ADA の抗体価及びオリプダーゼ アルファ製造方法（　製法B*　対 初期製法* 又は　製法A*　）の各製剤が含まれた。さらに、各患者の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の経験的ベイズ推定値は、最終的な母集団 PK モデルから推定した。これらの事後推定値を関連する共変量カテゴリー別に要約した。PK パラメータの事後推定値をその後の母集団 PK/PD 及び E-R 解析でも使用した。

1.2.4 薬力学的解析及び疾患生物学

オリプダーゼ アルファ投与に対する反応を的確に捉え、オリプダーゼ アルファの曝露量との関連性を評価するために、主な有効性評価項目とともに、幾つかの PD マーカーを評価した。

1.2.4.1 薬力学マーカー

オリプダーゼ アルファの臨床プログラムにおける PD 評価には、スフィンゴミエリンの異化産物である血漿中セラミド濃度、及び疾病の負担を反映する幾つかのバイオマーカー（血漿中 lyso-SPM 及び CCL18、並びに血清中キトトリオシダーゼ及び ACE）が含まれた。

ASMD 患者にオリプダーゼ アルファの投与により、不足したライソゾーム中の ASM を補完し、蓄積したスフィンゴ脂質及び分解産物が減少する。スフィンゴミエリンは、ASM の主要な基質であり、肝臓、脾臓、肺のマクロファージ内に蓄積して、顕著な肝脾腫、間質性肺疾患、冠動脈疾患を引き起こす。ASM は、スフィンゴミエリンをセラミドに加水分解する。したがって、スフィンゴミエリンの加水分解による直接的な異化産物であるセラミドは、作用機序を示すバイオマーカーとなる。しかしながら、臨床試験（SPHINGO00605、DFI13412 及び DFI12712［ASCEND］）でオリプダーゼ アルファ静脈内投与後の血漿中スフィンゴミエリン濃度に一貫性のある変動は認められなかった。このことは、組織でのスフィンゴミエリンの蓄積を評価するための非侵襲的なバイオマーカーとしての血漿中スフィンゴミエリンの有用性は限定的であることを示している。一方で、スフィンゴミエリンの脱アシル化体（スフィンゴミエリンデアシラーゼにより形成される）である lyso-SPM は、成人及び小児 ASMD 患者ともに血漿中で大幅に増加しているが、オリプダーゼ アルファ投与により、血漿中 lyso-SPM 濃度は有意に減少し、組織内スフィンゴミエリンの減少を反映していた。

キトトリオシダーゼ及び CCL18 は組織マクロファージにより大量に血漿中に分泌されるため、ゴーシェ病などの様々なライソゾーム病におけるマクロファージ活性化を示すバイオマーカーとなる(3)。キトトリオシダーゼ及び CCL18 の血漿中濃度は ERT により減少し、ゴーシェ病における ERT の有効性をモニターするために広く用いられている。キトトリオシダーゼ及び CCL18 は、慢性内臓型 ASMD に対し開発中の ERT の有効性をモニタリングするためにも有望であることが示されている(4)。

ACE は、肺血管系で高密度に見られる血管内皮細胞によって産生され、サルコイドーシス、肉芽腫性間質性肺疾患で使用されるバイオマーカーである。また、ACE は腎臓におけるレニン-アンジオテンシン系に影響を及ぼす複雑なシステムの一部であり、腎損傷に対する一般的な反応として発現の亢進が認められる(5)(6)。ゴーシェ病でも使用されているこのバイオマーカーは、DFI12712

（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両方において、オリプダーゼ アルファの投与を受けた患者で減少した。

1.2.4.2 有効性評価項目

臨床薬理試験で定量的解析として検討した有効性評価項目には、Module 2.7.3 に詳述されるように、脾容積及び一酸化炭素肺拡散能（DLco）が含まれる。スフィンゴミエリン、またより低い程度ではあるが、コレステロール及びその他の脂質の進行性蓄積により、組織学的に細胞が泡沫化する。組織中への泡状細胞の浸潤は、ASMD 患者における組織損傷及び結果として起こる臓器機能障害の原因となる。単核食細胞系の細胞は、循環中の老化又は損傷した血液細胞由来のスフィンゴミエリンを豊富に含む膜材料などの細胞破片を積極的に取り込むため、脾臓は大きく影響を受ける。肺胞マクロファージはスフィンゴミエリンで充填され、血液との酸素／CO_2の交換を阻害するため、肺は特に障害を受けやすい。この機能障害により DLco 異常を示す(7)。

1.2.5 薬物動態／薬力学の関係及び定量的システム薬理学解析

オリプダーゼ アルファ曝露量と効果との関係を評価し、効果の変動に寄与する有意な要因を特定するために以下の解析を実施した。これらの解析により成人と小児 ASMD 患者間での疾患及びオリプダーゼ アルファ投与による反応の類似性を支持するために用いており、したがって小児患者における有効性を補完的に示すことが可能である。

- オリプダーゼ アルファ曝露量（すなわち、52 週間の投与期間における累積 AUC）と有効性の主要評価項目（脾容積及び DLco の Week 52 におけるベースラインからの変化率）の関連性を評価するために、E-R 解析（POH0610）を DFI12712（ASCEND）、DFI13803（ASCEND-Peds）及び DFI13412/LTS13632 について実施した。血小板、ヘモグロビン、及びヘマトクリットを含む追加マーカーについても探索した。結果は、ASMD の治療に対するオリプダーゼ アルファの維持用量 3.0 mg/kg を含む、推奨用法・用量を支持した（2.8.2.1 項に詳述）。
- オリプダーゼ アルファの投与期間を通して、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度と血漿中 lyso-SPM 濃度の減少との関係、及びその結果起こる脾容積の減少又は DLco の増加を特徴付けるために、間接反応モデルに基づく母集団 PK/PD モデリング解析（POH0712）を実施した。オリプダーゼ アルファ投与による反応の変動性を説明するために、人口統計学的特性、製造方法（　製法B*　製剤対　製法A*　製剤）、疾患特性、並びに ADA の有無を含む選択された内因性及び外因性要因について検討した（2.8.2.2 項に詳述）。
- 成人と小児 ASMD 患者の間での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な類似性を定量的に示すために、QSP 解析（QSP0068）を実施した。本 QSP モデルは ASMD の主要な病態生理学的な過程を表しており、これらの ASMD の病態生理学的な主要過程をオリプダーゼ アルファの作用機序及び投与による反応と結びつけた（2.8.2.3 項に詳述）。

これらの解析は全て、4 つの反復投与試験（DFI13412、DFI12712［ASCEND］、DFI13803［ASCEND-Peds］、及び DFI13632）からの成人及び小児患者のデータを用いて実施した。QSP 解析では、これらの臨床試験データに加えて、第 Ia 相臨床試験 SPHINGO00605 及び自然経過観察研究である SPHINGO00100 の情報も用いた。さらに、スフィンゴミエリンに関する生物学及び ASMD の病態生理学に関する非臨床データ及び公表論文のデータも補完的に用いた（2.8.2.3 項に詳述）。

1.2.6 用法・用量の選択

First-in-human 試験（SPHINGO00605）では、成人 ASMD 患者 11 名を対象としてオリプダーゼ アルファを用量漸増、単回投与したときのオリプダーゼ アルファの忍容性及び安全性を評価した。ASMKO マウスを用いて実施した単回投与による無毒性量（NOAEL）に安全係数 10 を乗じて算出した 0.03 mg/kg（3 名）を初回投与量として選択した。用量は、0.1 mg/kg（3 名）、0.3 mg/kg（2 名）、0.6 mg/kg（2 名）、及び 1.0 mg/kg（1 名）と漸増した後、高ビリルビン血症及び急性炎症性反応のために、本試験は、治験依頼者により中止となった。

ASMKO マウスを対象とした用量漸増投与法による反復投与試験で観察された組織中スフィンゴミエリンの用量依存的な減少、毒性の改善、並びに SPHINGO00605 でのオリプダーゼ アルファ単回投与における安全性及び忍容性プロファイルに基づき、成人 ASMD 患者に対して安全かつ忍容性のあるオリプダーゼ アルファ反復投与を行うための手段として、段階的な用量漸増法を検討する第 Ib 相用量漸増反復投与試験（DFI13412）を計画した。初回用量は、SPHINGO00605 で治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現がなかった最高用量である 0.1 mg/kg を選択した。この用量は、ASMKO マウスにおける、単回投与での無影響量（NOEL）に相当し、単回投与での NOAEL の 3 分の 1 である。

DFI13412 の Q2W 投与は、非臨床試験のスフィンゴミエリンの減少を維持する結果に基づいて選択した。DFI13412 の患者内用量漸増法は以下のとおりであった：26 週間にわたりオリプダーゼ アルファを 0.1、0.3、0.3、0.6、1.0、2.0、3.0 mg/kg の漸増用量で Q2W 投与した。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効果的に除去することが期待されるオリプダーゼ アルファの用量を評価するために、非臨床試験結果に基づいて選択した。成人 ASMD 患者において、オリプダーゼ アルファの患者内用量漸増法による忍容性は良好であった。本試験では重篤若しくは重度の有害事象、又は死亡は報告されなかった。26 週間の投与終了時に、幾つかの有効性評価項目において改善が認められた。

第 Ib 相臨床試験（DFI13412）の結果に基づいて、成人を対象としたピボタル試験の DFI12712（ASCEND）においては、目標用量である 3.0 mg/kg Q2W に段階的に患者内用量漸増する投与方法を選択した。用量漸増法は、0.6 mg/kg の 2 回目投与を追加することを除いて DFI13412 と同じである。これは、セラミドの生物活性が炎症を誘発する可能性を考慮して、投与後最初の 48 時間に更に緩徐な患者内のスフィンゴミエリンの減少及びその結果としてのセラミド放出を行うためである。成人患者ではこの用法・用量が安全かつ有効であることが示された。

成人患者を対象とした試験の患者内用量漸増法は、小児患者を対象とした試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）においても、64 週間の Q2W 投与（0.03、0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 及び 3.0 mg/kg）で実施された。成人患者の第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］）に対して、小児試験の患者内用量漸増法では、低い初回用量である 0.03 mg/kg を追加（すなわち、目標用量に到達するまでに追加で 2 週間を必要とする）することとした。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臨床試験であることを考慮して、安全のためにこの用量を追加した。推奨用法・用量は小児集団において安全かつ有効であることが示された。

1.2.7 免疫原性

IgG 型 ADA の長期評価は、臨床試験でオリプダーゼ アルファの投与を受けた全患者に対して実施した。ADA の発現及び潜在的に臨床的に意義のある影響を確認するモニタリングには、十分な期間の薬物曝露及び検査用検体採取が必要である。反復投与で実施した臨床試験（DFI13412、LTS13632、DFI13803［ASCEND-Peds］及び DFI12712［ASCEND］）では、薬物の免疫原性プロファイルを検討するための十分な治験薬投与期間と ADA 評価期間を設定しており、オリプダーゼ アルファの免疫原性評価に含めた。

前述の 4 試験に組み入れられ、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 名及び小児 20 名）のオリプダーゼ アルファの投与期間中央値は 1.76 年（範囲：0.1～6.6 年）であった。大部分の患者（83.1%）が 1 年以上オリプダーゼ アルファの投与を受け、ほぼ半数（44.1%）が 2 年以上の投与を受けた。DFI12712（ASCEND）の成人患者の半数は PAP 期中にプラセボが投与されたため、投与期間は成人患者よりも小児患者で長かった。

第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）では、患者がオリプダーゼ アルファの単回投与のみを受け、曝露が限定的で免疫原性を十分に評価できないため、免疫原性の解析に含めなかった。なお、この単回投与試験の患者では、ADA は発現しなかった。また、患者 159 名（成人 129 名及び小児 30 名）を含む疾患の自然経過に関する 2 つの観察研究（MSC12840 及び SPHINGO00302）が完了しているが、免疫原性の評価には含めなかった。

ADA 結果の全解析は、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity に記載している。

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

様々な臨床試験において、オリプダーゼ アルファの血漿中濃度、ADA 及び PD マーカー測定のための個別の生体試料分析法の簡潔な要約を Module 2.7.1 [2.1 項]に記載し、Module 2.7.1 [表 1]、[表 2]及び[表 3]に要約した。

2.2　In vitro 試験

該当なし。

2.3　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

健康被験者を対象としたオリプダーゼ アルファの試験は実施しなかった。

2.4　患者における薬物動態及び初期忍容性試験

第 Ia 相単回投与試験（SPHINGO00605）

試験デザイン：

本試験は、成人 ASMD 患者を対象としたオリプダーゼ アルファの安全性、PK 及び PD を評価するための第 I 相、単施設、単回投与、用量漸増試験であり、0.03、0.1、0.3、0.6、1.0 mg/kg の用量漸増法で点滴静脈内単回投与が行われた。各用量は、点滴速度を段階的に増加する静脈内投与により行われた。0.03 及び 0.1 mg/kg で各 3 名、0.3 及び 0.6 mg/kg で各 2 名、1.0 mg/kg で 1 名がオリプダーゼ アルファの投与を受け、合計 11 名が試験を完了した。本試験では、オリプダーゼ アルファの 初期製法* 製剤を使用した。

オリプダーゼ アルファ濃度測定用の血液検体は、投与終了後 72 時間まで採取した。

オリプダーゼ アルファの PD 評価には、スクリーニング／ベースライン及び Day 14 における肝及び皮膚生検検体中のスフィンゴミエリン濃度、投与前及び投与終了後 24、48、72 時間並びに Day 14 及び Day 28（又は治験の最終来院）の血漿中スフィンゴミエリン濃度の測定が含まれた。血漿中のセラミド及び CCL18 濃度、並びに血清中の ACE 及びキトトリオシダーゼ濃度は、投与前及び投与終了後 24、48、72 時間並びに Day 14 及び Day 28（又は治験の最終来院）に測定した。

ADA の発現に関する免疫原性検査は段階希釈法を用い、評価スケジュールを遵守して実施した。

結果：

薬物動態

5 用量にわたる 11 名の患者を対象とした限定されたデータに基づくと、ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファの PK は 0.1～1.0 mg/kg の範囲でほぼ用量に比例していると考えられた（表 4）。0.1 mg/kg 以上を投与された患者における $t_{1/2z}$ は、8. 9～16 時間であった。最低用量の 0.03 mg/kg を投与したとき、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度は、投与終了後 4 時間で、暫定的な LLOQ（未希釈

＊新薬承認情報提供時に置換

血漿中で 156 ng/mL）未満となった。このため、短い $t_{1/2z}$ の推定値は、真の消失ではなく分布相を反映している可能性があり、その結果、AUC は過小評価されている可能性がある。

薬力学

本結果は、単回静脈内投与後に主要スフィンゴミエリン異化産物であるセラミドが、血漿中で用量依存的に増加することを示した。血漿中スフィンゴミエリンの減少は認められなかった。その代わりに、2 名の患者では、細胞傷害によるスフィンゴミエリン放出の可能性により投与終了後 48～72 時間に用量依存性の増加傾向が見られた。肝臓の生化学分析又は肝臓及び皮膚の組織形態分析においては、スフィンゴミエリン濃度の用量依存性の減少は認められなかった。また、血清中キトトリオシダーゼ及び CCL18 の減少は認められなかった。4 名の患者で、投与終了後 24 時間で血清中 ACE 濃度が減少し、投与終了後 72 時間で増加した。

免疫原性

投与前及び投与後 28 日において、全患者の血清 ADA は陰性であった。

2.5　内因性要因の影響を検討した試験

オリプダーゼ アルファの PK に対する内因性要因の影響を評価するために特定の試験は実施しなかった。臨床試験 5 試験全ての併合データを用いて、ASMD 患者における年齢、性別、体重、肝機能又は腎機能の影響を母集団 PK 解析により評価した。

2.6　外因性要因の影響を検討した試験及びオリプダーゼ アルファの他剤への影響を評価した試験

薬物相互作用の可能性は予想されなかったため、オリプダーゼ アルファの PK に対するその他の薬剤の影響、又はその逆を評価する試験は実施しなかった。

2.7　患者を対象とした薬物動態試験、母集団薬物動態解析及び有効性／安全性試験

目標維持用量である 3.0 mg/kg まで患者内用量漸増法に従って、オリプダーゼ アルファを Q2W 静脈内反復投与したときのオリプダーゼ アルファの PK を、ASMD 患者を対象とした臨床試験 4 試験（DFI13412、DFI12712［ASCEND］、LTS13632、及び DFI13803［ASCEND-Peds］）で評価した。LTS13632 に移行した DFI13412 及び DFI13803（ASCEND-Peds）の患者は、3.0 mg/kg の Q2W 投与を継続した。全ての試験で NCA による PK パラメータを算出し、PK の結果を以下に要約する。個々の試験における主要な PK 結果の記述統計量を、6 項（表 5 、表 6 、表 7 、表 8 及び表 9 ）にまとめる。

2.7.1 目標適応症（酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症）における試験

2.7.1.1 第 Ib 相臨床試験（DFI13412）／第 II 相長期継続投与試験（LTS13632）

最初に DFI13412 で 26 週間の投与を受けた 5 名の成人患者は、長期継続投与試験である LTS13632 に移行し、平均投与期間（標準偏差［SD］）は 6.50（0.06）年であった。そのため、本項では、両試験を合わせて考察を行う。

試験デザイン：

第 Ib 相臨床試験の DFI13412 は、成人 ASMD 患者 5 名を対象として、患者内用量漸増法を用いてオリプダーゼ アルファを 3.0 mg/kg まで Q2W で 26 週間静脈内投与したときの安全性及び忍容性を検討する非盲検、反復投与試験であった。各用量は、点滴速度を段階的に増加する静脈内投与により行われた。この試験の副次目的は、PK 及び PD の評価であり、また、有効性の検討であった。患者内用量漸増法は、初回用量の 0.1 mg/kg から目標用量である 3.0 mg/kg まで実施し、3.0 mg/kg が 26 週間の残りの試験期間で用いられた。本試験では、オリプダーゼ アルファの　製法A*　製剤を使用した。

患者は DFI13412 から第 II 相長期継続投与試験である LTS13632 に移行し、オリプダーゼ アルファの継続投与中の安全性及び有効性を評価した。LTS13632 において患者は　　製法B*　　製剤に切り替えた。オリプダーゼ アルファの PK 及び PD も引き続き検討した。組み入れられた患者は、オリプダーゼ アルファの Q2W 静脈内投与を 9 年間、又は製造販売承認を取得するまでのいずれか早い方まで受ける予定である。

DFI13412 では、0.3、0.6、1.0、2.0、3.0 mg/kg の初回投与、0.3 及び 3.0 mg/kg の 2 回目投与、及び Week 26 の 3.0 mg/kg の投与において、投与終了後 72 時間まで PK 用の血液検体を採取した。患者が LTS13632 に移行した後は、最初の 5 年間は 12 か月ごとに、また製造方法の変更又は生産スケールの変更時に血液検体を採取した。

DFI13412 の PD 評価には、用量漸増中の各投与前後及び最高忍容用量での最初の 2 回の投与前後における血漿中セラミド濃度及び血漿中 lyso-SPM 濃度を含めた。本試験では、キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE を 3 か月ごとに評価した。LTS13632 では、5 年目までは 3 か月ごとの来院時に、PD 評価用の検体を採取した。6 年目以降は、これらの評価用検体を 12 か月ごとの来院時に採取した。

免疫原性検査は段階希釈法を用い、評価スケジュールを遵守して実施した。DFI13412 では、Day 1 及び Week 26 まで 4 週間ごとに検体を採取した。LTS13632 では、ADA 評価を 1 年目から 5 年目に 3 か月ごとに実施した。LTS13632 では、製剤の製造スケール又は製造方法の変更がある場合は、新たな製剤の導入後最初の 6 か月は毎月、その後は 3 か月ごとに検体を採取することとした。ただし、オリプダーゼ アルファの細胞内への取込みを阻害する NAb の評価は、　　製法B*　　製剤を投与した患者の検体のみで行った。

結果：

薬物動態

DFI13412 における 26 週までの $t_{1/2z}$ の平均値は、0.3～3.0 mg/kg の全用量で 20.9～23.8 時間であった。投与量と $t_{1/2z}$、CL、又は V_{ss} の間に関連性はみられなかった。オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg

の初回投与時と比較して、3.0 mg/kg の初回投与では、C_{max}、AUC_{last}及び AUC は、それぞれ 12.1 倍、13.2 倍及び 12.3 倍に増加した。全ての投与前のオリプダーゼ アルファ濃度は LLOQ（125 ng/mL、未希釈血漿中）未満であり、オリプダーゼ アルファを Q2W で反復投与したときに蓄積性はないことが示唆された。LTS13632 では、オリプダーゼ アルファの　製法A*　製剤の投与を継続したときの PK は同程度であった。オリプダーゼ アルファ　　製法B*　製剤投与時の曝露量は　製法A*　製剤投与時よりも高かった（PK 比較に関する包括的評価は Module 2.7.1 を参照）。血漿中オリプダーゼ アルファの曝露量に明らかな ADA の影響は認められなかった。

薬力学

平均血漿中セラミド濃度はベースラインで基準範囲上限（ULN）を超え、各オリプダーゼ アルファ投与後に一時的に増加し、オリプダーゼ アルファの生物活性を示した。投与前の平均血漿中セラミド濃度には持続的減少が認められ、早ければ Month 3 に基準範囲内に回復した。Month 54 までに、投与前の血漿中セラミド濃度のベースラインからの平均変化率は、成人患者 5 名で-62.7%であり、統計的に有意であった。

ベースラインの平均血漿中 lyso-SPM 濃度は ULN よりも顕著に高かった。投与前の平均血漿中 lyso-SPM 濃度は、経時的に持続的な減少が認められた。しかし、濃度は依然として ULN を上回った。Month 54 までに、投与前血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの平均変化率は、成人患者 5 名で-80.6%であり、統計的に有意であった。

平均キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE 濃度のベースライン値は全て高値であり、オリプダーゼ アルファ投与後に着実に減少した。Week 26 までのキトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE 濃度のベースラインからの平均変化率は、それぞれ-55.8%、-38.3%及び -33.4%であった。オリプダーゼ アルファの長期投与後、それぞれのベースラインからの平均変化率は、-90.7%（Month 66）、-84.7%（Month 54）及び-73.7%（Month 63）で、全てが統計的に有意であった。

免疫原性

DFI13412 の 26 週間の投与期間中に、5 名の患者のいずれにも ADA は発現しなかった。LTS13632 に移行した後、これらの 5 名中 3 名が ADA を発現した（Month 12 に 2 名、Month 9 に 1 名）。詳細については 4 項を参照。

2.7.1.2　第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）／第 II 相長期継続投与試験（LTS13632）

最初に DFI13803（ASCEND-Peds）で 64 週間投与を受けた 20 名の小児患者は、長期継続投与試験である LTS13632 に移行し、平均投与期間（SD）は 2.87（1.17）年であった。そのため、本項では、両試験を合わせて考察を行う。

試験デザイン：

第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）は多施設共同、非盲検、反復投与試験であり、小児 ASMD 患者（18 歳未満）に対するオリプダーゼ アルファの安全性、忍容性、PK、PD の検討及び有効性の探索的評価を目的とした。DFI13803（ASCEND-Peds）では 20 名の患者を対象とした。12 歳

以上 18 歳未満（青年コホート）の 4 名、6 歳以上 12 歳未満（児童コホート）の 9 名、及び 6 歳未満（乳児／幼児コホート）の 7 名を含む 20 名の患者が試験に組み入れられた。

オリプダーゼ アルファを Q2W で 64 週間、0.03、0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 及び 3.0 mg/kg の用量を患者内用量漸増法で静脈内投与した。各用量を投与するために、段階的に静脈内投与の注入速度を変更した。初回用量投与時の注入速度は 0.1 mg/h/kg/とし、その後、（IAR が認められない場合は 20 分ごとに）注入速度を段階的に上昇させた。0.3 mg/h/kg、0.6 mg/h/kg、最大 1 mgh//kg（必要な場合、用量に基づく）で投与量の残りを注入するよう、徐々に注入速度を上昇させるように計画した。すなわち、必要な段階数／注入速度は用量に依存していた（高用量になるほど、注入速度の変更回数を増加する必要があった）。各注入の所要時間は、約 18 分（0.03 mg/kg）から最大 220 分（3.0 mg/kg）と推定された。

DFI13803（ASCEND-Peds）では、12 名の患者がオリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤で、8 名の患者が 製法B* 製剤で投与を開始した。DFI13803（ASCEND-Peds）において 製法A* 製剤の投与を受けた患者は、LTS13632 で、 製法B* 製剤に切り替えた。小児患者 20 名が DFI13803（ASCEND-Peds）から LTS13632 に移行し、データカットオフ日時点で 19 名が治験薬投与を受けた。

DFI13803（ASCEND-Peds）では、オリプダーゼ アルファ濃度測定用血液検体を、オリプダーゼ アルファ 0.3、1.0、3.0 mg/kg の初回投与後及び Week 52 において投与終了後 84 時間又は 96 時間まで採取した。患者が LTS13632 に移行した後は、最初の 5 年間は 12 か月ごとに、また製造方法又は生産スケールの変更時に PK 用血液検体を採取した。

PD 解析については、全患者で lyso-SPM 及びセラミドを含む血漿中スフィンゴミエリン代謝物を評価した。青年コホート、児童コホート、及び乳児／幼児コホート中の 3 歳以上 6 歳未満の患者では、採血スケジュールは、Day 1、用量漸増の来院時、四半期来院時での投与前と投与終了後 24 及び 48 時間、Week 64 では投与前のみとした。乳児／幼児コホート中の 2 歳以下の患者については、採血スケジュールは、Day 1、用量漸増の来院時、四半期来院時での投与前及び投与終了後 48 時間で、Week 64 では投与前のみとした。キトトリオシダーゼ、CCL18、及び ACE のバイオマーカーは、Day 1 及び Week 26、Week 52、Week 64 及び中止来院時に評価した。LTS13632 では、1 年目の Week 14、Week 26、Week 38 及び Week 52 において、PD 測定（lyso-SPM 及びセラミドを含む血漿中スフィンゴミエリン代謝物、並びにキトトリオシダーゼ、CCL18、及び ACE のバイオマーカー）を実施した。2 年目から 5 年目では、3 か月ごと、次いで 6 年目から 9 年目では毎年評価した。

抗オリプダーゼ アルファ IgG 抗体の評価用に検体を採取した。DFI13803（ASCEND-Peds）では、血清検体を Day 1、Week 16 までは 2 週ごとに、次いで、患者が LTS13632 に移行して ADA が評価される Week 64 までは 3 か月ごとに採取した。ADA 血清抗体反応陽性であった患者は、さらに、オリプダーゼ アルファに対する NAb の評価を受けた。治験期間中、製造方法が変更された製剤を投与した場合、ADA 検査用の検体採取は、最初の 6 か月は毎月行い、切り替えた製剤の ADA 評価された後

は 3 か月ごとに行うものとした。ただし、細胞内への取り込みを阻害する NAb の評価は、

製法B*　製剤を投与した患者からの血漿のみで実施した。

結果：

薬物動態

0.3～3.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファ投与後、オリプダーゼ アルファの最大曝露量は通常投与終了時に認められ、その後は多相性に低下し、平均 $t_{1/2z}$ は 17.1～24.3 時間の範囲であった。t_{last} 値が遅いほど、$t_{1/2z}$ が長くなった。個々の t_{last} 値の範囲が同様の場合、平均 $t_{1/2z}$ は全ての年齢グループ、0.3～3.0 mg/kg の用量範囲、及び 製法A* 製剤と 製法B* 製剤の間でおおむね同様であった。オリプダーゼ アルファは用量及び年齢に非依存性の PK を示し、用量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は全ての用量群及び小児年齢グループで概して同様であった。オリプダーゼ アルファの曝露量は 3.0 mg/kg の初回投与時と Week 52 の間で同程度であり、様々な年齢コホートにおいて蓄積は軽微であった。LTS13632 では、オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤の投与を継続したときの PK は同程度であった。 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えた患者の場合、 製法A* 製剤と比較して 製法B* 製剤のオリプダーゼ アルファ曝露量が高かった（PK 比較に関する包括的評価は Module 2.7.1 を参照）。血漿中オリプダーゼ アルファの曝露量に明らかな ADA の影響は認められなかった。

薬力学

平均血漿中セラミド濃度のベースライン値は ULN を超え、各オリプダーゼ アルファの投与後に一過性に増加し、オリプダーゼ アルファの生物活性を示した。その後、オリプダーゼ アルファ投与前に採取した血漿中での平均セラミド濃度には持続的減少が認められ、早ければ Month 6 に基準範囲内に回復した。Month 36 でのベースラインからの平均変化率は、小児患者 9 名では-70.4%で、統計的に有意であった（$p < 0.0001$）。

ベースラインの平均血漿中 lyso-SPM 濃度は ULN よりも顕著に高かった。投与前の平均血漿中 lyso-SPM 濃度は、経時的に持続的な減少が認められた。しかし、濃度は依然として ULN を上回った。Month 36 でのベースラインからの平均変化率は、小児患者 9 名では-88.7%で、統計的に有意であった（$p < 0.0001$）。

各年齢コホートの血清キトトリオシダーゼはベースラインから Week 26、52、64 で減少し、全ての小児患者における Week 52 でのベースラインからの平均変化率は-58.0%であった。同様の影響は各年齢コホートにおいて認められており、Week 52 でのベースラインからの平均変化率は、青年コホートでは-55.8%、児童コホートでは-44.7%、乳児／幼児コホートでは-74.6%であった。Month 36 でのベースラインからの平均変化率は、小児患者 9 名で-83.3%であった。

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

童コホートでは-66.2%、乳児／幼児コホートでは-68.1%であった。Month 36 でのベースラインからの平均変化率は、小児患者 9 名で-86.0%であった。

各年齢コホートの血清中 ACE はベースラインから Week 26、52、64 で減少し、全ての小児患者における Week 52 でのベースラインからの平均変化率は-27.4%であった。同様の影響は各年齢コホートにおいて認められ、Week 52 でのベースラインからの平均変化率は、青年コホートでは-29.9%、児童コホートでは-24.6%、乳児／幼児コホートでは-29.6%であった。Month 36 でのベースラインからの平均変化率は、小児患者 4 名で-58.9%であった。

免疫原性

治験薬投与下で発現した ADA は、20 名中 12 名（60%）で認められた。ADA 抗体価は 50～1600 であり、大半は低かった（抗体価：400 以下）。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が、4 名はオリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する NAb を発現した。

2.7.1.3 第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］）

試験デザイン：

本第 II/III 相臨床試験の主要目的は、成人 ASMD 患者にオリプダーゼ アルファを 52 週間 Q2W で静脈内投与した時の有効性を、脾容積及び間質性肺疾患（肺機能検査の DLco で測定）で評価することである。

本試験は 2 つの連続した主な期間、すなわち 1）Day -60～Week 52 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 ETP 期で構成され、総試験期間は最長で 5 年 3 か月となる。ETP 期では PAP 期で当初プラセボ群にランダム化された患者がオリプダーゼ アルファ投与に移行したため、全患者がオリプダーゼ アルファ投与を受けた。

PAP 期については、36 名の患者を、プラセボ（0.9%塩化ナトリウム溶液）群又は目標用量 3.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファ群のいずれかの群に 1：1 の割合でランダム化した。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、目標用量までの用量漸増法をスケジュールに従って実施した： 0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0、及び 3.0 mg/kg。オリプダーゼ アルファ群の 18 名中 5 名がオリプダーゼ アルファ　製法A*　製剤から　　製法B*　　製剤に切り替えた。残りの患者は、PAP 期を通して　　製法B*　製剤の投与を受け、本治験の ETP 期でも　　製法B*　　製剤を継続した。

PAP 期を完了した後、患者は ETP 期に移行した。PAP 期中でオリプダーゼ アルファ群にランダム化された患者は、PAP 期中で達成した目標用量（又は目標用量に忍容できなかった場合は、忍容可能な最高用量）を継続した。PAP 期でプラセボ群にランダム化された患者は、ETP 期でオリプダーゼ アルファ投与に切り替え、PAP 期と同じ方法でオリプダーゼ アルファの目標用量 3.0 mg/kg までの用量漸増を行った。

前述のとおり PAP 期及び ETP 期では、次の用量の患者内用量漸増法を用いて Q2W で静脈内投与を行った：0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0、及び 3.0 mg/kg。各用量の投与には段階的な静脈内注入法を用いた。0.1 mg/kg については、オリプダーゼ アルファを 2 段階で投与した：最初の注入速度は 20 mL/h で約 20 分、続いて残りの投与は注入速度を 60 mL/h に上昇させて合計約 35 分かけて投与し

た。0.3～3.0 mg/kg については、注入速度を 3.33 mL/h から 10 mL/h、20 mL/h とそれぞれ約 20 分ずつ段階的に上昇させ、続いて 33.33 mL/h で約 160 分注入し、合計約 220 分かけて投与した。

オリプダーゼ アルファ血中濃度測定用検体は、次の各来院時に投与終了後 168 時間まで採取した：Week 2、10、14、26、38、52、54、68、80、132、184 及び 236。

血漿中セラミド及び lyso-SPM 濃度を定量するための血液検体を、次の各来院時に採取した：Day 1、Week 2、4、6、8、10、12、14、16、26、38、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、80、92、104、118、132、144、156、170、184、196、208、222、236、248 及び 260、並びに治験終了時。

キトトリオシダーゼ、CCL18、及び ACE 用の検体は、次の各来院時に採取した：スクリーニング時、Week 14、26、38、52、68、80、92、104、118、132、144、156、170、184、196、208、222、236、248、及び 260、並びに治験終了時。

抗オリプダーゼ アルファ IgG 抗体の評価用に検体を採取した。PAP 期では、IgG 型 ADA 用の血清を Day 1 及び Week 16 までは 4 週ごとに 1 回、その後は四半期ごとに採取した。IgG 型 ADA 陽性であった患者は、更にオリプダーゼ アルファに対する NAb の評価を受けた。患者が　製法A*　製剤又は　製法B*　製剤の投与を受けた来院時に、各製剤に対する抗体の評価を行った。ただし、細胞内への取り込みを阻害する抗体は、　製法B*　製剤使用時にのみに評価した。

試験期間中、製造方法が変更された製剤を投与した場合、切り替えた製剤の投与開始後 6 か月間は毎月、その後は四半期ごとに ADA 検体を採取した。

結果：

薬物動態

本試験期間中を通してオリプダーゼ アルファの投与を受けた 18 名の患者及びプラセボ投与から Week 52 にオリプダーゼ アルファの投与に切り替えた 15 名の患者を含む計 33 名の患者を PK 解析対象集団に含めた。

0.1～3 mg/kg のオリプダーゼ アルファの投与後に、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度はおおむね投与終了時に最高に達し、その後は多相性に低下した。平均 $t_{1/2z}$ は 3.0 mg/kg 投与後には 32.1～37.9 時間であった。オリプダーゼ アルファは時間及び用量に非依存性の PK を示し、標準化した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は全ての用量及び全ての投与期間で同様であった。さらに、　製法A*　製剤から　製法B*　製剤に切り替えた患者では、オリプダーゼ アルファの　製法B*　製剤投与時の曝露量が僅かに高かった（PK 比較に関する包括的評価は Module 2.7.1 を参照）。血漿中オリプダーゼ アルファの曝露量に明らかな ADA の影響は認められなかった。

薬力学

プラセボ群及びオリプダーゼ アルファ群の治験薬投与前の平均血漿中セラミド濃度は基準範囲内であった。オリプダーゼ アルファ群ではベースラインから徐々に減少したが、プラセボ群と同様に、ベースライン値周辺にとどまった。平均血漿中セラミド濃度の Week 52 でのベースラインからの変化率は、プラセボ群が-3.52%であったのに対し、オリプダーゼ アルファ群では-34.8%であった。オ

リプダーゼ アルファ投与群では、投与期間中、平均セラミド濃度が投与終了後 24 時間及び 48 時間の両時点でピークに達し、ULN を超えた（ULN の最大 1.5 倍）。セラミド濃度は PAP 期の投与期間中に徐々に減少して、Week 8～12 及びその後 Week 52 までに基準範囲内になった。プラセボ群では、セラミド濃度はほぼベースライン値付近にとどまり、Week 52 でのベースラインからの変化率は、投与前、投与終了後 24 時間及び投与終了後 48 時間で、それぞれ-3.52、+2.34 及び-3.47%であった。

平均 lyso-SPM 濃度は、オリプダーゼ アルファ群では投与開始から Week 52 まではベースライン値から段階的に徐々に減少し、一方プラセボ群ではいずれの時点でも平均値はベースライン値とほぼ同様にとどまった。投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度の Week 52 でのベースラインからの平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群で-77.97%、プラセボ群で-6.12%であった。投与後 24 時間の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群で -76.60%、プラセボ群で 7.44%であった。投与後 48 時間の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群で-81.72%、プラセボ群で 5.62%であった。

オリプダーゼ アルファ群ではその他の全バイオマーカー（ACE、CCL18 及びキトトリオシダーゼ）濃度が減少した。ACE の Week 52 でのベースラインからの調整平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群（-36.78%）ではプラセボ群（-20.1%）よりも大きく減少し、その差は 16.6%で名目上の p 値は 0.0371 であった。CCL18 の Week 52 でのベースラインからの調整平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群（-41.44%）では減少したのに対し、プラセボ群（+9.55%）では増加し、その差は-50.98%で名目上の p 値は 0.0952 であった。キトトリオシダーゼの Week 52 でのベースラインからの調整平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群（-54.3%）ではプラセボ群（-12.4%）よりも大きく減少し、その差は-41.9%で名目上の p 値は 0.0003 であった。

免疫原性

オリプダーゼ アルファ群における治験薬投与下で発現した ADA の全体的な発現割合は 22.2%（4/18 名）であった。オリプダーゼ アルファの投与を受けた患者 2 名においてベースラインで ADA 陽性であったが、治験薬投与による ADA 反応の増強は認められなかった。治験薬投与下で誘発した ADA を示した 4 名のうち 2 名（11.1%）が一過性 ADA 反応を、残りの 2 名（11.1%）が持続性 ADA 反応を示した。持続性 ADA 反応を示した患者の最高抗体価は 50～100 であった。データカットオフ日までに、10/34 名（29.4%）の患者がオリプダーゼ アルファの初回投与後に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。4 名の患者はオリプダーゼ アルファ初回投与前に ADA 陽性であったが、この反応はオリプダーゼ アルファ投与により増強されなかった。治験薬投与下で誘発した ADA が認められた患者での最高抗体価の中央値は 50、抗体価の範囲は 50～200 であり、全ての患者が低 ADA 反応に分類された。

いずれの患者も細胞内への取り込みを阻害する NAb は認められなかった。ETP 期で継続中の患者 2 名では、オリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する NAb が認められた。両患者が NAb 陽性を示

したのは PAP 期の 1 時点のみであり、1 名はベースライン検体で陽性を示した。ETP 期中に更なる NAb 陽性は検出されなかった。

2.7.2 他の適応症における試験

該当なし。

2.7.3 併合データの母集団薬物動態解析（POH0494 及び SIM0475）

目的：

この解析の主な目的は、ASMD 患者を対象としてオリプダーゼ アルファの PK を明らかにすること、オリプダーゼ アルファの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価すること、並びにその後の母集団 PK/PD 及び E-R 解析に用いるためにオリプダーゼ アルファの濃度－時間プロファイルの事後確率推定値を求めることであった。

方法：

ASMD 患者を対象とした臨床試験 5 試験のデータ（表 1 ）を解析用に併合した。併合データには、ASMD 患者 69 名（成人患者 49 名及び小児患者 20 名）が含まれ、合計 3079 時点のオリプダーゼ アルファ濃度－時間データが含まれた。SPHINGO00605 及び DFI13412 の両方に参加した患者 4 名は、異なる個人とみなされた。母集団 PK 解析は、LINUX 上で作動する NONMEM（バージョン 7.4.1）を用いて実施した。

以下の内因性及び外因性要因を共変量とし、段階的な変数増加法（p=0.05）及び変数減少法（p=0.001）を用いて共変量解析を実施した。

- 人口統計学的特性：年齢、性別、体重。体重及び年齢は、試験期間中に（特に小児患者では）変化するため、これらは時間依存共変量として検定した。
- ベースラインでの臨床検査パラメータ：体表面積標準化したクレアチニンクリアランス（CLCRN）、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）、アルブミン及びビリルビン。
- ADA の有無：患者ごと（治験薬投与下で発現した ADA の有無）及び検体ごと（時間依存的な連続変数の共変量）で区分した。
- ADA 抗体価：時間依存的な共変量として用いた。
- 製剤：　製法B*　製剤とその他の製造方法（初期製法* 製剤及び　製法A*　製剤は同等／同質であることが示されたため、同じグループとした：Module 2.7.1 参照）。
- ベースラインの脂質パラメータ：血漿中スフィンゴミエリン、コレステロール、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）及びトリグリセリド。

さらに、成人患者においては、肝硬変の PK に対する影響を、3.0 mg/kg の用量を投与した肝硬変を有する患者と有さない患者での事後モデル推定 $AUC_{0-\tau}$ を比較して評価した。臨床試験において小児患者に対しては肝生検を行わなかった。

最終モデルの検証は、視覚的事後予測性能評価（VPC）、及びサンプリング重点リサンプリング（SIR）反復法を使って実施した。母集団 PK モデルの開発及び適格性評価については POH0494 の報告書に示し、時間依存的な共変量としての ADA 抗体価の影響は SIM0475 の報告書に示した。

結果：

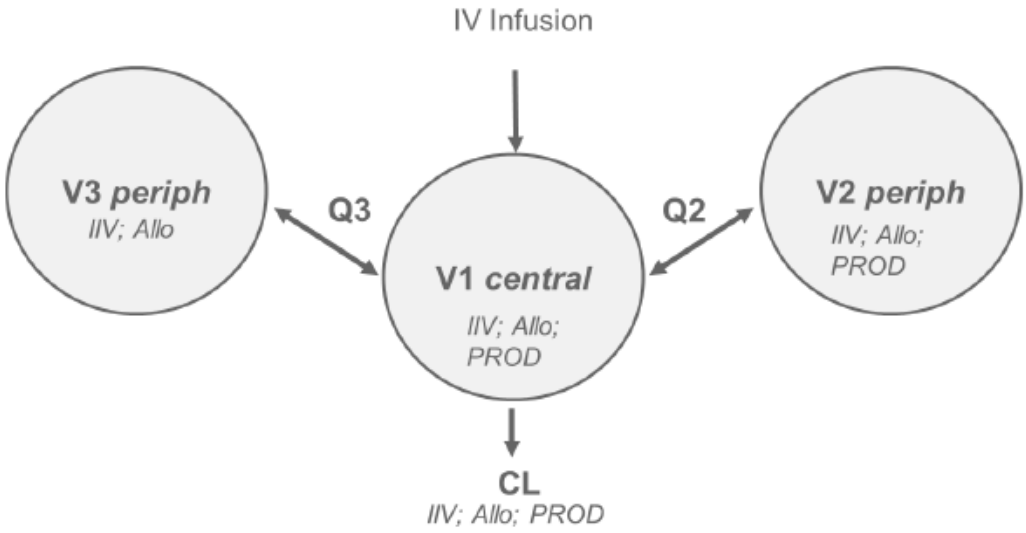
オリプダーゼ アルファの PK は、中心コンパートメントからの線形消失経路（クリアランス［CL］により表記）を有する 3 コンパートメントモデル（図 1）によって記述された。3 コンパートメントモデルには、中心コンパートメント（分布容積：V_1）及び 2 つの末梢コンパートメント（末梢コンパートメント 1［分布容積：V_2］及び末梢コンパートメント 2［分布容積：V_3］、並びに各コンパートメント間の CL（中心コンパートメントと末梢コンパートメント 1 間クリアランス：Q_2、中心コンパートメントと末梢コンパートメント 2 間のクリアランス：Q_3）を含めた。個体間変動は、指数誤差とし、CL、V_1、V_2及び V_3 について推定した。残差変動は、比例誤差とした。

母集団 PK モデルでは、典型的な ASMD 患者の CL、V_1、V_2及び V_3 は、それぞれ 0.303 L/h、4.30 L、3.88 L 及び 4.26 L であると推定された（表 10）。変量効果として、14.4～24.2%の範囲の低度から中程度の個体間変動が認められた。残差変動は、比例誤差として 22.7%と推定された。

各共変量と母集団 PK モデルの各パラメータとの関連性を広範に評価した。評価した共変量のうち、患者の体重及びオリプダーゼ アルファ製剤の製造方法は、オリプダーゼ アルファの血漿中 PK に影響を及ぼす有意な共変量として最終モデルに含まれた。体重は CL、V_1、V_2及び V_3 に有意な影響を及ぼし、高体重患者において、これらの値が高いことが示された。さらに、オリプダーゼ アルファの　製法B*　製剤の投与を受けた患者では、その他の 初期製法* 製剤又は　製法A*　製剤の投与を受けた患者と比較して、CL、V_1及び V_2が有意に低かった。維持用量 3.0 mg/kg でのオリプダーゼ アルファ曝露量（すなわち $AUC_{0-\tau}$及び C_{max}）に及ぼす共変量の影響の強度を、有意な影響を持つ各共変量ごとに実施したシミュレーションにより図 2 に示した。

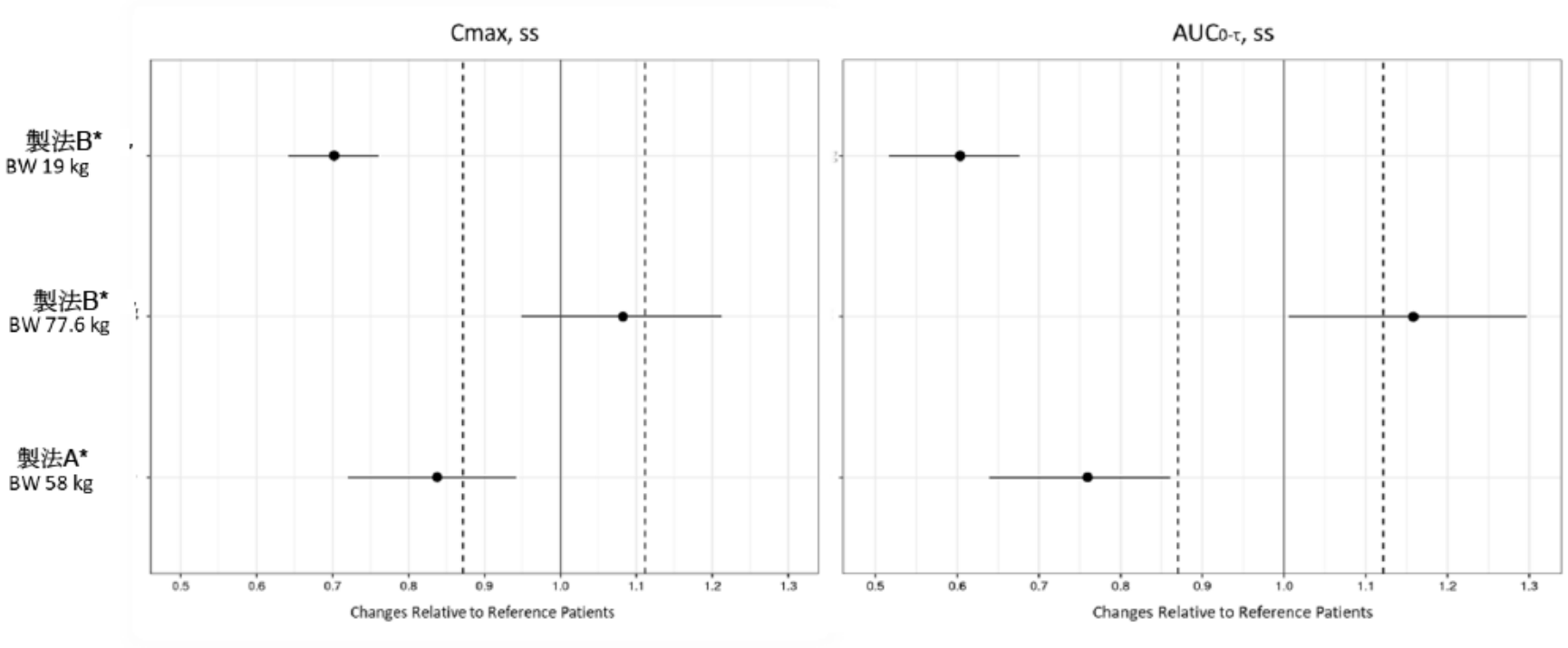
以下の共変量は、母集団 PK モデルにおいて PK パラメータに有意な影響を及ぼさなかった：性別、年齢、腎機能（CLCRN により評価）、肝機能（AST、ALT、アルブミン及びビリルビン値により評価）、ベースラインの脂質パラメータ及び免疫原性（患者ごと又は検体ごとのいずれかでの ADA 状態により評価）。

図 1 - Schematic structure of olipudase alfa PopPK model (POH0494)



Abbreviations: Allo: Allometry; CL- clearance; IIV: inter-individual variability; PROD: (初期製法* or 製法A*) versus 製法B* ; Q_2: inter-compartment clearance between central compartment and peripheral compartment 1; Q_3: inter-compartment clearance between central compartment and peripheral compartment 2; V_1: volume of distribution in the central compartment; V_2: volume of distribution in the peripheral compartment 1; V_3: volume of distribution in the peripheral compartment 2.

図 2 - Effect of covariates on olipudase alfa steady state exposure following Q2W dosing at 3.0 mg/kg in ASMD patients (POH0494)



Reference virtual patients: body weight of 58 kg, 製法B* olipudase alfa, n=500. The vertical lines represent the mean (solid red), the 25th and 75th percentiles (dashed black) of the computed C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ of the reference virtual patients. The circle and error bars correspond to, respectively, the mean, the 25th and 75th percentiles of computed C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ of the virtual patients (n=500). The 58, 19, and 77.6 kg body weight values used to simulate virtual patients correspond to, respectively, the median, and the 10th and 90th percentiles of the baseline bodyweight of the patients included in the present analysis. BW = Bodyweight.

＊新薬承認情報提供時に置換

2.8　薬力学試験

2.8.1 健康被験者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験

健康被験者を対象とした PD 及び PK/PD 試験は実施しなかった。

2.8.2 患者における薬力学及び薬物動態／薬力学試験

2.8.2.1 曝露－反応解析（POH0610）

目的：

本解析の目的は、オリプダーゼ アルファ曝露と Week 52 の脾容積及び DLco の 2 つの主要有効性評価項目との関連性を評価することであった。その他の探索的 PD パラメータ（血小板、ヘモグロビン及びヘマトクリット）との関連性についても評価した。

方法：

この解析に用いたオリプダーゼ アルファの曝露量は、臨床試験で実際の用法・用量で投与後個々の患者から母集団 PK モデルにより予測された 52 週間の投与期間にわたる累積 AUC であった。評価に用いた反応に関する評価項目は、Week 52 での各評価項目のベースラインからの変化率（%）であった。本解析には、オリプダーゼ アルファを反復投与した 4 試験のデータを含めた：成人患者を対象とした DFI13412／LTS13632 及び DFI12712（ASCEND）、並びに小児患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）。各評価項目は、累積 AUC 値の 3 つのカテゴリー（25 パーセンタイル未満、25～75 パーセンタイル、75 パーセンタイル超）に対して成人及び小児集団ごとにプロットした。

結果：

脾容積及び血小板数の各評価項目の解析用データには、成人患者 29 名及び小児患者 19～20 名を含めた。DLco の解析用データには、成人患者 28 名及び小児患者 9 名を含めた。肺機能検査の DLco は、小児患者では 5 歳以上で本検査を実施することが可能な場合に限定されていたことから、利用可能な DLco のデータが得られた小児患者は少数であった。ヘモグロビンについては、DFI13803（ASCEND-Peds）において大部分の小児患者で治療効果が認められなかったため、成人患者（29 名）のみで E-R 解析を実施した。ヘマトクリット値については、成人又は小児患者においてベースラインと Week 52 の測定値に統計的な有意差が認められなかったため、成人又は小児患者のいずれにおいても、E-R 解析は実施しなかった。

成人及び小児患者の両方で、脾容積、DLco、血小板数、ヘモグロビン値（成人患者のみ）のいずれにおいても、52 週間の投与期間にわたるオリプダーゼ アルファの累積 AUC との関連性が認められなかった。成人患者と比較して、小児患者ではオリプダーゼ アルファ曝露量が低かったが、全般的に脾容積、DLco 及び血小板数で一貫した反応が認められた。

2.8.2.2 間接反応モデルに基づく母集団薬物動態／薬力学解析（POH0712）

目的：

PK/PD 解析の主な目的は以下のとおりであった。

1. オリプダーゼ アルファの投与期間中における経時的な血漿中オリプダーゼ アルファ濃度及び血漿中 lyso-SPM 濃度低下との関連性、並びにその結果として起こる脾容積の減少又は DLco の増加を明らかにする。
2. 患者集団内及び患者集団間の変動の原因を調べ、併合した成人及び小児集団における曝露－反応の関係に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価する。

方法：

オリプダーゼ アルファの Q2W 反復投与による臨床試験 4 試験（DFI13412、DFI13803［ASCEND-Peds］、DFI12712［ASCEND］及び LTS13632）から得られた全ての利用可能な長期投与下での血漿中 lyso-SPM 濃度、脾容積及び DLco の経時的なデータを用いて解析を実施した。スフィンゴミエリンの脱アシル化体である lyso-SPM の血漿中濃度は、成人及び小児 ASMD 患者においてオリプダーゼ アルファ投与前は顕著に増加していたが、オリプダーゼ アルファ投与後にはスフィンゴミエリンの減少に伴って減少し、オリプダーゼ アルファの作用機序を反映していたため、PD のバイオマーカーとして選択した。母集団 PK/PD モデルは、連続的アプローチを用いて開発された 3 つのサブモデルで構成された。サブモデル 1 は最初、母集団 PK モデル（POH0494）による血漿中オリプダーゼ アルファ濃度の予測値と血漿中 lyso-SPM 濃度の低下を関連付けるために開発された。次いで、サブモデル 1 によって個々の患者ごとに予測された PD マーカーである血漿中 lyso-SPM 濃度と脾容積（サブモデル 2）及び DLco（サブモデル 3）の有効性反応を関連付けた。 母集団 PK/PD モデリングは、LINUX 上の NONMEM（バージョン 7.4.1）を用いて実施した。

以下の内因性及び外因性要因を共変量として、段階的な変数増加法（p=0.05）と変数減少法（p=0.001）を用いた共変量解析を実施した。

- 人口統計学的特性：年齢、性別及び体重。体重及び年齢は、時間変化共変量として検定した。
- ベースラインの臨床検査パラメータ：CLCRN、AST、ALT、アルブミン及びビリルビン
- ベースラインの疾患特性：脾容積（サブモデル 1 及びサブモデル 3 のみ）、肝容積、血漿中スフィンゴミエリン、血漿中セラミド及び血小板数
- ADA の状態：患者レベル（治験薬投与下で発現した ADA の有無）又は検体レベル（時間変化共変量として）で区分した
- 製剤：　製法B*　対　製法A*
- 患者の特性：診断時の年齢、p.Arg610del に相当する *SMPD1* 遺伝子変異（p.Arg610del 変異なし、p.Arg610del 変異のホモ接合体及びヘテロ接合体）

母集団 PK/PD 最終モデルの検証は、VPC と SIR を用いて実施した。

結果：

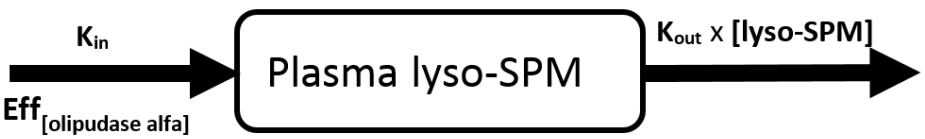
母集団 PK/PD モデルは、ASMD 患者にオリプダーゼ アルファ投与後の、血中オリプダーゼ アルファ曝露に伴い誘発される血漿中 lyso-SPM 濃度の減少（サブモデル 1）、並びにそれに誘発される脾容積（サブモデル 2）及び DLco（サブモデル 3）のオリプダーゼ アルファ減少により構成された。3 つのサブモデルの模式図をそれぞれ図 3、図 4 及び図 5 に示す。モデルにより推定したパラメータはそれぞれ、表 11、表 12 及び表 13 に示す。これら 3 つのサブモデルの結果を以下に詳述する。

サブモデル 1：血漿中オリプダーゼ アルファ濃度対血漿中 lyso-SPM 濃度

サブモデル 1 は、58 名の患者（成人患者 38 名及び小児患者 20 名）から採取した 2739 時点の血漿中 lyso-SPM 濃度の測定値を用いて実施された。オリプダーゼ アルファの静脈内投与後の血漿中 lyso-SPM 濃度の経時的減少は、間接反応モデルによって最も良く説明され（図 3）、オリプダーゼ アルファの血漿中濃度が lyso-SPM 産生率に阻害効果を及ぼした。このモデルは、血漿中 lyso-SPM のターンオーバー時間（［T_{turn}］、すなわち lyso-SPM の一次分解速度定数［K_{out}］の逆数）、最大薬物誘発性阻害作用（I_{max}）、最高薬物抑制効果の 50%を示すオリプダーゼ アルファの血漿中濃度（IC_{50}）によりパラメータ化した。オリプダーゼ アルファの投与効果の母集団推定値は、I_{max} が 0.905 で、IC_{50} は 0.00838 µg/mL であった。個体間の IC_{50} の変動は大きく、推定変動係数（CV%）は 322%であった（表 11）。

共変量分析により、体重が I_{max} と IC_{50} の両方に有意な影響を及ぼすことが示され、低体重患者（すなわち小児患者）では、低い IC_{50} と高い I_{max} が推定された。体重が 17.9、54.6 又は 76.5 kg（PK/PD 解析集団に含めた患者のベースラインの体重の 10、50 及び 90 パーセンタイルに相当）の患者における I_{max} はそれぞれ 0.953、0.909 及び 0.893、並びに IC_{50} はそれぞれ 0.000352、0.00641 及び 0.0154 µg/mL と推定された。さらに、年齢が T_{turn} に有意な影響を及ぼすことが示され、若年の患者ほど長い T_{turn} が観察された（表 11）。評価したその他の共変量のいずれも血漿中 lyso-SPM 反応に対して有意な影響を示さなかった。

図 3 - Schematic structure of Sub-model 1 linking olipudase alfa plasma concentration with plasma lyso-SPM (POH0712)



$D[\text{lyso-SPM}]/dt = K_{in} * EFF - (1/T_{turn}) * [\text{lyso-SPM}]$

$T_{turn} = 1/K_{out}$

$EFF = 1 - (I_{max} * C / (IC_{50} + C))$

Abbreviations: C: olipudase alfa plasma concentration predicted by the population PK model POH0494; I_{max}: maximum drug inhibition effect on plasma lyso-SPM; IC_{50}: olipudase alfa plasma concentration at 50% of I_{max}; K_{in}: zero order rate constant of lyso-SPM production; K_{out}: first order rate constant of lyso-SPM degradation; lyso-SPM: lyso-sphingomyelin; T_{turn}: turnover time of plasma lyso-SPM.

サブモデル 2：血漿中 lyso-SPM 濃度対脾容積

サブモデル 2 の実施に使用したデータセットには、ASMD 患者 54 名（成人患者 34 名及び小児患者 20 名）からの合計 274 時点の脾容積の計測値を含めた。血漿中 lyso-SPM 濃度減少に相関した脾容積の一次的な反応は、脾容積の増加率に及ぼす血漿中 lyso-SPM 濃度の刺激効果を用いた間接反応モデルにより最も良く説明された（図 4）。脾容積の増加に及ぼす血漿中 lyso-SPM 濃度の刺激作用を説明する指数（アルファ）は、0.456 であった（表 12）。T_{turn}（脾容積のターンオーバー時間）及びアルファの両方に対する推定個体間変動は 50%未満であった。検定した共変量のいずれについても血漿中 lyso-SPM 濃度による脾容積の反応に影響を及ぼさなかった。

図 4 - Schematic structure of Sub-model 2 linking plasma lyso-SPM with spleen volume (POH0712)



$$D[Spleen]/dt = K_{in} * (1 + EFF) - (1/T_{turn}) * [Spleen]$$
$$T_{turn} = 1/K_{out}$$
$$EFF = (C_{lyso\text{-}SPM}) ** alpha$$

Abbreviations: CLyso-SPM: lyso-SPM plasma concentration predicted from Sub-model 1; alpha: power coefficient of stimulatory effects on spleen volume expansion; Kin: zero order rate constant of spleen volume expansion; Kout: first order rate constant of spleen volume reduction; lyso-SPM: lyso-sphingomyelin; Tturn: turnover time.

サブモデル 3：血漿中 lyso-SPM 濃度対 DLco

サブモデル 3 の実施に使用したデータセットには、ASMD 患者 46 名（成人患者 35 名及び小児患者 11 名）からの合計 222 時点の DLco の計測値を含めた。5 歳未満の小児患者における DLco データは得られなかった。血漿中 lyso-SPM 濃度の減少に相関した DLco の反応は、DLco の減少率に及ぼす血漿中 lyso-SPM 濃度の刺激効果を用いた間接反応モデルにより最も良く説明された（図 5）。典型的な患者のベースラインの DLco の予測正常値に対する割合は 49.7%と推定された。DLco の減少に及ぼす血漿中 lyso-SPM 濃度の刺激作用を説明する指数（アルファ）は、0.264 であった（表 13）。ベースラインの DLco、DLco 拡大のアルファ及び DLco のゼロ次増加速度定数（K_{in}）に対して推定された個体間の変動は、それぞれ 24.6%、47.4%及び 159%であった。検定した共変量のいずれについても血漿中 lyso-SPM 濃度による DLco の反応に影響を及ぼさなかった。

図 5 - Schematic structure of Sub-model 3 linking plasma lyso-SPM with DLco (POH0712)



$$D[DL_{co}]/dt = K_{in} - K_{out} * (1+EFF) * [DL_{co}]$$
$$EFF = (C_{lyso\text{-}SPM}) ** alpha$$

Abbreviations: CLyso-SPM: lyso-SPM plasma concentration predicted from Sub-model 1; alpha: power coefficient of stimulatory effects on DLco reduction; Kin: zero order rate constant of DLco expansion; Kout: first order rate constant of DLco reduction; lyso-SPM: lyso-sphingomyelin.

2.8.2.3 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人及び小児患者における定量的システム薬理学解析（QSP0068）

目的：

本解析の主な目的は、ASMD の重要な病態生理学及びオリプダーゼ アルファの作用機序を記述する QSP モデルを適用することで、成人と小児 ASMD 患者間での疾患及びオリプダーゼ アルファに対する反応の機構的な類似性を評価することであった。

方法：

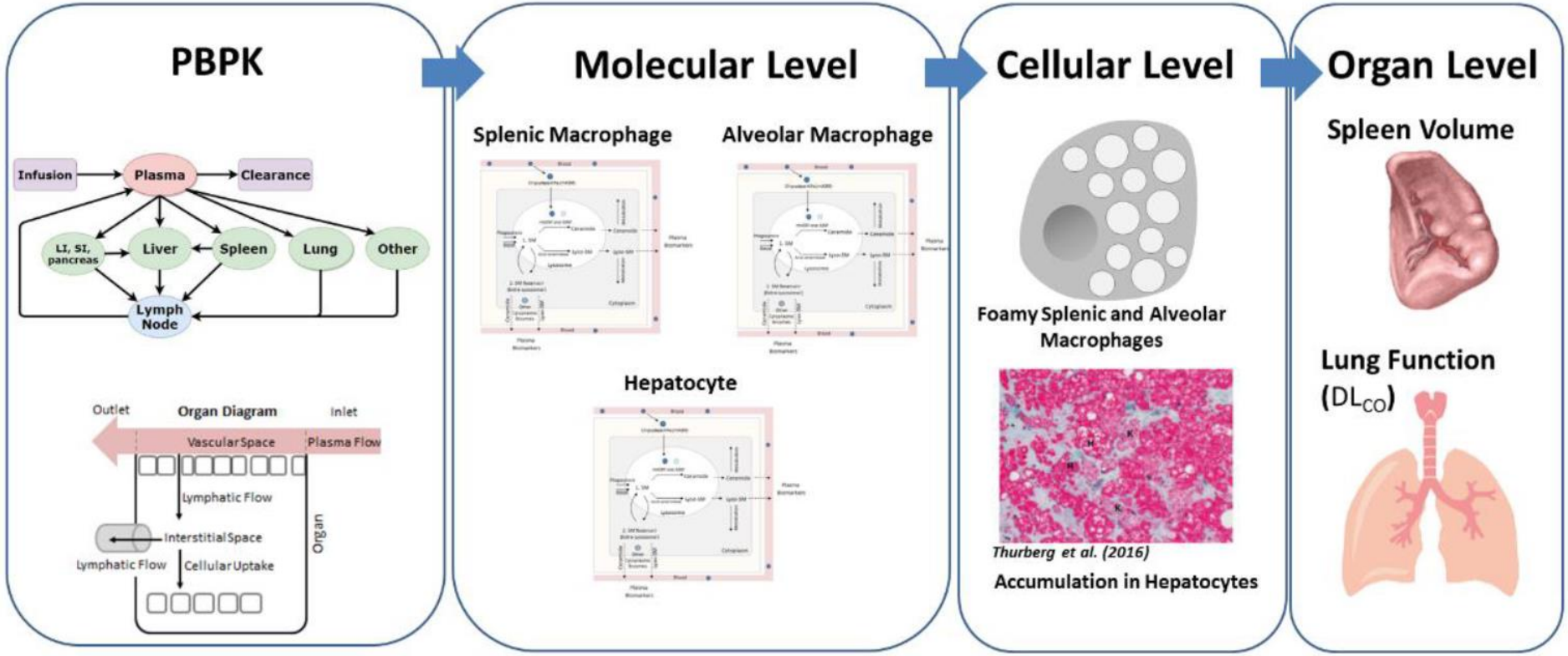
成人を対象とした第 Ib 相臨床試験（DFI13412）、小児を対象とした第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）、成人を対象とした第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］）、並びに成人及び小児を対象とした第 II 相試験（LTS13632）に組み入れられた ASMD 患者のデータセットを用いた。それらに加えて第 Ia 相臨床試験 SPHINGO00605 及び自然経過観察研究 SPHINGO00100 の情報も用いた。用いたデータには、IV 投与後の血漿中オリプダーゼ アルファ濃度、血漿中セラミド及び lyso-SPM 濃度、磁気共鳴画像（MRI）による脾容積、並びに DLco の予測正常値に対する割合（予測%DLco：5 歳以上の患者のみから入手可能）が含まれる。また、スフィンゴミエリンの生物学及び ASMD に関連する非臨床データ及び公表論文のデータも補足的に用いた（詳細については報告書に記載した）。これらを用いたのは、細胞レベル及び臓器レベルでの疾患を記述するとともに、スフィンゴミエリン、セラミド及び lyso-SPM の体内動態を記述するためのモデル構造における仮定を説明するためである。モデルには以下の情報が含まれた。

- 細胞内スフィンゴミエリン並びにその代謝産物であるセラミド及び lyso-SPM レベルを調節する重要な酵素反応
- ASMD の特徴である ASM 活性の減少及びその結果生じる肝細胞、脾臓マクロファージ及び肺胞マクロファージでのスフィンゴミエリンの蓄積
- セラミド及び lyso-SPM の細胞内から血漿中への排出
- スフィンゴミエリン蓄積に伴う脾臓及び肺胞マクロファージの機能低下

- 予測%DLco の減少及び脾容積の増加
- オリプダーゼ アルファの PK を記述するための簡易的な生理学的薬物速度論（PBPK）モデル及びオリプダーゼ アルファの作用機序

これらの情報を ASMD 及びオリプダーゼ アルファに関する現時点での知見に基づいて統合して用いることで、ASMD の患者において観察された PD データ（セラミド及び lyso-SPM）と臨床的エンドポイント（脾容積及び DLco）を関連付けた（図 6）。本モデルは、物質収支式、Michaelis-Menten 式に基づく近似及び Hill 式を用いた重要な生物学的過程を記述する式を含む複数の常微分方程式より成り立つ。本モデルの適格性評価には、モデル開発に利用しなかったデータセットを用いた。これらの適格性評価の結果は、モデルに記載された疾患プロセスの適切性を支持し、本承認申請にモデルを適用するのに十分な信頼性があることを示すものであった。詳細は公表論文(8)に記載した。

図 6 - Structure of the QSP Model for ASMD and olipudase (QSP0068)



Abbreviations: Endo = endogenous ASM (native enzyme); ERT = enzyme replacement therapy; Exo = exogenous ASM (i.e., olipudase alfa); Lyso-SPM = lyso-sphingomyelin; Metab = metabolism; PBPK = physiologically based pharmacokinetic modeling; rhASM = recombinant human acid sphingomyelinase; SM = sphingomyelin.

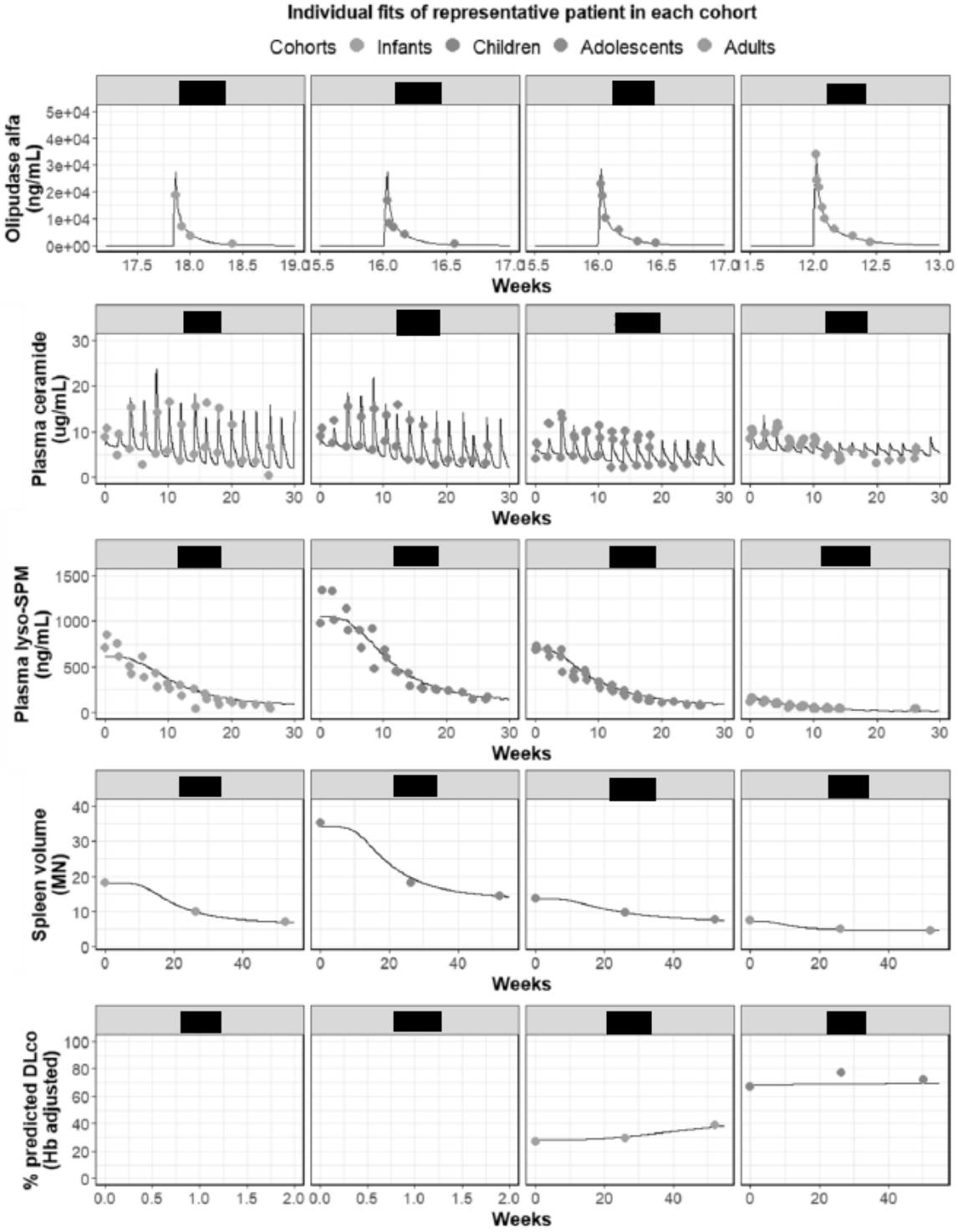
結果：

QSP モデルを構築し、適格性評価を実施した後、成人患者と小児患者の間の疾患及びオリプダーゼ アルファ投与による反応の類似性の評価を行った。各 ASMD 患者（実際の患者と同一のパラメータを有する仮想的な患者）における患者ごとのシミュレーションを実施し、QSP モデルに組み込まれた疾患及びオリプダーゼ アルファの効果の機序が、個々の成人及び小児 ASMD 患者のバイオマーカー及び臨床的エンドポイントのデータを正確に予測できるか判定した。次に、成人と小児 ASMD 患者間での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評価するために、個々の患者におけるシミュレーション値の適合度プロットを作成し、更に最適化したパラメータセットを比較した。

成人を対象とした第 Ib 相臨床試験（DFI13412）、小児を対象とした第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）、成人を対象とした第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］）、並びに成人及び小児を対象とした第 II 相臨床試験（LTS13632）より得られた成人及び小児患者の臨床データセットを用いて、モデルに基づいた患者ごとのシミュレーションを実施した。個々のシミュレーション値により、患者ごとの PK、バイオマーカー及び臨床的エンドポイントを患者ごとのパラメータのサブセット及び患者間で同一のモデル構造を用いて説明することができた。各患者でのシミュレーションにおけるパラメータのサブセットを最適化する際には、成人患者と小児患者の両方で同じ最適化手順を実施した（同じパラメータ範囲及び同じ目的関数）。

図 7 は、様々な年齢の選択された患者を示しており、ベースライン時の PD 値が広範であるにもかかわらず、患者ごとのシミュレーションが成人及び小児患者の両方において PK、PD 及び臨床アウトプットを適切に捉えられることを示している。

図 7 - Individual calibrations for pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical endpoints in a representative patient of each age cohort (QSP0068)

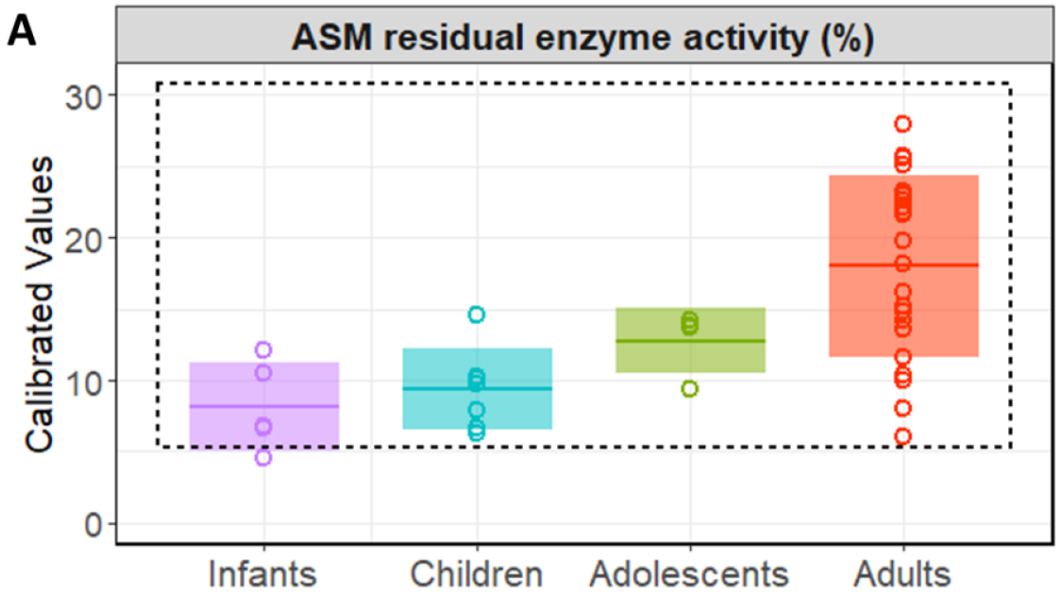


* Patient [redacted] (age [redacted]) and [redacted] (age [redacted]) lack % predicted DLco measurements due to age limits

患者ごとのシミュレーション値は、いずれも実測された臨床データに十分に合致しており、したがってモデル構造及び最適化に用いたパラメータ値は、成人及び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を表すために適切であることが示唆された（図 8）。本モデルは注目すべきことに、小児患者又は成人患者のいずれにおいても同様に、個々の患者ごとのデータを正確にシミュレートしていることが示された。

次に、最適化されたパラメータセットの成人と小児患者間での類似性を検討するために、各患者ごとのシミュレーションに用いた患者特異的パラメータのモデル最適化推定値を比較した。これは、異なる年齢間でのパラメータの類似性を示すことにより、疾患及びオリプダーゼ アルファ投与による反応の各素過程についての生物学的類似性を裏付けることが可能と考えられるためである。パラメータ推定値はいずれも類似した範囲内であり、大部分のパラメータ推定値は異なる年齢層の間で重複が認められた。統計解析の結果、ほとんどのパラメータ（12 パラメータのうち 9 パラメータ）は異なる年齢コホート間で同程度であると考えられ、モデルに組み込まれた各素過程の年齢層間での生物学的類似性が裏付けられた。オリプダーゼ アルファの血漿中での分解速度定数（kdeg plasma）は成人患者に比べて小児患者で高い傾向を示し、セラミドの血漿中からの消失を規定するパラメータ（k clear cer）は小児患者で低いことが予測された。一方、ASM 残存酵素活性（ASM REA）パラメータは、成人患者と小児患者の間で重複が少なかった。これら 3 つのパラメータは成人及び小児患者間で有意に異なると考えられた。しかしながら、各パラメータのバイオマーカー又は臨床エンドポイントの変化に対する影響を検討した結果、これらのパラメータのうち 2 つ（kdeg plasma 及び k clear cer）は影響が無視できる程度であるため、臨床的意義はないと判断した。ASM REA は、ASM の酵素欠損の程度（正常値に対する割合［%］）を記述するパラメータである。モデルでは、ASM REA は疾患の重症度の代用であり、低値であれば、より重度の酵素欠損であることを意味し、細胞内のスフィンゴミエリンの蓄積の程度がより大きい。このパラメータは疾患の重症度の程度を表すために、各患者の血漿中 lyso-SPM 及びセラミドデータの実測値を用いて、モデルより得られるシミュレーション値を最適化することで有用な情報提供につながる。特に、オリプダーゼ アルファの各投与ごとに観察された血漿中セラミドの一過性の増加は、組織中スフィンゴミエリン量の減少を示す有益な情報であった。これに基づくと、予測 ASM REA は成人患者よりも小児患者で低い傾向があり、より重度の酵素欠損を有することが示唆された。各年齢層ごとの予測 ASM REA より、患者の年齢とともに増加することが示された（図 8）。

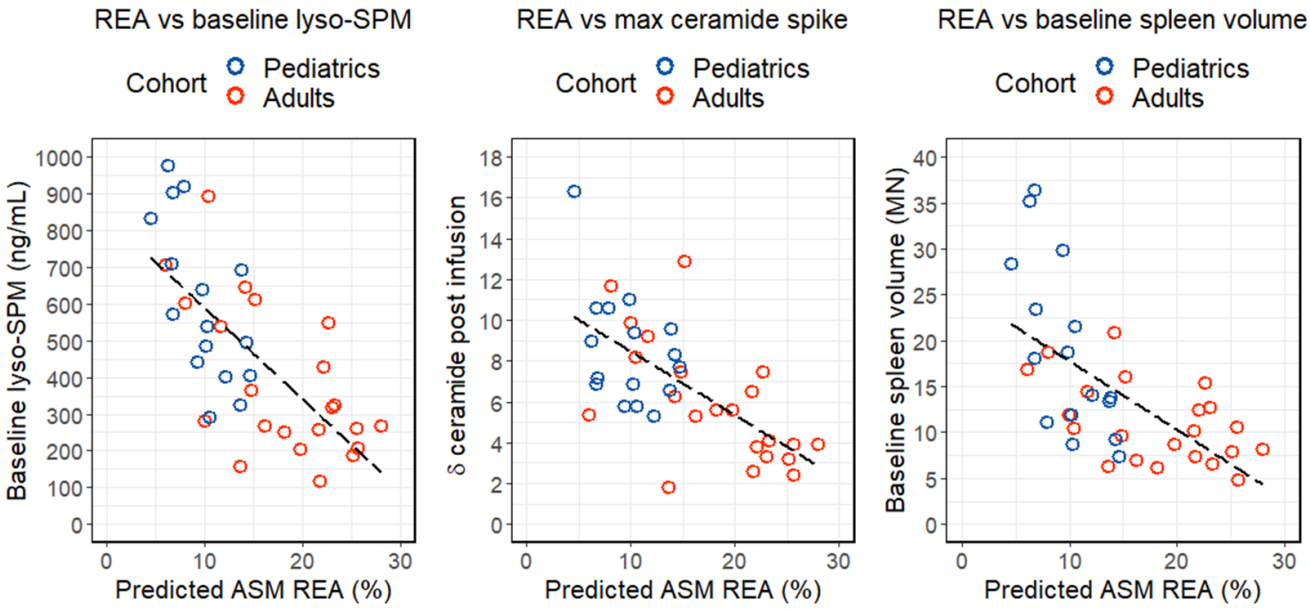
図 8 - Comparison of optimized ASM REA parameters across pediatric and adult cohorts (QSP0068)



* Open dots are individual optimized parameter values, colour coded by cohorts. Solid line: mean optimized parameter value of corresponding cohorts; shaded area: mean +/- σ of optimized parameter value of corresponding cohorts; dashed open rectangular: mean +/- 2σ of average calibrations from adults

血漿中 lyso-SPM 及びセラミドのベースライン値が高かった患者は、より低い ASM REA を有すると予測された。これらの患者は、組織へのスフィンゴミエリン蓄積及び脾腫の程度が高いと予測された。ベースラインの脾容積の実測値は、予測 ASM REA パラメータ値を算出する最適化過程では使用しなかったが、予測 ASM REA が低い患者ではベースラインの脾容積の実測値が高かった（15 MN 超）（図 9）。このような患者は小児患者に多く認められる傾向があった。

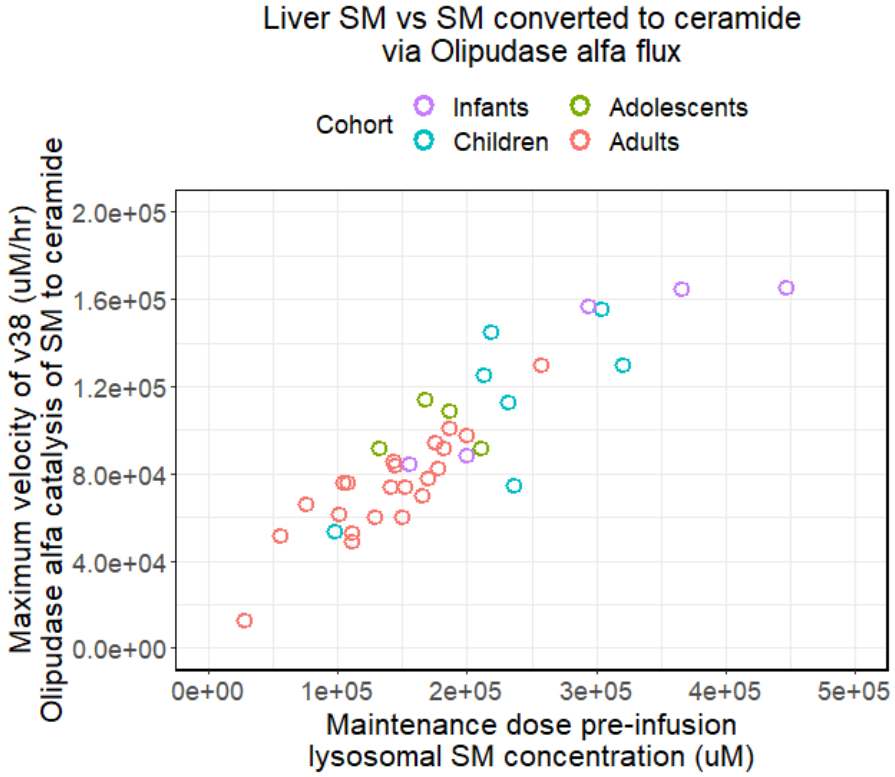
図 9 - Predicted ASM REA vs observed baseline lyso-SPM, observed maximum ceramide spike, and observed baseline spleen volume (QSP0068)



ここで認められた異なる年齢層の間での異なる重症度の分布は、最も異常度の高い酵素機能障害を有する（すなわち疾患進行を誘発する）患者はより若い年齢で症候性になる傾向があり、したがってより早期に診断されたことの結果と考えられる。また、疾患の症状が軽度又は中等度の若年患者は早期に診断されないことに起因する差異が認められた可能性もある(9)。さらに、ASMD では、若年で診断された患者は死亡率が高い傾向にあることも報告されている(9)。

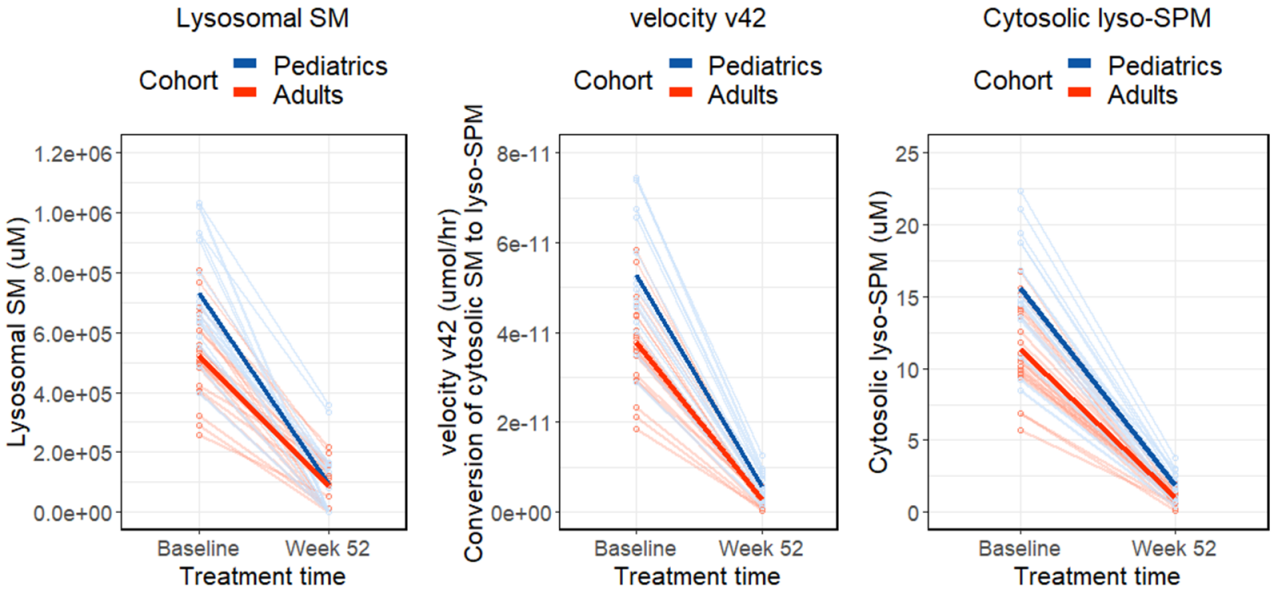
ASM REA がより低い若年患者の傾向は、組織中のライソゾーム中スフィンゴミエリン予測濃度が高いことによって反映される。これにより、オリプダーゼ アルファによって触媒される反応の予測最大速度が高くなり、したがって、より大量のスフィンゴミエリンがセラミドに変換される（図 10）。血漿中 lyso-SPM は組織中スフィンゴミエリンに由来するため、より重度の患者で観察された、より大きな組織中スフィンゴミエリン減少は、血漿中 lyso-SPM の大幅な低下に反映される（図 11）。

図 10 - Lysosomal Liver SPM vs maximum velocity of the flux converting SPM to ceramide by olipudase alfa from individual patient calibrations (QSP0068)



* Taken from first maintenance dose.

図 11 - Response of lysosomal SPM and cytosolic lyso-SPM to treatment (QSP0068)



さらに、異なる ASM REA 値を有する仮想患者でのシミュレーションから、ASM REA 値が低下する（より重度の疾患を表す）に連れて、より多くのスフィンゴミエリンの蓄積が認められることが示唆された。より多くのスフィンゴミエリン蓄積が認められることは、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速度での変換につながる。このように、高い基質蓄積が認められた患者においては、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変換のより高い反応速度を有する可能性があった。また、このモデルは、残存 ASM 活性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ており、乳児内蔵神経型 ASMD 患者は、オリプダーゼ アルファによる非神経組織からスフィンゴミエリン蓄積を減少する能力によりベネフィットを受ける可能性があることを示唆している。詳細については解析報告書に示す。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　患者における薬物動態

オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムでは、成人及び小児の両方の ASMD 患者を対象とし、オリプダーゼ アルファを患者の体重に応じて静脈内投与した臨床試験 5 試験でオリプダーゼ アルファの PK を評価した。健康被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。First-in-human 試験（SPHINGO00605）では、0.03～1.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときのオリプダーゼ アルファの PK を評価した。有害事象が高用量群で認められ、スフィンゴミエリン分解及び代謝物の蓄積に関連していた。その後の反復投与試験（DFI13412、DFI12712［ASCEND］及び DFI13803［ASCEND-Peds］）では、成人及び小児の全患者が患者内用量漸増法により目標用量の 3.0 mg/kg に達するまで Q2W で静脈内投与し、続いて残りの試験期間中はその用量を維持した。LTS13632 に移行した DFI13412 及び DFI13803［ASCEND-Peds］の患者は、3.0 mg/kg の Q2W 投与を継続した。5 つの臨床試験から得られた全ての利用可能なオリプダーゼ アルファ血漿中濃度データを用いて、母集団 PK 解析を行った。オリプダーゼ アルファの PK は、線形薬物体内動態を用いた 3-コンパートメントモデルで説明された（POH0494）。

成人 ASMD 患者では、0.03～1.0 mg/kg の単回投与後、及び患者内用量漸増期間の 0.1～3.0 mg/kg の初回投与後とそれに続く維持用量の 3.0 mg/kg 投与後に PK を評価した。反復投与によりオリプダーゼ アルファの蓄積が認められなかったため、単回投与（SPHINGO00605）後、及び患者内用量漸増期間（第 Ib 相臨床試験［DFI13412］）の 0.3、0.6、1.0 mg/kg の初回投与後のオリプダーゼ アルファ曝露を表 2 に要約する。オリプダーゼ アルファの単回投与及び用量漸増期間での初回投与後の C_{max} 及び AUC には大きな差は認められなかった。

表 2 - Mean (range) olipudase alfa exposure following single (SPHINGO00605) and first (DFI13412) IV doses in adult patients with ASMD

Dose (mg/kg)	Trial	Single dose/ First Dose	N	C_{max} (µg/mL)	AUC[a] (µg.h/mL)
0.3	SPHINGO00605	Single Dose	2	3.55 (2.59, 4.51)	28.5 (16.8[b], 40.2)
	DFI13412	First Dose	5	3.27 (2.74, 3.89)	34.7 (30.0, 39.2)
0.6	SPHINGO00605	Single Dose	2	5.84 (4.62, 7.05)	50.1 (43.4, 56.8)
	DFI13412	First Dose	5	6.93 (5.24, 9.62)	73.0 (59.6, 86.0)
1.0	SPHINGO00605	Single Dose	1	11.6	95.8
	DFI13412	First Dose	5	11.8 (10.0, 14.3)	132 (113, 155)

AUC: area under the plasma concentration versus time curve; C_{max}: maximum plasma concentration; N: total number of patients.

a $AUC_{0\text{-}48h}$ values were used for comparison since all patients in the two trials except one had plasma concentrations quantifiable up to 48 hours.

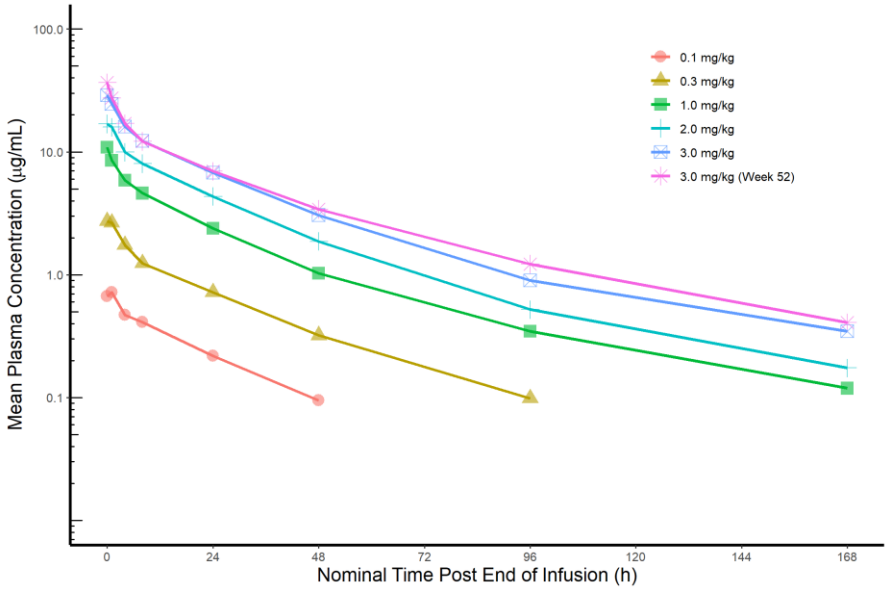
b $AUC_{0\text{-}24h}$ was reported since concentration was quantifiable only up to 24 hours.

成人患者に Q2W でオリプダーゼ アルファの患者内用量漸増法で投与したとき、投与終了時の最高血中濃度到達後に PK 推移は多相性での低下がみられ、0.1～3.0 mg/kg の範囲の全ての用量で同様の推移を示した（図 12）。この用量範囲において、オリプダーゼ アルファの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量に比例して増加した。目標用量の 3.0 mg/kg を達成した後、オリプダーゼ アルファの曝露量はいずれの投与週においても同様であり、平均 $t_{1/2z}$ は 32.1～37.9 時間であった。成人 ASMD 患者での 3.0 mg/kg における定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の母集団 PK モデルに基づく事後推定平均値 ± SD（CV%）は、それぞれ 30.2 ± 5.08 (17%) µg/mL 及び 607 ± 120 (20%) µg· h/mL であった。

以下の項に記載する PK 特性は、特に規定のない限り、成人患者を対象としたオリプダーゼ アルファの　製法B*　製剤のデータに関するものである。小児患者における PK データは 2.7.1 項（DFI13803［ASCEND-Peds］／LTS13632 の項）及び 3.2.1.2 項に記載している。

＊新薬承認情報提供時に置換

図 12 - Olipudase alfa mean plasma concentration versus time profiles following Q2W IV infusion doses of 0.1~2.0 mg/kg (first dose) and 3.0 mg/kg (first dose and steady state at Week 52) in adult patients with ASMD (DFI12712 ASCEND)



3.1.1 吸収

オリプダーゼ アルファは静脈内投与のため、該当しない。

3.1.2 分布

成人 ASMD 患者における NCA に基づくオリプダーゼ アルファの定常状態における分布容積（Vss）の平均値は、3.0 mg/kg の静脈内投与後 0.148～0.178L/kg（70 kg の個体で 10.4～12.5 L）であった。母集団 PK 解析結果（POH0494）は一貫していた。中心コンパートメントにおける分布容積（V_1）及び 2 つの末梢コンパートメントにおける分布容積（V2 と V3）の事後平均推定値（SD）はそれぞれ 4.74（1.30） L、4.02（0.781） L 及び 4.33（0.566） L で、分布容積の合計（V_1、V_2及びV_3の合計）の平均値 ± SD（CV%）は 13.1 ± 2.28（17%）L であった。これはオリプダーゼ アルファの血管外組織への分布が限定的であり、主に循環血中に分布することを示唆している。

3.1.3 排泄

オリプダーゼ アルファについて、代謝試験は特に実施しなかった。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。

オリプダーゼ アルファの血漿中濃度から算出した CL は用量による違いが見られず、DFI12712［ASCEND］での 0.3～3.0 mg/kg の初回投与後の平均値は 4.48～5.32 mL/h/kg であった。3.0 mg/kg 反

復投与後の CL に時間依存性はなく、別の投与週を通した平均値は 4.08～5.14 mL/h/kg であった。これらの結果は、母集団 PK 解析（POH0494）から推定された CL の平均値 ± SD（CV%）、0.331 ± 0.074 (22%) L/h（70 kg の場合、4.73 mL/h/kg）と一致した。オリプダーゼ アルファの $t_{1/2z}$ は、成人患者を対象としたピボタル試験である DFI12712［ASCEND］において 3.0 mg/kg で 32.1～37.9 時間であった。

3.1.4 定常状態ー蓄積係数

オリプダーゼ アルファの全ての反復投与臨床試験では、目標維持量の 3.0 mg/kg を達成するために患者内用量漸増法を採用した。3.0 mg/kg Q2W 反復投与後のオリプダーゼ アルファの曝露量は全般的に 3.0 mg/kg の初回投与後の値と同様であった。成人のピボタル試験である DFI12712（ASCEND）では、Week 14（3.0 mg/kg の初回投与）に対する Week 26 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比率は、それぞれ 1.04 及び 1.02 で、これらは母集団 PK モデル（POH0494）に基づく蓄積係数である 1.00（C_{max}）及び 1.01（$AUC_{0-\tau}$）と一致し、ほとんど蓄積がみられなかった。

3.1.5 用量比例性

患者内用量漸増期間中に 0.3～3.0 mg/kg の用量範囲で、ASMD 患者において、オリプダーゼ アルファの曝露量は用量に比例して増加した。DFI12712［ASCEND］において、0.3 mg/kg から 3.0 mg/kg の 10 倍の用量範囲で、平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 9.6 及び 9.7 倍増加した（表 6）。DFI12712（ASCEND）における 0.1 mg/kg の PK プロファイルの収集が不完全であったため、NCA を用いて推定した PK パラメータは信頼性が低いと考えられた。しかし、母集団 PK 解析では、臨床試験 5 試験から 0.03～3.0 mg/kg の全用量範囲で用量直線性を確認した（POH0494）。

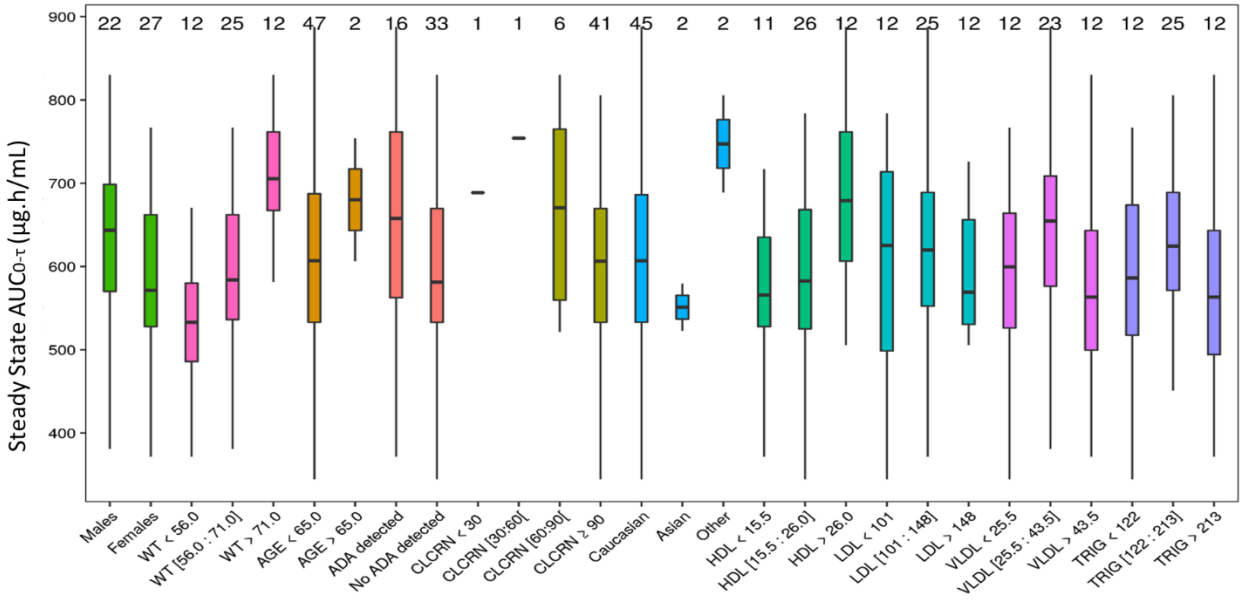
3.2 薬物動態の変動要因

成人及び小児患者から得られた全ての PK データを使用して、オリプダーゼ アルファの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価するためのモデルに基づく母集団 PK 解析を行った（POH0494）。この結果から、CL、V_1、V_2 及び V_3 の低度から中等度の個体間変動（それぞれ 20.4%、24.2%、16.7%及び 14.4%）並びに中等度の個体内（残差）変動が 22.7%であることが示された。母集団 PK 解析により、体重及びオリプダーゼ アルファの製造方法（［初期製法* 製剤又は 製法A* 製剤］対 製法B* 製剤）は、CL、V_1 及び V_2 に有意な影響を及ぼす共変量として最終モデルに含まれた。さらに、体重は V3 に影響を及ぼした。両方の共変量をまとめて、CL、V_1、V_2 及び V_3 の変動率がそれぞれ 79.8%、87.1%、90%及び 32.9%であることが明らかになった。

母集団 PK 解析に基づくオリプダーゼ アルファ曝露量に及ぼす共変量の影響の強度を、3.0 mg/kg Q2W の用法・用量について 2 つの方法でまとめた：1）共変量による真の影響を演繹的に推定するための影響を評価する 1 つの共変量（すなわち母集団 PK の最終モデルに統計的に有意な影響を及ぼす共変量として含まれたもの）を除いて、全共変量を同じにした条件での仮想的な患者においてシミュレーションした PK。連続変数の共変量については、共変量の 10 及び 90 パーセンタイルにおける曝

露量を、曝露量中央値と比較した。カテゴリー変数の共変量については、共変量の 1 つのカテゴリーの曝露量を別のカテゴリーと比較した。カテゴリーごとに 500 名の仮想的な患者を用いてシミュレーションを実施した。 母集団 PK モデルにおける各共変量の統計的有意性及び対応するオリプダーゼ アルファ曝露量に対する影響を図 2 に示す。 2) オリプダーゼ アルファ曝露量に及ぼす内因性及び外因性要因の探索的評価を可能にするための母集団 PK データセットに含まれる各患者における目標用量である 3.0 mg/kg 投与後の曝露量の予測値（事後個別 PK パラメータ推定値）（図 13）。この場合、特定の共変量の異なる順位間でオリプダーゼ アルファ曝露量を比較した場合（すなわち単変量解析）、この共変量の異なる順位間で他の共変量は必ずしも均衡を示さないため、適切に直接比較を行うことは可能ではない。本解析では、臨床データに基づいて共変量による傾向が示され、以降の項にその結果を記載する。

図 13 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg by covariate category in adult patients with ASMD (SIM0475)



Note: Descriptive statistics for individual post-hoc estimates of $AUC_{0-\tau}$ at 3.0 mg/kg Q2W in SPHINGO00605, DFI13412/LTS13632, and DFI12712 ASCEND . The box represents the interquartile range (IQR) of $AUC_{0-\tau}$ and the whiskers extend to the most extreme data point that is <1.5 times the IQR. Lower and upper boundary of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively and the line within the box marks the median. Numbers inside plot panel indicate the counts of patients in each category of covariate; Age (year), CLCRN = creatinine clearance (mL/min/1.73 m^2), HDL = high-density lipoproteins (mg/dL), LDL = low density lipoproteins (mg/dL); TRIG = triglycerides (mg/dL); VLDL = very low density lipoproteins (mg/dL).

3.2.1　内因性要因

オリプダーゼ アルファの PK に対する内因性要因の影響を以下に示す。

3.2.1.1　体重

母集団 PK 解析で体重が有意な影響を及ぼす共変量（POH0494）として最終モデルに含まれ、典型的な 58.0 kg の患者（全患者のベースラインでの体重の中央値）と比較して、体重 77.6 kg の患者（母集団 PK データセットの全患者のベースラインの体重の 90 パーセンタイル）では CL、V_1、V_2 及び V_3 のそれぞれ 17%、34%、31%及び 16%の増加が、また体重 19.0 kg の患者（10 パーセンタイル）では CL、V_1、V_2、及び V_3 のそれぞれ 46%、67%、65%、及び 44%の減少が認められた。オリプダーゼ アルファは体重に基づいて投与されるが、母集団 PK 解析に基づく体重の影響は、3.0 mg/kg の用量投与後での体重 58.0 kg（体重中央値）の患者と比較して、体重 77.6 kg（90 パーセンタイル）の患者で C_{max} が 8%と $AUC_{0-\tau}$ が 16%の増加、体重 19.0 kg（10 パーセンタイル）の患者で C_{max} が 30%と $AUC_{0-\tau}$ が 40%の減少と示された（図 2）。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。E-R 解析（POH0610）に基づくと、低体重（すなわち、小児患者）の患者における脾容積の減少や DLco 増加の臨床的反応は、低体重でない患者と比較して同様であった。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。

3.2.1.2　年齢

小児患者集団におけるオリプダーゼ アルファの PK を、小児患者 20 名（0 歳以上～18 歳未満）を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）で評価した。この試験は、4 名の青年（12 歳以上 18 歳未満）、9 名の児童患者（6 歳以上 12 歳未満）及び 7 名の乳児／幼児患者（6 歳未満）を含む。小児患者の年齢層別の平均濃度－時間プロファイルを、成人患者（DFI12712［ASCEND］）と比較して図 14 に示す。

成人患者と同様に、オリプダーゼ アルファの Q2W での静脈内投与後に、小児患者における血漿中オリプダーゼ アルファ濃度は投与終了時に最高に達し、その後は多相性に低下した。小児患者における平均 $t_{1/2z}$（17.1～24.3 時間）は、成人患者（32.1～37.9 時間）よりも短かった。これは PK 検体採取期間（小児患者では 84～96 時間、成人患者では 168 時間）が短いことが原因と考えられた。オリプダーゼ アルファの曝露量は 3.0 mg/kg の初回投与時と Week 52 の間で同程度であり、様々な年齢層において蓄積は軽微であった。

成人及び小児 ASMD 患者の併合データを用いた母集団 PK 解析（POH0494）（データセットの 20 名の患者は 18 歳未満で、2 名は 65 歳超であった）により、体重を考慮した後では、年齢がオリプダーゼ アルファの PK に影響を与える有意な共変量として最終モデルに含まれなかった。全ての臨床試験における個々の患者の曝露の事後推定値の要約を、年齢グループ別に表 3 に示す。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。小児患者では、患者の年齢と体重が相関

するため、この事後曝露量比較における見掛けの年齢効果は、主としてこれらの患者の体重が軽いことに起因している。しかし、小児患者において脾容積縮小及び DLco の改善がみられたことから、小児患者における曝露量の僅かな低下は臨床反応に影響はなく、おおむね成人患者で観察されたものと一致していた（POH0610）。小児患者において治験薬投与下に発現した重篤な有害事象が成人患者よりも多く報告されたが、これは小児患者における曝露量がより低いことを考慮すれば、オリプダーゼ アルファ曝露に関連する可能性は低い。さらに、全ての小児患者が 3.0 mg/kg の目標用量に到達し、オリプダーゼ アルファ投与を中止した患者はいなかった（Module 2.7.4）。したがって、ASMD 患者に対しては、体重に基づく用量に加えた、年齢による用量調節は不要であると考える。

図 14 - Mean olipudase alfa plasma concentration-time profiles at Week 52 following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in adult, adolescent, child and early child/infant patients with ASMD (DFI12712 ASCEND, DFI13803 Peds)

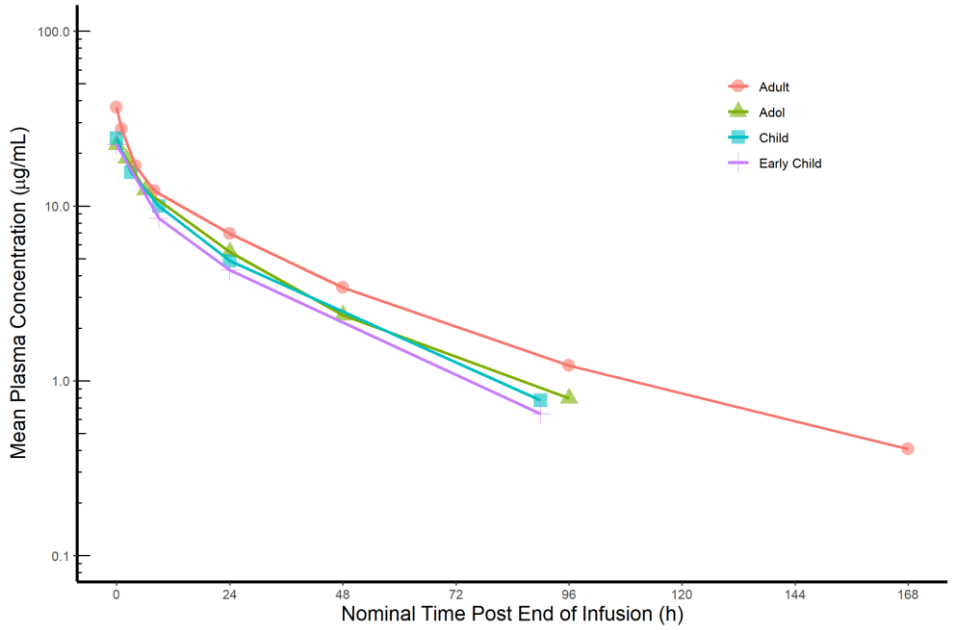


表 3 - Mean ± SD (CV%) of olipudase alfa PK parameters following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg by age category in patients with ASMD (POH0494)

Patient	Age (year)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg.h/mL)
Elderly (N=2)	≥65	32.5 (30.5, 34.5)[a]	680 (606, 754)[a]
Adult (N=47)	18, <65	30.1 ±5.15 (17)	604 ±121 (20)
Adolescent (N=4)	12, <18	27.5 ±2.21 (8)	529 ±35.2 (7)
Child (N=9)	6, <12	24.0 ±2.43 (10)	450 ±67.9 (15)
Early Child/Infant (N=7)	0, <6	22.8 ±1.75 (8)	403 ±42.6 (11)

Descriptive statistics represent the post-hoc estimates of exposure for SPHINGO00605, DFI13412, DFI12712 ASCEND, and DFI13803 Peds.
$AUC_{0-\tau}$: area under the plasma concentration versus time curve over a dosing interval; C_{max}: maximum plasma concentration; N: total number of patients.
a Ranges of C_{max} and $AUC_{0-\tau}$ were reported as N=2.

3.2.1.3 性別

母集団 PK 解析では、性別が PK パラメータに有意な影響を与える共変量として最終モデルに含まれなかった（POH0494）。母集団 PK データセットの成人患者 49 名のうち、27 名（55%）は女性で、22 名（45%）は男性であった。図 13 に示すとおり、男性と女性の ASMD 患者間で、個々の $AUC_{0-\tau}$ の事後推定値において、明確な違いはなかった。小児患者においても同様の傾向が認められた（POH0494）。したがって、ASMD 患者の性別による用量調節は不要であると考えた。

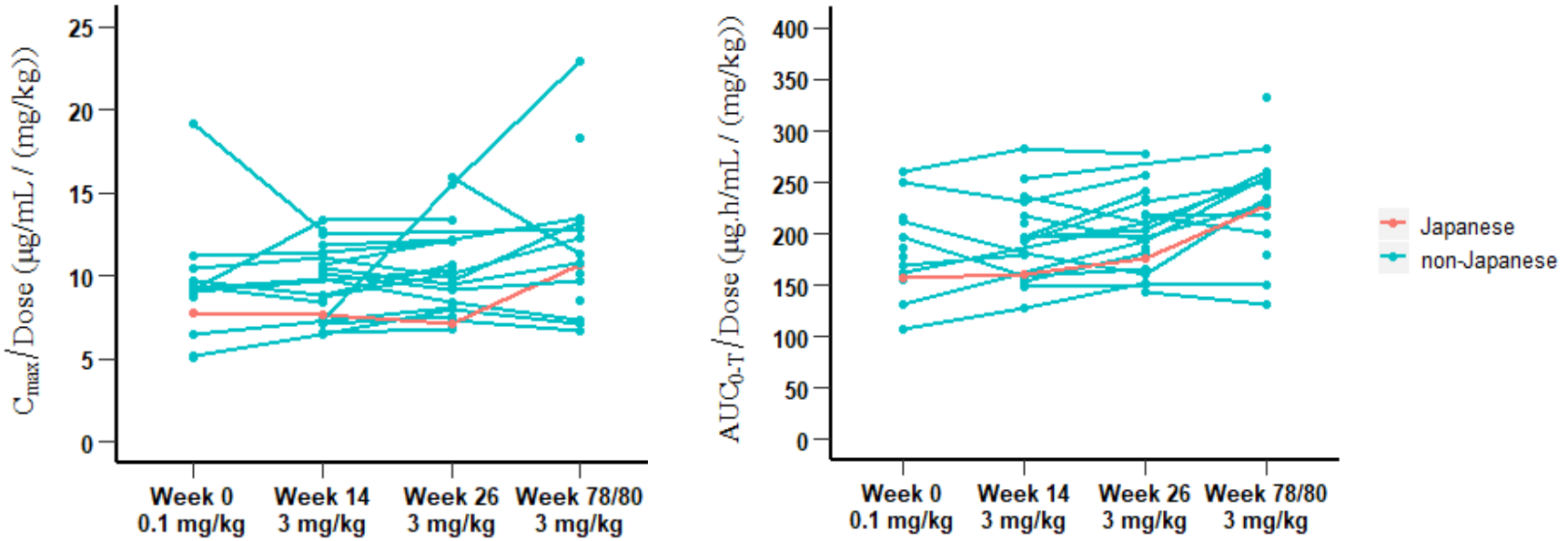
3.2.1.4 人種

母集団 PK データセットにおける 69 名の ASMD 患者のうち、62 名が白人（母集団 PK データセットの 90%）、4 名がアジア人（6%）、3 名がその他の人種（4%）であり、黒人の患者はいなかった。母集団 PK 解析において、非白人患者の数は、共変量として検定するには少なかった。アジア系及びその他の人種の患者におけるオリプダーゼ アルファ $AUC_{0-\tau}$ 値の事後推定値は、成人（図 13）及び小児患者の両方において、白人患者において実測された曝露量の範囲内であった（POH0494）。

オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムでは、日本人の成人患者は 1 名（上述の 4 名のアジア人患者のうちの 1 名）であった。DFI12712（ASCEND）に参加した本患者は、PAP 期でプラセボ群にランダム化され、次に ETP 期でオリプダーゼ アルファ投与に切り替えられた。本患者の 0.1 及び 3.0 mg/kg の用量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を、DFI12712（ASCEND）での非日本人患者と比較して図 15 に示す。本患者における曝露量の測定値は、非日本人患者の曝露量の範囲内であった。

人種間での明らかな PK の差が認められなかったことから、ASMD 患者に対しては、人種による用量調節は不要であると考えた。

図 15 - Comparisons of dose-normalized Cmax and AUC_{0-T} following olipudase alfa Q2W IV infusion doses in Japanese versus non-Japanese patients (DFI12712 ASCEND)



3.2.1.5 腎機能障害

分子量 76 kDa のタンパク質性医薬品であるオリプダーゼ アルファは、腎排泄はほとんどないと推定される。したがって、オリプダーゼ アルファを用いた特定の腎機能障害試験は実施しなかった。

母集団 PK 解析では、オリプダーゼ アルファの PK に影響を及ぼす有意な共変量として腎クレアチニンクリアランス（CLCRN として評価）は最終モデルに含まれなかった（POH0494）。

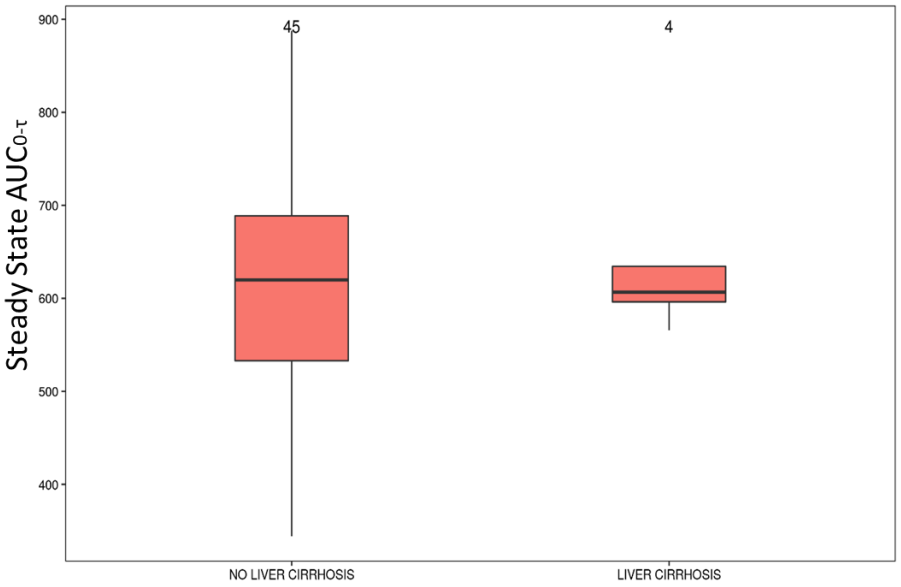
母集団 PK 解析集団に含まれた 49 名の成人患者のうち、41 名（84%）の患者は正常な腎機能（CLCRN 90 mL/min 以上）又は 7 名（14%）の軽度腎機能障害（CLCRN 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満）を有していた。中等度又は重度の腎機能障害を有する患者はなく、腎機能データが欠損しているのは 1 名であった。オリプダーゼ アルファの腎排泄が重要でないことを考慮すると、いずれの程度の腎機能障害を有する患者においても用量調節は不要であると考える。

3.2.1.6 肝機能障害

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

母集団 PK 解析では、ビリルビン、アルブミン、ALT、AST 及び AST のベースライン値はオリプダーゼ アルファの PK に有意な影響を及ぼす共変量として最終モデルに含まれなかった（POH0494）。さらに、成人患者 49 名中 4 名に肝硬変が認められ、これらの患者は、事後解析による値に基づくと、肝硬変のない患者と比較して同様の $AUC_{0-\tau}$ 値を示していた（図 16）。したがって、いずれの程度の肝機能障害を有する ASMD 患者においても用量調節は不要であると考える。

図 16 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in ASMD adult patients with or without liver cirrhosis (POH0494)



Note: The box represents the interquartile range (IQR) of $AUC_{0-\tau}$ and the whiskers extend to the most extreme data point that is <1.5 times the IQR. Lower and upper boundary of the box the 25th and 75th percentiles, respectively, and the line within the box marks the median. Numbers inside plot panel at the top of each group indicate the counts of patients in each category.

3.2.1.7 ベースラインでの脂質プロファイル

オリプダーゼ アルファの消失半減期は、アガルシダーゼベータ（ファブラザイム）及びアルグルコシダーゼ アルファ（マイオザイム）などの他の ERT と比較して長いことが示されている(10)。これは、循環リポタンパク粒子内でオリプダーゼ アルファのスフィンゴミエリンへの結合に起因する可能性が示唆された。したがって、母集団 PK 解析（POH0494）では、血漿スフィンゴミエリン並びに血漿コレステロール、HDL、LDL、VLDL 及びトリグリセリドを含む脂質タンパク質の影響を評価した。その結果、これらの脂質はオリプダーゼ アルファの曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された。母集団 PK 解析結果と一致して、3.0 mg/kg での $AUC_{0-\tau}$ の値は、成人（図 13）及び小児患者（POH0494）のいずれにおいても、ベースライン値の幅と同程度であった。

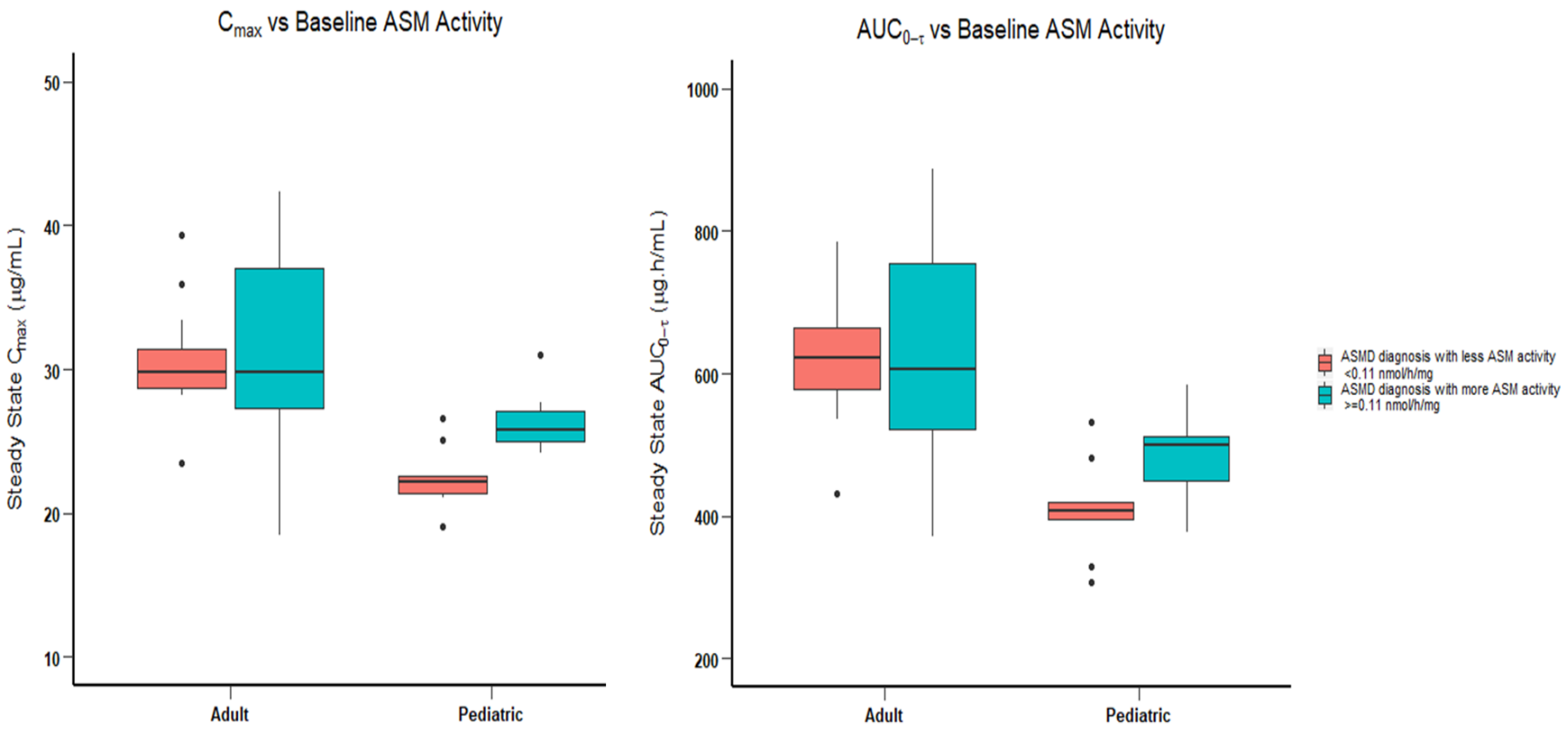
3.2.1.8 ベースラインでの白血球中酸性スフィンゴミエリナーゼ活性

ベースラインでの残存 ASM 活性が PK に及ぼす影響を評価するため、成人及び小児患者におけるベースラインでの残存 ASM 活性（ASM 活性が高い ASMD の診断基準：0.11 nmol/h/mg 以上、ASM 活性が低い ASMD の診断基準：0.11 nmol/h/mg 未満）別に、母集団 PK 解析に基づく 3.0 mg/kg 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 値の予測値をそれぞれ集計した。白血球中のベースライン残存 ASM 活性の中央値である 0.11 nmol/h/mg をカットオフ値とした。SPHINGO00605 及び DFI13142 の患者は、ベース

ラインにおける残存 ASM 活性データが得られなかったため、本解析には含めなかった。DFI12712（ASCEND）の成人患者 33 名及び DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者 20 名を含む解析データセットでは、成人患者 16 名（48%）及び小児患者 9 名（45%）で ASM 活性が 0.11 nmol/h/mg 未満であり、成人患者 17 名（52%）及び小児患者 10 名（50%）で ASM 活性が 0.11 nmol/h/mg 以上であり、小児患者 1 名ではベースラインにおける ASM 活性が欠測であった。

図 17 に示すように、ASM 活性が 0.11 nmol/h/mg 未満と 0.11 nmol/h/mg 以上の成人患者では、オリプダーゼ アルファの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の値は同程度であったが、ASM 活性が低い小児患者（すなわち 0.11 nmol/h/mg 未満）では、ASM 活性が高い小児患者（0.11 nmol/h/mg 以上）と比較して低い傾向が認められた。ベースラインにおける ASM 活性とベースライン時の年齢について更なる探索を行ったところ、より若年の小児患者では、より低い ASM 活性を示したが、成人患者では年齢とベースラインにおける ASM 活性の関係は認められなかった。低体重の患者（すなわち若年患者）ではオリプダーゼ アルファ曝露が低かったため、オリプダーゼ アルファ曝露量とベースラインにおける ASM 活性との間の見かけ上の関係は、体重差による交絡がみられた（すなわち、オリプダーゼ アルファ曝露量とベースラインにおける ASM 活性のいずれの変数も年齢及び体重との間に相関が認められた）。

図 17 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in ASMD patients with low and high baseline ASM activity



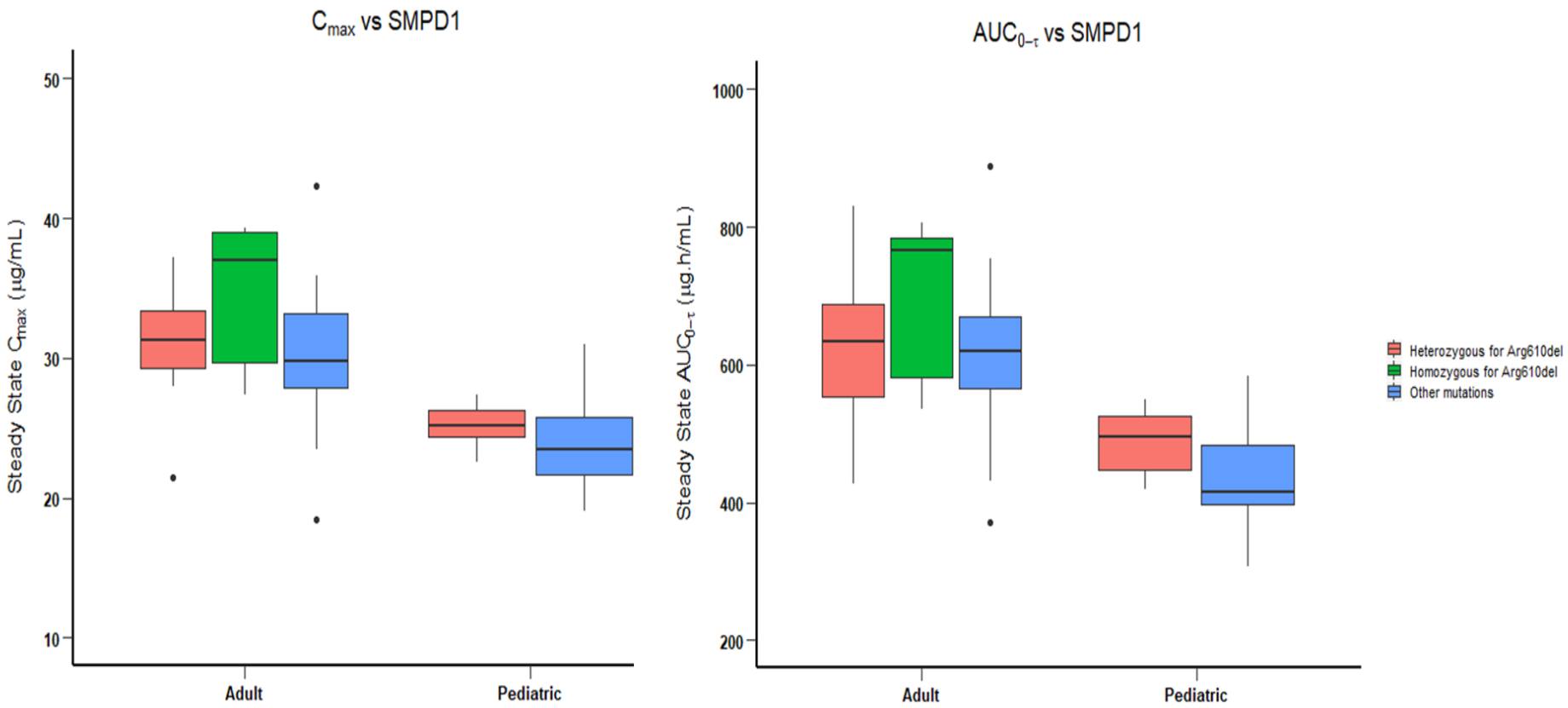
Note: The box represents the interquartile range (IQR) of $AUC_{0-\tau}$ and the whiskers extend to the most extreme data point that is <1.5 times the IQR. Lower and upper boundary of the box the 25th and 75th percentiles, respectively, and the line within the box marks the median. PK data are from POH0494.

3.2.1.9 ベースラインでのスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 1 遺伝子の変異

SMPD1 遺伝子型がオリプダーゼ アルファの PK（曝露）に及ぼす影響を評価するために、*SMPD1* 遺伝子型（p.Arg610del のホモ接合型、p.Arg610del のヘテロ接合型、及びその他の変異）別で、母集団 PK モデルによるオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg 投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の値の記述統計量を示した。DFI13412 及び DFI12712（ASCEND）より併合した成人患者 38 名のうち、p.Arg610del ホモ接合型の患者は 5 名（13%）、p.Arg610del ヘテロ接合型の患者は 12 名（32%）、その他の変異を有する患者は 21 名（55%）であった。DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者 20 名のうち、p.Arg610del のヘテロ接合型の患者は 6 名（30%）、その他の変異を有する患者は 14 名（70%）であり、p.Arg610del ホモ接合型の患者はいなかった。

図 18 に示すように、成人患者及び小児患者のいずれにおいても、異なる遺伝子型の間で曝露の平均値に若干の違いがあるものの、重複が認められており、オリプダーゼ アルファ曝露に対する *SMPD1* 遺伝子型の意味のある影響は認められなかったことを示している。

図 18 - Olipudase alfa steady state exposure following Q2W IV infusion doses of 3.0 mg/kg in ASMD patients with different SMPD1 genotypes



Note: The box represents the interquartile range (IQR) of $AUC_{0-\tau}$ and the whiskers extend to the most extreme data point that is <1.5 times the IQR. Lower and upper boundary of the box the 25th and 75th percentiles, respectively, and the line within the box marks the median. PK data are from POH0494.

3.2.1.10 抗オリプダーゼ アルファ抗体

成人及び小児患者集団の両方で、記述統計に基づき、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者と治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者間で、$AUC_{0-\tau}$値は同程度であった。さらに、母集団 PK 解析（POH0494 及び SIM0475）において、治験薬投与下で発現した ADA の有無（患者レベル又は検体レベルのいずれかで評価）及び ADA 抗体価が母集団 PK モデルの PK パラメータのいずれにも有意な影響を及ぼさないことが明らかになったことは、ADA がオリプダーゼ アルファ曝露量に影響を及ぼさないことを示している（4.3 項）。

3.2.2 外因性要因

3.2.2.1 製造方法

初期製法* 及び 製法A* で製造したオリプダーゼ アルファ製剤は、品質面で同等／同質であるとみなされた（Module 2.7.1）。したがって、オリプダーゼ アルファ製造方法による PK に及ぼす潜在的な影響を評価するための母集団 PK 解析では、初期製法* 製剤と 製法A* 製剤をグループ化して、

製法B* 製剤と比較した（POH0494）。結果は、オリプダーゼ アルファの 製法B* 製剤は初期製法* 製剤又は 製法A* 製剤と比較してクリアランスが低く（25%低い）、中心コンパートメント及び末梢コンパートメント 1 の両方における分布容積が小さい（それぞれ 18%及び 21%小さい）ことを示した。これは、 製法B* 製剤では定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ が、それぞれ 16%と 24%高いことを意味した（図 2）。しかし、臨床試験で得られたオリプダーゼ アルファの曝露量範囲では、脾容積及び DLco については、曝露量依存的な違いは認められなかった（POH0610）。したがって、曝露において観察された差異は、臨床的に意義のあるものとは考えられない。さらに有効性の統計解析の結果は、 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えた患者の脾容積の減少及び投与前の平均血小板数の増加がおおむね同様であった。

製法A* 及び 製法B* で製造したオリプダーゼ アルファ製剤間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。治験薬投与下で発現した有害事象、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象、治験薬の投与中止、infusion associated reaction 又は過敏症 infusion associated reaction に関して、 製法A* 製剤又は 製法B* 製剤のいずれでも一貫した関連は認められず、この結果は 製法B* に対し、 製法A* で製造されたオリプダーゼ アルファがその安全性プロファイルに影響を及ぼさないことを示唆するものである。臨床安全性及び有効性の比較の詳細については、それぞれ、Module 2.7.4 及び Module 2.7.3 に記載した。

3.2.2.2 オリプダーゼ アルファによる併用薬の薬物動態に対する影響

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予想されることから、オリプダーゼ アルファの臨床的に意義のある薬物間相互作用は予想されない。

3.3 薬力学

3.3.1 セラミド

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

成人及び小児患者におけるオリプダーゼ アルファの反復投与後、血漿中セラミド濃度は各投与後に一過性の増加を示し、投与期間中に徐々に投与前のレベルに減少した。成人患者を対象としたピボタル試験（DFI12712［ASCEND］）における投与前の平均血漿中セラミド濃度のベースライン値は、プラセボ群とオリプダーゼ アルファ群で基準範囲内であり、ベースラインから Week 52 までの投与前血漿中セラミドの平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群で-34.8%、プラセボ群で-3.52%であった。小児 ASMD 患者（DFI13803［ASCEND-Peds］）において、ベースラインの平均血漿中セラミド濃度は ULN を上回っていたが、投与前の平均血漿中セラミド濃度は経時的に減少し、Month 6 に正常化し、52 週間の投与後は-57.0%に減少した。オリプダーゼ アルファの長期投与後（LTS13632）、投与前の血漿中セラミド濃度のベースラインからの平均変化率は、Month 54 では 5 名の成人患者で-62.7%、Month 36 では 9 名の小児患者で-70.4%であった。

3.3.2 リゾスフィンゴミエリン

成人及び小児 ASMD 患者の両方において、ベースラインの血漿中 lyso-SPM 濃度は顕著に増加し、ULN を超えていた。成人患者においては、投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群で-78.0%、プラセボ群で-6.12%であった（DFI12712［ASCEND］）。小児患者においては、投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、-87.2%であった（DFI13803［ASCEND-Peds］）。長期投与（LTS13632）により、投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの平均変化率は、Month 54 では 5 名の成人患者で-80.6%、Month 36 では 9 名の小児患者で-88.7%であった。

3.3.3 キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE

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

3.4　薬物動態／薬力学の関係

本項では、推奨用法・用量を裏付けるため、DFI13412、LTS13632、DFI12712（ASCEND）、及びDFI13803（ASCEND-Peds）のデータを用いたオリプダーゼ アルファの血漿中 PK 及び PD の関係を特徴付ける解析を要約する。Week 52 の有効性評価項目／探索的 PD 変数を用いた記述的な E-R 解析と、全投与期間の縦断データを用いた間接反応モデルに基づく PK/PD の解析を含めたこれらの解析の概要を以下に示す。

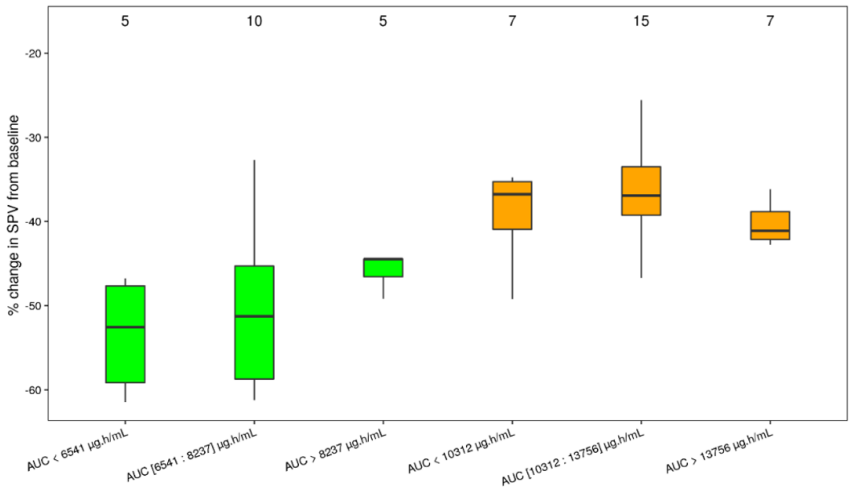
3.4.1　臨床反応に関する曝露－反応関係

成人及び小児患者集団の各々における、臨床評価項目への反応、脾容積、DLco、血小板数、ヘモグロビン値（成人患者のみ）を、52 週間にわたる累積 AUC 値の 3 つの区分（25 パーセンタイル未満、25～75 パーセンタイル、75 パーセンタイル超）を用いて図 19 及び図 20 に示す（POH0610）。

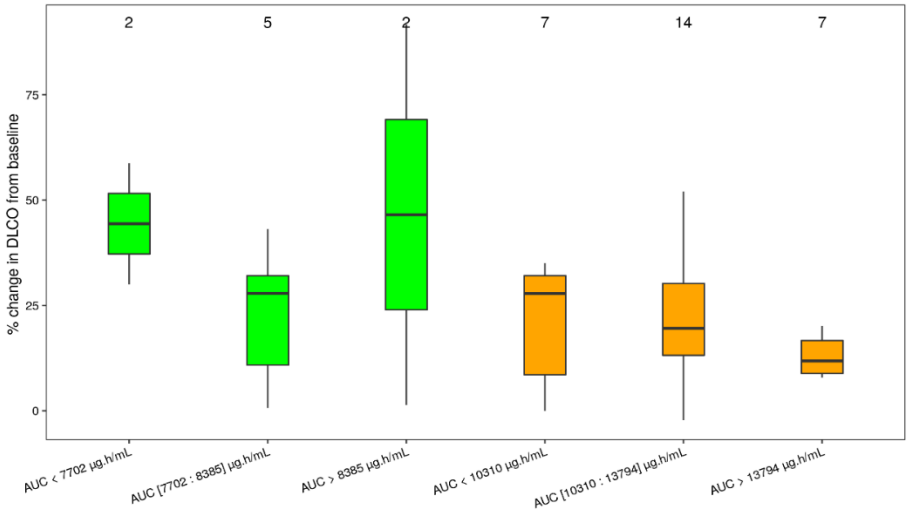
本解析結果により、成人及び小児患者の各集団内で、オリプダーゼ アルファ曝露量と脾容積、DLco、血小板数及びヘモグロビン値（成人患者のみ）のいずれの間にも明らかな関連性は認められないことが示された。成人患者と比較して、小児患者ではオリプダーゼ アルファ曝露量が低かったが、全般的に脾容積の減少、並びに DLco 及び血小板数の増加には一貫性があった。1 つの用量のみを検討し、この用量内での曝露のばらつき（個体間）が大きくなかったことを考慮すると、E-R 解析で関連性が示されなかったことは想定範囲内であった。

図 19 - Relationship between percentage changes from baseline in Week 52 responses (spleen volume, DLco) and cumulative AUC values over 52 weeks of treatment with Q2W IV infusions in adult (orange) and pediatric (green) ASMD patients

Spleen Volume

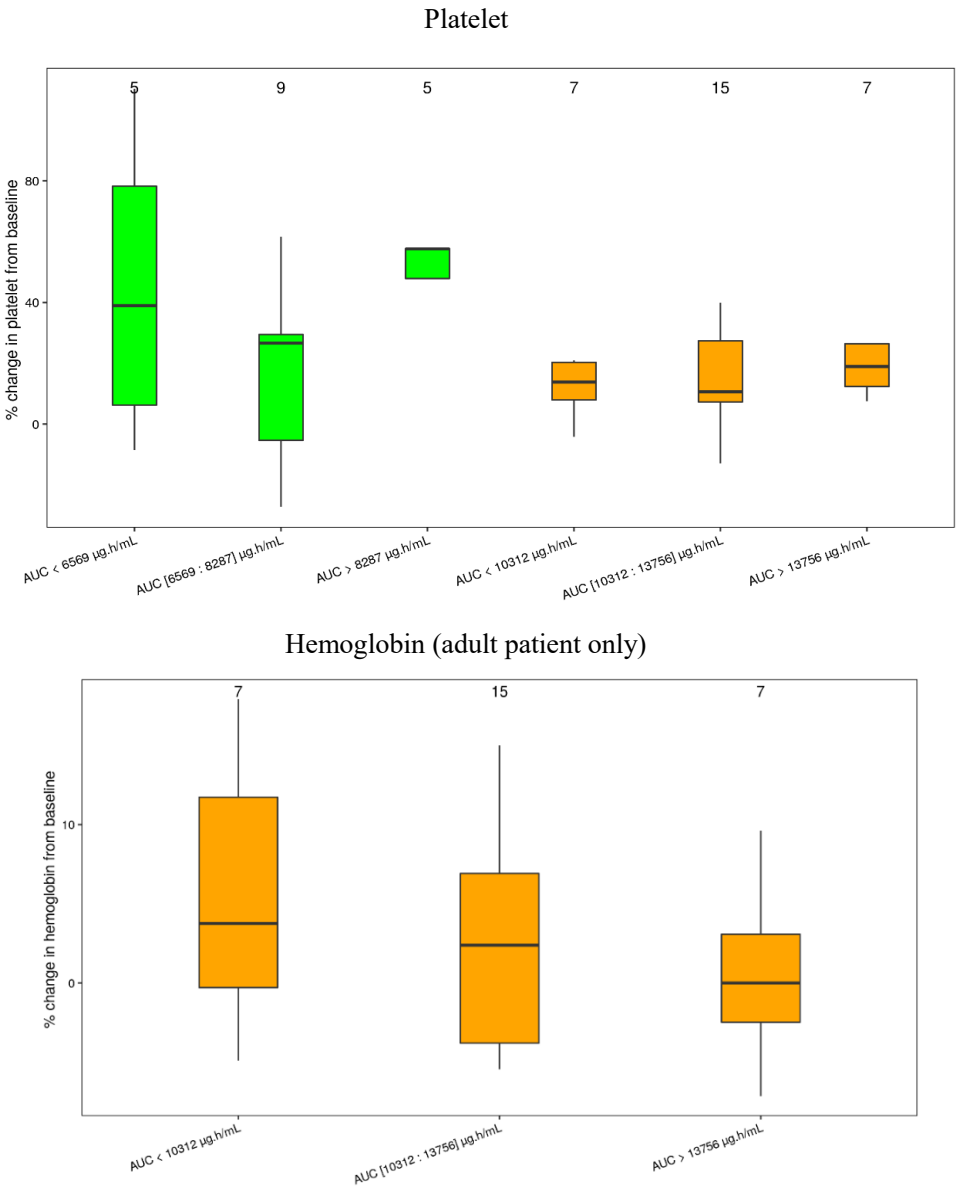


DLco



Note: The box plot represents % change from baseline at Week 52 for the responses collected from three groups of patients with cumulative AUC (over 52 weeks of treatment) of <25th, 25-75th, >75th percentile in each adult and pediatric patient population. Adult and pediatric patients are displayed in orange and green respectively. The box represents the IQR of the response and the whiskers extend to the most extreme data point that is <1.5 times the IQR. Lower and upper boundary of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively and the line within the box marks the median. Numbers inside plot panel at the top of each group indicate the counts of patients in each category of covariate; AUC = cumulative AUC over the 52 weeks of treatment predicted by the population PK model for individual patients following actual dosing regimen in the clinical trials; DLco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (% predicted); SPV = spleen volume (multiple of normal).

図 20 - Relationship between percentage changes from baseline in Week 52 responses (platelet and hemoglobin) and cumulative AUC values over 52 weeks of treatment with Q2W IV infusions in adult (orange) and pediatric (green) ASMD patients



Note: The box plot represents % change from baseline at Week 52 for the responses collected from three groups of patients with cumulative AUC (over 52 weeks of treatment) of <25th, 25-75th, >75th percentile in each adult and pediatric patient population. Adult and pediatric patients are displayed in orange and green respectively. The box represents the IQR of the response and the whiskers extend to the most extreme data point that is <1.5 times the IQR. Lower and upper boundary of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively and the line within the box marks the median. Numbers inside plot panel at the top of each group indicate the counts of patients in each category of covariate; AUC = cumulative AUC over the 52 weeks of treatment predicted by the population PK model for individual patients following actual dosing regimen in the clinical trials.

3.4.2 血漿中リゾスフィンゴミエリンと臨床反応の薬物動態学的／薬力学的関係

オリプダーゼ アルファの投与期間中における、オリプダーゼ アルファの血漿中濃度と血漿中 lyso-SPM 濃度の減少との関連性、及びその結果起こる脾容積の減少又は DLco の増加を特徴付けるため、母集団 PK/PD 解析を実施した。

4 つの臨床試験全ての成人及び小児患者から併合したデータに基づき、ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファの Q2W 静脈内投与後の血漿中 lyso-SPM 濃度の経時的減少を、間接反応モデル（POH0712）で説明した。推定 I_{max} が約 0.9 であるとした場合、ほぼ最大の血漿中 lyso-SPM 濃度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 濃度に及ぼす治療効果が高く、患者の体重が lyso-SPM 反応の I_{max} と IC_{50} 値の両方に影響を及ぼすことが特定された。体重が 18～77 kg（PK/PD 解析集団に含まれた患者のベースラインの体重の 10～90 パーセンタイル）の患者については、I_{max} の範囲は 0.95～0.89 µg/mL で、IC_{50} の範囲は 0.000352～0.0154 µg/mL であった。成人及び小児患者の両方において、維持用量 3.0 mg/kg Q2W 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 濃度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 濃度減少と脾容積縮小又は DLco 改善との相関性は、血漿中 lyso-SPM 濃度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（体重及び製造方法）と血漿中 lyso-SPM 濃度（体重及び年齢）の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 濃度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。

3.4.3 安全性評価項目に関する薬物動態／薬力学解析

安全性評価項目についての PK/PD 解析は実施しなかった。

3.4.4 薬物動態／薬力学解析及び用量設定根拠に関する総括

E-R 解析では、Week 52 におけるオリプダーゼ アルファ曝露と有効性の主要評価項目である脾容積及び DLco との間に明確な関連性は認められなかった。オリプダーゼ アルファ曝露量は、成人患者と比較して小児患者で低かった。しかしながら、DLco 及び脾容積の実測値は成人患者と小児患者で概して一貫していた。

経時的な PK/PD 解析（POH0712）では、オリプダーゼ アルファ血漿中濃度に伴い、血漿中 lyso-SPM の減少が誘発され、これが DLco の増加及び脾容積の減少と相関することが示された。実測されたオリプダーゼ アルファの濃度範囲内で血漿中 lyso-SPM のほぼ最大となる減少が達成されており、成人患者及び小児患者のいずれにおいてもオリプダーゼ アルファの血漿中濃度は 2 週間の投与間隔内にわたり推定 IC_{50} 値を上回って維持された。

全体として、E-R 解析及び PK/PD 解析から、今回用いた 3.0 mg/kg の維持用量による投与法で得られたオリプダーゼ アルファの曝露において、成人及び小児 ASMD 患者のいずれにおいても血漿中 lyso-SPM 減少に対するほぼ最大効果が達成されており、脾容積及び DLco の顕著な改善をもたらすことが実証された。

3.4.5 QSP 解析に関する総括

QSP 解析により、成人と小児 ASMD 患者間での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を検討した。QSP 解析の結果より、同じモデル構造を用いて個々の患者ごとに行ったシミュレーションは、小児患者及び成人患者において実測された種々の疾患症状を、小児と成人で同程度の精度及び誤差で適切に捉えたことが示された。個々の患者ごとでのモデル適合度は、重要な疾患過程を記述するほとんどのパラメータについて同様の値を示しており、年齢層間での疾患機構の類似性を支持する結果であった。成人患者と小児患者の間で臨床的に意味のある差異が認められた推定パラメータは 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、成人患者と比較した小児患者での疾患重症度の違いがあることを示す結果であった。脾容積の実測値の経時変化はモデル最適化の手順で ASM REA の予測値を算出する際に使用しなかったものの、ASM REA の予測値が低下した患者では、ベースラインでの脾容積の実測値がより大きい（15 MN 超）という結果を支持するものであった。

このモデルは DFI13803（ASCEND-Peds）で観察された小児患者でのオリプダーゼ アルファ投与による反応を更に理解するためにも適用できるものであった。成人患者と小児患者でのオリプダーゼ アルファ投与による反応は同様であったが、より高い効果がみられた小児患者も複数名いた。シミュレーションから、この差異に関与する主要因子は少数の若年患者で認められた重度の酵素欠損であり、これは組織中スフィンゴミエリンのより大きな蓄積につながると予測された。様々な ASM REA を有する仮想患者におけるシミュレーションから、ASM REA が減少するに連れて、より重度の酵素欠損、及びより多くのライソゾーム内スフィンゴミエリンの蓄積が認められ、これがオリプダーゼ アルファによるスフィンゴミエリンのセラミドへのより高い変換速度につながることが示唆された。本モデル解析により、残存 ASM 活性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も予測された。

QSP 解析の結果は、小児患者と成人患者での疾患とオリプダーゼ 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。本解析に基づいて実施したシミュレーションより、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 モデリング＆シミュレーションに基づく小児患者及び成人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類似性並びに小児患者における用法及び用量の設定根拠

小児患者におけるオリプダーゼ アルファの臨床効果のデータを裏付けるため、母集団 PK/PD 解析及び QSP 解析を実施した。特に、PK/PD 解析では、血漿中 lyso-SPM 及び臨床エンドポイントの経時変化の特徴、並びに成人及び小児患者における E-R 関係に対する内因性及び外因性要因の影響を検討した。一方、QSP 解析では、成人と小児患者での疾患、並びにオリプダーゼ アルファ投与による反応の類似性を機構的に定量化することを目的とし、オリプダーゼ アルファの薬理学的特性及び ASMD の複雑な病態生理を組み込んだ解析を実施した。これら 2 つの補助的なモデリング解析の手法

は、成人及び小児 ASMD 患者における曝露－反応関係及び ASMD の病態生理の類似性の程度を評価するための統合的なツールとして有用であった。

母集団 PK/PD 解析では、低体重患者（すなわち小児患者）は、高体重患者（すなわち成人患者）と比較して、I_{max} が高く、IC_{50} が低いことが示された。血漿中 lyso-SPM 濃度の低下に関連付けられる、脾容積又は DLco のいずれかに影響を及ぼす追加の共変量は無かった。しかし、患者の体重範囲における血漿中 lyso-SPM の I_{max} の差は小さく（ベースラインでの患者体重の 10～90 パーセンタイルの範囲で 0.95～0.89）、臨床的に重要ではないと考えられた。維持用量 3.0 mg/kg 投与時の 2 週間の投与間隔全体にわたる血漿中濃度は、成人及び小児患者ともに IC_{50} 値を上回っていることから、血漿中 lyso-SPM 減少の最大値は投与期間を通して維持された。これらの所見は、3.0 mg/kg Q2W の維持用量で認められたオリプダーゼ アルファ曝露範囲では脾容積及び DLco の臨床反応に曝露依存性がないことを示す E-R 解析の結果と一致している。

QSP 解析により、ASMD における重要な分子メカニズム及び細胞生物学的メカニズムを臓器レベルでの変化につなげるマルチスケールモデルにオリプダーゼ アルファの作用機序を組み込むことにより、成人及び小児患者で観察された種々の疾患症状を捉えることができることを示した。成人患者と小児患者で同一のモデル構造及び同程度のパラメータを用いたときに、成人及び小児患者でのデータセットを同程度の感度、モデル適合度及び予測精度で適切に予測した。このことは、成人と小児 ASMD 患者間での疾患及びオリプダーゼ アルファ投与による反応の類似性を支持するものであった。QSP 解析に基づくシミュレーションにより、ASM REA のみが小児患者と成人患者で臨床的に意味のある差が認められたパラメータであることが予測された。しかしながら、この差異は小児患者と成人患者での疾病負荷の差によると考えられ、血漿中バイオマーカー及びベースラインでの脾容積の実測値の違いにより裏付けられている。様々な ASM REA を有する仮想患者でのシミュレーションでは、ASM REA の減少に伴い、より重度の疾患、及び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認められることが示唆された。このようにスフィンゴミエリンがより多く蓄積した患者では、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変換の反応速度がより高い。これは、オリプダーゼ アルファによる組織中スフィンゴミエリンの減少につながり、血漿中 lyso-SPM の減少として観測される。本 QSP モデルは、残存 ASM 活性が極めて低い患者でも、オリプダーゼ アルファが組織スフィンゴミエリンの減少に有効であることを予測するものである。極めて低い ASM REA を有する患者において実施されたシミュレーション結果は、乳児内臓神経型 ASMD 患者がオリプダーゼ アルファ投与によるベネフィットを受ける可能性があることを示唆する。全体として、これらのシミュレーションは、成人と小児 ASMD 患者での症状の違いは、ASMD を定義する病態生理の本質的な違いではなく、疾病負荷の差を反映しているという概念を支持するものであった。

要約すると、2 種類のモデル解析に基づく手法は、小児 ASMD 患者と成人 ASMD 患者との間で疾患及びオリプダーゼ アルファ投与による反応が類似していることを裏付けており、小児患者における有効性評価のための補足的なエビデンスを提供するものである。

4　特別な試験

本項では、PK と PD に及ぼす ADA の影響を含むオリプダーゼ アルファの免疫原性について簡潔に要約した。詳細は Module 5.3.5.3 [Integrated Summary of Immunogenicity]に示す。

4.1　免疫原性評価

タンパク質性医薬品は免疫応答を誘導し、ADA を産生する可能性がある。複数の要因が ADA の発現に影響を及ぼす可能性があるが、ADA の存在は必ずしも患者において臨床的に有害な影響を及ぼさない。ADA 発現の可能性と、好ましくない免疫原性の全体的な臨床的ベネフィットに及ぼす臨床的影響についての情報を得るために、オリプダーゼ アルファの免疫原性のリスク評価を実施した。本評価は、製品、製造方法、臨床関連及び患者に関連する要因に基づいており、オリプダーゼ アルファが ADA を発生するリスクは中程度であった。

オリプダーゼ アルファの全ての臨床試験で免疫原性を評価した。Module 2.7.1 に要約したとおり、ADA 及び NAb 発現の評価に使われた生体試料分析法として段階的な評価法（すなわち、ADA のスクリーニング試験、確認試験、ADA 抗体価測定、及び ADA 陽性検体の NAb 評価）を用いた。有害事象に関連する ADA を評価するために、特殊な免疫学的検査、IgE 型 ADA、血清トリプターゼ、補体活性化産物及び可溶性の循環性免疫複合体の検査を実施した。

4.2　臨床試験患者における抗オリプダーゼ アルファ抗体反応

ADA の状態は、ベースラインで陽性（既存の ADA）又はベースライン後に「いずれかの時点で陽性」若しくは「常に陰性」と定義された。ADA 陽性患者は、その反応により、治験薬投与下で誘発した ADA（一過性 ADA 反応、持続性 ADA 反応［低 ADA 反応、中程度 ADA 反応、高 ADA 反応、寛容化］、不確定な ADA 反応）、又は治験薬投与下で増強した ADA に分類された。成人を対象とした併合解析は、全ての反復投与試験（DFI13412、LTS13632、及び DFI12712［ASCEND］）に組み入れられた成人患者の併合データに基づいて行い、小児患者を対象とした解析は、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 に組み入れられた小児患者のデータに基づいて行った。

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、50.8%（59 名中 30 名）は常に ADA 陰性であった。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、大部分が持続性 ADA 反応を示し、最高抗体価の中央値は成人患者で 50（範囲：50～400）及び小児患者では 200（範囲：50～1600）であった。ほとんどの患者で低 ADA 反応（抗体価 400 以下）であったが、小児患者 3 名では中程度 ADA 反応（抗体価 800～1600）が認められた。4 名（6.8%）の持続性 ADA 反応は寛容化し、ADA 陰性に戻った。小児患者では、概して成人患者と比較して短期間で ADA を発現した（小児患者：9.9 週、成人患者：26.0 週）。全体として、全投与患者の 11.9%（59 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 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、オリプダーゼ アルファの安全性解析対象集団全体で最も高かった。

4.3　オリプダーゼ アルファの薬物動態に及ぼす抗オリプダーゼ アルファ抗体の影響

2 つの手法を用いてオリプダーゼ アルファの PK に及ぼす ADA の影響を評価した。1 つ目は成人及び小児患者の併合解析対象集団における ADA の有無によるオリプダーゼ アルファの PK の記述統計量を示した。2 つ目は ADA の有無（患者ごと［すなわち、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者対治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者］又は ADA を時間依存共変量として評価した検体ごと）がオリプダーゼ アルファの PK に及ぼす影響を母集団 PK 解析により評価した。更に、ADA 抗体価によるオリプダーゼ アルファの PK に及ぼす影響についても評価した（2.7.3 項）。

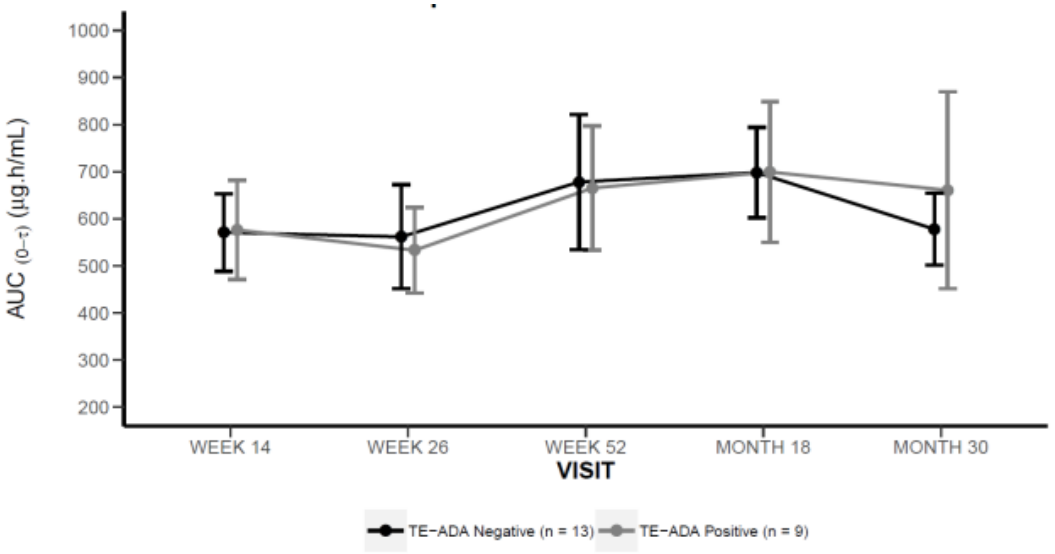
最初の手法では、成人及び小児患者において 3.0 mg/kg の維持用量に到達した時の、選択した PK 来院での ADA の有無（治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者 対 治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者）とオリプダーゼ アルファの PK（すなわち NCA で算出した $AUC_{0-\tau}$）の関連性を検討した。成人患者については、DFI12712（ASCEND）の PAP 期及び ETP 期でオリプダーゼ アルファを投与された患者 17 名、並びに DFI13412 から LTS13632 に移行した 5 名からの併合データを用いて解析を実施した（図 21）。小児患者については、ADA の有無と $AUC_{0-\tau}$ の関連性を DFI13803（ASCEND-Peds）から LTS13632 に移行した患者 20 名を対象として検討し、3.0 mg/kg 初回投与、Week 52、Year 2、Year 3 の PK 来院別に要約した（図 22）。成人及び小児患者の両方における $AUC_{0-\tau}$ は、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者と治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者で類似しており、ADA の有無はオリプダーゼ アルファ曝露量に臨床上意義のある影響を及ぼさなかった。

更に、オリプダーゼ アルファ投与期間内に ADA の有無が変化した患者において、個々の患者ごとのオリプダーゼ アルファの PK を評価した。患者内で評価したところ、ADA の有無の変化に伴う C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の一貫した変化は認められなかった。このことより ADA によるオリプダーゼ アルファの PK に及ぼす影響について患者レベルでは示されなかった。

これらの結果は、臨床試験 5 試験での全ての成人及び小児患者からデータを併合して実施した母集団 PK 解析（POH0494）で、ADA の有無が患者レベルでも、検体レベルでもオリプダーゼ アルファの PK のいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった結果と一致した。更に、ADA 抗体価もオリプダーゼ アルファの曝露に影響を及ぼさなかった（SIM0475）。

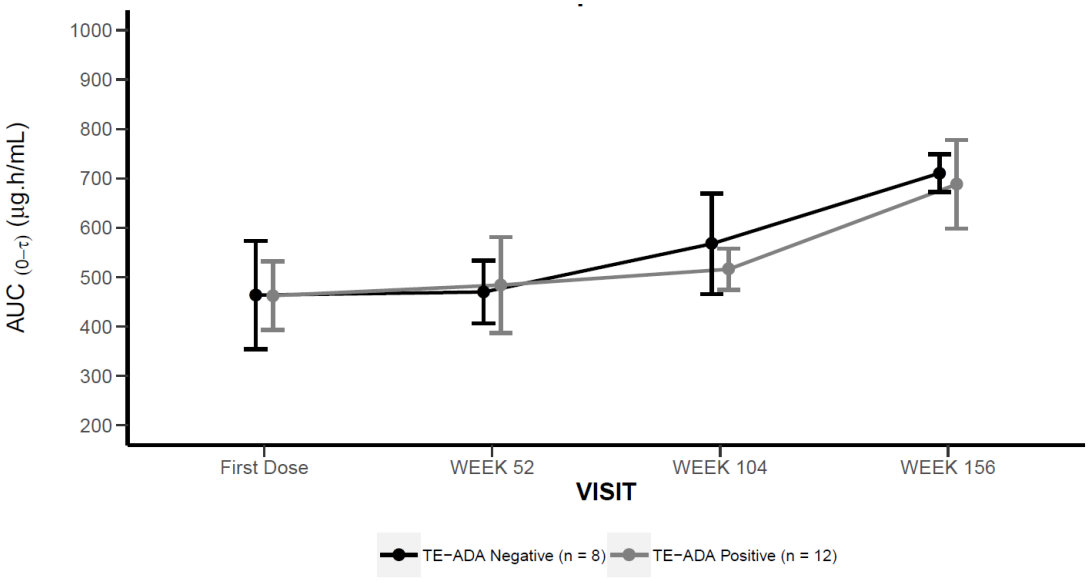
成人及び小児患者のいずれにおいても、ADA の有無及び ADA 抗体価はオリプダーゼ アルファの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

図 21 - Olipudase alfa exposure by ADA categories in adult ASMD patients



Abbreviations: TE-ADA = Treatment emergent Anti-drug Antibody.
TE-ADA positive is defined as patients with either treatment induced or treatment boosted ADA positive at any time during olipudase alfa treatment. TE-ADA negative is defined as patients with neither treatment induced or treatment boosted ADA positive at all time during olipudase alfa treatment.

図 22 - Olipudase alfa exposure by ADA categories in pediatric ASMD patients



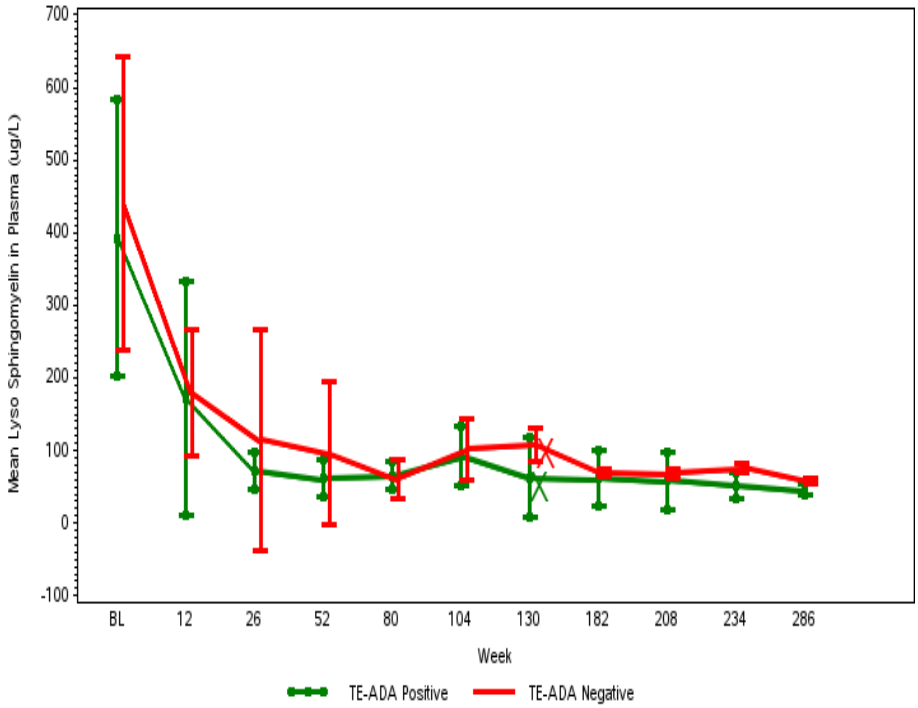
Abbreviations: TE-ADA = Treatment emergent Anti-drug Antibody.
TE-ADA positive is defined as patients with either treatment induced or treatment boosted ADA positive at any time during olipudase alfa treatment. TE-ADA negative is defined as patients with neither treatment induced or treatment boosted ADA positive at all time during olipudase alfa treatment.

4.4　血漿中リゾスフィンゴミエリンに及ぼす抗オリプダーゼ アルファ抗体の影響

4.4.1　成人患者

血漿中 lyso-SPM 濃度を臨床的に意義のある PD マーカーとして、ADA の血漿中 lyso-SPM 濃度に及ぼす影響を評価した。ベースラインの平均血漿中 lyso-SPM 濃度は、治験薬投与下で発現した ADA が認められた成人患者と認められなかった成人患者で類似していた。全体として、経時的な lyso-SPM 濃度の減少は、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の間で類似していた（図 23）。lyso-SPM 濃度の Week 52 でのベースラインからの減少は、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者（変化率の中央値：-80.7%、名目上の p<0.0001）及び認められなかった患者（変化率の中央値：-82.4%、名目上の p<0.0001）の両患者集団で統計的に有意であった。

図 23 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lyso-sphingomyelin over time by treatment emergent ADA status - Adult integrated analysis set

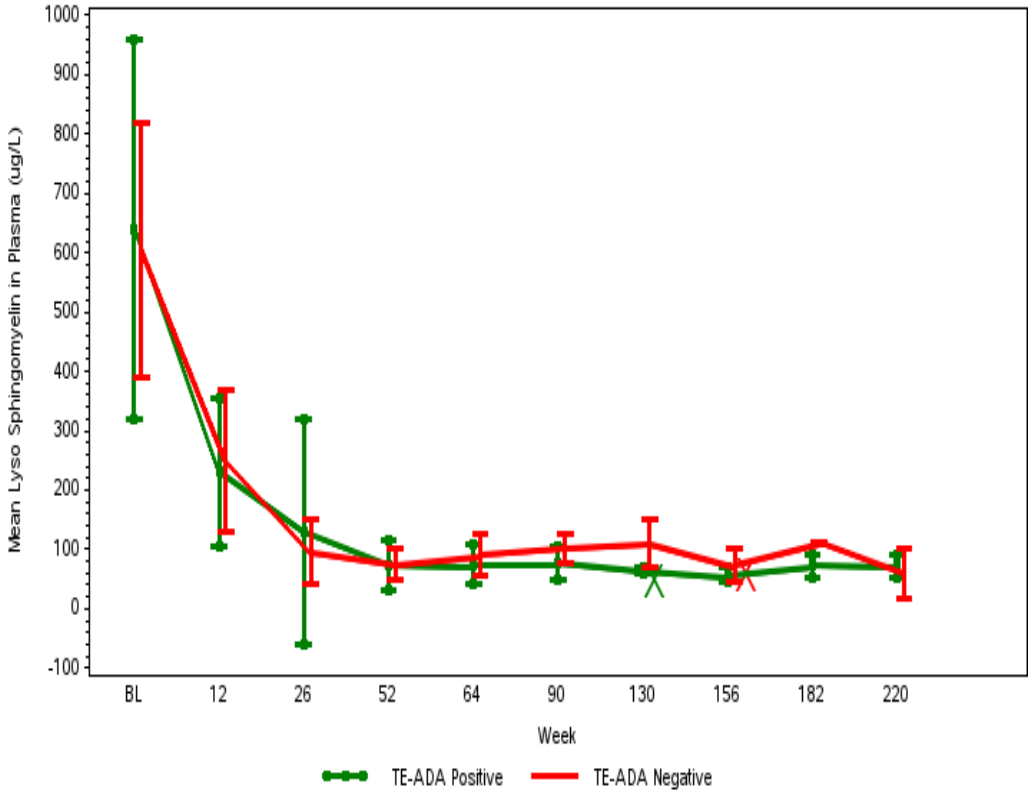


Abbreviations: TE-ADA = Treatment emergent Anti-drug Antibody.
For all patients, the baseline is the last observation before the first olipudase alfa infusion; the post-baseline visits include visits at and after first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent the first time point that the number of patients starts to be less than 5.
The upper and lower bounds for each time visits are mean +/- SD.
TE-ADA positive is defined as patients with either treatment induced or treatment boosted ADA positive at any time during olipudase alfa treatment.
TE-ADA negative is defined as patients with neither treatment inducted or treatment boosted ADA positive at all time during olipudase alfa treatment.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_immu_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/immstat_g_lyspplas_i.rtf (30APR2020 - 10:01)

4.4.2　小児患者

ベースラインでの平均血漿中 lyso-SPM 濃度は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった小児患者と認められた小児患者において類似していた（それぞれ、604.9 µg/mL 及び 640.6 µg/mL）。全体として、経時的な lyso-SPM 濃度の減少は、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の間で類似していた（図 24）。lyso-SPM の Week 52 でのベースラインからの減少は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者（変化率の中央値：-87.9%、名目上の p<0.0001）及び認められた患者（変化率の中央値：-88.9%、名目上の p<0.0001）の両患者集団で統計的に有意であった。

図 24 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lyso-sphingomyelin over time by treatment emergent ADA status - Pediatric integrated analysis set



Abbreviations: TE-ADA = Treatment emergent Anti-drug Antibody.
For all patients, the baseline is the last observation before the first olipudase alfa infusion; the post-baseline visits include visits at and after first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent the first time point that the number of patients starts to be less than 5.
The upper and lower bounds for each time visits are mean +/- SD.
TE-ADA positive is defined as patients with either treatment induced or treatment boosted ADA positive at any time during olipudase alfa treatment.
TE-ADA negative is defined as patients with neither treatment inducted or treatment boosted ADA positive at all time during olipudase alfa treatment.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_immu_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/immstat_g_lyspplas_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:05)

4.5　免疫原性に関する結論

臨床所見は、ADA が臨床転帰に及ぼす影響に関してオリプダーゼ アルファの免疫原性のリスクが低いことを示している。ADA を発現した患者の大部分は低 ADA 反応であり、PK 又は PD（血漿中 lyso-SPM 濃度）に影響を及ぼさなかった。オリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する NAb を発現した患者はごく少数であり、オリプダーゼ アルファの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。更に、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（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity に詳述）。

5　全体的な結論

オリプダーゼ アルファは線形 PK を示し、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。患者内用量漸増法で 3.0 mg/kg の Q2W での反復投与後に、オリプダーゼ アルファの曝露量に蓄積がほとんど認められなかったことは、以降の投与週を通し、ほぼ同様であった。成人 ASMD 患者における平均 $t_{1/2z}$ は 32.1～37.9 時間であり、母集団 PK モデルに基づく定常状態の推定 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値 ± SD（CV%）は、3.0 mg/kg でそれぞれ、30.2 ±5.08 µg/mL（17%）及び 607 ± 120 µg· h/mL（20%）であった。

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 アルファの曝露量が低下した。しかしながら、小児患者における脾容積と DLco の臨床的反応は全般的に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低下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（CRCLN により評価）、肝機能（アルブミン、AST、ALT 及びビリルビンにより評価）、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での *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。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。

成人及び小児患者の両方において、オリプダーゼ アルファによるスフィンゴミエリンの主要な代謝物であるセラミドの平均血漿中濃度は、オリプダーゼ アルファの投与ごとに一過性に増加し、オリプダーゼ アルファの生物活性を示した。血漿中 lyso-SPM 濃度及びその他の PD マーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE）に伴う平均血漿セラミド濃度の一貫性のある減少が、オリプダーゼ アルファの投与期間全体を通して継続的に認められた。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。

全体として、ASMD 患者の 42.4%（成人患者 33.3%及び小児患者 60%）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。最高抗体価の中央値は成人患者及び小児患者でそれぞれ 50 及び 200（いずれも低 ADA 反応に分類される）であった。7 名（11.9%）の患者のみが酵素の触媒活性を阻害する NAb を 1 時点のみで発現したが、細胞内への取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。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。

2 つの主要な臨床評価項目である、Week 52 における脾容積及び DLco の反応に関する E-R 解析では、オリプダーゼ アルファ曝露量との明らかな関係は認められなかった。全投与期間を通じた経時的なデータを用いた間接反応モデルに基づく PK/PD 解析では、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度が血漿中 lyso-SPM 濃度の減少を引き起こし、更に、血漿中 lyso-SPM 濃度の減少は DLco の増加又は脾容積の減少と関連することが示された。成人及び小児の ASMD 患者において Q2W 投与で血漿中オリ

プダーゼ アルファ濃度は血漿中 lyso-SPM 濃度に対する推定 IC_{50} を超えて維持された。以上、E-R 解析及び PK/PD 解析の結果から、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 濃度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。

参 考 文 献

1. 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.
2. 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.
3. Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Role of chitotriosidase (chitinase 1) under normal and disease conditions. J Epithel Biol Pharmacol. 2012;5:1-9.
4. Panigrahi I, Dhanorkar M, Suthar R, Kumar C, Baalaaji M, Thapa BR, et al. Niemann-Pick disease: An underdiagnosed lysosomal storage disorder. Hindawi. Case reports in genetics. 2019. Article ID3108093.
5. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Aoki T, Ohashi Y, Miyagi M, et al. Increased ACE and decreased ACE2 expression in kidneys from patients with IgA nephropathy. Nephron Clin Pract. 2011;117(1):C57-66.
6. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol. 2015;4(1):74-82.
7. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med. 2017;19(9):967-74.
8. Kaddi CD, Niesner B, Baek R, Jasper P, Pappas J, Tolsma J, et al. Quantitative Systems Pharmacology Modeling of Acid Sphingomyelinase Deficiency and the Enzyme Replacement Therapy Olipudase Alfa Is an Innovative Tool for Linking Pathophysiology and Pharmacology. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. 2018l;7(7):442–52.
9. McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT, et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):212.
10. McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, Duvall BL, Schiano T, Thurberg BL, et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). Genet Med. 2016;18(1):34-40.

6 付録

表 4 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following single IV infusion to adult patients (SPHINGO00605)

Patients	Dose (mg/kg)	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	V_{ss} (mL/kg)
Adult	0.03	3	0.337 ±0.0565	0.45 (0.25, 0.45)	1.39 ±0.297	22.3 ±4.32	3.05 ±0.424	97.6 ±8.52
	0.1	3	1.32 ±0.290	0.683 (0.616, 0.683)	10.6 ±1.12	12.5 ±2.44	10.1 ±1.19	174 ±16.9
	0.3	2	3.55 (2.59, 4.51)	0.983 (0.967, 1.00)	33.4 (22.0, 44.9)	10.9 (6.95, 14.9)	14.3 (12.7, 16.0)	198 (140, 256)
	0.6	2	5.84 (4.62, 7.05)	1.28 (1.27, 1.30)	54.5 (48.2, 60.8)	11.5 (10.4, 12.5)	13.8 (12.8, 14.9)	209 (172, 245)
	1.0	1	11.6	1.65	104	9.83	15.3	177

AUC: area under the concentration versus time curve to infinity, C_{max}: maximum plasma concentration, CL: total body clearance, $t_{1/2z}$: terminal half-life, tmax: time of maximum plasma concentration, Vss: volume of distribution at steady state.
Where N=2, Mean (Min, Max) presented, unless otherwise stated.
a Median (Min, Max).

表 5 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to adult patients (DFI13412/LTS13632)

Patients	Trial	Dose (mg/kg)	Process	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-τ}$ (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2Z}$ (h)	V_{ss} (mL/kg)	t_{last}[a] (h)
Adult	DFI13412	0.3 (First Dose)	製法A*	5	3.27 ±0.458	0.98 (0.97, 1.15)	44.2 ±9.09	6.90 ±1.29	23.6 ±4.49	196 ±7.69	72.97 (48.98, 73.15)
		0.3 (Second Dose)	製法A*	5	3.07 ±0.320	0.95 (0.93, 0.97)	39.8 ±9.38	7.58 ±1.49	20.9 ±2.50	191 ±22.1	72.93 (48.97, 72.95)
		0.6 (First Dose)	製法A*	5	6.93 ±2.07	1.30 (1.25, 1.45)	89.9 ±11.0	6.75 ±0.847	22.1 ±2.53	175 ±36.7	73.30 (73.25, 73.45)
		1.0 (First Dose)	製法A*	5	11.8 ±1.58	1.68 (1.67, 2.68)	160 ±18.2	6.30 ±0.688	21.3 ±2.45	163 ±36.2	73.68 (49.68, 73.88)
		2.0 (First Dose)	製法A*	5	22.8 ±2.18	2.70 (2.65, 3.75)	334 ±55.0	6.11 ±0.977	22.3 ±1.92	150 ±14.4	74.68 (74.65, 75.75)
		3.0 (First Dose)	製法A*	5	39.7 ±8.10	3.72 (3.62, 3.90)	550 ±45.4	5.49 ±0.432	22.2 ±2.23	134 ±17.1	75.72 (75.62, 75.90)
		3.0 (Second Dose)	製法A*	4[b]	48.6 ±23.7	4.22 (3.68, 4.70)	609 ±75.7	4.85 ±0.520	22.1 ±3.28	117 ±28.1	75.69 (75.68, 75.75)
		3.0 (Week 26)	製法A*	5	23.1 ±2.23	3.67 (3.50, 4.67)	454 ±52.6	6.66 ±0.819	23.8 ±3.24	201 ±20.5	75.67 (51.50, 75.72)
	LTS13632	3.0 (Last Dose)	製法A*	4[c]	34.3 ±5.22	4.02 (3.92, 4.07)	624 ±38.1	4.82 ±0.293	24.9 ±3.54	134 ±11.5	97.26 (96.93, 99.02)
		3.0 (First Dose)	製法B*	4[c]	38.4 ±7.36	4.09 (3.72, 4.28)	779 ±80.3	3.88 ±0.386	27.0 ±2.20	125 ±7.78	97.20 (49.97, 99.03)

$AUC_{0-τ}$: area under the concentration versus time curve over a dosing interval; C_{max}: maximum plasma concentration, CL: total body clearance; $t_{1/2z}$: terminal half-life, t_{last}: time corresponding to the last observed concentration above the lower limit of quantitation; t_{max}: time of maximum plasma concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state.
Where N <3, Mean (Min, Max) presented, unless otherwise stated.

a Median (Min, Max).

b One patient received 2.72 mg/kg due to infusion pump malfunction; included in descriptive statistics.

c One patient was excluded from descriptive statistics due to receiving a dose of 1 mg/kg.

表 6 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to adult patients (DFI12712)

Patients	Trial	Dose (mg/kg)	Process	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	V_{ss} (mL/kg)	t_{last}[a] (h)
Adult	DFI12712 ASCEND	0.1 (Week 0)	製法B*	15	0.916 ±0.331	2.18 (1.83, 5.50)	17.7 ±4.88[b]	6.13 ±1.96[b]	19.6 ±3.63[b]	154 ±30.6[b]	51.08 (28.50, 98.95)
		0.3 (Week 2)	製法A*	5	2.44 ±0.683	4.33 (4.07, 5.08)	48.8 ±10.7	6.41 ±1.48	23.4 ±1.67	166 ±34.5	99.75 (98.83, 100.58)
			製法B*	13	3.04 ±0.675	4.33 (3.67, 5.33)	60.6 ±11.3	5.10 ±0.930	25.2 ±2.36	148 ±23.5	98.03 (50.08, 101.58)
		1.0 (Week 10)	製法A*	4	10.4 ±5.51	4.34 (4.13, 4.75)	183 ±47.1	5.70 ±1.22	32.5 ±4.25	176 ±44.9	169.53 (101.27, 171.92)
			製法B*	12	11.0 ±2.58	4.11 (3.03, 6.42)	232 ±50.6[c]	4.48 ±0.876[c]	34.1 ±2.57[c]	147 ±29.4[c]	170.96 (168.17, 175.30)
		2.0 (Week 14)	製法B*	4	22.3 ±5.21	4.13 (2.08, 4.67)	426 ±163	5.24 ±1.93	27.8 ±3.45	146 ±60.0	170.83 (97.58, 171.10)
		3.0 (Week 14)	製法A*	4	32.4 ±10.0	4.15 (3.88, 5.37)	544 ±102	5.67 ±1.13	34.8 ±2.95	183 ±43.0	170.69 (168.92, 172.38)
			製法B*	19	29.2 ±6.55 [f]	3.88 (3.27, 4.75)[f]	587 ±121[d]	5.32 ±1.11[d]	32.1 ±7.66[e]	170 ±38.5[d]	169.07 (48.50, 218.97)
		3.0 (Week 26)	製法A*	4	24.7 ±4.76	4.52 (3.92, 5.17)	497 ±113	6.24 ±1.18	37.6 ±3.99	205 ±41.7	170.33 (168.92, 172.60)
			製法B*	22	30.4 ±7.60	3.96 (3.67, 5.33)	601 ±106	5.14 ±0.917	36.4 ±8.20	178 ±32.5	169.41 (28.17, 173.03)
		3.0 (Week 52)	製法B*	17	37.2 ±17.2	4.00 (3.45, 5.48)	674 ±136	4.64 ±0.986	37.5 ±6.14	169 ±39.1	169.50 (48.45, 173.17)

$AUC_{0-\tau}$: area under the concentration versus time curve over a dosing interval, C_{max}: maximum plasma concentration, CL: total body clearance, $t_{1/2z}$: terminal half-life, t_{last}: time corresponding to the last observed concentration above the lower limit of quantitation, t_{max}: time of maximum plasma concentration, V_{ss}: volume of distribution at steady state.
Where N <3, Mean (Min, Max) presented, unless otherwise stated Median (Min, Max).

a Median (Min, Max).
b N=14; one patient was excluded as AUC_{ext} exceeded 30%, indicating the terminal phase was not reliably characterized.
c N=11; λ_z and regression based parameters could not be calculated for one patient due to R^2-adjusted <0.7.
d N=17; for one patient, parameter could not be reported due to missing samples from halfway through infusion through to 8 hours post infusion, and for another patient, λ_z and regression based parameters could not be calculated due to R^2-adjusted <0.7.
e N=18; λ_z and regression based parameters could not be calculated for one patient due to R^2-adjusted <0.7.
f N=18; for one patient, parameter could not be reported due to missing samples from halfway through infusion through to 8 hours post infusion.

表 7 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to adolescent patients (DFI13803/LTS13632)

Patient	Trial	Dose (mg/kg)	Process	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-T} (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	V_{ss} (mL/kg)	t_{last}[a] (h)
Adolescent (12 to <18 years)	DFI13803 Peds	0.3 (First Dose)	製法A*	4	1.82 ±0.280	1.23 (1.15, 1.43)	29.0 ±6.14	10.7 ±2.32	18.6 ±0.981	247 ±39.5	71.86 (70.88, 73.18)
		1.0 (First Dose)	製法A*	4	12.8 ±2.66	1.80 (1.80, 1.88)	149 ±44.9	7.32 ±2.80	22.8 ±1.19	162 ±91.3	72.24 (70.80, 75.50)
		3.0 (First Dose)	製法A*	4	28.0 ±4.88	3.94 (3.87, 4.08)	478 ±55.4	6.34 ±0.741	17.1 ±1.15	133 ±13.5	74.73 (72.67, 76.13)
		3.0 (Week 52)	製法A*	4	22.4 ±1.02	3.81 (3.67, 4.03)	489 ±32.7	6.16 ±0.411	24.3 ±2.88	172 ±11.6	97.03 (97.00, 98.00)
	LTS13632	3.0	製法B*(last dose)	2[b]	25.7 (24.0, 27.3)	4.98 (4.12, 5.83)	547 (495, 599)	5.53 (5.01, 6.06)	22.9 (22.7, 23.2)	154 (142, 166)	98.92 (98.17, 99.67)
		3.0	製法B* (first dose)	2[b]	34.3 (28.9, 39.6)	3.98 (3.97, 4.00)	676 (614, 739)	4.47 (4.06, 4.89)	24.4 (23.9, 24.9)	129 (113, 146)	98.69 (97.67, 99.72)

AUC_{0-T}: area under the concentration versus time curve over a dosing interval, C_{max}: maximum plasma concentration, CL: total body clearance, $t_{1/2z}$: terminal half-life, t_{last}: time corresponding to the last observed concentration above the lower limit of quantitation, t_{max}: time of maximum plasma concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state.
Where N <3, Mean (Min, Max) presented, unless otherwise stated.

a Median (Min, Max).

b Two patients did not have samples taken for process change visits.

表 8 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to child patients (DFI13803/LTS13632)

Patient	Trial	Dose (mg/kg)	Process	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-T} (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	Vss (mL/kg)	t_{last}[a] (h)
Child (6 to <12 years)	DFI13803 Peds	0.3 (First Dose)	製法A*	5	2.13 ±0.516	1.35 (1.18, 1.60)	39.0 ±12.0	8.44 ±3.13	19.2 ±4.10	171 ±39.7	94.25 (26.08, 97.42)
			製法B*	4	3.10 ±0.597	1.30 (1.25, 1.42)	49.5 ±10.2	6.29 ±1.50	21.1 ±2.76	135 ±36.7	94.67 (93.68, 95.17)
			製法Aand 製法B*	9	2.56 ±0.728	1.33 (1.18, 1.60)	43.7 ±11.9	7.48 ±2.65	20.0 ±3.50	155 ±40.6	94.25 (26.08, 97.42)
		1.0 (First Dose)	製法A*	5	7.69 ±2.09	1.90 (1.83, 2.42)	125 ±19.6	8.16 ±1.30	19.2 ±4.89	171 ±40.6	82.83 (23.93, 92.80)
			製法B*	4	10.6 ±1.06	2.03 (1.92, 2.12)	170 ±30.1	6.04 ±1.25	21.4 ±2.04	131 ±24.1	96.21 (93.57, 97.67)
			製法Aand 製法B*	9	8.97 ±2.22	1.97 (1.83, 2.42)	145 ±33.1	7.22 ±1.64	20.2 ±3.86	153 ±38.8	92.80 (23.93, 97.67)
		3.0 (First Dose)	製法A*	5	20.9 ±3.05	4.08 (3.93, 4.70)	435 ±117	7.28 ±1.82	23.5 ±2.50	183 ±44.4	94.53 (92.73, 98.25)
			製法B*	4	25.7 ±3.40	3.96 (3.83, 7.07)	503 ±77.0	6.08 ±1.06	22.5 ±1.67	144 ±17.5	96.29 (94.00, 96.83)
			製法Aand 製法B*	9	23.0 ±3.93	4.00 (3.83, 7.07)	465 ±102	6.75 ±1.57	23.1 ±2.11	166 ±39.1	95.83 (92.73, 98.25)
		3.0 (Week 52)	製法A*	5	21.0 ±2.50	4.30 (3.92, 5.13)	492 ±93.4	6.28 ±1.23	23.3 ±1.95	157 ±25.0	95.70 (92.55, 96.73)
			製法B*	4	28.6 ±9.96	4.08 (3.75, 9.78)	527 ±136	6.02 ±1.73	23.3 ±0.532	147 ±44.1	97.76 (96.58, 99.75)
			製法Aand 製法B*	9	24.4 ±7.51	4.25 (3.75, 9.78)	508 ±108	6.16 ±1.38	23.3 ±1.42	153 ±32.7	96.58 (92.55, 99.75)

Patient	Trial	Dose (mg/kg)	Process	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-T} (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	V_{ss} (mL/kg)	t_{last}[a] (h)
	LTS13632	3.0	製法A* (Last Dose)	4[b]	20.6 ±3.98	4.35 (4.07, 7.58)	445 ±33.2	6.77 ±0.513	23.6 ±1.22	169 ±13.3	97.98 (95.20,100.67)
		3.0	製法B* (First Dose)	4[b]	22.0 ±2.91	4.59 (4.02, 7.07)	546 ±47.7	5.52 ±0.497	24.7 ±0.986	149 ±17.8	96.83 (94.53, 100.52)

AUC_{0-T}: area under the concentration versus time curve over a dosing interval, C_{max}: maximum plasma concentration, CL: total body clearance, $t_{1/2z}$: terminal half-life, t_{last}: time corresponding to the last observed concentration above the lower limit of quantitation, t_{max}: time of maximum plasma concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state.

For Visits beyond Week 52, data were from patients who switched from 製法A* to 製法B* .

Where N <3, Mean (Min, Max) presented, unless otherwise stated.

a Median (Min, Max).

b One patient did not have samples taken for process change visits.

表 9 - Mean ± SD pharmacokinetic parameters of olipudase alfa following Q2W IV infusion to early child/infant patients (DFI13803/LTS13632)

Patient	Trial	Dose (mg/kg)	Process	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	V_{ss} (mL/kg)	t_{last}[a] (h)
Early Child/ Infant (birth to <6 years)	DFI13803 Peds	0.3 (First Dose)	製法A*	3	2.06 ±0.0929	1.52 (1.22, 1.60)	NC[b]	NC[b]	NC[b]	NC[b]	25.60 (25.18, 28.65)
			製法B*	4	5.25 ±3.18	1.60 (1.42, 1.73)	68.8 (64.1, 73.5)[c]	4.38 (4.08, 4.68)[c]	21.4 (21.0, 21.8)[c]	81.0 (62.8, 99.2)[c]	60.00 (25.32, 94.17)
			製法Aand 製法B*	7	3.88 ±2.82	1.52 (1.22, 1.73)	68.8 (64.1, 73.5)[d]	4.38 (4.08, 4.68)[d]	21.4 (21.0, 21.8)[d]	81.0 (62.8, 99.2)[d]	26.08 (25.18, 94.17)
		1.0 (First Dose)	製法A*	3	7.87 ±2.83	1.88 (1.77, 8.18)	115 (91.2, 139)[e]	9.08 (7.19, 11.0)[e]	21.2 (19.6, 22.8)[e]	177 (115, 240)[e]	90.83 (82.17, 91.18)
			製法B*	4	10.7 ±1.91[f]	2.08 (2.08, 2.12)[f]	172 ±38.0[f]	6.02 ±1.50[f]	22.4 ±1.82[f]	131 ±21.0[f]	96.62 (96.58, 97.50)[f]
			製法Aand 製法B*	7	9.26 ±2.65[g]	2.08 (1.77, 8.18)[g]	149 ±44.6[h]	7.25 ±2.39[h]	21.9 ±1.84[h]	149 ±53.2[h]	93.88 (82.17, 97.50)[g]
		3.0 (First Dose)	製法A*	3	20.3 ±4.69	4.03 (3.75, 4.50)	398 ±40.9	7.58 ±0.735	22.4 ±0.482	172 ±20.1	94.50 (92.25, 97.40)
			製法B*	4	23.5 ±9.12	4.28 (4.00, 8.70)	457 ±119	6.91 ±1.82	22.7 ±1.71	159 ±39.4	96.46 (94.17, 96.83)
			製法Aand 製法B*	7	22.1 ±7.19	4.13 (3.75, 8.70)	432 ±93.0	7.20 ±1.40	22.6 ±1.25	165 ±31.0	96.33 (92.25, 97.40)

Patient	Trial	Dose (mg/kg)	Process	N	C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-T} (µg•h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2z}$ (h)	V_{ss} (mL/kg)	t_{last}[a] (h)
Early Child/ Infant (birth to <6years)	DFI13803 Peds	3.0 (Week 52)	製法A*	3	24.8 ±4.35	4.08 (4.08, 4.27)	447 ±32.5	6.74 ±0.503	23.7 ±1.42	155 ±12.6	96.13 (90.88, 97.58)
			製法B*	4	20.6 ±3.44	5.29 (4.42, 5.87)	454 ±92.6	6.83 ±1.47	23.5 ±1.52	166 ±26.4	97.96 (97.17, 99.83)
			製法and C(48)	7	22.4 ±4.18	4.42 (4.08, 5.87)	451 ±68.2	6.79 ±1.08	23.6 ±1.35	161 ±20.9	97.58 (90.88, 99.83)
	LTS13632	3.0	製法(last dose)	3	18.4 (14.5, 22.3)[i]	4.26 (4.00, 4.52)[i]	437 (424, 450)[i]	6.87 (6.67, 7.07)[i]	24.2 (24.1, 24.3)[i]	175 (160, 190)[i]	96.67 (93.25, 97.70)
		3.0	製法B* (first dose)	3	22.1 ±4.64	4.17 (4.03, 4.22)	563 ±38.4	5.35 ±0.376	25.2 ±0.712	145 ±12.5	97.05 (93.60, 97.92)

AUC_{0-T}: area under the concentration versus time curve over a dosing interval, C_{max}: maximum plasma concentration, CL: total body clearance, $t_{1/2z}$: terminal half-life, t_{last}: time corresponding to the last observed concentration above the lower limit of quantitatio, t_{max}: time of maximum plasma concentration; V_{ss}: volume of distribution at steady state.

For Visits beyond Week 52, data were from patients who switched from 製法A* to 製法B* .

Where n <3, Mean (Min, Max) presented, unless otherwise stated.

a Median (Min, Max).

b N=0; regression-based parameters could not be calculated for 3 patients as there were only 2 quantifiable concentrations available after C_{max}.

c N=2; regression-based parameters could not be calculated for 2 patients as there were only 2 quantifiable concentrations available after C_{max}.

d N=2; regression-based parameters could not be calculated for 3 patients (製法A*) and 2 patients (製法B*) as there were only 2 quantifiable concentrations available after C_{max}.

e N=2; regression-based parameters could not be calculated for one patient as there were only 2 quantifiable concentrations available after C_{max}.

f N=3; one patient was excluded from descriptive statistics due to anomalous <LLOQ result at end of infusion.

g N=6; one patient was excluded from descriptive statistics due to anomalous <LLOQ result at end of infusion.

h N=5; one patient was excluded from descriptive statistics due to anomalous <LLOQ result at end of infusion, and regression-based parameters could not be calculated for one patient as there were only 2 quantifiable concentrations available after C_{max}.

i N=2; one patient was excluded from descriptive statistics as end of infusion sample was taken after first infusion and regression-based parameters could not be calculated as there were only 2 quantifiable concentrations available after C_{max}.

表 10 - Parameter estimates of population PK model for olipudase alfa (POH0494)

Parameter	Estimate	% RSE
Typical value of CL (θ2, L/h)	0.303	2.70%
Effect of PROD on CL[a] (θ10)	1.33	1.36%
Effect of WT on CL[a] (θ11)	0.545	7.72%
Typical value of V1 (θ1, L)	4.30	3.69%
Effect of WT on V1[b] (θ7, L)	0.993	6.61%
Effect of PROD on V1[b] (θ12)	1.22	3.32%
Typical value of V2 (θ3, L)	3.88	4.28%
Effect of WT on V2[b] (θ8)	0.938	6.62%
Effect of PROD on V2[b] (θ13)	1.26	4.46%
Typical value of V3 (θ5, L)	4.26	3.89%
Effect of WT on V3[b] (θ9)	0.519	11.1%
Typical value of Q2 (θ4, L/h)	0.586	4.62%
Typical value of Q3 (θ6, L/h)	0.0695	6.01%
	Inter-individual variability (CV%)	
ω² CL	0.0409 (20.4%)	22.7%
ω² Block ηCL-ηV1	0.0393	24.2%
ω² V1	0.0567(24.2%)	23.2%
ω² V2	0.0275 (16.7%)	38.3%
ω² V3	0.0204 (14.4%)	34.4%
	Residual variability (CV%)	
Proportional term	0.0516 (22.7%)	2.81%

CL: clearance; Q2: inter-compartment clearance between central compartment and peripheral compartment 1; Q3: inter-compartment clearance between central compartment and peripheral compartment 2; V1: volume of distribution in the central compartment; V2: volume of distribution in the peripheral compartment 1; V3: volume of distribution in the peripheral compartment 2;. %RSE: Percentage of Relative Standard Error (100% * SE / Estimate); θ and ω: the population PK parameters (θ) and the variance of their associated inter-individual variability (ω^2); ηCL and ηV1 correspond to the between subject random effect for clearance (CL) and central compartment (V1) respectively.

a The expression of linear elimination clearance (CL) including covariates effects is:
CL = TVCL x θ10**PROD x (WT/63.9)** θ11. WT is the weight and 63.9 the median of weight values corresponding to 63.9 kg. PROD is the manufacturing process (0 for 製法B* 1 for other).

b The expression of central (V1) and peripheral (V2 and V3) volumes including covariates effects are :
V1 = TVV1 x (WT/ 63.9)** θ7 x θ12**PROD , and V2 = TVV2 x (WT/ 63.9)** θ8 x θ13**PROD and V3 = TVV3 x (WT/63.9)** θ9. WT is the weight and 63.9 the median of weight values, corresponding to 63.9 kg. PROD is the manufacturing process (0 for 製法B* 1 for other).

The coefficient of variation was calculated considering log-normal variability for parameters using $CV(e^{\eta})=\sqrt{(e^{\omega^2}-1)}$

表 11 - Parameter estimates of population PK/PD model for olipudase alfa plasma concentration and plasma lyso-SPM (POH0712)

Parameter	Estimate	% RSE	[95%CI]
Typical value of Tturn (θ1, h)	828	6.07%	[727 ; 928]
Effect of AGE on Tturn (θ6)[a])	-16.5	10.90%	[-20.1 ; -12.9]
Typical value of Imax (θ2)	0.905	0.73%	[0.891 ; 0.918]
Effect of WT on Imax (θ4)[b])	-0.241	18.40%	[-0.33 ; -0.152]
Typical value of IC50 (θ3, mg/L)	0.00838	12.40%	[0.0063 ; 0.0105]
Effect of WT on IC50 (θ5)[c])	2.6	9.67%	[2.1 ; 3.11]
	Inter-individual variability (CV%)		
Parameter	Estimate (CV%)	% RSE	[95%CI] (Shrinkage %)
ω ² Tturn	0.234 (51.4%)	24.70%	[0.121 ; 0.348] (6.56%)
ω ² Imax	0.14 (38.8%)	41.80%	[0.0254 ; 0.254] (28.2%)
ω ² IC50	2.43 (322%)	24.50%	[1.27 ; 3.6] (3.34%)
	Residual variability		
Proportional term	0.035 (18.7%)	4.52%	[0.0319 ; 0.0381]
Additive term	48	21.50%	[27.8 ; 68.1]

IC_{50}: olipudase alfa plasma concentration producing 50% of maximal inhibition; I_{max}: maximum olipudase alfa induced inhibition; T_{turn}: turnover time of plasma lyso-sphingomyelin;
%RSE: Percentage of Relative Standard Error (100% * SE / Estimate). 95%CI: 95% confidence interval
θ and ω: the population PK parameters (θ) and the variance of their associated inter-individual variability (ω)

a the expression of Turnover time including covariate effect is: Tturn = TVTturn + θ6 x (AGE - 25.83). AGE is the time varying age with a median value of 25.8 years in the data.

b the expression of Imax including covariate effect is: Imax = TVImax x (WT/60.5)** θ4. WT is the time varying weight with a median value of 60.5 kg in the data.

c the expression of IC50 including covariate effect is:IC50 = TVIC50 x (WT/60.5)** θ5. WT is the time varying weight with a median value of 60.5 kg in the data.

The coefficient of variation was calculated considering log-normal variability for parameters using $CV(e^{\eta})=\sqrt{(e^{\omega^2}-1)}$

表 12 - Parameter estimates of population PK/PD model linking plasma lyso-SPM with spleen volume (POH0712)

Parameter	Estimate	% RSE	[95%CI]
Typical value of Tturn (θ1, h)	3808	10.4%	[3017; 4600]
Typical value of alpha (θ2)	0.456	3.70%	[0.423 ; 0.490]
	Inter-individual variability (CV%)		
Parameter	Estimate (CV%)	% RSE	[95%CI] (Shrinkage %)
ω ² Tturn	0.221 (49.7%)	35.7%	[0.0664 ; 0.375] (19.8%)
ω ² alpha	0.0322 (18.1%)	28.9%	[0.0140 ; 0.0504] (18.9%)
	Residual variability		
Proportional term	0.00778 (8.82%)	10.9%	[0.00613 ; 0.0944]

alpha: the coefficient of the power effect equation; $T_{turn:}$ turnover time for spleen volume; %RSE: Percentage of Relative Standard Error (100% * SE / Estimate). 95%CI: 95% confidence interval; θ and ω: the population PK parameters (θ) and the variance of their associated inter-individual variability (ω)

The coefficient of variation was calculated considering log-normal variability for parameters using $CV(e^{\eta})=\sqrt{(e^{\omega^2}-1)}$

表 13 - Parameter estimates of population PK/PD model linking plasma lyso-SPM with DLco (POH0712)

Parameter	Estimate	% RSE	[95%CI]
Typical value of K_{in} (θ1; % predict DLco)/h)	0.00693	18.60%	[0.00436 ; 0.00951]
Typical value of alpha (θ2)	0.264	8.06%	[0.221 ; 0.306]
Typical value of Baseline (θ3, % predict DLco)	49.7	3.60%	[46.1 ; 53.2]
	Inter-individual variability (CV%)		
Parameter	Estimate (CV%)	% RSE	[95%CI] (Shrinkage %)
ω ² alpha	0.202 (47.4%)	34.50%	[0.0656 ; 0.339] (4.86%)
Block ηBaseline - ηalpha	-0.103[a]	27.40%	[-0.159 ; -0.048] (NA)
ω ² Baseline	0.0586 (24.6%)	22.20%	[0.0331 ; 0.084] (0.802%)
ω ² Kin	1.26 (159%)	30.70%	[0.502 ; 2.01] (18.6%)
	Residual variability		
Proportional term	0.00426 (6.53%)	12.70%	[0.0032 ; 0.00531]

alpha: the coefficient of the power effect equation; K_{in}: zero order rate constant of DLco expansion %RSE: Percentage of Relative Standard Error (100% * SE / Estimate); 95%CI: 95% confidence interval; θ and ω: the population PK parameters (θ) and the variance of their associated inter-individual variability (ω); ηBaseline and ηalpha correspond to the between subject random effect for DLco Baseline and alpha coefficient respectively.

a The value presented here is the correlation coefficient (r)

The coefficient of variation was calculated considering log-normal variability for parameters using $CV(e^{\eta})=\sqrt{(e^{\omega^2}-1)}$