サノフィ株式会社

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 160

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

目　　次 2

表 目 次 7

図 目 次 8

略号と用語の定義 11

1　　背景及び概観 13

1.1　　緒言 13

1.1.1　　臨床開発プログラムの概要 14

1.2　　規制当局との対面助言等の経緯 17

1.3　　試験の方法 17

1.3.1　　試験の目的 18

1.3.2　　試験のデザイン 19

1.3.2.1　　臨床試験に用いたオリプダーゼ アルファ製剤 19

1.3.2.2　　臨床試験のデザイン 20

1.3.2.3　　自然経過観察研究のデザイン 23

1.3.3　　有効性評価及びパラメータ 23

1.3.3.1　　個々の試験における有効性評価 23

1.3.3.2　　成人及び小児の併合解析対象集団における効果の持続に関する有効性評価 31

1.3.3.3　　小児患者における比較解析（DFI13803［ASCEND-Peds］／MSC12840）の有効性評価 32

1.3.3.4　　有効性併合データの解析方法 32

1.3.3.5　　製造方法間の比較のための有効性解析 35

1.3.3.6　　製造方法別の抗オリプダーゼ アルファ抗体の解析 35

1.3.3.7　　小児患者における比較解析（DFI13803［ASCEND-Peds］／MSC12840） 35

2　　個々の試験結果の要約 37

2.1　　DFI12712（ASCEND）：成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 37

2.1.1　　主要有効性評価項目 37

2.1.1.1 予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率 37
2.1.1.2 脾容積のベースラインから Week 52 までの変化率 42
2.1.1.3 脾臓に関する複合評価項目－米国に限定した評価項目 47
2.1.2 多重性調整 49
2.1.3 副次有効性評価項目 50
2.1.3.1 肝容積のベースラインから Week 52 までの変化率 50
2.1.3.2 血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率 50
2.1.3.3 疲労、疼痛及び呼吸困難の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量 50
2.1.3.4 脾腫関連スコアのベースラインから Week 52 までの変化量 51
2.1.4 三次有効性評価項目 51
2.1.4.1 HRCT 及び胸部 X 線による肺画像検査 51
2.1.4.2 肺機能検査 52
2.1.4.3 肝機能検査 52
2.1.4.4 空腹時脂質プロファイル 53
2.1.5 薬力学的評価項目 54
2.1.5.1 肝組織におけるスフィンゴミエリン蓄積 54
2.1.5.2 セラミド 55
2.1.5.3 リゾスフィンゴミエリン 57
2.1.6 DFI12712（ASCEND）における事後の多重ドメインレスポンス解析 58
2.1.7 DFI12712（ASCEND）における事後の相関解析 59
2.2 DFI13412：成人患者を対象とした第 Ib 相臨床試験 60
2.2.1 脾容積及び肝容積 60
2.2.2 血小板数 62
2.2.3 肺画像検査及び肺機能検査 62
2.3 DFI13803（ASCEND-Peds）：小児患者を対象とした第 I/II 相臨床試験 62
2.3.1 脾容積及び肝容積 62
2.3.2 血小板数 65
2.3.3 身長 Z スコア 65
2.3.4 肺機能検査 66
2.3.5 HRCT による肺画像検査 67
2.3.6 胸部 X 線による肺画像検査 69
2.3.7 脂質プロファイル 69
2.3.8 手部 X 線検査による骨年齢 69

2.3.9 健康アウトカム質問票 69
2.3.10 薬力学的評価項目 70
2.3.10.1 セラミド 70
2.3.10.2 リゾスフィンゴミエリン 71
2.4 LTS13632：成人及び小児患者を対象とした第 II 相長期継続投与試験 72
3 全試験を通しての結果の比較と解析 75
3.1 試験対象集団 75
3.1.1 患者の内訳 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 75
3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 75
3.1.3 既往歴 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 81
3.1.4 併用薬 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 81
3.1.5 オリプダーゼ アルファの曝露状況 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 81
3.1.6 *SMPD1* 遺伝子変異 - 併合解析対象集団 82
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 84
3.2.1 有効性評価項目の結果 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 84
3.2.2 薬力学的評価項目の結果 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 85
3.2.3 その他の有効性バイオマーカーの結果 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds） 85
3.2.4 成人の併合解析対象集団における効果の持続 86
3.2.4.1 予測%DLco の経時的な変化率 87
3.2.4.2 ベースラインの予測%DLco 重症度別の予測%DLco の変化率 89
3.2.4.3 脾容積（MN）の経時的な変化率 90
3.2.4.4 ベースラインの脾容積重症度別の脾容積（MN）の変化率 93
3.2.4.5 肝容積（MN）の経時的な変化率 95
3.2.4.6 投与前血小板数の経時的な変化率 98
3.2.5 小児の併合解析対象集団における効果の持続 101
3.2.5.1 予測%DLco の経時的な変化率 101
3.2.5.2 ベースラインの予測%DLco 重症度別の予測%DLco の変化率 104
3.2.5.3 脾容積（MN）の経時的な変化率 106
3.2.5.4 ベースラインの脾容積重症度別の脾容積（MN）の変化率 108
3.2.5.5 肝容積（MN）の経時的な変化率 110

3.2.5.6 投与前血小板数の経時的な変化率 112
3.2.6 DFI13803（ASCEND-Peds）と自然経過観察研究（MSC12840）の小児患者の比較解析 115
3.2.6.1 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患重症度 115
3.2.6.2 有効性パラメータの経時的な変化 115
3.2.7 曝露－反応関係を評価するためのモデリング解析 116
3.3 部分集団における結果の比較 118
3.3.1 DFI12712（ASCEND）の PAP 期におけるサブグループ解析 118
3.3.2 DFI12712（ASCEND）における日本人患者の有効性 120
3.4 製造方法間の比較のための有効性解析 122
3.4.1 成人の併合解析対象集団における製造方法別の有効性 122
3.4.1.1 製法A* 製剤の使用の有無別の脾容積（MN）の変化率 122
3.4.1.2 製法A* 製剤の使用の有無別の投与前血小板数の変化率 124
3.4.2 小児の併合解析対象集団における製造方法別の有効性 126
3.4.2.1 製法A* 製剤の使用の有無別の脾容積（MN）の変化率 126
3.4.2.2 製法A* 製剤の使用の有無別の投与前血小板数の変化率 128
3.5 免疫原性及びその有効性に及ぼす影響 130
3.5.1 個々の試験における結果 130
3.5.1.1 DFI12712（ASCEND）：成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 130
3.5.1.2 LTS13632：成人及び小児患者を対象とした第 II 相長期継続投与試験 131
3.5.2 併合解析対象集団における結果 131
3.5.2.1 成人の併合解析対象集団における免疫原性及び有効性 131
3.5.2.2 小児の併合解析対象集団における免疫原性及び有効性 136
3.5.3 製造方法別の抗オリプダーゼ アルファ抗体の概要 141
3.5.3.1 治療薬曝露の要約 141
3.5.3.2 成人の併合解析対象集団 141
3.5.3.3 小児の併合解析対象集団 142
3.5.3.4 併合解析対象集団全体 142
3.5.4 結論 142
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 144
5 効果の持続、耐薬性 147
6 全体的な有効性の結論 148
7 参考文献 153

＊新薬承認情報提供時に置換

8 付録 155

8.1 *SMPD1* 遺伝子変異型の概要 – 併合解析対象集団 155

8.2 ADA 反応の分類 159

表 目 次

表 1 - Acid sphingomyelinase deficiency studies with or without treatment of olipudase alfa 15

表 2 - Summary of 4 clinical trials with more than 1 dose olipudase alfa exposure..... 17

表 3 - Thresholds to use for the eight parameters - DFI12712 (ASCEND)..... 26

表 4 - Analysis of the percentage change in DLco (% predicted) from baseline to 52 weeks using a mixed model for repeated measures in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)..... 38

表 5 - Responder analysis for change in DLco (% predicted) at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)..... 42

表 6 - Analysis of the percentage change in spleen volume (MN) from baseline to 52 weeks using a mixed model for repeated measures in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)..... 43

表 7 - Responder analysis for percentage change in spleen volume (MN) at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)..... 47

表 8 - Responder analysis for change in splenomegaly-related score at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)..... 49

表 9 - Summary of multi-domain response analysis at week 52 - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 58

表 10 - Demographic and Baseline Characteristics - DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds)77

表 11 - Selected key parameters in DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds): change or percent change from baseline to Week 52, LS mean (SE) for DFI12712 (ASCEND) and mean (SD) for DFI13803 (ASCEND-Peds)..... 84

表 12 - Key biomarkers in DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds) (percentage change in LS mean [SE] from baseline to 52 weeks for DFI12712 [ASCEND] and mean [SD] percent change from baseline to 52 weeks for DFI13803 [ASCEND-Peds])..... 86

表 13 - Summary of efficacy parameters for comparative pediatric analysis of DFI13803 (ASCEND-Peds) versus natural history study (MSC12840 [SPHINGO-001-00])..... 115

図 目 次

図 1 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in DLco (% predicted) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 40

図 2 - Summary plot of mean DLco (% predicted) over time (same baseline for both treatment groups) in PAP+ETP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 41

図 3 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in spleen volume (MN) from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 45

図 4 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time (same baseline for both treatment groups) in PAP+ETP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 46

図 5 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the change in splenomegaly-related score from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 48

図 6 - Summary plot of the mean of the average tissue area occupied by sphingomyelin (%) over time in PAP+ETP - Pharmacodynamic population - DFI12712 (ASCEND) 54

図 7 - Summary plot of mean ceramide levels in plasma (mg/L) over time - pre-infusion, for both groups in PAP - Safety population - DFI12712 (ASCEND) 56

図 8 - Summary plot of mean lysosphingomyelin in plasma (µg/L) over time - pre-infusion, for both groups in PAP - Pharmacodynamic population - DFI12712 (ASCEND) 57

図 9 - Mean spleen and liver volumes (in MN): baseline and Week 26 - exploratory efficacy population (N=5) - DFI13412 61

図 10 - By-patient plot of spleen volume (MN) over time - mITT Population - DFI13803 (ASCEND-Peds) . 63

図 11 - By-patient plot of liver volume (MN) over time - mITT Population - DFI13803 (ASCEND-Peds) 64

図 12 - By patient plot on height Z score over time – mITT population - DFI13803 (ASCEND-Peds) 66

図 13 - By-patient plot of percent predicted DLco adjusted for hemoglobin over time, age cohort=overall - mITT Population - DFI13803 (ASCEND-Peds) 67

図 14 - Box plot of pulmonary imaging by HRCT mean score across 4 levels and both lungs, age cohort=overall - mITT population - DFI13803 (ASCEND-Peds) 68

図 15 - Summary plot of mean ceramide levels in plasma (&unit) over time, age cohort=overall - safety population - DFI13803 (ASCEND-Peds) 70

図 16 - Summary plot of mean lysosphingomyelin in plasma (&unit.) over time, age cohort=overall - pharmacodynamic population - DFI13803 (ASCEND-Peds) 71

図 17 - Bar chart for number of patients in age of diagnosis of ASMD by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients – adult and pediatric integrated analysis set 83

図 18 - Summary plot of mean % DLco over time overall - adult integrated analysis set 88

図 19 - Summary plot of mean % DLco over time by treatment - adult integrated analysis set 89

図 20 - Summary plot of mean % predicted DLco by baseline % predicted DLco severity - adult integrated analysis set 90

図 21 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time overall - adult integrated analysis set 92

図 22 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment - adult integrated analysis set 93

図 23 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment – adult integrated analysis set 94

図 24 - Summary plot of mean liver volume over time overall - adult integrated analysis set 96

図 25 - Summary plot of mean liver volume over time by treatment - adult integrated analysis set 97

図 26 - Summary plot of pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time overall - adult integrated analysis set 99

図 27 - Summary plot of pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by treatment - adult integrated analysis set 100

図 28 - Summary plot of mean % predicted DLco over time overall - pediatric integrated analysis set 102

図 29 - Summary plot of mean % predicted DLco over by age cohort - pediatric integrated analysis set .. 103

図 30 - Summary plot of mean % predicted DLco by baseline % predicted DLco severity - pediatric integrated analysis set 105

図 31 - Summary plot of spleen volume (MN) over time overall - pediatric analysis set 107

図 32 - Summary plot of spleen volume (MN) over time by age cohort - pediatric analysis set 108

図 33 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by baseline spleen volume severity – pediatric analysis set 109

図 34 - Summary plot of mean liver volume (MN) over time by overall - pediatric integrated analysis set 111

図 35 - Summary plot of mean liver volume (MN) over time by age cohort - pediatric integrated analysis set 112

図 36 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time overall - pediatric integrated analysis set 113

図 37 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by age cohort - pediatric integrated analysis set 114

図 38 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the percentage change in DLco (% predicted) from baseline to 52 weeks by subgroups on baseline DLco (% predicted) severity in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND) 119

図 39 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by 製法A* (yes versus no) - adult integrated analysis set 123

図 40 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by 製法A* (yes versus no) - adult integrated analysis set 125

図 41 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by　製法A*　(Yes versus No) - pediatric integrated analysis set 127

図 42 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by　製法A*　(Yes versus No) - pediatric integrated analysis set 129

図 43 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lysosphingomyelin over time by treatment-emergent ADA status - adult integrated analysis set 133

図 44 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment-emergent ADA status - adult integrated analysis set 134

図 45 - Summary plot of pre-infusion platelet count over time by treatment-emergent ADA status - adult integrated analysis set 135

図 46 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lysosphingomyelin over time by treatment emergent ADA status - pediatric integrated analysis set 137

図 47 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment emergent ADA status - pediatric analysis set 138

図 48 - Summary plot of pre-infusion platelet count over time by treatment emergent ADA status - pediatric integrated analysis set 140

図 49 - Scatter plot for age of symptom onset of ASMD by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients from DFI13803 (ASCEND-Peds) and LTS13632 - adult and pediatric integrated analysis set 155

図 50 - Bar chart for percentage of patients with medical history: ongoing nervous system disorders, by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients - adult and pediatric integrated analysis set156

図 51 - Bar chart for percentage of patients in splenomegaly severity at baseline by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients - adult and pediatric integrated analysis set 157

図 52 - Bar chart for % predicted DLco – severity of impairment at baseline by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients - adult and pediatric integrated analysis set 158

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
AE：	Adverse event／有害事象
ALP：	Alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT：	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA：	Analyses of covariance／共分散分析
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
BFI：	Brief Fatigue Inventory／簡易倦怠感尺度
BPI-SF：	Brief Pain Inventory-Short Form／簡易疼痛調査票
CCL18：	Chemokine (C-C motif) ligand 18／ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18
CI：	Confidence interval／信頼区間
CRQ-SAS：	Chronic Respiratory Disease Questionnaire - Self-Administered Standardized／慢性呼吸器疾患質問票
CSR：	Clinical study report／治験総括報告書
CTD-ILD：	Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases／膠原病関連間質性肺疾患
DLco：	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide／一酸化炭素肺拡散能
DXA：	Dual-energy X-ray absorptiometry／二重エネルギーX 線吸収測定法
E-R：	Exposure-response／曝露－反応
ETP 期：	Extension treatment period／継続投与期間
FACIT：	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy／慢性疾患治療の機能評価
FEV1：	Forced expiratory volume in the 1st second／1 秒量
FVC：	Forced vital capacity／努力肺活量
G-CSF：	Granulocyte-colony stimulating factor／顆粒球コロニー形成刺激因子
HDL：	High-density lipoprotein／高比重リポ蛋白
HRCT：	High-resolution computed tomography／高分解能コンピュータ断層撮影
IDMC：	Independent data monitoring committee／独立データモニタリング委員会
IL-6：	Interleukin-6／インターロイキン-6
ILD：	Interstitial lung disease／間質性肺疾患
IPF：	Idiopathic pulmonary fibrosis／特発性肺線維症
ISE：	Integrated Summary of Efficacy
ISI：	Integrated Summary of Immunogenicity
IV：	Intravenous／静脈内
LDL：	Low-density lipoprotein／低比重リポ蛋白
lyso-SPM：	Lyso-sphingomyelin／リゾスフィンゴミエリン
MAR：	Missing at random

mITT：	Modified intent-to-treat
MMRM：	Mixed model for repeated measures
MN：	Multiples of normal／正常値に対する倍数
MRD：	Minimum required dilution／最小希釈倍率
MRI：	Magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像
NAb：	Neutralizing antibody／中和抗体
NPB-HAQ：	Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire／ニーマン・ピック病 B 型健康診断質問票
NPD：	Niemann-Pick Disease／ニーマン・ピック病
PAP 期：	Primary analysis period／主要解析期間
PD：	Pharmacodynamic／薬力学
PedsQL：	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC：	Patient Global Impression of Change／疾患改善度に関する患者の全般印象評価
PK：	Pharmacokinetic／薬物動態
PRO：	Patient reported outcomes／患者報告アウトカム
SAP：	Statistical analysis plan／統計解析計画書
SD：	Standard deviation／標準偏差
SF-36：	Short Form-36
SMPD1：	Sphingomyelin phosphodiesterase 1／スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ 1
SRS：	Splenomegaly-related score／脾腫関連スコア
TLC：	Total lung capacity／全肺気量
ULN：	Upper limit of normal／基準範囲上限
VLDL：	Very low-density lipoprotein／超低比重リポ蛋白

1　背景及び概観

1.1　緒言

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）は希少疾患で、生命を脅かす可能性のあるライソゾーム病であり、現在は対症療法があるのみである。ASMD患者では、酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）をコードする遺伝子であるスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ1（*SMPD1*）の変異により活性が低下したASMが発現し、スフィンゴミエリン代謝に関連した様々な障害が発現する。ASMは、スフィンゴミエリンのセラミド及びホスホコリンへの加水分解を触媒するため、ASM活性の低下により、多くの場合、主に脾臓、肝臓、肺、骨髄及びリンパ節といった細網内皮系組織に存在する単球マクロファージ系細胞のライソゾーム内にスフィンゴミエリンの蓄積が進行する。重症になると、神経が影響を受けることもある。ASMDはこれまでニーマン・ピック病（NPD）A型及びB型として知られていたが、現在では、「ニーマン・ピック病（NPD）」よりも「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）」の呼称がより一般的となっている。

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

オリプダーゼ アルファ（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中で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以外の症状の治療のための酵素補充療法としてのオリプダーゼ アルファの製造販売承認を得ることを目指している。

オリプダーゼ アルファの効果は、ASM活性が完全に欠損し、ASMDの全身症状及び神経症状の両方の特徴を発現した酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト（ASMKO）マウスにおいて検証されている。ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを反復静脈内（IV）ボーラス投与したところ、肝臓内及び脾臓内に蓄積したスフィンゴミエリンの減少が用量依存的に認められた。また、肝臓及び脾臓より程度は小さかったものの、肺内スフィンゴミエリンの減少も用量依存的に認められた。オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しないため、ASMKOマウスでの神経障害の進行に対するオリプダ

ーゼ アルファの効果は検討しなかった。また、ASMKO マウスは、ASMD の経時的な進行によって、神経障害により約 6～8 か月齢で死亡するため、ASMKO マウスにおける入手可能な長期投与データは限られる。

1.1.1 臨床開発プログラムの概要

ASMD 患者を対象に実施したオリプダーゼ アルファの第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験、並びにオリプダーゼ アルファ投与のない観察研究を含む完了又は進行中の全ての臨床試験及び臨床研究の概要を表 1 に示す。

本臨床的有効性の概要（以下、本 Module）においてオリプダーゼ アルファの有効性の裏付けとして使用した第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験には、進行中の成人 ASMD 患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（DFI12712［ASCEND］、データカットオフ日：2019 年 10 月 17 日）、完了した第 Ib 相臨床試験（DFI13412）、完了した小児 ASMD 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）及び進行中の第 II 相長期継続投与試験（LTS13632、データカットオフ日：2019 年 12 月 10 日）が含まれる。これらの試験の詳細を 1.3 項に示す。

DFI13803（ASCEND-Peds）における小児の有効性評価を補助するために、前向き自然経過観察研究である MSC12840（SPHINGO-001-00）からの小児データを比較解析に使用した。すなわち、MSC12840（SPHINGO-001-00）の小児患者のデータをヒストリカルコントロールとし、DFI13803（ASCEND-Peds）でオリプダーゼ アルファを投与した小児患者のデータと比較した（1.3.3.3 項参照）。

第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605、11 名）は、ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファの安全性を検討した最初の試験であるが、単回投与試験であったため、正式な有効性解析は計画されず、実施もしなかった。第 Ia 相臨床試験及びもう一つの非介入研究（後ろ向き自然経過観察研究［SPHINGO00302］）は、参考として表 1 に含まれている。

表 1 - Acid sphingomyelinase deficiency studies with or without treatment of olipudase alfa

Protocol Number	Phase (Study status)	Age Category	Protocol Title	Number of Patients	Treatment	Duration of Treatment
MSC12840 (SPHINGO-001-00)	N/A (Completed)	Pediatric/ Adults	A Prospective, Cross-Sectional Survey Study to Collect Natural History Data in Patients with Niemann-Pick B Disease	59 (30 pediatric)	No treatment	
SPHINGO00302	N/A (Completed)	Pediatric/ Adults	A Retrospective Natural History Study of ASM Deficiency (Niemann-Pick Disease types A & B)	100		
SPHINGO00605	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 olipudase alfa (0.03, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0 mg/kg)	Single dose
DFI13412 (SPHINGO00812)	1b (Completed)	Adult	An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability and safety 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, intravenous infusion of olipudase alfa every 2 weeks	26 weeks
DFI13803 Peds	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, intravenous infusion of olipudase alfa every 2 weeks	64 weeks
LTS13632 (extension of DFI13412 and DFI13803 Peds)	2 (Ongoing[a])	Pediatric/ 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, intravenous infusion of olipudase alfa every 2 weeks	Up to 9 years or marketing approval

Protocol Number	Phase (Study status)	Age Category	Protocol Title	Number of Patients	Treatment	Duration of Treatment
DFI12712 ASCEND	2/3 (Ongoing[b])	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	1:1 Randomization to placebo or olipudase alfa, blinded within patient dose escalation of 0.1 mg/kg up to 3.0 mg/kg, intravenous infusion of olipudase alfa every 2 weeks	52 weeks PAP & up to 4 years ETP

Abbreviations: ASMD = acid sphingomyelinase deficiency; ETP = extension treatment period; N/A = not applicable; PAP = primary analysis period; rhASM = recombinant human acid sphingomyelinase.

a By the data cutoff date (10 December 2019) of LTS13632, 20 DFI13803 Peds patients enrolled in trial LTS13632. Among them, 1 patient had not received olipudase alfa in the LTS13632 at the time of data cutoff date.

b The PAP is complete, and the ETP is ongoing.

1.2 規制当局との対面助言等の経緯

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

1.3 試験の方法

臨床試験4試験においてオリプダーゼ アルファ投与を1回以上受けた患者について表 2に要約する。これには、成人患者を含む 3 試験及び小児患者を含む 2 試験（長期継続投与試験［LTS13632］では成人患者及び小児患者の両方を組み入れた）を含む。治験デザイン、対照群及びベースライン疾患特性が異なるため、成人及び小児患者を併合した有効性の解析は実施しなかった。これらの臨床試験から得られたデータを、本 Module に要約する。

表 2 - Summary of 4 clinical trials with more than 1 dose olipudase alfa exposure

Study	Trial Period	Trial Status	Age Category	Number of Patients on Olipudase Alfa	Adult Integrated Efficacy Analysis Set
DFI12712 ASCEND	PAP (52 weeks)	Completed	Adult	18	X
	ETP (4 years)	Ongoing[a]		34[e]	X
DFI13412/ LTS13632	26 weeks	Completed	Adult	5	X
	LTS (up to 9 years)	Ongoing[b]			X
DFI13803 Peds/ LTS13632	64 weeks	Completed[c]	Pediatric	20[d]	
	LTS (up to 9 years)	Ongoing[d]			

Abbreviations: ETP = extension treatment period, LTS = long-term study; PAP = primary analysis period.

a In DFI12712 ASCEND extension treatment period, by the data cutoff date (17 October 2019, the longest duration of exposure is approximately 3.3 years, because the first patient has been investigational drug (olipudase alfa or placebo) since June 2016.

b In LTS13632 study, by the data cutoff date of 10 December 2019, the longest duration of exposure is approximately 6.5 years, because the first patient has been on olipudase alfa since May 2013.

c The DFI13803 Peds clinical trial was completed in December 2019.

d By the data cutoff date, 20 DFI13803 Peds patients were enrolled in trial LTS13632. Among them, 1 patient who had completed olipudase alfa treatment in DFI13803 Peds was enrolled in LTS13632 but had not received olipudase alfa in LTS13632 at the time of data cutoff date.

e All 36 patients from both the olipudase alfa group (n=18) and the placebo group (n=18) supposed to receive olipudase alfa in the extension treatment period. However, 1 patient in the placebo group discontinued the study during the primary analysis period and 1 additional patient in the placebo group completed the primary analysis period but had not received olipudase alfa before the data cutoff date.

成人患者を対象とした臨床試験 3 試験（DFI12712［ASCEND］、DFI13412、LTS13632）のうち、DFI12712（ASCEND）のみが、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。DFI12712（ASCEND）

における主な有効性解析では、主要解析期間（PAP 期）でプラセボ投与を受けた患者とオリプダーゼ アルファ投与を受けた患者を比較し、成人患者におけるオリプダーゼ アルファの有効性を評価した。本申請では、長期曝露における効果の持続を評価するために、反復投与による臨床試験 3 試験（LTS13632 に組み入れられた DFI13412 からの 5 名の患者を含む）においてオリプダーゼ アルファの投与を受けた全ての成人患者のデータを併合した。成人の併合解析対象集団に含まれた患者を表 2 の最右列に示した。

DFI13803（ASCEND-Peds）の全ての小児患者は、長期継続投与試験（LTS13632）への移行基準を満たしていた。2019 年 12 月 10 日の LTS13632 のデータカットオフ日時点で、DFI13412 の成人患者 5 名及び DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者 19 名が LTS13632 に組み入れられ、少なくとも 1 回のオリプダーゼ アルファ投与を受けた。1 名の患者は DFI13803（ASCEND-Peds）において投与を完了し、LTS13632 に組み入れられたが、データカットオフ日時点で LTS13632 での治験薬投与を受けていなかった。したがって、LTS13632 には、1 回以上のオリプダーゼ アルファ投与を受けた DFI13803（ASCEND-Peds）の患者 19 名からのデータが含まれている。

また、小児患者における有効性に関する完全な要約を提供するため、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 の両試験からの全データ（20 名）を含む小児の併合解析対象集団を対象に解析を実施した。これらの結果の要約を本 Module の一部として示す。

小児患者を対象とした試験である DFI13803（ASCEND-Peds）は非盲検試験であるため、有効性は事前に定めた有効性評価項目について、ベースライン（投与前）から投与後 52 週又は 64 週までの変化を評価することにより検討した。さらに、小児患者におけるオリプダーゼ アルファ投与の有効性を評価する補助解析として、DFI13803（ASCEND-Peds）について、前向き自然経過観察研究（MSC12840）からの小児ヒストリカルコントロールデータとの比較解析を実施した（1.3.3.7 項）。

1.3.1 試験の目的

有効性評価に使用した 4 試験の目的は以下のとおりである。

- DFI12712（ASCEND）は、成人 ASMD 患者を対象とした進行中の第 II/III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験である。成人 ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファの有効性、安全性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の評価を目的とした。本試験の主要目的は、成人 ASMD 患者を対象に、オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回、52 週間 IV 投与したときの有効性を評価することであった。本試験の PAP 期は完了し、継続投与期間（ETP 期）は進行中である。

- DFI13412 は、成人 ASMD 患者を対象とした完了した第 Ib 相、非盲検、反復投与試験である。成人 ASMD 患者 5 名を対象にオリプダーゼ アルファを患者内用量漸増法を用いて 3.0 mg/kg まで 2 週ごとに 1 回、26 週間 IV 投与したときの安全性及び忍容性の評価を主要目的とした。副次目的は、PK 及び PD の評価であり、加えてオリプダーゼ アルファの有効性を探索的に検討した。

- DFI13803（ASCEND-Peds）は、小児 ASMD 患者を対象とした完了した第 I/II 相、多施設共同、非盲検、反復投与試験である。18 歳未満の小児 ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファの 64 週間投与の安全性、忍容性、PK 及び PD の評価並びに有効性の探索的検討を目的とした。本試験の主要目的は、小児 ASMD 患者を対象に、オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回、64 週間 IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、小児患者におけるオリプダーゼ アルファの PK プロファイルを明らかにし、PD 及び探索的有効性を評価することであった。
- LTS13632 は、DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）でオリプダーゼ アルファの投与を完了した成人及び小児 ASMD 患者を対象とした進行中の第 II 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与及び維持試験である。本試験の主要目的は、オリプダーゼ アルファを長期投与された ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファの安全性に関するデータを得ることであった。副次目的は、オリプダーゼ アルファの有効性に関するデータを得ること、オリプダーゼ アルファの長期投与後の PD 及び PK を特徴付けることであった。

本項に記載された臨床試験の他に、完了した自然経過観察研究である MSC12840（SPHINGO-001-00）は、重症度が多岐にわたる成人及び小児 ASMD 患者の自然経過データを前向きに収集するための横断的調査研究である。本観察研究の目的は、将来実施する ASMD 患者を対象としたオリプダーゼ アルファの安全性及び有効性を評価する臨床試験のデザインを最適化するためのデータを得ることであった。本観察研究から得られた情報は以下の目的で用いることとした。

1. 本患者集団で予定されている検査で観察される検査値範囲／反応に関する情報を得る。
2. 臨床試験における最適な選択・除外基準を設定するために利用する。
3. 臨床試験で有効性を評価するための最適な臨床評価項目の設定に役立てる。
4. ASMD の自然経過の特徴を明確にし、疾患の理解に役立てる。

本観察研究の小児患者のデータは、小児患者における有効性解析のヒストリカルコントロールとして使用した。

1.3.2 試験のデザイン

1.3.2.1 臨床試験に用いたオリプダーゼ アルファ製剤

オリプダーゼ アルファの臨床開発中に、オリプダーゼ アルファ製造方法に段階的な変更が実施された。これらの異なる製造方法をそれぞれ「初期製法*」、「 製法A* 」及び「 製法B* 」と称する（Module 2.7.1 [1.3 項]）。オリプダーゼ アルファの原薬は当初、初期製法* により製造された。 製法A* 製剤は、DFI13412、並びに DFI13803（ASCEND-Peds）、LTS13632 及び DFI12712（ASCEND）の一

部において使用された。　製法B*　製剤は、DFI13803（ASCEND-Peds）、LTS13632 及び DFI12712（ASCEND）で使用され、投与開始から　製法B*　製剤が投与された患者と、 製法A* 製剤から切り替えた患者が含まれる。成人 ASMD 患者を対象とした第 II/III 相ピボタル臨床試験（DFI12712［ASCEND］）では、 製法A* 製剤で開始した患者は PAP 期中に　製法B*　製剤へ切り替え **製法A*** 製剤及び　製法B*　製剤で開始した患者のいずれもその後は PAP 期を通して　製法B*　製剤の使用を継続した。3 試験のデータカットオフ日（DFI12712［ASCEND］：2019 年 10 月 17 日、DFI13803［ASCEND-Peds］：2019 年 12 月 9 日［完了］、LTS13632：2019 年 12 月 10 日）時点で、 製法A* 製剤で投与を開始した全患者が、　製法B*　製剤に切り替えられた。

本 Module では、製造方法間の有効性の比較解析や、製造方法別の抗オリプダーゼ アルファ抗体（ADA）の解析を実施した。 製法A* 及び　製法B*　で製造された治験薬が、本 Module で考察する臨床試験で使用された。なお、データカットオフ日までに市販予定製剤である　申請製法*　で製造された製剤は 4 試験全ての患者で使用されておらず、本 Module の解析に含まれていない。

1.3.2.2 臨床試験のデザイン

1.3.2.2.1 DFI12712（ASCEND）：成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験

本試験には適格な患者 36 名を組み入れることを予定した。DFI12712（ASCEND）の統計解析計画書（SAP）に記載されているように、2 つの主要有効性評価項目に基づいて組入れ患者数を決定した（Module 5.3.5.1 DFI12712 clinical study report (CSR) Appendix 16.1.9 SAP [Section 1.3]）。患者は、18 歳以上の成人で、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性測定により ASM 活性の低下が確認され、臨床的に ASMD と診断されていることとした。また、一酸化炭素肺拡散能（DLco）が予測正常値に対する割合で 70%以下で、磁気共鳴画像（MRI）で測定した脾容積が正常値に対する倍数（MN）で 6 MN 以上（脾臓部分摘出術を受けた患者は、スクリーニング／ベースラインから 1 年以上前に手術を受け、残存脾容積が 6 MN 以上）である場合に適格とした。さらに、脾腫関連スコア（SRS）が 5 以上であることとした。

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。

患者は、プラセボ群又はオリプダーゼ アルファ群に 1：1 の割合でランダム化された。オリプダーゼ アルファ群では、オリプダーゼ アルファを 3.0 mg/kg の目標用量まで用量漸増（0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 mg/kg）しながら 2 週ごとに 1 回、IV 投与した。忍容性の問題が生じた場合は治験実施計画書に規定された用量漸増計画又は維持用量の変更を行った。盲検性を維持するために、プラセボ群では見せかけの用量漸増を行った。ETP 期で、プラセボ群の患者は、オリプダーゼ アルファ投与に移行し、オリプダーゼ アルファ群の投与開始時と同様の用量漸増投与を受けた。オリプダーゼ アルフ

ァ群の患者はETP期でもオリプダーゼ アルファの維持用量を継続したが、盲検性を維持するために、全患者が並行して見せかけの用量漸増を行った。

PAP期及びETP期では、用量漸増期間の投与前及び投与終了後少なくとも24時間（それぞれ、Week 16まで及びWeek 70まで）、並びにYear 2の終了までの四半期来院時に入院を必要とした。

PAP期及びETP期のいずれの投与期間においても、用量制限毒性の基準を適用することとした。レスキュー治療は、治験実施計画書の8.1項に記載されているように、臨床的に意義のある悪化が認められた患者に対して適用可能とした。

独立データモニタリング委員会（IDMC）は、規約に従って、患者の保護及び安全性を確保するために、安全性データについて専門的で独立した評価を継続的に行った。

DFI12712（ASCEND）における有効性評価については、1.3.3.1.1項に記載した。

1.3.2.2.2 DFI13412：成人患者を対象とした第Ib相臨床試験

本試験には、成人患者5名を組み入れた。患者は、18歳以上65歳以下の成人で、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球におけるASM活性測定により非神経障害性ASMDと診断された記録が必要であった。また、DLcoが予測正常値に対する割合で20%超80%以下で、脾容積が6 MN（体重の1.2%）以上（脾臓部分摘出術を受けた患者は、スクリーニング／ベースラインから1年以上前に手術を受け、残存脾容積が6 MN以上）である場合に適格とした。脂質低下療法を受けている患者は、脂質低下薬の用法・用量がスクリーニング／ベースライン前の12週間以上安定しており、26週間の投与期間を通して同じ用法・用量を維持できることとした。

本試験は、スクリーニング／ベースライン期間（Day -60～Day -1）及び26週間の投与期間（用量漸増投与：0.1、0.3、0.3、0.6、1.0、2.0、3.0 mg/kg［目標用量］、2週ごとに1回）で構成された。患者内用量漸増法は、最初の用量の0.1 mg/kgから26週間投与期間の目標用量である3.0 mg/kgまでの範囲で実施した。3.0 mg/kgの目標用量に忍容性を示さなかった患者には、試験の残りの期間、忍容性が認められた最高用量を2週ごとに1回投与した。

最大耐量の2回目の投与までの用量漸増期間中は、投与前から投与終了後少なくとも72時間までの入院が必要とされた。用量漸増期間後は、患者を投与終了後少なくとも3時間観察することとし、治験責任医師の判断により安全性を確保するために更に長時間医療機関に滞在することを求められる場合もあった。また、Week 12及びWeek 26では入院が必要であった。Week 12及びWeek 26で3.0 mg/kg（又は最大耐量）に到達していた患者については、投与前から投与終了後少なくとも48時間までの入院が必要であった。Week 12及びWeek 26に用量漸増を継続していた患者については、投与前から投与終了後少なくとも72時間までの入院が必要であった。

IDMCは、規約に従って、患者の保護及び安全性を確保するために、安全性データについて専門的で独立した評価を継続的に行った。

DFI13412における有効性評価については、1.3.3.1.2項に記載した。

1.3.2.2.3 DFI13803（ASCEND-Peds）：小児患者を対象とした第 I/II 相臨床試験

末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性測定により ASM 活性の低下が確認され、ASMD と診断されている 18 歳未満の小児患者を組み入れた。患者は、MRI で測定した脾容積が 5 MN 以上（脾臓部分摘出術を受けた患者は、スクリーニング／ベースラインから 1 年以上前に手術を受け、残存脾容積が 5 MN 以上）である場合に適格とした。また、患者の身長は、標準成長曲線に対する身長 Z スコアで-1 以下であることとした。

本試験では、最初の 12 名の患者が、段階的に 3 つの年齢コホートに組み入れられ、 製法A* で製造されたオリプダーゼ アルファを投与された。青年コホート（12 歳以上 18 歳未満）に最低 3 名、児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）に最低 3 名、乳児／幼児コホート（6 歳未満）に最低 2 名を組み入れた。最年長のコホートから組入れを開始し、次の低年齢コホートの組入れのために、各年齢コホートの最初の 3 名が用量漸増期間を完了した後、IDMC 及び治験依頼者によって安全性データが評価された。

最年少の年齢コホートの組入れ後、12 歳未満の患者 8 名を追加で組み入れ、 製法B* で製造されたオリプダーゼ アルファを投与した。これらの患者は、段階的な組入れ／投与を行わずに、適切な年齢コホート（児童コホートに 4 名以上、乳児／幼児コホートに 2 名以上）に組み入れた。

オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回、64 週間 IV 投与した。患者は、オリプダーゼ アルファを 0.03 mg/kg の用量で開始し、次に 0.1 mg/kg、そして 0.3 mg/kg に増量した。オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg の連続 2 回投与で忍容性が確認された患者は、0.6 mg/kg（連続 2 回投与）、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg 及び目標用量の 3.0 mg/kg まで段階的に用量漸増を継続した。オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg の連続 2 回投与で忍容性が得られなかった患者については、置き換えることとした。目標用量 3.0 mg/kg に対する忍容性を示さない患者には、64 週間の投与期間の残りの期間は最大耐量を 2 週ごとに 1 回投与した。

64 週間の投与期間を完了した患者は、長期継続投与試験（LTS13632）へ移行し、オリプダーゼ アルファの継続投与に適格とみなされた。

IDMC は、試験実施に関連する医学的及び倫理的指導を行い、患者の保護及び安全性を確保するために、安全性データについて専門的で独立した評価を継続的に行った。

DFI13803（ASCEND-Peds）における有効性評価については、1.3.3.1.3 項に記載した。

1.3.2.2.4 LTS13632：成人及び小児患者を対象とした長期継続投与試験

DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）の治験薬投与期間を完了し、許容可能な安全性プロファイルを有する成人及び小児患者が、本試験への組入れに適格であった。患者数は、成人を対象とした DFI13412 から 5 名、小児を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）から 20 名の合計 25 名を予定した。本試験に組み入れられた患者は、先行試験の終了時と同用量のオリプダーゼ アルファを継続投与された。移行時に試験間で、オリプダーゼ アルファの 2 週ごとに 1 回投与を 2 回以上中断しないこととした。試験間でオリプダーゼ アルファ投与を 2 回以上中断した場合、各患者の用量に応じて、再度用量漸増投与が必要になる場合があった。

本試験は、投与期間及び投与後期間の 2 つの期間から構成される。投与期間中は、最長 9 年間又は製造販売承認日のいずれか早い方まで、オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回、IV 投与することとした。

IDMC は、患者の保護及び安全性を確保するために、安全性データについて専門的で独立した評価を継続的に行った。

有効性評価は、最初の 5 年間は 6 か月ごとに、6 年目以降は 12 か月ごとに実施することとした。PD 評価は、最初の 5 年間は 3 か月ごとに、6 年目以降は 12 か月ごとに実施した。PK 評価は、最初の 5 年間のみ 12 か月ごとに実施した。投与後期間は最終投与から 2 週間（±7 日）後の治療終了来院と最終投与から 30～37 日後に電話で行う安全性追跡調査から成る。

LTS13632 における有効性評価については、1.3.3.1.4 項に記載した。

1.3.2.3 自然経過観察研究のデザイン

1.3.2.3.1 MSC12840：自然経過観察研究

完了した自然経過観察研究である MSC12840 は、成人及び小児 ASMD 患者における特定時点での自然経過データを収集する前向き、多施設共同、国際横断的調査研究であった。本研究には約 60 名を組み入れる予定であった。60 名の患者からのデータは、各評価項目の測定値の範囲を合理的に推定することが期待された。患者は、6 歳以上で、ASMD と診断されていることを条件とした。ASMD の診断の定義は、1）末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性の低下が認められ、2）血小板減少症、貧血、好中球減少症、肝腫、脾腫及び肺疾患のうち 2 つ以上が認められることとした。

研究計画書は、コントロールされた状況で前向きな長期データを収集するために改訂された。ベースライン、1 年目来院及び最終来院（1 年目来院の約 5～11 年後に実施）の計 3 回、それぞれ 2～3 日間連続での評価を実施した。本研究ではオリプダーゼ アルファは投与されなかった。

1.3.3 有効性評価及びパラメータ

1.3.3.1 個々の試験における有効性評価

1.3.3.1.1 DFI12712（ASCEND）：成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験

<u>主要有効性評価項目の解析</u>

DFI12712（ASCEND）の主要目的は、成人 ASMD 患者を対象として、オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回、52 週間 IV 投与したときの有効性を、1）腹部 MRI で測定する脾容積の変化（米国では、脾容積の変化と SRS で評価する脾容積に関連する患者の知覚の変化から成る「脾臓に関する複合評価項目」とする）、2）肺機能検査の DLco で測定する間質性肺疾患（ILD）の変化、で評価することであった。

Modified intent-to-treat（mITT）集団において、mixed model for repeated measures（MMRM）を用いて、DLco 及び脾容積の有効性評価項目を解析した。mITT 集団は、ランダム化され、少なくとも 1 回（1 回投与量全部又は一部）の投与を受けた患者を含む。DLco の予測正常値に対する割合（以下、予測%DLco）のベースラインからの変化率については、MMRM には、ベースラインの予測%DLco、ベースラインの年齢、投与群、時点（Week 26、Week 52）及び時点と投与群の交互作用を共変量として含め、分散共分散行列の構造に特定の仮定を置かず（unstructured）、制限付き最尤推定法により解析した。投与群間比較は、Week 52 における調整平均を用いて行った。

解析には、治験薬の投与中止の有無によらず、ベースライン後の最初の 12 か月の全ての DLco の測定値を含めた。ただし、PAP 期にレスキュー治療の基準に該当し、プラセボからオリプダーゼ アルファ投与に切り替えた患者は、切替え後の測定値は含めなかった。主解析では、欠測値は補完せず missing at random（MAR）とみなした。

脾容積（MN）及び SRS について、ベースラインの脾容積の値（又は SRS）を共変量として使用し、同様の解析を実施した。MAR の仮定の記述的評価及び欠測データの影響を評価するための感度分析については、DFI12712（ASCEND）の SAP に記載されている。仮説検定は両側とし、Family-wise の第 1 種の過誤確率を 5%に維持するように多重性を調整した。

PAP 期では、DLco 及び脾容積について、Week 52 における二値のレスポンダー判定（「Yes」又は「No」）を用いて、投与群及びベースライン値を共変量としたロジスティック回帰により、レスポンダー解析も実施した。臨床的に意義のある結果の解釈に役立てるように、これらの解析を実施した。Week 52 のデータが欠測の患者は、ノンレスポンダーとみなした。レスポンダーの数及び割合（%）、並びにロジスティック回帰モデルからのオッズ比、95%信頼区間（CI）及び p 値を示した。

特発性肺線維症（IPF）に関して臨床的に意義のある DLco の変化を示した国際的なガイドラインについては、2017 年スペイン IPF ガイドライン(1)及び 2017 年フランス IPF ガイドライン(2)などが作成されている。これらのガイドラインでは、DLco が変化量として 15%を超えて減少すると死亡リスクの増加と関連することが示されている。膠原病関連間質性肺疾患（CTD-ILD）に関する OMERACT CTD-ILD ワーキンググループ(3)は、DLco の 15%の相対的な変化が臨床的に意義のある変化であると述べている（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.1.1]）。

さらに、Pellegrino ら（2005）(4)は、DLco の臨床的に意義のある変化の閾値を 10%とし、大規模試験を用いたデータセットの解析では約 10%～14%の範囲の類似した値が報告されている(5)(6)（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.1.1]）。

したがって、レスポンダー解析では、予測%DLco のベースラインから 15%の改善を閾値として用いた。これは、Week 52 の時点で予測%DLco のベースラインからの変化量が 15%以上であった場合、その患者がレスポンダーとみなされることを意味する（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.1.1]）。

ゴーシェ病では、脾腫の治療目標として酵素補充療法の 1 年以内に脾容積が 30%～50%減少することが設定されている。したがって、脾容積のレスポンダー解析では、反応の閾値は Week 52 の脾容積のベースラインからの-30%以下の変化率に設定した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.1.2]）。

PAP 期及び ETP 期の両方から成る長期投与の全ての時点を含む治験薬投与期間を通して、全ての有効性評価項目及び生活の質評価項目について、mITT 集団を用い、ランダム化された投与群別に要約した。PAP 期でプラセボにランダム化され、ETP 期でオリプダーゼ アルファに切り替えた患者を「プラセボ／オリプダーゼ アルファ」群、PAP 期でオリプダーゼ アルファにランダム化され、ETP 期でオリプダーゼ アルファを継続した患者を「オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ」群とした。

副次及びその他の有効性評価項目の解析

副次有効性評価項目には以下を含めた。

- 肝容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率
- 血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率
- 簡易倦怠感尺度（BFI）の質問項目 3 で評価する疲労の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- 簡易疼痛調査票（BPI-SF）の質問項目 3 で評価する疼痛の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- 慢性疾患治療の機能評価（FACIT）呼吸困難ツールで評価する呼吸困難の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量
- SRS のベースラインから Week 52 までの変化量（米国では、主要評価項目の「脾臓に関する複合評価項目」の一部とするため非該当）

副次評価項目は、仮説検定は両側とし、MMRM を用いて mITT 集団にて解析した。副次評価項目に関する多重性の調整は、階層的閉手順とし、DFI12712（ASCEND）の SAP に記載した。

三次有効性評価項目には、肝機能検査、胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）画像及び胸部 X 線（選択した実施医療機関）、肺機能検査、空腹時脂質プロファイル並びに有効性バイオマーカーのベースラインから Week 52 までの変化率を含めた。

探索的有効性評価項目には、医師による全般改善度評価、腹部エコー検査による肝機能及び門脈圧亢進症の評価、炎症及び血管バイオマーカーの多重アッセイ、ASMD の疾患重症度に関する患者の全般印象評価、並びに疾患改善度に関する患者の全般印象評価（PGIC）を含めた。

更なる解析の詳細は、DFI12712（ASCEND）の SAP に記載する。

事後の多重ドメインレスポンス解析

複数の臓器領域にわたるオリプダーゼ アルファの影響を評価する有効性の補助解析として、事後的な多重ドメインレスポンス解析を実施した。

ASMD は複数の臓器系に影響を及ぼす不均一な希少疾患であり、ASMD 患者に対して同時に複数の臓器系に関するオリプダーゼ アルファの効果を評価することが重要である。多重ドメインレスポンダーインデックススコアによる方法は、ムコ多糖症 VII 型（MPS 7、スライ病）の治療など、他の試験において使用されている(7)。DFI12712（ASCEND）では、単純かつ明快な臨床的解釈を提供するために、患者がレスポンダーであったか否かを示す二値の反応変数を、8 つの選択された疾患評価パラメータのそれぞれについて得た。8 つのそれぞれのパラメータについて臨床的に意義のある最も小さな差を 1 つ特定するのが困難なため、表 3 に詳述したように、それぞれのパラメータについて 4 つのレベルの改善定義（閾値）を設定した。4 つの改善定義について、Week 52 におけるベースラインからの変化率を用い、各患者が 8 つのそれぞれのパラメータのレスポンダー基準に合致するかどうかを判定した。オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の両方において、レスポンダー基準に合致した患者数を合致したパラメータ数（1 つ以上、2 つ以上、3 つ以上……、7 つ以上、8 つ全て）ごとに集計し、フィッシャーの正確確率検定を用いて投与群間を比較した。

肝機能及び脂質パラメータを効率的に評価するため、肝機能検査を代表するものとしてアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を、空腹時脂質プロファイルを代表するものとして低比重リポ蛋白（LDL）を選択した。

各パラメータの解析に使用した各改善定義の閾値を表 3 に示す。

表 3 - Thresholds to use for the eight parameters - DFI12712 (ASCEND)

	Parameter	Improvement definition 1	Improvement definition 2	Improvement definition 3	Improvement definition 4
1	DL_{CO} (% change in raw value)	Any improvement (>0)	>10%	>10%	>10%
2	Spleen volume (% change)	Any improvement (<0)	<-5 %	<-15 %	<-30 %
3	Liver volume (% change)[a]	Any improvement (<0)	Quantile 3	Quantile 2	Quantile 1
4	Chest X-ray interstitial improvement (% change)	Any improvement (<0)	<-25%	<-50%	<-75%
5	HRCT GG (% change)	Any improvement (<0)	<-25%	<-50%	<-75%
6	HRCT ILD (% change)	Any improvement (<0)	<-25%	<-50%	<-75%
7	ALT (% change)[a]	Any improvement (<0)	Quantile 3	Quantile 2	Quantile 1
8	LDL (% change)[a]	Any improvement (<0)	Quantile 3	Quantile 2	Quantile 1

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; GG = ground glass opacities; HRCT = high-resolution computed tomography; ILD = interstitial lung disease; LDL = low-density lipoprotein

a The calculation of the quantiles is based on the % change (percentage change) from baseline at week 52 from olipudase alfa arm only.

- DLco については、DLco 測定値の変化率として 10%という閾値を使用した。米国胸部学会／欧州呼吸器学会タスクフォースにより定義されるように、この閾値は意義のある変化と関連がある(4)。
- 脾容積の変化率については、閾値はあらかじめ規定した軽度、中等度及び重度の脾容積の範囲として定義した。この閾値は、ゴーシェ病で規定した定義である(8)。
- 肺画像パラメータ（胸部 X 線における間質性陰影、HRCT における両肺のすりガラス陰影、HRCT における両肺の ILD）については、閾値は DFI12712（ASCEND）の治験実施計画書で使用されたスコアリングを参考に設定した。
- 肝容積の変化率、ALT の変化率及び LDL の変化率に関しては、変化率の四分位値は、オリプダーゼ アルファ群の Week 52 のデータから算出した。

1.3.3.1.2 DFI13412：成人患者を対象とした第 Ib 相臨床試験

DFI13412 において、有効性解析対象集団には、オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg の 2 回以上の連続投与で忍容性が認められた全患者を含めた。

主要な探索的有効性評価は、オリプダーゼ アルファを 26 週間投与後の脾容積及び肝容積それぞれのベースラインからの変化とした。主要な探索的有効性評価項目は、測定値及びベースラインからの変化率について、記述統計量を用いて解析した。最大の解析対象集団の全患者における脾容積（MN）のベースラインからの平均変化率について 95% CI を算出した。補助解析には、脾容積の減少が認められた（又は減少が認められなかった）患者の数及びその割合、並びに患者ごとの経時的な測定値及び脾容積の変化量の一覧表を含めた。

追加の探索的有効性評価には以下を含めた。

- 肺画像検査（HRCT 及び胸部 X 線）
- 肺機能検査（努力肺活量［FVC］、1 秒量［FEV1］、全肺気量［TLC］及び DLco）
- 心肺機能を測定するためのエルゴメトリー
- 医師による全般改善度評価
- 有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18［CCL18］、骨型アルカリホスファターゼ［ALP］、C-テロペプチド及びアンジオテンシン変換酵素［ACE］）
- 血液学的検査（ヘモグロビン、血小板数及び白血球数）
- 空腹時脂質プロファイル（総コレステロール、LDL、高比重リポ蛋白［HDL］、超低比重リポ蛋白［VLDL］、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 A1 及びリポ蛋白(a)）

- 骨疾患評価（二重エネルギーX 線吸収測定法［DXA］による骨密度の T スコア及び Z スコア、MRI による骨髄負荷スコア、X 線検査）
- 健康アウトカム質問票（ニーマン・ピック病 B 型健康診断質問票［NPB-HAQ］、BFI、BPI-SF、慢性呼吸器疾患質問票［CRQ-SAS］及び Short Form-36［SF-36］）

副次有効性に関する要約には、測定値及びベースラインから Week 26 までの変化量又は変化率の記述統計量を含めた。カテゴリー変数に関する副次有効性評価項目（肺画像検査、医師による全般改善度評価、胸部 X 線など）は、ベースラインから Week 26 までのデータ収集時点ごとに、患者数及びその割合を用いて要約した。

その他の解析の詳細は DFI13412 の SAP に記載した。

1.3.3.1.3 DFI13803（ASCEND-Peds）：小児患者を対象とした第 I/II 相臨床試験

DFI13803（ASCEND-Peds）での探索的有効性評価には以下を含めた。

- 腹部 MRI で測定した脾容積（MN）及び肝容積（MN）
- 肺画像検査（HRCT 及び胸部 X 線［選択した実施医療機関］）
- 肺機能検査（DLco、FEV1、FVC 及び TLC）：投与初日（Day 1）に 5 歳以上の患者を対象とし、肺機能検査の完了は患者の協力に基づくものとした。
- 身長 Z スコアによる線形成長曲線
- 手部 X 線検査（骨年齢の評価）
- 心肺機能を測定するためのエルゴメトリー
- 医師による全般改善度評価
- 有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE）
- 血液学的検査（ヘモグロビン及び血小板数）
- 空腹時脂質プロファイル（総コレステロール、LDL、HDL、VLDL、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 A1 及びリポ蛋白(a)）
- 骨バイオマーカー（骨型 ALP 及び C-テロペプチド）
- 健康アウトカム質問票（Pediatric Quality of Life Inventory［PedsQL］Generic Core Scale、Multidimensional Fatigue Scale 及び Pediatric Pain Questionnaire）
- 認知・適応機能（Development Profile［第 3 版］及び Adaptive Behavior Assessment）

有効性解析は、mITT 集団を対象に実施した。mITT 集団には、少なくとも 1 回（1 回量の全部又は一部）のオリプダーゼ アルファの投与を受けた全患者を含めた。

その他の解析の詳細は DFI13803（ASCEND-Peds）の SAP に記載した。

1.3.3.1.4 LTS13632：成人及び小児患者を対象とした長期継続投与試験

LTS13632 での成人患者における有効性評価には以下を含めた。

- 腹部 MRI で測定した脾容積及び肝容積
- 肺画像検査（HRCT 及び胸部 X 線［選択した実施医療機関］）
- 肺機能検査（DLco、FEV1、FVC 及び TLC）
- 血液学的検査（ヘモグロビン濃度及び血小板数）
- 空腹時脂質プロファイル（総コレステロール、LDL、HDL、VLDL、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 A1 及びリポ蛋白(a)）
- 成人用健康アウトカム質問票（BFI、BPI-SF、CRQ-SAS、SF-36 及び NPB-HAQ）
- 医師による全般改善度評価
- 心肺機能を測定するためのエルゴメトリー
- 有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE）
- 骨疾患評価（腰椎及び両側大腿骨の MRI による骨髄負荷スコア、腰椎の DXA による骨密度の T スコア及び Z スコア、両側大腿骨の DXA による骨密度の T スコア及び Z スコア）：過去に DFI13412 に参加した患者のみ
- 骨バイオマーカー（骨型 ALP 及び C-テロペプチド）

LTS13632 での小児患者における有効性評価には以下を含めた。

- 腹部 MRI で測定した脾容積及び肝容積
- 肺画像検査（HRCT 及び胸部 X 線［選択した実施医療機関］）
- 肺機能検査（DLco、FEV1、FVC 及び TLC）
- 血液学的検査（ヘモグロビン及び血小板数）
- 空腹時脂質プロファイル（総コレステロール、LDL、HDL、VLDL、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B、アポリポ蛋白 A1 及びリポ蛋白(a)）
- 手部 X 線検査（骨年齢の評価）
- タナー分類による二次性徴評価

- 身長 Z スコアによる線形成長曲線
- 小児用健康アウトカム質問票（PedsQL Generic Core Scale、Multidimensional Fatigue Scale 及び Pediatric Pain Questionnaire）
- 認知・適応機能（Development Profile［第 3 版］及び Adaptive Behavior Assessment を含む）：6 歳未満の小児患者を対象に 6 歳になるまで実施
- 心肺機能を測定するためのエルゴメトリー
- 有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE）
- 骨バイオマーカー（骨型 ALP 及び C-テロペプチド）

全ての有効性解析を安全性解析対象集団について実施した。安全性解析対象集団には、少なくとも 1 回（1 回量の全部又は一部）のオリプダーゼ アルファの投与を受けた全患者を含めた。各時点における有効性評価について、測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を示した。カテゴリー変数は、時点ごとに、患者数及びその割合を用いて要約した。

1.3.3.1.5 MSC12840：自然経過観察研究

MSC12840 は、オリプダーゼ アルファ投与のない自然経過観察研究であった。探索的有効性の結果は、研究結果報告書（Module 5.3.5.4 MSC12840 CSR）に記述的に説明されており、そこでは比較は行われていない。このため、本研究の結果はオリプダーゼ アルファの有効性を裏付けるものではなく、2 項の「個々の試験結果の要約」に結果は記述しない。

本項では、オリプダーゼ アルファ投与試験である DFI13803（ASCEND-Peds）と自然経過観察研究である MSC12840 の小児患者の比較解析（有効性評価項目については 1.3.3.3 項、解析方法については 1.3.3.7 項に記載）に関する情報として、本研究での有効性評価について記載する。比較解析の結果は 3.2.6 項に示す。

MSC12840 での探索的有効性評価には以下を含めた。

- コンピュータ断層撮影スキャン又は MRI による脾容積及び肝容積
- 肺画像検査（HRCT 及び胸部 X 線）
- 肺機能検査（DLco、FEV1、FVC 及び TLC）
- 心肺機能評価（6 分間歩行試験及びエルゴメトリー）
- 心臓評価及び心電図
- 眼科学的評価及び眼底写真
- 神経学的評価

- 身体的診察及びバイタルサイン
- 手部 X 線検査による骨年齢（18 歳未満）
- 健康アウトカム質問票（Child Health Questionnaire-Child Form 87 及び Child Health Questionnaire-Parent Form 50、NPB-HAQ 及び SF-36）

本研究で収集したデータについて記述統計量を示した。連続変数については、患者数、平均値、中央値、標準偏差［SD］、最小値及び最大値を示した。カテゴリー変数については、患者数及びその割合を示した。

脾容積の測定値及び正常値を記述的に要約した（患者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）。また、ベースラインからの変化量を示した。さらに、これらの要約は、年齢グループ別（6～11 歳、12～17 歳、17 歳以下及び 18 歳以上）に層別した。脾容積の正常値に対する倍数でのカテゴリー（0～5 MN、5 MN 超～10 MN、10 MN 超～15 MN、15 MN 超～20 MN、20 MN 超～25 MN、及び 25 MN 超）について、患者数及び患者の割合を要約した。脾容積（MN）を Y 軸に示し、次のパラメータに対しプロットした：年齢、身長 Z スコア、血小板数、ヘモグロビン、白血球数、コレステロール、LDL、HDL 及びトリグリセリド、予測%DLco、キトトリオシダーゼ、並びに肝容積。

肺機能検査の結果は、エルゴメトリー及び 6 分間歩行試験から記述的に要約した。胸部 HRCT 及び X 線検査結果は、当初は選択した実施医療機関で中央読影した。画像データを医療画像コアラボラトリから中央施設で収集し、委員会認定の放射線科医が確認した。結果は記述的に要約した。

1.3.3.2 成人及び小児の併合解析対象集団における効果の持続に関する有効性評価

成人の併合解析対象集団には、DFI12712（ASCEND）及び DFI13412／LTS13632 で少なくとも 1 回のオリプダーゼ アルファ投与を受けた成人患者を含めた。

小児の併合解析対象集団には、DFI13803（ASCEND-Peds）／LTS13632 で少なくとも 1 回のオリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者を含めた。

成人及び小児の併合解析対象集団における効果の持続の解析として、以下の 4 つの有効性評価項目を解析した。これは、DFI12712（ASCEND）の全ての主要及び主な副次有効性評価項目のうち、これら 4 つの有効性評価項目が 3 試験で一貫して収集されたためである。

- 脾容積
- 肝容積
- 血小板数
- 予測%DLco
  - 成人の併合解析対象集団では、DFI12712（ASCEND）についてはヘモグロビン値及び大気圧で補正し（DFI12712［ASCEND］治験総括報告書［CSR］での評価と同一）、

DFI13412/LTS13632 についてはヘモグロビン値のみで補正した（DFI13412 及び LTS13632 の各 CSR での評価と同一）。

- 小児の併合解析対象集団では、DFI13803（ASCEND-Peds）／LTS13632 についてヘモグロビン値のみで補正した（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632 の各 CSR での評価と同一）。

また、成人及び小児の併合解析対象集団における免疫原性の有効性への影響の評価として、脾容積及び血小板数を解析した。

1.3.3.3 小児患者における比較解析（DFI13803［ASCEND-Peds］／MSC12840）の有効性評価

DFI13803（ASCEND-Peds）でオリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者と、前向き自然経過観察研究（MSC12840）からのヒストリカルコントロールとなる小児患者を、以下の有効性パラメータについて比較した。

- 脾容積
- 肝容積
- 血小板数
- ヘモグロビン値で補正した予測%DLco
- 胸部 X 線による ILD
- HRCT による ILD（すりガラス陰影、ILD 及び網状・結節影）
- 身長 Z スコア

1.3.3.4 有効性併合データの解析方法

ASMD慢性内臓型及び慢性内臓神経型患者を対象としたオリプダーゼ アルファの臨床試験について承認申請用に実施した有効性併合データに基づく解析又はその他の追加の有効性解析は以下を含む。

- 3 試験（DFI12712［ASCEND］、DFI13412 及び LTS13632）でオリプダーゼ アルファの投与を受けた成人の併合解析対象集団における長期投与時の効果の持続についての評価
- 2 試験（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）でオリプダーゼ アルファの投与を受けた小児の併合解析対象集団における長期投与時の効果の持続についての評価
- DFI13803（ASCEND-Peds）においてオリプダーゼ アルファの投与を受けた小児患者と、前向き自然経過観察研究（MSC12840）における小児患者の比較による小児集団におけるオリプダーゼ アルファの有効性の評価
- 成人及び小児の併合解析対象集団における有効性に対する免疫原性の影響についての評価

- 成人及び小児 ASMD 患者における脾容積及び DLco の曝露－反応（E-R）関係の評価並びに反応のばらつきに関係する意義のある要因の同定

全般的に、二値の評価項目について、患者数及びその割合を要約した。必要に応じて 95% CI を提示した。

連続値の評価項目について、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値等を含んだ記述統計量を示した。必要に応じて、群内の変化量又は変化率に対する 95% CI を示した。連続値の長期評価項目については、経時的な各時点でのベースラインからの変化量及び変化率を要約し、ベースライン値を共変量として含む共分散分析（ANCOVA）によって解析した。

併合解析について、多重性の調整は実施しなかった。したがって、全ての p 値は名目上の p 値であり、この名目上の p 値が 0.05 未満の場合、統計的に有意であるとした。

全ての要約及び解析には SAS バージョン 9.4 以降を用いた。

1.3.3.4.1 成人の併合解析対象集団における効果の持続の解析

成人の併合解析対象集団における効果の持続の解析として、各時点でのベースラインからの経時的な変化量及び変化率を要約し、ベースライン値を共変量として含めた ANCOVA により解析した。DFI12712（ASCEND）でプラセボ群にランダム化された患者は、オリプダーゼ アルファの初回投与前の値をベースラインとした。これらの解析では、3 つの投与群を示した。

- 「プラセボ／オリプダーゼ アルファ」群は、DFI12712（ASCEND）の PAP 期でプラセボ群にランダム化された患者から成る。52 週間の PAP 期の後、これらの患者は ETP 期に移行し、オリプダーゼ アルファの投与を開始した。
- 「オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ」群は、DFI12712（ASCEND）でオリプダーゼ アルファ群にランダム化された（52 週間の PAP 期の後、ETP 期に移行し、オリプダーゼ アルファの投与を継続した）患者及び DFI13412／LTS13632 の成人患者から成る。
- 「全体」の群には、DFI12712（ASCEND）及び DFI13412／LTS13632 の成人患者全員が含まれる。

さらに、異なるベースラインの疾患重症度の患者における効果の持続を評価するために、経時的な各時点でのベースラインからの変化量及び変化率を要約し、上述した ANCOVA と同様の方法で、以下の評価項目について、ベースラインの患者の重症度別に解析した。

- ベースラインの脾容積重症度（重度又は非重度）別の脾容積。重度の患者は、ベースラインの脾容積が 15 MN 超と定義した。
- ベースラインの予測%DLco 重症度（重度又は非重度）別の予測%DLco。重度の患者は、ベースラインの予測%DLcoが40%未満と定義した。本解析では、予測%DLcoは、DFI12712（ASCEND）

ではヘモグロビン値及び大気圧による補正を、DFI13412／LTS13632 ではヘモグロビン値のみによる補正を行った。

1.3.3.4.2 小児の併合解析対象集団における効果の持続の解析

小児患者を含む 2 試験（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）を対象とした。DFI13803（ASCEND-Peds）の全ての小児患者が長期継続投与試験である LTS13632 に移行したため、LTS13632 の小児患者の解析は、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 の全てのデータを含んでいる。したがって、小児患者における免疫原性の有効性に及ぼす影響の評価とともに、効果の持続の評価のための解析は、LTS13632 の SAP に記載のとおり実施することとした。

なお、LTS13632 のデータカットオフ日（2019 年 12 月 10 日）時点で、DFI13803（ASCEND-Peds）からの小児患者 1 名が LTS13632 への同意説明文書に署名したが、LTS13632 でのオリプダーゼ アルファ投与は受けていなかった。したがって、この患者は LTS13632 のデータベース（19 名）に含まれなかった。しかし、小児患者における有効性に関する完全な要約を提供するため、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 の両試験からの全患者（20 名）を含む小児の併合解析対象集団を対象に解析を実施した。これらの結果の要約を本 Module の一部として示す。

小児試験である DFI13803（ASCEND-Peds）は非盲検試験であるため、有効性は、事前に定めた有効性評価項目について、ベースライン（投与前）から投与後 52 週又は 64 週までの変化を評価することにより検討した。小児患者におけるオリプダーゼ アルファ投与の有効性を更に評価するための補助解析として、DFI13803（ASCEND-Peds）において前向き自然経過観察研究（MSC12840）からの小児ヒストリカルコントロールデータとの比較解析を実施した。

1.3.3.4.3 成人の併合解析対象集団における有効性に及ぼす免疫原性の影響の解析

成人の併合安全性解析対象集団において、免疫原性が有効性に及ぼす影響を評価するために、以下の 2 つのグループのオリプダーゼ アルファの投与を受けた患者の脾容積及び血小板数の記述的要約を行った。

- 治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者：オリプダーゼ アルファ投与中のいずれかの時点で、治験薬投与下で誘発した ADA 又は治験薬投与下で増強した ADA が認められた患者と定義した。
- 治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者：オリプダーゼ アルファ投与中の全ての時点において、治験薬投与下で誘発した ADA 又は治験薬投与下で増強した ADA が認められなかった患者と定義した。

いずれかの時点で治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者数が十分である場合、持続性 ADA 反応や中和抗体（NAb）陽性などの追加の ADA 反応カテゴリー別に脾容積及び血小板数を要約した。

結果を 3.5.2.1 項に示す。

1.3.3.4.4 小児の併合解析対象集団における有効性に及ぼす免疫原性の影響の解析

小児患者における有効性に及ぼす免疫原性の影響の解析は、1.3.3.4.2 項に記載のとおり、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 の小児の併合データを用いて実施した。

結果を 3.5.2.2 項に示す。

1.3.3.5 製造方法間の比較のための有効性解析

個々の臨床試験における 製法A* 製剤と 製法B* 製剤の製造方法間の有効性の比較のための解析は、個々の臨床試験の SAP に記載した。本 Module における 製法A* 製剤と 製法B* 製剤の比較解析は、DFI12712（ASCEND）についてはデータカットオフ日 2019 年 10 月 17 日、LTS13632 についてはデータカットオフ日 2019 年 12 月 10 日までのデータを用いた。

製法A* 製剤と 製法B* 製剤を比較するために、 製法B* 製剤のみの患者（すなわち、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者）と、 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えた患者（すなわち、 製法A* 製剤の投与を受けた患者）を比較する上述の有効性評価項目の記述的要約を作成した。

1.3.3.6 製造方法別の抗オリプダーゼ アルファ抗体の解析

オリプダーゼ アルファ製造方法の段階的な変更が免疫原性に影響を及ぼすかどうかを検討するために、投与された製剤の製造方法に基づき患者を併合した集団について、これら製剤の投与期間中の ADA の発現及び特性の更なる解析を実施した。Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）には、製法A* 製剤で開始した患者における 製法A* 製剤投与中の期間、同患者における 製法B* 製剤へ切替え後（ 製法B* 製剤投与中）の期間、及び 製法B* 製剤のみの投与を受けた患者における 製法B* 製剤投与中の期間について、それぞれの期間中の ADA 発現の解析及び抗体価の報告が含まれる。 製法A* 製剤の投与を受けた患者は、その維持用量で 製法B* 製剤に切り替えた。3 試験のデータカットオフ日（DFI12712［ASCEND］：2019 年 10 月 17 日、DFI13803［ASCEND-Peds］：2019 年 12 月 9 日［完了］、LTS13632：2019 年 12 月 10 日）時点で、 製法A* 製剤で投与を開始した全患者が 製法B* 製剤に移行した。患者は異なる製造方法の製剤に様々な期間曝露され、解釈に限界がある可能性がある。

1.3.3.7 小児患者における比較解析（DFI13803［ASCEND-Peds］／MSC12840）

小児患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）は非盲検試験であるため、有効性は、事前に定めた有効性パラメータについて、ベースライン（投与前）から投与後 52 週又は 64 週まで変化を評価することにより検討した。小児患者におけるオリプダーゼ アルファ投与の有効性を更に評価するための補助解析として、DFI13803（ASCEND-Peds）について、前向き自然経過観察研究（MSC12840）からの小児ヒストリカルコントロールデータとの比較解析を実施した。

2 試験間の比較可能性を確保するため、以下の患者選定基準を採用した。

1. MSC12840 では 7 歳未満の小児患者はいなかったため、当初は DFI13803（ASCEND-Peds）の 7 歳未満の患者は本解析から除外した。しかし、その後、5 歳以上 7 歳未満の患者は、7 歳以上の患者との違いがごく僅かであると判断されたため、DFI13803（ASCEND-Peds）の 5 歳未満の患者のみを本解析から除外することが決定された。
2. MSC12840 には、成人及び小児患者の両方が含まれるが、本解析には小児患者（18 歳未満）のみを含めた。
3. DFI13803（ASCEND-Peds）の選択・除外基準から MSC12840 に適用可能な基準を採用した。したがって、MSC12840 では、以下の基準のいずれかに抵触した小児患者は除外した。
   - ベースラインの脾容積が 5 MN 未満
   - ベースラインの身長 Z スコアが-1 を超える
   - ベースラインの血小板数が 60 x 10^3 /μL 未満
   - ベースラインの ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 250 IU/L を超える、又は総ビリルビンが 1.5 mg/dL を超える
   - ベースラインのプロトロンビン時間国際標準比が 1.5 を超える

これらの患者選定基準を適用した後、患者のベースライン特性を要約し、フィッシャーの正確確率検定（カテゴリー値）又は 2 標本 t 検定（連続値）により、2 集団を比較した。ベースライン値、ベースラインの年齢及びベースラインの神経症状について調整し､2集団間の不等分散を考慮したANCOVAにより、1 年時点における各有効性評価項目のベースラインからの変化量及び変化率を 2 集団で比較した。

2　個々の試験結果の要約

本項では、成人患者を対象とした 2 試験（DFI12712［ASCEND］及び DFI13412）及び小児患者を対象とした 1 試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）、並びに成人及び小児患者を対象とした長期継続投与試験（LTS13632）における臨床試験の結果を要約する。DFI13803（ASCEND-Peds）及び MSC12840（自然経過観察研究）の小児比較解析の結果は 3.2.6 項に記載する。また、成人（DFI12712［ASCEND］及び DFI13412／LTS13632）及び小児（DFI13803［ASCEND-Peds］／LTS13632）の併合解析対象集団における長期投与時の効果の持続の解析結果は 3.2.4 項及び 3.2.5 項に記載する。

2.1　DFI12712（ASCEND）：成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験

DFI12712（ASCEND）において、PAP 期におけるプラセボ群とオリプダーゼ アルファ群の有効性の比較解析が、成人患者におけるオリプダーゼ アルファの有効性を評価する主解析である。

2.1.1　主要有効性評価項目

2.1.1.1　予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率

DFI12712（ASCEND）での予測%DLco は、ヘモグロビン値及び大気圧で補正した予測%DLco とした。

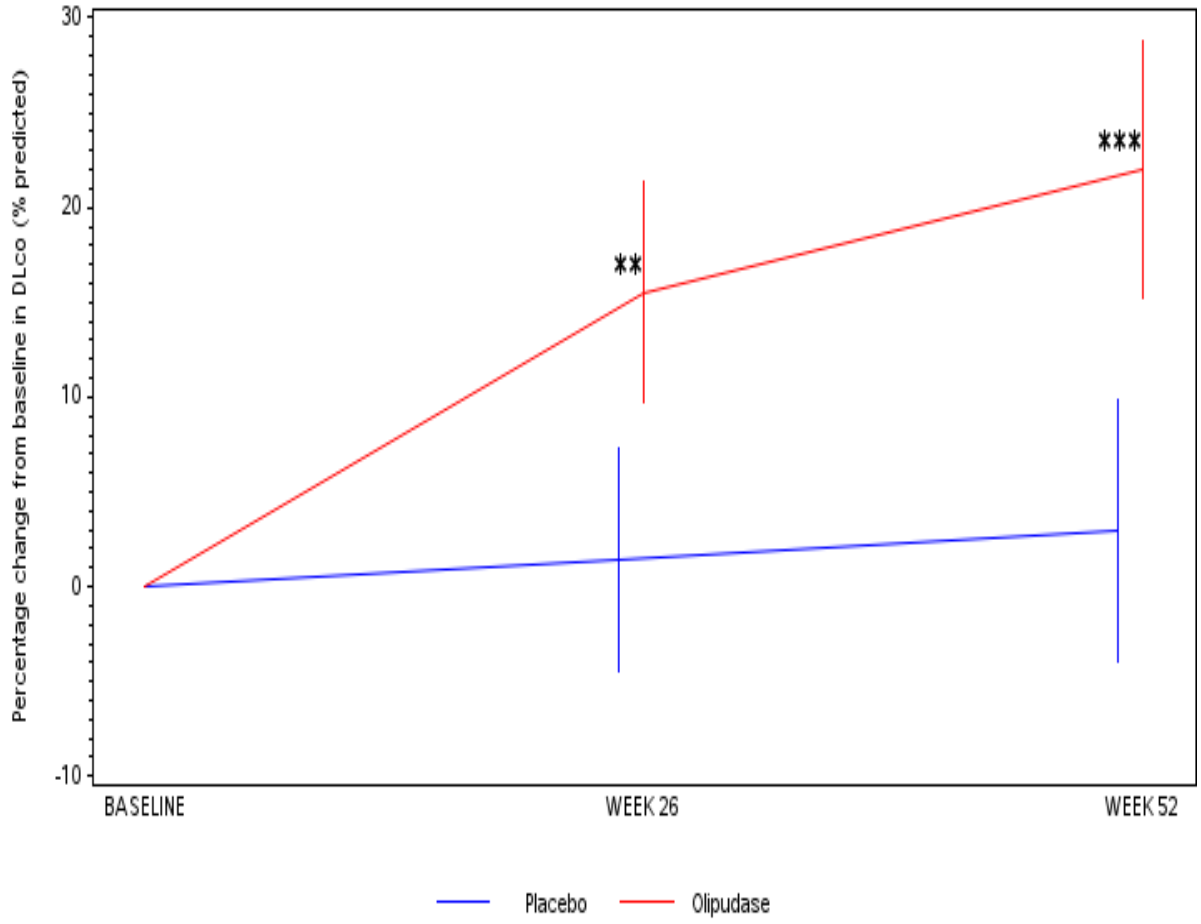
ベースラインにおける予測%DLco は両群で同程度（平均値：プラセボ群 48.453%、オリプダーゼ アルファ群 49.440%）であり、全体では肺拡散能の中等度の障害を反映していた。MMRM により、mITT 集団の PAP 期におけるベースラインから Week 52 までの予測%DLco の変化率の調整平均は、プラセボ群（2.961%）と比較してオリプダーゼ アルファ群（21.968%）で高く、群間差は 19.008%であり、統計的に有意であった（p=0.0004）（表 4、図 1）。この改善は、米国を含む全ての国において、多重性の調整後も統計的に有意であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.3]）。

表 4 - Analysis of the percentage change in DLco (% predicted) from baseline to 52 weeks using a mixed model for repeated measures in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)

Visit	Statistic	Placebo (N=18)	Olipudase alfa (N=18)	Difference
BASELINE	Number of patients with value	18	18	
	Mean (SD)	48.453 (10.7699)	49.440 (10.9947)	
	Median	46.874	50.893	
	Min : Max	30.97 : 69.12	25.36 : 67.26	
WEEK 26	Number of patients with value	17	17	
	LS Mean	1.372	15.511	14.139
	SE	2.8820	2.8462	4.0627
	95% CI [1]	(-4.514,7.258)	(9.707,21.315)	(5.849,22.429)
	P-value for the within treatment comparison [1]	0.6375	<.0001	
	P-value for the difference between groups [1]			0.0015
	Mean (SD)	1.492 (9.4213)	15.847 (14.4009)	
WEEK 52	Number of patients with value	17	17	
	LS Mean	2.961	21.968	19.008
	SE	3.3832	3.3362	4.7576
	95% CI [1]	(-3.933,9.854)	(15.177,28.759)	(9.319,28.696)
	P-value for the within treatment comparison [1]	0.3881	<.0001	
	P-value for the difference between groups [1]			0.0004
	Mean (SD)	3.080 (11.2428)	22.062 (17.0130)	
	P-value for the difference between groups [2]			0.0001

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI = Confidence interval; LS = Least squares.
[1] The 95% CI and p-values are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Derived % Predicted DLco adj. for Hb and Pressure, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates. The variance-covariance structure used in the model is unstructured covariance.
[2] The p-value is based on a Wilcoxon-Mann-Whitney test and the missing data at Week 52 were imputed using LOCF by considering the last available post-baseline data.
Note: Mean (SD) reported at each visit are based on the available data in each treatment group.

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



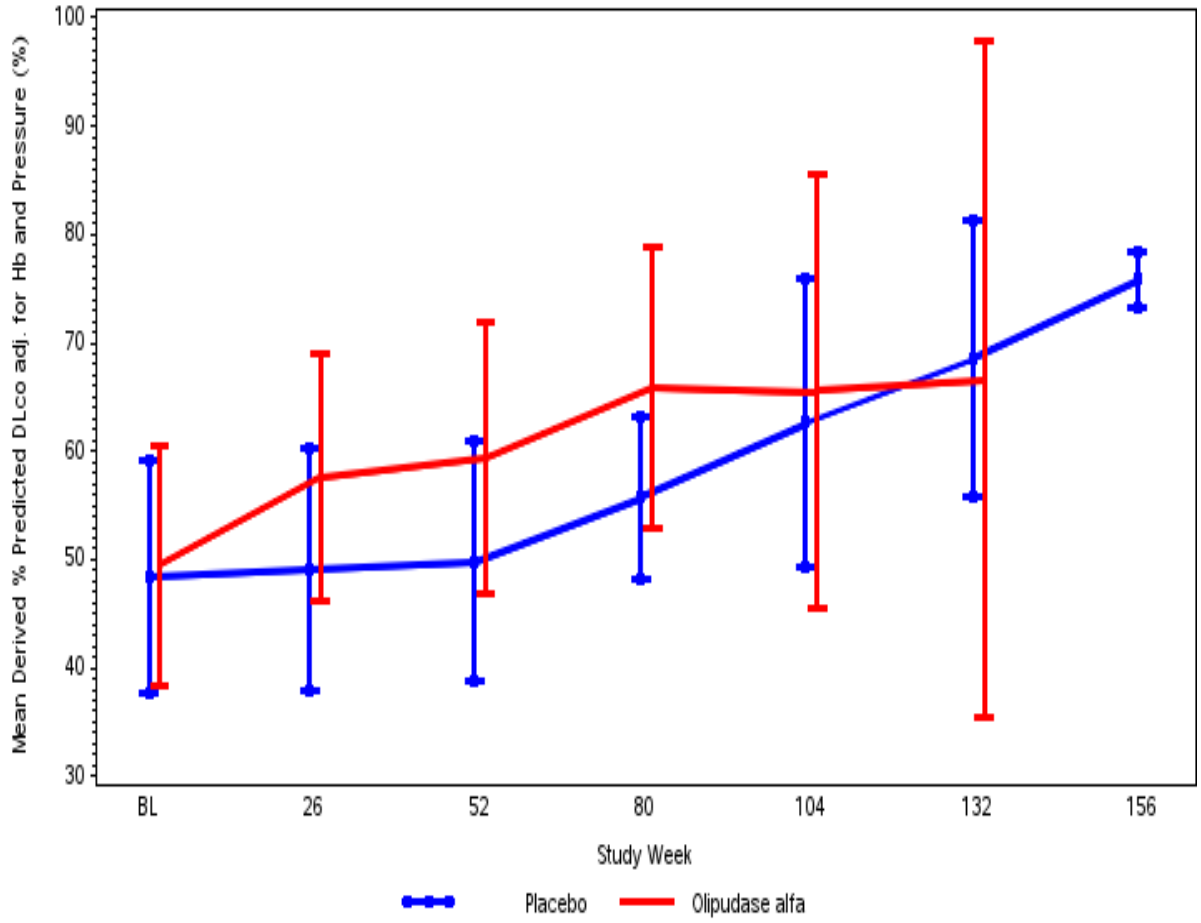
Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LS means and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline % Predicted DLco adj. for Hb and Pressure, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction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

ETP 期では、プラセボ群の患者に対し Week 52 後にオリプダーゼ アルファ投与を開始したところ、予測%DLco にベースラインからの改善がみられた。さらに、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者では、予測%DLco のベースラインからの更なる改善が認められた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.17]、図 2）。

プラセボ／オリプダーゼ アルファ群におけるベースラインからの予測%DLco の改善は、Week 104（ETP 期でのオリプダーゼ アルファ投与開始後 52 週）までに、オリプダーゼ アルファ群における予

測%DLcoのベースラインからWeek 52までの改善と同程度となった(ベースラインからの平均変化率:それぞれ27.229%［n=6］及び22.062%［n=17］）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.17]、図2）。

図 2 - Summary plot of mean DLco (% predicted) over time (same baseline for both treatment groups) in PAP+ETP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)



Note: After Week 52 all patients received olipudase alfa.
Note: The vertical bars represent standard deviations.
Note: The baseline for both treatment groups is the last non-missing value prior to the first infusion of study treatment.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/summ1_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/re_summ1_g_dvdlacpp_i.rtf (10APR2020 - 0:36)

PAP期における事前に規定したレスポンダーの解析：

臨床的に意義のある結果の解釈に役立つように、予測%DLcoのベースラインから15%改善という閾値を用いて、事前に規定したレスポンダーの解析を実施した。すなわち、Week 52において予測%DLco

のベースラインからの変化量が 15%以上であった患者をレスポンダーとみなした。Week 52 のデータが欠測であった患者は、ノンレスポンダーとみなした。

PAP期のWeek 52における予測%DLcoのベースラインからの変化量に関するレスポンダー解析を表 5 に要約する。オリプダーゼ アルファ群では合計 5 名（27.8%）の患者がレスポンダーであったが、プラセボ群ではレスポンダーは認められなかった。

表 5 - Responder analysis for change in DLco (% predicted) at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)

Visit		Placebo (N=18)	Olipudase Alfa (N=18)	Comparison
Week 52	Number of patients with baseline value	18	18	
	Responder, n (%)	0	5 (27.8)	
	Odds ratio for olipudase alfa vs. placebo			14.4
	95% CI for odds ratio			(0.8, 271.1)
	P-value			0.075

Note: A logistic regression model with baseline and treatment group as the covariates was used.
Note: Only patients with baseline value were considered for the determination of responders. For % predicted DLco, a patient was considered a responder if his/her change from baseline value on % predicted DLco >= 15% at Week 52; otherwise, a patient was considered a non-responder. For patients who have missing data at Week 52, they were considered non-responders.
Note: The responder percentages were calculated using the number of patients with baseline value in each treatment group as the denominator.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/responder_t_dvdlacpp.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/responder_t_dvdlacpp_i.rtf (09APR2020 - 23:01)

2.1.1.2 脾容積のベースラインから Week 52 までの変化率

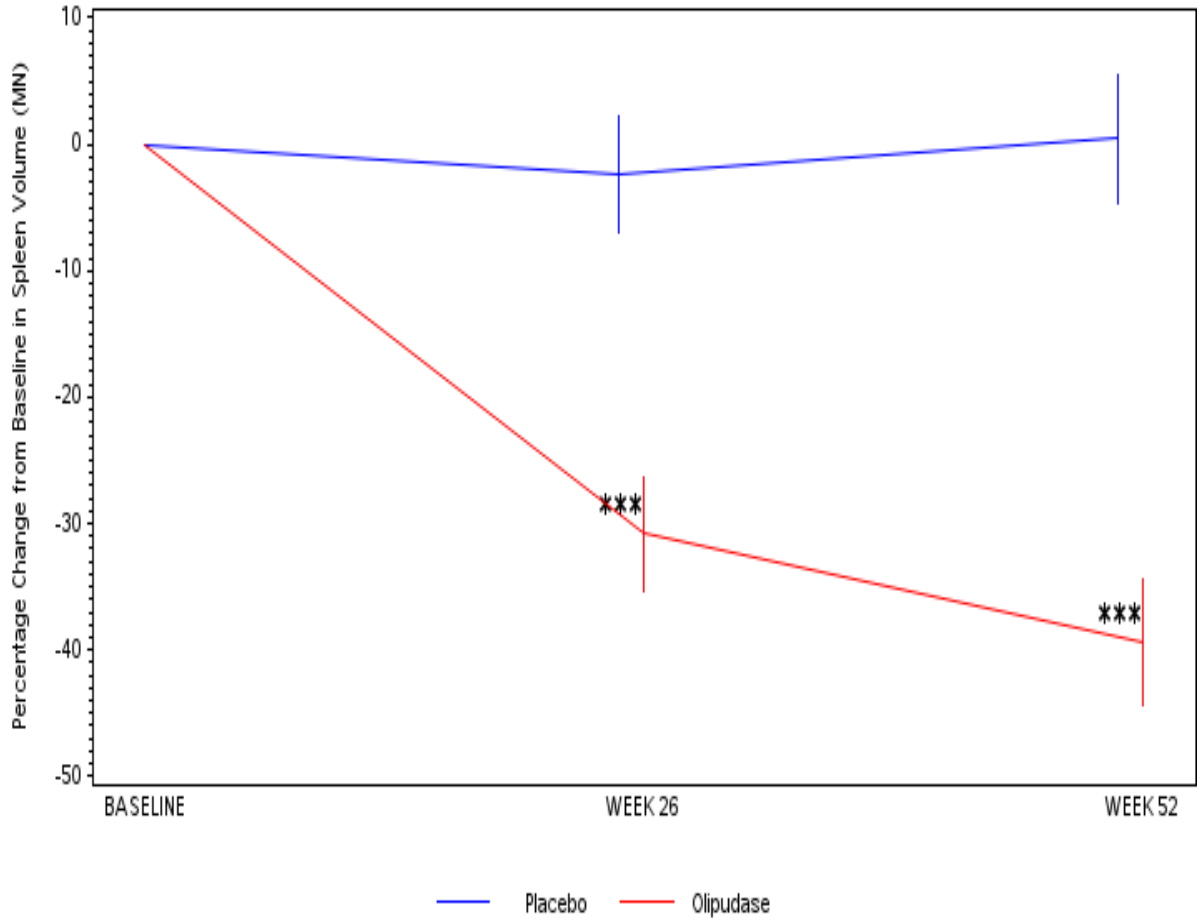
ベースラインにおける脾容積（MN）の平均値は、オリプダーゼ アルファ群（11.696 MN）とプラセボ群（11.214 MN）で同程度であり、中等度の脾腫を有することが示唆された。MMRM により、mITT 集団の PAP 期における脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、プラセボ群(0.481%)で増加したのに対し、オリプダーゼアルファ群(-39.446%)では減少し、群間差は-39.927%であり、統計的に有意であった（p<0.0001）（表 6、図 3）。この結果は、米国を含む全ての国において、多重性の調整後も統計的に有意であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.3]）。

表 6 - Analysis of the percentage change in spleen volume (MN) from baseline to 52 weeks using a mixed model for repeated measures in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)

Visit	Statistic	Placebo (N=18)	Olipudase alfa (N=18)	Difference
BASELINE	Number of patients with value	18	18	
	Mean (SD)	11.214 (3.8407)	11.696 (4.9239)	
	Median	10.682	10.652	
	Min : Max	6.05 : 18.06	6.24 : 20.85	
WEEK 26	Number of patients with value	17	18	
	LS Mean	-2.366	-30.843	-28.477
	SE	2.2367	2.1732	3.1292
	95% CI [1]	(-6.927,2.195)	(-35.274,-26.411)	(-34.858,-22.096)
	P-value for the within treatment comparison [1]	0.2984	<.0001	
	P-value for the difference between groups [1]			<.0001
	Mean (SD)	-2.426 (9.8223)	-30.786 (8.4046)	
WEEK 52	Number of patients with value	17	18	
	LS Mean	0.481	-39.446	-39.927
	SE	2.5002	2.4294	3.4957
	95% CI [1]	(-4.615,5.577)	(-44.398,-34.495)	(-47.051,-32.803)
	P-value for the within treatment comparison [1]	0.8486	<.0001	
	P-value for the difference between groups [1]			<.0001
	Mean (SD)	0.421 (11.9939)	-39.389 (8.1197)	
	P-value for the difference between groups [2]			<.0001

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI = Confidence interval; LS = Least squares.
[1] The 95% CI and p-values are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Spleen Volume (MN), baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates. The variance-covariance structure used in the model is unstructured covariance.
[2] The p-value is based on a Wilcoxon-Mann-Whitney test and the missing data at Week 52 were imputed using LOCF by considering the last available post-baseline data.
Note: Mean (SD) reported at each visit are based on the available data in each treatment group.

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



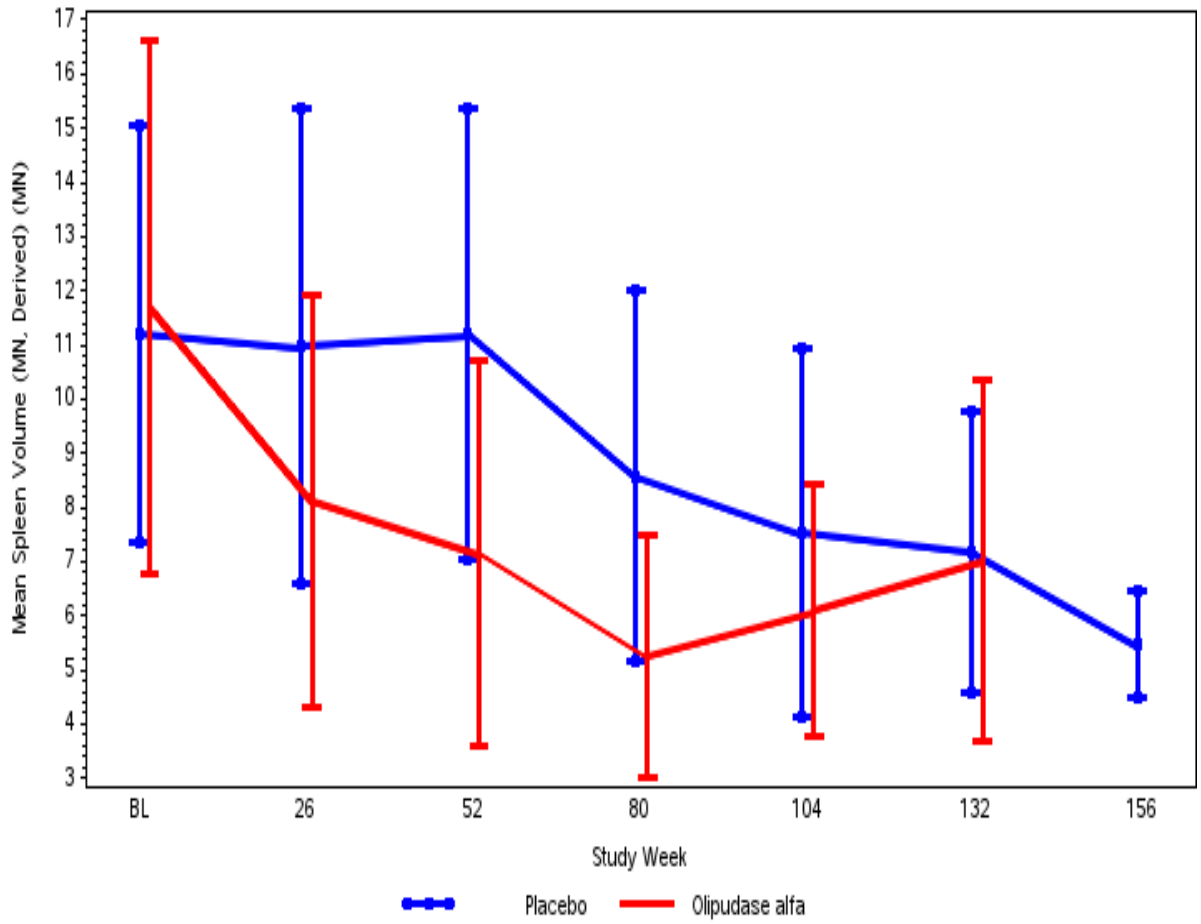
Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LSmeans and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Spleen Volume (MN), baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates.
Note: * indicates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

ETP 期では、プラセボ群の患者に対し Week 52 後にオリプダーゼ アルファ投与を開始したところ、脾容積（MN）のベースラインからの平均変化率は減少し始めた。さらに、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者では、脾容積（MN）のベースラインからの平均変化率の更なる減少が示された（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.18] 、図 4）。

プラセボ／オリプダーゼ アルファ群における脾容積（MN）のベースラインからの減少は、Week 104（ETP 期でのオリプダーゼ アルファ投与開始後 52 週）までに、オリプダーゼ アルファ群における脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの減少と同程度となった（ベースラインからの平均変

化率：それぞれ-38.361%［n=6］及び-39.389%［n=18］）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.18]、図 4）。

図 4 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time (same baseline for both treatment groups) in PAP+ETP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)



Note: After Week 52 all patients received olipudase alfa.
Note: The vertical bars represent standard deviations.
Note: The baseline for both treatment groups is the last non-missing value prior to the first infusion of study treatment.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/summ1_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mo_summ1_g_spvolmnd_i.rtf (10APR2020 - 0:36)

PAP 期における事前に規定したレスポンダーの解析：

臨床的に意義のある結果の解釈に役立つように、脾容積についての事前に規定したレスポンダー解析では、反応の閾値を Week 52 における脾容積（MN）のベースラインからの変化率について-30%以下と設定した。すなわち、Week 52 において脾容積（MN）が 30%以上減少（ベースラインからの変化率で評価）した患者をレスポンダーとみなした。

PAP 期の Week 52 における脾容積（MN）のベースラインからの変化率に関するレスポンダー解析を表 7 に要約する。オリプダーゼ アルファ群では合計 17 名（94.4%）の患者がレスポンダーであったが、プラセボ群ではレスポンダーは認められなかった。

表 7 - Responder analysis for percentage change in spleen volume (MN) at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)

Visit		Placebo (N=18)	Olipudase Alfa (N=18)	Comparison
Week 52	Number of patients with baseline value	18	18	
	Responder, n (%)	0	17 (94.4)	
	Odds ratio for olipudase alfa vs. placebo			1232.8
	95% CI for odds ratio			(13.2, 114771.6)
	P-value			0.002

Note: A logistic regression model with baseline and treatment group as the covariates was used.
Note: Only patients with baseline value were considered for the determination of responders. A patient was considered a responder if his/her percentage change from baseline on spleen volume (MN) <= -30% at Week 52; otherwise, a patient was considered a non-responder. For patients who have missing data at Week 52, they were considered non-responders.
Note: The responder percentages were calculated using the number of patients with baseline value in each treatment group as the denominator.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/responder_t_spvolmnd.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/responder_t_spvolmnd_i.rtf (09APR2020 - 23:01)

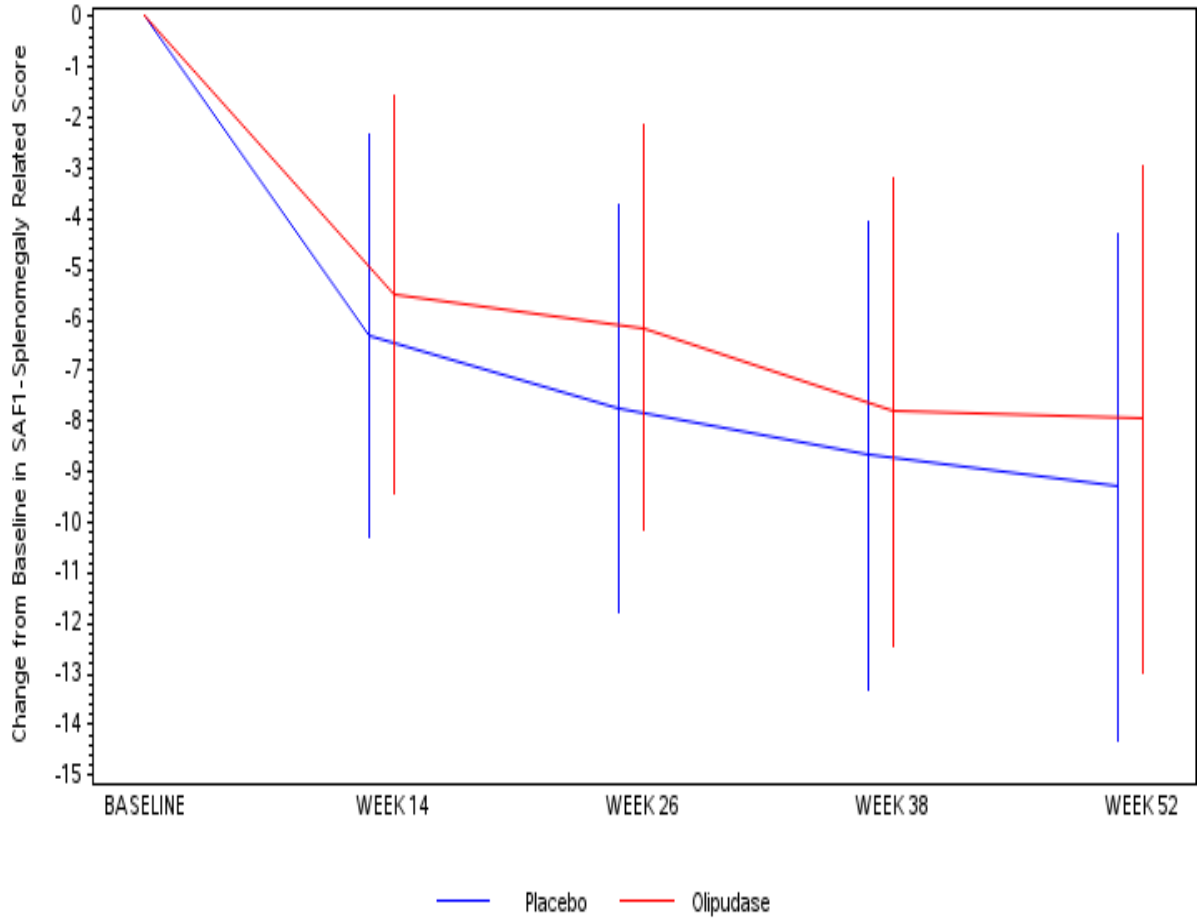
2.1.1.3 脾臓に関する複合評価項目－米国に限定した評価項目

腹部 MRI で測定した脾容積と、SRS で測定した脾容積に関連する患者の知覚を組み合わせて、米国に限定した脾臓に関する複合評価項目とした。この複合評価項目は、客観的評価項目と主観的評価項目を組み合わせたものである。

ベースラインにおける SRS は高く、比較的重度の症状を示唆していた。プラセボ群及びオリプダーゼ アルファ群の平均 SRS はそれぞれ 28.051 及び 24.552 であった。これらのスコアは、SRS の個々の項目の平均スコアが、0～10 の回答尺度（0＝全くなし、10＝想像できる最もひどい程度）のうち、約 5～6 であることを示している。

両群において、SRS の低下が認められたが、SRS のベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は、オリプダーゼ アルファ群（-7.956）とプラセボ群（-9.298）で統計的な差はなかった（多重性調整後、p=0.7027）（図 5）。この結果は、米国を含む全ての国で、多重性を調整すると統計的に有意ではなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.3]）。

図 5 - Summary plot of the LS means from the MMRM of the change in splenomegaly-related score from baseline to 52 weeks in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)



Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LSmeans and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline SAF1-Splenomegaly Related Score, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates.
Note: * indicates p-value <0.05, ** indicates p-value <0.01, *** indicates p-value <0.001.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/mmrm_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mmrm_g_srsmean_i.rtf (10APR2020 - 0:30)

PAP 期におけるレスポンダー解析：

SRS について意義のあるレベルの改善を達成した各投与群の患者の割合を比較するために、レスポンダー解析を行った（主要閾値：ベースラインから Week 52 までの変化量：-12.5 以下、副次閾値：ベースラインから Week 52 までの変化量：-18.0 以下）。すなわち、患者は主要及び副次閾値に基づき、Week 52 において SRS がそれぞれ 12.5 以上及び 18.0 以上の減少が認められたときにレスポンダーとみなされる。レスポンダー解析に関する詳細は、Module 5.3.5.1 DFI12712 [PRO Psychometric Analysis Technical Report]に記載されている。

レスポンダーの割合について、投与群間での有意差は認められなかった（主要閾値を用いたレスポンダーの名目上の p 値=0.671、副次閾値を用いたレスポンダーの名目上の p 値=0.972、表 8）。

表 8 - Responder analysis for change in splenomegaly-related score at Week 52 in PAP - mITT population - DFI12712 (ASCEND)

Visit			Placebo (N=18)	Olipudase Alfa (N=18)	Comparison
Week 52	Primary threshold	Number of patients with baseline value	17	18	
		Responder, n (%)	7 (41.2)	6 (33.3)	
		Odds ratio for olipudase alfa vs. placebo			0.7
		95% CI for odds ratio			(0.2, 3.0)
		P-value			0.671
Week 52	Secondary threshold	Number of patients with baseline value	17	18	
		Responder, n (%)	3 (17.6)	3 (16.7)	
		Odds ratio for olipudase alfa vs. placebo			1.0
		95% CI for odds ratio			(0.2, 6.2)
		P-value			0.972

Note: A logistic regression model with baseline and treatment group as the covariates was used.
Note: Only patients with baseline value were considered for the determination of responders. Primary threshold is change from baseline at Week 52 <= -12.5 points; Secondary threshold is change from baseline at Week 52 <= -18 points. Patients who met the meaningful change threshold at Week 52 were considered responders and those who did not meet the threshold were considered non-responders. For patients who have missing data at Week 52, they were considered non-responders.
Note: The responder percentages were calculated using the number of patients with baseline value in each treatment group as the denominator.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/responder_t_srsmean.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/responder_t_srsmean_i.rtf (09APR2020 - 23:01)

2.1.2 多重性調整

副次有効性評価項目は、MMRM を用いて解析し、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 8.7.3.4.2]に記載したように、逐次検定により多重性の調整を実施した。

治験実施計画書に従い、主要評価項目のうち、予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率について、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の差が統計的に有意であったため、本試験は主要評価項目を達成したとみなされた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Table 25]）。

米国を除いた全ての国で実施した解析では、2 つの主要評価項目（予測%DLco 及び脾容積のベースラインから Week 52 までの変化率）のいずれについてもオリプダーゼ アルファ群とプラセボ群で有意差が認められた。したがって、副次有効性評価項目の仮説検定を実施した。肝容積及び血小板数につ

いて、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群のベースラインから Week 52 までの変化率の差は統計的に有意であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Table 25]）。

米国に限定した解析では、予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率に関して、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群との差は統計的に有意であった。一方で、脾容積のベースラインから Week 52 までの変化率についてのオリプダーゼ アルファ群とプラセボ群との差は統計的に有意であったが、SRS のベースラインから Week 52 までの変化量については統計的に有意でなかったため、脾臓に関する複合評価項目は達成されなかった。したがって、全ての副次評価項目の正式な検定は多重性調整基準により実施できなかったが、名目上の p 値を示した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Table 25]）。

2.1.3 副次有効性評価項目

副次有効性評価項目は、MMRM を用いて解析し、DFI12712（ASCEND）の CSR（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 8.7.3.4.2]）に示したように、逐次検定により多重性の調整を実施した。

2.1.3.1 肝容積のベースラインから Week 52 までの変化率

ベースラインにおける肝容積（MN）の平均値は、オリプダーゼ アルファ群（1.444 MN）及びプラセボ群（1.616 MN）で同程度であり、中等度の肝腫を有することが示唆された。肝容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、プラセボ群（-1.468%）と比較し、オリプダーゼ アルファ群で大きな減少を示した（-28.064%、p<0.0001）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Table 26]及び[Figure 14]）。この結果は、米国を除いた全ての国で、多重性の調整後も統計的に有意であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.3]）。

2.1.3.2 血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率

ベースラインにおける血小板数の平均値は、オリプダーゼ アルファ群（107.178 x 10^9 /L）及びプラセボ群（115.583 x 10^9 /L）で同程度であり、軽度の血小板減少症を反映していた。血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、オリプダーゼ アルファ群（16.822%）の方がプラセボ群（2.490%）よりも高かった（p=0.0185）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 15]及び Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.5.1]）。これらの結果は、血小板減少症の緩やかな改善を反映し、米国を除いた全ての国で、多重性の調整後も統計的に有意であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.3]）。

2.1.3.3 疲労、疼痛及び呼吸困難の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量

患者は、SRS 質問票に使用したものと同じ電子日誌デバイス上で、疲労重症度（BFI の質問項目 3）、疼痛重症度（BPI-SF の質問項目 3）及び呼吸困難重症度（FACIT 呼吸困難ツール）に関する質問に回答した。患者は、1 項目ずつ電子日誌デバイスで回答した。BFI 及び BPI-SF の完全版については、紙上で回答し、三次有効性評価項目として検討した。

ベースラインにおける BFI の質問項目 3 で評価する疲労重症度スコアの平均値は、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群で同程度であった。両群で疲労重症度スコアが減少したが、疲労重症度スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群間で統計的有意差は認められなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.6.1]及び[16.2.6.6.2]）。したがって、米国を除いた全ての国での副次評価項目の逐次検定を終了した。

ベースラインにおける BPI-SF の質問項目 3 で測定する疼痛重症度スコア及び FACIT 呼吸困難ツールで測定する呼吸困難症状スコアの平均値は、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群で同程度であった。疼痛重症度スコア及び呼吸困難症状スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群に差は認められなかった（名目上の p 値>0.05）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.7.1]及び[16.2.6.8.1]）。

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

SRS のベースラインから Week 52 までの変化量は、米国以外では副次評価項目として、米国では主要評価項目である脾臓に関する複合評価項目の一部として評価された。結果は 2.1.1.3 項に記載されている。

2.1.4 三次有効性評価項目

2.1.4.1 HRCT 及び胸部 X 線による肺画像検査

HRCT で測定した「両肺のすりガラス陰影所見」のパラメータについて、ベースラインにおける平均スコアは、オリプダーゼ アルファ群（0.653）とプラセボ群（0.528）で同程度であり、軽度の疾患を反映していた。HRCT で測定した両肺のすりガラス陰影所見の平均スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は、プラセボ群（0.181）で増加したのに対し、オリプダーゼ アルファ群（-0.491）で減少し、その差は-0.672 で、名目上の p 値は 0.0056 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 19] 及び Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.15.1]）。

HRCT で測定した「両肺の ILD」のパラメータについて、ベースラインにおける平均スコアは、オリプダーゼ アルファ群（2.021）とプラセボ群（2.125）で同程度であり、中等度の疾患を反映していた。ベースラインから Week 52 までの HRCT で測定した両肺の ILD の平均スコアの変化量の調整平均は、プラセボ群（0.087）で増加したのに対し、オリプダーゼ アルファ群（-0.360）で減少した（両群の差：-0.447、名目上の p 値=0.0474）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.15.1]）。HRCT で測定したその他の肺画像パラメータの平均スコアのベースラインから Week 52 までの変化量は、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.15.1]に要約されている。ベースラインにおける胸膜肥厚及び網状・結節影の平均スコアは臨床的に意義のあるものではなく、Week 52 の時点での変化は顕著ではなかった。

胸部 X 線で測定した間質性陰影所見について、ベースラインにおける平均スコアは、オリプダーゼ アルファ群（1.824）及びプラセボ群（1.781）で同程度であり、中等度の疾患を反映していた。間質性陰影所見の平均スコアのベースラインから Week 52 までの変化量の調整平均は、プラセボ群（0.280）で増加したのに対し、オリプダーゼ アルファ群（-0.911）で減少し、その差は-1.191 で、名目上の p 値は<0.0001 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.16.1]）。

2.1.4.2 肺機能検査

ベースラインにおける肺機能検査値の平均値は同程度であり、軽度から中等度の肺機能障害を反映していた。

ベースラインにおける FVC の予測正常値に対する割合（以下、予測%FVC）の平均値は、オリプダーゼ アルファ群で 81.619%、プラセボ群で 83.144%であった。予測%FVC のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、プラセボ群（1.421%）と比較し、オリプダーゼ アルファ群（6.736%）で著しい改善を示し、その差は 5.315%で名目上の p 値は 0.0246 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 20] 及び Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.13.1]）。

ベースラインにおける FEV1 の予測正常値に対する割合（以下、予測%FEV1）及び TLC の予測正常値に対する割合（以下、予測%TLC）の平均値は、オリプダーゼ アルファ群でそれぞれ 75.250%及び 79.888%、プラセボ群でそれぞれ 78.611%及び 77.849%であった。予測%FEV1 及び予測%TLC のベースラインから Week 52 までの変化率は予測%FVC と同様の傾向を示したが、名目上の p 値は>0.05 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 [Figure 21]及び[Figure 22]並びに Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.12.1]及び[16.2.6.14.1]）。

FVC、FEV1 及び TLC の測定値についても、ベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は同様の傾向を示した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.13.5]、[16.2.6.12.5]及び[16.2.6.14.5]）。

2.1.4.3 肝機能検査

ベースラインにおける平均 AST は、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の両方で同程度であったが、基準範囲上限（ULN）よりも高かった。AST のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、プラセボ群（1.998%）で増加したのに対し、オリプダーゼ アルファ群（-31.599%）で減少し（著明な改善を示唆）、名目上の p 値は 0.0003 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.11.3]）。プラセボ群と比較して、オリプダーゼ アルファ群におけるこの減少は Week 14 で認められ、Week 26 及び Week 38 も減少し続けた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure16]）。

ALT、総ビリルビン及び直接ビリルビンのベースラインから Week 52 までの変化率にも同様の結果が認められ、Week 52 で認められた差は Week 14 から PAP 期を通して認められた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.11.1]、[16.2.6.11.5]及び[16.2.6.11.7]）。

2.1.4.4 空腹時脂質プロファイル

ベースラインにおける脂質パラメータの平均値は、ULNと同程度又はULNを僅かに上回っていた。これらのパラメータの範囲は、数名の患者で脂質パラメータの異常がみられることを示す。ベースラインでは、プラセボ群の33.3%及びオリプダーゼ アルファ群の27.8%が脂質修飾剤を投与されていた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details [16.2.4.4.2]）。

プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群で、主要なアテローム形成性脂質パラメータのベースラインから Week 52 の平均変化率の顕著な減少が認められた。同様に並行して、オリプダーゼ アルファ群の抗アテローム形成性パラメータの平均値がプラセボ群と比較して増加し、改善を示した。

総コレステロールについては、ベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、プラセボ群で-3.731%、オリプダーゼ アルファ群で-14.873%であった（両群の差：-11.143%、名目上の p 値=0.0909、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.17.1]及び[16.2.6.17.2]）。非 HDL コレステロールについては、プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群で大きく減少した（両群の差：-26.137%、名目上の p 値=0.0002）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 23]）。同様に、次の項目について、ベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群で減少した：LDL コレステロール（両群の差：-25.852%、名目上の p 値=0.0021、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 24]）、VLDL コレステロール（両群の差：-29.483%、名目上の p 値=0.0006、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.17.5]）、アポリポ蛋白 B（両群の差：-27.170%、名目上の p 値<0.0001、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.17.7]）及びトリグリセリド（両群の差：-32.966%、名目上の p 値=0.0002、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 25]）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.17.1]）。脂質パラメータの減少は、Week 14 から認められた。Week 52 におけるリポ蛋白(a)の差は 6.060%で、名目上の p 値は 0.6830 であった。

アポリポ蛋白 A1 及び HDL コレステロールの平均値は、オリプダーゼ アルファ群で増加した。アポリポ蛋白 A1 のベースラインから Week 52 までの変化率の調整平均は、プラセボ群（-3.007%）で減少したのに対し、オリプダーゼ アルファ群（14.677 %）で増加し、その差は 17.684%で、名目上の p 値は 0.0028 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.17.1]及び[16.2.6.17.8]）。同様に、HDL コレステロールのベースラインから Week 52 までの変化率は、プラセボ群（5.656%）と比較して、オリプダーゼ アルファ群（39.172%）で大きく、その差は 33.517%で、名目上の p 値は 0.0016 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 26]）。これらの増加は、Week 14 から認められた。

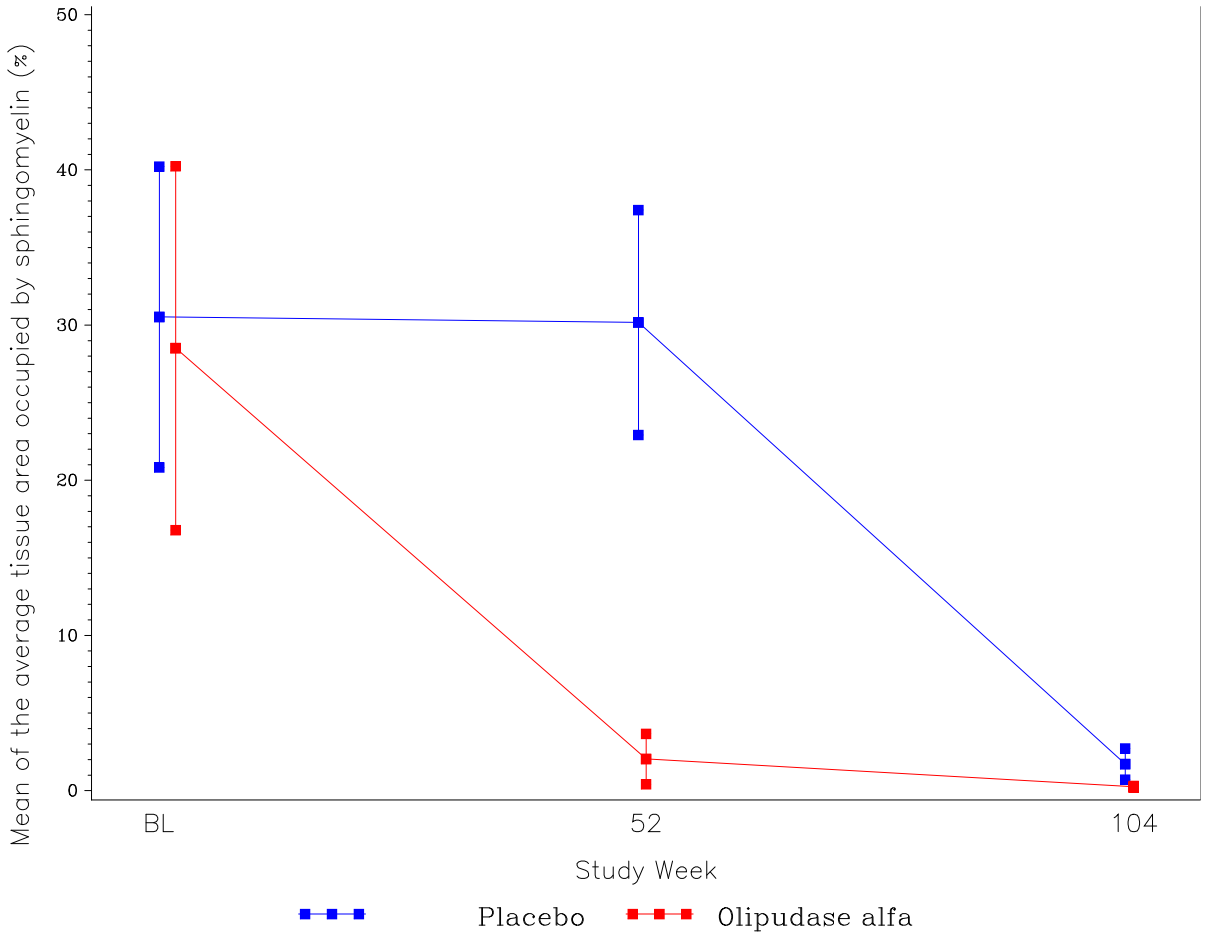
その他の三次有効性評価項目及び探索的有効性評価項目の結果は、それぞれModule 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.3]及び[Section 10.4]に示す。

2.1.5 薬力学的評価項目

2.1.5.1 肝組織におけるスフィンゴミエリン蓄積

DFI12712（ASCEND）のデータカットオフ日時点で、肝生検検体（ベースライン及び Week 52 の両方）がプラセボ群の 15 名、オリプダーゼ アルファ群の 13 名から入手可能であった。ベースラインでは、組織学的診断によりスフィンゴミエリンが検出された組織領域の平均値は、プラセボ群で 30.526%、オリプダーゼ アルファ群で 28.517%であった。Week 52 において、プラセボ群ではこの割合は変わらず（30.173%）、ベースラインからの平均変化率は 10.891%であった。オリプダーゼ アルファ群では、スフィンゴミエリンはほぼ消失し、組織学的診断によりスフィンゴミエリンが検出された組織領域の平均値は 2.040%であり、ベースラインからの平均変化率は-92.710%であった（図 6 及び Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.1.1]）。

図 6 - Summary plot of the mean of the average tissue area occupied by sphingomyelin (%) over time in PAP+ETP - Pharmacodynamic population - DFI12712 (ASCEND)



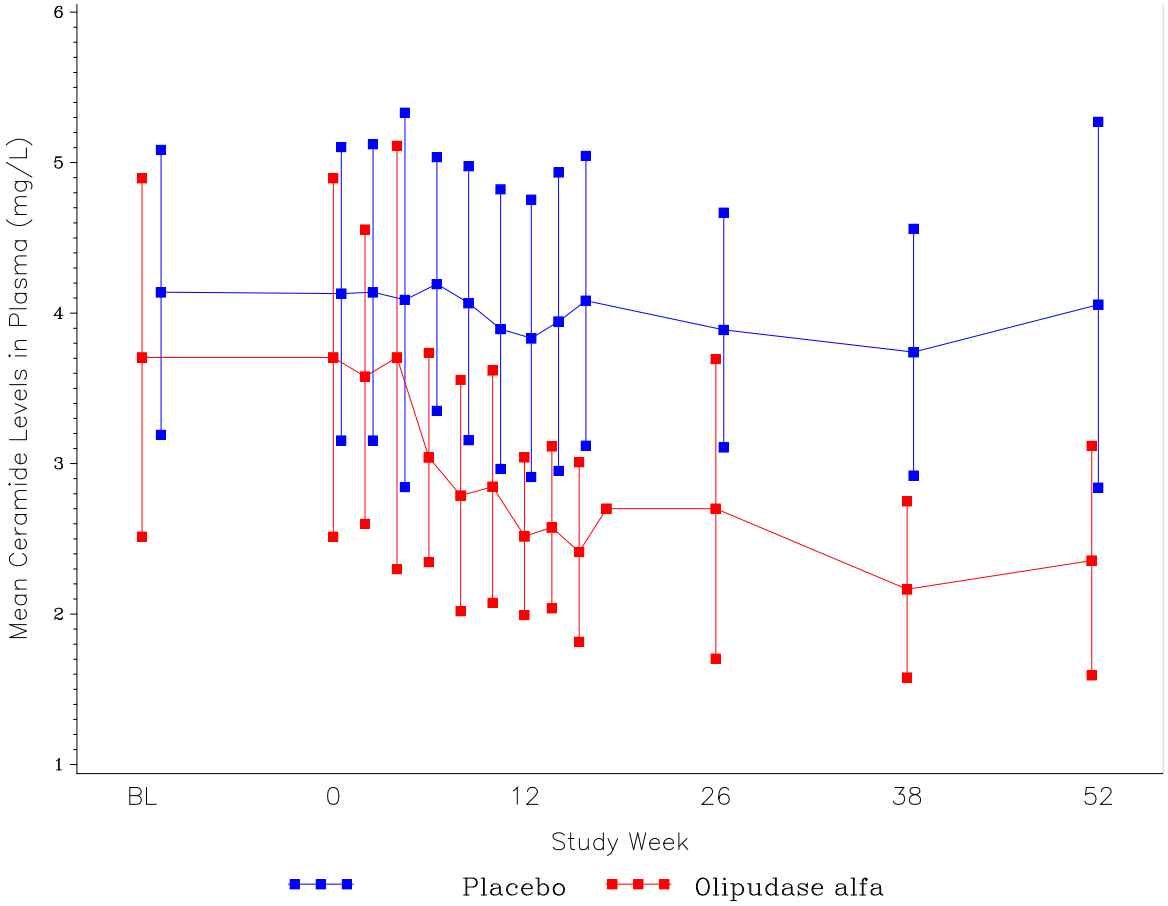
Note: After Week 52 all patients received olipudase alfa.
Note: The vertical bars represent standard deviations.

Note: The baseline for both treatment groups is the last non-missing value prior to the first infusion of study treatment.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/lab_summ_g_spgmyavg.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_summ_g_spgmyavg_i.rtf (21FEB2020 - 23:25)

2.1.5.2 セラミド

セラミドは、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産物である。両群のベースラインでの平均投与前血漿中セラミド濃度は基準範囲内であった。ベースラインから Week 52 までの PAP 期の投与期間を通じて、オリプダーゼ アルファ群でセラミドが徐々に減少したが、プラセボ群では、同期間中、ベースライン値付近を維持した（図 7）。投与前血漿中セラミド濃度のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、プラセボ群では-3.52%であったのに対し、オリプダーゼ アルファ群では-34.82%であった。投与前血漿中セラミド濃度のベースラインから Week 52 までの平均変化量は、オリプダーゼ アルファ群で-1.35 mg/L（3.71 mg/L から 2.36 mg/L に減少）であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 32]及び Appendix 16.2.7 Other safety observations – Part 2 [16.2.7.9.1]）。

図 7 - Summary plot of mean ceramide levels in plasma (mg/L) over time - pre-infusion, for both groups in PAP - Safety population - DFI12712 (ASCEND)

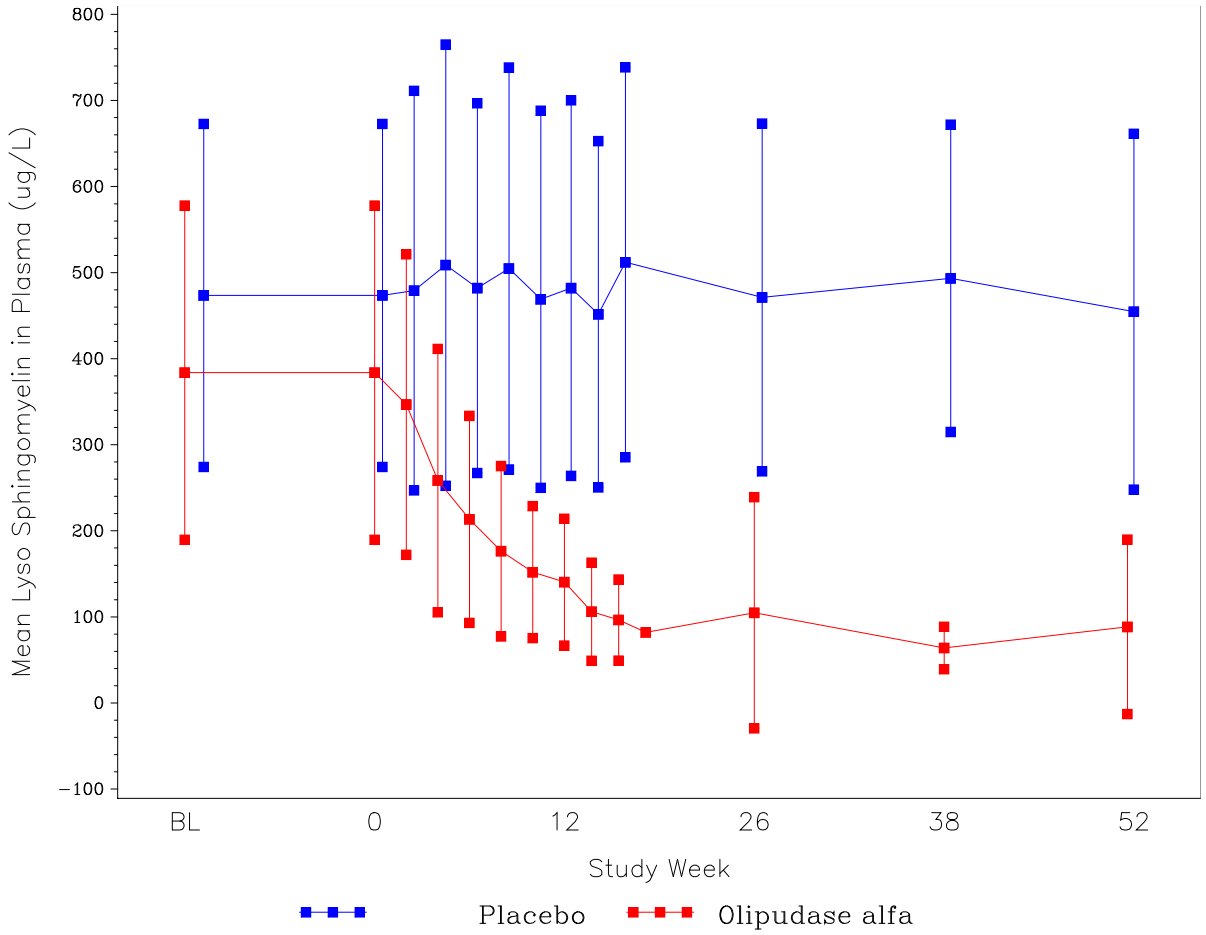


Note: The vertical bars represent standard deviations.
Note: The baseline is the last non-missing value prior to the first infusion of study treatment.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/lab_summ_g3.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_summ_g3_ceraplas_pr_pap_i.rtf (09APR2020 - 23:07)

2.1.5.3 リゾスフィンゴミエリン

リゾスフィンゴミエリン（lyso-SPM）は、スフィンゴミエリンの脱アシル基体である。投与前、投与終了後 24 時間及び 48 時間の平均 lyso-SPM 濃度は、オリプダーゼ アルファ群ではベースライン後投与開始から Week 52 まで、徐々に着実に減少したが、プラセボ群ではベースライン値付近を維持していた（図 8）。投与前血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、オリプダーゼ アルファ群で-77.968%、プラセボ群で-6.118%であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.1.1]）。

図 8 - Summary plot of mean lysosphingomyelin in plasma (µg/L) over time - pre-infusion, for both groups in PAP - Pharmacodynamic population - DFI12712 (ASCEND)



Note: The vertical bars represent standard deviations.
Note: The baseline is the last non-missing value prior to the first infusion of study treatment.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/lab_summ_g3.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_summ_g3_lyspplas_pr_pap_i.rtf (09APR2020 - 23:07)

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

DFI12712（ASCEND）の mITT 集団の Week 52 での事後の多重ドメインレスポンス解析の概要を表 9 に示す。

複数の臓器にわたる ASMD の各症状に対するオリプダーゼ アルファ投与効果の全体像を示すために、8 つの疾患評価パラメータ（DLco、脾容積、肝容積、胸部 X 線による間質性陰影、HRCT による両肺のすりガラス陰影所見、HRCT による両肺の ILD 所見、ALT 及び LDL コレステロール）を特定し、それぞれのパラメータについて患者ごとの反応を 4 つのレベルの改善定義で評価した（1.3.3.1.1 項）。

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

表 9 - Summary of multi-domain response analysis at week 52 - mITT population - DFI12712 (ASCEND)

	Olipudase alfa (N=18)	**Placebo (N=18)**	**P-value**
Patients meeting improvement definition 1			
For all 8 parameters, n(%)	6 (33.3%)	0	0.0191
For at least 7 of 8 parameters, n(%)	11 (61.1%)	0	0.0001
For at least 6 of 8 parameters, n(%)	16 (88.9%)	0	<.0001
For at least 5 of 8 parameters, n(%)	17 (94.4%)	3 (16.7%)	<.0001
For at least 4 of 8 parameters, n(%)	17 (94.4%)	7 (38.9%)	0.0009
For at least 3 of 8 parameters, n(%)	18 (100%)	13 (72.2%)	0.0455
For at least 2 of 8 parameters, n(%)	18 (100%)	16 (88.9%)	0.4857
For at least 1 of 8 parameters, n(%)	18 (100%)	17 (94.4%)	1.0000
Patients meeting improvement definition 2			
For all 8 parameters, n(%)	1 (5.6%)	0	1.0000
For at least 7 of 8 parameters, n(%)	6 (33.3%)	0	0.0191
For at least 6 of 8 parameters, n(%)	10 (55.6%)	0	0.0003
For at least 5 of 8 parameters, n(%)	13 (72.2%)	1 (5.6%)	<.0001
For at least 4 of 8 parameters, n(%)	16 (88.9%)	1 (5.6%)	<.0001
For at least 3 of 8 parameters, n(%)	16 (88.9%)	3 (16.7%)	<.0001
For at least 2 of 8 parameters, n(%)	18 (100%)	8 (44.4%)	0.0003
For at least 1 of 8 parameters, n(%)	18 (100%)	12 (66.7%)	0.0191
Patients meeting improvement definition 3			

	Olipudase alfa (N=18)	Placebo (N=18)	P-value
For all 8 parameters, n(%)	0	0	-
For at least 7 of 8 parameters, n(%)	0	0	-
For at least 6 of 8 parameters, n(%)	4 (22.2%)	0	0.1039
For at least 5 of 8 parameters, n(%)	9 (50.0%)	0	0.0010
For at least 4 of 8 parameters, n(%)	12 (66.7%)	0	<.0001
For at least 3 of 8 parameters, n(%)	15 (83.3%)	1 (5.6%)	<.0001
For at least 2 of 8 parameters, n(%)	16 (88.9%)	3 (16.7%)	<.0001
For at least 1 of 8 parameters, n(%)	18 (100%)	8 (44.4%)	0.0003
Patients meeting improvement definition 4			
For all 8 parameters, n(%)	0	0	-
For at least 7 of 8 parameters, n(%)	0	0	-
For at least 6 of 8 parameters, n(%)	1 (5.6%)	0	1.0000
For at least 5 of 8 parameters, n(%)	4 (22.2%)	0	0.1039
For at least 4 of 8 parameters, n(%)	6 (33.3%)	0	0.0191
For at least 3 of 8 parameters, n(%)	10 (55.6%)	0	0.0003
For at least 2 of 8 parameters, n(%)	15 (83.3%)	1 (5.6%)	<.0001
For at least 1 of 8 parameters, n(%)	17 (94.4%)	5 (27.8%)	<.0001

P-values are calculated by Fisher's Exact test.
The eight parameters are DLco (mL/min/mmHg), Spleen Volume (MN, Derived), Liver Volume (MN, Derived), CXR Lung Interstitial (LUNGINT), HRCT Both Lungs Ground Glass Appearance (BLVL_GRO), HRCT Both Lungs Interstitial Lung Disease (BLVL_INT), Alanine Aminotransferase (ALT) (IU/L), and LDL Cholesterol (LDL) (mmol/L).
12 placebo treated patients (1 DLco, 1 Liver Volume, 1 Spleen Volume, 1 BLVL_INT, 2 ALT, 4 LUNGINT, 4 LDL, and 8 BLVL_GRO) and 7 Olipudase alfa treated patients (1 DLco, 1 Liver Volume, 2 LUNGINT, and 4 BLVL_GRO) have missing at baseline or week 52 are considered as non-responder for the specific parameter.
The improvement definition 1, 2, 3 and 4 for DLco are percent CFB > 0%, > 10%, > 10%, and > 10%, respectively.
The improvement definition 1, 2, 3 and 4 for spleen volume are percent CFB < 0%, < -5%, < -15%, and < -30%, respectively.
The improvement definition 1, 2, 3 and 4 for LUNGINT, BLVL_GRO, BLVL_INT are percent CFB < 0, < -25%, < -50%, and < -75%, respectively.
The improvement definition 1, 2, 3 and 4 for Liver Volume, ALT, and LDL are percent CFB < 0, < the 3rd quartile from Olipudase alfa treatment group, < median from Olipudase alfa treatment group, and < the 1st quartile from Olipudase alfa treatment group, respectively.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_multi_t_new.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_multi_t_new_i.rtf (06JAN2021 - 3:43)

2.1.7 DFI12712（ASCEND）における事後の相関解析

ILD の機能的改善と構造的改善の関連性を確認するため、予測%DLco（ヘモグロビン値及び大気圧で補正）と HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」との相関解析を実施した。オリプダーゼ アルファ群では、予測%DLco の改善と HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」の平均スコアの改善に相関が認められた（r=-0.563、名目上の p 値=0.0186）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 36]）。しかし、患者数が少ないため、予測%DLco 及び HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」の平均スコアの両方が最も改善した 1 名の患者のデータが影響し、相関が示されたと考えられる（Module 5.3.5.1

DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.15]）。プラセボ群では、相関性は低かった（r=0.1154、名目上の p 値=0.6591）。

予測%DLco の改善と HRCT による「両肺の ILD」の平均スコアの改善に相関は認められず、相関係数は 0.2466 で、名目上の p 値は 0.3401 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.16]）。

脾容積（MN）の改善と TLC の改善に相関は認められず、相関係数は-0.052 で、名目上の p 値は 0.8496 であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.17]）。

2.2 DFI13412：成人患者を対象とした第 Ib 相臨床試験

DFI13412 の結果から、幾つかの個々の有効性パラメータにおいて、オリプダーゼ アルファ投与に対する好ましい反応が認められた。これには、平均予測%DLco の増加、平均脾容積及び肝容積の減少、胸部 X 線及び HRCT による ILD スコア（すりガラス陰影及び ILD パラメータ）の減少、血清中キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE の好ましい変化、アテローム形成性脂質プロファイルの好ましい変化（減少）、並びに疲労及び疼痛に関する健康アウトカム評価の改善傾向を含む。

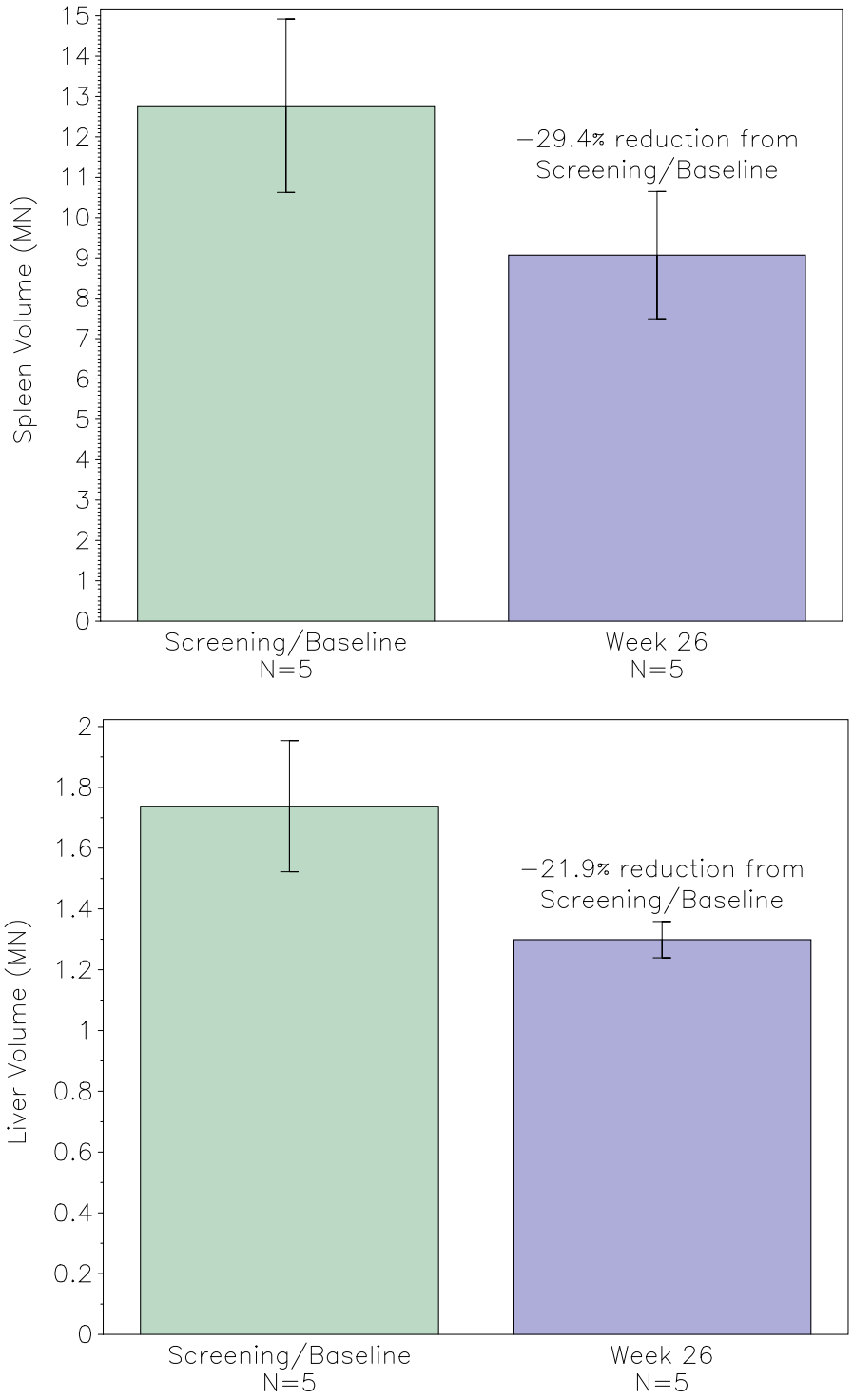
本項では、脾容積及び肝容積の変化並びに肺の画像検査及び機能検査を含む探索的有効性評価項目の主解析の概要を示す。追加の詳細は、Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR に記載されている。

肝臓及び皮膚組織におけるスフィンゴミエリンの除去、血漿及び乾燥ろ紙血におけるスフィンゴミエリン及び代謝物を含む副次探索的薬力学結果、並びにエルゴメトリー、空腹時脂質プロファイル、バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18、ACE、骨型 ALP、C-テロペプチド）、血液学的検査、医師による全般改善度評価及び健康アウトカム質問票を含むその他の探索的有効性評価項目の結果は、Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR に記載されている。

2.2.1 脾容積及び肝容積

ベースラインにおいて、全患者に少なくとも中等度の脾腫が認められた。Week 26 において、全患者の平均脾容積（MN）はベースラインから 29.4%減少した（図 9 及び Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.1.2]）。Week 26 において、全患者の平均肝容積（MN）はベースラインから 21.9%減少した（図 9 及び Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.1.5]）。

図 9 - Mean spleen and liver volumes (in MN): baseline and Week 26 - exploratory efficacy population (N=5) - DFI13412



PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13412/CSR_01/REPORT/PGM/g_om2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/g_om2_splnvolm_x.rtf (17AUG2014 - 8:40)
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13412/CSR_01/REPORT/PGM/g_om2.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/g_om2_livevolm_x.rtf (17AUG2014 - 8:40)

2.2.2 血小板数

ベースラインの平均血小板数は 117.6 x 10^9 /L（中等度の血小板減少症）であったが、Week 26 の平均投与前血小板数は 138.8 x 10^9 /L まで増加し、ベースラインからの平均変化量は 21.2 x 10^9 /L であった（Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data [16.2.8.1.4]）。

2.2.3 肺画像検査及び肺機能検査

胸部 X 線検査による ILD、肺結節影及び網状・結節影、並びに HRCT によるすりガラス陰影、ILD 及び網状・結節影は、Week 26 ではベースラインと比較しておおむね減少していた。全患者においてベースラインの胸膜厚は正常であり、Week 26 に変化は認められなかった。また、胸部 X 線検査ではベースライン及び Week 26 に肺浸潤影は認められなかった。ベースラインでは、HRCT スキャンにより全患者に軽度から重度の ILD の影響が肺実質に認められ、5 名中 2 名では 4 つの解剖学的領域の全ての陰影パターンにおいて HRCT 所見が認められた。最も広範囲な陰影パターンは ILD で、最も狭範囲な陰影パターンはすりガラス陰影であった。ベースラインで認められたそれぞれの ILD の陰影パターンの放射線画像濃度はおおむね Week 26 までに減少し、3 名ではベースラインで認められた ILD の陰影パターンの一部に消失が認められた（Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR [10.2.2.1]）。

ベースラインでは、肺機能評価項目である FVC、FEV1 及び TLC は基準範囲内であり、試験期間を通して基準範囲内に維持された。ベースラインの予測%DLco の平均値は 58.34%であり、肺拡散能の中等度の障害を反映していた。Week 26 までに平均予測%DLco が 6.02%増加し、ベースラインからの増加率は 13.4%で、軽度の分類まで改善した（Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.3.7.1]）。

2.3 DFI13803（ASCEND-Peds）：小児患者を対象とした第 I/II 相臨床試験

2.3.1 脾容積及び肝容積

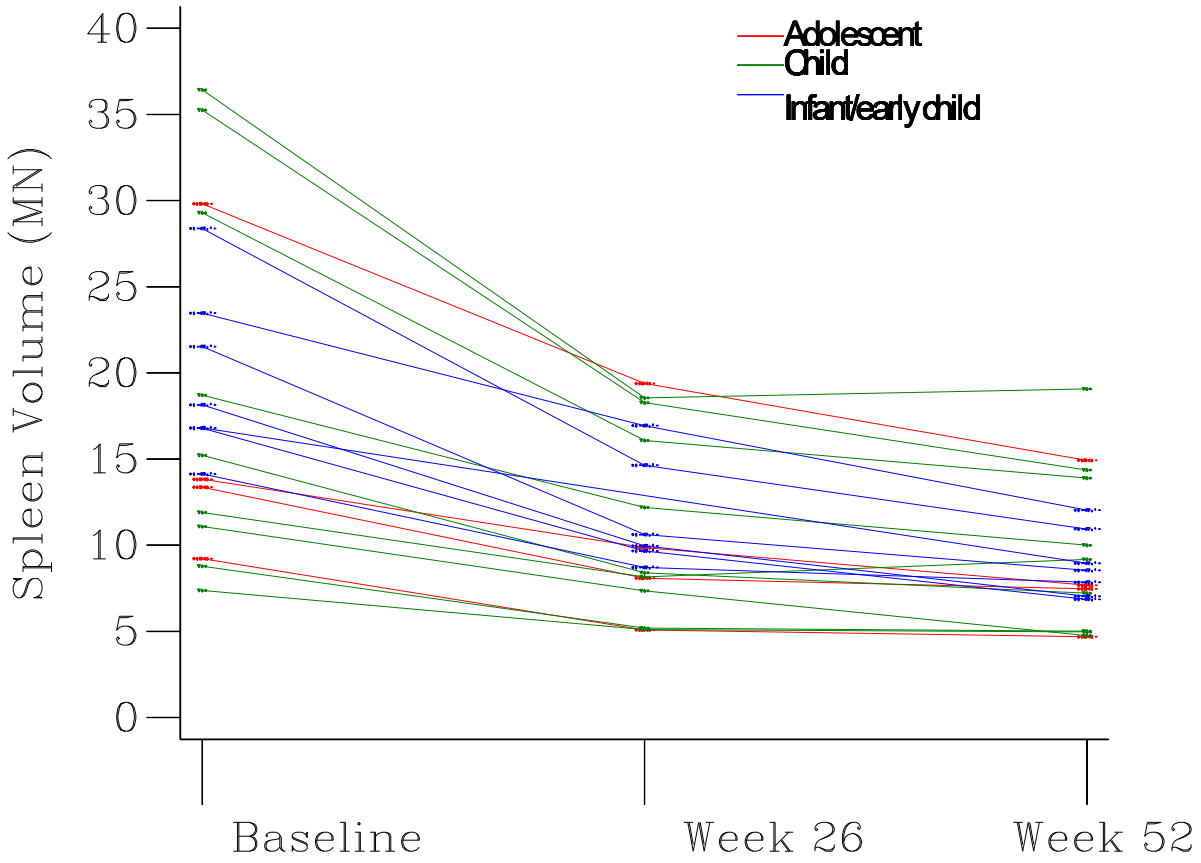
オリプダーゼ アルファの 26 週間投与及び 52 週間投与後の個々の患者の脾容積（MN）及び肝容積（MN）の変化を、それぞれ図 10 及び図 11 に示す。オリプダーゼ アルファによる効果は、全ての患者において投与後の初回評価である Week 26 から脾容積及び肝容積の両方で認められた。投与後 1 年（52 週間）で、全体（全年齢コホートを併合）において、脾容積（MN）は平均で 49.211%減少し（個々の患者の減少率：22.91%～61.46%、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 14]）、肝容積（MN）は平均で 40.560%減少した（個々の患者の減少率：16.57%～60.99%、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 15]）。脾容積及び肝容積の両方のベースラインからの改善は、統計的に有意であった（名目上の p 値<0.0001）。全般的に各年齢コホートにおける変化率は同程度であった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.8]［脾容積］及び[16.2.6.1.2.4]［肝容積］）。

本試験の 20 名の患者のうち 19 名（95.0%）で、Week 52 で脾容積（MN）の 30%以上の減少（ベースラインからの変化率）が認められた（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.10]）。

脾容積（cm³及びMN）に関する全ての有効性データ（測定値、ベースラインからの変化量及び変化率）をそれぞれModule 5.3.5.2 DFI13803 Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.1.2]及び[16.2.6.1.1.1]に要約し、患者ごとのデータをModule 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.1.10]に示す。

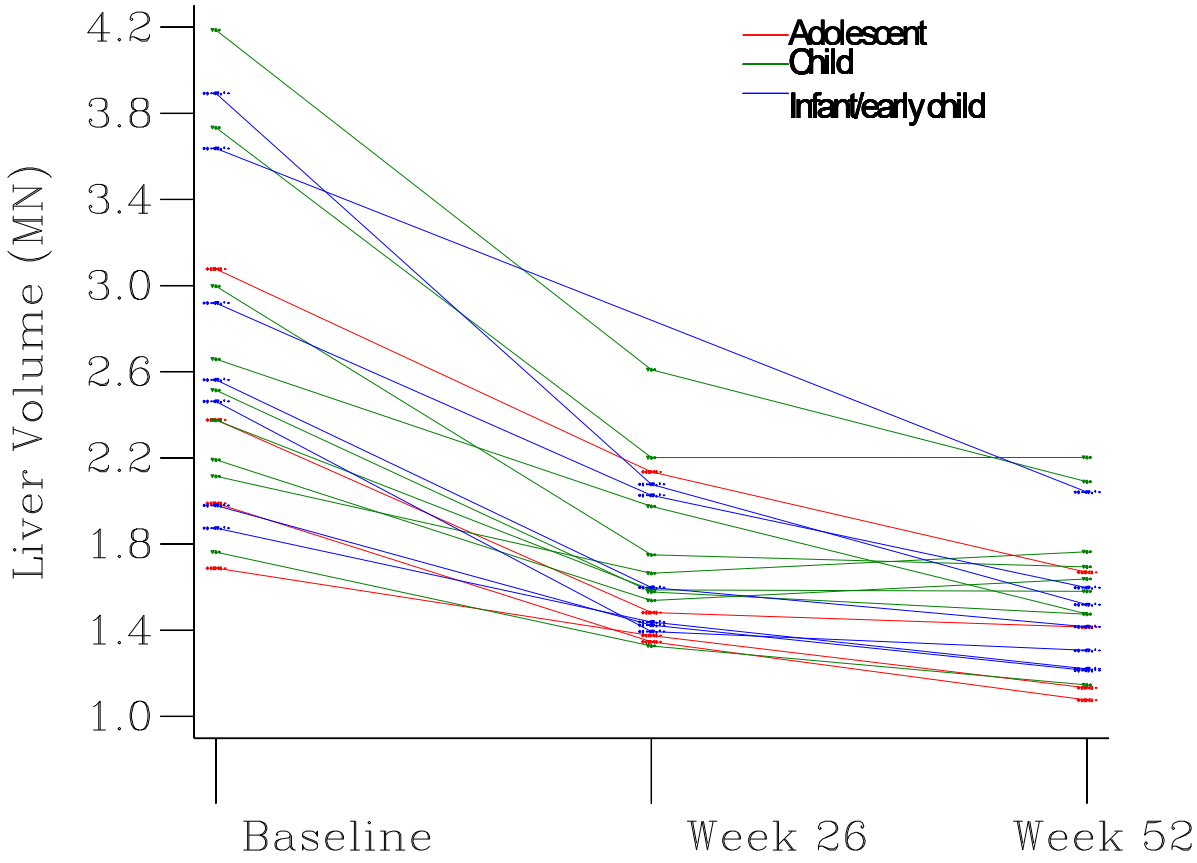
肝容積（cm³及びMN）に関する全ての有効性データ（測定値、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率）をそれぞれModule 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.2.2]及び[16.2.6.1.2.1]に要約し、患者ごとのデータを[16.2.6.1.2.6]に記載する。

図 10 - By-patient plot of spleen volume (MN) over time - mITT Population - DFI13803 (ASCEND-Peds)



PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13803/CSR/REPORT/PGM/mo_bypat_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mo_bypat_g_spvolmnd_i.rtf (21APR2020 - 19:38)

図 11 - By-patient plot of liver volume (MN) over time - mITT Population - DFI13803 (ASCEND-Peds)



PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13803/CSR/REPORT/PGM/mo_bypat_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mo_bypat_g_livolmnd_i.rtf (21APR2020 - 19:38)

2.3.2 血小板数

ベースラインにおける血小板数の平均値（SD）は、青年コホートで 98.93（9.28）x 10^9 /L、児童コホートで 148.82（87.50）x 10^9 /L、乳児／幼児コホートで 145.66（28.01）x 10^9 /L、全体で 137.74（62.32）x 10^9 /L であった。血小板数のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、青年コホートで 45.01%、児童コホートで 30.67%、乳児／幼児コホートで 31.76%、全体で 34.03%であり（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.4.1.1]）、オリプダーゼ アルファによる平均血小板数の改善を示した（全体の名目上の p 値=0.0003）。

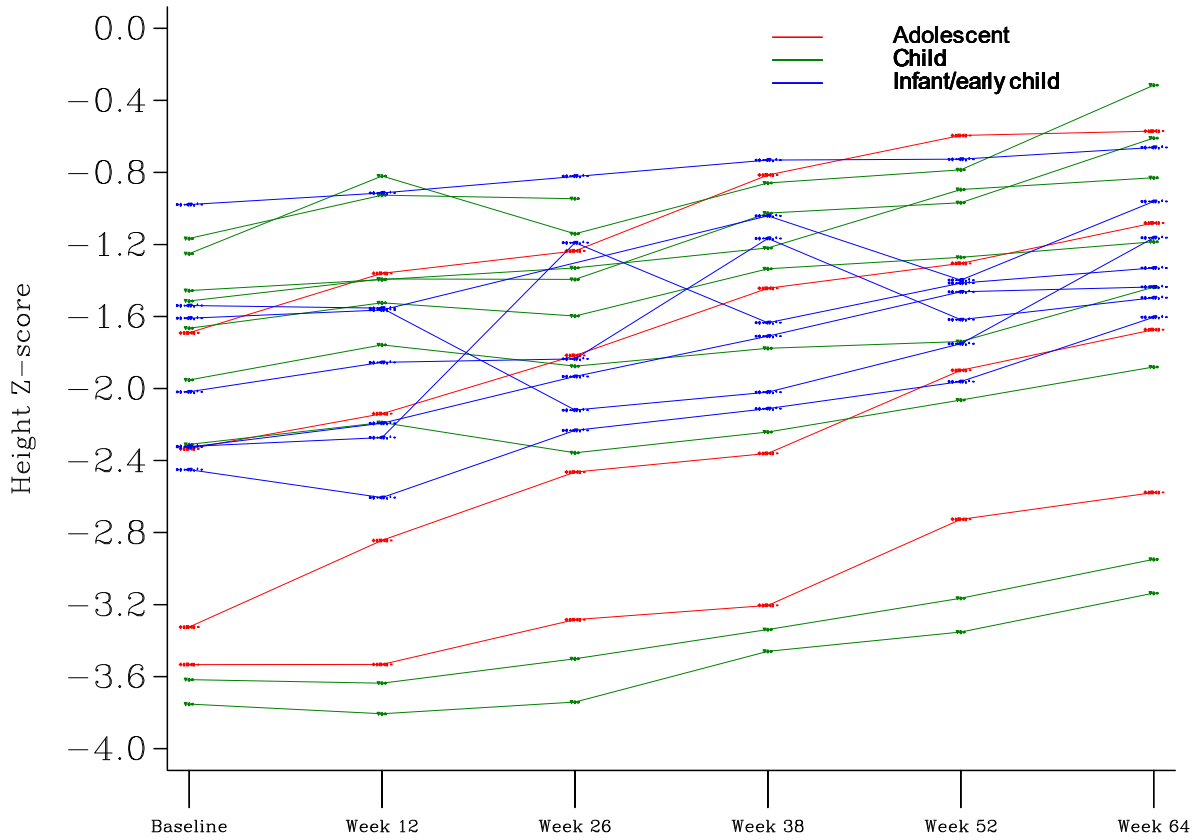
2.3.3 身長 Z スコア

試験期間を通した患者ごとの身長 Z スコアを図 12 に示す。

52 週間の投与後、15 名（78.9%）で身長 Z スコアのカテゴリーが改善し、4 名（21.1%）の患者は同じカテゴリーのままであった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.1]）。全般的に身長 Z スコアの改善は、全年齢コホートで同程度であった。

各来院時における身長Zスコア分類別の要約を、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.1]に示す。

図 12 - By patient plot on height Z score over time – mITT population - DFI13803 (ASCEND-Peds)



PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13803/CSR/REPORT/PGM/vs_bypat_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/vs_bypat_g_htzscore_i.rtf (21APR2020 - 19:47)

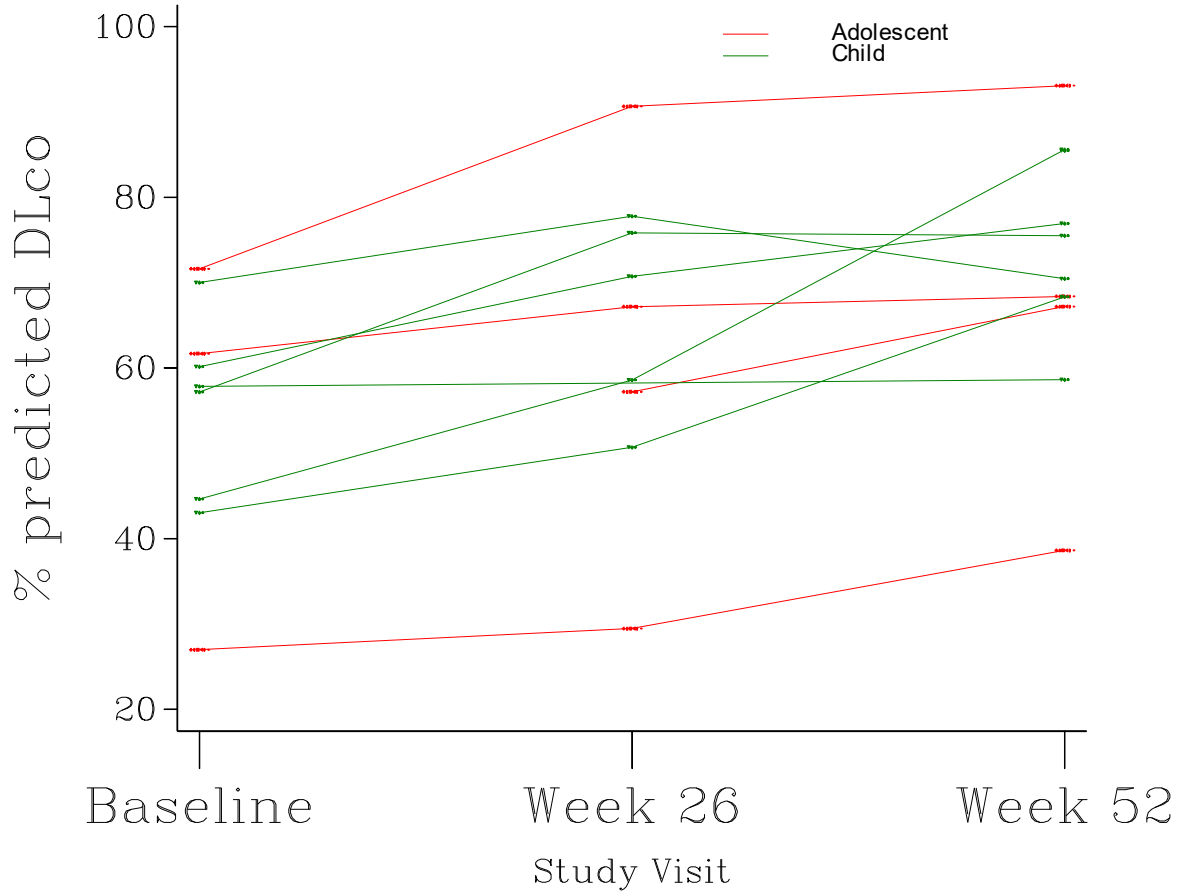
2.3.4 肺機能検査

ヘモグロビン値で補正した予測%DLco に対するオリプダーゼ アルファの影響を患者ごとに図 13 に示し、ベースラインからの変化率を Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 16]に要約する。投与後 1 年（52 週間）で、ヘモグロビン値で補正した予測%DLco は、ベースラインで検査を実施できた 9 名の患者において、平均で 32.94%（ベースラインからの変化率）増加し（個々の患者の増加率 : 0.7%～91.7%）、ベースラインからの統計的有意差が示された（名目上の p 値=0.0053）。

ベースラインで検査を実施した 9 名のうち 5 名（55.6%）で、予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化量が 15%以上であった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.3.5.2]）。ヘモグロビン値で補正した予測%DLco に関する全ての有効性データ（測定値、ベースラインからの変化量及び変化率）を Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.3.4.1]に要約し、患者ごとのデータを[16.2.6.3.5.2]に示す。

予測%FVC、予測%FEV1及び予測%TLCのベースラインからWeek 52までの平均変化率についても、全体で、それぞれ15.2%（13名、名目上のp値=0.0126）、9.06%（13名、名目上のp値=0.0330）及び19.917%（8名、名目上のp値=0.0324）の改善が認められた（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.3.1.1]、[16.2.6.3.2.1]及び[16.2.6.3.3.1]）。

図 13 - By-patient plot of percent predicted DLco adjusted for hemoglobin over time, age cohort=overall - mITT Population - DFI13803 (ASCEND-Peds)



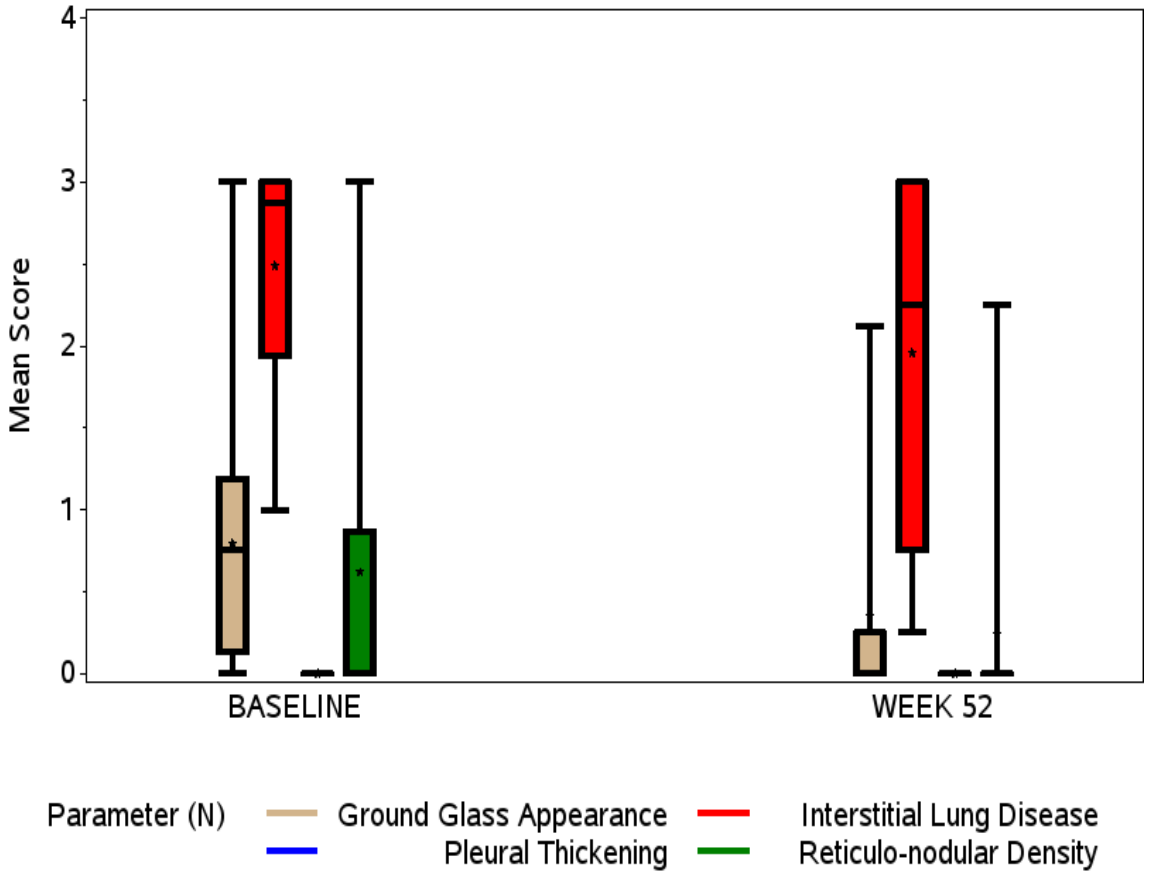
Including 1 patient whose DLco was performed at the Week 64 visit but within the Week 52 analysis window as described in the SAP.
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13803/CSR/REPORT/PGM/re_bypat_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/re_bypat_g_dvdlhcpp_i.rtf (21MAY2020 - 22:34)

2.3.5 HRCTによる肺画像検査

Week 52では、以下のHRCTパラメータの平均スコアのベースラインからの減少が認められた：すりガラス陰影所見（両肺全体で-0.4013）、ILD（両肺全体で-0.6053）及び網状・結節影（両肺全体で-0.4079）。いずれの患者においても、ベースラインの胸膜肥厚は認められず、Week 52で変化は認められなかっ

た。全体の結果を図 14 に、年齢コホートごとの結果を Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.5.3]から[16.2.6.5.5]に示す。患者ごとの各解剖学的領域のスコア及び平均スコア（左肺、右肺及び両肺）の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.5.6]及び[16.2.6.5.7]に示す。HRCT のスコアは、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 8.5.2.2.3]に記載する。

図 14 - Box plot of pulmonary imaging by HRCT mean score across 4 levels and both lungs, age cohort=overall - mITT population - DFI13803 (ASCEND-Peds)



Note: The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 1st and 3rd quartiles). The star symbol inside the box represents the group mean. The horizontal line inside the box represents the group median. The vertical lines issuing from the box extend to the group minimum and maximum values.
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13803/CSR/REPORT/PGM/mo_box_g_hrctmean.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mo_box_g_hrctmean_overall_i.rtf (21FEB2020 - 4:35)

2.3.6 胸部 X 線による肺画像検査

胸部 X 線検査（各国の法規制に基づき選択した実施医療機関で実施）を実施した 14 名の患者では、両肺の間質性陰影所見の平均（SD）評価スコアが 52 週間のオリプダーゼ アルファ投与により、全体でベースラインより 0.64（0.66）改善（減少）した（ベースラインのスコア：2.79［0.43］、Week 52 のスコア：2.14［0.79］）。スコアリング方法は、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 8.5.2.2.4]に説明されている。

mITT 集団における胸部 X 線肺評価スコアの結果を Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.6.1]に要約し、全体及び年齢コホートごとの箱ひげ図を[16.2.6.6.2]から[16.2.6.6.5]に、患者ごとのデータを[16.2.6.6.6]に示す。

2.3.7 脂質プロファイル

各年齢コホート及び全体で、総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドの平均値は試験期間中に減少し、HDL コレステロールの平均値は増加した。総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド及び HDL コレステロールの平均値を、それぞれ Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Figure 13]、[Figure 14]、[Figure 15]及び[Figure 16]に示す。空腹時脂質パラメータのベースラインから Week 52 までの平均変化量及び平均変化率を含めた要約を、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.11.1.1]に示す。

2.3.8 手部 X 線検査による骨年齢

ベースラインでは、患者は骨年齢と実年齢の間に平均で 24 か月の遅れが認められた。オリプダーゼ アルファの投与後 52 週では、骨年齢と実年齢の差に改善は認められなかった。

手部 X 線検査による骨年齢を Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 17]に要約し、患者ごとのデータを Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.7.2]に記載する。

2.3.9 健康アウトカム質問票

PedsQL Generic Core Scale 及び Multidimensional Fatigue Scale は、下位項目の大部分で、Week 52 でベースラインと比較して意義のある改善を示した。小児の自己申告及び親の報告による PedsQL Generic Core Scales、Multidimensional Fatigue Scales 及び Pediatric Pain Questionnaire は、それぞれ Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.13.1]、[16.2.6.13.2]及び[16.2.6.13.3]に示した。

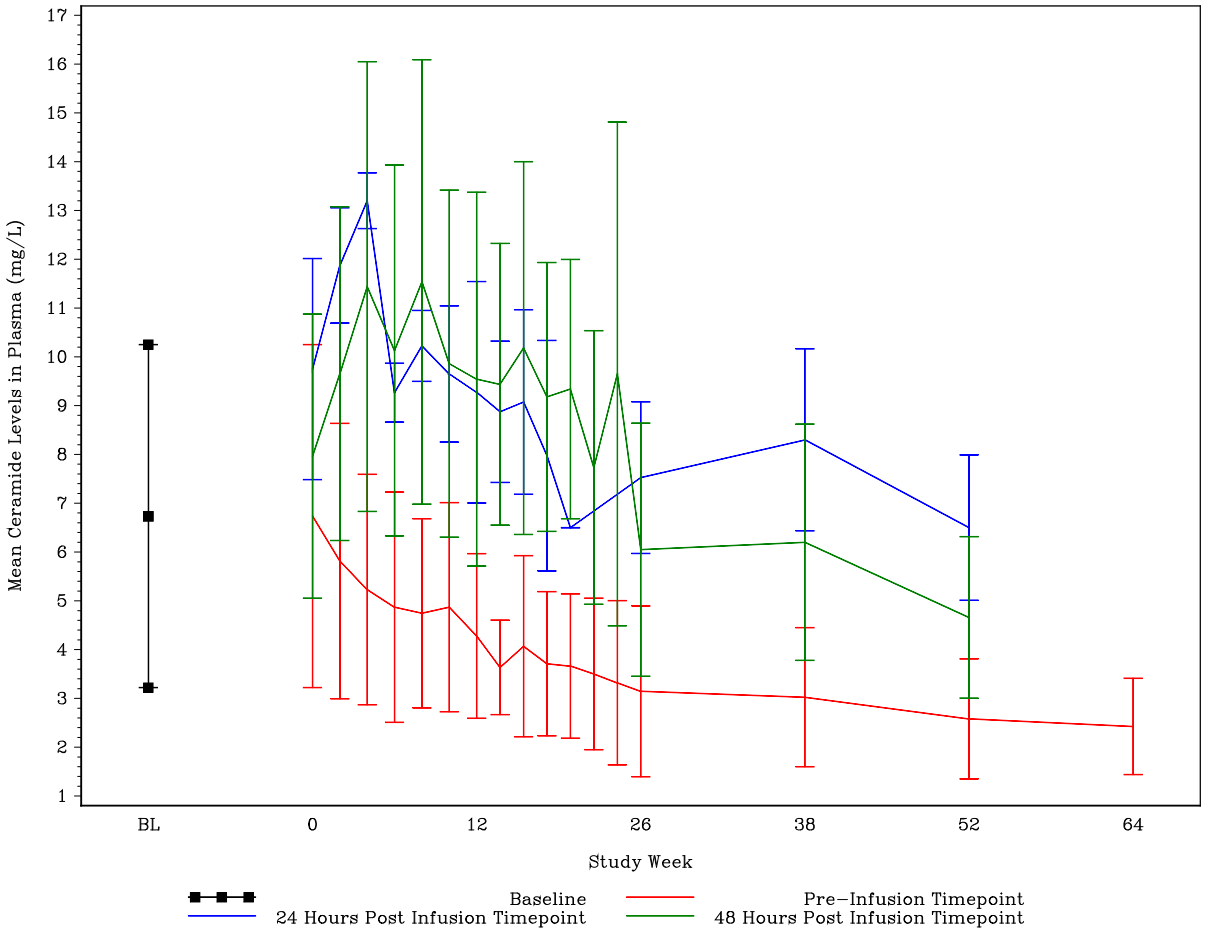
PedsQL Pediatric Pain Questionnaire の 100 mm の疼痛ビジュアルアナログスケールについては、小児の自己申告と親の報告は同様で、ベースラインと比較して Week 52 で平均値の変化はみられなかった（現在の疼痛について小児の自己申告が統計的に有意な改善を示したが、変化の中央値は 0.0 であった）。

2.3.10 薬力学的評価項目

2.3.10.1 セラミド

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。しかし、平均血漿中セラミド濃度は投与期間中を通して減少し、主に最初の 26 週間に顕著に減少した（図 15）。

図 15 - Summary plot of mean ceramide levels in plasma (&unit) over time, age cohort=overall - safety population - DFI13803 (ASCEND-Peds)

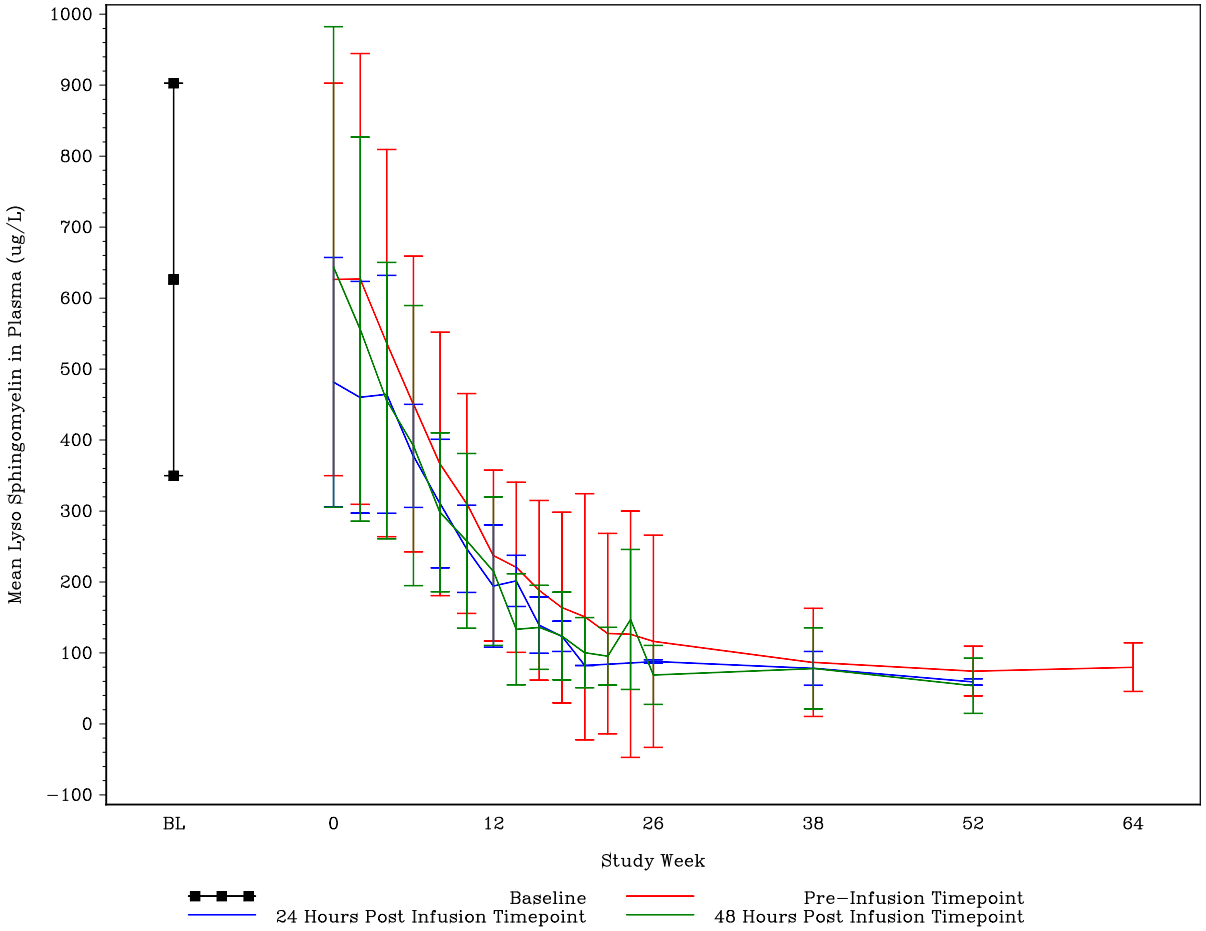


Note: The vertical bars represent standard deviations.
Twenty-four hours post-infusion was collected only in the adolescent age cohort (n = 4)
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13803/CSR/REPORT/PGM/lab_summ_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_summ_g_ceraplas_overall_i.rtf (21APR2020 - 19:26)

2.3.10.2 リゾスフィンゴミエリン

平均血漿中 lyso-SPM 濃度は投与期間中を通して減少し、主に最初の 26 週間に顕著に減少した。しかし、血漿中セラミドよりも高濃度で存在し、ベースラインでの濃度が非常に高かったためと考えられた（図 16）。

図 16 - Summary plot of mean lysosphingomyelin in plasma (&unit.) over time, age cohort=overall - pharmacodynamic population - DFI13803 (ASCEND-Peds)



Note: The vertical bars represent standard deviations.
Twenty-four hours post-infusion was collected only in the adolescent age cohort (n = 4)
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI13803/CSR/REPORT/PGM/lab_summ_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_summ_g_lyspplas_overall_i.rtf (21APR2020 - 19:25)

2.4 LTS13632：成人及び小児患者を対象とした第 II 相長期継続投与試験

2019 年 12 月 10 日の LTS13632 のデータカットオフ日時点で、DFI13412 から成人患者 5 名及び DFI13803（ASCEND-Peds）から小児患者 19 名が組み入れられ、少なくとも 1 回のオリプダーゼ アルファ投与を受けた。1 名の患者は DFI13803（ASCEND-Peds）において投与を完了し、LTS13632 に組み入れられたが、データカットオフ日時点で LTS13632 での治験薬投与を受けておらず、LTS13632 の解析には含まれなかった。

観察期間は、成人患者において平均 6.50 人年（範囲：6.4～6.6 人年）及び小児患者で平均 2.87 人年（範囲：1.3～4.5 人年）であった（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR [Table 17]）。両集団及びいずれの年齢グループ（青年：12 歳以上 18 歳未満、児童：6 歳以上 12 歳未満、乳児／幼児：6 歳未満）においても、オリプダーゼ アルファ投与により経時的な改善が示された。

- 脾容積は経時的に改善した。Month 54 において、成人患者 5 名の脾容積（MN）はベースラインから平均（SD）で 53.110（5.309）%減少した。Month 36 において、小児患者 9 名の脾容積（MN）はベースラインから平均（SD）で 65.678（6.140）%減少した。
- 肝容積は経時的に改善した。Month 54 において、成人患者 5 名の肝容積（MN）はベースラインから平均（SD）で 40.325（14.122）%減少した。Month 36 において、小児患者 9 名の肝容積（MN）はベースラインから平均（SD）で 54.087（8.985）%減少した。
- 平均投与前血小板数は経時的に改善した。Month 54 において、成人患者 5 名の血小板数はベースラインから平均（SD）で 26.75（22.59）%増加した。Month 36 において、小児患者 9 名の血小板数はベースラインから平均（SD）で 28.56（36.87）%増加した。
- 脂質プロファイルは経時的に好ましい改善を示し、アテローム形成性パラメータ（総コレステロール、LDL、VLDL、アポリポ蛋白 B、及びトリグリセリド）の減少及び抗アテローム形成性脂質パラメータ（HDL 及びアポリポ蛋白 A1）の増加が認められた。
- 両集団において、ILD の評価に用いるパラメータが改善した。
  - DLco は経時的に著しく改善した。Month 54 において、成人患者 5 名の予測%DLco はベースラインから平均（SD）で 49.4352（48.0029）%改善した。Month 36 において、小児患者 6 名の予測%DLco はベースラインから平均（SD）で 41.3877（40.6967）%改善した。
  - FVC、FEV1 及び TLC のその他の肺機能検査結果では、程度にばらつきがあるものの経時的に改善し、特に小児患者で意義のある改善がみられた。
  - 成人及び小児の両集団で、試験期間中、すりガラス陰影所見（HRCT）及び ILD スコア（HRCT 及び胸部 X 線）の両方で、疾患が認められなくなるまで経時的な改善がみられた。

- エルゴメトリーパラメータも、程度にばらつきがあるものの、成人及び小児の両集団で経時的な改善を示した。

- ベースライン時点で顕著に増加していた有効性バイオマーカーは経時的に改善し、全ての年齢グループで減少した。
  - 平均キトトリオシダーゼ濃度は経時的に改善した。Month 54 において、成人患者 5 名のキトトリオシダーゼ濃度はベースラインから平均（SD）で 88.5（5.6）%減少し、改善を反映する結果が示された。Month 36 において、小児患者 8 名のキトトリオシダーゼ濃度はベースラインから平均（SD）で 83.3（5.4）%減少し、改善を反映する結果が示された。
  - 平均 CCL18 濃度は経時的に改善した。成人患者では、CCL18 は Month 48 までに減少を示し、顕著に増加していたベースラインから正常化した。小児患者では、CCL18 は Month 36 までに減少を示し、顕著に増加していたベースラインから正常化した。
  - 平均 ACE 濃度は経時的に改善した。Month 54 において、成人患者 5 名の ACE 濃度はベースラインから平均（SD）で 48.9988（34.5489）%減少し、改善を反映する結果が示された。Month 36 において、小児患者 4 名の ACE 濃度はベースラインから平均（SD）で 58.8504（3.9272）%減少した。

- 投与前 PD バイオマーカーはオリプダーゼ アルファ投与の早期段階で大きく減少し、特に血漿中セラミド及び lyso-SPM の平均濃度は安定して持続的な減少を示した。
  - Month 54 において、成人患者 5 名の投与前血漿中セラミド濃度はベースラインから平均（SD）で 62.65（7.95）%減少した。Month 36 において、小児患者 9 名の投与前血漿中セラミド濃度はベースラインから平均（SD）で 70.37（11.62）%減少した。
  - Month 54 において、成人患者 5 名の投与前血漿中 lyso-SPM 濃度はベースラインから平均（SD）で 80.641（9.445）%減少した。Month 36 において、小児患者 9 名の投与前の血漿中 lyso-SPM 濃度はベースラインから平均（SD）で 88.652（4.269）%減少した。

- 小児の成長パラメータは経時的に持続的な改善を示した。
  - 身長 Z スコアの平均値は、Month 30 において+1.3702 の統計的に有意な改善を示し、Month 36 までに 8 名中 7 名の患者（青年 3 名、児童 4 名）でカテゴリーの改善が認められた。1 名ではカテゴリーに変化は認められなかった。
  - Month 42 において、統計的に有意な骨年齢（手部 X 線検査による）のベースラインから平均で 14.851 か月の改善が認められ、骨年齢はベースラインから Month 42 までで実年齢に近づきつつあることが示された。
  - 思春期の小児患者ではタナー分類による二次性徴評価での改善が認められ、5 名の患者でが 1～3 段階上がった。

- 健康アウトカム質問票の結果により以下が示された。
  - 小児患者では、特定の追跡時点で小児及び親の報告により評価した症状及び機能の幾つかにおいて改善が観察された。PedsQL 質問票での評価により、小児患者において、多次性の疲労、現在の疼痛及び一般的な健康関連生活の質において幾つかの時点で名目上の有意な改善が認められた。統計的に有意な変化は、観察期間の全てにおいては認められなかった。
  - 成人患者では、Month 18 における BPI-SF の疼痛重症度スコア及び SF-36 の感情スコアにおいてのみ、統計的に有意な改善が認められた。Month 66 における疲労、疼痛及び呼吸困難の重症度に有意な低下は認められなかった。
  - LTS13632 における健康アウトカム質問票の解析では、症例数が少なく（成人 5 名及び小児患者 19 名）、対照群がないことから、全体的な解釈はできなかった。

全体として、オリプダーゼ アルファ投与は、先行する試験終了時に有効性評価項目を達成し、意義のあるベネフィットを示した。このベネフィットは、成人患者では平均 6.50 人年（範囲：6.4～6.6 人年）、小児患者では平均 2.87 人年（範囲：1.3～4.5 人年）の期間にわたって維持された。これらのデータを併せると、オリプダーゼ アルファの効果は長期投与で持続することが示された。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

成人 ASMD 患者を対象としたランダム化、プラセボ対照の DFI12712（ASCEND）と小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）は異なる対象集団（成人患者又は小児患者）で試験を実施したが、多くの同様な有効性パラメータが評価されており、相補的と考えられる。本項では、これらの試験の比較検討結果を示し、さらに、成人及び小児の併合解析対象両集団における効果の持続を評価する。

また、DFI13803（ASCEND-Peds）はプラセボ対照を設定せずに実施されたため、追加で以下の補助解析を示す。

- DFI13803（ASCEND-Peds）と自然経過観察研究（MSC12840）との比較
- 成人及び小児患者の両集団における E-R 関係を評価するためのモデリング解析

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI12712（ASCEND）では、患者 62 名をスクリーニングし、プラセボ群及びオリプダーゼ アルファ群にそれぞれ 18 名をランダム化した。オリプダーゼ アルファ群の 18 名全員（100%）が PAP 期を完了し、2019 年 10 月 17 日のデータカットオフ日（PAP 期における最終組入れ患者の最終来院日）までに ETP 期に移行した。プラセボ群では 16 名（88.9%）が PAP 期を完了し ETP 期に移行した。1 名は治験実施計画書の不遵守により PAP 期を完了せず、1 名はデータカットオフ日までに PAP 期を完了したが、ETP 期での初回のオリプダーゼ アルファ投与を受けていなかった。

DFI13803（ASCEND-Peds）では、患者 23 名をスクリーニングし、20 名を組み入れた。青年コホートに 4 名、児童コホートに 9 名、乳児／幼児コホートに 7 名が組み入れられた。20 名の患者は全員オリプダーゼ アルファ投与を受け、試験を完了した。

3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 10 に要約する。

DFI12712（ASCEND）では、人口統計学的特性及びベースライン特性は、プラセボ群とオリプダーゼ アルファ群の間でおおむね同様であった。全体として、男性（39%）よりも女性（61%）が多かった。オリプダーゼ アルファ群では性別は均等（女性 50%、男性 50%）であったが、プラセボ群では不均等（女性 72%、男性 28%）であった。ASMD 診断時の平均（SD）年齢は、全体で 18.0（18.4）歳で、プラセボ群で 14.6（16.1）歳、オリプダーゼ アルファ群で 21.4（20.3）歳であった。

DFI13803（ASCEND-Peds）では、患者は約 2 歳（中央値）で診断され、症状は約 1 歳（中央値）で発現した。発症時には、肝腫又は脾腫が 18 名（90.0%）に、呼吸器疾患が 7 名（35.0%）に認められた。ベースラインで重度の脾腫（15 MN 超）が 12 名（60.0%）に認められ、予測%DLco の重度の低下（40%未満）は検査を実施した患者のうち 1 名（11.1%）に認められた。*SMPD1* 遺伝子型解析では、30.0%の患者がこの疾患の慢性内臓型患者で最も良くみられる病原性遺伝子変異である c.1829_1831delGCC（p.Arg610del）(9)のヘテロ接合体であった。この変異のホモ接合体の患者はいなかった。試験集団において報告された *SMPD1* 遺伝子変異の要約及び患者ごとの一覧を、それぞれ Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details [16.2.4.5.1]及び[16.2.4.5.2]に示した。

表 10 - Demographic and Baseline Characteristics - DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds)

	DFI12712 ASCEND			DFI13803 Peds			
	Placebo (N = 18)	Olipudase Alfa (N = 18)	Overall (N = 36)	Adolescents (N = 4)	Child (N = 9)	Infant/early child (N = 7)	Overall (N = 20)
Age at Day 1 (Week 0) (years)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Mean (SD)	33.46 (17.06)	36.17 (12.72)	34.81 (14.89)	14.84 (2.22)	8.69 (1.69)	3.77 (1.44)	8.20 (4.39)
Median	24.08	34.90	29.93	14.80	8.72	3.75	7.99
Min, Max	18.59:65.91	18.82:59.85	18.59:65.91	12.32 : 17.46	6.00 : 11.52	1.49 : 5.57	1.49 : 17.46
Gender, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Male	5 (28%)	9 (50%)	14 (39%)	3 (75%)	4 (44%)	3 (43%)	10 (50%)
Female	13 (72%)	9 (50%)	22 (61%)	1 (25%)	5 (56%)	4 (57%)	10 (50%)
Race, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Asian	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)	---	---	---	---
Southeast Asian	---	---	---	1 (25%)	1 (11%)	0	2 (10%)
White	16 (89%)	16 (89%)	32 (89%)	3 (75%)	7 (78%)	7 (100%)	17 (85%)
Other	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)	0	1 (11%)	0	1 (5%)
Ethnicity, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Hispanic or Latino	6 (33%)	5 (28%)	11 (31%)	0	0	1 (14%)	1 (5%)
Not Hispanic or Latino	12 (67%)	12 (67%)	24 (67%)	4 (100%)	9 (100%)	6 (86%)	19 (95%)
Not reported	0	1 (6%)	1 (3%)	0	0	0	0

	DFI12712 ASCEND			DFI13803 Peds			
	Placebo (N = 18)	Olipudase Alfa (N = 18)	Overall (N = 36)	Adolescents (N = 4)	Child (N = 9)	Infant/early child (N = 7)	Overall (N = 20)
Ancestry, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Arab	0	1 (6%)	1 (3%)	0	0	0	0
Jewish	2 (11%)	1 (6%)	3 (8%)	0	2(22%)	0	2 (10%)
Turkish	3 (17%)	1 (6%)	4 (11%)	0	1 (11%)	0	1 (5%)
South American Native Indian	0	1 (6%)	1 (3%)	0	0	0	0
Other	6 (33%)	8 (44%)	14 (39%)	2 (50%)	4 (44%)	6 (86%)	12 (60%)
Not Reported	2 (11%)	2 (11%)	4 (11%)	---	---	---	---
Unknown	5 (28%)	4 (22%)	9 (25%)	2 (50%)	2 (22%)	1 (14%)	5 (25%)
Country, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Argentina	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)	---	---	---	---
Australia	2 (11%)	0	2 (6%)	---	---	---	---
Brazil	2 (11%)	2 (11%)	4 (11%)	0	1 (11%)	1 (14%)	2 (10%)
Chile	2 (11%)	1 (6%)	3 (8%)	---	---	---	---
France	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)	1 (25%)	0	1 (14%)	2 (10%)
Germany	2 (11%)	1 (6%)	3 (8%)	0	2 (22%)	2 (29%)	4 (20%)
Italy	2 (11%)	0	2 (6%)	2 (50%)	2 (22%)	0	4 (20%)
Japan	1 (6%)	0	1 (3%)	---	---	---	---
Netherlands	0	3 (17%)	3 (8%)	---	---	---	---
Spain	1 (6%)	3 (17%)	4 (11%)	---	---	---	---
Turkey	1 (6%)	1 (6%)	2 (6%)	---	---	----	---
United Kingdom	0	3 (17%)	3 (8%)	1 (25%)	1 (11%)	0	2 (10%)

	DFI12712 ASCEND			DFI13803 Peds			
	Placebo (N = 18)	Olipudase Alfa (N = 18)	Overall (N = 36)	Adolescents (N = 4)	Child (N = 9)	Infant/early child (N = 7)	Overall (N = 20)
United States	3 (17%)	2 (11%)	5 (14%)	0	3 (33%)	3 (43%)	6 (30%)
Age at symptom onset (years), n (%)							
Number of patients with value	---	---	---	4	8	6	18
Mean (SD)	---	---	---	1.370 (0.581)	1.633 (1.295)	1.170 (0.903)	1.420 (1.017)
Median	---	---	---	1.277	1.187	0.985	1.027
Min : Max	---	---	---	0.84 : 2.09	0.38 : 3.92	0.16 : 2.54	0.16 : 3.92
Number of years since ASMD diagnosis, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	---	---	---	---
Mean (SD)	18.9 (13.7)	14.8 (13.4)	16.8 (13.5)	---	---	---	---
Median	16.5	12.9	16.3	---	---	---	---
Min : Max	2 : 51	0 : 42	0 : 51	---	---	---	---
Age at ASMD diagnosis (years), n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Mean (SD)	14.6 (16.1)	21.4 (20.3)	18.0 (18.4)	2.124 (0.708)	3.358 (3.360)	1.551 (1.200)	2.478 (2.449)
Median	6.4	16.1	6.4	1.993	2.839	1.183	1.932
Min : Max	1 : 49	1 : 58	1 : 58	1.42 : 3.09	0.02 : 11.09	0.21 : 3.10	0.02 : 11.09
ASM activity (peripheral leukocytes), nmol/h/mg, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	6	19
Mean (SD)	0.121 (0.086)	0.118 (0.073)	0.119 (0.079)	0.210 (0.092)	0.129 (0.061)	0.095 (0.067)	0.135 (0.078)
Median	0.140	0.100	0.100	0.225	0.130	0.085	0.120
Min : Max	0.00 : 0.30	0.00 : 0.27	0.00 : 0.30	0.09 : 0.30	0.00 : 0.20	0.03 : 0.22	0.00 : 0.30

	DFI12712 ASCEND			DFI13803 Peds			
	Placebo (N = 18)	Olipudase Alfa (N = 18)	Overall (N = 36)	Adolescents (N = 4)	Child (N = 9)	Infant/early child (N = 7)	Overall (N = 20)
Spleen status, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Partial splenectomy	0	0	0	---	---	---	---
Fully splenectomy	0	0	0	---	---	---	---
Intact spleen (DFI12712 ASCEND) /fully intact (DFI13803 Peds)	18 (100%)	18 (100%)	36 (100%)	4 (100%)	9 (100%)	7 (100%)	20 (100%)
Spleen volume, n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Severe splenomegaly (>15 MN)	3 (16.7%)	5 (27.8%)	8 (22.2%)	1 (25.0%)	5 (55.6%)	6 (85.7%)	12 (60.0%)
% Predicted DLco[a], n (%)							
Number of patients with value	18	18	36	3	6	0	9
Severely reduced (<40%)	4 (22.2%)	3 (16.7%)	7 (19.4%)	1 (33.3%)	0	0	1 (11.1%)
***SMPD1* genotype, n (%)**							
Number of patients with value	18	18	36	4	9	7	20
Homozygous for p.Arg610del	1 (5.6%)	4 (22.2%)	5 (13.9%)	---	---	---	---
Heterozygous for p.Arg610del	5 (27.8%)	5 (27.8%)	10 (27.8%)	1 (25.0%)	3 (33.3%)	2 (28.6%)	6 (30.0%)
Other mutations	12 (66.7%)	9 (50.0%)	21 (58.3%)	3 (75.0%)	6 (66.7%)	5 (71.4%)	14 (70.0%)

Abbreviations: ASMD = acid sphingomyelinase deficiency; DLco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; MN = multiples of normal; n = number of patients; SD = standard deviation; SMPD1 = sphingomyelin phosphodiesterase 1.

a For patients in DFI12712 ASCEND, the % predicted DLco is adjusting for hemoglobin and barometric pressure; while for patients in DFI13803 Peds, the % predicted DLco is adjusting for hemoglobin only.

3.1.3 既往歴 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）では、mITT 集団における治療歴／手術歴に関する所見がこの患者集団において予測されるものと一致しており、試験データの妥当性や解釈に影響を与えると考えられる所見は認められなかった。

DFI12712（ASCEND）で器官別大分類で比較的多く報告された既往歴は、血液およびリンパ系障害、肝胆道系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、筋骨格系および結合組織障害、胃腸障害、並びに代謝および栄養障害であった。臨床的に意義のある治療歴／手術歴の概要を、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details [16.2.4.3.1]及び[16.2.4.3.2]に示した。

DFI13803（ASCEND-Peds）では、器官別大分類で最も多く報告された既往歴は、血液およびリンパ系障害並びに肝胆道系障害であり、全ての患者で報告された。なお、10 名（50.0%）に皮膚および皮下組織障害（皮膚炎［接触性、アレルギー性、アトピー性］、湿疹、蕁麻疹など）、4 名（20.0%）に免疫系障害（アレルギーなど）の既往歴が認められた（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 11]）。

3.1.4 併用薬 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI12712（ASCEND）の PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群の全患者が少なくとも 1 件の併用薬投与を受けていた。循環器系薬剤が、プラセボ群の 72.2%（脂質修飾剤は 33.3%）、オリプダーゼ アルファ群の 50.0%（脂質修飾剤は 27.8%）で併用された（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details [16.2.4.4.2]）。

DFI12712（ASCEND）の PAP 期及び ETP 期では、オリプダーゼ アルファ投与中に全患者 34 名（100%）が少なくとも 1 件の併用薬投与を受けていた。全体として、最も多く報告された併用薬は、鎮痛薬、口腔科用製剤、ビタミン及び心疾患治療薬であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details [16.2.4.4.3]）。

DFI13803（ASCEND-Peds）において、最も多く使用された併用薬は、鎮痛薬、抗炎症及び抗リウマチ製剤、ワクチン、ビタミン及び全身用抗ヒスタミン薬であった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details [16.2.4.6.1]）。試験期間中に併用禁止薬の投与はなかった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.4 Demographic data, data at baseline and medication details [16.2.4.6.3]）。

3.1.5 オリプダーゼ アルファの曝露状況 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI12712（ASCEND）では、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群に各 18 名の患者がランダム化され、PAP 期で治験薬投与を受けた。全体として、平均（SD）曝露期間は、オリプダーゼ アルファ群で 54.2（0.70）週、プラセボ群で 52.7（6.71）週であった。

それぞれ 18 名の患者がオリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群にランダム化され、PAP 期に組み入れられた。2019 年 10 月 17 日時点で、PAP 期及び ETP 期の投与期間を通して計 34 名（オリプダー

ゼ アルファ群 18 名及びプラセボ群 16 名）がオリプダーゼ アルファの曝露を受けた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Table 28]）。PAP 期及び ETP 期の投与期間における曝露量及び期間について、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data [16.2.5.1.1.2]に要約する。オリプダーゼ アルファの投与を受けた全患者の平均（SD）曝露期間は、全体で 76.8（42.45）週であった。オリプダーゼ アルファへの平均（SD）曝露期間は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群で 50.9（34.73）週、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群で 99.8（35.19）週であった。全体として、44.1%（34 名中 15 名）が 52 週以上 104 週未満、26.5%（34 名中 9 名）が 104 週以上 156 週未満のオリプダーゼ アルファ投与を受けた。

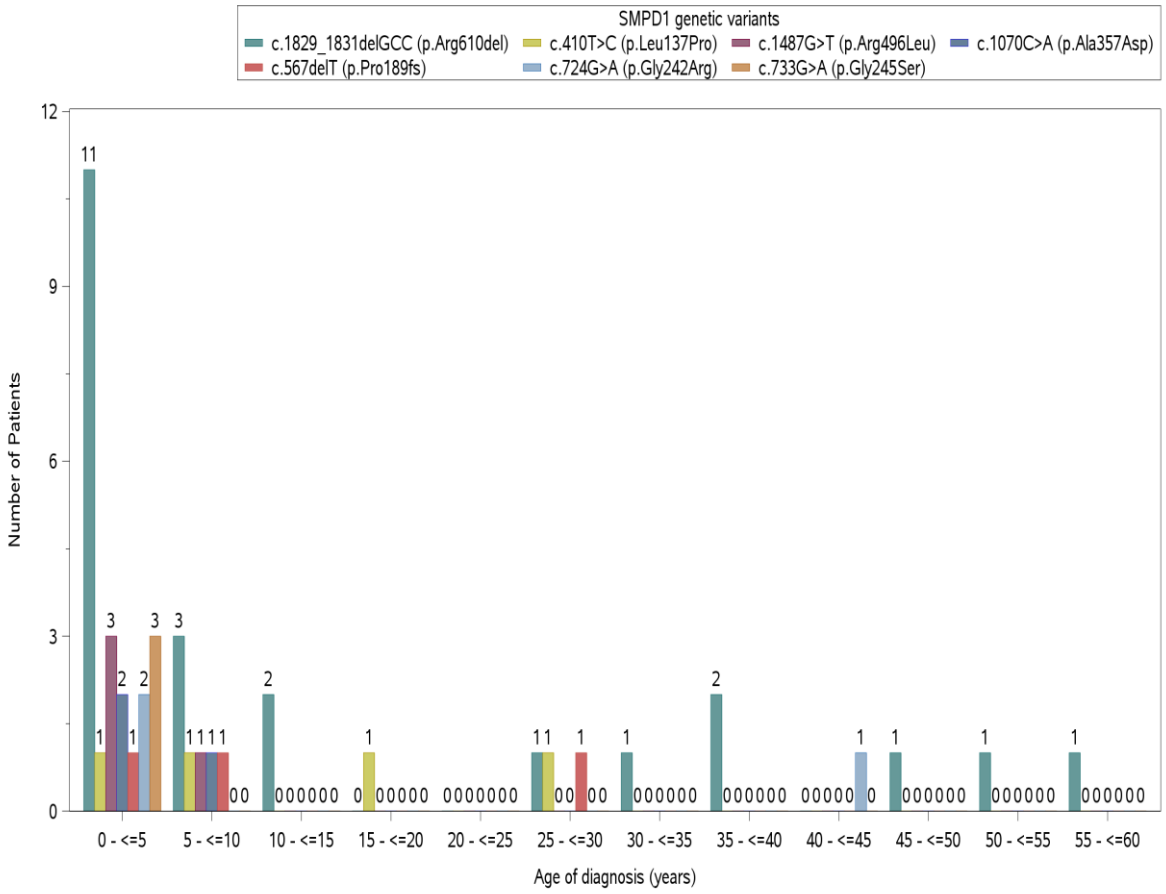
DFI13803（ASCEND-Peds）では、合計 20 名の患者がオリプダーゼ アルファの投与を受け、全患者が予定された 64 週の投与期間を完了した（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Table 19]）。全患者が 3.0 mg/kg の目標用量に到達した。用量漸増を 22、28 及び 50 週で完了した 3 名の患者を除き、維持用量に到達するまでの時間は、111～141 日間（16～20 週に相当）であった（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.5 Compliance and drug concentration data [16.2.5.1.1.2]）。1 名がアナフィラキシー反応を発現し、脱感作療法の準備及び実施のため 16 週間投与を中断した。患者は標準投与スケジュールを再開し、目標維持量に到達した。追加の情報は患者の症例叙述に記載されている（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 11.1]）。

3.1.6 *SMPD1* 遺伝子変異 - 併合解析対象集団

SMPD1 遺伝子変異別に幾つかのベースライン特性に関する分布の探索的解析を実施した。本解析では、c.1829_1831delGCC（p.Arg610del）遺伝子変異を有する患者（23 名）では、その他の遺伝学的変異と比較して、ほとんどの患者の診断時年齢は 0 歳以上 5 歳未満であり、症状の発現が遅く（DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）、神経系障害を高頻度で合併し（17.4%、p.Arg496Leu 遺伝子変異の 50%を除きその他の変異では 0%）、中等度の脾腫（87.0%）及び中等度の予測%DLco（65.2%）を伴うことが示された。本解析の制限事項として、大部分の患者（23 名）が c.1829_1831delGCC（p.Arg610del）遺伝子変異を有するため（その他の遺伝子変異は 4 名以下）、特にその他の遺伝子変異との比較を行った場合、症例数が少ないことが挙げられる。

組み入れられた又はランダム化された全ての患者の ASMD 診断時年齢ごとの *SMPD1* 遺伝子変異別患者数の棒グラフを図 17 に示す。また、追加のデータを 8.1 項に掲載する。

図 17 - Bar chart for number of patients in age of diagnosis of ASMD by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients – adult and pediatric integrated analysis set



The *SMPD1* genetic variant is displayed when it is observed in 3 or more patients.
The number of patients with *SMPD1* genetic variants displayed is 36. One patient can be displayed in more than 1 genetic variant.
All available age of diagnosis categories are displayed.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/smpd_g_agediag.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/smpd_g_agediag_i.rtf (07MAY2020 - 14:10)

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 有効性評価項目の結果 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI12712（ASCEND）と DFI13803（ASCEND-Peds）では異なる試験デザインが用いられたが、表 11 に示したとおり、DFI12712（ASCEND）の成人患者及び DFI13803（ASCEND-Peds）の小児患者での有効性の結果は、予測%DLco、脾容積、肝容積、血小板数、肺画像検査（胸部 X 線及び HRCT）、予測%FVC、ALT 及び LDL のベースラインから Week 52 までの変化について、成人患者と小児患者を比較して同様であることが示された。

オリプダーゼ アルファの用量漸増期間中にセラミド放出に関連する一過性のトランスアミナーゼ上昇が認められたが（Module 2.7.4 [4.1.3.3 項]）、全体として、オリプダーゼ アルファ投与を継続すると、用量漸増期間後は、52 週間を通した肝容積の減少に伴いトランスアミナーゼ値が正常化すると考えられた。

表 11 - Selected key parameters in DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds): change or percent change from baseline to Week 52, LS mean (SE) for DFI12712 (ASCEND) and mean (SD) for DFI13803 (ASCEND-Peds)

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

	DFI12712 ASCEND				DFI13803 Peds	
	Placebo (N = 18)	Olipudase alfa (N = 18)	LS Mean difference	P-value	Olipudase alfa (N = 20)	P-value
% change ALT (IU/L) (pre-infusion)	-0.975 (8.6773)	-36.552 (8.3165)	-35.577 (12.0349)	0.0060	-59.4 (21.9)	NA
% change LDL (mmol/L) (pre-infusion)	0.111 (5.6508)	-25.740 (5.0925)	-25.852 (7.6492)	0.0021	-35.794 (18.003)	NA

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

3.2.2 薬力学的評価項目の結果 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験において、プラセボと比較して、オリプダーゼ アルファ投与によりセラミドと lyso-SPM が減少し、PD パラメータに好ましい変化が認められた。この結果は、DFI12712（ASCEND）において画像（HRCT での両肺のすりガラス陰影）を介して認められたスフィンゴミエリンの除去及び肝生検でのスフィンゴミエリン負荷量の減少と一致しており、DLco、脾容積及び肝容積のオリプダーゼアルファ群でのプラセボ群と比較した改善を反映していた。詳細については、DFI12712（ASCEND）は 2.1.5 項、DFI13803（ASCEND-Peds）は 2.3.10 項に記載した。

3.2.3 その他の有効性バイオマーカーの結果 - DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）

ゴーシェ病治療での治療効果をモニタリングするためには、マクロファージ活性化のバイオマーカーであるキトトリオシダーゼ及び CCL18 が用いられる(10)。バイオマーカーはいずれも、ASMD（NPD B 型）における酵素補充療法の有効性をモニタリングするために有用である可能性がある(11)。ASMD において、代替バイオマーカーとしてキトトリオシダーゼを用いることはできるが、最新の文献では、最大で 6%の患者はキトトリオシダーゼを欠損しているため、ASMD 患者の疾患マーカーとしてのキトトリオシダーゼ使用の限界が示された(11)。したがって、キトトリオシダーゼ欠損を考慮した場合、CCL18 の使用が提案される。

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）において、患者のキトトリオシダーゼ遺伝子型に基づいて、キトトリオシダーゼ値の標準化を行ったところ、キトトリオシダーゼ及び CCL18 はオリプダーゼ アルファ投与を受けた患者で減少した。

ACE は、肺血管系で多くみられる内皮細胞によって生成され、サルコイドーシス、肉芽腫性 ILD 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ー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が亢進する(12)(13)。このバイオマーカーはゴーシェ病でも使用されるが(14)、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も減少した（表 12）。

表 12 - Key biomarkers in DFI12712 (ASCEND) and DFI13803 (ASCEND-Peds) (percentage change in LS mean [SE] from baseline to 52 weeks for DFI12712 [ASCEND] and mean [SD] percent change from baseline to 52 weeks for DFI13803 [ASCEND-Peds])

Parameter	DFI12712 ASCEND				DFI13803 Peds	
	Placebo (N = 18)	Olipudase alfa (N = 18)	LS mean difference	P-value	Olipudase alfa (N = 18)	P-value
% change in Chitotriosidase (nmol/mL/h)	-12.413 (7.2077)	-54.313 (6.7328)	-41.900	0.0003	-58.0 (24.8)	Not applicable
% change in CCL18 (µg/L)	9.548 (21.2670)	-41.435 (20.5196)	-50.983	0.0952	-64.68 (19.01)	Not applicable
% change in ACE (µkat/L)	-20.138 (5.5605)	-36.778 (5.2351)	-16.640	0.0371	-27.4130 (15.8733)	Not applicable

LS = least squares; SE = standard error; SD = standard deviation; % change = percentage change.
All p values reported are nominal p values.
Abbreviations: ACE = angiotensin converting enzyme; CCL18 = chemokine (CC motif) ligand 18.
Source: DFI12712 ASCEND CSR, DFI13803 Peds CSR

3.2.4 成人の併合解析対象集団における効果の持続

成人の併合解析対象集団における効果の持続を解析するために、4 つの有効性評価項目（脾容積、肝容積、血小板数、予測%DLco［DFI12712（ASCEND）はヘモグロビン値及び大気圧で補正、LTS13632 はヘモグロビン値のみで補正］）を、1.3.3.4.1 項で定義した以下の群について解析した。

- プラセボ／オリプダーゼ アルファ群
- オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群
- 全体

また、ベースラインの脾容積重症度別（重度又は非重度）の脾容積、及びベースラインの予測%DLco重症度別（重度又は非重度）の予測%DLcoについて解析した。

測定値のある患者数が5名未満の時点は、意味のある結論を得るには要約に用いた患者数が少ないため注意が必要である。

以下のp値は、解析において多重性調整が行わなかったため、全て名目上のp値である。

以下の図でのベースライン値は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群ではDFI12712（ASCEND）でプラセボにランダム化された全患者16名のETP期開始時の値、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群ではDFI13412の5名及びDFI12712（ASCEND）のオリプダーゼ アルファ群にランダム化された18名の試験開始時の値である。

3.2.4.1 予測%DLcoの経時的な変化率

成人の併合解析対象集団における予測%DLcoの経時的な変化率を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy (ISE) [1.4.1]に要約する。全患者について、ベースラインは、最初のオリプダーゼ アルファ投与前の直近の測定値であり、ベースライン後の来院は最初のオリプダーゼ アルファの投与時及び投与後を含む。

Week 52において、予測%DLcoのベースラインからの平均（SD）増加率は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（6名）で26.3（24.1）%、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（22名）で21.8（18.0）%であり、全体では22.7（19.1）%増加し、統計的に有意であった（p<0.0001）。

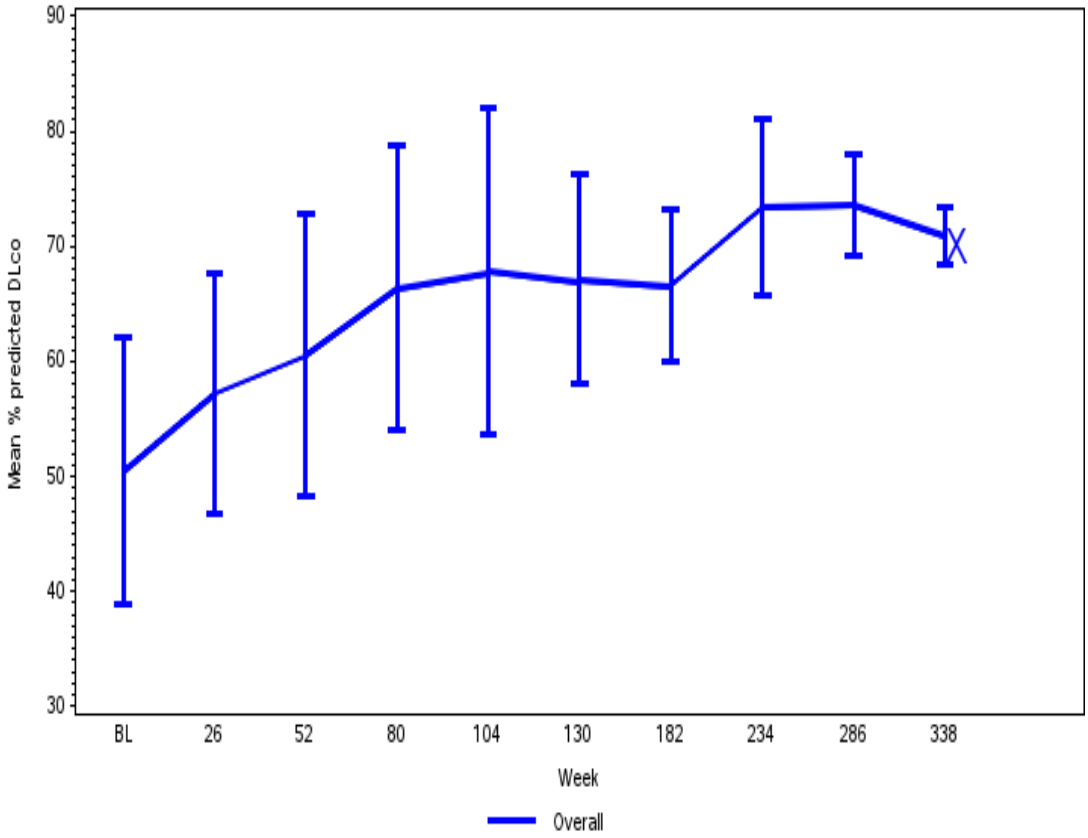
Week 104において、予測%DLcoのベースラインからの平均（SD）増加率は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（2名）で42.5（1.7）%、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（11名）で31.1（26.2）%であり、全体では32.8（24.3）%増加し、統計的に有意であった（p=0.0003）。

プラセボ／オリプダーゼ アルファ群では、Week 130以降はDLcoを測定した患者はいなかった（0名）。

Week 286において、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者5名の予測%DLcoのベースラインからの平均（SD）増加率は50.0（45.8）%であり、統計的に有意であった（p=0.0038）。

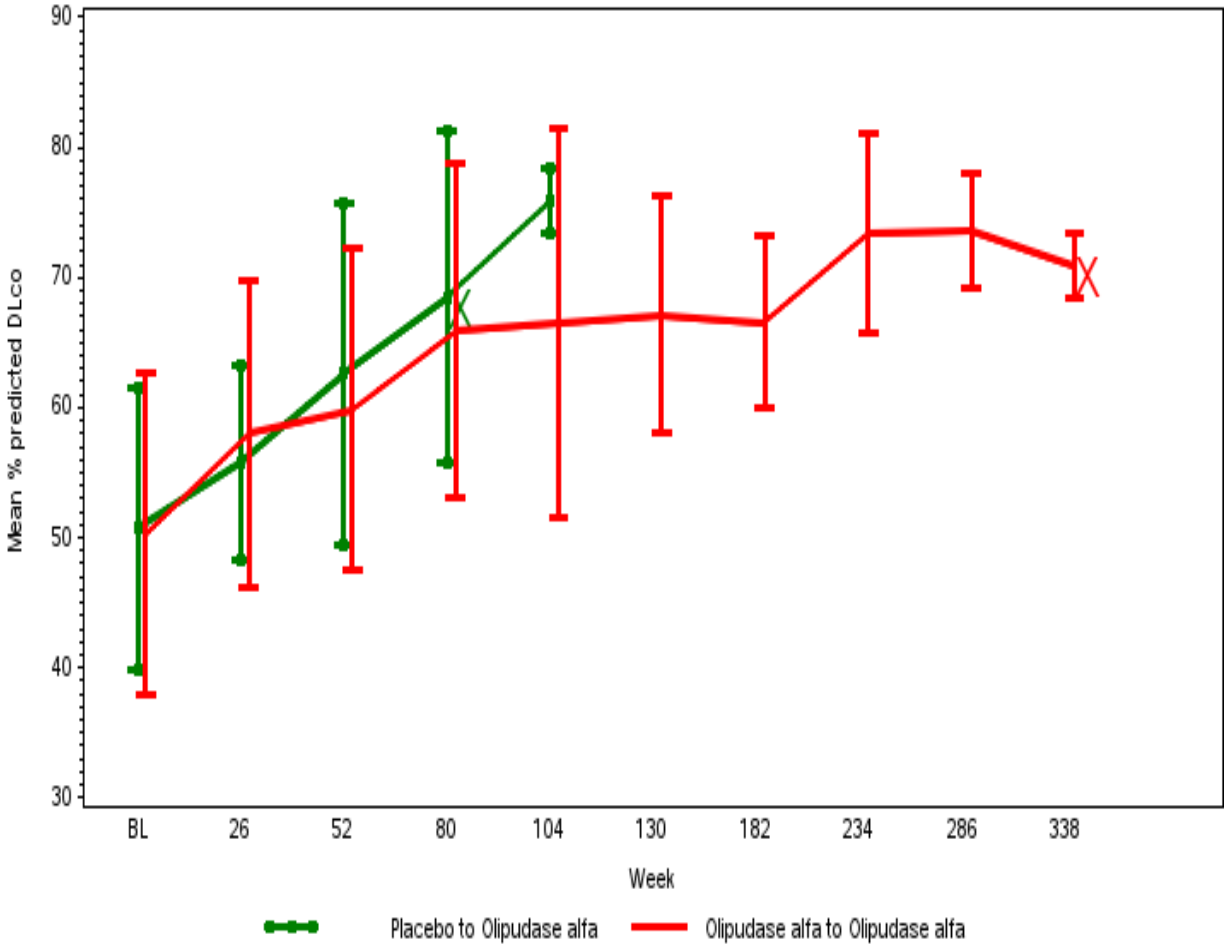
成人の併合解析対象集団における平均予測%DLcoの経時的な推移図を、全体及び群別にそれぞれ図18及び図19に示す。成人の併合解析対象集団全体の平均予測%DLcoは経時的に改善し、Week 286まで維持された。両群でWeek 104まで経時的な改善が認められた（Week 80までの入手可能な限られたデータ）。オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の平均予測%DLcoは継続して増加し、Week 286までに定常状態に達すると考えられる。プラセボ／オリプダーゼ アルファ群の患者の改善は、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者における改善と重なり、一致していた。

図 18 - Summary plot of mean % DLco over time overall - adult integrated analysis set



Abbreviation: DLco = diffusing capacity of carbon monoxide.
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.
For % predicted DLco, from DFI12712 Ascend, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin and ambient barometric pressure was used; from LTS13632, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin only was used.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_dvdlhcpp_i.rtf (30APR2020 - 10:07)

図 19 - Summary plot of mean % DLco over time by treatment - adult integrated analysis set



Abbreviation: DLco = diffusing capacity of carbon monoxide.
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.
For % predicted DLco, from DFI12712 ASCEND, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin and ambient barometric pressure was used; from LTS13632, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin only was used.
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.
PGM\=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_dvdlhcpp_i.rtf (30APR2020 - 10:07)

3.2.4.2　ベースラインの予測%DLco 重症度別の予測%DLco の変化率

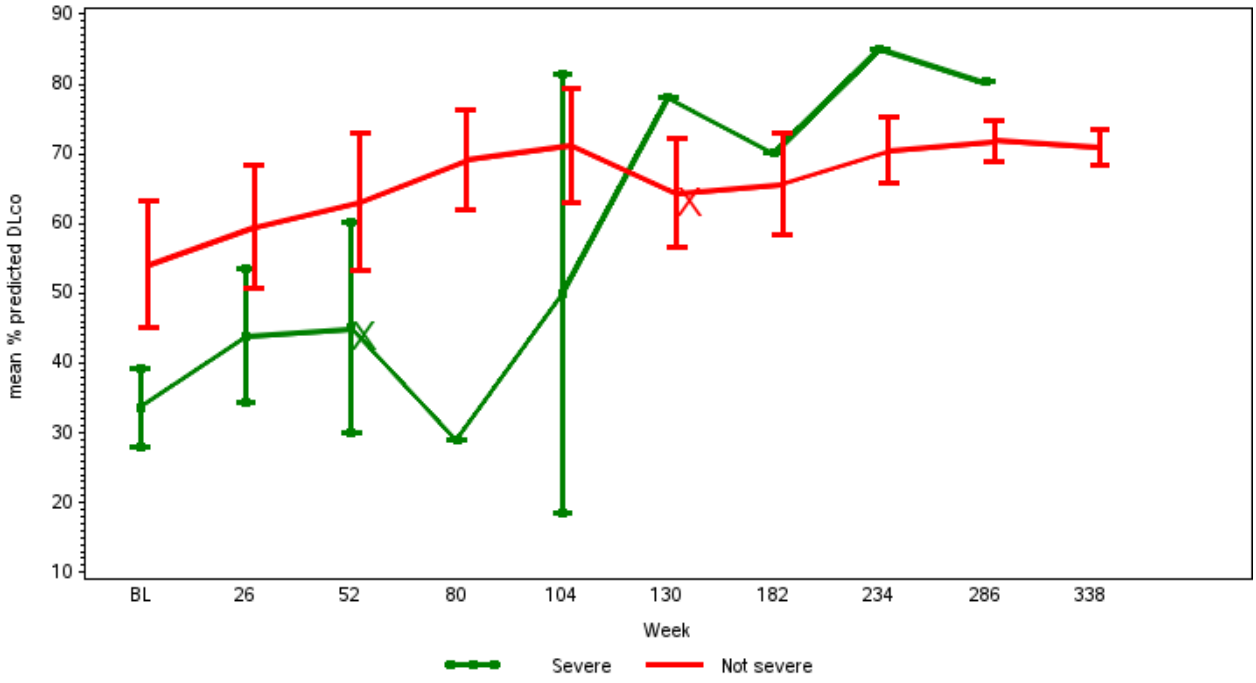
成人の併合解析対象集団におけるベースラインの予測%DLco の重症度別（重度：ベースラインの予測%DLco が 40%未満、非重度：ベースラインの予測%DLco が 40%以上）の予測%DLco の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.6.1]に要約する。

Week 52 において、予測%DLco のベースラインからの平均（SD）増加率は、重度集団（4 名）で 37.9（35.5）%であったのに対し（p=0.2198）、非重度集団（24 名）では 20.2（14.7）%と統計的に有意であった（p<0.0001）。

Week 104 において、予測%DLco の平均（SD）増加率は、重度集団（2 名）で 45.9（52.1）%であったのに対し、非重度集団（11 名）では 30.4（19.9）%と統計的に有意であった（p<0.0001）。

成人の併合解析対象集団におけるベースラインの予測%DLco 重症度別（重度及び非重度）の平均予測%DLco の経時的な推移図を図 20 に示す。平均予測%DLco について、Week 52 までは両集団で同様な増加傾向がみられ、この時点までは意味のある結論を出すのに十分な患者数であった。

図 20 - Summary plot of mean % predicted DLco by baseline % predicted DLco severity - adult integrated analysis set



Abbreviation: DLco = diffusing capacity of carbon monoxide.
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.
For % predicted DLco, from DFI12712 ASCEND, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin and ambient barometric pressure was used; from LTS13632, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin only was used.
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.
Severe: baseline % predicted DLco <40%; Not severe: baseline % predicted DLco >= 40%
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_sub_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/subgrp_g_dvdlhcpp_base_x.rtf (30APR2020 - 10:09)

3.2.4.3　脾容積（MN）の経時的な変化率

成人の併合解析対象集団における脾容積（MN）の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.1.1]に要約する。

Week 52 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（6 名）で 35.6（5.6）%、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（23 名）で 38.3（7.7）%であり、全体では 37.8（7.3）%減少し、統計的に有意であった（p<0.0001）。

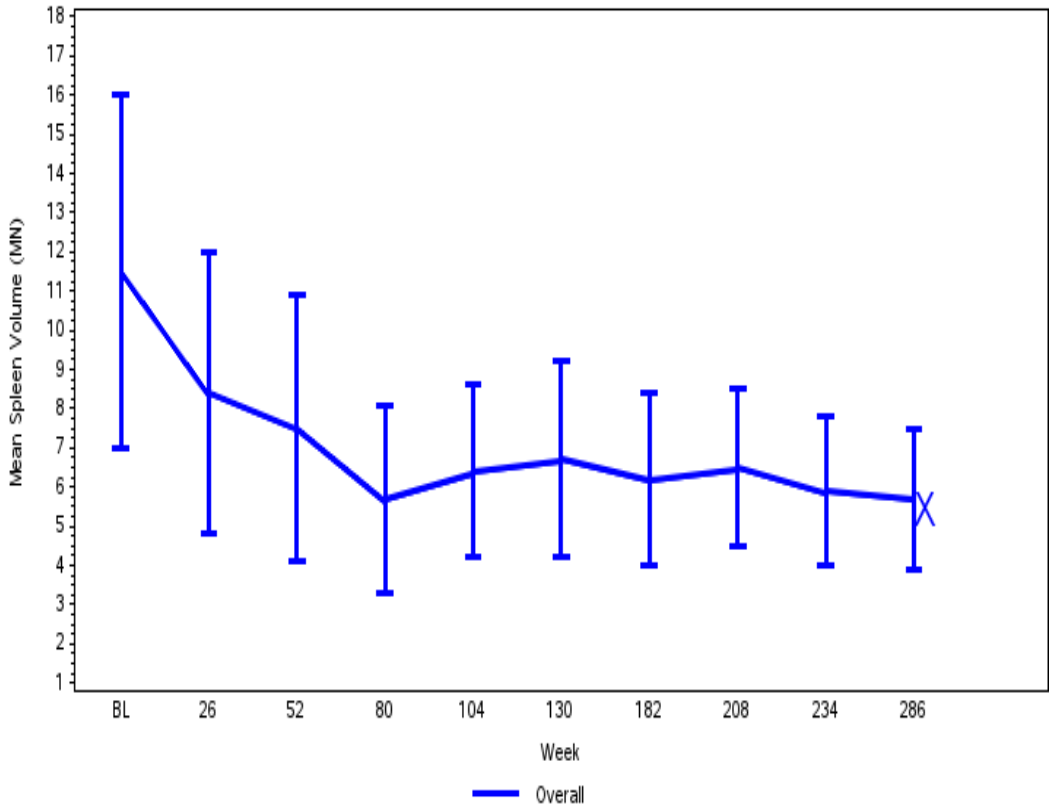
Week 104 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（2 名）で 44.0（3.4）%、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（11 名）で 46.3（8.1）%であり、全体（13 名）では 45.9（7.5）%減少し、統計的に有意であった（p<0.0001）。

プラセボ／オリプダーゼ アルファ群では、Week 130 以降は脾容積を測定した患者はいなかった（0 名）。

Week 234 において、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（5 名）の脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は 53.1（5.3）%であり、統計的に有意であった（p=0.0002）。

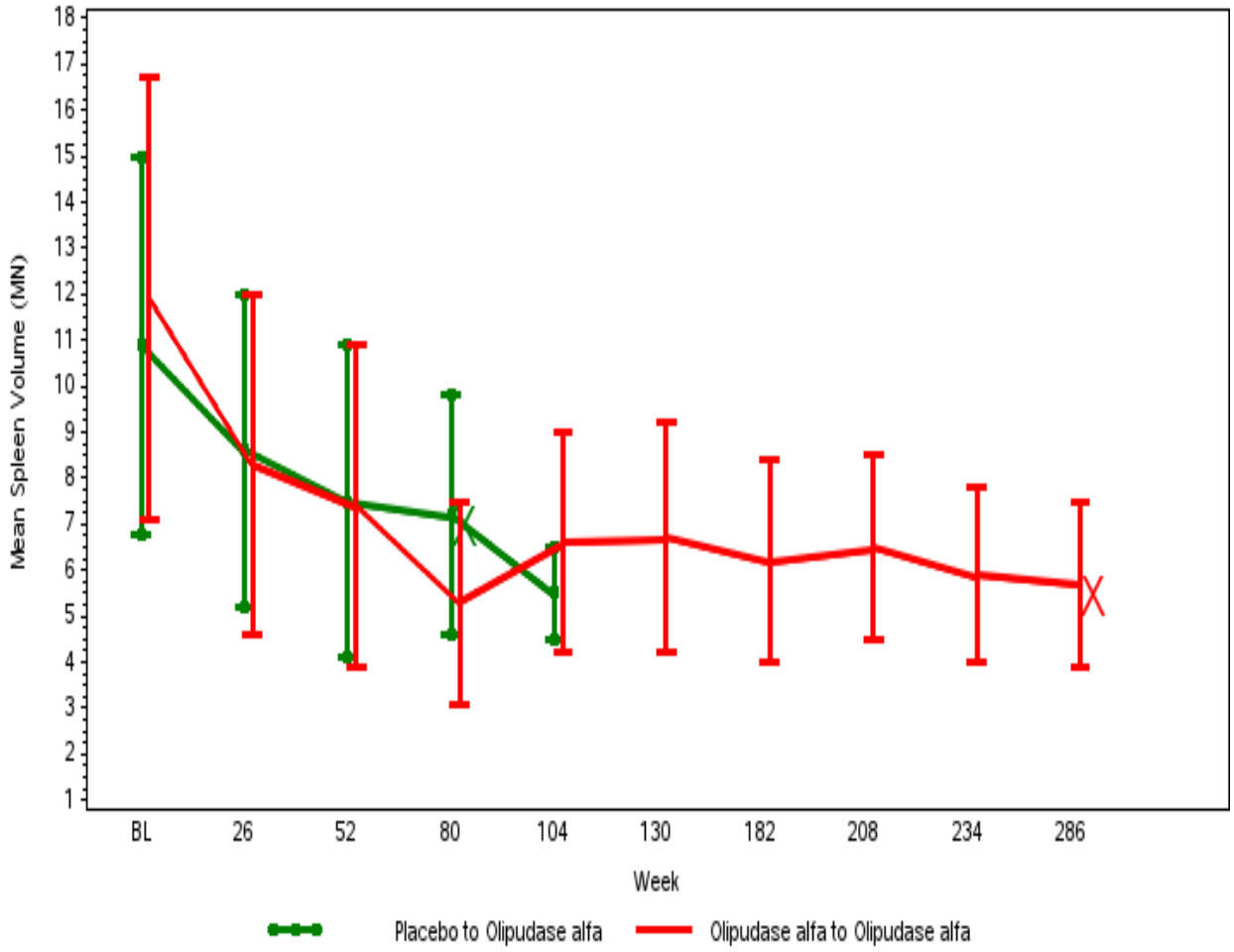
成人の併合解析対象集団における平均脾容積（MN）の経時的な推移図を、全体又は群別にそれぞれ図 21 及び図 22 に示す。成人の併合解析対象集団全体の平均脾容積は Week 80 まで減少し、その後 Week 234 まで維持された。Week 52 まで両群で平均脾容積は減少し続けた。Week 80 以降は平均脾容積に経時的な変化はなく、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群のみが意味がある結論を出すことが可能な患者数であった。プラセボ／オリプダーゼ アルファ群の患者の改善は、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者における改善と重なり、一致していた。

図 21 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time overall - adult integrated analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_spvolmnd_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

図 22 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment - adult integrated analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_spvolmnd_x.rtf (30APR2020 - 10:08)

3.2.4.4　ベースラインの脾容積重症度別の脾容積（MN）の変化率

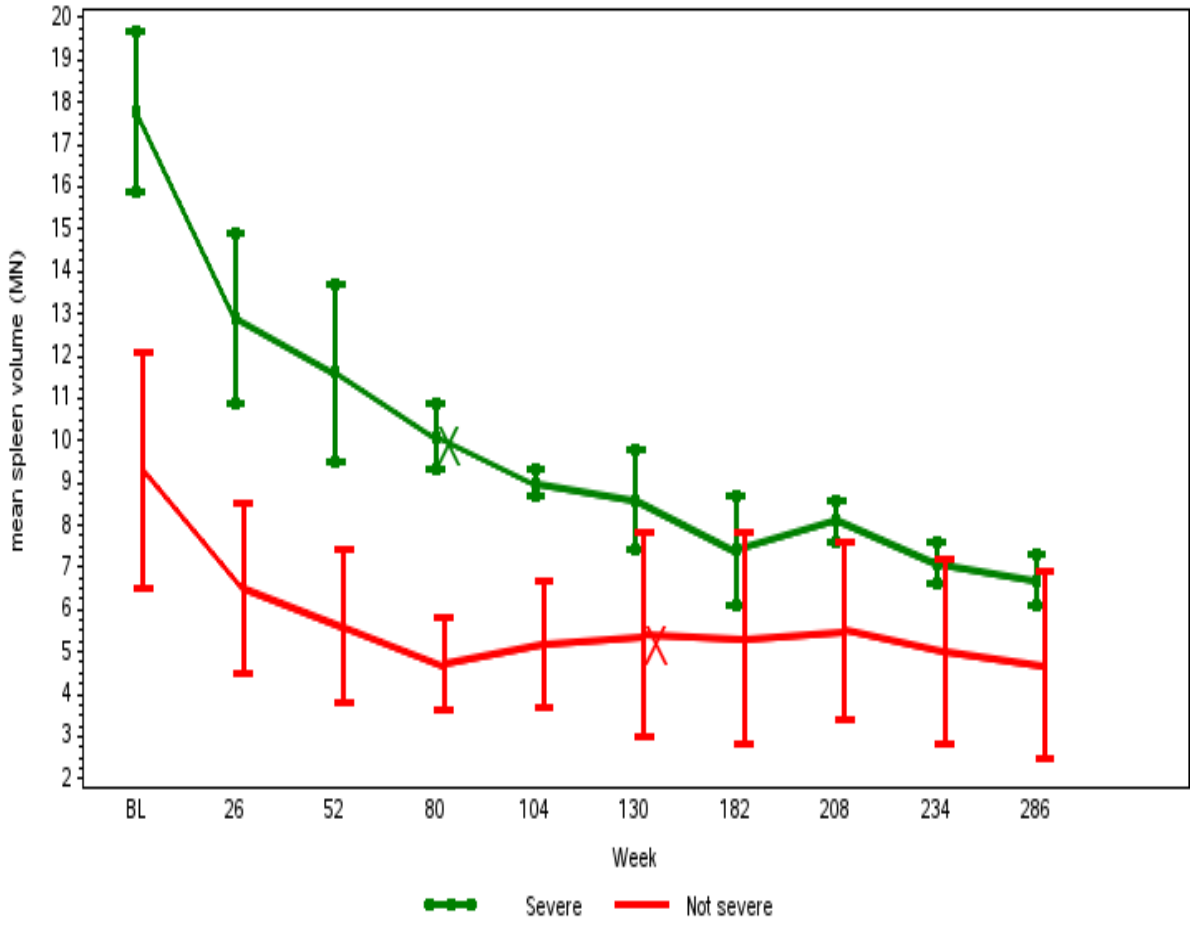
成人の併合解析対象集団におけるベースラインの脾容積（MN）の重症度別（重度：ベースラインの脾容積が 15 MN 超、非重度：ベースラインの脾容積が 15 MN 以下）の脾容積の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.5.1]に要約する。

Week 52 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、重度集団（9 名）で 35.4（8.4）%、非重度集団（20 名）で 38.8（6.7）%と数値的に同程度あり、両集団ともにベースラインからの変化率は統計的に有意であった（各集団：$p<0.0001$）。

Week 104 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、重度集団（4 名）で 47.7（7.6）%（p=0.0002）、非重度集団（9 名）で 45.2（7.8）%（p<0.0001）であり、両集団で統計的に有意であった。

成人の併合解析対象集団におけるベースラインの脾容積重症度別（重度及び非重度）の平均脾容積（MN）の経時的な推移図を図 23 に示す。数値的には、Week 52 までの重度集団における脾容積の減少が大きかった（この時点以降は患者数が少なすぎるため、意味のある結論を出せない）。非重度集団では、平均脾容積は減少し、Week 104 までに定常状態に達すると考えられた。ベースラインからの減少傾向は両集団で一貫していた。

図 23 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment – adult integrated analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
Severe: baseline spleen volume >= 15 MN; Not severe: baseline spleen volume <15 MN
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_sub_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/subgrp_g_spvolmnd_base_i.rtf (30APR2020 - 10:09)

3.2.4.5 肝容積（MN）の経時的な変化率

成人の併合解析対象集団における肝容積（MN）の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.2.1]に要約する。

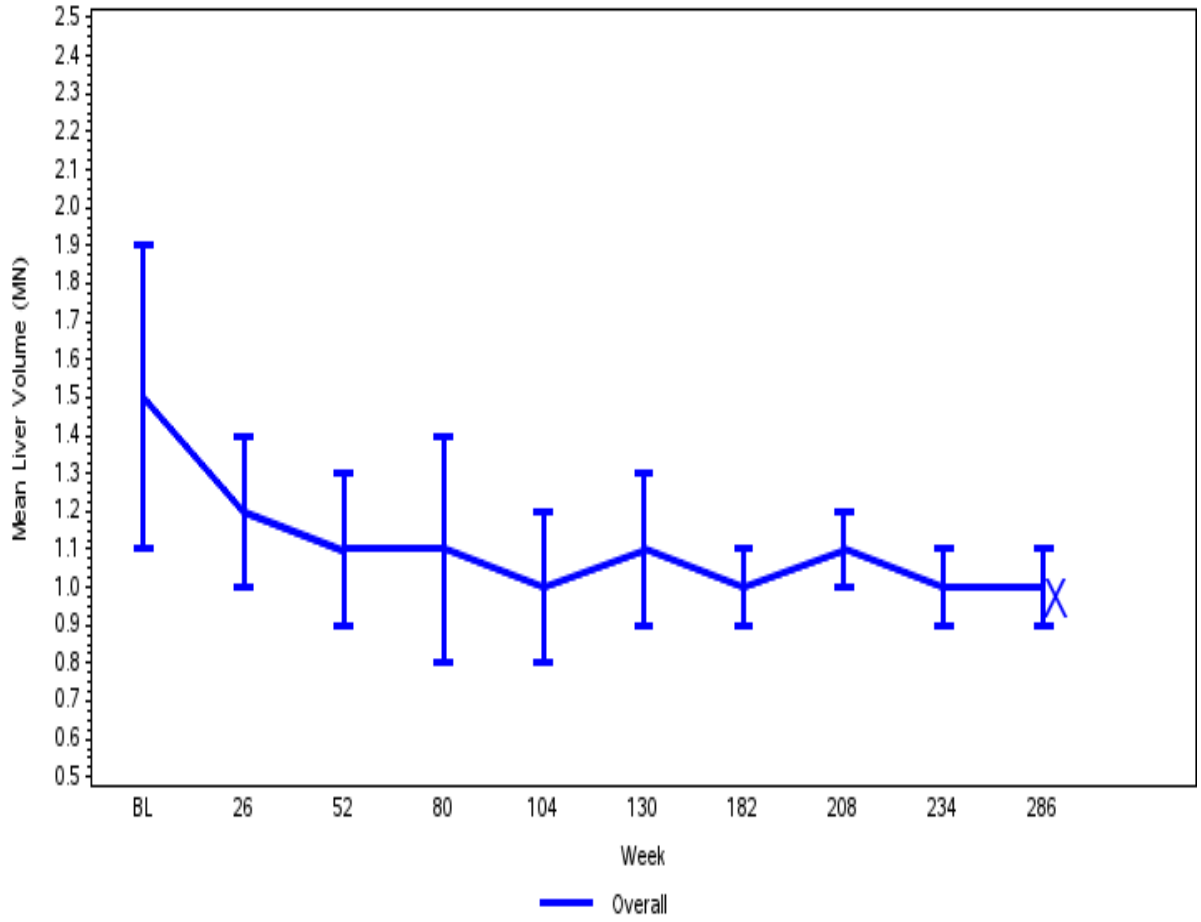
Week 52 において、肝容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（6 名）で 29.9（10.2）%、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（22 名）で 27.9（13.9）%であり、全体（28 名）では 28.4（13.1）%減少し、統計的に有意であった（p<0.0001）。

Week 104 において、肝容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（2 名）で 35.9（5.7）%、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（11 名）で 34.2（12.7）%であり、全体では 34.5（11.7）%減少し、統計的に有意であった（p<0.0001）。

Week 234 において、プラセボ／オリプダーゼ アルファ群の患者はいなかった（0 名）。オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の 5 名の患者で、肝容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は 40.3（14.1）%であり、統計的に有意であった（p=0.0012）。

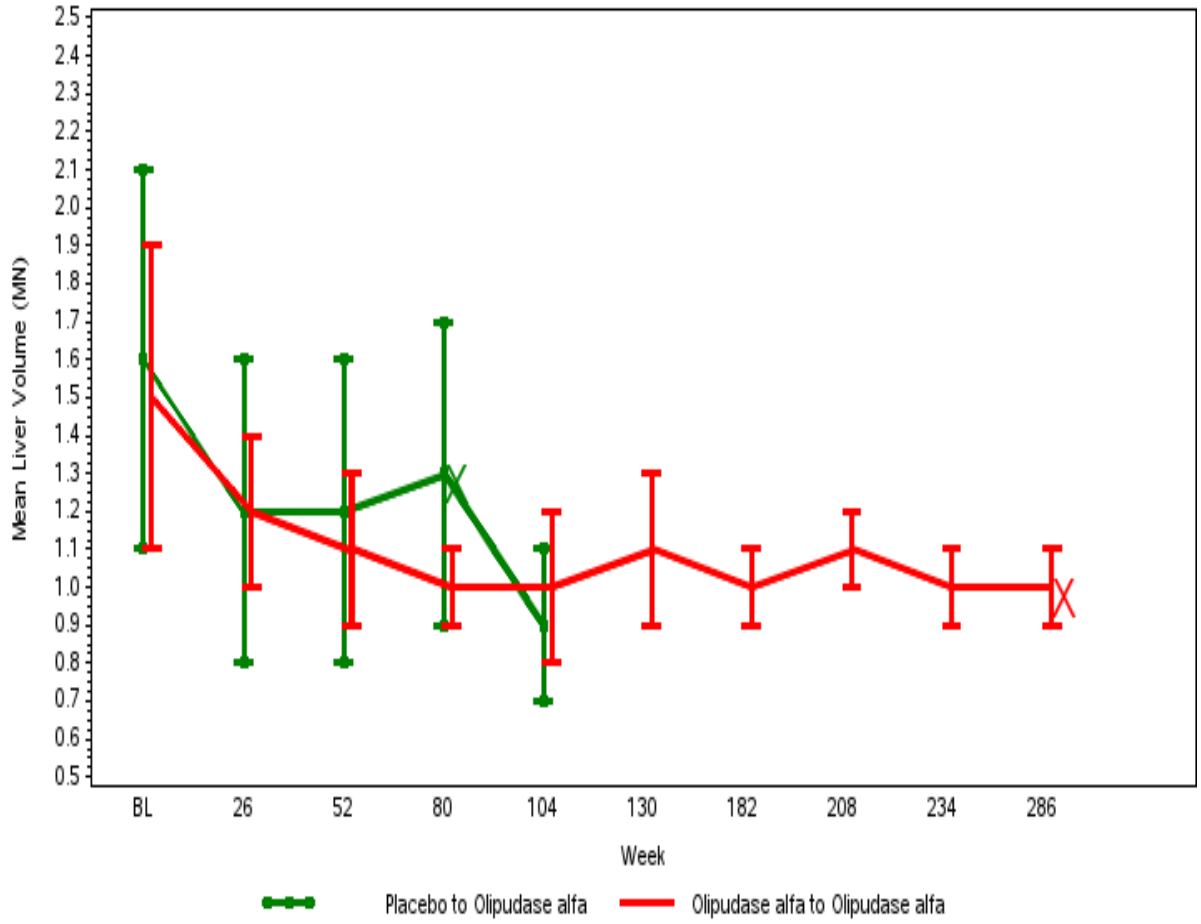
成人の併合解析対象集団における平均肝容積（MN）の経時的な推移図を、全体及び群別にそれぞれ図 24 及び図 25 に示す。成人の併合解析対象集団全体の平均肝容積は経時的に減少し、Week 234 まで維持された。Week 104 まで両群で平均肝容積は減少し続けた。オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の Week 104 から Week 286 の入手可能な限られたデータに基づくと、平均肝容積はこの期間を通じて定常状態であった。プラセボ／オリプダーゼ アルファ群の患者の改善は、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の患者における改善と重なり、一致していた。

図 24 - Summary plot of mean liver volume over time overall - adult integrated analysis set



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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_new.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_livolmnd_new_2_i.rtf (06JAN2021 - 18:30)

図 25 - Summary plot of mean liver volume over time by treatment - adult integrated analysis set



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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_new.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_livolmnd_new_1_i.rtf (06JAN2021 - 18:30)

3.2.4.6 投与前血小板数の経時的な変化率

成人の併合解析対象集団における経時的な投与前血小板数（10^9 /L）の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.3.1]に要約する。

Week 52 において、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（23 名）の投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）変化率は、18.1（16.2）%であり、統計的に有意であった（p<0.0001）。プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（6 名）の投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）変化率は、6.8（14.4）%であった（p=0.2195）。全体（29 名）では 15.7（16.2）%で、統計的に有意であった（p<0.0001）。

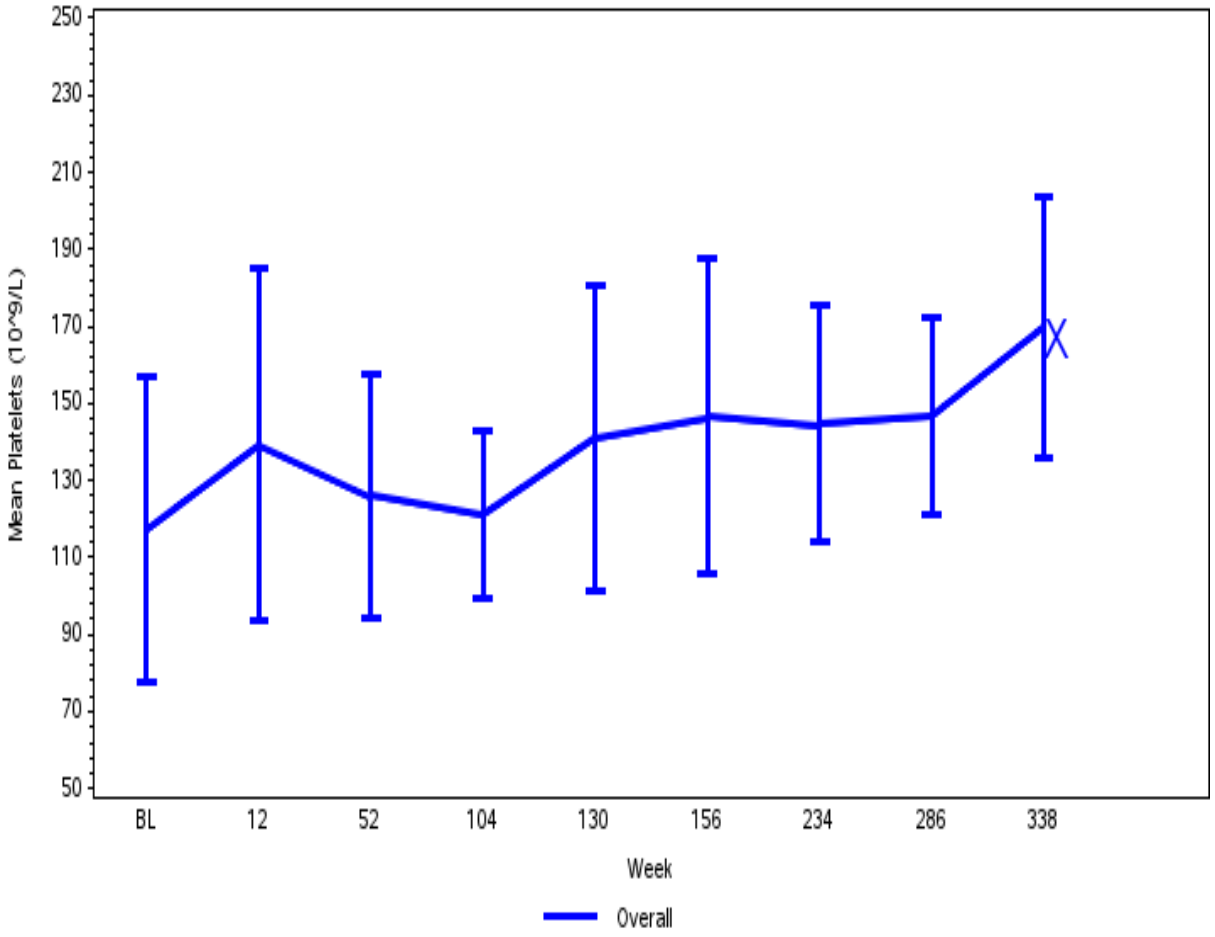
Week 104 において、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（11 名）の投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）変化率は 17.3（18.3）%であり、統計的に有意であった（p＝0.0001）。プラセボ／オリプダーゼ アルファ群（2 名）の投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）変化率は、-15.4（26.5）%であった。全体（13 名）では 12.2（22.1）%で、統計的に有意であった（p=0.0350）。

Week 130 でのプラセボ／オリプダーゼ アルファ群の患者はいなかった（0 名）。

Week 286 において、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群（5 名）の投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）変化率は 29.3（22.0）%であり、統計的に有意であった（p=0.0151）。

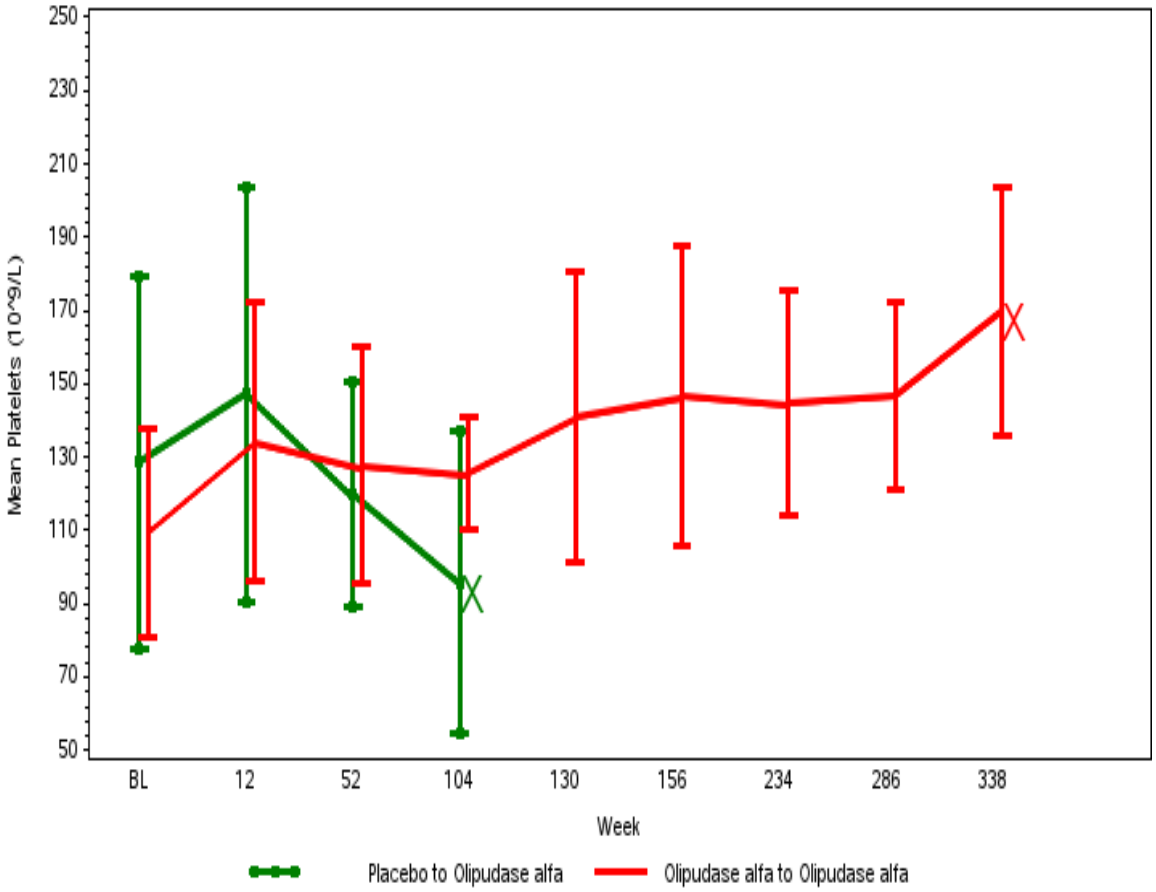
成人の併合解析対象集団における投与前血小板数（10^9 /L）の経時的な推移図を、全体及び群別にそれぞれ図 26 及び図 27 に示す。成人の併合解析対象集団全体の投与前血小板数は Week 286 まで経時的に増加した。両群の全体的傾向は、全体において認められた投与前血小板数の増加と一致していた。

図 26 - Summary plot of pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time overall - adult integrated analysis set



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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_plat_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

図 27 - Summary plot of pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by treatment - adult integrated analysis set



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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_plat_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

3.2.5 小児の併合解析対象集団における効果の持続

3.2.5.1 予測%DLco の経時的な変化率

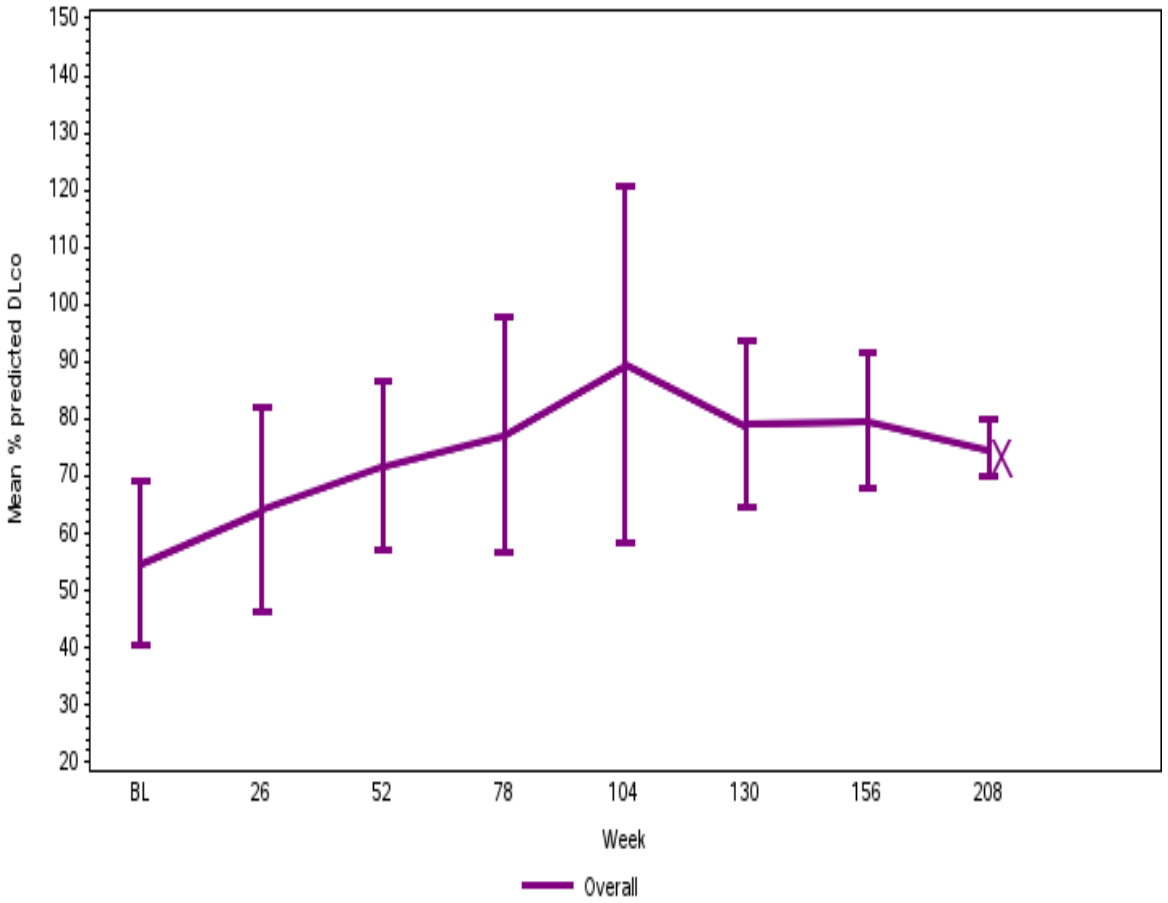
DFI13803（ASCEND-Peds）では 5 歳以上の患者に対して、Day 1/Week 0 に肺機能検査を実施した。肺機能検査は、患者の年齢と協力に基づき実施した。小児の併合解析対象集団における予測%DLco の経時的な変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.4.3]に要約する。

Week 52 において、予測%DLco のベースラインからの平均（SD）増加率は、全体（9 名）で 32.9（29.1）%で、統計的に有意な増加が認められた（p=0.0053）。年齢グループ別の予測%DLco のベースラインからの平均（SD）増加率は、青年（3 名）で 28.0（16.2）%、児童（6 名）で 35.4（35.1）%であった。

Week 104 において、予測%DLco のベースラインからの平均（SD）増加率は、全体（6 名）で 37.4（25.1）%で、統計的に有意な増加が認められた（p=0.0020）。

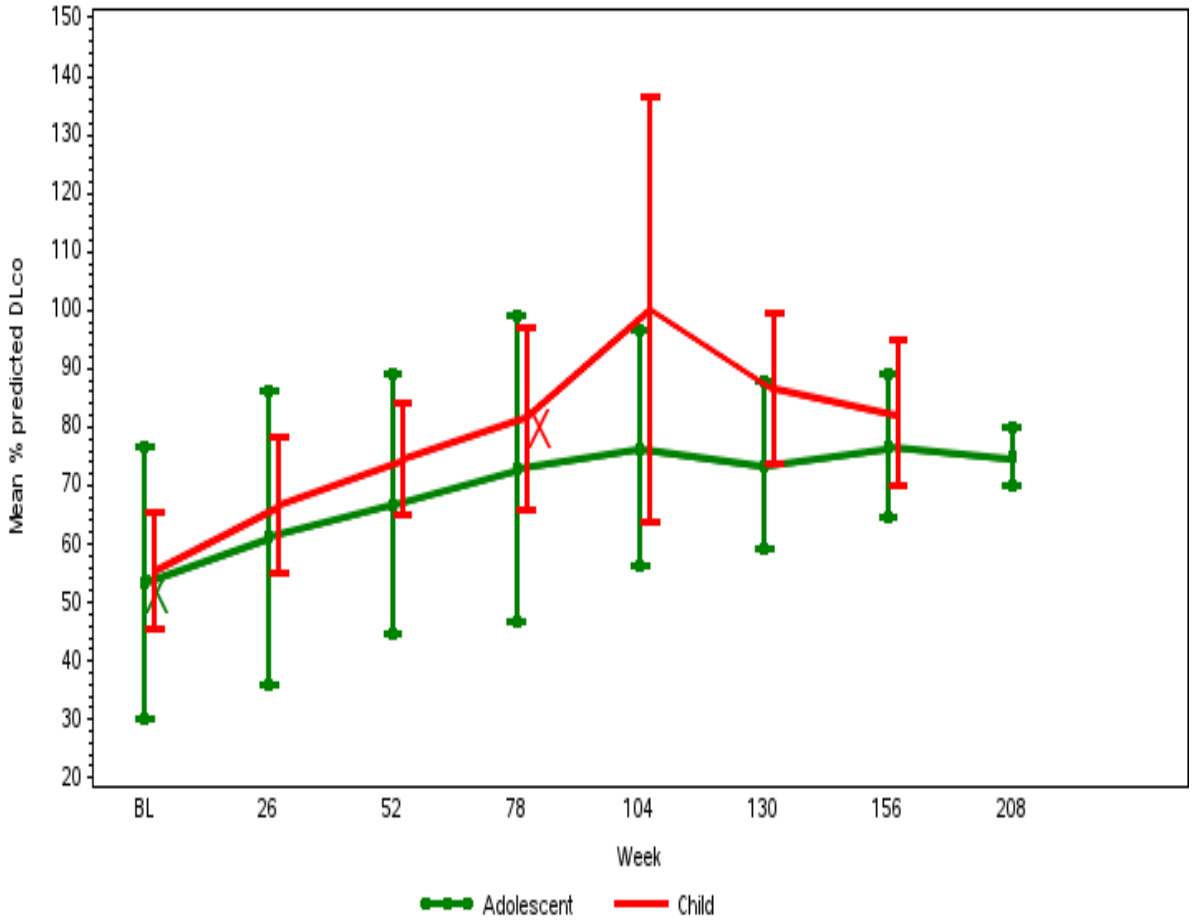
小児の併合解析対象集団における平均予測%DLco の経時的な推移図を、全体及び年齢グループ別にそれぞれ図 28 及び図 29 に示す。全体として、平均予測%DLco は経時的に改善し、その後 Week 156 まで維持された。青年及び児童の両方において、経時的に同様の改善が示された（児童は Week 52 まで、青年は Week 104 以降は若干の変動が認められたものの Week 208 まで）。

図 28 - Summary plot of mean % predicted DLco over time overall - pediatric integrated analysis set



Abbreviation: DLco = diffusing capacity of carbon monoxide.
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.
For % predicted DLco, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin only was used. Including 1 DFI13803 Peds patient whose DLco was performed at the Week 64 visit but within the Week 52 analysis window as described in the DFI13803 Peds SAP.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_dvdlhcpp_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

図 29 - Summary plot of mean % predicted DLco over by age cohort - pediatric integrated analysis set



Abbreviation: DLco = diffusing capacity of carbon monoxide.
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.
For % predicted DLco, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin only was used. Including 1 DFI13803 Peds patient whose DLco was performed at the Week 64 visit but within the Week 52 analysis window as described in the DFI13803 Peds SAP.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_dvdlhcpp_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

3.2.5.2 ベースラインの予測%DLco 重症度別の予測%DLco の変化率

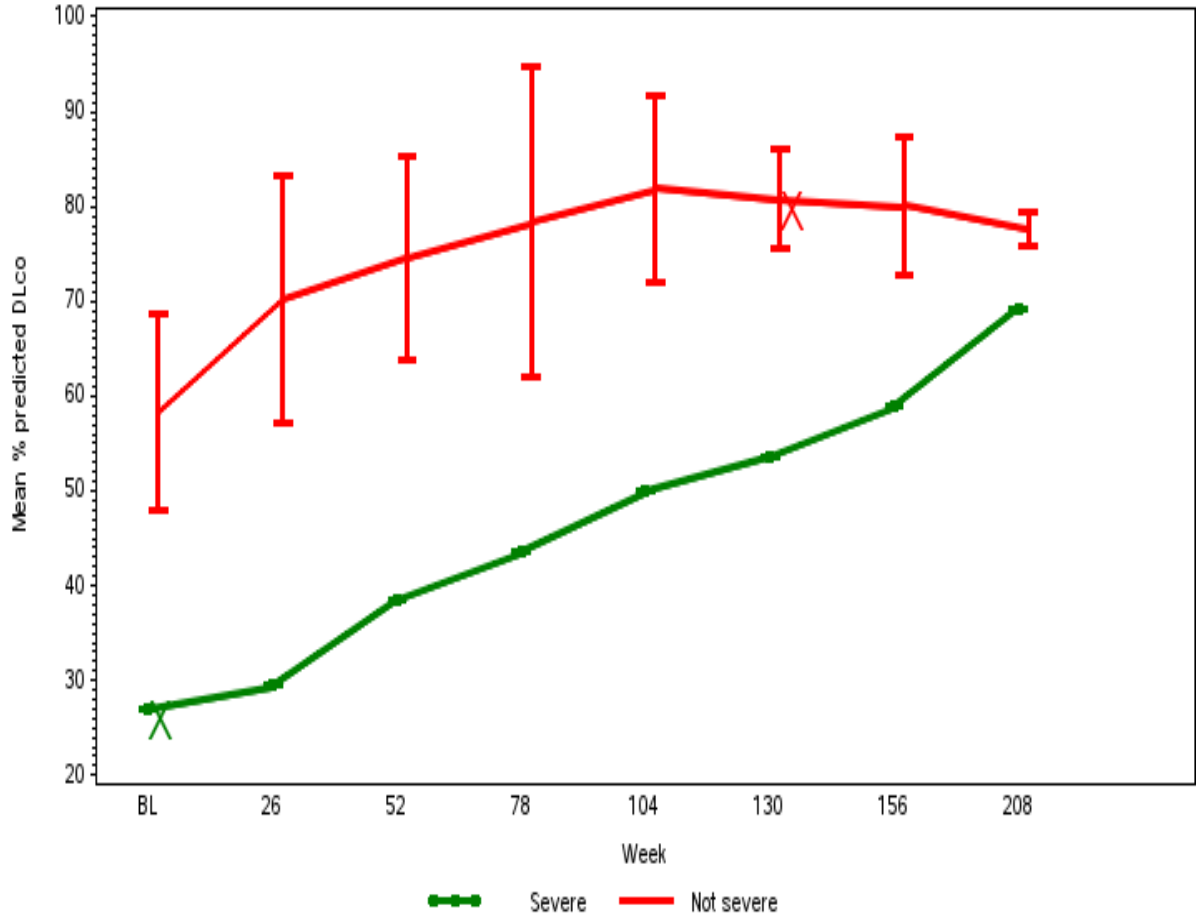
小児の併合解析対象集団におけるベースラインの予測%DLco 重症度別（重度：ベースラインの予測%DLco が 40%未満、非重度：ベースラインの予測%DLco が 40%以上）の予測%DLco の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.6.3]に要約する。

Week 52 において、非重度集団（8 名）での予測%DLco のベースラインからの平均（SD）増加率は 31.7（30.9）%で、統計的に有意な増加が認められた（p=0.0065）。Week 52 において、重度集団（1 名）のベースラインからの予測%DLco の平均（SD）増加率は 43.1%（算出不可）であった。

Week 156 において、非重度集団（5 名）の予測%DLco のベースラインからの平均（SD）増加率は 26.0（17.3）%であり、統計的に有意な増加が認められた（p=0.0201）。Week 156 において、重度集団（1 名）の予測%DLco の平均（SD）増加率は 118.2%（算出不可）であった。

小児の併合解析対象集団におけるベースラインの予測%DLco の重症度別（重度及び非重度）の平均予測%DLco の経時的な推移図を図 30 に示す。両集団における予測%DLco は、経時的に増加する傾向にあったが、重度集団の患者数が 1 名であるため解釈には限界があった。

図 30 - Summary plot of mean % predicted DLco by baseline % predicted DLco severity - pediatric integrated analysis set



Abbreviation: DLco = diffusing capacity of carbon monoxide.
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.
For % predicted DLco, the % predicted DLco adjusting for hemoglobin only was used. This analysis includes 1 DFI13803 Peds patient whose DLco was performed at the Week 64 visit but within the Week 52 analysis window as described in the DFI13803 Peds SAP.
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.
Severe: baseline % predicted DLco <40%; Not severe: baseline % predicted DLco >= 40%
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_sub_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/subgrp_g_dvdlhcpp_base_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:10)

3.2.5.3 脾容積（MN）の経時的な変化率

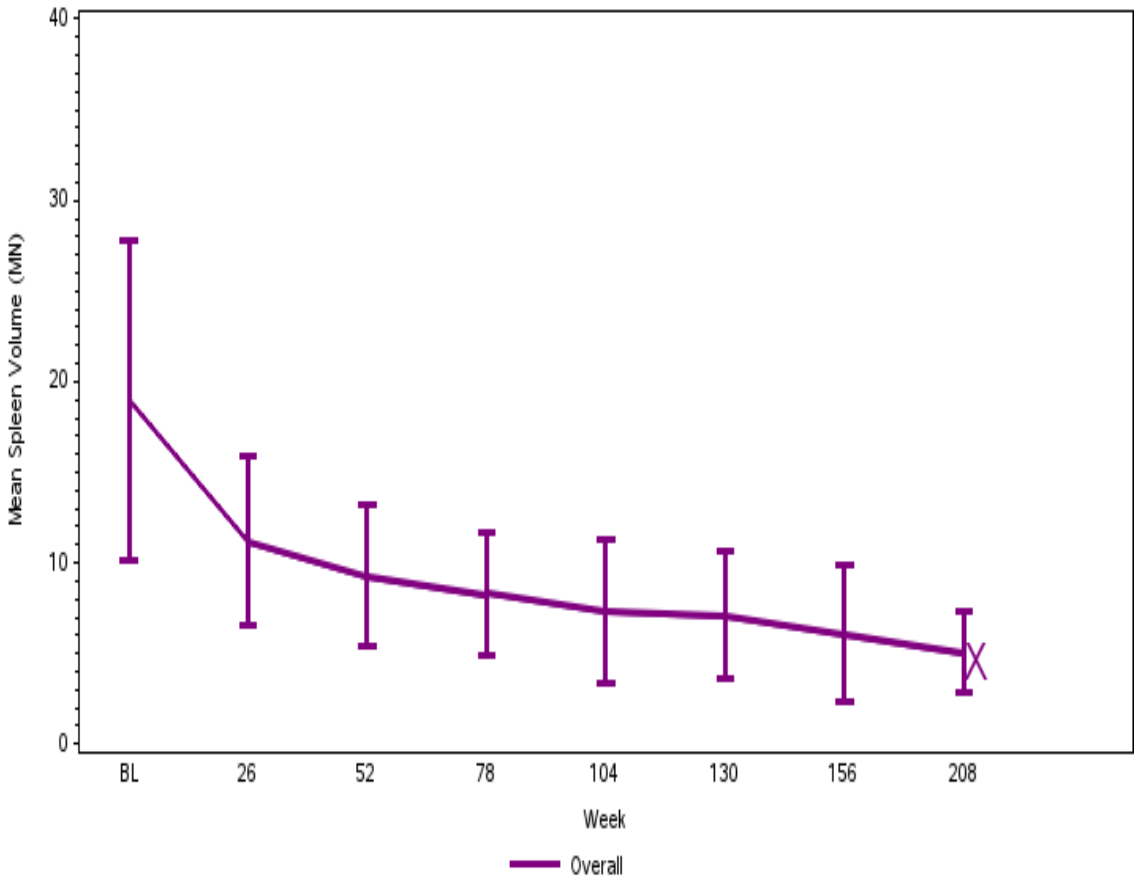
小児の併合解析対象集団における脾容積（MN）の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.1.3]に要約する。

Week 52 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、全体（20 名）で 49.2（9.7）%であり、統計的に有意であった（p<0.0001）。年齢グループ別の脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、青年（4 名）、児童（9 名）及び乳児／幼児（7 名）で、それぞれ 46.9（3.0）%（p=0.0012）、46.0（11.8）%（p<0.0001）及び 54.6（7.6）%（p<0.0001）で、いずれも統計的に有意であった。

Week 130 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、全体（12 名）で 61.0（7.9）%であり、統計的に有意であった（p<0.0001）。年齢グループ別の脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、青年（4 名）、児童（5 名）及び乳児／幼児（3 名）で、それぞれ 60.0（3.8）%（p=0.0008）、57.4（9.1）%（p=0.0005）及び 68.3（6.6）%（p=0.0141）で、いずれも統計的に有意であった。

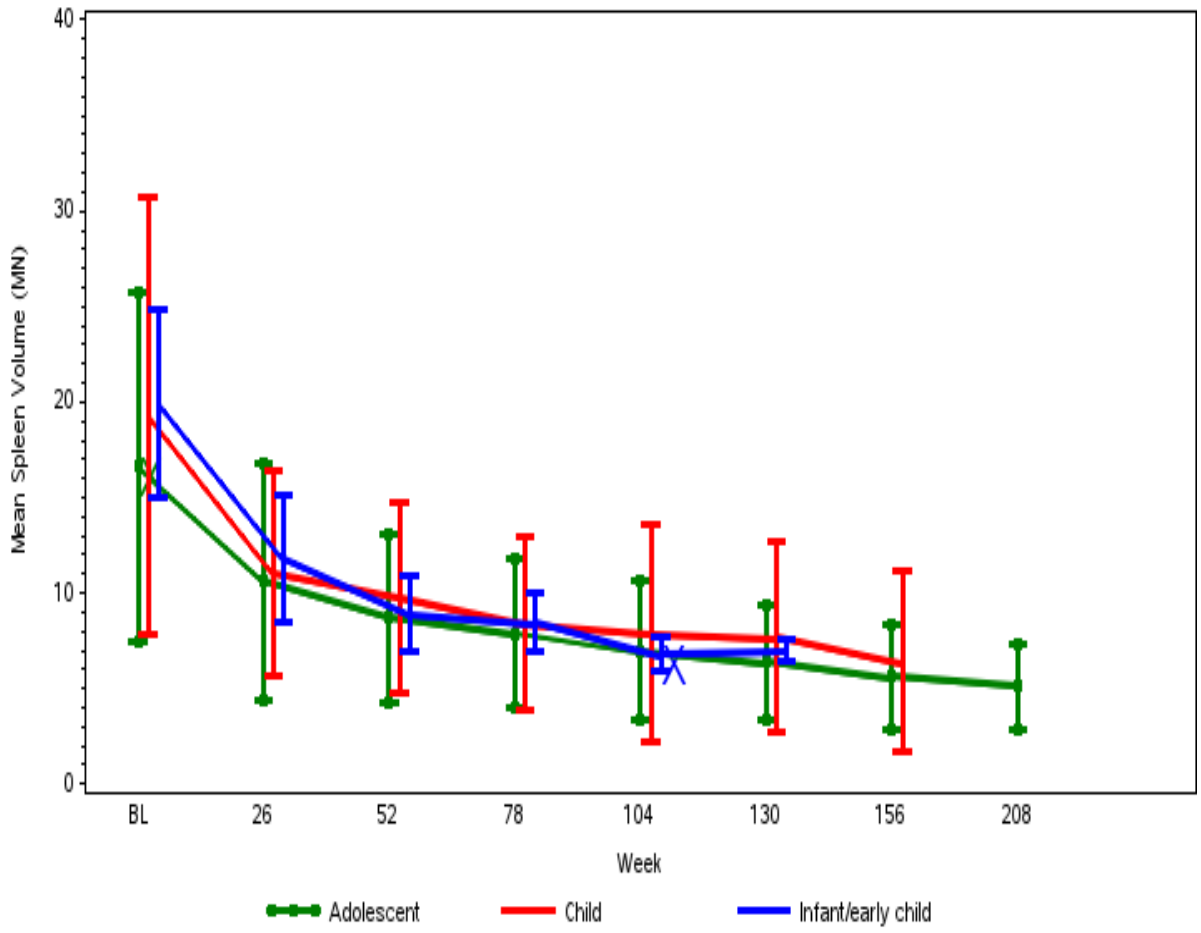
小児の併合解析対象集団における平均脾容積（MN）の経時的な推移図を、全体及び年齢グループ別にそれぞれ図 31 及び図 32 に示す。小児の併合解析対象集団全体の平均脾容積はベースラインから Week 26 まで急激に減少し、その後 Week 208 の最終評価まで徐々に減少した。平均脾容積の減少は、年齢グループによっては症例数が意味のある結論を出すには少なすぎるものの、3 つの年齢グループ全てでおおむね同様であり、Week 52 以降も減少し続け、その後も維持された。

図 31 - Summary plot of spleen volume (MN) over time overall - pediatric analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_spvolmnd_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

図 32 - Summary plot of spleen volume (MN) over time by age cohort - pediatric analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_spvolmnd_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

3.2.5.4　ベースラインの脾容積重症度別の脾容積（MN）の変化率

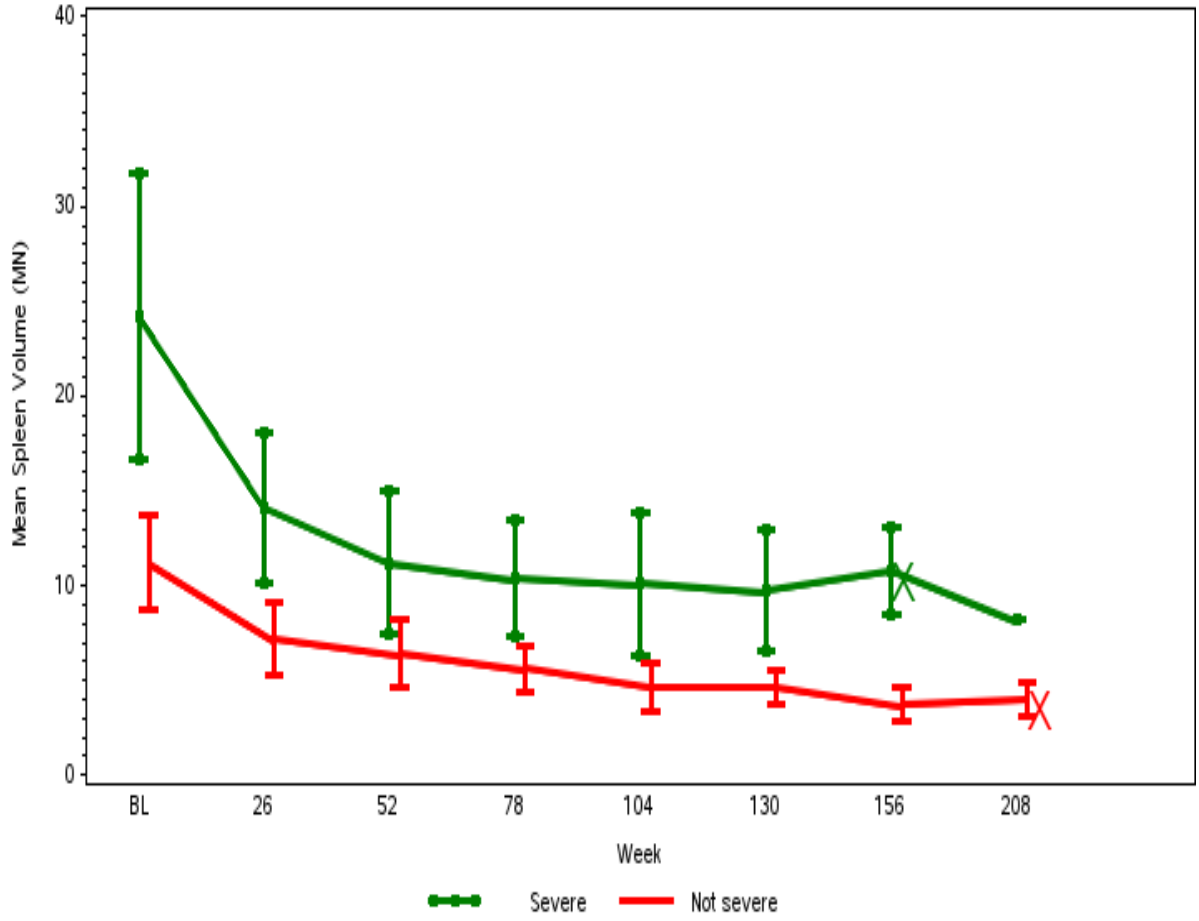
小児の併合解析対象集団におけるベースラインの脾容積（MN）の重症度別の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.5.3]に要約する。

Week 52 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、重度集団（12 名）で 53.9（6.0）%（p<0.0001）、非重度集団（8 名）で 42.2（10.3）%（p<0.0001）で、いずれも統計的に有意な減少を示した。

Week 130 において、脾容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、重度集団（6 名）で 65.9（5.1）%（p<0.0001）、非重度集団（6 名）で 56.1（7.4）%（p<0.0001）で、いずれも統計的に有意な減少を示した。

小児の併合解析対象集団におけるベースラインの脾容積重症度別の平均脾容積（MN）の経時的な推移図を図 33 に示す。平均脾容積の減少は、非重度集団（8 名）と比較して、重度集団（12 名）で大きく、それは最初の 52 週間で特に顕著であった。

図 33 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by baseline spleen volume severity – pediatric analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
Severe: baseline spleen volume >= 15 MN; Not severe: baseline spleen volume <15 MN
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_sub_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/subgrp_g_spvolmnd_base_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:10)

3.2.5.5 肝容積（MN）の経時的な変化率

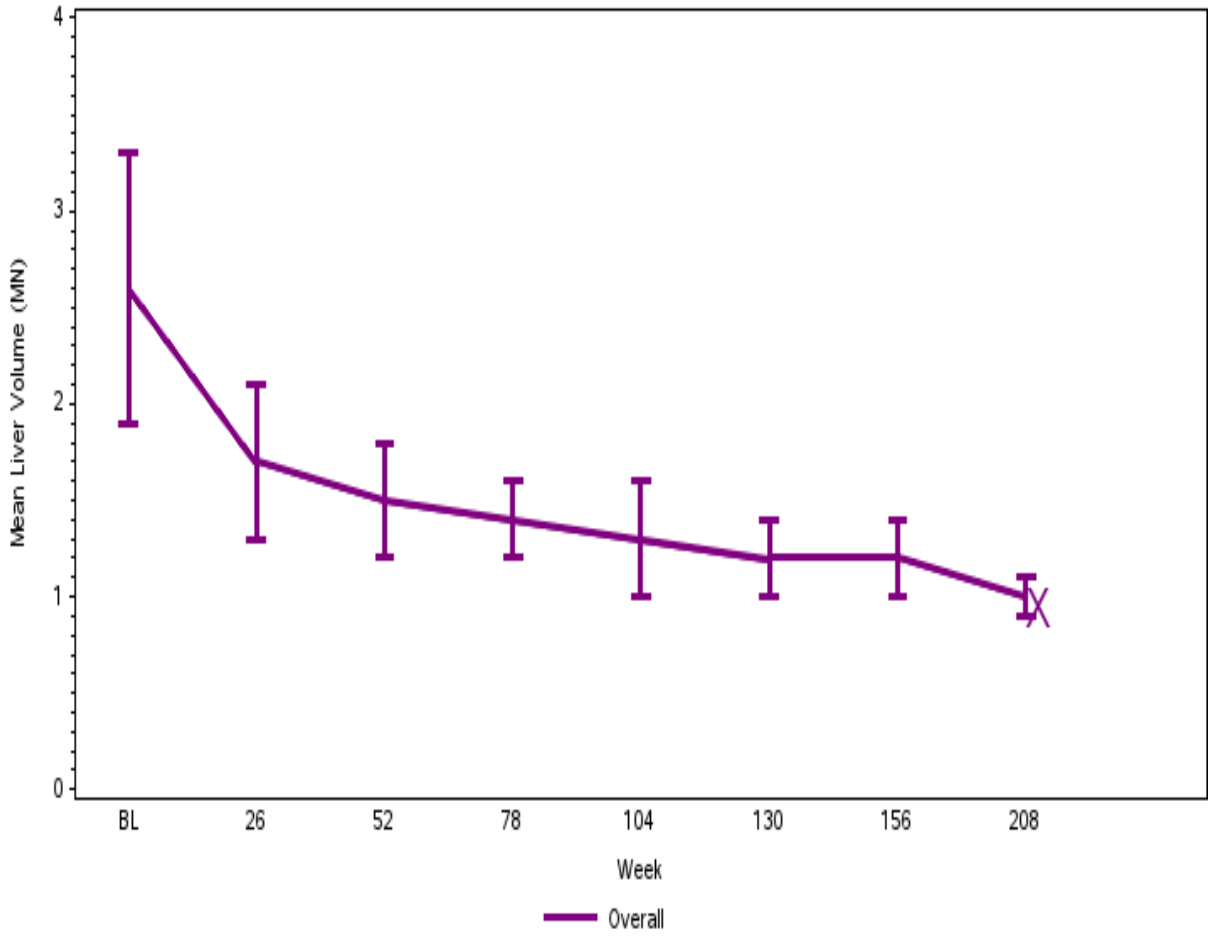
小児の併合解析対象集団における肝容積（MN）の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.2.3]に要約する。

Week 52 において、肝容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、全体（20 名）で 40.6（9.4）%であり、統計的な有意差を示した（p<0.0001）。年齢グループ別の肝容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、青年（4 名）、児童（9 名）及び乳児／幼児（7 名）で、それぞれ 41.3（6.1）%（p=0.0048）、36.7（10.5）%（p<0.0001）及び 45.1（8.2）%（p<0.0001）で、いずれも統計的に有意であった。

Week 130 において、肝容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、全体（12 名）で 52.4（10.8）%であり、統計的な有意差を示した（p<0.0001）。年齢グループ別の肝容積（MN）のベースラインからの平均（SD）減少率は、青年（4 名）、児童（5 名）及び乳児／幼児（3 名）で、それぞれ 50.5（9.5）%（p=0.0020）、55.3（9.6）%（p=0.0004）、及び 50.2（17.0）%（p=0.0393）で、いずれも統計的に有意であった。

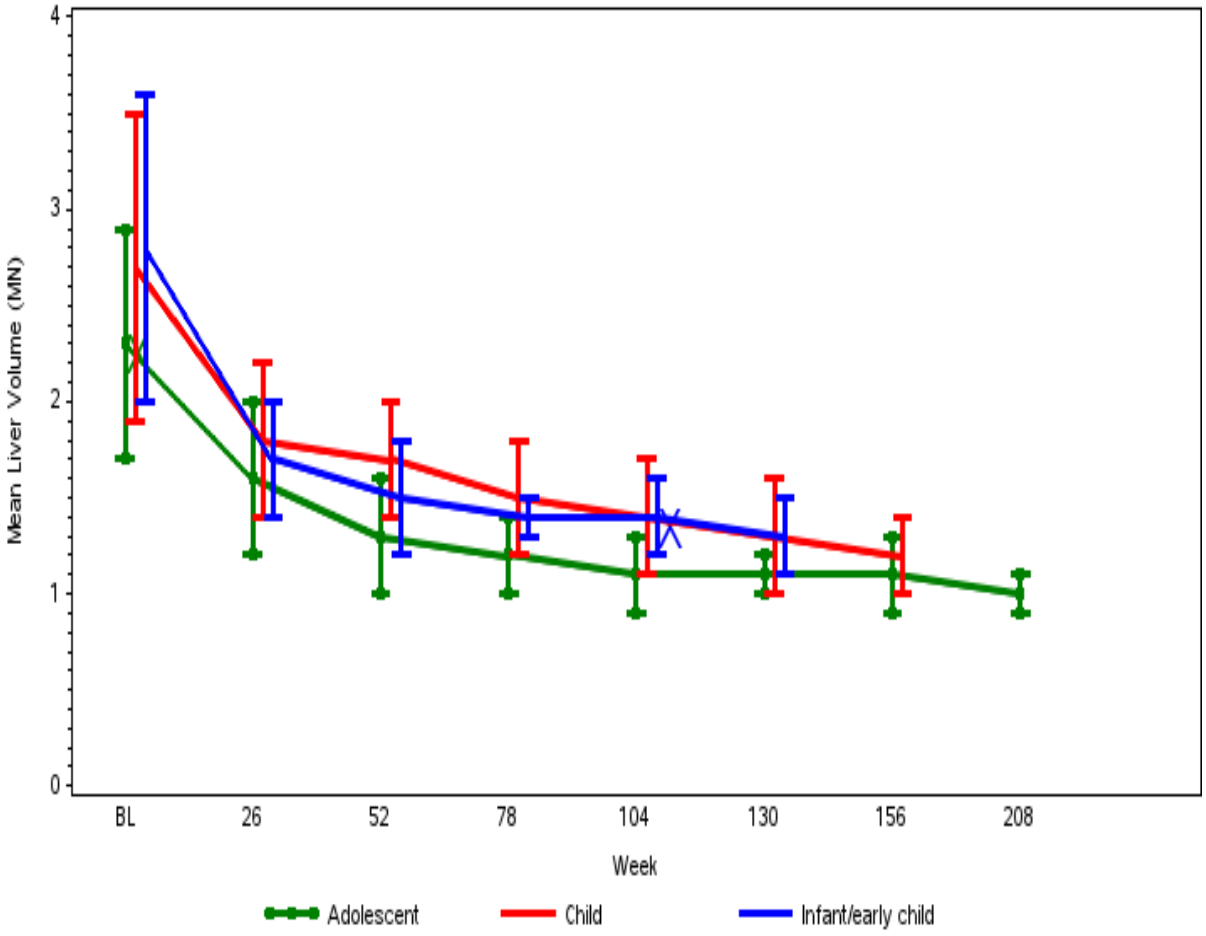
小児の併合解析対象集団における平均肝容積（MN）の経時的な推移図を、全体及び年齢グループ別にそれぞれ図 34 及び図 35 に示す。小児の併合解析対象集団全体での平均肝容積は Week 52 以降も減少し続け、Week 156 まで維持された。平均肝容積の減少は、年齢グループによっては症例数が意味のある結論を出すには少なすぎるものの、3 つの年齢グループ全てでおおむね同様であり、Week 52 以降も減少し続け、その後も維持された。

図 34 - Summary plot of mean liver volume (MN) over time by overall - pediatric integrated analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_livolmnd_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

図 35 - Summary plot of mean liver volume (MN) over time by age cohort - pediatric integrated analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_livolmnd_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

3.2.5.6　投与前血小板数の経時的な変化率

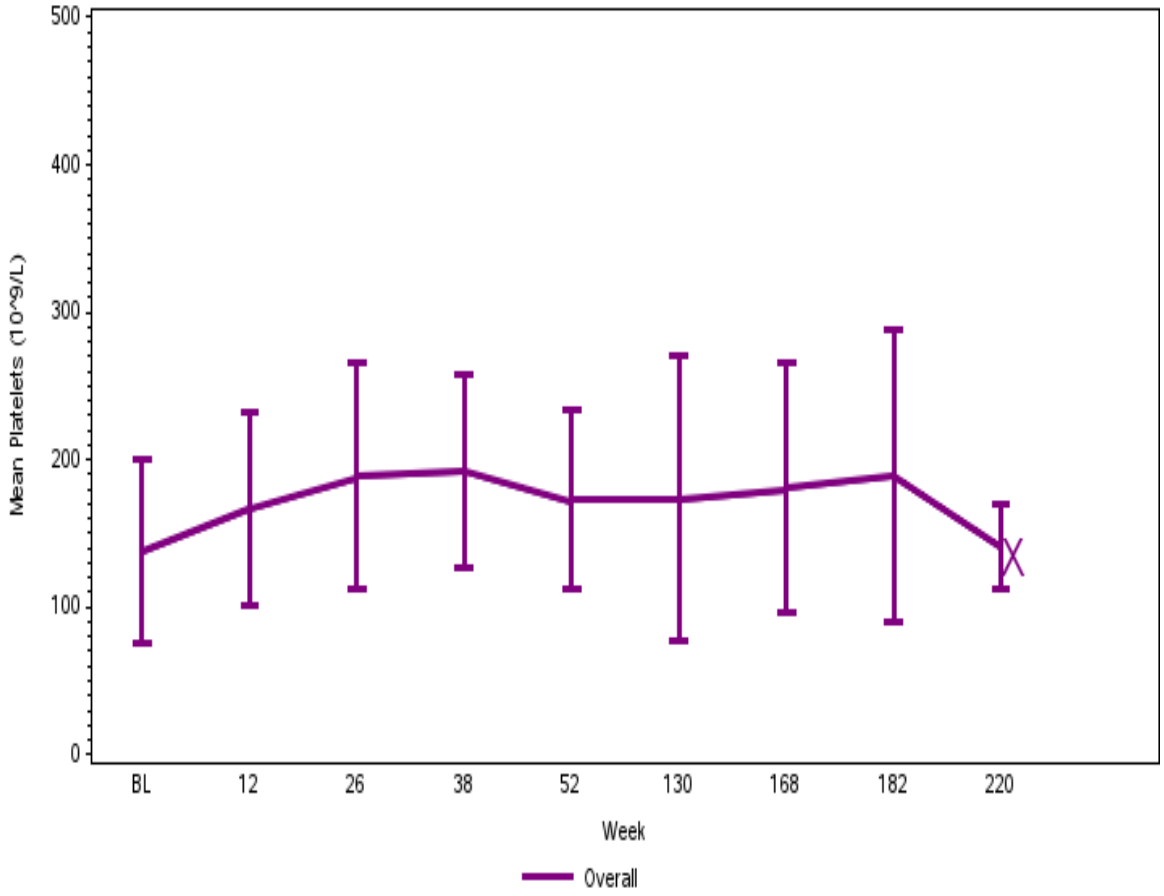
小児の併合解析対象集団における投与前血小板数（10^9 /L）の経時的な変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.3.3]に要約する。

Week 52 において、投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）変化率は、全体（19 名）で 34.0（36.4）%であり、統計的な有意差を示した（p=0.0003）。年齢グループ別の投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）増加率は、青年（4 名）、児童（9 名）及び乳児／幼児（6 名）で、それぞれ 45.0（43.0）%、30.7（43.6）%及び 31.8（22.5）%であった。

Week 130 において、投与前血小板数のベースラインからの平均（SD）変化率は、全体（10 名）で 42.9 (55.0) %であった (p=0.0484)。年齢グループ別の投与前血小板数のベースラインからの平均 (SD) 増加率は、青年（4 名）、児童（4 名）及び乳児／幼児（2 名）で、それぞれ 49.1（35.3）%、7.8（19.9）%及び 100.6（102.7）%であった。

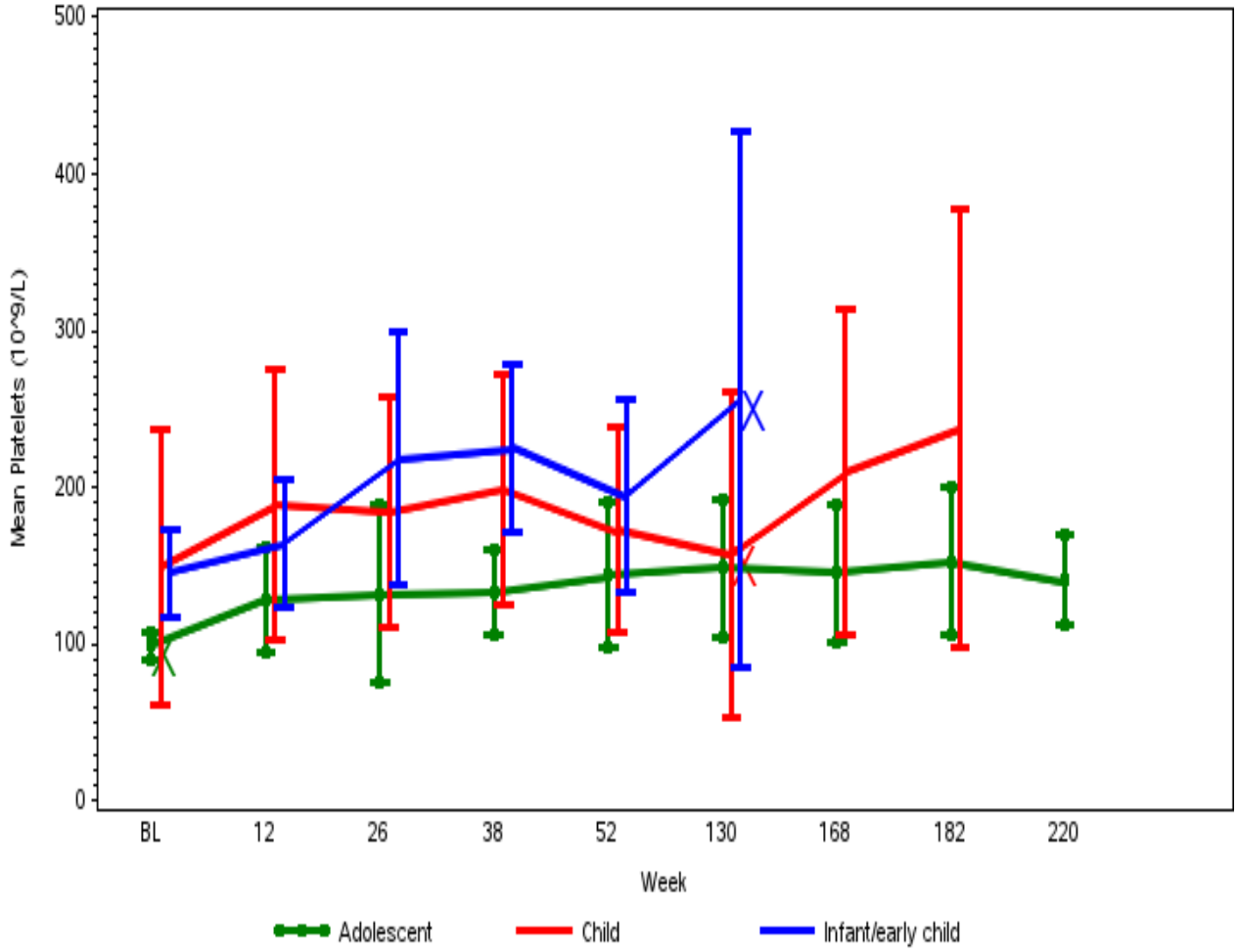
小児の併合解析対象集団における平均投与前血小板数（10^9 /L）の経時的な推移図を、全体及び年齢グループ別にそれぞれ図 36 及び図 37 に示す。小児の併合解析対象集団全体の平均投与前血小板数は Week 52 まで増加し続け、おおむね Week 220 まで維持された。

図 36 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time overall - pediatric integrated analysis set



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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_plat_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

図 37 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by age cohort - pediatric integrated analysis set



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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/ancova_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ancova_g_plat_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:08)

3.2.6 DFI13803（ASCEND-Peds）と自然経過観察研究（MSC12840）の小児患者の比較解析

DFI13803（ASCEND-Ped）でオリプダーゼ アルファ投与を受けた小児患者と、前向き自然経過観察研究（MSC12840）からの小児患者のヒストリカルデータを比較するために、次の有効性評価項目について比較した：脾容積、肝容積、血小板数、予測%DLco、胸部 X 線により測定した ILD、HRCT により測定した ILD、及び身長 Z スコア。

3.2.6.1 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患重症度

DFI13803（ASCEND-Peds）と MSC12840（SPHINGO-001-00）の患者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患重症度を、Module 5.3.5.3 ISE [3.1.1]に要約する。

MSC12840 における児童患者 4 名及び青年患者 10 名のデータを、DFI13803（ASCEND-Peds）の児童患者 11 名及び青年患者 4 名のデータと比較した。ベースラインの人口統計学的特性について、ほとんどの項目で統計的な有意差は認められなかったが、年齢及び血漿中スフィンゴミエリン濃度（MSC12840 の全体で 551.3 mg/L、DFI13803［ASCEND-Peds］の全体で 394.6 mg/L）で統計的に有意な差が認められた。

3.2.6.2 有効性パラメータの経時的な変化

DFI13803（ASCEND-Peds）及び自然経過観察研究である MSC12840 の両方で測定した有効性パラメータについて、全体的な比較解析の要約を表 13 に示す。

表 13 - Summary of efficacy parameters for comparative pediatric analysis of DFI13803 (ASCEND-Peds) versus natural history study (MSC12840 [SPHINGO-001-00])

Parameters 1-year change or % change from baseline (LS Mean) (95% CI)[a]	**MSC12840 (SPHINGO-001-00) (N = 14)**	**DFI13803 Peds (N = 15)**	**Difference (95% CI)**	**p-value**
% predicted DLco (% change)[b]	27.87 (-8.75,64.49)	27.82 (7.84,47.79)	-0.06 (-42.44,42.33)	0.9977
% predicted DLco (excluding patient 303) (% change)[c]	17.67 (-18.32,53.66)	26.69 (7.31,46.08)	9.02 (-31.80,49.84)	0.6286
Spleen volume (% change)	-1.45 (-6.64,3.74)	-47.71 (-53.31,-42.12)	-46.26 (-54.07,-38.46)	<.0001
Liver volume (% change)	8.70 (-6.94,24.33)	-39.52 (-44.28,-34.76)	-48.22 (-64.19,-32.24)	<.0001
Platelet count (% change)	-10.96 (-29.81,7.89)	34.82 (18.43,51.22)	45.78 (19.44,72.13)	0.0015
Height Z-score (change)	-0.03 (-0.22,0.17)	0.61 (0.21,1.01)	0.64 (0.23,1.05)	0.0044
Chest X-ray ILD (change)	-0.27 (-0.78,0.24)	-0.87 (-1.47,-0.26)	-0.60 (-1.34,0.14)	0.1063

Parameters 1-year change or % change from baseline (LS Mean) (95% CI)[a]	MSC12840 (SPHINGO-001-00) (N = 14)	DFI13803 Peds (N = 15)	Difference (95% CI)	p-value
HRCT ILD (change)	0.30 (0.23,0.36)	-0.49 (-0.98,-0.01)	-0.79 (-1.28,-0.30)	0.0037
HRCT GG (change)	0.18 (-0.25,0.61)	-0.60 (-0.89,-0.32)	-0.78 (-1.30,-0.26)	0.0051
HRCT RND (change)	0.58 (-0.02,1.17)	-1.06 (-1.27,-0.85)	-1.63 (-2.25,-1.01)	<.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; DLco = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; GG = ground glass; HRCT = high-resolution computed tomography; ILD = interstitial lung disease; LS = least squares; RND = reticulonodular density; % change = percentage change.

Only patients who have non-missing value at both baseline visit and year 1 visit are included in the analysis.

a These values are from a mixed model testing for a difference between the 2 groups adjusting for baseline value, baseline age and baseline neurological manifestation.

b Including 1 DFI13803 patient whose DLco was performed at the Week 64 visit but within the Week 52 analysis window as described in the DFI13803 SAP.

c [redacted] from SPHINGO-001-00 was identified as an outlier patient due to the greatest improvement in % predicted DLco among selected SPHINGO-001-00 patients (percent change of 109%). After removing this patient, the difference between SPHINGO-001-00 compared with DFI13803 Peds is numerically greater although the nominal p value is still greater than 0.05.

Source: 5.3.5.3 ISE Appendices [Appendix 5.1.1] [Appendix 5.2.1] [Appendix 5.3.1] [Appendix 5.4.1] [Appendix 5.4.2] [Appendix 5.5.1] [Appendix 5.6.1] [Appendix 5.7.1].

自然経過観察研究である MSC12840 と DFI13803（ASCEND-Peds）での小児集団間の比較で、オリプダーゼ アルファの 1 年間投与により脾容積（46.26%）及び肝容積（48.22%）に統計的に有意な減少が、血小板数（45.78%）、HRCT による ILD 評価（すりガラス陰影、ILD 及び網状・結節影）及び身長 Z スコアに統計的に有意な改善が認められ、これらは全て DFI12712（ASCEND）の結果と一致していた。統計的な有意差を示さなかった有効性パラメータは、DLco 及び胸部 X 線であった。胸部 X 線については、HRCT より肺構造の撮影感度が低いことが原因と考えられた。また、予測%DLco については、MSC12840 におけるベースラインからの変化率の SD は 50.901 と、DFI13803（ASCEND-Peds）の 29.127 よりもはるかに大きかった。これは、自然経過観察研究である MSC12840 で収集した DLco データのばらつきが大きいことを反映している可能性があり、この比較からは確定的結論を導き出すことはできなかった。

3.2.7 曝露ー反応関係を評価するためのモデリング解析

4 試験（DFI12712［ASCEND］、DFI13412、DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632）全ての成人及び小児患者のデータから、Week 52 の有効性データ（脾容積及び DLco）を用いた E-R 解析及び全投与期間の時系列データを用いた間接反応モデルに基づく PK/PD 解析を実施した。これらの解析結果は、Module 2.7.2 [3.4.1 項]及び[3.4.2 項]に詳述し、以下に簡単に要約する。

Week 52 における脾容積及び DLco に関する E-R 解析（POH0610）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。オリプダーゼ アルファ曝露量は、成人患者に比べ小児患者で低かったが、DLco 及び脾容積について全体的に一貫した効果が認められた。

時系列の間接反応モデルに基づく PK/PD 解析（POH0712）では、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度が血漿中 lyso-SPM の減少の要因となっており、観察された DLco の増加及び脾容積の減少と関連していた。観察された濃度範囲では、成人及び小児患者における 2 週ごとに 1 回の投与間隔で、最大に近い血漿中 lyso-SPM 濃度の減少が起こっており、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度は推定される 50%阻害濃度（血漿中 lyso-SPM 濃度の最大減少の 50%を達成するためのオリプダーゼ アルファの血漿中濃度）を上回って維持されていた。

全体として、E-R 解析及び PK/PD 解析の結果、維持用量を 3.0 mg/kg とする現在の推奨用法・用量で到達するオリプダーゼ アルファの曝露量で、ほぼ最大の血漿中 lyso-SPM 減少かつ脾容積及び DLco に関する反応の顕著な改善が、成人及び小児の両集団で得られることが示された。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1 DFI12712（ASCEND）の PAP 期におけるサブグループ解析

予測%DLco のサブグループ解析

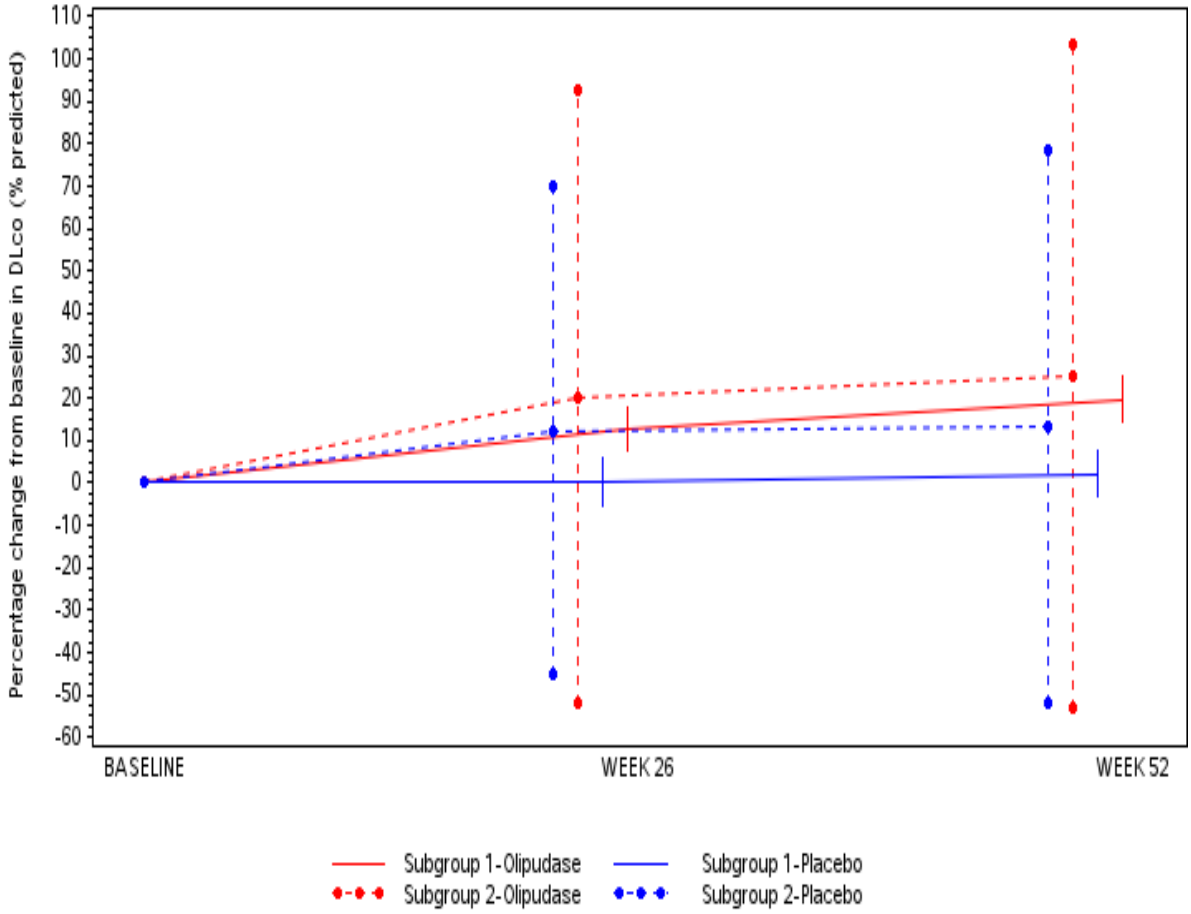
予測%DLco のベースラインからの変化率のサブグループ解析を実施した。

最初のサブグループは、予測%DLco の重症度に基づき設定した。サブグループ 1 及び 2 は、ベースラインのヘモグロビン値及び大気圧で補正した予測%DLco でそれぞれ 40%以上（非重度集団）及び 40%未満（重度集団）とした。

Week 52 において、サブグループと投与群間で有意な交互作用は認められず（名目上の p 値=0.6267）、サブグループ間の有効性に差がないことが示唆された。非重度集団（サブグループ 1：Week 52 でプラセボ群 13 名、オリプダーゼ アルファ群 14 名）では、予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率のプラセボ群に対するオリプダーゼ アルファ群の調整平均の差は 17.556%であった（名目上の p 値<0.0001）。重度集団（サブグループ 2：Week 52 でプラセボ群 4 名、オリプダーゼ アルファ群 3 名）では、プラセボ群に対するオリプダーゼ アルファ群の調整平均の差は 11.727%であった（名目上の p 値=0.7904）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.8]）。

ベースラインの AST 又は ALT 値に基づくサブグループ及びベースラインの総ビリルビン値に基づくサブグループについて、予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率の MMRM を用いた解析をそれぞれ Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.10]及び [16.2.6.1.12]に要約する。

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



Note: Subgroup 1 includes patients whose baseline % predicted DLco adjusted for hemoglobin and ambient barometric pressure >= 40% (not severe).
Note: Subgroup 2 includes patients whose baseline % predicted DLco adjusted for hemoglobin and ambient barometric pressure < 40% (severe).
Note: The vertical bars represent the 95% CIs for the LS means.
Note: The LSmeans and 95% CIs are based on a mixed model for repeated measures with baseline Derived % Predicted DLco adj. for Hb and Pressure, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR/REPORT/PGM/mmrmsub_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mmrmsub_g_dvdlacpp_dlcosev_i.rtf (10APR2020 - 0:32)

<u>脾容積のサブグループ解析</u>

ベースラインの ALT 又は AST 値、ベースラインの総ビリルビン値、ベースラインの脾臓重症度及びベースラインの門脈圧亢進症に基づくサブグループ別に脾容積のベースラインから Week 52 までの変化率を解析した。

- ベースラインの ALT 及び AST 値については、ベースラインの ALT 又は AST が 1 x ULN 以上をサブグループ 1、1 x ULN 未満をサブグループ 2 とした。
- ベースラインの総ビリルビン値については、ベースラインの総ビリルビンが 1.5 x ULN 以上をサブグループ 1、1.5 x ULN 未満をサブグループ 2 とした。
- ベースラインの脾臓重症度については、ベースラインの脾容積が 15 MN 以下（非重度）の患者をサブグループ 1、15 MN 超（重度）の患者をサブグループ 2 とした。
- 門脈圧亢進症については、ベースラインで門脈亢進症のある患者をサブグループ 1、門脈亢進症のない患者をサブグループ 2 とした。

ベースラインの総ビリルビン値に基づくサブグループ及びベースラインの門脈圧亢進症に基づくサブグループでは、サブグループ内で 2 つのうち 1 つの投与群の患者がいないため、サブグループと投与群間の交互作用は検討できなかった。残りのサブグループについては、Week 52 においてサブグループと投与群間の統計的に有意な交互作用は認められず、各サブグループでオリプダーゼ アルファ投与の有効性に差はないことが示された。全てのサブグループで、オリプダーゼ アルファ群の脾容積のベースラインから Week 52 までの変化（減少）率が、プラセボ群に比べて顕著に大きかった。各サブグループ解析における脾容積（MN）の調整平均の経時的な推移図をそれぞれ Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 9]、[Figure 10]、[Figure 11]及び[Figure 12]に、解析結果をそれぞれ Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.8]、[16.2.6.2.10]、[16.2.6.2.12]及び[16.2.6.2.14]に示す。

3.3.2 DFI12712（ASCEND）における日本人患者の有効性

DFI12712（ASCEND）の主要評価項目である脾容積の減少及び DLco の改善について、日本人患者における結果は試験対象集団全体と一貫していた。

日本人患者 1 名が DFI12712（ASCEND）に組み入れられた。本患者はランダム化され、PAP 期でプラセボの投与を受けた。ETP 期では、データカットオフ日時点まで　製法B*　製剤でのオリプダーゼ アルファの投与を受けた。用量漸増は、Week 54 から開始し、治験実施計画書のスケジュールに従って行われた。Week 68 に目標用量の 3.0 mg/kg に到達し、治験薬の減量、投与中断又は注入中断はなかった。

脾容積、DLco、肝容積及び血小板数の有効性評価項目について、オリプダーゼ アルファの投与を開始した後の日本人患者における測定値とオリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の平均値との比較を行った。

全体として、日本人患者における DLco、脾容積及び肝容積の改善は、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群と一貫していた。投与前血小板数について、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の Week 80 におけるベースラインからの平均（SD）増加率は 22.090（22.5171）%であったのに対し、日本人患者の Week 132 におけるベースラインからの増加率は 9.03%であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 15.2.5.5]）。

3.4 製造方法間の比較のための有効性解析

製法A* 及び 製法B* で製造したオリプダーゼ アルファは、分析試験、生物学的試験及び製剤のバッチ分析等の比較に基づいて品質面で同等／同質であった（Module 2.7.1 [1.4.2 項]）。

意味のある結論を出すために、成人及び小児の併合解析対象集団において両製造方法別患者集団が5名以上存在する最終時点までの結果についてそれぞれの項で考察した。

3.4.1 成人の併合解析対象集団における製造方法別の有効性

成人の併合解析対象集団において、成人患者39名中10名が、DFI12712（ASCEND）又はLTS13632で、 製法A* 製剤から開始し 製法B* 製剤に切り替えた（以下、「 製法A* 製剤の投与を受けた患者」）。これら10名の患者のうち、 製法A* 製剤の投与を受けた期間は、5名が1年未満で、残りの5名は3年以上5年未満であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 15]）。DFI12712（ASCEND）及びLTS13632の両方の投与期間において、29名が 製法B* 製剤から開始し、 製法B* 製剤を継続した（以下、「 製法A* 製剤の投与を受けていない患者」）。

3.4.1.1 製法A* 製剤の使用の有無別の脾容積（MN）の変化率

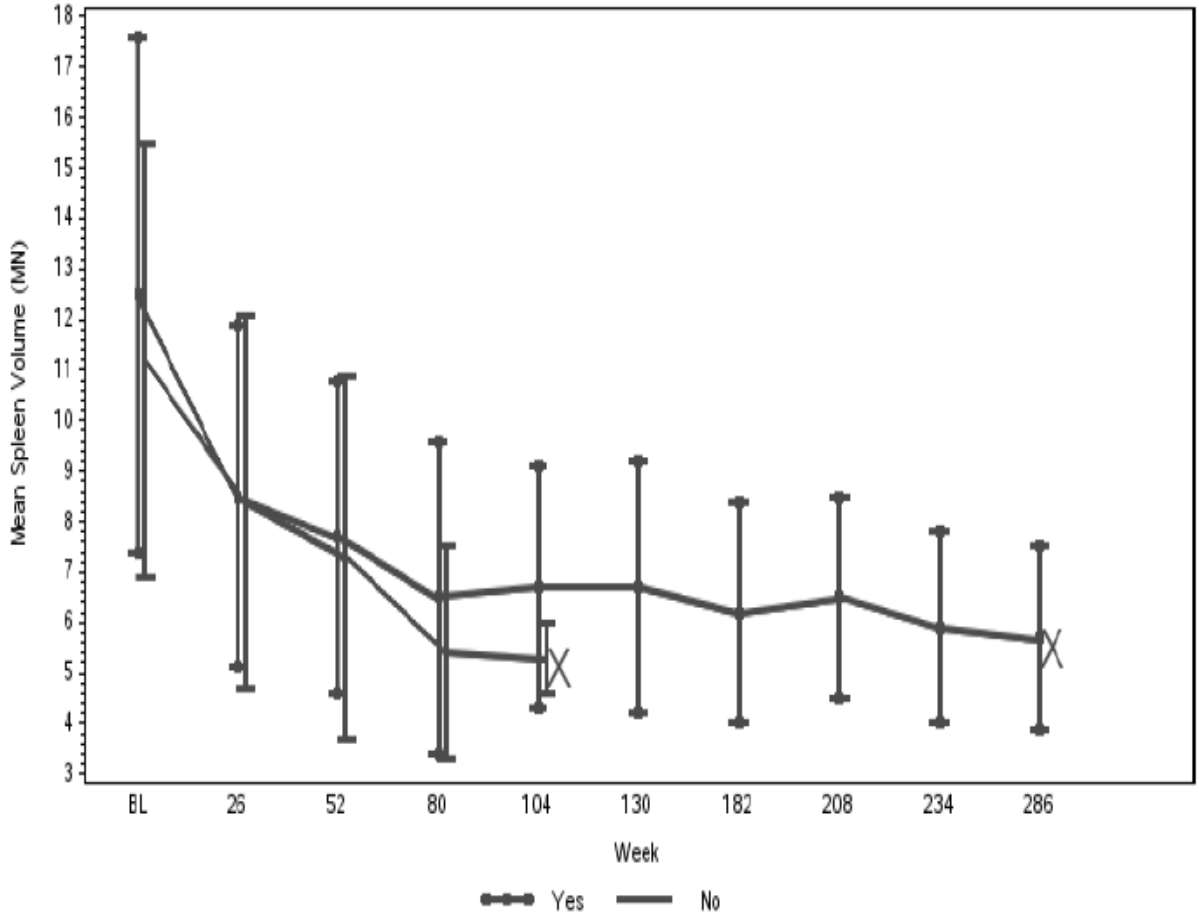
脾容積（MN）のベースラインからの変化率について、 製法A* 製剤の使用の有無別、すなわち、 製法A* 製剤の投与を受けた患者10名（ 製法A* 製剤で開始し 製法B* 製剤に切替え）を、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者29名（ 製法B* 製剤で開始し、 製法B* 製剤を継続）と比較し、Module 5.3.5.3 ISE [1.9.1]に要約する。

ベースラインの平均脾容積（MN）は、 製法A* 製剤の投与を受けた患者（10名）及び 製法A* 製剤の投与を受けていない患者（29名）で、それぞれ12.5 MN（範囲：6～21 MN）及び11.2 MN（範囲：5～20 MN）であった。

Week 80における全体的な脾容積（MN）の減少は、製造方法にかかわらず両患者集団で同様であった。ベースラインからの平均（SD）減少率は、 製法A* 製剤の投与を受けた患者（5名）で45.6（9.4）%（平均脾容積：6.5 MN）、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者（11名）で44.3（8.7）%（平均脾容積：5.4 MN）であった。

成人の併合解析対象集団における 製法A* 製剤の使用の有無別の平均脾容積（MN）の経時的な推移図を図39に示す。いずれの患者集団でもオリプダーゼ アルファ投与の有効性が認められた。脾容積の減少は、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者でごく僅かに大きな減少を示したが、おおむね 製法A* 製剤の使用の有無で同様であった。

図 39 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by 製法A* (yes versus no) - adult integrated analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_process_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/process_g_spvolmnd_b_i.rtf (30APR2020 - 10:03)

＊新薬承認情報提供時に置換

3.4.1.2　製法A*　製剤の使用の有無別の投与前血小板数の変化率

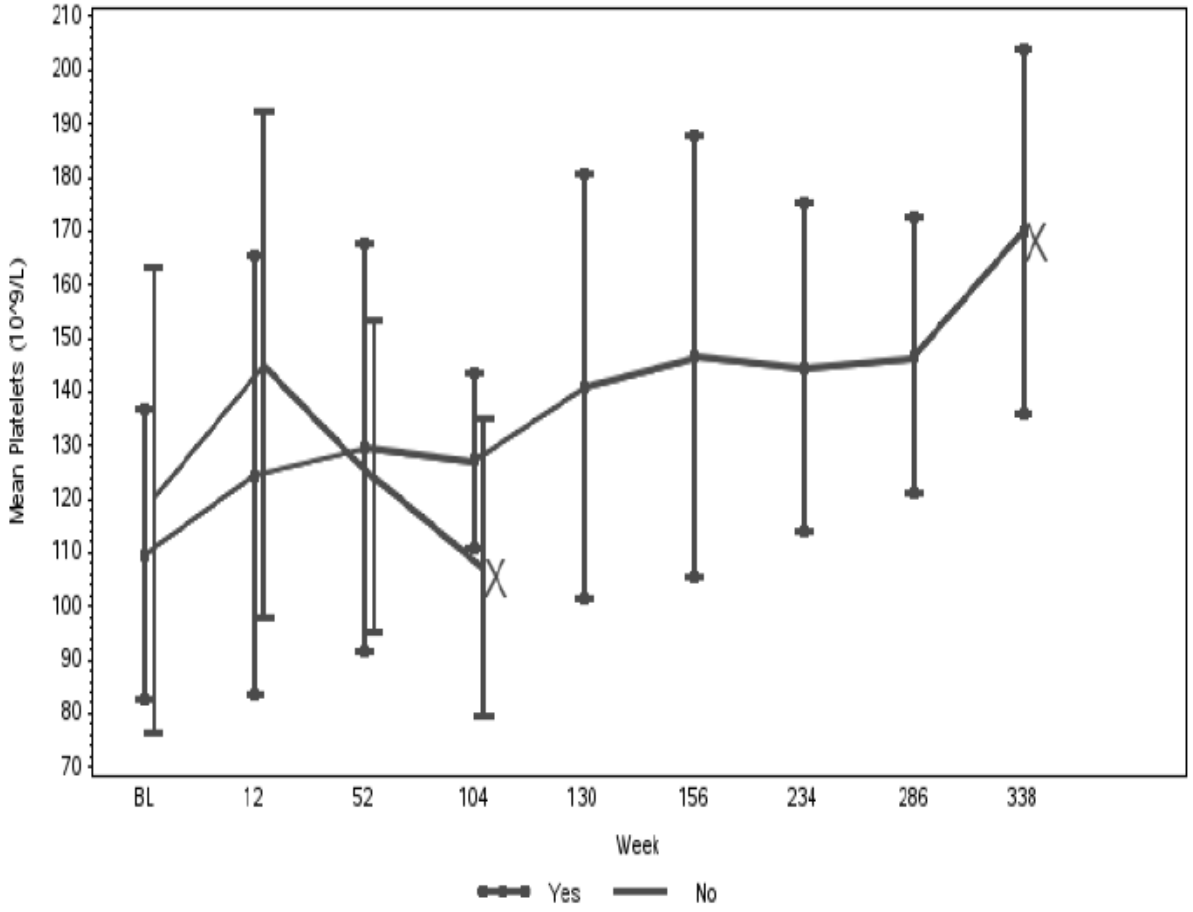
投与前血小板数のベースラインからの変化率について、 製法A* 製剤の使用の有無別、すなわち、 製法A* 製剤の投与を受けた患者 10 名（ 製法A* 製剤で開始し 製法B* 製剤に切替え）を、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者 29 名（ 製法B* 製剤で開始し、 製法B* 製剤を継続）と比較し、Module 5.3.5.3 ISE [1.10.1]に要約する。

ベースラインの平均投与前血小板数は、 製法A* 製剤の投与を受けた患者（10 名）及び 製法A* 製剤の投与を受けていない患者（29 名）で、それぞれ 109.7 x 10^9 /L（範囲：72～169 x 10^9 /L）及び 120.0 x 10^9 /L（範囲：62～250 x 10^9 /L）であった。

Week 52 における全体的な投与前血小板数の増加は、製造方法にかかわらず両患者集団で同様であった。ベースラインからの平均（SD）増加率は、 製法A* 製剤の投与を受けた患者（10 名）で 17.4（9.1）%（平均投与前血小板数：129.5 x 10^9 /L）、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者（19 名）で 14.9（19.2）%（平均投与前血小板数：124.3 x 10^9 /L）であった。

成人の併合解析対象集団における 製法A* 製剤の使用の有無別の投与前平均血小板数（10^9 /L）の経時的な推移図を図 40 に示す。 製法A* 製剤の投与を受けた患者では、経時的に明らかな改善の傾向が示され、オリプダーゼ アルファ投与の有効性が認められた。 製法A* 製剤の使用の有無別の平均投与前血小板数の増加は、Week 52 までおおむね同様であった。

図 40 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by 製法A* (yes versus no) - adult integrated analysis set



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.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_process_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/process_g_plat_b_i.rtf (30APR2020 - 10:03)

＊新薬承認情報提供時に置換

3.4.2 小児の併合解析対象集団における製造方法別の有効性

小児の併合解析対象集団において、小児患者 20 名中 12 名が、DFI13803（ASCEND-Peds）の 64 週の投与期間中に 製法A* 製剤から開始して投与を継続し、LTS13632 中に 製法B* 製剤に切り替えた（ 製法A* 製剤の投与を受けた患者）。これら 12 名の患者のうち、 製法A* 製剤の投与を受けた期間は、7 名が 1 年以上 2 年未満、5 名が 2 年以上 3 年未満であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 16]）。DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 の両方の投与期間において、8 名が 製法B* 製剤から開始して 製法B* 製剤を継続した（ 製法A* 製剤の投与を受けていない患者）。

3.4.2.1 製法A* 製剤の使用の有無別の脾容積（MN）の変化率

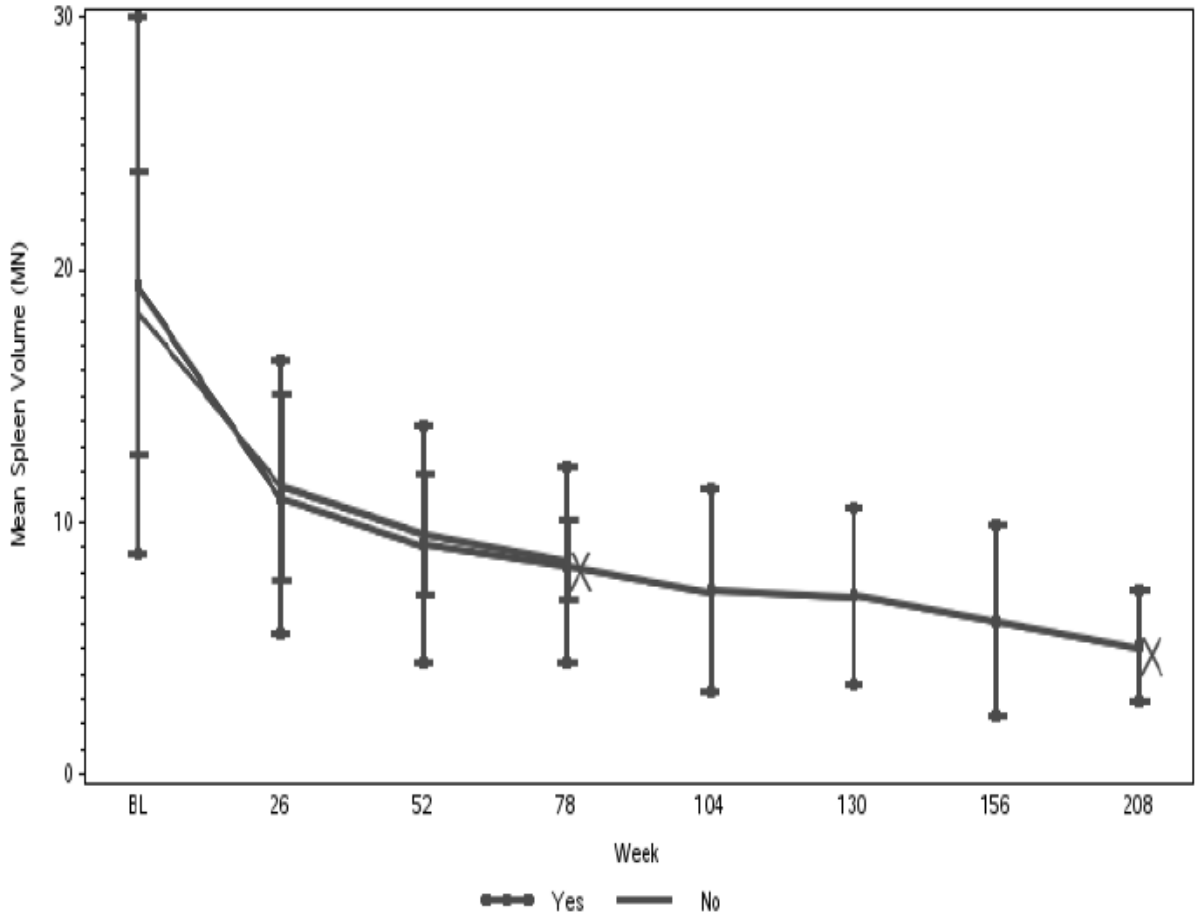
製法A* 製剤の使用の有無別の脾容積（MN）の変化率を Module 5.3.5.3 ISE [1.9.3]に要約する。

ベースラインの平均脾容積（MN）は、 製法A* 製剤の投与を受けた患者（12 名）及び 製法A* 製剤の投与を受けていない患者（8 名）で、それぞれ 19.4 MN（範囲：7～36 MN）及び 18.3 MN（範囲：12～29 MN）であった。

Week 52 における全体的な脾容積（MN）の減少は、製造方法にかかわらず両患者集団間で同様であった。ベースラインからの平均（SD）減少率は、 製法A* 製剤の投与を受けた患者（12 名）で 50.9（9.1）%（平均脾容積：9.1 MN）、 製法A* 製剤の投与を受けていない患者（8 名）で 46.7（10.7）%（平均脾容積：9.5 MN）であった。

小児の併合解析対象集団における 製法A* 製剤の使用の有無別の平均脾容積（MN）の経時的な推移図を図 41 に示す。 製法A* 製剤の使用の有無別の脾容積の減少は、Week 78 まで同様であった。

図 41 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by 製法A* (Yes versus No) - pediatric integrated analysis set



Abbreviation: MN = multiples of normal.
For all patients, the baseline is the last observation before the first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent for the first timepoint, the number of patients starts to be less than 5.
The upper and lower bounds for each time visits are mean +/- SD.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_process_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/process_g_spvolmnd_b_peds_i.rtf (17APR2020 - 5:35)

＊新薬承認情報提供時に置換

3.4.2.2　製法A*　製剤の使用の有無別の投与前血小板数の変化率

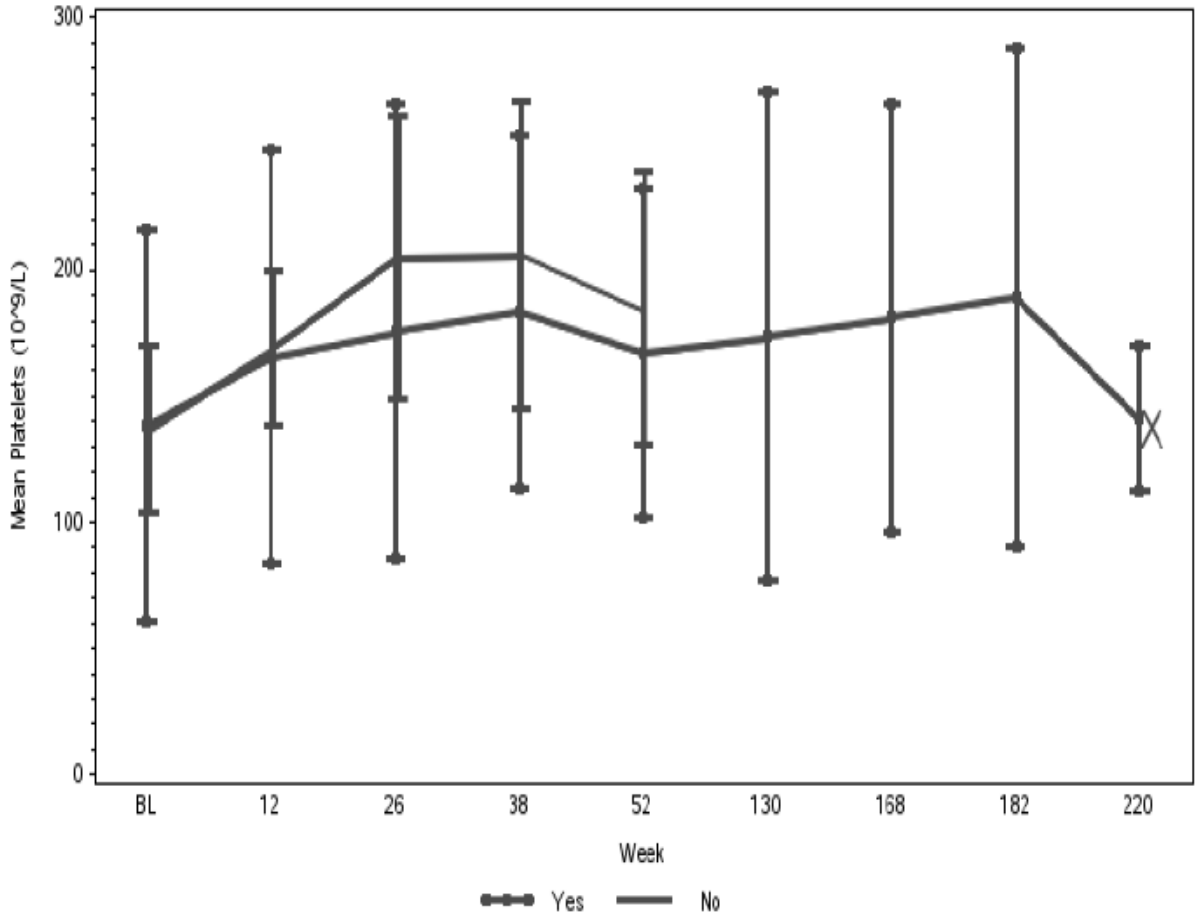
製法A*　製剤の投与の有無別の投与前血小板数（10^9 /L）の変化率を、Module 5.3.5.3 ISE [1.10.3]に要約する。

ベースラインの平均投与前血小板数は、 製法A*　製剤の投与を受けた患者（12 名）及び　製法A*　製剤の投与を受けていない患者（8 名）で、それぞれ 138.4 x 10^9 /L（範囲：67～330 x 10^9 /L）及び 136.7 x 10^9 /L（範囲：85～194 x 10^9 /L）であり、軽度の血小板減少症を示した。

Week 52 における全体的な投与前血小板数の増加は、製造方法にかかわらず両患者集団で同様であった。ベースラインからの平均（SD）増加率は、 製法A*　製剤の投与を受けた患者（12 名）で 31.6（42.0）%（平均投与前血小板数：167.3 x 10^9 /L）、 製法A*　製剤を投与を受けていない患者（7 名）で 38.2（26.8）%（平均投与前血小板数：184.5 x 10^9 /L）であった。

小児の併合解析対象集団における　製法A*　製剤の使用の有無別の投与前平均血小板数（10^9 /L）の経時的な推移図を図 42 に示す。 製法A*　製剤の使用の有無別の平均血小板数は、Week 52 までおおむね同様であった。

図 42 - Summary plot of mean pre-infusion platelet count (10^9 /L) over time by 製法A* (Yes versus No) - pediatric integrated analysis set



For all patients, the baseline is the last observation before the first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent for the first timepoint, the number of patients starts to be less than 5.
The upper and lower bounds for each time visits are mean +/- SD.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_process_g_peds.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/process_g_plat_b_peds_i.rtf (17APR2020 - 5:35)

＊新薬承認情報提供時に置換

3.5　免疫原性及びその有効性に及ぼす影響

本項で用いる ADA 反応の分類を 8.2 項に示す。

3.5.1 個々の試験における結果

3.5.1.1 DFI12712（ASCEND）：成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験

3.5.1.1.1 DFI12712（ASCEND）の PAP 期

PAP 期中、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 の全体の発現割合は 22.2%（18 名中 4 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 名は、ベースラインで ADA 陽性であったが（既存の ADA）、この反応は治験薬投与下で増強せず、治験薬投与下で発現した ADA には含まれなかった。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 反応を示した全ての患者は低 ADA 反応に分類され、最高抗体価は 50～100 であった。低 ADA 反応は、抗体価が 400 以下とした。これは、分析法の最小希釈倍率（MRD：50 倍）の 4 倍を上回る希釈で最初に ADA が検出されることを意味する。この範囲内（50～400）の抗体価は、低 ADA 反応とみなされる。中程度 ADA 反応（抗体価：800～6400）及び高 ADA 反応（抗体価：12800 以上）の分類は、これらの分析法について酵素補充療法で一般的に用いられるものと一致している。プラセボ群の 4 名はベースラインで ADA 陽性であったが、これらは治験薬投与下で増強しなかった。これらの患者でオリプダーゼ アルファを投与していないにもかかわらず、ADA 陽性となった原因は不明であるが、抗体価は低かった（3 名の抗体価は 50［すなわち MRD で検出］で、残りの 1 名の抗体価は 400 であった）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.5.6]）。

ADA 陽性を示した患者について、NAb の発現について更に検討した。NAb がオリプダーゼ アルファに結合した場合に起こりうる 2 つの事象、すなわち、酵素の触媒活性の阻害及び酵素の細胞内への取り込みの阻害について評価した。いずれの患者においても酵素の細胞内への取り込みを阻害する NAb は認められなかった。プラセボ群の 2 名及びオリプダーゼ アルファ群の 2 名の併せて 4 名の患者は、酵素の触媒活性を阻害する一過性の NAb 陽性を示した。全ての患者において、各患者 1 時点のみが陽性であり、1 名ではベースラインの検体であった。In vitro でみられた NAb による酵素の触媒活性を阻害が臨床でも認められるかは不明である（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.5.6]）。

3.5.1.1.2 DFI12712（ASCEND）の PAP 期及び ETP 期

データカットオフ日時点で、PAP 期及び ETP 期を通じたオリプダーゼ投与期間中に、10 名（29.4%）の患者に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。4 名（プラセボ／オリプダーゼ アルファ群 2 名、オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群 2 名）はオリプダーゼ アルファ投与直前のベースラインで ADA 陽性であったが、この反応はオリプダーゼ アルファ投与下で増強せず、治験薬投

与下で発現したADAには含まれなかった。治験薬投与下で誘発したADAが認められた10名（29.4%）のうち、3名（8.8%）が一過性ADA反応を、7名（20.6%）が持続性ADA反応を示した。持続性ADA反応を示した全ての患者は低ADA反応に分類され、最高抗体価の中央値は50、抗体価の範囲は50～200であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.5.6]）。

ADA陽性を示した患者について、酵素の細胞内への取り込み阻害や酵素の触媒活性阻害作用を有するNAbの有無について更に検討した。いずれの患者においても酵素の細胞内への取り込みを阻害するNAbは認められなかった。オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群の2名は、酵素の触媒活性を阻害するNAbを発現した。1名はベースライン検体のみ、残りの1名はPAP期の1時点のみで酵素の触媒活性を阻害するNAbが認められた。ETP期中に更なるNAb陽性は検出されなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.5.6]）。

3.5.1.2 LTS13632：成人及び小児患者を対象とした第II相長期継続投与試験

本試験でオリプダーゼ アルファの投与を受けた24名中14名（58.3%）で治験薬投与下で発現したADAが認められた（ベースラインで陽性であった1名を含む）。持続性ADA反応を示した11名中6名（成人患者2名、小児患者4名）が抗体価400以下の低ADA反応を示し、2名（成人患者1名、小児患者1名）が寛容化し（持続性ADA反応であるが、最終評価ではADA陰性に戻った）、3名（いずれも小児患者）が中程度ADA反応を示した。中程度ADA反応を示した1名の小児患者は先行する試験（DFI13803［ASCEND-Peds］）でアナフィラキシー反応を発現し、最高抗体価は1600であった。中程度ADA反応を示した別の2名の小児患者は、長期継続投与試験であるLTS13632で最高抗体価が800であった。ADA陽性患者のうち、細胞内への取り込みを阻害するNAb陽性の患者は認められず、6名（成人患者2名、小児患者4名）で一過性又は間欠的に酵素の触媒活性を阻害するNAbが検出された。In vitroでみられたNAbによる酵素の触媒活性阻害が臨床で認められるかは不明である（Module 5.3.5.1 LTS13632 CSR [Section 11.5.5.4]）。

3.5.2 併合解析対象集団における結果

免疫原性の有効性に及ぼす影響の併合解析結果を、Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.6]に示す。

3.5.2.1 成人の併合解析対象集団における免疫原性及び有効性

3.5.2.1.1 抗オリプダーゼ アルファ抗体及び中和抗体

成人の併合解析対象集団において、13名（33.3%）に治験薬投与下で誘発したADAが認められ、3名（7.7%）は一過性ADA反応、10名（25.6%）は持続性ADA反応であった。持続性ADA反応を示した全ての患者が、寛容化（3名）しADA陰性に戻るか、低ADA反応（最高抗体価：400以下、7名）を示した。治験薬投与下で誘発したADAを発現した成人患者におけるADA最高抗体価の中央値は50であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 12]）。

DFI12712（ASCEND）の 4 名の成人患者は、ベースライン（オリプダーゼ アルファ投与直前）で ADA 陽性を示した（ベースラインの抗体価は 50～200）が、治験薬投与下で増強しなかった。オリプダーゼ アルファ投与前に ADA が検出された原因は不明である。IgE 型 ADA 陽性の成人患者はいなかった。

これらの ADA 陽性となった成人患者では、初回のオリプダーゼ アルファ投与から ADA 陽性になるまでの時間の中央値は 26.0 週であり、ADA 最高抗体価を示すまでの時間の中央値は 26.1 週であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 13]）。

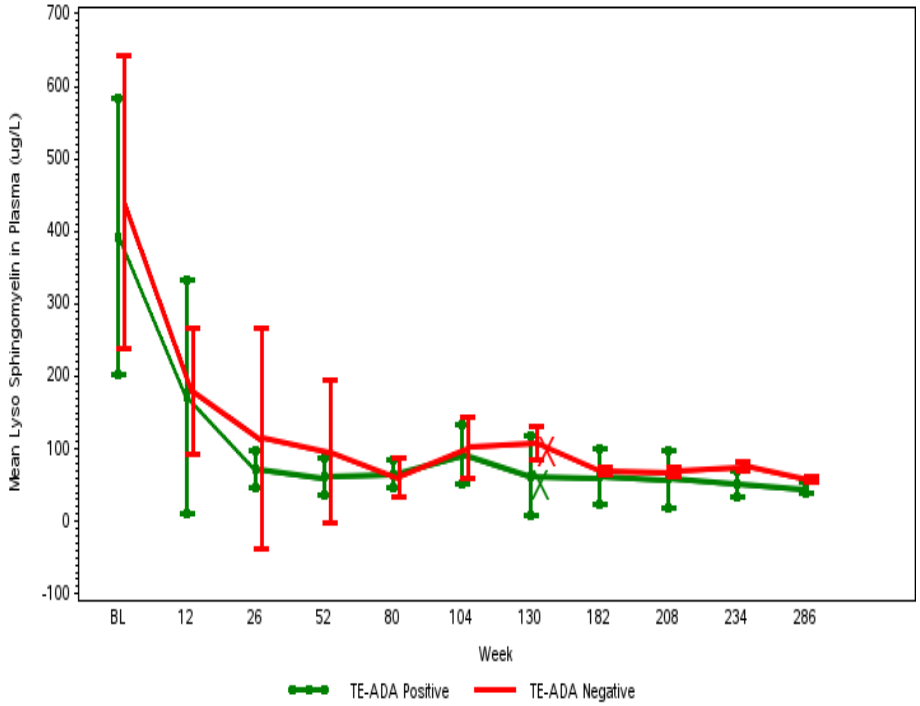
成人患者 1 名は､ベースラインでオリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する NAb を有していた。全体として､オリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する NAb を発現したのは成人患者では 3 名（7.7%）のみで、このうち 1 名が間欠的な持続性 NAb を示した。他の 2 名の成人患者は一過性 NAb を示した（Module 5.3.5.3 ISI [Table 12]）。NAb を発現した患者において、最初のオリプダーゼ アルファ投与から酵素の触媒活性を阻害する NAb 発現までの時間の中央値は 106.1 週であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 13]）。細胞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。

3.5.2.1.2 抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の投与前血漿中リゾスフィンゴミエリン濃度の変化率

成人の併合解析対象集団におけるベースラインの血漿中 lyso-SPM 濃度の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者（26 名）と治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者（13 名）で同程度であった（それぞれ 439.7［202.6］ µg/L 及び 426.0 µg/L、392.9［190.0］ µg/L 及び 319.0 µg/L）。全体として、ベースラインからの平均投与前血漿中 lyso-SPM の経時的な減少は、ADA の発現有無にかかわらず両患者集団で同様であった（図 43）。

投与前血漿中 lyso-SPM の Week 52 におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者では-78.1（12.2）%及び-82.4%であり、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では-81.6（4.0）%及び-80.7%であった（Module 5.3.5.3 ISE [2.1.1]）。

図 43 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lysosphingomyelin over time by treatment-emergent ADA status - adult integrated analysis set



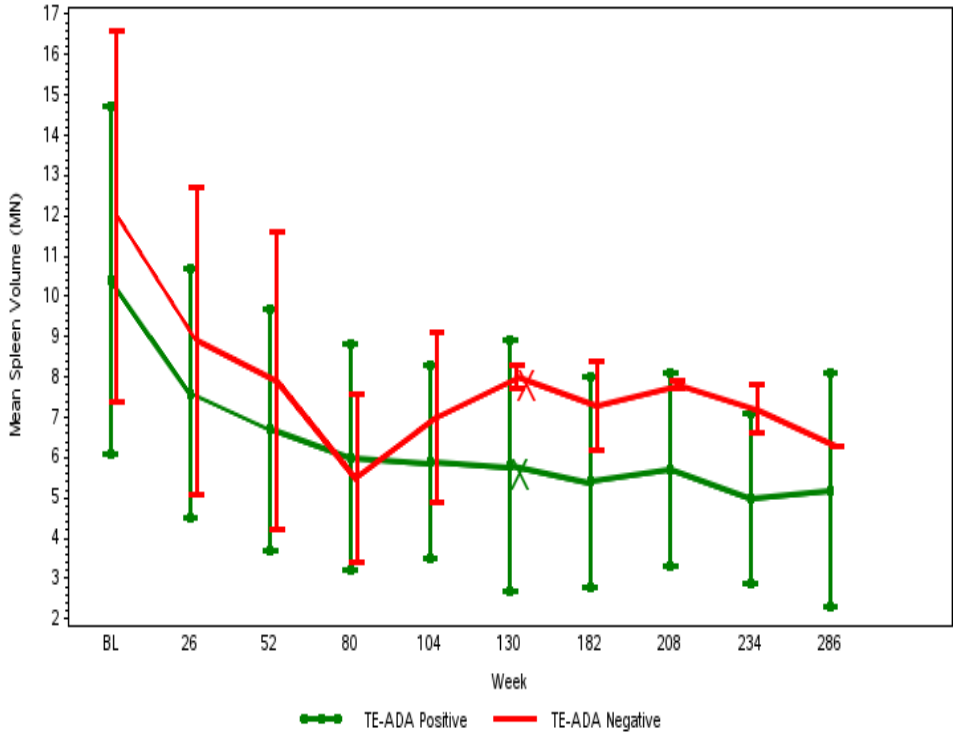
Abbreviation: TE-ADA = treatment emergent anti-drug antibody.
For all patients, the baseline is the last observation before the first olipudase alfa infusion; the post-baseline visits include visits at and after first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent the first time point that 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)

3.5.2.1.3 抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の脾容積（MN）の変化率

成人の併合解析対象集団におけるベースラインの脾容積（MN）の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者（26 名）と治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者（13 名）で同程度であった（それぞれ 12.0［4.6］ MN 及び 11.3 MN、10.4［4.3］ MN 及び 8.5 MN）。全体として、平均脾容積（MN）の経時的な減少は、ADA の発現有無にかかわらず両患者集団で同様であった（図 44)。

脾容積（MN）の Week 52 におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者では-37.0（8.0）%及び-38.8%であり、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では-38.9（6.3）%及び-37.0%であった（Module 5.3.5.3 ISE [1.7.1]）。

図 44 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment-emergent ADA status - adult integrated analysis set



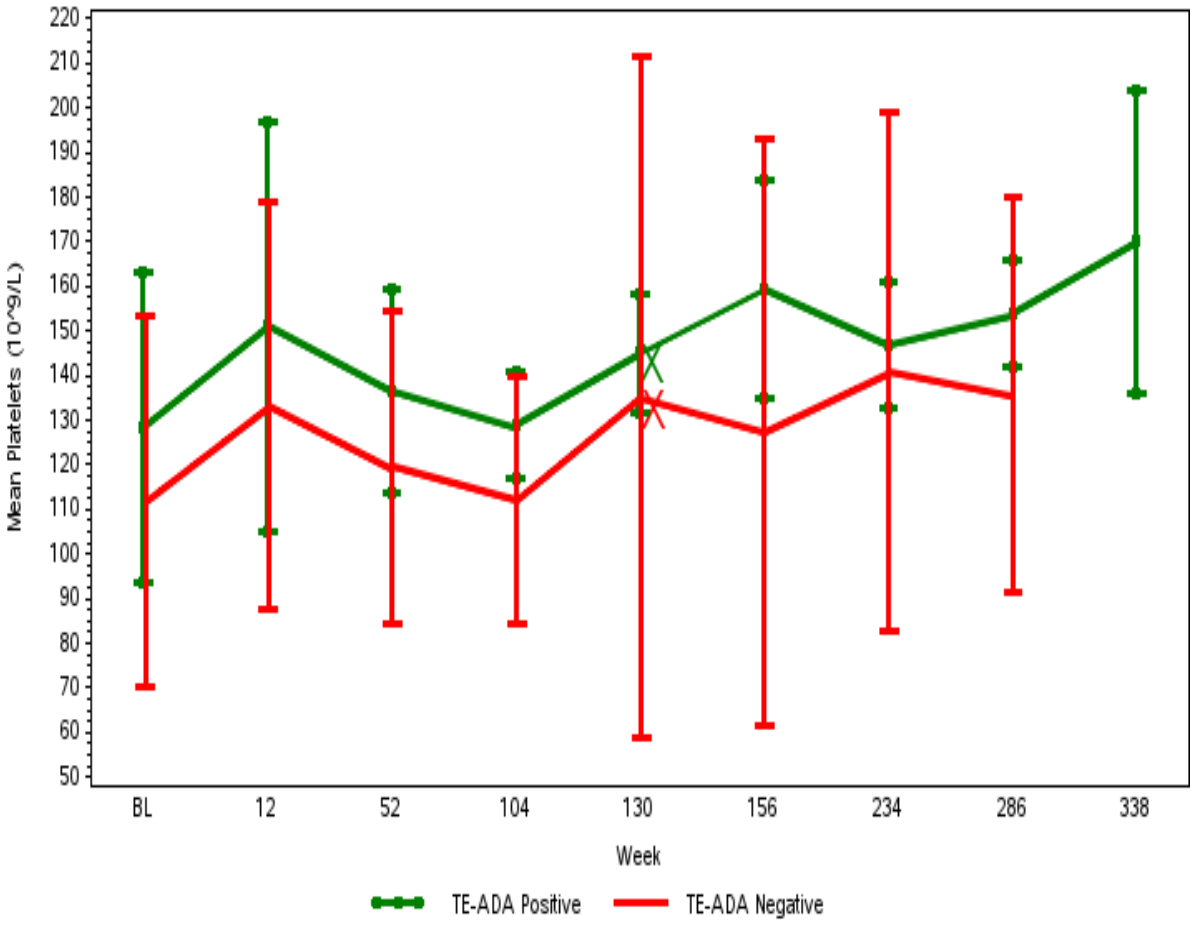
Abbreviations: MN = multiples of normal; TE-ADA = treatment emergent anti-drug antibody.
For all patients, the baseline is the last observation before the first olipudase alfa infusion; the post-baseline visits include visits at and after first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent 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_spvolmnd_i.rtf (30APR2020 - 10:01)

3.5.2.1.4 抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の投与前血小板数の変化率

成人の併合解析対象集団におけるベースラインの血小板数の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者（26 名）と治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者（13 名）で同程度であり（それぞれ 111.7［41.5］x 10^9 /L 及び 104.7 x 10^9 /L、128.6［34.7］x 10^9 /L 及び 119.5 x 10^9 /L）、軽度の血小板減少症を示した。全体として、ベースラインからの平均投与前血小板数の経時的な増加は、ADA の発現有無にかかわらず両患者集団で同様であった（図 45）。

投与前血小板数の Week 52 におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者では 15.4（20.0）%及び 14.2%であり、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では 16.3（7.7）%及び 14.8%であった（Module 5.3.5.3 ISE [1.8.1]）。

図 45 - Summary plot of pre-infusion platelet count 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 postbaseline include all visit at and after first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent for the first timepoint, the number of patients starts to be less than 5.
The upper and lower bounds for each time visits are mean +/- SD.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/eff_immu_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/immstat_g_plat_i.rtf (17APR2020 - 5:28)

3.5.2.2　小児の併合解析対象集団における免疫原性及び有効性

3.5.2.2.1　抗オリプダーゼ アルファ抗体及び中和抗体

小児の併合解析対象集団において、11 名（55.0%）に治験薬投与下で誘発した ADA が認められ、2 名（10.0%）は一過性 ADA 反応、9 名（45.0%）は持続性 ADA 反応であった。ほとんどの持続性 ADA 反応を示した小児患者は、寛容化（1 名）又は低 ADA 反応（最高抗体価：400 以下、5 名）を示した。小児患者 3 名で中程度 ADA 反応が認められた（最高抗体価：800～1600）。治験薬投与下で誘発した ADA が認められた小児患者における ADA 最高抗体価の中央値は 200 であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 12]）。

2 名の小児患者がベースラインで ADA 陽性を示した（ベースラインの抗体価は 50）。このうち 1 名の小児患者では、ADA が治験薬投与下で増強した（最高抗体価は 400）。

アナフィラキシー反応を発現した小児患者 1 名では、IgG 型 ADA の抗体価は中程度であり（最高抗体価は 1600）、IgE 型 ADA が認められた。

これらの ADA 陽性となった小児患者では、初回のオリプダーゼ アルファ投与から ADA 陽性になるまでの時間の中央値は 9.9 週であり、ADA 最高抗体価を示すまでの時間の中央値は 51.9 週であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 13]）。

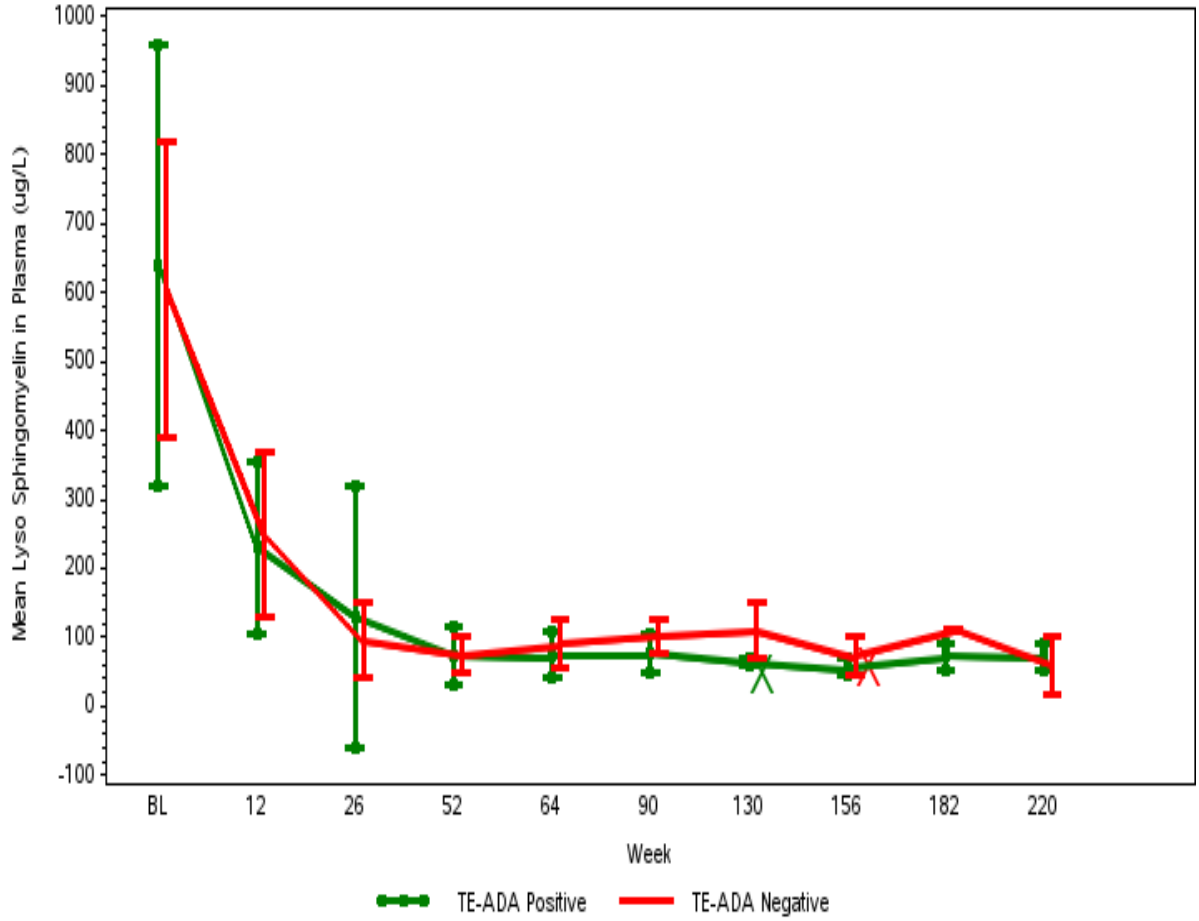
全体として、小児患者 4 名（20.0%）がオリプダーゼ アルファの触媒活性を阻害する NAb を発現し、このうち 1 名の患者のみが間欠的な持続性 NAb を示した。他の 3 名は一過性 NAb を示した（Module 5.3.5.3 ISI [Table 12]）。NAb を発現した患者において、最初のオリプダーゼ アルファ投与から酵素の触媒活性を阻害する NAb 発現までの時間の中央値は 88.8 週であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 13]）。細胞内への取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。

3.5.2.2.2　抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の投与前血漿中リゾスフィンゴミエリン濃度の変化率

小児の併合解析対象集団におけるベースラインの血漿中 lyso-SPM 濃度の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者（8 名）と治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者（12 名）で同程度であった（それぞれ 604.9［213.7］ µg/L 及び 632.5 µg/L、640.6［320.1］ µg/L 及び 516.5 µg/L）。全体として、ベースラインからの平均投与前血漿中 lyso-SPM の経時的な減少は、ADA の発現有無にかかわらず両患者集団で同様であった（図 46）。

投与前血漿中 lyso-SPM の Week 52 におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者では-87.2（3.3）%及び-87.9%であり、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では-87.2（7.4）%及び-88.9%であった（Module 5.3.5.3 ISE [2.1.3]）。

図 46 - Summary plot of mean pre-infusion plasma lysosphingomyelin 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)

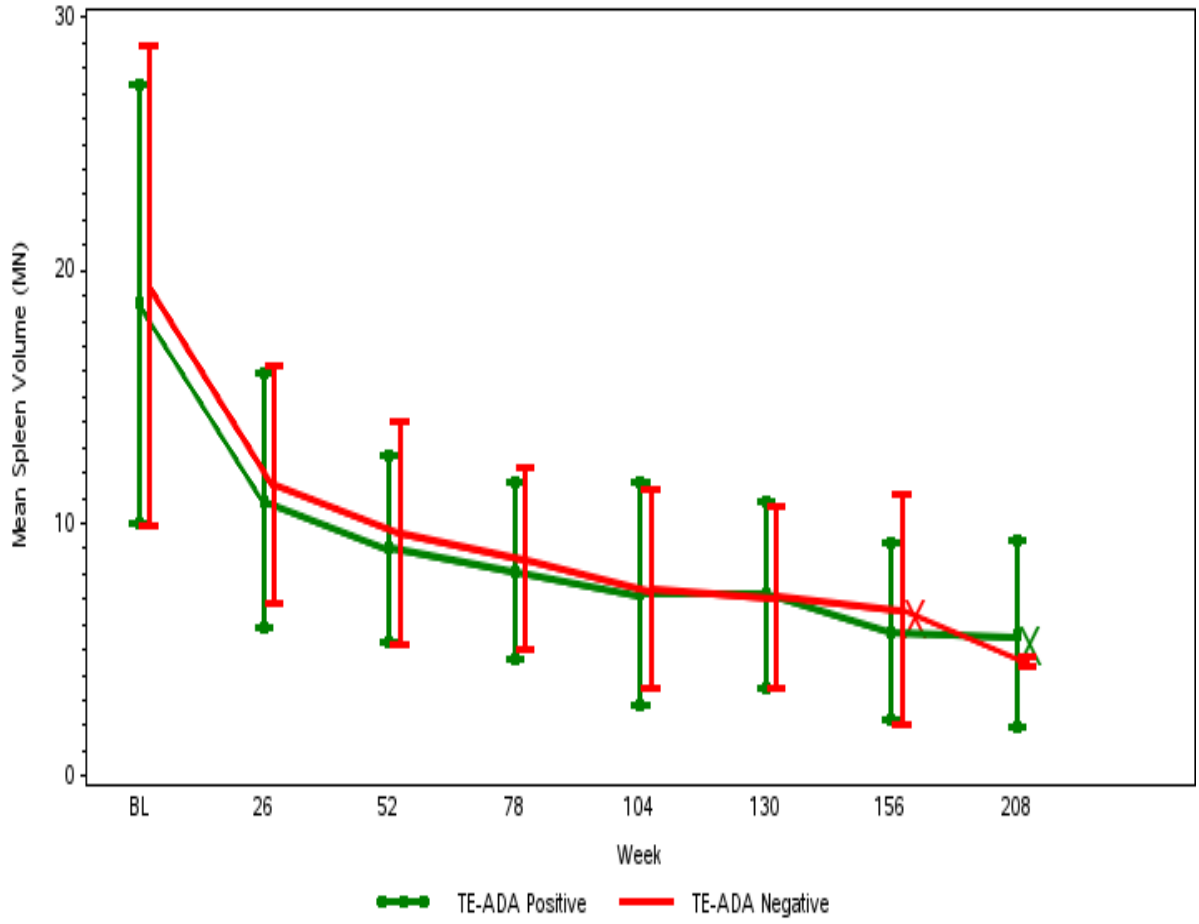
3.5.2.2.3 抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の脾容積（MN）の変化率

小児の併合解析対象集団におけるベースラインの脾容積（MN）の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者（8 名）と治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者（12 名）で同程度であった（それぞれ 19.4［9.5］ MN 及び 16.1 MN、18.7［8.7］ MN 及び

16.8 MN）。全体として、平均脾容積（MN）の経時的な減少は、ADA の発現有無にかかわらず両患者集団で同様であった（図 47）。

脾容積（MN）の Week 52 におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者では-48.1（9.5）%及び-46.1%であり、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では-49.9（10.2）%及び-51.2%であった（Module 5.3.5.3 ISE [1.7.3]）。

図 47 - Summary plot of mean spleen volume (MN) over time by treatment emergent ADA status - pediatric analysis set



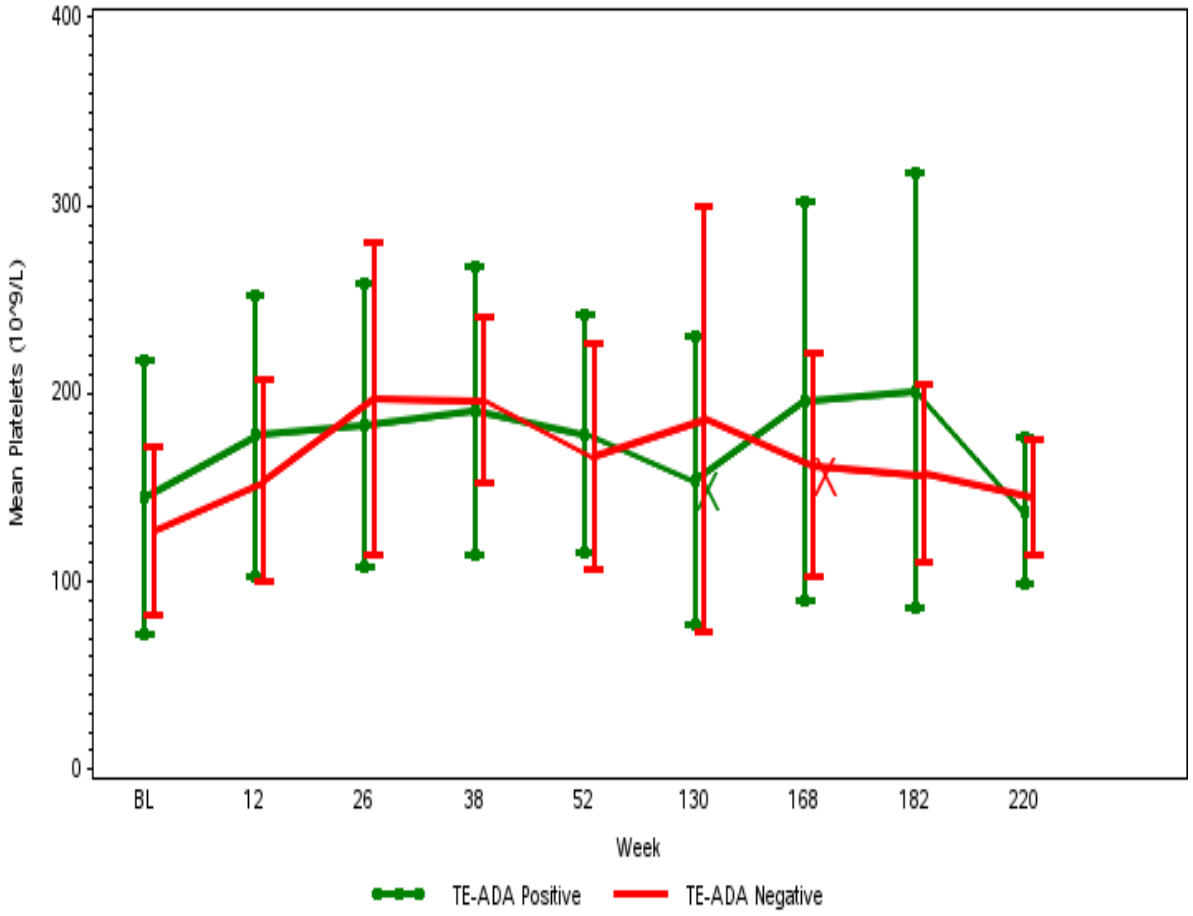
Abbreviations: TE-ADA = treatment emergent anti-drug antibody.
For all patients, the baseline is the last observation before the first olipudase alfa infusion; the post-baseline visits include visits at and after first olipudase alfa infusion.
A cross (X) is used to represent the first time point that 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_spvolmnd_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:05)

3.5.2.2.4 抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の投与前血小板数の変化率

小児の併合解析対象集団におけるベースラインの血小板数の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者（8 名）と治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者（12 名）で同程度であり（それぞれ 127.1［45.2］x 10^9 /L 及び 121.8 x 10^9 /L、144.8［72.6］x 10^9 /L 及び 120.7 x 10^9 /L）、軽度の血小板減少症を示した。全体として、ベースラインからの平均投与前血小板数の経時的な増加は、ADA の発現有無にかかわらず両患者集団で同様であった（図 48）。

投与前血小板数の Week 52 におけるベースラインからの変化率の平均値（SD）及び中央値は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者では 31.8（27.5）%及び 37.6%であり、治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者では 35.7（43.0）%及び 29.5%であった（Module 5.3.5.3 ISE [1.8.3]）。

図 48 - Summary plot of pre-infusion platelet count 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_plat_peds_i.rtf (30APR2020 - 10:05)

3.5.3 製造方法別の抗オリプダーゼ アルファ抗体の概要

製造方法変更の免疫原性への影響を評価するため、3つの患者集団で評価した。小児、成人及び全体の併合解析対象集団において、 製法A* 製剤及び 製法B* 製剤の使用に関する以下の患者集団の各期間について検討した。

- 製法A* 製剤で開始した患者における 製法A* 製剤投与中の期間
- 製法A* 製剤で開始した患者における 製法B* 製剤投与中の期間
- 製法B* 製剤で開始した患者における 製法B* 製剤投与中の期間

小児患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）では、試験中にオリプダーゼ アルファの異なる製造方法の製剤に変更した患者はいなかったため、 製法A* 製剤及び 製法B* 製剤の投与を受けた患者は別の患者集団とした。したがって、これらの2つの患者集団間の差を評価するために、DFI13803（ASCEND-Peds）で製造方法別（ 製法A* 製剤 対 製法B* 製剤）の免疫原性評価を行った。

3.5.3.1 治療薬曝露の要約

成人の併合解析対象集団において、全体として、成人患者 10 名が、 製法A* 製剤の投与を受け、投与期間の中央値は 2.32 年であった。 製法A* 製剤の投与期間は、5 名が 1 年未満であったが、5 名が 3 年以上であった。合計 39 名の成人患者が 製法B* 製剤の投与を受け、投与期間の中央値は 1.58 年であった。成人患者の大部分（29 名、74.4%）が、 製法B* 製剤の投与を 1 年以上受けた（Module 5.3.5.3 ISI [Table 15]）。

小児の併合解析対象集団において、全体として、小児患者 12 名が 製法A* 製剤の投与を受け、投与期間の中央値は 1.86 年であった。12 名の全患者が 製法A* 製剤の投与を 1 年以上受けた。合計 20 名の小児患者が 製法B* 製剤の投与を受け、投与期間の中央値は 1.64 年であった。20 名の全患者が 製法B* 製剤の投与を 1 年以上受けた（Module 5.3.5.3 ISI [Table 16]）。

3.5.3.2 成人の併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えられた 10 名の成人患者のうち、4 名（40.0%）に 製法A* 製剤の投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、2 名（20.0%）に 製法B* 製剤の投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。オリプダーゼ アルファの 製法B* 製剤のみの投与を受けた 29 名の成人患者のうち、7 名（24.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。製造方法の変更により、治験薬投与下で増強した ADA が認められた成人患者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 18]）。

オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えられた 10 名の成人患者のうち、ベースラインで1名が酵素の触媒活性を阻害するNAbを有し、製法A* 製剤の投与中に2名（20.0%）及び 製法B* 製剤の投与中に 1 名（10.0%）が酵素の触媒活性を阻害する NAb を発現した。オリ

プダーゼ アルファの　製法B*　製剤のみを投与された 29 名の成人患者のうち、1 名（3.4%）が酵素の触媒活性を阻害する NAb を発現した（Module 5.3.5.3 ISI [Table 18]）。

3.5.3.3 小児の併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤から　製法B*　製剤に切り替えられた 12 名の小児患者のうち、6 名（50.0%）に 製法A* 製剤の投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、3 名（25.0%）に　製法B*　製剤の投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。オリプダーゼ アルファの　製法B*　製剤のみの投与を受けた 8 名の小児患者のうち、6 名（75.0%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤又は　製法B*　製剤のいずれかの投与を受けた患者での ADA 抗体価の中央値及び範囲は同様であった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 19]）。

オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤の投与を受け、LTS13632 に移行した後に　製法B*　製剤に切り替えられた 12 名の小児患者のうち、 製法A* 製剤の投与中に 2 名（16.7%）及び　製法B* 製剤の投与中に 3 名（25.0%）が酵素の触媒活性を阻害する NAb を発現した。オリプダーゼ アルファの　製法B*　製剤のみを投与された 8 名の小児患者のうち、NAb を発現した患者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Table 19]）。

3.5.3.4 併合解析対象集団全体

オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤から　製法B*　製剤に切り替えられた 22 名の患者のうち、10 名（45.5%）に 製法A* 製剤の投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、5 名（22.7%）に　製法B*　製剤の投与中に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。オリプダーゼ アルファの　製法B*　製剤のみの投与を受けた 37 名の患者のうち、13 名（35.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた（Module 5.3.5.3 ISI [Table 20]）。

オリプダーゼ アルファの 製法A* 製剤から　製法B*　製剤に切り替えられた 22 名の患者のうち、ベースラインで 1 名が酵素の触媒活性を阻害する NAb を有し、製法A* 製剤の投与中に 4 名（18.2%）及び　製法B*　製剤の投与中に 4 名（18.2%）が酵素の触媒活性を阻害する NAb を発現した。オリプダーゼ アルファの　製法B*　製剤のみを投与された 37 名の患者のうち、1 名（2.7%）が酵素の触媒活性を阻害する NAb を発現した。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（Module 5.3.5.3 ISI [Table 20]）。

3.5.4 結論

全体として、ASMD 患者の 42.4%（成人患者の 33.3%、小児患者の 60.0%）がオリプダーゼ アルファ投与中に ADA を発現した。治験薬投与下で誘発した ADA が認められた患者の大部分（成人患者の 76.9%、小児患者の 81.8%）は持続性 ADA 反応を示し、最高抗体価の中央値は 100 であった。オリプダーゼ アルファに対する免疫反応を成人患者と小児患者で比較したところ、小児患者で僅かに高い抗体価（最高抗体価［中央値］：成人患者で 50、小児患者で 200）が示されたものの、ほぼ同様であった。ほとんどの患者において、低 ADA 反応又は最終時点で ADA 陰性となる寛容化がみられた。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（ADA 陽性になるまでの時間［中央値］:小児患者で9.9週、成人患者で26.0週）。酵素の触媒活性を阻害するNAbが認められた7名（11.9%、成人患者で 7.7%、小児患者で 20.0%）のうち、成人 1 名（2.6%）及び小児 1 名（5.0%）が持続性 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示した小児患者 1 名（1.7%）は IgE 型 ADA を発現した。 製法A* 製剤又は 製法B* 製剤のいずれかの投与中の ADA の発現に大きな差は認められなかった。 製法A* 製剤で開始した患者における 製法B* 製剤に切替え後の治験薬投与下で増強した ADA は、成人患者では認められず、小児患者では 2 名に認められた。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

非臨床試験では、ASMKO マウスにオリプダーゼ アルファを 3、10 又は 20 mg/kg で単回投与したとき、サイトカイン（インターロイキン-6［IL-6］、顆粒球コロニー形成刺激因子［G-CSF］、インターロイキン-1α、インターロイキン-1β 及びマクロファージ炎症性蛋白質-1α）の用量依存的な増加が認められた。IL-6 及び G-CSF 濃度はベースラインから 500 倍超～1000 倍増加した。ASMKO マウスにおける用量漸増試験では、オリプダーゼ アルファの高用量投与に関連する毒性を避けるため、低用量のオリプダーゼ アルファを複数回投与し（3.0 mg/kg を 8 日間で 4 回投与）、その後高用量を単回投与（3 日後に 20 mg/kg を投与）したところ、スフィンゴミエリン量の経時的な緩やかな減少が観察された。また、循環血中のセラミド及びサイトカイン濃度の減少が認められた。これらの試験結果より、ASMKO マウスにおけるオリプダーゼ アルファ高用量投与時の毒性は基質分解の速度と関連しており、基質の段階的な除去により軽減可能であることが示唆された。基質の除去をコントロールすることにより、ASMKO マウスで認められたサイトカイン放出が軽減し、第 Ib 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験で使用されるオリプダーゼ アルファの用量漸増法の根拠となった。DFI13412 の 2 週ごとに 1 回投与は、非臨床試験のスフィンゴミエリンの減少を維持する結果に基づいて選択した。目標用量であるオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg は、同様に非臨床試験結果に基づいて、ASMD 患者の肺からスフィンゴミエリンを効果的に除去することが期待されるオリプダーゼ アルファの用量を評価するために選択した（Module 2.7.2 [1.2.6 項]）。

オリプダーゼ アルファのヒトでの最初の試験は、第 Ia 相用量漸増単回投与試験（SPHINGO00605）であった。成人の ASMD 患者 11 名を対象にオリプダーゼ アルファを用量漸増単回投与したときのオリプダーゼ アルファの忍容性及び安全性を評価した。用量は 0.03 mg/kg（3 名）、0.1 mg/kg（3 名）、0.3 mg/kg（2 名）、0.6 mg/kg（2 名）及び 1.0 mg/kg（1 名）であった。オリプダーゼ アルファは、0.1 mg/kg までの用量で忍容性は良好であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（AE）は、0.3 mg/kg 以上のオリプダーゼ アルファの投与を受けたコホートで発現し、そのほとんどが投与終了後 48 時間以内に発現し、投与後 28 日までに消失した。死亡、治験薬との因果関係が否定できない重篤な AE 又は後遺症を来す AE は報告されなかった。

初回投与から 1.0 mg/kg までの用量漸増において最も多く認められた AE は、血中ビリルビン増加及び急性期反応であった。肝毒性や溶血等の徴候が認められない場合、血中ビリルビン増加はビリルビンの肝細胞内への取り込みや肝細胞内でのグルクロン酸抱合の特異的阻害により生じた可能性が考えられる。SPHINGO00605 は、急性期反応並びに悪心、嘔吐、発熱、疲労及び／又は疼痛の症状を伴う血中ビリルビン増加が認められたため、治験依頼者により中止となった。これらの AE が 1.0 mg/kg を投与された最初の患者で認められたことにより、反復投与試験におけるオリプダーゼ アルファの開始時の最大耐量は 0.6 mg/kg であると判断された。

次の第 Ib 相用量漸増反復投与試験（DFI13412）は、ASMKO マウスで認められた組織中スフィンゴミエリンの用量依存的な減少、ASMKO マウスで認められた毒性所見及び最初の臨床試験

（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、成人の ASMD 患者でのオリプダーゼ アルファ反復投与の安全性及び忍容性を確保する目的で段階的な用量漸増投与法を評価するために計画された。

開始用量として、SPHINGO00605 において治験薬との因果関係が否定できない AE が認められない最高用量である 0.1 mg/kg を選択した。本用量は、ASMKO マウスでの単回投与における無影響量に相当し、また単回投与における最大無毒性量の 3 分の 1 である。

DFI13412 は、成人の ASMD 患者 5 名を対象に実施され、オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回、26 週間 IV 投与したときの安全性及び忍容性について検討した。本試験では、オリプダーゼ アルファを 0.1、0.3、0.3、0.6、1.0 及び 2.0 mg/kg と 2 週ごとに用量漸増し、その後 3.0 mg/kg を Week 26 まで 2 週ごとに 1 回投与した。

本試験では重篤若しくは重度の AE 又は死亡は報告されなかった。治験薬との因果関係が否定できない AE の過半数は infusion associated reaction であり、その大部分は軽度であった。全ての患者は後遺症なく回復した。26 週間の投与期間終了時には、個々の有効性パラメータで改善が認められた。これらには、脾容積及び肝容積の減少（測定値［cm^3］でのベースラインからの平均減少率はそれぞれ 25.3% 及び 17.1%）、ILD スコアの減少、予測%DLco の増加、疾患負荷を示すバイオマーカーである血清中キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE の減少、アテローム形成性脂質パラメータの減少を伴う脂質プロファイルの好ましい変化、並びに健康アウトカム評価における疲労及び疼痛の改善傾向が含まれる。全患者がオリプダーゼ アルファの目標用量である 3.0 mg/kg まで用量漸増され、DFI13412 における投与を完了し、進行中の長期継続投与試験（LTS13632）にて投与を継続している。

DFI13412、DFI12712（ASCEND）、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 では、治験薬の投与が 3 日を超えて遅れた場合、その投与は行わず、投与されなかったものとみなした。3 日間という投与許容期間を設けることで、短い間隔で投与されることをなくし、患者の体内でのスフィンゴミエリンの緩徐な分解を担保した。

セラミドの生物活性が炎症の原因となる可能性があるため、DFI13412 の後の全ての臨床試験では、患者における投与終了後 48 時間のスフィンゴミエリンの緩徐な除去と、結果として起こるセラミドの放出を段階的に調整するために、0.6 mg/kg の 2 回目の投与を追加した。

ピボタル試験である DFI12712（ASCEND）では、オリプダーゼ アルファを段階的な用量漸増法により 2 週間（±3 日間）に 1 回投与した。目標用量 3.0 mg/kg に到達するまでの患者内用量漸増法は 0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 及び 3.0 mg/kg とした。

DFI12712（ASCEND）は、52 週間のランダム化、プラセボ対照、二重盲検の PAP 期と、全患者がオリプダーゼ アルファの投与を受ける ETP 期（プラセボから開始した場合は用量漸増を行う）を含む 2 期で構成された。36 名中 35 名の患者が PAP 期を完了し、その後 ETP 期に移行し、最長で 4 年間継続する可能性がある。プラセボ群の 1 名の患者は、治験実施計画書の不遵守により PAP 期を完了しなかった。

PAP 期及び ETP 期の投与期間中、肝酵素の増加で定義される用量制限毒性の基準を適用した。

DFI13803（ASCEND-Peds）では、成人を対象とした DFI13412 と比較して、初回用量を 0.03 mg/kg とし、0.6 mg/kg を 2 回投与する合計 2 回の追加用量漸増段階を有する（すなわち、目標用量に到達するまでに追加で 4 週間を必要とする）用量漸増法を用いた。DFI13412 と比較して低い開始用量は、生物学的活性を示す用量である 0.3 mg/kg の 10 分の 1 に相当する。この用量は SPHINGO00605 で用いられたものであり、本試験が新生児を組み入れる可能性のある小児での最初の試験であることを考慮して、安全のために追加された。セラミドの生物活性が炎症の原因となる可能性があるため、DFI13412 の後の全ての臨床試験では、患者における投与終了後 48 時間のスフィンゴミエリンの緩徐な除去と、結果として起こるセラミドの放出を段階的に調整するために、0.6 mg/kg の 2 回目の投与を追加した。

E-R 解析（POH0610）及び PK/PD 解析（POH0712）では、血漿中 lyso-SPM の最大に近い減少が示されたが、オリプダーゼ アルファの曝露と Week 52 における脾容積及び DLco の両方の臨床評価項目における効果との間に明らかな関連性は認められなかった。オリプダーゼ アルファ曝露量は、成人患者に比べ小児患者において低かったが、DLco 及び脾容積について全体的に一貫した効果が認められた。これらの解析から、3.0 mg/kg の維持用量からなる本推奨用法・用量が支持された。

5　効果の持続、耐薬性

成人及び小児の併合解析対象集団における効果の持続をそれぞれ 3.2.4 項及び 3.2.5 項に示す。長期継続投与試験（LTS13632）における効果の持続を 2.4 項に示す。

6　全体的な有効性の結論

結論として、オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムの有効性データ全体により、成人及び小児の ASMD 患者に対するオリプダーゼ アルファの臨床的に意義のある持続的なベネフィットが示された。

個々の試験データ

臨床的評価項目

ASMD の肺症状に関して、DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験において 52 週間にわたるオリプダーゼ アルファ投与により以下のパラメータの顕著な改善が示された（表 11）。

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

ASMD における ILD の改善は、DLco の改善によって示されただけでなく、放射線画像や FVC 等のその他の機能的パラメータによっても示された。DFI12712（ASCEND）において、オリプダーゼ アルファ群の 5 名が DLco のレスポンダー（Week 52 における予測%DLco のベースラインからの変化量が 15%以上と定義）と判定されたが、プラセボ群ではレスポンダーと判定された患者はいなかった。DFI13803（ASCEND-Peds）では、DLco を測定した 9 名のうち 5 名が同じ定義を満たした。

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

ASMD 患者では、肺胞腔、肺胞壁、胸膜下腔及びリンパ管に泡沫状マクロファージ（スフィンゴミエリンを含む）が存在する。HRCT では、それぞれすりガラス陰影及び肺小葉間中隔肥厚で示される肺胞内及び中隔におけるマクロファージの蓄積が示された(15)。HRCT によるすりガラス陰影パラメータの改善は、組織学的に肺で起きると仮定される事象と一致していた。

疾患の内臓所見について、DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験において 52 週間にわたるオリプダーゼ アルファの投与により以下のパラメータの顕著な改善が示された（表 11）。

- 脾容積（MN）
- 肝容積（MN）

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

ASMD（NPD B 型）では、進行性脾腫及び肝機能障害を伴う肝脾腫が認められ、肝硬変、肝不全及び死亡を伴う著しい機能障害及び死亡につながる可能性がある(16)(17)。スフィンゴミエリンは、コレステロールと共結晶化し、ラメラ構造を形成し、クッパー細胞（肝類洞に存在するマクロファージ）及び肝細胞に蓄積する(17)。肝臓は脂質の産生、代謝及びホメオスタシスに関わる主要な臓器であるため、スフィンゴミエリンの蓄積は、正常細胞の機能を妨害し、脂質ホメオスタシスの破壊を引き起こす可能性がある(17)。

DFI12712（ASCEND）では、オリプダーゼ アルファ群の 18 名中 17 名で脾容積に対する効果が認められた（Week 52 における脾容積［MN］のベースラインからの減少率が 30%以上と定義）。DFI13803（ASCEND-Peds）では、20 名中 19 名が同じ定義に合致した。脾腫は、肺でみられるように、脂質を含むマクロファージにより脾髄及び脾髄動脈の異常な病理組織学的変化によって起こる(18)。ASMD は、急速で早発性の血小板の破壊を引き起こす脾腫を特徴とする二次的な脾機能亢進症を引き起こす可能性がある(19)。脾臓内で血小板を捕捉することが可能で、腫大した脾臓では 50%～90%の血小板を保持し、そのため循環血中の血小板数が減少する(20)。ASMD 患者における脾腫の軽減は、血小板数の増加を伴って、脾機能亢進症の改善を反映する。

脾臓及び肝臓からのスフィンゴミエリン除去による臓器サイズの縮小は、連続した肝生検からの組織学的エビデンスにより裏付けられる。DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験において、全体として平均投与前肝機能検査値の基準範囲内への回復が示され、52 週間のオリプダーゼ アルファ投与は肝機能及び脾機能を正常化することが示された。同様に、抗アテローム形成性脂質パラメータ（HDL、アポリポ蛋白 A1）の平均値が増加し、同時にアテローム形成性脂質パラメータ（非 HDL コレステロール、LDL、VLDL、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B）の平均値が減少した。

DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）で認められた更なる臨床的有用性として、lyso-SPM の減少（及び他のバイオマーカーの改善）が認められ、疾患負荷の軽減を反映していた。

DFI12712（ASCEND）の事後の相関解析では、脾容積と TLC に相関がないことが示され、TLC の改善は、脾容積の減少に関連せず、肺の間隙が増えたことによると示唆された。

オリプダーゼ アルファの投与を受けた患者では、DLco の改善と HRCT による両肺のすりガラス陰影所見の平均スコアの改善に相関が認められた（r=-0.563、名目上の p 値=0.0186）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Figure 36]）。しかし、患者数が少ないため、予測%DLco 及び HRCT による「両肺のすりガラス陰影所見」の平均スコアの両方で最も改善した 1 名の患者により相関が認められた可能性がある。プラセボ群では有意な相関はみられなかった（r=0.1154、名目上の p 値=0.6591）。

ピボタル試験である DFI12712（ASCEND）において、DLco、脾容積及び肝容積、胸部 X 線による間質性陰影、HRCT によるすりガラス陰影所見及び ILD 所見、ALT 並びに LDL コレステロールについて、事後の多重ドメインレスポンス解析を、4 つのレベルで段階的に厳しくなる基準を設定した改善定義（ただし、DLco は各レベルで基準が同じ）を用いて実施した。この結果から、改善定義 1（最も緩やかな基準）について、8 つの全てのパラメータの改善において、オリプダーゼ アルファ群を支持する名目上の有意性が示された。改善定義 4（最も厳しい基準）については、8 つのうち 4 つ以上のパラメータの改善において、オリプダーゼ アルファ群を支持する名目上の有意性が示された。

この事後解析から、複数の疾患パラメータにわたるオリプダーゼ アルファの広範な臨床的有用性のエビデンスが得られた。

DFI12712（ASCEND）において、プラセボ群で Week 52 後にオリプダーゼ アルファの投与を開始した ETP 期に DLco の改善及び脾容積の減少が示され、オリプダーゼ アルファ投与による効果が裏付けられた。

LTS13632 において、先行試験の終了時点でオリプダーゼ アルファ投与による有効性評価項目に対する意義のあるベネフィットが示され、その効果は成人患者では平均 6.50 人年（範囲：6.4～6.6 人年）、小児集団では平均 2.87 人年（範囲：1.3～4.5 人年）は維持されることが示された。これらのデータを併せると、オリプダーゼ アルファの有効性は長期投与で持続することが示された。

健康アウトカム質問票（患者報告アウトカムを含む）

DFI12712（ASCEND）では、SRS はオリプダーゼ アルファ群とプラセボ群で同様に改善したが、投与群間の統計的な差は認められなかった。しかしながら、SRS はベースラインの脾容積とは相関せず、SRS の変化は脾容積の変化と関連しなかった。これは、DFI12712（ASCEND）において、SRS が生理学的評価項目（脾容積）により評価された疾患負荷を反映しなかったことを示唆する（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.1.1.3]）。

上述の観察結果を説明する複数の要因として、以下が考えられる。

- SRS は、骨髄線維症の試験から DFI12712（ASCEND）用に改変したものであり、脾腫に関連した症状及び影響を評価する新しい尺度である。ASMD 患者を対象としたいずれの試験においても、SRS の変化に関する妥当性、信頼性及び感度は、これまでのところ評価されていない。
- 両群における SRS（及び他の患者報告アウトカム［PRO］）の改善は、ホーソン効果（試験中の患者は研究者の期待についての考えに合わせて自身の行動を調整する）又はその他のプラセボ効果によるものである可能性がある。
- DFI12712（ASCEND）では、症例数が少ないことと信頼区間が大きいことにより、ASMD の治療有益性を評価する上で PRO の推定精度について疑問が提起される。

DFI12712（ASCEND）の他の副次的評価項目に含まれる PRO（BFI の質問項目 3、BPI-SF の質問項目 3 及び FACIT 呼吸困難ツールの症状）は、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群で同様の改善を示したが、投与群間の差は認められなかった。このパターンは SRS の結果に類似しており、上述した要因が当てはまる可能性がある。

BFI の質問項目 3 及び BPI-SF の質問項目 3 について、各質問票の疲労に関する項目間及び疼痛に関する項目間に少なくとも中程度の相関が認められたため、ある程度の妥当性が示された。一方、FACIT 呼吸困難ツールの症状スコアは、ベースラインの予測%DLco と大部分が関連しなかった。さらに、FACIT 呼吸困難ツールの症状スコアは、息切れ症状に関する患者の全般印象評価と意義のある関連性を示さなかった。しかし、PGIC の息切れ項目のベースラインから Week 52 までの改善度には、投与群間で統計的な差が認められた（オリプダーゼ アルファ群での改善に対する認識が高い、名目上の p 値<0.05）。

全体として、PRO 測定値は、改善を示した概念的に類似している臨床評価項目（DLco 及び FACIT 呼吸困難ツールなど）と相関していなかった。上述の理由により、DFI12712（ASCEND）の PRO で示された全体的な差のない結果（PGIC の息切れ項目を除く）を説明できる可能性がある。

DFI13803（ASCEND-Peds）では、PedsQL Generic Core Scale 及び Multidimensional Fatigue Scale は、下位項目の大部分で、Week 52 でベースラインと比較して意義のある改善を示した。LTS13632 で追跡調査した同じ患者から得られた利用可能なデータにより、特定の追跡調査時点で幾つかの症状及び機能の改善が示された。しかし、対照群がないため、上で述べたランダム化試験である DFI12712（ASCEND）で認められた内容を踏まえて、これらの結果を慎重に解釈する必要がある。

<u>併合解析</u>

成人及び小児の併合解析全体では、脾容積、肝容積、血小板数及び予測%DLco（DFI12712［ASCEND］ではヘモグロビン値及び大気圧で補正、DFI13803［ASCEND-Peds］及び LTS13632 ではヘモグロビン値のみで補正）に対する効果が持続することが示された。

DFI13803（ASCEND-Peds）では対照群を設けなかったが、DFI12712（ASCEND）及び DFI13803（ASCEND-Peds）の両試験の患者集団はいずれも 52 週間の投与を受け、表 11 に示される有効性パラメータについて評価したため、これらの試験はおおむね比較可能であった。

小児の ASMD 患者に対するオリプダーゼ アルファの有効性について、自然経過観察研究である MSC12840 及び DFI13803（ASCEND-Peds）における小児集団間の比較により検討した。オリプダーゼ アルファの 1 年間投与により脾容積（両集団の調整平均の差：-46.26%）及び肝容積（両集団の調整平均の差：-48.22%）に統計的に有意な減少が、並びに血小板数（両集団の調整平均の差：+45.78%）、HRCT による ILD 評価（すりガラス陰影、ILD 及び網状・結節影）及び身長 Z スコアに統計的に有意な改善が認められ、これらは全て DFI12712（ASCEND）の結果と同様であることから、小児患者でのオリプダーゼ アルファの有効性が裏付けられた。統計的有意差を示さなかったパラメータは、DLco 及び胸部 X 線であった。胸部 X 線については、HRCT より肺構造の撮影感度が低いことが原因と考えられた。また、MSC12840 における予測%DLco の変化率（%）の SD は 50.901 で、DFI13803（ASCEND-Peds）

の 29.127 よりもはるかに大きかった。これは、自然経過観察研究である MSC12840 で収集した DLco データのばらつきが大きいことを反映している可能性があり、この比較からは確定的結論を導き出すことはできなかった。

健康アウトカム質問票については、DFI12712（ASCEND）では、SRS のみならず他の健康アウトカム質問票の評価項目に関して、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群の両方でベースラインでの高いスコアと投与期間での顕著な減少が認められた。幾つかの要因がこの観察結果に寄与している可能性があり、DFI13803（ASCEND-Peds）での健康アウトカム質問票所見（PedsQL と現在の疼痛の改善）にも当てはまる可能性があることから、これら健康アウトカム質問票の結果の解釈は困難である。

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

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

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

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

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

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

7　参考文献

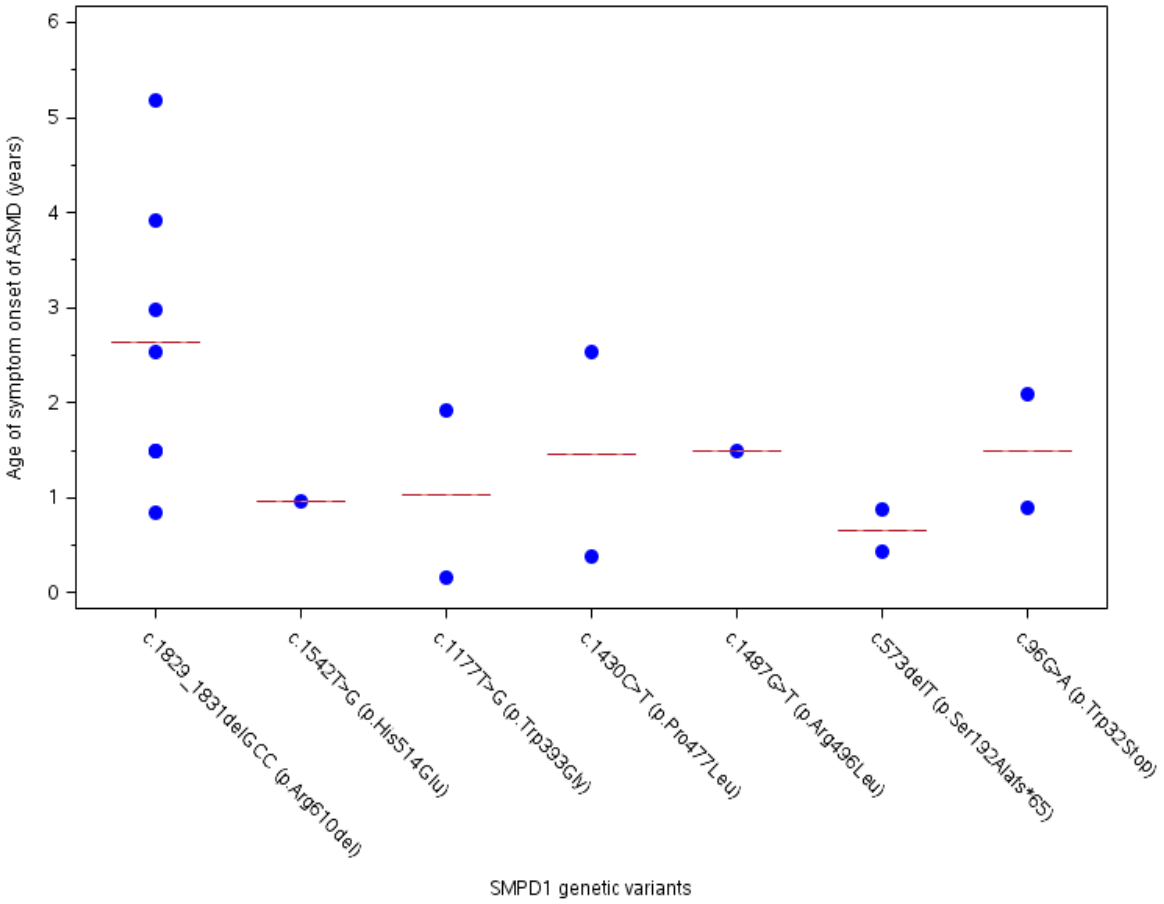
1. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Arch Bronconeumol. 2017 May;53(5):263-9.
2. Cottin V, Crestani B, Cadranel J, Cordier J-F, Marchand-Adam S, Prévot G, et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. Rev Mal Respir. 2017 Oct;34(8):900-68.
3. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. J Rheumatol. 2015 Nov;42(11):2168-71.
4. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948-68.
5. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Minimum clinically important difference in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide among patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2015 Feb;12(1):31-7.
6. Punjabi NM, Shade D, Patel AM, Wise RA. Measurement variability in single-breath diffusing capacity of the lung. Chest. 2003 Apr;123(4):1082-9.
7. Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, et al. A novel blind start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. Mol Genet Metab. 2018;123(4):488-94.
8. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. Semin Hematol. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.
9. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genetics on Medicine. 2017;19(9):967-74.
10. Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Role of chitotriosidase (chitinase 1) under normal and disease conditions. J Epithel Biol Pharmacol. 2012;5:1-9.
11. Panigrahi I, Dhanorkar M, Suthar R, Kumar C, Baalaaji M, Thapa BR, et al. Niemann-Pick disease: An underdiagnosed lysosomal storage disorder. Case Rep Genet. 2019;2019:3108093.
12. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Aoki T, Ohashi Y, Miyagi M, et al. Increased ACE and decreased ACE2 expression in kidneys from patients with IgA nephropathy. Nephron Clin Pract. 2011;117(1):C57-C66.
13. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol. 2015 Feb 6;4(1):74-82.
14. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR : ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. Genet Med. 2011 May;13(5):457-84.
15. Marten K, Mansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. Eur Radiol. 2005;15:727-41.

16. Lidove O, Sedel F, Charlotte F, Froissart R, Vanier MT. Cirrhosis and liver failure: expanding phenotype of Acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease in adulthood. JIMD Rep. 2015;15:117-21.
17. Thurberg BL, Wasserstein MP, Jones SA, Schiano TD, Cox GF, Puga AC. Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency. Am J Surg Pathol. 2016;40(9):1232-42.
18. Bowdler AJ. The clinical significance of the spleen. In: Bowdler AJ, The Complete Spleen: A Handbook of Structure, Function, and Clinical Disorders. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2002.
19. Lv Y, Lau WY, Li Y, Deng J, Han X, Gong X, et al. Hypersplenism: History and current status. Exp Ther Med. 2016 Oct;12(4):2377-82.
20. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. J Clin. Invest. 1966 May; 45(5):645-57.

8 付録

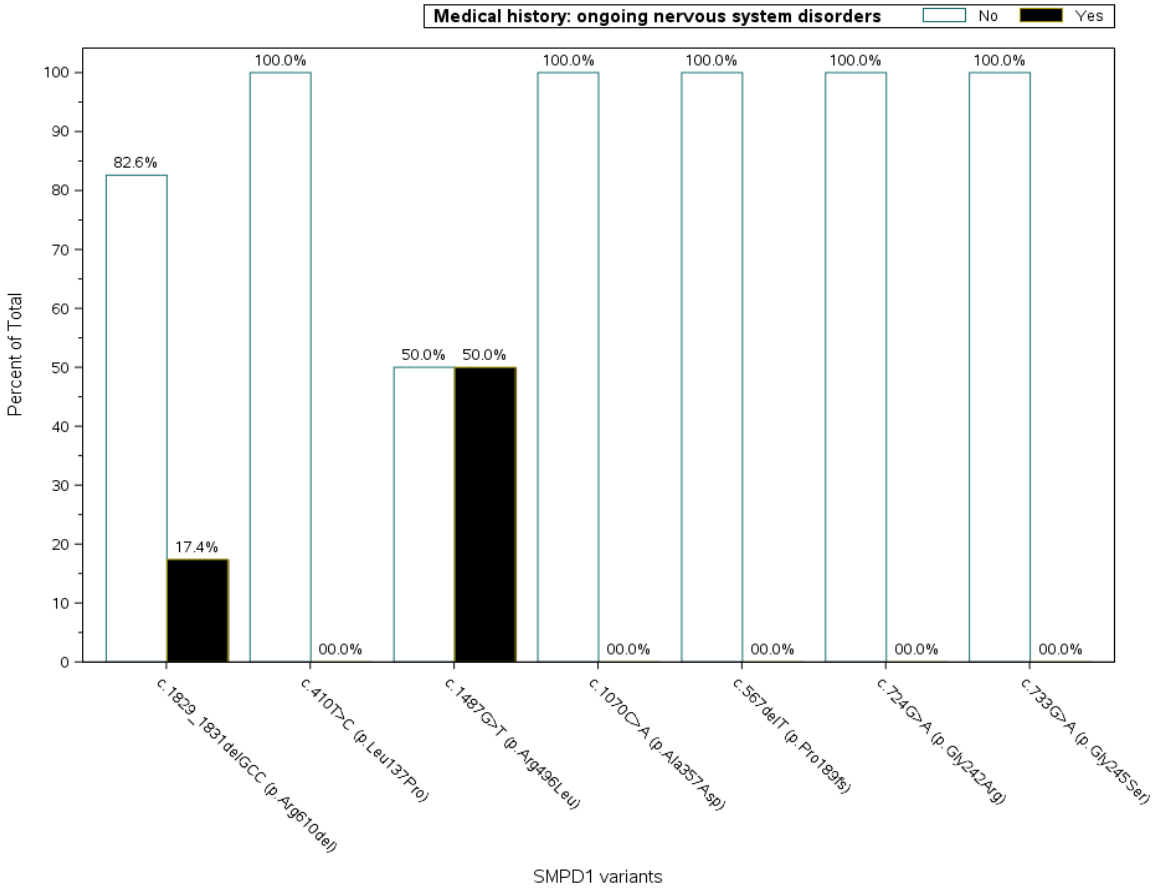
8.1 *SMPD1* 遺伝子変異型の概要 - 併合解析対象集団

図 49 - Scatter plot for age of symptom onset of ASMD by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients from DFI13803 (ASCEND-Peds) and LTS13632 - adult and pediatric integrated analysis set



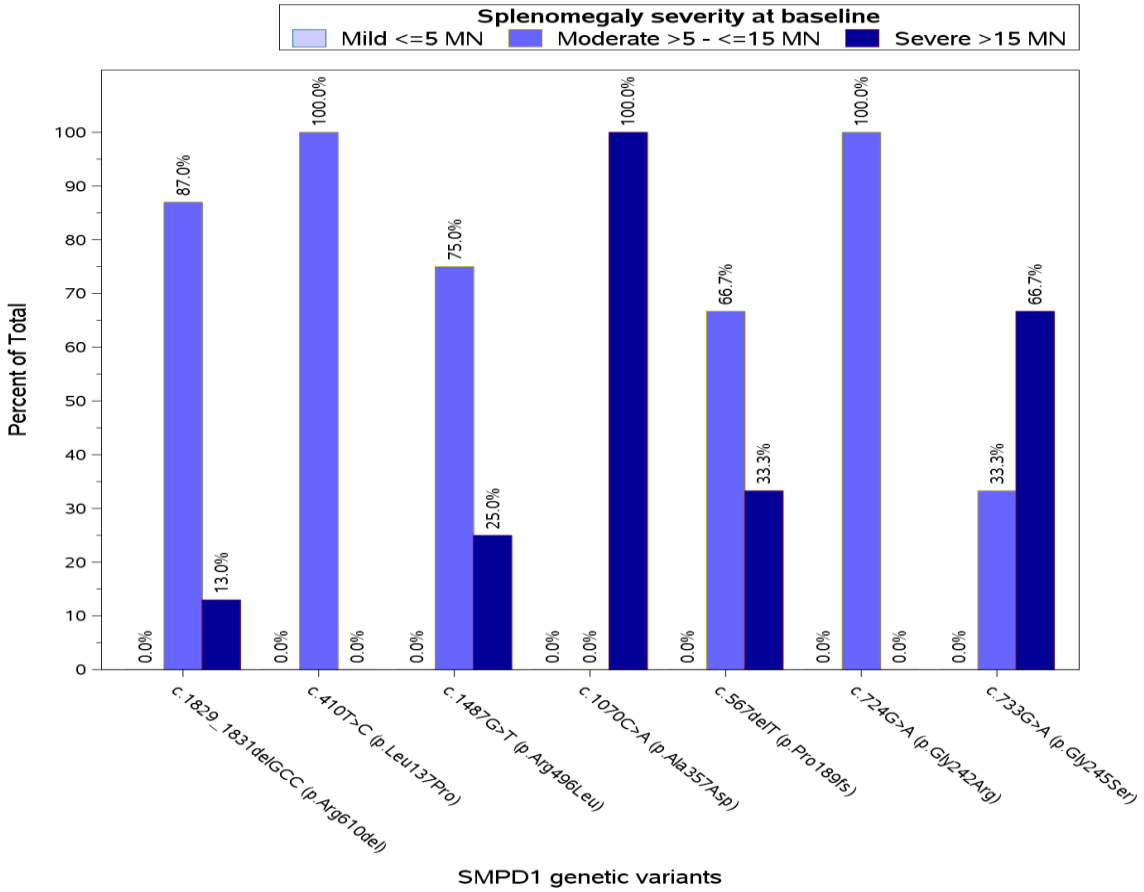
The *SMPD1* genetic variant is displayed when it is observed in 2 or more patients.
The number of patients with *SMPD1* genetic variants displayed is 15 (only patients with available age of symptom onset are displayed). One patient can be displayed in more than 1 genetic variant.
p.Arg610del (7 patients); p.His514Glu (1 patients); p.Trp393Gly (2 patients); p.Pro477Leu (2 patients); p.Arg496Leu (1 patients); p.Ser192Alafs*65 (2 patients); p.Trp32Stop (2 patients);
The red bar is the mean of age of symptom onset of ASMD.
PGM = PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/smpd_g_agesymp.sas OUT = REPORT/OUTPUT/smpd_g_agesymp_i.rtf (07MAY2020 - 14:10)

図 50 - Bar chart for percentage of patients with medical history: ongoing nervous system disorders, by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients - adult and pediatric integrated analysis set



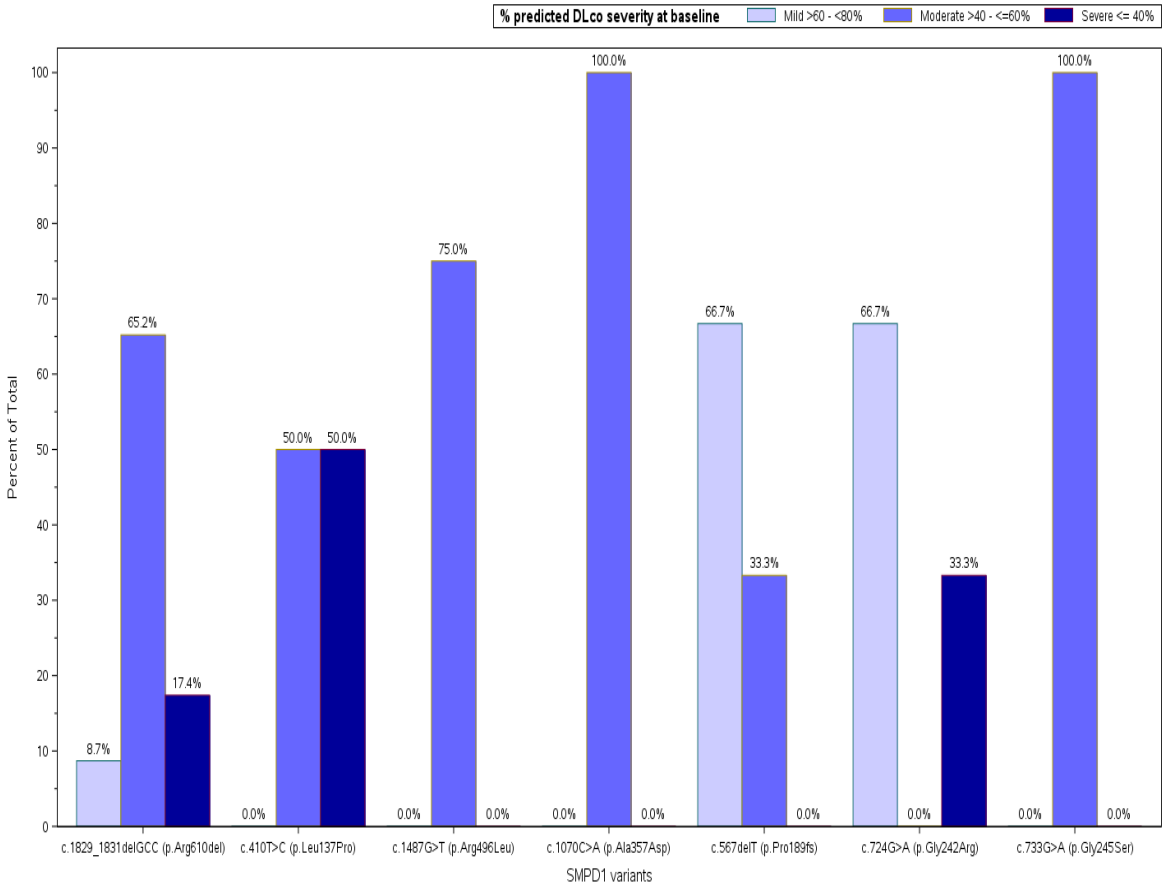
The *SMPD1* genetic variant is displayed when it is observed in 3 or more patients.
The number of patients with *SMPD1* genetic variants displayed is 36. One patient can be displayed in more than 1 genetic variant.
p.Arg610del (23 patients); p.Leu137Pro (4 patients); p.Arg496Leu (4 patients); p.Ala357Asp (3 patients); p.Pro189fs (3 patients); p.Gly242Arg (3 patients); p.Gly245Ser (3 patients);
The available categories are No and Yes.
The denominator of percent of total is the number of patients with the genetic variant.
PGM = PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/smpd_g_ataxia.sas OUT = REPORT/OUTPUT/smpd_g_ataxia_i.rtf (07MAY2020 - 14:10)

図 51 - Bar chart for percentage of patients in splenomegaly severity at baseline by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients - adult and pediatric integrated analysis set



The *SMPD1* genetic variant is displayed when it is observed in 3 or more patients.
The number of patients with *SMPD1* genetic variants displayed is 36. One patient can be displayed in more than 1 genetic variant.
p.Arg610del (23 patients); p.Leu137Pro (4 patients); p.Arg496Leu (4 patients); p.Ala357Asp (3 patients); p.Pro189fs (3 patients); p.Gly242Arg (3 patients); p.Gly245Ser (3 patients);
The available categories are < = 5 MN (Mild), >5 - < = 15 MN (Moderate), and >15 MN (Severe).
The denominator of percent of total is the number of patients with the genetic variant.
PGM = PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/smpd_g_splsev.sas OUT = REPORT/OUTPUT/smpd_g_splsev_i.rtf (07MAY2020 - 14:10)

図 52 - Bar chart for % predicted DLco – severity of impairment at baseline by *SMPD1* genetic variant - all enrolled or randomized patients - adult and pediatric integrated analysis set



The *SMPD1* genetic variant is displayed when it is observed in 3 or more patients.
The number of patients with *SMPD1* genetic variants displayed is 34 (only patients with available DLco are displayed).
One patient can be displayed in more than 1 genetic variant.
p.Arg610del (21 patients); p.Leu137Pro (4 patients); p.Arg496Leu (3 patients); p.Ala357Asp (3 patients); p.Pro189fs (3 patients); p.Gly242Arg (3 patients); p.Gly245Ser (3 patients);
The available categories are >60 - <80% (Mild), >40 - < = 60% (Moderate) and < = 40% (Severe).
The denominator of percent of total is the number of patients with the genetic variant regardless of the availability of DLco.
PGM = PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISE_2020/REPORT/PGM/smpd_g_dlco.sas OUT = REPORT/OUTPUT/smpd_g_dlco_i.rtf (07MAY2020 - 14:10)

8.2 ADA 反応の分類

全ての集団を対象に、各患者における以下の ADA 反応の特性について解析した。

- ADA の状態：オリプダーゼ アルファの初回投与後（ベースライン後）に常に陰性又はいずれかの時点で陽性。ベースラインで陽性であった場合、患者は既存の ADA を有するとみなされた。
  - オリプダーゼ アルファの初回投与後に常に陰性（ADA-）：オリプダーゼ アルファの初回投与後の試験期間中に ADA を発現しなかった場合、患者はオリプダーゼ アルファに対し免疫反応を発現しなかったと定義した。
  - オリプダーゼ アルファの初回投与後にいずれかの時点で陽性（ADA+）：オリプダーゼ アルファの初回投与後のベースライン後来院のいずれかにおいて ADA を発現した場合、患者はオリプダーゼ アルファに対し免疫反応を発現したと定義した。
- ADA の発現までの時間（ADA 陽性になるまでの時間）は、治験薬（オリプダーゼ アルファ）の初回投与から治験薬投与下で誘発した ADA が最初に発現した時点までの時間（週）と定義した。オリプダーゼ アルファの投与前に ADA が陽性であった場合、又は ADA が常に陰性であった場合、当該変数は定義しなかった。

評価可能な全患者を、ADA 反応の種類及び期間について以下の ADA カテゴリーに分類した。

- 治験薬投与下で誘発した ADA：ベースラインで ADA 陰性で、治験薬投与後に ADA 陽性となった場合
  - 一過性 ADA 反応は次のとおり定義した：1）ベースライン後の 1 時点のみの検体（最終検体採取時点は除く）で検出された治験薬投与下で誘発した ADA 陽性、又は 2）ベースライン後の 2 時点以上の検体で治験薬投与下で誘発した ADA が検出され、最初と最後の ADA 陽性検体の間隔は 16 週間未満で（その間の陰性の検体の有無は問わない）、最終検体採取時点が ADA 陰性である。
  - 持続性 ADA 反応は次のとおり定義した：1）ベースライン後の 2 時点以上の検体で治験薬投与下で誘発した ADA が検出され、治験薬投与下での最初と最後の ADA 陽性検体の間隔は 16 週間以上である（その間の陰性の検体の有無は問わない）、又は 2）最後の 2 時点の検体で検出された治験薬投与下で誘発した ADA 陽性で、2 時点の間隔は問わない。

    以下の持続性 ADA 反応の下位分類についても考慮した。進行中の試験では、最終評価は本申請のデータカットオフ日時点であった。

- 低 ADA 反応：持続的に ADA 陽性であり、最高抗体価が 400 以下で、最終評価で陽性であった場合。これは、分析法の MRD（50 倍）の 4 倍を上回る希釈（8 倍の希釈）で最初に ADA が検出されることを示す。この範囲内の抗体価は低反応であるとみなされた。
- 中程度 ADA 反応：持続的に ADA 陽性であり、最高抗体価が 400 超（800 以上）6400 以下で、最終評価で ADA 陽性であった場合。
- 高 ADA 反応：持続的に ADA 陽性であり、最高抗体価が 6400 を超え（12800 以上）、最終評価で ADA 陽性であった場合。
- 寛容化：持続的に ADA 陽性であったが、最終評価で ADA 陰性であった場合。

- 不確定な ADA 反応：最終時点で ADA 陽性が認められ、それ以前の検体は ADA 陰性であり、反応が一過性か持続性かを決定できない場合。

- 治験薬投与下で増強した ADA：治験薬投与前から既存の ADA を有し（ベースラインで陽性）、治験薬投与下で ADA 抗体価が 4 倍を超える増加（2 回を超える希釈レベル）により増強した場合。
- 治験薬投与下で発現した ADA：治験薬投与下で誘発した ADA と治験薬投与下で増強した ADA の組合せ。