



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

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 142

目 次

2.7.4 臨床的安全性.....	1
目 次	2
表 目 次	7
略号と用語の定義	8
1 背景及び概観	10
1.1 緒言	10
1.2 公表文献.....	11
1.3 類薬の安全性情報	12
1.4 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項.....	12
1.5 規制当局との対面助言等の経緯	12
2 医薬品への曝露.....	13
2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	13
2.1.1 安全性評価に使用した試験.....	13
2.1.1.1 試験の概観	15
2.1.1.2 安全性データの構成	18
2.1.2 評価方法.....	20
2.1.2.1 安全性データの解析方法	20
2.1.3 市販後データ	28
2.2 全般的な曝露状況	29
2.2.1 患者の内訳	29
2.2.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期	29
2.2.1.2 オリップダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	29
2.2.2 曝露状況	31
2.2.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期の曝露状況	31
2.2.2.2 オリップダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の曝露状況	31

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	
2.2.2.3 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における年齢別の曝露状況	34
2.2.2.4 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における性別の曝露状況	34
2.2.2.5 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における用量別の曝露状況	34
2.2.2.6 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における製造方法別の曝露状況	35
2.3 人口統計学的特性及びその他の特性	35
2.3.1 人口統計学的特性	35
2.3.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期	35
2.3.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	36
2.3.2 その他の特性	38
2.3.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期	38
2.3.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	39
2.3.3 併用薬	42
2.3.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期	42
2.3.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	42
3 有害事象	43
3.1 有害事象の解析	43
3.1.1 比較的よく見られる有害事象	43
3.1.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期	43
3.1.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	44
3.1.1.3 第 Ia 相臨床試験 (SPHINGO00605) における安全性の要約	59
3.1.2 死亡	59
3.1.3 重篤な有害事象	59
3.1.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期	59
3.1.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	60
3.1.4 その他の重大な有害事象	65
3.1.4.1 投与中止に至った有害事象	65
3.1.4.2 出血性有害事象	65
3.1.4.3 感染症関連の有害事象	71
3.1.4.4 過敏症関連の有害事象	73
3.1.5 特に注目すべき有害事象	74
3.1.5.1 Infusion associated reaction	74
3.1.5.2 急性期反応	87
3.1.5.3 サイトカイン放出症候群	88
3.1.5.4 妊娠	88
3.1.5.5 過量投与	88

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	
3.1.5.6 投薬過誤.....	89
3.1.6 LTS13632 の投与場所（医療機関又は自宅）別の TEAE.....	89
3.1.7 製造方法別の有害事象及び infusion associated reaction	89
3.1.7.1 製造方法別の曝露状況.....	91
3.1.7.2 製造方法別の TEAE 及び infusion associated reaction	92
3.1.8 追加の臨床安全性データ	100
3.2 個別有害事象の文章による説明	100
4 臨床検査値の評価	101
4.1 ベースラインからの変化及び個々の患者の変化	101
4.1.1 血液学的検査	101
4.1.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	101
4.1.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	102
4.1.2 血液生化学検査.....	104
4.1.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	104
4.1.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	105
4.1.3 肝機能検査	107
4.1.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	107
4.1.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	109
4.1.3.3 オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムにおける肝機能検査の異常値解析	111
4.1.4 血液凝固検査	112
4.1.4.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	112
4.1.4.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	112
4.1.5 尿検査	113
4.1.5.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	113
4.1.5.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	113
4.2 臨床的に重要な可能性のある検査値異常	113
4.2.1 血液学的検査	113
4.2.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	113
4.2.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	114
4.2.2 血液生化学検査.....	114
4.2.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	114
4.2.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	115
4.2.3 肝機能検査の臨床的に重要な可能性のある検査値異常及び用量制限毒性	116

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	
4.2.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	116
4.2.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	117
5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	119
5.1 バイタルサイン.....	119
5.1.1 ベースラインからの変化	119
5.1.1.1 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	119
5.1.2 臨床的に重要な可能性のある検査値異常.....	119
5.1.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	119
5.1.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	120
5.2 その他の安全性パラメータ	120
5.2.1 心電図	120
5.2.1.1 臨床的に重要な可能性のある検査値異常	120
5.2.2 心エコー	122
5.2.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	122
5.2.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	122
5.2.3 抗オリプダーゼ アルファ抗体	123
5.2.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	123
5.2.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	124
5.3 バイオマーカー	126
5.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期.....	126
5.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	127
6 特別な患者集団及び状況下における安全性	128
6.1 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における内因性要因	128
6.1.1 性別の TEAE	128
6.1.2 小児の年齢グループ別の TEAE	128
6.1.3 人種及び民族別の TEAE	129
6.1.4 神経症状の有無別の TEAE	130
6.1.5 ベースライン時の肝硬変の有無別の TEAE	131
6.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における外因性要因	131
6.2.1 地域別の TEAE	131

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	
6.3 Emergency Investigational New Drug におけるオリプダーゼ アルファの使用	132
6.4 薬物相互作用	133
6.5 妊娠及び授乳時の使用	133
6.6 過量投与	133
6.7 薬物乱用	133
6.7.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期	133
6.7.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団	133
6.8 離脱症状及び反跳現象	135
6.9 自転車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	135
7 市販後データ	136
8 公表文献の安全性データ	137
9 全体的な安全性の結論	138
10 参考文献	141
11 付録	142

表 目 次

表 1 - Acid sphingomyelinase deficiency studies with or without treatment of olipudase alfa	13
表 2 - Phase 1, 2 and 3 clinical trials contributing safety data to the olipudase alfa safety set	19
表 3 - Baseline and olipudase alfa treatment period in all studies of olipudase alfa safety set	21
表 4 - Summary of subject disposition - Olipudase alfa safety set.....	30
表 5 - Summary of treatment exposure - Olipudase alfa safety set.....	32
表 6 - Summary of demographics and characteristics at study baseline - Olipudase alfa safety set	36
表 7 - Summary of disease characteristics at study baseline - Olipudase alfa safety set	40
表 8 - Overview of treatment-emergent adverse events (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set.....	46
表 9 - Summary of the most frequent treatment-emergent adverse events by PT (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set	51
表 10 - Summary of treatment-emergent serious adverse events by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set	62
表 11 - Summary of bleeding related treatment-emergent adverse events by primary SOC and PT - Olipudase alfa safety set.....	68
表 12 - Summary of protocol-defined infusion-associated reactions (IARs) by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set.....	77
表 13 - Summary of serious protocol-defined infusion-associated reactions (IARs) by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set.....	83
表 14 - Summary of Hypersensitivity related infusion-associated reactions (IARs) by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set.....	85
表 15 - Olipudase alfa process designation in product development.....	89
表 16 - Patient disposition based on manufacturing process.....	91
表 17 - Summary of extent of exposure by process	91
表 18 - Overview of treatment-emergent adverse events by process (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set	97
表 19 - Overview of infusion associated reactions by process (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set.....	98
表 20 - Summary of treatment-emergent adverse events of abuse potential by primary SOC and PT - Olipudase alfa safety set.....	134

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

略号と用語の定義

ADA :	Anti-drug antibody／抗オリプダーゼ アルファ抗体
AE :	Adverse event／有害事象
AESI :	Adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALP :	Alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT :	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
APR :	Acute phase reaction／急性期反応
ASM :	Acid sphingomyelinase／酸性スフィンゴミエリナーゼ
ASMD :	Acid sphingomyelinase deficiency／酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
ASMKO :	Acid sphingomyelinase knock out／酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト
AST :	Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC :	Anatomic therapeutic chemical／解剖治療化学
BUN :	Blood urea nitrogen／血中尿素窒素
CRS :	Cytokine release syndrome／サイトカイン放出症候群
CSR :	Clinical study report／治験総括報告書
DLT :	Dose limiting toxicity/toxicities／用量制限毒性
EAIR :	Exposure-adjusted incident rate／曝露で調整した発現率
ECG :	Electrocardiogram／心電図
eCRF :	Electronic case report form／電子症例報告書
eIND :	Emergency Investigational New Drug
ETP 期 :	Extension treatment period／継続投与期間
GGT :	Gamma glutamyl-transferase／γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT :	High-level group term／高位グループ語
HLT :	High-level term／高位語
hsCRP :	High sensitivity C reactive protein／高感度 C-反応性蛋白
IAR :	Infusion associated reaction
IDMC :	Independent data monitoring committee／独立データモニタリング委員会
Ig :	Immunoglobulin／免疫グロブリン
IL :	Interleukin／インターロイキン
INR :	International normalized ratio／国際標準比
ISI :	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS :	Integrated Summary of Safety
IV :	Intravenous／静脈内
LLN :	Lower limit of normal／基準範囲下限
LLT :	Lowest level term／下層語
NAb :	Neutralizing antibody／中和抗体
NOAEL :	No observed adverse effect level／無毒性量
NPD :	Niemann-Pick Disease／ニーマン・ピック病
NZW :	New Zealand White／ニュージーランドホワイト

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

PAP 期 :	Primary analysis period／主要解析期間
PCSA :	Potentially clinically significant abnormality
PD :	Pharmacodynamic／薬力学
PK :	Pharmacokinetic／薬物動態
PT :	Preferred term／基本語
PY :	Patient-years／人年
QTcB :	QT interval corrected using Bazett's formula／Bazett 補正 QT 間隔
QTcF :	QT interval corrected using Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔
rhASM :	Recombinant human acid sphingomyelinase／遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ
SAE :	Serious adverse event／重篤な有害事象
SD :	Standard deviation／標準偏差
SMQ :	Standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC :	System organ class／器官別大分類
TEAE :	Treatment-emergent adverse event
ULN :	Upper limit of normal／基準範囲上限
WHO-DD :	World Health Organization-Drug Dictionary

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

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（SMPDI）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は常染色体劣性单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

2.7.4 臨床的安全性

オリピダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

一ゼ 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。

ASMD 患者を対象としたオリピダーゼ アルファの臨床開発プログラムには、自然経過観察研究 2 件及び臨床試験 5 試験が含まれる。

2 件の自然経過観察研究は、ASMD の臨床的特徴、自然経過及び疾患による負荷への理解を深め、オリピダーゼ アルファの治験デザインを検討するために実施した。両観察研究には ASMD 患者合計 159 名が組み入れられ、前向き自然経過観察研究 (MSC12840 [SPHINGO-001-00]) には 59 名（成人 29 名、小児 30 名）、後ろ向き自然経過観察研究 (SPHINGO00302) には 100 名（うち思春期前の小児 49 名）が組み入れられた。両研究は完了している。

臨床試験 5 試験には、ASMD 患者合計 67 名（成人 47 名、小児 20 名）が組み入れられた。これには、第 I 相臨床試験 2 試験（成人患者を対象とした第 Ia 相臨床試験 [SPHINGO00605] 及び第 Ib 相臨床試験 [DFI13412] ）、第 I/II 相臨床試験 1 試験（小児患者を対象とした第 I/II 相臨床試験 [DFI13803、ASCEND-Peds] ）、第 II/III 相臨床試験 1 試験（成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 [DFI12712、ASCEND] ）及び第 II 相長期継続投与試験 1 試験（DFI13412 及び DFI13803 [ASCEND-Peds] を完了した成人患者及び小児患者を対象とした第 II 相臨床試験 [LTS13632] ）が含まれる。うち 3 試験 (SPHINGO00605、DFI13412 及び DFI13803 [ASCEND-Peds]) は完了し、2 試験 (DFI12712 [ASCEND] 及び LTS13632) は進行中である。

本臨床的安全性の概要（以下、本 Module）に含まれる臨床試験 5 試験の試験終了日又はデータカットオフ日を次に示す。

- 完了した試験の試験終了日 : SPHINGO00605 (2010 年 7 月 21 日) 、 DFI13412 (2014 年 1 月 10 日) 、 DFI13803 (ASCEND-Peds) (2019 年 12 月 9 日)
- 進行中の試験のデータカットオフ日 : DFI12712 (ASCEND) (2019 年 10 月 17 日) 、 LTS13632 (2019 年 12 月 10 日)

観察研究 2 件及び臨床試験 5 試験の概要を 2.1.1 項及び表 1 に示す。

1.2 公表文献

データベース EMBASE 及び MEDLINE に 2020 年 2 月 2 日までに登録された公表文献を、それらが統合・重複除去されている Embase (www.embase.com) を使用して包括的に検索した。本剤について以下の同義語の 1 つ以上を含む文献を検索した : olipudase alfa (オリピダーゼ アルファ) 、 sphingomyelin phosphodiesterase (スフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ) 、 GZ402665。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.3 類薬の安全性情報

該当せず。

1.4 非臨床データに関する安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床試験では、オリプダーゼ アルファの 0.1~3.0 mg/kg 隔週投与により、標的臓器である肝臓及び脾臓、そして程度は低いものの肺内において用量依存的なスフィンゴミエリンの減少効果が示された。薬物動態（PK）及びトキシコキネティクスの結果は、種々の動物種及び製剤ロット間でおおむね同様であった。Sprague-Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザルなどの正常動物を用いた単回及び反復投与毒性試験並びに安全性薬理試験において、オリプダーゼ アルファは 30 mg/kg まで安全かつ忍容性は良好であった。しかしながら、ASMKO マウスに同用量を投与すると、嗜眠、種々の病理組織学的所見、血行動態学的反応及び最終的な死亡を特徴とする顕著な毒性が確認された。更なる試験結果から、炎症性サイトカイン、セラミド、スフィンゴシン、スフィンゴシン-1-リン酸及び急性期タンパク質の増加が確認された。これら毒性が認められた用量に達する前にオリプダーゼ アルファの段階的な用量漸増投与によりスフィンゴミエリン負荷を軽減させることで、オリプダーゼ アルファの高用量の単回投与及び反復投与後に認められたオリプダーゼ アルファ誘発毒性が抑制されることが示された。このようなコントロールされた基質減少投与法では、サイトカイン反応も抑制され、循環血中のセラミド濃度の急速な増加も抑制された。これらの試験結果より、ASMKO マウスにおいてオリプダーゼ アルファの高用量投与時に認められた毒性は、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。

単回及び反復投与によるオリプダーゼ アルファの無毒性量（NOAEL）について、ASMKO マウスを用いて検討した。単回投与時の NOAEL は、軽度及び可逆的な肝細胞の風船様変性及び肝臓炎症病巣の所見に基づき 0.3 mg/kg であった。また、反復投与時の NOAEL は、軽度の臨床病理学的所見に基づき 3 mg/kg であった。さらに、隔日投与又は週 1 回投与による用量漸増投与法における NOAEL は 30 mg/kg であった。

CD-1 マウス及びニュージーランドホワイト（NZW）ウサギを用いて実施した生殖発生毒性試験では、オリプダーゼ アルファで評価した最高用量である 30 mg/kg で毒性は認められなかった。

以上、ASMKO マウス、CD-1 マウス、Balb/c マウス、C57Bl/6 マウス、Sprague-Dawley ラット、NZW ウサギ、ビーグル犬及びカニクイザルを用いた毒性試験結果から、臨床において ASMD 患者にオリプダーゼ アルファを用量漸増法により 3 mg/kg までの用量で投与することの安全性が裏付けられた。さらに、生殖発生毒性試験で所見が認められないことから、妊娠中又は授乳中以外の妊娠可能な女性へのオリプダーゼ アルファの投与を支持するものである。ASMKO マウスにおける所見が、反復投与試験の用量漸増投与の根拠となった。

1.5 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。

2.7.4 臨床的安全性
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2 医薬品への曝露

2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.1.1 安全性評価に使用した試験

ASMD 患者を対象としたオリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムには、臨床試験 5 試験（第 I 相～第 III 相）及び観察研究 2 件が含まれる（表 1）。オリプダーゼ アルファの全ての臨床試験及び臨床研究の概要を Module [5.2] に示す。

オリプダーゼ アルファを投与した臨床試験 5 試験のうち、3 試験 (DFI13412, DFI13803 [ASCEND-Peds] 及び SPHINGO00605) が完了している。進行中の DFI12712 (ASCEND) 及び LTS13632 のデータカットオフ日は、それぞれ 2019 年 10 月 17 日及び 2019 年 12 月 10 日である。

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-001-0 0)	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 with olipudase alfa	
SPHINGO00302	N/A (Completed)	Pediatric /Adults	A Retrospective Natural History Study of ASM Deficiency (Niemann-Pick Disease types A & B)	100 (49 pre-pubertal, 7 pubertal, 33 post-pubertal, 11 unknown)	No treatment with olipudase alfa	
SPHINGO00605	1a (Completed)	Adult	A Phase 1, Single-center, single-dose, dose escalation study of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)	11	Single arm, single dose of olipudase alfa (0.03, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0 mg/kg)	Single dose

2.7.4 臨床的安全性
オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Protocol number	Phase (Study status)	Age Category	Protocol title	Number of patients	Treatment	Duration of treatment
DFI13412 (SPHINGO00812)	1b (Completed)	Adult	An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability and safety of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)	5 (4 from SPHINGO-006-05)	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 ASCEND-Peds	1/2 (Completed)	Pediatric	A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamic s and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency	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	2 (Ongoing) Data cutoff date 10 Dec 2019	Pediatric /Adult	A long-term study to assess the ongoing safety and efficacy of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency	24 (5 adult, 19 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

2.7.4 臨床的安全性
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Protocol number	Phase (Study status)	Age Category	Protocol title	Number of patients	Treatment	Duration of treatment
DFI12712 ASCEND	2/3 (Ongoing) Data cutoff date 17 Oct 2019	Adult	A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat-dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamic s, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency	PAP: 36 (1 from SPHINGO-006-05) (18 placebo, 18 olipudase alfa) ETP: 34 (16 placebo ^b / olipudase alfa, 18 olipudase alfa/olipudase alfa)	1:1 Randomizati on 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 completed and up to 4 years ETP ongoing

ASMD = acid sphingomyelinase deficiency; ETP = extension treatment period; PAP = primary analysis period; rhASM = recombinant human acid sphingomyelinase.

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

- a As of the LTS13632 trial cutoff date of 10 December 2019, 5 adult patients from DFI13412 and 19 pediatric patients from DFI13803 Peds had enrolled in and received at least one dose of treatment in the trial. One additional patient had completed treatment in DFI13803 Peds and was enrolled in the LTS13632 trial at the data cutoff, but the patient had not received olipudase alfa in the trial. The data from this patient collected up to enrollment in the LTS13632 trial was included in the summary of clinical safety pediatric and pooled analyses.
- b As of the DFI12712 ASCEND trial cutoff date of 17 October 2019, 34 patients had received at least 1 dose of olipudase alfa. One additional patient who received placebo during the double-blind PAP had crossed over, but had not received olipudase alfa before the data cutoff. The data from this patient were included in the double-blind PAP analyses.

2.1.1.1 試験の概観

ASMD 患者を対象とした臨床試験の概要を表 1 に示す。ASMD 患者を対象にオリプダーゼ アルファを投与した臨床試験は全部で 5 試験である。最初に実施した臨床試験は、成人患者を対象とした単回漸増投与試験（SPHINGO00605）である。残りの 4 試験は反復投与試験であり、成人患者を対象とし非盲検の長期継続投与期間を伴う二重盲検プラセボ対照試験（DFI12712 [ASCEND]）、成人患者を対象とした試験（DFI13412）、小児患者を対象とした試験（DFI13803 [ASCEND-Peds]）、及び DFI13412 又は DFI13803 (ASCEND-Peds) を完了した患者を対象とした長期継続投与試験（LTS13632）である。ASMD 患者を対象とした 5 試験の概要を以下に示す。

- SPHINGO00605（完了）：成人 ASMD 患者 11 名を対象とした第 Ia 相、単回投与、非盲検、用量漸増試験。患者は、オリプダーゼ アルファを 0.03、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg の用量で IV 投与された。本試験を完了した患者 4 名は、DFI13412 に組み入れられた。また、1 名は DFI12712 (ASCEND) に組み入れられた。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- DFI13412(完了) : 成人 ASMD 患者 5 名 (うち 4 名は先行する第 Ia 相臨床試験 [SPHINGO00605] に参加) を対象とした第 Ib 相臨床試験。本試験は、オリプダーゼ アルファを用量漸増法で 3.0 mg/kg まで投与し、安全性及び忍容性を検討する非盲検、反復投与試験であった。オリプダーゼ アルファの初回用量は 0.1 mg/kg とし、その後 0.3 mg/kg に增量した。0.3 mg/kg を 2 回投与し、忍容性が確認された場合には、0.6、1.0、2.0 mg/kg と增量し、最終的に 3.0 mg/kg まで增量した。試験期間の残りの 26 週間は 0.3 mg/kg 以上の最大耐量で 2 週ごとに 1 回 IV 投与した。副次目的は、PK 及び薬力学 (PD) の評価、並びにオリプダーゼ アルファの有効性の探索的評価であった。本試験では 5 名全ての患者が長期継続投与試験 (LTS13632) に移行した。
- DFI12712 (ASCEND) (進行中) : 成人 ASMD 患者 36 名 (うち 1 名は第 Ia 相臨床試験 [SPHINGO00605] に参加) を対象にオリプダーゼ アルファの有効性、安全性、PD 及び PK を評価する第 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。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。本試験は 2 つの連続した主な期間、すなわち、1) Day -60 から Week 52 までのランダム化、プラセボ対照、二重盲検の主要解析期間 (PAP 期) と、2) それに続く継続投与期間 (ETP 期) で構成され、総試験期間は最長で 5 年 3 か月となる。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、Day 1 に治験薬投与期間を開始した。Day 1 は初回投与日であり、Day 1 を用量漸増期間の基点として来院スケジュールを設定した。オリプダーゼ アルファ群の患者には、目標用量である 3.0 mg/kg 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 (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [[Table 1](#)])。目標用量の 3.0 mg/kg に忍容性を示さない患者は、最大耐量が投与された。盲検性を維持するために、プラセボ群にランダム化された全ての患者にも見せかけの用量漸増法でプラセボが IV 投与された。PAP 期中、各用量レベルで 1 回の再投与 (すなわち、忍容性の問題があるため、患者を同じ用量レベルに維持すること) が認められた。同じ用量での再投与に忍容性を示さなかった患者は試験を中止することとしたが、実際に投与を中止した患者はいなかった。Week 4 までに用量漸増に成功 (すなわち、0.3 mg/kg 以上の用量まで投与) したものの、その後の数週間にそれ以上の用量への增量に忍容性が認められなかった場合、試験終了まで Week 4 の用量で継続することとした。同様に、その後の数週間で用量漸増に忍容性を示さなかった患者は、目標用量よりも低い場合でも最大耐量で投与を受け、ETP 期に移行後もその用量を継続した。PAP 期を完了した後、患者は ETP 期へ移行した。PAP 期でプラセボ群にランダム化された患者は、ETP 期開始後にオリプダーゼ アルファ投与に切り替えられ、目標用量である 3.0 mg/kg まで漸増投与を受けた。Week 54 (オリプダーゼ アルファ 0.1 mg/kg 投与) 及び Week 58 (オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg 投与) に認められている再投与に忍容性がない患者を除き、これらの患者にはオリプダーゼ アルファ群の PAP 期と同一の用量漸増法を適用した。オリプダーゼ アルファ群の患者は、ETP 期で維持用量でのオリプダーゼ アルファ投与を継続したが、盲検性を維持するために、並行

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

して見せかけの用量漸増法を行った。PAP期では36名の患者（オリプダーゼアルファ群18名、プラセボ群18名）がランダム化された。プラセボ群の1名が治験実施計画書の不遵守によりPAP期中に治験薬投与を中止したが、35名の患者はPAP期を完了した。データカットオフ日（2019年10月17日）時点で、PAP期を完了した35名のうちPAP期でプラセボを投与された患者1名がETP期でオリプダーゼアルファ投与を受けていなかった。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。

- DFI13803 (ASCEND-Peds) (完了) : 18歳未満の小児 ASMD 患者を対象とした第I/II相、非盲検、反復投与、用量漸増試験。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。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、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0、3.0 mg/kgに增量した。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。患者は3つの年齢コホート（青年コホート、児童コホート及び乳児／幼児コホート）に組み入れられた。組入れは青年コホート（12歳以上18歳未満）の患者の組入れから開始した。その後、青年コホートの最初の3名の用量漸増期期間の完了後、IDMC及び治験依頼者が安全性データを評価し、その評価を待って、児童コホート（6歳以上12歳未満）の患者を組み入れた。次に、児童コホートの最初の3名について、同様の安全性評価プロセスを実施し、評価後に、乳児／幼児コホート（0歳以上6歳未満）の患者を組み入れた。合計20名の患者（青年コホート4名、児童コホート9名及び乳児／幼児コホート7名）を本試験に組み入れた。20名全ての患者が試験を完了し、長期継続投与試験（LTS13632）に移行した。臨床開発中に、オリプダーゼアルファの製造方法の変更及び最適化が実施された。本試験では、全ての年齢コホートに含まれた最初の12名の患者が 製法A* で製造したオリプダーゼアルファを投与された。児童コホート及び乳児／幼児コホートに組み入れられた残り8名の患者は、 製法B* で製造したオリプダーゼアルファを投与された。オリプダーゼアルファの製造方法については、3.1.7項に詳述する。
- LTS13632 (進行中) : DFI13412 又は DFI13803 (ASCEND-Peds) の投与期間を完了し、許容可能な安全性プロファイルを示した成人及び小児 ASMD 患者を対象とした第II相、反復投与試験。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。試験間又は本試験中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、原則として再度用量漸増法により投与することとした。本試験は、治験薬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

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

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、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。安全性及び有効性評価は、評価項目により最初の 5 年間は 3、6 又は 12 か月ごとに、6 年目以降は 6 又は 12 か月ごとに実施することとした。LTS13632 のデータカットオフ日（2019 年 12 月 10 日）時点では、DFI13412 からの成人患者 5 名及び DFI13803（ASCEND-Peds）からの小児患者 19 名が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。DFI13803（ASCEND-Peds）において投与を完了した 1 名の患者は、LTS13632 に移行したが、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。この患者は、LTS13632 のデータベースには含まれなかつたが、LTS13632 の組入れまでに収集されたデータを本 Module における小児の臨床的安全性の概要及び併合解析に含めた。

オリプダーゼ アルファの臨床試験に加えて、2 件の観察研究がある。これらの観察研究ではオリプダーゼ アルファは投与しなかつた。

- MSC12840（完了）：ASMD の成人患者及び小児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。59 名の患者（小児患者 30 名、成人患者 29 名）が組み入れられた。患者は、6 歳以上で、ASMD の診断を受けていることを条件とした。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。
- SPHINGO00302（完了）：ASMD（NPD A 型及び B 型）患者の主な病態及び死亡率を調査するための後ろ向き、多施設共同、国際的自然経過観察研究。本研究には、100 名の患者（うち思春期前的小児 49 名）が含まれた。過去 25 年間で幾つかの地域の試験施設から得た記録を系統的に評価し、ASM 活性による ASMD の診断に基づき患者を特定した。臨床的に重要な事象及び臨床検査データを収集し、疾患による負荷を特定し、疾患の進行及び生存率の特徴を明らかにした。

2.1.1.2 安全性データの構成

第 Ib 相臨床試験（DFI13412）、第 I/II 相臨床試験（DFI13803 [ASCEND-Peds]）、第 II/III 相臨床試験（DFI12712 [ASCEND]）及び長期継続投与試験（LTS13632）の 4 試験を、主要な安全性評価に用いた（表 2）。これらの試験に組み入れられた患者からのデータを併合データに含めた。第 Ia 相臨床試験（SPHINGO00605）は、単回投与試験であるため併合データに含めなかつた。本試験の結果は本 Module に別途要約した。

オリプダーゼ アルファの全ての臨床試験のうち、DFI12712（ASCEND）のみが、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である。したがって、オリプダーゼ アルファ投与とプラセボ投与における安全性データの比較評価は、DFI12712（ASCEND）のみで実施した。これらの試験結果の概要は本 Module に示し、解析及び結果の詳細は DFI12712（ASCEND）の治験総括報告書（CSR）に記載した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の安全性データには、オリプダーゼ アルファの臨床試験（単回投与試験である SPHINGO00605 を除く）で収集したデータが含まれる。DFI13412 及び DFI13803 (ASCEND-Peds) から LTS13632 に移行した患者については、DFI13412 及び DFI13803 (ASCEND-Peds) で得られた全てのデータと LTS13632 のデータカットオフ日（2019年12月10日）までに得られたデータを含めた。DFI12712 (ASCEND) の患者については、データカットオフ日（2019年10月17日）までにオリプダーゼ アルファ投与を受けた患者のデータのみを含めた。PAP期中にプラセボの投与を受けた患者については、ETP期に移行後のオリプダーゼ アルファ投与中に収集したデータのみを安全性解析に含め、PAP期中にオリプダーゼ アルファの投与を受けた患者については、PAP期中に収集したデータも安全性解析に含めた。DFI12712 (ASCEND) のプラセボ群の1名はETP期に移行したが、データカットオフ日の前にオリプダーゼ アルファの投与を受けていなかったため、当該患者のデータはオリプダーゼ アルファ安全性併合解析集団に含めなかった（表1及び表2）。オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団は、全体（59名）、成人（39名）及び小児（20名）の3つの安全性併合解析対象集団に分けられる。

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

Trial	Trial duration	Trial status at cutoff date	Age category	Number received olipudase alfa	Pediatric safety set	Adult safety set	Olipudase alfa safety set
DFI12712 ASCEND	PAP (52 weeks)	Completed	Adult	18		X	X
		ETP (4 years)	Ongoing	34 ^a		X	X
DFI13412/ LTS13632	26 weeks	Completed	Adult	5		X	X
	LTS up to 9 years	Ongoing	Adult			X	X
DFI13803 Peds/ LTS13632	64 weeks	Completed	Pediatric	20	X		X
	LTS up to 9 years	Ongoing	Pediatric	19 ^b	X		X

ETP = extension period; LTS = long-term study; PAP = primary analysis period; wk = weeks; yr = years.

Data cutoff for DFI12712 ASCEND: 17 October 2019.

Data cutoff for LTS13632: 10 December 2019.

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

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

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.1.2 評価方法

個々の試験で実施した安全性データ解析方法については、各統計解析計画書（SAP）に記載した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.1.9 [SAP]、Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR Appendix 16.1.9 [SAP]、DFI13803 CSR Appendix 16.1.9 [SAP]及び LTS13632 CSR Appendix 16.1.9 [SAP]）。なお、別途記載したものをお除き、データ取扱いに関する規定は本 Module と各試験で同じであった。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の解析は、全体、小児（18歳未満）及び成人（18歳以上）別に要約した（表 2）。併合解析のデータカットオフ日は、DFI12712（ASCEND）は 2019 年 10 月 17 日、LTS13632 は 2019 年 12 月 10 日とした。完了した DFI13412 及び DFI13803（ASCEND-Peds）は、最終化したデータを用いた。単回投与試験である SPHINGO00605 のデータは別途要約する。

本 Module における安全性解析の評価項目は、特に記載がない限り、DFI13412、DFI12712（ASCEND）、DFI13803（ASCEND-Peds）及び LTS13632 の評価項目と同じであった。安全性の評価項目には、infusion associated reaction（IAR）を含む treatment-emergent adverse event（TEAE）、身体検査及び体重、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学検査及び尿検査を含む臨床検査、バイタルサイン（血圧、心拍、呼吸数、体温及び酸素飽和度）、テレメトリーによる心拍数／心調律、12 誘導心電図（ECG）、心エコー、安全性バイオマーカー、並びに免疫原性検査を含む。

2.1.2.1 安全性データの解析方法

2.1.2.1.1 統計解析の手法

解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団は、投与量によらず、少なくとも 1 回のオリプダーゼ アルファの投与を受けた全てのランダム化又は組み入れられた患者と定義した。患者がランダム化割付けとは異なる投与を受けた場合、実際に受けた投与に基づいて安全性解析を実施した。

全ての安全性解析は、データカットオフ日までに入手可能な全ての安全性データを用いてオリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団を対象に実施した。仮説検定は実施しなかった。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団について、小児（18歳未満）及び成人（18歳以上）で層別した。全体には、オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の全患者が含まれる。

小児、成人及び全体のオリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団について、人口統計学的特性、ベースライン特性、治療歴／手術歴、遺伝子解析及び前治療薬／併用薬に関して、記述統計量を用いて要約した。連続値のデータについては、利用可能なデータ数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を用いて、小児、成人及び全体について要約した。カテゴリー及び順序データは、患者数及びその割合を用いて、小児、成人及び全体について要約した。

遺伝子解析には、ASMD のバイオマーカー（*SMPD1* 及び *CHIT1*）に加え、ジルベール症候群がビリルビンに影響し、ASMD 患者においてビリルビンの増加が認められる可能性があるため、*UGT1A1* を含めた。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

一般に、ベースライン値は、血液学的パラメータ及びECGパラメータを除き、オリプダーゼ アルファ初回投与開始直前の測定値と定義した。血液学的パラメータについては、ベースライン値は最初のオリプダーゼ アルファ初回投与前の全ての測定値の平均値と定義した。ECGパラメータについては、ベースライン値はDay 1/Week 0のオリプダーゼ アルファ初回投与前に3回連続で収集したECGパラメータの平均値とした。

DFI12712 (ASCEND) でプラセボ群にランダム化された患者については、ベースライン値はオリプダーゼ アルファ初回投与直前の測定値とした。これは、実際にはプラセボ投与期間の最終の測定値であった。

ASMD診断時の年齢は、生年月日からASMD診断日までの年数と定義した。

欠測データの補完は行わなかった。特に指定しない限り、割合の算出時に欠測値は分母に含めなかった。必要に応じて、欠測値のある患者数を示した。連続値のデータについて、解析及び集計は、観察されたデータのみに基づいて行った。

観察期間

観察期間を以下のように分類した。

- ベースライン期間：同意取得文書への署名取得日からオリプダーゼ アルファ初回投与開始日までの期間と定義した。DFI12712 (ASCEND) でプラセボ群にランダム化された患者については、患者がプラセボ投与を受けていた全ての期間をベースライン期間とみなした。ベースライン値は、オリプダーゼ アルファの初回投与前の最終の欠測でない測定値とした。
- オリプダーゼ アルファの曝露期間：本Moduleにおいては、オリプダーゼ アルファ初回投与から試験終了まで、又は進行中の試験についてはデータカットオフ日までと定義した。

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における各試験の観察期間を表3に示す。

表3 - Baseline and olipudase alfa treatment period in all studies of olipudase alfa safety set

Study	Patient group	Baseline value	Olipudase alfa exposure period
DFI12712 ASCEND	Initially randomized to placebo	The last non-missing value before first olipudase alfa injection unless otherwise specified	Duration in extension treatment period
	Initially randomized to olipudase alfa	The last non-missing value before first olipudase alfa injection unless otherwise specified	52 weeks in PAP + duration in extension treatment period

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Study	Patient group	Baseline value	Olipudase alfa exposure period
DFI13412/LTS13632	All enrolled patients	The last non-missing value before first olipudase alfa injection unless otherwise specified	26 weeks in Study DFI13412 + duration in LTS13632 on olipudase alfa
DFI13803 Peds/ LTS13632	All enrolled patients	The last non-missing value before first olipudase alfa injection unless otherwise specified	64 weeks in Study DFI13412 + duration in LTS13632 on olipudase alfa

2.1.2.1.2 患者の内訳

次の総患者数を要約した：ランダム化／組み入れられた患者、ランダム化／組み入れられ、治験薬投与を受けた患者、治験薬投与を中止した患者及び投与中止理由別の患者。

2.1.2.1.3 曝露期間

オリプダーゼ アルファの曝露期間を以下のように定義した。

- 投与を完了又は中止した患者：完了日／中止日 - 初回投与日 + 1
- 投与継続中の患者：カットオフ日 - 初回投与日 + 1

オリプダーゼ アルファの曝露期間は、1年未満、1年以上2年未満、2年以上3年未満、3年以上4年未満、4年以上5年未満及び5年以上で分類した。

2.1.2.1.4 人口統計学的ベースライン特性

患者背景、ベースライン特性、治療歴／手術歴及び前治療薬／併用薬を要約した。

2.1.2.1.5 併用薬

全ての薬剤は、World Health Organization-Drug Dictionary (WHO-DD) を用いてコード化した。DFI13412 のデータは 2012 年 3 月版の WHO-DD を、その他の試験のデータは 2019 年 3 月版の WHO-DD を用いてコード化した。併用薬は、オリプダーゼ アルファ初回投与後に投与した薬剤と定義した。

併用薬を、解剖治療化学 (ATC) 分類コードにより集計し、頻度の降順に提示した。

2.1.2.1.6 有害事象

有害事象

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団では、投与前の有害事象 (AE) は、オリプダーゼ アルファ初回投与前に発現した AE とした。

TEAE は、治験薬投与期間中のオリプダーゼ アルファの初回投与後に発現又は悪化した AE とした。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

重篤な TEAE は、オリプダーゼ アルファの初回投与後に発現又は悪化した重篤な TEAE とした。

全ての AE（重篤な AE [SAE] 及び特に注目すべき有害事象 [AESI] を含む）は、国際医薬用語集 (MedDRA) Version 22.0 を用いてコード化し、下層語 (LLT) 、基本語 (PT) 、高位語 (HLT) 、高位グループ語 (HLGT) 及びプライマリー器官別大分類 (SOC) に分類した。

投与前 AE は、プライマリー SOC 及び PT 別に要約した。

TEAE の解析には以下が含まれる。

- TEAE の概要 (TEAE を発現した患者、重篤な TEAE を発現した患者、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した患者、重度の TEAE を発現した患者、死亡に至った TEAE を発現した患者、治験薬投与中止に至った TEAE を発現した患者、治験薬の減量に至った TEAE を発現した患者)
- TEAE のプライマリー SOC 及び PT 別の集計
- 重篤な TEAE のプライマリー SOC 及び PT 別の集計
- 治験薬投与中止に至った TEAE のプライマリー SOC 及び PT 別の集計
- TEAE の重症度ごとのプライマリー SOC 及び PT 別の集計
- 治験薬との因果関係を否定できない TEAE (電子症例報告書 [eCRF] において、治験責任医師により「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と評価された TEAE) のプライマリー SOC 及び PT 別の集計
- MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「出血 (Haemorrhages)」により抽出した出血性 TEAE の集計
- 事前に定義されたリストに基づく乱用の可能性のある TEAE のプライマリー SOC 及び PT 別の集計

高頻度で見られる TEAE を、いずれかの安全性併合解析対象集団（全体、成人又は小児）で発現件数が合計の 2%以上であり、かつ 2 名以上に発現した TEAE と定義した。

投与群間及び試験間でのオリプダーゼ アルファの曝露が異なるため、各 TEAE について曝露で調整した発現率 (EAIR) を、各 TEAE を発現した患者数を人年で除し 100 を乗じて算出し、100 人年あたりの発現例数として表示した。事象を発現した患者については、人年はオリプダーゼ アルファ初回投与から最初の事象発現までの期間として計算した。事象を発現しなかった患者については、オリプダーゼ アルファの曝露期間の合計とした。このアプローチは、事象の発現時期を考慮するため、曝露を考慮したリスク時間 (time at risk) で調整した発現率とも呼ばれ、事象を発現した患者と発現しなかった患者で事象発現のリスク時間が同じと仮定する必要はない。解析には、TEAE の概要、プライマリー SOC 及び PT 別の TEAE、過敏症関連の TEAE、IAR 及び過敏症 IAR を含む。

投与中又は最終投与後 30 日までの全ての死亡を一覧にした。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.1.2.1.6.1 特に注目すべき有害事象

治験実施計画書で規定された AESI には、IAR、妊娠、症候性過量投与及び事前に規定した基準に該当する臨床検査値を含む。さらに、その他の注目すべき AE として、出血性 AE 及び感染症関連の AE を評価した。

IAR

治験実施計画書で規定された IAR は、治験薬の投与中又は投与開始後 24 時間以内に発現し、治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された AE と定義した。アルゴリズムで定義された IAR は、治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬の投与開始から投与終了後 24 時間以内に発現した全ての AE と定義した。

治験実施計画書で規定された IAR は、プライマリーSOC 及び PT 別に、全体、重症度ごと、投与開始／終了との関連性ごとに要約した。治験実施計画書で規定された IAR の一部として定義された過敏症 IAR は、SMQ 「過敏症（Hypersensitivity）」の広域及び狭域検索により抽出し、プライマリーSOC 及び PT 別に要約した。アルゴリズムで定義された IAR も、プライマリーSOC 及び PT 別に要約した。

治験実施計画書で規定された IAR のサブセットを以下のように定義し要約した。

- 過敏症 IAR：「過敏症（Hypersensitivity）（SMQ）」の広域及び狭域検索を使用
- アナフィラキシー反応 IAR：アナフィラキシー反応 IAR は、SMQ 手引書に規定されているアルゴリズムに基づいて特定した(1)。具体的には、「アナフィラキシー反応（Anaphylactic reaction）（SMQ）」の狭域検索の PT を全て含めた。カテゴリーB（上気道／呼吸性）とカテゴリーC（血管浮腫／蕁麻疹／そう痒症／潮紅）、カテゴリーB とカテゴリーD（心血管性／低血圧）、又はカテゴリーC とカテゴリーD に属する PT の組合せが、それぞれ 24 時間以内に発現した場合も含めた。最大の組合せを用い、1 つの組合せは 1 件として数えた。
- 急性期反応（APR）：用量漸増期間における蓄積したスフィンゴミエリンのセラミドへの速やかな代謝及び他の炎症誘発性分解産物は、急性期反応を誘発する可能性がある。したがって、オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムにおいて、AESI として APR を評価した。APR は、治験責任医師より報告された。
- サイトカイン放出症候群（CRS）：利用可能なデータでは、オリプダーゼ アルファ投与による CRS 発現は示唆されていないため、特別な解析は行わなかった。ただし、これらの事象は治験責任医師から報告されている可能性がある。

事前に規定した基準に該当する臨床検査値

定量可能な用量制限毒性（DLT）については、以下のとおり定義した。

- DFI13412：

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルピン又はアルカリホスファターゼ (ALP) のベースラインから 3 倍超の増加
- 総ビリルピンが基準範囲上限 (ULN) の 2 倍超又はプロトロンピン時間国際標準比 (INR) が 1.5 倍超で、かつ ALT 又は AST が ULN の 3 倍超の増加
- 疲労、恶心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛、発熱、発疹、又は好酸球増加症 (>5%) の症状を伴う、ALT 又は AST の ULN の 3 倍超の増加
- DFI12712 (ASCEND)、DFI13803 (ASCEND-Peds)、LTS13632：定量可能な DLT の定義は同一で、DLT1、DLT2 及び DLT3 として設定された。
 - DLT1 : AST、ALT、総ビリルピン又は ALP がベースライン（オリプダーゼ アルファ投与開始前）から 3 倍超かつ ULN を超える増加
 - DLT2 : AST 又は ALT が ULN の 2 倍超で、総ビリルピン又は ALP のベースラインから 1.5 倍超の増加
 - DLT3 : 疲労、恶心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛（成人のみ）、発熱、発疹又は好酸球増加症 (ULN 超) の症状を伴う、ALT 又は AST の ULN の 3 倍超で、ベースラインから 2 倍超の増加

妊娠

妊娠には、試験に組み入れられた女性患者及び試験に組み入れられた男性患者の女性パートナーの妊娠が含まれる。

妊娠を一覧表に示した。

症候性の過量投与

臨床試験において、症候性の過量投与を AE とみなした。症候性の過量投与を一覧表に示した。

出血性 AE 及び感染症関連の AE

出血性事象は、血小板減少症及び／又は血小板機能異常による合併症の一部としてよく見られる。さらに、慢性内臓型の ASMD の疾患症状には、慢性肺感染症、貧血及び白血球減少症が含まれる。欧洲医薬品庁との協議において出血と感染症が関連する評価項目として確認された。したがって、オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムにおいて出血性 AE 及び感染症関連の AE を評価した。

2.1.2.1.6.2 製造方法別 TEAE

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は、それぞれ「初期製法*」、「製法A*」及び「製法B*」と称

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

する。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*の製剤は、DFI13412で使用され、DFI13803 (ASCEND-Peds)、LTS13632 及び DFI12712 (ASCEND) の一部においても使用された。 製法B* 製剤は、DFI13803 (ASCEND-Peds)、LTS13632 及び DFI12712 (ASCEND) で使用され、これら 3 試験には投与開始から 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 製法B* 製剤の使用を継続した。進行中の 2 試験のデータカットオフ日 (DFI12712 [ASCEND] : 2019 年 10 月 17 日、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。

投与された製剤（ 製法A* 製剤又は 製法B* 製剤）に基づく製造方法間の比較についての安全性解析には、TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験実施計画書で規定された IAR、過敏症 IAR 及びアナフィラキシー反応 IAR を含む。

2.1.2.1.6.3 投与場所（医療機関又は自宅）別の TEAE

完了した試験及び進行中の試験のデータカットオフ日時点では、LTS13632 のみで在宅投与が実施された。LTS13632 での在宅投与と実施医療機関での投与場所別の AE の解析には、TEAE、重篤な TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE 及び AESI (IAR 以外) を含めた。

2.1.2.1.7 臨床検査値の評価

臨床検査値には以下の項目を含めた。

- 血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、血小板数、白血球数及び分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球及び好塩基球）
- 血液生化学検査：ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、血中尿素窒素、クレアチニン、乳酸脱水素酵素、総タンパク質、アルブミン、グルコース、コレステロール、リン酸及びクレアチニナーゼ
- 肝機能検査：ALT、AST、ALP、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 、総ビリルビン及び直接ビリルビン
- 尿検査：試験紙法による pH 検査

予定された来院時点での測定値及びベースラインからの変化を、血液学的検査（ただし、ヘモグロビン及び血小板数は有効性パラメータとするため安全性解析には含めない）、血液生化学検査（脂質は有効性パラメータとするため安全性解析には含めない）、肝機能検査、血液凝固検査別に要約した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

臨床検査値は、臨床検査機関から得られた基準範囲に基づいて、正常値、高値又は低値に分類した。各パラメータについて、予定された検査時点、治験薬投与期間中のいずれかの時点及び入手可能な最終時点でのベースラインからのカテゴリーの変化をシフトテーブルで示した。

治験薬投与期間中のいずれかの時点での potentially clinically significant abnormality (PCSA) の発現割合を、臨床検査ごとにベースラインのカテゴリー (PCSA 基準に基づく正常／欠測又は異常) の全て又はそれぞれについて投与群別に要約した。また、ベースライン時の PCSA についても要約した。

2.1.2.1.8 部分集団解析

オリプダーゼアルファ安全性併合解析対象集団において、TEAE の発現割合に対するベースライン特性の影響を、以下の内因性及び外因性要因のそれぞれについて評価した。内因性及び外因性要因の各項目について TEAE の発現割合を要約した。

内因性要因：

- 年齢については、2つの分類を用いて解析した。
 - 小児（18歳未満）、成人（18歳以上）
 - 小児患者については、更に3つの年齢グループに層別した：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）。これは DFI13803 (ASCEND-Peds) で定義した3つの年齢コホートと同じである。LTS13632 でもこの年齢グループ別に解析を行い、その結果を LTS13632 の CSR に示した。本 Module では、小児の安全性併合解析対象集団での年齢グループ別の結果を示す。
- 性別（女性、男性）
- 人種（白人、黒人、その他）

外因性要因：

- 地域（欧州、北米、その他）

日本人患者が1名、成人対象の DFI12712 (ASCEND) に組み入れられた。本患者の安全性データは、DFI12712 (ASCEND) の CSR の有害事象の叙述に要約されている。

2.1.2.1.9 バイタルサイン

バイタルサインには、収縮期及び拡張期血圧 (mmHg)、心拍数 (拍/分)、呼吸数 (呼吸数/分)、並びに体温 (°C) を含む。

PCSA に該当する患者の割合を、ベースラインのカテゴリー (PCSA 基準に基づく正常／欠測又は異常) の全て又はそれぞれについて要約した。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.1.2.1.10 心電図

ECG パラメータには、心拍数、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc 間隔（Bazett 補正及び Fridericia 補正）、QRS 軸、並びに調律についてのパラメータを含む。

PCSA に該当する患者の割合を、ベースライン値のカテゴリー（PCSA 基準に基づく正常／欠測又は異常）の全て又はそれぞれについて要約した。

2.1.2.1.11 その他の安全性変数

心エコー

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団に含まれる全試験において、標準的な 2 次元及び M モードの心エコー検査が実施された。測定内容及び結果を含む広範な心臓評価については、CSR に詳述されている。DFI12712 (ASCEND) 及び LTS13632 の成人患者、並びに DFI13803 (ASCEND-Peds) 及び LTS13632 の小児患者については、心エコ一所見、すなわち駆出率、肺動脈圧及び弁の異常（例：心臓弁の逆流又は狭窄、僧帽弁の逆流）の要約を含む。

連続値（駆出率及び収縮期肺動脈圧を含む）については、予定された来院時点での測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、心臓弁（大動脈弁逆流、僧帽弁逆流、肺逆流、三尖弁逆流を含む）のカテゴリー値については、ベースラインからいずれかの時点及び治験薬投与中の欠測でない最終時点までの変化を示した。解析及び解釈の目的で、それぞれの心臓弁は逆流が「ない」又は「極微量」であった場合には正常とし、「+1」以上の逆流が報告された場合は異常と定義した。

安全性バイオマーカー

オリプダーゼ アルファの安全性モニタリングのためのバイオマーカーには、高感度 C-反応性蛋白 (hsCRP)、血漿中セラミド、鉄、フェリチン、心臓特異的トロポニン I、カルシトニン、インターロイキン (IL)-6、IL-8 を含めた。

測定値及びベースラインからの変化量を時点ごとに要約した。

2.1.2.1.12 免疫原性の解析

抗オリプダーゼ アルファ抗体 (ADA) の免疫原性評価には、免疫グロブリン (Ig) G 型 ADA の発現割合、ADA 発現までの時間、ADA 抗体値及び ADA 反応時間が含まれた。ADA 陽性検体では、酵素の触媒活性又は細胞内への取り込みを阻害する中和抗体 (NAb) の発現を評価した。ADA の安全性パラメータへの影響も評価した。TEAE、重篤な TEAE 及び IAR に対する ADA の影響の結果の概要は、本 Module に示し、ADA の完全な解析結果は Module 5.3.5.3 [Integrated Summary of Immunogenicity (ISI)] に示す。

2.1.3 市販後データ

該当せず。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.2 全般的な曝露状況

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団には、反復投与試験 4 試験が含まれた。DFI13412 及び DFI13803 (ASCEND-Peds) は完了し、本 Module には最終データが含まれる。DFI12712 (ASCEND) のデータカットオフ日は 2019 年 10 月 17 日であり、LTS13632 のデータカットオフ日は 2019 年 12 月 10 日であった。

オリプダーゼ アルファへの曝露を以下に要約する。製造方法別のオリプダーゼ アルファの曝露状況を 2.2.2.6 項に要約する。

2.2.1 患者の内訳

2.2.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

36 名の患者が PAP 期に組み入れられ、プラセボ群とオリプダーゼ アルファ群に各 18 名がランダム化された。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。プラセボ群の残りの 17 名及びオリプダーゼ アルファ群の 18 名全員が、データカットオフ日までに PAP 期を完了した。なお、PAP 期を完了したプラセボ群の 1 名の患者は、データカットオフ日前に ETP 期でオリプダーゼ アルファの初回投与を受けなかつたため、本 Module での安全性併合解析対象集団には含めなかつた。

2.2.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団における患者の内訳を表 4 に要約する。

成人患者

合計 41 名の成人 ASMD 患者をオリプダーゼ アルファの臨床試験に組み入れたが、このうち DFI12712 (ASCEND) の 2 名の患者はオリプダーゼ アルファの投与を受けなかつた。オリプダーゼ アルファの投与を受けた 39 名の患者を成人の安全性併合解析対象集団に含めた。データカットオフ日時点では全患者が投与継続中であった。

- DFI13412 では 5 名の患者がオリプダーゼ アルファの投与を受け、LTS13632 で投与を継続している。
- DFI12712 (ASCEND) では 36 名の成人患者を組み入れた。完了した PAP 期には 36 名（プラセボ群 18 名、オリプダーゼ アルファ群 18 名）が含まれ、進行中の非盲検の ETP 期では 36 名中 34 名の患者がオリプダーゼ アルファを投与された。オリプダーゼ アルファの投与を受けなかつた 2 名のうち、プラセボ群の 1 名の患者は治験実施計画書の不遵守のため PAP 期で脱落し、プラセボ群のもう 1 名の患者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つた。したがつて、DFI12712 (ASCEND) の 34 名の患者のデータを、成人の安全性併合解析対象集団に含めた。

2.7.4 臨床的安全性 オリピダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

小児患者

20名の小児 ASMD 患者がオリピダーゼ アルファの投与を受け、小児の安全性併合解析対象集団に含まれた。

- DFI13803 (ASCEND-Peds) に組み入れられた小児患者 20名（18歳未満）は全員、当該試験を完了した。これらの患者のうち、19名はデータカットオフ日時点での長期継続投与試験である LTS13632 でオリピダーゼ アルファ投与を継続中であった。残りの 1名は、LTS13632 に移行したが、データカットオフ日時点での LTS13632 での治験薬投与を受けていなかった。しかしながら、この 1名の患者については、DFI13803 (ASCEND-Peds) のデータを解析に含めた。

全体

全体として、ASMD 患者 59名（成人 39名及び小児 20名）がオリピダーゼ アルファの投与を受け、全体の安全性併合解析対象集団に組み入れられた。

表 4 - Summary of subject disposition - Olipudase alfa safety set

Subject Disposition	Pediatric	Adult	Overall
Enrolled/randomized patients, n	20	41	61
Enrolled/randomized but untreated patients, n	0	2	2
Enrolled/randomized and treated patients, n	20	39	59
Safety set, n	20	39	59
Completed study treatment ^a , n (%)	0	0	0
Ongoing in the study, n(%)	20 (100%)	39 (100%)	59 (100%)
Discontinued study treatment, n (%)	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Reason for treatment discontinuation, n (%)			
Adverse event	0	0	0
Non-compliant	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Wishes to withdraw	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Screen failure	0	0	0
Other	0	0	0

Percentages are based on the number of safety set in each group.

^a For patients from DFI13412 and DFI13803, the number of patients completed study treatment refers to the study treatment during LTS13632 study.

Treated patients only referred as patients who are treated with olipudase alfa.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISS_2020/REPORT/PGM/dis_dispo_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dis_dispo_t_i.rtf (19MAR2020 - 9:51)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.2.2 曝露状況

2.2.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期の曝露状況

PAP 期では、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群に各 18 名がランダム化され、治験薬投与を受けた。両群とも曝露期間の中央値は 54 週であった。オリプダーゼ アルファ群の 1 名は、治験薬との因果関係がない TEAE により PAP 期中にオリプダーゼ アルファの目標用量である 3.0 mg/kg に到達しなかった。本患者は複数回投与を受けなかったため用量漸増法により投与を再開し、ETP 期移行後のデータカットオフ日時点で 0.6 mg/kg を投与されていた。

2.2.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の曝露状況

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象における曝露状況を表 5 に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団 39 名におけるオリプダーゼ アルファの曝露期間の中央値は 1.59 年（範囲：0.1～6.6 年）であった。4 分の 3 の患者（74.4%）が、1 年以上のオリプダーゼ アルファ投与を受け、35.9%が 2 年以上の投与を受けた。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団 20 名におけるオリプダーゼ アルファの曝露期間の中央値は 2.92 年（範囲：1.3～4.5 年）であった。全患者が 1 年以上のオリプダーゼ アルファ投与を受け、45.0%が 3 年以上の投与を受けた。

全体

安全性併合解析対象集団全体の 59 名におけるオリプダーゼ アルファの曝露期間の中央値は 1.76 年（範囲：0.1～6.6 年）であった。大部分の患者（83.1%）が 1 年以上のオリプダーゼ アルファの投与を受け、ほぼ半数（44.1%）が 2 年以上の投与を受けた。PAP 期において DFI12712 (ASCEND) の成人患者の半数にプラセボが投与されたため、小児患者の曝露期間は成人患者よりも長かった。

2.7.4 臨床の安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 5 - Summary of treatment exposure - Olipudase alfa safety set

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

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

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

Percentages are based on the number of safety set in each group.

Dose escalation period is the time period from the first dose of olipudase alfa to the first time when the highest tolerated dose was infused.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISS_2020/REPORT/PGM/cdc_exposure_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_t_i.rtf (14APR2020 - 20:06)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.2.2.3 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における年齢別の曝露状況

年齢別の曝露状況を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety (ISS) [[Appendix 3.2.1](#)]に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団 39 名におけるオリプダーゼ アルファの曝露は、65 歳未満の成人患者 38 名では計 82.64 人年、65 歳以上の成人患者 1 名では 0.07 人年であった。65 歳以上の患者 1 名は DFI12712 (ASCEND) の PAP 期においてプラセボ群にランダム化され、データカットオフ日時点までに用量漸増期間を完了しなかった患者であった (2.2.2.5 項)。65 歳未満の患者オリプダーゼ アルファの曝露期間の中央値は 1.64 年 (範囲 : 0.3~6.6 年) であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団 20 名におけるオリプダーゼ アルファの曝露は 55.82 人年であった。オリプダーゼ アルファの曝露は年齢グループで異なった (青年 4 名 : 17.59 人年、児童 9 名 : 23.86 人年、乳児／幼児 7 名 : 14.36 人年)。オリプダーゼ アルファの曝露期間の中央値は、青年 4 名では 4.39 年 (範囲 : 4.3~4.5 年) であり、児童 9 名の 3.35 年 (範囲 : 1.3~3.7 年) 及び乳児／幼児 7 名の 1.63 年 (範囲 : 1.3~2.9 年) より長かった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、成人患者の患者数が多かったため、65 歳未満の成人患者 38 名におけるオリプダーゼ アルファ曝露は計 82.64 人年で、小児患者 20 名におけるオリプダーゼ アルファ曝露は計 55.82 人年であった。オリプダーゼ アルファの曝露は、年齢グループで異なった (青年 4 名 : 17.59 人年、児童 9 名 : 23.86 人年、乳児／幼児 7 名 : 14.36 人年)。

2.2.2.4 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における性別の曝露状況

男性患者と女性患者の人数に大きな違いはなく (それぞれ 26 名及び 33 名) であり、累積曝露も男性患者及び女性患者で同程度 (それぞれ 70.03 人年及び 68.50 人年) であった (Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 3.3.1](#)])。

2.2.2.5 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における用量別の曝露状況

オリプダーゼ アルファの用量別の曝露状況を Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 3.4.1](#)]、[[Appendix 3.4.2](#)] 及び [[Appendix 3.4.3](#)] に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、用量漸増期間の 0.1~2.0 mg/kg の各用量での曝露期間の中央値は 0.04~0.08 年 (範囲 : 0~0.8 年) であった。3.0 mg/kg の用量での曝露期間の中央値は 1.44

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

年（範囲：0～6.3年）であった。0.1 mg/kg の用量から投与を開始したため、0.03 mg/kg の用量が投与された成人患者はいなかった。

4名がデータカットオフ日までに 3.0 mg/kg の目標用量に一度も到達していなかった。これらの患者については 3.1.1.2.5 項に示す。2名は TEAE のために 3.0 mg/kg の目標用量に到達しなかった。残りの 2名（DFI12712 [ASCEND] のプラセボ／オリプダーゼアルファ群）は TEAE 以外の理由で 3.0 mg/kg の用量に到達しなかった。そのうち 1名は、ETP 期の用量漸増期間の完了前にデータカットオフ日を迎えたためであり、もう 1名は複数回投与を受けなかつたためであった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、用量漸増期間の 0.03～2.0 mg/kg の各用量での曝露期間の中央値は 0.04～0.08 年（範囲：0～0.6 年）であり、3.0 mg/kg の用量での曝露期間の中央値は 2.50 年（範囲：0.7～4.2 年）であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、オリプダーゼアルファの曝露期間の中央値は、用量漸増期間では短く、0.03～2.0 mg/kg の用量では 0.04～0.08 年（範囲：0～0.8 年）であり、3.0 mg/kg の用量では 1.61 年（範囲：0～6.3 年）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3.4.1]）。小児患者では、0.03 mg/kg の用量で投与を開始した。データカットオフ日までに 59 名中 55 名がいずれかの時点で 3.0 mg/kg の目標用量に到達した。残りの 4名（全て成人患者）は進行中の試験に参加しており、各患者で投与されたオリプダーゼアルファの最高用量は 0.3 mg/kg（1名）、0.6 mg/kg（2名）及び 2.0 mg/kg（1名）であった。

2.2.2.6 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における製造方法別の曝露状況

製造方法別（製法A* 及び／又は 製法B*）のオリプダーゼアルファの曝露状況を 3.1.7 項に要約する。

2.3 人口統計学的特性及びその他の特性

2.3.1 人口統計学的特性

2.3.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

全体として、PAP 期では男性（39%）よりも女性（61%）が多かった。群間で男女の分布にはらつきがあった（オリプダーゼアルファ群では女性 50% 及び男性 50%、プラセボ群では女性 72% 及び男性 28%）。オリプダーゼアルファ群の患者の年齢はプラセボ群より高かった（それぞれ 34.90 歳 [範囲：18.82～59.85 歳] 及び 24.08 歳 [範囲：18.59～65.91 歳]）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 9.5.1]）。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.3.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

ベースライン時の人口統計学的特性を表 6 に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ベースライン時の年齢の中央値は 30.9 歳（範囲：19～66 歳）であり、66 歳の 1 名を除くと全ての患者は 65 歳未満であった。女性 23 名（59.0%）、男性 16 名（41.0%）であった。全体集団と同様に、人種別ではほとんどの患者が白人（35 名、89.7%）であり、民族別では非ヒスパニック系又は非ラテン系は 26 名（66.7%）であった。参加地域は、欧州が 17 名（43.6%）、南米が 9 名（23.1%）、北米が 8 名（20.5%）であった。系統（起源）は、その他が 16 名（41.0%）、不明が 10 名（25.6%）であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースライン時の年齢の中央値は 8.0 歳（範囲：1～17 歳）で、年齢グループ別の人数では、乳児／幼児（6 歳未満）7 名（35.0%）、児童（6 歳以上 12 歳未満）9 名（45.0%）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）4 名（20.0%）であった。男性は 10 名、女性は 10 名であった。全体集団と同様に、人種別ではほとんどの患者が白人（17 名、85.0%）であり、民族別では非ヒスパニック系又は非ラテン系（19 名、95.0%）であった。参加地域は、欧州が 12 名（60.0%）で、次いで北米が 6 名（30.0%）であった。系統（起源）は、その他が 12 名（60.0%）、不明が 5 名（25.0%）であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ベースライン時の年齢の中央値は 21.2 歳（範囲：1～66 歳）で、女性が半数超（33 名、55.9%）であり、人種別ではほとんどが白人（52 名、88.1%）で、民族別では非ヒスパニック系又は非ラテン系は 45 名（76.3%）であった。参加地域は、欧州が 29 名（49.2%）、北米が 14 名（23.7%）であった。系統（起源）は、5 名の患者がユダヤ系であったが、ほとんどの患者はその他（28 名、47.5%）又は不明（15 名、25.4%）であった。

表 6 - Summary of demographics and characteristics at study baseline - Olipudase alfa safety set

Subject Characteristics	Pediatric (N=20)	Adult (N=39)	Overall (N=59)
Age at Day 1 (years)			
Number of patients with value	20	39	59
Mean (SD)	8.2 (4.4)	34.4 (14.1)	25.5 (17.2)
Median	8.0	30.9	21.2
Min : Max	1 : 17	19 : 66	1 : 66

2.7.4 臨床的安全性
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Subject Characteristics	Pediatric (N=20)	Adult (N=39)	Overall (N=59)
Age group, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Infant/early child (<6 years old)	7 (35.0%)	0	7 (11.9%)
Child (6 to <12 years old)	9 (45.0%)	0	9 (15.3%)
Adolescent (12 to <18 years old)	4 (20.0%)	0	4 (6.8%)
Pediatric (<=17 years old)	20 (100%)	0	20 (33.9%)
Adult (18 to <65 years old)	0	38 (97.4%)	38 (64.4%)
Elderly Adult (>=65 years old)	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Gender, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Male	10 (50.0%)	16 (41.0%)	26 (44.1%)
Female	10 (50.0%)	23 (59.0%)	33 (55.9%)
Race, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Black	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	17 (85.0%)	35 (89.7%)	52 (88.1%)
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Other	1 (5.0%)	2 (5.1%)	3 (5.1%)
South East Asian	2 (10.0%)	0	2 (3.4%)
North East Asian	0	2 (5.1%)	2 (3.4%)
Ethnicity, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Hispanic or Latino	1 (5.0%)	11 (28.2%)	12 (20.3%)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0%)	26 (66.7%)	45 (76.3%)
Not Reported	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Unknown	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Ancestry, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Arab	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Jewish	2 (10.0%)	3 (7.7%)	5 (8.5%)
Turkish	1 (5.0%)	3 (7.7%)	4 (6.8%)
South American Native Indian	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Mediterranean	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Other	12 (60.0%)	16 (41.0%)	28 (47.5%)
Not Reported	0	4 (10.3%)	4 (6.8%)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Subject Characteristics	Pediatric (N=20)	Adult (N=39)	Overall (N=59)
Unknown	5 (25.0%)	10 (25.6%)	15 (25.4%)
Ancestry – Jewish, n (%)			
Number of patients with value	2	4	6
Ashkenazi Jewish	2 (100%)	2 (50.0%)	4 (66.7%)
Sephardic Jewish	0	0	0
Jewish - Unspecified	0	2 (50.0%)	2 (33.3%)
Region, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Europe	12 (60.0%)	17 (43.6%)	29 (49.2%)
North American	6 (30.0%)	8 (20.5%)	14 (23.7%)
Japan	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
North Africa	0	0	0
Middle East	0	2 (5.1%)	2 (3.4%)
South American	2 (10.0%)	9 (23.1%)	11 (18.6%)
Other	0	2 (5.1%)	2 (3.4%)

Percentages are based on the number of safety set in each group.

Age is determined based on Day 1 of the first olipudase alpha study that a patient participated.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISS_2020/REPORT/PGM/dem_demo_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_s_t_i.rtf
(19MAR2020 - 9:52)

2.3.2 その他の特性

2.3.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

全体として、PAP 期の患者では、男性（39%）よりも女性（61%）が多かった。群間で男女の分布にはばらつきがあった（オリプダーゼ アルファ群では女性 50%及び男性 50%、プラセボ群では女性 72% 及び男性 28%）。オリプダーゼ アルファ群の年齢の中央値は、プラセボ群より高かった（それぞれ 34.90 歳 [範囲：18.82～59.85 歳] 及び 24.08 歳 [範囲：18.59～65.91 歳]）（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 9.5.1]）。

全体として、ASMD 診断時の年齢の中央値はオリプダーゼ アルファ群で 16.1 歳（範囲：1～58 歳）及びプラセボ群で 6.4 歳（範囲：1～49 歳）であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 9.5.3]）。過去に脾臓部分切除術を受けた患者はいなかった。

全体として、最も多く認められた *SMPD1* 遺伝子変異は、15 名（41.67%）に認められた p.Arg610del 変異であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.4 [16.2.4.2.1]）。*SMPD1* 遺伝子解析検査では、13.9%の患者が p.Arg610del のホモ接合体であり、27.8%が p.Arg610del のヘテロ接合体であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 9.5.3]）。これは、慢性内臓型の患者に最もよく認められる突然変異である。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

神経系疾患の合併、DLco 重症度及び脾腫の重症度別の *SMPDI* 遺伝子変異の分布を、それぞれ Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.4 [[16.2.4.2.3](#)]、[[16.2.4.2.4](#)] 及び [[16.2.4.2.5](#)] に示す。異なる遺伝子変異間でそれぞれの重症度に特異的な傾向は認められなかった。

2.3.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

ASMD 発現状況及びベースライン時の疾患特性を表 7 に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ASMD 症状の発現時の年齢の中央値は 1.49 歳（範囲：0～12.5 歳）、診断時の年齢の中央値は 6.86 歳（範囲：0.7～58.3 歳）、診断から試験の Day 1 までの期間の中央値は 17.15 年（範囲：0.3～51.9 歳）であった。

成人患者のうち、1 名が脾臓部分摘出術を受け、7 名（17.9%）に神経症状が認められた。末梢血白血球中の ASM 活性が測定可能な 34 名の患者での平均 ASM 活性は 0.13 nmol/h/mg であった。

成人患者 5 名（12.8%）にジルベール症候群（*UGT1A1* 遺伝子解析に基づく）が認められた。*CHIT1* 遺伝子解析では、突然変異ヘテロ接合体が 9 名（23.1%）、突然変異ホモ接合体が 5 名（12.8%）であった。*SMPDI* 遺伝子解析では、p.Arg610del のヘテロ接合体が 12 名（30.8%）、ホモ接合体が 5 名（12.8%）であり、ほとんどの患者（56.4%）は他の変異を有した。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ASMD 症状の発現時の年齢の中央値は 1.03 歳（範囲：0.2～3.9 歳）、診断時の年齢の中央値は 1.93 歳（範囲：0～11.1 歳）、診断から試験の Day 1 までの期間の中央値は 4.9 年（範囲：0.3～15.6 年）であった。

小児患者では脾臓摘出の施行歴はなく、8 名（40.0%）に神経症状が認められ、成人患者よりも多かった。末梢血白血球中の ASM 活性が測定可能な 19 名の患者での平均 ASM 活性は 0.14 nmol/h/mg であった。

小児患者でジルベール症候群は認められなかった（*UGT1A1* 遺伝子解析に基づく）。*CHIT1* 遺伝子解析では、突然変異ヘテロ接合体が 9 名（45.0%）、突然変異ホモ接合体が 1 名（5.0%）であった。*SMPDI* 遺伝子解析では、p.Arg610del のヘテロ接合体が 6 名（30.0%）、ホモ接合体の患者はおらず、ほとんどの患者（14 名、70.0%）は他の変異を有した。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ASMD 症状の発現年齢の中央値は 1.30 歳（範囲：0～12.5 歳）であり、小児患者では成人患者よりも症状が早期に発現したことが示された（それぞれ 1.03 年及び 1.49 年）。患者全体で診断時の年齢の中央値は 3.5 歳（範囲：0～58.3 歳）であり、小児患者では成人患者より低かった（それぞれ 1.93 歳及び 6.86 歳）。患者全体で診断から試験の Day 1 までの期間の

2.7.4 臨床的安全性

オリピダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

中央値は 10.17 年（範囲：0.3～51.9 年）であり、小児患者では成人患者よりも短かった（それぞれ 4.90 年及び 17.15 年）。

末梢血白血球中の ASM 活性が測定可能な 53 名の患者での平均 ASM 活性は 0.13 nmol/h/mg であり、小児患者と成人患者で同程度であった（小児：0.14 nmol/h/mg、成人：0.13 nmol/h/mg）。15 名（25.4%）に神経症状が認められ、小児患者の方が成人患者より発現割合が高かった（小児：40.0%、成人：17.9%）。

ジルベール症候群（*UGT1A1* 遺伝子解析に基づく）は、8.5%に認められたが全て成人患者であり、小児患者では認められなかった。*CHIT1* 遺伝子型解析では、ヘテロ接合体が 18 名（30.5%）及びホモ接合体が 6 名（10.2%）で確認された。*SMPD1* 遺伝子型解析では、p.Arg610del のホモ接合体が 5 名（8.5%）、p.Arg610del のヘテロ接合体が 18 名（30.5%）であった。ほとんどの患者（36 名、61.0%）は他の変異を有した。*CHIT1* 遺伝子突然変異ヘテロ接合体は、小児患者の方が成人患者より多く（小児：45.0%、成人：23.1%）、p.Arg610del のホモ接合体の小児患者はいなかった。その他、*SMPD1* 及び *CHIT1* 遺伝子変異は成人患者と小児患者間でおおむね同様であった。

表 7 - Summary of disease characteristics at study baseline - Olipudase alfa safety set

Baseline Disease Characteristics	Pediatric (N=20)	Adult (N=39)	Overall (N=59)
Age at symptom onset (years)			
Number of patients with value	18	5	23
Mean (SD)	1.42 (1.02)	4.09 (5.06)	2.00 (2.59)
Median	1.03	1.49	1.30
Min : Max	0.2 : 3.9	0.0 : 12.5	0.0 : 12.5
Age at ASMD diagnosis (years)			
Number of patients with value	20	39	59
Mean (SD)	2.48 (2.45)	16.95 (17.93)	12.04 (16.14)
Median	1.93	6.86	3.50
Min : Max	0.0 : 11.1	0.7 : 58.3	0.0 : 58.3
Number of years at Day 1 since ASMD diagnosis (years)			
Number of patients with value	20	39	59
Mean (SD)	5.72 (4.37)	17.90 (12.41)	13.77 (11.87)
Median	4.90	17.15	10.17
Min : Max	0.3 : 15.6	0.3 : 51.9	0.3 : 51.9
Spleen status, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Partial Splenectomy	0	1 (2.6%)	1 (1.7%)
Fully Intact	20 (100%)	4 (10.3%)	24 (40.7%)
Intact Spleen	0	34 (87.2%)	34 (57.6%)

2.7.4 臨床的安全性
オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Baseline Disease Characteristics	Pediatric (N=20)	Adult (N=39)	Overall (N=59)
Acid sphingomyelinase enzyme activity level in Leukocytes (% of normal)			
Number of patients with value	-	4	4
Mean (SD)		17.75 (7.80)	17.75 (7.80)
Median		15.00	15.00
Min : Max		12.0 : 29.0	12.0 : 29.0
Acid sphingomyelinase enzyme activity level in Leukocytes (nmol/h/mg)			
Number of patients with value	19	34	53
Mean (SD)	0.14 (0.08)	0.13 (0.08)	0.13 (0.08)
Median	0.12	0.12	0.12
Min : Max	0.0 : 0.3	0.0 : 0.3	0.0 : 0.3
Genotyping of SMPD1, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Homozygous for Arg610del	0	5 (12.8%)	5 (8.5%)
Heterozygous for Arg610del	6 (30.0%)	12 (30.8%)	18 (30.5%)
Other mutations	14 (70.0%)	22 (56.4%)	36 (61.0%)
Genotyping of UGT1A1, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
No Gilbert Syndrome	20 (100%)	34 (87.2%)	54 (91.5%)
Gilbert Syndrome	0	5 (12.8%)	5 (8.5%)
CHIT1 genotype classification, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Normal / 2 functional alleles	10 (50.0%)	25 (64.1%)	35 (59.3%)
Heterozygous mutation / 1 functional allele	9 (45.0%)	9 (23.1%)	18 (30.5%)
Homozygous mutation / 2 non-functional alleles	1 (5.0%)	5 (12.8%)	6 (10.2%)
Neurological manifestation, n (%)			
Number of patients with value	20	39	59
Presence	8 (40.0%)	7 (17.9%)	15 (25.4%)
Absence	12 (60.0%)	32 (82.1%)	44 (74.6%)

Percentages are based on the number of patients with available data in each group.

Number of years since ASMD diagnosis is determined based on Day 1 of the first olipudase alpha study that a patient participated.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISS_2020/REPORT/PGM/dem_disease_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_disease_s_t_i.rtf (19MAR2020 - 9:53)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2.3.3 併用薬

2.3.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群の全ての患者が 1 剤以上の併用薬の投与を受けた。循環器系薬剤は、プラセボ群で 72.2%（脂質修飾剤は 33.3%）、オリプダーゼ アルファ群で 50.0%（脂質修飾剤は 27.8%）に併用された（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 9.5.5.2]）。

2.3.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

併用薬については、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 2.3.1]に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、全ての患者が 1 剤以上の併用薬の投与を受けた。ATC 分類別で最も多く使用された併用薬は、鎮痛薬（79.5%）、口腔科用製剤（59.0%）及び心疾患治療薬（48.7%）であった。成人患者の 66.7%は循環器系薬剤を使用しており、30.8%は脂質修飾剤を使用していた。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、全ての患者が 1 剤以上の併用薬の投与を受けた。ATC 分類別で最も多く使用された併用薬は、鎮痛薬（100%）、抗炎症及び抗リウマチ薬（70.0%）、ワクチン（65.0%）、全身用抗菌薬（60.0%）、全身用抗ヒスタミン薬（55.0%）、口腔科用製剤（45.0%）、咳止め及び風邪薬（45.0%）、皮膚科用抗生素及び化学療法薬（45.0%）、並びに止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬（45.0%）であった。小児患者の 40.0%は循環器系薬剤を使用しており、15.0%は脂質修飾剤を使用していた。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、全ての患者は 1 剤以上の併用薬の投与を受けた。ATC 分類別で最も多く併用された薬剤は、鎮痛薬（86.4%）、抗炎症及び抗リウマチ薬（33.9%）、口腔科用製剤（54.2%）、全身用抗菌薬（47.5%）、並びに心疾患治療薬（44.1%）であった。患者全体の 57.6%は循環器系薬剤を使用しており、25.4%は脂質修飾剤を使用していた。

3 有害事象

3.1 有害事象の解析

3.1.1 比較的よく見られる有害事象

3.1.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

3.1.1.1.1 TEAE の概要

PAP 期中、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群の全て患者は、少なくとも 1 件の TEAE を発現した。オリプダーゼ アルファ群の発現件数 (242 件) はプラセボ群 (267 件) と比較して少なかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群 (12 名、66.7%) の方がプラセボ群 (6 名、33.3%) よりも高かった。いずれの投与群でも、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は報告されなかった。軽度の TEAE 及び中等度の TEAE の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群 (100%) とプラセボ群 (72.2%) で類似していたが、重度の TEAE は、オリプダーゼ アルファ群の 1 名 (5.6%) 及びプラセボ群の 6 名 (33.3%) に認められた。重篤な TEAE の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群 (3 名、16.7%) とプラセボ群 (4 名、22.2%) で同程度であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE はなかった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.2.1])。

オリプダーゼ アルファ群の患者 1 名 (5.6%) に減量に至った TEAE (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) が発現した。治験薬の投与中止又は試験の中止に至った TEAE はなかった。治験薬の投与中断又は注入中断に至った TEAE が発現した患者は、両投与群ともに同数 (3 名、16.7%) であった。

死亡は報告されなかった。治験実施計画書で規定された IAR の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群 (8 名、44.4%) の方がプラセボ群 (6 名、33.3%) より高かった。

PAP 期中、オリプダーゼ アルファ群の 1 名に 1 件の DLT 1 の事象が発現し、プラセボ群の 4 名に 6 件の DLT 2 の事象が発現した。プラセボ群の 1 名 (5.6%) に 1 件の DLT 3 の基準に該当する事象が報告されたが、後に誤報告であることが判明した (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Section 11.2.1 [Table 29])。この事象に関する追加情報を 4.2.3.1 項に示す。

3.1.1.1.2 比較的多く認められた TEAE

PAP 期に比較的多く認められた TEAE は、感染症および寄生虫症 (SOC) に属する事象で、上咽頭炎及び上気道感染であった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.2.2.1])。

両群で最も多く認められた TEAE は頭痛であった (オリプダーゼ アルファ群 : 12 名 [66.7%] 64 件、プラセボ群 : 8 名 [44.4%] 32 件)。筋骨格系および結合組織障害 (SOC) における関節痛が発現した患者は、オリプダーゼ アルファ群 (4 名、22.2%) の方がプラセボ群 (1 名、5.6%) より多かった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.1.3 治験薬との因果関係別の TEAE

PAP 期中、オリプダーゼ アルファ群の 12 名 (66.7%、77 件) 及びプラセボ群の 6 名 (33.3%、40 件) に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された。オリプダーゼ アルファ群で比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC (PT) で、神経系障害（頭痛）、胃腸障害（恶心、腹痛）、筋骨格系および結合組織障害（筋骨格系胸痛、筋肉痛）、一般・全身障害および投与部位の状態（発熱）であった。プラセボ群で比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、SOC (PT) で、神経系障害（頭痛）、胃腸障害（恶心、嘔吐）、一般・全身障害および投与部位の状態（疲労、熱感）、臨床検査（血中ビリルビン増加）であった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.2.2.3])。

3.1.1.4 重症度別 TEAE

PAP 期中、オリプダーゼ アルファ群では、重度の TEAE が 1 名 (5.6%) に 3 件認められ、それらは SOC (PT) で、感染症および寄生虫症（蜂巣炎及びウイルス性胃炎）、腎および尿路障害（腎不全）であった。プラセボ群では、重度の TEAE が 6 名 (33.3%) に 13 件認められた。2 名 (11.1%) に認められた SOC (それに属する全ての PT) は、感染症および寄生虫症（虫垂炎、肝膿瘍、腹膜炎）、神経系障害（頭痛、失神）、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害（鼻出血、胸水）であった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.2.2.2])。

3.1.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

3.1.1.2.1 TEAE の概要

TEAE の概要を表 8 に示す。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の一覧を、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.2] 及び Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.7.3] に示した。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、38 名 (97.4%) に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。重篤な TEAE が 9 名 (23.1%) に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が 1 名 (2.6%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 27 名 (69.2%) に認められた。重度の TEAE が 5 名 (12.8%) に、治験薬の減量に至った TEAE が 4 名 (10.3%) に認められたが、治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した患者はいなかった。なお、治験薬の減量に至った TEAE が認められた 4 名には、治験薬投与中に減量した患者だけではなく、TEAE により予定された漸増が行われず、前回と同一用量が投与された患者も含まれる。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、20名全て（100%）に少なくとも1件のTEAEが発現した。重篤なTEAEが9名（45.0%）に、治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAEが4名（20.0%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないTEAEが14名（70.0%）に、重度のTEAEが6名（30.0%）に認められた。治験薬の減量に至ったTEAEが7名（35.0%）に認められた。なお、この7名には治験薬投与中に減量した患者だけではなく、TEAEにより予定された漸増が行われず、前回と同一用量が投与された患者も含まれる。また、治験薬の投与中断に至ったTEAEが2名（10.0%）に認められ、治験薬の注入を中断し、その日のうちに再開しなかった。それらの患者は、その後の治験薬投与は継続した。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、1名の成人患者を除き全ての患者（98.3%）で少なくとも1件のTEAEが発現した。治験薬との因果関係が否定できないTEAEが41名（69.5%）に、重篤なTEAEが18名（30.5%）に認められた。重度のTEAEは11名（18.6%）に認められた。治験薬の減量に至ったTEAEが11名（18.6%）に認められたが、治験薬投与を中止した患者はいなかった。2名（3.4%）はTEAEが発現したために治験薬の注入を中断し、その日の投与は再開しなかったため、これらの事象は治験薬の投与中断に至ったTEAEとして報告された。全体で死亡は報告されなかった。重篤なTEAEの発現割合は、小児患者（45.0%）の方が成人患者（23.1%）より高く、治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAE（小児：20.0%、成人：2.6%）及び重度のTEAE（小児：30.0%、成人：12.8%）も同様であった。

小児及び成人の安全性併合解析対象集団におけるEAIRは、TEAEでそれぞれ1722.88名/100人年及び1393.52名/100人年、重篤なTEAEで21.24名/100人年及び13.03名/100人年、重度のTEAEで13.35名/100人年及び6.73名/100人年、並びに減量に至ったTEAEでは18.17名/100人年及び5.47名/100人年と、TEAEの発現割合と同様に、小児の方が成人より高かった。一方で、治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、EAIRでは、小児（73.07名/100人年）の方が成人（117.54名/100人年）より低かったが、発現割合は成人患者と小児患者で同様であった。小児患者では、重篤なTEAE、治験薬の減量に至るTEAE及び重度のTEAEの発現割合が成人患者よりも高かったが、これらの違いは小児集団におけるオリプダーゼアルファの目標用量の到達には影響しないと考えられた。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 8 - Overview of treatment-emergent adverse events (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set

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

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category, EAIR = exposure adjusted incidence rate, PY = Patient Year, TEAE = treatment-emergent adverse event

TEAEs potentially related to study drug include TEAEs that are identified by the investigator as related or possibly related to the study treatment.

For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = 100 x n/PY.

MedDRA version 22.0 has been used for coding the adverse events.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/ISS_2020/REPORT/PGM/ae_overview_eair_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_eair_s_t_i.rtf (12MAR2020 - 1:59)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.1.2.2 比較的多く認められた TEAE

高頻度で見られる TEAE は、全体、成人又は小児のいずれかの安全性併合解析対象集団で、発現件数が合計の 2%以上であり、かつ 2 名以上に発現した TEAE と定義した（2.1.2.1.6 項）。その要約を表 9 に示す。高頻度で見られる TEAE の発現件数での閾値は、安全性併合解析対象集団全体で 73 件、成人の安全性併合解析対象集団で 48 件、小児の安全性併合解析対象集団で 26 件であった。高頻度で見られる TEAE の定義は、この定義を満たす全ての TEAE を要約した表 9 のみに適用する。全ての TEAE を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.3] に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、40%以上の患者に認められた TEAE (SOC) を以下に示す (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.3])。

- 胃腸障害（30名、76.9%）
- 感染症および寄生虫症（29名、74.4%）
- 神経系障害（26名、66.7%）
- 筋骨格系および結合組織障害（25名、64.1%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（22名、56.4%）
- 皮膚および皮下組織障害（22名、56.4%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（20名、51.3%）

成人の安全性併合解析対象集団において、高頻度で見られる TEAE のうち 20%以上の患者に認められた TEAE (PT) を以下に示す。

- 頭痛（24名、61.5%）
- 悪心（17名、43.6%）
- 上咽頭炎（16名、41.0%）
- 腹痛（13名、33.3%）
- 発熱（12名、30.8%）
- 上気道感染（12名、30.8%）
- 背部痛（11名、28.2%）
- 咳嗽（11名、28.2%）

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 関節痛（10名、25.6%）
- 下痢（10名、25.6%）
- 筋肉痛（10名、25.6%）

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、40%以上の患者に認められた TEAE (SOC) を以下に示す (Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 4.2.3](#)])。

- 胃腸障害（20名、100%）
- 感染症および寄生虫症（20名、100%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（19名、95.0%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（19名、95.0%）
- 臨床検査（15名、75.0%）
- 傷害、中毒および処置合併症（15名、75.0%）
- 筋骨格系および結合組織障害（15名、75.0%）
- 皮膚および皮下組織障害（14名、70.0%）
- 神経系障害（13名、65.0%）
- 耳および迷路障害（8名、40.0%）

小児の安全性併合解析対象集団において、高頻度で見られる TEAE のうち 20%以上の患者に認められた TEAE (PT) を以下に示す。

- 発熱（17名、85.0%）
- 咳嗽（16名、80.0%）
- 上咽頭炎（13名、65.0%）
- 下痢（13名、65.0%）
- 嘔吐（13名、65.0%）
- 頭痛（11名、55.0%）
- 腹痛（11名、55.0%）
- 上気道感染（10名、50.0%）

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 悪心（9名、45.0%）
- 鼻出血（7名、35.0%）
- 莽麻疹（7名、35.0%）
- 挫傷（7名、35.0%）
- 鼻閉（6名、30.0%）
- 四肢痛（6名、30.0%）
- 引っかき傷（5名、25.0%）
- 関節痛（5名、25.0%）
- 筋肉痛（4名、20.0%）

全体

安全性併合解析対象集団全体において、40%以上の患者に認められた TEAE (SOC) を以下に示す。

- 胃腸障害（50名、84.7%）
- 感染症および寄生虫症（49名、83.1%）
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害（41名、69.5%）
- 筋骨格系および結合組織障害（40名、67.8%）
- 神経系障害（39名、66.1%）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（39名、66.1%）
- 皮膚および皮下組織障害（36名、61.0%）
- 傷害、中毒および処置合併症（29名、49.2%）
- 臨床検査（29名、49.2%）

これらの TEAE (SOC) は、成人患者と比べ小児患者でより多く報告されているが、神経系障害は成人患者と小児患者で同様であった。

TEAE の EAIR は概して発現割合と一貫していた。比較的多く認められた TEAE (SOC) について、EAIR は概して成人患者と比べ小児患者で高かったが、神経系障害並びに筋骨格系および結合組織障害は成人患者で高く、皮膚および皮下組織障害は両群で同様であった。

安全性併合解析対象集団全体において、高頻度で見られる TEAE のうち 30%以上の患者に認められた TEAE (PT) を、以下に示す。

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 頭痛（35名、59.3%）
- 上咽頭炎（29名、49.2%）
- 発熱（29名、49.2%）
- 咳嗽（27名、45.8%）
- 悪心（26名、44.1%）
- 腹痛（24名、40.7%）
- 下痢（23名、39.0%）
- 上気道感染（22名、37.3%）
- 嘔吐（18名、30.5%）

小児患者で成人患者より発現割合が高かった TEAE は、上咽頭炎（小児：65.0%、成人：41.0%、以下同順）、発熱（85.0%、30.8%）、咳嗽（80.0%、28.2%）、下痢（65.0%、25.6%）、上気道感染（50%、30.8%）、嘔吐（65.0%、12.8%）及び腹痛（55.0%、33.3%）であった。頭痛（小児：55.0%、成人：61.5%、以下同順）は小児患者よりも成人患者でやや発現割合が高く、関節痛（25.0%、25.6%）及び悪心（45.0%、43.6%）は小児患者と成人患者で同程度であった。全体として比較的多く認められた TEAE の発現割合は、小児患者でおおむね高かったが、EAIR については同様の傾向ではなかった。小児患者で成人患者より EAIR が高かった TEAE は、発熱（小児：91.14名/100人年、成人：27.11名/100人年、以下同順）、咳嗽（80.16名/100人年、21.53名/100人年）、嘔吐（61.75名/100人年、6.40名/100人年）及び下痢（46.14名/100人年、20.05名/100人年）であった。逆に、小児患者より成人患者で EAIR が高かった TEAE は、頭痛（小児：37.79名/100人年、成人：142.82名/100人年、以下同順）、悪心（25.56名/100人年、44.11名/100人年）、関節痛（10.49名/100人年、20.66名/100人年）であった。小児患者と成人患者で EAIR が同程度であった TEAE は、上咽頭炎（小児：40.55名/100人年、成人：35.47名/100人年、以下同順）、腹痛（29.97名/100人年、29.13名/100人年）、上気道感染（27.26名/100人年、22.88名/100人年）であった。全体として、比較的多く認められた TEAE は部分的に類似していたが、発熱、咳嗽、嘔吐、下痢などの一部の TEAE は主に小児患者において認められ、頭痛、悪心、関節痛などは主に成人患者において認められた。

2.7.4 臨床的安全性

オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 9 - Summary of the most frequent treatment-emergent adverse events by PT (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set

Preferred term (PT)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
Patients with ≥1 event	20 (100%)	1266	1722.88 (1.2)	38 (97.4%)	2360	1393.52 (2.7)	58 (98.3%)	3626	1491.87 (3.9)
頭痛	11 (55.0%)	61	37.79 (29.1)	24 (61.5%)	293	142.82 (16.8)	35 (59.3%)	354	76.23 (45.9)
上咽頭炎	13 (65.0%)	44	40.55 (32.1)	16 (41.0%)	49	35.47 (45.1)	29 (49.2%)	93	37.58 (77.2)
発熱	17 (85.0%)	73	91.14 (18.7)	12 (30.8%)	91	27.11 (44.3)	29 (49.2%)	164	46.09 (62.9)
咳嗽	16 (80.0%)	53	80.16 (20.0)	11 (28.2%)	17	21.53 (51.1)	27 (45.8%)	70	38.00 (71.1)
恶心	9 (45.0%)	13	25.56 (35.2)	17 (43.6%)	143	44.11 (38.5)	26 (44.1%)	156	35.25 (73.8)
腹痛	11 (55.0%)	31	29.97 (36.7)	13 (33.3%)	87	29.13 (44.6)	24 (40.7%)	118	29.51 (81.3)
下痢	13 (65.0%)	39	46.14 (28.2)	10 (25.6%)	30	20.05 (49.9)	23 (39.0%)	69	29.46 (78.1)
上気道感染	10 (50.0%)	30	27.26 (36.7)	12 (30.8%)	21	22.88 (52.5)	22 (37.3%)	51	24.68 (89.1)
嘔吐	13 (65.0%)	47	61.75 (21.1)	5 (12.8%)	6	6.40 (78.1)	18 (30.5%)	53	18.16 (99.1)
関節痛	5 (25.0%)	7	10.49 (47.7)	10 (25.6%)	89	20.66 (48.4)	15 (25.4%)	96	15.62 (96.1)
筋肉痛	4 (20.0%)	12	8.14 (49.1)	10 (25.6%)	53	19.44 (51.4)	14 (23.7%)	65	13.92 (100.5)
背部痛	2 (10.0%)	2	3.84 (52.1)	11 (28.2%)	54	24.97 (44.1)	13 (22.0%)	56	13.52 (96.2)
鼻出血	7 (35.0%)	27	15.51 (45.1)	6 (15.4%)	23	9.11 (65.9)	13 (22.0%)	50	11.71 (111.0)
鼻閉	6 (30.0%)	26	14.13 (42.5)	7 (17.9%)	16	11.94 (58.7)	13 (22.0%)	42	12.86 (101.1)
蕁麻疹	7 (35.0%)	32	15.74 (44.5)	6 (15.4%)	23	9.02 (66.5)	13 (22.0%)	55	11.71 (111.0)
四肢痛	6 (30.0%)	16	13.31 (45.1)	6 (15.4%)	53	10.31 (58.2)	12 (20.3%)	69	11.62 (103.3)
挫傷	7 (35.0%)	142	18.05 (38.8)	4 (10.3%)	55	6.29 (63.6)	11 (18.6%)	197	10.75 (102.3)
疲労	2 (10.0%)	3	3.84 (52.1)	5 (12.8%)	54	8.18 (61.1)	7 (11.9%)	57	6.18 (113.2)

2.7.4 臨床的安全性

オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Preferred term (PT)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
引っかき傷	5 (25.0%)	51	11.01 (45.4)	2 (5.1%)	3	2.63 (76.1)	7 (11.9%)	54	5.76 (121.5)

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category

The most frequent TEAEs are defined as those with percentages of events $\geq 2\%$ and number of patients ≥ 2 of TEAE in olipudase alfa treated arm for either pediatric, adult or overall olipudase alfa safety set.

MedDRA/J version 22.0 has been used for coding the adverse events.

For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = $100 \times n/PY$.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_common_eair_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_common_eair_iss_s_t.i.rtf (14SEP2020 - 5:00)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.1.2.3 治験薬との因果関係別の TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、治験責任医師が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断したものと定義した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.8] に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、10%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、頭痛（13名、33.3%）、恶心及び腹痛（各 7名、17.9%）、発熱（6名、15.4%）、関節痛及び筋肉痛（各 5名、12.8%）は、成人の安全性併合解析対象集団において比較的多く認められた TEAE と一致した。さらに、10%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE として、蕁麻疹（5名、12.8%）、上腹部痛、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢、筋骨格系胸痛、疲労及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4名、10.3%）が認められた。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、10%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、発熱（8名、40.0%）、嘔吐（7名、35.0%）、蕁麻疹（6名、30.0%）、頭痛（5名、25.0%）及び腹痛（2名、10.0%）は、小児の安全性併合解析対象集団において比較的多く認められた TEAE と一致した。さらに、10%以上の患者に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE として、恶心及び C-反応性蛋白增加（各 4名、20.0%）、発疹及び血清フェリチン增加（各 3名、15.0%）、並びに血中ビリルビン増加及び斑（各 2名、10.0%）が認められた。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 41 名（69.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は成人患者（69.2%）及び小児患者（70.0%）で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.8]）。安全性併合解析対象集団全体で比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（10%以上の患者で発現）は、頭痛（18名、30.5%）、発熱（14名、23.7%）、恶心及び蕁麻疹（各 11名、18.6%）、嘔吐（10名、16.9%）、腹痛（9名、15.3%）、並びに筋肉痛（6名、10.2%）であった。全体として、比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、成人患者と小児患者でおおむね同様であったが、発熱などの一部の TEAE は主に小児患者において認められ、頭痛などは主に成人患者において認められた。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.1.2.4 重症度別 TEAE

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、5名（12.8%）に8件の重度のTEAEが認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.5]）。その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、胃食道逆流性疾患、蜂巣炎、気胸、ウイルス性胃炎、意識消失、表在性静脈炎及び腎不全が各1件であった。そのうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ、オリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できないと判断された。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、6名（30.0%）に7件の重度のTEAEが認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.6]）。2件以上認められた重度のTEAEはなかった。マイコプラズマ性肺炎、呼吸不全が1名に認められ、その他に咽頭炎、アナフィラキシー反応（3.1.5.1.3項）、食物アレルギー、頭痛、頭蓋底骨折が各1名に認められた。アナフィラキシー反応のみがオリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できないと判断された。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、TEAEの大部分は軽度（96.6%、3322件）又は中等度（76.3%、289件）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.4]）。11名（18.6%）に15件の重度のTEAEが発現したが、各事象の発現は1件のみであった。重度のTEAEが3件以上発現した唯一のSOCは、感染症および寄生虫症（3名、4件）であった。重度のTEAEの多くはオリプダーゼ アルファとの因果関係はないと判断された。

3.1.1.2.5 3.0 mg/kg の目標用量に到達しなかった患者又は維持できなかった患者

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、成人患者10名が減量を行った。データカットオフ日時点で、このうち3名は目標用量（3.0 mg/kg）に到達せず、2名は目標用量（3.0 mg/kg）を維持できず、5名は最終的に目標用量（3.0 mg/kg）まで漸増した。これらの10名の患者を以下に要約する。

その他に1名の成人患者（DFI12712 [ASCEND] のプラセボ／オリプダーゼ アルファ群）が、ETP期の用量漸増期間の完了前にデータカットオフを迎えたため3.0 mg/kgに到達しなかった。

3.0 mg/kg の目標用量に到達する前に減量し、データカットオフ日までに3.0 mg/kgに到達しなかった患者

DFI12712 (ASCEND) の3名の患者は、データカットオフ日までに3.0 mg/kgの用量に到達しなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.5 [16.2.5.1.1.3] 及び Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.19]）。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 1名（プラセボ／オリプダーゼ アルファ群）は、ETP期を開始後、用量漸増期間にオリプダーゼ アルファ 2.0 mg/kg に到達したが、その後、アラニンアミノトランスフェラーゼ增加の TEAE が 1件及びDLT 1に該当する TEAE 1件により、1.0 mg/kgまで減量した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - AESI]）。
- 1名（オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群）は、PAP期中に治験薬との因果関係がない TEAE（蜂巣炎 [3件]、結膜炎及び発熱 [各2件]、並びに下肢骨折、真菌感染、気管支炎、上咽頭炎及び陰部ヘルペス [各1件]）により投与を複数回受けなかった。用量漸増期間中に2回以上投与を受けなかつたので、治験実施計画書に従って用量を1段階下のレベルに減量し、その時点から漸増を再開した。データカットオフ日までに0.6 mg/kg の用量に達した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE]）。
- 1名（プラセボ／オリプダーゼ アルファ群）は、初回に0.3 mg/kg を投与し、1回休薬した後、0.1 mg/kg に減量した。その後漸増を開始したが、複数回投与を受けなかつたため、データカットオフ日までに用量漸増を完了しなかつた。データカットオフ日時点での用量は0.6 mg/kg であった。

3.0 mg/kg の目標用量を維持できなかつた患者

DFI12712 (ASCEND) の2名の患者が3.0 mg/kg の目標用量に到達したが、その後2.0 mg/kg に減量し、データカットオフ日時点で3.0 mg/kg まで漸増していなかつた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.5. [16.2.5.1.1.3] 及び Appendix 16.2.7. AE data [16.2.7.2.19]）。

- 1名（プラセボ／オリプダーゼ アルファ群）は、ETP期中に3.0 mg/kg まで漸増し、重篤な TEAE である気胸のため複数回投与を受けず、2.0 mg/kg に減量し、その後3.0 mg/kg まで再度漸増した。さらに、投与を複数回受けなかつたため、本患者は2.0 mg/kg まで再度減量した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE]）。
- 1名（プラセボ／オリプダーゼ アルファ群）は、3.0 mg/kg まで漸増したが、2件のDLT 1に該当する TEAE 及びその後の γ -グルタミルトランスフェラーゼ增加の TEAE のため2.0 mg/kg まで減量した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - AESI]）。

いずれかの時点で減量し、その後、再度3.0 mg/kg の目標用量に漸増した患者

5名の患者は、いずれかの時点で減量したが、データカットオフ日時点では3.0 mg/kg まで漸増した。その内訳は、DFI12712 (ASCEND) で3名、LTS13632で1名、DFI13412で1名であった。

- DFI12712 (ASCEND) の1名（オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群）は3.0 mg/kg に漸増したが、減量し、その後3.0 mg/kg に再度漸増した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- DFI12712 (ASCEND) の 1 名 (オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群) は 3.0 mg/kg に漸増したが、2 mg/kg に減量し、その後 3.0 mg/kg に再度漸増した。
- DFI12712 (ASCEND) の 1 名 (プラセボ／オリプダーゼ アルファ群) は、用量漸増期間中に投与を複数回受けなかつたため 0.1 mg/kg に減量したが、その後 3.0 mg/kg まで漸増した。
- 2006 年以降にループスの既往歴がある 1 名の患者は、DFI13412 で 3.0 mg/kg まで用量漸増後、LTS13632 に移行後の最初の 6 か月間は 3.0 mg/kg を継続投与した。Month 12 及び次の 5 か月間にループス様疾患を疑われる次の TEAE が発現したため、2.0 mg/kg に減量した：筋骨格硬直、疼痛、悪心、浮動性めまい、疲労、発熱、関節痛、副鼻腔炎、肝臓痛、感覺鈍麻、頭痛、脊椎痛、悪寒、フィブリリン D ダイマー增加、C-反応性蛋白增加、背部痛、片頭痛、筋肉痛、体温上昇、筋痙攣、紅斑性皮疹、振戦、腹痛、心拍数増加、骨痛、感覺障害、皮膚障害、異常な夢、筋攣縮、下痢、流涎過多、顎障害、動悸、四肢痛、頻尿、パニック発作、腎臓痛及び呼吸困難。更に 1.0 mg/kg まで減量し、患者は Week 74 から Week 234 までその用量で投与を継続した。その後、Week 236 から Week 270 まで再び 2.0 mg/kg まで漸増し、その後更に Week 272 から 3.0 mg/kg に漸増した。Week 340 のデータカットオフまで、患者は 3.0 mg/kg の用量で投与し、また、データカットオフ日前に在宅投与を開始した。DFI13412 の用量漸増中に、1.0 mg/kg で 4 件、2.0 mg/kg で 14 件の事象が発現し、LTS13632 では、1.0 mg/kg で 418 件、2.0 mg/kg で 193 件の TEAE が発現した。合計して、1.0 mg/kg で 422 件、2.0 mg/kg で 207 件の TEAE が認められた。また、3.0 mg/kg の用量で、DFI13412 では 28 件、LTS13632 では 228 件（合計 256 件）の TEAE が認められた。Week 198 までに認められた TEAE のほとんどは、治験薬との因果関係は「関連なし」又は「関連があるかもしれない」と判断され、Week 198 以降、発現したほとんど全ての TEAE は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。Week 198 以前とそれ以降に認められた TEAE は、おおむね同じ又は類似していた。
- DFI13412 の 1 名は、用量漸増期間中に 0.6 mg/kg に減量したが、その後 3.0 mg/kg まで漸増した。

成人患者のほとんどが、データカットオフ日時点での目標用量の 3.0 mg/kg に到達した。データカットオフ日時点で、成人患者 39 名のうち 33 名 (84.6%) が 3.0 mg/kg に到達した。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、小児患者 6 名が減量を行った。データカットオフ日時点で、目標用量 (3.0 mg/kg) に到達していない患者はおらず、6 名の患者全員がいずれかの時点で減量後、最終的に 3.0 mg/kg まで漸増した。これら 6 名の患者を以下に要約する。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 1名の患者は、Week 30 に維持用量 3.0 mg/kg の投与中に中等度の蕁麻疹を発現し、複数回投与を受けなかった。その後、Week 36 に 1.0 mg/kg の用量で投与を再開し、最終的に 3.0 mg/kg に漸増した。
- 1名の患者は、3.0 mg/kg に漸増したが、投与を複数回受けなかつたため減量し、その後 3.0 mg/kg に到達した。
- 1名の患者は、3.0 mg/kg に漸増したが、投与を複数回受けなかつたため減量し、その後 3.0 mg/kg に到達した。
- 1名の患者は、用量漸増期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ增加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加及び血中アルカリホスファターゼ增加の TEAE のため 0.3 mg/kg に減量したが、その後漸増し、3.0 mg/kg に到達した。
- 1名の患者は、用量漸増期間中に発熱、嘔吐、C-反応性蛋白增加及び血清フェリチン增加の TEAE のため 1.0 mg/kg に減量したが、その後漸増し、3.0 mg/kg に到達した。
- 1名の患者は、用量漸増期間中の Week 12 において 0.6 mg/kg 投与中に重度の蕁麻疹を発現し、複数回投与を受けなかつた。その後、Week 28 に 0.3 mg/kg の用量で投与を再開し、最終的に 3.0 mg/kg に漸増した。

3.1.1.2.6 発現時期別及び投与量別の TEAE

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、比較的多く認められた TEAE の発現割合は、用量漸増期間中と比較して用量漸増期間後ではおむね同様又は高かつた (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.13.3])。注目すべき点は、用量漸増期間中の曝露期間の中央値は 0.27 年で、ベースラインからデータカットオフ日 (1.59 年) までは極めて長かった (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3.1.1])。

成人患者では用量漸増期間中 (0.1 mg/kg から 2.0 mg/kg) に全ての用量において TEAE が認められた : 0.1 mg/kg (46 件) 、 0.3 mg/kg (70 件) 、 0.6 mg/kg (82 件) 、 1.0 mg/kg (464 件) 及び 2.0 mg/kg (274 件) (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.7])。用量と TEAE に関連性があると考えられたが、DFI13412/LTS13632 の成人患者 1 名が、1.0 mg/kg で 422 件及び 2.0 mg/kg で 207 件の複数の事象を発現したので、この見かけ上の傾向に寄与していた。この患者にはループス様疾患があった。この患者については、3.1.1.2.5 項に記載した。

TEAE の大半が 1 年目に発現した。TEAE の発現時期別 (1 年ごと) に評価したところ、次の SOC (PT) の発現割合は、経時的に変動し、特定の傾向は認められなかつた：感染症および寄生虫症 (上咽頭炎、上気道感染) 、神経系障害 (頭痛) 、胃腸障害 (恶心、腹痛) 、皮膚および皮下組織障害 (蕁麻疹) (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.16.2])。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、比較的多く認められた TEAE の発現割合は、用量漸増期間中と比較して用量漸増期間後ではおおむね同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.13.3]）。用量漸増期間中の曝露期間の中央値は 0.35 年で、ベースラインからデータカットオフ日（2.92 年）までは極めて長かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3.1.1]）。

小児患者では、用量漸増期間中（0.03 mg/kg から 2.0 mg/kg）の TEAE と用量の間に一貫した関連性は認められなかった：0.03 mg/kg（21 件）、0.1 mg/kg（31 件）、0.3 mg/kg（44 件）、0.6 mg/kg（84 件）、1.0 mg/kg（56 件）及び 2.0 mg/kg（61 件）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendices 4.2.7]）。

比較的多く認められた TEAE の大半は、1 年目に発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.15.1]）。比較的多く認められた TEAE を発現時期別（1 年ごと）に評価したところ、次の SOC（PT）の発現割合は経時的に変動した：感染症および寄生虫症（上咽頭炎、上気道感染、鼻炎）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（口腔咽頭痛、鼻閉）、並びに傷害、中毒および処置合併症（挫傷、転倒）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.16.3]）。

発現までの時間について、年齢グループ別に評価した。乳児／幼児（6 歳未満、7 名）及び小児（6 以上 12 歳未満、9 名）の患者は少ないため、データの解釈には注意が必要だが、比較的多く認められた TEAE の発現割合が多いのはおおむね最初の 1 年目であり、これは小児の安全性併合解析対象集団の観察結果と類似していた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.15.3] 及び [Appendix 4.15.4]）。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、比較的多く認められた TEAE の発現割合は、用量漸増期間中と用量漸増期間後で比較した場合、用量漸増期間後に増加、又は同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.13.3]）。オリプダーゼ アルファの曝露期間の中央値は、用量漸増期間中は 0.28 年であり、用量漸増期間後は 1.76 年と極めて長かった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 3.1.1]）。これらのデータは、用量漸増期間中に TEAE がより高い頻度で発生することを示唆している。

成人の安全性併合解析対象集団において、用量漸増期間中に用量と TEAE の間に関連性が見られたが、重篤な慢性疾患有する成人患者 1 名が、この見かけ上の傾向に寄与していた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.7] 及び 3.1.1.2.5 項）。小児の安全性併合解析対象集団では、用量漸増期間中の TEAE の発現割合は用量依存的ではなかった。

TEAE を発現した時期別（1 年ごと）に評価したところ、次の SOC（PT）の発現割合は経時的に変動した：感染症および寄生虫症（上咽頭炎、上気道感染）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（口腔咽頭痛、咳嗽、鼻出血）、並びに傷害、中毒および処置合併症（挫傷、転倒、処置による疼痛）（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.16.1]）。成人の安全性併合解析対象集団及び小児の安全性併合解析対象集団で比較的多く認められた TEAE は、概して時間の経過とともに変化した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

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

SPHINGO00605 では、11名中 9名の成人患者に合計 35 件の TEAE が報告された。試験期間中に死亡又は治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は認められなかった。0.1 mg/kg の投与を受けた患者に、治験薬との因果関係が否定された 1 件の重篤な TEAE が発現した（Module 5.3.3.2 SPHINGO00605 CSR [Section 12.3.1.2]）。1 件の重度の TEAE（血中ビリルビン増加）が、最高用量である 1.0 mg/kg の投与を受けた患者で発現した（Module 5.3.3.2 SPHINGO00605 CSR [Section 12.2.1]）。

投与中又は投与終了後 12 時間以内に IAR 又は治験薬との因果関係が否定できない TEAE は発現しなかった。

最初の 2 つのコホートでは治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められず、0.3 mg/kg 以上の用量でのみ治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告されたが、重症度はほとんどが中等度であった。全ての急性期反応を含む 23 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の大半（23 件中 17 件）は、投与終了後 12～48 時間に発現した。2 名に 4 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（四肢痛、血中ビリルビン増加、恶心及び嘔吐）の発現日は投与開始日に相当し、事象の発現時刻は報告されなかった。

比較的多く認められた TEAE（PT）は、血中ビリルビン増加及び急性期反応であり、これらのほとんどはオリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できないと判断された。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE のほとんどは最終的には回復し、後遺症はなかったが、0.6 mg/kg コホートにおける 1 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE のみが 28 日間の追跡調査期間終了時に回復していなかった。当該患者では、Day 14 の肝生検で 2 件の小さな炎症病巣が認められたが、それ以上の追跡調査は行われず、追跡調査は必要とは判断されなかった。IDMC は、所見が基礎疾患と一致する可能性があると述べた。当該患者は、肝関連の AE を発現した患者 4 名のうちの 1 名であった。

3.1.2 死亡

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

3.1.3 重篤な有害事象

ASMD 患者を対象としたオリプダーゼ アルファの臨床試験 5 試験で認められた全ての SAE の一覧を、Module 5.3.5.3 [2.7.4 Appendix] に示す。なお、第 Ib 相臨床試験（DFI13412）では SAE の発現はなかった。

3.1.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中に、重篤な TEAE は、オリプダーゼ アルファ群で 5 件（3 名、16.7%）、プラセボ群で 11 件（4 名、22.2%）認められた。オリプダーゼ アルファ群で発現した重篤な TEAE は、SOC（PT）で感染症および寄生虫症（蜂巣炎、ウイルス性胃炎）、神経系障害（一過性脳虚血発作）、肝胆道系障害（肝出血〔肝生検後〕）、並びに損傷、中毒および処置合併症（下肢骨折）（各 1 件）であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

オリプダーゼ アルファ群における重篤な TEAE のうち、オリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない事象は認められなかった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3])。

プラセボ群では、薬物乱用（投与経路は不明）の既往歴を有する 1 名の患者で、プラセボ投与中の肝生検後に肝膿瘍が発現した。他の 1 名の患者は、重篤な TEAE として肝出血及び出血性ショックを同時に発現した (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.3.2])。

プラセボ群の他の重篤な TEAE には、感染症および寄生虫症（虫垂炎及び腹膜炎）、血液およびリンパ系障害（貧血）、神経系障害（失神）、並びに呼吸障害（鼻出血、胸水）が含まれた。

3.1.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における重篤な TEAE を表 10 に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、重篤な TEAE が 9 名 (23.1%) に 17 件認められた。2 名以上に認められた TEAE (PT) はなく、いずれの SOC についても一貫していなかった。最も発現件数の多かった重篤な TEAE (SOC) は感染症および寄生虫症 (2 名に 3 件) であった。

1 名の患者に、期外収縮の重篤な TEAE が 1 件認められ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3])。Day 701 に発現したこの重篤な TEAE は同日中に回復したが、オリプダーゼ アルファ投与の注入を一時的に中断した。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、重篤な TEAE は 9 名 (45.0%) に 18 件認められた。4 名 (20.0%) の患者に感染症および寄生虫症 (SOC) に属する重篤な TEAE が認められ、内訳は胃腸炎 2 名、咽頭炎 1 名、マイコプラズマ性肺炎 1 名であった。胃腸炎以外の重篤な TEAE の PT は、全て 1 名に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、4 名に 7 件認められた (Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.2]、Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.3.5])。これらの 4 名中 3 名に 5 件発現した重篤な TEAE は IAR に関連すると判断された。すなわち、■■歳の患者 1 名に発現したアナフィラキシー反応 1 件、■歳の患者 1 名に発現した蕁麻疹及び発疹 (各 1 件、それぞれ異なる日に発現)、並びに ■歳の患者 1 名に発現した過敏症 2 件であった。これらの重篤な TEAE は 3.1.5.1.3 項に記載した。残りの ■歳の患者 1 名に、治験薬との因果関係が否定できない重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 件 (ULN の 12.1 倍及び 10.3 倍) 認められた。当該患者は、その他に治験薬との因果関係のない重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を 1 件 (ULN の 10.5 倍) 発現した。これらの重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件は全て事象発現後 8 日以内に消失した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加については詳細を 4.2.3.2 項に記載した。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

全体

安全性併合解析対象集団全体において、重篤な TEAE が 18 名 (30.5%) に 35 件認められた（表 10）。最も多く認められた重篤な TEAE (SOC) は、感染症および寄生虫症であった（6 名、10.2%）。

重篤な TEAE の発現割合及び EAIR は、小児（45.0%、21.24 名/100 人年）の方が成人（23.1%、13.03 名/100 人年）より高かった。

2 名以上に認められた重篤な TEAE (PT) は、胃腸炎（小児患者 2 名）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、成人患者 1 名 (2.6%) 及び小児患者 4 名 (20.0%) に認められた。成人患者 1 名では、期外収縮の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が認められた。小児患者 4 名中 3 名において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は IAR であると判断された。これらのデータは、小児患者は成人患者と比較して、IAR の重篤な TEAE が発現する可能性が高いことを示唆している。

2.7.4 臨床の安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 10 - Summary of treatment-emergent serious adverse events by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated)
- Olipudase alfa safety set

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)			
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
Patients with ≥1 event		9 (45.0%)	18	21.24 (42.4)	9 (23.1%)	17	13.03 (69.1)	18 (30.5%)	35	16.15 (111.4)
感染症および寄生虫症		4 (20.0%)	4	7.87 (50.8)	2 (5.1%)	3	2.51 (79.7)	6 (10.2%)	7	4.60 (130.6)
胃腸炎		2 (10.0%)	2	3.74 (53.5)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	2	1.47 (136.1)
蜂巣炎		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.3)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.1)
ウイルス性胃炎		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.6)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.4)
咽頭炎		1 (5.0%)	1	1.86 (53.7)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.2)
マイコプラズマ性肺炎		1 (5.0%)	1	1.81 (55.2)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.8)
尿路感染		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.24 (80.7)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.26 (79.4)	1 (1.7%)	2	0.74 (135.2)
皮膚有棘細胞癌		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.3)
子宮平滑筋腫		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.4)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.2)
免疫系障害		3 (15.0%)	4	6.02 (49.8)	0	0	0 (82.5)	3 (5.1%)	4	2.27 (132.3)
アナフィラキシー反応		1 (5.0%)	1	1.84 (54.4)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.0)
食物アレルギー		1 (5.0%)	1	1.87 (53.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.1)
過敏症		1 (5.0%)	2	1.87 (53.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	2	0.74 (136.0)
神経系障害		0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.51 (79.6)	2 (3.4%)	2	1.48 (135.4)
意識消失		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.4)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.2)
一過性脳虚血発作		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.25 (79.8)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.6)

2.7.4 臨床の安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
心臓障害	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.4)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.2)
期外収縮	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.4)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.2)
血管障害	0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.50 (79.9)	2 (3.4%)	2	1.47 (135.7)
大動脈拡張	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (81.7)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.5)
表在性静脈炎	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.24 (80.8)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0%)	1	1.81 (55.2)	1 (2.6%)	2	1.24 (80.6)	2 (3.4%)	3	1.47 (135.8)
気胸	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.24 (80.6)	1 (1.7%)	2	0.73 (136.4)
呼吸不全	1 (5.0%)	1	1.81 (55.2)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.8)
胃腸障害	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.3)
肝胆道系障害	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.3)
肝出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)	2	1.81 (55.1)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	2	0.73 (137.7)
発疹	1 (5.0%)	1	1.81 (55.3)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.8)
蕁麻疹	1 (5.0%)	1	1.81 (55.1)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.7)
生殖系および乳房障害	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.26 (79.4)	1 (1.7%)	2	0.74 (135.2)
子宮内膜肥大	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.4)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.2)
卵巣嚢胞	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.4)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (5.0%)	1	1.80 (55.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.0)

2.7.4 臨床の安全性

オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)			
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
脛足		1 (5.0%)	1	1.80 (55.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.0)
臨床検査		2 (10.0%)	4	3.86 (51.8)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	4	1.49 (134.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加		1 (5.0%)	3	1.89 (53.0)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	3	0.74 (135.6)
血中アルカリホスファターゼ增加		1 (5.0%)	1	1.83 (54.6)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.2)
傷害、中毒および処置合併症		2 (10.0%)	2	3.65 (54.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.6)	3 (5.1%)	3	2.20 (136.4)
大腿骨骨折		1 (5.0%)	1	1.80 (55.7)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.2)
下肢骨折		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.6)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.4)
頭蓋底骨折		1 (5.0%)	1	1.82 (54.9)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.5)

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category

MedDRA/J version 22.0 has been used for coding the adverse events.

The TEAEs are provided in SOC internationally agreed order.

For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = 100 x n/PY.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_eair2_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_eair2_iss_s_t_tesae_i.rtf (29JUN2020 - 2:07)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.4 その他の重大な有害事象

3.1.4.1 投与中止に至った有害事象

3.1.4.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

データカットオフ日までに PAP 期で、TEAE により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

3.1.4.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

治験薬の投与中止（成人患者）又は投与中断（小児患者）に至った患者を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.9]に要約する。オリプダーゼ アルファの注入を中断し、その後再開しなかった場合は投与の中止とみなした。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、TEAE により治験薬の投与を中止した成人患者はいなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、TEAE により治験薬の投与を中止した小児患者はいなかった。2名（10.0%、3.72名/100人年）が TEAE により治験薬の注入を中断し全量の投与を受けなかつた（1名に2件、もう1名に1件認められた）。■歳の患者は、Week 30 に治験薬との因果関係が否定できない中等度の蕁麻疹を発現し、■■歳の患者は Week 12 に治験薬との因果関係が否定できない重度で重篤なアナフィラキシー反応を発現した。これら2名の患者についての追加情報は 3.1.5.1.3 項に記載した。いずれの患者もその後のオリプダーゼ アルファの投与は継続した。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、いずれの試験でも TEAE により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。小児患者では、2名（10.0%）が治験薬の投与を中断した。1名は蕁麻疹により、もう1名は重篤なアナフィラキシー反応により、全量を投与しなかつた。いずれの患者もその後のオリプダーゼ アルファの投与を継続した。オリプダーゼ アルファの投与を中止した患者はいなかつたことから、成人患者及び小児患者において、オリプダーゼ アルファの容忍性は良好であった。

3.1.4.2 出血性有害事象

出血性 TEAE は、MedDRA 標準的検索式（SMQ）の「出血（hemorrhages）」の広域及び狭域検索に基づく TEAE と定義した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.4.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

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

オリプダーゼ アルファの投与を受けた 1 名に肝生検後に肝出血の重篤な出血性 TEAE が認められた。また、プラセボ投与を受けた 1 名（日本人）に肝生検後に肝出血及び出血性ショックの重篤な出血性 TEAE が認められた。

3.1.4.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性解析対象集団で認められた出血性 TEAE を表 11 に要約する。TEAE は重症度別に、成人患者については Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.5] に、小児患者については [Appendix 4.2.6] に示す。重篤な TEAE は、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.3.1] に示す。発現時期別（1 年ごと）の TEAE を、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.16.3] に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、13 名 (33.3%) に出血性 TEAE が報告された。比較的多く認められた出血性 TEAE は鼻出血（6 名、15.4%）及び挫傷（4 名、10.3%）であった。発現した鼻出血及び挫傷は全て軽度であり、重篤ではなかった。1 名 (2.6%) に発現した鼻出血は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

中等度の出血性 TEAE が 2 件報告された。1 名の患者でプロトロンビン時間延長の出血性 TEAE を発現した。また、DFI12712 (ASCEND) の PAP 期にオリプダーゼ アルファの投与を受けていた 1 名に、肝生検後に重篤な出血性 TEAE である肝出血が発現し、治験薬との因果関係が否定できると判断された（3.1.4.2.1 項）。重度の出血性 TEAE は認められなかった。

成人患者で比較的多く認められた出血性 TEAE（挫傷及び鼻出血）の発現時期別（1 年ごと）の発現割合の評価では、経時的にばらつきはあるものの一貫した傾向は認められなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、14 名 (70.0%) に出血性 TEAE が報告された。比較的多く認められた出血性 TEAE は鼻出血及び挫傷であり、それぞれ 7 名 (35.0%) に報告され、いずれも治験薬投与との因果関係が否定できると判断された。中等度の出血性 TEAE として鼻出血が 2 件報告された。他の出血性 TEAE は全て軽度であり、非重篤であった。

小児患者で比較的多く認められた出血性 TEAE（挫傷及び鼻出血）の発現時期別（1 年ごと）の発現割合の評価では、これらの事象の発現割合は経時的に低下したが、2 年目以降の患者数が少なかつたため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

全体

安全性併合解析対象集団全体において、出血性 TEAE は 27 名 (45.8%) に発現した。比較的多く認められた出血性 TEAE は鼻出血 (13 名、22.0%) 及び挫傷 (11 名、18.6%) であった。

出血性 TEAE のほとんどは軽度であり、重度のものはなかった。中等度の出血性 TEAE が 4 名に認められ、その内訳は、成人の安全性併合解析対象集団では肝生検後に重篤な出血性 TEAE である肝出血の 1 名とプロトロンビン時間延長の 1 名で、小児の安全性併合解析対象集団では鼻出血を発現した 2 名であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 11 - Summary of bleeding related treatment-emergent adverse events by primary SOC and PT - Olipudase alfa safety set

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
Patients with ≥1 event	14 (70.0%)	180	55.01 (25.5)	13 (33.3%)	117	28.37 (45.8)	27 (45.8%)	297	37.88 (71.3)
耳および迷路障害	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.3)
耳出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.3)
血管障害	1 (5.0%)	1	1.81 (55.3)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.9)
血腫	1 (5.0%)	1	1.81 (55.3)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (35.0%)	27	15.51 (45.1)	6 (15.4%)	23	9.11 (65.9)	13 (22.0%)	50	11.71 (111.0)
鼻出血	7 (35.0%)	27	15.51 (45.1)	6 (15.4%)	23	9.11 (65.9)	13 (22.0%)	50	11.71 (111.0)
胃腸障害	0	0	0 (55.8)	3 (7.7%)	5	4.41 (68.1)	3 (5.1%)	5	2.42 (123.9)
直腸出血	0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.77 (72.3)	2 (3.4%)	2	1.56 (128.1)
歯肉出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.4)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.2)
血便排泄	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.1)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.9)
痔出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.30 (77.1)	1 (1.7%)	1	0.75 (132.9)
肝胆道系障害	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.3)
肝出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (15.0%)	3	6.22 (48.2)	3 (7.7%)	16	4.07 (73.7)	6 (10.2%)	19	4.92 (121.9)
点状出血	1 (5.0%)	1	1.84 (54.2)	2 (5.1%)	13	2.63 (76.0)	3 (5.1%)	14	2.30 (130.3)
血性水疱	1 (5.0%)	1	1.89 (52.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.3)
斑状出血	1 (5.0%)	1	1.89 (52.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.4)

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
皮下出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.23 (81.2)	1 (1.7%)	2	0.73 (137.0)
皮膚出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.1)	1 (1.7%)	1	0.74 (134.9)
生殖系および乳房障害	1 (5.0%)	1	1.81 (55.3)	1 (2.6%)	3	1.28 (78.2)	2 (3.4%)	4	1.50 (133.5)
月経過多	1 (5.0%)	1	1.81 (55.3)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.9)
陸出血	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	3	1.28 (78.2)	1 (1.7%)	3	0.75 (134.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0%)	1	1.90 (52.7)	4 (10.3%)	9	5.76 (69.4)	5 (8.5%)	10	4.10 (122.1)
注入部位内出血	0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	7	2.79 (71.8)	2 (3.4%)	7	1.57 (127.6)
注入部位血腫	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.1)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.9)
血管穿刺部位内出血	1 (5.0%)	1	1.90 (52.7)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.2)
血管穿刺部位血腫	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.6)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.4)
臨床検査	3 (15.0%)	4	5.68 (52.8)	2 (5.1%)	2	2.68 (74.6)	5 (8.5%)	6	3.92 (127.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (10.0%)	2	3.71 (53.9)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	2	1.47 (136.4)
凝固時間延長	1 (5.0%)	1	1.83 (54.7)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.3)
フィブリンDダイマー増加	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.29 (77.5)	1 (1.7%)	1	0.75 (133.3)
国際標準比増加	1 (5.0%)	1	1.83 (54.7)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.3)
プロトロンビン時間延長	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.7)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.5)
傷害、中毒および処置合併症	7 (35.0%)	143	18.05 (38.8)	4 (10.3%)	57	6.29 (63.6)	11 (18.6%)	200	10.75 (102.3)
挫傷	7 (35.0%)	142	18.05 (38.8)	4 (10.3%)	55	6.29 (63.6)	11 (18.6%)	197	10.75 (102.3)
眼挫傷	1 (5.0%)	1	1.83 (54.8)	1 (2.6%)	1	1.26 (79.5)	2 (3.4%)	2	1.49 (134.3)

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)			
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
廻置後挫傷		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.25 (80.1)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.9)

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category

Bleeding related TEAEs are defined by SMQ 20000038 Hemorrhages (broad and narrow).

MedDRA/J version 22.0 has been used for coding the adverse events.

The TEAEs are provided in SOC internationally agreed order.

For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = 100 x n/PY.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_eair2_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_eair2_iss_s_t_bleed_i.rtf (29JUN2020 - 2:07)

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.4.3 感染症関連の有害事象

3.1.4.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中、感染症および寄生虫症 (SOC) に属する TEAE (感染症関連の TEAE) は、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群で各 15 名 (83.3%) に認められた (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.5])。比較的多く認められた感染症関連の TEAE (PT、いずれかの群で 10%超) は、上咽頭炎 (オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群でそれぞれ 8 名 [44.4%] 及び 6 名 [33.3%]、以下同順)、上気道感染 (6 名 [33.3%] 及び 4 名 [22.2%])、胃腸炎 (いずれも 2 名 [11.1%])、並びに気管支炎 (1 名 [5.6%] 及び 2 名 [11.1%]) であった。

オリプダーゼ アルファ群では、ほとんどの感染症関連の TEAE は軽度 (33 件) 又は中等度 (10 件) であり、重度は 2 件であった。プラセボ群では、ほとんどの感染症関連の TEAE は軽度 (26 件) 又は中等度 (7 件) であり、重度は 3 件であった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.9])。

オリプダーゼ アルファ群では、1 名 (5.6%) に重篤な感染症関連の TEAE の蜂巣炎とウイルス性胃炎が認められた。プラセボ群では、2 名 (11%) に重篤な感染症が認められ、その内訳は虫垂炎及び腹膜炎が 1 名、肝膿瘍 1 名であった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.7.1] 及び [16.2.7.2.19])。

感染症関連の TEAE により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

3.1.4.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団において認められた感染症関連の TEAE は Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.3]に要約する。治験薬との因果関係が否定できない感染症関連の TEAE を[Appendix 4.2.3]に、重症度別の感染症関連の TEAE を[Appendix 4.2.4]、[Appendix 4.2.5]及び [Appendix 4.2.6]に、重篤な感染症関連の TEAE を[Appendix 4.3.1]に、治験薬の投与中止 (成人患者) 又は投与中断 (小児患者) に至った TEAE を[Appendix 4.2.9]に、発現時期別の感染症関連の TEAE を成人については[Appendix 4.16.2]、小児については[Appendix 4.16.3]に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、感染症および寄生虫症 (SOC) に属する TEAE (感染症関連の TEAE) が、29 名 (74.4%) に発現した。比較的多く認められた感染症関連の TEAE (PT、患者の 10%超) は、上咽頭炎 (16 名、41.0%)、上気道感染 (12 名、30.8%)、胃腸炎、咽頭炎及び副鼻腔炎 (各 5 名、12.8%) であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

ほとんどの感染症関連の TEAE は、軽度（66.7%、144 件）又は中等度（28.2%、30 件）で、重度の事象が 1 名に 2 件（蜂巣炎及びウイルス性胃炎）認められた。これらの重度の感染症関連の TEAE は重篤でもあった。更に 1 件の重篤な尿路感染症も報告された。

感染症関連の TEAE により治験薬の投与を中止した成人患者はいなかった。治験薬との因果関係が否定できない感染症関連の TEAE は認められなかった。

成人患者における感染症および寄生虫症（SOC）に属する感染症関連の TEAE の発現時期別（1 年ごと）の発現割合の評価では、全ての感染症関連の TEAE の発現割合や比較的多く認められた感染症関連の TEAE について特定の傾向は認められなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、感染症および寄生虫症（SOC）に属する感染症関連の TEAE は 20 名（100%）に認められた。比較的多く認められた感染症関連の TEAE（PT、患者の 10%超）は、上咽頭炎（13 名、65.0%）、鼻炎（11 名、55.0%）、上気道感染及び胃腸炎（各 10 名、50.0%）、耳感染（6 名、30.0%）、外耳炎（5 名、25.0%）、咽頭炎（4 名、20.0%）、並びにレンサ球菌性咽頭炎、気道感染、結膜炎及び中耳炎（各 3 名、15.0%）であった。治験薬との因果関係が否定できない感染症関連の感染症の TEAE が 1 件（せつ）認められた。

ほとんどの感染症関連の TEAE は、軽度（100%、156 件）及び中等度（55.0%、26 件）で、重度の事象が 2 名にそれぞれ 1 件（咽頭炎及びマイコプラズマ性肺炎）報告された。これら 2 件の重度の感染症関連の TEAE は重篤でもあり、これら以外に重篤な感染症関連の TEAE（胃腸炎）が 2 件報告された。

感染症関連の TEAE により治験薬の投与を中止した小児患者はなかった。

小児患者における感染症および寄生虫症（SOC）に属する感染症関連の TEAE の発現時期別（1 年ごと）の発現割合の評価では、全ての感染症関連の TEAE の発現割合や比較的多く認められた感染症関連の TEAE について特定の傾向は認められなかった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、感染症および寄生虫症（SOC）に属する感染症関連の TEAE の発現割合は、小児患者（100%）の方が成人患者（74.4%）より高かった。EAIR は、小児患者（235.87 名/100 人年）の方が成人患者（148.43 名/100 人年）より高かった。感染症関連の TEAE（PT）の EAIR は、胃腸炎（小児：25.08 名/100 人年、成人：6.88 名/100 人年、以下同順）、鼻炎（27.69 名/100 人年、1.23 名/100 人年）、耳感染（12.73 名/100 人年、4.05 名/100 人年）及び外耳炎（10.39 名/100 人年、2.47 名/100 人年）において小児患者の方が成人患者より高かった。

ほとんどの感染症関連の TEAE は、軽度（78.0%、300 件）及び中等度（37.3%、56 件）で、重度の事象は 3 名（5.1%）の患者に 4 件発現した。重篤な感染症関連の TEAE は、小児患者の 4 名（20.0%）

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

及び成人患者の 2 名 (5.1%) に報告された。1 名の小児患者に発現した感染症関連の TEAE 1 件 (せつ) は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

軽度の感染症関連の TEAE は多く認められたが、感染症関連の TEAE により投与を中止した患者はいなかった。感染症関連の TEAE の発現時期別 (1 年ごと) の発現割合の評価では、特定の傾向は認められなかった。

3.1.4.4 過敏症関連の有害事象

過敏症関連の TEAE は、MedDRA 標準的検索式 (SMQ) の「過敏症 (Hypersensitivity) (SMQ)」の広域及び狭域検索に基づく TEAE として定義した。

3.1.4.4.1 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

過敏症関連の TEAE を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.17.1] に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、比較的多く認められた過敏症関連の TEAE (10%超の患者) は、蕁麻疹 (6 名、15.4%、9.02 名/100 人年)、そう痒症 (6 名、15.4%、8.08 名/100 人年)、発疹 (5 名、12.8%、7.62 名/100 人年)、湿疹 (4 名、10.3%、5.16 名/100 人年) 及び紅斑 (4 名、10.3%、5.72 名/100 人年) であった。比較的多く認められた過敏症関連の TEAE は全て軽度又は中等度であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、比較的多く認められた過敏症関連の TEAE (10%超の患者) は、蕁麻疹 (7 名、35.0%、15.74 名/100 人年)、発疹 (7 名、35.0%、17.11 名/100 人年)、そう痒症 (5 名、25.0%、10.59 名/100 人年)、接触皮膚炎 (4 名、20.0%、8.78 名/100 人年)、湿疹 (3 名、15.0%、5.87 名/100 人年)、皮膚剥脱 (3 名、15.0%、6.11 名/100 人年) 及び結膜炎 (3 名、15.0%、5.85 名/100 人年) であった。比較的多く認められた過敏症関連の TEAE は全て軽度又は中等度であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、33 名 (55.9%) に 252 件の過敏症関連の TEAE が報告された。比較的多く認められた過敏症関連の TEAE の EAIR は、皮膚および皮下組織障害 (SOC) に属する事象 (252 件中 200 件、35.38 名/100 人年) で、蕁麻疹 (11.71 名/100 人年)、発疹 (11.26 名/100 人年)、そう痒症 (9.05 名/100 人年)、湿疹 (5.44 名/100 人年)、接触皮膚炎 (4.96 名/100 人年) 及び紅斑 (4.92 名/100 人年) であった。比較的多く認められた過敏症関連の TEAE は全て軽度又は中等度であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

過敏症関連の TEAE の EAIR は、小児患者（63.10 名/100 人年）の方が成人患者（47.95 名/100 人年）より高かったが、両群ともに比較的多く認められた過敏症関連の TEAE が属する皮膚および皮下組織障害（SOC）の EAIR は、小児患者（30.54 名/100 人年）の方が成人患者（39.02 名/100 人年）より低かった。比較的多く認められた過敏症関連の TEAE は軽度又は中等度であり、過敏症関連の TEAE により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

3.1.5 特に注目すべき有害事象

3.1.5.1 Infusion associated reaction

3.1.5.1.1 治験実施計画書で規定された infusion associated reaction

3.1.5.1.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

本試験では、infusion associated reaction (IAR) は AESI と定義された。治験実施計画書で規定された IAR は、投与開始から 24 時間以内に発現し、治験責任医師が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断した TEAE であった。PAP 期中、IAR の発現件数はプラセボ群（23 件）と比較してオリプダーゼアルファ群（51 件）で多かった。オリプダーゼアルファ群の 8 名（44.4%）及びプラセボ群の 6 名（33.3%）が少なくとも 1 件の IAR を発現した。オリプダーゼアルファ群の IAR のうち最も多かったのは頭痛で、5 名（27.8%）に 33 件発現した。筋骨格系および結合組織障害（SOC）に属する IAR（関節痛、筋骨格不快感、筋肉痛）は、オリプダーゼアルファ群の 2 名のみに発現した。重度の IAR は発現せず、IAR により治験薬投与を中止した患者はいなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.3.4.4]）。

3.1.5.1.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

IAR の発現割合を表 12 に要約する。投与中及び投与終了後の時間別の IAR は、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.4.5]から[Appendix 4.4.9]に示し、発現期間別（用量漸増期間中及び用量漸増期間後）の IAR は[Appendix 4.13.1]から[Appendix 4.13.3]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、21 名（53.8%）に 215 件の IAR が認められた（表 12）。比較的多く認められた IAR (PT) は、頭痛（9 名、23.1%）、恶心（6 名、15.4%）、蕁麻疹（5 名、12.8%）、並びに発熱及び関節痛（各 4 名、10.3%）であった。

IAR の発現割合を用量漸増期間中と用量漸増期間後で比較すると、用量漸増期間中の曝露期間の中央値が短いにもかかわらず、用量漸増期間後で低かった（用量漸増期間中：46.2%、用量漸増期間後：33.3%）（表 5）。蕁麻疹（用量漸増期間中：0 名、用量漸増期間後：5 名 [12.8%]）及びそう痒症（用

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

量漸増期間中：0名、用量漸増期間後：3名 [7.7%]) のみが、用量漸増期間後での発現が3名以上のTEAEであった。

成人患者では、IARの発現割合は投与終了後24時間以降に低下した。IARの発現割合は、投与中では33.3%であったのに対し、投与終了後0～3時間で30.8%、投与終了後3～24時間で33.3%、投与終了後24～72時間で12.8%、投与終了後72時間超で7.7%であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、12名（60.0%）に115件のIARが認められた。比較的多く認められたIARは、発熱（7名、35.0%）、蕁麻疹及び嘔吐（各6名、30.0%）、頭痛、恶心及びC-反応性蛋白增加（各4名、20.0%）、並びに血清フェリチン增加及び発疹（各3名、15.0%）であった。

小児患者でのIARの発現割合は、用量漸増期間中の曝露期間の中央値がより短いにもかかわらず、用量漸増期間中（50.0%）及び用量漸増期間後（45.0%）で同程度であった（表5）。蕁麻疹は、用量漸増期間後での発現が3名以上のTEAEであった（用量漸増期間中：1名[5.0%]、用量漸増期間後：5名[25.0%]）。

小児患者では、IARは投与終了後72時間まで持続した。IARの発現割合は、投与中は35.0%であったのに対し、投与終了後0～3時間で15.0%、投与終了後3～24時間で35.0%、投与終了後24～72時間で35.0%、投与終了後72時間超で10.0%であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、33名（55.9%）に330件のIARが認められた。比較的多く認められたIAR（PT）は、頭痛（13名、22.0%）、蕁麻疹及び発熱（各11名、18.6%）、恶心（10名、16.9%）及び嘔吐（9名、15.3%）であった。ほとんどの患者は投与中にIARを発現した（20名、33.9%）。

IARの発現割合は小児患者（60.0%）の方が成人患者（53.8%）より高かった。ただし、EAIRは、成人患者（66.67名/100人年）の方が小児患者（42.82名/100人年）より高かった。ただし、比較的多く認められたIARのEAIRが小児患者で成人患者より高かったのは、蕁麻疹（小児：13.14名/100人年、成人：6.97名/100人年、以下同順）、発熱（18.36名/100人年、5.67名/100人年）、嘔吐（14.76名/100人年、3.80名/100人年）であった。頭痛は成人患者（17.48名/100人年）の方が小児患者（8.50名/100人年）より高く、恶心は成人患者（9.74名/100人年）と小児患者（8.53名/100人年）で同程度であった。

用量漸増期間中と用量漸増期間後でIARの発現割合を比較すると、用量漸増期間中の曝露期間の中央値が短いにもかかわらず、用量漸増期間後で低かった（用量漸増期間中：47.5%、用量漸増後：37.3%）（表5）。用量漸増期間後に発現が3名以上増加したTEAEは、蕁麻疹（用量漸増期間中：1名[1.7%]、用量漸増期間後：10名[16.9%]）及びそう痒症（用量漸増期間中：0名、用量漸増期間後：4名[6.8%]）のみであった。

2.7.4 臨床的安全性 オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

全体として、IAR の発現割合は投与終了後 24 時間以降に低下した。IAR の発現割合は、投与中では 33.9% であったのに対し、投与終了後 0~3 時間で 25.4%、投与終了後 3~24 時間で 33.9%、投与終了 24~72 時間で 20.3%、投与終了後 72 時間超で 8.5% であった。IAR の発現割合は、成人患者では 24 時間以降に低下したが、小児患者では投与終了後 72 時間まで持続した。

全体として、IAR は 33 名 (55.9%) に合計 330 件認められた。比較的多く認められた IAR (PT) は、小児患者と成人患者でおおむね同様であり、頭痛 (13 名、22.0%)、蕁麻疹及び発熱 (各 11 名、18.6%)、悪心 (10 名、16.9%) 並びに嘔吐 (9 名、15.3%) であった。ほとんどの患者は投与中に IAR を発現した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 12 - Summary of protocol-defined infusion-associated reactions (IARs) by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated)
- Olipudase alfa safety set

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)			
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
Patients with ≥1 event		12 (60.0%)	115	42.82 (28.0)	21 (53.8%)	215	66.67 (31.5)	33 (55.9%)	330	55.44 (59.5)
感染症および寄生虫症		1 (5.0%)	1	1.79 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.0)	2 (3.4%)	2	1.45 (137.9)
せつ		1 (5.0%)	1	1.79 (55.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.4)
扁桃炎		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.0)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.9)
免疫系障害		2 (10.0%)	4	3.84 (52.1)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	4	1.49 (134.6)
アナフィラキシー反応		1 (5.0%)	1	1.84 (54.4)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.0)
過敏症		1 (5.0%)	3	1.87 (53.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	3	0.74 (136.0)
神経系障害		4 (20.0%)	8	8.50 (47.0)	10 (25.6%)	81	22.16 (45.1)	14 (23.7%)	89	15.19 (92.2)
頭痛		4 (20.0%)	7	8.50 (47.0)	9 (23.1%)	74	17.48 (51.5)	13 (22.0%)	81	13.20 (98.5)
浮動性めまい		1 (5.0%)	1	1.91 (52.4)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.0)	2 (3.4%)	2	1.49 (134.4)
片頭痛		0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.86 (69.9)	2 (3.4%)	2	1.59 (125.7)
頭部不快感		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.25 (80.0)	1 (1.7%)	2	0.74 (135.8)
嗜眠		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.31 (76.2)	1 (1.7%)	1	0.76 (132.0)
感覚障害		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.28 (78.2)	1 (1.7%)	1	0.75 (134.0)
眼障害		1 (5.0%)	1	1.85 (54.0)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.6)
眼そう痒症		1 (5.0%)	1	1.85 (54.0)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.6)
心臓障害		0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	3	2.76 (72.4)	2 (3.4%)	3	1.56 (128.2)
動悸		0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.76 (72.4)	2 (3.4%)	2	1.56 (128.2)

2.7.4 臨床の安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)			
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
頻脈		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.31 (76.2)	1 (1.7%)	1	0.76 (132.1)
血管障害		0	0	0 (55.8)	3 (7.7%)	3	3.99 (75.2)	3 (5.1%)	3	2.29 (131.0)
潮紅		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.30 (76.8)	1 (1.7%)	1	0.75 (132.6)
ほてり		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.21 (82.4)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.2)
低血圧		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.2)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	3	1.22 (82.1)	1 (1.7%)	3	0.72 (137.9)
咳嗽		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.1)	1 (1.7%)	1	0.72 (137.9)
呼吸困難		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.1)	1 (1.7%)	1	0.72 (137.9)
咽喉刺激感		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.1)	1 (1.7%)	1	0.72 (137.9)
胃腸障害		8 (40.0%)	26	21.85 (36.6)	10 (25.6%)	46	20.16 (49.6)	18 (30.5%)	72	20.87 (86.2)
悪心		4 (20.0%)	4	8.53 (46.9)	6 (15.4%)	21	9.74 (61.6)	10 (16.9%)	25	9.22 (108.5)
嘔吐		6 (30.0%)	16	14.76 (40.7)	3 (7.7%)	4	3.80 (78.9)	9 (15.3%)	20	7.53 (119.6)
腹痛		2 (10.0%)	5	3.96 (50.6)	3 (7.7%)	10	4.32 (69.4)	5 (8.5%)	15	4.17 (120.0)
腹部不快感		0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.86 (70.0)	2 (3.4%)	2	1.59 (125.8)
下痢		0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	3	2.86 (69.9)	2 (3.4%)	3	1.59 (125.8)
消化不良		0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.86 (70.0)	2 (3.4%)	2	1.59 (125.9)
上腹部痛		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.30 (76.8)	1 (1.7%)	1	0.75 (132.6)
鼓腸		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.31 (76.2)	1 (1.7%)	1	0.76 (132.0)
消化器痛		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.30 (76.7)	1 (1.7%)	2	0.75 (132.5)
咳嗽後嘔吐		1 (5.0%)	1	1.88 (53.1)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.7)
肝胆道系障害		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.28 (78.2)	1 (1.7%)	2	0.75 (134.0)
肝臓痛		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.28 (78.2)	1 (1.7%)	2	0.75 (134.0)

2.7.4 臨床の安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events
皮膚および皮下組織障害	8 (40.0%)	39	20.94 (38.2)	8 (20.5%)	17	11.81 (67.8)	16 (27.1%)	56	15.10 (105.9)
蕁麻疹	6 (30.0%)	27	13.14 (45.6)	5 (12.8%)	9	6.97 (71.8)	11 (18.6%)	36	9.37 (117.4)
そう痒症	1 (5.0%)	2	1.89 (52.9)	3 (7.7%)	3	3.73 (80.4)	4 (6.8%)	5	3.00 (133.2)
紅斑	1 (5.0%)	2	1.83 (54.5)	2 (5.1%)	2	2.54 (78.8)	3 (5.1%)	4	2.25 (133.3)
発疹	3 (15.0%)	4	6.09 (49.3)	0	0	0 (82.5)	3 (5.1%)	4	2.28 (131.8)
血管浮腫	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.2)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.1)
湿疹	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (81.9)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.7)
固定疹	1 (5.0%)	2	1.88 (53.1)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	2	0.74 (135.7)
斑状皮疹	1 (5.0%)	1	1.86 (53.6)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.2)
丘疹性皮疹	1 (5.0%)	1	1.88 (53.2)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.7)
皮膚病変	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.23 (81.6)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0 (55.8)	6 (15.4%)	44	10.46 (57.4)	6 (10.2%)	44	5.30 (113.2)
関節痛	0	0	0 (55.8)	4 (10.3%)	13	6.50 (61.5)	4 (6.8%)	13	3.41 (117.4)
筋肉痛	0	0	0 (55.8)	3 (7.7%)	9	4.44 (67.6)	3 (5.1%)	9	2.43 (123.4)
筋骨格不快感	0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	3	2.69 (74.2)	2 (3.4%)	3	1.54 (130.0)
骨痛	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.31 (76.4)	1 (1.7%)	2	0.76 (132.3)
峠径部痛	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.30 (76.8)	1 (1.7%)	2	0.75 (132.6)
関節腫脹	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	5	1.23 (81.5)	1 (1.7%)	5	0.73 (137.3)
筋痙攣	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.28 (78.2)	1 (1.7%)	1	0.75 (134.0)
筋骨格痛	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	6	1.31 (76.2)	1 (1.7%)	6	0.76 (132.0)
頸部痛	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	2	1.31 (76.1)	1 (1.7%)	2	0.76 (131.9)
四肢痛	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.30 (76.8)	1 (1.7%)	1	0.75 (132.6)
一般・全身障害および投与部位 の状態	8 (40.0%)	26	21.00 (38.1)	4 (10.3%)	11	5.84 (68.5)	12 (20.3%)	37	11.25 (106.6)
発熱	7 (35.0%)	24	18.36 (38.1)	4 (10.3%)	7	5.67 (70.5)	11 (18.6%)	31	10.13 (108.6)

2.7.4 臨床的安全性

オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events
疲労	0	0	0 (55.8)	2 (5.1%)	2	2.84 (70.4)	2 (3.4%)	2	1.58 (126.2)
無力症	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.30 (76.7)	1 (1.7%)	1	0.75 (132.5)
注入部位尋麻疹	1 (5.0%)	1	1.79 (55.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.3)
限局性浮腫	1 (5.0%)	1	1.82 (54.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.4)
疼痛	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.29 (77.3)	1 (1.7%)	1	0.75 (133.1)
臨床検査	5 (25.0%)	10	11.22 (44.6)	2 (5.1%)	4	2.59 (77.1)	7 (11.9%)	14	5.75 (121.7)
C一反応性蛋白増加	4 (20.0%)	4	8.75 (45.7)	1 (2.6%)	1	1.29 (77.5)	5 (8.5%)	5	4.06 (123.2)
血清フェリチン増加	3 (15.0%)	3	6.42 (46.7)	0	0	0 (82.5)	3 (5.1%)	3	2.32 (129.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.1)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.1)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0%)	1	1.83 (54.7)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.2)
血中ビリルビン増加	1 (5.0%)	1	1.82 (54.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.3)
血中鉄減少	1 (5.0%)	1	1.90 (52.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.74 (135.1)
フィブリンDダイマー増加	0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.29 (77.5)	1 (1.7%)	1	0.75 (133.3)

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category, EAIR = exposure adjusted incidence rate, PY = Patient Year

For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = $100 \times n/PY$.

Protocol-defined IARs are adverse events that occur during the infusion or within up to 24 hours after the start of the infusion and are considered related or possibly related to study treatment as judged by the investigator or the sponsor.

MedDRA/J version 22.0 has been used for coding the adverse events.

The TEAEs are provided in SOC internationally agreed order.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_eair_iar_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_eair_iar_iss_s_t_i.rtf (29JUN2020 - 2:08)

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.5.1.2 Infusion associated reaction の重症度

3.1.5.1.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中、オリプダーゼ アルファ群で発現したほとんどの IAR は軽度であり、重度の IAR は認められなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [[16.2.7.3.5](#)]）。頭痛は、2名以上の患者で報告された唯一の IAR であった（5名は軽度、3名は中等度）。プラセボ群では、軽度の頭痛が1名に、中等度の頭痛が1名に認められた。

3.1.5.1.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

IAR の重症度は Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 4.4.2](#)]から [[Appendix 4.4.4](#)]に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、発現した IAR は、全て軽度（18名 [46.2%]、181件）又は中等度（9名 [23.1%]、34件）であった（Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 4.4.3](#)]）。比較的多く認められた中等度の IAR は頭痛（5名、12.8%）であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、発現した IAR のほとんどは、軽度（11名 [55.0%]、100件）又は中等度（6名 [30.0%]、14件）であった。1件の重度及び重篤であるアナフィラキシー反応が1名に認められた。他に重篤な IAR が2名に認められた（3.1.5.1.3.2 項）。比較的多く認められた中等度の IAR は蕁麻疹（4名、20.0%）であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、1名（1.7%）の小児患者が重度の IAR であるアナフィラキシー反応を発現した。その他の IAR は軽度（29名 [49.2%]、281件）又は中等度（15名 [25.4%]、48件）であった。比較的多く認められた中等度の IAR は、蕁麻疹（7名、11.9%）及び頭痛（6名、10.2%）であった。

3.1.5.1.3 重篤な治験実施計画書で規定された infusion associated reaction

3.1.5.1.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中、重篤な IAR は報告されなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [[Section 11.3.4.4](#)]）。

3.1.5.1.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

重篤な治験実施計画書で規定された IAR を発現した3名は全て小児患者であった（表 13）。治験薬の投与中止に至った IAR はなかった。

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- アナフィラキシー反応：■歳の ASMD 患者は、0.6 mg/kg 投与中の Week 10 (DFI13803 [ASCEND-Peds] の初回投与時) に蕁麻疹の IAR を発現したが、本件は治験薬の注入を一時的に中断することにより回復した。投与速度を 50% 低下して同日に再開し、完了した。Week 12 で重度及び重篤なアナフィラキシー反応の IAR が認められ、注入を中断した（予定用量は 0.6 mg/kg、用量漸増期間）。患者は、ソルメドロール、ベナドリル静注及び小児用エビペンの投与により 1 時間以内に反応を示した。治験実施計画書の規定に従い Week 12 の投与前に採取した IgG 型 ADA は、後に陽性であることが判明した（抗体価 1600）。アナフィラキシー反応が認められたため、Week 12 に追加で免疫原性検査を実施した。IgE 型 ADA は陽性 (1.30 IU/mL、投与前、基準範囲: 0.35 IU/mL 未満)、血清トリプターゼは 6.7 µg/L (事象後、基準範囲: 12.5 µg/L 以下)、循環免疫複合体は 0.8 µg eq/L (事象後) で、補体活性は陰性 (事象後) であった。肝機能検査値はベースラインと比較して増加しなかった。患者は Week 28 に 0.3 mg/kg の用量で投与を再開し (16 週間の投与中断後)、脱感作療法を開始した。患者は、その他 2 件の蕁麻疹を、Week 32 に 1 件 (0.6 mg/kg の注入を中断)、Week 46 に 1 件 (事象回復前に 2.0 mg/kg の注入を一時的に中断したが、その後再開し、完了) 発現した。患者は Week 50 で目標用量 3.0 mg/kg に到達し、LTS13632 のデータカットオフ日でも継続して 3.0 mg/kg の投与を受けていた。本患者の症例経過は、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE] に示す。
- 蕁麻疹及び発疹：■歳の患者は、DFI13803 (ASCEND-Peds) の Week 30 において目標用量の 3.0 mg/kg で投与中に中等度の蕁麻疹の IAR を発現し、投与を中断した。また、本患者は、後に Week 40 に、3.0 mg/kg を最高投与速度で投与中に中等度の発疹の IAR を再度発現した。治験薬の注入は一時的に中断したが、回復後に投与速度を低下して投与を再開し、完了した。その後は、予防的に投与前治療を行った。本患者の症例経過は、Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE] に示す。
- 過敏症：■歳の患者が DFI13803 (ASCEND-Peds) を完了し、LTS13632 に移行した後、Week 2 にくしゃみ、潮紅、顔面浮腫及び右肘前部蕁麻疹を伴う軽度の過敏症の IAR、Week 4 にくしゃみ及び右肘前部蕁麻疹を伴う軽度の過敏症の IAR を発現した。いずれの事象についても治験薬の注入を一時的に中断し、低い投与速度で再開した。Week 2 での過敏症は 2 日後に消失し、Week 4 での過敏症は同日に消失した。本患者の症例経過は、Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives – SAE] に示す。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 13 - Summary of serious protocol-defined infusion-associated reactions (IARs) by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated)
- Olipudase alfa safety set

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)		
	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
Patients with ≥ 1 event	3 (15.0%)	5	5.84 (51.4)	0	0	0 (82.5)	3 (5.1%)	5	2.24 (133.9)
免疫系障害	2 (10.0%)	3	3.84 (52.1)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	3	1.49 (134.6)
アナフィラキシー反応	1 (5.0%)	1	1.84 (54.4)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.0)
過敏症	1 (5.0%)	2	1.87 (53.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	2	0.74 (136.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)	2	1.81 (55.1)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	2	0.73 (137.7)
発疹	1 (5.0%)	1	1.81 (55.3)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.8)
蕁麻疹	1 (5.0%)	1	1.81 (55.1)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.7)

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category

Protocol-defined IARs are adverse events that occur during the infusion or within up to 24 hours after the start of the infusion and are considered related or possibly related to study treatment as judged by the investigator or the sponsor.

MedDRA/J version 22.0 has been used for coding the adverse events.

The TEAEs are provided in SOC internationally agreed order.

For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = $100 \times n/PY$.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_eair2_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_eair2_iss_s_t_siari.rtf (29JUN2020 - 2:07)

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.5.1.4 過敏症 infusion associated reaction

3.1.5.1.4.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中、オリプダーゼ アルファ群では 1 名に 2 件の過敏症 IAR が発現し、プラセボ群で 2 名に 5 件の過敏症 IAR が発現した (Modul 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.3.4.4])。

3.1.5.1.4.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

過敏症 IAR は、表 14 に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、7 名 (17.9%) に 17 件 (10.59 名/100 人年) の過敏症 IAR が認められた。2 名以上の患者に発現した過敏症 IAR は、蕁麻疹 (5 名、12.8%)、そう痒症 (3 名、7.7%) 及び紅斑 (2 名、5.1%) であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、8 名 (40.0%) に 44 件 (21.01 名/100 人年) の過敏症 IAR が認められた。2 名以上の患者に発現した過敏症 IAR は、蕁麻疹 (6 名、30.0%) 及び発疹 (3 名、15.0%) であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、15 名 (25.4%) に 61 件の過敏症 IAR が発現し、内訳は成人患者 7 名 (17.9%) 及び小児患者 8 名 (40.0%) であった。

EAIR は、小児患者 (21.01 名/100 人年) の方が成人患者 (10.59 名/100 人年) より高かった。

2 名以上の患者に発現した過敏症 IAR は、皮膚および皮下組織障害 (SOC) に属する PT で、蕁麻疹 (11 名、18.6%)、そう痒症 (4 名、6.8%)、紅斑及び発疹 (各 3 名、5.1%) であった。

EAIR は、蕁麻疹 (小児 : 13.14 名/100 人年、成人 : 6.97 名/100 人年) 及び発疹 (小児 : 6.09 名/100 人年、成人 : 0 名/100 人年) は小児患者の方が成人患者より高く、そう痒症 (成人 : 3.73 名/100 人年、小児 : 1.89 名/100 人年) 及び紅斑 (成人 : 2.54 名/100 人年、小児 : 1.83 名/100 人年) は成人患者の方が小児患者よりやや高かった。

全体として、過敏症 IAR の EAIR は小児患者 (21.01 名/100 人年) の方が成人患者 (10.59 名/100 人年) より約 2 倍高かったが、これは小児患者が過敏症 IAR に対してリスクが増加する可能性を示唆している。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 14 - Summary of Hypersensitivity related infusion-associated reactions (IARs) by primary SOC and PT (exposure adjusted incidence rate calculated)
- Olipudase alfa safety set

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)			
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
Patients with ≥1 event		8 (40.0%)	44	21.01 (38.1)	7 (17.9%)	17	10.59 (66.1)	15 (25.4%)	61	14.40 (104.2)
免疫系障害		2 (10.0%)	4	3.84 (52.1)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	4	1.49 (134.6)
アナフィラキシー反応		1 (5.0%)	1	1.84 (54.4)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.0)
過敏症		1 (5.0%)	3	1.87 (53.5)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	3	0.74 (136.0)
血管障害		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.30 (76.8)	1 (1.7%)	1	0.75 (132.6)
潮紅		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.30 (76.8)	1 (1.7%)	1	0.75 (132.6)
皮膚および皮下組織障害		8 (40.0%)	38	20.94 (38.2)	7 (17.9%)	16	10.19 (68.7)	15 (25.4%)	54	14.03 (106.9)
蕁麻疹		6 (30.0%)	27	13.14 (45.6)	5 (12.8%)	9	6.97 (71.8)	11 (18.6%)	36	9.37 (117.4)
そう痒症		1 (5.0%)	2	1.89 (52.9)	3 (7.7%)	3	3.73 (80.4)	4 (6.8%)	5	3.00 (133.2)
紅斑		1 (5.0%)	2	1.83 (54.5)	2 (5.1%)	2	2.54 (78.8)	3 (5.1%)	4	2.25 (133.3)
発疹		3 (15.0%)	4	6.09 (49.3)	0	0	0 (82.5)	3 (5.1%)	4	2.28 (131.8)
血管浮腫		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (82.2)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.1)
湿疹		0	0	0 (55.8)	1 (2.6%)	1	1.22 (81.9)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.7)
固定疹		1 (5.0%)	2	1.88 (53.1)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	2	0.74 (135.7)
斑状皮疹		1 (5.0%)	1	1.86 (53.6)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (136.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (10.0%)	2	3.65 (54.8)	0	0	0 (82.5)	2 (3.4%)	2	1.46 (137.3)
注入部位蕁麻疹		1 (5.0%)	1	1.79 (55.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.72 (138.3)

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary system organ class (SOC)	Pediatric (N=20)			Adult (N=39)			Overall (N=59)			
	Preferred term (PT)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)	n (%)	Events	EAIR (PY)
限局性浮腫		1 (5.0%)	1	1.82 (54.8)	0	0	0 (82.5)	1 (1.7%)	1	0.73 (137.4)

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category

Protocol-defined IARs are adverse events that occur during the infusion or within up to 24 hours after the start of the infusion and are considered related or possibly related to study treatment as judged by the investigator or the sponsor.

Hypersensitivity related infusion associated reactions (IARs) are protocol-defined IARs that are further identified by Hypersensitivity SMQ 20000214 (broad and narrow).

MedDRA/J version 22.0 has been used for coding the adverse events.

For patients with event, the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure. EAIR = 100 x n/PY.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_eair2_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_eair2_iss_s_t_hypiar_i.rtf (29JUN2020 - 2:07)

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.5.1.5 アナフィラキシー反応 infusion associated reaction

3.1.5.1.5.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中、アナフィラキシー反応 IAR は報告されなかった。

3.1.5.1.5.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団において、小児患者 1 名にアナフィラキシー反応 IAR が発現した (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.2.10])。本事象については 3.1.5.1.3 項に記載する。

3.1.5.2 急性期反応

成人患者

DFI13412 で成人患者 2 名が治験責任医師により APR として報告された TEAE を発現した (Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR [Section 11.3.3])。

- 患者は、Day 58 のオリプダーゼ アルファ 1.0 mg/kg の投与終了後約 30 時間に治験薬との因果関係が否定できない中等度で非重篤な発熱 (38.3°C) を認めた。この事象の前に筋肉痛、頻脈、疲労及び悪心が発現し、この事象の後に関節痛が発現した。発熱以外のこれらの事象は軽度で重篤ではなかったが、治験薬との因果関係が否定できないと考えられた。投与後に好中球数(%)と hsCRP 濃度が増加し、投与終了後 24 時間までに基準範囲を超えた。パラセタモールを投与した。体温は Day 59 に 39°C まで上昇したが、同日に正常値 (37.1°C) まで低下し、筋肉痛、悪心、頻脈及び関節痛も回復した。疲労は Day 64 に消失した。投与終了後 48 時間に総ビリルビンと hsCRP 濃度はいずれもベースライン値から増加した。総ビリルビンは投与終了後 48 時間に最高値 57 μmol/L に達し、hsCRP 濃度は投与終了後 72 時間に最高値 36.9 mg/mL に達した。いずれの臨床検査値異常も、少なくとも 1 つの APR 関連物質が陰性及び／又は陽性に変化していた。次回投与時に治験薬の用量を 1.0 mg/kg から 0.6 mg/kg に減量し、その次の来院時に 1.0 mg/kg まで再度漸増した。
- 患者は、Day 71 のオリプダーゼ アルファ 2.0 mg/kg の投与終了後約 2 時間に頭痛を発症した。頭痛は軽度で重篤ではないが、断続的でかつ本患者にとってよく見られる事象ではなかったので、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。Day 72 に、hsCPR 濃度増加が認められ、Day 73 にピークに達した。治験責任医師の見解では、hsCRP、鉄及びフェリチンの臨床検査値の変化が APR を示唆していた。その後、本患者は 3.0 mg/kg で頭痛を発現したが、これは hsCRP 値の増加と関連していた。ただし、本パラメータは投与前に高値であり、他の APR 関連物質の変化はほとんど認められなかった。治験薬の用量は変更されなかった。

DFI12712 (ASCEND) 又は LTS13632 で報告された APR 事象はなかった。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

小児患者

DFI13803 (ASCEND-Peds) で小児患者の 3 名が治験責任医師により APR として報告された TEAE を発現した (Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 11.3.4.1] 及び Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE] 又は Appendix 15.3.3 [Patient narratives - AESI])。

- 1名の児童コホートの患者が、Week 14 のオリプダーゼ アルファ 2.0 mg/kg の投与後、頭痛、発熱及び嘔吐を発現し、これらは hsCRP (136.0 mg/L、ULN : 2.87 mg/L) 及びフェリチン (150.6 µg/L) の増加、並びに鉄の減少 (4.1 µmol/L、基準範囲下限 [LLN] : 9 µmol/L) と関連していた。治験責任医師はこれらの事象を APR として報告した。そのため、オリプダーゼ アルファの用量は次回投与時に 1.0 mg/kg まで減量し、継続投与された。
- 1名の児童コホートの患者が、Week 14 にオリプダーゼ アルファ 2.0 mg/kg の投与後、発熱及び嘔吐を発現し、これらは hsCRP (112.0 mg/L、ULN : 2.87 mg/L) 及びフェリチン (126.8 µg/L) の増加、並びに鉄の減少 (2.0 µmol/L、LLN : 9 µmol/L) と関連していた。治験責任医師はこれらの事象を APR として報告した。オリプダーゼ アルファは次回投与時も 2.0 mg/kg を継続投与した。
- 1名の乳児／幼児コホートの患者が、Week 14 のオリプダーゼ アルファ 2.0 mg/kg の投与後、発熱及び嘔吐を発現し、これらは hsCRP (14.5 mg/L、ULN: 2.87 mg/L) 及びフェリチン (583.5 µg/L) の増加と関連していた。治験責任医師は本事象を APR として報告した。オリプダーゼ アルファは次回投与時も 2.0 mg/kg を継続投与した。

3.1.5.3 サイトカイン放出症候群

CRS は、単発の発熱からサイトカインストームに関連した心血管崩壊を含む多臓器症状までの広範囲にわたる臨床症状や臨床検査値の異常を示し、生物学的製剤の投与により発現する可能性がある。ASMKO マウスは、IL-6、IL-8、G-CSF、IL-1 α 、IL-1 β 及びマクロファージ炎症性タンパク質-1 α の増加と関連する重度で致死的なサイトカインストームを発現した。

いずれの患者でも CRS 又はサイトカインストームの TEAE は報告されなかった。

3.1.5.4 妊娠

DFI12712 (ASCEND) では投与期間中に妊娠した患者はいなかった。また、1名の成人男性患者のパートナーが妊娠した。妊娠はデータカットオフ時点では継続中であった。

3.1.5.5 過量投与

無症候性過量投与又は症候性過量投与は報告されなかった。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.5.6 投薬過誤

投薬過誤の TEAE は報告されなかった。

3.1.6 LTS13632 の投与場所（医療機関又は自宅）別の TEAE

LTS13632 では治験実施計画書の改訂第 1 版（2016 年 3 月 23 日）以降、患者は在宅で有資格の医療従事者からオリプダーゼ アルファの投与を受けることを選択できるものとした。CSR のデータカットオフ日（2019 年 12 月 10 日）までにデータを収集した LTS13632 の 24 名の患者のうち 14 名（成人 5 名及び小児 9 名）は在宅で投与を受けた。

LTS13632 において、14 名が在宅でオリプダーゼ アルファの投与を受け、8 名が 1 件以上の TEAE を発現し、1 名が IAR を発現した。5 名の患者はアルゴリズムで定義された IAR を発現した（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.1]）。在宅投与期間中に発現した TEAE は全て非重篤であり、治験薬の投与中止、投与中断又は減量に至った事象はなかった。

在宅投与期間中に報告された TEAE は、1 件の中等度の事象（精巣上体炎）を除き、全て軽度であった。在宅で投与された 14 名のうち、在宅投与期間中に比較的多く認められた TEAE は、頭痛及び挫傷（各 5 名）、口腔咽頭痛（4 名）及び恶心（3 名）であった（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.2] 及び [16.2.7.6.3]）。

在宅で投与された 14 名のうち、在宅投与期間中に 2 名以上の患者から報告されたアルゴリズムで定義された IAR は、頭痛（4 名）、発疹及び挫傷（各 2 名）であった（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.6.15]）。投薬過誤はなかった。

3.1.7 製造方法別の有害事象及び infusion associated reaction

臨床開発中に使用されたオリプダーゼ アルファ製剤の製造方法の概要を表 15 に示す。本項に記載する TEAE の解析には、 製法A* 製剤及び 製法B* 製剤を投与された患者を含む。本 Module のデータカットオフ日時点では、 申請製法* で製造されたオリプダーゼ アルファを投与された患者はいなかった。

表 15 - Olipudase alfa process designation in product development

Process designation	Bioreactor scale	Material disposition
初期製法*	30 L	Nonclinical Clinical: Phase 1a SPHINGO00605
製法A*	30 L	Nonclinical Clinical Phase 1b: DFI13412 (SPHINGO00812) Phase 2/3: DFI12712 ASCEND (PAP and ETP) Phase 1/2: DFI13803 Peds Phase 2: LTS13632

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Process designation	Bioreactor scale	Material disposition
製法B*	500 L	Nonclinical Clinical Phase 2/3: DFI12712 ASCEND (PAP and ETP) Phase 1/2: DFI13803 Peds Phase 2: LTS13632
申請製法*	500 L	Nonclinical Clinical Phase 2/3 : DFI12712 ASCEND (ETP) Phase 2: LTS13632

ETP = extension treatment period, PAP = primary analysis period.

オリプダーゼ アルファを投与された 39 名の成人患者のうち、10 名が 製法A* で製造されたオリプダーゼ アルファで投与を開始し、後に 製法B* で製造されたオリプダーゼ アルファに切り替えた。他の 29 名の成人患者は 製法B* で製造されたオリプダーゼ アルファのみを投与された。

小児患者 20 名のうち、全ての年齢コホート（青年、児童及び乳児／幼児）に最初に組み入れられた 12 名は、 製法A* で製造されたオリプダーゼ アルファで投与を開始して、その後 製法B* で製造されたオリプダーゼ アルファに切り替えた。残りの 8 名の小児患者は、児童及び乳児／幼児コホートに組み入れられ、 製法B* で製造されたオリプダーゼ アルファのみを投与された。

全体として、22 名の患者（成人 10 名及び小児 12 名）が 製法A* 製剤で投与を開始し、その後 製法B* 製剤に切り替えた。他の 37 名の患者は 製法B* 製剤のみを投与された。

TEAE 及び IAR の発現割合に及ぼすオリプダーゼ アルファ製剤の影響を検討するため、以下の 4 つの集団の解析を実施した。これら 4 つの集団の解析結果を表 16 に記載する。最初の 3 つの集団での解析結果を 3.1.7.2 項に要約し、4 つ目の集団の解析結果は Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.14.1]～[Appendix 4.14.17] に示す。

- 製法A* 製剤のみ（ 製法A* 製剤投与中 [While on 製法A*] ）： 製法A* 製剤を投与中の 22 名の患者から得たデータを解析した。これらの患者はその後 製法B* 製剤を投与されたが、切替え後に収集したデータは含まれない。
- 製法B* 製剤のみ（ 製法A* 製剤の投与経験なし [Never on 製法A*] ）：これらの解析には、 製法B* 製剤のみ投与された患者 37 名から得た全データを含む。
- 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切替え（ 製法A* 製剤の投与経験あり [Ever on 製法A*] ）：これらの解析には、 製法A* 製剤で投与を開始し、 製法B* 製剤に切り替えた 22 名から得た全データが含まれる。「 製法A* 製剤のみ（ 製法A* 製剤投与中 [While on 製法A*] ）」の解析と同じ 22 名が含まれる。本集団には、 製法A* 製剤及び 製法B* 製剤の両製剤の投与中に得たデータが含まれるために、曝露期間は「 製法A* 製剤のみ」より長期である。長期の曝露に基づくため、投与切替え後に特定の TEAE が複数の患者から報告され

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

ない限り、併合解析中の EAIR は低下することになる。前述したとおり、概して TEAE の発現割合は経時的に減少した。

- 製法B* 製剤投与中（ 製法B* 製剤のみ + 製法A* 製剤から 製法B* 製剤への切替え後 [While on 製法B*] ）：これらの解析には、 製法B* 製剤のみの投与を受けた患者 37 名から得たデータと 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えた後に収集された患者 22 名のデータが含まれる。

表 16 - Patient disposition based on manufacturing process

Study/Patient population	Number patients	製法A* (While on 製法A*) (N=22)	製法B* only (Never on 製法A*) (N=37)	製法A* to 製法B* (Ever on 製法A*) (N=22)	While on (製法B* only + after switching from 製法A* to 製法B*) (N=59)
Overall	59	22	37	22	59
Adult	39	10	29	10	39
Pediatric	20	12	8	12	20

IAR = infusion associated reaction; TEAE = treatment-emergent adverse event.

3.1.7.1 製造方法別の曝露状況

曝露期間の中央値は、「 製法A* 製剤のみ」の患者で 1.86 年（範囲：0.3～4.1 年、 製法B* 製剤に切替え前）であり、「 製法B* 製剤のみ」では 1.34 年（範囲：0.1～2.3 年）であった（表 17）。曝露期間の中央値は、「 製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切替え」が最も長く、3.58 年（範囲：2.4～6.6 年）であった。本集団には 製法A* 製剤のみのデータと 製法B* 製剤に切替え後のデータが含まれる。

表 17 - Summary of extent of exposure by process

Extent of treatment exposure	製法A* only ^a (While on 製法A*) (N=22)	製法B* only (Never on 製法A*) (N=37)	製法A* to 製法B* (Ever on 製法A*) (N=22)
Cumulative duration of olipudase alfa exposure (patient-years)	46.29	47.97	90.56
Duration on olipudase alfa (years)			
Number of patients with value	22	37	22
Mean (SD)	2.10 (1.280)	1.30 (0.568)	4.12 (1.444)
Median	1.86	1.34	3.58
Min : Max	0.3 : 4.1	0.1 : 2.3	2.4 : 6.6

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Extent of treatment exposure	製法A* only ^a (While on 製法A*) (N=22)	製法B* only (Never on 製法A*) (N=37)	製法A* to 製法B* (Ever on 製法A*) (N=22)
Distribution of duration on olipudase alfa, n (%)			
>0 to < 1 year	5(22.7%)	10(27.0%)	0
>=1 to < 2 years	7(31.8%)	23(62.2%)	0
>=2 to < 3 years	5(22.7%)	4(10.8%)	8(36.4%)
>=3 to < 4 years	1(4.5%)	0	5(22.7%)
>=4 to < 5 years	4(18.2%)	0	4(18.2%)
>=5 years	0	0	5(22.7%)
Cumulative distribution of duration on olipudase alfa, n (%)			
>0 year	22(100.0%)	37(100.0%)	22(100.0%)
>=1 year	17(77.3%)	27(73.0%)	22(100.0%)
>=2 years	10(45.5%)	4(10.8%)	22(100.0%)
>=3 years	5(22.7%)	0	14(63.6%)
>=4 years	4(18.2%)	0	9(40.9%)
>=5 years	0	0	5(22.7%)
Duration on olipudase alfa in dose escalation period (years)			
Number of patients with value	--	37	22
Mean (SD)	--	0.33 (0.151)	0.31 (0.065)
Median	--	0.27	0.31
Min : Max	--	0.0 : 1.0	0.2 : 0.5

Percentages are based on the number of safety set in each group.

The duration of exposure is the duration while a patient is on that process.

Dose escalation period is the time period from the first dose of olipudase alfa to the first time when the highest tolerated dose was infused.

^a Patients in this group initiated treatment with product from 製法A* product and switched to product from 製法B*. Only data collected during treatment with product from 製法A* are included.

Source: 5.3.5.3 ISS Appendix 3.5.1 and Appendix 3.5.4)

3.1.7.2 製造方法別の TEAE 及び infusion associated reaction

製造方法別の TEAE、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の概要を表 18 に示す。製造方法別の IAR、過敏症 IAR 及びアナフィラキシー反応 IAR を表 19 に示す。

成人の安全性併合解析対象集団における製造方法別の全ての TEAE を、Module 5.3.5.3 ISS

[Appendix 4.14.1]及び[Appendix 4.14.17]に、治験薬の投与中止に至った TEAE を[Appendix 4.14.3]及び[Appendix 4.14.19]、並びに重篤な TEAE を[Appendix 4.14.6]及び[Appendix 4.14.22]に要約する。小児の安全性併合解析対象集団における製造方法別の全ての TEAE を[Appendix 4.14.1]及び[Appendix 4.14.17]

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

に、投与中止に至った TEAE を[Appendix 4.14.4]及び[Appendix 4.14.20]に、並びに重篤な TEAE を [Appendix 4.14.7]及び[Appendix 4.14.23]に要約する。

成人の安全性併合解析対象集団における製造方法別の治験実施計画書で規定された IAR を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.14.9]及び[Appendix 4.14.25]に、過敏症 IAR を[Appendix 4.14.12]及び [Appendix 4.14.28]に、並びにアナフィラキシー反応 IAR を[Appendix 4.14.15]及び[Appendix 4.14.31]に要約する。小児の安全性併合解析対象集団における製造方法別の治験実施計画書で規定された IAR を、 [Appendix 4.14.10]及び[Appendix 4.14.26]、過敏症 IAR を[Appendix 4.14.13]及び[Appendix 4.14.29]に、並びにアナフィラキシー反応 IAR を[Appendix 4.14.16]及び[Appendix 4.14.32]に要約する。

TEAE

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、「 製法A* 製剤のみ」（1432 件）の方が「 製法B* 製剤のみ」（410 件）より多くの TEAE が認められ、EAIR も同様であった（「 製法A* 製剤のみ」：3580.88 名/100 人年、「 製法B* 製剤のみ」：1143.96 名/100 人年）。比較的多く認められた TEAE の EAIR は、頭痛では「 製法A* 製剤のみ」及び「 製法B* 製剤のみ」でそれぞれ、817.11 名/100 人年及び 89.85 名/100 人年、悪心ではそれぞれ 140.30 名/100 人年及び 33.38 名/100 人年、上咽頭炎ではそれぞれ 37.98 名/100 人年及び 33.96 名/100 人年であり、「 製法A* 製剤のみ」の方が「 製法B* 製剤のみ」よりも高い傾向にあった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、「 製法A* 製剤のみ」（659 件）の方が「 製法B* 製剤のみ」（335 件）より多くの TEAE が認められ、EAIR も同様であった（「 製法A* 製剤のみ」：2057.75 名/100 人年、「 製法B* 製剤のみ」：1384.83 名/100 人年）。TEAE の EAIR は「 製法A* 製剤のみ」の方が「 製法B* 製剤のみ」よりも高かったが、それぞれの TEAE で同様ではなく、傾向も認められなかった。比較的多く認められた TEAE の EAIR は、発熱では「 製法A* 製剤のみ」及び「 製法B* 製剤のみ」でそれぞれ、91.20 名/100 人年及び 166.13 名/100 人年、咳嗽ではそれぞれ（86.47 名/100 人年及び 121.95 名/100 人年）、嘔吐ではそれぞれ 92.39 名/100 人年及び 61.62 名/100 人年であった。 製法A* 製剤から 製法B* 製剤へ切り替えた患者では、TEAE の発現件数は切り替え後で少なかった（ 製法A* 製剤投与中：659 件、 製法B* 製剤切替え後：272 件）。

重篤な TEAE

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、重篤な TEAE の EAIR は、「 製法A* 製剤のみ」（9.12 名/100 人年）の方が「 製法B* 製剤のみ」（20.55 名/100 人年）よりも低かった。感染症および寄生虫症 (SOC) の EAIR に両集団間で差が認められた（「 製法B* 製剤のみ」：6.04 名/100 人年、「 製法*

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

A* 製剤のみ」：発現なし）。 製法A* から 製法B* 製剤へ切り替えた患者では、 製法B* 製剤切替え後に 1名に 1件の重篤な TEAE が発現した（ 製法A* 製剤投与中：6 件、 製法B* 製剤切替え後：1 件）。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、重篤な TEAE の EAIR は、「 製法A* 製剤のみ」（14.23 名/100 人年）の方が「 製法B* 製剤のみ」（50.17 名/100 人年）よりも低かった。感染症および寄生虫症 (SOC) の EAIR に両集団間で差が認められた（「 製法A* 製剤のみ」：4.37 名/100 人年、「 製法B* 製剤のみ」：33.08 名/100 人年）。 製法A* から 製法B* 製剤へ切り替えた患者では、製法B* 製剤切替え後に 2名に 2件の重篤な TEAE が発現した（ 製法A* 製剤投与中：7 件、 製法B* 製剤切替え後：2 件）。

治験薬の投与中止に至った TEAE

小児患者において、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった。小児患者 2名が治験薬の投与中断に至った TEAE を発現し、両患者はともに 製法B* 製剤のみの投与を受けていた。成人患者において、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった。

IAR

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、治験実施計画書で規定された IAR の EAIR は、「 製法A* 製剤のみ」（125.95 名/100 人年）の方が「 製法B* 製剤のみ」（73.53 名/100 人年）より高かった。最も多く認められた IAR は頭痛で、EAIR は「 製法A* 製剤のみ」で 49.87 名/100 人年、「 製法B* 製剤のみ」で 13.41 名/100 人年であった。 製法A* 製剤から 製法B* 製剤へ切り替えた患者では、製法B* 製剤切替え後に認められた IAR は少なかった（ 製法A* 製剤投与中：134 件、 製法B* 製剤切替え後：10 件）。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、治験実施計画書で規定された IAR の EAIR は、「 製法A* 製剤のみ」（52.25 名/100 人年）の方が「 製法B* 製剤のみ」（99.20 名/100 人年）より低かった。比較的多く認められた IAR の EAIR は、発熱では「 製法A* 製剤のみ」及び「 製法B* 製剤のみ」でそれぞれ 30.46 名/100 人年及び 22.18 名/100 人年）、蕁麻疹では 9.41 名/100 人年及び 36.62 名/100 人年及び嘔吐では 22.57 名/100 人年及び 23.49 名/100 人年であった。 製法A* 製剤から 製法B* 製剤へ切り替えた患者では、 製法B* 製剤切替え後に認められた IAR は少なかった（ 製法A* 製剤投与中：54 件、 製法B* 製剤切替え後：3 件）

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

過敏症 IAR

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、治験薬投与下で発現した過敏症 IAR の EAIR は、「製法A* 製剤のみ」(11.21名/100人年)の方が「製法B* 製剤のみ」(16.95名/100人年)よりも低かった。主に皮膚および皮下組織障害(SOC)のTEAEに両集団間で差が認められた(「製法A* 製剤のみ」:9.78名/100人年、「製法B* 製剤のみ」:16.95名/100人年)。製法A* 製剤から 製法B* 製剤への切替え後に認められた過敏症 IAR はなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、治験薬投与下で発現した過敏症 IAR の EAIR は、「製法A* 製剤のみ」(28.50名/100人年)の方が「製法B* 製剤のみ」(36.62名/100人年)よりも低かった。最も多く認められた過敏症 IAR は蕁麻疹であり、「製法A* 製剤のみ」では過敏症 IAR 13件のうち2件(9.41名/100人年)、「製法B* 製剤のみ」では過敏症 IAR 29件のうち23件(36.62名/100人年)であった。製法A* 製剤から 製法B* 製剤へ切り替えた患者では、製法B* 製剤切替え後に認められた過敏症 IAR は少なかった(製法A* 製剤投与中:13件、製法B* 製剤切替え後:2件)。

アナフィラキシー反応 IAR

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、アナフィラキシー反応 IAR は認められなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、「製法B* 製剤のみ」の1名のみがアナフィラキシー反応 IAR を発現した。

製造方法別の TEAE 及び IAR の解析結果のまとめ

成人患者において、TEAE、重篤なTEAE、IAR 及び過敏症 IAR の発現割合は、いずれの製造方法でも一貫した傾向を示さなかった。重篤なTEAE の EAIR は「製法B* 製剤のみ」で高く、過敏症 IAR の EAIR は「製法B* 製剤のみ」でやや高く、TEAE 及び IAR の EAIR は「製法A* 製剤のみ」で高かった。小児患者においては、重篤なTEAE、IAR 及び過敏症 IAR の EAIR が「製法B* 製剤のみ」で高く、TEAE の EAIR は「製法A* 製剤のみ」で高かった。製法A* 製剤から 製法B* 製剤への切替えにより AE 発現は誘発されなかった。製法A* 製剤から 製法B* 製剤に切り替えた小児患者及び成人患者では、TEAE、重篤なTEAE、IAR 及び過敏症 IAR の発現割合は、「製法B* 製剤切替え後」の方が「製法A* 製剤投与中」より低いか同程度であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

いずれの製造方法においても TEAE との一貫した関連性は認められないことから、オリプダーゼアルファの 製法A* 製剤と 製法B* 製剤の製造方法の違いは安全性プロファイルに影響しないことが示された。

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 18 - Overview of treatment-emergent adverse events by process (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set

	製法A* (While on 製法A*)			製法B* (Never on 製法A*)			製法A* to 製法B* (Ever on 製法A*)		
	n/N (%)	Events	EAIR (PY)	n/N (%)	Events	EAIR (PY)	n/N (%)	Events	EAIR (PY)
TEAEs									
Overall	22/22 (100%)	2091	2550.95 (0.9)	36/37 (97.3%)	745	1189.95 (3.0)	22/22 (100%)	2881	2550.95 (0.9)
Adult	10/10 (100%)	1432	3580.88 (0.3)	28/29 (96.6%)	410	1143.96 (2.4)	10/10 (100%)	1950	3580.88 (0.3)
Pediatric	12/12 (100%)	659	2057.75 (0.6)	8/8 (100%)	335	1384.83 (0.6)	12/12 (100%)	931	2057.75 (0.6)
Treatment-emergent SAEs									
Overall	5/22 (22.7%)	13	11.62 (43.0)	10/37 (27.0%)	19	26.90 (37.2)	8/22 (36.4%)	16	10.77 (74.3)
Adult	2/10 (20.0%)	6	9.12 (21.9)	6/29 (20.7%)	10	20.55 (29.2)	3/10 (30.0%)	7	7.53 (39.9)
Pediatric	3/12 (25.0%)	7	14.23 (21.1)	4/8 (50.0%)	9	50.17 (8.0)	5/12 (41.7%)	9	14.53 (34.4)
TEAEs leading to incomplete doses^b									
Overall	0/22	0	0 (46.4)	2/37 (5.4%)	3	4.37 (45.7)	0/22	0	0 (90.5)
Adult	0/10	0	0 (23.0)	0/29	0	0 (35.9)	0/10	0	0 (46.6)
Pediatric	0/12	0	0 (23.4)	2/8 (25.0%)	3	20.33 (9.8)	0/12	0	0 (43.9)

N = Number of patients treated within overall/adult/pediatric group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category, EAIR = exposure adjusted incidence rate, PY = Patient Year, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event, EAIR = $100 \times n / PY$.

For patients with an event while on the process ((never 製法B*), the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion of this process to the time of first event while on this process; for patients without event while on the process, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure on this process.

a Patients in this group initiated treatment with product from 製法A* product and switched to product from 製法B*. Only data collected during treatment with product from 製法A* are included.

b Any TEAE for which the infusion was interrupted at that visit and not completed was actually recorded as a treatment discontinuation.

Source: ISS Appendix 4, Tables 4.14.1, 4.14.2, 4.14.3, 4.14.4, 4.14.5, 4.14.6, 4.14.7, 4.14.17, 4.14.18, 4.14.19, 4.14.20, 4.14.21, 4.14.22, 4.14.23

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 19 - Overview of infusion associated reactions by process (exposure adjusted incidence rate calculated) - Olipudase alfa safety set

	製法A* only ^a While on 製法A*			製法B* only (Never on 製法A*)			製法A* to 製法B* (Ever on 製法A*)		
	n/N (%)	Events	EAIR (PY)	n/N (%)	Events	EAIR (PY)	n/N (%)	Events	EAIR (PY)
Protocol-defined IARs^b									
Overall	14/22 (63.6%)	188	73.86 (19.0)	19/37 (51.4%)	129	78.91 (24.1)	14/22 (63.6%)	201	39.50 (35.4)
Adult	7/10 (70.0%)	134	125.95 (5.6)	14/29 (48.3%)	71	73.53 (19.0)	7/10 (70.0%)	144	56.18 (12.5)
Pediatric	7/12 (58.3%)	54	52.25 (13.4)	5/8 (62.5%)	58	99.20 (5.0)	7/12 (58.3%)	57	30.46 (23.0)
Hypersensitivity IARs^c									
Overall	7/22 (31.8%)	16	19.78 (35.4)	8/37 (21.6%)	43	21.22 (37.7)	7/22 (31.8%)	18	10.53 (66.5)
Adult	2/10 (20.0%)	3	11.21 (17.8)	5/29 (17.2%)	14	16.95 (29.5)	2/10 (20.0%)	3	5.46 (36.6)
Pediatric	5/12 (41.7%)	13	28.50 (17.5)	3/8 (37.5%)	29	36.62 (8.2)	5/12 (41.7%)	15	16.73 (29.9)
Anaphylaxis IARs^d									
Overall	0/22	0	0 (46.4)	1/37 (2.7%)	1	2.15 (46.4)	0/22	0	0 (90.5)
Adult	0/10	0	0 (23.0)	0/29	0	0 (35.9)	0/10	0	0 (46.6)
Pediatric	0/12	0	0 (23.4)	1/8 (12.5%)	1	9.48 (10.5)	0/12	0	0 (43.9)

2.7.4 臨床的安全性

オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

製法A* only ^a While on 製法A*			製法B* only (Never on 製法A*)			製法A* to 製法B* (Ever on 製法A*)		
n/N (%)	Events	EAIR (PY)	n/N (%)	Events	EAIR (PY)	n/N (%)	Events	EAIR (PY)

N = Number of patients treated within overall/adult/pediatric group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category, EAIR = exposure adjusted incidence rate, IAR = infusion associated reaction, PY = Patient Year

For patients with an event while on the process (製法A* or 製法B*), the patient year is calculated as time from first olipudase alfa infusion of this process to the time of first event while on this process; for patients without event while on the process, it is calculated as the total duration of olipudase alfa exposure on this process. EAIR = $100 \times n/PY$.

a Patients in this group initiated treatment with product from 製法A* product and switched to product from 製法B*. Only data collected during treatment with product from 製法A* are included.

b Protocol-defined IARs are adverse events that occur during the infusion or within up to 24 hours after the start of the infusion and are considered related or possibly related to study treatment as judged by the investigator or the sponsor.

c Any combination of PT terms from Categories B (Upper Airway/Respiratory) and C (Angioedema/Urticaria/Pruritus/Flush), Categories D (Cardiovascular/Hypotension) and B, or Categories D and C that happened within 24 hours of each other were also included. Maximum combinations were used and symptoms within one combination were counted as one event.

d Anaphylaxis reaction infusion associated reactions (IARs) are protocol-defined IARs that are further identified based on the algorithmic approach defined in Introductory Guide for SMQs. Specifically, all Anaphylactic reaction SMQ 20000021 narrow search PT terms were included.

Source: ISS Appendix 4, Tables 4.14.8, 4.14.9, 4.14.10, 4.14.11, 4.14.12, 4.14.13, 4.14.14, 4.14.15, 4.14.16, 4.14.24, 4.14.25, 4.14.26, 4.14.27, 4.14.28, 4.14.29, 4.14.30, 4.14.31, 4.14.32

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.1.8 追加の臨床安全性データ

DFI12712 (ASCEND) 及び LTS13632 は、データカットオフ日（それぞれ 2019 年 10 月 17 日及び 2019 年 12 月 10 日）以降も進行中である。オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団の安全性データをこれら 2 試験の追加のデータカットオフ日（それぞれ 2021 年 3 月 15 日及び 2021 年 3 月 1 日）までに得られたデータを含めて更新した。曝露状況の概要を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 7.1.1.1] に、TEAE の概要を [Appendix 7.2.1.1] に、比較的多く認められた TEAE を [Appendix 7.2.1.2] に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を [Appendix 7.2.1.3] に示す。これらの結果から新たな安全性の懸念事項は認められず、オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルに影響はないことが示された。

3.2 個別有害事象の文章による説明

個別有害事象の症例叙述の対象とした事象は臨床試験 4 試験全てで同じであり、以下にその基準を示す。各臨床試験における症例叙述は、それぞれの CSR に記載する（Module 5.3.5.2 [DFI13412]、[LTS13632]、[DFI13803] 及び Module 5.3.5.1 [DFI12712]）。

- 死亡
- SAE
- 治験薬の投与中止に至った AE
- 特に注目すべき有害事象：
 - 治験実施計画書で規定された IAR
 - 女性患者又は男性患者のパートナーの妊娠
 - 症候性の治験薬過量投与
 - AST、ALT、総ビリルビン又は ALP のベースライン（オリプダーゼ アルファ投与前）からの 3 倍超かつ ULN を超える増加
 - AST 又は ALT の ULN の 2 倍超で、総ビリルビン又は ALP のベースラインの 1.5 倍を超える増加
 - 疲労、恶心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛（成人のみ）、発熱、発疹、又は好酸球増加症（ULN 超）の症状を伴う ALT 又は AST の ULN の 3 倍を超えて、ベースライン（オリプダーゼ アルファ投与前）から 2 倍を超える増加
 - DFI13803 のみ：無症候性の治験薬過量投与

4 臨床検査値の評価

4.1 ベースラインからの変化及び個々の患者の変化

4.1.1 血液学的検査

4.1.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

ベースラインからの変化

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期における血液学的パラメータのベースラインからの変化を Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data – Part 2 [16.2.8.2.6]に示す。平均白血球数の経時的な推移を[16.2.8.2.7]及び[16.2.8.2.8]に示す。

DFI12712 (ASCEND) PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群での血液学的パラメータのベースラインからの平均変化量には散発的な変動が認められたが、これらは一過性であり、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群間で一貫した違いはみられなかった。いずれの群でも、投与前後の値に差は認められなかった。

個々の患者の変化

DFI12712 (ASCEND) PAP 期における血液学的パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化を Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data – Part 2 [16.2.8.2.4]に示す。

DFI12712 (ASCEND) PAP 期においてオリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群のいずれも、正常値から低値へ移行した患者は少数であり、両群間で一貫した違いは認められなかった。治験薬投与前後でのカテゴリーの変化は、両群間で同様であった。白血球数、リンパ球又は好中球数がベースラインで正常値であったが最終来院時に低値に移行した患者は、いずれの群も 1 名以下であった。

- 白血球数：オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで低値であった 6 名のうち 3 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 12 名は最終来院時も正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで低値であった 3 名のうち、2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 15 名のうち、1 名が最終来院時に低値に移行した。
- リンパ球数：オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで低値であった 4 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 14 名は、最終来院時も正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで低値であった 2 名のうち、最終来院時に 1 名が正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 16 名は、最終来院時も正常値であった。
- 好中球数：オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで低値であった 4 名のうち 1 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 14 名は、最終来院時も正常値で

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

あった。プラセボ群では、ベースラインで正常値であった 18 名のうち 1 名が最終来院時に低値に移行し、残りの 17 名は最終来院時も正常値であった。

4.1.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象における血液学的パラメータのベースラインからの変化を、Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 6.1.1](#)]に示す。

ベースラインからの変化

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、血液学的パラメータのベースラインからの平均変化量に散発的な変動が認められたが、概してこれらは一過性であり、解析対象患者数が減少した後の時点でも認められた。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、血液学的パラメータのベースラインからの平均変化量に散発的な変動が認められたが、概してこれらは一過性であり、解析対象患者数が減少した後の時点でも認められた。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、血液学的パラメータのベースラインからの変化に散発的な変動が認められたが、概してこれらは一過性であり、解析対象患者数が減少した後の時点でも認められた。

個々の患者の変化

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、血液学的パラメータは、ベースラインと比べ最終来院時により多くの患者が正常値を示した（Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 6.1.5](#)]）。

- 白血球数：ベースラインで低値であった 10 名のうち 6 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 29 名のうち 2 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 29 名であったが、最終来院時では 33 名であった。
- リンパ球数：ベースラインで低値であった 5 名のうち 4 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 34 名のうち 3 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 34 名であったが、最終来院時では 35 名であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 好中球数：ベースラインで低値であった 5 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 34 名のうち 1 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 34 名であったが、最終来院時では 35 名であった。
- 血小板数：ベースラインで低値であった 33 名のうち 14 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 6 名全ては最終来院時でも正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 6 名であったが、最終来院時では 20 名であった。
- ヘモグロビン：ベースラインで低値であった 8 名のうち 5 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 31 名全ては最終来院時でも正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 31 名であったが、最終来院時では 36 名であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、血液学的パラメータは、ベースラインと比べ最終来院時により多くの患者が正常値を示した (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.5])。

- 白血球数：ベースラインで低値であった 9 名のうち 4 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 11 名のうち 1 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 11 名であったが、最終来院時では 14 名であった。
- リンパ球数：ベースラインで低値であった 3 名全ては最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった患者で最終来院時に低値に移行した患者はいなかった。正常値の患者は、ベースラインでは 17 名であったが、最終来院時では 20 名全てであった。
- 好中球数：ベースラインで低値であった 1 名は最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 19 名全ては最終来院時でも正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 19 名であったが、最終来院時では 20 名全てであった。
- 血小板数：ベースラインで低値であった 17 名のうち 8 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 3 名は、最終来院時でも全て正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 3 名であったが、最終来院時では 11 名であった。
- ヘモグロビン：ベースラインで低値であった 6 名のうち 5 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 14 名のうち 2 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 14 名であったが、最終来院時では 17 名であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、血液学的パラメータの低値から正常値への移行は、正常値から低値への移行より多く認められた。これは血液学的パラメータが改善したことを示している (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.5])。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 白血球数：ベースラインで低値であった 19 名のうち 10 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 40 名のうち 3 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 40 名であったが、最終来院時では 47 名であった。
- リンパ球：ベースラインで低値であった 8 名のうち 7 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 51 名のうち 3 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 51 名であったが、最終来院時では 55 名であった。
- 好中球数：ベースラインで低値であった 6 名のうち 3 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 53 名のうち 1 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 53 名であったが、最終来院時では 55 名であった。
- 血小板数：ベースラインで低値であった 50 名のうち 22 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 9 名全では、最終来院時でも正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 9 名であったが、最終来院時では 31 名であった。
- ヘモグロビン：ベースラインで低値であった 14 名のうち 10 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 45 名のうち 2 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 45 名であったが、最終来院時では 53 名であった。

4.1.2 血液生化学検査

4.1.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

ベースラインからの変化

DFI12712 (ASCEND) PAP 期における血液生化学パラメータのベースラインからの変化を、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data – Part 1 [16.2.8.1.6] 及び [16.2.8.1.7] に示す。

DFI12712 (ASCEND) PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群でのほとんどのパラメータに変動が認められたが、一過性であった。

個々の患者の変化

DFI12712 (ASCEND) PAP 期における血液生化学パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化を Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data – Part 1 [16.2.8.1.4] に示す。

DFI12712 (ASCEND) PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群のいずれの群でも、低値又は高値へ移行した患者は少数であり、両群間で一貫した違いは認められなかった。治験薬投与前後でのカテゴリーの変化は、概して両群間で同様であった。ベースラインから PAP 期の最終来院時まで、3 名以上の患者に移行が認められた血液生化学パラメータのカテゴリーの変化について以下に要約する。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- 血中尿素窒素（BUN）：オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで高値であった 3 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。残りの 15 名の患者は、ベースライン及び最終来院時ともに正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで正常値の 1 名が、高値に移行した。ベースラインで高値であった 1 名は最終来院時も高値であった。残りの 16 名は、ベースライン及び最終来院時ともに正常値であった。
- クレアチニナーゼ：オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで正常値であった 1 名が最終来院時に高値に移行した。ベースラインで高値であった 1 名は最終来院時も高値であった。ベースラインで低値であった 2 名は、最終来院時に正常値に移行した。残りの 14 名の患者は、ベースライン及び最終来院時ともに正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで正常値であった 14 名のうち 2 名が最終来院時に高値に移行した。ベースラインで低値であった 4 名のうち 1 名が最終来院時に正常値に移行した。残りの 12 名は、ベースライン及び最終来院時ともに正常値であった。
- 血糖：オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで高値であった 5 名のうち 3 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで低値であった 1 名は最終来院時に正常値に移行した。残りの 12 名の患者は、ベースライン及び最終来院時も正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで高値であった 3 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 3 名が高値に移行した。ベースラインで低値であった 1 名が最終来院時に正常値に移行した。残りの 11 名は、ベースライン及び最終来院時ともに正常値であった。

4.1.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

ベースラインからの変化

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象における血液生化学パラメータのベースラインからの変化を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.2.1] に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、Week 26 に無症候性のクレアチニナーゼの増加が認められ、これは最終来院時まで継続した。治験薬投与期間中のいずれかの時点で ULN を超えるクレアチニナーゼ値を示したのは 7 名であった。LTS13632（先行試験 DFI13412）で Month 30 に 1 名の患者が、無症候性のクレアチニナーゼ増加（4790 U/L、24 x ULN、ULN = 200 U/L）を発現した。本患者はスタチン系製剤の投与を受けておらず、他の安全性バイオマーカーの変化は同時に認められなかった。データカットオフ日後に安全性データベースで報告された臨床検査データによると、本患者のデータカットオフ日の 3 か月後のクレアチニナーゼ値は基準範囲内であった。他の血液生化学パラメータについて、ベースラインからの変化に変動が認められたが、概してこれらは一過性であり、解析対象患者数が減少した後の時点で認められた。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、血液生化学パラメータのベースラインからの変化に変動が認められたが、概してこれらは一過性であり、解析対象患者数が減少した後の時点で認められた。クレアチニナーゼはベースラインで測定しなかったため、成人患者の値と比較することが出来なかった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、成人患者のクレアチニナーゼの増加を除いて、血液生化学パラメータのベースラインからの変化に散発的な変動が認められたが、概してこれらは一過性であり、解析対象患者数が減少した後の時点で認められた。

個々の患者の変化

血液生化学パラメータの変化を Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 6.2.5](#)]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、最終来院時の血液生化学パラメータの正常値から低値又は高値への移行はまれであった（3名未満）。多くの場合、最終来院時に正常値を示した患者数は増加した。BUN、総コレステロール及び血糖において、正常値から低値又は高値への移行が3名以上の患者で認められた。

- BUN：ベースラインで高値であった4名のうち2名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった35名のうち3名が最終来院時に高値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは35名であったが、最終来院時では34名であった。
- 総コレステロール：ベースラインで低値であった4名のうち1名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった28名のうち8名が最終来院時に低値に移行した。ベースラインで高値であった7名のうち、2名が最終来院時に低値に、3名が正常値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは28名であったが、最終来院時では24名であった。
- 血糖：ベースラインで高値であった7名のうち4名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで低値であった1名は、最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった31名のうち7名が最終来院時に高値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは31名であったが、最終来院時では29名であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、最終来院時の血液生化学パラメータの正常値から低値又は高値への患者はまれ（3名未満）であった。多くの場合、最終来院時に正常値を示した患者数は増

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

加した。総コレステロールにおいて、正常値から低値への移行が3名以上の患者で認められたが、低値又は高値から正常値に移行した患者の方が多かった。

- 総コレステロール：ベースラインで高値であった9名のうち8名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで低値であった1名は最終来院時も低値であった。ベースラインで正常値であった10名のうち3名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは10名であったが、最終来院時では15名であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、最終来院時での血液生化学パラメータの低値又は高値への移行はまれで、多くの場合、最終来院時に正常値を示した患者数は増加した。BUN、総コレステロール及び血糖において、正常値から低値又は高値への移行が3名以上の患者で認められた。

- BUN：ベースラインで高値であった5名のうち3名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった54名のうち3名が最終来院時に高値に移行した。ベースライン及び最終来院時の正常値の患者数に変化はなく、共に54名であった。
- 総コレステロール：ベースラインで低値であった5名のうち1名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった38名のうち11名が最終来院時に低値に移行した。ベースラインで高値であった16名のうち11名が最終来院時に正常値に移行し、3名は低値に移行した。正常値の患者はベースラインでは38名であったが、最終来院時では39名であった。低値の患者は、ベースラインでは5名であったが、最終来院時では18名であった。
- 血糖：ベースラインで高値であった7名のうち4名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった51名のうち9名が最終来院時に高値に移行した。ベースラインで低値であった1名は、最終来院時に正常値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは51名であったが、最終来院時では47名であった。

4.1.3 肝機能検査

4.1.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

ベースラインからの変化

DFI12712 (ASCEND) PAP 期における血液肝機能パラメータのベースラインからの変化を、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data – Part 3 [16.2.8.3.6]に示す。肝機能パラメータの平均値の経時的な推移を、ALTについて[16.2.8.3.7]、[16.2.8.3.8]及び[16.2.8.3.9]に、ASTについて[16.2.8.3.10]、[16.2.8.3.11]及び[16.2.8.3.12]に、総ビリルビンについて[16.2.8.3.13]、[16.2.8.3.14]及び[16.2.8.3.15]に示す。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群の患者では、ALT 及び AST の平均値が Week 16 まで減少した後、PAP 期終了時まで維持された。総ビリルビンの平均値は、Week 26 まで減少した後、Week 52 まで維持された。ALP 及び GGT では、これよりも小さいが一貫した減少が認められた。プラセボ群の患者では、一貫した肝機能パラメータの平均値の変化は認められなかった。

個々の患者の変化

肝機能パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化を、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data – Part 3 [16.2.8.3.4]に示す。

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、プラセボ群と比べオリプダーゼ アルファ群で多くの患者が高値から正常値に移行したことにより、オリプダーゼ アルファの投与による肝機能の改善が示唆された。ベースラインから PAP 期の最終来院時の値まで、2 名以上の患者で移行があった肝機能パラメータのカテゴリーの変化について以下に要約する。

- ALT : オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで高値であった 6 名のうち 5 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 12 名は、最終来院時も正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで高値であった 11 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 7 名のうち 1 名が最終来院時に高値に移行した。
- AST : オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで高値であった 5 名のうち 4 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 13 名は、最終来院時も正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで高値であった 8 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値だった 10 名のうち 1 名が最終来院時に高値に移行した。
- ALP : オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで高値であった 3 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 15 名のうち 1 名が最終来院時に低値に移行した。プラセボ群では、ベースラインで高値であった 2 名のうち 1 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 16 名のうち 2 名が最終来院時に高値に移行した。
- 総ビリルビン : オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで高値であった 5 名のうち 1 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 13 名は、最終来院時も正常値であった。プラセボ群では、ベースラインで高値であった 4 名のうち 2 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 14 名のうち 2 名が最終来院時に高値に移行した。
- GGT : オリプダーゼ アルファ群では、ベースラインで高値であった 1 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 17 名のうち 2 名が最終来院時に低値に移行した。プラセボ群では、ベースラインで高値だった 2 名が最終来院時も高値であった。ベースラインで正常値であった 16 名は最終来院時も正常値であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.1.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

ベースラインからの変化

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象における肝機能パラメータのベースラインからの変化を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.3.1]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ALT、AST、直接ビリルビン及び総ビリルビン並びに GGT の平均値の減少が認められたことにより、肝機能の改善が示唆された。なお、GGT の測定は一部の試験では実施しなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ALT、AST、直接ビリルビン及び総ビリルビンの平均値の減少が認められたことにより、肝機能の改善が示唆された。小児患者は、成人患者より顕著に改善が認められた。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ALT、AST、直接ビリルビン及び総ビリルビンの平均値の減少が認められたことにより、肝機能の改善が示唆された。一部の試験では GGT を測定しなかったため、成人患者で認められた GGT の減少は、限定的なデータに基づいている。小児患者では顕著な改善が認められた。

個々の患者の変化

肝機能パラメータのカテゴリーの変化を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.3.5]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、肝機能パラメータが高値の患者が減少したことにより、肝機能の改善が示唆された。

- ALP : ベースラインで高値であった 5 名のうち 3 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 34 名のうち 1 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 34 名であったが、最終来院時では 36 名であった。
- ALT : ベースラインで高値であった 16 名全ては最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 23 名のうち 1 名が最終来院時に低値に、1 名は高値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 23 名であったが、最終来院時では 37 名であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- AST : ベースライン高値であった 12 名のうち 10 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 27 名全ては最終来院時も正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 27 名であったが、最終来院時では 37 名であった。
- 直接ビリルビン : ベースラインで高値であった 4 名全ては最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 35 名全ては最終来院時も正常値であった。正常値の患者はベースラインでは 35 名であったが、最終来院時では 39 名であった。
- 総ビリルビン : ベースラインで高値であった 12 名のうち 7 名が最終来院時に正常値へ移行した。ベースラインで正常値であった 27 名のうち 3 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 27 名であったが、最終来院時には 31 名であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、肝機能パラメータが高値の患者が減少したことにより、肝機能の改善が示唆された。

- ALP : ベースラインで高値であった 2 名全てが最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 18 名のうち 1 名が最終来院時に高値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 18 名であったが、最終来院時では 19 名であった。
- ALT : ベースラインで高値であった 16 名のうち 14 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 4 名全ては最終来院時も正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 4 名であったが、最終来院では 18 名であった。
- AST : ベースラインで高値であった 16 名のうち 15 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 4 名全ては最終来院時も正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 4 名であったが、最終来院時では 19 名であった。
- 直接ビリルビン : ベースラインで高値であった 1 名は最終来院時に正常値へ移行した。ベースラインで正常値であった 19 名のうち 2 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 19 名であったが、最終来院時では 18 名であった。
- 総ビリルビン : ベースラインで高値であった 1 名は最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 19 名のうち 4 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 19 名であったが、最終来院時では 16 名であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、肝機能パラメータが高値の患者が減少したことにより、肝機能の改善が示唆された。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- ALP：ベースラインで高値であった 7 名のうち 5 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 52 名のうち、1 名が最終来院時に低値に、1 名は高値に移行した。正常値の患者はベースラインでは 52 名であったが、最終来院時では 55 名であった。
- ALT：ベースラインで高値であった 32 名のうち 30 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 27 名のうち 1 名が最終来院時に高値に、1 名が低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 27 名であったが、最終来院時では 55 名であった。
- AST：ベースラインで高値であった 28 名のうち 25 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 31 名全ては最終来院時も正常値であった。正常値の患者は、ベースラインでは 31 名であったが、最終来院時では 56 名であった。
- 直接ビリルビン：ベースラインで高値であった 5 名全ては最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 54 名のうち 2 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 54 名であったが、最終来院時では 57 名であった。
- 総ビリルビン：ベースラインで高値であった 13 名のうち 8 名が最終来院時に正常値に移行した。ベースラインで正常値であった 46 名のうち 7 名が最終来院時に低値に移行した。正常値の患者は、ベースラインでは 46 名であったが、最終来院時では 47 名であった。

4.1.3.3 オリプダーゼ アルファの臨床開発プログラムにおける肝機能検査の異常値解析

ASMD 患者では、肝障害は様々な重症度の肝損傷と関連している可能性がある。これは、オリプダーゼ アルファの臨床試験において、ベースラインで肝機能検査値が高値である患者の割合が高いこと、並びに ASMD 患者で肝線維化及び肝硬変の進行リスク上昇に関するデータが公表されていることにより示されている(2)(3)(4)(5)。さらに、非臨床データ及び臨床データのいずれにおいても、オリプダーゼ アルファの用量漸増期間中に、ASM の代謝産物であるセラミドが放出されることが示されており、これが肝臓の炎症の一因である可能性がある(6)。

このため、肝機能検査をオリプダーゼ アルファの臨床開発プログラム全体を通じて綿密に評価した。

オリプダーゼ アルファを投与した患者において、用量漸増期間中のいくつかの来院時の投与終了後 24~48 時間のトランスアミナーゼ値 (ALT 又は AST) に ULN の 2 倍を超える一過性の上昇が認められた。DFI12712 (ASCEND) の PAP 期中にオリプダーゼ アルファの投与を受けた 18 名のうち 4 名において、用量漸増期間中の投与終了後 24~48 時間のトランスアミナーゼ値 (ALT 又は AST) に ULN の 2 倍を超える一過性の上昇が認められた。同様に、小児患者 20 名のうち 7 名において、用量漸増中に投与終了後 24~48 時間のトランスアミナーゼ値の一過性の上昇が認められたが、投与期間中に投与前の値まで低下した。これら 11 名の全ての患者はベースラインでトランスアミナーゼ値が高値であった。そのうち成人患者の 4 名全て及び小児患者の 7 名中 6 名は、それぞれ Week 52 及び Week 64 までにトランスアミナーゼ値が ULN の 2 倍以下に改善した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

結論として、用量漸増期間中のオリプダーゼ アルファ投与終了後 24~48 時間にトランスマニナーゼの一過性の上昇が、DFI12712 (ASCEND) の PAP 期中の成人患者 18 名のうち 4 名に、小児患者 20 名のうち 7 名に認められた。これらの患者は全てベースラインでトランスマニナーゼ値が高値であったが、オリプダーゼ アルファの投与継続により正常値に移行した。これは、ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファの投与のベネフィットの一つである可能性がある。また、成人患者及び小児患者で観察された肝機能検査値の平均値の減少とも一致していた(Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 10.2.2]、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 10.3.1])。

4.1.4 血液凝固検査

4.1.4.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期における血液凝固パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化を、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data – Part 4 [16.2.8.4.1] に示す。また、血液凝固パラメータの平均値の経時的な推移を[16.2.8.4.2]、[16.2.8.4.3]、[16.2.8.4.4]及び[16.2.8.4.5]に示す。

PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群との間で、臨床的に意義のある違いは認められなかった。

4.1.4.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象における血液凝固パラメータのベースラインからのカテゴリーの変化を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.4.1] に示す。

ベースラインからの変化

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、血液凝固パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、血液凝固パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、血液凝固パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。活性化部分トロンボプラスチン時間の変動が認められたが、個々の値の範囲は大きかった。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.1.5 尿検査

4.1.5.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、尿 pH のオリプダーゼ アルファ群とプラセボ群との間で、臨床的に意義のある違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.4.5]）。

4.1.5.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象における尿パラメータを Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.5.1] に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、尿パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、尿パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、尿パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

4.2 臨床的に重要な可能性のある検査値異常

4.2.1 血液学的検査

4.2.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、ヘモグロビン値がベースラインから 20 g/L 以上減少した患者は、オリプダーゼ アルファ群（2/18 名、11.1%）と比べ、プラセボ群（4/18 名、22.2%）で多かった。白血球数が $3.0 \times 10^9 / L$ 未満（黒人以外）及び $2.0 \times 10^9 / L$ 未満（黒人）の患者は、オリプダーゼ アルファ群（7/18 名、38.9%）と比べ、プラセボ群（5/18 名、27.8%）より多かった。血小板数が $100 \times 10^9 / L$ 未満かつベースラインから 20% 減少した患者は、オリプダーゼ アルファ群（3/18 名、16.7%）と比べ プラセボ群（7/18 名、38.9%）で 2 倍以上多かった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.4.1]）。

血液学的検査値の PCSA に該当する患者の割合及び重症度において、オリプダーゼ アルファ群と プラセボ群の間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.2.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団におけるベースライン後の血液学的検査値の PCSA を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.1.3]に示す。また、成人の安全性併合解析対象集団のうちベースラインで PCSA に該当しない患者におけるベースライン後の血液学的検査値の PCSA を[Appendix 6.1.4]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで血液学的検査値の PCSA に該当しない成人患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、白血球数低値（11/34 名、 32.4%） 、 血小板数低値（6/25 名、 24.0%） 及び好中球数低値（7/37 名、 18.9%） であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで血液学的検査値の PCSA に該当した患者を含む全ての小児患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、白血球数低値（11 名、 55.0%） 、 ヘマトクリット低値（6 名、 30.0%） 、 リンパ球数低値（5 名、 25.0%） 、 好中球数低値（5 名、 25.0%） 及び血小板数低値（5 名、 25.0%） であった。白血球数低値は、児童（6 歳以上 12 歳未満） で最も発現割合が高かった（8 名、 88.9%） 。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ベースラインで血液学的検査値の PCSA に該当した患者を含む全体の患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、白血球数低値（27 名、 45.8%） 及び血小板数低値（16 名、 27.1%） であった。

4.2.2 血液生化学検査

4.2.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、最も多く認められた PCSA は、クレアチニン增加（ベースラインの値より 30%以上の増加）であり、オリプダーゼ アルファ群で 2 名（11.8%） 、 プラセボ群で 5 名（27.8%） に認められた。クレアチニンがベースラインより 100%以上増加した患者はいなかった。クレアチニンの 150 $\mu\text{mol/L}$ 以上の増加が、プラセボ群で 1 名（5.6%） に認められた。カリウムが 3 mmol/L 未満であった患者はいなかった。カリウムの 5.5 mmol/L 以上の増加が、プラセボ群で 1 名（5.6%） に認められた。3.9 mmol/L 以下かつ LLN 未満の低血糖が、オリプダーゼ アルファ群で 3 名（16.7%） 、 プラセボ群で 1 名（5.6%） に認められた。11.1 mmol/L 以上（非空腹時） ／7 mmol/L 超（空腹時） の高血糖が、各群で 1 名（5.6%） に認められた（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.4.2]） 。

血液生化学検査値の PCSA に該当する患者の割合及び重症度において、オリプダーゼ アルファ群と プラセボ群の間で臨床的に意義のある違いは、認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.2.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団におけるベースライン後の血液生化学検査値の PCSA を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.2.3] に示す。また、成人の安全性併合解析対象集団のうちベースラインで PCSA に該当しない患者におけるベースライン後の血液生化学検査値の PCSA を [Appendix 6.2.4] に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで血液生化学検査値の PCSA に該当しない成人患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、低血糖 (3.9 mmol/L 以下かつ LLN 未満、11/38 名、28.9%) 及び高血糖 (11.1 mmol/L 以上 [非空腹時] / 7 mmol/L 超 [空腹時]、5/39 名、12.8%) であった。

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、クレアチニンの 150 μmol/L 以上の増加が、プラセボ群で 1 名 (5.6%) に認められた。当該患者のベースラインのクレアチニンは 124 μmol/L であり、PAP 期の Week 10、12、14、16 及び 26 におけるクレアチニンは、それぞれ 158、170、151、151 及び 161 μmol/L であった。ETP 期でオリプダーゼ アルファ投与に切り替えられた後のクレアチニンは、Week 70 で 155 μmol/L、Week 80 で 157 μmol/L であった (PCSA 基準の 150 μmol/L 以上に該当)。その後、Week 92 で 143 μmol/L、Week 104 (データカットオフ日前の最終来院) で 146 μmol/L となり、PCSA の基準より減少した (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.8 Clinical laboratory data Part 1 [16.2.8.1.3])。

クレアチニンが持続的に増加した患者が 2 名いたが、PCSA には該当しなかった。これらの患者では、クレアチニンの増加に関連した治験薬の減量、注入中断又は投与中断はなく、クレアチニン増加に関する TEAE 報告もなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで血液生化学検査値の PCSA に該当した患者を含む全ての小児患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、BUN 増加 (6.4 mmol/L [18 mg/dL] 以上の増加、14 名、70.0%)、カリウム減少 (3.5 mmol/L 以下、3 名、15.0%) 及び低血糖 (2.7 mmol/L 未満、1 名、5.0%) であった。

BUN 増加が認められた 14 名のうち、クレアチニンが同時に増加した患者はいなかった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ベースラインで血液生化学検査値の PCSA に該当した患者を含む全体の患者で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、クレアチニン増加 (11 名、18.6%)、BUN 増加 (14 名、23.7%)、低血糖 (13 名、22.0%) 及び高血糖 (5 名、8.5%) であった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

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

肝機能パラメータの PCSA に加えて、DLT の基準をあらかじめ定義した。定義した DLT の基準は次のとおりである。

- DLT 1 : AST、ALT、総ビリルビン又は ALP が、ベースライン（オリプダーゼ アルファ投与開始前の値）から 3 倍超かつ ULN を超える増加
- DLT 2 : AST 又は ALT が、ULN の 2 倍超で、かつ総ビリルビン又は ALP がベースラインから 1.5 倍超の増加
- DLT 3 : 疲労、恶心、嘔吐、右上腹部痛若しくは圧痛、発熱、発疹、又は好酸球増加症の症状を伴う、ALT 又は AST の ULN の 3 倍超で、ベースライン（オリプダーゼ アルファ投与開始前の値）から 2 倍超の増加

4.2.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DLT

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群で DLT 1 に該当する事象が、1 名に 1 件認められた。プラセボ群で、DLT 2 に該当する事象が 4 名に 6 件認められた。また、プラセボ群で、DLT 3 に該当する事象の誤報告が 1 名に 1 件あった。本患者は、恶心の臨床症状は認められたが、DLT 3 の基準を満たす臨床検査値が報告されず、その後誤報告と判断された。eCRF の入力データに基づき PAP 期での DLT 3 として報告されたが、個々の患者一覧には報告されなかつたため、不一致が生じた (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [[Section 11.3.4.3](#)] 及び [[Section 11.2.1](#)])。DLT を発現した患者の詳細を Appendix 15.3.3 [[Patient narratives - AESI](#)] に示す。全体として、PAP 期中の DLT は、オリプダーゼ アルファ群よりもプラセボ群で多く認められた。

PCSA

DLT 基準とは異なり、肝機能検査の PCSA は、ベースライン値は考慮しなかった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [[Section 11.4.3](#)])。

ALT 及び AST が ULN の 5 倍を超える増加は、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 (各群 1 名)。オリプダーゼ アルファ群で、ALT が ULN の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えて増加した患者が 1 名 (1/18 名、5.6%) 認められた。本患者は、ベースライン時より ALT 及び総ビリルビンの増加が認められていた。

総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた増加が、オリプダーゼ アルファ群で 4 名、プラセボ群で 1 名に認められた。

全体として、いずれの群でも ALT 及び AST が、ULN の 3 倍を超えて増加した患者や ULN の 5 倍を超えて増加した患者は少なかった。総ビリルビン値が ULN の 2 倍を超えて増加した患者は、オリプダーゼ アルファ群の方がプラセボ群より多かったが、オリプダーゼ アルファ群の患者で認められたこれらの増加は持続的なものではなく、投与期間中を通じて減少が認められた (4.1.3.1 項)。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

4.2.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団におけるベースライン後の肝機能検査値の PCSA を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.3.3] に示す。また、成人の安全性併合解析対象集団のうちベースラインで PCSA に該当しない患者におけるベースライン後の肝機能検査値の PCSA を [Appendix 6.3.4] に示す。DLT に該当する患者は、より重度の基準で 1 回のみ集計した。

あらかじめ定義した DLT の基準に該当する患者の詳細は、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - AESI] 及び Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - AESI] に示す。

成人患者

DLT

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、DLT に該当する事象が 5 名に認められた。そのうち 4 名は、プラセボ群であった。

- DLT 1 : DFI12712 (ASCEND) のオリプダーゼ アルファ群の成人患者 1 名に 1 件の事象が認められた (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.3.4.3] 及び [Table 29])。

PCSA

ベースラインで肝機能検査値の PCSA に該当しない成人患者において投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、以下のとおりであった (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.3.4])。

- ALT : ALT の ULN の 3 倍を超える増加 (2 名、5.4%)、ALT の ULN の 5 倍を超える増加 (2 名、5.1%) 及び ALT の ULN の 10 倍を超える増加 (1 名、2.6%)
- AST : AST の ULN の 3 倍を超える AST 増加 (2 名、5.7%)、AST の ULN の 5 倍を超える増加 (2 名、5.1%) 及び AST の ULN の 10 倍を超える増加 (1 名、2.6%)
- ALP : ALP の ULN の 1.5 倍を超える増加 (1 名、2.6%)
- 総ビリルビン : 総ビリルビンの ULN の 1.5 倍を超える増加 (3 名、9.4%)、総ビリルビンの ULN の 2 倍を超える増加 (2 名、5.7%)

小児患者

DLT

DFI13803 (ASCEND-Peds) では、あらかじめ定義した DLT に該当する事象が、児童及び乳児／幼児で認められた。青年で DLT は認められなかった (Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 11.3.4.4] 及び [Table 20])。

- DLT 1 : 2 名 (10.0%、児童 1 名及び乳児／幼児 1 名)

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

- DLT 2 : 5 名 (25.0%、児童 2 名及び乳児／幼児 3 名)
- DLT 3 : 1 名 (5.0%、乳児／幼児 1 名)

PCSA

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで肝機能検査値の PCSA に該当した患者も含む全ての小児患者で投与期間中に認められた PCSA は、以下のとおりであった (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 6.3.3])。

- ALT : ALT の ULN の 3 倍を超える ALT 増加 (5 名、25.0%) 、ALT の ULN の 5 倍を超える増加 (3 名、15.0%) 及び ALT の ULN の 10 倍を超える増加 (1 名、5.0%)
- AST : AST の ULN の 3 倍を超える増加 (5 名、25.0%) 、AST の ULN の 5 倍を超える増加 (2 名、10.0%)
- ALP : ALP の ULN の 1.5 倍を超える増加 (5 名、25.0%)
- 総ビリルビン : 総ビリルビンの ULN の 1.3 倍以上の増加 (1 名、5.0%)

全体

DLT

安全性併合解析対象集団全体において、あらかじめ定義した DLT に該当する事象が 9 名に認められた (成人患者 1 名及び小児患者 8 名)。

PCSA

安全性併合解析対象集団全体において、ベースラインで肝機能検査値の PCSA に該当した患者を含む患者全体で投与期間中に比較的多く認められた PCSA は、ALT 高値 (9 名、15.3%) 、AST 高値 (10 名、16.9%) 、ALP 高値 (7 名、11.9%) 及び総ビリルビン高値 (11 名、18.6%) であった。1 名の患者に、ALT の ULN の 3 倍を超える増加及び総ビリルビンの ULN の 2 倍を超える増加が同時に認められた。成人患者 6 名 (15.4%) では総ビリルビンの顕著な増加が認められた。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

5.1 バイタルサイン

5.1.1 ベースラインからの変化

5.1.1.1 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団におけるバイタルサインのベースラインからの変化を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.1.1]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、バイタルサインのパラメータの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースラインでの PCSA を含め、バイタルサインのパラメータの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、全般的に、バイタルサインのパラメータの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

5.1.2 臨床的に重要な可能性のある検査値異常

5.1.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、収縮期血圧低下の PCSA (95 mm Hg 以下かつベースラインより 20 mm Hg 以上の減少) は、投与期間の PCSA で最も多く認められ、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群で同程度の発現割合であった。TEAE としては、低血圧が、オリプダーゼ アルファ群で 2 名（軽度）、プラセボ群で 2 名（軽度及び中等度）に認められた。低血圧の TEAE のうち、オリプダーゼ アルファ群の 1 件は IAR であったが、治験薬の投与は変更されなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.5.1]）。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

5.1.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の患者における投与期間中のバイタルサインの PCSA を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.1.2] に示す。また、ベースラインで PCSA に該当しない成人患者における投与期間中のバイタルサインの PCSA を [Appendix 5.1.3] に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで PCSA に該当しない成人患者では、心拍数減少（6/39 名、15.4%）は心拍数増加（2/39 名、5.1%）より多かった。収縮期血圧低下（26/38 名、68.4%）及び拡張期血圧低下（13/39 名、33.3%）は、収縮期血圧上昇（8/38 名、21.1%）及び拡張期血圧上昇（3/39 名、7.7%）より多かった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで PCSA に該当した患者を含む全ての小児患者では、心拍数減少及び心拍数増加は各 8 名（40.0%）であった。全ての年齢グループを通して小児患者の多くに、収縮期血圧上昇（16 名、80.0%）、拡張期血圧上昇（19 名、95.0%）及び拡張期血圧低下（16 名、80.0%）が認められた。収縮期血圧低下（9 名、45.0%）が認められた小児患者は、全體の半分以下であった。全ての年齢グループにおいて血圧の変化が認められた。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ベースラインで PCSA に該当した患者を含む全體の患者では、収縮期血圧上昇（25 名、42.4%）、収縮期血圧低下（35 名、59.3%）、拡張期血圧上昇（22 名、37.3%）及び拡張期血圧低下（29 名、49.2%）の PCSA の変化が認められた。収縮期血圧低下を除き、収縮期及び拡張期血圧上昇、拡張期血圧低下、並びに心拍数の増加及び減少の PCSA に該当する患者は、成人患者より小児患者の方が多かった。

5.2 その他の安全性パラメータ

5.2.1 心電図

5.2.1.1 臨床的に重要な可能性のある検査値異常

5.2.1.1.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期のオリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群において、最も多く認められた PCSA は、Bazett 補正 QT 間隔 (QTcB) の増加（ベースラインから 30~60 ms の増加）で、両群各 2 名に認められた。オリプダーゼ アルファの投与を受けた患者において、QTcB が 450 ms を超

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

えた男性患者及び QTcB が 470 ms を超えた女性患者はいなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.5.2]）。

5.2.1.1.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団におけるベースラインからの ECG の変化を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.2.1]に示す。

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団における投与期間中の ECG の PCSA を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.2.2]に示す。また、成人の安全性併合解析対象集団でのベースラインで PCSA に該当しない患者における治験薬投与中の PCSA を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.2.3]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで PCSA に該当しない成人患者では、投与期間中の心拍数減少が 2 名（5.4%）、PR 延長が 4 名（10.3%）に認められた。QTcB 及び Fridericia 補正 QT 間隔 (QTcF) の境界域の延長（男性：431～450 ms、女性：451～470 ms）が、それぞれ 11 名（29.7%）及び 6 名（15.8%）に認められた。QTcB 及び QTcF の著明な延長（男性：450 ms 超、女性：470 ms 超）が、それぞれ 5 名（12.8%）及び 3 名（7.7%）に認められた。QTcB 及び QTcF の大幅な延長（500 ms 以上）に該当した成人患者はいなかった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースラインで PCSA に該当した患者を含む全ての小児患者では、投与期間中に心拍数増加が 3 名（15.0%）、心拍数減少が 1 名（5.0%）に認められた。QTcB について、境界域の延長が 11 名（55.0%）に、境界域の増加が 3 名（15.0%）に、著明な延長が 5 名（25.0%）に認められた。QTcF について、境界域の延長が 3 名（15.0%）に、境界域の増加が 3 名（15.0%）に、著明な延長が 2 名（10.0%）に認められた。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ベースラインで ECG の PCSA に該当した患者を含む全ての患者では、投与期間中に最も多く認められた PCSA は、QTcB の境界域の延長であった。QTcB の境界域の延長は成人患者（33.3%）より小児患者（55.0%）で発現割合が高く、境界域の増加は小児患者（15.0%）より成人患者（35.9%）で発現割合が高かった。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

5.2.2 心エコー

5.2.2.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群の両群で、心係数、駆出率及び肺収縮期圧に顕著な変化は認められなかった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 11.5.3])。

5.2.2.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、最終来院時に僧帽弁逆流で異常を示した患者はベースラインよりも減少し、大動脈弁逆流の異常を示した患者は増加した (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.3.2])。

- 大動脈弁逆流：ベースラインで正常であった 8 名のうち 7 名が最終来院時に異常に移行した。
ベースラインで異常であった 29 名のうち 1 名が最終来院時に正常に移行した。
- 僧帽弁逆流：ベースラインで正常であった 17 名のうち 3 名が最終来院時に異常に移行した。
ベースラインで異常であった 20 名のうち 9 名が最終来院時に正常に移行した。
- 肺動脈弁逆流：ベースラインで異常であった 32 名は、最終来院時も異常であった。
- 三尖弁逆流：ベースラインで正常であった 35 名のうち 1 名が最終来院時に異常に移行した。
ベースラインで異常であった 1 名は最終来院時に正常に移行した。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、最終来院時に大動脈弁逆流及び肺動脈弁逆流の異常を示した患者は増加し、それより少ないものの僧帽弁逆流の異常を示した患者も増加した (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.3.2])。

- 大動脈弁逆流：ベースラインで正常であった 20 名のうち 10 名が最終来院時に異常に移行した。
- 僧帽弁逆流：ベースラインで正常であった 20 名のうち 5 名が最終来院時に異常に移行した。
- 肺動脈弁逆流：ベースラインで正常であった 18 名のうち 10 名が最終来院時に異常に移行した。
ベースラインで異常であった 1 名は最終来院時も異常であった。
- 三尖弁逆流：ベースラインで正常であった 20 名のうち 1 名が最終来院時に異常に移行した。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、左室駆出率及び肺動脈収縮期圧のベースラインからの平均変化量には、臨床的に意義のある変化は認められなかった (Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 5.3.1])。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

最も一般的な所見として微量の逆流が認められた。ベースラインで微量の弁逆流があった患者において、一貫した進行は認められなかった。成人患者及び小児患者で、特異的な弁逆流の所見は認められなかった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations – Part 1 [[16.2.7.3.1](#)] 及び [[16.2.7.3.2](#)] 並びに Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations – Part 3 [[16.2.7.3.25](#)])。

5.2.3 抗オリプダーゼ アルファ抗体

5.2.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

DFI12712 (ASCEND) の 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 以下と定義した。これは、分析法の最低希釈倍率 (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 (800~6400) 及び高 ADA 反応 (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おいて、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、各患者の 1 時点のみが陽性であり、1 名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阻害が臨床でも認められるかは不明である。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

5.2.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

5.2.3.2.1 抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の有害事象

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、39名のうち13名（33.3%）に治験薬投与下で発現したADAが認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.12.10]）。

TEAEの発現割合は、治験薬投与下で発現したADAが認められた患者（ADA発現有り）（100%）及び治験薬投与下で発現したADAが認められなかった患者（ADA発現無し）（96.2%）で同程度であった。高頻度で見られるTEAEのうちADA発現有りの患者とADA発現無しの患者で15%以上かつ2名以上の差が認められたTEAEは、頭痛（ADA発現有り：84.6%、ADA発現無し：50.0%、以下同順）、上咽頭炎（69.2%、26.9%）、発熱（53.8%、19.2%）、鼻出血（30.8%、7.7%）、蕁麻疹（46.2%、0%）、疲労（30.8%、3.8%）及び挫傷（23.1%、3.8%）であった。ADAの発現有無別の安全性の詳細をModule 5.3.5.3 ISI [Section 5.7.1.1]に示す。

重篤なTEAEの発現割合は、ADA発現有りの患者（4名、30.8%）でADA発現無しの患者（5名、19.2%）より高かった。これらの重篤なTEAEは、PTごとに1名のみに報告されており、特定の傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.7.2.1]）。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、20名のうち12名（60.0%）に治験薬投与下で発現したADAが認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.12.10]）。

高頻度で見られるTEAEのうちADA発現有りの患者とADA発現無しの患者で15%以上かつ2名以上の差が認められたTEAEは、発熱（ADA発現有り：91.7%、ADA発現無し：75.0%、以下同順）、咳嗽（91.7%、62.5%）、蕁麻疹（58.3%、0%）、鼻出血（50.0%、12.5%）、挫傷（50.0%、12.5%）、鼻閉（41.7%、12.5%）、疲労（16.7%、0%）及び引っかき傷（33.3%、12.5%）であった（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.7.1.2]）。

成人患者と同様に、小児患者において重篤なTEAEの発現割合は、ADA発現有りの患者（6名、50.0%）で、ADA発現無しの患者（3名、37.5%）より高かった。重篤なTEAEは、PTごとに1名のみに報告されており、特定の傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.7.2.2]）。小児患者では、過敏症関連のTEAE（食物アレルギー）及び過敏症IAR（アナフィラキシー反応、発疹、過敏症、蕁麻疹）に該当するPTが、ADA発現との関連性を説明できると考えられた。

治験薬投与下で発現したADAが認められた小児患者2名は、治験薬投与を中断した。すなわち、TEAEによりオリプダーゼ アルファの投与を中断し、その来院では投与は再開されなかった

（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.7.3.2]）。■歳の患者1名は、Week 30に治験薬との因果関係が否定できない中等度の蕁麻疹を発現した。■■歳の1名の患者は、Week 12に治験薬との因果関係が否定できない重度のアナフィラキシー反応を発現した。本患者は、治験薬投与下でIgG型ADAの最高抗体値が1600を示し、IgE型ADAも陽性であった。脱感作療法の実施後に試験を継続し、その後2件の蕁

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

麻疹の TEAE が発現した。そのうち 1 件で治験薬の注入中断に至り、治験薬が全量投与されなかつた。これらの 2 名の患者は 3.1.5.1.3 項に記載した。

全体

安全性併合解析対象集団の全体において、59 名のうち 25 名（42.4%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.12.10]）。

全体として、TEAE の発現割合は、ADA 発現有りの患者（100%）及び ADA 発現無しの患者（97.1%）で同程度であった。TEAE の一部で、ADA 発現有無による違いが認められた。重篤な TEAE の発現割合は、ADA 発現有りの患者（40.0%）で、ADA 発現無しの患者（23.5%）より高かつた。重篤な TEAE は、PT ごとに 1 名のみに報告されており、特定の傾向は認められなかつた。1 名の小児患者において、アナフィラキシー反応の重篤な TEAE が発現した。この患者は、治験薬投与中に IgG 型 ADA の最高抗体価を示し、IgE 型 ADA も陽性であった。

5.2.3.2.2 抗オリプダーゼ アルファ抗体の発現有無別の過敏症 infusion associated reaction

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団における ADA の発現有無別による過敏症 IAR を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.12.4]、[Appendix 4.12.5] 及び [Appendix 4.12.3] に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、成人の ADA 発現有りの患者 5 名（38.5%）に 14 件の過敏症 IAR が認められた。ADA 発現無しの患者 2 名（7.7%）に 3 件の過敏症 IAR が認められた。ADA 発現有りの患者で 2 名以上に発現した過敏症 IAR は、蕁麻疹（5 名、38.5%）及びそう痒症（2 名、15.4%）であった。ADA 発現無しの患者で 2 名以上に発現した過敏症性 IAR はなかつた。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ADA 発現有りの患者 7 名（58.3%）に 43 件の過敏症 IAR が認められた。ADA 発現無しの患者 1 名（12.5%）に 1 件の過敏症 IAR が認められた。ADA 発現有りの患者で 2 名以上に発現した過敏症 IAR は、蕁麻疹（6 名、50.0%）及び発疹（2 名、16.7%）であつた。前述のように、アナフィラキシー反応が認められた小児患者 1 名は、治験薬投与中に IgG 型 ADA の最高抗体価を示し、IgE 型 ADA も陽性であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ADA 発現有りの患者 12 名（48.0%）に 57 件の過敏症 IAR が認められた。ADA 発現無しの患者 3 名（8.8%）に 4 件の過敏症 IAR が認められた。過敏症 IAR の EAIR は ADA 発現有りの患者（29.04 名/100 人年）の方が ADA 発現無しの患者（4.77 名/100 人年）より高く、発現割合の傾向と一貫していた。比較的よく認められた TEAE は蕁麻疹で、ADA 発現有りの

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

患者 12 名のうち 11 名（57 件のうち 36 件）に認められた。ADA 発現無しの患者には蕁麻疹は認められなかった。

ADA 発現有りの患者において、過敏症 IAR の発現割合は成人患者（5 名、38.5%）の方が小児患者（7 名、58.3%）より低く、EAIR でも同様であった（成人：20.26 名/100 人年、小児：42.08 名/100 人年）。ADA 発現有りの成人患者及び小児患者において、最も多く認められた IAR は蕁麻疹であった（成人：38.5%、小児：50.0%）。ADA の発現は、過敏症 IAR のリスク因子であり、このリスクは成人患者より小児患者で高いことが示唆された（Module 5.3.5.3 ISI [Section 5.7.6] 及び[Section 5.7.7]）。

5.3 バイオマーカー

5.3.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

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 アルファ投与後に一時的に増加したことから、オリプダーゼ アルファの酵素活性が示された。オリプダーゼ アルファ投与開始の初期の時点で、オリプダーゼ アルファ投与終了後 24 時間及び 48 時間の平均血漿中セラミド濃度は、ベースライン値より 100%以上増加した。Week 52 の平均血漿中セラミド濃度は、投与後に僅かに増加したが、投与終了後 24 時間にベースライン値より約 28.93%、48 時間にベースライン値より約 5%の範囲内の増加となった。全体として、投与期間中（主に最初の 26 週間）に、平均投与前血漿中セラミド濃度は減少した（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations – Part 2 [16.2.7.9.1]）。

hsCRP、鉄、フェリチン、カルシトニン、心筋トロポニン I 及び IL-8 の平均値は、経時的に減少した。Week 52 の投与前、投与終了後 24 時間及び 48 時間のこれらのバイオマーカーの平均値は、オリプダーゼ アルファ群でプラセボ群より低かった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations – Part 2 [16.2.7.9.1]）。

安全性バイオマーカーの hsCRP、鉄、フェリチン、カルシトニン及び心筋トロポニン I について、患者ごとの推移図の評価では、hsCRP、フェリチン及びカルシトニンのベースライン値又は ULN 値を超える増加が一部の患者で用量漸増期間中に認められた。同様に鉄の LLN を下回る減少が一部の患者で用量漸増中に認められた。

PAP 期のオリプダーゼ アルファ群の 2 名で、いずれも Week 38 に一過性の心筋トロポニン I の増加が認められた。プラセボ群の 1 名で、Week 52 に一過性の心筋トロポニン I の増加が認められた。本患者は後日、心筋症及び期外収縮と診断された（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE]）。ETP 期にオリプダーゼ アルファの投与を受けた 2 名（オリプダーゼ アルファ／オリプダーゼ アルファ群 1 名及びプラセボ／オリプダーゼ アルファ群 1 名）で心筋トロポニン I の増加が一過性に認められた。これらの一過性の心筋トロポニン I の増加は、ECG の PCSA に関連せず、同時期に発現した AE にも関連したものはなかった。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

IL-6 の増加は、オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群においてほとんどの患者で投与後に認められた。IL-6 の増加には、単独、一過性、持続的など、複数の傾向が認められた。IL-8 の増加は、用量漸増期間中の投与終了後 24 時間及び 48 時間に認められた。

5.3.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

DFI13803（小児患者）

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 アルファの投与後に一過性に増加したことから、オリプダーゼ アルファの酵素活性が示された。しかし、平均血漿中セラミドは、投与期間中（主に最初の 26 週間）に減少した。

血漿中の平均フェリチン濃度と平均カルシトニン濃度は経時的に減少し、鉄は僅かに増加した。IL-6 の軽微な変化が認められ、IL-8 の僅かな減少が認められた（Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 11.5.4.4]）。

DFI13412（成人患者）

セラミドの平均血漿中濃度は、オリプダーゼ アルファ投与後に一時的に増加したことから、オリプダーゼ アルファの酵素活性が示された。しかし、平均血漿中セラミドは、投与期間中（主に最初の 26 週間）に減少した。1.0 mg/kg 及び 2.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファ投与時に発現した 2 つの APR を除いて、ビリルビン、心筋トロポニン I、hsCRP 及びカルシトニンを含む安全性バイオマーカーに臨床的に意義のある変化は認められなかった。Week 6 から Week 12 に認められた IL-6 の平均濃度の増加は、0.6～2.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファの投与と関連しており、APR を伴う傾向が認められた。IL-8 の平均濃度の増加は、オリプダーゼ アルファの用量漸増中の Week 2 から Week 10 に認められた。3.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファを投与されていたその後の数週間（Week 12、14 及び 26）で、多くの患者の IL-8 平均濃度は、ベースラインと同程度の値になった（Module 5.3.5.2 DFI13412 CSR [Section 11.4.2.4]）。

LTS13632（成人患者）

試験期間中、hsCRP、鉄、フェリチン、トロポニン、IL-6、IL-8 及びカルシトニンを含む安全性バイオマーカーに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった（Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR [Section 11.5.5.3]）。

6 特別な患者集団及び状況下における安全性

6.1 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における内因性要因

6.1.1 性別の TEAE

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団における性別の TEAE を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.10.2]に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、TEAE の種類及び発現割合は、男女間で傾向は認められなかった。女性又は男性の 30%以上に発現し、男性において女性の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE は、咳嗽（男性：43.8%、女性：17.4%）及び筋骨格痛（男性：31.3%、女性：13.0%）であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、TEAE の種類及び発現割合は、小児の男女間で傾向は認められなかった。女性又は男性の 30%以上に発現し、男性において女性の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE は、耳感染（男性：40.0%、女性：20.0%、以下同順）、皮膚擦過傷（40.0%、10.0%）、鼻閉（40.0%、20.0%）、中耳炎（30.0%、0%）及び接触皮膚炎（30.0%、10.0%）であった。女性又は男性の 30%以上に認められ、女性において男性の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE は、四肢痛（女性：50.0%、男性：10.0%、以下同順）、恶心（60.0%、30.0%）、C-反応性蛋白增加（30.0%、10.0%）、結膜炎（30.0%、0%）、靭帶捻挫（30.0%、0%）、血清フェリチン增加（30.0%、0%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（30.0%、10.0%）であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体では、女性又は男性の 30%以上に発現した TEAE のうち、男性において女性の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE は鼻閉（男性：30.8%、女性：15.2%）のみであった。女性において男性の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE はなかった。

比較的多く認められた TEAE の種類について、男女間で傾向は認められなかった。

6.1.2 小児の年齢グループ別の TEAE

小児の安全性併合解析対象集団における年齢グループ別の TEAE を Module 5.3.5.2 LTS13632 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.1.2]に要約する。比較的多く認められた TEAE を[16.2.7.1.14]に、IAR を [16.2.7.5.2]に要約する。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

この解析には、青年 4 名、児童 9 名、乳児／幼児 6 名のデータが含まれる。この他に乳児／幼児 1 名が、データカットオフ日時点で LTS13632 に組み入れられたが、オリプダーゼ アルファの投与を受けていなかったため、解析に含まれなかつた。患者数が少ないため、年齢グループ間の比較は注意して解釈すべきである。

全ての小児患者に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、青年では計 183 件、児童では 710 件、乳児／幼児では 348 件であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は各年齢グループの各 2 名に発現した。重篤な TEAE の大部分は乳児／幼児で発現し（青年：1 名、児童：2 名、乳児／幼児：5 名）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を発現した小児患者はほとんどいなかつた（青年：0 名、児童：1 名、乳児／幼児：2 名）。小児の 1 名及び乳児／幼児の 2 名は、DLT 1 を発現した。また、小児の 2 名及び乳児／幼児の 2 名は DLT 2 を発現し、乳児／幼児の 1 名は DLT 3 を発現した。TEAE 又は DLT により治験薬の投与を中止した小児患者はいなかつた。

比較的多く認められた TEAE は、青年では、頭痛（4 名、100%）、咳嗽、嘔吐、上咽頭炎、下痢、発熱及び腹痛（各 3 名、75.0%）であった。児童では、発熱及び咳嗽（各 7 名、77.8%）、腹痛及び嘔吐（各 6 名、66.7%）、並びに頭痛、上咽頭炎、下痢及び鼻出血（各 5 名、55.6%）であった。乳児／幼児患者では、発熱（6 名、100%）、咳嗽、下痢及び上気道感染（各 5 名、83.3%）、嘔吐及び上咽頭炎（各 4 名、66.7%）、並びに引っかき傷、鼻閉及び挫傷（各 3 名、50.0%）であった。

IAR は、青年の 1 名（25.0%）に 4 件、児童の 6 名（66.7%）に 77 件、乳児／幼児の 4 名（66.7%）に 29 件報告された。青年 1 名に、蕁麻疹及びそう痒症の IAR が発現した。児童で比較的多く認められた IAR (PT) は、発熱（4 名、44.4%）、頭痛、嘔吐、恶心及び蕁麻疹（各 3 名、33.3%）であった。乳児／幼児で比較的多く認められた IAR は嘔吐及び発熱（各 3 名、50.0%）であった。

6.1.3 人種及び民族別の TEAE

人種

安全性併合解析対象集団全体では、52 名（成人 35 名及び小児 17 名）が白人で、7 名（成人 4 名及び小児 3 名）はその他の人種であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.10.4]）。非白人の患者数が限定的であったため、本解析から結論は得られなかつた。

民族

安全性併合解析対象集団全体では、12 名がヒスパニック系（成人 11 名及び小児 1 名）及び 45 名が非ヒスパニック系（成人 26 名及び小児 19 名）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.10.1]）。小児患者では、1 名のみがヒスパニック系であったため、成人と全体の安全性併合解析対象集団ではほとんど違いはなく、安全性併合解析対象集団全体のみの概要を示す。

いずれかの民族において 30% 以上に発現し、非ヒスパニック系でヒスパニック系の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE は、咳嗽（非ヒスパニック系：51.1%、ヒスパニック系：25.0%、以下同順）、口腔咽頭痛（35.6%、0%）及び上腹部痛（33.3%、16.7%）であった。いずれかの民族で 30% 以上に認められ、ヒスパニック系で非ヒスパニック系の 2 倍以上の発現割合で認められた TEAE はなかつた。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

ただし、非ヒスパニック系が 45 名であったのに対し、ヒスパニック系は 12 名のみであったため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

日本人患者

DFI12712 (ASCEND) で 1 名の日本人患者がランダム化された。

患者は Day 1 から Week 54 までプラセボの投与を受けた。PAP 期中、皮下出血、腹痛、歯周炎、肝出血、出血性ショック、恶心、嘔吐及び頸部痛の TEAE が発現した。重篤かつ重度の肝出血及び出血性ショックを除き、全ての TEAE は非重篤で軽度であった。AESI 及び IAR は報告されなかった。治験薬との因果関係が否定できない AE は発現しなかった。肝出血及び出血性ショックを除いて、治験薬の減量、投与中断及び注入中断に至った TEAE は認められなかった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.8.1])。

本患者は ETP 期中ではオリプダーゼ アルファの投与を受けた。ETP 期中、頭痛及び鼻炎 (各 3 件)、片耳難聴、発疹、皮下出血及び齶歯 (各 2 件)、尿路感染及びそう痒症 (各 1 件) の TEAE を発現した。全ての TEAE は軽度又は中等度であった。AESI 及び IAR は報告されなかった。これらの TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は認められず、治験薬の減量、投与中断及び注入中断に至った TEAE は認められなかった (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.8.1])。

本患者は、PAP 期中に肝出血及び出血性ショック、ETP 期中に尿路感染の合計 3 件の重篤な TEAE を発現した。肝出血、出血性ショック及び尿路感染の詳細は、Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 15.3.3 [Patient narratives - SAE] に示す。

ECG の PCSA により、ETP 期中に QTcF 及び QTcB の延長が示された (Week 92、132 [QTcFのみ] 及び 156)。QTcF 及び QTcB の延長は、投与前と投与後の両方で Week 92 に認められた。Week 92 の投与前に QTcB の最大延長 (446 ms、ベースラインから+47 ms) が認められた (Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 Other safety observations – Part 1 [16.2.7.2.3])。

本患者は、試験開始時から Week 156 まで IgG 型 ADA は陰性であった。本患者における臨床検査値 (血液学的検査、血液生化学検査、肝機能検査、血液凝固検査、尿検査)、バイタルサイン、心電図検査、心エコー、身体検査、バイオマーカー、免疫学評価、神経学的検査及び肝生検のベースラインからの変動は他の患者と類似していた。

6.1.4 神経症状の有無別の TEAE

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団におけるベースライン時の神経症状の有無別の TEAE を Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.10.3] に要約する。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、ベースライン時の神経症状の有無にかかわらず、概して TEAE の種類と発現割合に大きな違いは認められなかった。神経症状を有する患者数が少ないため、本結果は限定的であることに留意が必要である。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、ベースライン時の神経症状の有無にかかわらず、概して小児患者における TEAE の種類と発現割合に大きな違いは認められなかった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、ベースライン時に神経症状が 15 名（成人：7/39 名 [18.0%]、小児：8/20 名 [40%]）に認められ、44 名（成人：32 名、小児：12 名）には認められなかった。

ベースライン時の神経症状は、比較的多く認められた TEAE の種類及び発現割合には影響を及ぼさなかった。

6.1.5 ベースライン時の肝硬変の有無別の TEAE

成人の安全性併合解析対象集団において、39 名中 2 名がベースライン時に肝硬変を有していた。そのうち 1 名はオリプダーゼ アルファ群の患者であり、重篤な TEAE であるウイルス性胃炎、下肢骨折、蜂巣炎及び他の TEAE を発現した。心臓又は出血に関連する TEAE はなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.11.1]、[Appendix 4.11.2]、[Appendix 4.11.3] 及び [Appendix 4.11.4]）。もう 1 名の患者はプラセボ群で、PAP 期中に、皮膚病変、歯膿瘍、発熱及び抜歯を含む軽度で非重篤な TEAE を発現した。

6.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における外因性要因

6.2.1 地域別の TEAE

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団において、地域別の TEAE は、Module 5.3.5.3 ISS [Appendix 4.10.5] に示す。

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、北米から組み入れられた患者（8 名）は限定的であったため、主に欧州（17 名）及びその他の地域（14 名）から組み入れられた患者の結果に基づいてデータを比較した。各地域の結果は、全体の結果と同様の傾向を示した。30%以上の患者で発現した TEAE の発現割合は、概して北米の方が欧州よりもが高かったが、患者数が限られているため、安全性併合解析対象集団全体において比較した。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、北米及び欧州から組み入れられた患者数（それぞれ 6 名及び 12 名）は限定的であったため、部分集団解析から結論を導くことはできなかった。患者数が限られているため、安全性併合解析対象集団全体において比較した。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

全体

安全性併合解析対象集団全体において、欧州から組み入れられた 29 名（成人 17 名及び小児 12 名）、北米から組み入れられた 14 名（成人 8 名及び小児 6 名）及びその他の地域から組み入れられた 16 名（成人 14 名及び小児 2 名）を対象とした。

比較的多く認められた TEAE の発現割合は、その他の地域の患者で概して低く、北米の患者で最も高かった。比較的多く認められた TEAE の種類に傾向は認められなかった。いずれかの地域で 30%以上に発現し、いずれかの地域間で 2 倍以上の発現割合の差が認められた TEAE は、咳嗽（北米、欧州及びその他の国でそれぞれ 85.7%、41.4%及び 18.8%、以下同順）、上気道感染（78.6%、20.7%及び 31.3%）、鼻閉（78.6%、6.9%及び 0%）、発熱（64.3%、62.1%及び 12.5%）、挫傷（64.3%、6.9%及び 0%）、蕁麻疹（57.1%、17.2%及び 0%）、耳感染（57.1%、3.4%及び 0%）、上咽頭炎（50.0%、62.1%及び 25.0%）、上腹部痛（50.0%、24.1%及び 18.8%）、発疹（50.0%、13.8%及び 6.3%）、鼻漏（50.0%、13.8%及び 0%）、節足動物咬傷（50.0%、0%及び 0%）、引っかき傷（50.0%、0%及び 0%）、転倒（42.9%、6.9%及び 12.5%）、耳痛（42.9%、6.9%及び 0%）、接触皮膚炎（42.9%、0%及び 0%）、鼻出血（42.9%、17.2%及び 12.5%）、四肢痛（42.9%、13.8%及び 12.5%）、皮膚擦過傷（35.7%、0%及び 6.3%）、筋肉痛（35.7%、24.1%及び 12.5%）、背部痛（35.7%、17.2%及び 18.8%）、そう痒症（35.7%、17.2%及び 6.3%）、副鼻腔炎（35.7%、3.4%及び 6.3%）、食欲減退（35.7%、3.4%及び 0%）、鼻炎（0%、37.9%及び 6.3%）及び斑（35.7%、0%及び 0%）であった。

安全性併合解析対象集団全体において、外因性要因は、比較的多く認められた TEAE の発現割合及び種類に影響しなかった。

6.3 Emergency Investigational New Drug におけるオリプダーゼ アルファの使用

米国において Emergency Investigational New Drug (eIND) により、小児患者 1 名がオリプダーゼ アルファの投与を受けた。eIND は、ASMD 乳児内臓神経型を有する ■ か月齢の ■ 児を対象とし、AAV2-rhASM を用いた視床内遺伝子治療の開始前に身体症状を安定させることを目的としていた。急速な神経症状の進行を考慮すると、できるだけ早くこの遺伝子治療を行う必要があった。

この患者は、0.03 mg/kg の用量でオリプダーゼ アルファの初回投与を受けた後、続いて 3 回投与を受け、これらの容忍性は良好であった。その後、患者はアナフィラキシー反応を発現した。遺伝子治療の遅延により予想される利益が極めて低くなつたこと、そしてさらにオリプダーゼアルファ投与に対するアレルギーや進行性疾患に対する脳神経外科手術における非常に高いリスクを踏まえ、約 1 か月後に eIND 使用申請を取り下げる決定が下された。患者は約 2 年後に本疾患と肺炎の悪化のために死亡した。

本患者の詳細は、Module 5.3.5.4 [Investigator-initiated emergency IND report] に示す。

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

6.4 薬物相互作用

公表されている *in silico* 及び *in vitro* データに基づくと、複数のクラスの薬剤（フルオキセチン、クロルプロマジン、三環系抗うつ薬 [例：イミプラミン又はデシプラミン] など）の併用により、ASM 活性が低下する可能性が示唆されている⁽⁷⁾⁽⁸⁾。これらの薬剤は、薬物相互作用の可能性があるため、オリプダーゼ アルファの臨床試験では併用禁止薬に設定した。

また、カチオン性両親媒性抗ヒスタミン薬（ロラタジン、デスロラタジン、アステミゾール、エバスチン及びクレマスチンなど）は、オリプダーゼ アルファの活性を低下させる可能性が示唆されている⁽⁸⁾。したがって、これらの薬剤についても投与の必要性を慎重に検討することが必要である。なお、外用抗ヒスタミン薬の使用の制限はない。

6.5 妊娠及び授乳時の使用

オリプダーゼ アルファの臨床試験には妊娠又は授乳中の患者は試験には組み入れられず、試験期間中に妊娠した又は授乳を開始した患者はいなかった。

6.6 過量投与

3.1.5.5 項に記載した。

6.7 薬物乱用

薬物乱用の可能性のある TEAE は次の PT に該当するものとした：多幸気分、異常感、酩酊感、ゆったり感、浮動性めまい、思考異常、幻覚、不相応な情動、傾眠、物質誘発性気分障害、身体疾患による気分障害、精神病性障害、攻撃性、錯乱状態、失見当識、薬物耐性、薬剤離脱症候群、物質使用障害、不安及びうつ病。

6.7.1 DFI12712 (ASCEND) の PAP 期

PAP 期中に認められた薬物乱用の可能性のある TEAE は、不安（オリプダーゼ アルファ群及びプラセボ群でそれぞれ 0% 及び 16.7%、以下同順）、浮動性めまい（0% 及び 11.1%）、異常感（5.6% 及び 0%）で、オリプダーゼ アルファ群よりもプラセボ群で多かった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [16.2.7.2.5]）。

利用可能な臨床データ及び非臨床データに基づくと、オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しないことから、オリプダーゼアルファによる薬物乱用の可能性は最小限であることが示唆される。

6.7.2 オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団

成人、小児及び全体の安全性併合解析対象集団における薬物乱用の可能性のある TEAE を、表 20 に要約する。

2.7.4 臨床的安全性 オリピダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

成人患者

成人の安全性併合解析対象集団において、10名（25.6%）に41件の薬物乱用の可能性のあるTEAEが認められ、比較的多く認められたのは浮動性めまい（34件）及び不安（4件）であった。

小児患者

小児の安全性併合解析対象集団において、3名（15.0%）に5件の薬物乱用の可能性のあるTEAEが認められ、比較的多く認められたのは浮動性めまい（4件）であった。

全体

安全性併合解析対象集団全体において、薬物乱用の可能性のあるTEAEが13名（22.0%）に46件認められた。これらの事象の大部分は浮動性めまい（16.9%、38件）であった。

表 20 - Summary of treatment-emergent adverse events of abuse potential by primary SOC and PT -
Olipudase alfa safety set

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Pediatric (N=20)		Adult (N=39)		Overall (N=59)	
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Patients with ≥1 event	3 (15.0%)	5	10 (25.6%)	41	13 (22.0%)	46
精神障害	1 (5.0%)	1	4 (10.3%)	6	5 (8.5%)	7
不安	1 (5.0%)	1	4 (10.3%)	4	5 (8.5%)	5
うつ病	0	0	2 (5.1%)	2	2 (3.4%)	2
神経系障害	3 (15.0%)	4	7 (17.9%)	34	10 (16.9%)	38
浮動性めまい	3 (15.0%)	4	7 (17.9%)	34	10 (16.9%)	38
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.6%)	1	1 (1.7%)	1
異常感	0	0	1 (2.6%)	1	1 (1.7%)	1

N = Number of patients treated within each group, n (%) = number and % of patients with at least one event in the category, Events = number of events in the category

The abuse potential related preferred terms are: Euphoric Mood, Feeling Abnormal, Feeling Drunk, Feeling of Relaxation, Dizziness, Thinking Abnormal, Hallucination, Inappropriate Affect, Somnolence, Substance Induced Mood Disorder, Mood disorder due to a general medical condition, Psychotic Disorder, Aggression, Confusional State, Disorientation, Drug Tolerance, Drug Withdrawal Syndrome, Substance Use Disorders, Anxiety, Depression.

MedDRA/J version 22.0 has been used for coding the adverse events.

The TEAEs are provided in SOC internationally agreed order.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_s_t_abuse_i.rtf (29JUN2020 - 2:08)

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

6.8 離脱症状及び反跳現象

オリプダーゼ アルファの投与に関する離脱又は反跳効果に関する試験は実施していない。

6.9 自転車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

オリプダーゼ アルファの自動車運転や機械操作に対する影響についての試験は実施しなかった。オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しない。

二重盲検プラセボ対照試験である DFI12712 (ASCEND) の PAP 期に認められた TEAE のうち、自動車運転や機械操作に影響を及ぼす可能性のある事象は、低血圧（両群で各 2 件 [11.1%]）、浮動性めまい（オリプダーゼ アルファ群：0 件、プラセボ群：2 件 [11.1%]）、失神（オリプダーゼ アルファ群：0 件、プラセボ群：1 件 [5.6%]）、失神寸前の状態（オリプダーゼ アルファ群：1 件 [5.6%]、プラセボ群：0 件）、体位性めまい（オリプダーゼ アルファ群：1 件 [5.6%]、プラセボ群：0 件）及び一過性脳虚血発作（オリプダーゼ アルファ群：1 件 [5.6%]、プラセボ群：0 件）であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [[16.2.7.2.5](#)]）。PAP 期中に認められた IAR では、自動車運転や機械操作に影響を及ぼす可能性がある TEAE は、浮動性めまい（オリプダーゼ アルファ群：0 件、プラセボ群：1 件 [5.6%]）及び低血圧（オリプダーゼ アルファ群：1 件 [5.6%]、プラセボ群：0 件）であった（Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR Appendix 16.2.7 AE data [[16.2.7.3.1](#)]）。

視覚障害は報告されなかった。

利用可能なデータに基づくと、自動車運転や機械操作に影響を及ぼす事象が発現する傾向は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性
オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

7 市販後データ

該当せず。

2.7.4 臨床的安全性
オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

8 公表文献の安全性データ

原著論文及び要約を確認後、安全性情報として以下の1つの文献のみを提出する。

- Aldosari MH, de Vries RP, Rodriguez LR, Hesen NA, Beztsinna N, van Kuilenburg ABP, et al. Liposome-targeted recombinant human acid sphingomyelinase: Production, formulation, and in vitro evaluation. Eur J Pharm Biopharm. 2019 Apr;137:185-95.

著者らは、*in vitro* 評価を基に、遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼのリポソーム送達により、忍容性がより良好になる可能性があると提案している。

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

9 全体的な安全性の結論

プラセボ対照試験である DFI12712 (ASCEND) では、PAP 期中、全ての患者が TEAE を発現し、比較的多く認められた事象は、頭痛、上咽頭炎、上気道感染、関節痛及び咳嗽であった。プラセボ群に比べオリプダーゼ アルファ群では、頭痛（オリプダーゼ アルファ群 66.7%、プラセボ群 44.4%）及び関節痛（オリプダーゼ アルファ群 22.2%、プラセボ群 5.6%）がより多く認められた。オリプダーゼ アルファ群では重度の TEAE の発現割合はおおむね低く、プラセボ群では DLT の基準を満たす TEAE がより多く発現した。

DFI12712 (ASCEND) の PAP 期において、重篤な TEAE の発現割合はプラセボ群とオリプダーゼ アルファ群では同程度で、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、又は死亡はいずれの群でも認められなかった。治験実施計画書で規定された IAR は、予想されていたとおりプラセボ群よりオリプダーゼ アルファ群で多く認められ、頭痛が最も多く認められた。オリプダーゼ アルファ群では APR 又は CRS は報告されなかった。オリプダーゼ アルファ群の 4 名の治験薬投与下で誘発した ADA が認められた患者では、2 名が持続性 ADA を示したが、低 ADA 反応であった。酵素の細胞への取り込みを阻害する NAb は認められず、2 名が酵素の触媒活性の阻害する一過性の NAb 陽性を示した。プラセボ群とオリプダーゼ アルファ群の間で、臨床検査、バイタルサイン、ECG について臨床的に意義のある違いは認められなかった。

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

オリプダーゼ アルファを投与した臨床試験では死亡は報告されていない。オリプダーゼ アルファの投与を中止した患者はいなかった。

重篤な TEAE は、小児患者（45.0%）の方が成人患者（23.1%）より発現割合が高く、この違いは EAIR でも同様であった（小児：21.24 名/100 人年、成人：13.03 名/100 人年）。オリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は低く、5 名（成人 1 名、小児 4 名）に認められた。成人患者では、1 名に一過性の期外収縮が 1 件認められた。小児患者では、4 名のうち 3 名に IAR とみなされるオリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない重篤な TEAE が認められ、それぞれ ■■ 歳の患者 1 名に発現したアナフィラキシー反応、■ 歳の患者 1 名に蕁麻疹及び発疹（それぞれ異なる日に発現）、並びに ■ 歳の患者 1 名に発現した過敏症である。残りの ■ 歳の患者 1 名に、2 件のオリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ULN の 12.1 倍及び ULN の 10.3 倍) が認められ、当該患者には更に 1 件の治験薬との因果関係が

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

否定された重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ULN の 10.5 倍) が認められた。小児患者 4 名のこれらの重篤な TEAE は回復した。

臨床試験以外で 1 件のアナフィラキシー反応が、米国における eIND でオリプダーゼ アルファの投与を受けた生後 ■ か月齢の患者において 5 回目の投与で認められた。

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

CRS 又はサイトカインストームの TEAE は報告されなかった。5 名（成人 2 名及び小児 3 名）の患者は、治験責任医師により APR として報告された TEAE を発現した。5 名全ての患者が回復し、オリプダーゼ アルファの投与を継続した。

IAR は、成人患者 21 名 (53.8%) に 215 件発現し、小児患者 12 名 (60.0%) に 115 件発現した。小児患者に比べ成人患者で IAR の EAIR が高いことが示された（成人：66.77 名/100 人年、小児：42.82 名/100 人年）。比較的多く認められた IAR (PT) は、成人患者では、頭痛、恶心及び蕁麻疹、小児患者では、発熱、蕁麻疹、嘔吐、頭痛、恶心及び C-反応性蛋白增加であった。これらの事象のうち、用量漸増期間後に発現割合が増加した IAR は、蕁麻疹及びそう痒症のみであった。IAR は、減量（すなわち、用量漸増の用量を下げる）、投与速度の低下及び前投薬することにより軽減した。1 名 1 件の重篤かつ重度の IAR を除き、全ての IAR は軽度又は中等度であった。その他に 2 名に 4 件の重篤な IAR が認められた。これら 3 名に認められた重篤な IAR については 3.1.5.1.3.2 項に要約した。

過敏症関連の TEAE の EAIR は、小児患者 (63.1 名/100 人年) の方が成人患者 (48.0 名/100 人年) より高かった。両集団で比較的多く認められた過敏症関連の TEAE が属する皮膚および皮下組織障害 (SOC) の EAIR は、小児患者 (30.5 名/100 人年) の方が成人患者 (39.0 名/100 人年) より低かった。比較的多く認められた過敏症関連の TEAE は軽度であり、治験薬の用量調整によって管理可能であり、治験薬の投与中止は必要なかった。

用量漸増期間中及び用量漸増期間後の TEAE の発現割合を比較すると、比較的多く認められた TEAE のほぼ全てで、用量漸増期間後に発現割合が増加した又は同様であった。ただし、オリプダーゼ アルファ曝露期間の中央値は、用量漸増期間中が 0.28 年であったのに対し、用量漸増期間後 (1.76 年) の方がはるかに長かったことに留意すべきである。治験薬投与期間全体にわたって TEAE の発現割合を評価すると、比較的多く認められた TEAE の発現割合は 1 年目が最も高かった。1 年目を終了後、蕁麻疹及び発疹の発現割合が増加したが、皮膚および皮下組織障害 (SOC) の TEAE の発現割合は経時に減少した。

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

成人患者では、投与開始が 製法A* 製剤又は 製法B* 製剤のいずれか、又は 製法A* 製剤から 製法B* 製剤への変更にかかわらず、TEAE、重篤な TEAE、IAR 及び過敏症 IAR の発現割合はおおむね同様であった。小児患者では、 製法B* 製剤で投与を開始した患者で、重篤な TEAE 及

2.7.4 臨床的安全性

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

びIARの発現割合が高かった。 製法B* 製剤を投与された小児患者ではより多くの事象が出現したが、 製法A* 製剤から 製法B* 製剤へ切り替えた小児患者を解析したところ、同様の傾向は認められなかった。

治験薬投与下で発現した ADA は、TEAE の全体的な発現割合に影響を及ぼさなかった。IAR 及び過敏症 IAR の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった患者より治験薬投与下で発現した ADA が認められた患者の方が高かった。ただし、これらの事象は管理可能であったため、投与の継続を妨げるものではなかった。

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

2.7.4 臨床的安全性
オリップダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

10 参考文献

1. MedDRA. Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 22.0 [Online]. 2019 Mar [cited 2021 Sep 22]; Available from:
https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_22_0_english.pdf
2. McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, Duvall WL, Schiano T, Thurberg BL, et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). *Genet Med.* 2016;18(1):34-40.
3. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):88-97.
4. Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, Jouvin MH, Nandy I, Ji AJ, et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):829-38.
5. 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.
6. Murray JM, Thompson AM, Vitsky A, Hawes M, Chuang WL, Pacheco J, et al. Nonclinical safety assessment of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) for the treatment of acid sphingomyelinase deficiency: The utility of animal models of disease in the toxicological evaluation of potential therapeutics. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):217-25.
7. Gulbins E, Palmada M, Reichel M, Luth A, Bohmer C, Amato D, et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nat Med.* 2013;19(7):934-8.
8. Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Muhle C, Rhein C, Muehlbacher M, et al. Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMA): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. *Cell Physiol Biochem.* 2010;26(1):9-20.

2.7.4 臨床的安全性 オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

11 付録

オリプダーゼ アルファ安全性併合解析対象集団における解析結果を Module 5.3.5.3 ISS [[Appendix 1 Patient disposition](#)]、 [[Appendix 2 Demographic data, data at baseline and medication details](#)]、 [[Appendix 3 Compliance and dosing data](#)]、 [[Appendix 4 Adverse event data](#)]、 [[Appendix 5 Other safety observations](#)]及び [[Appendix 6 Clinical laboratory data](#)]に示す。また、オリプダーゼ アルファの各臨床試験で認められた全ての SAE の一覧を Module 5.3.5.3 [[2.7.4 Appendix](#)]に示す。