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

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 73

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 3

1　　臨床試験一覧表 4

2　　個々の試験の概要 10

2.1　SPHINGO00605：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人患者を対象とした第 Ia 相臨床試験（海外試験／参考資料） 10

2.1.1　概要 10

2.2　DFI12712（ASCEND）：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（日本を含む国際共同試験／評価資料） 16

2.2.1　概要 16

2.2.2　有害事象 22

2.2.3　個別症例の詳細 38

2.3　DFI13412：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人患者を対象とした第 Ib 相臨床試験（海外試験／参考資料） 39

2.3.1　概要 39

2.4　DFI13803（ASCEND-Peds）：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の小児患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（海外試験／評価資料） 49

2.4.1　概要 49

2.4.2　有害事象 55

2.4.3　個別症例の詳細 67

2.5　LTS13632：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人及び小児患者を対象とした第 II 相長期継続投与試験（海外試験／参考資料） 68

2.5.1　概要 68

表 目 次

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 5

表 2 - 有効性及び安全性試験報告書 6

表 3 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE - 主要解析期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］） 22

表 4 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE - 主要解析期間＋継続投与期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］） 27

表 5 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 主要解析期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］） 34

表 6 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 主要解析期間＋継続投与期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］） 36

表 7 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE - 安全性解析対象集団（DFI13803［ASCEND-Peds］） 56

表 8 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（DFI13803［ASCEND-Peds］） 64

1　臨床試験一覧表

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Patient PK and Initial Tolerability Study Reports								
Safety	[SPHINGO00605] Section 5.3.3.2 MM McGovern (Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, USA) 1 center	Primary: To evaluate the safety of ascending doses of recombinant human acid sphingomyelinase (olipudase alfa) administered as a single dose to adults with ASMD Design: Phase 1a, single-center, dose escalation study	- 20 mg of extractable olipudase alfa in 5 mL Type 1 glass vials, reconstitued with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4 mg/mL. The solution was then diluted in 0.9% sodium chloride to create the desired injection volume. - Ascending doses-0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg - Single infusion over an approximate 20-100 minute time period - Intravenous	N/A	- 23/11/11 - 6/5 - 11/0/0/0 - 30.5 ± 13.29 (18-54) - Treatment group: Cohort 0.03 mg/kg: 3 Cohort 0.1 mg/kg: 3 Cohort 0.3 mg/kg: 2 Cohort 0.6 mg/kg: 2 Cohort 1.0 mg/kg: 1	Adult patients with ASMD	Single dose	Complete Full

a Enrolled,
b Treated,
c Completed study drug according to Investigator (end-of-treatment form).
M: male, F: female, C: Caucasian, B: black, A: Asian; O: other, SD: standard deviation, NA: not available.
ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency

表 2 - 有効性及び安全性試験報告書

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication								
Efficacy and safety	[DFI12712] Section 5.3.5.1 [redacted] 15 centers	Primary: To evaluate the efficacy of olipudase alfa administered intravenously once every 2 weeks for 52 weeks in adult patients with ASMD by assessing changes in: 1) spleen volume (and, for the United States [US] only, in association with patient perception related to spleen volume as measured by splenomegaly related score [SRS]); and 2) infiltrative lung disease as measured by the pulmonary function test (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide [DL_{CO}]) Design: Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled, repeat-dose	- 20 mg of extractable olipudase alfa in 20 mL Type 1 glass vials, reconstituted with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4 mg/mL. The solution was then diluted in 0.9% sodium chloride to create the desired infusion volume. - Dose-escalation of 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.0 mg/kg every two weeks to the end of the study - Intravenous infusion	- 0.9% sodium chloride	- 36/36/35 - 14/22 - 32/0/2/2 - 34.81 ± 14.89 (18.59-65.91) Primary Analysis Period (PAP): - Olipudase alfa group: 18 - Placebo group: 18 Extension Treatment Period (ETP)[d]: - 16 placebo/olipudase alfa - 18 olipudase alfa/olipudase alfa	Adult patients with ASMD	PAP: 52 weeks ETP: ongoing (Up to 4 years)	- Interim report (no interim analysis) - 52 weeks PAP completed and up to 4 years ETP ongoing

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/A/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies								
Efficacy and safety	[DFI13412] Section 5.3.5.2 [redacted] ([redacted]USA) 2 centers	Primary: To determine the safety and tolerability of dose escalation to a dose of 3.0 mg/kg olipudase alfa administered intravenously once every 2 weeks for 26 weeks Design: Phase 1b, open-label, multicenter, ascending, repeated dose study	- 20 mg of extractable olipudase alfa in 20 mL Type 1 glass vials, reconstituted with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4 mg/mL. The solution was then diluted in 0.9% sodium chloride to create the desired injection volume. - Dose escalation of 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg every two weeks - Intravenous infusion	N/A	- 5/5/5 - 3/2 - 5/0/0/0 - 32.6 ± 9.4 (23-48) - All patients were treated with olipudase alfa	Adult patients with ASMD	26 weeks	Complete Full

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total*a, b, c* - Gender*b* (M/F) - Race*b* (C/B/A/O) - Age*b* mean ± SD (range) - Treatment group*b*	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety, PK, PD, and efficacy	[DFI13803] Section 5.3.5.2 [redacted] ([redacted], USA) 6 centers	Primary: To evaluate the safety and tolerability of olipudase alfa administered intravenously in pediatric patients every 2 weeks for 64 weeks Design: Phase 1/2, multicenter, open-label, repeated-dose study	- 20 mg of extractable olipudase alfa in 20 mL Type 1 glass vials, reconstituted with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4 mg/mL. The solution was then diluted in 0.9% sodium chloride to create the desired injection volume. - Dose escalation of 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.6 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg until end of study every 2 weeks - Intravenous infusion	N/A	- 20/20/20 - 10/10 - 17/0/2/1 - 8.20 ± 4.39 (1.49-17.46) - All patients were treated with olipudase alfa	Pediatric patients with ASMD	64 weeks	Complete Full

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total*a, b, c* - Gender*b* (M/F) - Race*b* (C/B/A/O) - Age*b* mean ± SD (range) - Treatment group*b*	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety and efficacy	[LTS13632] Section 5.3.5.2 [redacted] ([redacted], [redacted]) 8 centers	Primary: To obtain data regarding the safety of olipudase alfa in patients with ASMD who were exposed long term with olipudase alfa Design: Phase 2, multinational, multicenter, nonrandomized, open-label, long term study	- 20 mg of extractable olipudase alfa in 20 mL Type 1 glass vials, reconstituted with 5.1 mL of sterile water for injection to yield a concentration of 4 mg/mL. The solution was then diluted in 0.9% sodium chloride to create the desired injection volume. - 3.0 mg/kg or highest tolerable dose until end of study every 2 weeks - Intravenous infusion	N/A	- 24/24/0 (study ongoing) - 12/12 - 21/0/2/1 - 12.8 ± 11.49 (1-47) - All patients were treated with olipudase alfa	Adult and pediatric patients with ASMD	Long-term (up to 9 years)	Interim report (no interim analysis) Ongoing

a Enrolled at the original study start date

b Treated

c Patients who signed the informed consent form (ICF) for final visit evaluation for study MSC12840; completed study drug according to investigator (end-of-treatment form) for studies SPHINGO00605, DFI13412, DFI13803, LTS13632, and DFI12712

d ETP: all patients receive olipudase alfa (patients who received placebo in PAP undergo olipudase alfa dose titration and treatment)

M: male, F: female, C: Caucasian, B: black, A: Asian; O: other, SD: standard deviation.

ASMD: Acid Sphingomyelinase Deficiency

2 個々の試験の概要

2.1 SPHINGO00605：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人患者を対象とした第 Ia 相臨床試験（海外試験／参考資料）

[Module 5.3.3.2-1]

2.1.1 概要

治験実施計画書の識別コード：SPHINGO00605

治験の標題：A phase 1, single-center, single-dose, dose escalation study of recombinant human aced sphingomyelinase (rhASM) in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）の成人患者を対象とした遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ（rhASM）の第 I 相、単施設、単回投与、用量漸増試験

治験責任医師又は治験調整医師：MM McGovern, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, USA

治験実施医療機関：1 施設（Mount Sinai School of Medicine, USA）

公表文献：本試験の結果は 2 つの学会で発表された。

The 11th International Congress of Inborn Errors of Metabolism, San Diego, CA (McGovern, 2009, Mol Genet Metab)

The 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Honolulu, HI (McGovern, 2009, Meeting Program)

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2006 年 12 月 3 日

最後の患者の完了日：2009 年 3 月 30 日

開発のフェーズ：第 Ia 相

目的：

主要目的：ASMD 成人患者を対象に rhASM（以下、オリプダーゼ アルファ）を漸増単回投与したときの安全性を評価する。

副次目的：ASMD 成人患者を対象にオリプダーゼ アルファを漸増単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

探索目的：ASMD 成人患者を対象にオリプダーゼ アルファを漸増単回投与したときの薬力学（PD）を探索的に評価する。

治験方法：本試験は、ASMD 成人患者におけるオリプダーゼ アルファの安全性、PK 及び PD を評価する第 I 相、単施設、単回投与、用量漸増試験であった。18～65 歳の適格患者を最低 12 名、最大 30 名組み入れることを計画した。 継続的に患者をスクリーニングした。

患者は文書同意することにより試験に組み入れられ、全てのスクリーニング／ベースライン評価を実施した。選択・除外基準に基づいて適格とされた患者は、一連の段階的用量（0.03、0.1、0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg）のうちの 1 つに割り当てられた。

低用量の 2 コホート（0.03 及び 0.1 mg/kg）にそれぞれ 3 名、高用量の 3 コホート（0.3、0.6 及び 1.0 mg/kg）

にそれぞれ 2 名の患者を組み入れる予定であった。 さらに、試験への適格な患者の組入れは、コホートごとの脾容積の要件を満たすことを条件としていた。すなわち、各コホートに少なくとも 1 名の患者が正常値の 10 倍を超える脾容積を有することを目標とした 。各患者の脾腫の程度は、疾患の重症度の指標として正常値に対する倍数（×正常値）で記録された。脾容積の正常値は、体重の 0.2%に相当するとした。

各患者は、投与前 26 週～1 日にスクリーニング／ベースライン評価を行い、オリプダーゼ アルファ投与の少なくとも 24 時間前に試験への組入れを完了した（組入れ期間）。患者はオリプダーゼ アルファ単回静脈内（IV）投与の 6 時間以上前から投与後 72 時間まで、施設に入院した。そして、Day 14 及び Day 28（最終観察日）に追跡検査を行い、28 日間の治験薬投与の評価期間を終了した。 安全性、PK 及び PD の評価は予定された来院時に行われ、治験薬投与下で発現した有害事象（AE）及び併用薬は試験を通して継続的にモニターされた。

治験責任医師及び治験依頼者は、次の用量コホートの投与前に、現在の用量コホートの Day 14 までの安全性データに基づき次の用量への移行について検討した。用量コホート内のオリプダーゼ アルファ投与間隔に最低 24 時間、そして各用量漸増の移行に最低 4 週間の期間を設けた。

この試験では、独立データモニタリング委員会（IDMC）が安全モニタリングを監視した。IDMC は、最初の患者への投与前及び試験終了後に対面での会議を開催した。 また、IDMC は、用量制限毒性（DLT）が報告されたときに臨時の電話会議を開催し、その勧告を提示した。

患者数：

予定：12 名以上 30 名以下

組入れ：23 名

投与：11 名（3 名／コホート 1［0.003 mg/kg］及びコホート 2［0.1 mg/kg］、2 名／コホート 3［0.3 mg/kg］及びコホート 4［0.6 mg/kg］、1 名／コホート 5［1.0 mg/kg］）

評価：

薬力学：11 名

安全性：11 名

薬物動態：11 名

診断及び主な選択・除外基準：

患者は本試験に組み入れられるために以下の選択基準を全て満たしている必要があった。

- 本試験に関連した手順を実施する前に文書による同意が本人又は法定後見人から得られた患者
- 18 歳以上 65 歳以下の患者
- 委託検査機関で測定された末梢血白血球の酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）酵素活性が 0.2 nmol/hr/mg 以下の患者
- 一酸化炭素肺拡散能（DLco）が予測正常値の 30%を超えた患者
- 脾容積が正常値の 2 倍以上の患者
- 妊娠可能な女性患者の場合、β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）測定による血清妊娠検査が陰性で、試験期間中、有効な避妊法の使用に同意した患者

以下の除外基準に抵触した患者は本試験参加の対象とならなかった。

- 妊娠又は授乳中の患者
- 本試験組入れ前 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者
- 次の病歴を有する患者：重篤な合併症、活動性 B 型肝炎若しくは C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイ

ルス（HIV）感染、肝硬変、ステージ 3 超の肝線維症、プロトロンビン時間 国際標準比（PT-INR）が 1.5 超、血小板数が 60.0 x 10^3/μL 未満、重篤な心疾患（例えば、肺動脈圧が 40 mm Hg 超、中等度若しくは重度の弁膜機能障害、心エコー検査による測定で左室駆出率 40%未満）、又は試験実施を妨げる可能性のある病態。

- 主要臓器移植（例えば、骨髄又は肝）を実施した患者
- 脾臓摘出術を実施した患者
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 250 IU/L 超又は総ビリルビンが 3.6 mg/dL 超の患者
- 治験薬投与前 14 日から Day 28 まで次の使用を避ける意思がない又はできない患者 : アルコール、オリプダーゼ アルファの活性を低下させる可能性のある併用薬（例えば、クロルプロマジン、イミプラミン、デシプラミン）、出血の原因となる又は出血時間を延長する可能性がある併用薬やサプリメント（例えば、抗凝固薬、イブプロフェン、アスピリン、ニンニクサプリメント、イチョウ、チョウセンニンジン）、肝毒性の可能性がある併用薬やサプリメント（例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA 還元酵素阻害剤、エリスロマイシン、バルプロ酸、抗うつ薬、カヴァ、エキナセア）

治験治療

治験薬:オリプダーゼアルファ（遺伝子組換え）（遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ［rhASM］）

投与経路：静脈内投与

用量：0.03、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg

バッチ番号：[redacted]

投与期間：20～100 分かけて点滴静脈内単回投与（注入時間は投与量による）

観察期間：各患者約 5～30 週間（スクリーニング／ベースライン評価：1～26 週間、投与期［入院期間：投与前 6 時間～投与後 72 時間］、追跡調査期：28 日間）

評価基準：

安全性：全ての患者は安全性評価のため、オリプダーゼ アルファ単回静脈内投与の 6 時間以上前から投与後 72 時間まで入院し、Day 14 及び Day 28 に追跡検査のため来院した。本試験で収集された安全性の評価項目は、treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現、治験薬との因果関係及び重症度、infusion associated reaction（IAR）、身体所見の変化、バイタルサイン、テレメトリーによる心拍数モニタリング、心電図、心エコー、酸素飽和度、胸部 X 線、腹部の磁気共鳴画像（MRI）及び臨床検査値（生化学検査、肝機能検査、血液学的検査、心臓マーカー、凝固系検査、空腹時脂質検査、B 型肝炎ウイルス表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、HIV 抗体、副腎皮質刺激ホルモン［ACTH］刺激試験、ASM 活性試験、血清バイオマーカー、血清妊娠試験［妊娠可能な女性患者のみ］、免疫応答評価［サイトカイン濃度、免疫グロブリン E（IgE）型 ADA、IAR の追加テスト］及び尿検査）の変化を含む。死亡及び重篤な有害事象（SAE）も評価した。

患者の用量制限毒性（DLT）の発現状況をモニタリングした。本試験の目的として、以下のいずれかの基準が満たされた場合、その事象はその用量における治験薬の潜在的な DLT と判断された：SAE、Grade 3～5 の非肝性の AE、ベースラインの 3 倍を超える AST、ALT、総ビリルビン又はアルカリホスファターゼ（ALP）の増加、AST 又は ALT 増加（基準範囲上限を超える）を伴うベースラインの 1.5 倍を超える総ビリルビン又は ALP の増加、ベースラインの 10 倍を超えるサイトカインの増加（各用量コホートの最後に評価）、治験責任医師又は治験依頼者の判断によるその用量における治験薬の安全性に関する重要な懸念をもたらす AE。DLT の基準に合致した場合、又は潜在的な DLT が認められた場合、治験責任医師は書面により治験審査委員会（IRB）及び Genzyme Global Patient Safety and Risk Management (GPS&RM、以前は Genzyme Pharmacovigilance と呼ばれていた）に通知する責務を負った。何らかの DLT の所見が認

められた際には治験依頼者が規制当局に適切に報告することとした。潜在的な DLT が認められた場合、治験薬投与を一時中断し、安全性データを評価するために臨時の IDMC を開催することとした。IDMC はデータを評価した後、以下の提言を行うこととした：1) 用量漸増の継続、2) 他の患者データが評価可能になるまで一時的に投与を中断、3) DLT が認められた用量で追加の患者の組入れ、又は 4) 試験の中止。

全ての AE は有害事象共通用語規準（CTCAE）v3.0 に従って Grade 分類することとした。しかしながら、実際には試験で確認された AE のほとんどはこの Grade 分類に当てはまらなかったため、治験責任医師が全ての有害事象を軽度、中等度、重度の区分により判定した。

免疫反応：患者は免疫グロブリン G（IgG）型 ADA 検査のため、治験薬の投与前及び Day 28（又は最終観察日）に血液検体を採取した。治験薬投与中に過敏症反応又はサイトカイン放出症候群が示唆される IAR が認められた場合、追加の特化した追跡検査及び治療が必要とされた。追跡検査には、関連する特定の症状とその重症度に応じて、血液検査と皮膚検査が含まれていた。

薬物動態：単回投与時の PK 評価項目は次の通りであった：最高血漿中濃度（C_{max}）、投与量補正後の C_{max}、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、AUC に外挿した部分の割合、消失半減期（$t_{1/2}$）、平均滞留時間（MRT）、全身クリアランス（CL）、定常状態での分布容積（V_{ss}）、最終相での分布容積（V_z）。患者は PK 解析のため次の時点で採血を行った：投与開始前 30 分以内、投与開始後 15 分、投与終了時、投与終了後 15、30 及び 45 分、1、2、3、4、6、8、12、18、24、48 及び 72 時間。

薬力学：肝組織及び皮膚組織中のスフィンゴミエリン濃度をスクリーニング／ベースライン時及び Day 14 に評価した。さらに、血漿中及び乾燥ろ紙血におけるスフィンゴミエリン濃度を測定するため、次の時点で PD 評価のための採血を行った：治験薬投与前、投与終了後 24、48 及び 72 時間、Day 14 及び Day 28（又は最終観察日）。血中及び肝生検検体のスフィンゴミエリン濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）により、皮膚組織及び肝生検検体のスフィンゴミエリン濃度は組織形態計測分析法によって測定された。

バイオマーカー：バイオマーカーには、キトトリオシダーゼ、ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18（CCL18）、高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）、フェリチン、トランスフェリン、鉄、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ（TRAP）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）及びリゾチームを含むがこれらに限定されない（注：CRP は hsCRP 検査を用いて測定した）。次の時点でバイオマーカー評価のための採血を行った：治験薬投与前、投与終了後 24、48 及び 72 時間、Day 14 及び Day 28（又は最終観察日）。心筋トロポニン I 及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の評価は、治験薬投与前、投与終了後 2、6、12 及び 24 時間に行った。

統計手法：

全てのデータは患者データー覧表に示した。データはオリプダーゼ アルファの用量コホート別に要約した。連続変数は、以下の記述統計量により要約した：患者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値。カテゴリー変数は、頻度及び割合（%）により要約した。適宜、推移図を作成した。検定は行わなかった。

安全性：

安全性解析は安全性解析対象集団（投与量によらず治験薬を投与された全ての患者）において行われた。TEAE は、全体、用量コホート、重症度、重篤度、及び治験薬との因果関係別に要約した。さらに、IAR 及び SAE について要約した。スクリーニング／ベースライン時及び投与後に実施された全ての安全性データの解析は、スクリーニング／ベースライン及び測定時点ごとに用量コホート別に要約した。各測定時点におけるクリーニング／ベースラインからの変化量も用量コホート別に要約した。異常値については一覧表を作成した。

免疫反応：

IgG 型 ADA 発現の有無（陽性、陰性）及び抗体価（投与前及び Day 28）、並びにサイトカイン濃度について集計表を用量コホート別に作成した。IAR が認められた場合、関連する IgE、血清トリプターゼ、補体活性及びサイトカイン濃度を患者ごとに一覧表にした。

薬物動態：

PK 解析は PK 解析対象集団（投与量によらず治験薬を投与された全ての患者）において行われた。オリプダーゼ アルファの採血時間、血漿中濃度及び PK パラメータは、患者ごとに一覧表で示した。また、血漿中濃度推移を患者ごとにプロットした。各コホートの患者数が少なかったため、計画された用量コホート別の PK パラメータの要約は行わなかった。PK データはノンコンパートメント解析法により算出した。

薬力学及びバイオマーカー：

PD 評価は治験薬を投与された全ての患者において行われた。スクリーニング／ベースラインから最終評価日までの血中スフィンゴミエリン及びバイオマーカー濃度と肝組織及び皮膚組織中のスフィンゴミエリン濃度の変化量を用量コホート別に要約した。

要約：

安全性の結果：

試験期間中、9 名の患者に計 35 件の TEAE が認められた。試験期間中に、死亡、IAR 又はオリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定できない SAE の報告はなかった。最も多く報告された TEAE は血中ビリルビン増加及び急性期反応であり、その大部分はオリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定できないと判断された。AE、特に血中ビリルビン増加及び急性期反応の発現割合及び発現件数は用量の増加に伴って増加した。治験薬との因果関係が否定できないと判断された 23 件の AE のほとんど（23 件中 17 件）は治験薬投与終了後 12～48 時間に発現し、最終的には後遺症なく回復した。本試験では、総ビリルビン、セラミド及び hsCRP を含む安全性及び in vivo 活性に関する幾つかのバイオマーカーが特定された。

最高用量である 1.0 mg/kg を投与された最初の患者に、急性期反応並びに悪心、嘔吐、発熱、疲労又は疼痛の全身症状を伴う血中ビリルビン増加が認められたため、依頼者はこれをもって試験を終了した。非臨床毒性試験と同様に、おおよそ用量依存的な AE の発現が認められ、酸性スフィンゴミエリナーゼ遺伝子ノックアウト（ASMKO）マウスにみられた初回投与に関連する毒性所見と一致した。しかしながら、非臨床試験で確認された安全性上の特に懸念される事象、すなわち、サイトカインの大幅な増加（すなわち、顆粒球コロニー刺激因子［G-CSF］及びインターロイキン-6［IL-6］）、心血管ショック及び死亡は、試験中に発現することはなかった。心血管系の不安定性や副腎機能障害が本試験中に認められることはなかった。AE の発現パターンに基づいて、最大耐性開始用量は 0.6 mg/kg と判断された。

全体として、初回投与の安全性は以下の事象により確認されている。
0.1 mg/kg 以下の用量（2 コホート、各コホート 3 名）ではオリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定できない AE は発現しなかった。オリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定された肝生検により生じた処置後疼痛の SAE が 1 件報告された。血漿中セラミド、総ビリルビン及び hsCRP 濃度などの主な安全性バイオマーカーはほとんどの患者で Day 14 までに回復した。最高用量である 1.0 mg/kg を投与した患者に認められた本試験で唯一の重度の血中ビリルビン増加を含むオリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定できないと判断された AE のほとんどは回復した。

薬物動態の結果：

解析対象集団が少なかったことを考慮すると、ASMD 患者におけるオリプダーゼ アルファ 0.1～1.0 mg/kg の範囲にわたる PK の線形性について結論付けることは難しい。本試験では、CL は 8.91～26.38 mL/min、Vz は 6.06～19.32 L、$t_{1/2}$ は 2.76～15.96 時間であった。

結論：

本試験では、直接的には血漿中セラミド濃度の増加によって、また間接的には安全性バイオマーカーの変動によって in vivo でのオリプダーゼ アルファの薬理活性が示された。安全性バイオマーカーには時間依存的かつ用量依存的な反応がみられ、0.3 mg/kg 以上の用量で投与終了後 24～48 時間にピーク値に達した。重要なことは、本試験で、発熱、悪心、嘔吐、疲労又は疼痛を含む全身症状からなる臨床的 AE とともに、セラミド、総ビリルビン及び hsCRP が主な安全性バイオマーカーになりうることが確認された点である。ASMKO マウスにみられた用量依存性の急性期反応からなる初回投与に関連する毒性徴候が、ヒトにおいて確認された。しかしながら、マウスの所見とは異なり、患者においてはサイトカイン濃度の増加はみら

れず、心血管系の不安定性や副腎機能障害は認められなかった。ヒトでは、肝毒性や溶血の徴候を伴うことなく、総ビリルビン増加の大部分は間接ビリルビンの増加によるものであった。オリプダーゼ アルファの安全性及び PK は、幾つかの点で他の酵素補充療法（ERT）と異なる。第一に、オリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない AE は初回投与後に発現するが、他の ERT では一般的に数回の反復投与後に AE が発現し、しばしば抗体形成と一致していた。第二に、オリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない AE の発現時期は投与終了後 12～48 時間に発現しているのに対し、他の ERT では投与中、又は投与終了直後に発現していた。第三に、AE の種類は、オリプダーゼ アルファでは急性期反応及び血中総ビリルビン増加が認められたことに対して、他の ERT では過敏反応であった。第四に、オリプダーゼ アルファの $t_{1/2}$（10～15 時間）は他の ERT の $t_{1/2}$（10 分未満～4 時間）に比べてはるかに長かった。第 I 相臨床試験のデータに基づくと、反復投与試験の最大耐性開始用量は 0.6 mg/kg と考えられる。単回投与である本試験においては、PD 又は有効性の反応は想定しておらず、用量に対応した改善も認められなかった。有効かつ安全であるオリプダーゼ アルファの用法・用量は、更なる反復投与での臨床試験により確認することが可能である。

報告書の日付：2010 年 7 月 21 日

2.2 DFI12712（ASCEND）：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（日本を含む国際共同試験／評価資料）

[Module 5.3.5.1-1]

2.2.1 概要

治験実施計画書の識別コード：DFI12712

治験の標題：A Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, repeat dose study to evaluate the efficacy, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of olipudase alfa in patients with acid sphingomyelinase deficiency

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症患者を対象としたオリプダーゼ アルファの有効性、安全性、薬力学及び薬物動態を検討する多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、第 II/III 相臨床試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], USA

治験実施医療機関：15 施設

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2015 年 12 月 18 日

主要解析期間の最後の患者の完了日：2019 年 10 月 17 日

開発のフェーズ：第 II/III 相

目的：

主要目的：

本第 II/III 相試験の主要目的は、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）患者を対象として、オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ）を 2 週ごとに 1 回、52 週間静脈内投与し、以下の有効性を評価する。

1. 腹部磁気共鳴画像（MRI）で測定する脾容積（米国では、脾腫関連スコア［SRS］で評価する脾容積に関連する患者の知覚の変化も併せて評価する）
2. 肺機能検査（一酸化炭素肺拡散能［DLco］）で測定する間質性肺疾患

副次目的：

- オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回、52 週間静脈内投与したときの安全性を確認する。
- オリプダーゼ アルファの 52 週間投与後の SRS で評価する脾容積に関連する患者の知覚における有効性を明らかにする。（米国では、SRS におけるオリプダーゼ アルファの有効性は主要目的の一部である。）
- 逐次的に評価した以下の評価項目におけるオリプダーゼ アルファの有効性を明らかにする。
  1. オリプダーゼ アルファの 52 週間投与後の肝容積における有効性
  2. オリプダーゼ アルファの 52 週間投与後の血小板数における有効性
  3. オリプダーゼ アルファの 52 週間投与後の疲労における有効性

4. オリプダーゼ アルファの 52 週間投与後の疼痛における有効性
5. オリプダーゼ アルファの 52 週間投与後の呼吸困難における有効性

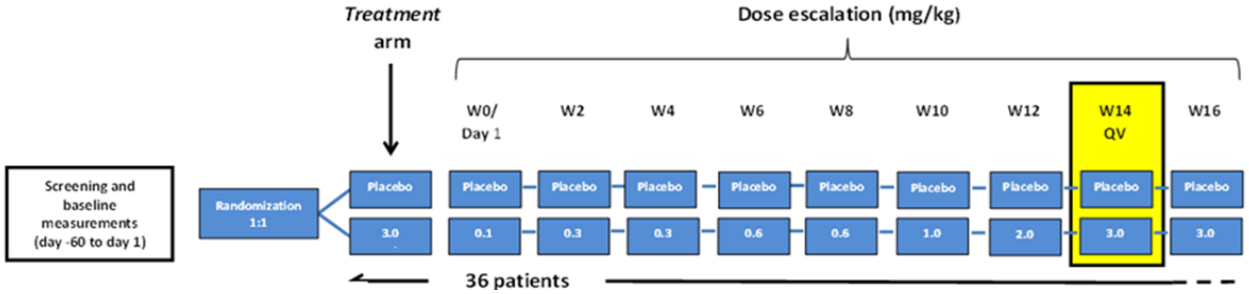
治験方法：

本試験は、第 II/III 相、多施設共同、反復投与試験であり、2 つの連続した主な期間に分かれている。

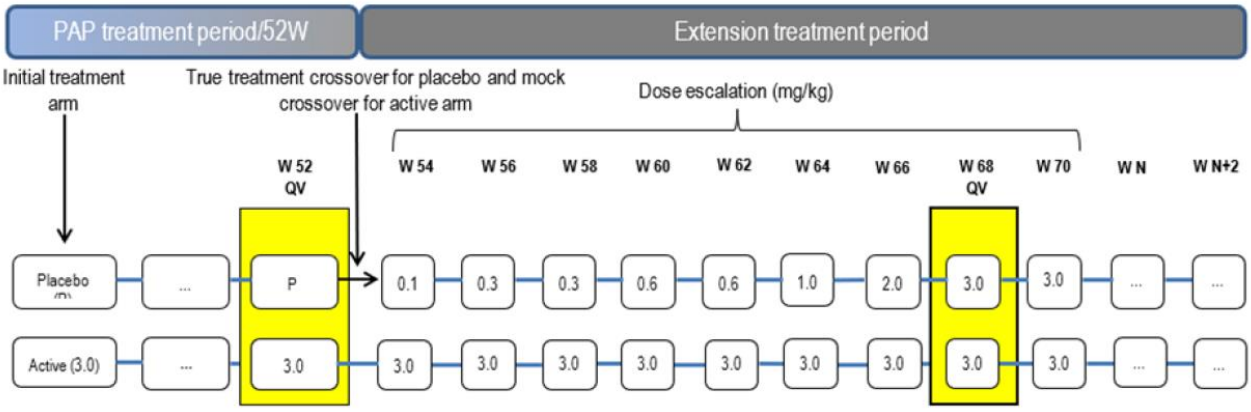
1. Day -60 から Week 52 までのランダム化、プラセボ対照、二重盲検の主要解析期間（PAP 期）
2. その後の継続投与期間（ETP 期）。プラセボ群の患者は実薬投与に切り替えられ、ETP 期も二重盲検下で治験薬投与を継続した。

PAP 期では、主要評価項目として、脾容積の正常値に対する倍数（MN）（米国では SRS も併せて評価する）及び DLco の予測正常値に対する割合（予測%DLco）のベースラインから Week 52 までの変化率について、オリプダーゼ アルファ又はプラセボを投与された患者間の差を評価した。また、全ての副次評価項目及びその他の評価項目を解析した。

PAP 期の用量漸増期間の治験薬投与スケジュールを以下に示す。



ETP 期の用量漸増期間の治験薬投与スケジュールを以下に示す。



患者数：

予定：36 名

ランダム化：36 名

投与：36 名

評価：

有効性：36 名

安全性：36 名

診断及び選択基準：

18 歳以上の男性又は女性の患者、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球の酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）活性測定により ASM の低下が確認され、臨床的にニーマン・ピック病（NPD）B 型と診断され、以下の基準に合致する患者

- 予測%DLco が 70%以下
- MRI で測定した脾容積が 6 MN 以上
- SRS が 5 以上

治験治療：

治験薬：

プラセボ（0.9%塩化ナトリウム）、オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

剤形：

オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は白色の無菌で発熱性物質を含まない凍結乾燥粉末で、単回使用の 20 mL Type 1 ガラスバイアルで供給される。1 バイアル中にオリプダーゼ アルファ 20 mg を採取可能な量で充填されている。

凍結乾燥粉末を 5.1 mL の滅菌注射用水で溶解し、オリプダーゼ アルファ 4.0 mg/mL の溶液とし、これを 0.9%塩化ナトリウム液で更に希釈して投与量に基づいた容量に調製した。

投与経路：静脈内投与

用法・用量：2 週ごとに 1 回

バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与期間：PAP 期における投与期間は 52 週間である。PAP 期を完了し、ETP 期に移行した患者は、それぞれ投与期間が異なる。

観察期間：試験終了時の観察期間は設定していない。

評価基準：

有効性：

主要有効性評価項目

- 脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率（米国では、SRS のベースラインから Week 52 までの変化量と併せた「脾臓に関する複合評価項目」を使用）
- ヘモグロビン値及び大気圧で補正した予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率

副次有効性評価項目

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

安全性：

重篤な有害事象（SAE）、infusion associated reaction（IAR）（サイトカイン放出症候群［CRS］、急性期反応［APR］など）及び特に注目すべき有害事象（AESI）を含む有害事象（AE）の評価

統計手法：

有効性解析

有効性の主要評価項目 2 項目（脾容積［MN］のベースラインから Week 52 までの変化率、予測%DLco のベースラインから Week 52 までの変化率）及び副次有効性評価項目は、mixed model for repeated measures（MMRM）を用い、modified intent-to-treat（mITT）集団（少なくとも 1 回［1 回量の一部又は全部］の投与を受けた全てのランダム化された患者と定義する）を対象に解析した。ただし米国では、脾容積は SRS のベースラインから Week 52 までの変化量と併せて、「脾臓に関する複合評価項目」としている。

主要評価項目及び副次評価項目の検定の多重性の調整は、5%の familywise error rate を維持するために 2 段階 gatekeeping 法を用いた。2 つの主要評価項目では Hochberg 法を用いた。したがって、米国を除く他の全ての国において、2 つの主要有効性評価項目のうち少なくとも 1 つで統計的有意差が認められた場合、本治験で有効性が確認されたとすることとした。脾臓に関する複合評価項目を主要評価項目とする米国では、脾容積が統計的に有意であった場合、SRS のベースラインから Week 52 までの変化量を α=0.15 で逐次検定した。したがって、米国についてのみ、DLco 又は脾臓に関する複合評価項目のいずれかが有意であった場合、本治験で有効性が確認されたとすることとした。両方の主要評価項目を達成した場合、事前に定めた手順に従って副次有効性評価項目を検定することとした。

安全性解析

安全性解析対象集団（mITT と同じ定義）については、全ての treatment-emergent adverse event（TEAE）、治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE、投与中止又は試験中止に至った全ての TEAE、IAR である全ての TEAE、全ての治験薬投与下で発現した SAE（治験薬との因果関係が否定できない SAE を含む）及び死亡に至った全ての AE を、実際に投与された群ごとに要約した。TEAE の観察期間は、治験薬の初回投与から最終来院日又は治験薬の最終投与後 30～37 日のいずれか遅い方までの期間とした。また、主な AE について発現する前の直近の投与量ごとに追加の要約を示した。

要約：

集団の特性：

- 成人患者 36 名がランダム化された。
- 患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、性別を除き、両群間でほぼ同様の割合であった。性別については、オリプダーゼ アルファ群で男性 50%、女性 50%に対し、プラセボ群で男性 28%、女性 72%であった。
- 1 名（プラセボ群）は治験実施計画書の不順守のため治験薬投与を中止した。

有効性の結果：

主要評価項目

- 予測%DLco：主要有効性評価項目である予測%DLcoのベースラインからWeek 52までの変化率は、オリプダーゼ アルファ群で 21.97%、プラセボ群で 2.96%であった。両群間の差（19.01%）は、多重性調整後、統計的に有意であった（p=0.0004）。
- 脾容積（MN）：主要有効性評価項目である脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率は、オリプダーゼ アルファ群で-39.45%、プラセボ群で 0.48%であった。両群間の差（-39.93%）は、多重性調整後、統計的に有意であった（p<0.0001）。
- 米国における脾臓に関する複合評価項目：本評価項目は、主要有効性評価項目である脾容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率と、SRS のベースラインから Week 52 までの変化量とを組み合わせたものである。SRS のベースラインから Week 52 までの変化量は、オリプダーゼ ア

ルファ群で-7.96、プラセボ群で-9.30 であった。両群間の差は、多重性調整後、統計的に有意ではなかった（p=0.7027）。したがって、米国での主要有効性評価項目である「脾臓に関する複合評価項目」は統計的に有意ではないとみなされた。

副次評価項目

米国を除く全ての国において、副次評価項目を逐次検定した。

- 以下のパラメータは、多重性調整後、統計的に有意であるとみなされた。
  - 肝容積（MN）：肝容積（MN）のベースラインから Week 52 までの変化率は、オリプダーゼ アルファ群で-28.06%、プラセボ群で-1.47%であった。両群間の差（-26.60%）は、多重性調整後、統計的に有意であった（p<0.0001）。
  - 血小板数：投与前血小板数のベースラインから Week 52 までの変化率は、オリプダーゼ アルファ群で 16.82%、プラセボ群で 2.49%であった。両群間の差（14.33%）は、多重性調整後、統計的に有意であった（p=0.0185）。
- BFI の質問項目 3：BFI の質問項目 3 で評価した疲労の重症度のベースラインから Week 52 までの変化量は、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群との間で統計的に有意ではなかった。したがって、副次評価項目の逐次検定は中止した。
- その他の患者報告アウトカム：その他の患者報告アウトカム（BPI-SF の質問項目 3、FACIT 呼吸困難ツール及び SRS）のベースラインから Week 52 までの変化量は、全て名目上の p 値>0.05 でオリプダーゼ アルファ群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

米国では、SRS は統計的に有意ではなかったため、脾臓に関する複合評価項目は、統計的に有意ではないと考えられた。したがって、副次評価項目については、多重性を調整した統計的な有意差の検定を行っていないが、全ての結果について名目上の p 値を提示した。

安全性の結果：

プラセボ群及びオリプダーゼ アルファ群の全患者で少なくとも 1 件の TEAE が発現した。TEAE の発現件数は、オリプダーゼ アルファ群（242 件）でプラセボ群（267 件）より低かった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群（66.7%、12/18 名）でプラセボ群（33.3%、6/18 名）より高かった。重篤な TEAE の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群（16.7%、3/18 名）よりプラセボ群（22.2%、4/18 名）で僅かに高かった。重篤な TEAE のうち、治験薬の投与中止に至ったものや、治験薬との因果関連が否定できないと判断されたものはなかった。

投与中止又は試験中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬の投与中断又は注入中断に至った TEAE の発現割合は両群で同じであった（各群 16.7%、3/18 名）。

死亡例は認められなかった。治験実施計画書で規定された IAR の発現割合は、オリプダーゼ アルファ群（44.4%、8/18 名）でプラセボ群（33.3%、6/18 名）より高かった。用量制限毒性（DLT）の基準に該当した TEAE は、プラセボ群では 5 名に 7 件認められたのに対し、オリプダーゼ アルファ群では 1 名に 1 件認められた。PAP 期と ETP 期を併せて、1 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 SAE が認められた。免疫原性については、オリプダーゼ アルファの投与を受けた 34 名中 10 名（29.4%）に治験薬投与下で発現した抗オリプダーゼ アルファ抗体（ADA）が認められた。このうち 2 名では酵素の触媒活性を阻害する中和抗体（NAb）の in vitro アッセイは陽性であったが、細胞内への酵素の取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。ETP 期では、NAb の変化は認められなかった。

結論：

本試験は、DLco の主要評価項目を達成し、Week 52 における予測%DLco は、プラセボ群と比較してオリプダーゼ アルファ群で統計的に有意に改善した。

米国を除く全ての国において、本試験は脾容積の主要評価項目を達成し、脾容積に対する統計的に有意な効果が認められた。米国では、脾容積と SRS からなる脾臓に関する複合評価項目は達成されなかった。SRS は両群で改善が認められたが、両群間で統計的な有意差はなかった。

米国を除く全ての国で、副次評価項目を逐次検定し、プラセボ群と比較して、オリプダーゼ アルファ群で統計的に有意な肝容積の減少及び血小板数の増加が認められた。副次評価項目の逐次検定は、BFI の質問項目 3（疲労の重症度）において両群間で統計的有意差が認められなかったため、BFI の質問項目 3 で検定を中止した。その他の患者報告アウトカム（BPI-SF の質問項目 3［疼痛の重症度］、FACIT 呼吸困難ツール、SRS）においても、全て名目上の p 値>0.05 で、オリプダーゼ アルファ群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

したがって、治験実施計画書の規定より、本試験は最初の主要評価項目である DLco を達成した（また、米国を除く全ての国について本試験は、同様に 2 番目の主要評価項目も達成した）ことから、オリプターゼ アルファの有効性が示された。

要約すると、オリプダーゼ アルファの臨床的ベネフィットは以下のとおりである。

- DLco、努力肺活量及び全肺気量を含む肺機能検査値、並びに画像検査（高分解能コンピューター断層撮影及び胸部 X 線）の改善により示された間質性肺疾患の軽快化
- 肝臓（組織学的所見）におけるスフィンゴミエリンの除去、脾容積及び肝容積の減少によって示され、投与前の肝機能検査値及び血小板数並びに脂質プロファイルの改善を伴う脾臓及び肝臓の代謝機能の正常化
- 骨髄機能の改善。出血性事象の解析では、Week 52 においてオリプダーゼ アルファ群と比較してプラセボ群ではより多くの出血性事象が認められており、投与前血小板数の増加がオリプダーゼ アルファの潜在的な臨床的ベネフィットとして示された。また、平均ヘモグロビン値及び好中球数も、オリプダーゼ アルファ投与により改善した。
- PD バイオマーカー及びパラメータの改善

全体として、SRS の改善はオリプダーゼ アルファ群とプラセボ群で同程度であり、投与群間で差はなかった。さらに、SRS はベースラインの脾容積と相関せず、SRS の変化は脾容積の変化とも相関はなかった。

オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルは、本試験の 2 つの期間を通して安定していた。死亡例は認められなかった。PAP 期では、重篤な TEAE は、プラセボ群に比較してオリプダーゼ アルファ群の方が少なかった。SAE を発現した患者数は両投与群で同程度であった。TEAE による投与中止はなく、データカットオフ時点での死亡例はなかった。免疫原性については、オリプダーゼ アルファの投与を受けた 34 名中 10 名（29.4%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。このうち両期間共にオリプダーゼ アルファの投与を受けた 2 名では酵素の触媒活性を阻害する NAb の in vitro アッセイは陽性であったが、細胞内への酵素の取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。ETP 期では NAb の変化は認められなかった。全ての IAR は軽度又は中等度であり、試験の両期間を通して管理可能であった。IAR のうち、治験責任医師により報告された APR 及び CRS はなかった。SAE の発現割合は低く、PAP 期ではオリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない SAE は認められず、PAP 期と ETP 期を併せて 1 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 SAE が認められた。出血及び感染リスクなどの特別な事象、バイタルサイン、臨床検査結果、治験責任医師より報告された APR 及び CRS が認められなかったことから、安全性の懸念は生じなかった。本試験の結果から、データカットオフ日時点での観察期間が 104 週を超える ASMD を有する成人患者において、オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルは許容可能であることが示唆された。オリプダーゼ アルファの安全性プロファイルは許容可能であり、ベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

報告書の日付：2020 年 8 月 19 日

2.2.2 有害事象

表 3 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE - 主要解析期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18)		Olipudase alfa (N=18)	
	n (%)	Events	n (%)	Events
Any class [1]	18 (100%)	267	18 (100%)	242
感染症および寄生虫症	15 (83.3%)	36	15 (83.3%)	45
上咽頭炎	6 (33.3%)	8	8 (44.4%)	18
上気道感染	4 (22.2%)	6	6 (33.3%)	8
胃腸炎	2 (11.1%)	2	2 (11.1%)	2
気管支炎	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
インフルエンザ	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
咽頭炎	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
虫垂炎	1 (5.6%)	1	0	0
バルトリン腺炎	1 (5.6%)	1	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (5.6%)	4
結膜炎	0	0	1 (5.6%)	2
ブドウ球菌性耳感染	1 (5.6%)	1	0	0
眼瞼感染	0	0	1 (5.6%)	1
真菌感染	0	0	1 (5.6%)	1
せつ	0	0	1 (5.6%)	1
ウイルス性胃炎	0	0	1 (5.6%)	1
陰部ヘルペス	0	0	1 (5.6%)	1
歯肉炎	1 (5.6%)	1	0	0
麦粒腫	1 (5.6%)	1	0	0
肝膿瘍	1 (5.6%)	1	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (5.6%)	1
中耳炎	0	0	1 (5.6%)	1
歯周炎	1 (5.6%)	1	0	0
腹膜炎	1 (5.6%)	1	0	0
咽頭扁桃炎	1 (5.6%)	1	0	0
術後創感染	1 (5.6%)	1	0	0
膿皮症	0	0	1 (5.6%)	1
鼻炎	1 (5.6%)	1	0	0
副鼻腔炎	1 (5.6%)	1	0	0
皮下組織膿瘍	1 (5.6%)	1	0	0
歯膿瘍	1 (5.6%)	1	0	0
尿路感染	1 (5.6%)	1	0	0

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18) n (%)	Events	Olipudase alfa (N=18) n (%)	Events
腟感染	1 (5.6%)	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.6%)	1	0	0
心臓粘液腫	1 (5.6%)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (16.7%)	3	1 (5.6%)	3
貧血	3 (16.7%)	3	0	0
リンパ節痛	0	0	1 (5.6%)	3
代謝および栄養障害	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
ビタミンD欠乏	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
高コレステロール血症	1 (5.6%)	1	0	0
精神障害	6 (33.3%)	9	4 (22.2%)	8
不眠症	3 (16.7%)	3	2 (11.1%)	2
不安	3 (16.7%)	4	0	0
パニック発作	1 (5.6%)	2	1 (5.6%)	4
感情障害	0	0	1 (5.6%)	1
リビドー障害	0	0	1 (5.6%)	1
神経系障害	9 (50.0%)	40	13 (72.2%)	71
頭痛	8 (44.4%)	32	12 (66.7%)	64
浮動性めまい	2 (11.1%)	2	0	0
片頭痛	2 (11.1%)	3	0	0
頚原性頭痛	0	0	1 (5.6%)	1
体位性めまい	0	0	1 (5.6%)	1
頭部不快感	0	0	1 (5.6%)	2
感覚鈍麻	1 (5.6%)	1	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (5.6%)	1
錯感覚	1 (5.6%)	1	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (5.6%)	1
失神	1 (5.6%)	1	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (5.6%)	1
眼障害	4 (22.2%)	5	4 (22.2%)	4
眼充血	1 (5.6%)	1	2 (11.1%)	2
眼瞼炎	1 (5.6%)	1	0	0
ドライアイ	1 (5.6%)	1	0	0
眼のアレルギー	0	0	1 (5.6%)	1
白色瞳孔	0	0	1 (5.6%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18) n (%)	Events	Olipudase alfa (N=18) n (%)	Events
屈折障害	1 (5.6%)	1	0	0
視力障害	1 (5.6%)	1	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (5.6%)	1
耳鳴	0	0	1 (5.6%)	1
心臓障害	1 (5.6%)	1	2 (11.1%)	2
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (5.6%)	1
心筋症	1 (5.6%)	1	0	0
動悸	0	0	1 (5.6%)	1
血管障害	5 (27.8%)	9	3 (16.7%)	3
低血圧	2 (11.1%)	2	2 (11.1%)	2
大動脈拡張	0	0	1 (5.6%)	1
血腫	1 (5.6%)	1	0	0
高血圧	1 (5.6%)	4	0	0
蒼白	1 (5.6%)	1	0	0
出血性ショック	1 (5.6%)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (27.8%)	15	9 (50.0%)	14
咳嗽	2 (11.1%)	3	5 (27.8%)	5
口腔咽頭痛	1 (5.6%)	1	3 (16.7%)	3
鼻出血	1 (5.6%)	8	2 (11.1%)	2
咽喉刺激感	0	0	2 (11.1%)	2
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (5.6%)	1
呼吸困難	0	0	1 (5.6%)	1
鼻閉	1 (5.6%)	1	0	0
胸水	1 (5.6%)	1	0	0
くしゃみ	1 (5.6%)	1	0	0
胃腸障害	12 (66.7%)	44	10 (55.6%)	19
悪心	8 (44.4%)	13	3 (16.7%)	3
嘔吐	7 (38.9%)	15	1 (5.6%)	1
腹痛	3 (16.7%)	3	3 (16.7%)	3
上腹部痛	3 (16.7%)	3	3 (16.7%)	3
下痢	2 (11.1%)	3	3 (16.7%)	3
便秘	0	0	2 (11.1%)	2
消化不良	0	0	2 (11.1%)	2
歯痛	2 (11.1%)	3	0	0
腹部膨満	0	0	1 (5.6%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18) n (%)	Events	Olipudase alfa (N=18) n (%)	Events
下腹部痛	1 (5.6%)	1	0	0
便意切迫	1 (5.6%)	1	0	0
胃炎	1 (5.6%)	1	0	0
歯肉出血	1 (5.6%)	1	0	0
弛緩歯	0	0	1 (5.6%)	1
肝胆道系障害	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
肝出血	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
肝腫大	1 (5.6%)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (38.9%)	18	6 (33.3%)	11
そう痒症	3 (16.7%)	7	0	0
発疹	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
皮膚病変	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
紅斑	1 (5.6%)	3	1 (5.6%)	3
脱毛症	0	0	1 (5.6%)	1
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (5.6%)	1
湿疹	0	0	1 (5.6%)	1
皮下出血	1 (5.6%)	1	0	0
斑	1 (5.6%)	1	0	0
丘疹	0	0	1 (5.6%)	1
紅斑性皮疹	1 (5.6%)	1	0	0
麻疹様発疹	1 (5.6%)	1	0	0
皮膚障害	0	0	1 (5.6%)	1
蕁麻疹	0	0	1 (5.6%)	1
筋骨格系および結合組織障害	11 (61.1%)	26	12 (66.7%)	23
背部痛	4 (22.2%)	5	2 (11.1%)	2
筋骨格系胸痛	3 (16.7%)	3	3 (16.7%)	3
四肢痛	4 (22.2%)	9	2 (11.1%)	2
関節痛	1 (5.6%)	1	4 (22.2%)	10
筋骨格痛	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
筋肉痛	0	0	3 (16.7%)	3
関節腫脹	2 (11.1%)	3	0	0
滑液包炎	1 (5.6%)	1	0	0
椎間板障害	0	0	1 (5.6%)	1
筋痙縮	1 (5.6%)	1	0	0
筋骨格不快感	0	0	1 (5.6%)	1
頚部痛	1 (5.6%)	1	0	0

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18) n (%)	Events	Olipudase alfa (N=18) n (%)	Events
腎および尿路障害	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	2
急性腎障害	0	0	1 (5.6%)	1
排尿困難	1 (5.6%)	1	0	0
腎不全	0	0	1 (5.6%)	1
生殖系および乳房障害	4 (22.2%)	7	0	0
月経困難症	2 (11.1%)	2	0	0
子宮内膜症	1 (5.6%)	1	0	0
月経過多	1 (5.6%)	1	0	0
月経障害	1 (5.6%)	1	0	0
卵巣嚢胞	1 (5.6%)	1	0	0
頻発月経	1 (5.6%)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (44.4%)	20	10 (55.6%)	17
発熱	4 (22.2%)	5	4 (22.2%)	7
疲労	3 (16.7%)	3	1 (5.6%)	2
熱感	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
疼痛	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
無力症	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
非心臓性胸痛	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
適用部位紅斑	1 (5.6%)	3	0	0
悪寒	0	0	1 (5.6%)	1
異常感	0	0	1 (5.6%)	1
注入部位血腫	0	0	1 (5.6%)	1
注入部位蕁麻疹	1 (5.6%)	1	0	0
注射部位疼痛	1 (5.6%)	1	0	0
注射部位そう痒感	1 (5.6%)	1	0	0
倦怠感	0	0	1 (5.6%)	1
臨床検査	6 (33.3%)	8	5 (27.8%)	13
血中ビリルビン増加	3 (16.7%)	5	1 (5.6%)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.6%)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.6%)	1
血中カルシトニン増加	0	0	1 (5.6%)	1
Ｃ－反応性蛋白異常	0	0	1 (5.6%)	1
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (5.6%)	1
心電図異常	0	0	1 (5.6%)	1
心電図再分極異常	0	0	1 (5.6%)	1
肝酵素上昇	1 (5.6%)	1	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (5.6%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18) n (%)	Events	Olipudase alfa (N=18) n (%)	Events
プロトロンビン時間短縮	1 (5.6%)	1	0	0
レニン増加	0	0	1 (5.6%)	1
トレポネーマ検査偽陽性	1 (5.6%)	1	0	0
体重増加	0	0	1 (5.6%)	1
傷害、中毒および処置合併症	6 (33.3%)	19	4 (22.2%)	4
処置による疼痛	2 (11.1%)	2	2 (11.1%)	2
転倒	3 (16.7%)	3	0	0
挫傷	2 (11.1%)	6	0	0
足骨折	1 (5.6%)	1	0	0
手骨折	0	0	1 (5.6%)	1
関節脱臼	1 (5.6%)	3	0	0
下肢骨折	0	0	1 (5.6%)	1
肉離れ	1 (5.6%)	2	0	0
肋骨骨折	1 (5.6%)	1	0	0
皮膚裂傷	1 (5.6%)	1	0	0
外科および内科処置	1 (5.6%)	1	0	0
抜歯	1 (5.6%)	1	0	0

[1] Includes all adverse events that started during the treatment epoch of the primary analysis period (for details, refer to SAP). If due to incomplete date/time, this determination could not be made unambiguously, the AE is assumed to be treatment-emergent.
MedDRA/J 22.0
N=Number of patients treated within each treatment group, n (%)=number and % of patients with at least one TEAE in each category, Events=number of TEAEs.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_12712_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_12712_s_t_teae_pap_i.rtf (24JUN2020 - 6:52)

表 4 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE - 主要解析期間＋継続投与期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period Placebo/Olipudase Alfa (N=16) n (%)	Events	Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18) n (%)	Events	All Treated with Olipudase Alfa (N=34) n (%)	Events
Any class [1]	15 (93.8%)	213	18 (100%)	382	33 (97.1%)	595

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
感染症および寄生虫症	9 (56.3%)	28	15 (83.3%)	75	24 (70.6%)	103
上咽頭炎	3 (18.8%)	7	9 (50.0%)	31	12 (35.3%)	38
上気道感染	1 (6.3%)	1	6 (33.3%)	9	7 (20.6%)	10
胃腸炎	1 (6.3%)	2	3 (16.7%)	4	4 (11.8%)	6
咽頭炎	1 (6.3%)	1	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	3
蜂巣炎	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	4	2 (5.9%)	5
真菌感染	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
インフルエンザ	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
外耳炎	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
中耳炎	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
副鼻腔炎	2 (12.5%)	2	0	0	2 (5.9%)	2
扁桃炎	1 (6.3%)	4	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	5
尿路感染	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	2	2 (5.9%)	3
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
細菌性疾患キャリアー	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
細菌尿	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
気管支炎	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
結膜炎	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
耳感染	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
眼瞼感染	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
せつ	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
ウイルス性胃炎	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
陰部ヘルペス	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
ヘリコバクター性胃炎	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
乳様突起炎	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
口腔ヘルペス	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
膿皮症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
鼻炎	1 (6.3%)	3	0	0	1 (2.9%)	3
膣感染	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
外陰膣真菌感染	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (11.1%)	4	2 (5.9%)	4
リンパ節痛	0	0	1 (5.6%)	3	1 (2.9%)	3
リンパ節症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
代謝および栄養障害	0	0	2 (11.1%)	3	2 (5.9%)	3
ビタミンD欠乏	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
高血糖	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
精神障害	3 (18.8%)	5	4 (22.2%)	11	7 (20.6%)	16
不眠症	1 (6.3%)	1	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	3
不安	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
感情障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
激越	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
うつ病	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
リビドー障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
気分変化	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
パニック発作	0	0	1 (5.6%)	5	1 (2.9%)	5
睡眠障害	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
神経系障害	8 (50.0%)	46	13 (72.2%)	114	21 (61.8%)	160
頭痛	7 (43.8%)	38	12 (66.7%)	100	19 (55.9%)	138
浮動性めまい	2 (12.5%)	3	2 (11.1%)	2	4 (11.8%)	5
頭部不快感	1 (6.3%)	2	1 (5.6%)	2	2 (5.9%)	4
感覚鈍麻	2 (12.5%)	2	0	0	2 (5.9%)	2
失神	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
頚原性頭痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
振動覚低下	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
体位性めまい	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
意識消失	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
失神寸前の状態	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
感覚障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
一過性脳虚血発作	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
眼障害	0	0	4 (22.2%)	6	4 (11.8%)	6
眼充血	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
眼のアレルギー	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
遠視	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
白色瞳孔	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
老視	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
耳および迷路障害	1 (6.3%)	2	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	4
片耳難聴	1 (6.3%)	2	0	0	1 (2.9%)	2
耳閉	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
耳鳴	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
心臓障害	1 (6.3%)	1	3 (16.7%)	4	4 (11.8%)	5
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
徐脈	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
期外収縮	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
動悸	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
心膜炎	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
血管障害	2 (12.5%)	3	4 (22.2%)	6	6 (17.6%)	9
高血圧	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
低血圧	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
大動脈拡張	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
ほてり	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
起立性低血圧	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
表在性静脈炎	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (37.5%)	12	11 (61.1%)	17	17 (50.0%)	29
咳嗽	2 (12.5%)	2	5 (27.8%)	5	7 (20.6%)	7
口腔咽頭痛	2 (12.5%)	2	3 (16.7%)	3	5 (14.7%)	5
鼻出血	1 (6.3%)	3	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	5
咽喉刺激感	1 (6.3%)	1	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	3
呼吸困難	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
鼻閉	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
鼻閉塞	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
閉塞性気道障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
気胸	1 (6.3%)	2	0	0	1 (2.9%)	2
胃腸障害	11 (68.8%)	33	14 (77.8%)	33	25 (73.5%)	66
悪心	7 (43.8%)	10	5 (27.8%)	5	12 (35.3%)	15
腹痛	4 (25.0%)	6	4 (22.2%)	5	8 (23.5%)	11
上腹部痛	2 (12.5%)	2	5 (27.8%)	7	7 (20.6%)	9
下痢	2 (12.5%)	3	3 (16.7%)	3	5 (14.7%)	6

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
嘔吐	4 (25.0%)	5	1 (5.6%)	1	5 (14.7%)	6
便秘	1 (6.3%)	1	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	3
齲歯	2 (12.5%)	3	1 (5.6%)	1	3 (8.8%)	4
消化不良	0	0	2 (11.1%)	3	2 (5.9%)	3
歯痛	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	2	2 (5.9%)	3
腹部膨満	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
小腸炎	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
胃食道逆流性疾患	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
弛緩歯	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
歯の脱落	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
肝胆道系障害	0	0	3 (16.7%)	3	3 (8.8%)	3
肝線維症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
肝出血	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
肝臓痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (43.8%)	30	10 (55.6%)	17	17 (50.0%)	47
そう痒症	4 (25.0%)	4	0	0	4 (11.8%)	4
湿疹	0	0	3 (16.7%)	3	3 (8.8%)	3
蕁麻疹	2 (12.5%)	15	1 (5.6%)	1	3 (8.8%)	16
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
紅斑	1 (6.3%)	2	1 (5.6%)	3	2 (5.9%)	5
発疹	1 (6.3%)	2	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	3
脱毛症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
血管浮腫	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
皮膚乾燥	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
結節性紅斑	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
皮下出血	1 (6.3%)	2	0	0	1 (2.9%)	2
多汗症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
丘疹	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
全身性そう痒症	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
そう痒性皮疹	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
皮膚障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
皮膚刺激	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
皮膚病変	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
皮膚腫瘤	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
筋骨格系および結合組織障害	7 (43.8%)	20	13 (72.2%)	36	20 (58.8%)	56
関節痛	2 (12.5%)	2	4 (22.2%)	10	6 (17.6%)	12
背部痛	3 (18.8%)	4	3 (16.7%)	3	6 (17.6%)	7
筋肉痛	1 (6.3%)	1	5 (27.8%)	6	6 (17.6%)	7
筋骨格痛	2 (12.5%)	3	2 (11.1%)	2	4 (11.8%)	5
筋骨格系胸痛	0	0	3 (16.7%)	3	3 (8.8%)	3
関節腫脹	1 (6.3%)	5	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	6
頚部痛	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
四肢痛	0	0	2 (11.1%)	5	2 (5.9%)	5
滑液包炎	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
椎間板障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
関節可動域低下	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
筋痙縮	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
筋緊張	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
筋骨格不快感	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
変形性関節症	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
骨減少症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
滑膜炎	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
腎および尿路障害	3 (18.8%)	3	2 (11.1%)	3	5 (14.7%)	6
排尿困難	2 (12.5%)	2	0	0	2 (5.9%)	2
急性腎障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
着色尿	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
多尿	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
腎不全	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
生殖系および乳房障害	2 (12.5%)	2	1 (5.6%)	1	3 (8.8%)	3
乳房痛	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
月経遅延	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
腟分泌物	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (25.0%)	6	11 (61.1%)	23	15 (44.1%)	29
発熱	4 (25.0%)	5	4 (22.2%)	7	8 (23.5%)	12
疲労	0	0	2 (11.1%)	3	2 (5.9%)	3
無力症	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
胸痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
悪寒	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
異常感	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
熱感	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
注入部位血管外漏出	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
注入部位血腫	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
倦怠感	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
非心臓性胸痛	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
末梢性浮腫	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
疼痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
血管穿刺部位血腫	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
臨床検査	6 (37.5%)	18	5 (27.8%)	17	11 (32.4%)	35
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8%)	7	1 (5.6%)	5	4 (11.8%)	12
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8%)	6	1 (5.6%)	1	4 (11.8%)	7
血中ビリルビン増加	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
体重増加	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
血中カルシトニン増加	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
体温低下	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
Ｃ－反応性蛋白	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
Ｃ－反応性蛋白異常	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
心電図異常	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
心電図再分極異常	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
レニン増加	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
ビタミンＤ減少	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
傷害、中毒および処置合併症	4 (25.0%)	4	5 (27.8%)	6	9 (26.5%)	10
処置による疼痛	3 (18.8%)	3	2 (11.1%)	2	5 (14.7%)	5
転倒	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
手骨折	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
関節脱臼	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
下肢骨折	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
歯牙破折	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
社会環境	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
パートナーの妊娠	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

[1] Includes all adverse events that started on or after the first infusion of olipudase alfa. If due to incomplete date/time, this determination could not be made unambiguously, the AE is assumed to be treatment-emergent.

MedDRA/J 22.0

N=Number of patients treated within each treatment group, n (%)=number and % of patients with at least one TEAE in each category, Events=number of TEAEs.

Current data cutoff: 17OCT2019

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_12712_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_12712_s_t_teae_i.rtf (24JUN2020 - 6:52)

表 5 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 主要解析期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］）

	Placebo (N=18)		Olipudase alfa (N=18)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events
Any class [1]	6 (33.3%)	40	12 (66.7%)	77
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (5.6%)	1
リンパ節痛	0	0	1 (5.6%)	1
精神障害	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
不安	1 (5.6%)	1	0	0
リビドー障害	0	0	1 (5.6%)	1
神経系障害	4 (22.2%)	6	8 (44.4%)	40
頭痛	3 (16.7%)	5	8 (44.4%)	38
浮動性めまい	1 (5.6%)	1	0	0
頭部不快感	0	0	1 (5.6%)	2
血管障害	3 (16.7%)	6	1 (5.6%)	1
低血圧	1 (5.6%)	1	1 (5.6%)	1
高血圧	1 (5.6%)	4	0	0
蒼白	1 (5.6%)	1	0	0

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18) n (%)	Events	Olipudase alfa (N=18) n (%)	Events
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (5.6%)	1
呼吸困難	0	0	1 (5.6%)	1
胃腸障害	3 (16.7%)	13	4 (22.2%)	6
悪心	3 (16.7%)	5	2 (11.1%)	2
嘔吐	2 (11.1%)	6	1 (5.6%)	1
腹痛	0	0	2 (11.1%)	2
上腹部痛	0	0	1 (5.6%)	1
便意切迫	1 (5.6%)	1	0	0
下痢	1 (5.6%)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6%)	4	2 (11.1%)	3
紅斑	1 (5.6%)	2	1 (5.6%)	1
そう痒症	1 (5.6%)	1	0	0
紅斑性皮疹	1 (5.6%)	1	0	0
皮膚病変	0	0	1 (5.6%)	1
蕁麻疹	0	0	1 (5.6%)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	5 (27.8%)	12
筋骨格系胸痛	0	0	2 (11.1%)	2
筋肉痛	0	0	2 (11.1%)	2
関節痛	0	0	1 (5.6%)	7
筋骨格不快感	0	0	1 (5.6%)	1
生殖系および乳房障害	1 (5.6%)	1	0	0
頻発月経	1 (5.6%)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2%)	5	3 (16.7%)	5
疲労	2 (11.1%)	2	1 (5.6%)	1
熱感	2 (11.1%)	2	0	0
発熱	0	0	2 (11.1%)	2
悪寒	0	0	1 (5.6%)	1
注入部位蕁麻疹	1 (5.6%)	1	0	0
疼痛	0	0	1 (5.6%)	1
臨床検査	2 (11.1%)	4	1 (5.6%)	7
血中ビリルビン増加	2 (11.1%)	4	1 (5.6%)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.6%)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.6%)	1
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (5.6%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Placebo (N=18) n (%)	Events	Olipudase alfa (N=18) n (%)	Events
体重増加	0	0	1 (5.6%)	1

[1] Includes all adverse events that started during the treatment epoch of the primary analysis period (for details, refer to SAP), and the relationship determined by the investigator as related or possibly related to the study treatment.
MedDRA/J 22.0
N=Number of patients treated within each treatment group, n (%)=number and % of patients with at least one TEAE in each category, Events=number of TEAEs.
Current data cutoff: 17OCT2019
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_12712_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_12712_s_t_related_pap_i.rtf (24JUN2020 - 6:53)

表 6 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 主要解析期間＋継続投与期間 - 安全性解析対象集団（DFI12712［ASCEND］）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period Placebo/Olipudase Alfa (N=16) n (%)	Events	Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18) n (%)	Events	All Treated with Olipudase Alfa (N=34) n (%)	Events
Any class [1]	10 (62.5%)	45	13 (72.2%)	100	23 (67.6%)	145
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
リンパ節痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
精神障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
リビドー障害	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
神経系障害	2 (12.5%)	3	8 (44.4%)	56	10 (29.4%)	59
頭痛	2 (12.5%)	2	8 (44.4%)	54	10 (29.4%)	56
浮動性めまい	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
頭部不快感	0	0	1 (5.6%)	2	1 (2.9%)	2
心臓障害	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
期外収縮	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
血管障害	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
ほてり	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
低血圧	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3%)	3	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	5
呼吸困難	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
咳嗽	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
鼻閉	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
咽喉刺激感	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
胃腸障害	5 (31.3%)	6	5 (27.8%)	7	10 (29.4%)	13
腹痛	1 (6.3%)	1	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	3
悪心	1 (6.3%)	1	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	3
嘔吐	2 (12.5%)	3	1 (5.6%)	1	3 (8.8%)	4
上腹部痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
下痢	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
弛緩歯	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (18.8%)	11	3 (16.7%)	5	6 (17.6%)	16
そう痒症	3 (18.8%)	3	0	0	3 (8.8%)	3
蕁麻疹	2 (12.5%)	6	1 (5.6%)	1	3 (8.8%)	7
紅斑	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
血管浮腫	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
皮膚乾燥	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
湿疹	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
皮膚病変	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3%)	5	5 (27.8%)	12	6 (17.6%)	17
筋骨格系胸痛	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
筋肉痛	0	0	2 (11.1%)	2	2 (5.9%)	2
関節痛	0	0	1 (5.6%)	7	1 (2.9%)	7
関節腫脹	1 (6.3%)	5	0	0	1 (2.9%)	5
筋骨格不快感	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3%)	1	4 (22.2%)	6	5 (14.7%)	7
発熱	1 (6.3%)	1	2 (11.1%)	2	3 (8.8%)	3
悪寒	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
疲労	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
注入部位血管外漏出	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
疼痛	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

	While on Olipudase alfa for Primary Analysis Period + Extension Treatment Period					
	Placebo/Olipudase Alfa (N=16)		Olipudase Alfa/Olipudase Alfa (N=18)		All Treated with Olipudase Alfa (N=34)	
Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
臨床検査	5 (31.3%)	14	1 (5.6%)	9	6 (17.6%)	23
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8%)	6	1 (5.6%)	5	4 (11.8%)	11
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (18.8%)	5	1 (5.6%)	1	4 (11.8%)	6
血中ビリルビン増加	1 (6.3%)	1	1 (5.6%)	1	2 (5.9%)	2
Ｃ－反応性蛋白	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.3%)	1	0	0	1 (2.9%)	1
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1
体重増加	0	0	1 (5.6%)	1	1 (2.9%)	1

[1] Includes all adverse events that started on or after the first infusion of olipudase alfa, and the relationship determined by the investigator as related or possibly related to the study treatment.

MedDRA/J 22.0

N=Number of patients treated within each treatment group, n (%)=number and % of patients with at least one TEAE in each category, Events=number of TEAEs.

Current data cutoff: 17OCT2019

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_12712_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_12712_s_t_related_i.rtf (24JUN2020 - 6:53)

2.2.3 個別症例の詳細

重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 DFI12712 CSR [Section 15.3.3]に示す。

2.3 DFI13412：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人患者を対象とした第 Ib 相臨床試験（海外試験／参考資料）

[Module 5.3.5.2-1]

2.3.1 概要

治験実施計画書の識別コード：DFI13412

治験の標題：An open-label, multicenter, ascending dose study of the tolerability of recombinant human acid sphingomyelinase (rhASM) in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) (DFI13412)

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）患者を対象としたオリプダーゼ アルファ（遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ［rhASM］）の忍容性に関する非盲検、多施設共同、用量漸増試験

治験責任医師又は治験調整医師：

[redacted], [redacted] USA

[redacted], [redacted] UK

治験実施医療機関：2 施設（[redacted] USA 及び [redacted] UK）

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2013 年 3 月 21 日

最後の患者の完了日：2014 年 1 月 10 日

開発のフェーズ：第 Ib 相

目的：

主要目的：用量漸増法により 3.0 mg/kg までのオリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 26 週間静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 26 週間 IV 投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価し、有効性を探索的に評価する。

治験方法：ASMD 成人患者における第 I 相、非盲検、多施設共同、反復投与、用量漸増試験

患者数：

予定：6 名

ランダム化：該当なし

投与：5 名

評価：

安全性：5 名

薬物動態：5 名

薬力学：5 名

探索的有効性：5 名

診断及び選択基準：

脾容積が正常値の 6 倍以上の 18 歳以上 65 歳以下の非神経障害性 ASMD 患者、一酸化炭素肺拡散能（DLco）が予測正常値の 20%超 80%以下の患者、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が 250 IU/L 以下、総ビリルビンが 1.5 mg/L 以下、及びプロトロンビン時間 国際標準比（PT-INR）が 1.5 以下の患者

治験治療

治験薬:オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ［rhASM］、GZ402665）

剤形：無菌の凍結乾燥粉末として 20 mg のオリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を滅菌水で 4.0 mg/mL に溶解した。この溶液を 0.9 %塩化ナトリウム液で希釈して投与量に基づいた容量の注射用溶液を調製した。

投与経路：静脈内投与

用量： オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回投与した。患者内用量漸増スケジュールは次のように行った：初回用量は 0.1 mg/kg とし、その後 0.3 mg/kg に投与量を増量した。0.3 mg/kg を 2 回投与し、忍容性が確認された後、試験期間 26 週間の残りの期間中に 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg 及び最終的に 3.0 mg/kg まで用量の増量を続けた。該当する場合、事前に規定した有害事象の基準を用いて、次の用量への移行を決定した。治験責任医師と治験依頼者が個々の患者データを評価し、用量移行が決定された。

バッチ番号：[redacted], [redacted]

投与期間：26 週間

観察期間：最長 39 週間

評価基準：

安全性：評価項目は、有害事象（AE）／treatment-emergent adverse event（TEAE）／infusion associated reaction（IAR）を含む臨床的に意義のある可能性のある AE、標準血液学的検査及び血液生化学検査、身体検査、バイタルサイン、心電図、心エコー、セラミド（スフィンゴミエリンの代謝産物）を含むバイオマーカー、免疫原性の検査、及びサイトカイン放出症候群の追加検査であった。

薬物動態：ノンコンパートメント法により解析された血漿中オリプダーゼ アルファの PK パラメータは、最高血漿中薬物濃度（C_{max}）、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度ー時間曲線下面積（AUC_{last}）、無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度ー時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$）、全身クリアランス（CL）、定常状態の分布容積（V_{ss}）であった。

薬力学：評価項目は肝組織、血漿中及び乾燥ろ紙血中のスフィンゴミエリン濃度であった。また、スフィンゴミエリン代謝物（セラミド）も同様に血漿中及び乾燥ろ紙血中濃度を測定した。

探索的有効性：評価項目は脾容積及び肝容積、肺画像診断及び肺機能検査（努力肺活量［FVC］、1 秒量［FEV1］、全肺気量［TLC］及び DLco）、有効性バイオマーカー（ASMD で増加が認められる血清中キトトリオシダーゼ、ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18［CCL18］、及びアンジオテンシン変換酵素［ACE］）、健康アウトカム評価（ニーマン・ピック病 B 型健康診断質問票、簡易倦怠感尺度［BFI］、簡易疼痛調査票［BPI-SF］、慢性呼吸器疾患質問票［CRQ-SAS］、及び Short Form-36［SF-36］）、空腹時脂質プロファイル（総コレステロール、低比重リポ蛋白［LDL］、高比重リポ蛋白［HDL］、トリグリセリド、アポリポ蛋白 B100、アポリポ蛋白 A1、及びリポ蛋白 a）であった。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：

薬物動態： 0.3 mg/kg 以上のオリプダーゼ アルファの初回投与時に PK パラメータ評価用の血液検体をそれぞれ次の時点で採血した：治験薬投与開始直前、投与終了直後、投与終了後 1、4、8、12、24、48 及び 72 時間。

血漿中オリプダーゼ アルファ濃度を定量下限（LLOQ）が 125 ng/mL のバリデーション済み酵素結合免疫

吸着測定法（ELISA）により測定した。

薬力学：スフィンゴミエリン及びその代謝物（スフィンゴシン及びスフィンゴシン-1-リン酸）の血漿中及び乾燥ろ紙血中濃度測定のため、用量漸増中及び最大耐量の最初の 2 回におけるオリプダーゼ アルファ投与前 24 時間以内、投与終了後 24、48 及び 72 時間に検体を採取した。バリデーション済み液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）により測定した。スフィンゴミエリン、スフィンゴシン及びスフィンゴシン-1-リン酸の LLOQ は、それぞれ 200 μg/mL、0.1 μg/mL 及び 0.01 μg/mL であった。

肝臓及び皮膚生検用検体をスクリーニング／ベースライン及びWeek 26のオリプダーゼ アルファ投与の少なくとも 72 時間前に採取し、組織形態計測分析及び LC-MS/MS によりスフィンゴミエリン濃度を評価した。

統計手法：

安全性：安全性解析対象集団には投与量によらず治験薬を投与された全ての患者を含めた。安全性解析は、安全性解析対象集団から収集されたデータに対して、個々の値の検討、記述統計量、及び統計解析に基づいて評価した。 安全性データには、AE、臨床検査データ、バイタルサイン、心電図、心エコー及び安全性バイオマーカーが含まれた。

AE は MedDRA バージョン 16.0 を用いてコード化し、用量別に、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により要約した。AE を発現した患者数及び個々の事象を次の観察期間で要約した：投与前及び治験薬投与下（TEAE）、並びに投与終了後 0～12 時間、12～48 時間、48～72 時間及び 72 時間以降。同様に、IAR は、用量別に、SOC 及び PT により要約し、投与中、投与終了後 0～3 時間、3～24 時間、24～72 時間及び 72 時間以降別に集計した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び安全性バイオマーカー（投与前及び投与終了後 72 時間までの値）において、測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：オリプダーゼ アルファ投与に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱や違反がなく、十分かつ解釈可能な PK データを有する患者を PK 解析対象集団とした。以下のオリプダーゼ アルファの PK パラメータを用量別に記述統計量を用いて要約した：C_{max}、AUC、AUC_{last}、$t_{1/2}$、CL 及び V_{ss}。

薬力学：オリプダーゼ アルファ投与に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱や違反がなく、十分かつ解釈可能な PD データを有する患者を PD 解析対象集団とした。スフィンゴミエリン及びその代謝物の測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

探索的有効性：オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg を連続 2 回投与できた患者を有効性解析対象集団とした。脾容積及び肝容積は、中央測定担当者が患者及び測定時点を盲検下で計測した結果に基づき、測定値、正常値に対する倍数（MN）、及びベースラインからの変化率を提示した。データは測定時点ごとに記述統計量で要約した。

間質性肺疾患の程度をスコア化するために、中央測定担当者は患者及び測定時点を盲検下で胸部 X 線及び高分解能コンピューター断層撮影（HRCT）画像を読影した。疾患の重症度を次のように規定した：0=間質性肺疾患なし、1=軽度（肺容積の 1%～25%に影響）、2=中等度（肺容積の 26%～50%に影響）、3=重度（肺容積の 51%～100%に影響）。HRCT については、4 つの解剖学的部位で間質性肺疾患を評価した。測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量で要約した。4 つの全ての肺機能検査（FVC、FEV1、TLC 及び DLco）については、予測正常値に対する割合として、測定値及びベースラインからの変化率を測定時点ごとに記述統計量で要約した。

次のパラメータについては、測定値及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに記述統計量で要約した：血清中キトトリオシダーゼ活性、CCL18、ACE、及び空腹時脂質プロファイルに関する定量的パラメータ。

各患者における健康アウトカム評価のスコア及びベースラインからの変化量は測定時点ごとに要約した。

要約：

患者集団の特性：本試験のスクリーニングを受けた 6 名の ASMD 患者のうち 5 名が選択・除外基準に適合した。ベースライン時の年齢が 23～48 歳の男性患者 3 名及び女性患者 2 名が本試験に組み入れられ、オリプダーゼ アルファの投与を受けた。試験を中止した患者はいなかった。5 名の患者全員が安全性、PK、PD 及び探索的有効性の解析対象集団に含まれた。

用量漸増法の概要：患者 5 名全てが治験実施計画書で認められた最高用量である 3.0 mg/kg までのオリプダーゼ アルファの用量漸増を完了し、残りの試験期間も同用量で試験を継続した。5 名中 3 名は用量の減量や同じ用量の繰り返し投与を行わずに用量漸増を完了した。残りの 2 名中 1 名は初めの 1.0 mg/kg 投与時に中等度の IAR が発現し、用量を減量した。その後、この患者は 2.0 及び 3.0 mg/kg へ用量漸増を継続した。もう 1 名の患者は中等度の IAR の発現により 2.0 mg/kg 投与を繰り返し、その後 3.0 mg/kg へ用量を漸増した。

安全性の結果：

有害事象:本試験では重篤な有害事象又は死亡は報告されなかった。患者 5 名全てが少なくとも 1 件の TEAE を発現し、合計発現件数は 216 件であった。このうち 4 名で報告された 107 件の TEAE は、オリプダーゼ アルファ投与との因果関係が否定できないと治験責任医師により判定された。ほとんどの TEAE（97%）は軽度であった。最も多く報告された TEAE は、頭痛（18 名）、関節痛（16 名）、腹痛（14 名）及び悪心（14 名）であった。

合計 55 件の IAR が 4 名の患者に認められた。これらの大部分（89%）は軽度であった。2 名の患者に認められた 6 件の IAR は中等度と評価された。IAR は 0.6 mg/kg 以上のオリプダーゼ アルファ投与でより多く発現した（0.3 mg/kg で 2 件、0.6 mg/kg で 12 件、1.0 mg/kg で 10 件、2.0 mg/kg で 9 件、3.0 mg/kg で 22 件）。最も多く報告された IAR は、頭痛（55 件中 14 件）、悪心（55 件中 7 件）、腹痛（55 件中 6 件）及び筋骨格痛（55 件中 6 件）であった。IAR に関連する TEAE の大部分（55 件中 53 件）は投与終了後 72 時間以内に発現し、10 件は投与中に発現した。

バイタルサイン、心電図、心エコー、臨床検査、安全性バイオマーカー：バイタルサイン、心電図、又は心エコー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。同様に、凝固パラメータにも臨床的に意義のある変化は認められなかった。治験薬投与中及び投与後に急性期反応に関連してフェリチン濃度の一過性の変化が認められたが、平均フェリチン濃度は試験期間を通して減少したが（ベースライン：76.6 µg/L、Week 26：22.8 µg/L）、平均鉄濃度の変化は認められなかった（ベースライン：12.5 µmol/L、Week 26 : 14.1 µmol/L）。また、平均ヘモグロビン濃度の僅かな減少（ベースライン : 138.3 g/L、Week 26 : 132.8 g/L）が認められたが、基準範囲内であった。

26 週の試験期間中、各患者の採血量は約 744 mL であった。患者 5 名において、試験期間中にオリプダーゼ アルファに対する IgG 抗体の発現は認められなかった。全体的に、試験が進行するにつれて肝機能検査値はベースライン値から減少する傾向にあった。

肝病理検査では、ベースライン時の急性炎症と一致する所見は認められなかった。Week 26 の生検ではリンパ球浸潤の単一病巣が 5 名中 1 名で認められた。5 名中 3 名において肝病理検査で線維化の進行が認められた。1 名の患者では、肝線維化はベースライン時の生検ではステージ 2、Week 26 の生検ではステージ 3 と評価された。別の 1 名の患者では、肝線維化はベースライン時の生検ではステージ 3、Week 26 の生検ではステージ 4 と評価された。3 人目の患者では、ベースライン時の生検では線維化は認められなかったが、Week 26 の生検ではステージ 1 の線維化に一致する軽度の門脈周囲の線維化が認められた。しかしながら、1 名の患者からベースライン時に採取された組織標本の長さと他の患者からベースライン時及び Week 26 に採取された組織標本の長さは、線維化のスコア評価におけるサンプリングエラーを最小にするために推奨されている最小長の 1.5 cm より短かった。

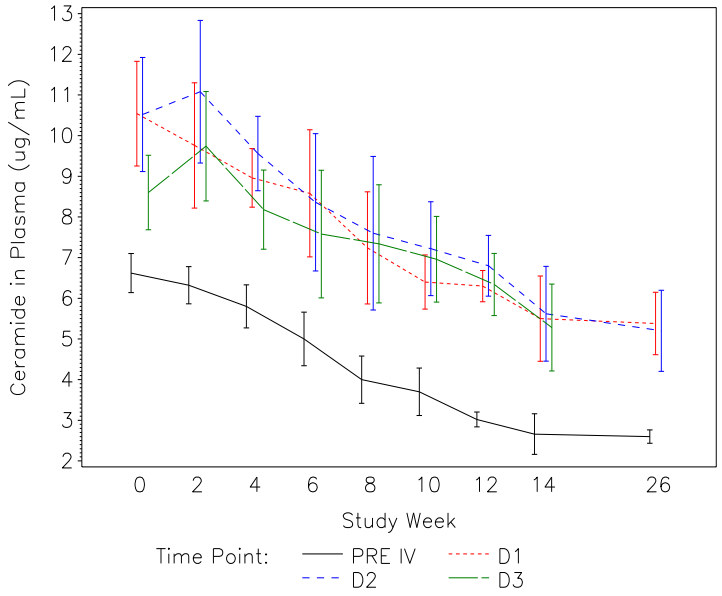
安全性バイオマーカーである総ビリルビン、心筋トロポニン I、hsCRP 及びカルシトニンについて、臨床的に意義のある変化は 1.0 mg/kg 及び 2.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファ投与時に発現した 2 つの急性期反応以外に認められなかった。Week 6 から Week 12 に認められた平均インターロイキン-6（IL-6）濃度の増加は 0.6～2.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファの投与と関連し、急性期反応を伴う傾向が認められた。オ

リプダーゼ アルファの用量漸増期間中の Week 2 から Week 10 に平均インターロイキン-8（IL-8）濃度増加が認められた。ほとんどの患者で 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）の平均 IL-8 濃度はベースライン値と一致していた。

全てのオリプダーゼ アルファ投与後において平均血漿中セラミド濃度の一過性の増加がみられ、おおむね投与後 48 時間にピークに達した。用量漸増期及びオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg 反復投与期間を含む試験全体で、投与前のセラミド濃度はその前の評価時の測定値と比較して減少した。同様に、投与後のセラミド濃度も試験期間を通して減少した。

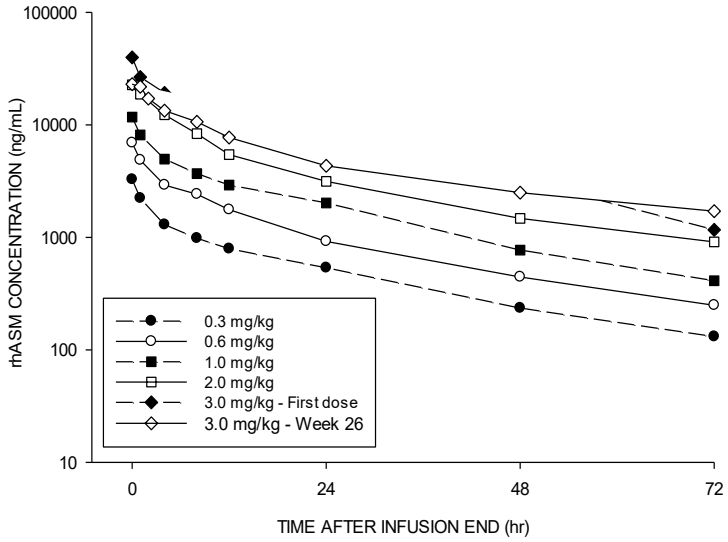
Mean plasma ceramide values before and after rhASM infusions

PRE IV = pre-infusion; D1 = 24 h post infusion; D2= 48 h post infusion; D3= 72 h post infusion



薬物動態の結果：オリプダーゼ アルファ 0.3、0.6、1.0、2.0 及び 3.0 mg/kg の初回投与時、及びオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg の Week 26 投与時の平均血漿中オリプダーゼ アルファ濃度推移、及び PK パラメータを以下に示す。

Mean rhASM plasma concentrations after infusion (semi-log scale)



Mean ± SD (Geometric Mean) [CV %] of rhASM PK parameters

Dose	N	C_{max}[a] (ng /mL)	AUC_{last} (ng.h/mL)	AUC (ng.h/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/h/kg)
0.3 mg/kg First Dose	5	3270 ± 458 (3240) [14.0]	38 900 ± 6200 (38 500) [15.9]	44 700 ± 8370 (44 100) [18.7]	23.6 ± 4.49 (23.3) [19.0]	6.90 ± 1.29 (6.80) [18.7]	196 ± 7.69 (196) [3.93]
0.3 mg/kg Second Dose	5	3070 ± 320 (3060) [10.4]	36 200 ± 7900 (35 500) [21.8]	40 900 ± 8130 (40 200) [19.9]	20.9 ± 2.50 (20.8) [12.0]	7.58 ± 1.49 (7.46) [19.7]	191 ± 22.1 (190) [11.6]
0.6 mg/kg First Dose	5	6930 ± 2070 (6690) [29.8]	81 900 ± 10200 (81 400) [12.5]	90 000 ± 11 100 (89 400) [12.3]	22.1 ± 2.53 (21.9) [11.5]	6.75 ± 0.847 (6.71) [12.5]	175 ± 36.7 (172) [21.0]
1.0 mg/kg First Dose	5	11 800 ± 1580 (11 700) [13.4]	144 000 ± 16 200 (143 000) [11.3]	160 000 ± 18 100 (159 000) [11.3]	21.3 ± 2.45 (21.2) [11.5]	6.30 ± 0.688 (6.27) [10.9]	163 ± 36.2 (159) [22.3]
2.0 mg/kg First Dose	5	22 800 ± 2180 (22 700) [9.58]	304 000 ± 42 100 (302 000) [13.8]	334 000 ± 55 600 (331 000) [16.6]	22.3 ± 1.92 (22.3) [8.62]	6.11 ± 0.977 (6.05) [16.0]	150 ± 14.4 (150) [9.58]
3.0 mg/kg First Dose	5	39 700 ± 8100 (39 000) [20.4]	512 000 ± 50 700 (510 000) [9.89]	550 000 ± 44 800 (548 000) [8.16]	22.2 ± 2.23 (22.1) [10.1]	5.49 ± 0.432 (5.47) [7.88]	134 ± 17.1 (133) [12.8]
3.0 mg/kg Second Dose	4	48 600 ± 23 700 (45 000) [48.8]	559 000 ± 69 100 (556 000) [12.4]	609 000 ± 76 000 (606 000) [12.5]	22.1 ± 3.28 (21.9) [14.8]	4.85 ± 0.520 (4.83) [10.7]	117 ± 28.1 (115) [23.9]
3.0 mg/kg Last Dose	5	23 100 ± 2230 (23 000) [9.66]	395 000 ± 50 800 (392 000) [12.9]	456 000 ± 52 900 (453 000) [11.6]	23.8 ± 3.24 (23.6) [13.6]	6.66 ± 0.819 (6.62) [12.3]	201 ± 20.5 (201) [10.2]

a Approximates the concentration at the end of infusion, the duration of which varied by dose, patient, and study week (0.95 to 4.22 h)

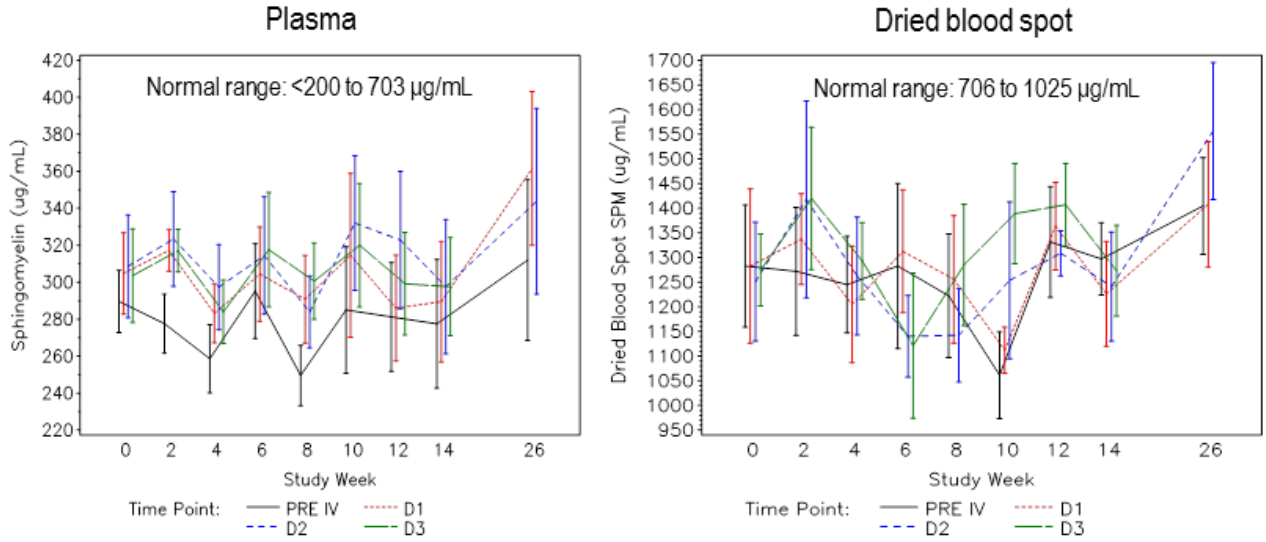
全用量における平均 $t_{1/2z}$ は 20.9～23.8 時間であった。用量と $t_{1/2z}$、CL 又は V_{ss} との間に明らかな関連性は認められなかった。オリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg 初回投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC は、オリプダーゼ アルファ 0.3 mg/kg 初回投与時と比較して、12.1～13.2 倍に増加した。0.3 mg/kg では、初回投与時と 2 回目投与時とでオリプダーゼ アルファの PK パラメータはほぼ同じであった。3.0 mg/kg では、初回投与時、2 回目投与時及び最終投与時で平均 $t_{1/2z}$ は同程度であったが、C_{max}、AUC、CL 及び V_{ss} には変動がみられた。投与前のオリプダーゼ アルファ濃度は全て LLOQ 未満であり、オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回反復投与したときに蓄積は認められないことが示された。

薬力学の結果：

肝生検検体中の組織形態計測法で測定されたスフィンゴミエリン含量は、ベースライン時で顕微鏡視野の 9.75%～53.84%であったのが、Week 26 で 1.25%～9.48%に減少し、個々の患者のベースラインからの変化量は-9%～-44%であった。LC-MS/MS により測定した肝組織中の平均スフィンゴミエリン濃度は、ベースライン時の 2414.8 µg/mL から Week 26 には 968.4 µg/mL に減少し、個々の患者のベースラインからの変化量は-385～-2353 µg/mL であった。血漿中の平均スフィンゴミエリン濃度はオリプダーゼ アルファ投与後 48 時間でピークに達する傾向があったが、いずれも基準範囲内の変動であった。試験期間を通じて、スフィンゴミエリン濃度のオリプダーゼ アルファ投与前の平均値と投与後の増加は、いずれも一貫性のある変動ではなかった。

乾燥ろ紙血中の平均スフィンゴミエリン濃度推移は血漿中濃度推移と同様であったが、測定値は試験期間を通して基準範囲上限を超えていた。

Mean sphingomyelin before and after rhASM infusions



スフィンゴシン-1-リン酸は乾燥ろ紙血で測定可能であった。おおむね投与前に最低濃度を示し、投与前の平均スフィンゴシン-1-リン酸濃度は 1138.84 ng/mL（Week 10）～2295.48 ng/mL（Week 18）であった。平均濃度は各投与後 24 時間にピークに達し、試験期間を通して減少した。最高平均濃度は Week 2 の投与後 24 時間の 3488.12 ng/mL で、最低平均濃度は Week 10 の投与前の 1138.84 ng/mL であった。Week 26 の投与前値と比較して、各患者の Week 0 の投与前値に違いは認められなかった。

組織形態計測法の解析では、肝臓中のスフィンゴミエリン含量は、平均値でベースラインの 33.3%から Week 26 の 4.3%に減少し、ベースラインからの変化率は 86.6%であった。スフィンゴミエリン含量減少のベースラインからの変化率は、個々の患者で 82.39%～92.29%であった。ベースラインで最大のスフィンゴミエリン蓄積を有する患者において、投与後に行った肝生検でスフィンゴミエリン含量が肝細胞中で最も顕著に減少する傾向にあったことから、スフィンゴミエリン蓄積はクッパー細胞からより早く消失すると思われた。LC-MS/MS を用いた測定では、総肝タンパク質当たりの平均スフィンゴミエリン濃度はベースラインの 2414.8 µg/mg から Week 26 の 968.4 µg/mg に減少し、ベースラインからの変化率は 66.3%であった。個々の患者におけるスフィンゴミエリン濃度減少のベースラインからの変化率は 30.59%～88.7%であった。

Sphingomyelin accumulation in liver tissue ordered by patient from the largest to the smallest spleen volume:
Pharmacodynamic population (N = 5)

	Baseline			Week 26		
	Spleen volume (MN)	Sphingomyelin in liver tissue		Spleen volume (MN)	Sphingomyelin in liver tissue	
Patient ID		by HRLM (%)	by LC-MS/MS (µg/mg)		by HRLM (%)	by LC-MS/MS (µg/mg)
Largest spleen volume and percentage of sphingomyelin						
[redacted]	17.92	53.84	3256	12.72	9.48	2260
[redacted]	16.07	43.06	3778	10.91	3.32	1844
[redacted]	14.5	39.43	2652	11.13	NA	299
[redacted]	7.96	20.54	1900	5.64	3.2	336
[redacted]	7.41	9.75	488	4.94	1.25	103
Smallest spleen volume and percentage of sphingomyelin						

Abbreviations: HRLM = high resolution light microscopy; LC/MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry

スフィンゴシン濃度は投与前及び投与後のいずれの時点においても定量限界未満であった。スフィンゴシン-1-リン酸は、初回投与前に 5 名中 4 名の患者で検出され、その値は 0.11～0.20 µg/mL であった。5 名中 3 名の患者で投与後に増加し、ベースラインからの最大変化量は 0.14 µg/mL であった。スフィンゴミエリンの主要な代謝産物であるセラミドの平均血漿中濃度は、全てのオリプダーゼ アルファ投与後に増加した。おおむね投与後 48 時間にピークに達し、オリプダーゼ アルファの生物活性を示した。用量漸増期及びオリプダーゼ アルファ 3.0 mg/kg 反復投与期間を含む試験全体で、各回投与前のセラミド濃度はその前の評価時の測定値と比較して減少した。同様に、各回投与後に測定されたセラミド濃度は試験期間を通して減少した。Week 14 までの全ての時点で測定されたセラミド濃度は基準範囲内（1.8～6.5 µg/mL）であった。

全ての患者はベースライン時に少なくとも中等度の脾腫が認められた。いずれの患者においても Week 26 までに脾容積が減少し、ベースラインからの減少率の平均値は 25.3%であった。MN では、平均脾容積はベースラインの 12.8 MN から Week 26 の 9.1 MN へ減少し、減少率の平均値は 29.4%であった。肝容積については、いずれの患者においても Week 26 までに MN で減少が認められ、測定値（cm^3）では 1 名を除く全患者で減少した。脾容積で認められた変化と同様に、Week 26 での肝容積（cm^3）のベースラインからの減少率の平均値は 17.1%であり、MN では、平均値でベースラインの 1.7 MN から Week 26 の 1.3 MN へ減少し、減少率の平均値は 21.9%であった。

胸部 X 線検査及び高分解能コンピューター断層撮影（HRCT）での間質性肺疾患、肺結節評価並びに網状・結節影濃度は、Week 26 ではベースラインと比較して減少した。全患者においてベースライン時の胸膜厚は正常であり、Week 26 に変化は認められなかった。また、胸部 X 線検査では、ベースライン時及び Week 26 に肺硬化は認められなかった。ベースライン時に、HRCT スキャンによる軽度から重度の間質性肺疾患の影響が肺実質に認められ、5 名中 4 名では測定した全ての解剖学的部位の全てにおいて間質性肺疾患の HRCT 所見が認められた。最も認められた陰影パターンは間質性肺疾患の陰影パターンで、最も少なかった陰影パターンはすりガラス陰影であった。ベースライン時に認められたそれぞれの間質性肺疾患の陰影パターンの放射線学的陰影濃度は Week 26 までに減少し、2 名ではベースライン時に認められた重度の間質性肺疾患は軽度又は中等度に減少した。

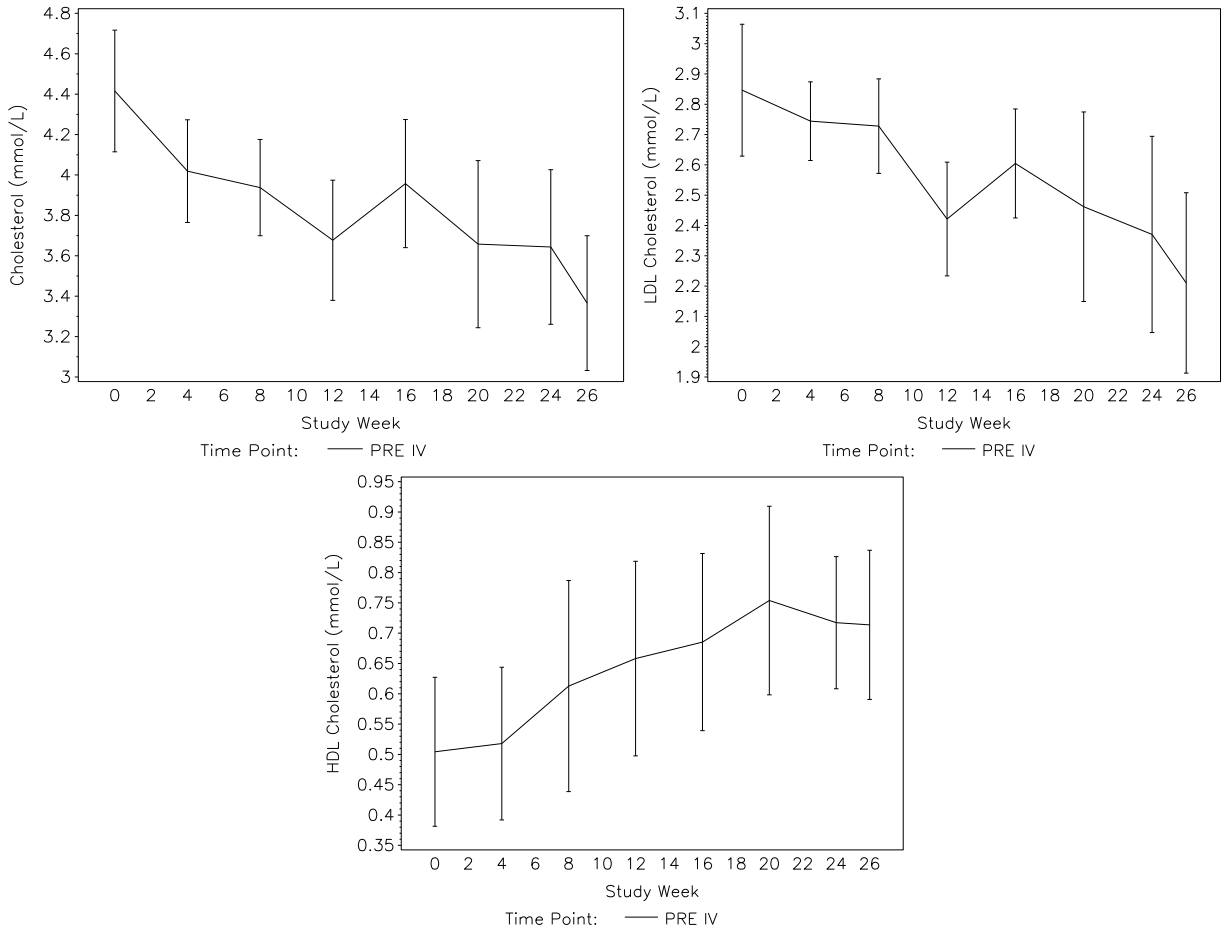
肺機能評価項目である FVC、FEV1 及び TLC は、各患者ともベースライン時には基準範囲内であり、試験期間を通して基準範囲内に維持された。Week 26 までに DLco の予測正常値に対する割合（予測%DLco）はベースラインと比較し 13%増加し（予測%DLco は 58%から 64%へ増加）、測定値は 13.1%増加した（ベースライン時の 17.07 mL/min から Week 26 の 18.57 mL/min へ増加）。

患者の心血管疾患リスクは、ベースライン時の空腹時脂質プロファイルに基づき軽度から中等度のカテゴリーに分類された。脂質パラメータの大部分は、Week 26 にはアテローム形成性がより低くなる方向へと

変化した。Week 26 までに 5 名全て（100%）の総コレステロール値と LDL 値は正常になった。全患者で HDL の増加が認められたが、Week 26 までに基準範囲内に達したのは 1 名のみであった。ベースライン時に超低比重リポ蛋白値が基準範囲上限を上回っていた 5 名のうち、3 名は Week 26 までに基準範囲内となった。

Mean cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol before and during the 26-week rhASM treatment period

PRE IV = pre-infusion



簡易倦怠感尺度（BFI）：ベースライン時の総合的倦怠感スコアは軽度（平均：3.044、範囲：0.44～5.78）であったが、Week 26 では軽減した（平均：2.131、範囲：0.67～5.78）。

簡易疼痛調査票（BPI-SF）：ベースライン時の疼痛重症度は、「worst pain（最も強い痛み）」スコアで、「痛みなし」（スコア=0 が 1 名）から中等度又は重度（スコア=7 が 2 名）にわたり、平均値及び中央値は中等度の範囲内であった（平均値：4.6、中央値：6）。Week 26 では、全ての患者で「worst pain（最も強い痛み）」スコアの軽減が認められ、2 名の患者は最後の 24 時間は「痛みなし」となった。Week 26 での「worst pain（最も強い痛み）」スコアの平均値及び中央値はそれぞれ 2.6 及び 3 で、カテゴリーは軽度であった。2 名の患者において、ベースラインから Week 26 までに「worst pain（最も強い痛み）」スコアの 4 ポイント及び 2 ポイントのスコアの改善が認められた（いずれもベースライン時のスコア=7［重度］から Week 26 にそれぞれスコア=3［軽度］又はスコア=5［中等度］に改善）。ベースライン時の痛みによる支障について、最もスコアが高かったのが「enjoyment of life（生活を楽しむこと）」（スコアの中央値=3）で、一番低かったのが「normal work（通常の仕事）」と「relationships（対人関係）」（いずれもスコア

の中央値=0）であった。Week 26 では、全てのカテゴリーにおいて改善が認められ、「normal work（通常の仕事）」を除いてスコアの中央値はいずれも 0 となった（「normal work（通常の仕事）」は、この順序データ数が偶数であったため中央値が算出できなかった）。

Short Form-36（SF-36）：ベースライン時の身体的側面サマリー（PCS）スコアの平均値は、1998 年の米国の一般集団の平均より僅かに低かったが（それぞれ 48.14 及び 50.00）、25 パーセンタイル内であった。Week 26 では、平均 PCS スコアは一般集団のそれと類似していた（それぞれ 50.47 及び 50.00）。ベースライン時の精神的側面サマリー（MCS）スコアの平均値は、1998 年の米国の一般集団の平均よりも低かったが（それぞれ 45.61 及び 50.00）、25 パーセンタイル内であった。Week 26 では、平均 MCS スコアは改善したが、一般集団より低かった（それぞれ 48.99 及び 50.00）。

慢性呼吸器疾患質問票（CRQ-SAS）：Week 26 では、ベースラインからの変化はみられなかったが、4 名の患者で少なくとも 1 ポイントの改善が各ドメインで観察された。2 名の患者で「emotional functioning（感情機能）」と「fatigue（倦怠感）」の改善、1 名の患者で「dyspnea（呼吸困難）」及び「mastery（疾患に対する患者の管理感覚［習熟度］）」の 1 ポイントの改善、及び 2 名の患者で「fatigue（倦怠感）」の改善が認められた。

結論：

安全性：オリプダーゼ アルファの患者内用量漸増法による用法・用量の忍容性は良好であり、全患者は治験実施計画書に規定された最高目標用量 3.0 mg/kg を投与され、残りの試験期間も同用量で試験を継続した。本試験では重篤若しくは重度の有害事象又は死亡は報告されなかった。治験薬投与との因果関係が否定できない AE は主に IAR であり、これらの大部分は重症度が軽度で、全ての患者が後遺症なしに回復した。平均フェリチン濃度は試験期間を通して減少し、平均鉄濃度の変化は認められなかった。また、平均ヘモグロビン濃度の僅かな減少が認められた。用量漸増期間中に、IL-6、IL-8 及び hsCRP に一過性のベースライン及び投与前からの増加が認められ、ピークは急性期反応との関連が認められた。投与前のセラミド濃度は投与後のセラミド濃度と同様に試験期間を通して減少した。

薬物動態：全用量における平均 $t_{1/2z}$ は 20.9～23.8 時間であった。用量と $t_{1/2z}$、CL 又は V_{ss} との間に明らかな関連は認められなかったが、用量が初回投与の 0.3 mg/kg から 3.0 mg/kg と 10 倍に増加するのに伴い、曝露量（AUC）は用量にほぼ比例し 12.3 倍に増加した。オリプダーゼ アルファを 2 週ごとに 1 回反復投与したときに蓄積は認められないことが示された。

薬力学：組織形態計測法による肝臓のスフィンゴミエリン含量は、平均値でベースラインの 33.3%から Week 26 の 4.3%に減少し、LC-MS/MS を用いた測定ではベースラインの 2414.8 µg/mg から Week 26 の 968.4 µg/mg に減少した。血漿中の平均スフィンゴミエリン濃度はオリプダーゼ アルファ投与終了後 48 時間でピークに達する傾向があったが、投与前のスフィンゴミエリン濃度に一貫した変動は認められなかった。

探索的有効性：

複数の個々の探索的な有効性パラメータにオリプダーゼ アルファ投与に対する良好な反応が認められた。こうした反応には、脾容積及び肝容積の減少（減少率の平均値は、測定値［cm^3］でそれぞれ 25.3%及び 17.1%、MN でそれぞれ 29.4%及び 21.9%）、肺画像診断での間質性肺疾患スコアの減少、予測%DLco の増加、血清中キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE のバイオマーカー値の良好な変化、アテローム形成性の低い脂質プロファイルへの良好な変化、及び生活の質の評価における疲労及び疼痛の改善傾向が含まれた。

報告書の日付：2014 年 11 月 13 日

2.4 DFI13803（ASCEND-Peds）：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の小児患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（海外試験／評価資料）

[Module 5.3.5.2-2]

2.4.1 概要

治験実施計画書の識別コード：DFI13803

治験の標題：A Phase 1/2, multi-center, open-label, ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of olipudase alfa in pediatric patients aged <18 years with acid sphingomyelinase deficiency

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の 18 歳未満の小児患者を対象としたオリプダーゼ アルファの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び探索的有効性を検討する第 I/II 相、多施設共同、非盲検、漸増用量試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], USA

治験実施医療機関：

6 か国（ブラジル、フランス、ドイツ、イタリア、英国、米国）6 施設

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2015 年 5 月 1 日

最後の患者の完了日：2019 年 12 月 9 日

開発のフェーズ：第 I/II 相

目的：

主要目的：小児患者を対象に 2 週ごとに 1 回、64 週間静脈内投与したときのオリプダーゼ アルファの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：小児患者を対象に 2 週ごとに 1 回、最長 64 週間静脈内投与したときのオリプダーゼ アルファの薬物動態（PK）プロファイルを明らかにし、薬力学（PD）及び探索的有効性を評価する。

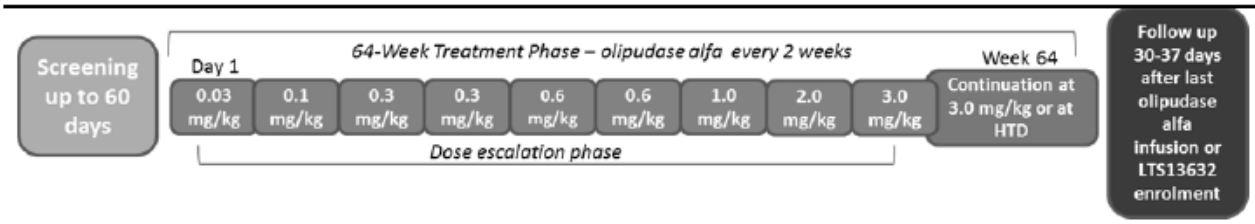
治験方法：

本試験は、第 I/II 相、多施設共同、非盲検、反復投与試験であり、患者は以下の 3 つの年齢コホートに組み入れられ、患者内用量漸増スケジュールにより目標用量 3.0 mg/kg（又は最大耐量）に到達するまで 2 週ごとに 1 回で少なくとも 16 週間静脈内投与された。最初の 12 名は　製法A*　で製造されたオリプダーゼ アルファを投与された。

- 青年コホート（12 歳以上 18 歳未満、3 名以上）
- 児童コホート（6 歳以上 12 歳未満、3 名以上）
- 乳児／幼児コホート（6 歳未満、2 名以上）

児童コホート及び乳児／幼児コホートのそれぞれへの組入れを開始するために、治験依頼者及び独立データモニタリング委員会は、先行する年齢コホートの用量漸増フェーズを完了した最初の 3 名の安全性データを検討した。

＊新薬承認情報提供時に置換



最年少の年齢コホートへの組入れ後、治験実施計画書の改訂があり、更に 8 名（12 歳未満）が組み入れられ、　製法B*　で製造されたオリプダーゼ アルファが投与された。これらの患者は、段階的な組入れを行わずに、適切な年齢コホート（児童コホートで 4 名以上、乳児／幼児コホートで 2 名以上）に組み入れされた。

64 週間の治験薬投与期間の後、患者はオリプダーゼ アルファの長期継続投与試験（LTS13632）への移行が可能となり、継続してオリプダーゼ アルファの投与を受けた。本試験の終了日は、最後の患者がLTS13632に組み入れられた日と定義した。

患者数：

予定：20 名

組入れ：20 名（青年コホート：4 名、児童コホート：9 名、乳児／幼児コホート：7 名）

評価：

有効性／薬力学：20 名

安全性：20 名

薬物動態：20 名

診断及び選択基準：

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）と診断された 18 歳未満の男性又は女性の小児患者で、磁気共鳴画像（MRI）で測定した脾容積が正常値に対する倍数（MN）で 5 MN 以上であり、身長 Z スコアが-1 以下である患者を対象とした。

主な除外基準は、次のとおりであった：急性又は急速に進行する神経学的異常を有する患者、*SMPD1* 遺伝子変異 p.Arg498Leu、p.Leu304Pro、p.Phe333SerfsTer52 のホモ接合体、又はこれら 3 つの遺伝子変異のヘテロ接合体の患者、血小板数 60×10^3/μL 未満、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）250 IU/L 超、総ビリルビン 1.5 mg/dL 超、又はスクリーニングのプロトロンビン時間国際標準化比 1.5 超の患者。

治験治療：

治験薬：オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

剤形：無菌で発熱性物質を含まない凍結乾燥粉末のオリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）が 20 mg 採取可能な量で充填された単回使用の 20 mL ガラスバイアル。5.1 mL の滅菌注射用水で溶解し、オリプダーゼ アルファ 4.0 mg/mL の溶液とし、これを 0.9%塩化ナトリウム液で更に希釈して投与量に基づいた容量に調製した。患者の体重及びオリプダーゼ アルファの投与量によっては追加の希釈が行われた。患者の体重及びオリプダーゼ アルファの投与量に応じて、総投与量を調整し、注射器又は点滴用バッグを使用することとした。

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

2 週±3 日ごとに 1 回投与した。患者内用量漸増スケジュールは 0.03 mg/kg から開始し、段階的に目標維持用量である 3.0 mg/kg 又は忍容可能な最大耐量まで増量した。各投与は、投与量に応じて約 20 分から 4.5 時間かけて投与した。初回は遅い点滴速度から開始し、忍容性が低い徴候がなければ段階的に点滴速度

を上げた。

バッチ番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

投与期間：約 64 週間

観察期間：1 名あたりの最大治験期間は、スクリーニング期間（最長 60 日間）、投与期間（64 週間）、投与後期間（最長 37 日間）を含む約 18 か月間であった。全例が長期継続投与試験（LTS13632）に移行したため投与後期間は発生しなかった。

評価基準：

有効性：

次の有効性パラメータを評価した：腹部 MRI で測定した脾容積及び肝容積（MN）、高分解能コンピューター断層撮影（HRCT）及び胸部 X 線（ブラジル及びドイツを除く）により測定した間質性肺疾患のスコアリング、身長 Z スコアによる線形成長曲線、手部 X 線による骨年齢、肺機能検査（Day 1 で 5 歳以上の患者）、エルゴメトリー（Day 1 で 6 歳超及び身長 120 cm 以上の患者）、医師による全般改善度評価、有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18［CCL18］及びアンジオテンシン変換酵素［ACE］）、脂質プロファイル、骨バイオマーカー（血清骨型アルカリホスファターゼ及び C-テロペプチド）（2 歳超の患者）、健康アウトカム質問票、認知・適応機能検査（Adaptive Behavior Assessment、Development Profile［第 3 版］）（Day 1 で 6 歳未満の患者）

安全性：

Infusion associated reaction（IAR）を含む有害事象（AE）及び treatment-emergent adverse event（TEAE）、身体所見、神経学的検査、臨床検査評価、バイタルサイン測定、心電図（ECG）、安全性バイオマーカー、心エコー、肝エコー、免疫反応評価

薬物動態：

ノンコンパートメント法を用いて血漿中オリプダーゼ アルファ濃度から次の PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、投与終了時濃度（C_{eoi}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-T}）、全身クリアランス、最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、定常状態の分布容積（V_{ss}）

薬力学：

血漿中及び乾燥ろ紙血（DBS）中のスフィンゴミエリン並びにセラミド、リゾスフィンゴミエリンを含むスフィンゴミエリン代謝物濃度を評価した。

薬物動態検体採取時間及び生体試料分析法：

PK 検体採取は、オリプダーゼ アルファの用量が 0.3 mg/kg、1.0 mg/kg 及び 3.0 mg/kg の初回投与時並びに Week 52 において次の時点で実施した。青年コホートについては、投与前、投与終了時、投与終了後 2、6、24、48 及び 96 時間（ただし、投与終了後 96 時間は Week 52 のみ）、児童及び乳児／幼児コホートについては、投与前、投与終了後 0～30 分、2～4 時間（児童コホートのみ）、6～12 時間、24～36 時間、及び 84～96 時間に検体を採取した。血漿中オリプダーゼ アルファ濃度は、定量下限（LLOQ）0.04 µg/mL で、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した。

薬力学検体採取時間及び生体試料分析法：

スフィンゴミエリン及びその代謝物（特にセラミド及びリゾスフィンゴミエリン）を定量するための血漿検体は用量漸増期間の Day 1 から Week 26 まで 2 週ごとに 1 回、その後は Week 38、52 及び 64 において、投与前、投与終了後 24 時間（青年コホートのみ）及び投与終了後 48 時間に採取した（ただし、Week 64 は投与前のみ）。DBS は、6 歳未満の患者を除いて、血漿検体と同一の来院時に同一の時間で採取した。

血漿中総セラミドは、液相－液相抽出及び固相抽出した後、液体クロマトグラフィータンデム質量分析

（LC-MS/MS）を用いた多重反応モニタリング法（MRM）により定量した。血漿中リゾスフィンゴミエリンは、タンパク質を沈殿及びろ過処理した後、LC-MS/MS を用いた MRM により定量した。血漿中セラミド及び血漿中リゾスフィンゴミエリンの LLOQ は、それぞれ 1 µg/mL 及び 10 ng/mL であった。

IgG 型抗オリプダーゼ アルファ抗体（ADA）及び中和抗体（NAb）用検体採取時間及び生体試料分析法：
免疫原性検体は、少なくとも Day 1 の投与前、Week 16（又は用量漸増の終了時）までは 2 週ごとに 1 回、その後は Week 26、38、52 及び 64 に採取した。ADA 測定のために、バリデートされた ELISA を用いて、検体のスクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定により免疫原性を評価した。必要な最小希釈は 1：50 であった（すなわち、最低抗体価は 50 であった）。ADA が陽性であった検体は、細胞内への薬物の取り込み（すなわち細胞取り込み）又はその酵素活性（すなわち触媒活性）のいずれかを in vitro で阻害する NAb の存在について更に評価した。

統計手法：

探索的有効性評価項目解析：

全ての探索的有効性解析は、modified intent-to-treat 集団（安全性解析対象集団と同一）を用いて実施した。連続変数（脾容積、肝容積、血小板数など）については、測定値、並びにベースラインから Week 52 又は Week 64 までの変化量及び変化率の記述統計量を適宜示した。ベースラインからの変化量（又はベースラインからの変化率）は、ベースライン値を共変量とする回帰モデルを用いて、全体及び年齢コホート別に解析した。解析では、調整平均及び 95%信頼区間を示し、ベースライン値を共変量として調整したベースラインからの変化量（又はベースラインからの変化率）が 0 に等しいかどうかを検定して p 値を算出した。カテゴリー変数（肺画像検査、胸部 X 線など）は、スクリーニング又はベースラインから Week 52 までに収集された時点に基づき、患者数及び割合を用いて集計した。

安全性解析：

全ての安全性解析は、安全性解析対象集団（少なくとも 1 回［1 回量の一部又は全部］のオリプダーゼ アルファ投与を受けた全ての患者）において実施した。TEAE が 1 件以上認められた患者数及び割合を国際医薬用語集の器官別大分類及び基本語に基づき、全体及び年齢コホート別に集計した。治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE、投与中止及び試験中止に至った TEAE、IAR、重篤な有害事象（SAE）、死亡に至った全ての AE（致死的な TEAE を含む）を、全体及び年齢コホート別に集計した。臨床検査パラメータ及びバイタルサインを含む他の安全性変数を全体及び年齢コホート別に集計した。

薬物動態解析：

PK 解析は、PK 解析対象集団（少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、ベースライン後に評価可能な PK データが得られた全ての患者）を対象に実施した。オリプダーゼ アルファの PK パラメータを、年齢コホート別に PK 来院ごとに、記述統計量を用いて集計した。

薬力学解析：

全ての PD 解析は、PD 解析対象集団（少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、ベースライン後に評価可能な PD データの測定値が 1 回以上得られた患者）を対象に実施した。スフィンゴミエリン及びスフィンゴミエリン代謝物（セラミド及びリゾスフィンゴミエリンなど）の濃度－時間データ、並びにベースラインからの変化量について、全体及び年齢コホート別に要約し、経時的にプロットした。

要約：

小児患者 20 名が本試験に組み入れられ、試験を完了し、その後長期継続投与試験（LTS13632）に組み入れられた。全ての患者が目標維持用量 3.0 mg/kg に到達した。維持用量到達までの時間は、22 週、28 週及び 50 週で増量を完了した 3 名を除き、16～20 週であった。

集団の特性：

患者の年齢は、全体で 1.5～17.5 歳で、各年齢コホートに男女共に組み入れられ、全体として男性 10 名、女性 10 名で同数であった。

SMPD1 遺伝子型検査では、患者の 30%が p.Arg610del (c.1829_1831delGCC)のヘテロ接合体であること

が示された。p.Arg610del は、この疾患において最も一般的な病原性遺伝子変異であった。p.Arg610del のホモ接合体の患者はいなかった。

患者は約 2 歳（中央値）で診断され、症状は約 1 歳（中央値）で発現した。発症時、18 名（90.0%）に肝腫及び脾腫の両方又はいずれかが認められ、7 名（35.0%）に呼吸器疾患が認められた。ベースラインで 12 名（60.0%）に重度の脾腫（>15 MN）が認められ、検査を実施できた患者のうち 1 名（11.0%）に DLco の予測正常値に対する割合（予測%DLco）の著しい減少（<40%）が認められた。

有効性の結果：

本試験では、副次評価項目として有効性が探索的に評価された。オリプダーゼ アルファ投与により、以下のパラメータにおいてベースラインに対して統計的に有意な改善が示された。

- 脾容積及び肝容積：全体で Week 52 の最終試験評価時における脾容積（MN）及び肝容積（MN）の平均減少率は、それぞれ 49.21%及び 40.56%であった。
- 血小板数：全体で Week 52 の最終試験評価時における血小板数の平均増加率は 34.03%であった。
- ヘモグロビン値で補正された予測%DLco：ベースラインで検査を実施できた患者では、予測%DLco のベースラインから Week 52 の最終試験評価時までの平均増加率は 32.94%であった。努力肺活量、1 秒量、及び全肺気量の予測正常値に対する割合にも改善が認められた。
- 身長 Z スコア：身長 Z スコアの平均増加値は Week 52 で 0.56、Week 64 の試験終了時で 0.78 であった。

有効性の結果は、年齢コホート間でおおむね同様であった。

統計解析は実施しなかったが、以下のパラメータにおいても試験期間中に改善が認められた。

- 投与前肝機能検査：ALT、AST、総ビリルビンの平均値の減少
- 脂質プロファイル：総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール、トリグリセリド、超低比重リポ蛋白（VLDL）コレステロール及びアポリポ蛋白 B の平均値の減少、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール及びアポリポ蛋白 A1 の平均値の増加
- HRCT：平均すりガラス陰影、間質性肺疾患、網状・結節影の両肺での減少
- 胸部 X 線：両肺の間質像の平均肺評価スコアの増加

有効性に関するバイオマーカー（キトトリオシダーゼ、CCL18 及び ACE）は試験期間中に減少した。

安全性の結果：

オリプダーゼ アルファは全年齢コホートでおおむね良好な忍容性を示した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。5 名に計 12 件の重篤な TEAE が認められ、そのうち治験薬との因果関係の否定できない重篤な TEAE が 3 名に 5 件発現した（ALT 増加 1 名 2 件、蕁麻疹及び発疹 1 名各 1 件、アナフィラキシー反応 1 名 1 件）であった。TEAE により治験薬投与を中止した患者、試験を中止した患者、死亡した患者はいなかった。全例が目標用量である 3.0 mg/kg まで増量された。

治験実施計画書で規定された IAR を発現した 11 名（55.0%、児童コホート 6 名、乳児／幼児コホート 5 名）のうち、重篤な IAR を発現した患者は 2 名（乳児／幼児コホート）であった（1 名が蕁麻疹及び発疹、1 名がアナフィラキシー反応を発現した）。最も多く認められた IAR は、蕁麻疹、発熱及び嘔吐であった。急性期反応（APR）は用量漸増期間中に 3 名（児童コホート 2 名、乳児／幼児コホート 1 名）に認められ、次の投与時の用量が調節された。サイトカイン放出症候群（CRS）は発現しなかった。

計 7 名（35.0%）が、治験実施計画書で規定された用量制限毒性（DLT）基準の少なくとも 1 項目に該当した。治験薬との因果関係が否定できない DLT は全て用量漸増期に発現し、同じ用量での維持又は減量に至った。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE による減量は、過敏症反応が発現し、それとは関連のない休薬があった 1 名を除き、全て用量漸増期間中に発現した。

免疫原性については、治験薬投与下で発現した ADA が認められた 12 名（ベースラインで陽性であった 1 名を含む）のうち、1 名を除く全例で抗体価は 400 以下（低 ADA 反応）であった。アナフィラキシー反応を発現した 1 名の ■■ 歳の患者では IgG 型 ADA の最高抗体価が 1600（中程度 ADA 反応）を示し、IgE 型 ADA は陽性であった。12 名のうち、1 名のみが酵素活性を阻害する ADA 陽性を一時的に示したが、細胞内への取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。また、高 ADA 反応を示した患者はいなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図については、新たな安全性上の懸念はなかった。

全体として、検討した小児患者集団におけるオリプダーゼ アルファの安全性プロファイルは許容可能であった。

薬物動態の結果：

0.3～3.0 mg/kg のオリプダーゼ アルファの投与後、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度はおおむね投与終了直後に最高となり、その後は多相性の減少を示し、平均 $t_{1/2z}$ は 17.1～24.3 時間の範囲であった。定量下限以上の濃度が得られた最終時点（t_{last}）が遅いほど、より長い $t_{1/2z}$ が観察された。個々の t_{last} の範囲は同程度であり、平均 $t_{1/2z}$ は各年齢コホートで 0.3～3.0 mg/kg の用量で類似していた。オリプダーゼ アルファは用量及び年齢に依存しない PK を示し、用量及び年齢で標準化した C_{max} 及び AUC_{0-T} はおおむね同程度であった。オリプダーゼ アルファの曝露量は、各年齢コホートで 3.0 mg/kg の初回投与時と Week 52 でおおむね同程度であり、蓄積は僅かであった。血漿中オリプダーゼ アルファの曝露量に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

薬力学の結果：

スフィンゴミエリンのオリプダーゼ アルファを介した代謝による主要代謝物である血漿中セラミドの平均値が、オリプダーゼ アルファ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（主に投与の最初の 26 週間）に減少した。平均血漿中リゾスフィンゴミエリンも投与期間中（主に投与の最初の 26 週間）に減少したが、その程度は血漿中セラミドよりも大きかった。これはベースライン値が高値であったためと考えられた。リゾスフィンゴミエリンについて DBS での結果は血漿における結果と同様であったが、セラミドについて DBS での結果は血漿における結果より顕著ではなく、投与期間中を通した影響は認められなかった。しかしながら、セラミドの DBS での結果でも、投与後に一過性の増加が認められた。

各オリプダーゼ アルファ投与後に平均血漿中及び DBS 中スフィンゴミエリンは一過性に増加した。特にベースライン値が高い場合、平均スフィンゴミエリン濃度は、投与期間中を通して減少する傾向が認められた。

各オリプダーゼ アルファ投与後に平均血漿中及びDBS中スフィンゴシン-1-リン酸は一過性に増加したが、投与期間中を通して投与前の濃度に変化はなかった。

結論：

オリプダーゼ アルファは全年齢コホートで良好な忍容性を示した。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった。IAR を発現した 11 名（55.0%、児童コホート 6 名、乳児／幼児コホート 5 名）のうち、重篤な IAR が発現した患者は 2 名（乳児／幼児コホート）であった。3 名に非重篤な APR が発現したが、CRS は認められなかった。用量漸増期間中に、APR 及び因果関係が否定できない DLT により用量調節が必要となったが、いずれの患者も最終的に目標維持用量である 3 mg/kg に到達した。

治験薬投与下で発現した ADA は 12 名（60.0%）に認められ、大多数は抗体価が低かった。このうち 1 名は、酵素活性を阻害する NAb が一過性に陽性であったが、酵素の細胞内への取り込みを阻害する NAb を発現した患者はいなかった。

PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{0-T}、$t_{1/2z}$）は各年齢コホートでおおむね同様であった。3.0 mg/kg の初回投与時及び Week 52 の曝露量が同程度であったことから、2 週ごとに 1 回の投与による蓄積はごく僅かであることが示された。

1 年間（52 週間）の投与後の有効性は、各年齢コホートでおおむね同程度であった。

- 脾容積及び肝容積（MN）は、小児患者全体でそれぞれ平均 49.21%及び 40.56%減少した。
- ヘモグロビン値で補正した予測%DLcoは、ベースラインで検査が実施できた患者全体で平均32.94%（ベースラインからの変化率）増加した。
- 身長 Z スコアは 15 名（78.9%）で改善し、4 名（21.1%）で変化はなかった。平均増加は 0.56 であった。
- 統計解析は実施しなかったが、HRCT の結果は試験期間中に改善し、平均すりガラス陰影、間質性肺疾患、網状・結節影は両肺で減少した。
- 血小板数のベースラインから Week 52 までの平均変化率は、全体で 34.03%であり、改善が認められた。
- 治験薬投与期間中、AST、ALT 及び総ビリルビン値は、特にベースライン時に異常値を示した患者でオリプダーゼ アルファにより減少し、改善が認められた。
- 各年齢コホート及び全体で、アテローム形成性パラメータである平均総コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドは試験期間中に減少した。同様に、平均 VLDL コレステロール及びアポリポ蛋白 B は減少し、一方で、抗アテローム形成性パラメータである平均 HDL コレステロール及びアポリポ蛋白 A1 は増加した。

血漿中セラミドはオリプダーゼ アルファ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唆された。しかし、血漿中セラミド及び血漿中リゾスフィンゴミエリンは、投与期間中（主に最初の 26 週間）に減少した。この減少は、臓器に貯蔵された基質の減少を反映している可能性がある。

全体的な試験結果は、全ての小児年齢コホートにおいて、オリプダーゼ アルファにより薬力学及び有効性パラメータでみられた改善の一貫したエビデンスを示している。

検討した小児患者集団においてオリプダーゼ アルファのベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

報告書の日付：2020 年 8 月 7 日

2.4.2 有害事象

表 7 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE - 安全性解析対象集団（DFI13803［ASCEND-Peds］）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
Any class [1]	4 (100%)	63	9 (100%)	457	7 (100%)	278	20 (100%)	798
感染症および寄生虫症	3 (75.0%)	9	9 (100%)	40	7 (100%)	54	19 (95.0%)	103
上咽頭炎	2 (50.0%)	4	5 (55.6%)	13	4 (57.1%)	11	11 (55.0%)	28
胃腸炎	0	0	4 (44.4%)	4	4 (57.1%)	5	8 (40.0%)	9
上気道感染	0	0	3 (33.3%)	4	5 (71.4%)	13	8 (40.0%)	17
鼻炎	2 (50.0%)	3	2 (22.2%)	6	3 (42.9%)	4	7 (35.0%)	13
結膜炎	0	0	2 (22.2%)	2	1 (14.3%)	1	3 (15.0%)	3
咽頭炎	0	0	1 (11.1%)	1	2 (28.6%)	2	3 (15.0%)	3
耳感染	0	0	1 (11.1%)	1	1 (14.3%)	3	2 (10.0%)	4
中耳炎	0	0	0	0	2 (28.6%)	2	2 (10.0%)	2
副鼻腔炎	0	0	1 (11.1%)	1	1 (14.3%)	2	2 (10.0%)	3
扁桃炎	1 (25.0%)	1	0	0	1 (14.3%)	1	2 (10.0%)	2
気管支炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
感染性クループ	0	0	0	0	1 (14.3%)	2	1 (5.0%)	2
蟯虫症	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
皮膚真菌感染	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
手足口病	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
インフルエンザ	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (14.3%)	2	1 (5.0%)	2

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
外耳炎	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (14.3%)	3	1 (5.0%)	3
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
気道感染	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
ウイルス性扁桃炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
血液およびリンパ系障害	1 (25.0%)	1	2 (22.2%)	2	0	0	3 (15.0%)	3
白血球減少症	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
リンパ節症	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
血小板減少症	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
免疫系障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
代謝および栄養障害	0	0	2 (22.2%)	2	2 (28.6%)	6	4 (20.0%)	8
食欲減退	0	0	2 (22.2%)	2	0	0	2 (10.0%)	2
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (14.3%)	2	1 (5.0%)	2
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (14.3%)	3	1 (5.0%)	3
精神障害	0	0	1 (11.1%)	1	1 (14.3%)	1	2 (10.0%)	2
不安	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
遺糞	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
神経系障害	3 (75.0%)	14	6 (66.7%)	24	1 (14.3%)	6	10 (50.0%)	44
頭痛	2 (50.0%)	12	5 (55.6%)	21	1 (14.3%)	5	8 (40.0%)	38
浮動性めまい	1 (25.0%)	1	2 (22.2%)	2	0	0	3 (15.0%)	3
片頭痛	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
外傷後頭痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
感覚障害	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
眼障害	0	0	2 (22.2%)	3	1 (14.3%)	3	3 (15.0%)	6
乱視	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
遠視	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
角膜炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
眼窩周囲浮腫	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
視力低下	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
耳および迷路障害	1 (25.0%)	1	1 (11.1%)	2	4 (57.1%)	6	6 (30.0%)	9
耳痛	1 (25.0%)	1	1 (11.1%)	1	3 (42.9%)	4	5 (25.0%)	6
耳垢栓塞	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
中耳滲出液	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
乗物酔い	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
心臓障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
頻脈	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
血管障害	1 (25.0%)	1	1 (11.1%)	1	0	0	2 (10.0%)	2
低血圧	1 (25.0%)	1	1 (11.1%)	1	0	0	2 (10.0%)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (75.0%)	6	8 (88.9%)	37	5 (71.4%)	53	16 (80.0%)	96
咳嗽	2 (50.0%)	3	7 (77.8%)	15	5 (71.4%)	13	14 (70.0%)	31
鼻閉	0	0	3 (33.3%)	5	3 (42.9%)	13	6 (30.0%)	18
口腔咽頭痛	1 (25.0%)	1	3 (33.3%)	5	2 (28.6%)	4	6 (30.0%)	10
鼻出血	0	0	3 (33.3%)	6	1 (14.3%)	11	4 (20.0%)	17
鼻漏	1 (25.0%)	1	1 (11.1%)	1	2 (28.6%)	9	4 (20.0%)	11
扁桃肥大	0	0	0	0	2 (28.6%)	2	2 (10.0%)	2
安静時呼吸困難	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
過換気	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
咽頭腫脹	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
湿性咳嗽	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
呼吸不全	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
アレルギー性鼻炎	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
いびき	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
胃腸障害	3 (75.0%)	12	8 (88.9%)	73	7 (100%)	29	18 (90.0%)	114
嘔吐	2 (50.0%)	3	6 (66.7%)	21	4 (57.1%)	14	12 (60.0%)	38
下痢	2 (50.0%)	5	5 (55.6%)	10	4 (57.1%)	7	11 (55.0%)	22
悪心	1 (25.0%)	1	6 (66.7%)	9	1 (14.3%)	1	8 (40.0%)	11
腹痛	0	0	5 (55.6%)	19	1 (14.3%)	1	6 (30.0%)	20
上腹部痛	1 (25.0%)	2	4 (44.4%)	10	0	0	5 (25.0%)	12
軟便	0	0	1 (11.1%)	1	1 (14.3%)	1	2 (10.0%)	2

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
腹部不快感	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
アフタ性潰瘍	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
便習慣変化	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
小腸炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
鼓腸	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
口腔嚢胞	0	0	0	0	1 (14.3%)	2	1 (5.0%)	2
口蓋浮腫	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
咳嗽後嘔吐	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0%)	4	7 (77.8%)	77	4 (57.1%)	17	13 (65.0%)	98
発疹	0	0	3 (33.3%)	13	3 (42.9%)	4	6 (30.0%)	17
接触皮膚炎	0	0	3 (33.3%)	5	1 (14.3%)	1	4 (20.0%)	6
斑	0	0	2 (22.2%)	3	2 (28.6%)	2	4 (20.0%)	5
そう痒症	1 (25.0%)	1	3 (33.3%)	5	0	0	4 (20.0%)	6
蕁麻疹	0	0	2 (22.2%)	20	2 (28.6%)	4	4 (20.0%)	24
湿疹	0	0	2 (22.2%)	2	1 (14.3%)	1	3 (15.0%)	3
丘疹	0	0	3 (33.3%)	10	0	0	3 (15.0%)	10
皮膚剥脱	0	0	3 (33.3%)	6	0	0	3 (15.0%)	6
紅斑	0	0	2 (22.2%)	3	0	0	2 (10.0%)	3
水疱	0	0	1 (11.1%)	4	0	0	1 (5.0%)	4
皮膚炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
おむつ皮膚炎	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
斑状出血	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
固定疹	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
毛質異常	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
手皮膚炎	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
過角化	0	0	0	0	1 (14.3%)	2	1 (5.0%)	2
点状出血	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
そう痒性皮疹	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
痂皮	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
皮膚変色	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
顔面腫脹	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	2	5 (55.6%)	18	3 (42.9%)	4	9 (45.0%)	24
四肢痛	0	0	3 (33.3%)	7	1 (14.3%)	2	4 (20.0%)	9
関節痛	0	0	1 (11.1%)	1	2 (28.6%)	2	3 (15.0%)	3
側腹部痛	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
筋骨格系胸痛	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
筋骨格痛	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
筋肉痛	0	0	1 (11.1%)	8	0	0	1 (5.0%)	8
脊椎痛	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
尿失禁	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (11.1%)	1	1 (14.3%)	1	2 (10.0%)	2
ニーマン・ピック病	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
弯足	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	3	8 (88.9%)	37	7 (100%)	32	16 (80.0%)	72
発熱	1 (25.0%)	3	7 (77.8%)	24	7 (100%)	29	15 (75.0%)	56
非心臓性胸痛	0	0	2 (22.2%)	2	0	0	2 (10.0%)	2
無力症	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
腋窩痛	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2
胸痛	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
嚢胞	0	0	0	0	1 (14.3%)	2	1 (5.0%)	2
疲労	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
注入部位蕁麻疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
限局性浮腫	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
医療機器使用部位刺激感	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2
腫脹	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
血管穿刺部位内出血	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
臨床検査	2 (50.0%)	9	7 (77.8%)	12	5 (71.4%)	14	14 (70.0%)	35
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2 (22.2%)	2	2 (28.6%)	2	4 (20.0%)	4
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (11.1%)	1	2 (28.6%)	3	3 (15.0%)	4
血中ビリルビン増加	0	0	2 (22.2%)	2	1 (14.3%)	1	3 (15.0%)	3
血清フェリチン増加	0	0	2 (22.2%)	2	1 (14.3%)	1	3 (15.0%)	3
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (11.1%)	1	1 (14.3%)	1	2 (10.0%)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (28.6%)	4	2 (10.0%)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (28.6%)	2	2 (10.0%)	2
血中鉄減少	1 (25.0%)	7	1 (11.1%)	1	0	0	2 (10.0%)	8

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
国際標準比増加	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
右室収縮期圧上昇	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
血清フェリチン減少	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
つぎ足歩行検査異常	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
トロポニン増加	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%)	1	5 (55.6%)	125	5 (71.4%)	49	11 (55.0%)	175
挫傷	0	0	3 (33.3%)	55	3 (42.9%)	33	6 (30.0%)	88
転倒	0	0	4 (44.4%)	9	2 (28.6%)	2	6 (30.0%)	11
引っかき傷	0	0	2 (22.2%)	36	2 (28.6%)	8	4 (20.0%)	44
節足動物咬傷	0	0	1 (11.1%)	1	2 (28.6%)	2	3 (15.0%)	3
皮膚擦過傷	0	0	3 (33.3%)	6	0	0	3 (15.0%)	6
頭部損傷	0	0	1 (11.1%)	2	1 (14.3%)	2	2 (10.0%)	4
四肢損傷	0	0	2 (22.2%)	2	0	0	2 (10.0%)	2
サンバーン	0	0	1 (11.1%)	3	1 (14.3%)	1	2 (10.0%)	4
動物による引っかき傷	0	0	1 (11.1%)	8	0	0	1 (5.0%)	8
大腿骨骨折	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
関節脱臼	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
処置による疼痛	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
瘢痕	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
眼の擦過傷	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
製品の問題	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2
医療機器閉塞	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2

[1] Includes all adverse events that started during the on-treatment period, i.e. after the first infusion start till the end of study (for details, refer to SAP).
MedDRA/J 22.0
N=Number of patients treated within each age cohort, n (%)=number and % of patients with at least one TEAE in each category, Events=number of TEAEs.
PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_13803_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_13803_s_t_teae_i.rtf (24JUN2020 - 6:52)

表 8 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（DFI13803［ASCEND-Peds］）

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
Any class [1]	2 (50.0%)	5	6 (66.7%)	94	5 (71.4%)	37	13 (65.0%)	136
免疫系障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
代謝および栄養障害	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
食欲減退	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
神経系障害	1 (25.0%)	2	3 (33.3%)	8	1 (14.3%)	1	5 (25.0%)	11
頭痛	1 (25.0%)	2	3 (33.3%)	7	1 (14.3%)	1	5 (25.0%)	10

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
浮動性めまい	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
血管障害	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
低血圧	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
胃腸障害	0	0	5 (55.6%)	24	4 (57.1%)	8	9 (45.0%)	32
嘔吐	0	0	4 (44.4%)	11	3 (42.9%)	6	7 (35.0%)	17
悪心	0	0	3 (33.3%)	3	1 (14.3%)	1	4 (20.0%)	4
腹痛	0	0	2 (22.2%)	6	0	0	2 (10.0%)	6
上腹部痛	0	0	1 (11.1%)	4	0	0	1 (5.0%)	4
咳嗽後嘔吐	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	1	4 (44.4%)	36	3 (42.9%)	7	8 (40.0%)	44
蕁麻疹	0	0	2 (22.2%)	20	2 (28.6%)	4	4 (20.0%)	24
発疹	0	0	1 (11.1%)	4	2 (28.6%)	2	3 (15.0%)	6
斑	0	0	2 (22.2%)	3	0	0	2 (10.0%)	3
紅斑	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2
固定疹	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
毛質異常	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
丘疹	0	0	1 (11.1%)	6	0	0	1 (5.0%)	6
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2
筋肉痛	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
四肢痛	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1

Primary system organ class (SOC) Preferred term (PT)	Age Cohort Adolescent (N=4) n (%)	Events	Child (N=9) n (%)	Events	Infant/early child (N=7) n (%)	Events	Overall (N=20) n (%)	Events
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0%)	1	5 (55.6%)	13	4 (57.1%)	14	10 (50.0%)	28
発熱	1 (25.0%)	1	4 (44.4%)	11	3 (42.9%)	13	8 (40.0%)	25
無力症	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
注入部位蕁麻疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	1	1 (5.0%)	1
限局性浮腫	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
臨床検査	1 (25.0%)	1	3 (33.3%)	7	3 (42.9%)	6	7 (35.0%)	14
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2 (22.2%)	2	2 (28.6%)	2	4 (20.0%)	4
血清フェリチン増加	0	0	2 (22.2%)	2	1 (14.3%)	1	3 (15.0%)	3
血中ビリルビン増加	0	0	1 (11.1%)	1	1 (14.3%)	1	2 (10.0%)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	2	1 (5.0%)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
血中鉄減少	0	0	1 (11.1%)	1	0	0	1 (5.0%)	1
トロポニン増加	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (5.0%)	1
製品の問題	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2
医療機器閉塞	0	0	1 (11.1%)	2	0	0	1 (5.0%)	2

[1] Includes all adverse events that started during the on-treatment period, i.e. after the first infusion start till the end of study (for details, refer to SAP), and the relationship as determined by the investigator is marked as 'related' or 'possibly related'.

MedDRA/J 22.0

N=Number of patients treated within each age cohort, n (%)=number and % of patients with at least one TEAE in each category, Events=number of TEAEs.

PGM=PRODOPS/GZ402665/OVERALL/CTD_2020_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_13803_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_13803_s_t_related_i.rtf (24JUN2020 - 6:53)

2.4.3 個別症例の詳細

重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 DFI13803 CSR [Section 15.3.3]に示す。

2.5 LTS13632：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の成人及び小児患者を対象とした第 II 相長期継続投与試験（海外試験／参考資料）

[Module 5.3.5.2-3]

2.5.1 概要

治験実施計画書の識別コード：LTS13632

治験の標題：A Long-Term Study to Assess the Ongoing Safety and Efficacy of Olipudase Alfa in Patients With Acid Sphingomyelinase Deficiency

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の患者を対象としたオリプダーゼ アルファの安全性及び有効性を評価する長期継続投与試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], [redacted], BRAZIL

治験実施医療機関：7 か国（ブラジル、フランス、ドイツ、イタリア、英国、ベルギー及び米国）8 施設

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2013 年 12 月 4 日

本治験総括報告書のデータカットオフ日：2019 年 12 月 10 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：

主要目的：酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）患者にオリプダーゼ アルファを長期投与したときの安全性を評価する。

副次目的：オリプダーゼ アルファを長期投与したときの有効性に関するデータを収集し、薬力学（PD）と薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする。

治験方法：

本試験は、第 II 相、多国籍、多施設共同、非ランダム化、非盲検、長期投与試験であり、DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）に参加した ASMD 患者を対象にオリプダーゼ アルファ継続投与時の安全性及び有効性を評価するために計画された。患者は DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）終了時と同一用量のオリプダーゼ アルファを継続し、本試験に移行する前に 2 週ごとに 1 回の投与を 2 回以上中断しないこととした。

患者数：

予定：25 名

投与：24 名

評価：

有効性：24 名

安全性：24 名

薬物動態：24 名

診断及び選択基準：DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）の治験薬投与期間を完了し、治験責任医師及び治験依頼者により、安全性プロファイルが許容可能と判断された患者。治験責任医師により、本試験への組入れを妨げたり、本試験の参加又は完了に影響するような新たな疾患の発現又は既存の疾患の悪化がないと判断された患者。治験責任医師により、試験の手順に従って実施することが可能と判断された患者。

治験治療：

治験薬：オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

剤形:オリプダーゼ アルファ(遺伝子組換え)は白色の無菌の凍結乾燥粉末で､単回使用の 20 mL Type 1 ガラスバイアルで供給される。1 バイアル中にオリプダーゼ アルファ 20 mg を採取可能な量で充填されている。5.1 mL の滅菌注射用水で溶解し、オリプダーゼ アルファ 4.0 mg/mL の溶液とし、これを 0.9%塩化ナトリウム液で更に希釈して投与量に基づいた容量に調製した。

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

患者はオリプダーゼ アルファの 2 週ごとに 1 回静脈内投与を受けた。特定の適格基準を満たし、治験責任医師及び治験依頼者が在宅での投与が可能と判断した場合は、在宅投与を許容した。

先行する試験（DFI13412 又は DFI13803［ASCEND-Peds］）と LTS13632 の間にオリプダーゼ アルファ投与の中断がない又は 1 回のみである場合、先行する試験での用量を継続した。先行する試験と LTS13632 の間にオリプダーゼ アルファを 2 回以上中断した場合、当該患者の維持用量に応じ、再度、用量漸増法に従ってオリプダーゼ アルファ投与を再開した。在宅投与を受けている患者が 0.6 mg/kg 以上のオリプダーゼ アルファ投与を 3 回以上中断した場合、必ず実施医療機関にて再度、用量漸増法に従って投与を再開した。オリプダーゼ アルファ投与の中断が 2 回以下の場合は、実施医療機関にて再度、用量漸増法を行うか否かは治験担当医師の判断とした。

バッチ番号：[redacted]

投与期間：最長 9 年間又は製造販売承認日のいずれか早い方まで投与する。本データカットオフ日時点で最長投与期間に達した患者はいなかった。

観察期間：全ての患者は、最後のオリプダーゼ アルファの投与から 30～37 日後に、電話での安全性確認のための最終追跡調査を受けるものとした。本データカットオフ日時点で実施した患者はいなかった。

評価基準：

主要評価項目として、ASMD 患者を対象にオリプダーゼ アルファを長期投与したときの安全性を評価した。副次又はその他の評価項目として、オリプダーゼ アルファを長期投与したときの有効性、PD 及び PK を評価した。

有効性：

次の有効性パラメータを評価した：腹部磁気共鳴画像（MRI）で測定した脾容積及び肝容積（正常値に対する倍数［MN］）、高分解能コンピューター断層撮影（HRCT）又は胸部 X 線により測定した間質性肺疾患のスコア、肺機能検査、エルゴメトリー、医師による全般改善度評価、血液学的検査（血小板数及びヘモグロビン）、空腹時脂質プロファイル（リポ蛋白を含む）、有効性バイオマーカー（キトトリオシダーゼ、ケモカイン（C-C モチーフ）リガンド 18［CCL18］及びアンジオテンシン変換酵素［ACE］）、骨疾患評価（骨髄負荷［BMB］、二重エネルギーX 線吸収測定［DXA］パラメータ）、骨バイオマーカー（血清骨型アルカリホスファターゼ及び C-テロペプチド［CTP］）、手部 X 線による骨年齢、タナー分類による二次性徴評価、身長 Z スコア及び患者報告アウトカム質問票

安全性：

Infusion associated reaction（IAR）を含む有害事象（AE）、特に注目すべき有害事象（AESI）及び treatment-emergent adverse event（TEAE）、身体所見、神経学的検査、臨床検査評価、バイタルサイン測定、心電図（ECG）、安全性バイオマーカー、心エコー、肝エコー、免疫反応評価

薬物動態：

ノンコンパートメント法を用いて血漿中オリプダーゼ アルファ濃度から次の PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-T}）、全身クリアランス、最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、定常状態の分布容積（V_{ss}）

薬力学：

セラミド及びリゾスフィンゴミエリンのみではなくスフィンゴミエリン及びスフィンゴミエリン代謝物の量を血漿及び乾燥ろ紙血（DBS）を用いて評価した。成人患者のみ、肝生検により肝組織のスフィンゴミエリン濃度も測定した。

薬物動態及び薬力学検体採取時間並びに生体試料分析法：

血漿中 PK パラメータ算出のための血液検体は、最初の 5 年間は 12 か月ごとに採取し、その後は、製造規模及び製造方法の異なる製剤に切り替えた場合に採取することとした。本中間治験総括報告書の PK 評価には DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）に参加した期間に収集したデータも含まれている。

スフィンゴミエリン及びその代謝物（特にセラミド及びリゾスフィンゴミエリン）を定量するための血漿検体は、最初の 5 年間は 3 か月ごと、その後は年に 1 回オリプダーゼ アルファ投与前に採取した。DBS は、血漿検体と同一の来院時に同一の時間で採取した。薬力学評価は、最初の 5 年間は 3 か月ごとに、その後は 12 か月ごとに実施した。

オリプダーゼ アルファの開発過程で、オリプダーゼ アルファの製造方法の変更や適正化が行われた。本試験では、 製法A* 及び 製法B* を用いて製造したオリプダーゼ アルファが使用された。

血液検体より分離された血漿から、血漿中オリプダーゼ アルファ濃度をバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した。

統計手法：

有効性解析：

有効性解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。臓器肥大（脾臓及び肝臓）、間質性肺疾患のスコア、肺機能検査、エルゴメトリー、医師による全般改善度評価、血液学的検査（血小板数及びヘモグロビン）、有効性バイオマーカー、脂質プロファイル、骨バイオマーカー、患者報告アウトカム質問票のベースラインからの変化を評価した。小児患者のみ追加の評価項目として、身長 Z スコアによる線形成長曲線、骨年齢、認知・適応機能検査（6 歳まで）、タナー分類による二次性徴評価を評価した。本試験へ移行前の DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）でオリプダーゼ アルファ初回投与前の値を有効性パラメータのベースラインと定義した。選択した有効性評価項目について、ベースライン値を共変量とした共分散分析により評価した。

安全性解析：

DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）から本試験へ移行時に継続していた AE は、本試験で別の事象として報告せずに継続した 1 件の AE として報告した。AE を発現した患者数、件数、及び発現割合を要約した。発現割合算出時の分母は、安全性解析対象集団を用い、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。特に断りのない限り、DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）で収集したデータも表示した。DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）並びに本試験いずれかの治験薬投与中の期間に認められた TEAE を評価した。

薬物動態解析：

PK 解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。オリプダーゼ アルファの PK パラメータは、各年齢グループについて製法別に PK 来院時ごとに記述統計量を用いて集計した。

薬力学解析：

PD 評価項目は、PD 解析対象集団（少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、ベースライン後に評価可能な PD データの測定値が 1 回以上得られた患者）を対象に解析した。測定値及びベースラインからの変化量を予定された来院時ごとに要約した。投与前の値を経時的にプロットした。

要約：

本試験は、第 II 相、多国籍、多施設共同、非ランダム化、非盲検、長期投与試験であり、ASMD 患者を対象にオリプダーゼ アルファ継続投与時の安全性及び有効性を評価するために計画された。本中間治験総括報告書作成時点で、試験は進行中である。

集団の特性：

平均年齢は、成人患者で 32.0 歳、小児患者で 7.7 歳であった。患者の大多数は白人であった（成人患者の 100%、小児患者の 84%）。組入れ患者の男女比は、約 1：1 であった。成人患者を対象とした DFI13412 を完了した患者集団の ASMD 診断時の平均年齢は 6.96 歳であり、小児患者を対象とした DFI13803（ASCEND-Peds）を完了した患者集団の ASMD 診断時の平均年齢は 2.45 歳であった。DFI13412 又は DFI13803（ASCEND-Peds）のいずれかを完了した全ての患者で ASMD が診断されており、LTS13632 に組み入れられた患者の ASMD 診断時の平均年齢は 3.39 歳であった。*UGT1A1* 遺伝子検査により、ジルベール症候群の患者はいなかった。*SMPD1* 遺伝子型検査では、13%の患者に慢性内臓型の患者でみられる p.Arg610del の変異が認められた。

有効性の結果：

本長期継続投与試験では、有効性評価は副次目的とした。

有効性の結果については、先行する試験（DFI13412：成人患者 5 名、DFI13803［ASCEND-Peds］：小児患者 20 名のうち 19 名）のデータを、長期継続投与試験（LTS13632）に移行後の同一患者におけるデータと併せて、データカットオフ日時点のデータを要約した。

オリプダーゼ アルファの長期投与により、成人患者及び小児患者の両集団における全ての有効性評価項目について、先行する試験で認められた臨床的に意義のある持続的で永続的なベネフィットが示された。これらの有効性は、先行する試験の Month 6 から認められ、その後の長期継続投与試験でも継続して維持された。

次の結果に基づき、臨床的に意義のあるベネフィットが長期にわたって継続的に維持されることが示された。

- 成人患者及び小児患者の両集団で、脾機能亢進の正常化を反映し、血小板数の増加を伴う脾腫の縮小が認められた。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、臓器肥大の改善及び代謝機能の正常化が、肝機能検査値の改善及び好ましい脂質プロファイルへの変化によって示された。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、DLco の予測正常値に対する割合（予測%DLco）及び肺画像スコアの改善により、ASMD による間質性肺疾患の経時的な改善が認められた。より深刻な症状を有していた患者ほど、治験薬投与による改善が認められた。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、予測%DLco の持続的な増加が認められた。
- その他の肺機能検査（努力肺活量、1 秒量及び全肺気量）でも、様々な程度の改善が認められた。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、HRCT 及び X 線による間質性肺疾患スコア、HRCT によるすりガラス陰影像に経時的な改善が認められた。

- 小児患者の成長パラメータの改善：
  - 身長 Z スコアは、先行する試験から持続的な改善が認められ、本長期継続投与試験でも継続した。
  - 手部 X 線で測定した骨年齢の顕著な増加が認められ、実際の年齢に近づいた。
  - 思春期の年齢グループに属する患者において、タナー分類による二次性徴評価の経時的な改善が認められた。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、有効性バイオマーカー（CCL18、キトトリオシダーゼ及び ACE）の経時的な改善が認められた。
- ベースラインからの骨バイオマーカーの改善が認められ、成人患者と比較して小児患者でより明確であった。しかしながら、BMB 又は骨密度についてベースラインからの顕著な変化は認められなかった。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、医師による全般改善度評価の臨床状態（数値）及び報告された日常動作について、様々な程度の改善が認められた。両集団いずれも、時間の経過とともに、「軽度の悪化」及び「中程度の悪化」が減少し、「軽度の改善」及び「中程度の改善」が増加した。
- 成人患者及び小児患者の両集団で、エルゴメトリーの改善が認められた。

安全性の結果：

安全性の結果については、先行する試験（DFI13412：成人患者 5 名、DFI13803［ASCEND-Peds］：小児患者 20 名のうち 19 名）の安全性データを、長期継続投与試験（LTS13632）に移行後の同一患者における安全性データと併せて、データカットオフ日時点のデータを要約した。

全ての患者で 1 件以上の TEAE が認められた。TEAE の大部分は、軽度又は中等度であったが、重度の TEAE が 7 名（29.2%）に認められた。SAE は 9 名（37.5%）に認められた。オリプダーゼ アルファとの因果関係が否定できない SAE は小児患者の 3 名に認められた。治験薬の投与中断に至った TEAE が 1 名の小児患者に 2 件認められた。治験薬の減量に至った TEAE は 7 名（29.2%）に、治験薬の注入中断に至った TEAE は 3 名（12.5%）に認められた。治験実施計画書で定義した IAR は、アナフィラキシーを発現した 1 名を含む 15 名（62.5%）で認められた。死亡及び試験中止に至った TEAE はなかった。治験薬投与後の抗オリプダーゼ アルファ抗体（ADA）の発現が 14 名の患者に認められ、抗体価は低～中程度であった。ADA 陽性患者のうち、細胞内への取り込みを阻害する中和抗体（NAb）が陽性と判定された患者はいなかった。6 名の患者で、酵素活性を阻害する NAb の発現が一過性に認められた。なお、in vitro アッセイでの NAb の臨床的関連性は不明である。

薬物動態の結果：

成人及び小児患者の両集団で、LTS13632 で維持用量 3.0 mg/kg を投与後の血漿中オリプダーゼ アルファの曝露量は、先行する試験（DFI13412 及び DFI13803［ASCEND-Ped］）での曝露量と同程度であった。患者が治験薬を　製法A*　製剤から　　製法B*　　製剤に切り替えた後、オリプダーゼ アルファの曝露量は、僅かに増加したが、この僅かな増加に臨床的意義はないと考えられた。成人患者と小児患者の両集団において、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で $AUC_{0\text{-}T}$ を比較したところ、オリプダーゼ アルファの曝露量に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

薬力学の結果：

成人患者と小児患者の両集団で、平均血漿中セラミド及びリゾスフィンゴミエリン濃度は、先行試験で認められた初期の減少を本試験期間を通じて維持し、疾患負荷の減少を反映していた。

患者報告アウトカムの結果：

小児患者集団では、PedsQL 質問票（Multidimensional Fatigue Scale、Pediatric Pain Questionnaire、Generic Core Scale）において、幾つかの来院時の結果に統計的に有意な変化が認められた。成人患者集団では、Month 66 の疲労、疼痛及び呼吸困難について統計的に有意な減少は認められなかった。本

試験での患者報告アウトカムの解析対象の患者数が少数（成人患者 5 名、小児患者 9 名）であったこと、及び対照群の設定がなかったことから、患者報告アウトカムの結果の解釈は概して困難であった。

結論：

少人数の患者集団を対象とした長期安全性データ（成人患者集団：6 年超、小児患者集団：3 年超）の結果から、新たな安全性の懸念は認められず、オリプダーゼ アルファ投与の忍容性は良好であった。成人患者と小児患者の両集団において、オリプダーゼ アルファの長期投与によりほとんどの有効性評価項目の本試験を通した持続的かつ永続的な改善が認められた。オリプダーゼ アルファの長期使用時も良好なベネフィット・リスクプロファイルが維持された。

報告書の日付：2020 年 10 月 14 日