

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゼンフォザイム点滴静注用20mg
[一 般 名] オリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月30日

[審 議 結 果]

令和4年2月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和4年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ゼンフォザイム点滴静注用 20 mg
[一 般 名] オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にオリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）21.2 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] オリプダーゼ アルファは遺伝子組換えヒトスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ類縁体であり、ヒトスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼの14～583番目のアミノ酸に相当する。オリプダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される、570個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約76,000）である。

Olipudase Alfa is a recombinant human sphingomyelin phosphodiesterase analog corresponding to amino acids 14 – 583 of human sphingomyelin phosphodiesterase. Olipudase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells, which is a glycoprotein (molecular weight: ca. 76,000) consisting of 570 amino acid residues.

[構 造]
アミノ酸配列：

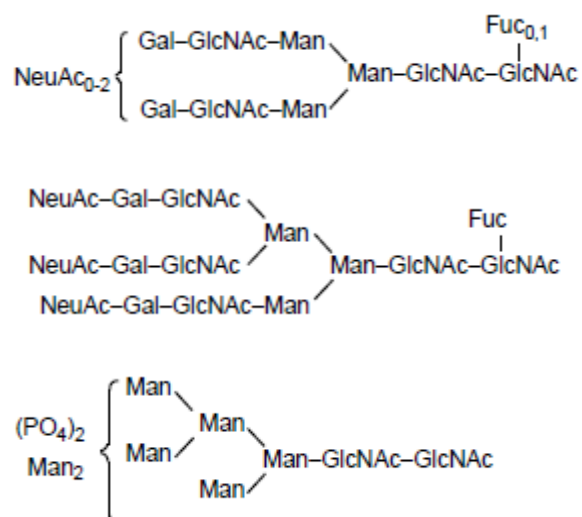
```
HPLSPQGHPA RLHRIVPLRL DVFGWGNLTC PICKGLFTAI NLGLKKEPNV
ARVGSVAIKL CNLLKIAPPA VCQSIVHLFE DDMVEVWRRS VLSPPSEACGL
LLGSTCGHWD IFSSWNISLP TVPKPPPKPP SPPAPGAPVS RILFLTDLHW
DHDYLEGTDP DCADPLCCRR GSGLPASRP GAGYWGEYSK CDLPLRTLES
LLSGLGPAGP FDMVYWTGDI PAHDVWHQTR QDQLRALTTV TALVRKFLGP
VPVYPAVGNH ESTPVNSFFP PFIEGNHSSR WLYEAMAKAW EPWLPAEALR
TLRIGGFYAL SPYPGLRLIS LNMNFC SREN FWLLINSTDP AGQLQWLUGE
LQAAEDRGDK VHIIGHIPPG HCLKSWSWNY YRIVARYENT LAAQFFGHTH
VDEFEVFYDE ETLSRPLAVA FLAPSATTYI GLNPGYRVYQ IDGNYSGSSH
VVLDDHETYIL NLTQANIPGA IPHWQLLYRA RETYGLPNTL PTAWHNLVYR
MRGDMQLFQT FWFLYHKGHP PSEPCGTPCR LATLCAQLSA RADSPALCRH
LMPDGSLPEA QSLWPRPLFC
```

ジスルフィド結合：実線

部分的プロセッシング：H1

糖鎖結合：N27、N116、N276、N336、N444、N461

主な糖鎖構造の推定構造



Man：マンノース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、
Gal：ガラクトース、Fuc：フコース、PO₄：リン酸

分子式：C₂₉₀₀H₄₃₇₃N₇₈₃O₇₉₁S₂₄（タンパク質部分）

分子量：約 76,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 487 号、令和 2 年 9 月 18 日付け薬生薬審
発 0918 第 6 号）
先駆け審査指定医薬品（指定番号：先駆け審査（29 薬）第 1 号、平成 29 年 4 月 21 日付
け薬生薬審発 0421 第 1 号）、医薬品先駆け総合評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の酸性スフィンゴリエリナーゼ欠損症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

酸性スフィンゴリエリナーゼ欠損症

[用法及び用量]

通常、オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、以下の用量漸増法に従い、本剤の開始用量及びその後の用量を隔週点滴静脈内投与する。維持用量は、通常、1回体重1 kg あたり 3 mg とする。

成人患者における用量漸増法		小児患者における用量漸増法	
初回投与（初日）	0.1 mg/kg	初回投与（初日）	0.03 mg/kg
2 回目投与（2 週目）	0.3 mg/kg	2 回目投与（2 週目）	0.1 mg/kg
3 回目投与（4 週目）	0.3 mg/kg	3 回目投与（4 週目）	0.3 mg/kg
4 回目投与（6 週目）	0.6 mg/kg	4 回目投与（6 週目）	0.3 mg/kg
5 回目投与（8 週目）	0.6 mg/kg	5 回目投与（8 週目）	0.6 mg/kg
6 回目投与（10 週目）	1 mg/kg	6 回目投与（10 週目）	0.6 mg/kg
7 回目投与（12 週目）	2 mg/kg	7 回目投与（12 週目）	1 mg/kg
8 回目以降の投与（14 週目以降）	3 mg/kg	8 回目投与（14 週目）	2 mg/kg
		9 回目以降の投与（16 週目以降）	3 mg/kg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 3 年 12 月 24 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ゼンフォザイム点滴静注用 20 mg
[一 般 名] オリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にオリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 21.2 mg を含有する凍結乾燥注射剤
[申請時の効能・効果]
酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD)

[申請時の用法・用量]

通常、オリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、以下の用量漸増法に従い、本剤の開始用量とその後の用量を隔週点滴静脈内投与する。通常、維持用量は 1 回体重 1 kg あたり 3 mg とする。

成人患者における用量漸増法		小児患者における用量漸増法	
初回投与 (初日)	0.1 mg/kg	初回投与 (初日)	0.03 mg/kg
2 回目投与 (2 週目)	0.3 mg/kg	2 回目投与 (2 週目)	0.1 mg/kg
3 回目投与 (4 週目)	0.3 mg/kg	3 回目投与 (4 週目)	0.3 mg/kg
4 回目投与 (6 週目)	0.6 mg/kg	4 回目投与 (6 週目)	0.3 mg/kg
5 回目投与 (8 週目)	0.6 mg/kg	5 回目投与 (8 週目)	0.6 mg/kg
6 回目投与 (10 週目)	1 mg/kg	6 回目投与 (10 週目)	0.6 mg/kg
7 回目投与 (12 週目)	2 mg/kg	7 回目投与 (12 週目)	1 mg/kg
8 回目投与 (14 週目)	3 mg/kg (維持用量)	8 回目投与 (14 週目)	2 mg/kg
		9 回目投与 (16 週目)	3 mg/kg (維持用量)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	18

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	50
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、Genzyme 社（米国）（現 Sanofi 社（仏国））により開発された遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ（rhASM）であるオリブダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤である。

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）は、ライソゾーム病の一種であり、リソソーム加水分解酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼ（ASM）をコードする *SMPD1* 遺伝子の変異により ASM 活性が低下し、脾臓、肝臓、肺等のリソソーム内にスフィンゴミエリンが蓄積する常染色体劣性遺伝性疾患である。スフィンゴミエリンの蓄積により、浸潤性肺疾患、肝脾腫大、脂質蓄積によるアテローム形成、骨粗鬆症又は骨密度減少、汎血球減少症、肝機能障害、心疾患、網膜症、成長遅延等を合併する可能性がある（Genet Med 2013; 15: 618-23、Pediatrics 2004; 114: e672-7）。ASMD は、ニーマン・ピック病 A 型及び B 型とも呼ばれており、病型の分類として、出生時から神経症状を呈し、急性神経障害が認められる乳児内臓神経型 ASMD、神経症状が認められない慢性内臓型 ASMD、経過とともに神経症状が発現する慢性内臓神経型 ASMD の 3 つに分類される。

ASMD の発症率は、10 万人あたり 0.4～0.6 人と推定されている（Pediatrics 2008; 122: e341-9）。また、本邦で 2018 年度に実施された全国疫学調査における二次調査では ASMD 患者は 3 例と報告されている（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病の全国疫学調査」（平成 30 年度分担研究報告書））。

ASMD に対する治療薬は本邦では承認されていない。本薬は rhASM であり、静脈内投与することで、M6P 受容体を介して各組織における細胞内のリソソームに取り込まれた後、スフィンゴミエリンの代謝を促進し、蓄積を抑制することで、ASMD 患者の様々な症状の改善が期待される ERT 薬である。

今般、申請者は、臨床試験成績等により ASMD に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとし、製造販売承認申請を行った。

海外では、本剤は、20 年 月に欧州、同年 月に米国で承認申請され、審査中である。2021 年 12 月時点において、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本剤は、「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」を予定する効能・効果として、2017 年 4 月 21 日付けで先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆け審査（29 薬）第 1 号）に指定され、また、同様に「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R2 薬）第 487 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

細胞由来 cDNA ライブラリーからクローニングされたヒト酸性スフィンゴミエリナーゼをコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

も製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP、宿主細胞由来 DNA 及び微生物は原薬の規格及び試験方法、発熱性物質は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、電荷不均一性（icIEF）、糖鎖プロファイル（HPLC）、フリーチオール含量、純度試験（SEC、RP-UHPLC、HCP、宿主細胞由来 DNA）、発熱性物質、バイオバーデン、██████（酵素活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	5	██±██℃	██週間	ポリエチレン製バッグ
加速試験	5	25±2℃/60±5%RH	██週間	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		密栓したガラスバイアル

a) ████████で製造された原薬

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における██████の増加、RP-UHPLC における██████の減少及び B* の増加が認められた。

光安定性試験の結果、光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレン製バッグを用いて、遮光下、5±3℃で保存するとき、██週間とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）あたり本薬 21.2 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム七水和物、精製白糖及び L-メチオニンが添加剤として含まれる。なお、本薬は、日局注射用水 5.1 mL を用いて溶解した際に本薬 20 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め、検査及び表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、██████及び██████工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、██████、██████、██████工程の██████及び処方の変更である（変更後の製法を申請製法とする）。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX）、浸透圧、pH、フリーチオール含量、純度試験（SEC、RP-UHPLC）、水分、発熱性物質、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（酵素活性）、力価（細胞内取込み試験）、M6P 受容体親和性（SPR）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、M6P 受容体親和性（SPR）は審査の過程において設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。なお、安定性試験には、申請製法により製造された製剤が用いられた。

表 4 製剤の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験 ^{a)}		4	5±3℃	60 カ月 ^{b)}	クロロブチルゴム栓及び ガラスバイアル
	申請製法	4		カ月 ^{c)}	
加速試験		3	25±2℃/60±5%RH	カ月	
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) 試験項目として、力価（細胞内取込み試験）は設定されていない

b) XXXX ロットは XXXX カ月まで実施

c) XXXX ロットはそれぞれ XXXX カ月又は XXXX カ月まで実施。60 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

申請者は、製法 B 原薬で製造された製剤 3 ロットの 60 カ月以降の力価（細胞内取込み試験）の試験成績を追加提出予定と説明している。

2.3 QbD

原薬の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

・ CQA の特定：

目的物質由来不純物（「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」の項を参照）、製造工程由来不純物（「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項を参照）を含む本剤の品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- CQA：pH、性状、浸透圧、XXXXXXXXXX、不溶性微粒子、水分、タンパク質含量、確認試験、酵素活性、細胞内取込み、低分子量体、切断体、凝集体、二量体、電荷変異体、糖鎖プロファイル（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、フリーチオール／XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）、XXXXXXXXXX、不純物 A*、XXXXXXXXXX、宿主細胞由来 DNA、HCP、残留不純物 F*、残留不純物 E*、残留不純物 J*、外来性感感染性物質、ウイルス、発熱性物質、マイコプラズマ、無菌、XXXXXXXXXX

・ 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす重要工程パラメータ及び性能特性の特定がなされた。

- ・ 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項を参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、原薬の品質は適切に管理されているものと判断した。製剤については、安定性試験成績を確認する必要があることから、製剤の品質に関する最終的な判断は審査報告（2）に記載する。

2.R.1 製法 A 原薬と製法 B 原薬の同等性／同質性評価について

製法 A から製法 B への原薬の製法変更時に実施された同等性／同質性評価において、製法 A 原薬と比べて製法 B 原薬では合成基質の加水分解作用を指標とした測定で酵素活性が低い結果であった。この点について、申請者は以下のように説明している。

本薬では C 末端のシステインが修飾を受けることにより合成基質を用いた測定による酵素活性が高くなることが確認されており、製法 B 原薬で未修飾の C 末端のシステイン残基を有する分子種の割合が高かったことと関連していると考ええる。しかしながら、本薬の生体内での作用機序をより反映していると考えられる細胞内取込み試験において、細胞内のスフィンゴミエリンに対し製法 A 原薬及び製法 B 原薬ともに同様の分解作用を示すことが確認され、また、ASMKO マウスに製法 A 原薬又は製法 B 原薬を投与した試験において、製法の違いによりスフィンゴミエリン減少作用に差異は認められなかった（「3.1.1.2 製法 A 又は製法 B で製造された本薬の薬力学的作用の比較」の項を参照）。以上より、合成基質を用いた測定で認められた酵素活性の差異は生体内における本薬の生物活性に影響を及ぼすものではなく、変更前後の原薬を同等／同質と判断することは可能と考える。

機構は、製法 A 原薬と製法 B 原薬で認められた酵素活性の差異について、申請者の説明に加え、臨床試験においても薬力学的作用、有効性及び安全性に臨床的に問題となる大きな違いは認められていないこと（「6.R.1 原薬の製造方法の違いによる影響について」の項を参照）から、製法 A と製法 B の原薬は同等／同質であるとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤である L-メチオニンが含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

L-メチオニンは日局適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

L-メチオニンについて、機構は、提出された資料から、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo* で ASMKO マウスを用いて、組織中スフィンゴミエリン含量に及ぼす影響等が検討された。副次的薬理試験として、スフィンゴミエリンの異化代謝産物及びサイトカインに及ぼす影響等が検討された。安全性薬理試験として、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討され、中枢神経系に及ぼす影響については、イヌ単回毒性試験の中で評価された。薬力学的薬物相互作用試験として、酸性スフィンゴミエリナーゼの機能的な阻害薬との薬力学的薬物相互作用が検討された。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ASMKO マウスにおける単回投与試験

3.1.1.1 本薬の基質減少作用 (CTD4.2.1.1-3)

雌雄 ASMKO マウス (8~10 週齢、3 例/時点) に本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬投与前及び投与後 1、3、7、21 及び 28 日の各組織 (肝臓、脾臓、肺及び腎臓) のスフィンゴミエリン含量並びに血漿中スフィンゴミエリン濃度が測定された。その結果、表 5 のとおり、すべての組織のスフィンゴミエリン含量は投与前と比較し減少し、その後、再度蓄積する傾向が示された。

表 5 本薬 5 mg/kg を単回投与したときのスフィンゴミエリンの組織中含量及び血漿中濃度

測定時点	肝臓	脾臓	肺	腎臓	血漿
投与前	11.12±4.18	19.95±13.78	7.51±4.42	11.26±4.12	0.028, 0.055
投与後 1 日	2.88±0.78	7.00±0.97	4.78±3.36	7.86±2.79	0.073, 0.078
投与後 3 日	2.21±2.11	6.49±3.91	5.55±2.71	8.63±0.22	0.026, 0.066
投与後 7 日	0.53±0.16	4.04±3.16	4.25±2.00	3.29±0.33	0.019, 0.053
投与後 21 日	2.36±0.28	10.69±6.11	7.34±3.09	18.46±12.86	0.015, 0.070
投与後 28 日	5.00±3.09	8.96±10.04	5.83±3.52	10.00±11.36	0.031, 0.061

平均値±標準偏差、2 例の場合は個々の値

単位：肝臓、脾臓、肺及び腎臓では mg/g tissue、血漿では mg/mL

3.1.1.2 製法 A 又は製法 B で製造された本薬の薬力学的作用の比較 (CTD4.2.1.1-5)

雌雄 ASMKO マウス (8~14 週齢、各群 12 例) に製法 A 又は製法 B で製造された本薬 (1、3 mg/kg) 又は溶媒¹⁾ を単回静脈内投与し、投与後 3 日の各組織 (肝臓、脾臓及び腎臓) のスフィンゴミエリン含量が測定された。その結果、製法 A 又は製法 B で製造された本薬を 3 mg/kg の用量で投与した群のスフィンゴミエリン含量は、いずれも溶媒群と比較し減少した。また、製法 A 又は製法 B で製造された本薬 3 mg/kg 投与後 10、45、120、540 分及び 3 日の血中セラミド濃度を測定した結果、いずれの製法で製造された本薬群ともに、溶媒群と比較して、投与後 10、45 及び 120 分の血中セラミド濃度は同程度であったが、投与後 540 分の血中セラミド濃度は上昇し、3 日後には投与後 540 分と比較して減少した。また、本薬投与後の各組織のスフィンゴミエリン含量及び血中セラミド濃度は、製法 A と製法 B との間で大きく異ならなかった。

¹⁾ 製法 A 原薬の溶媒：20 mmol/L リン酸ナトリウム、100 mmol/L メチオニン、0.1 mmol/L EDTA、5%精製白糖 (pH6.5)、製法 B 原薬の溶媒：20 mmol/L リン酸ナトリウム、100 mmol/L メチオニン、5%精製白糖 (pH6.5)

3.1.2 ASMKO マウスにおける反復投与試験 (CTD4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

雌雄 ASMKO マウス (10 週齢、各群 8 例) に本薬 (0.1、0.3、1 mg/kg) 又は溶媒を 2 週間に 1 回 12 週間静脈内投与し、投与終了後 1 週及び 2 週の各組織 (肝臓、脾臓、肺及び腎臓) におけるスフィンゴミエリン含量が測定された。その結果、表 6 のとおり、肝臓及び脾臓においては、本薬投与終了後のスフィンゴミエリン含量は用量依存的に減少した。肺及び腎臓においては、本薬 0.1 mg/kg 群の投与終了後 2 週並びに本薬 0.3 mg/kg 群の投与終了後 1 及び 2 週での肺、本薬 0.1 mg/kg 群の投与終了後 1 週での腎臓でスフィンゴミエリン含量は溶媒群と比較して同程度又は高値を示し、それ以外の本薬群の各測定時点ではスフィンゴミエリン含量は溶媒群と比較して低値を示した。

表 6 本薬を反復投与したときのスフィンゴミエリンの組織中含量

投与群	測定時点	肝臓	脾臓	肺	腎臓
溶媒群	投与終了後 1 週	52.25±8.18	73.98±12.68	38.33±10.21	54.93±10.55
	投与終了後 2 週	50.76±10.62	52.62±7.44	41.77±10.86	62.91±32.10
本薬 0.1 mg/kg 群	投与終了後 1 週	27.28±9.09	36.18±12.62	30.40±14.64	60.92±9.97
	投与終了後 2 週	29.19±7.78	43.98±3.99	43.58±10.13	56.03±8.90
本薬 0.3 mg/kg 群	投与終了後 1 週	6.86±2.63	17.93±4.61	45.45±5.89	37.86±9.94
	投与終了後 2 週 ^{a)}	12.21±0.40	21.68±7.69	44.24±2.63	42.83±9.79
本薬 1 mg/kg 群	投与終了後 1 週	2.33±0.75	6.49±1.09	36.43±9.66	27.70±2.29
	投与終了後 2 週 ^{a)}	9.53±2.82	12.45±0.65	32.60±14.12	34.47±2.88

平均値±標準偏差、単位：mg/g tissue

a) 3 例

雌雄 ASMKO マウス (8~10 週齢、各群 6 例) に、本薬 (0.3、1、3 mg/kg) 又は溶媒を 2 週間に 1 回 12 週間静脈内投与し、投与終了後 24 時間並びに溶媒群及び本薬 3 mg/kg 群では投与終了後 4 週の各組織 (肝臓、脾臓及び肺) におけるスフィンゴミエリン含量が測定された。その結果、表 7 のとおり、投与終了後 24 時間においては各組織でいずれの本薬群でもスフィンゴミエリン含量は減少した。投与終了後 4 週においては、肝臓及び脾臓では、本薬群のスフィンゴミエリン含量は投与終了後 24 時間と比較して増加を示したが、溶媒群と比較すると低かった。肺での投与終了後 4 週の本薬群のスフィンゴミエリン含量は、溶媒群と同程度であった。

表 7 本薬を反復投与したときのスフィンゴミエリン組織中含量

投与群	測定時点	肝臓	脾臓	肺
溶媒群	投与終了後 24 時間	91.48±13.76	67.35±14.94	33.96±6.48
	投与終了後 4 週	108.43±13.79	76.54±13.38	27.09±7.10
本薬 0.3 mg/kg 群	投与終了後 24 時間	2.33±4.04	11.58±3.03	23.00±3.13
本薬 1 mg/kg 群	投与終了後 24 時間 ^{a)}	5.57±8.01	0.83±1.66	13.41±2.82
本薬 3 mg/kg 群	投与終了後 24 時間 ^{a)}	6.25±7.74	0.00±0.00 ^{b)}	14.34±7.11
	投与終了後 4 週	31.76±9.70	13.68±3.44	29.19±3.87

平均値±標準偏差、単位：mg/g tissue

a) 5 例、b) 全例で検出下限未満

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 単回投与試験

3.2.1.1 総セラミド及び C16-セラミド濃度に対する検討 (CTD4.2.1.2-10)

雌雄 ASMKO マウス (8~10 週齢、各群 7~8 例) に、本薬 10 又は 20 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中のスフィンゴミエリン異化代謝産物 (総セラミド及び C16-セラミド) の濃度と死亡との関係を検討した。その結果、本薬 10 mg/kg 群の 5/7 例は投与後 72 時間までに死亡し、本薬 20 mg/kg 群の 4/8 例は一般状態の悪化のため、投与後 9 時間に安楽殺された。血漿中総セラミド濃度は、いずれの本薬群でも生存個体と死亡個体とで差異は認められなかった。血漿中 C16-セラミド濃度は、生存個体と比較し死亡

個体で本薬 10 mg/kg 群では明らかな差異は認められなかったが、本薬 20 mg/kg 群では投与後 10、45、120、240 分で高かった。

3.2.1.2 総セラミド、SPH 及び S1P 濃度に対する検討 (CTD4.2.1.2-4)

雌雄 ASMKO マウス (8~10 週齢、各群 7 例) に本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬投与前並びに投与 5、30、60、240 及び 540 分後の血漿中のスフィンゴミエリン異化代謝産物 (総セラミド、SPH 及び S1P) の濃度が測定された。その結果、血漿中総セラミド濃度は、本薬投与前と比較し、本薬投与後 5 及び 30 分で増加し、投与後 60 分で低下する傾向が認められ、投与後 240 分以降に再び増加した。セラミドの分解物である血漿中 SPH 濃度は、本薬投与前と比較し投与後 240 分以降に増加し、SPH の分解物である血漿中 S1P 濃度は、投与前と比較し投与後 240 分で増加したが、投与後 540 分には投与前と同程度であった。

3.2.1.3 炎症誘発性サイトカインに対する検討 (CTD4.2.1.2-2、4.2.1.2-3)

雌 ASMKO マウス (8~10 週齢、各群 3 例/時点) に、本薬 (0.3、3、10 mg/kg) 又は溶媒を単回静脈内投与し、本薬投与 2、3、4、6 及び 9 時間後の血清中の炎症誘発性サイトカイン濃度が測定された。その結果、投与後 3 時間以降において、溶媒群と比較し、本薬 3 mg/kg 以上の群で IL-6 及び G-CSF 濃度の増加が認められ、IL-1 α 、IL-1 β 、MIP-1 α 及び KC/GRO 濃度については増加する傾向が認められた。なお、本薬 0.3 mg/kg を単回投与したときには、いずれの時点においてもサイトカインの増加は認められなかった。TNF α 濃度は、本薬をいずれの用量で投与したときも、各時点で増加は認められなかった。

雌雄 ASMKO マウス (8~10 週齢、各群 3~4 例) に、溶媒又は本薬 20 mg/kg が単回静脈内投与され、本薬投与 1、2、3、4 及び 6 時間後の血清中の炎症誘発性サイトカイン濃度が測定された。その結果、投与後 2 時間以降において、溶媒群と比較して本薬群で IL-6、G-CSF、MIP-1 α 及び KC/GRO 濃度の増加が認められた。また、本薬 20 mg/kg 単回投与後の亜硝酸塩及び硝酸塩を測定することにより血清中一酸化窒素濃度を評価した結果、本薬投与 6 時間後の血清中一酸化窒素濃度は、溶媒群と比較し増加が認められた。TNF α 濃度は、いずれの各時点でも増加は認められなかった。

3.2.2 反復投与試験

3.2.2.1 総セラミド、SPH 及び S1P 濃度に対する検討 (CTD4.2.1.2-13)

雌雄 ASMKO マウス (8~12 週齢、各群 8 例) に、本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬を反復静脈内投与 (3 mg/kg を 4 回 (1、3、5 及び 8 日目) 投与し 10 日目に 20 mg/kg を投与) し、血漿中のスフィンゴミエリン異化代謝産物 (総セラミド、SPH 及び S1P) の濃度が測定された。その結果、本薬反復投与群では、血漿中総セラミド濃度、SPH 及び S1P 濃度は、本薬 3 mg/kg 単回投与群及び本薬 20 mg/kg を単回投与した試験 (CTD4.2.1.2-4) と比較し低かった。

3.2.2.2 炎症誘発性サイトカインに対する検討 (CTD4.2.1.2-8、4.2.1.2-9)

雌雄 ASMKO マウス (8~10 週齢、各群 3 例/時点) に、本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与、本薬 3 mg/kg を 2~4 回、それぞれ 2 若しくは 3 日間隔で反復静脈内投与、又は本薬 3 mg/kg を 4 回 (1、4、6 及び 8 日目) 投与し 11 日目に 20 mg/kg を投与し、血清中の炎症誘発性サイトカイン濃度が測定された。いずれの本薬 3 mg/kg 反復投与群においても、本薬 3 mg/kg 単回投与群と比較して、投与後 4 及び 9 時間での IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、G-CSF、MIP-1 α 、KC/GRO 及び TNF α 濃度は低く、本薬 3 mg/kg を 4 回投与した

後に 20 mg/kg の用量で投与したときにも、最終投与後 3 時間以降 12 時間までこれらの血清中サイトカイン濃度の増加は認められなかった。

雌雄 ASMKO マウス（8～10 週齢、各群 6 例）に、1 日目に本薬 3 mg/kg、6 日目に本薬 20 mg/kg を静脈内投与し、IL-6、IL-1α、G-CSF、MIP-1α、KC/GRO 等の血清中の炎症誘発性サイトカイン濃度が測定された。その結果、本薬 20 mg/kg 投与後 4 時間の血清中サイトカイン濃度は、本薬 20 mg/kg 単回投与 4 時間後の血清中サイトカイン濃度（CTD4.2.1.2-2）と比較し概ね減少した。

3.3 安全性薬理試験

本薬の心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、安全性薬理試験において、中枢神経系に及ぼす影響は、イヌ単回投与毒性試験において、表 8 のとおり評価された。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	ASMKO マウス (雌雄 4 例/群)	血圧、心拍数等 テレメトリー法	① 1、5、9 日目 本薬 0 ^{a)} 、3、 3 mg/kg ② 1、9 日目 本薬 10、 10 mg/kg ③ 1 日目 本薬 20 mg/kg	静脈内	② 及び ③ の投与群において、 20 mg/kg 及び 10 mg/kg 単回投与時 に心拍数、血圧及び活動性の用量依 存的な低下が認められ、③ の 20 mg/kg 投与群の全例及び② の 10 mg/kg 初回投与時の 3/4 例が死亡 又は安楽殺された。② で 10 mg/kg が反復投与された 1 例は、重度かつ 急性の血圧低下及び心拍数低下が 認められたが、回復した。	4.2.1.3-1
	ASMKO マウス (雌雄 20 例)	心電図等	本薬 0、20 mg/kg	静脈内	20 mg/kg 投与後 3 時間以降に一般 状態の悪化（無気力、円背位、立毛、 冷感）が認められ、全例が投与後 8 時間で安楽殺された。 溶媒群と比較し、20 mg/kg 投与後 45 分で心拍数低下が認められ、投 与 3 時間以降はさらに低下した。 QT 間隔は本薬 20 mg/kg 投与後 80 分に延長した後投与 2 時間後に短 縮し、その後再度延長した。	4.2.1.3-2
	C57BL/6 マウス (雌雄 20 例)	心電等	本薬 20 mg/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3
心血管系 呼吸系	カニクイザル (雌雄各 5 例)	血圧、心拍数、体 温、心電図、呼吸 数、1 回換気量、血 液ガスパラメータ等	本薬 0 ^{a)} 、30 mg/kg 硫酸モルヒネ 0.5 mg/kg	静脈内 ^{b)}	陽性対照では投与後 30 分以降呼吸 数の増加が認められたが、本薬群で は影響なし	4.2.1.3-4
心血管系 呼吸系 中枢神経系	ビーグル犬 (雌雄 8 例/群)	一般状態、バイタル サイン、心電図、酸 素飽和度等	本薬 0 ^{a)} 、3、10、 30 mg/kg	静脈内	本薬一般状態の変化（3 mg/kg 以上 で流延過多、すべての用量で無形便 及び顔面をこする動作、10 mg/kg 以 上で活動性亢進、3 及び 30 mg/kg で 接触時冷感）が認められた。 体温、呼吸数、心電図、酸素飽和度、 血圧に変化は認められなかった。	4.2.3.1-19

a) 20 mmol/L リン酸ナトリウム、5%精製白糖、0.1 mol/L メチオニン、0.1 mmol/L EDTA

b) 硫酸モルヒネは皮下投与された

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 酸性スフィンゴミエリナーゼの機能的な阻害薬との薬力学的薬物相互作用

雌雄 ASMKO マウス（12～14 週齢、各群 12 例）にシタロプラム 192 µg/日又はフルオキセチン 300 µg/日を持続皮下投与し、3 日後に本薬 1 mg/kg 又は溶媒を単回静脈内投与し、さらに 3 日後に肝臓及び脾臓におけるスフィンゴミエリン含量が測定された。また、本薬 1 mg/kg 又は溶媒のみを投与した群も設定された。その結果、溶媒単独投与群と比較してシタロプラム/溶媒投与群では肝臓及び脾臓におけるスフ

インゴミエリン量は同程度であり、シタロプラム/本薬投与群ではシタロプラム/溶媒投与群に比較して、肝臓ではスフィンゴミエリン量の減少が、脾臓では減少傾向が認められた。シタロプラム/本薬投与群では本薬単独投与群と比較して、肝臓及び脾臓でのスフィンゴミエリン含量は同程度であった。また、溶媒単独投与群と比較してフルオキセチン/溶媒投与群では肝臓におけるスフィンゴミエリン量は同程度であったが、脾臓においてはスフィンゴミエリン量は減少した。フルオキセチン/本薬投与群ではフルオキセチン/溶媒投与群に比較して、肝臓及び脾臓でスフィンゴミエリン量の減少が認められた。フルオキセチン/本薬投与群では本薬単独投与群と比較して、肝臓及び脾臓でのスフィンゴミエリン含量は同程度であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の基質減少作用について

申請者は、以下のように説明している。本薬は rhASM であり、可溶性カチオン非依存性 M6P 受容体を介したエンドサイトーシスによって種々の組織及び細胞に取り込まれ、リソソームへ輸送されることで、リソソーム内における酵素活性を示す。効力を裏付ける試験において、ASM の基質であるスフィンゴミエリンの減少作用の検討を行った。ASMKO マウスに本薬 1、3 及び 5 mg/kg を静脈内投与した単回投与試験 (CTD4.2.1.1-1~3) では、標的組織 (肝臓、脾臓、肺及び腎臓) のスフィンゴミエリン含量が本薬投与前と比較し、投与後 7 日目まで用量依存的に減少する傾向が認められた。ASMKO マウスに低用量の本薬 (0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg) を 2 週間に 1 回、12 週間静脈内投与した反復投与試験 (CTD4.2.1.1.8) では、特に肺においては本薬投与時のスフィンゴミエリン含量の平均値は溶媒群と比較し同程度の傾向にあったものの、本薬を高用量まで (0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg) 2 週間に 1 回、12 週間静脈内投与した反復投与試験 (CTD4.2.1.1.9) では、いずれの投与量においても投与終了後 24 時間時の肺のスフィンゴミエリン含量は溶媒群と比較し減少し、肝臓、脾臓及び腎臓ではいずれの試験でも本薬投与時にスフィンゴミエリン含量の低下が認められた。以上より、本薬投与による標的組織での基質減少作用が示され、本薬の効力は示されたものとする。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、検討された投与量の範囲で肝臓、脾臓、肺及び腎臓でのスフィンゴミエリン含量が本薬投与前より減少する結果が得られていることから、ヒトにおいても、本薬投与によりこれらの標的組織におけるスフィンゴミエリン含量を減少させる可能性はあると考える。ヒトにおける本薬投与時の有効性については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

3.R.2 スフィンゴミエリンの異化代謝産物によるサイトカインへの影響について

申請者は、以下のように説明している。ASMKO マウスを用いた単回投与毒性試験において、本薬を高用量 (10 mg/kg) で静脈内投与したときに死亡が認められた (「5.1 単回投与毒性試験」の項を参照)。ASMKO マウスに本薬を高用量投与したときに生じる毒性の機序について、スフィンゴミエリンの異化代謝産物であるセラミドはサイトカインの発現を誘発する転写因子である NFκB 及び c/EBP の発現を上昇させる作用を有すること、及び同様にスフィンゴミエリンの異化代謝産物である S1P は NFκB の活性化及びプロスタグランジン産生を介したサイトカインの産生作用を有することが報告されていること (Br J Pharmacol 2009; 158: 982-93、Prog Lipid Res 2016; 61: 51-62) を踏まえ、本薬投与後の炎症誘発性サイトカイン及びスフィンゴミエリンの異化代謝産物のプロファイルを評価する副次的薬理試験を実施し

た。その結果、ASMKO マウスに本薬 10 mg/kg 以上を単回静脈内投与したとき (CTD4.2.1.2-2~4、4.2.1.2-10)、スフィンゴミエリンの異化代謝産物であるセラミド、SPH、S1P 等の濃度の上昇及び各炎症誘発性サイトカイン濃度の上昇が認められた。また、死亡した個体も認められ、生存した個体と比較し死亡した個体では血漿中 C16-セラミド濃度が高い傾向が認められた。

次に、S1P 受容体の活性化と徐脈との関連が知られていること (Am Heart J 2014; 168: 632-44) を踏まえると、本薬の投与により S1P を含む高濃度スフィンゴミエリンの異化代謝産物が生成することにより心毒性等の死亡につながる毒性が生じた可能性もあると考え、以下のとおり検討を行った。本剤の心血管系への影響について、ASMKO マウスを用いた安全性薬理試験 (CTD4.2.1.3-2) においては、本薬投与後に QT 間隔の二相性の増加が認められ、ASMKO マウスに本薬単回投与した後に認められたセラミド及び S1P の増加の推移 (CTD4.2.1.2-11) と同様であったことから、QT 延長がスフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響であることが示唆された。また、上記の ASMKO マウスを用いた安全性薬理試験において認められた QT 間隔の延長は、心拍数の減少を伴うことが示唆された。上記の結果の機序について、*in vitro* の検討では、セラミド又はスフィンゴミエリナーゼと培養した細胞において hERG 阻害が報告されている (Cell Physiol Biochem 2007; 20: 429-40)。また、実施された副次的薬理試験では ASMKO マウスに本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与した際、血清中一酸化窒素濃度、IL-6 濃度等の上昇が認められており (CTD4.2.1.2-2)、一酸化窒素は QT 延長や心臓突然死と関連しているとの報告 (Acta Cardiol Sin 2013; 29: 217-25、Cardiovascular Research 2010; 87: 593-600)、亜硝酸塩及び硝酸塩が hERG 活性を阻害する可能性を示唆する報告 (Mol Pharmacol 1999; 56: 1298-308)、IL-6 の発現増加と関節リウマチや全身性エリテマトーデス等の炎症性疾患における QT 間隔の延長との関連に関する報告 (In Vivo 2015; 29: 619-36) 等を踏まえると、これらの各サイトカイン濃度の上昇が hERG 活性の調節に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。

以上の結果を踏まえると、ASMKO マウスにおいて、本薬 10 mg/kg 以上を投与した後に産生されるセラミド等のスフィンゴミエリン異化代謝産物が死亡を含む毒性の発現と関連している可能性があるものとする。しかしながら、スフィンゴミエリン異化代謝産物の急速な蓄積を避けるために、ASMKO マウスに本薬 3 mg/kg を 1、4、6 及び 8 日目に投与した後、11 日目に本薬 20 mg/kg を投与した場合、炎症誘発性サイトカイン濃度の上昇は軽減され、20 mg/kg 投与後の死亡例は認められず (CTD4.2.1.2-9)、また、ASMKO マウスに本薬 3 mg/kg を反復投与した安全性薬理試験 (CTD4.2.1.3-1) における心拍数の減少作用について、本薬を 1 回投与した後と比較して本薬を 2 回投与した後ではその程度は小さかった。したがって、ASMKO マウスにおける炎症誘発性サイトカインの放出は基質分解の速度及び量に関連しており、基質の分解速度を制御することで炎症誘発性サイトカインの放出が軽減されることが示唆された。

機構は、以下のように考える。実施された副次的薬理試験の結果、本薬投与後にスフィンゴミエリン異化代謝産物及び炎症誘発性サイトカインの濃度が上昇することが示されたことから、本薬投与により生じるスフィンゴミエリン異化代謝産物が安全性に影響を及ぼす可能性はあるものとする。しかしながら、副次的薬理試験において、本薬を漸増投与した試験 (CTD4.2.1.2-13) では本薬を単回投与した試験 (CTD4.2.1.2-4) と比較し本薬投与によるスフィンゴミエリン異化代謝産物の濃度が低かったこと、本薬を 1 日目に 3 mg/kg 投与後 6 日目に 20 mg/kg 投与した試験 (CTD4.2.1.2-8) では本薬を単回投与した試験 (CTD4.2.1.2-2) と比較して炎症誘発性サイトカイン濃度が概ね低かったこと、本薬 3 mg/kg を 4 回投与した後に 20 mg/kg の用量で投与したときに炎症誘発性サイトカインの増加が認められなかったこ

と (CTD4.2.1.2-9) から、本薬を漸増投与することで、スフィンゴミエリン異化代謝産物及び炎症誘発性サイトカインの急激な上昇が抑制される可能性はあると考える。ヒトに本薬を投与したときのスフィンゴミエリンの異化代謝産物及び炎症誘発性サイトカインの血中濃度や安全性への影響については、「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の ^{125}I 標識体をマウス、ラット、イヌ及びサルに単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ウサギ、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態が検討された。血清中の本薬濃度の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限はマウスで 0.078 又は 0.635 $\mu\text{g/mL}$ 、ラット及びイヌで 6.25 $\mu\text{g/mL}$ 、ウサギで 0.078 $\mu\text{g/mL}$ 、並びにサルで 0.05 $\mu\text{g/mL}$ であった。生体試料中の放射能の測定にはガンマカウンターが用いられた。血清中の抗本薬抗体は ELISA 法で測定された。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.1.3-4、4.2.2.2-6、4.2.3.1-18、20)

雌雄 ASMKO マウス、ラット及びイヌに本薬を単回静脈内ボーラス投与、又は雌雄サルに本薬を 30 分かけて単回静脈内持続投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本薬を単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_d (mL/kg)
ASMKO マウス	3	雄	3	41.87 $\pm$ 3.88	141.83 $\pm$ 7.94	5.83 $\pm$ 0.66	21.00 $\pm$ 1.20	177.60 $\pm$ 11.63
		雌	4	42.26 $\pm$ 6.26	144.47 $\pm$ 28.92	4.29 $\pm$ 1.19	27.6 $\pm$ 7.2	161.70 $\pm$ 18.68
ラット	3	雄	10	78.80 $\pm$ 10.66	161.98 $\pm$ 27.91	1.54 $\pm$ 0.80	19.20 $\pm$ 3.60	41.71 $\pm$ 8.90
		雌	10	70.47 $\pm$ 7.76	123.05 $\pm$ 7.05	1.13 $\pm$ 0.60	24.60 $\pm$ 1.20	43.07 $\pm$ 10.20
	10	雄	10	260.53 $\pm$ 72.23	530.03 $\pm$ 80.93	1.53 $\pm$ 0.71	19.2 $\pm$ 3.00	43.43 $\pm$ 15.19
		雌	10	278.40 $\pm$ 42.99	473.12 $\pm$ 84.56	1.31 $\pm$ 0.56	21.6 $\pm$ 4.20	38.59 $\pm$ 3.19
	30	雄	10	562.73 $\pm$ 51.21	1711.32 $\pm$ 1096.05	2.69 $\pm$ 2.95	21.60 $\pm$ 8.40	59.69 $\pm$ 19.87
		雌	10	536.73 $\pm$ 45.12	967.78 $\pm$ 147.70	1.125 $\pm$ 0.44	31.80 $\pm$ 4.80	52.02 $\pm$ 3.45
イヌ	3	雄	4	55.42 $\pm$ 4.77	228.98 $\pm$ 42.60	5.61 $\pm$ 2.14	13.2 $\pm$ 3.00	97.97 $\pm$ 24.09
		雌	4	60.75 $\pm$ 8.66	310.70 $\pm$ 99.86	10.04 $\pm$ 3.79	10.20 $\pm$ 3.6	128.39 $\pm$ 25.97
	10	雄	4	140.42 $\pm$ 28.07	845.20 $\pm$ 323.45	6.01 $\pm$ 2.96	13.20 $\pm$ 5.40	96.99 $\pm$ 25.80
		雌	4	176.83 $\pm$ 55.94	772.85 $\pm$ 106.08	6.04 $\pm$ 1.81	13.20 $\pm$ 1.80	107.65 $\pm$ 37.20
	30	雄	4	427.75 $\pm$ 86.27	2495.79 $\pm$ 806.04	9.58 $\pm$ 4.11	13.20 $\pm$ 4.20	149.24 $\pm$ 40.49
		雌	4	479.92 $\pm$ 53.32	1664.59 $\pm$ 414.02	4.52 $\pm$ 1.86	18.60 $\pm$ 4.20	105.25 $\pm$ 21.04
サル	30	雄	2	1312.29, 1710.76	3226.02, 3878.04	7.50, 7.54	30.71, 27.15 ^{a)}	262.24, 220.83 ^{b)}
		雌	3	1527 $\pm$ 183	3262 $\pm$ 434	7.17 $\pm$ 0.55	28.4 $\pm$ 4.31 ^{a)}	228 $\pm$ 46.3 ^{b)}

平均値 $\pm$ 標準偏差、2 例以下は個々の値、—：未算出

C_{max} ：最高血清中濃度、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ：投与後無限大時間までの血清中濃度—時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL：全身クリアランス、 V_d ：分布容積

a) 単位：mL/h、b) 単位：mL

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-11~12、4.2.3.5.2-1~2)

雌雄ラットに本薬を 2 週間に 1 回反復静脈内ボーラス投与、又は雌雄サルに本薬を 2 週間に 1 回、30 分かけて反復静脈内持続投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。抗本薬抗体は、雌雄ラットの投与後 183 日において、3、10 及び 30 mg/kg 群のそれぞれで 3/10 例、5/10 例及び 2/9 例に、雌雄サルの投与後 169 日において、3、10 及び 30 mg/kg 群のそれぞれで 14/14 例、13/14 例及び 14/14 例に認められた。

表 10 本薬を反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _d (mL/kg)
ラット	3	雄	5	1 日目	70.18±21.21	123.30±6.12	0.72±0.24	24.60±1.20	42.43±9.14
			5	85 日目	91.81±8.12	160.29±24.81	0.60±0.11	19.20±3.60	29.01±3.65
			5	183 日目	134.91±11.17	230.94±24.50	1.78±0.25	13.20±1.20	28.31±2.93
		雌	5	1 日目	75.15±15.25	130.39±7.77	0.63±0.13	22.80±1.20	39.52±5.82
			4	85 日目	64.99±6.34	101.64±10.27	0.51±0.12	30.00±3.00	42.81±3.52
			4	183 日目	96.29±15.98	143.84±19.07	1.45±0.08	21.00±2.40	37.33±4.37
	10	雄	5	1 日目	123.56±36.80	235.26±66.78	0.86±0.27	45.60±13.20	74.13±26.63
			5	85 日目	226.83±48.13	541.47±269.99	1.43±1.33	21.60±8.40	41.55±11.50
			5	183 日目	253.48±54.56	449.14±151.65	0.71±0.31	24.60±8.40	37.41±9.19
		雌	5	1 日目	122.74±19.62	184.88±47.66	0.63±0.17	56.40±11.40	74.11±15.66
			5	85 日目	215.75±27.73	398.99±119.87	0.91±0.56	27.00±7.80	40.84±7.32
			5	183 日目	191.75±36.98	386.93±114.04	1.50±0.76	27.60±7.20	52.09±6.84
サル	3	雄	4	1 日目	568.17±110.49	679.32±147.88	0.75±0.67	45.60±9.60	59.56±15.51
			4	85 日目	880.90±87.25	1871.77±188.44	1.49±0.47	16.20±1.80	33.57±6.51
			4	183 日目	810.04±99.62	1689.73±285.73	1.30±0.12	18.00±3.00	28.58±2.97
		雌	5	1 日目	540.63±141.30	643.35±91.29	0.76±0.47	47.40±6.60	52.99±7.90
			5	85 日目	701.29±33.91	1255.71±267.42	1.22±0.63	24.60±4.80	42.37±7.54
			5	183 日目	521.89±137.58	1121.97±175.06	1.48±0.53	27.00±4.20	52.40±24.62
	10	雄	7	1 日目	46.21±7.10	217.99±45.34	8.65±2.19	46.31±10.26 ^{a)}	459.07±103.05 ^{b)}
			7	71 日目	38.94±5.45	122.20±64.05	4.90±3.29	119.45±75.52 ^{a)}	481.64±144.62 ^{b)}
			7	169 日目	33.29±9.36	98.81±71.38	3.68±3.88	168.20±91.83 ^{a)}	439.71±149.98 ^{b)}
		雌	7	1 日目	41.84±5.63	186.84±21.59	8.16±2.19	42.02±7.70 ^{a)}	386.82±80.31 ^{b)}
			7	71 日目	32.78±8.62	113.93±64.75	6.76±5.52	102.25±65.1 ^{a)}	475.93±211.03 ^{b)}
			7	169 日目	26.80±11.69	97.59±81.36	2.75±2.40	171.17±124.16 ^{a)}	347.75±51.57 ^{b)}
		雄	6	1 日目	252.57±26.47	1039.15±187.73	12.44±2.80	30.64±5.90 ^{a)}	372.76±72.13 ^{b)}
			7	71 日目	194.54±32.53	726.31±248.77	7.86±3.28	56.54±34.89 ^{a)}	400.47±110.02 ^{b)}
			7	169 日目	200.63±44.93	741.21±317.13	10.09±7.12	58.71±33.37 ^{a)}	434.25±191.58 ^{b)}
		雌	6	1 日目	254.66±25.00	936.15±110.62	11.20±3.04	27.66±3.57 ^{a)}	311.77±60.94 ^{b)}
			7	71 日目	199.68±62.87	701.29±153.44	8.06±1.88	39.29±8.39 ^{a)}	367.60±137.08 ^{b)}
			7	169 日目	216.81±70.73	601.84±283.70	6.34±4.99	53.65±24.90 ^{a)}	272.44±122.17 ^{b)}
	30	雄	7	1 日目	721.89±114.39	3834.81±513.45	12.59±2.15	24.06±6.45 ^{a)}	304.91±72.89 ^{b)}
			7	71 日目	625.54±97.59	2724.63±394.36	5.85±1.28	37.43±9.61 ^{a)}	249.25±64.22 ^{b)}
			7	169 日目	707.09±153.05	2434.22±837.04	7.86±4.00	48.36±13.92 ^{a)}	281.81±80.49 ^{b)}
		雌	7	1 日目	690.64±70.08	3589.51±255.27	14.19±3.46	21.67±2.50 ^{a)}	289.15±59.93 ^{b)}
			7	71 日目	1214.74±791.93	2703.09±308.02	4.93±2.05	31.84±4.70 ^{a)}	184.49±78.53 ^{b)}
			6	169 日目	728.83±148.04	2344.14±837.70	4.77±1.64	41.77±11.02 ^{a)}	199.78±52.71 ^{b)}

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-inf}：投与後無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_d：分布容積

a) 単位：mL/h、b) 単位：mL

妊娠マウス（妊娠 6 日目、2～7 例/時点）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を妊娠 6 日目から 15 日目まで 1 日 1 回反復静脈内ボラス投与したとき、3、10 及び 30 mg/kg 群（以下同順）における妊娠 12 日目の C_{max}（平均値）は 35.2、176 及び 409 µg/mL、AUC_{0-24 h}（平均値）は 83.1、278 及び 916 µg·h/mL であった。抗本薬抗体は、妊娠 13 日目において、9/19 例、4/20 例及び 3/20 例に認められた。

妊娠ウサギ（妊娠 6 日目、各群 2～3 例）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を妊娠 6 日目から 19 日目まで 1 日 1 回、10 分かけて反復静脈内投与したとき、3、10 及び 30 mg/kg 群（以下同順）における妊娠 12 日目の C_{max}（平均値）は 114、370 及び 1180 µg/mL、AUC_{0-24 h}（平均値）は 598、2000、6350 µg·h/mL であった。抗本薬抗体は、妊娠 12 日目において、3/3 例、1/2 例及び 2/2 例に認められた。

4.2 分布 (CTD4.2.2.2-2、4.2.2.3-1～2、8、11)

雌雄 ASMKO マウス（3 例/時点）に本薬の ¹²⁵I 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳内放射能はほとんど検出されなかった。

雌雄 ASMKO マウス（3 例/時点）に本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝臓、脾臓、腎臓及び肺における単位組織重量あたりの本薬量（平均値、以下同様）は、投与後 2 時間でそれぞれ 24.33、5.61、3.00 及び 0.64 µg/g、投与後 96 時間では脾臓中の単位組織重量あたりの本薬量はいずれも定量下限未満であり、肝臓、腎臓及び肺における単位組織重量あたりの本薬量はそれぞれ、0.44、1.11 及び 0.09 µg/g であった。

雌雄 ASMKO マウス（6 例）に本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したとき、最終投与後 24 時間の肝臓における本薬は、0.3 mg/kg 群で検出されず、1 mg/kg 群で 4/5 例、3 mg/kg 群で 1/5 例に検出され、肝臓における単位組織重量あたりの本薬量は、1 mg/kg 群で 5.84 µg/g（5 例の平均値）、3 mg/kg 群で 11.89 µg/g（検出された個別値）であった。また、3 mg/kg 群の最終投与後 28 日において肝臓中の本薬は検出されなかった。

雌雄ラット（3～5 例/時点）に溶媒、本薬 3、10 又は 30 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したとき、最終投与後 24 時間の肝臓中の単位組織重量あたりの本薬量（平均値、以下同様）は、雄でそれぞれ 0.21、0.57、0.83、2.31 µg/g（溶媒、本薬 3、10、30 mg/kg の順、以下同様）、雌でそれぞれ 0.15、0.57、0.89、2.03 µg/g、最終投与後 28 日の肝臓中の単位組織重量あたりの本薬量は、雄でそれぞれ 0.26、0.40、0.38 µg/g（本薬 3、10、30 mg/kg の順、以下同様）、雌でそれぞれ 0.31、0.44、0.32 µg/g であった。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布について

申請者は、以下のように説明している。本薬は rhASM であり、可溶性カチオン非依存性 M6P 受容体を介したエンドサイトーシスにより種々の組織及び細胞に取り込まれる。ASMKO マウスに本薬を単回静脈内投与した組織分布試験の結果、本薬の多くが肝臓に分布（投与後 2 時間で投与量の 45%、CTD4.2.2.3-2）した一方で、腎臓、脾臓及び肺への分布の程度は低かった（投与後 2 時間においていずれの組織でも投与量の 1%未満、CTD4.2.2.3-2）。脳への分布については、最終評価時点（投与後 8 時間）まで本薬は検出されなかったこと（CTD4.2.2.3-1）から、静脈内投与された本薬は血液-脳関門を通過する可能性が低いことが示された。また、肝臓に多く分布すると考えられる本薬の蓄積性について、ASMKO マウス及びラットに本薬を反復静脈内投与した組織分布試験の結果に基づき評価した（CTD4.2.3.2-8、11）。ラット（本薬 3、10 又は 30 mg/kg）では最終投与後 24 時間において、用量増加に伴い本薬の濃度が高くなる傾向が認められたが、最終投与後 28 日ではすべての用量群で溶媒群における最終投与後 24 時間の濃度と同程度まで低下し、ASMKO マウス（本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg）でも同様の傾向が認められた。

組織分布試験では ASMD 患者にスフィンゴリエリンが蓄積する器官を考慮したため、肝臓、腎臓、脾臓及び肺以外の組織における本薬の組織分布については検討していないが、ASMKO マウスに本薬を 13 週間反復静脈内投与したときの病理組織学的検査から、当該組織以外への本薬の分布の可能性について検討した（CTD4.2.3.2-9）。その結果、溶媒群では、中枢神経系及び複数の内臓器官を含む種々の組織に

において、細胞質空胞化及び泡沫状マクロファージが観察され、スフィンゴミエリンの蓄積が認められた一方で、本薬の静脈内投与により、中枢神経系組織への影響は認められなかったものの、肝臓、腎臓、骨髓（胸骨及び大腿骨）、胸腺、リンパ節（顎下及び腸間膜）、副腎、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脾臓、胃、気管、膵臓、子宮頸部、卵巣、子宮、精巣上体における細胞質空胞化の発生率及び重症度、並びに泡沫状マクロファージの数及び大きさの低下が認められた。以上より、本薬の静脈内投与により上記の各組織に本薬が分布する可能性はあるが、いずれの組織でも本薬投与による毒性所見は認められていないことから（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）、上記の組織への本薬の分布に伴う安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（*in vitro* 血液適合性試験）が実施された。なお、特記しない限り、溶媒として 20 mmol/L リン酸ナトリウム、5%精製白糖、100 mmol/L メチオニン及び 0.1 mmol/L EDTA を含む溶液（pH6.5）が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

マウス（野生型マウス及び ASMKO マウス）、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 11）。ASMKO マウスにおいて死亡が認められ、原因は本薬の基質であるスフィンゴミエリンの異化代謝産物の急速な蓄積によるものである旨が説明されている。本薬の概略の致死量は、野生型マウスで 75 mg/kg 超、ASMKO マウスで 10 mg/kg、ラット及びイヌで 30 mg/kg 超と判断された。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌マウス (C57BL/6)	静脈内	75	毒性変化なし	>75	参考 4.2.3.1-9
雌雄マウス (ASMKO ヘテロ接合)	静脈内	0、10、20、30	毒性変化なし	>30	参考 4.2.3.1-10
雌雄マウス (C57BL/6)	静脈内	0、3、10、20 ^{a)}	毒性変化なし	>10	参考 4.2.3.1-5
雌雄マウス (ASMKO)		0、3、10、20 ^{a)}	死亡又は切迫屠殺：10（雄 3/6 例、雌 2/6 例）、嗜眠 ≥3：体重の低値、ALT・AST・胆汁酸・コレステロール・血清アミロイド A・血清アミロイド P の高値、肝細胞アポトーシス・肝細胞風船様変性・炎症巣、副腎皮質のアポトーシス・変性・壊死 10：副腎の出血	10	
雌雄マウス (ASMKO)	静脈内	0、0.1、0.3、1	≥0.1：肝臓の炎症巣 ≥0.3：副腎皮質のアポトーシス ≥1：AST・コレステロール・クレアチンキナーゼの高値、肝細胞アポトーシス・肝細胞風船様変性、副腎皮質の変性・壊死	>1	参考 4.2.3.1-6
雌雄マウス (ASMKO)	静脈内	0、0.03、0.1、0.3	0.3：肝臓の炎症巣	>0.3	参考 4.2.3.1-12

表 11 単回投与毒性試験（続き）

雌雄 ラット (SD)	静脈内	0 ^{b)} 、3、 10、30	毒性変化なし	>30	4.2.3.1-17 参考 4.2.3.1-18
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	0 ^{b)} 、3、 10、30	毒性変化なし ^{c)}	>30	4.2.3.1-19 参考 4.2.3.1-20

a) ASMKO マウスの 20 mg/kg 群で早期死亡及び早期切迫屠殺が生じたため、用量が 10 mg/kg に変更された。

b) 20 mmol/L リン酸ナトリウム、5%精製白糖、100 mmol/L メチオニン、0.1 mmol/L EDTA、0.06%ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH6.5)

c) 対照群の投与直後に過敏症反応が認められ、ポリソルベート 80 に起因すると判断された。10 mg/kg 群の雄 1 例を除くすべての個体にジフェンヒドラミンを投与した。

5.2 反復投与毒性試験

ASMKO マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験、並びにラット及びカニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験が実施された（表 12）。過敏症反応を除き、本薬の投与に関連する毒性所見は認められなかった。

ラット及びカニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験での無毒性量（いずれも 30 mg/kg）における C_{max} （ラット：650 $\mu\text{g/mL}$ 、カニクイザル：717 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC（ラット：1374 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、カニクイザル：2393 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床最大用量（3 mg/kg、隔週）投与時の曝露量²⁾と比較して、それぞれ C_{max} で 21.5 及び 23.7 倍、AUC で 2.3 及び 3.9 倍であった。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ASMKO)	静脈内	12 週 (隔週) +休薬 4 週	0、0.3、 1、3	≥ 0.3 : 血中 ALP の低値、肝臓の体重比重量の低値、 副腎皮質の変性・アポトーシス ^{d)} ≥ 1 : 肝臓の実質内の炎症病巣 ^{e)} 3: 過敏症反応 ^{f)} 、血中コレステロールの高値	3	参考 4.2.3.2-8
雌雄 マウス (ASMKO)	静脈内	13 週 (隔週) +休薬 4 週	0、0.3、 1、3	死亡又は切迫屠殺: 3 (雄 3/20 例)、過敏症反応 毒性変化なし	3	参考 4.2.3.2-9
雌雄 ラット (SD)	静脈内	26 週 (隔週) +休薬 4 週	0 ^{a)} 、0 ^{b)c)} 、 3 ^{d)} 、10 ^{e)} 、 30 ^{e)}	死亡又は切迫屠殺: 30 (雄 3/15 例) 10: 体重増加量・摂餌量の高値 (雄) 30: 肝臓・前立腺・甲状腺・上皮小体の重量高値 (雄)	30	4.2.3.2-10 参考 4.2.3.2-11
雌雄 カニクイザル	静脈内	26 週 (隔週) +休薬 4 週	0、3、10、 30	毒性変化なし	30	4.2.3.2-12

a) 生理食塩液、b) 20 mmol/L リン酸ナトリウム、5%精製白糖、100 mmol/L メチオニン、0.1 mmol/L EDTA、0.06%ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH6.5)、c) 2~8 回目投与まで、ジフェンヒドラミンが予防投与された。d) 程度が軽微であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。e) 血中 ALT、AST 及びビリルビンの変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。f) 2 回目投与以降に発現が認められ、それ以降すべての個体にジフェンヒドラミンが予防投与された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は rhASM であり、その化学構造及び作用機序から DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用する可能性は低いと判断されたことから、遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明している。

²⁾ 成人 ASMD 患者の血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析により算出された、臨床最大用量である本薬 3 mg/kg を隔週投与したときの定常状態における曝露量の推定値 (C_{max} : 30.2 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC_{0-24 h}: 607 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)。

本薬は rhASM であり、DNA と反応する可能性は低い。また、本薬のラット及びサルを用いた 26 週間反復投与毒性試験並びに ASMKO マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験を含むいずれの毒性試験においても、増殖性又は前腫瘍性病変は認められなかった。さらに、ASM と腫瘍との関係について公表文献の調査を行った結果、本薬のがん原性を示唆する報告は確認できなかった。以上より、本薬はがん原性を示さないと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 13）。母動物の生殖能、胚・胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。

マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での無毒性量（いずれも 30 mg/kg/日）における C_{max} （マウス：409 $\mu\text{g/mL}$ 、ウサギ：1180 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC（マウス：916 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ウサギ：6350 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床最大用量（3 mg/kg、隔週）投与時の曝露量²⁾と比較して、それぞれ C_{max} で 14 及び 39 倍、AUC で 1.5 及び 10 倍であった。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg) ^{a)}	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄マウス (CD-1)	静脈内	雄： 交配 28 日前から交配期間中を通して試験 49～53 日まで（隔日）	0、0、 3.16、10、 30	親動物 死亡又は切迫屠殺：3.16（雄 7/25 例）、10（雄 4/25 例） ^{b)} 、振戦、痙攣・筋攣縮、接触時冷感 30：活動性の亢進、運動失調、自発運動の低下、振戦、努力性呼吸、異常発声 精子パラメータ、受胎能に影響なし	親動物（一般毒性）：30 親動物（生殖能）：30	4.2.3.5.1-1
	雌マウス (CD-1)	静脈内	雌： 交配 15 日前から妊娠 7 日まで（隔日）	0、0、 3.16、10、 30	親動物 死亡又は切迫屠殺：3.16（雌 6/25 例）、10（雌 4/25 例）、30（雌 1/25 例） ^{b)} 、自発運動低下/亢進、筋攣縮、運動失調、接触時冷感、努力呼吸 着床、胚・胎児に影響なし	親動物（一般毒性）：30 親動物（生殖能）：30	
胚・胎児発生試験	雌マウス (CD-1)	静脈内	妊娠 6～15 日（1 回/日） 帝王切開：妊娠 18 日	0、0、3、 10、30	母動物： ≥3：活動性の低下 胚・胎児に影響なし	母動物（一般毒性）：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6～19 日（1 回/日） 帝王切開：妊娠 29 日	0、0、3、 10、30	母動物：毒性変化なし 胚・胎児に影響なし	母動物（一般毒性）：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌マウス (CD-1)	静脈内	母動物： 妊娠 6 日～授乳 19 又は 20 日（隔日）	0、0、 3.16、10、 30	母動物： 死亡又は切迫屠殺：3.16（5/25 例）、30（2/25 例） ^{b)} 自発運動の亢進又は低下、接触時冷感、円背位、脱水、四肢の蒼白化、身体腫脹 3.16、30：出生児の生存率の低値 30：死産児を有する母動物数の高値 ^{c)} F1 出生児に影響なし	母動物（一般毒性）：30 F1 出生児の発生：30	4.2.3.5.3-1

a) マウス及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、溶媒群に加えて溶媒及び生理食塩液を腹腔内投与した群も設定された。その他の投与群には溶媒又は本薬に加えてジフェンヒドラミンが腹腔内投与された。b) 本薬の投与に対する過敏症反応に起因すると判断された。c) 過敏症反応により母動物の一般状態が悪化した結果、出産及び哺育に影響したことによると判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 *in vitro* 血液適合性試験

ヒト全血を用いた *in vitro* 血液適合性試験が実施された（表 14）。本薬は溶血性を示さないと判断された。

表 14 *in vitro* 血液適合性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	本薬を 1.1 mg/mL の最終濃度で添加して 37℃ で 60 分培養後、上清の 545 nm での吸光度を測定した	溶血反応は認められなかった	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 ASMKO マウスで認められた毒性について

ASMKO マウスを用いた単回及び反復投与毒性試験で認められた毒性について、申請者は以下のように説明している。

ASMKO マウスに本薬を単回投与したときの毒性所見として、死亡、心拍数及び血圧の低下（「3.3 安全性薬理試験」の項を参照）、炎症誘発性サイトカインの高値、肝臓の壊死及び風船様変性、並びに副腎の変性及びアポトーシスが認められた。正常動物を用いた毒性試験においてこれらの毒性所見は認められなかったこと、スフィンゴミエリンの異化代謝産物は心血管系への作用及び炎症誘発作用を有することが知られていること、並びに S1P 受容体を標的とする既承認薬において類似の毒性所見が認められていることから、これらの作用はスフィンゴミエリンの異化代謝産物であるセラミド、SPH 及び S1P の血中濃度の急速な増加によるものであることが示唆された。また、ASMKO マウスを用いた探索的毒性試験において、スフィンゴミエリンの異化代謝産物の急速な蓄積を避けることを目的として、本薬 3 mg/kg を隔日で 4 回静脈内投与した後に、本薬 20 mg/kg を単回投与又は本薬 3、10 及び 30 mg/kg を隔週で 13 週間（計 7 回）静脈内投与したところ、いずれの投与群も忍容性は良好であった。ASMD 患者は、肝細胞のスフィンゴミエリン蓄積による肝腫大や慢性肝障害を伴うが、本薬の臨床試験では、肝臓容積の縮小及び肝機能検査値の正常化が認められた。一方、セラミドは肝炎症に寄与する可能性があり、本薬の臨床試験において投与初期にトランスアミナーゼが一過性に上昇した症例が認められた。また、本薬の臨床試験において血圧の低下に関連する事象が認められたものの、臨床的に重要と考えられる事象は認められなかった。以上から、ASMKO マウスで認められた毒性所見について、ヒトで発現するリスクを完全に否定することはできないものの、用量漸増法により投与を開始し、注意深い観察を行うことで臨床使用におけるリスクを低減することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、ヒトにおけるスフィンゴミエリンの異化代謝産物による安全性への影響については、「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、原薬の製造方法が異なる製剤（製法 A、製法 B 及び申請製法）が使用され、臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 15 のとおりであった。

表 15 臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	開発の相（試験名）	
	国際共同試験	海外試験
製法 A	第 II/III 相（DFI12712）	第 I 相（SPHINGO00605） 第 I 相（DFI13412） 第 I/II 相（DFI13803） 第 II 相（LTS13632）
製法 B	第 II/III 相（DFI12712）	第 I/II 相（DFI13803） 第 II 相（LTS13632）
申請製法	第 II/III 相（DFI12712）	第 II 相（LTS13632）

血漿中本薬の定量には、ELISA 法が用いられ、定量下限は 0.04～0.156 µg/mL であった。血清中の抗本薬抗体は ELISA 法、中和抗体は酵素活性測定法及びセルベースアッセイ法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、2 試験（DFI12712 及び DFI13803 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外 3 試験（SPHINGO00605、DFI13412 及び LTS13632 試験）の成績及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.2-1: SPHINGO00605 試験＜2006 年 12 月～2009 年 3 月＞参考資料）

18 歳以上の外国人 ASMD 患者（目標被験者数 12～30 例（0.03 mg/kg 群：3 例、0.1 mg/kg 群：3 例、0.3 mg/kg 群：2 例、0.6 mg/kg 群：2 例、1.0 mg/kg 群：2 例³⁾）を対象に、本剤を単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.03、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を 20～100 分かけて単回静脈内投与とされた。

総投与例数 11 例（0.03 mg/kg 群：3 例、0.1 mg/kg 群：3 例、0.3 mg/kg 群：2 例、0.6 mg/kg 群：2 例、1.0 mg/kg 群：1 例）が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 0.03、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を単回静脈内投与したときの個々の被験者の本薬の薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本剤を単回静脈内投与したときの個々の被験者の本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	総投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.03	3	2.3, 1.9, 1.8	401, 316, 294	857, 544, 535	0.45, 0.45, 0.25	3.54, 2.87, 2.76
0.1	3	6.2, 5.5, 5.4	1652, 1216, 1102	9224, 7629, 7357	0.683, 0.683, 0.617	11.23, 10.18, 8.86
0.3	2	31.9, 20.9	4509, 2592	40211, 16849	1, 0.967	15.96, 12.66
0.6	2	41.6, 33.1	7051, 4621	56826, 43398	1.3, 1.267	14.85, 12.77
1.0	1	71.7	11614	95811	1.65	15.34

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC₀₋₄：定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
t_{1/2}：終末相の消失半減期

抗本薬抗体について、本剤投与開始前及び投与開始後 28 日時に評価され、いずれの時点においても抗本薬抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は、0.03 mg/kg 群で 2/3 例及び 0/3 例、0.1 mg/kg 群で 2/3 例及び 0/3 例、0.3 mg/kg 群で 2/2 例及び 1/2 例、0.6 mg/kg 群で 2/2 例及び 2/2 例、1.0 mg/kg 群で 1/1 例及び 1/1 例に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 0.1 mg/kg 群で 1 例（処置による疼痛）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

³⁾ 2 例を組み入れる予定であったが、1.0 mg/kg を投与した最初の患者に、悪心、嘔吐、発熱及び疲労を伴う血中ビリルビン増加が重度の事象として認められたこと等から、その時点で試験は終了された。

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : DFI13412 試験<2013 年 3 月～2014 年 1 月>参考資料)

18 歳以上の外国人 ASMD 患者 (目標被験者数 6 例) を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球の ASM 活性測定により ASM の低下が確認され、ASMD と診断された患者で、予測%DLco が 20%超かつ 80%以下及び脾容積が 6 MN⁴⁾以上の患者とされた。

用法・用量は、本剤を 3.0 mg/kg まで 0.1、0.3、0.3、0.6、1.0、2.0 mg/kg の順に漸増し、2 週間に 1 回、26 週間反復静脈内投与とされた。

総投与例数 5 例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
0.3 ^{a)}	5	3.27±0.46	38.9±6.2	23.6±4.49	6.90±1.29	196±7.69
0.6	5	6.93±2.07	81.9±10.2	22.1±2.53	6.75±0.85	175±36.7
1.0	5	11.80±1.58	144.0±16.2	21.3±2.45	6.30±0.69	163±36.2
2.0	5	22.80±2.18	304.0±42.1	22.3±1.92	6.11±0.98	150±14.4
3.0 ^{b)}	5	39.70±8.10	512.0±50.7	22.2±2.23	5.49±0.43	134±17.1
3.0 ^{c)}	5	23.10±2.23	395.0±50.8	23.8±3.24	6.66±0.82	201±20.5

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC₀₋₄ : 定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期

CL : 全身クリアランス、V_{ss} : 定常状態における分布容積

a) 0.3 mg/kg の初回投与時、b) 3.0 mg/kg の初回投与時、c) 投与 26 週時

薬力学的作用⁵⁾について、血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率は、表 18 のとおりであった。

表 18 血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率

評価指標		lyso-SPM ^{a)}	セラミド ^{a)}
用量 (mg/kg)	ベースライン	398.60±226.76 (5 例)	8.64±1.35 (5 例)
0.3	投与 2 週時	－15.07±12.59 (5 例)	－2.56±20.45 (5 例)
	投与 4 週時	－33.51±15.87 (5 例)	－10.98±18.02 (5 例)
0.6	投与 6 週時	－48.88±7.76 (5 例)	－23.63±21.39 (5 例)
1.0	投与 8 週時	－53.38±10.31 (5 例)	－36.56±23.13 (5 例)
2.0	投与 10 週時 ^{b)}	－66.02±6.89 (5 例)	－41.40±22.40 (5 例)
3.0	投与 12 週時 ^{c)}	－69.85±4.03 (5 例)	－52.26±8.46 (5 例)
	投与 14 週時 ^{d)}	－70.08±6.84 (5 例)	－56.85±18.53 (5 例)
	投与 16 週時	－78.81, －75.14 (2 例)	－49.70±17.20 (5 例)
	投与 26 週時	－78.20±7.94 (5 例)	－57.74±8.40 (5 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合には個々の値

ベースラインの単位 : lyso-SPM は µg/L、セラミドは mg/L、変化率の単位 : %

a) 検体は本剤投与前に採取、b) 1 例は 0.6 mg/kg を投与、c) 1 例は 1.0 mg/kg、1 例は 2.0 mg/kg を投与

d) 1 例は 2.0 mg/kg を投与

⁴⁾ MRI により測定された容積を用いて次の式により算出された (脾容積については、脾容積 (MN) = 脾容積 (cm³) / (体重 (kg) × 2) 。肝容積については、肝容積 (MN) = 肝容積 (cm³) / (体重 (kg) × 25)) 。

⁵⁾ lyso-SPM はスフィンゴミエリンの脱アシル化体であり、スフィンゴミエリンデアシラーゼにより生成される。スフィンゴミエリンはリソソーム内から血漿中へ容易に移行しないことが報告されている (J Cell Biol 1985; 100: 27-34、J Cell Biol 1990; 111: 429-42) が、ASMD 患者では血漿中 lyso-SPM 濃度が著しく高値を示すことから (Mol Genet Metab 2014; 111: 209-11) 、lyso-SPM は組織中から血漿中に容易に排出されると考えられたことを踏まえ、本剤投与による薬力学的指標として血漿中 lyso-SPM の推移を評価した。また、スフィンゴミエリンの直接的な異化代謝産物であるセラミドの血漿中濃度推移も薬力学的指標として評価した。

肝生検検体中のスフィンゴミエリン量⁶⁾（平均値±標準偏差、以下同様）について、ベースライン値は33.3±17.8%（5例）、ベースラインから投与26週時までの変化率は-86.6±4.29%（4例）であった。

抗本薬抗体について、本剤投与開始前から投与開始後26週時まで評価され、いずれの時点においても抗本薬抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は5/5例及び4/5例に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.1.3 国際共同第II/III相試験（CTD5.3.5.1-1：DFI12712試験＜2015年12月～2019年10月データカットオフ＞）

18歳以上の日本人及び外国人ASMD患者（目標被験者数36例）を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 国際共同第II/III相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を2週間に1回反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表19のとおりであった。

表19 本剤を2週間に1回反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与群	用量 (測定時点)	原薬の 製法	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
本剤 継続群	0.3 mg/kg (投与2週時)	A	5	2.44±0.68	48.8±10.7	4.33 [4.07, 5.08]	23.4±1.67	6.41±1.48	166±34.5
		B	13	3.04±0.68	60.6±11.3	4.33 [3.67, 5.33]	25.2±2.36	5.10±0.93	148±23.5
	1.0 mg/kg (投与10週時)	A	4	10.4±5.51	183±47.1	4.34 [4.13, 4.75]	32.5±4.25	5.70±1.22	176±44.9
		B	12	11.0±2.58	232±50.6 ^{b)}	4.11 [3.03, 6.42]	34.1±2.57 ^{b)}	4.48±0.88 ^{b)}	147±29.4 ^{b)}
	2.0 mg/kg (投与12週時)	B	2	26.7, 26.9	494, 623	2.08, 3.92	27.0, 32.4	3.21, 4.05	65.2, 147
	3.0 mg/kg (投与14週時)	A	4	32.4±10.0	544±102	4.15 [3.88, 5.37]	34.8±2.95	5.67±1.13	183±43.0
		B	10	28.5±6.41 ^{c)}	597±103 ^{c)}	3.88 [3.27, 4.43] ^{c)}	35.2±2.01	5.16±0.94 ^{c)}	184±34.5 ^{c)}
	3.0 mg/kg (投与26週時)	A	4	24.7±4.76	497±113	4.52 [3.92, 5.17]	37.6±3.99	6.24±1.18	205±41.7
		B	12	31.9±8.54	609±73.2	4.05 [3.75, 5.33]	38.6±8.27	5.00±0.67	180±25.7
	3.0 mg/kg (投与52週時)	B	17	37.2±17.2	674±136	4.00 [3.45, 5.48]	37.5±6.14	4.64±0.99	169±39.1
プラセボ /本剤群 ^{a)}	3.0 mg/kg (投与80週時)	B	12	39.1±11.9	732±119	3.99 [3.55, 4.97]	39.1±4.03	4.20±0.67	155±35.7
	3.0 mg/kg (投与132週時)	B	4	36.5±5.60	713±152	4.28 [3.83, 4.58]	37.8±5.02	4.33±0.78	157±19.6
	0.1 mg/kg (初回投与時)	B	15	0.92±0.33	17.7±4.88 ^{d)}	2.18 [1.83, 5.50]	19.6±3.63 ^{d)}	6.13±1.96 ^{d)}	154±30.6 ^{d)}
	2.0 mg/kg (投与12週時)	B	2	17.3, 18.3	272, 315	4.33, 4.67	24.1, 27.9	6.34, 7.34	161, 209
	3.0 mg/kg (投与14週時)	B	9	30.0±6.99	575±145 ^{e)}	3.88 [3.72, 4.75]	28.2±10.3 ^{e)}	5.50±1.33 ^{e)}	154±38.5 ^{e)}
	3.0 mg/kg (投与26週時)	B	10	28.6±6.26	592±139	3.77 [3.67, 4.78]	33.6±7.61	5.31±1.17	175±40.5
	3.0 mg/kg (投与78週時)	B	4	24.0±5.51	557±160	3.77 [3.63, 4.67]	34.2±4.38	5.75±1.69	191±48.9

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、2例以下の場合は個々の値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-τ}：投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

t_{1/2z}：終末相の消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

a) プラセボ/本剤群では、継続投与期間における本剤投与開始時からの期間を測定時点として記載

b) 11例、c) 9例、d) 14例、e) 8例

⁶⁾ 組織形態計測法により測定され、肝生検検体の顕微鏡視野に占めるスフィンゴミエリンの割合とされた。また、検体は本剤投与前に採取された。

薬力学的作用について、主要評価期及び継続投与期における血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率は表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20 血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率（主要評価期）

評価指標		lyso-SPM ^{a)}		セラミド ^{a)}	
投与群		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
用量 (mg/kg)	ベースライン	473.6±199.3 (17 例)	383.8±194.2 (18 例)	4.14±0.95 (18 例)	3.71±1.19 (18 例)
0.3	投与 2 週時	-0.31±12.64 (17 例)	-8.69±15.21 (18 例)	0.62±13.73 (18 例)	-1.93±13.09 (18 例)
	投与 4 週時	2.94±18.37 (16 例)	-32.33±17.20 (17 例)	-1.83±18.03 (17 例)	-2.43±18.87 (17 例)
0.6	投与 6 週時	0.44±20.93 (16 例)	-40.34±19.66 (17 例)	2.15±11.48 (17 例)	-12.33±11.17 (17 例)
	投与 8 週時	6.82±19.15 (17 例)	-51.38±13.03 (17 例)	-0.10±19.22 (18 例)	-19.72±16.87 (17 例)
1.0	投与 10 週時	-3.82±23.49 (18 例)	-57.09±9.77 (18 例)	-5.99±22.42 (17 例)	-18.31±12.89 (17 例)
2.0	投与 12 週時	1.08±18.12 (17 例)	-60.65±9.53 (17 例)	-4.96±24.65 (18 例)	-27.17±9.66 (17 例)
3.0	投与 14 週時	-4.51±21.14 (15 例)	-70.45±7.11 (16 例)	-4.41±27.73 (16 例)	-25.15±11.89 (17 例)
	投与 26 週時	-3.50±16.35 (16 例)	-73.95±16.23 (18 例)	-5.60±21.60 (17 例)	-25.93±21.54 (18 例)
	投与 52 週時	-6.12±21.71 (15 例)	-77.97±11.09 (18 例)	-3.52±27.22 (16 例)	-34.82±18.09 (18 例)

平均値±標準偏差

ベースラインの単位：lyso-SPM は µg/L、セラミドは mg/L、変化率の単位：%

a) 検体は本剤投与前に採取

表 21 血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率（継続投与期）

評価指標		lyso-SPM ^{a)}		セラミド ^{a)}	
投与群		プラセボ/本剤群	本剤継続群	プラセボ/本剤群	本剤継続群
用量 (mg/kg) ^{b)}	ベースライン	473.6±199.3 (17 例)	383.8±194.2 (18 例)	4.14±0.95 (18 例)	3.71±1.19 (18 例)
0.1/3.0	投与 54 週時	5.41±16.99 (14 例)	-76.09±13.09 (16 例)	-8.10±17.17 (14 例)	-33.81±23.70 (15 例)
	投与 56 週時	-16.35±14.14 (14 例)	-77.86±9.33 (17 例)	-10.16±23.77 (15 例)	-36.29±15.36 (16 例)
0.3/3.0	投与 58 週時	-31.96±15.28 (13 例)	-78.47±7.80 (16 例)	-18.49±22.28 (13 例)	-34.73±19.21 (16 例)
	投与 60 週時	-37.66±12.50 (14 例)	-78.77±7.89 (16 例)	-20.46±21.37 (15 例)	-39.39±18.10 (16 例)
0.6/3.0	投与 62 週時	-47.06±12.63 (14 例)	-79.02±7.71 (15 例)	-23.84±27.34 (14 例)	-33.05±13.61 (15 例)
	投与 64 週時	-53.83±10.52 (14 例)	-76.21±8.34 (14 例)	-28.85±20.97 (15 例)	-31.51±17.59 (13 例)
2.0/3.0	投与 66 週時	-60.37±9.16 (14 例)	-76.44±5.78 (15 例)	-32.02±15.99 (15 例)	-32.98±12.51 (13 例)
	投与 80 週時	-79.01±5.77 (12 例)	-79.90±6.46 (12 例)	-46.48±17.26 (11 例)	-39.24±12.67 (12 例)
3.0/3.0	投与 104 週時	-82.30±10.14 (6 例)	-75.87±8.79 (7 例)	-50.00±12.18 (6 例)	-36.06±15.97 (7 例)
	投与 144 週時	-86.62±1.29 (3 例)	-80.81±7.27 (4 例)	-35.3, -34.9 (2 例)	-41.39±16.16 (4 例)
	投与 156 週時	-82.13, -58.60 (2 例)	—	-71.8, -29.4 (2 例)	—
	投与 170 週時	-57.80 (1 例)	—	—	—

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値、—：未算出

ベースラインの単位：lyso-SPM は µg/L、セラミドは mg/L、変化率の単位：%

a) 検体は本剤投与前に採取

b) 「プラセボ/本剤群」/「本剤継続群」の用量

肝生検検体中のスフィンゴミエリン量⁶⁾（平均値±標準偏差、以下同様）について、ベースライン値（%）、投与 52 週時及び投与 104 週時のベースラインからの変化率は、プラセボ/本剤群でそれぞれ 30.53±9.69%（17 例）、10.89±42.22%（14 例）及び-89.67±11.39%（2 例）、本剤継続群でそれぞれ 28.52±11.73%（18 例）、-92.71±5.78%（13 例）及び-99.09±0.72%（6 例）であった。また、血漿中スフィンゴミエリン濃度について、ベースライン値（mg/L）及びベースラインから投与 52 週時までの変化率は、プラセボ群でそれぞれ 323.4±51.9 mg/L（17 例）及び-6.0±19.0%（15 例）、本剤群でそれぞれ 276.6±63.2 mg/L（18 例）及び-3.3±35.5%（18 例）であった。

抗本薬抗体について、治験薬投与開始前に抗本薬抗体陽性であった被験者は、プラセボ群 4/18 例（22.2%）、本剤群 2/18 例（11.1%）、投与開始後 52 週時までに抗本薬抗体陽性となった被験者⁷⁾は、プラセボ群 1/18 例（5.6%）、本剤群 4/18 例（22.2%）であった。抗本薬抗体陽性例のうち、酵素活性を阻害する中和抗体はプラセボ群で 2/4 例（50.0%）、本剤群で 2/6 例（33.3%）に認められ、細胞取込みを

⁷⁾ 本剤投与前の抗本薬抗体が陰性かつ本剤投与後に抗本薬抗体が陽性となった被験者、又は本剤投与前の抗本薬抗体が陽性かつ本剤投与前と比較して本剤投与後に抗体価が 4 倍以上上昇した被験者

阻害する中和抗体はいずれの投与群においても認められなかった。また、継続投与期を含む本剤が投与された期間において、本剤投与開始前に抗本薬抗体陽性であった被験者は、プラセボ/本剤群 2/16 例（12.5%）、本剤継続群 2/18 例（11.1%）、投与開始後に抗本薬抗体が陽性であった被験者⁷⁾は、プラセボ/本剤群 4/16 例（25.0%）、本剤継続群 6/18 例（33.3%）であった。抗本薬抗体陽性例のうち、酵素活性を阻害する中和抗体はプラセボ/本剤群で 0/6 例（0%）、本剤継続群で 2/8 例（25.0%）に認められ、細胞取込みを阻害する中和抗体はいずれの投与群においても認められなかった。

6.2.1.4 海外第 I/II 相試験（CTD5.3.5.2-2：DFI13803 試験＜2015 年 5 月～2019 年 12 月＞）

18 歳未満の ASMD 患者（目標被験者数 20 例以上：青年コホート（12 歳以上 18 歳未満）3 例以上、児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）7 例以上、乳児/幼児コホート（6 歳未満）4 例以上）を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2 海外第 I/II 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本剤を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与集団	用量 (mg/kg)	測定時点	原薬の 製法	例 数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2z} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
青年コホート (12 歳以上 18 歳未満)	0.3	投与 4 週時	A	4	1.82±0.28	29.0±6.14	1.23 [1.15, 1.43]	18.6±0.98	10.7±2.32	247±39.5
	1.0	投与 12 週時		4	12.8±2.66	149±44.9	1.80 [1.80, 1.88]	22.8±1.19	7.32±2.80	162±91.3
	3.0	投与 16 週時		4	28.0±4.88	478±55.4	3.94 [3.87, 4.08]	17.1±1.15	6.34±0.74	133±13.5
	3.0	投与 52 週時		4	22.4±1.02	489±32.7	3.81 [3.67, 4.03]	24.3±2.88	6.16±0.41	172±11.6
児童コホート (6 歳以上 12 歳未満)	0.3	投与 4 週時	A	5	2.13±0.52	39.0±12.0	1.35 [1.18, 1.60]	19.2±4.10	8.44±3.13	171±39.7
			B	4	3.10±0.60	49.5±10.2	1.30 [1.25, 1.42]	21.1±2.76	6.29±1.50	135±36.7
	1.0	投与 12 週時	A	5	7.69±2.09	125±19.6	1.90 [1.83, 2.42]	19.2±4.89	8.16±1.30	171±40.6
			B	4	10.6±1.06	170±30.1	2.03 [1.92, 2.12]	21.4±2.04	6.04±1.25	131±24.1
	3.0	投与 16 週時	A	5	20.9±3.05	435±117	4.08 [3.93, 4.70]	23.5±2.50	7.28±1.82	183±44.4
			B	4	25.7±3.40	503±77.0	3.96 [3.83, 7.07]	22.5±1.67	6.08±1.06	144±17.5
	3.0	投与 52 週時	A	5	21.0±2.50	492±93.4	4.30 [3.92, 5.13]	23.3±1.95	6.28±1.23	157±25.0
			B	4	28.6±9.96	527±136	4.08 [3.75, 9.78]	23.3±0.53	6.02±1.73	147±44.1
乳児/幼児 コホート (6 歳未満)	0.3	投与 4 週時	A	3	2.06±0.09	—	1.52 [1.22, 1.60]	—	—	—
			B	4	5.25±3.18	64.1, 73.5 ^{a)}	1.60 [1.43, 1.73]	21.0, 21.8 ^{a)}	4.08, 4.68 ^{a)}	62.8, 99.2 ^{a)}
	1.0	投与 12 週時	A	3	7.87±2.83	91.2, 139 ^{a)}	1.88 [1.77, 8.18]	19.6, 22.8 ^{a)}	7.19, 11.0 ^{a)}	115, 240 ^{a)}
			B	4	10.7±1.91 ^{b)}	172±38.0 ^{b)}	2.08 [2.08, 2.12] ^{b)}	22.4±1.82 ^{b)}	6.02±1.50 ^{b)}	131±21.0 ^{b)}
	3.0	投与 16 週時	A	3	20.3±4.69	398±40.9	4.03 [3.75, 4.50]	22.4±0.48	7.58±0.74	172±20.1
			B	4	23.5±9.12	457±119	4.28 [4.00, 8.70]	22.7±1.71	6.91±1.82	159±39.4
	3.0	投与 52 週時	A	3	24.8±4.35	447±32.5	4.08 [4.08, 4.27]	23.7±1.42	6.74±0.50	155±12.6
			B	4	20.6±3.44	454±92.6	5.29 [4.42, 5.87]	23.5±1.52	6.83±1.47	166±26.4

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔範囲〕、2 例以下の場合は個々の値、—：未算出

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-τ}：投与間隔での濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2z}：終末相の消失半減期

CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

a) 2 例、b) 3 例

薬力学的作用について、血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率は、表 23 のとおりであった。

表 23 血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率

評価指標	用量 (mg/kg)	測定時点	青年コホート (12 歳以上 18 歳未満)	児童コホート (6 歳以上 12 歳未満)	乳児/幼児コホート (6 歳未満)
lyso-SPM ^{a)}	0.03	ベースライン	488.25±153.49 (4 例)	653.67±226.30 (9 例)	670.00±382.14 (7 例)
	0.1	投与 2 週時	-5.00±7.36 (4 例)	0.06±22.01 (9 例)	1.00±12.27 (7 例)
	0.3	投与 4 週時	-18.05±4.66 (4 例)	-11.08±19.37 (9 例)	-20.47±16.02 (7 例)
	0.3	投与 6 週時	-32.74±14.72 (3 例)	-31.36±12.99 (9 例)	-25.46±15.14 (7 例)
	0.6	投与 8 週時	-29.83±16.42 (4 例)	-44.46±16.13 (9 例)	-42.58±5.67 (7 例)
	0.6	投与 10 週時	-42.05±8.34 (4 例)	-52.52±12.29 (9 例)	-52.47±16.15 (7 例)
	1.0	投与 12 週時	-53.88±12.85 (4 例)	-63.72±11.10 (9 例)	-65.31±9.37 (7 例)
	2.0	投与 14 週時	-56.59±17.49 (4 例)	-67.95±8.43 (9 例)	-64.82±9.77 (7 例)
	3.0	投与 16 週時	-69.54±10.97 (4 例)	-76.66±5.81 (6 例)	-67.42±10.20 (6 例)
		投与 26 週時	-82.44±6.55 (4 例)	-86.87±3.31 (9 例)	-79.71±14.34 (7 例)
		投与 52 週時	-84.05±5.25 (4 例)	-88.03±8.16 (9 例)	-87.95±1.78 (7 例)
		投与 64 週時	-84.05±11.49 (4 例)	-86.96±7.42 (9 例)	-85.54±4.58 (7 例)
セラミド ^{a)}	0.03	ベースライン	7.13±2.14 (4 例)	5.57±1.87 (9 例)	8.01±5.30 (7 例)
	0.1	投与 2 週時	-6.68±18.35 (4 例)	-8.37±17.72 (9 例)	-18.28±13.13 (7 例)
	0.3	投与 4 週時	-14.49±18.40 (4 例)	-17.71±31.01 (9 例)	-24.04±10.09 (7 例)
	0.3	投与 6 週時	-28.53±35.31 (3 例)	-17.55±22.91 (9 例)	-24.36±35.88 (7 例)
	0.6	投与 8 週時	-31.81±17.12 (4 例)	-15.59±31.58 (9 例)	-29.97±23.33 (7 例)
	0.6	投与 10 週時	-29.35±31.44 (4 例)	-9.46±39.29 (9 例)	-33.42±17.60 (7 例)
	1.0	投与 12 週時	-42.68±12.98 (4 例)	-16.24±28.12 (9 例)	-41.50±20.57 (7 例)
	2.0	投与 14 週時	-49.90±10.18 (4 例)	-30.80±16.29 (9 例)	-43.45±25.24 (7 例)
	3.0	投与 16 週時	-44.56±10.18 (4 例)	-33.47±22.37 (6 例)	-43.06±22.53 (6 例)
		投与 26 週時	-44.13±39.87 (4 例)	-44.14±21.73 (9 例)	-52.01±37.75 (7 例)
		投与 52 週時	-48.99±19.31 (4 例)	-52.04±31.55 (9 例)	-67.84±9.75 (7 例)
		投与 64 週時	-49.09±28.15 (4 例)	-54.91±22.84 (9 例)	-68.29±13.48 (7 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値、－：未算出

ベースラインの単位：lyso-SPM は µg/L、セラミドは mg/L、変化率の単位：%

a) 検体は本剤投与前に採取

抗本薬抗体について、本剤投与開始前に抗本薬抗体陽性であった被験者は、児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）で 2/9 例であり、青年コホート（12 歳以上 18 歳未満）及び乳児/幼児コホート（6 歳未満）では認められなかった。本剤投与開始後 64 週時までに抗本薬抗体が陽性であった被験者⁷⁾は、青年コホート（12 歳以上 18 歳未満）で 2/4 例、児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）で 7/9 例、乳児/幼児コホート（6 歳未満）で 3/7 例であった。抗本薬抗体陽性例のうち、酵素活性を阻害する中和抗体は児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）で 1/7 例に認められ、細胞取込みを阻害する中和抗体はいずれのコホートにおいても認められなかった。

6.2.1.5 海外第 II 相継続投与試験（CTD5.3.5.2-3：LTS13632 試験＜2013 年 12 月～2019 年 12 月データ カットオフ＞参考資料）

DFI13412 又は DFI13803 試験を完了した ASMD 患者（目標被験者数：25 例）を対象に、本剤を長期投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤を 2 週間に 1 回静脈内投与とされ、開始用量は先行する試験（DFI13412 又は DFI13803 試験）と LTS13632 試験との間の本剤投与の中断回数にしたがって決定され⁸⁾、維持用量は 3.0 mg/kg とされた。

総投与例数 24 例が安全性、薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

本剤 3.0 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。

⁸⁾ 先行する試験との間の本薬の中断回数に応じて中断直前の用量を減量した上で投与を再開し、再開後の用量が 3.0 mg/kg 未満の場合は規定された用量漸増法により増量された。なお、本試験においては在宅投与も許容された。

表 24 本剤 3.0 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与集団	測定時点	原薬の製法	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2z} (h)
成人 (18 歳以上)	投与 18 カ月時	A 製法	4	34.7±6.48	600±66.4	3.87 [3.52, 4.87]	18.0±2.52
	投与 30 カ月時	A 製法	4	27.9±1.54	509±83.5	3.83 [3.75, 3.92]	18.5±1.98
	投与 42 カ月時	A 製法	4	27.4±7.46	521±63.3	3.98 [3.70, 4.38]	27.0±2.82
	投与 54 カ月時	B 又は申請製法	4	34.4±9.34	796±37.6	4.01 [3.77, 4.87]	23.1±2.28
	投与 66 カ月時	B 又は申請製法	5	35.6±9.49	763±119	4.12 [3.82, 4.97]	26.2±2.59
青年 (12 歳以上 18 歳未満)	投与 104 週時	A 製法	2	25.3, 28.0	491, 558	3.75, 4.07	17.8, 23.1
	投与 158 週時	B 又は申請製法	4	29.7±3.95	677±95.3	4.17 [3.83, 5.67]	22.4±3.10
	投与 210 週時	B 又は申請製法	4	33.5±3.82	721±78.3	3.88 [3.67, 4.02]	25.6±4.10
児童 (6 歳以上 12 歳未満)	投与 104 週時	B 又は申請製法	3	25.5±1.81	456, 518 ^{a)}	4.00 [3.92, 4.42]	12.9, 29.0 ^{a)}
	投与 158 週時	B 又は申請製法	5	31.7±5.48	716±41.8	4.17 [3.75, 7.63]	25.3±1.17
乳児/幼児 (6 歳未満)	投与 104 週時	B 又は申請製法	3	28.1±6.76	623±93.2	4.02 [3.80, 4.75]	26.9±3.96

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、2 例以下の場合は個々の値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-τ}：投与間隔での濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2z}：終末相の消失半減期
a) 2 例

薬力学的作用について、血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率は、表 25 のとおりであった。

表 25 血漿中 lyso-SPM 及びセラミド濃度のベースラインからの変化率

評価指標	測定時点	成人 (18 歳以上)	青年 (12 歳以上 18 歳未満)	児童 (6 歳以上 12 歳未満)	乳児/幼児 (6 歳未満)
lyso-SPM ^{a)}	ベースライン	398.60±226.76 (5 例)	488.25±153.49 (4 例)	653.67±226.30 (9 例)	706.33±405.15 (6 例)
	投与 3 カ月時	－69.85±4.03 (5 例)	－52.88±12.85 (4 例)	－63.72±11.10 (9 例)	－66.35±9.81 (6 例)
	投与 6 カ月時	－78.20±7.94 (5 例)	－82.44±6.55 (4 例)	－86.87±3.31 (9 例)	－78.81±15.49 (6 例)
	投与 9 カ月時	－78.20±8.44 (5 例)	－84.26±4.67 (4 例)	－89.59±2.83 (7 例)	－86.35±8.92 (4 例)
	投与 12 カ月時	－80.61±4.55 (5 例)	－84.05±5.25 (4 例)	－88.03±8.16 (9 例)	－88.21±1.80 (6 例)
	投与 15 カ月時	－78.39±6.40 (5 例)	－84.05±11.49 (4 例)	－86.96±7.42 (9 例)	－85.57±5.02 (6 例)
	投与 18 カ月時	－78.70±7.53 (5 例)	－75.96±15.71 (3 例)	－89.65±4.25 (4 例)	－88.54±5.04 (3 例)
	投与 24 カ月時	－75.29±4.96 (5 例)	－85.37±3.95 (4 例)	－88.92±3.74 (3 例)	－90.16±5.99 (3 例)
	投与 33 カ月時	－74.55±8.26 (5 例)	－81.33±8.67 (3 例)	－89.17±5.42 (3 例)	－86.90, －83.82 (2 例)
	投与 36 カ月時	－61.53±21.82 (5 例)	－85.67±3.21 (4 例)	－91.04±3.56 (5 例)	－
	投与 42 カ月時	－80.40±8.18 (5 例)	－80.45±9.70 (4 例)	－90.40±2.35 (3 例)	－
	投与 48 カ月時	－82.11±6.38 (5 例)	－85.33±6.45 (4 例)	－	－
セラミド ^{a)}	投与 78 カ月時	－85.85, －62.77	－	－	－
	ベースライン	8.64±1.35 (5 例)	7.13±2.14 (4 例)	5.57±1.87 (9 例)	8.60±5.55 (6 例)
	投与 3 カ月時	－52.26±8.46 (5 例)	－42.68±12.98 (4 例)	－16.24±28.12 (9 例)	－42.87±22.19 (6 例)
	投与 6 カ月時	－57.74±8.40 (5 例)	－44.13±39.87 (4 例)	－44.14±21.73 (9 例)	－54.01±40.94 (6 例)
	投与 9 カ月時	－46.56±9.60 (4 例)	－32.25±11.87 (4 例)	－62.68±8.81 (8 例)	－43.23±41.81 (4 例)
	投与 12 カ月時	－46.18±15.46 (5 例)	－48.99±19.31 (4 例)	－52.04±31.55 (9 例)	－68.40±10.55 (6 例)
	投与 15 カ月時	－58.21±8.57 (5 例)	－49.09±28.15 (4 例)	－54.91±22.84 (9 例)	－71.89±10.44 (6 例)
	投与 18 カ月時	－50.19±13.05 (5 例)	－37.81±35.08 (3 例)	－26.58±37.06 (4 例)	－90.8, －64.5 (2 例)
	投与 24 カ月時	－39.56±18.75 (5 例)	－57.65±19.28 (4 例)	－55.13±17.04 (3 例)	－84.21±5.72 (3 例)
	投与 36 カ月時	－51.97±13.30 (5 例)	－73.14±13.20 (4 例)	－68.16±11.22 (5 例)	－
	投与 48 カ月時	－53.87±21.63 (5 例)	－76.61±10.59 (4 例)	－	－

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値、－：未算出

ベースラインの単位：lyso-SPM は µg/L、セラミドは mg/L、変化率の単位：%

a) 検体は本剤投与前に採取

抗本薬抗体について、本剤投与開始前に抗本薬抗体陽性であった被験者は、18 歳以上で 0/5 例、18 歳未満で 2/19 例、本剤投与開始後に抗本薬抗体陽性であった被験者⁷⁾は、18 歳以上で 3/5 例、18 歳未満で 11/19 例であった。抗本薬抗体陽性例のうち、酵素活性を阻害する中和抗体は 18 歳以上で 2/3 例、18 歳未満で 4/11 例認められ、細胞取込みを阻害する中和抗体はいずれの集団においても認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用は、18 歳以上で 5/5 例及び 4/5 例、18 歳未満で 19/19 例及び 13/19 例に認められた。死亡例は、いずれの集団においても認められなかった。重篤な有害事象は、18 歳

以上で 1/5 例、18 歳未満で 8/19 例に認められ、18 歳未満の 3 例（過敏症、ALT 増加、アナフィラキシー反応）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、いずれの集団においても認められなかった。

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5.1）

ASMD 患者を対象に国内外で実施された 5 試験（SPHINGO00605、DFI13412、DFI13803、LTS13632 及び DFI12712 試験）の 69 例（性：男性 32 例、女性 37 例、人種：日本人 1 例を含むアジア人 4 例、アジア人以外 65 例）から得られた 3100 点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.4.1））。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値 [範囲]）について、年齢は 23.0 [1.48, 67.0] 歳、体重は 58.0 [9.9, 107] kg、クレアチニンクリアランスは 137 [52.7, 378] mL/min/1.73 m² であった。

基本モデルとして、0 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴い、中心コンパートメント及び末梢コンパートメント C2 間の移行（Q2）、中心コンパートメント及び末梢コンパートメント C3 間の移行（Q3）を含む 3-コンパートメントモデルが構築された。本薬の中心コンパートメントからのクリアランス（CL）、中心コンパートメントにおける分布容積（V1）及び末梢コンパートメントにおける分布容積（V2 及び V3）に対する共変量として、性、年齢⁹⁾、人種、体重⁹⁾、クレアチニンクリアランス、肝機能パラメータ、疾患特性（脾容積、肝容積、血漿中スフィンゴミエリン濃度）、抗本薬抗体発現の有無、原薬の製法（製法 A、製法 B）、脂質パラメータがステップワイズ法により検討された。その結果、CL、V1 及び V2 に対する共変量として体重及び製造方法が、V3 に対する共変量として体重が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、体重 58.0 kg の被験者に製法 B 製剤 3.0 mg/kg を投与したときの定常状態での血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-τ} に対して、体重 77.6 kg 並びに 19.0 kg の被験者に製法 B 製剤 3.0 mg/kg を投与した場合では、それぞれ 1.08 倍及び 1.16 倍、並びに 0.70 倍及び 0.60 倍、体重 58.0 kg の被験者に製法 A 製剤を投与した場合では、それぞれ 0.86 倍及び 0.81 倍となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 原薬の製造方法の違いによる影響について

申請者は、以下のように説明している。製法 A 製剤と製法 B 製剤をともに用いた試験においては、製法 A 製剤投与時と比較して製法 B 製剤投与時の曝露量が高値を示しており（表 19、表 22 及び表 24）、また、ASMD 患者を対象とした 5 試験のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析（「6.2.2 母集団薬物動態解析」の項を参照）に基づくと、製法 B 製剤 3.0 mg/kg 投与時の定常状態での C_{max} 及び AUC_{0-τ} は、製法 A 製剤 3.0 mg/kg 投与時と比較して、それぞれ 16%及び 24%高値であると推測された。当該曝露量の差異は、製法 A 製剤 3.0 mg/kg 投与時と比較して製法 B 製剤 3.0 mg/kg 投与時のクリアランスが 25%低く、分布容積が 18～21%小さいことに起因すると考えられるが、当該差異が生じた要因は不明である。当該曝露量の差異の臨床的意義を評価するため、製法別での薬力学的作用、有効性及び安全性の観点から検討した。

⁹⁾ 体重及び年齢は試験期間中に変化するため、各測定時点における値が用いられた。

薬力学的作用について、DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析において、製法 A 製剤又は製法 B 製剤投与時の血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの変化率は表 26 のとおりであり、18 歳以上及び 18 歳未満のいずれの患者集団においても大きな違いは認められていない。

表 26 血漿中 lyso-SPM 濃度^{a)}のベースラインからの変化率

投与集団	測定時点	製法 A 製剤のみ投与 ^{b)}	製法 B 製剤のみ投与	製法 A 製剤から製法 B 製剤へ切替え ^{b)}
18 歳以上	ベースライン	397.10±196.42 (10 例)	433.45±200.17 (29 例)	397.10±196.42 (10 例)
	投与 26 週時	-79.04±8.13 (9 例)	-72.28±18.29 (13 例)	-78.25±8.06 (10 例)
	投与 52 週時	-80.61±4.55 (5 例)	-78.18±11.75 (19 例)	-81.72±5.00 (10 例)
	投与 104 週時	-75.29±4.96 (5 例)	-79.79±7.20 (4 例)	-73.77±6.28 (10 例)
18 歳未満	ベースライン	627.4±242.98 (12 例)	624.63±338.78 (8 例)	627.4±242.98 (12 例)
	投与 26 週時	-84.94±5.79 (12 例)	-81.28±13.22 (8 例)	-84.94±5.79 (12 例)
	投与 52 週時	-87.84±4.57 (12 例)	-86.25±7.95 (8 例)	-87.84±4.57 (12 例)
	投与 64 週時	-86.43±7.32 (12 例)	-85.06±7.45 (8 例)	-86.43±7.32 (12 例)

平均値±標準偏差、ベースラインの単位：μg/L、変化率の単位：%

a) 検体は本剤投与前に採取

b) 投与開始時に製法 A 製剤が投与された被験者はいずれも試験の途中で製法 B 製剤へ切り替えられ、「製法 A 製剤のみ投与」では製法 A 製剤が投与された期間のみのデータを、「製法 A 製剤から製法 B 製剤へ切替え」では製法 B 製剤へ切り替え後も含むデータを示す

有効性について、DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析において、製法 A 製剤又は製法 B 製剤を投与した各集団における脾容積 (MN⁴⁾) のベースラインからの変化率 (平均値±標準偏差) は表 27 のとおりであり、18 歳以上及び 18 歳未満のいずれの患者集団においても脾容積の変化率は概ね同様であった。

表 27 脾容積のベースラインからの変化率

投与集団	測定時点	製法 A 製剤のみ投与 ^{a)}	製法 B 製剤のみ投与	製法 A 製剤から製法 B 製剤へ切替え ^{a)}
18 歳以上	ベースライン	12.5±5.1 (10 例)	11.2±4.3 (29 例)	12.5±5.1 (10 例)
	投与 26 週時	-31.3±5.8 (9 例)	-28.0±7.5 (24 例)	-31.9±5.7 (10 例)
	投与 52 週時	-34.5±4.7 (5 例)	-37.8±8.1 (19 例)	-37.7±5.8 (10 例)
	投与 104 週時	-43.9±4.0 (5 例)	-49.1±9.1 (3 例)	-45.0±7.3 (10 例)
18 歳未満	ベースライン	19.4±10.6 (12 例)	18.3±5.6 (8 例)	19.4±10.6 (12 例)
	投与 26 週時	-41.2±7.7 (12 例)	-37.8±6.7 (7 例)	-41.2±7.7 (12 例)
	投与 52 週時	-50.9±9.1 (12 例)	-46.7±10.7 (8 例)	-50.9±9.1 (12 例)
	投与 78 週時	-53.0±6.2 (8 例)	-50.8±6.9 (4 例)	-54.7±8.5 (12 例)

平均値±標準偏差、ベースラインの単位：MN、変化率の単位：%

a) 表 26 の脚注 b) と同一

安全性について、DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析において、製法 A 製剤又は製法 B 製剤を投与した各集団における有害事象の発現状況は、表 28 のとおりであった。

表 28 製法別での有害事象の発現状況

事象名	投与集団	製法 A 製剤のみ投与 ^{a)}	製法 B 製剤のみ投与	製法 A 製剤から製法 B 製剤へ切替え ^{a)}
すべての有害事象	18 歳以上	100 (10/10)	96.6 (28/29)	100 (10/10)
	18 歳未満	100 (12/12)	100 (8/8)	100 (12/12)
重篤な有害事象	18 歳以上	20.0 (2/10)	20.7 (6/29)	30.0 (3/10)
	18 歳未満	25.0 (3/12)	50.0 (4/8)	41.7 (5/12)
IAR ^{b)}	18 歳以上	70.0 (7/10)	48.3 (14/29)	70.0 (7/10)
	18 歳未満	58.3 (7/12)	62.5 (5/8)	58.3 (7/12)
過敏症関連の有害事象 ^{c)}	18 歳以上	20.0 (2/10)	17.2 (5/29)	20.0 (2/10)
	18 歳未満	41.7 (5/12)	37.5 (3/8)	41.7 (5/12)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 表 26 の脚注 b) と同一

b) 投与開始から 24 時間以内に発現し、治験責任医師が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断した事象

c) SMQ の過敏症 (広域及び狭域) に該当する事象

有害事象の発現状況について、18 歳以上及び 18 歳未満のいずれの集団においても製法によらず同程度であった。18 歳以上の集団において、重篤な有害事象及び過敏症関連の有害事象の発現割合は、製法

間で大きな差は認められなかったが、IAR については製法 B 製剤のみ投与と比較して製法 A 製剤のみ投与で高い傾向が認められた。18 歳未満の集団においては、重篤な有害事象が、製法 A 製剤のみ投与と比較して製法 B 製剤のみ投与で高い傾向が認められた。重篤な有害事象について、製法 B 製剤のみ投与された 18 歳未満では、4 例中 2 例（蕁麻疹/発疹、アナフィラキシー反応）が副作用とされたが、いずれの事象も転帰は回復であった。また、製法 A 製剤から製法 B 製剤の投与へ切り替えることにより有害事象が誘発される傾向は認められなかった。以上より、製法の違いによる安全性プロファイルに特定の傾向は認められなかった。

以上の結果から、製法 A 製剤投与時と製法 B 製剤投与時の曝露量の差異は、薬力学的作用、有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないものと考ええる。

機構は、原薬の製法の違い（製法 A と製法 B）により本薬の薬物動態に差異が認められた機序は明確ではないが、これまでに提出された試験成績からは、製法の違いにより本薬投与時の薬力学的作用、有効性及び安全性に臨床的に問題となるような大きな違いは認められていないことを確認した。

6.R.2 日本人と外国人における薬物動態及び薬力学的作用について

申請者は、以下のように説明している。DFI12712 試験において、日本人患者は 1 例のみ組み入れられ、主要評価期においてプラセボ群に割り付けられ、継続投与期に本薬投与に切り替えられた。日本人及び外国人患者に本剤 0.1 及び 3.0 mg/kg を投与した時点での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は表 29 のとおりであり、日本人及び外国人患者で大きな違いは認められなかった。

表 29 日本人及び外国人患者における本剤 0.1 及び 3.0 mg/kg 投与時の本薬の薬物動態パラメータ

用量	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	
	日本人	外国人	日本人	外国人
0.1 mg/kg ^{a)}	0.78 (1 例)	0.926±0.341 (14 例)	15.7 (1 例)	17.9±5.04 (14 例)
3.0 mg/kg ^{b)}	22.9 (1 例)	29.6±6.55 (16 例)	482 (1 例)	593±122 (17 例)
3.0 mg/kg ^{c)}	21.4 (1 例)	30.8±7.51 (21 例)	529 (1 例)	605±107 (21 例)
3.0 mg/kg ^{d)}	32.1 (1 例)	35.5±12.9 (15 例)	682 (1 例)	688±152 (15 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値

C_{max} : 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\tau}$: 投与間隔での濃度-時間曲線下面積

a) 投与 0 週時、b) 投与 14 週時、c) 投与 26 週時、d) 投与 78 週時（プラセボ/本剤群）又は 80 週時（本剤継続群）

また、血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの変化率は表 30 のとおりであり、日本人及び外国人患者で大きな違いは認められなかった。

表 30 日本人及び外国人患者における血漿中 lyso-SPM 濃度 ^{a)} のベースラインからの変化率

投与群	プラセボ/本剤群		本剤継続群
人種	日本人	外国人	外国人
ベースライン	705.00 (1 例)	459.19±196.40 (16 例)	383.78±194.16 (18 例)
投与 26 週時 ^{b)}	-81.13 (1 例)	-78.82±6.01 (11 例)	-73.95±16.23 (18 例)
投与 52 週時 ^{c)}	-88.37 (1 例)	-81.09±10.84 (5 例)	-77.97±11.09 (18 例)
投与 104 週時 ^{d)}	-82.13 (1 例)	-58.60 (1 例)	-75.87±8.79 (7 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値、ベースラインの単位 : µg/L、変化率の単位 : %

a) 検体は本剤投与前に採取

b) プラセボ/本剤群では投与 80 週時、c) プラセボ/本剤群では投与 104 週時、d) プラセボ/本剤群では投与 156 週時

以上より、日本人及び外国人患者における本剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用は類似していると考えられる。

機構は、DFI12712 試験において本剤が投与された日本人患者は 1 例のみであることから、日本人と外国人における本剤の薬物動態及び薬力学的作用の類似性を結論付けることは困難であるが、提出された試験成績からは、日本人と外国人患者における本剤の薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いは認められていないことを確認した。

6.R.3 本剤の薬物動態に対する年齢の影響について

申請者は、成人と小児で本剤の維持用量を同一とすることの妥当性について、以下のように説明している。ASMD 患者の併合データを用いた母集団薬物動態解析に基づき製法 B 製剤 3.0 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与したときの年齢区分別の C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ を推定したところ、表 31 のとおりであり、18 歳以上の患者集団と比較して 18 歳未満の患者集団では血漿中本薬濃度は低値を示す傾向が認められた。当該母集団薬物動態解析では、本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量として体重が特定され、最終モデルに組み込まれたが、体重を考慮した場合は、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量として最終モデルに組み込まれなかった。3.0 mg/kg の用量で本剤を投与したときの曝露量は、体重が重い患者に比べて体重が軽い患者で低値を示すと推定されたこと（「6.2.2 母集団薬物動態解析」の項を参照）、18 歳以上の患者と比較して、18 歳未満の患者では年齢の低下とともに体重も低くなること（表 31）等も考慮すると、18 歳以上の患者と比較して 18 歳未満の患者で曝露量が低値を示す傾向が認められた要因の一つとして、体重が考えられた。18 歳以上の患者集団と比較して 18 歳未満の患者集団では本剤の曝露量は低値を示す傾向が認められるが、本剤投与時の臨床的反応（脾容積の減少等）と本剤の曝露量（AUC）の関係を検討した結果、相関する傾向は示されておらず（CTD5.3.4.2-1）、これらの集団における本剤投与時の有効性は成人患者集団と異ならないと考えられるため、18 歳以上及び 18 歳未満の患者で本剤の維持用量を同一とすることは可能と考えた。

表 31 本剤 3.0 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの体重及び薬物動態パラメータ

年齢区分	例数	体重 (kg)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (µg·h/mL)
65 歳以上	2	47.4, 105.4	30.5, 34.5	606, 754
18 歳以上 65 歳未満	47	62.8 [44.3, 106.9]	30.1±5.15	604±121
12 歳以上 18 歳未満	4	41.45 [28.0, 51.5]	27.5±2.21	529±35.2
6 歳以上 12 歳未満	9	21.6 [19.2, 31.9]	24.0±2.43	450±67.9
6 歳未満	7	14.5 [9.9, 18.4]	22.8±1.75	403±42.6

平均値±標準偏差、体重は中央値 [範囲]、2 例以下の場合は個々の値

C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\tau}$ ：投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積

機構は、年齢により本薬の曝露量に差異が認められていることを踏まえ、小児患者に対する本剤の有効性及び用法・用量については、本剤投与時の有効性及び安全性の試験成績も踏まえて 7 項で引き続き検討する。

6.R.4 抗体産生による薬物動態及び薬力学的作用への影響について

申請者は、以下のように説明している。ASMD 患者 59 例を対象に、抗本薬抗体産生による本剤の薬物動態及び薬力学的作用への影響を検討した。その結果、本剤が投与された際の抗本薬抗体の有無別⁷⁾における血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 32、薬力学的作用の指標の 1 つである血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの変化率は表 33 のとおりであり、抗本薬抗体が陽性と陰性の患者で本剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用は類似していた。

表 32 抗本薬抗体の有無別における本薬の薬物動態パラメータ

抗本薬抗体		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	
		陰性	陽性	陰性	陽性
18 歳以上	投与 14 週時	29.0±6.3 (17 例)	34.4±7.8 (10 例)	576±117 (16 例)	569±94 (10 例)
	投与 26 週時	29.7±8.0 (21 例)	26.0±5.0 (10 例)	586±121 (21 例)	518±87 (10 例)
	投与 52 週時	40.0±20.2 (11 例)	32.1±9.2 (6 例)	678±144 (11 例)	665±132 (6 例)
	投与 18 カ月時	37.1±12.3 (10 例)	33.3±10.8 (10 例)	672±116 (10 例)	699±164 (10 例)
	投与 30 カ月時	29.4±2.7 (3 例)	35.4±7.1 (4 例)	578±77 (3 例)	661±209 (4 例)
18 歳未満	投与 16 週時	24.4±5.4 (8 例)	24.0±5.6 (11 例)	464±110 (8 例)	463±69 (11 例)
	投与 52 週時	22.9±3.2 (8 例)	23.5±6.8 (12 例)	470±63 (8 例)	494±98 (12 例)
	投与 104 週時	27.9±4.4 (5 例)	23.5±3.0 (5 例)	567±102 (5 例)	499±38 (5 例)
	投与 156 週時	30.9±3.1 (4 例)	30.8±6.1 (5 例)	711±38 (5 例)	688±90 (5 例)

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-τ} : 投与間隔での濃度－時間曲線下面積表 33 抗本薬抗体の有無別における血漿中 lyso-SPM 濃度^{a)}のベースラインからの変化率

抗本薬抗体		陰性	陽性
18 歳以上	ベースライン	439.7±202.6 (26 例)	392.9±190.0 (13 例)
	投与 12 週時	−56.49±12.10 (24 例)	−59.48±22.81 (13 例)
	投与 26 週時	−75.97±16.82 (14 例)	−73.18±11.60 (9 例)
	投与 52 週時	−78.07±12.24 (18 例)	−81.58±3.99 (11 例)
	投与 80 週時	−82.11±6.58 (8 例)	−81.29±7.31 (8 例)
	投与 104 週時	−79.36±4.70 (7 例)	−71.62±6.73 (7 例)
	投与 130 週時	−82.88, −79.58 (2 例)	−77.13±9.99 (3 例)
	投与 182 週時	−88.10, −87.86 (2 例)	−75.35±6.17 (3 例)
	投与 208 週時	−89.59, −86.28 (2 例)	−78.22±4.69 (3 例)
	投与 234 週時	−86.76, −86.67 (2 例)	−76.59±10.81 (3 例)
	投与 286 週時	−90.07, −89.70 (2 例)	−77.71±11.38 (3 例)
18 歳未満	ベースライン	604.9±213.7 (8 例)	640.6±320.1 (12 例)
	投与 12 週時	−59.92±9.85 (8 例)	−63.90±12.12 (12 例)
	投与 24 週時	−84.22±6.28 (8 例)	−82.98±11.17 (12 例)
	投与 52 週時	−87.20±3.26 (8 例)	−87.21±7.44 (12 例)
	投与 64 週時	−83.92±7.75 (8 例)	−87.19±6.85 (12 例)
	投与 90 週時	−84.89±2.52 (5 例)	−86.09±5.17 (6 例)
	投与 130 週時	−81.40±8.62 (6 例)	−89.91±3.62 (4 例)
	投与 156 週時	−86.48±2.85 (4 例)	−90.39±4.68 (5 例)
	投与 182 週時	−83.96, −66.05 (2 例)	−88.54±3.11 (5 例)
	投与 220 週時	−90.52, −86.98 (2 例)	−86.92, −82.61 (2 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値、ベースラインの単位 : μg/L、変化率の単位 : %

a) 検体は本剤投与前に採取

酵素活性を阻害する中和抗体の有無別における血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 34、血漿中 lyso-SPM 濃度のベースラインからの変化率は表 35 のとおりであり、中和抗体が陽性と陰性の患者で本剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用は類似していた。

表 34 中和抗体の有無別における薬物動態パラメータ

中和抗体		C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	
		陰性	陽性	陰性	陽性
18 歳以上	投与 14 週時	30.6±6.94 (24 例)	34.0±10.7 (3 例)	571±113 (23 例)	591±50.7 (3 例)
	投与 26 週時	28.1±6.69 (28 例)	31.7±13.0 (3 例)	565±116 (28 例)	556±121.8 (3 例)
	投与 52 週時	36.6±17.6 (16 例)	47.3 (1 例)	667±137 (16 例)	779 (1 例)
	投与 18 カ月時	33.3±8.51 (17 例)	45.9±21.4 (3 例)	669±148 (17 例)	675±73.7 (3 例)
	投与 30 カ月時	33.7±6.21 (6 例)	27.5 (1 例)	657±150 (6 例)	434 (1 例)
18 歳未満	投与 16 週時	24.7±4.99 (15 例)	22.0±7.1 (4 例)	479±88.6 (15 例)	402±35.9 (4 例)
	投与 52 週時	23.6±6.10 (16 例)	21.9±2.0 (4 例)	486±87.7 (16 例)	478±85.0 (4 例)
	投与 104 週時	27.2±4.01 (7 例)	22.1±2.3 (3 例)	541±94.6 (7 例)	514±43.2 (3 例)
	投与 156 週時	31.6±2.69 (6 例)	29.4±8.1 (3 例)	722±36.3 (6 例)	649±101.1 (3 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個々の値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-τ} : 投与間隔での濃度－時間曲線下面積

表 35 中和抗体の有無別における血漿中 lyso-SPM 濃度^{a)}のベースラインからの変化率

中和抗体		陰性	陽性
18 歳以上	ベースライン	441.9±193.4 (36 例)	210.7±104.2 (3 例)
	投与 12 週時	-57.0±17.0 (34 例)	-63.7±4.5 (3 例)
	投与 26 週時	-75.3±15.8 (20 例)	-71.8±4.2 (3 例)
	投与 52 週時	-79.8±10.5 (26 例)	-75.8±1.6 (3 例)
	投与 104 週時	-75.4±6.9 (11 例)	-75.6±8.5 (3 例)
	投与 130 週時	-79.7±3.1 (3 例)	-87, -67 (2 例)
	投与 182 週時	-85.4±4.5 (3 例)	-77, -68 (2 例)
	投与 286 週時	-90.0±0.2 (3 例)	-75, -68 (2 例)
18 歳未満	ベースライン	618.4±270.5 (16 例)	658.0±341.7 (4 例)
	投与 12 週時	-62.7±9.8 (16 例)	-60.7±17.6 (4 例)
	投与 26 週時	-82.9±10.2 (16 例)	-86.0±4.9 (4 例)
	投与 52 週時	-86.9±5.9 (16 例)	-88.6±7.2 (4 例)
	投与 130 週時	-82.3±8.2 (7 例)	-90.7±4.0 (3 例)
	投与 182 週時	-81.5±10.5 (4 例)	-88.9±4.3 (3 例)
	投与 220 週時	-86.7±4.0 (3 例)	-86.9 (1 例)

平均値±標準偏差、2 例以下の場合には個々の値、ベースラインの単位：μg/L、変化率の単位：%

a) 検体は本剤投与前に採取

以上の結果から、抗本薬抗体及び中和抗体が本剤の薬物動態及び薬力学的作用に大きな影響を及ぼすことはないと考えた。

機構は、提出された試験成績からは、抗本薬抗体の有無及び中和抗体の有無により、薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いはないことを確認した。なお、抗本薬抗体産生が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響については、「7.R.2.3 抗体産生による影響について」の項において引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 36 に示す 2 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験（DFI13412 及び LTS13632 試験）の成績が提出された。

表 36 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	DFI12712	II/III	成人 ASMD 患者	36	プラセボ又は本剤を 3.0 mg/kg の目標用量まで 0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 mg/kg の順に漸増しながら 2 週間に 1 回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	DFI13803	I/II	小児 ASMD 患者	20	本剤を 3.0 mg/kg の目標用量又は忍容可能な最大耐量まで 0.03、0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 mg/kg の順に漸増しながら 2 週間に 1 回静脈内投与	薬物動態 薬力学 有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD5.3.5.1-1：DFI12712 試験＜2015 年 12 月～2019 年 10 月データカットオフ＞）

日本人を含む ASMD 患者¹⁰⁾（目標被験者数 36 例¹¹⁾：各群 18 例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態及び薬力学については、「6.2.1.3 国際共同第 II/III 相試験」の項を参照）。

¹⁰⁾ 日本、米国、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、チリ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、トルコ、英国

¹¹⁾ 脾容積（MN）のベースラインから投与 52 週時までの変化率の群間差を 30%、共通する標準偏差を 11.8%、mITT 集団からの脱落例を 11%と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 99%と想定した場合、及び予測%DLco のベースラインから投与 52 週時までの変化率の群間差を 25%、共通する標準偏差を 20%、mITT 集団からの脱落例を 11%と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 93%と想定した場合、プラセボ群に対する本剤群の優越性を検証するために必要な症例数は 36 例と算出された。

主な選択基準は、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球の ASM 活性測定により ASM の低下が確認され、臨床的に ASMD と診断された 18 歳以上の患者で、予測%DLco が 70%以下、MRI で測定した脾容積が 6 MN⁴以上、SRS が 5 以上の患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 60 日間）、主要評価期（52 週間）及び継続投与期から構成された。

用法・用量は、主要評価期では、プラセボ又は本剤を 3.0 mg/kg の目標用量まで 0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 mg/kg の順に漸増しながら 2 週間に 1 回静脈内投与とされた。継続投与期では、主要評価期に本剤群であった被験者は主要評価期の用量が維持され（本剤継続群）、主要評価期にプラセボ群であった被験者は主要評価期における本剤群と同様の用量漸増投与により本剤が投与された（プラセボ/本剤群）。

無作為に割り付けられた被験者 36 例（プラセボ群 18 例（うち日本人 1 例）、本剤群 18 例）に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。主要評価期における治験中止例は、プラセボ群の 1 例（治験実施計画書の不遵守）であった。主要評価期を完了した 35 例中 34 例（プラセボ/本剤群 16 例（うち日本人 1 例）、本剤継続群 18 例）が継続投与期に移行した。継続投与期（2019 年 10 月データカットオフまで）において治験中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされた予測%DLco 及び脾容積のベースラインから投与 52 週時までの変化率は表 37 のとおりであり、いずれもプラセボ群に対する本剤群の優越性が認められた。

表 37 予測%DLco 及び脾容積のベースラインから投与 52 週時までの変化率（DFI12712 試験（主要評価期）：mITT 集団）

評価項目	投与群	ベースライン	投与 52 週時	ベースラインから の変化率 (%)	プラセボ群 との群間差 ^{a)}	p 値 ^{b)}
予測%DLco (%)	プラセボ群 (18 例)	48.45±10.77	49.86±11.08	2.96±3.38	19.01 [9.32, 28.70]	0.0004
	本剤群 (18 例)	49.44±10.99	59.35±12.51	21.97±3.34		
脾容積 (MN)	プラセボ群 (18 例)	11.21±3.84	11.20±4.18	0.48±2.50	-39.93 [-47.05, -32.80]	<0.0001
	本剤群 (18 例)	11.70±4.92	7.16±3.57	-39.45±2.43		

平均値±標準偏差、変化率：最小二乗平均±標準誤差、群間差：最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、時点（26 週、52 週）、時点と投与群の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造：Unstructured）による解析に基づく。

b) 有意水準両側 5%、Hochberg 法により検定の多重性を調整

主要評価期及び継続投与期における予測%DLco 及び脾容積のベースラインからの変化率は、表 38 のとおりであった。

表 38 予測%DLco 及び脾容積のベースラインからの変化率（DFI12712 試験（主要評価期及び継続投与期）：mITT 集団）

評価項目	予測%DLco (%)		脾容積 (MN)	
	プラセボ/本剤群	本剤継続群	プラセボ/本剤群	本剤継続群
ベースライン	48.45±10.77 (18 例)	49.44±10.99 (18 例)	11.21±3.84 (18 例)	11.70±4.92 (18 例)
投与 52 週時	3.08±11.24 (17 例)	22.06±17.01 (17 例)	0.42±11.99 (17 例)	-39.39±8.12 (18 例)
投与 80 週時	17.01±15.72 (12 例)	27.42±18.22 (12 例)	-26.38±10.06 (11 例)	-46.46±9.17 (12 例)
投与 104 週時	27.23±28.29 (6 例)	26.83±13.55 (6 例)	-38.36±12.55 (6 例)	-48.31±10.41 (6 例)
投与 132 週時	43.14±29.32 (3 例)	43.26±23.29 (3 例)	-38.69±8.42 (4 例)	-53.57±6.96 (3 例)
投与 156 週時	23.54, 28.65 (2 例)	—	-42.40, -39.87 (2 例)	—

平均値±標準偏差、—：該当なし

主な副次評価項目の結果（ベースラインからの変化率）は、表 39 のとおりであった。

表 39 主な副次評価項目の結果（ベースラインからの変化率）（DFI12712 試験（主要評価期及び継続投与期）：mITT 集団）

評価項目	肝容積 (MN)		血小板数 (10 ⁹ /L)	
	プラセボ/本剤群	本剤継続群	プラセボ/本剤群	本剤継続群
ベースライン	1.62±0.50 (18 例)	1.44±0.32 (18 例)	115.58±36.27 (18 例)	107.18±26.93 (18 例)
投与 26 週時	-1.53±6.43 (17 例)	-21.00±10.33 (18 例)	-5.93±10.11 (15 例)	11.12±15.73 (18 例)
投与 52 週時	-1.70±4.79 (17 例)	-27.38±13.70 (17 例)	1.93±16.30 (16 例)	17.14±17.96 (18 例)
投与 80 週時	-24.47±8.27 (11 例)	-26.27±11.65 (12 例)	19.21±19.82 (12 例)	22.09±22.52 (12 例)
投与 104 週時	-32.18±7.47 (6 例)	-37.76±8.15 (6 例)	16.71±23.43 (6 例)	20.32±19.10 (6 例)
投与 132 週時	-32.06±8.45 (4 例)	-33.84±5.43 (3 例)	14.47±8.42 (4 例)	15.16±11.11 (4 例)
投与 156 週時	-41.23, -34.71 (2 例)	—	-22.04, 13.84 (2 例)	—

平均値±標準偏差、—：該当なし

日本人被験者 1 例（プラセボ/本剤群、■歳女性）の主な有効性評価項目の結果（ベースラインからの変化率）は表 40 のとおりであった。

表 40 主な有効性評価項目の結果（ベースラインからの変化率）（DFI12712 試験（主要評価期及び継続投与期）：日本人）

評価項目	予測%DLco (%)	脾容積 (MN)	肝容積 (MN)	血小板数 (10 ⁹ /L)
ベースライン	57.59	10.68	1.84	85.3
投与 26 週時	-17.42	-3.38	-0.38	-8.56
投与 52 週時	-8.98	-1.39	-2.17	3.17 ^{a)}
投与 80 週時	-2.94	-23.34	-27.09	-3.87
投与 104 週時	17.94	-26.61	-37.71	21.92
投与 132 週時	18.23	-37.13	-34.15	9.03
投与 156 週時	28.65	-42.40	-41.23	-17.94

a) 投与 54 週時の値

安全性について、主要評価期において、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 41 のとおりであった。また、日本人 1 例（プラセボ群）では、有害事象 8 件（皮下出血/腹痛/歯周炎/肝出血/出血性ショック/悪心/嘔吐/頸部痛）が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 41 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（DFI12712 試験（主要評価期）：安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (18 例)		本剤群 (18 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (18)	33.3 (6)	100 (18)	66.7 (12)
頭痛	44.4 (8)	16.7 (3)	66.7 (12)	44.4 (8)
上咽頭炎	33.3 (6)	0 (0)	44.4 (8)	0 (0)
上気道感染	22.2 (4)	0 (0)	33.3 (6)	0 (0)
咳嗽	11.1 (2)	0 (0)	27.8 (5)	0 (0)
発熱	22.2 (4)	0 (0)	22.2 (4)	11.1 (2)
関節痛	5.6 (1)	0 (0)	22.2 (4)	5.6 (1)
悪心	44.4 (8)	16.7 (3)	16.7 (3)	11.1 (2)
腹痛	16.7 (3)	0 (0)	16.7 (3)	11.1 (2)
筋骨格系胸痛	16.7 (3)	0 (0)	16.7 (3)	11.1 (2)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	16.7 (3)	11.1 (2)
上腹部痛	16.7 (3)	0 (0)	16.7 (3)	5.6 (1)
口腔咽頭痛	5.6 (1)	0 (0)	16.7 (3)	0 (0)
下痢	11.1 (2)	5.6 (1)	16.7 (3)	0 (0)
不眠症	16.7 (3)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)
背部痛	22.2 (4)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)
四肢痛	22.2 (4)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)
嘔吐	38.9 (7)	11.1 (2)	5.6 (1)	5.6 (1)
疲労	16.7 (3)	11.1 (2)	5.6 (1)	5.6 (1)
血中ビリルビン増加	16.7 (3)	11.1 (2)	5.6 (1)	5.6 (1)
貧血	16.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不安	16.7 (3)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	16.7 (3)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)
転倒	16.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.22.0

主要評価期及び継続投与期において、いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表42のとおりであった。また、継続投与期の日本人1例（プラセボ/本剤群）では、有害事象16件（頭痛、鼻炎、各3件、片耳難聴、発疹、皮下出血、齲歯、各2件、尿路感染、そう痒症、各1件）が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表42 いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況
(DFI12712試験（主要評価期+継続投与期）：安全性解析対象集団)

	プラセボ/本剤群 (16例)		本剤継続群 (18例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	93.8 (15)	62.5 (10)	100 (18)	72.2 (13)
頭痛	43.8 (7)	12.5 (2)	66.7 (12)	44.4 (8)
上咽頭炎	18.8 (3)	0 (0)	50.0 (9)	0 (0)
上気道感染	6.3 (1)	0 (0)	33.3 (6)	0 (0)
悪心	43.8 (7)	6.3 (1)	27.8 (5)	11.1 (2)
筋肉痛	6.3 (1)	0 (0)	27.8 (5)	11.1 (2)
上腹部痛	12.5 (2)	0 (0)	27.8 (5)	5.6 (1)
咳嗽	12.5 (2)	6.3 (1)	27.8 (5)	0 (0)
発熱	25.0 (4)	6.3 (1)	22.2 (4)	11.1 (2)
腹痛	25.0 (4)	6.3 (1)	22.2 (4)	11.1 (2)
関節痛	12.5 (2)	0 (0)	22.2 (4)	5.6 (1)
筋骨格系胸痛	0 (0)	0 (0)	16.7 (3)	11.1 (2)
湿疹	0 (0)	0 (0)	16.7 (3)	5.6 (1)
胃腸炎	6.3 (1)	0 (0)	16.7 (3)	0 (0)
口腔咽頭痛	12.5 (2)	0 (0)	16.7 (3)	0 (0)
下痢	12.5 (2)	6.3 (1)	16.7 (3)	0 (0)
背部痛	18.8 (3)	0 (0)	16.7 (3)	0 (0)
処置による疼痛	18.8 (3)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)
嘔吐	25.0 (4)	12.5 (2)	5.6 (1)	5.6 (1)
ALT 増加	18.8 (3)	18.8 (3)	5.6 (1)	5.6 (1)
AST 増加	18.8 (3)	18.8 (3)	5.6 (1)	5.6 (1)
そう痒症	25.0 (4)	18.8 (3)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.22.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要評価期において、プラセボ群4例（肝膿瘍、肝出血/出血性ショック（日本人）、虫垂炎/腹膜炎/貧血/失神/鼻出血、胸水）、本剤群3例（蜂巣炎/ウイルス性胃炎/下肢骨折、一過性脳虚血発作、肝出血）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、継続投与期において、プラセボ/本剤群で4例（尿路感染（日本人）、意識消失/表在性静脈炎、期外収縮、気胸）、本剤継続群で1例（大動脈拡張）に認められ、プラセボ/本剤群の1例（期外収縮）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第 I/II 相試験（CTD5.3.5.2-2：DFI13803 試験＜2015 年 5 月～2019 年 12 月＞）

小児 ASMD 患者（目標被験者数 20 例以上：青年コホート（12 歳以上 18 歳未満）3 例以上、児童コホート（6 歳以上 12 歳未満）7 例以上、乳児/幼児コホート（6 歳未満）4 例以上）を対象に、本剤を静脈内投与したときの薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態及び薬力学については、「6.2.1.4 海外第 I/II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球の ASM 活性測定により ASM の低下が確認され、臨床的に ASMD と診断された 18 歳未満の小児患者で、MRI で測定した脾容積が 5 MN⁴以上、標準成長曲線に対する身長 Z スコアが -1 以下である患者とされた。

本試験は、スクリーニング期（最長 60 日間）、治験薬投与期（64 週間）、後観察期（最長 37 日間）¹²⁾ から構成された。

用法・用量は、本剤を 3.0 mg/kg の目標用量又は忍容可能な最大耐量まで 0.03、0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 mg/kg の順に漸増しながら 2 週間に 1 回静脈内投与とされた。

総投与例数 20 例（青年コホート：4 例、児童コホート：9 例、乳児/幼児コホート：7 例）が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主な評価項目の結果は表 43 のとおりであった。

表 43 主な有効性の評価項目の結果（ベースラインからの変化率）（DFI13803 試験：mITT 集団）

評価項目	評価時点	年齢コホート			全体
		青年コホート	児童コホート	乳児/幼児コホート	
脾容積 (MN)	ベースライン	16.56±9.08 (4 例)	19.34±11.40 (9 例)	19.90±4.88 (7 例)	18.98±8.77 (20 例)
	投与 26 週時	-37.01±6.87 (4 例)	-39.86±7.28 (9 例)	-42.15±8.25 (6 例)	-39.98±7.34 (19 例)
	投与 52 週時	-46.94±3.04 (4 例)	-46.04±11.77 (9 例)	-54.59±7.56 (7 例)	-49.21±9.71 (20 例)
肝容積 (MN)	ベースライン	2.28±0.60 (4 例)	2.73±0.79 (9 例)	2.76±0.78 (7 例)	2.65±0.74 (20 例)
	投与 26 週時	-29.78±8.09 (4 例)	-32.48±7.46 (9 例)	-34.93±9.14 (6 例)	-32.69±7.90 (19 例)
	投与 52 週時	-41.28±6.13 (4 例)	-36.74±10.47 (9 例)	-45.06±8.20 (7 例)	-40.56±9.37 (20 例)
血小板数 (×10 ⁹ /L)	ベースライン	98.93±9.28 (4 例)	148.82±87.50 (9 例)	145.66±28.01 (7 例)	137.74±62.32 (20 例)
	投与 26 週時	37.18±61.01 (3 例)	47.33±41.83 (8 例)	47.54±43.14 (7 例)	45.72±42.79 (18 例)
	投与 52 週時	45.01±42.95 (4 例)	30.67±43.60 (9 例)	31.76±22.45 (6 例)	34.03±36.42 (19 例)
予測%DLco (%)	ベースライン	53.43±23.43 (3 例)	55.48±10.13 (6 例)	—	54.79±14.23 (9 例)
	投与 26 週時	14.90±10.12 (3 例)	22.08±9.41 (5 例)	—	19.39±9.68 (8 例)
	投与 52 週時	28.01±16.22 (3 例)	35.41±35.08 (6 例)	—	32.94±29.13 (9 例)
身長 Z スコア ^{a)}	ベースライン	-2.28±0.96 (4 例)	-2.18±0.96 (9 例)	-2.02±0.73 (7 例)	-2.14±0.84 (20 例)
	投与 26 週時	0.21±0.21 (4 例)	0.07±0.28 (9 例)	0.48±0.42 (6 例)	0.23±0.35 (19 例)
	投与 52 週時	0.61±0.29 (4 例)	0.37±0.34 (8 例)	0.74±0.42 (7 例)	0.56±0.39 (19 例)

平均値±標準偏差、—：該当なし

a) ベースラインからの変化量

安全性について、全体で 4 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 全体で 4 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（DFI13803 試験：安全性解析対象集団）

	青年コホート (4 例)		児童コホート (9 例)		乳児/幼児コホート (7 例)		全体 (20 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (4)	50.0 (2)	100 (9)	66.7 (6)	100 (7)	71.4 (5)	100 (20)	65.0 (13)
発熱	25.0 (1)	25.0 (1)	77.8 (7)	44.4 (4)	100 (7)	42.9 (3)	75.0 (15)	40.0 (8)
咳嗽	50.0 (2)	0 (0)	77.8 (8)	0 (0)	71.4 (5)	0 (0)	70.0 (14)	0 (0)
嘔吐	50.0 (2)	0 (0)	66.7 (6)	44.4 (4)	57.1 (4)	42.9 (3)	60.0 (12)	35.0 (7)
上咽頭炎	50.0 (2)	0 (0)	55.6 (5)	0 (0)	57.1 (4)	0 (0)	55.0 (11)	0 (0)
下痢	50.0 (2)	0 (0)	55.6 (5)	0 (0)	57.1 (4)	0 (0)	55.0 (11)	0 (0)
頭痛	50.0 (2)	25.0 (1)	55.6 (5)	33.3 (3)	14.3 (1)	14.3 (1)	40.0 (8)	25.0 (5)
悪心	25.0 (1)	0 (0)	66.7 (6)	33.3 (3)	14.3 (1)	14.3 (1)	40.0 (8)	20.0 (4)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	44.4 (4)	0 (0)	57.1 (4)	0 (0)	40.0 (8)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	0 (0)	71.4 (5)	0 (0)	40.0 (8)	0 (0)
鼻炎	50.0 (2)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)	35.0 (7)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	11.1 (1)	42.9 (3)	28.6 (2)	30.0 (6)	15.0 (3)
腹痛	0 (0)	0 (0)	55.6 (5)	22.2 (2)	14.3 (1)	0 (0)	30.0 (6)	10.0 (2)
鼻閉	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)	30.0 (6)	0 (0)
口腔咽頭痛	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (3)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	30.0 (6)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)	30.0 (6)	0 (0)
転倒	0 (0)	0 (0)	44.4 (4)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	30.0 (6)	0 (0)
上腹部痛	25.0 (1)	0 (0)	44.4 (4)	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	25.0 (5)	5.0 (1)
耳痛	25.0 (1)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)	42.9 (3)	0 (0)	25.0 (5)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	2 (22.2)	28.6 (2)	28.6 (2)	20.0 (4)	20.0 (4)
C-反応性蛋白増加	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	22.2 (2)	28.6 (2)	28.6 (2)	20.0 (4)	20.0 (4)

¹²⁾ 本試験の終了日は、最後の患者が本試験の継続投与試験である LTS13632 試験に移行した時点とされた。

表 44 全体で 4 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (DFI13803 試験：安全性解析対象集団) (続き)

斑	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	22.2 (2)	28.6 (2)	0 (0)	20.0 (4)	10.0 (2)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	11.1 (1)	14.3 (1)	0 (0)	20.0 (4)	5.0 (1)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)	20.0 (4)	0 (0)
鼻漏	25.0 (1)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	20.0 (4)	0 (0)
接触皮膚炎	0 (0)	0 (0)	33.3 (3)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)	20.0 (4)	0 (0)
そう痒症	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (4)	0 (0)
引っかき傷	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	20.0 (4)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、児童コホート 1 例（マイコプラズマ性肺炎/呼吸不全/弯足/大腿骨骨折）、乳児/幼児コホート 4 例（ALT 増加、胃腸炎、胃腸炎/アナフィラキシー反応、蕁麻疹/発疹）に認められ、そのうち乳児/幼児コホートの 3 例（ALT 増加、蕁麻疹/発疹、アナフィラキシー反応）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。ASMD は、ASM をコードする遺伝子である *SMPD1* の変異による ASM の活性の低下に起因し、主に脾臓、肝臓、肺、骨髄及びリンパ節といった細網内皮系組織に存在する単球マクロファージ系細胞のリソソーム内にスフィンゴミエリンの蓄積が進行する疾患である。ASMD の症状は、乳児内臓神経型では、発育不全、肝脾腫、急性進行性の神経変性、慢性内臓型では、肝脾腫、肝機能障害、肺疾患、チェリーレッド斑、成長遅延等であり、慢性内臓神経型では、乳児内臓神経型と慢性内臓型の間中型の病態を示す。

本薬は rhASM であり、小児及び成人の ASMD 患者における中枢神経系以外の症状に対する ERT 薬として開発した。

成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験においては、ASMD 患者では肺腔、肺泡壁、胸膜下腔及びリンパ管に泡沫状マクロファージが認められることから、肺組織内の泡沫細胞による病態生理学的浸潤状態の改善を反映する DLco の予測正常値に対する割合を主要評価項目とした。また、脾容積についても主要評価項目とした。その結果、予測%DLco 及び脾容積 (MN⁴⁾) のベースラインから投与 52 週時までの変化率は表 37 のとおりであった。予測%DLco のベースラインから投与 52 週時までの変化率 (最小二乗平均±標準誤差) は、本剤群で 21.97±3.34%、プラセボ群で 2.96±3.38%で、本剤群のプラセボ群に対する優越性が認められた。また、脾容積のベースラインから投与 52 週時までの変化率 (最小二乗平均±標準誤差) は本剤群で -39.45±2.43%、プラセボ群で 0.48±2.50%であり、同様に、本剤群のプラセボ群に対する優越性が認められた。主な副次評価項目である肝容積 (MN⁴⁾) 及び血小板数の結果は表 39 のとおりであり、いずれについても、プラセボ群に比較して改善が認められた。長期投与時の有効性について、DFI12712 試験、成人 ASMD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (DFI13412 試験) 及びその継続投与試験 (LTS13632 試験) における本剤投与時の併合解析¹³⁾の結果は、表 45 のとおりであり、いずれの評価項目についても有効性が維持される傾向が認められた。

¹³⁾ 成人については、DFI12712 試験 (2019 年 10 月データカットオフ)、海外第 I 相試験 (DFI13412 試験) 及びその継続投与試験 (LTS13632 試験 (2019 年 12 月データカットオフ))、小児については、DFI13803 試験及びその継続投与試験 (LTS13632 試験 (2019 年 12 月データカットオフ)) において、本剤が投与された被験者を対象とした併合解析。

表 45 DFI12712 試験、DFI13412 試験及び LTS13632 試験における各評価項目の推移（ベースラインからの変化率、併合解析対象集団）

評価項目	予測%DLco (%)	脾容積 (MN)	肝容積 (MN)	血小板数 (10 ⁹ /L)
ベースライン	50.4±11.6 (39 例)	11.5±4.5 (39 例)	1.5±0.4 (39 例)	117.3±39.7 (39 例)
投与 26 週時	14.7±14.4 (34 例)	-29.2±7.2 (34 例)	-21.7±10.3 (34 例)	—
投与 52 週時	22.7±19.1 (28 例)	-37.8±7.3 (29 例)	-28.4±13.1 (28 例)	15.7±16.2 (29 例)
投与 80 週時	30.7±19.2 (15 例)	-44.7±8.6 (16 例)	-27.5±11.3 (16 例)	—
投与 104 週時	32.8±24.3 (13 例)	-45.9±7.5 (13 例)	-34.5±11.7 (13 例)	12.2±22.1 (13 例)
投与 130 週時	35.1±40.5 (5 例)	-47.2±4.4 (5 例)	-36.2±15.1 (5 例)	20.6±12.9 (5 例)
投与 182 週時	33.3±33.4 (5 例)	-51.0±7.2 (5 例)	-37.0±16.5 (5 例)	—
投与 208 週時	—	-47.2±7.8 (5 例)	-34.6±22.0 (5 例)	—
投与 234 週時	49.4±48.0 (5 例)	-53.1±5.3 (5 例)	-40.3±14.1 (5 例)	26.8±22.6 (5 例)
投与 286 週時	50.0±45.8 (5 例)	-58.8±1.9 (4 例)	-44.6±18.9 (4 例)	29.3±22.0 (5 例)
投与 338 週時	8, 64 (2 例)	—	—	22, 53 (2 例)

平均値±標準偏差、2 例の場合は個々の値、—：該当なし

小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験における有効性の結果は表 43 のとおりであり、予測%DLco、脾容積、肝容積、血小板数及び身長 Z スコアのいずれの評価項目もベースラインから改善が認められ、また、各年齢コホート間で異なる傾向は認められなかった。長期投与時の有効性について、DFI13803 試験及びその継続投与試験である LTS13632 試験の併合解析¹³⁾の結果は表 46 のとおりであり、いずれの評価項目についても有効性が維持される傾向が認められ、同様に各年齢コホート間で異なる傾向は認められなかった。

表 46 DFI13803 試験及び LTS13632 試験における各評価項目の推移（ベースラインからの変化率、併合解析対象集団）

評価項目	予測%DLco (%)	脾容積 (MN)	肝容積 (MN)	血小板数 (10 ⁹ /L)	身長 Z スコア ^{a)}
ベースライン	54.8±14.2 (9 例)	19.0±8.8 (20 例)	2.6±0.7 (20 例)	137.7±62.3 (20 例)	-2.18±0.85 (19 例)
投与 26 週時	19.4±9.7 (8 例)	-40.0±7.3 (19 例)	-32.7±7.9 (19 例)	45.7±42.8 (18 例)	0.24±0.36 (18 例)
投与 52 週時	32.9±29.1 (9 例)	-49.2±9.7 (20 例)	-40.6±9.4 (20 例)	34.0±36.4 (19 例)	0.55±0.40 (18 例)
投与 78 週時	35.2±31.0 (6 例)	-53.7±8.1 (16 例)	-47.1±8.7 (16 例)	—	0.90±0.52 (15 例)
投与 104 週時	37.4±25.1 (6 例)	-60.6±8.7 (12 例)	-49.6±10.0 (12 例)	—	1.11±0.54 (11 例)
投与 130 週時	43.3±31.6 (5 例)	-61.0±7.9 (12 例)	-52.4±10.8 (12 例)	42.9±55.0 (10 例)	1.37±0.64 (10 例)
投与 156 週時	41.4±40.7 (6 例)	-65.7±6.1 (9 例)	-54.1±9.0 (9 例)	—	1.40±0.69 (8 例)
投与 208 週時	63.6±81.1 (3 例)	-68.3±3.2 (4 例)	-54.8±9.2 (4 例)	42.4±22.1 ^{b)} (4 例)	1.61, 3.37 (2 例)

平均値±標準偏差、2 例の場合は個々の値、—：該当なし

a) 投与 26 週時以降はベースラインからの変化量

b) 投与 220 週時の値

DFI13803 試験の結果については、自然経過観察研究 (MSC12840) における小児 ASMD 患者の自然経過データとの比較も行った。当該観察研究は、ASMD 患者における自然経過データを前向きに収集する多施設共同の国際調査研究であり、末梢血白血球、培養線維芽細胞又はリンパ球における ASM 活性の低下が認められ、かつ血小板減少症、貧血、好中球減少症、肝腫、脾腫及び肺疾患のうち 2 つ以上が認められ ASMD と診断された 6 歳以上の患者が対象とされた。観察項目は、ベースライン時、1 年目来院時及び最終来院時（1 年目来院の約 5～11 年後に実施）の脾容積、肝容積、肺機能検査、血小板数等とされた。DFI13803 試験と自然経過観察研究の比較においては、当該観察研究に組み入れられた患者のうち、DFI13803 試験の選択基準の中で脾容積や身長 Z スコア等、適用可能な基準に合致する 18 歳未満の患者の結果が用いられ、DFI13803 試験では 5 歳未満の患者を除いて検討した。DFI13803 試験と自然経過観察研究におけるベースラインの患者背景を比較した結果、年齢（自然経過観察試験：12.9±3.1 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、DFI13803 試験：9.9±3.7 歳）及び血漿中スフィンゴミエリン濃度（自然経過観察試験：551.3±72.7 mg/L、DFI13803 試験：394.6±153.9 mg/L）で差が認められたが、その他の患者背景に大きな違いは認められなかった。DFI13803 試験と自然経過観察研究における主な有効性評価項目の結果は、表 47 のとおりであった。

表 47 DFI13803 試験と自然経過観察研究における主な有効性評価項目の結果の比較

評価項目	測定時点	自然経過観察研究 (14 例)	DFI13803 試験 (15 例)
脾容積 (MN)	ベースライン	15.8±5.8 (13 例)	18.7±9.8 (15 例)
	開始 52 週時 ^{a)}	-1.45 [-6.64, 3.74] (9 例)	-47.71 [-53.31, -42.12] (15 例)
肝容積 (MN)	ベースライン	2.5±0.6 (13 例)	2.6±0.7 (15 例)
	開始 52 週時 ^{a)}	8.70 [-6.94, 24.33] (8 例)	-39.52 [-44.28, -34.76] (15 例)
血小板数 (10 ⁹ /L)	ベースライン	168.2±59.0 (13 例)	138.2±71.6 (15 例)
	開始 52 週時 ^{a)}	-10.96 [-29.81, 7.89] (13 例)	34.82 [18.43, 51.22] (15 例)
予測%DLco (%)	ベースライン	48.8±25.6 (9 例)	54.8±14.2 (9 例)
	開始 52 週時 ^{a)}	27.87 [-8.75, 64.49] (8 例)	27.82 [7.84, 47.79] (9 例)
身長 Z スコア	ベースライン	-2.8±1.0 (14 例)	-2.1±0.9 (15 例)
	開始 52 週時 ^{a)}	-0.03 [-0.22, 0.17] (13 例)	0.61 [0.21, 1.01] (14 例)

ベースライン：平均値±標準偏差、開始 52 週時：最小二乗平均 [95%信頼区間]

a) ベースラインからの変化率 (ただし、身長 Z スコアはベースラインからの変化量)

予測%DLco については、DFI13803 試験と自然経過観察研究の結果は同程度であったが、脾容積、肝容積、血小板数及び身長 Z スコアについて、自然経過観察研究の結果に比べて DFI13803 試験で改善する傾向が認められた。

日本人における有効性について、日本人被験者 1 例は DFI12712 試験の主要評価期はプラセボ群に割り付けられ、継続投与期より本剤の投与が開始された。本剤の用量について、治験実施計画書に規定のとおり漸増され、維持用量である 3.0 mg/kg に到達した。本剤の投与開始以降における予測%DLco、脾容積、肝容積及び血小板数の結果は表 40 のとおりであり、主要評価期における本剤群での結果と同様に改善傾向が認められた。

以上を踏まえると、成人及び小児のいずれの ASMD 患者に対しても、本剤投与により臨床的に意義のある持続的なベネフィットが示されたものと考ええる。

機構は、以下のように考える。成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験において、本剤投与後に血漿中 lyso-SPM の減少が認められている（「6.2.1.3 国際共同第 II/III 相試験」の項を参照）。また、ASMD 患者の症状として肺機能の低下及び脾容積の増大が認められることから、主要評価項目として肺機能に関する指標である予測%DLco 及び脾容積を設定したことは理解できる。その結果、予測%DLco 及び脾容積について、プラセボ群に対する優越性が示されている。副次評価項目とされた肝容積や血小板数に関する結果や、これらの各評価項目について本剤長期投与時もその改善が維持される傾向にあることも踏まえると、成人 ASMD 患者における本剤の有効性は示されているものと考ええる。小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験は非盲検試験として実施され、症例数も限られるものの、本剤投与後に血漿中 lyso-SPM の減少が認められ（「6.2.1.4 海外第 I/II 相試験」の項を参照）、有効性の評価項目とされた脾容積、肝容積、血小板数、予測%DLco 及び身長 Z スコアについて、ベースライン時から改善する傾向及び本剤長期投与時もその改善が維持される傾向が認められている。脾容積等の各評価項目について成人と同程度の結果が得られていること等も踏まえると、小児 ASMD 患者に対する本剤の有効性も期待できるものと考ええる。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析¹⁴⁾における有害事象の発現状況は、表 48 のとおりであった。

¹⁴⁾ 成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験 (2019 年 10 月データカットオフ)、海外第 I 相試験 (DFI13412 試験) 及びその継続投与試験 (LTS13632 試験 (2019 年 12 月データカットオフ))、並びに小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験及びその継続投与試験 (LTS13632 試験 (2019 年 12 月データカットオフ)) の併合解析で、本剤を投与された被験者が対象とされた。

表 48 本剤を投与された被験者における有害事象の発現状況（併合解析対象集団）

	小児（20 例）	成人（39 例）	全体（59 例）
すべての有害事象	100（20）	97.4（38）	98.3（58）
すべての副作用	70.0（14）	69.2（27）	69.5（41）
重篤な有害事象	45.0（9）	23.1（9）	30.5（18）
死亡	0（0）	0（0）	0（0）
投与中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	0（0）
減量に至った有害事象 ^{a)}	35.0（7）	10.3（4）	18.6（11）
重症度	軽度	5.0（1）	23.1（9）
	中等度	65.0（13）	61.5（24）
	重度	30.0（6）	12.8（5）

発現割合%（発現例数）

a) 予定された漸増が行われず、前回と同一用量が投与された場合も含む

実施した臨床試験において、1 例の成人患者を除くすべての患者で有害事象が発現したが、その多くは軽度又は中等度の事象であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、成人患者で 9 例（23.1%）に発現し、そのうち副作用と判断された事象は 1 例（期外収縮）、小児患者で 9 例（45.0%）に発現し、そのうち副作用と判断された事象は 4 例（アナフィラキシー反応、蕁麻疹/発疹、過敏症、ALT 増加）であったが、いずれの事象も転帰は回復であった。減量に至った有害事象のうち、成人又は小児のそれぞれで 2 例以上に認められた事象は、成人では ALT 増加 3 例及び AST 増加 2 例、小児では発熱、C-反応性蛋白増加及び血清フェリチン増加各 3 例、並びに嘔吐、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加各 2 例であった。有害事象の発現、休薬等に伴い減量した患者は成人で 10 例及び小児で 6 例であり、そのうち、維持用量に到達しなかった症例は成人で 3 例及び小児で 0 例、減量前に維持用量に到達したものの減量以降維持用量に到達しなかった症例は成人で 2 例及び小児で 0 例であった。

成人患者の併合解析¹³⁾（39 例）において、比較的多く認められた有害事象¹⁵⁾は、頭痛（61.5%）、悪心（43.6%）、上咽頭炎（41.0%）、腹痛（33.3%）、発熱及び上気道感染（各 30.8%）、背部痛及び咳嗽（各 28.2%）、並びに関節痛、下痢及び筋肉痛（各 25.6%）であった。また、重度の有害事象は 5 例（12.8%）に認められたものの、2 例以上で認められた事象はなく、1 例（ALT 増加）を除き因果関係は否定され、いずれの事象も転帰は回復であった。小児患者の併合解析¹³⁾（20 例）において、比較的多く認められた有害事象¹⁵⁾は、発熱（85.0%）、咳嗽（80.0%）、上咽頭炎、下痢及び嘔吐（各 65.0%）、頭痛及び腹痛（各 55.0%）、上気道感染（50.0%）、悪心（45.0%）、鼻出血、蕁麻疹及び挫傷（各 35.0%）、鼻閉及び四肢痛（各 30.0%）、引っかき傷及び関節痛（各 25.0%）、並びに筋肉痛（20.0%）であった。また、重度の有害事象は 6 例（30.0%）に認められたものの、2 例以上で認められた事象はなく、1 例（アナフィラキシー反応）を除き因果関係は否定され、いずれの事象も転帰は回復であった。小児患者で比較的多く認められた有害事象について、その発現割合は成人患者と比べて小児患者で高い傾向にあったが、有害事象の種類は成人患者と概ね類似していた。重篤な有害事象の発現割合についても、同様に成人患者（23.1%）と比べて小児患者（45.0%）で高かったが、認められたいずれの事象も転帰は回復であった。

プラセボ投与時との有害事象の発現状況の比較では、DFI12712 試験の主要評価期においては、プラセボ群及び本剤群のすべての患者で有害事象が認められ、発現件数も同程度であった（本剤群：242 件、プラセボ群：267 件）。副作用の発現割合は、プラセボ群（6 例、33.3%）と比べて本剤群（12 例、66.7%）で高かったが、いずれの群でも重篤な副作用としての報告はなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群（3 例、16.7%）とプラセボ群（4 例、22.2%）で大きな差は認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められず、減量に至った有害事象は本剤群の 1 例（5.6%、ALT 増加）に発現した。

¹⁵⁾ 全体、成人又は小児のいずれかの集団において、発現件数がすべての事象の総発現件数の 2%以上であり、かつ 2 例以上に発現した有害事象のうち、発現割合が 20%以上であった有害事象

DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析¹⁴⁾における発現時期別の有害事象の発現状況は表 49 のとおりであり、本剤の長期投与に伴い特定の事象が発現する傾向は認められなかった。また、比較的多く認められた有害事象に関する発現割合について、用量漸増期間中と用量漸増期間後で比較した場合、概ね同様又は用量漸増期間後で高い傾向が認められたが、本剤の曝露期間（用量漸増期間：0.28 年、用量漸増期間後：1.78 年（いずれも中央値））を考慮すると、用量漸増期間中により高い頻度で有害事象が発現する傾向が示唆されたものと考えた。

表 49 発現時期別の有害事象の発現状況（併合解析対象集団）

発現時期	0～12 カ月 (59 例)	12～24 カ月 (49 例)	24～36 カ月 (26 例)	36～48 カ月 (14 例)
すべての有害事象	98.3 (58)	93.9 (46)	88.5 (23)	100 (14)
IAR ^{a)}	52.5 (31)	28.6 (14)	15.4 (4)	7.1 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 投与開始から 24 時間以内に発現し、治験責任医師が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断した有害事象

以上のとおり、本剤を投与した各臨床試験において死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象はいずれも転帰は回復であった。小児患者では成人患者と比べて有害事象の発現割合は高い傾向にあったが、発現した有害事象の種類は成人患者と概ね同様であり、いずれの年齢集団でも本剤の安全性プロファイルは許容可能と判断した。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、後述する事象に関して適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。個別の事象については、7.R.2.1～7.R.2.3 項においてさらに検討した。

7.R.2.1 過敏症関連の有害事象及び IAR

申請者は、以下のように説明している。DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析¹⁴⁾において、過敏症関連の有害事象¹⁶⁾の発現割合は、全体で 55.9%（33/59 例）、成人及び小児ではそれぞれ 46.2%（18/39 例）及び 75.0%（15/20 例）であった。成人において比較的多く認められた過敏症関連の有害事象（発現割合が 10%超）は、蕁麻疹（15.4%）、そう痒症（15.4%）、発疹（12.8%）、並びに湿疹及び紅斑（10.3%）であった。小児において比較的多く認められた過敏症関連の有害事象（発現割合が 10%超）は、蕁麻疹及び発疹（各 35.0%）、そう痒症（25.0%）、接触皮膚炎（20.0%）、並びに湿疹、皮膚剥脱及び結膜炎（各 15.0%）であった。成人及び小児のいずれにおいても、比較的多く認められた過敏症関連の有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

同様に、DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析¹⁴⁾において、IAR¹⁷⁾の発現割合は、全体で 55.9%（33/59 例）、成人及び小児ではそれぞれ 53.8%（21/39 例）及び 60.0%（12/20 例）であった。成人において比較的多く認められた IAR（発現割合が 10%超）は、頭痛（23.1%）、悪心（15.4%）、蕁麻疹（12.8%）、並びに発熱及び関節痛（各 10.3%）であり、認められたすべての IAR の重症度は軽度又は中等度であった。IAR の発現時期について、用量漸増期間中と用量漸増期間後で比較すると、用量漸増期間中の曝露期間（中央値）が短いにもかかわらず、用量漸増期間後で発現割合は低かった（用量

¹⁶⁾ SMQ の過敏症（広域及び狭域）に該当する事象

¹⁷⁾ 投与開始から 24 時間以内に発現し、治験責任医師が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断した事象

漸増期間中：46.2%、用量漸増期間後：33.3%）。小児において比較的多く認められた IAR（発現割合が 10%超）は、発熱（35.0%）、嘔吐及び蕁麻疹（各 30.0%）、頭痛、悪心及び C-反応性蛋白増加（各 20.0%）、並びに血清フェリチン増加及び発疹（各 15.0%）であり、アナフィラキシー反応が認められた 1 例を除き、重症度は軽度又は中等度であった。重篤な IAR は小児患者 3 例（アナフィラキシー反応、過敏症、蕁麻疹/発疹）に発現した。IAR の発現時期について、用量漸増期間中の曝露期間（中央値）が短いにもかかわらず、用量漸増期間中及び用量漸増期間後で発現割合は同程度であった（用量漸増期間中：50.0%、用量漸増期間後：45.0%）。

DFI12712 試験の主要評価期における IAR の発現割合は、プラセボ群 33.3%（6 例）及び本剤群 44.4%（8 例）であり、本剤群ではプラセボ群に比べて多かった。

以上から、アナフィラキシー反応を含め、過敏症及び IAR は本剤投与によるリスクであり、添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。DFI12712 試験の主要評価期において本剤群ではプラセボ群に比較して IAR の発現割合が高く、重篤な IAR としてアナフィラキシー反応を含む事象が認められていることから、IAR を含む過敏症は本剤投与に伴うリスクと考えられる。投与中止に至った過敏症関連の有害事象は認められず、また、発現した多くの事象は軽度及び中等度であったこと等を考慮すると、当該リスクは許容可能と考えるが、本剤投与時には IAR 及びアナフィラキシーの発現に対して注意する必要がある、添付文書において、当該事象に対する適切な注意喚起を行う必要がある。

7.R.2.2 スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響

申請者は、以下のように説明している。体内に蓄積されたスフィンゴミエリンが急速に代謝されると、炎症誘発性分解産物であるセラミドが増大する。セラミドは脂質ラフトの形成に関与する生理活性スフィンゴ脂質であり、Toll 様受容体などの炎症に関与する受容体の二量体化やその他のタンパク質間の相互作用を促進し、リポ多糖への炎症誘発性シグナル伝達を増強することが知られている（FEBS Lett 2010; 584: 1895-900）。また、*de novo* 合成されたセラミドが炎症誘発性アディポカイン分泌及び脂肪細胞マクロファージ間の相互作用に関与していること（J Nutr Biochem 2014; 25: 1309-16）、セラミドのリン酸化産物であるセラミド-1-リン酸（C1P）は炎症誘発性であることも知られている（Biochim Biophys Acta 2016; 1861: 402-9）。ASMKO マウスを用いた本薬の非臨床試験においても、本薬投与後に IL-6、IL-1 α 、IL-1 β 、G-CSF 及び MIP-1 α 等の炎症誘発性サイトカインの増加が認められ、死亡、心拍数及び血圧の低下も認められたことから（「3.2 副次的薬理試験」の項を参照）、臨床試験におけるスフィンゴミエリンの異化代謝産物による安全性への影響について検討した。

DFI12712 試験（主要評価期）におけるセラミドの血漿中濃度は表 50 のとおりであり、本剤の初回投与後 24 時間及び 48 時間の血漿中セラミド濃度は増加した。投与 52 週時においても血漿中セラミド濃度は投与後に僅かに増加したが、増加の程度は初回投与時に比較して小さかった。投与期間を通じて、本剤投与により各時点の投与前の血漿中セラミド濃度は減少した。

表 50 DFI12712 試験（主要評価期）における血漿中セラミド濃度の推移

測定時点		プラセボ群	本剤群
初回投与時	投与前	4.14±0.95 (18 例)	3.71±1.19 (18 例)
	投与 24 時間後	4.56±0.84 (18 例)	8.30±2.50 (18 例)
	投与 48 時間後	4.57±1.67 (18 例)	8.17±2.58 (18 例)
投与 26 週時	投与前	3.89±0.78 (17 例)	2.70±1.00 (18 例)
	投与 24 時間後	4.01±0.82 (17 例)	5.13±2.16 (18 例)
	投与 48 時間後	4.18±0.84 (17 例)	4.77±2.31 (18 例)
投与 52 週時	投与前	4.06±1.22 (16 例)	2.36±0.76 (18 例)
	投与 24 時間後	4.25±0.98 (15 例)	4.65±2.00 (18 例)
	投与 48 時間後	4.04±0.90 (16 例)	3.87±1.83 (18 例)

単位：mg/L、平均値±標準偏差

DFI12712 試験（主要評価期）における IL-8 の推移は表 51 のとおりであり、試験期間を通じて経時的に減少し、投与 52 週時点における治験薬投与前、投与終了後 24 時間及び 48 時間では、本剤群でプラセボ群に比較して低い結果であった。

表 51 DFI12712 試験（主要評価期間）における IL-8 の推移

測定時点		プラセボ群	本剤群
初回投与時	投与前	24.05 [10.4, 2928.0] (18 例)	18.25 [4.8, 2928.0] (18 例)
	投与 24 時間後	25.70 [11.5, 2928.0] (18 例)	23.60 [6.5, 2928.0] (18 例)
	投与 48 時間後	27.00 [8.5, 2928.0] (18 例)	26.15 [7.1, 2928.0] (18 例)
投与 26 週時	投与前	23.60 [6.7, 2928.0] (15 例)	15.40 [5.0, 2928.0] (18 例)
	投与 24 時間後	28.40 [12.7, 2928.0] (15 例)	18.45 [9.7, 2928.0] (18 例)
	投与 48 時間後	28.90 [11.3, 2928.0] (15 例)	19.30 [8.0, 2928.0] (18 例)
投与 52 週時	投与前	20.50 [10.2, 2928.0] (15 例)	9.70 [5.7, 29.0] (18 例)
	投与 24 時間後	24.10 [10.9, 2928.0] (14 例)	10.90 [4.9, 25.4] (18 例)
	投与 48 時間後	21.10 [8.8, 2928.0] (15 例)	12.20 [6.6, 30.4] (18 例)

単位：ng/L、中央値 [範囲]

また、心拍数及び血圧への影響について、DFI12712 試験（主要評価期）におけるバイタルサインの評価から、心拍数及び血圧に影響が認められたと判断された症例は表 52 のとおりであった。

表 52 DFI12712 試験（主要評価期）における心拍数及び血圧の変動

		プラセボ群 (18 例)	本剤群 (18 例)
心拍数 ^{a)}	増加	5.6 (1)	0 (0)
	低下	11.1 (2)	5.6 (1)
収縮期血圧 ^{b)}	増加	11.1 (2)	22.2 (4)
	低下	50.0 (9)	44.4 (8)
拡張期血圧 ^{c)}	増加	5.6 (1)	11.1 (2)
	低下	16.7 (3)	22.2 (4)

発現割合% (発現例数)

a) 120 bpm 以上かつベースラインから 20 bpm 以上増加した場合を増加、50 bpm 以下かつベースラインから 20 bpm 以上減少した場合を低下

b) 160 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上増加した場合を増加、95 mmHg 以下かつベースラインより 20 mmHg 以上減少した場合を低下

c) 110 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上増加した場合を増加、45 mmHg 以下かつベースラインより 10 mmHg 以上減少した場合を低下

次に、セラミド等のスフィンゴミエリンの異化代謝産物の上昇に伴って生じる可能性があると考えられる個別の事象として、7.R.2.1 項で記載した IAR 以外に、トランスアミナーゼ上昇及びサイトカイン放出症候群の発現状況について、以下のとおり検討した。

実施した臨床試験において、トランスアミナーゼ (ALT 又は AST) 値の基準範囲上限の 2 倍を超える上昇は、成人患者では、DFI12712 試験の主要評価期に本剤群で 4/18 例、継続投与期にプラセボ/本剤群で 3/16 例、小児患者では、DFI13803 試験において 7/20 例に認められた。いずれも用量漸増期間中において投与終了後 24～48 時間に上昇が認められたが、次回投与時には減少する傾向が認められ、いずれの症例においても投与期間中に投与前の値又は基準値範囲内まで低下した。トランスアミナーゼ上昇に対

する対応として、体内に蓄積されたスフィンゴリエリンの量を緩徐に減少させ、それによって本薬投与後に生成されるセラミド濃度のピークを抑えることを目的に、漸増投与法を用いることとしている。また、本薬の投与前及び用量漸増期間中は各投与にあたってトランスアミナーゼ（ALT 及び AST）値を確認し、用量調節の要否又は投与の可否を判断する旨を添付文書において注意喚起する予定である。

サイトカイン放出性症候群については、実施した臨床試験においては認められず、DFI12712 試験における IL-8 の推移（表 51）も踏まえると、現時点でサイトカイン放出症候群に関する注意喚起の必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。非臨床試験においてスフィンゴリエリンの異化代謝産物であるセラミド等の濃度の上昇が認められ、その急激な上昇に伴うと考えられる炎症誘発性サイトカインの増加や死亡した個体も認められていることから、スフィンゴリエリンの異化代謝産物の上昇に伴って発現する可能性のある事象は本剤投与時の潜在的なリスクと考えられる。その急激な上昇を防ぐため、本剤の用量として低用量から投与を開始し、維持用量まで漸増投与した各臨床試験の結果、トランスアミナーゼ上昇については、用量漸増期において、本剤を投与した後にトランスアミナーゼ上昇があった症例が認められているものの、いずれも一過性であり、本剤の投与は継続されている。血漿中のセラミド濃度については、投与毎に本剤の薬理作用に起因すると考えられる一過性の上昇は認められたものの、IL-8 の上昇やサイトカイン放出症候群の発現は認められておらず、また、心血管系への影響についても、血压及び心拍数の低下が認められた症例の割合はプラセボ群と比較して本剤群で同程度であり、臨床試験で認められた心血管系の有害事象の発現状況も踏まえると、現時点では臨床試験において大きな懸念は示されていないものとする。以上を踏まえると、現時点では上記の事象について臨床的に問題となる結果は得られていないものとする。ただし、セラミド等のスフィンゴリエリンの異化代謝産物は本剤投与時の安全性に影響を及ぼす可能性があることを踏まえると、本剤の投与方法として漸増投与を明確に規定することは重要であり、また、申請者も説明するように、本剤の投与前及び用量漸増期間中にトランスアミナーゼ値を確認し、用量調節の要否又は投与の可否を判断する旨を注意喚起することは適切と考える。また、製造販売後においても引き続きスフィンゴリエリンの異化代謝産物の上昇に伴うと考えられる事象について、情報収集することが適切と考える。

7.R.2.3 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。DFI12712 試験の主要評価期において、本剤群では、本剤投与後に抗本薬抗体が陽性となった被験者の割合は 22.2%（4/18 例）、ベースライン時に抗本薬抗体陽性であった被験者は 2 例であった。プラセボ群では、ベースライン時に抗本薬抗体陽性であった被験者は 4 例であった。中和抗体については、本剤群 2 例及びプラセボ群 2 例において酵素活性を阻害する抗体が認められた。

DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験の併合解析¹⁴⁾における抗本薬抗体の有無別の有害事象の発現状況は、表 53 のとおりであった。

表 53 抗本薬抗体の有無別の有害事象の発現状況（併合解析対象集団）

抗本薬抗体	小児（20 例）		成人（39 例）		全体（59 例）	
	陽性 (12 例)	陰性 (8 例)	陽性 (13 例)	陰性 (26 例)	陽性 (25 例)	陰性 (34 例)
すべての有害事象	100 (12)	100 (8)	100 (13)	96.2 (25)	100 (25)	97.1 (33)
重篤な有害事象	50.0 (6)	37.5 (3)	30.8 (4)	19.2 (5)	40.0 (10)	23.5 (8)
IAR ^{a)}	83.3 (10)	25.0 (2)	69.2 (9)	46.2 (12)	76.0 (19)	41.2 (14)
アナフィラキシー反応	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 投与開始から 24 時間以内に発現し、治験責任医師が「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断した有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、成人及び小児のいずれにおいても抗本薬抗体陽性例で陰性例より高かったが、いずれの集団でも 2 例以上認められた事象はなく、特定の傾向は認められなかった。また、抗本薬抗体陽性例において IAR の発現割合が高かったが、臨床試験で認められたいずれの IAR も管理可能であり、投与中止に至るものはなかった。ただし、添付文書においては患者の抗本薬抗体の発現の有無に関わらず過敏症及び IAR に対して注意喚起する予定である。

DFI12712、DFI13412、DFI13803 及び LTS13632 試験における併合解析において、抗本薬抗体の有無別の主な有効性の結果は表 54 のとおりであり、成人及び小児のいずれも抗本薬抗体の有無にかかわらず同様であった。

表 54 抗本薬抗体の有無別の主な有効性の結果（ベースラインからの変化率、併合解析対象集団）

評価項目	測定時点	成人（39 例）		小児（20 例）	
		陽性 (13 例)	陰性 (26 例)	陽性 (12 例)	陰性 (8 例)
脾容積（MN）	ベースライン	10.4±4.3	12.0±4.6	18.7±8.7	19.4±9.5
	投与 52 週時	−38.9±6.3	−37.0±8.0	−49.9±10.2	−48.1±9.5
血小板数（10 ⁹ /L）	ベースライン	128.6±34.7	111.7±41.5	144.8±72.6	127.1±45.2
	投与 52 週時	16.3±7.7	15.4±20.0	35.7±43.0	31.8±27.5

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。抗本薬抗体が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響について、有効性に対しては抗本薬抗体の有無による明確な影響は認められないものと考えるが、安全性については、抗本薬抗体陽性例で陰性例に比較して重篤な有害事象や IAR の発現割合が高い傾向にあった。抗本薬抗体陽性例においては投与中断に至った事象も一部認められたが、投与再開が可能であり、認められた IAR 等の各事象についてその多くは軽度及び中等度であったこと等を踏まえると、抗本薬抗体陽性例における安全性プロファイルは許容可能と考えるが、製造販売後においても抗本薬抗体を測定した場合には情報収集し、抗本薬抗体陽性例における安全性等について引き続き検討することが適切と考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。現時点では、ASMD の疾患を改善する又は疾患の進行を遅延させる治療法はなく、承認された治療薬は存在しない。本薬は rhASM であり、小児及び成人の ASMD 患者に対する ERT 薬として開発した。成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験では、主要評価項目とした予測%DLco 及び脾容積についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、安全性プロファイルも許容可能であった。小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験では、予測%DLco、脾容積等について改善する傾向が認められ、全年齢コホートで良好な忍容性を示した。

以上より、本剤は、成人及び小児 ASMD 患者に対する有効性が期待され、ASMD 患者に対する新たな治療選択肢として期待できることから、効能・効果を「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症（ASMD）」とすることが適切と考える。

なお、DFI12712 及び DFI13803 試験においては、慢性内臓型又は慢性内臓神経型の ASMD 患者が組み入れられ、乳児内臓神経型に対して本剤を投与した経験はない。本薬は血液-脳関門を通過しないことから、乳児内臓神経型 ASMD 患者に認められる進行性の神経変性に対する有効性は期待できないものの、当該患者においても中枢神経系以外の臨床症状に対しては効果が期待できるものと考ええる。添付文書においては、乳児内臓神経型に対する臨床試験での本剤の使用経験はない旨及び中枢神経症状に対する有効性は検討されていない旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。実施した臨床試験において本剤の ASMD 患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。本邦において、ASMD を効能・効果として承認された薬剤はないことから、本剤は、ASMD に対する新たな治療薬として位置付けられ、医療現場に提供する意義はあるものと考ええる。また、本剤の効能・効果は「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」とすることが適切である。

また、ASMD 患者のうち、乳児内臓神経型の患者については、臨床試験に組み入れられておらず、本剤は血液-脳関門を通過しないことから中枢神経症状に対する有効性は期待できないが、得られた臨床試験成績を踏まえると、乳児内臓神経型の患者に対して中枢神経症状以外の臨床症状に対する治療を目的とした本剤の投与を制限する必要はなく、臨床試験での本剤の使用経験はない旨を情報提供するとの申請者の方針は適切と考える。なお、本剤は血液-脳関門を通過しないことから、中枢神経症状に対する有効性は認められていない旨を注意喚起することが適切である。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。非臨床試験では、ASMKO マウスに本薬を単回投与した結果、炎症誘発性サイトカイン濃度の用量依存的な増加が認められたが、用量を漸増して反復投与したところ、炎症誘発性サイトカイン濃度の増加は認められなかったことから（「3.R.2 スフィンゴミエリンの異化代謝産物によるサイトカインへの影響について」の項を参照）、臨床試験においては用量漸増法が用いられた。

第 I 相試験（SPHINGO00605 試験）において、成人 ASMD 患者に本剤 0.03、0.1、0.3、0.6 又は 1.0 mg/kg を単回投与した結果、0.1 mg/kg までの用量では忍容性は良好であったが、用量の増加に伴い血中ビリルビン増加（0.03 mg/kg 群：0/3 例、0.1 mg/kg 群：1/3 例、0.3 mg/kg 群：0/2 例、0.6 mg/kg：1/2 例、1.0 mg/kg 群：1/1 群）の発現が増加する傾向が認められる等、高用量を投与した際に安全性上の懸念が認められた。したがって、成人 ASMD 患者を対象に本剤の有効性等を検討する DFI12712 試験では、目標用量である 3.0 mg/kg に到達するまで、用量漸増法として 0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0 及び 3.0 mg/kg の順に隔週投与と設定した。維持用量については、非臨床薬理試験において、ASMKO マウスに本薬 0.1、0.3、1 又は 3.0 mg/kg を隔週投与した結果、肺機能に関する症状を治療するためには 3.0 mg/kg の投与が必要と判断されたことから、本剤 3.0 mg/kg を臨床試験における維持用量として設定した。

成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験では、治験薬が投与された 36 例中、治験実施計画書の不遵守により治験中止に至ったプラセボ群の 1 例を除く 35 例が主要評価期を完了し、安全性に大きな問題は認められなかった。小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験では、安全性を考慮し、初回用量を 0.03 mg/kg とした上で、その後は成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験と同様の漸増方法を用いた結果、本剤が投与された 20 例全例が試験を完了した。DFI12712 試験の主要評価期及び DFI13803 試験において、1 例を除く全例が目標用量である 3.0 mg/kg の投与を受け、予測%DLco、脾容積、肝容積、

血小板数等の各評価項目について改善が認められた。以上の試験成績を踏まえ、成人では 0.1 mg/kg、小児では 0.03 mg/kg から投与開始し、その後各臨床試験の規定どおりに漸増し、3.0 mg/kg を維持用量とすることが適切と考える。

また、DFI12712 及び DFI13803 試験においては、投与速度について、投与量及び小児の場合は体重も考慮して予め規定された容量となるよう生理食塩液で希釈したのち、各投与タイミングで段階的に投与速度を上げて投与された。投与を中断した場合は、規定された投与タイミングでの投与を行わなかった回数に応じて中断直前の用量に減量した上で投与を再開し、再開後の用量が維持用量である 3.0 mg/kg 未満の場合は規定された用量漸増法により増量することとされた。添付文書においては、これらの臨床試験で設定した投与速度並びに休薬及び投与再開時の規定についても、用法及び用量に関連する注意の項に記載することとする。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績における本剤投与時の有効性及び安全性の結果（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）を踏まえ、本剤の用法・用量について、DFI12712 及び DFI13803 試験で設定されたとおり、維持用量として 3.0 mg/kg を隔週点滴静脈内投与とすることに問題はない。また、炎症誘発性サイトカインの放出等を誘発する可能性のあるスフィンゴミエリンの異化代謝産物であるセラミド等の濃度の急激な上昇を防ぐために、本剤を漸増投与することは重要と考えられ、DFI12712 及び DFI13803 試験での規定を踏まえ、成人では 0.1 mg/kg、小児では 0.03 mg/kg の用量で本剤の投与を開始し、それぞれ各試験で設定された漸増方法を用法・用量において規定することが適切である。さらに、DFI12712 及び DFI13803 試験においては複数回休薬した後、本剤の投与が再開された症例も認められたものの、いずれの患者においても再開後に本剤の投与が継続され、DFI12712 試験の主要評価期及び DFI13803 試験において本剤が投与された全例で試験を完了していることを踏まえると、投与速度並びに休薬及び投与再開時の規定についても臨床試験での設定を添付文書に記載するとの申請者の方針は適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。ASMD 患者に対して本剤が投与された症例数は限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に安全性及び有効性を評価することを目的とし、特定使用成績調査を実施する。観察期間は、DFI12712 試験における観察期間（最長 5 年 3 カ月）も踏まえ、患者毎に登録時から調査期間終了時まで（最短 1 年間、最長で 5 年間（見込み））とする。また、本剤の対象となる ASMD は非常に稀な疾患であり、現在本邦で登録が見込まれる患者は 3 例であり、登録期間を延長してもさらなる患者の組入れが見込まれる可能性は極めて低いことから、登録期間は 4 年とする。安全性については IAR、その他の副作用の発現状況や AST、ALT 等を、有効性については、DLco 等の肺機能検査、脾容積、肝容積等を情報収集する。

機構は、以下のように考える。本剤が投与された症例数は限られていること等から、本剤の安全性及び有効性を把握するために、本剤が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施することが適切である。申請者の提示する製造販売後調査計画は概ね適切と考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の ASMD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は ASMD に対する酵素補充療法を可能とする薬剤であり、ASMD に対する薬剤治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 2 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ゼンフォザイム点滴静注用 20 mg
[一 般 名] オリブダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。成人 ASMD 患者を対象とした DFI12712 試験において、主要評価項目である予測%DLco 及び脾容積についてプラセボ群に対する優越性が示されている。また、副次評価項目とされた肝容積や血小板数に関する結果や、これらの各評価項目について本剤長期投与時にもその改善が維持される傾向にあることも踏まえると、成人 ASMD 患者における本剤の有効性は示されているものと考ええる。小児 ASMD 患者を対象とした DFI13803 試験においても、脾容積、肝容積、血小板数、予測%DLco 及び身長 Z スコアについて、ベースライン時から改善する傾向及び本剤長期投与時にもその改善が維持される傾向が認められており、脾容積等の各評価項目について成人と同程度の結果が得られていること等も踏まえると、小児 ASMD 患者に対する本剤の有効性も期待できる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、本剤投与時に特に注目すべき事象である過敏症関連の有害事象及び IAR、スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響並びに抗体産生による影響等について、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。実施した臨床試験において本剤の ASMD 患者に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能である。本邦において、ASMD を効能・効果として承認された薬剤はないことか

ら、本剤は、ASMD に対する新たな治療薬として位置付けられ、医療現場に提供する意義はあり、また、本剤の効能・効果は「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」とすることが適切と判断した。

また、乳児内臓神経型の ASMD 患者では、本剤が血液-脳関門を通過しないことから中枢神経症状に対する有効性は期待できないと考えられ、臨床試験にも組み入れられていないが、当該患者においても中枢神経症状以外の臨床症状に対する治療を目的とした本剤の投与を制限する必要はないと判断した。ただし、臨床試験での本剤の使用経験はない旨を情報提供すること、及び本剤は血液-脳関門を通過しないことから、中枢神経症状に対する有効性は認められていない旨を注意喚起することが適切である。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- ・ 酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の名称に関して、従来はニーマンピック病 A 型及び B 型とされている。近年、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症の名称が使用されつつあるが、本邦における医療現場ではニーマンピック病 A 型及び B 型との名称が使用されることも十分に想定されることから、両疾患は同一の疾患であることを情報提供することが重要である。

機構は、資材も用いてニーマンピック病 A 型及び B 型と ASMD が同一の疾患であることを医療現場に対して情報提供するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。提出された臨床試験成績における本剤投与時の有効性及び安全性の結果を踏まえ、本剤の用法・用量について、DFI12712 試験及び DFI13803 試験で設定されたとおり、維持用量として 3.0 mg/kg を隔週点滴静脈内投与とすることに問題はない。また、炎症誘発性サイトカインの放出等を誘発する可能性のあるスフィンゴミエリンの異化代謝産物の濃度の急激な上昇を防ぐために、本剤を漸増投与することは重要であり、DFI12712 試験及び DFI13803 試験での規定を踏まえ、成人では 0.1 mg/kg、小児では 0.03 mg/kg の用量で本剤の投与を開始し、それぞれ各試験で設定された漸増方法を用法・用量において規定することが適切である。さらに、DFI12712 試験及び DFI13803 試験においては複数回休薬した後、本剤の投与が再開された症例も認められたものの、いずれの患者においても再開後に本剤の投与が継続され、DFI12712 試験の主要評価期及び DFI13803 試験において本剤が投与された全例で試験を完了していることから、投与速度並びに休薬及び投与再開時の規定についても臨床試験での設定を添付文書に記載することが適切であると考ええる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員から支持する旨の意見の他、追加で以下のような意見が示された。

- ・ 国内における患者数を考慮すると、実施可能性上、現時点では調査期間を一定程度の期間で区切るなどの申請者の方針は理解できるが、本邦において本剤が投与された経験は限られることから、製造販売後においては本剤が投与された患者について可能な限り情報を収集することが適切である。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 55 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 56 及び表 57 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査が終了した後であっても新たな投与患者が把握できた場合には、

当該患者に対する安全性情報の収集体制を強化することを申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ Infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応 ・ スフィンゴミエリンの異化代謝産物による影響（トランスアミナーゼの上昇等）	該当なし	・ 長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 長期投与時の有効性		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（全例調査） ・ 製造販売後臨床試験^{a)}	・ 特定使用成績調査（全例調査）	・ 市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に DFI12712 試験（日本人患者 1 例を対象）を製造販売後臨床試験に切り替えて試験を実施

表 57 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ASMD 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最大 6 年間）
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、安全性評価（有害事象等）、有効性評価（脾容積、肝容積、DLco 等）等

1.6 製剤の有効期間の設定及び製剤の品質について

申請者より、製法 B 原薬で製造された製剤 3 ロットの長期保存試験成績について、それぞれ ■、■ 及び ■ カ月時点の力価（細胞内取込み試験）の試験成績が追加提出され、いずれのロットにおいても力価（細胞内取込み試験）の結果に明確な変化は認められなかった。

機構は、申請製法の製剤の有効期間について、ガラスバイアル及びクロロブチルゴム栓を用いて 2～8℃で保存するとき、60 カ月とすることは受入れ可能と判断した。

また、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症

[用法・用量]

通常、オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、以下の用量漸増法に従い、本剤の開始用量及びその後の用量を隔週点滴静脈内投与する。維持用量は、通常、1 回体重 1 kg あたり 3 mg とする。

成人患者における用量漸増法		小児患者における用量漸増法	
初回投与（初日）	0.1 mg/kg	初回投与（初日）	0.03 mg/kg
2 回目投与（2 週目）	0.3 mg/kg	2 回目投与（2 週目）	0.1 mg/kg
3 回目投与（4 週目）	0.3 mg/kg	3 回目投与（4 週目）	0.3 mg/kg
4 回目投与（6 週目）	0.6 mg/kg	4 回目投与（6 週目）	0.3 mg/kg
5 回目投与（8 週目）	0.6 mg/kg	5 回目投与（8 週目）	0.6 mg/kg
6 回目投与（10 週目）	1 mg/kg	6 回目投与（10 週目）	0.6 mg/kg
7 回目投与（12 週目）	2 mg/kg	7 回目投与（12 週目）	1 mg/kg
8 回目以降の投与（14 週目以降）	3 mg/kg	8 回目投与（14 週目）	2 mg/kg
		9 回目以降の投与（16 週目以降）	3 mg/kg

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASM	Acid sphingomyelinase	酸性スフィンゴミエリナーゼ
ASMD	Acid sphingomyelinase deficiency	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症
ASMKO	Acid sphingomyelinase knockout	酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウト
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DL _{co}	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOPC	End of production cell	生産培養終了後の細胞
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IAR	Infusion associated reaction	注入関連反応
ICH Q5A (R1) ガイドライン	－（該当なし）	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	－（該当なし）	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	－（該当なし）	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
icIEF	Image capillary Isoelectric Focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動法
k _{cat}	Turnover number	代謝回転数
KC/GRO	Keratinocyte chemoattractant/growth-regulated oncogene	ケラチノサイト走化性／成長調節性癌遺伝子
K _m	Michaelis constant	ミカエリス定数
lyso-SPM	Lyso-sphingomyelin	リゾスフィンゴミエリン
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MIP-1 α	Macrophage inflammatory protein-1 α	マクロファージ炎症性タンパク質-1 α
mITT	Modified intent-to-treat	－（該当なし）
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル

MN	Multiples of normal	正常値に対する倍数
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
M6P	Mannose-6-phosphate	マンノース-6-リン酸
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
rhASM	Recombinant human acid sphingomyelinase	遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ
RP-UHPLC	Reverse Phase-Ultra High Performance Liquid Chromatography	逆相超高速液体クロマトグラフィー
SD	Sprague-Dawley	－（該当なし）
■	■	■
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SPH	Sphingosine	スフィンゴシン
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SRS	Splenomegaly-related score	脾腫関連スコア
S1P	Sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン-1-リン酸
TNF α	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
製法 A 原薬	－（該当なし）	製法 A で製造した原薬
製法 A 製剤	－（該当なし）	製法 A 原薬を用いて製造した製剤
製法 B 原薬	－（該当なし）	製法 B で製造した原薬
製法 B 製剤	－（該当なし）	製法 B 原薬を用いて製造した製剤
日局	－（該当なし）	日本薬局方
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	ゼンフォザイム点滴静注用 20 mg
本薬	－（該当なし）	オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）