

総合製品情報概要

遺伝子組換え酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症治療剤

薬価基準収載

ゼンフォザイム[®] 点滴静注用 20mg

オリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与によりinfusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。重篤なinfusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[1.、8.1、11.1.1参照]

目次

開発の経緯	3
特徴(特性)	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
1. 警告	5
2. 禁忌	5
3. 組成・性状	5
4. 効能又は効果	5
5. 効能又は効果に関連する注意	5
6. 用法及び用量	6
7. 用法及び用量に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
10. 相互作用	8
11. 副作用	8
13. 過量投与	9
14. 適用上の注意	9
15. その他の注意	9
臨床成績	10
日本を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(DFI12712試験[ASCEND試験])	10
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DFI13803試験[ASCEND-Peds試験])	21
薬物動態	29
血中濃度	29
分布	32
代謝	32
排泄	32
薬効薬理	33
作用機序	33
臨床薬理試験	33
非臨床試験	36
安全性薬理試験及び毒性試験	39
安全性薬理試験	39
毒性試験	41
有効成分に関する理化学的知見	45
製剤学的事項	46
取扱い上の注意	46
包装	46
関連情報	46
主要文献	47
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	47

開発の経緯

ゼンフォザイム[一般名:オリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え)]は、小児及び成人の酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症(ASMD:acid sphingomyelinase deficiency)患者における中枢神経系(CNS:central nervous system)以外の症状に対する酵素補充療法を目的とした遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼである。

ASMDは、ニーマン・ピック病(NPD:Niemann-Pick disease)A型及びB型として知られている常染色体潜性(劣性)単一遺伝子疾患であり、ASMD患者では、酸性スフィンゴミエリナーゼ(ASM:acid sphingomyelinase)をコードする遺伝子であるスフィンゴミエリンホスホジエステラーゼ1(SMPD1)の変異により活性が低下したASMが発現し、スフィンゴミエリン(SPM:sphingomyelin)代謝に関連したさまざまな障害が発現する。ASMは、SPMのセラミド及びホスホコリンへの加水分解を触媒するため^{1,2)}、ASM活性の低下により、主に脾臓、肝臓、肺、骨髄及びリンパ節といった細網内皮系組織に存在する単球マクロファージ系細胞のライソゾーム内にSPMの蓄積が進行する。重症になると、神経が影響を受けることもある³⁾。ASMDは表現型の特徴により、乳児内臓神経型(NPD-A型)、慢性内臓型(NPD-B型)及び慢性内臓神経型(NPD-A/B型)に分類される⁴⁾。

オリプダーゼ アルファは静脈内に投与された後、全身に分布し、受容体を介した細胞内取り込み(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、ライソゾームへと輸送される。オリプダーゼ アルファの非臨床試験では、ASM活性が完全に欠損し、ASMDの全身症状及び神経症状の両方の特徴を発現したASMノックアウト(ASMKO)マウスに静脈内投与した結果、肝臓及び脾臓に蓄積したSPMの減少がみられた。

海外では、2006年より成人ASMD患者を対象とした第I a相用量漸増単回投与試験(SPHINGO00605試験)が開始され、さらに成人ASMD患者を対象とした患者内用量漸増法による第I b相用量漸増反復投与試験(DFI13412試験)が実施された。その後、2015年より成人ASMD患者を対象とした国際共同第II/III相臨床試験(DFI12712試験[ASCEND試験])及び小児ASMD患者を対象とした海外第I/II相臨床試験(DFI13803試験[ASCEND-Peds試験])が実施され、ASMD治療におけるゼンフォザイムの有効性及び安全性が検討され、臨床的有用性が示された。また、DFI13412試験から移行した成人ASMD患者及びDFI13803試験から移行した小児ASMD患者を対象とした長期継続投与試験(LTS13632試験)が2013年12月から2023年9月まで実施され、ゼンフォザイム長期投与による安全性及び有効性が検討された。

ゼンフォザイムは、米国及び欧州において希少疾病用医薬品の指定を受けている。さらに米国では2015年5月にBreakthrough Therapy指定を、欧州では2017年5月にPRIME(Priority Medicines)指定を受けた。本邦では、2017年4月に先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、また、2020年9月に希少疾病用医薬品として指定を受け、2022年3月に「酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症」を効能又は効果として承認を取得した。

特徴(特性)

1. ゼンフォザイムは、酸性スフィンゴミエリナーゼの遺伝子組換え製剤であり、世界で初めて承認された酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症 (ASMD) に対する酵素補充療法製剤です。
2. ゼンフォザイムの静脈内投与により、肝臓及び脾臓に蓄積していたスフィンゴミエリンが減少しました。(マウス)
(36～38ページ参照)
3. 成人ASMD患者を対象としたASCEND試験(国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験)において、主要評価項目である予測%DL_{co}*¹のベースラインから52週時までの変化率は、ゼンフォザイム群で21.97%、プラセボ群で2.96%であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められました [p=0.0004(検証的な解析結果)、MMRM*^{2,3}]。また、脾容積(MN*⁴)のベースラインから52週時までの変化率は、ゼンフォザイム群で-39.45%、プラセボ群で0.48%であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められました [p<0.0001(検証的な解析結果)、MMRM*^{2,3}]。
(13ページ参照)
4. 小児ASMD患者を対象としたASCEND-Peds試験(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験)において、探索的な有効性評価項目である予測%DL_{co}*¹のベースラインから52週時までの変化率は、32.94% [p=0.0053(名目上のp値)、回帰モデル*⁵]でした。また、脾容積(MN*⁴)のベースラインから52週時までの変化率は、-49.21% [p<0.0001(名目上のp値)、回帰モデル*⁵]でした。
(25、28ページ参照)
5. ゼンフォザイムは、用量漸増法に従って隔週点滴静脈内投与を開始し、維持用量を1回体重1kgあたり3mgとします。
(D.I.ページ参照)
6. 重大な副作用として、infusion reaction(頭痛、蕁麻疹、発熱、悪心、嘔吐等)、アナフィラキシーが報告されています。(承認時)
主な副作用として、頭痛、悪心、嘔吐、腹痛、蕁麻疹、そう痒症、筋肉痛、発熱、C-反応性蛋白増加、リンパ節痛、過敏症、浮動性めまい、嗜眠、片頭痛、動悸、潮紅、低血圧、呼吸困難、咳嗽、上腹部痛、下痢、腹部不快感、下腹部痛、アフタ性潰瘍、消化不良、鼓腸、肝臓痛、発疹、紅斑、斑状皮疹、斑、丘疹、関節痛、筋骨格系胸痛、背部痛、関節腫脹、頸部痛、四肢痛、骨痛、筋痙縮、筋骨格不快感、腎臓痛、疲労、悪寒、無力症、非心臓性胸痛、疼痛、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、血清フェリチン増加、体温上昇、プロトロンビン時間延長、体重増加が報告されています。(承認時)
電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご確認ください。
(D.I.ページ参照)

*1 一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合

*2 mixed model for repeated measures

*3 ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点(26週時、52週時)及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。

欠測値はmissing at random(MAR)と仮定した。

*4 正常値に対する倍数

*5 ベースライン値を共変量として含めた。欠測値はmissing at random(MAR)と仮定した。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

2023年10月改訂(第4版)の電子化された添付文書に基づき作成

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

1. 警告

1. 警告

本剤の投与によりinfusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。重篤なinfusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [1.、8.1、11.1.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル中 ^{注1)}
有効成分	オリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え) ^{注2)}	21.2mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	10.0mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	9.0mg
	精製白糖	265mg
	L-メチオニン	79mg

注1) 1バイアルからオリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 20mgが投与できるよう、過量充填されている。

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。本剤は製造工程でウシ血清を使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色の凍結乾燥粉末
pH	6.2~6.8 ^{注3)}
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比) ^{注3)}

注3) 1バイアルを注射用水5.1mLで溶解した時

4. 効能又は効果

酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 乳児内臓神経型患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。

5.2 中枢神経系症状に対する有効性は認められていない。

6. 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1kgあたり3mgとする。

成人患者における用量漸増法

初回投与 (初日)	0.1mg/kg
2回目投与 (2週目)	0.3mg/kg
3回目投与 (4週目)	0.3mg/kg
4回目投与 (6週目)	0.6mg/kg
5回目投与 (8週目)	0.6mg/kg
6回目投与 (10週目)	1mg/kg
7回目投与 (12週目)	2mg/kg
8回目以降の投与 (14週目以降)	3mg/kg

小児患者における用量漸増法

初回投与 (初日)	0.03mg/kg
2回目投与 (2週目)	0.1mg/kg
3回目投与 (4週目)	0.3mg/kg
4回目投与 (6週目)	0.3mg/kg
5回目投与 (8週目)	0.6mg/kg
6回目投与 (10週目)	0.6mg/kg
7回目投与 (12週目)	1mg/kg
8回目投与 (14週目)	2mg/kg
9回目以降の投与 (16週目以降)	3mg/kg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 Body mass index (BMI) 30を超える患者では、以下の計算式で示す、BMI 30に相当する体重を用いて投与量を決定すること。

投与量の算出に用いる体重 (kg) = 30 × [身長(m)]²

7.2 初回投与時には投与前1ヵ月以内、用量漸増期間中及び休薬後の投与再開時には次回の投与前72時間以内に肝機能検査を行うこと。また、ALT又はASTが基準範囲上限の2倍超の場合は投与終了後72時間以内にも肝機能検査を行うこと。投与前及び投与後のALT又はASTが初回投与前の値を超え、かつ基準範囲上限を超えた場合は、次回投与時の減量又は休薬を検討すること。[7.4、8.3、9.3参照]

7.3 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液を用いて希釈した後に投与すること。本剤の投与速度は、下表を参考に、infusion reactionが発現していないことを確認しながら投与すること。[8.2、14.1.3、14.1.5参照]

成人患者における投与速度

投与量 (mg/kg)	投与時間(おおよその時間(分))	投与速度 (mL/hr)
0.1	35	ステップ 1: 20mL/hr 15~25分間 ステップ 2: 60mL/hr 10~20分間
0.3~3	220	ステップ 1: 3.33mL/hr 15~25分間 ステップ 2: 10mL/hr 15~25分間 ステップ 3: 20mL/hr 15~25分間 ステップ 4: 33.33mL/hr 155~165分間

小児患者における投与速度

投与量 (mg/kg)	投与時間(おおよその時間(分))	投与速度 (mg/kg/hr)
0.03	18	0.1mg/kg/hr
0.1	35	ステップ 1: 0.1mg/kg/hr 15~25分間 ステップ 2: 残りの投与は0.3mg/kg/hr
0.3	60	ステップ 1: 0.1mg/kg/hr 15~25分間 ステップ 2: 0.3mg/kg/hr 15~25分間 ステップ 3: 残りの投与は0.6mg/kg/hr
0.6	80	ステップ 1: 0.1mg/kg/hr 15~25分間
1	100	ステップ 2: 0.3mg/kg/hr 15~25分間
2	160	ステップ 3: 0.6mg/kg/hr 15~25分間
3	220	ステップ 4: 残りの投与は1mg/kg/hr

- 7.4 本剤の投与予定日から3日を超えた時点で休薬とみなし、休薬後に本剤の投与を再開する場合は、下表を参考に投与すること。投与再開後は、再開後の投与日から隔週投与とすること。[7.2参照]

用量漸増期に休薬した場合の次回の投与量

休薬回数	次回の投与量
1回休薬した場合	忍容性が認められた最後の投与量
2回連続して休薬し、かつ0.3mg/kgの投与をこれまでに受けている場合	忍容性が認められた最後の投与量から1段階減量した投与量(ただし、最小用量は0.3mg/kgとする)
2回以上連続して休薬し、かつ、これまでに0.3mg/kgの投与を受けていない場合	初回投与量
3回以上連続して休薬し、かつ0.3mg/kgの投与をこれまでに受けている場合	0.3mg/kg

いずれの場合でも投与再開以降は用量漸増法に従って投与すること。また、投与量が0.3mg/kg又は0.6mg/kgである場合は、用量漸増法に従って当該用量を2回投与すること。

維持期に休薬した場合の次回の投与量

休薬回数	次回の投与量
1回休薬した場合	維持用量(3mg/kg)
2回連続して休薬した場合	2mg/kgで投与を再開し、その後は維持用量(3mg/kg)を投与する。
3回以上連続して休薬した場合	0.3mg/kgで投与を再開し、投与再開以降は用量漸増法に従って投与する(0.3mg/kg及び0.6mg/kgについては当該用量を2回投与する)。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できない。用量漸増期においては特に観察を十分に行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合は、低用量で投与速度を下げた上で、忍容性を確認しながら投与すること。[1.、2.、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与中又は投与後24時間以内にinfusion reactionが発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reactionが発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療(解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。[1.、7.3、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 本剤の投与によりALT又はASTの上昇が認められることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、9.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

[1.、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 Infusion reactionの既往のある患者

[8.2、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

ALT又はASTが上昇する可能性がある。[7.2、8.3参照]

*9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後14日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。本薬を投与した動物試験(マウス)において胎児に外脳症が認められている。また、スフィンゴミエリンの異化代謝産物の一つであるセラミドが、ニワトリ胚の神経管の発生に影響を及ぼしたとの報告がある。[9.4参照]

*9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明であるが、本薬を投与した動物実験(マウス)において乳汁中に移行することが認められている。

9.7 小児等

1歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
定型抗精神病薬 クロルプロマジン等	本剤の作用が減弱する可能性がある。	酸性スフィンゴミエリナーゼの活性を阻害する可能性がある。
三環系抗うつ薬 イミプラミン等		
カチオン性両親媒性抗ヒスタミン薬 ロラタジン デスロラタジン エバスチン クレマスチン等		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (55.9%)、アナフィラキシー (1.7%)

本剤投与中又は投与終了後24時間以内に、頭痛、蕁麻疹、発熱、悪心、嘔吐等のinfusion reaction及びアナフィラキシーがあらわれることがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療(副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗炎症剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。[1.、2.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	2%以上10%未満
血液及びリンパ系		リンパ節痛
免疫系		過敏症
神経系	頭痛	浮動性めまい、嗜眠、片頭痛
心臓		動悸
血管		潮紅、低血圧
呼吸器		呼吸困難、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	上腹部痛、下痢、腹部不快感、下腹部痛、アフタ性潰瘍、消化不良、鼓腸
肝胆道系		肝臓痛
皮膚	蕁麻疹、そう痒症	発疹、紅斑、斑状皮疹、斑、丘疹
骨格筋系	筋肉痛	関節痛、筋骨格系胸痛、背部痛、関節腫脹、頸部痛、四肢痛、骨痛、筋痙縮、筋骨格不快感
腎及び尿路		腎臓痛
全身及び局所反応	発熱	疲労、悪寒、無力症、非心臓性胸痛、疼痛
臨床検査	C-反応性蛋白増加	ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、血清フェリチン増加、体温上昇、プロトロンビン時間延長、体重増加

** 13. 過量投与

13.1 症状

小児において、本剤の用量漸増期間中に成人患者における用量漸増法で投与され、肝機能検査値上昇、消化管出血を発現した症例や、投与開始から24時間以内に呼吸不全、低血圧を発現し死亡に至った症例が報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。過量に投与した場合は、直ちに投与を中止し、患者の状態を注意深く観察すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 冷蔵庫より投与に必要な数のバイアルを取り出し、室温になるまで放置すること。

14.1.3 1バイアルに日局注射用水5.1mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに溶解すること(オリプダーゼ アルファ(遺伝子組換え)濃度4mg/mL)。バイアルの振とう等は避けること。[7.3参照]

14.1.4 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、直ちに使用できない場合は、2~8℃で最長24時間又は25℃以下で最長12時間保存できる。

14.1.5 投与量に基づいて必要な量の溶解液をバイアルから抜き取り、下表の容量(mL)となるよう、シリンジ又は輸液バッグを用いて日局生理食塩液で希釈すること。実体重に基づく容量(mL)については、最終濃度が0.1mg/mLになるよう決定すること。また、シリンジ又は輸液バッグを静かに混和し、振とうしないこと。[7.3参照]

	体重3kg以上 10kg未満	体重10kg以上 20kg未満	体重20kg以上 (18歳未満の小児)	成人 (18歳以上)
投与量 (mg/kg)	容量(mL)	容量(mL)	容量(mL)	容量(mL)
0.03	実体重に基づく	実体重に基づく	5	—
0.1	実体重に基づく	5	10	20
0.3	5	10	20	100
0.6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

14.1.6 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後、直ちに使用できない場合は、2~8℃で最長24時間保存できるが、その後25℃以下で12時間以内に使用すること。

14.1.7 他剤との混合を行わないこと。

14.1.8 各バイアルは一回限りの使用とすること。未使用の溶解した薬液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 タンパク質を吸着しにくい0.2μmのインラインフィルターを用いて投与すること。

14.2.2 他剤との混注を行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対するIgG抗体が産生される可能性がある。

臨床試験において、酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症患者では42.4% (25/59例:成人患者13/39例、小児患者12/20例)に抗オリプダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち28.0% (7/25例:成人患者3/13例、小児患者4/12例)で中和抗体の産生が認められた。

15.2 非臨床試験に基づく情報

酸性スフィンゴミエリナーゼノックアウトマウスに本薬を用量漸増法を用いずに投与したところ、スフィンゴミエリンの急速な分解に伴うセラミド等の異化代謝産物の蓄積に起因すると考えられる毒性所見(心拍数低下、血圧低下、炎症誘発性サイトカインの上昇、肝細胞及び副腎の炎症、変性、壊死及びアポトーシス等)や、死亡した個体も認められたが、用量漸増法を用いて投与した場合、忍容性が認められた。

** 2023年10月改訂(第4版)

* 2023年7月改訂(第3版)

臨床成績

日本を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(DFI12712試験[ASCEND試験])

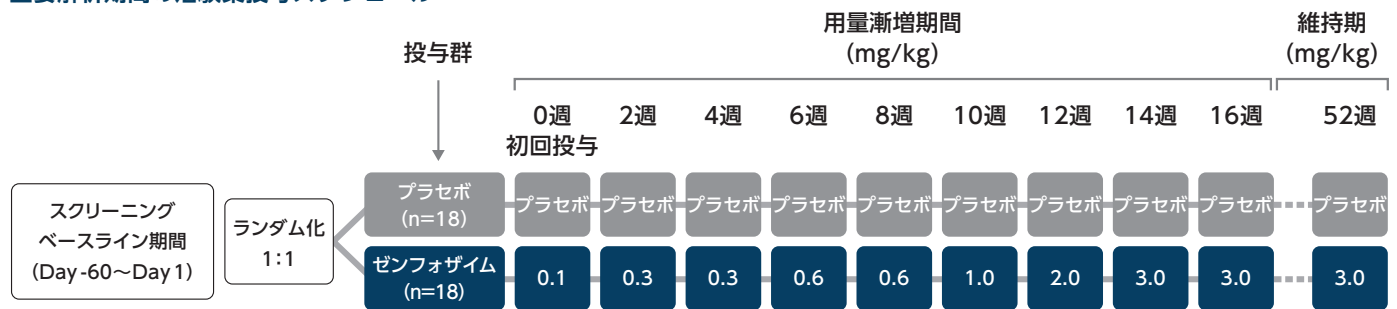
[成人ASMD患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験]^{5,6)}

5) 社内資料：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(DFI12712試験[ASCEND試験])[承認時評価資料]

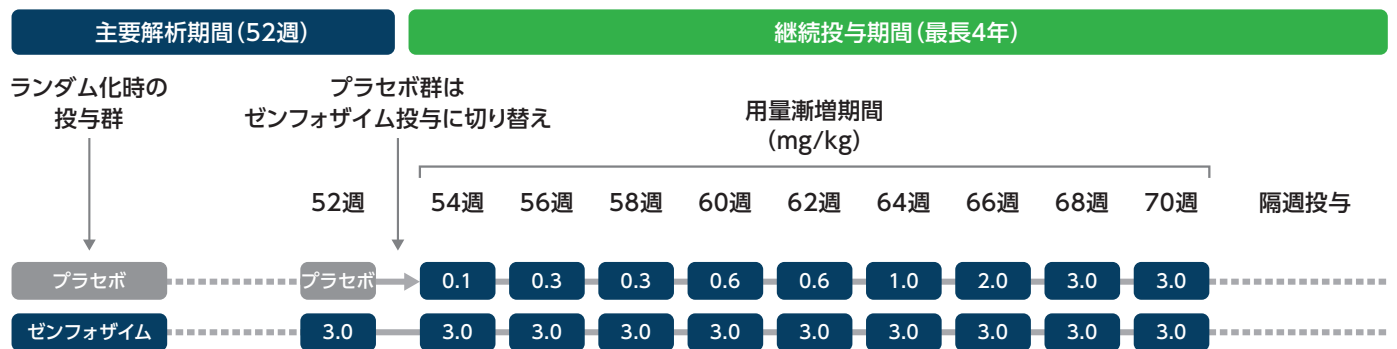
6) Wasserstein M, et al.: *Genet Med.* 2022; 24(7): 1425-1436. [本試験はSanofi Genzyme社(現Sanofi社)の資金提供により行われた]

(1) 試験概要

主要解析期間の治験薬投与スケジュール



継続投与期間の治験薬投与スケジュール



- 試験デザイン:** 多施設・国際共同、第Ⅱ/Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験(検証試験)
- 目的:** ASMD患者を対象に、ゼンフォザイムを隔週1回、52週間静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価する。
- 対象:** 18歳以上で、臨床的にASMDと診断され、予測%DL_{CO}が70%以下、磁気共鳴画像(MRI)で測定した脾容積が6MN以上、脾腫関連スコア(SRS)が5以上の患者36例(日本人患者1例を含む)
- 方法:** 患者をプラセボ群又はゼンフォザイム群に1:1でランダムに割り付け、ゼンフォザイム群では、ゼンフォザイムを3.0mg/kgの目標維持用量まで用量漸増(0.1、0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0、3.0mg/kg)しながら隔週1回点滴静脈内投与した。プラセボ群の患者は52週の主要解析期間終了後にゼンフォザイム投与に切り替え、ゼンフォザイム群の投与開始時と同様の用量漸増を54週時から行った。投与期間は、52週間の主要解析期間(盲検投与期間)及び最長4年の継続投与期間とした。患者は、いずれの期間においても盲検性を維持した。
- 主要評価項目:** 次の項目のベースラインから52週時までの変化率: 予測%DL_{CO}、脾容積(MN) [検証的解析項目]
- 副次有効性評価項目:** 次の項目のベースラインから52週時までの変化率: 肝容積(MN)、血小板数
次の項目のベースラインから52週時までの変化量: 簡易倦怠感尺度(BFI)の質問項目3で評価する疲労の重症度、簡易疼痛調査票(BPI-SF)の質問項目3で評価する疼痛の重症度、慢性疾患治療の機能評価(FACIT)呼吸困難ツールで評価する呼吸困難の重症度、SRS

三次有効性評価項目： 次の項目のベースラインから52週時までの変化量：胸部高分解能コンピュータ断層撮影 (HRCT) 及び胸部X線 (選択した実施医療機関) による肺画像検査のスコア

次の項目のベースラインから52週時までの変化率：肝機能検査 (AST、ALTなど)、空腹時脂質プロファイル (アポリポ蛋白B、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリドなど) など

安全性： Infusion reactionを含む有害事象、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、心電図、免疫原性検査など
解析計画： 主要解析期間の最後の患者の完了日 (2019年10月17日) 時点のカットオフデータに基づき解析を行った。

主要評価項目2項目及び副次有効性評価項目の解析は、mixed model for repeated measures (MMRM) を用い、modified intent-to-treat (mITT) 集団を対象に行った。mITT集団はランダム化され治験薬の投与を1回以上受けた全ての患者とした。仮説検定は両側とし、多重性の調整には、5%のfamily wise error rateを維持するために2段階gatekeeping法を用いた。有意水準は、Hochberg法に基づき、2つの主要評価項目のp値のうち高い方が5%未満の場合、2つの主要評価項目の両方が統計的に有意であるとした。

主要評価項目のうち、予測%DL_{co}のベースラインから52週時までの変化率は、MMRMにベースラインの値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点 (26週時、52週時) 及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含め、非構造化分散共分散行列を有し、制限付き最尤推定法により解析した。投与群間比較は、52週時における調整平均を用いた。解析には治験薬の投与中止の有無にかかわらず、ベースライン後の最初の12ヵ月間の全てのDL_{co}測定値を含めた。欠測値はmissing at random (MAR) と仮定した。脾容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率も同様の解析を実施した。2つの主要評価項目ではHochberg法を用い、少なくとも1項目で統計的有意差が認められた場合、本治験におけるゼンフォザイムの有効性が検証されたとした。

副次有効性評価項目は逐次検定法を行った。主要評価項目である予測%DL_{co}及び脾容積 (MN) の両方が統計的に有意であった場合、副次有効性評価項目は以下の順序で有意水準5%にて検定した。

- ・肝容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率
- ・血小板数のベースラインから52週時までの変化率
- ・BFIの質問項目3で評価する疲労の重症度のベースラインから52週時までの変化量
- ・BPI-SFの質問項目3で評価する疼痛の重症度のベースラインから52週時までの変化量
- ・FACIT呼吸困難ツールで評価する呼吸困難の重症度のベースラインから52週時までの変化量
- ・SRSのベースラインから52週時までの変化量

なお、BFIの質問項目3で評価する疲労の重症度のベースラインから52週時までの変化量において、両群間で統計的有意差が認められなかったため、以降の副次有効性評価項目の逐次検定を中止した。

三次有効性評価項目の解析は、mITT集団を対象にMMRMを用いて行ったが、多重性の調整は行わなかった。

主要評価項目、副次有効性評価項目及び三次有効性評価項目のベースラインから104週時までの変化率について、mITT集団を用い、ランダム化された投与群別に要約した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団 (mITTと同じ定義) を対象に、全ての有害事象、副作用、投与中止又は試験中止に至った全ての有害事象、infusion reaction、重篤な有害事象及び副作用並びに死亡に至った有害事象を、実際に投与された群ごとに要約した。有害事象の観察期間は、治験薬の初回投与から最終来院日又は治験薬の最終投与後30~37日のいずれか遅い方までの期間とした。

予測%DL_{co}：一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合、MN：正常値に対する倍数

(2) 患者背景

	ゼンフォザイム群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
年齢(歳) 中央値(範囲)	34.90(18.82~59.85)	24.08(18.59~65.91)
性別、例(%)		
男性	9(50.0%)	5(27.8%)
女性	9(50.0%)	13(72.2%)
人種、例(%)		
アジア人	1(5.6%)	1(5.6%)
白人	16(88.9%)	16(88.9%)
その他	1(5.6%)	1(5.6%)
診断されてからの経過(年)、平均値±標準偏差	14.8±13.4	18.9±13.7
診断時の年齢(歳)、平均値±標準偏差	21.4±20.3	14.6±16.1
ASM活性(末梢白血球)(nmol/hr/mg)、平均値±標準偏差	0.118±0.073	0.121±0.086
脾容積、例(%)		
重度の脾腫(>15MN)	5(27.8%)	3(16.7%)
予測%DLco、例(%)		
重度の低下(<40%)	3(16.7%)	4(22.2%)

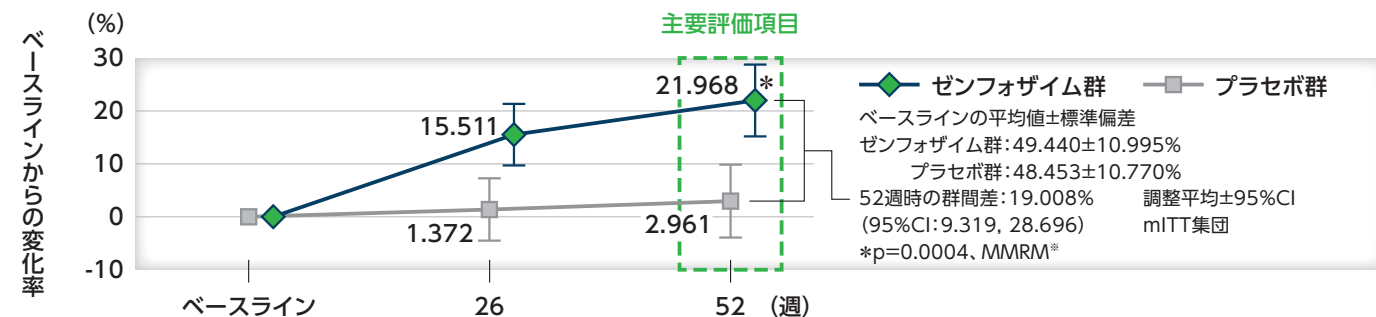
MN: 正常値に対する倍数、予測%DLco: 一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合

(3) 有効性

予測%DLcoのベースラインから52週時までの変化率[主要評価項目:検証的な解析結果]

予測%DLcoのベースラインから52週時までの変化率の調整平均(95%CI)は、ゼンフォザイム群で21.968%(15.177, 28.759)、プラセボ群で2.961%(-3.933, 9.854)であった。群間差は19.008%(9.319, 28.696)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた[p=0.0004(検証的な解析結果)、MMRM*]。

予測%DLcoのベースラインから52週時までの変化率



例数	期間		
ゼンフォザイム群	18	17	17
プラセボ群	18	17	17

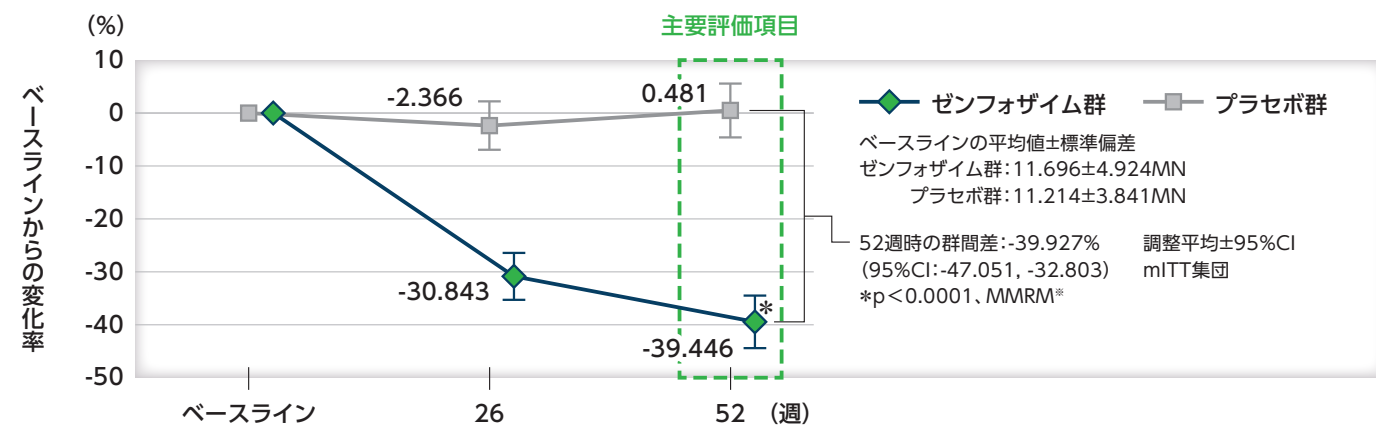
予測%DLco:一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合

※ ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点(26週時、52週時)及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。欠測値はmissing at random (MAR)と仮定した。

脾容積(MN)のベースラインから52週時までの変化率[主要評価項目:検証的な解析結果]

脾容積(MN)のベースラインから52週時までの変化率の調整平均(95%CI)は、ゼンフォザイム群で-39.446%(-44.398, -34.495)、プラセボ群で0.481%(-4.615, 5.577)であった。群間差は-39.927%(-47.051, -32.803)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた[p<0.0001(検証的な解析結果)、MMRM*]。

脾容積(MN)のベースラインから52週時までの変化率



例数	期間		
ゼンフォザイム群	18	18	18
プラセボ群	18	17	17

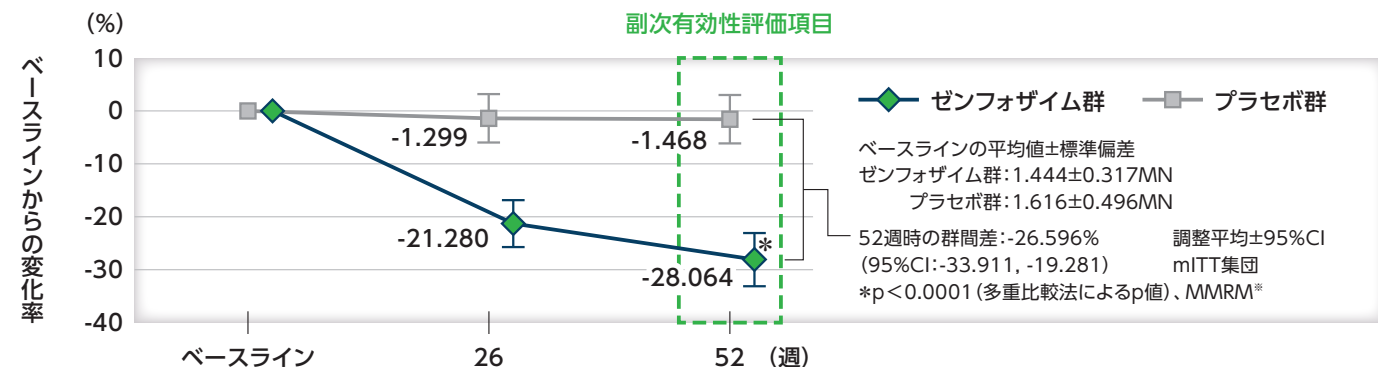
MN:正常値に対する倍数

※ ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点(26週時、52週時)及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。欠測値はmissing at random (MAR)と仮定した。

肝容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率 [副次有効性評価項目]

肝容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率の調整平均 (95%CI) は、ゼンフォザイム群で-28.064% (-33.142, -22.985)、プラセボ群で-1.468% (-6.655, 3.719)であった。群間差は-26.596% (-33.911, -19.281)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた [p<0.0001 (多重比較法によるp値)、MMRM*]。

肝容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率



例数	期間	
ゼンフォザイム群	18	17
プラセボ群	18	17

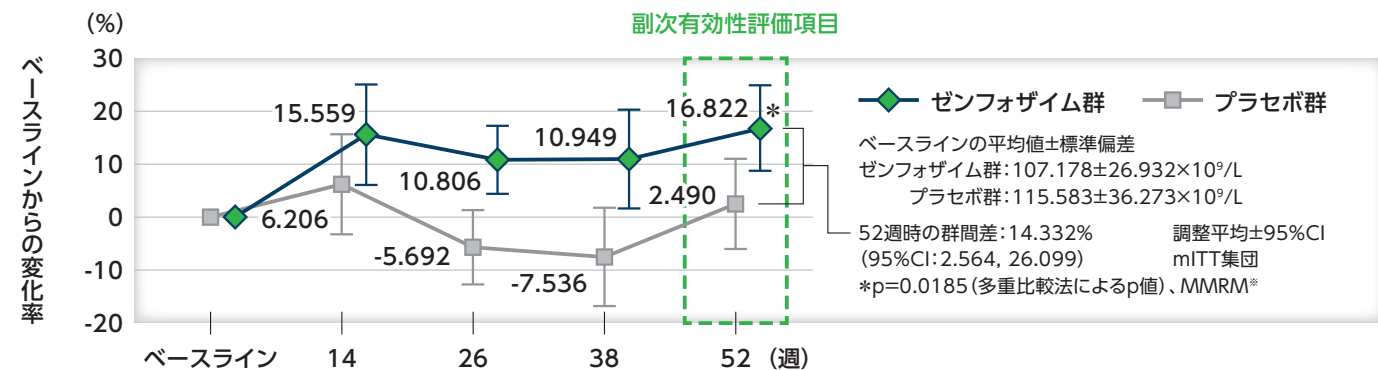
MN: 正常値に対する倍数

※ ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点 (26週時、52週時) 及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。欠測値はmissing at random (MAR) と仮定した。

血小板数のベースラインから52週時までの変化率 [副次有効性評価項目]

血小板数のベースラインから52週時までの変化率の調整平均 (95%CI) は、ゼンフォザイム群で16.822% (8.757, 24.887)、プラセボ群で2.490% (-6.040, 11.020)であった。群間差は14.332% (2.564, 26.099)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた [p=0.0185 (多重比較法によるp値)、MMRM*]。

血小板数のベースラインから52週時までの変化率



例数	期間				
ゼンフォザイム群	18	15	18	16	18
プラセボ群	18	15	15	16	16

※ ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点 (26週時、52週時) 及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。欠測値はmissing at random (MAR) と仮定した。

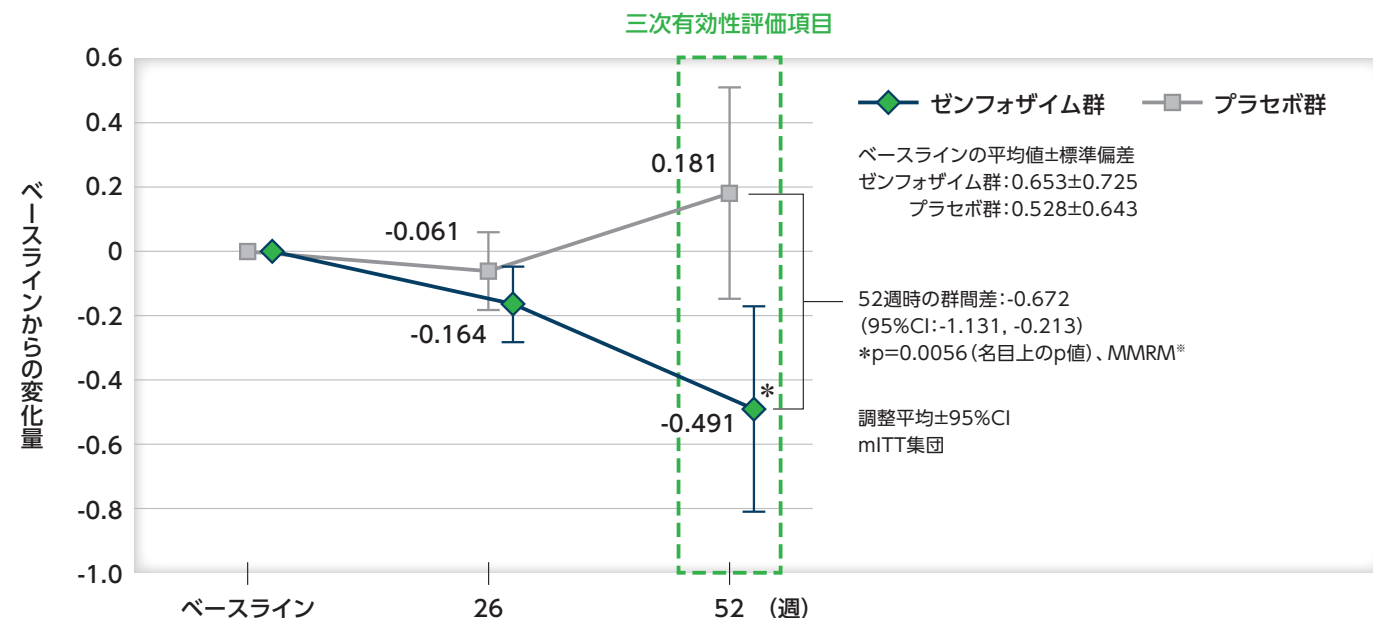
8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.3 本剤の投与によりALT又はASTの上昇が認められることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、9.3参照]

肺画像検査のスコアのベースラインから52週時までの変化量 [三次有効性評価項目]

HRCTで測定した両肺のすりガラス陰影所見の平均スコアのベースラインから52週時までの変化量の調整平均 (95%CI) は、ゼンフォザイム群で-0.491 (-0.810, -0.171)、プラセボ群で0.181 (-0.147, 0.510)であった。群間差は-0.672 (-1.131, -0.213)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な差が認められた [p=0.0056 (名目上のp値)、MMRM*]。また、胸部X線で測定した間質性陰影所見の平均スコアのベースラインから52週時までの変化量の調整平均 (95%CI) は、ゼンフォザイム群で-0.911 (-1.159, -0.663)、プラセボ群で0.280 (0.024, 0.536)であった。群間差は-1.191 (-1.548, -0.834)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な差が認められた [p<0.0001 (名目上のp値)、MMRM*]。

HRCTで測定した両肺すりガラス陰影所見の平均スコアのベースラインから52週時までの変化量



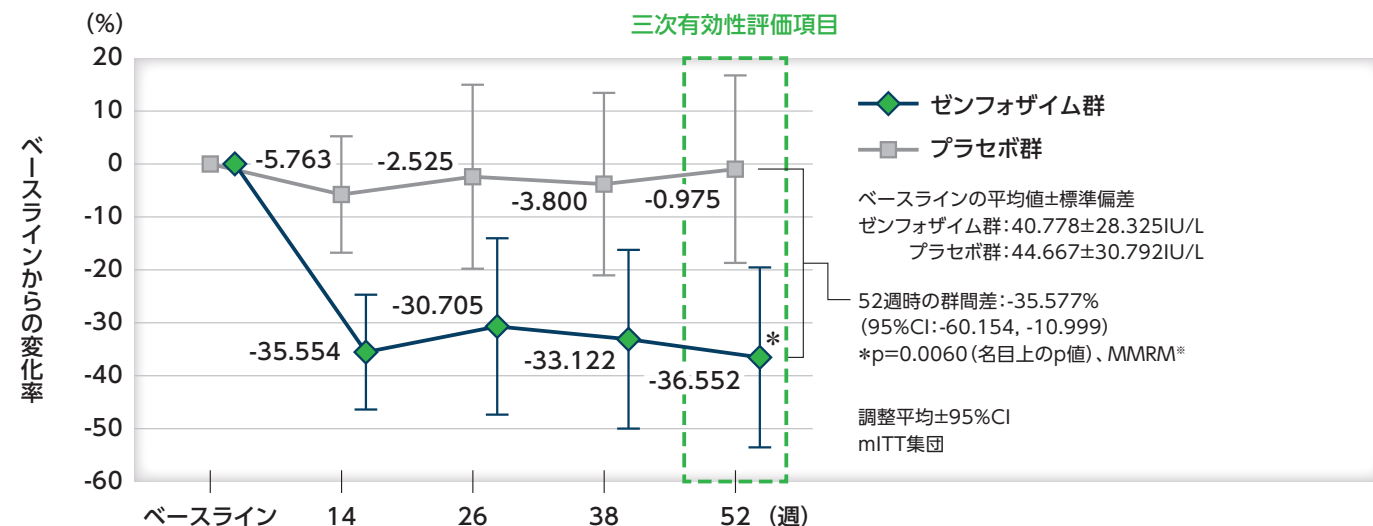
例数	期間	52 (週)
ゼンフォザイム群	18	18
プラセボ群	18	17

※ ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点 (26週時、52週時) 及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。欠測値はmissing at random (MAR) と仮定した。

肝機能検査 (ALT及びAST) のベースラインから52週時までの変化率 [三次有効性評価項目]

ALTのベースラインから52週時までの変化率の調整平均 (95%CI) は、ゼンフォザイム群で-36.552% (-53.549, -19.555)、プラセボ群で-0.975% (-18.687, 16.736)であった。群間差は-35.577% (-60.154, -10.999)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群と比較して有意な差が認められた [p=0.0060 (名目上のp値)、MMRM*]。

ALTのベースラインから52週時までの変化率

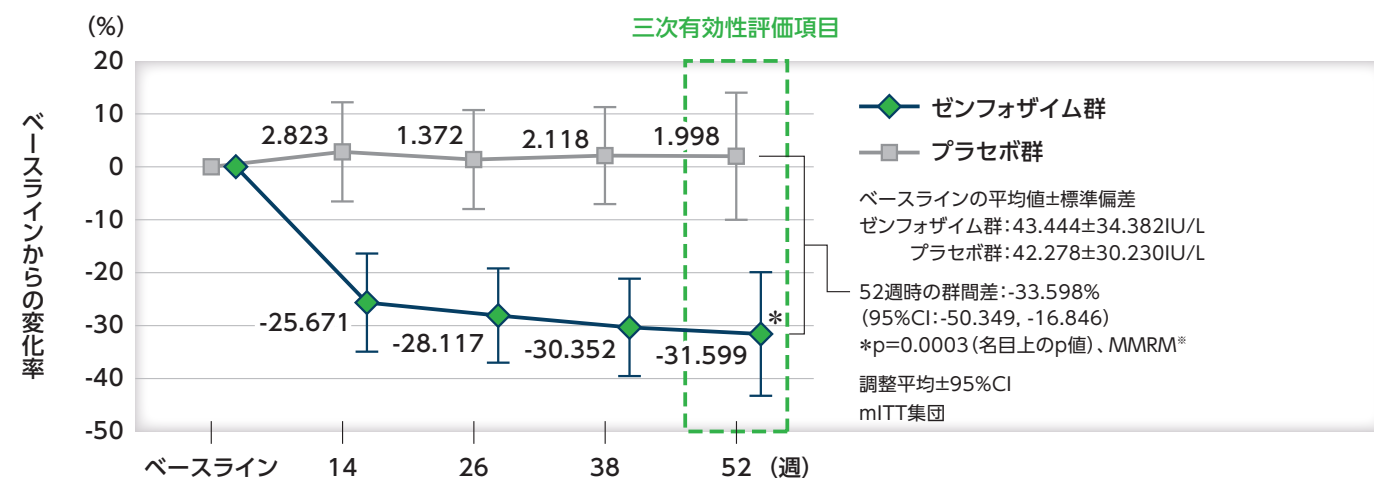


例数	期間	52 (週)
ゼンフォザイム群	18	18
プラセボ群	18	16

※ ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点 (26週時、52週時) 及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。欠測値はmissing at random (MAR) と仮定した。

ASTのベースラインから52週時までの変化率の調整平均(95%CI)は、ゼンフォザイム群で-31.599%(-43.274, -19.925)、プラセボ群で1.998%(-10.007, 14.004)であった。群間差は-33.598%(-50.349, -16.846)であり、ゼンフォザイム群ではプラセボ群に比較して有意な差が認められた[p=0.0003(名目上のp値)、MMRM*]。

ASTのベースラインから52週時までの変化率



例数	期間				
	ベースライン	14	26	38	52 (週)
ゼンフォザイム群	18	15	17	16	17
プラセボ群	18	15	15	17	16

※ ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点(26週時、52週時)及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた。欠測値はmissing at random (MAR)と仮定した。

空腹時脂質プロファイルのベースラインから52週時までの変化率 [三次有効性評価項目]

アポリポ蛋白B、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリドのベースラインから52週時までの変化率の調整平均は、以下のとおりであった。

空腹時脂質プロファイルのベースラインから52週時までの変化率

		ゼンフォザイム群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
アポリポ蛋白B	ベースライン値 (g/L)	1.251 ± 0.289	1.463 ± 0.445
	ベースラインから52週時までの変化率 (%)	-29.720 (-37.739, -21.702)	-2.551 (-10.941, 5.840) * ¹
	52週時の群間差 (%)	-27.170 (-38.943, -15.396) [p<0.0001*]	
総コレステロール	ベースライン値 (mmol/L)	4.749 ± 0.876	5.472 ± 1.216
	ベースラインから52週時までの変化率 (%)	-14.873 (-23.739, -6.008)	-3.731 (-13.021, 5.560) * ¹
	52週時の群間差 (%)	-11.143 (-24.171, 1.885) [p=0.0909*]	
HDLコレステロール	ベースライン値 (mmol/L)	0.617 ± 0.219	0.534 ± 0.253
	ベースラインから52週時までの変化率 (%)	39.172 (25.500, 52.845)	5.656 (-8.619, 19.930) * ¹
	52週時の群間差 (%)	33.517 (13.650, 53.383) [p=0.0016*]	
LDLコレステロール	ベースライン値 (mmol/L)	3.558 ± 0.742	4.010 ± 1.685 * ²
	ベースラインから52週時までの変化率 (%)	-25.740 (-36.163, -15.318)	0.111 (-11.429, 11.652) * ³
	52週時の群間差 (%)	-25.852 (-41.487, -10.217) [p=0.0021*]	
トリグリセリド	ベースライン値 (mmol/L)	1.908 ± 0.742	2.497 ± 1.005
	ベースラインから52週時までの変化率 (%)	-34.317 (-45.296, -23.338)	-1.351 (-12.815, 10.112) * ¹
	52週時の群間差 (%)	-32.966 (-49.128, -16.803) [p=0.0002*]	

ベースライン値: 平均値 ± 標準偏差、ベースラインから52週時までの変化率及び52週時の群間差: 調整平均 (95%CI)、mlTT集団

* 名目上のp値、MMRM [ベースライン値、ベースラインの年齢、投与群、評価時点(26週時、52週時)及び評価時点と投与群の交互作用を共変量として含めた]
 欠測値はmissing at random (MAR)と仮定した。

※1 n=16 ※2 n=17 ※3 n=14

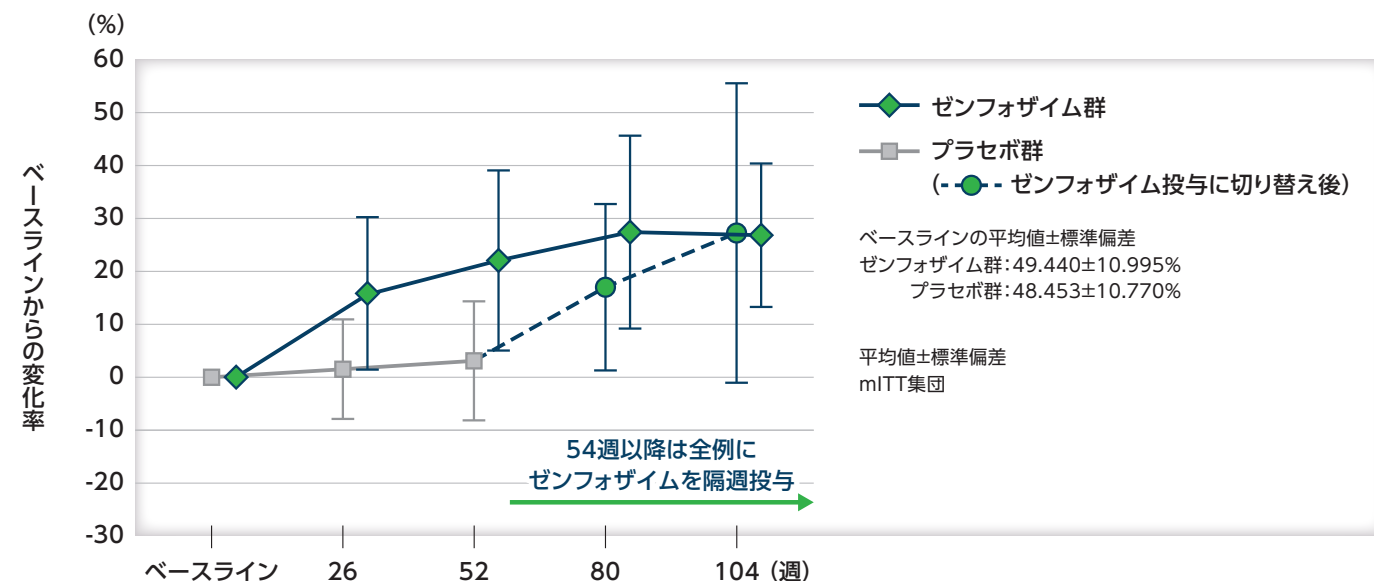
8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.3 本剤の投与によりALT又はASTの上昇が認められることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、9.3参照]

予測%DL_{co}のベースラインから104週時までの変化率

予測%DL_{co}のベースラインから104週時までの変化率の経時推移は、以下のとおりであった（解析計画では104週時までの経時推移を事前規定）。

予測%DL_{co}のベースラインから104週時までの変化率の経時推移



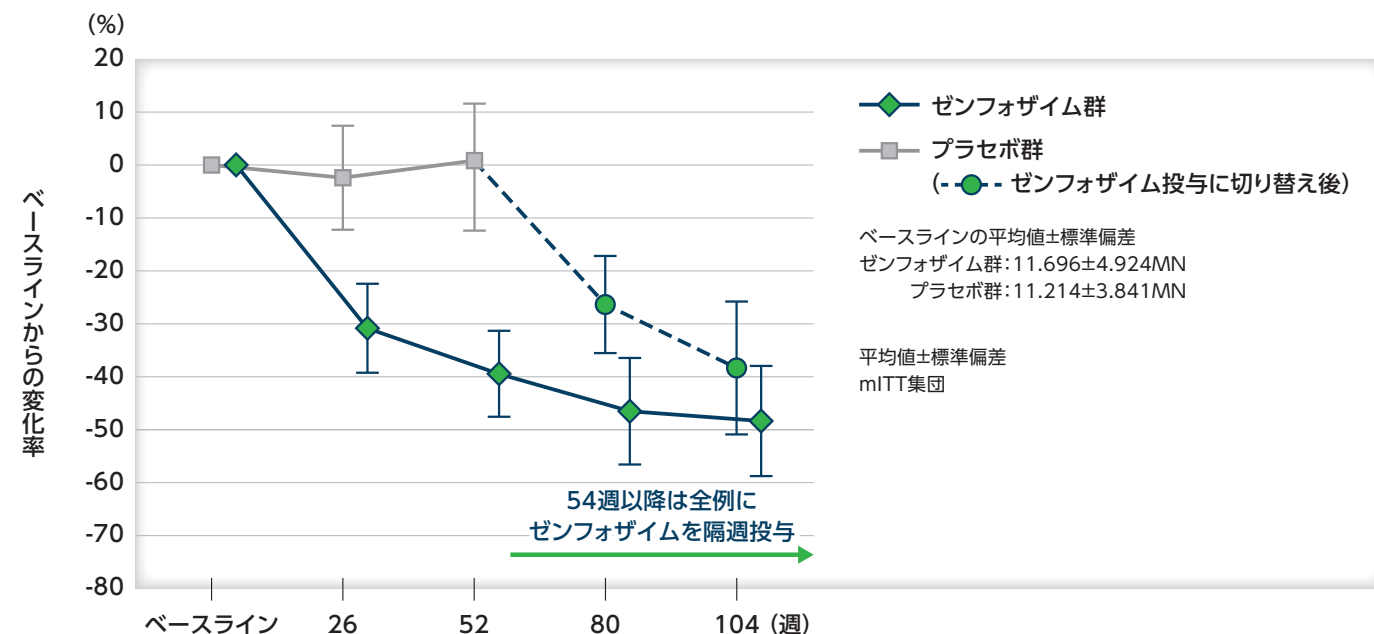
例数	期間				
	ベースライン	26	52	80	104 (週)
ゼンフォザイム群	18	17	17	12	6
プラセボ群	18	17	17	12	6

予測%DL_{co}: 一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合

脾容積 (MN) のベースラインから104週時までの変化率

脾容積 (MN) のベースラインから104週時までの変化率の経時推移は、以下のとおりであった（解析計画では104週時までの経時推移を事前規定）。

脾容積 (MN) のベースラインから104週時までの変化率の経時推移



例数	期間				
	ベースライン	26	52	80	104 (週)
ゼンフォザイム群	18	18	18	12	6
プラセボ群	18	17	17	11	6

MN: 正常値に対する倍数

(4) 安全性

有害事象及び副作用 [主要解析期間]

主要解析期間において、有害事象はゼンフォザイム群100% (18/18例)、プラセボ群100% (18/18例) に認められた。ゼンフォザイム群の主な有害事象は、頭痛12例 (66.7%)、上咽頭炎8例 (44.4%)、上気道感染6例 (33.3%)、咳嗽5例 (27.8%)、関節痛及び発熱が各4例 (22.2%) であった。プラセボ群の主な有害事象は、頭痛及び悪心が各8例 (44.4%)、嘔吐7例 (38.9%)、上咽頭炎6例 (33.3%)、上気道感染、背部痛、四肢痛及び発熱が各4例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象は、ゼンフォザイム群3例、プラセボ群4例に認められた。ゼンフォザイム群の重篤な有害事象は、蜂巣炎、ウイルス性胃炎、一過性脳虚血発作、肝出血及び下肢骨折が各1例であった。プラセボ群の重篤な有害事象は、虫垂炎、肝膿瘍、腹膜炎、貧血、失神、出血性ショック、鼻出血、胸水及び肝出血が各1例であった。

副作用はゼンフォザイム群66.7% (12/18例)、プラセボ群33.3% (6/18例) に認められた。ゼンフォザイム群の主な副作用は、頭痛8例 (44.4%)、悪心、腹痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛及び発熱が各2例 (11.1%) であった。プラセボ群の主な副作用は、頭痛及び悪心が各3例 (16.7%)、嘔吐、疲労、熱感及び血中ビリルビン増加が各2例 (11.1%) であった。

主要解析期間における有害事象及び副作用の概要

	ゼンフォザイム群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
有害事象	18 (100)	18 (100)
副作用	12 (66.7)	6 (33.3)
重篤な有害事象	3 (16.7)	4 (22.2)
治験実施計画書で規定したinfusion reaction*	8 (44.4)	6 (33.3)

発現例数 [発現割合 (%)]

※ 治験薬の投与中又は投与開始後24時間以内に発現し、治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.2 本剤投与中又は投与後24時間以内にinfusion reactionが発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reactionが発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療 (解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。[1.、7.3、9.1.2、11.1.1参照]

主要解析期間における副作用発現状況

副作用 器官別大分類/基本語	ゼンフォザイム群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
全副作用	12 (66.7)	6 (33.3)
血液およびリンパ系障害	1 (5.6)	0
リンパ節痛	1 (5.6)	0
精神障害	1 (5.6)	1 (5.6)
不安	0	1 (5.6)
リビドー障害	1 (5.6)	0
神経系障害	8 (44.4)	4 (22.2)
頭痛	8 (44.4)	3 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (5.6)
頭部不快感	1 (5.6)	0
血管障害	1 (5.6)	3 (16.7)
低血圧	1 (5.6)	1 (5.6)
高血圧	0	1 (5.6)
蒼白	0	1 (5.6)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	1 (5.6)	0
呼吸困難	1 (5.6)	0
胃腸障害	4 (22.2)	3 (16.7)
悪心	2 (11.1)	3 (16.7)
嘔吐	1 (5.6)	2 (11.1)
腹痛	2 (11.1)	0
上腹部痛	1 (5.6)	0
便意切迫	0	1 (5.6)
下痢	0	1 (5.6)
皮膚および 皮下組織障害	2 (11.1)	1 (5.6)
紅斑	1 (5.6)	1 (5.6)

副作用 器官別大分類/基本語	ゼンフォザイム群 (n=18)	プラセボ群 (n=18)
そう痒症	0	1 (5.6)
紅斑性皮疹	0	1 (5.6)
皮膚病変	1 (5.6)	0
蕁麻疹	1 (5.6)	0
筋骨格系および 結合組織障害	5 (27.8)	0
筋骨格系胸痛	2 (11.1)	0
筋肉痛	2 (11.1)	0
関節痛	1 (5.6)	0
筋骨格不快感	1 (5.6)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5.6)
頻発月経	0	1 (5.6)
一般・全身障害および 投与部位の状態	3 (16.7)	4 (22.2)
疲労	1 (5.6)	2 (11.1)
熱感	0	2 (11.1)
発熱	2 (11.1)	0
悪寒	1 (5.6)	0
注入部位蕁麻疹	0	1 (5.6)
疼痛	1 (5.6)	0
臨床検査	1 (5.6)	2 (11.1)
血中ビリルビン増加	1 (5.6)	2 (11.1)
ALT増加	1 (5.6)	0
AST増加	1 (5.6)	0
プロトロンビン時間延長	1 (5.6)	0
体重増加	1 (5.6)	0

発現例数[発現割合(%)]、MedDRA/J ver.22.0

Infusion reaction [主要解析期間]

主要解析期間において、治験実施計画書で規定したinfusion reaction^{*}はゼンフォザイム群44.4% (8/18例)、プラセボ群33.3% (6/18例)に認められた。2例以上報告されたinfusion reactionは、ゼンフォザイム群で頭痛5例 (27.8%)であった。

※ 治験薬の投与中又は投与開始後24時間以内に発現し、治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象

抗薬物抗体 (ADA) [主要解析期間]

主要解析期間において、ゼンフォザイム群における治験薬投与下で発現したADAの発現割合は22.2% (4/18例)であった。治験薬投与下で誘発したADAを示した4例のうち、2例 (11.1%)が一過性ADA反応を、残りの2例 (11.1%)が持続性ADA反応を示した。持続性ADA反応を示した全ての患者は、低ADA反応 (抗体価400以下)に分類され、最高抗体価は50~100であった。ゼンフォザイム群のうち2例は、ベースラインでADA陽性 (既存のADA)であったが、この反応は治験薬投与下で増強せず、治験薬投与下で発現したADAには含まれなかった。

プラセボ群のうち4例はベースラインでADA陽性であったが、これらは治験薬投与下で増強しなかった。これらの患者の抗体価は低値であった (3名の抗体価が50、残り1名の抗体価が400)。

ADA: anti-drug antibody

有害事象及び副作用 [主要解析期間及び継続投与期間]

主要解析期間及び継続投与期間において、有害事象はゼンフォザイム/ゼンフォザイム群の100% (18/18例)、プラセボ/ゼンフォザイム群の93.8% (15/16例)に認められた。

主要解析期間及び継続投与期間におけるゼンフォザイム/ゼンフォザイム群の主な有害事象は、頭痛12例 (66.7%)、上咽頭炎9例 (50.0%)、上気道感染6例 (33.3%)、咳嗽、悪心、上腹部痛及び筋肉痛が各5例 (27.8%)であった。プラセボ/ゼンフォザイム群の主な有害事象は、頭痛及び悪心が各7例 (43.8%)、腹痛、嘔吐、そう痒症及び発熱が各4例 (25.0%)であった。

主要解析期間及び継続投与期間において、重篤な有害事象はゼンフォザイム/ゼンフォザイム群4例、プラセボ/ゼンフォザイム群4例に認められた。継続投与期間におけるゼンフォザイム/ゼンフォザイム群の重篤な有害事象は、大動脈拡張が1例であった。プラセボ/ゼンフォザイム群の重篤な有害事象は、尿路感染、意識消失、表在性静脈炎、期外収縮及び気胸が各1例であった。

主要解析期間及び継続投与期間において、副作用はゼンフォザイム/ゼンフォザイム群の72.2% (13/18例)、プラセボ/ゼンフォザイム群の62.5% (10/16例)に認められた。

主要解析期間及び継続投与期間におけるゼンフォザイム/ゼンフォザイム群の主な副作用は、頭痛8例 (44.4%)、腹痛、悪心、筋骨格系胸痛、筋肉痛及び発熱が各2例 (11.1%)であった。プラセボ/ゼンフォザイム群の主な副作用は、ALT増加、AST増加及びそう痒症が各3例 (18.8%)、頭痛、嘔吐及び蕁麻疹が各2例 (12.5%)であった。重篤な副作用は、継続投与期間のプラセボ/ゼンフォザイム群において期外収縮1例が認められた。

主要解析期間及び継続投与期間における有害事象及び副作用の概要

	ゼンフォザイム/ゼンフォザイム群 (n=18)	プラセボ/ゼンフォザイム群 (n=16)
ゼンフォザイムの曝露期間		
52週未満	0	10 (62.5)
52週以上、104週未満	11 (61.1)	4 (25.0)
104週以上	7 (38.9)	2 (12.5)
有害事象	18 (100)	15 (93.8)
副作用	13 (72.2)	10 (62.5)
重篤な有害事象	4 (22.2)	4 (25.0)
重篤な副作用	0	1 (6.3)
治験実施計画書で規定したinfusion reaction*	9 (50.0)	8 (50.0)

発現例数 [発現割合 (%)]

※ 治験薬の投与中又は投与開始後24時間以内に発現し、治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象

海外第I/II相試験 (DFI13803試験 [ASCEND-Peds試験])

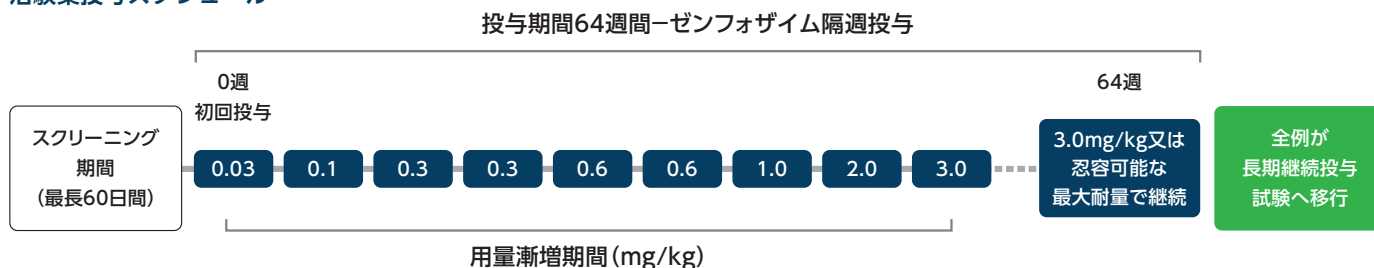
[小児ASMD患者を対象とした非盲検用量漸増試験]^{7,8)}

7) 社内資料：海外第I/II相試験 (DFI13803試験 [ASCEND-Peds試験]) [承認時評価資料]

8) Diaz GA, et al.: *Genet Med.* 2021; 23 (8): 1543-1550. (本試験はSanofi Genzyme社 (現Sanofi社)の資金提供により行われた)<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

(1) 試験概要

治験薬投与スケジュール



- 試験デザイン:** 海外、多施設共同、第I/II相、非盲検、非対照、用量漸増試験
- 目的:** 18歳未満の小児ASMD患者を対象にゼンフォザイムを隔週1回、64週間静脈内投与したときの安全性及び忍容性の評価、並びに薬物動態(PK)プロファイルを明らかにし、薬力学(PD)及び探索的有効性を評価する。
- 対象:** 18歳未満で、臨床的にASMDと診断され、MRIで測定した脾容積が5MN以上、身長Zスコアが-1以下の患者20例 [乳児/幼児コホート (6歳未満): 7例、児童コホート (6歳以上12歳未満): 9例、青年コホート (12歳以上18歳未満): 4例]
- 方法:** ゼンフォザイムを64週間、隔週1回点滴静脈内投与した。患者はゼンフォザイムを0.03mg/kgの用量で開始し、次に0.1mg/kg、そして0.3、0.3、0.6、0.6、1.0、2.0、3.0mg/kgに増量した。目標維持用量3.0mg/kgに対する忍容性を示さない患者には、残りの投与期間は最大耐量を隔週1回投与した。64週間の投与期間を完了した患者は、長期継続投与と試験に移行した。
- 主要評価項目:** 安全性 [infusion reactionを含む有害事象、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、心電図、免疫原性検査 (抗薬物抗体) など]
- 探索的有効性評価項目:** 脾容積 (MN) 及び肝容積 (MN)、血液学的検査 (血小板数)、身長Zスコア、肝機能検査 (ALT、AST)、肺機能検査 (予測%DL_{CO})、空腹時脂質プロファイル (アポリポ蛋白B、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド) など
- 解析計画:** 全ての安全性解析は、安全性解析対象集団 [少なくとも1回 (1回投与量の一部又は全部) のゼンフォザイム投与を受けた全ての患者] において実施した。有害事象が1件以上認められた患者数及び割合を全体及び年齢コホート別に要約した。治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象、投与中止及び試験中止に至った有害事象、infusion reaction、重篤な有害事象並びに死亡に至った全ての有害事象を、全体及び年齢コホート別に要約した。全ての探索的有効性解析は、mITT集団 (安全性解析対象集団と同じ定義) を対象に実施した。連続変数 (脾容積、肝容積など) について、測定値並びにベースラインから52週時までの変化量及び変化率の記述統計量を全体、各時点及び年齢コホートごとに適宜示した。ベースラインからの変化量又は変化率は、ベースライン値を共変量とする回帰モデルを用いて、全体及び年齢コホート別に解析した。カテゴリー変数は、スクリーニング又はベースラインから52週時までに得られた時点について患者数及びその割合を用いて要約した。

MN: 正常値に対する倍数

6. 用法及び用量

通常、オリブダーゼ 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1kgあたり3mg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)	0.1mg/kg	初回投与 (初日)	0.03mg/kg
2回目投与 (2週目)	0.3mg/kg	2回目投与 (2週目)	0.1mg/kg
3回目投与 (4週目)	0.3mg/kg	3回目投与 (4週目)	0.3mg/kg
4回目投与 (6週目)	0.6mg/kg	4回目投与 (6週目)	0.3mg/kg
5回目投与 (8週目)	0.6mg/kg	5回目投与 (8週目)	0.6mg/kg
6回目投与 (10週目)	1mg/kg	6回目投与 (10週目)	0.6mg/kg
7回目投与 (12週目)	2mg/kg	7回目投与 (12週目)	1mg/kg
8回目以降の投与 (14週目以降)	3mg/kg	8回目投与 (14週目)	2mg/kg
		9回目以降の投与 (16週目以降)	3mg/kg

(2) 患者背景

	乳児/幼児コホート (n=7)	児童コホート (n=9)	青年コホート (n=4)	全体 (n=20)
年齢(歳) 中央値(範囲)	3.75(1.49~5.57)	8.72(6.00~11.52)	14.80(12.32~17.46)	7.99(1.49~17.46)
性別、例(%)				
男性	3(42.9%)	4(44.4%)	3(75.0%)	10(50.0%)
女性	4(57.1%)	5(55.6%)	1(25.0%)	10(50.0%)
人種、例(%)				
東南アジア人	0	1(11.1%)	1(25.0%)	2(10.0%)
白人	7(100%)	7(77.8%)	3(75.0%)	17(85.0%)
その他	0	1(11.1%)	0	1(5.0%)
発症時の年齢(歳)、平均値±標準偏差	1.170±0.903	1.633±1.295	1.370±0.581	1.420±1.017
診断時の年齢(歳)、平均値±標準偏差	1.551±1.200	3.358±3.360	2.124±0.708	2.478±2.449
ASM活性(末梢白血球)(nmol/hr/mg)、 平均値±標準偏差	0.095±0.067	0.129±0.061	0.210±0.092	0.135±0.078
脾容積、例(%)				
重度の脾腫(>15MN)	6(85.7%)	5(55.6%)	1(25.0%)	12(60.0%)
予測%DLco、例(%)*				
重度の低下(<40%)	0/0	0/6	1/3(33.3%)	1/9(11.1%)

MN: 正常値に対する倍数、予測%DLco: 一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合

* 検査を実施したのは乳児/幼児コホート0例、児童コホート6例、青年コホート3例、全体で9例であった。

(3) 安全性 [主要評価項目]

有害事象及び副作用

有害事象は全体で100%(20/20例)に認められた。主な有害事象は発熱が15例(75.0%)、咳嗽が14例(70.0%)、嘔吐が12例(60.0%)、上咽頭炎及び下痢が各11例(55.0%)であった。重篤な有害事象は5例に認められ、胃腸炎が2例、マイコプラズマ肺炎、アナフィラキシー反応、呼吸不全、発疹、蕁麻疹、彎足、ALT増加及び大腿骨骨折が各1例であった。副作用は全体で65.0%(13/20例)に認められ、主な副作用は発熱が8例(40.0%)、嘔吐が7例(35.0%)、頭痛が5例(25.0%)であった。重篤な副作用は3例に認められ、ALT増加が1例2件、蕁麻疹及び発疹が1例各1件、アナフィラキシー反応が1例1件であった。

乳児/幼児コホートでは100%(7/7例)に有害事象が認められた。主な有害事象は発熱が7例(100%)、上気道感染及び咳嗽が各5例(71.4%)、上咽頭炎、胃腸炎、嘔吐及び下痢が各4例(57.1%)であった。重篤な有害事象は4例に認められ、胃腸炎が2例、アナフィラキシー反応、発疹、蕁麻疹及びALT増加が各1例であった。副作用は71.4%(5/7例)に認められ、主な副作用は嘔吐及び発熱が各3例(42.9%)、蕁麻疹、発疹及びC-反応性蛋白増加が各2例(28.6%)であった。重篤な副作用は3例に認められ、ALT増加が1例2件、蕁麻疹及び発疹が1例各1件、アナフィラキシー反応が1例1件であった。

児童コホートでは100%(9/9例)に有害事象が認められた。主な有害事象は咳嗽及び発熱が各7例(77.8%)、嘔吐及び悪心が各6例(66.7%)、上咽頭炎、頭痛、下痢及び腹痛が各5例(55.6%)であった。重篤な有害事象は1例に認められ、マイコプラズマ肺炎、呼吸不全、彎足及び大腿骨骨折が各1例であった。副作用は66.7%(6/9例)に認められ、主な副作用は嘔吐及び発熱が各4例(44.4%)、頭痛及び悪心が各3例(33.3%)であった。

青年コホートでは100%(4/4例)に有害事象が認められた。主な有害事象は上咽頭炎、鼻炎、頭痛、咳嗽、嘔吐及び下痢が各2例(50.0%)であった。副作用は50.0%(2/4例)に認められ、頭痛、毛質異常、発熱及びトロポニン増加が各1例(25.0%)であった。

有害事象及び副作用の概要

	乳児/幼児コホート (n=7)	児童コホート (n=9)	青年コホート (n=4)	全体 (n=20)
有害事象	7(100)	9(100)	4(100)	20(100)
副作用	5(71.4)	6(66.7)	2(50.0)	13(65.0)
重篤な有害事象	4(57.1)	1(11.1)	0	5(25.0)
重篤な副作用	3(42.9)	0	0	3(15.0)
治験実施計画書で規定したinfusion reaction*	5(71.4)	6(66.7)	0	11(55.0)

発現例数[発現割合(%)]

※ 治験薬の投与中又は投与開始後24時間以内に発現し、治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象

副作用発現状況

副作用 器官別大分類/基本語	乳児/幼児コホート (n=7)	児童コホート (n=9)	青年コホート (n=4)	全体 (n=20)
全副作用	5(71.4)	6(66.7)	2(50.0)	13(65.0)
免疫系障害	1(14.3)	0	0	1(5.0)
アナフィラキシー反応	1(14.3)	0	0	1(5.0)
代謝および栄養障害	0	1(11.1)	0	1(5.0)
食欲減退	0	1(11.1)	0	1(5.0)
神経系障害	1(14.3)	3(33.3)	1(25.0)	5(25.0)
頭痛	1(14.3)	3(33.3)	1(25.0)	5(25.0)
浮動性めまい	0	1(11.1)	0	1(5.0)
血管障害	0	1(11.1)	0	1(5.0)
低血圧	0	1(11.1)	0	1(5.0)
胃腸障害	4(57.1)	5(55.6)	0	9(45.0)
嘔吐	3(42.9)	4(44.4)	0	7(35.0)
悪心	1(14.3)	3(33.3)	0	4(20.0)
腹痛	0	2(22.2)	0	2(10.0)
上腹部痛	0	1(11.1)	0	1(5.0)
咳嗽後嘔吐	1(14.3)	0	0	1(5.0)
皮膚および皮下組織障害	3(42.9)	4(44.4)	1(25.0)	8(40.0)
蕁麻疹	2(28.6)	2(22.2)	0	4(20.0)
発疹	2(28.6)	1(11.1)	0	3(15.0)
斑	0	2(22.2)	0	2(10.0)
紅斑	0	1(11.1)	0	1(5.0)
固定疹	0	1(11.1)	0	1(5.0)
毛質異常	0	0	1(25.0)	1(5.0)
丘疹	0	1(11.1)	0	1(5.0)
丘疹性皮膚	1(14.3)	0	0	1(5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(11.1)	0	1(5.0)
筋肉痛	0	1(11.1)	0	1(5.0)
四肢痛	0	1(11.1)	0	1(5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(57.1)	5(55.6)	1(25.0)	10(50.0)
発熱	3(42.9)	4(44.4)	1(25.0)	8(40.0)
無力症	0	1(11.1)	0	1(5.0)
注入部位蕁麻疹	1(14.3)	0	0	1(5.0)
限局性浮腫	0	1(11.1)	0	1(5.0)
臨床検査	3(42.9)	3(33.3)	1(25.0)	7(35.0)
C-反応性蛋白増加	2(28.6)	2(22.2)	0	4(20.0)
血清フェリチン増加	1(14.3)	2(22.2)	0	3(15.0)
血中ビリルビン増加	1(14.3)	1(11.1)	0	2(10.0)
ALT増加	1(14.3)	0	0	1(5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1(11.1)	0	1(5.0)
血中鉄減少	0	1(11.1)	0	1(5.0)
トロポニン増加	0	0	1(25.0)	1(5.0)
製品の問題	0	1(11.1)	0	1(5.0)
医療機器閉塞	0	1(11.1)	0	1(5.0)

発現例数[発現割合(%)]、MedDRA/J ver.22.0

Infusion reaction

治験実施計画書で規定したinfusion reaction*は全体で55% (11/20例) に認められ、乳児/幼児コホート71.4% (5/7例)、児童コホート66.7% (6/9例) に認められた。重篤なinfusion reactionは乳児/幼児コホート2例に認められ、蕁麻疹及び発疹が1例、アナフィラキシー反応が1例であった。

Infusion reactionの発現状況

	乳児/幼児コホート (n=7)	児童コホート (n=9)	青年コホート (n=4)	全体 (n=20)
治験実施計画書で規定したinfusion reaction*	5 (71.4)	6 (66.7)	0	11 (55.0)
蕁麻疹	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (20.0)
発熱	3 (42.9)	4 (44.4)	0	7 (35.0)
嘔吐	3 (42.9)	3 (33.3)	0	6 (30.0)
頭痛	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (20.0)
腹痛	0	2 (22.2)	0	2 (10.0)
悪心	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (20.0)
発疹	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (15.0)
C-反応性蛋白増加	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (20.0)
血清フェリチン増加	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (15.0)
紅斑	0	1 (11.1)	0	1 (5.0)
アナフィラキシー反応	1 (14.3)	0	0	1 (5.0)
浮動性めまい	0	1 (11.1)	0	1 (5.0)
咳嗽後嘔吐	1 (14.3)	0	0	1 (5.0)
固定疹	0	1 (11.1)	0	1 (5.0)
丘疹性皮疹	1 (14.3)	0	0	1 (5.0)
注入部位蕁麻疹	1 (14.3)	0	0	1 (5.0)
限局性浮腫	0	1 (11.1)	0	1 (5.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (11.1)	0	1 (5.0)
血中ビリルビン増加	1 (14.3)	0	0	1 (5.0)
血中鉄減少	0	1 (11.1)	0	1 (5.0)

発現例数 [発現割合 (%)]、MedDRA/J ver.22.0

※ 治験薬の投与中又は投与開始後24時間以内に発現し、治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象

抗薬物抗体 (ADA)

治験薬投与下で発現したADAが認められた12例 (乳児/幼児コホート3例、児童コホート7例、青年コホート2例) のうち、乳児/幼児コホート1例は中程度ADA反応を示したが、残りの11例は低ADA反応 (抗体価400以下) であった。なお、ADA発現例にはベースラインで陽性であった児童コホート1例が含まれる。中程度ADA反応の乳児/幼児コホート1例 (1.4歳) がアナフィラキシー反応を発現し、IgG型ADAの最高抗体価は1600であり、IgE型ADAは陽性であった。ADAを発現した12例のうち、児童コホート1例が酵素活性を阻害するADA陽性を一時的に示した。細胞内への取り込みを阻害する中和抗体を発現した患者はいなかった。

ADA: anti-drug antibody

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

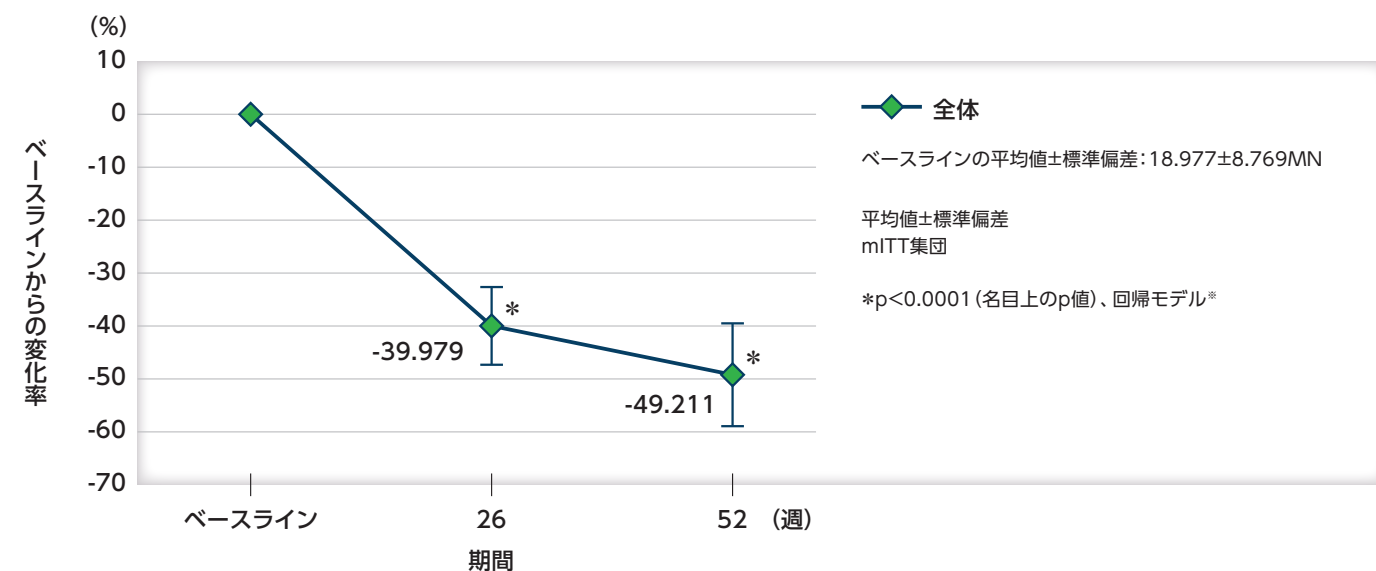
- 8.2 本剤投与中又は投与後24時間以内にinfusion reactionが発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reactionが発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療 (解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。[1.、7.3、9.1.2、11.1.1参照]

(4) 有効性 [探索的有效性評価項目]

脾容積 (MN)

脾容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率の平均値±標準偏差は、全体で $-49.211 \pm 9.713\%$ [$p < 0.0001$ (名目上のp値)、回帰モデル^{*}]であった。また、各コホートの変化率の平均値±標準偏差は、乳児/幼児コホート (7例) で $-54.590 \pm 7.562\%$ 、児童コホート (9例) で $-46.038 \pm 11.767\%$ 、青年コホート (4例) で $-46.936 \pm 3.041\%$ であった。

脾容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率



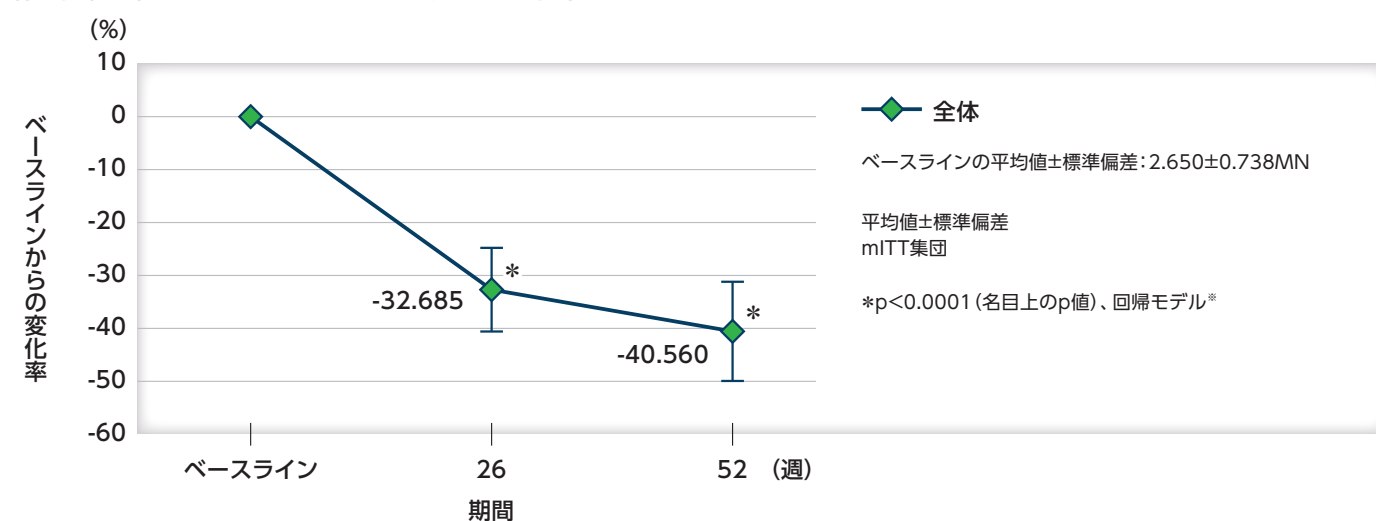
例数 20
MN: 正常値に対する倍数

※ ベースライン値を共変量として含めた。
欠測値はmissing at random (MAR)と仮定した。

肝容積 (MN)

肝容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率の平均値±標準偏差は、全体で $-40.560 \pm 9.370\%$ [$p < 0.0001$ (名目上のp値)、回帰モデル^{*}]であった。また、各コホートの変化率の平均値±標準偏差は、乳児/幼児コホート (7例) で $-45.060 \pm 8.203\%$ 、児童コホート (9例) で $-36.741 \pm 10.469\%$ 、青年コホート (4例) で $-41.276 \pm 6.130\%$ であった。

肝容積 (MN) のベースラインから52週時までの変化率



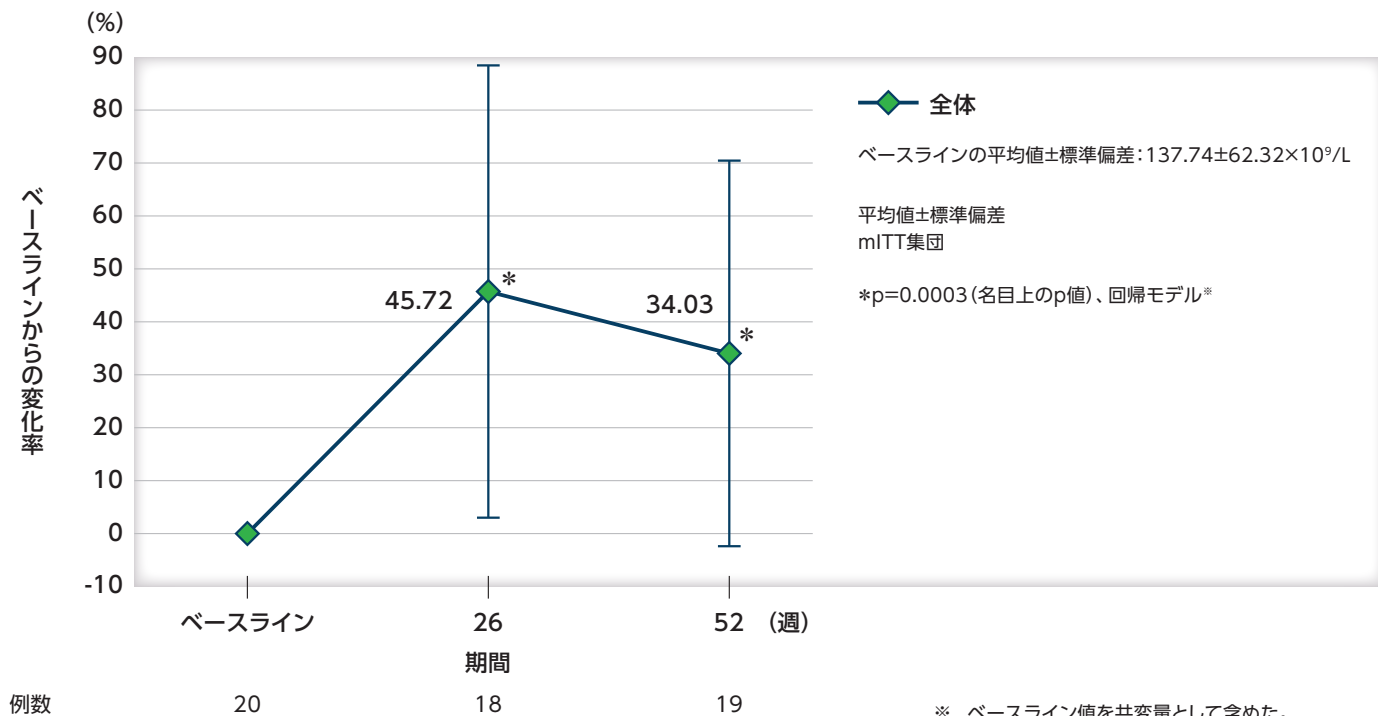
例数 20
MN: 正常値に対する倍数

※ ベースライン値を共変量として含めた。
欠測値はmissing at random (MAR)と仮定した。

血小板数

血小板数のベースラインから52週時までの変化率の平均値±標準偏差は、全体で $34.03 \pm 36.42\%$ [$p=0.0003$ (名目上のp値)、回帰モデル*]であった。また、各コホートの変化率の平均値±標準偏差は、乳児/幼児コホート(6例)で $31.76 \pm 22.45\%$ 、児童コホート(9例)で $30.67 \pm 43.60\%$ 、青年コホート(4例)で $45.01 \pm 42.95\%$ であった。

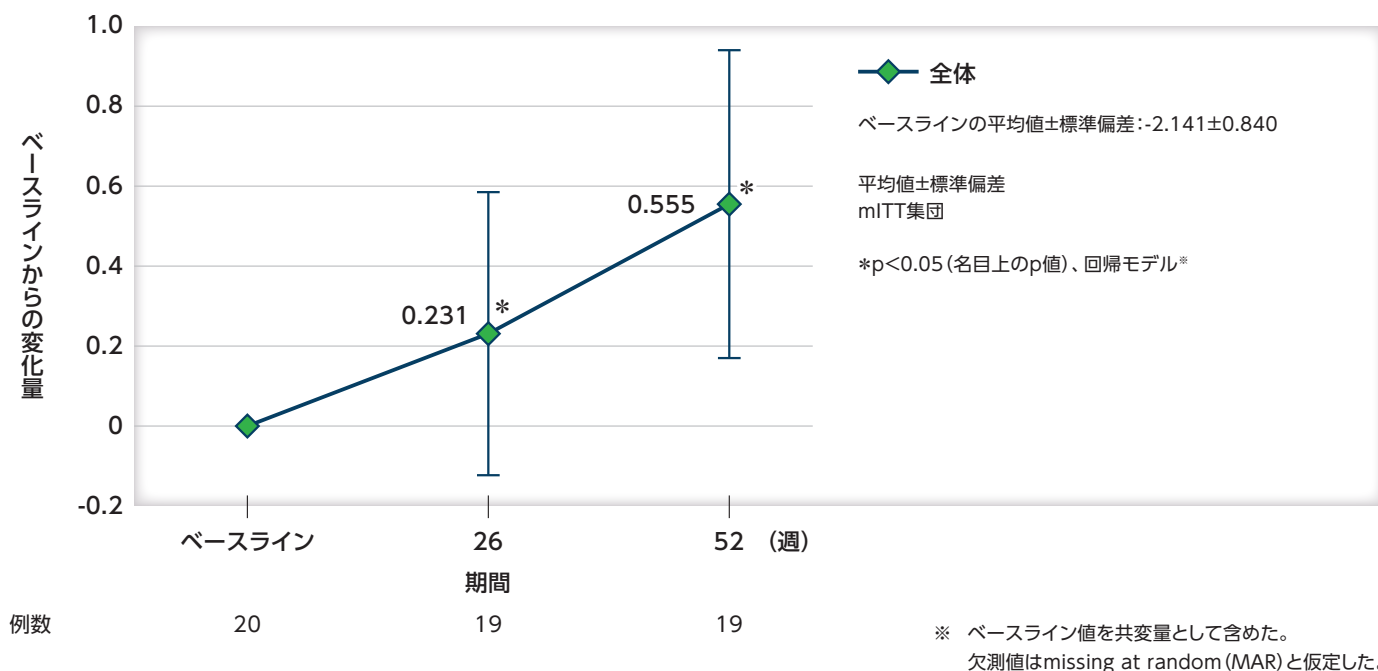
血小板数のベースラインから52週時までの変化率



身長Zスコア

身長Zスコアのベースラインから52週時までの変化量の平均値±標準偏差は、全体で 0.555 ± 0.385 [$p<0.0001$ (名目上のp値)、回帰モデル*]であった。また、各コホートの変化量の平均値±標準偏差は、乳児/幼児コホート(7例)で 0.736 ± 0.423 、児童コホート(8例)で 0.371 ± 0.344 、青年コホート(4例)で 0.606 ± 0.290 であった。

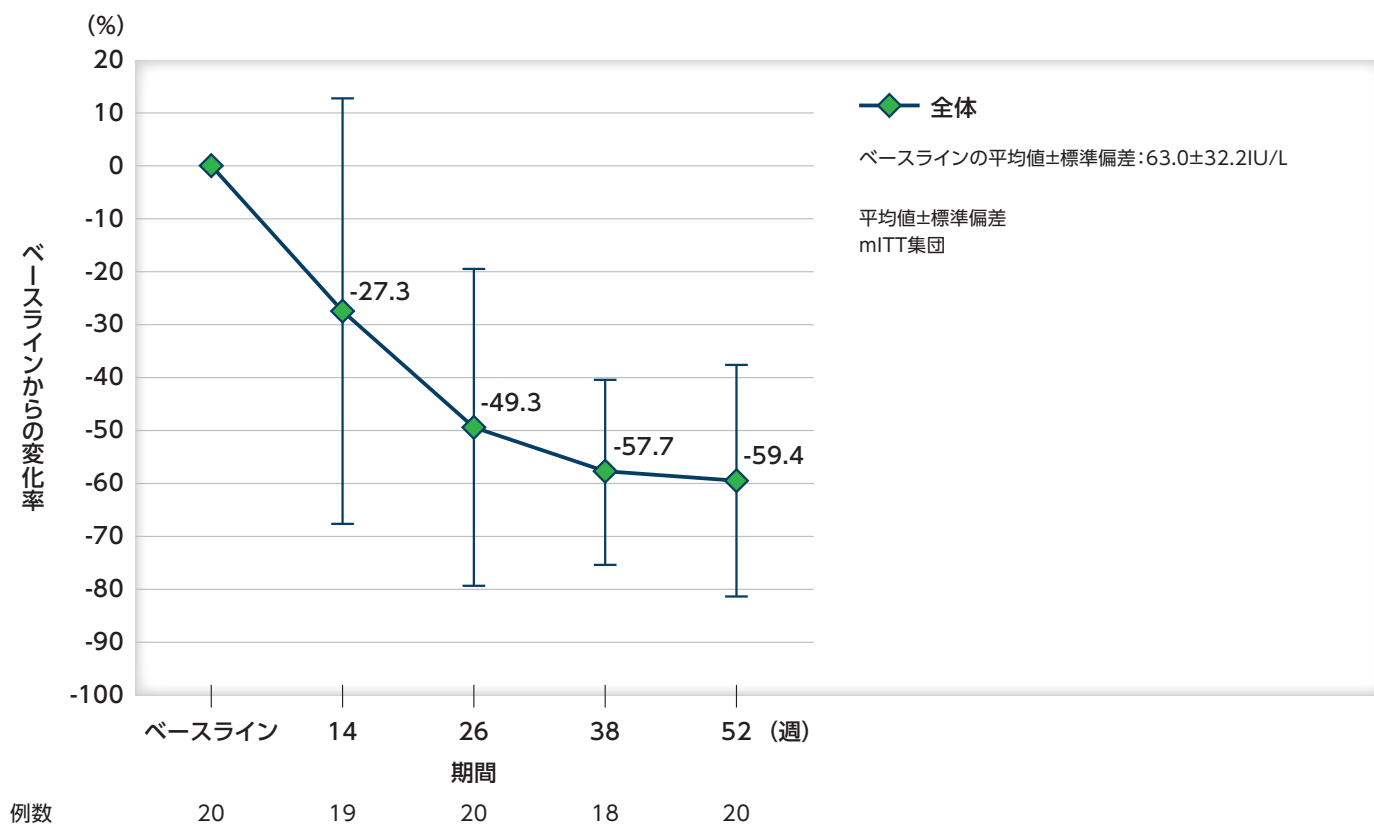
身長Zスコアのベースラインから52週時までの変化量



肝機能検査 (ALT、AST)

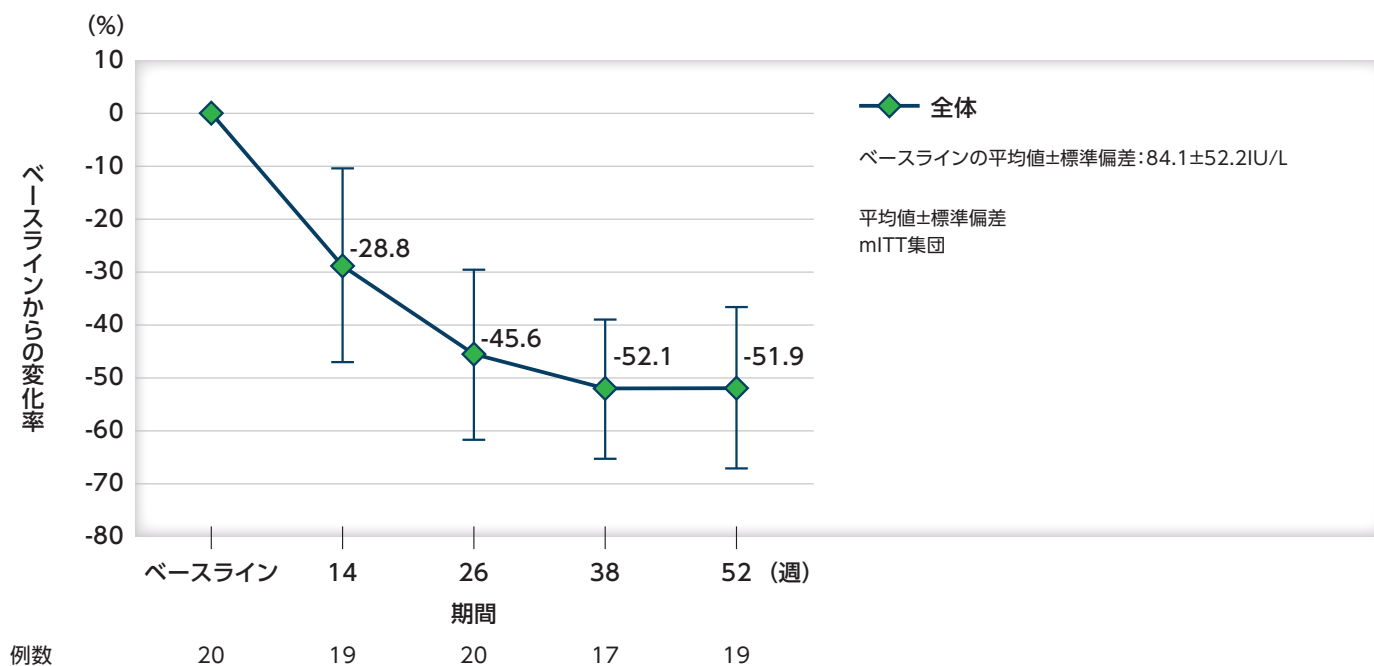
ALTのベースラインから52週時までの変化率の平均値±標準偏差は、全体で $-59.4 \pm 21.9\%$ であった。また、各コホートの変化率の平均値±標準偏差は、乳児/幼児コホート(7例)で $-63.1 \pm 19.4\%$ 、児童コホート(9例)で $-56.3 \pm 27.1\%$ 、青年コホート(4例)で $-60.0 \pm 15.9\%$ であった。

ALTのベースラインから52週時までの変化率



ASTのベースラインから52週時までの変化率の平均値±標準偏差は、全体で $-51.9 \pm 15.2\%$ であった。また、各コホートの変化率の平均値±標準偏差は、乳児/幼児コホート(6例)で $-52.7 \pm 17.1\%$ 、児童コホート(9例)で $-52.6 \pm 17.5\%$ 、青年コホート(4例)で $-49.2 \pm 9.0\%$ であった。

ASTのベースラインから52週時までの変化率



予測%DL_{CO}のベースラインから26週時及び52週時までの変化率

予測%DL_{CO}のベースラインから26週時及び52週時までの変化率は以下のとおりであった。

予測%DL_{CO}のベースラインから26週時及び52週時までの変化率

	児童コホート (n=6)	青年コホート (n=3)	全体 (n=9)
ベースライン値 (%)	55.48±10.13	53.43±23.43	54.79±14.23
ベースラインから26週時までの変化率 (%)	22.08±9.41 ^{*1} [p=0.0137*]	14.90±10.12 [p=0.2505*]	19.39±9.68 ^{*2} [p=0.0019*]
ベースラインから52週時までの変化率 (%)	35.41±35.08 [p=0.0124*]	28.01±16.22 [p=0.2161*]	32.94±29.13 [p=0.0053*]

平均値±標準偏差、mITT集団 ※1 n=5 ※2 n=8

*名目上のp値、回帰モデル(ベースライン値を共変量として含めた)

欠測値はmissing at random (MAR)と仮定した。

予測%DL_{CO}:一酸化炭素肺拡散能の予測正常値に対する割合

空腹時脂質プロファイルのベースラインから52週時までの変化率

アポリポ蛋白B、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリドのベースラインから52週時までの変化率は、以下のとおりであった。

空腹時脂質プロファイルのベースラインから52週時までの変化率

	乳児/幼児コホート (n=7)	児童コホート (n=9)	青年コホート (n=4)	全体 (n=20)	
アポリポ蛋白B	ベースライン値 (g/L)	1.339±0.439	1.424±0.613	1.375±0.279	1.385±0.483
	ベースラインから 52週時までの 変化率 (%)	-43.276±12.364	-36.989±19.534	-41.883±6.524	-40.168±14.988
総コレステロール	ベースライン値 (mmol/L)	4.843±0.887	5.847±2.533	5.243±0.839	5.375±1.810
	ベースラインから 52週時までの 変化率 (%)	-26.917±12.968	-27.755±20.312	-32.744±8.852	-28.459±15.626
HDLコレステロール	ベースライン値 (mmol/L)	0.420±0.152	0.497±0.164	0.335±0.119	0.438±0.158
	ベースラインから 52週時までの 変化率 (%)	125.580±86.723	87.485±52.359	118.204±66.861	106.962±67.596
LDLコレステロール	ベースライン値 (mmol/L)	3.205±0.395 ^{*1}	4.349±2.239	3.930±0.900	3.899±1.634 ^{*2}
	ベースラインから 52週時までの 変化率 (%)	-34.041±16.688 ^{*1}	-35.840±22.997	-38.318±7.452	-35.794±18.003 ^{*2}
トリグリセリド	ベースライン値 (mmol/L)	2.391±1.203	2.187±1.178	2.140±0.588	2.249±1.053
	ベースラインから 52週時までの 変化率 (%)	-56.456±25.040	-47.376±18.054	-56.272±5.959	-52.333±19.027

平均値±標準偏差、mITT集団 ※1 n=6 ※2 n=19

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.3 本剤の投与によりALT又はASTの上昇が認められることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、9.3参照]

薬物動態

血中濃度

(1) 単回投与試験

第Ia相単回投与試験(外国人データ)⁹⁾

成人ASMD患者11例をゼンフォザイムの段階的用量(0.03、0.1、0.3、0.6又は1.0mg/kg)のうちの1つに割り付け単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

成人ASMD患者へのゼンフォザイム単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg・hr/mL)	t _{max} * (hr)	t _{1/2z} (hr)
0.03mg/kg	3	0.337±0.0565	1.39±0.297	0.45 (0.25, 0.45)	3.05±0.424
0.1mg/kg	3	1.32±0.290	10.6±1.12	0.683 (0.616, 0.683)	10.1±1.19
0.3mg/kg	2	3.55 (2.59, 4.51)	33.4 (22.0, 44.9)	0.983 (0.967, 1.00)	14.3 (12.7, 16.0)
0.6mg/kg	2	5.84 (4.62, 7.05)	54.5 (48.2, 60.8)	1.28 (1.27, 1.30)	13.8 (12.8, 14.9)
1.0mg/kg	1	11.6	104	1.65	15.3

平均値±標準偏差、例数が2の場合は平均値(最小値, 最大値)

※ 中央値(最小値, 最大値)

6. 用法及び用量

通常、オリブダーゼ 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1kgあたり3mgとする。

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

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

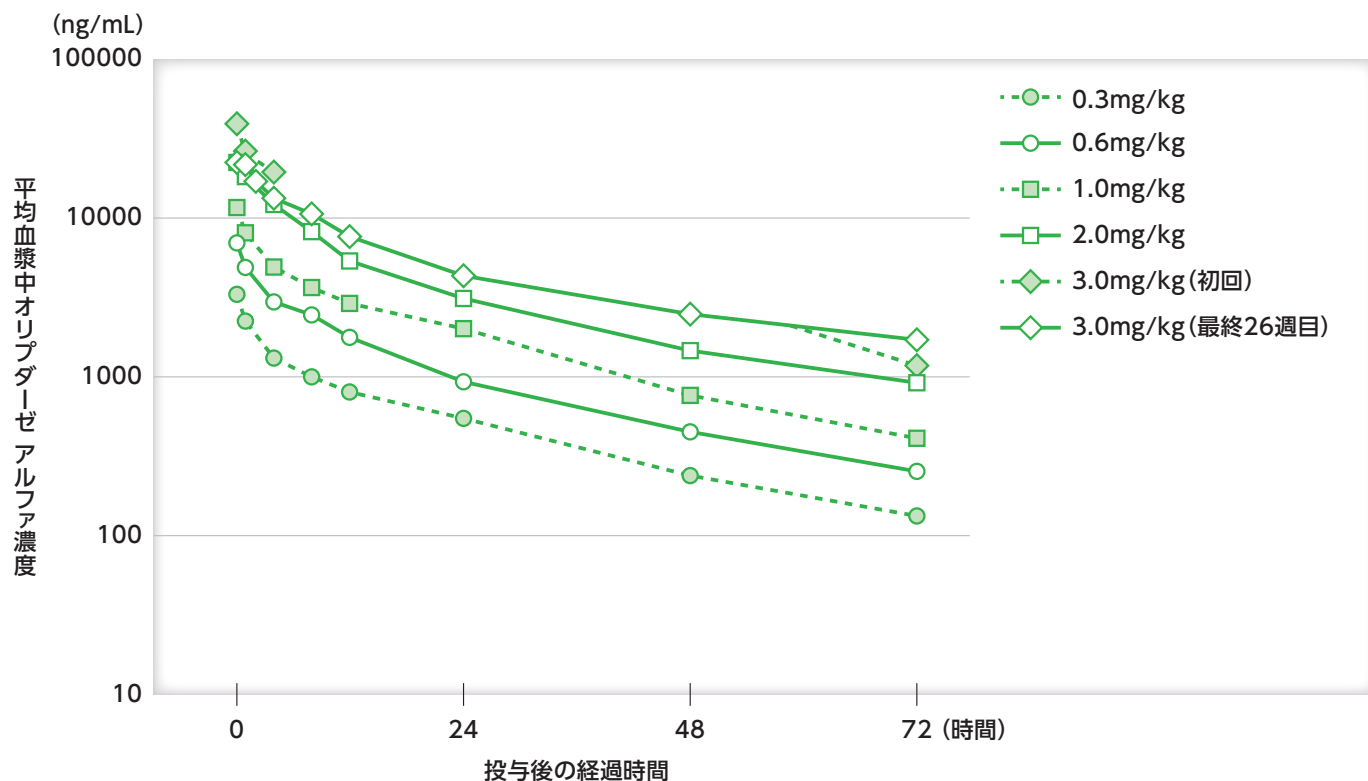
(2) 反復投与試験

第1b相患者内用量漸増反復投与試験(外国人データ)¹⁰⁾

成人ASMD患者5例にゼンフォザイムを3.0mg/kgの目標維持用量まで用量漸増(0.1、0.3、0.3、0.6、1.0、2.0、3.0mg/kg)しながら26週間、隔週反復静脈内投与した。

0.3~3.0mg/kgの初回投与時及び3.0mg/kgの最終26週目投与時の平均血漿中オリプダーゼ アルファ濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

成人ASMD患者へのゼンフォザイム隔週反復静脈内投与時の平均血漿中オリプダーゼ アルファ濃度の推移



成人ASMD患者へのゼンフォザイム隔週反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·hr/mL)	t _{max} * (hr)	t _{1/2z} (hr)
0.3mg/kg 初回	5	3.27±0.458	44.2±9.09	0.98 (0.97, 1.15)	23.6±4.49
0.3mg/kg 2回目	5	3.07±0.320	39.8±9.38	0.95 (0.93, 0.97)	20.9±2.50
0.6mg/kg 初回	5	6.93±2.07	89.9±11.0	1.30 (1.25, 1.45)	22.1±2.53
1.0mg/kg 初回	5	11.8±1.58	160±18.2	1.68 (1.67, 2.68)	21.3±2.45
2.0mg/kg 初回	5	22.8±2.18	334±55.0	2.70 (2.65, 3.75)	22.3±1.92
3.0mg/kg 初回	5	39.7±8.10	550±45.4	3.72 (3.62, 3.90)	22.2±2.23
3.0mg/kg 2回目	4	48.6±23.7	609±75.7	4.22 (3.68, 4.70)	22.1±3.28
3.0mg/kg 最終26週目	5	23.1±2.23	454±52.6	3.67 (3.50, 4.67)	23.8±3.24

平均値±標準偏差

※ 中央値(最小値, 最大値)

第Ⅱ相長期継続投与試験(外国人データ)¹¹⁾

成人及び小児ASMD患者に維持用量としてゼンフォザイム3.0mg/kgを隔週反復静脈内投与したときのオリプダーゼ アルファの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

成人及び小児ASMD患者へのゼンフォザイム隔週反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

年齢	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg·hr/mL)	t _{max} * (hr)	t _{1/2z} (hr)	V _{ss} (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)
18歳以上	投与 66ヵ月時	5	35.6±9.49	763±119	4.12 (3.82, 4.97)	26.2±2.59	127±26.2	4.02±0.68
12歳以上 18歳未満	投与 210週時	4	33.5±3.82	721±78.3	3.88 (3.67, 4.02)	25.6±4.10	128±27.8	4.20±0.46
6歳以上 12歳未満	投与 158週時	5	31.7±5.48	716±41.8	4.17 (3.75, 7.63)	25.3±1.17	116±15.4	4.20±0.25
6歳未満	投与 104週時	3	28.1±6.76	623±93.2	4.02 (3.80, 4.75)	26.9±3.96	136±34.8	4.88±0.67

平均値±標準偏差

※ 中央値(最小値, 最大値)

分布

(1) 分布容積¹²⁾

成人ASMD患者におけるノンコンパートメント解析に基づくオリブダーゼ アルファの定常状態における分布容積 (V_{ss}) の平均値は、3.0mg/kgの静脈内投与後0.148~0.178L/kg (70kgの個体で10.4~12.5L) であった。

母集団薬物動態解析では、中心コンパートメントにおける分布容積 (V_1) 及び2つの末梢コンパートメントにおける分布容積 (V_2 と V_3) の事後平均推定値±標準偏差はそれぞれ4.74±1.30L、4.02±0.781L及び4.33±0.566Lで、分布容積の合計 (V_1 、 V_2 及び V_3 の合計) の平均値±標準偏差 (CV%) は13.1±2.28 (17%)Lであった。

これはオリブダーゼ アルファが血管外組織への分布が限定的であり、主に循環血中に分布することを示唆している。

(2) その他の組織への移行性 (マウス)¹³⁾

ASMノックアウトマウスにオリブダーゼ アルファを投与したところ、肝臓、脾臓、腎臓及び肺に分布した。

代謝¹²⁾

代謝試験は特に実施しなかった。

オリブダーゼ アルファはタンパク質であるため、アミノ酸に対する内因性酵素と同じタンパク分解異化経路によって代謝されることが推定される。

排泄^{5,12)}

オリブダーゼ アルファの血漿中濃度から算出したクリアランス (CL) について、成人ASMD患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DFI12712試験 [ASCEND試験]) での0.3~3.0mg/kg初回投与後のCLの平均値は4.48~5.32mL/hr/kgであり、3.0mg/kg反復投与後のCLの平均値は4.08~5.14mL/hr/kgであった。また、母集団薬物動態解析から推定されたCLの平均値±標準偏差 (CV%) は0.331±0.074 (22%)L/hr (70kgの個体で4.73mL/hr/kg) であった。

オリブダーゼ アルファの最終相の消失半減期は、DFI12712試験において3.0mg/kgで32.1~37.9時間であった。

薬効薬理

作用機序

ゼンフォザイムは、ヒト酸性スフィンゴミエリナーゼの遺伝子組換え製剤であり、脾臓、肝臓、骨髄、肺、腎臓等の単核-マクロファージ系細胞に蓄積するスフィンゴミエリン (SPM:sphingomyelin) を加水分解する¹⁴⁾。ゼンフォザイムは血液脳関門を通過せず、中枢神経系の改善は期待されない。

概念図

 <p>ライソゾームに蓄積したSPM</p>	<p>活性が低下しているASMD患者の酸性スフィンゴミエリナーゼ</p> <p>ゼンフォザイム (正常な酸性スフィンゴミエリナーゼ)</p>	 <p>ゼンフォザイム</p>
<p>ASMD患者では、酸性スフィンゴミエリナーゼ (ASM:acid sphingomyelinase) の活性が欠損 (低下) し、SPMがライソゾームに蓄積することで、さまざまな障害が発現する。</p>	<p>ゼンフォザイムはヒト酸性スフィンゴミエリナーゼの遺伝子組換え製剤であり、正常な機能を有するASMとして補充される。</p>	<p>ゼンフォザイムはSPMをセラミドとホスホコリンに分解し、脾臓、肝臓等のライソゾームに蓄積するSPMを減少させる。</p>

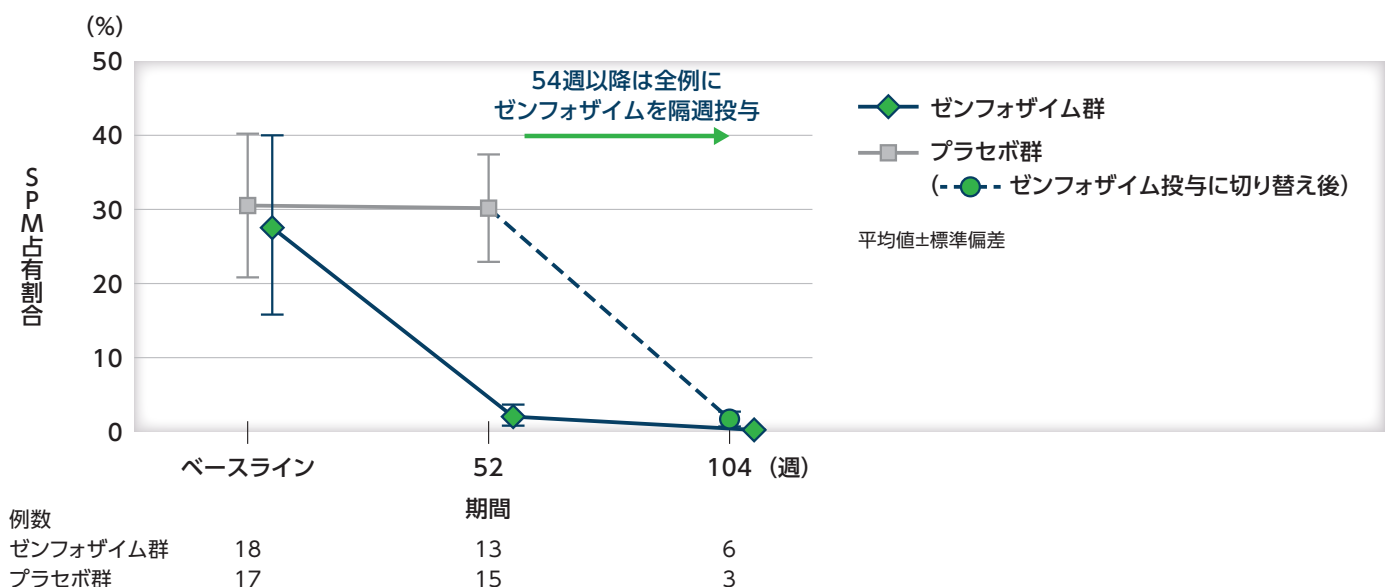
臨床薬理試験

(1) 肝組織におけるスフィンゴミエリン蓄積

成人ASMD患者 (国際共同第Ⅱ / Ⅲ相試験)⁵⁾

国際共同第Ⅱ / Ⅲ相試験 (DFI12712試験 [ASCEND試験]) において、肝組織の総面積に対するスフィンゴミエリン (SPM) 占有割合のベースラインから52週時までの変化量の平均値±標準偏差は、ゼンフォザイム群で-28.01±11.99%、プラセボ群で0.82±7.43%であった。

肝組織の総面積に対するスフィンゴミエリン (SPM) 占有割合のベースラインから104週時までの変化



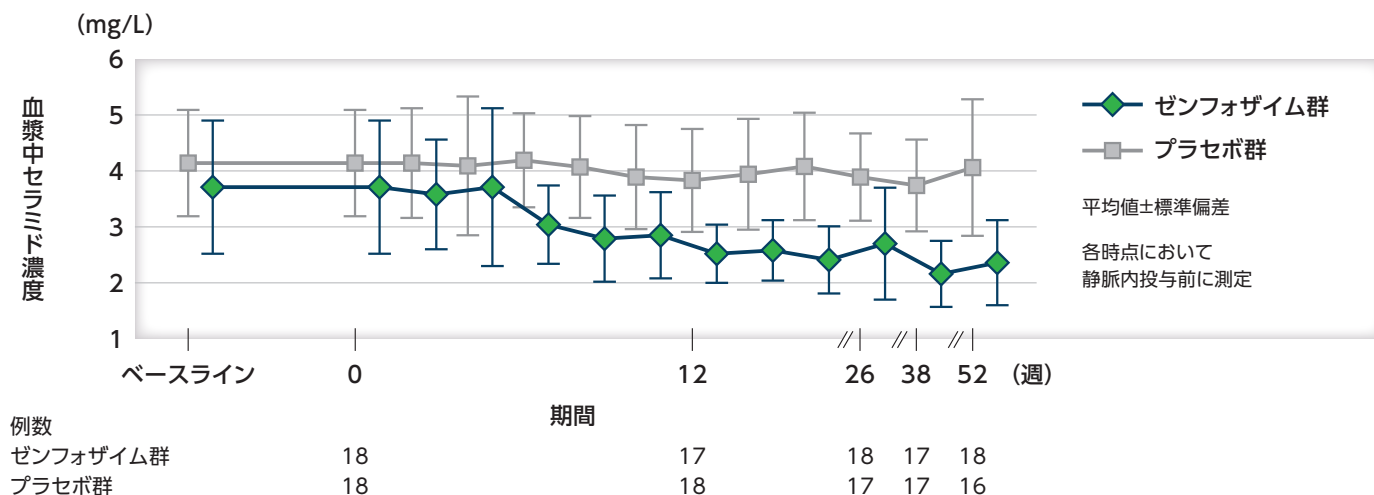
(2) セラミド

セラミドは、ゼンフォザイムを介したスフィンゴミエリン (SPM) 代謝の直接的な異化産物であることから、ASMD患者におけるゼンフォザイムの薬力学的評価のバイオマーカーとして血漿中セラミド濃度を測定した。

成人ASMD患者(国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験)⁵⁾

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(DFI12712試験[ASCEND試験])において、静脈内投与前の血漿中セラミド濃度のベースラインから52週時までの変化量の平均値±標準偏差は、ゼンフォザイム群で -1.35 ± 1.04 mg/L、プラセボ群で -0.22 ± 1.20 mg/Lであった。

血漿中セラミド濃度のベースラインから52週時までの変化



小児ASMD患者(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験)⁷⁾

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DFI13803試験[ASCEND-Peds試験])において、静脈内投与前の血漿中セラミド濃度のベースラインから52週時までの平均変化率は、 -57.0% であった。

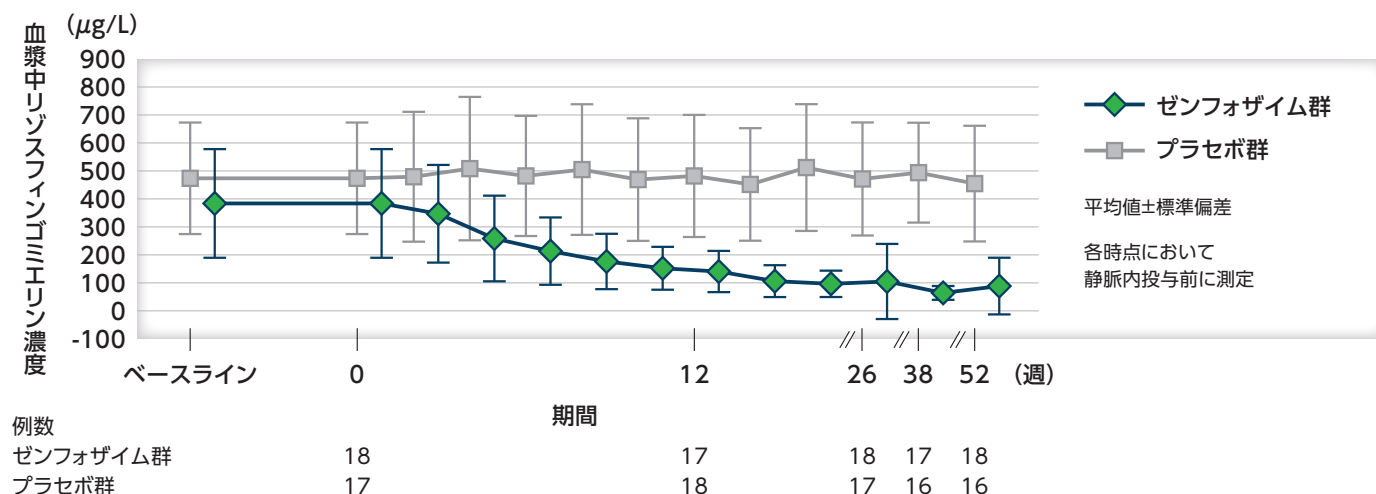
(3) リゾスフィンゴミエリン

リゾスフィンゴミエリンはスフィンゴミエリン (SPM) の脱アシル化体であることから、ASMDの負荷を反映するバイオマーカーとして血漿中濃度を測定した。

成人ASMD患者(国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験)⁵⁾

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(DFI12712試験[ASCEND試験])において、静脈内投与前の血漿中リゾスフィンゴミエリン濃度のベースラインから52週時までの変化量の平均値±標準偏差は、ゼンフォザイム群で $-295.30 \pm 147.51 \mu\text{g/L}$ 、プラセボ群で $-27.93 \pm 97.10 \mu\text{g/L}$ であった。

血漿中リゾスフィンゴミエリン濃度のベースラインから52週時までの変化



小児ASMD患者(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験)⁷⁾

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DFI13803試験[ASCEND-Peds試験])において、静脈内投与前の血漿中リゾスフィンゴミエリン濃度のベースラインから52週時までの平均変化率は、 -87.2% であった。

(4) キトトリオシダーゼ及びケモカインリガンド18

キトトリオシダーゼ及びケモカインリガンド18(CCL18)は、マクロファージ活性化のバイオマーカーであることから、ASMDの負荷を反映するバイオマーカーとして血漿中キトトリオシダーゼ活性及び血漿中CCL18濃度を測定した。

成人ASMD患者(国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験)⁵⁾

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(DFI12712試験[ASCEND試験])において、血漿中キトトリオシダーゼ活性のベースラインから52週時までの変化率の調整平均±標準誤差は、ゼンフォザイム群で $-54.31 \pm 6.73\%$ 、プラセボ群で $-12.41 \pm 7.21\%$ であった。また、血漿中CCL18濃度のベースラインから52週時までの変化率の調整平均±標準誤差は、ゼンフォザイム群で $-41.44 \pm 20.52\%$ 、プラセボ群で $9.55 \pm 21.27\%$ であった。

小児ASMD患者(海外第Ⅰ/Ⅱ相試験)⁷⁾

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DFI13803試験[ASCEND-Peds試験])において、血漿中キトトリオシダーゼ活性のベースラインから52週時までの平均変化率は、 -58.0% であった。また、血漿中CCL18濃度のベースラインから52週時までの平均変化率は、 -64.7% であった。

(1) 組織中スフィンゴミエリンに対する作用(マウス)

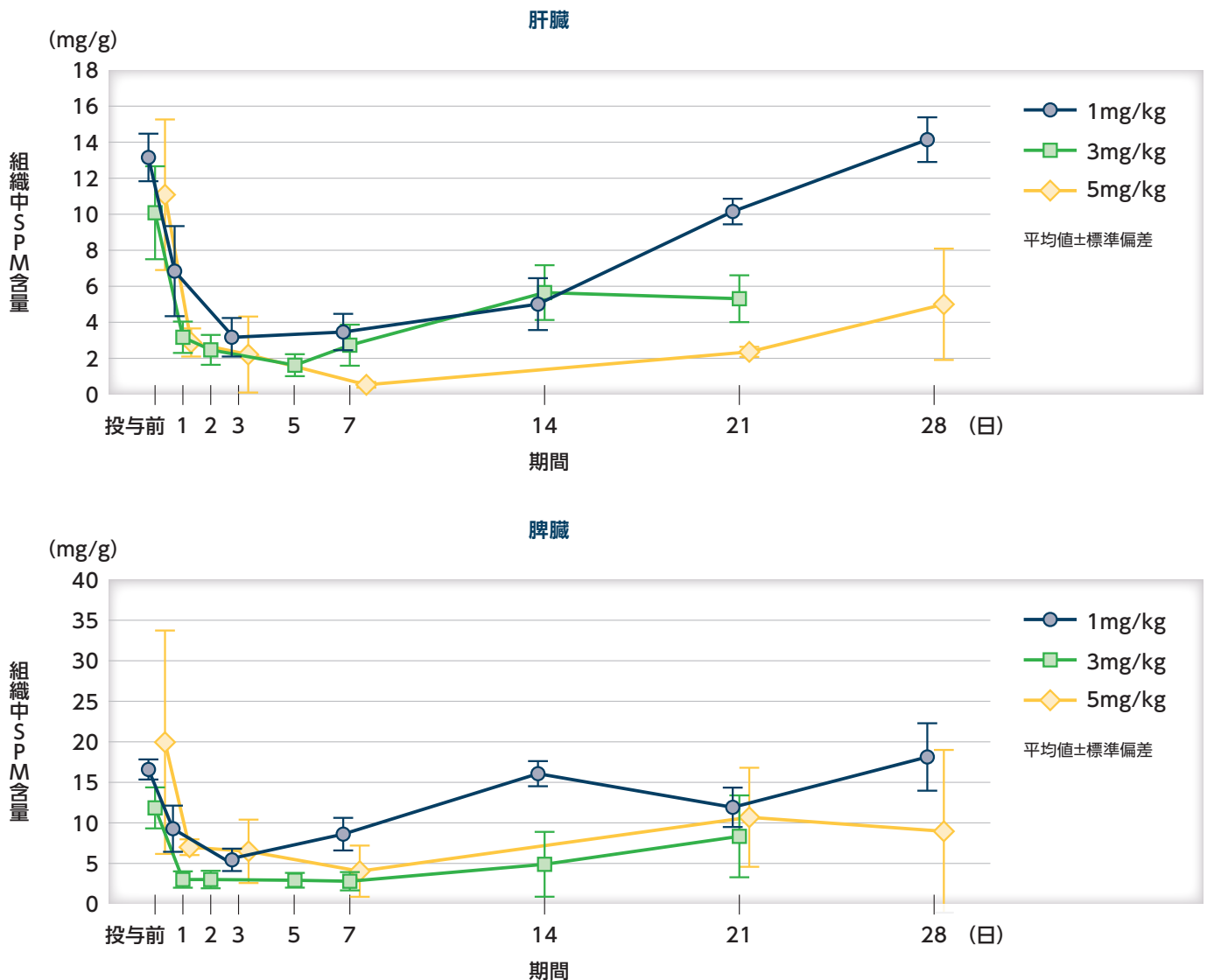
ASMD疾患モデルであるASMノックアウト(ASMKO)マウスにオリプダーゼ アルファをさまざまな用量及び投与方法で静脈内投与したときの標的組織におけるスフィンゴミエリン(SPM)の減少及び再蓄積の経時変化を検討した。オリプダーゼ アルファは血液脳関門を通過しないため、ASMKOマウスでの神経障害の進行に対するオリプダーゼ アルファの効果は検討しなかった。

オリプダーゼ アルファを単回投与したときのスフィンゴミエリン(SPM)減少効果

ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを1, 3又は5mg/kgの用量で単回静脈内投与したときの肝臓、脾臓、肺及び腎臓中のスフィンゴミエリン(SPM)含量を生化学アッセイにより測定した。

血漿中SPM濃度は、いずれの時点においても投与前と比較して変化がみられなかったが、肝臓及び脾臓でSPM濃度の減少及びその後の増加がみられた。肺及び腎臓(1及び5mg/kg投与)でも同様のSPM濃度の変化がみられたが、個体間のばらつきがより大きかった。

オリプダーゼ アルファ単回投与時の各組織中のスフィンゴミエリン(SPM)含量の推移



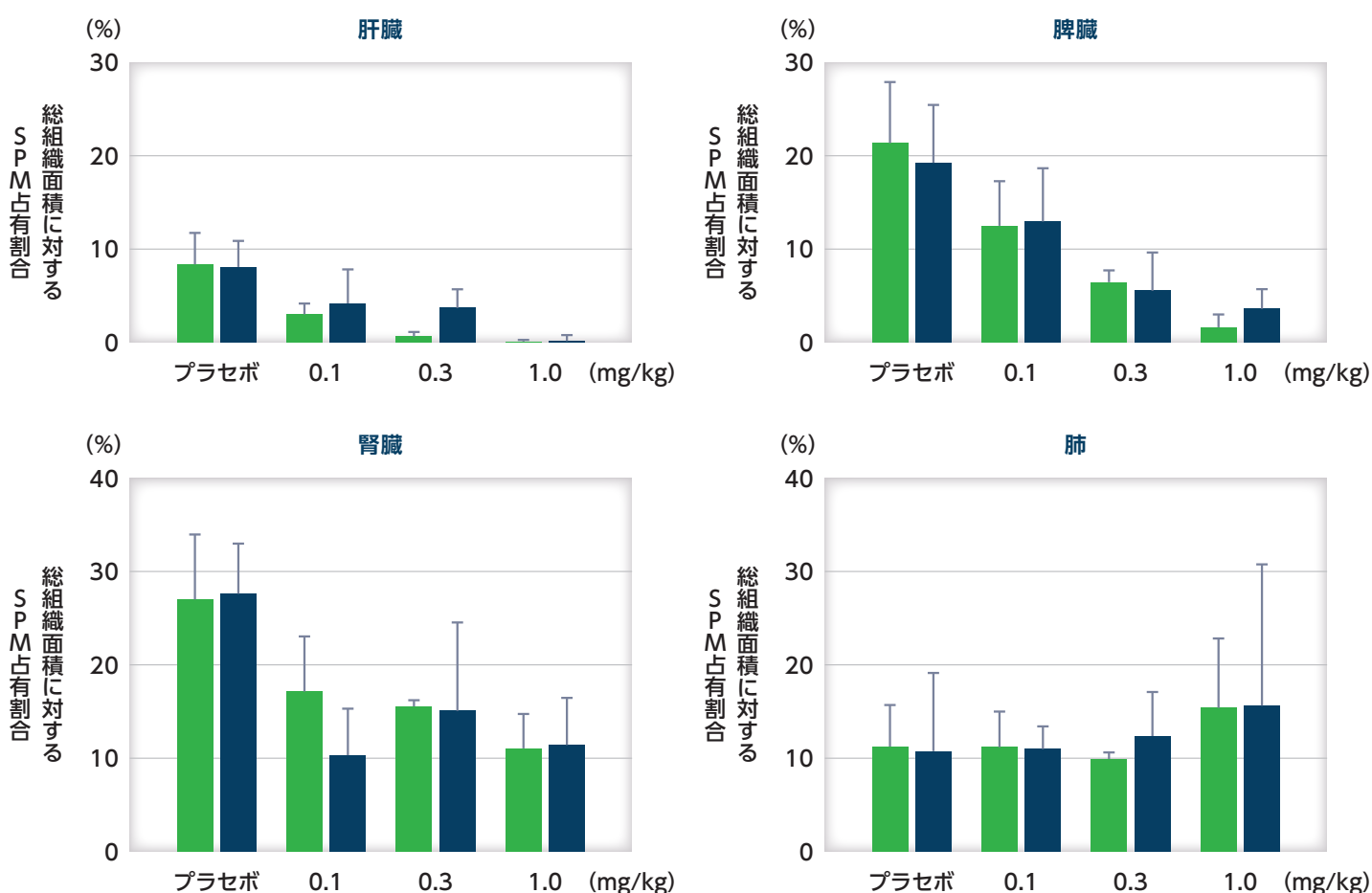
オリプダーゼ アルファを隔週反復投与したときの用量反応関係

ASMKOマウスにプラセボもしくはオリプダーゼ アルファを0.1、0.3又は1mg/kgの用量で12週間、隔週反復静脈内投与したときの肝臓、脾臓、腎臓及び肺中のスフィンゴミエリン (SPM) 含量を病理組織学的分析及び生化学アッセイにより測定した。各組織の総面積に対するSPM占有割合を最終投与後1週間と2週間の2時点で比較したところ、肝臓及び脾臓では最終投与後2週間の時点でSPMが再蓄積している可能性が示唆された。肝臓、脾臓及び腎臓ではSPMの減少がみられたが、肺ではいずれの用量においてもSPMの減少はみられなかった。

オリプダーゼ アルファ隔週反復投与時の各組織の総面積に対するスフィンゴミエリン (SPM) 占有割合 (MetaMorph®分析)

■ 最終投与後1週間 ■ 最終投与後2週間

平均値±標準偏差



また、同一試験におけるSPM含量の組織生化学分析の結果は以下のとおりであった。

オリプダーゼ アルファ隔週反復投与時の各組織中のスフィンゴミエリン (SPM) 含量

投与群	例数 (投与終了後 1週間/2週間)	肝臓 (mg/g組織湿重量)		脾臓 (mg/g組織湿重量)		肺 (mg/g組織湿重量)		腎臓 (mg/g組織湿重量)	
		投与終了後 1週間	投与終了後 2週間	投与終了後 1週間	投与終了後 2週間	投与終了後 1週間	投与終了後 2週間	投与終了後 1週間	投与終了後 2週間
0mg/kg	4/4	52.25 ±8.18	50.76 ±10.62	73.98 ±12.68	52.62 ±7.44	38.33 ±10.21	41.77 ±10.86	54.93 ±10.55	62.91 ±32.10
0.1mg/kg	4/4	27.28 ±9.09	29.19 ±7.78	36.18 ±12.62	43.98 ±3.99	30.40 ±14.64	43.58 ±10.13	60.92 ±9.97	56.03 ±8.90
0.3mg/kg	4/3	6.86 ±2.63	12.21 ±0.40	17.93 ±4.61	21.68 ±7.69	45.45 ±5.89	44.24 ±2.63	37.86 ±9.94	42.82 ±9.79
1mg/kg	4/3	2.33 ±0.75	9.53 ±2.82	6.49 ±1.09	12.45 ±0.65	36.43 ±9.66	32.60 ±14.12	27.7 ±2.29	34.47 ±2.88

平均値±標準偏差

ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを0.3、1又は3mg/kgの用量で12週間、隔週反復静脈内投与したときの肺、肝臓及び脾臓中のSPM含量を生化学アッセイにより測定した試験の結果は、以下のとおりであった。

オリプダーゼ アルファ 隔週反復投与時の各組織中のスフィンゴミエリン (SPM) 含量

投与群	例数	肺 (mg/g組織湿重量)	肝臓 (mg/g組織湿重量)	脾臓 (mg/g組織湿重量)
0mg/kg	6	33.96±6.47	91.48±13.76	67.35±14.94
0.3mg/kg	6	23.00±3.13	2.33±4.04	11.58±3.03
1mg/kg	5	13.41±2.82	5.57±8.01	0.83±1.66
3mg/kg	5	14.34±7.11	6.25±7.74	0.00±0.00
0mg/kg (4週間回復)	6	27.09±7.10	108.43±13.79	76.54±13.38
3mg/kg (4週間回復)	6	29.19±3.87	31.76±9.70	13.68±3.44

平均値±標準偏差

これらの結果から、ASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを隔週反復静脈内投与した試験において、投与後2週間でSPMの再蓄積が示唆された。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験¹⁵⁾

心臓で蓄積したスフィンゴミエリン (SPM) の異化代謝産物であるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) が活性化すると徐脈が生じることから、オリプダーゼ アルファの投与により高濃度のS1P及び他のSPM由来の代謝物が生成すると、心毒性が生じる可能性がある。SPMの異化代謝産物の放出による安全性について検討するため、ASMノックアウト (ASMKO) マウス、C57BL/6マウス、カニクイザルを用いた安全性薬理試験とともに、ビーグル犬を用いた単回投与試験において、心血管系、呼吸系及び中枢神経系に対する影響を評価した。

(1) テレメトリー装着ASMKOマウスにおける心血管系血行動態

テレメトリー装着覚醒ASMKOマウス (雌雄4匹/群) に3、10及び20mg/kgのオリプダーゼ アルファを静脈内投与したときの心拍数及び血圧への影響を検討した。

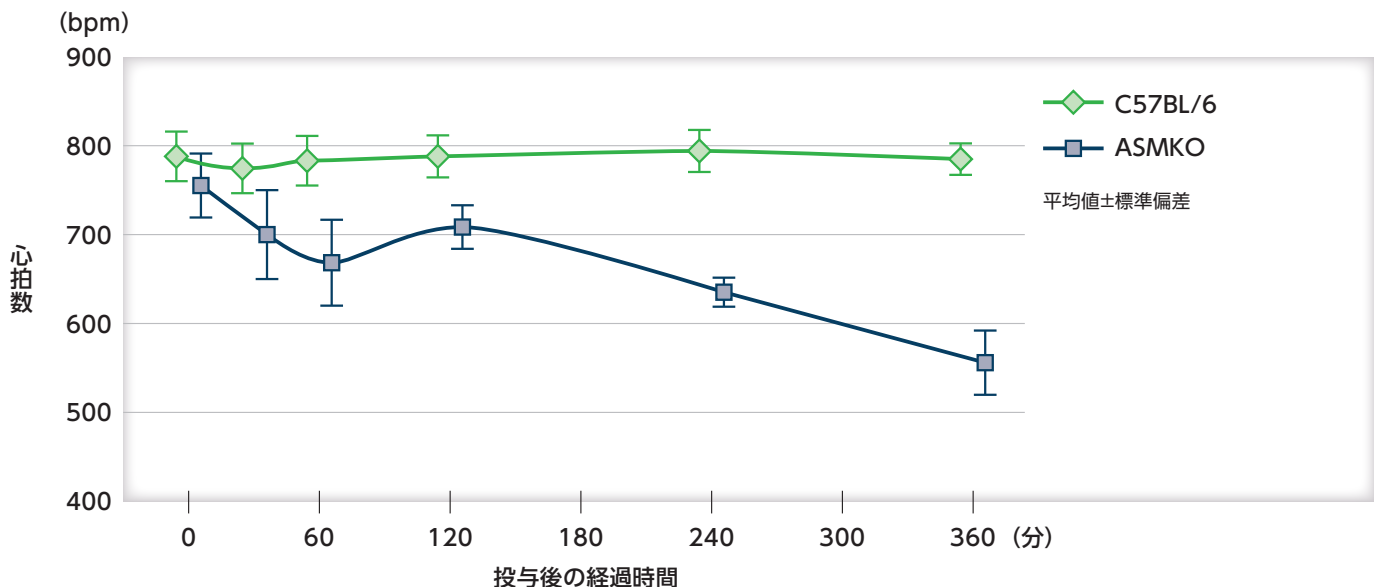
10又は20mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、心拍数、血圧及び活動性の低下がみられ、20mg/kgの用量では全例が投与後43時間以内に、10mg/kgの用量では4匹中3匹が投与後75時間以内に、死亡又は瀕死のため安楽殺となった。3mg/kgの用量では心拍数及び活動性の軽度の低下が認められた。10mg/kgの反復投与 (1日目及び9日目) により、投与後約10分から1匹で重度かつ急性の血圧及び心拍数の低下が認められ、約180分後には回復した。

(2) ASMKOマウス及びC57BL/6マウスにおける心電図データ

ASMD疾患モデルであるASMKOマウスの背景系統であるC57BL/6マウス (雌雄計10匹) のベースライン時及びオリプダーゼ アルファ20mg/kgを静脈内投与後の心電図を測定し、同様の方法で試験したASMKOマウス (雌雄計12匹) の心電図と比較した。C57BL/6マウスのベースラインデータに不整脈は認められなかった。C57BL/6マウス及びASMKOマウスともに正常な安静時心拍数は約750~760bpmであった。

オリプダーゼ アルファ20mg/kgを単回投与したとき、ASMKOマウスでは徐脈が生じたが、C57BL/6マウスでは心拍数の低下は認められなかった。投与後30分からASMKOマウスの心拍数がC57BL/6マウスよりも低くなった。この傾向は投与後6~8時間の観察期間を通して持続した。ASMKOマウスに溶媒を投与したときには心拍数への影響は認められなかった。

C57BL/6及びASMKOマウスにオリプダーゼ アルファを20mg/kg単回投与したときの心拍数



本試験の結果から、C57BL/6マウスにオリプダーゼ アルファを20mg/kgの用量で単回投与しても心毒性はみられないことが示唆された。C57BL/6マウスとASMKOマウスとの間で差がみられたことから、ASMKOマウスでみられた心毒性はスフィンゴミエリン (SPM) の分解産物によるとの仮説が裏付けられた。

(3) カニクイザルにおける心血管系及び呼吸系の評価

テレメトリー装着覚醒カニクイザル(雌雄各3匹)に30mg/kgのオリプダーゼ アルファを30分間持続静注したときの血行動態及び呼吸系パラメータ並びにECG活動性への影響を検討した。

一般状態の変化、心拍数、血圧、心電図、体温、呼吸数、1回換気量及び動脈血液ガスパラメータへの影響は認められず、無毒性量(NOEL)は30mg/kgと考えられた。

(4) イヌ単回静脈内投与毒性試験における安全性薬理パラメータ

ビーグル犬(雌雄各4匹/群)に3、10又は30mg/kgのオリプダーゼ アルファを静脈内投与した単回投与毒性試験の一部として、心血管系、呼吸系及び中枢神経系の評価を行った。

全例が計画安楽殺時まで生存し、投与期間中に認められた多くの一般状態の変化は対照動物にも認められたことから、これらは溶媒に関連した変化と考えられた。呼吸数、心拍数、ECGデータ、パルスオキシメトリーデータ、体重、体重変化及び摂餌量に、オリプダーゼ アルファ投与による明らかな影響は認められなかった。3及び10mg/kgの投与後2時間の時点で収縮期血圧の低下が認められたが、投与後24時間までには、全ての値が対照値と同程度になった。

結論として、オリプダーゼ アルファ投与に関連する変化を特定するのは困難であったが、30mg/kgまでの用量を投与後24時間の時点で全例が正常であったこと、体温、呼吸数、ECG及び酸素飽和度にオリプダーゼ アルファ投与に関連した変化が認められなかったこと、並びに血圧の明らかな変化及び持続的な変化が認められなかったことから、イヌにオリプダーゼ アルファを単回静脈内投与したときのNOELは30mg/kgより高いと考えられた。

毒性試験¹⁶⁾

(1) 単回投与毒性試験

C57BL/6マウス、ASMKOマウス、SDラット及びビーグル犬を用いた単回静脈内投与毒性試験を実施した。

単回静脈内投与(ポラス)毒性試験の概要

試験系	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 [最大耐量] (mg/kg)	主な所見
雌C57BL/6マウス	0, 75	ND [75]	死亡例及び毒性所見はみられなかった。
雌雄 ASMKOマウス C57BL/6マウス	0, 3, 10, 20 ^{※1}	C57BL/6:ND [10] ASMKO:10	C57BL/6マウス 顕著な病理学的所見及び一般状態所見はなかった。 ASMKOマウス 10mg/kg群の5匹が死亡 10mg/kgで軽度～重度の嗜眠 3mg/kg及び10mg/kgで顕著な体重減少、1mg/kg以上でALT、AST、胆汁酸及びコレステロールの増加 <病理組織学的評価> 10mg/kg群で副腎に出血、1mg/kg以上で肝細胞のアポトーシス及び風船様変性並びに副腎皮質の変性/壊死、0.3mg/kg以上で副腎のアポトーシス、0.1mg/kgで肝臓の炎症巣がみられた。
雌雄ASMKOマウス	0, 0.1, 0.3, 1	NOAEL C57BL/6:10 ASMKO:0.3	
雌雄 ASMKO-HETマウス	0, 10, 20, 30	ND [30]	死亡例及び毒性所見はみられなかった。
雌雄ASMKOマウス	0, 0.03, 0.1, 0.3	NOAEL 0.3 NOEL 0.1	オリプダーゼ アルファ投与に起因する一般状態所見及び死亡はなかった。 <病理組織学的評価> 0.3mg/kg群で肝臓に炎症病巣のごく軽度な変化がみられたが、AST及びALTの変化を伴うものではなかった。
雌雄SDラット	0, 3, 10, 30	NOAEL/NOEL 30	毒性所見はみられなかった。
雌雄ビーグル犬	0, 3, 10, 30 ^{※2}	NOAEL/NOEL 30	溶媒に関連すると思われる過敏性反応がみられたが、オリプダーゼ アルファ投与に起因する毒性所見はみられなかった。

0:溶媒対照 ND:判定されず NOAEL:無毒性量 NOEL:無影響量

※1 ASMKOマウス10mg/kg群で早期死亡及び早期安楽死が生じたため、20mg/kg群の投与量を10mg/kgに変更した。

※2 溶媒対照投与直後に過敏性反応がみられたため、10mg/kg群の雄1匹を除く全例にジフェンヒドラミンを予防的に投与した。

(2) 反復投与毒性試験

ASMKOマウス、SDラット及びカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験を実施した。

反復静脈内投与毒性試験の概要

試験系 (性、数/群)	投与量 (mg/kg) :投与方法	投与期間	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
ASMKOマウス (雄4匹 雌2匹)	0、0.3、1、3: Q2W	12週間 4週間回復	3	3mg/kg:過敏性反応の徴候(嗜眠及び速呼吸)、血清中 コレステロールの増加 1mg/kg以上:肝臓の実質内に炎症病巣(ALT、AST及び ビリルビンの変化なし) 0.3mg/kg以上:肝臓の体重比重量の低値(ALT及びAST 変化なし、病理組織学的所見なし)、副腎皮質の変性/アポ トーシスのわずかな増加
ASMKOマウス (雌雄 各10匹)		13週間 4週間回復		1mg/kg以上:過敏性反応を示す嗜眠 投与に関連する毒性所見はみられなかった。
ASMKOマウス (雌雄 各4匹又は 8匹)	3:Q2D計4回 → 3、10、30:Q2W 計7回	13週間 用量漸増	30	体重、血液検査、病理組織学的検査等にオリプダーゼ アルファ投与に関連する毒性所見はみられなかった。
SDラット (雌雄 各15匹)	0、3、10、30: Q2W	26週間 4週間回復	30	死亡:5匹 10、30mg/kg:体重増加、摂餌量増加 30mg/kg:肝臓、前立腺及び甲状腺/上皮小体重量の高値 (組織において所見なし)
カニクイザル (雌雄 各7匹)	0、3、10、30: Q2W	26週間 4週間回復	30	投与に起因する死亡、毒性所見はみられなかった。

0:溶媒 Q2W:隔週1回投与、Q2D:隔日1回投与

(3) 生殖発生毒性試験

雌雄CD-1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、妊娠CD-1マウス及び妊娠NZWウサギを用いた胚・胎児発生に関する毒性試験、妊娠CD-1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毒性試験において、オリブダーゼ アルファは検討した最高用量(30mg/kg)でも毒性作用を示さなかった。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(マウス)

雌雄CD-1マウスに同居前、交配期間中及び着床期間にオリブダーゼ アルファを投与したときの受胎能及び生殖への影響を検討した。

CD-1マウス(雌雄各25匹/群)に0(対照群)、3.16、10.0又は30.0mg/kgのオリブダーゼ アルファを隔日で静脈内(ボラス)投与した。雄マウスには同居28日前から同居期間中及び試験49～53日目の安楽殺まで、雌マウスには同居15日前から同居期間中及び妊娠7日まで投与した。

雌雄でオリブダーゼ アルファ投与に対する過敏性反応に起因する死亡例がみられた。

雄の交配所要日数、交尾率、受胎率、器官重量、精子パラメータ並びに精巣及び精巣上体の病理組織学的検査では、いずれの用量でもオリブダーゼ アルファに関連する所見はみられなかった。雌においても、交配所要日数、交尾率、受胎率、器官重量並びに卵巣及び子宮のパラメータにおいて、オリブダーゼ アルファに関連する影響はみられなかったことから、親動物に対するNOAELは、雌雄とも検討した最高用量である30mg/kgであった。

胚・胎児発生に関する毒性試験(マウス・ウサギ)

① マウス

オリブダーゼ アルファが妊娠CD-1マウス及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について評価した。

妊娠CD-1マウス(25匹/群)に0(対照群)、3、10又は30mg/kgのオリブダーゼ アルファを妊娠6～15日に1日1回、静脈内(ボラス)投与した。

オリブダーゼ アルファ投与に関連する死亡はなかった。3mg/kg以上で過敏性反応に起因した活動性低下がみられたが、その他に母動物の一般状態、体重、体重増加量及び摂餌量にオリブダーゼ アルファによる影響はみられず、剖検所見、妊娠子宮重量並びに卵巣及び子宮のパラメータにおいても影響は認められなかった。一方、10mg/kg以上で胎児に外脳症が認められたことから、発生に関するオリブダーゼ アルファのNOAELは、3mg/kgであった。

② ウサギ

オリブダーゼ アルファが妊娠ウサギ及び胚・胎児の発生に及ぼす影響について評価した。

妊娠NZWウサギ(25匹/群)に0(対照群)、3、10又は30mg/kgのオリブダーゼ アルファを妊娠6～19日まで、1日1回、約10分間持続静注した。

オリブダーゼ アルファに関連する流産や死亡は認められなかった。いずれの用量においても、オリブダーゼ アルファに関連した一般状態の変化が認められた。いずれの用量においても、母動物の体重、体重増加量及び摂餌量、さらに剖検時の肉眼的観察所見や、卵巣・子宮パラメータ又は同腹児の観察において、オリブダーゼ アルファに関連した影響は認められなかった。また、胚・胎児生存率及び胎児体重にオリブダーゼ アルファに関連した影響は認められず、いずれの用量においてもオリブダーゼ アルファに関連した胎児の外表、内臓及び骨格異常は認められなかったことから、母動物及び発生に対するNOAELは30mg/kg/日であった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する毒性試験(マウス)

オリプダーゼ アルファがCD-1マウスの妊娠/授乳雌(F0)及び性成熟までの子(F1)の発達に及ぼす毒性作用について検討した。F0世代の雌マウス(25匹/群)に0(対照群)、3.16、10又は30mg/kgのオリプダーゼ アルファを、推定妊娠6日から産後19又は20日(授乳19又は20日、出産した個体)、又は妊娠22日(出産しなかった個体)まで隔日に1回、静脈内(ボラス)投与した。F1世代には直接投与しなかった。

F0世代のマウスではオリプダーゼ アルファ投与に対する過敏性反応に起因する死亡例がみられ、3.16mg/kg群でみられた低体重及び30mg/kg群の死産児を有する母動物数の増加と出生児生存率の減少は、母動物の過敏性反応による影響と考えられた。10mg/kg以上の用量で体重及び体重増加量において、オリプダーゼ アルファの影響はみられなかった。出産した母動物の数、妊娠期間、出産母動物あたりの平均着床部位数、妊娠率、同腹児数、生存率、一腹あたりの子の性比及び重量測定時の生存同腹児数にオリプダーゼ アルファに関連する影響はみられなかった。

F1世代雌マウスでは離乳後期間中の死亡はなかった。3.16mg/kg群のF1世代雄マウス2匹は、妊娠期間及び授乳期間中に曝露したオリプダーゼ アルファとの関連性を否定できない一般状態の毒性所見により出生後23日に安楽殺された。30mg/kgまでの用量を母動物に投与したとき、F1世代の雌雄マウスにおいて、離乳後、同居前及び妊娠期間中の一般状態観察、体重、体重増加量及び摂餌量、性成熟、神経行動学的パラメータ、交配及び受胎のパラメータ、剖検所見、器官重量及び剖検時体重比重量並びに帝王切開及び同腹時パラメータなど、生殖発生パラメータのいずれにもオリプダーゼ アルファに関連する影響はみられなかった。

これらの結果より、母動物に関するオリプダーゼ アルファのNOAEL、母動物の生殖並びに子の生存及び発達に関するNOAELとも、最高用量である30mg/kgであった。

(4) 遺伝毒性試験

ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づき、オリプダーゼ アルファの変異原性を評価する試験は必要ないと判断し、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(5) がん原性試験

ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」等に基づき、オリプダーゼ アルファの非臨床がん原性試験は必要ないと考え、がん原性試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験(サル)

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、持続静脈内投与部位の肉眼観察及び病理組織学的評価の結果、オリプダーゼ アルファ投与に関連する所見は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

*In vitro*溶血試験

生理学的pHでオリプダーゼ アルファが赤血球の形質膜に存在する内因性スフィンゴミエリン(SPM)を加水分解して膜崩壊を引き起こす可能性について、ヒト全血赤血球を用いて*in vitro*で検討した結果、1.1mg/mLの濃度でオリプダーゼ アルファは溶血性陰性であった。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オリプダーゼ アルファ (遺伝子組換え)

Olipudase Alfa (Genetical Recombination)

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。

構造式又は示性式：

アミノ酸配列：

```

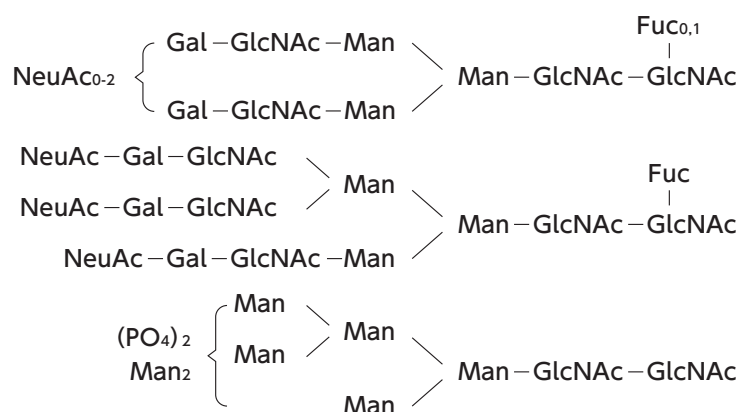
HPLSPQGHPA  RLHRIVPRLR  DVFGWGNLTC  PICKGLFTAI  NLGLKKEPNV
┌──────────┴──────────┐ ┌──────────┴──────────┐
ARVGSVAIKL  CNLLKIAPPA  VCQSIVHLFE  DDMVEVWRRS  VLSPSEACGL
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
LLGSTCGHWD  IFSSWNISLP  TVPKPPKPP  SPPAPGAPVS  RILFLTDLHW
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
DHDYLEGTDP  DCADPLCCRR  GSGLPASRP  GAGYWGEYSK  CDLPLRTLES
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
LLSGLGPAGP  FDMVYWTGDI  PAHDVWHQTR  QDQLRALTTV  TALVRKFLGP
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
VPVYPAVGNH  ESTPVNSFPP  PFIEGNHSSR  WLYEAMAKAW  EPWLPAEALR
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
TLRIGGFYAL  SPYPGLRLIS  LNMNFCSREN  FWLLINSTDP  AGQLQWLUGE
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
LQAAEDRGDK  VHIIGHIPPG  HCLKSWSWNY  YRIVARYENT  LAAQFFGHTH
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
VDFEFVYDE  ETLSRPLAVA  FLAPSATTYI  GLNPGYRVYQ  IDGNYSGSSH
┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐ ┌──┴──┐
VVLDHETYIL  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

製剤学的事項

各種条件下における製剤の安定性¹⁷⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	60ヵ月	クロロブチルゴム栓及び ガラスバイアル	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6ヵ月		規格内
光安定性試験	総照度120万lx・hr以上及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上			規格内

試験項目：含量、性状、純度試験、pH等

取扱い上の注意／包装／関連情報

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

貯法：2～8℃で保存

有効期間：60箇月

包装

1バイアル

関連情報

承認番号：30400AMX00191

承認年月：2022年3月

薬価基準収載年月：2022年5月

販売開始年月：2022年6月

再審査期間満了年月：2032年3月（10年）

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

主要文献

- 1) Schuchman EH, et al.: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease : Part16. 2019, McGraw-Hill Education
- 2) Taksir TV, et al.: *J Histochem Cytochem.* 2012; 60 (8) : 620-629.
- 3) Schuchman EH, et al.: *Mol Genet Metab.* 2017; 120 (1-2) : 27-33.
- 4) McGovern MM, et al.: *Genet Med.* 2017; 19 (9): 967-974.
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DFI12712試験 [ASCEND試験]) [承認時評価資料]
- 6) Wasserstein M, et al.: *Genet Med.* 2022; 24 (7): 1425-1436. (本試験はSanofi Genzyme社(現Sanofi社)の資金提供により行われた)
- 7) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (DFI13803試験 [ASCEND-Peds試験]) [承認時評価資料]
- 8) Diaz GA, et al.: *Genet Med.* 2021; 23 (8): 1543-1550. (本試験はSanofi Genzyme社(現Sanofi社)の資金提供により行われた)
- 9) 社内資料：海外第Ⅰa相試験 (SPINGO00605試験) [承認時参考資料]
- 10) 社内資料：海外第Ⅰb相試験 (DFI13412試験) [承認時参考資料]
- 11) 社内資料：海外第Ⅱ相長期継続投与試験 (LTS13632試験) [承認時参考資料]
- 12) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書 [承認時評価資料]
- 13) 社内資料：非臨床薬物動態試験 [承認時評価資料]
- 14) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 [承認時評価資料]
- 15) 社内資料：安全性薬理試験 [承認時評価資料]
- 16) 社内資料：毒性試験 [承認時評価資料]
- 17) 社内資料：安定性試験 [承認時評価資料]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

製品に関するお問い合わせ (文献請求先)

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
TEL 0120-109-905

Xenpozyme[®]
(olipudase alfa)