

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] カヌマ点滴静注液20 mg
[一 般 名] セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] シナジーバ・バイオフーマ・ジャパン株式会社 (現 ア
レクシオンフーマ合同会社)
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 5 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 24 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。

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

[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、再審査期間中の全投与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。

審査報告書

平成 28 年 2 月 4 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

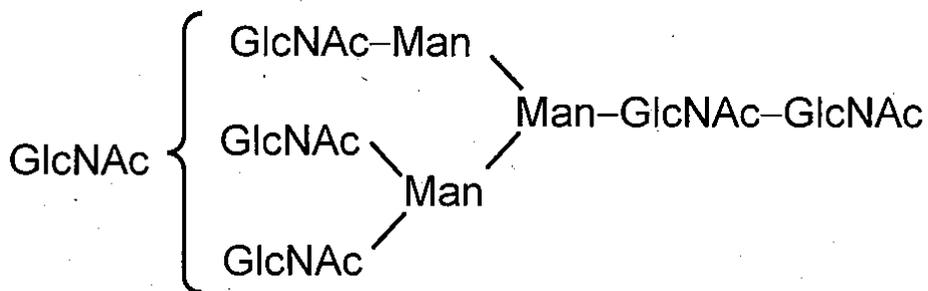
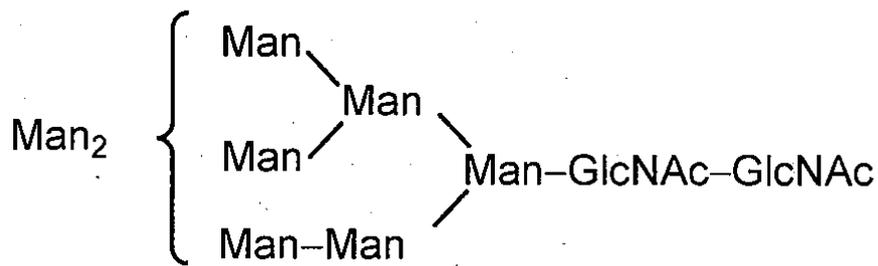
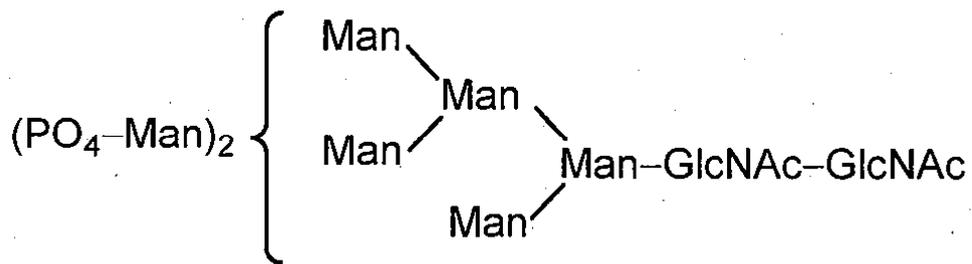
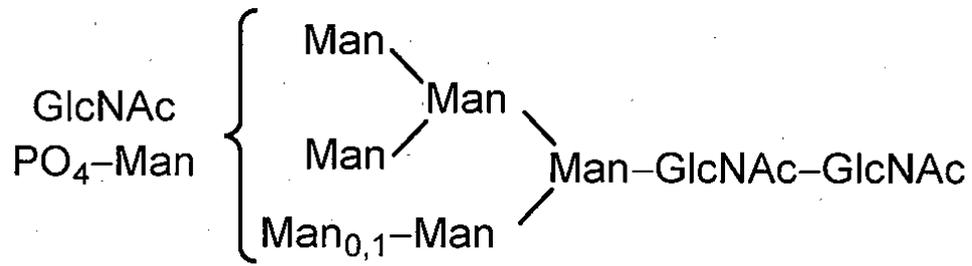
[販 売 名]	カスマ点滴静注液 20 mg
[一 般 名]	セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	シナジーバ・バイオフーマ・ジャパン株式会社 (現 アレクシオンフーマ合同会社)
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にセベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) 20 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質]	
(日 本 名)	セベリパーゼ アルファは、トランスジェニックニワトリの卵白中に産生される遺伝子組換えヒトリソーム酸性リパーゼであり、378 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約 55,000) である。
(英 名)	Sebelipase Alfa is a recombinant human lysosomal acid lipase produced in egg white from transgenic Gallus, which is a glycoprotein (molecular weight : ca. 55,000) consisting of 378 amino acid residues.
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 281 号、平成 27 年 10 月 29 日付薬食審査発 1029 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第一部

アミノ酸配列:

SGGKLTAVDP ETNMNVSEII SYWGFPSEFY LVETEDGYIL CLNRIPHGRK
NHSDKGP KP VFLQHGLLAD SSNWVTNLAN SSLGFILADA GFDVWMGNSR
GNTWSRKHKT LSVSQDEFWA FSYDEMAKYD LPASINFILN KTGQEQVYYV
GHSQGT TIGF IAFSQIPELA KRIKMFFALG PVASVAFCTS PMAKLGRLPD
HLIKDLFGDK EFLPQSAFLK WLGTHVCTHV ILKELCGNLC FLLCGFNERN
LNMSRVDVYT THSPAGTSVQ NMLHWSQAVK FQKFQAFDWG SSAKNYFHYN
QSYPTYNVK DMLVPTAVWS GGHDWLADV DVNILLTQIT NLVFHESIPE
WEHLDFIWGL DAPWRLYNKI INLMRKYQ

主な糖鎖の推定構造：

N15, N51, N80, N140, N252, N300 : 糖鎖結合



分子式：C₁₉₆₈H₂₉₄₅N₅₀₇O₅₅₁S₁₅ (タンパク質部分)

審査結果

平成 28 年 2 月 4 日

[販 売 名] カヌマ点滴静注液 20 mg
[一 般 名] セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] シナジーバ・バイオファーマ・ジャパン株式会社（現 アレクシオンファーマ
合同会社）
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 22 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）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。なお、アナフィラキシーを含む過敏症に係る安全性、抗体産生の影響、長期投与時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）
[用法・用量] 通常、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を 2 週に 1 回又は週 1 回まで増量し、点滴静注する。
ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回まで増量し、点滴静注する。
なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

[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、再審査期間中の全投与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。

審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	カヌマ点滴静注液 20 mg
[一 般 名]	セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	シナジーバ・バイオフーマ・ジャパン株式会社 (現 アレクシオンフーマ 合同会社)
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にセベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) 20 mg を含有する注射 剤
[申請時効能・効果]	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症
[申請時用法・用量]	通常、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を隔週、点滴静注する。 進行性疾患を有する乳児の場合には、通常、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

カヌマ点滴静注液 20 mg (以下、「本剤」) は、Synageva BioPharma Corp. (米国、現 Alexion Pharmaceuticals, Inc.) により開発されたセベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分として含有する注射剤である。

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (以下、「LAL 欠損症」) は、リソソーム酵素の一種であるリソソーム酸性リパーゼをコードする遺伝子の変異により、コレステロールエステル及びトリグリセリド等が全身の様々な組織や細胞のリソソーム内に蓄積する常染色体劣性遺伝疾患である。LAL 欠損症は進行性の多臓器疾患で、急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症はウォルマン病とも言われており、進行性の肝障害を伴う成長障害、急激な肝線維化を合併し、通常は生後 6 ヶ月以内に死亡するとされている¹。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症 (コレステロールエステル蓄積症、以下、「CESD」) においてもほとんどは 20 歳未満で LAL 欠損症と診断され、著明な肝腫大、慢性肝障害を示唆するトランスアミナーゼ上昇、肝組織におけるコレステロールエステル増加、若年での肝線維症及び肝硬変等の肝疾患や顕著な脂質代謝障害による脂質異常症を合併するが、発症や疾患進行率は広範囲に及ぶ²。

急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症 (ウォルマン病) の発症率は、100 万人当たり約 1.89 人と推定されている³。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症 (CESD)

¹ Grabowski GA, *et al.*, Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In Scriver Valle D *et al.* eds, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*. 2012, 8th ed. McGraw-Hill, New York;

² Bernstein DL, *et al.*, *J Hepatol*, 2013; 58: 1230-43

³ Meikle PJ, *et al.*, *JAMA*, 1999; 281: 249-54

の の に注入してし、G0 世代の Tg ニワトリが得られた。遺伝学的なスクリーニングにより精子への導入遺伝子の組み込みが確認された雄 Tg ニワトリ 羽が、G0 ファウンダーとされた。

G0 ファウンダーと雌ニワトリの交配により生まれた G1 世代の雌 Tg ニワトリ（以下、「G1 ニワトリ」）の鶏卵において、卵白中の rhLAL の が確認された。rhLAL 発現量が高い をした G1 ニワトリ、及び当該 G1 ニワトリと同じ から生まれた G1 ニワトリに対して、遺伝子解析（、コピー数及び（サザンブロット解析）、hLAL 塩基配列の正確性（）、の同定（））が実施された。その結果、いずれも に目的遺伝子 1 コピーが組み込まれていることが確認された（G1 ヘミ接合ニワトリ）。

② 生産用集団の樹立及び維持管理

雄 G1 ヘミ接合ニワトリの を雌ニワトリに して G2 世代の ニワトリが作出され、この G2 以降の世代（生産用集団）の雌 Tg ニワトリから採取された鶏卵の卵白が本薬製造に使用される。なお、生産用集団の Tg ニワトリについて、以降の世代では、の Homo 接合体とヘミ接合体、又は Homo 接合体間で交配され、導入遺伝子を 100% 保有する Tg ニワトリが維持される。

生産用集団の Tg ニワトリについて、導入遺伝子の（）、への（及び）、hLAL 塩基配列（）又は rhLAL 酵素活性により、世代までの導入遺伝子の安定性が確認されている。

の管理として、hLAL 遺伝子の、への及び hLAL 塩基配列の確認、並びにが行われる。

③ Tg ニワトリの系統の保存

Tg ニワトリの系統は、ニワトリとニワトリのにより維持され、定期的に雄 Tg ニワトリの精液が液体窒素の気相中に保存される。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、
、
クロマトグラフィー（以下、「」）、
ウイルス不活化、
クロマトグラフィー（以下、「」）、
ナノろ過、
ろ過、
クロマトグラフィー（以下、「」）、
ろ過／ろ過及び
工程からなる。得られた原薬は
とするの
に充填され、遮光下、2～8℃で保存される。

製造工程の開発には品質リスクマネジメントの手法が利用され、以下に示す重要品質特性（以下、「CQA」）を特定した上で、工程特性解析、重要工程パラメータ及びその管理範囲の検討等が行われ、品質の管理戦略が構築された。

- 特定された原薬及び製剤の CQA：性状、pH、
、
、凝集体、
、卵白タンパク質（
、
、
及び）、宿主由来 DNA、
不純物A*、

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)				
	ブタバルボウイルス	レオウイルス3型	脳心筋炎ウイルス	ヒトA型インフルエンザウイルス	異種指向性マウス白血病ウイルス
ウイルス不活化*	■	■ ^{a)}	■ ^{b)}	■ ^{a)}	■ ^{b)}
ナノろ過	■	■	■	■ ^{a)}	■ ^{a)}
ろ過	■ ^{a)}	■ ^{a)}	■ ^{a)}	■ ^{a)}	■
	■ ^{b)}	■ ^{b)}	■	■ ^{b)}	■
最小総ウイルススクリアランス指数	≥8.40	≥7.54	≥9.84	≥14.37	≥13.66

a) 最小総ウイルススクリアランス指数算出には用いられなかった。

b) ■と■は同じ分離機序に基づく分離方法であることから、どちらか高い数値を用いた。

4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は以下のとおりである (それぞれの製法を A、B、C 及び D (申請製法) とする)。臨床試験では製法 A、製法 B 及び製法 C の原薬を用いて製造した製剤が使用されている。

- 製法 A から製法 B : 製造所、製造スケール、クロマトグラフィー工程における ■、 ■ 工程及び ■ろ過工程の追加、 ■ 調製時の ■ 及び ■ 等の変更。
- 製法 B から製法 C : 製造所及び製造スケール等の変更。
- 製法 C から製法 D : 製造スケール、 ■ Tg ニワトリの ■ の設定等の変更。

これらの製造方法変更時には品質に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の同等性/同質性が確認されている。

5) 特性

① 構造

- アミノ酸組成分析、 ■ ペプチドマップ分析、液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (以下、「LC-MS/MS」)、並びにペプチドマップ分析及びエドマン分解による N 末端アミノ酸配列解析により、一次構造が解析された。
- ペプチドマップ分析、沈降速度法による超遠心分析、遠紫外及び近紫外円偏光二色性 (以下、「CD」) スペクトル、示差走査熱量測定 (以下、「DSC」)、動的光散乱 (DLS) 並びに結晶構造解析により、高次構造が解析された。
- 単糖組成分析 ■ ペプチドマップ分析、 ■ (以下、「 ■ 」) 処理後キャピラリー電気泳動/ ■ (■)、 ■ イオン交換クロマトグラフィー/ ■ (以下、「 ■ 」)、 ■ クロマトグラフィー (■) / ■、並びに ■ 及び ■ クロマトグラフィー/ ■ 質量分析 (■ -MS) により、糖鎖付加部位及び糖鎖構造が確認された。

② 物理的・化学的性質

- 処理後及び未処理 質量分析 (-MS) により、分子量が確認された。
- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」) (クーマシー染色及び銀染色) (非還元及び還元) 及びウェスタンブロット (非還元及び還元)、 等電点電気泳動 (以下、「 」)、 クロマトグラフィー (以下、「 -HPLC」) 並びに クロマトグラフィー (以下、「 -HPLC」) により、サイズバリエーション、電荷バリエーション等が確認された。
- 吸光係数が確認された。

③ 生物学的性質

- を基質とする酵素活性測定法によりミカエリス定数 (K_m) 及び反応速度定数 (k_{cat}) が確認された。また、 を基質として酵素活性が確認された。
- により 受容体及びマンノース受容体に対する結合能が確認された。
- から した に本薬を処置したとき、本薬の用量依存的に LAL 活性が増加した。また、本薬の細胞内取込みは、 の添加により競合的に阻害された。
- ラット肺胞マクロファージ由来細胞株 (NR8383)¹²における本薬の細胞内取込みは、マンナンにより濃度依存的に阻害された。
- ラット肺胞マクロファージ由来細胞株 (NR8383) において、 した本薬のリソソームへの局在化が確認された。

④ 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

上記①～③の解析結果等に基づき、低分子種、凝集体及び変性体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は の規格及び試験方法 (SDS-PAGE ()) ()、 -HPLC 及び -HPLC) 並びに製剤の規格及び試験方法 (ウェスタンブロット ()) 及び -HPLC) で管理される。目的物質関連物質とされた分子種はない。

⑤ 製造工程由来不純物

卵白タンパク質 (、 、 及び)、宿主由来 DNA 及び 不純物A* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。卵白タンパク質及び 不純物A* については、原薬の規格及び試験方法により管理される。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量 (本薬及びヒト血清アルブミン)、性状、確認試験 (ウェスタンブロット (及び)、ペプチドマップ () 及び ())、糖

¹² Lane KB., et al., *J Leukoc Biol.*, 1998; 64: 345-50

鎖試験 () ()、 () () 及び () () ()、pH、等電点 ()、分子量 (SDS-PAGE () () 及び ())、純度試験 (ウェスタンブロット () 及び ())、SDS-PAGE () () 及び ()、-HPLC、-HPLC 及び 不純物A* () ()、卵白タンパク質 ()、 ()、 () 及び () (全て ())、エンドトキシン、微生物限度、比活性 () 及び定量法 (-HPLC) が設定されている。純度試験 (ウェスタンブロット () 及び ()) は審査の過程において設定された。

なお、原薬に添加されている () の影響を考慮して、性状、確認試験 (ウェスタンブロット () 及び ())、pH、純度試験 (ウェスタンブロット () 及び ())、-HPLC 及び 不純物A* ()、微生物限度、比活性及び定量法以外の試験は () に対して実施される。

7) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験	C	3 ロット	5±3℃	24 ヶ月 ^{a)}	()	
	D			12 ヶ月 ^{b)}		
加速試験	C		25±2℃/ 60±5%RH	6 ヶ月		()
	D					

a) 2 ロットは 18 ヶ月まで実施、24 ヶ月まで安定性試験継続中

b) 24 ヶ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 () () 及び () 及び () における () の低下が認められた。

また、光安定性が検討されており、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、 () を用いて遮光下、2～8℃で保存するとき、12 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (10 mL) あたり本薬 20 mg を含有する注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、人血清アルブミン及び注射用水が添加剤として含まれる。一次容器はガラスバイアル及び () ゴム栓、二次包装は紙箱である。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、 ()、無菌ろ過、無菌充填・巻締め、 ()、及び包装・表示・保管・試験工程からなる。重要工程は、包装・表示・保管・試験工程以外のすべての工程とされている。

製剤の製造工程について、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。

3) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

製剤の開発段階で製造所及び製造スケールが変更され、品質に関する同等性／同質性評価の結果、変更前後の同等性／同質性が確認されている。

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（ウェスタンブロット（**■**及び**■**））、pH、純度試験（ウェスタンブロット（**■**及び**■**）、**■**-HPLC）、発熱性物質試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、比活性（酵素活性測定法）及び定量法（**■**-HPLC）が設定されている。なお、発熱性物質試験及び不溶性異物は、審査の過程において設定された（「<審査の概略>（3）発熱性物質試験について」の項参照）。

5) 製剤の安定性*

製剤の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 製剤の主要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	B	5	5±3℃	24 ヵ月 ^{a)}	ガラスバイアル及び ■ ゴム栓
	C	2		18 ヵ月 ^{b)}	
	D	1		12 ヵ月 ^{c)}	
加速試験	B	5	25±2℃/ 60±5%RH	6 ヵ月	
	C	2			
	D	1			

a) 2 ロットは 12 ヵ月まで実施、36 ヵ月まで安定性試験継続中

b) 1 ロットは 12 ヵ月まで実施、36 ヵ月まで安定性試験継続中

c) 36 ヵ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じ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、**■**（**■**及び**■**）及び**■**-HPLC における**■**の低下が認められた。

生理食塩液による希釈後の安定性試験が実施され、輸液用バッグ及びシリンジ中で、2～8℃で 24 時間保存したときの安定性が確認されている。

以上及び原薬の光安定性試験の結果より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルを用いて遮光下、凍結を避け 2～8℃で保存するとき、24 ヵ月と設定された。

(3) 標準物質

標準物質は**■**から調製され、**■**℃以下で保存される。標準物質の安定性は、現時点で 24 ヵ月まで確認されており、保存中の安定性は**■**ヵ月ごとに確認される。自家一次標準物質及び自家常用標準物質の規格及び試験方法として、含量、確認試験（**■**、**■**及びウェスタンブロット（**■**及び**■**））、分子量（SDS-PAGE（**■**及び**■**）（**■**及び**■**））、pH、純度試験（ウェスタンブロット（**■**及び**■**）、SDS-PAGE（**■**及び**■**）（**■**及び**■**））、**■**-HPLC 及び**■**-HPLC）、卵白タンパク質、宿主由来 DNA、電荷バリエーション分析（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）、**■**（**■**）及び**■**による超遠心分析が設定されている。

<審査の概略>

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前：製剤の管理)

まず細胞内取込み試験を[]の[]として設定することにより管理し、[]の規格及び試験方法に設定が可能となった時点で、速やかに規格及び試験方法に設定することとする。

機構は、[]が細胞内取込みに影響することが知られており、現時点で[]について原薬の規格及び試験方法において []により管理されていることを考慮し、申請者の回答を了承した。

(3) 発熱性物質試験について

申請者は、以下のように説明している。申請時には製剤の規格及び試験方法にエンドトキシン試験を設定していたが、[]の[]について検討したところ、[]の[]に起因するものと思われる[]が認められたため、現在、より適した[]試験法を開発中であり、新たな試験法を確立するまでは、製剤の規格及び試験方法にエンドトキシン試験に代えて日本薬局方 発熱性物質試験に準じた試験法を設定する旨を申し出た。

機構は、試験方法の変更を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として *in vitro* での検討及びリソソーム酸性リパーゼ（以下、「LAL」）をコードする遺伝子が欠損した LAL 欠損ラットを用いた *in vivo* 試験が実施された。安全性薬理試験として、呼吸器系及び心血管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ラット 4 週間静脈内持続投与毒性試験の中で評価された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① ラットマクロファージ細胞における検討 (4.2.1.1.1)

蛍光標識したセベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）及びリソソームマーカーを用いて、共焦点蛍光顕微鏡によりリソソームへの取込みが検討された。マクロファージマンノース受容体を発現しているラット肺胞マクロファージ細胞株 (NR8383)¹² を本薬 (5 µg/mL) 及びリソソームマーカー存在下で 2 時間インキュベートしたとき、本薬及びリソソームマーカーによる染色が共局在化したことから、本薬が細胞内に取込まれた後リソソームへ輸送されたことが示唆された。

また、ラット肺胞マクロファージ細胞株を蛍光標識した本薬 (5 µg/mL) 及びマンノース含有オリゴ糖であるマンナン (0~10 mg/mL) 存在下で 2 時間インキュベートし、フローサイトメトリーにより細胞内取込みが検討された。その結果、マンナンによる濃度依存的な本薬の細胞内取込み阻害作用が認められ、本薬がマクロファージマンノース受容体を介して細胞内に輸送されることが示唆された。

② ヒト線維芽細胞における検討 (4.2.1.1.1)

マンノース-6-リン酸受容体を発現している正常ヒト線維芽細胞及びライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (以下、「LAL 欠損症」) 患者由来ヒト線維芽細胞を、本薬 (0.16、0.5、1.6 及び 5 µg/mL) 存在下又は非存在下で 4 時間インキュベートし、細胞溶解液の LAL 活性 (活性酵素量 (nU) /cell)¹³ が測定された。その結果、本薬未処置での LAL 活性は、LAL 欠損症患者由来ヒト線維芽細胞では 0.19 nU/cell であり、正常ヒト線維芽細胞 (4.39 nU/cell) と比較して活性の低下が認められた。また、LAL 欠損症患者由来ヒト線維芽細胞において、本薬の濃度依存的な LAL 活性の増加が認められた (本薬 0.16、0.5、1.6 及び 5 µg/mL でそれぞれ 0.76、2.10、3.55 及び 5.48 nU/cell)。

2) *in vivo* 試験

LAL 欠損症モデル動物として、LAL をコードする LIPA 遺伝子の 3'末端に欠失変異を有するホモ欠損ラットが用いられた¹⁴。なお、ヘテロ欠損型は LAL 欠損症の表現型を示さない。

① LAL 欠損ラットの表現型の特性 (4.2.1.1.2~4)

LAL 欠損ラット (雌雄各 10 例) 及び野生型ラット¹⁵ (雌雄各 10 例) について、14~200 日齢までの生存期間が検討された結果、10/20 例が 12 週齢までに死亡し、全例が 14 週齢までに死亡したが、野生型ラットでは全例が 200 日齢まで生存した。

LAL 欠損ラット (雌雄各 2 例) 及び野生型ラット (雌雄各 2 例) について、28~91 日齢まで一般状態等が観察された。LAL 欠損ラットの 1/4 例 (雌) が 87 日齢で剖検前に死亡した。一般状態観察において、LAL 欠損ラットでは被毛粗剛、皮膚の蒼白、歩行姿勢の異常及び運動性/活動性の低下を伴う進行性腹部肥大等が観察され、91 日齢付近では瀕死であった。血清生化学パラメータについて、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、コレステロール、トリグリセリド及び低比重リポタンパクコレステロール (以下、「LDL-C」) の上昇並びに高比重リポタンパクコレステロール (以下、「HDL-C」) の低下が認められた。

LAL 欠損ラット (雄 17 例、雌 20 例) 及び野生型ラット (雄 41 例、雌 38 例) について、3~12 週齢までの体重、臓器重量及び組織病理が検討された。その結果、体重について、野生型ラットでは観察期間を通して体重増加が認められたのに対し、LAL 欠損ラットでは 7 週齢で体重が最大となり、12 週齢では野生型ラットの体重は LAL 欠損ラットの 2.76~3.04 倍であった。一部の個体を用いて 4、8 及び 10 週齢に剖検が行われ、臓器重量 (体重に対する相対重量) は、LAL 欠損ラットでは野生型と比較して、いずれの臓器 (肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節、十二指腸、空腸及び回腸) においても 4 週齢から増加が認められ、8 及び 10 週齢ではより顕著であった。同様に、4 及び 8 週齢における組織病理学的検討において、黄橙色の変色を伴う肝腫大、脾腫、腸管膜及び胃リンパ節腫大、小腸壁肥厚、肝臓の泡沫マクロファージ/クッパー細胞及び脾臓の泡沫マクロファージの多単性集積等が認められ、8 週齢では 4 週齢よりも重篤であった。組織球の細胞質は泡沫状を呈しており、肝細胞の空胞化が認められ、一部の組織球においてコレステロール結晶が認められた。

¹³ 4 メチルウンベリフェリルオレアート (以下、「4MUO」) を基質として、37°C で 1 分間に 1 µmol の 4MUO を分解する酵素量を酵素活性の 1 単位と定義された。

¹⁴ Yoshida H, *et al.*, *Lab Anim Sci*; 1990: 40: 486-9

¹⁵ 同週齢の LAL 遺伝子欠損のない個体。以下同様。

② 体重、臓器重量、組織中コレステロール及びトリグリセリド等に対する影響 (4.2.1.1.2、5)

4週齢のLAL欠損ラット(各群3例¹⁶)に、ジフェンヒドラミン¹⁷5 mg/kgが腹腔内投与された後、溶媒¹⁸又は本薬5 mg/kgが週1回4週間、静脈内ボラス投与された。また、比較対照として、同週齢の野生型ラット(6例)が用いられた。その結果、LAL欠損ラットについて、本薬群では溶媒対照群と比較して39日齢以降有意な体重増加が認められ、8週齢における体重はLAL欠損ラットの本薬群で170.8±8.9 g、溶媒対照群で94.8±7.4 g、野生型ラットで208.8±32.0 gであった。臓器重量(体重に対する相対重量)は、いずれの臓器(肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節、十二指腸、空腸及び回腸)においても、LAL欠損ラットの本薬群では溶媒対照群と比較して有意に減少した。肝臓中総コレステロール、コレステロールエステル及びトリグリセリド含有量は、LAL欠損ラットの本薬群で溶媒対照群と比較して有意に減少した。また、LAL欠損ラットの本薬群で、肝臓の色が正常化が認められた。

8週齢のLAL欠損ラット(雌雄各群3例)に、ジフェンヒドラミン5 mg/kgが腹腔内投与された後、溶媒¹⁸又は本薬3 mg/kgが週1回19週間、静脈内ボラス投与された。その結果、生存期間について、LAL欠損ラットの本薬群では最終評価時点の27週齢まで生存したが、溶媒対照群では全例が9~12週齢で瀕死の状態となった¹⁹。本薬群では溶媒対照群と比較して体重が増加した。各個体の剖検時(溶媒対照群では9~12週齢、本薬群では27週齢)において、臓器重量(体重に対する相対重量)は、いずれの臓器(肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節、十二指腸、空腸、回腸及び脳)においても本薬群では溶媒対照群と比較して減少が認められ、肝臓で顕著な減少が認められた。また、肝臓及び空腸中総コレステロール、遊離コレステロール及びコレステロールエステル含量並びに肝臓中トリグリセリド含量は、本薬群で溶媒対照群と比較して減少する傾向が認められた。本薬群で溶媒対照群と比較して血清AST及び血清LDL-Cは低下する傾向が認められたが、血清HDL-Cは上昇する傾向が認められた。組織病理学的検討において、溶媒対照群では肝細胞及びマクロファージの空胞変性並びに顕著な肝細胞壊死が認められ、本薬群では肝臓に炎症細胞に囲まれたマクロファージ及び肝細胞の軽度の壊死巣が認められたが、本薬群では溶媒対照群と比較して改善が認められた。なお、本薬群の全例で試験終了時に抗セベリパーゼ アルファ抗体が検出されたが、溶媒対照群では検出されなかった。

③ 用量反応性 (4.2.1.1.2)

4週齢のLAL欠損ラット(各群2~11例²⁰)に、ジフェンヒドラミン5 mg/kgが腹腔内投与された後、溶媒¹⁸若しくは本薬0.35、1及び5 mg/kgが週1回4週間、又は本薬0.2、1、3及び5 mg/kgが隔週1回4週間、静脈内ボラス投与された。比較対照として、同週齢の野生型ラット(雄15例、雌20例)が用いられた。その結果、LAL欠損ラットについて、本薬群では用量依存的な体重の増加を示し、8週齢時点では5 mg/kg週1回投与群で溶媒対照群の1.74倍であった。

¹⁶ 本薬群では雄1例、雌2例、溶媒対照群では雌3例

¹⁷ 糖タンパク質投与による即時型過敏症様反応(充血、そう痒、四肢の浮腫等)を緩和するために、ジフェンヒドラミンが前投与された。以下同様。

¹⁸ 生理食塩水

¹⁹ 摘出組織及び血清を用いた検討については、本薬群では27週齢、溶媒対照群では9~12週齢の安楽死時点の試料が用いられた。

²⁰ 溶媒対照群(雄5例、雌6例、以下同順)、本薬0.2 mg/kg隔週群(3例、4例)、0.35 mg/kg毎週群(3例、2例)、1 mg/kg隔週群(4例、3例)、1 mg/kg群毎週群(2例、3例)、3 mg/kg隔週群(4例、3例)、5 mg/kg隔週群(1例、1例)、5 mg/kg毎週群(2例、2例)

8週齢での臓器重量（体重に対する相対重量）は、LAL欠損ラットの本薬群ではいずれの臓器（肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節、十二指腸、空腸及び回腸）においても用量依存的な減少が認められ、5 mg/kg 週1回投与群では野生型ラットと同程度まで回復した。肝臓及び脾臓中の脂質（総コレステロール、コレステロールエステル及びトリグリセリド）含量は、LAL欠損ラットの溶媒対照群では野生型ラットと比較して顕著に増加し、LAL欠損ラットの本薬群では用量依存的に減少した。LAL欠損ラットの溶媒対照群では野生型と比較して血清ALT及びASTが上昇し、本薬5 mg/kgの週1回投与群及び隔週1回投与群では血清ASTが野生型と同程度まで低下したが、3 mg/kg以下の投与群では当該作用は明確ではなかった。抗セベリパーゼアルファ抗体は検出されなかった。また、34日齢のLAL欠損ラット（各時点1例）において、本薬5 mg/kgを単回投与後1、24及び72時間の肝臓中LAL活性、34日齢のLAL欠損ラット及び野生型ラット（各1例）において、本薬未処置での肝臓中LAL活性が検討された結果、LAL欠損ラットの本薬単回投与後72時間では野生型ラットと同程度まで肝臓中LAL活性が回復した。

④ 投与中止による肝臓中コレステロール及びトリグリセリドの再蓄積（4.2.1.1.6）

4週齢のLAL欠損ラット（雌雄各群3例/時点）に、ジフェンヒドラミン5 mg/kgが腹腔内投与された後、本薬3 mg/kgが週1回4週間、静脈内ボラス投与され、20週齢まで経時的に剖検がなされた。その結果、すべての個体が計画された剖検時まで生存した。本薬投与中止後の影響について、本薬投与中止後4週（11週齢）まで体重の増加が認められたが、その後体重は緩やかに減少した。臓器重量（体重に対する相対重量）は、いずれの臓器（肝臓、脾臓、腸管膜リンパ節、十二指腸、空腸及び回腸）においても本薬投与中止後3週から増加し、投与中止後の期間が長いほど増加した。肝臓中の脂質（総コレステロール、遊離コレステロール、コレステロールエステル及びトリグリセリド）含量についても、本薬投与中止後3週から増加が認められた。血清生化学パラメータについて、血清ALT及びASTは投与中止後3週、血清トリグリセリド及びLDL-Cは投与中止後5週、血清コレステロールは投与中止後9週から増加し、血清HDL-Cは投与中止後3週から低下した。病理組織学的検討において、本薬投与中止後に肝臓で泡沫マクロファージの蓄積及び小滴性の肝リポドーシスが認められ、経時的な病態の進行が認められた。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系（4.2.3.2.1）

ラット（各群雌雄10例）に溶媒²¹（対照群1、対照群2）又は本薬（5、20及び50 mg/kg）が週1回4週間、静脈内持続投与された。対照群2及び本薬群では溶媒又は本薬投与前にジフェンヒドラミン5 mg/kgが筋肉内投与又は皮下投与された。その結果、対照群2及び本薬群の初回投与後に右後肢の運動制限、本薬5 mg/kg群の初回投与後に体温の上昇、50 mg/kg群の初回投与後に平均侵害受容反射の増加が認められたが、いずれも本薬投与に関連する変化ではないと申請者は説明している。投与4週目では、本薬投与に関連した所見は認められなかった。

ラットに本薬50 mg/kg投与時の血清中本薬濃度の曝露量（最高血清中濃度（以下、「C_{max}」））

²¹ 臨床試験と同じ溶媒（クエン酸三ナトリウム二水和物13.7 mg/mL、クエン酸一水和物1.57 mg/mL、ヒト血清アルブミン10 mg/mL）を生理食塩水で2倍希釈した溶液。なお、対照群と本薬群でヒト血清アルブミン投与量は同量である。

は 93.7 µg/mL であり、LAL 欠損症患者に臨床推奨用量投与時の曝露量²²の約 129 倍であった。

2) 心血管系 (4.2.1.3.1)

無麻酔下雄性サルにクロスオーバーデザインで溶媒²¹及び本薬 50 mg/kg が単回で静脈内持続投与された。各期の溶媒又は本薬投与前にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が筋肉内投与され、各投与の休薬期間は 6 日間以上とされた。投与開始前、投与開始後 0～19 時間のいずれも、体温、心拍数、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧）、心電図（PR、QT、QTc²³間隔、QRS 時間）に影響は認められなかった。

サルに 50 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度の曝露量（C_{max}）は 156 µg/mL であり²⁴、LAL 欠損症患者に臨床推奨用量投与時の曝露量²²の約 215 倍であった。

3) 呼吸器系 (4.2.1.3.2)

雄性ラット（各群 8 例）に溶媒²¹（対照群 1、対照群 2）又は本薬（5、20 及び 50 mg/kg）が単回で静脈内持続投与された。対照群 2 及び本薬群に溶媒又は本薬投与前にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が筋肉内投与された。プレチスモグラフィにより測定された呼吸パラメータ（1 回換気量、呼吸数）について、投与前日、投与開始から 7 時間後までの 30 分毎及び投与開始 24 時間後のいずれの測定時点においても、本薬群では対照群 2 と比較して 1 回換気量に有意な変化は認められなかった。呼吸数は本薬 20 及び 50 mg/kg 群で対照群 2 と比較して増加する傾向が認められたが、いずれの測定時点においても有意な変化ではなかった。なお、50 mg/kg 群の全例で四肢及び頭部の腫脹が認められた。

ラットに本薬 50 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度の曝露量（C_{max}）は 93.7 µg/mL であり²⁵、LAL 欠損症患者に臨床推奨用量投与時の曝露量²²の約 129 倍であった。

<審査の概略>

本薬の作用機序について

機構は、本薬の構造及びヒト LAL との相違点並びにラット及びヒト LAL の種差を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。LAL はコレステロールエステル及びトリグリセリド等を加水分解するリソソームの酵素であり、LAL 欠損症では LAL 活性の消失又は低下により、全身のマクロファージ・単球系細胞においてコレステロールエステル及びトリグリセリド等が蓄積するが、特に肝細胞やクッパー細胞で顕著な蓄積が認められる。

本薬は、LAL 欠損症において消失又は低下した LAL 活性を補う酵素補充療法薬である。本薬は、378 アミノ酸からなる遺伝子組換えヒト LAL であり、アミノ酸配列はヒト LAL と同一である²⁶。本薬は、6 カ所の N-結合型糖鎖結合部位（Asn15、Asn51、Asn80、Asn140、Asn252 及び Asn300）に

²² 第 III 相試験（LAL-CL02 試験）において本薬 1 mg/kg を 22 週間隔週投与した際の平均最高血清中濃度（C_{max}）724 ng/mL から算出された。

²³ Bazett の補正式

²⁴ サル 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2.2）における初回投与時の C_{max}

²⁵ ラット 4 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2.1）における初回投与時の C_{max}

²⁶ Genbank Refseq, NM_000235.2 本薬ではリーダー配列は含まれていない。

N-アセチルグルコサミン、マンノース及びマンノース-6-リン酸を含む糖鎖が修飾されているが、ヒト LAL の糖鎖は明らかにされていない。天然基質であるオレイン酸コレステロールを基質として本薬の酵素活性を測定した結果、ミカエリス定数 (K_m) は、本薬で 0.145 mM であり、ヒト LAL で報告されている値 (0.142 mM²⁷) とほぼ同程度であった。

ラットマクロファージ細胞及びヒト線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬がマクロファージマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸受容体を介して細胞内に取り込まれリソソームに移行すること、LAL 欠損症患者由来ヒト線維芽細胞において欠失していた LAL 活性が本薬処置により改善することが確認された (4.2.1.1.1)。また、LAL 欠損ラットに本薬を処置することにより、肝臓等の組織中コレステロールエステル及びトリグリセリドの減少が認められ、組織肥大及び成長障害の改善並びに血清脂質パラメータの改善等が確認された (4.2.1.1.2、4.2.1.1.5)。

なお、効力を裏付ける試験で用いたラットにおける LAL のアミノ酸配列のヒトとの相同性は 79% であり²⁸、ラット LAL はヒト LAL と同様に低 pH で活性を有するリパーゼであることが報告されている²⁹。受容体への結合は N-結合型糖鎖の末端糖鎖を介して行われるが、ヒト及びラット LAL の糖鎖は明らかにされていない。LAL の細胞内取込みに寄与しているマクロファージマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸受容体について、ラットのアミノ酸配列のヒトとの相同性はそれぞれ 83% 及び 81% である³⁰。

以上より、本薬はマクロファージマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸受容体を介して細胞内に取り込まれ、リソソームに移行し、リソソーム内における LAL 活性を正常化することによって蓄積された基質を分解除去することにより、肝障害及び脂質代謝異常等を改善することが期待されると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬をラットに単回投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット、ウサギ及びサルを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血清中濃度は、酵素免疫測定法 (以下、「ELISA 法」) 又は酵素活性測定法を用いて測定され、酵素活性測定法における各試験の定量下限はラットで 0.008 µg/mL (4.2.3.2.1) 又は 0.125 µg/mL (4.2.3.5.2.2)、ウサギで 0.0156 µg/mL (4.2.3.5.2.3) 又は 0.125 µg/mL (4.2.3.5.2.4)、サルで 0.00156 µg/mL (4.2.3.2.3) 又は 0.008 µg/mL (4.2.3.2.2) であった³¹。血清中の抗セベリパーゼ アルファ抗体の検出は ELISA 法、中和抗体の検出は酵素活性測定法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

²⁷ Ameis D, et al., *Eur J Biochem*, 1994; 219 : 905-14

²⁸ Nakagawa, et al., *J Lipid Res*, 1995; 36 : 2212-8

²⁹ Kuriyama M, et al., *J Lipid Res*, 1990; 31 : 1605-12、Sando GN, et al., *J Biol Chem*, 1985; 260: 15186-93、Ameis D, et al., *Eur J Biochem*, 1994; 219: 905-14

³⁰ 国立生物工学情報センター (NCBI) の Protein データベースを用いてアミノ酸配列の相同性が解析された。

³¹ 酵素免疫測定法を用いて血清中濃度が測定された試験は、ラットを用いた単回静脈内投与試験 (4.2.1.1.2) のみであり、定量下限は確認されていない。

(1) 吸収 (4.2.1.1.2, 4.2.3.2.1~4.2.3.2.3, 4.2.3.5.2.2, 4.2.3.5.2.4)

雄性ラット (各 1 例/群) に本薬³²1 又は 5 mg/kg を単回で静脈内ボラス投与したときの C_{max}、投与後 0 時間~最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{0-last}」) 、及び消失半減期 (以下、「t_{1/2}」) は、1 mg/kg 群で 12.6 µg/mL、1.7 µg·h/mL 及び 6 min、5 mg/kg 群で 68.1 µg/mL、17.3 µg·h/mL 及び 20 min であった。

雌雄ラット及び雌雄サルを用いた反復投与毒性試験において本薬³³を週 1 回、静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。雌雄ラットでは抗セベリパーゼ アルファ抗体及び中和抗体が評価された全例 (雌雄各 3 例) で抗セベリパーゼ アルファ抗体及び中和抗体が認められた。雌雄サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験では 20 mg/kg 群で 2/10 例、50 mg/kg 群で 1/10 例において抗セベリパーゼ アルファ抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。雌雄サルを用いた 6 ヶ月間反復投与毒性試験では 3、10 及び 30 mg/kg 群のうち 9/10、7/10 及び 7/10 例で抗セベリパーゼ アルファ抗体が認められ、中和抗体は 10 及び 30 mg/kg 群の 4/10 及び 2/10 例に認められた。

表 4 本薬を週 1 回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ

動物種 (投与期間)	用量 (mg/kg)	性別	例数 ^{a)}	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-last} (µg·h/mL)		t _{1/2} (min)	
				初回投与	最終投与 ^{b)}	初回投与	最終投与 ^{b)}	初回投与	最終投与 ^{b)}
ラット (4 週間)	5	雄	3	0.880	0.997	4.04	3.28	—	—
		雌	3	0.973	0.387	2.55	1.42	—	—
	20	雄	3	9.47	16.1	42.2	63.3	—	—
		雌	3	5.82	5.19	23.0	19.7	—	—
	50	雄	3	127	106	413	450	—	—
		雌	3	60.4	74.9	150	289	—	—
サル (4 週間)	5	雄	5	0.966±0.216	1.16±0.13	3.76±0.50	4.86±0.63	—	—
		雌	5	0.978±0.217	1.16±0.20	3.90±0.90	4.67±1.15	—	—
	20	雄	5	20.9±4.6	24.5±6.2	91.5±29.9	84.7±25.4	10.4 ^{c)}	19.1 ^{c)}
		雌	5	16.0±8.6	16.7±8.9	65.1±36.8	70.9±41.6	11.2 ^{c)}	—
	50	雄	5	179±65	120±27	493±138	443±30	37.3±5.70 ^{d)}	26.8±7.2 ^{d)}
		雌	5	133±30	108±26	443±45	419±46	35.3±5.70 ^{d)}	20.6, 22.0 ^{e)}
サル (6 ヶ月間)	3	雄	5	1.43±0.573	3.56±1.93	3.37±1.28	5.84±3.22 ^{d)}	—	19.6 ^{c)}
		雌	5	1.16±0.209	3.62±2.29	2.94±0.697	6.36±3.88	—	33.1 ^{c)}
	10	雄	5	17.6±8.13 ^{d)}	43.8±7.63	41.2±16.1 ^{d)}	103±19.4	15.3 ^{c)}	61.8±90.6
		雌	5	17.7±14.3	47.8±15.8	40.4±34.1	107±40.6	11.4 ^{c)}	23.2±14.5
	30	雄	5	216±45.2	351±80.7	597±171	1086±273	69.0±68.4 ^{d)}	39.5±8.82
		雌	5	207±46.1	320±114	598±103	1040±426	31.2±7.56 ^{d)}	40.6±9.90

平均値、平均値±標準偏差、—: 算出せず

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-last}: 投与後 0 時間~最終測定可能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

a) ラット (4 週間): 雌雄各 3 例/時点 (雌雄各 9 例)、サル (4 週間、6 ヶ月間): 雌雄各 5 例

b) ラット (4 週間) 及びサル (4 週間): 22 日目、サル (6 ヶ月間): 176 日目

c) 1 例、d) 4 例、e) 2 例 (個々の値を記載)

妊娠ラット (4 例/時点) に本薬³³6、20 及び 60 mg/kg を妊娠 6、9、12、15 及び 17 日目に静脈内持続投与したとき、妊娠 17 日目における C_{max} 及び AUC_{0-last} は、6 mg/kg 群で 0.560 µg/mL 及び 2.16 µg·h/mL、20 mg/kg 群で 2.85 µg/mL 及び 12.1 µg·h/mL、60 mg/kg 群で 57.9 µg/mL 及び 227 µg·h/mL であった。

³² 本薬を生理食塩水で調製して投与された。

³³ 本薬を臨床試験と同じ溶媒 (クエン酸三ナトリウム二水和物 13.7 mg/mL、クエン酸一水和物 1.57 mg/mL、ヒト血清アルブミン 10 mg/mL) で調製し、生理食塩水で 2 倍希釈して投与された。

妊娠ウサギ（4例/群）に本薬³³10、25及び50 mg/kgを妊娠7、10、13、16及び19日目に静脈内持続投与したとき、妊娠7及び19日目におけるC_{max}は、10 mg/kg群³⁴で3.68及び2.62 µg/mL、25 mg/kg群で48.7及び69.5 µg/mL³⁵、50 mg/kg群で147及び132 µg/mL、AUC_{0-last}は、10 mg/kg群³⁴で12.2及び12.2 µg·h/mL、25 mg/kg群で250及び379 µg·h/mL³⁵、50 mg/kg群で863及び730 µg·h/mLであった。

(2) 分布 (4.2.1.1.2)

LAL欠損ラット（1例/時点）に本薬³²5 mg/kgを単回で静脈内ボラス投与したときの肝臓中のLAL酵素活性は投与前、投与後1、24及び72時間で0.43、51.5、7.79及び2.70 mU/mg liver proteinであり、投与72時間では野生型ラットでの値（2.47 mU/mg liver protein）と同程度の値を示した。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

本薬の非線形性の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。本薬はN-結合型糖鎖結合部位に、N-アセチルグルコサミン、マンノース及びマンノース-6-リン酸を含む糖鎖が付加されており、マクロフェージマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸受容体に結合して細胞内に取り込まれ、リソソームに移行する（4.2.1.1.1）。細胞内に取り込まれた本薬は、他の糖タンパク質と同様に、リソソーム内でタンパク質分解により低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。非臨床試験において、本薬の曝露量は用量比を上回って増加する傾向が認められた（表4）。臨床試験（外国人LAL欠損症患者対象の第I/II相試験等）においても同様の傾向が認められ、本薬の薬物動態は非線形性を示した。非線形の薬物動態が認められた要因として、高用量を投与した場合には、マクロフェージマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸受容体への結合を介した細胞内取込み経路が飽和することが想定され、その結果、非線形性の薬物動態を示したものと考えられる。このような非線形性の薬物動態は、他のライソゾーム病の酵素補充療法の製剤においても認められている³⁶。

機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

³⁴ 3例

³⁵ 2例

³⁶ Agalsidase beta : Keating GM & Simpson D, *Drugs*, 2007; 67: 435-55、Eng CM, *et al.*, *Am J Hum Genet*, 2001; 68: 711-22、Idursulfase : Elaprase (Idursulfase) FDA Clinical Pharmacology Review、Galsulfase : Naglazyme (Galsulfase) FDA Clinical Pharmacology Review

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験成績が提出された³⁷。GLP 非適用で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

サル単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.1、参考資料)

雄カニクイザルに本薬 5 及び 40 mg/kg が、単回で静脈内持続投与された。本薬投与の 30 分前に、全例にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が筋肉内投与された。本試験では最高用量の 40 mg/kg まで死亡は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間静脈内持続投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (対照 1²¹)、0 (対照 2²¹)、5、20 及び 50 mg/kg が、週 1 回 4 週間、静脈内持続投与された。また、本薬 0 (対照 2)、5、20 及び 50 mg/kg 群については、4 週間の投与と 2 週間の休薬からなる回復性試験群が設定された。投与前に、本薬群及び対照群 2 にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が筋肉内投与又は皮下投与された。

本薬群で投与日に鼻の腫脹、四肢先端部の腫脹及び発赤が一過性かつ用量依存的に認められた。アルビノラットでは、多糖類及び糖タンパク質を腹腔内投与又は静脈内投与すると、充血、そう痒及び四肢の浮腫等のアナフィラキシー様反応を特徴とする急性炎症性反応を示すことが報告されており³⁸、本薬投与時に認められた所見は、これらの所見と同様であった。なお、休薬期間終了時には、本薬投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

2) サル 4 週間静脈内持続投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (対照 2¹)、5、20 及び 50 mg/kg が、週 1 回 4 週間、静脈内持続投与された。投与前に、すべての動物にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が筋肉内投与された。また、4 週間の投与と 2 週間の休薬からなる回復性試験群が設定された。

本薬群で投与期間終了時に複数の臓器・組織における血管又は血管周囲の炎症が認められた。また、休薬期間終了時に、対照群を含むすべての群で血管又は血管周囲の炎症が認められた。当該所見について、発現頻度が低いこと、用量依存性がないこと及び対照群でも認められていることから、本薬投与に関連した変化ではなく、溶媒又はヒトタンパク質の投与に関連した所見の可能性があると判断された。

以上より、無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

3) サル 6 ヶ月間静脈内持続投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (対照 2¹)、3、10 及び 30 mg/kg が週 1 回 6 ヶ月間、静脈内持続投与された。また、6 ヶ月間の投与と 2 週間の休薬からなる回復性試験群が設定された。ジフェンヒドラミンの前投与は下記の 1 例を除き実施されなかった。

³⁷ ICH S6 (R1) ガイドラインを踏まえ、本薬の遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施されていない。

³⁸ Parratt JR, *et al.*, *Br J Pharmacol Chemother*, 1958; 13: 65-70、Harris JM, *et al.*, *Br J Pharmacol Chemother*, 1967; 29: 16-24、Ankier SI, *et al.*, *Br J Pharmacol Chemother*, 1968; 33: 304-11、West GB, *Agents Actions*, 1981; 11: 75-6、Moodley I, *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 1982; 83: 69-81

本薬投与に関連する所見として、10 mg/kg 群の雄 1/5 例で投与 1 日目のみに注入に伴う反応（自発運動の低下、顔面の発赤及び口角の泡）が認められたことから、当該動物には、2 回目以降の本薬投与前にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が筋肉内投与され、その後、注入に伴う反応は認められなかった。また、30 mg/kg 群の雌 1/5 例で広範囲に散在する多巣性の軽微な心筋の変性及び線維化が認められたが、報告³⁹されている心筋の変性・壊死、線維化の発現頻度の範囲内であることから、当該所見は偶発的変化と判断された。なお、休薬期間終了時には、本薬投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg と判断された。また、無毒性量における投与 176 日の血清中本薬濃度の曝露量（AUC_{0-last}）は雄で 1086 µg・h/mL 及び雌で 1040 µg・h/mL であり、臨床推奨用量投与時の曝露量⁴⁰のそれぞれ約 783 倍及び 750 倍であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄投与試験 (4.2.3.5.1.1)

雄 SD ラットに本薬 0 (対照²¹)、6、20 及び 60 mg/kg が、交配 28 日前から交配期間中を含め剖検日（投与 9 週）まで、週 2 回、静脈内持続投与された。雄動物は無処置雌動物と交配させ投与 9 週に、交尾した雌動物は妊娠 13 日目に剖検された。

対照群を含むすべての群において、過敏症反応を示す一般状態の変化（過剰なひっかき行動、頭部又は吻部の腫脹等）が用量依存的に認められた。本薬群の一部の動物で重度の過敏症反応（円背位、呼吸困難等）が 4 回目の投与中に認められたため、すべての群に、4 回目の投与中とその後の投与前にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が皮下投与された。なお、60 mg/kg 群の 4/22 例では、過敏症反応のため 4 回目の投与が完了できなかったことから、本薬投与による毒性と判断された。平均交配所要日数、交尾率、受胎率、雌動物の妊娠率及び精子検査パラメータに本薬投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、雄動物の一般毒性に対する無毒性量は 20 mg/kg、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

② 雌投与試験 (4.2.3.5.1.2)

雌 SD ラットに本薬 0 (対照²¹)、6、20 及び 60 mg/kg が、交配 14 日前から交配期間中を含め妊娠 7 日目まで、週 2 回、静脈内持続投与された。雌動物は無処置雄動物と交配させ、妊娠 13 日目に剖検された。

対照群を含むすべての群において、過敏症反応を示す一般状態の変化（自発運動の低下、皮膚の発赤、頭部又は吻部の腫脹、過剰なひっかき行動等）が認められた。なお、当該所見の発現頻度は全群で同様であった。さらに、6 及び 20 mg/kg 群で 4 回目の投与中に重度の過敏症反応（協調運動の失調、呼吸困難等）が認められたため、すべての群に、4 回目の投与中とその後の投与前にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が皮下投与された。性周期、平均交配所要日数、交尾率、受胎

³⁹ Chamanza R, et al., *Toxicol Pathol*, 2006; 34: 357-63, Chamanza R, et al., *Toxicol Pathol*, 2010; 38: 642-57, Vidal JD, et al., *Toxicol Pathol*, 2010; 38: 297-302

⁴⁰ 第 III 相試験 (LAL-CL02 試験) において本薬 1 mg/kg を 22 週間隔週投与した際の平均曝露量 (AUC_{ss}) 1387 ng・h/mL から算出された。

率、妊娠率、黄体数、着床数、生存胚数、死亡胚数及び着床前死亡率に本薬投与に関連した所見は認められなかった。なお、6 mg/kg 以上の群の各 1/22 例で全胚吸収が認められたが、試験実施施設の背景データの範囲内であったことから、本薬投与に関連した所見ではないと判断された。

以上より、雌動物の一般毒性並びに受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2)

予備試験として、妊娠 SD ラットに本薬 0 (対照²¹⁾)、5、15、30 及び 60 mg/kg が、妊娠 6、9、12、15 及び 17 日目に、静脈内持続投与された。ジフェンヒドラミンの前投与は実施されなかった。

対照群を含むすべての群において、過敏症反応を示す一般状態の変化（皮膚の発赤及び痂皮、頭部、四肢等の腫脹、過剰なひっかき行動等）が用量依存的に認められるとともに、30 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少が認められたが、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、性比、着床前及び着床後死亡率、並びに胎児体重及び胎児の外表検査に本薬投与に関連した所見は認められなかった。

本試験として、妊娠 SD ラットに本薬 0 (対照²¹⁾)、6、20 及び 60 mg/kg が、妊娠 6、9、12、15 及び 17 日目に、静脈内持続投与された。

対照群を含むすべての群において、皮膚の発赤及び痂皮が認められた。また、本薬群で過敏症反応を示す一般状態の変化（吻部、四肢の腫脹等）が用量依存的に認められ、重度の過敏症反応（自発運動の低下、呼吸困難等）も認められたことから、過敏症反応を緩和するため、すべての群に、4 回目の投与中及びその後の投与前にジフェンヒドラミン 5 mg/kg が皮下投与された。母動物の体重、摂餌量、剖検所見、卵巣、子宮所見及び胎児検査において本薬投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 60 mg/kg と判断された。また、無毒性量における妊娠 17 日目の血清中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-last}) は 227 µg·h/mL であり、臨床推奨用量投与時の曝露量⁴⁰ の約 164 倍であった。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.4)

予備試験として、妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (対照²¹⁾)、3、10、25 及び 50 mg/kg が妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目に、静脈内持続投与された。ジフェンヒドラミンの前投与は実施されなかった。

母動物の一般毒性について、本薬投与に関連した変化は認められなかった。50 mg/kg 群において後期吸収胚数の増加が認められ、対照群及び試験実施施設の背景値より生存胎児数が減少し、着床後死亡率が上昇したが、黄体数、着床数、着床前死亡率、胎児体重、胎児の外表異常及び変異に本薬投与に関連した所見は認められなかった。後期吸収胚数の増加については、本試験で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。

本試験として、妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (対照²¹⁾)、10、25 及び 50 mg/kg が妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目に、静脈内持続投与された。ジフェンヒドラミンの前投与は実施されなかった。

母動物の一般毒性、生殖機能、胎児体重及び胎児形態検査（外表、内臓、骨格）に本薬投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 50 mg/kg と判断された。また、当該用量における妊娠 19 日の血清中本薬濃度の曝露量 (AUC_{0-last}) は 730 µg·h/mL であり、臨床推奨用量 (1 mg/kg) 投与時の曝露量⁴⁰ の約 526 倍であった。

4) ラット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 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (対照²¹)、6、20 及び 60 mg/kg が妊娠 6、9、12、15、18 及び 20 日目並びに授乳 4、7、10、14 及び 17 日目に、静脈内持続投与された。母動物は自然分娩させ、出生児の発達が評価された。ジフェンヒドラミンの前投与は実施されなかった。

対照群を含むすべての群において、妊娠期間及び授乳期間中に、過敏症反応を示す一般状態の変化 (腫脹、過剰なひっかき行動) が用量依存的に認められたが、妊娠期間、妊娠率、出産率に本薬投与に関連した所見は認められなかった。F₁ 出生児の性比、生存出生児数及び形態異常を有する出生児数に本薬投与に関連した所見は認められなかった。20 mg/kg 群の母動物 2/22 例で喰殺が認められたため、同群で死亡児数の増加が認められたが、母動物による喰殺は対照群の 1/23 例及び 60 mg/kg 群の 1/21 例でも認められており、死亡児を有する母動物数が本薬群で増加していなかったことから、死亡児数の増加は本薬投与に関連した所見ではないと判断された。また、F₁ 出生児の一般状態、生存率、発達及び生殖機能に本薬投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性及び生殖機能並びに F₁ 出生児に対する無毒性量は 60 mg/kg と判断された。

<審査の概略>

申請者は、ラットで認められた過敏症反応 (一部の試験において本薬投与により増悪する傾向あり) 及びサルで認められた血管又は血管周囲の炎症について、いずれの所見もラット又はサルに異種 (ヒト) タンパクである本薬又は溶媒に含まれるヒト血清アルブミンを投与したことによる免疫反応と考えられることから、毒性学的意義は低いと説明している。

機構は、以下のように考える。ラットで認められた過敏症反応及びサルで認められた血管又は血管周囲の炎症について、毒性学的観点から申請者の説明を了承するが、ヒトへの影響については臨床の項で引き続き検討したい (「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 1) 過敏症 (アナフィラキシーを含む)」の項を参照)。また、本薬の毒性試験において毒性学的に意義のある所見は認められないことから、提出された資料について、毒性学的観点から特段の問題はない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) のヒト血清中濃度は、酵素活性測定法を用いて測定され、定量下限は 9.375 ng/mL であった。血清中の抗セベリパーゼ アルファ抗体の検出は ELISA 法、中和抗体の検出は酵素活性測定法又はセルベースアッセイ法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

カヌマ点滴静注液 20 mg (以下、「本剤」) の評価資料として、日本人ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (以下、「LAL 欠損症」) 患者を含む国際共同第 III 相試験 (LAL-CL02 試験)、外国人 LAL 欠損症患者を対象とした第 II/III 相試験 (LAL-CL03 試験) の成績が提出された。参考資料として、外国人 LAL 欠損症患者を対象とした第 I/II 相試験 (LAL-CL01 試験) とその延長試験 (LAL-CL04 試験) の成績が提出された。また、臨床試験 (LAL-CL01、LAL-CL02、LAL-CL03 及び LAL-CL04 試験) で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1) の結果が併せて提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 外国人 LAL 欠損症患者を対象とした第 I/II 相試験 (5.3.3.2.1 : LAL-CL01 試験<2011 年 1 月～2012 年 1 月>参考資料)

外国⁴¹人成人 LAL 欠損症患者⁴² (目標被験者数 9 例) を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg を週 1 回 4 週間、約 2 時間かけて点滴静脈内投与とされた。

総投与例数 9 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤の各評価時期における薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。なお、抗セベリパーゼ アルファ抗体は検出されなかった。

表 5 本剤の各評価時期における薬物動態パラメータ

用量	評価時期	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)	V _Z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
0.35 mg/kg	0 日目 (n=3)	0.370 (0.262, 0.718)	0.449 (0.441, 0.663)	40.2 (19.8, 94.8)	82.2 (36.0, 211)	1489 (455, 3653)	722 (524, 755)
	21 日目 (n=3)	0.379 (0.330, 0.655)	0.510 (0.494, 0.757)	40.2 (40.2, 40.2)	46.8 (4.20, 123)	788 (48.0, 1964)	665 (462, 700)
1.0 mg/kg	0 日目 (n=3)	0.836 (0.561, 5.484)	1.091 (0.846, 8.254)	60.0 (60.0, 90.0)	6.60 (6.60, 16.8)	151.9 (48.1, 183)	916 (121, 1180)
	21 日目 (n=3)	1.212 (0.814, 5.991)	1.687 (1.026, 9.198)	75.0 (60.0, 90.0)	6.60 (4.80, 8.40)	70.0 (21.7, 118)	541 (109, 974)
3.0 mg/kg	0 日目 (n=3)	15.03 (9.080, 19.90)	22.03 (12.80, 27.03)	90.0 (90.0, 90.0)	7.80 (6.00, 14.4)	25.8 (16.1, 78.1)	136 (111, 229)
	21 日目 (n=3)	16.08 (9.616, 29.61)	22.14 (16.66, 31.44)	108 (105, 125)	7.80 (5.40, 9.60)	22.1 (18.3, 35.0)	136 (95.4, 180)

中央値 (最小値, 最大値)

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-last}: 投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、
T_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、V_Z: 消失相の見かけの分布容積、CL: クリアランス

薬力学的作用について、本剤の各評価時期における臨床検査値は、表 6 のとおりであった。

⁴¹ 米国、英国、フランス、チェコ

⁴² 主な選択基準: LAL 活性の正常範囲からの低下が認められる又は遺伝学的検査により LAL 欠損症と診断され、臨床徴候 (肝腫大) 及び/又は ALT 若しくは AST が正常範囲上限の 1.5 倍以上である 18 歳以上 65 歳以下の患者で、過去に造血幹細胞移植又は肝移植を受けたことがない者。なお、脂質低下薬を服用している患者ではスクリーニングの 4 週間以上前から用量を変えずに使用することとされた。

表 6 本剤の各評価時期における臨床検査値

用量	評価時期	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDL-C ^{a)} (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	トリグリセリド (mg/dL)
0.35 mg/kg	0 日目 (n=3)	56 (48, 69)	76 (60, 85)	208 (74, 300)	39 (28, 41)	108 (106, 218)
	28 日目 (n=3)	27 (23, 55)	26 (23, 45)	287 (93, 300)	38 (29, 48)	174 (127, 303)
1.0 mg/kg	0 日目 (n=3)	67 (52, 69)	70 (22, 119)	118 (70, 137)	23 (22, 45)	102 (92, 115)
	28 日目 (n=3)	47 (31, 67)	38 (26, 48)	158 (84, 289)	23 (16, 46)	135 (78, 194)
3.0 mg/kg	0 日目 (n=3)	41 (37, 65)	86 (57, 110)	135 (112, 143)	43 (26, 49)	266 (80, 277)
	28 日目 (n=3)	29 (29, 32)	43 (29, 59)	283 (150, 674)	35 (28, 45)	351 (279, 462)

中央値 (最小値, 最大値)

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、

LDL-C : 低比重リポタンパクコレステロール、HDL-C : 高比重リポタンパクコレステロール

a) 直接法

安全性について、有害事象は 7/9 例 (0.35 mg/kg 投与時 : 1 例、1 mg/kg 投与時 : 3 例、3 mg/kg 投与時 : 3 例) に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象⁴³ (以下、「副作用」) は、2/9 例に 6 件 (0.35 mg/kg 投与時 : 1 例 4 件 (悪心 3 件/下痢 1 件)、3 mg/kg 投与時 : 1 例 2 件 (高コレステロール血症/高トリグリセリド血症)) 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。

(2) 日本人 LAL 欠損症患者を含む国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : LAL-CL02 試験<2013 年 1 月 ~継続中 (年 月データカットオフ) >)

日本人及び外国人 LAL 欠損症患者 (目標被験者数 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化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、有効性及び安全性成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 日本人患者を含む急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症患者を対象とした国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤 1 mg/kg を隔週投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。なお、二重盲検期において本剤群の 5/35 例 (日本人 1 例を含む) で抗セベリパーゼ アルファ抗体が認められたが、中和抗体は認められず、プラセボ群では抗セベリパーゼ アルファ抗体は認められなかった。

表 7 本剤 1mg/kg を隔週投与したときの薬物動態パラメータ (LAL-CL02 試験)

対象	評価時期	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	T _{max} (min)	V _z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
18 歳 以上	0 週目 (n=17)	1.196±0.520	1.732±0.641	81.6±40.8	361.4±399.8 ^{a)}	607.7±198.2 ^{a)}
	22 週目 (n=11)	1.352±0.553	1.914±0.879	102±37.8	337.7±409.7	649.7±357.9
18 歳 未満	0 週目 (n=46)	0.790±0.854	1.029±1.065	67.2±41.4	—	—
	22 週目 (n=21)	0.568±0.433	0.732±0.739	73.8±52.2	—	—

平均値±標準偏差、— : 算出されず

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{0-last} : 投与後 0 時間~最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、

T_{max} : 最高血清中濃度到達時間、V_z : 消失相の見かけの分布容積、CL : クリアランス

a) n=13

(3) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1)

⁴³ 有害事象のうち、治験薬との因果関係について、関連あり又は多分関連ありと判断された事象。

LAL 欠損症患者を対象に国内外で実施された臨床試験（LAL-CL01、LAL-CL02、LAL-CL03 及び LAL-CL04 試験）の 79 例から得られた 987 点の血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（ソフトウェア：NONMEM（ver.7.2.0））。

PPK 解析対象集団は 79 例（男性 42 例、女性 37 例）であり、ベースラインの患者背景（平均値（最小値, 最大値）、以下同様）は、年齢が 16.5 (0.09, 58) 歳、体重が 48.9 (3.36, 125) kg、体表面積が 1.4 (0.21, 2.33) m²、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）が 86.8 (37, 547) U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）が 101 (22, 297) U/L、アルブミンが 41.7 (18, 47) g/L、アルカリホスファターゼが 251 (59, 977) U/L、総ビリルビンが 18.3 (3, 80) μmol/L、血清クレアチニンが 53.1 (12, 96.4) μmol/L、クレアチニンクリアランスが 152 (64.1, 238) mL/min であった。

基本モデルとして、ゼロ次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルに、用量が 3 mg/kg 未満のときの CL に対して体表面積の共変量を予め組み込んだモデルが構築され、各個体のパラメータ推定値に対する共変量として、年齢、体重、身長、体表面積、性別、人種（白人、黒人、アジア人、ヒスパニック、日本人、その他）、肝機能（アルブミン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）、腎機能（血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス）、抗セベリパーゼ アルファ抗体、抗体価がステップワイズ法により検討された。その結果、予め組み込まれた用量が 3 mg/kg 未満のときの CL に対する共変量である体表面積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、体重が 10～25、25～50、50～75 kg 及び 75 kg 超の患者に本剤 1 mg/kg を投与したときの定常状態における AUC_{ss}（中央値、以下同様）は 813、1200、1700 及び 2180 ng・h/mL、CL は 24.4、31.1、37.0 及び 38.8 L/h と推定された。

<審査の概略>

日本人と外国人における薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態、並びに日本人と外国人の薬物動態が大きく異なる傾向はないかについて、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の薬物動態は、0.35～1 mg/kg の用量では曝露量が用量比例的に増加し、1～3 mg/kg の用量では用量が 3 倍に増加すると曝露量は約 10～15 倍増加し、用量比例関係を上回って増加した。いずれの用量においても本剤は速やかに消失し、1～3 mg/kg の用量で反復投与による蓄積は認められなかった。3 mg/kg の用量では見かけのクリアランス（CL）は時間とともに変動する可能性があることが示された。

LAL-CL02 試験における日本人及び外国人に本剤 1mg/kg を隔週投与したときの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 日本人及び外国人に本剤 1mg/kg を隔週投与したときの薬物動態パラメータ (LAL-CL02 試験)

評価時期		0 週目		22 週目	
PK パラメータ		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
18 歳以上	日本人	1.114 (n=1)	2.204 (n=1)	1.993 (n=1)	3.439 (n=1)
	外国人	1.201±0.536 [0.672, 2.555] (n=16)	1.703±0.650 [0.690, 3.363] (n=16)	1.288±0.538 [0.501, 2.167] (n=10)	1.761±0.758 [0.639, 3.143] (n=10)
18 歳未満	日本人	0.487 (n=1)	0.621 (n=1)	0.450 (n=1)	0.548 (n=1)
	外国人	0.797±0.862 [0.023, 5.864] (n=45)	1.038±1.076 [0.035, 6.415] (n=45)	0.574±0.444 [0.025, 2.018] (n=20)	0.741±0.757 [0.050, 3.505] (n=20)

日本人：1 例の値、外国人：平均値±標準偏差 [最小値, 最大値]

C_{max} ：最高血清中濃度、 AUC_{0-last} ：投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

LAL-CL02 試験における日本人患者は 18 歳以上と 18 歳未満でそれぞれ 1 例のみと極めて限られているため、その比較には限界があるが、それぞれの日本人患者の薬物動態パラメータは、概ね外国人集団における薬物動態パラメータの範囲内であった。なお、PPK 解析で推定された LAL-CL02 試験の 0 週目及び 22 週目の日本人 2 例における薬物動態パラメータは、全被験者の薬物動態パラメータの範囲内であった。

機構は、LAL-CL02 試験における日本人患者の薬物動態のデータは 18 歳以上と 18 歳未満でそれぞれ 1 例のみと極めて少ないことから、国内外の薬物動態の類似性を明確に結論付けることは困難であると考えるが、日本人の薬物動態が外国人と比較して大きく異なる傾向はないことを確認し、申請者の回答を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人患者を含む急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症 (コレステロールエステル蓄積症、以下、「CESD」) 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (LAL-CL02 試験)、外国人の急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症 (ウォルマン病) 患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (LAL-CL03 試験) の成績が提出された。参考資料として、外国人成人 LAL 欠損症患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (LAL-CL01 試験) の延長試験 (LAL-CL04 試験)、乳児期発症の外国人 LAL 欠損症患者の自然経過観察試験 (LAL-1-NH01 試験) 等の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

(1) 日本人患者を含む急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (5.3.5.1.1 : LAL-CL02 試験<2013 年 1 月～継続中 (年 月データカットオフ) >)

日本人及び外国⁴⁴人の LAL 欠損症患者⁴⁵ (目標被験者数 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態につ

⁴⁴ 米国、カナダ、オーストラリア、クロアチア、チェコ共和国、ギリシャ、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、スペイン、英国、トルコ、ロシア連邦、メキシコ、アルゼンチン

⁴⁵ 主な選択基準：スクリーニング期に乾燥血液スポット検査により LAL 酵素活性の欠損が確認されており、少なくとも 1 週間あけて実施した ALT 測定において、2 回連続して中央検査機関での年齢別及び性別の正常範囲上限の 1.5 倍以上である 4 歳以上の患者で、過去に造血幹細胞移植又は肝移植を受けたことがない者。なお、脂質低下薬を服用している患者では無作為割付け前の少なくとも 6 週間前から用量を変えずに使用することとされた。

いては「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 日本人 LAL 欠損症患者を含む国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

本試験は、スクリーニング期 (最長 6 週間)、二重盲検期 (20 週間)、非盲検期 (最大 130 週間)、後観察期 (4 週間) から構成された。

用法・用量は、二重盲検期には、本剤 1 mg/kg 又はプラセボ⁴⁶を隔週 1 回、20 週間点滴静脈内投与された (割付比は 1:1)。非盲検期は全ての被験者に本剤 1 mg/kg を隔週 1 回点滴静脈内投与から開始された。二重盲検期において、明らかな臨床的増悪を示した被験者は、二重盲検期を中止し非盲検期への移行が可能とされた。非盲検期では、本剤 1 mg/kg 隔週 1 回投与を少なくとも 4 回連続して行っても効果不十分な場合には、3 mg/kg の隔週 1 回投与への増量が可能とされ、忍容性が低い場合は 0.35 mg/kg の隔週 1 回投与への減量が可能とされた。

総投与例数 66 例全例 (本剤群 36 例 (うち日本人 2 例)、プラセボ群 30 例) が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は本剤群の 1 例 (有害事象) であった。二重盲検期中止例 1 例及び二重盲検期を完了した 65 例 (本剤群 35 例 (うち日本人 2 例)、プラセボ群 30 例) が非盲検期に移行した。非盲検期について、データカットオフ時に本剤群で本剤投与を 32 週間完了した被験者は 16 例 (うち日本人 1 例) であり、プラセボ/本剤群で本剤投与を 14 週間完了した被験者は 9 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた二重盲検期終了時 (第 20 週時) に ALT が正常化した被験者の割合は、プラセボ群 6.7% (2/30 例)、本剤群 30.6% (11/36 例) であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された ($p=0.0271$ 、有意水準両側 5%、フィッシャーの正確確率検定)。

二重盲検期における主要評価項目及び副次評価項目の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 主要評価項目及び副次評価項目の結果 (LAL-CL02 試験、二重盲検期、FAS)

評価項目		プラセボ群 (n=30)	本剤群 (n=36)
ALT 正常の被験者割合 (%)	ベースライン	0.0 (0/30)	0.0 (0/36)
	二重盲検期終了時 (第 20 週)	6.7 (2/30)	30.6 (11/36)
AST 正常の被験者割合 (%)	ベースライン	3.3 (1/30)	0.0 (0/36)
	二重盲検期終了時 (第 20 週)	3.4 (1/29)	41.7 (15/36)
LDL-C ^{a)} (mg/dL)	ベースライン ^{a)}	229.5±69.95	189.9±57.16
	二重盲検期終了時 (第 20 週)	213.3±65.88	138.8±66.38
	ベースラインからの変化率 (%)	-6.35±12.98	-28.47±22.30
non-HDL-C (mg/dL)	ベースライン ^{a)}	263.8±75.48	220.5±61.48
	二重盲検期終了時 (第 20 週)	242.8±66.87	161.6±69.37
	ベースラインからの変化率 (%)	-6.94±10.92	-27.97±18.61
HDL-C (mg/dL)	ベースライン	33.4±7.46	32.4±7.09
	二重盲検期終了時 (第 20 週)	33.1±8.52	38.3±9.53
	ベースラインからの変化率 (%)	-0.29±12.36	19.57±16.83
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン ^{a)}	174.4±65.90	152.8±54.43
	二重盲検期終了時 (第 20 週)	148.4±58.62	113.7±55.60
	ベースラインからの変化率 (%)	-11.10±28.88	-25.45±29.50

平均値±標準偏差、被験者割合% (例数/評価例数)

a) Friedewald 式から算出

⁴⁶ 本剤と同一の溶媒及び添加剤を組成として作製された。

表9 主要評価項目及び副次評価項目の結果 (LAL-CL02 試験、二重盲検期、FAS) (続き)

評価項目		プラセボ群 (n=30)	本剤群 (n=36)
肝脂肪量 ^{b)} (%)	ベースライン	8.16±2.80 (n=26)	8.75±3.95 (n=35)
	二重盲検期終了時 (第20週)	8.08±3.20 (n=26)	5.16±1.70 (n=32)
	ベースラインからの変化率 (%)	-4.21±15.56 (n=25)	-31.98±26.76 (n=32)
肝容積 ^{b)} (MN ^{c)})	ベースライン	1.50±0.31 (n=28)	1.44±0.41 (n=36)
	二重盲検期終了時 (第20週)	1.45±0.29 (n=28)	1.28±0.32 (n=33)
	ベースラインからの変化率 (%)	-2.66±10.11 (n=27)	-10.28±10.51 (n=33)
脾容積 ^{b)} (MN ^{c)})	ベースライン	3.26±1.32 (n=28)	3.37±2.70 (n=36)
	二重盲検期終了時 (第20週)	3.74±2.00 (n=28)	3.00±2.04 (n=33)
	ベースラインからの変化率 (%)	5.79±12.21 (n=27)	-6.75±13.59 (n=33)
肝臓組織における 脂肪変性スコア ^{d)}	ベースライン	34.30±24.84 (n=13)	29.67±20.00 (n=19)
	二重盲検期終了時 (第20週)	28.41±12.35 (n=10)	16.86±9.82 (n=16)
	改善した被験者割合 (%)	40.0 (4/10)	62.5 (10/16)

平均値±標準偏差、被験者割合% (例数/評価例数)

b) 腹部の multi-echo gradient-echo 核磁気共鳴画像 (MEGE-MRI) 法を用いて評価

c) MN (multiples of normal) : 年齢間による容積の違いを考慮するため腹部 MRI で測定された容積が体重補正され (体重補正した肝/脾容積=容積 (cc) /体重 (kg) ×100)、正常値に対する割合が算出された (肝容積の正常値は体重 1kg あたり 2.5%、脾容積は体重 1kg あたり 0.2%)。以下同様

d) 肝生検による評価

非盲検期における主な評価項目の結果は表10のとおりであった。

表10 主な評価項目の結果 (LAL-CL02 試験、非盲検期)

評価項目		プラセボ/本剤群 (n=30)	本剤群 (n=36)	全体 (n=66)
ALT 正常の被験者割合 (%)	ベースライン	0.0 (0/30)	0.0 (0/36)	0.0 (0/66)
	最終評価時	33.3 (9/27)	33.3 (11/33)	33.3 (20/60)
AST 正常の被験者割合 (%)	ベースライン	0.0 (0/30)	0.0 (0/36)	0.0 (0/66)
	最終評価時	33.3 (9/27)	54.5 (18/33)	45.0 (27/60)
LDL-C ^{a)} (mg/dL)	ベースライン	210.2±60.5 (n=30)	189.9±57.2 (n=36)	199.1±59.1 (n=66)
	最終評価時	204.4±72.5 (n=28)	124.5±53.3 (n=33)	161.2±74.1 (n=61)
	変化率 (%)	-2.4±23.7 (n=28)	-34.4±16.3 (n=33)	-19.7±25.5 (n=61)
non-HDL-C (mg/dL)	ベースライン	241.9±63.6 (n=30)	220.5±61.5 (n=36)	230.2±62.9 (n=66)
	最終評価時	230.5±75.3 (n=28)	148.2±59.0 (n=33)	186.0±78.2 (n=61)
	変化率 (%)	-4.6±21.3 (n=28)	-32.9±14.3 (n=33)	-19.9±22.7 (n=61)
HDL-C (mg/dL)	ベースライン	32.7±7.9 (n=30)	32.4±7.1 (n=36)	32.5±7.4 (n=66)
	最終評価時	36.3±9.9 (n=28)	40.1±10.9 (n=33)	38.4±10.5 (n=61)
	変化率 (%)	11.6±20.2 (n=28)	24.5±20.7 (n=33)	18.6±21.3 (n=61)
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン	158.2±57.8 (n=30)	152.8±54.4 (n=36)	155.3±55.6 (n=66)
	最終評価時	130.1±38.2 (n=28)	119.4±58.9 (n=33)	124.3±50.4 (n=61)
	変化率 (%)	-12.5±25.0 (n=28)	-22.9±26.1 (n=33)	-18.2±25.9 (n=61)
肝脂肪量 ^{b)} (%)	ベースライン	8.1±3.2 (n=26)	8.7±4.0 (n=35)	8.5±3.6 (n=61)
	最終評価時	1.9±0.7 (n=2)	6.0±1.7 (n=3)	4.4±2.5 (n=5)
	変化率 (%)	-24.8±82.3 (n=2)	-30.9±11.0 (n=3)	-28.5±42.0 (n=5)
肝容積 ^{b)} (MN ^{c)})	ベースライン	1.45±0.29 (n=28)	1.44±0.41 (n=36)	1.44±0.36 (n=64)
	最終評価時	1.44±0.20 (n=2)	1.21±0.25 (n=4)	1.29±0.24 (n=6)
	変化率 (%)	-11.58±7.96 (n=2)	-23.23±14.19 (n=4)	-19.35±13.03 (n=6)
脾容積 ^{b)} (MN ^{c)})	ベースライン	3.74±2.00 (n=28)	3.37±2.70 (n=36)	3.53±2.40 (n=64)
	最終評価時	5.05±3.46 (n=2)	2.25±0.78 (n=4)	3.18±2.21 (n=6)
	変化率 (%)	5.33±4.25 (n=2)	-21.75±14.80 (n=4)	-12.72±18.18 (n=6)

平均値±標準偏差、被験者割合% (例数/評価例数)

a) Friedewald 式から算出

b) 腹部の multi-echo gradient-echo 核磁気共鳴画像 (MEGE-MRI) 法を用いて評価

c) MN : multiples of normal

個々の日本人被験者 (被験者1 : ■歳■性、被験者2 : ■歳■性) における二重盲検期及び非盲検期の主要評価項目及び主な副次評価項目 (血清生化学パラメータの評価項目及び他の評価項目) の結果は、表11及び表12のとおりであった。生検による肝臓組織の評価は被験者1のみ行われ、二重盲検期終了時に改善 (脂肪変性の割合の低下) が認められた。

表 11 個々の日本人被験者における血清生化学パラメータの評価項目の結果 (LAL-CL02 試験 日本人集団)

評価項目	被験者番号	ベースライン	第4週	第10週	第20週	非盲検期 第24週	非盲検期 第32週
ALT (U/L)	被験者1	116	25	34	51	63	53
	被験者2	91	59	45	48	58	—
AST (U/L)	被験者1	96	35	39	43	78	55
	被験者2	69	45	40	39	42	—
LDL-C ^{a)} (mg/dL)	被験者1	222	135	81	114	75	107
	被験者2	239	286	193	348	179	—
non-HDL-C (mg/dL)	被験者1	244	150	101	138	87	133
	被験者2	280	324	224	378	213	—
HDL-C (mg/dL)	被験者1	48	34	53	72	48	51
	被験者2	27	27	26	32	36	—
トリグリセリド (mg/dL)	被験者1	109	74	98	119	59	128
	被験者2	207	193	151	149	167	—

— : 該当せず

a) Friedewald 式から算出

表 12 個々の日本人被験者における他の評価項目の結果 (LAL-CL02 試験 日本人集団)

評価項目	被験者番号	ベースライン	二重盲検期 終了時	変化率 (%)	非盲検期
肝脂肪量 ^{a)} (%)	被験者1	10.76	7.44	-30.86	—
	被験者2	7.69	5.18	-32.64	—
肝容積 ^{a)} (MN ^{b)})	被験者1	1.04	1.14	9.62	—
	被験者2	2.91	2.36	-18.90	—
脾容積 ^{a)} (MN ^{b)})	被験者1	1.64	1.40	-14.63	—
	被験者2	8.17	7.00	-14.32	—

— : 該当せず

a) 腹部の multi-echo gradient-echo 核磁気共鳴画像 (MEGE-MRI) 法を用いて評価

b) MN : multiples of normal

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現割合は、プラセボ群 93.3% (28/30 例)、本剤群 86.1% (31/36 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ群 20.0% (6/30 例)、本剤群 13.9% (5/36 例) であった。いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 13 のとおりであった。日本人被験者 2 例 (いずれも本剤群) について、いずれの被験者においても有害事象 (鼻咽頭炎、带状疱疹/アレルギー性鼻炎/便秘) が認められたが、事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 13 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (LAL-CL02 試験、二重盲検期)

	プラセボ群 (n=30)		本剤群 (n=36)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	28 (93.3)	6 (20.0)	31 (86.1)	5 (13.9)
頭痛	6 (20.0)	0 (0.0)	10 (27.8)	0 (0.0)
発熱	6 (20.0)	2 (6.7)	7 (19.4)	0 (0.0)
上気道感染	6 (20.0)	0 (0.0)	6 (16.7)	0 (0.0)
下痢	5 (16.7)	1 (3.3)	6 (16.7)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (3.3)	0 (0.0)	6 (16.7)	0 (0.0)
鼻出血	6 (20.0)	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (10.0)	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)
嘔吐	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	0 (0.0)
咳嗽	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	0 (0.0)
扁桃炎	4 (13.3)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)
鼻炎	3 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)
発疹	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
処置による疼痛	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
咽頭炎	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA ver.15.1

非盲検期における有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群⁴⁷53.3% (16/30 例)、本剤群 91.7% (33/36 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 6.7% (2/30 例)、本剤群 19.4% (7/36 例) であった。いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 14 のとおりであった。日本人被験者 2 例 (いずれも本剤群) において、有害事象が 1 例 (鼻咽頭炎) 認められたが、非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 14 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (LAL-CL02 試験、非盲検期)

	プラセボ/本剤群 ^{a)} (n=30)		本剤群 (n=36)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	16 (53.3)	2 (6.7)	33 (91.7)	7 (19.4)
頭痛	2 (6.7)	0 (0.0)	13 (36.1)	0 (0.0)
下痢	3 (10.0)	0 (0.0)	9 (25.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (19.4)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.7)	0 (0.0)
上気道感染	2 (6.7)	0 (0.0)	6 (16.7)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (3.3)	0 (0.0)	6 (16.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.7)	0 (0.0)
悪心	1 (3.3)	0 (0.0)	4 (11.1)	1 (2.8)
嘔吐	1 (3.3)	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)
咳嗽	4 (13.3)	0 (0.0)	5 (13.9)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.9)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA ver.15.1

a) 本剤投与開始後に発現した事象

試験期間を通して、死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は、二重盲検期においてプラセボ群 1 例 (交通事故)、本剤群 2 例 (胃炎、注入に伴う反応)、非盲検期においてプラセボ/本剤群 1 例 (胃腸炎) 認められ、二重盲検期の本剤群に認められた注入に伴う反応は副作用と判断され、投与中止に至った。

抗体について、本剤群 5 例でいずれかの評価時点で抗セベリパーゼ アルファ抗体が陽性となったが、最終評価時までには定量限界以下の値にまで低下した。中和抗体を発現した被験者はいなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、本剤群とプラセボ群との間に、臨床的に意味のある違いは認められなかった。

(2) 急速進行性の症状を有する乳児期発症の外国人 LAL 欠損症患者を対象とした第 II/III 相試験 (5.3.5.2.2 : LAL-CL03 試験<2011 年 5 月～継続中 (年 月データカットオフ) >)

急速進行性の症状を有する乳児期発症の外国⁴⁸人 LAL 欠損症患者⁴⁹ (目標被験者数 10 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照用量漸増試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期 (最長 3 週間)、治療期 (最大 4 年間)、後観察期 (30 日間) から構成された。

用法・用量は、本剤 0.35 mg/kg を週 1 回点滴静脈内投与で開始し、0.35 mg/kg 週 1 回投与を 2 回

⁴⁷ 本剤投与開始後に発現した事象

⁴⁸ 米国、英国、フランス、イタリア、アイルランド、トルコ、サウジアラビア、エジプト、台湾

⁴⁹ 主な選択基準：臨床検査により LAL 活性の正常範囲からの低下が認められる又は分子遺伝学的検査 (変異 2 箇所) により LAL 欠損症と診断され、生後 6 ヶ月までに以下のいずれかに該当する成長障害を発現し、過去に造血幹細胞移植又は肝移植を受けたことがない患者。(1) 世界保健機関 (WHO) が定める年齢別標準体重において 11 の主な基準点 (1st, 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th, 99th) で 2 つ以上に該当する体重減少、(2) WHO が定める年齢別標準体重のパーセンタイル値が 10%未満かつスクリーニング前 2 週間に体重の増加がない、(3) 生後 2 週間を超えた乳児で出生時体重の 5%を超える体重減少。ただし、2013 年 2 月 5 日のプロトコル改訂により、成長障害の基準を満たしていない場合でも、緊急の医学的介入が必要な急速進行性の症状により治験責任医師が必要と判断した患者は組入れ可能とされた。

以上投与し忍容性が確認された場合は1 mg/kg 週1回投与に増量された。その後1 mg/kg 週1回投与を4回以上投与しても効果不十分な場合は安全性に問題のない限り3 mg/kg 週1回投与まで増量が可能とされ、さらに3 mg/kg 週1回投与で効果不十分又は抗薬物抗体産生により有効性が消失した場合は5 mg/kg 週1回投与まで増量が可能とされた。24週間以上用量が安定している場合には、用量を変えず投与間隔を隔週とすることが可能とされた。隔週投与に変更後、効果不十分となった場合には、週1回投与に戻すか、隔週投与のまま用量を3 mg/kg まで増量することとされた。投与期間は18ヶ月以上で、最大4年間とされた。

スクリーニング期に死亡した2例⁵⁰を除く総投与例数9例全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例は3例であり、いずれも多臓器不全症候群を示唆する病歴を有しており本剤投与開始後1～4週間に死亡した。

データカットオフ時点における投与期間の中央値は60.29週（範囲0.1～164.7週）であった。試験期間中に点滴静脈内投与された本剤の投与量の内訳は0.35 mg/kgが14回、1 mg/kgが141回、3 mg/kgが295回、5 mg/kgが8回、その他4回であった。1例において3 mg/kgの隔週投与を17回受けた以外は、すべて週1回投与であった。投与回数の中央値は61回（範囲1～146回）であり、大部分が1 mg/kg（中央値10回、範囲2～86回）及び3 mg/kg（中央値54回、範囲18～64回）であった。

有効性について、主要評価項目とされた生後12ヶ月間の生存率（95%信頼区間）は66.7%（6/9例）[29.93, 92.51]であった。

主な副次評価項目について、生後18ヶ月間及び24ヶ月間の生存率は、それぞれ33.3%（3/9例）及び22.2%（2/9例）であった。成長評価及び肝酵素パラメータの結果は、表15のとおりであり、年齢別身長及び年齢別体重の増加及び肝酵素パラメータの低下が認められた。

表15 主な副次評価項目の結果（LAL-CL03試験）

評価項目	ベースライン (n=9)	第4週 (n=6)	第12週 (n=6)	第24週 (n=5)	第48週 (n=4)	第60週 (n=4)
年齢別 身長 ^{a)}	1.798 (0.00, 80.78) (n=8)	3.157 (0.00, 83.15) (n=6)	6.932 (0.06, 94.06) (n=6)	10.75 (0.03, 91.62) (n=5)	12.57 (0.29, 75.49) (n=4)	14.98 (0.43, 61.41) (n=4)
年齢別 体重 ^{a)}	3.076 (0.00, 77.04) (n=8)	3.057 (0.00, 60.26) (n=6)	3.471 (0.14, 53.59) (n=6)	1.044 (0.10, 64.06) (n=5)	14.93 (7.08, 82.38) (n=4)	21.44 (4.95, 88.88) (n=4)
ALT (U/L)	145.0 (16.0, 297.0) (n=9)	31.0 (14.0, 71.0) (n=5)	27.0 (15.0, 44.0) (n=5)	39.0 (15.0, 90.0) (n=5)	28.5 (28.0, 29.0) (n=4)	33.0 (29.0, 42.0) (n=4)
AST (U/L)	125.0 (71.0, 716.0) (n=9)	62.0 (35.0, 120.0) (n=4)	44.0 (33.0, 75.0) (n=5)	56.0 (28.0, 106.0) (n=5)	39.5 (32.0, 45.0) (n=4)	43.0 (37.0, 58.0) (n=4)

中央値（最小値，最大値）

a) WHO パーセンタイル値

安全性について、有害事象が9例全例（100.0%）に認められ、副作用は5例（55.6%）に認められた。3例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表16のとおりであった。

⁵⁰ 高度の肝不全1例、大量出血に至った高度の肝不全1例

表 16 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (LAL-CL03 試験)

	有害事象	副作用
すべての有害事象	9 (100.0)	5 (55.6)
嘔吐	6 (66.7)	3 (33.3)
下痢	6 (66.7)	1 (11.1)
発熱	5 (55.6)	3 (33.3)
鼻炎	5 (55.6)	0 (0.0)
貧血	4 (44.4)	0 (0.0)
咳嗽	3 (33.3)	1 (11.1)
カテーテル留置部位感染	3 (33.3)	0 (0.0)
医療機器関連感染	3 (33.3)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	3 (33.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	3 (33.3)	2 (22.2)
おむつ皮膚炎	3 (33.3)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA ver.13.1

死亡例は 3 例 (肝不全、腹膜出血、心停止) 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。重篤な有害事象は 8 例 (89%) に 31 件 (肝不全、腹膜出血、心停止、カテーテル留置部位感染/医療機器関連感染/食物不耐性/ウイルス感染/気道感染/発熱、カテーテル留置部位感染 3 件/静脈穿刺不良/上気道感染、リンパ節症、高熱/体重減少/ブドウ球菌性敗血症/下痢/代謝性アシドーシス/脱水/ばら疹、成長障害/医療機器関連敗血症/頻脈/蒼白/悪寒/発熱/ブドウ球菌性菌血症/大腸菌性腎盂腎炎/医療機器関連感染) 認められた。そのうち副作用と判断されたのは、1 例に 4 件認められた注入関連反応 (Infusion Associated Reaction、以下、「IAR」) (頻脈/蒼白/悪寒/発熱) 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。

抗体について、本剤群の 7 例⁵¹中 4 例 (57%) でいずれかの評価時点で抗セベリパーゼ アルファ抗体が陽性となったが、最終評価時に抗体陽性であったのは 1 例であった。中和抗体を発現した被験者は 2 例であった。

バイタルサインについて、血圧の上昇が全被験者で一貫してみられたが、本剤投与との関連や本剤の用量との関連はみられなかった。9 例中 6 例で体温の変化が有害事象 (発熱、高熱、体温上昇) として報告されたが多くは IAR と判断され、IAR と判断されなかった事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。2 例で心拍数が一過的に上昇し、これらは IAR (頻脈) として報告された。

12 誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(3) 外国人成人 LAL 欠損症患者を対象とした長期投与試験 (5.3.5.2.1 : LAL-CL04 試験<2011 年 月～継続中 (年 月データカットオフ) >参考資料)

LAL-CL01 試験を終了した外国人成人 LAL 欠損症患者⁵² (目標被験者数 9 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (LAL-CL01 試験成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 外国人 LAL 欠損症患者を対象とした第 I/II 相試験」の項を参照)。

用法・用量は、LAL-CL01 試験終了時と同じ用法・用量 (0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 1 回投与) で 4 週間点滴静脈内投与され、その後は、0.35 mg/kg 及び 1 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 1 mg/kg 隔週 1 回投与 (コホート 1)、3 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 3 mg/kg 隔週 1 回投与 (コホート 2) とされた。

本試験に組み入れられた 8 例 (コホート 1 : 5 例、コホート 2 : 3 例) が安全性解析対象集団及び

⁵¹ 2 例は抗薬物抗体検査の実施前に死亡したため、7 例で検討された。

⁵² 主な選択基準：忍容性があり LAL-CL01 試験で計画された 4 回すべての本剤投与を終了した患者

FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、各評価項目の結果は、表 17 のとおりであった。生検による肝臓組織の評価は 2 例に行われ、いずれにおいても所見の改善（脂肪変性の割合の低下）が認められた。

表 17 有効性評価項目の結果（LAL-CL04 試験、FAS）

評価項目	ベースライン ^{a)}		ベースラインからの 変化 ^{b)} (第 24 週 ^{c)})		ベースラインからの 変化 ^{b)} (第 52 週 ^{c)})		ベースラインからの 変化 ^{b)} (第 104 週 ^{c)})	
	コホート 1 (n=5)	コホート 2 (n=3)	コホート 1 (n=5)	コホート 2 (n=3)	コホート 1 (n=5)	コホート 2 (n=3)	コホート 1 (n=5)	コホート 2 (n=3)
ALT (U/L)	82.0±22.6 (n=5)	84.3±26.5 (n=3)	-49.3±9.5 (n=5)	-62.8±9.4 (n=3)	-55.6±8.4 (n=4)	-58.1±16.1 (n=3)	-51.1±20.2 (n=4)	-71.0±5.0 (n=2)
AST (U/L)	58.8±9.7 (n=5)	47.7±15.1 (n=3)	-31.4±12.3 (n=5)	-32.1±48.6 (n=3)	-42.5±15.9 (n=4)	-43.4±6.6 (n=3)	-14.6±49.2 (n=4)	-53.9±10.8 (n=2)
LDL-C ^{d)} (mg/dL)	154.0±98.7 (n=5)	130.0±16.1 (n=3)	-39.4±8.4 (n=5)	-55.4±12.5 (n=3)	-64.6±11.0 (n=4)	-54.9±14.9 (n=3)	-47.5±6.2 (n=4)	-66.0±7.5 (n=2)
HDL-C (mg/dL)	35.0±9.6 (n=5)	39.3±11.9 (n=3)	12.0±15.0 (n=5)	22.6±15.8 (n=3)	22.2±17.9 (n=4)	38.5±30.8 (n=3)	15.3±13.1 (n=4)	24.6±41.4 (n=2)
トリグリセリ ド (mg/dL)	125.2±52.2 (n=5)	207.7±110.7 (n=3)	-16.8±26.0 (n=5)	-31.7±28.9 (n=3)	-47.1±24.5 (n=4)	-21.1±42.4 (n=3)	-21.0±16.7 (n=4)	-51.2±13.4 (n=2)
肝脂肪量 ^{e)}	10.2±2.1 (n=3)	7.5±5.0 (n=2)	-37.5±11.1 (n=2)	7.4±68.4 (n=2)	-48.8±4.5 (n=2)	-24.5±38.5 (n=2)	-48.70 (n=1)	-28.50 (n=1)
肝容積 ^{e)} (MN ^{f)})	1.090±0.15 (n=5)	0.970±0.02 (n=3)	-0.058±0.22 (n=4)	-0.138±0.04 (n=3)	-0.072±0.08 (n=4)	-0.128±0.02 (n=3)	-0.181±0.11 (n=3)	-0.172±0.07 (n=2)
脾容積 ^{e)} (MN ^{f)})	2.4±0.67 (n=5)	1.86±0.35 (n=3)	0.03±0.50 (n=4)	-0.09±0.32 (n=3)	0.19±0.41 (n=4)	-0.07±0.34 (n=3)	-0.25±0.56 (n=3)	0.10±0.22 (n=2)

平均値±標準偏差

コホート 1 : 0.35 又は 1 mg/kg 週 1 回投与の後、1 mg/kg 隔週 1 回投与、コホート 2 : 3 mg/kg 週 1 回投与の後、3 mg/kg 隔週 1 回投与

a) 肝脂肪量、肝容積、脾容積は LAL-CL04 試験開始時をベースラインとしており、その他の血液パラメータは LAL-CL01 試験開始時をベースラインとしている。

b) 肝容積及び脾容積の場合は変化量、それ以外のパラメータは変化率 (%)

c) LAL-CL01 試験からの週をカウント

d) 直接法

e) 腹部の multi-echo gradient-echo 核磁気共鳴画像 (MEGE-MRI) 法を用いて評価

f) MN : multiples of normal

安全性について、有害事象は 8 例全例 (100.0%) に認められ、副作用は 4 例 (50.0%) に認められた。全体で 3 例以上に発現した有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 全体で 3 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (LAL-CL04 試験)

	コホート 1 (n=5)		コホート 2 (n=3)		全体 (n=8)	
	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	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	8 (100.0)	4 (50.0)
鼻咽頭炎	4 (80.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (62.5)	0 (0.0)
腹痛	4 (80.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	3 (37.5)
上腹部痛	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (37.5)	1 (12.5)
下痢	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)
背部痛	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA ver.13.1

コホート 1 : 0.35 又は 1 mg/kg 週 1 回投与の後、1 mg/kg 隔週 1 回投与

コホート 2 : 3 mg/kg 週 1 回投与の後、3 mg/kg 隔週 1 回投与

試験期間を通して死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (胆嚢炎/胆石症) 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。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、1 例で抗セバリパーゼ アルファ抗体が陽性となったが、評価時点のうち 1 時点のみであり、以降の検査では陰性となった。中和抗体を発現した被験者はいなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。LAL 欠損症は、極めて稀な常染色体劣性遺伝疾患であり、リソソーム酸性リパーゼ（以下、「LAL」）が欠損することにより、全身の様々な組織や細胞のリソソーム内にコレステロールエステル及びトリグリセリド等が蓄積する。LAL 欠損症は進行性の多臓器疾患であり、若年で発症し重篤な合併症を来すことが多い。急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症（ウォルマン病）は、進行性の肝障害を伴う成長障害、急激な肝線維化を合併し、通常は生後 6 ヶ月以内に死亡するとされている。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症（CESD）においても、著名な肝腫大、慢性肝障害を示唆するトランスアミナーゼ上昇、若年での肝線維症及び肝硬変等の肝疾患を合併するとされている。また、LAL 欠損症では顕著な脂質代謝障害による脂質異常症を合併し、アテローム性動脈硬化症のリスクを有する⁵³。

LAL 欠損症の治療について、LAL 欠損症の治療薬は本邦では承認されておらず、脂質異常症に対してスタチン系及びその他の薬剤、下痢等の消化管症状を緩和するための対症療法が行われているが、多くの患者で脂質異常症が持続し、肝疾患の進行を来す。また、造血幹細胞移植及び肝移植が行われているが、いずれも侵襲が大きく、有効性に限界がある。

本剤は、ヒト LAL と同一のアミノ酸配列に高マンノース型糖鎖及びリン酸化高マンノース型糖鎖を含む N-結合型糖鎖が付加した糖タンパク質であり、欠損している LAL を補充することにより、リソソーム内に蓄積したコレステロールエステル及びトリグリセリド等を減少させ、LAL 欠損症の症状を改善する酵素製剤である。

以上より、LAL 欠損症の治療として有効な治療薬は承認されていないことから、本剤を医療現場に供する意義は大きいと考える。

機構は、以下のように考える。LAL 欠損症は重篤な疾患であり、本邦には本疾患を効能・効果として承認された薬剤がない。本剤は欠損した酵素を補充するものであり、LAL 欠損症の症状を改善させるための治療選択肢として、医療現場に供する意義は高い。

(2) 有効性について

機構は、LAL 欠損症の希少性及び重篤性を勘案し、海外臨床試験も含めて本剤の有効性を検討した。また、日本人が参加した国際共同第 III 相試験（LAL-CL02 試験）について、日本人被験者数は 2 例と少なく、プラセボ群に組み入れられていないことから⁵⁴、全集団において本剤の有効性を検討することとし、日本人被験者の有効性については個々の被験者毎に検討することとした。

1) 急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症（CESD）患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。日本人患者を含む急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症患者を対象とした第 III 相試験（LAL-CL02 試験）について、主要評価項

⁵³ Ouimet M, et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012;32: 575-81、Ouimet M, et al., *Cell Metab*, 2011;13: 655-67

⁵⁴ 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号）では、国際共同治験として実施する場合の症例数の設定及び日本人の割合として、約 15～20%程度の症例数が参考として提示されているが、本疾患は希少疾患であり症例の組入れが困難であることから、国際共同第 III 相試験（LAL-CL02 試験）では実施可能性の観点から組入れがなされており、全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点からの日本人症例数は計画されていない。

目とされた二重盲検期終了時（第 20 週時）における ALT が正常化した被験者の割合は、プラセボ群 6.7% (2/30 例)、本剤群 30.6% (11/36 例) であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

臨床試験において組み入れられた被験者集団のベースラインの年齢（最小値 4 歳、最大値 58 歳、中央値 13 歳）や肝の重症度（肝容積：最小値 0.83 MN⁵⁵、最大値 2.91 MN、中央値 1.405 MN、ALT 値：最小値 50 U/L、最大値 237 U/L、中央値 87 U/L）の範囲が非常に広いことから、ベースラインの年齢（12 歳未満、12～18 歳、19 歳以上）、肝容積（1.25 MN 未満、1.25 MN 以上 1.58 MN 未満、及び 1.58 MN 以上）及び ALT 値（正常上限 3 倍未満、正常上限 3 倍以上）によりサブグループ解析を実施した（表 19）。

その結果、年齢別の解析では、すべての年齢層でいずれの指標においても本剤群ではプラセボ群と比べて有効性が高い傾向が認められ、12 歳未満と比べて 12 歳以上で有効性が高い傾向が認められた。肝の重症度別においても、ベースラインの肝容積やベースラインの ALT 値の高低に関わらず、いずれの指標においても本剤群ではプラセボ群と比べて有効性が高い傾向が認められた。ベースラインの ALT が高いほど ALT 正常化率は低下する傾向が認められたが、その他の指標についてはベースラインの ALT による大きな違いは認められなかった。

表 19 各背景因子によるベースラインから第 24 週時までの有効性の結果（LAL-CL02 試験 全集団）

背景因子			プラセボ群	本剤群
年齢	12 歳未満	ALT 正常化率	0.0 (0/10)	21.4 (3/14)
		AST 正常化率	0.0 (0/10)	35.7 (5/14)
		ベースラインからの LDL-C 変化率	-0.74±11.10 (n=10)	-17.03±24.68 (n=14)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-0.69±8.89 (n=10)	-17.99±19.86 (n=14)
		ベースラインからの肝容積変化率	0.93±10.69 (n=10)	-13.49±11.79 (n=13)
	12～18 歳未満	ALT 正常化率	7.1 (1/14)	11.1 (1/9)
		AST 正常化率	7.7 (1/13)	55.6 (5/9)
		ベースラインからの LDL-C 変化率	-8.86±12.65 (n=14)	-32.09±17.29 (n=9)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-9.94±10.27 (n=14)	-33.49±13.99 (n=9)
		ベースラインからの肝容積変化率	-3.30±9.26 (n=13)	-13.05±9.85 (n=8)
	18 歳以上	ALT 正常化率	16.7 (1/6)	53.8 (7/13)
		AST 正常化率	0.0 (0/6)	38.5 (5/13)
		ベースラインからの LDL-C 変化率	-9.34±15.93 (n=6)	-38.16±18.10 (n=13)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-10.34±12.56 (n=6)	-34.91±16.16 (n=13)
		ベースラインからの肝容積変化率	-9.59±9.52 (n=4)	-4.97±7.71 (n=12)
ベースラインの肝容積	1.25MN ^{a)} 未満	ALT 正常化率	0.0 (0/7)	42.9 (6/14)
		AST 正常化率	14.3 (1/7)	42.9 (6/14)
		ベースラインからの LDL-C 変化率	-8.10±13.96 (n=7)	-34.38±19.22 (n=14)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-7.09±10.99 (n=7)	-33.01±17.44 (n=14)
		ベースラインからの肝容積変化率	-1.95±7.07 (n=7)	-5.67±10.68 (n=13)
	1.25MN 以上 1.58MN 未満	ALT 正常化率	0.0 (0/10)	27.3 (3/11)
		AST 正常化率	0.0 (0/10)	45.5 (5/11)
		ベースラインからの LDL-C 変化率	-10.21±15.83 (n=10)	-29.32±17.37 (n=11)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-11.30±12.92 (n=10)	-28.53±13.42 (n=11)
		ベースラインからの肝容積変化率	-1.32±12.30 (n=10)	-8.28±10.11 (n=9)
	1.58MN 以上	ALT 正常化率	9.1 (1/11 例)	18.2 (2/11 例)
		AST 正常化率	0.0 (0/10 例)	36.4 (4/11 例)
		ベースラインからの LDL-C 変化率	-1.59±10.08 (n=11)	-19.94±28.80 (n=11)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-3.16±9.04 (n=11)	-21.01±23.41 (n=11)
		ベースラインからの肝容積変化率	-4.51±10.21 (n=10)	-17.37±6.95 (n=11)

平均値±標準偏差、正常化率 (%) (例数/評価例数)、変化率 (%)

a) MN : multiples of normal

⁵⁵ MN (multiples of normal) : 年齢間による容積の違いを考慮するため腹部 MRI で測定された容積が体重補正され (体重補正した肝容積 (%) = 容積 (cc) / 体重 (g) × 100)、正常値に対する割合が算出された (肝容積の正常値は 2.5%)。

表 19 各背景因子によるベースラインから第 24 週時までの有効性の結果 (LAL-CL02 試験 全集団) (続き)

ベースラインの ALT	正常上限 3 倍未満	ALT 正常化率	9.1 (2/22 例)	38.5 (10/26 例)
		AST 正常化率	4.8 (1/21 例)	42.3 (11/26 例)
		ベースラインからの LDL 変化率	-6.22±11.23 (n=22)	-27.72±23.99 (n=26)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-6.71±8.95 (n=22)	-27.43±19.79 (n=26)
		ベースラインからの肝容積変化率	-2.55±9.54 (n=19)	-10.47±10.45 (n=25)
	正常上限 3 倍以上	ALT 正常化率	0.0 (0/8 例)	10.0 (1/10 例)
		AST 正常化率	0.0 (0/8 例)	40.0 (4/10 例)
		ベースラインからの LDL-C 変化率	-6.34±17.99 (n=8)	-30.25±18.18 (n=10)
		ベースラインからの non-HDL-C 変化率	-7.55±15.91 (n=8)	-29.39±16.01 (n=10)
		ベースラインからの肝容積変化率	-2.94±12.05 (n=8)	-9.70±11.42 (n=8)

平均値±標準偏差、正常化率 (%) (例数/評価例数)、変化率 (%)

機構は、肝容積が大きい程、本剤群での ALT 正常化率が低くなる傾向が認められており、また年齢 18 歳以上で肝容積変化率が本剤群でプラセボ群より小さくなっている理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ベースラインの肝容積が大きい程、ALT の正常化率が低下する傾向が認められた。しかしながら、ベースラインの肝容積のサブグループ (1.25 MN 未満、1.25 MN 以上 1.58 MN 未満、1.58 MN 以上) でベースラインの ALT (平均値) がそれぞれ 98.9、113.1、105.1 と異なっていた一方、ALT の変化率はそれぞれ 53%、56%、56%と同様であった。18 歳以上のサブグループで肝容積変化率の減少が低かった理由については、本剤群の 18 歳以上のサブグループのベースラインの肝容積 (平均値) は、12 歳以上 18 歳未満のサブグループより 4%小さく、12 歳未満のサブグループより 21%小さかったことから、ベースラインにおいて肝容積が既に正常に比較的近かったためと考えられた。

機構は、LAL-CL02 試験について、二重盲検期において、トランスアミナーゼ、肝脂肪量及び肝容積では本剤群でプラセボ群より大きく低下した一方、肝臓組織病理学的所見の改善については投与群間で大きな差が認められなかった理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。LAL-CL02 試験では、副次的評価項目として、肝臓の組織病理学的所見の改善 (肝脂肪変性スコアが 5%以上減少) を評価した。評価項目の結果は表 9 のとおりであり、トランスアミナーゼ、肝脂肪量及び肝容積において改善する傾向が認められたが、肝臓組織病理学的所見の改善については投与群間で大きな差は認められなかった。被験者の多くが小児であったため、ベースライン及び 20 週目の両時点で肝生検を行った被験者の割合は FAS の 39% (本剤群 36 例中 16 例、プラセボ群 30 例中 10 例) であり、評価例数が少なかったことが起因している可能性があると考え。MRI により測定した肝脂肪量と、HE 染色した肝生検部位の脂肪変性スコアの相関を、ベースラインと二重盲検期終了時の両時点のデータを有する被験者を対象に解析した。その結果、MRI で測定した肝脂肪量と肝生検部位の脂肪変性スコアのいずれも減少していた被験者の割合は、本剤群で 56% (9/16 例) 及びプラセボ群で 29% (2/7 例) と、本剤群の過半数の被験者で肝脂肪量と脂肪変性スコアの減少が認められた。血清生化学パラメータと肝臓組織病理学的所見の不一致の原因の一つとして、血清中トランスアミナーゼのようなパラメータの改善と比べて、組織学的な改善にはより時間がかかる可能性が考えられる。

非盲検期における有効性について、LAL-CL02 試験で二重盲検期を完了し非盲検期に移行した 65 例において、本剤群では投与開始後に血清 ALT 値が速やかに低下し、当該効果は非盲検期においても維持された (図 1)。プラセボ/本剤群においても本剤投与開始後に血清 ALT 値の低下が認められた。AST も ALT と同様の傾向が認められた。脂質パラメータについて、LDL-C、non-HDL-C と

もに、本剤群では投与開始から2週後に一過性のLDL-C、non-HDL-Cの上昇が認められたが、その後4~6週以内にベースラインまで戻った(表20)。その後は速やかに低下し、その低下効果は非盲検期においても維持された(図1)。プラセボ/本剤群においては、本剤投与開始後に一過性のLDL-C、non-HDL-Cの上昇が認められたが、その後改善が認められた(図1)。

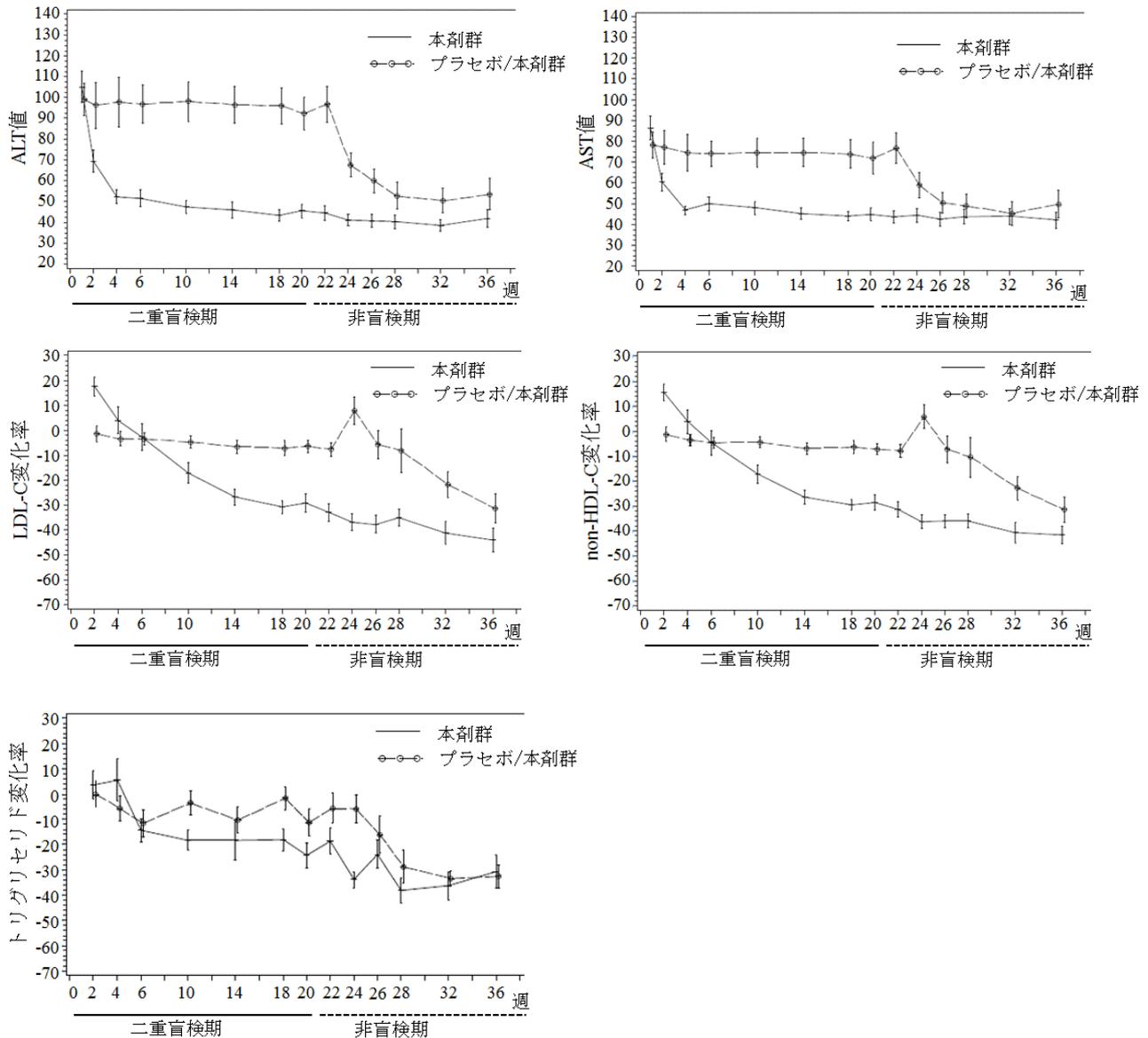


図1 二重盲検期及び非盲検期における本剤群及びプラセボ/本剤群の肝酵素及び脂質パラメータの推移 (LAL-CL02 試験)
(平均値±標準誤差)

表 20 投与開始後早期の脂質パラメータの経時的推移 (LAL-CL02 試験)

評価項目		ベースライン	第2週	第4週	第6週	第10週
LDL-C ^{a)} (mg/dL)	プラセボ群 (n=30)	229.5±69.95 (n=30)	224.1±74.72 (n=30)	221.7±77.26 (n=30)	220.7±73.90 (n=30)	218.7±71.88 (n=30)
	本剤群 (n=36)	189.9±57.16 (n=36)	219.2±70.37 (n=36)	198.6±88.08 (n=35)	183.8±78.95 (n=35)	156.1±58.81 (n=35)
non-HDL-C (mg/dL)	プラセボ群 (n=30)	263.8±75.48 (n=30)	258.9±79.24 (n=30)	254.3±80.62 (n=30)	251.0±79.29 (n=30)	251.9±76.77 (n=30)
	本剤群 (n=36)	220.5±61.48 (n=36)	250.6±75.03 (n=36)	229.4±93.14 (n=35)	209.3±84.77 (n=35)	180.9±62.26 (n=35)
トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群 (n=30)	174.4±65.90 (n=30)	176.2±90.42 (n=30)	163.7±75.86 (n=30)	152.0±72.62 (n=30)	166.0±69.29 (n=30)
	本剤群 (n=36)	152.8±54.43 (n=36)	157.4±76.44 (n=36)	159.1±84.10 (n=35)	128.1±54.15 (n=35)	123.8±47.20 (n=35)

平均値±標準偏差

a) Friedewald 式から算出

日本人被験者における非盲検期での各指標の結果は表 21 のとおりであり、肝酵素、肝脂肪量及び肝容積はいずれの被験者においてもベースラインから低下し、その効果は第 50 週時にも概ね維持されていた。LDL-C 及び non-HDL-C について、脂質低下薬投与を受けていた被験者 1 では、二重盲検期終了時にベースラインからの低下が認められた。脂質低下薬投与を受けていなかった被験者 2 では二重盲検期終了時に LDL-C 及び non-HDL-C の低下は認められなかったが、第 50 週時には改善がみられた。被験者 1 では 1 mg/kg 隔週 1 回投与で継続されたが、被験者 2 では ALT 及び LDL-C の持続的な増加がみられたため、74 週以降 3 mg/kg 隔週 1 回投与に増量され、100 週では ALT、LDL-C 及び non-HDL-C 等のパラメータの改善が認められた。

表 21 個々の被験者における主要評価項目、副次評価項目及び他の評価項目の結果 (LAL-CL02 試験 日本人集団)

評価項目	被験者番号	ベースライン	二重盲検期終了時	第50週又は第52週 ^{a)}	第64週	第100週
ALT (U/L)	被験者1	116	51 (-56.0%)	47 (-59.5%)	23 (-80.2%)	20 (-82.8%)
	被験者2	91	48 (-47.3%)	68 (-25.3%)	75 (-17.6%)	37 (-59.3%)
AST (U/L)	被験者1	96	43 (-55.2%)	38 (-60.4%)	29 (-69.8%)	29 (-69.8%)
	被験者2	69	39 (-43.5%)	49 (-29.0%)	58 (-15.9%)	33 (-52.2%)
LDL-C (mg/dL) ^{b)}	被験者1	222	114 (-48.6%)	156 (-29.7%)	95 (-57.2%)	131 (-41.0%)
	被験者2	239	348 (45.6%)	212 (-11.3%)	240 (0.4%)	195 (-18.4%)
non-HDL-C (mg/dL)	被験者1	244	138 (-43.4%)	177 (-27.5%)	115 (-52.9%)	156 (-36.1%)
	被験者2	280	378 (35.0%)	235 (-16.1%)	274 (-2.1%)	213 (-23.9%)
HDL-C (mg/dL)	被験者1	48	72 (50.0%)	68 (41.7%)	55 (14.6%)	57 (18.8%)
	被験者2	27	32 (18.5%)	35 (29.6%)	36 (33.3%)	38 (40.7%)
トリグリセリド (mg/dL)	被験者1	109	119 (9.2%)	105 (-3.7%)	101 (-7.3%)	122 (11.9%)
	被験者2	207	149 (-28.0%)	115 (-44.4%)	170 (-17.9%)	92 (-55.6%)
肝脂肪量 ^{c)} (%)	被験者1	10.76	7.44 (-30.9%)	7.74 (-28.1%)	—	—
	被験者2	7.69	5.18 (-32.6%)	5.64 (-26.7%)	—	—
肝容積 ^{c)} (MN ^{d)})	被験者1	1.04	1.14 (9.6%)	0.94 (-9.6%)	—	—
	被験者2	2.91	2.36 (-18.9%)	2.29 (-21.3%)	—	—
脾容積 ^{c)} (MN ^{d)})	被験者1	1.64	1.4 (-14.6%)	1.36 (-17.1%)	—	—
	被験者2	8.17	7.00 (-14.3%)	6.00 (-26.6%)	—	—

値 (ベースラインからの変化率)、—: 測定せず

a) 血液検査パラメータは第 50 週、MRI 測定のパラメータは第 52 週

b) Friedewald 式から算出

c) 腹部の multi-echo gradient-echo 核磁気共鳴画像 (MEGE-MRI) 法を用いて評価

d) MN: multiples of normal

2) 急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症 (ウォルマン病) 患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症患者における本剤投与時の有効性について、LAL-CL03 試験と、ヒストリカル対照である LAL-1-NH01

試験の結果を比較した。LAL-CL03 試験及び LAL-1-NH01 試験の患者背景は表 22 のとおりであった。

表 22 乳児対象試験の被験者背景の比較 (LAL-CL03 試験、LAL-1-NH01 試験)

	LAL-CL03 試験 (n=9)	LAL-1-NH01 試験 (造血幹細胞移植又は肝 移植歴なし、かつ早期成 長不良) (n=21)	LAL-1-NH01 試験 (造血幹細胞移植又は肝 移植歴なし) (n=25)
性別 (男性%)	5/9 (55.6%)	10/21 (47.6%)	13/25 (52.0%)
発症時期 (月齢)	1.61±1.71 (1.24) (n=8)	1.39±1.07 (1.08) (n=21)	1.29±1.02 (1.15) (n=25)
診断時期 (月齢)	2.44±1.81 (2.00) (n=9)	2.75±0.95 (2.63) (n=21)	3.43±3.23 (2.63) (n=25)
生後 6 ヶ月以内の成長障害あり	8/9 (88.9%)	21/21 (100.0%)	21/25 (84.0%)
年齢別体重 Z スコア	-4.35±1.62 (-4.45) (n=9)	-2.11±1.73 (-2.64) (n=20)	-0.47±1.26 (-0.17) (n=25)
ALT (U/L)	130±96 (145) (n=9)	176±252 (63) (n=16)	162±241 (56) (n=18)
AST (U/L)	294±256 (125) (n=9)	497±774 (350) (n=12)	447±723 (279) (n=14)

例数/評価例数 (割合%)、平均値±標準偏差 (中央値)

生存率について、生後 6 ヶ月以内に成長障害又は他の急速進行性の症状を有する患者を対象とした LAL-CL03 試験において、本剤が投与された乳児の生後 12 ヶ月間の生存率は 66.7% (6/9 例)、95%信頼区間は [29.9%、92.5%] であった。一方、LAL-1-NH01 試験において、LAL-CL03 試験の患者と類似した集団として、「早期成長不良で生後 6 ヶ月以内に造血幹細胞移植又は肝移植等を受けていない患者」とした場合、対照 21 例のうち生後 8 ヶ月以上生存した被験者はなく、生後 12 ヶ月間の生存率は 0% (0/21 例)、95%信頼区間は [0%、16.1%] であり、LAL-CL03 試験の生存率と比較して低かった (図 2)。さらに、「早期成長不良の有無にかかわらず生後 6 ヶ月以内に造血幹細胞移植又は肝移植等を受けていない患者」とした場合においても、対照 25 例における生後 12 ヶ月間の生存率は 4.0% (1/25 例)、95%信頼区間は [0.10%、20.35%] であり、LAL-CL03 試験の生存率と比較して低かった。

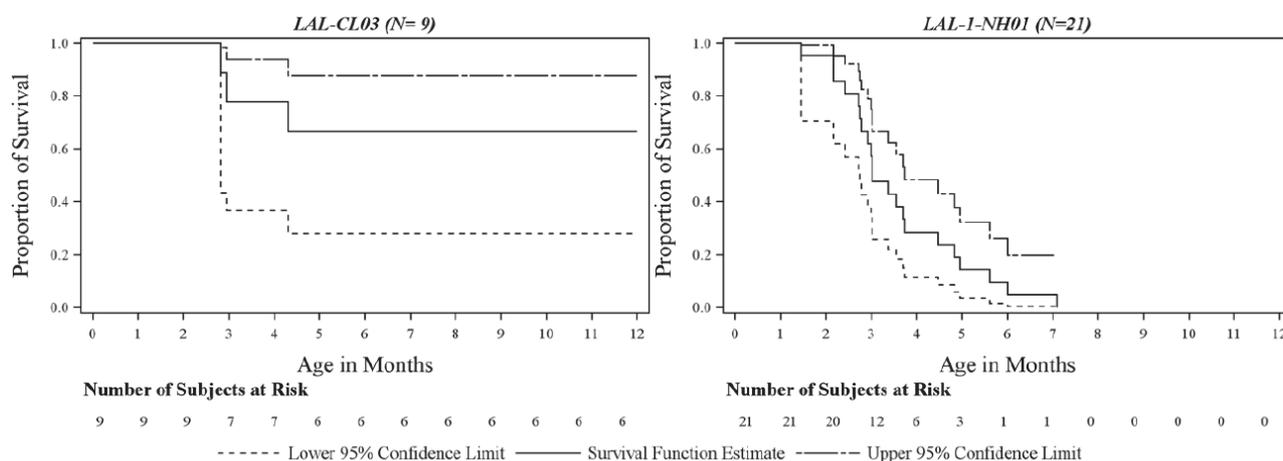


図 2 LAL-CL03 試験及び LAL-1-NH01 試験における生後 12 ヶ月間の生存率 (カプランマイヤー法による推定)

LAL-CL03 試験において生後 12 ヶ月時点で生存していた 6 例について、いずれも用量が 3 mg/kg に増量され、そのうち 1 例では 5 mg/kg まで増量された。5 mg/kg まで増量された被験者は中和抗体が認められた患者であった。LAL-CL03 試験で死亡した 3 例について、いずれも多臓器不全症候群を示唆する病歴があり、2 例は 0.35 mg/kg 投与時、残りの 1 例は 1mg/kg 投与時に死亡が認めら

れたが、いずれも死亡原因は疾患進行に関連する合併症等であり、治験薬との因果関係は否定された。

LAL-CL03 試験において生後 12 ヶ月間に生存していた 6 例はいずれも投与を継続しており、生後 12 ヶ月以降の投与状況は表 23 のとおりであった。曝露期間は最長 38 ヶ月であった。

表 23 生後 12 ヶ月以降の投与状況 (LAL-CL03 試験 (年 月データカットオフ))

	生後 12 ヶ月	生後 18 ヶ月	生後 24 ヶ月	生後 30 ヶ月	生後 36 ヶ月
生存し投与継続	6 (66.7)	3 (33.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
死亡	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)	3 (33.3)
生存しているが評価時期未達	0 (0.0)	3 (33.3)	4 (44.4)	5 (55.6)	5 (55.6)

例数 (割合%)

LAL-CL03 試験における成長及び肝酵素のパラメータの推移は表 15 のとおりであり、本剤投与後に年齢別体重及び年齢別身長が増加並びに肝酵素パラメータの低下が認められた。

以上より、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者において、本剤投与により生存率の臨床的に意味のある改善が得られ、成長及び肝酵素のパラメータについても改善効果が認められた。一方、ヒストリカル対照では、LAL 欠損症で生後 6 ヶ月以内に「早期成長不良」で治療を受けなかった被験者 21 例で、生後 8 ヶ月を超えて生存した被験者はなく、生後 12 ヶ月の生存率は 0% (0/21 例) (95%CI : 0%、16.1%) であった。

機構は、1) 及び 2) について以下のように考える。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症 (CESD) について、国際共同第 III 相試験において主要評価項目とされた ALT が正常化した被験者の割合に関し、本剤群においてプラセボ群に対する優越性が認められており、副次評価項目である脂質パラメータの改善も認められている。また、個々の日本人被験者においても本剤群で肝酵素や脂質パラメータの改善傾向が認められており、効果の維持も認められている。急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症 (ウォルマン病) について、ヒストリカル対照との比較は、その評価には限界があると考えるが、本剤投与で生存率の改善傾向が認められている。以上を踏まえると、LAL 欠損症に対する本剤の有効性は概ね示されていると解釈して差し支えない。なお、検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。 年 月データカットオフにおける併合データでの各臨床試験の有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであった。LAL-CL03 及び LAL-CL08 試験⁵⁶を除き、有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。全体で 10% 以上に発現した事象は、多い順に、下痢、発熱、頭痛、鼻咽頭炎、咳嗽、嘔吐、鼻炎、上気道感染、腹痛、悪心、口腔咽頭痛、鼻漏、上腹部痛、胃腸炎であった。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者を対象とした LAL-CL03 及び LAL-CL08 試験で、それ以外の患者を対象とした LAL-CL02、LAL-CL04 及び LAL-CL06⁵⁷ 試験と比較して発

⁵⁶ LAL-CL08 試験：急速進行性の症状を有する乳児期発症の生後 8 ヶ月未満の LAL 欠損症患者を対象とした非盲検非対照試験。本剤の用法・用量は、本剤 1 mg/kg 週 1 回投与とするが、本剤 1 mg/kg 週 1 回投与を 4 回投与しても効果不十分な場合は本剤 3 mg/kg 週 1 回投与に増量することとされた。なお、3 mg/kg 週 1 回投与で効果不十分又は抗薬物抗体産生により有効性が消失した場合は 5 mg/kg 週 1 回投与まで増量が可能とされた。

⁵⁷ LAL-CL06 試験：8 ヶ月齢以上の LAL 欠損症患者で他の試験に不適格であった患者を対象とした非盲検非対照試験。本剤の用法・用量は、本剤 1 mg/kg 隔週 1 回投与とするが、効果不十分な場合は本剤 3 mg/kg 隔週 1 回投与に増量し、それでも効果不十分な場合は本剤 3 mg/kg 週 1 回投与に増量することとされ、忍容性が低い場合は 0.35 mg/kg の隔週 1 回投与への減量が可能とされた。

現割合が高かった器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

重篤な有害事象は19例に64件認められ、そのうち14例58件は急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者を対象とした試験（LAL-CL03及びLAL-CL08試験）で認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱（4例）、頻脈及び医療機器関連感染（3例）、カテーテル留置部位感染、敗血症、ウイルス感染及び脱水（2例）であった。重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係が否定されたが、4例に発現した9件（LAL-CL02試験の1例1件：注入に伴う反応、LAL-CL03試験の1例4件：頻脈/蒼白/悪寒/発熱、LAL-CL06試験の1例1件：アナフィラキシー反応、LAL-CL08試験の1例3件：呼吸窮迫/頻脈/蕁麻疹）は副作用と判断された。死亡は5例で、いずれも乳児期発症の患者を対象とした試験（LAL-CL03及びLAL-CL08試験）で発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

表 24 有害事象の発現状況（■■■年■月データカットオフにおける併合データ）

	LAL-CL02 (n=66 ^{a)})	LAL-CL03 (n=9 ^{b)})	LAL-CL04 (n=9 ^{c)})	LAL-CL06 (n=17 ^{d)})	LAL-CL08 (n=5 ^{e)})	合計 (n=106 ^{f)})
有害事象	62 (93.9)	9 (100.0)	9 (100.0)	4 (23.5)	5 (100.0)	89 (84.0)
軽度の有害事象	31 (47.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (17.6)	0 (0.0)	35 (33.0)
中等度の有害事象	26 (39.4)	0 (0.0)	6 (66.7)	1 (5.9)	2 (40.0)	35 (33.0)
高度の有害事象	5 (7.6)	9 (100.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	3 (60.0)	19 (17.9)
重篤な有害事象	3 (4.5)	9 (100.0)	1 (11.1)	1 (5.9)	5 (100.0)	19 (17.9)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
副作用	15 (22.7)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (17.6)	3 (60.0)	31 (29.2)
重篤な副作用	1 (1.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (20.0)	4 (3.8)
死亡	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	5 (4.7)

発現例数（発現割合%）

a) 2.00-12.00 歳：24 例、12.01-17.99 歳：23 例、18 歳以上：19 例

b) 2 歳未満：9 例

c) 18 歳以上：9 例

d) 2.00-12.00 歳：7 例、12.01-17.99 歳：3 例、18 歳以上：5 例、不明：2 例

e) 2 歳未満：5 例

f) 2 歳未満：14 例、2.00-12.00 歳：31 例、12.01-17.99 歳：26 例、18 歳以上：33 例、不明：2 例

投与時期別の有害事象の発現状況は、表 25 のとおりであり、有害事象の発現状況に時期による違いは認められなかった。

表 25 投与時期別の有害事象の発現状況（■■■年■月データカットオフにおける併合データ^{a)}）

投与時期（週）	0~3	4~11	12~25	26~37	38~51	52~77	78~103	104~129	130~155	156~181
評価例数	104	94	88	80	66	48	16	10	9	7
有害事象	51 (49.0)	58 (61.7)	64 (72.7)	53 (66.3)	41 (62.1)	27 (56.3)	10 (62.5)	7 (70.0)	7 (77.8)	2 (28.6)
重篤な有害事象	9 (8.7)	7 (7.4)	8 (9.1)	4 (5.0)	2 (3.0)	2 (4.2)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)						
投与中止に至った有害事象	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用	11 (10.6)	10 (10.6)	10 (11.4)	7 (8.8)	7 (10.6)	5 (10.4)	1 (6.3)	2 (20.0)	2 (22.2)	1 (14.3)
重篤な副作用	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	4 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

a) 182 週以上の投与は 1 例認められたが、データは割愛

発現時用量別の有害事象の発現状況は、表 26 のとおりであり、発現時の用量が 3 mg/kg では、重篤な有害事象、副作用の発現割合が、発現時の用量が 0.35 mg/kg 又は 1 mg/kg の被験者に比べて高

かった。この理由として、3 mg/kg 投与の被験者では急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者が12例中8例と多かったことに起因していると考える。

表 26 発現時用量別の有害事象の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ)

	0.35 mg/kg (n=11)	1 mg/kg (n=101)	3 mg/kg (n=12)	合計 (n=106)
有害事象	10 (90.9)	83 (82.2)	11 (91.7)	89 (84.0)
重篤な有害事象	2 (18.2)	15 (14.9)	7 (58.3)	19 (17.9)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
副作用	2 (18.2)	29 (28.7)	5 (41.7)	31 (29.2)
重篤な副作用	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (8.3)	4 (3.8)
死亡	2 (18.2)	2 (2.0)	1 (8.3)	5 (4.7)

発現例数 (発現割合%)

機構は、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外のLAL欠損症 (CESD) 患者を対象とした臨床試験並びに急速進行性の症状を有する乳児期発症のLAL欠損症 (ウォルマン病) 患者を対象とした臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能と考えるが、個別の事象についてさらに検討を行った。

1) 過敏症 (アナフィラキシーを含む)

申請者は、以下のように説明している。 年 月データカットオフにおける併合データの各臨床試験での過敏症に関連する事象⁵⁸の発現状況は、表27のとおりであり、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者を対象とした臨床試験 (LAL-CL03及びLAL-CL08試験) で過敏症に関連する事象の発現割合が高かった。SMQ「過敏症」に該当する重篤な事象は、LAL-CL06試験に1例 (アナフィラキシー反応)、LAL-CL08試験に1例 (呼吸窮迫/蕁麻疹)、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する重篤な事象は、LAL-CL03試験に1例 (心停止)、LAL-CL06試験に1例 (アナフィラキシー反応、SMQ「過敏症」と同一被験者)、LAL-CL08試験に2例 (低血圧、呼吸窮迫/蕁麻疹 (SMQ「過敏症」と同一被験者)) 認められた。LAL-CL03試験の死亡の1例 (4.3ヵ月齢) は、0.35 mg/kg週1回投与の初回投与時に貧血、血小板減少症、2回目の投与時に血清フェリチン増加を発現しており、1 mg/kg週1回投与を2回投与した後に、SMQ「アナフィラキシー反応」に該当する事象として「心停止」の発現が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 27 過敏症に関連する事象の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ)

		LAL-CL02 (n=66)	LAL-CL03 (n=9)	LAL-CL04 (n=9)	LAL-CL06 (n=17)	LAL-CL08 (n=5)	合計 (n=106)
SMQ 「過敏症」	有害事象	16 (24.2)	6 (66.7)	3 (33.3)	1 (5.9)	5 (100.0)	31 (29.2)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (20.0)	2 (1.9)
	高度の有害事象	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (1.9)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 「アナフィラキシー反応」	有害事象	25 (37.9)	6 (66.7)	5 (55.6)	2 (11.8)	5 (100.0)	43 (40.6)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (40.0)	4 (3.8)
	高度の有害事象	1 (1.5)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	5 (4.7)
	死亡	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

⁵⁸ SMQ「過敏症」及びSMQ「アナフィラキシー反応」に該当する事象

投与時期別の過敏症に関連する事象の発現状況は、表28のとおりであり、過敏症に関連する事象の発現状況に時期による違いは認められなかった。

表 28 投与時期別の過敏症に関連する事象の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ^{a)})

投与時期 (週)	0~3	4~11	12~25	26~37	38~51	52~77	78~103	104~129	130~155	156~181
評価例数	104	94	88	80	66	48	16	10	9	7
SMQ「過敏症」										
有害事象	11 (10.6)	8 (8.5)	12 (13.6)	10 (12.5)	6 (9.1)	6 (12.5)	1 (6.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (14.3)
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高度の有害事象	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ「アナフィラキシー反応」										
有害事象	11 (10.6)	12 (12.8)	10 (11.4)	13 (16.3)	9 (13.6)	13 (27.1)	2 (12.5)	2 (20.0)	1 (11.1)	2 (28.6)
重篤な有害事象	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高度の有害事象	3 (2.9)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

a) 182週以上の投与は1例認められたが、データは割愛

発現時用量別の過敏症に関連する事象の発現状況は、表29のとおりであり、発現時の用量が3 mg/kgでは発現時の用量が0.35 mg/kg又は1 mg/kgの被験者に比べて過敏症の発現割合が高かった。この理由として、3 mg/kg投与例の多くが急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者 (12例中8例)であったことに起因していると考えられる。

表 29 発現時投与量別の過敏症に関連する事象の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ)

		0.35 mg/kg (n=11)	1 mg/kg (n=101)	3 mg/kg (n=12)	合計 (n=106)
SMQ 「過敏症」	有害事象	1 (9.1)	27 (26.7)	9 (75.0)	31 (29.2)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	高度の有害事象	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 「アナフィラキシー反応」	有害事象	1 (9.1)	39 (38.6)	8 (66.7)	43 (40.6)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	4 (3.8)
	高度の有害事象	1 (9.1)	4 (4.0)	0 (0.0)	5 (4.7)
	死亡	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

過敏症に関連する事象から、直近の投与から有害事象発現までの時間的關係や、同時に発現した関連する有害事象、治験責任医師による因果關係の判定等により、「過敏症反応」を特定した結果、安全性解析対象集団106例のうち「過敏症反応」は21例に認められ、内訳は乳児9例、幼児から成人12例であった。

「過敏症反応」の多くは、点滴投与中又は投与終了後4時間以内に発現しており、治験責任医師よりIARとして報告された。処置として、治験薬投与の一時的な中断、投与速度の低下、抗ヒスタ

ミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等が行われた。「過敏症反応」のために本剤の投与を早期に中止した被験者はいなかった。

臨床試験において、被験者にIARの発現が認められない限り、抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投与は行われず、IARが発現した場合は、次回投与前に経口抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等が前投与された。

■年■月データカットオフにおける併合データ及びそれ以降において、呼吸困難等の呼吸器症状、血圧低下等の循環器症状、意識混濁等の神経関連症状を呈するアナフィラキシーを含む「過敏症反応」は10例（LAL-CL02試験で2例、LAL-CL03試験で2例、LAL-CL04試験で1例、LAL-CL06試験で2例、LAL-CL08試験で3例）に認められ、このうち6例では重症度が高度の事象が発現した。

高度の「過敏症反応」が認められた6例の内訳は、LAL-CL02試験で2例、LAL-CL03試験で1例、LAL-CL04試験で1例、LAL-CL06試験で1例、LAL-CL08試験1例であり、そのうち3例（LAL-CL02試験、LAL-CL06試験、LAL-CL08試験、各1例）ではアナフィラキシーと判断された。

高度の「過敏症反応」が認められた6例について、LAL-CL02試験の1例目は■歳男児で、二重盲検期ではプラセボが投与され、非盲検期に本剤1 mg/kg隔週1回投与が開始された56週後（治験開始78週目）の本剤点滴投与中にアナフィラキシー（充血、胸部不快感、そう痒症：軽度～中等度）を発現した。次回投与時に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤が前投与されたが、本剤点滴投与中にアナフィラキシー（そう痒症（軽度）、充血（高度）、呼吸困難及び胸部不快感（中等度））が認められた。本剤の点滴投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与により症状は消失したが、以降の治験薬投与が中止された。LAL-CL02試験のもう1例は■歳男児で、二重盲検期で本剤群に割り付けられ、本剤1 mg/kg隔週1回投与の初回投与後に軽度の過敏症（発疹）を発現したため、次回投与時に抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤が前投与されたが、本剤点滴投与終了から約8.5時間後に呼吸困難を伴う高度の過敏症（発疹、胸部不快感、悪心、呼吸困難、喉頭浮腫、不安、体温上昇）を発現したため、抗ヒスタミン剤及び制酸剤が投与され、回復した。IARと判断され、投与が中断されたが、1年8ヵ月後に、0.35 mg/kg隔週1回投与に減量して本剤の投与が再開され、0.35 mg/kg隔週1回投与の2回投与後に1 mg/kg隔週1回投与に増量され、当該用法・用量で投与が継続されているが、それ以降、IARは発現していない。

LAL-CL03試験の1例は■ヵ月齢の乳児（男児）で、投与6週目に3 mg/kg週1回投与に増量した同日に高度の頻脈及び中等度の発熱を発現したが2時間以内に無処置で消失した。12週目の本剤点滴投与中に高度の蒼白及び頻脈並びに中等度の悪寒及び発熱が発現したことから点滴投与が中断されたが、輸液及び酸素吸入により改善したため投与が再開された。34週目に解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤が前投与されたが、本剤点滴投与中に中等度のIAR（悪寒、発熱及び酸素飽和度低下）が認められ、58週目にも軽度の悪寒、頻脈、高血圧、筋緊張低下及び発熱が発現した。

LAL-CL04試験の1例は2■歳男性で、36週目の本剤点滴投与中（1 mg/kg週1回投与）に中等度の充血及び悪寒が発現したことから、38週目に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤が前投与されたが、本剤点滴投与中に高度の浮動性めまい及び充血を含むIAR（中等度の過敏症、軽度の喉頭浮腫、中等度の腹痛、軽度の悪寒及び中等度の悪心）が発現した。抗ヒスタミン剤及びエピネフリンが投与され症状は消失した。40週目から88週目まで治験薬の投与が中断されたが、90週目に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与、投与速度を下げることで本剤0.35 mg/kgで投与が再開された。98週目以降は1 mg/kg 週1回投与に増量され、116週目の時点で前投与はされなかったが、IARは認められなかった。抗セベリパーゼ アルファ抗体及び抗卵白抗体は陰性であった。

LAL-CL06試験の1例は4歳男性で、投与86日目に本剤1 mg/kg隔週1回投与の点滴投与中に重篤なアナフィラキシー（そう痒性皮疹、頻脈、頻呼吸、結膜充血及び鼻漏）が発現したことから、点滴投与が中止された。次回投与時に解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤が前投与されたが、投与開始後に再びアナフィラキシー（全身性及びそう痒性の皮疹、頻呼吸、結膜充血並びに鼻漏）が発現し、本剤点滴投与が中止され、抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤投与により症状は消失した。セベリパーゼ アルファの皮内反応陽性が認められたため、減感作計画（本剤の希釈液を3種類調製し、低濃度の希釈液から順に長時間かけて投与。問題なければ投与時間を短縮）に則って本剤投与中であるが、非重篤のIAR（軽度の蕁麻疹（4回投与で6件）並びに中等度の全身性皮疹及び結膜充血）が認められた。

LAL-CL08試験の1例はカ月齢の乳児（男児）で、5週目の本剤1 mg/kg週1回投与の本剤点滴投与中に、高度の呼吸窮迫、蕁麻疹、頻脈を伴うアナフィラキシーが発現した。抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤投与、エピネフリン投与、解熱鎮痛剤投与、輸液及び酸素吸入の処置により、症状は数時間後に回復した。次回投与時から副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤が前投与されたが、非重篤のIAR（中等度の激越、頻脈及び蕁麻疹）が発現した。本剤投与を継続中であるが、その後IARは報告されていない。

以上より、本剤の投与時に、過敏症に関連する事象の発現が認められ、乳児でより高頻度に認められたが、注入速度の減速及び投与の中断、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱鎮痛剤等の投与により、管理可能であった。なお、アナフィラキシーを含む過敏症について、添付文書の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用の項において注意喚起する予定である。

機構は、臨床試験においてアナフィラキシーを含む過敏症に関連する事象の発現が認められていることについて、適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き過敏症に関して情報収集する必要があると考える。添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) Infusion Associated Reaction (IAR)

申請者は、以下のように説明している。治験実施計画書の規定におけるInfusion Associated Reaction (IAR) は、注入後のいかなる時期でも治験責任医師によって報告された事象を含め収集されたが、臨床試験の解析時に、点滴中又は点滴終了後4時間以内に認められ、治験責任（分担）医師により注入に関連ありとされた事象がIARと定義された。

LAL-CL02試験（年 月データカットオフ）におけるIARの発現割合は6.1%（4/66例）であり、4例中3例は軽度で非重篤であった。残りの1例は高度で重篤な有害事象と判断され、投与が中断されたが、その後0.35 mg/kg隔週1回投与に減量したうえで本剤の投与を再開し、その後新たなIARは認められていない（「1）過敏症（アナフィラキシーを含む）」の項の歳男児）。

LAL-03試験（年 月データカットオフ）について、IARの発現割合は44.4%（4/9例）で47件（軽度のみ：1例、軽度～中等度：2例、軽度～高度：1例）認められた。4例中3例は複数回のIARの発現（そのうち中等度は8件、高度は3件）が認められたが、ほとんどの事象は軽度で、中等度から高度の事象は3 mg/kg投与時に認められた（高度の事象が1例3件認められた被験者の詳細は、「1）過敏症（アナフィラキシーを含む）」の項参照）。

■■■■年■■月データカットオフにおける併合データでの各臨床試験におけるIAR等の有害事象の発現状況は表30のとおりであり、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者を対象とした臨床試験（LAL-CL03、LAL-CL08）で発現割合が高かった。発現したIARの多くは軽度又は中等度であった。点滴中又は点滴終了後4時間以内に発現した有害事象又は副作用と、点滴中又は点滴終了後24時間以内に発現した有害事象又は副作用との間に違いは認められなかった。

表 30 IAR 等の有害事象の発現状況（■■■■年■■月データカットオフにおける併合データ）

	LAL-CL02 (n=66)	LAL-CL03 (n=9)	LAL-CL04 (n=9)	LAL-CL06 (n=17)	LAL-CL08 (n=5)	合計 (n=106)
IAR	7 (10.6)	4 (44.4)	2 (22.2)	1 (5.9)	2 (40.0)	16 (15.1)
点滴中又は点滴終了後 4 時間以内に発現した有害事象	29 (43.9)	7 (77.8)	7 (77.8)	2 (11.8)	5 (100.0)	50 (47.2)
点滴中又は点滴終了後 24 時間以内に発現した有害事象	34 (51.5)	8 (88.9)	9 (100.0)	4 (23.5)	5 (100.0)	60 (56.6)
点滴中又は点滴終了後 4 時間以内に発現した副作用	7 (10.6)	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (11.8)	2 (40.0)	18 (17.0)
点滴中又は点滴終了後 24 時間以内に発現した副作用	9 (13.6)	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (17.6)	2 (40.0)	21 (19.8)

発現例数（発現割合%）

発現時用量別の IAR 等の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、発現時の用量が 3 mg/kg では 0.35 mg/kg 又は 1 mg/kg の被験者に比べて IAR、点滴中又は点滴終了後 4 時間以内に発現した有害事象、並びに点滴中又は点滴終了後 24 時間以内に発現した有害事象の発現割合が高かった。この理由として、3 mg/kg 投与例の多くが急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者（12 例中 8 例）であったことに起因していると考えられる。なお、投与時期別の IAR の発現状況に時期による違いは認められなかった。

表 31 発現時用量別の IAR 等の有害事象の発現状況（■■■■年■■月データカットオフにおける併合データ）

	0.35 mg/kg (n=11)	1 mg/kg (n=101)	3 mg/kg (n=12)	合計 (n=106)
IAR	0 (0.0)	16 (15.8)	3 (25.0)	16 (15.1)
点滴中又は点滴終了後 4 時間以内に発現した有害事象	4 (36.4)	46 (45.5)	8 (66.7)	50 (47.2)
点滴中又は点滴終了後 24 時間以内に発現した有害事象	8 (72.7)	54 (53.5)	10 (83.3)	60 (56.6)
点滴中又は点滴終了後 4 時間以内に発現した副作用	0 (0.0)	18 (17.8)	3 (25.0)	18 (17.0)
点滴中又は点滴終了後 24 時間以内に発現した副作用	2 (18.2)	21 (20.8)	3 (25.0)	21 (19.8)

発現例数（発現割合%）

■■■■年■■月データカットオフにおける併合データにおいて、重症度が中等度以上であったIARは、84例中6例（乳児（2歳未満）3例、幼児及び小児（4歳以上）1例、成人（18歳以上）2例）に認められ、それ以降ではさらに4例（LAL-CL02試験2例、LAL-CL06試験、LAL-CL08試験、各1例）が中等度以上のIARと判断された。

■■■■年■■月データカットオフにおける併合データ及びそれ以降において、重症度が高度のIARは6例（LAL-CL02試験2例、LAL-CL03試験、LAL-CL04試験、LAL-CL06試験、LAL-CL08試験、各1例）で、いずれも「過敏症反応」に該当し、うち3例はアナフィラキシーと判定された（「1）過敏症（アナフィラキシーを含む）」の項参照）。

重症度が中等度のIARは4例で、そのうちLAL-CL03試験の1例（約■■ヵ月齢の男児）は「過敏症反応」に該当した。当該被験者は23週時（3 mg/kg週1回投与に増量時）に、抗ヒスタミン剤及びH₂ブロッカーが前投与されたが、本剤点滴投与中に中等度の蕁麻疹が認められたため、点滴投与を中止

して抗ヒスタミン剤が投与され、症状は消失した。その後、軽度のIARが2回（27週目、48週目）発現したが、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及びH₂ブロッカーの前投与を行い、現在投与継続中である。

「過敏症反応」に該当しない中等度のIARが認められた3例について、1例目はLAL-CL02試験の3歳男性で、24週目（1 mg/kg隔週1回投与）投与終了後に中等度の悪心を発現し、IARと判断されたが、処置無く回復し、以降においてIARは発現しなかった。2例目はLAL-CL03試験の約4ヵ月齢の男児で、142週目（3 mg/kg週1回投与）の点滴投与開始後に、中等度の注入部位浮腫が発現し、IARと判断されたが、ブドウ糖溶液の局所投与により消失し、以降においてIARは発現しなかった。残りの1例はLAL-CL04試験の2歳女性で、36週目（0.35 mg/kg週1回投与）の投与が行われた後、中等度の錯感覚（左腕、左手及び左脚）が発現し、IARと判断された。MRIの検査所見はいずれも正常で、処置なく症状は消失した。

以上より、本剤投与時にIARの発現が認められたが、重症度は概して軽度から中等度であり、注入速度の減速及び投与の中断、抗ヒスタミン剤及び／又は解熱鎮痛剤等の投与により、管理可能であった。

機構は、アナフィラキシーを含むIARが認められていることから、IARについて適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

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。LAL-CL02、LAL-CL03及びLAL-CL01/LAL-CL04試験について、本剤が投与され抗体評価がなされた82例中（LAL-CL02試験66例、LAL-CL03試験7例⁵¹、LAL-CL01/LAL-CL04試験9例）、11例（LAL-CL02試験6例、LAL-CL03試験4例、LAL-CL01/LAL-CL04試験1例）において評価時点で1回以上抗セバリパーゼ アルファ抗体が陽性となった。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者対象のLAL-CL03試験において高頻度（7例中4例）に抗体陽性が認められた。しかしながら、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では週1回投与である一方、それ以外の患者では隔週投与と、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では高頻度に投与を受けたこと、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では主に3 mg/kg、それ以外の患者では主に1 mg/kg隔週と、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では高用量の投与が行われたことが、抗体陽性の発現に影響を与えた可能性が考えられた。

LAL-CL02試験について、プラセボ群では抗体は認められず、本剤が投与された本剤群及びプラセボ/本剤群を併せた66例中6例（9%）でいずれかの時点で抗体陽性となり、そのうち6例中3例では2回以上連続して抗体陽性となった。抗体陽性6例のうち二重盲検期に抗体陽性となったのは5例であったが、最終評価時まで継続して抗体陽性であった被験者はいなかった。二重盲検期に抗体陽性となった5例中1例は非盲検期にも抗体陽性であった。非盲検期にのみ抗体陽性であったのは1例であった。抗体陽性6例中4例は抗体価が低く、最終評価時までには検出限界以下の値に低下し、残り2例は細胞取込みに対する中和抗体が認められたが、LAL酵素活性に対する中和抗体は認められなかった。抗体価は低く非持続性であった。日本人では2例中1例で抗体陽性であった。

LAL-CL03試験について、抗体評価がなされた7例中4例で、いずれかの評価時点で抗体陽性となった。4例中3例では2回以上連続して抗体陽性となり、他の1例では、8週目に抗体陽性が認められたがそれ以降は陰性であった。抗体陽性が2回以上連続してみられた3例全例で、投与の継続とともに

に最大抗体価の減少がみられ、3例中2例では最終評価時に陰性であった。抗体陽性の4例のうち、LAL酵素活性を阻害する中和抗体陽性は2例に認められ、抗体陽性が最初に報告された時点と同時期にLAL酵素活性の阻害が認められた。

LAL-CL01/LAL-CL04試験について、抗体評価がなされた9例中1例で4週目にのみ抗体陽性が認められたが、以降はいずれの時点も抗体陰性であった。

抗体産生による安全性への影響について、抗体有無別の有害事象の発現状況は表32のとおりであった。抗体陰性のサブグループに比べて抗体陽性のサブグループで重篤な有害事象の発現割合が高かったが、抗体陽性の被験者において、死亡、投与中止に至った有害事象又は試験中止に至った有害事象は発現しなかった。抗体陽性の被験者にみられた有害事象の発現プロファイルは、試験集団全体で認められたものと同様であった。抗体有無別の過敏症に関連する事象の発現状況は表33のとおりであり、抗体の有無と過敏症に関連する事象の発現の間に明らかな関連は認められなかった。しかしながら、抗体陽性の被験者数は12例と少なく、これらの患者における抗体の発現状況が評価時点ごとに異なっていたこと、並びに抗体陰性の被験者における急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者の割合は3.6% (3/83例) であったのに対し、抗体陽性の被験者における急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者の割合は41.7% (5/12例) と高かったことから、有害事象の発現状況に対する抗体の影響の評価が困難であった。

表 32 抗体有無別の有害事象の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ)

	抗体陽性 (n=12)	抗体陰性 (n=83)	合計 (n=106 ^a)
有害事象	12 (100.0)	74 (89.2)	89 (84.0)
軽度の有害事象	2 (16.7)	13 (15.7)	15 (14.2)
中等度の有害事象	2 (16.7)	8 (9.6)	10 (9.4)
高度の有害事象	1 (8.3)	4 (4.8)	5 (4.7)
重篤な有害事象	5 (41.7)	12 (14.5)	19 (17.9)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.9)
副作用	5 (41.7)	26 (31.3)	31 (29.2)
重篤な副作用	1 (8.3)	3 (3.6)	4 (3.8)
死亡	0 (0.0)	4 (4.8)	5 (4.7)
IAR	6 (50.0)	10 (12.0)	16 (15.1)

発現例数 (発現割合%)

a) 抗体評価がなされなかった11例を含む

表 33 抗体有無別の過敏症に関連する事象の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ)

	抗体陽性 (n=12)	抗体陰性 (n=83)	合計 (n=106 ^a)	
SMQ 「過敏症」	有害事象	6 (50.0)	24 (28.9)	31 (29.2)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.9)
	高度の有害事象	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.9)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 「アナフィラ キシー反応」	有害事象	8 (66.7)	33 (39.8)	43 (40.6)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (3.6)	4 (3.8)
	高度の有害事象	0 (0.0)	3 (3.6)	5 (4.7)
	死亡	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.9)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

発現例数 (発現割合%)

a) 抗体評価がなされなかった11例を含む

中和抗体による安全性への影響について、LAL酵素活性に対する中和抗体が陽性であったLAL-CL03試験の2例において重篤な有害事象が認められたが、いずれも基礎疾患に関連すると考えられる事象又はIAR (頻脈及び蒼白等) であった。有害事象全体について、中和抗体陽性の被験者と、抗セベリパーゼ アルファ抗体陽性かつ中和抗体陰性の被験者又は抗セベリパーゼ アルファ抗体

陰性の被験者と比較して大きな違いはなく、中和抗体陽性による本剤の安全性プロファイルへの影響は認められないと考えられた。

抗体産生による有効性への影響について、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の患者対象のLAL-CL02試験において、二重盲検期に抗セベリパーゼ アルファ抗体陽性であった本剤群5例のいずれにおいてもALT及びASTがベースラインから低下した。二重盲検期においてALTが正常化した被験者の割合は抗体陽性で40% (2/5例)、抗体陰性で30% (9/30例) であり、抗体陽性でALTが正常化した被験者の割合が低下することはなかった。LDL-C及びnon-HDL-Cについて、抗体陽性5例のいずれにおいてもベースラインから低下し、二重盲検期終了時におけるベースラインからの変化率(平均値)はそれぞれ-45%及び-40%であった。また、二重盲検期終了時のHDL-Cはベースラインから10%上昇した。二重盲検期終了時の肝脂肪量及び肝容積はベースラインから低下し、ベースラインからの変化率(平均値)は-49%及び-4%であった。これらの抗体陽性5例の被験者のうち、ベースラインと二重盲検期終了時に生検による肝臓組織評価が実施されたのは2例のみであり、いずれの被験者でも改善が認められた。

急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者対象のLAL-CL03試験において、抗体陽性は4例であり、そのうち2例でLAL酵素活性に対する中和抗体が認められた。1例では成長率の低下が認められ、中和抗体発現により持続的に効果不十分となった可能性が示唆されたが、その他の臨床的評価項目において抗体発現による影響は認められなかった。中和抗体が認められた他の1例では、抗薬物抗体の発現と臨床的評価項目の関連性は認められなかった。

LAL-CL01試験について、9例のいずれも抗セベリパーゼ アルファ抗体は認められておらず、LAL-CL04試験において、8例中1例で4週目のみ抗体陽性となったが、血清トランスアミナーゼ、血清脂質又はマクロファージ活性の変化はみられなかった。

以上より、本剤の臨床試験成績において、全体として抗体陽性の被験者の割合は低く、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では、それ以外の患者と比較して抗体陽性の被験者割合が高かった。抗体陽性と安全性プロファイルに明らかな関連は認められなかった。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の患者では、抗体産生による有効性パラメータへの影響は認められなかった。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では抗体陽性の1例で有効性に対する影響が一部みられたが、抗体の影響によるものかどうかは断定できなかった。

機構は、抗体陽性と安全性プロファイルに明らかな関連は認められなかったとする申請者の説明を了承するが、本剤投与時に抗体産生が認められ、抗体産生が有効性に影響する可能性が否定できない症例が認められたこと、国内外における臨床試験の検討例数は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き抗体産生による影響に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。LAL欠損症について、急速進行性の症状を有する乳児期発症のLAL欠損症はウォルマン病、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外のLAL欠損症はコレステロールエステル蓄積症と呼称されている。以前は異なる疾患を表すものと考えられていたが、近年はリソソーム酸性リパーゼ(LAL)をコードするLIPA遺伝子の変異により引き起こされる同一の疾患に属すると認識されるようになった。LAL欠損に伴いコレステロールエステル及びトリグリセリド等が全身の組織や細胞のリソソーム内に蓄積することによるLAL欠損症の諸症状

が、本剤投与により改善することが、臨床試験で認められている。また、本剤は欧州において LAL 欠損症の効能で承認されている。本邦と海外において診断方法に違いはなく、病態は遺伝子型に関わらず、リソソーム酵素の欠損に起因しており、LIPA 遺伝子の変異の種類と、病態及び重症度には明確な関係は認められておらず、国内外問わず臨床徴候及び症状は患者により大きく異なっている。また、遺伝子型について国内外の差異は報告されていない。

以上のことから、効能・効果は「ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症」とすることが適切であると考えられる。

機構は、本剤の効能・効果を「ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症」とすることに特段の問題はないと考えるが、LAL 欠損症は医療現場においてウォルマン病、コレステロールエステル蓄積症と称されていることから、効能・効果の記載の適切性については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。成人 LAL 欠損症患者を対象とした第 I/II 相試験 (LAL-CL01 試験) において、本剤 0.35、1、3 mg/kg 週 1 回投与を 4 週間投与したとき、いずれの用量でも血清トランスアミナーゼ (ALT 及び AST) 並びに血清脂質パラメータが改善した。3 mg/kg 週 1 回投与がなされた 3 例の被験者では血清脂質パラメータに対する顕著な改善がみられたが、血清トランスアミナーゼ (ALT 及び AST) に対して用量依存性はみられなかった。LAL-CL01 試験の延長試験である LAL-CL04 試験では、LAL-CL01 試験で 0.35 及び 1 mg/kg 週 1 回投与であった被験者は 1 mg/kg を隔週 1 回投与、3 mg/kg 週 1 回投与であった被験者は 3 mg/kg を隔週 1 回投与とされ、最長 104 週間投与されたが、1 mg/kg 隔週投与群及び 3 mg/kg 隔週投与群の間で、血清トランスアミナーゼの変化、脂質パラメータの変化に明らかな差は認められなかった。

LAL-CL01/CL04 試験成績より、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症 (CESD) 患者を対象とした LAL-CL02 試験において、二重盲検期では 1 mg/kg を隔週 1 回投与とし、非盲検期では患者の状態に応じて 3 mg/kg 隔週 1 回投与への増量又は 0.35 mg/kg 隔週 1 回投与への減量が可能とされ試験が実施された。表 9 に示すとおり、二重盲検期において、本剤群ではプラセボ群と比較して血清トランスアミナーゼ (ALT 及び AST) の正常化や脂質パラメータの改善等が認められた。非盲検期において、大部分の被験者では 1 mg/kg 隔週 1 回投与がなされ、本剤の効果が維持された (表 10) が、6 例 (日本人患者 1 例を含む) の被験者で 3 mg/kg 隔週 1 回投与へ増量された。3 mg/kg 隔週 1 回投与へ増量された 1 例の日本人患者において、増量後に脂質パラメータと血清トランスアミナーゼの改善が認められた (表 21)。また、1 例が二重盲検期に IAR を発現したため投与が中断され、1 mg/kg 隔週 1 回投与から 0.35 mg/kg 隔週 1 回投与に減量された。

急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症 (ウォルマン病) 患者について、LAL-CL03 試験では開始用量を本剤 0.35 mg/kg 週 1 回投与とし、1 mg/kg 週 1 回投与に増量した後、効果不十分な場合は安全性に問題のない限り 3 mg/kg 週 1 回投与まで増量が可能とされ、24 週間以上用量が安定している場合には、用量を変えず投与間隔を隔週とすることが可能とされた。本剤が投与された 9 例のうち、8 例は 0.35 mg/kg 週 1 回から開始された。8 例中 2 例は 0.35 mg/kg の初回投与後に死亡し、残りの 6 例は投与 3 回目に 1 mg/kg 週 1 回投与に増量された。初回投与量が 0.35 mg/kg

以外であった1例は0.2 mg/kg 週1回投与で開始し、1、2、3及び4週目にそれぞれ0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.75 mg/kg、1 mg/kgと増量された。1 mg/kg 週1回投与がなされたすべての被験者（7例）において、肝酵素の改善等が認められたが、そのうち6例はいずれも効果不十分のため3 mg/kg 週1回投与に増量された。増量した主な理由は、年齢別体重に十分な改善が認められなかったためであり、多くの被験者で増量後に年齢別身長及び年齢別体重に関して、一貫して持続的な改善が認められた。3 mg/kg 週1回投与に増量された6例中1例は中和抗体の発現が影響した懸念があったため、88週目（生後23.2ヵ月目）に5 mg/kg 週1回投与に増量されたが、次の評価時点である92週目においても年齢別体重のパーセンタイル値は低値であった。当該被験者ではIAR管理のための副腎皮質ホルモン剤の使用等、成長に影響すると考えられる交錯因子も存在していた。忍容性の問題で減量された被験者はいなかった。投与間隔について、急速進行性の症状を有する乳児期発症のLAL欠損症患者を対象としたLAL-CL03試験で長期投与された被験者において、隔週1回投与を受けた被験者は1例であった。当該被験者は3 mg/kg 週1回を31週間投与された後に3 mg/kg 隔週1回投与へ移行したが、肝酵素及び脂質パラメータの悪化が認められたため、その後再び週1回投与へと変更された。よって、急速進行性の症状を有する乳児期発症のLAL欠損症患者に対し、疾患管理を維持できるレベルにリソソーム脂質の蓄積をコントロールするためには、週1回投与が必要であることが示唆された。

以上より、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外のLAL欠損症患者を対象としたLAL-CL02試験において、本剤1 mg/kg 隔週1回投与でプラセボ投与と比較して肝酵素や脂質パラメータの改善等が認められた。非盲検期において、日本人を含む一部の患者では肝酵素や脂質パラメータの悪化が認められたため、より高用量が必要と判断され3 mg/kg 隔週1回投与へ増量され、増量した日本人被験者では増量後に脂質パラメータと血清トランスアミナーゼの改善が認められた。急速進行性の症状を有する乳児期発症のLAL欠損症患者対象のLAL-CL03試験において、1 mg/kg 週1回投与によって、肝酵素パラメータは改善するが、年齢別体重等の一部の臨床評価項目でさらなる効果を得るためにより高用量が必要と判断され、3 mg/kg まで増量した場合に年齢別体重、年齢別身長等のパラメータに関して、一貫して持続的な改善が認められた。5 mg/kg への増量については、1例のみの検討であり、情報が限られていることから、現時点において増量効果は明確ではなかった。

機構は、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者に対する開始用量として、LAL-CL03試験では検討されていない1 mg/kg 週1回投与と設定した理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。LAL-CL03試験は、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者を対象とした最初の試験であるため、安全性を考慮し、最低有効用量の0.35 mg/kg 週1回投与を開始用量としたが、1 mg/kg 週1回投与で臨床的に意味のある効果が認められ、大部分の被験者では有害事象の顕著な増加がみられることなく3 mg/kg 週1回投与へ増量され、持続的な改善が認められた。現在進行中の急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者を対象としたLAL-CL08試験の5例及びコンパッションエートユースの2例で1 mg/kg 週1回投与を開始用量としたところ、安全性について、特にLAL-CL03試験の成績と異なる傾向は認められず、肝障害（ALT）等の疾患に関連した異常の急速な改善、体重増加及び臨床状態の安定がみられている。

以上より、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では、1 mg/kg 週1回投与を開始用量とし、患者の状態に応じて3 mg/kg 週1回投与へ増量することが適切と考える。

2) 注入速度について

急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症（ウォルマン病）患者を対象とした LAL-CL03 試験では、薬物濃度範囲を 0.1～1.5 mg/mL になるように希釈して、0.35 及び 1 mg/kg では 5 mL/hr、3 mg/kg では 10 mL/hr の注入速度で約 2 時間かけて投与し、被験者の体重に応じて注入速度は 4 mL/kg/hr を超えないこととした。9 例中 4 例の被験者に IAR が認められたが、すべての IAR は、投与中断、注入速度の減速、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤又は他の補助的治療（酸素吸入等）により管理可能であった。

急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症 (CESD) 患者を対象とした LAL-CL02 試験では、投与開始から 22 週目まで、薬物濃度範囲を 0.1～1.5 mg/mL になるように希釈して 50～150 mL/hr の注入速度で約 2 時間かけて投与され、24 週目からは約 1 時間かけて投与された。被験者の体重に応じて注入速度は 4 mL/kg/hr を超えないこととした。■年■月のデータカットオフ時点では、40 例（プラセボ/本剤群 19 例、本剤群 21 例）が約 1 時間の投与を 1 回以上受け、そのうち二重盲検期にプラセボが投与され非盲検期で本剤が投与されたプラセボ/本剤群の 1 例で治験薬投与前に抗ヒスタミン剤の前投与を受け、本剤の 2 回目の投与後（非盲検期 2 週目、治験開始 24 週目）に、IAR（軽度の蕁麻疹）が発現した。当該被験者では、注入速度を本剤 1 回目投与時の 50 mL/hr から 2 回目投与時には 100 mL/hr へと変更したが IAR が発現したため、注入速度を 100 mL/hr から 50 mL/hr に下げ、投与を終了した。抗ヒスタミン剤の前投与を継続し、注入速度を 100 mL/hr としその後 4 回投与されたが IAR は認められなかった。他の被験者では、投与時間を約 1 時間としたときに IAR の発現はなかった。

以上の臨床試験成績を踏まえ、薬物濃度範囲を 0.1～1.5 mg/mL になるように希釈し注入速度は 4 mL/kg/hr を超えないこととした上で、患者の状態を観察しながら、2 時間程度かけて点滴静注するが、患者の忍容性が確立した後は投与時間を 1 時間にして投与することも可能であると考えられる。

機構は、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者対象の LAL-CL03 試験及び LAL-CL08 試験において、投与時間の短縮が検討されていないが、当該患者においても注入速度の短縮が可能とする理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。LAL-CL03 及び LAL-CL08 試験では、注入時間を 2 時間から 1 時間に変更することは規定しなかったが、長期治療を予測し、治験責任医師の判断による注入時間の短縮を可能としていた。本剤の長期投与において、忍容性が認められ、臨床症状が安定すれば、医師の判断により注入速度を 2 時間から 1 時間に短縮することが可能と判断される場合は、短縮することに問題はないと考える。

機構は、1) 及び 2) について、以下のように考える。日本人における本剤の投与例数は 2 例と少なく、日本人の急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症（ウォルマン病）患者は検討されていないことから、日本人における用法・用量の適切性を十分評価することは困難である。しかしながら、国内外の臨床試験成績を踏まえ、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外の LAL 欠損症（CESD）患者については、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を隔週点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は 1 kg あたり 3 mg まで増量可能とすること、急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症（ウォルマン病）患者については、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は 1 kg あたり 3 mg まで増量可能とすることに特段の問題はない。また、患者の状態に応じて適宜用量や注入速度を調節す

る旨の申請者の説明に大きな問題はない。なお、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

低年齢児

申請者は、以下のように説明している。急速進行性の症状を有する乳児期発症の LAL 欠損症（ウォルマン病）患者（LAL-CL03 及び LAL-CL08 試験）について、多くは 3 mg/kg 週 1 回投与が行われ、次いで 1 mg/kg 週 1 回投与が行われた。それ以外の LAL 欠損症（CESD）患者について、2～17 歳（LAL-CL02 及び LAL-CL06 試験）の患者では主に 1 mg/kg 隔週 1 回投与が行われ、LAL-CL02 試験の 1 例（■ 歳）のみ 3 mg/kg 隔週 1 回投与まで増量された。18 歳以上の患者（LAL-CL02 及び LAL-CL06 試験）では主に 1 mg/kg 隔週投与が行われ、LAL-CL04 試験では多くの被験者は 1 mg/kg 隔週投与がなされ、次いで 3 mg/kg 隔週投与であった。

年齢別の安全性について、■ 年 ■ 月データカットオフの併合データにおける年齢別の有害事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。2 歳未満では他の年齢層と比べて有害事象の発現割合が高く、特に頻脈、徐脈及び発熱の事象が多かった。各年齢層で発現頻度の高い事象は、2 歳未満では発熱、下痢、嘔吐、2～12 歳では頭痛、咳嗽、13～17 歳で下痢、発熱、18 歳以上では鼻咽頭炎、下痢、腹痛であった。また、副作用についても 2 歳未満の年齢層で発現割合が高かった。

表 34 年齢別の有害事象の発現状況（■ 年 ■ 月データカットオフにおける併合データ）

	<2 歳 (n=14)	2.00-12.00 歳 (n=31)	12.01-17.99 歳 (n=26)	≥18 歳 (n=33)	合計 (n=104)
有害事象	14 (100.0)	25 (80.6)	23 (88.5)	27 (81.8)	89 (85.6)
副作用	8 (57.1)	5 (16.1)	5 (19.2)	13 (39.4)	31 (29.8)
重篤な有害事象	14 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	4 (12.1)	19 (18.3)
重篤な副作用	2 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.0)	4 (3.8)
死亡	5 (35.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.8)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)

発現例数（発現割合%）

■ 年 ■ 月データカットオフにおける主な臨床試験（LAL-CL02、LAL-CL03 及び LAL-CL04 試験）の年齢別の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、2 歳未満では他の年齢層と比べて重篤な有害事象の発現割合が高かった。

表 35 主な臨床試験の年齢別の有害事象の発現状況（LAL-CL03、LAL-CL02 及び LAL-CL04 試験）

	LAL-CL03	LAL-CL02			LAL-CL04
	<2 歳 (n=9)	2.00-12.00 歳 (n=24)	12.01-17.99 歳 (n=23)	≥18 歳 (n=19)	≥18 歳 (n=9)
有害事象	9 (100.0)	24 (100.0)	22 (95.7)	16 (84.2)	9 (100.0)
副作用	5 (55.6)	5 (20.8)	4 (17.4)	6 (31.6)	5 (55.6)
重篤な有害事象	9 (100.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (10.5)	1 (11.1)
重篤な副作用	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

年齢別の過敏症に関連する事象及び IAR の発現状況は、表 36 及び表 37 のとおりであり、2 歳未満では他の年齢層に比べて過敏症に関連する事象及び IAR の発現割合が高かったが、他の年齢層の間では大きな違いはなかった。

表 36 年齢別の過敏症に関連する事象の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ)

		<2歳 (n=14)	2.00-12.00 歳 (n=31)	12.01-17.99 歳 (n=26)	≥18歳 (n=33)	合計 (n=104)
SMQ 「過敏症」	有害事象	11 (78.6)	7 (22.6)	5 (19.2)	8 (24.2)	31 (29.8)
	重篤な有害事象	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (1.9)
	高度の有害事象	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SMQ 「アナフィラ キシー反応」	有害事象	11 (78.6)	11 (35.5)	10 (38.5)	11 (33.3)	43 (41.3)
	重篤な有害事象	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	4 (3.8)
	高度の有害事象	4 (28.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	5 (4.8)
	死亡	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	試験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

表 37 年齢別の IAR の発現状況 (年 月データカットオフにおける併合データ)

	<2歳 (n=14)	2.00-12.00 歳 (n=31)	12.01-17.99 歳 (n=26)	≥18歳 (n=33)	合計 (n=104)
IAR	6 (42.9)	3 (9.7)	3 (11.5)	4 (12.1)	16 (15.4)
点滴中又は点滴終了後 4 時 間以内に発現した有害事象	12 (85.7)	14 (45.2)	6 (23.1)	18 (54.5)	50 (48.1)
点滴中又は点滴終了後 24 時 間以内に発現した有害事象	13 (92.9)	15 (48.4)	9 (34.6)	23 (69.7)	60 (57.7)
点滴中又は点滴終了後 4 時 間以内に発現した副作用	6 (42.9)	2 (6.5)	4 (15.4)	6 (18.2)	18 (17.3)
点滴中又は点滴終了後 24 時 間以内に発現した副作用	6 (42.9)	2 (6.5)	5 (19.2)	8 (24.2)	21 (20.2)

発現例数 (発現割合%)

年 月データカットオフにおける主な臨床試験 (LAL-CL02、LAL-CL03 及び LAL-CL04 試験) での発現時用量毎 (1 mg/kg と 3mg/kg) の年齢別の有害事象の発現状況は表 38 のとおりであった。発現時用量が 1 mg/kg と 3mg/kg のいずれにおいても、2 歳未満では他の年齢層と比べて副作用、重篤な有害事象、IAR の発現割合が高い傾向が認められた。

表 38 発現時用量毎の年齢別の有害事象の発現状況

	1 mg/kg				3 mg/kg			
	<2歳 (n=12)	2.00-12.00 歳 (n=31)	12.01- 17.99 歳 (n=26)	≥18歳 (n=30)	<2歳 (n=8)	2.00-12.00 歳 (n=1)	12.01- 17.99 歳 (n=0)	≥18歳 (n=3)
有害事象	11 (91.7)	25 (80.6)	23 (88.5)	24 (80.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	—	3 (100.0)
副作用	7 (58.3)	5 (16.1)	5 (19.2)	12 (40.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	—	1 (33.3)
重篤な有害事象	11 (91.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (10.0)	6 (75.0)	0 (0.0)	—	1 (33.3)
重篤な副作用	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
IAR	6 (50.0)	3 (9.7)	3 (11.5)	4 (13.3)	3 (37.5)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
死亡	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
試験中止に至った 有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
投与中止に至った 有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

以上より、2 歳未満では他の年齢層と比較して、有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。理由として、2 歳未満の患者では急速進行性の症状を合併していたこと、高用量及び高頻度で本剤を投与されたことが考えられる。

機構は、2 歳未満において有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること、検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き低年齢児における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 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。国内での治験症例が極めて限られていることから、使用実態下における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に特定使用成績調査（調査期間：約 9 年間、登録期間：約 8.5 年間）を実施する。本調査においては、過敏症、本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼす要因（抗体産生の影響等）について情報収集する。

機構は、本邦において本剤が投与された検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与される全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集することは適切と考えるが、調査方法、調査期間及び調査項目等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 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

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書面による調査を実施した。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。

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（5.3.5.1.1）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。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のライソゾーム酸性リパ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考える。本剤はライソゾーム酸性リパーゼ欠損症の治療選択肢になり得るものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、過敏症、IAR 及び抗体産生による影響、長期投与時の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	カヌマ点滴静注液 20 mg
[一 般 名]	セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	シナジーバ・バイオフーマ・ジャパン株式会社 (現 アレクシオンフーマ 合同会社)
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「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、本申請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 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (コレステロールエステル蓄積症) について、日本人患者も含めた国際共同第 III 相試験において、主要評価項目とされた ALT が正常化した被験者の割合に関し、本剤群においてプラセボ群に対する優越性が認められており、副次評価項目である脂質パラメータの改善も認められている。また、個々の日本人被験者においても本剤群で肝酵素や脂質パラメータの改善傾向が認められており、効果の維持も認められている。急速進行性の症状を有する乳児期発症のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (ウォルマン病) について、ヒストリカル対照との比較は、その評価には限界があると考えるが、本剤投与で生存率の改善傾向が認められている。以上を踏まえると、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病) に対する本剤の有効性は概ね示されていると解釈して差し支えない。なお、検討例数が少数例であったことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

過敏症 (アナフィラキシーを含む) について

機構は、以下のように考えた。呼吸困難や循環器症状、神経関連症状を伴う高度の過敏症反応を示した被験者が 6 例 (アナフィラキシーを発現した 3 例を含む) 認められているが、アナフィラキシーを発現した 3 例中 2 例は過敏症 (infusion associated reaction を含む) に対する処置を行うことで本剤投与が継続されている。臨床試験においてアナフィラキシーを含む過敏症に関連する事象の発現が認められていることについて、適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き過敏症に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、本疾患は重篤であり代替治療がないことを踏まえると、禁忌を設定せずに、「警告」欄でアナフィラキシーの発現に際しての注意喚起を行うことが適切である旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。本剤の効能・効果を「ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症」とすることに特段の問題はない。しかしながら、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症は医療現場においてウォルマン病、コレステロールエステル蓄積症と呼称されていること、次項の用法・用量において急速進行性の乳児期発症（ウォルマン病）の患者とそれ以外（コレステロールエステル蓄積症）の患者で用法・用量が異なっていることも踏まえて、本剤の効能・効果の記載を検討する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、効能・効果にコレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病も併記した方が望ましい旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のように変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。日本人における本剤の投与例数は2例と少なく、日本人の急速進行性の症状を有する乳児期発症のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）患者は検討されていないことから、日本人における用法・用量の適切性を十分評価することは困難である。しかしながら、国内外の臨床試験成績を踏まえ、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症）患者については、1回体重1kgあたり1mgを隔週点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は1kgあたり3mgまで増量可能とすること、急速進行性の症状を有する乳児期発症のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）患者については、1回体重1kgあたり1mgを週1回点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は1kgあたり3mgまで増量可能とすることに特段の問題はない。また、患者の状態に応じて適宜用量や注入速度を調節する旨の申請者の説明に大きな問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- ・ 本剤は欠損している酵素を補う酵素補充療法であり作用機序も明確である。
- ・ ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症は医療現場ではコレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病として認識されているが、両者に厳密な区別はなく、それぞれの病態は幅広い。コレステロールエステル蓄積症においても急激に肝障害が進行する場合があります、そのような重症患者であれば毎週投与が必要となる。

- ・ 急速進行性の症状を有する乳児期発症のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）患者は重篤であり、現在実施中の臨床試験でも 5 mg/kg の週 1 回投与がなされていることを踏まえ、製造販売後にも病態や症状に応じて 5 mg/kg 週 1 回投与する必要性が生じる可能性がある。

以上を踏まえ機構は、用法・用量等を以下のように変更することが適切と判断した。

機構は、申請者に用法・用量等の記載の変更を求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を 2 週に 1 回又は週 1 回まで増量し、点滴静注する。

ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回まで増量し、点滴静注する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 投与速度：投与速度が速いと infusion associated reaction が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、2 時間以上かけて点滴静注すること。1 mg/kg 投与で患者の忍容性が良好な場合は、1 時間以上かけて点滴静注してもよいが、投与速度は 4 mL/kg/h を超えないこと。
- (2) 希釈方法：患者の体重あたりで計算した必要量の溶液をとり、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）の最終濃度が 0.1～1.5 mg/mL となるよう日局生理食塩液で希釈すること。
- (3) コレステロールエステル蓄積症では、肝障害が急速に進行するような重症患者に限り、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回投与まで増量することが出来る。なお、臨床試験において、コレステロールエステル蓄積症には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg 週 1 回投与を超える投与経験はなく、乳児期発症の急速進行性のウォルマン病には、1 回体重 1 kg あたり 5 mg 週 1 回投与を超える投与経験はない。

(5) 特別な患者集団について

機構は、2 歳未満において有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること、検討例数が限られていることから、製造販売後調査において引き続き低年齢児における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 低年齢児への投与時の安全性

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表 39、表 40）及び特定使用成績調査計画の骨子（案）（表 41）が示され、機構はそれらの内容に問題がないことを確認した。

表 39 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
・アナフィラキシーを含む過敏症	・抗セベリパーゼ アルファ抗体産生の影響 ・原材料に由来する感染症の伝搬	・低年齢児への投与時の安全性 ・卵アレルギーを有する患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与時の有効性		

表 40 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	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）	・医療関係者向け資料の作成及び提供 ・市販直後調査による情報提供

表 41 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長期使用時の有効性及び安全性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例 ^{a)}
観察期間	登録時から調査期間終了まで（登録期間として発売時から約 8.5 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、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（アナフィラキシーを含む過敏症等）、有効性評価（肝機能検査値（ALT、AST 等）、脂質検査値（LDL-C、non-HDL-C 等）、成長・発達、抗セベリパーゼ アルファ抗体産生の影響、卵アレルギーを有する患者に対する安全性

a) 医療機関の了承が得られ患者の同意が得られた場合には、本剤が投与されていないライソゾーム酸性リパーゼ欠損症と診断された症例についても、調査対象とする。

(7) 特定生物由来製品への指定について

機構は、添加剤として人血清アルブミンを含む本剤による感染症の潜在的な発症リスクについて、以下のように考えた。本剤は酵素補充療法に用いられる薬剤であり、長期投与されることを踏まえると、本剤の人血清アルブミンとしての投与量は既承認の人血清アルブミン製剤を上回る可能性があることから、特定生物由来製品に該当すると判断した。また、本剤に使用されている人血清アルブミンは生物由来原料基準に適合しており、感染症発症防止のための安全対策は講じられているが、既承認の人血清アルブミン製剤と同様に、本剤投与による潜在的な感染症の発症リスクが完全には否定できないことを、添付文書等で適切に情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、上述の内容に関する対応を申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
51	上 14	3.6% (3/83 例)	8.4% (7/83 例)

IV. 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、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。本剤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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、特定生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）

[用法・用量] 通常、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり1mgを2週に1回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1回体重1kgあたり3mgを2週に1回又は週1回まで増量し、点滴静注する。
ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり1mgを週1回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1回体重1kgあたり3mgを週1回まで増量し、点滴静注する。
なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

[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、再審査期間中の全投与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。