カヌマ点滴静注液 20mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は
アレクシオンファーマ合同会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を
利用することは出来ません。

アレクシオンファーマ合同会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症 4
1.5.2.2 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症の治療の現状及び課題 5
1.5.2.3 品質に関する試験の経緯 6
1.5.2.4 非臨床試験の経緯 6
1.5.2.5 臨床試験の経緯 7
1.5.2.5.1 LAL欠損症を有する 成人患者を対象とした第 1/2 相臨床試験および継続試験（LAL-CL01、LAL-CL04 試験） 8
1.5.2.5.2 LAL欠損症を有する乳児患者を対象とした第 2/3 相臨床試験（LAL-CL03 試験） 8
1.5.2.5.3 LAL欠損症を有する小児及び成人患者を対象とした第 3 相臨床試験（LAL-CL02 試験） 8
1.5.2.5.4 規制当局による指針及び助言 9
1.5.2.5.5 国内承認申請に用いる臨床データパッケージ 9
1.5.3 有用性及び特徴 11
1.5.4 参考文献 13

表目次

表 1.5.2.5-1 臨床データパッケージ（評価資料） 10
表 1.5.2.5-2 臨床データパッケージ（参考資料） 10

図目次

図 1.5.2.5-1 開発の経緯 16

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CESD	Cholesteryl ester storage disease	コレステロールエステル蓄積症
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
EU	European Union	欧州連合
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3－ヒドロキシ－3－メチルグルタリル補酵素 A
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
LAL	Lysosomal Acid Lipase	リソソーム酸性リパーゼ
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
N/A	Not applicable	該当なし
non-HDL-c	Non-high-density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール
PD	Pharmacodynamic	薬力学（的）
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、組換えヒトリソソーム酸性リパーゼであり、トランスジェニックニワトリ発現系を用いて、組換え DNA 技術により卵白中に産生される。精製されたセベリパーゼ　アルファは分子量が約 55 kD の糖タンパク質であり、ヒト固有の酵素と同一のアミノ酸配列を有する。セベリパーゼ　アルファはリソソーム内でコレステロールエステル及びトリグリセリドから遊離コレステロール、グリセロール、及び遊離脂肪酸への加水分解を触媒する。また、セベリパーゼ　アルファは、末端 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（M6P）を伴う N 結合型糖鎖を含有しており、これらはマクロファージマンノース受容体又は広範に発現している M6P 受容体を介した細胞への取り込みを促進している。

欠損又は不足しているリソソーム酸性リパーゼ（LAL）を遺伝子組換えヒト型酵素で補充することにより、セベリパーゼ　アルファ（以下、本剤）は LAL 欠損標的細胞の LAL 活性を増加させ、リソソーム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を低下させることで LAL 欠損症を治療する酵素製剤である。本剤は、Synageva BioPharma Corp.（米国）が開発し、2015 年 6 月からは Synageva BioPharma Corp.を吸収合併した Alexion Pharmaceuticals, Inc.（米国）が開発を継続している。本邦においても、2015 年 11 月 1 日をもってアレクシオンファーマ合同会社がシナジーバ・バイオファーマ・ジャパン株式会社を吸収合併したことに伴い、アレクシオンファーマ合同会社が承認申請者の地位を承継して開発中である。

米国では 2010 年 7 月、LAL 欠損症の治療に対して希少疾病用医薬品指定、2011 年 6 月ファストトラック（優先承認審査制度）の指定が認められ、さらに 2013 年 5 月には、LAL 欠損症を有する乳児の治療に対して Breakthrough Therapy（画期的治療薬）として認められている。2014 年 12 月に承認申請を行い、「ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症」を効能・効果として、2015 年 12 月 8 日に承認された。

欧州連合（EU）では 2010 年 12 月、LAL 欠損症の治療に対して希少疾病用医薬品指定が認められ、2014 年 12 月「あらゆる年齢層のライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者に対する長期的な酵素補充療法（ERT）」を効能・効果として申請し、2015 年 8 月 28 日に承認された。

国内では、2012 年 8 月 16 日に Synageva BioPharma Corp.（米国）が LAL 欠損症の治療に対して希少疾病用医薬品指定を受けたが、2015 年 10 月 29 日付けでアレクシオンファーマ合同会社が指定されている（指定番号（24 薬）第 281 号）。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症

LAL欠損症は極めてまれな常染色体劣性の単一遺伝子疾患であり、主要なリソソーム酵素の一種である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が蓄積する（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。

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きたすことが多い。乳児患者における合併症には、進行性の肝障害を伴う成長障害、急激な肝線維化、及び早期死亡が含まれる。小児及び成人では、肝線維症を伴う慢性肝障害とそれによってもたらされる合併症（肝硬変による静脈瘤出血など）のほか、若年でのアテローム性動脈硬化症のリスクを増大させる顕著な脂質代謝障害による脂質異常症が知られている。現在のところ、この生命にかかわる疾患に対する安全で効果的な治療法は存在しない。

LAL欠損症は単一遺伝子の異常ではあるものの、LAL欠損症の疾患スペクトラムは、乳児における急速進行性の症状を有する乳児（通常は生後 6 ヵ月以内に死亡する）から、より広範な年齢にわたって症状を発現し診断される小児及び成人まで及ぶ（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。

乳児にみられるLAL欠損症は、最初に報告した医師の名に倣ってウォルマン病と呼称され（Abramov, 1956, *AMA J Dis Child*）、LAL欠損症のうち最も急速に進行する病型であり、通常は生後 6 ヵ月以内に死亡する（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases; LAL-1-NH01*）。主な臨床的特徴として、また、早期死亡の主因として成長障害が認められるほか、重度の肝疾患を呈し、著明な肝腫大、トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症、凝固障害及び低アルブミン血症が認められる（Anderson, 1999, *Mol Genet Metab*; Mayatepek, 1999, *J Inherit Metab Dis; LAL-1-NH01*）。生後 6 ヵ月以内の患児において、肝線維症及び肝硬変の急速な発症が報告されている（Marshall, 1969, *Arch Dis Child*; Konno, 1966, *Tohoku J Exp Med*; Crocker, 1965, *Pediatrics*）。輸血を要する貧血及び血小板減少症も臨床症候群の一部として認められる（Taurisano, 2014, *Eur J Pediatr*）。成長障害、肝腫大、肝臓に関連する生化

学的パラメータの異常、並びに輸血を要する貧血及び血小板減少症などの臨床的特徴は、本剤の乳児を対象とした臨床試験（LAL-CL03 試験）及び乳児を対象とした自然史研究（LAL-1-NH01 試験）のいずれでもみられた。

小児及び成人にみられるLAL欠損症は、コレステロールエステル蓄積症（CESD）と呼称され、LAL欠損症のうち最もよくみられる病型であるが、依然としてまれである。報告例のほとんどで、患者の診断時年齢は 20 歳未満である（Bernstein, 2013, *J Hepatol; LAL-2-NH01; LAL-CL02*）。症状には変動性が認められる場合があるものの、典型的には肝疾患が主要な臨床像として認められ、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、並びに若年での肝線維症及び肝硬変を伴う（Bernstein, 2013, *J Hepatol; LAL-2-NH01; LAL-CL02*）。多くの患者で脂質異常症が認められ、その脂質プロファイルは、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症といった、より一般的な高コレステロール血症と区別不能であり（Reiner, 2014, *Atherosclerosis*）、コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-c）及びトリグリセリドの上昇、並びに高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-c）の低下を含む。これらの脂質異常は、マクロファージによるコレステロールエステル分解の障害に加え、心血管リスク増大と関連することが知られている。肝腫大、肝臓に関連する生化学的パラメータの著明な異常、脂質異常症、並びに肝線維症及び肝硬変などの疾患は、本剤の小児及び成人を対象とした臨床試験（LAL-CL02 試験）でもみられた。

要約すると、症状発現年齢の違いにかかわらず、肝腫大、肝障害、肝線維症及び肝硬変、成長障害、並びに脂質異常症など、LAL欠損症の多数の症状が本疾患スペクトラム全体に顕著に認められる（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*; Bernstein, 2013, *J Hepat*）。

1.5.2.2　ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症の治療の現状及び課題

国内では、LAL欠損症に対する承認された治療法は存在しないが、血清コレステロール値に影響を及ぼしたり、下痢などの消化管症状を引き起こす可能性のある、LALの欠損又は著明な減少により起きる症状を緩和するための対症療法が行われている（田中あけみ．2006、柏木玲一．2009、田中あけみ．2001、衛藤義勝．1996、栗山勝．1995）。3－ヒドロキシ－3－メチルグルタリル補酵素A（HMG-CoA）還元酵素阻害剤のような脂質低下薬も用いられているが、既に述べたようにLAL欠損症の根本的原因に作用するものではないため、効果が限られる。スタチン系薬剤は、慢性肝疾患には禁忌であるが、本疾患に投与された場合、LDL受容体の発現が増え、LDL粒子のリソソームへの運搬を促進することにより基質の蓄積が増加するため、疾患

が増悪する可能性がある。造血幹細胞移植が試されてはいるが、既に述べたように有効性及び安全性が認められている治療方法ではない。

酵素補充療法は、多くのライソゾーム病（ゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症）で既に用いられている。本剤を用いて、欠損した LAL 酵素を遺伝子組換え酵素で補充する治療法は、1）LAL 欠損細胞で LAL 酵素活性を高める、2）罹患した細胞及び組織において、リソソームに異常に蓄積した脂質を減らすということが期待される。

この生命を脅かす疾患の患者に対する新たな治療選択肢が緊急に求められており、既に認められている医学的価値や長期安全性を考慮すると、合理的なアプローチであると考えられる（Barton, 1990, *Proc Natl Acad Sci*; Barton, 1991, *N Engl J Med*; Kishnani, 2007, *Neurology*; van der Ploeg, 2010, *N Engl J Med*; Wilcox, 2004, *Am J Hum Genet*; Wraith, 2004, *J Pediatr*; Muenzer, 2007, *Mol Genet Metab*）。

1.5.2.3　品質に関する試験の経緯

本剤の有効成分であるセベリパーゼ　アルファは、トランスジェニックニワトリの卵白から精製される遺伝子組換えヒトリソソーム酸性リパーゼであり、天然のヒト酵素と同一のアミノ酸配列を有する。原薬は 2 mg/mL のセベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）、クエン酸ナトリウム水和物（13.7 mg/mL）、クエン酸水和物（1.57 mg/mL）及び人血清アルブミン（10 mg/mL）からなる pH 5.7～6.1 の溶液であり、製剤は原薬の組成、濃度を変更せずにバイアルに無菌充填して製造する。

本剤は単回投与点滴静注用の無菌溶液であり、1 バイアル（10 mL）中に有効成分として 20 mg のセベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有し、保存剤は含まず、投与前に生理食塩液で希釈して用いる。

1.5.2.4　非臨床試験の経緯

セベリパーゼ　アルファの非臨床試験として、効力を裏付ける試験 6 試験、安全性薬理試験 2 試験、安全性薬理及び毒性試験 1 試験並びに毒性試験 10 試験を実施した。薬物動態及びトキシコキネティクスについては、非臨床試験 7 試験、すなわち効力を裏付ける試験 1 試験及び毒性試験 6 試験で検討した。

*In vitro*試験から、セベリパーゼ　アルファが一貫して発現するN結合型糖鎖構造を介して、重要標的細胞での効果的な取り込みとリソソームへの標的化を可能にすることが示唆されている。妥当性の高いラットモデルでセベリパーゼ　アルファの*in vivo*薬理特性を評価した。Yoshida

ラットは自然発生したリソソーム酸性リパーゼ遺伝子の 3’欠失変異を有し、LAL欠損症を生じるDonryuラットである （Yoshida, 1990, *Lab Anim Sci*）。 このホモ型LAL欠損ラットは肝腫大などの著明な臓器肥大、血清トランスアミナーゼの増加、成長障害及び寿命の短縮などのヒト疾患に類似した多臓器異常を呈する。本非臨床疾患モデルにセベリパーゼ　アルファを投与すると、血清トランスアミナーゼの改善、肝臓、脾臓及び小腸など臓器肥大の縮小、肝臓の病理組織学的所見の改善、成長速度の回復、及び生存率の改善など、明白な疾患異常の改善が認められた。他のライソゾーム病に対する酵素補充療法から予想される通り、本動物モデルでの効果の維持のためには継続的な酵素補充が必要であった。

静脈内投与終了後、セベリパーゼ　アルファは、急速投与及び持続投与ともに、飽和する可能性がある受容体介在性の組織取り込み機構により全身循環血液中から速やかに消失した。

SD ラット及びカニクイザルにセベリパーゼ　アルファを毎週 1 回静脈内持続投与した際の忍容性は良好であった。反復投与毒性試験における無毒性量は、検討した最高用量、すなわち、ラットでは 50 mg/kg（4 週間投与毒性試験）、サルでは 50 及び 30 mg/kg（4 週間及び 6 ヵ月間投与毒性試験）と考えられ、これらのヒト等価用量は臨床用量 3 mg/kg の約 3～5 倍に相当する。

生殖発生毒性試験では、SDラットにセベリパーゼ　アルファを 3 日に 1 回又は 1 週間に 2 回静脈内持続投与した結果、雄ラットの一般毒性に対する無毒性量は 20 mg/kgと考えられた（最高用量の 60 mg/kgではインフュージョン反応が強く認められた）。雌雄ラットの受胎能、胚発生、母動物の一般毒性及びラットの出生前後のF_1世代の発育分化に対する無毒性量又は無影響量は最高用量の 60 mg/kgと考えられた。ラットの生殖発生毒性試験の無毒性量のヒト等価用量は臨床用量 3 mg/kgの約 1～3 倍に相当する。New Zealand Whiteウサギでは母動物の一般毒性及び胚発生に対する無毒性量又は無影響量は最高用量の 50 mg/kgと考えられた。ヒト等価用量は臨床用量 3 mg/kgの約 5 倍に相当する。

全体的にみると、製造販売承認申請のための臨床試験で使用され、申請時の用法・用量案で推奨される用法及び用量でセベリパーゼ　アルファを臨床使用することを、今回の非臨床試験の成績は適切に支持している。

1.5.2.5　臨床試験の経緯

本剤の臨床開発計画は、LAL 欠損症患者全体における安全性及び有効性の知見を得ることに焦点を当てている。この開発戦略では、プラセボ対照比較試験が実施可能であった小児及び成人患者については複数の疾患関連異常所見における改善に基づいて、また、急速な進行と早期死亡を伴う病型であることから、プラセボ対照比較試験の実施が臨床的にも倫理的にも許容され

ないと考えられる乳児患者については生存に及ぼす影響に基づいて、安全性及び有効性の知見を得た。

1.5.2.5.1　LAL欠損症を有する成人患者を対象とした第 1/2 相臨床試験および継続試験（LAL-CL01、LAL-CL04 試験）

LAL-CL01 試験は、本剤の最初の臨床試験であり、LAL 欠損症による肝障害の成人被験者を対象とし、本剤の安全性、薬物動態（PK）、及び薬力学（PD）を評価することを目的とした第 1/2 相用量設定試験である。被験者 9 例が 3 つの用量漸増コホート［0.35 mg/kg、1.0 mg/kg 又は 3.0 mg/kg（各 3 例）］に組み入れられ、各用量を週 1 回で 4 週間、点滴静脈内投与された。投与終了した被験者は、長期の有効性及び安全性データを得ることを目的とした LAL-CL04 試験（第 2 相、継続試験）に移行できるものとした。この継続試験は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で進行中であり、この試験に移行した被験者 8 例の全例が本剤の長期投与を継続中である。その結果、血清トランスアミナーゼ、肝臓容量及び肝脂肪量、組織学的評価、脂質異常症、炎症の顕著な改善が認められ、本剤による酵素補充療法の有益な効果は 104 週目まで維持された。なお、本試験には日本人被験者は含まれていない。（2.7.3.2.3 項）

1.5.2.5.2　LAL欠損症を有する乳児患者を対象とした第 2/3 相臨床試験（LAL-CL03 試験）

LAL-CL03 試験は、生後 6 ヵ月未満で成長障害をきたした LAL 欠損症の乳児被験者を対象とし、本剤の安全性、忍容性、有効性、並びに PK 及び PD を評価することを目的とした第 2/3 相試験である。本試験は登録を完了しており、9 例が投与されている。本申請には、主要解析（生後 12 ヵ月での生存率）の最終的な結果を含めている。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点では、6 例が投与継続中である。その結果、乳児期に LAL 欠損症を発症した被験者では、本剤を投与しなかったヒストリカルコントロール（対照群）と比較して、生存率は本剤投与により有意に改善した。成長（年齢別体重）、肝臓障害のバイオマーカー、肝脾腫大、血液学的異常、及び脂質プロファイルを含む LAL 欠損症の生命を脅かす全身性の症状は、本剤投与により臨床的に意味のある改善を示した。本試験では、国内の試験実施施設を設けなかったが、日本人で適格患者が認められた場合、アジアの試験実施施設で治験に参加してもらう計画であった。しかし、本試験の実施期間中に日本人被験者は特定されなかった。（2.7.3.2.1 項）

1.5.2.5.3　LAL欠損症を有する小児及び成人患者を対象とした第 3 相臨床試験（LAL-CL02 試験）

LAL-CL02 試験は、LAL 欠損症の小児及び成人被験者を対象とし、広範にわたる重要な疾患関連異常所見に対する本剤の効果をプラセボと比較検討することを目的とした第 3 相試験である。

本試験は、プラセボを対照とする 20 週間の二重盲検期とそれに続く最長 130 週間の非盲検期からなり、非盲検期では、プラセボ群に無作為割付けされた被験者を本剤の投与にクロスオーバーできるものとした。LAL-CL02 試験は被験者の登録を完了しており、被験者 66 例が無作為割付けされた。本申請には、二重盲検期の最終結果を含めている。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点では、計 65 例が非盲検期で投与継続中である。その結果、血清トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）の正常化、脂質異常症の改善（LDL-c、non-HDL-c 及びトリグリセリドの低下、HDL-c の上昇）、MRI による肝脂肪量の減少などの疾患に関連する異常の改善について、本剤投与はプラセボ投与に比べ統計学的に有意な効果を示した。また、20 週間の二重盲検期での本剤投与により肝臓容量の減少がみられた。本試験では、国内の 1 施設を登録し、日本人被験者 2 名（[redacted] 1 名、[redacted] 1 名）が本剤を投与された。（2.7.3.2.2 項）

1.5.2.5.4　規制当局による指針及び助言

国内では、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医薬品[redacted]相談が実施された[redacted]。本相談の結果、[redacted]助言を受けた。（1.13.2 項）

海外では、本剤の開発計画に関し、米国及び EU の規制当局からの指針や科学的助言について、一連の会議やその他協議において考察が行われている。（2.5.1.5 項）

1.5.2.5.5　国内承認申請に用いる臨床データパッケージ

本申請では、乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）並びに小児及び成人を対象とした試験（LAL-CL02 試験）を評価試験とし、成人を対象とした 2 試験（LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験）及びヒストリカルコントロールを用いた観察試験 2 試験（LAL-1-NH01 試験、LAL-2-NH01 試験）を参考試験とした。これら 6 試験は、主に海外で実施され、合計 84 例（乳児 9 例、小児 47 例、成人 28 例）の LAL 欠損症患者が本剤を投与された。国内では、LAL-CL02 試験で 1 施設を登録し、日本人患者 2 例（[redacted] 1 例、[redacted] 1 例）が本剤を投与された。いずれの試験も、ICH（医薬品規制調和国際会議）の GCP ガイドライン（医薬品の臨床試験の実施の基準）及びヘルシンキ宣言の倫理的原則に準拠して実施した。

表 1.5.2.5-1　臨床データパッケージ（評価資料）

試験番号	試験デザイン	試験の目的	LAL 欠損症の被験者	投与方法	投与期間	被験者数	主要評価項目
LAL-CL03（主要解析終了、Follow-up 実施中）	第 2/3 相、単一群、非盲検試験	有効性 安全性 PK 評価	乳児（2 歳未満）	0.35 mg/kg 週 1 回から 1 mg/kg 週 1 回へ用量漸増、3～5 mg/kg まで増量可、週 1 回静脈内投与	最長 208 週間	9 例	生後 12 ヵ月の生存率
LAL-CL02（二重盲検期終了、非盲検期実施中）	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 非盲検の継続試験を含む	有効性 安全性 PK 評価	小児／成人（4 歳以上）	1 mg/kg 隔週 1 回静脈内投与	二重盲検期：20 週間 非盲検期：最長 130 週間	66 例（本剤 36／プラセボ 30）	ALT の正常化

表 1.5.2.5-2　臨床データパッケージ（参考資料）

試験番号	試験デザイン	試験の目的	LAL 欠損症の被験者	投与方法	投与期間	被験者数	主要評価項目
LAL-CL01（完了）	第 1/2 相、単一群、非盲検、用量漸増試験	安全性、PK、PD 評価	成人（18 歳以上）	3 コホート：0.35、1、3 mg/kg 週 1 回静脈内投与	4 週間	9 例（3／コホート）	N/A
LAL-CL04（被験者組入れ終了、Follow-up 実施中）	第 2 相、単一群、LAL-CL01 試験終了被験者を対象とした非盲検継続試験	有効性 安全性	成人（18 歳以上）	0.35、1 又は 3 mg/kg 週 1 回静脈内投与を 4 週間、その後、1 又は 3 mg/kg 隔週 1 回静脈内投与	最長 156 週間	8 例	N/A
LAL-1-NH01（完了）	観察、非介入	LAL 欠損症の小児患者のチャートレビュー	乳児（2 歳以下）	N/A	N/A	35 例	N/A
LAL-2-NH01（完了）	観察、非介入	LAL 欠損症の小児／成人患者のチャートレビュー	小児／成人（5 歳以上）	N/A	N/A	49 例	N/A
LAL-2-NH01 Substudy（完了）	LAL-2-NH01 試験の患者における腹部画像検査及び臨床検査用検体採取	腹部画像検査、基質解析、臨床検査用検体採取	小児／成人（8 歳以上）	N/A	N/A	23 例	N/A

1.5.3 有用性及び特徴

- LAL 欠損症を有する小児及び成人を対象に実施した試験（LAL-CL02 試験）において、血清トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）の正常化、脂質異常症の改善（LDL-c、non-HDL-c 及びトリグリセリドの低下、HDL-c の上昇）、MRI による肝脂肪量の減少などの疾患に関連する異常の改善について、本剤投与はプラセボ投与に比べ統計学的に有意な効果を示した。また、20 週間の二重盲検期での本剤投与により肝臓容量の減少がみられた。
- LAL 欠損症を有し、生後 6 ヵ月以内に成長障害を呈する急速進行性の症状を示す乳児を対象に実施した試験（LAL-CL03 試験）において、本剤を投与しなかったヒストリカルコントロール（対照群）と比較して、生存率は本剤投与により有意に改善した。成長（年齢別体重）、肝臓障害のバイオマーカー、肝脾腫大、血液学的異常、及び脂質プロファイルを含む LAL 欠損症の生命を脅かす全身性の症状は、本剤投与により臨床的に意味のある改善を示した。
- 小児及び成人に対して最大 3 mg/kg の隔週 1 回、及び乳児に対して 3 mg/kg 週 1 回のレジメンで本剤を投与した結果、安全性プロファイルは良好であった。乳児の 1 例では、臨床反応に応じて用量が 5 mg/kg 週 1 回まで増量されたが、安全性プロファイルに大きな変化はみられなかった。有害事象（TEAE）の多くは非重篤で重症度は軽度又は中等度な事象であり、本剤との因果関係は関連なしと報告された。
- 個々の試験の解析では報告されなかったあらゆる安全性に関する徴候について評価するため、安全性データ 84 例の統合解析を行った（LAL-CL01/LAL-CL04 試験［9 例］、LAL-CL03 試験［9 例］、LAL-CL02 試験［66 例］）。その結果、84 例のうち、16 例（19%）［乳児 5/9 例（56%）及び小児／成人 11/75 例（15%）］に過敏症反応の可能性がある徴候及び症状が認められた。これらの事象の発現時期は、投与期間中又は投与終了後 4 時間以内が最も多く、少数の被験者に重症度が高度の事象が発現したが、過敏症反応と考えられる事象により本剤の投与を早期に中止した被験者はいなかった。なお、87 例中 19 例（22.6%）に副作用が認められた。

国内において LAL 欠損症に対する治療法として承認された医薬品はなく、本剤の効果の一貫性、及び良好な安全性プロファイルが得られたことから、本剤は LAL 欠損症治療に対する有効な治療法になることが期待される。

以上の結果及び結論に基づき、下記の効能・効果（案）及び用法・用量（案）をもって本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症
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。

1.5.4 参考文献

非臨床

Yoshida H, Kuriyama M. Genetic lipid storage disease with lysosomal acid lipase deficiency in rats. Lab Anim Sci. 1990;40(5):486-9.

臨床

Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. AMA J Dis Child. 1956 Mar;91(3):282-6.

Anderson RA, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. Mol Genet Metab. 1999 Nov;68(3):333-45.

Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1990 Mar;87(5):1913-6.

Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991 May 23;324(21):1464-70.

Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013 Jun;58(6):1230-43.

Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB, Rosowsky A. Wolman's disease: three new patients with a recently described lipidosis. Pediatrics. 1965 Apr;35:627-40.

Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York City, NY: McGraw Hill Companies, Inc. Updated March 2012. Available from: http://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=474. Accessed 09 May 2014.

Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109.

Konno T, Fujii M, Watanuki T, Koizumi K. Wolman's disease: the first case in Japan. Tohoku J Exp Med. 1966 Dec;90(4):375-89.

Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. Arch Dis Child. 1969 Jun;44(235):331-41.

Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, Lenhartz H, Assmann G. Fatal genetic defect causing Wolman disease. J Inherit Metab Dis. 1999 Feb;22(1):93-4.

Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. 2007 Mar;90(3):329-37. Epub 2006 Dec 20.

Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis. 2014 Jul;235(1):21-30.

Taurisano R, Maiorana A, De Benedetti F, Dionisi-Vici C, Boldrini R, Deodato F. Wolman disease associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: attempts for an explanation. Eur J Pediatr. 2014 Oct;173(10):1391-4.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.

Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP; International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Am J Hum Genet. 2004 Jul;75(1):65-74.

Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8.

衛藤義勝. Wolman 病とコレステロールエステル蓄積症. 小児内科. 1996, 28 suppl. 395-8.

柏木玲一ら. Wolman 病. 小児科診療. 2009;64 suppl.:262.

栗山勝ら. Wolman 病, コレステロールエステル蓄積症（酸性リパーゼ欠損症）. *Molecular Medicine*. 1995;32 suppl:134-5.

田中あけみ. Wolman 病および cholesteryl ester disease. 日本臨床. 2001;59 suppl. 3:337-40.

田中あけみ. Wolman 病. 日本臨床. 2006;suppl.:750-2.

試験項目			試験番号 / 試験詳細
品質	原薬の製造		[redacted]
	原薬の管理		
	原薬の安定性		
	製剤の製造		
	製剤の管理		
	製剤の安定性		
薬理	効力を裏付ける試験		SBC102-P001, SBC102-P002, SBC102-P005, SBC102-P003, SBC102-P006, SBC102-P012
	安全性薬理試験		SBC102-T005
動態	分析法及びバリデーション		VAL-SBC-102-20110002, SBC102-BA01, 8295-670, 8296-389, 8295-699, 8296-391
毒性	単回投与毒性試験		SBC102-T003
	反復投与毒性試験		SBC102-T002, SBC102-T001, SBC102-T006
	生殖発生毒性試験		SBC102-T009, SBC102-T010, SBC102-T007, SBC102-T011, SBC102-T008, SBC102-T012, SBC102-T013
臨床試験	海外	第II/III相試験	LAL-CL03(継続中)
	国内及び海外	第III相試験	LAL-CL02(継続中)

[redacted]

- - - - - - - ：海外試験
――――― ：国内及び海外試験

図 1.5.2.5-1　開発の経緯

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1 外国における使用状況 2
1.6.2 主要国の添付文書の概要 2

表目次

表 1.6.1-1 外国における使用状況 2
表 1.6.2-1 主要国の添付文書（案）の概要 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

2016 年 1 月現在、表 1.6.1-1 に示す国・地域で承認申請中である。欧州連合（EU）では 2014 年 12 月 4 日に申請し、2015 年 8 月 28 日に中央方式で承認された。米国では 2015 年 1 月 8 日に申請（Rollong submission 終了日）し、2015 年 12 月 8 日に承認された。

表 1.6.1-1　外国における使用状況

国・地域名	承認申請日	承認日（承認予定日）
EU	2014 年 12 月	2015 年 8 月
米国	2015 年 1 月	2015 年 12 月
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted] 月	—

1.6.2 主要国の添付文書の概要

米国及び EU における 2015 年 12 月現在の最新の添付文書の概要を表 1.6.2-1 に示し、原文及び和訳を添付する。

表 1.6.2-1　主要国の添付文書の概要

国名	米国	EU
販売名	Kanuma™	Kanuma®
剤形・含量	注射剤：単回使用バイアルの 20 mg/10 mL（2 mg/mL）溶液	1 mL 中、セベリパーゼ　アルファ　2 mg を含有する。1 バイアル（10 mL）中、セベリパーゼ　アルファ 20 mg を含有する。 点滴用濃縮液（無菌濃縮液）
効能・効果	Kanuma™ はライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症の診断を受けた患者の治療に適用する。	あらゆる年齢層のライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者に対する長期的な酵素補充療法（ERT）
用法・用量	**用量** 生後 6 ヵ月以内に急速進行性 LAL 欠損症を呈した患者： 推奨開始用量は、1 mg/kg の週 1 回静脈内投与である。十分な臨床効果が認められなかった患者は、3 mg/kg 週 1 回投与への増量を行う。	用量 LAL 欠損症の診断後、できるだけ早く治療を開始することが重要である。 過敏性反応の予防処置及びモニタリングの方法については 4.4 項を参照のこと。過敏性反応の発生後、標準的な治療にしたがって、適切な前治療を考慮すること（4.4 項参照）。

国名	米国	EU
	小児及び成人の LAL 欠損症患者： 推奨用量は、1 mg/kg の隔週静脈内投与である。 **用法** 0.2 μm のタンパク低結合性インラインフィルターを装着したタンパク低結合性輸液セットを使用する静脈内注入として希釈した溶液を投与すること。 2 時間以上かけて点滴静注すること。3 mg/kg 用量の投与を受ける患者又は過敏性反応を経験した患者に対しては、投与時間のさらなる延長を考慮すること［「警告及び使用上の注意」（5.1 項）参照］。投与に忍容性が認められ 1 mg/kg 用量の投与を受けている患者に対しては、1 時間投与を考慮してもよい。	*乳児（生後 6 ヵ月未満）* 乳児期（生後 6 ヵ月未満）に急速進行性の LAL 欠損症を有する患者には、推奨開始用量として 1 mg/kg を週 1 回静脈内投与する。臨床効果に基づき、3 mg/kg 週 1 回投与への増量を考慮する。 *小児及び成人* 生後 6 ヵ月未満までに急速進行性の LAL 欠損症を有しない小児及び成人における本剤の推奨用量は、隔週 1 mg/kg を静脈内投与する。 用法 本剤は静脈内投与でのみ使用可能である。 全量を約 2 時間かけて点滴静注すること。患者の忍容性が確立されたら、投与時間を 1 時間に短縮することを考慮してもよい。用量を増量した場合には、投与時間を延長してもよい。 本剤は、0.2 μm フィルターを通して投与すること（6.6 項参照）。 本剤投与前の希釈方法については 6.6 項を参照のこと。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KANUMA safely and effectively. See full prescribing information for KANUMA.

KANUMA (sebelipase alfa) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------
KANUMA™ is a hydrolytic lysosomal cholesteryl ester and triacylglycerol-specific enzyme indicated for the treatment of patients with a diagnosis of Lysosomal Acid Lipase (LAL) deficiency. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
Patients with Rapidly Progressive LAL Deficiency Presenting within the First 6 Months of Life: The recommended starting dosage is 1 mg/kg as an intravenous infusion once weekly. For patients who do not achieve an optimal clinical response, increase to 3 mg/kg once weekly. (2.1)

Pediatric and Adult Patients with LAL Deficiency: The recommended dosage is 1 mg/kg as an intravenous infusion once every other week. (2.1)

Administration Instructions (2.3):
- Infuse over at least 2 hours.
- Consider further prolonging the infusion time for the 3 mg/kg dose or if a hypersensitivity reaction occurs.
- Consider a 1-hour infusion for the 1 mg/kg dose in patients who tolerate the infusion.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 20 mg/10 mL (2 mg/mL) solution in single-use vials. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hypersensitivity Reactions including Anaphylaxis: Observe patients during and after the infusion. Consider interrupting the infusion or lowering the infusion rate, based on the severity of the reaction. If a severe hypersensitivity reaction occurs, immediately stop the infusion and initiate appropriate treatment. Pre-treatment with antipyretics and/or antihistamines may prevent subsequent reactions in those cases where symptomatic treatment is required. (5.1)
- Hypersensitivity to Eggs or Egg Products: Consider the risks and benefits of treatment in patients with known systemic hypersensitivity reactions to eggs or egg products. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions are:
- Patients with Rapidly Progressive Disease Presenting within the First 6 Months of Life (≥30%): diarrhea, vomiting, fever, rhinitis, anemia, cough, nasopharyngitis, and urticaria. (6.1)
- Pediatric and Adult Patients (≥8%): headache, fever, oropharyngeal pain, nasopharyngitis, asthenia, constipation, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Alexion at 1-844-259-6783 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage
2.2 Preparation Instructions
2.3 Administration Instructions
2.4 Storage of Diluted Solution
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis
5.2 Hypersensitivity to Eggs or Egg Products
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Patients with Rapidly Progressive LAL Deficiency Presenting within the First 6 Months of Life
14.2 Pediatric and Adult Patients with LAL Deficiency
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

KANUMA™ is indicated for the treatment of patients with a diagnosis of Lysosomal Acid Lipase (LAL) deficiency.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

Patients with Rapidly Progressive LAL Deficiency Presenting within the First 6 Months of Life:

The recommended starting dosage is 1 mg/kg administered once weekly as an intravenous infusion. For patients who do not achieve an optimal clinical response, increase to 3 mg/kg once weekly.

Pediatric and Adult Patients with LAL Deficiency:

The recommended dosage is 1 mg/kg administered once every other week as an intravenous infusion.

2.2 Preparation Instructions

KANUMA is for intravenous infusion only. Prepare KANUMA using the following steps.

1. Determine the number of vials needed based on the patient's weight and the recommended dose of 1 mg/kg or 3 mg/kg, using the following calculations (a-b):
    a. Total dose (mg) = Patient's weight (kg) x Recommended dose (mg/kg)
    b. Total number of vials = Total dose (mg) divided by 20 mg/vial
2. Round to the next whole vial and remove the required number of vials from the refrigerator to allow them to reach room temperature.
    a. Volume (mL) of calculated total dose = Total dose (mg) divided by the 2 mg/mL concentration
    b. Volume (mL) of 0.9% Sodium Chloride for dilution = Total infusion volume (mL) for patient's weight (see Table 1) – Volume (mL) of calculated total dose

Table 1: Total Infusion Volumes*

Weight Range (kg)	1 mg/kg dose	3 mg/kg dose**
	Total Infusion Volume (mL)	Total Infusion Volume (mL)
1 to 10.9	10	25
11 to 24.9	25	50
25 to 49.9	50	100
50 to 99.9	100	250
100 to 120.9	250	500

* The infusion volume should be based on the prescribed dose and should be prepared to a final KANUMA concentration of 0.1 mg/mL to 1.5 mg/mL.

** For patients with LAL deficiency presenting within the first 6 months of life who do not achieve an optimal clinical response with a dose of 1 mg/kg.

3. Mix gently by inversion. Do not shake the vials or the prepared infusion.
4. The solution should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be a clear to slightly opalescent, colorless to slightly colored solution. Thin, translucent particles or fibers may be present in the vials or diluted solution. Do not use if the solution is cloudy or if other particulate matter is observed.
5. Vials are for single-use only. Discard any unused product. Do not freeze.

2.3 Administration Instructions

Administer the diluted solution as an intravenous infusion using a low-protein binding infusion set with an in-line, low-protein binding 0.2 micron filter.

Infuse over at least 2 hours. Consider further prolonging the infusion time for patients receiving the 3 mg/kg dose or those who have experienced hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. A 1-hour infusion may be considered for those patients receiving the 1 mg/kg dose who tolerate the infusion.

2.4 Storage of Diluted Solution

KANUMA contains no preservatives; therefore, product should be used immediately after dilution. If immediate use is not possible, the diluted product may be stored up to 24 hours in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze or shake. Protect from light.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 20 mg/10 mL (2 mg/mL) solution in single-use vials.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in KANUMA-treated patients. In clinical trials, 3 of 106 (3%) patients treated with KANUMA experienced signs and symptoms consistent with anaphylaxis. These patients experienced reactions during infusion with signs and symptoms including chest discomfort, conjunctival injection, dyspnea, generalized and itchy rash, hyperemia, swelling of eyelids, rhinorrhea, severe respiratory distress, tachycardia, tachypnea, and urticaria. Anaphylaxis has occurred as early as the sixth infusion and as late as 1 year after treatment initiation.

In clinical trials, 21 of 106 (20%) KANUMA-treated patients, including 9 of 14 (64%) infants and 12 of 92 (13%) pediatric patients, 4 years and older, and adults, experienced signs and symptoms either consistent with or that may be related to a hypersensitivity reaction. Signs and symptoms of hypersensitivity reactions, occurring in two or more patients, included abdominal pain, agitation, fever, chills, diarrhea, eczema, edema, hypertension, irritability, laryngeal edema, nausea, pallor, pruritus, rash, and vomiting. The majority of reactions occurred during or within 4 hours of the completion of the infusion. Patients were not routinely pre-medicated prior to infusion of KANUMA in these clinical trials.

Due to the potential for anaphylaxis, appropriate medical support should be readily available when KANUMA is administered. If anaphylaxis occurs, immediately discontinue the infusion and initiate appropriate medical treatment. Observe patients closely during and after the infusion. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis, and instruct them to seek immediate medical care should signs and symptoms occur.

The management of hypersensitivity reactions should be based on the severity of the reaction and may include temporarily interrupting the infusion, lowering the infusion rate, and/or treatment with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids. If interrupted, the infusion may be resumed at a slower rate with increases as tolerated. Pre-treatment with antipyretics and/or antihistamines may prevent subsequent reactions in those cases where symptomatic treatment was required. If a severe hypersensitivity reaction occurs, immediately discontinue the infusion and initiate appropriate medical treatment.

Consider the risks and benefits of re-administering KANUMA following a severe reaction. Monitor patients, with appropriate resuscitation measures available, if the decision is made to re-administer the product.

5.2 Hypersensitivity to Eggs or Egg Products

KANUMA is produced in the egg whites of genetically engineered chickens. Patients with a known history of egg allergies were excluded from the clinical trials. Consider the risks and benefits of treatment with KANUMA in patients with known systemic hypersensitivity reactions to eggs or egg products.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

In clinical trials, a total of 106 patients received treatment with KANUMA. The data described below reflect exposure to KANUMA in 75 patients who received KANUMA at dosages up to 3 mg/kg once weekly in clinical trials:

- Nine patients (5 males, 4 females) who had growth failure or other evidence of rapidly progressive LAL deficiency presenting within the first 6 months of life received KANUMA for up to 165 weeks (median 60 weeks) at escalating doses ranging between 0.35 mg/kg and 5 mg/kg once weekly *[see Clinical Studies (14.1)]*. The recommended initial dosage for these patients is 1 mg/kg escalating to 3 mg/kg once weekly *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- 66 pediatric and adult patients with LAL deficiency aged 4 to 58 years (33 males, 33 females) received KANUMA 1 mg/kg every other week up to 36 weeks.

Table 2 summarizes the most common adverse reactions occurring in >30% of patients with rapidly progressive LAL deficiency presenting within the first 6 months of life receiving KANUMA.

Table 2: Most Common Adverse Reactions* in Patients with Rapidly Progressive LAL Deficiency Presenting within the First 6 Months of Life

Adverse Reactions	**KANUMA N=9**
	n (%)
Diarrhea	6 (67)

Vomiting	6 (67)
Fever	5 (56)
Rhinitis	5 (56)
Anemia	4 (44)
Cough	3 (33)
Nasopharyngitis	3 (33)
Urticaria	3 (33)

* Reported in more than 30% of patients receiving KANUMA

Other less common adverse reactions reported in patients with rapidly progressive disease presenting within the first 6 months of life who received KANUMA included hypotonia, decreased oxygen saturation, retching, sneezing, and tachycardia.

Table 3 summarizes the most common adverse reactions that occurred in ≥8% of pediatric and adult patients with LAL deficiency receiving KANUMA at a dosage of 1 mg/kg once every other week during the 20-week double-blind treatment period *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Table 3: Most Common Adverse Reactions* in Pediatric and Adult Patients with LAL Deficiency

Adverse Reactions	**KANUMA N = 36**	**Placebo N = 30**
	n (%)	**n (%)**
Headache	10 (28)	6 (20)
Fever	9 (25)	7 (23)
Oropharyngeal pain	6 (17)	1 (3)
Nasopharyngitis	4 (11)	3 (10)
Asthenia	3 (8)	1 (3)
Constipation	3 (8)	1 (3)
Nausea	3 (8)	2 (7)

* Reported in at least 8% of pediatric and adult patients receiving KANUMA and at a higher incidence than in patients receiving placebo

Other less common adverse reactions reported in pediatric and adult patients who received KANUMA included anxiety and chest discomfort.

Hyperlipidemia

Increases in circulating LDL-cholesterol (LDL-c) and triglycerides above pre-treatment values were observed in 29 of 36 (81%) and 21 of 36 (58%) patients, respectively, at 2 and 4 weeks following initiation of KANUMA *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. The maximum mean percentage increase was 18% for LDL-c at Week 2 and 5% for triglycerides at Week 4.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. Patients have developed anti-drug antibodies (ADA) to KANUMA. Immunogenicity assay results are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay and may be influenced by several factors such as: assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to KANUMA with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Patients with Rapidly Progressive LAL Deficiency Presenting within the First 6 Months of Life

Seven of the 9 infants with rapidly progressive disease had at least one post-treatment ADA assessment, and 4 of these 7 (57%) patients developed ADA during treatment with KANUMA. Two of the 4 ADA-positive patients were determined to be positive for neutralizing antibodies that inhibit *in vitro* enzyme activity and cellular uptake of the enzyme. At the time of initial ADA positivity, 3 patients were receiving a dosage of 1 mg/kg once weekly and 1 patient was receiving a dosage of 3 mg/kg once weekly. Three of the 4 ADA-positive patients had ADA titers monitored from the initiation of treatment, and developed measureable ADA titers within the first 2 months of exposure. One of the 4 ADA-positive patients had persistent ADA titers. ADA titers decreased to undetectable levels in the remaining 3 patients while receiving continued treatment at a dosage of 3 mg/kg once weekly.

Hypersensitivity reactions occurred in all 4 of the ADA-positive patients, whereas they occurred in only 1 of the 3 ADA-negative patients. None of the patients discontinued treatment. In 1 patient, decreased growth velocity in a setting of neutralizing antibodies to KANUMA was observed.

Pediatric and Adult Patients with LAL Deficiency

Five of 35 (14%) KANUMA-treated pediatric and adult patients who completed the 20-week double-blind period of study treatment developed ADA. All patients were receiving 1 mg/kg once every other week. All 5 ADA-positive patients first developed measurable ADA titers within the first 3 months of exposure. Two of the 5 ADA-positive patients had a measurable ADA titer at only one time point. In the 3 patients with measurable ADA titers at multiple time points, ADA titers decreased to undetectable levels during continued treatment. Two patients developed *in vitro* neutralizing antibodies during the open-label extension phase after 20 weeks and 52 weeks of treatment with KANUMA, respectively. There is no clear association between the development of ADA and decreased efficacy in pediatric and adult patients treated with KANUMA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on KANUMA in pregnant women to inform any drug-associated risk. Animal reproductive studies conducted with sebelipase alfa showed no evidence of embryolethality, fetotoxicity, teratogenicity, or abnormal early embryonic development at dosages up to 164 and 526 times the human dosage of 1 mg/kg every other week (based on AUC) in rats and rabbits, respectively.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Animal Data

Sebelipase alfa administered during the period of organogenesis to rats (on gestation days 6, 9, 12, 15 and 17) and rabbits (on gestation days 7, 10, 13, 16 and 19) at intravenous doses up to 60 and 50 mg/kg, respectively, (approximately164 and 526 times the human AUC of 1387 ng.h/mL at 1 mg/kg dose administered once every other week, respectively) did not cause any adverse effects on embryofetal development. A pre- and postnatal development study in rats showed no evidence of adverse effects on pre- and postnatal development at intravenous doses (administered on gestation days 6, 9, 12, 15, 18, and 20 and days 4, 7, 10, 14, and 17 postpartum) of sebelipase alfa up to 60 mg/kg/day (approximately 164 times the human AUC of 1387 ng.h/mL at 1 mg/kg dose administered once every other week).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of sebelipase alfa in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. It is not known if sebelipase alfa is present in animal milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KANUMA and any potential adverse effects on the breastfed infant from sebelipase alfa or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of KANUMA have been established in pediatric patients aged 1 month and older. Clinical trials with KANUMA were conducted in 56 pediatric patients (range 1 month to <18 years old) *[see Clinical Studies (14)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of KANUMA did not include any patients aged 65 years old and older. It is not known whether they respond differently than younger patients.

11 DESCRIPTION

KANUMA (sebelipase alfa) is a recombinant human lysosomal acid lipase (rhLAL). Lysosomal acid lipase (EC 3.1.1.13) is a lysosomal glycoprotein enzyme that catalyzes the hydrolysis of cholesteryl esters to free cholesterol and fatty acids and the hydrolysis of triglycerides to glycerol and free fatty acids.

KANUMA is produced by recombinant DNA technology in the egg white of eggs laid by genetically engineered chickens. Purified sebelipase alfa is a monomeric glycoprotein containing 6 N-linked glycosylation sites and has a molecular mass of approximately 55,000 daltons. The amino acid sequence for sebelipase alfa is the same as the amino acid sequence for human LAL. The specific activity of sebelipase alfa is 195 to 345 units/mg. One unit is the amount of enzyme activity that catalyzes the hydrolysis of 1 micromole of the synthetic substrate 4-methylumbelliferyl oleate per minute at 37°C under specified assay conditions.

KANUMA is supplied as a sterile, preservative-free, non-pyrogenic aqueous solution in single-use vials for intravenous infusion. Each vial contains sebelipase alfa 20 mg/10 mL. Each mL of solution contains sebelipase alfa (2 mg), citric acid monohydrate (1.57 mg), Human Serum Albumin (10 mg), and trisodium citrate dihydrate (13.7 mg) at pH 5.9.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LAL deficiency is an autosomal recessive lysosomal storage disorder characterized by a genetic defect resulting in a marked decrease or loss in activity of the lysosomal acid lipase (LAL) enzyme. The primary site of action of the LAL enzyme is the lysosome, where the enzyme normally causes the breakdown of lipid particles including LDL-c. Deficient LAL enzyme activity results in progressive complications due to the lysosomal accumulation of cholesteryl esters and triglycerides in multiple organs, including the liver, spleen, intestine, and the walls of blood vessels. The resulting lipid accumulation in the liver may lead to increased liver fat content and progression of liver disease, including fibrosis and cirrhosis. Lipid accumulation in the intestinal wall leads to malabsorption and growth failure. In parallel, dyslipidemia due to impaired degradation of lysosomal lipid is common with elevated LDL-c and triglycerides and low HDL-cholesterol (HDL-c).

Sebelipase alfa binds to cell surface receptors via glycans expressed on the protein and is subsequently internalized into lysosomes. Sebelipase alfa catalyzes the lysosomal hydrolysis of cholesteryl esters and triglycerides to free cholesterol, glycerol and free fatty acids.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical trials, after initiation of dosing with KANUMA, breakdown of accumulated lysosomal lipid led to initial increases in LDL-c and triglycerides within the first 2 to 4 weeks of treatment. In general, following increases in LDL-c and triglycerides, these parameters decreased to below pre-treatment values within 8 weeks of treatment with KANUMA.

In all patients with elevated alanine aminotransferase (ALT) values at baseline (82 of 84 patients in clinical trials), reductions in ALT values were observed, generally within 2 weeks after initiation of treatment with KANUMA. Treatment interruption resulted in increases in LDL-c and ALT values and decreases in HDL-c.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic profile of sebelipase alfa was nonlinear with a greater than dose-proportional increase in exposure between 1 and 3 mg/kg based on non-compartmental analysis of data from 26 adults. No accumulation was observed following once weekly or once every other week dosing.

Using a population pharmacokinetic model, sebelipase alfa pharmacokinetic parameters were estimated for 65 pediatric and adult patients who received intravenous infusions of KANUMA at 1 mg/kg at Week 22 (Table 4); 24 patients were 4 to 11 years old, 23 were 12 to 17 years old, and 18 were adults. The pharmacokinetic profiles of sebelipase alfa were similar between adolescents and adults. The T_{max} and $T_{1/2}$ were similar across all age groups.

Table 4: Mean (SD) Pharmacokinetics Parameters at Week 22 in Pediatric and Adult Patients Receiving 1 mg/kg Once Every Other Week

Parameter	4-11 years old	12-17 years old	≥18 years old
	N=24	N=23	N=18
AUC (ng·hr/mL)	942 (388)	1454 (699)	1861 (599)
C_{max} (ng/mL)	490 (205)	784 (480)	957 (303)
T_{max} (hr)	1.3 (0.6)	1.1 (0.3)	1.3 (0.6)
CL (L/hr)	31.1 (7.1)	37.4 (12.4)	38.2 (12.5)
V_c (L)	3.6 (3.0)	5.4 (2.4)	5.3 (1.6)
$T_{1/2}$ (min)	5.4 (4.3)	6.6 (3.7)	6.6 (3.7)

Parameter values were estimated using a population pharmacokinetic model.

AUC = Area under the plasma concentration time curve. C_{max} = Maximum concentration. T_{max} = Time to maximum concentration. CL = Clearance. V_c = Central volume of distribution. $T_{1/2}$ = Half-life.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to evaluate carcinogenic potential or studies to evaluate mutagenic potential have not been performed with sebelipase alfa. Sebelipase alfa at intravenous doses up to 60 mg/kg administered twice weekly (approximately 164 times the human AUC of 1387 ng.h/mL at 1 mg/kg dose administered once every other week) was found to have no adverse effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In a rat disease model of LAL deficiency that exhibits several abnormalities analogous to the human disease, sebelipase alfa administered intravenously at dosages up to 3 mg/kg once weekly showed improvements in survival, body weight gain, organ weight reduction, reduction in serum transaminases (ALT and aspartate aminotransferase [AST]), reduction in serum and hepatic lipids, and improvement in liver histopathology.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Patients with Rapidly Progressive LAL Deficiency Presenting within the First 6 Months of Life

A multicenter, open-label, single-arm clinical study of KANUMA was conducted in 9 infants with LAL deficiency who had growth failure or other evidence of rapidly progressive disease prior to 6 months of age. The age range at entry was 1 to 6 months. Patients received KANUMA at 0.35 mg/kg once weekly for the first 2 weeks and then 1 mg/kg once weekly. Due to suboptimal clinical response, doses in all 6 surviving patients were escalated to 3 mg/kg once weekly, between 4 and 88 weeks (median 11 weeks) after starting treatment at 1 mg/kg. In one patient, the dose was escalated to 5 mg/kg once weekly at Week 88 due to decreased growth velocity in a setting of positive neutralizing anti-drug antibodies to KANUMA. The recommended dosage for these patients is 1 mg/kg to 3 mg/kg once weekly *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Efficacy of KANUMA was assessed by comparing the survival of 9 KANUMA-treated patients at 12 months of age with an untreated historical cohort of 21 patients with a similar age at disease presentation and clinical characteristics. Of the 9 KANUMA-treated infants, 6 patients survived beyond 12 months of age, compared to 0 of 21 patients in the historical cohort, all of whom died by 8 months of age. The median age of the 6 surviving KANUMA-treated patients was 18.1 months (range 12 to 42.2 months).

Following initiation of treatment with KANUMA 1 mg/kg once weekly, weight-for-age z-scores improved in 3 of 5 surviving patients with growth failure, and all 6 surviving patients demonstrated improvements in weight-for-age z-scores following dose escalation to 3 mg/kg once weekly.

14.2 Pediatric and Adult Patients with LAL Deficiency

The safety and efficacy of KANUMA were assessed in 66 pediatric and adult patients with LAL deficiency, aged 4 to 58 years (71% were less than 18 years old), in a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Patients were randomized to receive KANUMA at a dosage of 1 mg/kg (n=36) or placebo (n=30) once every other week for 20 weeks in the double-blind period. Sixty-two of the 66 (94%) patients had LDL-c of 130 mg/dL or greater at study entry. The majority of patients (58%) had LDL-c above 190 mg/dL at study entry, and 24% of patients with LDL-c above 190 mg/dL remained on lipid lowering medications.

At the completion of the 20-week double-blind period of the trial, a statistically significant improvement in percent change from baseline in LDL-c was observed in the KANUMA-treated group as compared to the placebo group (mean difference and 95% C.I.: -22%, [-33%, -15%]; $p<0.0001$). LDL-c of less than 130 mg/dL was achieved in 13 of 32 (41%; 95% C.I.: [24%, 58%]) KANUMA-treated patients and in only 2 of 30 (7%; 95% C.I.: [0%, 16%]) placebo-treated patients with baseline LDL-c of 130 mg/dL or greater. A statistically significant improvement in percent change from baseline at 20 weeks was also observed in the KANUMA-treated group compared to the placebo group for other parameters related to LAL deficiency, including decreases in non-HDL-c (mean difference and 95% C.I.: -21%, [-30%, -15%]; $p<0.0001$) and triglycerides (mean difference and 95% C.I.: -14%, [-28%, -1%]; $p=0.0375$), and increases in HDL-c (mean difference and 95% C.I.: 20%, [12%, 26%]; $p<0.0001$). The effect of KANUMA on cardiovascular morbidity and mortality has not been established.

Patients treated with KANUMA had larger reductions from baseline in ALT values and liver fat content (measured by MRI), compared to patients treated with placebo. The significance of these findings as they relate to progression of liver disease in LAL deficiency has not been established.

Open-label Extension

Pediatric and adult patients who participated in the randomized, placebo-controlled trial were eligible to continue treatment in an open-label extension. Sixty-five of 66 patients (98%) entered the open-label period in which all patients received KANUMA at a dosage of 1 mg/kg once every other week. During the open-label extension, patients treated with KANUMA for up to 36

weeks demonstrated improvements in lipid parameters, including LDL-c and HDL-c levels, and ALT.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KANUMA 20 mg/10 mL vials are supplied as a sterile, preservative-free, nonpyrogenic solution in single-use, glass vials.

NDC 25682-007-01: 20 mg/10 mL vial

Store KANUMA under refrigeration between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light. Do not shake or freeze the vials.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis

Advise patients and caregivers that reactions related to administration and infusion may occur during and after KANUMA treatment, including life-threatening anaphylaxis and severe hypersensitivity reactions. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis and hypersensitivity reactions, and have them seek immediate medical care should signs and symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Manufactured by:
Alexion Pharmaceuticals Inc.
Cheshire, CT 06410
US License Number: 1743
1-888-765-4747 (phone)

KANUMA is a trademark of Alexion Pharmaceuticals Inc.

添付文書の重要点
これらの重要点には、カヌマの安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が盛り込まれているわけではない。カヌマに関する添付文書（全文）を参照のこと。

カヌマ（セベリパーゼ　アルファ）静注用製剤

初回米国承認：2015 年

---------- **効能・効果**----------
カヌマ™は、ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症の診断を受けた患者の治療に適用されるリソソームに存在するコレステロールエステル及びトリアシルグリセロールに特異的な加水分解酵素である（1 項）。
---------- **用法・用量**----------
生後 6 ヵ月以内に急速進行性LAL欠損症を呈した患者：推奨開始用量は、1 mg/kgの週 1 回静脈内投与である。十分な臨床効果が認められなかった患者は、3 mg/kg週 1 回投与への増量を行う（2.1 項）。

小児及び成人のLAL欠損患者：推奨用量は、1 mg/kgの隔週静脈内投与である（2.1 項）。

投与方法（2.3 項）：

- 2 時間以上かけて投与すること。
- 3 mg/kg を投与する場合や過敏症が発現した場合は、投与時間のさらなる延長を考慮すること。
- 投与に忍容性が認められる患者には 1 mg/kg の用量に対して投与時間を 1 時間に短縮することを考慮すること。

----------**剤形及び含量** ----------
注射剤：単回使用バイアルの 20 mg/10 mL（2 mg/mL）溶液（3 項）
----------**禁忌** ----------
なし（4 項）

----------**警告及び使用上の注意** ----------
- アナフィラキシーを含む過敏症：投与中及び投与後の患者を観察すること。反応の重症度に応じて、投与の中断又は投与速度の減速を検討すること。重度の過敏性反応が生じた場合、投与を直ちに中止し、適切な治療を開始すること。対症療法を要する例では、解熱剤及び／又は抗ヒスタミン剤の前投与により、次回投与時の症状発現を防ぐことがある（5.1 項）。
- 卵又は卵製品に対する過敏症：卵又は卵製品に対する既知の全身性過敏性反応を有する患者に対しては、本剤による治療のリスクとベネフィットについて考慮すること（5.2 項）。

---------- **副作用**----------
最も多く認められる副作用は、以下の通りである：
- 生後 6 ヵ月以内に急速進行性の症状を呈した患者（30%以上）：下痢、嘔吐、発熱、鼻炎、貧血、咳嗽、鼻咽頭炎、蕁麻疹（6.1 項）
- 小児及び成人患者（8%以上）：頭痛、発熱、口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、無力症、便秘、悪心（6.1 項）

副作用が疑われる事象は、Alexion 社（1-844-259-6783）又は FDA（1-800-FDA-1088）若しくは *www.fda.gov/medwatch*）に報告すること。

患者に伝えるべき情報については 17 項を参照のこと。

改訂：［2015 年 12 月］

添付文書（全文）：目次*

1. 効能・効果
2. 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 調製法
2.3 用法
2.4 希釈用液の保存
3. 剤形及び含量
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
5.1 アナフィラキシーを含む過敏症
6. 副作用
6.1 臨床試験
高脂血症
6.2 免疫原性
8. 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11. 組成・性状
12. 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態学
13. 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2 動物における毒性及び／又は薬理
14. 臨床試験
14.2 小児及び成人のLAL欠損症患者
16. 包装／保存及び取扱い
17. 患者に伝えるべき情報

*添付文書（全文）から省略された項目又は小項目は記載していない。

添付文書（全文）

1. 効能・効果

カヌマ™はライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症の診断を受けた患者の治療に適用する。

2. 用法・用量

2.1 推奨用量

生後 6 ヵ月以内に急速進行性LAL欠損症を呈した患者：
推奨開始用量は、1 mg/kg の週 1 回静脈内投与である。十分な臨床効果が認められなかった患者は、3 mg/kg 週 1 回投与への増量を行う。

小児及び成人のLAL欠損症患者：
推奨用量は、1 mg/kg の隔週静脈内投与である。

2.2 調製法

本剤は静脈内投与のみに使用すること。本剤は以下の手順で調製すること。

1. 患者の体重及び 1 mg/kg 又は 3 mg/kg の推奨用量に基づき、以下の式（a～b）を用いて必要なバイアル数を決めること：
   a. 総投与量（mg）＝患者の体重（kg）×推奨用量（mg/kg）
   b 総バイアル数＝総投与量（mg）を 20 mg/バイアルで割った値
2. バイアル数は切り上げて整数とし、必要数のバイアルを冷蔵庫から取り出して室温にもどすこと。
   a. 計算された総投与量の液量（mL）＝総投与量（mg）を 2 mg/mL 濃度で割った値。
   b. 希釈に用いる 0.9%塩化ナトリウムの液量（mL）＝患者の体重に対する総投与液量（mL）（表 1 参照）－計算された総投与量の液量（mL）

表 1：総投与液量*

体重範囲（kg）	1 mg/kg	3 mg/kg**
	総投与液量（mL）	総投与液量（mL）
1-10.9	10	25
11-24.9	25	50
25-49.9	50	100
50-99.9	100	250
100-120.9	250	500

*投与液量は処方用量に基づいて決定し、本剤の最終濃度を 0.1 mg/mL～1.5 mg/mL となるように調製すること。

**生後 6 ヵ月以内に LAL 欠損症を呈し 1 mg/kg の用量で十分な臨床効果が得られなかった患者。

3. 静かに転倒混和し、バイアル又は調製した溶液を振盪しないこと。

4. 投与前に目視にて、粒子や変色がないか確認すること。溶液は、無色～わずかに着色した、澄明～わずかに乳白色を呈する液である。バイアル又は希釈した溶液中に、薄く半透明の微粒子又は繊維を認めることがある。溶液中に混濁又は粒子が認められる場合は使用しないこと。

5. バイアルは単回使用に限る。未使用の製品は廃棄すること。凍結してはならない。

2.3 用法

静注製剤として希釈した溶液は、0.2 μm のタンパク低結合性インラインフィルターを装着したタンパク低結合性輸液セットを用いて投与すること。

約 2 時間以上をかけて点滴静注すること。3 mg/kg 用量の投与を受ける患者又は過敏性反応を経験した患者に対しては、投与時間のさらなる延長を考慮すること*［「警告及び使用上の注意」(5.1 項）参照］*。投与に忍容性が認められる 1 mg/kg 用量の投与を受けている患者に対しては、1 時間投与を考慮してもよい。

2.4 希釈用液の保存

本剤は保存剤を含有しないため、本剤希釈後は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合には、希釈後の溶液を 2～8°C（36～46°F）で最長 24 時間、冷蔵庫で保存することが可能である。凍結及び振盪しないこと。遮光すること。

3. 剤形及び含量

注射剤：単回使用バイアル入り 20 mg/10 mL（2 mg/mL）の溶液

4. 禁忌

なし

5. 警告及び使用上の注意

5.1 アナフィラキシーを含む過敏症

本剤投与を受けた患者にアナフィラキシーを含む過敏症が報告されている。臨床試験において、本剤投与患者 106 例中 3 例（3%）が、アナフィラキシーと一致する徴候及び症状を経験した。こ

れらの患者は胸部不快感、結膜充血、呼吸困難、全身性及びそう痒性皮疹、充血、眼瞼腫脹、鼻漏、重度の呼吸窮迫、頻脈、頻呼吸、蕁麻疹などの徴候及び症状の投与中反応を経験した。アナフィラキシーは、6 回目投与の早い時期と投与開始後 1 年の遅い時期に発生した。

臨床試験において、乳児患者 14 例中 9 例（64%）及び 4 歳以上の小児及び成人患者 92 例中 12 例（13%）を含む本剤投与患者 106 例のうち 21 例（20%）が、過敏性反応と一致する又は関連する可能性がある徴候及び症状を経験した。過敏性反応の徴候及び症状のうち 2 例以上に生じたものは、腹痛、激越、発熱、悪寒、下痢、湿疹、浮腫、高血圧、易刺激性、喉頭浮腫、悪心、蒼白、そう痒症、発疹及び嘔吐であった。これらの多くは投与中又は投与終了後 4 時間以内に発生した。患者は、これらの臨床試験において本剤投与前に常用的に前投薬されていなかった。

アナフィラキシーの可能性があるため、本剤が投与される際に適切な医学的サポートがすぐに行えるようにすること。アナフィラキシーが発現した場合は、直ちに投与を中止し、適切な医学的治療を開始すること。投与中及び投与後の患者を注意深く観察すること。アナフィラキシーの徴候及び症状について患者に説明し、徴候や症状が生じた場合には直ちに医療機関を受診又は医療機関に連絡するよう指導すること。

過敏性反応の管理は、反応の程度に基づいて行い、一時的な投与中断、投与速度の減速、及び／又は抗ヒスタミン剤、解熱剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を行ってもよい。投与を中断した場合には、投与速度を減速した上で投与を再開し、忍容性を確認しながら投与速度を上げること。対症療法を要する場合において解熱剤及び／又は抗ヒスタミン剤の前投与は、続いて起こる反応を防ぐ可能性がある。重度の過敏性反応が発生した場合は、投与を直ちに中止し、適切な医学的治療を開始すること。

重度の反応発現後、本剤を再投与することのリスクとベネフィットを考慮すること。本剤を再投与する際は、適切な蘇生処置が行えるようにした上で患者を観察すること。

6. 副作用

6.1 臨床試験

臨床試験は様々に異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率を、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験での副作用発現率は、実臨床での発現率を反映していない可能性がある。

臨床試験において、計 106 例が本剤の投与を受けた。以下に示すデータは、臨床試験において 3 mg/kg 週 1 回までの用量で本剤の投与を受けた患者 75 例の本剤暴露を反映している。

- 生後 6 ヵ月以内に呈する成長不全又は急速進行性 LAL 欠損症を有する 9 例（男性 5 例、女性 4 例）は、本剤を週 1 回 0.35 mg/kg～5 mg/kg の間で増量して最長 165 週間（中央値 60 週間）投与した*［「臨床試験」（14.1 項）参照］*。これらの患者に対する推奨開始用量は、1 mg/kg で、3 mg/kg 週 1 回投与への増量が可能である*［「用法・用量」（2.1 項）参照］*。

- 4～58 歳（男性 33 例、女性 33 例）の小児及び成人の LAL 欠損症患者 66 例は、最長 36 週間まで、本剤 1 mg/kg を隔週投与した。

表 2 に、生後 6 ヵ月以内に急速進行性 LAL 欠損症を呈し、本剤の投与を受けた患者の 30%超に発現した副作用を要約して示す。

表 2:生後 6 ヵ月以内に急速進行性 LAL 欠損症を呈する患者において最も多く認められた副作用*

副作用	**本剤 N＝9**
	n (%)
下痢	6 (67)
嘔吐	6 (67)
発熱	5(56)
鼻炎	5 (56)
貧血	4 (44)
咳嗽	3 (33)
鼻咽頭炎	3 (33)
蕁麻疹	3 (33)

*本剤の投与を受けた患者の 30%超に報告された副作用。

生後 6 ヵ月以内に急速進行性の症状を呈し、本剤の投与を受けた患者に報告されたより発現率が低かったその他の副作用には、筋緊張低下、酸素飽和度低下、レッチング、くしゃみ、頻脈が含まれた。

表 3 は、20 週間の二重盲検投与期間中に本剤 1 mg/kg 隔週投与を受けている小児及び成人の LAL 欠損症患者の 8%以上に発現した最も多く認められた副作用を要約している*［「臨床試験」（14.2 項）参照］*。

表 3：小児及び成人の LAL 欠損症患者において最も多く認められた副作用*

副作用	**本剤 N＝36**	**プラセボ N＝30**
	n (%)	**n (%)**
頭痛	10 (28)	6 (20)
発熱／体温上昇	9 (25)	7 (23)

口腔咽頭痛	6 (17)	1 (3)
鼻咽頭炎	4 (11)	3 (10)
無力症	3 (8)	1 (3)
便秘	3 (8)	1 (3)
悪心	3 (8)	2 (7)

*本剤の投与を受けた小児及び成人患者の 8%以上に報告され、かつプラセボ投与群よりも発現率が高かった副作用。

本剤の投与を受けた小児及び成人患者に報告された、より発現率が低かったその他の副作用には、不安及び胸部不快感が含まれた。

高脂血症

本剤の投与開始後 2 及び 4 週目に、投与前値を上回る血中 LDL コレステロール（LDL-c）及びトリグリセリドの上昇が、それぞれ 36 例中 29 例（81%）、36 例中 21 例（58%）に観察された［*「臨床薬理学」（12.2 項）参照*］。最大平均百分率増加は、2 週目で LDL-c の 18%、トリグリセリドでは 4 週目で 5%であった。

6.2 免疫原性

すべての治療性タンパク質と同様に、免疫原性の可能性がある。患者は、本剤に対する抗薬物抗体（ADA）を発現した。免疫原性測定結果は、その測定系の感度及び特異性に高く依存し、また、測定方法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬や基礎疾患のような複数の要因により影響を受ける可能性がある。こうした理由から、本剤に対する抗体の発生率と他剤に対する抗体の発生率との比較は、誤った解釈を導く可能性がある。

生後 6 ヵ月以内に急速進行性LAL欠損症を呈した患者

急速進行性の症状を有する乳児患者 9 例中 7 例が少なくとも投与後 1 回の ADA の評価を受け、7 例中 4 例（57%）が本剤の投与期間中に ADA を発現した。ADA が陽性であった 4 例中 2 例は、*in vitro* にて酵素活性及び酵素の細胞内取込みを阻害する中和抗体陽性であると判定された。初回の ADA 陽性判定時点で、3 例が週 1 回 1 mg/kg の投与を受けており、1 例が週 1 回 3 mg/kg の投与を受けていた。ADA が陽性の 4 例中 3 例は、投与開始時から ADA 抗体価がモニターされており、投与開始後 2 ヵ月以内に測定可能な ADA 抗体価が認められた。ADA が陽性であった 4 例中 1 例は、持続的な ADA 抗体価を持っていた。ADA 抗体価は、その後も週 1 回 3 mg/kg で投与継続された残りの 3 例では、投与期間中に検出不能なレベルまで低下した。

過敏性反応は、ADA が陽性であった 4 例すべてにおいて発現したが、この過敏性反応は、ADA 陰性患者 3 例中 1 例にのみ発現した。投与を中止した患者は、いなかった。1 例において、本剤

に対する中和抗体に伴い、成長速度の低下が観察された。

小児及び成人のLAL欠損症患者
本剤の投与を受け、20 週間の二重盲検投与期間を完了した小児及び成人患者 35 例中 5 例（14%）が ADA を発現した。いずれの患者も 1 mg/kg の隔週投与を受けていた。ADA 陽性患者 5 例すべてが、投与開始後 3 ヵ月以内に最初の測定可能な ADA 抗体価を発現した。ADA 陽性の 5 例中 2 例は、1 時点のみで測定可能な ADA 抗体価を持っていた。複数の時点で測定可能な ADA 抗体価を有する 3 例は、ADA 抗体価はその後も継続された投与期間中に検出不能なレベルまで低下した。2 例は、それぞれ 20 及び 52 週間後の非盲検延長期間中に、*in vitro* 中和抗体を発現した。本剤の投与を受けた小児及び成人患者において、ADA の発現と治療効果減弱との明らかな関連はない。

8. 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要
何らかの薬剤関連性リスクを知らせるため、妊婦における本剤についての利用可能なデータはない。セベリパーゼ アルファを用いた動物の生殖試験は、1 mg/kg 隔週投与のヒト用量の 164 及び 526 倍までの用量（AUC に基づく）をそれぞれラット及びウサギに投与したところ、胚致死性、胎児毒性、催奇形性及び初期胚発生異常の証拠を示さなかった。

この集団における主要な先天異常や流産の背景リスクは、不明である。米国の一般集団において、臨床的に確認された妊娠における主要な先天異常と流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%、及び 15～20%である。

動物データ
ラット（妊娠 6、9、12、15 及び 17 日目）及びウサギ（妊娠 7、10、13、16 及び 19 日目）の器官形成期に、セベリパーゼ アルファをそれぞれ 60 及び 50 mg/kg（1 mg/kg 隔週投与時のヒト AUC 1387 ng·h/mL のそれぞれ約 164 及び 526 倍）までの用量で静脈内投与したところ、胚胎児発生への何らかの有害作用を引き起こさなかった。ラットの出生前及び出生後発生試験において、セベリパーゼ アルファを 60 mg/kg/日（1 mg/kg 隔週投与時のヒト AUC 1387 ng·h/mL の約 164 倍）までの用量で静脈内投与（妊娠 6、9、12、15、18 及び 20 日目、生後 4、7、10、14 及び 17 日目に投与）で、出生前及び出生後発生への有害作用を示す証拠は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要
セベリパーゼ アルファのヒト母乳中への移行、授乳児への影響又は母乳産生への影響を示すデー

タはない。動物においてセベリパーゼ アルファが乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳の成長上及び健康上のベネフィットは、本剤に対する母体の臨床上の必要性と、セベリパーゼ アルファから又は母体の基礎的状態から授乳児への何らかの潜在的有害作用の可能性とともに考慮すること。

8.4 小児への投与

本剤の安全性と有効性は、生後 1 ヵ月及びそれ以上の年齢における小児患者において確認されている。本剤の臨床試験は、小児患者 56 例（生後 1 ヵ月から 18 歳未満）を対象に実施された［*「臨床試験」（14 項）参照*］。

8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験には 65 歳以上の患者は組み入れられなかった。これらの患者が若年患者と異なる治療反応性を示すかどうかは不明である。

11. 組成・性状

カヌマ（セベリパーゼ　アルファ）は、遺伝子組換えヒトリソソーム酸性リパーゼ（rhLAL）製剤である。リソソーム酸性リパーゼ（EC 3.1.1.13）は、コレステロールエステルの遊離コレステロール及び遊離脂肪酸への加水分解、及びトリグリセリドのグリセロール及び遊離脂肪酸への加水分解を触媒するリソソーム糖タンパク質酵素である。

本剤は、遺伝子組換え DNA 技術による遺伝子操作ニワトリが生んだ卵の卵白から産生される。精製セベリパーゼ　アルファは、6 ヵ所の N 結合型糖鎖結合部位を有する単量体糖タンパク質であり、分子量は約 55,000 ダルトンである。セベリパーゼ　アルファのアミノ酸配列は、ヒト LAL のアミノ酸配列と同一である。セベリパーゼ　アルファの特異的活性は 195～345 単位/mg である。1 単位は、特定のアッセイの条件下、37°C で 1 分間あたり合成基質 4-メチルウンベリフェリルオレイン酸 1 μM の加水分解を触媒する酵素活性量である。

本剤は、無菌、保存剤を含有しない、非発熱物質の滅菌水溶液で、静脈内投与用の単回使用バイアルとして提供される。1 バイアル中、セベリパーゼ　アルファ 20 mg/10 mL を含有する。1 mL の溶液にセベリパーゼ　アルファ（2 mg）、クエン酸一水和物（1.57 mg）、ヒト血清アルブミン（10 mg）、クエン酸三ナトリウム二水和物（13.7 mg）を含み、pH は 5.9 である。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

LAL 欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとるライソゾーム病であり、遺伝的欠損によりリソソーム酸性リパーゼ（LAL）の酵素活性の著明な低下又は消失をきたすことを特徴とする。LAL 酵素の主な作用部位はリソソームであり、リソソームにおいて、通常、酵素が LDL-c を含む脂質粒子の分解を引き起こす。LAL の酵素活性欠損は、肝臓、脾臓、腸、血管壁などの複数の器官におけるリソソーム内へのコレステロールエステル及びトリグリセリドの蓄積による進行性の合併症を起こす。その結果、肝臓に脂質が蓄積起こると、肝脂肪含量の増加及び肝線維症や肝硬変などの肝疾患の進行を導く可能性がある。腸壁に脂質が蓄積すると、吸収不良及び成長不全をもたらす。同時に、リソソームの脂質の分解障害による脂質異常症が、LDL-c とトリグリセリドの上昇及び HDL-コレステロール（HDL-c）の低下を伴うことが多く認められる。

セベリパーゼ　アルファは、その表面に発現した糖鎖を介して細胞表面の受容体に結合し、リソソーム内に取り込まれる。セベリパーゼ アルファは、コレステロールエステル及びトリグリセリドの遊離コレステロール、グリセロール、遊離脂肪酸へのリソソーム加水分解を触媒する。

12.2 薬力学

臨床試験において、本剤の投与開始後、リソソーム内に蓄積した脂質の分解が、投与開始後 2～4 週以内に LDL-c 及びトリグリセリドの最初の上昇を導いた。一般的に、LDL-c 及びトリグリセリドの上昇後、これらのパラメータは本剤投与 8 週間内に投与前値未満まで低下した。

ベースライン時にアラニントランスフェラーゼ（ALT）値が上昇していたすべての患者（臨床試験の患者 84 例中 82 例）において、ALT 値の低下が、一般的に本剤投与開始後 2 週間以内に認められた。投与の中断は、LDL-c 値及び ALT 値の上昇及び HDL-c 値の低下を引き起こした。

12.3 薬物動態学

セベリパーゼ アルファの薬物動態プロファイルは、成人患者 26 例から得られるデータのノンコンパートメント解析に基づいて 1～3 mg/kg の用量範囲の曝露における用量比例的増加を上回り、非線形性を示した。週 1 回又は隔週投与での蓄積性は、認められなかった。

母集団薬物動態モデルを用いて、セベリパーゼ アルファの薬物動態パラメータは、22 週目で本剤 1 mg/kgの静脈内投与を受けた小児及び成人患者 65 例（24 例が 4～11 歳、23 例が 12～17 歳、18 例が成人）に対し推定された（表 4）。セベリパーゼ アルファの薬物動態プロファイルは、思春期青年と成人で同様であった。T_{max}及び$T_{1/2}$はいずれの年齢群にわたって同様であった。

表 4：1 mg/kg の隔週投与を受けた小児及び成人患者における 22 週目の平均（SD）薬物動態パラメータ

パラメータ	4～11 歳	12～17 歳	18 歳以上
	N＝24	N＝23	N＝18
AUC (ng·hr/mL)	942 (388)	1454 (699)	1861 (599)
C_{max} (ng/mL)	490 (205)	784 (480)	957 (303)
T_{max} (hr)	1.3 (0.6)	1.1 (0.3)	1.3 (0.6)
CL (L/hr)	31.1 (7.1)	37.4 (12.4)	38.2 (12.5)
V_c (L)	3.6 (3.0)	5.4 (2.4)	5.3 (1.6)
$T_{1/2}$ (min)	5.4 (4.3)	6.6 (3.7)	6.6 (3.7)

母集団薬物動態モデルを用いてパラメータ値を推定した。

AUC＝血中濃度－時間曲線下面積
C_{max}＝最高血中濃度
T_{max}＝最高血中濃度到達時間
CL＝クリアランス
V_c＝中央コンパートメントの分布容積
$T_{1/2}$＝半減期

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性を評価するための長期動物試験及び変異原性を評価するための試験は実施していない。セベリパーゼ　アルファを 60 mg/kg 週 2 回（1 mg/kg 隔週投与時のヒト AUC 1387 ng·h/mL の約 164 倍）までの用量で静脈内投与したところ、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対し有害作用を示さなかった。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

ヒト疾患と類似する複数の異常を示す LAL 欠損症ラットモデルに対し、セベリパーゼ　アルファを 3 mg/kg 週 1 回までの用量で静脈内投与したところ、生存率の改善、体重増加、臓器重量の減少、血清トランスアミナーゼ［ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST)］の低下、血清及び肝脂質の減少、肝組織病理の改善を示した。

14. 臨床試験

14.1　　生後 6 ヵ月以内に急速進行性 LAL 欠損症を呈した患者

本剤の多施設共同、非盲検、単群臨床試験は、生後 6 ヵ月未満で成長不全又は急速進行性の他の臨床的証拠を有する LAL 欠損症患者 9 例で実施された。試験組入れ時の年齢範囲は、生後 1～6 ヵ月であった。患者は、最初の 2 週間は 0.35 mg/kg を週 1 回、その後は 1 mg/kg を週 1 回の用量で本剤を投与した。最適以下の臨床効果のため、生存患者 6 例すべてで、1 mg/kg での投与開始 4 週間後から 88 週間後までの間（中央値 11 週間）に、3 mg/kg 週 1 回投与への増量が行われた。1

例において、本剤に対する抗薬物中和抗体が陽性となり成長速度が低下したため、88 週目に 5 mg/kg 週 1 回投与への増量が行われた。これらの患者に対する推奨用量は、1 mg/kg～3 mg/kg 週 1 回投与である*［「用法・用量」(2.1 項）参照］*。

本剤の有効性は、発病時の年齢及び臨床所見が同様であった患者 21 例から成る未治療のヒストリカルコホートと本剤の投与を受けた生後 12 ヵ月の患者 9 例の生存成績を比較することにより評価された。ヒストリカルコホートのすべての患者が生後 8 ヵ月までに死亡したので生存患者は 21 例中 0 例であったことと比べて、本剤の投与を受けた乳児患者 9 例中 6 例が生後 12 ヵ月を超えて生存した。本剤の投与を受けた生存患者 6 例の年齢の中央値は、18.1 ヵ月（12～42.2 ヵ月）であった。

本剤を 1 mg/kg 週 1 回の用量で投与開始後、成長不全が認められた生存患者 5 例中 3 例において体重年齢比 z スコアが改善し、3 mg/kg 週 1 回投与への増量後、生存した 6 例全例の体重年齢比 z スコアが改善した。

14.2 小児及び成人の LAL 欠損症患者

本剤の安全性及び有効性は、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験において 4～58 歳の小児・成人（71%が 18 歳未満）の LAL 欠損症患者 66 例で評価された。患者は、二重盲検期間の 20 週間に、隔週 1 回の本剤 1 mg/kg（n＝36）又はプラセボ（n＝30）投与を受けるために無作為に割り付けられた。試験組入れ時、66 例中 62 例（94%）は、LDL-c 値 130 mg/dL 以上であった。試験組入れ時、患者の大半（58%）は、LDL-c 値 190 mg/dL を上回っており、190 mg/dL を超える LDL-c 値を有する患者の 24%が脂質低下薬の投与を受けていた。

この試験の 20 週間の二重盲検期間終了時、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して、LDL-c のベースラインからの変化率に統計学的に有意な改善が認められた［差の平均及び 95% C.I.：-22%、（-33%、-15%）、p<0.0001］。本剤投与群では、ベースラインの LDL-c が 130 mg/dL 以上であった 32 例中 13 例［41%、95% C.I.：（24%、58%）］において LDL-c が 130 mg/dL 未満となったが、プラセボ投与群では 30 例中 2 例［7%、95% C.I.：（0%、16%）］のみであった。20 週目のベースラインからの変化率の統計学的に有意な改善が、非 HDL-c の低下（平均の差及び 95% C.I.：-21%、[-30%、-15%]、p<0.0001）、トリグリセリドの低下（平均の差及び 95% C.I.：-14%、[-28%、-1%]、p=0.0375）、HDL-c の上昇（平均の差及び 95% C.I.：20%、[12%、26%]、p<0.0001）を含む LAL 欠損症に関連する他のパラメータにおいて、プラセボ群と比べて本剤投与群で観察された。心血管系の罹患率や死亡率に及ぼす本剤が影響は、確認されていない。

本剤で治療された患者は、プラセボ投与群と比較して、ALT 値及び肝脂肪含量（MRI により測定）においてベースラインからの大幅な低下を有していた。LAL 欠損症における肝疾患の進行に関す

るこれらの所見の重要性は、確認されていない。

非盲検延長期
無作為化、プラセボ対照試験に参加した小児及び成人患者は、非盲検延長期において投与を継続することができた。非盲検期間へは 66 例中 65 例（98%）が移行し、全例が本剤 1 mg/kg の隔週投与を受けた。非盲検延長期中、本剤を最長 36 週間投与した患者は、LDL-c 値、HDL-c 値及び ALT 値を含む脂質パラメータに改善を認めた。

16. 包装／保存及び取扱い

カヌマ 20 mg/10 mL バイアルは、無菌、保存剤を含まない、非発熱物質の滅菌水溶液としてガラス製の単回使用バイアルで提供される。

NDC：25682-007-01：20 mg/10 mL バイアル

本剤は元の箱のまま 2～8°C（36～46°F）で冷蔵保存し、遮光すること。バイアルを振盪及び凍結してはならない。

17. 患者に伝えるべき情報

アナフィラキシーを含む過敏性反応
生命を脅かすアナフィラキシー及び重度の過敏症を含め本剤による投与及び注入に関連する反応が、本剤治療中及び治療後に発生する可能性があることを患者及びその介護者に忠告すること。アナフィラキシー及び過敏性反症の徴候及び症状について患者に説明すること、かつ、これらの症状が生じた場合には直ちに医療機関を受診又は医療機関に連絡するよう伝えること。[*「警告及び使用上の注意」（5.1 項）参照*]。

製造元：
Alexion Pharmaceuticals Inc.
Cheshire, CT 06410
米国許可番号：1743
1-888-765-4747（電話番号）

カヌマは Alexion Pharmaceuticals 社の登録商標である。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KANUMA 2 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate contains 2 mg sebelipase alfa*. Each vial of 10 ml contains 20 mg sebelipase alfa.

*Sebelipase alfa is produced in egg white of transgenic *Gallus* by recombinant DNA (rDNA) technology.

Excipient with known effect:
Each vial contains 33 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to slightly opalescent, colourless to slightly coloured solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

KANUMA is indicated for long-term enzyme replacement therapy (ERT) in patients of all ages with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency.

4.2 Posology and method of administration

KANUMA treatment should be supervised by a healthcare professional experienced in the management of patients with LAL deficiency, other metabolic disorders, or chronic liver diseases. KANUMA should be administered by a trained healthcare professional who can manage medical emergencies.

Posology
It is important to initiate treatment as early as possible after diagnosis of LAL deficiency.

For instructions on the preventive measures and monitoring of hypersensitivity reactions, see section 4.4. Following the occurrence of a hypersensitivity reaction, appropriate pre-treatment should be considered according to the standard of care (see section 4.4).

Infants (< 6 months of age)
The recommended starting dose in infants (< 6 months of age) presenting with rapidly progressive LAL deficiency is 1 mg/kg administered as an intravenous infusion once weekly. Dose escalation to 3 mg/kg once weekly should be considered based on clinical response.

Children and adults
The recommended dose in children and adults who do not present with rapidly progressive LAL deficiency prior to 6 months of age is 1 mg/kg administered as an intravenous infusion once every other week.

Special populations
Renal or hepatic impairment
No dosing adjustment is recommended in patients with renal or hepatic impairment based on current knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sebelipase alfa. See section 5.2.

Paediatric population
Administration of KANUMA to infants with confirmed multiple-organ failure should be at the discretion of the treating physician.

Overweight patients
The safety and efficacy of KANUMA in overweight patients have not been thoroughly evaluated and therefore no alternative dose regimens can be recommended for these patients at this time.

Elderly population (≥ 65 years old)
The safety and efficacy of KANUMA in patients older than 65 years have not been evaluated and no alternative dose regimens can be recommended for these patients. See section 5.1.

Method of administration
KANUMA is for intravenous use only.

The total volume of the infusion should be administered over approximately 2 hours. A 1-hour infusion may be considered after patient tolerability is established. The infusion period may be extended in the event of dose escalation.

KANUMA should be administered through a 0.2 μm filter (see section 6.6).

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Life-threatening hypersensitivity (anaphylactic reaction) to the active substance when attempts to rechallenge are unsuccessful, or to egg or any of the excipients listed in section 6.1, (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions including anaphylaxis
Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in patients treated with sebelipase alfa; see section 4.8. Therefore, appropriate medical support must be readily available when sebelipase alfa is administered. If severe reactions occur, the sebelipase alfa infusion should be immediately stopped and appropriate medical treatment should be initiated. The risks and benefits of re-administering sebelipase alfa following a severe reaction should be considered.

Following the first sebelipase alfa infusion, including the first infusion after a dose escalation, patients should be observed for 1 hour in order to monitor for any signs or symptoms of anaphylaxis or a severe hypersensitivity reaction.

The management of hypersensitivity reactions may include temporarily interrupting the infusion, lowering the infusion rate, and/or treatment with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids. For patients who have experienced allergic reactions during infusion, caution should be exercised upon re-administration. If interrupted, the infusion may be resumed at a slower rate with increases as tolerated. Pre-treatment with antipyretics and/or antihistamines may prevent subsequent reactions in those cases where symptomatic treatment was required.

In cases of severe infusion reactions and in cases of lack or loss of effect, patients should be tested for the presence of antibodies.

This medicinal product may contain traces of egg proteins. Patients with known egg allergies were excluded from clinical studies (see section 4.3).

Excipients
This medicinal product contains 33 mg sodium per vial and is administered in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion (see section 6.6). This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed. Because it is a recombinant human protein, sebelipase alfa is an unlikely candidate for cytochrome P450 mediated or other drug-drug interactions.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data from the use of sebelipase alfa in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid use of sebelipase alfa during pregnancy.

Breast-feeding
There are no data from studies in breast-feeding women. It is not known whether sebelipase alfa is excreted in human milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from sebelipase alfa therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility
There are no clinical data on the effects of sebelipase alfa on fertility. Animal studies show no evidence of impaired fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

KANUMA has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
The most serious adverse reactions experienced by 3% of patients in clinical studies were signs and symptoms consistent with anaphylaxis. Signs and symptoms included chest discomfort, conjunctival injection, dyspnoea, generalised and itchy rash, hyperaemia, mild eyelid oedema, rhinorrhoea, severe respiratory distress, tachycardia, tachypnoea and urticaria.

Tabulated list of adverse reactions

The data in Table 1 describe adverse reactions reported in infants who received KANUMA in clinical studies at doses up to 3 mg/kg weekly. The data in Table 2 describe adverse reactions reported in children and adults who received sebelipase alfa in clinical studies at a dose of 1 mg/kg once every other week.

Adverse reactions are listed by System Organ Class and frequency. Frequencies are defined according to the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported in infants[c] receiving KANUMA

MedDRA System organ class	Frequency[a]	MedDRA preferred term
Immune system disorders	Very common	Eyelid oedema
Psychiatric disorders	Very common	Agitation[b], irritability[b]
Nervous system disorders	Very common	Hypotonia
Cardiac disorders	Very common	Tachycardia[b]
Vascular disorders	Very common	Hypertension, pallor[b]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Respiratory distress, wheezing, cough, rhinitis, nasal congestion, sneezing
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, gastro-oesophageal reflux disease, retching, vomiting[b]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Urticaria[b], rash[b], eczema[b], pruritis, rash maculo-papular
General disorders and administration site conditions	Very common	Chills, hyperthermia, pyrexia[b], oedema
Investigations	Very common	Body temperature increased, oxygen saturation decreased, blood pressure increased, heart rate increased, respiratory rate increased

[a] Very common = Reported in ≥ 1 patient receiving KANUMA
[b] Reported in ≥ 2 patients receiving KANUMA
[c] Age at first dose: 1 to 6 months

Table 2: Adverse reactions reported in children and adults[d] receiving KANUMA

MedDRA System organ class	Frequency[a]	MedDRA preferred term
Infections and infestations	Common	Urinary tract infection
Immune system disorders	Common	Anaphylactic reaction, eyelid oedema
Metabolism and nutrition disorders	Common	Transient hypercholesterolaemia, transient hypertriglyceridaemia
Psychiatric disorders	Common	Anxiety[c], insomnia
Nervous system disorders	Common	Dizziness
Cardiac disorders	Common	Tachycardia
Vascular disorders	Common	Hyperaemia[e], hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Laryngeal oedema[e], dyspnoea[b,c,e],

Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea[b,e], abdominal pain[b,e], abdominal distension, nausea[b e]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Urticaria, rash[c,e] (including rash papular and rash pruritic), pruritus[e], eczema[e]
Reproductive system and breast disorders	Common	Menorrhagia
General disorders and administration site conditions	Common	Chills, chest discomfort[c,e], oedema, fatigue, infusion site induration, pyrexia
Investigations	Common	Body temperature increased[b,c]
Injury, poisoning and procedural complications	Common	Infusion related reaction[c]

[a] Common = Reported in ≥ 1 patient receiving KANUMA
[b] Reported at the same frequency in patients receiving KANUMA or placebo or more frequently in patients receiving placebo during the double-blind period of LAL-CL02
[c] Reported as part of an adverse reaction in a single patient receiving KANUMA in LAL-CL02
[d] Age at first dose: 4 to 58 years
[e] Reported in ≥ 2 patients receiving KANUMA

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity

Three patients of 106 (3%) patients treated with KANUMA, including 1 of 14 (7%) infants and 2 of 92 (2%) children and adults, in clinical studies experienced signs and symptoms consistent with anaphylaxis. Anaphylaxis occurred during the infusion as late as 1 year after treatment initiation.

In clinical studies, 21 of 106 (20%) KANUMA-treated patients, including 9 of 14 (64%) infants and 12 of 92 (13%) children and adults, experienced signs and symptoms either consistent with or that may be related to a hypersensitivity reaction. These reported signs and symptoms occurring in two or more patients included abdominal pain, agitation, chills, diarrhoea, eczema, hypertension, irritability, laryngeal oedema, nausea, oedema, pallor, pruritus, pyrexia/body temperature increased, rash, tachycardia, urticaria, and vomiting. The majority of reactions occurred during or within 4 hours of the completion of the infusion.

Transient hyperlipidaemia

Consistent with its known mechanism of action, asymptomatic increases in circulating cholesterol and triglycerides have been observed following initiation of treatment. These increases have generally occurred within the first 2 to 4 weeks and improved within a further 8 weeks of treatment. See section 5.1.

Immunogenicity

Patients have developed anti-drug antibodies (ADA) to sebelipase alfa. Based on the limited data currently available the development of ADA seems to occur more frequently in infants.'

In LAL-CL03, 4 of 7 evaluable infants (57%) developed ADA during treatment with KANUMA. At the time of initial ADA positivity, 3 patients were receiving a dose of 1 mg/kg once weekly and 1 patient was receiving a dose of 3 mg/kg once weekly. Most patients who developed ADA did so within the first 2 months of exposure. ADA titres decreased to undetectable levels during continued treatment in 3 of the 4 patients. Two patients were determined to be positive for antibodies that inhibit *in vitro* enzyme activity and cellular uptake of the enzyme. In a separate study in infants, one of five evaluable patients developed antibodies that inhibit *in vitro* enzyme activity and cellular uptake of the enzyme.

In LAL-CL02, 5 of 35 evaluable children and adults (14%) who were administered KANUMA during the 20-week double-blind period of the study developed ADA. All patients were receiving 1 mg/kg once every other week. Those patients who developed ADA did so within the first 3 months of exposure. ADA titres decreased to undetectable levels during continued treatment in all patients. Two patients were positive at only a single time point. No patients developed antibodies that inhibited *in vitro* enzyme activity and one patient developed antibodies that inhibited cellular uptake of the enzyme *in vitro*.

The association between the development of ADA to sebelipase alfa and reductions in treatment effect or the occurrence of adverse reactions has not been determined.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical studies, doses of sebelipase alfa were explored up to 5 mg/kg once weekly and no specific signs or symptoms were identified following the higher doses. For management of adverse reactions, see sections 4.4 and 4.8.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Enzymes; ATC code: not yet assigned

Lysosomal acid lipase (LAL) deficiency
LAL deficiency is a rare disease associated with significant morbidity and mortality, which affects individuals from infancy through adulthood. LAL deficiency presenting in infants is a medical emergency with rapid disease progression over a period of weeks that is typically fatal within the first 6 months of life. LAL deficiency is an autosomal recessive lysosomal storage disorder characterised by a genetic defect resulting in a marked decrease or loss in activity of the lysosomal acid lipase (LAL) enzyme.

Deficient LAL enzyme activity results in the lysosomal accumulation of cholesteryl esters and triglycerides. In the liver, this accumulation leads to hepatomegaly, increased hepatic fat content, transaminase elevation signaling chronic liver injury, and progression to fibrosis, cirrhosis, and complications of end stage liver disease. In the spleen, LAL deficiency results in splenomegaly, anemia, and thrombocytopenia. Lipid accumulation in the intestinal wall leads to malabsorption and growth failure. Dyslipidemia is common with elevated LDL and triglycerides and low HDL, associated with increase liver fat content and transaminase elevations. In addition to liver disease, patients with LAL deficiency experience increased risk for cardiovascular disease and accelerated atherosclerosis.

Mechanism of action
Sebelipase alfa is a recombinant human lysosomal acid lipase (rhLAL).

Sebelipase alfa binds to cell surface receptors via glycans expressed on the protein and is subsequently internalized into lysosomes. Sebelipase alfa catalyses the lysosomal hydrolysis of cholesteryl esters and triglycerides to free cholesterol, glycerol and free fatty acids. Replacement of

LAL enzyme activity leads to reductions in liver fat content and transaminases, and enables metabolism of cholesteryl esters and triglycerides in the lysosome, leading to reductions in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, and increases in HDL cholesterol. Improvement in growth occurs as a result of substrate reduction in the intestine.

Clinical studies

Infants presenting with LAL deficiency

LAL-CL03 was a multicentre, open-label, single-arm study of KANUMA in 9 patients with LAL deficiency with growth failure or other evidence of rapidly progressive disease prior to 6 months of age. Patients also had rapidly progressive liver disease and severe hepatosplenomegaly. The age range at study entry was 1-6 months. Patients received sebelipase alfa at 0.35 mg/kg once weekly for the first 2 weeks and then 1 mg/kg once weekly. Based on clinical response, dose escalation to 3 mg/kg once weekly occurred as early as 1 month and up to 20 months after starting treatment at 1 mg/kg. A further dose escalation to 5 mg/kg once weekly was allowed.

Efficacy was assessed by comparing the survival experience of KANUMA-treated patients who survived past 12 months of age in LAL-CL03 with a historical cohort of untreated infants presenting with LAL deficiency with similar clinical characteristics. In LAL-CL03, 6 of 9 KANUMA-treated infants survived beyond 12 months (67% 12-month survival, 95% CI: 30% to 93%). With continued treatment beyond 12 months of age, 1 additional patient died at age 15 months. In the historical cohort, 0 of 21 patients survived beyond 8 months of age (0% 12-month survival, 95% CI: 0% to 16%).

KANUMA at doses up to 1 mg/kg once weekly resulted in improvements in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels and weight gain within the first several weeks of treatment. From baseline to week 48, the mean reductions for ALT and AST were -34.0 U/l and -44.5 U/l, respectively. Dose escalation to 3 mg/kg once weekly was associated with additional improvements in weight gain, lymphadenopathy and serum albumin. From baseline to week 48, mean weight-for-age percentile improved from 12.74% to 29.83% and mean serum albumin levels increased from 26.7 g/l to 38.7 g/l.

One infant was treated with 5 mg/kg once weekly in LAL-CL03; no new adverse reactions were reported at this dose. In the absence of more clinical data, this dose is not recommended.

Children and adults with LAL deficiency

LAL-CL02 was a multicentre, double-blind, placebo-controlled study in 66 children and adults with LAL deficiency. Patients were randomised to receive KANUMA at a dose of 1 mg/kg (n = 36) or placebo (n = 30) once every other week for 20 weeks in the double-blind period. The age range at randomisation was 4-58 years old (71% were < 18 years old). For study entry, patients were required to have ALT levels of ≥1.5 X upper limit of normal (ULN). The majority of patients (58%) had LDL-cholesterol > 190 mg/dl at study entry, and 24% of patients with LDL-cholesterol > 190 mg/dl were on lipid lowering medicinal products. Of the 32 patients who had a liver biopsy at study entry, 100% had fibrosis and 31% had cirrhosis. The age range of patients with biopsy evidence of cirrhosis was 4-21 years old.

The following endpoints were assessed: normalisation of ALT, decrease in LDL-cholesterol, decrease in non-HDL-cholesterol, normalisation of AST, decrease in triglycerides, increase in HDL-cholesterol, decrease in liver fat content assessed by multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging (MEGE-MRI), and improvement in hepatic steatosis measured by morphometry.

A statistically significant improvement in multiple endpoints was observed in the sebelipase alfa-treated group as compared to the placebo group at the completion of the 20-week double-blind period of the study, as shown in Table 3. The absolute reduction in mean ALT level was -57.9 U/l (-53%) in the sebelipase alfa-treated group and -6.7 U/l (-6%) in the placebo group.

Table 3: Primary and secondary efficacy endpoints in LAL-CL02

Endpoint	KANUMA (n = 36)	Placebo (n = 30)	P-value[d]
Primary Endpoint			
Normalisation of ALT[a]	31%	7%	0.0271
Secondary Endpoints			
LDL-cholesterol, mean % change from baseline	-28%	-6%	< 0.0001
non-HDL-cholesterol, mean % change from baseline	-28%	-7%	< 0.0001
Normalisation of AST[b]	42%	3%	0.0003
Triglycerides, mean % change from baseline	-25%	-11%	0.0375
HDL-cholesterol, mean % change from baseline	20%	-0.3%	< 0.0001
Liver fat content [c], mean % change from baseline	-32%	-4%	< 0.0001

[a] Proportion of patients who achieved normalisation defined as 34 or 43 U/l, depending on age and gender.

[b] Proportion of patients who achieved normalisation defined as 34-59 U/l, depending on age and gender. Evaluated in patients with abnormal baseline values (n = 36 for KANUMA; n = 29 for placebo).

[c] Evaluated in patients with MEGE-MRI assessments performed (n = 32 for KANUMA; n = 25 for placebo).

[d] P-values are from Fisher's exact test for normalisation endpoints and Wilcoxon rank-sum test for all other endpoints.

Paired liver biopsies at baseline and week 20 were available in a subset of patients (n = 26). Of patients with paired liver biopsies, 63% (10/16) of KANUMA-treated patients had improvement in hepatic steatosis (at least ≥ 5% reduction) as measured by morphometry compared to 40% (4/10) of placebo patients. This difference was not statistically significant.

Open-label period
Sixty-five of 66 patients entered the open-label period (up to 130 weeks) at a KANUMA dose of 1 mg/kg once every other week. In patients who had received KANUMA during the double-blind period, reductions in ALT levels during the first 20 weeks of treatment were maintained and further improvements were seen in lipid parameters including LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels. Four (4) of 65 patients in the open label period were dose escalated to 3 mg/kg once every other week based on clinical response.

Placebo patients had persistently elevated serum transaminase and abnormal serum lipid levels during the double-blind period. Consistent with what was observed in KANUMA-treated patients during the double-blind period, initiation of treatment with KANUMA during the open-label period produced rapid improvements in ALT levels and in lipid parameters including LDL-cholesterol and HDL-cholesterol levels.

In a separate open-label study (LAL-CL01/LAL-CL04) in adult patients with LAL deficiency, improvements in serum transaminase and lipid levels were sustained through the 104-week treatment period.

Paediatric population
Fifty-six of 84 patients (67%) who received sebelipase alfa during clinical studies (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 and LAL-CL03) were in the paediatric and adolescent age range (1 month up to 18 years).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with KANUMA in one or more subsets of the paediatric population in LAL deficiency (see section 4.2 for information on paediatric use).

LAL deficiency registry
Medical or healthcare professionals are encouraged to participate and enrol all patients diagnosed with LAL deficiency in the LAL deficiency registry.

5.2 Pharmacokinetic properties

Children and adults
The pharmacokinetics of sebelipase alfa in children and adults were determined using a population pharmacokinetic analysis of 65 patients with LAL deficiency who received intravenous infusions of KANUMA at 1 mg/kg once every other week in LAL-CL02. Twenty-four patients were aged 4-11 years, 23 were aged 12-17 years, and 18 were aged ≥ 18 years (Table 4). Based on a non-compartmental analysis of data from adults (LAL-CL01/LAL-CL-04), the pharmacokinetics of sebelipase alfa appeared to be nonlinear with a greater than dose-proportional increase in exposure observed between the 1 and 3 mg/kg dosages. No accumulation was seen at 1 mg/kg (once weekly or once every other week) or 3 mg/kg once weekly.

Table 4: Mean Population Pharmacokinetic Parameters

Pharmacokinetic Parameter	Study LAL-CL02 – Children and Adults 1 mg/kg once every other week					
	4-11 years old N=24		12-17 years old N=23		≥ 18 years old N=18	
	Week 0	Week 22*	Week 0	Week 22*	Week 0	Week 22*
AUC_{ss} (ng·hr/mL)	1133.8	941.6	1436.4	1453.6	1989.3	1861.0
C_{max} (ng/mL)	571.7	489.6	736.4	783.6	1076.9	957.0
T_{max} (hr)	1.2	1.3	1.2	1.1	1.4	1.3
CL (L/hr)	28.8	31.1	35.1	37.4	36.4	38.2
V_c (L)	3.3	3.6	5.0	5.4	5.5	5.3
$T_{1/2}$ (hr)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

* Week 22 for placebo patients reset to Week 0, i.e. first week of active treatment
AUC_{ss} = Area under the plasma concentration time curve at steady-state
C_{max} = Maximum concentration
T_{max} = Time to maximum concentration
CL = Clearance
V_c = Central volume of distribution
$T_{1/2}$ = Half-life

Infants (< 6 months of age)
In LAL-CL03, sebelipase alfa was eliminated from the systemic circulation with a median $T_{1/2}$ of 0.1 hr (range: 0.1-0.2) at the 3 mg/kg once weekly dose (n = 4). The difference in exposures to sebelipase alfa between the once weekly 0.35 mg/kg and 3 mg/kg groups was more than dose proportional, with a 8.6-fold increase in dose resulting in a 9.6-fold increase in exposure for AUC and a 10.0-fold increase for C_{max}.

Linearity/non-linearity
Based on these data, the pharmacokinetics of sebelipase alfa appeared to be nonlinear with a greater than dose-proportional increase in exposure observed between the 1 and 3 mg/kg dose.

Special populations
During the covariate analysis of the population pharmacokinetics model for sebelipase alfa, age, body weight, and sex were not found to have a significant influence on CL and V_c of sebelipase alfa.

Sebelipase alfa has not been investigated in patients 2 to 4 years of age or patients aged 65 years or older.

There is limited information of sebelipase alfa pharmacokinetics in non-Caucasian ethnic groups.

Sebelipase alfa is a protein and is expected to be metabolically degraded through peptide hydrolysis. Consequently, impaired liver function is not expected to affect the pharmacokinetics of sebelipase alfa. There is a lack of data in patients with severe hepatic impairment.

Renal elimination of sebelipase alfa is considered a minor pathway for clearance. There is a lack of data in patients with renal impairment.

There is limited information on the impact of anti-drug antibodies on sebelipase alfa pharmacokinetics.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated-dose toxicity in rats and monkeys, or fertility, embryo-foetal and peri- and postnatal development in rats and rabbits. Chronic toxicity studies in juvenile cynomolgous monkeys showed no toxicity at doses up to 3 times the recommended dose in infants and 10 times the recommended dose in adults/children. No adverse findings were observed in rat and rabbit embryofoetal development studies at doses up to at least 10 times the adult/children recommended dose and in rat fertility and peri- postnatal development studies at doses up to 10 times the adult/children recommended dose.

Studies to evaluate the mutagenic and carcinogenic potential of sebelipase alfa have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Trisodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
Human serum albumin
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vials: 2 years.

After dilution: Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 24 hours at 2°C to 8°C, or up to 12 hours below 25°C.

From a microbiological point of view, the diluted solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C, or up to 12 hours below 25°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Clear glass vial (Type I) with a siliconised butyl rubber stopper, and an aluminium seal with a plastic flip-off cap, containing 10 ml of concentrate.

Pack size: 1 vial

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Each vial of KANUMA is intended for single use only. KANUMA has to be diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion using aseptic technique.
The diluted solution should be administered to patients using a low-protein binding infusion set equipped with an in-line, low-protein binding 0.2 µm filter, with a surface area of greater than 4.5 cm^2 as available in order to avoid filter occlusion.

Preparation of the sebelipase alfa infusion
KANUMA should be prepared and used according to the following steps. Aseptic technique should be used.

a. The number of vials to be diluted for infusion should be determined based on the patient's weight and prescribed dose.
b. It is recommended to allow KANUMA vials to reach a temperature between 15°C and 25°C prior to reconstitution to minimize the potential for the formation of sebelipase alfa protein particles in solution. The vials should not be left outside the refrigerator longer than 24 hours prior to dilution for infusion. The vials should not be frozen, heated or microwaved and should be protected from light.
c. The vials should not be shaken. Prior to dilution, the solution in the vials should be inspected visually; the solution should be clear to slightly opalescent, colourless to slightly coloured (yellow). Due to the proteinaceous nature of the product, slight flocculation (e.g., thin translucent fibres) may be present in the vialed solution and is acceptable for use.
d. Do not use if the solution is cloudy, or if foreign particulate matter is present.
e. Up to 10 ml of solution should be slowly withdrawn from each vial and diluted with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion. See Table 5 for recommended total infusion volumes by weight range. The solution should be mixed gently, and not be shaken.

Table 5: Recommended infusion volumes (1 mg/kg dose)*

Weight range (kg)	Total infusion volume (ml)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

* The infusion volume should be based on the prescribed dose and should be prepared to a final sebelipase alfa concentration of 0.1-1.5 mg/ml.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1033/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

28 August 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

欧州製品概要

▼本剤はモニタリング強化の対象である。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。副作用の報告手順については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

KANUMA 2 mg/mL 点滴用濃縮液

2. 成分及び含量

1 mL 中、セベリパーゼ　アルファ* 2 mg を含有する。1 バイアル（10 mL）中、セベリパーゼ　アルファ 20 mg を含有する。

*セベリパーゼ　アルファは組換え DNA（rDNA）技術を用いてトランスジェニックニワトリの卵白中に産生される。

既知の添加物：

1 バイアル中にナトリウム 33 mg を含有する。

添加物の詳細については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

点滴用濃縮液（無菌濃縮液）
澄明～わずかに乳白色を呈し、無色～わずかに着色した液

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

あらゆる年齢層のライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者に対する長期的な酵素補充療法（ERT）

4.2 用法・用量

本剤の投与は、LAL 欠損症やその他の代謝障害あるいは慢性肝疾患を有する患者の管理に習熟した医療従事者の監督下で行うこと。医学的な緊急事態に対応できる、訓練を受けた医療従事者が投与すること。

用量

LAL 欠損症の診断後、できるだけ早く治療を開始することが重要である。

過敏性反応の予防処置及びモニタリングの方法については 4.4 項を参照のこと。過敏性反応の発生後、標準的な治療にしたがって、適切な前治療を考慮すること（4.4 項参照）。

乳児（生後 6 ヵ月未満）

乳児期（生後 6 ヵ月未満）に急速進行性の LAL 欠損症を有する患者には、推奨開始用量として 1 mg/kg を週 1 回静脈内投与する。臨床効果に基づき、3 mg/kg 週 1 回投与への増量を考慮する。

小児及び成人

生後 6 ヵ月未満までに急速進行性の LAL 欠損症を有しない小児及び成人における本剤の推奨用量は、隔週 1 mg/kg を静脈内投与する。

特別な集団

腎障害又は肝障害患者

セベリパーゼ　アルファの薬物動態及び薬力学の現在の知識に基づいて、腎障害又は肝障害患者における用量の調整は、推奨しない。5.2 項を参照のこと。

小児集団

多臓器不全が確認された乳児に対する本剤の投与は、担当医の判断により行うこと。

過体重患者

過体重患者における本剤の安全性及び有効性の評価は、十分に評価されていないので、代替投与レジメンは現時点でこれらの患者に推奨することはできない。

高齢者集団（65 歳以上）

65 歳以上の患者における本剤の安全性及び有効性は、十分に評価されていないので、代替投与レジメンは現時点でこれらの患者に推奨することはできない。5.1 項を参照のこと。

用法

本剤は静脈内投与でのみ使用可能である。

全量を約 2 時間かけて点滴静注すること。患者の忍容性が確立されたら、投与時間を 1 時間に短縮することを考慮してもよい。用量を増量した場合には、投与時間を延長してもよい。

本剤は 0.2 μm のフィルターを用いて投与すること（6.6 項参照）。

本剤投与前の希釈方法については 6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

再投与の試みが成功しないときの本剤の有効成分、あるいは卵又は 6.1 項に記載した添加物のいずれかに対し、生命を脅かす過敏症（アナフィラキシー反応）を有する患者（4.4 項参照）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

アナフィラキシーを含む過敏性反応

本剤の投与を受けた患者にアナフィラキシーを含む過敏症が報告されている。（4.8 項参照）。したがって、本剤を投与する際には適切な医学的サポートを直ちに受けられるようにしなければならない。重度の過敏性反応が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止して適切な治療を開始すること。重度の過敏症の発現後に本剤を再投与する場合には、そのリスクとベネフィットについて考慮すること。

アナフィラキシーあるいは重度の過敏性反応の徴候又は症状をモニタリングし、増量後最初の投与を含め、本剤の 1 回目の投与後 1 時間は患者を観察すること。

過敏性反応の管理として、一時的な投与中断、投与速度の減速、及び／又は抗ヒスタミン剤、解熱剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を行ってもよい。投与中にアレルギー反応が認められた患者に対して再投与する際は慎重に投与すること。投与を中断した場合には、投与速度を減速した上で投与を再開してもよい（忍容性を確認しながら投与速度を上げる）。対症療法を要した例では、解熱剤及び／又は抗ヒスタミン剤の前投与により、次回投与時の症状発現を防止する可能性がある。

重度の投与反応が発現した場合及び効果の欠如又は低下が認められた場合には、抗体の存在を検査すること。

本剤には微量の卵タンパク質が含まれることがある。臨床試験では、既知の卵アレルギーを有する患者は除外した（4.3 項参照）。

添加物

本剤は 1 バイアル中にナトリウム 33 mg を含有し、静注用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液で希釈して投与する（6.6 項参照）。ナトリウム制限食を摂っている患者では、この点を考慮に入れること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施していない。セベリパーゼ　アルファは、遺伝子組換えヒトタンパクであるため、チトクロム P450 による薬物相互作用又は他の薬物との相互作用の候補にはなりにくい。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦

本剤の妊婦への投与に関するデータはない。生殖毒性に関し、動物試験では直接的又は間接的な有害作用は認められていない（5.3 項参照）。予防処置として、妊娠中の本剤の投与を避けることが望ましい。

授乳婦

授乳婦を対象とした試験のデータはない。本剤がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。授乳を中止するかどうか、又はセベリパーゼ　アルファの投与を中止する／控えるかどうかは、子供に対する授乳のベネフィット及び母親に対する治療のベネフィットを考慮して判断しなければならない。

受胎能

本剤が受胎能に及ぼす影響に関する臨床データはない。動物試験では、受胎能に対する有害な影響は認められていない（5.3 項参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

本剤が自動車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響はほとんど又は全くない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

臨床試験において患者の 3%に認められた最も重篤な副作用はアナフィラキシーと一致する徴候及び症状で、胸部不快感、結膜充血、呼吸困難、全身性そう痒性皮疹、充血、軽度の眼瞼浮腫、鼻漏、重度呼吸窮迫、頻脈、頻呼吸及び蕁麻疹などが含まれた。

副作用の一覧表

臨床試験において 3 mg/kg の週 1 回までの用量で本剤の投与を受けた乳児に報告された副作用を表 1 に、臨床試験において 1 mg/kg の隔週の用量で本剤の投与を受けた小児・成人に報告された副作用を表 2 に示す。

副作用は、器官別大分類及び発現頻度別に示している。発現頻度の分類は以下のように定義した：「高頻度（かなり多い）」（≧1/10）、「中頻度（多い）」（≧1/100～＜1/10）、「低頻度」（≧1/1,000～1/100）、「まれ」（≧1/10,000～＜1/1,000）、「極めてまれ」（＜1/10,000）、「不明」（得られたデータからは予測不能）、各分類内での副作用記載順は、重篤性の高い順である。

表 1：本剤の投与を受けた乳児に報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	**発現頻度[a]**	**MedDRA 基本語**
免疫系障害	高頻度	眼瞼浮腫
精神障害	高頻度	激越[b]、易刺激性[b]
神経系障害	高頻度	筋緊張低下
心臓障害	高頻度	頻脈[b]
血管障害	高頻度	高血圧、蒼白[b]
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	高頻度	呼吸窮迫、喘鳴、咳嗽、鼻炎、鼻閉、くしゃみ
胃腸障害	高頻度	下痢、胃食道逆流性疾患、レッチング、嘔吐[b]
皮膚及び皮下組織障害	高頻度	蕁麻疹[b]、発疹[b]、湿疹[b]、そう痒症、斑状丘疹状皮疹
一般・全身障害及び投与部位の状態	高頻度	悪寒、高熱、発熱[b]、浮腫
臨床検査	高頻度	体温上昇、酸素飽和度低下、血圧上昇、心拍数増加、呼吸数増加

[a]高頻度＝本剤の投与を受けた患者 1 例以上に報告された副作用
[b]本剤の投与を受けた患者 2 例以上に報告された副作用
[c]初回投与時年齢：生後 1～6 ヵ月

表 2：本剤の投与を受けた小児・成人に報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	**発現頻度[a]**	**MedDRA 基本語**
感染症及び寄生虫症	中頻度	尿路感染
免疫系障害	中頻度	アナフィラキシー反応、眼瞼浮腫

代謝及び栄養障害	中頻度	一過性高コレステロール血症、一過性高トリグリセリド血症
精神障害	中頻度	不安[c]、不眠症
神経系障害	中頻度	浮動性めまい
心臓障害	中頻度	頻脈
血管障害	中頻度	充血[e]、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	中頻度	喉頭浮腫[e]、呼吸困難[b, c, e]
胃腸障害	中頻度	下痢[b, e]、腹痛[b, e]、腹部膨満、悪心[b, e]
皮膚及び皮下組織障害	中頻度	蕁麻疹、発疹[c, e]（丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む）、そう痒症[e]、湿疹[e]
生殖系及び乳房障害	中頻度	月経過多
一般・全身障害及び投与部位の状態	中頻度	悪寒、胸部不快感[c, e]、浮腫、疲労、注入部位硬結、発熱
臨床検査	中頻度	体温上昇[b, c]
傷害、中毒及び処置合併症	中頻度	注入に伴う反応[c]

[a]高頻度＝本剤の投与を受けた患者 1 例以上に報告された副作用
[b] LAL-CL02 試験の二重盲検期間中にプラセボを投与された患者ではより高頻度に、また本剤が投与された患者とプラセボを投与された患者では、同じ頻度で報告された副作用
[c] LAL-CL02 試験において本剤の投与を受けた患者 1 例における 1 件の副作用の一部として報告された副作用
[d]初回投与時年齢：4～58 歳
[e]本剤が投与された患者 2 例以上に報告された副作用

特定の副作用に関する説明

過敏症

臨床試験において本剤の投与を受けた患者 106 例のうち、乳児患者 14 例中 1 例（7%）及び小児・成人患者 92 例中 2 例（2%）を含む 3 例に、アナフィラキシーと一致する徴候及び症状が発現した。アナフィラキシーは、投与開始 1 年後の投与中に発現した。

臨床試験において本剤の投与を受けた患者 106 例のうち、乳児患者 14 例中 9 例（64%）及び小児・成人患者 92 例中 12 例（13%）を含む 21 例（20%）に、過敏症と一致する又は関連する可能性がある徴候及び症状が発現した。報告されたこれらの徴候及び症状のうち 2 例以上に生じたものは、腹痛、激越、悪寒、下痢、湿疹、高血圧、易刺激性、喉頭浮腫、悪心、浮腫、蒼白、そう痒症、発熱／体温上昇、発疹、頻脈、蕁麻疹及び嘔吐であった。これらの多くは投与中又は投与完了後 4 時間以内に発生した。

一過性の高脂血症

本剤の既知の作用機序と一致して、本剤の投与開始後、無症候性の血中コレステロール及びトリグリセリド上昇が観察されている。これらの上昇はおおむね本剤の投与開始後の 2～4 週以内に発現し、その後 8 週間の投与中に改善した。5.1 項を参照のこと。

免疫原性

本剤の投与を受けた患者において、セベリパーゼ　アルファに対する抗薬物抗体（ADA）の産生が認められている。現在得られている限定的なデータに基づくと、ADA は乳児においてより高頻度に産生されると考えられる。

LAL-CL03 試験では、評価可能であった乳児 7 例中 4 例（57%）が本剤の投与期間中に ADA を産生した。初回の ADA 陽性判定時点では、3 例が 1 mg/kg の週 1 回投与を、1 例が 3 mg/kg の週 1 回投与を受けていた。ADA 産生例の大半が曝露後最初の 2 ヵ月以内に ADA を産生した。4 例中 3 例において、ADA 抗体価はその後も継続された投与期間中に検出不能なレベルまで低下した。2 例では、*in vitro* にて抗体による酵素活性阻害及び細胞内取込み阻害が認められた。乳児を対象とした別の試験では、評価可能であった 5 例中 1 例で抗体が産生され、*in vitro* にて抗体による酵素活性阻害及び細胞内取込み阻害が認められた。

LAL-CL02 試験では、20 週間の二重盲検期間中に本剤の投与を受けた患者のうち評価可能であった小児及び成人 35 例中 5 例（14%）が ADA を産生した。いずれの患者も 1 mg/kg の隔週投与を受けていた。ADA 産生例における産生時期は、曝露後最初の 3 ヵ月以内であった。全例において、ADA 抗体価はその後も継続された投与期間中に検出不能なレベルまで低下した。2 例は 1 回の評価時点においてのみ陽性と判定された。*in vitro* にて抗体による酵素活性阻害が認められた患者はおらず、1 例で *in vitro* にて抗体による細胞内取込み阻害が認められた。

セベリパーゼ　アルファに対する ADA の産生と治療効果減弱又は副作用発現との関連については確認されていない。

<u>副作用が疑われる事象の報告</u>

本剤の製造販売承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要であり、これにより、本剤のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載する各国の報告システムを通し、副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

［*印刷物については注釈付き QRD テンプレートのガイダンスを参照のこと。］

4.9 過量投与

本剤の過量投与例は報告されていない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の消化管及び代謝用製剤、酵素
ATC コード：未定

ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症

LAL 欠損症は、乳児期から成人期にわたって個人に影響を及ぼし、際立った罹患率や死亡率と関係する希少疾患である。乳児の LAL 欠損症は、数週間で病状が急速に進行し、生後 6 ヵ月以内に致命的となる医学的な緊急事態である。LAL 欠損症は、常染色体劣性遺伝形式をとるライソゾーム病であり、遺伝的欠損により LAL の酵素活性の著明な低下又は消失をきたすことを特徴とする。

LAL の酵素活性欠損により、リソソーム内へのコレステロールエステル及びトリグリセリドの蓄積をきたす。肝臓では、この蓄積の結果、肝腫大、肝脂肪含量増加、慢性肝損傷を示唆するトランスアミナーゼ上昇、ならびに肝線維症、肝硬変及び末期肝疾患の合併症への進行がもたらされる。脾臓では、LAL 欠損症により脾腫、貧血及び血小板減少症が生じる。腸壁における脂質の蓄積の結果、吸収不良及び成長不全に至る。肝脂肪含量増加及びトランスアミナーゼ上昇に関連して、LDL 及びトリグリセリドの上昇ならびに HDL 低下を伴う脂質異常症が好発する。LAL 欠損症患者では、肝疾患に加えて、心血管疾患のリスクが増加し、アテローム性動脈硬化症を加速した。

作用機序
セベリパーゼ　アルファは遺伝子組換えヒトリソソーム酸性リパーゼ（rhLAL）である。

セベリパーゼ　アルファは、表面に発現した糖鎖を介して細胞表面の受容体に結合し、リソソーム内に取り込まれる。セベリパーゼ　アルファは、リソソームにおいて、コレステロールエステル及びトリグリセリドの遊離コレステロール、グリセロール、遊離脂肪酸への加水分解を触媒する。LAL 酵素活性の補充は、肝脂肪含量及びトランスアミナーゼを減少させ、リソソーム内のコレステロールエステル及びトリグリセリドの代謝を可能にし、それにより低密度リポタンパク（LDL）コレステロール、非高密度リポタンパク（HDL）コレステロール、トリグリセリドの低下及び HDL コレステロールの上昇をもたらす。 成長の改善は、腸管における基質の減少の結果として起きる。

臨床試験

乳児の LAL 欠損症患者

LAL-CL03 試験は、生後 6 ヵ月未満で成長不全又は急速進行性の他の臨床的症状を有する LAL 欠損症患者 9 例を対象とした、多施設共同、非盲検、単群試験であった。患者は急速進行性の肝疾患及び重度の肝脾腫大を有していた。試験組入れ時の年齢範囲は生後 1～6 ヵ月であった。患者に対し、最初の 2 週間は 0.35 mg/kg を週 1 回、その後は 1 mg/kg を週 1 回の用量で本剤を投与した。臨床効果に基づき、3 mg/kg 週 1 回投与への増量が、1 mg/kg での投与開始 1 ヵ月後から 20 ヵ月後までの間に行われた。さらに 5 mg/kg 週 1 回投与への増量も可能とした。

有効性は、LAL-CL03 試験において本剤の投与を受け、生後 12 ヵ月を超えて生存した患者の生存成績について、同様の臨床所見を有する未治療の乳児 LAL 欠損症患者から成るヒストリカルコントロールと比較することにより評価した。LAL-CL03 試験では、本剤の投与を受けた乳児患者 9 例中 6 例が生後 12 ヵ月を超えて生存した（生後 12 ヵ月での生存率 : 67%、95%CI : 30%～93%）。生後 12 ヵ月以降も投与を継続したところ、1 例が生後 15 ヵ月で死亡した。ヒストリカルコントロールでは、21 例のうち生後 8 ヵ月を超えて生存した患者はいなかった（生後 12 ヵ月での生存率：0%、95%CI：0%～16%）。

本剤を 1 mg/kg 週 1 回までの用量で投与したところ、投与後最初の数週間以内にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の改善並びに体重増加が認められた。ALT 及び AST のベースラインから 48 週目までの平均低下量は、それぞれ、-34.0 U/L、-44.5 U/L であった。また、3 mg/kg 週 1 回投与への増量に伴って、体重増加、リンパ節腫脹及び血清アルブミンにさらなる改善が認められた。ベースラインから 48 週目までの年齢別平均体重パーセンタイルは 12.74%から 29.83%に改善し、平均血清アルブミン値は 26.7 g/L から 38.7 g/L に増加した。

LAL-CL03 試験では、乳児 1 例が 5 mg/kg の週 1 回投与を受けていた。本用量による新たな副作用は認められなかった。これ以上の臨床データはないため、本用量は推奨されない。

小児・成人の LAL 欠損症患者

LAL-CL02 試験は、小児・成人の LAL 欠損症患者 66 例を対象とし、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。二重盲検期では患者を本剤 1 mg/kg（n＝36）又はプラセボ（n＝30）の投与を受ける群に無作為に割り付け、20 週間隔週投与した。無作為割付時の年齢範囲は 4～58 歳であった（71%が 18 歳未満）。試験への組入れ条件として、患者は ALT 値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上であることとした。試験組入れ時、患者の大半（58%）において LDL コレステロール値は 190 mg/dL を上回っており、LDL コレステロール値が 190 mg/dL 超であった患者のうちの

24%が脂質低下薬の投与を受けていた。試験組入れ時に肝生検データを得た患者 32 例のうち、肝線維症が認められた患者は 100%、肝硬変が認められた患者は 31%であった。肝硬変を示す生検所見を認めた患者の年齢範囲は 4～21 歳であった。

以下の評価項目を評価した：ALT の正常化、LDL コレステロールの低下、non-HDL コレステロールの低下、AST の正常化、トリグリセリドの低下、HDL コレステロールの上昇、マルチエコーグラディエントエコー磁気共鳴画像法（MEGE-MRI）により評価した肝脂肪含量の減少及び形態観察により評価した脂肪肝の改善。

表 3 に示すように、本試験の 20 週間の二重盲検期間完了時、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して、複数の副次的評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。ALT 平均値の絶対低下量は、本剤投与群で-57.9 U/L（-53%）、プラセボ投与群で-6.7 U/L（-6%）であった。

表 3：LAL-CL02 試験における有効性の主要及び副次的評価項目

評価項目	**本剤（n=36）**	**プラセボ（n=30）**	**P値[d]**
主要評価項目			
ALTの正常化[a]	31%	7%	0.0271
副次的評価項目			
LDL コレステロール、ベースラインからの平均変化率（%）	-28%	-6%	< 0.0001
非 HDL コレステロール、ベースラインからの平均変化率（%）	-28%	-7%	< 0.0001
ASTの正常化[b]	42%	3%	0.0003
トリグリセリド、ベースラインからの平均変化率（%）	-25%	-11%	0.0375
HDL コレステロール、ベースラインからの平均変化率（%）	20%	-0.3%	< 0.0001
肝脂肪含量[c]、ベースラインからの平均変化率（%）	-32%	-4%	< 0.0001

[a]正常化を達成した患者の割合。年齢及び性別に応じ、34 U/L又は 43 U/Lを正常化と定義した。
[b]正常化を達成した患者の割合。年齢及び性別に応じ、34～59 U/Lを正常化と定義した。ベースライン値が異常値であった患者（本剤投与群：n＝36、プラセボ投与群：n＝29）を対象に評価した。
[c] MEGE MRIによる評価が実施された患者（本剤投与群：n＝32、プラセボ投与群：n＝25）を対象に評価した。
[d] P値は、正常化の評価項目についてはFisherの正確確率検定、その他すべての評価項目についてはWilcoxonの順位和検定を用いて算出した。

ベースライン時及び 20 週目の対肝生検が、患者の部分集団（n＝26）において実施された。対肝

生検が得られた患者のうち、本剤投与群の 63%（16 例中 10 例）が、プラセボ投与群の 40%（10 例中 4 例）に比較して形態観察による評価で肝臓脂肪症の改善（少なくとも 5%以上の減少）が認められた。この差異は、統計学的に有意ではなかった。

非盲検期間

66 例中 65 例が、本剤 1 mg/kg の隔週投与での非盲検期（最長 130 週まで）に移行した。二重盲検期間で本剤投与を受けた患者において、投与後最初の 20 週間での ALT 値の低下は、維持され、さらに LDL コレステロール値及び HDL コレステロール値を含む脂質パラメータにおいて改善が認められた。非盲検期間で患者 65 例中 4 例が、臨床効果に基づいて隔週 3 mg/kg に用量が増量された。

プラセボ投与群の患者は、二重盲検期を通して持続的に血清トランスアミナーゼ高値及び血清脂質異常値を示した。二重盲検期間で本剤投与を受けた患者で観察された所見と一致して、非盲検期間の本剤投与開始が、ALT 値の迅速な改善並びに LDL コレステロール値及び HDL コレステロール値を含む脂質パラメータの速やかな改善を生み出した。

成人の LAL 欠損症患者を対象とした別の非盲検試験（LAL-CL01 試験／LAL-CL04 試験）では、104 週間の投与期間を通して血清トランスアミナーゼ値及び脂質値の改善が維持された。

小児集団

臨床試験（LAL-CL01/LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験）で本剤投与を受けた患者 84 例中 56 例（67%）が小児又は青年期（生後 1 ヵ月～18 歳）の患者であった。

欧州医薬品庁は、LAL 欠損症の小児集団の 1 つ以上の部分集団での本剤の試験結果を提出する義務を延期しました（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

LAL欠損症登録

医療専門家又は医療従事者は､LAL 欠損症登録に参加すること及び LAL 欠損症と診断された全患者を登録することが奨励される。

5.2 薬物動態学的特性

小児及び成人

小児及び成人における本剤の薬物動態が、LAL-C02 試験において 1 mg/kg 隔週で本剤の静脈内投与を受けた LAL 欠損症患者 65 例の母集団薬物動態解析を使って検討された。24 例が 4～11 歳、23 例が 12～17 歳、18 例が 18 歳以上であった（表 4）。成人患者（LAL-CL01/LAL-CL04 試験）

から得られるデータのノンコンパートメント解析に基づいて、本剤の薬物動態は、1～3 mg/kg の用量範囲で認められた曝露量において用量比例的増加を上回り、非線形性であると考えられた。1 mg/kg（週 1 回又は隔週投与）、または 3 mg/kg 週 1 回投与での蓄積性は認められなかった。

表 4：母集団薬物動態パラメータの平均値

薬物動態パラメータ	**LAL-CL02 試験―小児及び成人 1 mg/kg 隔週投与**					
	4～11 歳 N＝24		**12～17 歳 N＝23**		**18 歳以上 N＝18**	
	0 週目	**22 週目***	**0 週目**	**22 週目***	**0 週目**	**22 週目***
AUC_{ss} (ng·hr/mL)	1133.8	941.6	1436.4	1453.6	1989.3	1861.0
C_{max} (ng/mL)	571.1	489.6	736.4	783.6	1076.9	957.0
T_{max} (hr)	1.2	1.3	1.2	1.1	1.4	1.3
CL (L/hr)	28.8	31.1	35.1	37.4	36.4	38.2
V_c (L)	3.3	3.6	5.0	5.4	5.5	5.3
$T_{1/2}$ (hr)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

*プラセボ投与群の患者については 22 週目を 0 週目（すなわち、実薬投与の最初の週）に再設定した。

AUC_{ss}＝定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}＝最高濃度
T_{max}＝最高濃度到達時間.
CL＝クリアランス
V_c＝中央コンパートメントの分布容積
$T_{1/2}$＝半減期

乳児（生後 6 ヵ月未満）

LAL-CL03 試験において、本剤は、3 mg/kg週 1 回の用量（n＝4）で 0.1 時間（範囲：0.1～0.2）の $T_{1/2}$（中央値）にて全身循環から消失した。0.35 mg/kg週 1 回投与群と 3 mg/kg週 1 回投与群間の本剤曝露量の差は、用量比例性を上回り、用量が 8.6 倍増加すると曝露量はAUCについては 9.6 倍、C_{max}については 10.0 倍増加した。

線形性／非線形性

これらのデータに基づき、本剤の薬物動態は 1～3 mg/kg の用量範囲で認められた曝露量において

用量依存的な増加を上回り、非線形性を示すと考えられた。

特別な集団

本剤に対する母集団薬物動態モデルの共変量解析において、年齢、体重及び性別は本剤のCL及びV_cに重大な影響を及ぼさなかった。

本剤は 2～4 歳の患者及び 65 歳以上の患者においては検討されていない。

非白人集団における本剤の薬物動態に関する情報は限定されている。

本剤は、タンパク質であり、ペプチドの加水分解により代謝分解されると考えられる。そのため、肝機能の障害は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと予想される。重度の肝障害患者におけるデータは不足している。

本剤の腎排泄はクリアランス経路としては小さいと考えられる。腎障害患者におけるデータは不足している。

本剤に対する抗薬剤抗体の薬物動態に及ぼす影響に関する情報は限定されている。

5.3 前臨床安全性データ

ラット及びサルを用いた安全性薬理試験及び反復投与毒性試験、またはラット及びウサギにおける受胎能、胚・胎児並びに出生前及び出生後の発生に関する試験に基づく非臨床データは、ヒトに対する特別な危険性を示していない。幼若カニクイザルの慢性毒性試験は、乳児の推奨用量の 3 倍までの用量及び成人／小児の推奨用量の 10 倍までの用量で毒性を示さなかった。

有害所見は、成人/小児推奨用量の最大 10 倍までの用量でのラット及びウサギの胚胎児発生試験並びにラットの生殖性試験及び生前生後発生試験において認められませんでした。

本剤の変異原性又はがん原性を評価する試験は、実施していない。

6. 薬剤情報

6.1 添加物一覧

クエン酸三ナトリウム二水和物
クエン酸一水和物
ヒト血清アルブミン
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験は実施していないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

未開封のバイアル：2 年間

希釈後：化学的、物理的な使用時の安定性は、2～8°C で最長 24 時間又は 25°C 未満で最長 12 時間、実証されている。

微生物学的観点から、希釈後の溶液は直ちに使用すること。直ちに使用できない場合には、用時までの保存時間及び保存条件については使用者の責任となり、希釈が、制御検証された無菌条件下で行われない限り、通常 2～8°C で 24 時間又は 25°C 未満で 12 時間を超えないこと。

6.4 保存上の特別な注意

2～8°C で冷蔵保存すること。
凍結させないこと。
原包装のまま遮光保存すること。

本剤の希釈後の保存条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の材質と内容

シリコン処理ブチルゴム栓、及びアルミニウムシールを付したフリップオフ式プラスチック製キャップ付きの透明なガラス製バイアル（タイプ I）に、濃縮液 10 mg を含有。

包装サイズ：バイアル 1 本入り

6.6 廃棄時及び取扱い上の特別な注意

本剤の各バイアルは単回使用に限る。本剤は、無菌的操作により静注用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液で希釈しなければならない。希釈した溶液は、フィルターの閉塞防止のため表面積が 4.5 cm^2より大きい 0.2 μmのタンパク低結合性インラインフィルターを装着したタンパク低結合性輸液セットを用いて投与すること。

<u>セベリパーゼ　アルファ点滴液の調製法</u>
以下の手順に従って本剤を調製し使用すること。無菌的操作を用いること。

a. 希釈するバイアル数は、患者の体重及び処方用量に基づき決めること。
b. 溶液中にセベリパーゼ　アルファのタンパク粒子が形成される可能性を最小限に抑えるため、本剤のバイアルは調製前に 15～25℃ になっていることが推奨される。冷蔵庫から取り出した後は静注用に希釈する前に 24 時間以上冷蔵庫外に放置しないこと。バイアルは、凍結、加熱又はレンジ加熱してはならないし、遮光保存すること。
c. バイアルを振盪しないこと。希釈前にバイアル中の溶液は、目視で確認すること。溶液は、無色～わずかに着色した（黄色）、澄明～わずかに乳白色を呈する液である。本剤のタンパク様の性質から、バイアル中の溶液中にわずかな凝集（半透明の細繊維など）を認めることがあるが、使用可能である。
d. 溶液中に混濁又は異物粒子が認められる場合は使用しないこと。
e. 各バイアルから最高で 10 mL の溶液をゆっくりと取り、静注用塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）溶液で希釈すること。体重範囲別の推奨される総投与液量は表 5 を参照のこと。溶液は静かに混和し、振盪しないこと。

表 5：推奨投与液量（1 mg/kg用量） *

体重範囲（kg）	**総投与液量（mL）**
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

*投与液量は処方用量に基づいて決定し、セベリパーゼ　アルファの最終濃度を 0.1～1.5 mg/mL となるように調製すること。

未使用の製品又は廃棄物はすべて地域の要件に従って処分すること。

7. 製造販売承認取得者

Alexion Europe SAS

1-15, avenue Edouard Belin

92500 Rueil-Malmaison

France

8. 製造販売承認番号

EU/1/15/1033/001

9. 初回承認日／承認更新日

2015 年 8 月 28 日

10. 本文改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイトhttp://www.ema.europa.euで入手することができる。

1.7 同種同効品一覧表

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）を適応症とする既承認の医薬品はなく、したがって本剤に関して同種同効品はない。

1. 目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意とその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案） 2
1.8.1.1.1 効能・効果（案）の設定根拠 2
1.8.1.1.1.1 目標とする適応症 2
1.8.1.1.1.2 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症に対する酵素補充療法の医学的妥当性 3
1.8.1.1.1.3 国際共同臨床試験の結果 3
1.8.1.2 用法・用量（案）と用法・用量に関連する使用上の注意（案） 5
1.8.1.2.1 用法・用量（案）の設定根拠 5
1.8.1.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 9
1.8.1.3 使用上の注意（案）と設定根拠 11
1.8.2 参考文献 18
1.8.3 添付文書（案） 19

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意とその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

【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）

1.8.1.1.1 効能・効果（案）の設定根拠

1.8.1.1.1.1 目標とする適応症

ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症は極めてまれな常染色体劣性の単一遺伝子疾患であり、主要なライソゾーム酵素の一種である 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が蓄積する（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。

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きたすことが多い。乳児における合併症には、進行性の肝障害を伴う成長障害、急激な肝線維化、及び早期死亡が含まれる。小児及び成人では、肝線維症を伴う慢性の肝障害とそれによってもたらされる合併症（肝硬変による静脈瘤出血など）のほか、若年でのアテローム性動脈硬化のリスクを増大させる顕著な脂質代謝障害による脂質異常症が知られている。現在のところ、この生命にかかわる疾患に対する安全で効果的な治療法は存在しない。

LAL 欠損症は、ライソゾーム病の一種であり、染色体 10q23.2-q23.3 に位置し LAL をコードする LAL 遺伝子エンコード（LIPA）遺伝子の変異によって引き起こされる。LAL 欠損症に関連する遺伝子に変異が起こると、LAL の酵素活性の著明な低下又は消失をきたす。LAL はコレステロールエステル及びトリグリセリドの代謝と分解に重要な役割を果たしており、LAL が著しく減少又は欠如すると、これらの脂質基質が全身の様々な組織や細胞のリソソーム内に蓄積する。その影響は特に肝臓及び腸において大きく、それぞれ肝線維症や肝機能障害及び肝不全、並びに吸収不良及び成長に対する有害作用がもたらされる。リソソームにおけるコレステロールエステル及びトリグリセリド分解の異常による、正常な脂質代謝の破綻の結果として重大な脂質異常症が生じ、加速性アテローム性動脈硬化症の発症を引き起こし、心血管リスクを増大させる。

以前は、乳児に発症する LAL 欠損症と小児及び成人に発症する LAL 欠損症は別々に扱われ、それぞれウォルマン病及びコレステロールエステル蓄積症と呼称され異なる疾患を表すものと考えられていたが、その後、LIPA 遺伝子の変異によって引き起こされる同一の疾患スペクトラムに属すると認識されるようになった。他のライソゾーム病や先天性代謝異常症と同様に、LAL 欠損症はあらゆる年齢層で症状を発現し進行する。LAL 欠損症の疾患スペクトラムは、急速進行性の症状を有する乳児（通常は生後 6 ヵ月以内に死亡する）から、より広範な年齢にわたって症状を発現し診断される小児及び成人まで及ぶ（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。

要約すると、LAL 欠損症は単一遺伝子の変異によりライソゾーム蓄積障害を引き起こす、極めてまれかつ、重篤で生命にかかわる疾患であるといえる。

1.8.1.1.1.2 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症に対する酵素補充療法の医学的妥当性

LAL 欠損症は他のライソゾーム病に類似し、多くの組織で基質の蓄積を伴う。LAL 欠損症を有する患者への酵素補充療法は合理的な治療法であり、ゴーシェ病、ポンペ病、ファブリー病、ムコ多糖症 I 型 II 型など他のライソゾーム病で酵素補充療法の治療効果及び長期的安全性が明らかにされている（Barton et al., 1990; Barton et al., 1991, Kishnani et al., 2007; van der Ploeg et al.,2010, Wilcox et al., 2004, Wraith et al., 2004, Muenzer et al., 2007）。

1.8.1.1.1.3 国際共同臨床試験の結果

乳児における LAL 欠損症患者：

LAL-CL03 試験は、生後 6 ヵ月未満で成長不全又は急速進行性の他の臨床的症状を有する LAL 欠損症患者 9 例を対象とした、多施設共同、非盲検、単群試験であった。患者は急速進行性の肝疾患及び重度の肝脾腫大を有していた。試験組入れ時の年齢範囲は生後 1～6 ヵ月であった。患者に対し、最初の 2 週間は本剤を 0.35 mg/kg の用量で週 1 回投与し、その後は 1 mg/kg の用量で週 1 回投与した。臨床反応に応じて、1 mg/kg の投与開始から最短で 1 ヵ月目及びその後 20 ヵ月目までに、3 mg/kg の週 1 回投与まで増量した。また、5 mg/kg の週 1 回投与まで用量の調節を認めた。

有効性は、LAL-CL03 試験において本剤の投与を受け、生後 12 ヵ月を超えて生存した患者の生存成績について、同様の臨床所見を有する未治療の乳児 LAL 欠損症患者から成るヒストリカルコントロールと比較することにより評価した。LAL-CL03 試験では、本剤を投与した乳児患者 9 例中 6 例が生後 12 ヵ月を超えて生存した（生後 12 ヵ月での生存率：67%、95%信頼区間（CI）：30%～93%）。生後 12 ヵ月以降も投与を継続したところ、1 例が生後 15 ヵ月

で死亡した。ヒストリカルコントロールでは、21 例のうち生後 8 ヵ月を超えて生存した患者はいなかった（生後 12 ヵ月での生存率：0%、95% CI：0%～16%）。

本剤を 1 mg/kg 以下の用量にて週 1 回投与を開始したところ、投与開始から数週間以内にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の改善並びに体重増加が認められた。また、3 mg/kg の週 1 回投与まで用量を調節することで、体重増加、リンパ節腫脹及び血清アルブミン値を含むいくつかのパラメータが改善された。

小児及び成人の LAL 欠損症患者：

LAL-CL02 試験は、小児・成人の LAL 欠損症患者 66 例を対象とした、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。二重盲検期では患者を本剤 1 mg/kg（n＝36）又はプラセボ（n＝30）の投与を受ける群に無作為に割り付け、20 週間隔週投与した。無作為割付時の年齢範囲は 4～58 歳であった（36%が 12 歳未満、71%が 18 歳未満）。試験への組入れ条件として、患者は ALT 値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上であることとした。試験組入れ時、患者の大半（58%）において LDL コレステロール値は 190 mg/dL を上回り、LDL コレステロール値が 190 mg/dL 超であった患者のうち、24%が脂質低下薬の投与を受けていた。試験組入れ時に肝生検データを得た患者 32 例のうち、肝線維症が認められた患者は 100%、肝硬変が認められた患者は 31%であった。肝硬変を示す生検所見を認めた患者の年齢範囲は 4～21 歳であった。

20 週間の二重盲検期間終了時、ALT の正常化を達成した患者の割合は、本剤投与群で 36 例中 11 例（31%）であったのに対し、プラセボ投与群では 30 例中 2 例（7%）であった（p＝0.0271）。ALT 平均値の絶対低下量は、本剤投与群で-57.9 U/L（-53%）、プラセボ投与群で-6.7 U/L（-6%）であった。また、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して、複数の副次的評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。

一部の患者（n＝26）において、肝生検データ（ベースライン時及び 20 週目）が得られた。肝生検データが得られた患者のうち、形態観察による評価で脂肪肝の改善が認められた患者の割合は、本剤投与群で 63%（16 例中 10 例）であったのに対し、プラセボ投与群では 40%（10 例中 4 例）であったが、この差は統計学的に有意ではなかった。あらかじめ規定した固定の逐次解析法の手順に基づく階層的統計解析手法により、有効性副次的評価項目である「MRI により評価した肝臓容量」については、統計学的有意性を検定することができなかった。

1.8.1.2　用法・用量（案）と用法・用量に関連する使用上の注意（案）

【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。（「重要な基本的注意」の項参照）

(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。（「適用上の注意」の項参照）

(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。（「臨床成績」の項参照）

1.8.1.2.1　用法・用量（案）の設定根拠

本剤の推奨用量・用法は、1 mg/kg の隔週 1 回の点滴静脈内投与とした。急速進行性の症状を有する乳児では、推奨用量・用法を 1 mg/kg の週 1 回の点滴静脈内投与とした。臨床試験では、急速進行性の症状を有する乳児に対して、3 mg/kg の週 1 回投与へと用量の増量を行った。

LAL-CL03 試験では、乳児に最初の 2 週間は本剤を 0.35 mg/kg 用量で週 1 回投与し、その後は 1 mg/kg の用量で週 1 回投与した。臨床反応に応じて、1 mg/kg の投与開始から最短で 1 ヵ

月目及びその後 20 ヵ月目までに、3 mg/kg の週 1 回投与まで増量した。また、5 mg/kg の週 1 回投与まで用量の調節を認めた。1 mg/kg 以下の用量にて本剤の週 1 回投与を開始したところ、投与開始から数週間以内に ALT、AST 及び体重増加で改善がみられた。3 mg/kg の週 1 回投与まで用量を調節することで、体重増加、リンパ節腫脹及び血清アルブミン値を含むいくつかのパラメータが改善された。

LAL-CL02 試験では、小児及び成人は本剤投与群又はプラセボ投与群に無作為に割り付けられ、20 週間の二重盲検期に本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週 1 回投与された。本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与はプラセボ投与と比較して、ALT 及び AST 並びに複数の有効性副次的評価項目で、投与開始から数週間以内に統計学的に有意な改善が認められた。二重盲検期に本剤を投与された被験者では、最初の 20 週間に ALT 及び AST の減少が維持され、さらにその後の非盲検期において低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-c）及び高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-c）を含む脂質パラメータの改善が認められた。二重盲検期にプラセボを投与された被験者では、二重盲検期に ALT 及び AST、並びに血清脂質が持続的に高値を示した。しかし、非盲検期でプラセボ投与から本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与に切替えた後、二重盲検期において本剤を投与された被験者でみられた結果と一致して、ALT 及び AST、並びに LDL-c 及び HDL-c を含む脂質パラメータの速やかな改善が認められた。

同様に、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験では、104 週間の投与期間を通して ALT 及び AST、並びに血清脂質の改善が持続した。

臨床試験での本剤の用量及び投与レジメンは、非臨床試験の結果に基づき、臨床的有効性を示すことが期待できるものであった。

その後の臨床試験において、0.35 mg/kg の週 1 回投与から 3 mg/kg の週 1 回投与及び隔週 1 回投与までの範囲で、本剤の用量を検討した。

- LAL-CL01 試験では、成人を対象に、本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg を週 1 回、4 週間投与した。進行中の継続試験（LAL-CL04 試験）に移行した被験者は、LAL-CL01 試験の 0.35、1 及び 3 mg/kg の用量での週 1 回投与を 4 回反復した後に、隔週 1 回投与（1 又は 3 mg/kg）に切替えた。長期投与における要件を考慮すると、LAL 欠損症患者への治療の負担を軽減させるために、隔週 1 回投与へと頻度を減らすことは望ましいと考えられた。なお、この試験には日本人患者は含まれていない。

- LAL-CL02 試験では、小児及び成人に対し、20 週間の二重盲検期に本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週 1 回投与し、その後、非盲検期に全被験者に対し本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与した。この試験では 2 例の日本人患者が含まれていた。

  また、本試験の非盲検期に日本人小児患者において 3 mg/kg 隔週 1 回に増量することにより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。一方、これまでの臨床試験結果から得られた安全性データから、3 mg/kg 隔週 1 回投与への増量を行ったことによる安全性上の問題は認められていない。

- LAL-CL03 試験では、急速進行性の症状を有する乳児を対象に、少なくとも最初の 2 回は 0.35 mg/kg の用量で週 1 回投与し、その後は臨床反応に応じて、1 mg/kg の週 1 回投与、さらに 3 mg/kg の週 1 回投与へと増量した。免疫原性が疑われ LAL 欠損症に伴う異常が持続する場合には、さらに 5 mg/kg の週 1 回投与まで用量増量を認めたが、これには 1 例の被験者が該当した。なお、この試験には日本人患者は含まれていない。

乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）、並びに小児及び成人を対象とした試験（LAL-CL02 試験）では、異なる用法（週 1 回投与又は隔週 1 回投与）を用いた理由は、以下の 2 つの知見に基づいている。最初に、非臨床試験では、本剤の週 1 回投与で体重増加の亢進、生存期間の延長、肝臓、脾臓及び小腸を含む臓器重量の低下及び組織脂質含有量の低下などの有効性がみられた。これにより、乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）及び成人を対象としたファーストインヒューマン試験（LAL-CL01 試験）の投与レジメン（週 1 回投与）が支持された。また、投与中止後 3 週間で、肝臓重量の増加、組織脂質含有量の増加及び血清生化学パラメータの悪化が認められ、3 週間未満の投与間隔が重要であることが示された。2 番目に、LAL-CL01 試験では、肝トランスアミナーゼに対する本剤の効果の off rate を検討したところ、顕著な肝障害がみられる患者における隔週 1 回投与の有用性が支持された。

推奨用法・用量の裏付けとして、薬物動態（PK）解析では 0.35～1 mg/kg の用量では本剤の曝露量は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 倍の増加を示し、用量比例関係を上回って増加した。すべての用量において本剤は速やかに消失し、1～3 mg/kg の用量では反復投与による蓄積は認められなかった。3 mg/kg 投与の限られたデータからは（乳児では検体採取が少なかったため）、本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。1 mg/kg を超える用量では本剤の PK は用量比例関係を上回ると考えられるが、LAL-CL03 試験の臨床成績により、急速進行性の症状を有する乳児では、このような高用量の投与により、ベネフィット・

リスクのプロファイルを大きく変化させることなく、さらなるベネフィットが得られることが示された。

PK-薬力学（PD）及び有効性の結果より、本剤 1 mg/kg の隔週 1 回の点滴静脈内投与は幅広い患者に対し十分な用量であるが、急速進行性の症状を有する乳児では、週 1 回の点滴静脈内投与が必要であると考えられた。

以上の臨床成績を踏まえ、乳児期発症以外の LAL 欠損患者については、1 回体重あたり 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 まで増量可能とし、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者については、1 回体重 1kg 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用法・用量を設定した。

1.8.1.2.2　用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

(1) 乳児期発症の患者を対象とした 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/h、3 mg/kg では 10 mL/h の注入速度で約 2 時間かけて投与され、被験者の体重に応じて注入速度は 4 mL/kg/h を超えないこととされていた。また、急速進行性の症状を有する乳児期発症以外の患者を対象とした 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/h 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。また、被験者の体重に応じて注入速度は 4 mL/kg/h を超えないことされていた。これら二重盲検試験で約 1 時間の投与を 1 回以上受けた患者で軽度の蕁麻疹が 1 例に認められた患者以外の患者では、投与時間を約 1 時間としたときの蕁麻疹の発現はなかった。以上の臨床試験結果に基づき設定した。

(2) 本剤使用前の希釈方法並びに推奨する投与量については、EU 及び米国の添付文書を参考にして設定した。なお、その詳細については「適用上の注意」の項を参照するよう記載した。

(3) 小児・成人の LAL 欠損症患者を対象とした臨床試験（LAL-CL02 試験）では、二重盲検期に、1 mg/kg を隔週で 20 週間投与し、主要評価項目である ALT 正常化率が、本剤群 31%（11/36 例）、プラセボ群 7%（2/30 例）と統計的に有意に増加していることが認められた。また 20 週間の二重盲検期終了後、本剤群は、そのままの投与を継続し、プラセボ群は本剤の投与に切り替えて非盲検期を実施した。この非盲検期では、本剤 1 mg/kg 隔週投与を少なくとも 4 回連続して実施しても効果不十分の場合には、3 mg/kg 隔週投与への増量が可能とし、忍容性が低い場合には 0.35 mg/kg の隔週投与への減量が可能とされた。その結果、非盲検期においても、盲検期から本剤を投与している群では、ALT の低下が維持された。また非盲検期から本剤を投与した群では、本剤投与開始後に ALT の低下が認められ、LDL-コレステロールや non-HDL-コレステロールの低下が認められた。なお成人の LAL 欠損症を対象とした LAL-CL01/04 試験において、3 mg/kg 週 1 回投与を投与した経験があることから記載した。

急速進行性の症状を有する乳児の LAL 欠損患者を対象とした LAL-CL03 試験では、臨床反応に応じて、1 mg/kg 週 1 回の投与開始から 1～20 ヵ月目には 3 mg/kg 週 1 回投与まで増量していることから記載した。4 週目以降に生存していた 6 例の被験者では、臨床評価項目の 1 つ以上で効果不十分だったため、1 mg/kg から 3 mg/kg へと用量を増量した。6 例のうち 3 例では、治験実施計画書で規定した早期の効果不十分の基準を満たしたため、

投与開始から 3 ヵ月以内に用量を 3 mg/kg に増量した。他の 3 例では 1 mg/kg の用量で十分な（かつ持続的な）初期治療効果がみられたが、その後に後期の効果不十分の基準を満たしたため、用量を 3 mg/kg に増量した。さらに 1 例が中和抗体の発現による効果不十分のため、5 mg/kg に増量したことから記載した。

1.8.1.3　使用上の注意（案）と設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 本剤投与により infusion associated reaction のうち重篤なアナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion associated reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）	本剤はタンパク質製剤であり、重度でコントロール不能なアレルギー反応が起こる可能性が否定できないため、欧米の添付文書の記載内容に準じて【警告】として設定した。
【使用上の注意】 **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 卵アレルギーのある患者[本剤はトランスジェニックニワトリの卵白から製造されている。]（「重要な基本的注意」の項参照）	(1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が考えられることから設定した。 (2) 本剤はトランスジェニックニワトリの卵白から製造されており、臨床試験では、卵に対し過敏症を有する患者は対象から除外されていたことから設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 患者への説明 1) 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤が添加剤として人血清アルブミンを含有しており、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。	(1) 本剤は、患者に対して長期投与される製剤である。本剤の添加物である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の標準的治療に用いられる投与量を上回る可能性があると考えられることから、本剤は特定生物由来製品に該当すると考えられることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び 60℃、10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、以下の 3)項及び 4)項に十分注意すること。 3) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 4) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。	

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。	(2) 本剤はタンパク質製剤であり、タンパク製剤を静脈内投与した時に共通したリスクとして、アナフィラキシーショックが起こる可能性があることから記載した。
(3) 本剤の投与により infusion associated reaction（腹痛、発熱／体温上昇、悪寒、下痢、喉頭浮腫、悪心、蒼白、そう痒症、発疹、頻脈、蕁麻疹、嘔吐等）が発現することがある。これらの症状があらわれた場合には、重症度により、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤等）や緊急処置を行うこと。投与を中断した後に投与を再開する場合は、投与速度を下げて、忍容性を確認しながら投与すること。 次回以降の投与に際しては、症状発現を防ぐために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投与を考慮すること。	(3) 海外臨床試験において infusion associated reaction が報告され、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等を前投与することにより次回投与時の症状発現を防いだ症例が観察されていることから、緊急処置方法も含めて記載した。また、欧米の添付文書を参考にし、副腎皮質ホルモン剤もアナフィラキシーを含む過敏症の発現を防止する目的で前投与される場合があるため記載した。
(4) 重度の過敏症が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行い、本剤投与の再開については、有益性と危険性を考慮し決定すること。	(4) 酵素補充療法を含む他のタンパク質製剤による治療と同様、本剤投与により重度の過敏症が発現する可能性があることから記載した。
(5) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴等について十分な問診を行うこと。臨床試験において、卵アレルギーを有する患者は除外されていたため、卵又は卵製品に対する全身性の過敏症の既往歴のある患者では、本剤使用の有益性と危険性を考慮した上で投与を決定すること。	(5) セベリパーゼ　アルファは遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼで、組換え DNA 技術によりトランスジェニックニワトリの卵白から製造される。卵白に対するアナフィラキシー反応の既往歴がある、もしくは疑われる患者に対する本剤投与のリスクについては評価されていないが、卵アレルギーを有する患者に対して本剤を投与する際の注意事項として記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(6) 本剤の投与により抗体産生が予測されるため、定期的にセベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体検査を行うことが望ましい。（「臨床成績」の項参照） (7) 本剤投与後に一過性の脂質異常（血中コレステロール、トリグリセリドの上昇）の増悪が認められることがあるので留意すること。なお、概ね投与後 2～4 週間以内に発現が認められ、投与後 8 週間以内に改善がみられる。	(6) 臨床試験で患者にセベリパーゼ　アルファに対する抗体産生が認められたことから記載した。 (7) 本剤の作用機序に基づき、本剤投与開始後に循環するコレステロール及びトリグリセリド値を一時的に上昇させることが予想されることから記載した。なお、この上昇は、蓄積したライソゾーム脂質が正常な代謝経路に戻るシステムを反映している。LAL-CL04 試験で本剤投与を再開した被験者の予備データより、血清脂質の高値は一過性であり、その後 LAL 欠損症に関連するベースラインの脂質異常症が改善することが裏付けられていることを踏まえて、発現した場合の推移についても記載した。
3. 副作用 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者を対象とした国内外の臨床試験（1 ヵ月齢から 59 歳まで）では、本剤群 106 例中 31 例に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛、下痢、蕁麻疹、発熱、嘔吐、悪心、頻脈等であった。日本人患者（コレステロールエステル蓄積症）2 例では、蕁麻疹が認められた。 コレステロールエステル蓄積症患者を対象とした臨床試験では、92 例中 23 例に副作用が認められ、乳児期発症の急速進行性のウォルマン病患者を対象にした臨床試験では 14 例中 8 例に副作用が認められた。［承認時］	LAL-CL01/04 試験、LAL-CL02 試験（日本人患者 2 例を含む）及び LAL-CL03 試験に、申請後の継続試験である LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験の試験結果を加えて安全性統合解析対象集団とした結果に基づいて記載した。
(1) 重大な副作用 **アナフィラキシー**（頻度:2.8%）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合に	静脈内投与型のタンパク質製剤全般に共通したリスクとして、アナフィラキシーを含む過敏症が起こる可能性が考えられることから、

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「警告」、「重要な基本的注意」の項参照）</td><td>欧米の添付文書に準じて記載した。</td></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用
<table><tr><th></th><th>5%未満</th><th>5%以上</th></tr><tr><td>心臓障害</td><td>頻脈</td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>腹部膨満、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐</td><td>腹痛、下痢</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>胸部不快感、発熱、悪寒、疲労、注入部位硬結、浮腫</td><td></td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td>眼瞼浮腫</td><td></td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>尿路感染</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>体温上昇、酸素飽和度低下</td><td></td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td>高コレステロール血症、高トリグリセリド血症</td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい、筋緊張低下、</td><td></td></tr><tr><td>精神障害</td><td>激越、不安、不眠症、易刺激性</td><td></td></tr><tr><td>生殖系および乳房障害</td><td>月経過多</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td>咳嗽、呼吸困難、喉頭浮腫、呼吸窮迫</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>そう痒症、発疹、丘疹性皮疹</td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>血管障害</td><td>充血、高血圧、低血圧、蒼白</td><td></td></tr></table></td><td>LAL-CL01/04 試験、LAL-CL02 試験（日本人患者 2 例を含む）及び LAL-CL03 試験に、申請後の継続試験である LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験の試験結果を加えて安全性統合解析対象集団とした結果に基づいて記載した。</td></tr>
<tr><td>4. 高齢者への投与
高齢者では一般的に生理機能が低下していることから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。［使用経験がない。］</td><td>本剤の高齢者への使用経験はないが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者に対する基本的な注意として記載した。</td></tr>
<tr><td>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全</td><td>(1) 妊婦を対象とした適切な臨床試験は実施しておらず、妊娠時の影響は不明であることから記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>性は確立していない。］

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。［乳汁中への移行は不明である。］</td><td>

(2) 授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していないことから記載した。</td></tr>
<tr><td>6. 適用上の注意

調製時：
1) 他剤との混注はしないこと。
2) 各バイアルは 1 回限りの使用とすること。

調製方法：
1) 患者の体重に基づき、投与に必要なバイアル数を決める。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置する。
2) 算出した必要量のバイアルから本剤の投与量をとり、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。静かに混和し、急激な振盪は避けること。
なお、投与液量は下表を参考にしてもよい。
<table><tr><th rowspan="2">体重範囲（kg）</th><th colspan="2">総投与液量（mL）</th></tr><tr><th>1 mg/kg
点滴静注時</th><th>3 mg/kg
点滴静注時</th></tr><tr><td>1-10.9</td><td>10</td><td>25</td></tr><tr><td>11-24.9</td><td>25</td><td>50</td></tr><tr><td>25-49.9</td><td>50</td><td>100</td></tr><tr><td>50-99.9</td><td>100</td><td>250</td></tr><tr><td>100-120.9</td><td>250</td><td>500</td></tr></table></td><td>海外の使用状況及び欧米の添付文書に準じて適用上の注意を記載した。

調製時：
1) 他剤との混合時の配合変化等に関する試験は実施していないため設定した。
2) 本剤は、無菌製剤であるため一回限りの使用とした。

調製方法：
1) 溶液中にセベリパーゼ アルファのタンパク質粒子が形成される可能性を最小限に抑えるために設定した。
2) 本剤はタンパク質製剤のため、浮遊物の形成や酵素の失活の可能性を避けるために設定した。
また、本剤は体重あたり 1 mg/kg、あるいは 3 mg/kg で投与されることから、調整法の換算のために表を示した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
3) 希釈後は、無色から微黄色又はわずかに白濁した液である。また、タンパク質のためわずかな微粒子を認めることがある。目視で溶液中に異物の混入や変色が認められる場合は使用しないこと。 4) 本剤には保存剤が含まれていないことから、希釈後直ちに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。 **投与時：** 1) 希釈後はタンパク低結合性インラインフィルター（孔径 0.2 μm）を用いて投与すること。	3) 本剤は点滴静注用液剤であることから、異物の混入や溶液の変色による品質の変化がある場合は、安全性に問題があるため設定した。 4) タンパク製剤であり、2～8℃で保存することになっているため設定した。 **投与時：** 1) 本剤は低レベルの目に見える粒子を形成する可能性がある。タンパク低結合性インラインフィルターを使用することにより、低レベルの粒子を除去しても、粒子がタンパク質全量に対しごくわずかであり、タンパク質の濃度には影響はなかったため設定した。

1.8.2 参考文献

Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1990 Mar;87(5):1913-6.

Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, Mankin HJ, Murray GJ, Parker RI, Argoff CE. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991 May 23;324(21):1464-70.

Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York City, NY: McGraw Hill Companies, Inc. Updated March 2012. Available from: http://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=474. Accessed 09 May 2014.

Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109.

Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. 2007 Mar;90(3):329-37. Epub 2006 Dec 20.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.

Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP; International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Am J Hum Genet. 2004 Jul;75(1):65-74.

Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8.

1.8.3 添付文書（案）

カヌマ点滴静注液 20 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること

XXXX年XX月作成（初版）

貯法：遮光し、凍結を避け、
2～8℃で保存すること。
使用期限：2年（外箱に表示）

注）注意－医師等の処方箋により
使用すること

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症治療剤
特定生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注]

カヌマ®点滴静注液 20mg

Sebelipase alfa (Genetical Recombination) Preparation
セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	-
薬価収載	-
販売開始	-
国際誕生	-

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【警告】

本剤投与により infusion associated reaction のうち重篤なアナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion associated reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

【組成・性状】

販 売 名	カヌマ点滴静注液 20 mg	
有効成分	1 バイアル（10 mL）中 セベリパーゼ　アルファ （遺伝子組換え）[注]	20 mg
添 加 物	1 バイアル（10 mL）中 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 （採血国　　；米国、 採血の区分；非献血）	137 mg 15.7 mg 100 mg
性　　状	無色～わずかに着色した、澄明～わずかに乳白色を呈する液である。タンパク質性の半透明な微粒子を認めることがある。	
pH	5.7～6.1	

注）遺伝子組換え技術によりトランスジェニックニワトリの卵白から製造される。

【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 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

(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。（「適用上の注意」の項参照）

(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。（「臨床成績」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) 卵アレルギーのある患者［本剤はトランスジェニックニワトリの卵白から製造されている。］（「重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 患者への説明

1) 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤が添加剤として人血清アルブミンを含有しており、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、

感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

2) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び 60℃、10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、以下の 3)項及び 4)項に十分注意すること。

3) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

4) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2) 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。

(3) 本剤の投与により infusion associated reaction（腹痛、発熱／体温上昇、悪寒、下痢、喉頭浮腫、悪心、蒼白、そう痒症、発疹、頻脈、蕁麻疹、嘔吐等）が発現することがある。これらの症状があらわれた場合には、重症度により、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤等）や緊急処置を行うこと。投与を中断した後に投与を再開する場合は、投与速度を下げて、忍容性を確認しながら投与すること。
次回以降の投与に際しては、症状発現を防ぐために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投与を考慮すること。

(4) 重度の過敏症が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行い、本剤投与の再開については、有益性と危険性を考慮し決定すること。

(5) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴等について十分な問診を行うこと。臨床試験において、卵アレルギーを有する患者は除外されていたため、卵又は卵製品に対する全身性の過敏症の既往歴のある患者では、本剤使用の有益性と危険性を考慮した上で投与を決定すること。

(6) 本剤の投与により抗体産生が予測されるため、定期的にセベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体検査を行うことが望ましい。(「臨床成績」の項参照)

(7) 本剤投与後に一過性に脂質異常（血中コレステロール、トリグリセリドの上昇）の増悪が認められることがあるので留意すること。なお、概ね投与後 2～4 週間以内に発現が認められ、投与後 8 週間以内に改善がみられる。

3. 副作用

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者を対象とした国内外の臨床試験（1 ヵ月齢から 59 歳まで）では、本剤群 106 例中 31 例に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛、下痢、蕁麻疹、発熱、嘔吐、悪心、頻脈等であった。日本人患者（コレステロールエステル蓄積症）2 例では、蕁麻疹が認められた。
コレステロールエステル蓄積症患者を対象とした臨床試験では、92 例中 23 例に副作用が認められ、乳児期発症の急速進行性のウォルマン病患者を対象にした臨床試験では 14 例中 8 例に副作用が認められた。[承認時]

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー（2.8%）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「警告」、「重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

	5%未満	5%以上
心臓障害	頻脈	
胃腸障害	腹部膨満、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	腹痛、下痢
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感、発熱、悪寒、疲労、注入部位硬結、浮腫	
免疫系障害	眼瞼浮腫	
感染症および寄生虫症	尿路感染	
臨床検査	体温上昇、酸素飽和度低下	
代謝および栄養障害	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	
神経系障害	浮動性めまい、筋緊張低下	
精神障害	激越、不安、不眠症、易刺激性	
生殖系および乳房障害	月経過多	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽、呼吸困難、喉頭浮腫、呼吸窮迫	
皮膚および皮下組織障害	そう痒症、発疹、丘疹性皮疹	蕁麻疹
血管障害	充血、高血圧、低血圧、蒼白	

4. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下していることから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[使用経験がない。]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する使用経験がなく、安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行は不明である。]

6. 適用上の注意

調製時：

1) 他剤との混注はしないこと。

2) 各バイアルは1回限りの使用とすること。

調製方法：

1) 患者の体重に基づき、投与に必要なバイアル数を決める。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置する。

2) 算出した必要量のバイアルから本剤の投与量をとり、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。静かに混和し、急激な振盪は避けること。
なお、投与液量は下表を参考にしてもよい。

体重範囲 (kg)	総投与液量（mL）	
	1 mg/kg 点滴静注時	3 mg/kg 点滴静注時
1-10.9	10	25
11-24.9	25	50
25-49.9	50	100
50-99.9	100	250
100-120.9	250	500

3) 希釈後は、無色から微黄色又はわずかに白濁した液である。また、タンパク質のためわずかな微粒子を認めることがある。目視で溶液中に異物の混入や変色が認められる場合は使用しないこと。

4) 本剤には保存剤が含まれていないことから、希釈後直ちに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2～8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。

投与時：

1) 希釈後はタンパク低結合性インラインフィルター（孔径 0.2 μm）を用いて投与すること。

【薬物動態】

外国人成人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）患者を対象に本剤 1 又は 3 mg/kg を週1回4週間投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。本剤の曝露量は用量比を上回って増加し、非線形性を示した。[1)]

表1　外国人成人コレステロールエステル蓄積症患者における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 mg/kg		3 mg/kg	
	0 日目 (3 例)	21 日目 (3 例)	0 日目 (3 例)	21 日目 (3 例)
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	1091 (846, 8254)	1687 (1026, 9198)	22030 (12796, 27029)	22137 (16661, 31437)
C_{max} (ng/mL)	836 (561, 5484)	1212 (814, 5991)	15027 (9080, 19904)	16080 (9616, 29613)
T_{max} (h)	1.00 (1.00, 1.50)	1.25 (1.00, 1.50)	1.50 (1.50, 1.50)	1.80 (1.75, 2.08)
CL (mL/h/kg)	916 (121, 1180)	541 (109, 974)	136 (111, 229)	136 (95.4, 180)
V_z (mL/kg)	151.9 (48.1, 183)	70.0 (21.7, 118)	25.8 (16.1, 78.1)	22.1 (18.3, 35.0)
$T_{1/2}$ (min)	6.6 (6.6, 16.8)	6.6 (4.8, 8.4)	7.8 (6.0, 14.4)	7.8 (5.4, 9.6)

中央値(最小値、最大値)

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、C_{max}：最高血清中濃度、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、CL：クリアランス、V_z:消失相の見かけの分布容積、$T_{1/2}$：半減期

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者を対象とした 4 臨床試験における79例､987ポイントの血清中本薬濃度データを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。この母集団薬物動態モデルに基づき、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)患者を対象に本剤 1 mg/kg を隔週投与した国際共同治験における薬物動態パラメータを年齢別に推定した結果、表2のとおりであった。[2)3)]

表2　母集団薬物動態モデルを用いて推定された年齢別における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1 mg/kg を隔週投与		
	4～11 歳 (14 例)	12～17 歳 (8 例)	18 歳以上 (12 例)
	22 週目	22 週目	22 週目
AUC_{ss} (ng·h/mL)	942(388)	1454(699)	1861(599)
C_{max} (ng/mL)	490(205)	784(480)	957(303)
T_{max} (h)	1.3(0.6)	1.1(0.4)	1.3(0.6)
CL (L/h)	31.1(7.1)	37.4(12.4)	38.2(12.5)
V_c (L)	3.7(3.0)	5.4(2.4)	5.3(1.6)
$T_{1/2}$ (min)	5.4 (4.32)	6.6 (3.72)	6.6 (3.66)

平均値（標準偏差）

AUC_{ss}：定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、T_{max}：最高血清中濃度到達時間、CL：クリアランス、V_c：中央コンパートメントの分布容積、$T_{1/2}$：半減期

【臨床成績】

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）における国際共同治験[2)]

ALT が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上である 4 歳以上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 66 例（本剤群 36 例（うち日本人 2 例）、プラセボ群 30 例）を対象とした（割付時の年齢は 4～58 歳(36%が 12 歳未満､71%が 18 歳未満)）。

1）二重盲検期

本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週投与で 20 週間投与された。主要評価項目である二重盲検期終了時(第 20 週)に ALT が正常化した患者の割合は本剤群で 31%（11/36 例)､プラセボ群では 7%(2/30 例)であった(p=0.0271)。副次評価項目の結果は表 3 のとおりであった。

表 3　LAL-CL02 試験における有効性の副次評価項目

評価項目	本剤 (n=36)	プラセボ (n=30)
LDL コレステロール［ベースラインからの平均変化率（%）］	-28*±22	-6±13
non-HDL コレステロール［ベースラインからの平均変化率（%）］	-28*±19	-7±11
AST の正常化[a]（%）	42** (15/36)	3 (1/29)
トリグリセリド［ベースラインからの平均変化率（%）］	-25**±29	-11±29
HDL コレステロール［ベースラインからの平均変化率（%）］	20*±17	-0.3±12
肝脂肪含量[b]［ベースラインからの平均変化率（%）］	-32*±27 (n=32)	-4±16 (n=25)

平均値±標準偏差

[a] 正常化を達成した患者の割合。年齢及び性別に応じ、34～59 U/L を正常化と定義した。ベースライン値が異常値であった患者（本剤投与群：n＝36、プラセボ投与群：n＝29）を対象に評価した。

[b] MEGE MRI による評価が実施された患者（本剤投与群：n＝32、プラセボ投与群：n＝25）を対象に評価した。

P 値：正常化の評価項目については Fisher の正確確率検定、その他すべての評価項目については Wilcoxon の順位和検定を用いて算出した。*：P ＜ 0.001, **：P ＜ 0.05

一部の患者（26 例）において、肝生検が行われ、形態観察による評価で脂肪肝の改善が認められた患者の割合は、本剤群で 63%（10/16 例）、プラセボ群で 40%（4/10 例）であった。

2）非盲検期

非盲検期に移行した 65 例に対し、本剤を 1 mg/kg を隔週 1 回投与し、患者の状態に応じて 3 mg/kg の隔週 1 回投与が可能とされた。二重盲検期から本剤が継続投与された患者では、ALT 値の低下が維持され、LDL コレステロール値及び HDL コレステロール値を含む脂質パラメータに改善が認められた。

成人のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者を対象とした他の臨床試験において、1 又は 3 mg/kg 週 1 回 8 週間投与した経験がある。

乳児期発症の急速進行性のウォルマン病における海外臨床試験[4)]

生後 6 ヵ月未満で成長不全又は急速進行性の他の臨床的症状を有する外国人ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）患者（9 例）を対象とした（割付時の年齢は 1～6 ヵ月齢）。本剤を 0.35 mg/kg[注)] 週 1 回 2 週間投与した後、1 mg/kg を週 1 回投与し、患者の状態に応じて 3 mg/kg の週 1 回投与、さらに疾患が増悪するか又は中和抗体が生じた場合は 5 mg/kg の週 1 回投与が可能とされた。

本剤を投与した 9 例中 6 例が生後 12 ヵ月を超えて生存した（生後 12 ヵ月での生存率と 95%信頼区間は 66.7［29.9, 92.5］%）。なお、同様の臨床所見を有する乳児期発症の急速進行性のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）患者のヒストリカルコントロールでは生後 8 ヵ月を超えて生存した患者はなかった（生後 12 ヵ月での生存率とその信頼区間は 0[0, 16.1]%）。また、成長及び肝酵素パラメータは表 4 のとおりであった。

注）忍容性を確認するためであり、承認された開始用量は 1 mg/kg である。

表 4　成長及び肝酵素パラメータの結果

評価項目	ベースライン (n=9)	4 週目 (n=6)	12 週目 (n=6)
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)
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)
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)
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)

評価項目	24 週目 (n=5)	48 週目 (n=4)	60 週目 (n=4)
年齢別身長[a]	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]	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)	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)	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

12 ヵ月を超えて生存した 6 例中 1 例では、中和抗体が生じたため 5 mg/kg の週 1 回投与に増量された。

なお、乳児期発症の急速進行性の患者を対象とした臨床試験（2015 年 1 月データカットオフ）において生存例 9 例中 2 例では 5 mg/kg 週 1 回投与に増量された。

全臨床試験に参加したライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者における抗薬物抗体産生について

本剤の臨床試験に参加した全患者のうち、2015 年 1 月のデータカットオフ時点で安全性統合解析集団を対象に抗薬物抗体の発現率を確認したところ、106 例中 12 例（11.3%）で、試験期間中 1 回以上の抗薬物抗体の陽性が確認された。その患者内訳は、乳児で 5 例/14 例（35.6%）、幼児から成人で 7 例/92 例（8.7%）であった。日本人は 1 例/2 例で抗体価が陽性になった。これらの抗体陽性患者の抗体が陽性になる最初の期間の中央値は、85 日（最短日：29 日、最長日：677 日）であった[5)]。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症は、ライソゾーム酵素であるライソゾーム酸性リパーゼ遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。ライソゾーム酸性リパーゼの活性が低下することにより、コレステロールエステル及びトリグリセリド等が蓄積し、肝線維症、脂質代謝障害等を呈する。[6)]

セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトライソゾーム酸性リパーゼ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-結合型糖鎖を付加した糖タンパク質であり、マクロファージの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、ライソゾーム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を加水分解する。

2. 薬理作用

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症のモデルラットにセベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を週 1 回又は

隔週 1 回反復投与したとき、肝臓においてライソゾーム酸性リパーゼ活性の回復、組織中コレステロール及びトリグリセリドの減少、血清トランスアミナーゼ値の低下、肝腫大の軽減、体重増加及び生存期間の延長が観察された。[7)8)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
Sebelipase Alfa (Genetical Recombination)
本　質：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。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名)、その製造番号（ロット番号)、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

【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。

【包装】

カヌマ点滴静注液 20 mg　1 バイアル 10 mL

【主要文献】

1) 社内資料:第Ⅰ/Ⅱ相非盲検用量漸増試験(LAL-CL01 試験)(2012 年)
2) 社内資料:第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験(LAL-CL02 試験）(2014 年)
3) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書(SYN201301)(2014 年)
4) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相非盲検非対照試験（LAL-CL03 試験）(2014 年)
5) 社内資料：Day 120 Safety Update Report
6) Grabowski GA, et al.,The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases, 2012; Chapter 142
7) 社内資料: LAL 欠損ラットにおける薬理試験(SBC102-P002 試験）(2010 年)
8) 社内資料: LAL 欠損ラットにおける薬理試験(SBC102-P005, SBC102-P012 試験）(2014 年)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料に関しても下記にご請求下さい。

アレクシオンファーマ合同会社
メディカルインフォメーション センター
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目 18 番 14 号
恵比寿ファーストスクエア
TEL：0120-577-657

【製造販売元】

アレクシオンファーマ合同会社
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目 18 番 14 号
恵比寿ファーストスクエア

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2
1.9.1 JAN 2
1.9.2 INN 5

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

医薬品一般的名称	英　名	日　本　名
	Sebelipase Alfa (Genetical Recombination)	セベリパーゼ　アルファ （遺伝子組換え）
化学名又は本質記載	[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. [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.	
化学構造式又はアミノ酸配列等	別紙のとおり	
分子式及び分子量	$C_{1968}H_{2945}N_{507}O_{551}S_{15}$：分子量 43,003.48 (タンパク質部分)	

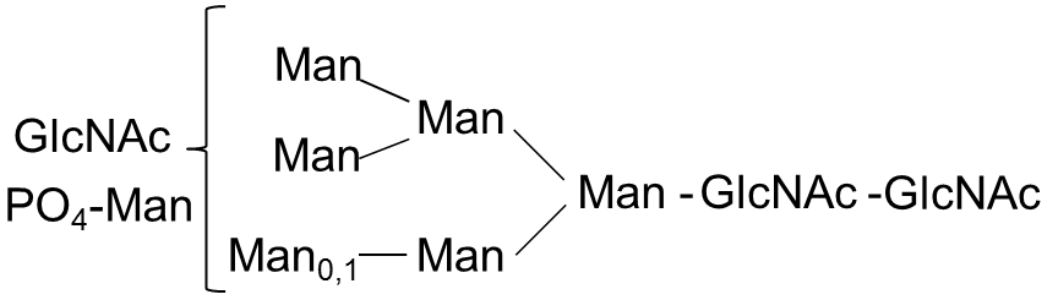
別紙

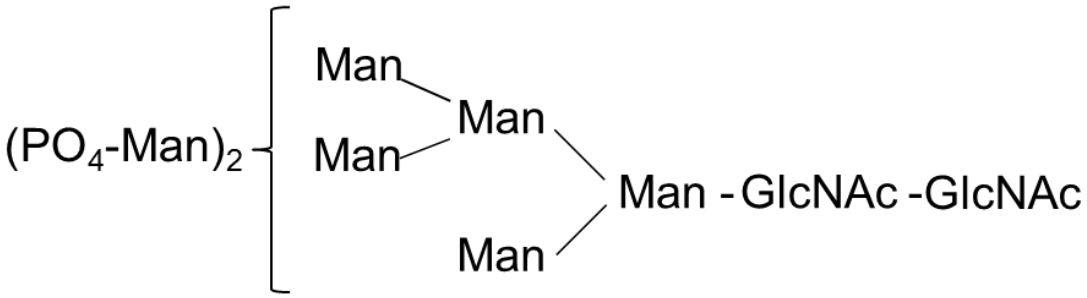
アミノ酸配列

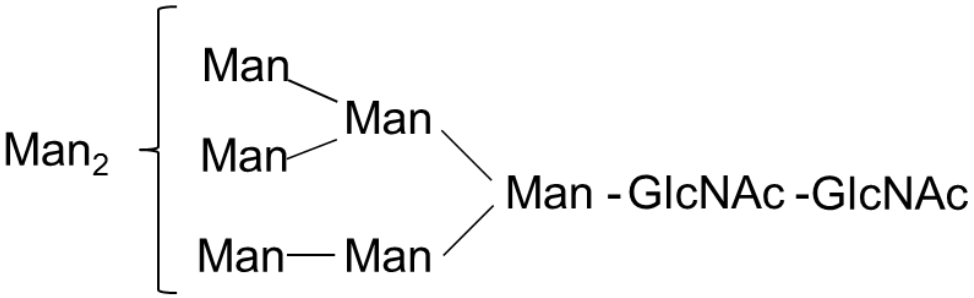
```
SGGKLTAVDP ETNMNVSEII SYWGFPSEEY LVETEDGYIL CLNRIPHGRK
NHSDKGPKPV VFLQHGLLAD SSNWVTNLAN SSLGFILADA GFDVWMGNSR
GNTWSRKHKT LSVSQDEFWA FSYDEMAKYD LPASINFILN KTGQEQVYYV
GHSQGTTIGF IAFSQIPELA KRIKMFFALG PVASVAFCTS PMAKLGRLPD
HLIKDLFGDK EFLPQSAFLK WLGTHVCTHV ILKELCGNLC FLLCGFNERN
LNMSRVDVYT THSPAGTSVQ NMLHWSQAVK FQKFQAFDWG SSAKNYFHYN
QSYPPTYNVK DMLVPTAVWS GGHDWLADVY DVNILLTQIT NLVFHESIPE
WEHLDFIWGL DAPWRLYNKI INLMRKYQ
```

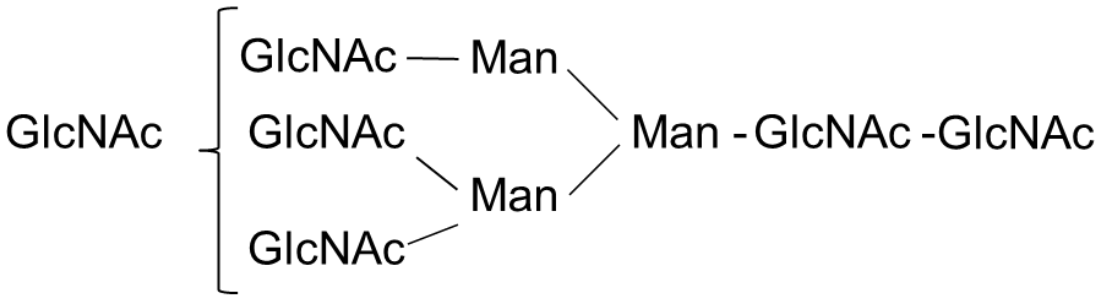
N15, N51, N80, N140, N252, N300：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造


GlcNAc
PO4-Man
Man
Man
Man
Man0,1 Man
Man - GlcNAc -GlcNAc


(PO4-Man)2
Man
Man
Man
Man
Man - GlcNAc -GlcNAc


Man2
Man
Man
Man
Man Man
Man - GlcNAc -GlcNAc


GlcNAc
GlcNAc Man
GlcNAc
Man
GlcNAc
Man - GlcNAc -GlcNAc

1.9.2 INN

I N N 収 載 名 称	sebelipase alfa
I N N 掲 載 誌	WHO Drug Information, 2013, Vol.27, No.1 , List 69, Page 78

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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． （別名：セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え））
構造式	別紙のとおり
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 製剤：カヌマ点滴静注液 20 mg（1 バイアル［10 mL］中、セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を 20 mg 含有）

毒性

単回投与毒性

動物種	性別	投与経路	投与量（mg/kg）	概略の致死量
ラット[a]	雄、雌	静脈内持続投与	0, 5, 20, 50	＞50 mg/kg[b]
サル[c]	雄	静脈内持続投与	5, 40	＞40 mg/kg

a　4 週間持続投与毒性試験の初回投与後の情報
b　無毒性量
c　非 GLP 試験

反復投与毒性

動物種	投与期間（投与頻度）	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
ラット	4 週（1 回/週）	静脈内持続投与	0, 5, 20, 50	50	本剤に関連した毒性所見なし 過敏症様反応（鼻あるいは四肢先端部の腫脹、四肢先端部の皮膚の発赤）
サル	4 週（1 回/週）	静脈内持続投与	0, 5, 20, 50	50	本剤に関連した毒性所見なし
サル	6 ヵ月（1 回/週）	静脈内持続投与	0, 3, 10, 30	30	本剤に関連した毒性所見なし インフュージョン反応（自発運動の低下、顔面の発赤及び口角の泡）

副作用

国内外において実施された臨床試験の安全性統合解析対象集団 106 例中 31 例（29.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率：31/106 例（29.2%）

副作用の種類	発現例数（%）
下痢	5（4.7%）
蕁麻疹	5（4.7%）
頻脈	4（3.8%）
腹痛	4（3.8%）
悪心	4（3.8%）
嘔吐	4（3.8%）
発熱	4（3.8%）

（安全性統合解析対象集団：LAL-CL01/04 試験［n=9］、LAL-CL02 試験［n=66］、LAL-CL03 試験［n=9］、LAL-CL06 試験［n=17］、LAL-CL08 試験［n=5］）

会社

アレクシオンファーマ合同会社　製剤：輸入

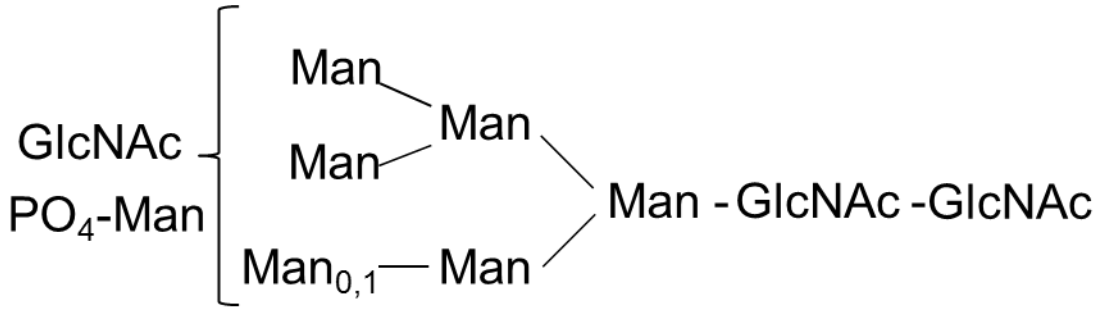
アミノ酸配列

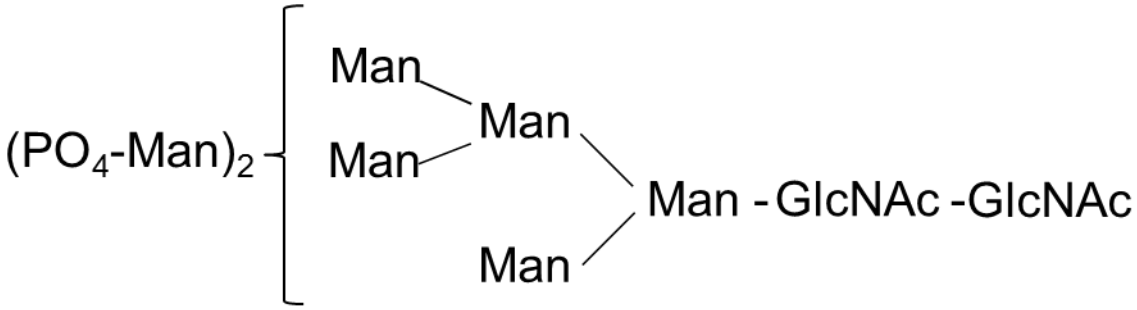
SGGKLTAVDP ETNMNVSEII SYWGFPSEEY LVETEDGYIL CLNRIPHGRK
NHSDKGPKPV VFLQHGLLAD SSNWVTNLAN SSLGFILADA GFDVWMGNSR
GNTWSRKHKT LSVSQDEFWA FSYDEMAKYD LPASINFILN KTGQEQVYYV
GHSQGTTIGF IAFSQIPELA KRIKMFFALG PVASVAFCTS PMAKLGRLPD
HLIKDLFGDK EFLPQSAFLK WLGTHVCTHV ILKELCGNLC FLLCGFNERN
LNMSRVDVYT THSPAGTSVQ NMLHWSQAVK FQKFQAFDWG SSAKNYFHYN
QSYPPTYNVK DMLVPTAVWS GGHDWLADVY DVNILLTQIT NLVFHESIPE
WEHLDFIWGL DAPWRLYNKI INLMRKYQ

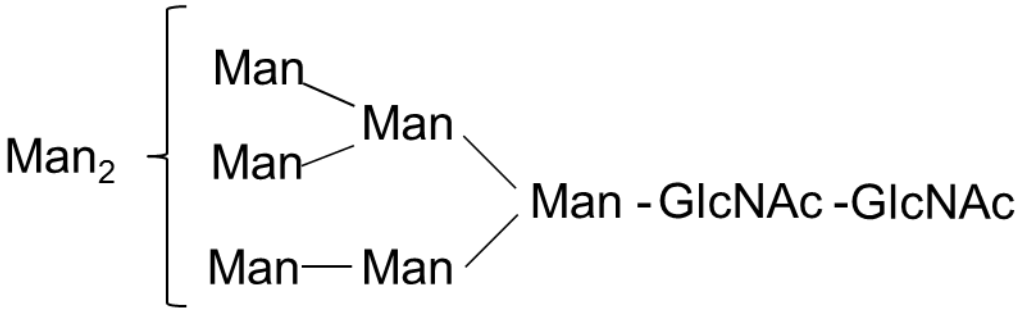
N15, N51, N80, N140, N252, N300：糖鎖結合

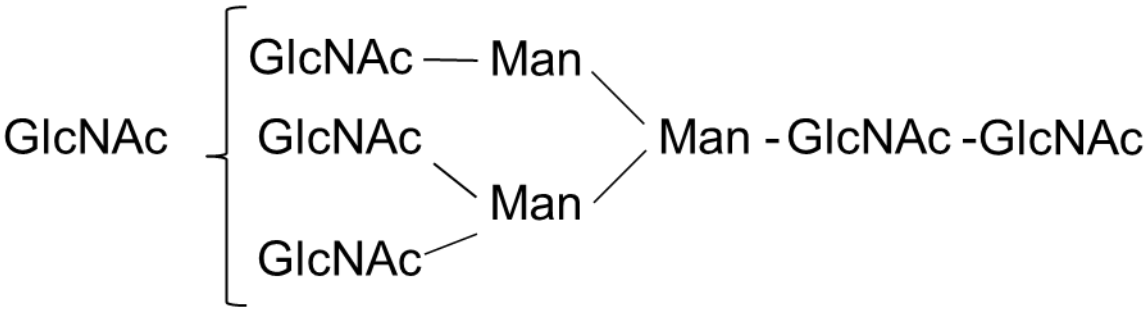
（別紙）

主な糖鎖の推定構造









別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	カヌマ点滴静注液 20 mg
申請者：	アレクシオンファーマ合同会社
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、■ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 □動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名； rhLAL 産生雌トランスジェニックニワトリの卵の卵白、 生物学的製剤基準「人血清アルブミン」（[redacted]）
生物由来原料等の使用目的	□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原材料、 ■製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙 1、別紙 2 及び別紙 3
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	rhLAL 産生雌トランスジェニックニワトリの鶏卵：物理的除去（[redacted] ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ろ過、[redacted]クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過） 生物学的製剤基準「人血清アルブミン」[redacted]：アルコール分画及び低温殺菌 60℃／10 時間（[redacted]）
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 4

製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 5-1、5-2

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 注1），注2）	rhLAL 産生雌トランスジェニックニワトリの鶏卵
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、■その他（rhLAL 産生雌トランスジェニックニワトリの鶏卵）
生物由来原料等の使用目的	■製剤有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、 その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注3）	ICH Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」、FDA’s Points To Consider「the Manufacture and Testing of Therapeutic Products for Human Use Derived from Transgenic Animals」及び EMA/CHMP/ BWP/151897/2013 Guideline「Quality of Biological Active Substance Produced by Transgene Expression in Animals に基づき管理する（別紙 2）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注4）	別紙 6
製造工程の概要（フローチャート）注5）注6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 5-1
ウイルスクリアランス試験結果の概要注7）	別紙 4

注１） 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料又は材料毎に作成する。
注２） 動物種、使用部位も記載する。
注３） 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４） 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５） 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６） 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７） ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）	生物学的製剤基準「人血清アルブミン」（[redacted]）
使用した生物由来原料等の分類	■ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□製剤有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、■製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	- Directive 2001/83/EC; Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2003/63/EC - Directive 2002/98/EC and the related amendment 2004/33/EC, 2005/6 1/ EC and 2005/62/EC - EU Council recommendation on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community 98/463/EC - Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components - European Pharmacopoeia Monograph Plasma for Fractionation - CHMP Position Statement on Creutzfeld-Jakob Disease and plasma derived and urine-derived medicinal products EMA/CHMP/BWP/303353/2010 - CHMP Guideline on plasma-derived medicinal products EMA/CHMP/BWP/70627 1/20I0 - 生物学的製剤基準 - 生物由来原料基準 に基づき管理する（別紙 3）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	アルコール分画及び低温殺菌 60℃／10 時間
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 5-2
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別紙 4

注１） 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料又は材料毎に作成する。
注２） 動物種、使用部位も記載する。
注３） 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４） 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５） 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６） 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７） ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙１　告示・通知等

- ICH Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」
- FDA’s Points To Consider 「the Manufacture and Testing of Therapeutic Products for Human Use Derived from Transgenic Animals」
- EMA/CHMP/ BWP/151897/2013 Guideline 「Quality of Biological Active Substance Produced by Transgene Expression in Animals
- Directive 2001/83/EC; Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2003/63/EC
- Directive 2002/98/EC and the related amendment 2004/33/EC, 2005/6 1/ EC and 2005/62/EC
- EU Council recommendation on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community 98/463/EC
- Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components
- European Pharmacopoeia Monograph Plasma for Fractionation
- CHMP Position Statement on Creutzfeld-Jakob Disease and plasma derived and urine- derived medicinal products EMA/CHMP/BWP/303353/2010
- CHMP Guideline on plasma-derived medicinal products EMA/CHMP/BWP/70627 1/20I0
- 生物学的製剤基準
- 生物由来原料基準

別紙 2 **感染性因子の管理概要**

製造工程	検査項目	工程解析試験	製造施設及び工程操作の管理項目
鶏卵生産	感染性因子の検査（[redacted]） ・サルモネラ ガリナルム ・サルモネラ プローラム ・マイコプラズマ ガリセプチカム ・マイコプラズマ シノビエ ・トリ A 型インフルエンザウイルス ・トリ白血病 A、B、C、D、J 亜群ウイルス	該当無し	・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted]
出発物質卵白回収	微生物汚染 ・エンドトキシン ・バイオバーデン ウイルス（垂直感染性） PCR 試験 ・トリアデノウイルスグループ I ・トリ脳脊髄炎ウイルス ・トリオルトレオウイルス ・トリ細網内皮症ウイルス ・ニワトリ貧血ウイルス	混入ウイルス量の推定（理論値） ・*in vitro* 試験 [1)] ・*in vivo* 試験（ニワトリ胎児） ・レトロウイルス様粒子（TEM）[2)] ・PCR 試験（垂直感染性ウイルス）	・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted]
原薬製造工程	*in vitro* ウイルス試験 指示細胞 ・アフリカミドリザル腎細胞（Vero） ・ヒト線維芽細胞（MRC-5） ・ニワトリ胎児線維芽細胞（CEF） PCR 試験 ・ウエストナイルウイルス ・トリ A 型インフルエンザウイルス マイコプラズマ バイオバーデン エンドトキシン	ウイルスクリアランス試験 モデルウイルス（PPV、REO、EMC、IFA 及び X-MuLV） ウイルスクリアランス工程の頑健性	・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted]
製剤製造工程	無菌試験 エンドトキシン	該当無し	・[redacted] ・[redacted] ・[redacted] ・[redacted]

注）表中の略語　HEPA：高性能微粒子フィルター、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応、TEM：透過型電子顕微鏡、PPV：豚パルボウイルス、REO：レオウイルス 3 型、EMC：脳心筋炎ウイルス、IFA：ヒト A 型インフルエンザウイル、X-MuLV：異種指向型マウス白血病ウイルス

1) [redacted]潜在的ウイルス量の測定

2) [redacted]潜在的ウイルス量の測定

別紙 3

人血清アルブミンは，米国で採血された血液に由来し、平成 15 年 5 月 15 日付け医薬発第 0515020 号医薬局長通知に示す非献血に該当するものである。

ドナースクリーニング 血漿のドナーは、問診、身体検査、ウイルスマーカー（B 型肝炎ウイルス抗原、抗 HIV1、抗 HIV2 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体）検査を通過したものに限られる（ただし、過去 6 ヵ月以内に一度以上通過したものは受け入れる）。全血ドナーの血液から回収した血漿に関しては、そのドナーが問診、身体検査、ウイルスマーカー（B 型肝炎ウイルス抗原、抗 HIV1、抗 HIV2 抗体、抗 C 型肝炎ウイルス抗体）検査を通過したものに限られる。

血漿は、また製造に際し、以下に関して陰性であることが確認される。

- B 型肝炎ウイルス抗原
- 抗 HIV1、抗 HIV2 抗体
- 抗 C 型肝炎ウイルス抗体
- A 型肝炎ウイルス　RNA（核酸増幅法）
- B 型肝炎ウイルス　DNA（核酸増幅法）
- C 型肝炎ウイルス　RNA（核酸増幅法）
- HIV1 RNA（核酸増幅法）
- パルボウイルス　B19　DNA（核酸増幅法）

別紙 4

表 1 セベリパーゼ　アルファ精製工程におけるウイルスクリアランスの評価一覧

工程	クリアランス指数(Log_{10} $TCID_{50}$)				
	PPV	Reo	EMCV	IFA	X-MuLV
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス不活化＊	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ナノろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス指数 [7)]	**≥8.40**	**≥7.54**	**≥9.84**	**≥14.37**	**≥13.66**

PPV：ブタパロボウイルス、Reo：レオウイルス 3 型、EMCV：脳心筋炎ウイルス、IFA：ヒト A 型インフルエンザウイルス、 X-MuLV：異種指向性白血病ウイルス

[redacted]

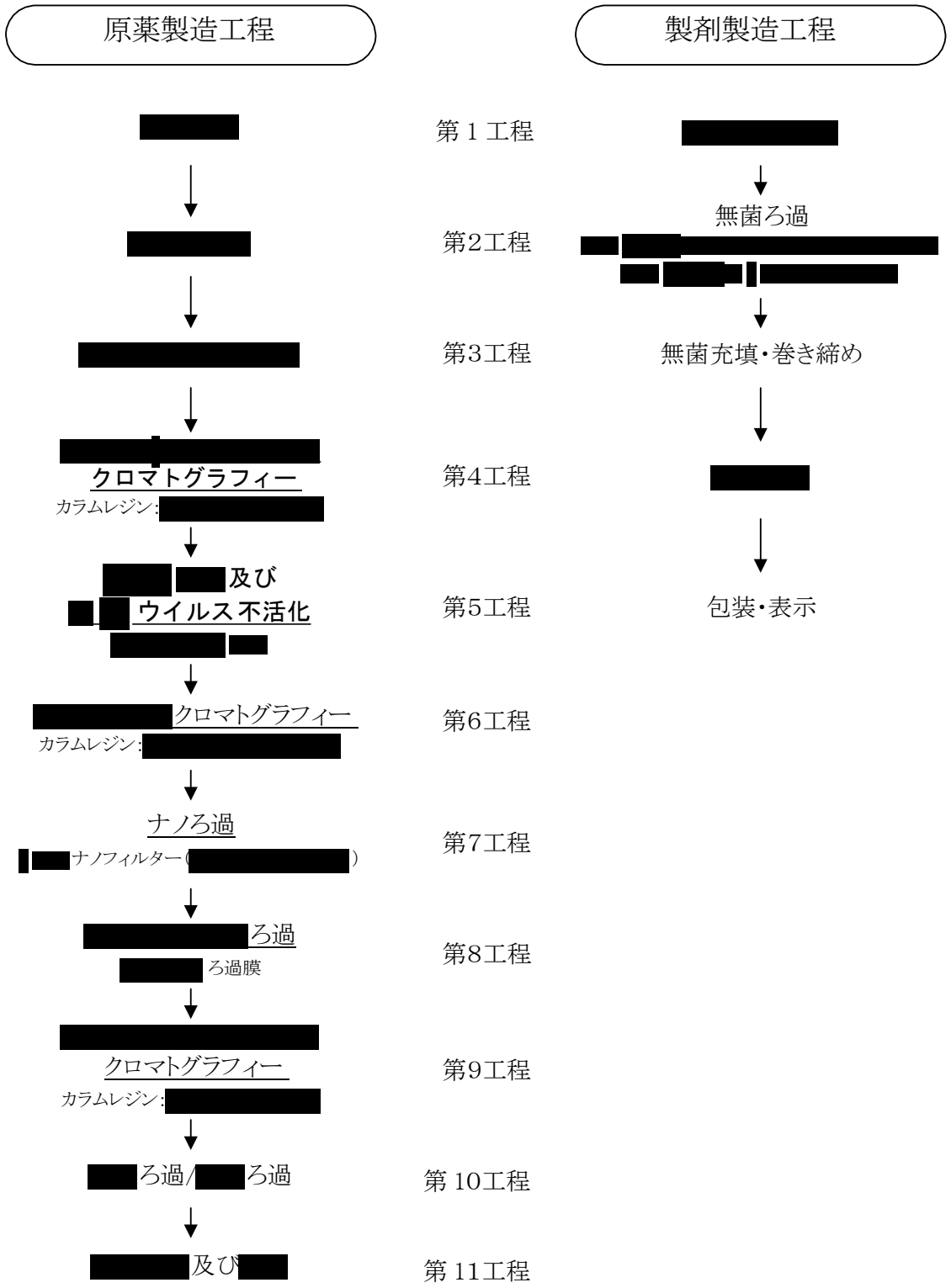
1) [redacted]
2) [redacted]
3) [redacted]
4) [redacted]
5) [redacted]
6) [redacted]
7) [redacted]

表 2　生物学的製剤基準「人血清アルブミン」（[redacted]）のウイルスクリアランス評価

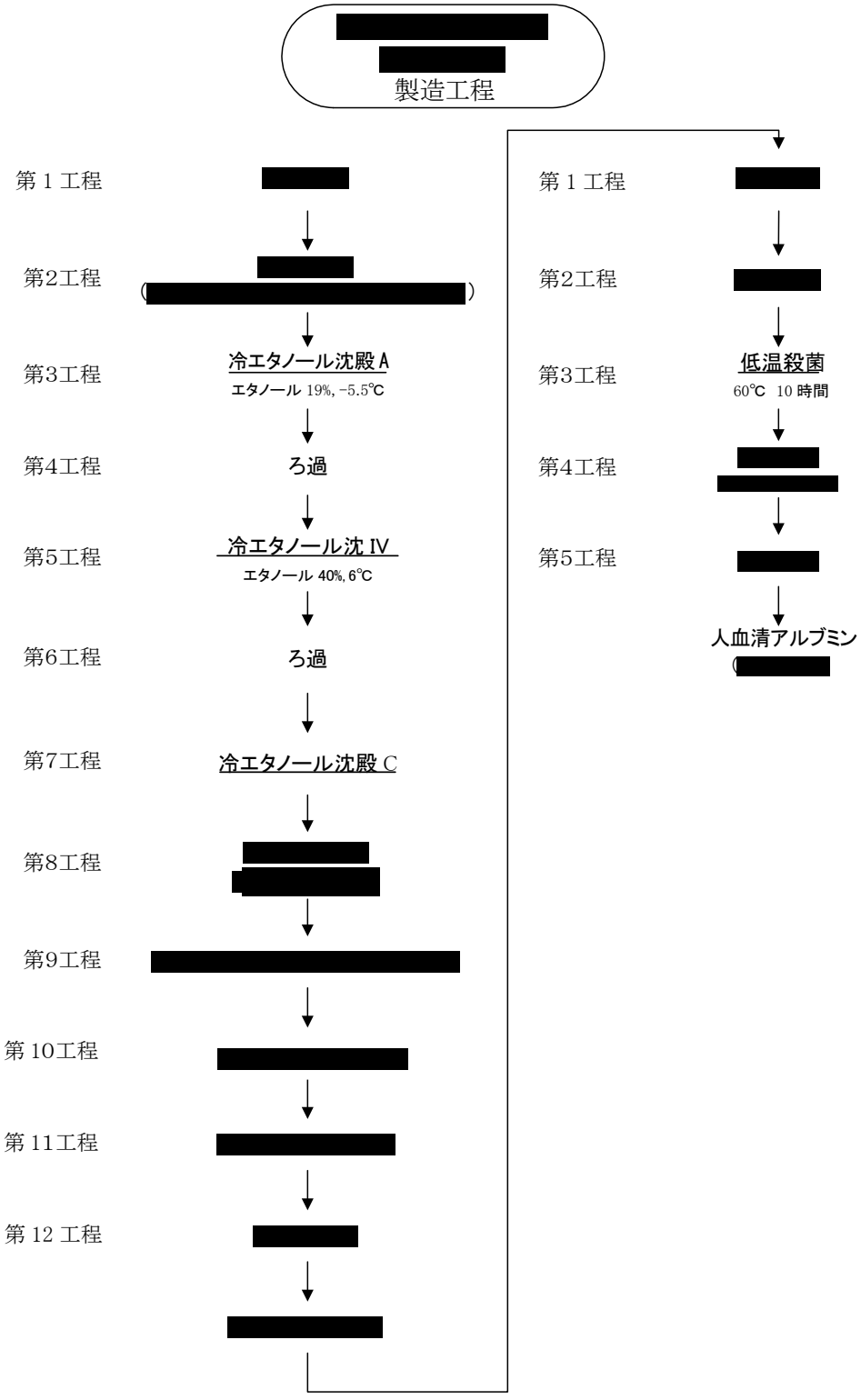
モデルウイルス	クリアランス指数(Log_{10})
HIV	>9
PRV	>11
C 型肝炎モデルウイルス	>12
A 型肝炎モデルウイルス	>7
B19 ウイルス	>8

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

別紙５-1


原薬製造工程
製剤製造工程
第１工程
第2工程
第3工程
第4工程
第5工程
第6工程
第7工程
第8工程
第9工程
第 10工程
第 11工程
無菌ろ過
無菌充填・巻き締め
包装・表示
クロマトグラフィー
カラムレジン:
及び
ウイルス不活化
クロマトグラフィー
カラムレジン:
ナノろ過
ナノフィルター(
)
ろ過
ろ過膜
クロマトグラフィー
カラムレジン:
ろ過/
ろ過
及び

別紙５-２


[redacted]
製造工程
第１工程
[redacted]
第2工程
([redacted])
第3工程
冷エタノール沈殿 A
エタノール 19%, −5.5℃
第4工程
ろ過
第5工程
冷エタノール沈 IV
エタノール 40%, 6℃
第6工程
ろ過
第7工程
冷エタノール沈殿 C
第8工程
[redacted]
第9工程
[redacted]
第 10工程
[redacted]
第 11工程
[redacted]
第 12 工程
[redacted]
[redacted]
第１工程
[redacted]
第2工程
[redacted]
第3工程
低温殺菌
60℃ 10 時間
第4工程
[redacted]
第5工程
[redacted]
人血清アルブミン
([redacted])

別紙 6　　セベリパーゼ　アルファ製造時の不活化・除去処理

工程	不活化・除去処理等
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]クロマトグラフィー
[redacted] ウイルス不活化	[redacted]ろ過（[redacted] [redacted]） [redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]クロマトグラフィー
ナノろ過	[redacted]ナノフィルターろ過 （[redacted]）
[redacted]ろ過	[redacted]ろ過
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]クロマトグラフィー

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
第3部（モジュール3）：品質に関する文書							
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1	Nomenclature	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manuf. Process and Process Controls	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.S.3.2	Impurities	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1	Specification	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6	Container Closure System	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P　製剤							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manuf. Process and Process Controls	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.3.5	Process Validation	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1	Specifications	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1	Specification(s)	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7	Container Closure System	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment ([redacted])	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-2	Facilities and Equipment ([redacted])	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.1-3	Facilities and Equipment ([redacted])	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Adventitious Agents	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3	Novel Excipients	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.R　各極の要求資料 該当なし							
3.3　参考文献 該当なし							
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書							
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	*In Vitro* Study of Cellular Uptake of SBC-102 in Rat Alveolar Macrophages and Normal and LAL-Deficient Human Fibroblasts (SBC102-P001)	Synageva BioPharma Corp.	報告書発行：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Synageva BioPharma Corp.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	A Study to Assess the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Effects of SBC-102 in a Rat Model of Lysosomal Acid Lipase Deficiency (SBC102-P002)	Synageva BioPharma Corp.	報告書発行：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Synageva BioPharma Corp.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.3	SBC102-P003: Survival analysis of homozygous, LAL-deficient Donryu rats (SBC102-P003)	Synageva BioPharma Corp.	報告書発行：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Synageva BioPharma Corp.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1.4	A Description of the LAL-Deficient and Wild Type Phenotypes - Overt Clinical Observations (SBC102-P006)	Synageva BioPharma Corp.	報告書発行：[redacted]年[redacted]月	Synageva BioPharma Corp.	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.1.1.5	The Efficacy of a Delayed Treatment Regimen with Sebelipase Alfa in a Rat Model of LAL Deficiency (SBC102-P005)	Synageva BioPharma Corp.	報告書発行：[redacted]年[redacted]月	Synageva BioPharma Corp.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.6	The Elimination and Re-Accumulation of Cholesterol and Triglyceride in the Liver of the LAL-Deficient Rat Following Sebelipase Alfa Treatment at 3 mg/kg, Once Weekly, for 4 Weeks (SBC102-P012)	Synageva BioPharma Corp.	報告書発行：[redacted]年[redacted]月	Synageva BioPharma Corp.	海外	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験 該当なし							
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of SBC-102 Administered by Intravenous Infusion to Male Telemetry-Instrumented Conscious Nonhuman Primates (SBC102-T004)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.2	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of SBC-102 following Intravenous Administration to Male Rats (SBC102-T005)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験 該当なし							
4.2.2　薬物動態試験							
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.1.1	Enzyme Assay for the Detection of SBC-102 in Cynomolgus Monkey Serum (VAL-SBC-102-20110002)	Synageva BioPharma Corp.	報告書発行：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Synageva BioPharma Corp.	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2	Validation of a Qualitative ELISA Method for the Detection of Anti-Ovalbumin Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum (SBC102-BA01)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3	Validation of a Method for the Determination of SBC-102 in Rat Serum (Sprague Dawley) Using Enzymatic Activity Assay (8295-670)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4	Validation of an ELISA Assay for the Detection of Anti-SBC-102 Antibodies in Rat Serum (Sprague Dawley) (8296-389)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.5	Validation of a Method for the Determination of SBC-102 in Rabbit Serum (New Zealand White) Using Enzymatic Activity Assay (8295-669)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.6	Validation of an ELISA Assay for the Detection of Anti-SBC-102 Antibodies in Rabbit Serum (8296-391)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2　吸収 該当なし							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.3　分布 該当なし							
4.2.2.4　代謝 該当なし							
4.2.2.5　排泄 該当なし							
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用 該当なし							
4.2.2.7　その他の薬物動態試験 該当なし							
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	A Single Dose Range-Finding Infusion Study in Cynomolgus Monkeys with SBC-102 (SBC102-T003)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月 [redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	4-Week Toxicity and Toxicokinetic Infusion Study in Rats with SBC-102 with a 2-Week Recovery Phase (SBC102-T002)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月[redacted] 日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2	4-Week Toxicity and Toxicokinetic Infusion Study in Cynomolgus Monkeys with SBC-102 with a 2-Week Recovery Phase. (SBC102-T001)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]年[redacted]月 日	[redacted]	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.2.3	A 6-Month Toxicity and Toxicokinetic Study of SBC-102 by Intravenous Infusion in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Period (SBC102-T006)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験 該当なし							
4.2.3.4 がん原性試験 該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of SBC-102 by Intravenous Infusion in Male Rats (SBC102-T009)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1.2	An Intravenous Infusion Fertility and Early Embryonic Development Study of SBC-102 in the Female Rat (SBC102-T010)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	SBC-102: An Intravenous Infusion Range-finding Embryo-fetal Development Study in the Albino Rat (SBC102-T007)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.5.2.2	SBC-102: An Intravenous Infusion Embryo-Fetal Development Study in the Albino Rat (SBC102-T011)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.3	SBC-102: An Intravenous Infusion Embryo-fetal Development Dose Range-finding Study in the Rabbit (SBC102-T008)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.4	An Embryo-fetal Development Study of SBC-102 by Intravenous Infusion in Rabbits (SBC102-T012)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3　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	An Intravenous Infusion Pre and Postnatal Study of SBC-102 in the Rat (SBC102-T013)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験 該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験 該当なし							
4.2.3.7　その他の毒性試験 該当なし							
4.3　参考文献							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.1	Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease.	Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al.	-	-	海外	JIMD Rep. 2013;8:41-6.	-
4.3.2	Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease.	Anderson RA, Bryson GM, Parks JS.	-	-	海外	Mol Genet Metab. 1999;68(3):333-45.	-
4.3.3	Inhibition of the anaphylactoid reaction in rats.	Ankier SI, West GB.	-	-	海外	Br J Pharmacol Chemother. 1968;33(2):304-11.	-
4.3.4	Toxicology testing for products intended for pediatric populations.	Barrow PC.	-	-	海外	In: Sietsema WK, Schwen R, editors. Non clinical drug safety assessment: practical considerations for successful registrations. FDAnews; May 2007. p.413.	-
4.3.5	Cholesterol ester storage disease: Clinical, biochemical, and pathological studies.	Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS.	-	-	海外	J Pediatr. 1977;90:910-4.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.6	Advantages of using same species enzyme for replacement therapy in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI.	Bielicki J, Crawley AC, Davey RC, Varnai JC, Hopwood JJ.	-	-	海外	J Biol Chem. 1999;274(51):36335-43.	-
4.3.7	Spontaneous lesions of the cardiovascular system in purpose-bred laboratory nonhuman primates.	Chamanza R, Parry NM, Rogerson P, Nicol JR, Bradley AE.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2006;34(4):357-63.	-
4.3.8	Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies.	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2010;38(4):642-57.	-
4.3.9	Wolman's disease: three new patients with a recently described lipidosis.	Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EBD, Rosowsky A.	-	-	海外	Pediatrics. 1965;35:627-40.	-
4.3.10	Cholesterol ester storage disease and mesenteric lipodystrophy.	Dincsoy HP, Rolfes DB, McGraw CA, Schubert WK.	-	-	海外	Am J Clin Pathol. 1984;81:263-9.	-
4.3.11	Enzyme therapy for lysosomal acid lipase deficiency in the mouse.	Du H, Schiavi S, Levine M, Mishra J, Heur M, Grabowski GA.	-	-	海外	Hum Mol Genet. 2001;10(16):1639-48.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.12	The role of mannosylated enzyme and the mannose receptor in enzyme replacement therapy.	Du H, Levine M, Ganesa C, Witte DP, Cole ES, Grabowski GA.	-	-	海外	Am J Hum Genet. 2005;77(6):1061-74.	-
4.3.13	Testis - a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. Autopsy report of an adult case with a long-standing subclinical course complicated by accelerated atherosclerosis and liver carcinoma.	Elleder M, Chlumská A, Ledvinová J, Poupě tová H.	-	-	海外	Virchows Arch. 2000;436:82-7.	-
4.3.14	A comparison of the pharmacological properties of carbohydrate remodeled recombinant and placental-derived β-glucocerebrosidase: implications for clinical efficacy in treatment of Gaucher disease.	Friedman B, Vaddi K, Preston C, Mahon E, Cataldo JR, McPherson JM.	-	-	海外	Blood. 1999;93(9):2807-16.	-
4.3.15	Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation.	Furbish FS, Steer CJ, Krett NL, Barranger JA.	-	-	海外	Biochim Biophys Acta. 1981;673(4):425-34.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.16	Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease / cholesteryl ester storage disease spectrum.	Grabowski GA, Charnas L, Du H.	-	-	海外	In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York City, NY: McGraw Hill Companies, Inc. Updated March 2012. Available from: http://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=474. Accessed 09 May 2014.	-
4.3.17	The influence of molecular weight and structure on the vascular permeability responses induced by glucose polymers in rat skin.	Harris JM, Luscombe DK, Poyser RH.	-	-	海外	Br J Pharmacol Chemother. 1967;29(1):16-24.	-
4.3.18	Wolman's disease: the first case in Japan.	Konno T, Fujii M, Watanuki T, Koizumi K.	-	-	国内	Tohoku J Exp Med. 1966;90(4):375-89.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.19	Characterization of a rat alveolar macrophage cell line that expresses a functional mannose receptor.	Lane KB, Egan B, Vick S, Abdolrasulnia R, Shepherd VL.	-	-	海外	J Leukoc Biol. 1998;64(3):345-50.	-
4.3.20	Targeted disruption of the mouse cation-dependent mannose 6-phosphate receptor results in partial missorting of multiple lysosomal enzymes.	Ludwig T, Ovitt CE, Bauer U, Hollinshead M, Remmler J, Lobel P, et al.	-	-	海外	EMBO J. 1993;12(13):5225-35.	-
4.3.21	Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification.	Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN.	-	-	海外	Arch Dis Child. 1969;44(235):331-41.	-
4.3.22	Fatal genetic defect causing Wolman disease.	Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, Lenhartz H, Assmann G.	-	-	海外	J Inherit Metab Dis. 1999;22:93-4.	-
4.3.23	Histamine release induced by dextran: the nature of the dextran receptor.	Moodley I, Mongar JL, Foreman JC.	-	-	海外	Eur J Pharmacol. 1982;83(1-2):69-81.	-
4.3.24	The transport of lysosomal enzymes.	Neufeld EF, Sando GN, Garvin AJ, Rome LH.	-	-	海外	J Supramol Struct. 1977;6(1):95-101.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.25	Inhibition by various substances of oedema formation in the hind-paw of the rat induced by 5-hydroxytryptamine, histamine, dextran, eggwhite and compound 48/80.	Parratt JR, West GB.	-	-	海外	Br J Pharmacol Chemother. 1958;13(1):65-70.	-
4.3.26	Small intestinal mucosa in cholesterol ester storage disease. A light and electron microscope study.	Partin JC, Schubert WK.	-	-	海外	Gastroenterol. 1969;57(5):542-58.	-
4.3.27	Enzyme replacement in a canine model of Hurler syndrome.	Shull RM, Kakkis ED, McEntee MF, Kania SA, Jonas AJ, Neufeld EF.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 1994 Dec 20;91(26):12937-41.	-
4.3.28	Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease.	Sloan HR, Fredrickson DS.	-	-	海外	J Clin Invest. 1972;51:1923-6.	-
4.3.29	Spontaneous findings in the heart of Mauritian-origin cynomolgus macaques (Macaca fascicularis).	Vidal JD, Drobatz LS, Holliday DF, Geiger LE, Thomas HC.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2010 Feb;38(2):297-302.	-
4.3.30	Enzyme replacement in murine mucopolysaccharidosis type VII: neuronal and glial response to beta-glucuronidase requires early initiation of enzyme replacement therapy.	Vogler C, Levy B, Galvin NJ, Thorpe C, Sands MS, Barker JE, et al.	-	-	海外	Pediatr Res. 1999 Jun;45(6):838-44.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.31	Histamine release by sugar polymers in the rat.	West GB.	-	-	海外	Agents Actions. 1981:11(1/2):75-6.	-
4.3.32	Genetic lipid storage disease with lysosomal acid lipase deficiency in rats.	Yoshida H, Kuriyama M.	-	-	海外	Lab Anim Sci. 1990 Sep;40(5):486-9.	-
4.3.33	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.	-	-	海外	J Pharm Sci. 2004 Nov; 93(11):2645-68.	-
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 該当なし							
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.1.4.1	Validation of a Method for the Determination of SBC-102 in Human Serum Using Enzymatic Activity Assay (8285-709)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.2	Validation of an Immunoassay for the Detection, Confirmation, and Titration of Anti-SBC-102 Antibodies in Human Serum Final Report ([redacted]) (8285-711)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.3	Validation of an Immunoassay for the Detection, Confirmation, and Titration of Anti-SBC-102 Antibodies in Human Serum Final Report Amendment No. 01 ([redacted]) (8285-711)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.4	Validation of an Enzymatic Activity Based Neutralization Assay for the Detection of Anti-SBC-102 Neutralizing Antibodies in Human Serum (8291-329)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.5	Validation of Cell Based Neutralization Assay for Detection and Titration of Anti-SBC-102 Antibodies in Human Serum (8298-036)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.1.4.6	Validation Report For Lysosomal Acid Lipase Deficiency Assay Fluorometric Dried Blood Spot Enzyme Activity	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.7	Validation Report Addendum 1 For Lysosomal Acid Lipase Deficiency Assay Fluorometric Dried Blood Spot Enzyme Activity	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 該当なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 該当なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 in Adult Patients with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-CL01)	Synageva BioPharma Corp.	2011年[redacted]月[redacted]日～2012年1月[redacted]日	米国、英国、フランス、チェコ	海外	社内資料	参考
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書 該当なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書 該当なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Graphical Evaluation of Sebelipase Alfa (SBC-102) for Subjects with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (Project ID: SYN201301)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オーストラリア	海外	社内資料	参考
5.3.3.5.2	[redacted]	Synageva BioPharma Corp.	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	-	海外	社内資料	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書 該当なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency (ARISE [Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy]) (LAL-CL02）	Synageva BioPharma Corp.	2013年1月[redacted]日～実施中（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	オーストラリア、クロアチア、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、英国、トルコ、米国、カナダ、アルゼンチン、日本、メキシコ	国内及び海外	社内資料	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.2.1	An Open Label Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Sebelipase Alfa in Adult Subjects with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency Who Previously Received Treatment in Study LAL-CL01 (LAL-CL04)	Synageva BioPharma Corp.	2011年[redacted]月[redacted]日～実施中（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	米国、英国、フランス、カナダ、チェコ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.2	An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-CL03)	Synageva BioPharma Corp.	2011年5月[redacted]日～実施中（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	英国、米国、フランス、トルコ、サウジアラビア、台湾、イタリア、エジプト、アイルランド	海外	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety (ISS)	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.2	Day 120 Safety Update Report	Synageva BioPharma Corp.	-	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype (LAL-1-NH01)	Synageva BioPharma Corp.	2010年[redacted]月[redacted]日～2013年[redacted]月[redacted]日	米国、英国、カナダ、エジプト、フランス、イタリア	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.4.2	An Observational Study of the Clinical Characteristics and Disease Progression of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Cholesterol Ester Storage Disease Phenotype (LAL-2-NH01)	Synageva BioPharma Corp.	2011年6月[redacted]日～2013年[redacted]月[redacted]日	米国、英国、イタリア、チェコ、オランダ、スイス、カナダ、ポーランド、フランス	海外	社内資料	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書 該当なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	患者データ一覧	-	-	-	国内及び海外	社内資料	-
5.3.7.2	有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	国内及び海外	社内資料	-
5.3.7.3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	社内資料	-
5.3.7.4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	社内資料	-
5.3.7.5	臨床検査値の変動を示した図（LAL-CL04）	-	-	-	海外	社内資料	-
5.4　参考文献							
5.4.1	Generalized xanthomatosis with calcified adrenals.	Abramov A, Schorr S, Wolman M.	-	-	海外	AMA J Dis Child. 1956 Mar;91(3):282-6.	-
5.4.2	Genetic modifiers of liver injury in hereditary liver disease.	Ala A, Schilsky M.	-	-	海外	Semin Liver Dis. 2011 May;31(2):208-14.	-
5.4.3	Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease.	Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al.	-	-	海外	JIMD Rep. 2013;8:41-6.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.4	Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease.	Anderson RA, Bryson GM, Parks JS.	-	-	海外	Mol Genet Metab. 1999 Nov;68(3):333-45.	-
5.4.5	Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity.	Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, Büchler C, Klima H, Schmitz G.	-	-	海外	Genomics. 1996;33(1):85-93.	-
5.4.6	Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease.	Assmann G, Seedorf U.	-	-	海外	Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (online). 8th ed. New York: McGraw Hill Inc.; 2001:1-49.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.7	Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.	Baigent C, Blackwell L, et al.	-	-	海外	Lancet. 376(9753):1670-81.	-
5.4.8	Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.	Baigent C, Keech A, et al.	-	-	海外	Lancet. 366(9493):1267-78.	-
5.4.9	Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease.	Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 1991 May 23;324(21):1464-70.	-
5.4.10	Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease.	Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 1990 Mar;87(5):1913-6.	-
5.4.11	Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies.	Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS.	-	-	海外	J Pediatr. 1977 Jun;90(6):910-4.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.12	Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease.	Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ.	-	-	海外	J Hepatol. 2013 Jun;58(6):1230-43.	-
5.4.13	Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesteryl ester storage disease.	Bowden KL, Bilbey NJ, Bilawchuk LM, Boadu E, Sidhu R, Ory DS, et al.	-	-	海外	J Biol Chem. 2011 Sep 2;286(35):30624-35.	-
5.4.14	Receptor-dependent hydrolysis of cholesteryl esters contained in plasma low density lipoprotein.	Brown MS, Dana SE, Goldstein JL.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 1975 Aug;72(8):2925-9.	-
5.4.15	Pulmonary hypertension in an 18-year-old girl with cholesteryl ester storage disease (CESD).	Cagle PT, Ferry GD, Beaudet AL, Hawkins EP.	-	-	海外	Am J Med Genet. 1986 Aug;24(4):711-22.	-
5.4.16	The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial.	Clopper CJ, Pearson ES.	-	-	海外	Biometrika. 1934;26(4):404-13.	-
5.4.17	Mannose-6-phosphate pathway: a review on its role in lysosomal function and dysfunction.	Coutinho MF, Prata MJ, Alves S.	-	-	海外	Mol Genet Metab. 2012 Apr;105(4):542-50.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.18	Wolman's disease: three new patients with a recently described lipidosis.	Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB, Rosowsky A.	-	-	海外	Pediatrics. 1965 Apr;35:627-40.	-
5.4.19	Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease.	Cummings MH, Watts GF.	-	-	海外	Clin Chem. 1995 Jan;41(1):111-4.	-
5.4.20	Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia.	Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, et al.	-	-	海外	Pediatrics. 2007 Nov;120(5):950-7.	-
5.4.21	Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods.	d'Assignies G, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al.	-	-	海外	Eur Radiol. 2009 Aug;19(8):2033-40.	-
5.4.22	Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges.	Desnick RJ, Schuchman EH.	-	-	海外	Annu Rev Genomics Hum Genet. 2012;13:307-35.	-
5.4.23	Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin.	Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM.	-	-	海外	Hepatology. 1990 May;11(5):764-72.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.24	Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease.	Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al.	-	-	海外	Nat Genet. 2013 Nov;45(11):1345-52.	-
5.4.25	Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease.	Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, et al.	-	-	海外	Aliment Pharmacol Ther. 2011 May;33(9):1036-44.	-
5.4.26	Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report.	Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP.	-	-	海外	World J Gastroenterol. 2005 Apr 21;11(15):2364-6.	-
5.4.27	Reduction of atherosclerotic plaques by lysosomal acid lipase supplementation.	Du H, Schiavi S, Wan N, Levine M, Witte DP, Grabowski GA.	-	-	海外	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jan;24(1):147-54.	-
5.4.28	Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer.	Elleder M, Chlumská A, Hyánek J, Poupě tová H, Ledvinová J, Maas S, et al.	-	-	海外	J Hepatol. 2000 Mar;32(3):528-34.	-
5.4.29	Testis - a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. Autopsy report of an adult case with a long-standing subclinical course complicated by accelerated atherosclerosis and liver carcinoma.	Elleder M, Chlumská A, Ledvinová J, Poupě tová H.	-	-	海外	Virchows Arch. 2000 Jan;436(1):82-7.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.30	Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial.	Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al.	-	-	海外	Hepatology. 2010 Feb;51(2):585-94.	-
5.4.31	Headache as an Adverse Reaction to Medication.	Ferrari A, Tfelt-Hansen PC.	-	-	海外	Martelletti P, Steiner TJ, eds. Handbook of Headache. Practical Management. Springer Milan, 2011.	-
5.4.32	Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease.	Ferry GD, Whisennand HH, Finegold MJ, Alpert E, Glombicki A.	-	-	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991 Apr;12(3):376-8.	-
5.4.33	The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test.	Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B.	-	-	海外	Pediatrics. 1992 Jan;89(1):91-7.	-
5.4.34	Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting.	Franzén LE, Ekstedt M, Kechagias S, Bodin L.	-	-	海外	Mod Pathol. 2005 Jul;18(7):912-6.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.35	Mac the knife? Macrophages- the double-edged sword of hepatic fibrosis.	Friedman SL.	-	-	海外	J Clin Invest. 2005 Jan;115(1):29-32.	-
5.4.36	Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver.	Friedman SL.	-	-	海外	Physiol Rev. 2008 Jan;88(1):125-72.	-
5.4.37	A new mutation (LIPA Tyr22X) of lysosomal acid lipase gene in a Japanese patient with Wolman disease.	Fujiyama J, Sakuraba H, Kuriyama M, Fujita T, Nagata K, Nakagawa H, et al.	-	-	国内	Hum Mutat. 1996;8(4):377-80.	-
5.4.38	A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin.	Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, et al.	-	-	海外	J Hepatol. 1997 Oct;27(4):744-50.	-
5.4.39	Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin.	Glueck CJ, Lichtenstein P, Tracy T, Speirs J.	-	-	海外	Pediatr Res. 1992 Nov;32(5):559-65.	-
5.4.40	Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease.	Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS.	-	-	海外	J Biol Chem. 1975 Nov 10;250(21):8487-95.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.41	Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease / cholesteryl ester storage disease spectrum.	Grabowski GA, Charnas L, Du H.	-	-	海外	Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York City, NY: McGraw Hill Companies, Inc. Updated March 2012. Available from: http://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=474. Accessed 09 May 2014.	-
5.4.42	Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity.	Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, Enns GM, Weinberg K, Agarwal R.	-	-	海外	Bone Marrow Transplant. 2009 Oct;44(7):449-50.	-
5.4.43	Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.	Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al.	-	-	海外	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Aug;24(8):e149-61.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.44	Elective subtotal splenectomy. Indications and results in 33 patients.	Guzzetta PC, Ruley EJ, Merrick HF, Verderese C, Barton N.	-	-	海外	Ann Surg. 1990 Jan;211(1):34-42.	-
5.4.45	UDCA for NASH: end of the story?	Haedrich M, Dufour JF.	-	-	海外	J Hepatol. 2011 May;54(5):856-8.	-
5.4.46	A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2.	Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P.	-	-	海外	Clin Chim Acta. 2012 Aug 16;413(15-16):1207-10.	-
5.4.47	Metabolic liver disease in children.	Hansen K, Horslen S.	-	-	海外	Liver Transpl. 2008 May;14(5):713-33.	-
5.4.48	A case of mild type Wolman disease.	Higuchi Y, Mori R, Kamitamari A, Kinoshita E, Baba T, Matsumoto T, et al.	-	-	国内	The Japanese Jouenal of Human Genetics. 1997;42(1):105.	-
5.4.49	Cholesteryl ester storage disease and Wolman disease: phenotypic variants of lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase deficiency.	Hoeg JM, Demosky SJ Jr, Pescovitz OH, Brewer HB Jr.	-	-	海外	Am J Hum Genet. 1984 Nov;36(6):1190-203.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.50	Disruption of LDL receptor gene in transgenic SREBP-1a mice unmasks hyperlipidemia resulting from production of lipid-rich VLDL.	Horton JD, Shimano H, Hamilton RL, Brown MS, Goldstein JL.	-	-	海外	J Clin Invest. 1999 Apr;103(7):1067-76.	-
5.4.51	Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group.	Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al.	-	-	海外	Am J Clin Pathol. 2012 Jan;137(1):5-9	-
5.4.52	Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy.	Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al.	-	-	海外	Radiology. 2013 Jun;267(3):767-75.	-
5.4.53	Impact of sequential proton density fat fraction for quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease.	Idilman IS, Keskin O, Elhan AH, Idilman R, Karcaaltincaba M.	-	-	海外	Scand J Gastroenterol. 2014 May;49(5):617-24.	-
5.4.54	Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease.	Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A.	-	-	海外	N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):32-41.	-
5.4.55	End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation and cyclosporine immunosuppression.	Kale AS, Ferry GD, Hawkins EP.	-	-	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995 Jan;20(1):95-7.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.56	Hepatic fat quantification: a prospective comparison of magnetic resonance spectroscopy and analysis methods for chemical-shift gradient echo magnetic resonance imaging with histologic assessment as the reference standard.	Kang BK, Yu ES, Lee SS, Lee Y, Kim N, Sirlin CB, et al.	-	-	海外	Invest Radiol. 2012 Jun;47(6):368-75.	-
5.4.57	Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease.	Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al.	-	-	海外	Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109.	-
5.4.58	A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease.	Klima H, Ullrich K, Aslanidis C, Fehringer P, Lackner KJ, Schmitz G.	-	-	海外	J Clin Invest. 1993 Dec;92(6):2713-8.	-
5.4.59	Senescent case of cholesterol ester storage disease that progressed to liver cirrhosis with a novel mutation (N250H) of lysosomal acid lipase gene.	Kojima S, Watanabe N, Takashimizu S, Kagawa T, Shiraishi K, Koizumi J, et al.	-	-	国内	Hepatol Res. 2013 Dec;43(12):1361-7.	-
5.4.60	Wolman's disease: the first case in Japan.	Konno T, Fujii M, Watanuki T, Koizumi K.	-	-	国内	Tohoku J Exp Med. 1966 Dec;90(4):375-89.	-
5.4.61	Wolman's disease: a review of treatment with bone marrow transplantation and considerations for the future.	Krivit W, Freese D, Chan KW, Kulkarni R.	-	-	海外	Bone Marrow Transplant. 1992;10 Suppl 1:97-101.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.62	Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation.	Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NK, Wagner JE, et al.	-	-	海外	Bone Marrow Transplant. 2000 Sep;26(5):567-70.	-
5.4.63	Lipid studies in Wolman's disease.	Kyriakides EC, Filippone N, Paul B, Grattan W, Balint JA.	-	-	海外	Pediatrics. 1970 Sep;46(3):431-6.	-
5.4.64	Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial.	Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al.	-	-	海外	JAMA. 2011 Apr 27;305(16):1659-68.	-
5.4.65	Intragenic deletion as a novel type of mutation in Wolman disease.	Lee TM, Welsh M, Benhamed S, Chung WK.	-	-	海外	Mol Genet Metab. 2011 Dec;104(4):703-5.	-
5.4.66	Comparing morphometric, biochemical, and visual measurements of macrovesicular steatosis of liver.	Li M, Song J, Mirkov S, Xiao SY, Hart J, Liu W.	-	-	海外	Hum Pathol. 2011 Mar;42(3):356-60.	-
5.4.67	Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification.	Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN.	-	-	海外	Arch Dis Child. 1969 Jun;44(235):331-41.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.68	Fatal genetic defect causing Wolman disease.	Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, Lenhartz H, Assmann G.	-	-	海外	J Inherit Metab Dis. 1999 Feb;22(1):93-4.	-
5.4.69	Prevalence of lysosomal storage disorders.	Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF.	-	-	海外	JAMA. 1999 Jan 20;281(3):249-54.	-
5.4.70	Liver steatosis quantification using magnetic resonance imaging: a prospective comparative study with liver biopsy.	Mennesson N, Dumortier J, Hervieu V, Milot L, Guillaud O, Scoazec JY, Pilleul F.	-	-	海外	J Comput Assist Tomogr. 2009 Sep-Oct;33(5):672-7.	-
5.4.71	The use of parenteral hyperalimentation and elemental formula feeding in the treatment of wolman disease.	Meyers WF, Hoeg JM, Demosky SJ, Herbst JJ and Brewer HB.	-	-	海外	Nutr Res. 1985;5(4):423-9.	-
5.4.72	A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome).	Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A.	-	-	海外	Mol Genet Metab. 2007 Mar;90(3):329-37. Epub 2006 Dec 20.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.73	Prevalence of cholesteryl ester storage disease.	Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al.	-	-	海外	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007 Aug;27(8):1866-8.	-
5.4.74	A novel missense mutation Thr316Ala in lysosomal acid lipase gene in Japanese population.	Nagano M, Iwasaki T, Hattori H, Egashira T.	-	-	国内	Hum Mutat. 1999 Sep 19;14(3):271.	-
5.4.75	Reduced apolipoprotein E-rich high-density lipoprotein level at birth is restored to the normal range in patients with familial hypercholesterolemia in the first year of life.	Nagasaka H, Miida T, Hirano K, Ota A, Yorifuji T, Takatani T, et al.	-	-	国内	J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):779-83.	-
5.4.76	Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase.	Ouimet M, Franklin V, Mak E, Liao X, Tabas I, Marcel YL.	-	-	海外	Cell Metab. 2011 Jun 8;13(6):655-67.	-
5.4.77	Regulation of lipid droplet cholesterol efflux from macrophage foam cells.	Ouimet M, Marcel YL.	-	-	海外	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 Mar;32(3):575-81.	-
5.4.78	MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease.	Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A.	-	-	海外	Acta Paediatr. 2007 Apr;96(4):542-7. Epub 2007 Feb 14.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.79	Expression of lysosomal acid lipase mutants detected in three patients with cholesteryl ester storage disease.	Pagani F, Garcia R, Pariyarath R, Stuani C, Gridelli B, Paone G, et al.	-	-	海外	Hum Mol Genet. 1996 Oct;5(10):1611-7.	-
5.4.80	Cysteine residues in human lysosomal acid lipase are involved in selective cholesteryl esterase activity.	Pagani F, Pariyarath R, Stuani C, Garcia R, Baralle FE.	-	-	海外	Biochem J. 1997 Aug 15;326(Pt 1):265-9.	-
5.4.81	Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease.	Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al.	-	-	海外	Semin Hematol. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.	-
5.4.82	Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD.	Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al.	-	-	海外	Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jul;36(1):22-9.	-
5.4.83	Digital quantification is more precise than traditional semiquantitation of hepatic steatosis: correlation with fibrosis in 220 treatment-naïve patients with chronic hepatitis C.	Rawlins SR, El-Zammar O, Zinkievich JM, Newman N, Levine RA.	-	-	海外	Dig Dis Sci. 2010 Jul;55(7):2049-57.	-
5.4.84	Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy.	Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB.	-	-	海外	J Magn Reson Imaging. 2011 Oct;34(4):spcone.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.85	Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction.	Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al.	-	-	海外	Atherosclerosis. 2014 Jul;235(1):21-30.	-
5.4.86	Transcriptional regulation of lysosomal acid lipase in differentiating monocytes is mediated by transcription factors Sp1 and AP-2.	Ries S, Büchler C, Langmann T, Fehringer P, Aslanidis C, Schmitz G.	-	-	海外	J Lipid Res. 1998 Nov;39(11):2125-34.	-
5.4.87	Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease.	Riva S, Spada M, Sciveres M, Minervini M, Cintorino D, Maggiore G, et al.	-	-	海外	Dig Liver Dis. 2008 Sep;40(9):784.	-
5.4.88	Congenital lipidosis.	Sakisaka S, Harada M, Kawaguchi M, Taniguchi E, Tanikawa K.	-	-	国内	Tanikawa K, Ueno T eds. Liver diseases and hepatic sinusoidal cells. Springer. 1999;337-43.	-
5.4.89	Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.	Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al.	-	-	海外	J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.90	Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis.	Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al.	-	-	海外	Hepatology. 2011 Jul;54(1):344-53.	-
5.4.91	Wolman's disease: clinical, biochemical and ultrastructural studies in an unusual case without striking adrenal calcification.	Schaub J, Janka GE, Christomanou H, Sandhoff K, Permanetter W, Hü bner G, et al.	-	-	海外	Eur J Pediatr. 1980 Oct;135(1):45-53.	-
5.4.92	Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups.	Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al.	-	-	海外	Hepatology. 2013 Sep;58(3):958-65.	-
5.4.93	Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease.	Sloan HR, Fredrickson DS.	-	-	海外	J Clin Invest. 1972 Jul;51(7):1923-6.	-
5.4.94	Evidence for receptor-mediated binding of glycoproteins, glycoconjugates, and lysosomal glycosidases by alveolar macrophages.	Stahl PD, Rodman JS, Miller MJ, Schlesinger PH.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 1978 Mar;75(3):1399-403.	-
5.4.95	Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation.	Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I.	-	-	海外	Eur J Pediatr. 2007 Jul;166(7):663-6.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.96	Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease.	Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA.	-	-	海外	Lipids Health Dis. 2005 Oct 28;4:26.	-
5.4.97	Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters.	Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JN Jr.	-	-	海外	J Pediatr. 1991 Jan;118(1):131-5.	-
5.4.98	Wolman disease associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: attempts for an explanation.	Taurisano R, Maiorana A, De Benedetti F, Dionisi-Vici C, Boldrini R, Deodato F.	-	-	海外	Eur J Pediatr. 2014 Oct;173(10):1391-4.	-
5.4.99	Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease.	TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute.	-	-	海外	N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):22-31.	-
5.4.100	Accumulated lipids, aberrant fatty acid composition and defective cholesterol ester hydrolase activity in cholesterol ester storage disease.	Todoroki T, Matsumoto K, Watanabe K, Tashiro Y, Shimizu M, Okuyama T, et al.	-	-	国内	Ann Clin Biochem. 2000 Mar;37(Pt 2):187-93.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.101	Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease.	Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, et al.	-	-	海外	Bone Marrow Transplant. 2009 Jan;43(1):21-7.	-
5.4.102	Assessment of hepatic steatosis: comparison of quantitative and semiquantitative methods in 108 liver biopsies.	Turlin B, Ramm GA, Purdie DM, Lainé F, Perrin M, Deugnier Y, et al.	-	-	海外	Liver Int. 2009 Apr;29(4):530-5.	-
5.4.103	A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease.	van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al.	-	-	海外	N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.	-
5.4.104	Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases.	Vitner EB, Platt FM, Futerman AH.	-	-	海外	J Biol Chem. 2010 Jul 2;285(27):20423-7.	-
5.4.105	Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation.	vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, et al.	-	-	海外	J Hepatol. 1999 Oct;31(4):741-6.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.106	Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples.	Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, Ulbright TM, Martis N, Jones DR, et al.	-	-	海外	J Clin Gastroenterol. 2007 Feb;41(2):206-10.	-
5.4.107	A case of Wolman's disease.	Wallis K, Gross M, Kohn R, Zaidman J.	-	-	海外	Helv Paediatr Acta. 1971 Apr;26(1):98-111.	-
5.4.108	Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment.	Wang J, Lozier J, Johnson G, Kirshner S, Verthelyi D, Pariser A, et al.	-	-	海外	Nat Biotechnol. 2008 Aug;26(8):901-8.	-
5.4.109	Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease.	Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al.	-	-	海外	Am J Hum Genet. 2004 Jul;75(1):65-74.	-
5.4.110	Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase).	Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al.	-	-	海外	J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.111	Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications.	Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P.	-C348Sarah C. McLeay	-	海外	Mol Genet Metab. 2013 Jun;109(2):224-6.	-
5.4.112	Cholesteryl ester hydrolase activity in human symptomatic atherosclerosis.	Yatsu FM, Hagemenas FC, Manaugh LC, Galambos T.	-	-	海外	Lipids. 1980 Dec;15(12):1019-22.	-
5.4.113	Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T.	Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Gamst AC, Wolfson T, et al.	-	-	海外	Radiology. 2009 Apr;251(1):67-76.	-
5.4.114	Long-term treatment of a homozygous cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin.	Yokoyama S, McCoy E.	-	-	海外	J Inherit Metab Dis. 1992;15(2):291-2.	-
5.4.115	Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency.	Zhang B, Porto AF.	-	-	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Jun;56(6):682-5.	-
5.4.116	Characterization of lysosomal acid lipase mutations in the signal peptide and mature polypeptide region causing Wolman disease.	Zschenker O, Jung N, Rethmeier J, Trautwein S, Hertel S, Zeigler M, et al.	-	-	海外	J Lipid Res. 2001 Jul;42(7):1033-40.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.117	Wolman病とコレステロールエステル蓄積症.	衛藤義勝	-	-	国内	小児内科. 1996;28 suppl.:395-8.	-
5.4.118	Wolman病.	柏木玲一ら	-	-	国内	小児科診療. 2009;64 suppl.:262.	-
5.4.119	肝US, CT所見に解離を認めたCholesterol ester storage diseaseの1例.	川野洋治ら	-	-	国内	日本小児放射線学会雑誌. 1994;10(2):156-7.	-
5.4.120	Wolman病の1例.	菊地正広ら	-	-	国内	日本小児科学会雑誌. 1989;93(11):2547-8.	-
5.4.121	Wolman病胎児組織のコレステロールエステル蓄積についての検討.	木田和宏ら	-	-	国内	日本小児科学会雑誌. 2012;116(2):455.	-
5.4.122	著明な肝腫大を契機に発見されたコレステロールエステル蓄積症の1例	倉信奈緒美ら	-	-	国内	日本小児科学会雑誌. 2014;287 (3-P-293).	-
5.4.123	Wolman病, コレステロールエステル蓄積症（酸性リパーゼ欠損症）.	栗山勝ら	-	-	国内	Molecular Medicine. 1995;32 suppl:134-5.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.124	造血幹細胞移植・肝移植を準備中に死亡したWolman病の一例：最適な治療方針は？	黒川啓二ら	-	-	国内	日本先天代謝異常学会雑誌. 2003;19:209.	-
5.4.125	厚生労働省難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）	厚生労働省難治性疾患克服事業ライソゾーム病(ファブリー病を含む)に関する調査研究班	-	-	国内	2012;http://www.japan-lsd-mhlw.jp/cure/ert.html. Accessed April 30, 2015.	-
5.4.126	肝硬変に進展したコレステロールエステル蓄積症の1例.	小嶋清一郎ら	-	-	国内	日本消化器病学会雑誌. 2006;103:A277.	-
5.4.127	コレステロールエステル蓄積症における酵素活性の測定と責任遺伝子の特定.	小嶋清一郎ら	-	-	国内	日本消化器病学会雑誌. 2008;105:A240.	-
5.4.128	今月の症例 Wolman病.	小山雅司ら	-	-	国内	臨床放射線. 2008;53(10):1267-9.	-
5.4.129	cholesterol ester蓄積症の一例.	新庄一美ら	-	-	国内	Pharma medica. 1991;9(7):176-7.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.130	寛解後も肝機能障害が持続した摂食障害を疑われた2例.	高尾龍雄ら	-	-	国内	心身医学. 2007;47(6):571.	-
5.4.131	Wolman病およびcholesteryl ester storage disease.	田中あけみ	-	-	国内	日本臨床. 2001;59 suppl. 3:337-40.	-
5.4.132	Wolman病.	田中あけみ	-	-	国内	日本臨床. 2006;suppl.:750-2.	-
5.4.133	Wolman病の一例.	林宏光ら	-	-	国内	日本医学放射線学会雑誌. 1989;49:1081.	-
5.4.134	Wolman病6例の病理解剖学的検討.	松井克明ら	-	-	国内	病理と臨床. 1992;10:825-32.	-
5.4.135	内科的治療にて良好なコントロールを得たコレステロールエステル蓄積病の一例.	依藤亨ら	-	-	国内	日本先天代謝異常学会雑誌. 2007;23(1):183.	-
5.4.136	高脂血症, 肝機能障害を呈したコレステロールエステル蓄積病の1例.	依藤亨ら	-	-	国内	ホルモンと臨床. 2010;58:187.	-

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.137	Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy.	Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA.	-	-	海外	World J Gastroenterol. 2013 Nov 21;19(43):7630-8.	-
5.4.138	The Relationship between Drug Clearance and Body Size Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Published from 2000 to 2007	Sarah C. McLeay, Glynn A. Morrish, Carl M.J. Kirkpatrick, Bruce Green	-	-	海外	Clin Pharmacokinet 2012; 51 (5): 319-330	-