

目次

2.5.	臨床に関する概括評価	9
2.5.1.	製品開発の根拠	9
2.5.1.1.	科学的背景及び根拠	9
2.5.1.1.1.	緒言	9
2.5.1.1.2.	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症	9
2.5.1.1.3.	セベリパーゼ アルファ	22
2.5.1.2.	臨床開発プログラム	23
2.5.1.2.1.	本承認申請に含まれる臨床試験	27
2.5.1.2.1.1.	自然史研究（LAL-1-NH01 試験及び LAL-2-NH01 試験）	27
2.5.1.2.1.2.	有効性及び安全性を評価するための臨床試験（LAL-CL01 試験、 LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL04 試験）	28
2.5.1.2.1.3.	その他の臨床試験（LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験）	28
2.5.1.3.	承認申請時期	29
2.5.1.4.	臨床試験デザイン	30
2.5.1.4.1.	試験デザイン（被験者の選択を含む）	30
2.5.1.4.1.1.	LAL-CL03 試験	30
2.5.1.4.1.2.	LAL-CL02 試験	31
2.5.1.4.1.3.	LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験	32
2.5.1.4.2.	被験者の選択	33
2.5.1.4.2.1.	LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験	33
2.5.1.4.2.2.	LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験	35
2.5.1.4.3.	評価項目の選択	35
2.5.1.4.3.1.	LAL-CL03 試験	35
2.5.1.4.3.2.	LAL-CL02 試験	36
2.5.1.4.4.	統計学的方法	41
2.5.1.4.4.1.	LAL-CL03 試験	41
2.5.1.4.4.2.	LAL-CL02 試験	41
2.5.1.5.	規制当局による指針及び助言	42
2.5.2.	生物薬剤学に関する概括評価	44
2.5.3.	臨床薬理に関する概括評価	45
2.5.3.1.	概括	45

2.5.3.2.	ノンコンパートメント法による薬物動態学的解析	45
2.5.3.3.	吸収、分布、代謝、排泄	46
2.5.3.4.	可能性のある薬物相互作用.....	46
2.5.3.5.	母集団薬物動態解析	47
2.5.3.6.	SBC-102 の PK に対する内因性要因の影響	48
2.5.3.7.	曝露 - 反応関係	49
2.5.3.7.1.	概括	49
2.5.3.7.2.	曝露 - 有効性解析	50
2.5.3.7.3.	曝露 - 安全性解析	50
2.5.3.8.	薬力学.....	50
2.5.4.	有効性の概括評価	51
2.5.4.1.	緒言.....	51
2.5.4.2.	被験者背景	51
2.5.4.2.1.	LAL-CL03 試験	51
2.5.4.2.2.	LAL-CL02 試験	51
2.5.4.2.3.	LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験	52
2.5.4.3.	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性	52
2.5.4.3.1.	人口統計学的特性及び遺伝子変異の状況	52
2.5.4.3.2.	ベースラインの疾患特性.....	54
2.5.4.3.2.1.	成長障害.....	54
2.5.4.3.2.2.	肝機能障害.....	55
2.5.4.3.2.3.	脂質異常症.....	56
2.5.4.3.2.4.	ベースライン時のその他の異常.....	57
2.5.4.3.3.	要約	57
2.5.4.4.	有効性の結果	57
2.5.4.4.1.	LAL-CL03 試験（第 2/3 相）：乳児を対象とした有効性主要評価項目 （生存率）の結果.....	58
2.5.4.4.2.	LAL-CL02 試験（第 3 相）：有効性の主要評価項目及び重要な副次的 評価項目の概要	60
2.5.4.4.3.	肝臓病変の改善の評価：トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）、肝 脂肪量、肝臓容量及び肝臓の組織病理学的所見.....	62
2.5.4.4.3.1.	AST 及び ALT の改善	62
2.5.4.4.3.2.	肝脂肪量及び肝臓容量	69

2.5.4.4.3.3.	肝臓の組織病理学的所見	71
2.5.4.4.4.	脂質異常の改善の評価	73
2.5.4.4.5.	成長の改善及び体重増加の評価	79
2.5.4.4.6.	その他の有効性評価項目	80
2.5.4.4.7.	部分集団における本剤の有効性評価	81
2.5.4.4.7.1.	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の有効性	81
2.5.4.4.7.2.	用量・用法別の有効性	82
2.5.4.4.7.3.	抗薬物抗体の状況別の有効性	84
2.5.5.	安全性の概括評価	86
2.5.5.1.	緒言	86
2.5.5.1.1.	非臨床試験の安全性の概要	86
2.5.5.1.2.	安全性のモニタリング及び有害事象の予防、軽減又は管理法	86
2.5.5.1.3.	申請に含まれる安全性データ、データの統合及び解析の概括	87
2.5.5.2.	被験者の内訳	88
2.5.5.3.	曝露状況	88
2.5.5.4.	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性	89
2.5.5.5.	比較的良好にみられた有害事象	89
2.5.5.5.1.	よくみられた治験薬との因果関係を問わない有害事象	89
2.5.5.5.1.1.	乳児におけるよくみられた治験薬との因果関係を問わない有害事象	89
2.5.5.5.1.2.	小児及び成人におけるよくみられた治験薬との因果関係を問わない有害事象	90
2.5.5.5.2.	よくみられた治験薬と関連のある有害事象	92
2.5.5.5.2.1.	乳児におけるよくみられた治験薬と関連のある有害事象	92
2.5.5.5.2.2.	小児及び成人におけるよくみられた治験薬と関連のある有害事象	94
2.5.5.6.	死亡及びその他の重篤な有害事象	96
2.5.5.6.1.	死亡	96
2.5.5.6.2.	重篤な有害事象	97
2.5.5.7.	その他の重要な有害事象	97
2.5.5.7.1.	投与中止に至った有害事象	97
2.5.5.7.2.	投与変更に至った有害事象	98
2.5.5.7.3.	重症度が高度の有害事象	98

2.5.5.7.4.	アナフィラキシーを含む過敏症反応	98
2.5.5.8.	免疫原性：抗薬物抗体の発現及び安全性プロファイルへの影響	100
2.5.5.9.	臨床検査	101
2.5.5.10.	バイタルサイン及び安全性に関連するその他の所見	101
2.5.5.10.1.	バイタルサイン	101
2.5.5.10.2.	心電図	101
2.5.5.11.	部分集団における本剤の安全性の評価	101
2.5.5.11.1.	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の安全性	101
2.5.5.11.2.	曝露状況別のベースラインの安全性	103
2.5.5.11.2.1.	投与時期別の有害事象	103
2.5.5.11.2.2.	発現時の用量別の有害事象	103
2.5.5.12.	過量投与	104
2.5.5.13.	市販後データ	104
2.5.6.	ベネフィットとリスクに関する結論	105
2.5.6.1.	考察	105
2.5.6.2.	結論	109
2.5.7.	参考文献	110
2.5.8.	付録	120

表目次

表 2.5-1	国内で報告された LAL 欠損症の症例一覧	12
表 2.5-2	発症時年齢別の LAL 欠損症の主要な特徴	20
表 2.5-3	本剤の臨床開発プログラム	25
表 2.5-4	進行中臨床試験のデータカットオフ時点の状況	29
表 2.5-5	規制当局との協議の経緯（2015 年 3 月現在）	43
表 2.5-6	母集団 PK モデルに基づく PK パラメータ (LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験)	47
表 2.5-7	日本人被験者に本剤 1 mg/kg を単回投与（0 週目）及び隔週 1 回反復投与（22 週 目）したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL02 試験）	48
表 2.5-8	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（LAL-CL03 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL01/LAL-CL04 試験）	54
表 2.5-9	固定の逐次法による有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果（二重盲 検期、FAS、LAL-CL02 試験）	61
表 2.5-10	本剤を投与された日本人の主要な人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性	

	及び結果.....	65
表 2.5-11	高頻度(3例以上に発現)に認められた TEAE の発現例数及び発現率 (LAL-CL03 試験、安全性解析対象集団)	90
表 2.5-12	二重盲検期に高頻度 (3 例以上に発現) に認められた TEAE の発現例数及び発現率 (LAL-CL02 試験、FAS)	91
表 2.5-13	治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率 (LAL-CL03 試験、安全性解析対象集団)	93
表 2.5-14	二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率 (LAL-CL02 試験、FAS)	95
表 2.5-15	モジュール 5 に添付がない資料及びその理由.....	120

図目次

図 2.5-1	生後 12 ヶ月間の生存率のカプラン・マイヤープロット (LAL-CL03 試験 : PE 解析対象集団、LAL-1-NH01 試験 : 「早期成長不良」で治療を受けなかった被験者)	59
図 2.5-2	被験者ごとの ALT の二重盲検期の最終評価時のベースラインからの変化量の Waterfall プロット (FAS、LAL-CL02 試験)	63
図 2.5-3	ALT の平均値 (±SE) の経時的推移 [FAS (二重盲検期) 及び継続投与期解析対象集団 (非盲検期)、LAL-CL02 試験]	64
図 2.5-4	ALT 及び AST の平均値の経時的推移 (LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験)	68
図 2.5-5	被験者別及び投与群別のベースラインから二重盲検期の最終評価時までの morphometry スコアの変化 (LAL-CL02 試験)	72
図 2.5-6	被験者ごとの、二重盲検期の最終評価時までの LDL-c 及び HDL-c のベースラインからの変化量の Waterfall プロット (LAL-CL02 試験)	75
図 2.5-7	LDL-c 及び HDL-c のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移 [FAS (二重盲検期)、継続投与期解析対象集団 (非盲検期)、LAL-CL02 試験]	76
図 2.5-8	血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移 (LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験)	77

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）
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
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
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC _{cum}	Cumulative area under the plasma concentration-time curve	濃度時間曲線下面積の累積値
CESD	Cholesteryl ester storage disease	コレステロールエステル蓄積症
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CSR	Clinical study report	総括報告書
DBS	Dried blood spot	乾燥血液スポット
ELISA	Enzyme-linked immunoassay	-
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GGT	Gamma glutamyl-transferase	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
H&E	Haematoxylin and eosin	ヘマトキシリン・エオジン
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
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
hsCRP	High sensitivity C reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IAR	Infusion-associated reaction	注入関連反応
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IV	Intravenous	静脈

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
IRB	Institutional review board	治験審査委員会
LAL	Lysosomal acid lipase	ライソゾーム酸性リパーゼ
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LLM	Lipid-lowering medication	脂質低下療法
LLN	Lower limit of normal	正常範囲下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEGE	Multi-echo gradient echo	-
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪肝疾患
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
NIAID/FAAN	National Institute of Allergy and Infection Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network	国立アレルギー感染症研究所／食品アレルギー及びアナフィラキシーネットワーク
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PDFF	Proton density fat fraction	プロトン密度による脂肪分画
PES	Primary efficacy analysis set	主要有効性対象集団
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	医薬品医療機器総合機構
qow	Once every other week	隔週 1 回
qw	Once weekly	週 1 回
rhLAL	Recombinant human lysosomal acid lipase	遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼ
S-D	Sprague-Dawley	SD 系
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse events	治験薬投与下で発現した有害事象
TFHN	Transfusion-free haemoglobin normalisation	輸血なしでのヘモグロビン正常化
ULN	Upper Limit of Normal	正常範囲上限
V_c	Volume of the central compartment	分布容積

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
VLDL-c	Very-low-density lipoprotein cholesterol	超低比重リポ蛋白コレステロール
V_z	Apparent volume of distribution at terminal state	消失相の見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 科学的背景及び根拠

2.5.1.1.1. 緒言

LAL 欠損症は極めて稀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ライソゾ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来することが多い。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。小児や成人では、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。

本剤は、LAL 欠損症の適応取得を目的に開発された最初の酵素補充療法用製剤である。本剤による治療の目的は疾患の根本的原因に直接作用して、欠乏又は欠損した酵素を補充することにより蓄積した基質を減少させ、脂質代謝を正常化させることである。

本剤は、米国の食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び日本の厚生労働省（2012 年 8 月）により LAL 欠損症に対する希少疾病用医薬品として指定され、また、FDA により Fast Track（優先承認審査制度）の指定を受けた。FDA からはさらに、乳児型の LAL 欠損症に対する Breakthrough Therapy（画期的治療薬）にも指定されている。

2.5.1.1.2. ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症

LAL 欠損症は、単一遺伝子の変異によって引き起こされる、極めて稀で重篤な生命を脅かすライソゾーム病である。

LAL 欠損症は（遺伝性疾患データベースである OMIM データベース No. 278000）、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れば、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

これらの脂質基質が全身の様々な組織や細胞のライソゾーム内に蓄積する。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引き起こされる。ライソゾ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、重大な脂質異常症が生じ、アテローム性動脈硬化症の発症を加速し、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、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 ヶ月以内に死亡する）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*）。

急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児では、酵素機能の完全な喪失をもたらすと考えられる様々な個別変異を伴う（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。乳児期に急速進行性の LAL 欠損症を発症する確率は、100 万人当たり約 1.89 人と推定される（Meikle, 1999, *JAMA*）。小児及び成人でみられる LAL 欠損症では、エクソン 8 のスプライス部位変異 c.894G>A（一般に E8SJM-1 とも呼称される）に関連することが多い。この変異では、完全長の転写産物が生成され、わずかな残存酵素活性が生じる可能性がある。小児及び成人にみられる LAL 欠損症の推定有病率は、c.894G>A 変異の頻度に基づき、ドイツ人で 100 万人当たり 25 人（Muntoni, 2007, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*）、白人及びヒスパニック系で 100 万人当たり 7.7 人（Scott, 2013, *Hepatology*）と報告されている。文献で報告されている実際の症例数はこれらの推定値の予測よりもはるかに少数であるが、この相違については、疾患認知度が低いために相当数の患者が過小に診断されていることが重要な一因となっている可能性が高い（Reiner, 2014, *Atherosclerosis*）。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）、ライソゾーム病（ファブリー病含む）に関する調査研究班が 2001 年に行った全国調査では、乳児期の LAL 欠損症の数は 0 であった〔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〕。ただし、この報告の中で、この調査では十分に回答が得られなかったため、実際の患者数は多いであろうとコメントされている。小児及び成人での LAL 欠損症に関する調査は行われていない。

国内では、急速進行性の症状を有する LAL 欠損症を発症した最初の乳児が 1966 年に報告された（Konno, 1966, *Tohoku J Exp Med*）。本患者は生後 4 ヶ月で死亡した。本邦における LAL 欠

損症の正確な推定有病率は算出可能ではないが、1989年から2014年に公表された学会文献等により、17例のLAL欠損症の症例報告が認められている（表 2.5-1）。

乳児並びに小児及び成人で認められる突然変異を民族背景ごとにまとめた文献（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*）によると、国内では、乳児で認められた新たなLIPA突然変異（Tyr22X）並びに小児及び成人で認められた新たなミスセンス変異（Thr316Ala）が報告されている（Fujiyama, 1996, *Hum Mutat*）（Nagano, 1999, *Hum Mutat*）。現在までに、国内ではc.894G>A変異は報告されていない。

表 2.5-1 国内で報告された LAL 欠損症の症例一覧

No.	報告時の 年齢	診断年	性別	転帰	報告者の 所在地 ^a	参考文献
1	1 ヵ月	1989 年頃 ^b	女	記載なし	東京	(林宏光.1989)
2	1 ヵ月	1989 年頃 ^b	男	記載なし	宮城	(菊地正広.1989)
3	9 ヵ月	1991 年頃 ^b	女	記載なし	兵庫	(新庄一美.1991)
4	49 日	1975 年	女	76 日目に死亡	沖縄	(松井克明.1992)
5	118 日	1976 年	男	156 日目に死亡	沖縄	(松井克明.1992)
6	52 日	1977 年	男	93 日目に死亡	沖縄	(松井克明.1992)
7	75 日	1979 年	女	86 日目に死亡	沖縄	(松井克明.1992)
8	63 日	1979 年	女	104 日目に死亡	沖縄	(松井克明.1992)
9	1 日	1982 年	女	67 日目に死亡	沖縄	(松井克明.1992)
10	3 ヵ月	1994 年頃 ^b	女	記載なし	長崎	(川野洋治.1994) (Higuchi. 1997)
11	57 歳	1975 年頃 ^b	男	記載なし	福岡	(Sakisaka. 1999)
12	2 歳	1986 年頃 ^b	男	死亡	東京	(Todoroki. 2000)
13	2 ヵ月	2003 年頃 ^b	女	5 ヵ月目に死亡	静岡	(黒川啓二.2003) (小山雅司.2008)
14	69 歳	2005 年	男	肝硬変を併発	東京	(小嶋清一郎.2006) (小嶋清一郎.2008)
15	13 歳	2007 年頃 ^b	女	LAL-CL02 試験に組み 入れ、本剤投与継続中	京都	(依藤亨.2007) (高尾龍雄.2007) (依藤亨.2010)
16	妊娠 16 週	2012 年頃 ^b	不明	人工妊娠中絶 胎児疾患 (診断)	東京	(木田和宏.2012)
17	11 歳	2013 年	男	LAL-CL02 試験に組み 入れ、本剤投与継続中	鳥取	(倉信奈緒美 2014)

a First Author の医療機関の所在都道府県

b 学会発表の年

乳児にみられる LAL 欠損症は、最初にこの疾患を報告した医師の名に倣ってウォルマン病と呼ばれている (Abramov, 1956, *AMA J Dis Child*)。ウォルマン病は LAL 欠損症のうち最も進行が早く、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)。主要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、重度の肝障害を呈し、著明な肝腫大、トランスアミナーゼ増加、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 ヵ月以内の乳児において、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状の一部として認められる (Taurisano, 2014, *Eur J Pediatr*)。成長障害、肝腫大、肝機能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疾病の始まりから臨床経過を追う自然史研究 (LAL-1-NH01 試験) のいずれでもみられた (2.5.4.3.2 項)。

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) と呼ばれ、LAL 欠損症のうち最もよくみられる病型であるが、依然として稀である。報告例の多くは、20 歳未満で LAL 欠損症と診断されている (Bernstein, 2013, *J Hepatol*; LAL-2-NH01; LAL-CL02)。その症状は多岐にわたるものの、典型的には肝障害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増加、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)。その脂質プロファイルは、ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症などのより一般的な高コレステロール血症との判別が困難で (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) の低下がみられ、多くの患者で脂質異常症が認められる。これらの脂質異常症は、マクロファージによるコレステロールエステル分解異常に加え、心血管リスク増大と関連することが知られている。本剤の小児及び成人を対象とした臨床試験 (LAL-CL02 試験) において、肝腫大、肝機能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症状がみられた (2.5.4.3.2 項)。

要約すると、発症時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 欠損症の多様な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*)。

臨床所見以外で、非代償性肝疾患、静脈瘤出血又は肝移植を必要性とする臨床イベントの進行速度を予測するための特異的な分子的機序についての情報は限られている。乳児期に急速進行性の臨床経過をたどること以外には、小児及び成人での疾患進行速度及び臨床イベントのリスクを予測し得る予後因子は特定されていない。

LAL 欠損症患者の疾患の進行速度を予測する上で、遺伝子変異状況、残存する酵素活性、又はその他の臨床検査パラメータの有用性に関する情報は限られている。他のライソゾーム病や慢性肝障害を含む多くの遺伝性疾患と同様に、連鎖していない別の修飾遺伝子や環境要因の影響

と比べて、遺伝性疾患の主要な原因変異（すなわち、特定の LIPA 遺伝子変異）自体の、疾患の症状及び進行の変動性に及ぼす相対的な関与の程度は不明である（[Ala and Schilsky, 2011, Semin Liver Dis](#)）。一部のデータから急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児で、残存酵素活性が完全に欠如しており、LAL 欠損症の小児及び成人では、若干の残存酵素活性を有する可能性があることが示唆されている。この結果は主に変異解析に基づいており、これらの解析によると、急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児で認められる変異は、概してより顕著な酵素欠損を生じると予測されるのに対し、小児及び成人で認められる LAL 欠損症ではこの疾患で一般的に認められる変異（common mutation）c.894G>A を伴うことが多く、若干のリードスルー（終止コドンを読み飛ばしてペプチド鎖が長くなる変異）が起こるために、わずかな残存酵素活性が生じ得ると考えられている（[Aslanidis, 1996, Genomics](#)）。また、小児における発症と関連するその他の変異についても、形質導入と安定的な発現により、若干の残存酵素活性を示したことが報告されている（[Pagani, 1997, Biochem J](#)）。ただし、細胞種のタイプの違いによる変動的な遺伝子発現及び組み換えリードスルーの可能性を考慮すると、末梢血中又は線維芽細胞中の酵素活性の推定値は、*in vivo* での主要組織における酵素活性の値を正確には反映していない可能性がある（[Ries, 1998, J Lipid Res](#)）。また、LAL の特異的な阻害剤を用いた特異性の高い酵素活性測定法による最近の知見からは、患者検体中の LAL の残存酵素活性に関してこれまでに得られているデータでは、測定されたリパーゼ活性に含まれるその他のリパーゼ活性によって説明が複雑となる可能性が示唆されていることから、これらの過去のデータを解釈することは困難である（[Hamilton, 2012, Clin Chem Acta](#)）。

急速進行性の症状を有する乳児では、c.894G>A 変異が認められなかったが、このことを除いて、特定の変異と発症時年齢又は進行速度との関連は認められていない（[Grabowski, 2012, The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease](#)）。乳児を対象とした本剤の試験

（LAL-CL03 試験）では、遺伝子変異状況に関するデータが得られた被験者全 6 例に特徴的な変異が認められ、このうち 3 例では病原性であることが既知の原因遺伝子の変異が確認されている（[Pagani, 1996, Hum Mol Genet](#); [Zschenker, 2001, J Lipid Res](#); [Lee, 2011, Mol Genet Metab](#)）

[LAL-CL03 試験総括報告書（CSR） in-text Table 4]。小児及び成人を対象とした試験

（LAL-CL02 試験）では、無作為割付けされた被験者 66 例のうち 56 例 (85%) に common mutation である c.894G>A 変異のコピーが 1 つ以上認められ、10 例ではこの common mutation 以外に 11 のその他の変異が認められた（2.5.4.3.1 項）。LAL-CL02 試験では、ベースライン特性とベースラインの遺伝子変異状況（c.894G>A 変異がホモ接合型、c.894G>A 変異が複合ヘテロ接合型又は「その他」の変異）との関係について探索的解析を実施した。ベースライン時に肝生検を

実施した被験者のうち、線維症及び肝硬変は3つの遺伝子変異型のいずれも認められたが、肝硬変を認めた被験者の割合は、c.894G>A 変異がホモ接合型ではない被験者で高かった。これ以外にも相違が認められ、c.894G>A 変異がホモ接合型ではない被験者では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）がより高値であり、アルブミンがより低値であった

（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.4.4）。これらの結果は文献からの最近の試験結果に沿うものであり、c.894G>A 変異がホモ接合型である患者は、それ以外の遺伝子変異型の患者よりも緩徐な進行をたどることが示唆される。しかし、遺伝子変異がホモ接合型である患者でも若年での肝硬変は依然として認められることから、重篤な合併症は遺伝子型にかかわらず生じることが示され、個々の患者の疾患進行速度を遺伝子型のみに基づいて予測することは困難である可能性が高い（Bernstein, 2013, *Hepatology*）。本剤の試験において酵素活性〔乾燥血液スポット（DBS）を用いたバリデート済みの特異性の高い測定法による中央臨床検査〕のデータが得られた被験者では、残存する酵素活性は極めて低く、急速進行性の症状を有する乳児で 0.004～

0.018 nmol/punch/hr、小児及び成人で 0.000～0.016 nmol/punch/hr であった（2.5.4.3.1 項）。よって、本剤の試験全体では、血中の残存酵素活性と発症時年齢又は急速進行性の病型には関連はないと考えられた。

LAL の残存酵素活性と疾患進行速度に明らかな関連は認められていないが、酵素活性の測定は、LAL 欠損症の確定診断の裏付けとなる。従来から用いられている測定法と最近市販のために検査会社にて開発された測定法（DBS）のいずれにおいても、LAL 欠損症を有さない者と変異アレルを1つのみ有する保因者、及び LAL 欠損症患者との間には、酵素活性に明確な違いが認められる（Hamilton, 2012, *Clin Chem Acta*; 5.3.1.4.7 [Lysosomal Acid Lipase Deficiency Assay Fluorometric Dried Blood Spot Enzyme Activity, Validation Report Addendum, LabCorp, 09/19/2014]）。このように、酵素活性を測定することで、治療を要する LAL 欠損症患者の診断が得られる。

要約すると、DBS を用いた酵素活性測定法では LAL 欠損症の確定診断が得られるが、DBS 法による相対的な酵素活性は疾患進行速度の予測因子とはならないと考えられる。また、common mutation であるエクソン 8 のスプライス部位変異がホモ接合型又はヘテロ接合型である患者の症状及び進行の程度は多様である。このように、小児及び成人において不可逆的な臨床的合併症へと至る疾患の進行速度をこれまでに得られている知見から、末梢血中の LAL 酵素活性又は遺伝子変異型に基づいて予測することは、不可能と考えられる。

LAL 欠損症はあらゆる年齢層で症状を発現し進行する。その主要な所見として肝障害及び脂質異常症が認められる他、ライソゾ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伴うその他の臨床所見を呈する。

LAL 欠損症患者では、LAL の著明な減少又は欠如により細胞のライソゾ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。この蓄積に関連する最も明らかな病態は、肝臓において、肝細胞やクッパー細胞などのマクロファージ系細胞で観察される。脂質の蓄積は、脾臓やリンパ節、小腸（脂質を含む多数のマクロファージが粘膜固有層に認められる）などの全身のマクロファージ - 単球系細胞にも生じる（Bernstein, 2013, *J Hepatol*）。症状は多様であるが、細胞内の脂質代謝異常に起因する肝障害及び脂質異常症が主要な臨床像として認められる。

肝障害

症例報告からは、全年齢層にわたる重大な肝臓病変が明確に示されており、これには肝線維症から肝硬変への進行や予測される肝不全の合併症があり、門脈圧亢進症、食道静脈瘤出血、腹水及び肝性脳症も含んでいる。（Bernstein, 2013, *J Hepatol*）。肝不全及び門脈圧亢進症に関連する合併症に加え、肝胆道癌も LAL 欠損症患者で報告されており、12 歳の若年患者も報告された（Elleder, 2000, *Virchows Arch*; Riva, 2008, *Dig Liver Dis*）。肝臓の組織学的所見では、微小空胞変性症及び脂質を含むマクロファージの増加とともに、肝硬変へと進行し最終的には肝不全に至る線維症が認められる。多くは肝腫大を認め、血清トランスアミナーゼの持続的な増加は、これらの患者における肝障害の早期指標となる。重篤な肝合併症は、乳児期の LAL 欠損症も含め、この疾患の全年齢層にわたって生じる。乳児を対象とした自然史研究（LAL-1-NH01 試験）では、肝腫大や血清トランスアミナーゼ増加などの、肝障害に関連した症状を発現した年齢の中央値は生後 2.2 ヶ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR 9.2.3 項）。また、小児及び成人を対象とした観察試験（LAL-2-NH01 試験）では、初回発症時の年齢の中央値は 5.8 歳であった。この観察試験では、全例が血清トランスアミナーゼ増加〔基準値上限（ULN）である 43 U/L を超える ALT 増加〕を示し、肝生検データが得られた被験者の 87%に脂肪肝が、52%に線維症が認められ、16%で肝硬変が確認されていた（LAL-2-NH01 試験 CSR 10.2.3 項）。この結果は、文献報告（脂肪肝 84%、線維症又は肝硬変 64%）と一致している（Bernstein, 2013, *J Hepatol*）。全年齢層にわたる LAL 欠損症の重症性を裏付ける結果として、小児及び成人を対象とした本剤の臨床試験（LAL-CL02 試験）では、ベースライン時に肝生検を行った被験者全 32 例に線維症を示す所見が確認されており、このうち 4~21 歳の 10 例に肝硬変（すなわち、Ishak 線維化スコアが 5 又は 6）が認められた（2.5.4.3.2.2 項）。重要な点として、これら 10 例のうち肝硬変又は門脈圧亢進症の病歴が確認されていたのは 4 例のみであり（LAL-CL02 試験 CSR in-text

Table 22)、LAL 欠損症患者に生じる臨床的に意味のある肝疾患が無症候性である可能性がある。他の慢性肝障害に対する臨床成績では、肝硬変により重篤な肝合併症のリスクが大幅に増大することが示された (Everhart, 2010, *Hepatology*)。Bernstein らによると、肝障害が早期に生じること及びその重大性を示す他の知見として、肝不全による死亡は若年 (7 歳) でもみられ、肝不全に起因する死亡報告例の 50% が 21 歳未満とされている (Bernstein, 2013, *J Hepatol*)。

乳児では、生後 6 ヶ月以内の生検により線維症及び肝硬変は早期に生じることが報告されている (Marshall, 1969, *Arch Dis Child*; Konno, 1966, *Tohoku J Exp Med*; Crocker, 1965, *Pediatrics*)。同様の結果が LAL-1-NH01 試験でも確認された。この試験では、生検データが得られた患者 9 例のうち、6 件の肝生検報告書で線維症の観察所見が示されており、うち 4 件は生後 6 ヶ月未満の患者 (生後 2 ヶ月の患者 1 例を含む) で報告されたものであった (LAL-1-NH01 試験 CSR 10.6 項)。この試験では、肝不全を示すその他の臨床所見も顕著であり、黄疸、門脈圧亢進症及び凝固障害などが報告された。これらの所見は、LAL 欠損症患者の一連の臨床経過における肝線維症及び肝硬変への進行リスクを示すものである。

脂質異常症

LAL 欠損症で最も明確に認められる肝障害のほかに、この疾患に共通して認められる特徴として脂質異常症が挙げられる。脂質異常症は、ライソゾームで LDL-c 粒子が分解されなくなるために、肝細胞における脂質代謝が破綻する結果として生じる。コレステロールエステルの代謝が著しく低下するために遊離コレステロールの生成が減少し、これが 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A (HMG-CoA) 還元酵素に対する正常なフィードバック阻害に影響を及ぼして、コレステロールの合成増加、並びにアポリポ蛋白 B 合成のアップレギュレーション及び細胞膜上の LDL 受容体増加に至ると考えられる (Brown, 1975, *Proc Natl Acad Sci USA*; Goldstein, 1975, *J Biol Chem*; Todoroki, 2000, *Ann Clin Biochem*; Yatsu, 1980, *Lipids*; Cummings, 1995, *Clin Chem*)。総コレステロール、トリグリセリド及び LDL-c の上昇、並びに HDL-c の低下は LAL 欠損症患者に共通して認められ、進行性アテローム性動脈硬化症と関連付けられている (Beaudet, 1977, *J Pediatr*; Anderson, 1999, *Mol Genet Metab*; Elleder, 2000, *J Hepatol*; Sloan, 1972, *J Clin Invest*; Gasche, 1997, *J Hepatol*; Ambler, 2013, *JIMD Rep*)。実際、最も初期に報告された症例のうちの 1 例 (21 歳、女性) は、「極めて重度の動脈・冠動脈のアテローム性硬化症」を伴う大動脈狭窄により死亡した (Sloan, 1972, *J Clin Invest*)。心血管疾患のリスク因子としてよく知られる循環中の LDL-c 上昇のほか、アテローム斑におけるマクロファージ内の LAL 欠損もこの過程に寄与している可能性が高い。この理由として、マクロファージはコレステロールの取込みを制限することができず、このためマクロファージの泡沫化防止は、コレステロール流出経路に依存

していることが考えられる。この仮説と一致して、Ouimet らは、マクロファージ泡沫細胞からのコレステロール流出には、LAL が重要な役割を果たしている可能性があることを示しており (Ouimet, 2012, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; Ouimet, 2011, *Cell Metab*)、また、LDL 受容体欠損マウスモデルにおいて、LAL 投与がアテローム斑を低減させることも示されている (Du, 2004, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*)。さらに、最近報告された知見により、トリグリセリド上昇が心血管リスクを増大させることが示唆されている (Do, 2013, *Nat Genet*; Jørgensen, 2014, *N Engl J Med*; The TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2014, *N Engl J Med*)。脂質異常症とそれに伴う進行性アテローム性動脈硬化症及び心血管系合併症のリスクは、広義の LAL 欠損症患者集団における罹患率及び死亡率に関連し得る重要な臨床転帰である。LAL 欠損症患者の症例報告では有害な心血管系の転帰について報告されているものの、この疾患が稀であり疾患認知度が低いことも相まって、心血管リスクに関してはまだ完全には理解されていない (Reiner, 2014, *Atherosclerosis*)。

LAL 欠損症の小児及び成人では、LDL-c 及びトリグリセリド上昇と HDL-c 低下を伴う脂質異常症が顕著に認められる。しかし、乳児における脂質異常症に関しては、トリグリセリド及び超低比重リポ蛋白コレステロール (VLDL-c) 上昇と HDL-c 低下が一部の文献で報告される以外には、情報が限られている (Konno, 1966, *Tohoku J Exp Med*; Marshall, 1969, *Arch Dis Child*; Wallis, 1971, *Helv Paediatr Acta*; Kyriakides, 1970, *Pediatrics*; Schaub, 1980, *Eur J Pediatr*; Mayatepek, 1999, *J Inherited Metab Dis*)。自然史研究 (LAL-1-NH01 試験) では、乳児の総コレステロールは概して正常範囲内 (又は正常範囲を下回る) であった。データが得られた患者のほとんどでトリグリセリド上昇が認められたが、これらの異常値は、概ね正常値上限の 2 倍未満であった (LAL-1-NH01 試験 CSR 10.1.2 項)。この試験では、乳児における HDL-c 低下を示す結果が認められた。LDL-c については限られたデータしか得られなかったが、顕著な異常を示す傾向は認められなかった。LAL 欠損症の乳児の LDL-c プロファイルでみられた相違の理由は明らかではないが、LDL 受容体発現の調節因子としての遊離コレステロールの重要性を考慮すると、こうした相違が、乳児におけるより顕著な LAL 酵素活性低下を反映している可能性を否定することはできない。更に、併発する吸収不良とその結果もたらされる栄養障害及び飢餓衰弱の潜在的影響を考慮すると、酵素の欠損が血清脂質に及ぼす影響を評価することは困難である。脂質異常症とそれに伴う進行性アテローム性動脈硬化症及び心血管系合併症のリスクは、広義の LAL 欠損症患者集団における罹患率及び死亡率に寄与する重要な臨床転帰である。しかし乳児では、早期死亡に至る原因は主として重度の成長障害や急速に進行する肝疾患であり、より長期にわたる心血管リスクは除外される。

成長障害

乳児における顕著な成長障害（成長不全）の初期症状としては、通常、腸絨毛のマクロファージにおける脂質基質の蓄積に関連した嘔吐及び下痢が認められ、重度の吸収不良に至る。LAL 欠損症の乳児における初期の症例報告では、皮下脂肪及び筋肉の喪失を伴う栄養不良が顕著な特徴として報告されている（Crocker, 1965, *Pediatrics*; Marshall, 1969, *Arch Dis Child*）。過去の試験結果と同様に、成長障害も LAL-1-NH01 試験の被験者によくみられた臨床所見であった

（Crocker, 1965, *Pediatrics*; Marshall, 1969, *Arch Dis Child*; Grabowski, 2012, *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*）。この自然史研究では、ほとんどの乳児で、世界保健機関（WHO）による年齢別標準体重に基づく成長障害が生後 6 ヶ月以内に確認された。出生時に低体重（年齢別標準体重の中央値から 2 標準偏差低いと定義）であった患者は 20%のみであったが、診断時（年齢中央値：生後 2.6 ヶ月）までに半数超の患者が低体重に至っており、栄養状態におけるこれらの劇的変化が急速に生じることを示している（LAL-1-NH01 試験 CSR 10.2 項）。

LAL 欠損症が小児の成長に及ぼす潜在的影響については、乳児への影響ほど広く認識されていないが、成長障害（年齢別標準体重及び年齢別標準身長から 2 標準偏差低いと定義）は一部の LAL 欠損症の小児及び成人でも報告されている（Beaudet, 1977, *J Pediatr*; Drebber, 2005, *World J Gastroenterol*）。最近のレビューでは、LAL 欠損症の小児の最大 30%に成長障害、嘔吐、下痢及びその他の胃腸症状が報告されている（Zhang, 2013, *J Pediatr Gastr Nutr*）。

その他の臨床症状

LAL 欠損症の一般的な症状に加え、その他の臨床所見や合併症も報告されており、肺動脈内膜の脂質沈着を伴う肺高血圧症を発現した 18 歳の患者（Cagle, 1986, *Am J Med Genet*）、重度の脾機能亢進及び脾臓梗塞から脾摘に至った小児（Guzzetta, 1990, *Ann Surg*）、腸間膜リポジストロフィーを発現し貧血及びアテローム性動脈硬化症状も呈した 36 歳の患者（vom Dahl, 1999, *J Hepatol*）などの報告例がある。

要約

要約すると、発症時年齢、症状及び疾患進行速度に違いがあるにもかかわらず、LAL 欠損症患者における代謝障害は、乳児、小児及び成人で同様にみられ、また、この疾患スペクトラム全体に共通する臨床的に最も重要な症状、特に肝障害及び進行性の肝疾患に関連した症状を呈する。発症時年齢別の LAL 欠損症の主要な特徴を表 2.5-2 に示す。

表 2.5-2 発症時年齢別の LAL 欠損症の主要な特徴

異常な臨床所見	乳児	小児及び成人
トランスアミラーゼ増加	+	+
肝線維症／肝硬変	+	+
肝疾患による重篤な合併症	+	+
LDL-c 上昇	+/-	+
成長障害	+	+/-
貧血及び輸血の必要性	+	+/-
生後 6 ヶ月未満での死亡を引き起こす多様な合併症を伴う、疾患の急速進行	+	-

LAL = ライソゾーム酸性リパーゼ、LDL-c = 低比重リポ蛋白コレステロール

＋ 大部分の被験者で頻回に該当

+/- 一部被験者で該当

- 該当せず

現在のところ、LAL 欠損症に対する安全かつ有効な治療法はない。

長年にわたって酵素補充療法が利用可能となっている他のライソゾーム病と同様、上述したように疾患進行速度の変動性や重大な臨床症状のリスクを考慮すると、重大な臨床イベントの発現又は不可逆的な進行を防止するためには、疾患の根本的原因に作用する治療を早期に開始することが必要である（Pastores, 2004, *Semin Hematol*; Desnick and Schuchman, 2012, *Annu Rev Genomics Hum Genet*）。

有効な治療法が存在しない状況下では、乳児に対する病態管理の選択肢は主として栄養補給や輸血、アルブミン投与といった種々の急速に致死的な転帰をたどる疾患の影響を一部軽減させる支持療法に限定される（LAL-1-NH01 試験 CSR 9.2.6 項）。これらの処置は、病態に一時的な安定をもたらすことが報告されているものの、患者の転帰を実質的に改善するものではないと考えられている（Hoeg, 1984, *Am J Hum Genet*; Meyers, 1985, *Nutrition Research*; LAL-1-NH01）。LAL 欠損症の乳児に対する造血幹細胞移植も一部に報告はあるが、安全性及び有効性は確認されておらず、特に、先天的に重篤な併存疾患を伴う乳児の場合には、その前治療に関連する高い毒性やリスクがある。また、移植後生存したことが判明している患者数が極めて少なく（5 例未満）、本疾患の兆候に対して効果的な治療が行われていない可能性がある。また、造血幹細胞移植では造血細胞を補充するにとどまるため、疾患の全側面に完全に対処するわけではないことから、酵素の欠損による肝合併症又はその他の合併症を解消することはできない

（Gramatges, 2009; *Bone Marrow Transplant*; Krivit, 2000, *Bone Marrow Transplant*; Stein, 2007, *Eur J Pediatr*; Tolar, 2009, *Bone Marrow Transplant*; Yanir, 2013, *Mol Gen Metab*）。自然史研究

(LAL-1-NH01 試験) では、造血幹細胞移植 (及び／又は肝移植) を受けた患者の生存期間の中央値は受けなかった患者と比べて長かったが、死亡年齢の中央値は生後 8.6 ヵ月であり、生存率は依然として極めて不良であった (LAL-1-NH01 試験 CSR Table 9)。

LAL 欠損症の小児又は成人に対する治療法は、肝機能低下の進行に伴う肝移植のほか、食事療法や脂質低下薬投与によって脂質異常症の管理を図ることに限定される。現時点では、LAL 欠損症患者に対する肝移植の長期転帰に関する文献の情報は限られている (Ferry, 1991, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; Krivit, 1992, *Bone Marrow Transpl*; Kale, 1995, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; Hansen, 2008, *Liver Transpl*)。肝移植には移植それ自体に伴う重要なリスクがあり、また、移植後は免疫抑制薬の併用が必要となる。更に、移植肝に生着する造血系細胞を含め、移植後も患者のその他の細胞や組織には酵素が欠損することから、肝移植は疾患の根本的原因に完全に対処するものではなく、よって移植が成功しても、LAL 欠損症の合併症が持続する可能性がある。LAL 欠損症患者に対する脂質異常症治療のための脂質低下薬 [HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) など] 投与は、疾患の根本的原因に作用するものではなく、末期肝不全への進行は依然として生じることから、その影響は限られている [Reiner, 2014, *Atherosclerosis*; Di Bisceglie, 1990, *Hepatology*; Tarantino, 1991, *J Pediatr*; Yokoyama, 1992, *J Inherit Metab Dis*; Glueck, 1992, *Pediatr Res*; Gasche, 1997, *J Hepatol*; Assmann, 2001, *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (online)*; Tadiboyina, 2005, *Lipids Health Dis*]。更に、スタチンによって LDL 受容体発現が増強されることから、LAL 欠損症患者におけるスタチンの使用は、細胞内への LDL-c の取込みを増加させる可能性があり、LAL 欠損細胞では LDL 粒子内の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できないため、この取込み増加によってライソゾームへの脂質蓄積が促進され得ると考えられる。

国内では、LAL 欠損症に対し承認された治療法は存在しない。しかし、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おこなわれている (田中あけみ, 2006, 日本臨床; 柏木玲一, 2009, 小児科診療; 田中あけみ, 2001, 日本臨床; 衛藤義勝, 1996, 小児内科; 栗山勝, 1995, *Molecular Medicine*)。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、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、これらの薬剤が投与された多くの患者で脂質異常症が継続してみられる。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 粒子のライソゾ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。

造血幹細胞移植の報告が一部みられるが、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、ライソゾ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。

LAL 欠損症は、高いアンメットメディカルニーズが存在する重篤な生命を脅かす疾患であり、新たな安全かつ有効な治療法が求められている。

LAL 欠損症は、稀で重篤な生命を脅かす常染色体劣性疾患であり、現在のところ安全かつ有効な治療法はない。このため、急速進行性の症状を有する乳児の生存率は極めて不良であり、小児及び成人でも、移植を要する臓器不全へと至ることが多い進行性の肝機能障害や、重大な心血管イベント発症の素因となる顕著な脂質異常症のために、罹患率及び早期死亡率は高い。

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早急に求められている。

2.5.1.1.3. セベリパーゼ アルファ

本剤は、LAL 欠損症患者の酵素欠損という根本的原因に作用することによって、ライソゾーム内に蓄積した脂質基質の病的作用を軽減する酵素補充療法用製剤である。

LAL 欠損症患者に対する酵素補充療法は、他のライソゾーム病（ゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病、ムコ多糖症）で治療に用いられており、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*)。

本剤は、トランスジェニックニワトリ (*Gallus gallus*) の卵白から精製した遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼ (rhLAL) 酵素製剤であり、そのアミノ酸配列はヒト天然酵素と同一である。天然酵素と同様に、本剤は標的細胞のライソゾームにおいて、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の反応を促進する。作用機序としては、本剤を点滴静脈内投与後、その表面に発現した糖鎖を介してマクロファージのマンノース受容体又は関連する細胞種のマンノース 6 - リン酸受容体に結合した後、細胞内に取り込まれてライソゾームコンパートメントに移行する。ライソゾームに移

行した後、LAL 欠損細胞内に蓄積した基質を加水分解し、これによって患部組織における病的作用を軽減する。

ラットモデルにおける非臨床の重要な結果として、LAL 欠損症の疾患スペクトラム全体で認められる症状が確認され、本剤を投与したところ、生存率の顕著な改善と徴候及び症状の回復が認められた。

LIPA 遺伝子の自然発生的な 3'側の欠失による LAL 欠損症のラットモデルでは、ヒトにおける LAL 欠損症の疾患スペクトラム全体で認められる症状と一致する形態学的、組織学的、及び生化学的病態を示す（2.6.2 の 2.2.3 項）。このモデルには、肝臓、脾臓、及び小腸を含む複数種の組織において、マクロファージや他の細胞種のライソゾーム内にコレステロールエステル及びトリグリセリドの蓄積が認められた。疾患の進行は速く、特徴的な所見として血清トランスアミナーゼ、脂質、及びその他疾患関連パラメータの上昇が認められ、14 週までに全例が死亡した。

本剤をこれらの LAL 欠損ラットに投与したところ、患部組織のコレステロールエステル及びトリグリセリドに強い低下作用が認められた（2.6.2 の 6 項）。また、基質の減少に伴い、成長、肝及び脂質に関する生化学的検査項目、並びに肝臓の組織学的所見（線維化の軽減を含む）に顕著な改善が認められ、本来致死性であるこの疾患で長期生存が得られた。

2.5.1.2. 臨床開発プログラム

本剤の臨床開発計画では、LAL 欠損症患者全体における安全性及び有効性を詳細に検討した。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については複数の疾患関連異常所見の改善に基づいて、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。

LAL 欠損症患者に対する本剤の臨床開発プログラムに含まれる試験の概要を表 2.5-3 に示し、続いて各試験の要約を示す。

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、成人を対象とした試験 2 件（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）及びヒストリカルな対照を用いた観察試験 2 件（LAL-1-NH01 試験及び LAL-2-NH01 試験）を参考試験とした。これら 6 件の試験は、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

施設の日本人患者 2 例（ 1 例、 1 例）が本剤を投与された。また、臨床データパッケージには含めないが、最近開始された臨床試験 2 件（LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験）の重要な安全性のデータを安全性評価のために 2.7.4 に示した。

いずれの試験も、ICH（日米 EU 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 2.5-3 本剤の臨床開発プログラム

試験番号 (進捗)	試験デザイン	試験の目的	LAL 欠損症の 被験者	用法用量	投与期間	被験者数	主要 評価項目
LAL-1-NH01 [5.3.5.4.1] (終了)	観察、非介入試験	LAL 欠損症の小児に おけるチャートレ ビュー	小児 (2 歳以下)	N/A	N/A	35	N/A
LAL-2-NH01 [5.3.5.4.2] (終了)	観察、非介入試験	LAL 欠損症の小児及 び成人における チャートレビュー	小児／成人 (5 歳以上)	N/A	N/A	49	N/A
LAL-2-NH01 予 備試験 (終了)	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	N/A
LAL-CL01 [5.3.3.2.1] (終了)	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)	コホート 1 : 0.35 mg/kg 週 1 回静脈内点滴 投与 コホート 2 : 1 mg/kg 週 1 回静 脈内点滴投与 コホート 3 : 3 mg/kg 週 1 回静 脈内点滴投与	4 週間	9 (3／コホー ト)	N/A
LAL-CL02 [5.3.5.1.1] (二重盲検期終 了、非盲検期進行 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 回点滴静脈内 投与	20 週間の二重 盲検期の終了 後、最大 130 週間の非盲検 期間	66 (本剤 36／ プラセボ 30)	ALT 値の 正常化

表 2.5-3 本剤の臨床開発プログラム（続き）

試験番号 (進捗)	試験デザイン	試験の目的	LAL 欠損症の 被験者	用法用量	投与期間	被験者数	主要 評価項目
LAL-CL03 [5.3.5.2.2] (主要解析終了、追跡調査進行中)	第 2/3 相、単一群、非盲 検試験	有効性、安全性、 PK 評価	小児 (2 歳以下)	0.35 mg/kg 週 1 回から 1 mg/kg 週 1 回へ、用量を調整しながら 漸増する静脈内点滴投与。 治験実施計画書に従い、最大 3～5 mg/kg まで増量	最大 208 週間	9	生後 12 ヶ月 間の生存率
LAL-CL04 [5.3.5.2.1] (被験者組入れ 終了、追跡調査進行中)	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、安全性評価	成人 (18 歳以上)	投与開始後 4 週間は 0.35、1 又は 3 mg/kg 週 1 回静脈内点 滴投与とし、その後 1 又は 3 mg/kg 隔週 1 回静脈内点滴 投与	最大 156 週間	8	N/A
LAL-CL06 (開始)	単一群、非盲検試験	有効性、安全性、 PK 評価	小児／成人 (8 ヶ月超)	1 mg/kg 隔週 1 回静脈内点滴 投与	最大 96 週間	最大 20 例 (計画)	N/A
LAL-CL08 (開始)	単一群、非盲検試験	有効性、安全性、 PK 評価	小児 (8 ヶ月未満)	1 mg/kg 週 1 回静脈内点滴投 与、最大 3 又は 5 mg/kg 週 1 回静脈内投与まで増量	最大 156 週間	最大 10 例 (計画)	N/A

ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ, IV: 静脈 LAL: ライソゾーム酸性リパーゼ、N/A: 該当せず、PK: 薬物動態、qw: 隔週, qw: 毎週

2.5.1.2.1. 本承認申請に含まれる臨床試験

2.5.1.2.1.1. 自然史研究（LAL-1-NH01 試験及びLAL-2-NH01 試験）

LAL-1-NH01 試験では、LAL 欠損症と確定診断された乳児 35 例（発症時年齢の平均値：生後 1.5 ヶ月）のデータを評価した。本試験により、乳児に発症する LAL 欠損症の自然経過に関して初めての系統的評価が得られ、この患者集団における LAL 欠損症の特性として、急速進行性の病型であることが確認された。また、本試験は、疾患の進行及び疾患の経過に影響を及ぼすと考えられる因子の重要な側面について包括的に理解する上で有用である（2.5.1.4.3.1 項及び 2.5.4.4.1 項）。また、本試験で検討した患者のうち、移植（造血幹細胞移植又は肝移植）未実施の患者で「早期成長不良」であった 21 例を選択し、乳児を対象とした本剤の第 2/3 相試験（LAL-CL03 試験）のヒストリカルな対照として比較に用いた。LAL-1-NH01 試験の結果の要約については 2.7.3 の 2.4 項に示す。

LAL-1-NH01 試験には日本人は含まれなかった。しかし、公表されている日本人の症例報告では LAL 欠損症の乳児が生後 4 ヶ月で死亡しており（Konno, 1966, *Tohoku J Exp Med*）、本試験での乳児の結果と一致していた。

LAL-2-NH01 試験は、LAL 欠損症の小児及び成人を対象とする観察試験であり、LAL 欠損症の臨床表現型に関する知見を得ることを目的として、その臨床所見や進行の重要な側面を明らかにするようにデザインされた。データ収集時点では全例が生存していたため、本試験からは、LAL 欠損症の末期の病態及び死亡率に関する結果は得られなかった。また、併せてプロスペクティブなサブ試験を実施し、標準化された方法を用いて肝臓と脾臓の容量及び脂肪量を評価した。本試験は、LAL 欠損症患者の症例記録について、最も大規模な検討を行った試験であり、かつレトロスペクティブなデータ収集とプロスペクティブなデータ収集の双方を併用した初めての試験である。全体として、LAL 欠損症の生存した被験者 48 例の診療記録をレトロスペクティブに収集し、そのうちの 24 例を対象としてプロスペクティブにデータを集積した。この試験で得たデータにより、これまでに公表された臨床成績、すなわち LAL 欠損症は主として小児にみられる疾患であり、肝障害や持続性の脂質異常症をきたし、早期死亡に至り、肝移植が必要となる重篤な合併症を併発するという知見を得ることができた。LAL-2-NH01 試験には日本人は含まれなかった。

2.5.1.2.1.2. 有効性及び安全性を評価するための臨床試験（LAL-CL01 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び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 mg/kg 又は 3 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 試験に移行できることとした。この継続試験は、■■■■ 年 ■ 月 ■ 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全 8 例が本剤の長期投与を継続中であった。

LAL-CL02 試験は、LAL 欠損症の小児及び成人を対象とし、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大 130 週間の非盲検期から構成され、非盲検期では、二重盲検期で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。[2.5.1.4 項](#)に試験デザインの重要な特徴を示す。LAL-CL02 試験は被験者の登録を終了しており、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。■■■■ 年 ■ 月 ■ 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った。本試験では、国内の 1 施設の日本人 2 例（■■■■ 1 例、■■■■ 1 例）が本剤を投与された。

LAL-CL03 試験は、生後 6 ヶ月以内に成長障害を示す LAL 欠損症の乳児を対象とし、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。[2.5.1.4 項](#)に試験デザインの重要な特徴を示す。本試験は登録を終了しており、9 例が投与されている。本申請には、主要解析（生後 12 ヶ月での生存率）の最終的な結果を含めている。■■■■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ時点では、6 例が投与継続中であった。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を行う計画であった。しかし、本試験に適格な日本人は特定されなかった。

2.5.1.2.1.3. その他の臨床試験（LAL-CL06 試験及びLAL-CL08 試験）

このほか本臨床開発計画では、2014 年に開始された臨床試験 2 件が進行中である。LAL-CL06 試験は、年齢、疾患の進行、造血幹細胞移植歴又は肝移植歴、又はより一般的ではない症状といった理由から本剤の現行の他試験に適格ではない LAL 欠損症の小児及び成人を対象とした非盲検の第 2 相試験である。Synageva 社の欧州連合（EU）小児臨床試験計画（Paediatric

Investigation Plan)の一環として、本試験では特に2～4歳の年齢層の被験者を対象としている。LAL-CL08試験は、生後8ヵ月未満で急速進行性の臨床所見を呈したLAL欠損症の乳児を対象とする非盲検の第2相試験である。LAL-CL08試験は、成長障害を示す患者に限定せず、幅広い一連の合併症を併発した患者の組入れを可能としている点、及び開始用量を1 mg/kgの週1回投与としている点でLAL-CL03試験と異なる（LAL-CL03試験では、0.35 mg/kgで2回投与後に1 mg/kgに増量）。■■■年■■月■■日のデータカットオフ時点では、上記2試験で5例が組み入れられていた。

2.5.1.3. 承認申請時期

本承認申請の時点では、本剤の臨床試験のうちLAL-CL01試験を除く全試験が進行中であり、長期の安全性及び有効性データの収集と、被験者に対する本剤の酵素補充療法が継続中である。表 2.5-4 に、進行中の各臨床試験のデータカットオフ時点の実施状況に関する要約を示す。これらのカットオフ時点は、各試験の臨床的に意味のあるマイルストーン、すなわちLAL-CL02試験とLAL-CL03試験については有効性の主要評価の終了を、LAL-CL04試験については、2年間の治験薬投与及び追跡調査（104週目）の終了を反映している。

表 2.5-4 進行中臨床試験のデータカットオフ時点の状況

試験番号	状況	日付
LAL-CL02	主要評価終了日までの全データ（20週目の最後の被験者の最終来院日）	■■■年■■月■■日 ^c
LAL-CL03	主要評価終了日までの全データ（生後12ヵ月間の生存率の評価の最後の被験者の最終来院日）	■■■年■■月■■日 ^c
LAL-CL04	104週目（2年間）の評価終了までの全データ ^a ■■■年■■月■■日までの安全性データ ^b	■■■年■■月■■日 ^c ■■■年■■月■■日 ^c
LAL-CL06	■■■年■■月■■日時点で得られたSAE、中止に至ったAE、重症度が中等度又は高度のIARの情報 ^b	■■■年■■月■■日
LAL-CL08	■■■年■■月■■日時点で得られたSAE、中止に至ったAE、重症度が中等度又は高度のIARの情報 ^b	■■■年■■月■■日

AE = 有害事象、IAR = 注入関連反応、SAE = 重篤な有害事象

主要評価終了日 = 全被験者が主要評価項目の評価を終了した日

a LAL-CL04試験の1例は90週目のデータ

b 総括報告書ではなくSummary of Clinical Safetyからのデータ

c Summary of Clinical Safetyには、該当する試験の■■■年■■月■■日時点で得られたSAE、中止に至ったAE、重症度が中等度又は高度のIARの情報が含まれている。

2.5.1.4. 臨床試験デザイン

以下に示す項では、LAL 欠損症の乳児（LAL-CL03 試験）並びに小児及び成人（LAL-CL02 試験）を対象とした試験のデザインの重要な特徴について考察する。成人を対象とした用量設定第 1/2 相試験（LAL-CL01 試験）とその長期継続試験（LAL-CL04 試験）のデザインについては、簡略な説明を適宜示す。これら試験のデザインに関する詳細は、2.7.3 の 1.2.1 項及び 1.2.2 項に示す。また、LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験のデザインの要約を、2.7.4 の 1.1.3.4 項及び 1.1.3.5 項に示す。

2.5.1.4.1. 試験デザイン（被験者の選択を含む）

LAL 欠損症患者を対象として以下の臨床試験が実施された。これらの試験は試験対象集団に基づいて選択された対照群を用いて厳密にデザインされた。

2.5.1.4.1.1. LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験は、成長障害又は他の急速進行性の症状を示す LAL 欠損症の乳児を対象に、本剤の安全性、忍容性、有効性、PK 及び PD を評価する、多施設共同、多国籍、単一群、非盲検、第 2/3 試験である。主な目的は、本剤が生後 12 ヶ月間の生存率に与える影響を評価することであった。LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照の生存データを用いて、急速進行性の症状を有する乳児が確実に選択されるように、生後 6 ヶ月以内の成長障害の客観的基準を組入れ基準に用いた。被験者は初期の成長障害に基づいて選択されたが、予想どおり、他の臨床的な異常及び生命を脅かす合併症もみられた被験者が多く、これには多臓器疾患である本疾患の性質と一致した急速進行性の肝疾患及び小児及び成人でみられる重大な肝障害を含んでいた

（2.5.4.3.2 項）。本試験は最大 3 週間のスクリーニング期、最大 4 年間の投与期間、最後の本剤投与日から少なくとも 30 日間の追跡調査から構成される。本剤の点滴静脈内投与を 0.35 mg/kg の週 1 回の用量で開始し、安全性及び忍容性を確認しながら用量を 1 mg/kg 週 1 回に増量した。臨床反応が不十分な被験者には、3 mg/kg 週 1 回に増量できることとした。中和抗体の発現により十分な効果が得られなかった場合は、5 mg/kg 週 1 回に増量できることとした。

本試験のデザインは単一群であった。LAL 欠損症の治療では、現在、安全かつ有効な代替治療薬がないため、実薬対照は使用しなかった。更に、乳児における LAL 欠損症は生命を脅かす疾患であり、急速に病態が進行し、疾患修飾性の治療を行わずに自然に改善することはほとんどないことを考慮すると、プラセボ対照は適切ではないと判断された。LAL 欠損症の乳児の症状は、ICH E10「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」の定義に従い、外部

又はヒストリカルデータを対照として用いる条件に合致した。科学的に厳密なヒストリカルな対照を得るため、Synageva 社は、LAL 欠損症の乳児を対象にレトロスペクティブな自然史研究を別に実施した（LAL-1-NH01 試験）。この試験で同定されたヒストリカルな対照は、治療を受けておらず（すなわち、造血幹細胞移植又は肝移植を行っていない）、生後 6 ヶ月以内に成長障害が確認された患者集団から成る。LAL-1-NH01 試験では、LDL 欠損症の乳児の生存率は予想どおり悪く、特に生後 6 ヶ月以内に成長障害が確認された乳児では悪かった。この患者集団の比較可能性を確認し、ヒストリカルな対照と LAL-CL03 試験の本剤投与被験者を比較するため、LAL-CL03 試験でも「早期成長不良」の基準に LAL-1-NH01 試験と同様の基準を用いた（2.5.1.4.2 項）。

2.5.1.4.1.2. LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験は、4 歳以上の LAL 欠損症患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び PK を評価する、多施設共同、多国籍、無作為化、プラセボ対照試験である。主な目的は、ALT 値の正常化を指標とし、本剤の有効性をプラセボと比較し検討することであった。重要な点として、一連の主要な疾患特異的な副次的評価項目を階層逐次検定の手法により評価し、複数の疾患パラメータに対する酵素補充療法の効果の一貫性を検討した。

この試験は、最大 6 週間のスクリーニング期、20 週間の二重盲検期（プラセボ対照投与期間）、最大 130 週間の非盲検期（本剤を投与）、治験薬の最終投与日から少なくとも 4 週間経過後の追跡調査から構成された。二重盲検期に、被験者は 1:1 の比で SBC-102 群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。無作為化は、無作為化時点の年齢（12 歳未満、12 歳以上）、スクリーニング期の ALT の平均値（正常値上限の 3 倍未満、正常値上限の 3 倍以上）、脂質低下療法の有無により層別化された。本試験の開始時には、疾患の症状、進行速度、治療に対する反応における年齢の影響が不明であったため、年齢による層別化を行い、無作為化を行った。更に、投与効果はベースライン時の ALT 値及び脂質低下剤の併用により影響を受ける可能性があったため、本試験ではこれらのベースライン特性により層別化し、無作為化を行った。

20 週間の二重盲検期では、被験者に本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週 1 回点滴静脈内投与し、この期間に用量の変更を認めなかった。二重盲検期の投与終了後に、非盲検期にすべての被験者が 1 mg/kg 隔週 1 回で本剤の投与を開始した。非盲検期では、臨床反応が不十分であった場合に 3 mg/kg 隔週 1 回までの増量が認められ、忍容性が低い場合は 0.35 mg/kg 隔週 1 回までの減量が認められた。

治験薬投与割付けは、被験者（及び両親又は法定代理人）、治験責任医師、治験依頼者の全職員（割り付けられた治験薬について規制当局への報告が義務付けられている職員を除く）及び臨床試験実施に関与する被指名人に対して盲検下で行われた。

LAL 欠損症以外の原因による脂肪肝の患者（例えば、非アルコール性脂肪肝疾患及び非アルコール性脂肪性肝炎）を対象とした臨床試験では、薬物治療を受けていない患者でも、徹底した臨床試験モニタリングが行われることで生活習慣やその他の変化の結果として疾患指標パラメータの改善が認められる場合があることはよく知られている（[Haedrich, 2011, J Hepatol](#)）。この疾患は、常染色体劣性の先天性代謝異常により、よく定義された機序で、肝臓への脂質（コレステロールエステル及びトリグリセリド）の蓄積に至り、これは食事や生活習慣の変化による影響を受けるとは考えにくいことから、プラセボ効果は起こりにくいと考えられるが、安全性及び有効性データの解釈の頑健性を確保するため、プラセボ群を用いた。

本試験のプラセボの使用は、以下の理由により倫理的であると考えられる。（1）自然史研究の結果（LAL-2-NH01 試験）により、小児及び成人の LAL 欠損症は進行性ではあるものの、20 週間では肝機能障害が著しく進行するとは考えにくい。（2）本試験は、プラセボ対照試験期間中に過度のリスクを負うような著しい肝機能障害（Child-Pugh 分類 C クラス）又は他の重大な合併症を有している患者を除外している。（3）本試験のプラセボ対照試験期間中に著しい臨床症状の悪化が認められた被験者には、本剤投与に切替えができるような基準を適用している。

（4）被験者は、本試験に参加している期間中（本試験の投与期間の前及び少なくとも最初の 32 週間）、安定した用量での LAL 欠損症の他の治療の継続が認められている。

2.5.1.4.1.3. LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験は、ヒトで最初に実施された試験（第 1/2 相）であった。これは、LAL 欠損症による肝障害の成人を対象とし、本剤の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する多国籍、非盲検、多段階増量試験であった。血清トランスアミナーゼ及び脂質などの疾患関連パラメータも評価した。本試験は最大 4 週間のスクリーニング期、4 週間の投与期、最後の治験薬投与日から 30 日間の追跡調査から構成された。適格被験者は段階的に 3 つのコホートに組み入れられ、0.35、1.0 又は 3.0 mg/kg の週 1 回の用量で点滴静脈内投与された。

LAL-CL01 試験を終了した被験者は、本剤の長期的安全性、忍容性及び有効性を評価するため非盲検試験の LAL-CL04 試験に参加できることとした。適格被験者は、継続試験でも LAL-CL01 試験で投与した量と同じ用量で週 1 回の投与を開始した。LAL-CL04 試験で 4 回目の投与を行っ

た後、被験者は 1 mg/kg 又は 3 mg/kg 隔週 1 回投与に移行した。個々の被験者について、12 週目以降に観察された安全性及び忍容性、投与反応をもとに用量の変更が考慮された。

2.5.1.4.2. 被験者の選択

LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の主な選択基準及び除外基準の詳細を 2.7.3 の 3.1 項に示した。

2.5.1.4.2.1. LAL-CL02 試験及びLAL-CL03 試験

LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験の適格基準は、本剤を投与する可能性が高い患者を選択し、LAL 欠損症患者の疾患スペクトラム全体を示すようにデザインされた。

LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験では、LAL 欠損症と確定診断された患者を対象とした。乳児ではこの疾患の症状が医学的に緊急救命治療を必要とする状態であるため、LAL-CL03 試験では、LAL 活性の正常範囲からの低下が認められる又は分子遺伝学的検査（変異 2 箇所）のいずれかにより LAL 欠損症と診断された者を組み入れた。LAL-CL02 試験では全被験者のスクリーニング期に特異性の高い DBS 検査（Hamilton, 2012, *Clin Chem Acta*）が行われたが、LAL-CL03 試験は DBS 検査が使用可能になる前に開始されたため DBS 試験を行わなかった。感度の高い試験では、特異的 LAL 阻害剤の存在下及び非存在下でのリパーゼ活性の測定を取り入れており、特異的阻害剤の有無による活性の差から、LAL 活性をより正確に測定することができる。LAL-CL03 試験に組み入れられた最初の被験者については、末梢血単核細胞（PBMC）内 LAL 酵素活性を [REDACTED]（英国、[REDACTED]）で測定した。特異性の高い試験が利用できるようになった後は、LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験の被験者の再溶解 DBS サンプルの LAL 酵素活性を [REDACTED]（米国、[REDACTED]）で測定した。両試験では分子遺伝学的検査も行った。

LAL-CL03 試験に組み入れられた患者は、急速進行性の症状を有する乳児であったため、疾患修飾性治療を行わない場合に、生後 12 ヶ月以内に死亡する可能性が高いと考えられた。ヒストリカルな対照に照らした生存状況の評価を容易にするため、急速進行性の症状を有する被験者と、早期に発症するが乳児期を超えて生存する可能性が高い被験者とを、明確で客観的に区別する臨床的又はその他の特徴を特定することが重要であると考えられた。医学文献のレビューから、「早期成長不良」は異常の予後因子の可能性があると判断された。厳密な客観的基準を適用し、LAL-CL03 試験では、生後 6 ヶ月以内に以下のいずれかに該当する成長障害を呈する急速進行性の症状を示す患者を組み入れた。

- WHO が定める年齢別標準体重において体重の 11 の主な基準点 (1st, 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th, 99th) で 2 つ以上の体重減少

- WHOが定める年齢別標準体重のパーセンタイル値が10%未満かつスクリーニング前2週間に体重の増加がない
- 生後2週間を超えた乳児で出生時体重の5%を超える体重減少

LAL欠損症の乳児を対象とした自然史研究では、(上記に定義した)「早期成長不良」は、臨床転帰の著しい悪化、早期死亡と関連していたことから、「早期成長不良」が急速進行性の症状を有するLAL欠損症の確実な予測因子であることが考えられた。LAL-1-NH01試験でこの基準を満たした患者の生後12ヵ月間の生存率のカプラン・マイヤー推定値(95%信頼区間[CI])は0.038(0.000、0.112)であり、造血幹細胞移植又は肝移植を受けた患者を除外した場合、生存率の推定値は0であった(LAL-1-NH01試験CSR 11.2項)。そのため、上記に定義した「早期成長不良」は、急速進行性の症状を有するLAL欠損症の確実な予測因子と考えられた。

LAL-CL02試験では、LAL欠損症の小児及び成人の広範な集団(4歳以上)を組入れ適格とした。年齢の下限を4歳とした根拠の主要な因子として、これよりも低年齢の被験者では、一部の症状及び/又は疾患の進行速度が異なる可能性が考えられた。そのため、このような被験者を組み入れると、プラセボ対照試験で実施上、倫理的な問題が発生し、試験結果の解釈が複雑になることが考えられた。また、プラセボ対照試験に非常に低年齢の小児を組入れること、及びこの患者集団では核磁気共鳴画像(MRI)評価が実施可能かについて治験審査委員会又は倫理委員会(IRB/EC)が懸念を示す可能性があることの問題があげられた。しかし、上述のとおり、非盲検試験のLAL-CL06試験が開始され、この試験に生後8ヵ月を超える被験者が組み入れられるため、年齢に関する空白を埋めることができる。

本疾患の臨床像は肝臓の症状が主なものであり、肝障害の軽減はLAL欠損症患者で医学的に重要な有効性の指標であると考えられる。そのため、LAL-CL02試験では、ALTの正常化に対する投与効果を評価するため、スクリーニング期に少なくとも隔週1回で行った2回連続のALT測定において、ALTがULN(検査を実施する中央検査機関での年齢別及び性別の正常範囲に基づく)の1.5倍以上であることに基づく、肝機能障害を有する患者を組み入れた。

LAL-CL03試験及びLAL-CL02試験の除外基準は、主に被験者の安全性を確保するために設定された。両試験では、試験参加に影響を与える可能性のある、臨床的に重要な合併症又はその他の病状がみられる被験者は除外した。LAL-CL02試験ではプラセボ対照期間が20週間あるため、重度の肝機能異常(Child-Pugh分類Cクラス)を有する小児及び成人は除外した。両試験とも、造血幹細胞移植又は肝移植の手術歴がある者及び卵に対する過敏症がある者は不適格とした。

2.5.1.2項に示すとおり、これらの試験では他の疾患症状を有する被験者も一部除外したが、現在2つの非盲検試験[乳児を対象とした試験(LAL-CL08試験)並びにLAL-CL02試験及びLAL-CL03

試験では適格とならなかった小児及び成人を対象とした試験（LAL-CL06 試験）] が進行中であり、これらの試験で、本疾患のより広範な被験者における本剤の有効性及び安全性データが示される予定である。

2.5.1.4.2.2. LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験は、臨床検査により LAL 活性の検査を実施した機関における正常範囲からの低下が認められる又は分子遺伝学的検査により LAL 欠損症と診断された 18 歳以上 65 歳以下の成人を組み入れた。また、臨床徴候（肝腫大）及び／又は臨床検査値（ALT 又は AST が ULN の 1.5 倍以上 3 倍未満）に基づく肝機能の異常を有する者を組み入れた。LAL-CL01 試験を終了した被験者は LAL-CL04 試験へ組入れ可能とした。

2.5.1.4.3. 評価項目の選択

LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験で評価された有効性、並びに統計解析が行われた評価項目の概要を 2.7.3 の 1.3 項に示す。重要な試験の評価項目選択の概要を以下の項に示し、統計学的方法の概要は 2.5.1.4.4 項に示す。

2.5.1.4.3.1. LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験の有効性主要評価項目は、生後 12 ヶ月間の生存率とした。LAL 欠損症は稀な疾患であるが、この患者集団では急速な進行と早期の死亡が認められていることを考えると、早期に死亡することが予想され、生存は容易に評価できる評価項目である。乳児期における LAL 欠損症は、生後 6 ヶ月以内に致死性的となることが多く、これらの被験者で生存率の明確な改善が確認されれば、疾患スペクトラム全体にわたる酵素補充療法の臨床的ベネフィットの強い根拠が得られる。LAL-CL03 試験の開始時点で文献報告でも、生後 12 ヶ月間の生存率は臨床的に意味のある効果の指標と考えられた。自然史研究である LAL-1-NH01 試験の結果から、死亡時年齢の中央値は LAL 欠損症を有する全被験者で 3.71 ヶ月（n=35）、「早期成長不良」の被験者で 3.46 ヶ月（n=26）であり（LAL-1-NH01 試験 CSR Table 9、Table 10）、生後 12 ヶ月間の生存年齢は LAL-1-NH01 試験での死亡時年齢の 3 倍超に相当する。また、治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けた被験者の死亡時年齢の中央値は 8.6 ヶ月（n=10）、「早期成長不良」で治療を受けていない被験者の死亡時年齢の中央値は 3.0 ヶ月（n=21）で、12 ヶ月を超えて生存した被験者はいなく、この結果からも、生後 12 ヶ月間の生存率は乳児の生存における重要な改善の指標と考えられる。

また、生存率の改善の評価に加え、LAL-CL03 試験は、乳児の罹患率及び死亡率に寄与する合併症である肝障害、成長障害、血液学的異常などの重要な臨床症状について、本剤の効果を検討するよう計画した。

2.5.1.4.3.2. LAL-CL02 試験

LAL 欠損症は進行性の多臓器疾患であり、若年で発症し重篤な合併症を来す。最も多く報告されている合併症は、慢性持続性肝障害による肝硬変／肝不全と関連するものであり、根本的原因として、肝細胞や Kupffer 細胞などのマクロファージ系細胞への基質の蓄積が考えられる。そのため、LAL-CL02 試験では、肝障害の指標及び肝臓における基質蓄積の直接的指標などを評価項目とした。しかし、LAL 欠損症は慢性肝疾患であるだけでなく、根本的な脂質代謝障害でもある。疾患があまり認識されておらず、過小診断されている可能性があり、報告は少ないが、結果として生じた脂質異常症も心血管系合併症のリスク上昇と関連する。酵素欠損による複数の異常が認められることにより、有効性主要評価項目が確立されたが、複数の有効性副次的評価項目についても逐次的な検定手法により統計学的有意性を段階的に評価された。

乳児を対象とした試験では、急速進行性の症状を有し、死亡のように明らかに臨床転帰が悪い患者を組み入れたが、小児及び成人の LAL 欠損症の疾患進行の程度はより不均一である。そのため、本疾患が稀であることに加え、LAL 欠損症患者集団において、進行性肝疾患（非代償性肝硬変又は肝臓関連の死亡など）又は心血管系疾患（心臓関連の死亡など）を伴う臨床症状に対する酵素補充療法の影響を直接評価するため、必要な被験者数及び期間で試験を実施することが難しい。これらの制限は、同様の問題のため、より一般的な慢性肝疾患の場合でもあてはまる。これらの制限のため、非アルコール性脂肪性肝炎及び B/C 型肝炎などの主に肝臓に作用する他の慢性疾患に対する試験の有効性主要評価項目には、測定値が得られる場合に、慢性肝障害の消失に伴う生化学的反応（トランスアミナーゼの改善及び／又は正常化）、組織学的反応（確立されたスコア化システムにより評価）、並びに重要なものとして疾患の根本的原因への影響（B/C 型肝炎のウイルス血症など）が単独又は併用で含まれている。

LAL-CL02 試験の評価項目の選択では、これらの因子をすべて検討した。肝組織像の改善を評価する有効性主要評価項目が望ましいが、国際的な無作為化プラセボ対照試験を実施する中で、小児患者に肝生検を義務付けることは可能ではないと判断された。更に、LAL 欠損症患者では既存の組織学的特徴の情報が少なく、確立されたスコア化システムがない。これは、多数の治療介入を評価した長年の経験に基づき、重要な組織病理学的特徴が十分報告されている多くの一般的な肝疾患とは大きく異なる。基質減少のエビデンスを示す評価も重要と考えられ、これは、画像法及び組織病理像を用いた 2 種類の直交アプローチにより有効性副次的評価項目として評価した。LAL 欠損症に関して利用できる全データに基づき、トランスアミナーゼ（ALT）

の正常化を本試験の有効性主要評価項目として選択した。具体的には、二重盲検期の最終評価時に、ALT が正常化した（中央検査機関の年齢及び性別の ULN を下回った）被験者の割合を評価した。基質蓄積の減少による肝障害の改善は、LAL 欠損症患者でみられる重篤な肝臓合併症のリスクを軽減する上で重要な目標となる。LAL-CL02 試験の主要評価項目として ALT の正常化を選択した根拠には、以下が含まれた。

- ALT は肝障害の十分に認められたバイオマーカーである。特に、血清トランスアミナーゼの持続的増加は、慢性肝疾患及び／又は薬物性肝障害の既知の原因に関して、臨床的に重要である。
- LAL 欠損症の主要な非臨床モデルの結果により、未処置の動物におけるトランスアミナーゼ増加と進行性肝疾患及び線維症発症との間に強い関連がみられ、本剤の投与反応に関して、トランスアミナーゼ減少とその後の肝組織像の改善及び生存の改善との間に関連がみられた（2.6.2 の 6 項）。
- 他の慢性肝疾患に対する薬物の承認に用いられた重要な評価項目 [ウイルス性肝炎のウイルス学的評価項目（B 型肝炎では Tyzeka、テルビブジン、小児の B 型肝炎ではヘプセラ、アデホビルピボキシル：Clinical Evaluation of Medicinal Products Intended for Treatment of Hepatitis B のガイドライン CHMP/EWP/6172/03 も参照のこと）との併用] として、ALT の正常化を用いた過去の実績がある。
- 本試験に組み入れられた全被験者でこの評価項目を信頼性高く測定することができた。これは、特に二重盲検プラセボ対照試験で、肝生検などの侵襲的処置が難しい小児集団に主に作用する疾患において重要な結果である。

更に、文献報告（Bernstein, 2013, *J Hepatol*）、乳児における自然史研究（LAL-1-NH01 試験）、並びに小児及び成人における観察試験（LAL-2-NH01 試験）の結果では、トランスアミナーゼの持続的増加がこの疾患患者でほぼ全員に共通してみられた。注意すべき点として、観察試験の LAL-2-NH01 試験では、肝移植後に ALT の速やかな減少がみられ、これは血清トランスアミナーゼと肝臓の病理学的所見との関係と関連していた。更に、LAL-CL02 試験が開始された時点で、LAL-CL01 試験と LAL-CL04 試験で本剤を投与した成人、LAL-CL03 試験で本剤を投与した乳児において、血清トランスアミナーゼを含む肝疾患関連パラメータの一部に改善がみられた。

開発中の品目において規制要件がある中で、この評価項目で可能性のある制限について検討した。主な懸念は、LAL 欠損症患者の ALT の先天的な特性及び自発変化の影響により、ALT の改善が治療介入によるものであるか否かを確実に評価できなくなるのではないかと、いうことであった。LAL-CL02 試験の無作為化プラセボ対照デザインでは、20 週間の二重盲検期に対照群を用いて ALT 増加の持続性を縦断的に確認することができる。LAL-CL01 試験終了後の非投与期間後に、LAL-CL04 試験での本剤投与を開始すると速やかな反応がみられ、効果の可逆性

が認められたことから、このような効果は、実際に酵素補充療法によるものであることが確認された（2.5.4.4.3.1 項）。肝不全の合併症のため死亡することが多い、急速進行性の症状を有する乳児に対する治療でも、ALT 及び他の臨床的に重要な肝臓パラメータが速やかに改善したことは、重要である（2.5.4.4.3.1 項）。更に重要な点として、本剤を用いたこのような臨床試験により、ALT の減少と正常化が本剤投与で持続してみられた。

LAL-CL02 試験では、追加の臨床的に重要な有効性副次的評価項目が評価され、稀な多臓器疾患における臨床的ベネフィットを裏付け、有効な酵素補充療法が疾患発症の根本的原因に作用する完全な論拠を示した。重要な有効性副次的評価項目では、脂質異常症の治療による脂質代謝の正常な恒常性の回復、また肝臓容量、脂肪量、組織病理学的所見の改善について詳細に検討した。2.5.1.4.4.2 項で示したとおり、これらの臨床的に重要な疾患異常を説明するため、階層的統計解析手法を用いて主要な有効性副次的評価項目の固定の逐次解析を行った。

LDL-c、トリグリセリド、non-HDL-c の低下を含む脂肪異常症と HDL-c の改善との関連性は重要な副次的目的であり、1) 正常な脂肪代謝の回復を示し、2) 心血管疾患リスクの軽減に基づく臨床的ベネフィットを裏付けるためにデザインされた。循環血液中の LDL-c は心血管疾患リスクとの正の相関が報告されており、無作為化臨床試験の広範なデータは、LDL-c の低下がこのリスクの軽減と関連していることを示し（Baigent, 2005, *Lancet*; Baigent, 2010, *Lancet*; Grundy, 2004, *Circulation*）、心血管疾患は LDL-c が原因の一つであることを示唆している。最近の報告でも、心血管系リスクを改善する上でトリグリセリドを低下させることの重要性が裏付けられている（Do, 2013, *Nat Genet*; Jørgensen, 2014, *N Engl J Med*; TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2014, *N Engl J Med*）。同様の心血管系合併症リスクの軽減と LDL-c 及びトリグリセリドの低下、特に同時にみられる HDL-c の上昇は、LAL 欠損症患者にも適応されると考えられる。

LAL 欠損症によるライソゾーム脂質基質の増加は、酵素の欠乏が原因であり（疾患の根本的原因）、肝脂肪量の増加によって特定される。そのため、LAL-CL02 試験では、肝脂肪量の改善が multi-echo gradient echo (MEGE) MRI 法を用いた腹部画像により評価された。磁気共鳴技術は、生検に代わり、肝臓の脂肪変性及び／又は組織トリグリセリド含有量を測定する、非侵襲的、安全で再現性のある方法となることが示されている（Vuppalanchi, 2007, *J Clin Gastroenterol*; d'Assignies, 2009, *Eur Radiol*; Mennesson, 2009, *J Comput Assist Tomogr*; Reeder, 2011, *J Magn Reson Imaging*）。MEGE MRI は、プロトン密度による脂肪分画 (PDFF) を決定する、MR 法の 1 つであり、非アルコール性脂肪肝疾患患者の肝脂肪量の測定に用いられ、脂肪変性の生検所見と密接に関連する（Pacifico, 2007, *Acta Paediatr*; Permutt, 2012, *Aliment Pharmacol Ther*; Idilman, 2013, *Radiology*）。更に、LAL 欠損症患者では肝臓の PDFF を評価した文献報告はないが、

LAL-CL04 試験では、本剤の投与により MEGE MRI で測定した肝脂肪量及び肝臓容量の減少が認められ、これらの測定が適切であることが裏付けられた (LAL-CL04 試験 CSR 10.1.1 項)。この方法は、臓器の脂肪量を正確に測定するために、体内に金属製器具を使用している患者、又は数回の測定で 15～30 秒間息を止めることができない患者には適応されなかった。肝臓容量も基質減少の別の指標として評価された。被験者及び治験実施施設間の一貫性を確保するため、MRI の判読は中央検査機関で行った。

LAL 欠損症の組織病理学的検査に関する過去の情報は少なかったが、本剤投与と関連した組織病理学的変化の可能性を評価することは重要であると考えられた。しかし、他の慢性肝疾患とは異なり、確立された組織病理学的検査のスコア測定法はなく、プラセボ群に無作為化される可能性のある小児を評価する国際試験で、生検検体を得ることは困難であることが既知であった。肝生検は、医学的に禁忌ではない限り、スクリーニング時と 20 週目に 18 歳以上の被験者で採取するものとし、52 週目は適宜行なった。生検は 18 歳未満の被験者では適宜行なった。

2.5.4.3.2.2 項で詳細に示すとおり、任意ではあるが、ベースライン時に生検が行われた 32 例の小児患者のうち 14 例で肝生検が得られた。肝臓の組織病理学的所見は中央検査機関で確認した。LAL 欠損症ラットモデル及び限られた既発表症例の組織病理学的データをレビューした専門の組織病理学者の助言をもとに、生検評価では、疾患の発症原因に特異的で重要な 4 つのパラメータを詳細に検討した。

1. 脂肪変性：脂肪変性は、疾患の根本的原因である基質の蓄積を反映する。
2. CD68 染色：CD68 染色ではマクロファージ／Kupffer 細胞の増大が評価される。また、未治療の LAL 欠損ラットにおいて Kupffer 細胞の凝集塊と肝線維症を共存させた LAL 欠損動物モデルでの結果から、マクロファージ／Kupffer 細胞の増大は、疾患の発症原因と関連する可能性がある重要な疾患特異的病理所見であると思われる。これは、異常な基質蓄積がみられるマクロファージが、この疾患で「筋線維芽細胞」（肝星細胞）にパラクリン作用を示すことを示唆している (Friedman, 2005, *J Clin Invest* も参照)。
3. 平滑筋アクチンの染色：平滑筋アクチンの染色は、肝星細胞活性化のマーカーであり、慢性肝炎で線維性組織に先行して沈着するため、肝線維症発症の最も初期段階を反映している (Friedman, 2008, *Physiol Rev*)。
4. 線維症：線維症（ピクロシリウスレッドによりコラーゲンが染色される）は肝疾患の臨床的に意味のある進行を反映している。

脂肪変性はここで挙げた他のパラメータよりも均一に分布するため、特に利用できる生検数が限られていることを考慮すると、生検結果の解釈を複雑にするサンプリング誤差がかかることは少ないと予想された。治療の最初の 20 週間では、必ずしも線維症に大きな変化がみられるとは予想されなかった。組入れ前の時点で、どの程度の割合の被験者が重大な既存線維症を有しているかについても、不明であった。この疾患の独特な組織病理学的特徴について、本試験の前には非常に限定的な情報しか得られず、これまでは効果的な治療がなかったため、組織病理像に対する治療の影響については事実上何もわかっていなかった。そのため、Synageva 社は、ベースライン時及び本剤投与後の生検ペアを中央検査機関の病理学者が盲検的に定性的評価をすることにより、組織病理学的所見を評価する手法を提案した。しかし、規制当局との議論で得られたフィードバックから、考えられる治療効果をより定量的に評価するため、形態学的手法が選択された。生検検査の解釈の限界については、2.5.4.4.3.3 項で詳細に示す。

家族性高コレステロール血症又は非アルコール性脂肪肝疾患/非アルコール性脂肪性肝炎に対する治療に開発された新薬のレビューから、脂質代謝の薬剤標的遺伝病の複雑な安全性及び有効性評価に関する最近の知見が得られた。重要な点として、これらの新薬を使用した経験から、家族性高コレステロール血症における LDL-c 低下薬は肝臓への脂肪を蓄積させる重要なオフターゲット毒性を有している可能性があり（ロミタピド、mipomersen）、逆に、非アルコール性脂肪性肝炎の脂肪変性を軽減する薬物は、LDL-c を上昇させる望ましくないオフターゲット毒性を有している可能性があることが示された（オベチコール酸）。更に、FDA は、心血管系の転帰データがないこれらの家族性高コレステロール血症治療薬のレビューにおいて、稀な遺伝病という点では信頼性高く評価できず、新規の LDL-c 低下薬を承認するという判断は、LDL-c の薬剤誘発性変化の方向と大きさだけでなく、他の脂質パラメータ及び心代謝リスクのマーカーに対する投与効果、またオフターゲット毒性の影響を受けるとした。本剤による酵素補充療法は疾患の根本的原因に作用するという予想から、LAL-CL02 試験は、LAL 欠損症患者を対象に、脂質異常症（並びに複数の心代謝リスクのマーカーに対する作用）及びこれに伴う肝脂肪量の減少の両方に対する酵素補充療法の標的効果を検討するようにデザインされた。

つまり、LAL-CL02 試験の肝臓及び脂質の生化学的パラメータ、肝脂肪量、及び肝臓の組織病理学的所見の評価は、酵素補充療法の疾患特異的病状に対する影響に重要な知見をもたらす。特に、これらのパラメータの改善は、肝機能の臨床的に重要な低下、肝硬変、末期肝疾患のリスクを抑制することにより、患者に対する臨床的ベネフィットとみなされる。

2.5.1.4.4. 統計学的方法

解析データセットの定義は、「臨床試験のための統計的原則」の ICH E9 ガイドライン（1998 年）で示された定義に従った。以下のとおり、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験の両方で標準的な統計学的方法を用いた。統計学的方法の詳細は個々の CSR に示し（[LAL-CL03 試験 CSR 8.7 項](#)、[LAL-CL02 試験 CSR 8.7 項](#)）、概要を [2.7.3 の 1.3 項](#)に示す。

2.5.1.4.4.1. LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験の有効性評価の主要解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与され本剤初回投与時に生後 8 ヶ月以下であった被験者と定義された主要有効性（Primary Efficacy Analysis、PE）解析対象集団とした。

有効性主要評価項目は、生後 12 ヶ月間の生存率とし、Clopper-Pearson 法（[Clopper, 1934, Biometrika](#)）により生存率と正確な 95% CI を算出した。相補性解析として、出生から生後 12 ヶ月及び本剤初回投与時から生後 12 ヶ月までのカプラン・マイヤー生存曲線、並びに本剤初回投与時以降の生存期間（生存年齢）の中央値についてカプラン・マイヤー推定値及び正確な 95%CI を算出した。

有効性副次的評価項目について行った解析のレビューを LAL-CL02 試験 CSR の 8.7 項に示す。

2.5.1.4.4.2. LAL-CL02 試験

LAL-02 試験の有効性評価の主要解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は、無作為割付けされ、本剤又はプラセボを 1 回以上投与された被験者を含めた。

有効性主要評価項目は、二重盲検期の最終評価時（20 週目又は早期に投与中止した被験者は最終評価時）に ALT が正常化した被験者の割合とした。ALT の最終評価が初回投与から 10 週（70 日）に満たない時期に行われた被験者は、非反応例とみなした。ALT が正常化した被験者の割合について、フィッシャーの正確確率検定を用いて SBC-102 群とプラセボ群を比較した。

複数の重要な有効性副次的評価項目の検定における第一種の過誤率を厳密に制御するため、固定された逐次検定の手法を用いた。有効性主要評価項目の解析が統計学的に有意（有意水準 0.05）であった場合、有効性副次的評価項目の仮説検定を、以下のとおり固定の逐次法で行った。最初の有効性副次的評価項目が有意水準 0.05 で統計学的に有意の場合、順に次の仮説検定で有意水準 0.05 で有意性を検定した。固定の逐次法のいずれかの時点で、仮説が有意水準 0.05 で統計学的に有意でなかった場合、標準的な仮説検定は中止し、統計学的有意性を判断する残りの検定は行わなかった。以下の有効性副次的評価項目について、固定の逐次法による仮説検定を用いて SBC-102 群とプラセボ群を比較した。

1. **LDL-c**：二重盲検期の最終評価時の **LDL-c** の低下（ベースラインからの変化率）（ウイルコクソン順位和検定）
2. **non-HDL-c**：二重盲検期の最終評価時の **non-HDL-c** の低下（ベースラインからの変化率）（ウイルコクソン順位和検定）
3. **AST の正常化**：**AST** がベースライン時に異常値（ULN 超）で二重盲検期の最終評価時に正常化した被験者の割合（**AST** が測定を行う中央検査機関が設定する年齢、性別ごとの正常範囲内となった）（フィッシャーの正確確率検定）
4. **トリグリセリド**：二重盲検期の最終評価時のトリグリセリドの低下（ベースラインからの変化率）（ウイルコクソン順位和検定）
5. **HDL-c**：二重盲検期の最終評価時の **HDL-c** の上昇（ベースラインからの変化率）（ウイルコクソン順位和検定）
6. **肝脂肪量**（測定を実施した被験者集団のみ）：二重盲検期の最終評価時の右葉肝脂肪量の減少（ベースラインからの変化率）（ウイルコクソン順位和検定）
7. **肝臓の組織病理学的所見**：二重盲検期の最終評価時に盲検下の病理学的評価で、肝臓の組織病理学的所見の改善のみられた被験者の割合（フィッシャーの正確確率検定）。肝臓の組織病理学的所見の改善（反応者）は、二重盲検期の最終評価時に〔ヘマトキシリン・エオシン（**HE**）染色切片で測定した〕肝脂肪量がベースラインと比べて 5%以上減少と定義した
8. **肝臓容量**（測定を実施した被験者集団のみ）：二重盲検期の最終評価時の肝臓容量の減少（ベースラインからの変化率）（ウイルコクソン順位和検定）

2.5.1.5. 規制当局による指針及び助言

本剤は、「リソソーム酸リパーゼ欠損症」を予定される効能又は効果として、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）。

[illegible]

助言を受けた。本相談の議事録を 1.13.2 に添付した。

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を行った。

国内外の規制当局との協議の経緯を表 2.5-5 に示す。

表 2.5-5 規制当局との協議の経緯 (2015 年 3 月現在)

日付	当局	Interaction
2010 年 7 月 ■ 日	FDA	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る
2010 年 12 月 ■ 日	EMA	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る
2011 年 6 月 ■ 日	FDA	LAL 欠損症の治療に対してファストトラック指定が認められる
2012 年 8 月 16 日	PMDA	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る
2013 年 5 月 ■ 日	FDA	LAL 欠損症を呈する乳児の治療に対して Breakthrough Therapy の指定が認められる
2014 年 12 月 ■ 日	EMA	迅速審査の対象として MAA が受理される

■; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug Administration; ■; LAL = liposomal acid lipase; ■; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan); ■; MAA = Marketing Authorisation Application

本剤（SBC-102）は、点滴静脈内投与製剤である。主要な臨床開発の開始以降、製造工程に重要な変更は行っていない。したがって、臨床開発プログラムの一部としてのバイオアベイラビリティ試験、生物学的同等性試験、*in vitro* 溶出試験又は食事の影響試験を実施しなかった。

臨床試験に使用した製剤は、今回申請する市販予定の製剤と同一の処方であるため、両製剤のバイオアベイラビリティを比較する生物薬剤学的試験を実施しなかった。主要な臨床試験の開始以降、全製造工程を通して重要な変更を行っていないが、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXの適正化を行っている。このような製造工程の変更は、XXXX
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXさせるため、XXXXXXXXXXウイルス除去能を増強するために、開発し実施したものである。工程の開発の経緯は 3.2.S.2.6 に詳述した。

PK 評価のための血清中 SBC-102 濃度及び SBC-102 に対する ADA は、XXXXXXXXXX
 (米国、XXXXXXXXXX) でバリデートされた酵素免疫測定法 (ELISA) を用
 いて測定した (2.7.1)。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

「臨床薬理試験」(2.7.2)では、LAL 欠損症患者における本剤の臨床薬理の概要について示し、続いて臨床薬理の結果の要約を示す。

2.5.3.1. 概括

本剤の PK は、成人を対象とした第 1/2 相試験 2 件 (LAL-CL01 試験、及びその継続試験であり現在進行中の LAL-CL04 試験)、小児及び成人を対象とした第 3 相試験 (LAL-CL02 試験)、並びに乳児を対象とした第 2/3 相試験 (LAL-CL03 試験)において、LAL 欠損症患者を対象に検討した。これらの試験では、0.35～3 mg/kg の用量範囲で、週 1 回又は隔週 1 回投与した。

PK パラメータは、LAL-CL01 試験の単回投与後 (0 日目) 及び反復投与後 (21 日目)、並びに LAL-CL04 試験の反復投与後 (24、52 及び 104 週目) に得られたリッチサンプルを用いて、ノンコンパートメント法により算出した。LAL-CL03 試験の乳児及び LAL-CL02 試験の 18 歳未満の被験者のデータは少なかったため、母集団 PK モデルを構築し、LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験に組み入れられた被験者の PK パラメータを推定した。本剤と同様な機序 (マクロファージマンノース受容体及び/又はマンノース-6-リン酸受容体の結合を介する機序) を用いたライソゾーム取込みを標的とするライソゾーム蓄積疾患に対する他の酵素補充療法の結果では、酵素補充療法の PK に、人種又は民族の違いによる臨床的に意味のある差はみられなかった。以下に示した母集団 PK 解析では、人種をモデルの共変量に含めたため、PK パラメータに及ぼす人種の直接の影響はないと考えられる。しかし、人種が主に年齢/体格により影響を受ける傾向がみられた。

2.5.3.2. ノンコンパートメント法による薬物動態学的解析

成人では、血清中 SBC-102 濃度は 2 時間投与の最初の 15～20 分間で速やかに増加し、その後は緩やかに増加した。この増加は 3 mg/kg 投与では低用量投与に比べ顕著であった (2.7.2 の 3.1.2 項)。その後、SBC-102 は体循環から速やかに消失した。

濃度時間曲線下面積 (AUC) 及び最高血中濃度 (C_{max}) の中央値に基づく SBC-102 の曝露量は、0.35 mg/kg と 1 mg/kg の 3 倍の用量間で用量相関的に増加した (2.7.2 の 3.1.4 項)。1 mg/kg と 3 mg/kg の 3 倍の用量間では、用量比例関係を上回る増加 (約 10～15 倍) が認められた。このことにより、これらの 2 つの用量間で受容体結合又は血清クリアランスが飽和していることが示唆される。

用量の増加とともに投与後の PK パラメータに差が認められたことから、全身クリアランス (CL) の変化が示唆されたが、1 mg/kg 又は 3 mg/kg の用量では経時的な薬物蓄積を示す結果はみられなかった (2.7.2 の 3.1.4 項)。

以上の結果は、SBC-102 がマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸の受容体依存性の機序を介して取り込み及び体内分布し、他の酵素補充療法と同様の PK 特性を有することを示唆している (Stahl, 1978, *Proc Natl Acad Sci*; Coutinho, 2012, *Mol Genet Metab*)。この PK 特性は、最大 104 週の長期投与による変化はみられず、予測可能である。

2.5.3.3. 吸収、分布、代謝、排泄

本剤は点滴静脈内投与されるため、吸収に関する検討は行っていない。分布、代謝及び排泄については 2.7.2 の 3.1.3 項で要約する。

LAL 欠損症患者に本剤を週 1 回反復投与したところ、消失相のみかけの分布容積 (V_z) の中央値は用量の増加に伴い減少し、その値は 0.35 mg/kg 投与の 788.2 mL/kg から 3 mg/kg 投与の 22.05 mL/kg の範囲であった。高用量ほど低い V_z を認めたことは、SBC-102 の取込みの飽和の機序により、高用量ほど体循環中の SBC-102 の比率が高くなったことが考えられる。

SBC-102 は完全な rhLAL 酵素として、その他の内因性蛋白質と同様に代謝される (異化経路により低分子ペプチドとアミノ酸に分解される) ことが予測される。

SBC-102 の消失は、全用量で速やかであり、経時的に一貫した変化はみられなかった。LAL-CL01 試験 (週 1 回投与) 及び継続試験である LAL-CL04 試験 (隔週 1 回投与) で 1 mg/kg 及び 3 mg/kg を反復投与したところ、消失半減期 ($t_{1/2}$) の中央値は 1 mg/kg 投与で 0.11~0.26 時間、3 mg/kg 投与で 0.11~0.21 時間であった。LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験で、1 mg/kg 及び 3 mg/kg を週 1 回及び隔週 1 回反復投与したところ、CL の中央値は 1 mg/kg 投与 (541~900 mL/kg) と比べ 3 mg/kg 投与 (108~165 mL/kg) で低かった。

SBC-102 は rhLAL 酵素であることから、腎排泄及び肝酵素を介した代謝は主要な排泄経路ではないことが予想される。

2.5.3.4. 可能性のある薬物相互作用

本剤の薬物相互作用を正式に検討する試験は実施していない。本剤の構造及び PK の結果から、チトクローム P450 介在による相互作用の可能性はないと考えられる。

2.5.3.5. 母集団薬物動態解析

SBC-102 の母集団 PK モデルは、LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験（すなわち、成人、小児及び乳児における曝露量を網羅）から得られた血清中濃度に基づいて構築し、このモデルを用いて、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験に組み入れられた被験者の PK パラメータを推定した。本モデルには、0.35 mg/kg の週 1 回投与から 3 mg/kg の週 1 回又は隔週 1 回までの 79 例の LAL 欠損症患者のデータが含まれた。

モデルの概要は 2.7.2 の 3.2 項、詳細は SYN201301 (5.3.3.5.1) 9 項に示す。モデルの構築で検討した共変量は、年齢、体重、身長、体表面積、性別、人種、腎機能（血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス）、肝機能（アルブミン、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）、ADA 抗体価及び ADA 陽性（本解析では 2 回以上連続して陽性の場合と定義した）であり、そのうち体表面積のみが最終モデルで維持された。

SBC-102 は、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験のいずれでも速やかに消失し、 $t_{1/2}$ の平均値は 0.1～0.2 時間であった（表 2.5-6）。LAL-CL02 試験では、SBC-102 の PK パラメータは 0 週目と 22 週目で同程度であり、反復投与による蓄積又は投与後の変化は認められなかった。

LAL-CL03 試験では、0.35 mg/kg 投与と 3 mg/kg 投与の間の曝露量の差は用量比例関係を上回って増加し、用量が 8.6 倍になったときに AUC は 9.6 倍、 $C_{\max}$ は 10.0 倍となった。

表 2.5-6 母集団 PK モデルに基づく PK パラメータ（LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験）

Pharmacokinetic Parameter	LAL-CL03 – Infants		LAL-CL02 – Children and Adults	
	Week 0 (N = 4) 0.35 mg/kg qw	Week 22 (N = 4) 3 mg/kg qw	Week 0 ^a (N = 64) 1 mg/kg qow	Week 22 (N = 34) 1 mg/kg qow
AUC _{ss} (ng·h/mL)	121 (37.9)	1188 (473.6)	1478 (930.3)	1387 (670.4)
C _{max} (ng/mL)	58 (16.9)	587 (321.9)	770 (474.7)	724 (374.0)
T _{max} (h)	1.6 (0.7)	2.4 (0.9)	1.3 (0.6)	1.3 (0.6)
CL (L/h)	15.0 (5.3)	17.0 (3.0)	33.1 (10.1)	35.1 (10.8)
V _c (L)	3.7 (0.9)	3.7 (0.9)	4.5 (2.4)	4.6 (2.5)
t _{1/2} (h)	0.2 (0.03)	0.2 (0.02)	0.1 (0.08)	0.1 (0.07)

Source: SYN201301 (5.3.3.5.1) 9.5 項

Mean (SD)

AUC_{ss} = Area under the plasma concentration time curve at steady-state; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; PK = pharmacokinetic; qw = once weekly; qow = once every other week; SD = standard deviation; t_{1/2} = Simulation-based half-life; T_{max} = time to maximum concentration; V_c = central volume of distribution

^a Week 22 for placebo subjects reset to Week 0, i.e. first week of active treatment.

LAL-CL02 試験に 2 例の日本人が組み入れられ、1 例（被験者番号被験者1※）は■■■■（無作為化時の年齢は■■ 歳、1 例（被験者番号被験者2※）は■■■■（無作為化時の年齢は■■ 歳）であった。他の試験に日本人は組み入れられなかった。日本人 2 例の 0 週目及び 22 週目の PK パラメータは、最終データセットを用いたすべての被験者の推定値の範囲内に含まれた（表 2.5-7）。

表 2.5-7 日本人被験者に本剤 1 mg/kg を単回投与（0 週目）及び隔週 1 回反復投与（22 週目）したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL02 試験）

Parameter ^a	1 mg/kg			
	Week 0		Week 22	
	被験者1※	被験者2※	被験者1※	被験者2※
C _{max} (ng/mL)	800	326	1110	332
AUC _{inf} (ng.h/mL)	1660.00	598.00	2280.00	644.00
T _{max} (h)	1	1	1	1
t _{1/2} (h)	0.0753	0.0243	0.0924	0.0239
V _c (L)	3.742	1.391	3.742	1.391
CL (L/h)	34.44	39.69	28.06	40.40

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）13.33 項

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; CL=clearance; C_{max}=maximum concentration; N=maximum number of subjects with data; t_{1/2}=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_c=central volume of distribution.

Note: Both subjects were treated with SBC-102 in the double-blind period.

a Week 22 estimates are steady state PK parameters

2.5.3.6. SBC-102 のPKに対する内因性要因の影響

内因性要因（人口統計学的特性、腎機能、肝機能及び免疫原性）が SBC-102 の PK の変動に及ぼす潜在的な影響についてはその多くを、SBC-102 の母集団 PK モデルの共変量解析で探索的に検討した（2.7.2 の 3.4 項）。外因性要因が SBC-102 の PK に及ぼす影響については検討していない。

本臨床開発プログラムでの用量は体重を基にしているため、投与した総用量は体重に依存した。母集団 PK モデルの共変量解析では、年齢、体重及び性別は SBC-102 の CL 及び中央コンパートメントの分布容積（V_c）に大きく影響しなかった。体表面積と CL の関係は統計学的に有意であり、共変量モデルでは体表面積が唯一維持された共変量であったものの、SBC-102 の CL に対して確認された体表面積の効果は、体重とのアロメトリックな関係に近似していた。これは、体表面積と体重の関係が、除脂肪体重と体重との関係に近似しているためである。この結果は、正常体重の患者では体重に基づき本剤用量を投与するというアプローチを支持している。

更に、体表面積は幅広い範囲で年齢及び体重と直接相関している（SYN201301 9.2.1 項）。薬物曝露量に関し、体重に基づく用量決定に対して体表面積に基づく用量決定に大きなベネフィットはなく、他の酵素補充療法でよく用いられている体重に基づく用量設定は、体表面積に基づく用量決定よりも簡便であり、更に重要な点として、用量算出エラーの可能性が小さいと考えられる。また、体重に基づく算出は、日常的な体格変化に対応するための適切なアプローチでもある。PK データからは、体重に基づく用量決定は、過体重又は肥満の患者ではより曝露量が高くなることが示唆されるが、臨床試験で使用したすべての用量で本剤の安全性プロファイルが良好である（2.7.4 の 8 項）ことから、過体重又は肥満の患者に対する過量投与のリスクの可能性よりも、前述した体重を基にした投与の利点が上回る。

母集団 PK モデルの共変量解析では、ALT 及び AST（肝細胞障害の指標）並びにアルブミン及び総ビリルビン（肝機能の指標）が SBC-102 の CL 及び V_c に対して意味のある影響を与えないことが確認された。更に、CL 及び V_c の被験者間変動のランダム効果パラメータと共変量のプロットに、潜在的なクレアチニンクリアランスの正の相関は示されなかった。したがって、これらの肝機能及び腎機能パラメータの変動は、SBC-102 曝露量に対して影響を与えないと推測された。

LAL-CL02 試験に組み入れられた被験者を対象に、母集団 PK 推定値のボックスプロットを遺伝子型変異のカテゴリ別に比較することで、遺伝子型変異と SBC-102 曝露量との関連性、及び ADA の有無と SBC-102 曝露量との関連性について検討した。遺伝子カテゴリ間、並びに ADA 陰性と少なくとも 1 回の検査で ADA 陽性であった被験者の間で、AUC 及び C_{max} に高度な重複が認められ、これらの部分集団においては SBC-102 曝露量が一定であることが示唆された（2.7.2 の 3.4.2 項及び 2.7.2 の 4.3 項）。ADA 陽性による評価は、母集団 PK モデルの共変量解析の結果と一致しており、ADA 抗体価が 2 回以上連続で陽性であることは、SBC-102 の CL 又は V_c に対して大きく影響しないことが示唆された。

2.5.3.7. 曝露 - 反応関係

2.5.3.7.1. 概括

有効性及び安全性パラメータの両方に対して、図を用いた視覚的評価により曝露-反応関係を検討した。これらの解析の結果の詳細を 2.7.2 の 3.6.3 項に示す。

有効性評価項目として、ALT、LDL-c、トリグリセリド、HDL-c、総コレステロール及び肝脂肪量（%）の連続値を、探索的に検討した。多様な試験が実施されたため、結果は試験ごとに解析した。LAL-CL03 試験ではデータが限定的であり、情報が不十分なプロットしか得られない

ため、LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験の結果のみを評価した。安全性評価項目については、4 つの試験の注入関連反応（IAR）データを統合して解析した。曝露に関するパラメータは、母集団 PK モデルを用いて、AUC、濃度時間曲線下面積の累積値（AUC_{cum}）及び C_{max} を算出した。

2.5.3.7.2. 曝露 - 有効性解析

LAL-CL02 試験では多くのデータが利用可能である AUC_{cum} と、すべての有効性評価項目で強い曝露-反応関係がみられた（2.7.2 の 3.6.3.1 項）。HDL-c は AUC_{cum} が得られた範囲でベースラインから増加し、ALT、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールはいずれも AUC_{cum} が得られた範囲でベースラインから減少した。HDL-c のベースラインからの増加、ALT、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールのベースラインからの減少は C_{max} 及び AUC が得られた期間を通してみられた。18 週目に肝脂肪量のベースラインからの減少がみられたが、この減少の程度は AUC_{cum} の増加に伴い小さくなった。

LAL-CL02 試験の日本人 2 例のデータは、大部分の PD 解析で、全被験者データの Loess smooths 及び回帰線の 95%CI の範囲内又はこれをわずかに超えるものであった。この結果により、日本人 2 例の曝露 - 反応関係は全体的に全被験者でみられる範囲内といえた。

2.5.3.7.3. 曝露 - 安全性解析

IAR は AUC_{cum} の範囲下限近くである 125,000 ng.h/mL 未満でのみ発現しており、SBC-102 の AUC_{cum} と IAR 発現の間には関連はみられなかった（2.7.2 の 3.6.3.2 項）。AUC_{cum} が 0～120,000 ng.h/mL の範囲で更に詳細な解析を行った結果も同様であった。AUC_{cum} と IAR の重症度、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び MedDRA の高位語との間に関連はみられなかった。

LAL-CL02 試験の日本人 2 例では IAR の発現はなかった。

2.5.3.8. 薬力学

既知の作用機序と一致して、本剤の初回投与により、組織に蓄積した総コレステロール及びトリグリセドは加水分解によって血流中へ放出されることが示された。臨床試験では、ライソゾーム内に蓄積した脂質の放出に一致する投与開始から 2～4 週間後のこれらの脂質の増加がみられたが、その後減少し、8 週間以内に LAL 欠損症に関連する脂質異常症が改善した（2.5.4.4.4 項）。

2.5.4. 有効性の概括評価

2.5.4.1. 緒言

乳児を対象とした LAL-CL03 試験並びに小児及び成人を対象とした LAL-CL02 試験を含む 2 つの試験から、LAL 欠損症患者における本剤の長期投与を支持する主要な有効性データを得た。これらの試験の重要なデザインを 2.5.1.4 項に示す。成人を対象とした用量探索試験 (LAL-CL01 試験) 及びその継続試験 (LAL-CL04 試験) から、支持的な長期有効性の結果を得た。これらの試験のデザインは 2.5.1.4 項に要約した。LAL-CL03 試験の結果との比較が適切な場合には、乳児における自然史研究 (LAL-1-NH01 試験) の結果も評価に含めた。本剤投与による有効性の概要は「臨床的有效性」 (2.7.3 項) で示す。

2.5.4.2. 被験者背景

LAL 欠損症に対する本剤の有効性は、84 例の被験者を対象に評価され、その内訳は乳児が 9 例、小児が 47 例、成人が 28 例であった。

本剤の臨床プログラムにおいて本剤の投与を受けた被験者の背景は 2.5.5.2 項で示す。このうち、主要な有効性評価試験の被験者背景の要約を以下に示す。曝露については 2.5.5.3 項で示す。

2.5.4.2.1. LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験は 9 カ国の 12 施設で実施された。9 例の LAL 欠損症の乳児が、2.5 年を超える治験に組み入れられた (LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.1)。全 9 例が生後 6 ヶ月以内に本剤の初回投与を受けた。データカットオフ時点 (■年■月■日) までに、6 例 (67%) が生後 12 ヶ月以降も本剤を投与され、3 例 (33.3%) は生後 12 ヶ月未満で死亡した (LAL-CL03 試験 CSR Table 14.1.1)。データカットオフ時点で、生後 12 ヶ月以降生存した被験者全 6 例が治験薬投与を継続しており、治験薬に対する曝露期間は最大 38 ヶ月 (164.7 週間) であった (LAL-CL03 試験 CSR Table 14.3.5.13)。

2.5.4.2.2. LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験は、17 カ国の 55 施設で実施された。LAL 欠損症患者 66 例が、9 ヶ月を超える治験に組み入れられ (LAL-CL02 試験 CSR Listing 16.2.1.1)、36 例が SBC-102 群に、30 例がプラセボ群に割付けられた。全 66 例が、治験薬を 1 回以上投与された (LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.1.1)。

98%の被験者（65/66 例）が二重盲検期を終了し、非盲検期に移行した。SBC-102 群の 1 例は、2 回の治験薬投与後に IAR を発現したため二重盲検期で投与を中止した。本被験者は非盲検期に投与再開予定である。

データカットオフ時点までに、非盲検期を開始した全 65 例が本剤 1 mg/kg 隔週 1 回投与を継続しており、治験薬に対する曝露期間は最大 16 ヶ月（68 週間）であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.1.1 OL）。

2.5.4.2.3. LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験では、9 例の被験者がコホート 1、2 又は 3（本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg）のいずれかに割付けられ（各コホート 3 例）、全 9 例が計画された 4 回の週 1 回投与を終了した（LAL-CL01 試験 CSR Table 14.1.2）。LAL-CL01 試験を終了した 9 例のうち 8 例が、LAL-CL01 試験の最後の治験薬投与から 9～28 週後に継続試験である LAL-CL04 試験に組み入れられた（LAL-CL04 試験 CSR Table 14.1.2）。1 例は、LAL-CL01 試験終了後 10 ヶ月以内に基礎疾患である肝疾患が悪化し、肝代償不全が認められ緊急に肝移植を要したため、LAL-CL04 試験に不適格とされた。データカットオフ時点に、LAL-CL04 試験に組み入れられた全 8 例は治験薬の投与を継続しており、8 例のうち 7 例が 104 週目（本剤投与から 2 年）の来院を終了した。

2.5.4.3. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

本剤の臨床試験に組み入れられた被験者は、酵素補充療法の対象となる LAL 欠損症の患者集団に近い集団であった。

2.5.4.3.1. 人口統計学的特性及び遺伝子変異の状況

LAL-CL03 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL01 試験に組み入れられた 84 例の LAL 欠損症患者の人口統計学的特性を表 2.5-8 に示す。

各試験とも男性は被験者の 50%以上であった。LAL-CL02 試験及び LAL-CL01 試験では 80%超、LAL-CL03 試験では 44%の被験者が白人であった。急速進行性の症状を有する乳児（LAL-CL03 試験）の LAL 欠損症の発症時の年齢の中央値は、1 ヶ月未満であった。LAL-CL02 試験の小児及び成人の発症時の年齢の中央値は、4 歳であった。治験薬の初回投与時の年齢の中央値は、LAL-CL03 試験では 2 ヶ月、LAL-CL02 試験では 13 歳、LAL-CL01 試験では 30 歳であった。日本人 2 例が LAL-CL02 試験に組み入れられ、無作為化時の年齢は ■ 歳及び ■ 歳であった。

これらの試験のすべての被験者は、残存する LAL 酵素活性をもとに LAL 欠損症が確認された。

LAL-CL03 試験では、LIPA 遺伝子の検査を受けた全 6 例に特徴的な変異が認められた。通常、LAL 欠損症の小児及び成人では 894G>A 部位に変異がみられるが、当該変異を有する被験者はいなかった。3 例に病原性であることが既知 (Pagani, 1996, *Hum Mol Genet*; Zschenker, 2001, *J Lipid Res*; Lee, 2011, *Mol Genet Metab*) の原因遺伝子に変異が認められた (LAL-CL03 試験 CSR in-text Table 4)。6 例の被験者で DBS 法により LAL 酵素活性が確認された。5 例は LAL-CL02 試験で用いた中央検査機関 () にて高特異性検査法により測定され (結果は 0.004～0.018 nmol/punch/hr)、1 例は本アッセイを開発した検査機関 () において測定された (Hamilton, 2012, *Clin Chem Acta*)。DBS 法による検査が実施されなかった 3 例の被験者を含む 6 例において、PBMC 中の残存酵素活性から LAL 欠損症が確認された (LAL-CL03 試験 CSR in-text Table 4)。

LAL-CL02 試験では、全 66 例においてベースライン時に DBS 法による LAL 酵素検査で LAL 欠損症が確認された (LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.6.4)。残存酵素活性は 0.000～0.016 nmol/punch/hr の範囲であった。更に、遺伝子検査により全 66 例が LIPA 遺伝子変異を有することが確認された。このうち、56 例 (85%) に c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位の変異の 1 つ以上のコピーが認められた (ホモ接合型 21 例、ヘテロ接合型 35 例)。残りの 10 例では、common mutation 以外の 11 の異なる変異が確認された。日本人被験者 2 例では c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位変異以外の変異が認められた。

本試験では、12 歳未満又は 12 歳以上の被験者で、DBS 法により測定した酵素活性又は遺伝子変異状況に差はなかった (LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.6.4 及び Table 14.1.6.5)。前述のとおり、common mutation がホモ接合型である被験者ではその他の遺伝子型よりも疾患の進行は急速でないと考えられるが、この common mutation がホモ接合型の被験者集団では年齢がより低い被験者で肝硬変の発現がみられる。ベースラインにおける DBS 法による酵素活性、遺伝子型とベースラインの疾患特性の間に、その他の明らかな関連は認められなかった。

LAL-CL01 試験では、全 9 例に c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位の変異の 1 つ以上のコピーが認められた (ホモ接合型 1 例、ヘテロ接合型 8 例)。本試験の全 9 例で、スクリーニング時に測定した PBMC の LAL 酵素活性は、LAL 欠損症の診断基準と一致した (LAL-CL01 試験 CSR Listing 16.2.4.6)。

表 2.5-8 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
(LAL-CL03 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL01/LAL-CL04 試験)

	Study LAL-CL03 (N = 9)	Study LAL-CL02 (N = 66)	Studies LAL-CL01/ LAL-CL04 (N = 9)
Males, n (%)	5 (56)	33 (50)	6 (67)
White, n (%)	4 (44)	55 (83)	9 (100)
Not Hispanic or Latino, n (%)	6 (67) ^a	56 (85)	9 (100)
Age at Onset of LAL Deficiency-related abnormality (years) Mean $\pm$ SD (Median)	0.08 $\pm$ 0.12 (0.04)	6.5 $\pm$ 7.12 (4.0)	13.1 $\pm$ 11.19 (9.8)
Age at Randomisation/First Dose (years) Mean $\pm$ SD (Median)	0.2 $\pm$ 0.13 (0.2)	16.1 $\pm$ 10.93 (13.0)	32.2 $\pm$ 10.54 (29.9)
Age < 12 years, n (%)	9 (100)	24 (36)	0
LIPA Mutation, n (%)			
Homozygous Common	0	21 (32)	1 (11)
Heterozygous Common	0	35 (53)	8 (89)
Other ^b	9 (100)	10 (15)	0

Source: ISS (5.3.5.3) Table 1.1.3A、LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Table 14.1.2.1 及び Table 14.1.4.1

LAL = liposomal acid lipase; SD = standard deviation

a Ethnicity was not reported in the other 3 subjects

b 'Other' mutation: at least one of the alleles has a defined mutation, neither allele has the common mutation.

2.5.4.3.2. ベースラインの疾患特性

乳児を対象とした試験では、成長障害、肝腫大、顕著な肝機能関連の血液生化学検査値の異常、並びに輸血を要する貧血及び血小板減少症を含めた異常が、乳児を対象とした本剤を用いた試験（LAL-CL03 試験）及び乳児を対象とした自然史研究（LAL-1-NH01 試験）の両試験で認められた。小児及び成人を対象とした試験では、肝腫大、顕著な肝機能関連の血液生化学検査値の異常、脂質異常症、並びに肝線維症及び肝硬変を含め、こうした複数の異常所見は小児及び成人を対象とした本剤を用いた試験（LAL-CL02 試験）の被験者で認められた。

2.5.4.3.2.1. 成長障害

LAL-CL03 試験の乳児全 9 例に、生後 6 ヶ月以内に発現した成長障害（8 例）又は緊急の治療的介入を必要とする急速進行性の症状（1 例）が認められた（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.1.2）。成長障害が認められた 8 例のうち、7 例で年齢別体重の出生時体重から主な基準点 2 つ以上の体重減少がみられ、1 例では出生時体重が非常に低かったため主な基準点 2 つ以上の体重減少

はみられなかった。成長障害が認められなかった 1 例では、生後 8 週に発現した顕著な腹部膨満、既往歴として腹水、嘔吐及び下痢、並びにスクリーニング時検査で高度の肝脾腫大、貧血、低アルブミン血症、AST 高値、乳酸脱水素酵素（LDH）高値及びキトトリオシダーゼ高値が認められた。

LAL-CL02 試験では、乳児（LAL-CL03 試験）のベースライン時の結果ほど顕著でないものの、身長のパーセンタイル値が 5%未満の予測値に比べ著しい成長障害が認められた（予測値 5%に対して 12%）（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.3.1）。

2.5.4.3.2.2. 肝機能障害

本剤のプログラム全体のすべての被験者に、各試験のベースライン時に肝障害が認められた。

LAL-CL03 試験のベースライン時に、全 9 例の乳児で顕著な肝機能検査値の異常が認められた（LAL-CL03 試験 CSR in-text Table 6）。AST 高値（中央値 125 U/L）が全 9 例に、ALT 高値（中央値 145 U/L）が 7 例に認められた。GGT 高値、総ビリルビン高値及びアルカリホスファターゼ高値が、それぞれ 4 例、3 例及び 2 例に認められた。ベースラインの身体所見では、9 例のうち 8 例に肝腫大及び脾腫のいずれか又は両方が認められた。

LAL-CL02 試験の組入れ基準に従い、全 66 例でベースライン時に ALT は高値（ULN の 1.5 倍以上）であった。ALT の中央値は 87 U/L であり、ALT が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は 27%であった。ベースラインの AST は 1 例を除くすべての被験者で高値であった。AST の中央値は 73.5 U/L であり、AST が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は 14%であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.4.1）。ベースライン時にアルカリホスファターゼ、GGT、総ビリルビン及び間接ビリルビンが ULN 超であった被験者の割合は、それぞれ 41%、38%、21%及び 14%であった。身体検査で肝臓が触知可能であった被験者の割合は全体の 73%であった。MEGE-MRI によるベースライン時の肝脂肪量の中央値は 8.5%であった。

LAL-CL02 試験では、ベースライン時に肝生検が行われた被験者全 32 例（18 歳未満 14 例及び 12 歳未満 8 例）に線維症（Ishak 線維症スコア 1 以上）を伴う重症の肝疾患が認められた（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.7.3）。Ishak 線維症スコアが 5（早期又は不完全な肝硬変）又は 6（肝硬変疑い又は明らかな肝硬変）であった被験者の割合は全体で 31%（32 例中 10 例）であった。これら肝硬変を有する 10 例のうち最も年齢が低い被験者は 4 歳、10 例のうち 5 例が 12 歳未満であり、小児期での顕著な疾患進行が示唆された。半数以上（10 例中 6 例）には、肝硬変の既往歴の記録はなかった。ベースライン時、肝生検で肝細胞が消失した肝硬変跡のみ

がみられたプラセボ群の1例を除き、すべての被験者で肝生検によって微小空胞変性症が認められ、肝細胞の66%を超える脂肪空胞がみられた被験者の割合は88%であった。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験では、LAL-CL01 試験への組入れ時、全9例が肝機能異常を有した。身体所見により8例に肝腫大が、臨床検査により8例にAST又はALTがULNを超える値が認められた（LAL-CL01 試験 CSR Listing 16.2.6.1）。

2.5.4.3.2.3. 脂質異常症

疾患スペクトラム全体でベースライン時に脂質異常が認められた。

LAL-CL03 試験のベースライン時に、データが得られた被験者の大部分で血清脂質の異常が認められた（一部被験者では採血量不十分のためベースラインの血清脂質データが得られなかった）。データが得られた6例のうち4例にトリグリセリド高値が、データが得られた全5例にHDL-c 低値が認められた。また、総コレステロール及びLDL-cの両パラメータの高値が1例、両パラメータの低値が1例にみられた（LAL-CL03 試験 CSR in-text Table 6）。これら血清脂質の異常値は、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照及び公表文献の結果と一致するものであり、HDL-c 低値にかかわらず、多くの場合LDL-c 及び総コレステロール正常値がみられた（LAL-1-NH01 試験 CSR 10.1.2 項; [Grabowski, 2012, The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases](#)）。

LAL-CL02 試験では、ベースラインの脂質測定により顕著な脂質異常症が認められた（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.4.1）。半数以上（58%）の被験者でLDL-cの著しい高値（190 mg/dL [4.9 mmol/L] 以上）が認められ、ベースラインのLDL-cが130 mg/mL 未満であった被験者の割合は6%のみであり、ベースラインのLDL-cが190 mg/dL 以上であった24%の被験者は脂質低下薬の投与を受けていた。HDL-cは多くの被験者で低値であり、HDL-cが50 mg/dL（1.3 mmol/L）未満であった女性の割合は100%、40 mg/dL（1.0 mmol/L）未満であった男性の割合は70%であった。高トリグリセリド血症 [トリグリセリド200 mg/dL（2.3 mmol/L）以上] が認められた被験者の割合は21%であった。ベースライン時の脂質低下薬投与の有無別のLDL-cの検討において、脂質低下薬の投与を受けていた被験者では、受けていなかった被験者と比べLDL-cの平均値は低かったものの、依然として異常値であった（脂質低下薬の投与あり：173.6 mg/dL [4.5 mmol/L]、脂質低下薬の投与なし：230.2 mg/dL [6.0 mmol/L]）。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験では、治験組入れ時に7例が脂質低下薬の投与を受けていたにもかかわらず、9例のうち8例に脂質異常（総コレステロール高値、LDL-c 高値、トリグリセリド高値又はHDL-c 低値）が認められた（LAL-CL01 試験 CSR Listing 16.2.6.2.2 及び Listing 16.2.9.1）。

2.5.4.3.2.4. ベースライン時のその他の異常

LAL-CL03 試験では、多くの乳児でベースライン時に血清アルブミン、ヘモグロビン及び血小板数が異常値であった（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.8.3.1 及び Listing 16.2.8.1.1）。全 9 例が治験薬投与の開始前に栄養補助食品を摂取しており、4 例が同意取得から本剤の投与開始までの期間に赤血球の輸血を受けていた。全 9 例が本剤の投与開始時に基礎状態不良のため入院した。

LAL-CL02 試験の小児及び成人被験者 66 例のうち 7 例（11%）で、ベースラインの血小板数に異常低値がみられた。7 例中 6 例で、ベースライン時に MRI を実施し、全 6 例で脾腫が認められた。骨減少症、骨粗鬆症及び／又はビタミン D 低値を含む骨異常が 5 例（8%）に認められた。

2.5.4.3.3. 要約

要約すると、病歴及び併用支持療法を含むベースライン特性の評価から、LAL-CL03 試験に組み入れられた乳児は、緊急な医療処置を要する生命を脅かす疾患を有していたと判断される。更に、LAL-CL03 試験のベースライン特性は、自然史研究である LAL-1-NH01 試験のベースライン特性と一致しており、これら 2 試験の被験者間の生存データ及び臨床転帰の比較検討が支持された（2.7.3 の表 2.7.3-5）。

LAL-CL02 試験の小児及び成人のベースラインの疾患特性は、2.5.1.1.2 項で示した Bernstein (Bernstein, 2013, *J Hepatol*) による報告の特性と一致しており、LAL-CL02 試験の被験者の LAL 欠損症は、進行性の肝障害、線維症及び若年齢で発現する肝硬変、並びに脂質代謝の顕著な異常を含む重篤な合併症を伴う多臓器疾患であるといえる。

2.5.4.4. 有効性の結果

次の項で、LAL 欠損症の乳児、小児及び成人に対する本剤の治療効果の指標となる、有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の結果を示す。全体として、共通のパラメータが得られている場合は、その結果を試験ごとに示す。可能な場合は、LAL-CL02 試験のプラセボ投与被験者、あるいは自然史研究（LAL-1-NH01 試験）で本剤の投与を受けなかった乳児との比較を記述的に示す。2.5.4.4.1 項では、乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）の有効性主要評価項目の結果を示す。2.5.4.4.2 項では、小児及び成人を対象とした試験（LAL-CL02 試験）の有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の概要を示す。これには、複数の疾患の異常の指標となる種々のエンドポイントの階層解析の結果が含まれる。データが利用可能な場合は、

疾患関連パラメータについて試験間の比較を行い、疾患スペクトラム全体の LAL 欠損症の治療における本剤の有効性の概要を 2.5.4.4.3 項から 2.5.4.4.6 項に示す。

2.5.4.4.7.1 項では、プラセボ対照試験（LAL-CL02 試験）で、人口統計学的特性（性別、年齢、人種／民族性）及びベースラインの疾患因子（肝臓容量、生検による肝硬変のエビデンス、ALT、LDL-c、脂質低下薬の使用）が本剤の有効性に及ぼす影響について要約する。2.5.4.4.7.2 項には用量・用法ごとの有効性に関する結果、2.5.4.4.7.3 項では ADA 状況に基づく結果を示す。

2.5.4.4.1. LAL-CL03 試験（第 2/3 相）：乳児を対象とした有効性主要評価項目（生存率）の結果

本剤の投与を受けた生後 6 ヶ月以内に成長障害を呈する急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児では、投与を受けていないヒストリカルな対照に比べて生存期間が延長した。

LAL-CL03 試験で本剤を投与された被験者の生後 12 ヶ月間の生存率と、自然史研究である LAL-1-NH01 試験で類似した人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を有する被験者（ヒストリカルな対照）の生存率を比較し、乳児に対する本剤投与の有効性を評価した。

自然史研究では、LAL-CL03 試験の組入れ基準に準じ、かつ LAL-CL03 試験の被験者の特性と類似する、治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けておらず、生後 6 ヶ月以内に成長障害が確認された乳児（「早期成長不良」の被験者）21 例を対照として比較した。

LAL-CL03 試験の全被験者及び LAL-1-NH01 試験の「早期成長不良」で治療を受けなかった被験者の生後 12 ヶ月間の生存率のカプラン・マイヤープロットを図 2.5-1 に示す。

LAL-CL03 試験で生後 12 ヶ月間生存した被験者は 9 例のうち 6 例であり、生後 12 ヶ月間の生存率は 67%、95%CI は [29.93%、92.51%] であった（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.1.1）。これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照 21 例のうち、生後 12 ヶ月間生存した被験者はいなく、生後 12 ヶ月間の生存率は 0%、95%CI は [0%、16.11%] であった（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.1.1、社内資料）。これらの結果から、急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児において、本剤投与によって臨床的に意味のある生存率の改善が認められた。

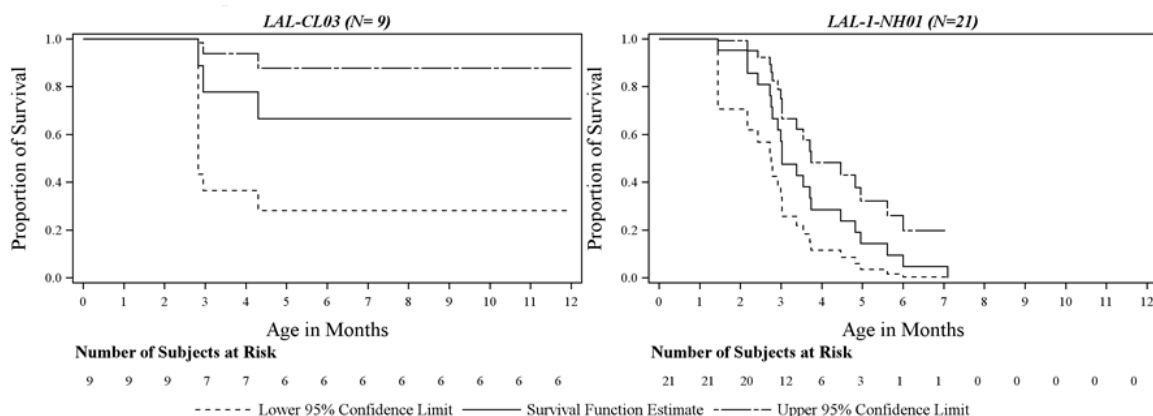


図 2.5-1 生後 12 ヶ月間の生存率のカプラン・マイヤープロット (LAL-CL03 試験：PE 解析対象集団、LAL-1-NH01 試験：「早期成長不良」で治療を受けなかった被験者)

Source: LAL-CL03 試験 CSR (5.3.5.2.2) Figure 14.3.11

Note: For Study LAL-1-NH01, patients were considered untreated if they had not received haematopoietic stem cell transplant, liver transplant, or enzyme replacement therapy.

2.5.4.3.2.1 項に示したとおり、LAL-CL03 試験の 1 例が組入れ時点で成長障害の組入れ基準を満たさなかったが、その他の急速進行性の症状の臨床的な論拠を有していたために本試験に組み入れられた。追加解析により、成長障害が生存率に与える影響を探索的に検討した。本解析では、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照の範囲を主要解析から広げ、「早期成長不良」の有無にかかわらず治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けなかった被験者 25 例を対照として、LAL-CL03 試験の全 9 例と比較した。範囲を広げたヒストリカルな対照 25 例の 12 ヶ月間の生存率は 4%、95%CI は [0.10%、20.35%] であり、ヒストリカルな対照の生存率は、LAL-CL03 試験の PE 解析対象集団の生存率と比べて顕著に低かった (LAL-CL03 試験 CSR Figure 14.3.12、社内資料)。

本剤の投与を受けた被験者のうち、データカットオフ時点 (■年■月■日) に生存した被験者は 6 例であり、6 例の最終評価時での年齢範囲は 12.0～42.2 ヶ月であった (LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.6.2)。生後 12 ヶ月より前に死亡した 3 例の死亡時年齢の中央値は 2.92 ヶ月 (範囲 2.8～4.3 ヶ月) であり (LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.2.2a)、いずれの死亡も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。生後 12 ヶ月以降も本剤の投与を継続した 1 例が、データカットオフ時点より後に生後 15 ヶ月で死亡した。この死亡は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「多分関連なし」と判断され、剖検の最終報告は得られていない。本被験者の死亡の詳細は 2.5.5.6 項に示す。

早期死亡のリスクが高く、他の治療オプションがない LAL 欠損症患者における生存率の改善は、本剤投与の臨床的ベネフィットを裏付けるものである。

2.5.4.4.2. LAL-CL02 試験（第 3 相）：有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の概要

本剤投与により、複数の重要な疾患関連の異常が改善した。LAL-CL02 試験では、有効性の主要評価項目及びいくつかの重要な有効性副次的評価項目で改善がみられた。LAL 欠損症の小児及び成人での ALT 正常化に対し、本剤投与ではプラセボ投与に比べて効果が大きかった。更に、血中トランスアミナーゼ、脂質異常症及び肝脂肪量において、本剤投与はプラセボ投与に比べ統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示し、本剤の有効性は複数の評価項目で一貫してみられるものであった。

LAL-CL02 試験の有効性評価対象（FAS）における、主要評価項目である ALT 正常化及び固定の逐次法による層別解析を含む有効性副次的評価項目の二重盲検期の結果を表 2.5-9 に示す。

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）、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 1 mg/kg 隔週 1 回投与はプラセボ投与に比べ統計学的に有意に効果が優れた。肝臓の生検の結果が得られた 32 例のうち、脂肪変性スコアの改善がみられたのは本剤の投与を受けた被験者の方が多かったが、投与間の差は統計学的に有意ではなかった。固定の逐次法による層別解析では、有意でない場合に残りの有効性副次的評価項目の標準的な統計解析は行われなかったが、MRI による肝臓容量の評価では、減少の程度が本剤投与でプラセボ投与に比べて大きかった。

これらの結果に対する考察は、他の治験で得られた支持的なデータを加味し、後述する。

表 2.5-9 固定の逐次法による有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果
(二重盲検期、FAS、LAL-CL02 試験)

Endpoint, Statistic	Population	Sebelipase Alfa (N = 36)	Placebo (N = 30)	Difference (p-value) ^a	Statistically significant per fixed sequence test ^b
PRIMARY ENDPOINT:					
Normalisation of ALT, % (n/N) ^c	All, N = 66	31% (11/36)	7% (2/30)	24% (0.0271)	Yes
SECONDARY ENDPOINTS:					
Relative reduction in LDL-c, Mean (SD) ^d	All, N = 66	-28% (22.3)	-6% (13.0)	-22% (<0.0001)	Yes
Relative reduction in Non-HDL-c, Mean (SD) ^d	All, N = 66	-28% (18.6)	-7% (10.9)	-21% (<0.0001)	Yes
Normalisation of AST, % (n/N) ^e	Abnormal at Baseline, N = 65	42% (15/36)	3% (1/29)	39% (0.0003)	Yes
Relative reduction in triglyceride, Mean (SD) ^d	All, N = 66	-25% (29.4)	-11% (28.8)	-14% (0.0375)	Yes
Relative increase in HDL-c, Mean (SD) ^d	All, N = 66	20% (16.8)	-0.3% (12.3)	20% (<0.0001)	Yes
Relative reduction in liver fat content, Mean (SD) ^d	MRI Eligible ^f (N = 57)	-32% (26.8)	-4% (15.6)	-28% (<0.0001)	Yes
Improvement in liver histopathology, % (n/N) ^g	Consent to Biopsy ^h (N = 26)	63% (10/16)	40% (4/10)	23% (0.4216)	No
Relative reduction in liver volume, Mean (SD)	MRI Eligible ^f (N = 60)	-10% (10.5)	-3% (10.1)	-8% (0.0068)	No

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Table 14.2.1.1

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; FAS = Full analysis set; HDL-c = high density lipoprotein cholesterol; LDL-c = low density lipoprotein cholesterol; MRI = magnetic resonance imaging; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal

- a p-value for treatment differences (Fisher's exact test for normalisation and liver histology endpoints and Wilcoxon rank sum test for all other endpoints).
- b Overall Type 1 error rate controlled by a fixed sequence test, in the order presented in the table, beginning with Normalisation of ALT.
- c Proportion of subjects who achieved normalisation defined as a value below the ULN from the central laboratory (defined as 34 or 43 U/L depending on age and gender). If the final assessment of ALT was < 10 weeks after the first dose, the subject was considered not to have ALT normalisation.
- d Presented as mean percentage change from Baseline.
- e Proportion of subjects who achieved normalisation defined as a value below the ULN from the central laboratory (defined as 34-59 U/L depending on age and gender).
- f Abdominal MRI was required for all subjects except 1) those with internal or otherwise non-removable metal medical items and 2) children for whom sedation was required but medically contraindicated. Multi-echo gradient echo assessments of liver fat content were not required in children who could not hold their breath for 15-30 seconds.
- g The primary disease-specific histopathological assessment was steatosis as measured by morphometry. Proportion of subjects with improvement of $\geq 5\%$ in steatosis score over Baseline is presented.
- h For subjects ≥ 18 years of age, biopsies were required unless medically contraindicated. Biopsies were optional for subjects < 18 years of age.

2.5.4.4.3. 肝臓病変の改善の評価：トランスアミナーゼ（AST及びALT）、肝脂肪量、肝臓容量及び肝臓の組織病理学的所見

2.5.4.4.3.1. AST及びALTの改善

本剤はLAL欠損症の根本的原因に作用し、LAL酵素欠損による脂質基質の蓄積を減少させ、血清トランスアミナーゼの改善（正常化を含む）により肝損傷を低減させた。このような効果は、長期投与により一貫して認められた。

LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験の有効性主要評価項目はALTが正常化（測定を行う中央検査機関が設定する年齢及び性別ごとのALTの正常範囲内*）した被験者の割合とした。二重盲検期の最終評価時にALTが正常化した被験者の割合は、SBC-102群で31%、プラセボ群で7%であり、ALTが正常化した被験者の割合は、プラセボ群と比べてSBC-102群で統計学的に有意に高かった（ $p=0.0271$ ）（表 2.5-9）。SBC-102群ではALTが正常化した被験者のベースラインのALTは広範囲（範囲52～166 U/L）であったが、プラセボ群でALTが正常化した2例は、ベースラインのALTが低かった（50及び53 U/L）。

*：中央検査機関による正常範囲で、ALTの正常範囲は年齢4～69歳の女性及び年齢4～10歳の男性で6～34 U/L、年齢10～69歳の男性で6～43 U/Lであった。

被験者ごとのALTの二重盲検期の最終評価時のベースラインからの変化量のwaterfallプロットを図 2.5-2に示す。SBC-102群では、プラセボ群に比べてALTに明らかな改善がみられた。SBC-102群では、ALTはすべての被験者で本剤投与開始後に減少した。

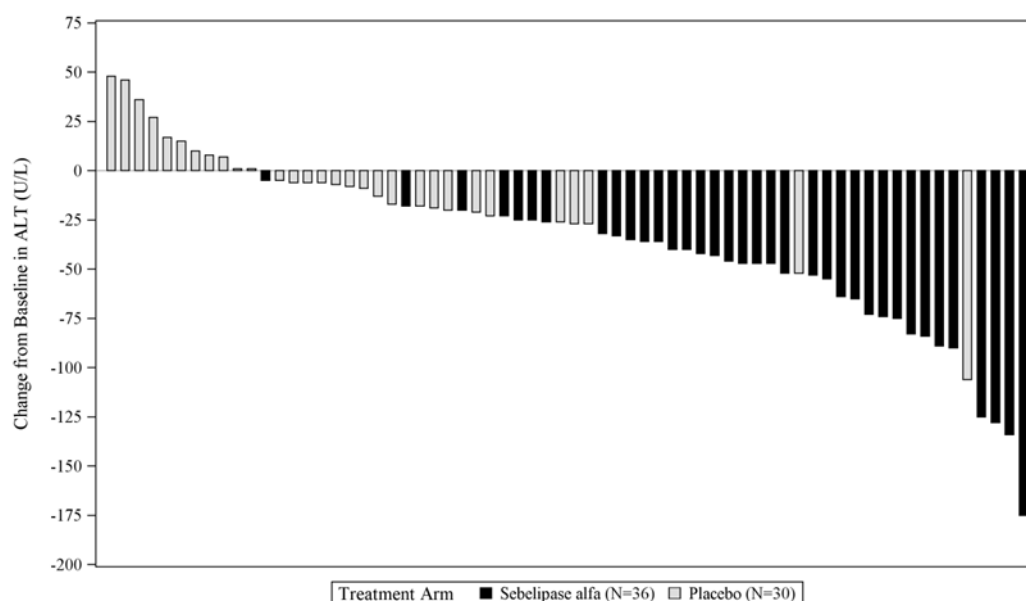


図 2.5-2 被験者ごとの ALT の二重盲検期の最終評価時のベースラインからの変化量の
Waterfall プロット (FAS、LAL-CL02 試験)

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Figure 14.2.13.11
ALT = alanine aminotransferase

本剤の投与開始後、ALT は速やかに減少したが、プラセボ群では変化がないか又はわずかな改善のみが認められた (図 2.5-3)。SBC-102 群では、6 週目に ALT が正常化した被験者の割合は 34% (12/35 例) であり、6 週目以降も二重盲検期の間、正常値を維持した (LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.3.1)。

プラセボ群では、非盲検期にプラセボから本剤の投与に切替えた後、ALT は速やかに減少した (図 2.5-3)。SBC-102 群では、非盲検期の 1 mg/kg 隔週 1 回での長期投与の間、本剤の効果は継続して認められた。本試験では、効果不十分により増量を必要とした被験者はいなかった。

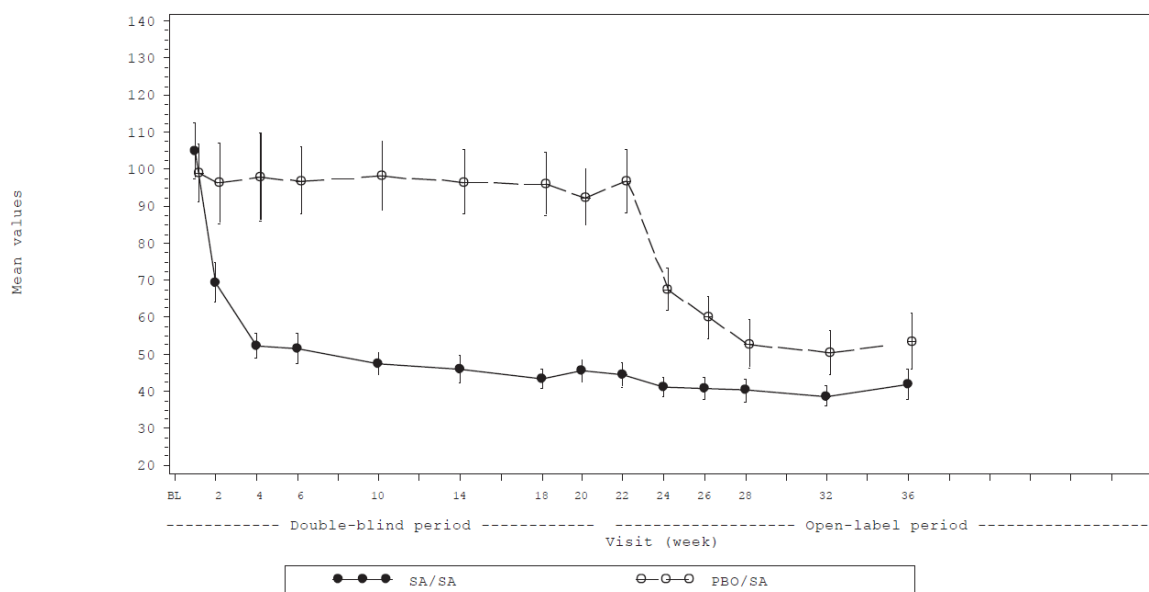


図 2.5-3 ALT の平均値 (±SE) の経時的推移 [FAS (二重盲検期) 及び継続投与期解析対象集団 (非盲検期)、LAL-CL02 試験]

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Figure 14.2.11.15 OL.
PBO/SA=placebo/sebelipase alfa; SA/SA=sebelipase alfa/sebelipase alfa; SE=standard error.

AST の結果は ALT と同様であった。二重盲検期の最終評価時に AST が正常化 (測定を行う中央検査機関が設定する年齢及び性別ごとの AST の正常範囲内**) した被験者の割合は、プラセボ群 (3%) に比べ SBC-102 群 (42%) で統計学的に有意に高かった ($p=0.0003$) (表 2.5-9)。ALT と同様に、SBC-102 群では AST が正常化した被験者のベースラインの AST は広範囲 (範囲 41~149 U/L) であったが、プラセボ群で AST が正常化した 1 例は、ベースラインの ALT が低かった (61 U/L)。ALT と同様に、AST も本剤の投与開始後に速やかに減少し、プラセボ群では 20 週目以降に本剤投与に切替えるまでは変化がないかわずかな減少のみであった (LAL-CL02 試験 CSR Figure 14.2.13.5)。

** : 中央検査機関による正常範囲で、AST の正常範囲は女性では年齢 4~7 歳で 10~48 U/L、年齢 7~18 歳で 10~40 U/L、年齢 18~59 歳で 9~34 U/L であり、男性では年齢 4~7 歳で 10~59 U/L、年齢 7~18 歳で 10~40 U/L、年齢 18~59 歳で 11~36 U/L であった。

血清トランスアミナーゼの改善だけでなく、GGT、アルカリホスファターゼ及びビリルビンを含む肝機能関連の生化学的検査値に対しても好ましい効果がみられた (LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2、Figure 14.2.13.5)。

LAL-CL02 試験の SBC-102 群 36 例のうち 2 例 (6%) は日本人であった。この 2 例の主要な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、並びに結果を表 2.5-10 に示す。

表 2.5-10 本剤を投与された日本人の主要な人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び結果

Parameter	Subject	
	被験者1*	被験者2*
Age at Randomisation		
Gender		
Baseline LLM use	Yes	No
ALT (U/L)		
Baseline	116	91
Last Double-Blind Visit	51	48
Normalised (Yes/No)	No	No
LDL-C (mg/dL)		
Baseline	222	239
Last Double-Blind Visit	114	348
non-HDL-C (mg/dL)		
Baseline	244	280
Last Double-Blind Visit	138	378
AST (U/L)		
Baseline	96	69
Last Double-Blind Visit	43	39
Normalised (Yes/No)	No	Yes
Triglycerides (mg/dL)		
Baseline	109	207
Last Double-Blind Visit	119	149
HDL-C (mg/dL)		
Baseline	48	27
Last Double-Blind Visit	72	32
Liver Fat Content by MRI		
Baseline	10.76	7.69
Last Double-Blind Visit	7.44	5.18
% Change	-30.9	-32.6
Hepatic Steatosis by Morphometry		
Baseline	39.3	Not Done
Last Double-Blind Visit	10.3	Not Done
Improvement Category ¹	Improve	Not Done
Liver Volume by MRI		
Baseline	1.04	2.91
Last Double-Blind Visit	1.14	2.36
% Change	9.6	-18.9

表 2.5-10 本剤を投与された日本人の主要な人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び結果（続き）

Parameter	Subject	
	被験者1*	被験者2*
Related Adverse Events ²	0	0
Related Serious Adverse Events	0	0
Infusion Associated Reactions	0	0
Serious Adverse Events Regardless of Causality	0	0
Adverse Events Leading to Study Discontinuation	0	0

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.1, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.4.1, Listing 16.2.6.5.2, Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3, Listing 16.2.7.4, Listing 16.2.7.5, and Listing 16.2.7.6.

1 Improvement categories = Improve, No Change, Worsen

2 Related adverse events = Related, Possibly Related

日本人 1 例（被験者番号 被験者1*）は■性、他の 1 例（被験者番号 被験者2*）は■性であり、無作為化時の年齢はそれぞれ■歳及び■歳であった。

2 例とも二重盲検期の最終評価時に ALT は正常化に達しなかったが、いずれも本評価時点で ALT がベースラインから減少した。ALT は、被験者番号 被験者1* ではベースライン 116 U/L から最終評価時 51 U/L に減少し、被験者番号 被験者2* ではベースライン 91 U/L から最終評価時 48 U/L に減少した。二重盲検期の最終評価時の AST は、2 例ともベースラインから減少し、被験者番号 被験者2* では正常化した。

脂質低下薬投与を受けた被験者番号 被験者1* では、二重盲検期の最終評価時に LDL-c 及び non-HDL-c がベースラインから低下したが、脂質低下薬投与を受けなかった被験者番号 被験者2* では LDL-c 及び non-HDL-c の低下はみられなかった（LAL-CL02 試験 CSR 10.1.2.1 項）。ただし、被験者番号 被験者2* では二重盲検期の最終評価時を除く大部分の評価時点で、SBC-102 群の他の被験者でみられた改善がみられた。本被験者の LDL-c のベースラインからの変化率の平均値は、22 週目に-9% [変化量は-21 mg/dL (-0.53 mmol/L)]、カットオフ時点の最終評価時である 24 週目に-25% [変化量は-60 mg/dL (-1.54 mmol/L)] であった。二重盲検期の最終評価時の HDL-c は 2 例ともベースラインから上昇した。

二重盲検期の最終評価時の MEGE MRI により評価された肝脂肪量は、2 例ともベースラインから減少した。被験者番号 被験者1* では morphometry による肝性脂肪変性の改善がみられたが、被験者番号 被験者2* ではみられなかった。

被験者番号 被験者1* では、ベースライン時に肝臓がわずかに腫大していたが〔肝臓容量は 1.04 multiples of normal (MN) 〕、二重盲検期の最終評価時に 1.14 MN となり、ベースラインからわずかに (10%) 増加した。しかし、被験者番号 被験者2* では肝臓容量はベースライン時 (2.9 MN) から二重盲検期の最終評価時 (2.4 MN) に 19%減少した。

安全性評価の結果では、日本人に治験薬投与と関連する TEAE、重篤な有害事象又は IAR はみられなかった。また、投与中止に至った TEAE もみられなかった。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験では、成人でみられた ALT 及び AST の変化は、LAL-CL02 試験でみられた変化と同様であり、継続試験である LAL-CL04 試験の長期投与中も維持された。

LAL-CL01 試験では、本剤投与開始後、AST 及び ALT は速やかに減少した (図 2.5-4)。LAL-CL01 試験の投与終了後の投与を行わない期間 (9~28 週間) には、ALT 及び AST とともに増加した。このことは、本剤の臨床的効果のモニタリングにおけるこれらの生化学的検査項目の有用性を裏付け、投与継続の必要性を強調している。LAL-CL04 試験で投与再開すると、ALT 及び AST は速やかに減少し、ALT 及び AST の改善は投与頻度を週 1 回投与から隔週 1 回投与に変更した後も継続した。AST の平均値は 25 週目に一時的な増加がみられたが、これは 1 例での AST の増加によるものであり、2 週間後には増加はみられなかった。

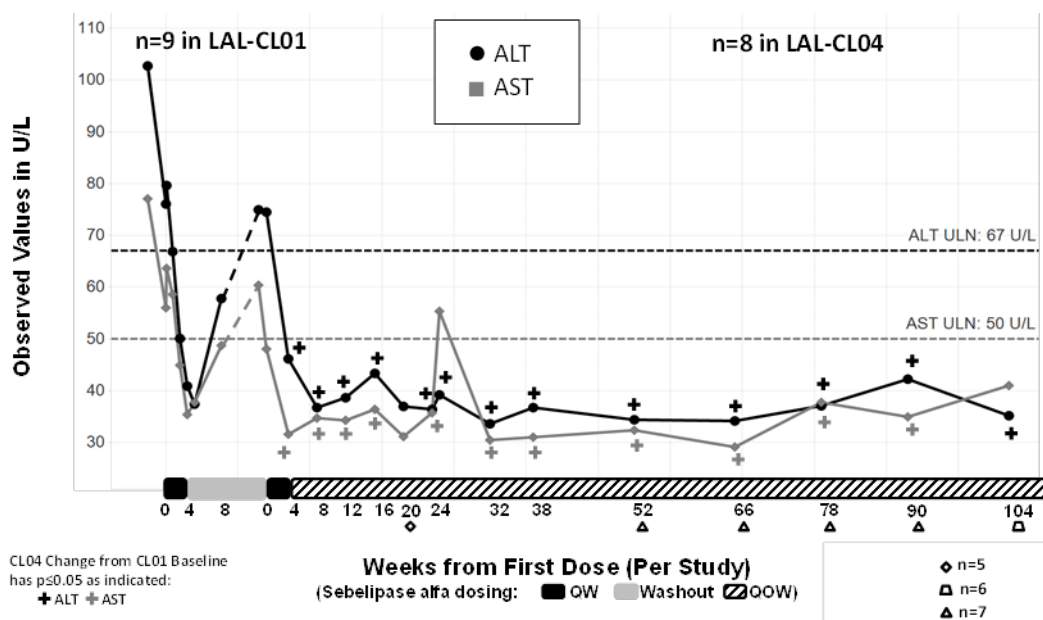


図 2.5-4 ALT 及び AST の平均値の経時的推移 (LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験)

Source: LAL-CL04 試験 CSR (5.3.5.2.1) Table 14.4.2.1.1

Note: All 1-week-post-infusion laboratory data are presented 1 week after the Week 24 visit. Subjects were allowed to schedule this additional visit at Week 25, Week 27, or Week 29.

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; qw = once weekly; qow = once every other week

LAL-CL01 試験の投与 4 回目の約 1 週間後、ベースラインの ALT が異常値であった全 6 例で、ALT が正常化した (LAL-CL01 試験 CSR Table 14.2.5.1)。トランスアミナーゼの正常化は、継続試験である LAL-CL04 試験の長期投与中 (104 週目まで) 維持した。また、LAL-CL04 試験のベースライン時に ALT が異常値 (高値) であった全 5 例で、ALT が正常化した (LAL-CL04 試験 CSR Table 14.4.1)。AST でも同様の結果が得られた。

LAL-CL03 試験

小児及び成人での結果と同様に、LAL-CL03 試験に組み入れられた急速進行性の症状を有する乳児の血清トランスアミナーゼも改善した。これに対し、LAL-1-NH01 試験の本剤の投与を受けていない患者では、概して、診断時から死亡までに ALT 及び AST の平均値の悪化が認められた (LAL-1-NH01 試験 CSR 10.1.1 項)。

LAL-CL03 試験の乳児では、ALT は本剤の投与開始後に速やかに減少した (LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.3.2)。ALT の減少は、すべての被験者が本剤 0.35 mg/kg 以下を投与された 1 週目に認められ、ベースラインからの変化量の中央値は -23.0 U/L であった。ほとんどの被験者が投与量を 1 mg/kg 週 1 回投与に増量して 2 週間経過した 4 週目には、ALT の変化量の中央値は -33.00 U/L となった。一部被験者で ALT の変動が認められたものの、4 週目以降の ALT の中央値の推移は、2 例以上のデータが得られた最終評価時である 60 週目まで安定した値を維持した。LAL-CL03 試験で 4 週目以降生存した被験者 6 例のうち、4 例でベースライン時に ALT の異常値 (ULN 超) が認められた。本剤投与期間中、全 4 例で ALT が速やかに正常化した (LAL-CL03 試験 CSR Figure 14.3.7)。

LAL-CL03 試験の乳児における AST の変動についても同様の結果が得られた (LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.3.2)。

概要

ベースライン値にかかわらず、本剤のすべての臨床試験の投与被験者の大部分で、ALT 及び AST は本剤投与開始後に速やかに減少した。小児及び成人を対象とした試験 (LAL-CL02 試験) では、ベースライン時に ALT 及び AST が異常値であった被験者において、治験薬投与後に ALT 及び AST が正常化した被験者の割合は、プラセボ群に比べて SBC-102 群で有意に高く、肝細胞損傷の軽減と一致した。これらの試験で評価がなされた範囲では、肝障害指標の減少は、肝機能の改善を示すその他の生化学的検査値 (GGT など) の変化と関連していた。疾患スペクトラム全体で肝機能パラメータの改善が認められ、長期投与でも効果の持続が示されたことは臨床的に重要である。

LAL-CL02 試験でプラセボ群に割付けられその後本剤投与に切替えた被験者でみられた本剤投与開始後の速やかな効果、LAL-CL01 試験終了後から LAL-CL04 試験開始までの間にみられた本剤の投与を受けない被験者の急速な反転反応、並びに LAL-CL04 試験での本剤投与開始後に再度みられた速やかな効果から、これら臨床試験でみられた効果は酵素補充療法の治療的介入によるものであると考えられる。

2.5.4.4.3.2. 肝脂肪量及び肝臓容量

LAL-CL02 試験の小児及び成人では、SBC-102 群の肝脂肪量がプラセボ群に比べベースラインから有意に減少した。また、SBC-102 群では肝臓容量の減少がプラセボ群に比べ大きかった。LAL-CL03 試験の乳児では、肝腫大／肝臓容量の減少が認められた。

LAL-CL02 試験では、二重盲検期の最終評価時の肝脂肪量（MEGE MRI による評価）のベースラインからの変化率は、SBC-102 群で-32%、プラセボ群で-4%であり、減少の程度が SBC-102 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に大きかった（ $p<0.0001$ ）（表 2.5-9）。そのため、本剤投与は肝臓の脂肪基質の減少に有効であることが示され、これらの被験者のライソゾーム脂質蓄積に対して予測される影響と一致していた。肝臓容量（MRI による評価）のベースラインからの変化率は SBC-102 群で-10%、プラセボ群で-3%であり、肝脂肪量の結果と同様に減少の程度がプラセボ群に比べ SBC-102 群で大きかった（ $p=0.0068$ ）（表 2.5-9）。

LAL-CL04 試験での本剤の長期投与中にも、肝脂肪量と肝臓容量の減少が認められた。データは限られているものの、本試験におけるベースライン時の肝脂肪量の平均値は 9.16%（ $n=5$ ）であり、肝脂肪量の変化率の平均値は 52 週目に-37%（ $n=4$ ）、104 週目に-39%（ $n=2$ ）であった（LAL-CL04 試験 CSR 表 14.2.2）。ベースライン時の肝臓容量の平均値は 1.05 MN（ $n=8$ ）であり、52 週目及び 104 週目のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ-0.10 MN（ $n=7$ ）及び-0.18 MN（ $n=5$ ）であった（LAL-CL04 試験 CSR 表 14.2.1）。

肝脂肪蓄積の減少を確認するための別の PD 指標として、本剤投与後の脂質の放出の程度を評価した。LAL-CL04 試験では、血清中脂質は、投与開始後に LAL-CL04 試験のベースライン値を超える上昇が多くみられたが、LDL-c は、LAL-CL04 試験のベースライン値を超える上昇を示したのは 24 週目以降に LDL-c 検体を採取した 1 回のみであり、この時点でトリグリセドが LAL-CL04 試験のベースライン値よりも 50 mg/dL を超える上昇を示した被験者はいなかったことから、この時点までに、病的に蓄積した脂質のほとんどが放出されていたものと考えられた（LAL-CL04 試験 CSR [5.3.5.2.1] 13.1.2 項）。

LAL-CL03 試験の乳児における肝脂肪量の評価は行わなかった。肝臓容量は、超音波検査及び／又は MRI によって評価した（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.9.6.3）。ベースライン及びベースライン後のこれらの評価が得られた 5 例のうち 4 例で、本剤の投与開始後に肝臓容量の改善がみられた。4 週目以降も生存した被験者全 6 例の身体所見で肝臓容量の改善がみられ、最終評価時ではベースラインから 1.5～10 cm 減少した（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.9.3.1）。

要約すると、本剤による酵素補充療法は LAL 欠損症の根本的原因に作用する予測と一致して、プラセボと比べて肝臓への脂肪の蓄積を減少させることが、MEGE MRI により評価された肝脂肪量の減少から示された。これと同様に、本剤の投与を受けた小児及び成人で、プラセボ投与被験者ではみられなかった肝臓容量の減少がみられた。更に、本剤の投与を受けた乳児においても、肝臓容量の減少が認められた。

2.5.4.4.3.3. 肝臓の組織病理学的所見

微小空胞変性症スコアが改善又は悪化した被験者の割合を解析したところ、本剤投与でプラセボとの差は統計学的に有意ではなかったものの、本剤が本パラメータに対して有効である可能性が示唆された。しかしながら、ベースライン及び20週目の両方の生検検体が得られた被験者は限られており、また検査方法上の問題から結果の解釈が難しいと考えられた。

LAL-CL02 試験では、ベースライン時に肝臓の組織病理学的所見の評価のための生検のデータが得られた被験者は32例であった。このうち27例（SBC-102群17例及びプラセボ群10例）では、ベースライン時と投与後の両方の生検の結果が得られた。27例のベースラインと二重盲検期の最終評価時における結果を、中央検査機関にて病理学者が盲検下で評価した。SBC-102群の1例では、非盲検期への組入れ後に生検が実施されたため、解析から除外された。

ベースライン時と比べ、二重盲検査期の最終評価時に肝臓の組織病理学的所見の改善（HE染色で評価した肝脂肪変性スコアが5%以上減少）が認められた被験者の割合は、SBC-102群で63%（10/16例）、プラセボ群で40%（4/10例）であり、プラセボ群に比べSBC-102群で高かった（表 2.5-9）。投与群間の差は23%であり、有意ではなかった（ $p = 0.4216$ ）。

肝臓の組織病理学的所見にベースラインから改善がみられた又は変化なしの被験者の割合は、SBC-102群で94%（15/16例）、プラセボ群で50%（5/10例）であった（図 2.5-5、LAL-CL02試験 CSR Table 14.2.7.1）。一方、肝臓の組織病理学的所見がベースラインから悪化した被験者の割合は、SBC-102群で6%（1/16例）、プラセボ群で50%（5/10例）であり、SBC-102群に比べプラセボ群で高く、これらの投与群間の差は-44%と、SBC-102群で好ましい結果を示した（ $p = 0.0184$ ）。

プラセボ群の1例では、ベースライン時に morphometry スコアが高く、スコアの変化量の程度（-69.6の変化）において、その他のデータから外れ値であった（図 2.5-5）。特記すべき点として、本被験者では MEGE-MRI による肝脂肪量のベースラインからの変化率は0.01%のみであった。顕著な外れ値を示した切片を含むスライドを非盲検下にて事後評価したところ、20週目の生検時と比べて、ベースラインの生検時に細胞質のエオジン及び核のヘマトキシリン染色がいずれも顕著に弱く、本被験者の微小空胞変性症の morphometry の結果は、HE染色のばらつきにより影響を受けたと考えられた。morphometry 評価の結果は染色の度合いに依存することから、染色の違いにより本被験者の結果の解釈を混乱させた可能性が考えられる。

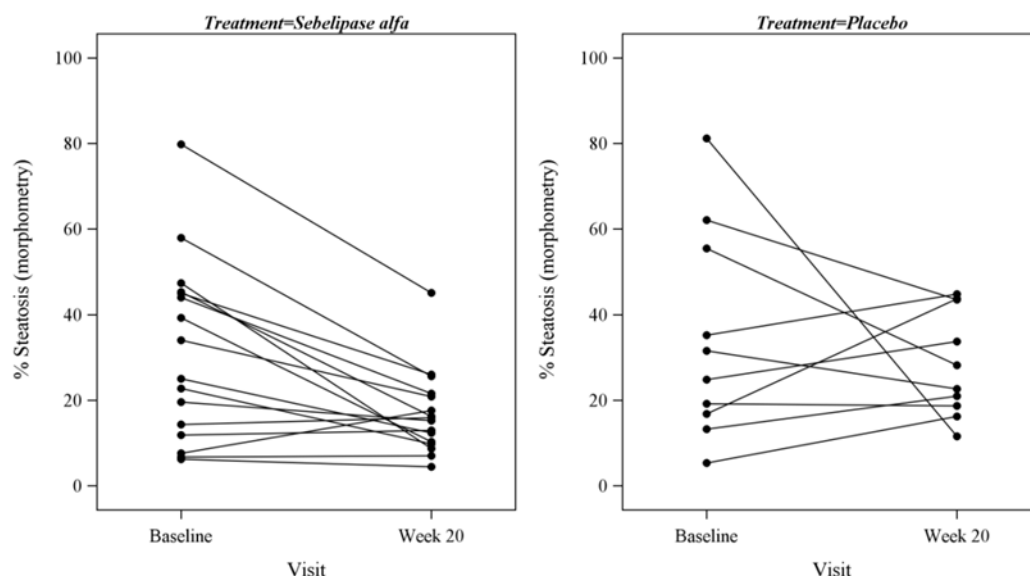


図 2.5-5 被験者別及び投与群別のベースラインから二重盲検期の最終評価時までの
morphometry スコアの変化 (LAL-CL02 試験)

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Figure 14.2.13.33

LAL-CL04 試験では、2 例の被験者から投与後の肝生検の結果が得られた (LAL-CL04 試験 CSR 10.5 項)。1 件の生検は LAL-CL04 試験の一部として実施され、もう 1 件は標準治療の一部として実施された。これらの被験者ではいずれも、投与前の生検の結果が得られた。中央検査機関による生検評価ではなかったが、病理報告にて、これらの被験者では本剤の継続投与後に脂肪変性及び線維症の組織病理学的所見の改善が示唆された。うち 1 例では、病理学者の視覚的評価で脂肪変性が最高 80% から 20~30% に減少し、線維症の意味のある改善が認められた。ただし、実施医療施設での視覚的評価による脂肪量の推定の妥当性は確立されていない。文献では、肝生検検体の視覚的評価は、脂肪変性の程度を過大評価する傾向があるとしている (Franzen, 2005, *Mod Pathol*; Li, 2011, *Hum Pathol*; Rawlins, 2010, *Dig Dis Sci*; Turlin, 2009, *Liver Int*)。

LAL-CL03 試験に組み入れられた乳児では、肝生検は行われなかった。

以上により、LAL-CL02 試験では、肝臓の組織病理学的所見で、SBC-102 群で好ましい結果が示されたが、改善の投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。本試験の計画段階では、LAL 欠損症における肝臓の組織病理学的所見の体系的検討はされておらず、微小空胞変性症を評価するスコア化システムは確立されていないと考えられた。また、その他の有効性評価項目とは異なり、本剤とプラセボが肝臓の組織学的所見に及ぼす影響は、一部の被験者でのみ比較が可

能であった。更に、生検スライドの非盲検下での事後評価において、一部の生検検体の脂肪変性に対する morphometry 評価の結果は、HE 染色のばらつきによる影響を受けた可能性があり、生検の解釈に混乱を招いたと考えられた。このような問題はみられたが、組織病理学的所見の結果及び、生検よりも多くの肝組織の評価が可能な MEGE-MRI による肝脂肪量の結果を含むデータ全体の検討から、本剤投与により肝脂肪量の減少に至る結論が支持された。

2.5.4.4.4. 脂質異常の改善の評価

小児及び成人において、LDL-c、non-HDL-c 及びトリグリセドの低下並びに HDL-c の上昇に関して、本剤投与はプラセボ投与に比べ優れた効果を示し、乳児における脂質異常に対しても好ましい影響を与えることが示された。このような効果は、長期投与においても一貫して持続した。

仮説では、本剤の投与開始により、ライソゾーム内に蓄積したコレステロールエステル及びトリグリセドが分解、放出され、それに伴い遊離コレステロール、遊離脂肪酸及びグリセロールが遊離されると考えられた。短期的には、これらの脂質分解物質は再結合し、肝臓から分泌されると考えられ、これは病的に蓄積した脂質が一旦完全に放出されてから、LAL 欠損症における脂質異常症の改善がみられる前に起こると予測された。LAL 欠損症の小児及び成人では、このような放出が一時的にみられ、その後に脂質異常症に関連する脂質パラメータのベースラインからの改善がみられた。

LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験では、LAL-CL01/LAL-CL04 試験と同様に血清脂質の一時的な増加（[図 2.5-7](#)）がみられたが、二重盲検期の最終評価時の LDL-c のベースラインからの低下率は、SBC-102 群で 28%、プラセボ群で 6%であり、プラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に大きかった（ $p<0.0001$ ）（[表 2.5-9](#)）。また、non-HDL-c 及びトリグリセリドでも同様に低下率はプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に大きく、二重盲検期の最終評価時の non-HDL-c のベースラインからの低下率は、SBC-102 群で 28%、プラセボ群で 7%（ $p<0.0001$ ）、トリグリセリドでは SBC-102 群で 25%、プラセボ群で 11%であった（ $p=0.0375$ ）。LDL-c の顕著な低下は HDL-c の有意な上昇とも関連しており、二重盲検期の最終評価時の HDL-c のベースラインからの変化率は SBC-102 群で 20%、プラセボ群で 0.3%であり、HDL-c についても本剤投与の方が好ましい結果が得られた（ $p<0.0001$ ）（[表 2.5-9](#)）。

二重盲検期の最終評価時の LDL-c 及び HDL-c のベースラインからの変化については、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べて極めて大きく改善した（[図 2.5-6](#)）。LDL-c が 130 mg/dL (3.4 mmol/L)

未満となった被験者は、プラセボ群で 30 例中 2 例（7%）であったのに対し、SBC-102 群では 36 例中 13 例（42%）と多かった。

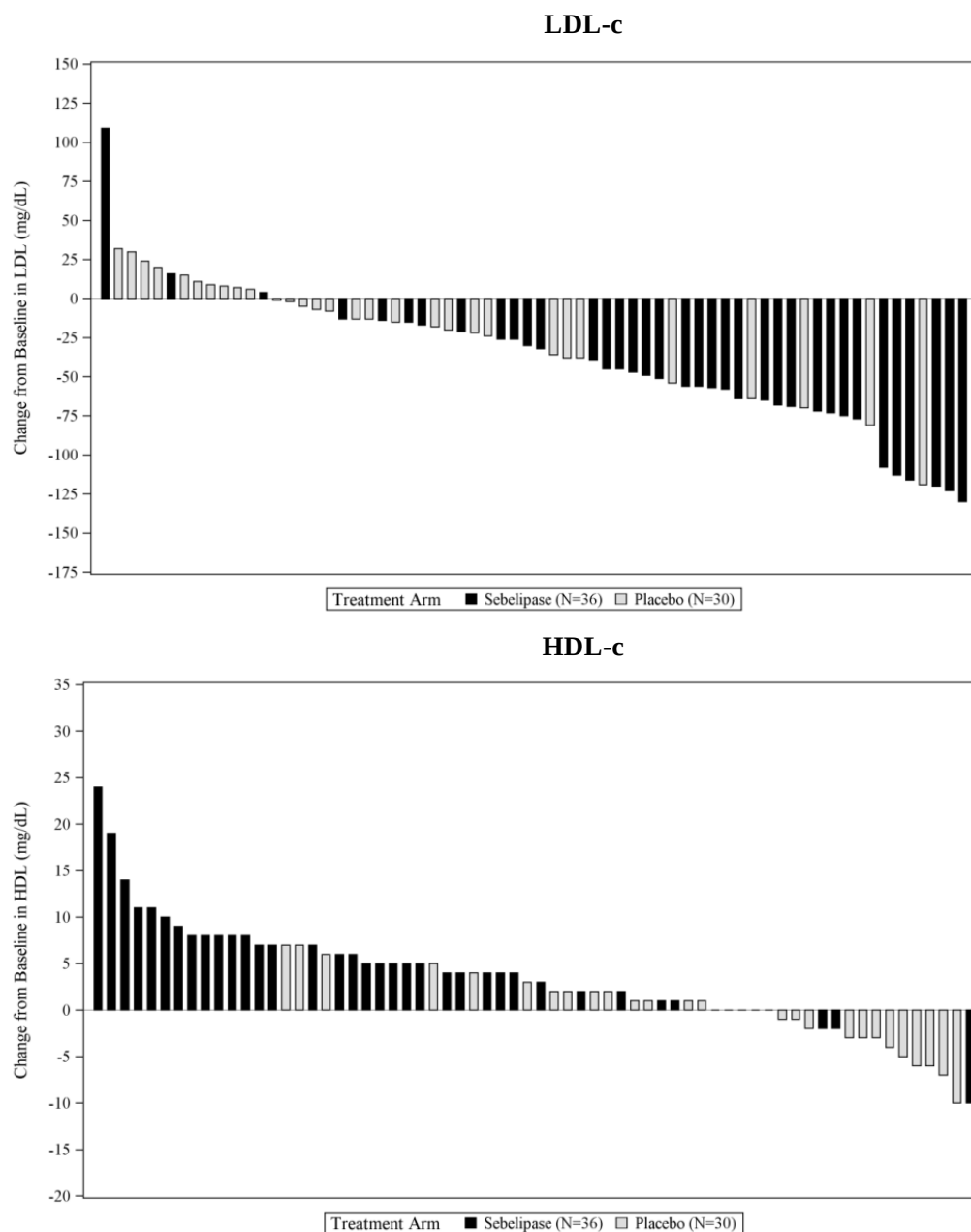


図 2.5-6 被験者ごとの、二重盲検期の最終評価時までの LDL-c 及び HDL-c のベースラインからの変化量の Waterfall プロット (LAL-CL02 試験)

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Figure 14.2.13.13、Figure 14.2.13.14

HDL-c = high density lipoprotein cholesterol; LDL-c = low density lipoprotein cholesterol

Note: One subject in the sebelipase alfa-treated group was a notable outlier with a marked increase in LDL-c at the end of the double-blind period. This subject had a deviation in the time window for serum lipid sampling between Weeks 18 and 20, and had a marked reduction in LDL-c at Week 22 (LAL-CL02 試験 CSR Listing 16.2.6.2)

二重盲検期にプラセボを投与され、非盲検期に本剤の投与へ切り替えられた被験者（二重盲検期のプラセボ群）でも、同様に LDL-c の一時的な上昇の後に速やかな低下が認められ、同時に HDL-c も改善した。二重盲検期に SBC-102 を投与された被験者（二重盲検期の SBC-102 群）では、非盲検期に LDL-c は更に低下した。

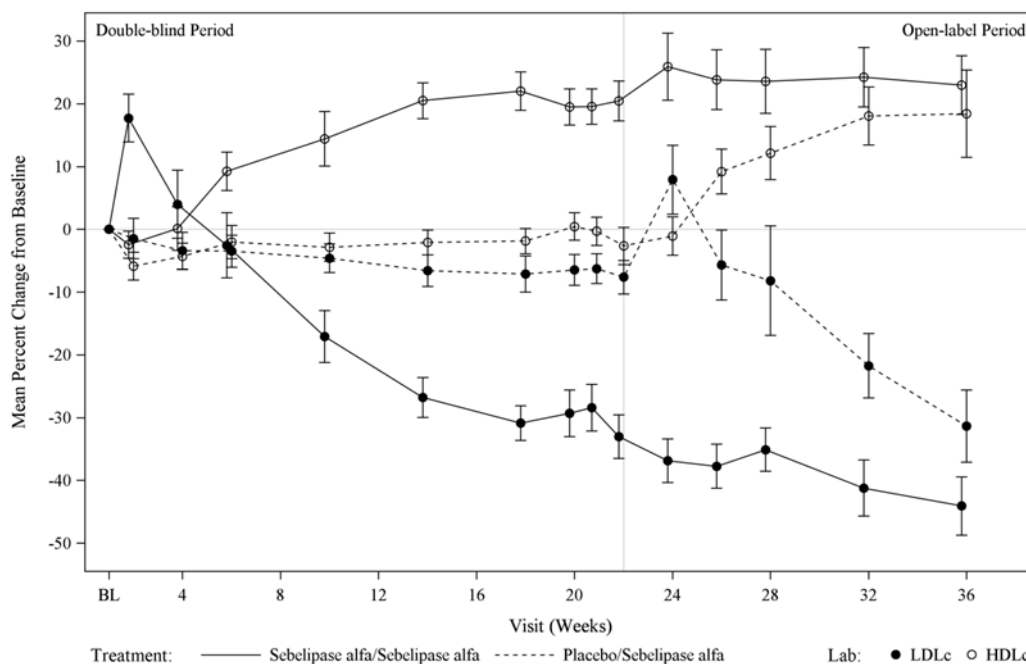


図 2.5-7 LDL-c 及び HDL-c のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移
[FAS（二重盲検期）、継続投与期解析対象集団（非盲検期）、LAL-CL02 試験]

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Figure 14.2.11.14OL

HDLc = high-density lipoprotein cholesterol; LDLc = low-density lipoprotein cholesterol

Sebelipase alfa/sebelipase alfa: subjects randomised to sebelipase alfa; Placebo/sebelipase alfa: subjects randomised to placebo who were crossed over to sebelipase alfa after the 20-week double-blind treatment period.

Note: Visits for a treatment sequence are presented if ≥ 5 subjects have data available.

Note: As the Baseline value in this figure (Week 0) is 0%, the initial increase is demonstrated by the mean percent increase from Baseline of 18% in the sebelipase alfa group at Week 2 and of 16% in the placebo/sebelipase alfa group at Week 24.

LAL-CL01/LAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験の成人では、投与開始後 4 週間の間にコレステロール及びトリグリセリドの上昇がみられた（表 2.5-8）。LAL-CL01 試験の投与終了後 9～28 週に LAL-CL04 試験で投与再開した被験者では、週 1 回投与した最初の 4 週間に同様の変化が再びみられた（LAL-CL04 試験 CSR Table 14.4.3.1.1）。これらパラメータの上昇の程度は、LAL-CL02 試験に比べて LAL-CL04 試験で大きく、この理由として LAL-CL02 試験に比べて LAL-CL01/LAL-CL04 試験で投与頻度や評価頻度が多かったことが考えられた。LAL-CL04 試験のデータカットオフ時点で 104 週目

のデータが得られた被験者全7例で、LDL-cのLAL-CL01試験のベースラインからの低下、HDL-cの上昇及びトリグリセリドの低下がみられた（LAL-CL04試験CSR in text Table 14）。

AST及びALTと同様に、LAL-CL01試験の投与終了後からLAL-CL04試験の投与開始までの投与を行わない期間（9～28週間）に、LDL-cの最低値からの上昇及びHDL-cの最高値からの低下がみられ、これらはLAL-CL01試験での最終投与から4週間以内に認められた。このことから、本剤の臨床効果のモニタリングにおけるこれらの生化学的パラメータの有用性を裏付け、投与継続の必要性を強調している。

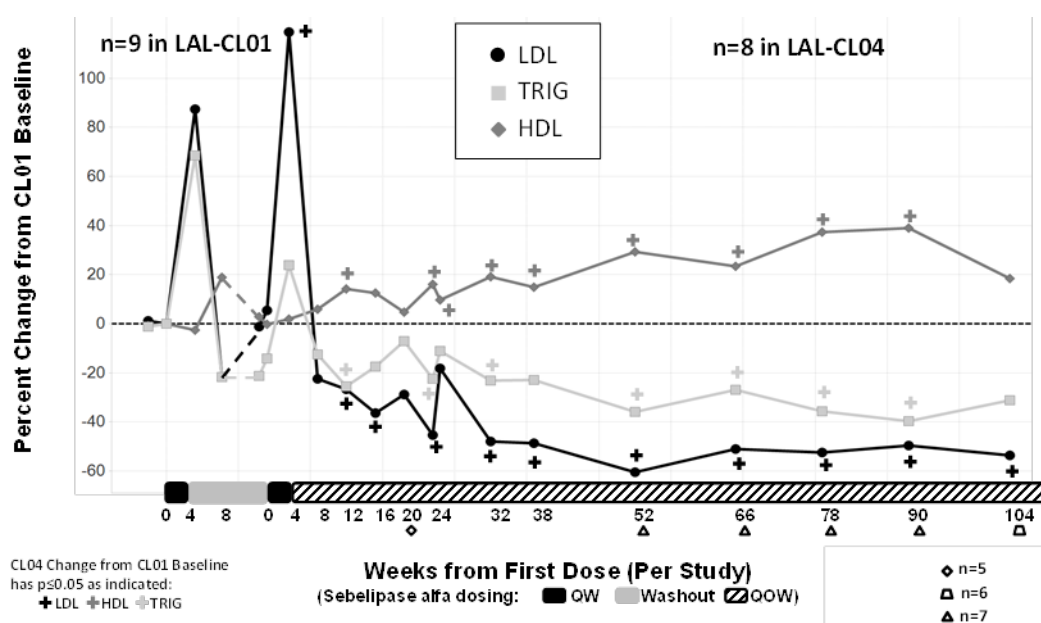


図 2.5-8 血清脂質のLAL-CL01試験のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移
(LAL-CL01試験及びLAL-CL04試験)

Source: LAL-CL04試験CSR (5.3.5.2.1) Table 14.4.3.3.1

HDL = high density lipoprotein cholesterol; LDL = low density lipoprotein cholesterol; qw = once weekly; qow = once every other week; TRIG = triglycerides

Note: All 1-week-post-infusion laboratory data are presented 1 week after the Week 24 visit. Subjects were allowed to schedule this additional visit at Week 25, Week 27, or Week 29.

LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験の乳児では、複数の要因による脂質の変動が予想された。脂質の変動をもたらす要因として、食事因子、血液検体が絶食下で採取されないことが多いこと、栄養補助の変更が考えられ、特に顕著な変化をもたらすものとしてトリグリセリド上昇を引き起こすことが既知の非経口栄養が考えられた。更に、栄養失調及び衰弱に至る併発性吸収不良が影響する可能性があることから、LAL 欠損症における血清脂質の解釈は複雑となる。

脂質の変動をひき起こすこれらの要因が考えられたが、本剤投与開始後、LDL-c は生存した被験者の大部分（5/6 例）で低下し、ベースライン時（又は最初の評価時点）に LDL-c が異常値であった 2 例はいずれも正常化した（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.3.6.3）。4 例で 1 週目に LDL-c の一過性の上昇がみられ、これは既に示した SBC-102 の作用機序と一致した。4 例のうちの 3 例は LDL-c が正常化（又は正常範囲を下回る値に低下）し、残りの 1 例はベースライン時に LDL-c が正常範囲内であり、その後も大部分の評価時点で正常範囲内であった（LAL-CL03 試験 CSR 10.1.2.5 項）。4 週目以降生存した被験者 6 例のうち、ベースライン時に総コレステロールが異常値であった 2 例は、本剤の投与により正常化した。ベースライン時（又は最初の評価時点）に高トリグリセリド血症であった 4 例のトリグリセリドは、変動がみられたものの本剤投与により複数の評価時点で正常範囲内となった。更に、HDL-c はベースライン時及びベースライン後の結果が得られた 4 例で、2 週目までに上昇した。

概要

本剤の投与により、LAL 欠損症に関連する脂質異常症が著しく改善した。小児及び成人では、LDL-c、non-HDL-c 及びトリグリセリドの有意な低下並びに HDL-c の上昇がみられた。小児及び成人におけるこれらの脂質プロファイルの改善は、疾患スペクトラム全体において心臓血管疾患のリスクを減少させることが期待される。また、LAL-CL02 試験においてプラセボ投与から本剤投与へ移行した被験者でも同様の効果がみられたことから、このような効果は実際に酵素補充療法によるエビデンスが示された。重要な点として、二重盲検期に本剤の投与を受けた被験者では、非盲検期に LDL-c 及び HDL-c への治療効果が維持されただけでなく、値の持続的な改善がみられた。これらの結果は、LAL-CL04 試験と一致していた。LAL-CL04 試験では、より長期間の投与により本剤の効果が長期的に持続されたことに加え、LDL-c 及び HDL-c に時間依存的な改善がみられた。乳児では、データが限られていたものの、トリグリセリドの低下及び HDL-c の上昇がみられ、脂質異常症の改善が認められた。

結論として、本剤の投与は、LAL 欠損症患者で一般的にみられる脂質異常症を改善させた。脂質異常症は加速性アテローム性動脈硬化症に関連しており、加速性アテローム性動脈硬化症は小児及び成人で顕著で、無治療であった場合には病態が進行する。脂質異常と加速性アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患合併症の関連リスクは、広義の LAL 欠損症患者集団における罹患率及び死亡率に寄与し得る重要な臨床転帰である。一方乳児では、疾患の根本的原因に作用する酵素補充療法等の非投与下では、重度の成長障害及び／又は急速進行性の肝障害が引き続き早期死亡の主な原因となっている。

2.5.4.4.5. 成長の改善及び体重増加の評価

LAL 欠損症の乳児において、本剤投与により成長改善がみられた。体重に対し速やか（投与開始後 4 週間以内）に好ましい効果がみられた。

LAL-CL03 試験では、結果が得られた乳児全 8 例で、ベースライン時に、出生時から成長の減速が認められた。試験への組入れ時点では、年齢別体重のパーセンタイル値の中央値は 3% であった（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.2.3）。4 週目以降に生存した被験者全 6 例で、年齢別体重のパーセンタイル値の速やか、かつ著しい改善が認められた（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.9.5.1）。年齢別体重のパーセンタイル値の平均値は、ベースライン時（13%）から 2 週目（9%）に減少したが、その後は経時的に一貫して著しく改善し、4 週目の 12%（n = 6）から 48 週目の 30%（n = 4）に増加した（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.2.3）。

これらのデータは、自然史研究の乳児における結果とは対照的である。自然史研究では、大多数の患者で年齢別体重のパーセンタイル値は経時的に速やか、かつ著しく減少した。初回のチャート報告と比較し、年齢別体重のパーセンタイル値の平均値は LAL 欠損症の診断日までに 26%減少し、死亡前の最終体重測定までに 31%減少した（LAL-1-NH01 試験 CSR 追補 Table 6.2、Table 6.2.1 及び Table 6.2.2）。

本剤の試験では、主に投与開始から 6 ヶ月の間に、すべての被験者で体重増加が一時的に減速した期間があった。本剤の投与期間に一時的な成長減速の期間がみられた被験者では、併存疾患（例：感染症、摂食障害、体液バランスの変化）が要因として挙げられた。生存した被験者 6 例中 5 例で、治験実施計画書で規定する年齢別体重の適切な改善がみられなかったため、用量を 3 mg/kg に増量した（LAL-CL03 試験 CSR in-text Table 15）。

データカットオフ時点までに、成長障害が確認され生存した被験者 5 例の年齢別体重のパーセンタイル値は、主な基準点がベースラインと比べて 2 つ改善した被験者が 1 例、3 つ改善が 2 例、4 つ改善が 1 例及び 5 つ改善が 1 例であった（LAL CL03 試験 CSR Figure 14.3.9）。緊急

な医療処置を要する急速な疾患進行のために組み入れられた 1 例の被験者では、投与期間を通じて年齢別体重のパーセンタイル値は 75%超で維持された。

小児及び成人を対象とした試験（LAL-CL02 試験）では、成長の改善は有効性副次的評価項目に含められなかったが、身体測定学的データの収集は行われた。ベースライン時では成長障害のエビデンスがみられ、身長のパセンタイル値が 5%未満の被験者の割合は予測（5%）よりも高かった（12%）（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.3.1）。年齢 18 歳以下の SBC-102 群又はプラセボ群の被験者では、20 週目の身長及び体重のパセンタイル値にベースラインから顕著な変化はみられなかった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.6.2）。小児（18 歳以下）の成長に対する治療効果を判断するためには、より長期の追跡が必要と考えられる。

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験は成人を対象に実施したため、成長及び体重増加の評価は行わなかった。

以上の結果から、本剤の投与により、長期生存の改善に加えて、LAL 欠損症の乳児の成長が有意に改善し、成長に対する好ましい効果が速やかに（投与開始から 4 週間以内に）発現することが示された。

2.5.4.4.6. その他の有効性評価項目

上記の有効性評価項目に加えて、下記の評価においても、本剤による臨床的有益性が示された。

- 急速進行性の症状を有する乳児における血液学的パラメータの改善
 - LAL-CL03 試験で、輸血を実施しない条件でヘモグロビンの正常化（TFHN）の短期的改善が評価された 6 例中 5 例（83%）で、データカットオフ時点より前に TFHN を達成した〔すなわち、これらの被験者では、最低 4 週間、ヘモグロビンが一貫して年齢で補正した正常範囲下限（LLN）を上回り、この期間を通して又はこの期間の最初のヘモグロビン測定前の 2 週間に輸血は行われなかった〕（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.2.8、Listing 16.2.6.1）。
 - 上記の 5 例のうち 2 例は、TFHN 達成が持続した（すなわち、これらの被験者では 6 週目に輸血が行われず、ヘモグロビンが 8 週目から少なくとも 13 週目まで年齢で補正した LLN を下回らなかった）（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.2.8）。
- LAL-CL03 試験で生存した被験者 6 例中 5 例の乳児では、全例が投与開始時に入院していたが、データカットオフ時点では外来にて本剤の投与を受けていた。また当時ロ

ジスティックな理由で入院にて投与を受けていた残り 1 例の被験者は、2014 年 8 月初旬に退院した（社内データ）

- 本剤の投与期間中に、フェリチン及び高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）を含む炎症の血清マーカーの減少が認められた。
 - LAL-CL04 試験では、hsCRP の平均値は LAL-CL01 試験のベースライン時の 2.3 mg/L から 104 週目の 1.1 mg/L に減少し、血清フェリチンの平均値はベースライン時の 227 µg/L から 104 週目の 139 µg/L に減少した（LAL-CL04 試験 CSR Table 14.4.5.1）。
 - LAL-CL03 試験の乳児では、血清フェリチンは、本剤の投与開始後に速やかに、かつ著しく減少した。データが得られた 4 例において、1 週目に血清フェリチンは減少し、変化量の範囲は-72.0～-6934.0 µg/L であった（変化量の中央値：-122.0 µg/L）。6 週目に血清フェリチンは更に減少し（変化量の中央値：-269.3 µg/L、n=3）、その後は 2 例以上でデータが得られた最終評価時である 60 週目まで、血清フェリチンは比較的安定した値を維持した（LAL-CL03 試験 CSR Table 14.2.2.7.1）。4 週目以降に生存した被験者全 6 例で、投与期間中に血清フェリチンが顕著に減少し、ベースライン時に高値であった全 4 例の血清フェリチンが正常化した。

2.5.4.4.7. 部分集団における本剤の有効性評価

LAL 欠損症の病態は、乳児と小児及び成人との間に大きな違いがあることから、部分集団の有効性解析では小児及び成人の違いを詳細に検討した。LAL-CL02 試験で年齢、性別、人種、ベースラインの肝機能検査値、ベースラインの血清脂質及び脂質低下薬の使用の有無に基づく部分集団について、有効性の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析を行った。遺伝子型の影響及び肝生検での肝硬変の有無の影響も検討した。これらの詳細を LAL-CL02 試験 CSR の 10.9 項に、概要を 2.7.3 の 3.3 項に示す。

2.5.4.4.7.1. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の有効性

有効性主要評価項目である ALT の正常化及び、有効性副次的評価項目の解析により、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団のすべてで本剤の効果が示された。

本剤の有効性には、性別、人種、民族又は遺伝子変異カテゴリによる臨床的に意味のある差はみられなかった。無作為割付け時の年齢別の有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析

では、すべての年齢カテゴリにおいてプラセボに対して本剤の効果が示され、概して、12 歳未満の被験者と比べて 12 歳以上の被験者で投与効果が大きかった。臨床試験には、65 歳以上の被験者は含まれておらず、これらの被験者における反応が若年被験者の反応と異なるかは不明である。

ベースラインの疾患特性に部分集団間でいくつかの差はみられたが、ALT、肝臓容量、肝硬変の有無、LDL-c 又は脂質低下薬の使用の有無を含む各部分集団の有効性評価項目の結果により、本剤はこれらの部分集団において広範な疾患関連異常の改善に有効であることが示された。

2.5.4.4.7.2. 用量・用法別の有効性

広範な患者集団において、本剤は 1 mg/kg の隔週 1 回投与で十分であるが、急速進行性の症状を有する乳児には、週 1 回投与が必要である。

本剤は、1 mg/kg の隔週 1 回の点滴静脈内投与が推奨される。急速進行性の症状を有する乳児では、1 mg/kg の週 1 回の点滴静脈内投与が推奨される。臨床試験では、急速進行性の症状を有した乳児には、3 mg/kg の週 1 回投与まで、用量を増量した。

本剤の用量・用法の選択に関する考察の詳細は、[2.7.3 の 4 項](#)に示す。本剤の用量・用法が有効性に及ぼす影響についての考察を以下に示す。

乳児における有効性に及ぼす用量・用法の影響

LAL-CL03 試験では、乳児に最初の 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 ヶ月目及びその後 20 ヶ月目までに、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。[2.5.4.4 項](#)に、急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児に対する本剤の有効性について、詳細を示す。

LAL-CL03 試験では、1 例を除くすべての被験者で初回投与量は 0.35 mg/kg の週 1 回投与であり、本剤の投与を 4 回を超えて受けた被験者ではその後に 1 mg/kg、更に 3 mg/kg へ用量が増量されたため、乳児における正式な用量-反応解析は実施しなかった。1 例では一時的使用承認のもと、低用量で投与を開始したが、この 1 例以外のすべての被験者では 1 mg/kg への増量は、治験実施計画書に従い同時期（2 回の投与以降）に行われた。しかしながら、3 mg/kg への用量

漸増は、投与効果に基づく時期に行われ、被験者ごとに異なっていた。個別の反応データのメディカルレビューにより、1 mg/kg の週 1 回投与によって、疾患の安定化及びいくつかの疾患関連異常値の改善は達成するものの、いくつかの臨床転帰への反応は、それよりも高用量で改善すると考えられる。すべての被験者が 0.35 mg/kg 以下の用量で週 1 回投与された 1 週目に、肝機能関連の生化学的検査値の改善が認められたのに対して、年齢別体重の改善は遅く、許容される期間内に最適な反応を達成するためには、被験者によってはより高用量である 3 mg/kg の週 1 回投与を必要とした。1 例の被験者では、3 mg/kg の週 1 回投与後に達成した年齢別体重において、*in vitro* の検査結果により中和抗体が関連した懸念があったため、更に 5 mg/kg の週 1 回投与へと増量を行った。しかしながら、成長に影響すると考えられる更なる交錯因子も存在していた。

データカットオフ時点に、1 例の被験者で 2 年以上実施していた週 1 回投与を隔週 1 回投与に変更した。3 mg/kg の隔週 1 回投与を約 8 ヶ月実施した後に ALT 及び AST が増加（更に血清脂質が一時的に増加）し、再び週 1 回投与に変更した。週 1 回投与への変更から 6 週間以内に、これらのトランスアミナーゼは改善した。これらの結果から、急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児では、いくつかの標的臓器の疾患管理を十分に維持できる *in vivo* の酵素活性に達するためには、週 1 回の投与が必要であると考えられた。

以上により、急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児では、本剤の開始用量は 1 mg/kg の週 1 回投与とし、疾患に関連する異常値の持続状況に応じて、更に 3 mg/kg の週 1 回投与までの増量が推奨される。

小児及び成人における有効性に及ぼす用量・用法の影響

LAL-CL01 試験では、本剤 0.35、1 及び 3 mg/kg の用量の週 1 回の 4 週間投与はいずれも生物学的活性を有することが、ALT 及び AST の減少及び血清脂質の初期の増加とそれに続く脂質異常症の改善によって示された。肝機能関連の生化学的検査値及び血清脂質値の改善は、それぞれ 2 週間及び 4 週間以内にみられ、本剤の投与を中止することにより可逆性がみられた（[図 2.5-4](#) 及び [図 2.5-8](#)）。LAL-CL04 試験では週 1 回投与の再開後に、LAL-CL01 試験でみられた血清生化学的検査値の改善が再度みられ、1 mg/kg 及び 3 mg/kg の週 1 回投与から隔週 1 回投与への変更後も 104 週まで維持されたことが、本剤の最初の長期有効性評価の結果として示された（[図 2.5-4](#) 及び [図 2.5-8](#)）。

LAL-CL02 試験の小児及び成人では、投与期間を通して本剤 1 mg/kg の用量で隔週 1 回投与され、解析のためのデータカットオフ時点より前に、それ以上の用量への増量は報告されなかつ

た。2.5.4 項に記載したとおり、本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与する用量・用法は、血清トランスアミナーゼの正常化、脂質異常症の改善及び肝脂肪量の減少を含む広範な疾患関連異常値の改善においてプラセボより有効性が高かった。これらの改善は、二重盲検期に本剤の投与を受けた被験者において、非盲検期も維持され、二重盲検期にプラセボの投与を受けた被験者においても、本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与に変更後に、同様の傾向の反応が観察された。

なお、申請データカットオフ時点以降に、6 例が 3 mg/kg 隔週 1 回投与に増量された。この 6 例の中に、日本人 1 例が含まれており、血清脂質に関する臨床検査値の改善が確認されている。これらのデータから、LAL 欠損症の小児及び成人には、1～3 mg/kg の隔週 1 回投与の用量・用法が推奨される。

2.5.4.4.7.3. 抗薬物抗体の状況別の有効性

本剤の試験における全般的な免疫原性は、その他の多くの酵素補充療法の結果と比べて低いと考えられる。ただし、小児及び成人に比べ乳児の免疫原性が高いことが確認されている。セロコンバージョンを示した少数の被験者のうち、確認が必要ではあるが、耐受化がみられた。ADA が有効性パラメータに及ぼす影響はみられなかった。ただし、1 例の乳児において ADA の発現に関連した有効性の減弱がみられた。

その他の酵素補充療法と比べて、本剤では免疫原性が低いと考えられる（2.7.3 の 5.2 項、2.7.2 の 4.2 項）。

LAL-CL03 試験では、7 例中 4 例の被験者が投与開始後の少なくとも 1 回の評価で ADA 陽性であった。ADA 陽性とは、ELISA 法を用いたスクリーニング試験で陽性であり、更に depletion ELISA 法で陽性が確認される場合と定義された。ADA が発現した被験者の大部分で、投与開始から 2 ヶ月以内に ADA が認められた（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.8.10）。最初に ADA 陽性となった時点の本剤投与は、3 例で 1 mg/kg 週 1 回投与、1 例で 3 mg/kg 週 1 回投与であった。3 例では ADA 陽性が 2 回以上続けて認められ、他の 1 例では、陽性の結果が 1 回得られた後は陰性であった。ADA 陽性が 2 回以上続けて認められた被験者全 3 例で、投与の継続により最大抗体価の減少がみられ、3 例中 2 例ではデータカットオフ時点より前の最終評価時に ADA は陰性であった。ADA が陽性であった 2 例の被験者では、*in vitro* にて LAL 酵素活性及び LAL の細胞取込みを阻害する中和抗体が陽性を示し、そのうち 1 例は最終評価時に ADA 陰性であった。

ADA が陽性であった 4 例の被験者の臨床反応データのメディカルレビューにより、1 例の被験者で認められた中和抗体が、その他の併発症とともに、本被験者で成長率が効果不十分となっ

た寄与因子であることが示唆された。本被験者のその他の臨床的評価項目では、ADA 発現による影響はみられなかった（2.7.3 の 4.3.2 項）。ADA が陽性であった他の 3 例の被験者のうち、中和抗体が認められた 1 例では、ADA の発現と同時期に臨床的評価項目の反応の喪失は認められなかった。

LAL-CL02 試験では、二重盲検期に本剤を投与された 36 例中 35 例の ADA を評価した。5 例（14%）に ADA 陽性が 1 回以上認められた。5 例のうち 1 例は日本人（被験者番号 被験者1*）であった（LAL-CL02 試験 CSR 11.4.4.1 項）。ADA を発現したこれらの被験者では、投与開始から 3 ヶ月以内に ADA が認められた（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.4.2OL）。5 例の被験者では、中和抗体の発現はなかったが、1 例では、12 週目に細胞取り込み阻害が、検査のカットポイント値をごくわずかに上回った値であった（ISS [5.3.5.3.1] Sample Analysis Report LAL-CL02）。本被験者のそれ以外の時点の検体における細胞取り込み阻害は陰性であったため（20 週目及び 28 週目を含む）、本件は単発的な偽陽性であった可能性が考えられる。全般的に、ADA の抗体価は低く、非持続性であった。3 例の被験者は 1 時点でのみ陽性であり、2 例は複数の時点で陽性であった。いずれかの評価時期に ADA 陽性であった全 5 例で、データカットオフ時点より前の最終評価時に ADA 陽性であった被験者はいなかった。ADA が陽性であった 5 例の有効性の結果を検討したところ、二重盲検期の最終評価時の ALT、AST 及び LDL-c は全 5 例でベースラインから減少した。したがって、ADA 陽性被験者においても、本剤の効果のエビデンスが認められた。

LAL-CL01 試験では、組み入れられた 9 例の被験者のすべての検体、及び LAL-CL04 試験の 8 例中 7 例のすべての検体が ADA 陰性であった。LAL-CL04 試験の 1 例の被験者では、事前に規定された ADA のカットオフ値を上回り、ADA 陽性であった。ADA 陽性は、4 週目の検査 1 回のみであり、これに伴う血清トランスアミナーゼ又は脂質の顕著な変化はみられなかった。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 緒言

2.5.5.1.1. 非臨床試験の安全性の概要

本剤においては、一連の非臨床薬理、毒性及びトキシコキネティクス試験が実施され、詳細な検討が行われている。これらの試験結果の概要を、非臨床試験の概括（2.4）に示す。

50 mg/kg までの用量の本剤の安全性薬理試験では、Sprague-Dawley (SD) ラットの中樞神経系及び呼吸器系、並びにカニクイザルの QT/QTc 延長を含む心臓血管パラメータに対して、本剤投与による影響はみられなかった。

本剤の非臨床一般毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果では、SD ラット、カニクイザル（幼若サルを含む）及びニュージーランドホワイトラビットにおいて極めて優れた安全性プロファイルが示された。カニクイザルでは 4 週間の投与後の無毒性量（NOAEL）は 50 mg/kg [ヒト等価用量（HED）は 16.1 mg/kg であり、臨床用量である 3 mg/kg の 5.4 倍] であり、6 カ月間の投与後では 1 回の投与あたり 30 mg/kg（HED は 9.7 mg/kg で、臨床用量である 3 mg/kg の 3.2 倍）であった。非臨床生殖発生毒性試験から、本剤には胎児の成長、生存又は形態に対する明らかな影響はなく、催奇形性は示されなかった。

2.5.5.1.2. 安全性のモニタリング及び有害事象の予防、軽減又は管理法

本剤は蛋白由来の薬剤であり、天然のライソゾーム酵素と同じアミノ酸配列を有する。その他のライソゾーム蓄積疾患に対する関連する酵素補充療法の承認薬での幅広い臨床経験から、主要な有害事象は過敏症反応及び ADA の発現に関連すると予測された。いずれの治験実施計画書でも過敏症に対する予防目的の投与を必須としておらず、試験期間中、被験者は本剤の投与前に予防薬のルーチン投与は受けなかった。LAL-CL02 試験では、投与群あたり 2 例ずつ合計 4 例の被験者が治験薬投与前に予防目的の薬剤（アセトアミノフェン／パラセタモール及び／又は抗ヒスタミン薬）の投与を受けた（LAL-CL02 試験 CSR 11.3.3.1 項）。更に、LAL 欠損症の被験者ではライソゾーム脂質が著しく蓄積しており、本剤投与後に遊離コレステロール、遊離脂肪酸及びグリセロールが急速に放出される可能性があることから、血中の脂質が一時的に増加する可能性が考慮された。

本剤投与の安全性を裏付けるための各臨床試験の要約を、2.7.4 の 1.1.3 項に示す。すべての試験で、本剤の投与の安全性に関する詳細な評価がなされた。すべての試験で標準的な安全性評価として、理学的検査（バイタルサイン、身長及び体重）、12 誘導心電図並びに、血液学的検

査、生化学的検査、肝機能検査、脂質パラメータ及び妊娠検査（必要な場合）を含む臨床検査、更に有害事象及び併用薬の使用が検討された。これらの安全性評価に加え、IAR の発現について詳細に観察した。

試験期間中の特定の事象の管理又は軽減に関しては、その他の酵素補充療法の場合と同様、予測できない重度の過敏症反応に対応できるよう、過敏症反応に対する治療薬及び設備を緊急使用することを可能とした。忍容性が不良な場合には、特に IAR の発現に対して用量を減量することができた。最低用量（0.35 mg/kg）の投与を受けた被験者で忍容性が不良であった場合には、治験薬投与の中止を認めた。本剤はトランスジェニックニワトリ発現系の卵白由来であるため、卵に対する過敏症がある患者は臨床試験から除外された。

2.5.5.1.3. 申請に含まれる安全性データ、データの統合及び解析の概括

安全性は、治験薬への曝露、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び併用薬に関するデータの解析により評価した。曝露の影響について評価するために、事象発現時の用量及び発現までの期間（事象発現時における投与の期間）（有害事象のみ）ごとにこれらの安全性の結果を示した。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析も実施した。ADA は生物製剤の安全性に影響する可能性があることから、ADA が本剤の安全性に及ぼす影響についても探索的に検討した。「臨床的安全性」（2.7.4）で本剤の安全性の全評価について示す。

本剤の安全性の評価に用いた主要な試験は、乳児を対象に実施した試験（LAL-CL03 試験）、小児及び成人を対象に実施した試験（LAL-CL02 試験）、第 1/2 相試験（LAL-CL01 試験）並びにその継続試験（LAL-CL04 試験）であった。表 2.5-3 にこれらの試験の概要を示した。投与期間、用量及び対照群の選択等の重要なデザインの特性の概要は、2.5.1.4 項に示した。

安全性に関する統合解析の要件に従い、個別の試験では認められなかった安全性に関する徴候を検討するため、4 試験の蓄積した安全性データを評価した。すべての被験者を対象とした探索的な解析は、重要な安全性評価として価値がある可能性は考えられるが、疾患スペクトラムによって疾患進行の速度、合併症の頻度、疾患管理のための侵襲的処置の必要性が著しく異なることから、このような解析は LAL 欠損症の治療においては限界がある。

臨床的安全性に関する主な結果を、試験別及び統合データ（安全性統合解析対象集団）として示す。ただし、LAL-CL03 試験の乳児のように、一部のカテゴリの被験者数が少ないこと及び対象集団によって用法用量が異なっていたことなど、試験デザインがそれぞれ異なっていたことから統合解析には限界があることを認識する必要がある。このような限界がある中で、安全性に関する最も重要な知見は、被験者全体のうちの多く（66 例）が組み入れられた、小児及び

成人を対象とした無作為化プラセボ対照試験（LAL-CL02 試験）をはじめとする個別の試験結果から得られたものである。このプラセボ対照比較試験の評価は、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値及びバイタルサインの変化を含むその他の安全性所見と本剤との関連性を評価するうえで、最も確実な方法である。

主要な 4 試験のデータに加えて、LAL-CL06 試験、LAL-CL08 試験及びコンパッションネートユースの被験者における、死亡、重篤な有害事象及び重症度が中等度又は高度の IAR に関する安全性データの概要を 2.7.4 の 7 項に示す。

2.5.5.2. 被験者の内訳

乳児、小児及び成人の LAL 欠損症患者における本剤の安全性の主要評価は、この臨床プログラム全体で本剤の投与を受けた乳児 9 例、小児 47 例及び成人 28 例の合計 84 例のデータに基づく。それぞれの試験のデータカットオフ時点（表 2.5-4）で、79 例（94%）が投与を継続していた。LAL-CL03 試験の死亡例 3 例（2.5.4.2.1 項）並びに LAL-CL02 試験（2.5.4.2.2 項）及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験（2.5.4.2.3 項）で投与中止となった各 1 例の合計 5 例が投与を中止していた。

2.5.5.3. 曝露状況

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、大多数（59/84 例、70%）はデータカットオフ時点（2014 年 9 月 8 日）で本剤の投与期間が 12 週間以上であり、42%（35/84 例）は 26 週間以上（6 ヶ月）であった（ISS [5.3.5.3.1] Table 1.9C）。また、15 例（18%）ではデータカットオフ時点で本剤の投与期間が 52 週間以上（1 年）であり、このうち 9 例（11%）が 104 週間以上（2 年）であった。

臨床プログラム全体で、本剤は 0.35 mg/kg から 5 mg/kg の用量で週 1 回又は隔週 1 回投与された。84 例の被験者に合計 1712 回投与され、これには LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験の小児及び成人 75 例への投与 1250 回、LAL-CL03 試験の乳児 9 例への投与 462 回が含まれた（ISS Table 1.9C）。小児及び成人では、最も多かった投与方法は 1 mg/kg 隔週 1 回投与であり（1009/1250 回、81%）、LAL-CL02 試験では、二重盲検期を終了し非盲検期に移行した場合には、患者の脂質の低下の状態によって 3 mg/kg 隔週 1 回投与までの増量が認められた。LAL-CL03 試験の乳児では、大部分が 3 mg/kg 週 1 回投与であり（278/462 回、60%）、その他 1 mg/kg 週 1 回投与が 141 回（31%）であった。5 mg/kg 週 1 回投与での投与は、1 例の乳児における 8 回の投与のみであった。

2.5.5.4. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

LAL-CL03 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の概括は [2.5.4.3 項](#) に示した。安全性統合解析対象集団のうち、52% (44/84 例) が男性であり、大部分が白人 (68/84 例、81%) 及び非ヒスパニック系 (71/84 例、85%) であった。安全性統合解析対象集団における本剤の初回投与時の年齢の中央値は 13.6 歳 (範囲 0.1~59.3 歳) であった。安全性統合解析対象集団 84 例の初回投与時の年齢は、生後 6 ヶ月未満が 9 例 (11%)、2 歳以上 12 歳以下が 24 例 (29%)、12 歳超から 18 歳未満が 23 例 (27%) 及び 18 歳以上が 28 例 (33%) であった (ISS Table 1.1.3a)。

2.5.5.5. 比較的良好にみられた有害事象

乳児、小児及び成人を対象とした臨床開発プログラム全体において、本剤の良好な安全性プロファイルが示された。最もよくみられた有害事象は、胃腸障害、頭痛、発熱／体温上昇及び上気道の徴候及び症状であった。大部分の有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、本剤投与との因果関係は否定された。

2.5.5.5.1. よくみられた治験薬との因果関係を問わない有害事象

試験別及び安全性統合解析対象集団における比較的良好にみられた TEAE の概括については [2.7.4 の 2.1.1 項](#) に示す。試験別の概要を以下に示す。

2.5.5.5.1.1. 乳児におけるよくみられた治験薬との因果関係を問わない有害事象

乳児 (LAL-CL03 試験) で高頻度 (3 例以上に発現) に認められた TEAE を [表 2.5-11](#) に示す。LAL-CL03 試験では被験者数が少なかったため (9 例)、3 例以上に発現した TEAE を表に示した。LAL-CL03 試験で報告されたすべての TEAE は CSR (LAL-CL03 試験 CSR Table 14.3.1.3) を参照。

LAL-CL03 試験に組み入れられた全 9 例の乳児に 1 件以上の TEAE が発現した。LAL-CL03 試験で高頻度に認められた TEAE は、嘔吐及び下痢 (各 6 例、67%)、発熱／体温上昇及び鼻炎 (各 5 例、56%)、貧血 (4 例、44%)、咳嗽、カテーテル留置部位感染／医療機器関連感染、おむつ皮膚炎、鼻咽頭炎及び蕁麻疹 (各 3 例、33%) であった。

表 2.5-11 高頻度（3 例以上に発現）に認められた TEAE の発現例数及び発現率
（LAL-CL03 試験、安全性解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	安全性解析対象集団 (N=9) n (%)
Any treatment-emergent adverse event	全有害事象	9 (100)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	
Vomiting	嘔吐	6 (67)
Diarrhoea	下痢	6 (67)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	3 (33)
Urticaria	蕁麻疹	3 (33)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	
Rhinitis	鼻炎	5 (56)
Catheter site or Device related infection ^a	カテーテル留置部位感染／医療機器関連感染 ^a	3 (33)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (33)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	
Pyrexia/Body temperature increased ^a	発熱／体温上昇 ^a	5 (56)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	
Anaemia	貧血	4 (44)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Cough	咳嗽	3 (33)

Source: LAL-CL03 試験 CSR (5.3.5.2.2) Table 14.3.1.3、Listing 16.2.7.1

a Combined preferred terms; subjects who reported more than 1 event coded to these terms are counted only once.

3 例にカテーテル又は中心静脈ラインの使用に関連する感染、1 例にブドウ球菌性敗血症が発現した。これらの事象は、いずれも重篤であり、治験薬との因果関係が「多分関連なし」又は「関連なし」と判断された（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.7.1）。これらの事象はいずれも投与初期に報告されており、これらの被験者の試験開始時の状態が不良であったことによるものと考えられる。

2.5.5.5.1.2. 小児及び成人におけるよくみられた治験薬との因果関係を問わない有害事象

小児及び成人（LAL-CL02 試験）で高頻度（3 例以上に発現）に認められた TEAE を表 2.5-12 に示す。

LAL-CL02 試験の二重盲検期では、SBC-102 群の 86% (31/36 例) 及びプラセボ群の 93% (28/30 例) の被験者に 1 件以上の TEAE が発現した。二重盲検期に SBC-102 群で非常によくみられた (発現率が 10%以上) TEAE は、頭痛 (SBC-102 群 28%、プラセボ群 20%)、発熱／体温上昇 (SBC-102 群 25%、プラセボ群 23%)、上気道感染 (SBC-102 群 17%、プラセボ群 20%)、下痢 (いずれも 17%)、口腔咽頭痛 (SBC-102 群 17%、プラセボ群 3%)、鼻出血 (SBC-102 群 11%、プラセボ群 20%)、上腹部痛及び下腹部痛を含む腹痛 (SBC-102 群 11%、プラセボ群 13%) 及び及び鼻咽頭炎 (SBC-102 群 11%、プラセボ群 10%) であった (表 2.5-12)。

表 2.5-12 二重盲検期に高頻度 (3 例以上に発現) に認められた TEAE の発現例数及び発現率 (LAL-CL02 試験、FAS)

SOC PT	器官別大分類 基本語	Sebelipase Alfa (N=36) n (%)	Placebo (N=30) n (%)
Any treatment-emergent adverse event	全有害事象	31 (86)	28 (93)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	10 (28)	6 (20)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Pyrexia/Body temperature increased ^a	発熱／体温上昇 ^a	9 (25)	7 (23)
Asthenia	無力症	3 (8)	1 (3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Diarrhoea	下痢	6 (17)	5 (17)
Abdominal pain, including upper and lower ^a	上腹部痛及び下腹部痛を含む腹痛 ^a	4 (11)	4 (13)
Constipation	便秘	3 (8)	1 (3)
Nausea	悪心	3 (8)	2 (7)
Vomiting	嘔吐	3 (8)	3 (10)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6 (17)	1 (3)
Epistaxis	鼻出血	4 (11)	6 (20)
Cough	咳嗽	3 (8)	3 (10)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (17)	6 (20)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (11)	3 (10)

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Table 14.3.2.2、Listing 16.2.7.1

a Combined preferred terms; subjects who reported more than 1 event coded to these terms are counted only once.

発現率がプラセボ群に比べ SBC-102 群で 5%超高かった TEAE は、頭痛及び口腔咽頭痛であった。すべての頭痛の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。頭痛はよくみられる有害反応であり、本剤でも頭痛が発現することは想定されるものであった。実際には、頭痛は一般的な集団でもよくみられる症状であるため、頭痛を有害反応として特定することは困難であると考えられる (Ferrari, 2011, *Handbook of Headache*)。本試験で報告された口腔咽頭痛の医師記載名はいずれも「喉の痛み」であり、いずれも 12 歳以下の被験者で発現した。注意すべき点として、口腔咽頭痛は、1 例を除き全例が 10 月から 4 月の間に北半球で発現した。咽頭痛は小児で発現率の高い事象として知られている。202 家族を調査した追跡調査では、急性の咽頭痛は小児で 100 人年あたり 33 件報告され、成人よりも小児でより高頻度に認められた (Danchin, 2007, *Pediatrics*)。

LAL-CL02 試験の非盲検期の安全性データは、二重盲検期と同様であった (LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.2.2OL)。

成人を対象とした LAL-CL01/LAL-CL04 試験では、それぞれの TEAE の発現率は全般的に LAL-CL02 試験より高く、疼痛関連の事象がより高頻度に認められたが、LAL-CL02 試験の安全性データと類似していた。本試験で高頻度に認められた TEAE は下痢、腹痛及び鼻咽頭炎 (各 56%、5/9 例)、悪心 (44%、4/9 例)、耳痛、上腹部痛、頭痛、背部痛及び筋肉痛 (各 33%、3/9 例) であった (ISS Table 1.2.2A)。

2.5.5.5.2. よくみられた治験薬と関連のある有害事象

2.5.5.5.2.1. 乳児におけるよくみられた治験薬と関連のある有害事象

乳児 (LAL-CL03 試験) で報告された治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率を表 2.5-13 に示す。

LAL-CL03 試験に組み入れられた乳児 9 例のうち 5 例 (56%) で治験薬と関連のある TEAE が発現した。高頻度に認められたのは、嘔吐及び発熱 (各 33%、3 例)、頻脈、蕁麻疹及び蒼白 (各 22%、2 例) であった。

表 2.5-13 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率
(LAL-CL03 試験、安全性解析対象集団)

SOC PT	器官別大分類 基本語	Subjects n (%)
Any treatment-related adverse event	全有害事象	5 (56)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	
Vomiting	嘔吐	3 (33)
Diarrhoea	下痢	1 (11)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (11)
Retching	レッチング	1 (11)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	
Pyrexia	発熱	3 (33)
Chills	悪寒	1 (11)
Extravasation ^a	溢出 ^a	1 (11)
Hyperthermia	高熱	1 (11)
Infusion site oedema ^a	注入部位浮腫 ^a	1 (11)
Cardiac disorders	心臓障害	
Tachycardia	頻脈	2 (22)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	
Urticaria	蕁麻疹	2 (22)
Vascular disorders	血管障害	
Pallor	蒼白	2 (22)
Hypertension	高血圧	1 (11)
Investigations	臨床検査	
Body temperature increased	体温上昇	1 (11)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (11)
Nervous system disorders	神経系障害	
Hypotonia	筋緊張低下	1 (11)
Psychiatric disorders	精神障害	
Agitation	激越	1 (11)
Irritability	易刺激性	1 (11)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Cough	咳嗽	1 (11)

Source: ISS (5.3.5.3.1) Table 1.2.5A

^a Based on the Sponsor's medical review, there is a lack of evidence to support that the TEAEs of extravasation and infusion site oedema were related to sebelipase alfa. Although the terms were assessed as related to study drug by the Investigator, Sponsor review determined that study drug effusion and subsequent local oedema, both reported in a single subject, were related to central line needle placement as confirmed by testing of venous access.

乳児で報告された TEAE のうち、発疹、くしゃみ及び湿疹は治験薬との因果関係を否定されたが、過敏症反応の可能性があると考えられた。IAR を含む過敏症反応と考えられる事象の考察を、[2.5.5.7.4 項](#)に示す。

2.5.5.5.2.2. 小児及び成人におけるよくみられた治験薬と関連のある有害事象

小児及び成人（LAL-CL02 試験、二重盲検期）で報告された治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率を [表 2.5-14](#) に示す。

LAL-CL02 試験の二重盲検期では、SBC-102 群の 36 例中 5 例（14%）及びプラセボ群の 30 例中 6 例（20%）に、治験薬と関連のある TEAE が発現した。SBC-102 群では、2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなかった。

表 2.5-14 二重盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率
(LAL-CL02 試験、FAS)

SOC PT	器官別大分類 基本語	Sebelipase Alfa (N=36) n (%)	Placebo (N=30) n (%)
Any treatment-related adverse event	全有害事象	5 (14)	6 (20)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3)	0
Oedema	浮腫	1 (3)	0
Pyrexia	発熱	0	2 (7)
Fatigue	疲労	0	1 (3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Nausea	悪心	1 (3)	1 (3)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3)	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3)
Diarrhoea	下痢	0	1 (3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	1 (3)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (3)	0
Psychiatric disorders	精神障害		
Anxiety	不安	1 (3)	0
Insomnia	不眠症	1 (3)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (3)	0
Investigations	臨床検査		
Body temperature increased	体温上昇	1 (3)	1 (3)
Weight increased	体重増加	0	1 (3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害		
Menorrhagia	月経過多	1 (3)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Rash	発疹	1 (3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Arthralgia	関節痛	0	1 (3)

Source: LAL-CL02 試験 CSR (5.3.5.1.1) Table 14.3.2.5

LAL-CL02 試験の二重盲検期にはみられず、非盲検期に発現した治験薬と関連のある TEAE は、注入部位硬結、尿路感染、浮動性めまい、そう痒症、丘疹性皮疹及び蕁麻疹（各 1 例）であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.2.5OL）。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験で報告された他の治験薬と関連のある有害事象は、腹痛（3 例、33%）、疲労、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症及び充血（各 1 例、11%であった（ISS Table 1.2.5A））。小児及び成人で報告された TEAE のうち、悪寒、下痢、湿疹及びそう痒性皮疹は治験薬との因果関係を否定されたが、過敏症反応の可能性があると考えられた。IAR を含む過敏症反応と考えられる事象の考察を、2.5.5.7.4 項に示す。

2.5.5.6. 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.4.4.1 項に示したとおり、成長障害及び LAL 欠損症の急速進行性の症状を有する乳児における生存状況に関して、本剤投与では本剤の投与を受けなかったヒストリカルな対照と比べて優れていた。LAL-CL02 試験の二重盲検期の重篤な有害事象の発現率は低く、SBC-102 群及びプラセボ群で類似していた。全般的に、本臨床プログラム全体で報告された重篤な有害事象は被験者の基礎疾患又は併用処置に関連するものであった。

2.5.5.6.1. 死亡

本剤の臨床プログラムでは、安全性のデータを評価した主要な 4 試験のデータカットオフ時点で、3 例の死亡が報告され、3 例とも LAL-CL03 試験に組み入れられた被験者であった（2.7.4 の 2.1.4 項）。これらの死亡はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された。死亡例の 3 例のうち 2 例は、0.35 mg/kg の投与を 1 回受け、生後約 3 ヶ月にそれぞれ肝不全及び腹膜出血（腹水増加による腹部穿刺後に発現）により死亡した。その他 1 例は死亡前に本剤の投与を 4 回受け、重度の脳出血に伴うと考えられる心停止により、生後 4.3 ヶ月で死亡した。死亡例の叙述は CSR（LAL-CL03 試験 CSR 14.3.3 項）を参照。

統合解析のデータベースカットオフ時点から最新のデータカットオフ時点（ 年 月 日）までに、LAL-CL03 試験の 1 例、LAL-CL08 試験の 1 例及びコンパッションネートユースで本剤の投与を受けた 1 例が死亡した。これらの死亡はいずれも、本剤との因果関係は「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された。報告された時点で、LAL-CL03 試験及び LAL-CL08 試験の被験者の正式な死因は剖検の結果が出るまで不明であり、コンパッションネートユースで本剤の投与を受けた被験者の死因は、重症度が高度の心静止及び高度の進行性肝不全と報告された。これらの被験者についての叙述を 2.7.4 の 7.3 項に示す。

2.5.5.6.2. 重篤な有害事象

安全性統合解析対象集団 84 例のうち 12 例（14.3%）に重篤な有害事象が発現した（ISS Table 1.2.6A）。乳児並びに小児及び成人で比較すると、全体に対する重篤な有害事象の発現率は、乳児では 89%（8/9 例）、小児及び成人では 5%（4/75 例）であり、乳児で高かった。これは、LAL-CL03 試験の乳児では、LAL 欠損症が急速進行性であったことから予測されるものであった。重篤な有害事象のうち最も高頻度に認められたのは感染性事象であった（6%、5/84 例）。このうち主なものはカテーテル留置部位感染／医療機器関連感染であった。LAL-CL03 試験の乳児 9 例のうち 4 例（44%）では投与初期（8 ヶ月以内）に感染性事象が報告され、試験開始時の被験者の状態が不良であったことによるものと考えられる（2.7.4 の表 2.7.4-36）。これらの 4 例は投与を継続したが、カテーテル又は中心静脈ラインの使用に関連する感染の更なる報告はなかった。重篤な感染（胃腸炎）が発現したのは LAL-CL02 試験の 1 例のみであった。安全性統合解析対象集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、LAL-CL03 試験で報告された発熱（2 例）のみであった。

重篤な有害事象の多くは、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。安全性統合解析対象集団 84 例のうち 2 例（LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験の各 1 例）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が報告され、これらの事象は過敏症反応の可能性があると考えられた（2.7.4 の 2.1.5.1 項）。統合解析のデータカットオフ時点以降、LAL-L08 試験の 2 例で、過敏症反応と考えられる治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた（2.7.4 の表 2.7.4-30）。

2.5.5.7. その他の重要な有害事象

有害事象の発現による本剤の投与中止又は投与変更は稀であった。有害事象の大部分で、その重症度が軽度又は中等度であった。

2.5.5.7.1. 投与中止に至った有害事象

LAL-CL02 試験の 1 例が、二重盲検期で本剤の初回及び 2 回目の投与後に IAR を発現し、二重盲検期の投与を中止した。本事象は治験薬に関連のある重篤な有害事象であった（2.7.4 の 2.1.5.1 項）。本被験者は非盲検期に投与再開予定である。

LAL-CL03 試験の乳児 1 例が本剤の初回投与後に徐脈により投与を中止した。本事象は、治験薬との因果関係を否定された。本被験者は、その後 2 回目の投与前に肝不全により死亡した（2.7.4 の 2.1.4 項）。

2.5.5.7.2. 投与変更に至った有害事象

LAL-CL04 試験の 1 例で IAR に分類される重症度が高度の有害事象〔充血、頭部ふらふら感、悪心、腹部仙痛、咽喉絞扼感（咽頭浮腫）及び悪寒〕が発現し、40 週目に投与（1 mg/kg の隔週 1 回投与）を中断した。独立安全性委員会によるレビューでは、被験者には典型的な咽頭浮腫は発現しなかったと判断され、本被験者は用量を 0.35 mg/kg に減量し、投与速度を減速して 90 週目に投与を再開した。本剤投与前に抗ヒスタミン薬及び解熱薬が投与された。98 週目以降、本剤は始めの投与方法である 1 mg/kg 隔週 1 回で、投与速度は 50 mL/hr で投与された。116 週目の時点では、本被験者は投与を継続しており、前治療薬の投与を受けていなかった（2.7.4 の 2.1.7.2 項）。

2.5.5.7.3. 重症度が高度の有害事象

本剤の臨床試験において報告された TEAE の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった（ISS Table 1.2.12a）。安全性統合解析対象集団 84 例で最も高頻度に認められた重症度が高度の TEAE は、下痢、貧血及び呼吸困難（各 2%、2/84 例）であった。その他のすべての重症度が高度の TEAE は、1 例のみでの発現であった。

2.5.5.7.4. アナフィラキシーを含む過敏症反応

本剤の投与時に、過敏症反応の発現が認められた。過敏症反応の重症度は、概して軽度から中等度であった。過敏症反応は乳児でより高頻度に認められ、注入速度の減速、投与の中断又は抗ヒスタミン及び／又は解熱薬の投与により、迅速かつ継続的に管理された。

本剤の臨床開発プログラムでは、酵素補充療法を含むその他の蛋白製剤の過去の臨床成績から、IAR を特に留意すべき事象とみなした。臨床試験では、本剤の投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現し、治験責任医師が治験薬との関連ありと判断した TEAE を IAR と定義した。しかし、IAR は注入後のいかなる時期でも治験責任医師によって報告された事象が含まれた。過敏症反応が疑われる事象のシグナル検出の感度を高めるために、過敏症及びアナフィラキシーについて MedDRA 標準検索式（SMQ）を用い、因果関係を問わずすべての TEAE を解析して、アナフィラキシーを含む免疫介在性と考えられる過敏症反応を特定した。これらの事象を統合し、直近の投与から TEAE 発現までの日数／時間、同時に発現した関連する TEAE、治験責任医師による因果関係の判定、生物学的妥当性（biological plausibility）、投与再開に関する情報、評価された有害事象を含むアレルギーの既往歴及び TEAE 発現前後の ADA の発現状況等のその他の安全性情報と照らし合わせて解析した。アナフィラキシーの疑いのある被験者を特定するために国立アレルギー感染病研究所／食品アレルギー及びアナフィラキシーネット

ワーク (NIAID/FAAN) の 2006 年のアナフィラキシー基準 (Sampson, 2006, *J Allergy Clin Immunol*) を用い、併せて被験者の臨床経過を包括的に検討した。プラセボ比較試験である LAL-CL02 試験の結果も、これらの事象との関連の評価を補完した。本解析の詳細を 2.7.4 の 2.1.7.2 項に示す。

LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験で本剤の投与を受けた 84 例のうち、16 例 (19%) で、過敏症反応又は過敏症反応と関連する可能性のある徴候及び症状が認められた (2.7.4 の表 2.7.4-33)。これらの 16 例の内訳は、乳児 5 例 (乳児全 9 例の 56.0%)、小児及び成人 11 例 (小児及び成人全 75 例の 15.0%) であった。過敏症反応のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬との関連ありと判断された。2 例以上に発現した徴候及び症状は、胃腸障害 (悪心、嘔吐、下痢、腹痛)、一般・全身症状 (発熱/体温上昇/高熱、悪寒) 及び皮膚反応 (そう痒症、発疹、湿疹、蕁麻疹) 並びに頻脈、蒼白及び咽頭浮腫であった。その他の過敏症反応に関連する可能性のある TEAE で、本剤の投与を受けた被験者で報告された事象は、激越、不安、胸部不快感、浮動性めまい、呼吸困難、咳嗽、充血/潮紅、高血圧、筋緊張低下、易刺激性、浮腫、酸素飽和度低下、発疹 (丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む)、レッチング及びくしゃみ (各 1 例) であった。

これらの過敏症反応が疑われる事象の多くは、投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現しており、治験責任医師により IAR として報告された (2.7.4 の表 2.7.4-33)。過敏症反応の可能性のある TEAE に対し、処置を要した場合には、治験薬投与の一時的な中断、投与速度の減速及び/又は、抗ヒスタミン薬、解熱薬及び/又はコルチコステロイドの投与等が行われた。過敏症反応のために本剤の投与を早期に中止した被験者はいなかった。

LAL-CL02 試験の二重盲検期に、SBC-102 群 36 例中 5 例 (14%) 及びプラセボ群 30 例中 7 例 (23%) で、過敏症の SMQ により特定された TEAE が 1 件以上発現した。プラセボ群の 7 例のうち 3 例には、非盲検期での本剤投与開始後にも過敏症反応の可能性のある事象が発現した。

アナフィラキシー及び過敏症の SMQ を用いて特定された TEAE に対して Synageva 社によるレビューを行った結果、並びに最新のデータカットオフ時点 (■■■ 年 ■ 月 ■ 日) までの安全性データベースのレビューを行った結果、NIAID/FAAN の 2006 年のアナフィラキシー基準 (Sampson, 2006, *J Allergy Clin Immunol*) を満たす徴候及び/又は症状を一時的に呈した被験者が 1 例確認された。本被験者は、乳児を対象に開始後間もない LAL-CL08 試験の被験者であった。本被験者に、重症度が高度の呼吸窮迫、蕁麻疹様皮疹及び頻脈がみられ、これらの事象は、1 mg/kg 週 1 回での 6 回目の本剤投与開始から約 15 分以内に発現した。本被験者は、マレイン酸クロル

フェニラミン、コルチゾール、含水結晶ブドウ糖及び塩化ナトリウムの静脈内投与、エピネフリンの吸入投与、アセトアミノフェンの経口投与及び酸素吸入による治療の開始後 4～5 時間以内に回復した。本被験者には本剤の皮膚プリックテストが実施され、結果は陰性であった。本被験者は、前治療を行い、注入速度を減速して本剤の投与を継続した。本事象の叙述を 2.7.4 の 7.3.4 項に示す。

2.5.5.8. 免疫原性：抗薬物抗体の発現及び安全性プロファイルへの影響

小児及び成人では、ADA が 2 回以上陽性となった被験者は少なかった (3/58 例)。乳児では、投与後に ADA データが得られた 7 例のうち 3 例で ADA が 2 回以上陽性となった。これらのすべての被験者は、試験薬の投与を中断することなく投与を継続した。

すべての蛋白製剤と同様に、本剤では免疫原性が発現する可能性がある。安全性統合解析対象集団で、本剤の投与後に ADA データが得られた 65 例のうち 10 例で、1 回以上 ADA 陽性 (ELISA 法によるスクリーニング試験で陽性であり、depletion ELISA 法で陽性が確認された) が認められた (ISS Table 1.4.1A)。ADA 陽性が確認された 10 例のうち 6 例では 2 回以上 ADA 陽性が確認された。ADA 陽性が 2 回以上確認された被験者の割合は、乳児では 43% (ADA が評価可能であった 7 例中 3 例)、小児及び成人では 5% (ADA が評価可能であった 58 例中 3 例) であり、小児及び成人に比べ乳児で高かった。2 回以上 ADA 陽性であった小児及び成人の年齢は、2.00 歳以上 12.00 歳以下が 2 例、12.01 歳以上 17.99 歳以下が 1 例であった。ADA 陽性が確認された 10 例で、最初に ADA 陽性となるまでの期間の中央値は、約 2 ヶ月 (57 日、範囲 29～418 日) であった。ADA の最大抗体価は 1/20 未満から 1/1142 の範囲であり、最大抗体価が認められるまでの期間の中央値は約 3 ヶ月 (84.5 日、範囲 29～677 日) であった。ADA 陽性の期間に関する更なる詳細は、2.5.4.4.7.3 項を参照。

ADA 陽性となった被験者は 10 例と少なく、このうち TEAE が発現した被験者も少なかったことから、ADA の有無による TEAE プロファイルの直接比較には限界があった。そのため、ADA の状況による TEAE プロファイルの検討は、試験別で行った (2.7.4 の 3.6.2 項)。この検討から、ADA の有無と IAR の間に明らかな関連は認められなかった。更に、ADA 陽性被験者にみられた TEAE プロファイルは、試験対象集団全体 (安全性統合解析対象集団) で認められたものと一致しており、ADA 陽性被験者に死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.5.5.9. 臨床検査

臨床検査データを詳細に評価したところ、安全性上の懸念は認められなかった。本剤の投与開始時に LAL 活性低下の病理生理学的な改善に伴い組織のライソゾームに蓄積した脂質が放出されたことにより、血中コレステロール及びトリグリセドの一時的かつ可逆的な上昇がみられた。脂質の増加による臨床症状の発現は認められなかった。

血液学的検査、腎機能、肝機能及び電解質について、経時的な記述統計、シフト解析及びベースラインからの臨床的に意味のある変化に関する評価等の詳細な検討を行ったところ、本剤の投与によるこれらのパラメータを悪化させる影響はみられなかった（2.7.4 の 3 項）。

2.5.4.4.3 項及び 2.5.4.4.4 項で示したとおり、本剤の投与により肝機能及び脂質異常症が改善した。本剤の投与後、血清トランスアミナーゼは減少し、LDL-c、non-HDL-c 及びトリグリセドは一時的に上昇した後に低下し、HDL-c は上昇した。

ADA による本剤の安全性に対する影響についての考察を 2.5.5.8 項に示す。

2.5.5.10. バイタルサイン及び安全性に関連するその他の所見

2.5.5.10.1. バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び呼吸数等のバイタルサインのパラメータを詳細に検討したところ、本剤投与による一貫したあるいは臨床的に意味のある影響は認められなかった（2.7.4 の 4.1 項）。

2.5.5.10.2. 心電図

心電図パラメータを詳細に検討したところ、本剤投与による臨床的に意味のある影響は認められなかった（2.7.4 の 4.3 項）。

2.5.5.11. 部分集団における本剤の安全性の評価

2.5.5.11.1. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性別の安全性

本剤の安全性プロファイルにおいて、性別、人種又は脂質低下薬の使用の有無による臨床的に意味のある差は認められなかった。急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児と、LAL 欠損症の小児及び成人との間の年齢で認められた差は、各試験の対象集団の特性と関連していた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（初回投与時の年齢、性別、人種、LIPA 遺伝子変異及び脂質低下薬の使用の有無）に基づき、TEAE、臨床検査値及びバイタルサインの部分集団解析を実施した。一部の部分集団では被験者数が少なく、解析は試験のデザイン及び対象

集団の特性の差に影響される可能性があるため、これらの解析の解釈には限界があった。部分集団解析の詳細は、2.7.4 の 5.1 項及び 2.7.4 の 5.2 項 (TEAE)、2.7.4 の 3 項 (臨床検査値) 及び 2.7.4 の 4 項 (バイタルサイン) に示す。

- 年齢：年齢 2 歳未満の被験者は、全例が LAL-CL03 試験の急速進行性の症状を有する乳児であり、年齢 2 歳以上の被験者は、全例が LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の小児又は成人であったことから、年齢別の TEAE の解析は困難であった。概して、年齢別の TEAE は、それぞれの試験の対象集団の年齢と一致していた。治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な有害事象の発現率は、急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児が含まれる 2 歳未満で高かった。基本語別では、貧血、発熱及び鼻炎の発現率がその他の年齢カテゴリ (2.00 歳以上 12.00 歳以下、12.01 歳以上 17.99 歳以下及び 18.00 歳以上) に比べて 2 歳未満で高かった。2 歳以上 12 歳以下の小児では、咳嗽及び口腔咽頭痛の報告が多く、乳児及び小児に比べ症状の訴えが明確である成人 (18.00 歳以上) では、筋骨格痛、背部痛、筋肉痛、腹痛、頭痛、浮動性めまい及び錯覚感の報告が多かった。

全般的に、臨床検査及びバイタルサインのデータの検討から、年齢別に意味のある差は認められなかった。しかし、2 歳未満の被験者数が少なかったため、この解析について決定的な結論を出すことはできなかった。

臨床試験には 65 歳以上の被験者は含まれておらず、これらの被験者の反応が若年被験者と異なるかは不明である。

- 性別及び人種：性別及び人種別 (白人、白人以外) の安全性データの検討では、TEAE プロファイル、若しくは臨床検査又はバイタルサインのベースラインからの変化に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- LIPA 遺伝子変異：LIPA 遺伝子変異 (ホモ接合型、ヘテロ接合型、「その他」の変異) による TEAE の解析は、試験によって対象集団の LIPA 遺伝子変異が異なっていたため、評価が困難となった。LAL-CL03 試験の乳児全例が「その他」の変異であり、一方で LAL-CL01/LAL-CL04 試験では「その他」の変異に該当する被験者はおらず、LAL-CL02 試験では 10 例 (SBC-102 群 8 例及びプラセボ群 2 例) が「その他」の変異であった。このことから、LIPA 遺伝子変異による安全性パラメータの解析からは意味のある結論は得られなかった。

- ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無：LAL-CL02 試験の TEAE の発現率、臨床検査及びバイタルサインの評価により、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による意味のある差は認められなかった。LAL-CL02 試験では、脂質低下薬の使用は試験期間の最初の 32 週以上は同一の用法用量で維持するよう規定されていた。

2.5.5.11.2. 曝露状況別のベースラインの安全性

全般的に、重篤な有害事象を含む TEAE の発現は、投与期間中に比較的一定しているか、あるいは経時的に減少した。長期投与による毒性蓄積のエビデンスは認められなかった。本剤の用量別の安全性プロファイルの差は、各試験の対象集団の特性に関連していた。

2.5.5.11.2.1. 投与時期別の有害事象

TEAE 発現時の投与時期別に、TEAE の解析を実施した。これらの解析の詳細は 2.7.4 の 2.1.1.3 項（投与時期別のよくみられた有害事象）、2.7.4 の 2.1.2.3 項（投与時期別の治験薬と関連のある有害事象）、2.7.4 の 2.1.3.3 項（投与時期別の重症度別の TEAE）及び 2.7.4 の 2.1.5.3 項（投与時期別の重篤な有害事象）に示す。

長期投与による毒性蓄積のエビデンスはなかった。全般的に、TEAE の発現率は 78 週間以上 104 週間未満の投与期間では比較的一定であり、重篤な有害事象の発現率は投与期間に関連して経時的に徐々に減少した。78 週間以上の投与を受けた被験者は 10 例のみであり、104 週間以上の各投与期間の被験者数は少なく、より早い投与時期との意味のある比較を行うことはできなかった。

発現時期別（投与期間中又は投与終了後 4 時間以内、投与期間中又は投与終了 24 時間以内）による解析も実施した。これらの解析の詳細は、2.7.4 の 2.1.1.4 項（発現時期別のよくみられた有害事象）及び 2.7.4 の 2.1.2.4 項（発現時期別の治験薬と関連のある有害事象）に示す。

安全性統合解析対象集団で投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に高頻度（4 例以上に発現）に認められた TEAE は、発熱（6%）、頭痛、悪心、嘔吐及び咳嗽（各 5%）であった。投与期間中又は投与終了後 24 時間以内の期間で高頻度に認められた TEAE は下痢、悪心及び嘔吐（各 7%）、腹痛（6%）であった。

2.5.5.11.2.2. 発現時の用量別の有害事象

TEAE 発現時の用量別に、TEAE の解析を実施した。0.35 mg/kg 及び 3.0 mg/kg は、LAL-CL03 試験の乳児及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人でのみ投与され、LAL-CL02 試験の被験者では主に 1 mg/kg が投与されたため、これらの用量による差は各試験の対象集団の特性の差によ

る可能性があった。これらの解析の詳細は、2.7.4 の 2.1.1.2 項（発現時の用量別のよくみられる有害事象）、2.7.4 の 2.1.2.2 項（発現時の用量別の治験薬と関連のある有害事象）、2.7.4 の 2.1.3.2 項（発現時の用量別の重症度別の TEAE）及び 2.7.4 の 2.1.5.2 項（発現時の用量別の重篤な有害事象）に示す。

試験別の比較的良好にみられた有害事象（2.5.5.5 項）と同様に、器官別大分類別では「胃腸障害」の発現率は、1 mg/kg 投与又は 0.35 mg/kg 投与に比べ 3 mg/kg 投与（LAL-CL03 試験の乳児及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人）で高かった（3 mg/kg 投与：89%、1 mg/kg 投与：46%、0.35 mg/kg 投与：55%、以下同順）。これは、嘔吐（66%、13%、18%）及び下痢（44%、24%、18%）の発現率が 3 mg/kg 投与で高かったためであった。その他の、3 mg/kg 投与でその他の投与に比べて発現率が高かった TEAE は、基本語別では鼻炎（44%、9%、0%）、発熱（44%、9%、0%）、咳嗽（44%、14%、0%）及び貧血（33%、0%、9%）であった。

重篤な有害事象の発現率は 0.35 mg/kg 投与（18%）及び 1 mg/kg 投与（11%）に比べ 3 mg/kg 投与（56%）（大部分が LAL-CL03 試験の乳児）で高かった。

2.5.5.12. 過量投与

本剤の臨床試験では、過量投与は報告されていない。臨床試験では、最大 3 mg/kg 週 1 回投与にて検討された。

2.5.5.13. 市販後データ

本剤はいずれの国においても市販されていない。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 考察

本剤は、LAL 欠損症患者に対する長期酵素補充療法を目的として開発された rhLAL 製剤である。LAL 欠損症は、極めて稀な常染色体劣性の単一遺伝子疾患であり、LAL が欠損することにより、全身の様々な組織や細胞のライソゾ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。

LAL 欠損症は進行性の多臓器疾患であり、若年で発症し重篤な合併症を来することが多い。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、及び生後 6 ヶ月以内でみられることの多い早期死亡が含まれる。慢性肝障害は、すべての患者で生後早期に肝線維症や肝硬変へと移行する。その結果、乳児では急性肝不全を発症し、小児及び成人では、肝疾患の進行に伴う合併症（門脈圧亢進症、静脈瘤出血、肝性脳症及び肝移植を要する疾患等）を来す。重要な点として、LAL 欠損症では脂質代謝障害が顕著であり、複数の脂質パラメータに影響する脂質異常症（LDL-c 上昇、トリグリセリド上昇、HDL-c 低下等）が認められる。これらのパラメータはすべて心血管リスクの増大と関連する。更に、マクロファージ泡沫細胞からのコレステロールの流出には、LAL が重要な役割を果たすと考えられることから、LAL 欠損症はアテローム性動脈硬化症のリスクに直接関わると考えられる（[Ouimet, 2012, Arterioscler Thromb Vasc Biol](#); [Ouimet, 2011, Cell Metab](#)）。また、LDL 受容体欠損マウスモデルにおいて、LAL 投与がアテローム斑を低減させることも示されている（[Du, 2004, Arterioscler Thromb Vasc Biol](#)）。

本剤は、LAL 欠損症治療を目的として開発された最初の酵素補充療法用製剤である。本剤は、欠乏又は欠損した酵素を補充することにより疾患の根本的原因に直接作用する治療薬であり、本剤投与により統計学的に有意かつ臨床的に意味のある、蓄積した基質の減少及び脂質代謝の改善がみられた。現時点で、この重篤な生命を脅かす疾患に対する安全かつ有効な治療法はない。スタチン系及びその他の脂質改善薬は血中脂質異常に対して使用されているが、これらの薬剤を使用しても多くの患者で脂質異常症が持続し、肝疾患の進行を来す。LAL 欠損症の影響を緩和する目的で造血幹細胞移植及び肝移植が行われているが、いずれも大きな限界があり、それぞれ毒性を伴う。

本剤の臨床開発プログラムは、LAL 欠損症患者の疾患スペクトラム全体における安全性及び有効性のエビデンスを得るようデザインされた。主要開発戦略には 2 つの試験が含まれ、安全性及び有効性について詳細に検討した。LAL-CL03 試験では、急速進行性の症状を有する乳児に

における生存状況の改善を評価した。LAL-CL03 試験は、臨床的又は倫理的観点から、プラセボとの比較を行うことはできなかった。LAL-CL02 試験は、疾患の進行速度が様々な小児及び成人を対象に、臨床的に重要な複数の疾患関連異常値の改善を評価する、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。

臨床開発プログラムに対し、薬事的及び科学的な助言を得た。急速進行性の症状を有する乳児では、臨床的ベネフィットを示すための方法に関する一般的合意がされており、それには、これらの患者の転帰が不良であることからヒストリカルな対照を使用することが含まれた。ヒストリカルな対照と比較した LAL-CL03 試験の乳児で認められた臨床的ベネフィットは、幅広い集団へ外挿することが可能である。その理由は、臨床的に意味のある多くの徴候は疾患スペクトラム全体で共通してみられ、本剤による酵素補充療法によって、特に肝疾患パラメータに対する共通する好ましい効果が得られるためである。小児及び成人では、前述のとおり、LAL 欠損症の進行速度はより不均一である。そのため、本疾患が稀であることに加え、進行性肝疾患（非代償性肝硬変又は肝臓関連の死亡など）又は心血管疾患（心臓関連の死亡など）を伴う臨床症状に対する酵素補充療法の影響を直接評価するため、必要な被験者数及び期間で試験を実施することが難しい。したがって、小児及び成人における試験（LAL-CL02 試験）では、複数のエンドポイントに基づき、特に全般的に評価した場合に、臨床的に重要な疾患異常に対する酵素補充療法の有効性を示すことができるデザインとした。これらの評価項目のいくつかは、サロゲートエンドポイントとされてはいるが、心血管系リスク低減の投与効果及び肝臓損傷の評価に、臨床現場で使用されている。これらの評価では、トランスアミナーゼの減少及び正常化、いずれも心血管代謝リスクを軽減させる傾向を示す複数の脂質パラメータの改善、及び肝脂肪量減少などの一貫した大きな効果が示された。これにより、効果的な処置の欠如により起こり得る疾患の進行に伴う重要な臨床症状に対するリスクが軽減されることが、ある程度の信頼性をもって予測できる。LAL-CL02 試験の肝生検検体で観察された線維症及び肝硬変の程度からも明らかなように、多くの患者が若年で顕著な肝臓障害を呈することから、これらのベネフィットは特に重要である。

本剤を投与された急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児で、本剤を投与されなかったヒストリカルな対照と比べて生存期間の延長がみられた。生存状況の改善と同時に、肝疾患パラメータ、成長及び血液学的異常の顕著かつ速やかな改善が認められた。無作為化試験では、LAL 欠損症の小児及び成人で、血清トランスアミナーゼの正常化、複数の脂質異常パラメータの改善及び肝脂肪量の減少等の重要な臨床的異常を示す評価項目においてプラセボと比べて本剤の有効性が示された。更に、有効性評価項目の解析により、人口統計学的特性及びベースライン

の疾患特性に基づく部分集団の違いによらず本剤の効果が認められた。また、トランスアミナーゼ正常化の持続、肝脂肪量の減少、総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドの低下、並びに HDL-c の上昇など、本剤による酵素補充療法のベネフィットが長期投与において持続したことは重要である。

これらの結果により、LAL 欠損症患者の疾患スペクトラム全体において、疾患の根本原因に対する治療薬としての本剤の有効性が示された。慢性肝障害の進行によってもたらされる他のより一般的な肝疾患では、ウイルスの根絶（慢性肝炎等）、自己免疫抑制（自己免疫性肝炎）又は病原物質の除去（過剰な鉄又はアルコール）等の疾患の根本原因を標的にする薬剤が最も有効である（[Hytioglou, 2012, Am J Clin Pathol](#)）。また、本剤投与により、脂質代謝の異常に関連する複数のパラメータが改善し、酵素補充療法の有効性を支持する広範な全身作用が示されている。その他の稀な遺伝性脂質異常疾患のために開発された薬剤の承認に際し、規制当局は、心血管系の転帰に関するデータが存在しない現時点では、薬剤による LDL-c の上昇や低下の方向又は変化の程度による影響のみではなく、他の脂質パラメータ及び心代謝系リスクのマーカーにおける薬剤の効果、並びにオフターゲット毒性についても考慮して新規の LDL コレステロール低下薬承認の判断をするとしている。本剤投与では、これらの基準に一致しているが、オフターゲット毒性は限られている。

本剤の推奨用量は、小児及び成人が 1～3 mg/kg の隔週 1 回投与、乳児が 1～3 mg/kg の週 1 回投与であり、この用量での安全性及び忍容性プロファイルは良好であると考えられる。最もよくみられた有害事象は、胃腸障害、頭痛、発熱／体温上昇、上気道の徴候及び症状であった。ほとんどの TEAE は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、本剤との因果関係は否定された。現在までに、TEAE の発現率の評価の結果では、明らかな蓄積毒性は認められていない。また人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団での安全性データからも、本剤投与によるリスクがベネフィットを上回る部分集団は認められなかった。脂質低下薬を使用している患者が本剤を投与された場合も、本剤の安全性プロファイルに影響はみられなかった。

急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児の安全性プロファイルは、これらの患者のより重度の基礎疾患及び併存疾患と同様であった。予測に反することなく、重篤な有害事象の発現率は、LAL-CL03 試験の急速進行性の症状を有する LAL 欠損症の乳児（89%、8/9 例）で高く、小児及び成人（5%、4/75 例）で比較的低かった。最もよくみられた重篤な有害事象は、感染性事象であり、主に乳児におけるカテーテル部位／医療機器関連感染症であった。これらの感染性事象は、投与初期に発現し、その原因はこれらの乳児の状態が治験組入れ時に不良であったためと考えられた。

蛋白を含む非経口投与の医薬品では、IAR が比較的高い頻度で発現する。本剤を投与した患者では、全体で 19%の患者が過敏症反応と一致する又は関連すると考えられる徴候及び症状を発現した。これらの事象は、小児及び成人（15%）と比べ乳児（56%）でより多く認められた。多くは投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現し、重症度は軽度であった。重症度が高度の反応がみられた患者も少数認められたが、過敏症反応により本剤の投与を中止した患者はいなかった。アナフィラキシーを含む過敏症反応は、ゴーシェ病及びムコ多糖症の治療薬を含む他の酵素補充療法でも認められている。

本剤の添付文書案には、アナフィラキシーを含む過敏症に対する適切な使用上の注意が設定されており、特に、重篤な反応がみられた場合には投与を中止し、適切な処置を行うよう記載している。添付文書案に記載した管理方法は、臨床試験での事例に基づいており、これには投与中断、投与速度の減速、並びに抗ヒスタミン、解熱薬及び副腎皮質ホルモン剤の投与による治療が含まれる。解熱薬及び抗ヒスタミンの前投与を考慮することにより次回投与時の症状発現を予防できる可能性がある。

すべての蛋白製剤と同様に、本剤では免疫原性が発現する可能性がある。ADA の発現は臨床症状を伴わないことがあるが、その他の酵素補充療法及び蛋白製剤の経験から、薬剤の有効性の喪失からアナフィラキシーまで様々な副作用が起こる可能性が考えられる（Wang, 2008, *Nat Biotechnol*）。全体として、ADA が 2 回以上陽性であった患者の割合は、小児及び成人（5%、3/58 例）と比べ乳児（42%、3/7 例）で高かった。初めて ADA 陽性となった時点までの期間の中央値は約 2 ヶ月であった。ADA 陽性となった患者はすべて、投与を中断せず継続した。多くの患者で、依然確認が必要ではあるが、耐受化が認められている。ADA が有効性パラメータに及ぼす影響は示されていないが、1 例の乳児で ADA の発現に関連した有効性の一部減弱が認められた。しかし、成長に影響する可能性のある更なる交錯因子も認められた。ADA が発現した患者又は発現しなかった患者の評価から、ADA の存在と IAR 又は全体的な TEAE プロファイルとの間に、明らかな関連性は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図パラメータの評価からは、本剤の安全性に対する影響は認められなかった。

臨床試験では、高齢の被験者が含まれず、卵アレルギーを有する被験者は除外された。そのため、これらの患者での本剤投与によるリスクとベネフィットについては注意して検討する必要がある。

2.5.6.2. 結論

現在のところ、重篤な生命を脅かす LAL 欠損症患者に対する安全かつ有効な治療法はない。本剤は LAL 欠損症治療を目的として開発された最初の酵素補充療法用製剤であり、欠乏又は欠損した酵素を補充することにより、根本的原因に直接作用する治療薬である。乳児への本剤の投与では、重症かつ脆弱な本患者集団において生存期間を延長させることが示された。生存期間の改善に加え、肝障害、成長及び血液学的異常の顕著かつ速やかな改善がみられた。小児及び成人では、本剤の投与により、血清トランスアミナーゼの改善、脂質異常症の是正及び肝脂肪量の減少において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。これらの結果は、LAL 欠損症の患者スペクトラム全体において、疾患の根本的原因に対する治療薬として有効であることを示している。

本剤の安全性及び忍容性プロファイルは予測と一致しており、小児及び成人では最高 3 mg/kg の用量での隔週 1 回投与、乳児では最高 5 mg/kg の用量で週 1 回投与した際の効果を検討していくことが重要である。本剤の安全な使用に際し、適切な「使用上の注意」を設定することにより、これらの患者を管理する医師は、ベネフィットを最大限にし、リスクを最小限にすることができると考えている。

本剤は、欠乏又は欠損した酵素を直接補充することにより、重篤な生命を脅かす本疾患の治療に対して大きな進歩をもたらすことになる。本剤の安全性プロファイルを明らかにし、適切な「使用上の注意」案を設定することにより、LAL 欠損症の乳児、小児及び成人への本剤使用に関わるベネフィット・リスク評価が良好であることがデータから裏付けられた。

2.5.7. 参考文献

- Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child*. 1956 Mar;91(3):282-6.
- Ala A, Schilsky M. Genetic modifiers of liver injury in hereditary liver disease. *Semin Liver Dis*. 2011 May;31(2):208-14.
- Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep*. 2013;8:41-6.
- 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.
- Aslanidis C, Ries S, Fehringer P, Büchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics*. 1996 Apr 1;33(1):85-93.
- Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. In: 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.
- Baigent C, Keech A, et al (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 366(9493):1267-78.
- Baigent C, Blackwell L, et al (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 376(9753):1670-81.
- 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 U S A*. 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.
- Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr*. 1977;90(6):910-4.
- 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.

- Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. Receptor-dependent hydrolysis of cholesteryl esters contained in plasma low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Aug;72(8):2925-9.
- Cagle PT, Ferry GD, Beaudet AL, Hawkins EP. Pulmonary hypertension in an 18-year-old girl with cholesteryl ester storage disease (CESD). *Am J Med Genet*. 1986 Aug;24(4):711-22.
- Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26:404-13.
- Coutinho MF, Prata MJ, Alves S. Mannose-6-phosphate pathway: a review on its role in lysosomal function and dysfunction. *Mol Genet Metab*. 2012 Apr;105(4):542-50.
- Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB, Rosowsky A. Wolman's disease: three new patients with a recently described lipidosi. *Pediatrics*. 1965 Apr;35:627-40.
- Cummings MH, Watts GF. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. *Clin Chem*. 1995 Jan;41(1):111-4.
- d'Assignies G1, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, Tang A, Gaboury L, Boulanger Y. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol*. 2009 Aug;19(8):2033-40.
- Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, Nolan TM, Carapetis JR. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5):950-7.
- Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:307-35.
- Di Bisceglie AM, Ishak KG, Rabin L, Hoeg JM. Cholesteryl ester storage disease: hepatopathology and effects of therapy with lovastatin. *Hepatology*. 1990 May;11(5):764-72.
- Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM. et al., Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1345-52.
- Drebbler U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 21;11(15):2364-6.
- Du H, Schiavi S, Wan N, Levine M, Witte DP, Grabowski GA. Reduction of atherosclerotic plaques by lysosomal acid lipase supplementation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jan;24(1):147-54.
- Elleder M, Chlumská A, Hyánek J, Poupětová H, Ledvinová J, Maas S, et al. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and

liver cancer. *J Hepatol*. 2000;32(3):528-34.

Elleder M, Chlumska A, Ledvinová J, Poupetová H. 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. *Virchows Arch*. 2000 Jan;436(1):82-7.

Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, Ghany MG, Mills AS, Nash SR, Govindarajan S, Rogers TE, Greenson JK, Brunt EM, Bonkovsky HL, Morishima C, Litman HJ; HALT-C Trial Group. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):585-94.

Ferrari A, Tfelt Hansen PC. Headache as an Adverse Reaction to Medication. In: Martelletti P, Steiner TJ, eds. *Handbook of Headache. Practical Management*. Springer Milan, 2011.

Ferry GD, Whisnand HH, Finegold MJ, Alpert E, Glombicki A. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 Apr;12(3):376-8.

Franzén LE, Ekstedt M, Kechagias S, Bodin L. Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting. *Mod Pathol*. 2005 Jul;18(7):912-6.

Friedman SL. Mac the knife? Macrophages- the double-edged sword of hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Jan;115(1):29-32.

Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008 Jan;88(1):125-72.

Fujiyama J, Sakuraba H, Kuriyama M, Fujita T, Nagata K, Nakagawa H, Osame M. A new mutation (LIPA Tyr22X) of lysosomal acid lipase gene in a Japanese patient with Wolman disease. *Hum Mutat*. 1996;8(4):377-80.

Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejaco C, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl ester storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol*. 1997 Oct;27(4):744-50.

Glueck CJ, Lichtenstein P, Tracy T, Speirs J. Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *Pediatr Res*. 1992 Nov;32(5):559-65.

Goldstein JL, Dana SE, Faust JR, Beaudet AL, Brown MS. 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. *J Biol Chem*. 1975 Nov 10;250(21):8487-95.

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.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Aug;24(8):e149-61.
- Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, Enns GM, Weinberg K, Agarwal R. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Oct;44(7):449-50.
- Guzzetta PC, Ruley EJ, Merrick HF, Verderese C, Barton N. Elective subtotal splenectomy. Indications and results in 33 patients. *Ann Surg*. 1990 Jan;211(1):34-42.
- Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: end of the story? *J Hepatol*. 2011 May;54(5):856-8.
- Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta*. 2012 Aug 16;413(15-16):1207-10.
- Hansen K, Horslen S. Metabolic liver disease in children. *Liver Transpl*. 2008 May;14(5):713-33.
- Higuchi Y, Mori R, Kamitamari A, Kinoshita E, Baba T, Matsumoto T, et al. A case of mild type Wolman disease. *The Japanese Journal of Human Genetics*. 1997;42(1):105.
- Hoeg JM, Demosky SJ Jr, Pescovitz OH, Brewer HB Jr. Cholesteryl ester storage disease and Wolman disease: phenotypic variants of lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1984 Nov;36(6):1190-203.
- Hytioglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012 Jan;137(1):5-9.
- Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology*. 2013 Jun;267(3):767-75.
- Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):32-41.
- Kale AS, Ferry GD, Hawkins EP. End-stage renal disease in a patient with cholesteryl ester storage disease following successful liver transplantation and cyclosporine immunosuppression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995 Jan;20(1):95-7.

- 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.
- Kojima S, Watanabe N, Takashimizu S, Kagawa T, Shiraishi K, Koizumi J, et al. Senescent case of cholesterol ester storage disease that progressed to liver cirrhosis with a novel mutation (N250H) of lysosomal acid lipase gene. *Hepatol Res*. 2013 Dec;43(12):1361-7.
- 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.
- Krivit W, Freese D, Chan KW, Kulkarni R. Wolman's disease: a review of treatment with bone marrow transplantation and considerations for the future. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10 Suppl 1:97-101.
- Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NK, Wagner JE, et al. Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Sep;26(5):567-70.
- Kyriakides EC, Filippone N, Paul B, Grattan W, Balint JA. Lipid studies in Wolman's disease. *Pediatrics*. 1970 Sep;46(3):431-6.
- Lee TM, Welsh M, Benhamed S, Chung WK. Intragenic deletion as a novel type of mutation in Wolman disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Dec;104(4):703-5.
- Li M, Song J, Mirkov S, Xiao SY, Hart J, Liu W. Comparing morphometric, biochemical, and visual measurements of macrovesicular steatosis of liver. *Hum Pathol*. 2011 Mar;42(3):356-60.
- 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.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54.
- Mennesson N, Dumortier J, Hervieu V, Milot L, Guillaud O, Scoazec JY, Pilleul F. Liver steatosis quantification using magnetic resonance imaging: a prospective comparative study with liver biopsy. *J Comput Assist Tomogr*. 2009 Sep-Oct;33(5):672-7.
- Meyers WF, Hoeg JM, Demosky SJ, Herbst JJ and Brewer HB. The use of parenteral hyperalimentation and elemental formula feeding in the treatment of wolman disease. *Nutr Res*. 1985;5(4):423-9.
- 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.

Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Aug;27(8):1866-8.

Nagano M, Iwasaki T, Hattori H, Egashira T. A novel missense mutation Thr316Ala in lysosomal acid lipase gene in Japanese population. *Hum Mutat.* 1999 Sep 19;14(3):271.

Ouimet M, Franklin V, Mak E, Liao X, Tabas I, Marcel YL. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell Metab.* 2011 Jun 8;13(6):655-67.

Ouimet M, Marcel YL. Regulation of lipid droplet cholesterol efflux from macrophage foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Mar;32(3):575-81.

Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification:relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric. *Acta Paediatr.* 2007 Apr;96(4):542-7. Epub 2007 Feb 14.

Pagani F, Garcia R, Pariyarath R, Stuani C, Gridelli B, Paone G, Baralle FE. Expression of lysosomal acid lipase mutants detected in three patients with cholesteryl ester storage disease. *Hum Mol Genet.* 1996 Oct;5(10):1611-7.

Pagani F, Pariyarath R, Stuani C, Garcia R, Baralle FE. Cysteine residues in human lysosomal acid lipase are involved in selective cholesteryl esterase activity. *Biochem J.* 1997 Aug 15;326 (Pt 1):265-9.

Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004 Oct;41(4 Suppl 5):4-14.

Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, Loomba R. 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jul;36(1):22-9.

Rawlins SR, El-Zammar O, Zinkievich JM, Newman N, Levine RA. Digital quantification is more precise than traditional semiquantitation of hepatic steatosis: correlation with fibrosis in 220 treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2010 Jul;55(7):2049-57.

Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2011 Oct;34(4):spcone.

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.

Ries S, Büchler C, Langmann T, Fehring P, Aslanidis C, Schmitz G. Transcriptional regulation of

- lysosomal acid lipase in differentiating monocytes is mediated by transcription factors Sp1 and AP-2. *J Lipid Res.* 1998 Nov;39(11):2125-34.
- Riva S, Spada M, Sciveres M, Minervini M, Cintorino D, Maggiore G, Gridelli B. Hepatocarcinoma in a child with cholesterol ester storage disease. *Dig Liver Dis.* 2008 Sep;40(9):784.
- Sakisaka S, Harada M, Kawaguchi M, Taniguchi E, Tanikawa K. Congenital liposis. In: Tanikawa K, Ueno T eds. Liver diseases and hepatic sinusoidal cells. Springer. 1999;p.337-43.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-7.
- Schaub J, Janka GE, Christomanou H, Sandhoff K, Permanetter W, Hübner G, et al. Wolman's disease: clinical, biochemical and ultrastructural studies in an unusual case without striking adrenal calcification. *Eur J Pediatr.* 1980 Oct;135(1):45-53.
- Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology.* 2013 Sep;58(3):958-65.
- Sloan HR, Fredrickson DS. Enzyme deficiency in cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest.* 1972;51(7):1923-6.
- Stahl PD, Rodman JS, Miller MJ, Schlesinger PH. Evidence for receptor-mediated binding of glycoproteins, glycoconjugates, and lysosomal glycosidases by alveolar macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978 Mar;75(3):1399-403.
- Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr.* 2007 Jul;166(7):663-6.
- Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids Health Dis.* 2005 Oct 28;4:26.
- Tarantino MD, McNamara DJ, Granstrom P, Ellefson RD, Unger EC, Udall JN Jr. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr.* 1991 Jan;118(1):131-5.
- 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.
- TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood

Institute. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):22-31.

Todoroki T, Matsumoto K, Watanabe K, Tashiro Y, Shimizu M, Okuyama T, et al. Accumulated lipids, aberrant fatty acid composition and defective cholesterol ester hydrolase activity in cholesterol ester storage disease. *Ann Clin Biochem*. 2000 Mar;37 (Pt 2):187-93.

Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, et al. Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jan;43(1):21-7.

Turlin B, Ramm GA, Purdie DM, Lainé F, Perrin M, Deugnier Y, et al. Assessment of hepatic steatosis: comparison of quantitative and semiquantitative methods in 108 liver biopsies. *Liver Int*. 2009 Apr;29(4):530-5.

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.

vom Dahl S, Harzer K, Rolfs A, Albrecht B, Niederau C, Vogt C, et al. 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. *J Hepatol*. 1999 Oct;31(4):741-6.

Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, Ulbright TM, Martis N, Jones DR, Bansal N, Chalasani N. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Feb;41(2):206-10.

Wallis K, Gross M, Kohn R, Zaidman J. A case of Wolman's disease. *Helv Paediatr Acta*. 1971 Apr;26(1):98-111.

Wang J, Lozier J, Johnson G, Kirshner S, Verthelyi D, Pariser A, et al. Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment. *Nat Biotechnol*. 2008 Aug;26(8):901-8.

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.

- Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. *Mol Genet Metab*. 2013 Jun;109(2):224-6.
- Yatsu FM, Hagemenas FC, Manaugh LC, Galambos T. Cholesteryl ester hydrolase activity in human symptomatic atherosclerosis. *Lipids*. 1980 Dec;15(12):1019-22.
- Yokoyama S, McCoy E. Long-term treatment of a homozygous cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15(2):291-2.
- Zhang B, Porto AF. Cholesteryl ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):682-5.
- Zschenker O, Jung N, Rethmeier J, Trautwein S, Hertel S, Zeigler M, Ameis D. Characterization of lysosomal acid lipase mutations in the signal peptide and mature polypeptide region causing Wolman disease. *J Lipid Res*. 2001 Jul;42(7):1033-40.
- 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.
- 川野洋治ら. 肝 US, CT 所見に解離を認めた Cholesterol ester storage disease の 1 例. 日本小児放射線学会雑誌. 1994;10(2):156-7.
- 菊池正広ら. Wolman 病の 1 例. 日本小児科学会雑誌. 1989;93(11):2547-8.
- 木田和宏ら. 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. 日本小児科学会雑誌. 2012;116(2):455.
- 倉信奈緒美. 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. 日本小児科学会雑誌. 2014;287 (3-P-293).
- 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.
- 黒川啓二ら. 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？ 日本先天代謝異常学会雑誌. 2003;19:209.
- 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. 2012; <http://www.japan-lsd-mhlw.jp/cure/ert.html>. Accessed April 30, 2015.
- 小嶋清一郎ら. 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. 日本消化器病学会雑誌. 2006;103:A277.
- 小嶋清一郎ら. 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.

日本消化器病学会雑誌. 2008;105:A240.

小山雅司ら. 今月の症例 Wolman 病. 臨床放射線. 2008;53(10):1267-9.

新庄一美ら. cholesterol ester 蓄積症の一例. *Pharma medica*. 1991;9(7):176-7.

高尾龍雄ら. 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. 心身医学. 2007;47(6):571.

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.

林宏光ら. Wolman 病の一例. 日本医学放射線学会雑誌. 1989;49:1081.

松井克明ら. Wolman 病 6 例の病理解剖学的検討. 病理と臨床. 1992;10:825-32.

依藤亨ら. 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. 日本先天代謝異常学会雑誌. 2007;23(1):183.

依藤亨ら. 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. ホルモンと臨床. 2010;58:187.

2.5.8. 付録

表 2.5-15 モジュール 5 に添付がない資料及びその理由

添付資料	タイトル	省略した理由
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	本剤は、点滴静脈内投与製剤であるため、BA試験は実施しなかった。
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書	本剤は、点滴静脈内投与製剤であり、また剤形に重要な変更は行っていない。このため、比較 BA 又は BE 試験は該当しない。
5.3.1.3	In vitro-In vivo の関連を検討した試験報告書	欠損した内在性酵素の補充を目的とした蛋白製剤では不要であると考えられる。
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	
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	本剤は蛋白製剤であり、血漿蛋白結合試験は蛋白製剤には該当しないため、実施しなかった。
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	P450経路により代謝されない生物学的製剤には該当しない。
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	本剤のPKは、標準的なPK試験デザインを用いて確立されたため、他のヒト生体試料を用いた試験は実施しなかった。
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	実施しなかった。免疫原性のリスクのため、酵素補充療法用製剤は健康被験者での試験は実施しない。
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書	実施しなかった。PK挙動に影響する既知の内因性要因はなく、本剤は受容体を介した機序により速やかにライソゾーム内に取り込まれる。
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書	実施しなかった。PK挙動に影響する既知の外因性要因はなく、本剤は受容体を介した機序により速やかにライソゾーム内に取り込まれる。
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書	
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	実施しなかった。免疫原性のリスクのため、酵素補充療法用製剤は健康被験者での試験は実施しない。
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	PD及びPK/PDの報告書は、各試験のCSRに含まれている。
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	本剤は市販されていないため、現時点では市販後調査の報告書はない。

BA = バイオアベイラビリティ; BE = 生物学的同等性; CSR = 総括報告書; PD = 薬力学; PK = 薬物動態