目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.1.4 参考文献 20
2.7.1.5 付録 20

表目次

表 2.7.1-1 試験 8285-709：ヒト血清中SBC-102 濃度分析法のバリデーション試験の結果 6
表 2.7.1-2 試験 8285-711：ヒト血清中抗SBC-102 抗体分析法のバリデーション試験の結果 10
表 2.7.1-3 試験 8291-329：LAL酵素活性阻害を指標とした中和抗体測定法のバリデーション試験の結果 14
表 2.7.1-4 試験 8298-036：セルベースアッセイによるヒト血清中抗SBC-102 抗体の中和活性分析法のバリデーション試験の結果 17

図目次

図 2.7.1-1 SBC-102 の酵素反応 4

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
ART	Ambient room temperature	室温
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	―
HPC	High positive control	高濃度陽性コントロール
LAL	Lysosomal Acid Lipase	ライソゾーム酸性リパーゼ
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量範囲下限
LPC	Low positive control	低濃度陽性コントロール
MPC	Middle positive control	中濃度陽性コントロール
MRD	Minimal required dilution	最小必要希釈度
NC	Negative control	陰性コントロール
NF	Normalization-factor	ノーマライゼーション因子
PC	Positive control	陽性コントロール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RFU	Relative fluorescence unit	相対蛍光単位
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
ULOQ	Upper limit of quantitation	定量範囲上限

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

SBC-102 はトランスジェニックニワトリ（Gallus）の卵白から精製される遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼ（rhLAL）酵素であり、そのアミノ酸配列はヒト固有の酵素と同一である。精製された SBC-102 は、6 つの N-結合型グリコシル化部位をもつ分子量約 55 kD の糖蛋白質であり、構造及び組成分析から SBC-102 の糖鎖は、主に N-アセチルグルコサミン、マンノース末端 N-結合型構造、並びにマンノース-6-リン酸分子から構成されることが確認されている。これらの糖鎖は、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（LAL）患者の発病に関連する脂質基質が蓄積するクッパー細胞や肝細胞などの細胞表面に発現する受容体に結合し、SBC-102 がこれらの細胞内に取り込まれるときに細胞表面の受容体に結合するリガンドの役割を果たす。SBC-102 の N 結合型糖鎖の構造は、ヒト蛋白質で認められるものと同じ構造であり、マクロファージのマンノース又はマンノース-6-リン酸の受容体を介した細胞内への蛋白質の取り込みを促進することが明らかにされている（Stahl, 1978, *Proc Natl Acad Sci USA*; Coutinho, 2012, *Mol Genet Metab*）。単糖分析では N-アセチルガラクトサミンは検出されず、O 結合型糖鎖が存在しないことが示唆された。

本剤は無色～わずかに着色した、澄明～わずかに乳白色を呈しする液であり、2 mg/mL の SBC-102 を含む緩衝溶液 10.5 mL（5%過充填）を充填した滅菌バイアルで供給される。各バイアルは 1 回使い切りであり、SBC-102 2 mg/mL、クエン酸三ナトリウム二水和物 13.7 mg/mL、クエン酸一水和物 1.57 mg/mL 及びヒト血清アルブミン 10 mg/mL を含む。保存剤は添加されていない。本剤を投与するとき、製剤を 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈し、投与量より算出した注射容量（300 mL 未満）に用時調製する。

[redacted]

[redacted]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、[redacted]の適正化を行っている。このような製造工程の変更は、[redacted]させるため、[redacted]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。

本剤は静脈内投与製剤のため、食事の影響試験を実施しなかった。

SBC-102 濃度を測定するための酵素活性分析法：バリデーション試験報告書 8285-709（5.3.1.4.1）

開発中、幅広い年齢層の患者を対象としたいくつかの臨床試験（LAL-CL01 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL04 試験）で、SBC-102 の薬物動態（PK）を評価した。いずれの試験でも、SBC-102 の PK を評価するための SBC-102 濃度を、バリデートされた酵素活性分析法を用いて測定した。臨床試験における血清中の SBC-102 濃度を、4-メチルウンベリフェリルオレアート（4-MUO）を基質とした LAL 酵素活性に基づいて測定した。4-MUO はオレイン酸及び蛍光性の 4-MU に開裂するため（図 2.7.1-1）、4-MU の蛍光強度を 96 穴プレートリーダーで測定した。LAL 酵素活性の単位を SBC-102 蛋白 1 mg あたりのユニット数（U/mg）と定義し、ユニット数については 4-MUO を 4-MU に変換する速度（1 分あたりのモル数）に基づいて定義した（mols/min/mg）。本測定法の定量範囲下限（LLOQ）は 9.375 ng/mL であった。4-MUO は非特異的な基質であり、SBC-102 と内因性の LAL を識別できない。



図 2.7.1-1　　SBC-102 の酵素反応

測定実施施設：

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] USA

バリデーション試験報告書 8285-709 付録 A（[redacted]：「Enzymatic Method to Determine the Activity of SBC-102 in Human Serum.」）を、5.3.1.4 項に添付する。バリデーション試験（バリデーション試験報告書 8285-709 付録 A）の結果、システム適合性、真度、

精度、定量範囲、選択性、希釈線形性及び安定性を含むバリデーション項目が、設定した判定基準を満たした。

バリデーション試験の結果を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　試験 8285-709：ヒト血清中 SBC-102 濃度分析法のバリデーション試験の結果

バリデーション項目	判定基準	結果
システム適合性	真度（バイアス%）：±25% （LLOQ 及び ULOQ は±30%） 精度（CV%）：25%以下 （LLOQ 及び ULOQ は 30%以下）	判定基準を満たした 3.125～100 ng/mL（33%ヒト血清希釈液）の標準曲線の定量範囲
真度及び精度、定量範囲	真度（バイアス%）：±25% （LLOQ 及び ULOQ は±30%） 精度（CV%）：25%以下 （LLOQ 及び ULOQ は 30%以下） トータルエラー（バイアスの絶対値と分析間精度の和）：30%を超えない （LLOQ 及び ULOQ は 40%を超えない）	判定基準を満たした QC 試料：9.375、14.063、40、225 及び 300 ng/mL（非希釈ヒト血清）
希釈線形性	分析範囲の濃度となるように希釈した個々の検体の測定結果に、希釈倍率を乗じて補正（以下、逆算）した濃度 真度：±25% （LLOQ 及び ULOQ は±30%） 精度：25%以下 （LLOQ 及び ULOQ は 30%以下） 定量可能範囲内の 80%以上の検体が基準を満たし、各希釈系列で、定量範囲内の検体を逆算した累積濃度の CV%が 20%以下	判定基準を満たした 3.125～100 ng/mL の標準曲線の定量範囲 （各ウェル中の濃度は、希釈前の 9.375～300 ng/mL に相当）
選択性	SBC-102 を未添加の検体のうち 80%以上の検体の濃度が、LLOQ 濃度以下 SBC-102 を添加した検体のうち 80%以上の検体の濃度が、確立した測定法の真度及び精度の基準範囲内 LLOQ の真度（バイアス%）：±30% LLOQ の精度（CV%）：25%以下	判定基準を満たした 正常血清及び溶血血清（高脂血症の血清は除く） 内因性の LAL 活性が一部の検体でみられた。その場合、測定された内因性 LAL の濃度と添加した SBC-102 の濃度を合計した値を正常値として、これらの検体の真度を評価した
特異性	NA	NA
凍結／融解安定性	検討した全検体の 67%以上の検体、かつ各濃度の 50%以上の検体の濃度が、以下の基準を満たす（その他の真度及び精度データで確認された場合を除く）： 真度（バイアス%）：±25% 精度（CV%）： 25%以下	-60～-80℃の凍結／融解では 6 回まで安定性が確認された
ART でのベンチトップ安定性	検討した全検体の 67%以上の検体、かつ各濃度の 50%以上の検体の濃度が、以下の基準を満たす（その他真度及び精度データで確認された場合は除く）： 真度（バイアス%）：±25% 精度（CV%）： 25%以下	ベンチトップ上で 3 時間までの安定性が確認された

表 2.7.1-1　試験 8285-709：ヒト血清中 SBC-102 濃度分析法のバリデーション試験の結果（続き）

バリデーション項目	判定基準	結果
冷蔵保存安定性	検討した全検体の 67%以上の検体、かつ各濃度の 50%以上の検体の濃度が、以下の基準を満たす（その他真度及び精度データで確認された場合は除く）： 真度（バイアス%）：±25% 精度（CV%）：25%以下	冷蔵条件の保存で 24 時間までの安定性が確認された
長期安定性	検討した全検体の 67%以上の検体、かつ各濃度の 50%以上の検体の濃度が、以下の基準を満たす（その他真度及び精度データで確認された場合は除く）： 真度（バイアス%）：±25% 精度（CV%）：25%以下	-60～-80°C の凍結条件で、1 ヵ月の安定性が確認された

ART：室温、LLOQ：定量範囲下限、ULOQ：定量範囲上限

当初、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験の一部の検体の SBC-102 濃度を、Synageva BioPharma Corp.（Athens, GA, US）で測定した。その後、評価可能な検体の SBC-102 濃度を、[redacted] の分析法（[redacted]）を用いて再測定した。SBC-102 の PK の評価に用いた全濃度値は、[redacted] でバリデートされた測定法を用いて測定した。

抗薬物抗体（ADA）の分析法：バリデーション試験報告書 8285-711（5.3.1.4.2、5.3.1.4.3）

SBC-102 の免疫原性について検討するため、LAL-CL01 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL CL04 試験で、SBC-102 に対する抗薬物抗体（ADA）を Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法により測定し、ADA 発現率を評価した。本試験法（[redacted]）には、以下の 3 項目が含まれている。（1）スクリーニング試験：ADA の陽性／陰性検体を特定する。（2）検証的試験：スクリーニングで ADA が陽性と判定された検体の特異性を評価する。（3）抗体価試験：ADA が陽性の検体の抗体価を評価する。さらに、ADA が陽性の検体について、酵素活性阻害試験（[redacted]）及びセルベースアッセイ試験（[redacted]）により、ADA の中和活性を評価した。

測定実施施設：

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted], USA

バリデーション試験報告書 8285-711 付録 A（[redacted]：「ELISA Method for Antibody to SBC-102 in Human Serum」）を 5.3.1.4 項に添付する。バリデーション試験報告書 8285-711 の改訂版（改訂 No.[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）も 5.3.1.4 項に添付する。なお、改訂版の [redacted] Method No.は、[redacted] に変更されている。

バリデーション試験計画書に示したとおり、SBC-102 は rhLAL である。この分析法の陽性コントロールには、SBC-102 に特異的に反応するマウス抗ライソゾーム酸性リパーゼモノクローナル抗体を用いた。改訂版の分析法は 3 つの項目を含む（1）スクリーニング試験：ADA の陽性／陰性検体を特定する。（2）検証的試験：スクリーニング試験で ADA が陽性と判定された検体の特異性を評価する。（3）抗体価試験：ADA が陽性の検体の抗体価を評価する。これら 3 項目の概略を以下に示す。

スクリーニング試験：

陽性コントロール、陰性コントロール及び検体を最小必要希釈度（20 倍、Minimal required dilution、MRD）に希釈し、計画書に記載した分析法で評価した。

検証的試験：

検証的試験は、ビオチン標識した抗 SBC-102 抗体の SBC-102 への結合特異性を、過剰量の非標識の SBC-102（SBC-102 製剤、検証的試薬）を用いた競合法で評価した。スクリーニング試験で ADA が陽性と判定された検体を 20 倍希釈して、SBC-102（最終濃度：100 µg/mL）の存在下又は非存在下の条件でインキュベートした後、計画書に記載した分析法で評価した。

抗体価試験：

抗体価試験は､分析前に検体を陰性コントロールのマトリックスで希釈系列を作成し､スクリーニング試験と同じ分析法で評価した。抗体価は、カットポイント値を上回る応答変数を示した最大希釈倍率に、分析系の MRD を乗じて算出した。倍数希釈系列の 1 つ以上の検体が陰性となる希釈率で希釈した。

ノーマライゼーション因子及びカットポイントの測定：

バリデーション試験計画書に示したとおり、薬物に曝露されていないヒトの血清 50 検体を用いて、個々に陰性コントロール、高濃度陽性コントロール（10000 ng/mL）又は低濃度陽性コントロール（312 ng/mL）を調整して分析した。また、薬物に曝露されていないヒトの血清 30 検体を用いて、SBC-102 を添加又は非添加の条件で分析した。

スクリーニングカットポイント及び検証的カットポイント試験を、バリデーション試験計画書に示した偏りのない試験デザインに基づき実施した。スクリーニング試験及び検証的試験の検体は、同じ分析単位（run）の中で、かつ 2 名の分析者により異なる日に分析された。

以下のパラメータが算出された。

ノーマライゼーション因子（NF）：0.033（OD 値）

ノーマライゼーション因子は以下の計算式により算出した。

ノーマライゼーション因子（NF）=
スクリーニングカットポイント（OD 値） - 陰性コントロールの平均値（OD 値）

スクリーニングカットポイントとして、ノンパラメトリック法により 95 パーセンタイル値を算出した。

- 正規分布の 99 パーセンタイルでの検証的カットポイント：32.2%
- カットポイント検体の応答変数に対する陰性コントロールの応答変数の回帰：

$R^2 = 0.8288$

プレートカットポイントは以下の計算式により算出された。

プレートカットポイント=
各プレートの陰性コントロールの平均 OD 値 + 0.033（NF）

バリデーション項目、判定基準及び結果を表 2.7.1-2 に要約した。

表 2.7.1-2　試験 8285-711：ヒト血清中抗 SBC-102 抗体分析法のバリデーション試験の結果

バリデーション項目	判定基準	結果
システム適合性	NC： • テクニカルエラーが確認された場合は、NC の 6 検体中 2 検体のウェル（又は 3 セット中 1 セット）は除外した • NC の平均応答変数を、許容基準を満たすすべての NC（4 つ以上の結果）から算出した • フローティングカットポイントを用いた場合、プレート特異的なカットポイント値を、NC の平均応答変数を用いて算出した • NC であった 6 検体中 4 検体（又は 3 セット中 2）は、以下の許容基準に一致する NC の応答変数は、スクリーニングカットポイントを下回る PC： LPC 及び HPC を含む 4 セット中 3 セット（75%）が以下の許容基準に一致する • 各 LPC 及び HPC セットの 1 調整試料の複数ウェル間の CV%が 25%以下 • HPC の応答変数>LPC の応答変数>分析カットポイント>NC の応答変数	判定基準を満たした 500 ng/mL（LPC）～ 10000 ng/mL（HPC）（ヒト血清）
PC の分析内及び分析間精度	NC： • NC の応答変数がスクリーニングのカットポイントを下回る。 LPC及びHPC： • 1 調整試料の複数ウェル間又はフィジビリティデータに基づく CV%が 25%以下 • HPC の応答変数>LPC の応答変数>スクリーニングカットポイント 分析間及び分析内精度 • 分析内精度：全 LPC 及び HPC の CV%が 25%以下、NC の基準を設定しないが、CV%を算出する • 分析間精度：LPC 及び HPC の CV%が 25%以下 NC の基準を設定しないが、CV%を算出する.	判定基準を満たした
検証的試験の PC の分析内及び分析間精度	検証的カットポイントを用いた場合、全 PC 検体は陽性を示す。阻害率%が検証的カットポイント以上の場合に陽性、その他の場合に陰性と定義した。阻害率%は以下の計算式から算出した。 阻害率%=100*［1 -（薬物と競合する検体の応答変数／検体の応答変数）］ 阻害率%の分析間及び分析内精度は 25%以下とした。	判定基準を満たした PC（ヒト血清中抗 SBC-102 抗体：500、5000、10000 ng/mL）

表 2.7.1-2　試験 8285-711 : ヒト血清中抗 SBC-102 抗体分析法のバリデーション試験の結果（続き）

バリデーション項目	判定基準	結果
選択性	抗 SBC-102 抗体を添加した検体のうち 80%以上の検体が、スクリーニング試験及び検証的試験で陽性と判定された場合、選択性は許容範囲内と判断した。 スクリーニング試験 HPC の応答変数 ＞LPC の応答変数 ＞ スクリーニングカットポイント 検証的試験 LPC + 薬物及び HPC + 薬物阻害率% ≥ 検証的カットポイント 精度（CV%）：1 調整試料の複数ウェル間の CV%が 25%以下 判定基準を満たさない場合は付録 2 を参照	判定基準を満たした 正常ヒト血清での選択性は許容された。さらに溶血及び高脂血清の血清での選択性も許容された。
分析感度	カットポイント値を超える全検体のうち、1 調整試料の複数ウェル間の CV%が 25%以下	判定基準を満たした ヒト血清中抗 SBC-102 抗体（500 ng/mL）の分析感度が確認された。
プロゾーン効果	分析感度を上回る全濃度は、カットポイント値を超えると予測される	判定基準を満たした 測定した濃度で、プロゾーン効果はみられなかった。
特異性	HPC 及び LPC が陽性で、HPC 及び LPC と同濃度の非特異的抗体を含む血清検体がスクリーニングカットポイントに関して陰性	判定基準を満たした 分析は抗 SBC-102 の検出に特異的であり、非特異的ヒト IgG（アフィニティ精製）と交差反応しなかった。
凍結／融解安定性（3～6 回）	各濃度の安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が、ベースラインの応答変数の±25%以内であり、CV%が 25%以下であった場合に安定と判断した。	判定基準を満たした ヒト血清中抗 SBC-102 抗体は、-60°C～-80°C の凍結／融解 6 回まで安定であることが確認された。
ART でのベンチトップ安定性	安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が、ベースラインの応答変数の±25%以内であり、CV%が 25%以下であった場合に安定と判断した。	判定基準を満たした ヒト血清中抗 SBC-102 抗体は、ベンチトップ上で 24 時間まで安定であることが確認された。
冷蔵保存（2～8℃）安定性	安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が、ベースラインの応答変数の±25%以内であり、CV%が 25%以下であった場合に安定と判断した。	判定基準を満たした ヒト血清中抗 SBC-102 抗体は、冷蔵条件で 72 時間まで安定であることが確認された。

表 2.7.1-2　試験 8285-711：ヒト血清中抗 SBC-102 抗体分析法のバリデーション試験の結果（続き）

バリデーション項目	判定基準	結果
長期安定性	安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が、ベースラインの応答変数の±25%以内であり、CV%が 25%以下であった場合に安定と判断した。.	-60～-80°C の保存条件で、ヒト血清中抗 SBC-102 抗体の 1 ヵ月長期安定性が確認された。

ART：室温、HPC：高濃度陽性コントロール、LPC：低濃度陽性コントロール、NC：陰性コントロール、PC：陽性コントロール

中和試験

バリデーション試験報告書 8291-329 付録 A（[redacted]：「Enzymatic Activity Based Neutralizing Assay for the Detection of the Anti-SBC-102 Neutralizing Antibodies in Human Serum」）及びバリデーション試験報告書 8298-036 付録 A（[redacted]：「Cell-based Assay for the Detection of Neutralization Antibodies to SBC-102 in Human Serum」）を 5.3.1.4 項に添付する。

バリデーション試験の結果を表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4 に要約した。

酵素活性阻害を指標とした ADA の中和活性の分析法：バリデーション試験報告書 8291-329（5.3.1.4.4）

本測定法では、一定濃度（25 ng/mL）の SBC-102 活性の変化をエンドポイントとした。すなわち、抗 SBC-102 中和抗体を含むコントロール試料及び実試料では、SBC-102 活性が阻害される。プールしたヒト血清を陰性コントロールとし、陰性コントロールに市販のウサギ抗 LAL ポリクローナル抗体を添加して陽性コントロールを調整した。コントロール試料及び実試料は分析用緩衝液で 20 倍（MRD）に希釈した。希釈した陽性コントロール、陰性コントロール及び実試料に SBC-102 を添加してインキュベーションした。その後、SBC-102 の活性測定用の基質である 4-methylumbelliferyl oleate（4-MUO）を添加して混合し、37°C で 30 分間インキュベーションした。インキュベーション終了時に反応停止液を添加し、酵素反応を停止させ、コントロール試料及び実試料の蛍光強度（4MUO 分解生成物、4-methylumbelliferone、4-MU）を、励起波長（excitation）を 360 nm、蛍光波長（emission）を 460 nm に設定したマイクロプレートリーダーで測定した。陽性コントロール及び実試料の蛍光強度（相対蛍光単位、Relative fluorescence unit、

RFU）を用いて、阻害率%を算出した。中和抗体を含む陽性コントロール及び実試料の酵素活性の低下の程度は、抗 SBC-102 中和抗体濃度に比例した。

ノーマライゼーション因子及びカットポイントの測定

バリデーション試験計画書で示したとおり、スクリーニングカットポイント（中和カットポイント）を、陽性検体の阻害率%以上、及び陰性検体の阻害率%を下回ると定義した。本中和分析のカットポイントは、陰性コントロールでノーマライゼーションした個々の検体の SBC-102 酵素活性の阻害率%に基づいて決定した。阻害率%の計算式を以下に示す。

阻害率% =

［1 – SBC-102 添加実試料の相対蛍光強度（RFU） / SBC-102 添加陰性コントロールの相対蛍光強度（RFU）］*100

バリデーション試験報告書 8291-329 では、ヒト血清中抗 SBC-102 抗体のカットポイント、真度、システム適合性、選択性（又はマトリックス効果）、薬物耐性、特異性、感度及び安定性（ベンチトップ、凍結／融解、冷蔵及び長期保存）を含む主なバリデーション項目について、判定基準を定義した。

表 2.7.1-3　試験 8291-329：LAL 酵素活性阻害を指標とした中和抗体測定法のバリデーション試験の結果

バリデーション項目	判定基準	結果
システム適合性	NC： • NC の応答変数について、各セットの 1 調整試料の複数ウェル間の平均の CV%が 25%以下 • NC の応答変数が設定した基準範囲内である。6 検体のうち 4 検体以上の NC が許容範囲内 PC： LPC、MPC 及び HPC を含む 6 セットのうち 4 セット（66.7%）が以下の基準に一致する • LPC 及び HPC セットの 1 調整試料の複数ウェル間の CV%が 25%以下 • 阻害率%が HPC > MPC > LPC > 分析カットポイント	判定基準を満たした NC は許容された 治験実施計画書 Amendment 01 に従い、HPC 及び LPC 濃度を 50 及び 25 µg/mL に調製した（MPC は除外）。PC の CV が 25%未満であり、全バリデーションバッチのカットポイントを上回った。さらに全バリデーションバッチで阻害率%が CP < LPC < HPC であった。 LPC 及び HPC が許容基準を満たした
分析内及び分析間精度	NC： • NC の応答変数の 1 調整試料の複数ウェル間の平均の CV%が 25%以下 • NC の応答変数が設定した基準範囲内。6 検体中 4 検体以上の NC が許容範囲内 LPC、MPC及びHPC： • 1 調整試料の複数ウェル間の応答変数の CV が 25%以下 • PC の阻害率%がスクリーニングカットポイント以上 HPC の応答変数 > MPC の応答変数> LPC の応答変数 > スクリーニングカットポイント 分析間及び分析内精度 • 分析内精度：全 LPC、MPC 及び HPC の CV%が 25%以下（阻害率%） • 分析間精度:LPC、MPC 及び HPC の CV%が 30%以下（阻害率%）	判定基準を満たした • NC は許容された • 治験実施計画書 Amendment-01 に従い、HPC 及び LPC 濃度を 50 及び 25 µg/mL に調製した（MPC は除く） HPC 及び LPC の分析内精度は許容された – HPC（50 µg/mL）の CV が 1.6～7.6% – LPC（25 µg/mL）の CV が 5.6～16.8% – CP < LPC < HPC
選択性の方法	抗 SBC-102 抗体を添加した検体のうち 80%以上の検体が、スクリーニング試験で陽性であった場合、選択性は許容範囲内と判断した スクリーニング試験 HPC の阻害率% > LPC の応答変数 > スクリーニングカットポイント 精度（CV%）：1 調整試料の複数ウェル間の反応の CV%が 25%以下	判定基準を満たした 正常ヒト血清及び高脂血清／溶血した血清検体で、選択性は許容された

表 2.7.1-3　試験 8291-329 : LAL 酵素活性阻害を指標とした中和抗体測定法のバリデーション試験の結果（続き）

バリデーション項目	判定基準	結果
薬物耐性の限界	カットポイントを超える全検体のうち、1 調整試料の複数ウェル間の応答変数の CV%が 25%以下	判定基準を満たした 薬物耐性検体の CV が許容基準に一致した 500 ng/mL 以上の濃度の SBC-102 のフリー体は、中和抗体の測定を妨害する。
抗体価及び分析感度	全分析単位の抗体価の分析間精度（CV%）が 25%以下	判定基準を満たした 12.5～50 µg/mL の PC の抗体価は、分析間精度で許容基準に一致した しかし、12.5 µg/mL での PC 阻害率%はカットポイントを大きく下回った。NC に抗 SBC-102 抗体を添加した PC の分析感度は、25 µg/mL であった
プロゾーン（Hook 効果）	分析感度を上回る全濃度は、スクリーニングカットポイント以上となると予測される	HPC 及び LPC 濃度で判定基準を満たした
特異性	HPC 又は LPC 非存在下のヒト IgG 検体の阻害率%は、カットポイントを下回る HPC 又は LPC 存在下のヒト IgG 検体の阻害率%は、カットポイントを上回る	判定基準を満たした 抗 SBC-102 抗体を含む HPC 及び LPC 非存在下のヒト IgG の阻害率%は、カットポイントを下回った。抗 SBC-102 抗体の HPC 及び LPC 存在下の HPC 及び LPC の抗 SBC-102 抗体による阻害率%は、カットポイントを上回った
凍結／融解安定性（3～6 回）	HPC 及び LPC 濃度いずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した	判定基準を満たした LPC 及び HPC：-60～-80°C の凍結／融解 6 回
ART でのベンチトップ安定性	HPC 及び LPC 濃度いずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した	判定基準を満たした LPC 及び HPC：ベンチトップ上で 24 時間
冷蔵保存（2～8℃）安定性	LPC 及び HPC 濃度いずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した	判定基準を満たした LPC 及び HPC：2～8°C で 72 時間保存
長期安定性	LPC 及び HPC 濃度いずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した	判定基準を満たした LPC 及び HPC：-60～-80°C で 1 ヵ月保存 さらに長期の保存安定性試験は実施しなかった。

HPC：高濃度陽性コントロール、MPC：中濃度陽性コントロール、LPC：低濃度陽性コントロール、NC：陰性コントロール、PC：陽性コントロール

セルベースアッセイによる中和抗体の分析法：バリデーション試験報告書 8298-036（5.3.1.4.5）

抗 SBC-102 抗体の中和能を、NR8383.1 cell line（正常ラットマクロファージ細胞株、浮遊細胞株）を用い、SBC-102 活性を指標として分析した。NR8383.1 cell line は正常なラット肺胞マクロファージ由来の細胞株であり、培養により増殖する。NR8383.1 cell line はマクロファージマンノース受容体を介して SBC-102 を細胞内に取込む。抗 SBC-102 中和抗体が存在する場合は、SBC-102 の細胞への取込みが阻害されるため、コントロール試料及び実試料に曝露された細胞溶解液の SBC-102 活性を測定することにより、検体中の抗 SBC-102 抗体の有無を評価した。

コントロール（陽性コントロール及び陰性コントロール）試料及び実試料を 1/5MRD に希釈した。コントロール試料及び実試料に、一定濃度の SBC-102（50 ng/mL）を添加してインキュベーションした。次に、これらコントロール試料及び実試料と SBC-102 との混合液を細胞に添加し、インキュベーションした。インキュベート終了後、細胞懸濁液を遠心して細胞を分離した。細胞を洗浄した後、溶解用緩衝液で細胞を溶解した。陽性コントロール及び陰性コントロール並びに実試料から得た細胞溶解物を-60～-80°C で凍結／融解した後、遠心して上清を分離した。これら細胞溶解液の SBC-102 活性を、SBC-102 酵素活性分析法により測定した。

陽性コントロール及び実試料の中和率%（阻害率%）を以下の計算式を用いて算出した。

阻害率% = ［1 – SBC-102 添加検体又は陽性コントロールの相対蛍光単位（RFU） / SBC-102 添加陰性コントロールの相対蛍光単位（RFU）］*100

バリデーション試験報告書 8298-036 では、ヒト血清中の抗 SBC-102 抗体測定のためのカットポイント、真度、システム適合性、低濃度陽性コントロール測定、選択性（又はマトリックス効果）、薬物耐性、特異性、感度及び安定性（ベンチトップ、凍結／融解、冷蔵、長期保存）を含む主なバリデーション項目について、判定基準を定義した。

表 2.7.1-4　試験 8298-036：セルベースアッセイによるヒト血清中抗 SBC-102 抗体の中和活性分析法のバリデーション試験の結果

バリデーション項目	判定基準	結果
システム適合性	NC： NC の応答変数が以下の基準に一致する NC > 平均 LPC > 平均 HPC 基準に一致しない場合又ははずれ値検査ではずれ値と判断された場合は、最大 2 検体の NC（1 調整試料の複数ウェル）を除外した。 LPC及びHPC： 1 調整試料の複数ウェル間の応答変数の CV%が 25%以下 PC の応答変数の各セットの平均が以下のように NC を下回る HPC < LPC < NC HPC の阻害率% > LPC の阻害率% > カットポイント	判定基準を満たした バリデーション試験報告書 8298-036（5.3.1.4.5）Table 7 参照
分析内及び分析間精度	NC： NC の応答変数が以下の基準に一致する NC > 平均 LPC > 平均 HPC 基準に一致しない場合又ははずれ値検査ではずれ値と判断された場合は、最大 2 検体の NC（1 調整試料の複数ウェル）を除外した。 LPC及びHPC： 1 調整試料の複数ウェル間の応答変数の CV%が 25%以下 PC の応答変数の各セットの平均が以下のように NC を下回る HPC < LPC < NC HPC の阻害率% > LPC の阻害率% > カットポイントの分析内及び分析間精度 分析内精度： 全 LPC 及び HPC の応答変数の CV%が 25%以下 全 LPC 及び HPC の阻害率%の CV%が 25%以下 NC の基準を設定しないが、NC の CV%を算出する 分析間精度： LPC 及び HPC 応答変数の CV%が 30%以下 全 LPC 及び HPC の阻害率%の CV%が 30%以下 NC の基準を設定しないが、NC の CV%を算出する	LPC-2 が許容基準を満たさなかった 分析内精度： PC（20 µg/mL）: 7 セット中 4 セットの QC 検体で許容基準を満たした PC（35 及び 50 µg/mL）: 7 セット中 5 セットの QC 検体で許容基準を満たした 分析間精度： PC（35 µg/mL）を除き、CV が 26.3%でいずれも許容範囲内であった 分析内精度及び分析間精度に基づき、LPC-1（35 µg/mL）が検体分析に用いられる。結果は報告書に示す バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 6 を参照

表 2.7.1-4　試験 8298-036 : セルベースアッセイによるヒト血清中抗 SBC-102 抗体の中和活性分析法のバリデーション試験の結果（続き）

バリデーション項目	判定基準	結果
選択性	抗 SBC-102 抗体を添加した検体のうち 80%以上の検体が、スクリーニング試験で陽性であった場合、選択性は許容範囲内と判断した。 スクリーニング試験 抗 SBC-102 抗体を添加した PC 検体の阻害率%がカットポイントを上回る。 HPC の阻害率% > LPC の阻害率% > スクリーニングカットポイント 精度（CV%）：抗 SBC-102 抗体を添加又は未添加の検体（1 調整試料の複数ウェル間）の CV が 25%以下	判定基準を満たした 正常ヒト血清及び高脂血清／溶血した血清検体で、選択性は許容された。 試験法バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 9 及び Table 10 を参照
薬物耐性の限界	NC： NC の応答変数が以下の基準に一致する。 NC > 平均 LPC > 平均 HPC 基準に一致しない又ははずれ値基準によりはずれ値と判断された場合には、最大 2 検体の NC（1 調整試料の複数ウェル間）を除外する。 LPC及びHPC： 1 調整試料の複数ウェル間の応答変数の CV%が 25%以下 PC の応答変数の各セットの平均が、以下のように NC を下回る：HPC < LPC < NC HPC の阻害率% > LPC の応答変数 > カットポイント 薬物耐性検体： 薬物の存在下又は非存在下の 1 調整試料の複数ウェル間の反応の CV%が 25%以下	判定基準を満たした PC（50 µg/mL）存在下、0.5 µg/mL の SBC-102 を評価できることが確認された。 試験法バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 8 参照
プロゾーン（Hook 効果）	分析感度を上回る全濃度は、スクリーニングカットポイント以上となると予測される	本パラメータは評価しなかった 試験法バリデーション報告書 8298-036（5.3.1.4.5）Protocol Deviation Section 参照
特異性	ヒト IgG の存在下、HPC 及び LPC のいずれも陽性スクリーニングカットポイントに関して、HPC と同じ濃度の非特異的抗体を含む血清検体は陰性	判定基準を満たした 抗 SBC-102 抗体に特異的であり、非特異的ヒト IgG と交差反応を示さなかった。 試験法バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 11 参照

表 2.7.1-4　試験 8298-036 : セルベースアッセイによるヒト血清中抗 SBC-102 抗体の中和活性分析法のバリデーション試験の結果（続き）

バリデーション項目	判定基準	結果
凍結／融解安定性（3～6 回）	HPC 及び LPC 濃度のいずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した。	判定基準を満たした ヒト血清中抗 SBC-102 は、-60～80°C の凍結／融解 5 回まで安定であることが確認された。 試験法バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 12 参照
ART でのベンチトップ安定性	HPC 及び LPC 濃度のいずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した。	判定基準を満たした ヒト血清中抗 SBC-102 抗体は、室温でのベンチトップ上で 24 時間まで安定性であることが確認された。 試験法バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 13 参照
冷蔵保存（2～8℃）安定性	HPC 及び LPC 濃度のいずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した。	判定基準を満たした ヒト血清中抗 SBC-102 抗体は、冷蔵条件で 72 時間まで安定性であることが確認された。 試験法バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 14 参照
長期安定性	HPC 及び LPC 濃度のいずれも、安定性試験検体のうち 3 分の 2 の検体が分析許容基準に一致した場合に安定と判断した。	判定基準を満たした 抗 SBC-102 抗体の 1 ヵ月間長期安定性が確認された。 試験法バリデーション報告 8298-036（5.3.1.4.5）Table 15 及び Table 16 参照

ART：室温、HPC：高濃度陽性コントロール、LPC：低濃度陽性コントロール、NC：陰性コントロール、PC：陽性コントロール

当初、LAL-CL01 試験、並びに LAL-CL03 試験と LAL-CL04 試験の一部の検体について、Synageva BioPharma Corp., Athens, GA, US で、SBC-102 に対する ADA の発現率を分析した。再測定可能な全検体について、[redacted] の最新版の試験法で再分析した。さらに、LAL-CL03 試験の少数の検体に対しては、[redacted] に測定法が移管され、バリデーション試験が実施される前に、セルベースアッセイを用いた中和分析法により分析した。これらの検体についても、再測定できる検体が十分残っていた場合、[redacted] でバリデートされた方法で再分析した。免疫原生を評価したすべてのデータは [redacted] でバリデートされた方法を用いた分析により算出した。

IgE サブタイプ分析法を開発し、現在バリデーションを実施しているが、現時点では、この分析法を用いて ADA 検体特性を解析していない。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

in vitro 溶出試験、バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験を行わなかったため、該当せず。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

in vitro 溶出試験、バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験を行わなかったため、該当せず。

2.7.1.4 参考文献

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.

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.

2.7.1.5 付録

該当せず

目次

2.7.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 9
2.7.2.1.2 本剤の全般的な属性及び推定作用機序 10
2.7.2.1.3 医薬品／製剤の情報 11
2.7.2.1.4 予定する用法・用量及び投与経路 11
2.7.2.1.5 ヒト生体試料試験 11
2.7.2.1.6 臨床薬理試験 12
2.7.2.1.6.1 試験デザインの概要 12
2.7.2.1.6.2 試験対象集団 14
2.7.2.1.7 薬物動態 14
2.7.2.1.7.1 ノンコンパートメント解析法による薬物動態 14
2.7.2.1.7.2 母集団薬物動態解析 14
2.7.2.1.8 有効性及び安全性評価項目並びに曝露-反応関係 16
2.7.2.1.8.1 有効性評価項目 16
2.7.2.1.8.2 安全性評価項目 17
2.7.2.1.8.3 その他のマーカー 17
2.7.2.1.8.4 曝露-反応関係 18
2.7.2.1.8.4.1 有効性 18
2.7.2.1.8.4.2 安全性 18
2.7.2.1.9 免疫原性 18
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.2.2.1 LAL 欠損症を有する成人を対象とした第 1/2 相試験 19
2.7.2.2.1.1 LAL 欠損症による肝不全を有する成人を対象とした非盲検試験：LAL-CL01 試験（5.3.3.2.1） 19
2.7.2.2.1.1.1 試験デザイン 19
2.7.2.2.1.1.2 薬物動態 20
2.7.2.2.1.1.3 免疫原性 23
2.7.2.2.1.1.4 薬力学／有効性 23
2.7.2.2.1.1.5 結論 24

2.7.2.2.1.2 LAL-CL01 試験で本剤投与を受けた LAL 欠損症による肝不全の成人患者を対象とした非盲検継続試験：LAL-CL04 試験（5.3.5.2.1） 25
2.7.2.2.1.2.1 試験デザイン 25
2.7.2.2.1.2.2 薬物動態 26
2.7.2.2.1.2.3 免疫原性 28
2.7.2.2.1.2.4 薬力学／有効性 29
2.7.2.2.1.2.5 結論 30
2.7.2.2.2 LAL 欠損症を有する成人及び小児を対象とした第 3 相試験 31
2.7.2.2.2.1 LAL 欠損症を有する成人及び小児を対象とした無作為化、プラセボ対照比較試験：LAL-CL02 試験（5.3.5.1.1） 31
2.7.2.2.2.1.1 試験デザイン 31
2.7.2.2.2.1.2 薬物動態 31
2.7.2.2.2.1.3 免疫原性 33
2.7.2.2.2.1.4 薬力学／有効性 34
2.7.2.2.2.1.5 結論 38
2.7.2.2.3 LAL 欠損症を有する乳児を対象とした第 2/3 相試験 39
2.7.2.2.3.1 LAL 欠損症による成長障害を有する乳児を対象とした用量漸増試験：LAL-CL03 試験（5.3.5.2.2） 39
2.7.2.2.3.1.1 試験デザイン 39
2.7.2.2.3.1.2 薬物動態 40
2.7.2.2.3.1.3 免疫原性 41
2.7.2.2.3.1.4 有効性 42
2.7.2.2.3.1.5 結論 43
2.7.2.3 全試験をとおしての結果の比較と解析 43
2.7.2.3.1 ノンコンパートメント法による薬物動態学的解析 43
2.7.2.3.1.1 単回投与時の薬物動態 43
2.7.2.3.1.2 反復投与時の薬物動態 44
2.7.2.3.1.3 吸収、分布、代謝、排泄 46
2.7.2.3.1.3.1 吸収 46
2.7.2.3.1.3.2 分布 46
2.7.2.3.1.3.3 代謝及び排泄 47
2.7.2.3.1.4 用量比例性及び時間依存性 47
2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1） 48

2.7.2.3.2.1 モデルの構築 49
2.7.2.3.2.2 最終モデル 51
2.7.2.3.2.3 曝露変数の推定 54
2.7.2.3.2.3.1 各試験の解析 54
2.7.2.3.2.3.2 年齢及び体重カテゴリ別の解析 57
2.7.2.3.3 被験者間変動 57
2.7.2.3.4 内因性要因の影響 57
2.7.2.3.4.1 人口統計学的特性 57
2.7.2.3.4.2 遺伝子型変異の分類 63
2.7.2.3.4.3 腎機能 65
2.7.2.3.4.4 肝機能 65
2.7.2.3.4.5 免疫原性 65
2.7.2.3.5 外因性要因の影響 65
2.7.2.3.6 薬力学／有効性及び安全性評価項目及び曝露-反応の関係 65
2.7.2.3.6.1 薬力学／有効性評価項目 65
2.7.2.3.6.1.1 生物学的活性の根拠（初回投与に対する薬力学反応） 65
2.7.2.3.6.1.2 曝露-反応解析の有効性評価項目 70
2.7.2.3.6.2 曝露-反応解析の安全性評価項目 71
2.7.2.3.6.3 曝露-反応関係 71
2.7.2.3.6.3.1 有効性評価項目 71
2.7.2.3.6.3.2 安全性評価項目 81
2.7.2.3.7 用量及び投与レジメンの根拠 83
2.7.2.4 免疫原性 87
2.7.2.4.1 分析法 87
2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体 87
2.7.2.4.1.2 中和抗体 88
2.7.2.4.2 抗 SBC-102 抗体の発現率 89
2.7.2.4.2.1 抗薬物抗体 89
2.7.2.4.2.2 中和抗体 90
2.7.2.4.3 曝露量に対する抗 SBC-102 抗体の影響 91
2.7.2.4.4 有効性及び安全性に対する抗 SBC-102 抗体の影響 99
2.7.2.4.5 ADA 抗体価に対する遺伝子型変異カテゴリの影響 99

2.7.2.5 参考文献 101
2.7.2.6 付録 102

表目次

表 2.7.2-1 臨床薬理試験一覧 13
表 2.7.2-2 本剤を単回投与(0 日目)及び週 1 回の反復投与(21 日目)したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL01 試験） 22
表 2.7.2-3 本剤を隔週 1 回反復投与したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL04 試験） 28
表 2.7.2-4 成人被験者における 0 週目及び 22 週目の血清中 SBC-102 濃度（LAL-CL02 試験） 32
表 2.7.2-5 小児被験者における 0 週目及び 22 週目の血清中 SBC-102 濃度（LAL-CL02 試験） 33
表 2.7.2-6 乳児被験者における血清中 SBC-102 濃度（LAL-CL03 試験） 41
表 2.7.2-7 本剤 1 mg/kg を投与したときの PK パラメータ(LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験） 45
表 2.7.2-8 本剤 3 mg/kg を投与したときの PK パラメータ(LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験） 46
表 2.7.2-9 母集団 PK 解析対象集団の被験者背景 49
表 2.7.2-10 母集団 PK 解析の最終モデルにおける SBC-102 のパラメータ 53
表 2.7.2-11 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 PK パラメータ（LAL-CL02 試験） 54
表 2.7.2-12 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）したときの年齢別の PK パラメータ（LAL-CL02 試験） 55
表 2.7.2-13 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） 56
表 2.7.2-14 本剤を隔週 1 回反復投与したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL03 試験） 56
表 2.7.2-15 母集団 PK 解析の最終モデルによる年齢別の SBC-102 のパラメータ 59
表 2.7.2-16 母集団 PK 解析の最終モデルによる体重別の SBC-102 のパラメータ 60
表 2.7.2-17 22 週目の SBC-102 の ADA 状況別の AUC 及び Cmax（LAL-CL02 試験） 92
表 2.7.2-18 臨床薬理データを有する本剤の臨床試験の概要 103
表 2.7.2-19 単回静脈内投与したときの血清中 SBC-102 の PK パラメータ 105
表 2.7.2-20 反復静脈内投与したときの血清中 SBC-102 の PK パラメータ 106
表 2.7.2-21 本剤又はプラセボを反復静脈内投与したときの PD／有効性パラメータ 108

図目次

図 2.7.2-1 本剤を単回投与（0 日目）及び週 1 回の反復投与（21 日目）したときの 血清中 SBC-102 濃度の平均値（LAL-CL01 試験） 21
図 2.7.2-2 本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与したときの SBC-102 濃度の平均値の推移（片対数プロット、Y 軸）（LAL-CL04 試験） 26
図 2.7.2-3 本剤 3 mg/kg を隔週 1 回投与したときの SBC-102 濃度の平均値の推移（片対数プロット、Y 軸）（LAL-CL04 試験） 27
図 2.7.2-4 LDL-c、トリグリセリド、non-HDL-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（LAL-CL02 試験） 38
図 2.7.2-5 SBC-102 の構造モデル 52
図 2.7.2-6 母集団 PK 解析における年齢、体重及び体表面積に対する SBC-102 の CL 61
図 2.7.2-7 母集団 PK 解析における年齢、体重及び体表面積に対する SBC-102 の用量補正 AUC_{ss} 62
図 2.7.2-8 母集団 PK 解析における 0 週目の SBC-102 の AUC 及び C_{max} の遺伝子型変異別のボックスプロット（LAL-CL02 試験） 64
図 2.7.2-9 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） 67
図 2.7.2-10 HDL、LDL 及び総コレステロールの測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（21 日目、LAL-CL01 試験） 75
図 2.7.2-11 トリグリセリド及び ALT の測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（21 日目、LAL-CL01 試験） 76
図 2.7.2-12 HDL-c、LDL-c 及び総コレステロールの測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（104 週目、LAL-CL04 試験） 77
図 2.7.2-13 トリグリセリド、ALT 及び肝脂肪量の測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（104 週目、LAL-CL04 試験） 78
図 2.7.2-14 HDL-c、LDL-c 及び総コレステロールの測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（22 週目、LAL-CL02 試験） 79
図 2.7.2-15 トリグリセリド及び ALT の測定値及びベースラインからの変化量(22 週目)、並びに肝脂肪量の測定値及びベースラインからの変化量（18 週目）と AUC_{cum} の曝露-反応解析（LAL-CL02 試験） 80
図 2.7.2-16 AUC_{cum} 0～120,000 ng.h/mL の範囲の IAR の AUC_{cum} カテゴリ別の 曝露-反応解析 82
図 2.7.2-17 ADA 陽性被験者の SBC-102 濃度と ADA 抗体価の経時的プロット（LAL-CL02 試験） 93
図 2.7.2-18 母集団 PK 解析における 22 週目の SBC-102 の AUC 及び C_{max} の ADA 状況別のボックスプロット（LAL-CL02 試験） 94
図 2.7.2-19 母集団 PK 解析における 0 週目及び 22 週目の SBC-102 の AUC 及び C_{max} の

ADA 状況別のプロット（LAL-CL02 試験） 95
図 2.7.2-20 ADA 陽性被験者の SBC-102 濃度と ADA 抗体価の経時的プロット（LAL-CL03 試験） 96
図 2.7.2-21 母集団 PK 解析における SBC-102 濃度-時間プロット： 1 及び 3 mg/kg の投与開始後 22 週目以降の ADA が陽性でなかった被験者（黒プロット）と ADA が陽性（色線／プロット）であった被験者 98
図 2.7.2-22 ADA 抗体価の遺伝子型変異カテゴリ別のボックスプロット（LAL-CL02 試験） 100

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
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
ABCA1	ATP-binding cassette transporter A1	ATP 結合カセット輸送体 A1
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	Area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable measurement	0 時間から最終測定時間までの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
AUC_{ss}	Area under the concentration-time curve at steady-state	定常状態における AUC
BMI	Body mass index	-
BOV	Between-occasion variability	時期間変動
BSA	Body surface area	体表面積
BSV	Between-subject variability, inter-individual variability	被験者間変動
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Apparent clearance	クリアランス
CSR	Clinical study report	総括報告書
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
EU	European Union	欧州
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HRP	Horseradish peroxidase	ホースラディッシュパーオキシダーゼ
hsCRP	High sensitive C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白質
IAR	Infusion associated reaction	注入関連反応
IV	Intravenous	静脈内投与
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
LIPA	Gene encoding lysosomal acid lipase	遺伝子コードライソゾーム酸性リパーゼ
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
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
4-MUO	4-methylumbelliferyl oleate	-
NC	Negative control	陰性対照

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
PC	Positive control	陽性対照
non-HDL-c	Non-high-density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
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
RUV	Residual unexplained variability	残りの予想できない変動
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	正常範囲上限
V_c	Central volume of distribution	分布容積
VPC	Visual predictive check	-
V_z	Apparent volume of distribution at terminal state	消失相の見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

臨床薬理試験の要約には、SBC-102 の薬物動態学的（PK）データの概要及び解析について示し、種々の内因性要因の影響、本剤投与初期の生物学的［薬力学的（PD）］活性を示す有効性データ及び長期有効性データを含め、ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者を対象として本剤を点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討した曝露-反応解析の内容を含めた。さらに SBC-102 の免疫原性及び SBC-102 曝露の影響に関する情報も示した。

2.7.2.1.1 ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症

LAL 欠損症は、染色体 10q23.2-q23.3 に位置し LAL をコードする遺伝子コードライソゾーム酸性リパーゼ（LIPA）遺伝子の変異により引き起こされる、ライソゾーム蓄積症である。LAL 欠損症に関連する遺伝子の変異により、LAL 酵素活性の著明な低下又は消失が生じる。LAL 酵素は、ライソゾームでのコレステロールエステル及びトリグリセリドの分解に重要な役割を果たしている。LAL 酵素活性の著明な低下又は消失により、これらの脂質基質が全身の様々な組織内及び細胞内のライソゾームに蓄積する。このような脂質基質の蓄積は肝臓、脾臓及び消化管など多数の組織において生じ、肝臓では肝線維症、肝機能障害及び肝不全、脾臓では脾腫及び脾機能亢進症、腸管では吸収不良の原因となる。また、成長にも悪影響が生じる。正常な脂質代謝が破綻した結果、ライソゾームでのコレステロールエステル及びトリグリセリドの分解障害により重大な脂質異常症が生じ、アテローム性動脈硬化症の進行及び心血管リスク増大の素因となる。

従来、乳児型の LAL 欠損症と小児成人型の LAL 欠損症は別々に扱われ、異なる疾患であると考えられてきた。しかし、このような臨床像は、LIPA 遺伝子の変異により引き起こされる同一の疾患スペクトラムを表すと認識されるようになった。他のライソゾーム蓄積症及び先天代謝異常と同様に、LAL 欠損症の患者は連続的に症状を発現し、疾患が進行する。この疾患スペクトラムは、最も進行が急速な乳児型（通常は生後 6 ヵ月以内に死亡する）から、より広範な年齢にわたって症状を発現する小児成人型の病態を含む（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。

乳児型の LAL 欠損症は数週間で急速に進行し、通常は生後 6 ヵ月以内に死亡することから、内科的救急治療が必要な疾患といえる［Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*; LAL-1-NH01 試験総括報告書（CSR）］。乳児型の LAL 欠損症は LAL 欠損症の中でも最も急速進行性の症状を示し、主な臨床的特徴として成長障害を認め、若年死及び

重度肝疾患（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として認められる）の主要な寄与因子となる（Anderson, 1999, *Mol Genet Metab*; Mayatepek, 1999, *J Inherit Metab Dis*）。生後 6 ヵ月以内の乳児患者において、肝線維症及び肝硬変の急速な発現が報告されている（Marshall, 1969, *Arch Dis Child*; Konno, 1966, *Tohoku J Exp Med*; Crocker, 1965, *Pediatrics*）。

小児成人型の LAL 欠損症は最も多く認められる病型であるが、それでも稀な疾患である。報告された症例の大半は、患者の診断時年齢が 20 歳未満であった（Bernstein, 2013, *J Hepatol*; LAL-2-NH01 試験 CSR、LAL-CL02 試験 CSR）。LAL 欠損症では、様々な症状が認められるが、主要な臨床像は肝損傷であり、著明な肝腫大、慢性肝損傷を示唆するトランスアミナーゼ増加、肝組織中コレステロールエステル濃度の上昇及び肝線維症が認められ、幼少時に肝硬変が発現する。脂質異常症が多くみられ、その脂質プロファイルは、他の比較的一般的な高コレステロール血症の原因（ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症など）と類似すると考えられる（Reiner, 2014, *Atherosclerosis*）。低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-c）、トリグリセリド及び総コレステロールの上昇、並びに高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-c）低下も多くみられる。このような脂質異常は、心血管リスク増大と関連することが知られている。また、LAL 欠損症の患者では、マクロファージによるコレステロールエステル分解の障害も認められ、アテローム性動脈硬化に起因する局所作用により心血管リスクを一層増大すると考えられる。小児及び成人を対象とした LAL-CL02 試験に組み入れられた被験者では、複数の疾患及び異常（肝腫大、肝関連の生化学的検査パラメータの著明な異常、脂質異常症、肝線維症、肝硬変など）が認められた。

2.7.2.1.2　本剤の全般的な属性及び推定作用機序

SBC-102 は、トランスジェニックニワトリ（*Gallus*）の卵白から精製される遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼ（rhLAL）酵素であり、そのアミノ酸配列はヒト由来の酵素と同一である。精製された SBC-102 は、6 つの N-結合グリコシル化構造を有する分子量約 55 kD の糖蛋白質である。構造及び組成解析から SBC-102 の糖鎖は、主に、マクロファージマンノース受容体（N-アセチルグルコサミン／マンノース受容体）を標的とする N-アセチルグルコサミン及びマンノース末端の N 結合構造、並びにマンノース-6-リン酸受容体を標的とするマンノース-6-リン酸分子から構成されることが明らかとなっている。これらの糖鎖は、多数の細胞上に存在する受容体を介して取り込まれることを狙ったもので、標的細胞には、発病の原因となる細胞内の脂質基質が蓄積するクッパー細胞及び肝細胞が含まれる。SBC-102 に発現する N 結合型糖鎖構造はヒト蛋白質で認められるものと同じ構造であり、マクロファージのマンノース又はマ

ンノース-6-リン酸の受容体を介した細胞内への蛋白質の取り込みを促進することが明らかとなっている（Stahl, 1978, *Proc Natl Acad Sci USA*; Coutinho, 2012, *Mol Genet Metab*）。単糖分析ではN-アセチルガラクトサミンは検出されず、O結合型糖鎖は存在しないことが示された。

本剤の予定する適応は、LAL欠損症患者における長期酵素補充療法とした。

2.7.2.1.3　医薬品／製剤の情報

剤型／含量：セベリパーゼ　アルファを2 mg/mL含有する点滴静注液

薬効群：遺伝子組換えヒトライソゾーム酵素

一般名：セベリパーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

物理的特性：無色～わずかに着色した、澄明～わすかに乳白光を呈する液

製剤組成：SBC-102製剤は、無菌溶液の剤型の単回使用のバイアルで供給され、希釈して点滴静脈内投与に使用される。単回使用の各バイアルにはセベリパーゼ　アルファ 2 mg/mL、クエン酸三ナトリウム二水和物13.7 mg/mL、クエン酸一水和物1.57 mg/mL及びヒト血清アルブミン10 mg/mLが含まれている。防腐剤は添加していない。投与時にはセベリパーゼ　アルファを0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈し、投与予定の用量とするが、300 mLを超えないこととする。

製剤の詳細を3.2.P.1に示す。

2.7.2.1.4　予定する用法・用量及び投与経路

本剤の推奨用量は、1 mg/kg隔週1回の点滴静脈内投与である。急速進行性の症状を示す乳児患者には、開始用量として1 mg/kg週1回の点滴静脈内投与を推奨する。LAL欠損症に伴う異常の持続期間に基づき、用量を調節してもよい。臨床試験で、急速進行性の症状を示す乳児には3 mg/kg週1回まで増量した。

推奨用法・用量に関する臨床情報の解析を、2.7.2.3.7項及び2.7.3の4項に示す。

2.7.2.1.5　ヒト生体試料試験

本剤を用いたヒト生体試料試験は実施していない。

本剤は点滴静脈内投与を意図しており、消化されないことから透過性試験は該当しない。

本剤は蛋白製剤であるため、蛋白結合試験は実施していない（3.2.S.1.2）。

SBC-102 は蛋白質であり、異化経路により低分子ペプチド及び構成アミノ酸に分解される。生物学的製剤の評価には、通常低分子に対して実施される代謝試験及びマスバランス試験は不要である［日米欧州（EU）医薬品規制調和国際会議 S6（R1）バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価］。

2.7.2.1.6 臨床薬理試験

2.7.2.1.6.1 試験デザインの概要

本報告における「臨床薬理試験」は、本剤の臨床薬理情報に寄与するすべての臨床試験を対象とした。すなわち、主に有効性及び／又は安全性を検討した試験であっても、SBC-102 の PK 及び PD を評価し、本剤投与時の生体反応の結果が得られた試験は含めた。

SBC-102 の PK、PD、有効性、安全性の特性は LAL 欠損症の被験者 84 例において検討されている。該当する試験は、成人を対象とした 2 つの第 1/2 相試験（LAL-CL01 試験及びその延長試験である現在進行中の LAL-CL04 試験）及び現時点で進行中の 2 つの試験［小児及び成人を対象とした第 3 相試験（LAL-CL02 試験）及び乳児を対象とした第 2/3 相試験（LAL-CL03 試験）］である（表 2.7.2-1 及び表 2.7.2-18）。LAL-CL02 試験には日本人の被験者 2 例が含まれた。内訳は、無作為化時の年齢が [redacted] 歳であった [redacted] 1 例（被験者番号 被験者1*）、及び無作為化時の年齢が [redacted] 歳であった [redacted] 1 例（被験者番号 被験者2*）であった。その他の試験では日本人は組み入れられなかった。LAL 欠損症の患者数は少ないため、日本人を対象とした詳細な試験は行わなかった。

すべての試験では反復投与を行い、最長投与期間は 3～4 年、評価した本剤の用量は、0.35 mg/kg 週 1 回から 3 mg/kg の週 1 回及び隔週 1 回であった。本剤の臨床開発プログラムの詳細を 2.7.3 の 2.7.3.1.1 項に示し、個々の試験の詳細を全臨床試験の一覧表（5.2）、治験総括報告書の概要（2.7.6）及び治験総括報告書（CSR）（表示箇所は表 2.7.2-1 及び表 2.7.2-18 に記載）に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-1　　臨床薬理試験一覧

試験番号（記載箇所）	目的	試験デザイン	本剤用量（投与経路）	被験者数 治療集団[a] / PK 集団[b]
LAL 欠損症を有する成人を対象とした第 1/2 相試験				
LAL-CL01（LAL-CL01 CSR［5.3.3.2.1］）	安全性、忍容性、PK、PD	LAL 欠損症による肝不全を有する成人を対象とした非盲検試験	本剤 0.35、1、又は 3 mg/kg 週 1 回を 4 週間（点滴静脈内投与）	9 / 9
LAL-CL04（LAL-CL04 CSR［5.3.5.2.1］）	安全性、忍容性、有効性、PK、PD	進行中の、LAL-CL01 試験で本剤投与を受けた LAL 欠損症による肝不全を有する成人を対象とした非盲検、継続試験	本剤 0.35、1、又は 3 mg/kg 週 1 回を 4 週間投与後、本剤 1 又は 3 mg/kg 隔週 1 回を最大 3 年（点滴静脈内投与）	8[c] / 8
LAL 欠損症を有する小児及び成人を対象とした第 3 相試験				
LAL-CL02（LAL-CL02 -CSR［5.3.5.1.1］）	有効性、安全性、忍容性、免疫原性、PK、PD	進行中の、LAL 欠損症を有する小児及び成人を対象とした、20 週間の二重盲検期の後に最大 130 週の非盲検期に移行する、二重盲検、プラセボ対照比較試験	二重盲検期：本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週 1 回で 20 週間（点滴静脈内投与） 非盲検期：二重盲検期の投与内容にかかわらず、本剤 1 mg/kg 隔週 1 回を最大 130 週間（点滴静脈内投与）	66 / 65[d]
LAL 欠損症を有する乳児を対象とした第 2/3 相試験				
LAL-CL03（LAL-CL03 CSR［5.3.5.2.2］）	有効性、安全性、忍容性、PK	進行中の、LAL 欠損症による成長障害を有する乳児を対象とした用量漸増試験	安全性検討のための用量漸増：本剤 0.35 mg/kg 週 1 回を 2 回投与（点滴静脈内投与）後、本剤 1 mg/kg 週 1 回へ増量し、臨床反応が不十分である場合には本剤 3 mg/kg 週 1 回へ増量する。更に臨床反応が不十分である場合（免疫原性の可能性等）には本剤 5 mg/kg 週 1 回へ増量する。投与期間は最大 4 年間とする。96 週間以上の長期投与を受けている被験者で 24 週間以上本剤の安定した用量が投与された被験者では、用量を変えず投与間隔を隔週 1 回投与とすることを考慮した。	9 / 5[d]

LAL=lysosomal acid lipase; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics.

a　本剤を 1 回以上投与された被験者のみを含めた。PK、PD/有効性及び曝露-反応解析に含められる被験者数は、これより少ない若しくは投与期間又はパラメータにより異なる場合がある。

b　PK 解析の対象例数

c　LAL-CL01 試験に組み入れられた被験者数

d　母集団 PK 解析の対象例数

2.7.2.1.6.2 試験対象集団

本報告に含めた 4 試験では、臨床現場における代表的な LAL 欠損症患者を試験対象集団とし、小児（4 歳以上）、成人及び乳児（2 歳以下）を含めた。

4 試験の主な選択基準を、2.7.3 の 2.7.3.3.1 項に要約した。ほぼすべての患者で重大な肝障害を有し、LAL-CL03 試験に組み入れられた乳児では、生後 6 ヵ月以内に著明な成長障害及び／又は他の急速進行性の症状も認められた。

2.7.2.1.7 薬物動態

2.7.2.1.7.1 ノンコンパートメント解析法による薬物動態

血清中 SBC-102 の PK パラメータは、LAL-CL01 試験の 0 日目の単回投与後、LAL-CL01 試験の 21 日目の反復投与後、並びに LAL-CL04 試験の 24、52 及び 104 週目の反復投与後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解析法により算出した（2.7.2.3.1 項）。これらの試験では、投与開始 4 時間後（投与終了 2 時間後）までの本剤投与前後の各時点で検体を採取した。

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験のノンコンパートメント解析の結果を補強するため、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験の濃度データを用いて、SBC-102 の母集団 PK 解析を行い、PK パラメータを算出した（2.7.2.1.7.2 項）。

LAL-CL03 試験に組み入れられた乳児被験者及び LAL-CL02 試験に組み入れられた 18 歳未満の被験者に関するデータは少なく、一部の評価時点では測定可能な測定値が 1～2 点得られたのみであった。また、LAL-CL02 試験の 18 歳未満の被験者（日本人被験者である被験者番号 被験者2*を含む）で 1 回の評価時点に得られた測定値は最大でも 4 点であった。したがって、このような被験者について、ノンコンパートメント解析を適用することは不適切であると考えられた。SBC-102 に集団的アプローチを用いることのメリットは、曝露パラメータを、成人に用いたものと同様のサンプリングスケジュールを用いてモデル予測濃度から算出できるということである。更にこれらのパラメータを併合し、時間別及び用量別に評価することができる。

2.7.2.1.7.2 母集団薬物動態解析

他の希少疾患と同様に、LAL 欠損症の希少性は、薬物の評価が可能な集団の規模に影響する。また、LAL 欠損症の特徴は人口統計学的特性が大きく異なる多様な集団となることである。顕著な生理学的な差を示すことが広く認識されている年齢（乳児、小児及び成人）の差、並びに

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

体重及び人種／民族の差などの変動は、あらゆる薬物の PK 及び PD／有効性に影響する可能性がある。

非線形混合効果モデルを用いた母集団 PK 解析を用いることで、詳細な PK プロファイルが得られている被験者からの比較的豊富なデータと、疾患の重症度及び／又は年齢に伴う血液容量の制限により完全な PK プロファイルの詳細な特性解析が行うことができない被験者から得られたわずかなデータを併合することができ、SBC-102 の PK に関して得られた全情報を統合することが可能となる。このようなアプローチによりパラメータ推定に関する情報が増え、観察された変動を定量化し、説明可能な変動要因を特定することができるため、より頑健なデータ解析を行うことができる。

LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験で成人、小児及び乳児から採取したスパースサンプル又はリッチサンプルから得られた血清中濃度データに基づき、4 試験の SBC-102 の濃度-時間データを記述するため、母集団 PK モデルを構築した（2.7.2.3.2 項）。次にこのモデルを用いて、SBC-102 の PK の変動に関係する共変量効果を特定及び定量化し、更に LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験に組み入れられた被験者における PK パラメータを推定した。

本剤投与を検討した試験に組み入れられた日本人被験者は 2 例のみであり、日本人の共変量効果は定量されていないが、日本人 2 例の PK パラメータの推定値を、全被験者のデータを含む母集団 PK 解析の推定値の範囲と比較した（2.7.2.3.2.3.1 項）。この比較に基づき、外国人から得られた SBC-102 の PK データを日本人に外挿可能であるか評価した。

成人を対象とした LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験では、リッチサンプルを採取した（2.7.2.1.7.1 項参照）。

LAL-CL02 試験の小児（4 歳以上 18 歳未満）に対しては、医原性貧血のリスクを軽減するため、検体採取のための来院時に採取するサンプルを最大 4 検体とした。この方法により、臨床試験に参加する小児における血液採取の容量制限に関する各医療機関及び地域施設／当局によるガイドラインの遵守を可能にした（該当する場合）。PK 検体の管理を柔軟に行い、限られた検体によって幅広い期間の薬物濃度をより多く測定できるよう、厳密に定めた採取時点ではなく幅広い時間枠内で検体を採取した。LAL-CL02 試験では、小児から採取したスパースサンプルを補うため、成人（18 歳以上）ではより広範囲での検体採取を行った。来院時には成人から最大 12 検体を採取し、検体の大半は、厳密に定めた採取時点に採取した。

乳児（2 歳以下）を対象とした LAL-CL03 試験では、被験者の病態を考慮し、また、医原性貧血のリスクを軽減するため、PK 検体の採取は限定的なものとした。被験者 1 例あたり、投与開始 0～1 時間後及び投与開始 1 時間後から投与終了時までの間に 2 検体以上を採取した。可能であれば、投与終了 0～0.5 時間後、0.5～1 時間後及び 1～2 時間後に検体を採取した。

2.7.2.1.8　有効性及び安全性評価項目並びに曝露-反応関係

2.7.2.1.8.1　有効性評価項目

曝露-反応解析（2.7.2.1.8.4 項）で考察した有効性評価項目は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（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変化であった。2.7.3 の 2.7.3.3.2 項に要約したように、これら有効性評価項目のうち肝脂肪量以外の各項目は、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験、LAL-CL01 試験とその継続試験 LAL-CL04 試験で評価した。肝脂肪量は LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験のみで評価した。

これらの有効性評価項目は、酵素補充療法により直接影響を受ける臨床的に重要なパラメータであることから選択した。特に血清脂質及び肝脂肪量は、SBC-102 の作用機序に直接関係し、かつ本剤投与に対し速やかに反応を示す、重要な PD パラメータでもある。

ALT は広く受け入れられている肝損傷のバイオマーカーである。特に、慢性肝疾患及び／又は薬剤性肝障害の原因が既知である状況では、トランスアミナーゼの持続的な増加は臨床的に重要である。肝脂肪量は、疾患の根本的原因への効果を示すエビデンスとして、異常な基質蓄積の減少があるため選択し、マルチエコーグラジエントエコー核磁気共鳴画像を用いた腹部画像検査により評価した。

LAL 酵素をコードする LIPA 遺伝子の変異により、LAL 酵素活性が著明に低下又は消失し、それにより LAL の基質（コレステロールエステル及びトリグリセリド）が全身の様々な組織内及び細胞内のライソゾームに蓄積する。このような肝脂質代謝障害は、LAL 欠損症に関連する脂質異常症を伴うものであり、乳児、小児及び成人では HDL-c 低下及びトリグリセリド上昇が認められ、また、小児及び成人患者では LDL-c 上昇が最も多く認められている（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*）。そのため、本剤の初回投与により、ライソゾームに蓄積されたコレステロールエステルとトリグリセリドが動員及び分解され、遊離コレステロール、遊離脂肪酸及びグリセロールが放出されると考えられた。短期的にはこのような脂質分解産物は再合成されて肝臓から分泌されると考えられるが、その後 LAL 欠損症に関連する脂質異常症の改善がみられると予測した。

したがって、LAL 活性の低下により引き起こされた病態生理の修正により生じた種々の細胞における脂質基質の放出及び消失と同様に、本剤投与開始／再投与開始後の血清脂質の短期的変化を、本剤投与の初期 PD 効果の観点から考察する（2.7.2.3.6.1.1 項）。

また、全試験期間を通じて評価した上述の有効性評価項目を、曝露-反応関係の観点から分析し（2.7.2.1.8.4 項）、曝露-反応解析に含めた 4 試験の有効性の結果を 2.7.2.3.6.1.2 項に要約する。

4 試験の有効性に関するデータの詳細を 2.7.3 の 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.2.1.8.2　　安全性評価項目

本剤投与と安全性の関連の有無を検討するため、図示の視覚的評価による曝露-反応解析を行い、本申請に含めた全 4 試験で認められた本剤の曝露量と注入関連反応（IAR）の発現の潜在的な関連を評価した（2.7.2.1.8.4.2 項）。曝露-反応解析に含めた IAR データを、2.7.2.3.6.2 項に示す。LAL-CL02 試験の日本人 2 例では、本解析に含められた IAR の発現はなかった。全 4 試験の IAR データの詳細を 2.7.4 の 2.7.4.2.1.7.1 項に示す。

SBC-102 は、高分子蛋白質であり、詳細に QT を検討する試験は不要である。4 試験を通じて、心電図に臨床的に意味のある経時的な傾向は認められなかった（LAL-CL01 試験 CSR　9.5.3 項、LAL-CL02 試験 CSR　11.5.2 項、LAL-CL03 試験 CSR　11.5.3 項、LAL-CL04 試験 CSR　11.5.3 項）。LAL-CL02 試験では、心電図検査で日本人 2 例に臨床的に意味のある結果は報告されなかった。

2.7.2.1.8.3　　その他のマーカー

本申請に含めた 4 試験において、本剤投与時のマクロファージ活性の変化を評価するため、次の炎症マーカーを測定した。

・フェリチン：マクロファージが活性化した患者で増加する急性期反応物質（全試験で測定）。

・キトトリオシダーゼ：活性化ヒトマクロファージから分泌される（LAL-CL02 試験で測定）。

・高感度 C 反応性蛋白質（hsCRP）：マクロファージから放出された因子に応答して、肝臓内で合成される（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験で測定）。

以上の 3 つのマーカーは、本剤の有効性に関して 2.7.3 の 3.2.5 項で考察し、本報告中では考察しない。

2.7.2.1.8.4 曝露-反応関係

2.7.2.1.8.4.1 有効性

SBC-102 曝露量と 2.7.2.1.8.1 項に示した有効性評価項目の関連性を、図により視覚的に評価した。これらの解析に使用した曝露量データは、血中濃度時間曲線下面積（AUC）、血中濃度時間曲線下面積の累積値（AUC_{cum}）、及び最高血中濃度（C_{max}）であり、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL01 試験とその継続試験（LAL-CL04 試験）に組み入れられた被験者の SBC-102 の母集団 PK モデルから算出した（2.7.2.1.7.2 項）。十分なデータを入手できた場合、AUC、AUC_{cum} 及び C_{max} の個々の数値を、有効性評価項目の測定値、ベースライン値からの変化量[ベースライン値（投与前の値）が得られた場合] 及びベースライン値からの変化量をベースライン値で補正した数値（ベースライン値が得られた場合）に対してプロットした（2.7.2.3.6.3.1 項）。LAL-CL02 試験の日本人 2 例では、選択されたプロットでハイライトし、これらの被験者のデータが全被験者のデータの 95%信頼区間の範囲内にあるかの評価を容易にした。

曝露-反応解析方法の詳細を、SYN201301　7.2.5 項に示す。

2.7.2.1.8.4.2 安全性

SBC-102 曝露量（AUC_{cum}）と、「注入関連事象」として分類される有害事象の発現率との関連性を探索的に検討することで、SBC-102 曝露量と IAR（2.7.2.3.6.2 項に規定）発現率の関連性を図により視覚的に評価した（2.7.2.3.6.3.2 項）。また、被験者の年齢と IAR 発現の関連、本剤の用量又は注入速度と IAR 発現の関連も図により視覚的に評価した。

IAR の曝露-反応解析の方法の詳細を、SYN201301　7.2.5.3 項に示す。

2.7.2.1.9 免疫原性

SBC-102 は rhLAL 酵素であり、そのアミノ酸配列はヒト由来の酵素と同一である。蛋白質及びペプチドを治療薬として使用する際、抗薬物抗体（ADA）の産生を伴うことが多い。非臨床試験では、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性／トキシコキネティクス試験、並びに LAL 欠損ラットを用いた PD 試験において ADA の発現を評価している。LAL 欠損症のラットでは治療効果の変化と ADA の発現との間に関連は認められず、IAR やその他の毒性リスクの増加も ADA の発現との間に関連は認められなかった（2.4 の 2.4.4.8 項）。

本剤に関する全臨床試験において、生物分析アッセイを用いてヒト血清中の抗 SBC-102 抗体を測定した。また、ADA 検査陽性であった被験者の検体に対しては、LAL 酵素活性の阻害に関して、抗 SBC-102 中和抗体及びラットマクロファージ細胞株における LAL の細胞性取り込み

阻害を測定した。これらの試験法を 2.7.2.4.1 項にまとめる。ADA 陽性と報告された被験者数及び ADA 陽性を最初に認めるまでの曝露期間に関する情報を 2.7.2.4.2 項に示す。試験期間中のいずれかの時点で、ADA 陽性が 1 回でも認められた場合、被験者は ADA 陽性とみなした。ただし、1 回の ADA 陽性の結果が必ずしも、被験者のセロコンバージョンを意味するわけではない。

ADA 陽性被験者を対象とした個々の試験及び母集団 PK モデルの共変量解析において、SBC-102 曝露量に対する ADA 陽性の影響を評価した（2.7.2.4.3 項）。共変量解析における免疫原性の影響の評価では、偽陽性の結果を解析から除外するため、被験者が 2 回以上の連続した検査で ADA 陽性を認めた場合にのみ ADA 陽性とみなした。

抗体の有無が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、それぞれ 2.7.3 の 2.7.3.5.2 項及び 2.7.4 の 2.7.4.3.6 項に示す。本剤の臨床試験で免疫原性は低いことが確認されたため、有効性評価項目又は安全性評価項目（IAR の発現）の曝露-反応解析では免疫原性を検討しなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 LAL欠損症を有する成人を対象とした第 1/2 相試験

2.7.2.2.1.1 LAL欠損症による肝不全を有する成人を対象とした非盲検試験：LAL-CL01 試験（5.3.3.2.1）

2.7.2.2.1.1.1 試験デザイン

本治験は、LAL 欠損症により肝不全を有する成人を対象に、本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 1 回静脈内投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD/有効性を検討した非盲検試験である。本治験は既に終了している。本治験の主要目的は、本剤の安全性及び忍容性を評価することとした。9 例の成人が、本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg を投与された。本治験には日本人は組み入れられなかった。各用量コホートとも、0、7、14、21 日目に本剤を週 1 回、点滴静脈内投与された。全 9 例で 1 コピー以上の共通変異［エクソン 8 スプライス結合変異（c.894G>A、E8SJM-1 としても知られる）］が認められた（LAL-CL01 試験 CSR　付録 1）。

0 日目（投与 1 回目）及び 21 日目（投与 4 回目）の血清中 SBC-102 濃度を用いてノンコンパートメント PK 解析を行った。また、ALT 及び血清脂質パラメータ（LDL-c、トリグリセリド、HDL-c 及び総コレステロール）の有効性評価項目について、曝露-反応解析（2.7.2.3.6.3.1 項）を行った。血清脂質データにより、本剤の初回投与に対する一過性の PD 反応を評価した。0

日目から 52 日目の間の各評価時点で、PD/有効性パラメータを評価した。これらの評価時点で得られた血清検体を用いて ADA の評価も行った。

本治験の詳細な試験デザイン及び結果は CSR を参照のこと（LAL-CL01 試験 CSR　6 項以降）。

2.7.2.2.1.1.2　　薬物動態

各用量コホートで、0 日目及び 21 日目の血清中 SBC-102 濃度の平均値は、平行して低下した（図 2.7.2-1）。

1 mg/kg 投与の 1 例では、血清中 SBC-102 濃度が同じ 1 mg/kg 投与のその他 2 例の最大 6 倍となった（LAL-CL01 試験 CSR　10.1 項）。このような曝露量の差は、0 日目及び 21 日目のいずれの投与後にも認められた。注記すべき点として、本被験者は肥満であり、BMI は 42.4 kg/m^2 とその他の全被験者（20.5～27.8 kg/m^2）よりも著しく高かった（LAL-CL01 試験 CSR　Listing 16.2.4.1）。更に、肝機能の代償不全を示す肝疾患の悪化がみられ、また LAL-CL01 試験終了から LAL-CL04 試験のスクリーニング期までの 10 ヵ月の間に緊急の肝移植が必要となったことから、本被験者は進行性の肝疾患を有していたと考えられる（LAL-CL04 試験 CSR　9.1 項）。曝露量の差について、一つの要因により決定付けることはできないが、本被験者は投与 1 回あたりの本剤の投与量が約 125 mg［ベースラインでの体重より算出］であり、同じ 1 mg/kg 投与のその他の 2 例（それぞれ 64 mg 及び 72 mg）に比べて大きかったことは、重要な要因であると考えられる。最終的に、1 mg/kg が投与された本被験者の 21 日目の曝露量［0 時間から最終測定時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）］は 9198 ng.h/mL であり、3 mg/kg を投与された被験者（16661～31437 ng.h/mL）に比べ低かった。長期安全性については、LAL-CL03 試験における 3 mg/kg 投与時のデータが得られている。

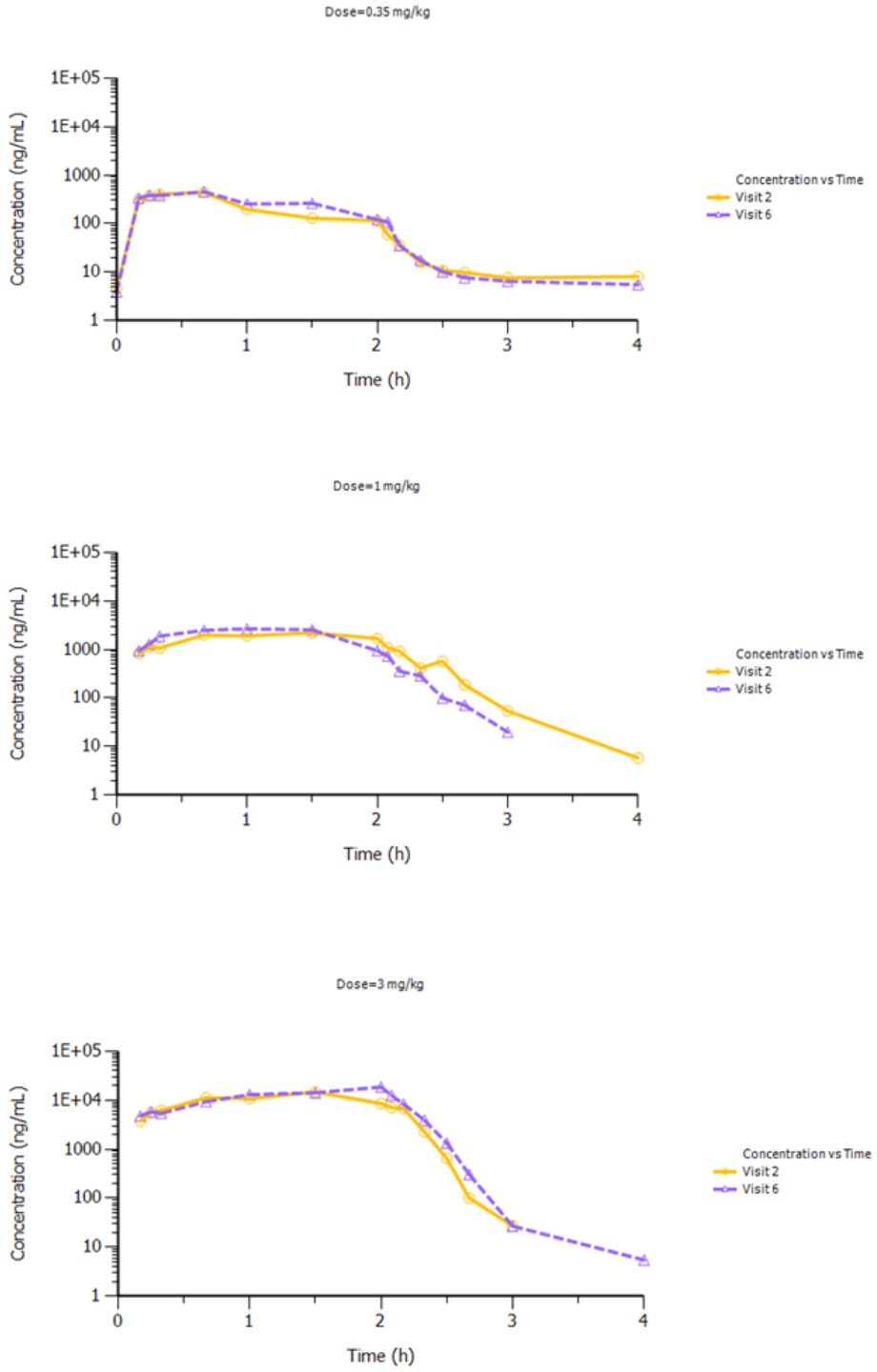


図 2.7.2-1　　本剤を単回投与（0 日目）及び週 1 回の反復投与（21 日目）したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値（LAL-CL01 試験）

Source: LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）　10.1 項
Note: The duration of infusion was 2 h, with start of infusion at 0 h.
Note: Visit 2=Day 0; Visit 6=Day 21.

2 時間の点滴静脈内投与後、SBC-102 は体循環から速やかに消失した。各用量コホートの消失半減期（$t_{1/2}$）の中央値は、投与 1 回目（0 日目）及び投与 4 回目（21 日目）後で同程度であった（表 2.7.2-2）。用量コホート間の比較では、$t_{1/2}$ の中央値は 1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与に比べ 0.35 mg/kg 投与で長かった。0.35～1 mg/kg の用量範囲で、投与 1 回目及び投与 4 回目とも、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の中央値の用量比例的な増加が認められた。また、1～3 mg/kg の用量範囲では、投与 1 回目及び投与 4 回目とも、用量比例関係を上回る増加が認められ、用量が 3 倍のときに曝露量は約 10 倍であった。

0 日目から 21 日目に $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値が増加したが、その程度は用量に依存せず、軽度な増加（約 15%）であり、21 日目の投与前の結果では蓄積性はないと判断された（LAL-CL01 試験 CSR　10.2 項）。

血清クリアランス（CL）の中央値は、0.35 mg/kg 投与と 1 mg/kg 投与で同程度であり、3 mg/kg 投与ではこれに比べて約 4～5 倍低かった。

消失相の見かけの分布容積（V_z）の中央値は、用量の増加とともに減少し、1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与に比べ 0.35 mg/kg 投与で高かった。0.35 mg/kg 投与及び 1 mg/kg 投与の V_z は、0 日目に比べ 21 日目で大きく減少した（0.35 mg/kg 投与で 47%、1 mg/kg 投与で 54%減少）。

表 2.7.2-2　本剤を単回投与（0 日目）及び週 1 回の反復投与（21 日目）したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL01 試験）

	Median (Range)					
	Day 0			Day 21		
	0.35 mg/kg (N=3)	1 mg/kg (N=3)	3 mg/kg (N=3)	0.35 mg/kg (N=3)	1 mg/kg (N=3)	3 mg/kg (N=3)
C_{max} (ng/mL)	370 (262-718)	836 (561-5484)	15027 (9080-19904)	379 (330-655)	1212 (814-5991)	16080 (9616-29613)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	449 (441-663)	1091 (846-8254)	22030 (12796-27029)	509.9 (494-757)	1687 (1026-9198)	22137 (16661-31437)
T_{max} (h)	0.67 (0.33-1.58)	1.00 (1.00-1.50)	1.50 (1.50-1.50)	0.67 (0.67-0.67)	1.25 (1.00-1.50)	1.80 (1.75-2.08)
$t_{1/2}$ (h)	1.37 (0.60-3.51)	0.11 (0.11-0.28)	0.13 (0.10-0.24)	0.78 (0.07-2.05)	0.11 (0.08-0.14)	0.13 (0.09-0.16)
V_z (mL/kg)	1489 (455-3653)	151.9 (48.1-183)	25.8 (16.1-78.1)	788 (48.0-1964)	70.0 (21.7-118)	22.1 (18.3-35.0)
CL (mL/h/kg)	722 (524-755)	916 (121-1180)	136 (111-229)	665 (462-700)	541 (109-974)	136 (95.4-180)

Source: LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）　10.2 項

$AUC_{0\text{-last}}$=area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable measurement; CL=apparent clearance; Cmax=maximum concentration; N=maximum number of subjects with data; qw=once weekly; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; Tmax=time to maximum concentration; V_z=apparent volume of distribution at terminal state.

2.7.2.2.1.1.3 免疫原性

試験期間中に血清中 ADA が陽性となった被験者はいなかった（LAL-CL01 試験 CSR　9.4.4 項）。

2.7.2.2.1.1.4 薬力学／有効性

肝トランスアミナーゼ及び血清脂質に対する初期の PD 反応及び有効性の結果は、LAL-CL01 試験 CSR　11 項に示した。また、これらの要約を以下に示す。ALT 及び血清脂質は、有効性評価項目のための曝露-反応解析（2.7.2.3.6.3.1 項）に示した。

肝トランスアミナーゼ

ベースラインでは、9 例中 6 例で ALT 及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が高値［正常範囲上限（ULN）超］であった（LAL-CL01 試験 CSR　11.1.1 項）。ベースラインの ALT 又は AST が高値であった被験者における ALT の範囲は 70～119 U/L（ULN：67 U/L）であり、AST の範囲は 52～69 U/L（ULN：50 U/L）であった。

本剤投与開始後、9 例中 7 例で ALT 及び AST が速やかに減少した。ALT 及び AST は、14 日目までに減少し始め、大部分の被験者では 28 日目（投与 4 回目の 1 週間後）まで継続して減少した。28 日目では、ベースラインで ALT が異常値であった全 6 例（100%）で正常化し、AST が異常値であった 6 例中 4 例で正常化した。

28 日目に ALT の平均値は 43.1%、AST の平均値は 31.8%減少した。投与後の追跡調査では、本剤の投与期間中に AST 及び ALT が改善（減少）した全 8 例で、AST 及び ALT が増加した（可逆性がみられた）。52 日目までに全被験者で AST 及び ALT はベースライン値又はその付近の値となった。ALT の減少までの期間及び減少量又は投与終了後の可逆性に用量相関性はみられなかった。

血清脂質

7 例が試験組入れ前に脂質低下薬を投与され、試験期間をとおして同一の用量及びレジメンで投与を継続した（LAL-CL01 試験 CSR　7.5 項）。試験期間中に新たな脂質低下薬の投与を開始した被験者はいなかった。

ベースラインでは、9 例中 7 例で血清脂質が異常値であった。このうち 2 例では LDL-c が 300 mg/dL 及び 208 mg/dL（ULN：162 mg/dL）、総コレステロールが 391 mg/dL 及び 256 mg/dL（ULN：232 mg/dL）であり、いずれも高値であった。その他の 5 例では、トリグリセリドが

218～277 mg/dL と高値（ULN：199 mg/dL）、HDL-c が 22～28 mg/dL と低値［正常範囲下限（LLN）：35 mg/dL］であった（LAL-CL01 試験 CSR　11.2.1 項及び 11.2.2 項）。

次の評価時点である 28 日目（投与 4 回目から 1 週間後）までに、8 例でトリグリセリド及び総コレステロールが上昇し、このうちの 7 例では LDL-c の上昇も認められた。28 日目のベースラインからの変化率の平均値は、0.35 mg/kg 投与及び 1 mg/kg 投与に比べて 3 mg/kg 投与で大きかった。

- LDL-c：　3 mg/kg 投与=171.6%、1 mg/kg 投与=69.3%、0.35 mg/kg 投与=21.2%
- トリグリセリド：　3 mg/kg 投与=136.8%、1 mg/kg 投与=28.6%、0.35 mg/kg 投与=40.0%
- 総コレステロール：　3 mg/kg 投与=127.7%、1 mg/kg 投与=41.2%、0.35 mg/kg 投与=41.0%

投与後の追跡調査では、LDL-c、総コレステロール及びトリグリセリドが投与期間中に上昇した 1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与の 5 例で、低下がみられた（可逆性がみられた）。1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与の 6 例中 5 例では、52 日目までに血清脂質がベースライン値を下回り、正常化した。また、残り 1 例は血清脂質が正常範囲内又は異常値の境界域付近となり、ベースライン値に近い値となった。0.35 mg/kg 投与の血清脂質の可逆性は評価しなかった。

HDL-c は、ベースラインで 4 例が異常値（LLN 未満）であった。ベースラインから 28 日目までに、いずれのコホートも HDL-c の意味のある変化はみられなかった（LAL-CL01 試験 CSR 11.2.2 項）。投与終了後の追跡調査では、HDL-c は 3 mg/kg 投与の全被験者で、ベースラインから 25%超上昇したが、1 mg/kg 投与ではその傾向はみられなかった。0.35 mg/kg 投与の被験者の HDL-c の投与後に評価した結果は得られなかった。

2.7.2.2.1.1.5　　結論

SBC-102 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、0.35～1 mg/kg 投与で用量比例的に増加し、1～3 mg/kg 投与で用量比例関係を上回る増加がみられた。0 日目から 21 日目までに、SBC-102 の蓄積を示す結果は認められなかった。本治験では、4 回の週 1 回投与により抗 SBC-102 抗体を発現した成人被験者はいなかった。

本剤の 3 用量投与により、投与後 2～4 週間以内に血清脂質（LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロール）は上昇し、ALT 及び AST が減少したことから、本剤の生物学的活性が示された。これらの変化には、本剤の投与中止による可逆性がみられた。血清脂質の一時的な増加は、LAL 欠損症患者でみられる脂質異常症に対する本剤投与の PD 反応と解釈することができる。

LAL 欠損症患者ではコレステロールエステル及びトリグリセリドの代謝に異常がみられ、脂質ホメオスタシスが破綻していることから、これらの患者で正常な脂質代謝に回復すると、最初にライソゾームに蓄積していた脂質（遊離コレステロール及び遊離脂肪酸）の放出が増え、一時的な LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの上昇に至ることが予測される。投与後の HDL-c の上昇は、既知の LAL 活性の低下とコレステロール逆輸送及び HDL-c 制御の重要な介在因子である ATP 結合カセット輸送体 A1（ABCA1）蛋白発現阻害との関連によるものと考えられる（Bowden, 2011, *J Biol Chem*）。

2.7.2.2.1.2 LAL-CL01 試験で本剤投与を受けたLAL欠損症による肝不全の成人患者を対象とした非盲検継続試験：LAL-CL04 試験（5.3.5.2.1）

2.7.2.2.1.2.1 試験デザイン

本治験は、LAL-CL01 試験で本剤週 1 回を 4 回投与され、本剤の継続投与を希望した LAL 欠損症による肝不全を有する成人患者を対象に、本剤の長期安全性、忍容性、PK 及び PD/有効性を評価する非盲検、継続試験である。本治験は現時点で進行中である。本治験に日本人被験者は組み入れられなかった。主要目的は、本剤の長期安全性及び忍容性を評価することとした。

被験者は LAL-CL01 試験での投与終了から 9～28 週間後に、LAL-CL01 試験と同用量（0.35、1 又は 3 mg/kg での週 1 回投与）で本治験での治験薬投与を開始した。週 1 回で 4 回投与後、0.35 又は 1 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 1 mg/kg の隔週 1 回投与に、3 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 3 mg/kg の隔週 1 回投与に投与を切替えた。投与期間は 26 週以上とし、最長 3 年まで投与を継続可とした。

24、52 及び 104 週目に検体を採取し、血清中 SBC-102 のノンコンパートメント PK 解析を実施した。ALT、血清脂質パラメータ（LDL-c、トリグリセリド、HDL-c 及び総コレステロール）及び肝脂肪量の有効性評価項目について、曝露-反応解析（2.7.2.3.6.3.1 項）を行った。

血清脂質データより、本剤投与初期の一過性の PD 反応を評価した。有効性評価項目は、0 日目から 104 週目までの各評価時点で評価した。同じ評価時点で採取した血清検体を用いて ADA 発現についても検討した。

本治験の詳細な試験デザイン及び結果は CSR を参照のこと（LAL-CL04 試験 CSR　8 項以降）。

本治験は現時点で進行中であり、本報告ではデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータ（組入れ例 8 例中投与例 7 例の 104 週までのデータを含む）を示す。

2.7.2.2.1.2.2 薬物動態

すべてのコホート及び 3 評価時点で、血清中 SBC-102 濃度は 2 時間の投与開始後 15～20 分間で急速に増加し、その後はゆっくりと増加した。この傾向は 3 mg/kg 隔週 1 回投与でより強く認められた。投与終了時以降は、血清中濃度は速やかに減少した（図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3）。すべてのコホートの 24、52 及び 104 週目の血清中濃度の平均値は同様の経時的推移を示した。なお、2 例の 2 評価時点の血清中濃度は、前後のデータと比較して大きく外れた値であった（詳細は LAL-CL04 試験 CSR　12.1.1 項を参照）。

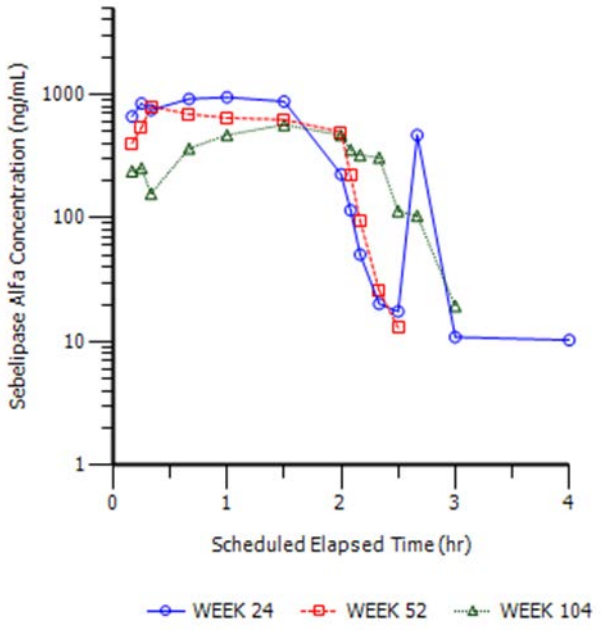


図 2.7.2-2　本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与したときの SBC-102 濃度の平均値の推移（片対数プロット、Y 軸）（LAL-CL04 試験）

Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　12.1.1 項
SBC-102=sebelipase alfa.
Note: The duration of infusion was 2 h, with start of infusion at 0 h.

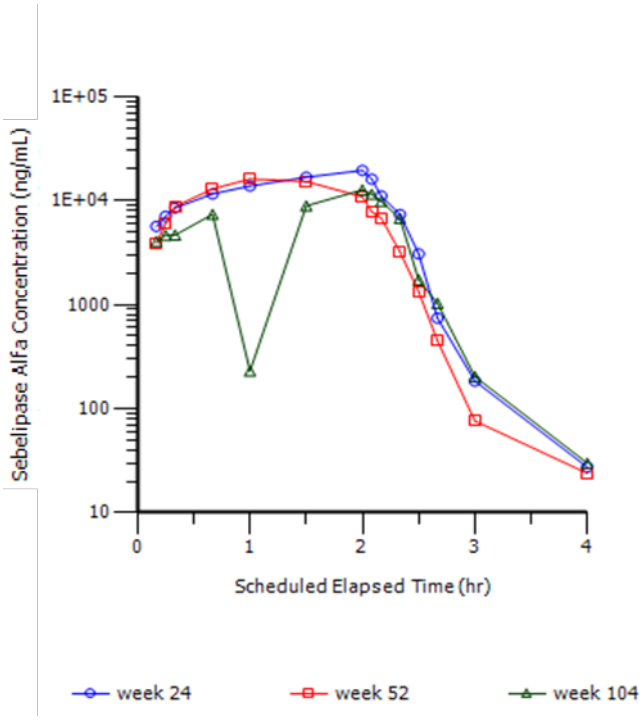


図 2.7.2-3　　本剤 3 mg/kg を隔週 1 回投与したときの SBC-102 濃度の平均値の推移（片対数プロット、Y 軸）（LAL-CL04 試験）

Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　12.1.1 項
SBC-102=sebelipase alfa.
The duration of infusion was 2 h, with start of infusion at 0 h.

SBC-102 は体循環から速やかに消失した（表 2.7.2-3）。24、52 及び 104 週目の $t_{1/2}$ の中央値は、各コホートで同程度であった。

SBC-102 の $AUC_{0\text{-last}}$、0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-inf}}$）及び C_{max} の中央値の 1 mg/kg 投与と 3 mg/kg 投与の差は、24、52 及び 104 週目のすべての時点で用量の比より大きかった。いずれの評価時点でも、用量 3 倍の差に対して曝露量の差は約 15 倍であった。いずれのコホートでも、24 週目と比較して 52 及び 104 週目に蓄積は認められなかった。各コホートの SBC-102 の曝露量は 24 週目と 52 週目で同程度であった。1 mg/kg 投与では、104 週目の AUC の中央値は 52 週目と比較して約 30%、C_{max} の中央値は約 45%減少したが、この減少の程度は本治験（LAL-CL04 試験）のデータを LAL-CL01 試験のデータ（2.7.2.3.1.2 項）と併合して検討した場合の変動範囲内であった。

AUC 及び C_{max} と同様に、各投与の CL の中央値は、24 週目と 52 週目で概ね同程度であった。1 mg/kg 投与では、CL の中央値は 52 週目から 104 週目で 627 mL/hr/kg から 900 mL/hr/kg に増

加したが、これも本治験（LAL-CL04 試験）のデータを LAL-CL01 試験のデータと併合して検討した場合の変動範囲内であった。いずれの評価時点でも SBC-102 の曝露量が用量比例関係を上回る増加を示したことと一致して、CL の中央値は、1 mg/kg 投与と比較して 3 mg/kg 投与で約 80%低かった。V_z の中央値でも同様の傾向が認められた。

感度分析では、2 例の不整合データは本治験（LAL-CL04 試験）での SBC-102 の PK 解析に影響を与えないことを示していた（LAL-CL04 試験 CSR　12.1.2 項）。

表 2.7.2-3　　本剤を隔週 1 回反復投与したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL04 試験）

Parameter	Median (Range)					
	1 mg/kg			3 mg/kg		
	Week 24 (N=5)	Week 52 (N=4)	Week 104 (N=5)	Week 24 (N=3)	Week 52 (N=3)	Week 104 (N=1)
C_{max} (ng/mL)	1110 (815-1780)	1095 (628-1280)	595 (498-1050)	15600 (10800-32300)	14600 (9730-29100)	12700 (12700-12700)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	1683 (1310-2433)	1600 (1089-1873)	1108 (991-1585)	27757 (19122-50785)	21671 (17173-43768)	18208 (18208-18208)
T_{max} (h)	1.00 (0.38-1.00)	0.50 (0.33-1.03)	1.50 (0.67-2.70)	2.00 (1.50-2.25)	1.50 (1.00-2.25)	2.17 (2.17-2.17)
$t_{1/2}$ (h)	0.258 (0.15-0.46)	0.147 (0.09-0.22)	0.212 (0.14-0.25)	0.197 (0.20-0.25)	0.106 (0.10-0.21)	0.212 (0.21-0.21)
V_z (mL/kg)	164 (115-393)	147 (89.4-173)	229 (164-343)	30.6 (21.6-44.6)	21.1 (20.5-26.3)	50.4 (50.4-50.4)
CL (mL/h/kg)	592 (410-762)	627 (533-916)	900 (630-1003)	108 (59.1-157)	138 (68.5-175)	165 (165-165)

Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　12.1.2 項

$AUC_{0\text{-last}}$=area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable measurement; CL=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; N=maximum number of subjects with data; qow=once every other week; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_z=apparent volume of distribution at terminal state.

2.7.2.2.1.2.3　　免疫原性

1 例では 4 週目に行った検査 1 回のみ ADA 陽性となったが、ADA 抗体価が非常に低く、その後の評価ではすべて陰性であったことから擬陽性であることが考えられた。この結果を除き、本治験に組み入れられた全例の ADA はいずれの評価時点も陰性であった（LAL-CL04 試験 CSR 11.5.4 項）。

2.7.2.2.1.2.4 薬力学／有効性

肝トランスアミナーゼ及び血清脂質に対する初期の PD 反応及び長期有効性の結果は、LAL-CL04 試験 CSR　10 項に示す。また、これらについての要約を以下に示す。ALT、血清脂質パラメータ及び肝脂肪量については、有効性評価項目のための曝露-反応解析（2.7.2.3.6.3.1 項）にも示す。

肝トランスアミナーゼ

LAL-CL04 試験で本剤投与を再開した被験者では、LAL-CL01 試験の投与開始時と同様の ALT 及び AST の速やかな減少が認められ、週 1 回の 4 回投与後に隔週 1 回投与へと切替えた後も 104 週目まで改善（減少）が持続した（LAL-CL04 試験 CSR　10.2.1 項）。LAL-CL01 試験のベースラインと比較し、両コホートで以下の変化がみられた。

- ALT の平均値は、52 週目に 57%（p=0.016）、104 週目に 58%減少した（p=0.031）
- AST の平均値は、52 週目に 43%（p=0.016）、104 週目に 28%減少した（p=0.219）

104 週目の ALT の平均値は 35 U/L、AST の平均値は 41 U/L で、いずれも正常範囲内であり、1 投与及び 3 mg/kg 投与で同様に ALT 及び AST の減少がみられた。

血清脂質

6 例は本治験の組入れ前に脂質低下薬を投与され、治験期間中をとおして投与を継続した（LAL-CL04 試験 CSR　9.5 項）。

LAL-CL01 試験で本剤週 1 回を 4 回投与後、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールが一時的に上昇した LAL-CL01 試験における本剤投与による初期の PD 反応が、LAL-CL04 試験での投与再開後（4 週目）にも認められた（図 2.7.2-9）。これはライソゾーム内への脂質の病理学的な蓄積の放出のためと考えられた。本剤の継続投与により、隔週 1 回投与後、LDL、トリグリセリド及び総コレステロールの平均値は、12 週目にはベースラインを下回る値まで低下し、24 週目まで継続して低下し、104 週目までその値を維持した（LAL-CL04 試験 CSR　10.3 項）。LAL-CL01 試験のベースラインと比較し、両コホートで以下の変化がみられた。

- LDL-c の平均値は、12 週目に 27%、24 週目に 45%、52 週目に 61%、104 週目に 54%低下した（12 週目：p=0.0391、24 週目：p=0.0078、52 週目：p=0.0156、104 週目：p=0.0313）。
- トリグリセリドの平均値は、12 週目に 26%、24 週目に 22%、52 週目に 36%、104 週目に 31%低下した（12 週目：p=0.0078、24 週目：p=0.0234、52 週目：p=0.0469、104 週目：p=0.0625）。
- 総コレステロールの平均値は、12 週目に 21%、24 週目に 30%、52 週目に 39%、104 週目に 34%低下した（12 週目：p=0.0234、24 週目：p=0.0078、52 週目：p=0.0156、104 週目：p=0.0313）。

更に、HDL-c の平均値は、12 週目に 14%、24 週目に 16%、52 週目に 29%、104 週目に 18%上昇した（12 週目：p=0.0078、24 週目：p=0.0469、52 週目：p=0.0156、104 週目：p=0.1250）。

LAL-CL04 試験の本剤投与開始から約 6 ヵ月後の投与 1 週間後に、LAL-CL01 試験の 4 回投与後にみられたものと同様な血清脂質の投与後の上昇は認められなかった（図 2.7.2-9）。

血清脂質に対する本剤投与の影響は、脂質低下薬の使用の有無にかかわらず認められた。

<u>肝脂肪量</u>

肝脂肪量のデータは、すべての被験者のすべての評価時点で得られなかった。両コホートの肝脂肪量のベースライン（n=5）からの変化率の平均値は、10 週目及び 12 週目（n=5）に-30%、24 週目（n=4）に-15%、52 週目（n=4）に-37%、104 週目（n=2）に-39%であった（LAL-CL04 試験 CSR　10.1.1 項）。

2.7.2.2.1.2.5　　結論

SBC-102 の AUC 及び C_{max} は、24、52 及び 104 週目のすべての時点で用量の比より大きく、用量の増加とともに増加した。1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与では、いずれの評価時点でも、用量 3 倍の差に対して曝露量の差は約 15 倍であった。いずれの用量投与でも、24 週目と比較して 52 及び 104 週目に蓄積は認められなかった。ADA は 1 例 1 回の測定で抗体価の低値が認められたが、これを除き、ADA の発現は認められなかった。いずれの用量投与でも、LAL-CL04 試験での投与再開後に ALT、血清脂質（LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロール）及び肝脂肪量の有意な改善がみられ、SBC-102 の有益な効果が認められた。隔週 1 回投与した 12 週目にはこれらの改善がみられ、その後 24 週目から 104 週目までをとおしてその値を維持した。また、LAL-CL01 試験の初回投与後と同様に、LAL-CL04 試験の投与開始後にも ALT 及び AST の速やかな減少がみられ、隔週 1 回投与に切替えた後も 104 週目まで改善（減少）が持続した。
LAL-CL04 試験での投与開始後初期に血清脂質の増加がみられたことは、LAL-CL04 試験のベースラインでもライソゾーム内に脂質の蓄積があったことを示唆している。これは、LAL-CL01 試験の投与が限定的であったこと及び／又は LAL-CL01 試験での投与終了後にライソゾーム内への脂質の再蓄積が起きたことによると考えられる。

2.7.2.2.2 LAL欠損症を有する成人及び小児を対象とした第 3 相試験

2.7.2.2.2.1 LAL欠損症を有する成人及び小児を対象とした無作為化、プラセボ対照比較試験：LAL-CL02 試験（5.3.5.1.1）

2.7.2.2.2.1.1 試験デザイン

本治験は、肝疾患及び脂質異常症を有する LAL 欠損症の小児（4 歳以上）及び成人を対象に本剤の有効性、安全性、忍容性、免疫原性、PK 及び PD を検討する、無作為化、プラセボ対照比較試験である。本治験は現時点で進行中である。本治験は、20 週間の二重盲検期及びそれに続く、最長 130 週間までの非盲検期から構成された。二重盲検期に、被験者は本剤 1 mg/kg を隔週 1 回点滴静脈内投与される SBC-102 群（36 例）又はプラセボ群（30 例）に無作為に割り付けられた。本治験には 2 例の日本人が含まれており、その内訳は[redacted] 1 例（被験者番号被験者1*、無作為化時点で[redacted] 歳）及び[redacted] 1 例（被験者番号 被験者2*、無作為化時点で[redacted] 歳）であった。

二重盲検期終了後は非盲検期に移行し、二重盲検期での投与群にかかわらず本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与された。1 例では二重盲検期での投与が中止となり、残りの 65 例は現時点で進行中の非盲検期に移行した。本治験の 66 例の被験者は、LAL-CL04 試験の被験者よりも多様な遺伝子型を有しており、21 例がホモ接合体の c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位変異を有し、35 例がヘテロ接合体の c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位変異を有していることが確定又は推定され、残り 10 例は「その他」の遺伝子変異を有していた。0 日目、22 週目及び 56 週目に検体を採取し、血清中 SBC-102 濃度を測定した。ALT、血清脂質（LDL-c、トリグリセリド、HDL-c、non-HDL-c）及び肝脂肪量の有効性評価項目で曝露-反応解析が行われた（2.7.2.3.6.3.1 項）。血清脂質データにより、本剤の初回投与に対する一過性の PD 反応を評価した。これらのパラメータは、0 日目から試験終了時点（最大 150 週間）の間の各評価時点で評価した。これらの評価時点で得られた血清検体を用いて免疫原性（ADA 及び中和抗体）の評価も行った。

本治験の詳細な試験デザイン及び結果は CSR を参照のこと（LAL-CL02 試験 CSR　8 項以降）。

本治験は現時点で進行中であり、ここではデータカットオフ日（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までのデータ（二重盲検期のすべてのデータを含む）を示す。

2.7.2.2.2.1.2 薬物動態

2.7.2.1.7.1 項で示したとおり、LAL-CL02 試験ではノンコンパートメント法による SBC-102 の PK 解析は行わなかった。CSR には、試験期間中に得られた SBC-102 濃度のみが記載されている（LAL-CL02 試験 CSR　12.1 項）。これら SBC-102 濃度のデータは、LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験のすべてのデータを用いて構築された母集団 PK モ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

デルに含められ、解析が行われた（2.7.2.3.2 項）。モデルにより算出された個々の濃度推定値（詳細は SYN201301　7.2.4 項、要約は 2.7.2.3.2.3.1 項参照）を用いて 0 週目（0 日目）及び 22 週目に、LAL-CL02 試験の各被験者の PK パラメータを算出した。

LAL-CL02 試験の成人被験者における血清中 SBC-102 濃度の評価時点ごとの要約を表 2.7.2-4 に示す。なお、0 週目の要約統計量は、二重盲検期でプラセボ群であり 22 週目に本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与を開始した被験者のデータも含む。LAL-CL02 試験の小児被験者における血清中 SBC-102 濃度の評価時点ごとの要約を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-4　　成人被験者における 0 週目及び 22 週目の血清中 SBC-102 濃度（LAL-CL02 試験）

Week	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
Visit 1* (Week 0)	Predose	17	50.61	202.39	0	0	835.64	399.92
	0.25 hr	11	633.03	430.66	0	821.47	1212.82	68.03
	0.5 hr	17	848.72	436.69	28.79	965.5	1780.82	51.45
	1 hr	11	1043.17	570.79	0	1087.94	2287.02	54.72
	EOI	15	735.6	481.28	210.44	658.29	1940.97	65.43
	0.083 hr EOI	16	768.91	769.93	61.54	603.7	2555.12	100.13
	0.167 hr EOI	15	653.18	465.96	46.28	687.99	1500.24	71.34
	0.25 hr EOI	16	457.89	352.37	24.33	507.77	1134.03	76.95
	0.5 hr EOI	17	238.05	239.13	10.28	164.4	695.75	100.46
	0.75 hr EOI	17	31.01	23.73	0	19.86	91.41	76.52
	1 hr EOI	16	57.57	162.14	0	13.94	663.52	281.65
	2 hr EOI	17	4.7	5.87	0	0	13.99	125.03
Visit 12 (Week 22)	Predose	11	0	0	0	0	0	N/A
	0.5 hr	11	753.55	488.97	53.81	585.63	1597.23	64.89
	EOI	11	1031.47	718.57	151.15	790.06	2116.17	69.66
	0.083 hr EOI	11	879.61	651.16	38.1	841.26	1835.06	74.03
	0.167 hr EOI	10	1230.68	535.49	508.63	1170.1	2167.15	43.51
	0.25 hr EOI	11	1064.85	589.57	17.8	1177.86	1718.42	55.37
	0.5 hr EOI	11	450.53	460.13	22.03	345.26	1453.95	102.13
	0.75 hr EOI	11	100.62	145.57	0	51.47	499.24	144.68
	1 hr EOI	11	21.25	14.28	0	18.71	49.47	67.17
	2 hr EOI	11	4.24	6.12	0	0	16.22	144.34

ng/mL
*Please note that “Week 22” for placebo subjects from the double-blind period was reset to Week 0, i.e., the first week of sebelipase alfa treatment in the open-label period.
N: 評価例数;
EOI: end of infusion;
点滴静脈内投与中の測定ポイント（0.25 hr、0.5 hr、1 hr、EOI）
点滴静脈内投与終了後の測定ポイント（0.083 hr EOI、0.167 hr EOI、0.25 hr EOI、0.5 hr EOI、0.75 hr EOI、1 hr EOI、2 hr EOI）

表 2.7.2-5　　小児被験者における 0 週目及び 22 週目の血清中 SBC-102 濃度（LAL-CL02 試験）

Week	Timepoint	N	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
Visit 1 (Week 0)	During Infusion	46	725.47	842.11	0	603.72	5863.69	116.08
	0 to 0.5 hr EOI	47	366.96	447.74	0	212.22	2195.63	122.01
	0.5 to 1 hr EOI	46	71.98	190.29	0	15.93	929.49	264.37
	1 to 2 hr EOI	47	30.41	130.42	0	10.35	897.45	428.91
Visit 12 (Week 22)	Predose	1	291.01	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	During Infusion	20	557.87	309	130.46	477.6	1297.53	55.39
	0 to 0.5 hr EOI	21	285.04	477.96	11.64	62.9	2017.68	167.68
	0.5 hr EOI	1	14.34	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	0.5 to 1 hr EOI	22	73.15	146.5	0	14.51	579.97	200.27
	1 hr EOI	1	9.52	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	1 to 2 hr EOI	22	15.93	15.39	0	11.38	65.29	96.59
	2 hr EOI	1	13.18	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

ng/mL
*Please note that “Week 22” for placebo subjects from the double-blind period was reset to Week 0, i.e., the first week of sebelipase alfa treatment in the open-label period.
N/A: Not applicable
N: 評価例数;
EOI: end of infusion;
点滴静脈内投与中の測定ポイント（during infusion）
点滴静脈内投与終了後の測定ポイント（0 to 0.5 hr EOI、0.5 hr EOI、0.5 to 1 hr EOI、1 hr EOI、1 to 2 hr EOI、2 hr EOI）

LAL-CL02 試験では、成人被験者の 2 時間の点滴静脈内投与中及び投与後 2 時間の血清中 SBC-102 濃度の CV%（推定値）が 0 週目では 51.45%～281.65%であり、点滴静脈内投与後の濃度のばらつきは非常に大きかった。22 週目でも同様にばらつきがみられ、CV%（推定値）は 43.51%～144.68%であった。また、小児被験者でも、CV%（推定値）が 0 週目では 116.08%～428.91%であり、点滴静脈内投与後の濃度のばらつきは非常に大きかった。22 週目のばらつきは 0 週目に比べて小さく、CV%（推定値）は 55.39%～200.27%であった。

2 例の日本人の 0 週目及び 22 週目の PK パラメータは、最終データセットの全被験者で算出された値の範囲内であった（表 2.7.2-13）。

2.7.2.2.2.1.3　　免疫原性

二重盲検期に、本剤を投与された 35 例中 5 例（日本人 2 例のうち 1 例を含む）で、1 回以上 ADA 陽性が認められた（LAL-CL02 試験 CSR　11.4.4 項）。全般的に ADA 抗体価は低く、ADA 陽性の持続はみられなかった。3 例では、二重盲検期に ADA 陽性が確認されたのは 1 回のみであった。残り 2 例では、二重盲検期に 2 回以上 ADA 陽性が確認された。ADA 陽性となった 5

例では、いずれの評価時点でも中和抗体の発現はなかった。プラセボ群の 30 例では、二重盲検期及び本剤投与へ切替え後の非盲検期のいずれでも ADA 陽性の被験者はいなかった。免疫原性についての詳細は 2.7.2.4.2 項を参照のこと。

2.7.2.2.2.1.4　　薬力学／有効性

肝トランスアミナーゼ及び血清脂質に対する初期の PD 反応及び長期有効性の結果は、LAL-CL02 試験 CSR　10 項に示した。また、これらについての要約を以下に示す。ALT、血清脂質パラメータ及び肝脂肪量については、有効性評価項目の曝露-反応解析（2.7.2.3.6.3.1 項）にも示した。

肝トランスアミナーゼ

ベースラインでは、ALT は全例で異常値であり、AST はプラセボ群の 1 例を除き異常値であった（LAL-CL02 試験 CSR　9.4.4.1 項）。

- ベースラインの ALT の範囲は、SBC-102 群では 52～212 U/L、プラセボ群では 50～237 U/L であった（ULN：4～69 歳の女性及び 1～10 歳の男性で 34 U/L、10～69 歳の男性で 43 U/L）。日本人 2 例のベースラインは 116 U/L（被験者番号 被験者1＊）及び 91 U/L（被験者番号 被験者2＊）であった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.4.3.1）。
- ベースラインの AST の範囲は、SBC-102 群では 41～173 U/L、プラセボ群では 39～220 U/L であった［女性の正常範囲：10～48 U/L（4～7 歳）、10～40 U/L（7～18 歳）、9～34 U/L（18～59 歳）、男性の正常範囲：10～59 U/L（4～7 歳）、10～40 U/L（7～18 歳）、11～36 U/L（18～59 歳］。日本人 2 例のベースラインは 96 U/L（被験者番号 被験者1＊）及び 69 U/L であった（被験者番号 被験者2＊）（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.4.3.1）。

6 週目に ALT が正常化した被験者の割合は、プラセボ群に比べて SBC-102 群で高く、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%であった（p=0.0271）（LAL-CL02 試験 CSR　10.1 項及び 10.2.1 項）。二重盲検期の最終評価時に AST が正常化した被験者の割合も、SBC-102 群で 42%及びプラセボ群で 3%であり、プラセボ群に比べて SBC-102 群で高かった（p=0.0003）（LAL-CL02 試験 CSR　10.1 項及び 10.2.2 項）。SBC-102 群では 2 週目に ALT 及び AST の統計学的に有意な減少がみられていたのに対し、プラセボ群ではこのような変化はみられなかった。ALT 及び AST の減少は二重盲検期をとおして持続した。二重盲検期の最終評価時の ALT 及び AST の平均変化率は、SBC-102 群ではそれぞれ-53%及び-44%であったのに対し、プラセボ群では-6%及び-7%であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.5.2）。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

非盲検期でも、二重盲検期と同様に ALT 及び AST の平均値が減少した。SBC-102 群では、22～36 週目の ALT のベースラインからの変化率は-51%～-55%、AST は-39%～-47%であった（LAL-CL02 試験 CSR　10.2.1.2 項及び 10.2.2.2 項）。

本試験の日本人 2 例（いずれも SBC-102 群）では肝トランスアミナーゼの重要な結果は報告されなかった。2 例のすべてのトランスアミナーゼ値の一覧を LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.1 に示す。

二重盲検期でプラセボ群であり、非盲検期で本剤投与に切替えた被験者では、ベースラインから非盲検期の 14 週目までに ALT は 46%、AST は 39%減少した。二重盲検期でプラセボ群で非盲検期に本剤投与へ切替えた被験者の 14 週目は、二重盲検期で SBC-102 群であった被験者の 36 週目に相当する。

<u>血清脂質</u>

治験組入れ前に脂質低下薬が投与されたのは、SBC-102 群では 15 例（42%）、プラセボ群では 11 例（37%）であった（LAL-CL02 試験 CSR　9.5.1.1 項）。日本人 2 例では、被験者番号 被験者1＊で脂質低下薬が投与され、被験者番号 被験者2＊ で脂質低下薬が投与されなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.4.14）。二重盲検期及び非盲検期の期間中に脂質低下薬の用法用量を変更した被験者はいなかった。

LDL-c、トリグリセリド及び non-HDL-c は、SBC-102 群では、2 週目及び 4 週目にベースラインから上昇し、最大の平均変化率は、LDL-c では 18%（2 週目）、トリグリセリドでは 5%（4 週目）、non-HDL-c では 15%（2 週目）であった（図 2.7.2-4）。これらの脂質の増加は、蓄積していた脂質が放出されることによるものと考えられ、SBC-102 群の LDL-c 及び non-HDL-c はプラセボ群との間に統計学的な有意差がみられた（LAL-CL02 試験 CSR　10.4.1 項、10.4.2 項及び 10.4.3 項）。6 週目及びそれ以降のすべての評価時点では、これらの脂質パラメータはベースラインから低下した。二重盲検期の最終評価時では、各脂質パラメータのベースラインからの平均変化率は、LDL-c が SBC-102 群-29%、プラセボ群-6%、トリグリセリドが SBC-102 群-25%、プラセボ群 11%、non-HDL-c が SBC-102 群-28%、プラセボ群-7%であった（いずれも、SBC-102 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた）。

二重盲検期に SBC-102 群であり、非盲検期以降（投与開始から 22 週目以降）も本剤の投与を継続した被験者では、LDL-c、トリグリセリド及び HDL-c のいずれも低下し、ベースラインからの最大の平均変化率は LDL-c で-44%（36 週目、n=10）、トリグリセリドで-38%（28 週目、n=19）及び HDL-c で-42%（36 週目、n=10）であった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

日本人 2 例（いずれも SBC-102 群）のうち被験者番号 被験者2＊ では、LDL-c 及びトリグリセリドで以下の結果が報告された。

- LDL-c：被験者番号 1201-71 では、LDL-c がベースラインに 239 mg/dL であり、二重盲検期の最終評価時に 46%上昇した（ベースラインからの変化量は 109 mg/dL）。この LDL-c のベースラインからの上昇率（%）は、二重盲検期の最終評価時で最も大きいものであった（LAL-CL02 試験 CSR　10.1.2.1 項）。LDL-c が 10 週目にベースラインから 19%（低下量は 46 mg/dL）、14 週目にベースラインから 9%（低下量は 22 mg/dL）、18 週目にベースラインから 14%（低下量は 33 mg/dL）低下した。非盲検期の最初の評価時点（22 週目）までに LDL-c の平均値は再びベースラインから 9%低下し（低下量は 21 mg/dL）、最終評価時の 24 週目でより大きい平均値の低下（低下率は 25%、低下量は 60 mg/dL）がみられた（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.2）。
- トリグリセリド：ベースラインのトリグリセリドが 200 mg/dL を超える 6 例のうち（LAL-CL02 試験 CSR　10.1.2.4 項）、1 例（被験者番号 被験者2＊）は 207 mg/dL であり（正常範囲：32～125 mg/dL）、ベースライン時点で 6 例のなかで最も低い値であった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.2）。6 例の二重盲検期の最終評価時のベースラインからの平均低下率は 42%（26～64%）であったのに対し、被験者番号 被験者2＊ では 28%（低下量は 58 mg/dL）であった。被験者番号 被験者2＊ では、非盲検期の最初の評価時点（22 週目）までにトリグリセリドの平均値はこれより小さい程度ではあるが 17%低下し（低下量は 36 mg/dL）、最終評価時である 24 週目でも同程度の平均値の低下がみられた（低下率は 19%、低下量は 40 mg/dL）。

これら被験者のすべての血清脂質の一覧を LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.2 に示す。

二重盲検期でプラセボ群であり、非盲検期で本剤投与に切替えた被験者でも、同様に本剤投与開始から 2 週目に一時的な LDL-c、トリグリセリド及び non-HDL-c の上昇がみられ、その後これらの平均値は低下した。非盲検期（6 例以上）の最大の平均変化率は、LDL-c で-25%（14 週目、n=9）、トリグリセリドで-20%（10 週目、n=13）、non-HDL-c で-25%（14 週目、n=9）であった。

HDL-c の平均値は、SBC-102 群で最も低下したのは 2 週目でその変化率は-3%であったが、プラセボ群との間に統計学的な有意差はみられはなかった（LAL-CL02 試験 CSR　10.4.4 項）。6 週目及びそれ以降のすべての評価時点で、HDL-c はベースライン値から上昇した。二重盲検期の最終評価時では、HDL-c のベースラインからの平均変化率は SBC-102 群で 19%であり、プラ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

セボ群で-0.6%であった（p<0.0001）。二重盲検期に SBC-102 群であり、非盲検期以降も本剤の投与を継続（投与開始から 22 週目以降）した被験者では、HDL-c の改善が継続して認められ、最大のベースラインからの平均変化率は 26%（24 週目、n=26）であった。日本人 2 例（いずれも SBC-102 群）では、HDL-c の重要な結果は報告されなかった。2 例のすべての HDL-c の一覧を LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.2 に示す。

二重盲検期でプラセボ群であり、非盲検期に本剤投与へ切替えた被験者では、本剤投与開始から 2 週目は HDL-c の平均値の変化の程度は小さく、その後経時的に上昇し、ベースラインから最大で 26%（14 週目、n=9）上昇した。

<u>肝脂肪量</u>

SBC-102 群 32 例及びプラセボ群 25 例の計 57 例で、ベースライン及び二重盲検期の最終評価時の両時点に核磁気共鳴画像法（MRI）による肝脂肪量の評価を行った。二重盲検期の最終評価時の変化率は SBC-102 群で-31.98%、プラセボ群で-4.21%であり、プラセボ群に比べて SBC-102 群で肝脂肪量が大きく減少した（p<0.0001）（LAL-CL02 試験 CSR　10.1.2.6 項）。日本人 2 例の肝脂肪量の平均値は、30.86%（被験者番号 被験者1＊）及び 32.64%（被験者番号 被験者2＊）減少した（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.3.2）。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

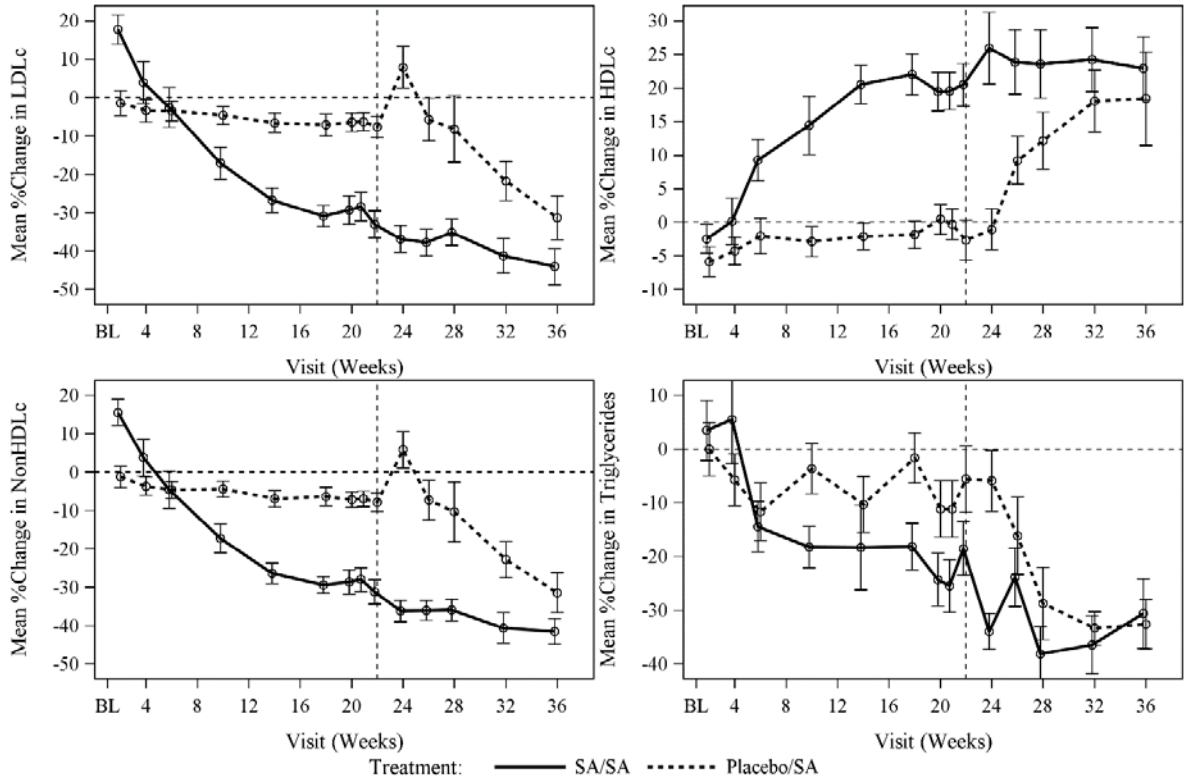


図 2.7.2-4　　LDL-c、トリグリセリド、non-HDL-c 及び HDL-c のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移（LAL-CL02 試験）

Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Figure 14.2.11.14 OL
HDLc=high-density lipoprotein cholesterol; LDLc=low-density lipoprotein cholesterol; NonHDLc=non-high-density lipoprotein cholestero; SA=sabelipase alfa
Note: The vertical dashed lines indicate end of double-blind period and start of open-label period.

2.7.2.2.2.1.5　　結論

SBC-102 の母集団 PK 解析の最終モデルに基づいた 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は認められなかった。SBC-102 は体循環から速やかに消失し、$t_{1/2}$ の中央値は約 0.1 時間であった。2 例の日本人の 0 週目及び 22 週目の PK パラメータは、最終データセットの全被験者で算出された値の範囲内であった。

SBC-102 群の 35 例中 5 例（日本人 2 例のうち 1 例を含む）で 1 回以上 ADA 陽性が確認されたが、全般的に ADA 抗体価は低値であり、陽性が持続することはなかった。ADA 陽性となった全 5 例で中和抗体は検出されなかった。

ライソゾーム内に蓄積した脂質の放出と一致して、本剤投与後に LDL-c、non-HDL-c 及びトリグリセリドの一時的な上昇（2 週目及び 4 週目で最大となった）が認められたのに対し、プラセボ群ではこのような変化は認められなかった。これらの脂質パラメータは、その後低下し、20 週目までの二重盲検期及び非盲検期でも継続して低下した。これと同時に、HDL-c の平均値は 2 週目にほとんど変化がみられず、その後上昇した、非盲検期でも継続して上昇した。ALT 及び AST については、SBC-102 群で投与開始後に平均値の速やかな減少がみられ、これは非盲検期にも持続したが、プラセボ群では投与開始後の ALT 及び AST の速やかな減少はみられなかった。また肝脂肪量の平均値が SBC-102 群で大きく減少した。日本人 2 例の PD 反応値は、2 例のうち 1 例で、LDL-c 及びトリグリセリドがはずれ値であったのを除き、全体的に、全被験者でみられた反応値の範囲内であった。

2.7.2.2.3 LAL欠損症を有する乳児を対象とした第 2/3 相試験

2.7.2.2.3.1 LAL欠損症による成長障害を有する乳児を対象とした用量漸増試験 : LAL-CL03 試験（5.3.5.2.2）

2.7.2.2.3.1.1 試験デザイン

本治験は、LAL 欠損症による成長障害を有する乳児を対象に、SBC-102 の安全性、忍容性、有効性及び PK を検討する、非盲検、用量漸増試験である。本治験は、現時点で進行中である。本治験の主要目的は、生後 12 ヵ月間の生存率を指標とした SBC-102 の有効性の評価とした。最長 4 年の本剤投与は、9 例で計画された。本治験には日本人は組み入れられなかった。遺伝子型の検査結果が得られた 6 例に、c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位のホモ接合型又はヘテロ接合型変異は認められず、全例で遺伝子変異が「その他」に分類された。

9 例中 8 例では 0.35 mg/kg 週 1 回で本剤の投与を開始した。残り 1 例は、一時的使用承認のもと本剤の投与を開始したため、初回投与量は 0.35 mg/kg 週 1 回でなく 0.2 mg/kg 週 1 回であった。安全性及び忍容性が確認された被験者は全例で 1 mg/kg 週 1 回投与へ増量し、その後十分な反応（年齢相応の体重）が認められなかった被験者では 3 mg/kg 週 1 回投与へ増量した。96 週間以上の長期投与を受けた被験者で、24 週間以上本剤の安定した用量が投与された被験者では、用量を変えず投与間隔を隔週 1 回とすることを考慮した。

試験期間中に一部の被験者で ADA の発現が認められ（2.7.2.2.3.1.3 項）、ADA の発現が SBC-102 の有効性に影響した可能性が考えられた。LAL 欠損症の乳児では急速に病状が進行する可能性があることから、ADA が臨床反応パラメータに影響する可能性を考慮し、3 mg/kg 週 1 回投与で治験実施計画書で定義される臨床効果が不十分である被験者（LAL-CL03 試験 CSR　8.4.5.1

項）に対しては、治験実施計画書の改訂により、本剤の投与量を 5 mg/kg 週 1 回まで増量可とした。安全性委員会の助言のもと、1 例が 5 mg/kg へと増量した（2.7.2.4.2.2 項）。

貧血のリスクを軽減するために、0 日目、22 週目及び 52 週目の血清中 SBC-102 濃度測定用に採取された検体は少なかった（LAL-CL03 試験 CSR　8.5.3.1 項）。ALT 及び脂質パラメータ（LDL-c、トリグリセリド、HDL-c、総コレステロール）の変化を含む有効性評価項目について、曝露-反応解析を行った。これらのパラメータは、0 日目から試験終了時（最大 208 週間）の間の規定の評価時点で評価した。これらの評価時点で得られた血清検体を用いて、免疫原性（ADA 及び中和抗体）の評価も行った。

本治験の詳細な試験デザイン及び結果は CSR を参照のこと（LAL-CL03 試験 CSR　8 項以降）。

本治験は進行中であり、本報告ではデータカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを示す。データカットオフ時点で、生存した 6 例が本治験で本剤の投与を継続していた。

2.7.2.2.3.1.2　　薬物動態

2.7.2.1.7.1 項で示したとおり、LAL-CL03 試験ではノンコンパートメント法による SBC-102 の PK 解析は行わなかった。CSR には、試験期間中に得られた血清中 SBC-102 濃度のみが記載されている（LAL-CL03 試験 CSR　12.1 項）。これらの SBC-102 濃度のデータは、LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験のすべてのデータを用いて構築された母集団 PK モデル（2.7.2.3.2 項）に含められ、解析が行われた。モデルにより算出された 5 例の濃度推定値（詳細は SYN201301　7.2.4 項、要約は 2.7.2.3.2.3.1 項参照）を用いて、LAL-CL03 試験の各被験者の PK パラメータを算出した。

LAL-CL03 試験の乳児被験者における用量及び評価時点ごとの血清中 SBC-102 濃度の要約統計量を表 2.7.2-6 に示す。乳幼児では被験者数が少なく、いくつかの評価時点の要約統計量が算出できなかったため、N/A と示した。

表 2.7.2-6　　乳児被験者における血清中 SBC-102 濃度（LAL-CL03 試験）

Dose	Visit	Time point	N	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
0.35 mg/kg qw	Week 0	0 to 1 hr	2	78.82	N/A	61.59	78.82	96.05	N/A
1 mg/kg qw	Week 65	0 to 1 hr EOI	2	88.28	N/A	48.2	88.28	128.37	N/A
		Pre-dose	1	0	N/A	0	N/A	0	N/A
		1.5 hr	1	421.48	N/A	421.48	N/A	421.48	N/A
		1.83 hr	1	277.16	N/A	277.16	N/A	277.16	N/A
		0.083 hr EOI	1	181.39	N/A	181.39	N/A	181.39	N/A
		0.167 hr EOI	1	425.76	N/A	425.76	N/A	425.76	N/A
		0.333 hr EOI	1	382.76	N/A	382.76	N/A	382.76	N/A
3 mg/kg qw	Week 22	0 to 1 hr	3	558.14	713.56	0	312.31	1362.1	127.85
		1 hr to EOI	3	549.7	706.2	0	302.93	1346.2	128.47
		0 to 0.5 hr EOI	2	57.92	N/A	52.73	57.92	63.11	N/A
		0.5 to 1 hr EOI	2	7.23	N/A	0	7.23	14.46	N/A
		1 to 2 hr EOI	2	4.73	N/A	0	4.73	9.47	N/A
	Week 119	Pre-dose	1	0	N/A	0	N/A	0	N/A
		0 to 0.5 hr EOI	1	46.65	N/A	46.65	N/A	46.65	N/A
		0.5 to 1 hr EOI	1	13.18	N/A	13.18	N/A	13.18	N/A
		0 to 1 hr	1	895.55	N/A	895.55	N/A	895.55	N/A
		1 hr to EOI	1	868.86	N/A	868.86	N/A	868.86	N/A
		1 to 2 hr EOI	1	0	N/A	0	N/A	0	N/A

ng/mL
N/A: Not applicable
N: 評価例数;
EOI: end of infusion;
点滴静脈内投与中の測定ポイント（0 to 1 hr、1.5 hr、1.83 hr、1 hr to EOI）
点滴静脈内投与終了後の測定ポイント（0.083 hr EOI、0.167 hr EOI、0.333 hr EOI、0 to 0.5 hr EOI、0.5 to 1 hr EOI、0 to 1 hr EOI、1 to 2 hr EOI）

2.7.2.2.3.1.3　　免疫原性

投与後に免疫原性の評価を行った 7 例のうち、4 例で 1 回以上 ADA 陽性が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　11.4.4.1 項）。1 例は陽性となったのは 1 回のみであったが、その他の 3 例は 2 回以上陽性となった。ADA が陽性であった全 4 例で LAL 酵素活性を阻害する中和抗体の有無の検査を行った。その結果、2 例（いずれも 2 回以上 ADA 陽性が確認された）で中和抗体が陽性であった。これら 2 例では、初回に ADA が陽性と報告があった同時期に LAL 酵素活性阻害がみられた。ADA が陽性であった 2 例でさらに LAL 細胞取込みを阻害する中和抗体の有無の検査を行い、いずれも陽性が確認された。詳細は、2.7.2.4.2 項参照のこと。

2.7.2.2.3.1.4 有効性

有効性の結果は、LAL-CL03 試験 CSR　10.1 項に示した。これらについての要約を以下に示す。本治験では得られたデータが限られていたため、本剤投与開始後の短期的な PD 反応のシステマティックな解析を行うことはできなかった。

肝トランスアミナーゼ

9 例全例で、ベースライン時に顕著な肝トランスアミナーゼの異常が認められ、（LAL-CL03 試験 CSR　9.4.2.3 項）、ALT 高値が 7 例に、AST 高値が 9 例に認められた。ALT は 16～297 U/L（中央値 145 U/L）、AST は 71～716 U/L（中央値 125 U/L）であった。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、既に肝トランスアミナーゼの減少が認められ、この時点の ALT（n＝7）のベースラインからの変化量の中央値は-23.0 U/L、AST（n＝6）のベースラインからの変化量の中央値は-43.0 U/L であった。大部分の被験者が投与量を 1 mg/kg 週 1 回に増量して 2 週間経過した 4 週目には、ALT 又は AST はさらに減少し、ALT（n＝5）のベースラインからの変化量の中央値は-33.0 U/L、AST（n＝4）のベースラインからの変化量の中央値は-55.5 U/L であった。その後、ALT 又は AST は安定した値を維持した（LAL-CL03 試験 CSR 10.1.2.3.1 項及び 10.1.2.3.2 項）。

血清脂質

LDL-c のデータが得られた 5 例中 1 例はベースラインで高値であった。本剤投与中に生存した 6 例のうち 4 例では LDL-c が低下し、このうち 2 例はいずれもベースライン又は最初の評価時点で高値であったのが正常化した（LAL-CL03 試験 CSR　10.1.2.5.3 項）。ベースライン及び投与開始後 2 週目のデータが得られた 3 例で、1 週目に LDL-c の一時的でわずかな上昇が認められたが、これは SBC-102 の作用機序と一致している。生存していたその他の 1 例では、本剤投与後に LDL-c が断続的に正常範囲から異常値となり、上昇傾向がみられた。

トリグリセリドのデータが得られた 5 例中 3 例はベースラインで高値であった。本剤投与中に生存した 6 例のうち、4 例では本剤投与開始後にトリグリセリドが低下し、正常範囲内となったが、投与期間中変動がみられ、上昇もみられた（LAL-CL03 試験 CSR　10.1.2.5.2 項）。生存したその他の 2 例では、本剤投与によりトリグリセリドが上昇した。このうち 1 例では正常範囲から異常値となり、もう 1 例は 10 週目の初回評価時には高値であった。

HDL-c のデータが得られた全 5 例はベースラインで低値であったが、このうち 4 例は本剤投与により上昇した。残り 1 例は変動がみられたものの、最終評価時までに大きな変化はみられな

かった（LAL-CL03 試験 CSR　10.1.2.5.4 項）。2 例は本剤投与により断続的に HDL-c が正常化した。

総コレステロールのデータが得られた 6 例中 2 例はベースラインで高値であった。このうち 2 例は本剤投与により低下し、正常化した。初回評価時に高値であった 1 例は正常値と高値を変動した（LAL-CL03 試験 CSR　10.1.2.5.1 項）。その他の被験者では、ベースライン及び投与期間中のすべて又はほとんどの評価時点で総コレステロールが正常範囲内又は正常範囲を下回った。

2.7.2.2.3.1.5　結論

本治験の被験者数及び乳児の臨床的状態により、PK 解析の検体はスパースサンプリングのみが可能であった。SBC-102 は体循環から速やかに消失した。0.35 mg/kg と 3 mg/kg では、曝露量の差が用量の比より大きかった。データが得られた 7 例のうち 4 例で、1 回以上の評価時点に ADA 陽性が確認された。ADA 陽性であった 4 例のうち、2 例で LAL 酵素活性を阻害する中和抗体及び LAL 細胞取込みを阻害する中和抗体が陽性であった。すべての被験者で、本剤 0.35 mg/kg 以下を週 1 回投与された 1 週目には、肝トランスアミナーゼの減少が認められた。大部分の被験者が投与量を 1 mg/kg 週 1 回に増量していた 4 週目には、肝トランスアミナーゼはさらに減少し、その後比較的安定した値を維持した。大部分の被験者で、HDL-c の上昇を伴う脂質異常症の改善が認められ、これは基礎疾患の改善と一致していた。

2.7.2.3　全試験をとおしての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　ノンコンパートメント法による薬物動態学的解析

LAL 欠損症患者の成人を対象とした 2 試験、すなわち LAL-CL01 試験（2.7.2.2.1.1 項）とその継続試験 LAL-CL04 試験（2.7.2.2.1.2 項）で、SBC-102 のノンコンパートメント法による PK 解析を行った。これらの試験では、合計 9 例の被験者（日本人は含まれず）に本剤 0.35、1 及び 3 mg/kg が投与された。試験デザインに従い、本剤が週 1 回又は隔週 1 回投与された。SBC-102 の半減期が短く、長期投与による蓄積性がみられなかったため（本項の以下に示す）、週 1 回投与及び隔週 1 回の投与方法別に解析しなかった。

2.7.2.3.1.1　単回投与時の薬物動態

単回投与時の PK データ（0 日目）は LAL-CL01 試験で得られ、この試験では各 3 例の被験者に本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg が投与された（表 2.7.2-2）。SBC-102 は体循環から速やかに消失したが、0.35 mg/kg 投与の $t_{1/2}$ の中央値は 1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与に比べて長かった。

0.35 mg/kg と 1 mg/kg の用量間で、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の中央値は、予測されたとおり用量比例的に増加した。しかし 1 mg/kg と 3 mg/kg の用量間では、用量比例関係を上回る $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の増加が認められ、用量が 3 倍になったときに $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は約 10 倍となった。

2.7.2.3.1.2 反復投与時の薬物動態

反復投与時の PK データは、LAL-CL01 試験とその継続試験である LAL-CL04 試験で得られ、LAL-CL01 試験では 21 日目に、また LAL-CL04 試験では 24 週目、52 週目、104 週目に、本剤 1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与の PK データが得られた。

1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与時の各評価時点で、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、その後も緩徐に増加した。この増加は 3 mg/kg 投与で比較的顕著であった。その後、SBC-102 は体循環から速やかに消失した。各用量投与時の $t_{1/2}$ の中央値の経時的な推移は一定で、1 mg/kg 投与は 0.11～0.26 時間（表 2.7.2-7）、3 mg/kg 投与は 0.11～0.21 時間の範囲にあった（表 2.7.2-8）。

1 mg/kg と 3 mg/kg の用量間では、血清中 SBC-102 の曝露量は用量比例関係を上回って増加した。21 日目、24 週目、52 週目及び 104 週目において、SBC-102 の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} の中央値の 1 mg/kg と 3 mg/kg の用量間の差は、用量比例関係を一貫して上回って増加した。これらの評価時期で、いずれも用量の 3 倍の増加により、曝露量は約 10～15 倍に増加した。

各用量投与時の AUC 及び C_{max} の結果と一致し、CL の中央値の経時的な推移は比較的一定であった。1 mg/kg の用量では、52 週目と 104 週目の間で CL の中央値は 627 から 900 mL/h/kg に増加し、この値は、LAL-CL01 試験と LAL-CL04 試験において 0 日目以降に得られた全データを併合したときの変動の範囲内でもあった。52 週目と 104 週目の差は 3 mg/kg の用量で小さく、138 から 165 mL/h/kg に増加した。104 週目のデータには被験者 1 例のみが含まれていたことから、3 mg/kg 用量の結果の解釈には注意を要する。AUC 及び C_{max} が用量比例関係を上回って増加したことと一致し、各来院時の CL の中央値は、いずれも 1 mg/kg 投与時に対して 3 mg/kg 投与時で約 80%低かった。V_z の中央値にも同様の傾向が認められた。

表 2.7.2-7　本剤 1 mg/kg を投与したときの PK パラメータ（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）

	Median (Range)				
	LAL-CL01		LAL-CL04		
Parameter	Day 0 (N=3)	Day 21 (N=3)	Week 24 (N=5)	Week 52 (N=4)	Week 104 (N=5)
C_{max} (ng/mL)	836 (561-5484)	1212 (814-5991)	1110 (815-1780)	1095 (628-1280)	595 (498-1050)
T_{max} (h)	1.00 (1.00-1.50)	1.25 (1.00-1.50)	1.00 (0.38-1.00)	0.50 (0.33-1.03)	1.50 (0.67-2.70)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	1091 (846-8254)	1687 (1026-9198)	1683 (1310-2433)	1600 (1089-1873)	1108 (991-1585)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.h/mL)	1092 (847-8256)	5114 (1027-9202)	1690 (1313-2438)	1604 (1092-1877)	1111 (997-1588)
$t_{1/2}$ (h)	0.11 (0.11-0.28)	0.11 (0.08-0.14)	0.258 (0.15-0.46)	0.147 (0.09-0.22)	0.212 (0.14-0.25)
CL (mL/h/kg)	916 (121-1180)	541 (109-974)	592 (410-762)	627 (533-916)	900 (630-1003)
V_z (mL/kg)	152 (48.1-183)	70.0 (21.7-118)	164 (115-393)	147 (89.4-173)	229 (164-343)

Source: LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）　Table 14.4.2、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　Table 14.3.5.7.1

$AUC_{0\text{-last}}$=area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable measurement; $AUC_{0\text{-inf}}$=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CL=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; N=maximum number of subjects with data; qow=once every other week; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_z=apparent volume of distribution at terminal state.

表 2.7.2-8　　本剤 3 mg/kg を投与したときの PK パラメータ（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）

Parameter	Median (Range)				
	LAL-CL01		LAL-CL04		
	Day 0 (N=3)	Day 21 (N=3)	Week 24 (N=3)	Week 52 (N=3)	Week 104 (N=1)
C_{max} (ng/mL)	15027 (9080-19904)	16080 (9616-29613)	15600 (10800-32300)	14600 (9730-29100)	12700 (12700-12700)
T_{max} (h)	1.50 (1.50-1.50)	1.80 (1.75-2.08)	2.00 (1.50-2.25)	1.50 (1.00-2.25)	2.17 (2.17-2.17)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)	22030 (12796-27029)	22137 (16661-31437)	27757 (19122-50785)	21671 (17173-43768)	18209 (18209-18209)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.h/mL)	22034 (13107-27034)	22140 (16663-31438)	27764 (19127-50800)	21674 (17176-43775)	18218 (18218-18218)
$t_{1/2}$ (h)	0.13 (0.10-0.24)	0.13 (0.09-0.16)	0.197 (0.20-0.25)	0.106 (0.10-0.21)	0.212 (0.21-0.21)
CL (mL/h/kg)	136 (111-229)	136 (95.4-180)	108 (59.1-157)	138 (68.5-175)	165 (165-165)
V_z (mL/kg)	25.8 (16.1-78.1)	22.1 (18.3-35.0)	30.6 (21.6-44.6)	21.1 (20.5-26.3)	50.4 (50.4-50.4)

Source: LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）　Table 14.4.2、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　Table 14.3.5.7.1.

$AUC_{0\text{-last}}$=area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable measurement; $AUC_{0\text{-inf}}$=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; CL=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; N=maximum number of subjects with data; qow=once every other week; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_z=apparent volume of distribution at terminal state.

2.7.2.3.1.3　　吸収、分布、代謝、排泄

2.7.2.3.1.3.1　　吸収

本剤は静脈内投与であるため、該当しない。

2.7.2.3.1.3.2　　分布

LAL 欠損症患者に本剤を週 1 回反復投与したとき、21 日目の V_z の中央値は用量の増加に伴って減少した。LAL-CL01 試験において、V_z の中央値は 0.35 mg/kg 投与で 788.2 mL/kg（N=3）、1 mg/kg 投与で 70.01 mL/kg（N=3）、3 mg/kg 投与で 22.05 mL/kg（N=3）であり、1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与に比べ 0.35 mg/kg 投与で、著しく高かった（表 2.7.2-2）。高用量ほど低い V_z を認めたことは、SBC-102 の取り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。

LAL-CL01 試験（週 1 回投与）及びその継続試験である LAL-CL04（隔週 1 回投与）で、本剤 1 mg/kg 及び 3 mg/kg を反復投与した。その結果、V_z の中央値は 1 mg/kg 投与（N=3～5）で 70.0～229 mL/kg、

3 mg/kg 投与（N=1～3）で 21.1～50.4 mL/kg であった。LAL-CL01 試験の 0 日目の初回投与からの推移について、一貫した傾向は認められなかった（表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8）。

2.7.2.3.1.3.3 代謝及び排泄

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（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）、同様に排泄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った。LAL-CL01 試験で週 1 回反復投与したとき、21 日目の $t_{1/2}$ の中央値は 0.35 mg/kg 投与では 0.78 時間で、1 mg/kg 及び 3 mg/kg の投与ではこれより短く、それぞれ 0.11 時間と 0.13 時間であった（表 2.7.2-2）。LAL-CL01 試験（週 1 回投与）及びその継続試験である LAL-CL04 試験（隔週 1 回投与）において 1 mg/kg 及び 3 mg/kg を反復投与したとき、$t_{1/2}$ の中央値は 1 mg/kg 投与で 0.11～0.26 時間で、3 mg/kg 投与で 0.11～0.21 時間であった。LAL-CL01 試験の 0 日目の初回投与からの推移について、一貫した傾向は認められなかった（表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8）。

LAL-CL01 試験で週 1 回反復投与したとき、21 日目の SBC-102 の CL の中央値は 0.35 mg/kg 投与と 1 mg/kg 投与で同程度で、3 mg/kg 投与に比べて約 4 分の 1 から 5 分の 1 であった（表 2.7.2-2）。LAL-CL01 試験（週 1 回投与）及びその継続試験である LAL-CL04 試験（隔週 1 回投与）で 1 mg/kg 及び 3 mg/kg を反復投与したとき、CL の中央値は 1 mg/kg 投与で 541～900 mL/h/kg で、3 mg/kg 投与で 108～165 mL/h/kg であった。LAL-CL01 試験の 0 日目の初回投与からの推移について、一貫した傾向は認められなかった（表 2.7.2-7 及び表 2.7.2-8）。

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。したがって、SBC-102 の母集団 PK モデルの構築過程での共変量解析によっても示されたように、腎及び肝機能の変化は SBC-102 の排泄に作用するとは考えられない（2.7.2.3.4.3 項及び 2.7.2.3.4.4 項）。

2.7.2.3.1.4 用量比例性及び時間依存性

0.35 mg/kg と 1 mg/kg の用量間で SBC-102 の血清中曝露量は予想どおり用量比例的に増加し（LAL-CL01 試験　2.7.2.2.1.1.2 項）、1 mg/kg と 3 mg/kg の用量間では用量比例関係を上回る増加が認められた（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験　2.7.2.3.1.2 項）。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max} 中央値に基づく、1 mg/kg と 3 mg/kg の用量間の SBC-102 の曝露量の差は、21 日目、24 週目、52 週目及び 104 週目において、用量比例関係を一貫して上回って増加した。これらの評価時期で、用量の 3 倍の増加で曝露量は約 10～15 倍増加した。このことは、用量が高いほどク

リアランスが低下したことと同様（2.7.2.3.1.3.3 項）、SBC-102 の受容体結合又は血清クリアランスの機序がこれら 2 用量間で飽和した可能性を示唆している。

本試験では、用量の増加に伴って投与後の PK パラメータが若干変化したものの、1 mg/kg と 3 mg/kg のいずれの用量でも薬物蓄積を示す結果はみられなかった。これは、LAL-CL04 試験において SBC-102 の投与前濃度が 1 例を除く全被験者で 0 ng/mL であり、増加が認められなかったこと（LAL-CL04 試験 CSR　12.1.1 項）、並びに経時的に測定した $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、C_{max} の中央値に、全体として増加が認められなかったことに基づく。52～104 週目には 1 mg/kg 投与により $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、C_{max} が 30～45%減少したが、LAL-CL01 試験と LAL-CL04 試験の連続した試験期間で認められた変動の範囲内であった。同様に各用量で、LAL-CL01 試験と LAL-CL04 試験の連続した試験期間に SBC-102 の CL は比較的一定の値がみられた。このように、SBC-102 の曝露量の経時的変化に全体的な傾向はみられず、LAL-CL02 試験における PK パラメータの母集団解析によっても同様な結果が確認された（2.7.2.2.2.1.2 項）。

以上の結果は、SBC-102 が、その取り込みと体内分布がマンノースとマンノース 6-リン酸の受容体依存性メカニズムを介している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 USA*; Coutinho, 2012, *Mol Genet Metab*）。この PK 特性は予測可能であり、LAL-CL04 試験から得られた限定的なデータでも認められたように、104 週目までの長期投与に伴う変化は生じないと考えられた。

2.7.2.3.2　母集団薬物動態解析（5.3.3.5.1）

成人及び小児被験者の SBC-102 の薬物動態を評価するため、共変量を含めた母集団 PK のフルモデルを構築した。初期のモデルは、モデル構築当時に LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験から得たデータセット［49 例（LAL-CL02 試験に組み入れられた 2 例の日本人被験者：被験者番号 被験者1＊ 及び 被験者2＊ を含む）748 検体の SBC-102 濃度］を用いて構築した（SYN201301　8.1.1 項及び 13.17 項）。その後、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL04 試験から得た残りのデータ（79 例 987 検体の SBC-102 濃度）を追加してモデルを再構築した（SYN201301　8.2.1 項及び 13.23 項）。最終的な PK データセットの被験者背景を表 2.7.2-9 に示す。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-9　　母集団 PK 解析対象集団の被験者背景

	AGE (yrs)	HT (cm)	WT (kg)	BSA (m^2)	SCR (μmol/L)	CREAT (mg/dL)	CRCL (mL/min)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALB (g/L)	ALP (U/L)	BILI (μmol/L)	RACE	SEX
N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	65 Caucasian	42 Male
Mean	16.5	148	48.9	1.4	53.1	0.601	152	86.8	101	41.7	251	18.3	(82.3%)	(53.2%)
SD	12.1	31	24.2	0.486	19	0.214	35.1	61.8	48.5	5.03	158	15.1	2 Black	37 Female
%CV	73.3	20.9	49.6	34.8	35.7	35.7	23.2	71.2	48	12.1	63.1	82.7	(2.5%)	(46.8%)
Median	13	156	48.3	1.47	47	0.532	155	71	87	43	262	13	1 Hispanic	
Min	0.09	50.5	3.36	0.207	12	0.136	64.1	37	22	18	59	3	(1.3%)	
Max	58	190	125	2.33	96.4	1.09	238	547	297	47	977	80	2 Asian	
													(2.5%)	
													4 Other	
													(5.1%)	
													2 Japanese	
													(2.5%)	
													3 Not Provided	
													(3.8%)	

更に、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験の被験者について、0 週目と 22 週目の C_{max}、最高血中濃度到達時間（T_{max}）、定常状態における AUC（AUC_{ss}）及び $t_{1/2}$ を、モデルを用いたシミュレーションにより算出した。

2.7.2.3.2.1　　モデルの構築

母集団 PK の基本モデル構築及び評価の詳細を SYN201301　9 章に示す。基本モデルは、臨床試験で得られた血中濃度データを用いて構築した。低年齢の被験者や 3 mg/kg 投与被験者などではデータが限られているため、段階的にモデルを構築した。すなわち、各パラメータにつき探索中のモデルをデータにフィットさせ、そのモデル構造の特徴（時期依存的な PK、非線形の CL など）が予測できるか否かを検討した。得られた最適なモデルを組み合わせ、すべてのパラメータが予測できるか否かを検討し、予測値が実測値に最も適合するようにモデルを適宜改良した。基本モデルの構築プロセスの詳細は SYN201301　13.25 項に記載した。基本モデルは、種々のコンパートメントモデル（1-コンパートメントモデル及び 2-コンパートメントモデル）に加えて、SBC-102 濃度の線形及び非線形のクリアランスモデルをフィットさせることにより構築した。これは、実測値をまず視覚的に評価することにより行った。基本モデルの構築の際は、視覚的手法や数理的手法［目的関数の変化量など］といった種々の手法を用いてモデルのデータへの適合度を評価した。数理的手法を用いた評価では、First Order Conditional Estimation 法を用いて、構造モデルのパラメータごとに異なるモデルを比較したとき、ΔOBJ が 7.9 以上（$p < 0.005$）のときが有意であると考えられた。

SBC-102 の母集団 PK の最終的な基本モデルは、中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び CL を含む 1-コンパートメントモデルにより構築された。点滴静脈内投与と点滴静脈内投与終了時のフラッシュによる注入速度の変動を許容するため、デュアルインプット複合モデルとした。1 回の点滴静脈内投与中に 2 つ以上の観察値が得られ、注入速度の変化が曝露データファイルに記録されていなかった場合、その投与回ではフラッシュを記述した。CL、V_c、及びフラッシュ前に投与した用量分画（FR1）に対して被験者間変動（BSV）を含め、CL 及び FR1 に対して時期間変動（BOV）を組み入れた。RUV（residual unexplained variability）を、比例項と付加項の併合とし、RUV の比例誤差を中等度、すなわち変動係数（CV）を 51.1%、付加誤差を 14.2 ng/mL と推定した。

主にモデル構築に用いるデータ数が限られていたことにより、実測値で得られた以下の観察結果は最終モデルで支持されなかった。

- 評価期間を通じての PK の系統的非線形性。ただし、CL 及び FR1 に対する BOV は最終モデルで支持された。
- 用量に対する PK の非線形性を記述するための、Michaelis-Menten 式に従った関係
- CL の maturation model
- 希釈率に依存する RUV の scaling 又は binning

このモデルで、共変量（連続共変量及びカテゴリ共変量）間の関係を図により視覚的に評価し、これらの共変量の PK パラメータに対する統計学的有意性を検討した（SYN201301　9.2.1～9.2.3 項）。

以下の手順により、基本モデルを構築して共変量/ eta（η）の関係を視覚的に評価した後、共変量モデルを構築した。

1. 注目するランダム効果パラメータの shrinkage がそれほど大きくなく（35%未満）、相関が視覚的に明らかな場合、段階的な変数増加法でモデルに共変量を組み込んだ。shrinkage が大きい（35%以上）場合、共変量と η の関係を視覚的に評価せず、当該パラメータについてすべての共変量を検討した。
2. 目的関数の変化量が 7.9 以上（$p < 0.005$）の場合、共変量は有意であるとみなした。
3. 単変量解析で有意であったすべての共変量をフルモデルに含めた。
4. 変数減少法により共変量を一つずつフルモデルから除外し、目的関数の変化量をフルモデルから算出した。目的関数の変化量が 10.8（$p < 0.001$）まで増大することなくフルモデルから除外できた共変量を、目的関数順に分け、目的関数の変化量が最も小さかった共変量をモデルから除外した。このプロセスを、除外できる共変量がなくなるまで繰り返した。

検討した共変量は、年齢、体重、身長、体表面積（BSA）、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、ADA 陽性（本解析では、2 回以上の連続した測定で抗体価が陽性であると定義）であった。2 つ以上の共変量が高度に関連していた場合は、臨床的又は生物学的に、かつ現実的に最も関連のある共変量を選択して検討し、その他の共変量を除外した。この手順を、被験者の体格（体重及び BSA）を示す共変量に適用した。

単変量解析では、時期依存的 AST 及び BSA がいずれも有意（$p < 0.005$、目的関数の変化量が 7.9 以下）であり、その他の共変量は有意ではなかった（SYN201301　Table 18）。ただし、AST は CL に対する共変量として有意であったが、これは 1 時点の外れ値（LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]）によるものであった。本被験者を除外した基本モデルで、CL に対する共変量として AST を再検討した結果、目的関数の変化量は 39.642（11792.950 からの変化）に増加したことから、AST と CL の当初の関係はこの 1 例のみに起因するものであったことが確認された。このため、多変量解析では AST を検討しなかった。なお、ADA 陽性（時期依存的）は CL に対して有意な相関を示さなかったため検討しなかった。

CL に対する共変量として BSA を組込むことにより目的関数値が 10.850 ポイント減少し、BSA は多変量モデルで検討するための唯一の有意な共変量と判断された。目的関数値の変化は 10.8 以上であり、この関係は有意（$p < 0.001$）であることから、BSA を共変量モデルに残した。CL に対する共変量として体重を組み込んだ場合、目的関数の減少は 3.791 ポイントであり、p 値が 0.05 を超えたことから、体重は有意な共変量ではなかった。

非線形 PK を示す範囲（例：本剤 3 mg/kg 投与）のデータが限られていたこと、3 mg/kg の本剤を投与したときの CL に関するランダム効果パラメータ（被験者間変動）と BSA に関連性が認められなかったことから、用量が 3 mg/kg 未満のときの CL に対してのみ BSA を共変量とするモデルに改訂した。この改訂により目的関数値は基本モデルから 13.961 減少し、全用量について BSA を CL に対する共変量とした基本モデル（10.850 減少）より有意性が高かった（SYN201301　9.2.4 項）。したがって改訂したモデルを、最も適切な SBC-102 の共変量モデルとした。

2.7.2.3.2.2　最終モデル

SBC-102 の母集団 PK の最終モデルは、初期の構造モデルと同様に（SYN201301　9.1.1 項）、CL が線形性を示す範囲（用量 3 mg/kg 未満の CL）で BSA を共変量とした。最終モデルでは、SBC-102 の PK は中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び CL を含む 1-コンパートメント

モデルにより構成された（SYN201301　9.2.5 項）。持続投与中の、フラッシュによる注入速度の変動を許容するため、デュアルインプット複合モデルとした（図 2.7.2-5）。1 回の持続投与中に 2 つ以上の観察値が得られ、注入速度の変化が曝露データファイルに記録されていなかった場合は、フラッシュを記述した。

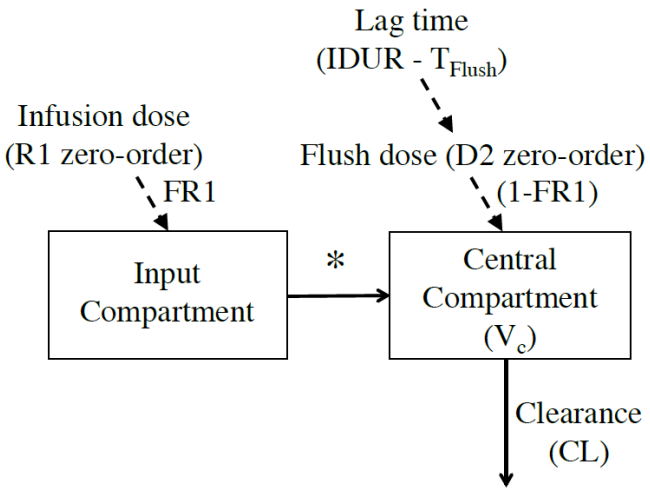


図 2.7.2-5　　SBC-102 の構造モデル

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.1.1 項
D2=duration of flush; FR1=fraction of dose administered during the infusion; IDUR=recorded infusion duration; R1=rate of administration into dummy input compartment; T_{Flush}=time of flush prior to recorded infusion end; V_c=central volume of distribution.
*=instant transfer to central compartment

非線形な PK を示す範囲の PK データは限られており、この解析で Michaelis-Menten 式に従った関係を推定できなかったため、SBC-102 の PK の非線形性は、3 mg/kg を投与したときの CL を 3 mg/kg 未満を投与したときの CL と比較して小さくすることにより記述した。

CL、V_c、及びフラッシュ前に投与した用量分画に対して BSV を含め、CL 及び用量分画に対して BOV を組み入れた。RUV を、比例項と付加項の併合とし、RUV の比例誤差を中等度、すなわち CV を 51.1%、また、付加誤差を 14.2 ng/mL と推定した。

体格パラメータである BSA と体重の関係は、除脂肪体重と体重の関係に近似する。このことは、121 件の母集団 PK 解析をメタ解析した結果とも一致している（McLeay, 2012, *Clin Pharmacokinet.*）。メタ解析の結果、体格パラメータ中アロメトリックな除脂肪体重が CL を最も適切に予測する。このことは、体組成が小児から成人へアロメトリックに増加すること、また、体組成にばらつきがあることによる。このメタ解析では CL が加齢に従って頭打ちしない

ことが示されたが、今回の解析では、低年齢の被験者のデータが極めて少なかったため、SBC-102 の CL が加齢に従って頭打ちするか否かを結論付けることはできなかった。しかしながら、BSA をモデルに組み入れることにより、体格に応じた年齢のばらつきの大部分が説明されると考えられる。BSA は人種とも相関するため、人種ごとのばらつきの大部分も説明されると考えられる。更に、CL に対する BSA の影響は、非線形であっても、体格に基づいて本剤の用量を設定するというアプローチを支持している。ただし、生理学的には変則的であるが、観察値に基づくと 3 mg/kg 投与被験者の BSA が欠測であった。このため、体格（BSA 又は体重）に基づく用量決定法を適用するのは、BSA と CL の関係が更に詳細に検討されるまでとするべきであると考えられる。

Vc は大きく変動したものの、共変量解析で V_c に対して有意な共変量はなかった。これは、用量を体格で補正し、体重 1 kg 当たりの量（mg）としたためと考えられる。

SBC-102 の母集団 PK の最終モデルのパラメータの推定値、及び CL に対する BSA の効果を示した式を、表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-10　　母集団 PK 解析の最終モデルにおける SBC-102 のパラメータ

Parameter		Parameter		BSV (CV%)		BOV (CV%)	
		Estimate (SE, %)	[95% CI]	Estimate (SE, %)	[95% CI]	Estimate (SE, %)	[95% CI]
CL_{Linear} (L/h)	θ_1	33.3 (7.1)	[28.7-37.9]	28.5 (44.2)	[10.4-38.9]	28.4 (22.1)	[21.4-34.1]
Effect of BSA on CL_{Linear}[a]	θ_7	0.479 (2.1)	[0.459-0.499]	-	-	-	-
Fraction of CL_{Linear} for ≥3 mg/kg dose	θ_2	0.564 (10.9)	[0.443-0.685]	-	-	-	-
V_c (L)	θ_3	3.63 (13.5)	[2.67-4.59]	79.1 (24.4)	[57.1-96.2]	-	-
Duration of flush, D2 (h)	θ_4	0.3 FIXED[c]	-	-	-	-	-
Time of flush prior to infusion end, T_{Flush} (min)	θ_5	20 FIXED[c]	-	-	-	-	-
Logit fraction of dose administered before flush[b]	θ_6	10 FIXED[c]	-	102 (59.8)	[0-151]	26.4 (86.9)	[0-43.3]
Proportional RUV (CV%)	σ_1^2	47.9 (6.2)	[44.9-50.7]	-	-	-	-
Additive RUV (ng/mL)	σ_2^2	15.0 (10.1)	[13.4-16.4]	-	-	-	-

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.2.5 項

95% CI=parametric 2.5% to 97.5% range of estimate; BOV=between-occasion variability; BSA=body surface area; BSV=between-subject variability; CI=confidence interval; CL=apparent clearance; CV%=percent coefficient of variation; RUV=residual unexplained variability; SE=NONMEM reported standard error of the estimate; V_c=central volume of distribution.

a　Parameterised as $\theta_1.(BSA(m^2)/1.47)^{\theta_7}$, effect of BSA not included on nonlinear CL (i.e., CLNonlinear=$\theta_1.\theta_2$).

b　Parameterised in a logit function where fraction of dose (FR1)=$\theta_6/(1+\theta_6)$ (typical value=0.9, i.e., 90%).

c Evaluated by sensitivity analysis during base model development. Parameter estimates reported to 3 significant figures, SEs to 1 decimal place.

goodness-of-fit プロット（SBC-102 濃度の測定値と母集団及び個別の推定値、及び母集団の推定値及び時間に対する条件重み付き残差のプロットを含む）から、最終モデルがデータを適切に表すことが示された（SYN201301　9.3 項）。更に、シミュレーションに基づく最終モデルの評価に用いた visual predictive check（VPC）から、このモデルによる推定値が測定値と近似し（SYN201301　Figure 42～Figure 45）、最終モデルに BSA を含めることで基本モデルに比べ VPC が改善したことが確認された。したがって、本解析におけるシミュレーション、及び、図示による曝露量-反応関係の評価に必要な曝露量の推定値を決定するためにこのモデルを使用した（2.7.2.3.6.3 項）。

2.7.2.3.2.3　曝露変数の推定

2.7.2.3.2.3.1　各試験の解析

すべての被験者を含む最終データセットを用いて、母集団 PK の最終モデルにより SBC-102 の曝露量を推定した。LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験の SBC-102 の曝露量の推定値を要約し、それぞれ表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-14 に示す。

LAL-CL02 試験において、SBC-102 の PK パラメータの推定値は 0 週目と 22 週目で同程度であり、反復投与により蓄積しないことが示唆された（表 2.7.2-11）。SBC-102 は、約 0.1 時間の $t_{1/2}$（中央値）で速やかに消失した。

表 2.7.2-11　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 PK パラメータ（LAL-CL02 試験）

Parameter[a]	Median (Range)	
	1 mg/kg	
	Week 0[a] (N=64)	Week 22[b] (N=34)
C_{max} (ng/mL)	616.00 (275.00-2480.00)	648.00 (276.00-1900.00)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	1225.00 (544.00-5360.00)	1235.00 (464.00-2880.00)
T_{max} (h)	1.00 (0.50-2.50)	1.00 (0.50-2.50)
$t_{1/2}$ (h)	0.092 (0.011-0.455)	0.096 (0.011-0.285)
V_c (L)	4.379 (0.649-10.393)	4.339 (0.649-10.393)
CL (L/h)	32.751 (6.325-57.403)	32.370 (13.063-60.923)

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.5 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.

a “Week 22” for placebo subjects from the double-blind period was reset to Week 0, i.e., the first week of sebelipase alfa treatment in the open-label period.

b Week 22 estimates are steady state PK parameters

LAL-CL02 試験は肝疾患及び脂質異常症を有する LAL 欠損症の小児（4 歳以上）及び成人を対象とした試験であることから、表 2.7.2-11 の結果を年齢別に要約した PK パラメータの推定値を表 2.7.2-12 に示す。0 週目における年齢 4～11 歳の患者は 24 例、年齢 12～17 歳の患者は 22 例、及び 18 例が成人、また、22 週目における年齢 4～11 歳の患者は 14 例、年齢 12～17 歳の患者は 8 例、及び 12 例が成人であった。PK パラメータの推定値は、いずれの年齢グループにおいても 0 週目と 22 週目で同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。本剤の薬物動態は、CL 及び Vc が青年及び成人間で同様であり、小児ではやや低い値を示したが、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、すべての年齢グループ間で類似した。

表 2.7.2-12 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）したときの年齢別の PK パラメータ（LAL-CL02 試験）

Parameter	Mean (Standard Deviation)					
	1 mg/kg					
	4-11 years old		12-17 years old		≥18 years old	
	Week 0[a] (N=24)	Week 22[b] (N=14)	Week 0[a] (N=22)	Week 22[b] (N=8)	Week 0[a] (N=18)	Week 22[b] (N=12)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	1133.8 (990)	941.6 (388)	1436.4 (606)	1453.6 (699)	1989.3 (991)	1861.0 (599)
C_{max} (ng/mL)	571.7 (422)	489.6 (205)	736.4 (323)	783.6 (480)	1076.9 (556)	957.0 (303)
T_{max} (hr)	1.2 (0.5)	1.3 (0.6)	1.2 (0.6)	1.1 (0.4)	1.4 (0.6)	1.3 (0.6)
CL (L/hr)	28.8 (9.1)	31.1 (7.1)	35.1 (10.1)	37.4 (12.4)	36.4 (10.0)	38.2 (12.5)
V_c (L)	3.3 (2.5)	3.7 (3.0)	5.0 (2.4)	5.4 (2.4)	5.5 (1.7)	5.3 (1.6)
$t_{1/2}$ (min)	5.4 (5.58)	5.4 (4.32)	6.6 (3.96)	6.6 (3.72)	7.2 (4.68)	6.6 (3.66)

Source: SYN201301(5.3.3.5.1), 5.3.3.5.2

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.

a “Week 22” for placebo subjects from the double-blind period was reset to Week 0, i.e., the first week of sebelipase alfa treatment in the open-label period.

b Week 22 estimates are steady state PK parameters

LAL-CL02 試験に 2 例の日本人が組み入れられ、無作為化時の年齢はそれぞれ[redacted]歳（被験者番号 被験者1*）及び[redacted]歳（被験者番号 被験者2*）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 2.7.2-13）。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-13　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

LAL-CL03 試験でも、LAL-CL02 試験と同様に SBC-102 は体循環から速やかに消失した（表 2.7.2-14）。0.35 mg/kg 群と 3 mg/kg 群の SBC-102 の AUC 及び C_{max} の中央値は用量比を上回って増加し、用量が 8.6 倍になったとき AUC は 9.6 倍に、C_{max} は 10.0 倍となった。

表 2.7.2-14　本剤を隔週 1 回反復投与したときの SBC-102 の PK パラメータ（LAL-CL03 試験）

Parameter	Median (Range)	
	0.35 mg/kg, Week 0 (N=4)	3 mg/kg, Week 22 (N=4)[a]
C_{max} (ng/mL)	55.05 (40.90-80.70)	550.00 (260.00-987.00)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	110.50 (88.60-176.00)	1066.00 (798.00-1820.00)
T_{max} (h)	1.57 (1.00-2.17)	2.67 (1.00-3.08)
$t_{1/2}$ (h)	0.18 (0.14-0.21)	0.146 (0.133-0.171)
V_c (L)	3.82 (2.49-4.54)	3.824 (2.487-4.542)
CL (L/h)	13.30 (10.51-22.72)	18.256 (12.606-18.956)

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.5 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; qow=once every other week; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_c=central volume of distribution.

a　Week 22 estimates are steady state PK parameters

2.7.2.3.2.3.2 年齢及び体重カテゴリ別の解析

すべての被験者を含む最終データセットを用いて、母集団 PK の最終モデルにより SBC-102 の曝露量を推定し、年齢及び体重のカテゴリ別に 2.7.2.3.4.1 項に要約した。

2.7.2.3.3 被験者間変動

SBC-102 の母集団 PK モデル（2.7.2.3.2 項）において、体内変動パラメータである CL、V_c 及びフラッシュ前に投与した用量分画について被験者間変動（inter-individual variability、BSV）を含めた。また、CL 及びフラッシュ前に投与した用量分画については、BOV も含めた。CL の被験者間変動は 28.5 CV%（低～中等度）と推定され、また BOV についても 28.4 CV%と同程度の変動が推定された。V_c の被験者間変動は 79.1 CV%と高値であった。

2.7.2.3.4 内因性要因の影響

LAL 欠損症は希少な疾患であり、かつ SBC-102 の臨床開発プログラムには乳児及び小児が高い割合で含まれていたことから、入手できた PK データは限られたものであった。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）の変動が SBC-102 の PK に及ぼす潜在的な効果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ている（2.7.2.3.2.1 項に記載）。

2.7.2.3.4.1 人口統計学的特性

SBC-102 の母集団 PK モデルの共変量解析では（2.7.2.3.2.1 項）、年齢、体重及び性別は、SBC-102 の CL 及び Vc に大きな影響はみられなかった（SYN201301　9.2.3 項）。BSA と CL の関係は統計学的に有意であり、共変量モデルでは BSA 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 BSA 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、BSA 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。体重に基づく投与の適切性に関する詳細を、2.7.2.3.7 項に示す。

人種は体格と直接相関しているため、共変量解析では人種でなく体格を検討した（SYN201301 9.2.2 項）。人種は SBC-102 の CL 及び V_c に有意に影響しないことが予想された。

本剤の臨床試験では日本人が 2 例のみ組み入れられため（2.7.2.1.6.1 項）、日本人の共変量効果は検討することができなかった。母集団 PK 解析で、2 例の 0 週目及び 22 週目の PK パラメータは、いずれも最終データセットの全被験者の値の範囲内であった（2.7.2.3.2.3.1 項）。

本解析の最終データセットに含めた、年齢、体重、BSA、性別及び人種データに関する要約統計量を、SYN201301　Table 16 に示す。

最終データセットに含まれた全被験者に関して、最終母集団 PK モデルを用いて算出した曝露変数（CL、AUC_{ss}、用量補正 AUC_{ss}、$t_{1/2}$）の要約を、年齢別に表 2.7.2-15 に、体重別に表 2.7.2-16 に示す。年齢、体重及び BSA に対する曝露変数のプロットを、CL について図 2.7.2-6 に、用量補正 AUC_{ss} について図 2.7.2-7 に示す。

CL 及び BSA の関係を解析した結果、体重の増加と年齢に応じて CL が増加していた。体重と CL［（BSA/1.47）$^{0.479}$ の関係から算出］の関連は非線形であるものの、体重に基づく投与レジメン（mg/kg）であるため AUC_{ss} は年齢と体格の両方に伴って増加し（図 2.7.2-7）、若い被験者よりも高齢の被験者、体格が小さい被験者より体格が大きい被験者で曝露量が増加した。例えば、1 mg/kg を投与した 75 kg 超の被験者では、AUC_{ss} の中央値は 2,180 ng.h/mL であり、これは 1 mg/kg を投与した 50～75 kg の被験者の AUC_{ss} の中央値（1,700 ng.h/mL）よりも高値である。逆に、比較的若い又は体格が小さい被験者は、高齢又は体格が大きい被験者に比べて用量補正 AUC_{ss} が高い。

表 2.7.2-15　　母集団 PK 解析の最終モデルによる年齢別の SBC-102 のパラメータ

Parameter	Median (Range)							
	Infants		Children		Adolescents	Adults		
	0.35 mg/kg (N=2)	3 mg/kg (N=4)	1 mg/kg (N=20)	3 mg/kg (N=1)	1 mg/kg (N=28)	0.35 mg/kg (N=3)	1 mg/kg (N=24)	3 mg/kg (N=3)
Body weight (kg)	6.80 (5.70-7.91)	7.08 (5.06-8.90)	29.70 (10.80-55.10)	14.80 (14.80-14.80)	45.20 (28.90-85.70)	71.00 (57.80-80.80)	68.20 (55.10-125.00)	81.00 (78.20-87.70)
CL (L/h)	16.20 (12.70-19.70)	18.60 (15.40-18.90)	27.80 (16.10-40.80)	23.20 (23.20-23.20)	34.20 (17.30-47.60)	46.20 (31.80-47.30)	37.60 (23.10-47.40)	13.70 (9.77-19.10)
AUC_{ss} (ng.h/mL)	148.00 (140.00-157.00)	1190.00 (804.00-1630.00)	1000.00 (670.00-2420.00)	1920.00 (1920.00-1920.00)	1420.00 (885.00-2310.00)	612.00 (525.00-635.00)	1840.00 (1250.00-5400.00)	17100.00 (12700.00-26900.00)
Dose-normalised AUC_{ss} (ng.h/mL/mg)	64.70 (50.70-78.70)	53.80 (52.90-64.90)	36.00 (24.50-62.10)	43.10 (43.10-43.10)	29.20 (21.00-57.70)	21.60 (21.10-31.40)	26.60 (21.10-43.30)	73.00 (52.30-102.00)
$t_{1/2}$ (h)	0.15 (0.14-0.16)	0.14 (0.11-0.17)	0.07 (0.01-0.26)	0.16 (0.16-0.16)	0.10 (0.01-0.22)	0.04 (0.04-0.15)	0.09 (0.04-0.25)	0.12 (0.10-0.15)

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.4 項

AUC_{ss}=area under the concentration-time curve at steady-state; CL=clearance; N=maximum number of subjects with data; $t_{1/2}$=half-life (simulation based).

Note: Infants=<1 year; Children=1-12 years; Adolescents=12-18 years; Adults=>18 years.

表 2.7.2-16　　母集団 PK 解析の最終モデルによる体重別の SBC-102 のパラメータ

Parameter	Median (Range)									
	0-10 kg		10-25 kg		25-50 kg	50-75 kg		> 75 kg		
	0.35 mg/kg (N=2)	3 mg/kg (N=4)	1 mg/kg (N=7)	3 mg/kg (N=1)	1 mg/kg (N=28)	0.35 mg/kg (N=2)	1 mg/kg (N=27)	0.35 mg/kg (N=1)	1 mg/kg (N=10)	3 mg/kg (N=3)
Body weight (kg)	6.80 (5.70-7.91)	7.08 (5.06-8.90)	19.50 (10.80-24.90)	14.80 (14.80-14.80)	37.60 (26.60-49.50)	64.40 (57.80-71.00)	61.30 (50.50-73.80)	80.80 (80.80-80.80)	85.00 (75.80-125.00)	81.00 (78.20-87.70)
CL (L/h)	16.20 (12.70-19.70)	18.60 (15.40-18.90)	24.40 (16.10-29.60)	23.20 (23.20-23.20)	31.10 (17.30-41.70)	39.60 (31.80-47.30)	37.00 (24.10-47.40)	46.20 (46.20-46.20)	38.80 (23.10-47.60)	13.70 (9.77-19.10)
AUC_{ss} (ng.h/mL)	148.00 (140.00-157.00)	1190.00 (804.00-1630.00)	813.00 (670.00-840.00)	1920.00 (1920.00-1920.00)	1200.00 (830.00-2420.00)	580.00 (525.00-635.00)	1700.00 (1250.00-2590.00)	612.00 (612.00-612.00)	2180.00 (1800.00-5400.00)	17100.00 (12700.00-26900.00)
Dose-normalised AUC_{ss} (ng.h/mL/mg)	64.70 (50.70-78.70)	53.80 (52.90-64.90)	41.00 (33.80-62.10)	43.10 (43.10-43.10)	32.20 (24.00-57.70)	26.20 (21.10-31.40)	27.00 (21.10-41.50)	21.60 (21.60-21.60)	25.80 (21.00-43.30)	73.00 (52.30-102.00)
$t_{1/2}$ (h)	0.15 (0.14-0.16)	0.14 (0.11-0.17)	0.09 (0.04-0.24)	0.16 (0.16-0.16)	0.10 (0.01-0.26)	0.09 (0.04-0.15)	0.09 (0.01-0.25)	0.04 (0.04-0.04)	0.09 (0.04-0.17)	0.12 (0.10-0.15)

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.4 項

AUC_{ss}=area under the concentration-time curve at steady-state; CL=clearance; N=maximum number of subjects with data; $t_{1/2}$=half-life (simulation-based).

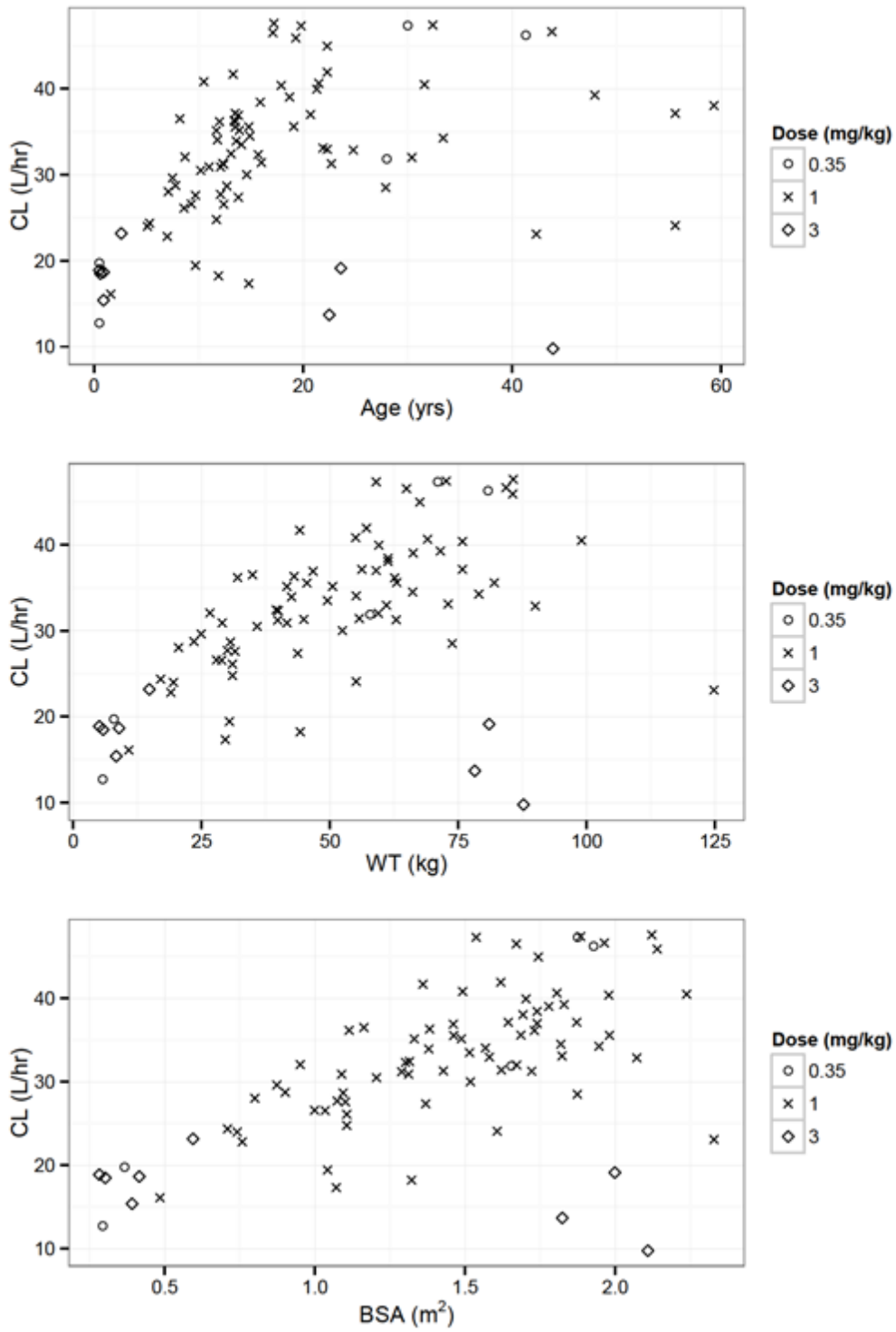


図 2.7.2-6　　母集団 PK 解析における年齢、体重及び体表面積に対する SBC-102 の CL

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.4 項
BSA=body surface area; CL=clearance; WT=body weight.

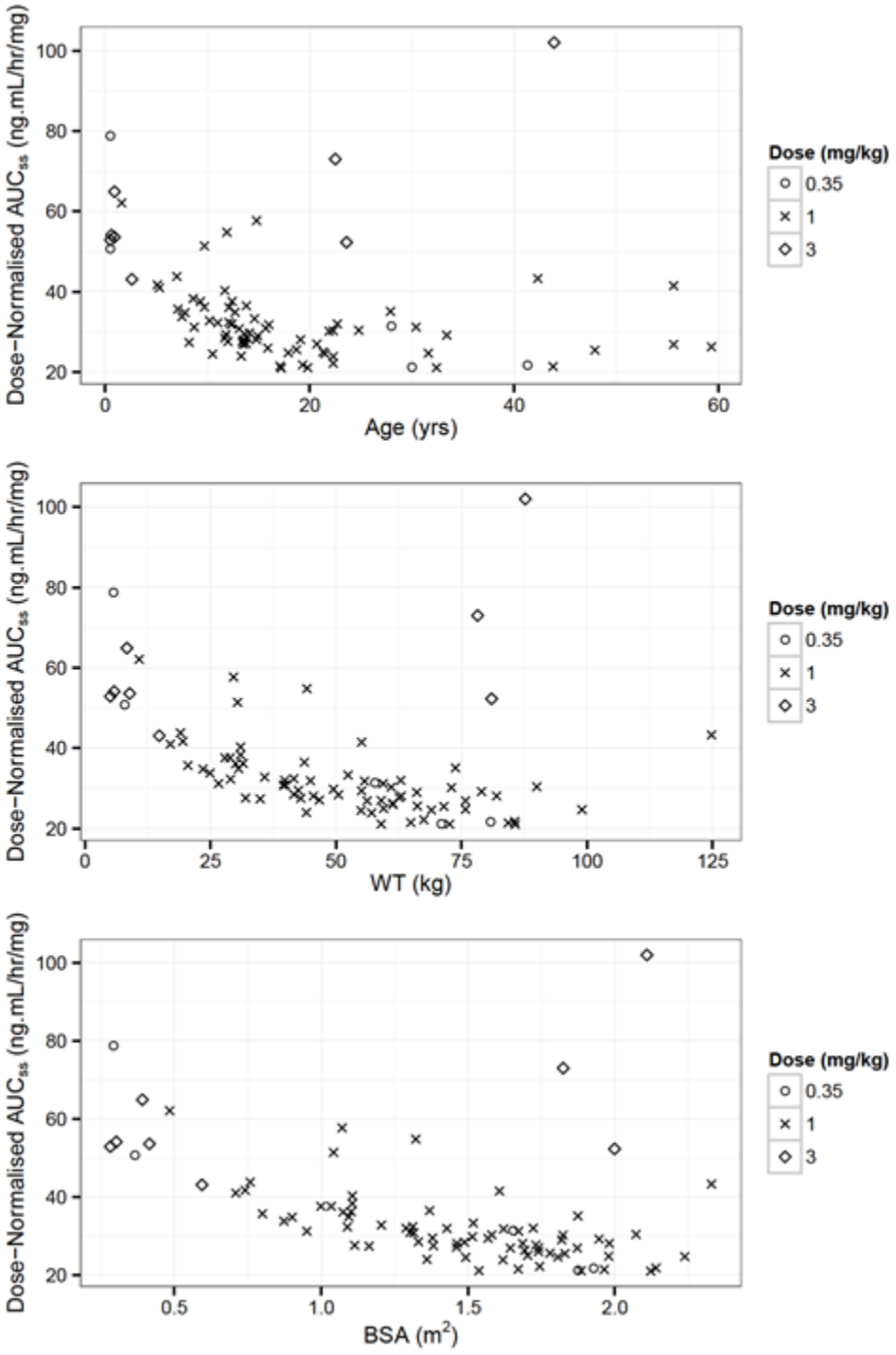


図 2.7.2-7　　母集団 PK 解析における年齢、体重及び体表面積に対する SBC-102 の用量補正 AUC_{ss}

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.4 項
AUC_{ss}=area under the concentration-time curve at steady-state; BSA=body surface area; WT=body weight.

2.7.2.3.4.2 遺伝子型変異の分類

LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験において、LIPA 遺伝子の対立遺伝子変異体に関する遺伝子変異解析を、市販の検査法を用いて行った（LAL-CL02 試験 CSR　8.5.3.5 項、LAL-CL03 試験 CSR　8.5.3.3.2 項）。

LAL-CL02 試験に組み入れられた被験者を対象に、0 週目の母集団 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（c.894G>A 変異のホモ接合体、c.894G>A 変異の複合又は推定複合ヘテロ接合、又は「その他の」変異）別に比較することで、遺伝子型変異と SBC-102 曝露量との潜在的関係について検討した。これらの突然変異カテゴリ間で AUC 及び C_{max} に高度な重複が認められたことは、被験者の「遺伝子型変異」状況によらず SBC-102 曝露量は一定であることを示唆している（図 2.7.2-8）。

LAL-CL03 試験において、ADA 陽性であった全 4 例の被験者の遺伝子型変異は、「その他」であった。したがって本試験では、遺伝子型変異と SBC-102 曝露量との潜在的関連性の解析を行うことはできなかった。

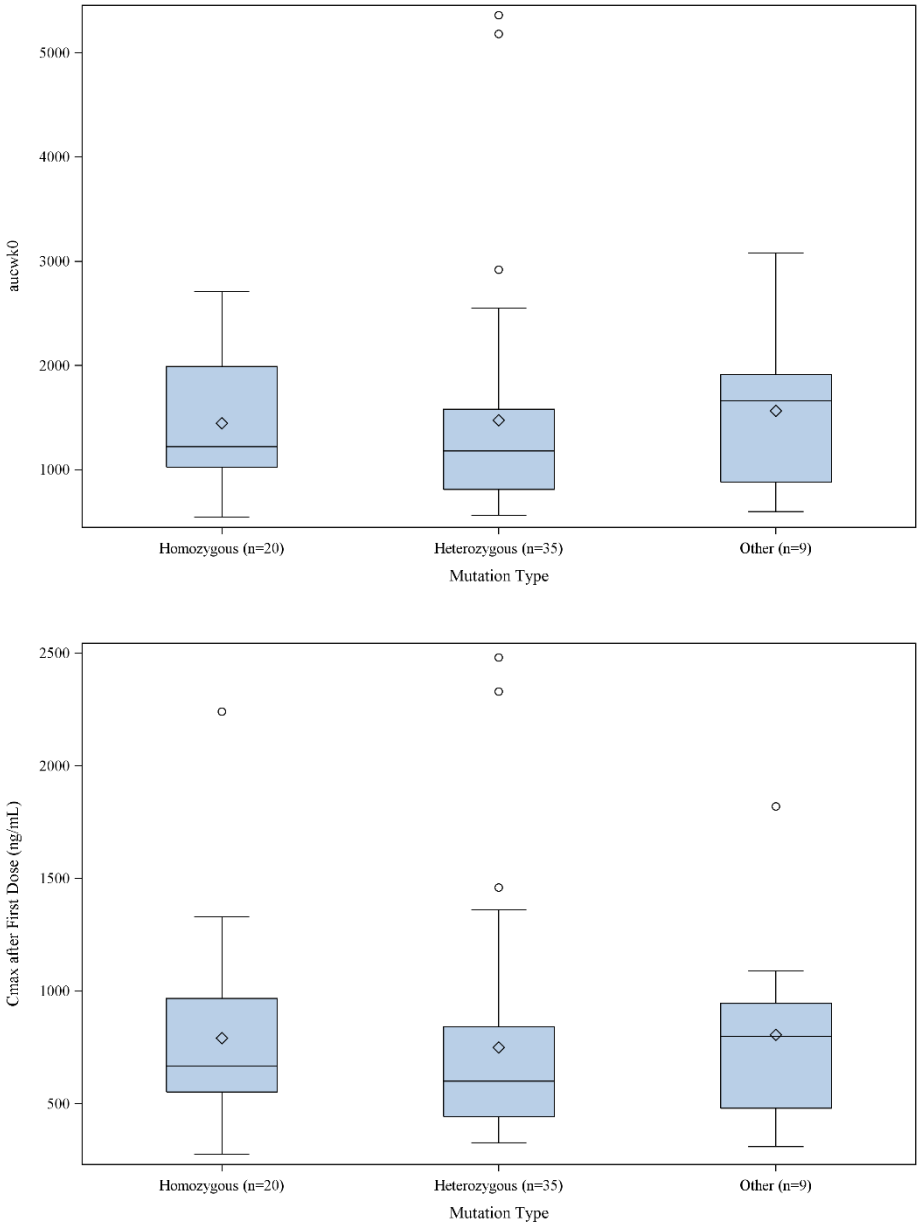


図 2.7.2-8　母集団 PK 解析における 0 週目の SBC-102 の AUC 及び C_{max} の遺伝子型変異別のボックスプロット（LAL-CL02 試験）

Source: post-hoc analysis.
AUC=area under the concentration-time curve; aucwk0=AUC after first dose (ng.h/mL); C_{max}=maximum concentration; n=number of subjects with data.
Note: Homozygous=homozygous for the c.894G>A mutation; Heterozygous=compound or presumed compound heterozygous for the c.894G>A mutation.

2.7.2.3.4.3 腎機能

SBC-102 に関する母集団 PK モデルを構築する過程で（2.7.2.3.2.1 項）、血清クレアチニンは体重と関連し、クレアチニンクリアランスは血清クレアチニンと関連していた。血清クレアチニンと体格の共変量との間に高い関連が認められたことから、母集団 PK モデルの共変量解析では血清クレアチニンは検討しなかった。また CL 及び V_c の BSV 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、腎機能パラメータの変動は SBC-102 曝露量に対して大きな影響を与えないと推測された。

本解析の最終データセットに含めた、血清クレアチニン及びクレアチニンクリアランスに関する要約統計量を、SYN201301　Table 16 に示す。

2.7.2.3.4.4 肝機能

SBC-102 に関する母集団 PK モデルの共変量解析を行う過程で（2.7.2.3.2.1 項）、ALT と AST（肝細胞障害の指標）並びにアルブミンと総ビリルビン（肝機能の指標）は、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（SYN201301　9.2.3 項）。したがって、このような肝臓パラメータの変動は SBC-102 曝露量に対して大きな影響を与えないと推測された。

本解析の最終データセットに含めた、血清 ALT、AST、アルブミン及び総ビリルビンに関する要約統計量を、SYN201301　Table 16 に示す。

2.7.2.3.4.5 免疫原性

SBC-102 曝露量に対する免疫原性の潜在的影響を、2.7.2.4.3 項にまとめる。

2.7.2.3.5 外因性要因の影響

SBC-102 の PK に対する影響が解析されている外因性要因はない。

2.7.2.3.6 薬力学／有効性及び安全性評価項目及び曝露-反応の関係

2.7.2.3.6.1 薬力学／有効性評価項目

2.7.2.3.6.1.1 生物学的活性の根拠（初回投与に対する薬力学反応）

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験では、0、7、14、21 日目に本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg を週 1 回投与した。投与終了後、52 日目まで追跡期間を設け、この間は本剤の投与を行わなかった。LAL-CL01 試験の継続試験である LAL-CL04 試験では、LAL-CL01 試験での投与終了から 9～28 週間後に、

LAL-CL01 試験と同用量（0.35、1 又は 3 mg/kg での週 1 回投与）で本剤投与を開始した。週 1 回で 4 回投与後、0.35 又は 1 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 1 mg/kg の隔週 1 回投与に、3 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 3 mg/kg の隔週 1 回投与に投与を切替えた。

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験のいずれも、本剤の初回投与後に血清脂質に対する速やかな反応（LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの増加）及び肝トランスアミナーゼの減少がみられたことから、SBC-102 の生物学的活性が確認された。LAL-CL01 試験での 4 回の本剤投与後に投与を終了したときに、これらの反応には可逆性が認められた。また、LAL-CL04 試験での長期投与でも可逆性反応がみられ、試験初期には血清脂質が増加したが、その後血清脂質は減少し、肝トランスアミナーゼは減少した。

LAL-CL01 試験のベースラインからの 28 日目（最初の評価時点）までの間の本剤投与開始後初期に、9 例中 8 例で、LDL-c、トリグリセリド及び／又は総コレステロールの速やかな上昇がみられた（2.7.2.2.1.1.4 項）。28 日目のこれらの血清脂質の平均値のベースラインからの増加は 1 mg/kg 投与及び 0.35 mg/kg 投与（それぞれ最大で 69.3、40.0 及び 41.2%）に比べて 3 mg/kg 投与（それぞれ最大で 171.6、136.8 及び 127.7%）で大きかった。LAL-CL01 試験の投与終了後の 52 日目に、これらの血清脂質は、1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与の 6 例中 5 例でベースライン値を下回った（0.35 mg/kg 投与のデータは得られていない）。HDL-c は、LAL-CL01 試験の本剤投与期間中では概ね一定の値を示し、ベースラインから 28 日目までに一定の変化はみられなかった。投与終了後の追跡調査に 3 mg/kg 投与の全被験者で HDL-c がベースラインから上昇したが、1 mg/kg 投与ではこの傾向はみられなかった。

LAL-CL04 試験で本剤投与を再開した 8 例では、LAL-CL01 試験と同様に、4 週目に LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールが上昇した（2.7.2.2.1.2.4 項及び図 2.7.2-9）。本剤の継続投与により、これらの血清脂質の平均値は 12 週目までにベースライン値を下回り、その後 24 週目から 104 週目までをとおして継続して改善がみられた。104 週目には、両コホートとも LAL-CL01 試験のベースラインに比べ、LDL-c の平均値は 54%、トリグリセリドの平均値は 31%、総コレステロールの平均値は 34%低下した（LDL-c 及び総コレステロールは統計学的な有意差がみられた）。更に、104 週目には HDL-c が 18%上昇したが、これは LAL-CL01 試験のベースラインとの間に統計学的な有意差はみられなかった（ただし、より早い時点である 12、24 及び 52 週目では統計学的な有意差がみられた）。LAL-CL04 試験の本剤投与開始から約 6 ヵ月後の 1 週投与後には、LAL-CL01 試験の 4 回投与後にみられたものと同様な血清脂質の上昇は認められなかった（図 2.7.2-9）。

血清脂質に対する本剤投与の影響は、脂質低下薬の使用の有無にかかわらず認められた。

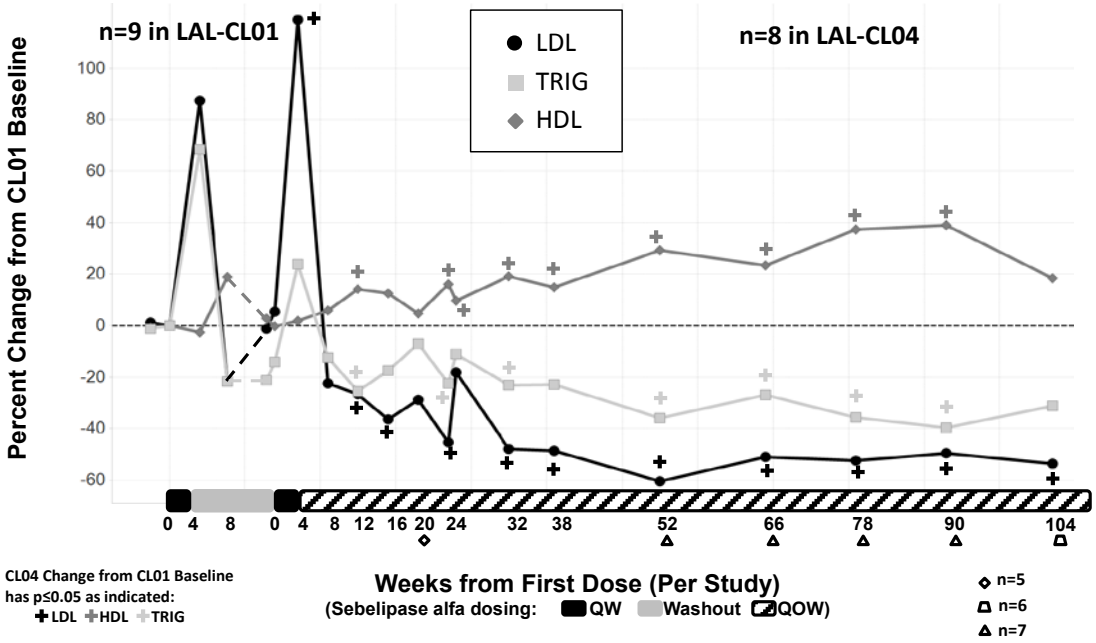


図 2.7.2-9　　血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）

Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　10.3 項
HDL=high-density lipoprotein cholesterol; LDL=low-density lipoprotein cholesterol; n=number of subjects with data; qow=once every other week; qw=once every week; TRIG=triglycerides.

9 例中 7 例では、LAL-CL01 試験の LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの一時的な上昇と同時に、ALT 及び AST の速やかな減少がみられた。ALT 及び AST の減少は、ベースライン値が正常範囲内又は正常範囲を上回るのいずれかにかかわらず認められ、両コホート間に明らかな差はみられなかった（2.7.2.2.1.1.4 項）。28 日目（投与 4 回目から約 1 週間後）に、ベースラインで AST が異常値であった 6 例中 4 例で AST が正常化し、ベースラインで ALT が異常値であった全 6 例で ALT が正常化した。28 日目の AST の平均値は 31.8%、ALT の平均値は 43.1%減少した。肝トランスアミナーゼの平均値の改善は最終投与から 2 週間は持続したが、3 週間後には部分的にではあるが増加した（可逆性がみられた）。肝トランスアミナーゼの増加は、LAL-CL01 試験での本剤投与量にかかわらずみられ、LAL-CL04 試験での本剤投与開始まで継続した。LAL-CL04 試験で週 1 回投与を再開した全 8 例では、LAL-CL01 試験でみられたのと同様に肝トランスアミナーゼが速やかに減少し、週 1 回投与から隔週 1 回投与へと切替えた後も 104 週目まで改善（減少）が持続した（2.7.2.2.1.2.4 項）。LAL-CL01 試験のベースラインから 104 週目までに、ALT は 58%、AST は 28%減少し、平均値は正常範囲内となった。

LAL-CL02 試験

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験での本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg の週 1 回投与開始又は投与を再開したときと同様に、LAL-CL02 試験でも本剤 1 mg/kg 隔週 1 回投与の開始後に LDL-c 及びトリグリセリドが一時的に上昇し、肝トランスアミナーゼが速やかに継続して減少した。

SBC-102 群では、2 週目及び 4 週目に LDL-c、トリグリセリド及び non-HDL-c が上昇し、最大の平均変化率は、LDL-c では 18%（2 週目）、トリグリセリドでは 5%（4 週目）、non-HDL-c では 15%（2 週目）であった（2.7.2.2.2.1.4 項）。2 週目及び 4 週目の SBC-102 群の LDL-c 及び non-HDL-c のベースラインからの変化は、プラセボ群との間に統計学的な有意差がみられた。6 週目及びそれ以降のすべての評価時点では、LDL-c、トリグリセリド及び non-HDL-c はいずれもベースラインから低下した。二重盲検期の最終評価時では、各脂質パラメータのベースラインからの平均変化率は、LDL-c が SBC-102 群-29%、プラセボ群-6%、トリグリセリドが SBC-102 群-25%、プラセボ群 11%、non-HDL-c が SBC-102 群-28%、プラセボ群-7%であった（いずれも SBC-102 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた）。二重盲検期に SBC-102 群であり、非盲検期以降（投与開始から 22 週目以降）も本剤の投与を継続した被験者では、血清脂質の改善が継続してみられ、ベースラインからの最大の平均変化率は LDL-c で-44%、トリグリセリドで-38%、non-HDL-c で-42%であった。

HDL-c は、SBC-102 群では、2 週目に低下し、その平均変化率は-3%であり、プラセボ群との間に統計学的な有意差はみられなかった。6 週目及びそれ以降のすべての評価時点で、HDL-c はベースラインに比べ上昇した。二重盲検期の最終評価時では、HDL-c のベースラインからの平均変化率は SBC-102 群で 19%であり、プラセボ群で-0.6%であった（$p<0.0001$）。

非盲検期の本剤投与開始後、二重盲検期にプラセボ群であり、非盲検期で本剤投与を開始した被験者でも、二重盲検期で SBC-102 群であった被験者と同様の反応を示した。

SBC-102 群では 2 週目に ALT 及び AST の統計学的に有意な減少がみられていたのに対し、プラセボ群ではこのような変化はみられなかった。ALT 及び AST の減少は二重盲検期をとおして持続した。二重盲検期の最終評価時の ALT 及び AST の平均値は、SBC-102 群ではそれぞれ 53%及び 44%減少したのに対し、プラセボ群では 6%及び 7%減少した。

本試験の日本人 2 例の PD 反応値は、2 例のうち 1 例に LDL-c 及びトリグリセリドのはずれ値がみられたのを除き、全体的に、全被験者の反応値の範囲内であった（2.7.2.2.2.1.4 項）。

結論

LAL-CL01 試験及びその継続試験である LAL-CL04 試験、並びに LAL-CL02 試験の二重盲検期及び非盲検期での本剤投与開始後に得られた結果から、LAL 欠損症の被験者に対する本剤による酵素補充療法により、ライソゾーム内に蓄積した脂質が放出され、肝トランスアミナーゼが正常化し、血清脂質プロファイルが改善することが示された。

3 試験（終了した LAL-CL01 試験並びに進行中の LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験）のすべての投与で、本剤投与開始後に LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロール（LAL-CL02 試験では non-HDL-c）が一時的に上昇し、その後速やかに低下した。投与開始後の血清脂質の一時的な上昇は、細胞内の遊離コレステロール及び遊離脂肪酸の増加による超低密度リポ蛋白の分泌及び／又は LDL-c 受容体のダウンレギュレーションの増加を引き起こすことと一致している。さらに、LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験では、本剤の継続投与により LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロール（LAL-CL02 試験では non-HDL-c）の平均値がいずれも低下し、投与開始後 6 週目までベースラインからの低下が持続した。以上の結果は、本剤投与を継続することで LAL 欠損症に関連した脂質異常症が改善し、更に本剤投与は肝臓、脾臓及びその他の組織に蓄積した脂質を放出させる作用があることを明確に示している。

LAL 欠損症患者では HDL-c 低下がみられるが、これは LAL 活性、コレステロールエステル及びトリグリセリド分解産物並びにコレステロール逆輸送に重要である ABCA1 トランスポーターの発現との関連が知られている（Bowden, 2011, *J Biol Chem*）。LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験での本剤の継続投与により、投与開始から 6 週目までに HDL-c が有意に上昇した。LAL-CL02 試験のベースライン解析では、一部の被験者では高トリグリセリド血症及び肝硬変等の因子が HDL-c 低値の原因であると考えられたが（LAL-CL02 試験 CSR　9.4.2.1 項及び 9.4.3 項）、本剤投与後に HDL-c の速やかかつ一定の上昇がみられたことは、LAL が HDL-c の制御に重要な役割を果たすことを支持するものである。

LAL 欠損症で早期のアテローム性動脈硬化症の後遺症が確認されているため、酵素補充による LDL-c 及びトリグリセリドの低下並びに HDL-c の上昇は重要である。

本剤による酵素補充療法を開始後、肝トランスアミナーゼが速やかに減少し、本剤の継続投与に伴いその効果は持続した。

LAL-CL01 試験の投与終了後、これら PD バイオマーカーに対して本剤の効果が可逆性の経過を示したことより、週 1 回投与又は隔週 1 回投与のいずれかの投与を考慮すべきと考えられた。

本試験の日本人 2 例の PD 反応値は、2 例のうち 1 例に LDL-c 及びトリグリセリドのはずれ値がみられたのを除き、全体的に、全被験者の反応値の範囲内であった（2.7.2.2.2.1.4 項）。

2.7.2.3.6.1.2 曝露-反応解析の有効性評価項目

有効性評価項目 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で、曝露-反応関係の図による視覚的な評価が行われた。

LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験のすべてのデータの視覚的な評価では、ベースラインの ALT が高値（ULN の 3 倍以上と定義）であった被験者では、低値であった被験者よりも各有効性評価項目のベースラインからの変化量が大きかった。ただし、ベースラインからの相対的な変化量はベースラインで高値であった被験者と低値であった被験者で同程度であった（SYN201301　10.2 項、Figure 58 及び Figure 59）。ALT のベースライン値は、本剤投与によるその他の有効性評価項目の反応の経時的な推移に影響しなかった。

ALT、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールは経時的に減少（又は低下）し、一方で HDL-c は経時的に上昇した（SYN201301　10.2 項、Figure 52 及び Figure 53）。肝脂肪量の割合%のデータは限定的であったが、経時的な減少（又は低下）を示唆するものであった。以上により、これらの結果は、これらの有効性評価項目における本剤投与の良好な結果と一致する。

LAL-CL03 試験に組み入れられた乳児（ベースライン時に 1 歳未満）では、他試験の小児及び成人に比べて全般的に HDL-c が低く、投与開始時（50 週目まで）の ALT、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールが低かった（SYN201301　10.2 項、Figure 54 及び Figure 55）。しかし、各評価時期のベースラインからの変化量は乳児、小児及び成人で同程度であった。小児及び成人では、すべての有効性評価項目で同様の傾向を示した（SYN201301　10.2 項、Figure 56 及び Figure 57）。

脂質低下薬を使用していた被験者では、全般的に LDL-c 及び総コレステロールが低値であったが、本剤投与に対する反応は脂質低下薬の併用による影響はみられず、すべての有効性評価項目の各評価時期のベースラインからの変化量は脂質低下薬の有無にかかわらず同程度であった（SYN201301　10.2 項、Figure 60 及び Figure 61）。このことは、本剤と脂質低下薬の併用による影響は、相加的なものであり、相乗的なものではないことを示している。

ベースラインにおける有効性評価項目は一部相関関係がみられ、特に LDL-c と総コレステロールの間には強い相関がみられた（SYN201301　10.1 項、Figure 51）。トリグリセリドは、HDL-c（負）、LDL-c（正）及び総コレステロール（正）との間に中程度の相関がみられ、肝脂肪量は、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールとの間に軽度の正の相関がみられた。ALT とその他の一連の有効性評価項目との関連はみられなかった。

2.7.2.3.6.2　曝露-反応解析の安全性評価項目

すべての臨床試験で、発現した有害事象が IAR であるかを判断するため、治験責任医師は開始時にその定義を設けた。IAR 特定を助ける治験実施計画書でのガイダンスに基づき、急性の IAR である可能性がある徴候を以下のとおりカテゴリ化した。

- 軽度から中等度の IAR：充血、潮紅、発熱／悪寒、悪心、そう痒症、蕁麻疹、胃腸症状（嘔吐、下痢、腹部痙攣）
  - 軽度の反応は、自己限定性で、投与の一時的中止又は注入速度の低下により自然に消失する反応と定義する。
  - 中等度の反応は、単純な処置では消失せず、観察延長及び投与中止を必要とする反応と定義する。
- 高度の IAR：胸痛、呼吸困難、喘鳴、上気道性喘鳴、低血圧又は高血圧等の心肺反応

曝露-反応解析のための IAR 事象データは SYN201301　Table 24 参照。

2.7.2.3.6.3　曝露-反応関係

2.7.2.3.6.3.1　有効性評価項目

有効性評価項目 ALT、LDL-c、トリグリセリド、HDL-c 及び総コレステロール及び肝脂肪量で、曝露-反応関係を図による視覚的な解析により探索的に評価した。

SBC-102 の AUC、AUC_{cum} 及び C_{max} を、母集団 PK の最終モデル（2.7.2.3.2.2 項）を用いて、以下のとおり算出した。

- AUC は、定常状態であると見込まれる直前の投与量に基づき AUC_{ss}=Dose/CL より算出した
- AUC_{cum} は、NONlinear Mixed Effects Modelling ソフトウェアを用いて、本剤投与開始から各項目の測定時点（実際の時間）までの週 1 回投与の AUC の累積合計として算出した。
- C_{max} は、評価時点前の投与終了時の薬物濃度のモデル予測値とした。

曝露-反応解析の結果は、性質の異なる複数の試験により得られている。LAL-CL01 試験は本剤投与初期の PD 反応の限られたデータが得られた短期試験であり、LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験は限定的でより多くのデータが得られた長期有効性評価試験である。

LAL-CL03 試験で得られたデータは限られており、そのプロットは設定された各週の母集団レベルで意味のある結果が得られないと考えられたため、LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験の結果のみプロットを作成した。本剤投与後の以下の各評価時点では、各試験でデータを解析した（SYN201301　10.3 項）。

- LAL-CL01 試験：21 日目
- LAL-CL04 試験：24、52、104 週目
- LAL-CL02 試験：10 週目（プラセボ群）及び 22 週目（SBC-102 群）（肝脂肪量は 18 週目）

LAL-CL02 試験では、プラセボ群の通算 22 週目のデータは、本剤投与の最初の週にあたることから、二重盲検期の SBC-102 群データに合わせるため 0 週目とした。プラセボ群の薬力学的な結果は、本剤投与開始から 10 週目、通算 32 週目に評価した。

ここでは AUC_{cum} と有効性評価項目との関係に焦点をあてているが（本試験で大部分のデータが利用可能であった LAL-CL02 試験で、全有効性評価項目について AUC_{cum} との間に強い曝露-反応関係がみられた）、概して類似した傾向を示した C_{max} 及び AUC についてはそれぞれ引用した参照元を参照。

LAL-CL01 試験

本剤投与開始後最初の PD 評価時点である 21 日目には、HDL-c 及びそのベースラインからの変化量と AUC_{cum} との間に関連はみられなかったが（2.7.2.3.6.1.1 項）、LDL-c 及び総コレステロール及びそのベースラインからの変化量は AUC_{cum} の増加に伴い増加した（図 2.7.2-10）。トリグリセリドは AUC_{cum} の増加に伴い増加したが、ALT と AUC_{cum} の間に関連はみられなかった（図 2.7.2-11）。トリグリセリド及び ALT はいずれも、そのベースラインからの変化量に AUC_{cum} との相関が認められた。ただし、LAL-CL01 試験では全体的に有効性評価項目が散発的にしか得られず、相関関係がみられたデータも少数の被験者から得られたデータに基づいていることに注意が必要である。

LAL-CL04 試験

HDL-c 及びそのベースラインからの変化量は、104 週目の最大 AUC_{cum} までをとおして AUC_{cum} の増加に伴い増加し、LDL-c 及び総コレステロール及びそのベースラインからの変化量は AUC_{cum} の増加に伴い減少した（図 2.7.2-12）。104 週目のトリグリセリドと AUC_{cum} に関連はみられなかったが、トリグリセリドのベースラインからの変化量（減少）は AUC_{cum} の増加に伴い大きくなった（図 2.7.2-13）。ALT 及びそのベースラインからの変化量は AUC_{cum} の増加に伴い減少し、肝脂肪量も同様に AUC_{cum} の増加に伴い減少した。24 週目及び 52 週目におけるこれらのデータ（図）は、SYN201301　Figure 80、Figure 81、Figure 83 及び Figure 84 を参照。ただし、LAL-CL04 試験では全体的に有効性評価項目が得られなかった場合が多く、相関がみられたデータも少数の被験者から得られたデータに基づいており、曝露変数の範囲が限られている（特に 52 週）ことから、これらの結果は確定的ではないことに注意が必要である。

LAL-CL02 試験

二重盲検期、SBC-102 群の有効性評価は 22 週目（肝脂肪量は 18 週目）に実施したが、プラセボ群では 22 週目に二重盲検期を終え、本剤投与に切替えてから 10 週目（通算 32 週目）に有効性評価を実施した。したがって、10 週目と 22 週目のデータは同一の被験者のものではない。ここでは、本剤の投与期間が最も長く、10 週目よりも本剤投与開始による血清脂質の一時的な増加の影響が少ないことから 22 週目の評価に焦点をあてている（2.7.2.3.6.1.1 項）。22 週目の曝露-反応曲線を図 2.7.2-14 及び図 2.7.2-15 に示す。10 週目におけるこれらのデータは、SYN201301　Figure 94 及び Figure 96 を参照。

22 週目の HDL-c は AUC_{cum} の増加に伴い増加した。AUC_{cum} が得られた範囲ではベースラインからの増加には、AUC_{cum} との関連は認められなかった（図 2.7.2-14）。LDL-c 及び総コレステロールは、AUC_{cum} の増加に伴い減少した。

22 週目のトリグリセリドは AUC_{cum} の増加に伴い減少した（図 2.7.2-15）。22 週目には AUC_{cum} が得られた範囲でトリグリセリドがベースラインから減少したが、トリグリセリドと AUC_{cum} との関連は認められなかった。ALT は AUC_{cum} の増加に伴い増加し、AUC_{cum} が得られた範囲で ALT がベースラインから減少した。22 週目には、AUC_{cum} の増加に伴いベースラインからの ALT の変化量が増加した（減少の程度が小さくなった）。18 週目に肝脂肪量及びそのベースラインからの変化量は AUC_{cum} の増加に伴い増加したが、AUC_{cum} がみられた全範囲ではベースラインからの減少がみられた。

日本人 2 例（被験者番号 被験者1＊ 及び 被験者2＊）のデータは、図 2.7.2-14 及び図 2.7.2-15 で赤三角としてハイライトした。PD 解析の大部分で、2 例のデータは全被験者データの Loess smooths 及び回帰線の 95%信頼区間の範囲内かこれをわずかに超える値であった。以上により、日本人 2 例の曝露-反応関係は全被験者でみられる関係の範囲内といえた。なお、1 例（被験者番号 被験者1＊）のデータでは、LDL-c 又は総コレステロールの変化量と AUC_{cum} の間の関連が 95%信頼区間から明らかにはずれ、SBC-102 の曝露増加に伴う反応値は、他の全被験者に比べ大きかった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

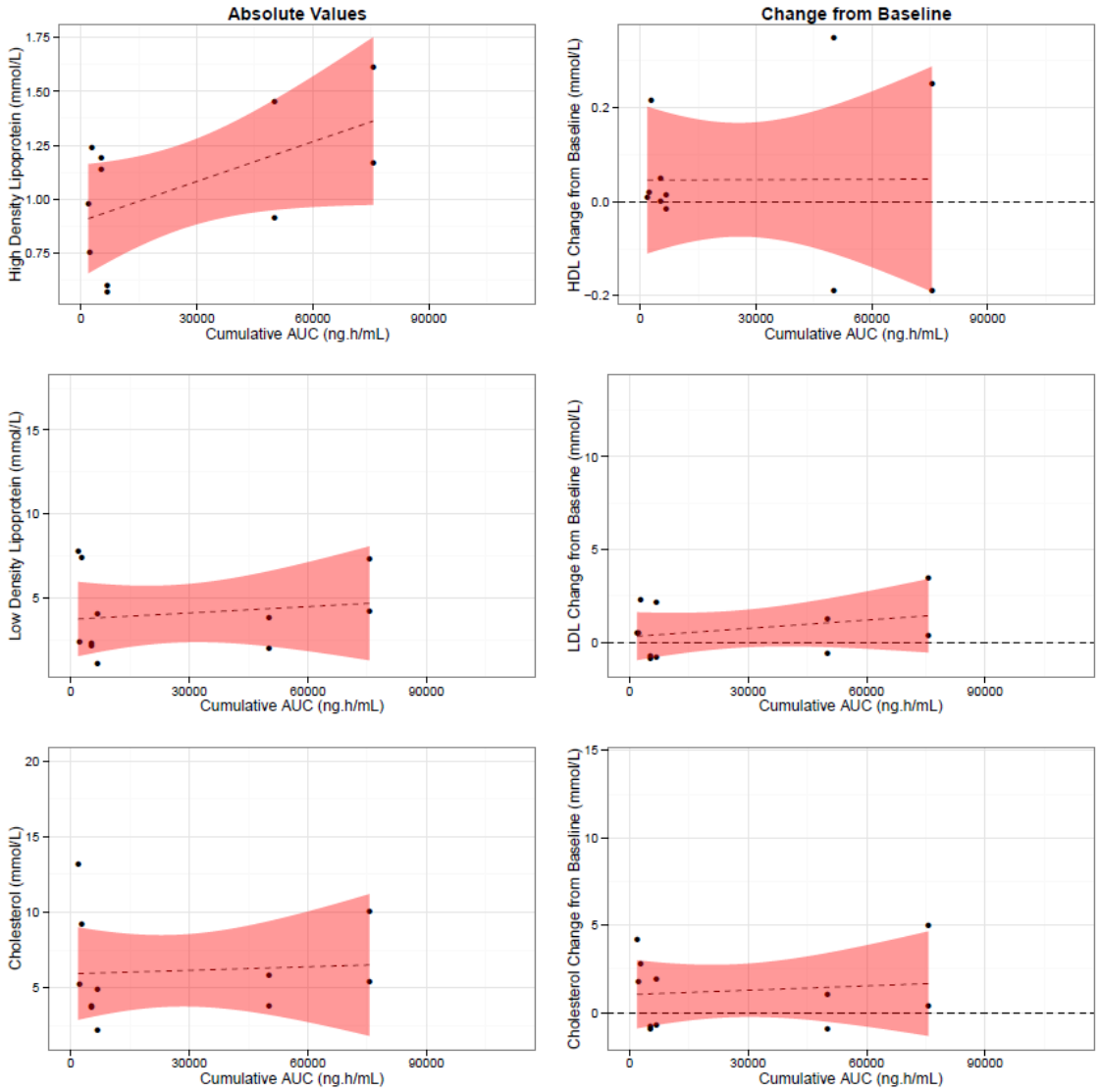


図 2.7.2-10　　HDL、LDL 及び総コレステロールの測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（21 日目、LAL-CL01 試験）

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　10.3.1 項

AUC=area under the concentration curve; HDL=high-density lipoprotein cholesterol; LDL=low density lipoprotein cholesterol.

Note: The dashed red line represents a least squares linear regression, the shaded region is the 95% confidence interval of the linear regression, and the dashed grey line indicates no change from Baseline.

Note: This figure, covering sebelipase alfa administration up to Day 21, only shows the transient increases in low-density lipoprotein and cholesterol on initiating treatment.

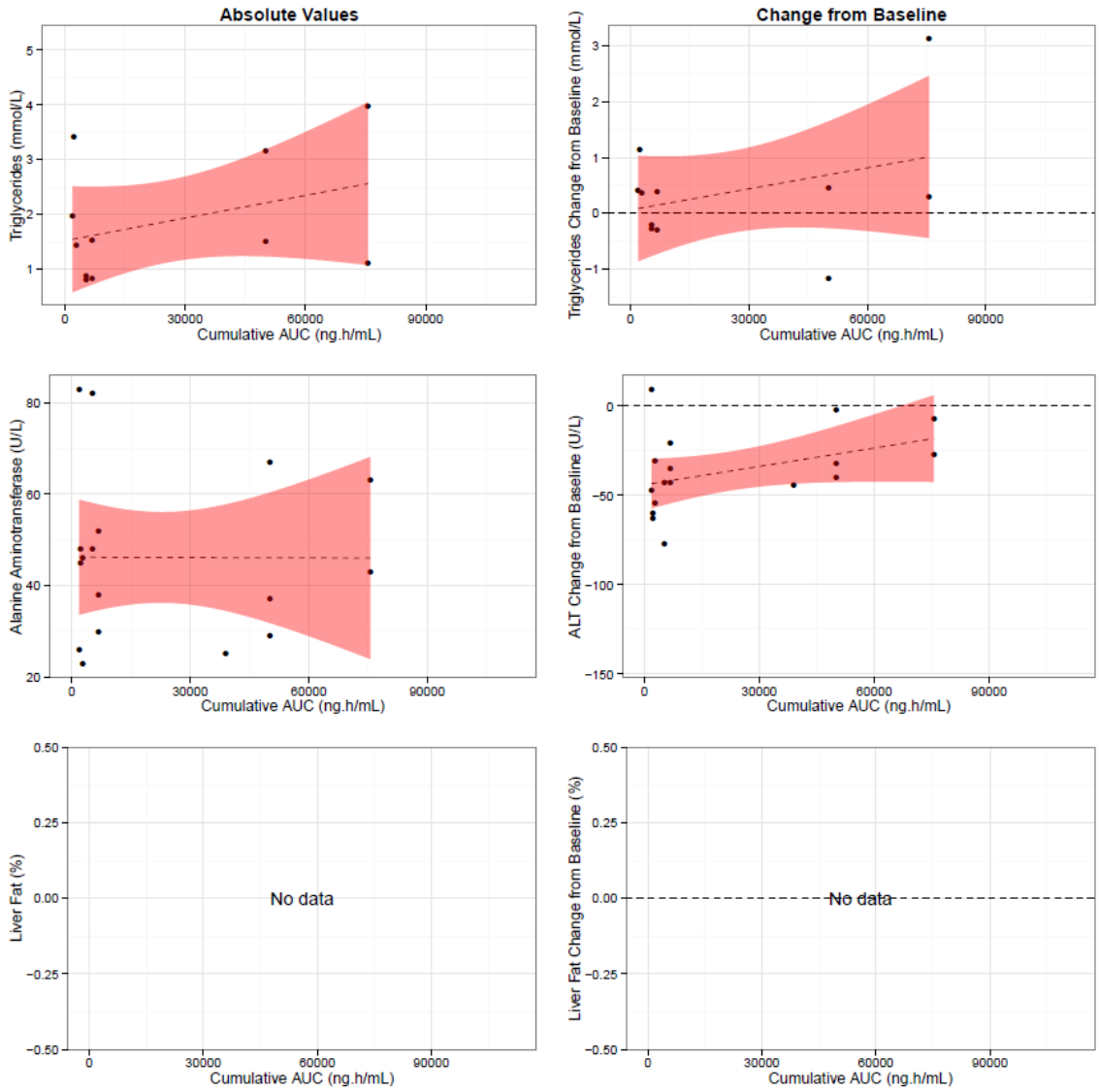


図 2.7.2-11　　トリグリセリド及び ALT の測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（21 日目、LAL-CL01 試験）

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　10.3.1 項
ALT=alanine aminotransferase; AUC=area under the concentration curve.
Note: The dashed red line represents a least squares linear regression, the shaded region is the 95% confidence interval of the linear regression, and the dashed grey line indicates no change from Baseline.
Note: This figure, covering sebelipase alfa administration up to Day 21, only shows the transient increases in triglycerides on initiating treatment.

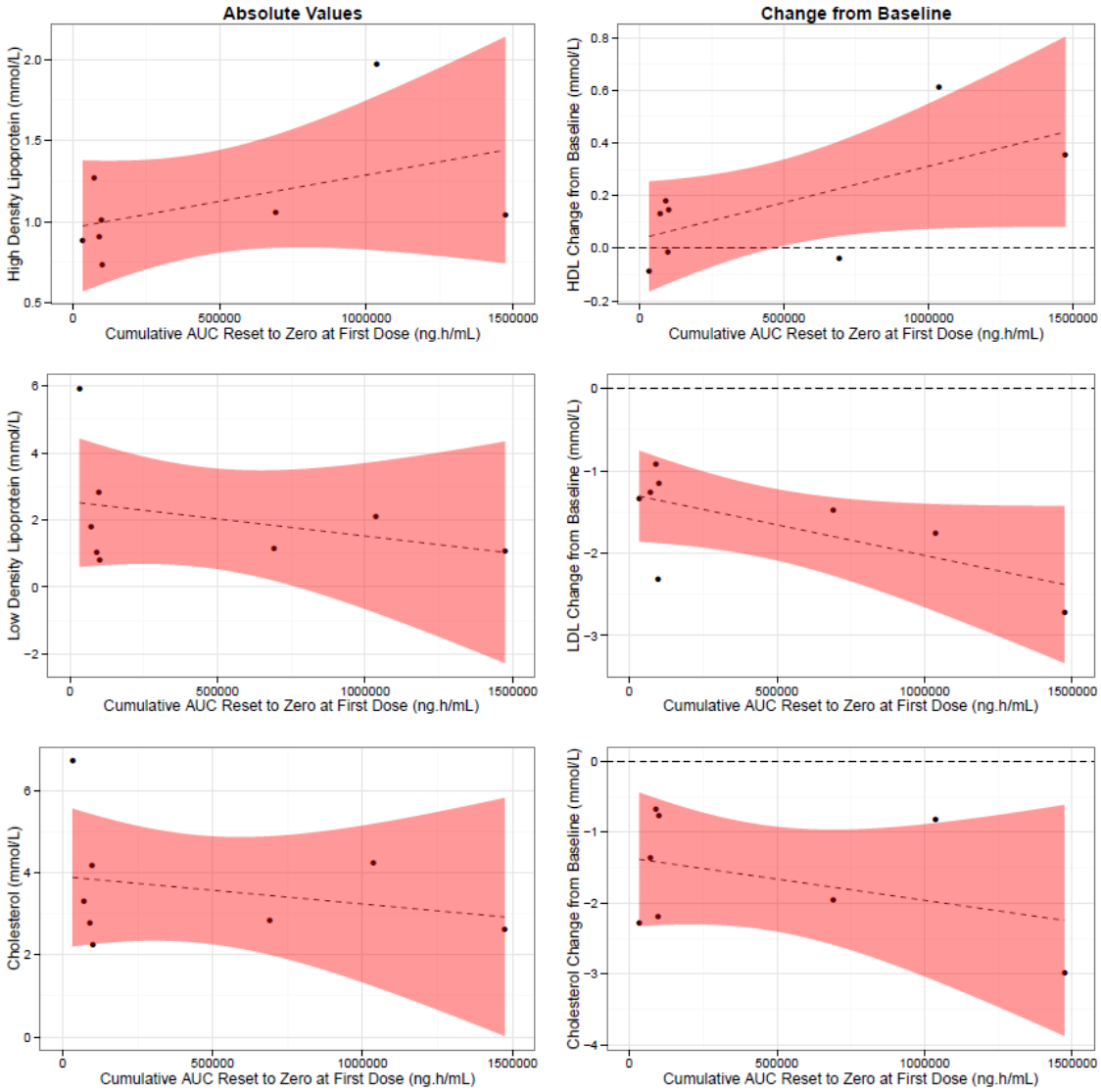


図 2.7.2-12　　HDL-c、LDL-c 及び総コレステロールの測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（104 週目、LAL-CL04 試験）

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　10.3.2 項

AUC=area under the concentration curve; HDL=high-density lipoprotein cholesterol; LDL=low density lipoprotein cholesterol.

Note: The dashed red line represents a least squares linear regression, the shaded region is the 95% confidence interval of the linear regression, and the dashed grey line indicates no change from Baseline.

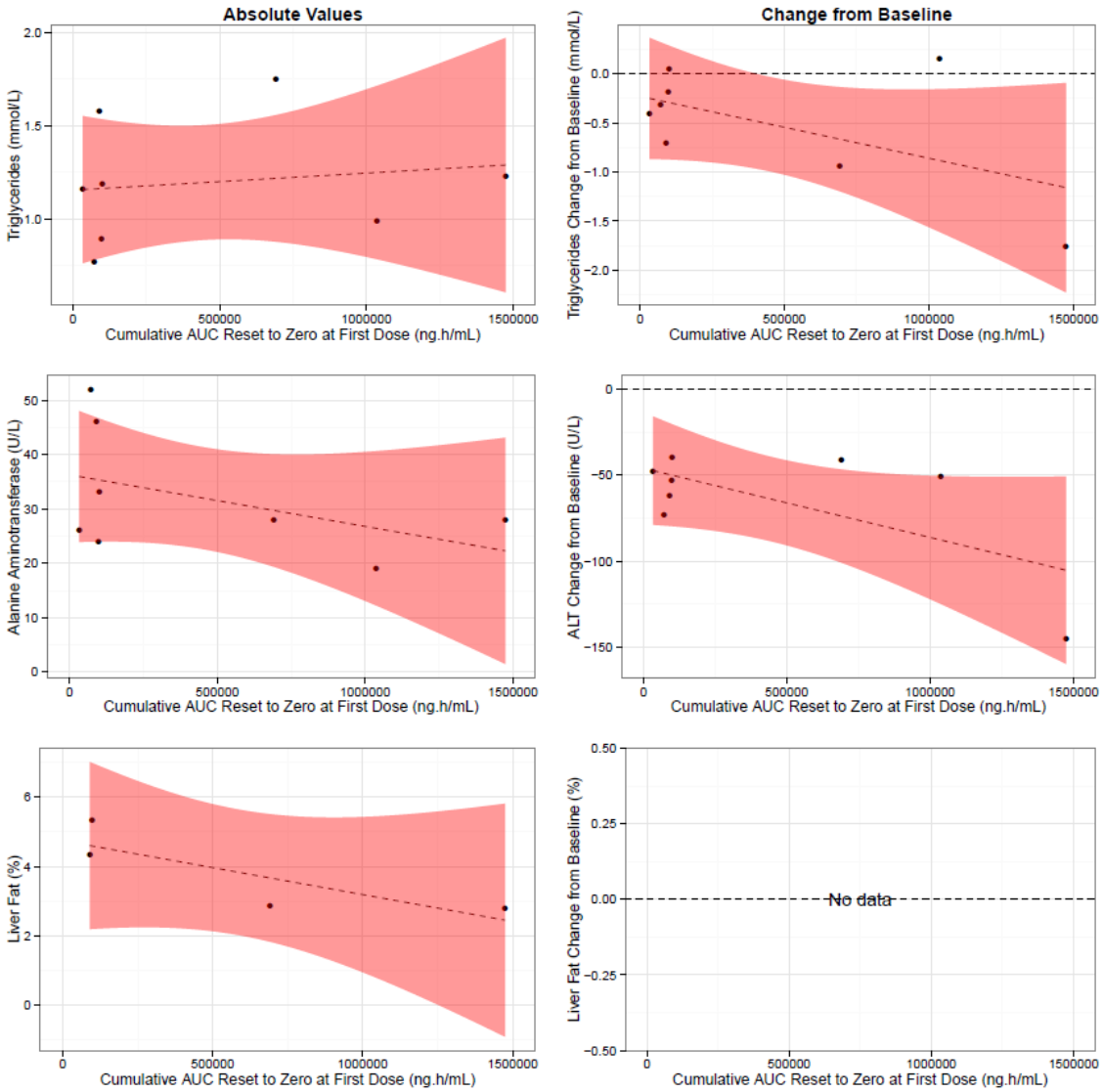


図 2.7.2-13　　トリグリセリド、ALT 及び肝脂肪量の測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（104 週目、LAL-CL04 試験）

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　10.3.2 項

ALT=alanine aminotransferase; AUC=area under the concentration curve.

Note: The dashed red line represents a least squares linear regression, the shaded region is the 95% confidence interval of the linear regression, and the dashed grey line indicates no change from Baseline.

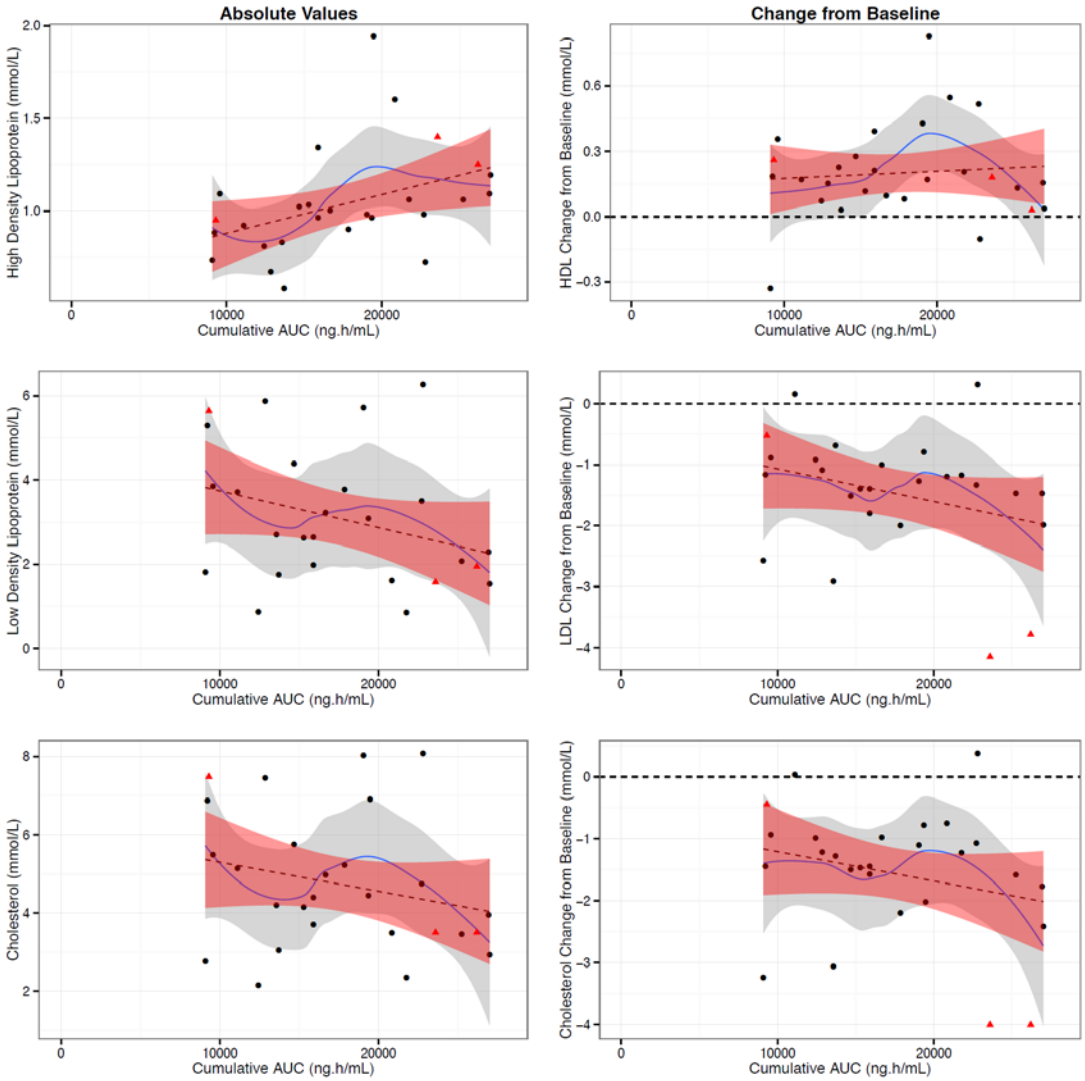


図 2.7.2-14　　HDL-c、LDL-c 及び総コレステロールの測定値及びベースラインからの変化量と AUC_{cum} の曝露-反応解析（22 週目、LAL-CL02 試験）

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　10.3.3 項、ハイライトは日本人 2 例の posthoc 解析

AUC=area under the concentration curve; HDL=high-density lipoprotein cholesterol; LDL=low density lipoprotein cholesterol.

Note: The blue line represents a Loess smooth of the data, the dashed red line represents a least squares linear regression, the shaded regions are the 95% confidence intervals of the smooths/regression lines, and the dashed grey line indicates no change from Baseline.

Note: The red triangles indicate the 2 Japanese subjects (被験者1＊ and 被験者2＊). Subject 被験者1＊ had 2 data points fall in the Week 22 period (a 14 day window, with the next visit at Week 24).

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

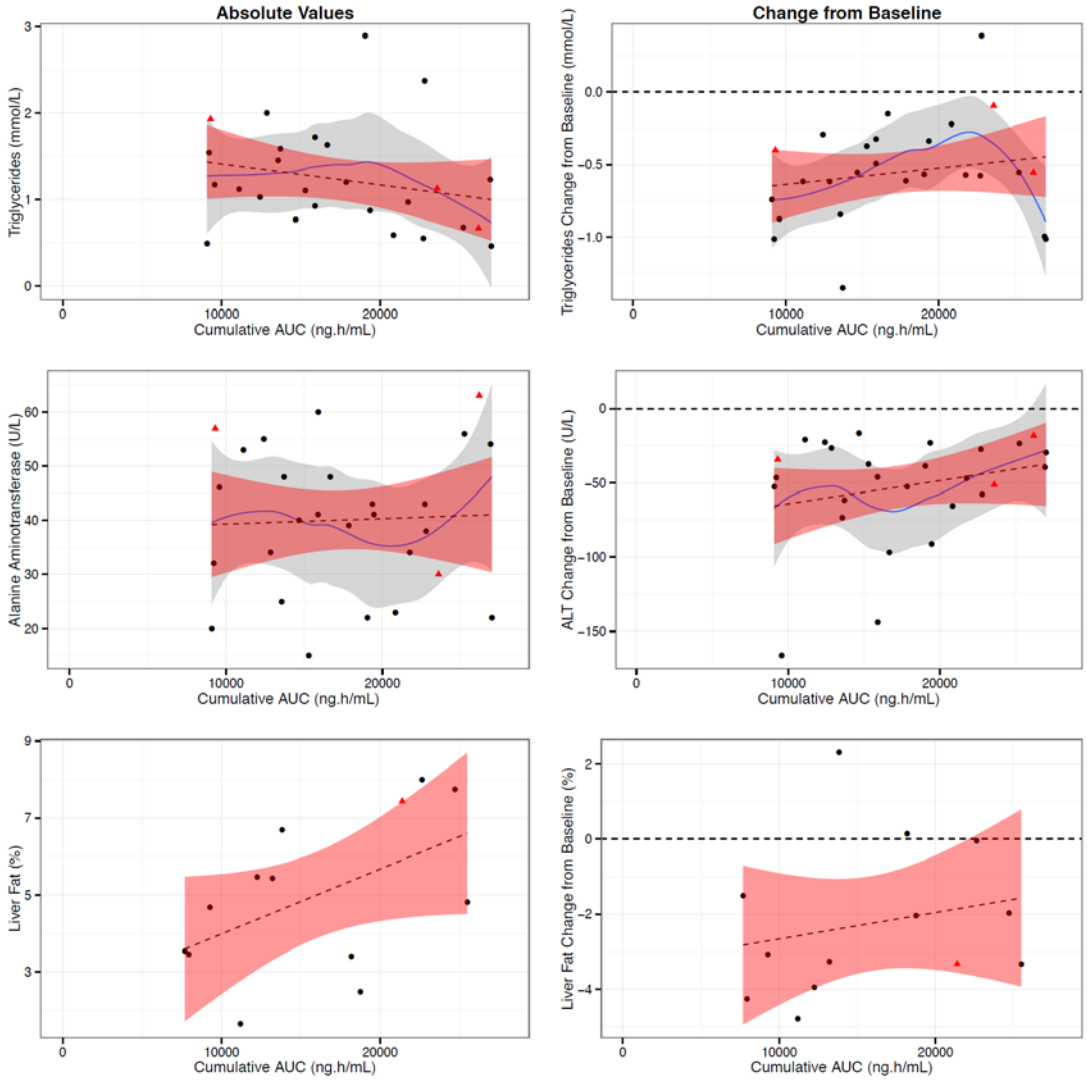


図 2.7.2-15　トリグリセリド及び ALT の測定値及びベースラインからの変化量（22 週目）、並びに肝脂肪量の測定値及びベースラインからの変化量（18 週目）と AUC_{cum} の曝露-反応解析（LAL-CL02 試験）

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　10.3.3 項、ハイライトは日本人 2 例の posthoc 解析

ALT=alanine aminotransferase; AUC=area under the concentration curve.

Note: The blue line represents a Loess smooth of the data, the dashed red line represents a least squares linear regression, the shaded regions are the 95% confidence intervals of the smooths/regression lines, and the dashed grey line indicates no change from Baseline.

Note: The red triangles indicate the 2 Japanese subjects (被験者1＊ and 被験者2＊). Subject 被験者1＊ had 2 data points fall in the Week 22 period (a 14 day window, with the next visit at Week 24).

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

結論

LAL-CL02 試験では、大部分のデータが利用可能であり、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。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 のデータが得られた期間をとおしてみられた。18 週目に肝脂肪量はベースラインからの減少がみられたが、この変化は AUC_{cum} の増加に伴い小さくなった。

LAL-CL01 試験では、21 日目の LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールで曝露-反応関係が認められたが、LAL-CL02 試験の 22 週目のこれらの評価項目でみられた関係とは相反していた。LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールは曝露量の増加に伴い減少ではなく増加しており、本剤投与開始後初期にみられる一時的な PD 反応を表していた。投与開始から 3 週間認められた血清脂質の一時的な増加は、2.7.2.3.6.1.1 項に示す本剤の投与開始後初期の一時的な PD 反応と一致する。

LAL-CL01 試験で組み入れられた被験者のみを含めた LAL-CL04 試験では、24 週目以降の LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールでみられた曝露-反応関係は、LAL-CL02 試験でみられたものと同様であり、これらの変化は本剤の長期投与による有効性を反映している（2.7.2.3.6.1.2 項）。

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%信頼区間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関係の範囲内といえた。

2.7.2.3.6.3.2 安全性評価項目

4 つの臨床試験の IAR データを統合し、注入関連と判断された、すべての ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類、高位語及び重症度の有害事象について、曝露-反応関係の図による視覚的な解析を行った。LAL-CL02 試験の日本人 2 例で本解析に含められた IAR の発現はなかった（SYN201301　Table 24）。

有効性評価項目の曝露-反応解析の項（2.7.2.3.6.3.1 項）で述べたとおり、曝露パラメータについては、AUC_{cum} の推定に母集団 PK の最終モデル（2.7.2.3.2.2 項）を用いた。

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 の発現の間には関連はみられなかった（SYN201301　10.4.3 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。図 2.7.2-16 では、図中の黒いバーは各 AUC_{cum} カテゴリにおける IAR 発現数（件数）を、灰色のバーは各 AUC_{cum} における合計投与回数（dose events）を示している。AUC_{cum} と IAR の重症度、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。

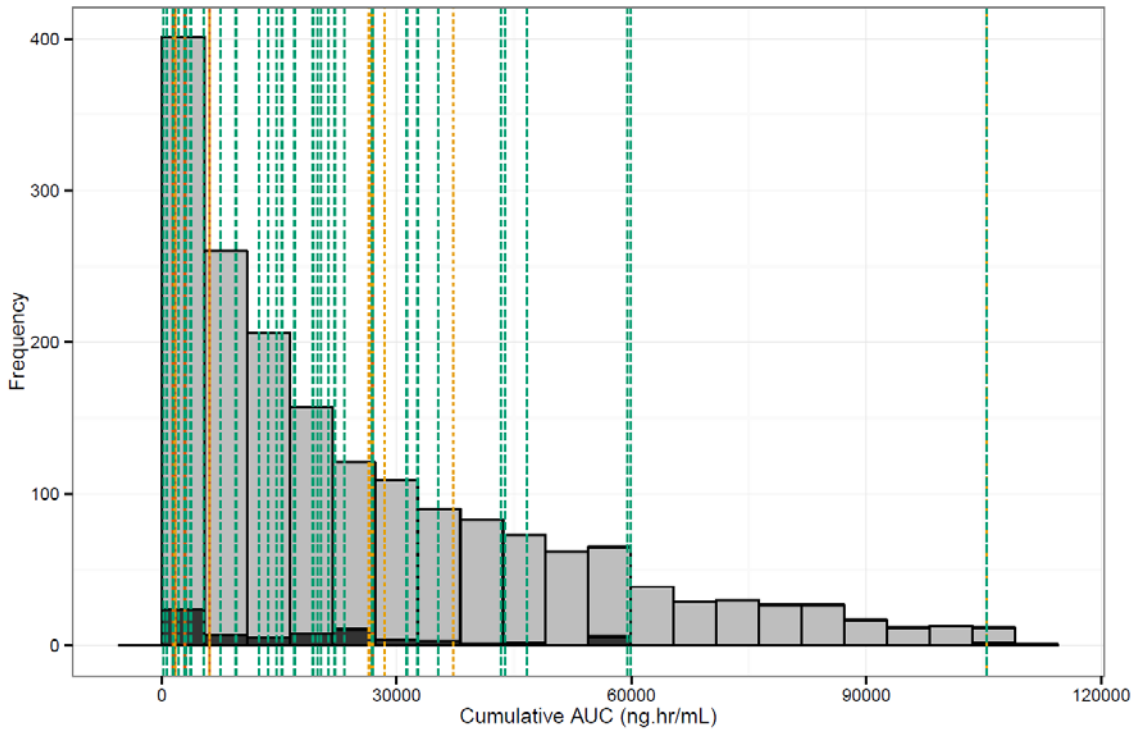


図 2.7.2-16　AUC_{cum} 0～120,000 ng.h/mL の範囲の IAR の AUC_{cum} カテゴリ別の曝露-反応解析

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）10.4.3 項
AUC=area under the concentration-time curve.
Note: Grey bars represent count (frequency) of dose events by AUCcum, black bars represent count (frequency) of infusion associated adverse events within each AUCcum category, vertical lines represent occurrence of infusion associated adverse event with the colour and line type representing severity: green dashed line=mild, orange solid line=moderate, red solid line=severe.

更に、本剤の投与回数又は投与速度と IAR 発現の関係及び被験者の年齢と IAR 発現回数の関係について図により視覚的解析を行った。本剤の投与速度は、診療録に記載された時間ごとの本剤投与量（mg/h）により算出した。

本剤投与回数（SYN201301　10.4.1 項）又は投与速度（SYN201301　10.4.2 項）と IAR の発現頻度、重症度、MedDRA の器官別大分類及び MedDRA の高位語との間に明らかな関連はみられなかった。

年齢（SYN201301　10.4.4 項）及び乳児、小児、青年、成人の年齢カテゴリ（SYN201301　10.4.5 項）別の IAR の解析でも IAR 発現との関連は認められなかったが、小児及び成人に比べて乳児及び青年で発現率が高かった。ベースラインでの年齢別の解析では、胃腸障害に分類される IAR の発現率が、他の年齢範囲に比べてベースラインで 25～35 歳であった被験者でわずかに高かった。年齢と IAR の重症度、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。

2.7.2.3.7　用量及び投与レジメンの根拠

臨床試験での本剤の用量及び投与レジメンは、非臨床試験の結果（2.6.2 の 6 項）に基づき、臨床的有効性を示すことが期待できるものであった。

臨床試験による本剤の用量の検討（主に外国人で実施）は、0.35 mg/kg 週 1 回投与から 3 mg/kg 週 1 回及び隔週 1 回投与の範囲で実施した。

- LAL-CL01 試験では、成人を対象に、本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg を週 1 回投与し（2.7.2.2.1.1 項）、この試験に組み入れられた被験者はその継続試験である LAL-CL04 試験に組み入れられた。LAL-CL04 試験では、LAL-CL01 試験と同じ用量で週 1 回投与を開始し、その後 1 又は 3 mg/kg での隔週 1 回投与へ移行した（2.7.2.2.1.2 項）。長期投与にあたり、LAL 欠損症を有する被験者の負担軽減（生活の質向上及び投与状況の改善）のために投与頻度を減らすことが望ましいと考えられた。本試験では日本人は含められなかった。
- LAL-CL02 試験では、成人及び小児を対象に、20 週間の二重盲検期に本剤 1 mg/kg 隔週 1 回又はプラセボを投与し、その後非盲検期へ移行して全例に本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与した（非盲検期は現時点で進行中）（2.7.2.2.2.1 項）。本試験では日本人 2 例が含められた。
- LAL-CL03 試験では、急速進行性の症状を有する乳児を対象に、本剤を開始用量 0.35 mg/kg 週 1 回で投与開始し、その後 1 mg/kg 週 1 回に増量し、臨床反応（年齢相応の体重に基づく）が不十分である場合には 3 mg/kg 週 1 回、更に（免疫原性の可能性の観点で）臨床反応が不十分である場合には 5 mg/kg 週 1 回へと増量した。試験期間中、1 例が 5 mg/kg 週 1 回投与へ増量した（2.7.2.2.3.1 項）。本試験では日本人は含められなかった。

乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）、並びに成人及び小児を対象とした試験（LAL-CL02 試験）では、異なる用法（週 1 回投与及び隔週 1 回投与）を用いた理由は、以下の 2 つの知見に基づいている。最初に、非臨床試験では、本剤の週 1 回投与で体重増加の亢進、生存期間の

延長、肝臓、脾臓及び小腸を含む臓器重量の低下及び組織脂質含有量の低下などの有効性がみられた（2.6.2 の 6 項）。これにより、乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）及び成人を対象としたファーストインヒューマン試験（LAL-CL01 試験）の投与レジメン（週 1 回投与）が支持された。また、投与中止後 3 週間で、肝臓重量の増加、組織脂質含有量の増加及び血清生化学パラメータの悪化が認められ、3 週間未満の投与間隔が重要であることが示された。2 番目に、LAL-CL01 試験では肝トランスアミナーゼに対する本剤の効果の off rate を検討したところ、顕著な肝障害がみられる患者における隔週 1 回投与の有用性が支持された（2.7.2.3.6.1.1 項）。乳児と成人及び小児との間で必要な用量及び投与頻度の違いについて、明確に説明する根拠はない。正常酵素の産生を妨げると考えられている c.894G>A 変異は、特に小児及び成人でよくみられる（Aslanidis, 1996, *Genomics*）。これらの患者での正常酵素の残存量により、投与間のライソゾーム内への脂質の再蓄積速度が大きく影響されると考えられる。

酵素補充療法は、血清中の半減期が短く、生物学的活性は標的器官における酵素濃度及び曝露期間による。このため、臨床試験における血清中の SBC-102 濃度は PK 解析及び曝露-反応解析関係の評価のためだけに測定した。PK データは、用量や投与頻度の変更を含む用量決定のための目的ではルーチンに使用されなかった。

本剤の臨床推奨用量は、1 mg/kg 隔週 1 回の点滴静脈内投与である。急速進行性の症状を有する乳児では、推奨開始用量は 1 mg/kg 週 1 回の点滴静脈内投与である。LAL 欠損症に関連する異常が継続してみられる場合は、用量調整を可とする。LAL-CL03 試験の急速進行性の症状を有する乳児では、3 mg/kg 週 1 回投与へ増量した。これらの乳児では、3 mg/kg へ増量することにより、体重増加、リンパ腺症及び血清アルブミンの改善を含む複数のパラメータに追加の改善効果がみられた（LAL-CL03 試験 CSR　10.4.2 項、11.1.1.1 項）。LAL-CL03 試験の 1 例は、3 mg/kg 週 1 回投与へ増量後も臨床反応が不十分であり、5 mg/kg 週 1 回投与へ更に増量したが、5 mg/kg に対する個別の解析は現時点では行っていない（LAL-CL03 試験 CSR　11.1.1.2 項）。

この推奨用量を支持する知見として、PK 解析では、本剤の曝露量は 0.35～1 mg/kg の範囲で用量比例的に増加したが、1～3 mg/kg ではそれ以上の増加がみられた（用量比 3 倍に対し、曝露量は 10～15 倍に増加）（2.7.2.3.1 項）。いずれの用量でも、SBC-102 は速やかに消失し、1 及び 3 mg/kg での反復投与時に蓄積は認められなかった。3 mg/kg 投与のデータは限られているが、この用量では、CL は経時的に変動がみられることが示唆された。1 mg/kg を超える用量では、SBC-102 の PK は用量比例関係を上回っているようであったが、LAL-CL03 試験での臨床試験の結果により、急速進行性の症状を有する乳児に対する高用量での投与では、ベネフィットリ

スクプロファイルに明らかな影響を与えることなく追加的な利益がもたらす論拠が得られた（LAL-CL03 試験 CSR　13 項）。

母集団 PK モデルの共変量解析では、BSA が SBC-102 の曝露における最も重要な影響因子であることが示された。SBC-102 の CL に対して確認された BSA 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、BSA と体重の関係が、除脂肪体重と体重との関連に近似しているためである（SYN201301　11.1 項）。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、BSA は幅広い範囲で年齢及び体重と深く関連している（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 BSA 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決定は、BSA 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。体重に基づいた用量・用法及び母集団 PK モデルの構築中に明らかとなった体重と CL の非線形の相関関係［（BSA/1.47）$^{0.479}$ により算出される］により、年齢と体格の増加に伴い AUC_{ss} が増加することが示された。これらの結果より、体格が大きく高齢の被験者の方が、体格が小さく若年の被験者よりも曝露量が大きくなる可能性が示された。PK データにより、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、体重に基づく用量決定の利点は、過体重又は肥満の患者に対する過量投与のリスクを上回るものである。

本剤は、0.35、1 及び 3 mg/kg 投与時に生物学的作用を示した。これは、投与開始初期に、ライソゾーム内に蓄積した脂質の放出に一致した、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの一時的な上昇により示された（2.7.2.3.6.1.1 項）。本剤の投与歴がない被験者及び過去に投与歴があり投与を再開する被験者のいずれでも、投与開始から 2～4 週間後にこれらの脂質の最大の上昇がみられたが、その後低下し、8 週間以内にベースラインを下回った。以上の結果から、ライソゾーム内に蓄積した脂質の代謝を回復させることにより、LAL 欠損症に関連した脂質異常症が早期に改善することが示唆された。このように、投与初期には最低用量であっても肝臓、脾臓及びその他の組織からの蓄積した脂質の放出作用がみられ、本剤を継続投与することにより LAL 欠損症に関連した脂質異常症が是正される。同時に、本剤は、臨床試験で使用した 3 用量のいずれでも、肝トランスアミナーゼを速やかかつ持続的に減少させ、これらのパラメータを正常化させた。

ラットでの非臨床試験の結果（2.6.2 の 6 項）と同様に、LAL-CL01 試験で本剤投与を中止すると、LAL-CL04 試験で本剤の投与を開始するまで、投与開始初期の PD 反応が可逆的に変化し、脂質異常症の改善及び肝機能正常化に対する有効性を維持するためには本剤の投与を継続することが重要であることを示している（2.7.2.3.6.1.1 項）。LAL-CL01 試験の投与終了後、可逆性の経時的な PD 反応を示したことにより、週 1 回投与又は隔週 1 回投与のいずれかの投与が考慮された。LAL-CL04 試験では週 1 回投与から隔週 1 回投与へ切替えても脂質異常症及び肝機能の改善効果が維持された。

曝露-反応解析では、本剤投与による ALT、血清脂質及び肝脂肪量の改善効果が示唆された（2.7.2.3.6.3.1 項）。すべての有効性評価項目に対して AUC_{cum} で強い曝露-反応関係がみられ、長期投与のベネフィットが示された。IAR 発現と AUC_{cum} との間に関連はみられず、また IAR 発現と本剤用量又は投与速度との間にも関連はみられなかった（2.7.2.3.6.3.2 項）。

臨床試験で検討した用量では、本剤の免疫原性は低く［ADA データが得られた 81 例のうち、1 回以上 ADA 陽性となったのは 10 例（12.3%）］、全般的に ADA 抗体価は低かった（2.7.2.4.2.1 項）。ADA 陽性及び ADA 陰性被験者の曝露量の図による視覚的な解析では、臨床試験で検討した用量では、SBC-102 の ADA 陽性は SBC-102 の曝露量に重要な影響を与えないことが示された（2.7.2.4.3 項）。これらの結果は、2 回以上の継続した ADA 陽性は SBC-102 の CL 又は V_c に重要な影響を与えないことを示した SBC-102 の母集団 PK モデルの共変量解析の結果と一致していた（SYN201301　9.2.3 項）。

要約すると、臨床的有効性（2.7.3 の 2.7.3.4 項）に加え、これらの PK 及び PD に基づき、本剤の 1 mg/kg 隔週 1 回での点滴静脈内投与は幅広い集団で十分であると考えられる。ただし、乳児期の急速進行性の症状を有する患者に対しては週 1 回投与が必要となる。詳細な本剤の用量設定根拠は、2.7.3 の 2.7.3.4 項に示した。

外国人と日本人との探索的な比較

本剤の臨床試験では、日本人 2 例（いずれも LAL-CL02 試験）が組み入れられた。LAL 欠損症の患者数が少ないことから、日本人に対する詳細な検討は行わなかった。

母集団 PK 解析では、日本人 2 例の 0 週目及び 22 週目のパラメータが最終データセットの全被験者の算出値の範囲内であった（表 2.7.2-13）。この比較の結果から、外国人の患者で評価された SBC-102 の PK は日本人に外挿できると考えられた。

日本人 2 例の有効性評価の PD 反応値は、2 例のうち 1 例で LDL-c 及びトリグリセリドではずれ値がみられたのを除き、全被験者でみられた反応値の範囲内であった（2.7.2.2.2.1.4 項）。曝露-反応解析に含められた PD 解析の大部分では、日本人 2 例のデータは、全被験者データの Loess smooths 及び回帰線の 95%信頼区間の範囲内又はその範囲をわずかに超えるものであった。この結果から、日本人の曝露-反応関係は全体的に LAL-CL02 試験の全被験者でみられた関係の範囲内といえる（2.7.2.3.6.3.1 項）。

日本人 2 例では臨床的に重要な安全性の問題はみられず、これら被験者で曝露-反応解析に含められた IAR の発現はなかった（2.7.2.3.6.3.2 項）。

PK 及び PD の結果に基づき、静脈内投与による SBC-102 の全身曝露が得られる経路において人種による影響、SBC-102 の代謝に対する人種の影響はみられないと判断された。また、LAL 欠損症患者の外国人を対象とした 4 つの臨床試験に基づき選択された用量及び投与レジメンは、すべての年齢スペクトルをとおして LAL 欠損症患者の日本人に外挿できると結論された。

2.7.2.4 免疫原性

2.7.2.4.1 分析法

全臨床試験で、抗 SBC-102 抗体の発現率に関して検体を解析した。中和抗体の有無についても、ADA 陽性の被験者の検体に対して検討した。

2.7.2.4.1.1 抗薬物抗体

ヒト血清中の抗 SBC-102 抗体を、バリデーションされた酵素結合免疫測定法により解析した（2.7.1.1 項）。その方法を要約すると、プレートを SBC-102 でコーティングし、ブロッキング、洗浄後、20 倍に希釈した対照液及び検体をインキュベートした。インキュベーションとプレート洗浄後、ビオチン標識した SBC-102 を添加して結合した抗 SBC-102 抗体を検出した。ストレプトアビジン-ホースラディッシュパーオキシダーゼ（HRP）標識体を用いて、固定化したビオチン標識 SBC-102 を検出した。結合した HRP 標識体を、HRP 基質であるテトラメチルベンジジンを用いて検出した。プレートをプレートリーダーで比色測定した。試験法は次の 3 つから構成された。（1）スクリーニング試験。最初の陽性／陰性検体を特定した。（2）検証的試験。スクリーニングした陽性検体の特異性を評価した。（3）抗体価試験。陽性が確認された検体について抗体レベルを推定した。

2.7.2.4.1.2 中和抗体

ADA 陽性検体に対し、LAL 酵素活性の阻害能をもつ中和抗体の有無を確認した(2.7.1 の 1 項)。その方法を要約すると、一定濃度（25 ng/mL）の SBC-102 を用い、その活性の変化を指標として用いた。中和抗体を含むコントロール試料と実試料では、SBC-102 活性は阻害される。ベースラインのヒト血清マトリックスのプールを陰性コントロールとして用い、ベースラインのヒト血清マトリックスプール（陰性コントロール）に市販のウサギ抗 LAL ポリクローナル抗体を添加して陽性コントロールを調製した。コントロール試料及び実試料を分析用緩衝液で 20 倍（最小必要希釈度）に希釈した、。希釈した陽性コントロール、陰性コントロール及び実試料に SBC-102 を添加してインキュベートした。その後、SBC-102 の活性測定用の基質である 4-methylumbelliferyl oleate（4-MUO）を添加して混合し、37°C でインキュベートした。インキュベーション終了後、反応停止液を添加し、酵素反応を停止させ、コントロール試料及び実試料の蛍光強度（4-MUO の開裂生成物である 4-methylumbelliferone）をマイクロプレートリーダーで測定した。陽性コントロール及び実試料から発生した蛍光強度を用いて、阻害率%を算出した。中和抗体を含む陽性コントロール及び実試料の酵素活性の低下の程度は、抗 SBC-102 中和抗体濃度と比例した。

細胞への LAL 取り込み阻害能をもつ抗体の有無についても、ADA 陽性検体に対し 2.7.1 の 1 項で示す試験方法を用いて確認した。その方法を要約すると、試験系としてラットマクロファージ細胞株を用い、エンドポイントとして SBC-102 活性を用いた。SBC-102 の取り込みを阻害する抗 SBC-102 抗体の存在は、コントロール試料及び実試料に曝露した細胞の細胞ライセートから SBC-102 活性を測定することにより評価された。最初に（陽性及び陰性）コントロール試料及び実試料を、最小必要希釈度である 5 倍に希釈した。更にコントロール試料及び実試料に、一定濃度（50 ng/mL）の SBC-102 を添加し、インキュベートした。SBC-102 を加えたコントロール試料と実試料を細胞に添加し、更にインキュベートした。インキュベーション終了後、細胞懸濁液を採取し、遠心分離機にかけて細胞ペレットを入手した。洗浄後、細胞を緩衝液に溶解した。陽性コントロール、陰性コントロール及び実試料からの細胞ライセートを、-60～-80℃の凍結解凍処理により調製し、その後遠心分離機にかけて沈殿を除去した。これら細胞ライセート中の SBC-102 活性を SBC-102 酵素分析法により測定し、陽性コントロールと実試料の中和率%（阻害率%）を算出した。この中和抗体の分析法のカットポイントは、陰性コントロールで補正した各マトリックス検体中の SBC-102 酵素活性の阻害率に基づいた。

本分析法において取り込みの定量は酵素活性に基づくことから、LAL 酵素活性阻害抗体陽性の被験者において、取り込み後の読み取り値としての酵素活性の測定で LAL 細胞性取り込み阻害陽性の結果が認められた場合、偽陽性の結果の可能性を考え、注意して解釈する必要がある。

2.7.2.4.2 抗SBC-102 抗体の発現率

2.7.2.4.2.1 抗薬物抗体

LAL-CL02 試験に組み入れられた成人及び小児（2.7.2.2.2.1.3 項）と、LAL-CL03 試験に組み入れられた乳児（2.7.2.2.3.1.3 項）において、ADA 陽性が認められた。LAL-CL01 試験に組み入れられた 9 例の成人のうち、ADA 陽性が報告された被験者はいなかった（2.7.2.2.1.1.3 項）。LAL-CL04 試験では、1 例の被験者に、単発的な ADA 陽性が報告されたのみで、これは誤った結果であると考えられた（2.7.2.2.1.2.3 項）。

LAL-CL02 試験では、データが得られた SBC-102 群 35 例中 5 例［日本人 2 例のうち 1 例（被験者番号 被験者1*）］で、二重盲検期に少なくとも 1 回、ADA 陽性が認められた（LAL-CL02 試験 CSR　11.4.4.1 項）。全体として ADA 抗体価は低く、ADA の発現は持続しなかった。二重盲検期、3 例の被験者では 1 回の評価時点でのみ ADA 陽性が認められ、2 例の被験者（日本人の被験者番号 被験者1* 及び外国人の被験者番号[redacted] を含む）では複数の評価時点で ADA 陽性が認められた。ADA 陽性の被験者 5 例中 2 例は 4 週目（ベースライン後の最初の評価時点）までに陽性となり、これら 2 例におけるこの時点での最大抗体価は 1/448 及び 1/816 であった。その後、ADA 抗体価は経時的に低下した。20 週目では 1 例（被験者番号 被験者1*）のみが陽性（1/39）であった。この 1 例は 28 週目の非盲検期でも陽性であり、その抗体価は 1/31 に低下し、32 週目（データカットオフ時点より前の最終評価時）では認められなかった。二重盲検期のいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者 5 例のうち、データカットオフ時点より前の最終評価時まで陽性であった被験者はいなかった。プラセボ群で二重盲検期に ADA 陽性であった被験者、さらに本剤投与開始後、非盲検期の 20 週目（最終評価時）まで陽性であった被験者はいなかった。

LAL-CL03 試験では、7 例中 4 例で、1 回以上、ADA 陽性が認められた（LAL-CL03 試験 CSR 11.4.4.1 項）。これら 4 例で最初に陽性が認められたのは 5 週目、8 週目（2 例）又は 59 週目であった。これらの評価時点で 3 例には本剤 1 mg/kg 週 1 回が投与され、1 例には 3 mg/kg 週 1 回が投与されていた。3 例では ADA 陽性の持続が認められ、他 1 例では 8 週目に 1 回陽性であった後は陰性であった。LAL-CL03 試験における最高抗体価は、データカットオフ時点で 1/153～1/790 であった。これらの最高抗体価は 8 週目から 96 週目までに報告された。ADA 陽性が複

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

数回認められた全 3 例では、投与を継続することにより最高抗体価からの低下が認められ、このうち 2 例はデータカットオフ時点より前の最終評価時で陰性であった。

2.7.2.4.2.2　　中和抗体

LAL-CL02 試験では、ADA 陽性であった被験者のうち、データカットオフ時点までのいずれかの時点で中和抗体が認められた被験者はいなかった（LAL-CL02 試験 CSR　11.4.4.2 項）。

LAL-CL03 試験では、ADA 陽性であった 4 例中 2 例は、中和抗体についても陽性であった（LAL-CL03 試験 CSR　11.4.4.2 項）。これらの 2 例において、ADA 陽性の最初の報告と同時に LAL 酵素活性の阻害が検出された。1 例の被験者（被験者番号[redacted]）では、5 週目の初回評価時に比較的低レベルの阻害（18.9%）が認められ、その後高レベルの阻害が認められた（70.9～90.3%）。もう 1 例の被験者（被験者番号[redacted]）では、8 週目の初回評価時に高レベルの阻害（83.2%）が認められ、48 週目まで高レベルの阻害が持続した（82.1～89.8%）。この被験者は最終評価時に ADA 陰性であったため、この時点で中和抗体活性を評価できなかった。

LAL-CL03 試験では、高い ADA 抗体価を示した 2 例中 1 例のみにおいて、臨床効果に対する ADA の潜在的影響のエビデンスが示された。1 例（被験者番号[redacted]）では、AST が投与開始後に速やかに改善し、5 週目までに正常化し、ベースライン後の評価時点の大部分で正常な ALT レベルが維持されていた。この男性患者では投与期間中、体重-年齢比に比較的緩徐な増加が認められた。23 週目で 3 mg/kg 週 1 回に用量漸増した。抗体検査では、当該被験者は 3 週目に ADA 陰性であり、5 週目に初めて ADA 陽性（抗体価 1/254）となり、この時点で低レベルの中和抗体活性も認められた（酵素活性を 18.9%阻害）。中和抗体活性はその後、次の評価時点である 8 週目（70.9%）と 16 週目（81.4%）に上昇し、その後データカットオフ時点までの全評価時点で 80%以上の阻害を維持した。中和抗体活性が認められたこと、更に 3 mg/kg 週 1 回への漸増にもかかわらず不十分な成長効果が持続したことから、当該被験者ではこのような中和抗体が臨床効果に影響した可能性があると考えられた。そのため当該被験者では、88 週目に 5 mg/kg 週 1 回に用量を漸増した。本被験者で認められた遅い成長速度に対し、ADA は寄与因子であった可能性があるが、臨床効果のその他の点については明らかな影響は認められなかった。当該被験者に認められるその他の因子、例えば併存疾患（感染）、間欠的下痢又は嘔吐の持続に伴う摂食困難、及び併用薬（プレドニゾロン）も、成長不良期間がみられたことに影響した可能性がある。詳細を LAL-CL03 試験 CSR　11.1.1.2 項に示す。

LAL-CL03 試験に組み入れられ、LAL 酵素活性を阻害する中和抗体が陽性であった被験者 2 例について、ラットマクロファージ細胞株による LAL の細胞性取り込みを阻害する抗体の有無に

ついても検討した。この試験方法のバリデーションは、その後に完了している。2 例とも、全評価時点で中和抗体が陽性であった。すなわち 1 例（被験者番号[redacted]）は 72 週目（唯一の評価時点）で陽性であり、もう 1 例（被験者番号[redacted]）は 23 週目と 25 週目前後の計画外評価時点で陽性であった。2 例とも LAL 酵素活性阻害抗体が陽性であることも既知であったため、取り込み後の読み取り値として酵素活性を測定する場合で LAL の細胞性取り込みの阻害が陽性の結果は偽陽性の可能性があり、その解釈には注意を要する（LAL-CL03 試験 CSR　8.5.2.2.1 項）。

2.7.2.4.3　曝露量に対する抗SBC-102 抗体の影響

LAL-CL02 試験において ADA 陽性が発現した被験者の割合は低く、データが得られた SBC-102 群の 35 例中 5 例のみが試験期間中のいずれかの時点で ADA 陽性であり、それらの抗体価は概ね低かった。ADA 陽性が確認された 5 例のうち、1 例（被験者番号 被験者1＊）は日本人であった。SBC-102 濃度と ADA 抗体価の同時測定を、0 週目と 22 週目に行った。0 週目では全被験者が ADA 陰性であり、22 週目には、試験期間中のいずれかの時点で ADA 陽性であった被験者 5 例中 4 例が ADA 陰性であった（図 2.7.2-17）。22 週目に ADA 陰性であったがそれ以前では ADA 陽性であった 2 例の被験者（被験者1＊ 及び[redacted]）は、いずれかの時点で 1 回のみ ADA 陽性であった他 3 例に比べて 22 週目の SBC-102 濃度が顕著に高かったが、これら 2 例における SBC-102 曝露量は 0 週目で既に高値であった。

LAL-CL02 試験で認められた ADA と SBC-102 曝露量との関連性の可能性について、22 週目の母集団 PK パラメータのボックスプロットを ADA の抗体価別に比較することにより検討した。その結果、ADA 陰性被験者と、試験期間中に少なくとも 1 回の検査で ADA 陽性であった被験者では、22 週目の AUC と C_{max}（定常状態）に高度な重複が認められ、被験者の ADA にかかわらず SBC-102 曝露量は一貫していることが示唆された（図 2.7.2-18）。ADA 陰性被験者及び試験期間中に少なくとも 1 回の検査で ADA 陽性であった被験者の AUC の中央値（範囲）は、それぞれ 1610（835～2280）ng▪hr/mL 及び 1210（464～2880）ng▪hr/mL であり、C_{max} では、それぞれ 809（374～1110）ng/mL 及び 623（276～1900）ng/mL であった（表 2.7.2-17）。22 週目の PK パラメータに対し、特に SBC-102 濃度の被験者間変動という点で、ADA 陽性の有無による一貫した影響は認められなかった。試験期間中いずれかの時点で ADA 陽性であった被験者であるか否かにかかわらず、0 週目と 22 週目の PK パラメータは概ね一致していた（図 2.7.2-19）。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-17　　22 週目の SBC-102 の ADA 状況別の AUC 及び Cmax（LAL-CL02 試験）

	ADA Positive	ADA Negative
AUC at Week 22 (ng•hr/mL)		
N	5	29
Median	1610.00	1210.00
Q1	1200.00	828.00
Q3	1810.00	1740.00
Min	835.00	464.00
Max	2280.00	2880.00
C_{max} at Week 22 (ng/mL)		
N	5	29
Median	809.00	623.00
Q1	632.00	428.00
Q3	1000.00	815.00
Min	374.00	276.00
Max	1110.00	1900.00

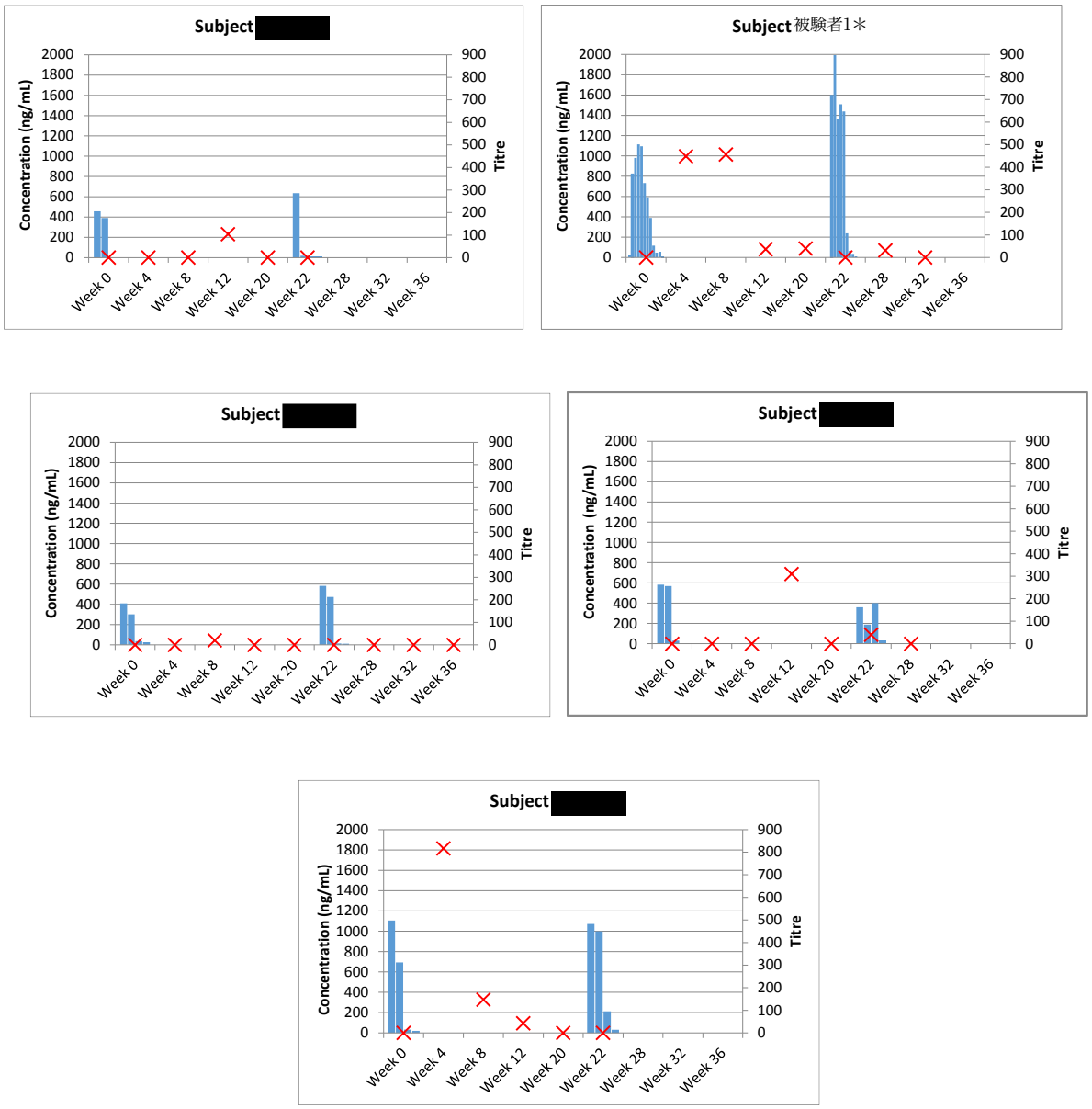
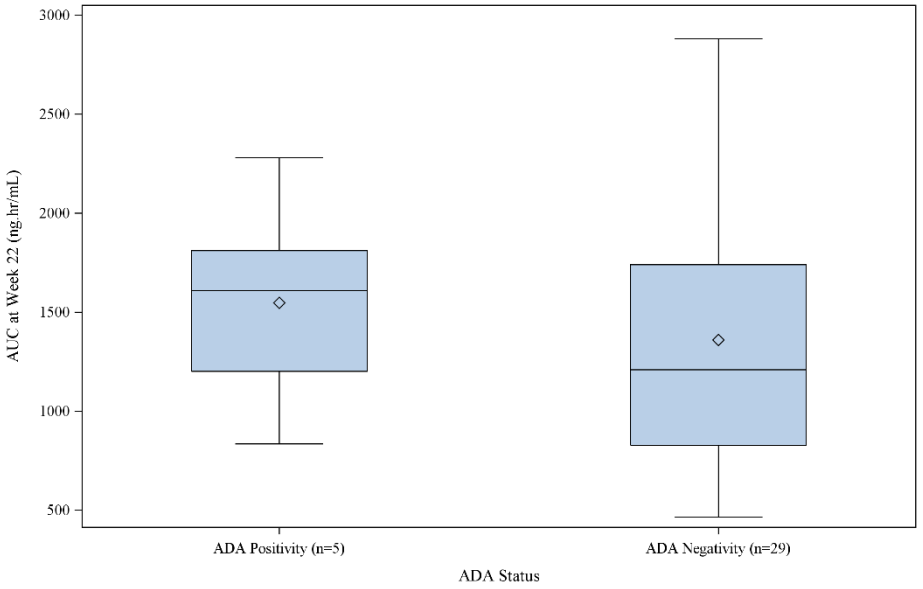


図 2.7.2-17　　ADA 陽性被験者の SBC-102 濃度と ADA 抗体価の経時的プロット（LAL-CL02 試験）

Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Listing 16.2.8.6.1.OL、Listing 16.2.8.13.OL
Note: Bars indicate serum concentrations of SBC-102 (measured only at Weeks 0 and 22); crosses indicate anti-drug antibody dilution titre.
Note: Subject 被験者1* was Japanese; the other 4 subjects were non-Japanese.

*：新薬承認情報提供時に置き換えた



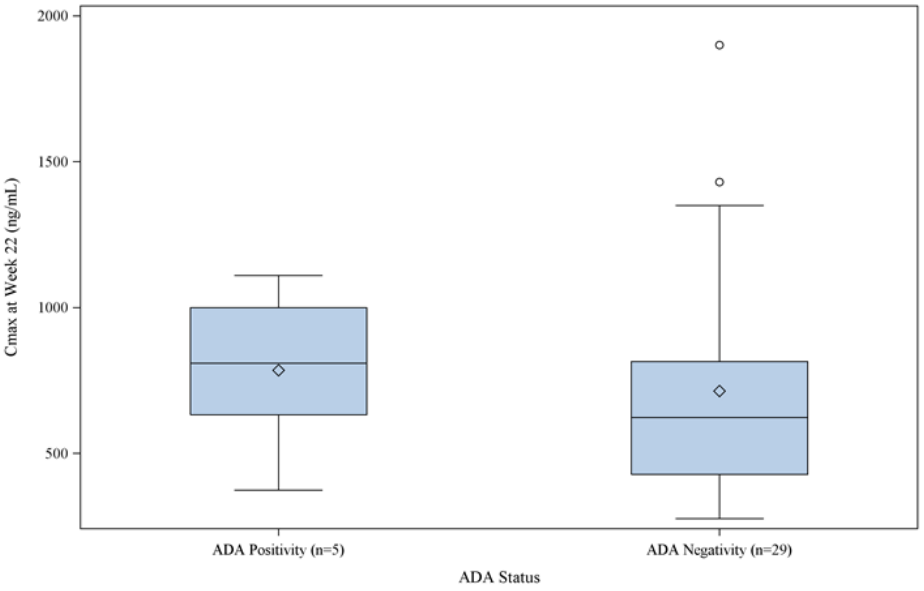


図 2.7.2-18　　母集団 PK 解析における 22 週目の SBC-102 の AUC 及び C_{max} の ADA 状況別のボックスプロット（LAL-CL02 試験）

Source: post-hoc analysis.
ADA=anti-drug antibody; AUC=area under the concentration-time curve at Week 22 (steady state); C_{max}=maximum concentration; n=number of subjects with data.
Note: Homozygous=homozygous for the c.894G>A mutation; Heterozygous=compound or presumed compound heterozygous for the c.894G>A mutation.

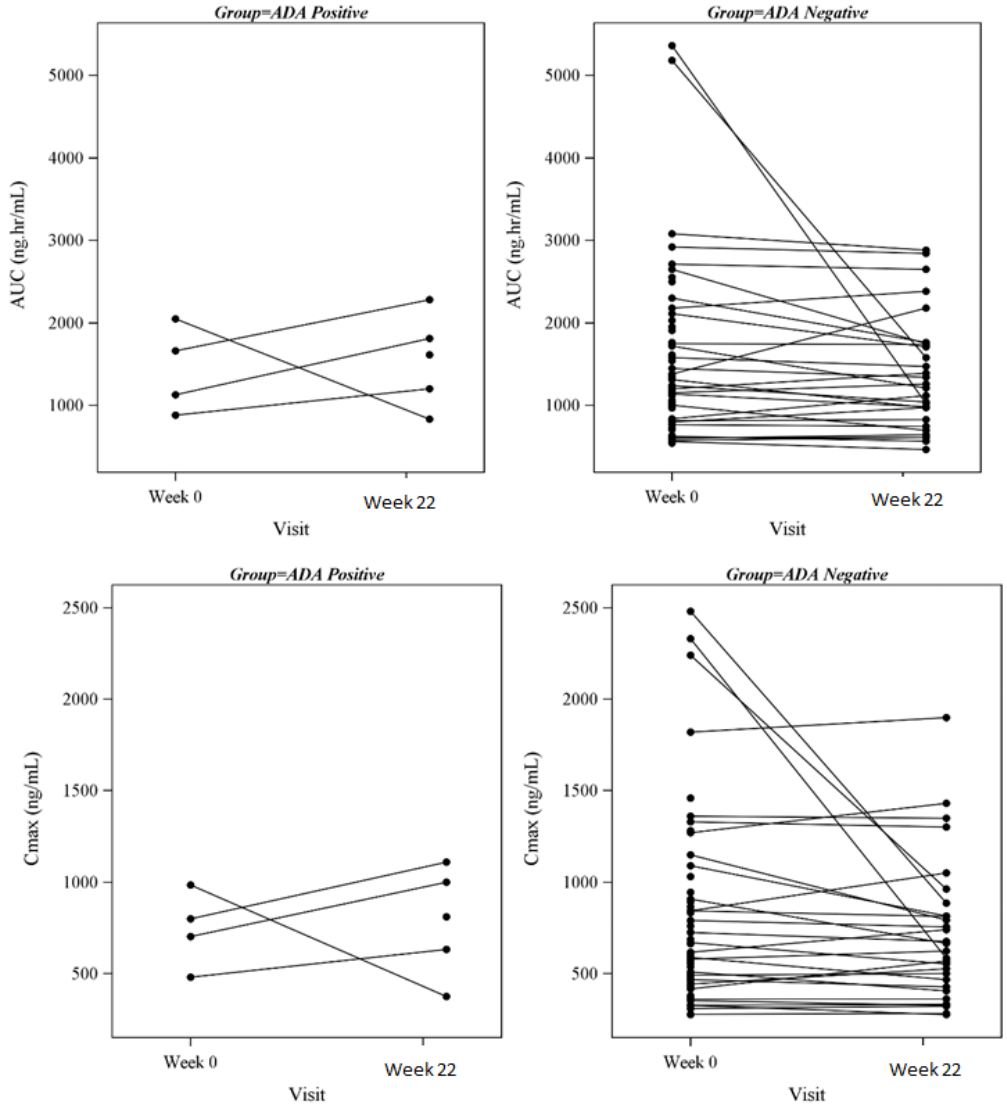


図 2.7.2-19　母集団 PK 解析における 0 週目及び 22 週目の SBC-102 の AUC 及び C_{max} の ADA 状況別のプロット（LAL-CL02 試験）

Source: post-hoc analysis.
ADA=anti-drug antibody; AUC=area under the concentration-time curve at Week 0 (single dose) and Week 22 (steady state); C_{max}=maximum concentration; n=number of subjects with data.

LAL-CL03 試験では、7 例中 4 例で、試験期間中に 1 回以上、ADA 陽性が確認され、それらは概ね低い抗体価であった。SBC-102 濃度は利用できるデータが非常に少なく、SBC-102 濃度と ADA 抗体価が同時に測定されたデータは、1 例の被験者（被験者番号 [redacted]）で 1 回の測定時期（72 週目）のみであった。この時点の SBC-102 濃度は定量限界未満であった（図 2.7.2-20）。

1 例（被験者番号[redacted]）の SBC-102 濃度（いずれの測定も ADA 陽性が認められた後）は、全時点で ADA が認められた他 3 例に比べて高かったが、これに対する明確な理由は確認できなかった。全体として、利用できたデータが非常に少なかったことから、SBC-102 の曝露量に対する免疫原性の明確な影響（ADA 又は中和抗体の発現に関して）を評価することはできなかった。SBC-102 の定量法は活性に基づくため、中和抗体の存在が SBC-102 濃度の定量に影響した可能性は否定できない。

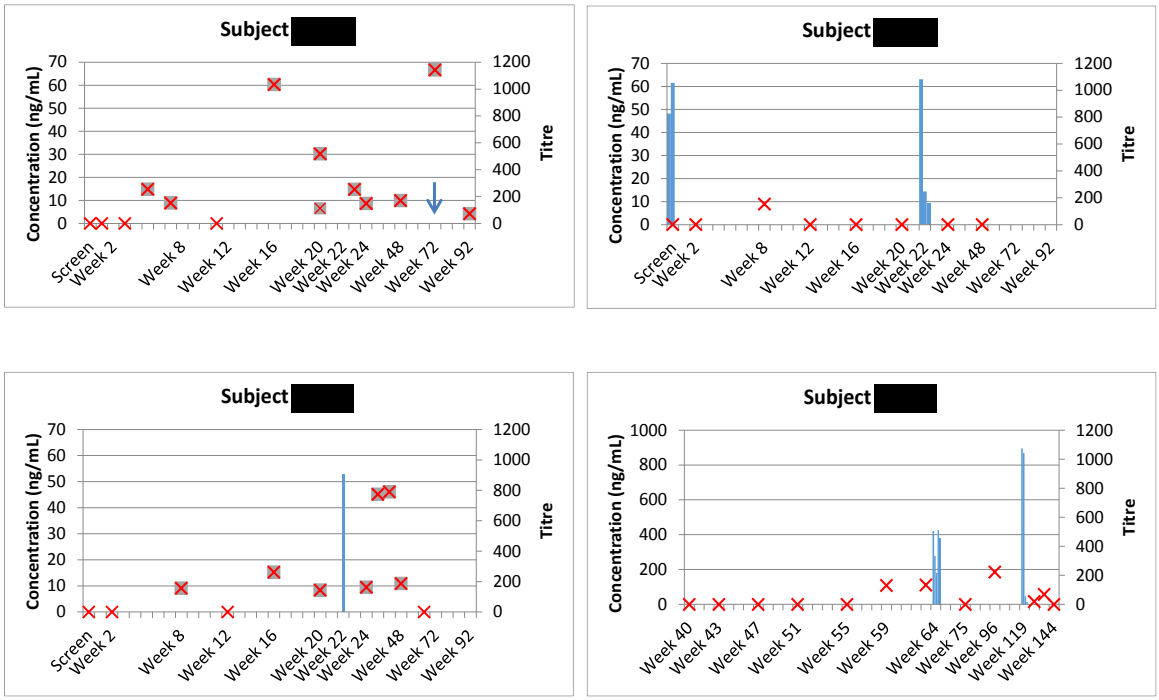


図 2.7.2-20　　ADA 陽性被験者の SBC-102 濃度と ADA 抗体価の経時的プロット（LAL-CL03 試験）

Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Listing 16.2.8.10、Listing 16.2.8.12
Note: Bars indicate serum concentrations of sebelipase alfa (measured only at time points indicated by bars or, if a concentration was below the limit of quantification, an arrow on the x-axis); crosses indicate anti-drug antibody dilution titre; crosses with shading indicate detection of neutralising antibodies capable of inhibiting LAL enzymatic activity.

SBC-102 の母集団 PK モデルの共変量解析の過程で（2.7.2.3.2.1 項）、偽陽性の値が含まれないように、2 回以上の連続した測定で ADA 陽性が認められた症例のみについて、免疫学的反応が生じていた可能性が高いと判断した。共変量解析の結果から、2 回以上の連続した測定で ADA 陽性であることが、SBC-102 の CL 又は V_c に重要な影響を及ぼさないことが示された（SYN201301　9.2.3 項）。したがって本解析に基づき、2 回以上の連続した測定で ADA 陽性

の結果が得られたか、又は単発的な ADA 陽性の結果が得られたかは、SBC-102 の曝露量に大きな影響は及ぼさないことが推測された。

母集団 PK 解析に用いられた最終データセットのうち、5 回のサンプリングで SBC-102 濃度が得られた 4 例は、投与期間中 2 回以上の連続した測定で ADA 陽性が認められた。これらの被験者で陽性が認められた検査の後の時点（投与開始後 22 週目以降）の SBC-102 濃度を、投与開始後 22 週目以降に陽性が認められなかった被験者の濃度に重ねたプロットを、図 2.7.2-21 に示す。1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与で全般的に認められる濃度に比べ、1 例（LAL-CL03 試験 被験者番号[redacted]）の見かけの濃度は低く、また 2 例（LAL-CL03 試験 被験者番号[redacted]、LAL-CL02 試験 被験者番号[redacted]）についても同様であった。しかし 1 mg/kg を投与した日本人の 1 例（LAL-CL02 試験 被験者番号 被験者1*）は、全般的に認められる濃度に比べ高値であった。更に 1 例（LAL-CL02 試験 被験者番号 被験者1*）については、22 週目（ADA 陽性が確認された後）の濃度は 0 週目（ADA 陰性）に比べて高値であった（SYN201301　13.17 項）。以上の結果により、また ADA 陽性についてデータが限られることから、2 回以上の連続した測定で ADA 陽性か、又は 1 回のみ ADA 陽性かの分類は、SBC-102 曝露量の低下に影響しないと考えられた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

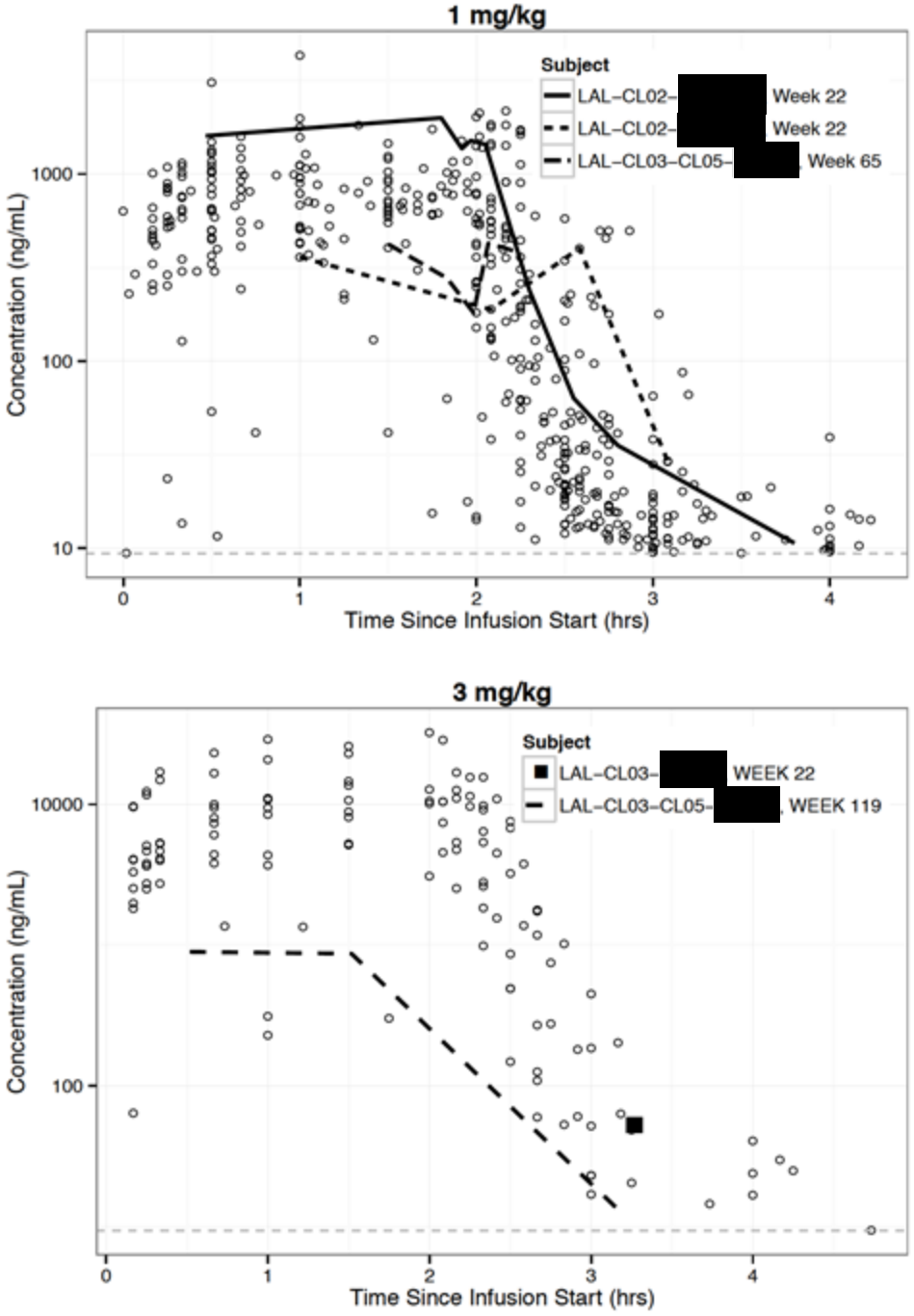


図 2.7.2-21　　母集団 PK 解析における SBC-102 濃度-時間プロット：1 及び 3 mg/kg の投与開始後 22 週目以降の ADA が陽性でなかった被験者と ADA が陽性であった被験者

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　Appendix 13.18
ADA=anti-drug antibody
Note: Subject LAL-CL02-被験者1＊ was Japanese; the other 3 subjects shown were non-Japanese.

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.2.4.4 有効性及び安全性に対する抗SBC-102 抗体の影響

SBC-102 の免疫原性は低レベルであったため（2.7.2.4.1.1 項）、2.7.2.3.6.3 項に示す有効性及び安全性評価項目（IAR）の母集団レベルの曝露-反応解析では、免疫原性の潜在的効果は検討していない。

ADA 陽性の結果が 2 試験で確認された。LAL-CL02 試験では、二重盲検期に SBC-102 群の 5 例で 1 回以上、ADA 陽性が認められ、その大部分が低い抗体価であった。しかし、臨床的指標（肝トランスアミナーゼ又は血清脂質）に関する本剤投与の有効性のエビデンスは、全 5 例で認められた。これら 5 例のうち、いずれかの時点で中和抗体が発現した被験者はいなかった。LAL-CL03 試験では、4 例で試験期間中 1 回以上、ADA 陽性が認められ、そのうち 2 例には中和抗体が発現した。このうち 1 例では、中和抗体の発現が、この被験者の成長速度（体重年齢比）が継続して不十分であったことの要因である可能性が考えられた。この 1 例では用量が 5 mg/kg に増量された。ただし、その他の臨床的指標（肝トランスアミナーゼ又は血清脂質）については、ADA 及び中和抗体が認められていた期間も、顕著な又は原因不明の変化は示されなかった。残りの 3 例については、ADA の発現に伴い臨床的指標における効果が損なわれた可能性を示す結果は示されなかった。詳細は 2.7.3 の 2.7.3.5.2 項に示す。

いずれの試験においても、抗体陽性と IAR の発現又はその内容との間に、特別な関係は認められなかった。詳細は 2.7.4 の 2.7.4.2.1.7.1 項に示す。

日本人の 1 例のみが ADA 陽性であったため、日本人の有効性及び安全性に対する ADA 陽性の影響の意味のある解析は行えなかった。

2.7.2.4.5 ADA抗体価に対する遺伝子型変異カテゴリの影響

LAL-CL02 試験では、SBC-102 群の ADA の結果が得られた 35 例中 5 例で、二重盲検期に少なくとも 1 回、ADA 陽性が認められた。c.894G>A 変異がホモ接合型であった 11 例のうち、ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。c.894G>A 変異の複合又は推定複合ヘテロ接合型であった 17 例中 2 例、また「その他」の変異カテゴリに分類された 8 例中 3 例で、ADA 陽性が認められた（LAL-CL02 試験 CSR　11.4.4.1 項）。これら 2 つの ADA 陽性被験者の遺伝子型間で抗体価の差は認められなかった（図 2.7.2-22）。

LAL-CL03 試験において c.894G>A 変異がみられた被験者はおらず、ADA 陽性であった全 4 例は「その他」の変異カテゴリに分類された。

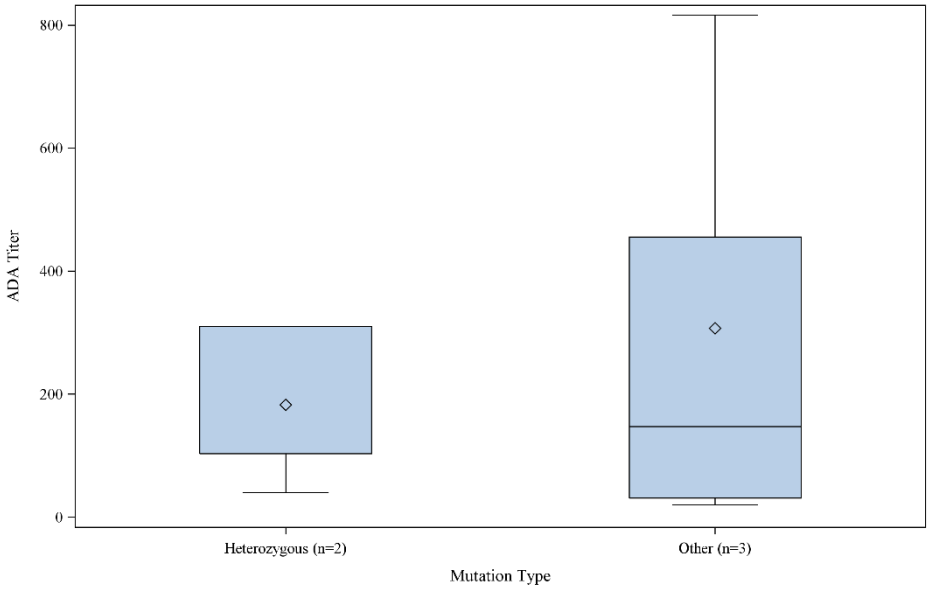


図 2.7.2-22　　ADA 抗体価の遺伝子型変異カテゴリ別のボックスプロット（LAL-CL02 試験）

Source: post-hoc analysis.
ADA=anti-drug antibody; n=number of subjects with at least 1 positive ADA test during the double-blind period.

1 例の日本人のみが ADA 陽性であったため、日本人の ADA 抗体価における遺伝子型変異カテゴリの影響を検討する意味のある解析は行えなかった。

2.7.2.5 参考文献

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, Buechler C, Klima H, Schmitz G. 1996. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. Genomics. 1996;33(1):85-93.

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.

Bowden KL, Bilbey NJ, Bilawchuk LM, Boadu E, Sidhu R, Ory DS, et al. Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesteryl ester storage disease. J Biol Chem. 2011 Sep 2;286(35):30624-35.

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

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.

Grabowski GA, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease / cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York City, NY: McGraw Hill Inc. Updated March 2012. Available from: http://www.ommbid.com/OMMBID/. Accessed 02 December 2013.

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

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

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

McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. Clin Pharmacokinet. 2012 May 1;51(5):319-30.

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.

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.

2.7.2.6 付録

表 2.7.2-18　　臨床薬理データを有する本剤の臨床試験の概要

試験番号	目的	試験デザイン、対象被験者	人口統計学的特性 - 投与例数 - 性別 - 年齢[a] - 人種[b] - 体重(kg)[a]	投与方法	剤形（投与経路）	母集団PK解析に含めたかの有無	2.7.2項	CSR
LAL-CL 01	安全性、忍容性、PK、PD	LAL欠損症による肝不全を有する成人を対象とした非盲検試験	- 9 - 6/3 - 32 (19-45)[c] - 9/0/0/0/0 - 78.9 (57.8-124.8)	本剤0.35、1、又は3 mg/kg週1回を4週間	sebelipase alfa 2 mg/mL（IV）	Yes	2.7.2.2.1.1	LAL-CL01 CSR［5.3.3.2.1］
LAL-CL 04	安全性、忍容性、有効性、PK、PD	進行中の、LAL-CL01試験で本剤投与を受けたLAL欠損症による肝不全を有する成人を対象とした、非盲検、継続試験	- 8 - 6/2 - 30.3 (19-45)[c] - 8/0/0/0/0 - 76.0 (56.0-94.6)	本剤0.35、1、又は3 mg/kg週1回を4週間投与後、1又は3 mg/kg隔週1回を最大3年	sebelipase alfa 2 mg/mL（IV）	Yes	2.7.2.2.1.2	LAL-CL04 CSR［5.3.5.2.1］
LAL-CL 02	有効性、安全性、忍容性、免疫原性、PK、PD	進行中の、LAL欠損症を有する小児及び成人を対象とした、20週間の二重盲検期の後に最大130週の非盲検期に移行する、二重盲検、プラセボ対照比較試験	- 66 - 33/33 - 16.1 (4-58)[d] - 55/1/1/2/7 - 48.34 (16.8-97.6)	二重盲検期： 本剤1 mg/kg又はプラセボを隔週1回で20週間（36例） 非盲検期： 二重盲検期の投与内容にかかわらず、本剤1 mg/kg隔週1回を最大130週間（65例）	sebelipase alfa 2 mg/mL（IV）	Yes	2.7.2.2.2.1	LAL-CL02 CSR［5.3.5.1.1］

表 2.7.2-18　　臨床薬理データを有する本剤の臨床試験の概要（続き）

試験番号	目的	試験デザイン、対象被験者	人口統計学的特性 - 投与例数 - 性別（M/F） - 年齢[a] - 人種[b] - 体重(kg)[a]	投与方法	剤形（投与経路）	母集団PK解析に含めたかの有無	2.7.2項	CSR
LAL-CL 03	有効性、安全性、忍容性、PK	進行中の、LAL欠損症による成長障害を有する乳児を対象とした用量漸増試験	- 9 - 5/4 - 0.28 (0.09-0.48)[e] - 4/1/1/0/0[f] - 3.45 (2.4-3.9)	安全性検討のための用量漸増：0.35 mg/kg週1回を2回投与後、1 mg/kg週1回へ増量し、臨床反応が不十分である場合には3 mg/kg週1回へ増量する。更に臨床反応が不十分である場合（免疫原性の可能性等）には5 mg/kg週1回へ増量する。投与期間は最大4年間とする。96週間以上の長期投与を受けている被験者で24週間以上本剤の安定した用量が投与された被験者では、用量を変えず投与間隔を隔週1回投与とすることを考慮した。	sebelipase alfa 2 mg/mL（IV）	Yes	2.7.2.2.3.1	LAL-CL03 CSR［5.3.5.2.2］

Source: LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）　7.4.1 項、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　9.4.1 項及び Table 14.1.3.1、LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　9.4.1 項、9.4.4.5 項、LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　9.4.1 項、9.4.2.2 項、Table 14.1.2、SYN201301（5.3.3.5.1）　7.1 項

CSR=clinical study report; F=female; IV=intravenous; LAL=lysosomal acid lipase; M=male; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics;

a Mean (range).
b White/Black/Asian/Japanese/Other.
c Age at enrolment, as reported in Study LAL-CL01.
d Age at randomisation.
e Age at the time of treatment initiation.
f Numbers based on available data; race and ethnicity were not reported by the site for the 3 subjects treated in France, in compliance with local regulations.

表 2.7.2-19　　単回静脈内投与したときの血清中 SBC-102 の PK パラメータ

				Median (Range)							
Dose (mg/kg)	**Time**	**Population**	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL (mL/h/kg)**	**V_z (mL/kg)**	**V_c (mL/kg)**	**Study Number**
0.35	Week 0	Infants	4	55.05 (40.90-80.70)	1.57 (1.00-2.17)	110.50 (88.60-176.0)[a]	0.18 (0.14-0.21)	13.30 (10.51-22.72)	-	3.82 (2.49-4.54)	LAL-CL03
0.35	Day 0	Adults	3	369.9 (262.4-717.8)	0.67 (0.33-1.58)	448.9 (440.6-663.0)	1.37 (0.60-3.51)	722.1 (523.6-754.7)	1489 (454.7-3653)	-	LAL-CL01
1.0	Week 0	Adults & children	64	616.0 (275.0-2480)	1.00 (0.50-2.50)	1225 (544.0-5360)[a]	0.092 (0.011-0.455)	32.75 (6.325-57.40)	-	4.379 (0.649-10.39)	LAL-CL02
1.0	Day 0	Adults	3	835.9 (561.1-5484)	1.00 (1.00-1.50)	1091 (846-8254)	0.11 (0.11-0.28)	916 (121-1180)	152 (48.1-183)	-	LAL-CL01
3.0	Day 0	Adults	3	15027 (9080-19904)	1.50 (1.50-1.50)	22030 (12796-27029)	0.13 (0.10-0.24)	136 (111-229)	25.8 (16.1-78.1)	-	LAL-CL01

Source: SYN201301（5.3.3.5.1）　9.5 項、LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）　10.2 項

$AUC_{0\text{-}last}$=area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable measurement; CL=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; N=maximum number of subjects analysed; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_c=central volume of distribution; V_z=apparent volume of distribution at terminal state.

Note: Pharmacokinetic parameters in Studies LAL-CL02 and LAL-CL03 were derived from population pharmacokinetic analyses.

a　Reported as AUC in population pharmacokinetic analyses.

表 2.7.2-20　　反復静脈内投与したときの血清中 SBC-102 の PK パラメータ

				Median (Range)							
Dose (mg/kg)	**Time**	**Popula-tion**	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL (mL/h/kg)**	**V_z (mL/kg)**	**V_c (mL/kg)**	**Study Number**
0.35 qw	Day 21	Adults	3	378.7 (330.0-655.2)	0.67 (0.67-0.67)	509.9 (493.7-756.5)	0.78 (0.07-2.05)	665.1 (461.7-699.7)	788.2 (47.98-1964)	-	LAL-CL01
1.0 qw	Day 21	Adults	3	1212 (814.3-5991)	1.25 (1.00-1.50)	1687 (1026-9198)	0.11 (0.08-0.14)	541.2 (108.7-973.8)	70.01 (21.66-118)	-	LAL-CL01
1.0 qow	Week 22	Adults, children	34	648.0 (276.0-1900)	1.00 (0.50-2.50)	1235 (464.0-2880)[a]	0.096 (0.011-0.285)	32.37 (13.06-60.92)	-	4.339 (0.649-10.39)	LAL-CL02
1.0 qow	Week 24	Adults	5	1110 (815-1780)	1.00 (0.38-1.00)	1683 (1310-2433)	0.258 (0.15-0.46)	592 (410-762)	164 (115-393)	-	LAL-CL04
1.0 qow	Week 52	Adults	4	1095 (628-1280)	0.50 (0.33-1.03)	1600 (1089-1873)	0.147 (0.09-0.22)	627 (533-916)	147 (89.4-173)	-	LAL-CL04
1.0 qow	Week 104	Adults	5	595 (498-1050)	1.50 (0.67-2.70)	1108 (991-1585)	0.212 (0.14-0.25)	900 (630-1003)	229 (164-343)	-	LAL-CL04
3.0 qw	Day 21	Adults	3	16080 (9616-29613)	1.80 (1.75-2.08)	22137 (16661-31437)	0.13 (0.09-0.16)	135.5 (95.43-180.0)	22.05 (18.27-34.97)	-	LAL-CL01
3.0 qow	Week 22	Infants	4	550.5 (260.0-987.0)	2.67 (1.00-3.08)	1066 (798.0-1820)[a]	0.146 (0.133-0.171)	18.26 (12.61-18.96)	-	3.824 (2.487-4.542)	LAL-CL03

表2.7.2-20　　反復静脈内投与したときの血清中SBC-102のPKパラメータ（続き）

				Median (Range)							
Dose (mg/kg)	**Time**	**Popula-tion**	**N**	**C_{max} (ng/mL)**	**T_{max} (h)**	**$AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**CL (mL/h/kg)**	**V_z (mL/kg)**	**V_c (mL/kg)**	**Study Number**
3.0 qow	Week 24	Adults	3	15600 (10800-32300)	2.00 (1.50-2.25)	27757 (19122-50785)	0.197 (0.20-0.25)	108 (59.1-157)	30.6 (21.6-44.6)	-	LAL-CL04
3.0 qow	Week 52	Adults	3	14600 (9730-29100)	1.50 (1.00-2.25)	21671 (17173-43768)	0.106 (0.10-0.21)	138 (68.5-175)	21.1 (20.5-26.3)	-	LAL-CL04
3.0 qow	Week 104	Adults	1	12700 (12700-12700)	2.17 (2.17-2.17)	18208 (18208-18208)	0.212 (0.21-0.21)	165 (165-165)	50.4 (50.4-50.4)	-	LAL-CL04

Source: LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）　10.2 項、SYN201301（5.3.3.5.1）　9.5 項、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　12.1.2 項

$AUC_{0\text{-}last}$=area under the concentration-time curve from time zero to last quantifiable measurement; CL=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; N=maximum number of subjects analysed; qow=once every other week; qw=once every week; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V_c=central volume of distribution; V_z=apparent volume of distribution at terminal state.

Note: Pharmacokinetic parameters in Studies LAL-CL02 and LAL-CL03 were derived from population pharmacokinetic analyses.

a　Reported as AUC in population pharmacokinetic analyses.

表 2.7.2-21　本剤又はプラセボを反復静脈内投与したときの PD／有効性パラメータ

				Mean (Standard Deviation) Percent Change from Baseline[a]							
Dose (mg/kg)	**Time**	**Popula-tion**	**N**	**ALT**	**AST**	**LDL-c**	**Triglycerides**	**HDL-c**	**Total Cholesterol**	**Non-HDL-c**	**Study Number**
0.35 qw	Day 28	Adults	3	-54.57 (25.850)	-37.43 (32.915)	+21.23 (19.390)	+39.97 (20.667)	+6.47 (15.401)	+41.03 (12.428)	-	LAL-CL01
0.35 qw	Day 52[b]	Adults	3	-18.90 (27.566)	-12.77 (23.301)	ND	ND	ND	ND	-	LAL-CL01
1.0 qw	Day 28	Adults	3	-29.07 (41.528)	-24.10 (21.300)	+69.27 (85.250)	+28.63 (42.077)	-7.90 (19.519)	+41.20 (52.764)	-	LAL-CL01
1.0 qw	Day 52[b]	Adults	3	-20.43 (14.060)	-9.70 (21.454)	-30.50 (6.702)	-18.20 (12.265)	+2.17 (5.764)	-20.10 (5.032)	-	LAL-CL01
1.0 qow SA	Week 4 (DB)	Adults and children	35	-46.596 (16.2946)	-39.826 (15.5777)	+3.884 (32.0506)	+5.593 (48.4255)	-0.398 (20.2147)	+3.383 (23.0329)	+3.723 (28.2133)	LAL-CL02
1.0 qow placebo	Week 4 (DB)	Adults and children	30	-2.269 (31.4460)	-3.874 (31.3085)	-3.484 (16.1810)	-5.711 (26.4229)	-4.630 (11.1363)	-3.676 (12.3150)	-3.772 (13.1722)	LAL-CL02
1.0 qow SA	Last DB[c] (Week 20)	Adults and children	36	-52.973 (16.2617)	-44.420 (20.4479)	-28.466 (22.3035)	-25.445 (29.5016)	+18.912 (16.4232)	-21.237 (16.0768)	-28.021 (18.5760)	LAL-CL02
1.0 qow placebo	Last DB[c] (Week 20)	Adults and children	30	-6.138 (26.7010)	-7.444 (25.9638)	-6.349 (12.9790)	-11.104 (28.8769)	-0.634 (12.4309)	-5.528 (10.6971)	-7.046 (10.9049)	LAL-CL02
1.0 qow SA/SA	Week 36 (OL)[d]	Adults and children	10	-50.513 (19.0203)	-38.730 (18.4217)	-44.062 (14.6593)	-30.635 (20.3690)	+22.845 (14.0467)	-31.701 (8.8870)	-41.601 (10.5393)	LAL-CL02
1.0 qow placebo /SA	Week 14 (OL)[d]	Adults and children	9	-46.481 (19.0908)	-38.688 (18.8122)	-25.074 (14.5576)	-19.474 (26.9621)	+25.953 (33.6126)	-9.061 (10.6102)	-24.901 (12.7070)	LAL-CL02

表 2.7.2-21　本剤又はプラセボを反復静脈内投与したときの PD／有効性パラメータ（続き）

				Mean (Standard Deviation) Percent Change from Baseline[a]							
Dose (mg/kg)	**Time**	**Popula-tion**	**N**	**ALT**	**AST**	**LDL-c**	**Triglycerides**	**HDL-c**	**Total Cholesterol**	**Non-HDL-c**	**Study Number**
1.0 qow	Week 12	Adults	5	-51.8 (14.5)	-35.2 (19.3)	-19.7 (24.1)	-26.2 (15.3)	+15.5 (4.7)	-17.5 (17.2)	-	LAL-CL04
1.0 qow	Week 24	Adults	5	-49.3 (9.5)	-31.4 (12.3)	-39.4 (8.4)	-16.8 (26.0)	+12.0 (15.0)	-28.5 (10.6)	-	LAL-CL04
1.0 qow	Week 52	Adults	5	-55.6 (8.4)	-42.5 (15.9)	-64.6 (11.0)	-47.1 (24.5)	+22.2 (17.9)	-42.3 (7.9)	-	LAL-CL04
1.0 qow	Week 104	Adults	5	-51.1 (20.2)	-14.6 (49.2)	-47.5 (6.2)	-21.02 (16.7)	+15.3 (13.1)	-27.3 (8.0)	-	LAL-CL04
3.0 qw	Day 28	Adults	3	-45.77 (20.857)	-33.90 (15.134)	+171.60 (177.039)	+136.83 (177.625)	-6.37 (13.246)	+127.73 (116.581)	-	LAL-CL01
3.0 qw	Day 52[b]	Adults	3	-19.63 (28.979)	-9.20 (23.177)	-13.10 (29.301)	-25.10 (42.349)	+35.57 (12.636)	-10.33 (21.825)	-	LAL-CL01
3.0 qow	Week 12	Adults	3	-53.4 (20.8)	-37.5 (16.8)	-38.6 (11.2)	-24.5 (17.4)	+11.8 (13.2)	-26.2 (11.7)	-	LAL-CL04
3.0 qow	Week 24	Adults	3	-62.8 (9.4)	-32.1 (48.6)	-55.4 (12.5)	-31.7 (28.9)	+22.6 (15.8)	-33.4 (6.9)	-	LAL-CL04
3.0 qow	Week 52	Adults	3	-58.1 (16.1)	-43.4 (16.6)	-54.9 (14.9)	-21.1 (42.4)	+38.5 (30.8)	-34.6 (14.7)	-	LAL-CL04

表 2.7.2-21　本剤又はプラセボを反復静脈内投与したときの PD／有効性パラメータ（続き）

				Mean (Standard Deviation) Percent Change from Baseline[a]							
Dose (mg/kg)	**Time**	**Popula-tion**	**N**	**ALT**	**AST**	**LDL-c**	**Triglycerides**	**HDL-c**	**Total Cholesterol**	**Non-HDL-c**	**Study Number**
3.0 qow	Week 104	Adults	3	-71.0 (5.0)	-53.9 (10.8)	-66.0 (7.5)	-51.2 (13.4)	+24.6 (41.4)	-48.1 (8.5)	-	LAL-CL04

Source: LAL-CL01 CSR（5.3.3.2.1）　Table 14.2.2.1、Table 14.2.3.2、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　10.2 項、10.3 項、LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Table 14.2.4.2、Table 14.2.5.2、Table 14.2.2.2 OL、Table 14.2.3.2 OL

The percentage changes from Baseline for serum lipids are derived from data measured in mg/dL.

ALT=alanine aminotransferase; AST=Aspartate aminotransferase; DB=double-blind; HDL-c=high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c=low-density lipoprotein cholesterol; N=maximum number of subjects analysed; ND=not determined; OL=open-label; qow=once every other week; qw=once every week; SA=sebelipase alpha.

a For Study LAL-CL04, changes from Study LAL-CL01 Baseline are presented.

b Day 52 corresponds to 31 days after last sebelipase alfa administration.

c Last measurement of the double-blind treatment period. Week 20 corresponds to last DB for all but 2 subjects in ALT measurements, 3 subjects in AST measurements, and 1 subject in all lipid measurements.

d At the open-label period, Week 14 of SA treatment in the placebo/SA group corresponds to Week 36 of SA treatment in the SA/SA group.

目次

2.7.3 臨床的有効性 11
2.7.3.1 背景及び概観 11
2.7.3.1.1 本剤の開発プログラム 11
2.7.3.1.2 有効性試験 15
2.7.3.1.2.1 主要な試験 15
2.7.3.1.2.1.1 LAL 欠損症の乳児を対象とした試験：LAL-CL03 試験（5.3.5.2.2） 15
2.7.3.1.2.1.2 LAL 欠損症の小児及び成人を対象とした試験：LAL-CL02 試験（5.3.5.1.1） 19
2.7.3.1.2.2 参考資料とした臨床試験 26
2.7.3.1.2.2.1 LAL 欠損症の成人を対象とした試験：LAL-CL01 試験（5.3.3.2.1） 26
2.7.3.1.2.2.2 LAL 欠損症の成人を対象とした試験：LAL-CL04 試験（5.3.5.2.1） 27
2.7.3.1.2.2.3 LAL 欠損症の乳児を対象とした自然史研究：LAL-1-NH01 試験（5.3.5.4.1） 28
2.7.3.1.3 統計解析方法 29
2.7.3.1.3.1 有効性評価項目 29
2.7.3.1.3.2 有効性の解析 29
2.7.3.1.3.2.1 LAL-CL03 試験 30
2.7.3.1.3.2.2 LAL-CL02 試験 31
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 32
2.7.3.2.1 LAL-CL03 試験：LAL 欠損症の乳児（添付資料番号：5.3.5.2.2） 32
2.7.3.2.2 LAL-CL02 試験：LAL 欠損症の小児及び成人（添付資料番号：5.3.5.1.1） 33
2.7.3.2.3 LAL-CL01 試験（添付資料番号：5.3.3.2.1）及び LAL-CL04 試験（添付資料番号：5.3.5.2.1）：LAL 欠損症の成人 35
2.7.3.2.4 LAL-1-NH01 試験：LAL 欠損症の乳児の自然史研究（添付資料番号：5.3.5.4.1） 36
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 38
2.7.3.3.1 試験対象集団 38
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 42
2.7.3.3.1.1.1 LAL-CL03 試験 43
2.7.3.3.1.1.2 LAL-CL02 試験 44
2.7.3.3.1.1.3 LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験 44

2.7.3.3.1.1.4 LAL-1-NH01 試験 45
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び基準値の特性 45
2.7.3.3.1.2.1 LAL-CL03 試験 46
2.7.3.3.1.2.2 LAL-CL02 試験 50
2.7.3.3.1.2.3 LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験 55
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.1 LAL-CL03 試験の有効性主要評価項目：乳児の生存率 56
2.7.3.3.2.2 肝機能検査値、肝脂肪量、肝臓容量及び肝臓の組織病理学的所見の改善の評価 58
2.7.3.3.2.2.1 ALT 及び AST の改善の評価 58
2.7.3.3.2.2.2 肝脂肪量、肝臓容量及び肝臓の組織学的所見の改善の評価 74
2.7.3.3.2.3 脂質異常症改善の評価 78
2.7.3.3.2.3.1 LDL-c の低下 79
2.7.3.3.2.3.2 HDL-c の上昇 83
2.7.3.3.2.3.3 トリグリセリドの低下 86
2.7.3.3.2.3.4 総コレステロールの低下 89
2.7.3.3.2.3.5 non-HDL-c の低下 91
2.7.3.3.2.3.6 LDL-c、HDL-c、トリグリセリド、総コレステロールの改善の継続：LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験 93
2.7.3.3.2.3.7 要約 94
2.7.3.3.2.4 成長及び体重増加の改善の評価 95
2.7.3.3.2.4.1 年齢別体重 95
2.7.3.3.2.4.2 年齢別身長 98
2.7.3.3.2.4.3 年齢別上腕周囲径、年齢別頭囲、年齢別 BMI、身長別体重 100
2.7.3.3.2.4.4 要約 100
2.7.3.3.2.5 炎症マーカーの評価 101
2.7.3.3.2.5.1 血清フェリチン 101
2.7.3.3.2.5.2 キトトリオシダーゼ 104
2.7.3.3.2.5.3 高感度 C 反応性蛋白（hsCRP） 105
2.7.3.3.2.5.4 要約 105
2.7.3.3.2.6 脾臓脂肪量及び脂肪容量の改善の評価 105
2.7.3.3.2.6.1 LAL-CL03 試験 105

2.7.3.3.2.6.2 LAL-CL02 試験 105
2.7.3.3.2.6.3 LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験 106
2.7.3.3.2.6.4 要約 106
2.7.3.3.2.7 乳児における血液学的パラメータの改善の評価 106
2.7.3.3.2.8 健康関連 QOL の評価 107
2.7.3.3.2.8.1 FACIT-Fatigue 質問票 107
2.7.3.3.2.8.2 CLDQ 107
2.7.3.3.2.8.3 SF-36 健康調査 107
2.7.3.3.2.8.4 PedsQL™質問票 108
2.7.3.3.2.8.5 Denver II 検査（デンバー式発達スクリーニング検査 II） 108
2.7.3.3.2.8.6 乳児の食事変化 108
2.7.3.3.2.8.7 要約 108
2.7.3.3.3 LAL-CL02 試験の部分集団における結果の比較 108
2.7.3.3.3.1 無作為化時の年齢 109
2.7.3.3.3.2 性別 109
2.7.3.3.3.3 人種及び民族性 109
2.7.3.3.3.3.1 日本人 110
2.7.3.3.3.4 ベースラインの肝臓容量 112
2.7.3.3.3.5 ベースラインの ALT 113
2.7.3.3.3.6 ベースラインの LDL-c 113
2.7.3.3.3.7 脂質低下薬の使用 114
2.7.3.3.3.8 肝硬変の生検による結果 116
2.7.3.3.3.9 LIPA の遺伝子型 117
2.7.3.4 推奨用量・用法に関する臨床情報の解析 119
2.7.3.4.1 推奨用量・用法の裏付けとなる臨床試験及び非臨床試験の概括 119
2.7.3.4.2 推奨用量・用法の裏付けとなる臨床薬理の概括 120
2.7.3.4.3 LAL 欠損症の乳児における用量・用法の影響 122
2.7.3.4.3.1 3 mg/kg 週 1 回投与への用量漸増 123
2.7.3.4.3.2 5 mg/kg 週 1 回投与への用量漸増 124
2.7.3.4.3.3 有効性に対する用量の影響 125
2.7.3.4.3.4 有効性に対する用法の影響 125
2.7.3.4.3.4.1 臨床的に安定している乳児における長期の隔週 1 回投与 125

2.7.3.4.3.4.2 注入速度による影響 126
2.7.3.4.4 小児及び成人の LAL 欠損症患者における用量・用法の影響 126
2.7.3.4.4.1 LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験 126
2.7.3.4.4.2 LAL-CL02 試験 127
2.7.3.4.4.2.1 注入速度による影響 127
2.7.3.4.5 要約 128
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 128
2.7.3.5.1 本剤投与後の効果の持続 128
2.7.3.5.1.1 LAL 欠損症の乳児における効果の持続 128
2.7.3.5.1.2 LAL 欠損症の小児及び成人における効果の持続 129
2.7.3.5.2 抗薬物抗体（ADA） 130
2.7.3.5.2.1 LAL 欠損症の乳児における抗 SBC-102 抗体の影響 130
2.7.3.5.2.1.1 抗 SBC-102 結合抗体 130
2.7.3.5.2.1.2 中和抗体 131
2.7.3.5.2.1.3 臨床反応に対する抗 SBC-102 抗体の影響 131
2.7.3.5.2.2 LAL 欠損症の小児及び成人における抗 SBC-102 抗体の影響 132
2.7.3.5.2.2.1 LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験 132
2.7.3.5.2.2.2 LAL-CL02 試験 132
2.7.3.5.3 要約 135
2.7.3.6 参考文献 136
2.7.3.7 付録 140

表目次

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験 12
表 2.7.3-2 主な選択基準及び除外基準 39
表 2.7.3-3 被験者の内訳（LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験） 43
表 2.7.3-4 死亡の被験者ごとの一覧（LAL-CL03 試験） 43
表 2.7.3-5 人口統計学的特性（LAL-CL01／LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-1-NH01 試験） 46
表 2.7.3-6 ベースラインの疾患特性（FAS、LAL-CL03 試験） 50
表 2.7.3-7 ベースラインの疾患特性（FAS、LAL-CL02 試験） 54
表 2.7.3-8 ALT の測定値及びベースラインからの変化量（PE 解析対象集団、LAL-CL03

試験） 60
表 2.7.3-9 AST の測定値及びベースラインからの変化量（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験） 66
表 2.7.3-10 二重盲検期の最終評価時の肝臓の組織病理学的所見のベースラインからの変化（肝生検データのある FAS、LAL-CL02 試験） 77
表 2.7.3-11 日本人 2 例の主要な人口統計学的特性及びベースライン特性（LAL-CL02 試験） 111
表 2.7.3-12 効果不十分による 3 mg/kg 週 1 回投与への用量漸増（LAL-CL03 試験） 124
表 2.7.3-13 生後 18、24、30 及び 36 ヵ月の生存率（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験） 128
表 2.7.3-14 投与群別の抗体陽性被験者（二重盲検期、FAS、LAL-CL02 試験） 133
表 2.7.3-15 抗体状況（陽性又は陰性）別の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） 134
表 2.7.3-16 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） 140
表 2.7.3-17 ALT 及び AST の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化（FAS、LAL-CL04 試験） 143
表 2.7.3-18 血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化（FAS、LAL-CL04 試験） 145
表 2.7.3-19 被験者ごとの血清脂質の LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験のベースラインからの変化（LAL-CL04 試験） 148

図目次

図 2.7.3-1 生後 12 ヵ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） 57
図 2.7.3-2 生後 12 ヵ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：治療を受けなかった被験者） 57
図 2.7.3-3 被験者ごとの ALT の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験） 60
図 2.7.3-4 二重盲検期に ALT が正常化した被験者の割合の経時的推移 （FAS、LAL-CL02 試験） 62
図 2.7.3-5 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（LAL-CL02 試験） 63
図 2.7.3-6 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 2.7.3-7 被験者ごとの AST の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験） 65
図 2.7.3-8 二重盲検期に AST が正常化した被験者の割合の経時的推移 （FAS、LAL-CL02

試験）.....67
図 2.7.3-9 被験者ごとの AST 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（LAL-CL02 試験）.....68
図 2.7.3-10 AST 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）］.....69
図 2.7.3-11 ALT 及び AST の平均値の経時的推移（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）....70
図 2.7.3-12 二重盲検期の最終評価時の肝臓容量のベースラインからの変化率（平均値±SE）（FAS、LAL-CL02 試験）.....75
図 2.7.3-13 被験者ごとの LDL-c の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）.....80
図 2.7.3-14 LDL-c のベースラインからの変化率（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］.....81
図 2.7.3-15 被験者ごとの LDL-c 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（LAL-CL02 試験）.....82
図 2.7.3-16 被験者ごとの HDL-c の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）.....84
図 2.7.3-17 HDL-c のベースラインからの変化率（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］.....85
図 2.7.3-18 被験者ごとの HDL-c 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（LAL-CL02 試験）.....86
図 2.7.3-19 被験者ごとのトリグリセリドの経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）.....87
図 2.7.3-20 トリグリセリドのベースラインからの変化率（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］.....88
図 2.7.3-21 被験者ごとの総コレステロールの経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）.....90
図 2.7.3-22 総コレステロールのベースラインからの変化率（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］.....91
図 2.7.3-23 non-HDL-c のベースラインからの変化率（平均値±SE）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］.....92
図 2.7.3-24 血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化率（平均値）の経時的推移（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）.....94
図 2.7.3-25 被験者ごとの年齢別体重の成長曲線（LAL-CL03 試験）.....96
図 2.7.3-26 被験者ごとの年齢別身長のパーセンタイル値の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）.....99
図 2.7.3-27 被験者ごとの血清フェリチンの経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）.....102
図 2.7.3-28 二重盲検期の最終評価時までの血清フェリチン（平均値±SE）の経時的推移

（FAS、LAL-CL02 試験）.....103
図 2.7.3-29 二重盲検期の最終評価時までの血清キトトリオシダーゼ（平均値±SE）の経時的推移（FAS、LAL-CL02 試験）.....104

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
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC_{cum}	Cumulative area under the plasma concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下累積面積
AUC_{ss}	Area under the concentration-time curve at steady-state	定常状態の血中濃度－時間曲線下面積
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	－
BSA	Body surface area	体表面積
CDC	Centres for Disease Control and Prevention	疾病対策予防センター
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire	－
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CSR	Clnical study report	総括報告書
DB	Double blind	二重盲検
DBS	Dried blood spot	乾燥血液スポット
EC	Ethics committee	倫理委員会
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	－
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	－
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GGT	Gamma glutamyl transferase	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HE（H&E）	Haematoxylin and eosin	ヘマトキシリン及びエオジン
HFA	Height-for-age	年齢別身長
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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
HRQOL	Health-Related Quality of Life	健康関連 QOL
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

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IMP	Investigational Medicinal Product	治験薬
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
LDH	Lactic Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LFA	Length-for-age	年齢別身長
LIPA	Gene encoding lysosomal acid lipase	LAL 遺伝子エンコード
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
MEGE	Multi-echo gradient echo	マルチエコーグラジエントエコー
MN	Multiples of normal	－
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
MRS	Magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴スペクトロスコピー
N/A	Not applicable	該当なし
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
non-HDL-c	Non-high-density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PBO	Placebo	プラセボ
PD	Pharmacodynamic	薬力学（的）
PE	Primary Efficacy Analysis	主要有効性
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QOL	Quality of life	生活の質
qow	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
SA	Sebalipase alfa	SBC-102
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SF-36	36 item Short Form Health Survey	SF-36 健康調査
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TFHN	Transfusion-free haemoglobin normalisation	輸血なしでのヘモグロビン正常化

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
WFA	Weight-for-age	年齢別体重
WHO	World Health Organisation	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 本剤の開発プログラム

本剤はライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症に対する長期酵素補充療法の薬剤として開発された遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼ（rhLAL）製剤である。現在のところ、この重篤で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。本剤は、LAL 欠損症を適応として開発された最初の酵素補充療法の薬剤である。

乳児を対象に実施した試験（LAL-CL03 試験）、並びに小児及び成人を対象に実施した試験（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。更に、成人を対象に実施した用量探索試験（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。臨床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。

「臨床的有効性」の概要には、以下の 3 つの試験の結果は含めなかった。

- LAL-2-NH01 試験：LAL 欠損症の小児及び成人を対象とした終了済みの観察試験であり、本疾患の主な臨床像と進行に関する特徴を明らかにする目的で実施された。
- LAL-CL06 試験：最近開始された単一群の第 2 相試験であり、生後 8 ヵ月超で、本剤を用いた現行の他試験で適格ではない被験者を対象とした。
- LAL-CL08 試験：最近開始された単一群の第 2 相試験であり、急速進行性の症状を有する乳児を対象とした。

LAL 欠損症患者に対する本剤の有効性を検討する試験の要約を表 2.7.3-1 に示す。各試験の概要は 2.7.3.1.2 項に示す。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験

試験番号 [進捗状況]	医療機関	デザイン	投与方法	試験の目的	対象集団（LAL欠損症）の特性	被験者数	投与期間	有効性評価項目
LAL-CL03 ［5.3.5.2.2］ [進行中、主要評価完了]	12 施設 [a]	第 2/3 相、非盲検、用量漸増試験	0.35 mg/kg から 1 mg/kg に用量漸増、3～5 mg/kg まで増量可、週 1 回点滴静脈内投与	有効性 安全性 PK	乳児（2 歳以下）	9 例	最長 208 週間	主要評価項目： 生後 12 ヵ月間生存した被験者の割合（生存率） 副次的評価項目： ·生後 18 及び 24 ヵ月間の生存率 ·成長の人体測定学パラメータ ·肝機能検査（AST、ALT） ·血清フェリチン ·血液学的パラメータ 探索的評価項目： ·肝機能検査（アルカリホスファターゼ、GGT、アルブミン、ビリルビン） ·血清脂質 ·肝腫大 ·脾腫 ·発達のマイルストーン

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験（続き）

試験番号 [進捗状況]	医療機関	デザイン	投与方法	試験の目的	対象集団（LAL欠損症）の特性	被験者数	投与期間	評価項目
LAL-CL02 ［5.3.5.1.1］ [二重盲検期完了、非盲検期進行中]	55 施設 [b]	第 3 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験、 その後、非盲検、継続試験	二重盲検期： 1 mg/kg 隔週 1 回点滴静脈内投与 非盲検期： 3 mg/kg まで増量可、隔週 1 回点滴静脈内投与	有効性 安全性 PK	小児及び成人（4 歳以上）	66 例 SBC-102 群 36 例 プラセボ群 30 例	二重盲検期：20 週間 非盲検期：最長 130 週間	主要評価項目： ·ALT の正常化 副次的評価項目： ·血清脂質（LDL-c、non-HDL-c、HDL-c、トリグリセリド） ·肝機能検査（AST） ·肝脂肪量 ·肝組織所見 ·肝臓容量 探索的評価項目： ·肝機能検査（GGT） ·脾臓容量、脾臓脂肪量 ·成長（小児患者） ·血清フェリチン、キトトリオシダーゼ
LAL-CL01 ［5.3.3.2.1］ [終了]	7 施設	第 1/2 相、単一群、非盲検、用量漸増試験	3 コホート（0.35、1、3 mg/kg）、週 1 回点滴静脈内投与	安全性 PK PD 健康関連指標	成人（18 歳以上）	9 例（各コホート 3 例）	4 週間	·肝機能検査（ALT、AST、GGT） ·血清脂質（総コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド） ·血清フェリチン、hsCRP ·健康関連指標

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験（続き）

試験番号 [進捗状況]	医療機関	デザイン	投与方法	試験の目的	対象集団（LAL 欠損症）の特性	被験者数	投与期間	評価項目
LAL-CL04 ［5.3.5.2.1］ [組入れ完了、進行中]	11 施設	第 2 相、単一群、非盲検、LAL-CL01 試験の継続試験	0.35、1 又は 3 mg/kg 週 1 回点滴静脈内投与を 4 週間、その後、1 又は 3 mg/kg 隔週 1 回点滴静脈内投与	長期有効性 長期安全性 忍容性 PK PD	成人（18 歳以上）	8 例	最長 156 週間	·肝臓容量、脾臓容量 ·肝脂肪量、脾臓脂肪量 ·肝機能検査（AST、ALT） ·血清脂質 ·急性相反応物質
LAL-1-NH01 ［5.3.5.4.1］ [終了]	18 施設	観察、非介入試験、レトロスペクティブ、自然史研究	投与なし	LAL 欠損症を有する乳児患者のチャートレビュー	乳児（2 歳以下）	35 例	N/A	·成長の人体測定学パラメータ ·各年齢（生後 12 ヵ月、18 ヵ月）の生存から死亡までの期間（生存期間）

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT=ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ、HDL=高比重リポ蛋白、HDL-c=高比重リポ蛋白コレステロール、hsCRP=高感度 C 反応性蛋白、LAL=ライソゾーム酸性リパーゼ、LDL=低比重リポ蛋白、LDL-c=低比重リポ蛋白コレステロール、N/A=該当なし、non-HDL-c=非高比重リポ蛋白コレステロール、PD=薬力学（的）、PK=薬物動態

a　転院した 3 施設を含む

b　転院した 6 施設を含む

2.7.3.1.2 有効性試験

2.7.3.1.2.1 主要な試験

2.7.3.1.2.1.1 LAL欠損症の乳児を対象とした試験：LAL-CL03 試験（5.3.5.2.2）

LAL-CL03 試験は、LAL 欠損症を有し、生後 6 ヵ月以内に成長障害又は他の急速進行性の症状を示す乳児を対象とした進行中の第 2/3 相、多施設共同、国際、単一群、非盲検、反復投与、用量漸増試験である。

本試験は、最長 3 週間のスクリーニング期、最長 4 年間の本剤投与期及び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 週 1 回の用量で開始し、2 回投与後に 1 mg/kg 週 1 回に増量した。LAL 欠損症に伴う異常が持続する場合には 3 mg/kg 週 1 回に増量し、更に、中和抗体の発現により LAL 欠損症に伴う異常が持続する場合には 5 mg/kg 週 1 回に増量可とした。

96 週間以上の長期投与を受けている被験者で 24 週間以上本剤の安定した用量が投与された被験者では、用量を変えず投与間隔を隔週 1 回とすることを考慮した。

目的

主要目的は、LAL 欠損症による成長障害を呈する患者を対象に生後 12 ヵ月間の生存率を指標として本剤の有効性を評価することとした。

副次的目的は以下とした。

- 本剤の安全性及び忍容性を評価する。
- 生後 12 ヵ月超の生存状況を指標として本剤の有効性を評価する。
- 本剤が成長パラメータに与える影響を評価する。
- 本剤が肝腫大、脾腫及び肝機能に与える影響を評価する。
- 本剤が血液学的パラメータに与える影響を評価する。
- 本剤静脈内投与の薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的は以下とした。

- 本剤が脂質パラメータに与える影響を評価する。
- 本剤が発達のマイルストーンに与える影響を評価する。

- LAL 欠損症の乳児における制限のない食事の忍容性に与える本剤の影響を評価する。
- 疾患関連のバイオマーカーを評価する。

試験デザインの設定根拠

有効性主要評価項目（生後 12 ヵ月間の生存率）の選択

本試験では、LAL 欠損症を有する乳児を対象とした本剤の長期有効性及び安全性を評価するよう計画した。

有効性主要評価項目は、生後 12 ヵ月間に生存した被験者の割合（生存率）とした。乳児期における LAL 欠損症は、生後 6 ヵ月以内に致死的となることが多いため（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases*）、生後 12 ヵ月間の生存状況は臨床的に意味のある効果の指標と考えられる。自然史研究である LAL-1-NH01 試験での結果から、LAL-1-NH01 試験の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 ヵ月（n=35）、「早期成長不良」の被験者で 3.46 ヵ月（n=26）であり［LAL-1-NH01 試験総括報告書（CSR） Table 9、Table 10］、生後 12 ヵ月間の生存年齢は 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）を受けた被験者及び「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、それぞれ 8.6 ヵ月（n=10）及び 3.0 ヵ月（n=21）であり、この結果からも、生後 12 ヵ月間の生存状況は乳児の生存における重要な改善の指標と考えられる。

有効性評価項目の設定根拠

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、肝機能障害、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。

LAL 欠損症の乳児に著しい障害を引き起こす、成長に対する影響を特定するため、複数の成長パラメータ（体重、身長、頭囲及び腕周囲など）の人体測定学的評価を行った。すべての成長パラメータを世界保健機関（WHO）の小児成長曲線［2 歳を超える被験者では疾病予防管理センター（CDC）の成長曲線］に基づき、年齢及び性別で標準化し、発達上適切な成長到達について解析した。消化管合併症及び吸収不良は、LAL 欠損症に伴う成長障害の重要な寄与因子である可能性があるため、長期間の本剤投与での被験者の栄養補給及び処方食への依存軽減についても評価した。

LAL 欠損症の治療が成功すれば、肝損傷、並びに LAL 欠損症の主要な臨床的特徴であり、早期死亡の重要な要因である進行性の肝機能障害が軽減すると考えられる。したがって、有効性の評価では、血清トランスアミナーゼ、並びに肝損傷及び肝機能障害との関連性が知られている標準的な他の臨床検査パラメータを測定した。また、これらの被験者で肝脾腫大を検出し、その程度を定量化する理学的検査及び腹部画像検査を行った。重篤な乳児の肝生検によるリスクを考慮し、LAL-CL03 試験ではベースライン時に肝生検は行わなかった。長期投与後の肝臓の組織像により、急速進行性の症状を示した乳児における本剤の効果について有用な情報が得られるため、治験実施計画書の改訂[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）では、探索的評価として 1 年以上の本剤投与後の生検評価（必要時に実施）が追加された。

本剤を長期的に投与した被験者の寿命が長くなる可能性を考慮し、急速進行性の症状を示した乳児では、生存した本剤投与患者の発達のマイルストーンについて評価することは重要であると考えられた。したがって、本試験では Denver II スクリーニング検査も行った。Denver II スクリーニング検査は、4 つの項目（個人－社会、微細運動－適応、言語及び粗大運動）で生後 1 ヵ月から 6 歳の小児の発達を評価する標準的な指標であり、評価者間及び検査－再検査のばらつきが良好であり（ほとんどの検査で回帰係数が 0.90 以上）、明らかな発達障害がない満期産小児のサンプルを基準としている（項目を満たした小児の 25%、50%、75%、90%の基準）（Frankenburg, 1992, *Pediatrics*）。

対照群の選択

LAL 欠損症の治療では、現在、安全又は有効な代替治療がないため、実薬対照は使用しなかった。

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、疾患に作用する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。

乳児における LAL 欠損症の症状は、医薬品規制調和国際会議（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、LAL 欠損症を有する乳児を対象にレトロスペクティブな自然史研究（LAL-1-NH01 試験）を実施した。主要なヒストリカルデータ（対照群）は、治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けておらず、生後 6 ヵ月以内に成長障害が確認された被験者（「早期成長不良」の被験者）とした。LAL-NH01 試験では、LAL 欠損症を発症した乳児の生存状況は予想どおり悪く、特に生後 6 ヵ月以内に「早期

成長不良」がみら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、このヒストリカルデータな対照と 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」の乳児の特定に同じ基準を用いた。

対象患者

LAL 欠損症を有し、生後 6 ヵ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乳児を対象とした。

- 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 週間を超えた小児で出生時体重の 5%を超える体重減少

乳児に発症した LAL 欠損症は、比較的急速に、一貫して発症、進行すると考えられていたが、疾患の進行があまり急速ではない被験者の LAL 欠損症が早期に診断される可能性が認識された。したがって、ヒストリカルな対照に照らした生存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／客観的に区別する臨床的特徴を特定することが重要であると考えられた。早発型成長障害は医学文献のレビューから有害な予後因子の可能性が示され、LAL 欠損症の乳児を対象としたその後の自然史研究（LAL-1-NH01 試験）で、急速進行性の症状の確実な予測因子として重要であることが確認された。LAL-1-NH01 試験では、生後 6 ヵ月以内に成長障害の基準を満たした乳児の部分集団が含まれた。これらの乳児の「早期成長不良」は、特に転帰不良及び早期死亡と関連していた。したがって、LAL-CL03 試験では試験に適格とする要件として、同一の「早期成長不良」の基準を用い、組み入れられた被験者が急速進行性の症状を有した場合に、有効な疾患修飾性治療を行わないと生後 12 ヵ月以内に死亡する可能性が高くなると考えられた。本剤の作用における投与初期にみられた結果、並びに緊急の医学的介入が必要な急速進行性の症状の他のエビデンスが認められる被験者は「早期成長不良」の基準を満たしていない可能性があるという治験責任医師による懸念を考慮し、治験実施計画書を改訂しこのような状況の被験者の組入れを可能にした（LAL-CL03 試験治験実施計画書　改訂[redacted]）。

生存状況の評価の解釈に交絡する可能性のある因子を最小限とするため、追加の措置を行った。造血幹細胞移植は完全な治療法であるとは考えられていない、又はそのような結果が確認され

ていないが、造血幹細胞移植及びその前治療は一部では実施され、LAL-CL03 試験の除外基準に含められた。重大な疾患があることが多い乳児では、生命を脅かす急性合併症を改善することが医学的に必要であるため、補助治療も認められた。補助治療の使用は、試験前及び試験期間中に慎重に報告が行われ、情報が収集された。これにより、これら治療の医学的要件、特に、診断後に乳児患者の管理に適用されることが多い栄養補給と輸血の必要性に対する本剤の影響を評価することができた。

2.7.3.1.2.1.2 LAL欠損症の小児及び成人を対象とした試験：LAL-CL02 試験（5.3.5.1.1）

LAL-CL02 試験は、LAL 欠損症の小児及び成人を対象とした進行中の第 3 相、多施設共同、国際、無作為化、プラセボ対照試験である。

本試験は、最長 6 週間のスクリーニング期、20 週間の二重盲検期、最長 130 週間の非盲検期、及び最終投与日から少なくとも 4 週間経過後の電話による追跡調査から構成された。

被験者は、無作為化時点での年齢（12 歳未満、12 歳以上）、スクリーニング期での平均アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）［基準値上限（ULN）の 3 倍未満、ULN の 3 倍以上）、脂質低下薬の使用の有無（あり、なし）によって層別化され、SBC-102 群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為に割付けられた。二重盲検期の期間中（0 週目～20 週目）は、本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週 1 回で点滴静脈内投与した。二重盲検期の期間中は、本剤の用量調節（増量又は減量）は禁止した。事前に定めた明らかな臨床的増悪の基準に合致する被験者は、本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与する非盲検投与への移行を可とした。二重盲検期を完了後、すべての被験者は本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与する非盲検投与を開始した。非盲検期の期間中は、臨床反応が不十分な場合は 3 mg/kg を隔週 1 回投与に増量可とし、忍容性が低い場合は 0.35 mg/kg を隔週 1 回投与に減量可とした。

目的

主要目的は、ALT の正常化を指標として本剤の有効性をプラセボと比較して確認することとした。

副次的目的は以下とした。

- 下記のパラメータに基づき、本剤の有効性をプラセボと比較して確認する。
  - ・LDL-c の低下
  - ・非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-c）の低下
  - ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の正常化

・トリグリセリドの低下
・高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-c）の上昇
・肝脂肪量の減少（測定を実施した被験者集団のみ）
・肝組織所見の改善（評価を実施した被験者集団のみ）
・肝臓容量の減少（評価を実施した被験者集団のみ）

- 本剤投与の安全性、忍容性、免疫原性を評価する。
- 本剤の PK を調べる。

探索的目的は以下とした。

- 本剤がマクロファージ活性化マーカー等の付加的有効性指標に及ぼす影響をプラセボと比較して評価する。
- 本剤が健康関連 QOL（HRQOL）に及ぼす影響をプラセボと比較して評価する。
- 本剤が小児被験者の成長に及ぼす影響をプラセボと比較して評価する。
- 本剤を 1 mg/kg の用量で隔週 1 回投与したときの臨床反応の持続性を非盲検継続投与期間で検討する。

試験デザインの根拠

有効性主要評価項目の選択：ALT の正常化

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。LAL 欠損症の有病率が著しく低く、事象発現までの時間のばらつきが大きい疾患を有する患者集団を対象とした事象逐次（event-driven）型の無作為化プラセボ対照試験では、多くの被験者数と長期の調査期間が必要となるため、このような試験の実施は現実的でないと判断された。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（NASH）及び B 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）含められている。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かったが、既存の組織学的情報が少なく、確立されたスコア化システムがないため、LAL 欠損症で可能ではないと判断された。これは、複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、血清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、階層的な統計解析法により一連の重要な有効性副次的評価項目とともに評価した。これは、この疾患スペクトラム全体で LAL 欠損症患者によくみられる臨床的に重要な異常の指標となる。

LAL-CL02 試験の有効性主要評価項目は ALT の正常化であり、二重盲検期の最終評価時に、ALT が、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 ULN を下回った被験者の割合と定義された。基質蓄積による肝障害の改善は、LAL 欠損症患者でみられた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 試験の有効性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要因に関して、臨床的に重要である。
- LAL 欠損症のより重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の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の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 2.2 項）。
- 他の慢性肝疾患（B 型及び C 型肝炎）に対する薬物の承認に用いられた重要な評価項目として、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。

固定の逐次解析法が行われた有効性評価項目の選択

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、稀な本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ことが確認され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り確認され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。2.7.3.1.3.2.2 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による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。

脂質異常症の治療

脂質代謝の制御における LAL の主要な役割は、何十年もの間研究されてきた（Goldstein, 1975, *J Biol Chem*）。LAL 欠損症では、トリグリセリド及びコレステロールエステルが、受容体を介した取込みによりこれらの基質を取り込む細胞のライソゾーム上に蓄積するだけでなく、LDL 粒子の代謝と関連した代謝経路全体を阻害する。コレステロールエステル代謝の著しい抑制のため、遊離コレステロールの産生が減少すると、3－ヒドロキシ－3－メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素の正常なフィードバック抑制に影響する可能性があり、コレステロール合成が亢進し、アポリポ蛋白 B 合成及び細胞膜の LDL 受容体がアップレギュレートされる（Bernstein, 2013, *J Hepatol*）。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 欠損症患者によくみられ、加速性アテローム性動脈硬化症を伴う（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*）。これらの脂質異常と加速性アテローム性動脈硬化症及び心血管系合併症の関連リスクは、広範な LAL 欠損症集団の罹患及び死亡に関与する可能性がある重要な臨床転帰である。脂質異常症に対する酵素補充療法の効果に加え、LDL 受容体陰性アテローム性動脈硬化症の動物モデルにおいて、LAL 酵素の投与は冠動脈及び大動脈のアテローム病変を抑制することが示された（Du, 2004, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*）。

そのため、複数の脂質パラメータを用いて脂質異常症の改善が評価された。LAL-CL02 試験では、階層的な逐次解析において、心血管系リスク低下、更に LAL 欠損症の脂質代謝における分子異常との近似の十分にバリデートされたサロゲート評価項目として、ALT の正常化の有効性主要評価項目の評価直後に LDL-c の低下を検討している。そのため、LDL-c は臨床的に重要なサロゲート評価項目であるだけでなく、効果的な基質減少及び正常な脂質代謝回復の重要な指標でもある。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減少させることの重要性が裏付けられている（Do, 2013, *Nat Genet*; Jørgensen, 2014, *New Engl J Med*; TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2014, *New 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。

肝臓容量、肝脂肪量、組織病理学的所見の改善

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）核磁気共鳴画像（MRI）法を用いた腹部画像により評価された。MEGE MRI は、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）患者の肝脂肪量を測定するために開発、利用され、脂質量の MRI 測定と脂肪変性の生検結果との良好な相関関係を示し、これらの患者に貯蔵されている脂質の直接的な指標となる（Kang, 2012, *Invest Radiol*; Yokoo, 2009, *Radiology*; Idilman, 2014, *Scand J Gastoenterol*）。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 週目は適宜行った。生検は 18 歳未満の被験者では適宜行った。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既存の重大な線維症を有しているかについても、不明であった。そのような背景があったが、NASH 治療の評価方法と同様に、治療後に線維症が悪化していないことを確認することが望ましいと考えられた（Sanyal, 2011, *Hepatology*）。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、組織病理学的所見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治療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、組織病理像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、形態学的な手法が選択された。生検検査の解釈の限界については、2.7.3.3.2.2.2 項で詳細に示す。

対照群の選択

LAL 欠損症の小児及び成人における本剤の有効性を検討する目的で、プラセボを対照とする試験デザインを用いた。LAL 欠損症以外の原因による脂肪肝の患者（NAFLT 及び NASH など）を対象とした臨床試験においては、実薬を投与されていない患者でも、綿密な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*）。本試験においては、疾患がよく特徴づけられた遺伝性、染色体劣性の先天性代謝異常であり、十分に定義された発症機序により、食事又は生活習慣の変化に影響される可能性が低い肝臓への基質（コレステロールエステル及びトリグリセリド）の蓄積に至ることから、大きなプラセボ効果が起こるとは考えにくいが、欠損している酵素の補充という LAL 欠損症の原因療法によって得られる臨床的ベネフィットの大きさと比較して、生活習慣の変化などの効果は小さいという仮定を裏付けるために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た：(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) 本試験では、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（投与前及び少なくとも投与 32 週目まで）も安定した用量での LAL 欠損症の他の治療の継続が認められている。

対象患者

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、一部の疾患症状及び／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。これらの問題には、プラセボ対照試験に非常に低年齢の小児を組み入れること、及びこの患者集団では 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などがあった。

肝臓の症状が本疾患の主な臨床像であるため、LAL-CL02 試験の被験者は、1 週間以上の間隔で得られた 2 回連続のスクリーニング測定で、ALT が ULN（検査を実施する中央検査機関の年

齢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より確認される肝機能障害を有していることが求められた。

投与期間

LAL-CL02 試験の試験デザインでは、20 週間の二重盲検期を含めた。LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験での投与開始後の速やかな投与効果より、本剤の ALT への影響は投与開始後 20 週間以内にみられることが示された。更に、自然史研究（LAL-2-NH01 試験）より、20 週間の二重盲検期に肝機能障害に関連した重大な疾患進行はないと考えられ、プラセボ対照の倫理的使用が支持された。

投与方法

二重盲検期の SBC-102 群の被験者、及び非盲検期のすべての被験者に、本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与した。得られている本試験の開始時での本剤の非臨床、臨床データに基づき、この投与量で肝障害や LAL 欠損症の他の症状の改善に十分であり、患者集団において概して安全で良好な忍容性を有すると考えられた。詳細は LAL-CL02 試験 CSR　8.4.4 項に示す。

層別化の使用

本試験の開始時点では、年齢因子が疾患の病型、進行速度及び投与効果に対してどのように影響するのか不明であった。そのため、投与群間における被験者の年齢分布の不均衡を避けるために、無作為化にあたっては年齢による層別化を採用した。更に、本剤投与への反応は、投与前に測定する ALT で示されるベースライン時点での肝障害の重症度及び併用される脂質低下薬に影響される可能性がある。これらの因子が有効性主要評価項目に与える交絡効果の可能性を最小限にするために、本試験では無作為化においてスクリーニング時点での平均 ALT 及び脂質低下薬の使用による層別化を採用した。本試験における層別化の目的は、投与群間で年齢 12 歳未満と以上、スクリーニング時点での ALT が ULN の 3 倍未満と以上、スクリーニング時点での脂質低下薬の使用の有無の被験者の比率をほぼ同程度とすることであった。

2.7.3.1.2.2　参考資料とした臨床試験

2.7.3.1.2.2.1　LAL欠損症の成人を対象とした試験：LAL-CL01 試験（5.3.3.2.1）

LAL-CL01 試験は、LAL 欠損症による肝機能障害の成人患者を対象とした終了済みのヒトでの最初の第 1/2 相、国際、非盲検、用量漸増試験であり、本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 及び 3 mg/kg の安全性、忍容性、PK 及び薬力学（PD）を評価した。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、4 週間の投与期、及び観察された投与効果の off-rate を評価するための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 3 つのコホートに分けられ、それぞれ本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 1 回、点滴静脈内投与された。

目的

主要目的は、LAL 欠損症による肝機能障害患者に本剤の 3 用量を漸増して週 1 回点滴静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価することとした。

副次的目的は、本剤を単回又は反復点滴静脈内投与したときの SBC-102 の PK（投与前、投与 0 日目及び 21 日目）を確認することとした。

探索的目的は以下とした。

- トランスアミナーゼ変化の発現時期、変化量、可逆性を検討する。
- 総コレステール、トリグリセリド、LDL-c、HDL-c 変化の発現時期、変化量、可逆性を検討する。
- ベースラインの健康関連指標［SF-36 健康調査（SF-36）スコア、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコア、Chronic Liver Disease Questionnaire（CLDQ）スコア］を用いて対照患者と比較した LAL 欠損症による肝機能障害患者の全般健康データを収集する。

試験デザインの根拠

対象患者

LAL 欠損症は主として小児にみられる疾患であるが、LAL-CL01 試験は本剤の初めての臨床試験であったため、臨床検査により LAL 活性の正常範囲（検査実施機関の正常範囲に基づく）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るように計画された。また、肝腫大及び／又は ALT 又は AST が ULN の 1.5 倍以上である患者を組み入れ、ULN の 3 倍を超える（スクリーニング時に 2 回以上）患者は組入れ不適格とした。

2.7.3.1.2.2.2 LAL欠損症の成人を対象とした試験：LAL-CL04 試験（5.3.5.2.1）

LAL-CL04 試験は、LAL-CL01 試験で 4 回の本剤投与を受けた LAL 欠損症による肝機能障害の成人患者を対象とした進行中の第 2 相、非盲検、継続試験である。

LAL-CL01 試験での追跡調査のすべての評価を終了後（試験デザインに従い、LAL-CL01 試験の最後の治験薬投与から 4 週間以上経過した被験者を組み入れ、観察された投与効果の off-rate を評価した）、LAL-CL04 試験の適格被験者に LAL-CL01 試験の 4 回目の投与時と同じ用量で週 1 回投与を開始した。開始用量で 4 回投与後、0.35 mg/kg 又は 1 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 1 mg/kg の隔週 1 回投与に、3 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 3 mg/kg の隔週 1 回投与に切替えた。その後の用量及び投与頻度は、各被験者でみられた安全性、忍容性及び／又は 12 週目以降の臨床反応に基づき変更可とした。本試験の観察期間は最長 3 年とした。

目的

主要目的は、LAL 欠損症による肝機能障害患者を対象に本剤の長期安全性及び忍容性を評価することとした。

副次的目的は以下とした。

- 本剤の長期有効性を評価する。
- 本剤反復点滴静脈内投与時の SBC-102 の PK を確認する。
- 本剤が PD バイオマーカーに与える影響を検討する。

探索的目的は以下とした。

- 本剤投与が HRQOL スコアに与える影響を検討する。
- 本剤隔週 1 回投与の許容性を評価する。
- 肝臓の組織学的評価を行う。

2.7.3.1.2.2.3 LAL欠損症の乳児を対象とした自然史研究：LAL-1-NH01 試験（5.3.5.4.1）

LAL-1-NH01 試験は、生後 2 年以内に LAL 欠損症を発症し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に LAL 欠損症と診断された患者を対象とした終了済みの多施設共同、国際、レトロスペクティブ、自然史研究である。

本試験では、適格患者 36 例が 6 ヵ国 18 施設で組み入れられた。医療機関は、44 ヵ国約 500 名の医師を対象とした実施可能性調査に対する回答に基づき選択した。適格患者の特定の人口統計学的データ及び臨床データを、臨床チャートレビューにより抽出し、解析に使用するため症例報告書に記入した。本試験に組み入れられた患者の来院又はプロスペクティブな評価は行わなかった。

目的

本試験の目的は以下とした。

- 生後 2 年以内に発症した患者の生存状況及び LAL 欠損症の臨床過程における主要な性質を特定する。
- 本試験の結果を、LAL 欠損症を有する乳児における酵素補充療法の有効性評価試験（LAL-CL03 試験、2.7.3.1.2.1.1 項）のヒストリカルな対照として用いる。

2.7.3.1.3 統計解析方法

主要な試験 2 試験の統計解析方法を 2.7.3.1.3.2.1 項及び 2.7.3.1.3.2.2 項に要約する。「治験薬を用いた試験」4 試験の詳細は、「臨床的有効性」、個々の試験の統計解析計画書に示している（LAL-CL03 試験 CSR　8.7.1 項、LAL-CL02 試験統計解析計画書、LAL-CL01 試験統計解析計画書、LAL-CL04 試験統計解析計画書）。

2.7.3.1.3.1 有効性評価項目

LAL 欠損症を有する乳児では、本剤の有効性は生存状況及び成長パラメータの改善を指標として評価した。また、乳児、小児及び成人患者では、肝トランスアミナーゼの正常化及び／又は改善、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）を指標とした。更に、肝脂肪量及び肝臓容量の減少、肝臓の組織病理学的所見の改善を指標として評価した。LAL 欠損症患者の健康関連指標（SF-36、FACIT-Fatigue、CLDQ）を用いて可能性のある治療効果を検討した。

複数の試験で評価された評価項目［生存状況、肝機能パラメータ（血清トランスアミナーゼ、肝脂肪量、肝臓容量、肝臓の組織病理学的所見）、血清脂質、成長、炎症、脾臓脂肪量、脾臓容量、健康関連指標］を用いて、試験間の結果を比較した。その他の評価項目の結果は各試験での報告に示している。

2.7.3.1.3.2 有効性の解析

個々の試験の有効性データは、「治験薬を用いた試験」で検討した試験デザイン、対象集団、投与量が異なるため、各試験の有効性データの併合解析は行わず、個々の試験の有効性データの要約を示した。本報告で示した有効性評価の解析については、試験間の差に関する標準的な統計学的検定は行わず、主に記述統計量の検討を行った。個々の試験データの表及び一覧は各試験の CSR に示している（LAL-CL02 試験 CSR、LAL-CL01 試験 CSR、LAL-CL04 試験 CSR、LAL-CL03 試験 CSR、LAL-1-NH01 試験 CSR）。

「臨床的有効性」には、主に以下のデータを含めた。

- 個々の試験データを用い、有効性の結果の記述的な比較を行った。一部の試験では、本剤投与の結果を、プラセボ投与の結果又は疾患の自然史研究による予測値と比較した。
- 効果の持続（評価可能な長期のデータを有する被験者）
- 用量反応データの記述統計量（投与効果が評価可能なデータを含む）
- LAL-CL02 試験の部分集団解析による性別、年齢、人種及びベースラインの疾患特性の本剤の有効性への影響の検討

2.7.3.1.3.2.1 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 ヵ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 ヵ月間の生存率とし、Clopper-Pearson 法（Clopper, 1934, *Biometrika*）により生存率と正確な 95%信頼区間（CI）を算出した。相補性解析として、出生から生後 12 ヵ月及び本剤初回投与時から生後 12 ヵ月までのカプラン・マイヤー生存曲線を示し、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。

生後 18 ヵ月間及び 24 ヵ月間の生存率について有効性主要評価項目と同様の解析を実施した。

生存率及び死亡時年齢の中央値は、文献報告での生存率及び死亡時年齢と比較し、類似した患者集団の LAL-1-NH01 試験（自然史研究）のデータとあわせて検討した。

成長の人体測定学パラメータは、WHO の方法に従い年齢及び性別で標準化し、WHO 成長曲線を用い、各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を要約した。人体測定学パラメータのベースラインからの変化量を連続データとして表で示した。低体重（underweight）［年齢別標準体重の中央値から 2 標準偏差（SD）超、低い］、萎縮（stunting）（年齢別標準身長の中央値から 2SD 超、低い）、衰弱（wasting）（身長別標準体重の中央値から 2SD 超、低い）に該当した被験者の割合を評価時点ごとに表で示した。また、在胎期間が 37 週未満で生後 12 ヵ月未満の早産児の場合、成長の人体測定学パラメータ及び年齢を補正した。

AST、ALT 及び血清フェリチンのベースラインからの変化量及び変化率を、評価時点ごとに表で示した。有効性探索的評価項目［アルカリホスファターゼ、ガンマ-グルタミルトランスフェ

ラーゼ（GGT）、アルブミン、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総ビリルビン、肝臓及び脾臓サイズ、肝臓及び脾臓容量、肝腫大及び／又は脾腫、血小板数、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、HDL-c、LDL-c）］の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率も評価時点ごとに表で示した。

2.7.3.1.3.2.2 LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験の有効性評価の主要解析対象集団は、無作為化され治験薬（本剤又はプラセボ）を 1 回以上投与された被験者と定義された最大の解析対象集団（FAS）とした。

有効性主要評価項目は、二重盲検期の最終評価時（20 週目又は二重盲検期に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。フィッシャーの正確確率検定を用いて有意水準 0.05 で、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、以下のとおり固定されたシークエンスで行った。

検定により有意水準 0.05 で統計学的に有意の場合に、次の仮説検定で有意水準 0.05 で有意性を検定する。シークエンスの特定の時点で、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、統計学的有意と判断する残りの検定は行わない。

以下の有効性副次的評価項目について、仮説検定のシークエンスにより 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）（ウィ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）（ウィ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（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）被験者の割合（フィッシャーの直接確率検定）
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）（ウィ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）（ウィ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肝脂肪量の減少（ベースラインからの変化率）（ウィルコクソン順位和検定）
7. 肝臓の組織病理学的所見（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がみられた被験者の割合（フィッシャーの直接確率検定）
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）（ウィルコクソン順位和検定）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 LAL-CL03 試験：LAL欠損症の乳児（添付資料番号：5.3.5.2.2）

試験デザイン：

LAL-CL03 試験は、LAL 欠損症を有し、生後 6 ヵ月以内の成長障害又は他の急速進行性の症状を示す乳児を対象とした進行中の第 2/3 相、多施設共同、国際、単一群、非盲検、反復投与、用量漸増試験である（2.7.3.1.2.1.1 項）。

対象：

LAL 欠損症を有し、生後 6 ヵ月以内の成長障害又は他の急速進行性の症状を示す乳児

ヒストリカルデータ（対照群）として LAL-1-NH01 試験と LAL-CL03 試験とを比較するため、乳児の初期の成長障害について類似した基準を用いた（2.7.3.1.2.1.1 項）。

有効性の結果：

LAL-CL03 試験で治験薬投与を受けた 9 例の乳児は、男性 5 例（56%）、女性 4 例（44%）であり、初回投与時の年齢の中央値は 3.0 ヵ月（範囲 1.1～5.8 ヵ月）であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.1.2）。

生存状況：

本剤投与により、臨床的に意味のある生存率の改善を示した。9 例における生後 12 ヵ月間の生存率（95%CI）は 67%（29.93%、92.51%）であり（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.1.1）、生後 12 ヵ月間生存した被験者 6 例の最終評価時での年齢範囲は 12.0～42.2 ヵ月であった（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.6.2）。死亡した 3 例の死亡時年齢の範囲は 2.8～4.3 ヵ月であり、疾患進行に関連する合併症（2 例）又は治験に関連しない手順（1 例）による死亡であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.2.5）。更に、データカットオフ時点より後の時点（[redacted] 年 [redacted] 月）で、1 例が生後 15 ヵ月で死亡した（2.7.4 の 7.3.1 項参照）。

成長への影響：

生存した被験者全 6 例に成長の改善が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.3）。ベースラインと比較して、年齢別体重の主な基準点が最終評価時に 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、5 つ改善が 1 例であった。その他の成長パラメータ（年齢別身長、年齢別上腕周囲径、年齢別頭囲及び身長別体重）も同様に、ベースラインと比較して最終評価時で改善がみられた（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.3）。

ベースラインで低体重（underweight）、萎縮（stunting）及び衰弱（wasting）の定義に該当した被験者の割合は、それぞれ 25%（2/8 例）、50%（4/8 例）及び 25%（2/8 例）であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.4）。48 週目までデータが得られた 4 例のうち 1 例（25%）のみが萎縮の基準に該当し、衰弱及び低体重の基準に該当した被験者はいなかった。

発達のマイルストーン：

Denver II による評価では、24 週間以上本剤投与を受けた被験者で主に「正常」であった。言語及び粗大運動で「疑問」であった被験者は数例であり、すべての評価時のいずれの領域でも「異常」であった被験者はいなかった。

血清トランスアミナーゼへの影響：

肝臓障害のバイオマーカーの変化により評価した結果、生存した被験者全 6 例で肝臓パラメータが改善した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.5、Table 14.2.2.6）。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、既に AST 又は ALT の減少が認められた。AST（n=6）のベースラインからの変化量の中央値は -43.0 U/L、ALT（n=7）の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 回に増量して 2 週間経過した 4 週目には、AST 又は ALT は更に減少し、AST（n=4）のベースラインからの変化量の中央値は-55.5 U/L、ALT（n=5）のベースラインからの変化量の中央値は-33.0 U/L であった。その後、AST 又は ALT は安定した値を維持した。6 例のうちベースライン時に AST 高値がみられた 4 例及びベースライン時に ALT 高値がみられた 4 例において、AST 又は ALT は 1～5 週目に正常化した。3 例でデータカットオフ日の直前に AST 又は ALT の一時的な増加がみられたが、これは週 1 回投与から隔週 1 回投与への切替え（1 例）、高度のウイルス感染（1 例）及び胆石検査陽性（1 例）によるものと考えられた。その他の AST 又は ALT が正常化した被験者では、データカットオフ時点までに AST 又は ALT は正常範囲又は正常範囲付近で安定していた。

血清フェリチンへの影響：

血清フェリチンは、生存した被験者全 6 例で速やかに減少した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.7.1、Table 14.2.2.7.2、Table 14.3.5.2）。血清フェリチンの変化量の中央値は、1 週目に（n=4）-122.0 µg/L、6 週目に（n=3）-296.3 µg/L であった。ベースライン時に血清フェリチン高値がみられた全 4 例において、フェリチンは 1～13 週目に正常化した。ベースラインの血清フェリチンが高い被験者ほど正常化が遅かった。

血液学的パラメータへの影響：

LAL 欠損症に関連する血液学的異常は本剤投与により改善した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.3、Table 14.3.5.4）。生存した被験者の 83.3%（5/6 例）は、短期 TFHN（輸血なしでのヘモグロビン正常化）を達成し、そのうち 3 例はベースライン時にヘモグロビン低値が認められた被験者であった。カプラン・マイヤー推定値に基づく短期 TFHN に達するまでの期間の中央値は 4.6 ヵ月であり、95%CI の下限は 0.2 ヵ月（CI の上限は算出できず）であった。生存した被験者 6 例のうち 2 例（33.3%）が、6 週目から最終評価時で早期 TFHN の維持を達成した。

結論：

LAL 欠損症の乳児では、LAL-1-NH01 試験における本剤を投与しなかった早期成長不良のヒストリカルデータ（対照群）と比較して、生存率は本剤投与により有意に改善した（2.7.3.2.4 項）。成長（年齢別体重）、肝臓障害のバイオマーカー、肝脾腫大、血液学的異常、及び脂質プロファイルを含む LAL 欠損症の生命を脅かす全身性の症状は、本剤投与により臨床的に意味のある改善を示した（2.7.3.3.2.2、2.7.3.3.2.6.1、2.7.3.3.2.3 項）。

2.7.3.2.2　LAL-CL02 試験：LAL欠損症の小児及び成人（添付資料番号：5.3.5.1.1）

試験デザイン：

LAL-CL02 試験は、LAL 欠損症の小児及び成人を対象とした進行中の第 3 相、多施設共同、国際、無作為化、プラセボ対照試験である。ALT が ULN（年齢別及び性別の正常範囲に基づく）の 1.5 倍以上である被験者を組み入れた（2.7.3.1.2.1.2 項）。

対象：

同意取得時点で 4 歳以上であり、ALT が ULN の 1.5 倍以上である LAL 欠損症の小児及び成人

有効性の結果：

LAL-CL02 試験では 66 例が組み入れられ、36 例が SBC-102 群に、30 例がプラセボ群に割付けられた（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.1.1）。被験者集団の年齢は若年が多く、無作為化時の全体の年齢の平均値は 16.1 歳、中央値は 13.0 歳、範囲は 4～58 歳であった。性別は男性及び女性が各 33 例（50%）であり、人種では大部分が白人（83%）であった。

FAS の二重盲検期の固定の逐次法による有効性の主要評価項目（ALT の正常化）及び有効性副次的評価項目

の結果を表 2.7.3-16 に示す。

有効性主要評価項目：

1. ALT の正常化

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%（11/36 例）、プラセボ群で 7%（2/30 例）であり、プラセボ群に比べ SBC-102 群の方が高く、投与群間の差は 24%であり、統計学的に有意であった（p=0.0271）。投与開始後、SBC-102 群のすべての被験者で ALT が速やかに減少し、二重盲検期の最終評価時に SBC-102 群ではベースラインから 53%減少、プラセボ群では 6%減少した。

有効性副次的評価項目：

2. LDL-c の低下

二重盲検期の最終評価時の LDL-c のベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-28.42%、プラセボ群で-6.25%であり、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べ大きく低下した。投与群間の差は 22.17%であり、統計学的な有意差がみられた（p<0.0001）。

3. non-HDL-c の低下

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変化率の平均値は、SBC-102 群で-27.97%、プラセボ群で-6.94%であり、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べ大きく低下した。投与群間の差は 21.04%であり、統計学的な有意差がみられた（p<0.0001）。

4. AST の正常化

二重盲検期の最終評価時に AST が正常化した被験者の割合は、SBC-102 群で 42%（15/36 例）、プラセボ群で 3%（1/29 例）であり、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べ高く、投与群間の差は 39%であり、統計学的に有意であった（p=0.0003）。二重盲検期の最終評価時の AST のベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-44%、プラセボ群で-7%であった。

5. トリグリセリドの低下

二重盲検期の最終評価時のトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-25.45%、プラセボ群で-11.14%であり、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べ大きく低下した。投与群間の差は 14.30%であり、統計学的な有意差がみられた（p=0.0375）。

6. HDL-c の上昇

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の平均値は、SBC-102 群で 19.57%、プラセボ群で-0.29%であり、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、SBC-102 群では上昇した。投与群間の差は 19.86%であり、統計学的な有意差がみられた（p<0.0001）。

7. 肝脂肪量の減少

二重盲検期の最終評価時の肝脂肪量のベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-31.98%、プラセボ群で-4.21%であり、SBC-102 群の方が大きく減少した。投与群間の差は 27.77%であり、統計学的な有意差がみられた（p<0.0001）。

8. 肝臓の組織病理学的所見の改善

二重盲検期の最終評価時に肝臓の組織病理学的所見（morphometry による脂肪変性）に改善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、SBC-102 群の方が高かった。投与群間の差は 23%であり、統計学的な有意差はみられなかった。統計学的な有意差はみられなかった理由から、これ以降の有効性副次的評価項目の正式な仮説検定は行わなかった。

9. 肝臓容量の減少

二重盲検期の最終評価時の肝臓容量の変化率の平均値は、SBC-102 群で-10.28%、プラセボ群で-2.66%であり、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べ大きく減少した。投与群間の差は 7.62%であった。あらかじめ計画した固定されたシークエンスの手順により、本項目の正式な統計解析は行わなかった。

反応のパターンは二重盲検期で SBC-102 群であった被験者とプラセボ群で本剤投与に切替えた被験者で類似しており、本剤を投与した被験者でみられる本剤の明らかな治療効果は一貫していた。二重盲検期で SBC-102 群であった被験者での本剤の明らかな治療効果は非盲検期も長期間持続した。更に、本剤の一貫した有効性は部分集団解析でもみられた（2.7.3.3.3 項）。

SBC-102 群 36 例のうち 2 例は日本人であった。

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。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（2.7.3.3.3 項）。

結論：

血清トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）の正常化、脂質異常症の改善（LDL-c、non-HDL-c 及びトリグリセリドの低下、HDL-c の上昇）、MRI による肝脂肪量の減少などの疾患に関連する異常の改善について、本剤投与はプラセボ投与に比べ統計学的に有意な効果を示した。また、20 週間の二重盲検期での本剤投与により肝臓容量の減少がみられた。

2.7.3.2.3 LAL-CL01 試験（添付資料番号：5.3.3.2.1）及びLAL-CL04 試験（添付資料番号：5.3.5.2.1）：LAL欠損症の成人

試験デザイン：

LAL-CL01 試験は、LAL 欠損症による肝不全の成人患者を対象とした終了済みのヒトで最初の第 1/2 相、国際共同、非盲検、用量漸増試験であり、本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 及び 3 mg/kg の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価した（2.7.3.1.2.2.1 項）。

LAL-CL04 試験は、LAL-CL01 試験で 4 回の本剤投与を受けた成人を対象とした進行中の第 2 相、非盲検、継続試験であり、本剤 1 mg/kg 及び 3 mg/kg 隔週 1 回投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価した（2.7.3.1.2.2.2 項）。

対象：

18 歳以上 65 歳以下であり、肝機能の異常（肝腫大、AST 又は ALT が ULN の 1.5 倍以上）を有する LAL 欠損症の成人

有効性の結果：

9 例（各コホート 3 例）が組み入れられ、全 9 例が LAL-CL01 試験を終了した。LAL-CL01 試験を終了した 9 例のうち肝疾患が悪化した不適格被験者 1 例を除く 8 例が継続試験（LAL-CL04 試験）に移行した（2.7.3.3.1.1.3 項）。LAL-CL01 試験の年齢の平均値±SD は 32 ± 11 歳、範囲は 19～45 歳であった。多くの被験者は男性（67%）であり、人種ではすべての被験者で白人であった（LAL-CL01 試験 CSR　Table 14.1.3.1）。

肝臓容量及び肝脂肪量：

LAL-CL04 試験では、本剤投与後、肝臓容量は 10 週目及び 12 週目に減少し、更に最終評価時（104 週目）に改善した。肝臓容量のベースラインからの変化量の平均値は、10 週目及び 12 週目（n=8）に-0.096 MN、104 週目に-0.177 MN（n=5）であった（LAL-CL04 試験 CSR　in-text Table 8）。

LAL-CL04 試験では、本剤投与後、MEGE MRI により評価された肝脂肪量は減少し、更に最終評価時（104 週目）に改善した。肝脂肪量のベースラインからの変化率の平均値は、10 週目及び 12 週目（n=5）で-30%、104 週目に-39%（n=2）であった（LAL-CL04 試験 CSR　in-text Table 9）。^{1}H-核磁気共鳴スペクトロスコピー

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

（MRS）による肝脂肪量のデータが得られた被験者は 2 例のみであった（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.6.2.2）。

肝機能検査値：

LAL-CL01 試験では、本剤投与後、AST 及び ALT は速やかに減少した（LAL-CL01 試験 CSR　Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2）。LAL-CL01 試験と LAL-CL04 試験の間隔は 9～28 週間の範囲であり、LAL-CL04 試験のベースラインの AST 及び ALT は LAL-CL01 試験の投与終了時に比べ増加した。LAL-CL04 試験での本剤投与後、AST 及び ALT は速やかに減少した（表 2.7.3-17）。AST 及び ALT の改善は週 1 回投与から隔週 1 回投与への変更後も維持された。104 週目の AST の変化率は-28%、変化量は-41 U/L、ALT の変化率は-58%、変化量は-35 U/L であり、32～104 週目の AST 及び ALT の平均値は正常範囲内であった。LAL-CL04 試験の両コホートで同様に AST 及び ALT の減少がみられた。

LAL-CL04 試験では、ALT はベースライン時に 8 例中 5 例（63%）で ULN を超え、いずれも投与期間中に正常化した（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.4.1）。25 週目に ALT が ULN を超えた被験者はいなかった。AST はベースライン時に 8 例中 4 例（50%）で ULN を超え、104 週目では測定値が得られた 6 例中 5 例（83%）が正常化した。

LAL-CL04 試験では、本剤投与後、GGT 及びアルカリホスファターゼが減少した（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.4.2.1.1）。GGT の平均値はベースラインの 54 U/L から 104 週目に 23 U/L に減少、アルカリホスファターゼの平均値はベースラインの 91 U/L から 104 週目に 66 U/L に減少した。

血清脂質：

LAL-CL01 試験で本剤が 4 回投与された後、LDL 及びトリグリセリドは上昇したが、投与中止後速やかに回復した（図 2.7.3-24）。これは病理上蓄積した脂質が放出するためであり、LAL-CL04 試験でも 4 週目に総コレステロール及び LDL の上昇が認められた。一過性の脂質上昇に関連する有害事象の報告はなかった。本剤の継続投与により LDL 及びトリグリセリドの平均値は、12 週目にはベースラインを下回る値に低下し、隔週 1 回投与により 104 週目までその値を維持した（表 2.7.3-18）。104 週目の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化率の平均値は、LDL が-54%、総コレステロールが-34%、トリグリセリドが-31%、HDL が 18%であった。また、LAL-CL04 試験の本剤投与開始から約 6 ヵ月後の 1 週投与後の検体には、LAL-CL01 試験の 4 回投与後にみられたような血清脂質の上昇は認められなかった。

血清フェリチン及び高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）：

血清フェリチンの平均値は、LAL-CL01 試験のベースライン時に 227 µg/L であったが、LAL-CL04 試験の 104 週目には 139 µg/L に減少した（p=0.0313）。hsCRP の平均値は、LAL-CL01 試験のベースライン時に 0.23 mg/dL（2.3 mg/L）であったが、LAL-CL04 試験の 104 週目には 0.11 mg/dL（1.1 mg/L）に減少した（p=0.1563）（LAL-CL04 試験 CSR　in-text Table 15）。

肝臓の組織病理学的所見：

LAL-CL04 試験では、肝生検による治験薬投与後の病理学的データが 2 例で得られた。被験者数が極めて少ないため、結論に至るには注意が必要であるが、2 例とも本剤投与による肝臓の脂肪量及び線維症の減少が認められた（LAL-CL04 試験 CSR　Appendix 16.2.6）。

結論：

LAL 欠損症の成人患者において、血清トランスアミナーゼ、肝臓容量及び肝脂肪量、組織学的評価、脂質異常症、炎症の顕著な改善が認められ、本剤による酵素置換療法の有益な効果は 104 週目まで維持された。

2.7.3.2.4　LAL-1-NH01 試験：LAL欠損症の乳児の自然史研究（添付資料番号：5.3.5.4.1）

試験デザイン：

LAL-1-NH01 試験は、生後 2 年以内に LAL 欠損症を発症し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に LAL 欠損症と診断された患者を対象とした終了済みの多施設共同、国際、レトロスペクティブ、自然史研究である（2.7.3.1.2.2.3 項）。

対象：

LAL 欠損症の乳児（生後 2 年以内）

生後 6 ヵ月以内に「早期成長不良」で治療（造血幹細胞移植、酵素補充療法）を受けなかった被験者の部分集団における LAL 欠損症の状態及び進行を確認した。この部分集団は LAL-CL03 試験の選択基準とほぼ一致

する成長不良の基準を用いて定義され、LAL-CL03 試験でヒストリカルな対照として用い、本剤を投与された被験者のデータの解釈を助けた。解析対象集団は 2.7.3.3 項に示す。

有効性の結果：

人口統計学的特性及びベースライン特性：

36 例の被験者について、レトロスペクティブなチャートレビューを行った。本試験（LAL-1-NH01）をヒストリカルな対照として用いる LAL-CL03 試験で本剤投与を受けている 1 例を解析から除外し、適格被験者 35 例のデータを解析した。全 35 例のうち、組入れ時に生存した被験者はいなかった。レビューされたチャート報告の期間の平均値は 7.3 ヵ月、範囲は 1.4～46.3 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 3）。

適格被験者は主に白人（48.6%）であり、性別は男性が 19 例（54.3%）、女性が 16 例（45.7%）であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Table 2）。症状発現時の年齢は、適格被験者 35 例のうち 15 例（42.9%）で生後 1 ヵ月未満、29 例で生後 3 ヵ月未満であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Table 4）。初回発現時又は発現直後に嘔吐及び下痢が多く報告され、嘔吐及び下痢の初回発現時の年齢の中央値はそれぞれ 0.96 ヵ月及び 1.1 ヵ月であった。大部分の被験者で、肝機能検査値の異常（AST、ALT、GGT、総ビリルビン）が生後数ヵ月以内に認められた。肝機能検査値異常の初回発現時の年齢の中央値は、2.18 ヵ月であった。症状発現から診断までの期間は短く、中央値は 1.3 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 3）。

LAL 欠損症の診断は、34 例では LAL 酵素活性検査、12 例では LIPA 遺伝変異検査により行われた（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 1）。測定可能であった被験者で、小児及び成人の LAL 欠損症に多くみられる common mutation を有する被験者はいなかった。

35 例のうち 10 例（28.6%）で造血幹細胞移植を受け、造血幹細胞移植の施行時年齢の中央値は 5.45 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 37）。補助介在治療を受けた被験者は 35 例のうち 33 例（94.3%）であり、最も頻度の高かった補助介在治療は栄養補給（25 例、71.4%）及び輸血（22 例、62.9%）であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 36）。

生存状況：

35 例のうち 19 例（54.3%）が生後 4 ヵ月以内に死亡し、31 例（88.6%）が生後 9 ヵ月以内に死亡した（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 40）。死亡時年齢の中央値は 3.71 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Table 9）。造血幹細胞移植（1 例は造血幹細胞移植及び肝移植）を受けた被験者のうち 4 例以外の全被験者は、生後 9 ヵ月以内に死亡した（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Figure 6）。全適格被験者での生後 12 ヵ月の生存率のカプラン・マイヤー推定値（95%CI）は 0.114（0.009、0.220）であった。「早期成長不良」で造血幹細胞移植又は肝移植を受けない被験者 21 例の生存状況は極めて乏しく、死亡時年齢の中央値は 3.0 ヵ月、範囲は 1.4～7.1 ヵ月であった。生後 12 ヵ月の生存率のカプラン・マイヤー推定値は 0 であり、生後 8 ヵ月を超えて生存した被験者はいなかった（2.7.3.3.2.1 項）。

全被験者のモデルで、治療（造血幹細胞移植、肝移植）、腸内又は非経口治療で、死亡リスクの有意な減少が認められた（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 41.1、Table 41.1.1　Table 41.2、Table 41.2.1）。

人体測定学データ：

適格被験者 35 例における出生時（又は初回のチャート報告）の体重は低く（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Table 5）、大部分の被験者で診断時から死亡まで著明な低下がみられた（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 14.99.05）。年齢別体重の Z スコア及びパーセンタイル値は、診断時に初回チャート報告に比較してそれぞれ平均 1.71 及び 25.8%減少し、死亡前の最終評価時にはそれぞれ 1.99 及び 30.5%減少した。

初回チャート報告の年齢別身長、身長別体重、年齢別 BMI 及び年齢別頭囲は同様に低く（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Table 6）、パーセンタイル値の平均値はそれぞれ 40.4%、38.3%、33.7%及び 34.5%であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 7.2、Table 8.2、Table 9.2、Table 10.2）。初回チャート報告以降では減少又は不変であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Table 6、Table 7.2、Table 8.2、Table 9.2、Table 10.2）。

肝機能：

診断時に、ALT、AST、GGT 及び総ビリルビンの異常値がそれぞれ 61.5%（16/26 例）、90.4%（19/21 例）、83.3%（10/12 例）及び 52.4%（11/21 例）の被験者にみられた。全パラメータは時間の経過とともに悪化した。死亡時の診断時からの変化量の中央値は、ALT が 33.0 U/L（n=8）、AST が 58.0 U/L（n=7）、GGT が 22 U/L（n=1）、総ビリルビンが 21.7 µmol/L（1.27 mg/dL）（n=8）であり（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Synopsis Table 1）、多くの被験者で死亡時に悪化した異常値にシフトした。

脂質：

診断時にカテゴリカルデータを有する被験者 10 例では、総コレステロールは、いずれも正常値又は正常値を

下回った。トリグリセリドは、診断時に 84.6%（11/13 例）の被験者で異常値が認められたが、大部分は ULN の 2 倍未満であった。HDL-c は、診断時に 85.7%（6/7 例）の被験者で異常値が認められたが、半数以上は基準値下限（LLN）の 50%未満であった。総コレステロール、トリグリセリド、HDL-c 及び LDL-c の死亡時の結果は診断時と同様であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Synopsis Table 2）。

その他の臨床検査：

大部分の被験者で、診断時及び死亡時に血清アルブミン低値、血清フェリチン高値がみられ、約半数から 3/4 の被験者でヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、プロトロンビン時間及び血清総蛋白の低値が認められた（LAL-1-NH01 試験 CSR　Supplemental Table 15.1、Table 15.1a、Table 24.1、Table 24.1.1、Table 26.1、Table 26.1a、Table 28.1、Table 28.1a、Table 29.1、Table 29.1.1、Table 30、Table 30a、Table 32.1、Table 32.1a）。

その他の項目：

理学的検査の結果、肝腫大（35 例）、脾腫（34 例）及び腹部膨満（33 例）が認められた。画像検査で異常値がみられた 34 例のうち 28 例では、腹部画像検査で、肝腫大及び脾腫が認められた。画像検査の結果、34 例のうち 27 例で副腎石灰化が認められた。肝生検のデータは 9 例で得られ、線維症（6 例）及び脂肪変性（6 例）のいずれか又は両方が認められた。生後 6 ヵ月までに 6 例中 4 例で線維症が認められた。

結論：

本試験のデータから、大部分の患者では治療（造血幹細胞移植）又は補助介在治療の有無にかかわらず生後 1 年以内に死亡に至る高度な成長不良及び進行性の肝疾患により、小児の LAL 欠損症が特徴付けられる LAL 欠損症の過去の結果が確認された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

「臨床的有効性」の概要に含まれる 4 つの試験（LAL-CL03 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）は、LAL 欠損症と診断された被験者を対象に実施した。試験の母集団には、臨床現場における LAL 欠損症患者を示すよう、成人（18 歳以上）、小児（4～18 歳）及び乳児（2 歳以下）が含まれた。LAL-CL03 試験で生存した被験者のうち 2 例は、本試験のデータカットオフ時点では 2 歳を超えていた。LAL-CL06 試験は「臨床的有効性」の概要には含まれていないが、年齢 2～4 歳の LAL 欠損症、あるいは本剤の他試験に適格ではない被験者を対象に、現在被験者の組入れを行っている。また、成長障害を含む（ただし必須ではない）急速進行性の症状を有する乳児を組入れ基準として、初期治療によるベネフィットと、より高用量の開始用量（1 mg/kg）を探索的に検討することを目的とし、現在被験者の組入れを行っている LAL-CL08 試験も、「臨床的有効性」の概要には含まれていない。

臨床試験全体の選択及び除外基準の要約を表 2.7.3-2 に示す。詳細は各試験の 2.7.6 に示した。

表 2.7.3-2　主な選択基準及び除外基準

試験番号	主な選択基準 [a]	主な除外基準 [b]	治験実施計画書改訂による変更
LAL-CL03	1.被験者の親あるいは法定代理人が、起こりうるリスクや副作用の可能性も含めて本試験の本質及び目的を十分に理解し、いずれの治験の手順においても実施前に同意文書又は承諾書を提出できること。 2.臨床検査により LAL 活性の正常範囲からの低下が認められる又は分子遺伝学的検査（変異 2 箇所）により LAL 欠損症と診断された者 3.生後 6 ヵ月未満に以下のいずれかに該当する成長障害を発現した者 ·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 週間を超えた小児で出生時体重の 5%を超える体重減少	1.合併症又は基礎疾患が患者の治験参加に影響を与えると治験責任医師及び治験依頼者が判断した場合。次のものが含まれるがこれに限定されるものではない。うっ血性心不全、強心療法を要する循環虚脱、急性又は慢性腎不全、LAL 欠損症以外の高度の先天性異常及びその他考慮すべき状況（生命を脅かす栄養失調又は急速進行性の肝疾患など） 2.生後 24 ヵ月を超える（初回の点滴静脈内投与時に生後 8 ヵ月を超える被験者は主要評価項目の解析から除外した）。 3.本剤の初回投与前 14 日以内に本剤以外の治験薬を投与された者 4.造血幹細胞移植又は肝移植のために骨髄破壊的前処置又は全身性の移植前処置を受けた者 5.造血幹細胞移植又は肝移植の手術歴がある者 6.卵に対する過敏症がある者	[redacted]
LAL-CL02	1.被験者及び／又は被験者の親あるいは法定代理人が、起こりうるリスクや副作用の可能性も含めて本試験の本質及び目的を十分に理解し、本試験における規定の手順［該当する場合、肝生検及び核磁気共鳴画像（MRI）評価を含む］に従う意思があり、いずれの治験の手順においても実施前に同意文書又は承諾書を提出できること。被験者が当該国の規制で未成年（年齢 18 歳未満）の場合、可能であると認めるときはアセントを被験者から得ること。 2.被験者は同意日時点で 4 歳以上である。 3.スクリーニング期に、中央検査機関で実施される乾燥血液スポット（DBS）検査の評価によって、LAL 酵素活性の欠損が確認されている。	1.重度の肝機能異常（Child-Pugh 分類 C クラス）を有する者 2.その他の病状又は合併症が本試験の遵守やデータ解釈の妨げとなり得ると治験責任医師が判断した場合。次のものが含まれるが重度な疾患に限定されるものではない。LAL 欠損症以外の活動性肝炎の原因として知られる肝疾患（例：慢性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝疾患、又は医師がアルコール過剰摂取と懸念する場合）、HIV、管理不良の糖尿病、及び非黒色腫皮膚がん以外のがん 3.造血幹細胞移植又は肝移植の手術歴がある者 4.無作為割付け前の 26 週間以内に高用量コルチコステロイド投与を受けた者（急性又は慢性）（注意：低用量の経口、経鼻、局所、吸入コルチコステロイド剤による維持療法中の被験者は、本試験に適格とみなす）	N/A

表 2.7.3-2　主な選択基準及び除外基準（続き）

試験番号	主な選択基準 [a]	主な除外基準 [b]	治験実施計画書改訂による変更
	4.スクリーニング期に少なくとも 1 週間あけて実施した 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。 5.妊娠の可能性がある女性被験者は以下を満たすこと。(a) スクリーニング期での血清妊娠検査が陰性である。(b) 授乳中ではない。かつ(c) 治験実施計画書に基づき、スクリーニングから治験薬最終投与後の 4 週間経過後まで医学的に有効な避妊法を行うことに同意する。妊娠の可能性のある女性とは、初経後の女性で、子宮摘出及び両側卵巣摘出の手術歴がなく、卵巣機能不全の既往歴もなく、かつ閉経前の女性とする。 6.脂質低下薬投与を受けている被験者は、無作為割付け前の少なくとも 6 週間前から用量を変えずに継続しており、更に本試験の投与期間の少なくとも最初の 32 週間も用量を変更しない。 7.非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）で投薬治療中（例：グリタゾン類、高用量ビタミン E、メトホルミン、ウルソデオキシコール酸）の被験者は、無作為割付け前の少なくとも 16 週間前から用量を変えずに継続しており、更に本試験の投与期間の少なくとも最初の 32 週間も用量を変更しない。	5.無作為割付け前の 4 週間以内に、治験薬を用いた治験に参加していた者 6.卵に対する過敏症がある者	
LAL-CL01	1.被験者が、起こりうるリスクや副作用の可能性も含めて本試験の本質及び目的を十分に理解し、本試験における規定の手順に従う意思があり、実施前に同意文書を提出できること。 2.年齢 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性 3. 分子遺伝学的検査により LAL 欠損症の確定診断がされているか、臨床検査機関の正常範囲と比較して LAL 活性の低下が認められる者	1.臨床的に重要な合併症、重篤な合併症、併用薬、その他の状態が、本試験の遵守や本剤の有効性の解釈の妨げとなり得ると治験責任医師が判断した場合 2.肝機能検査又は脂質検査以外のスクリーニング期の臨床検査で臨床的に重要な異常値を有する者。基準値限界付近の臨床検査値の異常値を有する被験者は 30 日以内に再検査を行うことを認めた。 3.スクリーニング前 30 日以内に治験薬を用いた治験に参加した者	N/A

表 2.7.3-2　主な選択基準及び除外基準（続き）

試験番号	主な選択基準 [a]	主な除外基準 [b]	治験実施計画書改訂による変更
	4.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）に基づく肝機能の異常を有する者 5.スタチン又はエゼチミブ投与を受けている場合、スクリーニング前の 4 週間以上、用量を変えずに継続している者 6.女性の場合、スクリーニング期の血清妊娠検査が陰性で、授乳を行っていない者 7.妊娠の可能性がある女性は、治験期間中に有効で承認された避妊法を行い、最後の治験薬投与後 30 日間、その使用を継続することに同意する者 最後の治験薬投与後 30 日間、男性及びパートナーが適切な方法の妊娠コントロールを継続して行うこととした。妊娠の可能性がない女性とは、外科手術により妊娠不能（子宮全摘出、両側卵管卵巣摘出）、又は閉経後（年齢 45 歳以上で月経の完全消失が 1 年以上）の女性と定義される。	4.スクリーニング期に Child-Pugh 分類でクラス C 又は AST、ALT が ULN の 3 倍を上回る高値を示した（2 回以上）者 5.造血骨髄移植又は肝移植の手術歴がある者 6.酵素補充療法の前治療を受けた者。 7.スクリーニング期のアルコール使用障害同定検査で 8 以上のスコアを示した者 8.卵に対する過敏症がある者	
LAL-CL04	1.被験者は、起こりうるリスクや副作用の可能性も含めて本試験の本質及び目的を十分に理解し、本試験における規定の手順に従う意思があり、いずれの治験の手順においても実施前に同意文書を提出できること。 2.生命を脅かす又は管理不能の毒性を示すことなく、LAL-CL01 試験で計画された 4 回すべての本剤投与を終了した者 3.女性の場合、スクリーニング期の血清妊娠検査が陰性で、授乳を行っていない者	1.臨床的に重要な合併症、重篤な合併症、併用薬、その他の状態が、本試験の遵守や本剤の有効性の解釈の妨げとなり得ると治験責任医師が判断した場合 2.肝機能検査又は脂質検査以外のスクリーニング期の臨床検査で臨床的に重要な異常値がみられた者。基準値限界付近の臨床検査値の異常値を有する被験者は 30 日以内に再検査を行うことを認めた。	[redacted]

表 2.7.3-2　主な選択基準及び除外基準（続き）

試験番号	主な選択基準 [a]	主な除外基準 [b]	治験実施計画書改訂による変更
	4. 妊娠の可能性がある女性は、同意文書の提出日から最後の治験薬投与後30日間、有効で承認された避妊法を行い、その使用を継続することに同意する者 妊娠の可能性がない女性とは、外科手術により妊娠不能（子宮全摘出、両側卵管卵巣摘出）、又は閉経後（年齢45歳以上で月経の完全消失が1年以上）の女性と定義される。		

Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　8.3.1、8.3.2、8.8.1 項、LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　8.3.1、8.3.2、8.8.1 項、LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）6.3.1、6.3.2、6.8.1 項、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　8.3.1、8.3.2、8.8.1 項

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DBS=乾燥血液スポット、HIV=ヒト免疫不全ウイルス、LAL=ライソゾーム酸性リパーゼ、MRI=核磁気共鳴画像法、NAFLD=非アルコール性脂肪肝疾患、N/A=該当なし、ULN=基準値上限、WHO=世界保健機関

a　すべての基準を満たした患者を、治験への組入れ適格とした。

b　いずれかの基準に該当した患者を、治験への組入れ不適格とした。

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

LAL-CL01 試験の被験者の内訳、並びに LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験におけるデータカットオフ時点の被験者の内訳を表 2.7.3-3 に示す。主な有効性評価試験の被験者の内訳は、2.7.3.3.1.1.1 項～2.7.3.3.1.1.4 項に示した。

LAL 欠損症に対する本剤の有効性は、84 例の被験者で評価され、その内訳は乳児が 9 例、小児が 47 例、成人が 28 例であった。LAL-CL01 試験では 9 例が治験を終了し、LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験では 80 例が治験を継続中、LAL-CL03 試験では 3 例が死亡により治験を中止した。

表 2.7.3-3 被験者の内訳
（LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験）

Parameter	LAL-CL01	LAL-CL04	LAL-CL02	LAL-CL03
Number of subjects treated	9	8[a]	66	9
Completed study (n[%])	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ongoing in study (n[%])	0 (0)	8 (100)	66 (100)[b]	6 (66.7)
Early termination (n[%])	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)
Prematurely discontinued study/treatment due to: (n[%]) - Death	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)

Source: 2.7.4 Table 1.1.1B
n=number
a Eight of 9 subjects in Study LAL-CL01 entered Study LAL-CL04.
b Subject [redacted] is currently paused following an infusion-associated reaction and may enter the open-label period upon rechallenge.

LAL-CL03 試験では、3 例が疾患進行に関連する合併症又は治験に関連しない手順によって、治験薬投与開始後 1 ヵ月以内に死亡した（表 2.7.3-4）。更に、データカットオフ時点より後（[redacted] 年 [redacted] 月）に 1 例が生後 15 ヵ月で死亡した（2.7.4 の 7.3.1 項参照）。

表 2.7.3-4 死亡の被験者ごとの一覧（LAL-CL03 試験）

Study / Subject ID	Date of First IMP Infusion	Number of IMP Infusions Prior to Death	Dosing Regimen at Time of Death	Date of Death	Age at Death (months)	Cause of Death, as Reported by the Investigator	Race
LAL-CL03 / [redacted]	05-May-20[redacted]	1	0.35 mg/kg	10-May-20[redacted]	2.79	Liver failure secondary to Wolman disease	Asian
LAL-CL03 / [redacted]	26-Nov-20[redacted]	1	0.35 mg/kg	02-Dec-20[redacted]	2.92	Massive intraperitoneal bleeding	White
LAL-CL03 / [redacted]	23-Oct-20[redacted]	4[a]	1 mg/kg	17-Nov-20[redacted]	4.27	Cardiac arrest	White

Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） Table 14.3.2.5、Listing 16.2.5.1
ID=identification number; IMP=Investigational Medicinal Product (sebelipase alfa)
a Two infusions at 0.35 mg/kg and 2 infusions at 1 mg/kg.

2.7.3.3.1.1.1 LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験は 12 施設で実施され、うち英国、米国、フランス、トルコ、サウジアラビア、台湾、イタリア及びエジプトの 9 施設は主要施設、英国、フランス及びアイルランドの 3 施設は臨床的に安定した被験者が長期投与を目的として転院した近医であった。LAL-CL03 試験では、LAL 欠損症が確認された 9 例の乳児が組み入れられ（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.1）、

全 9 例に本剤が投与された。データカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、6 例が LAL-CL03 試験の有効性の主要評価期間を終了し、3 例が治験薬投与開始後 1 ヵ月以内に死亡した（表 2.7.3-4）。追跡不能となった被験者はいなかった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.1.1）。データカットオフ時点に、9 例のうち 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長で 38 ヵ月であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.13）。データカットオフ時点より後（[redacted] 年[redacted] 月）に、1 例が生後 15 ヵ月で死亡した（2.7.4 の 7.3.1 項参照）。

2.7.3.3.1.1.2　LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験は、被験者の組入れから治験を実施した 49 施設及び組入れ後被験者が転院した近医 6 施設の合計 55 施設、17 ヵ国（オーストラリア、クロアチア、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、ポーランド、スペイン、英国、ロシア、トルコ、米国、カナダ、アルゼンチン、日本及びメキシコ）で実施された。スクリーニングは 55 施設のうち 41 施設で行われた。ギリシャのみスクリーニングを実施した施設はなかった。LAL-CL02 試験では 66 例が組み入れられ（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。無作為化時の年齢、スクリーニング時の ALT 及び脂質低下薬の使用の有無別の被験者の割合に関して、SBC-102 群とプラセボ群で差はなかった（LAL-CL02 試験 CSR in-text Table 14）。

全 66 例が治験薬を 1 回以上投与され、FAS に含められた（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.1.1）。データカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、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。二重盲検期に計画されたとおり全 11 回の治験薬投与を受けた被験者の割合は 97%（SBC-102 群 : 35/36 例、プラセボ群 : 29/30 例）であった。SBC-102 群の 1 例は、計画された 11 回のうち 2 回のみ治験薬投与を受け、15 日目に Grade 3 の「注入に伴う反応」を発現したため二重盲検期を中止したが、本被験者は非盲検期に投与再開予定である（LAL-CL02 試験 CSR　11.1 項）。

2.7.3.3.1.1.3　LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験は、米国、英国、カナダ、フランス及びチェコの 11 施設で実施された。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（4 週間）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 ヵ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（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）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。LAL-CL04 試験では、8 例に本剤が 395 回投与された（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.3.5.5）。

2.7.3.3.1.1.4　　LAL-1-NH01 試験

LAL-1-NH01 試験は 6 ヵ国 18 施設で被験者が組み入れられ、36 例が適格とされた。36 例のうち、生後 6 ヵ月以内に「早期成長不良」で治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けなかった LAL 欠損症患者 21 例をヒストリカルな対照とした。組入れが行われた主な国はパキスタン（28.6%）、英国（23.8%）及びフランス（14.3%）であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 2.1.1）。

ヒストリカルな対照とした 21 例のチャートレビュー対象期間の平均値±SD は、3.5 ± 1.3 ヵ月（範囲 1.4～7.1 ヵ月）であり、初回記録時から診断までの期間は 2.8 ± 0.9 ヵ月、診断から死亡までの期間は 0.9 ± 1.2 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 3.1）。

2.7.3.3.1.2　　人口統計学的及び基準値の特性

LAL-CL01／LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-1-NH01 試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-5 に、LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験のベースラインの疾患特性を表 2.7.3-6 及び表 2.7.3-7 に示す。各試験の人口統計学的及び基準値の特性を 2.7.3.3.1.2.1 項～2.7.3.3.1.2.3 項に示した。

本剤の臨床試験に組み入れられた被験者は、LAL 欠損症の確定診断を受け酵素補充療法の対象となる患者集団に近い集団とした。組み入れられた被験者の半数（52%）が男性、大部分（81%）が白人であった。LAL 欠損症の発症時の年齢及び診断時の年齢は非常に低く、それぞれ中央値は 4.6 歳及び 8.6 歳であった。本剤を用いた臨床試験に組み入れられた被験者 84 例の初回投与時の年齢の中央値は 13.6 歳（範囲 0.8～59.3 歳）であり、初回投与時の年齢が 12 歳以下の被験者の割合は 39%、18 歳未満の被験者の割合は 67%であった。

84 例のうち 65 例（77%）に c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位の変異（ホモ接合型 22 例、ヘテロ接合型 43 例）のコピーが 1 つ以上みられた。その他の被験者では、16 例（19%）に共通エクソン以外の変異がみられ、3 例（3.6%）では変異に関する情報は得られなかった。共通エクソンの変異を有する被験者の割合は公表文献で報告されたものと同程度であった（Scott, 2013、*Hepatology*）。

表 2.7.3-5 人口統計学的特性（LAL-CL01／LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-1-NH01 試験）

Parameter	Statistic	LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	Total SA Treated (N=84)	LAL-1-NH01 (N=21)[a,b]
Age of LAL Deficiency Symptom Onset (years)	n Mean (SD) Median Min, Max	9 13.1 (11.19) 9.8 0.8, 30.3	66 7.0 (7.12) 4.9 0.0, 42.4	8 0.083 (0.12) 0.04 0.0, 0.3	83 7.0 (7.82) 4.6 0.0, 42.4	21 0.12 (0.09) 0.10 0.0, 0.25
Age at Diagnosis (years)	n Mean (SD) Median Min, Max	9 18.5 (17.02) 12.1 4.1, 42.4	61 11.1 (9.33) 9.1 0.9, 53.6	9 0.21 (0.15) 0.17 0.0, 0.4	79 10.7 (10.79) 8.6 0.0, 53.6	21 0.23 (0.08) 0.22 0.11, 0.42
Age at First Dose < 2 years 2 - 12 years > 12 years - < 18 years ≥ 18 years	 n (% of N) n (% of N) n (% of N) n (% of N)	 0 0 0 9 (100)	 0 24 (36.4) 23 (34.8) 19 (28.8)	 9 (100) 0 0 0	 9 (10.7) 24 (28.6) 23 (27.4) 28 (33.3)	 N/A N/A N/A N/A
Age at First Dose (years)	n Mean (SD) Median Min, Max	9 32.2 (10.54) 29.9 19.9, 45.5	66 16.8 (10.92) 13.6 4.7, 59.3	9 0.23 (0.13) 0.17 0.8, 0.4	84 16.7 (12.6) 13.6 0.8, 59.3	 N/A N/A N/A
Gender Male Female	 n (% of N) n (% of N)	 6 (66.7) 3 (33.3)	 33 (50.0) 33 (50.0)	 5 (55.6) 4 (44.4)	 44 (52.4) 40 (47.6)	 10 (47.6) 11 (52.4)
Race White Non-White Japanese Non-Japanese	 n (% of N) n (% of N) n (% of N) n (% of N)	 9 (100) 0 0 9 (100)	 55 (83.3) 11 (16.7) 2 (3.0) 64 (97.0)	 4 (44.4) 5 (55.6) 0 9 (100)	 68 (81.0) 16 (19.0) 2 (2.4) 82 (97.6)	 6 (28.6) 15 (71.4) N/A N/A
LIPA Mutations Homozygous Common Heterozygous Common Other[c] Not Provided	 n (% of N) n (% of N) n (% of N) n (% of N)	 1 (11.1) 8 (88.9) 0 0	 21 (31.8) 35 (53.0) 10 (15.2) 0	 0 0 6 (66.7) 3 (33.3)	 22 (26.2) 43 (51.2) 16 (19.0) 3 (3.6)	 N/A N/A N/A N/A

Source: 2.7.4 Table 1.1.2A 及び Table 1.1.3A、LAL-1-NH01 試験 CSR（5.3.5.4.1） Table 2.1.1 及び Table 5.1.1

LAL=lysosomal acid lipase; max=maximum; min=minimum; N/A=not available/not applicable; SA=sebelipase alfa; SD=standard deviation

a Historical control cohort comprised of infants with LAL Deficiency who have confirmed growth failure within 6 months and were untreated.

b Data from Study LAL-1-NH01 were adjusted from months to years.

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

2.7.3.3.1.2.1 LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験の被験者のベースライン特性は、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照から得られた結果と一致しており、生存率及び転帰について 2 つの集団の比較を支持するものであった。LAL 欠損症の乳児を対象とした LAL-CL03 試験の主なベースライン特性を表 2.7.3-6 に示す。

LAL-CL03 試験で治験薬投与を受けた 9 例の乳児は、男性が 5 例（56%）、女性が 4 例（44%）であった。人種データが得られた 6 例では、白人が 4 例、黒人が 1 例、アジア人が 1 例であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.1.2）。治験薬の初回投与時の年齢の中央値は 3.0 ヵ月（範囲 1.1～5.8 ヵ月）であった。LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照 21 例では、男性が 10 例（47.6%）、女性が 11 例（52.4%）、人種データが得られた被験者のうちアジア人が 8 例（38.1%）、白人が 6 例（28.6%）、その他又は不明が 7 例（23.3%）であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　2.1.1 項）。

LAL 酵素活性

LAL-CL03 試験に組み入れられた全 9 例で、中央検査機関又は実施医療機関で検査が行われた末梢血単核細胞（PBMC）内 LAL 酵素活性の測定結果及び／又は乾燥血液スポット（DBS）法により LAL 欠損症が確認された（LAL-CL03 試験 CSR　in-text Table 4）。LIPA 遺伝子検査を 9 例のうち 6 例で実施し、6 例に特徴的な変異が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.11、Listing 16.2.8.9.2）。通常、LAL 欠損症の小児患者及び成人患者では 894G>A 共通エクソン 8 のスプライス部位に変異がみられるが（Klima, 1993, *J Clin Invest*）、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（c.676 2A>G、c.398delC 又は c.482delA）に変異が認められた。同様に、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照でも、894G>A 共通エクソン 8 のスプライス部位に変異を有する被験者は、データが得られた被験者 6 例中 1 例もいなかった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Listing 11.2）。多くの被験者がそれぞれ異なる遺伝子変異を有したが、LAL-CL03 試験の 1 例と LAL-1-NH01 試験の 1 例に同一部位（c.419G>C）のホモ接合型変異がみられた。

ベースラインの疾患特性

LAL-CL03 試験では、発症時の年齢の範囲は 0 ヵ月（出生時）～5.0 ヵ月であり、診断時の年齢の範囲は 0 ヵ月（出生時）～5.8 ヵ月であった（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.4.1）。LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照でも同様の結果が得られており、発症時の年齢が 1 ヵ月以内であった被験者の割合は 42.9%で、全 21 例が生後 4 ヵ月以内に発症した（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 5.1.1）。また、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照における診断時の年齢の中央値は 2.6 ヵ月であり、全 21 例が生後 5 ヵ月以内に LAL 欠損症と診断された。

LAL-CL03 試験及び LAL-1-NH01 試験で報告された LAL 欠損症の初期の徴候及び症状は、肝脾腫大、腹部膨満、嘔吐、下痢、副腎石灰化及び成長障害であった（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.4.2.2）。LAL-CL03 試験でよくみられたその他の既往歴は、貧血（6 例）、腹水（4 例）及び血小板減少症（3 例）であった（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.4.2.1）。3 例に多臓器不全症候群を示唆する既往歴が認められ、いずれも本剤投与開始後 1～4 週間に死亡した。同意取得から治験薬投与開始までの間に、9 例のうち 4 例（44%）が赤血球、血漿及び／又は血小板の輸血を受け、2 例（22%）がアルブミンの輸血及び／又は血漿補充を受けた。

LAL-CL03 試験の全 9 例で、ベースライン時に、生後 6 ヵ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。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。データが得られた 8 例の年齢別体重のパーセンタイル値の中央値は、出生時に 81.3%であったが、生後 1～6 ヵ月間に行ったベースライン時の評価では 3.1%に減少した。また、身体測定学的結果に基づく成長障害の判定で、ベースラインに萎縮（stunting）（年齢別標準身長の中央値から 2SD 超、低い）、衰弱（wasting）（身長別標準体重の中央値から 2SD 超、低い）及び低体重（underweight）（年齢別標準体重の中央値から 2SD 超、低い）がみられた被験者の割合は、それぞれ 50%（4/8 例）、25%（2/8 例）及び 25%（2/8 例）であった（LAL-CL03 試験 CSR　in-text Table 10、Table 11）。

LAL-CL03 試験のベースライン時に、全 9 例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 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-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、大部分の被験者で生後数ヵ月以内に肝機能検査値（AST、ALT、GGT 及び／又は総ビリルビン）の異常が認められた。LAL-1-NH01 試験でデータが得られた 20 例において、肝機能検査値異常の発現時年齢の中央値は 2.2 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 39.1.1）。

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に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）。測定可能であった 6 例のうち 4 例にトリグリセリド高値が、測定可能であった全 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、Listing 16.2.8.8.1）。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（LAL-1-NH01 試験 CSR 10.1.2 項）及び公表文献（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases*）の結果と一致するものであり、HDL-c 低値の継続にかかわらず、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-CL03 試験のベースライン時に、データが得られた 7 例のうち 6 例でマクロファージ活性化症候群の診断基準となる血清フェリチン高値が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.7.1）。更に、血清アルブミン、ヘモグロビン及び血小板数でも異常値が多くみられた。アルブミン低値が 4 例、ヘモグロビン低値が 5 例、血小板数減少が 4 例、血小板数増加が 1 例に認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.3.1、Listing 16.2.8.1.1）。9 例のうち、7 例（78%）が、本剤投与期間中に赤血球、血漿及び／又は血小板の輸血を 1 回以上、受け、4 例（44%）がアルブミンの輸血及び／又は血漿補充（gelofusin など）を受けた（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.12）。全 9 例が 1 つ以上の併用薬又は併用治療を受け、主にパラセタモール及び抗感染症薬を投与された。

表 2.7.3-6　ベースラインの疾患特性（FAS、LAL-CL03 試験）

Characteristics	**All Subjects (N=9) n (%)**
Growth Failure Criteria Met	
Weight decreasing across at least 2 of the 11 major centiles	7 (78)
Weight (kg) below the 10th centile and no weight gain for 2 weeks prior to screening	1 (11)
Loss of > 5% of birth weight in a subject > 2 weeks of age	0
Rapidly progressive course of LAL Deficiency but does not meet growth failure criteria	1 (11)
ALT > ULN[a]	7 (78)
AST > ULN[a]	9 (100)
Hepatomegaly and/or splenomegaly	8 (89)

Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Table 14.1.2、in-text Table 6 及び Listing 16.2.9.3.1
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; LAL=lysosomal acid lipase; ULN=upper limit of normal
a　Above the upper limit of normal based on the local laboratory performing the test

2.7.3.3.1.2.2　LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験の人口統計学的及び基準値の特性は、SBC-102 群及びプラセボ群でよく均衡していた。全体としては、年齢が低い被験者が多かった。無作為化時の年齢の平均値は 16.1 歳であり、12 歳未満が 36%（24/66 例）、12 歳以上 18 歳未満が 35%（23/66 例）、18 歳以上が 29%（19/66 例）であった。人種は、白人が 83%（55/66 例）、日本人が 3%（2/66 例）、アジア人が 2%（1/66 例）、黒人が 2%（1/66 例）、その他が 11%（7/66 例）であった（LAL-CL02 試験 CSR　in-text Table 17）。また、性別は、男性が 50%（33/66 例）、女性が 50%（33/66 例）であり、性別に関して均衡していた。

LAL-CL02 試験のベースライン時に、脂質低下薬を以前に投与された又は投与中の被験者の割合は、全体で 39%、SBC-102 群で 42%、プラセボ群で 37%であった。NAFLD 治療薬の使用は稀（全体の 5%）であった。

LAL 欠損症の既往歴及び関連する症状

LAL 欠損症に関連する異常は、大部分の被験者で小児期に発現し、発現年齢の中央値は 4.0 歳であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.4.1）。全 66 例の被験者における無作為化時の年齢の中央値は 13.0 歳（範囲 4～58 歳）であり、12 歳未満の被験者が 36%であった。高コレステロール血症が認められた被験者の割合は、SBC-102 群で 17%、プラセボ群で 7%であった。肝腫大、脾腫、下痢、微小空胞変性症、高トリグリセリド血症及び／又は腹痛が認められた被験者の割合は、SBC-102 群で 36%、プラセボ群で 47%であった。

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。遺伝子検査で c.894G>A 共通エクソン 8 のスプライス部位の変異のコピーを 1 つ以上有する被験者の割合は 85%（56/66 例）であり、うち 32%（21/66 例）にホモ接合型、53%（35/66 例）にヘテロ接合型、15%（10/66 例）に common variant 以外の変異が認められた（LAL-CL02 試験 CSR　in-text Table 20）。被験者の組入れを行った施設が該当する 15 ヵ国のうち 14 ヵ国において、各国 1 例以上に common mutation が確認された。Common mutation がみられなかった 10 例の被験者では、11 の異なる変異が確認された。無作為化時の年齢別（12 歳未満、12 歳以上）にカテゴリ分けした遺伝子検査の結果では、いずれの年齢集団でもホモ接合型及びヘテロ接合型の被験者の割合は同程度であった（LAL-CL02 試験 CSR　in-text Table 20）。DBS 法で測定した LAL 活性は、遺伝子変異のカテゴリにかかわらず、すべての被験者で弱い～検出不能であり（LAL-CL02 試験 CSR　表 14.1.6.4）、残存酵素活性の平均値及び中央値は SBC-102 群とプラセボ群、並びに 12 歳未満と 12 歳以上の被験者で差は認められなかった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.1.6.5）。

LAL 欠損症に関連する既往歴及び合併症

既往歴は、SBC-102 群及びプラセボ群で類似した。全体の 32%の被験者が臨床的に重要な慢性肝疾患を有した（LAL-CL02 試験 CSR　in-text Table 21）。内訳は、肝硬変及び／又は門脈圧亢進症が 11%、くも状母斑が 14%、門脈圧上昇が 8%であった。高ビリルビン血症及び／又は黄疸が報告された被験者の割合は 18%（12/66 例）であった。脾腫、脾機能亢進及び／又は脾摘を含む脾臓疾患を有した被験者の割合は 32%であった。

ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-7 に示す。

治験実施計画書の組入れ基準に従い、全 66 例でベースライン時に ALT が高値（ULN の 1.5 倍以上）であった（ALT の ULN は 4～69 歳の女性及び 1～10 歳の男性で 34 U/L、10～69 歳の男性で 43 U/L と設定した）。ベースラインの 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%（18/66 例）であった。また、1 例を除くすべての被験者でベースライン時に AST が高値であった（AST の正常範囲は、女性で 4～7 歳が 10～48 U/L、7～18 歳が 10～40 U/L、18～59 歳が 9～34 U/L、男性で 4～7 歳が 10～59 U/L、7～18 歳が 10～40 U/L、18～59 歳が 11～36 U/L であった）。ベースラインの 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%（9/66 例）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、全体でそれぞれ 41%（27/66 例）、38%（25/66 例）、23%（15/66 例）及び 15%（10/66 例）であった。身体所見で肝臓が触知可能であった被験者の割合は 73%（48/66 例）であり、肋骨縁下 5 cm 以上であった被験者の割合は 29%（19/66 例）であった。

66 例のうち、ベースライン時に肝臓の病理学的検査の結果が得られた被験者は 32 例であり（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.7.3）、全 32 例（SBC-102 群 19 例、プラセボ群 13 例）で肝生検により線維症（Ishak 線維症スコア 1 以上）が確認された。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%（10/32 例、各群 5 例）であった。これら 10 例の被験者のうち、4 例に肝硬変の既往歴があった。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。更に、肝硬変は 3 つの遺伝子変異カテゴリ（common ヘテロ接合型 5 例、common ホモ接合型 1 例、その他変異 4 例）いずれでも認められた。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%（28/32 例）であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.7.3）。

66 例のうち、ベースライン時に MEGE MRI による肝脂肪量の測定を実施した被験者は 61 例、肝臓容量を測定した被験者は 64 例であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.4.1）。ベースラインの肝脂肪量の平均値は全体で 8.5%、SBC-102 群で 8.75%、プラセボ群で 8.16%であり、同程度であった。ベースラインの肝臓容量の平均値は全体で 1.46 MN であった。ベースラインの肝脂肪量と肝臓容量に関連は認められなかった。

試験開始前に 39%（26/66 例）の被験者で脂質低下薬の投与を受けていたが（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.7.3）、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）。全体として、SBC-102 群と比較して、プラセボ群で認められたベースラインの脂質異常症はより重度であった。58%（38/66 例）の被験者で LDL-c の著しい高値（190 mg/mL 超）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%（4/66 例）のみであった。HDL-c は多くの被験者で低値であり、HDL-c が 50 mg/dL 未満であった女性の割合は 100%（33/33 例）、40 mg/dL 未満であった男性の割合は 70%（28/33 例）であった。高トリグリセリド血症（トリグリセリド 200 mg/dL 以上）が認められた被験者の割合は 21%（14/66 例）であった。

LAL-CL03 試験の乳児のベースライン時の結果と比較して顕著ではなかったが、LAL-CL02 試験でも成長は正常以下であった。18 歳未満であった被験者 50 例のうち、ベースラインの年齢別身長のパーセンタイル値が 50%以下の被験者は 29 例（58%）、20%以下は 17 例（34%）、5%未満は 6 例（12%）であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.3.1）。18 歳超であった被験者 16 例のうち、年齢別身長（18 歳の基準を使用）のパーセンタイル値が 50%以下であった被験者は 10 例（63%）、20%以下が 5 例（31%）であった。

表 2.7.3-7　ベースラインの疾患特性（FAS、LAL-CL02 試験）

Characteristics	Sebelipase alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Total (N=66)
ALT (U/L) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	105.1 (45.31)	99.0 (42.23)	102.4 (43.71)
Median	90.0	86.5	87.0
Range	52 - 212	50 - 237	50 - 237
p-value	0.5885		
ALT category at baseline [n (%)]			
< 3xULN	26 (72)	22 (73)	48 (73)
≥ 3xULN	10 (28)	8 (27)	18 (27)
p-value	1.0000		
AST (U/L) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	86.6 (33.49)	78.2 (34.93)	82.8 (34.15)
Median	74.5	71.0	73.5
Range	41 - 173	39 - 220	39 - 220
p-value	0.2879		
AST category at baseline [n (%)]			
< 3xULN	29 (81)	28 (93)	57 (86)
≥ 3xULN	7 (19)	2 (7)	9 (14)
p-value	0.1659		
LDL-c (mg/dL) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	189.9 (57.16)	229.5 (69.95)	207.9 (65.85)
Median	193.0	213.0	204.0
Range	70 - 280	135 - 378	70 - 378
p-value	0.0618		
LDL-c category at baseline [n (%)]			
< 130	4 (11)	0	4 (6)
≥ 130 - < 190	14 (39)	10 (33)	24 (36)
≥ 190	18 (50)	20 (67)	38 (58)
p-value	0.1430		
TG (mg/dL) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	152.8 (54.43)	174.4 (65.90)	162.6 (60.42)
Q1	110.0	122.0	113.0
Median	138.0	170.0	159.5
Range	65 - 307	66 - 361	65 - 361
p-value	0.1509		

表 2.7.3-7　ベースラインの疾患特性（FAS、LAL-CL02 試験）（続き）

Characteristics	Sebelipase alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Total (N=66)
TG category at baseline [n (%)]			
< 200	30 (83)	22 (73)	52 (79)
≥ 200 - < 500	6 (17)	8 (27)	14 (21)
p-value	0.3751		
Hepatomegaly (based on PE), n (%)	22 (61)	26 (87)	48 (73)
Liver fat content (%) at baseline			
n	35	26	61
Mean (SD)	8.748 (3.9546)	8.155 (2.8022)	8.495 (3.4959)
Median	7.740	7.915	7.800
Range	3.27 - 25.38	2.17 - 13.11	2.17 - 25.38
p-value	0.9477		
Liver volume (MN) at baseline			
n	36	28	64
Mean (SD)	1.436 (0.4115)	1.498 (0.3056)	1.463 (0.3675)
Median	1.360	1.415	1.405
Range	0.83 - 2.91	1.07 - 2.23	0.83 - 2.91
p-value	0.2390		

Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Table 14.1.4.1 及び Table 14.3.8.1

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; LDL-c=low density lipoprotein cholesterol; n=number; MN=multiples of normal; PE=physical exam; SD=standard deviation; TG=triglyceride; ULN=upper limit of normal

a The ULN for ALT for the central laboratory was dependent on sex and age; for the age range of subjects in this study (4 to 58 years), the ULN was between 34 U/L for females and 43 U/L for males.

b The ULN for AST for the central laboratory was dependent on sex and age; for females and males aged 4 to 7 years, the ULN range was 10 to 48 U/L and 10 to 59 U/L; for females and males aged 7 to 18 years, the ULN range was 10 to 40 U/L (both sexes); for females and males aged 18 to 59 years; the ULN range was 9 to 34 U/L and 11 to 36 U/L.

2.7.3.3.1.2.3　LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験に組み入れられた 9 例のうち 6 例（67%）が男性、全 9 例が白人であった（LAL-CL01 試験 CSR　Table 14.1.3.1）。組入れ時の年齢の平均値は 32 歳（範囲 19～45 歳）であり、診断時の年齢の範囲は 4～42 歳であった。スクリーニング時に PBMC 内の LAL 活性を測定し、全 9 例が LAL 欠損症の診断基準に一致した（LAL-CL01 試験 CSR　Listing 16.2.4.6）。

LAL-CL01 試験の既往歴は、対象とした患者集団に予想される既往歴及び LAL-CL02 試験でみられた既往歴と同様であり、肝腫大及び／又は脾腫が 7 例、肝生検による線維症の所見が 1 例であった（LAL-CL01 試験 CSR　Listing 16.2.4.2）。LAL-CL04 試験に組み入れられた 8 例のうち 4 例が試験開始以前に肝生検により肝臓の組織学的評価を受け、微小空胞変性症が全 4 例に認められ、線維症が 2 例（50%）に認められた（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.2.3）。LAL-CL01

試験に組み入れられた 9 例のうち、既往歴として脂質異常症が全 9 例に、心血管疾患が 7 例に（77.8%）認められた（LAL-CL01 試験 CSR　Table 14.1.3.2）。

LAL-CL01 試験への組入れ時、全 9 例に肝障害がみられた。身体所見により 8 例に肝腫大が、臨床検査により 2 例に ALT が ULN（67 U/L）の 3 倍未満又は AST が ULN（50 U/L）の 1.5 倍以上が認められた（LAL-CL01 試験 CSR　in-text Table 3）。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、うち 7 例が脂質低下薬の投与を受けていた（LAL-CL01 試験 CSR　in-text Table 3）。

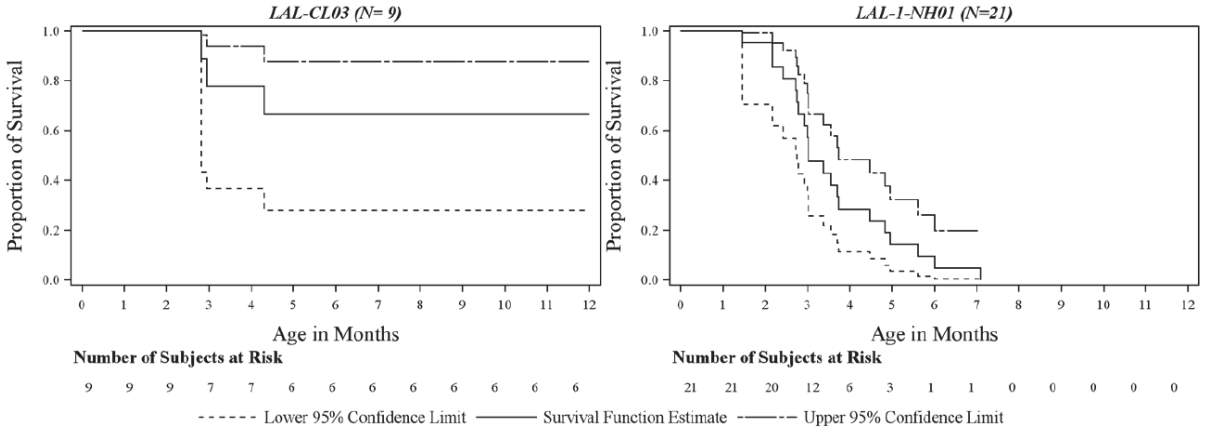
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　LAL-CL03 試験の有効性主要評価項目：乳児の生存率

LAL-CL03 試験で本剤を投与された被験者の生後 12 ヵ月間の生存率と、自然史研究である LAL-1-NH01 試験で「早期成長不良」で治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けなかった被験者（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。

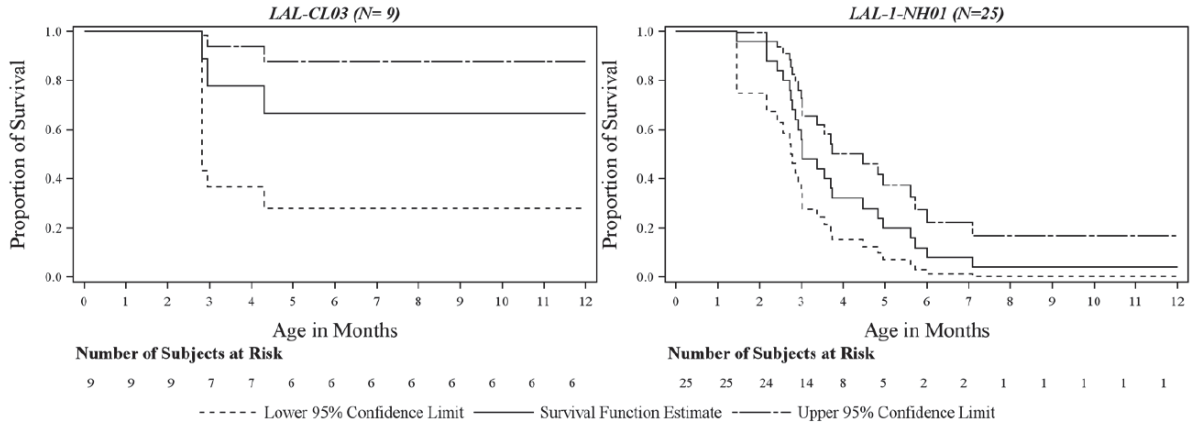
LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照 21 例のうち、生後 8 ヵ月以上生存した被験者はいなく、生後 12 ヵ月間の生存率は 0%、95%CI は［0%、16.1%］であった（LAL-CL03 試験 CSR　Figure 14.3.11）。LAL-CL03 試験で生後 12 ヵ月間の生存率は 67%（6/9 例）、95%CI は［29.9%、92.5%］であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.1.1）。生後 12 ヵ月以降も本剤投与を継続したが、1 例が生後 15 ヵ月で死亡した（2.7.4 の 7.3.1 項参照）。これらの結果から、LAL 欠損症による急速進行性の症状を有する乳児において、本剤投与によって生存率の臨床的に意味のある改善が得られた。LAL-CL03 試験の被験者及び LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照被験者の生後 12 ヵ月間の生存率のカプラン・マイヤープロットを図 2.7.3-1 に示す。

追加解析により、成長不良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 9 例のうち 12 ヵ月間生存した 6 例の被験者と比較した。範囲を広げたヒストリカルな対照 25 例の 12 ヵ月間の生存率は 4.00%、95%CI は［0.10%、20.35%］であり（LAL-CL03 試験 CSR　Figure 14.3.12）、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較して顕著に低かった。LAL-CL03 試験の被験者及び LAL-1-NH01 試験の「早期成長不良」の有無にかかわらず治療を受けなかった被験者の生後 12 ヵ月間の生存率のカプラン・マイヤープロットを図 2.7.3-2 に示す。



Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） in-text Figure 3.
Note: For Study LAL-1-NH01, patients were considered untreated if they had not received HSCT, liver transplant, or ERT.

図 2.7.3-1 生後 12 ヵ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） in-text Figure 4.

図 2.7.3-2 生後 12 ヵ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 : 治療を受けなかった被験者）

データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に生存した被験者は6例であり、これら6例の最終評価時の年齢は、それぞれ12.0、15.7、15.8、20.4、25.1及び42.2ヵ月であった（LAL-CL03試験CSR　Listing 16.2.6.2）。生後12ヵ月より前に死亡した3例の死亡時年齢の中央値は2.9ヵ月（範囲2.8～4.3ヵ月）であった（LAL-CL03試験CSR　Table 14.2.2.2a）。死亡した3例の死亡理由は疾患進行に関連する合併症又は治験に関連しない手順であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。3例のうち2例は、本剤0.35 mg/kgの投与を1回受けた後、生後約3ヵ月に死亡し、死亡理由はそれぞれ肝不全及び腹膜出血であった（表 2.7.3-4）。その他1例は、本剤の投与を4回（0.35 mg/kg 2回及び1 mg/kg 2回）受け、生後4.3ヵ月に心停止により死亡した（表 2.7.3-4）。LAL-1-NH01試験のヒストリカルな対照の死亡時年齢の中央値は3.0ヵ月（範囲1.4～7.1ヵ月）であり、LAL-CL03試験で死亡した3例の死亡時年齢と同程度であった。LAL-CL03試験のデータカットオフ時点より後（[redacted]年[redacted]月）に、更に1例が生後15ヵ月で死亡した（2.7.4の7.3.1項参照）。

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。

2.7.3.3.2.2　肝機能検査値、肝脂肪量、肝臓容量及び肝臓の組織病理学的所見の改善の評価

2.7.3.3.2.2.1　ALT及びASTの改善の評価

LAL欠損症患者において、ALT及びASTの増加を伴う肝障害の継続は、いずれの年齢層でも多くみられる病態である。LAL欠損症の乳児では、ALT及びASTは数週間のうちに増加し、多くの場合、ビリルビン及び／又はGGTの増加、アルブミンの減少などの肝機能障害の他の徴候の発現を伴う。また、LAL欠損症の乳児では、生後1年以内に線維症及び肝硬変が報告された（Marshall, 1969, *Arch Dis Child*; Crocker, 1965, *Pediatrics*; LAL-1-NH01試験）。慢性肝障害を示すALT及びAST高値の継続、並びにその他肝機能検査値の異常は、LAL欠損症の小児及び成人でも認められ、多くの場合、線維症、肝硬変、非代償性肝疾患及び／又は肝移植を必要とする肝疾患に進行する。

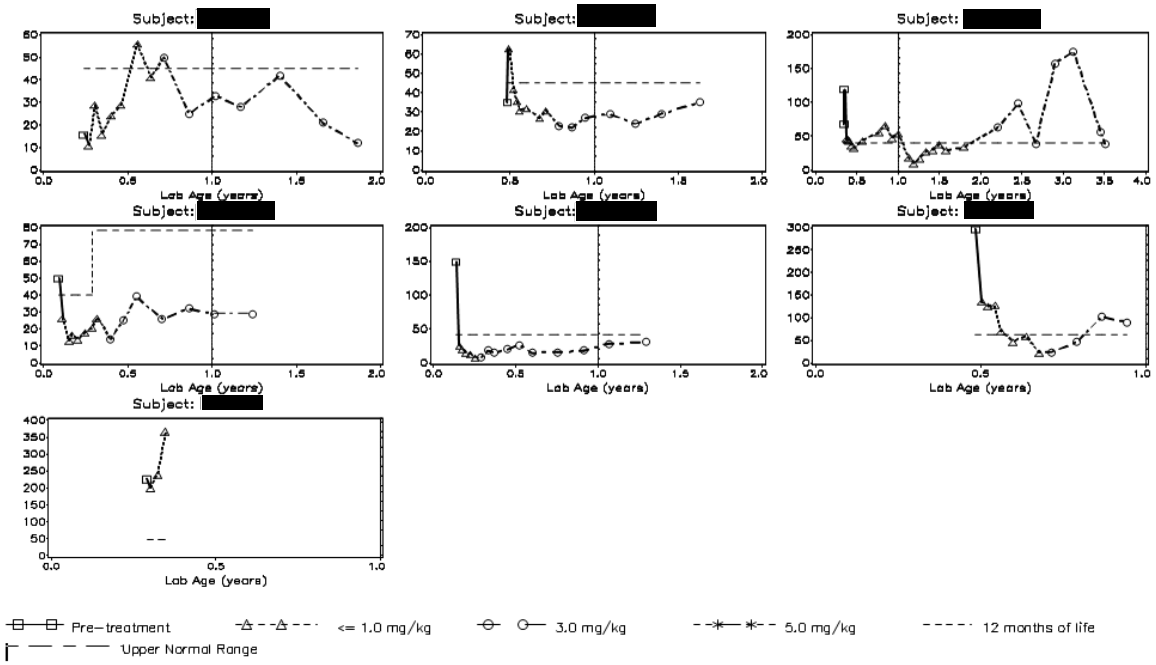
肝障害の継続に対する本剤投与の効果を評価するため、本剤投与を受けた乳児、小児及び成人でALT及びASTをベースライン時及びその後の評価時点に測定した。各臨床試験において、本剤投与後数週間でALT及びASTの減少がみられた。

ALT の正常化

LAL-CL03 試験

ベースライン後に 1 つ以上の測定値が得られた 7 例のうち 5 例で、ALT は本剤投与開始後速やかに、かつ著しく減少した（図 2.7.3-3）。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、一部の被験者では ALT の減少が認められた。また、ほとんどの被験者が投与量を 1 mg/kg 週 1 回に増量して 2 週間経過した 4 週目までに全 5 例で ALT 減少が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.6）。1 週目及び 4 週目の ALT のベースラインからの変化率の中央値は、それぞれ-31.25%及び-66.0%であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.6）。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 例以上の測定値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（表 2.7.3-8）。LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照（16 例）の ALT の中央値は、診断時に 62.5 U/L（範囲 23～851 U/L）、死亡時に 75.0 U/L（範囲 23～851 U/L）であり、診断時に比べ死亡時に増加した（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 14.1.1）。LAL-1-NH01 試験の ALT は比較的短期間で増加し、ヒストリカルな対照 21 例の診断から死亡までの期間の中央値は 0.26 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 3.1）。

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（年齢及び性別ごとに定義された検査実施時の各医療機関の 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（図 2.7.3-3）。これら 4 例のうち 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）では、ALT は 1 週目に正常化し、データカットオフ時点より前の最終評価時まで正常値を維持した。その他の 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）では、ALT はそれぞれ 4 週目及び 6 週目に正常化し、データカットオフ時点より前に一時的な増加がみられたものの、概ね正常値又は正常値付近で安定した値を示した。1 例（被験者番号[redacted]）で一時的な ALT 増加がみられたが、週 1 回投与から隔週 1 回投与への切替えによるものと考えられた（2.7.3.4.3.4.1 項）。LAL-1-NH01 試験では、35 例のうち 4 例のみが全評価時点で ALT の正常値を維持し、正常値を示した期間は 2 例で 3 ヵ月、2 例で 1～2 週間であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Figure 1）。



Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） Figure 14.3.7.

図 2.7.3-3 被験者ごとの ALT の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

表 2.7.3-8 ALT の測定値及びベースラインからの変化量（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

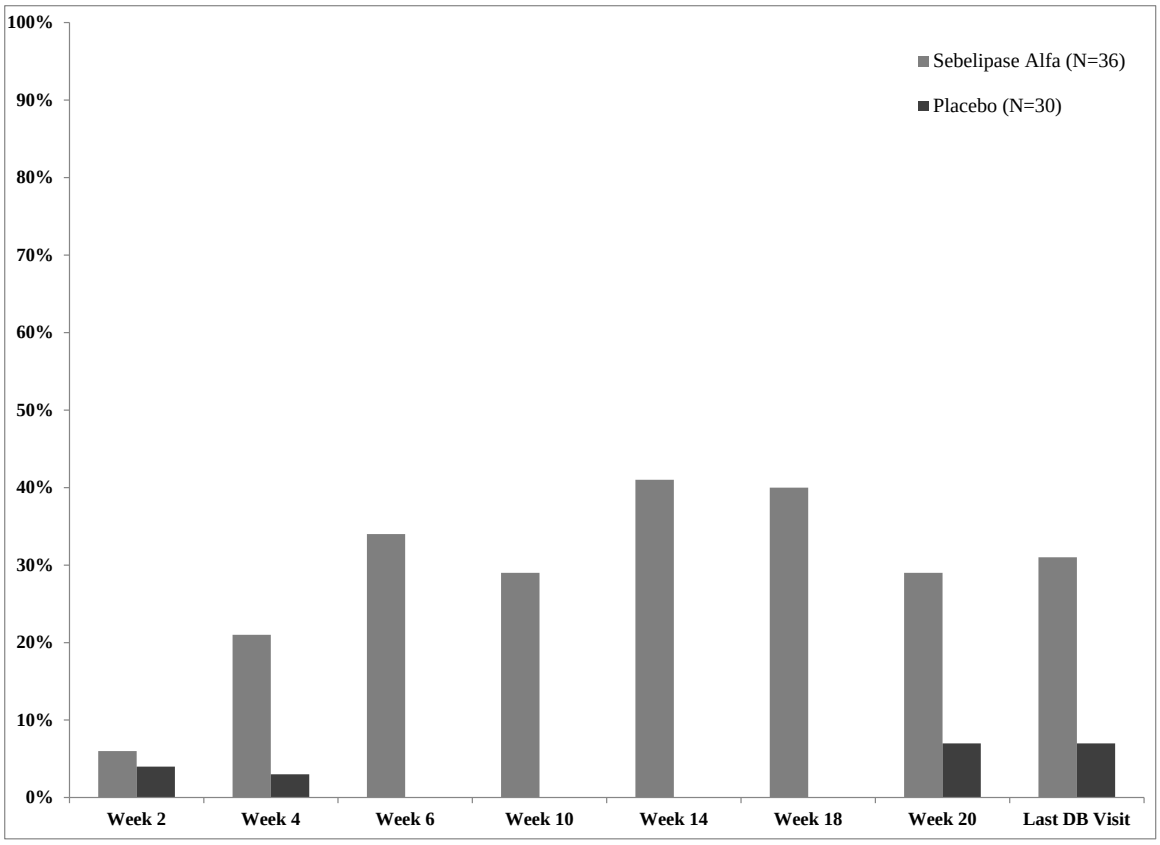
	Observed Value			Change from Baseline[a]		
	n	Mean (SD)	Median (range)	n	Mean (SD)	Median (range)
Baseline[a]	9	130.11 (95.51)	145.00 (16.0, 297.0)	NA	NA	NA
Week 2	5	95.00 (90.92)	45.00 (21.0, 241.0)	5	-60.0 (84.30)	-23.00 (-171.0, 15.0)
Week 4 (Month 1)	5	34.00 (22.78)	31.00 (14.0, 71.0)	5	-85.80 (92.95)	-33.00 (-226.0, -4.0)
Week 12 (Month 3)	5	28.20 (10.62)	27.00 (15.0, 44.0)	5	-91.60 (113.64)	-24.00 (-273.0, -4.0)
Week 24 (Month 6)	5	44.20 (28.75)	39.00 (15.0, 90.0)	5	-65.20 (101.11)	-11.00 (-207.0, 34.0)
Week 48 (Month 12)	4	28.50 (0.58)	28.50 (28.0, 29.0)	4	-34.00 (59.55)	-13.50 (-121.0, 12.0)
Week 60 (Month 15)	4	34.25 (5.74)	33.00 (29.0, 42.0)	4	-28.25 (62.85)	-10.50 (-118.0, 26.0)

Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） Table 14.2.2.6
n=number; NA=not available; SD=standard deviation
a Baseline is defined as the last measurement prior to the first infusion of sebelipase alfa.

LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験の有効性主要評価項目は ALT が正常化（中央検査機関による測定で、10～69 歳男性で 43 U/L 以下、4～69 歳女性及び 1～10 歳男性で 34 U/L 以下）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%（11/36 例）、プラセボ群で 7%（2/30 例）であり、ALT が正常化した被験者の割合は、プラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に高かった（p=0.0271）（表 2.7.3-16）。LAL-CL03 試験と同様に、本剤投与開始後速やかに ALT の改善が認められた。6 週目に ALT が正常化した被験者の割合は、SBC-102 群で 34%（12/35 例）、プラセボ群で 0%であり、プラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に高かった。SBC-102 群は 6 週目以降も正常値を維持した（図 2.7.3-4）。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 が最も低かった（50 及び 53 U/L）。

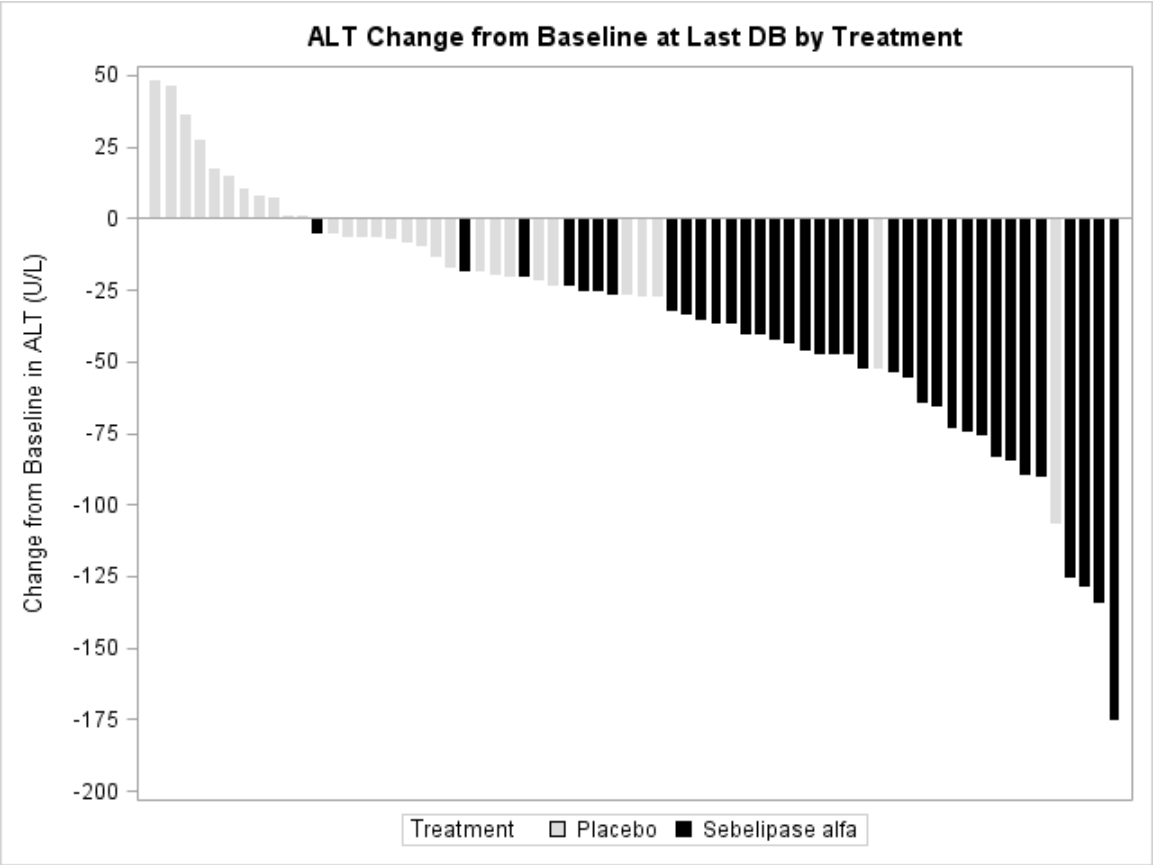
NAFLD の小児患者を対象にした 2 試験（Dohil, 2011, *Aliment Pharmacol Ther*; Lavine, 2011, *JAMA*）で用いた有効性主要評価項目の改善の基準（ALT が 40 U/L 以下又はベースラインから 50%超減少）を本試験の改善と定義した探索的評価を実施した。新たに設定した定義に基づく評価では、二重盲検期の最終評価時に ALT が改善した被験者の割合は、SBC-102 群で 64%（23/36 例）、プラセボ群で 7%（2/30 例）であり、プラセボ群に比べ SBC-102 群で高く、投与群間の差は 57%で、統計学的に有意であった（p<0.0001）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.3.4）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Table 14.2.3.1.

図 2.7.3-4 二重盲検期に ALT が正常化した被験者の割合の経時的推移
（FAS、LAL-CL02 試験）

二重盲検期の最終評価時の ALT のベースラインからの変化量の平均値は、SBC102 群で -57.9 U/L（-53%）、プラセボ群で-6.7 U/L（-6%）であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.5.2）。SBC102 群のすべての被験者では、ALT は本剤投与開始後に減少した。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 2.7.3-5 に示す。SBC-102 群では、プラセボ群に比べ ALT の改善がみられた。



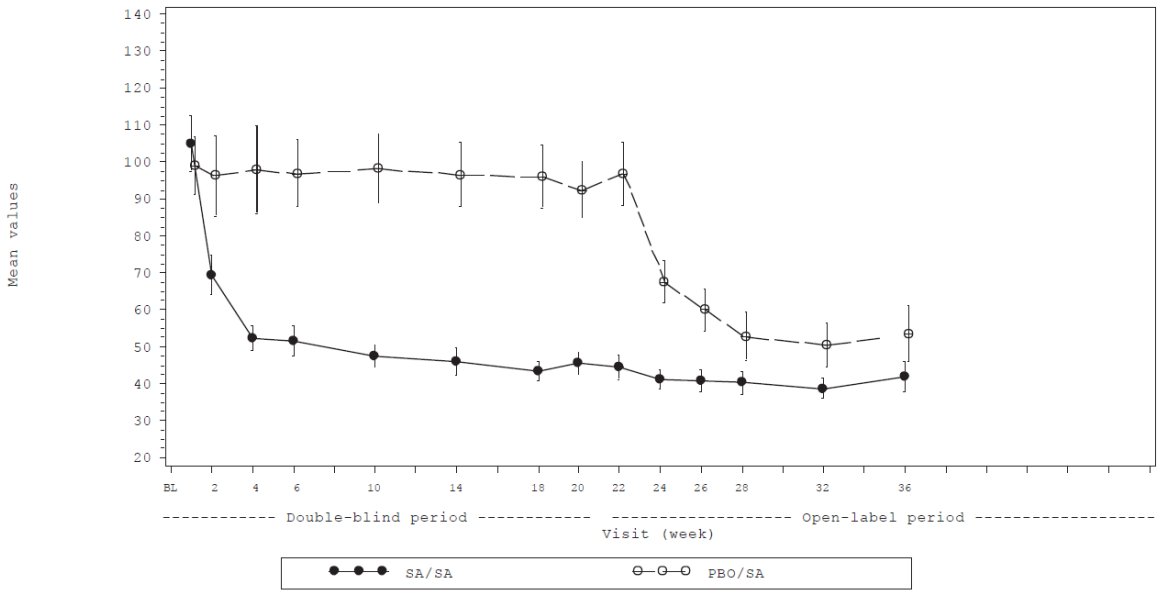
Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Figure 14.2.13.11.

図 2.7.3-5 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（LAL-CL02 試験）

プラセボ群の被験者では、二重盲検期に ALT 高値が継続した。非盲検期にプラセボ投与から本剤投与に切替えた後、ALT は速やかに減少した。ALT の平均値は、非盲検期の 2 週目に 27%、14 週目に 46%減少し（図 2.7.3-6）、ALT が正常化した被験者の割合は、2 週目に 22%、14 週目に 44%であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.1.1 OL）。この急速な ALT の減少は、二重盲検期に本剤を投与された被験者の ALT 推移と類似していた。また、LAL-CL01 試験終了後から LAL-CL04 試験開始前の本剤を投与していない期間に ALT が再度増加したことから（図 2.7.3-11）、LAL-CL02 試験でみられた ALT の改善は、本剤投与によるものであると考えられる。

二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、ALT に対する本剤の効果は非盲検期に継続して認められ、22～36 週目の ALT 変化率の平均値は-53%～-55%（図 2.7.3-6、LAL-CL02 試験

CSR　Table 14.2.3.2 OL）、ALT が正常化した被験者の割合は 36%～46%であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.1.1 OL）。以上の結果、並びに LAL-CL04 試験で得られた結果（図 2.7.3-11）から、長期間の投与において、ALT の正常化に対する本剤投与は臨床的に意味のある効果がみられ、効果の持続が認められた。



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.

図 2.7.3-6　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］

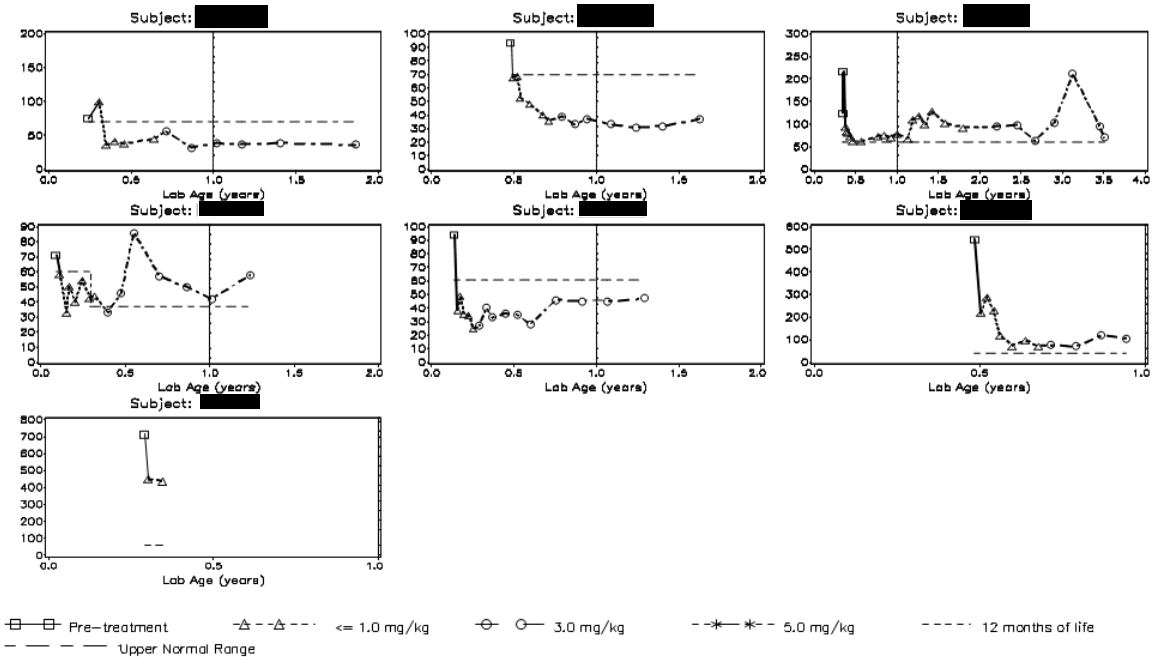
AST の正常化

LAL-CL03 試験

ベースライン後に 1 つ以上の測定値が得られた全 7 例で、AST は本剤投与開始後速やかに、かつ顕著に減少した（図 2.7.3-7）。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、7 例のうち 6 例で AST の減少が認められ、1 週目の AST のベースラインからの変化率の中央値は-32.5%であった（表 2.7.3-9、LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.5）。ほとんどの被験者が投与量を 1 mg/kg 週 1 回に増量して 2 週間経過した 4 週目までに AST は更に減少し、AST のベースラインからの変化率の中央値は-52.2%であった。一部被験者で AST の変動が認められたものの、4 週目以降の AST の中央値の推移は、2 例以上の測定値が得られた最終評価時である 60

週目まで概ね安定した値を維持した。LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照の ALT の中央値は、診断時（12 例）に 350.0 U/L（範囲 61～2871 U/L）、死亡時（14 例）に 400.0 U/L（範囲 39～2871 U/L）であり、診断時に比べ死亡時に増加した（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 13.1.1）。LAL-1-NH01 試験の AST は短期間で増加し、ヒストリカルな対照 21 例の診断から死亡までの期間の中央値は 0.26 ヵ月であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 3.1）。

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 AST の異常値（ULN 超）が認められ、全 4 例で AST は速やかに正常化した（図 2.7.3-7）。これら 4 例のうち 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）では、AST は 1 週目に正常化し、その他の 1 例（被験者番号[redacted]）では、AST は 5 週目に正常化した。4 例のうち 3 例はデータカットオフ時点より前の最終評価時まで正常値を維持し、その他 1 例（被験者番号[redacted]）は 24 週目に一時的に顕著な増加（89 U/L）がみられたものの、概ね正常値は正常値付近で安定していた。LAL-1-NH01 試験では、反復測定をとおして AST の正常値を維持した被験者はいなかった（LAL-1-NH01 試験 CSR　in-text Figure 2）。



Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Figure 14.3.7.

図 2.7.3-7　被験者ごとの AST の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

表 2.7.3-9　AST の測定値及びベースラインからの変化量（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

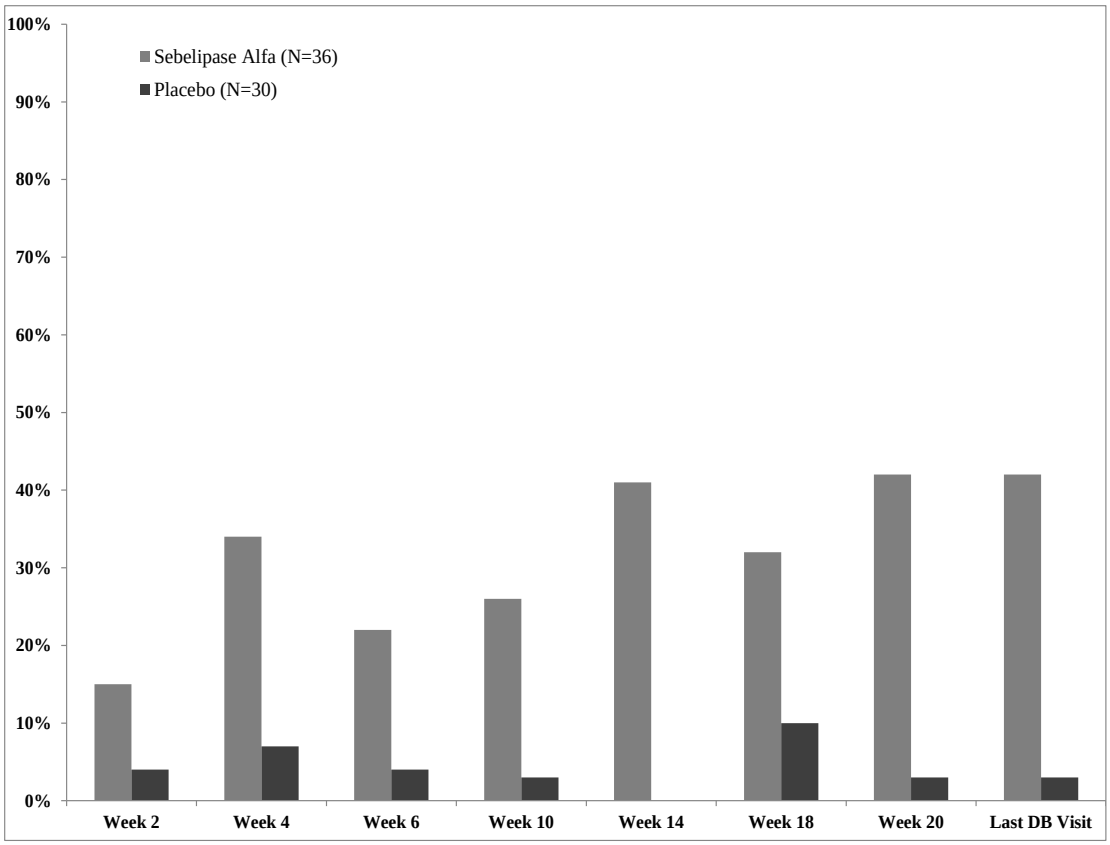
	Observed Value			Change from Baseline[a]		
	n	Mean (SD)	Median (range)	n	Mean (SD)	Median (range)
Baseline[a]	9	293.78 (256.06)	125.00 (71.0, 716.0)	N/A	N/A	N/A
Week 2	4	123.50 (112.63)	77.00 (49.0, 291.0)	4	-91.50 (109.00)	-42.50 (-256.0, -25.0)
Week 4 (Month 1)	4	69.75 (36.95)	62.00 (35.0, 120.0)	4	-139.50 (192.42)	-55.50 (-427.0, -20.0)
Week 12 (Month 3)	5	50.20 (18.13)	44.00 (33.0, 75.0)	5	-136.00 (188.39)	-61.00 (-472.0, -27.0)
Week 24 (Month 6)	5	62.60 (32.89)	56.00 (28.0, 106.0)	5	-113.60 (185.84)	-57.00 (-441.0, 15.0)
Week 48 (Month 12)	4	39.00 (5.72)	39.50 (32.0, 45.0)	4	-44.50 (14.23)	-43.50 (-62.0, -29.0)
Week 60 (Month 15)	4	45.25 (9.54)	43.00 (37.0, 58.0)	4	-38.25 (18.89)	-41.50 (-57.0, -13.0)

Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Table 14.2.2.5
n=number; N/A=not applicable; SD=standard deviation
a　Baseline is defined as the last measurement prior to the first infusion of sebelipase alfa.

LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験で AST が正常化（中央検査機関による測定で、女性で 4～7 歳が 10～48 U/L、7～18 歳が 10～40 U/L、18～59 歳が 9～34 U/L、男性で 4～7 歳が 10～59 U/L、7～18 歳が 10～40 U/L、18～59 歳が 11～36 U/L）した被験者の割合は、SBC-102 群で 42%（15/36 例）、プラセボ群で 3%（1/30 例）で、プラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に高かった（p=0.0003）（表 2.7.3-16、図 2.7.3-8）。LAL-CL03 試験と同様に、本剤投与開始後速やかに AST が正常化した。SBC-102 群で 4 週目に正常化した被験者の割合は、34%（11/32 例）であり、プラセボ群に比べ統計学的に有意に高く、SBC-102 群は 6 週目及び 18 週目を除くすべての評価時点で正常値を維持した。プラセボ群で AST が正常化した被験者の割合は、すべての評価時点で 10%以下であった。

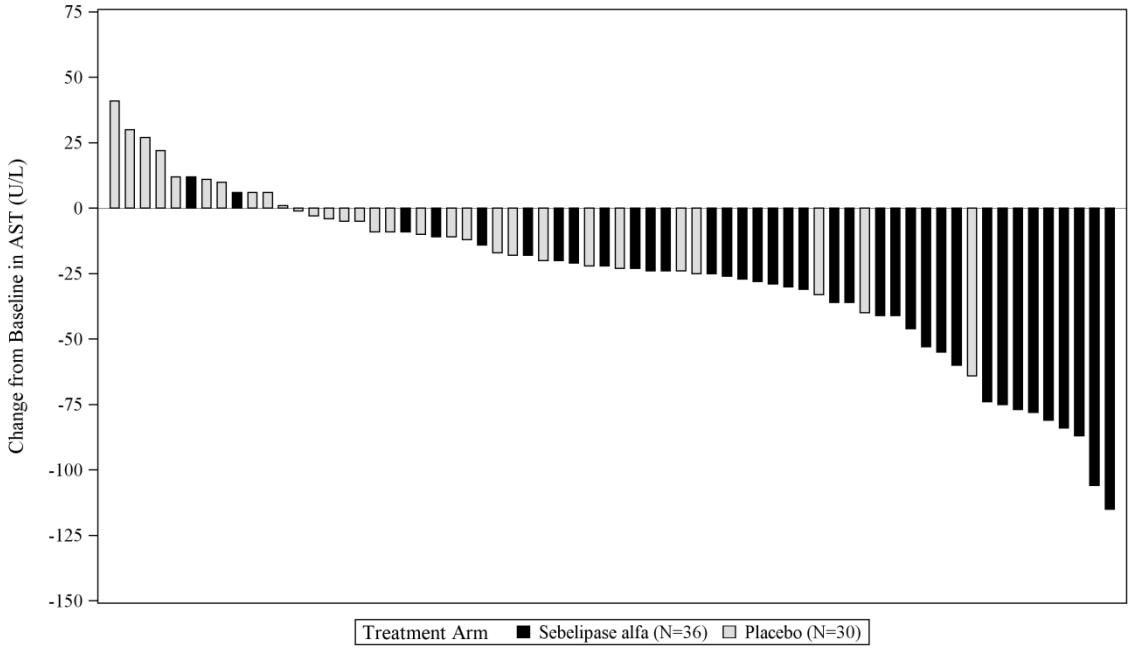
SBC-102 群では AST が正常化した被験者のベースラインの AST は広範囲（範囲 41～149 U/L）であったが、プラセボ群で AST が正常化した 1 例は、ベースラインの AST が低かった（61 U/L）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Table 14.2.3.2.

図 2.7.3-8 二重盲検期に AST が正常化した被験者の割合の経時的推移（FAS、LAL-CL02 試験）

二重盲検期の最終評価時の AST のベースラインからの変化量の平均値は、SBC102 群で -41.9 U/L（-44%）、プラセボ群で-6.3 U/L（-7%）であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.5.2）。本剤投与を受けた大部分の被験者では、AST は本剤投与開始後に減少した。被験者ごとの AST の二重盲検期の最終評価時のベースラインからの waterfall プロットを図 2.7.3-9 に示す。SBC-102 群では、プラセボ群に比べ AST の改善がみられた。

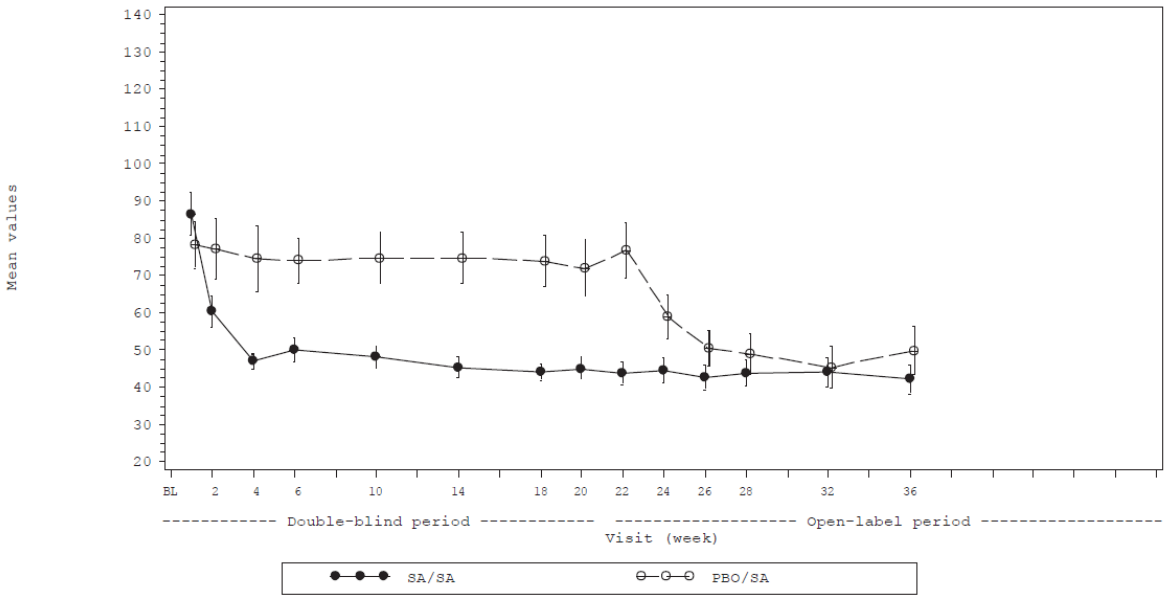


Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Figure 14.2.13.12.

図 2.7.3-9 被験者ごとの AST 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（LAL-CL02 試験）

プラセボ群の被験者では、二重盲検期に AST 高値が継続した。非盲検期にプラセボ投与から本剤投与に切替えた後、AST は速やかに減少した。AST の平均値は、非盲検期の 2 週目に 20%、14 週目に 39%減少し（図 2.7.3-10、LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.3.2 OL）、AST が正常化した被験者の割合は、2 週目に 15%、14 週目に 38%であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.1.2 OL）。この急速な AST の減少は、二重盲検期に本剤を投与された被験者の AST 推移と類似した。また、LAL-CL01 試験終了後から LAL-CL04 試験開始前の本剤を投与していない期間に AST が再度増加したことから（図 2.7.3-11）、LAL-CL02 試験でみられた AST 改善は、本剤投与によるものであると考えられる。

二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、AST に対する本剤の効果は非盲検期に継続して認められ、22～36 週目の AST の変化率の平均値は-39%～-47%（図 2.7.3-10、LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.3.2 OL）、AST が正常化した被験者の割合は 41%～62%であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.1.2 OL）。以上の結果、並びに LAL-CL04 試験で得られた結果（図 2.7.3-11）から、長期間の投与において、AST の正常化に対する本剤投与効果の持続が認められた。



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.

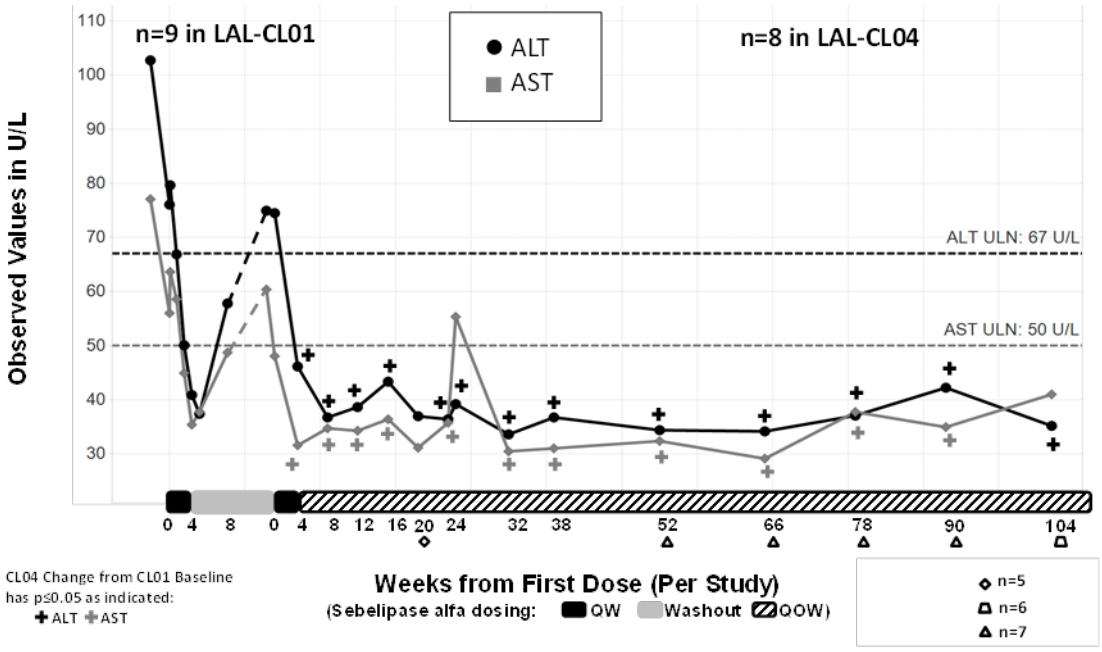
図 2.7.3-10 AST の平均値（±SE）の経時的推移
［FAS（二重盲検期）及び継続投与期解析対象集団（非盲検期）、LAL-CL02 試験）］

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験：ALT 及び AST の正常化の継続

LAL-CL01 試験において、成人患者でみられた 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 試験期間中も維持された。

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験の試験期間中の ALT 及び AST の平均値の推移を図 2.7.3-11 に示す。LAL-CL01 試験で本剤投与開始後、ALT 及び AST は、いずれの投与量でも速やかに減少した。LAL-CL01 試験での最後の治験薬投与から LAL-CL04 試験での治験薬投与開始までの期間は 9～28 週間であった。LAL-CL04 試験のベースラインの ALT 及び AST は、LAL-CL01 試験の投与終了時に比べ増加した。本剤の投与中止後に ALT 及び AST が増加した（可逆性がみられた）ことから、ALT 及び AST の減少は本剤投与に関連すると考えられる。LAL-CL04 試験での治験薬投与開始後、LAL-CL01 試験と同様に ALT 及び AST は速やかに減少した。ALT 及び AST の改善は、投与頻度を週 1 回投与から隔週 1 回に変更した後も継続し、LAL-CL01 試験のベースラインからの減少率の平均値は、ALT では最大で 58%（104 週目）、AST では最大で 43%（52 週目）であり、LAL-CL02 試験でみられた最大変化率と同程度であった。

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（被験者番号[redacted]）での AST の増加（42 U/L から 277 U/L）によるものであり、本被験者の 25 週目の ALT も増加した（93 U/L）（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.6.4）。本被験者の 2 週後の AST 及び ALT は、それぞれ 44 U/L 及び 40 U/L に減少した。ALT 及び AST の平均値は、32 週目から 104 週目まで正常範囲内（ALT の ULN：67 U/L、AST の ULN：50 U/L）であった。



Source: LAL-CL04 CSR（5.3.5.2.1）　Table 14.4.2.1.1.
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; n=number; QOW=every-other-week; QW=once weekly; ULN=upper limit of normal
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.

図 2.7.3-11　ALT 及び AST の平均値の経時的推移（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）

LAL-CL01 試験又は LAL-CL04 試験のベースライン時に ALT が ULN を超えた被験者のいずれも、ALT が投与期間中に正常化した。25 週目に ALT が ULN を超えた被験者はいなかった（LAL-CL04 試験 CSR　in-text Table 11）。104 週目に AST は、測定値が得られた 6 例のうち、1 例を除く 5 例（17%）で正常化した。以上の結果及び LAL-CL02 試験の非盲検期で得られた結果（図 2.7.3-6、図 2.7.3-10）から、本剤投与による ALT 及び AST の正常化は長期投与でも維持されることが示された。

本剤投与開始から ALT 及び AST の減少までの期間、減少の程度又は投与中止後の減少効果の可逆性には、本剤の投与量との関係は認められなかった（LAL-CL01 試験 CSR　Figure 14.3.7.1、Figure 14.3.7.2、LAL-CL04 試験 CSR　Figure 14.3.4.13.1、Figure 14.3.4.14.1b）。

ALT 及び AST の改善のまとめ

LAL 欠損症患者に対する本剤投与は、いずれの年齢層でも速やか（主に投与開始後 1～2 週以内）に ALT 及び AST を減少させた。小児及び成人において、本剤投与の効果は 0.35 mg/kg 週 1 回の低用量でも認められ、1 mg/kg の隔週 1 回投与でも維持された。LAL-CL01 試験で最後の治験薬投与後から 4 週以内に ALT 及び AST が増加し、LAL-CL04 試験期間中に本剤投与を一時的に中断した 1 例で ALT 及び AST が増加したことから、本剤の継続投与の必要性が示された。LAL-CL02 試験で小児及び成人に対する本剤の隔週 1 回投与でみられた ALT 及び AST の変化は、LAL-CL04 試験の成人で週 1 回から隔週 1 回投与に切替え後も維持された本剤投与の効果と類似しており、本剤隔週 1 回投与は LAL 欠損症患者でみられる肝細胞損傷に対し抑制効果があることが示唆された。しかし、乳児 1 例では隔週 1 回投与へ切替え後 ALT 及び AST の増加が認められたことから、急速進行性の症状を有する乳児では、肝障害抑制のためには週 1 回投与が必要と考えられる。

その他の肝機能関連の生化学的検査値の改善の評価

各試験をとおした GGT、ビリルビン及びアルカリホスファターゼを含むその他の肝機能関連の生化学的検査値の改善からも、本剤投与による ALT 及び AST の改善が支持された。

LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験において、本剤投与開始後に GGT 及びビリルビンの減少が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.3.1）。GGT 及び総ビリルビンは 4 週目までに減少した。4 週目の GGT 及び総ビリルビンの変化量の中央値は、それぞれ-6.0 U/L（n=5）及び-1.50 µmol/L（n=4）であり、変化率の中央値はそれぞれ-13%及び-21%であった。その後 GGT は更に減少し、12 週目の GGT 変化量及び変化率の中央値（n=5）はそれぞれ-40.0 U/L 及び-79%であった。GGT は 12 週目以降、164 週目まで安定した値を示した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.3.1）。総ビリルビンは 84 週目まで緩やかな減少（変化率の中央値-40%）が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.3.1）。

ベースライン時に GGT が高値であった 4 例のうち 3 例で GGT は正常化した。正常化しなかった 1 例（被験者番号[redacted]）の GGT は、ベースライン時に高値（1000 U/L）、12 週目に 122 UL となり顕著な減少が認められ、その後、やや増加し 20 週目には 323 U/L となった。

ベースライン時に総ビリルビンが高値であった 1 例の総ビリルビンは正常化した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.3.2）。アルカリホスファターゼ及びアルブミンの中央値に経時的な傾向は認められなかったが、ベースライン時にアルカリホスファターゼが高値であった 2 例及びアルブミンが低値であった 3 例のいずれもこれらパラメータの正常化が認められた。肝機能に関する生化学的検査値がベースライン時に正常範囲内の値であった被験者及び本剤投与後に正常範囲内の値となった被験者では、すべて又は大部分の評価時点で正常範囲内の値を維持した。

LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、診断時（n=8）及び死亡時（n=12）の GGT の中央値は顕著な異常値であり、それぞれ 114.0 U/L 及び 98 U/L であった（LAL-1-NH01 試験 CSR Table 17.1.1）。また、総ビリルビンの中央値は、診断時（n=16）と比較して死亡時（n=17）に 39.3 U/L（範囲 4 U/L～218 U/L）まで増加した（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 16.1.1）。

LAL-CL02 試験

LAL-CL03 試験と同様に、LAL-CL02 試験の二重盲検期において、本剤投与開始後に GGT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの速やかかつ顕著な減少が認められた。

GGT の平均値は、2 週目以降いずれの評価時点でも、プラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に減少した（$p \leq 0.0002$）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2）。GGT のベースラインからの減少率の平均値は、SBC-102 群では最大で 38%（18 週目）、プラセボ群では最大で 2%（20 週目）であった。LAL-CL03 試験と同様に、二重盲検期の最終評価時に GGT が正常化（中央検査機関の測定で、ULN は女性で 4～10 歳が 24 U/L、10～18 歳が 33 U/L、18～59 歳が 49 U/L、男性で 4～10 歳が 24 U/L、10～18 歳が 51 U/L、18～59 歳が 61 U/L）した被験者の割合は、SBC-102 群で 62%（8/13 例）、プラセボ群で 8%（1/12 例）であり、プラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に高かった（$p=0.0112$）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.3.3）。

4 週目の総ビリルビンのベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-21%、プラセボ群で 2%であり、プラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に減少した（$p=0.0051$）。
LAL-CL03 試験と同様に、二重盲検期の 4 週目以降は、いずれの評価時点でも、総ビリルビンのベースラインからの変化率は SBC-102 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.5.2）。治験薬投与開始後、アルカリホスファターゼ

のベースラインからの減少率の平均値は、SBC-102 群では最大で 16%（14 週目）、プラセボ群では最大で 5%（6 週目）であった（LAL-CL02 試験 CSR　Figure 14.2.13.5）。

プラセボ群の被験者では、二重盲検期に 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継続した。非盲検期にプラセボ投与から本剤投与に切替えた後、GGT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼは速やかにベースラインから減少した（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.3.2 OL）。この急速な GGT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの減少は、二重盲検期に本剤投与を受けた被験者の GGT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの推移と類似しており、GGT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの改善は本剤投与によるものであると考えられた。

二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、GGT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの平均値の減少は非盲検期の 36 週目まで継続して認められた（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.3.2 OL）。以上の結果、並びに下記の LAL-CL04 試験で得られた結果から、長期間の本剤投与において、肝機能関連の生化学的パラメータに対する改善効果の持続が認められた。

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験

LAL-CL02 試験と同様に、GGT 及びアルカリホスファターゼは本剤投与開始後に減少した（LAL-CL04 試験 CSR　in-text Table 12）。GGT の平均値は、ベースライン時に 54 U/L であったが、104 週目に 23 U/L まで減少し、アルカリホスファターゼの平均値は 91 U/L から 66 U/L に減少した。総ビリルビンの平均値は、ベースライン時に正常範囲内であり、1 例を除く全例で 104 週目まで正常範囲内の値を維持した（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.8.2）。これら結果、並びに LAL-CL02 試験の非盲検の継続投与期で得られた結果から、長期間の本剤投与において、肝機能に関する生化学的検査値に対する効果の持続が認められた。

まとめ

ベースライン値及び本剤投与量にかかわらず、すべての本剤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 SBC-102 群で有意に高く、肝細胞損傷の緩和と一致した。その他生化学的マーカーの変化も肝機能（GGT、

ビリルビンなど）の改善に一致した。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を投与され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在によるものであると考えられる。

2.7.3.3.2.2.2　　肝脂肪量、肝臓容量及び肝臓の組織学的所見の改善の評価

LAL 欠損症患者において、肝腫大、肝損傷、肝機能障害及び線維症は年齢層を問わず多くみられる病態である（Bernstein, 2013, *J Hepatol*; Marshall, 1969, *Arch Dis Child*; Konno, 1966, *Tohoku J Exp Med*; Crocker, 1965, *Pediatrics*）。通常、肝腫大は肝臓の脂質蓄積と相関し、微小空胞変性症が特徴としてみられる。脂質蓄積の進行によって、線維症、小結節性肝硬変を惹起し、最終的には肝不全に至る（Bernstein, 2013, *J Hepatol*）。

脂質蓄積の減少及び組織学的所見の改善の評価は、LAL 欠損症に対する酵素補充療法の有効性を確認する上で重要な因子である。このため、MRI で測定した肝脂肪量（及び容量）の減少、並びに疾患ごとの肝生検でみられた改善を評価した。各臨床試験をとおしたこれらの評価の結果、LAL 欠損症に起因する脂質基質の蓄積は酵素補充療法によって減少することが示された。

肝脂肪量及び肝臓容量の改善

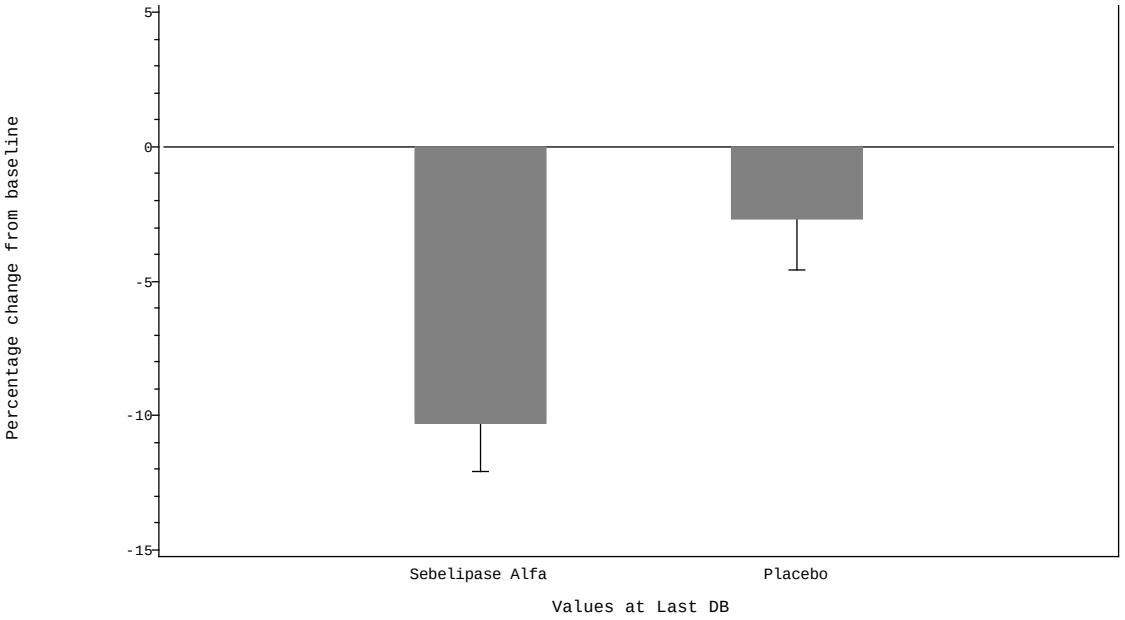
LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験において、本剤投与による肝腫大の改善が認められた。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 16.2.4.2.2）。データが得られた 4 例のうち、3 例が 36 週目までに肝臓が触知不可となった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.14.1、Table 14.2.3.4.2、Table 14.2.3.4.3）。

腹部画像法（超音波及び MRI）により、ベースライン時に臨床的に意味のある異常所見がみられた全 5 例で肝臓容量の改善が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.9.6.3）。肝臓容量の改善が認められた評価時点以降の評価では、肝臓容量は安定した値を示したか、経時的に減少した。

LAL-CL02 試験

LAL-CL03 試験と同様に、LAL-CL02 試験で本剤を投与された被験者で肝腫大の顕著な改善が認められた。二重盲検期の最終評価時の肝臓容量（MRI による評価）のベースラインからの変化率は、SBC-102 群で-10.28%、プラセボ群で-2.66%であり、投与群間の差は 7.62%（p=0.0068）であった（表 2.7.3-16、図 2.7.3-12）。しかし、2.7.3.2.2 項に示すように、LAL-CL02 試験では肝臓容量に関する正式な統計解析は行えなかった。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Figure 14.2.13.6.
Last DB=last measurement of the double-blind treatment period; SE=standard error.

図 2.7.3-12 二重盲検期の最終評価時の肝臓容量のベースラインからの変化率（平均値±SE）（FAS、LAL-CL02 試験）

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-31.98%、プラセボ群で-4.21%であり、治験薬投与開始後の肝臓容量の減少と同様に、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く（p<0.0001）（表 2.7.3-16）、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た。

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験

LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験の結果と同様に、LAL-CL04 試験でも本剤投与開始後に肝脂肪量及び肝臓容量の減少が認められた。いずれの投与量でも本剤投与開始後 10 週目及び 12

週目に肝脂肪量（MEGE MRI による評価）の減少が認められ、最終評価時（104 週目）では更に改善した。肝脂肪量の変化率の平均値は、10 週目及び 12 週目（n=5）に-30%、104 週目（n=2）に-39%であった（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.2.2）。また、いずれの投与量でも本剤投与開始後 10 週目及び 12 週目に肝臓容量の減少が認められ、最終評価時（104 週目）では更に改善した。肝臓容量のベースラインからの変化量は、10 週目及び 12 週目（n=8）に-0.096 MN、104 週目（n=5）に-0.177 MN であった（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.2.1）。これらの評価の結果により、本剤投与は、長期間にわたり肝臓の脂肪基質の減少に有効であることが示された。

まとめ

SBC-102 は LAL 欠損症の根本原因を標的としていることから、本剤投与による酵素補充で得られる効果と一致して、本剤による酵素補充療法は肝臓の脂質基質の蓄積を減少させた。この効果は、MEGE MRI で測定した肝脂肪量の減少、並びに本剤を投与された乳児、小児及び成人に認められた肝臓容量の減少からも裏付けられる。肝脂肪量及び肝臓容量の改善は長期間維持され、本剤投与による肝臓の脂質基質の減少効果が継続することが示された。また、組織内の脂質基質の減少は、本剤投与開始後に増加した血清脂質が 20 週間以上の継続投与で大幅に減少又は消失したことからも裏付けられた（2.7.3.3.2.3 項）。

肝臓の組織病理学的所見

LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験では、乳児に対する肝生検は行わなかった（2.7.3.1.2.1.1 項）。

LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験のベースライン時に肝生検のデータが得られた被験者は 32 例であり、うち 27 例（SBC-102 群 17 例、プラセボ群 10 例）で試験開始後に肝生検の結果が得られた。更に SBC-102 群の 1 例で肝生検のデータが得られていたが、本被験者は肝生検を非盲検期に実施していたため、解析からは除外された。中央評価による肝臓の組織病理学的所見の要約を表 2.7.3-10 に示す。

ベースラインと比較して、二重盲検期の最終評価時に肝臓の組織病理学的所見の改善［ヘマトキシリン及びエオジン（HE）染色で評価した morphometry による脂肪変性スコアが 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（表 2.7.3-16）、プラセボ群に比べ SBC-102 群で高かった。投与群間の差は 23%と

統計学的に有意ではなかった（p=0.4216）が、臨床的に意味のある差と判断された。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であった被験者の割合は、SBC-102 群で 94%（15/16 例）、プラセボ群で 50%（5/10 例）であった。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、プラセボ群で著しく高く、SBC-102 群でプラセボ群に比べ 44%低かった（p=0.0184）。morphometry スコアの平均値（中央値）の変化量は、SBC-102 群で-14.83（-13.05）、プラセボ群で-6.10（3.60）であった。符号順位検定を用いた投与群ごとの解析では、morphometry スコアの減少は、SBC-102 群で統計学的に有意（p=0.0021）であったが、プラセボ群では有意ではなかった（p=0.7871）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.3.6）。

開鍵後の生検スライドの評価では、顕著なはずれ値が認められた 1 例（被験者番号[redacted]）の morphometry で微小空胞変性症が認められた原因について、20 週目の肝生検時と比較して、ベースラインの生検時に細胞質のエオジン染色及び核のヘマトキシリン染色が弱く、HE 染色のばらつきにより影響を受けたと考えられた。Morphometry 評価の結果は細胞質のエオジン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。

表 2.7.3-10　二重盲検期の最終評価時の肝臓の組織病理学的所見のベースラインからの変化（肝生検データのある FAS、LAL-CL02 試験）

Result at Last Visit in the Double-Blind Treatment Period	Sebelipase Alfa (N=19) n (%)	Placebo (N=13) n (%)	Difference (%)	P-value[a]
N	16	10		
Endpoint improved from Baseline[b]	10 (63)	4 (40)	23	0.4216
Endpoint unchanged from Baseline[b]	5 (31)	1 (10)	21	0.3524
Endpoint worsened from Baseline[b]	1 (6)	5 (50)	-44	0.0184
Overall distribution of results[c]	0.0454			

Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Table 14.2.7.1
Note: Biopsy read was evaluated centrally by pathologists who were blinded to assessment time point and treatment assignment.
a　Fisher's exact test for treatment differences between the percentage of sebelipase alfa – placebo subjects.
b　P-value for this row compares proportion of subjects with this result vs any other result.
c　P-value for this row compares distribution of 3 possible results across treatment groups.

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験

LAL-CL04 試験では、2 例で治験薬投与後及び治験薬投与前の肝生検の結果が得られた（LAL-CL04 試験 CSR　10.5 項）。これら 2 例の病理報告では、本剤の継続投与による脂肪変

性及び線維症の組織病理学的所見の改善が認められた。うち 1 例では、病理医の視覚的評価でベースライン時に約 80%であった脂肪変性は 20～30%に減少し、線維症に意味のある改善が認められた。これらの結果は、LAL-CL02 試験の結果を支持するものであるが、視覚的評価による脂肪量の推定の妥当性は評価されていない。公表文献では、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（Franzén, 2005, *Mod Pathol*; Li, 2011, *Hum Pathol*; Rawlins, 2010, *Dig Dis Sci*; Turlin, 2009, *Liver Int*）。

まとめ

LAL-CL02 試験では、肝臓の組織病理学的所見で、プラセボ群に比べ SBC-102 群でより良好な結果が得られたが、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。特に微小空胞変性スコアの増悪がみられた被験者の割合についてデータの完全性を評価したレビューでは、SBC-102 が微小空胞変性スコアに対して作用する可能性が示唆された。本組織学的評価項目で統計学的な有意差が得られなかった理由として、他のパラメータと比較して組織病理学的評価にばらつきが多かったこと、一部生検スライドで HE 染色の染色度合いに予測されないばらつきがみられたことが考えられた。これら限界があることから、本剤投与の組織病理学的な作用について明確な結論を得ることはできなかった。

2.7.3.3.2.3　　脂質異常症改善の評価

LAL 酵素をコードする LIPA 遺伝子に影響する変異では、LAL 酵素活性が著しく低下するか、消失し、全身の様々な組織及び細胞のライソゾームに LAL の基質、つまり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。この脂質代謝の異常には、LAL 欠損症関連脂質異常症が伴い、疾患スペクトラム全体で HDL-c が低く、トリグリセリドが上昇し、LDL-c の上昇は小児及び成人患者で最も一貫してみられた（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*）。これらの脂質異常は、広範な LAL 欠損症集団の罹患及び死亡に寄与している可能性が高い、2 つの重要な臨床転帰である、加速性アテローム性動脈硬化症及び心血管系合併症と関連していた（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*）。

本剤の初回投与により蓄積したライソゾームのコレステロールエステル及びトリグリセリドが分解及び可動化し、遊離コレステロール、遊離脂肪酸、グリセロールが放出されると、分解生成物が再度詰め込まれ、分泌するため、LAL 欠損症関連脂肪異常症が改善する前に、血中コレステロール及びトリグリセリドが短期的に上昇する可能性がある。LAL 欠損症の小児及び成人

では、この作用がみられ、一過性であることが明らかであったが、この後、脂質異常症と関連した脂質パラメータがベースラインから改善した。

本剤投与開始後の LDL-c の上昇と血中脂質濃度の上昇は、LAL 欠損症の乳児では、一貫してみられなかった。乳児、小児、成人間のこれらの差の原因は明らかになっていない。生後最初の 1 年では、他の遺伝性脂質代謝疾患の脂質プロファイルが、小児及び成人にみられるプロファイルと異なることが知られている（Nagasaka, 2008, *J Clin Endocrinol Metab*）。更に、乳児において LAL 酵素の欠損が血清脂質に与える影響の評価は、併発する吸収不良により栄養障害及び飢餓衰弱に至る影響で複雑になる。血中 LDL-c の測定値は生成とクリアランスの平衡状態を表し、LDL-c 生成の大幅な増加効果が LDL 受容体レベルの上昇によるクリアランス増加によりマスクされることを示す文献報告がある（Horton, 1999, *J Clin Invest*）。LDL 受容体発現の制御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、もう 1 つの説明として、乳児における組織 LAL 酵素活性のより顕著な低下が、これらの差の一部に起因することが考えられる。以上の結果が示されたが、LAL 欠損症の乳児において、ベースラインからの最も顕著な脂質異常症の改善として、トリグリセリドの低下と HDL-c の上昇がみられた。

2.7.3.3.2.3.1 LDL-cの低下

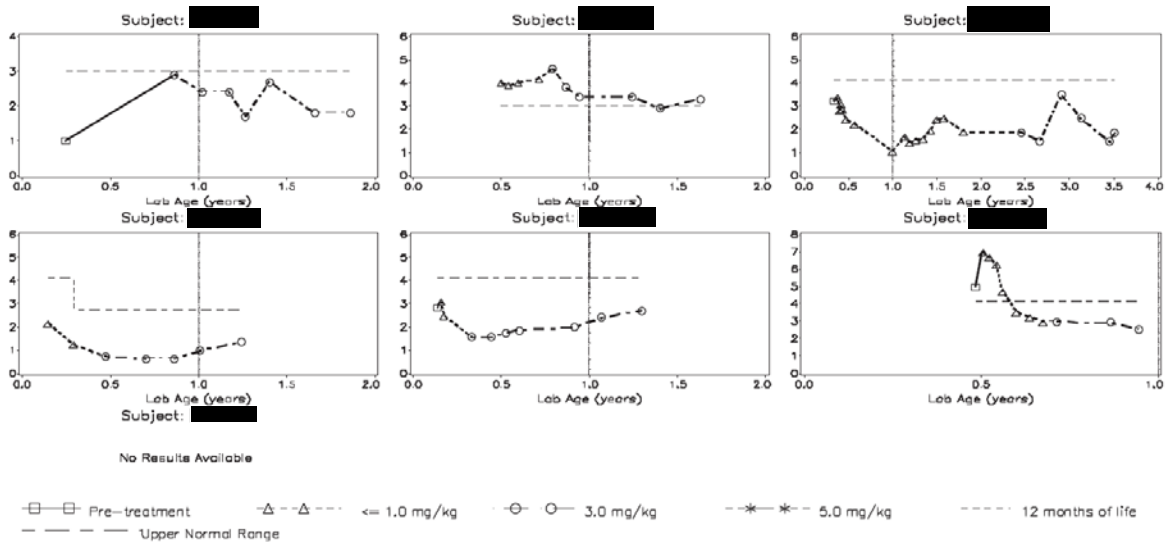
LAL-CL03 試験

LAL 欠損症の乳児では、本剤投与開始後、LDL-c は生存した被験者の大部分（6 例中 5 例）で低下し（図 2.7.3-13）、ベースライン（又は最初の評価時点）時に LDL-c が高値であった 2 例はいずれも正常化した（LAL CL03 試験 CSR　Table 14.2.3.6.3）。これに対し、診断時及び死亡時に LDL-c の結果が得られた、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照の 1 例では、診断時から死亡時までに LDL-c の変化は認められなかった［変化量は-0.01 mmol/L（-0.39 mg/dL）］（LAL-1-NH01 試験 CSR　Figure 4.13、Table 20.1.1）。LAL-1-NH01 試験の被験者では結果がほとんど得られなかったため、乳児では、疾患進行の影響を含め、LAL 欠損症の脂質代謝に対する影響について明らかになった結果は非常に限られている。

ベースライン時及びベースライン後のデータが得られた 4 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）では、全 4 例で 1 週目に LDL-c の一過性の上昇がみられ、これは（上述の）SBC-102 の作用機序と一致した。2 週目までに、LDL-c はデータが得られた 3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]）で低下し、データのカットオフ時点まで LDL-c の正常範囲内又は正常範囲を下回る値に継続して低下した。他の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、LDL-c がベースライン時

に正常範囲内であったが、1 週目及び 32 週目に上昇した。ただし、いずれの評価時点でも正常範囲内であり、その後正常範囲内の値と異常値を変動した。

同様に、ベースライン後の LDL-c の結果のみが得られた 2 例で LDL-c の低下傾向が認められた。最初の評価時点（1 週目）で LDL-c が高値であった 1 例（被験者番号[redacted]）は、次の投与時に LDL-c が正常範囲内となり、もう 1 例（被験者番号[redacted]）では、LDL-c が初回評価時である 3 週目に正常範囲内であり、その後、投与期間中をとおして正常範囲を下回った（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.8.1）。



Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Figure 14.3.7.
Note: Data from any unscheduled assessments are not included in the plots.

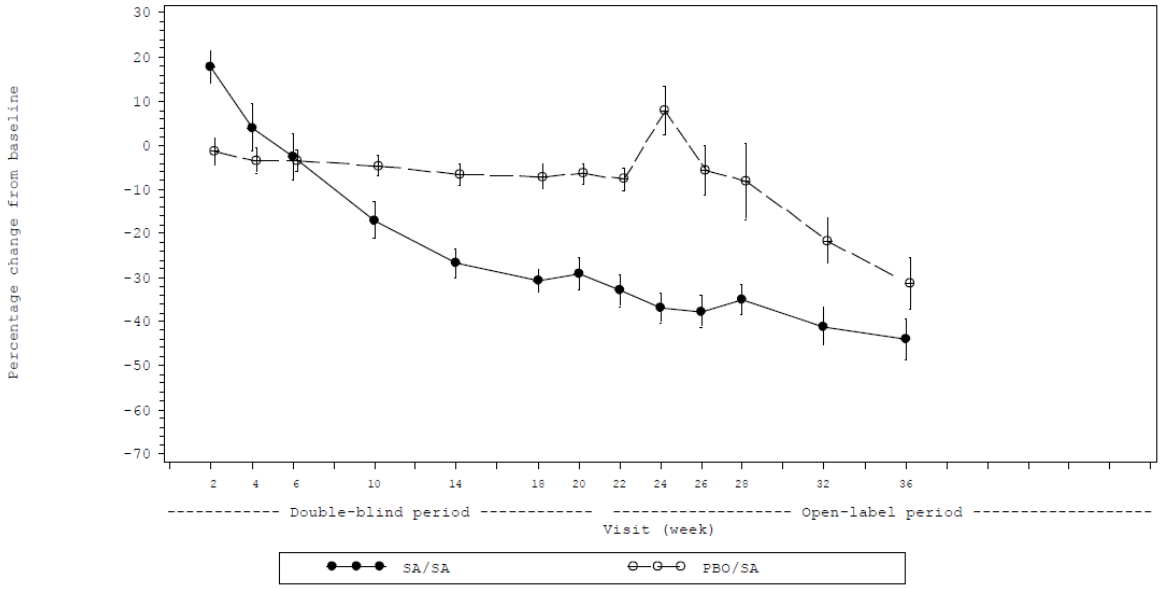
図 2.7.3-13　被験者ごとの LDL-c の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

LAL-CL02 試験

SBC-102 の作用機序及び LAL-CL03 試験（図 2.7.3-13）と LAL-CL01/LAL-CL04 試験（図 2.7.3-24）の結果と一致し、LAL-CL02 試験では LDL-c が一過性に上昇した後、持続的な低下が認められた（図 2.7.3-14）。LAL-CL02 試験では、二重盲検期の最終評価時の LDL-c のベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-28.42%、プラセボ群で-6.25%であり、LDL-c の低下の程度はプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に大きかった（$p<0.0001$）（表 2.7.3-16）。本剤投与開始後、LDL-c が速やかに改善し、6 週目に始めて著明な低下がみられ、10 週目及びその後の評価時点でベースラインから統計学的に有意に低下した。LDL-c のベースラインから

の低下率の平均値は、最大で 31%（18 週目）であった（p<0.0001）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.4.2）。

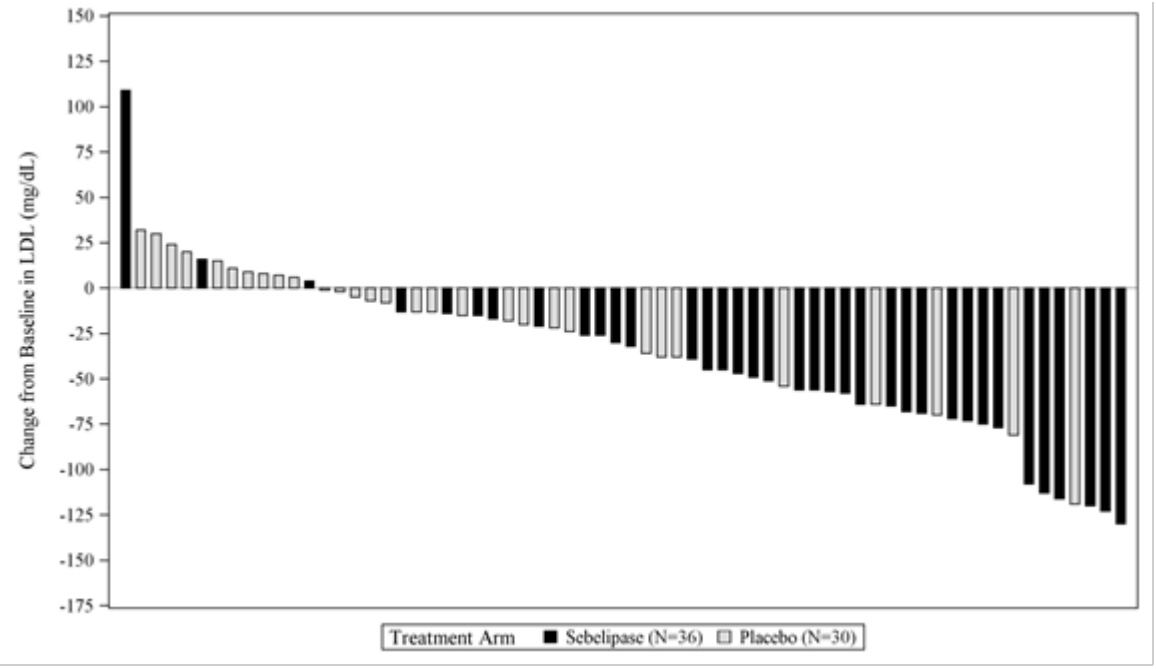
ベースラインの LDL-c が 130 mg/dL を超えていた被験者のうち、LDL-c が 130 mg/dL 未満を達成した被験者の割合を検討する探索的な解析を行った。投与開始後にみられた LDL-c の上昇と一致し、2 週目に LDL-c が 130 mg/dL 未満となった被験者はいなかった。SBC-102 群では、4 週目に 16%（5/31 例）、14 週目に 42%（13/31 例）の被験者で LDL-c が 130 mg/dL 未満となった。その後、LDL-c が 130 mg/dL 未満となった被験者の割合は一定となった。これに対し、プラセボ群では、二重盲検期の各評価時点で LDL-c が 130 mg/dL 未満となった被験者は 7%以下であった。14 週目では SBC-102 群の被験者の割合が高く、投与群間の差は統計学的に有意で、18 週目、20 週目及び二重盲検期の最終評価時でも継続して統計学的に有意であった（p≤0.0211）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.3.5）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Figure 14.2.11.14 OL.
PBO/SA=placebo/sebelipase alfa; SA/SA=sebelipase alfa/sebelipase alfa; SE=standard error.
Note: As the baseline value in this figure is 0%, the spike is demonstrated by the mean percent increase from Baseline of 18% and 16% in the sebelipase alfa and placebo/sebelipase alfa groups at Week 2.

図 2.7.3-14　LDL-c のベースラインからの変化率（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］

LAL-CL03 試験の結果と同様に、LAL-CL02 試験の SBC-102 群の被験者の大部分で、治験薬投与開始後に LDL-c が低下した。被験者ごとの LDL-c の二重盲検期の最終評価時のベースラインからの変化を示した waterfall プロットを図 2.7.3-15 に示す。全体として、SBC-102 群の LDL-c がプラセボ群に比べ大幅に改善した。SBC-102 群の 1 例で二重盲検期の最終評価時に LDL-c の顕著な外れ値（高値）がみられた。この被験者は、18 週目及び 20 週目の血清脂質サンプリングが規定の評価時点の許容範囲を逸脱しており、22 週目に LDL-c が顕著に低下した。



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

図 2.7.3-15 被験者ごとの LDL-c 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（LAL-CL02 試験）

前に示したとおり、二重盲検期にプラセボを投与された被験者では、二重盲検期に LDL-c の高値が継続してみられた。非盲検期にプラセボ投与から本剤投与に切替えた後、LDL-c の一過性の上昇とその後の急速な低下がみられ、低下率の平均値は最大で 25%（14 週目）であった（図 2.7.3-14）（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.2.2 OL）。この LDL-c プロファイルは、二重盲検期に本剤を投与された被験者と同様であり、LAL-CL03 試験（図 2.7.3-13）及び LAL-CL01 及び LAL-CL04 試験（図 2.7.3-24）でもみられた。

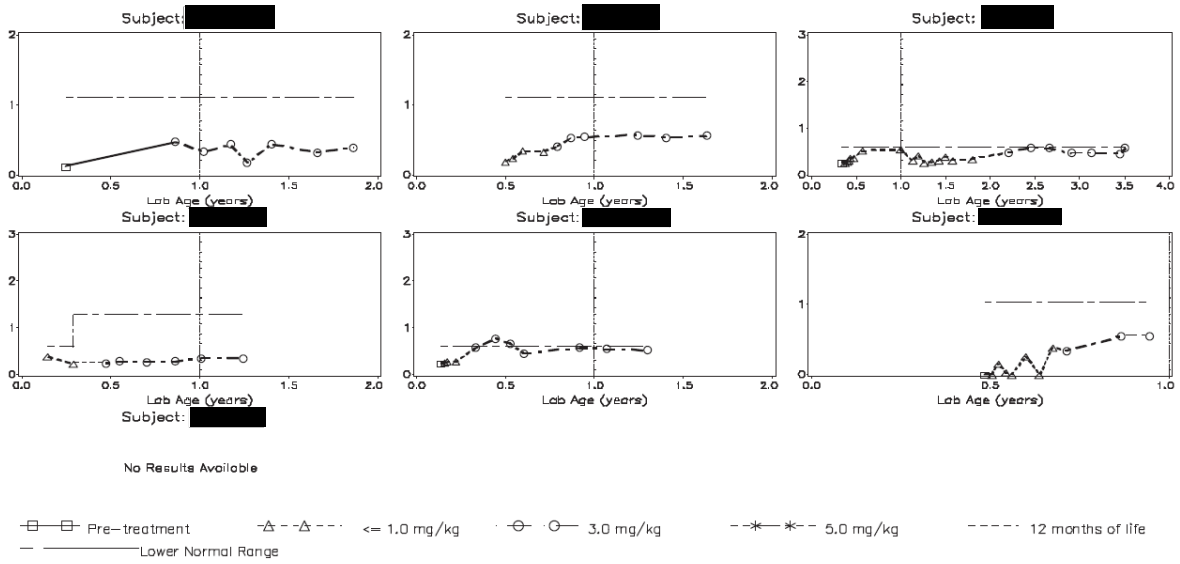
二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、LDL-c に対する投与効果は非盲検期に維持されただけでなく、LDL-c が継続して低下した。LDL-c は更に低下し、ベースラインからの低下率の平均値は最大で 44%（36 週目）であった（図 2.7.3-14）。これらの結果は、より長期間の投与で LDL-c に対する本剤の効果が長期持続し、更に LDL-c の経時的な改善がみられた LAL-CL04 試験の結果と一致していた（図 2.7.3-24）。

2.7.3.3.2.3.2　　HDL-cの上昇

LAL-CL03 試験

LAL 欠損症の乳児では、LAL-CL03 試験のベースライン時又は最初の評価時点に HDL-c が生存した被験者全 6 例で低値であり、本剤投与開始後に 5 例で上昇した（図 2.7.3-17）。残りの 1 例の被験者では、HDL-c は変動したが、最終評価時まで大きな変化がみられなかった。これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、HDL-c に診断時から死亡時まで変化は認められず、診断時及び死亡時の HDL-c は 0.03～0.75 mmol/L（n=5）の範囲であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 22.1.1）。

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全 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）で、2 週目までに速やかに上昇した。2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）は HDL-c が間欠的に正常化し、他の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）は投与期間中、HDL-c が継続して正常範囲を下回ったが、被験者[redacted] の HDL-c は最終評価時に正常範囲付近の値となった。ベースライン後のみ HDL-c の結果が得られた 2 例のうち、1 例（被験者番号[redacted]）では 1 週目から最終評価時（60 週目）まで HDL-c が上昇し、残り 1 例（被験者番号[redacted]）の HDL-c は変化がなかった。

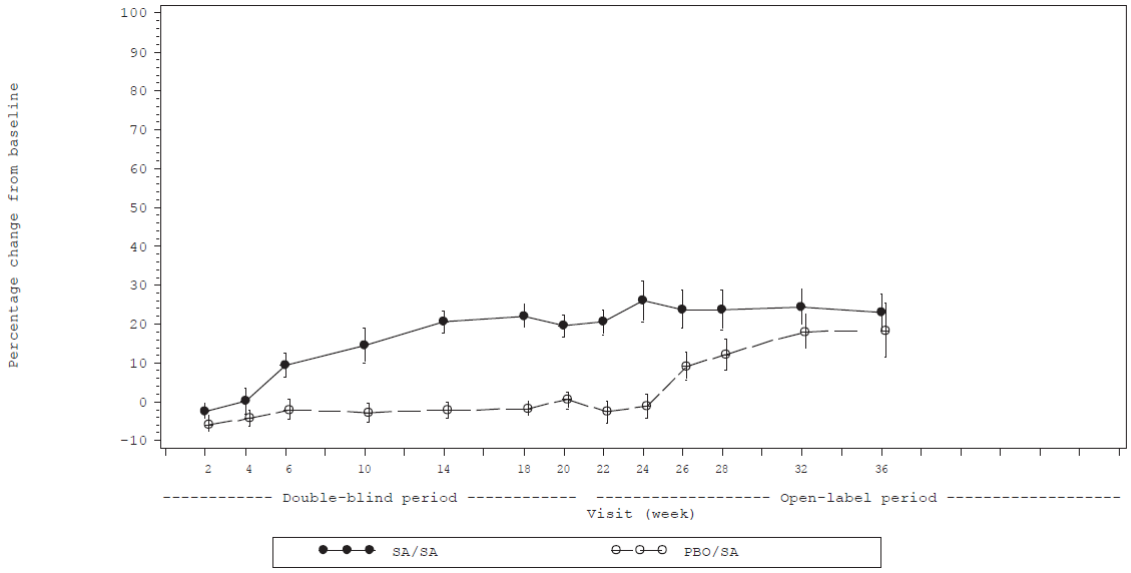


Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） Figure 14.3.7
Note: Data from any unscheduled assessments are not included in the plots.

図 2.7.3-16 被験者ごとの HDL-c の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

LAL-CL02 試験

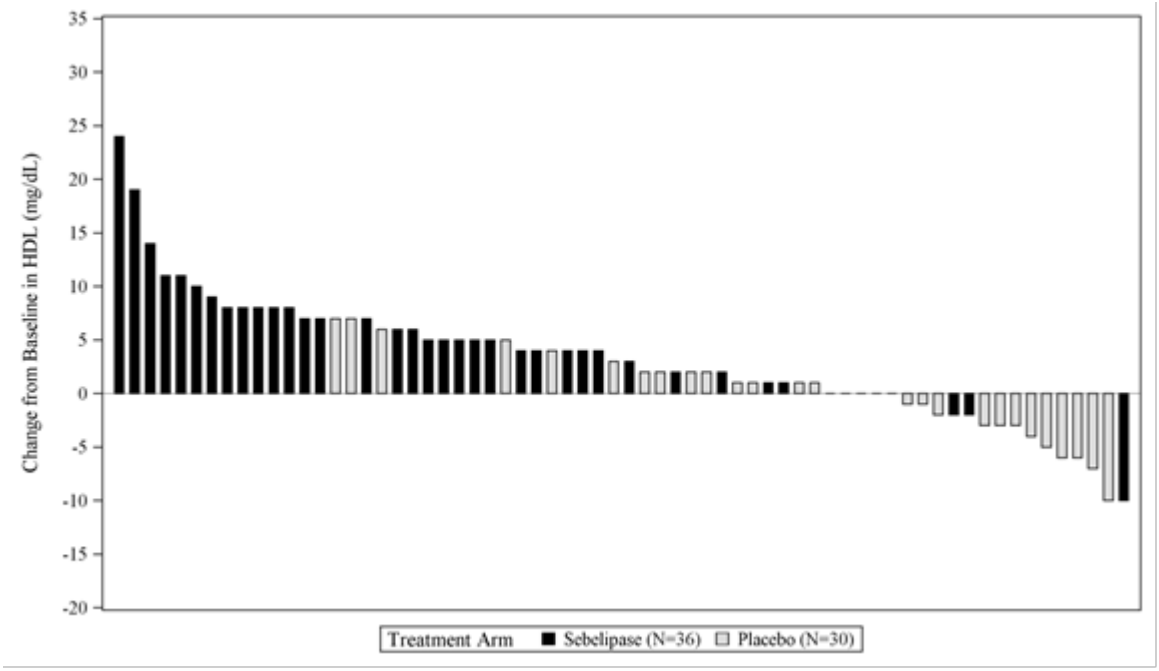
LAL-CL02 試験では、二重盲検期の最終評価時の HDL-c のベースラインからの変化率の平均値は SBC-102 群で 19.57%、プラセボ群で-0.29%であり、HDL-c はプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に上昇した（p<0.0001）（表 2.7.3-16）。LAL-CL03 試験（図 2.7.3-16）及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験（図 2.7.3-24）の結果と同様に、本剤の投与開始後、HDL-c は速やかに改善し、4 週目にベースラインからの顕著な上昇がみられた。HDL-c のベースラインからの変化率の平均値は、6 週目及びその後の評価時点で、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（図 2.7.3-17）。HDL-c のベースラインから変化率の平均値は、SBC-102 群で最大で 22%（18 週目）であった（p<0.0001）（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.4.2）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Figure 14.2.11.14 OL.
PBO/SA=placebo/sebelipase alfa; SA/SA=sebelipase alfa/sebelipase alfa; SE=standard error.

図 2.7.3-17 HDL-c のベースラインからの変化率（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］

LAL-CL03 試験の結果と同様に、LAL-CL02 試験の SBC-102 群の被験者の大部分で、治験薬投与開始後に HDL-c が上昇した。被験者ごとの HDL-c の二重盲検期の最終評価時のベースラインからの変化を示した waterfall プロットを図 2.7.3-18 に示す。HDL-c はプラセボ群に比べ SBC-102 群で大幅に改善した。



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

図 2.7.3-18 被験者ごとの HDL-c 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（LAL-CL02 試験）

前に示したとおり、二重盲検期にプラセボを投与された被験者では、二重盲検期に HDL-c 低値が持続してみられた。非盲検期にプラセボ投与から本剤投与に切替えた後、二重盲検期に SBC-102 群と同様の変化がみられ、HDL-c はベースラインから 2 週目まででほとんど変化がみられず、その後 HDL-c は上昇し、変化率の平均値は最大で 26%（14 週目）であった（図 2.7.3-17、LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.2.2 OL）。この変化は、LAL-CL03 試験（図 2.7.3-16）、LAL-CL01 及び LAL-CL04 試験（図 2.7.3-24）でみられた HDL-c の上昇と同様であった。

二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、HDL-c に対する投与効果は非盲検期に継続して認められ、ベースラインからの変化率の平均値は最大で 26%（24 週目）であった（図 2.7.3-17、LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.2.2 OL）。これらの結果は LAL-CL04 試験の結果でも裏付けられ（図 2.7.3-24）、より長期間の投与で HDL-c の低下に対する本剤の効果の持続が認められた。

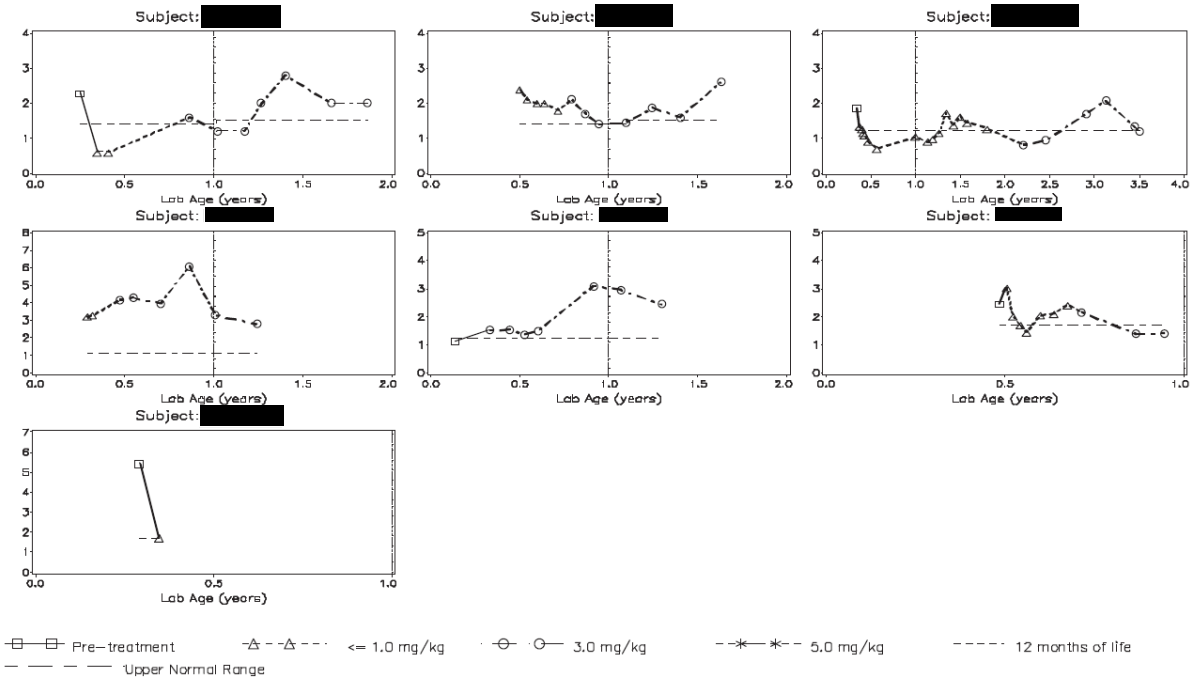
2.7.3.3.2.3.3 トリグリセリドの低下

LAL-CL03 試験

LAL 欠損症の乳児では、ベースラインの異常として高トリグリセリド血症が最もよくみられ、生存した被験者 6 例中 4 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）でベースライン時

にトリグリセリド高値がみられた（図 2.7.3-19）。本剤投与開始後、全 4 例でトリグリセリドが低下し、正常範囲内となったが、経時的に変動し、間欠的に上昇した。他の 2 例の生存した被験者はトリグリセリドが上昇し、このうち 1 例（被験者番号[redacted]）は正常値から異常値になり、もう 1 例（被験者番号[redacted]）は最初の評価時点である 10 週目で既に高値であった。トリグリセリドは特に脂肪摂取量の影響を受けやすいため（また、血液サンプルは常に絶食状態で採取されていない）、トリグリセリドは食事要因により変動が予想されることに注意する必要がある。高トリグリセリド血症は LAL 欠損症の乳児でも確認されているが、中心静脈栄養法の利用を含む他の要因も一部の乳児の結果に影響した可能性がある。1 例（被験者番号[redacted]）も、投与頻度の少ない投与方法（隔週 1 回投与）に変更後、トリグリセリドが上昇した。

これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、トリグリセリドが診断時から死亡時まで継続して高値を示し、その範囲は診断時に 1.3～5.7 mmol/L（n=9）、死亡時に 1.3～7.0 mmol/L（n=10）であった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 21.1.1）。

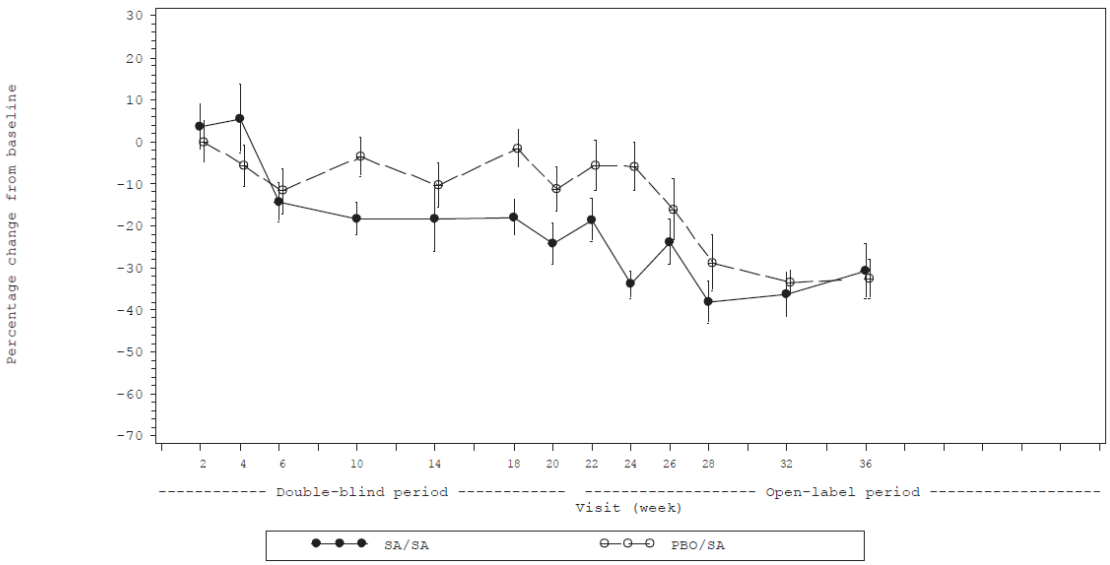


Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Figure 14.3.7.
Note: Data from any unscheduled assessments are not included in the plots.

図 2.7.3-19　被験者ごとのトリグリセリドの経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験では、トリグリセリドが本剤投与により一過性に上昇した後、低下した。二重盲検期の最終評価時のトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-25%、プラセボ群で-11%であり、低下の程度はプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に大きかった（p=0.0375）（表 2.7.3-16）。LAL-CL03 試験の結果と同様に、本剤投与開始後、トリグリセリドが速やかに改善し、6 週目に初めて著しい低下がみられ、それ以降、全評価時点で低下がみられた（図 2.7.3-20）。トリグリセリドのベースラインからの低下率の平均値は、SBC-102 群では最大で 25%（二重盲検期の最終評価時）であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.4.2）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Figure 14.2.11.14 OL.
PBO/SA=placebo/sebelipase alfa; SA/SA=sebelipase alfa/sebelipase alfa; SE=standard error.

図 2.7.3-20　トリグリセリドのベースラインからの変化率（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］

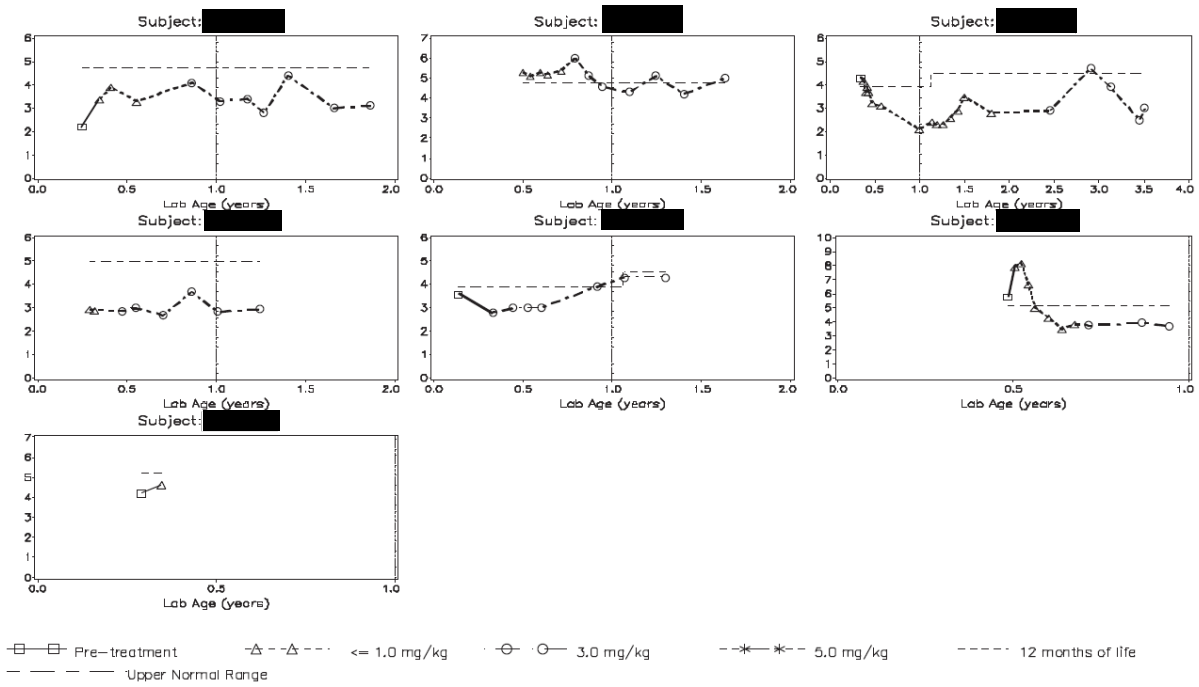
二重盲検期にプラセボを投与された被験者では、非盲検期に本剤投与に切替えた後、トリグリセリドは一過性の上昇（2 週目）とその後の急速な低下がみられ、低下率の平均値は最大で 30%（18 週目）であった（図 2.7.3-20）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.2 OL）。このトリグリセリドのプロファイルは、二重盲検期に本剤を投与された被験者と同様であり、LAL-CL01 及び LAL-CL04 試験（図 2.7.3-24）でもみられた。

二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、トリグリセリドに対する投与効果は非盲検期に継続して認められ、トリグリセリドのベースラインからの低下率の平均値は最大で 38%（28 週目）であった（図 2.7.3-20、LAL CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.2 OL）。これらの結果は LAL-CL04 試験の結果でも裏付けられ（図 2.7.3-24）、より長期間の投与でトリグリセリドの低下に対する本剤の効果の持続が認められた。

2.7.3.3.2.3.4　　総コレステロールの低下

LAL-CL03 試験

LAL 欠損症の乳児では、生存した被験者 6 例のうち 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）で総コレステロールがベースライン時に高値であり、いずれも本剤投与により正常化した（図 2.7.3-21）。他の生存した被験者 4 例のうち、2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）は総コレステロールがベースライン時に正常範囲内であり、投与期間中も正常範囲内の値を維持した。1 例（被験者番号[redacted]）は総コレステロールが最初の評価時点である 10 週目に低値であり、投与期間中、1 時点を除くすべての評価時点で低値であった。1 例（被験者番号[redacted]）は総コレステロールが 1 週目に高値であり、投与期間中は正常範囲内の値と高値の間を変動した。これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、診断時から死亡時まで総コレステロールに変化は認められず、総コレステロールの範囲は診断時に 1.54～4.04 mmol/L（n=9）、死亡時に 1.54～4.50 mmol/L（n=11）であった（LAL1-NH01 試験 CSR　Table 19.1.1）。

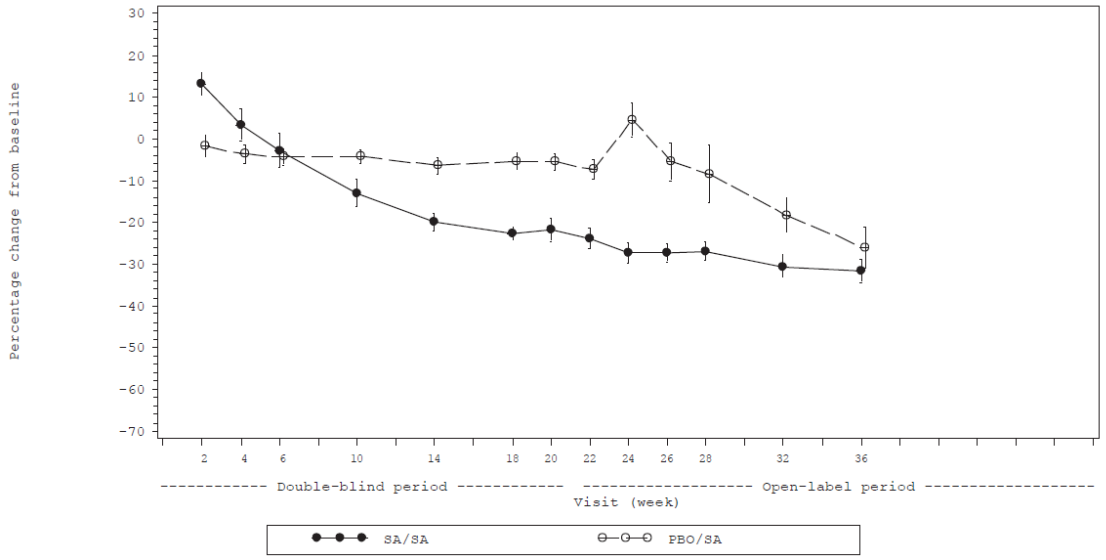


Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） Figure 14.3.7.
Note: Data from any unscheduled assessments are not included in the plots.

図 2.7.3-21 被験者ごとの総コレステロールの経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

LAL-CL02 試験

SBC-102 の作用機序及び LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験（2.7.3.3.2.3.6 項）の結果と一致し、LAL-CL02 試験では総コレステロールが一過性に上昇した後、継続的な低下が認められた（図 2.7.3-22）。二重盲検期の最終評価時の総コレステロールのベースラインからの変化率の平均値は、SBC-102 群で-21.2%、プラセボ群で-5.5%であり、総コレステロールはプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に低下した（p<0.0001）（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.4.2）。本剤投与開始後、総コレステロールが速やかに改善し、6 週目に初めて著しい低下がみられ、その後の評価時点ではいずれも総コレステロールはプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に低かった。総コレステロールのベースラインからの低下率の平均値は、最大で 22.8%（18 週目）であった（p<0.0001）（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.4.2）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Figure 14.2.11.14 OL.
PBO/SA=placebo/sebelipase alfa; SA/SA=sebelipase alfa/sebelipase alfa; SE=standard error.

図 2.7.3-22 総コレステロールのベースラインからの変化率（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］

二重盲検期にプラセボを投与された被験者では、非盲検期に本剤投与に切替えた後、総コレステロールは一過性の上昇（2 週目）とその後の急速な低下がみられ、低下率の平均値は最大で 27%（20 週目）であった（図 2.7.3-22、LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.2.2 OL）。この総コレステロールプロファイルは、二重盲検期に本剤を投与された被験者と同様であり、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験（2.7.3.3.2.3.6 項）でもみられた。

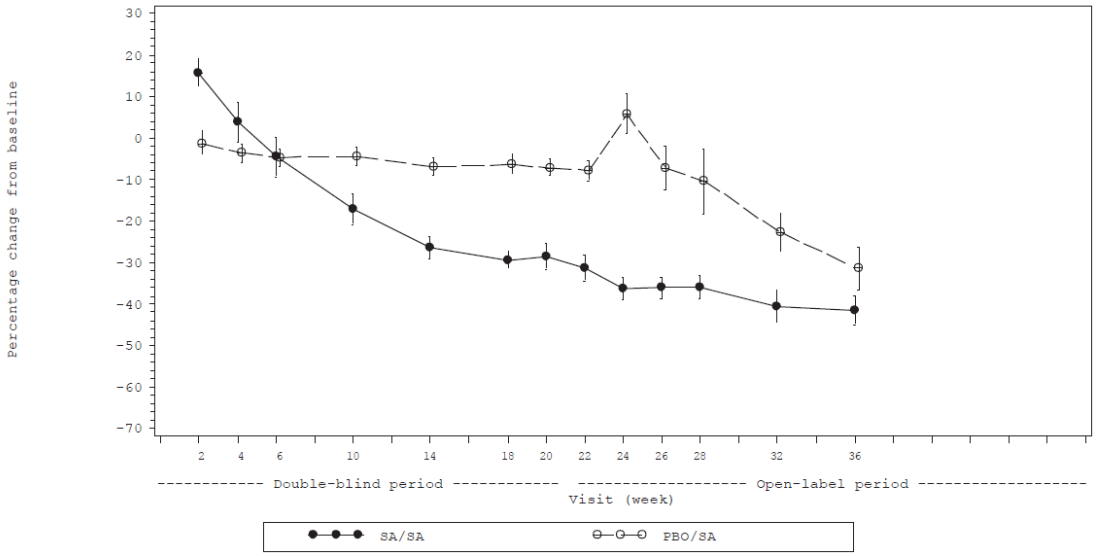
二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、非盲検期に総コレステロールに対する効果は持続しただけでなく、総コレステロールが継続して低下した。ベースラインからの低下率の平均値は最大で 34.7%（46 週目）であった（図 2.7.3-22、LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.2.2 OL）。これらの結果は LAL-CL04 試験の結果でも裏付けられ（2.7.3.3.2.3.6 項）、より長期間の投与で総コレステロールの低下に対する本剤の投与効果の持続が認められた。

2.7.3.3.2.3.5 non-HDL-cの低下

non-HDL-c は LAL-CL03 試験では評価されなかった。

LAL-CL02 試験では、本剤投与により non-HDL-c が一過性に上昇した後、低下した。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変化率の平均値は、SBC-102 群で-28%、プラセボ群で-7%であり、低下の程度はプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に大き

かった（p<0.0001）（表 2.7.3-16）。本剤投与開始後、non-HDL-c は速やかに改善し、6 週目に著しい低下がみられ、8 週目及びその後の評価時点では低下の程度はいずれもプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に大きかった（図 2.7.3-23）。SBC-102 群の non-HDL-c のベースラインからの低下率の平均値は、最大で 30%（18 週目）であった（p<0.0001）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.4.1、Table 14.2.4.2）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Figure 14.2.11.14 OL.
PBO/SA=placebo/sebelipase alfa; SA/SA=sebelipase alfa/sebelipase alfa; SE=standard error.
Note: As the baseline value in this figure is 0%, the spike is demonstrated by the mean percent increase from Baseline of 16% and 13% seen in the sebelipase alfa and placebo/sebelipase alfa groups, respectively, at Week 2.

図 2.7.3-23　non-HDL-c のベースラインからの変化率（平均値±SE）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］

二重盲検期にプラセボを投与された被験者では、非盲検期に本剤投与に切替えた後、non-HDL-c の一過性の上昇とその後の速やかな低下がみられ、低下率の平均値は最大で 39%（20 週目）であった（図 2.7.3-23、LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.2 OL）。この non-HDL-c プロファイルは、二重盲検期に本剤を投与された被験者と同様であった。

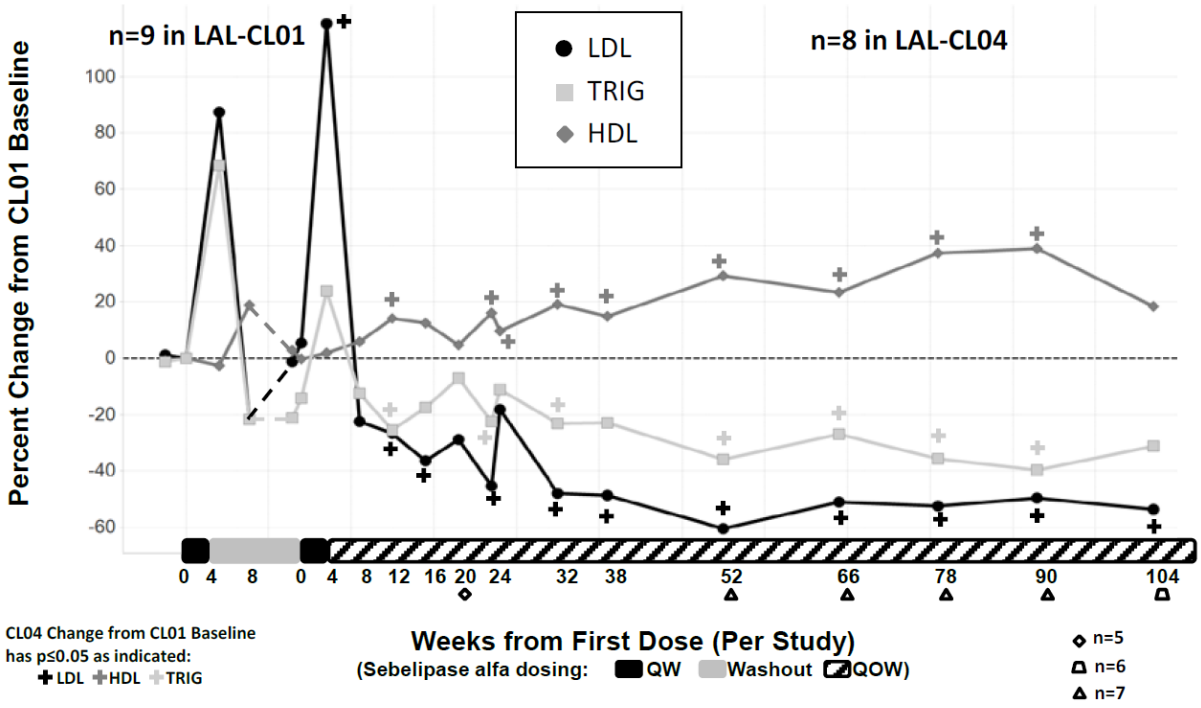
二重盲検期に本剤を投与された被験者においても、非盲検期に non-HDL-c に対する効果は継続して認められ、non-HDL-c が継続して低下した。non-HDL-c は更に低下し、低下量の平均値は最大で 41%（36 週目）であった（図 2.7.3-23、LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.2 OL）。これらの結果から、より長期間な投与で non-HDL-c の低下に対する本剤の効果の持続が認められた。

2.7.3.3.2.3.6 LDL-c、HDL-c、トリグリセリド、総コレステロールの改善の継続：LAL-CL01試験及びLAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験の血清脂質のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3-24 に示す。SBC-102 の作用機序、並びに LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験でみられた血清脂質の変化と一致し、LAL-CL01 試験の最初の 4 週間の投与期間で LDL-c（2.7.3.3.2.3.1 項）、トリグリセリド（2.7.3.3.2.3.3 項）、総コレステロール（2.7.3.3.2.3.4 項）に一過性の上昇がみられた。継続試験に移行した被験者は 9～28 週間本剤の投与を中止していたため、LAL-CL04 試験で最初の 4 回の週 1 回投与後に再度この一過性の上昇がみられた。LAL-CL04 試験の 12 週目に LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの著しい低下、HDL-c の上昇が認められ、隔週 1 回投与で 104 週目まで継続した（図 2.7.3-24、表 2.7.3-19）。

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 及び総コレステロールの平均値が LAL-CL01 試験のベースラインから持続的低下を示し（104 週目のベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ-54%及び-34%）、トリグリセリドも大部分の被験者でベースラインから持続的低下を示した（104 週目のベースラインからの変化率の平均値は-31%）（図 2.7.3-24、表 2.7.3-18、表 2.7.3-19）。HDL-c は、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験で本剤の投与を開始後に上昇し、大部分の被験者で 104 週目まで持続的上昇を示した（104 週目のベースラインからの変化率の平均値は 18%）（図 2.7.3-24、表 2.7.3-18、表 2.7.3-19）。これらの結果は LAL-CL02 試験の非盲検期の結果と一致し、本剤の投与により血清脂質の長期的な改善が認められた。

LAL-CL01 試験では最初の 4 週間の投与で総コレステロール、トリグリセリド、LDL-c の上昇の程度に用量との関連がみられたが（0.35 mg/kg 投与及び 1 mg/kg 投与では上昇の程度が同程度であり、3 mg/kg 投与では上昇の程度がより大きかった（LAL-CL01 試験 CSR　in-text Table 8）、発症までの時間、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの低下の程度、並びに HDL-c の上昇に用量と関連した効果を示す結果はみられなかった（表 2.7.3-19）。



Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1） Table 14.4.3.3.1.
HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein; QOW=every other week; QW=once weekly; 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.

図 2.7.3-24 血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化率（平均値）の経時的推移（LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験）

2.7.3.3.2.3.7 要約

本剤投与は LAL 欠損症に伴う脂肪異常症の著しい改善との関連がみられた。小児及び成人では、LDL-c、トリグリセリド、総コレステロール及び non-HDL-c の有意な低下、HDL-c の上昇が認められた。これらの小児及び成人でみられた脂質プロファイルの改善は、疾患スペクトラム全体で心血管系リスクの軽減につながると予想される。更に、LAL-CL02 試験でプラセボ群に無作為に割り付けられた被験者を本剤投与に切替えた後、同様の投与効果が得られたことも、この作用が実際に酵素補充療法の治療的介在によるものであるというエビデンスを示している。

本剤投与開始後の LDL-c の上昇と血中脂質濃度の上昇は、LAL 欠損症の乳児では、一貫してみられなかった。乳児、小児、成人間のこれらの差の根拠は明らかになっていない。生後最初の 1 年では、脂質代謝の他の遺伝性疾患の脂質プロファイルが、小児及び成人にみられるプロファイルと異なることが知られている（Nagasaka, 2008, *J Clin Endocrinol Metab*）。更に、LAL 酵素の欠損が乳児の血清脂質に与える影響の評価は、併発する吸収不良による栄養障害及び飢餓衰

弱の影響で複雑になる。血中 LDL-c の測定値は生成とクリアランスの平衡状態を表し、LDL-c 生成の大幅な増加効果が LDL 受容体レベルの上昇によるクリアランス増加によりマスクされることを示す文献報告がある（Horton, 1999, *J Clin Invest*）。LDL 受容体発現の制御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、もう 1 つの説明として、乳児における組織 LAL 酵素活性のより著しい低下が、これらの差の一部に起因していると考えられる。以上の結果が得られたが、LAL 欠損症の乳児において、ベースラインからの最も顕著な脂質異常症の改善として、トリグリセリドの低下と HDL-c の上昇がみられた。

2.7.3.3.2.4　　成長及び体重増加の改善の評価

人体測定学データに基づく成長の評価は、乳児を対象とした LAL-CL03 試験の重要な評価項目であり、本剤の投与により LAL 欠損症の乳児の成長が改善することが示された。

更に、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、患者の人体測定学データの収集は行われた。なお、成人を対象とした LAL-CL01 試験又は LAL-CL04 試験では、成長の評価は行われなかった。

2.7.3.3.2.4.1　　年齢別体重

LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験において、4 週目以降に生存した被験者全 6 例で、本剤投与開始後に年齢別体重のパーセンタイル値の著しい速やかな改善がみられた（図 2.7.3-25、LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.9.5.1）。6 例のうち 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）では、年齢別体重のパーセンタイル値が 25%付近又はこれを超え、1 例（被験者番号[redacted]）では年齢別体重のパーセンタイル値が 90%を超え、1 例（被験者番号[redacted]、緊急の治療的介入を必要とする急速進行性の症状を有する被験者）では年齢別体重のパーセンタイル値が 75%を超えて維持された。1 例（被験者番号[redacted]）は年齢別体重のパーセンタイル値が増加したが、10%を下回った。すべての被験者で、主に投与開始 6 ヵ月目に体重増加が一時的に遅くなった。本剤の投与期間中に一過性の成長減速期間を示した被験者における寄与因子に、合併症（感染症、摂食困難、併用薬など）が考えられた。更に体液バランスの変化も、特に投与開始後数週間では潜在的な交絡因子と考えられた。

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の 12.74%から 2 週目の 9.46%に減少したが、その後経時的に、一貫して著しく改善し、4 週目の 12.41%（n=7）から 48 週目の 29.83%（n=4）に増加した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.3）。これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、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（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 6.2.1）。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及び死亡前の最終評価時までの時点で減少し、年齢別体重のパーセンタイル値の変化量の平均値は LAL 欠損症の診断日に-33.0%（n=20）、死亡前の最終評価時に-41.4%（n=20）であった。

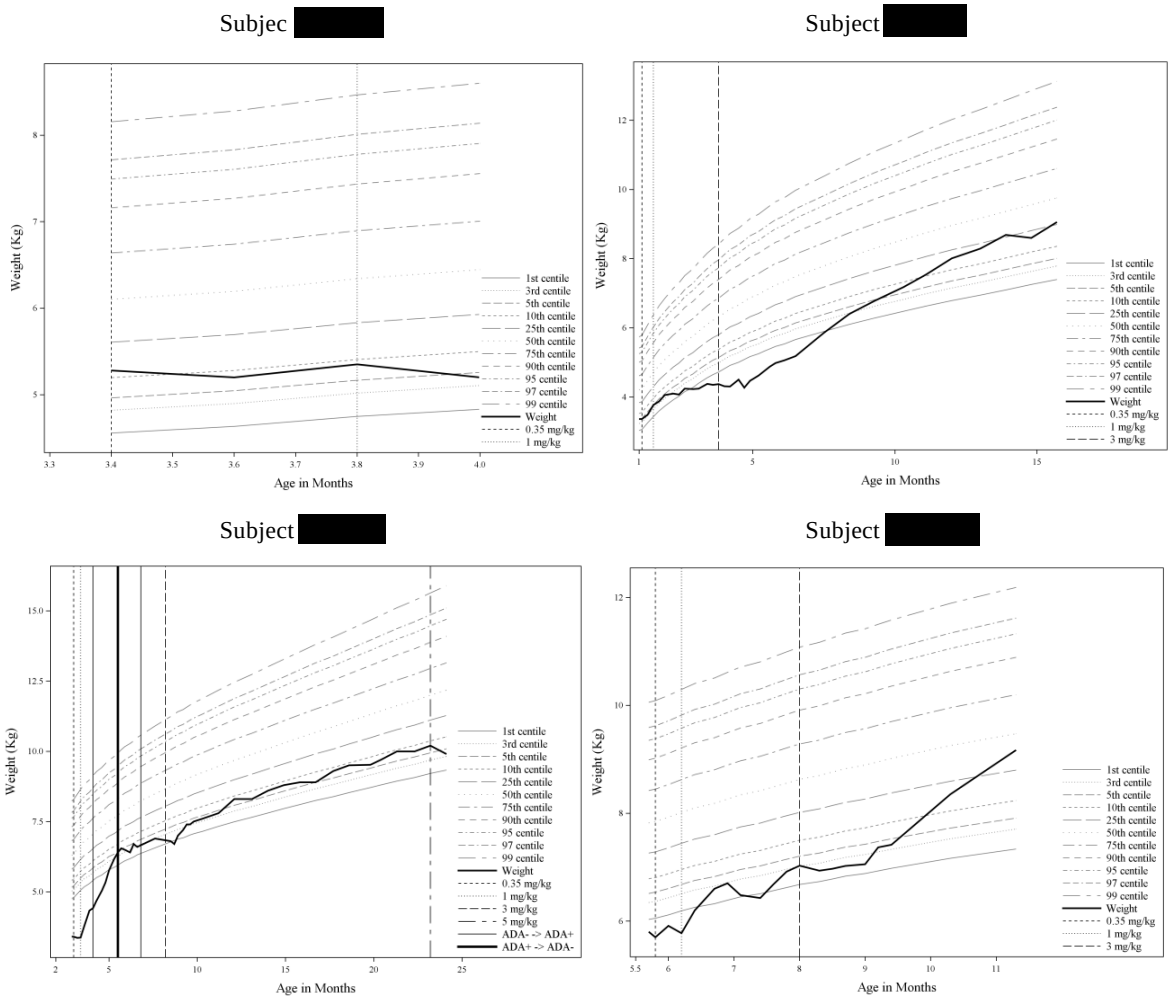
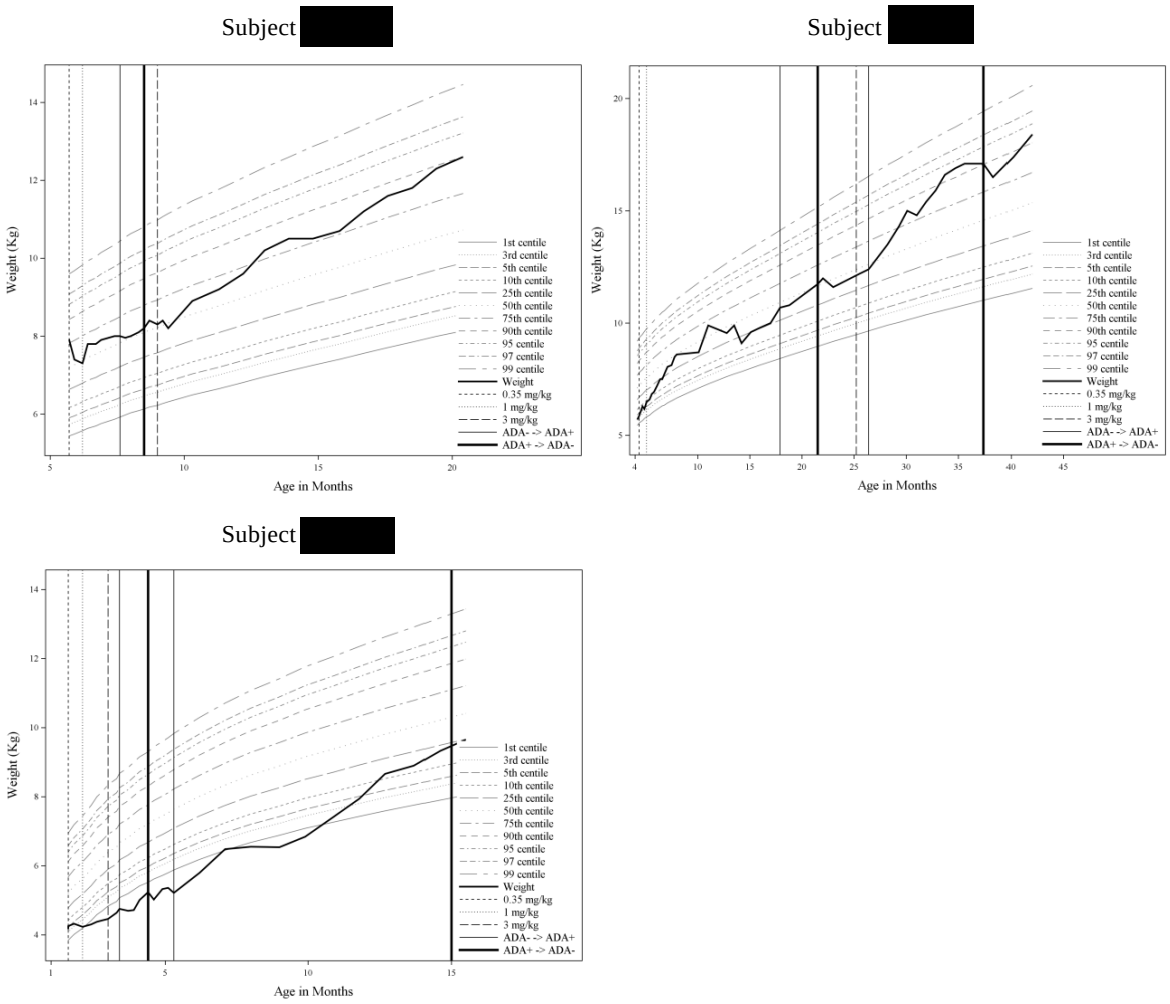


図 2.7.3-25　被験者ごとの年齢別体重の成長曲線（LAL-CL03 試験）



Source: C:¥LLX¥Synageva¥ISS¥Programs¥Figures¥F-Growth-Curve.sas

図 2.7.3-25 被験者ごとの年齢別体重の成長曲線（LAL-CL03 試験）（続き）

LAL-CL02 試験

LAL 欠損症の小児及び成人の一部では栄養不足が知られている。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、人体測定学データは収集した。二重盲検期の 20 週目に、体重の平均値は SBC-102 群及びプラセボ群のいずれもベースラインからわずかに増加し、体重の増加量の平均値は SBC-102 群で 1.5 kg、プラセボ群で 1.9 kg であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.3.6.1）。二重盲検期に本剤を投与した被験者では、非盲検期にベースラインからの体重増加が継続してみられ、その増加量は 36 週目に 2.8 kg であった。非盲検期にプラセボ投与から本剤に切替えた被験者では、体重のベースラインからの増加量の

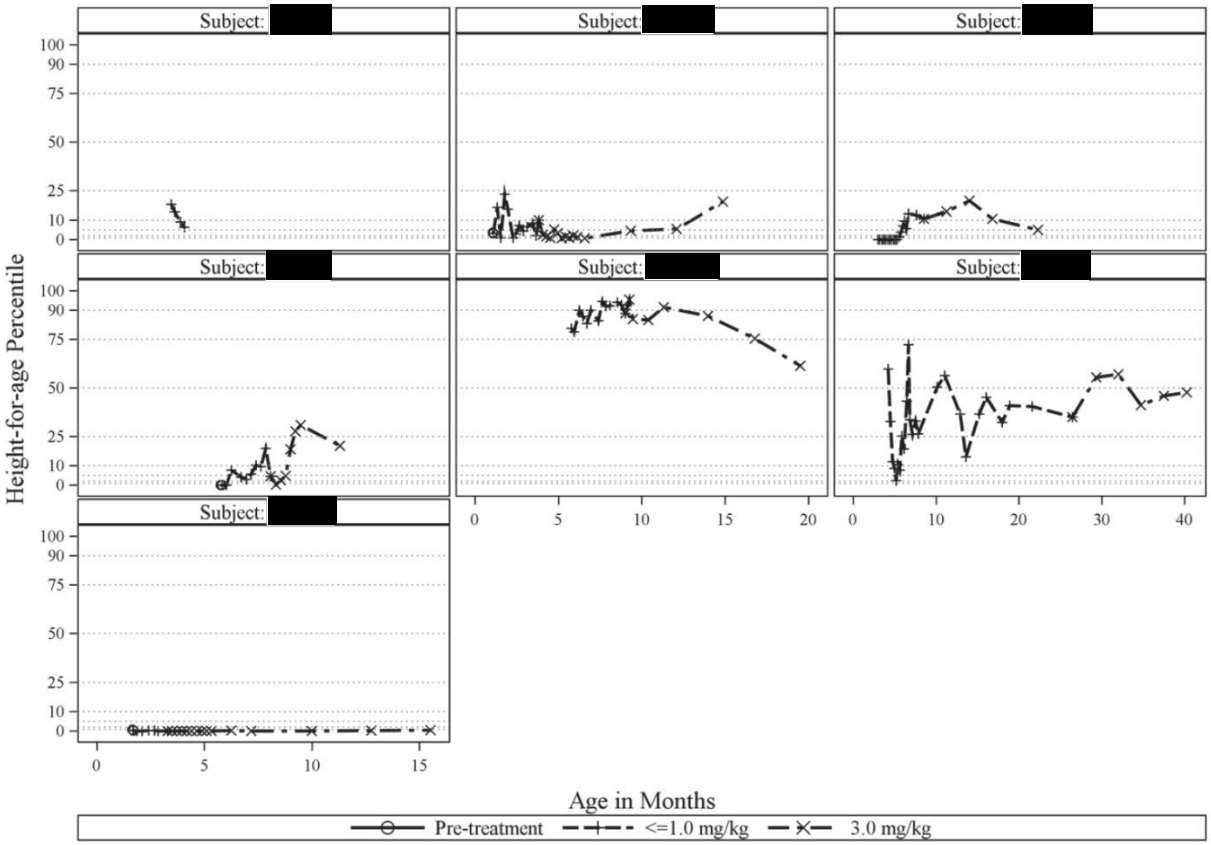
平均値は 14 週目に 1.8 kg であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.3.6.1 OL）。体重に対する投与効果を評価するには、より長期的な追跡調査が必要となると考えられた。

2.7.3.3.2.4.2　　年齢別身長

LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験では、年齢別身長のパーセンタイル値は、本剤の投与開始後に中等度の改善が認められた（図 2.7.3-26、LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.3）。4 週目以降に生存した被験者 6 例のうち 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）では、年齢別身長のパーセンタイル値が経時的に変動したが、本剤の投与期間中は全体的に改善を示した（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.9.5.1）。生存した被験者の他の 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）では、本剤投与により最初に年齢別身長のパーセンタイル値が減少した後、ベースラインに近い値に復し、成長障害が確認されていない残りの 1 例（被験者番号[redacted]）では、年齢別身長のパーセンタイル値が 60 週目の最終評価時までわずかに減少した。

年齢別身長のパーセンタイル値の平均値はベースライン（20.30%、n=8）から 2 週目（17.11%、n=7）に減少し、その後、4 週目に 17.53%（n=6）、48 週目に 25.23%（n=4）であり、経時的な増加傾向を示した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.3）。これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、年齢別身長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（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 6.2.1）。初回チャート報告と比較し、年齢別身長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 48.8%（n=3）減少した。LAL-1-NH01 試験の死亡前の最終評価時に測定値が得られた被験者はいなかった。



Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） Figure 14.3.10.

図 2.7.3-26 被験者ごとの年齢別身長のパーセンタイル値の経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

LAL-CL02 試験

LAL-CL02 試験では、ベースラインの身長はすべての被験者で結果が得られ、追跡調査の身長測定は年齢 18 歳以下の被験者で行った。20 週目の身長のベースラインからの変化量の平均値は SBC-102 群で 2.6 cm、プラセボ群で 2.5 cm であり、いずれの投与群でもベースラインからわずかに増加した（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.6.1）。これは、この年齢層の集団では予測されることである。二重盲検期に本剤を投与された被験者でみられた変化量の平均値と同様に、非盲検期にプラセボ投与から本剤投与に切替えた被験者では、身長のベースラインからの変化量の平均値は 14 週目に 2.0 cm であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.6.1 OL）。更に、二重盲検期に本剤を投与された被験者では、非盲検期に身長はベースラインから継続して増加し、ベースラインからの変化量の平均値は 36 週目に 4.2 cm であった。身長に対する効果の知見を

得るためには、パーセンタイル値の成長曲線を用いた成長のより長期的な追跡調査が必要であると考えられる。

2.7.3.3.2.4.3 年齢別上腕周囲径、年齢別頭囲、年齢別BMI、身長別体重

LAL-CL03 試験では、より限られたデータしか得られなかったが、年齢別上腕周囲径、年齢別頭囲、年齢別 BMI、身長別体重のデータが年齢別体重（2.7.3.3.2.4.1 項）及び年齢別身長（2.7.3.3.2.4.2 項）でみられた傾向を裏付けていた。4 つの成長パラメータ全体で、全被験者のベースラインのパーセンタイル値が全体的に低かった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.3）。生存した被験者 6 例のうち 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）では、本剤の投与期間中、4 つの成長パラメータがすべて増加する傾向を示し、4 つのパラメータすべてで最終評価時にベースラインから改善した。更に 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）では、最初に 4 つの成長パラメータすべてで減少する傾向がみられ、この後、被験者に 3 mg/kg を週 1 回投与した 36 週目から 48 週目頃に、各パラメータが増加した。別の 1 例（被験者番号[redacted]）では、BMI 及び身長別体重は、最初に 16 週目（3 mg/kg 週 1 回投与 3 回目）頃まで減少した後、これらのパラメータは増加したが、年齢別頭囲及び年齢別上腕周囲径は投与開始から増加傾向が認められていた。1 例（被験者番号[redacted]）では、年齢別上腕周囲径のパーセンタイル値がベースライン（0%）から 24 週目の最終評価時（28.43%）に増加したが、BMI、身長別体重、年齢別頭囲は投与期間中ベースライン値の前後で変動し、20 週目又は 24 週目の最終評価時では、ベースラインから増加した（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.9.5.1、Listing 16.2.9.5.2、Listing 16.2.9.5.3、Table 14.2.2.3）。

これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、患者の大部分で、経時的に身長別体重、年齢別 BMI、年齢別頭囲のパーセンタイル値が速やか、かつ著しく減少した。初回チャート報告と比較し、身長別体重、年齢別 BMI、年齢別頭囲のパーセンタイル値の平均値は、LAL 欠損症の診断日までの時点でそれぞれ 11.7%（n=3）、22.5%（n=3）、19.8%（n=4）減少し、死亡前の最終評価時までの時点で年齢別頭囲のパーセンタイル値は 26.7%（n=2）減少した（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 8.2.1、Table 9.2.1、Table 10.2.1）。死亡前の最終評価時に、身長別体重又は年齢別 BMI が評価可能な被験者はいなかった（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 8.2.1 及び Table 9.2.1）。

2.7.3.3.2.4.4 要約

本剤の投与により、LAL 欠損症の乳児における一連の人体測定学パラメータが有意に改善し（特に年齢別体重）、投与開始から 4 週間以内に体重増加に対する好ましい作用が速やかにみ

られた。LAL-CL02 試験では、LAL 欠損症の成長に対する効果を裏付けるいくつかのエビデンスがベースラインでみられたが、患者の体重増加及び小児（18 歳以下）の線形成長（身長）に対する投与効果を評価するためには、より長期的な追跡調査が必要となると考えられた。

2.7.3.3.2.5　　炎症マーカーの評価

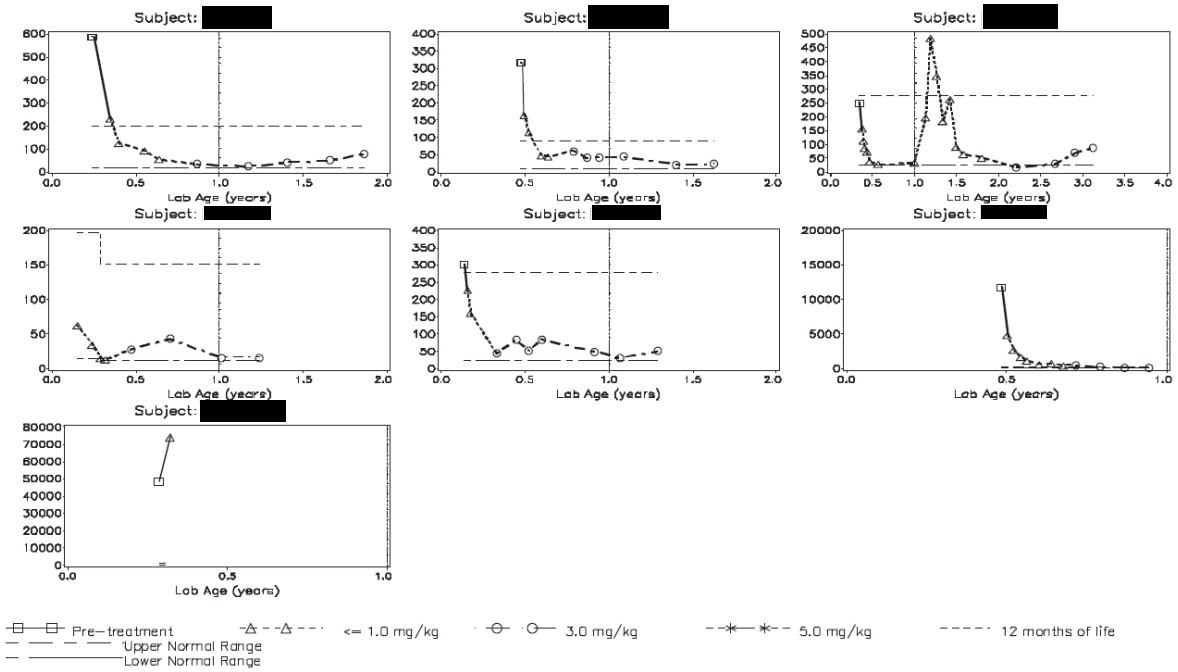
LAL 欠損症はマクロファージ系譜細胞におけるライソゾームの明らかな脂質蓄積によって特徴付けられる。ゴーシェ病などの他のライソゾーム蓄積症では、マクロファージの基質蓄積に伴い細胞が活性化し、低グレードの炎症状態による全身性症状がみられる（Vitner, 2010, *J Biol Chem*）。小児及び成人患者では十分に特徴付けられていないが、LAL 欠損症患者でも同様のプロセスが起こるというエビデンスがいくつか存在し、最近の報告では、最も急速進行性の症状を有する乳児でマクロファージの活性化と全身の炎症作用が顕著であることが確認されている。したがって、血清フェリチン、血清キトトリオシダーゼ、hsCRP などのマクロファージ活性化のマーカーを用いて、本剤投与時の炎症の変化を評価した。各臨床試験をとおして、血清フェリチン、血清キトトリオシダーゼ、hsCRP は、本剤の投与開始後に速やかな減少が認められた。

2.7.3.3.2.5.1　　血清フェリチン

LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験では、血清フェリチンは、本剤の投与開始後に急速、かつ著しい減少がみられた（図 2.7.3-27）。1 週目に顕著な減少がみられ（変化量の中央値-122.0 µg/L）、6 週目に更に減少がみられ（変化量の中央値-269.3 µg/L）、その後は 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、血清フェリチンは安定した値を維持した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.7.1、Table 14.3.5.2）。これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、すべての被験者で血清フェリチンが診断時[82～58,231 pmol/L（n=7）]から死亡時[82～58,231 pmol/L（n=8）]まで高い値を維持した（LAL-1-NH01 試験 CSR　Table 26.1.1）。

LAL-CL03 試験で 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（LAL-CL03 試験 CSR　Figure 14.3.7）、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。これらの 4 例の被験者では、データカットオフ時点まで、血清フェリチンは正常範囲内から正常範囲付近の値を維持した。他の生存した被験者 2 例では、血清フェリチンがベースライン時に正常範囲内であり、一過性の増加がみられたが、投与期間中も正常範囲内の値を維持した。

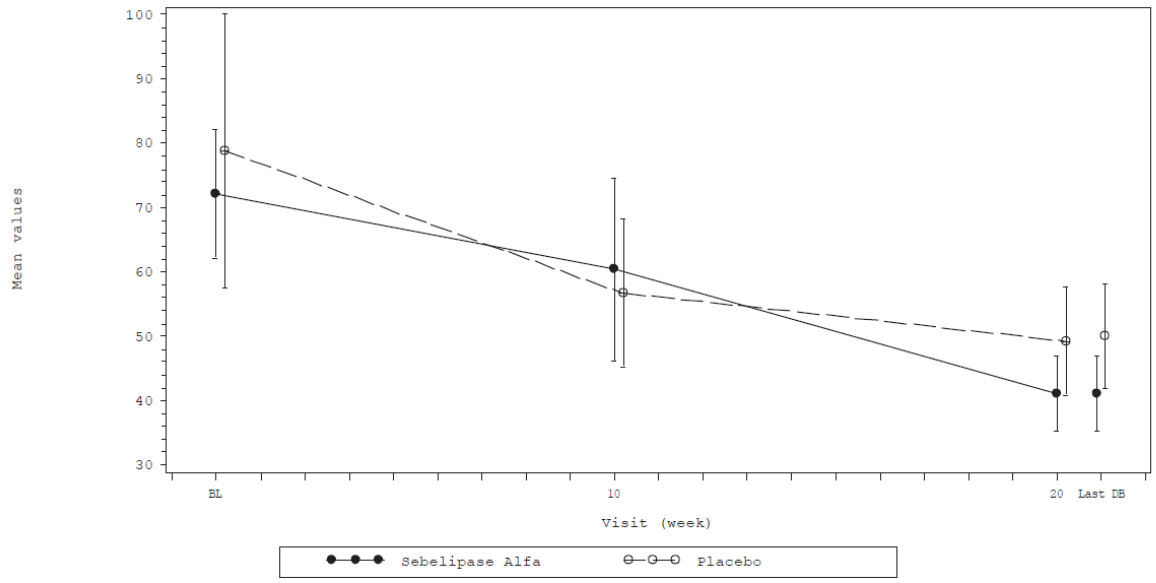


Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） Figure 14.3.7.
Note: Data from any unscheduled assessments are not included in the plots.

図 2.7.3-27 被験者ごとの血清フェリチンの経時的推移（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

LAL-CL02 試験

LAL-CL03 試験の結果と同様に、LAL-CL02 試験では本剤投与開始後に血清フェリチンの著しい減少がみられた（図 2.7.3-28）。血清フェリチン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平均値は、SBC-102 群で-30.9 µg/L、プラセボ群で-28.5 µg/L であり、減少の程度はプラセボ群に比べ SBC-102 群で大きかった。投与群間の差は 2.4 µg/L であり、統計学的に有意であった（p=0.0489）（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.8.1）。プラセボ群におけるフェリチン減少の理由は不明である。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） Figure 14.2.13.8.
BL=Baseline; Last DB=last visit in the double-blind treatment period; SE=standard error.

図 2.7.3-28 二重盲検期の最終評価時までの血清フェリチン（平均値±SE）の経時的推移（FAS、LAL-CL02 試験）

二重盲検期に本剤を投与された被験者では、非盲検期に血清フェリチンの減少は継続してみられ、32 週目のベースラインからの変化量の平均値は-27.2 µg/L であった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.6.1 OL）。これらの結果は前に示した LAL-CL04 試験の結果を裏付け、長期間の投与において、血清フェリチンの減少に対する本剤の投与効果の持続が認められた。注意すべき点として、二重盲検期にプラセボを投与された被験者で 32 週目に血清フェリチンの測定値が得られた被験者はいなかった。

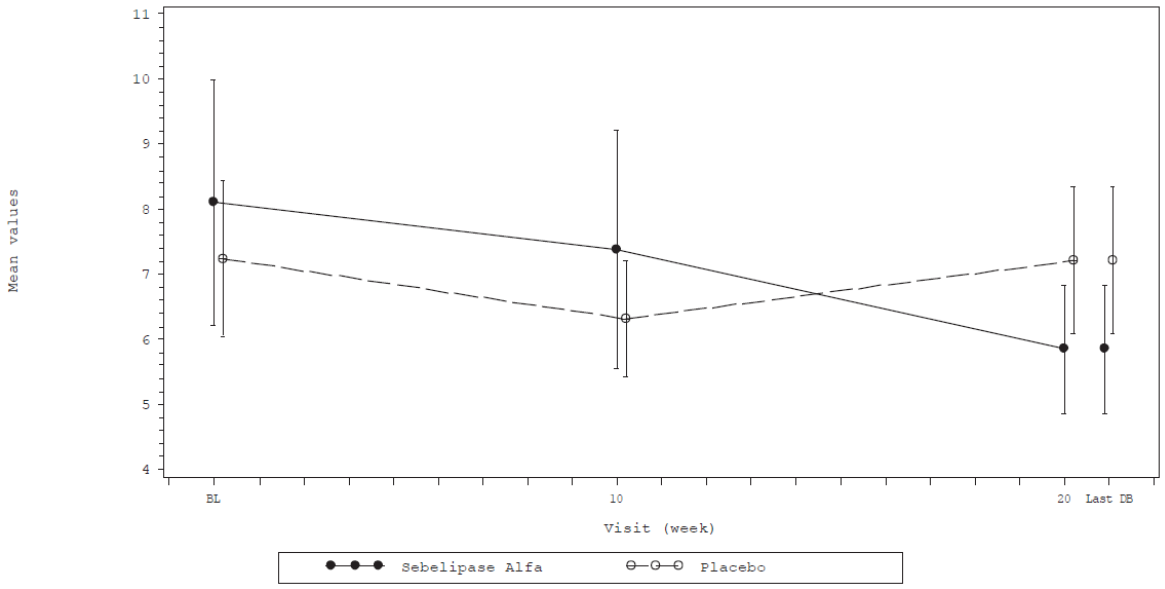
LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験では、9 例のうち 8 例でベースラインの血清フェリチンが正常範囲内であり（中央検査機関での正常範囲；男性 30～400 ng/mL、女性 13～150 ng/mL）、血清フェリチンの平均値は LAL-CL01 試験のベースラインでは 227 µg/L であったが、LAL-CL04 試験の 104 週目には 139 µg/L に減少した（p=0.0313）（LAL-CL04 試験 CSR Table 14.4.5.1）。この結果により、本剤投与による血清フェリチンの減少が長期間の投与で持続することが示された。血清フェリチンの減少及び減少の程度は、用量との関連はみられず、これらは LAL-CL02 試験で報告された減少と一致した（図 2.7.3-28）。

2.7.3.3.2.5.2 キトトリオシダーゼ

LAL-CL03 試験、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験では、本剤投与後に血清キトトリオシダーゼは評価しななかった。

LAL-CL02 試験では、二重盲検期の最終評価時の血清キトトリオシダーゼの平均値はプラセボ群に比べ SBC-102 群で統計学的に有意に低下した（p=0.0158）（図 2.7.3-29）。二重盲検期の最終評価時の血清キトトリオシダーゼの変化量の平均値は SBC-102 群で-2.4 U/mL、プラセボ群で 0.3 U/mL であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.8.1）。



Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Figure 14.2.13.8.
BL=Baseline; Last DB=last visit in the double-blind treatment period; SE=standard error.

図 2.7.3-29　二重盲検期の最終評価時までの血清キトトリオシダーゼ（平均値±SE）の経時的推移（FAS、LAL-CL02 試験）

二重盲検期に本剤を投与された被験者では、非盲検期に血清キトトリオシダーゼの低下は継続してみられ、32 週目のベースラインからの変化量の平均値は-3.4 U/mL であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.6.1 OL）。これは、長期的な投与で血清キトトリオシダーゼの低下に対する本剤の投与効果が継続して認められたことを示す。注意すべき点として、二重盲検期にプラセボを投与された被験者で 32 週目にキトトリオシダーゼの測定値が得られた被験者はいなかった。

2.7.3.3.2.5.3 高感度C反応性蛋白（hsCRP）

LAL-CL03 試験及び LAL-CL02 試験では、hsCRP は評価しなかった。

LAL-CL01 及び LAL-CL04 試験では、hsCRP の平均値はベースライン時に 2.3 mg/L（0.23 mg/dL）、104 週目に 1.1 mg/L（0.11 mg/dL）であり、本剤投与開始後に著しく減少した（p=0.1563）（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.4.5.1）。LAL-CL01 試験のベースライン時に hsCRP 高値であった被験者 3 例のうち 2 例は 104 週目に hsCRP が減少し、1 例は 104 週目に hsCRP が増加した（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.6.6.2）。hsCRP の減少及び減少の程度は、用量との関連がみられなかった（LAL-CL04 試験 CSR　in-text Figure 11）。

2.7.3.3.2.5.4 要約

本剤の投与開始により、LAL 欠損症の乳児の血清フェリチンなどの血清炎症マーカーを正常化し、減少させた。また、本剤は、LAL 欠損症の小児及び成人で、血清フェリチン、キトトリオシダーゼ、hsCRP を減少させた。

2.7.3.3.2.6 脾臓脂肪量及び脂肪容量の改善の評価

2.7.3.3.2.6.1 LAL-CL03 試験

LAL-CL03 試験では、本剤の投与により脾腫の改善がみられた。理学的検査では、ベースラインで脾臓触知であった全 5 例で脾臓サイズの改善がみられ、ベースラインから 2.5～8 cm の範囲で減少した（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.4.2.2）。20 週目にデータが得られた 4 例のうち 2 例、36 週目に 3 例のうち 3 例で、触知不可となった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.14.1、Table 14.2.3.4.2、Table 14.2.3.4.3）。更に、ベースラインで肋骨縁よりも 4～8 cm 脾臓が拡大していた 4 例で著しい減少がみられ、全 4 例の脾臓が最終評価時で触知不可となった。（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.4.2.2）。

腹部画像法（超音波及び MRI）により、ベースライン及びベースライン後のデータが得られた全 5 例で脾臓サイズの改善が認められた（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.9.6.3）。改善が認められた評価時点以降の評価では、脾臓サイズは安定した値を示すか、更に減少したが、1 例の被験者では隔週 1 回投与への切替えと同時に脾腫が悪化した。

2.7.3.3.2.6.2 LAL-CL02 試験

LAL-CL03 試験と同様に、LAL-CL02 試験では、本剤を投与された被験者で脾腫の顕著な改善が認められた。二重盲検期の最終評価時の脾臓容量のベースラインからの変化量の平均値は、SBC-102 群で-0.357 MN、プラセボ群で 0.184 MN であり、脾臓容量は SBC-102 群では減少し、

プラセボ群では増加した。投与群間の差は 0.541 MN であり、統計学的に有意であった（p=0.0004）。

二重盲検期の最終評価時の脾臓脂肪量の変化率の平均値は、SBC-102 群で-0.379%、プラセボ群で 0.036%であり、脾臓容量の減少と同様に、脾臓脂肪量は SBC-102 群では減少し、プラセボでは増加した。投与群間の差は 0.415%であり、統計学的に有意でなかった（p=0.2068）。

2.7.3.3.2.6.3　LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

公表文献及び前臨床疾患モデルのデータに基づき、脾臓脂肪量が増加することが予想されたが、値が低いこと、正常な脾臓脂肪量に関する情報がないこと、プラセボとの比較が行われていないことが、本剤投与の効果の解釈を難しくしていたため、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験では脾臓脂肪量に関する要約を行わなかった。

2.7.3.3.2.6.4　要約

SBC-102 は LAL 欠損症の根本原因を標的としていることから、本剤投与による酵素補充で得られる効果と一致して、本剤による酵素補充療法は脾臓の脂肪基質の蓄積を減少させた。乳児及び小児と成人において、脾臓容量の減少がみられた。小児及び成人患者の脾臓容量の減少は、一部、肝臓の基質減少による門脈圧亢進症の低下と関連している可能性が考えられるが、脾臓に対する直接的効果は、小児及び成人の MEGE MRI で評価される脾臓脂肪量の減少により裏付けられる。

2.7.3.3.2.7　乳児における血液学的パラメータの改善の評価

LAL-CL03 試験では、急速進行性の症状を有する乳児において、血液学的パラメータの改善（TFHN）が認められた。4 週目以降に生存した被験者 6 例のうち 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 LLN を上回り、この期間又はこの期間内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）。2 例の被験者では、TFHN を継続して達成した（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 を上回った）（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.2.2.8）。これに対し、LAL-1-NH01 試験のヒストリカルな対照では、被験者の 62.9%で輸血が行われ、診断時から死亡時までヘモグロビンに変化は認められなかった（範囲 53～125 g/L、n=18）（LAL-1-HN01 試験 CSR　Table 28.1.1）。

2.7.3.3.2.8 健康関連QOLの評価

FACIT-Fatigue（LAL-CL02 試験、LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験で実施）、CLDQ（LAL-CL02 試験、LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験で実施）、SF-36（LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験で実施）、PedsQL™（LAL-CL02 試験で実施）を用いて、LAL 欠損症がそれぞれ被験者の全体的な疲労度及び QOL に与える影響を評価し、本剤又はプラセボ投与の影響を評価した。これらの評価は適宜小児及び成人で行った。HRQOL のいずれの評価でも、各臨床試験をとおして明らかな投与効果は認められなかった。

LAL-CL03 試験では乳児の食事の変化が評価され、Denver II 検査を用いて、生後 1 ヵ月～6 歳の乳児の発達を評価した（Frankenberg, 1992, *Pediatrics*）。2.7.3.3.2.8.5 項及び 2.7.3.3.2.8.6 項に示したとおり、本剤を投与された乳児では正常な発達のマイルストーン及び食事の改善が達成された。

2.7.3.3.2.8.1 FACIT-Fatigue質問票

LAL-CL02 試験では、同意取得時点で年齢 17 歳以上の被験者 20 例が自ら FACIT-Fatigue に記入した。各被験者で 20 週目までをとおして一貫した結果が認められたが、明らかな投与効果はみられなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.9.1）。同様に、LAL-CL04 試験の FACIT-Fatigue では、LAL-CL01 試験のベースライン（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.5.1.1）又は LAL-CL04 試験のベースライン（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.5.1.2）から各評価時点までの変化に臨床的に意味のある経時的な傾向は認められなかった。

2.7.3.3.2.8.2 CLDQ

LAL-CL02 試験では、同意取得時点で 17 歳以上の被験者 20 例が自ら CLDQ に記入した。明らかな投与効果はみられず、各被験者で 20 週目までをとおして低いスコアを示す一貫した結果が得られた（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.10.1）。

LAL-CL04 試験の CLDQ では、LAL-CL01 試験のベースライン（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.5.2.1）又は LAL-CL04 試験のベースライン（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.5.2.2）から各評価時点までの変化に臨床的に意味のある経時的な傾向は認められなかった。

2.7.3.3.2.8.3 SF-36 健康調査

LAL-CL04 試験の SF-36 では、LAL-CL01 試験のベースライン（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.5.4.1）又は LAL-CL04 試験のベースライン（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.5.4.2）から各評価時点までの変化に臨床的に意味のある経時的な傾向は認められなかった。

2.7.3.3.2.8.4　PedsQL™質問票

LAL-CL02 試験では、48 例の被験者が同意取得時点で年齢 5 歳以上 18 歳未満であり、自ら PedsQL™に記入した。明らかな投与効果はみられなかったが、各被験者で 20 週目までをとおして低いスコアを示す一貫した結果が得られた（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.11.1）。

2.7.3.3.2.8.5　Denver II検査（デンバー式発達スクリーニング検査II）

LAL-CL03 試験では、24 週以上本剤投与を継続した被験者の発達のマイルストーンが主に「正常」であった。すべての評価時のいずれの領域でも「異常」であった被験者はいなかった。また、言語及び粗大運動で「疑問」であった被験者は数例のみであった。24 週目に言語、微細運動－適応、個人－社会が 5 例中 4 例で「正常」であり、粗大運動は 5 例中 2 例で「正常」、5 例中 3 例で「疑問」であった。データは限定的であったが、後半の評価時点でも同様のデータがみられた（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.9.8）。

2.7.3.3.2.8.6　乳児の食事変化

LAL-CL03 試験では、4 週目以降に生存した被験者全 6 例は処方食［中鎖脂肪酸トリグリセリド（Liquigen 又は中鎖脂肪酸トリグリセリドオイルなど）又はその他（Monogen など）］を摂取し、データカットオフ時点まで処方食の摂取を継続した。生存した被験者 6 例のうち、2 例は本剤投与期間中に他の経腸／静脈栄養の必要性を軽減することができた。いずれの被験者も、投与開始後数ヵ月で長期間の中心静脈栄養／末梢静脈栄養を受け、241 日目又は 59 日目に中心静脈栄養／末梢静脈栄養の日常的な使用を中止することができた。被験者の 1 例は経腸栄養（Liquigen、完全アミノ酸）の標準的使用も中止し、現在、低脂肪の固形食を少量摂取していると、治験責任医師から報告されている。他の生存した被験者 4 例は、本剤投与期間中、食事摂取は基本的に安定していた（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.9.7、Listing 16.2.9.1.1）。

2.7.3.3.2.8.7　要約

長期的に本剤を投与した乳児では、正常な発達のマイルストーン及び食事の改善を達成した。小児及び成人では、HRQOL の評価で低いスコアを示す一貫した結果が認められたが、疲労又は生活の質全体で明らかな投与効果はみられなかった。

2.7.3.3.3　LAL-CL02 試験の部分集団における結果の比較

LAL 欠損症の病態は、乳児と小児及び成人との間に大きな差があることから、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。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析に加え、ALT、AST、GGT の変化量について、一部の部分集団（ベースラインの ALT、LDL-c、脂質低下薬の使用の有無）で探索的解析を行った。しかし、連続変数の評価項目とは異なり、各部分集団に属する被験者数が少ないことから、種々の部分集団で SBC-102 群とプラセボ群を比較した ALT 及び AST 正常化の差の評価には制限があると考えられる。

これらの解析の結果は 2.7.3.3.3.1 項から 2.7.3.3.3.9 項に要約する。更に、LAL-CL02 試験 CSR 10.9 項に詳細を示す。

2.7.3.3.3.1　　無作為化時の年齢

無作為化時の年齢による有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析の結果、すべての年齢カテゴリでプラセボと比較した本剤の有効性が示され、概して、その効果は年齢 12 歳未満に比べ年齢 12 歳以上で大きかった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.1、Listing 16.2.6.1）。

ALT が正常化した被験者の割合は、SBC-102 群では年齢 12 歳未満で 21%（14 例中 3 例）、年齢 12 歳以上 18 歳未満で 11%（9 例中 1 例）、年齢 18 歳以上で 54%（13 例中 7 例）であった。

有効性副次的評価項目の年齢別の SBC-102 群の結果は、年齢 12 歳未満に比べ年齢 12 歳以上で大きく改善し、LDL-c、non-HDL-c 及び肝脂肪量ではベースラインからの減少量が大きく、HDL-c では上昇量が大きく、AST が正常化した被験者の割合及び肝臓の組織病理学的所見に改善が認められた被験者の割合が高かった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.1～Listing 16.2.6.5.4）。

年齢の部分集団の被験者数が少なかったことから、年齢別での ALT の正常化又は他の評価項目に対する本剤の効果について明確な結論を得られなかった。

2.7.3.3.3.2　　性別

性別（男性及び女性）による有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析では、性別ごとの SBC-102 群の有効性転帰に大きな差はみられず、男性及び女性被験者の結果は、概して、SBC-102 群全体でみられた結果と差はなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.2）。

2.7.3.3.3.3　　人種及び民族性

人種及び民族性（白人と白人以外）による有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析では、肝脂肪量を除き、人種別の SBC-102 群の有効性転帰に大きな差はみられず、白人及び白人以外の被験者の結果は、概して、SBC-102 群全体でみられた結果と差がなかった。肝脂肪量の変化率の平均値は白人以外（n=8）で-42.7%、白人（n=24）で-28.4%であり、低下の程度は白人

以外の被験者で白人被験者に比べきわめて大きかった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.4）。なお、この評価を行った白人の被験者数（24 例）は白人以外の被験者数（8 例）の 3 倍であることに注意する必要がある。

2.7.3.3.3.3.1　　日本人

SBC-102 群の被験者 36 例のうち 2 例（6%）が日本人であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.2.1）。日本人 2 例の主要な人口統計学特性及びベースライン特性及び臨床試験での結果を表 2.7.3-11 に示す。

表 2.7.3-11　日本人 2 例の主要な人口統計学的特性及びベースライン特性（LAL-CL02 試験）

Parameter	Subject	
	被験者1＊	被験者2＊
Age at Randomisation	[redacted]	[redacted]
Gender	[redacted]	[redacted]
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 [a]	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
Related Adverse Events [b]	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、Listing 16.2.7.6.

a　Improvement categories=Improve, No Change, Worsen

b　Related adverse events=Related, Possibly Related

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

2 例のうち 1 例は[redacted]性、1 例は[redacted]性で、無作為化時の年齢は[redacted] 歳及び[redacted] 歳であった。

本剤投与開始後、2 例で ALT がベースラインから減少した。ALT は 1 例の被験者でベースライン時に 116 U/L、二重盲検期の最終評価時に 51 U/L であり、もう 1 例の被験者ではベースラインに 91 U/L、二重盲検期の最終評価時に 48 U/L であった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.1 OL）。2 例とも二重盲検期の最終評価時に ALT が正常化に達しなかった。AST は二重盲検期の最終評価時に 2 例ともベースラインから減少し、1 例で正常化した。非盲検期では、わずかな変動がみられたが、2 例とも ALT 及び AST の減少が継続してみられた。

脂質低下薬が投与された被験者では、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、脂質低下薬が投与されていない被験者では低下しなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.2 OL）。ただし、脂質低下薬が投与されていない被験者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、LDL-c のベースラインから 22 週目の変化率は-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 週目の変化率はこれよりも低下の程度が大きく-25%であった［変化量は-60 mg/dL（1.54 mmol/L）］。二重盲検期の最終評価時に HDL-c は 2 例とも、ベースラインから上昇した。脂質パラメータのこれらの改善は非盲検期も継続した。

二重盲検期の最終評価時の MEGE MRI で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（変化率は-30.9%及び-32.6%）（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.3.2 OL）。成人被験者では morphometry により肝脂肪変性の改善がみられ、小児被験者で肝脂肪変性は評価されなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.5.4 OL）。

1 例の被験者では肝臓がベースライン時にわずかに腫大しており（肝臓容量 1.04 MN）、二重盲検期の最終評価時に肝臓容量のベースラインからのわずかな増加がみられた（1.14 MN、ベースラインから 10%増加）（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.6.4.2 OL）。しかし、1 例では、肝臓容量がベースラインの 2.9 MN から二重盲検期の最終評価時に 2.4 MN に減少した（ベースラインからの変化率は-19%）。

2.7.3.3.3.4　ベースラインの肝臓容量

ベースラインの肝臓容量別（1.25 MN 未満、1.25 以上 1.58 MN 未満、1.58 MN 以上）の有効性主要評価項目、計画された有効性副次的評価項目の解析では、概して、ベースラインの肝臓容量にかかわらず、本剤の一貫した効果がみられた（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.6）。各部分集団の被験者数が少ないことから、明確な結論は得られなかった。

2.7.3.3.3.5 ベースラインのALT

ベースラインの ALT 別（ULN の 3 倍未満及び ULN の 3 倍以上）の有効性主要評価項目、計画された有効性副次的評価項目の解析では、ALT が正常化した被験者の割合に投与群間で差がみられ、ベースラインの ALT が高い被験者の方がベースラインの ALT が低い被験者に比べその割合が低かった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.10）。ALT が正常化した被験者の割合に差が認められたが、この解析の性質、並びに ALT が ULN の 3 倍以上で解析に利用可能な被験者数から、この差の適切性について結論を得ることはできなかった。他の有効性評価項目のベースラインの ALT が ULN の 3 倍未満の被験者とベースラインの ALT が ULN の 3 倍以上の被験者の結果は、概して差はなかった。

二重盲検期の最終評価時の LDL-c、non-HDL-c 及び肝脂肪量のベースラインからの低下率の平均値は、ベースラインの ALT（ULN の 3 倍未満又は ULN の 3 倍以上）によらず、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。

その他の探索的解析では、ベースラインの ALT 別に（ULN の 3 倍未満又は ULN の 3 倍以上）、ALT、AST、GGT のベースラインからの変化量を評価した（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.13）。SBC-102 群では、ベースラインの ALT が ULN の 3 倍以上の被験者及びベースラインの ALT が ULN の 3 倍未満の被験者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平均値は、ALT で-105 U/L 及び-40 U/L、AST で-73 U/L 及び-30 U/L、GGT で-48 U/L 及び-14 U/L であり、二重盲検期の最終評価時の ALT、AST 及び GGT のベースラインからの低下量の平均値は、ベースラインの ALT が ULN の 3 倍以上の被験者でベースラインの ALT が ULN の 3 倍未満の被験者に比べ大きかった。二重盲検期の最終評価時の ALT、AST 及び GGT のいずれも、各部分集団のベースラインからの低下量は、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（$p \leq 0.0407$）。

2.7.3.3.3.6 ベースラインのLDL-c

ベースラインの LDL-c 別の有効性主要評価項目、計画された有効性副次的評価項目の解析の結果、SBC-102 群では、二重盲検期の最終評価時の LDL-c、non-HDL-c、トリグリセリドのベースラインからの低下率の平均値が、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者に比べベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者で大きかった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.8）。ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者及びベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者の変化率の平均値は、LDL-c でそれぞれ-32.6%及び-24.3%、non-HDL-c で-31.9%及び-24.0%、トリグリセリドで-31.6%及び-19.3%であった。SBC-102 群の肝臓容量の

変化率はベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者で-11%、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者で-4.1%であり、肝臓容量の低下率はベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者で大きかった。注意すべき点として、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者 38 例のうち、大部分の被験者（29 例、76%）は脂質低下薬が投与されていなかった。

これに対し、二重盲検期の最終評価時の肝脂肪量のベースラインからの変化率の平均値は、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者で-38.5%、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者で-25.5%であり、肝脂肪量の減少率の平均値はベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者でベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者に比べ大きかった。また、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の平均値は、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者で 23.5%、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者で 15.1%であり、HDL-c の上昇率はベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者でベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者に比べ大きかった。

その他の探索的解析では、ベースラインの LDL-c 別に（190 mg/dL 未満又は 190 mg/dL 以上）ALT、AST、GGT のベースラインからの変化量を評価した（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.12）。SBC-102 群では、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者及び 190 mg/dL 以上の被験者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平均値は、ALT で-59.3 U/L 及び-56.5 U/L、AST で-42.1 U/L 及び-41.8 U/L であり、AST 及び ALT の低下量の平均値はベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者と 190 mg/dL 以上の被験者で同程度であった。ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者及びベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者の GGT 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平均値は-28.6 U/L 及び-18.2 U/L であり、GGT の減少量の平均値は、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 未満の被験者でベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者に比べ大きかった。二重盲検期の最終評価時の AST、ALT 及び LDL-c のいずれも、各部分集団のベースラインからの低下量は、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（$p \leq 0.0047$）。

2.7.3.3.3.7　脂質低下薬の使用

ベースライン時に脂質低下薬の使用ありの被験者と使用なしの被験者のベースラインの疾患の特徴を確認した。その結果、LDL-c の平均値は、ベースライン時に脂質低下薬の使用ありの被験者で 173.6 mg/dL（4.5 mmol/L）、ベースライン時に脂質低下薬の使用なしの被験者で 230.2 mg/dL（6.0 mmol/L）であり、脂質低下薬の使用ありの被験者で脂質低下薬の使用なしの被験者に比べ低く、異常であることが示された。ベースラインの LDL-c が 130 mg/dL 未満の被

験者 4 例のうち、全員に脂質低下薬を投与されていた。これに対し、ベースラインの LDL-c が 190 mg/dL 以上の被験者 38 例では、大部分の被験者（29 例、76%）で脂質低下薬を投与されていなかった。

non-HDL-c の平均値は、脂質低下薬の使用ありの被験者では 204.2 mg/dL（5.3 mmol/L）、脂質低下薬の使用なしの被験者では 263.5 mg/dL（6.8 mmol/L）であり、LDL-c の結果と同様、脂質低下薬の使用ありの被験者では脂質低下薬の使用なしの被験者に比べ、non-HDL-c の平均値は低く、異常であった。トリグリセリドの平均値も、脂質低下薬の使用ありの被験者では脂質低下薬の使用なしの被験者に比べ低く、脂質低下薬の使用ありの被験者で 153.4 mg/dL（1.7 mmol/L）、脂質低下薬の使用なしの被験者で 168.6 mg/dL（1.9 mmol/L）であった。HDL-c の平均値は脂質低下薬の使用ありの被験者で 33.5 g/dL（0.9 mmol/L）、脂質低下薬の使用なしの被験者で 32.4 mg/dL（0.8 mmol/L）であり、脂質低下薬の使用ありの被験者と使用なしの被験者で同程度であった。また血清トランスアミナーゼについては、脂質低下薬の使用ありの被験者及び脂質低下薬の使用なしの被験者の ALT の平均値は､それぞれ 92.8 U/L 及び 108.6 U/L、AST の平均値はそれぞれ 74.2 U/L 及び 88.4 U/L であり、ALT 及び AST の平均値のいずれも、脂質低下薬の使用ありの被験者で脂質低下薬の使用なしの被験者に比べ低かった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.4.3）。

脂質低下薬の使用の有無別の有効性主要評価項目、計画された有効性副次的評価項目の解析を行った。その結果、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脂質低下薬の使用ありの被験者で 47%、脂質低下薬の使用なしの被験者で 19%であり、脂質低下薬の使用ありの被験者で脂質低下薬の使用なしの被験者に比べ高かった（本剤の ALT 正常化効果が大きかった）（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.11）。AST が正常化した被験者の割合は、脂質低下薬の使用ありの被験者で 53%、脂質低下薬の使用なしの被験者で 33%であった。脂質低下薬の使用ありの被験者及び脂質低下薬の使用なしの被験者の二重盲検期の最終評価時のベースラインからの変化率の平均値は、LDL-c でそれぞれ-36.7%及び-22.5%、non-HDL-c でそれぞれ-35.4%及び-22.7%、トリグリセリドでそれぞれ-28.9%及び-23.0%、HDL-c でそれぞれ 23.7%及び 16.6%であった。これに対し、肝脂肪量は、脂質低下薬の使用なしの被験者で脂質低下薬の使用ありの被験者に比べ、投与効果が大きく、二重盲検期の最終評価時の肝脂肪量のベースラインからの変化率の平均値は脂質低下薬の使用なしの被験者で-36.6%、脂質低下薬の使用ありの被験者で-26.0%であった。肝臓容量のベースラインからの変化率の平均値は、脂質低下薬の使用ありの被験者と使用なしの被験者で同程度であった。

他の探索的解析では、ベースラインの脂質低下薬の使用の有無別に ALT、AST、GGT 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を評価した（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.14）。ALT が正常化した被験者の割合及び AST が正常化した被験者の割合では、脂質低下薬の使用ありの被験者で、少数の被験者で大きな効果がみられたのに対し、SBC-102 群の ALT 及び AST のベースラインから二重盲検期の最終評価時の低下量の平均値は脂質低下薬の使用なしの被験者で脂質低下薬の使用ありの被験者に比べ大きかった。脂質低下薬の使用なしの被験者及び脂質低下薬の使用ありの被験者の ALT の変化量の平均値はそれぞれ-61 U/L 及び -54 U/L、AST の変化量の平均値はそれぞれ-44 U/L 及び-39 U/L であった。GGT の変化量も、脂質低下薬の使用なしの被験者で脂質低下薬の使用ありの被験者に比べ大きく、脂質低下薬の使用なしの被験者で-27 U/L、使用ありの被験者で-18 U/L であった。AST、ALT 及び GGT のいずれも、各部分集団のベースラインから二重盲検期の最終評価時の低下量は、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（$p \leq 0.0049$）。

2.7.3.3.3.8　肝硬変の生検による結果

ベースライン時に肝生検を行った被験者集団における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を確認した。その結果、ベースラインの ALT、LDL-c、トリグリセリド、HDL-c、non-HDL-c の平均値は、生検で肝硬変がみられた被験者とみられなかった被験者で比較的同程度であり、これらの値は試験集団全体とも同程度であった。ベースラインの肝臓容量の平均値は、肝硬変がみられた被験者で大きく、これは統計学的に有意であった。GGT の平均値は、肝硬変がみられた被験者（113.0 U/L）で、線維症がみられた被験者（41.0 U/L）又は試験集団全体（52.2 U/L）に比べ高く、AST の平均値も同様に肝硬変がみられた被験者（108.2 U/L）で、線維症がみられた被験者（72.5 U/L）又は試験集団全体（82.8 U/L）に比べ高かった。本試験では、生検で肝硬変がなく線維症がみられた被験者の年齢（25.1 歳）は、肝硬変がみられた被験者の年齢（12.2 歳）又は試験集団全体の年齢（16.1 歳）に比べ高い傾向を示した。肝脂肪量の平均値は、肝硬変がみられた被験者（6.6%）で肝硬変がみられなかった被験者（9.5%）に比べ低く、試験集団全体の肝脂肪量の平均値は 8.5%であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.2.1、Table 14.1.4.5）。

線維症がみられた SBC-102 群の被験者 14 例*における有効性主要評価項目、計画された有効性副次的評価項目の結果を SBC-102 群全体と比較した。

*肝硬変がみられ線維症がみられた被験者 5 例は別に表で集計した。

その結果、全体的に線維症がみられた SBC-102 群の被験者の結果は SBC-102 群全体と差がなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.16）。肝硬変の生検エビデンスが得られた被験者数

は少なかったが、肝硬変がみられた被験者（n=5）における本剤の効果は大部分の有効性評価項目で肝硬変がみられなかった被験者と同様であった。重要な点として、ALT、AST 及び GGT、LDL-c、non-HDL-c の低下は肝硬変の状況によらず確認された（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.16）。

2.7.3.3.3.9　LIPAの遺伝子型

変異状態がベースラインの疾患活動パラメータに与える影響を 3 グループで探索的に評価した。

- グループ 1：c.894G>A の共通エクソン 8 スプライス部位の変異がホモ接合型（n=21）
- グループ 2：c.894G>A の共通エクソン 8 スプライス部位の変異がヘテロ接合型（確定又は推測を含む）（n=35）
- グループ 3：その他の変異（n=10）

グループ 1 の年齢の平均値（中央値）は 15.3（13）歳、グループ 2 は 17.7（13）歳、グループ 3 は 12.6（13）歳であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.4.4）。グループ 3（894G>A の共通エクソン 8 スプライス部位の変異のコピーを 1 つ以上有しない被験者）ではベースラインの血清トランスアミナーゼが、グループ 1 又は 2 に比べ高かった。ALT の平均値（中央値）は、グループ 3 で 126.3 U/L（113 U/L）であったのに対し、グループ 1 では 91.2 U/L（87 U/L）、グループ 2 では 102.2 U/L（83 U/L）であった。AST の平均値（中央値）は、グループ 3 で 124.5 U/L（117 U/L）であったのに対し、グループ 1 では 68.5 U/L（60 U/L）、グループ 2 では 79.5 U/L（74 U/L）であった。

LDL-c、non-HDL-c、トリグリセリド、又は HDL-c は、遺伝変異による違い又は傾向は認められなかった。

ベースラインの肝生検で利用可能な結果が得られた被験者は、グループ 1 では 52%（11/21 例）、グループ 2 では 43%（15/35 例）、グループ 3 では 60%（6/10 例）であった。肝硬変（Ishak スコアが 5 以上と定義）がみられた被験者の割合は、グループ 1 で 9%（1/11 例、無作為化時点の年齢 9 歳）、グループ 2 で 33%（5/15 例、無作為化時点の年齢 6 歳、13 歳、17 歳、18 歳、21 歳）、グループ 3 で 66%（4/6 例、無作為化時点の年齢 4 歳、9 歳、11 歳、14 歳）であった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.1.7、Listing 16.2.4.10、Listing 16.2.6.5.4）。

以下のパラメータの平均値（中央値）についても、グループ間で差がみられた。

- GGT：GGT はグループ 3 で 118.4 U/L（90 U/L）であったのに対し、グループ 1 で 31.2 U/L（27 U/L）、グループ 2 で 45.9 U/L（39 U/L）であった。

- アルカリホスファターゼ：アルカリホスファターゼはグループ 3 で 339.4 U/L（330 U/L）であったのに対し、グループ 1 で 260.8 U/L（274 U/L）、グループ 2 で 239.7 U/L（263 U/L）であった。
- アルブミン：アルブミンはグループ 3 で 40.3 g/dL（41.5 g/dL）であったのに対し、グループ 1 で 44.1 g/dL（45.0 g/dL）、グループ 2 で 42.4 g/dL（43.0 g/dL）であった。

総ビリルビンについては、グループ間で差が認められなかった。

ベースラインの肝臓容量の平均値（中央値）は、グループ 1 で 1.31 MN（1.21 MN）、グループ 2 で 1.48 MN（1.42 MN）、グループ 3 で 1.71 MN（1.67 MN）であり、グループ 1 及びグループ 2 に比べグループ 3 で高かった。脾臓容量の平均値（中央値）は、グループ 1 で 2.18 MN（2.03 MN］、グループ 2 で 3.73 MN（3.27 MN）、グループ 3 で 4.19 MN（3.57 MN）であり、グループ 1 及びグループ 2 に比べグループ 3 で高かった。これに対し、肝脂肪量の平均値（中央値）はグループ 1 で 9.2%（8.6%）、グループ 2 で 8.5%（8.0%）、グループ 3 で 7.2%（7.3%）であり、グループ 1 及びグループ 2 に比べグループ 3 で低かった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.4.4）。

遺伝子変異カテゴリ別に二重盲検期の有効性主要評価項目、計画された有効性副次的評価項目を解析した結果、遺伝子変異カテゴリによらず本剤の投与効果がみられた（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.2.2.15）。各遺伝子変異カテゴリの被験者数は少なかったが、有効性の結果は全体的に各カテゴリで同様であった。ただし、二重盲検期の最終評価時で AST が正常化した被験者の割合はグループ 1 で 64%、グループ 2 で 29%、グループ 3 で 38%であり、グループ 1 ではグループ 2 及びグループ 3 に比べ高かった。更に、肝脂肪量の変化率は、グループ 1 で-16.7%、グループ 2 で-30.7%、グループ 3 で-51.5%であり、グループ 3 でグループ 1 及びグループ 2 に比べ大きかった。肝臓容量の減少量もグループ 3 でグループ 1 及びグループ 2 に比べ大きかったが、この評価が行われたのはグループ 3 の被験者 2 例のみであった。

探索的評価項目として、ALT、AST、及び GGT 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を評価した。その結果、ALT、AST、及び GGT のいずれも、減少量の平均値が、グループ 1 又は 2 に比べ、ベースライン値が最も高かったグループ 3 で大きかった。グループ 1、グループ 2 及びグループ 3 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平均値は、ALT でそれぞれ-48.4 U/L、-57.9 U/L 及び-71.0 U/L、AST で-27.0 U/L、-39.6 U/L 及び-67.3 U/L、GGT で-15.2 U/L、-15.9 U/L 及び-50.6 U/L であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.15）。

2.7.3.4 推奨用量・用法に関する臨床情報の解析

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

LAL-CL03 試験では、乳児に最初の 2 週間は本剤を 0.35 mg/kg 用量で週 1 回投与し、その後は 1 mg/kg の用量で週 1 回投与した。臨床反応に応じて、1 mg/kg の投与開始から最短で 1 ヵ月目及びその後 20 ヵ月目までに、3 mg/kg の週 1 回投与まで増量した。また、5 mg/kg の週 1 回投与まで用量の調節を認めた。1 mg/kg 以下の用量にて本剤の週 1 回投与を開始したところ、投与開始から数週間以内に ALT、AST 及び体重増加で改善がみられた。3 mg/kg の週 1 回投与まで用量を調節することで、体重増加、リンパ節腫脹及び血清アルブミン値を含むいくつかのパラメータが改善された。

LAL-CL02 試験では、小児及び成人は SBC-102 群又はプラセボ群に無作為に割り付けられ、20 週間の二重盲検期に本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週 1 回投与された。2.7.3.3.2 項に示すとおり、本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与はプラセボ投与と比較して、ALT 及び AST 並びに複数の有効性副次的評価項目で、投与開始から数週間以内に統計学的に有意な改善が認められた。二重盲検期に本剤を投与された被験者では、最初の 20 週間に ALT 及び AST の減少が維持され（それぞれ図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-10）、更にその後の非盲検期において LDL-c 及び HDL-c を含む脂質パラメータの改善が認められた（それぞれ図 2.7.3-14 及び図 2.7.3-17）。二重盲検期にプラセボを投与された被験者では、二重盲検期に ALT 及び AST、並びに血清脂質が持続的に高値を示した。しかし、非盲検期でプラセボ投与から本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与に切替えた後、二重盲検期において本剤を投与された被験者でみられた結果と一致して、ALT 及び AST（それぞれ図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-10）、並びに LDL-c 及び HDL-c（それぞれ図 2.7.3-14 及び図 2.7.3-17）を含む脂質パラメータの速やかな改善が認められた。

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

2.7.3.4.1 推奨用量・用法の裏付けとなる臨床試験及び非臨床試験の概括

臨床試験での本剤の用量及び投与レジメンは、非臨床試験の結果（2.6.2 の 6 項）に基づき、臨床的有効性を示すことが期待できるものであった。

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

- LAL-CL03 試験では、急速進行性の症状を有する乳児を対象に、少なくとも最初の 2 回は 0.35 mg/kg の用量で週 1 回投与し、その後は臨床反応に応じて、1 mg/kg の週 1 回投与、更に 3 mg/kg の週 1 回投与へと増量した（2.7.3.4.3.1 項）。免疫原性が疑われ LAL 欠損症に伴う異常が持続する場合には、更に 5 mg/kg の週 1 回投与まで用量増量を認めたが、これには 1 例の被験者が該当した（2.7.3.4.3.2 項）。
- LAL-CL01 試験では、成人を対象に、本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg を週 1 回、4 週間投与した。進行中の継続試験（LAL-CL04 試験）に移行した被験者は、LAL-CL01 試験の 0.35、1 及び 3 mg/kg の用量での週 1 回投与を 4 回反復した後に、隔週 1 回投与（1 又は 3 mg/kg）に切替えた。長期投与における要件を考慮すると、LAL 欠損症患者への治療の負担を軽減させるために、隔週 1 回投与へと頻度を減らすことは望ましいと考えられた。
- LAL-CL02 試験では、成人及び小児に対し、20 週間の二重盲検期に本剤 1 mg/kg 又はプラセボを隔週 1 回投与し、その後、非盲検期に全被験者に対し本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与した。

乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）、並びに成人及び小児を対象とした試験（LAL-CL02 試験）では、異なる用法（週 1 回投与又は隔週 1 回投与）を用いた理由は、以下の 2 つの知見に基づいている。最初に、非臨床試験では、本剤の週 1 回投与で体重増加の亢進、生存期間の延長、肝臓、脾臓及び小腸を含む臓器重量の低下及び組織脂質含有量の低下などの有効性がみられた（2.6.2 の 6 項）。これにより、乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）及び成人を対象としたファーストインヒューマン試験（LAL-CL01 試験）の投与レジメン（週 1 回投与）が支持された。また、投与中止後 3 週間で、肝臓重量の増加、組織脂質含有量の増加及び血清生化学パラメータの悪化が認められ、3 週間未満の投与間隔が重要であることが示された。2 番目に、LAL-CL01 試験では、肝トランスアミナーゼに対する本剤の効果の off rate を検討したところ、顕著な肝障害がみられる患者における隔週 1 回投与の有用性が支持された。

2.7.3.4.2　推奨用量・用法の裏付けとなる臨床薬理の概括

本剤の推奨用量・用法は、乳児では 1 mg/kg の週 1 回投与、小児及び成人では 1 mg/kg の隔週 1 回投与とした。合併症及び／又は LAL 欠損症に伴う異常が持続する場合は、用量調節を可とした。

このような推奨用量・用法の裏付けとして、PK 解析では 0.35～1 mg/kg の用量では SBC-102 の曝露量は用量比例的に増加し、1～3 mg/kg の用量では用量が 3 倍に増加すると曝露量は約 10～15 倍の増加を示し、用量比例関係を上回って増加した（2.7.2 の 3.7 項）。すべての用量にお

いて SBC-102 は速やかに消失し、1～3 mg/kg の用量では反復投与による蓄積は認められなかった。3 mg/kg 投与の限られたデータからは（乳児では検体採取が少なかったため）、本用量では見かけのクリアランス（CL）は時間とともに変動する可能性があることが示された。1 mg/kg を超える用量では SBC-102 の PK は用量比例関係を上回ると考えられるが、LAL-CL03 試験の臨床成績により、急速進行性の症状を有する乳児では、高用量の投与により、ベネフィット・リスクのプロファイルを大きく変化させることなく更なるベネフィットが得られることが示された（LAL-CL03 試験 CSR　13 項）。

母集団 PK モデルの共変量解析により、体表面積（BSA）が SBC-102 の曝露の変動に最も大きな影響をもたらすことが示された（2.7.2 の 3.7 項）。体重との間に関連性を示す除脂肪体重と BSA が近似するため、SBC-102 の CL に対する BSA の効果は、体重と相対的に近似する。したがって、この結果から、正常体重の患者には、体重を基にした本剤の用量・用法が支持される。更に、BSA は比較的広範囲において年齢及び体重とよく相関した。薬剤の曝露に関して、BSA を基にした投与のベネフィットは体重を基にした投与に比べ比較的小さいと考えられる。体重を基にした投与は、現在使用されているすべての酵素補充療法で一般的であり、利便性が高く、更に重要な点として、BSA を基にした投与よりも用量算出誤差が生じ難い。また、体格の標準的な多様性のほとんどに対応できる、適切なアプローチである。体重に基づく用法・用量、母集団 PK モデルの構築で明らかとなった体重と CL の非線形の相関関係（$BSA/1.47^{0.479}$ により算出される）により、定常状態の血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）は年齢及び体格の増加とともに増加することが示された。このことから、体格が大きく高齢の被験者の方が、体格が小さく若年の被験者よりも、曝露量が大きくなる可能性が示された。PK データにより、体重を基にした用量決定は、過体重又は肥満の患者では比例的に曝露量が高くなることが示唆されるが、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ことを考慮すると（2.7.4 の 8 項）、前述した体重を基にした投与の利点は、過体重又は肥満の患者に対する過剰投与のリスクを上回るものである。

LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの一過性上昇を示す初期の PD 反応と、ライソゾームに蓄積した脂質の放出により、本剤 0.35、1 及び 3 mg/kg を週 1 回投与したときに生物学的活性を示すことが確認された（2.7.2 の 3.6 項）。未治療の被験者では投与開始から最長で 2～4 週、既治療の被験者では投与の再開後に、これらの血清脂質の最大限の増加がみられ、更に 4 週間の投与によりベースライン値を下回る値へ減少した。これらの結果から、ライソゾームに蓄積した脂質代謝の回復によって、LAL 欠損症に伴う脂質異常症が早期に改善することが示唆される。従って、最低用量であっても、本剤を継続的に投与することで、肝臓、脾臓及び

その他の組織に蓄積した脂質を放出させる初期効果が得られ、それに加えて LAL 欠損症に関連する脂質異常症を改善させると考えられる。同時に、本剤の 3 つのすべての用量で、肝トランスアミナーゼが速やかかつ持続的に減少し、正常化に至った。

LAL-CL01 試験において本剤の投与を中止し、LAL-CL04 試験で投与が再開されるまでの初期 PD 反応は可逆性を示した。このことから、脂質異常症の改善に対する効果を維持し、正常な肝機能を持続させるためには、本剤を継続的に投与することが重要である（2.7.2 の 3.6 項）。LAL-CL01 試験にて、投与終了後に時間経過とともに PD 反応が可逆性を示したことから、本剤では週 1 回又は隔週 1 回の投与を考慮すべきであると考えられた。また、LAL-CL04 試験では、被験者が週 1 回投与から隔週 1 回投与に切替えた後も、脂質異常症及び肝機能の改善は維持された。

曝露－反応解析では、ALT、血清脂質及び肝脂肪量に関して、正の投与効果が認められた（2.7.2 の 3.6 項）。SBC-102 の血中濃度－時間曲線下累積面積（AUC_{cum}）では、すべての有効性評価項目と強い曝露－反応関係がみられ、特に、1 mg/kg を隔週 1 回投与された LAL-CL02 試験の AUC_{cum} で強い曝露－反応関係が認められた。注入関連反応（IAR）の発現と AUC_{cum}、あるいは IAR の発現と用量又は注入速度の間に、関係は認められなかった。

2.7.3.4.3 LAL欠損症の乳児における用量・用法の影響

LAL-CL03 試験で投与を受けた 9 例のうち、8 例の初回投与量は 0.35 mg/kg 週 1 回であり、これらの 8 例のうち 6 例が治験実施計画書に従って 2 週目（投与 3 回目）に 1 mg/kg 週 1 回に増量した。増量しなかった 2 例は、治験薬投与を 1 回受けた後に死亡した（詳細は 2.7.3.3.1.1 項を参照のこと）。

9 例の被験者のうち 1 例は、一時的使用承認（Authorisation Temporaire d’Utilisation）のもと、低用量で緊急治療として投与を開始し、用量漸増した。初回投与量は 0.2 mg/kg（0 週目）であり、1 週目に 0.3 mg/kg、2 週目に 0.5 mg/kg、3 週目に 0.75 mg/kg、4 週目に 1 mg/kg と用量を漸増した。データカットオフ時点で、本被験者は引き続き 1 mg/kg を週 1 回投与されていた。

本試験では、1 mg/kg の週 1 回投与を受けた被験者は 7 例であり、うち 1 例は 1 mg/kg の投与を 2 回受けた後に死亡した（詳細は 2.7.3.3.1.1 項を参照のこと）、6 例は効果不十分のため 3 mg/kg に増量した（LAL-CL03 試験 CSR　8.4.5.1 項）。3 mg/kg に増量した 6 例の被験者のうち 1 例は中和抗体の発現による効果不十分のため、5 mg/kg に増量した（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.13）。

データカットオフの時点で、忍容性が不良なために減量した被験者はいなかった。

2.7.3.4.3.1 3 mg/kg週 1 回投与への用量漸増

4 週目以降に生存した被験者 6 例では、臨床評価項目の 1 つ以上で効果不十分であったため、1 mg/kg から 3 mg/kg へと用量を増量した（表 2.7.3-12）。6 例のうち 3 例では、治験実施計画書で規定した早期の効果不十分の基準を満たしたため、投与開始から 3 ヵ月以内に用量を 3 mg/kg に増量した。他の 3 例では 1 mg/kg の用量で十分な（かつ持続的な）初期治療効果がみられたが、その後に後期の効果不十分の基準を満たしたため、用量を 3 mg/kg に増量した。具体的な早期及び後期の効果不十分の基準については、LAL-CL03 試験 CSR　8.4.5.1 項に示す。効果不十分の基準は、1 mg/kg 以下の用量で肝機能関連の血液生化学検査値及び血液学的検査値の速やかな改善が得られること、また成長／体重の改善に関する種々の用量－反応関係と経時的な変化を示す非臨床疾患モデルの結果及び新たな臨床成績に基づいている。

6 例の被験者のうち 5 例において、3 mg/kg の週 1 回投与に増量した主な理由は、年齢別体重に十分な改善が認められなかったためであった（表 2.7.3-12）。これらの被験者のうち 1 例を除くすべての被験者では、3 mg/kg に増量した後に、年齢に対する成長／体重及び関連するパラメータに関して、一貫して持続的な改善が認められた。1 例の被験者では、治験実施計画書で規定した効果不十分の基準である腸間膜リンパ節肥大がみられたため、3 mg/kg の週 1 回投与に増量した（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.4.2.1）。

1 mg/kg の用量での投与時に、すべての被験者において、肝機能検査値及び血液学的検査値の異常値の改善を含む LAL 欠損症に関連するその他の主な臨床症状の改善が認められた。ALT 又はアルブミン、あるいは全血又は血小板輸血の必要性に基づく、規定された早期の効果不十分の基準を満たした被験者はいなかった。

表 2.7.3-12　効果不十分による 3 mg/kg 週 1 回投与への用量漸増（LAL-CL03 試験）

Subject ID	No. of infusions at ≤0.35 mg/kg qw	No. of infusions at 1 mg/kg qw	First Infusion at 3 mg/kg qw	Suboptimal Response Criteria Used [a]	Criterion Not Met [a]
[redacted]	2	21	Week 23	Late	WFA plateaued; also hepatomegaly
[redacted]	2	10	Week 14	Late	WFA plateaued
[redacted]	4 [b]	86	Week 91	Late	Mesenteric lymphadenopathy
[redacted]	2	10	Week 12	Early	Failure to gain an average of 5 g/kg body weight per day, and WHO LFA/HFA Z-score < -2
[redacted]	2	4	Week 6	Early	Failure to gain an average of 5 g/kg body weight per day, and WHO LFA/HFA Z-score < -2
[redacted]	2	8	Week 10	Early	Failure to gain an average of 5 g/kg body weight per day, and WHO LFA/HFA Z-score < -2

Source：LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Listing 16.2.5.1 及び Safety Committee Meeting Minutes（Appendix 16.1.9）.
HFA=height-for-age; ID=identification number; LFA=length-for-age; qw=once weekly; No.=number; qw=once weekly; WFA=weight-for-age; WHO=World Health Organisation
a　Early and late suboptimal response criteria are defined in LAL-CL03 CSR (5.3.5.2.2) Section 8.4.5.1.
b　Subject initiated treatment under Temporary Use Authorisation and received doses of 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg and 0.75 mg/kg at Weeks 0, 1, 2, and 3.

2.7.3.4.3.2　5 mg/kg週 1 回投与への用量漸増

1 例の被験者では、3 mg/kg の週 1 回投与後の年齢別体重に関して *in vitro* の中和抗体の発現が影響した懸念があったため、生後 23.2 ヵ月目に 5 mg/kg の週 1 回投与に増量した。しかしながら、IAR 管理のためのプレドニゾロンの使用を含め、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。

本被験者では、投与開始後、AST の速やかな改善がみられ、5 週目に正常化し、ベースライン後のほとんどの評価時点で正常な ALT を継続して示した。投与時の年齢別体重の増加は相対的に緩慢であり、本被験者の年齢別体重のパーセンタイル値は 10%未満にとどまり、12 週目以降プラトーに達したと考えられたため（5.16%）、23 週目に 3 mg/kg の週 1 回投与に増量した。3 週目の抗体検査では本被験者の抗薬物抗体（ADA）は陰性を示し、5 週目に ADA は初めて陽性を示した（抗体価は 1：254）。この時点で、本被験者には *in vitro* にて低い中和抗体活性も認められた（酵素活性阻害率は 18.9%）。その後の評価において、中和抗体活性は増加し（8 週目に 70.9%、16 週目に 81.4%）、データカットオフ時点までの以降のすべての評価時点に 80%を上回る阻害率を示した。本被験者は、72 週目（この時点で 1 回のみ検査）に細胞取込みの中和抗体も陽性を示した（注：細胞取込みの抗体の結果は、酵素活性の阻害により評価を難しくする可能性がある。LAL−CL03 試験 CSR　8.5.2.2.1 項を参照のこと）。本被験者では体重が持

続的に増加したものの、断続的に成長不良となり、84 週目までパーセンタイル値は引き続き 10%を下回った（6.94%）。中和抗体活性の発現、3 mg/kg の週 1 回投与への増量にもかかわらず成長が相対的に不良であったことから、88 週目に 5 mg/kg の週 1 回投与に増量した。増量後の観察が限られているため、本増量の影響についての検討はされていない。本被験者は、その次の評価時点である 92 週目に年齢別体重のパーセンタイル値が低値を示した（0.92%）。同時期に本被験者は感染のため入院しており、追加の体重データは得られていない。

2.7.3.4.3.3　有効性に対する用量の影響

乳児では、1 例を除くすべての被験者が同じ用量に割り付けられ、4 回を超える投与を受けたすべての被験者においてその後に 1 mg/kg、更に 3 mg/kg へと増量されたため、用量－反応関係の解析は行われなかった。

1 mg/kg への増量は、いずれの被験者でも同時期に行い、治験実施計画書に従い 2 回目の投与以降に、あるいは一時的使用承認下で投与を受けた被験者では 4 回目の投与以降に実施された。しかしながら、3 mg/kg への用量漸増は、観察された投与効果に基づく時期で実施され、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、臨床評価項目の一部で投与効果を得るためにはそれよりも高用量が必要と考えられる。例えば、肝機能関連の血液生化学検査値の改善は速やかであり、すべての被験者が 0.35 mg/kg 以下を週 1 回投与された 1 週目に既に確認されていたのに対して（2.7.3.3.2.2.1 項）、年齢別体重の改善はより緩慢であり、許容される期間内に臨床効果を得るためには、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（2.7.3.3.2.4 項及び 2.7.3.4.3.1 項）。1 例の被験者では、3 mg/kg の週 1 回投与への増量後も、同じ試験の他の被験者よりも成長が著しく緩慢であった。本被験者で成長が緩慢であったのは、ADA が関連していた可能性が考えられた（ADA の臨床反応への影響に関する考察は、2.7.3.5.2.1 項を参照のこと）。

2.7.3.4.3.4　有効性に対する用法の影響

2.7.3.4.3.4.1　臨床的に安定している乳児における長期の隔週 1 回投与

LAL-CL03 試験のデータカットオフ時点で、長期投与（96 週間以上の投与と定義）を受けた 1 例の被験者は本剤の隔週 1 回投与を受けていた。本被験者は、3 mg/kg の週 1 回投与を 31 週間受け、週 1 回投与を合計 122 週間受けていた。本被験者は 122 週目に 3 mg/kg の隔週 1 回投与へ移行した。本被験者では、33 週間、3 mg/kg の隔週 1 回を 17 回投与された後に、隔週 1 回投与したが、ALT 及び AST が増加したため、再び週 1 回投与へと変更した。週 1 回投与へ変更

してから 6 週間以内に（155 週目に週 1 回投与へ変更してから最初の評価時点である 161 週目に）、ALT 及び AST がいずれも改善（減少）した（LAL-CL03 試験 CSR　11.1.3 項、Listings 16.2.5.1、Listing 16.2.8.3.1）。隔週 1 回投与への変更に伴い、総コレステロール、トリグリセリド及び LDL-c の一時的な上昇が認められた（詳細は LAL-CL03 試験 CSR　14.4 項参照）。

これらの結果から、急速進行性の症状を有する乳児の LAL 欠損症患者に対しては、疾患管理を維持できるレベルにライソゾーム脂質の蓄積をコントロールするためには、週 1 回投与が必要であることが示唆される。

2.7.3.4.3.4.2　　注入速度による影響

治験実施計画書に従い、本剤は 0.35 及び 1 mg/kg では 5 mL/hr、3 mg/kg では 10 mL/hr の注入速度で投与した。被験者の体重に応じて 2 時間で投与し、注入速度は 4 mL/kg/hr を超えないこととした。2.7.4 の 2.1 項に示したとおり、9 例中 4 例の被験者に IAR が認められた。すべての IAR は、投与中断、注入速度の減速、解熱薬投与（パラセタモール又はイブプロフェンなど）、抗ヒスタミン（例：ヒドロキシジン塩酸塩、クロルフェニラミン、デスロラタジン、デキスクロルフェニルアミン）、コルチコステロイド及び／又はその他の補助的治療（酸素療法、塩化ナトリウム又はブドウ糖の静脈内投与など）により良好に管理された（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.2.2、Listing 16.2.9.1.1）。

2.7.3.4.4　　小児及び成人のLAL欠損症患者における用量・用法の影響

2.7.3.4.4.1　　LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

2.7.3.3.2 項に示したとおり、LAL-CL01 試験で本剤の 3 用量（0.35、1、3 mg/kg）の週 1 回 4 週間投与したときにいずれの用量でも生物活性が認められ、ALT 及び AST が減少し、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、LDL-c）が増加した。肝機能に関する血液生化学検査値及び血清脂質の改善は、それぞれ 2 週間及び 4 週間以内にみられ、本剤の投与中止後、可逆性が認められた。3 mg/kg 投与では血清脂質に対する顕著な投与効果がみられたが、3 mg/kg の投与を受けた被験者は 3 例と少なく、血清脂質に対する用量の影響を判断できなかった（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.4.3.3.1）。また、3 mg/kg 投与の血清脂質の変化は、本剤投与によるものではなく被験者自身のその他の脂質代謝状況が影響した可能性を否定できない。更に、ALT 及び AST に対する影響では用量依存性はみられなかった（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.4.2.1.1）。

LAL-CL04 試験での週 1 回投与の投与開始 4 週間で、LAL-CL01 試験と同様に血清生化学検査値が改善した（2.7.3.3.2.2.2 項）。これらの改善は、週 1 回投与から隔週 1 回投与への切替え後

の本剤 1 及び 3 mg/kg の隔週 1 回投与でも維持された（図 2.7.3-11）。更に、投与開始から 12 週間以内に肝障害のバイオマーカーの減少がみられ、脂質異常症の統計学的に有意な改善もみられた（図 2.7.3-24）。血清トランスアミナーゼ及び脂質に対する効果は 104 週目まで維持され、本剤の長期投与の有効性が確認された。

肝臓容量、肝脂肪量、及び血清トランスアミナーゼの変化と用量の間に、明らかな用量反応関係はみられなかった（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.2.1、Table 14.2.2、Table 14.4.2.1.1）。血清脂質の用量反応関係を特定するには更なるデータが必要である（LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.4.3.3.1）。

2.7.3.4.4.2　LAL-CL02 試験

2.7.3.3.2 項に示したとおり、血清トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）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 の隔週 1 回投与はプラセボ投与に比べ有効性が高かった。また、20 週間の二重盲検期での本剤の隔週 1 回投与により肝臓容量の減少がみられた。二重盲検期に本剤を投与した大部分の被験者で投与効果がみられた（表 2.7.3-16）。二重盲検期に本剤を投与された被験者では、これらの改善は非盲検期でも維持された。また、非盲検期にプラセボを投与された被験者でも、プラセボ投与から本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与に切替えた後に、同様な投与効果がみられた（2.7.3.3.2 項）。

2.7.3.4.4.2.1　注入速度による影響

治験実施計画書に従い、0 週目から 22 週目まで、被験者の体重に応じて、本剤は 50～150 mL/hr の注入速度で投与し、約 2 時間で終了した。24 週目からは、約 1 時間で投与した。しかし、この注入速度に対する忍容性が良好でない場合は、以前に忍容性が確認できた注入速度に下げることを認めた。

データカットオフ時点では、40 例の被験者（SBC-102 群 21 例、プラセボ群 19 例）が非盲検期に注入速度を上げた約 1 時間の投与を 1 回以上受けた。非盲検期での注入速度を上げた（投与時間を約 1 時間とした）被験者ごとの投与回数の最大値は SBC-102 群の 21 回であった。

治験薬投与前に医療機関の標準治療の一貫として抗ヒスタミン薬（セチリジン塩酸塩）の前投与を受けていたプラセボ群の 1 例で、本剤の 2 回目の投与後（非盲検期 2 週目、治験開始 24 週目）に IAR（軽度の蕁麻疹）が発現した。本被験者の注入速度は本剤投与の 1 回目では 50 mL/hr であり、速度を 100 mL/hr とした最初の投与後に IAR が発現した。注入速度を 100 mL/hr から 50 mL/hr に下げ、投与を終了した。治験薬の投与は抗ヒスタミン薬の前投与とともに継続し、

注入速度を 100 mL/hr としたその後の 4 回の投与時に本事象はみられなかった。他の被験者では、非盲検期で、投与時間を約 1 時間とした場合に IAR の発現はなかった。

2.7.3.4.5 要約

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

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 本剤投与後の効果の持続

2.7.3.5.1.1 LAL欠損症の乳児における効果の持続

2.7.3.3.1.1.1 項に示したとおり、LAL-CL03 試験ではデータカットオフ時点で 9 例のうち 6 例が投与を継続しており、曝露期間は最長 38 ヵ月であった。最終評価時において、これらの被験者の年齢は、12.0、15.7、15.8、20.4、25.1 及び 42.2 ヵ月であった（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.6.2）。これに対し、ヒストリカルな対照コホートでは、LAL 欠損症で生後 6 ヵ月以内に「早期成長不良」で治療を受けなかった被験者 21 例で、生後 8 ヵ月を超えて生存した被験者なく（生後 12 ヵ月の生存率では 0%、95%CI：0%、16.1%）（LAL-CL03 試験 CSR　Figure 14.3.11）、本剤の投与による長期生存への有効性が示された。生後 18、24、30 及び 36 ヵ月の生存率を表 2.7.3-13 に示す。データカットオフ時点以降に、更に LAL-CL03 試験の 1 例の被験者が生後 15 ヵ月で死亡した（2.7.4 の 7.3.1 項）。

表 2.7.3-13　生後 18、24、30 及び 36 ヵ月の生存率（PE 解析対象集団、LAL-CL03 試験）

	18 Months	24 Months	30 Months	36 Months
Survival, n (%)				
No [a]	3 (33%)	3 (33%)	3 (33%)	3 (33%)
Yes	3 (33%)	2 (22%)	1 (11%)	1 (11%)
Not Evaluable [b]	3 (33%)	4 (44%)	5 (56%)	5 (56%)

Source: LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）　Table 14.2.2.1a
n=number
a　Includes subjects, if any, who were permanently lost to follow-up prior to the age specified in the analysis. (There were no such subjects at any time point.)
b　Includes subjects who were alive, still on study, and had not yet reached the age specified in the analysis.

乳児では、本剤の長期投与により、長期生存に加えて、成長が改善し、発達のマイルストーンで「正常」に達した（結果はそれぞれ 2.7.3.3.2.4 項及び 2.7.3.3.2.8.5 項に示す）。データカットオフ時点で、血清トランスアミナーゼ、血液学的パラメータ、血清脂質、血清フェリチン及び

肝脾腫大の改善も認められた（それぞれ、2.7.3.3.2.2 項、2.7.3.3.2.7 項、2.7.3.3.2.3 項、2.7.3.3.2.5.1 項及び 2.7.3.3.2.6.1 項）。

2.7.3.5.1.2 LAL欠損症の小児及び成人における効果の持続

LAL-CL04 試験で 104 週目の評価が終了した 8 例の成人、並びに LAL-CL02 試験で非盲検期に移行した 65 例の被験者（これには SBC-102 群で LAL-CL02 試験の 36 週目の評価を終了した 5 例を超える被験者が含まれた）を対象に、長期有効性を評価した。

2.7.3.3.2.2 項に示したとおり、本剤の投与開始後、血清トランスアミナーゼは速やかに減少し、LAL-CL01 試験、LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験では、大部分の被験者で投与開始から 2 週間以内に血清トランスアミナーゼの明らかな減少がみられた（それぞれ図 2.7.3-11、図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-10）。血清トランスアミナーゼの全般的な改善及び正常化は、LAL-CL04 試験では 104 週目まで、LAL-CL02 試験では 36 週目まで認められた（それぞれ図 2.7.3-11 及び表 2.7.3-17、並びに LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.1.1.OL）。

LAL-CL04 試験では、投与を受けた全 7 例で、104 週目まで LDL-c 及びトリグリセリドの平均値が低下し、ベースライン値を下回り、大部分の被験者で HDL-c が上昇した（LAL-CL04 試験 CSR　in-text Figure 7）。LAL-CL04 試験では、12 週目に LDL-c 及びトリグリセリドの低下、並びに HDL-c の上昇がみられ、隔週 1 回投与により 104 週目まで持続した（表 2.7.3-19）。これらの脂質プロファイルの早期改善は、本剤による酵素補充療法を 12 週間実施した後に認められ、12 週目から 104 週目に総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドの更なる低下、並びに HDL-c の更なる上昇が認められた（表 2.7.3-18）。

同様に、LAL-CL02 試験の非盲検期において、継続して LDL-c の更なる低下がみられ、ベースラインからの低下率の平均値は最大で-44%（36 週目）であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.2.2.2 OL）。HDL-c、トリグリセリド及び non-HDL-c の改善は持続し、ベースラインからの変化率の平均値は、HDL-c では最大で 26%（24 週目）、トリグリセリドでは最大で 38%（28 週目）、non-HDL-c では最大で 42%（36 週目）であった。

2.7.3.3.2.2 項で示したとおり、LAL 欠損症患者において、本剤による酵素補充療法により、LAL-CL04 試験では 104 週目まで肝脂肪量の減少、肝臓容量の減少及び肝臓の組織病理学的所見の改善が認められた（それぞれ LAL-CL04 試験 CSR　Table 14.2.2 及び LAL-CL04 試験 CSR Table 14.2.1）。

2.7.3.5.2 抗薬物抗体（ADA）

下記及び 2.7.4 の 3.6 項に示すとおり、SBC-102 は免疫原性が低いと考えられた。ADA が陽性であった被験者では、LAL 酵素活性及び LAL の細胞取込みを測定することにより、SBC-102 の中和抗体を評価した（2.7.3.5.2.1.2 項及び 2.7.3.5.2.2.2 項。詳細は ISS-BA-Reports を参照のこと）。

SBC-102 の母集団 PK 解析では、ADA による SBC-102 の曝露への影響は認められなかった。LAL-CL02 試験（小児及び成人）及び LAL-CL04 試験（成人）では、有効性及び安全性の結果に対する ADA による大きな影響はなかった。ただし、LAL-CL03 試験（乳児）では、ADA 陽性の 1 例で有効性への影響がみられた。

2.7.3.5.2.1 LAL欠損症の乳児における抗SBC-102 抗体の影響

2.7.3.5.2.1.1 抗SBC-102 結合抗体

LAL-CL03 試験ではスクリーニング時点でデータが得られている全 6 例で、血清 ADA は陰性であった。一時的使用承認下で投与を開始した 1 例及び、投与開始から数週間以内に死亡した 2 例の被験者では、スクリーニング検査の結果は得られなかった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.9、Listing 16.2.8.10）。

投与後の免疫原性の結果が得られたのは 7 例であった（投与後の ADA 検査の前に死亡した 2 例の被験者では結果が得られなかった）。7 例のうち 4 例（57%）で、1 回以上の評価時点に ADA 陽性が確認された。ADA 陽性とは、Enzyme-linked immunosorbent assay（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。これらの 4 例では、最初に ADA 陽性であったのは 5 週目、8 週目及び 59 週目（一時的使用承認下で投与を開始した被験者）であった。最初に ADA 陽性となった時点での本剤投与は、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、8 週目に ADA 陽性が認められ、それ以降は陰性であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.9、Listing 16.2.8.10、Listing 16.2.8.9.2）。

ADA 陽性が 2 回以上続けて認められた被験者全 3 例で、投与の継続とともに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おいて、ADA は陰性であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.9、Listing 16.2.8.10）。経時的な ADA 抗体価の要約統計量は LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.8 に示している。

カプラン・マイヤー解析では、ADA 陰性の確率は 2 週目に 1.00、6 週目に 0.83 及び、10 週目に 0.50 であり（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.10）、最大抗体価に達していない確率は、10 週目に 0.83、40 週目に 0.63 及び、80 週目に 0.31 であった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.11）（ADA 陽性までの時間及び最大抗体価までの時間に関するデータは、ADA 陽性ではない被験者又は検出可能でない抗体価の被験者では最終来院時にて打ち切りとした）。

2.7.3.5.2.1.2　　中和抗体

ADA 抗体価が陽性を示した被験者の検体を用い、中和抗体の有無を調べた。ADA が陽性であった被験者全 4 例で、LAL 酵素活性を阻害する中和抗体の有無を調べたところ、2 例（50%）で中和抗体が陽性であり、ADA が最初に陽性と報告された時点と同時期に LAL 酵素活性の阻害が認められた。1 例の酵素活性阻害率は、初回測定時である 5 週目に比較的低く（18.9%）、その後は高かった（範囲：70.9～90.3%）。他の 1 例の酵素活性阻害率は初回測定時である 8 週目に高く（83.2%）、48 週目まで高値を持続した（範囲：82.1～89.8%）。本被験者は、最終評価時では ADA 陰性であったため、この時点での中和抗体活性の評価は行われなかった（LAL-CL03 試験 CSR　Table 14.3.5.9、Listing 16.2.8.10）。

更に 2 例の ADA 陽性被験者では、LAL の細胞取込みを阻害する中和抗体の有無を調べた（ISS-BA-Reports）。2 例の被験者はいずれも、すべての測定時点で中和抗体陽性を示した。うち 1 例の被験者は 72 週目に陽性を示し、もう 1 例は 23 週目以前と 25 週目の計画外の評価時点に陽性を示した（Synageva 社の社内データ）。注：これらの被験者はいずれも LAL 酵素活性を阻害する抗体が陽性を示したが、取込み後の判読で酵素活性を測定する LAL 細胞取込みの阻害の測定では、偽陽性の可能性があるため、陽性の結果の解釈には注意を要する。

2.7.3.5.2.1.3　　臨床反応に対する抗SBC-102 抗体の影響

ADA が陽性であった 4 例の被験者の投与効果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、本被験者で成長率が持続的に効果不十分となった寄与因子であることが示唆された（最大抗体価は 1：1142）（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.10。詳細は 2.7.3.4.3 項を参照のこと）。本被験者のその他の臨床的評価項目は、ADA 発現による影響は受けなかった。ADA 及び中和抗体が認められた大部分の期間で、血清トランスアミナーゼは継続して正常範囲内であった。規定の最後の 3 回の測定時に血清トランスアミナーゼの一時的な増加がみられ、ADA の存在下における SBC-102 の体内分布及び／又は *in vivo* 活性の変化と関連している可能性が考えられたが、一方で重篤なウイルス感染等の、一時的な血清トランスアミナーゼの増加と関連するその他の合併症が原因であった可能性も考えられた。

ADA が陽性であった他の 3 例のうち、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。投与に対する個々の臨床評価項目の反応に関する情報及び、用量と ADA の発現に関連するこれらの臨床反応の経時的変化については、LAL-CL03 試験 CSR　14.4 項の各被験者の叙述（narrative）に示している。

2.7.3.5.2.2　LAL欠損症の小児及び成人における抗SBC-102 抗体の影響

2.7.3.5.2.2.1　LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

LAL-CL01 試験の 9 例のすべての検体において、ADA は陰性であった（LAL-CL01 試験 CSR Listing 16.2.8.5）。また、LAL-CL04 試験の 8 例中 7 例のすべての検体では、ADA は陰性であった（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.8.6）。LAL-CL04 試験の 1 例では、ADA の事前に設定したカットオフ値を超え、陽性であった。ADA 陽性は 4 週目の検査 1 回のみであり、血清トランスアミナーゼ、血清脂質又はマクロファージ活性の変化はみられなかった（LAL-CL04 試験 CSR Listing 16.2.6.4、Listing 16.2.6.5.2、Listing 16.2.6.6.2）。

2.7.3.5.2.2.2　LAL-CL02 試験

抗 SBC-102 抗体

SBC-102 群の 36 例中 35 例で抗 SBC-102 抗体の発現を評価した（表 2.7.3-14）。1 例では 2 回目の投与後に中止したため、ベースライン後の評価を実施しなかった。二重盲検期に 5 例（14%）で、ADA 陽性が 1 回以上確認された。全 5 例で LAL 酵素活性を阻害する中和抗体の発現はなく、1 例で LAL の細胞取込みを阻害する中和抗体が発現した（ISS-BA-Reports）。

ADA 抗体価は低く非持続性であった。3 例では二重盲検期の 1 時点でのみ陽性であり、2 例では複数の時点で陽性であった。複数の時点で陽性であった 2 例では、ベースライン後の最初の評価時点である 4 週目に陽性であり、その後の ADA 抗体価は経時的に低下した。20 週目では 1 例のみ ADA 陽性であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.3.4.1）。二重盲検期のいずれかの時点で ADA 陽性であった 5 例では、データカットオフ時点以前の最終評価時まで継続して ADA 陽性であった被験者はいなかった。

プラセボ群では二重盲検期に ADA 陽性であった被験者はいなかった。データカットオフ時点では、非盲検期の本剤投与開始から 20 週目（データカットオフ時点より前の最終評価時）までにプラセボ群で ADA 陽性であった被験者はいなかった。

表 2.7.3-14　投与群別の抗体陽性被験者（二重盲検期、FAS、LAL-CL02 試験）

Subjects:	Result	Sebelipase Alfa (N=36) n (%)	Placebo (N=30) n (%)
Antibody positive during the double-blind treatment period	n	35	30
	Yes	5 (14)	0
	No	30 (86)	30 (100)
Developing neutralising antibodies during the double-blind treatment period	n^	5	0
	Yes	0	0
	No	5 (100)	0

Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Table 14.3.4.2.
N=number of subjects in specified treatment group; n=number of subjects with data available; n^=number of subjects who were antibody positive during the double-blind period.
Note: Seroconversion was defined as persistence of ADA positivity on consecutive assessments.

カプラン・マイヤー解析の結果、二重盲検期の SBC-102 曝露後に ADA が発現する確率の推定値は 14%以下と低かった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.3.4.3）。

非盲検期では、二重盲検期に SBC-102 群で ADA 陽性を示した 1 例で ADA が陽性であった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.3.4.2 OL）。限られたデータからではあるが、二重盲検期と同様に非盲検期に ADA が発現する確率の推定値は 14%以下と低かった（LAL-CL02 試験 CSR Table 14.3.4.3 OL）。

臨床反応に対する抗 SBC-102 抗体の影響

ADA の状況（陽性又は陰性）別の有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果を、表 2.7.3-15 に示す。二重盲検期のいずれかの時点で ADA が陽性であった被験者は SBC-102 群で 5 例のみであったことから、ADA 陽性の被験者と SBC-102 群全体の被験者との間で有効性の直接的な比較は行わなかった。

SBC-102 群で ADA が陽性であった 5 例の被験者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 及び AST は、全 5 例でベースラインから減少し、ALT 及び AST が正常化した被験者はそれぞれ 2 例（40%）及び 1 例（20%）であった。二重盲検期の最終評価時の LDL-c 及び non-HDL-c は、全 5 例でベースラインから低下し、変化率の平均値はそれぞれ-45%及び-40%であった。また、二重盲検期の最終評価時の HDL-c はベースラインから 10%上昇した。これらの 5 例の被験者では、二重盲検期の最終評価時でのトリグリセリドのベースラインからの変化率は-2%と小さかった。SBC-102 群で ADA が陽性であった 5 例の被験者において、二重盲期の最終評価時の肝脂肪量及び肝臓容量はベースラインから減少し、ベースラインからの変化率は、肝脂肪量で-49%、肝臓容量で-4%であった。これらの 5 例の被験者のうち、ベー

スラインと二重盲検期の最終評価時の肝臓の組織病理学的所見の評価が実施されたのは 2 例のみであり、いずれの被験者でも改善が認められた。以上により、ADA 陽性の被験者で本剤の有効性を示すエビデンスが認められた。

表 2.7.3-15　抗体状況（陽性又は陰性）別の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）

Parameter	Statistic	Antibody Positive (N=5)	Antibody Negative (N=30)
ALT Normalisation	n*	5	30
	Yes (n*[%)	2 (40.0)	9 (30.0)
LDL-c Reduction (% change from Baseline)	n	5	30
	Mean (SD)	-45.3 (8.3)	-26.6 (22.5)
	Median	-46.5	-25.3
	Min,Max	-53.7, -31.5	-59.4, 45.9
Non-HDL-c (% change from Baseline)	n	5	30
	Mean (SD)	-39.6 (10.3)	-26.8 (19.0)
	Median	-43.4	-26.0
	Min,Max	-45.7, -21.3	-53.0, -35.1
AST Normalisation	n*	5	30
	Yes (n*[%)	1 (20.0)	14 (47.0)
Triglyceride Reduction (% change from Baseline)	n	5	30
	Mean (SD)	-1.6 (27.9)	-28.1 (27.9)
	Median	8.9	-34.1
	Min,Max	-38.4, -28.2	-66.9, 59.0
HDL-c Increase (% change from Baseline)	n	5	30
	Mean (SD)	10.3 (27.8)	21.0 (14.8)
	Median	5.6	19.8
	Min,Max	-24.1, 51.6	-5.4, 66.1
Liver Fat Content Reduction (% change from Baseline)	n	5	27
	Mean (SD)	-49.4 (25.0)	-28.7 (26.2)
	Median	-50.4	-32.6
	Min,Max	-74.7, -18.3	-74.0, 52.4
Improvement in Liver Histopathology	n	2	14
	Yes	2 (100.0)	8 (57.0)

表 2.7.3 15　抗体状況（陽性又は陰性）別の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）（続き）

Parameter	Statistic	Antibody Positive (N=5)	Antibody Negative (N=30)
Liver Volume Reduction (MN) (% change from Baseline)	n	5	28
	Mean (SD)	-3.9 (14.1)	-11.4 (9.6)
	Median	-10.5	-13.5
	Min,Max	-19.3, 12.4	-35.6, 6.0

Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　Table 14.2.12.1.

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; HDL-c=high density lipoprotein; LDL-c=low density lipoprotein; MN=multiples of normal; N=number of subjects treated with sebelipase alfa with positive antibodies or not; n=number of subjects with data available; n*=number of subjects who had both abnormal Baseline ALT/AST and ALT/AST assessment at end of double-blind period; %=Percentage based on n, for ALT and AST normalisation percentage based on n*; SD=standard deviation;

Notes: ALT/AST normalisation was defined as abnormal ALT/AST values at Baseline which became normal (below the age-and gender-specific upper limit of normal) at the end of the double-blind treatment period. If the final assessment of ALT was less than 10 weeks (70 days) after the first dose, the subject was not considered to have ALT normalisation at last DB in the analysis. Subjects with normal AST values at Baseline were excluded from analysis of AST normalisation endpoint. Abnormal Baseline ALT/AST was defined as exceeding the upper limit of normal from the central laboratory.
Serum lipid values were measured in mmol/L.
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
For subjects ≥ 18 years of age, biopsies were required unless medically contra-indicated. Biopsies were optional in subjects < 18 years of age.
Improvement in liver histopathology from Baseline is defined as an absolute decrease ≥ 5% in the H&E Stain Fat.
A value of MN > 1.0 indicate an organ volume which is greater than the expected normal size.
Subject [redacted] has no post-Baseline result and is therefore not taken into account for 'Antibody positive' resp. 'Antibody negative'

2.7.3.5.3　要約

本剤の投与時に、疾患スペクトラム全体で有効性転帰の改善が認められ、このような改善が長期投与においても持続した。

いずれの酵素補充療法においても免疫原性リスクがあるが、本剤の試験では免疫原性の全体的な割合は低かった。ADA 陽性の被験者の割合は、小児及び成人と比較して乳児で高かった。小児又は成人では、ADA による有効性パラメータへの影響は認められなかった。また、ADA 陽性の乳児 1 例で有効性に対する影響が一部みられたものの、体重増加及び成長に影響する複数の医学的交錯因子が同時に存在していたため、この 1 例で体重増加を相対的に遅らせた原因が ADA の影響によるものかどうかを断定はできなかった。

2.7.3.6 参考文献

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.

Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. J Pediatr. 1977 Jun;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.

Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometrika. 1934;26(4):404-13.

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

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.

Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, et al. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011 May;33(9):1036-44.

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 Mar;32(3):528-34.

Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics. 1992 Jan;89(1):91-7.

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.

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.

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.

Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: end of the story? J Hepatol. 2011 May;54(5):856-8.

Horton JD, Shimano H, Hamilton RL, Brown MS, Goldstein JL. Disruption of LDL receptor gene in transgenic SREBP-1a mice unmasks hyperlipidemia resulting from production of lipid-rich VLDL. J Clin Invest. 1999 Apr;103(7):1067-76.

Idilman IS, Keskin O, Elhan AH, Idilman R, Karcaaltincaba M. Impact of sequential proton density fat fraction for quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2014 May;49(5):617-24.

Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-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.

Kang BK, Yu ES, Lee SS, Lee Y, Kim N, Sirlin CB, et al. Hepatic fat quantification: a prospective comparison of magnetic resonance spectroscopy and analysis methods for chemical-shift gradient echo magnetic resonance imaging with histologic assessment as the reference standard. Invest Radiol. 2012 Jun;47(6):368-75.

Klima H, Ullrich K, Aslanidis C, Fehringer P, Lackner KJ, Schmitz G. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. J Clin Invest. 1993 Dec;92(6):2713-8.

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.

Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA. 2011 Apr 27;305(16):1659-68.

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.

Nagasaka H, Miida T, Hirano K, Ota A, Yorifuji T, Takatani T, et al. Reduced apolipoprotein E-rich high-density lipoprotein level at birth is restored to the normal range in patients with familial hypercholesterolemia in the first year of life. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Mar;93(3):779-83.

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

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.

Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2011 Jul;54(1):344-53.

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 Jul;51(7):1923-6.

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.

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.

Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. J Biol Chem. 2010 Jul 2;285(27):20423-7.

Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Gamst AC, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. Radiology. 2009 Apr;251(1):67-76.

Zschenker O, Jung N, Rethmeier J, Trautwein S, Hertel S, Zeigler M, et al. 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.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3-16 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）

Parameter Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Statistically significant in fixed sequence test
PRIMARY EFFICACY ENDPOINT (#1):			
1. ALT normalisation [n (%)]			Yes
N	36	30	
Yes	11 (31)	2 (7)	
Difference	24%		
p-value	0.0271		
SECONDARY EFFICACY ENDPOINTS (#2 – 9)			
2. LDL-c reduction (percentage change from Baseline)			Yes
N	36	30	
Mean (SD)	-28.42 (22.304)	-6.25 (13.015)	
Q1	-46.32	-12.48	
Median	-28.89	-4.82	
Q3	-12.41	4.83	
Range	-59.41 - 45.87	-32.80 - 15.88	
Difference	-22.174		
p-value	<0.0001		
3. Non-HDL-c reduction (percentage change from Baseline)			Yes
N	36	30	
Mean (SD)	-27.97 (18.612)	-6.94 (10.922)	
Q1	-43.85	-15.67	
Median	-26.41	-5.96	
Q3	-17.01	2.75	
Range	-52.98 - 35.13	-31.36 - 7.14	
Difference	-21.04		
p-value	<0.0001		
4. AST normalisation [n (%)]			Yes
N	36	29	
Yes	15 (42)	1 (3)	
Difference	39%		
p-value	0.0003		

表 2.7.3-16 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）（続き）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Statistically significant in fixed sequence test
5. Triglyceride reduction (percentage change from Baseline)			Yes
N	36	30	
Mean (SD)	-25.45 (29.411)	-11.14 (28.827)	
Q1	-45.60	-35.50	
Median	-32.41	-14.90	
Q3	-11.97	4.72	
Range	-66.89 - 58.99	-50.56 - 55.96	
Difference	-14.30		
p-value	0.0375		
6. HDL-c increase (percentage change from Baseline)			Yes
N	36	30	
Mean (SD)	19.57 (16.833)	-0.29 (12.360)	
Q1	10.49	-9.59	
Median	19.13	1.20	
Q3	28.29	6.82	
Range	-24.11 - 66.07	-25.37 - 20.65	
Difference	19.86		
p-value	<0.0001		
7. Liver fat content reduction (percentage change from Baseline)			Yes
N	32	25	
Mean (SD)	-31.98 (26.763)	-4.21 (15.559)	
Q1	-49.74	-13.20	
Median	-35.08	-4.11	
Q3	-19.30	8.99	
Range	-74.65 - 52.39	-37.29 - 24.59	
Difference	-27.77		
p-value	<0.0001		
8. Improvement in liver histopathology [n (%)]			No
N	16	10	
Yes	10 (63)	4 (40)	
Difference	23%		
p-value	0.4216		

表 2.7.3-16　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）（続き）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Statistically significant in fixed sequence test
9. Liver volume reduction (MN) (percentage change from Baseline)			No
N	33	27	
Mean (SD)	-10.28 (10.510)	-2.66 (10.107)	
Q1	-16.34	-9.79	
Median	-11.73	-4.55	
Q3	-1.80	3.13	
Range	-35.64 - 12.40	-22.39 - 18.66	
Difference	-7.62		
p-value	0.0068		

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

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; Difference=difference between mean or percentage of sebelipase alfa – placebo; HDL-c=high density lipoprotein; LDL-c=low density lipoprotein; MN=multiples of normal; N=number of subjects in specified treatment group; n=number of subjects with data available; %=Percentage based on N; Q1, Q3=first, third quartile; SD=standard deviation;

Notes: p-value for treatment differences (Fisher's exact test for normalisation and liver histology endpoints, and Wilcoxon rank sum test for all other endpoints).
ALT/AST normalisation: Abnormal ALT/AST values at Baseline which became normal (below the age-and gender-specific upper limit of normal) at the end of the double-blind treatment period; If the final assessment of ALT was less than 10 weeks (70 days) after the first dose, the subject was considered with ALT normalisation=No in the analysis; Subjects with normal AST values at Baseline were excluded from analysis of AST normalisation endpoint; Abnormal Baseline ALT/AST was defined as exceeding the upper limit of normal from the central laboratory; 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 contra-indicated; Multi-echo gradient echo assessments of liver fat content were not required in children who could not hold their breath for 15-30 seconds; For subjects ≥ 18 years of age, biopsies were required unless medically contra-indicated; Biopsies were optional in subjects < 18 years of age.
MN: Multiples of normal; A value of MN > 1.0 indicated an organ volume which was greater than the expected normal size.

表 2.7.3-17　ALT 及び AST の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化（FAS、LAL-CL04 試験）

Lab	Visit	Statistic	FAS (N=8)			Cohort 1 (N=5)			Cohort 2 (N=3)		
			Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change
ALT (U/L)	LAL-CL01 Baseline	n Mean (SD)	8 82.9 (22.2)	-	-	5 82.0 (22.6)	-	-	3 84.3 (26.5)	-	-
	Week 12	n Mean (SD) p-value[a]	8 38.6 (15.0)	8 -44.3 (20.2) 0.0078	8 -52.4 (15.6)	5 39.0 (15.0)	5 -43.0 (16.8)	5 -51.8 (14.5)	3 38.0 (18.4)	3 -46.3 (29.3)	3 -53.4 (20.8)
	Week 24	n Mean (SD) p-value[a]	8 36.4 (7.7)	8 -46.5 (20.4) 0.0078	8 -54.4 (11.2)	5 40.2 (5.8)	5 -41.8 (18.9)	5 -49.3 (9.5)	3 30.0 (6.6)	3 -54.3 (24.4)	3 -62.8 (9.4)
	Week 52	n Mean (SD) p-value[a]	7 36.0 (11.9)	7 -47.9 (17.8) 0.0156	7 -56.7 (11.1)	4 36.3 (9.4)	4 -47.3 (18.2)	4 -55.6 (8.4)	3 35.7 (17.0)	3 -48.7 (21.2)	3 -58.1 (16.1)
	Week 104	n Mean (SD) p-value[a]	6 35.2 (11.3)	6 -53.2 (24.1) 0.0313	6 -57.7 (18.9)	4 38.8 (12.6)	4 -44.8 (24.3)	4 -51.1 (20.2)	2 28.0 (0.0)	2 -70.0 (17.0)	2 -71.0 (5.0)

表 2.7.3-17　ALT 及び AST の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化（FAS、LAL-CL04 試験）（続き）

Lab	Visit	Statistic	FAS (N=8)			Cohort 1 (N=5)			Cohort 2 (N=3)		
			Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change
AST (U/L)	LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
		Mean (SD)	54.6 (12.4)			58.8 (9.7)			47.7 (15.1)		
	Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
		Mean (SD)	34.3 (10.8)	-20.4 (12.9)	-36.0 (17.2)	37.8 (12.3)	-21.0 (13.5)	-35.2 (19.3)	28.3 (4.0)	-19.3 (14.6)	-37.5 (16.8)
		p-value[a]		0.0078							
	Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
		Mean (SD)	35.8 (11.7)	-18.9 (16.9)	-31.6 (27.6)	39.6 (5.2)	-19.2 (10.4)	-31.4 (12.3)	29.3 (17.9)	-18.3 (28.0)	-32.1 (48.6)
		p-value[a]		0.0156							
	Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
		Mean (SD)	30.9 (7.7)	-24.7 (12.5)	-42.9 (14.8)	34.8 (7.6)	-26.8 (12.2)	-42.5 (15.9)	25.7 (4.5)	-22.0 (14.9)	-43.4 (16.6)
		p-value[a]		0.0156							
	Week 104	n	6	6	6	4	4	4	2	2	2
		Mean (SD)	41.0 (22.0)	-17.7 (25.7)	-27.7 (43.5)	49.8 (22.4)	-11.8 (29.8)	-14.6 (49.2)	23.5 (2.1)	-29.5 (14.9)	-53.9 (10.8)
		p-value[a]		0.2188							

Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　Table 14.4.2.1.1、Listing 16.2.6.4
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; SD=standard deviation
Note: p-value is only present for the FAS column, and only if n ≥ 6 at that time point.
Note: Subject [redacted] had a pause of approximately one year. Data after this pause is provided in listings and not included in tables.
a　P-value based on Wilcoxon signed-rank test.

表 2.7.3-18　血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化（FAS、LAL-CL04 試験）

Lab	Visit	Statistic	FAS (N=8)			Cohort 1 (N=5)			Cohort 2 (N=3)		
			Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change
Total-c (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	n Mean (SD)	8 207.6 (86.6)	-	-	5 214.2 (113.0)	-	-	3 196.7 (20.4)	-	-
	Week 12	n Mean (SD) p-value[a]	8 165.4 (78.8)	8 -42.3 (38.1) 0.0234	8 -20.8 (15.1)	5 178.4 (101.3)	5 -35.8 (44.5)	5 -17.5 (17.2)	3 143.7 (9.6)	3 -53.0 (29.1)	3 -26.2 (11.7)
	Week 24	n Mean (SD) p-value[a]	8 140.8 (48.1)	8 -66.9 (48.4) 0.0078	8 -30.3 (9.2)	5 147.2 (62.5)	5 -67.0 (62.2)	5 -28.5 (10.6)	3 130.0 (1.7)	3 -66.7 (21.1)	3 -33.4 (6.9)
	Week 52	n Mean (SD) p-value[a]	7 110.3 (31.5)	7 -71.1 (31.3) 0.0156	7 -39.0 (10.9)	4 98.0 (36.4)	4 -72.0 (32.2)	4 -42.3 (7.9)	3 126.7 (16.9)	3 -70.0 (37.2)	3 -34.6 (14.7)
	Week 104	n Mean (SD) p-value[a]	6 115.2 (26.1)	6 -66.2 (37.9) 0.0313	6 -34.2 (12.9)	4 120.3 (31.9)	4 -49.8 (32.4)	4 -27.3 (8.0)	2 105.0 (5.7)	2 -99.0 (28.3)	2 -48.1 (8.5)
HDL-c (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	n Mean (SD)	8 36.6 (9.9)	-	-	5 35.0 (9.6)	-	-	3 39.3 (11.9)	-	-
	Week 12	n Mean (SD) p-value[a]	8 41.3 (9.4)	8 4.6 (2.1) 0.0078	8 14.1 (8.2)	5 40.2 (10.3)	5 5.2 (1.3)	5 15.5 (4.7)	3 43.0 (9.5)	3 3.7 (3.1)	3 11.8 (13.2)

表 2.7.3-18　血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化（FAS、LAL-CL04 試験）（続き）

Lab	Visit	Statistic	FAS (N=8)			Cohort 1 (N=5)			Cohort 2 (N=3)		
			Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change
	Week 24	n Mean (SD) p-value[a]	8 42.0 (11.5)	8 5.4 (5.9) 0.0469	8 16.0 (15.2)	5 38.6 (9.6)	5 3.6 (5.6)	5 12.0 (15.0)	3 47.7 (14.2)	3 8.3 (6.0)	3 22.6 (15.8)
	Week 52	n Mean (SD) p-value[a]	7 45.1 (10.5)	7 9.1 (6.0) 0.0156	7 29.2 (23.5)	4 39.8 (8.4)	4 6.3 (4.1)	4 22.2 (17.9)	3 52.3 (9.5)	3 13.0 (6.6)	3 38.5 (30.8)
	Week 104	n Mean (SD) p-value[a]	6 38.7 (7.0)	6 4.8 (5.7) 0.1250	6 18.4 (21.6)	4 37.8 (8.8)	4 4.3 (3.1)	4 15.3 (13.1)	2 40.5 (0.7)	2 6.0 (11.3)	2 24.6 (41.4)
LDL-c (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	n Mean (SD)	8 145.0 (76.1)	-	-	5 154.0 (98.7)	-	-	3 130.0 (16.1)	-	-
	Week 12	n Mean (SD) p-value[a]	8 115.3 (90.9)	8 -29.8 (29.0) 0.0391	8 -26.8 (21.5)	5 136.6 (113.1)	5 -17.4 (28.3)	5 -19.7 (24.1)	3 79.7 (17.0)	3 50.3 (17.6)	3 -38.6 (11.2)
	Week 24	n Mean (SD) p-value[a]	8 80.8 (52.1)	8 -64.3 (34.2) 0.0078	8 -45.4 (12.4)	5 95.2 (63.4)	5 -58.8 (40.7)	5 -39.4 (8.4)	3 56.7 (8.1)	3 -73.3 (24.0)	3 -55.4 (12.5)
	Week 52	n Mean (SD) p-value[a]	7 49.7 (23.9)	7 -73.1 (30.8) 0.0156	7 -60.5 (12.7)	4 44.0 (29.6)	4 -73.5 (37.4)	4 -64.6 (11.0)	3 57.3 (15.5)	3 -72.7 (27.3)	3 -54.9 (14.9)

表 2.7.3-18　血清脂質の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化（FAS、LAL-CL04 試験）（続き）

Lab	Visit	Statistic	FAS (N=8)			Cohort 1 (N=5)			Cohort 2 (N=3)		
			Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change	Actual	Change	Percent Change
	Week 104	n	6	6	6	4	4	4	2	2	2
		Mean (SD)	55.8 (29.2)	-65.0 (29.9)	-53.7 (11.2)	62.5 (35.2)	-55.0 (29.9)	-47.5 (6.2)	42.5 (2.1)	-85.0 (24.0)	-66.0 (7.5)
		p-value[a]		0.0313							
TG (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
		Mean (SD)	156.1 (83.0)			125.2 (52.2)			207.7 (110.7)		
	Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
		Mean (SD)	111.3 (51.9)	-44.9 (38.8)	-25.6 (14.8)	90.6 (33.6)	-34.6 (27.2)	-26.2 (15.3)	145.7 (65.7)	-62.0 (55.5)	-24.5 (17.4)
		p-value[a]		0.0078							
	Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
		Mean (SD)	112.3 (63.7)	-43.9 (64.0)	-22.4 (26.2)	95.4 (17.4)	-29.8 (53.4)	-16.8 (26.0)	140.3 (108.3)	-67.3 (85.5)	-31.7 (28.9)
		p-value[a]		0.0234							
	Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
		Mean (SD)	91.3 (44.3)	-71.7 (66.3)	-36.0 (33.1)	60.0 (13.6)	-69.5 (63.3)	-47.1 (24.5)	133.0 (32.1)	-74.7 (84.6)	-21.1 (42.4)
		p-value[a]		0.0469							
	Week 104	n	6	6	6	4	4	4	2	2	2
		Mean (SD)	109.3 (33.7)	-67.5 (64.2)	-31.1 (21.1)	98.0 (32.0)	-31.5 (33.8)	-21.0 (16.7)	132.0 (32.5)	-139.5 (40.3)	-51.2 (13.4)
		p-value[a]		0.0625							

Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　Table 14.4.3.3.1 及び Listing 16.2.6.5.2
HDL-c=high density lipoprotein; LDL-c=low density lipoprotein; SD=standard deviation; TG=triglyceride
Note: p-value is only present for the FAS column, and only if n ≥ 6 at that time point.
Note: Subject [redacted] had a pause of approximately one year. Data after this pause is provided in listings and not included in tables.
Lipid Changes from Study LAL-CL01 Baseline to Scheduled Visits are summarised in SI units in LAL-CL04 CSR (5.3.5.2.1) Table 14.4.3.1.1; LAL-CL04 CSR Listing 16.2.6.5.1.
a　P-value based on Wilcoxon signed-rank test.

表 2.7.3-19 被験者ごとの血清脂質の LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験のベースラインからの変化（LAL-CL04 試験）

Assessment	Visit	0.35 mg/kg qw (LAL-CL01) to 1 mg/kg qow (LAL-CL04)			1 mg/kg qw (LAL-CL01) to 1 mg/kg qow (LAL-CL04)		3 mg/kg qw (LAL-CL01) to 3 mg/kg qow (LAL-CL04)		
		Subject [redacted]	Subject [redacted][b]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]
LLM Use: Statin	LAL-CL01 Baseline	Yes	No	Yes[a]	Yes	No	No	Yes	Yes
LLM Use: Ezetimibe		No	No	Yes[a]	No	Yes	No	No	No
LLM Use: Other		Yes	No	No	No	Yes	No	No	No
Lipid Assessments (LAL-CL01 Baseline, LAL-CL04 Baseline, LAL-CL04 Week 52, and LAL-CL04 Week 104									
Total-C (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	130	391	256	116	178	188	182	220
	LAL-CL04 Baseline	172	311	271	103	151	164	169	258
	LAL-CL04 Week 52	65	-	137	69	121	131	141	108
	LAL-CL04 Week 104	107	259	161	86	127	109	-	101
HDL (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	28	41	39	22	45	43	49	26
	LAL-CL04 Baseline	34	38	38	19	47	36	51	28
	LAL-CL04 Week 52	33	-	48	32	46	49	63	45
	LAL-CL04 Week 104	35	34	39	28	49	41	-	40
LDL (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	74	300	208	70	118	112	135	143
	LAL-CL04 Baseline	121	297	225	66	100	105	98	182
	LAL-CL04 Week 52	17	-	79	22	58	62	70	40
	LAL-CL04 Week 104	40	229	109	31	70	44	-	41

表 2.7.3 19　被験者ごとの血清脂質の LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験のベースラインからの変化（LAL-CL04 試験）（続き）

Assessment	Visit	0.35 mg/kg qw (LAL-CL01) to 1 mg/kg qow (LAL-CL04)			1 mg/kg qw (LAL-CL01) to 1 mg/kg qow (LAL-CL04)		3 mg/kg qw (LAL-CL01) to 3 mg/kg qow (LAL-CL04)		
		Subject [redacted]	Subject [redacted][b]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]	Subject [redacted]
Triglycerides (mg/dL)	LAL-CL01 Baseline	218	108	106	102	92	266	80	277
	LAL-CL04 Baseline	147	82	101	90	54	121	107	335
	LAL-CL04 Week 52	58	-	43	63	76	131	102	166
	LAL-CL04 Week 104	140	103	79	105	68	155		109

Source: LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）　Listing 16.2.6.5.2、Listing 16.2.9.1.

HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein; LLM:=Lipid -lowering medication; qow=every other week; qw=once weekly

Note: Serum lipids are listed in SI units in LAL-CL04 CSR (5.3.5.2.1) Listing 16.2.6.5.1.

a　Subject discontinued LLM between Studies LAL-CL01 and LAL-CL04. At Week 40 this subject resumed therapy with simvastatin (20 mg po qd). It was discontinued at Week 64 and then re-started again at Week66. It was discontinued again at Week 98 and restarted at Week 100.

b　Subject had treatment interrupted from Week 38 to Week 90 for further investigation following a CTCAE Grade 2 (moderate) IAR and therefore had only been on sebelipase alfa for 14 weeks at the time of the Week 104 assessment.

目次

2.7.4 臨床的安全性 10
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
2.7.4.1.1.1 緒言 10
2.7.4.1.1.2 本剤の臨床試験の概要 11
2.7.4.1.1.3 個々の試験結果の要約 14
2.7.4.1.1.3.1 LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験 14
2.7.4.1.1.3.2 LAL-CL02 試験 16
2.7.4.1.1.3.3 LAL-CL03 試験 17
2.7.4.1.1.3.4 LAL-CL06 試験 20
2.7.4.1.1.3.5 LAL-CL08 試験 20
2.7.4.1.2 統合解析のための安全性データの蓄積 21
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 23
2.7.4.1.3.1 試験別及び全体の曝露状況 23
2.7.4.1.3.2 投与時期別の曝露状況 26
2.7.4.1.3.3 部分集団別の曝露状況 26
2.7.4.1.3.3.1 年齢 26
2.7.4.1.3.3.2 性別 27
2.7.4.1.3.3.3 人種 27
2.7.4.1.3.3.4 LIPA 遺伝子変異 28
2.7.4.1.3.3.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 29
2.7.4.1.3.4 有害事象による用量調節 29
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 29
2.7.4.1.4.1 人口統計学的特性及びその他の特性 29
2.7.4.1.4.2 既往歴 32
2.7.4.1.4.3 併用薬剤及び併用療法 32
2.7.4.1.4.3.1 試験別及び全体の併用薬剤及び併用療法 32
2.7.4.1.4.3.2 事象発現時の用量別の併用薬剤及び併用療法 34
2.7.4.1.4.3.3 投与期間別の併用薬剤及び併用療法 35
2.7.4.1.4.4 被験者の内訳 35
2.7.4.1.4.5 投与状況 36

2.7.4.2 有害事象 36
2.7.4.2.1 有害事象の解析 36
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられた有害事象 40
2.7.4.2.1.1.1 試験別及び全体の比較的よくみられた有害事象 40
2.7.4.2.1.1.2 発現時の用量別のよくみられた有害事象 43
2.7.4.2.1.1.3 投与時期別のよくみられた有害事象 46
2.7.4.2.1.1.4 発現時期別のよくみられた有害事象 52
2.7.4.2.1.2 治験薬との因果関係別の有害事象 55
2.7.4.2.1.2.1 試験別及び全体の治験薬と関連のある TEAE 55
2.7.4.2.1.2.2 発現時の用量別の治験薬と関連のある有害事象 57
2.7.4.2.1.2.3 投与時期別の治験薬と関連のある有害事象 59
2.7.4.2.1.2.4 発現時期別の治験薬と関連のある有害事象 59
2.7.4.2.1.3 重症度別の有害事象 60
2.7.4.2.1.3.1 試験別及び全体の重症度別の TEAE 61
2.7.4.2.1.3.2 発現時の用量別の重症度別の TEAE 62
2.7.4.2.1.3.3 投与時期別の重症度別の TEAE 63
2.7.4.2.1.4 死亡 63
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 65
2.7.4.2.1.5.1 試験別及び全体の重篤な有害事象 65
2.7.4.2.1.5.2 発現時の用量別の重篤な有害事象 69
2.7.4.2.1.5.3 投与時期別の重篤な有害事象 69
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 70
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 70
2.7.4.2.1.7.1 注入関連反応（IAR） 72
2.7.4.2.1.7.2 アナフィラキシーを含む過敏症反応 73
2.7.4.2.1.7.3 感染症及び寄生虫症 76
2.7.4.2.1.7.4 神経系障害 77
2.7.4.2.1.7.5 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 77
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 78
2.7.4.3 臨床検査値の評価 78
2.7.4.3.1 血液学的検査項目 80
2.7.4.3.1.1 試験別及び全体のベースラインからの変化 80

2.7.4.3.1.2 部分集団別のベースラインからの変化 83
2.7.4.3.1.2.1 年齢 84
2.7.4.3.1.2.2 性別 84
2.7.4.3.1.2.3 人種 84
2.7.4.3.1.2.4 LIPA 遺伝子変異 85
2.7.4.3.1.2.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 85
2.7.4.3.1.3 試験別及び全体のベースラインからのシフト解析 86
2.7.4.3.1.4 部分集団別のベースラインからのシフト解析 87
2.7.4.3.1.4.1 年齢 87
2.7.4.3.1.4.2 性別 87
2.7.4.3.1.4.3 人種 88
2.7.4.3.1.4.4 LIPA 遺伝子変異 88
2.7.4.3.1.4.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 89
2.7.4.3.2 血液生化学検査項目 90
2.7.4.3.2.1 試験別及び全体のベースラインからの変化 90
2.7.4.3.2.2 部分集団別のベースラインからの変化 98
2.7.4.3.2.2.1 年齢 98
2.7.4.3.2.2.2 性別 98
2.7.4.3.2.2.3 人種 99
2.7.4.3.2.2.4 LIPA 遺伝子変異 99
2.7.4.3.2.2.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 100
2.7.4.3.2.3 試験別及び全体のベースラインからのシフト解析 101
2.7.4.3.2.4 部分集団別のベースラインからのシフト解析 103
2.7.4.3.2.4.1 年齢 103
2.7.4.3.2.4.2 性別 104
2.7.4.3.2.4.3 人種 104
2.7.4.3.2.4.4 LIPA 遺伝子変異 105
2.7.4.3.2.4.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 105
2.7.4.3.3 凝固系パラメータ 105
2.7.4.3.3.1 試験別及び全体のベースラインからの平均変化量 106
2.7.4.3.3.2 部分集団別のベースラインからの平均変化量 106
2.7.4.3.3.2.1 年齢 106

2.7.4.3.3.2.2 性別 107
2.7.4.3.3.2.3 人種 107
2.7.4.3.3.2.4 LIPA 遺伝子変異 107
2.7.4.3.3.2.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 108
2.7.4.3.3.3 試験別及び全体のベースラインからのシフト解析 108
2.7.4.3.3.4 部分集団別のベースラインからのシフト解析 109
2.7.4.3.3.4.1 年齢 109
2.7.4.3.3.4.2 性別 109
2.7.4.3.3.4.3 人種 109
2.7.4.3.3.4.4 LIPA 遺伝子変異 109
2.7.4.3.3.4.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 110
2.7.4.3.4 尿検査項目 110
2.7.4.3.4.1 試験別及び全体のベースラインからの平均変化量 110
2.7.4.3.4.2 部分集団別のベースラインからの平均変化量 110
2.7.4.3.4.2.1 年齢 110
2.7.4.3.4.2.2 性別 110
2.7.4.3.4.2.3 人種 111
2.7.4.3.4.2.4 LIPA 遺伝子変異 111
2.7.4.3.4.2.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 111
2.7.4.3.5 臨床検査値の臨床的に意味のある変化 111
2.7.4.3.5.1 試験別及び全体の臨床検査値の臨床的に意味のある変化 111
2.7.4.3.5.2 部分集団別の臨床検査値の臨床的に意味のある変化 112
2.7.4.3.5.2.1 年齢 112
2.7.4.3.5.2.2 性別 112
2.7.4.3.5.2.3 人種 112
2.7.4.3.5.2.4 LIPA 遺伝子変異 112
2.7.4.3.5.2.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 112
2.7.4.3.6 免疫原性 113
2.7.4.3.6.1 抗 SBC-102 抗体の概観 113
2.7.4.3.6.2 試験別及び全体の ADA 状況別の有害事象 116
2.7.4.3.6.3 ADA 状況別の臨床検査値 118
2.7.4.3.6.3.1 血液学的検査項目 119

2.7.4.3.6.3.2 血液生化学検査項目 119
2.7.4.3.6.3.3 凝固系パラメータ 120
2.7.4.3.6.3.4 尿検査項目 120
2.7.4.3.6.3.5 臨床検査値の臨床的に意味のある変化 120
2.7.4.3.6.4 ADA 状況別のバイタルサイン 121
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 121
2.7.4.4.1 バイタルサイン 121
2.7.4.4.1.1 試験別及び全体のバイタルサイン 122
2.7.4.4.1.2 部分集団別のバイタルサイン 123
2.7.4.4.2 身体所見 124
2.7.4.4.3 心電図所見 124
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 124
2.7.4.5.1 内因性要因 124
2.7.4.5.1.1 年齢別の有害事象 124
2.7.4.5.1.2 性別の有害事象 126
2.7.4.5.1.3 人種別の有害事象 127
2.7.4.5.1.4 LIPA 遺伝子変異別の有害事象 128
2.7.4.5.1.5 ADA 状況別の有害事象 128
2.7.4.5.2 外因性要因 129
2.7.4.5.2.1 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による有害事象 129
2.7.4.5.2.2 食事の影響 130
2.7.4.5.3 薬物相互作用 130
2.7.4.5.4 高用量の投与を受けた被験者における安全性 130
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 130
2.7.4.5.6 過量投与 131
2.7.4.5.7 薬物乱用 131
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 131
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 131
2.7.4.6 市販後データ 132
2.7.4.7 最新の安全性データ 132
2.7.4.7.1 最新の安全性情報収集期間に報告された死亡 132

2.7.4.7.2 最新の安全性情報収集期間に報告されたその他の重篤な有害事象及び重症度が中等度又は高度の注入関連反応 133
2.7.4.7.3 最新の安全性情報収集期間の個別有害事象の文章による説明 135
2.7.4.7.3.1 LAL-CL03 試験の被験者番号 [redacted] 135
2.7.4.7.3.2 LAL-CL08 試験の被験者番号 [redacted] 136
2.7.4.7.3.3 被験者番号 [redacted] （コンパッショネートユース） 137
2.7.4.7.3.4 LAL-CL08 試験の被験者番号 [redacted] 137
2.7.4.8 考察及び結論 138
2.7.4.8.1 考察 138
2.7.4.8.2 全体の結論 140
2.7.4.9 参考文献 142
2.7.4.10 付録 144
2.7.4.10.1 最も投与期間が長い投与別の解析の一覧 144
2.7.4.10.2 付録表 146
2.7.4.10.3 検体解析報告書 184

表目次

表 2.7.4-1 安全性統合解析対象集団に含められた本剤の臨床試験一覧 12
表 2.7.4-2 実施した部分集団解析 22
表 2.7.4-3 試験別及び全体の曝露状況（安全性統合解析対象集団） 24
表 2.7.4-4 試験別及び全体の人口統計学的及びその他の特性（安全性統合解析対象集団） 31
表 2.7.4-5 試験別及び全体で 5 例以上に使用された併用薬剤／療法（安全性統合解析対象集団） 34
表 2.7.4-6 被験者の内訳（安全性統合解析対象集団） 35
表 2.7.4-7 試験別、用量別、投与時期別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 38
表 2.7.4-8 よくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 42
表 2.7.4-9 発現時の用量別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 45
表 2.7.4-10 投与時期別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 48
表 2.7.4-11 投与期間中及び投与終了後 4 時間以内によくみられた TEAE の投与時期別及び全体の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 53

表 2.7.4-12 よくみられた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 56
表 2.7.4-13 発現時の用量別及び全体のよくみられた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 58
表 2.7.4-14 重症度別の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 62
表 2.7.4-15 死亡した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧 64
表 2.7.4-16 重篤な TEAE の被験者ごとの一覧（安全性統合解析対象集団） 67
表 2.7.4-17 SOC 又は症状別の TEAE の安全性データセット 71
表 2.7.4-18 注目すべき TEAE の SOC 及び PT 別の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 72
表 2.7.4-19 叙述の被験者の一覧 78
表 2.7.4-20 統合解析で解析された臨床検査項目 80
表 2.7.4-21 血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの変化 （安全性統合解析対象集団） 82
表 2.7.4-22 試験別の血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの変化 83
表 2.7.4-23 血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化 （安全性統合解析対象集団） 92
表 2.7.4-24 試験別の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化（安全性統合解析対象集団） 94
表 2.7.4-25 試験別､年齢別及び全体の ADA 陽性被験者の概観(安全性統合解析対象集団) 115
表 2.7.4-26 TEAE の ADA 状況別及び全体の概観（安全性統合解析対象集団） 116
表 2.7.4-27 バイタルサインの臨床的に意味のある変化の基準 122
表 2.7.4-28 年齢カテゴリ別及び全体の TEAE 発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 126
表 2.7.4-29 最新の安全性情報収集期間に報告された死亡の被験者ごとの一覧 133
表 2.7.4-30 最新の安全性情報収集期間に報告された重篤な有害事象及び重症度が中等度又は高度の注入関連反応の被験者ごとの一覧 134
表 2.7.4-31 年齢別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団） 147
表 2.7.4-32 日本人で発現した TEAE の被験者ごとの一覧 152
表 2.7.4-33 過敏症の被験者ごとの一覧 154
表 2.7.4-34 口腔咽頭痛の被験者ごとの一覧 160
表 2.7.4-35 ADA 陽性の被験者ごとの一覧 162
表 2.7.4-36 重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧 167

図目次

なし

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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical therapeutic chemical	解剖治療化学分類
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
bpm	Beats per minute	回／分
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSR	Clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	-
DBil	Direct bilirubin	直接ビリルビン
DBS	Dried blood spots	乾燥血液スポット
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	-
GGT	Gamma glutamyl-transferase	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
IAR	Infusion-associated reaction	注入関連反応
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
INR	International normalised ratio	国際標準化比
ISS	Integrated summary of safety	統合概括安全性情報
LAL	Lysosomal acid lipase	ライソゾーム酸性リパーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LIPA	Gene encoding lysosomal acid lipase	LAL 遺伝子エンコード
LLN	Lower limit of normal	正常範囲下限
MCH	Mean corpuscular haemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular haemoglobin content	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRD	Minimum required dilution	最小必要希釈度
NA	Not available	該当なし
NIAID/FAAN	National Institute of Allergy and Infection Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network	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
non-HDL-c	Non-high-density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
NOS	Not otherwise specified	-
OD	Optical density	-
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	Preffered term	基本語
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
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TBil	Total bilirubin	総ビリルビン
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	Upper limit of normal	正常範囲上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 緒言

セベリパーゼ　アルファ（SBC-102、以下「本剤」とする）は、ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者の長期治療を目的とした酵素補充療法用製剤として開発された、遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼ（rhLAL）酵素である。LAL 欠損症は、主要なライソゾーム酵素（LAL 等）が欠損しているために、全身の様々な組織及び細胞のライソゾーム内にコレステロールエステルやトリグリセリドが蓄積する、極めて稀な常染色体劣性の単一遺伝子疾患である（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。

乳児にみられる LAL 欠損症は、数週間で急速に進行し通常は生後 6 ヵ月以内に死に至る医学的な緊急救命を必要とする疾患である（*Grabowski, 2012, The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。乳児の LAL 欠損症は、最初にこの疾患を報告した医師の名前を做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 欠損症の中でも最も進行が早く、顕著な臨床的特徴である成長障害を伴い、早期死亡だけでなく、著明な肝腫大、トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症、凝固障害、及び低アルブミン血症などの重度の肝疾患を引き起こす（Anderson, 1999, *Mol Genet Metab*; Mayatepek, 1999, *J Inherit Metab Dis*）。肝線維症及び肝硬変は急激に発症し、LAL 欠損症を有する乳児では生後 6 ヵ月以内にこれらの症状を呈する（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、コレステロールエステル蓄積症とも呼ばれる小児及び成人の LAL 欠損症でみられる臨床症状の一部として認められる。輸血を要する貧血及び血小板減少症は、LAL 欠損症の中では発現頻度が高いが、それでも稀な疾患である。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*）。その症状は多岐にわたるものの、肝疾患が主要な臨床像として認められ、著明な肝腫大、慢性

肝障害を示唆するトランスアミナーゼ上昇、肝組織におけるコレステロールエステル増加、並びに若年での肝線維症及び肝硬変を伴う（Bernstein, 2013, *J Hepatol*）。多くの患者で脂質異常症が認められ、その脂質プロファイルは、ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症などのより一般的なその他の高コレステロール血症との判別が困難であり、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、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-c）の低下が認められる（Reiner, 2014, *Atherosclerosis*）。こうした脂質異常は、マクロファージによるコレステロールエステルの分解異常に加え、心血管リスク増大と関連することが知られている。

本剤は LAL 欠損症の治療のために開発された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して蓄積した基質を減少させ、正常な脂質代謝を回復することにより疾患の根本的原因に直接作用することを目的としている。

2.7.4.1.1.2　本剤の臨床試験の概要

LAL 欠損症患者の長期治療における本剤の安全性を評価した試験の概要を、表 2.7.4-1 臨床試験一覧表に示す。LAL 欠損症の乳児、小児、及び成人に対する本剤の投与について評価するため、臨床試験 6 試験が実施されている。進行中又は終了した 6 試験のうち 4 試験（LAL-CL01 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験、及び LAL-CL04 試験）のデータを、安全性統合解析のデータセット（安全性統合解析の対象とした集団を、安全性統合解析対象集団とした）に含め、予定適応症での本剤の評価を行った（表 2.7.4-1）。これらの 4 試験（成人を対象とした LAL-CL01 試験及び LAL-CL04 試験、小児及び成人を対象とした LAL-CL02 試験、乳児を対象とした LAL-CL03 試験）では、乳児 9 例、小児 47 例及び成人 28 例の計 84 例の LAL 欠損症患者が本剤の投与を受けた。2 試験（LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験）では、開始されて間もないため、データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに報告された死亡、重篤な有害事象、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）による中止及び重症度が中等度又は高度の注入関連反応（IAR）に関する安全性データのみを、最新の安全性データの要約に含めた。また、1 例（被験者番号 [redacted]）は、コンパッショネートユースで本剤の投与を受けた（2.7.4.7.3.3 項）。

表 2.7.4-1　　安全性統合解析対象集団に含められた本剤の臨床試験一覧

項目	試験名			
	LAL-CL01 試験 （5.3.3.2.1）	**LAL-CL02 試験** （5.3.5.1.1）	**LAL-CL03 試験** [a] （5.3.5.2.2）	**LAL-CL04 試験** [b] （5.3.5.2.1）
試験デザイン	第 1/2 相、単一群、非盲検、用量漸増試験。 安全性、PK、PD 評価。	第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。 安全性、有効性、PK 評価。非盲検の継続試験を含む。	第 2/3 相、単一群、非盲検試験。 安全性、有効性、PK 評価。	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。 安全性、有効性評価。
被験者が組み入れられた国数	4	15	9	5
進捗状況	終了	終了／進行中	終了／進行中	終了／進行中
組入れ被験者数	9	66	9	8
治験終了又は継続中の被験者数 [c]	9（終了）	65（継続中） [d]	6（継続中）	8（継続中）
初回投与時の被験者の年齢	19～45 歳	4～59 歳	0.08～0.42 歳	19～45 歳
LAL 欠損症発症時の年齢（例数）	0.83～30 歳（9 例）	出生～42 歳（61 例）	出生～0.40 歳（9 例）	0.83～30 歳（9 例）
対象集団（LAL 欠損症）の特性	成人（18 歳以上）	小児／成人（4 歳以上）	小児（2 歳以下）	成人（18 歳以上）
投与方法	コホート 1 : 0.35 mg/kg 週 1 回静脈内投与 コホート 2 : 1 mg/kg 週 1 回静脈内投与 コホート 3 : 3 mg/kg 週 1 回静脈内投与	1 mg/kg 隔週 1 回静脈内投与	0.35 mg/kg 週 1 回から 1 mg/kg 週 1 回へ、週 1 回の間隔で用量を調整しながら漸増する静脈内投与。治験実施計画書に従い、最大 3～5 mg/kg まで増量 [e]	投与開始後 4 週間は 0.35、1 又は 3 mg/kg 週 1 回静脈内投与とし、その後 1 又は 3 mg/kg 隔週 1 回静脈内投与
投与期間	4 週間	20 週間の二重盲検期の終了後、最大 130 週間の非盲検期	最大 208 週間	最大 156 週間

表 2.7.4-1　　安全性統合解析対象集団に含められた本剤の臨床試験一覧（続き）

項目	試験名			
	LAL-CL01 試験	LAL-CL02 試験	LAL-CL03 試験 [a]	LAL-CL04 試験 [b]
CSR のデータカットオフ	[redacted]			
統合解析のデータカットオフ				
最新の安全性データの解析におけるデータカットオフ				

Sources: LAL-CL01 試験 CSR（5.3.3.2.1）、LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）、LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2）、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1）
CSR=clinical research report; LAL=Lysosomal Acid Lipase Deficiency; NA=not available; PD=pharmacodynamic; PK=pharmacokinetics
注：LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験の死亡、重篤な有害事象及び IAR に関する安全性データは 2.7.4.7 項に示す
最新の安全性データは、データカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）とした。

a　LAL-CL05 試験（LAL 欠損症を有する小児を対象とした本剤の非盲検継続試験）は終了済みの試験である。本治験に組み入れられた 1 例のデータは LAL-CL03 試験の結果として統合解析に含めた。このため、LAL-CL05 試験の結果は LAL-CL03 試験又は統合解析の結果と別に示していない。

b　LAL-CL04 試験は LAL-CL01 試験の継続試験である。LAL-CL01 試験から LAL-CL04 試験に移行した被験者は、被験者ごとの解析では 1 例として扱った。

c　進行中の治験の被験者数は、データカットオフ時点で本剤の投与を継続していた被験者数を示している。

d　LAL-CL02 試験の被験者番号[redacted] は、本剤の 2 回目の投与後に二重盲検期の投与を中止した。本被験者は非盲検期として投与再開予定。

e　増量した被験者：0.35 mg/kg 週 1 回で 2 回投与後に臨床反応に応じて 1 mg/kg 週 1 回投与、3 mg/kg 週 1 回投与と増量し、免疫原性により臨床反応が不十分である場合には最大で 5 mg/kg 週 1 回投与とした。投与期間は最大 4 年間とした。96 週間以上かつ一定の用量で 24 週以上投与を受けた被験者では、用量を変えずに週 1 回投与から隔週 1 回投与へと切り替えることを可能とした。

これらの 6 試験のほかに、非介入の観察試験として終了済みの 2 試験（LAL-1-NH01 試験及び LAL-2-NH01 試験）があった。LAL-1-NH01 試験は、乳児を対象とした自然史研究であり、介入試験である LAL-CL03 試験の結果の評価にヒストリカルな対照のデータとして用いられた。LAL-2-NH01 試験は、小児及び成人を対象とした観察研究であり、発症年齢及び疾患に関連する主な異常の経過等の疾患に伴う異常について検討した。これら 2 試験のデータは安全性統合解析対象集団のデータに含めず、本剤の投与を受けた被験者と比較する際のヒストリカルな対照として用いた。これら 2 試験からも、LAL 欠損症で高頻度にみられる様々な合併症に関する情報が得られ、介入試験で得られた安全性データの評価を補完している。

2.7.4.1.1.3　　個々の試験結果の要約

2.7.4.1.1.3.1　　LAL-CL01 試験及びLAL-CL04 試験

An Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 in Adult Patients with Liver Dysfunction due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency（LAL-CL01 試験）（添付資料番号：5.3.3.2.1）

An Open Label Multicentre Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Sebelipase Alfa in Adult Subjects with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency who Previously Received Treatment in Study LAL CL01（LAL-CL04 試験）（添付資料番号：5.3.5.2.1）

試験デザイン： LAL-CL01 試験は、LAL 欠損症による肝障害を有する成人を対象とした第 1/2 相試験（終了済みの国際治験であり、ヒトでの最初の試験）である。非盲検の用量漸増期に本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与時の安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）を評価した（表 2.7.4-1、2.7.3 の 1.2.2.1 項）。 LAL-CL04 試験は、LAL-CL01 試験で本剤を 4 回投与された成人を対象とする進行中の 1/2 相、非盲検、継続試験である。LAL-CL04 試験は本剤 1 及び 3 mg/kg 隔週 1 回投与時の長期安全性、忍容性、有効性を評価した（2.7.3 の 1.2.2.2 項）。
試験対象集団： 年齢 18 歳以上 65 歳以下の LAL 欠損症の成人で、肝障害［肝腫大、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 1.5 倍以上］の論拠がみられた患者を対象とした。

安全性の結果：

LAL-CL01 試験では、9 例が 3 つの投与コホートのいずれかに割り付けられ、9 例全例が治験を終了した。LAL-CL01 試験を終了した 9 例のうち 8 例が継続試験である LAL-CL04 試験に組み入れられたが、1 例は基礎疾患である肝不全の悪化により試験を中止した。

本剤の忍容性は良好であり、LAL-CL01 試験に組み入れられた被験者全例が投与を終了し、LAL-CL04 試験で再度投与を開始した。週 1 回投与した 4 週間と隔週 1 回投与した最初の 4 週間に認められた有害事象の発現例数は同程度であった。

大部分の TEAE の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係が否定された。高頻度に認められた TEAE は、腹痛、上腹部痛、下痢、鼻咽頭炎、背部痛及び筋骨格痛であった。2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、腹痛及び下痢であった。

死亡及び投与中止に至った有害事象の報告はなかった。1 例で胆嚢炎が発現し、後に胆嚢切除を受けた。これらはいずれも重篤な有害事象であり、重症度は高度、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。治験薬と関連のある重篤な有害事象の報告はなかった。

アナフィラキシー反応は報告されなかった。本剤投与による IAR の発現頻度は低かった。コホート 1 の 2 例（兄弟）に 20 件の IAR が報告された。IAR の大部分が 24 週目までに発現しており、44 週目以降に発現した IAR はなかった。大部分の IAR の重症度は軽度から中等度であった。しかし、38 週目、1 例に複数の症状［医師記載名：充血、頭部ふらふら感、悪心、腹部仙痛、咽喉絞扼感（喉頭浮腫）、悪寒］が発現し、治験責任医師により、過敏症様の反応であると判断された。症状に基づき、また、その他の 1 例に同様の事象がみられなかったことから、40 週目から 88 週目まで治験薬の投与を中断し、本事象を検討した。抗薬物抗体（ADA）及び抗卵白抗体は陰性であった。皮内投与による本剤の最高濃度を用いた皮膚テストでは、2 例とも陽性反応（膨疹及び発赤）が得られたが、1 例では投与時に過敏症反応を発現しなかった。独立安全性委員会によるレビューでは喉頭浮腫は発現しなかったと判断され、この結果に基づき、90 週目に本剤投与を 0.35 mg/kg 隔週 1 回で再開し、用量を漸増した。その際、過敏症反応の再発はなかった。90 週目以降、被験者は本剤投与前に抗ヒスタミン薬及び解熱薬を投与された。98 週目以降、治験薬は 1 mg/kg 隔週 1 回、投与速度は 50 mL/hr で投与された。以降 IAR の発現はなかった。

バイタルサイン又は心電図パラメータで、臨床的に重要な変化はみられず、身体所見で臨床的に重要な傾向はみられなかった。また、本剤の安全性上の問題となるような臨床検査値異常の傾向は認められなかった。

ADA は、0.35 mg/kg 投与の 1 例の 4 週目に行った検査 1 回のみで陽性となった。この検査値以外、本治験に参加した 8 例全例の ADA は陰性であった。本 1 例の ADA は、陽性であった 1 回以降の検査で、すべて陰性であった。

2.7.4.1.1.3.2 LAL-CL02 試験

A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency（添付資料番号：5.3.5.1.1）

試験デザイン

LAL 欠損症の小児及び成人を対象とする進行中の第 3 相、多施設共同、国際、無作為化、プラセボ対照試験である。患者は本剤又はプラセボ投与に 1 対 1 の比で無作為割付けされた。二重盲検期では本剤 1 mg/kg 又はプラセボを 20 週、隔週 1 回静脈内投与し、本期間中では用量の変更を禁止した。年齢及び性別による正常範囲に基づき ALT が基準値上限の 1.5 倍以上である患者を組み入れた（2.7.3 の 1.2.1.2 項）。

対象集団

同意取得時に年齢 4 歳以上の ALT が基準値上限の 1.5 倍以上の LAL 欠損症の小児及び成人を対象集団とした。

安全性の結果：

二重盲検期の TEAE の発現率は、全体で 89%（59/66 例）、SBC-102 群で 86%（31/36 例）、プラセボ群で 93%（28/30 例）であった。二重盲検期の SBC-102 群（N=36）で頻度が高かった（発現率が 10%超）TEAE は、頭痛（28%）、発熱（19%）、下痢、口腔咽頭炎及び上気道感染（各 17%）、鼻出血及び鼻咽頭炎（各 11%）であった。これらの頻度が高かった TEAE のうち、その発現率がプラセボ群に比べ SBC-102 群で 5%超高かった事象は、頭痛（SBC-102 群 28%、プラセボ群 20%）及び口腔咽頭痛（SBC-102 群 17%、プラセボ群 3%）であった。

二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現率は、全体で 17%（11/66 例）、SBC-102 群で 14%（5/36 例）、プラセボ群で 20%（6/30 例）であった。SBC-102 群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE はなかった。

二重盲検期の TEAE の大部分で重症度は軽度又は中等度であり、重症度が高度の TEAE の発現率は SBC-102 群で 8%（3/36 例）、プラセボ群で 3%（1/30 例）であった。SBC-102 群では重症度が高度の TEAE として「注入に伴う反応」が発現し、本事象は重篤と判断された。本事象を発現した被験者（被験者番号[redacted]）に、重症度が高度の不安、胸部不快感、呼吸困難、咽頭浮腫、悪心、発疹及び体温上昇が発現し、これらの事象は IAR と判断された。SBC-102 群の他の重症度が高度の TEAE は、被験者番号[redacted]に発現した非重篤の副鼻腔炎及び被験者番号[redacted]に発現した処置による疼痛（肝生検後）であり、これらの事象の治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群では、重症度が高度の TEAE として交通事故のみが発現し、本事象は重篤と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

死亡の報告はなかった。

二重盲検期の重篤な有害事象の発現率は、全体で 5%（3/66 例）、SBC-102 群で 6%（2/36 例）、

プラセボ群で 3%（1/30 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。二重盲検期の重篤な有害事象の内訳は、SBC-102 群では胃炎及び注入に伴う反応（各 3%）、プラセボ群では交通事故（3%）であった。

非盲検期の安全性データは、二重盲検期と同様であった。非盲検期の重篤な有害事象は、1 例（二重盲検期の投与群はプラセボ群）（3%）に発現した重症度が軽度の胃腸炎のみであった。本事象の治験薬との因果関係は否定された。非盲検期に、いずれの投与群でも治験薬と関連のある重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。

二重盲検期又は非盲検期のいずれか又は両方で本剤を投与された 66 例のうち、4 例（6%）が IAR を発現した。4 例のうち 3 例の IAR の重症度は軽度で非重篤であり、全 3 例は以降の本剤の投与を受け、1 例は前治療ありで 2 例は前治療なしで、IAR の再発は認められなかった。1 回目及び 2 回目投与の両方の投与後で IAR を発現した残りの被験者 1 例では、2 回目投与前に前治療を受け、2 回目投与後に発現した IAR の重症度は高度、重篤と判断された。IAR により二重盲検期に投与を中止したが、本被験者は非盲検期に投与再開予定である。

二重盲検期の臨床検査値及び心電図パラメータで、SBC-102 群とプラセボ群の間に臨床的に重要な違いはみられなかった。

本剤を投与された 66 例中 5 例（8%）で、いずれかの評価時点に ADA 陽性が確認された。ADA 陽性の 5 例の ADA 抗体価は低く、最終評価時に定量限界以下の値まで低下し、いずれかの評価時点で中和抗体を発現した被験者はいなかった。ADA 陽性被験者の TEAE プロファイルは治験全体の集団のものと同様であり、ADA 陽性の被験者で重症度が高度の TEAE、重篤な有害事象、投与中止に至った TEAE の発現はなかった。ADA 陽性被験者 5 例のうち 1 例は IAR（重症度が軽度の浮腫）1 件のみ発現した。ADA 陽性被験者で本剤の効果の減弱はみられなかった。

バイタルサインについては、二重盲検期に、体温上昇／発熱の有害事象が SBC-102 群で 25%（9/36 例）の被験者に発現し、プラセボ群でも同程度の発現率（23%、7/30 例）で認められた。体温以外のバイタルサインのベースラインからの変化量で、明らかな傾向はみられず、本剤投与とプラセボ投与との間に、臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.7.4.1.1.3.3 LAL-CL03 試験

An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency（添付資料番号：5.3.5.2.2）

注：終了した LAL-CL05 試験（試験名：「An Open Label Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of SBC-102 in Children with Lysosomal Acid Lipase Deficiency who

Previously Received Treatment with SBC-102」）に組み入れられた 1 例のデータは、LAL-CL03 試験の結果に含められた。このため、LAL-CL05 試験単独の結果は示していない。

試験デザイン： 生後 6 ヵ月までに成長障害又は LAL 欠損症の急速進行性の経過の他の臨床症状を示す乳児（2.7.3 の 1.2.1.1 項）を対象とした進行中の第 2/3 相、多施設共同、国際、単一群、非盲検、反復投与、用量漸増試験である。本剤 0.35 mg/kg 週 1 回静脈内投与し、0.35 mg/kg の 2 回投与後に 1 mg/kg 週 1 回投与に増量した。
試験対象集団： 生後 6 ヵ月までに成長障害又は LAL 欠損症の急速進行性の症状を示す乳児を対象とした。
安全性の結果： 有効性の主要評価項目の評価対象であった 9 例で、本剤が合計 462 回静脈内投与され、合計投与期間は 478.0 週であった。主な投与方法は 1 mg/kg（141 回）及び 3 mg/kg（295 回）であった。生存している 6 例全例で、臨床反応に応じて 3 mg/kg 週 1 回投与まで増量し、このうち 1 例では中和抗体の発現に伴い成長反応が継続して遅延していることから 5 mg/kg 週 1 回投与まで増量した。長期投与中の 1 例では隔週 1 回投与へ切り替えたが、血清中トランスアミナーゼの悪化によりその後週 1 回投与に戻された。 TEAE の発現率は 100%（9/9 例）であった。発現率が高かった（3 例以上に発現及び 4 件以上発現のいずれか又は両方）TEAE は、嘔吐、下痢、発熱、鼻炎、貧血、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、蕁麻疹、頻脈、発疹、悪寒及び食欲減退であった。 治験薬と関連のある死亡は報告されなかった。3 例が疾患進行に伴う合併症（肝不全、心停止）及び治験に関連しない理由（腹腔穿刺後の腹膜出血）により死亡した。いずれの被験者も、1～4 回の本剤の投与後に死亡した。データカットオフ時点より後に生後 15 ヵ月の被験者が死亡した。 治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1 例（被験者番号 [redacted] ）に 4 件発現した。いずれも IAR であり、12 週目に本剤 3 mg/kg を週 1 回投与時に発現した重症度が Grade 3 の頻脈及び蒼白、並びに Grade 2 の悪寒及び発熱であった。本剤投与は中止され、抗ヒスタミン薬、解熱薬及び塩化ナトリウム（静脈内投与）の投与後、これら 4 件の重篤な有害事象は同日に消失した。治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象は 8 例（89%）に発現し、ほとんどは LAL 欠損症による合併症であった。 9 例のうち 4 例（44%）で IAR を発現した。高頻度に認められたのは、発熱、嘔吐、悪寒であった。IAR の多くは重症度が軽度であり、非重篤であった。1 例（被験者番号 [redacted] ）では、本剤 3 mg/kg の 3 回目の投与時に中等度から高度の IAR（発熱、頻脈、悪寒、蒼白、酸素飽和度低下等）を発現し、そのうちのいくつかは重篤な有害事象であった。これらの中等度及び高度

の IAR と同時に、当該被験者に治験薬との因果関係が否定された感染症が発現した。その他に 2 例で各 1 件の中等度の IAR（蕁麻疹及び注入部位浮腫）を発現した。いずれの IAR も投与中断、投与速度低下、解熱薬及び抗ヒスタミン薬による一般的な治療及び／又はその他補助療法（酸素吸入、塩化ナトリウム又はブドウ糖の静脈内投与）により良好に管理された。アナフィラキシー反応に該当する IAR はみられなかった。IAR が発現した 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）では、解熱薬、抗ヒスタミン薬及び／又はコルチコステロイドが投与された。これら 2 例では、治験薬投与に伴う軽度から中等度の IAR の発現が継続して認められた。

治験薬の投与中止に至った IAR、治験薬と関連のある TEAE はなく、忍容性が認められなかったことによる永続的な減量を必要とした被験者もいなかった。1 例（被験者番号[redacted]）では、徐脈（治験薬との因果関係は否定された）のため治験薬の投与を中止し、その後 2 回目の本剤投与前に肝不全により死亡した。TEAE により用量変更（投与中断又は減量）に至ったのは 4 例であった。

9 例のうち 2 例が ADA 検査の実施前に死亡したため、投与後の ADA 検査のデータが得られたのは 7 例であった。7 例のうち 4 例（57%）で、1 回以上の評価時点に ADA 陽性が確認された。3 例は 5 週目から 8 週目の間、1 例は 59 週目に初めて ADA 陽性が確認された。3 例では、ADA 陽性が 2 回以上続けて認められ、そのうち 1 例はデータカットオフ時点まで継続して陽性、残り 2 例は最終評価時に陰性となった。ADA のピーク値の範囲は 1/153～1/790 であり、8 週目及び 96 週目に報告された。ADA 陽性であったうちの 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）では、LAL 細胞取込みを阻害する中和抗体が陽性であった。1 例（被験者番号[redacted]）では、血清トリプターゼが正常範囲を下回った。

ADA 陽性の有無による治験薬と関連のある TEAE、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び IAR の頻度及び重症度への影響を検討した結果、本剤の安全性プロファイルに対する影響はみられなかった。

ADA 陽性の有無による臨床反応に対する影響のメディカルレビューにより、ADA は 1 例（被験者番号[redacted]）の成長率の低さに起因すると示唆された。この評価には、感染、摂食困難、長期プレドニゾロン投与などその他因子を考慮した。その他の臨床反応に関しては、本被験者及び ADA が陽性であった残り 3 例において ADA の有無による影響はみられなかった。

基礎疾患の改善に伴い、ヘマトクリットの上昇及び乳酸脱水素酵素（LDH）の低下が認められた。本剤投与による安全上の懸念を示す傾向はみられなかった。臨床検査値に臨床的に意味のある平均値の変化はなかった。

バイタルサイン、ECG パラメータに、臨床的に意味のある変動は認められず、身体所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

本剤投与後、拡張期及び収縮期血圧の中央値が上昇（20～30 mmHg）したが、これは一部（2～3 例）の被験者において大幅な血圧上昇が認められたためであり、本剤の安全上の懸念を示す臨床的に意味のある傾向又は一貫性は認められなかった。その他バイタルサインには明らかな傾向は認められなかった。

2.7.4.1.1.3.4 LAL-CL06 試験

A Multicenter, Open-Label Study of Sebelipase Alfa in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency

LAL-CL06 試験は、LAL 欠損症の小児及び成人を対象とした、現時点で進行中の単一群、非盲検、第 2 相試験である。本治験では、年齢、疾患の複雑性、造血幹細胞又は肝移植による前治療歴若しくは典型的な疾患徴候を示さないことから他の試験に不適格であった患者を対象とした。本治験の目的は、LAL 欠損症を有する広範な集団における本剤の安全性及び有効性を評価することである。

本治験は、北米、EU、ラテンアメリカ及びアジアの医療機関で、年齢が 2～4 歳の患者を 4 例以上含む合計約 20 例の組入れを予定している。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、米国の医療機関で 1 例が組み入れられている。LAL-CL06 試験の開始のタイミングから、本治験の被験者は安全性統合解析対象集団に含めないこととした。なお、死亡、重篤な有害事象、TEAE による投与中止、中等度又は高度の IAR の報告は要約に含めた（2.7.4.7 項）。

2.7.4.1.1.3.5 LAL-CL08 試験

A Phase 2, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetics of Sebelipase Alfa in Infants with Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency

LAL-CL08 試験は、LAL 欠損症の小児を対象とした、現時点で進行中の単一群、非盲検、第 2 相試験である。本治験の目的は、生後 8 ヵ月未満の LAL 欠損症の急速進行性の症状を有する被験者における本剤 1 mg/kg 週 1 回投与の安全性及び有効性を検討することである。生後 6 ヵ月以内の成長障害は、急速進行性の症状を有する乳児にほぼ例外なく認められ、ヒストリカルコホートとの比較を行うのに客観的な組入れ方法となるが、LAL-CL08 試験ではこれを修正し、様々な病態の LAL 欠損症患者の組入れを可能とした。

LAL-CL08 試験では、米国及び EU の医療機関で約 10 例の組入れを予定している。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、4 例が英国の一施設で本治験に組み入れられている。LAL-CL08 試験の開始のタイミングから、本治験の被験者は安全性統合解析対象集団には含まないこととした。なお、死亡、重篤な有害事象、TEAE による投与中止、中等度又は高度の IAR の報告は要約に含めた（2.7.4.7 項）。

2.7.4.1.2 統合解析のための安全性データの蓄積

安全性に関する統合解析の要件に従い、個別の臨床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、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。疾患の進行が早く重度の症状のため頻繁に入院を要する乳児と、重篤な合併症を発症するまでの進行にばらつきのある小児及び成人では、治験薬投与期間中の被験者に対する治療管理が異なる。統合解析では、一部の部分集団の被験者が少数であること（例として、乳児を対象としたのは LAL-CL03 試験のみであった）、本剤は様々な投与方法で投与されたが、3 mg/kg（週 1 回又は隔週 1 回）で投与されたのは乳児及び成人のみであったこと、TEAE と治験薬との因果関係を判断するための強い論拠が得られたのは小児及び成人を対象とした無作為化、プラセボ対照試験 1 試験（LAL-CL02 試験）のみであったことなど、統合解析を行った治験の試験デザインがそれぞれ異なっていたことから、治験データの蓄積に限界があることを認識すべきである。これらの相違により蓄積したデータの評価が複雑となるため、統合解析のため乳児から成人に至る年齢層から蓄積したデータから得られる知見には限界がある。

本剤の承認申請のための統合解析では、データカットオフ時点（表 2.7.4-1）で十分な被験者が組み入れられていた 4 試験で、継続中又は完了にかかわらず本剤の投与を 1 回以上受けた被験者を対象とした。安全性統合解析対象集団でみられた TEAE の事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のバージョン 17.0 を用いて読み替えた。安全性統合解析対象集団全体又は部分集団を対象に統合解析で検討したパラメータを表 2.7.4-2 に示す。安全性統合解析対象集団全体を対象とした解析では、試験別、TEAE 発現時の用量別（TEAE の解析のみ）、発現時期別（事象発現までの投与期間等）に結果を示す。また、部分集団解析では、年齢別、性別、人種別、LAL 遺伝子エンコード（LIPA）遺伝子変異カテゴリ別、ベースライン時の脂質低下薬の使用の有無別に結果を示す。プラセボ投与時に発現した TEAE（継続中の事象を含む）は、安全性統合解析対象集団の解析には含めなかった。LAL-CL02 試験でプラセボを投与された被験者の安全性データは、2.7.4.1.1.3.2 項に示している。

表 2.7.4-2　　実施した部分集団解析

安全性項目	安全性統合解析対象集団				統合解析での部分集団解析					
	試験 [a]	治験薬最大投与期間 [b]	事象発現時の用量 [c]	事象発現時期 [d]	年齢 [e]	性別 [f]	人種 [g]	LIPA 遺伝子変異 [h]	ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無 [i]	ADA の有無 [j]
投与状況	X	X		X	X	X	X	X	X	X
被験者の内訳	X	X								
人口統計学的特性	X	X								
ベースラインでの疾患の特性	X	X								
併用薬剤	X	X			X	X	X	X	X	X
TEAE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X			X	X	X	X	X	X
免疫原性	X	X			X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X			X	X	X	X	X	X

Source: Integrated Summary of Safety Statistical Analysis Plan.（5.3.5.3.1）
ADA=anti-drug antibody; LIPA=gene encoding lysosomal acid lipase

a　統合解析では、LAL-CL01/LAL-CL04 試験、LAL-CL02 試験及び LAL-CL03 試験の結果を含めた
b　投与期間別の解析では、被験者はそれぞれの最大投与期間が属するカテゴリにのみ含まれ、それより短い期間のカテゴリには含まれていない。最大投与期間別の解析は 2.7.4.10.1 に示す。
c　複数の事象を発現した被験者では、発現時の用量が異なる場合は複数の用量群に含められた
d　発現時期は、被験者の本剤投与期間に基づき、投与開始後 4 週未満、4 週以上 12 週未満、12 週以上 26 週未満、26 週以上 38 週未満、38 週以上 52 週未満、52 週以上 78 週未満の区分で分類された。
e　年齢は、2.00 歳未満、2.00 歳以上 12.00 歳以下、12.01 歳以上 17.99 歳以下、18.00 歳以上の区分で分類され、解析した。被験者は初回投与時の年齢に基づき分類され、データカットオフ時点の年齢にかかわらず、継続してその分類に含められた。
f　性別は、男女で解析した
g　人種は、白人、白人以外、日本人、日本人以外の区分で分類した。人口統計学的及びその他の特性の解析では、アメリカインディアン、アラスカネイティブ、アジア、黒人、ネイティブハワイアン又は Pacific Islander、白人、その他、欠測の区分で解析した。
h　LIPA 遺伝子変異は、ホモ接合体、ヘテロ接合体、その他の変異、未確定の区分で分類した
i　ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無は、ベースライン時点での脂質低下薬の使用の有り及び無しの区分で分類した
j　ADA の有無は、ADA 陽性（試験期間中に抗 SBC-102 抗体が 1 回以上陽性となった被験者）又は ADA 陰性（試験期間中に一度も抗 SBC-102 抗体が検出されなかった被験者）の区分で分類した

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1 試験別及び全体の曝露状況

試験別及び安全性統合解析対象集団の各投与方法の全体の曝露状況を表 2.7.4-3 に示す。安全性統合解析対象集団の治験薬への全曝露状況の被験者ごとの一覧は統合概括安全性情報（ISS[5.3.5.3.1]） Listing 3、用量・用法別の曝露期間（ヵ月）の被験者ごとの一覧は ISS Listing 4、用量・用法別の投与回数の被験者ごとの一覧は ISS Listing 5 に示す。なお、投与期間中で異なる用量で本剤を投与された被験者は 1 回以上カウントされた。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、71 例（84.5%）では本剤 1 mg/kg を隔週 1 回静脈内投与され、投与期間の中央値は 5.13 ヵ月（範囲 0.03～29.14 ヵ月）であった。このうちの多くは LAL-CL02 試験の被験者であった。最も投与期間が長かったのは LAL-CL01/LAL-CL04 試験の 3 mg/kg の隔週 1 回静脈内投与であり、投与を受けた 3 例の投与期間の中央値は 27.17 ヵ月（範囲 23.95～27.56 ヵ月）であった。これに対し、LAL-CL03 試験の 1 例は、同じ 3 mg/kg の隔週 1 回を 7.59 ヵ月投与された。0.35 mg/kg 及び 5 mg/kg の週 1 回投与では、投与期間の中央値がそれぞれ 0.46 及び 1.61 ヵ月であり、短かった。

本剤投与のうち、最も投与回数が多かった投与方法は 1 mg/kg 隔週 1 回投与（1009 回）であり、この投与方法が最も投与期間が長かった。その他の投与方法の投与回数は、3 mg/kg 週 1 回投与で 302 回、3 mg/kg 隔週 1 回投与で 190 回、1 mg/kg 週 1 回投与で 161 回であった。0.35 mg/kg 週 1 回投与及び 5 mg/kg 週 1 回投与の投与回数はそれぞれ 38 回及び 8 回であり、少なかった。1 例は、0.2、0.3、0.5 及び 0.75 mg/kg を 1 回ずつ投与された。

表 2.7.4-3　　試験別及び全体の曝露状況（安全性統合解析対象集団）

Dose Regimen Statistic	Study			Pooled Safety Set
	LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	(N=84)
0.35 mg/kg qw, months				
N	3	0	8	11
Mean (SD)	1.91 (0.07)	--	0.34 (0.19)	0.77 (0.75)
Median	1.91	--	0.43	0.46
Min, Max	1.84, 1.97	--	0.03, 0.46	0.03, 29.14
1 mg/kg qow, months				
N	5	66	0	71
Mean (SD)	27.61 (0.94)	4.73 (3.46)	--	6.34 (6.78)
Median	27.57	5.09	--	5.13
Min, Max	26.74, 29.14	0.03, 15.67	--	0.03, 29.14
1 mg/kg qw, months				
N	3	0	7	10
Mean (SD)	1.48 (0.65)	--	4.72 (6.96)	3.75 (5.90)
Median	1.84	--	2.27	1.86
Min, Max	0.72, 1.87	--	0.23, 20.14	0.23, 20.14
3 mg/kg qow, months				
N	3	0	1	4
Mean (SD)	26.23 (1.98)	--	7.59 (NA)	21.57 (9.46)
Median	27.17	--	7.59	25.56
Min, Max	23.95, 27.56	--	7.59, 7.59	7.59, 27.56
3 mg/kg qw, months				
N	3	0	6	9
Mean (SD)	1.86 (0.02)	--	10.68 (3.78)	7.74 (5.33)
Median	1.87	--	11.71	9.23
Min, Max	1.84, 1.87	--	3.94, 14.98	1.84, 14.98
5 mg/kg qw, months				
N	0	0	1	1
Mean (SD)	--	--	1.61 (NA)	1.61 (NA)
Median	--	--	1.61	1.61
Min, Max	--	--	1.61, 1.61	1.61, 1.61

表 2.7.4-3　試験別及び全体の曝露状況（安全性統合解析対象集団）（続き）

Dose Regimen Statistic	Study			Pooled Safety Set
	LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	(N=84)
Number of Infusions Received at Each Dose Level, n (%)[a]				
0.35 mg/kg qw	24 (33.3)	0	14 (88.9)	38 (13.1)
1 mg/kg qow	274 (55.6)	735 (100)	0	1009 (84.5)
1 mg/kg qw	20 (33.3)	0	141 (77.8)	161 (11.9)
3 mg/kg qow	173 (33.3)	0	17 (11.1)	190 (4.8)
3 mg/kg qw	24 (33.3)	0	278 (66.7)	302 (10.7)
5 mg/kg qw	0	0	8 (11.1)	8 (1.2)
Other[b]	0	0	4 (11.1)	4 (1.2)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.9A.
Max=maximum; Min=minimum; NA=not applicable; qow=once every other week; qw=once weekly; SD=standard deviation.
Subjects may have received study drug at different dose levels; therefore, within each study, a subject may be included in more than 1 dose category.
a　The n (% of N) represents the total number of infusion received at that dosing regimen where subjects may be counted multiple times (n) followed by the incidence of subjects who received at least 1 infusion at the dose and regimen specified.
b　One infusion each at doses of 0.2, 0.3, 0.5, and 0.75 mg/kg were administered to Subject [redacted] in Study LAL-CL03.

2.7.4.1.2 項に示したとおり、試験間で試験デザインが異なるため、試験間の比較ができるデータ数は限られたものであった。LAL-CL02 試験では被験者数が 66 例であったのに対し、LAL-CL01/LAL-CL04 試験、LAL-CL03 試験の被験者は少数（いずれも 9 例）であった。投与状況に関して、以下の点に注意が必要である。

- 0.35 mg/kg 週 1 回投与は、LAL-CL01/LAL-CL04 試験（4 週間）及び LAL-CL03 試験の開始用量のみで用いられた。この投与方法は、大部分（63.2%、24/38 回）が LAL-CL01/LAL-CL04 試験の投与であった。
- 1 mg/kg 隔週 1 回投与のうち、大部分（72.8%、735/1009 回）は LAL-CL02 試験の投与であり、LAL-CL02 試験では他の投与方法は用いなかった。
- 1 mg/kg 週 1 回投与のうち、大部分（87.6%、141/161 回）は LAL-CL03 試験の投与であった。
- 3 mg/kg 隔週 1 回投与のうち、大部分（91.1%、173/190 回）は LAL-CL01/LAL-CL04 試験の投与であった。
- 3 mg/kg 週 1 回投与のうち、大部分（92.1%、278/302 回）は LAL-CL03 試験の投与であった。
- LAL-CL03 試験の 1 例は、5 mg/kg 週 1 回で合計 8 回投与された。

2.7.4.1.3.2 投与時期別の曝露状況

安全性統合解析対象集団の、投与時期別及び投与方法別の全体の本剤曝露量の要約を ISS（5.3.5.3.1） Table 1.9C に示す。安全性統合解析対象集団 84 例のうち、本剤の投与期間が 4 週未満であったのは 16 例（19.0%）、4 週以上 12 週未満であったのは 9 例（10.7%）、12 週以上 26 週未満であったのは 24 例（28.6%）、26 週以上 38 週未満であったのは 14 例（16.7%）、38 週以上 52 週未満であったのは 6 例（7.1%）、52 週以上 78 週未満であったのは 5 例（6.0%）、78 週以上 104 週未満であったのは 1 例（1.2%）、104 週以上 130 週未満であったのは 7 例（8.3%）、130 週以上 156 週未満であったのは 1 例（1.2%）、156 週以上 182 週未満であったのは 1 例（1.2%）であった。

2.7.4.1.3.3 部分集団別の曝露状況

2.7.4.1.3.3.1 年齢

安全性統合解析対象集団の、初回投与時の年齢別及び投与方法別の全体の本剤曝露状況の要約を ISS Table 1.9D に示す。なお、被験者は初回投与時年齢に基づく年齢区分に含められ、データカットオフ時点の年齢にかかわらず、継続してその区分に含められた。

安全性統合解析対象集団（84 例）における初回投与時の年齢範囲は、2.00 歳未満が 9 例、2.00 歳以上 12.00 歳以下が 24 例、12.01 歳以上 17.99 歳以下が 23 例、18.00 歳以上が 28 例であった。初回投与時に乳児（2 歳未満）であったが試験期間中に 2 歳を超えた被験者、又は初回投与時に小児であったが投与期間中に成人となった被験者は、年齢別の解析では初回投与時の年齢を用いた。各年齢範囲で、同一被験者が複数の用量・用法で投与された場合は 2 例以上をカウントした。

- 2.00 歳未満の被験者（全例が LAL-CL03 試験の被験者）では、最も投与期間の中央値が長かった投与方法は 3 mg/kg 週 1 回投与であった（11.71 ヵ月）。1 例が 3 mg/kg を週 1 回 6.6 ヵ月間投与され、特に臨床的な異常を認めずに 3 mg/kg 隔週 1 回投与に移行し、7.59 ヵ月間投与された。2.00 歳未満の被験者では、合計 295 回投与された。
- 2.00 歳以上 12.00 歳以下の被験者（全例が LAL-CL02 試験の被験者）では、全例が 1 mg/kg を隔週 1 回投与され、投与期間の中央値は 5.16 ヵ月であった。合計の投与回数は 295 回であった。
- 12.01 歳以上 17.99 歳以下の被験者（全例が試験 LAL-CL02 の被験者）では、全例が 1 mg/kg を隔週 1 回投与され、投与期間の中央値は 3.25 ヵ月であった。合計の投与回数は 204 回であった。
- 18.00 歳以上の被験者（LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者を含む）では、投与期間の中央値が長かった投与方法は 1 mg/kg 隔週 1 回投与及び 3 mg/kg 隔週 1 回

投与であった（それぞれ 5.75 ヵ月及び 27.17 ヵ月）。長期継続試験（LAL-CL04 試験）では、3 mg/kg 隔週 1 回投与の投与期間が長かった。これらの 2 つの投与方法での合計の投与回数は 683 回（それぞれ 510 回及び 173 回）であった。

2.7.4.1.3.3.2 性別

安全性統合解析対象集団の、性別及び投与方法別の全体の本剤曝露状況の要約を ISS Table 1.9E に示す。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、性別は 44 例が男性、40 例が女性であった。各性別カテゴリで、同一被験者が複数の用量・用法で投与された場合は 2 例以上をカウントした。

以下を除き、各投与方法での投与期間の中央値は、性別による差はみられなかった。

- 3 mg/kg 週 1 回投与での投与期間の中央値は、女性（11.43 ヵ月）の方が男性（6.59 ヵ月）に比べて長かった。
- 3 mg/kg 隔週 1 回投与での投与期間の中央値は、男性（27.17 ヵ月）の方が女性（23.95 ヵ月）に比べて長かった。

2.7.4.1.3.3.3 人種

安全性統合解析対象集団の、人種別及び投与方法別の全体の本剤曝露状況の要約を ISS Table 1.9F に示す。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、68 例が白人、16 例が白人以外であり、白人以外のうち 2 例が日本人であった。人種カテゴリで、同一被験者が複数の用量・用法で投与された場合は 2 例以上をカウントした。

最も投与期間の中央値が長かったのは、白人では 3 mg/kg 隔週 1 回投与であり（27.17 ヵ月）、白人以外では 3 mg/kg 週 1 回投与であった（10.61 ヵ月）。

白人（68 例）に比べて白人以外（16 例）は少数であるため、人種間の比較からは限られた情報しか得られなかった。以下を除き、投与期間の中央値は、白人と白人以外との間に差はみられなかった。

- 3 mg/kg 隔週 1 回投与の投与期間の中央値は、白人（27.17 ヵ月）の方が白人以外（7.59 ヵ月）に比べて長かった。
- 3 mg/kg 週 1 回投与の投与期間の中央値は、白人以外（10.61 ヵ月）の方が白人（1.87 ヵ月）に比べて長かった。

投与回数の結果を以下に示す。

- 被験者数は白人の方が多かったが、1 mg/kg 週 1 回投与の投与回数は白人以外（108 回）の

方が白人（53 回）に比べて多かった。
- 3 mg/kg 隔週 1 回投与の投与回数は、白人（173 回）の方が白人以外（17 回）に比べて極めて多かった。これは、3 mg/kg 隔週 1 回投与の投与期間の中央値も白人の方が長かったことに関連する。
- 被験者数は白人の方が多かったが、3 mg/kg 週 1 回投与での投与回数は白人以外（165 回）の方が白人（137 回）に比べて多かった。これは、3 mg/kg 週 1 回投与の投与期間の中央値も白人以外の方が長かったことに関連する。

日本人の 2 例は、LAL-CL02 試験で 1 mg/kg 隔週 1 回をそれぞれ 5.65 ヵ月及び 7.85 ヵ月、投与された。

2.7.4.1.3.3.4 LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団の、投与時期別及び投与方法別の全体の治験薬への曝露状況の要約を ISS　Table 1.9G に示す。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、22 例が c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位変異を示すホモ接合体を有し、43 例が c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位変異を示すヘテロ接合体（確定例及び推定例）を有した。また、19 例が「その他」の変異を有していた（1 つ以上のアレルが変異を有していることが確認されているが、いずれのアレルも典型的な変異ではない）。LAL-CL03 試験に組み入れられた全例が「その他」の変異保有患者であった。各変異カテゴリで、同一被験者が複数の用量・用法で投与された場合は 2 例以上をカウントした。

LIPA 遺伝子変異別の結果を以下に示す。

- 投与期間の中央値は、ホモ接合体保有患者（27.57 ヵ月）及びヘテロ接合体保有患者（25.56 ヵ月）の方が「その他」の変異保有患者（7.59 ヵ月）に比べて長かった。
- 1 mg/kg 週 1 回での投与回数は、「その他」の変異保有患者（141 回）の方がヘテロ接合体保有患者（20 回）及びホモ接合体保有患者（0 回）に比べて極めて多かった。これは、LAL-CL03 試験の乳児患者 6 例が「その他」の変異保有患者であり、全例が 1 mg/kg を週 1 回投与されたのに対して、LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人患者では隔週 1 回投与に移行前に 3 mg/kg 週 1 回を 4 回しか投与されなかったことによる。
- 3 mg/kg 週 1 回での投与回数は、「その他」の変異保有患者（278 回）の方がヘテロ接合体保有患者（16 回）及びホモ接合体保有患者（5 回）に比べて極めて多かった。これは、LAL-CL03 試験の乳児患者 6 例が「その他」の変異保有患者であり、全例が 1 mg/kg を週 1 回投与されたのに対して、LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人患者では隔週 1 回投与に移行前に 3 mg/kg 週 1 回を 4 回しか投与されなかったことによる。

2.7.4.1.3.3.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団の、投与時期別及び投与方法別の全体の治験薬への曝露状況の要約を ISS Table 1.9H に示す。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、35 例がベースラインで脂質低下薬を使用しており、49 例が使用していなかった。各カテゴリで同一被験者が複数の用量・用法で投与された場合は 2 例以上をカウントした。

以下を除き、投与期間の中央値及び投与回数は、ベースライン時点での脂質低下薬の使用の有無による差はみられなかった。

- 3 mg/kg 隔週 1 回投与の投与期間の中央値は、ベースラインで脂質低下薬の使用ありの被験者（25.56 ヵ月）の方が使用なしの被験者（17.58 ヵ月）に比べて長かった。
- 3 mg/kg 週 1 回投与の投与期間の中央値は、ベースラインで脂質低下薬を使用なしの被験者（9.23 ヵ月）の方が使用ありの被験者（6.93 ヵ月）に比べて長かった。
- 1 mg/kg 週 1 回投与の投与回数は、ベースラインで脂質低下薬を使用なしの被験者（127 回）の方が使用ありの被験者（34 回）に比べて極めて多かった。

2.7.4.1.3.4 有害事象による用量調節

安全性統合解析対象集団の被験者の用量調節の要約は、各試験の CSR に示している（LAL-CL01 試験 CSR 9.1 項、LAL-CL02 試験 CSR 11.1 項、LAL-CL03 試験 CSR 11.1 項及び LAL-CL04 試験 CSR 11.1 項）。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、1 例（LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者番号 [redacted]）に IAR（2.7.4.2.1.7.2 項）に分類される重症度が高度の有害事象が発現し、40 週目から 88 週目まで投与を中断した。この被験者は、用量を 0.35 mg/kg に減量し、投与速度を低下した上で、90 週目に投与を再開した。90 週目以降、被験者は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 週目までに IAR 発現の予防目的の前治療の投与はなく、IAR の発現も報告されていない。

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性統合解析対象集団の試験別及び全体の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4-4 に示す。安全性統合解析対象集団 84 例のうち、男性が 44 例（52.4%）、女性が 40 例（47.6%）であった。人種は、白人が 68 例（81.0%）、日本人が 2 例（2.4%）、ヒスパニックが 10 例（11.9%）

であった。LIPA 遺伝子変異は、ヘテロ接合体保有患者が 43 例（51.2%）、ホモ接合体保有患者が 22 例（26.2%）、「その他」の変異有患者が 19 例（22.6%）であった。

LAL 欠損症発症時の年齢の中央値は、4.58 歳（範囲 0.00～42.42 歳）であり、本剤の初回投与時の年齢の中央値は 13.63 歳（範囲 0.08～59.25 歳）であった。被験者の多くは本剤の初回投与時に小児（56.0%、47 例）であり、年齢別の内訳は、2.00 歳以上 12.00 歳以下が 24 例（28.6%）、12.01 歳以上 17.99 歳以下が 23 例（27.4%）であった。初回投与時に乳児（2.00 歳未満）であったのは 9 例（10.7%）であり、成人（18.00 歳以上）であったのは 28 例（33.3%）であった。

人口統計学的及びベースラインでの疾患特性の被験者ごとの一覧を ISS　Listing 2 に示す。

表 2.7.4-4　試験別及び全体の人口統計学的及びその他の特性（安全性統合解析対象集団）

Characteristic Parameter	Study			Pooled Safety Set (N=84)
	LAL-CL01/LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	
Age at Onset of LAL Deficiency Symptom(s) (years)				
N	9	66	8	83
Mean (SD)	13.082 (11.1862)	7.019 (7.1221)	0.083 (0.1172)	7.008 (7.8196)
Median	9.830	4.920	0.040	4.580
Min, Max	0.83, 30.33	0.00, 42.42	0.00, 0.33	0.00, 42.42
Age at First Dose (years)				
N	9	66	9	84
Mean (SD)	32.187 (10.5427)	16.782 (10.9229)	0.232 (0.1315)	16.659 (12.6320)
Median	29.920	13.625	0.170	13.625
Min, Max	19.92, 45.50	4.67, 59.25	0.08, 0.42	0.08, 59.25
Age Category at First Dose, n (% of N)				
<2.00 Years	0	0	9 (100.0)	9 (10.7)
2.00 - 12.00 Years	0	24 (36.4)	0	24 (28.6)
12.01 - 17.99 Years	0	23 (34.8)	0	23 (27.4)
≥18.00 Years	9 (100.0)	19 (28.8)	0	28 (33.3)
Gender, n (% of N)				
Male	6 (66.7)	33 (50.0)	5 (55.6)	44 (52.4)
Female	3 (33.3)	33 (50.0)	4 (44.4)	40 (47.6)
Race, n (% of N)				
Asian	0	3 (4.5)	1 (11.1)	4 (4.8)
Black	0	1 (1.5)	1 (11.1)	2 (2.4)
White	9 (100)	55 (83.3)	4 (44.4)	68 (81.0)
Other	0	7 (10.6)	0	7 (8.3)
Not provided[a]	0	0	3 (33.3)	3 (3.6)
Ethnicity, n (% of N)				
Hispanic	0	10 (15.2)	0	10 (11.9)
Non-Hispanic	9 (100.0)	56 (84.8)	6 (66.7)	71 (84.5)
Not provided[a]	0	0	3 (33.3)	3 (3.6)
Height (cm)				
N	9	66	8	83
Mean (SD)	171.38 (6.854)	152.04 (21.087)	57.80 (6.136)	145.05 (34.905)
Median	170.50	155.15	57.00	155.70
Min, Max	160.5, 182.5	102.0, 190.4	50.5, 67.4	50.5, 190.4

表 2.7.4-4　試験別及び全体の人口統計学的及びその他の特性（安全性統合解析対象集団）（続き）

Characteristic Parameter	Study			Pooled Safety Set
	LAL-CL01/LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	(N=84)
Weight (kg)				
N	9	66	9	84
Mean (SD)	78.87 (19.853)	48.43 (19.721)	4.87 (1.506)	47.02 (25.436)
Median	71.80	45.45	4.90	45.45
Min, Max	57.8, 124.8	16.5, 98.9	3.3, 7.9	3.3, 124.8
BMI (kg/m^2)				
N	9	66	8	83
Mean (SD)	26.787 (6.3168)	19.891 (3.7289)	14.863 (1.8396)	20.154 (4.7770)
Median	25.250	18.960	15.455	18.980
Min, Max	20.48, 42.43	14.81, 28.59	11.88, 17.41	11.88, 42.43
LAL Mutation, n (% of N)				
Homozygous Common	1 (11.1)	21 (31.8)	0	22 (26.2)
Heterozygous Common	8 (88.9)	35 (53.0)	0	43 (51.2)
Other[b]	0	10 (15.2)	6 (66.7)	16 (19.0)
Not Provided	0	0	3 (33.3)	3 (3.6)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.1.3A.
BMI=body mass index; LAL=Lysosomal Acid Lipase; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a　Race and ethnicity were not disclosed by the Investigator for 3 subjects in Study LAL-CL03.
b　"Other" mutation: at least one of the alleles has a defined mutation, neither allele has common mutation.
Note: Age at first active dose, calculated as the difference in months (as integers) divided by 12.

2.7.4.1.4.2　既往歴

安全性統合解析対象集団の全被験者の既往歴（LAL 欠損症の既往歴及び／又は家族歴を含む）は、各試験の CSR に示している（LAL-CL01 試験 CSR　7.4 項、LAL-CL02 試験 CSR　9.4.3 項、LAL-CL03 試験 CSR　9.4.3 項及び LAL-CL04 試験 CSR　9.4.3 項）。

2.7.4.1.4.3　併用薬剤及び併用療法

2.7.4.1.4.3.1　試験別及び全体の併用薬剤及び併用療法

全体及び試験別の併用薬剤／療法の要約を ISS　Table 1.8.1A に示す［世界保健機関（WHO）の解剖治療化学分類（ATC）及び基本語（PT）別にアルファベット順に記載］。全体と同様に、各試験で使用された併用薬剤／療法は、治験実施計画書で一定の用法・用量を継続することが規定されていたものを除き、全体的に断続的に投与されていた。全体及び試験別の併用薬剤／療法（PT 別の頻度の降順で示す）の要約を ISS　Table 1.8.4A に示す。

安全性統合解析対象集団の試験別及び全体で 5 例以上に使用された併用薬剤／療法を表 2.7.4-5 に示す。全体として、最もよく使用されていた併用薬剤は鎮痛薬／解熱薬（パラセタモール、イブプロフェン等）及び脂質低下薬（シンバスタチン、アトルバスタチン、コレスチラミン等）であった。パラセタモール及びイブプロフェンは鎮痛薬に分類されるが、一部の被験者では、試験期間中に解熱薬として使用された。その他特記すべき併用薬剤として、ビタミン K 及びヘパリン（LAL-CL03 試験）並びにウルソデオキシコール酸（LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験）があった。

安全性統合解析対象集団で最もよく使用された併用薬剤である鎮痛薬及び解熱薬（パラセタモール、イブプロフェン等）は、全試験をとおして使用されていたが、特に LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL03 試験では、LAL-CL02 試験に比べてこれらを併用していた被験者が多かった。LAL-CL01/LAL-CL04 試験では、これらの薬剤は主に成人における疼痛管理を目的に使用された。LAL-CL03 試験では、主に、試験期間中に発熱を呈した乳児に対する解熱を目的に使用された。

スタチン系薬剤（シンバスタチン、アトルバスタチン等）及びウルソデオキシコール酸は LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験の成人及び小児で併用され、LAL-CL03 試験の乳児 3 例ではコレスチラミンを併用していた。LAL-CL02 試験では、組入れ前に脂質低下薬の使用の有無により層別化したが、本剤の投与を受けた被験者の 39%がベースライン時点で脂質低下薬を使用していた。ビタミン K 及びヘパリンの併用投与は、主に、LAL-CL03 試験では凝固障害の管理及び中心静脈環流確保などの乳児における合併症に対する処置のため、LAL-CL02 試験では合併する凝固障害の処置のため使用された。

表 2.7.4-5　　試験別及び全体で 5 例以上に使用された併用薬剤／療法（安全性統合解析対象集団）

WHO ATC Preferred Term	Study, n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84)
	LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	
Subjects with any concomitant medication	9 (100)	59 (89.4)	9 (100)	77 (91.7)
Paracetamol	7 (77.8)	14 (21.2)	8 (88.9)	29 (34.5)
Ibuprofen	4 (44.4)	14 (21.2)	3 (33.3)	21 (25.0)
Simvastatin	3 (33.3)	8 (12.1)	0	11 (13.1)
Sodium chloride	0	5 (7.6)	4 (44.4)	9 (10.7)
Amoxicillin	1 (11.1)	2 (3.0)	4 (44.4)	7 (8.3)
Atorvastatin	2 (22.2)	5 (7.6)	0	7 (8.3)
Atorvastatin calcium	1 (11.1)	5 (7.6)	1 (11.1)	7 (8.3)
Cholestyramine	1 (11.1)	3 (4.5)	3 (33.3)	7 (8.3)
Omeprazole	2 (22.2)	4 (6.1)	1 (11.1)	7 (8.3)
Pneumococcal vaccine	0	0	6 (66.7)	6 (7.1)
Propranolol	2 (22.2)	4 (6.1)	0	6 (7.1)
Red blood cells	0	0	6 (66.7)	6 (7.1)
Vitamin K NOS	0	3 (4.5)	3 (33.3)	6 (7.1)
Heparin sodium	0	1 (1.5)	4 (44.4)	5 (6.0)
Multivitamins, plain	2 (22.2)	3 (4.5)	0	5 (6.0)
Ursodeoxycholic acid	1 (11.1)	3 (4.5)	1 (11.1)	5 (6.0)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.8.1A、Table 1.8.4A.
ATC=Anatomical Therapeutic Chemical; NOS=not otherwise specified; WHO=World Health Organization.
Concomitant medications/therapies were those that did not end prior to active dosing and did not start after last dose.

試験期間中に使用開始された併用薬剤／療法（WHO の ATC 分類別及び PT 別にアルファベット順で示す）の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.8.2A に、試験期間中に使用が中止された併用薬剤／療法（WHO の ATC 分類別及び PT 別にアルファベット順で示す）の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.8.3A に示す。

2.7.4.1.4.3.2　　事象発現時の用量別の併用薬剤及び併用療法

事象発現時の用量別（PT 別の頻度の降順に示す）の併用薬剤／療法の要約を ISS　Table 1.8.4C に示す。事象発現時の用量別に検討した結果、安全性統合解析対象集団全体でよく用いられた併用薬剤／療法（2.7.4.1.4.3 項）では、併用薬剤／療法に明らかな傾向はみられなかった。鎮痛薬（特にパラセタモール）は本剤 3 mg/kg を 1 回以上投与された 9 例全例で投与されたが、その他の用量で投与された被験者で鎮痛薬が投与されたのは半数以下であった。これらの被験

者の大部分では、パラセタモールが LAL-CL03 試験の乳児に投与期間中に解熱目的で投与された。

2.7.4.1.4.3.3 投与期間別の併用薬剤及び併用療法

本剤の投与期間別（PT 別の頻度の降順に示す）によく用いられた併用薬剤／療法の要約を ISS Table 1.8.4D に示す。全体的に、各投与期間別の併用薬剤は、安全性統合解析対象集団全体と同様な傾向を示した（2.7.4.1.4.3 項）。

2.7.4.1.4.4 被験者の内訳

安全性統合解析対象集団を対象とした被験者の内訳の試験別及び全体の要約を表 2.7.4-6 に示す。安全性統合解析対象集団全体で本剤の投与を受けたのは 84 例であり、このうち 79 例（94.0%）はデータカットオフ（表 2.7.4-1）時点も本剤の投与を継続していた。3 例（3.6%、いずれも LAL-CL03 試験）が投与期間中に死亡し、1 例がデータカットオフ時点より後に死亡した（2.7.4.7.3.1 項）。LAL-CL02 試験の 1 例は二重盲検期中に投与を中止し、その後非盲検で投与再開予定である。LAL-CL01 試験の被験者のうち 1 例は継続試験である LAL-CL04 試験で投与を継続しなかった（LAL-CL04 試験 CSR　9.1 項）。

被験者の内訳の被験者ごとの一覧は ISS　Listing 1 に示す。安全性統合解析対象集団の、試験別の部分集団の分布を ISS　Table 1.1.2A に示す。

表 2.7.4-6　　被験者の内訳（安全性統合解析対象集団）

Characteristic Parameter	Study, n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84)
	LAL-CL01 (N=9)[a]	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	LAL-CL04 (N=8)[a,b]	
Treated	9 (100.0)	66 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	84 (100.0)
Completed Study	9 (100.0)	0	0	0	9 (100.0)
Ongoing (continuing sebelipase alfa treatment)	0	65 (98.5)[c]	6 (66.7)	8 (100.0)	79 (94.0)[c]
Early Termination	0	0	3 (33.3)	0	3 (3.6)
Death	0	0	3 (33.3)	0	3 (3.6)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.1.1A.

a A total of 9 subjects completed treatment in Study LAL-CL01 and were eligible for entry into the extension Study LAL-CL04. Eight of these subjects (8/9 [88.9%]) enroled in Study LAL-CL04 and are continuing treatment.

b In this presentation, subjects in Studies LAL-CL01 and LAL-CL04 are not unique as Study LAL-CL04 is an extension of Study LAL-CL01. Therefore the Pooled Safety Set summary is not a sum of the study columns. In other analyses by Study, Study LAL-CL01 and Study LAL-CL04 subjects are presented together in one column.

c Subject LAL-CL02/[redacted] discontinued the double-blind period of the study following 2 study drug infusions; this subject may enter the open-label period upon rechallenge

2.7.4.1.4.5 投与状況

本剤の投与はすべて、各治験実施計画書、実施医療機関の標準的手順及び各国の規制に従い、有資格の医療従事者の管理下で行われた。安全性統合解析対象集団（2.7.4.1.3 項）の全被験者の投与状況の更なる詳細は各試験の CSR に示している（LAL-CL01 試験 CSR　7.6 項、LAL-CL02 試験 CSR　8.4.8 項、LAL-CL03 試験 CSR　8.4.8 項、LAL-CL04 試験 CSR　8.4.8 項）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

安全性統合解析対象集団における TEAE の試験別、発現時の用量別、発現時の投与時期別及び全体の概観を表 2.7.4-7 に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA 器官別大分類（SOC）別及び PT 別の TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.2A に示す。TEAE の被験者ごとの一覧を ISS　Table 1.3.1 に示す。

安全性統合解析対象集団における TEAE の発現率は 79.8%（67/84 例）であった。TEAE で発現時期（投与開始から投与終了後 4 時間まで、投与開始から投与終了後 24 時間まで）による発現率の大きな差は認められなかった。報告された TEAE の多くは、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定され、治験薬と関連のある TEAE の発現率は 22.6%（19/84 例）であった。また、TEAE の重症度は、大部分で軽度（41.7%、35/67 例）又は中等度（21.4%、18/67 例）と治験責任医師により判断され、高度の TEAE の発現率は 16.7%（14/84 例）であった（ISS の Table 1.2.5A 及び Table 1.2.12A）。

安全性統合解析対象集団における重篤な TEAE の発現率は、14.3%（12/84 例）であった。重篤な TEAE を発現した被験者の多く（11.9%、10/84 例）は、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現率は 2.4%（2/84 例）、治験責任医師により IAR と判断された TEAE の発現率は 11.9%（10/84 例）であった。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、3 例（3.6%）が死亡したが、いずれも LAL-CL03 試験に組み入れられた LAL 欠損症の急速進行性の症状を有する乳児であり、治験責任医師により死亡と治験薬との因果関係は否定された。1 例は、本剤の計画された次の投与前に肝不全のため死亡したが、徐脈（治験薬との因果関係は否定された）［徐脈の発現率：1.2%（1/84 例）］発現のために本剤投与はすでに中止されていた。これらの 3 例のほかに、LAL-CL03 試験の別の乳児 1 例がデータカットオフ時点より後に死亡し、剖検の最終報告が得られていないものの、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された（2.7.4.7 項）。LAL-CL02 試験の 1 例は、

TEAE により二重盲検期の治験薬投与を中止したが、非盲検期で投与再開予定である。TEAE により治験を中止した被験者はいなかった。

安全性統合解析対象集団の大部分は、TEAE 発現時の用量が 1 mg/kg であった（77.2%、61/79 例）。TEAE 発現時の用量が 3 mg/kg であった乳児及び成人（10.7%、9/84 例）では、重篤な有害事象、IAR、治験薬と関連のある TEAE、並びに投与終了後 4 時間以内及び 24 時間以内の TEAE（治験薬との因果関係の有無を問わず）の発現率が、TEAE 発現時の用量が 1 mg/kg の被験者及び安全性統合解析対象集団全体に比べて高かった。これは、3 mg/kg 投与の 9 例のうち、6 例（66.7%）が急速進行性の症状を有していた乳児であったことに起因することが考えられる。0.35 mg/kg 投与のみの被験者数は少なく（2/84 例、2.3%）、その他の用量投与と意味のある比較を行うことはできなかった。

安全性統合解析対象集団の半数以上（70.2%、59/84 例）は、26 週間以上本剤を投与され、26 週間以上投与された被験者の TEAE の発現率（72.9%、43/59 例）は安全性統合解析対象集団全体と同程度であった。重篤な有害事象、IAR 及び治験薬と関連のある TEAE の発現率は、本剤の投与期間と関連して一貫して経時的に減少した。ただし、投与開始後 78 週超の蓄積データの解析では、投与開始後 78 週超に分類された被験者数が限られており、その大多数が LAL-CL03 試験の乳児又は LAL-CL04 試験の成人であることから、評価に注意が必要である。

表 2.7.4-7　　試験別、用量別、投与時期別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

Category Subcategory	Study, n (% of N)			Dose at Time of Event, n (% of N)			Time Period[b], n (% of N)								Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
	LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	<4 Weeks (N=84)	≥4 to 12Weeks (N=68)	≥12 to 26Weeks (N=59)	≥26 to 38Weeks (N=35)	≥38 to 52Weeks (N=21)	≥52 to 78Weeks (N=14)	≥78 to 104Weeks (N=10)	≥104 to 130Weeks (N=9)	
Any TEAE	9 (100.0)	49 (74.2)	9 (100.0)	10 (90.9)	61 (77.2)	9 (100.0)	41 (48.8)	43 (63.2)	43 (72.9)	25 (71.4)	17 (81.0)	10 (71.4)	6 (60.0)	6 (66.7)	67 (79.8)
Onset during infusion and ≤4 hours after end of infusion	8 (88.9)	23 (34.8)	7 (77.8)	4 (36.4)	31 (39.2)	7 (77.8)	16 (19.0)	13 (19.1)	12 (20.3)	8 (22.9)	7 (33.3)	6 (42.9)	2 (20.0)	3 (33.3)	38 (45.2)
Onset during infusion and ≤24 hours after end of infusion	9 (100.0)	27 (40.9)	8 (88.9)	8 (72.7)	36 (45.6)	8 (88.9)	25 (29.8)	15 (22.1)	16 (27.1)	10 (28.6)	11 (52.4)	6 (42.9)	6 (60.0)	3 (33.3)	44 (52.4)
Any Related TEAE[c]	5 (55.6)	9 (13.6)	5 (55.6)	2 (18.2)	17 (21.5)	5 (55.6)	8 (9.5)	6 (8.8)	7 (11.9)	6 (17.1)	6 (28.6)	3 (21.4)	1 (10.0)	2 (22.2)	19 (22.6)
Onset during infusion and ≤4 hours after end of infusion	3 (33.3)	5 (7.6)	4 (44.4)	0	12 (15.2)	3 (33.3)	4 (4.8)	5 (7.4)	4 (6.8)	5 (14.3)	4 (19.0)	1 (7.1)	0	1 (11.1)	12 (14.3)
Onset during infusion and ≤24 hours after end of infusion tart	3 (33.3)	7 (10.6)	4 (44.4)	2 (18.2)	14 (17.7)	3 (33.3)	6 (7.1)	5 (7.4)	5 (8.5)	6 (17.1)	5 (23.8)	2 (14.3)	0	1 (11.1)	14 (16.7)
Any Treatment-Emergent SAE	1 (11.1)	3 (4.5)	8 (88.9)	2 (18.2)	9 (11.4)	5 (55.6)	6 (7.1)	5 (7.4)	5 (8.5)	3 (8.6)	1 (4.8)	2 (14.3)	1 (10.0)	0	12 (14.3)
Any Treatment Related SAE[c]	0	1 (1.5)	1 (11.1)	0	1 (1.3)	1 (11.1)	1 (1.2)	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Any IAR[d]	2 (22.2)	4 (6.1)	4 (44.4)	0	10 (12.7)	3 (33.3)	4 (4.8)	5 (7.4)	4 (6.8)	4 (11.4)	5 (23.8)	2 (14.3)	1 (10.0)	0	10 (11.9)
Any TEAE Leading to Death	0	0	3 (33.3)	2 (18.2)	1 (1.3)	0	3 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.6)
Any TEAE Leading to Study Discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-7　　試験別、用量別、投与時期別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

Category Subcategory	Study, n (% of N)			Dose at Time of Event, n (% of N)			Time Period[b], n (% of N)								Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
	LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	<4 Weeks (N=84)	≥4 to 12Weeks (N=68)	≥12 to 26Weeks (N=59)	≥26 to 38Weeks (N=35)	≥38 to 52Weeks (N=21)	≥52 to 78Weeks (N=14)	≥78 to 104Weeks (N=10)	≥104 to 130Weeks (N=9)	
Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0	0	1 (11.1)	1 (9.1)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.1A、Table 1.2.1C、Table 1.2.1D.

IAR=infusion-associated reaction; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, are not included.

a The preferred term has been captured under the actual dose the subject was receiving at the time of the event. Those subjects reporting an AE at multiple doses are only counted once for the Pooled Safety Set.

b Time intervals beyond a 130 weeks of treatment are not captured in the table.

c Based on Investigator's assessment of whether event is at least possibly related to study drug.

d Based on Investigator's assessment of whether event is an infusion-associated reaction

.

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられた有害事象

2.7.4.2.1.1.1 試験別及び全体の比較的よくみられた有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別のよくみられた（発現率 1%以上）TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.3A に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.4A に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA PT 別の最もよくみられた TEAE の試験別及び全体の発現頻度の要約を ISS　Table 1.2.14A に示す。TEAE の被験者ごとの一覧を ISS　Table 1.3.1 に示す。

よくみられた TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.4-8 に示す。安全性統合解析対象集団における TEAE の発現率は、79.8%（67/84 例）であった。SOC 別に頻度が高かった TEAE は、は、胃腸障害（48.8%、41 例）、感染症および寄生虫症（44.0%、37 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（39.3%、33 例）であった。PT 別に安全性統合解析対象集団全体で 10 例以上に発現した TEAE は、下痢（27.4%、23 例）、頭痛（21.4%、18 例）、鼻咽頭炎（16.7%、14 例）、咳嗽、発熱及び嘔吐（各 15.5%、13 例）、鼻炎及び上気道感染（各 13.1%、11 例）、腹痛及び悪心（各 11.9%、10 例）、上腹部痛及び口腔咽頭痛（各 10.7%、9 例）であった。

安全性統合解析対象集団における TEAE の発現率の解析は、各試験で用量、投与方法及び／又は被験者集団が異なることにより、TEAE の発現率が影響を受ける可能性があるため注意が必要である。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）により、本剤投与との関連を示すより強い見解が得られた（LAL-CL02 試験 CSR　11 項）。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人で認められた TEAE のうち、最も発現率が高かったのは疼痛に関連する TEAE（発現率が 30%以上）であり、その PT 別の内訳は腹痛（55.6%、5/9 例）、筋骨格痛（44.4%、4/9 例）、上腹部痛、耳痛、背部痛、筋肉痛及び頭痛（33.3%、各 3/9 例）であった。LAL-CL04 試験における TEAE の発現例数は、週 1 回投与の 4 週間と隔週 1 回投与に切り替えた最初の 4 週間で差はなかった（LAL-CL04 試験 CSR　11.2.1 項）。LAL-CL03 試験の乳児では、下痢及び嘔吐（66.7%、各 6/9 例）、発熱及び鼻炎（55.6%、各 5/9 例）、貧血（44.4%、4/9 例）の TEAE の発現率が高かった。LAL-CL02 試験の成人及び小児では、他の試験と同様の TEAE が報告されたが、頭痛（22.7%、15/66 例）を除き発現率は低かった（15%以下）。二重盲検期に SBC-102 群であった 36 例において、非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE は頭痛（28%、10 例）、発熱（19%、7 例）、下痢、口腔咽頭炎及び上気道感染（各 17%、6 例）、鼻出血及び鼻咽頭炎（各 11%、4 例）であった。これらの頻度が高かった TEAE のうち、

その発現率がプラセボ群に比べ SBC-102 群で 5%以上高かった事象は、頭痛［SBC-102 群 : 28%（10/36 例）、プラセボ群 : 20%（6/30 例）］及び口腔咽頭痛［SBC-102 群 : 17%（6/36 例）、プラセボ群 : 3%（1/30 例）］であった。

表 2.7.4-8　　よくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Study, n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	
At Least 1 TEAE	全 TEAE	9 (100.0)	49 (74.2)	9 (100.0)	67 (79.8)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (3.0)	5 (55.6)	7 (8.3)
Anaemia	貧血	0	0	4 (44.4)	4 (4.8)
Cardiac Disorders	心臓障害	3 (33.3)	1 (1.5)	5 (55.6)	9 (10.7)
Bradycardia	徐脈	1 (11.1)	1 (1.5)	2 (22.2)	4 (4.8)
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	3 (33.3)	0	1 (11.1)	4 (4.8)
Ear pain	耳痛	3 (33.3)	0	1 (11.1)	4 (4.8)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	7 (77.8)	26 (39.4)	8 (88.9)	41 (48.8)
Diarrhoea	下痢	5 (55.6)	12 (18.2)	6 (66.7)	23 (27.4)
Vomiting	嘔吐	2 (22.2)	5 (7.6)	6 (66.7)	13 (15.5)
Abdominal pain	腹痛	5 (55.6)	5 (7.6)	0	10 (11.9)
Nausea	悪心	4 (44.4)	5 (7.6)	1 (11.1)	10 (11.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (33.3)	6 (9.1)	0	9 (10.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	2 (3.0)	1 (11.1)	4 (4.8)
Constipation	便秘	0	4 (6.1)	0	4 (4.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (66.7)	17 (25.8)	5 (55.6)	28 (33.3)
Pyrexia	発熱	1 (11.1)	7 (10.6)	5 (55.6)	13 (15.5)
Fatigue	疲労	2 (22.2)	3 (4.5)	0	5 (6.0)
Chest pain	胸痛	2 (22.2)	2 (3.0)	0	4 (4.8)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	7 (77.8)	25 (37.9)	5 (55.6)	37 (44.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (55.6)	6 (9.1)	3 (33.3)	14 (16.7)
Rhinitis	鼻炎	1 (11.1)	5 (7.6)	5 (55.6)	11 (13.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (11.1)	8 (12.1)	2 (22.2)	11 (13.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (11.1)	2 (3.0)	1 (11.1)	4 (4.8)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (33.3)	11 (16.7)	4 (44.4)	18 (21.4)
Laceration	裂傷	1 (11.1)	3 (4.5)	0	4 (4.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (66.7)	6 (9.1)	0	12 (14.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (44.4)	1 (1.5)	0	5 (6.0)

表 2.7.4-8　　よくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Study, n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	
Nervous System Disorders	神経系障害	6 (66.7)	19 (28.8)	1 (11.1)	26 (31.0)
Headache	頭痛	3 (33.3)	15 (22.7)	0	18 (21.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (55.6)	24 (36.4)	4 (44.4)	33 (39.3)
Cough	咳嗽	1 (11.1)	9 (13.6)	3 (33.3)	13 (15.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (22.2)	7 (10.6)	0	9 (10.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (22.2)	3 (4.5)	1 (11.1)	6 (7.1)
Epistaxis	鼻出血	0	5 (7.6)	0	5 (6.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (44.4)	10 (15.2)	6 (66.7)	20 (23.8)
Eczema	湿疹	1 (11.1)	2 (3.0)	2 (22.2)	5 (6.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (1.5)	3 (33.3)	4 (4.8)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.2A.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preffered term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: The TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term were counted only once for that system organ class/preferred term.
Note: A MedDRA system organ class was included only if a preferred term within the system organ class was experienced by ≥4 subjects in the Pooled Safety Set.
Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.
Note: Common TEAEs were defined as TEAEs occurring in ≥1% of subjects treated with sebelipase alfa. This includes all events given the number of subjects treated with sebelipase alfa.

2.7.4.2.1.1.2　　発現時の用量別のよくみられた有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別のよくみられた（発現率 1%以上）TEAE の発現頻度の発現時の用量別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.3C に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の発現時の用量別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.4C に示す。これらの表では、各事象を発現時投与で分類していることから、同一被験者が複数の発現時の用量カテゴリでカウントされた場合もある。

3 mg/kg 投与（LAL-CL03 試験の乳児及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人）で、安全性統合解析対象集団全体及びその他の投与方法の被験者に比べて頻度が高かった TEAE は、SOC 別では、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」（各 88.9%、8/9 例）、「臨床検査」及び「皮膚お

よび皮下組織障害」（各 77.8%、7/9 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（66.7%、6/9 例）であり、PT 別では、嘔吐（66.7%、6/9 例）、咳嗽、下痢、発熱及び鼻炎（各 44.4%、4/9 例）であった。下痢の発現率は LAL-CL03 試験の乳児と LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人で同程度であったが、その他の TEAE の発現率は成人に比べて乳児で高かった。非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の発現率の投与方法の分布は、よくみられた TEAE の 3 mg/kg 投与の発現率と類似していた（3 mg/kg 投与で、非常によくみられた TEAE の発現率が最も高かった）。

表 2.7.4-9　発現時の用量別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Dose at Time of Event[a], n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	
At Least 1 TEAE	全 TEAE	9 (81.8)	61 (77.2)	9 (100.0)	67 (79.8)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	3 (3.8)	3 (33.3)	7 (8.3)
Anaemia	貧血	1 (9.1)	0	3 (33.3)	4 (4.8)
Cardiac Disorders	心臓障害	2 (18.2)	4 (5.1)	4 (44.4)	9 (10.7)
Bradycardia	徐脈	2 (18.2)	2 (2.5)	0	4 (4.8)
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0	2 (2.5)	2 (22.2)	4 (4.8)
Ear Pain	耳痛	0	2 (2.5)	2 (22.2)	4 (4.8)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	6 (54.5)	36 (45.6)	8 (88.9)	41 (48.8)
Diarrhoea	下痢	2 (18.2)	19 (24.1)	4 (44.4)	23 (27.4)
Vomiting	嘔吐	2 (18.2)	10 (12.7)	6 (66.7)	13 (15.5)
Abdominal Pain	腹痛	1 (9.1)	9 (11.4)	1 (11.1)	10 (11.9)
Nausea	悪心	2 (18.2)	7 (8.9)	2 (22.2)	10 (11.9)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	0	7 (8.9)	2 (22.2)	9 (10.7)
Abdominal Distension	腹部膨満	0	3 (3.8)	2 (22.2)	4 (4.8)
Constipation	便秘	0	4 (5.1)	0	4 (4.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	25 (31.6)	5 (55.6)	28 (33.3)
Pyrexia	発熱	0	11 (13.9)	4 (44.4)	13 (15.5)
Fatigue	疲労	0	4 (5.1)	1 (11.1)	5 (6.0)
Chest Pain	胸痛	0	3 (3.8)	1 (11.1)	4 (4.8)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	1 (9.1)	33 (41.8)	8 (88.9)	37 (44.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (9.1)	13 (16.5)	2 (22.2)	14 (16.7)
Rhinitis	鼻炎	0	7 (8.9)	4 (44.4)	11 (13.1)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	0	9 (11.4)	2 (22.2)	11 (13.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	4 (5.1)	1 (11.1)	4 (4.8)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (18.2)	13 (16.5)	4 (44.4)	18 (21.4)
Laceration	裂傷	0	4 (5.1)	0	4 (4.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	11 (13.9)	1 (11.1)	12 (14.3)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	0	4 (5.1)	1 (11.1)	5 (6.0)

表 2.7.4-9　発現時の用量別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Dose at Time of Event[a], n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	
Nervous System Disorders	神経系障害	0	23 (29.1)	3 (33.3)	26 (31.0)
Headache	頭痛	0	16 (20.3)	2 (22.2)	18 (21.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	28 (35.4)	6 (66.7)	33 (39.3)
Cough	咳嗽	0	11 (13.9)	4 (44.4)	13 (15.5)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	0	8 (10.1)	1 (11.1)	9 (10.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	4 (5.1)	2 (22.2)	6 (7.1)
Epistaxis	鼻出血	0	5 (6.3)	0	5 (6.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	15 (19.0)	7 (77.8)	20 (23.8)
Eczema	湿疹	0	3 (3.8)	2 (22.2)	5 (6.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (2.5)	2 (22.2)	4 (4.8)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.3C.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preffered term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects may appear in more than one dose group as events were attributed to the treatment a subject was receiving at the onset of the event.
Note: The TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term were counted only once for that system organ class/preferred term.
Note: A MedDRA system organ class was included only if a preferred term within the system organ class was experienced by ≥4 subjects in the Pooled Safety Set.
Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.
Note: The few events that occurred on 5 mg/kg dose were not included in tables, but were presented in the listings (ISS［5.3.5.3.1］Table 1.3.1).
Note: Common TEAEs were defined as TEAEs occurring in ≥1% of subjects treated with sebelipase alfa. This included all events given the number of subjects treated with sebelipase alfa.
a The preferred term has been captured under the actual dose the subject was receiving at the time of the event. Those subjects reporting a TEAE at multiple doses were only counted once for the Pooled Safety Set.

2.7.4.2.1.1.3　投与時期別のよくみられた有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別のよくみられた（発現率 1%以上）TEAE の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.3D に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.4D に示す。

全体として、投与時期別の TEAE の発現率は、130 週未満までの投与期間で比較的一定であり、4 週未満では 48.8%（41/84 例）、38 週以上 52 週未満では 81.0%（17/21 例）であった（表 2.7.4-10）。

78 週以上にわたり投与された被験者は 10 例のみ（LAL-CL03 試験の乳児及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人、ISS　Table 1.2.3D）であったため、以降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。

表 2.7.4-10　　投与時期別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Time Period, n (% of N)										Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		<4 Weeks (N=84)	≥4 to <12 Weeks (N=68)	≥12 to <26 Weeks (N=59)	≥26 to <38 Weeks (N=35)	≥38 to <52 Weeks (N=21)	≥52 to <78 Weeks (N=14)	≥78 to <104 Weeks (N=10)	≥104 to <130 Weeks (N=9)	≥130 to <156 Weeks (N=2)	≥156 to <182 Weeks (N=1)	
At Least One TEAE	全 TEAE	41 (48.8)	43 (63.2)	43 (72.9)	25 (71.4)	17 (81.0)	10 (71.4)	6 (60.0)	6 (66.7)	2 (100.0)	1 (100.0)	67 (79.8)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	3 (4.4)	2 (3.4)	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)	0	0	0	7 (8.3)
Anaemia	貧血	1 (1.2)	1 (1.5)	2 (3.4)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	4 (4.8)
Cardiac Disorders	心臓障害	4 (4.8)	3 (4.4)	2 (3.4)	0	2 (9.5)	1 (7.1)	0	1 (11.1)	0	0	9 (10.7)
Bradycardia	徐脈	3 (3.6)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0	0	0	4 (4.8)
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	4 (4.8)
Ear pain	耳痛	0	0	0	1 (2.9)	1 (4.8)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	4 (4.8)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	23 (27.4)	15 (22.1)	16 (27.1)	8 (22.9)	5 (23.8)	6 (42.9)	6 (60.0)	3 (33.3)	1 (50.0)	1 (100.0)	41 (48.8)
Diarrhoea	下痢	8 (9.5)	6 (8.8)	5 (8.5)	2 (5.7)	3 (14.3)	3 (21.4)	3 (30.0)	3 (33.3)	0	1 (100.0)	23 (27.4)
Vomiting	嘔吐	6 (7.1)	5 (7.4)	2 (3.4)	2 (5.7)	3 (14.3)	1 (7.1)	3 (30.0)	0	1 (50.0)	1 (100.0)	13 (15.5)

表 2.7.4-10　投与時期別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Time Period, n (% of N)										Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		<4 Weeks (N=84)	≥4 to <12 Weeks (N=68)	≥12 to <26 Weeks (N=59)	≥26 to <38 Weeks (N=35)	≥38 to <52 Weeks (N=21)	≥52 to <78 Weeks (N=14)	≥78 to <104 Weeks (N=10)	≥104 to <130 Weeks (N=9)	≥130 to <156 Weeks (N=2)	≥156 to <182 Weeks (N=1)	
Abdominal pain	腹痛	3 (3.6)	3 (4.4)	3 (5.1)	0	1 (4.8)	1 (7.1)	3 (30.0)	1 (11.1)	0	0	10 (11.9)
Nausea	悪心	6 (7.1)	0	1 (1.7)	1 (2.9)	1 (4.8)	2 (14.3)	2 (20.0)	0	0	0	10 (11.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)	0	3 (5.1)	3 (8.6)	1 (4.8)	1 (7.1)	2 (20.0)	0	0	0	9 (10.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.2)	2 (2.9)	2 (3.4)	1 (2.9)	0	1 (7.1)	0	0	0	0	4 (4.8)
Constipation	便秘	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	4 (4.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (11.9)	10 (14.7)	8 (13.6)	4 (11.4)	5 (23.8)	4 (28.6)	2 (20.0)	2 (22.2)	1 (50.0)	0	28 (33.3)
Pyrexia	発熱	3 (3.6)	9 (13.2)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (9.5)	3 (21.4)	2 (20.0)	0	1 (50.0)	0	13 (15.5)
Fatigue	疲労	0	1 (1.5)	1 (1.7)	2 (5.7)	0	0	0	1 (11.1)	0	0	5 (6.0)
Chest pain	胸痛	0	1 (1.5)	1 (1.7)	1 (2.9)	0	0	0	1 (11.1)	0	0	4 (4.8)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	7 (8.3)	18 (26.5)	19 (32.2)	9 (25.7)	9 (42.9)	5 (35.7)	5 (50.0)	3 (33.3)	1 (50.0)	0	37 (44.0)

表 2.7.4-10　投与時期別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Time Period, n (% of N)										Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		<4 Weeks (N=84)	≥4 to <12 Weeks (N=68)	≥12 to <26 Weeks (N=59)	≥26 to <38 Weeks (N=35)	≥38 to <52 Weeks (N=21)	≥52 to <78 Weeks (N=14)	≥78 to <104 Weeks (N=10)	≥104 to <130 Weeks (N=9)	≥130 to <156 Weeks (N=2)	≥156 to <182 Weeks (N=1)	
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (1.2)	6 (8.8)	3 (5.1)	3 (8.6)	2 (9.5)	1 (7.1)	2 (20.0)	0	1 (50.0)	0	14 (16.7)
Rhinitis	鼻炎	0	3 (4.4)	4 (6.8)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	11 (13.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (4.8)	3 (4.4)	6 (10.2)	0	0	0	0	0	0	0	11 (13.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (2.9)	0	0	1 (4.8)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (50.0)	0	4 (4.8)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (6.0)	4 (5.9)	5 (8.5)	2 (5.7)	2 (9.5)	2 (14.3)	2 (20.0)	0	2 (100.0)	0	18 (21.4)
Laceration	裂傷	0	0	1 (1.7)	2 (5.7)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	4 (4.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4)	2 (2.9)	7 (11.9)	2 (5.7)	2 (9.5)	3 (21.4)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	0	12 (14.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.2)	0	3 (5.1)	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	5 (6.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	7 (8.3)	10 (14.7)	10 (16.9)	6 (17.1)	2 (9.5)	1 (7.1)	0	2 (22.2)	0	0	26 (31.0)
Headache	頭痛	6 (7.1)	8 (11.8)	6 (10.2)	4 (11.4)	0	0	0	0	0	0	18 (21.4)

表 2.7.4-10　投与時期別及び全体のよくみられた TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Time Period, n (% of N)										Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		<4 Weeks (N=84)	≥4 to <12 Weeks (N=68)	≥12 to <26 Weeks (N=59)	≥26 to <38 Weeks (N=35)	≥38 to <52 Weeks (N=21)	≥52 to <78 Weeks (N=14)	≥78 to <104 Weeks (N=10)	≥104 to <130 Weeks (N=9)	≥130 to <156 Weeks (N=2)	≥156 to <182 Weeks (N=1)	
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.1)	13 (19.1)	14 (23.7)	5 (14.3)	4 (19.0)	3 (21.4)	2 (20.0)	2 (22.2)	0	0	33 (39.3)
Cough	咳嗽	1 (1.2)	4 (5.9)	3 (5.1)	3 (8.6)	1 (4.8)	2 (14.3)	2 (20.0)	1 (11.1)	0	0	13 (15.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.4)	3 (4.4)	5 (8.5)	1 (2.9)	1 (4.8)	0	0	0	0	0	9 (10.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	3 (4.4)	2 (3.4)	0	1 (4.8)	0	0	1 (11.1)	0	0	6 (7.1)
Epistaxis	鼻出血	2 (2.4)	1 (1.5)	2 (3.4)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	5 (6.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (10.7)	3 (4.4)	7 (11.9)	3 (8.6)	3 (14.3)	4 (28.6)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	0	20 (23.8)
Eczema	湿疹	0	2 (2.9)	1 (1.7)	1 (2.9)	0	0	0	1 (11.1)	0	0	5 (6.0)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (1.7)	0	1 (4.8)	2 (14.3)	0	0	0	0	4 (4.8)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.3D.

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preffered term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Subjects may appear in more than one dose group as events were attributed to the treatment a subject was receiving at the onset of the event.

Note: The TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term were counted only once for that system organ class/preferred term.

Note: A MedDRA system organ class was included only if a preferred term within the system organ class was experienced by ≥4 subjects in the Pooled Safety Set.

Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.

Note: Common TEAEs were defined as TEAEs occurring in ≥1% of subjects treated with sebelipase alfa. This included all events given the number of subjects treated with sebelipase alfa.

2.7.4.2.1.1.4 発現時期別のよくみられた有害事象

投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した有害事象

安全性統合解析対象集団において投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した TEAE のうち、よくみられた（安全性統合解析対象集団全体のうち 4 例以上で発現）TEAE の試験別、発現時期別、全体の発現例数及び発現率を表 2.7.4-11 に示す。

安全性統合解析対象集団における投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した TEAE の発現率は 41.7%（35/84 例）であった。SOC 別に頻度が高かった TEAE は、「胃腸障害」（14.3%、12 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（11.9%、10 例）、「皮膚および皮下組織障害」（9.5%、8 例）、PT 別に頻度が高かった TEAE は発熱（6.0%、5 例）、頭痛、悪心、嘔吐及び咳嗽（各 4.8%、4 例）であった。

投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した TEAE のうち、発現率が 30%以上のものは、LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人では腹痛（33.3%、3/9 例）であり、LAL-CL03 試験の乳児では貧血、嘔吐及び発熱（33.3%、3/9 例）であった。LAL-CL02 試験の二重盲検期では、投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した TEAE の発現率は、SBC-102 群で 44.4%（15/36 例）、プラセボ群で 30.0%（9/30 例）であり（ISS 補遺　Table 1.1）、PT 別の TEAE の発現率は、各投与群で同程度であった。

0.35 mg/kg 投与（11 例）及び 3 mg/kg 投与（9 例）の被験者数は、1 mg/kg 投与の被験者数（79 例）に比べて少なかったため、これらの投与間で TEAE に関して意味のある比較はできなかった。

投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した TEAE の投与時期別の種類及び発現率は、2.7.4.2.1.1 項で示した TEAE 全体のものと同様の傾向を示した。

表 2.7.4-11　投与期間中及び投与終了後 4 時間以内によくみられた TEAE の投与時期別及び全体の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Study, n (% of N)			Dose at Time of Event[a], n (% of N)			Time Period[b], n (% of N)							Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	<4 Weeks (N=84)	≥4 to <12 Weeks (N=68)	≥12 to <26 Weeks (N=59)	≥26 to <38 Weeks (N=35)	≥38 to <52 Weeks (N=21)	≥52 to <78 Weeks (N=14)	≥78 to <104 Weeks (N=10)	
At Least 1 TEAE During and ≤4 Hours After End of Infusion	投与期間中又は投与終了後 4 時間以内の TEAE	6 (66.7)	22 (33.3)	7 (77.8)	4 (36.4)	31 (39.2)	7 (77.8)	16 (19.0)	13 (19.1)	12 (20.3)	8 (22.9)	7 (33.3)	6 (42.9)	2 (20.0)	35 (41.7)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	4 (44.4)	3 (4.5)	5 (55.6)	1 (9.1)	9 (11.4)	6 (66.7)	4 (4.8)	4 (5.9)	2 (3.4)	4 (11.4)	2 (9.5)	1 (7.1)	1 (10.0)	12 (14.3)
Nausea	悪心	1 (11.1)	2 (3.0)	1 (11.1)	0	3 (3.8)	1 (11.1)	2 (2.4)	0	0	0	1 (4.8)	1 (7.1)	0	4 (4.8)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.5)	3 (33.3)	0	4 (5.1)	2 (22.2)	1 (1.2)	2 (2.9)	1 (1.7)	1 (2.9)	0	0	1 (10.0)	4 (4.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)	5 (7.6)	3 (33.3)	1 (9.1)	9 (11.4)	3 (33.3)	2 (2.4)	4 (5.9)	2 (3.4)	2 (5.7)	4 (19.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	10 (11.9)
Pyrexia	発熱	0	2 (3.0)	3 (33.3)	0	4 (5.1)	2 (22.2)	1 (1.2)	3 (4.4)	1 (1.7)	1 (2.9)	2 (9.5)	1 (7.1)	0	5 (6.0)
Nervous System Disorders	神経系障害	2 (22.2)	4 (6.1)	1 (11.1)	0	5 (6.3)	2 (22.2)	2 (2.4)	3 (4.4)	1 (1.7)	0	1 (4.8)	1 (7.1)	0	7 (8.3)
Headache	頭痛	0	4 (6.1)	0	0	4 (5.1)	0	2 (2.4)	2 (2.9)	1 (1.7)	0	0	0	0	4 (4.8)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	5 (7.6)	2 (22.2)	0	6 (7.6)	2 (22.2)	0	2 (2.9)	2 (3.4)	3 (8.6)	2 (9.5)	2 (14.3)	0	8 (9.5)

表 2.7.4-11　投与期間中及び投与終了後 4 時間以内によくみられた TEAE の投与時期別及び全体の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Study, n (% of N)			Dose at Time of Event[a], n (% of N)			Time Period[b], n (% of N)							Pooled Safety Set (N=84) n (% of N)
		LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	<4 Weeks (N=84)	≥4 to <12 Weeks (N=68)	≥12 to <26 Weeks (N=59)	≥26 to <38 Weeks (N=35)	≥38 to <52 Weeks (N=21)	≥52 to <78 Weeks (N=14)	≥78 to <104 Weeks (N=10)	
Cough	咳嗽	0	2 (3.0)	2 (22.2)	0	2 (2.5)	2 (22.2)	0	1 (1.5)	0	2 (5.7)	0	2 (14.3)	0	4 (4.8)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.8A、Table 1.2.8C、Table 1.2.8D.

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preffered term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a The preferred term was captured under the actual dose the subject was receiving at the time of the event. Those subjects reporting a TEAE at multiple doses were only counted once for the Pooled Safety Set.

b Time intervals in which only one subject was included (e.g., N=1) were not captured in the table.

Note: Subjects may appear in more than one dose group as events were attributed to the treatment a subject was receiving at the onset of the event.

Note: The TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term were counted only once for that system organ class/preferred term.

Note: A MedDRA system organ class was included only if a preferred term within the system organ class was experienced by ≥4 subjects in the Pooled Safety Set.

投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象

安全性統合解析対象集団において投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した TEAE のうち、よくみられた（発現率 1%以上）TEAE の試験別、発現時の用量別、発現時期別及び全体の要約をそれぞれ ISS の Table 1.2.9A、Table 1.2.9C 及び Table 1.2.9D に示す。

安全性統合解析対象集団における投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した TEAE の発現率は 51.2%（43/84 例）であった。SOC 別に最も頻度が高かった TEAE は、胃腸障害（25.0%、21 例）であり、PT 別に最も頻度が高かった TEAE は下痢、悪心及び嘔吐（各 7.1%、6 例）、腹痛（6.0%、5 例）であった。

LAL-CL02 試験の二重盲検期では、投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した TEAE のうち頻度が高かった TEAE は、頭痛［SBC-102 群：13.9%（5/36 例）、プラセボ群：3.3%（1/30 例）］及び発熱［SBC-102 群：8.3%（3/36 例）、プラセボ群：6.7%（2/30 例）］であった（ISS 補遺　Table 1.2）。

2.7.4.2.1.2　治験薬との因果関係別の有害事象

治験責任医師の判断で、治験薬との因果関係が「多分関連あり（possibly related）」又は「関連あり（related）」と判断された TEAE を治験薬と関連のある TEAE とし、「多分関連なし（unlikely related）」又は「関連なし（not related）」と判断された TEAE は含めなかった。

2.7.4.2.1.2.1　試験別及び全体の治験薬と関連のあるTEAE

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の治験薬と関連のある TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.5A に示す。

安全性統合解析対象集団における治験薬と関連のある TEAE の発現率は、22.6%（19/84 例）であり、治験薬との因果関係を問わないすべての TEAE の発現率（79.8%、67/84 例）に比べて低かった（表 2.7.4-12）。SOC 別によくみられた（発現率 10%以上）治験薬と関連のある TEAE は、「胃腸障害」（13.1%、11 例）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（10.7%、9 例）であった。PT 別に安全性統合解析対象集団全体で 3 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、腹痛、悪心、嘔吐、発熱及び蕁麻疹（各 3.6%、3 例）であった。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人では、腹痛（33.3%、3/9 例）及び悪心（22.2%、2/9 例）を含む胃腸系の事象の発現率が高かった。LAL-CL03 試験の乳児では、嘔吐、発熱（各 33.3%、3/9 例）の発現率が高かった。LAL-CL02 試験の小児及び成人では、その他の試験と同様の治験薬と関連のある TEAE が報告されたが、発現例数が少なかった（発現例数が 2 例以下）。

表 2.7.4-12　よくみられた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Study, n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)	
		LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	Related TEAE	All TEAE
At Least 1 Related TEAE	治験薬と関連のある TEAE	5 (55.6)	9 (13.6)	5 (55.6)	19 (22.6)	67 (79.8)
Cardiac Disorders	心臓障害	0	0	2 (22.2)	2 (2.4)	9 (10.7)
Tachycardia	頻脈	0	0	2 (22.2)	2 (2.4)	3 (3.6)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	4 (44.4)	2 (3.0)	5 (55.6)	11 (13.1)	41 (48.8)
Abdominal pain	腹痛	3 (33.3)	0	0	3 (3.6)	10 (11.9)
Nausea	悪心	2 (22.2)	1 (1.5)	0	3 (3.6)	10 (11.9)
Vomiting	嘔吐	0	0	3 (33.3)	3 (3.6)	13 (15.5)
Diarrhoea	下痢	1 (11.1)	0	1 (11.1)	2 (2.4)	23 (27.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (11.1)	0	1 (11.1)	2 (2.4)	3 (3.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)	4 (6.1)	3 (33.3)	9 (10.7)	28 (33.3)
Pyrexia	発熱	0	0	3 (33.3)	3 (3.6)	13 (15.5)
Chills	悪寒	1 (11.1)	0	1 (11.1)	2 (2.4)	2 (2.4)
Fatigue	疲労	1 (11.1)	1 (1.5)	0	2 (2.4)	5 (6.0)
Investigations	臨床検査	0	1 (1.5)	2 (22.2)	3 (3.6)	17 (20.2)
Body temperature increased	体温上昇	0	1 (1.5)	1 (11.1)	2 (2.4)	3 (3.6)
Nervous System Disorders	神経系障害	3 (33.3)	1 (1.5)	1 (11.1)	5 (6.0)	26 (31.0)
Dizziness	浮動性めまい	1 (11.1)	1 (1.5)	0	2 (2.4)	3 (3.6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	1 (1.5)	1 (11.1)	3 (3.6)	33 (39.3)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (11.1)	1 (1.5)	0	2 (2.4)	2 (2.4)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (4.5)	2 (22.2)	5 (6.0)	20 (23.8)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (1.5)	2 (22.2)	3 (3.6)	4 (4.8)
Vascular Disorders	血管障害	1 (11.1)	0	2 (22.2)	3 (3.6)	7 (8.3)
Pallor	蒼白	0	0	2 (22.2)	2 (2.4)	2 (2.4)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.2A、Table 1.2.5A.

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preffered term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Subjects may appear in more than one dose group as events were attributed to the treatment a subject was receiving at the onset of the event.

Note: The TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term were counted only once for that system organ class/preferred term.

Note: A MedDRA system organ class was included only if a preferred term within the system organ class was experienced by ≥2 subjects in the Pooled Safety Set.

Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.

2.7.4.2.1.2.2 発現時の用量別の治験薬と関連のある有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の治験薬と関連のある TEAE の発現頻度の発現時の用量別及び全体の要約を ISS Table 1.2.5C に示す。これらの表では、各事象を発現時投与で分類していることから、同一被験者が複数の発現時の用量カテゴリでカウントされた場合もある。

治験薬と関連のある TEAE の発現率（LAL-CL03 試験の乳児及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人を対象とした）は、0.35 mg/kg 投与で 18.2%（2/11 例）、1 mg/kg 投与で 21.5%（17/79 例）、3 mg/kg 投与で 62.5%（5/9 例）であり、3 mg/kg 投与では、0.35 mg/kg 投与及び 1 mg/kg 投与に比べて高かった。ただし、被験者数が少数であること及び 3 mg/kg 投与の被験者は乳児が多いことから、投与間の比較は困難である（表 2.7.4-13）。SOC「胃腸障害」の TEAE の発現率は、3 mg/kg 投与では、他の用量投与の被験者及び安全性統合解析対象集団全体に比べて高かった（88.9%、8/9 例）。すべての用量投与で、頻度が高かった「胃腸障害」の PT は、腹痛、悪心、嘔吐及び下痢であった。

表 2.7.4-13　　発現時の用量別及び全体のよくみられた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Dose at Time of the Event[a], n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	
At Least 1 Related TEAE	治験薬と関連のある TEAE	2 (18.2)	17 (21.5)	5 (55.6)	19 (22.6)
Cardiac Disorders	心臓障害	0	1 (1.3)	2 (22.2)	2 (2.4)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.3)	2 (22.2)	2 (2.4)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	2 (18.2)	8 (10.1)	3 (33.3)	11 (13.1)
Abdominal pain	腹痛	1 (9.1)	3 (3.8)	0	3 (3.6)
Nausea	悪心	1 (9.1)	2 (2.5)	0	3 (3.6)
Vomiting	嘔吐	1 (9.1)	2 (2.5)	1 (11.1)	3 (3.6)
Diarrhoea	下痢	1 (9.1)	2 (2.5)	0	2 (2.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	1 (1.3)	0	2 (2.4)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (10.1)	2 (22.2)	9 (10.7)
Pyrexia	発熱	0	2 (2.5)	1 (11.1)	3 (3.6)
Chills	悪寒	0	1 (1.3)	1 (11.1)	2 (2.4)
Fatigue	疲労	0	2 (2.5)	0	2 (2.4)
Investigations	臨床検査	0	1 (1.3)	2 (22.2)	3 (3.6)
Body temperature increased	体温上昇	0	1 (1.3)	1 (11.1)	2 (2.4)
Nervous System Disorders	神経系障害	0	4 (5.1)	1 (11.1)	5 (6.0)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (2.5)	0	2 (2.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (2.5)	1 (11.1)	3 (3.6)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	0	2 (2.5)	0	2 (2.4)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	0	4 (5.1)	1 (11.1)	5 (6.0)
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (2.5)	1 (11.1)	3 (3.6)

表 2.7.4-13　発現時の用量別及び全体のよくみられた治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Dose at Time of the Event[a], n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		0.35 mg/kg (N=11)	1 mg/kg (N=79)	3 mg/kg (N=9)	
Vascular Disorders	血管障害	0	1 (1.3)	2 (22.2)	3 (3.6)
Pallor	蒼白	0	0	2 (22.2)	2 (2.4)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.5C.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term was counted only once for that system organ class/preferred term.
Note: A MedDRA system organ class was included only if a preferred term within the system organ class was experienced by ≥4 subjects in the Pooled Safety Set.
Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.
Note: The few events that occurred on 5 mg/kg dose were not included in tables, but provided in the listings.
a　Subjects may appear in multiple columns and therefore columns may not sum to the total. Events are attributed to the treatment a subject was on at onset of the event. N equals total number of subjects who ever received the treatment listed including qw and qow dosing schedules.

2.7.4.2.1.2.3　投与時期別の治験薬と関連のある有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある TEAE の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.5D に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現率は、本剤の投与期間の長さと関連して経時的に一貫して減少した。経時的に発現率が減少した TEAE は、SOC 別では、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」であり、PT 別では、下痢、嘔吐及び腹痛であった。SOC「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」では、投与期間が 26 週以上であった被験者で発現率が増加したが、以降のこれらの発現率は経時的に一貫して減少した。これは、投与期間が 26 週以上であった被験者の多くは、急速進行性の症状を有し、TEAE の発現率が高い LAL-CL03 試験の乳児であったことによると考えられた。

2.7.4.2.1.2.4　発現時期別の治験薬と関連のある有害事象

投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した治験薬と関連のある有害事象

安全性統合解析対象集団における投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE の試験別、発現時の用量別、発現時期別及び全体の要約をそれぞれ ISS の Table 1.2.10A、Table 1.2.10C 及び Table 1.2.10D に示す。

安全性統合解析対象集団における投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE は、14.3%（12/84 例）であった。投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE のうち、SOC 別に頻度が高かった TEAE は「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 7.1%、6/84 例）であり、PT 別に 2 例以上に発現した TEAE は発熱（3.6%、3/84 例）のみであった。

全試験をとおして、投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE は、MedDRA 標準検索式（SMQ）で「過敏症」に該当する TEAE と一致していた（2.7.4.2.1.7.2 項）。投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE のうち頻度が高かったものは、LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人では腹痛（22.2%、2/9 例）、下痢及び悪寒（各 11.1%、1/9 例）、LAL-CL03 試験の乳児では発熱（33.3%、3/9 例）、頻脈、嘔吐及び蒼白（各 22.2%、2/9 例）、下痢、悪寒及び蕁麻疹（各 11.1%、1/9 例）であった。LAL-CL02 試験の小児と成人でもこれらと同様の TEAE がみられたが、発現率は低かった（発現率が 5%以下）。これは、LAL-CL02 試験の被験者数（66 例）が他の試験の被験者数（各 9 例）に比べて多かったためと考えられる。

0.35 mg/kg 投与（11 例）及び 3 mg/kg 投与（9 例）の被験者数は、1 mg/kg 投与の被験者数（79 例）に比べて少なかったため、投与間で治験薬と関連のある TEAE に関する意味のある比較はできなかった。

概して、投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現率は経時的な増加はみられなかった。

投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した治験薬と関連のある有害事象

安全性統合解析対象集団における投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE の試験別、発現時の用量別、発現時期別及び全体の要約をそれぞれ ISS の Table 1.2.11A、Table 1.2.11C 及び Table 1.2.11D に示す。

投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現率は、経時的な増加がみられなかった。

2.7.4.2.1.3　　重症度別の有害事象

LAL-CL01 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL04 試験では、有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づき、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、高度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）又は死亡（Grade 5）と判定された。LAL-CL02 試験

では、TEAE の重症度は治験責任医師の判断に基づき、軽度、中等度又は高度と判定された。統合解析では、CTCAE の Grade 3、4 及び 5 に該当するものはすべて高度として分類した。転帰が死亡であった TEAE の更なる要約は 2.7.4.2.1.4 項に示す。

2.7.4.2.1.3.1　　試験別及び全体の重症度別のTEAE

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別並びに最高重症度別の TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.12A に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別並びに最高重症度別の治験薬と関連のある TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.13A に示す。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、67 例（79.8%）で 1 件以上の TEAE が発現した。このうち、報告された TEAE の重症度の多くは軽度（35/84 例、41.7%）又は中等度（18/84 例、21.4%）であった。安全性統合解析対象集団で 1 件以上の治験薬と関連のある TEAE が発現したのは 84 例のうち 19 例（22.6%）であり、報告された TEAE の重症度の多くは軽度（8/84 例、9.5%）又は中等度（7/84 例、21.4%）であった。重症度が高度の TEAE が発現したのは 14 例（16.7%）であり、重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE が発現したのは 4 例（4.8%）であった。

重症度が高度の TEAE のうち、SOC 別に頻度が高かった TEAE は「胃腸障害」（6.0%、5 例）及び「感染症および寄生虫症」（4.8%、4 例）であった。PT 別に 4 例以上で発現した重症度が高度の TEAE は下痢であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重症度が高度の TEAE はいずれも 1 例（1.2%）のみでの発現であった（ISS　Table 1.2.12A）。重症度が高度の TEAE のうち、PT 別に 2 例以上で発現したものはなかった（ISS　Table 1.2.13A）。重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE は胸部不快感、注入に伴う反応、体温上昇、高コレステロール血症、浮動性めまい、不安、喉頭浮腫、発疹、充血、蒼白であった。

他の試験と比べて、LAL-CL03 試験の乳児では重症度が高度の TEAE の発現率が高く（88.9%、8/9 例）、LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人では重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE の発現率が高かった（22.2%、2/9 例）。LAL-CL02 試験の小児及び成人では、他の試験と比べて重症度が高度の TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現率が低かった［それぞれ 6.1%（4/66 例）及び 1.5%（1/66 例）］。

表 2.7.4-14　　重症度別の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

Category Subcategory	Severity[a]	Study, n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	
At Least 1 TEAE	Overall	9 (100.0)	49 (74.2)	9 (100.0)	67 (79.8)
	Mild	2 (22.2)	32 (48.5)	1 (11.1)	35 (41.7)
	Moderate	5 (55.6)	13 (19.7)	0	18 (21.4)
	Severe	2 (22.2)	4 (6.1)	8 (88.9)	14 (16.7)
At Least 1 Treatment-related TEAE	Overall	5 (55.6)	9 (13.6)	5 (55.6)	19 (22.6)
	Mild	0	7 (10.6)	1 (11.1)	8 (9.5)
	Moderate	3 (33.3)	1 (1.5)	3 (33.3)	7 (8.3)
	Severe	2 (22.2)	1 (1.5)	1 (11.1)	4 (4.8)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.12A、Table 1.2.13A.
TEAE=treatment-emergent adverse event.
a　For Studies LAL-CL01, LAL-CL03, and LAL-CL04, adverse events were assessed for severity per CTCAE grading and categorised as mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), life-threatening (grade 4), or fatal (grade 5). For Study LAL-CL02, severity was categorised as mild, moderate, or severe based on Investigator assessment. For the analysis of the Pooled Safety Set, all CTCAE grades 3, 4, and 5 were categorised as “severe” for the purposes integrating the safety data.
Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.

2.7.4.2.1.3.2　　発現時の用量別の重症度別のTEAE

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別並びに重症度別の TEAE の発現頻度の発現時の用量別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.12C に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別並びに重症度別の治験薬と関連のある TEAE の発現頻度の発現時の用量別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.13C に示す。

いずれの用量投与でも、発現した TEAE の重症度は大部分で軽度（41.7%、35/84 例）又は中等度（21.4%、18/84 例）であった。安全性統合解析対象集団 84 例のうち、重症度が高度の TEAE の発現率は 16.7%（14 例）であり、用量別では、3 mg/kg 投与（55.6%、5/9 例）の方が 0.35 mg/kg 投与（27.3%、3/11 例）又は 1 mg/kg 投与（11.4%、9/79 例）に比べて高かった。これは、3 mg/kg 投与では急速進行性の症状を有している乳児が多かったことによることが考えられる。いずれの用量投与でも、PT 別に 2 例以上に認められた重症度が高度の TEAE 又は治験薬と関連のある TEAE はなかった（それぞれ ISS の Table 1.2.12C 及び Table 1.2.13C）。

3 mg/kg 投与（LAL-CL03 試験の乳児 6 例を含む）では、1 mg/kg 投与に比べて重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE の発現率が高かった。0.35 mg/kg 投与では、重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE が発現した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3.3 投与時期別の重症度別のTEAE

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別並びに最高重症度別の TEAE の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.12D に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別並びに最高重症度別の治験薬と関連のある TEAE の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.13D に示す。

いずれの重症度（軽度、中等度、高度）の TEAE も、本剤の投与期間に関連して発現率が経時的に一貫して減少した。いずれの投与時期でも、PT 別に 2 例以上に認められた重症度が高度の TEAE 及び重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE はなかった。

2.7.4.2.1.4 死亡

本剤の臨床プログラムで報告されたデータカットオフ時点（表 2.7.4-2）の死亡した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧を表 2.7.4-15 に示す。本剤の臨床プログラムでは、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。これらの 3 例の死因は、それぞれ肝不全、腹膜出血及び心停止と報告されており、いずれの死亡も本剤との因果関係が「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された。

最新の収集期間のデータカットオフ時点では、更に 2 例（LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]及び LAL-CL08 試験の被験者番号[redacted]）の死亡が報告された。これらの被験者に関する叙述は 2.7.4.7.3 項に示す。

表 2.7.4-15　死亡した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]（グレード）	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
LAL-CL03 試験									
[redacted]	1歳未満* 歳／女／アジア	0.35 mg/kg qw	1	Pupillary disorder 瞳孔障害	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			1	Hyperglycaemia 高血糖	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			2	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			2	Hypernatraemia 高ナトリウム血症	No	2	関連なし	該当なし	継続
			3	Endotracheal intubation complication 気管内挿管合併症	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			3	Hyperbilirubinaemia 高ビリルビン血症	No	2	関連なし	該当なし	継続
			5	Blood lactate dehydrogenase increased 血中乳酸脱水素酵素増加	No	1	関連なし	該当なし	継続
			5	Blood urea increased 血中尿素増加	No	2	関連なし	該当なし	継続
			5	Hypercalcaemia 高カルシウム血症	No	1	関連なし	該当なし	継続
			6	Bradycardia 徐脈	No	3	関連なし	投与中止	継続
			6	Hepatic failure 肝不全	Yes	3	関連なし	該当なし	死亡
[redacted]	1歳未満* 歳／男／白人	0.35 mg/kg qw	2	Hypotension 低血圧	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			5	Ascites 腹水	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			5	Peritoneal haemorrhage 腹膜出血	Yes	3	関連なし	投与変更なし	死亡
			6	Bradycardia 徐脈	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			6	Metabolic acidosis 代謝性アシドーシス	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			6	Hypotension 低血圧	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			6	Dyspnoea 呼吸困難	No	3	関連なし	投与変更なし	継続
			7	Adrenal insufficiency 副腎機能不全	No	2	関連なし	投与変更なし	継続

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-15　　死亡した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]（グレード）	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更／処置	転帰
[redacted]	1歳未満* 歳／女／白人	0.35 mg/kg qw	1	Anaemia 貧血	No	3	関連なし	該当なし	継続
			1	Thrombocytopenia 血小板減少症	No	3	多分関連なし	投与変更なし	不明
			13	Serum ferritin increased 血清フェリチン増加	No	1	多分関連なし	投与変更なし	継続
		1 mg/kg qw	26	Cardiac arrest 心停止	Yes	3	多分関連なし	該当なし	死亡

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.3.1
IAR＝注入関連反応
a　初回投与日に対する日
b　LAL-CL03 試験では、重症度グレードは CTCAE に基づき分類した（グレード 1＝軽度、グレード 2＝中等度、グレード 3＝高度、グレード 4＝生命を脅かす、グレード 5＝死亡）。全試験を要約するために、CTCAE グレード 3～5 は高度に分類した。

死亡に至った有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

- LAL-CL03 試験の被験者番号 [redacted]：本剤 0.35 mg/kg の単回投与後、生後約 3 ヵ月で肝不全により死亡した。治験責任医師により、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。
- LAL-CL03 試験の被験者番号 [redacted]：本剤 0.35 mg/kg の単回投与後、生後約 3 ヵ月で腹膜出血（腹水増加による腹部穿刺後に発現）により死亡した。治験責任医師により、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。
- LAL-CL03 試験の被験者番号 [redacted]：本剤を 4 回投与（0.35 mg/kg で 2 回、1 mg/kg で 2 回）後、生後約 4.3 ヵ月で心停止により死亡した。治験責任医師により、本事象と治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。

死亡例の叙述を LAL-CL03 試験 CSR　14.3.3 項に示す。

2.7.4.2.1.5　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1　　試験別及び全体の重篤な有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の重篤な TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.6A に示す。

データカットオフ時点までに、安全性統合解析対象集団 84 例のうち 12 例（14.3%）に 36 件の重篤な TEAE が発現した。36 件の重篤な有害事象のうち、31 件（86.1%）は LAL-CL03 試験の

乳児で認められたものであった（表 2.7.4-16、表 2.7.4-36）。安全性統合解析対象集団で、SOC 別及び PT 別に 10%以上の被験者で発現した重篤な有害事象はなかった。安全性統合解析対象集団 84 例のうち、2 例以上で発現した重篤な有害事象は発熱、カテーテル留置部位感染及び医療機器関連感染（2 例、2.4%）であり、いずれも LAL-CL03 試験の乳児で認められたものであった。重篤な有害事象の多くは、死亡に至った 3 件を含めて治験責任医師により重症度が高度と判断された。死亡に至った 3 件（2.7.4.2.1.4 項）を除くすべての重篤な有害事象は回復／消失した。

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が、2 例に発現した 5 件の重篤な有害事象は治験薬との因果関係を関連ありと判断された。

- LAL-CL02 試験の被験者番号 [redacted] ：被験者は本剤 1 mg/kg を隔週 1 回投与され、15 日目の本剤の 2 回目の投与後、重篤な IAR（注入に伴う反応）が発現した。ジフェンヒドラミン及び市販の水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム投与後に、被験者は回復し、本事象は消失したと判断された。被験者の既往の好酸球性食道炎が重症反応の素因となったと考えられるが、直接の原因ではないと治験責任医師は報告した。本事象は重篤な IAR であり、重症度は高度、治験薬との因果関係を関連ありと判断された。被験者は、二重盲検期の投与期間及びこれ以降の評価を中止したが、本被験者は非盲検期に投与再開予定である（2.7.4.2.1.7.2 項）。
- LAL-CL03 試験の被験者番号 [redacted] ：被験者は本剤 3 mg/kg を週 1 回投与され、84 日目の投与時に重篤な IAR（頻脈、悪寒、発熱、蒼白）が発現した。本剤の投与は中断し、パラセタモールの経口投与並びに塩化ナトリウム及びデキスクロルフェニルアミンが静脈内投与された。被験者は回復し、本事象は消失したと判断された。治験実施計画書に従い、次の計画された投与時点に継続して治験薬投与を行った（2.7.4.2.1.7.2 項）。

重篤な TEAE が発現した被験者の叙述は、それぞれ LAL-CL02 試験 CSR　14.3.3 項、LAL-CL03 試験 CSR　14.3.3 項及び LAL-CL04 試験 CSR　14.3.3 項に示す。

表 2.7.4-16　　重篤な TEAE の被験者ごとの一覧（安全性統合解析対象集団）

被験者番号#	年齢[a]／性別／人種	用量・用法[b]	基本語	重症度[c]	治験薬との因果関係	転帰
LAL-CL02 試験[d]						
[redacted]	2[redacted] 歳／男／白人	1 mg/kg qow	Gastroenteritis 胃腸炎	軽度	多分関連なし	回復／消失
[redacted]	2[redacted] 歳／女／白人	1 mg/kg qow	Gastritis 胃炎	中等度	関連なし	回復／消失
[redacted]	1[redacted] 歳／男／白人	1 mg/kg qow	Infusion related reaction 注入に伴う反応	高度	関連あり	回復／消失
LAL-CL03 試験						
[redacted]	1歳未満* 歳／女／アジア	0.35 mg/kg qw	Hepatic failure 肝不全	3	関連なし	死亡
[redacted]	1歳未満* 歳／男／白人	1 mg/kg qw	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	3	関連なし	回復／消失
			Device related infection 医療機器関連感染	3	関連なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	Food intolerance 食物不耐性	3	関連なし	回復／消失
			Viral infection ウイルス感染	1	多分関連なし	回復／消失
			Respiratory tract infection 気道感染	2	関連なし	回復／消失
			Pyrexia 発熱	2	多分関連なし	回復／消失
[redacted]	1歳未満* 歳／女／白人	1 mg/kg qw	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	1	関連なし	回復／消失
			Catheter site infection カテーテル留置部位感染	2	関連なし	回復／消失
			Catheter site infection カテーテル留置部位感染	1	関連なし	回復／消失
			Poor venous access 静脈穿刺不良	3	関連なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	Upper respiratory tract infection 上気道感染	1	関連なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-16　重篤な TEAE の被験者ごとの一覧（安全性統合解析対象集団）（続き）

被験者番号#	年齢[a]／性別／人種	用量・用法[b]	基本語	重症度[c]	治験薬との因果関係	転帰
[redacted]	1歳未満* 歳／男／該当せず	1 mg/kg qw	Lymphadenopathy リンパ節症	3	関連なし	回復／消失
[redacted]	1歳未満* 歳／女／該当せず	1 mg/kg qw	Hyperthermia 高熱	2	関連なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	Weight decreased 体重減少	3	関連なし	回復／消失
			Staphylococcal sepsis ブドウ球菌性敗血症	3	関連なし	回復／消失
			Diarrhoea 下痢	3	関連なし	回復／消失
			Metabolic acidosis 代謝性アシドーシス	3	関連なし	回復／消失
			Dehydration 脱水	3	関連なし	回復／消失
			Roseola ばら疹	2	関連なし	回復／消失
[redacted]	1歳未満* 歳／男／該当せず	1 mg/kg qw	Failure to thrive 成長障害	3	多分関連なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	Device related sepsis 医療機器関連敗血症	3	多分関連なし	回復／消失
			Tachycardia 頻脈	3	関連あり	回復／消失
			Pallor 蒼白	3	関連あり	回復／消失
			Chills 悪寒	2	関連あり	回復／消失
			Pyrexia 発熱	2	関連あり	回復／消失
			Staphylococcal bacteraemia ブドウ球菌性菌血症	3	関連なし	回復／消失
			Escherichia pyelonephritis 大腸菌性腎盂腎炎	3	関連なし	回復／消失
			Device related infection 医療機器関連感染	3	関連なし	回復／消失
[redacted]	1歳未満* 歳／男／白人	0.35 mg/kg qw	Peritoneal haemorrhage 腹膜出血	3	関連なし	死亡
[redacted]	1歳未満* 歳／女／白人	1 mg/kg qw	Cardiac arrest 心停止	3	多分関連なし	死亡

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-16　　重篤な TEAE の被験者ごとの一覧（安全性統合解析対象集団）（続き）

被験者番号#	年齢[a]／性別／人種	用量・用法[b]	基本語	重症度[c]	治験薬との因果関係	転帰
LAL-CL04 試験						
[redacted]	4[redacted] 歳／男／白人	3 mg/kg qw	Cholecystitis 胆嚢炎	3	多分関連なし	回復／消失
			Cholelithiasis 胆石症	3	多分関連なし	回復／消失

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.3.2

a　組入れ時の年齢

b　発現時の用量・用法

c　LAL-CL01, LAL-CL03 試験及び LAL-CL04 試験では、有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に基づき、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、高度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）又は死亡（Grade 5）と判定された。I LAL-CL02 試験では、TEAE の重症度は治験責任医師の判断に基づき、軽度、中等度又は高度と判定された。統合解析では、CTCAE の Grade 3、4 及び 5 に該当するものはすべて高度として分類した。

d　2 例（LAL-CL02 試験の被験者番号[redacted] 及び被験者番号[redacted]）は本剤投与前に重篤な有害事象（それぞれ出血性卵巣嚢胞及び交通事故）を発現した。2 例は重篤な有害事象の全体的な発現頻度に含められなかったが、本事象の詳細を含む 2 例の叙述を LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　14.3.3 項に示した。

2.7.4.2.1.5.2　　発現時の用量別の重篤な有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の重篤な TEAE の発現頻度の発現時の用量別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.6C に示す。これらの表では、各事象は発現時の投与に分類されるため、同一被験者が複数の発現時の用量カテゴリでカウントされた場合もある。

安全性統合解析対象集団における重篤な TEAE の発現率は、0.35 mg/kg 投与で 18.2%（2/11 例）、1 mg/kg 投与で 11.4%（9/79 例）、3 mg/kg 投与で 55.6%［5/9 例（LAL-CL03 試験の乳児 4 例及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人 1 例）］であった。3 mg/kg 投与の重篤な TEAE の発現率は、安全性統合解析対象集団全体、0.35 mg/kg 投与及び 1 mg/kg 投与に比べて高かった。SOC 別に、3 mg/kg 投与（ほとんどは LAL-CL03 試験の乳児）でその他の用量投与に比べて高頻度に発現した TEAE は「感染症および寄生虫症」（44.9%、4/9 例）、「代謝および栄養障害」及び「血管障害」（各 22.2%、2/9 例）であった。

2.7.4.2.1.5.3　　投与時期別の重篤な有害事象

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の重篤な TEAE の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.6D に示す。

重篤な TEAE の発現率は、本剤の投与期間に関連して経時的に一貫して減少した。SOC 別では、「感染症及び寄生虫症」の発現率が 26 週目まで増加したが、その後減少した。3 件の致死的な

重篤な TEAE が、いずれも本剤の投与開始後 4 週間以内に発現した（いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された）（表 2.7.4-15）。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

本剤の臨床試験で、試験中止に至った TEAE は報告されなかった（ISS Table 1.3.3）。

LAL-CL02 試験の 1 例（被験者番号 [redacted]）が TEAE により二重盲検期に投与を中止した（2.7.4.2.1.7.2 項）。この 1 例は、本剤の 1 回目及び 2 回目の投与後に IAR を発現し、2 回目の投与前には予防目的の抗ヒスタミン薬及びステロイドが投与された。2 回目の投与後に発現した IAR は重症度が高度で、重篤であると判断された。本被験者は非盲検期に投与再開予定である。

このほかに、LAL-CL03 試験の 1 例が TEAE により中止となった（ISS Table 1.3.4）。被験者番号 [redacted]（1歳未満* 歳、女性）は本剤 0.35 mg/kg の初回投与（本被験者は 1 回のみしか投与を行わなかった）から 5 日後に重症度が高度の徐脈（治験薬との因果関係は否定された）を発現した。その後 2 回目の投与前に肝不全（治験薬との因果関係は否定された）を発現し、死亡した（2.7.4.2.1.4 項）。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の原因及びリスク因子は、これらの発現率が低いため、評価することが難しい。このため、病態生理学的には重要ではない事象も含め、これらの事象について部分集団別に解析することは、本剤の安全性プロファイルを理解する上で価値があると考えられる。

SOC 又は症状別の TEAE の安全性データセットを表 2.7.4-17 に示す。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-17　　SOC 又は症状別の TEAE の安全性データセット

器官別大分類又は症状	安全性データセット	
	安全性統合解析対象集団	試験別
過敏症反応（アナフィラキシーを含む）	X	X
感染症および寄生虫症（SOC）	X	X
神経系障害（SOC）	X	X
呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）	X	X

注：データカットオフ時点（表 2.7.4-1）のデータにより解析した

注目すべき SOC 及びそれに属する PT 別の TEAE 発現例数及び発現率を表 2.7.4-18 に示す。

安全性統合解析対象集団の 84 例のうち、SOC 別によくみられた（発現率 10%以上）TEAE は、「胃腸障害」（38.1%、32 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.5%、13 例）、「感染症および寄生虫症」（35.7%、30 例）、「神経系障害」（21.4%、18 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（23.8%、20 例）であり、全体の 64.3%（54 例）でこれらのうちいずれかの TEAE が発現した（表 2.7.4-18）。更に、安全性統合解析対象集団全体を対象に IAR の発現について解析した。

プラセボ対照比較試験（LAL-CL02 試験 CSR　12 項）では、SBC-102 群の TEAE の発現率がプラセボ群に比べて 5%以上高かった TEAE は、頭痛［（SBC-102 群：28%（10/36 例）、プラセボ群：20%（6/30 例）］及び口腔咽頭痛（医師記載名：喉の痛み）［SBC-102 群：17%（6/36 例）、プラセボ群：3%（1/30 例）］であった。大部分の被験者では、口腔咽頭痛が以前に発現した又は気道感染症を伴った既往は認められなかった。口腔咽頭痛は乳児では報告されなかったが、乳児では TEAE として収集されるそのような症状があった場合でもそれを伝えることができないため、TEAE として確認されなかった可能性がある。LAL-CL01/LAL-CL04 試験での口腔咽頭痛の発現率は 22.2%（2/9 例）であった。

表 2.7.4-18　　注目すべき TEAE の SOC 及び PT 別の発現例数及び発現率(安全性統合解析対象集団)

SOC PT	器官別大分類 基本語	Study, n (% of N)			Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		LAL-CL01 / LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	
At Least 1 TEAE	全 TEAE	9 (100.0)	38 (57.6)	7 (77.8)	54 (64.3)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	7 (77.8)	18 (27.3)	7 (77.8)	32 (38.1)
Diarrhoea[a]	下痢 [a]	5 (55.6)	12 (18.2)	6 (66.7)	23 (27.4)
Vomiting[a]	嘔吐 [a]	2 (22.2)	5 (7.6)	6 (66.7)	13 (15.5)
Abdominal pain[a]	腹痛 [a]	5 (55.6)	5 (7.6)	0	10 (11.9)
Nausea[a]	悪心 [a]	4 (44.4)	5 (7.6)	1 (11.1)	10 (11.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (33.3)	6 (9.1)	0	9 (10.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	7 (10.6)	5 (55.6)	13 (15.5)
Pyrexia[a]	発熱 [a]	1 (11.1)	7 (10.6)	5 (55.6)	13 (15.5)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	7 (77.8)	18 (27.3)	5 (55.6)	30 (35.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (55.6)	6 (9.1)	3 (33.3)	14 (16.7)
Rhinitis	鼻炎	1 (11.1)	5 (7.6)	5 (55.6)	11 (13.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (11.1)	8 (12.1)	2 (22.2)	11 (13.1)
Nervous System Disorders	神経系障害	3 (33.3)	15 (22.7)	0	18 (21.4)
Headache	頭痛	3 (33.3)	15 (22.7)	0	18 (21.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3)	14 (21.2)	3 (33.3)	20 (23.8)
Cough[a]	咳嗽 [a]	1 (11.1)	9 (13.6)	3 (33.3)	13 (15.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (22.2)	7 (10.6)	0	9 (10.7)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.4A.
MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preffered term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term were counted only once for that system organ class/preferred term.
Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.
Note: Very common TEAEs were defined as TEAEs occurring in ≥10% of subjects treated with sebelipase alfa.
a　Treatment-emergent adverse event preferred term captured as an IAR; Section 2.7.4.2.1.7.1.

2.7.4.2.1.7.1　　注入関連反応（IAR）

安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の IAR の TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.7A に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の IAR の TEAE の発現頻度の発現時の用量別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.7C に示す。安全性統合解析対象集団における MedDRA SOC 別及び PT 別の IAR の TEAE

の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.7D に示す。IAR の TEAE の被験者ごとの一覧を ISS　Table 1.3.6 に示す。

IAR の解析については 2.7.4.2.1.7.2 項に示す。IAR の厳密な定義がされておらず、また IAR には広範囲にわたる臨床的事象が含まれる可能性があるため、安全性解析では過敏症に関連する事象又は過敏症に起因する可能性のある事象について詳細に検討した。

2.7.4.2.1.7.2　　アナフィラキシーを含む過敏症反応

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関連ありと判断した TEAE を IAR と定義した。しかし、治験実施計画書での規定による 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められた。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 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。スクリーニングの第一段階では、過敏症及びアナフィラキシーの SMQ を用いて、さらなる評価を必要する被験者を特定した。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。プラセボ対照試験である 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。

安全性統合解析対象集団における過敏症及びアナフィラキシー反応の SMQ 別の TEAE の発現頻度の試験別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.15A に示す。安全性統合解析対象集団における過敏症及びアナフィラキシー反応の SMQ 別の TEAE の発現時の用量別及び全体の発現頻度の要約を ISS　Table 1.2.15C に示す。安全性統合解析対象集団における過敏症及びアナフィラキシー反応の SMQ 別の TEAE の発現頻度の投与時期別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.15D に示す。過敏症及びアナフィラキシー反応の SMQ 別の TEAE の発現頻度の年齢、性別、人種、LIPA 遺伝子変異及びベースラインの脂質低下薬使用の有無別の要約をそれぞれ ISS の Table 1.2.15E、Table 1.2.15F、Table 1.2.15G、Table 1.2.15H 及び Table 1.2.15I に示す。過敏症及びアナフィラキ

シー反応の SMQ 別の TEAE の被験者ごとの一覧をそれぞれ ISS の Table 1.3.7 及び Table 1.3.8 に示す。LAL-CL02 試験の二重盲検期における過敏症及びアナフィラキシー反応の SMQ 別の TEAE の発現頻度の要約を ISS 補遺　Table 1.3 に示す。

統合安全性解析対象集団 84 例のうち、16 例（19.0%）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又は症状が報告された。これらの 16 例の内訳は、乳児 5 例（乳児全 9 例の 56.0%）、並びに小児及び成人 11 例（小児及び成人全 75 例の 15.0%）であった。過敏症反応の可能性のある TEAE のうち、3 例（LAL-CL02 試験の被験者番号[redacted]、LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted] 及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者番号[redacted]）にみられた TEAE の重症度が高度と判断されたが、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

- **LAL-CL02 試験の被験者番号[redacted]：**被験者は年齢 1[redacted] 歳の男性であり、本剤 1 mg/kg を投与されていた。本剤 2 回目の投与後に IAR が発現した。関連する既往歴として好酸球性食道炎の疑いがあった。[redacted] 年に実施した検査では卵白身に対して陰性であり、既知の食物アレルギーはなかった。初回投与後に発現した軽度の発疹の発現により、2 回目の投与の前に、プレドニゾン（投与 12 時間前、6 時間前、直前に 25 mg 経口投与）及びセチリジン塩酸塩（投与前に、10 mg 単回経口投与）の前投与を受けた。投与約 9 時間後に、母親の報告によると被験者に発声困難、喉灼熱感、チアノーゼのない喉腫脹、不安、体温上昇、胸部、腹部及び脚の発疹が認められた。治験責任医師は、本事象は生命を脅かす事象であり、治験薬に関連すると報告した。被験者はジフェンヒドラミンのティースプーン 2 杯、ミランタ（水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム）の不明量を母により投与され、追加の処置を行わずに完全寛解した。被験者の既往の好酸球性食道炎が重症反応の素因となったと考えられるが、直接の原因ではないと治験責任医師は報告した。その後実施した本剤の皮膚検査の結果では陰性であったが、被験者の母の報告によると皮膚検査の約 8 時間後に、被験者は軽度の全身発疹を発現し、これに対しベナドリル（ジフェンヒドラミン）のティースプーン 2～3 杯を 1 回投与し、回復した。本被験者は二重盲検期の投与を中止したが、非盲検期に投与再開予定である。
- **LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]：**被験者は[redacted]歳未満＊ 歳の男性であり、本剤 3 mg/kg を投与されていた。Broviac 中心静脈カテーテルを介した本剤 3 mg/kg の投与期間中に悪寒（Grade 2）、蒼白（Grade 3）、発熱（Grade 2）及び頻脈（Grade 3）が発現した。治験薬投与開始前、被験者の心拍数は 131 bpm、血圧は 92/60 mmHg であり、臨床状態は良好であった。投与開始約 45 分後では、被験者の心拍数は 170 bpm、呼吸数は 39 回/min、血圧は 71/39 mmHg（血圧低下）及び SaO_2 は 97%であった。治験薬投与は中断され、塩化ナトリウムの静脈内投与及び経鼻酸素吸入（1 L/min）を開始した。被験者の状態は 20 分以内に改善した。酸素吸入は中止され、標準生理食塩溶液の静脈内投与は 10 mL/hr の投与速度で継続した。被験者はデキスクロルフェニルアミン 5 mg を静脈内投与、パラセタモール 5 mg を経口投与された。被験者の体温は 38.6℃、血液培養は陰性、C-反応性蛋白（CRP）は 6 mg/L であっ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

た。約 5 時間後、全ての事象が消失した後に治験薬投与は投与速度 7 mL/hr で再開され、投与速度は 15 mL/hr にまで徐々に増加させ、治験薬投与を終了した。治験薬投与 8 時間後、状態は良好であり退院となった。被験者は、データカットオフ時点で治験を継続中であった。

- **LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者番号[redacted]:** 被験者は 2[redacted] 歳の男性であり、本剤 1 mg/kg を投与されていた。複数の症状［医師記載名：充血、頭部ふらふら感、悪心、腹部仙痛、咽喉絞扼感（喉頭浮腫）、悪寒］が発現し、治験責任医師により、過敏症様の反応（IAR）であると判断された（LAL-CL04 試験 CSR　13.1.2 項）。症状に基づき、また、IAR を発現したその他の 1 例に同様の事象がみられなかったことから、40 週目から 88 週目まで治験薬の投与を中断し、本事象を検討した。ADA（総抗体及び IgE）及び抗卵白抗体は陰性であった。皮内投与による SBC-102 の最高濃度を用いた皮膚テストでは、IAR が認められた 2 例とも陽性反応（膨疹及び発赤）が得られたが、1 例では投与時に過敏症反応を発現しなかった。独立安全性委員会によるレビューでは喉頭浮腫は発現しなかったと判断され、この結果に基づき、90 週目に本剤投与を 0.35 mg/kg 隔週 1 回で再開し、用量を漸増した。その際、過敏症反応の再発はなかった。90 週目以降、被験者は本剤投与前に抗ヒスタミン薬及び解熱薬を投与された。98 週目以降、治験薬は 1 mg/kg 隔週 1 回、投与速度は 50 mL/hr で投与された。116 週目の時点では、IAR の予防のための前投与は行われていなかった。以降 IAR の発現はなかった。

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、治験責任医師より IAR として報告された。過敏症反応の可能性がある 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、投与速度の低下及び／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 例のうち 5 例（13.9%）及びプラセボ群 30 例のうち 7 例（23.3%）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（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）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

安全性統合解析対象集団でみられ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 に対して治験依頼者によるレビューを実施した結果、最新のデータカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの安全性データベースのレビューにより、NIAID/FAAN の 2006 年のアナフィラキシー基準（Sampson, 2006, *J Allergy Clin Immunol*）を満たす可能性がある徴候及び／又は症状を一時的に呈した被験者が 3 例確認された。このうちの 2 例（LAL-CL02 試験の被験者番号[redacted] 及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者番号[redacted]）には重度の過敏症反応が認めら

れたが、有害事象の症状、治療及びフォローアップについて検討した結果、アナフィラキシーの臨床診断には至らなかった。残りの 1 例（LAL-CL08 試験の被験者番号[redacted]）は、本剤 1 mg/kg 週 1 回での 6 回目の投与を開始から約 15 分以内に、アナフィラキシーの徴候及び症状（重症度が高度の呼吸窮迫、蕁麻疹様皮疹、頻脈）を呈した（2.7.4.7 項）。これに対し、マレイン酸クロルフェニラミン、コルチゾール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、含水結晶ブドウ糖の静脈内投与及び酸素吸入が行われた。これらの処置後、皮疹は速やかに回復し、呼吸窮迫は治療に伴い徐々に改善した。心拍数及び灌流に対しては、輸液及びその他の治療が有効であった。発現から 4～5 時間後には完全に回復したと考えられた。その後被験者に対して本剤の原液（2 mg/mL）及び 100 倍希釈液を用いた皮膚プリックテストを実施したが、結果は陰性であった。次の治験薬投与時に、前投与としてヒドロコルチゾン 25 mg 及びクロルフェニラミン 1.4 mg の静脈内投与、パラセタモール 85 mg 及びラニチジン 5.6 mg の経口投与後、投与速度を減速して治験薬を投与した。投与時に、被験者にはいずれの IAR も発現しなかった。その次の投与時には、前投与としてヒドロコルチゾン、パラセタモール、ラニチジン、クロルフェニラミン投与後に、開始時の投与速度を更に低下させて治験薬を投与したが、重症度が中等度の激越、頻脈及び蕁麻疹様皮疹が発現した。投与を中止し、ヒドロコルチゾン及びクロルフェニラミンを追加投与したところ、被験者は回復した。投与速度を更に低下させて再開し、その後速度を上げたところ、冷湿、激越及び頻脈が認められた。投与は中止され、これらの症状はすべて消失した。この被験者は本試験で投与を継続中であるが、その後 IAR は報告されていない。

過敏症の被験者ごとの一覧を 2.7.4.10 項（表 2.7.4-33）に示す。

2.7.4.2.1.7.3　感染症及び寄生虫症

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、5 例（6.0%）で、カテーテル留置部位発疹、カテーテル留置部位疼痛、カテーテル留置部位感染、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症を含むカテーテル又は中心静脈ラインの使用に関連する事象が発現した。更に 5 例のうちの 1 例にはブドウ球菌性菌血症、別の 1 例にはブドウ球菌性敗血症も発現した。カテーテルの使用に関連する TEAE はいずれも治験薬との因果関係が「多分関連なし」又は「関連なし」と判定されたが、その重症度はさまざまであった。5 例のうち 3 例で、治験責任医師により重篤と判断されたカテーテルの使用に関連する TEAE が発現した。ブドウ球菌性菌血症及びブドウ球菌性敗血症も重篤とされた。これらの 3 例はいずれも LAL-CL03 試験の乳児であった。カテーテル又は中心静脈ラインの使用部位に関連する TEAE は、重篤性にかかわらずいずれも投与初期に報告されており（LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]では投与開始から 1～4 ヵ月以内、LAL-CL03 試験

の被験者番号[redacted]では投与開始から 1～3 ヵ月以内、LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]では投与開始から 1～8 ヵ月以内）、これらの乳児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。LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]にみられたブドウ球菌性敗血症及び LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]にみられたブドウ球菌性菌血症もまた、投与開始から 3 ヵ月以内に報告されている。いずれの被験者も治験中止とはならず、データカットオフ時点で更なるカテーテル又は中心静脈ライン関連の感染症は報告されていない。

安全性統合解析対象集団で感染性事象を発現した被験者の詳細を ISS　Table 1.3.1 に示す。

2.7.4.2.1.7.4　　神経系障害

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、18 例（21.4%）［LAL-CL01/LAL-CL04 試験の 9 例中 3 例（33.3%）及び LAL-CL02 試験の 66 例中 15 例（22.7%）］で、本剤の投与時に頭痛を発現した。LAL-CL02 試験の二重盲検期では、頭痛の発現率はプラセボ群（20.0%、6/30 例）に比べて SBC-102 群（27.7%、10/36 例）で高かった。LAL-CL02 試験の小児又は成人に発現したこれら頭痛は、いずれも重症度が軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。頭痛は、様々な治療分類に属する一部の薬剤においてよくみられる有害反応であり、その他の薬剤で報告された頻度よりも高頻度で発現する可能性があるため、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*）。

安全性統合解析対象集団で頭痛を発現した被験者の詳細を ISS　Table 1.3.1 に示す。

2.7.4.2.1.7.5　　呼吸器、胸郭及び縦隔障害

安全性統合解析対象集団 84 例のうち 9 例［LAL-CL01/LAL-CL04 試験の 9 例中 2 例（22.2%）及び LAL-CL02 試験の 66 例中 7 例（10.7%）］で口腔咽頭痛が発現した。LAL-CL02 試験の二重盲検期では、口腔咽頭痛の発現率はプラセボ群（3.3%、1/30 例）に比べて SBC-102 群（16.7%、6/36 例）で高かった。いずれの被験者でも医師記載名は「喉の痛み」として報告されたが、解析では MedDRA の PT である「口腔咽頭痛」に読み替えられた。LAL-CL02 試験では、口腔咽頭痛が報告された被験者の年齢はすべて 12 歳以下であった。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 家族を調査した縦断的な調査では、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*）。

口腔咽頭痛の被験者ごとの一覧は、2.7.4.10 項（表 2.7.4-34）に示す。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

最新のデータベースのデータカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での、追加の情報を含む叙述を示した被験者の一覧を表 2.7.4-19 に示す。

表 2.7.4-19 叙述の被験者の一覧

試験名/被験者番号	叙述記載の理由		
	死亡	その他の重篤な有害事象	IAR
LAL-CL04/[redacted]		X	
LAL-CL04/[redacted]			X
LAL-CL04/[redacted]			X
LAL-CL02/[redacted]		X	
LAL-CL02/[redacted]		X	
LAL-CL02/[redacted]			
LAL-CL02/[redacted]			
LAL-CL02/[redacted]		X	X
LAL-CL03/[redacted]	X	X	
LAL-CL03/[redacted]		X	X
LAL-CL03/[redacted]		X	
LAL-CL03/[redacted]		X	X
LAL-CL03/[redacted]		X	
LAL-CL03/[redacted]		X	X
LAL-CL03/[redacted]	X	X	
LAL-CL03/[redacted]	X	X	
LAL-CL03/[redacted]（最新のデータベースで追加）	X	X	
LAL-CL08/[redacted]（最新のデータベースで追加）		X	X
LAL-CL08/[redacted]（最新のデータベースで追加）	X	X	
[redacted]（最新のデータベースで追加、コンパッショネートユース）	X	X	

IAR=infusion associated reaction
Source: LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1） 14.3.3 項、LAL-CL03 試験 CSR（5.3.5.2.2） 14.3.3 項、LAL-CL04 試験 CSR（5.3.5.2.1） 14.3.3 項、社内データ（Synageva global Pharmacovigilance Department）

2.7.4.3 臨床検査値の評価

成人及び小児を対象とした各試験で規定された臨床検査の多くは中央検査機関で測定された。LAL-CL01/LAL-CL04 試験では赤血球沈降速度、凝固検査パラメータ、尿検査及び尿妊娠検査を除くすべての臨床検査を、LAL-CL02 試験では凝固検査パラメータを除くすべての臨床検査

を中央検査機関で行った。安全性のモニタリングのため、状況によっては治験責任医師の判断で各医療機関において臨床検査が行われた（被験者が予定通りに来院しなかった場合、血球数の確認のように早急に検査が必要な場合等）。LAL-CL03 試験の乳児では、各医療機関で臨床検査を実施した。正常範囲を用いた比較では、被験者の検体が測定された臨床検査機関が用いる正常範囲に基づき、各被験者の臨床検査値をカテゴリ化した。治験責任医師により臨床的に重要な臨床検査値異常と判断された場合、治験責任医師により TEAE として報告された。

対象とした集団では、基礎疾患により多様な臨床検査値異常（肝機能及び脂質パラメータ異常、貧血及び血小板減少症を含む血液学的検査値異常等）がみられることがよく知られており、これらの臨床検査値異常変動は基礎疾患の状態を反映している。LAL-CL02 試験の被験者数が 66 例であるのに対し、LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL03 試験の被験者数は各 9 例であり、試験間及び試験全体で臨床検査の比較をする際には各試験の被験者数を考慮する必要がある。更に、LAL-CL03 試験では本剤の初回投与後に 2 例が死亡しており、このうちの 1 例（被験者番号[redacted]）はベースライン後のデータが得られておらず、もう 1 例（被験者番号[redacted]）も得られたデータが非常に限られたものであった（2.7.4.2.1.4 項）。LAL-CL02 試験の[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点の解析では、20 週間の二重盲検期終了後に本剤投与に移行したプラセボ群の 22 例を、最終評価時の臨床検査値の変化及びシフト解析から除外した。これは、28 週目（非盲検期における臨床検査項目の初回評価時点）に来院しなかったためである。

安全性統合解析対象集団を対象とした臨床検査（血液学的検査項目、血液生化学検査項目、凝固系パラメータ、尿検査項目）の結果を以下に示す。安全性統合解析対象集団を対象に解析した臨床検査項目の一覧を表 2.7.4-20 に示す。

表 2.7.4-20　　統合解析で解析された臨床検査項目

血液学的検査項目	血液生化学検査項目	
白血球数[a]	ALT[a]	リン
赤血球数[a]	AST[a]	血中尿素窒素
ヘモグロビン[a]	GGT[a]	クレアチニン
ヘマトクリット[a]	アルカリホスファターゼ[a]	総コレステロール[a]
MCV/MCH/MCHC（赤血球指数）	総ビリルビン[a]	HDL-c[a]
血小板数[a]	直接ビリルビン[a]	LDL-c[a]
白血球分画（割合及び絶対数）	間接ビリルビン	非 HDL-c[a]
好中球	ナトリウム	トリグリセリド[a]
リンパ球	カリウム	アルブミン
単球	クロール	総蛋白
好酸球	重炭酸塩	血糖
好塩基球	カルシウム	ヘモグロビン A_{1C}
	マグネシウム	フェリチン
尿検査項目	凝固検査パラメータ	
pH	プロトロンビン時間[a]	INR[a]
尿中白血球	aPTT[a]	

ALT=alanine aminotransferase; aPTT=activated partial thromboplastin time; AST=aspartate aminotransferase; GGT=gamma-glutamyl transferase; HDL=high-density lipoprotein; INR=international normalised ratio; LDL=low-density lipoprotein; MCH=mean corpuscular haemoglobin; MCHC=mean corpuscular haemoglobin content; MCV=mean corpuscular volume.

a　一部の臨床検査項目は 2.7.4.3 項で考察した。ベースラインからの変化及びシフト解析等のこれら検査項目の要約はそれぞれの統計表に示した。

2.7.4.3.1　　血液学的検査項目

血液学的検査値のベースラインからの変化の検討では、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板数のベースラインから最終評価時までの変化を詳細に検討した。その他の血液学的検査値に関しては、測定値及びベースラインから最高値又は最低値までの変化量を統合解析における表中に示した。

血液学的検査項目のベースラインからのシフト解析では、白血球数、ヘモグロビン及び血小板数のベースラインから最終評価時までのシフトを詳細に検討した。その他の血液学的検査値に関しては、測定値及びベースラインから最高値又は最低値までのシフトを統合解析における表中に示した。

2.7.4.3.1.1　　試験別及び全体のベースラインからの変化

安全性統合解析対象集団における一部の血液学的検査項目のベースラインから最終評価時までの変化量の全体及び試験別の要約をそれぞれ表 2.7.4-21 及び表 2.7.4-22 に示す。安全性統合解

析対象集団のすべての血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.5.1A に示す。

安全性統合解析対象集団では全体として、最終評価時に赤血球数、血小板数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの平均値がベースラインから増加した。試験別の評価により、これらの赤血球数、血小板数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの増加は、LAL-CL03 試験の乳児における血液学的検査項目の顕著な変化によるものであった（以下に要約した）。LAL-CL03 試験の乳児ではベースライン時に基礎疾患に由来する血液学的検査値異常（貧血、血小板減少症等）が多くみられ、これらの重症度が高かったため、更に支持療法の一環として多くの被験者で濃厚赤血球及び／又は濃厚血小板の投与を受けたため、LAL-CL03 試験のこれらの変化は予測されたものであった。

- ベースラインのヘモグロビンの中央値は、LAL-CL01/LAL-CL04 試験（150.00 g/L）及び LAL-CL02 試験（133.0 g/L）に比べて LAL-CL03 試験（93.00 g/L）で低かった。最終評価時にヘモグロビンの中央値は、LAL-CL03 試験では 26.00 g/L、LAL-CL01/LAL-CL04 試験では 4.00 g/L、LAL-CL02 試験では 2.00 g/L 上昇した。ヘマトクリット及び赤血球数でも同様の傾向がみられた。
- 最終評価時に血小板数の中央値は、LAL-CL03 試験では 37.00×10^9/L（変化量の範囲は-133.0～240.0×10^9/L）ベースラインから増加し、LAL-CL01/LAL-CL04 試験では 1.00×10^9/L（変化量の範囲は-50.0～83.0×10^9/L）、LAL-CL02 試験では 0.50×10^9/L（変化量の範囲は-62.0～270.0×10^9/L）ベースラインから減少した。

LAL-CL02 試験では、一般的な血液学的検査値の平均値に、臨床的に意味のある経時的な変化はみられず、20 週間の二重盲検期の間、ベースラインから各評価時点の変化に SBC-102 群とプラセボ群の間で特定の傾向は認められなかった（LAL-CL02 試験 CSR　11.4.1 項）。

その他の血液学的検査項目では、安全性統合解析対象集団における試験別及び全体のいずれにおいても、ベースラインから最終評価時（又は最低値及び最高値）に臨床的に意味のある有害な変化は認められなかった。血液学的検査値の増加は基礎疾患の改善に伴うものであり、本剤の安全性上の懸念は確認されなかった。

表 2.7.4-21　　血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの変化
（安全性統合解析対象集団）

Parameter Statistic	Pooled Safety Set (N=84)		
	Baseline	Last Assessment	Change
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)			
N	62	62	62
Mean (SD)	6.32 (1.816)	6.37 (2.207)	0.05 (1.715)
Median	6.08	5.86	-0.01
Min, Max	2.2, 12.4	2.2, 15.7	-4.3, 8.2
Red Blood Cells ($\times 10^{12}$/L)			
N	62	62	62
Mean (SD)	4.56 (0.604)	4.70 (0.570)	0.14 (0.428)
Median	4.6	4.7	0.1
Min, Max	3.0, 5.8	2.8, 5.9	-0.8, 1.7
Haemoglobin (g/L)			
N	62	62	62
Mean (SD)	130.24 (21.882)	134.13 (19.282)	3.89 (13.076)
Median	131.5	136.5	3
Min, Max	72.0, 171.0	80.0, 175.0	-23.0, 48.0
Haematocrit (%)			
N	63	63	63
Mean (SD)	38.95 (6.416)	40.09 (6.047)	1.14 (4.231)
Median	39	41	1
Min, Max	2.4, 50.7	17.2, 52.5	-8.5, 13.6
Platelets ($\times 10^9$/L)			
N	62	62	62
Mean (SD)	237.13 (100.359)	246.42 (100.381)	9.29 (63.089)
Median	233	240	0.5
Min, Max	37.0, 563.0	39.0, 558.0	-133.0, 270.0

Source: ISS（5.3.5.3.1） Table 1.5.1A.
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
Note: Only subjects with values at both Baseline and the last assessment were included in the analyses.

表 2.7.4-22　　試験別の血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの変化

Parameter Statistic	LAL-CL01/LAL-CL04 (N=9)			LAL-CL02 (N=66)			LAL-CL03 (N=9)		
	Baseline	Last Assess-ment	Change	Baseline	Last Assess-ment	Change	Baseline	Last Assess-ment	Change
White Blood Cells ($\times 10^9$/L)									
N	9	9	9	46	46	46	7	7	7
Mean (SD)	7.53 (1.832)	7.17 (2.682)	-0.37 (1.361)	5.79 (1.444)	5.77 (1.462)	-0.02 (1.374)	8.29 (2.121)	9.31 (3.176)	1.03 (3.443)
Median	8.70	7.20	-0.90	5.70	5.63	0.08	7.70	9.50	0.10
Min, Max	4.9. 9.3	3.4, 11.2	-1.9, 2.2	2.2, 9.2	2.2, 10.9	-4.3, 4.1	6.2, 12.4	5.9, 15.7	-2.8, 8.2
Red Blood Cells ($\times 10^{12}$/L)									
N	9	9	9	46	46	46	7	7	7
Mean (SD)	4.60 (0.618)	4.76 (0.814)	0.16 (0.381)	4.70 (0.482)	4.76 (0.451)	0.06 (0.259)	3.59 (0.457)	4.26 (0.806)	0.67 (0.885)
Median	4.90	5.00	0.30	4.65	4.70	0.00	3.60	4.63	0.60
Min, Max	3.4, 5.3	2.9, 5.6	-0.5, 0.5	3.4, 5.8	3.8, 5.9	-0.4, 0.9	3.0, 4.1	2.8, 5.1	-0.8, 1.7
Haemoglobin (g/L)									
N	9	9	9	46	46	46	7	7	7
Mean (SD)	145.89 (15.949)	147.67 (20.785)	1.78 (12.979)	133.78 (15.144)	135.63 (14.783)	1.85 (8.260)	86.86 (12.240)	106.86 (20.120)	20.00 (25.703)
Median	150.00	153.00	4.00	133.00	137.00	2.00	93.00	111.00	26.00
Min, Max	125.0, 167.0	104.0, 174.0	-22.0, 15.0	99.0, 171.0	102.0, 175.0	-15.0, 28.0	72.0, 103.0	80.0, 136.0	-23.0, 48.0
Haematocrit (%)									
N	9	9	9	46	46	46	8	8	8
Mean (SD)	43.74 (4.748)	44.42 (5.703)	0.68 (4.421)	40.17 (4.176)	40.89 (3.894)	0.72 (2.896)	26.49 (3.173)	30.59 (7.597)	4.10 (8.418)
Median	43.40	45.50	2.30	40.00	41.00	1.00	26.33	32.05	7.20
Min, Max	37.8, 50.7	31.3, 52.5	-6.5, 6.8	31.0, 50.0	35.0, 51.0	-4.0, 11.0	22.4, 31.1	17.2, 39.6	-8.5, 13.6
Platelets ($\times 10^9$/L)									
N	9	9	9	46	46	46	7	7	7
Mean (SD)	190.44 (51.252)	192.89 (74.301)	2.44 (39.781)	243.24 (89.509)	249.98 (89.288)	6.74 (56.437)	257.00 (186.523)	291.86 (168.778)	34.86 (116.552)
Median	176.00	177.00	-1.00	243.00	243.00	-0.50	227.00	294.00	37.00
Min, Max	109.0, 260.0	63.0, 295.0	-50.0, 83.0	37.0, 442.0	48.0, 527.0	-62.0, 270.0	54.0, 563.0	39.0, 558.0	-133.0, 240.0

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.5.1A.
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
Note: Only subjects with values at both Baseline and the last assessment were included in the analyses.

2.7.4.3.1.2　　部分集団別のベースラインからの変化

各部分集団解析において、血液学的検査値のベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。これらの解析は、被験者数が少ないこと及び／又は一部の部分集団では重度な基

礎疾患を有している LAL-CL03 試験の被験者の割合が著しく高かったことから評価が困難であった。各部分集団解析の結果の概要を以下に示す。

2.7.4.3.1.2.1 年齢

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び年齢カテゴリ別（2.00 歳未満、2.00 歳以上 12.00 歳以下、12.01 歳以上 17.99 歳以下、18.00 歳以上）の要約を ISS　Table 1.5.1C に示す。2.00 歳未満の被験者数（9 例）は、その他の年齢カテゴリの被験者数（いずれも 23 例以上）に比べ少ないため、2.00 歳未満とその他の年齢カテゴリの被験者を比較する際には注意が必要である。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数及び血小板数を含む一部の血液学的検査項目では、ベースラインから最終評価時までの変化がその他の年齢カテゴリの被験者に比べて 2.00 歳未満の被験者で大きかった（ISS　Table 1.5.1C）。2.00 歳未満の被験者は全例が LAL-CL03 試験の被験者であり、これらの被験者の多くが支持療法の一環として濃厚赤血球及び／又は濃厚血小板の投与を受けていた。

その他の血液学的検査値のベースラインから最低値又は最高値までの変化において、各年齢カテゴリ間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.2 性別

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び性別カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.1D に示す。

ベースラインにおけるヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の中央値は、いずれも男性に比べ女性で低値であったが、成人ではこれらパラメータに性別による差があることはよく知られている。また、これらの値はいずれもベースラインから最終評価時までに改善した。全体的に、すべての血液学的検査項目のベースラインから最終評価時までの変化において、男性と女性の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.3 人種

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び人種カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.1E に示す。この解析では、ベースラインから最終評価時までの変化量について白人及び白人以外の比較を詳細に検討した。これらの部分集団の比較では、白人の被験者数（68 例）に比べて白人以外の被験者数［16 例（アジア人、黒人及び不明を含む）］が少ないため、注意が必要である。

全体として、白人及び白人以外のいずれでも、大部分の血液学的検査値はベースラインから最終評価時に改善が認められた。また、すべての血液学的検査項目のベースラインから最終評価時までの変化において、白人と白人以外の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.1.2.4 LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び LIPA 遺伝子変異カテゴリ別［ホモ接合体共通（22 例）、ヘテロ接合体共通（43 例）又は「その他」（16 例）］の要約を ISS　Table 1.5.1F に示す。「その他」の変異カテゴリには、LAL-CL03 試験でジェノタイピングデータが得られた 6 例全例（その他は LAL-CL02 試験の 10 例）が含まれており、急速進行性の症状を有する被験者の割合が、ヘテロ接合体共通及びホモ接合体共通の変異カテゴリに比べて著しく高いことに注意が必要である。

ベースラインにおけるヘモグロビン及びヘマトクリットの中央値は、ホモ接合体共通及びヘテロ接合体共通の変異カテゴリでは同程度であったが、「その他」の変異カテゴリでは著しく低かった。ヘモグロビン及びヘマトクリットのベースラインから最終評価時までの変化（上昇）は、ホモ接合体共通及びヘテロ接合体共通の変異カテゴリに比べて「その他」の変異カテゴリで大きかった（ISS　Table 1.5.1F）。これは、LAL-CL03 試験の被験者が「その他」の変異カテゴリに偏っていたことと一致している。

2.7.4.3.1.2.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及びベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別［脂質低下薬使用あり（35 例）又は脂質低下薬使用なし（45 例）］の要約を ISS　Table 1.5.1G に示す。

全体として、すべての血液学的検査値のベースラインから最終評価時までの変化において、ベースラインでの脂質低下薬使用の有無による臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースライン時に脂質低下薬を使用していた 35 例のうち 26 例が LAL-CL02 試験の被験者であり、LAL-CL02 試験では、脂質低下薬使用は無作為化前 6 週間以上（更に可能な場合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こととなっていたため、ベースライン時に脂質低下薬を使用していた被験者は、最終評価時でも脂質低下薬を使用していたと考えられる。

2.7.4.3.1.3　試験別及び全体のベースラインからのシフト解析

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.5.5A に示す。ベースラインでは正常範囲内であったが最終評価時に異常値となった被験者について以下に示す。

安全性統合解析対象集団において、血液学的検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体及び試験別のいずれも経時的な悪化を示す臨床的に意味のある傾向は認められなかった。安全性統合解析対象集団で認められた血液学的検査値のベースラインからのシフトの多くは基礎疾患の改善と一致しており、本剤の安全性上の懸念は確認されなかった。全体として、血液学的検査値で臨床的に意味のあるシフトを認めた被験者の多くは LAL-CL02 試験の被験者であり、これは LAL-CL02 試験の被験者数（66 例）がその他の 2 試験の被験者数（各 9 例）に比べて多かったことにより予測されるものである。

- 白血球数：白血球数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 3 例（LAL-CL02 試験 2 例及び LAL-CL03 試験 1 例）であった。これら 3 例の白血球数は、ベースラインから最終評価時までぞれぞれ 4.38×10^9/L から 3.63×10^9/L［正常範囲下限（LLN）：4.35×10^9/L）、6.8×10^9/L から 5.27×10^9/L（LLN：5.5×10^9/L）及び 6.2×10^9/L から 5.9×10^9/L（LLN：6×10^9/L）に変化した（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.8.1 及び LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.1.1）。
- ヘモグロビン：ヘモグロビンがベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 2 例（いずれも LAL-CL03 試験）であった。これら 2 例のヘモグロビンは、ベースラインから最終評価時までにそれぞれ 95 g/L から 94 g/L（LLN：90 g/L）及び 103 g/L から 80 g/L（LLN：95 g/L）に変化した（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.1.1）。2 例のうち後者の 1 例（LAL-CL03 試験の被験者番号 [redacted]）は、本剤を 4 回投与後に疾患関連合併症（高度の脳出血発現に伴うと考えられる心停止）により死亡した（LAL-CL03 試験 CSR　11.3.1 項）。
- 血小板数：血小板数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者はいなかった。ベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL02 試験）であり、この 1 例の血小板数はベースラインの 257×10^9/L から最終評価時に 527×10^9/L に変化した［正常範囲上限（ULN）：400×10^9/L］（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.8.1）。

治験責任医師から TEAE として報告された血液学的検査値異常は、いずれも治験薬との因果関係を否定された（LAL-CL01 試験 CSR　9.4.1 項、LAL-CL04 試験 CSR　11.4.1.3 項、LAL-CL02 試験 CSR　11.4.1.3 項、LAL-CL03 試験 CSR　11.4.1.3 項、2.7.4.2.1 項）。

2.7.4.3.1.4 部分集団別のベースラインからのシフト解析

各部分集団解析において、血液学的検査値のベースラインからのシフト解析の結果に明らかな傾向は認められなかった。被験者数が少ないこと及び／又は一部の部分集団では重度の進行性の症状を有している LAL-CL03 試験の被験者が他のグループに比べ著しく多かったことから解析結果の評価が困難であった。各部分集団解析の結果を以下に示す。

2.7.4.3.1.4.1 年齢

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの年齢カテゴリ別（2.00 歳未満、2.00 歳以上 12.00 歳以下、12.01 歳以上 17.99 歳以下、18.00 歳以上）の要約を ISS　Table 1.5.5C に示す。一部の血液学的検査項目で、ベースラインに正常範囲内で最終評価時に異常値にシフトした被験者の年齢カテゴリ別の要約を、以下に示す。2.00 歳未満の被験者数（9 例）は、その他の年齢カテゴリの被験者数（いずれも 23 例以上）に比べ少ないため、2.00 歳未満の被験者とその他の年齢カテゴリの被験者を比較する際には注意が必要である。

血液学的検査値のベースラインから最終評価時までのシフトを検討した結果、全体として、いずれの血液学的検査項目も年齢による臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。しかし、2.00 歳未満の被験者数が少なかったため、本解析に基づく明確な結論を導くことはできなかった。

- 白血球数：白血球数がベースラインに正常範囲内であり最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 3 例であり、3 例の年齢カテゴリは、2.00 歳未満、2.00 歳以上 12.00 歳以下及び 12.01 歳以上 17.99 歳以下が各 1 例であった。
- ヘモグロビン：ヘモグロビンがベースラインに正常範囲内又は正常範囲を上回り、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 2 例であり、2 例の年齢カテゴリは、いずれも 2.00 歳未満であった。
- 血小板数：血小板数がベースラインに正常範囲内であり最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、1 例の年齢カテゴリは、12.01 歳以上 17.99 歳以下であった。

2.7.4.3.1.4.2 性別

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの性別カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.5D に示す。一部の血液学的検査項目で、ベースラインに正常範囲内で最終評価時に異常値にシフトした被験者の性別カテゴリ別の要約を以下に示す。

血液学的検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体として、いずれの血液学的検査項目でも性別の違いによる臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。

- 白血球数：白血球数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 3 例であり、3 例の性別は、女性が 2 例及び男性が 1 例であった。
- ヘモグロビン：ヘモグロビンがベースラインに正常範囲内又は正常範囲を上回り、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 2 例であり、2 例の性別は、男性が 1 例、女性が 1 例であった。
- 血小板数：血小板数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、1 例の性別は女性であった。

2.7.4.3.1.4.3　　人種

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの人種カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.5E に示す。一部の血液学的検査項目で、ベースラインに正常範囲内で最終評価時に異常値にシフトした被験者の人種カテゴリ別の要約を以下に示す。この解析では、ベースラインから最終評価時までのシフトについて白人及び白人以外で比較した。これらの部分集団の比較では、白人の被験者数（68 例）に比べて白人以外の被験者数［16 例（アジア人、黒人及び不明を含む）］が少ないため、注意が必要である。

血液学的検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体として、人種の違いによる臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかったが、白人以外の被験者数が少なかったため、この解析結果から明確な結論を導くことはできなかった。

- 白血球数：白血球数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 3 例であり、3 例の人種は、白人が 1 例及び白人以外が 2 例であった。
- ヘモグロビン：ヘモグロビンがベースラインに正常範囲内又は正常範囲を上回り、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 2 例であり、2 例の人種は、白人及び白人以外が各 1 例であった。
- 血小板数：血小板数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、1 例の人種は白人以外であった。

2.7.4.3.1.4.4　　LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの LIPA 遺伝子変異カテゴリ別［ホモ接合体共通（22 例）、ヘテロ接合体共通（43 例）又は「その他」（16 例）］の要約を ISS　Table 1.5.5F に示す。一部の血液学的

検査項目で、ベースラインに正常範囲内で最終評価時に異常値にシフトした被験者の LIPA 遺伝子変異カテゴリ別の要約を以下に示す。「その他」の変異カテゴリには、LAL-CL03 試験でジェノタイピングデータが得られた 6 例全例（その他は LAL-CL02 試験の 10 例）が含まれており、急速進行性の症状を有する被験者の割合が、ヘテロ接合体共通及びホモ接合体共通の変異カテゴリに比べて著しく高いことに注意が必要である。

「その他」の変異カテゴリでは血液学的検査値がベースラインでは正常範囲内であったが最終評価時に異常値となる傾向がみられたが、「その他」の変異カテゴリの被験者数が少なかったため、この解析結果から明確な結論を導くことはできなかった。

- 白血球数：白血球数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 3 例であり、3 例（LAL-CL03 試験 1 例及び LAL-CL02 試験 2 例）の LIPA 遺伝子変異は、いずれも「その他」であった。
- ヘモグロビン：ヘモグロビンがベースラインに正常範囲内又は正常範囲を上回り、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 2 例であり、2 例（いずれも LAL-CL03 試験）の LIPA 遺伝子変異は、「その他」が 1 例及び変異型不明が 1 例（被験者は死亡し、ジェノタイピングが未実施）であった（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.1.1、Listing 16.2.8.9.2 及び 11.3.1 項）。
- 血小板数：血小板数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、1 例（LAL-CL02 試験）の LIPA 遺伝子変異は、「その他」であった。

2.7.4.3.1.4.5　　ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団における血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトのベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別［脂質低下薬使用あり（35 例）又は脂質低下薬使用なし（45 例）］の要約を ISS　Table 1.5.5G に示す。一部の血液学的検査項目で、ベースラインに正常範囲内で最終評価時に異常値にシフトした被験者のベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別の要約を以下に示す。

血液学的検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体として、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無により臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。ベースライン時に脂質低下薬を使用していた 35 例のうち 26 例が LAL-CL02 試験の被験者であり、LAL-CL02 試験では、脂質低下薬の使用は無作為化前 6 週間以上（更に可能な場合試験期間の最初の 32 週以上）は同一の用法用量で維持することとなっていたため、ベースライン時に脂質低下薬を使用していた被験者は、最終評価時でも脂質低下薬を使用していたと考えられる。

- 白血球数：白血球数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 3 例であり、3 例のうち、1 例はベースライン時に脂質低下薬を使用しており、2 例は使用していなかった。
- ヘモグロビン：ヘモグロビンがベースラインに正常範囲内又は正常範囲を上回り、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 2 例であり、2 例のうち、1 例はベースライン時に脂質低下薬を使用しており、1 例は使用していなかった。
- 血小板数：血小板数がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、その 1 例はベースライン時に脂質低下薬を使用していなかった。

2.7.4.3.2　　血液生化学検査項目

肝機能パラメータ［ALT、AST、ガンマ - グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン］及び脂質パラメータ（総コレステロール、HDL-c、LDL-c、トリグリセリド）のベースラインから最終評価時までの変化について考察した。その他の血液生化学検査値については、測定値及びベースラインから最高値又は最低値の変化量を統合解析の各表中に示した。

肝機能パラメータ（ALT、AST、GGT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン）及び脂質パラメータ（総コレステロール、HDL-c、LDL-c、トリグリセリド）のベースラインから最終評価時までのシフトについて考察した。その他の血液生化学検査値については、測定値及びベースラインから最高値又は最低値のシフトを統合解析の各表中に示した。

マクロファージ活性化のバイオマーカーである血清フェリチンの結果は、2.7.3 の 3.2.5.1 項に示す。

2.7.4.3.2.1　　試験別及び全体のベースラインからの変化

安全性統合解析対象集団における一部の血液生化学検査項目のベースラインから最終評価時までの変化量の全体及び試験別の要約をそれぞれ表 2.7.4-23 及び表 2.7.4-24 に示す。安全性統合解析対象集団におけるすべての血液生化学検査項目のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.5.2A に示す。

2.7.3 で示したとおり、安全性統合解析対象集団では、有効性評価項目として評価した肝機能パラメータ及び脂質パラメータはいずれもベースラインから最終評価時までに改善が認められた。最終評価時に ALT、AST、GGT、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンを含む肝機能パラメータはベースラインから減少した。一部の血清脂質［LDL-c、トリグリセリド、総コレステロール及び／又は非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-c）］が本剤投与後に一時的に増加した（詳細は 2.7.2 の 3.6.1.1 項参照）が、これらの値はその後減少した。安全性統合解析

対象集団で、最終評価時に総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドはベースラインから低下し、HDL-c はベースラインから上昇した。これらの変化はいずれも基礎疾患の改善に伴うものであり、本剤の安全性上の懸念は認められなかった。

試験別の解析では、すべての試験で ALT、AST、GGT、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの減少が認められた。一部の被験者では、最終評価時の総ビリルビンが非常に高値のままであった。更なるメディカルレビューにより、これは基礎疾患の悪化に伴うものであり、高値であった被験者の中には、投与期間の早期に死亡した被験者（LAL-CL03 試験の被験者番号 [redacted] ; 総ビリルビンのベースライン値 : 443 µmol/L、最終評価時の値 : 419 µmol/L）及び肝代償不全となり早急な肝移植を必要とした被験者（LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者番号 [redacted] ; 総ビリルビンのベースライン値 : 25.1 µmol/L、最終評価時の値 : 129.3 µmol/L）が含まれる。直接ビリルビンのベースラインから最終評価時までの変化は、LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL02 試験ではその程度が小さく、LAL-CL03 試験では最終評価時にベースラインから増加した（直接ビリルビンのベースライン値 : 27 µmol/L、最終評価時 : 71 µmol/L）。LAL-CL03 試験で直接ビリルビンのデータが得られたのは 3 例のみであった。このうちの 2 例は投与期間の早期に死亡し、死亡直前の直接ビリルビンが顕著に増加したが、残りの 1 例では直接ビリルビンが最終評価時にベースラインから減少した。総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドの中央値は、最終評価時にすべての試験でベースラインから低下した。HDL-c の中央値は、最終評価時にすべての試験でベースラインから上昇し、特に LAL-CL03 試験（中央値の上昇量 : 0.30 mmol/L）及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験（中央値の上昇量 : 0.25 mmol/L）で顕著であった。これらの結果は、本剤の既知の作用機序と一致しており、各試験に組み入れられた被験者の LAL 欠損症の臨床症状により影響を受けている。

表 2.7.4-23　　血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化
（安全性統合解析対象集団）

Parameter Statistic	Pooled Safety Set (N=84)		
	Baseline	Last Assessment	Change
ALT (U/L)			
N	80	80	80
Mean (SD)	100.26 (51.054)	56.13 (47.583)	-44.13 (51.619)
Median	85.67	42.5	-38.67
Min, Max	16.0, 297.0	12.0, 367.0	-228.0, 179.0
AST (U/L)			
N	80	80	80
Mean (SD)	98.72 (107.582)	55.26 (54.388)	-43.45 (67.843)
Median	69	41	-27.33
Min, Max	37.0, 716.0	20.0, 439.0	-453.0, 42.3
GGT (U/L)			
N	79	79	79
Mean (SD)	65.95 (118.574)	34.23 (41.589)	-31.72 (83.064)
Median	37	23	-11.67
Min, Max	12.0, 1000.0	6.0, 312.0	-688.0, 5.3
ALP (U/L)			
N	81	81	81
Mean (SD)	243.80 (159.350)	222.27 (141.142)	-21.53 (101.924)
Median	256.33	227	-15.33
Min, Max	61.0, 977.0	42.0, 571.0	-823.0, 173.7
TBil (µmol/L)			
N	80	80	80
Mean (SD)	24.22 (50.057)	23.60 (51.111)	-0.62 (16.665)
Median	13.67	11	-2.33
Min, Max	3.0, 443.0	2.0, 419.0	-44.5, 104.2
DBil (µmol/L)			
N	75	75	75
Mean (SD)	4.20 (4.861)	10.03 (44.299)	5.83 (44.424)
Median	2.67	3	0
Min, Max	0.0, 32.5	1.7, 376.3	-30.8, 376.3
Total Cholesterol (mmol/L)			
N	77	77	77
Mean (SD)	6.49 (1.867)	5.44 (1.979)	-1.05 (1.206)
Median	6.43	5.22	-1.3
Min, Max	2.2, 11.1	1.8, 11.2	-4.4, 1.8

表 2.7.4-23　血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化（安全性統合解析対象集団）（続き）

Parameter Statistic	Pooled Safety Set (N=84)		
	Baseline	Last Assessment	Change
HDL-c (mmol/L)			
N	77	77	77
Mean (SD)	0.81 (0.249)	0.98 (0.312)	0.17 (0.196)
Median	0.82	0.96	0.14
Min, Max	0.0, 1.3	0.3, 2.0	-0.3, 0.8
LDL-c (mmol/L)			
N	77	77	77
Mean (SD)	4.89 (1.691)	3.87 (1.906)	-1.02 (1.232)
Median	4.83	3.7	-1.28
Min, Max	1.0, 9.6	0.7, 9.5	-3.2, 2.0
non-HDL-c (mmol/L)			
N	64	64	64
Mean (SD)	5.96 (1.642)	4.80 (1.987)	-1.16 (1.279)
Median	5.82	4.59	-1.53
Min, Max	2.4, 10.2	1.3, 10.4	-3.5, 1.8
Triglycerides (mmol/L)			
N	77	77	77
Mean (SD)	1.75 (0.636)	1.34 (0.556)	-0.41 (0.568)
Median	1.57	1.27	-0.37
Min, Max	0.7, 3.5	0.4, 2.9	-1.8, 1.3

Source: ISS（5.3.5.3.1） Table 1.5.2A.

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DBil=direct bilirubin; HDL-c=high-density lipoprotein cholesterol; GGT=gamma glutamyl-transferase; LDL-c=low-density lipoprotein cholesterol; Max=maximum; Min=minimum; non-HDL-c=non-high-density lipoprotein cholesterol; SD=standard deviation; TBil=total bilirubin.

Note: Only subjects with values at both Baseline and the last assessment were included in the analyses.

表 2.7.4-24　　試験別の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化（安全性統合解析対象集団）

Parameter Statistic	LAL-CL01/LAL-CL04 (N=9)			LAL-CL02 (N=66)			LAL-CL03 (N=9)		
	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change
ALT (U/L)									
N	9	9	9	63	63	63	8	8	8
Mean (SD)	76.11 (29.058)	32.44 (11.469)	-43.67 (23.906)	100.15 (43.052)	51.97 (26.304)	-48.19 (35.588)	128.25 (101.932)	115.50 (119.870)	-12.75 (130.103)
Median	76	31	-41	87.33	46	-39.67	108.5	54	-23.5
Min, Max	22.0, 119.0	19.0, 51.0	-79.0, -2.0	35.7, 212.3	12.0, 128.0	-171.3, -2.0	16.0, 297.0	29.0, 367.0	-228.0, 179.0
AST (U/L)									
N	9	9	9	63	63	63	8	8	8
Mean (SD)	56.00 (12.278)	38.00 (22.782)	-18.00 (21.703)	81.10 (35.576)	48.06 (21.147)	-33.04 (31.586)	285.50 (272.447)	131.38 (146.151)	-154.13 (163.593)
Median	56	28	-16	68.67	41	-25.33	109.5	64	-56
Min, Max	37.0, 69.0	21.0, 95.0	-42.0, 28.0	41.0, 229.0	20.0, 118.0	-114.7, 42.3	71.0, 716.0	36.0, 439.0	-453.0, -13.0
GGT (U/L)									
N	9	9	9	63	63	63	7	7	7
Mean (SD)	57.67 (58.342)	28.33 (20.347)	-29.33 (41.515)	52.26 (52.130)	32.21 (28.734)	-20.06 (32.561)	199.71 (356.668)	60.00 (111.946)	-139.71 (247.785)
Median	40	20	-14	33.67	24	-9	47	13	-34
Min, Max	12.0, 203.0	6.0, 66.0	-137.0, -5.0	14.0, 320.0	7.0, 202.0	-202.3, 5.3	14.0, 1000.0	9.0, 312.0	-688.0, 2.0

表 2.7.4-24　試験別の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化（安全性統合解析対象集団）（続き）

Parameter Statistic	LAL-CL01/LAL-CL04 (N=9)			LAL-CL02 (N=66)			LAL-CL03 (N=9)		
	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change
ALP (U/L)									
N	9	9	9	64	64	64	8	8	8
Mean (SD)	89.33 (21.000)	71.78 (21.052)	-17.56 (15.493)	259.10 (137.759)	247.58 (144.421)	-11.52 (45.705)	295.25 (288.193)	189.13 (56.703)	-106.13 (300.890)
Median	86	78	-19	275.17	257.5	-14.83	195	202	-18.5
Min, Max	61.0, 135.0	42.0, 97.0	-39.0, 17.0	62.0, 561.3	55.0, 571.0	-111.3, 173.7	94.0, 977.0	101.0, 245.0	-823.0, 142.0
TBil (µmol/L)									
N	9	9	9	64	64	64	7	7	7
Mean (SD)	17.82 (6.196)	26.22 (39.015)	8.40 (36.708)	18.68 (16.114)	16.89 (18.696)	-1.79 (7.774)	83.06 (160.584)	81.56 (155.839)	-1.50 (32.980)
Median	18.8	15.2	-3.4	13.17	11	-2.17	10	3.42	-3
Min, Max	10.4, 25.1	6.7, 129.3	-15.4, 104.2	4.0, 78.0	3.0, 124.0	-23.7, 46.0	3.0, 443.0	2.0, 419.0	-44.5, 62.9
DBil (µmol/L)									
N	9	9	9	63	63	63	3	3	3
Mean (SD)	4.71 (2.319)	12.39 (22.394)	7.68 (21.083)	3.38 (2.248)	3.05 (1.698)	-0.33 (0.913)	19.90 (17.435)	149.60 (199.332)	129.71 (216.763)
Median	4.3	5.1	1.7	2.33	2	0	27.2	70.81	43.62
Min, Max	0.9, 8.4	3.4, 72.0	-3.4, 63.6	2.0, 12.7	2.0, 10.0	-4.3, 1.0	0.0, 32.5	1.7, 376.3	-30.8, 376.3

表 2.7.4-24　試験別の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化（安全性統合解析対象集団）（続き）

Parameter Statistic	LAL-CL01/LAL-CL04 (N=9)			LAL-CL02 (N=66)			LAL-CL03 (N=9)		
	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change
Total Cholesterol (mmol/L)									
N	9	9	9	64	64	64	4	4	4
Mean (SD)	5.27 (2.122)	3.74 (1.330)	-1.53 (1.235)	6.82 (1.675)	5.80 (1.928)	-1.02 (1.180)	3.98 (1.509)	3.54 (0.578)	-0.44 (1.531)
Median	4.71	3.37	-1.19	6.67	5.54	-1.36	3.95	3.44	-0.3
Min, Max	3.0, 10.1	1.8, 5.9	-4.4, -0.3	3.1, 11.1	2.2, 11.2	-3.4, 1.8	2.2, 5.8	3.0, 4.3	-2.1, 1.0
HDL-c (mmol/L)									
N	9	9	9	64	64	64	4	4	4
Mean (SD)	0.91 (0.267)	1.12 (0.459)	0.21 (0.308)	0.84 (0.189)	0.99 (0.265)	0.16 (0.177)	0.15 (0.118)	0.47 (0.148)	0.32 (0.171)
Median	1.01	1.04	0.25	0.82	0.96	0.12	0.18	0.53	0.3
Min, Max	0.6, 1.3	0.3, 2.0	-0.3, 0.7	0.5, 1.2	0.4, 1.9	-0.2, 0.8	0.0, 0.3	0.3, 0.6	0.1, 0.5
LDL-c (mmol/L)									
N	9	9	9	64	64	64	4	4	4
Mean (SD)	3.73 (1.846)	2.32 (1.391)	-1.41 (0.814)	5.16 (1.549)	4.18 (1.887)	-0.99 (1.256)	3.02 (1.651)	2.40 (0.367)	-0.62 (1.705)
Median	3.5	1.79	-1.27	5.19	4.02	-1.29	3.03	2.51	-0.74
Min, Max	1.8, 7.8	0.7, 4.7	-3.1, -0.3	1.8, 9.6	0.8, 9.5	-3.2, 2.0	1.0, 5.0	1.9, 2.7	-2.5, 1.5
Non-HDL-c (mmol/L)									
N	0	0	0	64	64	64	0	0	0
Mean (SD)	--	--	--	5.96 (1.642)	4.80 (1.987)	-1.16 (1.279)	--	--	--
Median	--	--	--	5.82	4.59	-1.53	--	--	--
Min, Max	--	--	--	2.4, 10.2	1.3, 10.4	-3.5, 1.8	--	--	--

表 2.7.4-24　試験別の血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化（安全性統合解析対象集団）（続き）

Parameter Statistic	LAL-CL01/LAL-CL04 (N=9)			LAL-CL02 (N=66)			LAL-CL03 (N=9)		
	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change	Baseline	Last Assessment	Change
Triglycerides (mmol/L)									
N	9	9	9	64	64	64	4	4	4
Mean (SD)	1.71 (0.891)	1.05 (0.291)	-0.66 (0.657)	1.74 (0.606)	1.38 (0.573)	-0.37 (0.506)	1.93 (0.601)	1.51 (0.637)	-0.42 (1.187)
Median	1.22	0.99	-0.36	1.61	1.29	-0.36	2.08	1.29	-0.87
Min, Max	0.9, 3.1	0.7, 1.6	-1.6, 0.1	0.7, 3.5	0.4, 2.9	-1.8, 0.7	1.1, 2.5	1.0, 2.4	-1.3, 1.3

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.5.2A.

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DBil=direct bilirubin; HDL-c=high-density lipoprotein cholesterol; GGT=gamma glutamyl-transferase; LDL-c=low-density lipoprotein cholesterol; Max=maximum; Min=minimum; non-HDL-c=non-high-density lipoprotein cholesterol; SD=standard deviation; TBil=total bilirubin.

Note: Only subjects with values at both Baseline and the last assessment were included in the analyses.

2.7.4.3.2.2 部分集団別のベースラインからの変化

各部分集団解析において、血液生化学検査値のベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。被験者数が少ないこと及び／又は一部の部分集団では重度の進行性の症状を有している LAL-CL03 試験の被験者の割合がその他のグループよりも著しく高かったことから解析結果の評価が困難であった。

2.7.4.3.2.2.1 年齢

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値又は最終評価時までの変化量の全体及び年齢カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.2C に示す。2.00 歳未満の被験者数（9 例）がその他の年齢カテゴリの被験者数（いずれも 23 例以上）に比べ少ないため、2.00 歳未満とその他の年齢カテゴリを比較する際には注意が必要である。

全体として、すべての肝機能パラメータ及び脂質パラメータのベースラインから最終評価時までの変化に、年齢カテゴリ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。2.00 歳未満では、その他の年齢に比べて直接ビリルビンが高値である傾向がみられたが、これは乳児患者では急速進行性の症状を有する被験者が多いことと一致しており、低年齢の患者で本剤投与により直接ビリルビンを増加させるリスクがあることを示すものではないと考えられた。ベースラインの直接ビリルビンの中央値は、2.00 歳以上 12.00 歳以下（2.00 µmol/L）、12.01 歳以上 17.99 歳以下（3.00 µmol/L）及び 18.00 歳以上（3.33 µmol/L）に比べて、2.00 歳未満（27.20 µmol/L）で著しく高かった。ベースラインから最終評価時までの直接ビリルビンの変化量の中央値は、2.00 歳以上 12.00 歳以下（変化なし）、12.01 歳以上 17.99 歳以下（0.33 µmol/L 減少）及び 18.00 歳以上（変化なし）では比較的一定であったのに対し、2.00 歳未満では 43.62 µmol/L 増加した。前述のとおり、直接ビリルビンのデータが得られた 2.00 歳未満の 3 例のうち、最終評価時に直接ビリルビンがベースラインから顕著に増加した 2 例は投与期間の早期に死亡しており、その他の 1 例では最終評価時に直接ビリルビンがベースラインから減少した。

すべての年齢カテゴリで ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び GGT の中央値はベースラインから最終評価時に減少し、総ビリルビンの変化量は小さかった。総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドの中央値は、すべての年齢で減少（改善）が認められた。これらの変化はいずれも基礎疾患の改善に伴うものであり、本剤の安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.3.2.2.2 性別

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び性別カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.2D に示す。

全体として、すべての肝機能パラメータ及び脂質パラメータのベースラインから最終評価時までの変化に、男性と女性の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。一部の肝機能パラメータ（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、GGT、総ビリルビン及び直接ビリルビン）では、ベースライン値に性別による差がみられたが、男性及び女性ともこれらのパラメータがいずれも同程度減少した。同様に、一部の脂質パラメータ（総コレステロール、HDL-c、LDL-c及びトリグリセリド）で、ベースライン値に性別による差がみられたが、男性及び女性ともこれらのパラメータがいずれも同程度改善した。

2.7.4.3.2.2.3 人種

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び人種カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.2E に示す。ベースラインから最終評価時までの変化量について白人と白人以外の比較を詳細に検討した。これらの部分集団の比較では、白人の被験者数（68 例）に比べて白人以外の被験者数［16 例（アジア人、黒人及び不明を含む）］が少ないことに注意が必要である。

全体として、すべての肝機能パラメータ及び脂質パラメータのベースラインから最終評価時までの変化に、白人と白人以外の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。最終評価時に ALT、AST、アルカリホスファターゼ、GGT 及び総ビリルビンは白人（それぞれ 38.33 U/L、23.67 U/L、15.17 U/L、7.75 U/L、2.17 U/L 減少）及び白人以外（それぞれ 63.33 U/L、49.33 U/L、39.33 U/L、48.00 U/L、2.83 U/L 減少）のいずれもベースラインから減少した。直接ビリルビンの中央値は白人及び白人以外のいずれも変化はみられなかった。

白人及び白人以外のいずれも、最終評価時に脂質パラメータのベースラインからの改善が認められた。総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドのベースラインから最終評価時までの低下量（中央値）は、白人ではそれぞれ 1.01、0.99 及び 0.34 mmol/L、白人以外ではそれぞれ 1.90、2.14 及び 0.41 mmol/L であった。HDL-c のベースラインから最終評価時までの上昇量（中央値）は、白人では 0.12 mmol/L、白人以外では 0.26 mmol/L であった。

2.7.4.3.2.2.4 LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び LIPA 遺伝子変異カテゴリ別［ホモ接合体共通（22 例）、ヘテロ接合体共通（43 例）又は「その他」（16 例）］の要約を ISS Table 1.5.2F に示す。「その他」の変異カテゴリには、LAL-CL03 試験でジェノタイピングデータが得られた 6 例全例（そ

の他は LAL-CL02 試験の 10 例）が含まれており、急速進行性の症状を有する被験者の割合が、ヘテロ接合体変異及びホモ接合体変異に比べて著しく高いことに注意が必要である。

すべての LIPA 遺伝子変異カテゴリで ALT、AST 及び GGT の中央値がベースラインから最終評価時までに著しく減少し、「その他」の変異カテゴリで最も減少量が大きかった。また、すべての LIPA 遺伝子変異カテゴリでアルカリホスファターゼの中央値のベースラインから最終評価時に臨床的に重要な減少が認められ、「その他」の変異カテゴリで最も減少量が大きかった。総ビリルビンの中央値のベースラインから最終評価時までの減少量はすべての LIPA 遺伝子変異カテゴリで小さかった。

すべての LIPA 遺伝子変異カテゴリで脂質パラメータ（総コレステロール、LDL-c、HDL-c 及びトリグリセリド）がベースラインから最終評価時に低下（改善）し、このうち最も低下量が大きかったのは「その他」の変異カテゴリの総コレステロール及びトリグリセリドであった。

それぞれの LIPA 遺伝子変異に対する本剤の薬理学的機序から、これらの肝機能パラメータ及び脂質パラメータの変化の大部分は予測できるものであった。「その他」の変異カテゴリで最も変化が大きかったのは、この被験者グループには急速進行性の症状を有する乳児の割合が高く、ベースライン値が高かったことが寄与していると考えられる。

2.7.4.3.2.2.5　　ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及びベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別［脂質低下薬使用あり（35 例）又は脂質低下薬使用なし（45 例）］の要約を ISS　Table 1.5.2G に示す。

全体として、血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までの変化において、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。
ベースライン時に脂質低下薬を使用していた 35 例のうち 26 例が LAL-CL02 試験の被験者であり、LAL-CL02 試験では、脂質低下薬の使用は無作為化前 6 週間以上（更に可能な場合は、投与期間の最初の 32 週以上）同一の用法用量を維持することとなっていたため、ベースライン時に脂質低下薬を使用していた被験者は、最終評価時でも脂質低下薬を使用していたと考えられる。

主な結果の要約を以下に示す。

- アルカリホスファターゼ：ベースラインのアルカリホスファターゼの中央値は、ベースライン時に脂質低下薬を使用していなかった被験者（274.00 U/L）の方が、使用していた被験者（133.83 U/L）に比べて高かった。メディカルレビューで、ベースライン時にみられ

た著しい高値は小児で多く認められ、ベースラインでの脂質低下薬の使用なしのカテゴリでは小児の割合が高かった。ベースラインから最終評価時までの減少量の中央値は、ベースライン時での脂質低下薬の使用の有無にかかわらず同程度であった。

- 総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリド：ベースラインの総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドの中央値は、ベースライン時に脂質低下薬を使用していた被験者（それぞれ 5.23、3.64、1.46 mmol/L ）の方が、使用していなかった被験者（それぞれ 7.20、5.66、1.80 mmol/L）に比べて低かったが、これは脂質低下薬の薬理作用により予測されるものである。なお、脂質低下薬を使用した被験者でもこれらの値は著しい異常値であった。総コレステロール、LDL-c 及びトリグリセリドのベースラインから最終評価時までの減少量の中央値は、ベースラインで脂質低下薬の使用の有無にかかわらず同程度であった。
- HDL-c：ベースラインの HDL-c の中央値は、ベースライン時での脂質低下薬の使用の有無にかかわらず同程度であった。また、ベースラインから最終評価時までの HDL-c の中央値は、ベースライン時での脂質低下薬の使用の有無にかかわらず同様に増加した。

2.7.4.3.2.3 試験別及び全体のベースラインからのシフト解析

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及び試験別の要約を ISS Table 1.5.6A に示す。

安全性統合解析対象集団において血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、すべての血液生化学検査項目で、全体及び試験別のいずれも経時的な悪化を示す臨床的に意味のある傾向は認められなかった。血液学生化的検査値のベースラインから最終評価時までのシフトの大部分は改善を示した。肝機能パラメータ及び脂質パラメータが、ベースラインでは正常範囲内であり最終評価時に異常値となった被験者数は少なかった。また、これらの変化は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。全体として、血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までのシフトを認めた被験者は LAL-CL02 試験の被験者が最も多く、これは LAL-CL02 試験の被験者数（66 例）がその他の 2 試験の被験者数（各 9 例）に比べて極めて多かったことにより予測されるものであった。

肝機能パラメータについては、全体及び試験別のいずれも、ベースラインの ALT 及び AST は被験者の大部分で正常範囲を上回り、ベースラインのアルカリホスファターゼ及び総ビリルビンは被験者の大部分で正常範囲内であった。ベースラインで正常範囲内であり、最終評価時に異常値となったシフト変化について以下に示す。

- ALT：ALT がベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 5 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL03 試験）であった。この被験者の ALT のベースライン値は 16 U/L であり、最終評価時に 195 U/L（ULN：45 U/L）に増加した（LAL-CL03 試験 CSR Listing 16.2.8.3.1）。

- GGT : GGT がベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 49 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL02 試験）であった。
- アルカリホスファターゼ：アルカリホスファターゼがベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 51 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL02 試験）であった。
- 総ビリルビン：総ビリルビンがベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 61 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL02 試験）であった。
- 直接ビリルビン：直接ビリルビンがベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 67 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL03 試験）であった。この 1 例のベースライン値は 0 µmol/L であり、最終評価時の 3 週目に 376 µmol/L に増加した。この直後、被験者は疾患関連合併症（高度の脳出血によると考えられる心停止）により死亡した（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.3.1、11.3.1 項）。

脂質パラメータについては、安全性統合解析対象集団の被験者の大部分で、ベースライン時の総コレステロール及び／又は LDL-c は正常範囲を上回り、HDL-c は正常範囲を下回った。脂質パラメータの試験間のばらつきは大きく、この理由として、乳児（LAL-CL03 試験）、小児及び成人（LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験）で脂質代謝が異なること並びに血中トリグリセリド濃度に影響を及ぼすことが報告されている非経口栄養法を支持療法として乳児で使用していることが考えられた。ベースラインでは正常範囲内であり、最終評価時に異常値となったシフト変化について以下に示す。

- 総コレステロール：総コレステロールがベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 23 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 4 例（いずれも LAL-CL02 試験）であった。
- HDL-c：HDL-c がベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 27 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 3 例（いずれも LAL-CL02 試験）であった。
- LDL-c：LDL-c がベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 20 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL02 試験）であった。
- トリグリセリド：トリグリセリドがベースラインに正常範囲内であり、かつ最終評価時のデータが得られた被験者は 38 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 6 例（LAL-CL02 試験 5 例及び LAL-CL03 試験 1 例）であった。

治験責任医師から TEAE として報告された血液生化学検査値異常は、LAL-CL01/LAL-CL04 試験で報告された高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症を除き、いずれも治験薬との因果関係を否定された（LAL-CL01 試験 CSR　9.4.2 項、LAL-CL04 試験 CSR　11.4.2.3 項、LAL-CL02 試験 CSR　11.4.2.3 項、LAL-CL03 試験 CSR　11.4.2.3 項、2.7.4.2.1 項）。

2.7.4.3.2.4　部分集団別のベースラインからのシフト解析

各部分集団解析において、血液生化学検査値のベースラインからのシフト変化の解析の結果に明らかな傾向は認められなかった。これらの解析は、被験者数が少ないこと及び／又は一部の部分集団では重度の進行性の症状を有している LAL-CL03 試験の被験者（乳児）の割合がその他のグループよりも著しく高かったことから、解析結果の評価が困難であった。

2.7.4.3.2.4.1　年齢

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及び年齢カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.6C に示す。一部の血液生化学検査項目で、ベースライン時に正常範囲内であり、最終評価時に異常値にシフトした被験者の年齢カテゴリ別の要約を以下に示す。2.00 歳未満の被験者数（9 例）は、その他の年齢カテゴリの被験者数（いずれも 23 例以上）に比べ少ないため、2.00 歳未満とその他の年齢カテゴリを比較する際には注意が必要である。

血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までのシフトを検討した結果、全体として、いずれの血液生化学検査項目でも年齢による臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。しかし、2.00 歳未満の被験者数が少なかったため、この解析に基づく明確な結論を導くことはできなかった。

肝機能パラメータ：

- ALT：ALT がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、この 1 例の年齢カテゴリは、2.00 歳未満であった。
- GGT：GGT がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、この 1 例の年齢カテゴリは、12.01 歳以上 17.99 歳以下であった。
- アルカリホスファターゼ：アルカリホスファターゼがベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、この 1 例の年齢カテゴリは、12.01 歳以上 17.99 歳以下であった。
- 総ビリルビン：総ビリルビンがベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、この 1 例の年齢カテゴリは、18.00 歳以上であった。
- 直接ビリルビン：直接ビリルビンがベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常

範囲を上回った被験者は 1 例であり、この 1 例の年齢カテゴリは、2.00 歳未満であった。

脂質パラメータ：

- 総コレステロール：総コレステロールがベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 4 例であり、4 例の年齢カテゴリは、12.01 歳以上 17.99 歳以下及び 18.00 歳以上が各 2 例であった。
- HDL-c：HDL-c がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を下回った被験者は 3 例であり、3 例の年齢カテゴリは、12.01 歳以上 17.99 歳以下が 1 例及び 18.00 歳以上が 2 例であった。
- LDL-c：LDL-c がベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例であり、1 例の年齢カテゴリは、18.00 歳以上であった。
- トリグリセリド：トリグリセリドがベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 6 例であり、6 例の年齢カテゴリは、2.00 歳未満が 1 例、2.00 歳以上 12.00 歳以下が 1 例、12.01 歳以上 17.99 歳以下が 2 例、18.00 歳以上が 2 例であった。

2.7.4.3.2.4.2 性別

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及び性別カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.6D に示す。

血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体として、いずれの血液生化学検査項目でも性別の違いによる臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2.4.3 人種

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及び人種カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.6E に示す。ベースラインから最終評価時までのシフトの白人と白人以外の比較について詳細に検討した。これらの部分集団の比較では、白人の被験者数（68 例）に比べて白人以外の被験者数［16 例（アジア人、黒人及び不明を含む）］が少ないことに注意が必要である。

肝機能パラメータ又は脂質パラメータがベースラインでは正常範囲内であり、最終評価時に異常値にシフトした被験者は、1 例を除きすべて白人であった。これは、安全性統合解析対象集団では白人以外に比べて白人の被験者数が 4 倍であることにより予測されるものであった。全体として、人種による部分集団解析で臨床的に意味のある結論は得られなかった。

2.7.4.3.2.4.4 LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及びLIPA遺伝子変異カテゴリ別［ホモ接合体共通（22例）、ヘテロ接合体共通（43例）又は「その他」（16例）］の要約をISS　Table 1.5.6Fに示す。「その他」の変異カテゴリには、LAL-CL03試験でジェノタイピングデータが得られた6例全例（その他はLAL-CL02試験の10例）が含まれており、急速進行性の症状を有する被験者（乳児）の割合が、ヘテロ接合体及びホモ接合体の変異カテゴリに比べて著しく高いことに注意が必要である。

血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体として、いずれの血液生化学検査項目でもLIPA遺伝子変異カテゴリによる悪化傾向は認められなかった。しかし、「その他」の変異カテゴリの被験者数が少なかったため、この解析結果から明確な結論を導くことはできなかった。

2.7.4.3.2.4.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団における血液生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及びベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別［脂質低下薬使用あり（35例）又は脂質低下薬使用なし（45例）］の要約をISS　Table 1.5.6Gに示す。

血液生化学検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体として、いずれの血液生化学検査項目でも、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による臨床的に意味のある悪化傾向は認められなかった。ベースラインで脂質低下薬を使用していた35例のうち26例がLAL-CL02試験の被験者であり、LAL-CL02試験では、脂質低下薬の使用は無作為化前6週間以上（可能な場合は投与期間の最初の32週以上）は同一の用法用量で維持するため、ベースライン時に脂質低下薬を使用していた被験者は、最終評価時でも脂質低下薬を使用していたと考えられる。

2.7.4.3.3 凝固系パラメータ

凝固系パラメータ［プロトロンビン時間、国際標準化比（INR）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）］のベースラインからの評価では、ベースラインから最終評価時までの変化を詳細に検討した。ベースラインから最高値又は最低値までの変化量を統合解析の表中に示した。

凝固系パラメータ（プロトロンビン時間及び aPTT）のベースラインからのシフトの評価では、ベースラインから最終評価時までのシフトを詳細に検討した。INR のシフト解析は実施しなかった。試験期間中のベースラインから最高値又は最低値までのシフトを統合解析の表中に示した。

凝固系パラメータの測定は各医療機関にて実施した。凝固系パラメータの検査は、検査結果が異常であった場合及び／又は臨床的に必要であると判断された場合にのみ行われた。

2.7.4.3.3.1　　試験別及び全体のベースラインからの平均変化量

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.5.3A に示す。

安全性統合解析対象集団では、プロトロンビン時間の中央値はベースライン（12.80 秒）と最終評価時（12.70 秒）で同程度であった。INR 及び aPTT の中央値も同様にベースラインから最終評価時まで変化がみられなかった。プロトロンビン時間及び INR のベースラインから最終評価時までの中央値の変化量は各試験で同程度であったが、aPTT の中央値の変化量は LAL-CL01/LAL-CL04 試験（0.80 秒延長）及び LAL-CL02 試験（0.10 秒短縮）に比べて LAL-CL03 試験（5.80 秒延長）で大きかった。LAL-CL03 試験で aPTT の変化量が大きかったのは、1 例（被験者番号 [redacted]）の変化量によるもので、この被験者のベースライン時の aPTT は極めて低値（10.2 秒、LLN：23 秒）であった。ベースライン時に低値であった理由は不明であり、検査上のエラーであることも考えられるが、その他の医療上の理由も否定できない。

全体的にデータ数が少なく、乳児では新鮮冷凍血漿の投与を必要とする凝固異常を発現することが知られていることから、これらのデータの評価には注意が必要である。

2.7.4.3.3.2　　部分集団別のベースラインからの平均変化量

各部分集団による解析において、凝固系検査値のベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。被験者数が少ないこと及び／又は一部の部分集団では重度の進行性の症状を有している LAL-CL03 試験の被験者の割合がその他のグループよりも著しく高かったことから解析結果の評価が困難であった。これらの解析の結果の要約を以下に示す。

2.7.4.3.3.2.1　　年齢

安全性統合解析対象集団のおける凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値又は最終評価時までの変化量の全体及び年齢カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.3C に示す。

この解析では、凝固系検査値の変化にはばらつきがあり、凝固系パラメータの変化に大きく影響する年齢カテゴリはみられなかった。2.00 歳未満の被験者数（9 例）は、その他の年齢カテゴリの被験者数（いずれも 23 例以上）に比べて少ないため、本解析結果から明確な結論を導くことはできなかった。

2.7.4.3.3.2.2 性別

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値又は最終評価時までの変化量の全体及び性別カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.3D に示す。

この解析では、いずれの凝固系パラメータも性別による大きな差は認められなかった。ベースラインでのプロトロンビン時間、INR 及び aPTT は男性と女性で同程度であった。いずれの凝固系パラメータもベースラインから最終評価時までの中央値の変化に、性別による臨床的に意味のある差はなかった。

2.7.4.3.3.2.3 人種

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の人種カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.3E に示す。ベースラインから最終評価時までの変化量について白人と白人以外の比較を詳細に検討した。これらの部分集団の比較では、白人の被験者数（68 例）に比べて白人以外の被験者数［16 例（アジア人、黒人及び不明を含む）］が少ないため、注意が必要である。

ベースラインのプロトロンビン時間の中央値は、白人（12.30 秒）に比べて白人以外（15.45 秒）で長かった。これは、LAL-CL03 試験の被験者が高い割合で白人以外のカテゴリに含まれており（白人以外の 16 例中 5 例）、LAL-CL03 試験の一部の被験者は凝固障害のため新鮮冷凍血漿の投与を受けていたことが原因の一部であると考えられる。プロトロンビン時間の中央値は、ベースラインから最終評価時までをとおして、白人ではわずかに短縮し（0.20 秒短縮）、白人以外では変化がなかった（0.05 秒延長）。

2.7.4.3.3.2.4 LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び LIPA 遺伝子変異カテゴリ別［ホモ接合体共通（22 例）、ヘテロ接合体共通（43 例）又は「その他」（16 例）］の要約を ISS Table 1.5.3F に示す。「その他」の変異カテゴリには、LAL-CL03 試験でジェノタイピングデータが得られた 6 例全例（その他は LAL-CL02 試験の 10 例）が含まれており、急速進行性の症状を有する被験者（乳児）の割

合が、ヘテロ接合体共通及びホモ接合体共通の変異カテゴリに比べて著しく高いことに注意が必要である。

本解析では、凝固系検査値のベースラインから最終評価時の変化は、変異カテゴリ間で、ばらつきがあった。ベースライン時のプロトロンビン時間の中央値は、ホモ接合体共通（11.70 秒）及びヘテロ接合体共通（12.90 秒）の変異カテゴリに比べて「その他」の変異カテゴリ（14.65 秒）で著しく長かった。LAL-CL03 試験では凝固障害及び／又は顕著な肝不全を有している被験者（乳児）の割合が高く、かつ凝固障害に対して新鮮冷凍血漿が投与されている被験者の割合も高かったこと、LAL-CL03 試験の全例が「その他」の変異カテゴリであったことから、凝固系検査値の変異カテゴリ別の解析結果の評価が困難となった。

2.7.4.3.3.2.5　　ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及びベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別［脂質低下薬使用あり（35 例）又は脂質低下薬使用なし（45 例）］の要約を ISS　Table 1.5.3G に示す。

安全性統合解析対象集団では、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による臨床的に重要な凝固系検査値の差はなかった。このため、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による部分集団解析では意味のある結論が得られなかった。

2.7.4.3.3.3　　試験別及び全体のベースラインからのシフト解析

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.5.7A に示す。

凝固系検査値のベースラインから最終評価時までのシフトについて検討した結果、全体として、すべての凝固系パラメータで全体及び試験別のいずれも経時的な悪化を示す臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

- プロトロンビン時間：プロトロンビン時間がベースラインに正常範囲内であった被験者は 20 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 1 例（LAL-CL02 試験）であった。
- aPTT：aPTT がベースラインに正常範囲内であった被験者は 40 例であり、このうち最終評価時に正常範囲を上回った被験者は 4 例（LAL-CL02 試験 3 例及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験 1 例）であった。

治験責任医師から TEAE として報告された凝固系パラメータ異常には、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びプロトロンビン時間異常（各 1 件、いずれも LAL-CL01/LAL-CL04 試験）

があり、いずれも治験薬との因果関係が否定された（LAL-CL01 試験 CSR　9.4.1 項、LAL-CL04 試験 CSR　11.4.4.3 項、2.7.4.2.1 項）。

2.7.4.3.3.4　部分集団別のベースラインからのシフト解析

各部分集団解析において、凝固系検査値のベースラインからのシフト変化に明らかな傾向は認められなかった。被験者数が少ないこと及び／又は一部の部分集団では重度の進行性の症状を有している被験者（LAL-CL03 試験の被験者）がその他のグループに比べ著しく多かったことから解析結果の評価が困難であった。

2.7.4.3.3.4.1　年齢

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの年齢カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.7C に示す。年齢カテゴリ別の凝固系検査値のシフトでは、各年齢カテゴリの被験者数が少なかったため、意味のある比較ができなかった。

2.7.4.3.3.4.2　性別

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの性別カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.7D に示す。性別カテゴリ別の凝固系検査値のシフトでは、各性別カテゴリの被験者数が少なかったため、意味のある比較ができなかった。

2.7.4.3.3.4.3　人種

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの人種カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.7E に示す。人種カテゴリ別（白人及び白人以外）の凝固系検査値のシフトでは、各人種カテゴリの被験者数が少なかったため、意味のある比較ができなかった。

2.7.4.3.3.4.4　LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトの LIPA 遺伝子変異カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.7F に示す。LIPA 遺伝子変異カテゴリ別の凝固系検査値のシフトでは、各 LIPA 遺伝子変異カテゴリの被験者数が少なかったため、意味のある比較ができなかった。

2.7.4.3.3.4.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までのシフトのベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別［脂質低下薬使用あり（35 例）又は脂質低下薬使用なし（45 例）］の要約を ISS　Table 1.5.7G に示す。ベースラインでの脂質低下薬使用の有無別の凝固系検査値のシフトでは、各脂質低下薬使用カテゴリの被験者数が少なかったため意味のある比較ができなかった。

2.7.4.3.4 尿検査項目

2.7.4.3.4.1 試験別及び全体のベースラインからの平均変化量

安全性統合解析対象集団における尿検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.5.4A に示す。

安全性統合解析対象集団全体及び試験別のいずれも、ベースラインから臨床的に意味のある変化は認められなかった。蛋白尿や血尿の TEAE が発現した被験者はいなかった。

2.7.4.3.4.2 部分集団別のベースラインからの平均変化量

尿検査値のベースラインからの変化に、部分集団の違いによる明らかな傾向は認められなかった。

2.7.4.3.4.2.1 年齢

安全性統合解析対象集団における尿検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び年齢カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.4C に示す。年齢 2.00 歳未満では尿中白血球（尿沈査）検査を実施した被験者はおらず、2.00 歳以上 12.00 歳以下及び 12.01 歳以上 17.99 歳以下では尿 pH 検査を実施した被験者はいなかった。年齢カテゴリ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。2.00 歳未満の被験者数が少なかったため、本解析に基づき明確な結論を導くことはできなかった。

2.7.4.3.4.2.2 性別

安全性統合解析対象集団における尿検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び性別カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.5.4D に示す。男性と女性の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.4.2.3 人種

安全性統合解析対象集団における尿検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び人種カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.4E に示す。ベースラインからの平均変化量に、白人と白人以外の間で臨床的に意味のある差は認められなかったが、白人の被験者数に比べて白人以外の被験者数が少なかったため、この解析結果から明確な結論を導くことはできなかった。

2.7.4.3.4.2.4 LIPA遺伝子変異

安全性統合解析対象集団における尿検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び LIPA 遺伝子変異カテゴリ別の要約を ISS Table 1.5.4F に示す。変異カテゴリ間で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.4.2.5 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

安全性統合解析対象集団における尿検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及びベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別[脂質低下薬使用あり（35 例）又は脂質低下薬使用なし（45 例）]の要約を ISS Table 1.5.4G に示す。ベースラインでの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。

2.7.4.3.5 臨床検査値の臨床的に意味のある変化

以下の基準に基づき、一部の臨床検査項目で臨床的に意味のある変化を定義し、更なるメディカルレビューを行った。

- ALT：基準値上限の 5 倍超かつ投与開始前の最高値の 2 倍以上への増加
- AST：基準値上限の 5 倍超かつ投与開始前の最高値の 2 倍以上への増加
- GGT：基準値上限の 5 倍超かつ投与開始前の最高値の 2 倍以上への増加
- 総コレステロール：10.36 mmol/L（400 mg/dL）超への増加かつ連続した 2 回の評価においてベースライン値の 50%以上の増加
- トリグリセリド：いずれかの評価時点で 9.04 mmol/L（800 mg/dL）超への増加

2.7.4.3.5.1 試験別及び全体の臨床検査値の臨床的に意味のある変化

安全性統合解析対象集団における臨床検査値の臨床的に意味のある変化の全体及び試験別の要約を ISS Table 1.6A に示す。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、1 回以上、ALT、AST 又は GGT が基準値上限の 5 倍超かつ投与開始前最高値の 2 倍以上に増加した被験者は各 1 例（1%）であった。

- GGT：1 例（LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]）の GGT は、ベースラインで基準値上限の 6 倍であり、1 週目に最高値となり基準値上限の 17.2 倍まで増加した。その後減少し、4 週目までに正常範囲内となった（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.3.1）。
- ALT：1 例（LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]）の ALT は、92 週目までに最高値となり、基準値上限の 7.2 倍まで増加した。これは、ウイルス感染に関連した炎症性のものと考えられる（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.3.1、10.1.2.3.1 項）。
- AST：1 例（LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者番号[redacted]）の AST は、25 週目に増加した（最高値で基準値上限の 5.5 倍）。2 週間後に行った次の評価では正常範囲内であり、AST 増加の理由は不明である（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.6.4）。

総コレステロール及びトリグリセリドについては、基準［総コレステロール：10.36 mmol/L（400 mg/dL）超への増加かつ連続した 2 回の評価においてベースライン値の 50%以上の増加、トリグリセリド：いずれかの評価時点で 9.04 mmol/L（800 mg/dL）超への増加］に該当した被験者はいなかった。

2.7.4.3.5.2　部分集団別の臨床検査値の臨床的に意味のある変化

2.7.4.3.5.2.1　年齢

データが限られているため、臨床検査値の臨床的に意味のある変化の年齢カテゴリ別の部分集団解析では意味のある結論は得られなかった（ISS　Table 1.6C）。

2.7.4.3.5.2.2　性別

データが限られているため、臨床検査値の臨床的に意味のある変化の性別カテゴリ別の部分集団解析では意味のある結論は得られなかった（ISS　Table 1.6D）。

2.7.4.3.5.2.3　人種

データが限られているため、臨床検査値の臨床的に意味のある変化の人種カテゴリ別の部分集団解析では意味のある結論は得られなかった（ISS　Table 1.6E）。

2.7.4.3.5.2.4　LIPA遺伝子変異

データが限られているため、臨床検査値の臨床的に意味のある変化の LIPA 遺伝子変異カテゴリ別の部分集団解析では意味のある結論は得られなかった（ISS　Table 1.6F）。

2.7.4.3.5.2.5　ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無

データが限られているため、臨床検査値の臨床的に意味のある変化のベースラインでの脂質低下薬の使用の有無の部分集団解析では意味のある結論は得られなかった（ISS　Table 1.6G）。

2.7.4.3.6 免疫原性

バリデートされた ADA の分析法を用いて、評価可能であった全被験者の検体の ADA の分析を実施した（2.7.1 の 1 項）。rhLAL に結合する血清中の抗体を Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）法を用いたスクリーニング試験により検出し、その特異性を ELISA 法による検証的試験で確認した。スクリーニング試験及び検証的試験の両方で陽性であった場合に、各評価時点において ADA は陽性と判断した。ADA 陽性が確認された全被験者で、最小必要希釈度（MRD）を 20 倍として連続段階希釈することにより ADA 抗体価を測定した。[redacted]（米国、[redacted]）から報告された ADA 抗体価は、ADA 分析のカットポイント値を示す応答変数（OD 値）を導く希釈倍率の逆数として算出した。カットポイント値を上回る応答変数（OD 値）を示した最大希釈倍率及びカットポイント値を下回る応答変数（OD 値）を示した最小希釈倍率が用いられた。LAL-CL03 試験及び LAL-CL04 試験の ADA 抗体価の一覧には、MRD の補正がなく、抗体価に MRD（20 倍）を乗じ、その逆数として算出したデータ（1/200.43 等）を示した。結果が 1 未満の場合は 1 に数値を丸め、MRD（20 倍）を乗じて最終的に 20 未満とし、その逆数で報告した（<1/20）。LAL-CL02 試験では、[redacted] により報告された ADA 抗体価は MRD の補正がされていたため、その逆数で報告した（1/200.43 等）。MRD を乗じて算出された結果は小数点の丸めを行わなかった。20 未満の結果は、その逆数で報告した（1/20 等）。

以下では、投与期間中に 1 回以上 ADA 陽性となった被験者（連続して ADA 陽性となった場合及び断続的に陽性となった場合にかかわらず）を ADA 陽性被験者とし、1 回も ADA 陽性とならなかった被験者（本剤投与開始後に ADA 評価結果が得られていない被験者を含む）は ADA 陰性被験者とする。

2.7.4.3.6.1 抗SBC-102 抗体の概観

安全性統合解析対象集団における、SBC-102 曝露量の各投与方法全体及び投与時期別の要約を ISS　Table 1.9I に示す。安全性統合解析対象集団における、試験別及び年齢別の抗体データをそれぞれ ISS の Table 1.4.1A 及び Table 1.4.1C に示す。ADA 陽性被験者の一覧を ISS　Table 1.4.2 に示す。

安全性統合解析対象集団の 84 例のうち、10 例で 1 回以上の ADA 陽性（ELISA 法によるスクリーニング試験で陽性であり、検証的試験で depletion ELISA により特異性が確認された）が確認された（表 2.7.4-25）。安全性統合解析対象集団の 84 例のうち、ベースラインに ADA 検査を実

施したのは 81 例であり、本剤投与後に 1 回以上の ADA 検査を実施したのは 65 例（LAL-CL03 試験 7 例、LAL-CL02 試験 49 例、LAL-CL01/LAL-CL04 試験 9 例）であった。

安全性統合解析対象集団において 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 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 の範囲であった。ADA の最大抗体価が認められるまでの期間の中央値は 84.5 日（範囲 29～677 日）であった。ADA 陽性が確認された 10 例のうち、6 例（60.0%）は投与期間中 2 回以上 ADA 陽性が確認された（表 2.7.4-35、2.7.4.3.6.2 項）。ADA 陽性が 2 回以上認められた被験者は、LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の小児及び成人では ADA が評価可能であった 58 例中 3 例（5.2%、2.00 歳以上 12.00 歳以下が 2 例及び 12～17.99 歳が 1 例）、LAL-CL03 試験の乳児では ADA が評価可能であった 7 例中 3 例（42.9%、いずれも 2.00 歳未満）であり、ADA 陽性が 2 回以上認められた被験者の割合は、LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の小児及び成人に比べて LAL-CL03 試験の乳児で高かった（2.7.4.3.6.2 項）。乳児では、小児及び成人に比べて高用量かつ高頻度に投与を受けていたため、投与期間中に乳児の ADA 発現傾向に影響を与えた可能性が考えられる（ISS　Table 1.9D）。更に、ADA 陽性であった 10 例のうち 7 例（70%）は LIPA 遺伝子変異カテゴリが「その他」であり、ヘテロ接合体共通変異カテゴリの ADA 陽性被験者 3 例（30%）に比べて多かったことから、LIPA 遺伝子変異による影響は否定できない（ISS　Listing 2）。

ADA 陽性被験者についての詳細は付録（2.7.4.10 項の表 2.7.4-35）に示す。ADA 状況について試験間及び試験全体を比較する際、各試験で被験者数にばらつきがある点に注意する必要がある（LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL03 試験は各 9 例、LAL-CL02 試験は 66 例）。

ADA 陽性が確認された被験者では、LAL 酵素活性及び細胞内への LAL 取り込みを測定することにより SBC-102 中和抗体を評価した（試験ごとの個々の検体解析の報告は 2.7.4.10.3 項を参照）。中和抗体の有無は、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではなかった。中和抗体が本剤の有効性に影響を与える可能性について 2.7.3 の 5.2.1.2 項及び 5.2.2.2 項に示す。

表 2.7.4-25　　試験別、年齢別及び全体の ADA 陽性被験者の概観（安全性統合解析対象集団）

Parameter Statistic	Study, n (% of N)			Age[a], n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
	LAL-CL01/ LAL-CL04 (N=9)	LAL-CL02 (N=66)	LAL-CL03 (N=9)	<2 years (N=9)	2 to 12 years (N=24)	12.01 to 17.99 years (N=23)	≥18 years (N=28)	
Antibody Positive n (% of N)	1 (11.1)	5 (7.6)	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (12.5)	1 (4.3)	2 (7.1)	10 (11.9)
Time to first antibody positive result (days)								
Mean (SD)	242.0 (NA)	56.8 (27.75)	141.8 (184.42)	141.8 (184.42)	75.3 (15.89)	29.0 (NA)	135.5 (150.61)	109.3 (125.04)
Median	242.0	57.0	56.5	56.5	84.0	29.0	135.5	57.0
Min, Max	242, 242	29, 85	36, 418	36, 418	57, 85	29, 29	29, 242	29, 418
Time to peak titre (days)								
Mean (SD)	242.0 (NA)	62.4 (23.19)	373.0 (276.16)	373.0 (276.16)	75.3 (15.89)	29.0 (NA)	149.5 (130.81)	204.6 (222.83)
Median	242.0	57.0	379.0	379.0	84.0	29.0	149.5	84.5
Min, Max	242, 242	29, 85	57, 677	57, 677	57, 85	29, 29	57, 242	29, 677
Peak titre								
Mean (SD)	1/160 (NA)	1/341 (1/316)	1/577 (1/472)	1/577 (1/472)	1/144 (1/149)	1/816 (NA)	1/308 (1/209)	1/417 (1/375)
Median	1/160	1/310	1/506	1/506	1/103	1/816	1/308	1/266
Min, Max	1/160, 1/160	<1/20, 1/816	1/153, 1/1142	1/153, 1/1142	<1/20, 1/310	1/816, 1/816	1/160, 1/456	<1/20, 1/1142

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.4.1A、Table 1.4.1C.
Max=maximum; Min=minimum NA=not applicable; SD=standard deviation.
a: Age, in years, as of first active study drug dose, calculated as the difference in months (as integers) divided by 12.

2.7.4.3.6.2 試験別及び全体のADA状況別の有害事象

安全性統合解析対象集団における TEAE の ADA 状況別及び全体の要約を ISS Table 1.2.1J に示す。ADA 状況別の TEAE の SOC 別及び PT 別の要約を ISS Table 1.2.2J、よくみられた（発現率 1%以上）TEAE の要約を ISS Table 1.2.3J、非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の要約を ISS Table 1.2.4J に示す。ADA 状況別の PT 別に最も高頻度に報告された TEAE を ISS Table 1.2.14J に示す。

安全性統合解析対象集団における TEAE の ADA 状況別及び全体の要約を表 2.7.4-26 に示す。ADA 陽性被験者のうち、TEAE により死亡、投与中止又は試験中止に至った被験者はいなかった。

表 2.7.4-26 TEAE の ADA 状況別及び全体の概観（安全性統合解析対象集団）

Category Subcategory	Antibody Status[c, d], n (% of N)		Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
	Positive (N=10)	Negative (N=74)	
Any TEAE	10 (100.0)	57 (77.0)	67 (79.8)
Onset during infusion and ≤4 hours after end of infusion	8 (80.0)	30 (40.5)	38 (45.2)
Onset during infusion and ≤24 hours after end of infusion	8 (80.0)	36 (48.6)	44 (52.4)
Any Related TEAEa	4 (40.0)	15 (20.3)	19 (22.6)
Onset during infusion and ≤4 hours after end of infusion	4 (40.0)	8 (10.8)	12 (14.3)
Onset during infusion and ≤24 hours after end of infusion	4 (40.0)	10 (13.5)	14 (16.7)
Any Treatment-Emergent SAE	4 (40.0)	8 (10.8)	12 (14.3)
Any Treatment Related SAE[a]	1 (10.0)	1 (1.4)	2 (2.4)
Any IAR[b]	4 (40.0)	6 (8.1)	10 (11.9)
Any TEAE Leading to Death	0	3 (4.1)	3 (3.6)
Any TEAE Leading to Study Discontinuation	0	0	0
Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	0	1 (1.4)	1 (1.2)

Source: ISS（5.3.5.3.1） Table 1.2.1J.
IAR=infusion-associated reaction; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, are not included.
a Based on Investigator's assessment of whether event is at least possibly related to study drug.
b Based on Investigator's assessment of whether event is an infusion-associated reaction.
c All TEAEs are included, regardless of antibody positive status and the timing of the event relative to first antibody positive result, where applicable.
d Subjects who had at least one positive ADA result during treatment are referred to as ADA positive, and subjects who never tested positive for ADA (including subjects who did not have available post-Baseline ADA testing) are referred to as ADA negative.

ADA 陰性被験者に比べて ADA 陽性被験者で重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現率が高かったことを含め、ADA 抗体の有無によって TEAE の発現率が異なっていたが、ADA 陽性が確認された被験者数は 10 例と少なく、これらの患者における ADA 発現状況が評価時点ごとに異なっていたこと、並びに ADA 陰性被験者における乳児の割合は 6.8%

（5/74 例）であったのに対し、ADA 陽性被験者における乳児の割合は 40.0%（4/10 例）と高かったことから、TEAE の ADA による影響の評価が困難であった。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験では、1 例（被験者番号[redacted]）で 1 回のみ ADA が陽性であった。この 1 例を除き、9 例はいずれも 104 週目までのすべての評価時点に ADA が陰性であった。ADA が陽性であった 1 例は、4 週目の 4 回目の本剤投与後に陽性（ADA 抗体価 1/160）であったが、以降の評価時点ではすべて陰性であった（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.8.6）。

LAL-CL02 試験では、ADA が陽性であった被験者は 5 例であり、そのうちの 3 例は 2 回以上陽性であった。試験全体で、ADA 陽性被験者が少数であり、また TEAE が発現した ADA 陽性被験者も少数であったこと、並びに ADA 陽性被験者のうち 4 例以上で発現した特定の TEAE がなかったことから、本治験で TEAE の発現率に関して ADA 陰性被験者と ADA 陽性被験者との間で意味のある比較を行うことができなかった（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.8.6.1）。

LAL-CL03 試験では、ADA が陽性であった被験者は 4 例であり、全被験者（9 例）の 44.4%、ベースライン時より後に ADA 評価が行われた被験者（7 例）の 57.1%に相当する。ADA が陽性であった 4 例のうち、3 例は 2 回以上陽性であった。LAL-CL03 試験で ADA 陽性が認められた各被験者の TEAE 発現状況について以下に示す（LAL-CL03 試験 CSR　Listing 16.2.8.10）。

- 被験者番号[redacted]：ADA が陽性であった時点より前に、治験薬と関連のある有害事象は発現しなかった。治験薬と関連のある有害事象（過敏症反応である可能性があると判断された事象を含む）はすべて 36 日目に ADA が陽性であった時点より後に報告された。初めて ADA 陽性が認められた時点の用量は 1 mg/kg 週 1 回投与であった。本被験者の ADA 抗体価の最大値は 514 日目に認められた 1:1142 であり、この時点の用量は 3 mg/kg 週 1 回投与であった。618 日目に用量を 5 mg/kg 週 1 回投与に増量した。データカットオフ時点より前の最終評価時（645 日目）までこの用量を維持し、ADA はいずれも陽性であったが、ADA 抗体価は 1:72 まで低下した。ADA が陽性であったすべての評価時点で中和抗体が検出された。ADA の最終評価時までに、更なる TEAE は報告されなかった。
- 被験者番号[redacted]：57 日目に 1 回のみ ADA 陽性が確認された。この時点での用量は 1 mg/kg 週 1 回投与であり、中和抗体は検出されなかった。その他の評価時点ではデータカットオフ時点より前の最終評価時（335 日目）まで ADA は陰性であった。データカットオフ時点より前の最終評価時での用量は 3 mg/kg 週 1 回投与であった。治験薬と関連のある TEAE は発現しなかった。
- 被験者番号[redacted]：418 日目に ADA が陽性となり、この時点での用量は 1 mg/kg 週 1 回投与であった。中和抗体は検出されなかった。1 mg/kg 週 1 回投与で投与継続していたが 529 日目に ADA 陰性となった。677 日目に再度評価を行ったところ、ADA 陽性が認められた（ADA 抗体価 1:123）。この時点での用量は 3 mg/kg 週 1 回投与であった。ADA 抗体価は

その後低下し、最終評価時（1013 日目）では ADA が陰性となった。この時点での用量は 3 mg/kg 隔週 1 回投与であった。ADA が陽性であった時点より前に、発熱、下痢及び蕁麻疹を含む治験薬と関連のある TEAE（いずれも重症度は軽度）が発現した。ADA が陽性であった時点より後に、治験薬と関連のある TEAE（下痢、溢出及び注入部位浮腫）が発現した。

- 被験者番号[redacted]：56 日目に ADA が陽性（ADA 抗体価 1:158）となり、その時点で中和抗体が陽性、用量は 3 mg/kg 週 1 回投与であった。84 日目に再度評価を行ったところ、3 mg/kg 週 1 回投与で投与を継続していたが、ADA が陰性であった。112 日目の評価では ADA 及び中和抗体が陽性となり、その後の評価時点でも陽性であったが、408 日目に再び ADA が陰性となった。データカットオフ時点より前の最終評価時（408 日目）では、3 mg/kg 週 1 回投与で投与を継続していた。最初に ADA が陽性となった時点より前に発現した治験薬と関連のある TEAE は、発熱、嘔吐及び頻脈であった。ADA が陽性であった時点より後に発現した治験薬と関連のある TEAE は、悪寒、高血圧、高熱、筋緊張低下、酸素飽和度低下、蒼白、発熱及び頻脈であった。408 日目、被験者は ADA 陰性であったが、治験薬と関連のある TEAE（悪寒、高血圧、筋緊張低下、発熱及び頻脈）が発現した。本被験者では、ADA 陽性であった時期及び陰性であった時期の間で、発現した TEAE に明らかな違いは認められなかった。

ADA の有無と過敏症反応の発現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 陽性被験者に重症度が高度の TEAE、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。

抗体の状況別の重篤な有害事象を含む TEAE についての解析及び結果を ISS の Table 1.2.5J、Table 1.2.6J、Table 1.2.7J、Table 1.2.8J、Table 1.2.9J、Table 1.2.10J、Table 1.2.11J、Table 1.2.12J 及び Table 1.2.13J に示す。

2.7.4.3.6.3 ADA状況別の臨床検査値

ADA 抗体の有無によって一部の臨床検査値に差が認められたが、これは乳児の割合が ADA 陰性被験者（6.8%、5/74 例）に比べて ADA 陽性被験者（40.0%、4/10 例）で高かったことによることが考えられた。乳児の割合が部分集団間で異なっていたことに加え、ADA 陽性被験者数が 10 例と少なく、これらの患者における ADA 発現状況が評価時点ごとに異なっていたことから、ADA 状況による臨床検査値の解析結果から意味のある結論を導くことができなかった。

2.7.4.3.6.3.1 血液学的検査項目

安全性統合解析対象集団におけるの血液学的検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び ADA 状況別の要約をそれぞれ ISS の Table 1.5.1H 及び Table 1.5.5H に示す。

血液学的検査項目のベースラインから最終評価時までの変化について ADA 状況別に検討した結果、安全性統合解析対象集団全体において赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の増加が認められた。ただし、ADA 陽性被験者では ADA 陰性被験者に比べてベースラインの赤血球パラメータが低い傾向にあり、安全性統合解析対象集団全体が ADA 陽性被験者のこれらパラメータの変動の影響を受けることに注意が必要である（2.7.4.3.1.1 項及び表 2.7.4-21）。血小板数の中央値は、ベースラインから最終評価時までに ADA 陽性被験者では増加し、ADA 陰性被験者では減少した。ADA 陰性の被験者数が 74 例であったのに対して ADA 陽性の被験者数が 10 例と少なかったため、これらの結果の評価に注意が必要である。

ベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に異常値となった血液学的検査値のシフトについて検討した結果、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の間に血液学的検査値が悪化するリスクに差があることを示唆するような臨床的に意味のある結果は認められなかった。

2.7.4.3.6.3.2 血液生化学検査項目

安全性統合解析対象集団における血液学生化学検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及び ADA 状況別の要約をそれぞれ ISS の Table 1.5.2H 及び Table 1.5.6H に示す。

肝機能パラメータのベースラインから最終評価時までの変化について ADA 状況別に検討した結果、安全性統合解析対象集団において ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び GGT の中央値の減少に、ADA 陽性被験者による影響が認められた。ただし、ADA 陽性被験者では ALT、AST、アルカリホスファターゼ及び GGT の大部分でベースライン時の中央値が高い傾向がみられた。一方で安全性統合解析対象集団において総ビリルビンの中央値の減少の ADA 陰性被験者による影響が認められた。ただし、ADA 陰性被験者では総ビリルビンのベースライン時の中央値が高い傾向がみられた。ベースラインから最終評価時まで、ADA 陽性被験者及び陰性被験者のいずれも直接ビリルビンの中央値に変化は認められなかった。

ベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に異常値となった血液生化学検査値のシフトについて検討した結果、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の間に、血液生化学検査値が悪化するリスクに差があることを示唆するような臨床的に意味のある結果は認められなかった。

2.7.4.3.6.3.3 凝固系パラメータ

安全性統合解析対象集団における凝固系検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及びADA状況別の要約をそれぞれISSのTable 1.5.3H及びTable 1.5.7Hに示す。

ベースラインのプロトロンビン時間及びINRの中央値において、ADA陽性被験者とADA陰性被験者の間に明らかな差は認められなかった。また、これらのパラメータのベースラインから最終評価時までの変化量の中央値に、臨床的に意味のあるものはなかった。ベースラインのaPTTの中央値は、ADA陽性被験者（28.90秒）の方がADA陰性被験者（31.00秒）に比べ低値であったが、ベースラインから最終評価時までにADA陽性被験者では0.50秒短縮したのに対し、ADA陰性被験者では変化がなかった。

プロトロンビン時間及びaPTTがベースラインに正常範囲内であり、最終評価時に異常値（延長）にシフトした被験者は、それぞれ1例及び4例と少なく、いずれもADA陰性被験者であった。

2.7.4.3.6.3.4 尿検査項目

安全性統合解析対象集団における尿検査値のベースラインから最低値、最高値及び最終評価時までの変化量の全体及びADA状況別の要約をISS　Table 1.5.4Hに示す。

ADA陽性被験者及びADA陰性被験者のいずれも、尿pHのベースラインから最終評価時までの中央値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。ADA陽性被験者の10例で尿中白血球数（尿沈査）の評価結果が得られなかったため、尿中白血球数のADA陽性被験者とADA陰性被験者の比較はできなかった。

ADA陽性被験者及びADA陰性被験者のいずれも、蛋白尿及び血尿のTEAEが発現した被験者はいなかった（ISS　Table 1.2.2J）。このことから、免疫複合体形成による腎損傷リスクは小さいと考えられた。

2.7.4.3.6.3.5 臨床検査値の臨床的に意味のある変化

臨床検査値（GGT、AST及びALT）で臨床的に意味のある変化がみられた被験者3例は、いずれも投与期間中の一部の評価時点でADA陽性であった（ISS　Table 1.6H）。

2.7.4.3.6.4 ADA状況別のバイタルサイン

安全性統合解析対象集団における投与期間中のバイタルサインの最高値及び投与前から各評価時点までの変化量の ADA 状況別の要約を ISS　Table 1.7.1H に示す。ADA 状況別の臨床的に意味のあるバイタルサインの変化の要約を ISS　Table 1.7.2H に示す。

ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者のいずれも、バイタルサインの臨床的に意味のある変化が認められ、これらは安全性統合解析対象集団全体でみられたものと同様のパターンを示した。ADA 陽性被験者及び ADA 陰性被験者を比較する際には、ADA 陰性の被験者数（74 例）に比べ ADA 陽性の被験者数（10 例）が少なく、また乳児の割合が ADA 陰性（6.8%、5/74 例）に比べて ADA 陽性（40%、4/10 例）で高いことに注意が必要である。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

本剤のすべての臨床試験で、投与直前、投与期間中及び投与終了直後にバイタルサインを測定した。治験責任医師により臨床的に重要と判断されたバイタルサインの変動は、治験責任医師により TEAE として報告された。一部のバイタルサインの臨床的に意味のある変化については、表 2.7.4-27 に示す基準を用いて特定し、更なるメディカルレビューを実施した。

表 2.7.4-27　　バイタルサインの臨床的に意味のある変化の基準

パラメータ 年齢範囲	基準
心拍数増加－投与前より 20%以上増加	
1 歳未満	160 bpm 超
1 歳以上 3 歳未満	130 bpm 超
3 歳以上 5 歳未満	120 bpm 超
5 歳以上 7 歳未満	115 bpm 超
7 歳以上 10 歳未満	110 bpm 超
10 歳以上	100 bpm 超
血圧低下	
年齢を問わず	収縮期血圧が 80 mmHg 以下、若しくは収縮期又は拡張期血圧が投与前より 20%以上低下
血圧上昇－投与前より 20%以上上昇	
1 ヵ月未満	収縮期血圧が 95 mmHg 超、又は拡張期血圧が 95 mmHg 超
1 ヵ月以上 1 歳未満	収縮期血圧が 114 mmHg 超、又は拡張期血圧が 67 mmHg 超
1 歳	収縮期血圧が 114 mmHg 超、又は拡張期血圧が 67 mmHg 超
2 歳	収縮期血圧が 116 mmHg 超、又は拡張期血圧が 72 mmHg 超
3 歳	収縮期血圧が 117 mmHg 超、又は拡張期血圧が 76 mmHg 超
4 歳	収縮期血圧が 121 mmHg 超、又は拡張期血圧が 79 mmHg 超
5 歳	収縮期血圧が 121 mmHg 超、又は拡張期血圧が 81 mmHg 超
6 歳	収縮期血圧が 123 mmHg 超、又は拡張期血圧が 83 mmHg 超
7 歳	収縮期血圧が 125 mmHg 超、又は拡張期血圧が 85 mmHg 超
8 歳	収縮期血圧が 126 mmHg 超、又は拡張期血圧が 87 mmHg 超
9 歳	収縮期血圧が 128 mmHg 超、又は拡張期血圧が 88 mmHg 超
10 歳以上	収縮期血圧が 130 mmHg 超、又は拡張期血圧が 89 mmHg 超
発熱	
年齢を問わず	40.0ºC (104ºF) 超

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.7.2A.

2.7.4.4.1.1　　試験別及び全体のバイタルサイン

安全性統合解析対象集団における投与期間中のバイタルサインの最大値及び投与前から各評価時点までの変化量の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.7.1A に示す。安全性統合解析対象集団におけるバイタルサインの臨床的に意味のある変化の全体及び試験別の要約を ISS　Table 1.7.2A に示す。投与終了後 24 時間以内にみられたバイタルサインの臨床的に意味のある変化の一覧を ISS　Table 1.7.3 に示す。

本剤のバイタルサインに与える影響について、各試験をとおした統合解析による新たな知見は得られなかった。LAL-CL02 試験の成人及び小児では、体温を除くバイタルサインのベースラインからの変化に明らかな傾向はみられなかった（LAL-CL02 試験 CSR　11.5.1 項）。全体として、TEAE として報告されたバイタルサインの異常で最も高頻度に報告されたのは発熱及び／又は体温上昇であり、二重盲検期に SBC-102 群の 25%（9/36 例）及びプラセボ群の 23%（7/30 例）で発現した。このうち、治験薬と関連のある発熱又は体温上昇が発現したのは、SBC-102 群の 36 例中 1 例（3%）及びプラセボ群の 30 例中 3 例（10%）であり、SBC-102 群の 1 例、並びにプラセボ群の 3 例のうち 2 例の発熱又は体温上昇は IAR と判断された。これらの発熱又は体温上昇の重症度は、SBC-102 群で報告された 1 件（被験者番号 [redacted]、2.7.4.2.1.7.2 項）が高度であったが、その他はすべて治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。

LAL-CL03 試験では、血圧に変動が認められたが、血圧の上昇は全被験者で一貫してみられたもの、又は本剤を投与された被験者の多くにみられたものではなかった。また、本剤の用量との関連はみられなかった（LAL-CL03 試験 CSR　11.5.1.1 項）。LAL-CL03 試験の被験者 9 例のうち 6 例で、体温の変化が TEAE（発熱、高熱、体温上昇）として報告された。報告された TEAE の多くは IAR と判断され、IAR とされなかったものはいずれも治験薬との因果関係が否定された。2 例で心拍数が一過的に上昇し、これらは IAR（頻脈）として報告された。呼吸数の変化に関する TEAE が発現した被験者はいなかった（LAL-CL03 試験 CSR　11.5.1.2 項）。

LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人では、バイタルサインの変化に関連する TEAE は報告されなかった。本剤の投与又は投与期間にかかわらず、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数又は体温に臨床的に重要な傾向はみられなかった（LAL-CL04 試験 CSR　11.5.1.2 項）。

2.7.4.4.1.2　部分集団別のバイタルサイン

安全性統合解析対象集団における投与期間中のバイタルサインの最大値及び投与前から各評価時点までの変化の年齢別、性別、人種別、変異カテゴリ別及びベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別の要約をそれぞれ ISS の Table 1.7.1C、Table 1.7.1D、Table 1.7.1E、Table 1.7.1F 及び Table 1.7.1G に示す。バイタルサインの臨床的に意味のある変化の全体、年齢別、性別、人種別、変異カテゴリ別及びベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別の要約をそれぞれ ISS の Table 1.7.2C、Table 1.7.2D、Table 1.7.2E、Table 1.7.2F 及び Table 1.7.2G に示す。

年齢 2.00 歳未満は LAL-CL03 試験の乳児、年齢 2.00 歳以上 12.00 歳以下及び 12.01 歳以上 17.99 歳以下は LAL-CL02 試験の小児、年齢 18.00 歳以上は LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人であった。バイタルサインの変化について年齢カテゴリ別に検討したところ、各試

験でみられた結果と一致していた（LAL-CL02 試験 CSR　11.5.1 項、LAL-CL03 試験 CSR　11.5.1 項、LAL-CL04 試験 CSR　11.5.1 項）。

バイタルサインの臨床的に意味のある変化に、年齢、性別、人種、LIPA 遺伝子変異及びベースラインでの脂質低下薬の使用による影響は認められなかった。

2.7.4.4.2　身体所見

安全性統合解析対象集団におけるすべての被験者の身体所見の臨床的に重要な結果は、各試験の CSR を参照のこと（LAL-CL01 試験 CSR　9.5.2 項、LAL-CL02 試験 CSR　11.5.3 項、LAL-CL03 試験 CSR　11.5.2 項及び LAL-CL04 試験 CSR　11.5.2 項）。

2.7.4.4.3　心電図所見

すべての試験で、各評価時期の心電図検査の結果に臨床的に重要な傾向は認められなかった。安全性統合解析対象集団における全被験者の心電図検査の結果については各試験の CSR を参照のこと（LAL-CL01 試験 CSR　9.5.3 項、LAL-CL02 試験 CSR　11.5.2 項、LAL-CL03 試験 CSR　11.5.3 項及び LAL-CL04 試験 CSR　11.5.3 項）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

LAL 欠損症は進行性の多臓器疾患であり、その多様な症状はこの疾患のスペクトラムの広さを表している。そのため、特定の被験者特性が本剤投与時に発現した有害事象プロファイルに影響するか詳細に検討するのは妥当と考えられる。安全性統合解析対象集団において一部の部分集団の解析では被験者数が少数となり、各治験の試験デザイン及び対象集団の違いにより影響を受ける可能性のあることから、統合を行わない個々の解析の評価には限界がある。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢別の有害事象

安全性統合解析対象集団における TEAE の年齢カテゴリ別（2.00 歳未満、2.00 歳以上 12.00 歳以下、12.01 歳以上 17.99 歳以下、18.00 歳以上）及び全体の要約を表 2.7.4-28 に示す。年齢カテゴリ別の全 TEAE の SOC 別及び PT 別の要約を ISS　Table 1.2.2E、よくみられた（発現率 1%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.3E、非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.4E に示す。PT 別に最も高頻度に報告された TEAE の年齢カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.2.14E に示す。

年齢別の TEAE プロファイルの評価では、本剤の曝露量を考慮する必要がある。年齢 2.00 歳未満の被験者では、9 例全例が LAL-CL03 試験の乳児であり、LAL-CL03 試験では最大 3 mg/kg 週 1 回の投与方法で本剤が投与された。更に、LAL-CL03 試験の 1 例は、5 mg/kg を週 1 回投与され、データカットオフ時点（表 2.7.4-1）で、3 mg/kg 週 1 回の用量以下を 64 回及び 5 mg/kg 週 1 回を 8 回投与された。年齢 2.00 歳以上 12.00 歳以下の被験者 24 例及び年齢 12.01 歳以上 17.99 歳以下の被験者 23 例は LAL-CL02 試験の小児であり、LAL-CL02 試験では 1 mg/kg を隔週 1 回投与された。18.00 歳以上の被験者 28 例は、LAL-CL02 試験又は LAL-CL01/LAL-CL04 試験の成人であった。これらの試験では 1 mg/kg を隔週 1 回投与されたが、28 例のうち 3 例は 3 mg/kg を隔週 1 回投与された。LAL-CL01/LAL-CL04 試験の被験者は、投与開始後 4 週間は 0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg 週 1 回を 4 回投与されたが、その後隔週 1 回投与へ移行したため、これらの被験者が受けた投与の大部分は 1 mg/kg 又は 3 mg/kg の隔週 1 回投与によるものであった。年齢別に TEAE の発現率を比較する際には、こうした曝露量の差を考慮する必要がある。

安全性統合解析対象集団における TEAE の年齢カテゴリ別及び全体の要約を MedDRA SOC の発現率の高い順に ISS　Table 1.2.2E に示す。安全性統合解析対象集団における 2 例以上で発現した TEAE の年齢カテゴリ別及び全体の発現例数及び発現率を表 2.7.4-31 に示す。

貧血、発熱及び鼻炎を含む一部の TEAE は、年齢 2.00 歳未満の被験者での発現率がその他の年齢カテゴリ及び安全性統合解析対象集団全体より高かった。年齢 2.00 歳以上 12.00 歳以下の被験者では、咳嗽及び口腔咽頭痛の報告が多かった。筋骨格痛、背部痛、筋肉痛及び腹痛を含む事象の発現率は、年齢 18 歳以上の被験者でその他の年齢カテゴリの被験者に比べて高かったが、これは乳児及び若年小児に比べて成人では疼痛の症状を訴える能力に長けているため予測されるものと考えられた。注意すべき点として、同様に SOC「神経系障害」（頭痛、浮動性めまい及び錯感覚を含む）の TEAE も年齢 18 歳以上の被験者でその他の年齢カテゴリの被験者に比べて高く、この理由として、これらの事象は治験責任医師の観察で確認される他覚所見ではなく、被験者の訴えに基づき報告されるものであることが考えられた。

全体として、年齢別では、投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE は、年齢 2.00 歳未満の被験者で発現率が高かった。これは、乳児（2.00 歳未満）の被験者では急速進行性の症状がみられたことと一致している。年齢別の重篤な有害事象を含む TEAE についての追加の解析及び情報を ISS の Table 1.2.5E、Table 1.2.6E、Table 1.2.7E、Table 1.2.8E、Table 1.2.9E、Table 1.2.10E、Table 1.2.11E、Table 1.2.12E 及び Table 1.2.13E に示す。

表 2.7.4-28　　年齢カテゴリ別及び全体の TEAE 発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

Category Subcategory	Age, n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
	<2 years (N=9)	2 to 12 yearsn(N=24)	12.01 to 17.99 years (N=23)	≥18 years (N=28)	
Any TEAE	9 (100.0)	20 (83.3)	16 (69.6)	22 (78.6)	67 (79.8)
Onset during infusion and ≤4 hours after end of infusion	7 (77.8)	11 (45.8)	6 (26.1)	14 (50.0)	38 (45.2)
Onset during infusion and ≤24 hours after end of infusion	8 (88.9)	12 (50.0)	7 (30.4)	17 (60.7)	44 (52.4)
Any Related TEAE[a]	5 (55.6)	2 (8.3)	4 (17.4)	8 (28.6)	19 (22.6)
Onset during infusion and ≤4 hours after end of infusion	4 (44.4)	1 (4.2)	4 (17.4)	3 (10.7)	12 (14.3)
Onset during infusion and ≤24 hours after end of infusion tart	4 (44.4)	1 (4.2)	4 (17.4)	5 (17.9)	14 (16.7)
Any Treatment-Emergent SAE	8 (88.9)	0	1 (4.3)	3 (10.7)	12 (14.3)
Any Treatment Related SAE[a]	1 (11.1)	0	1 (4.3)	0	2 (2.4)
Any IAR[b]	4 (44.4)	1 (4.2)	3 (13.0)	2 (7.1)	10 (11.9)
Any TEAE Leading to Death	3 (33.3)	0	0	0	3 (3.6)
Any TEAE Leading to Study Discontinuation	0	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Study Drug Discontinuation	1 (11.1)	0	0	0	1 (1.2)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.1E
IAR=infusion-associated reaction; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, are not included.
Note: Age, in years, as of first active study drug dose, calculated as the difference in months (as integers) divided by 12.
a　Based on Investigator's assessment of whether event is at least possibly related to study drug.
b　Based on Investigator's assessment of whether event is an infusion-associated reaction.

2.7.4.5.1.2　　性別の有害事象

安全性統合解析対象集団における TEAE の性別カテゴリ別及び全体の要約を ISS　Table 1.2.1F に示す。性別カテゴリ別の全 TEAE の SOC 別及び PT 別の要約を ISS　Table 1.2.2F、よくみられた（発現率 1%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.3F、非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.4F に示す。PT 別に最も高頻度に報告された TEAE の性別カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.2.14F に示す。

重篤な TEAE、重症度が高度の TEAE（治験薬と関連のある TEAE を含む、ISS　Table 1.2.13F）及び治験薬と関連のある TEAE の発現率は、女性に比べて男性（LAL-CL03 試験の乳児 5 例を含む）で高かった（それぞれ ISS の Table 1.2.6F、Table 1.2.7F、Table 1.2.12F 及び Table 1.2.5F）。乳児では急速進行性の症状がみられ、多様な合併症を有しているため、安全性統合解析対象集

団において男性の部分集団のうち乳児の占める割合から、性別ごとの解析が不均一となる可能性が考えられる。

治験薬投与開始後に発現した IAR、投与終了後 4 時間以内又は 24 時間以内に発現した TEAE（それぞれ ISS の Table 1.2.8F 及び Table 1.2.9F）、若しくは投与終了後 4 時間以内及び 24 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現率（それぞれ ISS の Table 1.2.10F 及び Table 1.2.11F）に、性別による大きな差は認められなかった。

安全性統合解析対象集団で報告された個々の TEAE の性別ごとの解析の結果、本剤の有害事象プロファイルについて、男性と女性の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 人種別の有害事象

安全性統合解析対象集団における TEAE の人種カテゴリ別［白人及び白人以外（黒人、アジア人、その他、不明）］及び全体の要約を ISS Table 1.2.1G に示す。人種カテゴリ別の全 TEAE の SOC 別及び PT 別の要約を ISS Table 1.2.2G、よくみられた（発現率 1%以上）TEAE の要約を ISS Table 1.2.3G、非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の要約を ISS Table 1.2.4G に示す。PT 別に最も高頻度に報告された TEAE の人種カテゴリ別の要約を ISS Table 1.2.14G に示す。この解析では、白人の被験者数（68 例）に比べて白人以外の被験者数（16 例）が少ないことに注意が必要である。

安全性統合解析対象集団 84 例のうち、2 例（2.4%）は日本人であった。日本人の 2 例の人口統計学的及びその他の基準値の特性並びに試験結果については CSR（LAL-CL02 試験 CSR 10.9.3.1 項）を参照のこと。日本人被験者で発現した全 TEAE の一覧を表 2.7.4-32 に示す。日本人被験者に、治験薬と関連のある TEAE、重篤な有害事象、IAR 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。

重篤な TEAE、治験薬投与下の IAR、重症度が高度の TEAE（治験薬と関連のある TEAE を含む、ISS Table 1.2.13G）及び治験薬と関連のある TEAE の発現率（それぞれ ISS の Table 1.2.6G、Table 1.2.7G、Table 1.2.12G 及び Table 1.2.5G）は、白人に比べて白人以外の被験者で高かった。更に、投与終了後 4 時間以内に発現した TEAE（治験薬と関連のある TEAE を含む）も、白人被験者に比べて白人以外の被験者で高かった（それぞれ ISS の Table 1.2.8G 及び Table 1.2.10G）。投与終了後 24 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE についても同様の傾向が認められた（ISS Table 1.2.11G）。投与終了後 24 時間以内に発現した TEAE の発現率には、人種間の差は認められなかった（ISS Table 1.2.9G）。

安全性統合解析対象集団における個々の TEAE の人種別の解析の結果、本剤の有害事象プロファイルについて、人種による臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 LIPA遺伝子変異別の有害事象

安全性統合解析対象集団における TEAE の LIPA 遺伝子変異カテゴリ別（ホモ接合体共通、ヘテロ接合体共通及び「その他」）及び全体の要約を ISS　Table 1.2.1H に示す。LIPA 遺伝子変異カテゴリ別の全 TEAE の SOC 別及び PT 別の要約を ISS　Table 1.2.2H、よくみられた（発現率 1%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.3H、非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.4H に示す。PT 別に最も高頻度に報告された TEAE の LIPA 遺伝子変異カテゴリ別の要約を ISS　Table 1.2.14H に示す。

重篤な有害事象、治験薬投与下の IAR、重症度が高度の TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現率は、ホモ接合体共通及びヘテロ接合体共通の変異カテゴリに比べて「その他」の変異カテゴリで高かったが、治験薬と関連のある重症度が高度の TEAE に LIPA 遺伝子変異による差は認められなかった（それぞれ ISS の Table 1.2.6H、Table 1.2.7H、Table 1.2.12H、Table 1.2.5H 及び Table 1.2.13H）。更に、投与終了後 4 時間以内及び 24 時間以内に発現した TEAE の発現率もまた、ホモ接合体共通及びヘテロ接合体共通の変異カテゴリに比べて「その他」の変異カテゴリで高かった（ISS の Table 1.2.8H 及び Table 1.2.9H）。投与終了後 4 時間以内及び 24 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE についても、LIPA 遺伝子変異カテゴリ間で同様の傾向が認められた（それぞれ ISS の Talble 1.2.10H 及び Table 1.2.11H）。

安全性統合解析対象集団での LIPA 遺伝子変異別の解析では、「その他」の変異カテゴリの乳児の被験者数により評価が困難となった。LAL-CL01/04 試験では「その他」の変異カテゴリに該当する被験者はいなかった。LAL-CL02 試験では 10 例、LAL-CL03 試験では 6 例が「その他」の変異カテゴリであった。乳児では急速進行性の症状がみられ、多様な合併症を有していることから、「その他」の変異カテゴリで乳児の占める割合が偏っていたことにより、安全性統合解析対象集団において LIPA 遺伝子変異別の解析が不均一となる可能性が考えられる。

2.7.4.5.1.5 ADA状況別の有害事象

安全性統合解析対象集団における TEAE の ADA 状況別及び全体の概要は、2.7.4.3.6.2 項に示す。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による有害事象

安全性統合解析対象集団における TEAE のベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別（脂質低下薬使用あり又は脂質低下薬使用なし）及び全体の要約を ISS　Table 1.2.1I に示す。ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別の全 TEAE の SOC 別及び PT 別の要約を ISS　Table 1.2.2I、よくみられた（発現率 1%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.3I、非常によくみられた（発現率 10%以上）TEAE の要約を ISS　Table 1.2.4I に示す。PT 別に最も高頻度に報告された TEAE のベースラインでの脂質低下薬の使用の有無別の要約を ISS　Table 1.2.14I に示す。

全般的な TEAE の発現率は、ベースラインで脂質低下薬使用ありの被験者（77.1%、27/35 例）及び脂質低下薬使用なしの被験者（81.6%、40/49 例）のいずれも、安全性統合解析対象集団全体（79.8%、67/84 例）と大きな差は認められなかった。

重篤な TEAE、治験薬投与下の IAR、重症度が高度の TEAE（治験薬と関連のある高度の TEAE を含む、ISS　Table 1.2.13I）及び治験薬と関連のある TEAE の発現率（それぞれ ISS の Table 1.2.6I、Table 1.2.7I、Table 1.2.12I 及び Table 1.2.5I）に、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による差は認められなかった。更に、投与終了後 4 時間以内及び 24 時間以内に発現した TEAE（ISS の Table 1.2.8I 及び Table 1.2.9I）、投与終了後 4 時間以内及び 24 時間以内に発現した治験薬と関連のある TEAE（ISS の Table 1.2.10I 及び Table 1.2.11I）の発現率についても、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無による差は認められなかった。

LAL-CL01 試験では 7 例（このうちの 6 例は継続試験である LAL-CL04 試験に組み入れられた）が投与開始時に脂質低下薬を使用していた。LAL-CL03 試験では、2 例が投与開始時にコレスチラミンを使用していた。

LAL-CL02 試験は、ベースラインでの脂質低下薬の使用の有無が本剤の安全性プロファイルに及ぼす影響について検討する際に最も重要な試験であると考えられた。LAL-CL02 試験では、脂質低下薬の使用は無作為化前 6 週間以上（更に可能な場合は投与期間の最初の 32 週以上）は可能な限り同一の用法用量で維持することとなっていたため、ベースライン時に脂質低下薬を使用していた被験者は、最終評価時でも脂質低下薬を使用していたと考えられる。ベースライン時に脂質低下薬の使用ありの被験者は、SBC-102 群では 36 例中 15 例（41.7%）、プラセボ群では 30 例中 11 例（36.7%）であった（LAL-CL02 試験 CSR　9.5.1.1 項）。安全性統合解析対象集団全体で 26 例がベースラインで脂質低下薬の使用ありであった。年齢別の内訳では、12.00 歳以下が 4 例（15.4%、4/26 例）、12.01 歳以上 17.99 歳以下及び 18.00 歳以上が各 11 例

（42.3%、11/26 例）であり、若年被験者ではベースライン時に脂質低下薬の使用ありの被験者の割合が低かった（LAL-CL02 試験 CSR　Table 14.1.4.3）。

最も高頻度に使用されていた脂質低下薬は、HMG CoA 還元酵素阻害薬（スタチン系薬物）であった。LAL-CL02 試験では、脂質低下薬を使用していなかったプラセボ群の 1 例に筋肉痛の TEAE が発現した（LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.7.2）。また、LAL-CL01/LAL-CL04 試験では、脂質低下薬を使用していた 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に筋肉痛が各 1 件発現した。これらの筋肉痛はいずれも肝トランスアミナーゼの変動を伴わず、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された（LAL-CL04 試験 CSR　Listing 16.2.7.1）。ベースライン時の脂質低下薬の使用の有無にかかわらず、本剤を投与された被験者の全体的な TEAE プロファイルに差は認められなかった。

2.7.4.5.2.2　食事の影響

本剤は静脈内投与であるため、食事による影響は考えにくい。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤の薬物間相互作用を検討する正式な試験は実施されていない。本剤の構造及び PK より、チトクローム P-450 を介した薬物相互作用を引き起こすことは考えにくい。

2.7.4.5.4　高用量の投与を受けた被験者における安全性

図による視覚的な解析では、SBC-102 の血中濃度時間曲線下面積（AUC）より算出した SBC-102 の累積曝露量と IAR 発現との間に関連は認められなかった（2.7.2 の 3.6.3.2 項）。IAR の重症度、MedDRA の SOC、あるいは MedDRA の高位語との関連も認められなかった。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

妊娠により、LAL 欠損症に関連する既存の症状の悪化又は新たな症状の発現が誘発される可能性がある（Almashhrawi, 2013, *World J Gastroenterol*）。肝脾腫大（胎児の正常な発育の妨げとなり得る）、門脈圧亢進の悪化（妊娠中の生理的な血漿量の増加によって静脈瘤の出血リスクが高まる）、血小板減少等の凝固障害（出血に至る可能性がある）を含む LAL 欠損症の症状は、妊娠の経過に悪影響を及ぼしかねない。

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした本剤の試験は実施されていない。妊娠ラットに最大 60 mg/kg（ヒトへの推奨用量である 1 mg/kg をヒトに投与したときの定常状態での AUC の最大 1.7 倍）、妊娠ウサギに最大 50 mg/kg（ヒトへの推奨用量 1 mg/kg の 6 倍）を投与した生殖発生毒性試験が実施されている。ラットでは、本剤の最大 60 mg/kg での連日投与による本剤投与と

の関連が考えられる死亡又は有害な母性効果はみられなかった。胎児の死亡、胎児毒性又は催奇形のエビデンスはみられず、雄又は雌の生殖機能、受精能力又は初期における胎児の発達への有害な影響は認められず、また性交後 17 日間をとおして発生に対する有害な影響は認められなかった。妊娠ウサギに本剤を最大 50 mg/kg 連日投与した生殖発生試験では、性交後 19 日間をとおして胚吸収の回数への影響はみられず、本剤による胎児の死亡は確認されなかった。これらの試験では、本剤に関連する有害な臨床的徴候はみられず、胎児毒性や催奇形のエビデンスは示されなかった。

LAL-CL04 試験の 1 例でパートナーの妊娠が報告された。被験者番号[redacted]は、本剤の投与を 20[redacted] 年 10 月 11 日から 1 年間中断し 翌年* 年 10 月 11 日に再開した。この間にこの被験者のパートナーは妊娠し、翌年* 年 10 月 28 日に健常児を出産した（データは Synageva global Pharmacovigilance Department で保管）。

2.7.4.5.6 過量投与

データカットオフ時点（表 2.7.4-1）で終了済み又は進行中の臨床試験では、本剤の過量投与（治験実施計画書では特に規定されていない）は報告されていない。臨床試験では、最大 5 mg/kg 週 1 回で本剤が投与された。

2.7.4.5.7 薬物乱用

被験者による本剤の乱用あるいは本剤への依存は報告されていない。本剤は、乱用の可能性のある既知の薬剤と薬理学的に、また構造的に関連がないため、本剤の薬物乱用は考えにくい。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

本剤投与における離脱症状又は反跳現象に対する正式な試験は実施されていない。しかし、LAL-CL01 試験の継続試験である LAL-CL04 試験の被験者は、LAL-CL01 試験終了時に本剤の投与を一度終了しており、その後 LAL-CL04 試験の開始時には、LAL-CL01 試験での本剤の初回投与時と比べて安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化をきたすことなく、全被験者で本剤の投与を再開した。LAL 欠損症は慢性の衰弱性疾患であるため、治療は生涯にわたることが予想され、薬剤の投与による臨床的な利益は離脱症状又は反跳現象のリスクを上回るものと考えられる。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による自動車運転及び機械操作の能力に対する影響に関する試験は実施されていない。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.4.6 市販後データ

本剤は市販されていない。

2.7.4.7 最新の安全性データ

本項では、Synageva global Pharmacovigilance Department で管理されている、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（表 2.7.4-1）である[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの、現在進行中の試験に参加している全被験者で報告された重要な安全性データについて要約する。重要な安全性データには、死亡、重篤な有害事象、重症度が中等度又は高度の IAR、重篤な有害事象に関する過去の報告の医学的に重要なアップデート及び治験を中止した被験者に関するすべての新たな報告を含めた。更に、LAL-CL06 試験、LAL-CL08 試験及びコンパッショネートユースで本剤の投与を受けた被験者で報告された死亡、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も解析に含めた。最新の安全性情報収集期間のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（表 2.7.4-1）までに、3 例の死亡が報告され、7 例で 18 件の新たな重篤な有害事象又は、重症度が中等度又は高度の IAR が報告された。TEAE により進行中の治験を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.7.1 最新の安全性情報収集期間に報告された死亡

最新の安全性情報収集期間に報告された死亡の被験者ごとの一覧を表 2.7.4-29 に示す。

統合解析以降の最新の安全性情報収集期間（データカットオフ時点：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、3 例［LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]、LAL-CL08 試験の被験者番号[redacted]及び被験者番号[redacted]（コンパッショネートユース）］の死亡が報告された。いずれの死亡も、責任医師により本剤との因果関係が否定された。これらの被験者に関する叙述は 2.7.4.7.3 項に示す。

表 2.7.4-29　　最新の安全性情報収集期間に報告された死亡の被験者ごとの一覧

Study	Subject	Initial/ Follow-up	Adverse event 有害事象名（医師報告用語）	Relationship	IAR
LAL-CL03	[redacted]	Initial	Death 死亡	Unlikely	No
LAL-CL08	[redacted]	Initial	Cardiac arrest 心停止	Not related	No
Compassionate Use	[redacted]	Initial	Asystole 心静止	Not related	No
			Progressive liver failure 進行性肝不全	Unlikely	No

Source: 社内資料（Synageva global Pharmacovigilance Department）
IAR=infusion-associated reaction

2.7.4.7.2　最新の安全性情報収集期間に報告されたその他の重篤な有害事象及び重症度が中等度又は高度の注入関連反応

統合解析以降の最新の安全性情報収集期間（データカットオフ時点：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、重篤な有害事象若しくは重症度が中等度又は高度の IAR が 7 例に 18 件報告された（表 2.7.4-30）。被験者 1 例について報告された事象以外のすべての事象は、過去に報告された TEAE と一致した（2.7.4.2.1 項）。

LAL-CL08 試験の被験者 1 例は、アナフィラキシーと一致する徴候及び症状を発現した。被験者番号 [redacted] は、本剤（1 mg/kg を週 1 回投与）の 6 回目の注入開始から約 15 分以内にアナフィラキシー様症状を発現した。被験者は重度の呼吸窮迫、蕁麻疹様皮疹、及び頻脈を呈し、治験責任医師はこれらの事象の治験薬との因果関係は関連ありと判断した。この被験者に関する叙述は 2.7.4.7.3 項に示す。

表 2.7.4-30　最新の安全性情報収集期間に報告された重篤な有害事象及び重症度が中等度又は高度の注入関連反応の被験者ごとの一覧

Study	Subject	Initial/ Follow-up	Adverse enets 有害事象名（医師記載用語）	Severity	Serious	Relationship	IAR
LAL-CL02	[redacted]	Follow-up	Nausea 悪心 [a]	Moderate	No	Possibly related	Yes
	[redacted]	Follow-up	Gastroenteritis 胃腸炎	Mild	Yes	Not related	No
LAL-CL03	[redacted]	Follow-up	Viral infection ウイルス感染	Mild	Yes	Unlikely related	No
		Follow-up	Respiratory tract infection 気道感染	Moderate	Yes	Not related	No
		Follow-up	Pyrexia 発熱	Moderate	Yes	Unlikely related	No
LAL-CL08	[redacted]	Initial	Respiratory distress 呼吸窮迫	Severe	Yes	Related	Yes
			Tachycardia 頻脈	Severe	Yes	Related	Yes
			Urticarial rash 蕁麻疹様皮疹	Severe	Yes	Related	Yes
		Initial	Infusion associated reaction 注入に伴う反応	Moderate	No	Related	Yes
			Urticaria 蕁麻疹	Moderate	No	Related	Yes
	[redacted]	Initial	Infection 感染	Mild	Yes	Unlikely related	No
		Initial	Urticaria 蕁麻疹	Mild	Yes	Related	Yes
		Initial	Venous occlusion 静脈閉塞	Moderate	Yes	Unlikely related	No
			Pyrexia 発熱	Moderate	Yes	Unlikely related	No
	[redacted]	Initial	Hypoxia 低酸素症	Severe	Yes	Not related	No
			Sepsis 敗血症	Severe	Yes	Not related	No
			Sinus bradycardia 洞性徐脈	Severe	Yes	Not related	No

表 2.7.4-30　最新の安全性情報収集期間に報告された重篤な有害事象及び重症度が中等度又は高度の注入関連反応の被験者ごとの一覧（続き）

Study	Subject	Initial/ Follow -up	Adverse enets 有害事象名（医師記載用語）	Severity	Serious	Relationship	IAR
LAL-CL08	[redacted]	Initial	Haemorrhage 出血 [b]	Moderate	Yes	Unlikely related	No

Source: 社内資料（Synageva Global Pharmacovigilance Department）
IAR=infusion-associated reaction.
a Subject LAL-CL02/[redacted] concurrently experienced Diarrhoea and Pyrexia; both were assessed by the Investigator as possibly related to treatment but described as mild in intensity.
b Subject LAL-CL08/[redacted] experienced significant Haemorrhage from the cannula site on the subject's foot approximately 40 minutes after removal.

2.7.4.7.3　最新の安全性情報収集期間の個別有害事象の文章による説明

最新の安全性情報収集期間で報告された死亡例 3 例（LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]、LAL-CL08 試験の被験者番号[redacted]、被験者番号[redacted]）及び IAR 発現例（LAL-CL08 試験の被験者番号[redacted]）について以下に叙述を示す。

2.7.4.7.3.1　LAL-CL03 試験の被験者番号[redacted]

被験者番号[redacted]（LAL-CL03 試験）：アフリカ系アメリカ人の男性の乳児患者（誕生日：20[redacted]年 6 月 9 日、出生時体重：3.91 kg、組入れ時体重：9.4 kg、臥位身長：77 cm）であり、ヘモグロビン E 疾患、ホルムイミノグルタミン酸血症及び嘔吐（いずれも同年＊ 年 6 月発症）、貧血（同年＊ 年 9 月発症）、呼吸促迫、筋緊張亢進、発熱、皮膚乾燥、成長障害、疼痛、副腎石灰化、巨脾、肝肥大、腹水、びまん性脂肪肝、不鮮明な肺紋理、心膜液、血小板減少症、呼吸窮迫、ジストニー、高血圧、便秘及び胃食道逆流症（いずれも同年＊ 年 11 月発症）の既往歴を有していた。

LAL 欠損症の初回診断は同年＊ 年 11 月 22 日であった 同年＊ 年 12 月 1 日に LAL-CL03 試験に組み入れられた。TEAE の発現時の併用薬剤は、利尿薬（ラシックス 3 mg/kg 1 日 2 回投与）及び栄養補助として葉酸（1 mg/kg を経鼻空腸チューブを介して 1 日 1 回投与）等であった。

同年＊ 年 12 月 1 日、被験者は新生児集中治療室に入室し、20[redacted] 年 12 月 3 日に 0.35 mg/kg の用量で本剤の初回投与を受けた。同年＊ 年 12 月 16 日に、治験実施計画書に従って 1 mg/kg 週 1 回投与に増量し、翌年＊ 年 2 月 10 日に効果不十分のため 3 mg/kg に増量した。翌年＊ 年 8 月 1 日に養父母の元へ退院し 翌年＊ 年 8 月 5 日から週 1 回投与(24 時間入院の上で投与)が開始された。翌年＊ 年 9 月 7 日の 1 時 30 分に養母が本人らしくない様子であると報告し、5 時 30 分頃に被験

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

者が息をしていないのを発見した養母が救急医療サービスへ連絡した。剖検が実施されたが、最終報告は得られておらず、死因は不明である。予備的な報告では、死因は肺うっ血のようであった。現在、追跡調査が実施されている。治験責任医師は、突然死と本剤との因果関係は「多分関連なし」と判断した。

2.7.4.7.3.2 LAL-CL08 試験の被験者番号 [redacted]

被験者番号 [redacted]（LAL-CL08 試験）：生後[redacted]ヵ月の男性であり、出生時体重は 3.5 kg（62 パーセンタイル）であった。生後 3 ヵ月 18 日の体重が 4.27 kg（1 パーセンタイル以下）であり、重篤な貧血（75 g/L）及び低アルブミン血症（28 g/L）を呈していた。乾燥血液スポット（DBS）法での LAL 酵素活性測定により LAL 欠損症と診断（DBS 値 0.002 nmol/punch/hr）され、イギリスのマンチェスターにある医療機関で LAL-CL08 試験に組み入れられた。20[redacted] 年 6 月 24 日、生後 4 ヵ月で本剤 1 mg/kg 週 1 回投与を開始した。中心静脈ライン留置及び直近のパラインフルエンザ感染（2～3 週間前より認められたが、悪化することはなかった）の既往歴を有していた。特に異常なく本剤の 3 回の投与を受けた。死亡前の最終投与は同年＊ 年 7 月 16 日（3 回目の投与）であった 同年＊ 年 7 月 17 日から胃食道逆流症のためドンペリドンを投与されていた。最終投与から 2 日後の同年＊ 年 7 月 18 日に敗血症、低酸素症及び高度の徐脈が発現し、いずれも治験責任医師により重症度が高度かつ臨床的に重要であると判断された。同日に嘔吐及び呼吸窮迫が増悪した。中心静脈よる栄養補給は中止となり、セフロキシム及びメトロニダゾールの静脈内投与が開始された。被験者はその後呼吸停止となり、バッグ及びマスクによる人工換気が必要となった。短期間の徐脈（60 回/分未満）が発現し、30 秒の心臓マッサージが必要となったが、心拍出量は常に維持されていた。適正な心拍となってからも末梢低灌流が認められた。輸液（30 mL/kg を 3 回に分けて投与）が必要となり、ライン感染の可能性が考えられたため、その治療としてテイコプラニンを静脈内投与した。被験者はその後、呼吸窮迫及び挿管を要する低酸素症となり、10 時 42 分に人工呼吸を実施した。集中治療室内で注射用代用血漿（gelofusine）を要し、抗菌薬はピペラシリン／タゾバクタムに変更した。麻酔投与を開始し、その後鎮静薬／筋弛緩薬を追加した。状態が落ち着いたが、集中治療室での高頻度振動換気を要する状態が継続した。強心薬による治療は実施されなかった。血液検査の結果、好中球数が 20.75×10^9/L であり、敗血症が疑われた。治験責任医師は、本事象は重篤であり、本剤との因果関係は関連なしと判断した。被験者の敗血症の症状は改善し 同年＊ 年 7 月 21 日に抜管した。翌日の 8 時 30 分、被験者は蒼白して見えたが、血液ガス及び心電図所見は正常であった。5 時 20 分の血液検査では、CRP（数値は未報告）が良好に低下していたことを除いては前回の結果と同様であった。8 時 50 分に被験者は突如心肺停止となり、40 分間にわたる心肺蘇生を実施し

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

たが反応しなかった。心肺蘇生が中止され、死亡が確認された。正式な死因は剖検の結果が出るまで不明である。治験責任医師は、本事象は重篤であり、本剤との因果関係は「関連なし」と判断した。

2.7.4.7.3.3 被験者番号[redacted]（コンパッショネートユース）

被験者番号[redacted]：生後[redacted]ヵ月の男性であり、出生時体重は 4 kg であった。本被験者は、試験名「Compassionate Use in Infants with Rapidly Progressive Lysosomal Acid Lipase Deficiency」の試験に組み入れられた。

進行性の肝不全を伴うウォルマン病、重度の凝固障害、低血糖及びドレナージを要する反復性腹水の既往を有していた。併用薬剤はなかった。20[redacted]年 8 月 5 日に本剤の初回投与を受け、事象発現前の最終投与は同年＊年 8 月 26 日であった。治験責任医師により、被験者は治験薬投与前の数週間で状態が悪化していたと報告された。総ビリルビンは、本剤投与開始前の同年＊年 8 月 1 日には 10 mg/dL 同年＊年 8 月 5 日には 15 mg/dL であったのが 同年＊年 8 月 15 日には 40 mg/dL まで増加した。被験者は重度の凝固障害を有しており、複数回にわたる血液製剤（薬剤名は不明）の投与でも改善しなかった。同年＊年 9 月 1 日に凝固障害及び腹水が悪化し、腹腔穿刺を実施する直前に心静止となり、死亡した。治験責任医師は、死因は心静止（重症度は高度、本剤との因果関係は「関連なし」）及び進行性肝不全（重症度は高度、本剤との因果関係は「多分関連なし」）であると報告した。

2.7.4.7.3.4 LAL-CL08 試験の被験者番号[redacted]

被験者番号[redacted]（LAL-CL08 試験）：イタリアの生後[redacted]ヵ月の男性であり、出生時体重は 2.9 kg（17 パーセンタイル）であった。被験者はイタリア系で、血族の記録はなかった。出生直後に下痢、嘔吐、腹部膨満及び成長障害が認められた。DBS での LAL 酵素活性測定により LAL 欠損症と診断（DBS 値 0.003 nmol/punch/hr）され、イギリスのマンチェスターにある医療機関で LAL-CL08 試験に組み入れられた。組入れ時（20[redacted]年 6 月 4 日）の検査により、顕著な肝脾腫、腹部膨満による呼吸窮迫、貧血及び悪液質が認められた。組入れ時の体重は 4.69 kg であり、1 パーセンタイル未満であった。X 線検査及び超音波検査により副腎石灰化が確認され、同年＊年 6 月 6 日に生後 3 ヵ月 20 日で本剤 1 mg/kg 週 1 回投与を開始した。初回投与から 5 回の投与時は特に異常がなく、投与前の薬剤投与を必要としなかった。同年＊年 7 月 9 日の 6 回目の投与時に、呼吸窮迫、蕁麻疹様皮疹及び頻脈が発現した。いずれの事象も治験責任医師により重症度が高度と判断された。6 回目の投与時の体重は 5.6 kg（1 パーセンタイル）で状態は安定しており、治験薬を 0.8 mL/min で投与開始した 9 時 17 分には発熱は認められなかった。

被験者は併用薬剤を投与されていなかった。9 時 30 分頃、食事中に咳き込み、むせているのが確認された。その直後に蕁麻疹様皮疹が認められ、9 時 31 分に本剤投与を中止し、酸素投与が開始された。喘鳴が確認された。末梢低灌流が認められ、中心毛細血管再充満時間が 3～4 秒であった。頻脈（心拍数 170 bpm）、頻呼吸及び呼吸窮迫が発現した。マレイン酸クロルフェニラミン静脈内投与（クロルフェニラミン 1.25 mg 1 回）、コルチゾール静脈内投与（ヒドロコルチゾール 25 mg 1 回）、塩化ナトリウム静脈内投与（0.9%生理食塩液ボーラス 75 mg 1 回）、エプネフリン吸入投与（アドレナリン 2 mL 2 回）、アセトアミノフェン経口投与（パラセタモール 75 mg 1 回）、含水結晶ブドウ糖静脈内投与（0.4%生理食塩液及び 5%ブドウ糖 23 mL/hr）及び酸素吸入（酸素 6～15 L/90 min）による治療が行われた。皮疹は速やかに回復し、呼吸窮迫は治療に伴い徐々に改善した。心拍数及び灌流に対しては、輸液及びその他の治療が有効であった。発現から 4～5 時間後には完全に回復したと考えられた。この患者は治験安全性委員会に報告され、投与開始前に皮膚プリックテストを完了すべきであると判断された。同年＊ 年 7 月 16 日、被験者に対して本剤の原液及び 100 倍希釈液を用いた皮膚プリックテストを実施したが、結果は陰性であった。同年＊ 年 7 月 17 日に前投与としてヒドロコルチゾン 25 mg 静脈内投与、クロルフェニラミン 1.4 mg 静脈内投与、パラセタモール 85 mg 経口投与、ラニチジン 5.6 mg 経口投与後に治験薬を 0.5 mL/hr で 30 分間、1 mL/hr で 30 分間、残りを 2.5 mL/hr で投与した。投与時に、IAR は発現しなかった。治験責任医師は、呼吸窮迫、蕁麻疹様皮疹及び頻脈はいずれも重篤であり、本剤との因果関係は関連ありと判断した。本剤投与前にヒドロコルチゾン、パラセタモール、ラニチジン、クロルフェニラミンを前投与し、開始投与速度を低下させたが、重症度が中等度の激越、頻脈及び蕁麻疹様皮疹が発現した。投与を中止し、ヒドロコルチゾン及びクロルフェニラミンを追加投与したところ、被験者は回復した。投与速度を更に低下して投与再開したが、投与速度を上げたところ、冷湿、激越、頻脈が認められた。投与を中止したところ、これらの症状は消失した。被験者は、本試験で投与継続中である。

2.7.4.8 考察及び結論

2.7.4.8.1 考察

その他の稀な遺伝子疾患を対象とする酵素補充療法と同様に、LAL 欠損症もまた有病率がその他の一般的な疾患に比べて低いことから、本剤の臨床試験でも組入れに適格な被験者数は限られている。LAL 欠損症の疫学について得られている情報は少ないが、乳児期の LAL 欠損症（ウォルマン病）は、推定有病率が出生 528,000 件当たり 1 件の極めて稀な疾患であると考えられる（Meikle, 1999, *J Am Med Assoc*）。小児及び成人での発症率は、疾患の認知が不十分で診断が遅れがちであるために予測は困難であるが、乳児での発症率よりは高いと考えられている。LAL

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

欠損症の疾患スペクトラムは、乳児における急速進行性の病型（通常は生後 6 ヵ月以内に死亡する）から、症状の発生と診断の時期が幅広い年齢層に及ぶ小児及び成人の病型に及んでいる（Grabowski, 2012, *The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases*）。LAL 欠損症の小児及び成人は、重大な病態及び肝移植を要することもある進行性の肝機能障害により早期死亡に至る。また、顕著な脂質異常症に起因する重大な心血管イベントを起こしやすくなる傾向がある。

個々の試験の解析では報告されなかったあらゆる安全性に関する徴候について評価するため、安全性データの統合解析を行った。この統合解析には、非盲検試験 2 件（LAL-CL01/LAL-CL04 試験及び LAL-CL03 試験）及び無作為化プラセボ対照試験 1 件（LAL-CL02 試験）の安全性データを含めた。LAL-CL01/LAL-CL04 試験は、肝機能障害を有する LAL 欠損症の成人 9 例を対象に、本剤の安全性、忍容性及び PK を評価した第 1/2 相試験である。LAL-CL03 試験は、通常生後 6 ヵ月以内に死に至る急速進行性の症状を有する乳児 9 例を組み入れた第 2/3 相試験である。本剤の投与を受けた被験者数が最も多かったのは LAL-CL02 試験であった。LAL-CL02 試験はプラセボ対照試験であり、組み入れられた 66 例のうち 36 例が SBC-102 群、30 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた。被験者は、20 週間の二重盲検期が終了した時点で非盲検期に移行し、本剤の投与を継続又は開始した。LAL-CL02 試験はプラセボ対照試験であるため、本剤と過敏症反応等の TEAE の発現、臨床検査値、投与を受けた被験者における ADA 発現との関係を最も頑健性が高く評価できる試験と考えられた。LAL-CL02 試験及び LAL-CL01/LAL-CL04 試験で ADA の発現頻度が低かったことを受け、LAL-CL03 試験はコントロールされた試験ではなかったが、安全性プロファイルに対する ADA の発現の影響について重要な知見が得られた。

すべての組入れ被験者集団を対象とした探索的な解析は、重要な安全性評価の一部として価値がある可能性は考えられるが、LAL 欠損症の統合解析は、小児及び成人に比べ乳児で、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、正確な評価に限界がある。乳児［安全性統合解析対象集団の 10.7%（9/84 例）］は、重大な合併症に加え、急速に進行する肝臓及び血液の障害並びに吸収不良に関連する重篤な合併症のリスクを有し、本剤の投与開始時点で既に臨床的に極めて異常な状態であった。小児及び成人［安全性統合解析対象集団の 89.2%（75/84 例）］では、乳児に比べて重篤な合併症を発症するまでの進行が多様であり、本剤の投与時点での合併症も少なかった。また、乳児では 3 mg/kg 週 1 回投与での投与期間が、その他の投与方法（主に成人に用いられた 3 mg/kg 隔週 1 回投与等）に比べて長かった。

これらの試験の安全性データ蓄積には限界があったが、統合解析によって、個々の試験の安全性解析では見逃されるおそれのある全 TEAE、重篤な有害事象及び過敏症反応の発現率、臨床検査値又はバイタルサインの変化並びに ADA 発現の影響等、全試験をとおした安全性に関して重要である可能性のある知見を特定することができた。

2.7.4.8.2 全体の結論

- 臨床試験 4 試験の LAL 欠損症の疾患スペクトラム全体に及ぶ安全性データの個別の評価に加え、本剤を投与された安全性統合解析対象集団 84 例を対象とした統合解析によって、本剤の安全性プロファイルを評価した。統合解析に限界があることは認識していたが、データの蓄積により、個々の試験対象から得られたデータのみでは明らかにならない可能性がある捉え難い問題の特定ができた。
- LAL 欠損症を有する乳児、小児及び成人から得られた安全性データを蓄積した結果、予測されない結果は得られなかった。急速進行性の症状を有し、重篤な疾患がみられる少人数の乳児を対象とした LAL-CL03 試験、及び他の試験に比べて被験者数が多く、プラセボを対照とした比較試験であることから包括的な評価を行うことができた LAL-CL02 試験の結果からは、極めて具体的な情報が得られた。
- 小児及び成人に対して最大 3 mg/kg を隔週 1 回、乳児に対して本剤 3 mg/kg を週 1 回投与した結果、安全性プロファイルは良好であった。乳児の 1 例では、臨床反応に応じて 5 mg/kg 週 1 回の用量まで増量されたが、安全性プロファイルに大きな変化はみられなかった。TEAE の多くは非重篤で重症度は軽度又は中等度な事象であり、本剤との因果関係は否定された。
- 本剤投与被験者における脂質低下薬の使用による本剤の安全性プロファイルへの影響はみられなかった。
- 安全性統合解析対象集団の 84 例のうち、16 例（19%）［乳児 5/9 例（56%）及び小児／成人 11/75 例（15%）］に過敏症反応の可能性がある徴候及び症状が認められた。これらの事象の発現時期は、投与期間中又は投与終了後 4 時間以内が最も多かった。少数の被験者に重症度が高度の事象が発現したが、過敏症反応と考えられる事象により本剤の投与を早期に中止した被験者はいなかった。
- 過敏症反応は、投与の一時的な中断、投与速度の低下並びに解熱薬及び抗ヒスタミン薬の投与により良好に管理することができた。過敏症反応への処置としてコルチコステロイドが使用されることもあった。
- LAL-CL08 試験の乳児 1 例が、1 mg/kg 週 1 回の 6 回目投与時に、NIAID/FAAN の 2006 年のアナフィラキシー基準（Sampson, 2006, *J Allergy Clin Immunol*）に従った基準に基づき、アナフィラキシーと判断される徴候及び症状を呈した。この被験者は治験での投与を継続している。
- 本剤の投与期間中に ADA 陽性が認められたのは 10 例であった。2 回以上 ADA 陽性が確認された被験者の割合は、乳児の方が小児及び成人より高かった。乳児では、小児及び成人

に比べて本剤が高用量かつ高頻度で投与されていることが ADA 発現に影響を及ぼした可能性がある。LIPA 遺伝子変異別では、ADA 陽性が認められた被験者の多く（70.0%）が「その他」の変異であったことから、LIPA 遺伝子変異の型と ADA 発現との関連の可能性も否定できない。

- ADA 発現によるアナフィラキシーを含む過敏症反応への明らかな影響は確認されなかった。

2.7.4.9 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.

Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. World J Gastroenterol. 2013 Nov 21;19(43):7630-8.

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.

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

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

Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, et al. 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.

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.

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.

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

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

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

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999 Jan 20;281(3):249-54.

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.

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 Feb;117(2):391-7.

2.7.4.10 付録

2.7.4.10.1 最も投与期間が長い投与別の解析の一覧

ISS Table 1.1.1B	Subject Disposition: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.1.2B	Distribution of Subgroups: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.1.3B	Demographics and Baseline Disease Characteristics: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.1B	Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.2B	Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.3B	Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.4B	Incidence of Very Common Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.5B	Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.6B	Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.7B	Incidence of Infusion-Associated Reactions by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.8B	Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events with Onset During Infusion and ≤4 Hours After the End of Infusion by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.9B	Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events with Onset During Infusion and ≤24 Hours After the End of Infusion by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.10B	Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events with Onset During Infusion and ≤4 Hours After the End of Infusion by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.11B	Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events with Onset During Infusion and ≤24 Hours After the End of Infusion by System Organ Class and Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration

ISS Table 1.2.12B	Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Including Maximum Severity: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.13B	Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Including Maximum Severity: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.14B	Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by Most Frequent Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.2.15B	Important Identified Risk: Hypersensitivity and Anaphylactic Reactions: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.4.1B	Summary of Antibody Data: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.5.1B	Mean Change from Baseline for Hematology to Lowest/Highest Value on Study and Last On-Study Assessment: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.5.2B	Mean Change from Baseline for Chemistry to Lowest/Highest Value on Study and Last On-Study Assessment: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.5.3B	Mean Change from Baseline for Coagulation to Lowest/Highest Value on Study and Last On-Study Assessment: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.5.4B	Mean Change from Baseline for Urinalysis to Lowest/Highest Value on Study and Last On-Study Assessment: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.5.5B	Shift in Hematology Values from Baseline to Lowest/Highest Value on Study and Last On-Study Assessment: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.5.6B	Shift in Chemistry Values from Baseline to Lowest/Highest Value on Study and Last On-Study Assessment: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.5.7B	Shift in Coagulation Values from Baseline to Lowest/Highest Value on Study and Last On-Study Assessment: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.6B	Summary of Potentially Clinically Meaningful Changes in Select Laboratory Parameters: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.7.1B	Maximum Vital Sign Measurement During Infusion and Change from Pre-Infusion Assessment by Visit: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.7.2B	Summary of Potentially Clinically Meaningful Changes in Select Vital Sign Parameters: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.8.1B	Summary of Concomitant Medications/Therapies Used on Study: By Active Dose of Longest Duration

ISS Table 1.8.2B	Summary of Concomitant Medications/Therapies Initiated on Study: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.8.3B	Summary of Concomitant Medications/Therapies Stopped on Study: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.8.4B	Summary of Concomitant Medications/Therapies Used on Study by Most Frequent Preferred Term: By Active Dose of Longest Duration
ISS Table 1.9B	Study Drug Exposure: By Active Dose of Longest Duration

2.7.4.10.2 付録表

表 2.7.4-31　年齢別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Age, n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		<2 years (N=9)	2 to 12 years (N=24)	12.01 to 17.99 years (N=23)	≥18 years (N=28)	
At Least 1 TEAE	全 TEAE	9 (100)	20 (83.3)	16 (69.6)	22 (78.6)	67 (79.8)
Blood and Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	5 (55.6)	0	2 (8.7)	0	7 (8.3)
Anaemia	貧血	4 (44.4)	0	0	0	4 (4.8)
Cardiac Disorders	心臓障害	5 (55.6)	0	0	4 (14.3)	9 (10.7)
Bradycardia	徐脈	2 (22.2)	0	0	2 (7.1)	4 (4.8)
Tachycardia	頻脈	2 (22.2)	0	0	1 (3.6)	3 (3.6)
Congenital, Familial and Genetic Disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Hydrocele	陰嚢水瘤	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Ear and Labyrinth Disorders	耳および迷路障害	1 (11.1)	0	0	3 (10.7)	4 (4.8)
Ear pain	耳痛	1 (11.1)	0	0	3 (10.7)	4 (4.8)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	8 (88.9)	12 (50.0)	8 (34.8)	13 (46.4)	41 (48.8)
Diarrhoea	下痢	6 (66.7)	4 (16.7)	5 (21.7)	8 (28.6)	23 (27.4)
Vomiting	嘔吐	6 (66.7)	1 (4.2)	2 (8.7)	4 (14.3)	13 (15.5)
Abdominal pain	腹痛	0	4 (16.7)	1 (4.3)	5 (17.9)	10 (11.9)
Nausea	悪心	1 (11.1)	1 (4.2)	3 (13.0)	5 (17.9)	10 (11.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	3 (12.5)	1 (4.3)	5 (17.9)	9 (10.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	1 (4.2)	0	2 (7.1)	4 (4.8)
Constipation	便秘	0	4 (16.7)	0	0	4 (4.8)
Flatulence	放屁	0	1 (4.2)	0	2 (7.1)	3 (3.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (11.1)	1 (4.2)	0	1 (3.6)	3 (3.6)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)	2 (2.4)
Faeces discoloured	変色便	1 (11.1)	1 (4.2)	0	0	2 (2.4)
Gastritis	胃炎	0	1 (4.2)	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Odynophagia	嚥下痛	0	2 (8.3)	0	0	2 (2.4)
Teething	生歯	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)

表 2.7.4-31　年齢別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Age, n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		<2 years (N=9)	2 to 12 years (N=24)	12.01 to 17.99 years (N=23)	≥18 years (N=28)	
General Disorders and Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (55.6)	6 (25.0)	8 (34.8)	9 (32.1)	28 (33.3)
Pyrexia	発熱	5 (55.6)	3 (12.5)	3 (13.0)	2 (7.1)	13 (15.5)
Fatigue	疲労	0	1 (4.2)	2 (8.7)	2 (7.1)	5 (6.0)
Chest pain	胸痛	0	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (7.1)	4 (4.8)
Asthenia	無力症	0	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (3.6)	3 (3.6)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	1 (4.2)	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)	2 (2.4)
Chills	悪寒	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Hyperthermia	高熱	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Local Swelling	局所腫脹	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Pain	疼痛	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	2 (22.2)	1 (4.2)	0	3 (10.7)	6 (7.1)
Cholelithiasis	胆石症	1 (11.1)	0	0	2 (7.1)	3 (3.6)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (11.1)	1 (4.2)	0	0	2 (2.4)
Immune System Disorders	免疫系障害	0	0	0	3 (10.7)	3 (3.6)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	2 (7.1)	2 (2.4)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	5 (55.6)	12 (50.0)	6 (26.1)	14 (50.0)	37 (44.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (33.3)	2 (8.3)	2 (8.7)	7 (25.0)	14 (16.7)
Rhinitis	鼻炎	5 (55.6)	4 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.6)	11 (13.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (22.2)	4 (16.7)	2 (8.7)	3 (10.7)	11 (13.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (11.1)	0	1 (4.3)	2 (7.1)	4 (4.8)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	3 (33.3)	0	0	0	3 (3.6)
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)

表 2.7.4-31　年齢別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Age, n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		<2 years (N=9)	2 to 12 years (N=24)	12.01 to 17.99 years (N=23)	≥18 years (N=28)	
Device related infection	医療機器関連感染	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Ear infection viral	ウイルス性耳感染	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	2 (7.1)	2 (2.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (11.1)	0	1 (4.3)	0	2 (2.4)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (11.1)	1 (4.2)	0	0	2 (2.4)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (4.2)	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Tonsillitis	扁桃炎	0	2 (8.3)	0	0	2 (2.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	2 (7.1)	2 (2.4)
Varicella	水痘	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Viral infection	ウイルス感染	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	2 (7.1)	2 (2.4)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (44.4)	4 (16.7)	3 (13.0)	7 (25.0)	18 (21.4)
Laceration	裂傷	0	1 (4.2)	0	3 (10.7)	4 (4.8)
Excoriation	擦過傷	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)	2 (2.4)
Limb injury	四肢損傷	1 (11.1)	0	1 (4.3)	0	2 (2.4)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	2 (7.1)	2 (2.4)
Thermal burn	熱傷	0	0	0	2 (7.1)	2 (2.4)
Investigations	臨床検査	8 (88.9)	3 (12.5)	2 (8.7)	4 (14.3)	17 (20.2)
Body temperature increased	体温上昇	1 (11.1)	1 (4.2)	1 (4.3)	0	3 (3.6)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Weight decreased	体重減少	1 (11.1)	0	1 (4.3)	0	2 (2.4)

表 2.7.4-31　年齢別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Age, n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		<2 years (N=9)	2 to 12 years (N=24)	12.01 to 17.99 years (N=23)	≥18 years (N=28)	
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	6 (66.7)	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (3.6)	9 (10.7)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (11.1)	1 (4.2)	1 (4.3)	0	3 (3.6)
Dehydration	脱水	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (8.3)	3 (13.0)	7 (25.0)	12 (14.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	5 (17.9)	5 (6.0)
Back pain	背部痛	0	0	0	3 (10.7)	3 (3.6)
Bone pain	骨痛	0	0	1 (4.3)	2 (7.1)	3 (3.6)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	3 (10.7)	3 (3.6)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)	2 (2.4)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (4.2)	0	1 (3.6)	2 (2.4)
Nervous System Disorders	神経系障害	1 (11.1)	10 (41.7)	5 (21.7)	10 (35.7)	26 (31.0)
Headache	頭痛	0	8 (33.3)	4 (17.4)	6 (21.4)	18 (21.4)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4.2)	0	2 (7.1)	3 (3.6)
Syncope	失神	0	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (3.6)	3 (3.6)
Dysgeusia	味覚異常	0	2 (8.3)	0	0	2 (2.4)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	2 (7.1)	2 (2.4)
Somnolence	傾眠	0	0	2 (8.7)	0	2 (2.4)
Psychiatric Disorders	精神障害	2 (22.2)	2 (8.3)	2 (8.7)	0	6 (7.1)
Anxiety	不安	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0	2 (2.4)
Irritability	易刺激性	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)
Reproductive System and Breast Disorders	生殖系および乳房障害	1 (11.1)	0	1 (4.3)	2 (7.1)	4 (4.8)
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)	2 (2.4)

表 2.7.4-31　年齢別及び全体の TEAE の発現例数及び発現率（安全性統合解析対象集団）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	Age, n (% of N)				Pooled Safety Set (N=84), n (% of N)
		<2 years (N=9)	2 to 12 years (N=24)	12.01 to 17.99 years (N=23)	≥18 years (N=28)	
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44.4)	14 (58.3)	7 (30.4)	8 (28.6)	33 (39.3)
Cough	咳嗽	3 (33.3)	6 (25.0)	3 (13.0)	1 (3.6)	13 (15.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	6 (25.0)	1 (4.3)	2 (7.1)	9 (10.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (11.1)	2 (8.3)	1 (4.3)	2 (7.1)	6 (7.1)
Epistaxis	鼻出血	0	3 (12.5)	1 (4.3)	1 (3.6)	5 (6.0)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (11.1)	0	1 (4.3)	1 (3.6)	3 (3.6)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	0	0	1 (4.3)	1 (3.6)	2 (2.4)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (66.7)	5 (20.8)	5 (21.7)	4 (14.3)	20 (23.8)
Eczema	湿疹	2 (22.2)	2 (8.3)	0	1 (3.6)	5 (6.0)
Urticaria	蕁麻疹	3 (33.3)	0	1 (4.3)	0	4 (4.8)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	3 (33.3)	0	0	0	3 (3.6)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (3.6)	3 (3.6)
Rash	発疹	2 (22.2)	0	1 (4.3)	0	3 (3.6)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	2 (8.3)	0	0	2 (2.4)
Vascular Disorders	血管障害	4 (44.4)	0	1 (4.3)	2 (7.1)	7 (8.3)
Hypertension	高血圧	1 (11.1)	0	1 (4.3)	1 (3.6)	3 (3.6)
Pallor	蒼白	2 (22.2)	0	0	0	2 (2.4)

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.2.2E.

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: TEAEs were coded using MedDRA version 17.0. Subjects with more than 1 event for a particular system organ class/preferred term were counted only once for that system organ class/preferred term.

Note: A MedDRA system organ class was included only if a preferred term within the system organ class was reported by ≥2 subjects in the Pooled Safety Set.

Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, were not included.

Note: Age, in years, as of first active study drug dose, calculated as the difference in months (as integers) divided by 12.

表 2.7.4-32　　日本人で発現した TEAE の被験者ごとの一覧

Study/ Subject Number	Dose of Longest Duration (mg/kg)	Age (yrs)[a]	Sex	Dose at Time of Event (mg/kg)	Verbatim Term	System Organ Class/Preferred Term	Start		Stop		Severity[c]	Relationship[d]	Serious	Outcome[e]	Action Taken[f]
							Date/Time	Study Day[b]	Date/Time	Study Day[b]					
LAL-CL02/ [redacted]	1	2[redacted]	F	1	Common cold	Infections and Infestations / Nasopharyngitis 感染症および寄生虫症/鼻咽頭炎	[redacted]	56	[redacted]	120	1	1	No	1	1
					Common cold	Infections and Infestations / Nasopharyngitis 感染症および寄生虫症/鼻咽頭炎		196		198	1	1	No	1	1
LAL-CL02/ [redacted]	1	1[redacted]	M	1	Herpes zoster	Infections and Infestations / Herpes zoster 感染症および寄生虫症/帯状疱疹		30		39	2	1	No	1	1
					Rhinits allergic	Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders / Rhinitis Allergic 呼吸器、胸郭および縦隔障害/ アレルギー性鼻炎		102		144	1	1	No	1	1

表 2.7.4-32　　日本人で発現した TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

Study/ Subject Number	Dose of Longest Duration (mg/kg)	Age (yrs)[a]	Sex	Dose at Time of Event (mg/kg)	Verbatim Term	System Organ Class/Preferred Term	Start		Stop		Severity[c]	Relationship[d]	Serious	Outcome[e]	Action Taken[f]
							Date/Time	Study Day[b]	Date/Time	Study Day[b]					
LAL-CL02/ [redacted] （続き）	1	1[redacted]	M	1	Constipation	Gastrointestinal Disorders / Constipation 胃腸障害/便秘	[redacted]	141	[redacted]	141	2	1	No	1	1

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.3.1.

CTCAE =Common　Terminology Criteria for Adverse Events; F=female; M=male

Note: Events that started on placebo, including those that continued during transition to sebelipase alfa, are included.

a Age refers to first dosing date.

b Relative to first dose of sebelipase alfa.

c Severity: 1=mild, 2=moderate, 3=severe. Note: In some studies (LAL-CL01, LAL-CL03, and LAL-CL04), AE severity was assessed per CTCAE, categorized as mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), life-threatening (grade 4), or fatal (grade 5). In LAL-CL02, severity was based on investigator assessment, categorized as mild, moderate, or severe. The results of CTCAE grades 3-5 for studies that captured CTCAE grades, were collapsed into the 'severe' category.

d Relationship: 1=not related, 2=unlikely related, 3=possibly related, 4=related.

e Outcome: 1=recovered/resolved, 2=recovering/resolving, 3=recovered/resolved with sequelae, 4=not recovered/not resolved, 5=other, 6=ongoing, 7=fatal, 8=unknown.

f Action: 1=dose not changed, 2=drug interrupted, 3=drug withdrawn, 4=other, 5=not applicable.

表 2.7.4-33　過敏症の被験者ごとの一覧

Study # Subject #	Age[a]/ Sex	Dose[b]/Regimen	Event Onset Date /Time[c]	Infusion Week	Preferred Term 基本語	Severity[d]	Relationship	Time to Onset (hrs)[e]
LAL-CL01/04								
[redacted]	4[redacted] y/ M	1 mg/kg qow	[redacted]	Week 38	Rash pruritic そう痒性皮疹	Mild	Unlikely related	≥48
[redacted]	2[redacted] y/ M	1 mg/kg qow		Week 28	Hyperaemia 充血	Mild	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 36	Chills 悪寒	Moderate	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 36	Hyperaemia 充血	Moderate	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 38	Abdominal pain 腹痛	Moderate	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 38	Chills 悪寒	Mild	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 38	Dizziness 浮動性めまい	Severe	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 38	Hyperaemia 充血	Severe	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 38	Hypersensitivity 過敏症	Moderate	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 38	Laryngeal oedema 喉頭浮腫	Mild	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 38	Nausea 悪心	Moderate	Related	<4
[redacted]	2[redacted] y/ F	1 mg/kg qow		Week 6	Diarrhoea 下痢	Mild	Possibly related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 14	Abdominal pain 腹痛	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qow		Week 14	Diarrhoea 下痢	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qow		Week 18	Ocular hyperaemia 眼充血	Mild	Not Related	<24
		1 mg/kg qow		Week 18	Abdominal pain 腹痛	Mild	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 18	Diarrhoea 下痢	Mild	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 20	Diarrhoea 下痢	Mild	Related	<4

表 2.7.4-33　過敏症の被験者ごとの一覧（続き）

Study # Subject #	Age[a]/ Sex	Dose[b]/Regimen	Event Onset Date /Time[c]	Infusion Week	Preferred Term 基本語	Severity[d]	Relationship	Time to Onset (hrs)[e]
[redacted]（続き）	2[redacted] y/ F	1 mg/kg qow	[redacted]	Week 30	Diarrhoea 下痢	Mild	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 34	Diarrhoea 下痢	Mild	Related	<4
[redacted]	2[redacted] y/ M	3 mg/kg qow		Week 110	Eczema 湿疹	Mild	Not Related	≥48
LAL-CL02								
[redacted]	1[redacted] y/ F	1 mg/kg qow	[redacted]	Week 0	Pruritus そう痒症	Mild	Unlikely related	≥24-<48
[redacted]	10歳未満＊ y/F	1 mg/kg qow		Week 22	Pruritus そう痒症	Mild	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 22	Rash papular 丘疹性皮疹	Mild	Related	<4
[redacted]	10歳未満＊ y/F	1 mg/kg qow		Week 28	Eczema 湿疹	Mild	Not Related	<24
[redacted]	10歳未満＊ y/F	1 mg/kg qow		Week 30	Eczema 湿疹	Mild	Not Related	≥48
[redacted]	1[redacted] y/ F	1 mg/kg qow		Week 24	Urticaria 蕁麻疹	Mild	Possibly related	<4
[redacted]	1[redacted] y/ M	1 mg/kg qow		Week 0	Rash 発疹	Mild	Possibly related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 2	Nausea 悪心	Severe	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 2	Anxiety 不安	Severe	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 2	Body temperature increased 体温上昇	Severe	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 2	Chest discomfort 胸部不快感	Severe	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 2	Dyspnoea 呼吸困難	Severe	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 2	Infusion related reaction 注入に伴う反応	Severe	Related	<4
		1 mg/kg qow		Week 2	Laryngeal oedema 喉頭浮腫	Severe	Related	≥4-<24
		1 mg/kg qow		Week 2	Rash 発疹	Severe	Related	≥4-<24

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-33　過敏症の被験者ごとの一覧（続き）

Study # Subject #	Age[a]/ Sex	Dose[b]/Regimen	Event Onset Date /Time[c]	Infusion Week	Preferred Term 基本語	Severity[d]	Relationship	Time to Onset (hrs)[e]
[redacted]	1[redacted] y/ F	1 mg/kg qow	[redacted]	Week 12	Oedema 浮腫	Mild	Possibly related	<4
LAL-CL03								
[redacted]	1歳未満*/ M	1 mg/kg qw	[redacted]	Week 6	Eczema 湿疹	Mild	Not Related	≥48
		1 mg/kg qw		Week 6	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qw		Week 6	Tachycardia 頻脈	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qw		Week 7	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qw		Week 7	Tachycardia 頻脈	Mild	Related	<4
		1 mg/kg qw		Week 7	Irritability 易刺激性	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 23	Urticaria 蕁麻疹	Moderate	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 27	Retching レッチング	Mild	Possibly related	<24
		3 mg/kg qw		Week 27	Agitation 激越	Mild	Possibly related	<24
		3 mg/kg qw		Week 27	Cough 咳嗽	Mild	Possibly related	<24
		3 mg/kg qw		Week 27	Body temperature increased 体温上昇	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 23	Urticaria 蕁麻疹	Moderate	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 38	Pyrexia 発熱	Mild	Not Related	<24
		3 mg/kg qw		Week 38	Sneezing くしゃみ	Mild	Not Related	<4
		3 mg/kg qw		Week 48	Tachycardia 頻脈	Mild	Related	<4
		3 mg/kg qw		Week 48	Pallor 蒼白	Mild	Related	<4
[redacted]	1歳未満*/ F	1 mg/kg qw		Week 3	Rash 発疹	Mild	Not Related	<24

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-33　過敏症の被験者ごとの一覧（続き）

Study # Subject #	Age[a]/ Sex	Dose[b]/Regimen	Event Onset Date /Time[c]	Infusion Week	Preferred Term 基本語	Severity[d]	Relationship	Time to Onset (hrs)[e]
[redacted]	1歳未満*/ M	1 mg/kg qw	[redacted]	Week 40	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qw		Week 41	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qw		Week 43	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		1 mg/kg qw		Week 49	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	≥4-<24
		1 mg/kg qw		Week 50	Diarrhoea 下痢	Mild	Possibly related	≥4-<24
		1 mg/kg qw		Week 53	Urticaria 蕁麻疹	Mild	Possibly related	≥24-<48
		1 mg/kg qw		Week 87	Vomiting 嘔吐	Mild	Not Related	<4
		1 mg/kg qw		Week 88	Vomiting 嘔吐	Mild	Not Related	<4
[redacted]	1歳未満*/ F	0.35 mg/kg qw		Week 1	Vomiting 嘔吐	Moderate	Possibly related	≥24-<48
		1 mg/kg qw		Week 6	Vomiting 嘔吐	Mild	Possibly related	<4
[redacted]	1歳未満*/ M	1 mg/kg qw		Week 2	Vomiting 嘔吐	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 6	Pyrexia 発熱	Moderate	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 6	Tachycardia 頻脈	Severe	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 7	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 8	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 9	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 9	Vomiting 嘔吐	Mild	Unlikely related	<4
		3 mg/kg qw		Week 12	Chills 悪寒	Moderate	Related	<4
		3 mg/kg qw		Week 12	Pallor 蒼白	Severe	Related	<4

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-33　過敏症の被験者ごとの一覧（続き）

Study # Subject #	Age[a]/ Sex	Dose[b]/Regimen	Event Onset Date /Time[c]	Infusion Week	Preferred Term 基本語	Severity[d]	Relationship	Time to Onset (hrs)[e]
[redacted]（続き）	1歳未満*/ M	3 mg/kg qw	[redacted]	Week 12	Pyrexia 発熱	Moderate	Related	<4
		3 mg/kg qw		Week 12	Tachycardia 頻脈	Severe	Related	<4
		3 mg/kg qw		Week 24	Chills 悪寒	Mild	Not Related	<4
		3 mg/kg qw		Week 24	Pyrexia 発熱	Mild	Not Related	<4
		3 mg/kg qw		Week 25	Eczema 湿疹	Mild	Unlikely related	<24
		3 mg/kg qw		Week 29	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	≥4-<24
		3 mg/kg qw		Week 34	Chills 悪寒	Moderate	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 34	Oxygen saturation decreased 酸素飽和度低下	Moderate	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 34	Pyrexia 発熱	Moderate	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 38	Hyperthermia 高熱	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 49	Hyperthermia 高熱	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 58	Chills 悪寒	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 58	Hypotonia 筋緊張低下	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 58	Tachycardia 頻脈	Mild	Possibly related	<4
		3 mg/kg qw		Week 58	Pyrexia 発熱	Mild	Possibly related	<4

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-33　過敏症の被験者ごとの一覧（続き）

Study # Subject #	Age[a]/ Sex	Dose[b]/Regimen	Event Onset Date /Time[c]	Infusion Week	Preferred Term 基本語	Severity[d]	Relationship	Time to Onset (hrs)[e]
[redacted]（続き）	1歳未満*/ M	3 mg/kg qw	[redacted]	Week 58	Hypertension 高血圧	Mild	Possibly related	<4

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Listing 6.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; F=female; M=male; m=months; qow=once every other week; qw=once weekly.

Note: treatment-emergent adverse events were presented as of the database cut-off date (Table 1).

a　Age at time of enrolment in years. If age was >1 year, then age was rounded down to the last birthday (year). If age was <1 year, then age was rounded up to the closest tenth of a year and presented in months.

b　Dose at time of event.

c.　Day of event onset relative to first dose of study drug.

d　In some studies (Studies LAL-CL01, LAL-CL03, and LAL-CL04), AE severity was assessed per CTCAE, categorised as mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), life-threatening (grade 4), or fatal (grade 5). In Study LAL-CL02, severity was based on Investigator assessment, categorised as mild, moderate, or severe. The results of CTCAE grades 3-5 for studies that captured CTCAE grades, were collapsed into the 'severe' category.

e　Time, in hours, from the beginning of infusion.

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-34　　口腔咽頭痛の被験者ごとの一覧

Study-Subject Number	Age[a]	Sex	Dose at Time of Event (mg/kg)	Verbatim Term	Start Date	Start Study Day[b]	Stop Date	Stop Study Day[c]	Severity[d]	Relationship	Outcome
LAL-CL02-[redacted]	10歳未満＊	M	1	Sore Throat	[redacted]	14	[redacted]	15	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
			1	Sore Throat		337		337	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
LAL-CL02-[redacted]	1[redacted]	F	1	Sore Throat		34		38	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
LAL-CL02-[redacted]	1[redacted]	F	1	Sore Throat		8		8	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
LAL-CL02-[redacted]	1[redacted]	F	1	Sore Throat		50		50	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
			1	Sore Throat		97		98	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
LAL-CL02-[redacted]	1[redacted]	F	1	Sore Throat		99		102	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
LAL-CL02-[redacted]	10歳未満＊	M	1	Sore Throat		68		69	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
			1	Sore Throat		93		94	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
LAL-CL02-[redacted]	1[redacted]	F	1	Sore Throat		129		132	Mild	Not related	Recovered/ Resolved
LAL-CL02-[redacted]	1[redacted]	F	Placebo	Sore Throat		-2		-2	Mild	Unlikely related	Recovered/ Resolved
LAL-CL04-[redacted]	4[redacted]	M	1	Sore Throat		241		243	Mild	Unlikely related	Recovered/ Resolved

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-34　　口腔咽頭痛の被験者ごとの一覧（続き）

Study-Subject Number	Age[a]	Sex	Dose at Time of Event (mg/kg)	Verbatim Term	Start Date	Start Study Day[b]	Stop Date	Stop Study Day[c]	Severity[d]	Relationship	Outcome
LAL-CL04-[redacted]	1[redacted]	F	3	Sore Throat	[redacted]	428	[redacted]	434	Moderate	Not related	Recovered/ Resolved

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.3.1.

F=female; M=male

Note: The verbatim terms and preferred terms were coded using MedDRA version 17.0.

a　Age at time of enrolment in years.

b　Day of event onset relative to first dose of study drug.

c　Day of event stopping relative to first dose of study drug.

d　In some studies (Studies LAL-CL01, LAL-CL03, and LAL-CL04), AE severity was assessed per CTCAE, categorised as mild (grade 1), moderate (grade 2), severe (grade 3), life-threatening (grade 4), or fatal (grade 5). In Study LAL-CL02, severity was based on Investigator assessment, categorised as mild, moderate, or severe. The results of CTCAE grades 3-5 for studies that captured CTCAE grades, were collapsed into the 'severe' category.

表 2.7.4-35　　ADA 陽性の被験者ごとの一覧

Study-Subject #	SA Dose of Longest Duration	Collection Date/Time	Study Day[a]	SA Dose at Collection	Neutralising Assay	ADA Titre	Time to First ADA Positive Result (weeks)	Time to Maximum Titre (weeks)
LAL-CL02-[redacted]	1 mg/kg	[redacted]	1	1 mg/kg	--	--	12.14	12.14
			29	1 mg/kg	--	--	--	--
			57	1 mg/kg	--	--	--	--
			85	1 mg/kg	--	1/103	--	--
			142	1 mg/kg	--	--	--	--
			156	1 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL02-[redacted]	1 mg/kg		1	1 mg/kg	--	--	4.14	8.14
			29	1 mg/kg	--	1/448	--	--
			57	1 mg/kg	--	1/456	--	--
			85	1 mg/kg	--	1/36	--	--
			140	1 mg/kg	--	1/39	--	--
			155	1 mg/kg	--	--	--	--
			197	1 mg/kg	--	1/31	--	--
			230	1 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL02-[redacted]	1 mg/kg		1	1 mg/kg	--	--	8.14	8.14
			29	1 mg/kg	--	--	--	--
			57	1 mg/kg	--	< 1/20	--	--
			85	1 mg/kg	--	--	--	--
			141	1 mg/kg	--	--	--	--
			155	1 mg/kg	--	--	--	--
			197	1 mg/kg	--	--	--	--

表 2.7.4-35　　ADA 陽性の被験者ごとの一覧（続き）

Study-Subject #	SA Dose of Longest Duration	Collection Date/ Time	Study Day[a]	SA Dose at Collection	Neutralising Assay	ADA Titre	Time to First ADA Positive Result (weeks)	Time to Maximum Titre (weeks)
LAL-CL02-[redacted]（続き）	1 mg/kg	[redacted]	223	1 mg/kg	--	--	--	--
			253	1 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL02-[redacted]	1 mg/kg		1	1 mg/kg	--	--	12.00	12.00
			28	1 mg/kg	--	--	--	--
			62	1 mg/kg	--	--	--	--
			84	1 mg/kg	--	1/310	--	--
			140	1 mg/kg	--	--	--	--
			154	1 mg/kg	--	1/40	--	--
			196	1 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL02-[redacted]	1 mg/kg		1	1 mg/kg	--	--	4.14	4.14
			29	1 mg/kg	--	1/816	--	--
			59	1 mg/kg	--	1/147	--	--
			87	1 mg/kg	--	1/42	--	--
			142	1 mg/kg	--	--	--	--
			156	1 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL03-[redacted]	3 mg/kg		-1	Baseline	--	--	5.14	73.43
			8	0.35 mg/kg	--	--	--	--
			22	1 mg/kg	--	--	--	--
			36	1 mg/kg	Positive	1/254	--	--
			50	1 mg/kg	Positive	1/151	--	--
			78	1 mg/kg	--	--	--	--

表 2.7.4-35　　ADA 陽性の被験者ごとの一覧（続き）

Study-Subject #	SA Dose of Longest Duration	Collection Date/ Time	Study Day[a]	SA Dose at Collection	Neutralising Assay	ADA Titre	Time to First ADA Positive Result (weeks)	Time to Maximum Titre (weeks)
LAL-CL03-[redacted]（続き）	3 mg/kg	[redacted]	119	1 mg/kg	Positive	1/1033	--	--
			142	1 mg/kg	Positive	1/111	--	--
			142	1 mg/kg	Positive	1/517	--	--
			162	3 mg/kg	Positive	1/253	--	--
			169	3 mg/kg	Positive	1/148	--	--
			337	3 mg/kg	Positive	1/169	--	--
			514	3 mg/kg	Positive	1/1142	--	--
			645	5 mg/kg	Positive	1/72	--	--
LAL-CL03-[redacted]	3 mg/kg		1	0.35 mg/kg	--	--	8.14	8.14
			15	0.35 mg/kg	--	--	--	--
			57	1 mg/kg	Negative	1/153	--	--
			85	1 mg/kg	--	--	--	--
			113	3 mg/kg	--	--	--	--
			141	3 mg/kg	--	--	--	--
			169	3 mg/kg	--	--	--	--
			335	3 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL03-[redacted]	1 mg/kg		284	1 mg/kg	--	--	59.71	96.71
			306	1 mg/kg	--	--	--	--
			334	1 mg/kg	--	--	--	--
			361	1 mg/kg	--	--	--	--
			390	1 mg/kg	--	--	--	--

表 2.7.4-35 ADA 陽性の被験者ごとの一覧（続き）

Study-Subject #	SA Dose of Longest Duration	Collection Date/ Time	Study Day[a]	SA Dose at Collection	Neutralising Assay	ADA Titre	Time to First ADA Positive Result (weeks)	Time to Maximum Titre (weeks)
LAL-CL03-[redacted]（続き）	1 mg/kg	[redacted]	418	1 mg/kg	Negative	1/130	--	--
			446	1 mg/kg	Negative	1/134	--	--
			529	1 mg/kg	--	--	--	--
			677	3 mg/kg	Negative	1/223	--	--
			845	3 mg/kg	Negative	< 1/20	--	--
			932	3 mg/kg	Negative	1/69	--	--
			1013	3 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL03-[redacted]	3 mg/kg		-1	Baseline	--	--	8.00	34.86
			14	0.35 mg/kg	--	--	--	--
			56	3 mg/kg	Positive	1/157	--	--
			84	3 mg/kg	--		--	--
			112	3 mg/kg	Positive	1/262	--	--
			140	3 mg/kg	Positive	1/144	--	--
			168	3 mg/kg	Positive	1/163	--	--
			175	3 mg/kg	Positive	1/774	--	--
			244	3 mg/kg	Positive	1/790	--	--
			338	3 mg/kg	Positive	1/188	--	--
			408	3 mg/kg	--	--	--	--
LAL-CL04-[redacted]	1 mg/kg		217	0.35 mg/kg	--	--	34.57	34.57
			242	0.35 mg/kg	Negative	1/160	--	--
			270	1 mg/kg	--	--	--	--

表 2.7.4-35　　ADA 陽性の被験者ごとの一覧（続き）

Study-Subject #	SA Dose of Longest Durati-on	Collection Date/ Time	Study Day[a]	SA Dose at Collecti-on	Neutralis-ing Assay	ADA Titre	Time to First ADA Positive Result (weeks)	Time to Maximum Titre (weeks)
LAL-CL04-[redacted]（続き）	1 mg/kg	[redacted]	298	1 mg/kg	--	--	--	--
			326	1 mg/kg	--	--	--	--
			354	1 mg/kg	--	--	--	--
			389	1 mg/kg	--	--	--	--
			438	1 mg/kg	--	--	--	--
			484	1 mg/kg	--	--	--	--
			582	1 mg/kg	--	--	--	--
			676	1 mg/kg	--	--	--	--
			760	1 mg/kg	--	--	--	--
			844	1 mg/kg	--	--	--	--
			945	1 mg/kg	--	--	--	--
			1040	1 mg/kg	--	--	--	--
			1124	1 mg/kg	--	--	--	--

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.4.2.
ADA=anti-drug antibodies; SA=sebelipase alfa.
a Study calculated relative to first dose of sebelipase alfa.

表 2.7.4-36　　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日 [a]	基本語	重篤	重症度 [b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
LAL-CL02 試験									
[redacted]	2[redacted]歳／男／白人	二重盲検／プラセボ qow	1	Bradycardia 徐脈	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
			45	Upper respiratory tract infection 上気道感染	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
			47	Bradycardia 徐脈	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
			75	Bradycardia 徐脈	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
		非盲検／SBC-102 1 mg/kg qow	159	Bradycardia 徐脈	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
			196	Gastroenteritis 胃腸炎	Yes	軽度	多分関連なし	該当せず	回復
[redacted]	2[redacted]歳／女／白人	二重盲検／SBC-102 1 mg/kg qow	4	Gastritis 胃炎	Yes	中等度	関連なし	投与変更せず	回復
			5	Coeliac artery stenosis 腹腔動脈狭窄	No	軽度	多分関連なし	投与変更せず	未回復
			18	Upper respiratory tract infection 上気道感染	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
			20	Pyrexia 発熱	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
			75	Upper respiratory tract infection 上気道感染	No	軽度	関連なし	投与変更せず	回復
[redacted]	1[redacted]歳／男／白人	二重盲検／SBC-102 1 mg/kg qow	1	Rash 発疹	No	軽度	多分関連あり	該当せず	回復
			15	Infusion related reaction 注入に伴う反応	Yes	高度	関連あり	投与中断	回復
			15	Anxiety 不安	No	高度	関連あり	投与中断	回復
			15	Chest discomfort 胸部不快感	No	高度	関連あり	投与中断	回復
			15	Dyspnoea 呼吸困難	No	高度	関連あり	投与中断	回復
			15	Laryngeal oedema 喉頭浮腫	No	高度	関連あり	投与中断	回復
			15	Nausea 悪心	No	高度	関連あり	投与中断	回復
			15	Rash 発疹	No	高度	関連あり	投与中断	回復

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日 [a]	基本語	重篤	重症度 [b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1[redacted]歳／男／白人	二重盲検／SBC-102 1 mg/kg qow	15	Body temperature increased 体温上昇	No	高度	関連あり	投与中断	回復
			64	Rash 発疹	No	軽度	多分関連あり	該当せず	回復
LAL-CL03 試験									
[redacted]	1歳未満＊歳／女／アジア	0.35 mg/kg qw	1	Pupillary disorder 瞳孔障害	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			1	Hyperglycaemia 高血糖	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			2	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			2	Hypernatraemia 高ナトリウム血症	No	2	関連なし	該当なし	継続
			3	Endotracheal intubation complication 気管内挿管合併症	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			3	Hyperbilirubinaemia 高ビリルビン血症	No	2	関連なし	該当なし	継続
			5	Blood lactate dehydrogenase increased 血中乳酸脱水素酵素増加	No	1	関連なし	該当なし	継続
			5	Blood urea increased 血中尿素増加	No	2	関連なし	該当なし	継続
			5	Hypercalcaemia 高カルシウム血症	No	1	関連なし	該当なし	継続
			6	Bradycardia 徐脈	No	3	関連なし	投与中止	継続
			6	Hepatic failure 肝不全	Yes	3	関連なし	該当なし	死亡
[redacted]	1歳未満＊歳／男／白人	0.35 mg/kg qw	7	Vomiting 嘔吐	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			8	Device dislocation 医療機器位置異常	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			9	Local Swelling 局所腫脹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		1 mg/kg qw	20	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	No	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			28	Rash pustular 膿疱性皮疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			31	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／白人	1 mg/kg qw	34	Urine albumin/creatinine ratio increased 尿中アルブミン／クレアチニン比増加	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			36	Erythema 紅斑	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			38	Device related infection 医療機器関連感染	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			43	Tachycardia 頻脈	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			43	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			46	Eczema 湿疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			47	Rash 発疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			48	Staphylococcus test positive ブドウ球菌検査陽性	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			50	Tachycardia 頻脈	No	1	関連あり	その他	回復／消失
			50	Irritability 易刺激性	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			50	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			56	Dermatitis diaper おむつ皮膚炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			67	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			71	Candida nappy rash カンジダ性おむつ皮疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			74	Pruritus generalised 全身性そう痒症	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			75	Dermatitis diaper おむつ皮膚炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			77	Haematochezia 血便排泄	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			78	Ear infection viral ウイルス性耳感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			79	Metapneumovirus infection メタニューモウイルス感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			79	Wheezing 喘鳴	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／白人	1 mg/kg qw	82	Bronchiolitis 細気管支炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			88	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			92	Device related infection 医療機器関連感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			94	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			94	Pharyngeal erythema 咽頭紅斑	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			95	Dehydration 脱水	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			95	Blood potassium decreased 血中カリウム減少	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			97	Lymphocyte count increased リンパ球数増加	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			97	Monocyte count increased 単球数増加	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			97	Neutrophil Count Increased 好中球数増加	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			99	Device related infection 医療機器関連感染	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			100	Dehydration 脱水	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			102	Vitamin D decreased ビタミン D 減少	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			103	Pharyngeal Exudate 咽頭滲出液	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			105	Platelet count increased 血小板数増加	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			107	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			120	Cardiovascular disorder 心血管障害	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			121	Hydrocele 陰嚢水瘤	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			122	Abdominal distension 腹部膨満	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			122	Hypovolaemia 血液量減少症	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			122	Use of accessory respiratory muscles 呼吸補助筋の動員	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／白人	1 mg/kg qw	123	Upper respiratory tract infection 上気道感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			129	Rhinitis 鼻炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			134	Device related infection 医療機器関連感染	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	162	Urticaria 蕁麻疹	No	2	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			164	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			164	Urine output decreased 尿量減少	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			190	Retching レッチング	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			190	Agitation 激越	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			190	Cough 咳嗽	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			190	Body temperature increased 体温上昇	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			213	Staphylococcal skin infection ブドウ球菌皮膚感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			233	Food intolerance 食物不耐性	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			234	Abdominal distension 腹部膨満	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			234	Ileus Paralytic 麻痺性イレウス	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			236	Norovirus test positive ノロウイルス検査陽性	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			238	Stoma Site Infection ストーマ部感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			259	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			259	Rash 発疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			267	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			267	Sneezing くしゃみ	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／白人	3 mg/kg qw	292	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			307	Dermatitis diaper おむつ皮膚炎	No	1	関連なし	投与変更なし	継続
			309	Fall 転倒	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			337	Tachycardia 頻脈	No	1	関連あり	その他	回復／消失
			337	Pallor 蒼白	No	1	関連あり	その他	回復／消失
			408	Viral infection ウイルス感染	Yes	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			419	Penile blister 陰茎水疱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			420	Oral herpes 口腔ヘルペス	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			472	Middle ear inflammation 中耳の炎症	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			477	Stoma Site Candida ストーマ部カンジダ	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			498	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	継続
			498	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	継続
			498	Otitis media 中耳炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			501	Urticaria 蕁麻疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			510	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			512	Abdominal distension 腹部膨満	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			514	Hypoproteinaemia 低蛋白血症	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			533	Stoma Site Inflammation ストーマ部炎症	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			552	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			552	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			554	Granuloma 肉芽腫	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／白人	3 mg/kg qw	554	Ear pain 耳痛	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			557	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			561	Staphylococcus test positive ブドウ球菌検査陽性	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			571	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			571	Vomiting 嘔吐	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			580	Vomiting 嘔吐	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			582	Stoma Complication ストーマ合併症	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			594	Respiratory tract infection 気道感染	Yes	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			598	Anaemia 貧血	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			602	Pyrexia 発熱	Yes	2	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			602	Disease progression 疾患進行	No	2	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			606	Bacterial infection 細菌感染	No	2	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			607	Fungal infection 真菌感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		5 mg/kg qw	636	Rhinorrhoea 鼻漏	No	1	多分関連なし	投与変更なし	継続
			641	Cough 咳嗽	No	1	多分関連なし	投与変更なし	継続
[redacted]	1歳未満* 歳／女／白人	1 mg/kg qw	22	Rash 発疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			27	Catheter site rash カテーテル留置部位発疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			35	Faeces discoloured 変色便	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			43	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	Yes	1	関連なし	その他	回復／消失
			43	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	その他、	回復／消失
			44	Catheter Site Infection カテーテル留置部位感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／女／白人	1 mg/kg qw	58	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			58	Tongue discolouration 舌変色	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			59	Diarrhoea 下痢	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			64	Irritability 易刺激性	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			67	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			71	Oral candidiasis 口腔カンジダ症	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			71	Rhinitis 鼻炎	No	1	関連なし	その他	回復／消失
			73	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	Yes	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			85	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	Yes	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			99	Poor venous access 静脈穿刺不良	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	122	Rhinorrhoea 鼻漏	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			126	Rash 発疹	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			156	Upper respiratory tract infection 上気道感染	Yes	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			223	Teething 生歯	No	1	関連なし	投与変更なし	継続
			229	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			255	Ear infection viral ウイルス性耳感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			255	Ear infection viral ウイルス性耳感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			287	Viral infection ウイルス感染	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			296	Urticaria 蕁麻疹	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			306	Lymphocyte count abnormal リンパ球数異常	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／女／白人	3 mg/kg qw	306	Blood immunoglobulin A abnormal 血中免疫グロブリン A 異常	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			306	Blood immunoglobulin G abnormal 血中免疫グロブリン G 異常	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
[redacted]	1歳未満* 歳／男／不明	1 mg/kg qw	285	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			291	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			306	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			332	Pharyngitis 咽頭炎	No	1	多分関連なし	その他	回復／消失
			332	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			348	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			355	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			377	Urticaria 蕁麻疹	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			431	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			432	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			451	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			495	Vitamin D deficiency ビタミン D 欠乏	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			521	Lymphadenopathy リンパ節症	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			556	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			560	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			562	Hydrocele 陰嚢水瘤	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			569	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			584	Eyelid infection 眼瞼感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／不明	1 mg/kg qw	599	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			599	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			610	Gastroenteritis 胃腸炎	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			614	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	投与中断	回復／消失
			616	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			619	Pharyngitis 咽頭炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			621	Gait disturbance 歩行障害	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			621	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	その他	回復／消失
			624	Pain 疼痛	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	656	Umbilical hernia 臍ヘルニア	No	1	関連なし	投与変更なし	継続
			701	Varicella 水痘	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			701	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		3 mg/kg qow	880	Rhinitis 鼻炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			894	Cough 咳嗽	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			908	Diarrhoea 下痢	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			916	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			932	Transaminases increased トランスアミナーゼ上昇	No	2	関連なし	その他	回復／消失
			954	Conjunctivitis 結膜炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			959	Bronchitis 気管支炎	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			978	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			999	Extravasation 溢出	No	1	関連あり	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／不明	3 mg/kg qow	999	Infusion site oedema 注入部位浮腫	No	2	関連あり	投与変更なし	回復／消失
			1017	Mouth injury 口腔内損傷	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			1031	Gastroenteritis 胃腸炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			1031	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	1124	Vomiting 嘔吐	No	1	関連なし	その他	回復／消失
			1125	Diarrhoea 下痢	No	1	関連なし	その他	回復／消失
[redacted]	1歳未満* 歳／女／不明	0.35 mg/kg qw	9	Vomiting 嘔吐	No	2	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			9	Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			13	Nausea 悪心	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		1 mg/kg qw	32	Hyperthermia 高熱	Yes	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			42	Vomiting 嘔吐	No	1	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			57	Oral fungal infection 口腔真菌感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			74	Vomiting 嘔吐	No	2	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			74	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			84	Hypocalcaemia 低カルシウム血症	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	84	Vomiting 嘔吐	No	2	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			84	Anaemia 貧血	No	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			93	Weight decreased 体重減少	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			103	Staphylococcal sepsis ブドウ球菌性敗血症	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			103	Hypophosphataemia 低リン酸血症	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			105	Diarrhoea 下痢	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／女／不明	3 mg/kg qw	105	Dehydration 脱水	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			105	Metabolic acidosis 代謝性アシドーシス	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			121	Vomiting 嘔吐	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			132	Diarrhoea 下痢	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			140	Diarrhoea 下痢	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			169	Decreased appetite 食欲減退	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			236	Teething 生歯	No	1	関連なし	投与変更なし	継続
			269	Rhinitis 鼻炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			270	Roseola ばら疹	Yes	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			271	Diarrhoea 下痢	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			350	Rhinitis 鼻炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			366	Decreased appetite 食欲減退	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			417	Diarrhoea 下痢	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			417	Dermatitis diaper おむつ皮膚炎	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			427	Nausea 悪心	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			427	Decreased appetite 食欲減退	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			427	Iron deficiency 鉄欠乏	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			434	Decreased appetite 食欲減退	No	1	関連なし	投与変更なし	継続
[redacted]	1歳未満* 歳／男／不明	0.35 mg/kg qw	14	Diarrhoea 下痢	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
		1 mg/kg qw	14	Vomiting 嘔吐	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			21	Failure to thrive 成長障害	Yes	3	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／不明	1 mg/kg qw	43	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
		3 mg/kg qw	43	Tachycardia 頻脈	No	3	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			43	Pyrexia 発熱	No	2	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			43	Device related sepsis 医療機器関連敗血症	Yes	3	多分関連なし	投与中断	回復／消失
			45	Anaemia 貧血	No	2	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			50	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			56	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			63	Vomiting 嘔吐	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			63	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			84	Tachycardia 頻脈	Yes	3	関連あり	投与中断	回復／消失
			84	Chills 悪寒	Yes	2	関連あり	投与中断	回復／消失
			84	Pyrexia 発熱	Yes	2	関連あり	投与中断	回復／消失
			84	Pallor 蒼白	Yes	3	関連あり	投与中断	回復／消失
			84	Anaemia 貧血	No	2	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			87	Catheter site infection カテーテル留置部位感染	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			91	Staphylococcal bacteraemia ブドウ球菌性菌血症	Yes	3	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			168	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			168	Chills 悪寒	No	1	関連なし	その他	回復／消失
			168	Escherichia pyelonephritis 大腸菌性腎盂腎炎	Yes	3	関連なし	その他	回復／消失
			168	Pyrexia 発熱	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			171	Escherichia urinary tract infection 大腸菌性尿路感染	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日[a]	基本語	重篤	重症度[b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／不明	3 mg/kg qw	175	Eczema 湿疹	No	1	多分関連なし	投与変更なし	継続
			196	Rhinitis 鼻炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			203	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			222	Bronchiolitis 細気管支炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			240	Chills 悪寒	No	2	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			240	Pyrexia 発熱	No	2	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			240	Device related infection 医療機器関連感染	Yes	3	関連なし	投与中断	回復／消失
			240	Oxygen saturation decreased 酸素飽和度低下	No	2	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			268	Hyperthermia 高熱	No	1	多分関連あり	投与変更なし	回復／消失
			272	Varicella 水痘	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			345	Hyperthermia 高熱	No	1	多分関連あり	その他	回復／消失
			388	Limb injury 四肢損傷	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			408	Chills 悪寒	No	1	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			408	Hypotonia 筋緊張低下	No	1	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			408	Tachycardia 頻脈	No	1	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			408	Pyrexia 発熱	No	1	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			408	Hypertension 高血圧	No	1	多分関連あり	投与中断	回復／消失
			422	Rhinitis 鼻炎	No	2	関連なし	投与変更なし	回復／消失
[redacted]	1歳未満* 歳／男／白人	0.35 mg/kg qw	2	Hypotension 低血圧	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			5	Ascites 腹水	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			5	Peritoneal haemorrhage 腹膜出血	Yes	3	関連なし	投与変更なし	死亡

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日 [a]	基本語	重篤	重症度 [b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	1歳未満* 歳／男／白人	0.35 mg/kg qw	6	Bradycardia 徐脈	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			6	Metabolic acidosis 代謝性アシドーシス	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			6	Hypotension 低血圧	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
			6	Dyspnoea 呼吸困難	No	3	関連なし	投与変更なし	継続
			7	Adrenal insufficiency 副腎機能不全	No	2	関連なし	投与変更なし	継続
[redacted]	1歳未満* 歳／女／白人	0.35 mg/kg qw	1	Anaemia 貧血	No	3	関連なし	該当なし	継続
			1	Thrombocytopenia 血小板減少症	No	3	多分関連なし	投与変更なし	不明
			13	Serum ferritin increased 血清フェリチン増加	No	1	多分関連なし	投与変更なし	継続
		1 mg/kg qw	26	Cardiac arrest 心停止	Yes	3	多分関連なし	該当なし	死亡
LAL-CL01/LAL-CL04 試験									
[redacted]	4[redacted] 歳／男／白人	LAL-CL01 3 mg/kg qw	1	Urine odour abnormal 尿臭異常	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			1	Abdominal distension 腹部膨満	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			2	Nausea 悪心	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			6	Headache 頭痛	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			8	Urine odour abnormal 尿臭異常	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			8	Abdominal distension 腹部膨満	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			17	Headache 頭痛	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			19	Abdominal discomfort 腹部不快感	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			23	Headache 頭痛	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			29	Hypercholesterolaemia 高コレステロール血症	No	3	多分関連あり	該当なし	回復／消失
			29	Hypertriglyceridaemia 高トリグリセリド血症	No	2	多分関連あり	該当なし	回復／消失

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日 [a]	基本語	重篤	重症度 [b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	4[redacted] 歳／男／白人	LAL-CL01 3 mg/kg qw	47	Viral upper respiratory tract infection ウイルス性上気道感染	No	1	関連なし	該当なし	軽快
		LAL-CL04 該当なし [d]	77	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
		LAL-CL04 3 mg/kg qw	99	Paraesthesia 錯感覚	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			107	Blood creatinine increased 血中クレアチニン増加	No	2	多分関連なし	投与変更なし	継続
			110	Abdominal distension 腹部膨満	No	1	関連なし	該当なし	回復／消失
			114	Palpitations 動悸	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			114	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			114	Dyspnoea 呼吸困難	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
		LAL-CL04 3 mg/kg qow	157	Abdominal pain upper 上腹部痛	No	3	関連あり	投与変更なし	回復／消失
			170	Cholecystitis 胆嚢炎	Yes	3	多分関連なし	その他	回復／消失
			194	Musculoskeletal pain 筋骨格痛	No	2	関連なし	該当なし	回復／消失
			195	Abdominal pain upper 上腹部痛	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			253	Syncope 失神	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			266	Cholelithiasis 胆石症	Yes	3	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			289	Folliculitis 毛包炎	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			295	Hepatic pain 肝臓痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			297	Hepatic pain 肝臓痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			297	Back pain 背部痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			356	Back pain 背部痛	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			359	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	関連なし	投与変更なし	回復／消失
			414	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失

表 2.7.4-36　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日 [a]	基本語	重篤	重症度 [b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	4[redacted] 歳／男／白人	LAL-CL04 3 mg/kg qow	455	Nausea 悪心	No	1	多分関連なし	該当なし	回復／消失
			479	Myalgia 筋肉痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			562	Dyspnoea 呼吸困難	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			603	Abdominal pain upper 上腹部痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			604	Abdominal pain upper 上腹部痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			606	Dermal Cyst 皮膚嚢腫	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			634	Abdominal Pain 腹痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			636	Abdominal Pain 腹痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			690	Nausea 悪心	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			694	Diarrhoea 下痢	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			709	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			723	Skin mass 皮膚腫瘤	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			735	Thermal Burn 熱傷	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			765	Back Pain 背部痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			795	Biliary Colic 胆道仙痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			-	Ephelides 雀卵斑	No	1	多分関連なし	投与変更なし	その他
			833	Ear Pain 耳痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			850	Dermal Cyst 皮膚嚢腫	No	1	多分関連なし	投与変更なし	その他
			862	Skin Mass 皮膚腫瘤	No	1	多分関連なし	投与変更なし	その他
			862	Dermal Cyst 皮膚嚢腫	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			905	Dermal Cyst 皮膚嚢腫	No	1	多分関連なし	投与変更なし	その他

表 2.7.4-36　　重篤な TEAE を発現した被験者の TEAE の被験者ごとの一覧（続き）

被験者番号	組入れ時年齢／性別／人種	期／発現時投与	発現日 [a]	基本語	重篤	重症度 [b]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更	転帰
[redacted] (続き)	4[redacted] 歳／男／白人	LAL-CL04 3 mg/kg qow	914	Back Pain 背部痛	No	3	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			915	Paraesthesia 錯感覚	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失
			923	Chest Pain 胸痛	No	1	多分関連なし	投与変更なし	回復／消失

Source: ISS（5.3.5.3.1）　Table 1.3.2
IAR＝注入関連反応
a　初回投与日に対する日（ISS Table 1.3.1 では発現日は本剤初回投与日からの日数を示すため、LAL-CL02 試験のプラセボ群では、発現日を LAL-CL02 試験 CSR　Listing 16.2.7.2 のデータを用いた）
b　LAL-CL01 試験、LAL-CL03 試験及び LAL-CL04 試験では、重症度グレードは CTCAE に基づき分類した（グレード 1＝軽度、グレード 2＝中等度、グレード 3＝高度、グレード 4＝生命を脅かす、グレード 5＝死亡）。LAL-CL02 試験では、重症度は治験責任医師の評価により行い、軽度、中等度及び高度に分類された。CTCAE グレードで収集した試験の CTCAE グレード 3～5 は、高度に分類した。
c　2 例（LAL-CL02 試験の被験者番号[redacted] 及び被験者番号[redacted]）は本剤投与前に重篤な有害事象（それぞれ出血性卵巣嚢胞及び交通事故）を発現した。2 例は重篤な有害事象の全体的な発現頻度に含められなかったが、本事象の詳細を含む 2 例の叙述を LAL-CL02 試験 CSR（5.3.5.1.1）　14.3.3 項に示した。
d　LAL-CL01 試験の最後の治験薬投与後、LAL-CL04 試験の最初の治験薬投与 8 日前に事象が発現した。

2.7.4.10.3　検体解析報告書

ADA 陽性被験者では、LAL の細胞内取込みを測定することにより抗 SBC-102 中和抗体を評価した。各試験の検体解析報告書にデータを示した。

ISS（5.3.5.3.1）　Sample Analysis Report（LAL-CL02）

ISS（5.3.5.3.1）　Sample Analysis Report（LAL-CL03）

ISS（5.3.5.3.1）Sample Analysis Report（LAL-CL05）（注：本報告は LAL-CL03 試験 CSR［5.3.5.2.2］Appendix 16.2.5 に示す検体解析報告の最終版の補遺である）

ISS（5.3.5.3.1）　Sample Analysis Report（LAL-CL04）

2.7.5 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.

Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7630-8.

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. 1996. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics*. 1996;33(1):85-93.

Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL Jr, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatr*. 1977 Jun;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.

Bowden KL, Bilbey NJ, Bilawchuk LM, Boadu E, Sidhu R, Ory DS, et al. Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesteryl ester storage disease. *J Biol Chem*. 2011 Sep 2;286(35):30624-35.

Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):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 lipidosis. *Pediatrics*. 1965 Apr;35:627-40.

Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, et al. 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.

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.

Dohil R, Schmeltzer S, Cabrera BL, Wang T, Durelle J, Duke KB, et al. Enteric-coated cysteamine for the treatment of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(9):1036-44.

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 Mar;32(3):528-34.

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.

Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992 Jan;89(1):91-7.

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.

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.

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.

Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: end of the story? *J Hepatol*. 2011 May;54(5):856-8.

Horton JD, Shimano H, Hamilton RL, Brown MS, Goldstein JL. Disruption of LDL receptor gene in transgenic SREBP-1a mice unmasks hyperlipidemia resulting from production of lipid-rich VLDL. *J Clin Invest*. 1999 Apr;103(7):1067-76.

Idilman IS, Keskin O, Elhan AH, Idilman R, Karcaaltincaba M. Impact of sequential proton density fat fraction for quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014 May;49(5):617-24.

Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjærg-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.

Kang BK, Yu ES, Lee SS, Lee Y, Kim N, Sirlin CB, et al. Hepatic fat quantification: a prospective comparison of magnetic resonance spectroscopy and analysis methods for chemical-shift gradient echo magnetic resonance imaging with histologic assessment as the reference standard. *Invest Radiol*. 2012 Jun;47(6):368-75.

Klima H, Ullrich K, Aslanidis C, Fehringer P, Lackner KJ, Schmitz G. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest*. 1993 Dec;92(6):2713-8.

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.

Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 Apr 27;305(16):1659-68.

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.

McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. Clin Pharmacokinet. 2012 May 1;51(5):319-30.

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.

Nagasaka H, Miida T, Hirano K, Ota A, Yorifuji T, Takatani T, et al. Reduced apolipoprotein E-rich high-density lipoprotein level at birth is restored to the normal range in patients with familial hypercholesterolemia in the first year of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):779-83.

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

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.

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.

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 Feb;117(2):391-7.

Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):344-53.

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 Jul;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.

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.

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.

Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. *J Biol Chem*. 2010 Jul 2;285(27):20423-7.

Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Gamst AC, Wolfson T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):67-76.

Zschenker O, Jung N, Rethmeier J, Trautwein S, Hertel S, Zeigler M, et al. 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.