2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SBC-102 in Adult Patients with Liver Dysfunction Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency

試験番号：LAL-CL01（添付資料番号：5.3.3.2.1）

2.7.6.1.1 試験方法

目的	主要目的： ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症による肝不全患者における SBC-102 の安全性及び忍容性（バイタルサイン、身体所見、臨床検査、免疫学的検査、有害事象、併用薬）を評価する。 副次的目的： SBC-102 単回又は反復点滴静脈内投与時の SBC-102 の薬物動態（投与前、投与 0 日目及び 21 日目）を確認する。 探索的目的： ・ 血清トランスアミナーゼの変化について、その発現時期、変化量、可逆性を検討する（スクリーニング期、0 日目の投与前、7、14、21 日目及び 28、35、52 日目） ・ 血清総コレステール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白（LDL）、高比重リポ蛋白（HDL）の変化について、それらの発現時期、変化量、可逆性を検討する。（0、28、52 日目） ・ ベースラインの健康関連指標を用いて対照集団と比較するため、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。 ·SF-36 健康調査（SF-36™） ·Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコア ·Chronic liver disease questionnaire（CLDQ）スコア
試験の種類･デザイン	非盲検試験 本試験はスクリーニング期、投与期、投与終了後の追跡調査（最終来院時を含める）から構成された。 被験者は 3 つのコホートに分けられ、それぞれ SBC-102 0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 1 回（0、7、14、21 日目）点滴静脈内投与された。最終来院日は 4 回目投与 30 日後（治験を中止した被験者では最終投与 7 日後まで）とした。 各コホートにおいて､最初の被験者の初回投与が行われ､最低 24 時間のモニタリングで SBC-102 に対する安全性及び良好な忍容性が認められた場合には、当該コホートの残りの被験者への投与開始が認められた。前のコホートにおいて、すべての被験者に対し 2 回目投与がなされ 5 日以上のモニタリングが終了した後、次のコホートへの投与を開始した。独立安全性委員会が安全性の集積データをレビューし、次のコホートの投与開始の可否を判断した。また、安全性委員会は得られた安全性データの継続的なレビューを通して被験者の安全性の全般的な監視を行うとともに、試験の個々の被験者、投与コホート、全被験者の投与継続、変更又は一時中止に関する助言を行うことができた。
相	1/2
医療機関	7 施設（米国、英国、フランス、チェコ）
対象	LAL 欠損症患者 ［選択基準］ 以下のすべての基準を満たした患者を、本治験の組み入れ適格とした。 1. 被験者は、起こりうるリスクや副作用を含めて本治験の本質及び目的を十分に理解し、本治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者 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 4. 臨床徴候（肝腫大）及び／又は臨床検査値［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（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。有効な避妊法は以下と定義される。 a. 自制 b. 両側卵管結紮 c. スクリーニング時の 1 ヵ月以上前からの、一定用量の経口避妊薬（エストロゲン及びプロゲステロン）と植え込み又は注入避妊薬の併用 d. スクリーニング時の 1 ヵ月以上前、ホルモン子宮内器具を挿入 e. スクリーニング時の 3 ヵ月以上前に精嚢切除したパートナーをもつ 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）、年齢 45 歳以上で月経の完全消失が 1 年以上と定義される閉経後と定義される。 ［除外基準］ 以下のいずれかの基準に該当した患者を、本治験の組み入れ不適格とした。 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、本治験の遵守や SBC-102 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臨床検査のスクリーニング検査の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 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（AUDIT）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
計画被験者数・ 評価対象被験者数	計画被験者数：9 例 評価対象被験者数：　安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、PD 解析対象集団：9 例
試験薬	SBC-102
投与量・投与方法	SBC-102 をコホート 1 では 0.35 mg/kg、コホート 2 では 1 mg/kg、コホート 3 では 3 mg/kg を、週 1 回の計 4 回、点滴静注した。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の観察終了日：2012 年 1 月 [redacted] 日
評価項目	**有効性評価：** 該当なし **安全性評価：** ･有害事象 ･臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び抗 SBC-102 抗体） ･バイタルサイン ･12 誘導心電図 ･身体所見 ･併用薬／併用療法の使用 **薬物動態（PK）評価：** 血清中 SBC-102 濃度 **薬力学的作用（PD）評価：** 肝酵素［ALT、AST、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）］、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、LDL、HDL）、血清フェリチン、高感度 C 反応蛋白（hsCRP） **健康関連指標：**

	SF-36v2、CLDQ 及び FACIT-Fatigue スコア
評価方法	**有効性評価：** 該当なし **安全性評価：** 各投与後 4 時間以上、安全性をモニタリングした。更に最初の投与から 24 時間入院し、投与 24 時間後に安全性評価を行い、2 回目、3 回目、4 回目投与の 24 時間後に電話調査を行った。4 回目投与後、投与約 7 日後（場合によっては 14 日後も）に追跡調査を行った。 有害事象は同意取得日から最後の治験薬投与後約 30 日の最終来院の終了時まで収集した。 有害事象の治験薬との因果関係を治験責任医師は「関連あり（related）」、「多分関連あり（possibly related）」、「多分関連なし（unlikely related）」、「関連なし（not related）」のいずれかに判断した。「関連あり」、「多分関連あり」と判断された有害事象を、治験薬と関連のある有害事象に含めた。 注入関連反応（IAR）の定義は、他の酵素補充療法の臨床的経験から特に重要と考えられた有害事象とした。IAR は免疫学的に介在された有害事象で、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」又は「多分関連あり」と判断された事象を含めた。有害事象が IAR であるかは、治験責任医師により判断された。 **薬物動態（PK）評価：** 血清中 SBC-102 濃度から PK パラメータを算出した。 **薬力学的作用（PD）評価：** 臨床検査用採血をスクリーニング期、0 日目（ベースライン）、28 日目に行い、肝酵素（ALT、AST、GGT）、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、LDL、HDL）、血清フェリチン、hsCRP は安全性評価の他に PD パラメータとして評価した。 **健康関連指標：** SF-36 は Ver.2 を用いた。SF-36 の norm-based スコアは身体的コンポーネントとその 4 つのサブスケール［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全般健康状態］、精神的コンポーネントとその 4 つのサブスケール［活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康］で報告された。norm-based スコアを算出するため、線形化の手法を用いて、米国の一般的な集団の平均値 50.0、SD10.0 へ raw スコアを標準化した。サブスケールをオリジナルの 0～100 の合計により示した。norm-based スコア及びオリジナルスコアのいずれも低値が健康の悪化を示した。 FACIT-Fatigue は Ver.4 を用いた。13 項目から構成され、総スコアを示した。スコアは 0～52 で、低値は疲労が大きいことを示した。 CLDQ は 1998 年 12 月 28 日版を使用した。29 項目から構成され、総スコアを示した。スコアの低値は QOL の悪化を示した。 投与前の SF-36v2、CLDQ 及び FACIT-Fatigue スコアを、対照集団として過去に報告されたスコアと比較した。
解析方法	安全性解析対象集団は、SBC-102 を 1 回以上投与された全被験者を含めた。 PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、血清中 SBC-102 濃度の測定値を 1 時点以上得られた被験者を含めた。 PD 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、肝酵素、血清脂質及び血清フェリチンの測定値が投与後に 1 時点以上得られた被験者を含めた。 **有効性評価：** 該当なし。 **安全性評価：** 有害事象は MedDRA ver.13.1 に基づきコード化し、コード化された有害事象名は MedDRA/J ver 13.1 に従い和訳した。有害事象の発現頻度を基本語及び器官別大分類別に集計した。 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、初回投与以降に発現、もしくは重症度又は治験薬との関連性が増加した有害事象と定義し、その発現頻度を算出した。 **PK 評価：** SBC-102 濃度及び PK パラメータを一覧に示し、投与量及び評価時期ごと（0 日目又は 21 日目）に記述的に要約した。個々の又は平均濃度-時間プロファイルも投与コホート及び評価時期ごとに線形スケール及び片対数スケールでプロットした。 **PD 評価：** 肝酵素（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 の異常値の発現率を全体及び投与コホートごとに表に示した。肝トラ

	ンスアミナーゼ、血清脂質、血清フェリチン及び hsCRP のスパゲティプロットを行った。 **健康関連指標：** 投与前の SF-36v2、CLDQ、FACIT-Fatigue の各スコアを一覧で示し、全体及び投与コホートごとに記述的に要約した。

2.7.6.1.2 試験結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

9 例が組入れられ、1 コホートあたり 3 例が 3 コホートに割り付けられ、いずれも治験薬を 1 回以上投与された。全 9 例が治験を終了した。

全 9 例が、安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、PD 解析対象集団に含められた。

2.7.6.1.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

組入れ時の年齢の平均値±SD は、32 ± 11 歳であった。性別は男性 6 例、女性 3 例であった。人種はすべての被験者で白人であった。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団、LAL-CL01）

Parameter Category/Statistic	Cohort 1: 0.35 mg•kg^{-1} N=3	Cohort 2: 1 mg•kg^{-1} N=3	Cohort 3: 3 mg•kg^{-1} N=3	Total N=9
Age at Enrollment, years				
Mean (SD)	32 (8)	35 (14)	27 (12)	32 (11)
Range	27, 41	19, 45	19, 41	19, 45
Gender, n (%)				
Male	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (66.7)
Female	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)
Race, n (%)				
White	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
Weight, kg				
Mean (SD)	69.9 (11.5)	86.9 (33.1)	79.9 (11.4)	78.9 (19.9)
Range	57.8, 80.8	64.0, 124.8	68.4, 91.2	57.8, 124.8
BMI, kg m^{-2}				
Mean (SD)	23.6 (3.76)	30.3 (10.48)	26.4 (1.11)	26.8 (6.31)
Range	20.5, 27.8	23.5, 42.4	25.2, 27.4	20.5, 42.4
BMI Category, n (%)				
Underweight (<18.5)	0	0	0	0
Normal (18.5 to 24.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (33.3)
Overweight (25.0 to 29.9)	1 (33.0)	1 (33.3)	3 (100)	5 (55.6)
Obese (≥30.0)	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)

Source: LAL-CL01_Table 14.1.3.1
BMI=body mass index

その他の疾患特性を表 2.7.6.1-2 に示す。

診断から本試験の組入れまでの期間が 0.8～36.3 年と長かったため、LAL 欠損症と初めて診断された時の年齢は広範囲であった（4.1～42.4 歳）。全被験者は肝機能の異常を有し、8 例は選択基準の 1 つであるスクリーニング期の身体所見での肝腫大が確認され、2 例は AST 又は ALT が ULN の 1.5 倍以上 3 倍未満であった。また、6 例は AST 又は ALT が ULN を超えたが、ULN の 1.5 倍未満であった。9 例のうち 8 例は脂質異常を有し、7 例は治験組入れ時に脂質異常症治療薬の投与を受けていた。

スクリーニング期の末梢血単核細胞の LAL 活性の測定値は、全 9 例の LAL 欠損症被験者間で一致した。スクリーニング期の末梢血単核細胞の LAL 活性（酸エステラーゼ）の範囲は 10.4

～57 µmol/g/h であり、対照集団の正常な活性（臨床検査値の基準値が 350～2000 µmol/g/h）の約 3～16%であった。コントロールのライソゾーム酵素として測定した β-ガラクトシダーゼのスクリーニング期の測定値は109～233 µmol/g/h であり、全9例で正常範囲（100～400 µmol/g/h）内であった。

表 2.7.6.1-2 その他の疾患特性（治験薬投与被験者、LAL-CL01）

Parameter Category/Statistic	Cohort 1: 0.35 mg•kg^{-1} N=3	Cohort 2: 1 mg•kg^{-1} N=3	Cohort 3: 3 mg•kg^{-1} N=3	Total N=9
Age at Diagnosis, years				
Mean (SD)	16.3 (19.4)	31.9 (17.2)	7.20 (4.5)	18.5 (17.0)
Range	4.1, 38.6	12.1, 42.4	4.5, 12.4	4.1, 42.4
Time from Diagnosis to Study Enrollment[a], years				
Mean (SD)	16.1 (11.8)	3.4 (3.1)	19.8 (14.6)	13.1 (12.1)
Range	2.4, 22.9	0.8, 6.9	8.6, 36.3	0.8, 36.3
PBMC LAL Activity[b]				
Median	42	46	24	42
Range	33, 42	10.4, 57	19, 42	10.4, 57
Liver Dysfunction (Study Entry Criteria)				
Hepatomegaly Present on Physical Examination, n (%)	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	8 (88.9)
1.5 x ULN ≤ AST or ALT <3 x ULN[c]	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)
Abnormal Liver Enzymes[c], n (%)				
ALT >ULN	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (66.7)
AST >ULN	2 (66.7)	3 (100)	1 (33.3)	6 (66.7)
GGT >ULN	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)
Abnormal Serum Lipids[d], n (%)				
Any Lipid Parameter	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	8 (88.9)
Total Cholesterol >ULN	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
Triglycerides >ULN	1 (33.3)	0	2 (66.7)	3 (33.3)
HDL <LLN	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (44.4)
LDL >ULN	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
Receiving Lipid-Lowering Medications, n (%)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	7 (77.8)

Source: LAL-CL01_Table 14.1.3.1; Table 14.1.3.3; Appendix 16.2.4.3.2; Table 14.2.1.2; Appendix 16.2.6.2.2; Appendix 16.2.4.6; Table 14.2.1.1

ULN=upper limit of normal; LLN=lower limit of normal

a) Enrollment=date of informed consent
b) Normal range=350 to 2000 µmol/g/h.
c) ULN is 73 U/L (males) or 50 U/L (females) for GGT, 50 U/L for AST and 67 U/L for ALT.
d) ULN is 232 mg/dL for total cholesterol, 199 mg/dL for triglycerides, and 162 mg/dL for LDL, and LLN is 35 mg/dL for HDL.

2.7.6.1.2.3 有効性の結果

該当なし。

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

2.7.6.1.2.4.1 投与状況

9 例に SBC-102 が合計 36 回投与された。各投与コホートの 3 例が各々4 回投与、すなわち、SBC-102 の各投与量（0.35、1 及び 3 mg/kg）に対し、12 回投与された。

全治験薬投与は完了した（すべての投与量が投与された）。静脈内投与経路が確保できなかったため投与を中止した 1 例（被験者番号[redacted]）の 1 回を除き、すべての投与は中断又は投与速度の変更なしに行われた。

2.7.6.1.2.4.2 有害事象

(1) 有害事象

TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.1-3 に示す。

TEAE の発現率は、全体で 77.8%（7/9 例）であり、SBC-102 のコホート別では 0.35 mg/kg 投与で 33.3%（1/3 例）、1 mg/kg 投与で 100%（3/3 例）、3 mg/kg 投与で 100%（3/3 例）であった。TEAE の発現件数は 44 件であった。

全体で 2 例以上に発現した TEAE は、下痢及び頭痛（各 3 例）、悪心（2 例）であった。

表 2.7.6.1-3 TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団、LAL-CL01）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 0.35 mg/kg (N=3) n (%)	SBC-102 1 mg/kg (N=3) n (%)	SBC-102 3 mg/kg (N=3) n (%)	全体 (N=9) n (%)
Total Number of Subjects		1 (33.3)	3 (100)	3 (100)	7 (77.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	5 (55.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Diarrhoea	下痢	1 (33.3)	2 (66.7)	0	3 (33.3)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Flatulence	鼓腸	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Nausea	悪心	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (22.2)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (33.3)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Feeling hot	熱感	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	2 (66.7)	2 (22.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (66.7)	0	2 (22.2)
Bone pain	骨痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (44.4)
Headache	頭痛	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (33.3)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Syncope	失神	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)

表 2.7.6.1-3 TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団、LAL-CL01）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 0.35 mg/kg (N=3) n (%)	SBC-102 1 mg/kg (N=3) n (%)	SBC-102 3 mg/kg (N=3) n (%)	全体 (N=9) n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Urine odour abnormal	尿臭異常	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Breast swelling	乳房腫脹	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (66.7)	2 (22.2)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Night sweats	寝汗	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)

Source: LAL-CL01_Table 14.3.1.2

重症度がグレード 4 の TEAE として 1 例（被験者番号[redacted]）に高コレステロール血症が発現し、他のすべての TEAE の重症度はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）であった。重症度がグレード 1 の TEAE は 5 例 38 件、グレード 2 の TEAE は 1 例 5 件、発現した。

IAR を発現した被験者はいなかった。

(2) 副作用

治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.1-4 に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現率は、全体で 22.2%（2/9 例）であり、SBC-102 のコホート別では 0.35 mg/kg 投与で 33.3%（1/3 例）、1 mg/kg 投与で 0%（0/3 例）、3 mg/kg 投与で 33.3%（1/3 例）であった。その内訳は 1 例（被験者番号[redacted]）で SBC-102 0.35 mg/kg 投与時に発現した重症度がグレード 1 の悪心及び下痢、1 例（被験者番号[redacted]）で SBC-102 3 mg/kg 投与時に発現したグレード 4 の高コレステロール血症及びグレード 2 の高トリグリセリド血症であった。

表 2.7.6.1-4　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団、LAL-CL01）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 0.35 mg/kg (N=3) n (%)	SBC-102 1 mg/kg (N=3) n (%)	SBC-102 3 mg/kg (N=3) n (%)	全体 (N=9) n (%)
Total number of subjects		1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (22.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
Diarrhoea	下痢	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
Nausea	悪心	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)

Source: LAL-CL01_Table 14.3.1.4b

(3) 死亡

死亡の報告はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告はなかった。

(5) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った TEAE の発現はなかった。

2.7.6.1.2.4.3　　臨床検査

総コレステロール、トリグリセリド及び LDL 以外の臨床検査値では、SBC-102 投与で安全性に問題となる可能性のある異常変動はみられなかった。

総コレステロール、LDL 及びトリグリセリドが、SBC-102 の各用量投与時にいずれも、28 日目にベースラインから上昇した。これらの脂質増加はスタチンの併用有無にかかわらず認められた。3 mg/kg 投与で最も顕著に認められ、0.35 mg/kg 投与及び 1 mg/kg 投与では増加の程度はこれより小さい又は同程度であった。3 mg/kg 投与の 2 例で、血清脂質がベースラインから大きく増加し、このうち 1 例では総コレステロールが 220 mg/dL（5.70 mmol/L）から 772 mg/dL（19.99 mmol/L）に上昇、LDL が 143 mg/dL（3.70 mmol/L）から 674 mg/dL（17.46 mmol/L）に上昇し、もう 1 例ではトリグリセリドが 80 mg/dL（0.90 mmol/L）から 351 mg/dL（3.97 mmol/L）

に上昇した。2 例のうち 1 例は、総コレステロール及びトリグリセリドの上昇が治験責任医師によりベースラインからの臨床的に重要な悪化と判断され、重症度がグレード 4 の高コレステロール血症及びグレード 2 の高トリグリセリド血症の TEAE として報告された。これらの TEAE は、いずれも治験薬投与との因果関係が「多分関連あり」と判断された。総コレステロール上昇は Common Terminology Criteria（CTC）基準（グレード 4 の臨床検査値基準値 : 500 mg/dL 超）によりグレード 4 と評価されたが、治験責任医師、治験依頼者、独立安全性委員会はこれらの事象が生命を脅かす又は緊急の介在が必要な事象に該当するとは判断しなかった。本被験者の脂質レベルは 1 週間以内に低下し、52 日目までに追加の治療を伴わず正常値（ベースライン値を下回る値）に回復した。SBC-102 投与中止後の総コレステロール、トリグリセリド及び LDL の同様な可逆性が、投与期間中にそれぞれのパラメータが上昇した 1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与の他の 4 例でみられた。これら 2 コホートの 6 例のうち 5 例では、52 日目までに総コレステロール、トリグリセリド及び LDL がベースライン値を下回る値となった。0.35 mg/kg 投与の血清脂質の可逆性は評価しなかった。

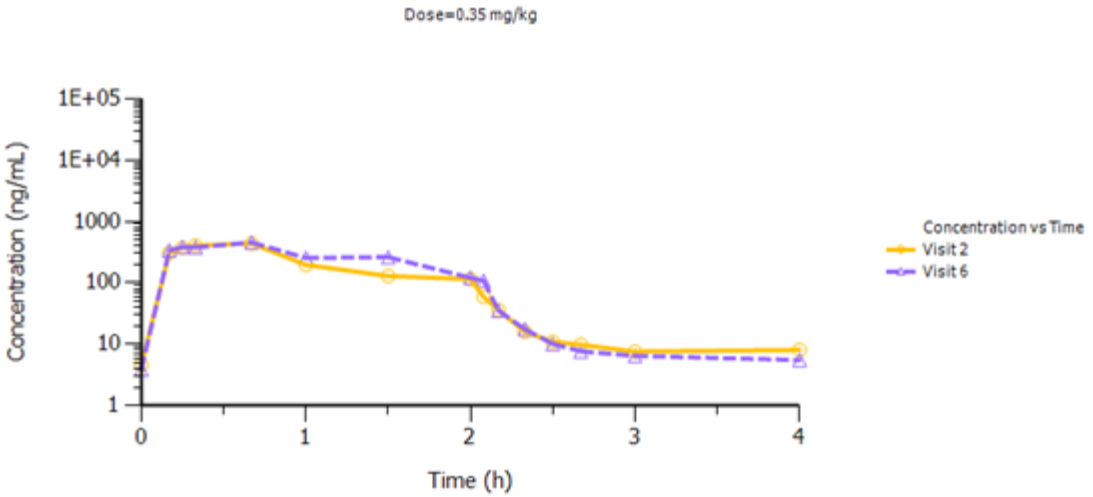
抗 SBC-102 抗体を発現した被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.4.4 バイタルサイン、他の基準値

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。

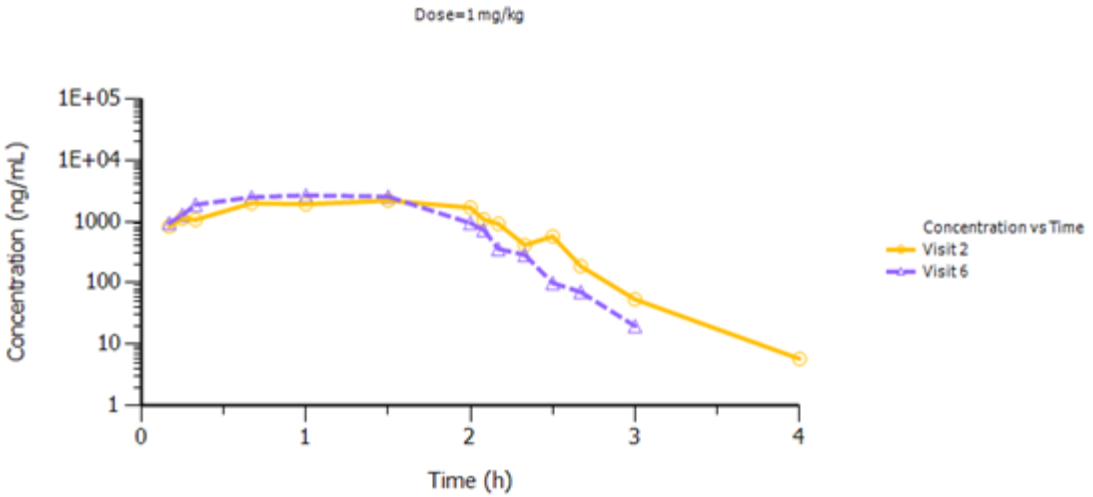
2.7.6.1.2.5 薬物動態の結果

SBC-102 0.35、1、3 mg/kg を投与したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値の経時的推移をそれぞれ図 2.7.6.1-1、図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に示す。



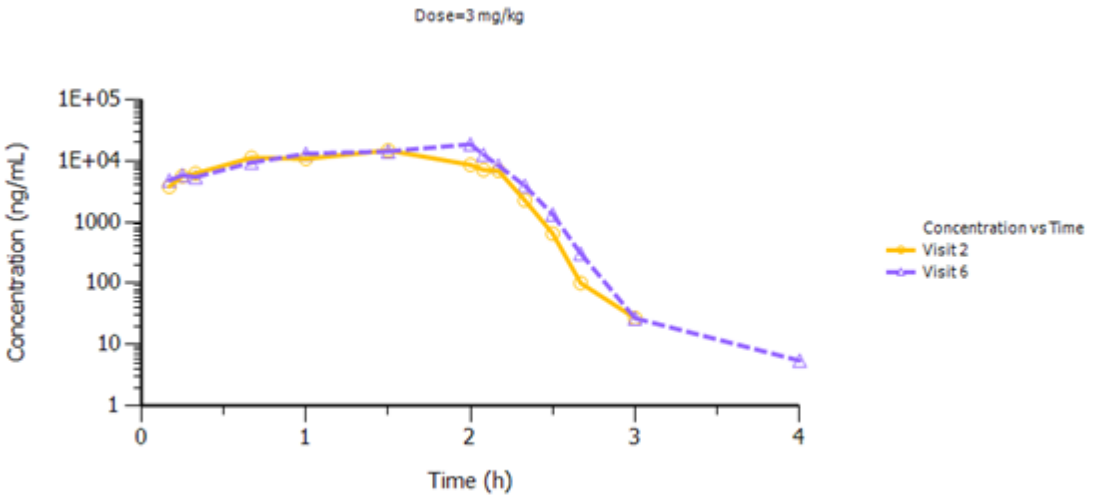
Source: LAL-CL01_Table 14.4.1

図 2.7.6.1-1 SBC-102 0.35 mg/kg を投与したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値の経時的推移（PK 解析対象集団、LAL-CL01）



Source: LAL-CL01_Table 14.4.1

図 2.7.6.1-2 SBC-102 1 mg/kg を投与したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値の経時的推移（PK 解析対象集団、LAL-CL01）



Source: LAL-CL01_Table 14.4.1

図 2.7.6.1-3 SBC-102 3 mg/kg を投与したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値の経時的推移（PK 解析対象集団、LAL-CL01）

投与 1 回目（0 日目）及び投与 4 回目（21 日目）の SBC-102 の PK パラメータを表 2.7.6.1-5 に示す。

AUC及びC_{max}の中央値を視覚的に検討した結果、0 日目及び 21 日目のいずれも、SBC-102 のAUC及びC_{max}の用量比例的な増加が 0.35～1 mg/kgの用量範囲で認められ、さらに用量比例的関係を上回る増加が 1～3 mg/kgの用量範囲で認められた（3 倍の用量増加でAUC及びC_{max}は約 10 倍の増加）。0 日目から 21 日目に$AUC_{(0\text{-}last)}$の平均値が増加したが、その程度は軽度であり、蓄積性はないと判断された。21 日目の$AUC_{(0\text{-}last)}$の増加率の平均値は、0.35 mg/kg投与時で 13.4%、1 mg/kg投与時で 16.9%、3 mg/kg投与時で 13.6%であった。

21 日目の$t_{1/2}$の中央値は 0.35 mg/kg投与で 0.78 時間、1 mg/kg投与で 0.11 時間、3 mg/kg投与で 0.13 時間であり、1 mg/kg投与及び 3 mg/kg投与に比べ 0.35 mg/kg投与で長かったが、SBC-102 はすべての用量ですみやかに消失した。21 日目の血清クリアランスの中央値は、0.35 mg/kg投与で 665.07 mL/h/kg、1 mg/kg投与で 541.22 mL/h/kg、3 mg/kg投与で 135.50 mL/h/kgであり、0.35 mg/kg投与及び 1 mg/kg投与に比べ 3 mg/kg投与で 4～5 倍低かった。0 日目から 21 日目にかけて、$t_{1/2}$及び血清クリアランスは各コホート内で同程度であった。

V_zは 0 日目及び 21 日目とも用量の増加とともに減少した。21 日目のV_zの中央値は、0.35 mg/kg 投与で 788.18 mL/kg、1 mg/kg投与で 70.01 mL/kg、3 mg/kg投与で 22.05 mL/kgであり、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投与で 21 日目のV_zは、0 日目に比べ明らかな減少がみられた（0.35 mg/kg投与で 47%、1 mg/kg投与で 54% 減少）。

表 2.7.6.1-5 投与 1 回目（0 日目）及び投与 4 回目（21 日目）の SBC-102 の PK パラメータ（PK 解析対象集団、LAL-CL01）

Infusion (Study Day)	Dose ($mg \cdot kg^{-1}$)	Statistic	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng•h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
Infusion 1 (Day 0)	0.35	N	3	3	3	3	3	3
		Min	262.41	440.61	0.33	0.60	454.69	523.57
		Median	369.93	448.92	0.67	1.37	1489.02	722.06
		Max	717.75	663.03	1.58	3.51	3652.86	754.74
	1.00	N	3	3	3	3	3	3
		Min	561.09	846.10	1.00	0.11	48.10	121.13
		Median	835.85	1090.70	1.00	0.11	151.87	916.17
		Max	5483.84	8253.56	1.50	0.28	182.67	1180.28
	3.00	N	3	3	3	3	3	3
		Min	9080.49	12796.33	1.50	0.10	16.07	110.97
		Median	15026.64	22029.84	1.50	0.13	25.83	136.15
		Max	19903.53	27029.03	1.50	0.24	78.07	228.89
Infusion 4 (Day 21)	0.35	N	3	3	3	3	3	3
		Min	330.04	493.67	0.67	0.07	47.98	461.70
		Median	378.68	509.85	0.67	0.78	788.18	665.07
		Max	655.22	756.50	0.67	2.05	1963.62	699.68
	1.00	N	3	3	3	2 [a)]	2 [a)]	2 [a)]
		Min	814.31	1026.34	1.00	0.08	21.66	108.67
		Median	1212.27	1686.73	1.25	0.11	70.01	541.22
		Max	5991.09	9197.91	1.50	0.14	118.36	973.77
	3.00	N	3	3	3	3	3	3
		Min	9615.91	16661.24	1.75	0.09	18.27	95.43
		Median	16080.29	22136.84	1.80	0.13	22.05	135.50
		Max	29612.82	31436.59	2.08	0.16	34.97	180.04

Source: LAL01-CL01_Table 14.4.2
Min= minimum; Max=maximum
a) Terminal elimination rate ($t_{1/2}$) could not be determined for subject 412-01001 at Day 21, and thus $t_{1/2}$ and other PK parameters dependent upon $t_{1/2}$ are not reported for this subject at Day 21

2.7.6.1.2.6 薬力学的作用の結果

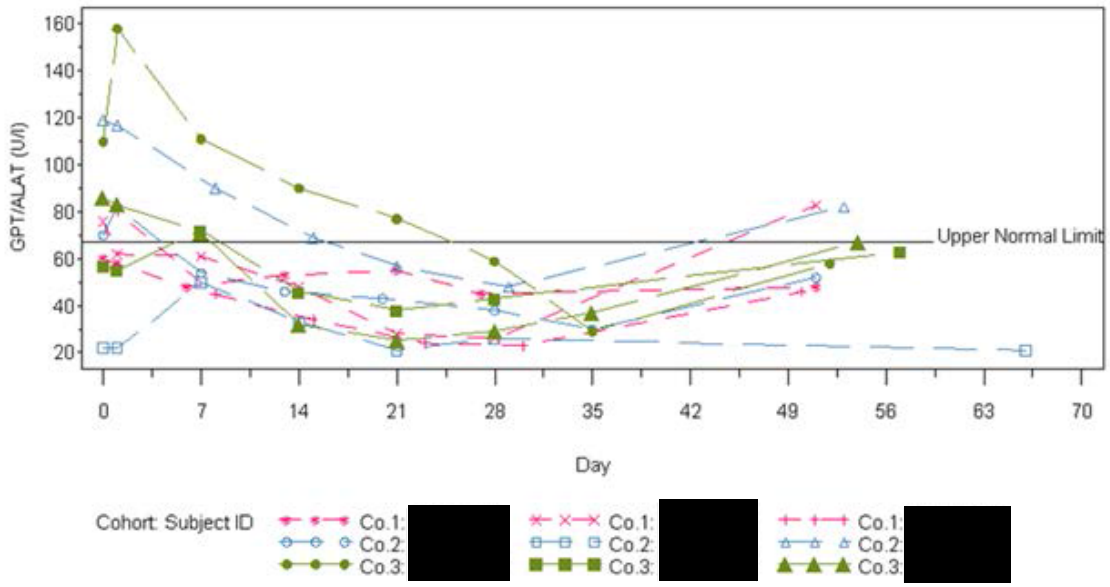
(1) 肝酵素

個々の被験者の ALT の経時的推移を図 2.7.6.1-4 に、AST の経時的推移を図 2.7.6.1-5 に示す。

ベースラインでは、AST 及び ALT のいずれか又は両方が、6 例で高値（ULN 超）であり、このうち 4 例では AST 及び ALT の両方が高値であった。SBC-102 初回投与後、9 例中 7 例では AST 及び ALT はベースライン値が正常値を超える超えないにかかわらず速やかに（2 週間以内に）減少し、28 日目まで継続して減少した。他の 1 例（被験者番号[redacted]、0.35 mg/kg 投与）では、AST 及び ALT がベースライン値付近を変動、もう 1 例（被験者番号[redacted]、1 mg/kg 投与）では、一過性に増加し、ベースライン付近の値まで回復した。ただし、被験者番号[redacted]は肝硬変の既往歴を有し、ベースラインの ALT が低値であり、投与前の AST 及び ALT ではスクリーニング期とベースラインの変動幅が大きかったことに注意が必要である（スクリーニング期の ALT は 50 U/L、AST は 124 U/L であり、ベースラインの ALT は 22 U/L、AST は 67 U/L であった）。

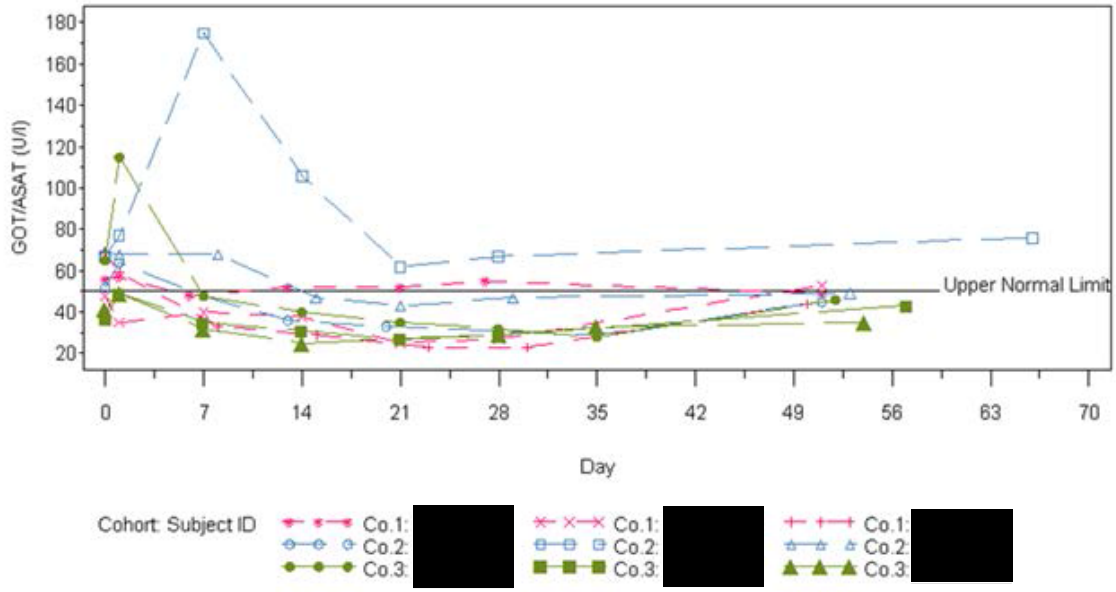
28 日目までに、ベースラインで AST が異常値であった 6 例中 4 例（66.7%）で正常化し、ベースラインで ALT が異常値であった全 6 例（100%）で正常化した。28 日目の全 9 例の AST の平均値±SD は 18.2 ± 15.0 U/L（ベースラインからの減少率 31.8%）、ALT は 38.7 ± 25.6 U/L（ベースラインからの減少率 43.1%）であり、ベースラインより減少した。

投与終了後の追跡調査では、SBC-102 の投与期間中に AST 及び ALT が減少した 8 例すべてで、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。



Source: LAL-CL01_Figure 14.3.7.2
Note: Visit 8 was delayed for subject [redacted] as she was unable to travel to the site.

図 2.7.6.1-4 個々の被験者の ALT の経時的推移（LAL-CL01）



Source: LAL-CL01_Figure 14.3.7.1
Note: Visit 8 was delayed for subject [redacted] as she was unable to travel to the site.

図 2.7.6.1-5 個々の被験者の AST の経時的推移（LAL-CL01）

GGT はベースラインで 2 例が高値であり、2 例のうち 1 例は投与期間中に 203 U/L から 96 U/L に著しく減少したが、その他で投与期間中又は投与終了後の追跡調査に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

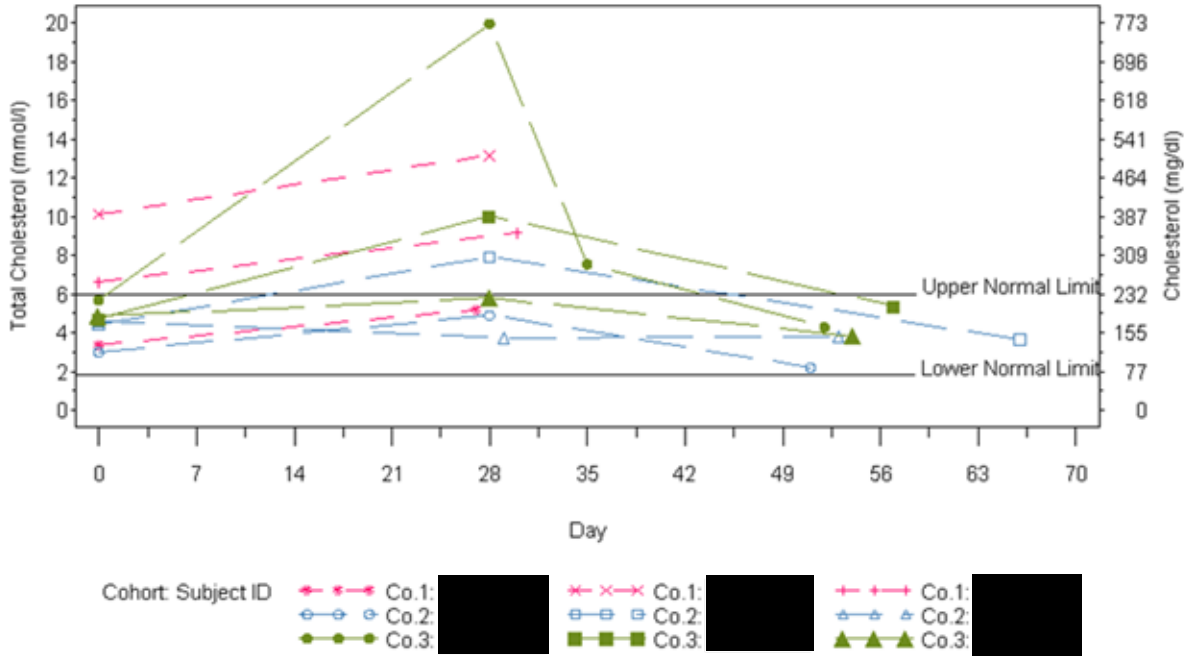
(2) 血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、LDL）

個々の被験者の総コレステロールの経時的推移を図 2.7.6.1-6 に、トリグリセリドの経時的推移を図 2.7.6.1-7 に、LDL の経時的推移を図 2.7.6.1-8 に示す。

総コレステロール、トリグリセリド及び／又は LDL は、ベースラインで 9 例中 5 例が高値（ULN 超）であった。28 日目に総コレステロール及びトリグリセリドは 8 例で上昇し、8 例のうち 7 例は 28 日目に LDL も上昇した。ベースラインの総コレステロールが正常値であった 7 例中 3 例、ベースラインのトリグリセリドが正常値であった 6 例中 1 例、並びにベースラインの LDL が正常値であった 7 例中 3 例で、28 日目にそれぞれのパラメータが異常値に変化した。血清脂質が正常であった他の 1 例（被験者番号 [redacted]、1 mg/kg 投与）では、ベースラインから 28 日目までをとおして上昇がみられなかった。

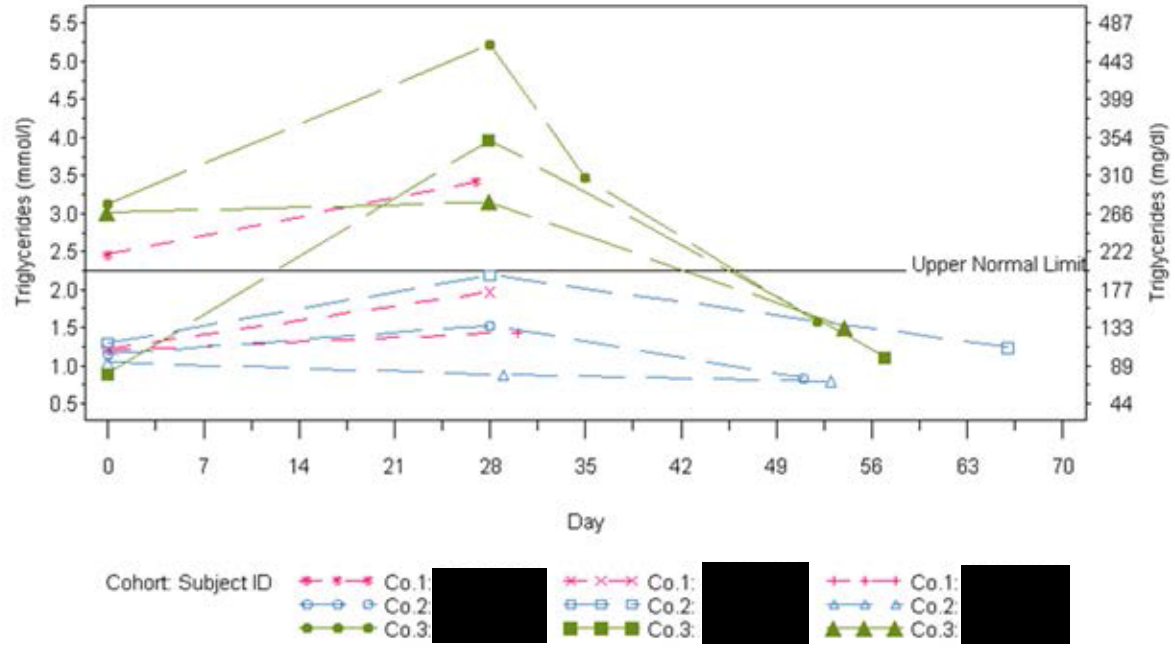
28 日目の総コレステロール、トリグリセリド、LDL のベースラインからの上昇率の平均値は、0.35 mg/kg 投与でそれぞれ 41.0%、40.0%、21.2%、1 mg/kg 投与でそれぞれ 41.2%、28.6%、69.3%、3 mg/kg 投与でそれぞれ 127.7%、136.8%、171.6%であり、0.35 mg/kg 投与及び 1 mg/kg 投与に比べ 3 mg/kg 投与で上昇の程度が大きかった。3 mg/kg 投与で血清脂質の平均値の増加が大きかった理由として、本コホートの 3 例中 2 例で血清脂質が著しく増加したことがあげられた。

投与終了後の追跡調査に、総コレステロール、トリグリセリド及び LDL 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）。これら 1 mg/kg 投与の 6 例中 5 例では、52 日目までに血清脂質はベースライン値を下回る正常値となり（血清脂質が増加しなかった 1 例を含む）、1 例では血清脂質が正常値又は異常値の限界値付近となり、ベースライン値に近い値となった。0.35 mg/kg 投与の被験者の可逆性の評価は行わなかった。



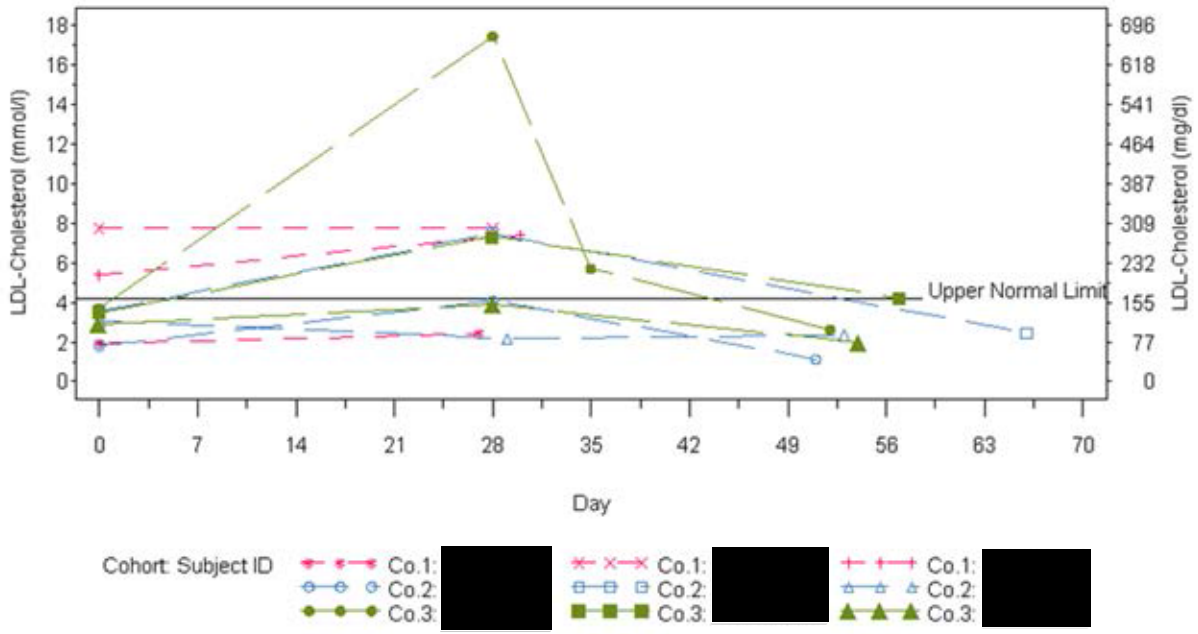
Source: LAL-CL01_Figure 14.3.7.3
Note: Visit 8 was delayed for subject [redacted] as she was unable to travel to the site.

図 2.7.6.1-6 個々の被験者の総コレステロールの経時的推移（LAL-CL01）



Source: LAL-CL01_Figure 14.3.7.6
Note: Visit 8 was delayed for subject [redacted] as she was unable to travel to the site.

図 2.7.6.1-7 個々の被験者のトリグリセリドの経時的推移（LAL-CL01）



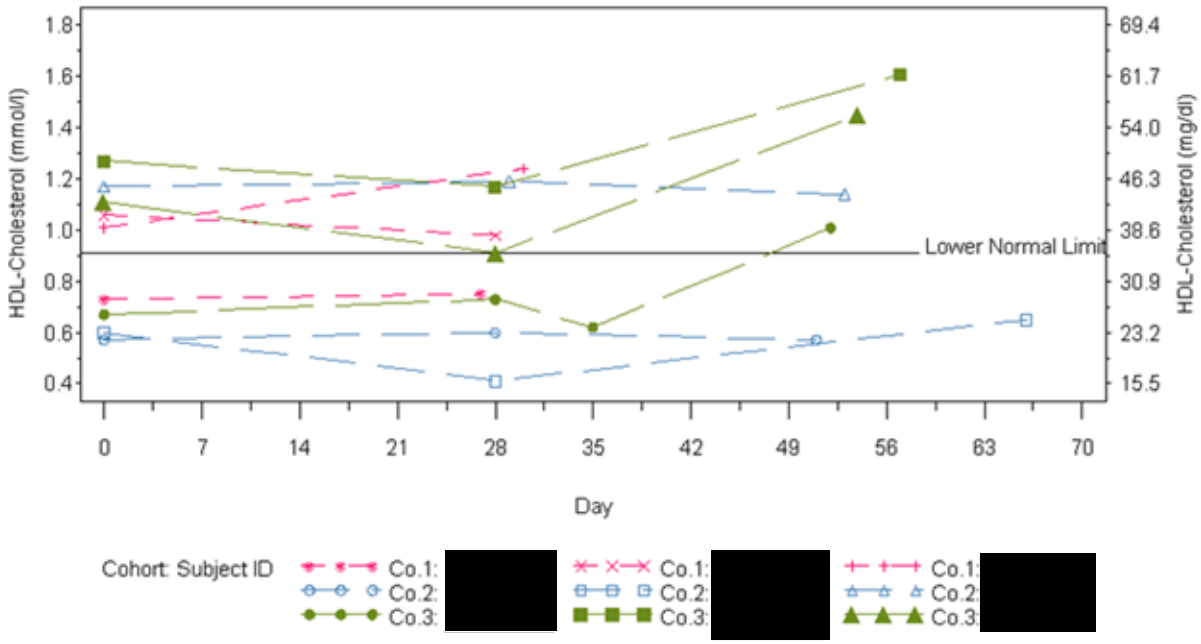
Source: LAL-CL01_Figure 14.3.7.5
Note: Visit 8 was delayed for subject [redacted] as she was unable to travel to the site.

図 2.7.6.1-8 個々の被験者の LDL の経時的推移（LAL-CL01）

(3) 血清脂質（HDL）

個々の被験者の HDL の経時的推移を図 2.7.6.1-9 に示す。

HDL は、ベースラインで 4 例が低値（LLN 未満）であった。ベースライン及び 28 日目の間にいずれのコホートも HDL の意味のある変化はみられなかった。投与終了後の追跡調査では、HDL は 3 mg/kg 投与の全被験者で 25%を超える値までベースラインから上昇したが（上昇率は 26.5%、30.2%、50.0%）、1 mg/kg 投与ではその傾向はみられなかった（上昇率は-2.2%、0%、8.7%）。0.35 mg/kg 投与の被験者の HDL の投与終了後の評価は行わなかった。



Source: LAL-CL01_ Figure 14.3.7.4
Note: Visit 8 was delayed for subject [redacted] as she was unable to travel to the site.

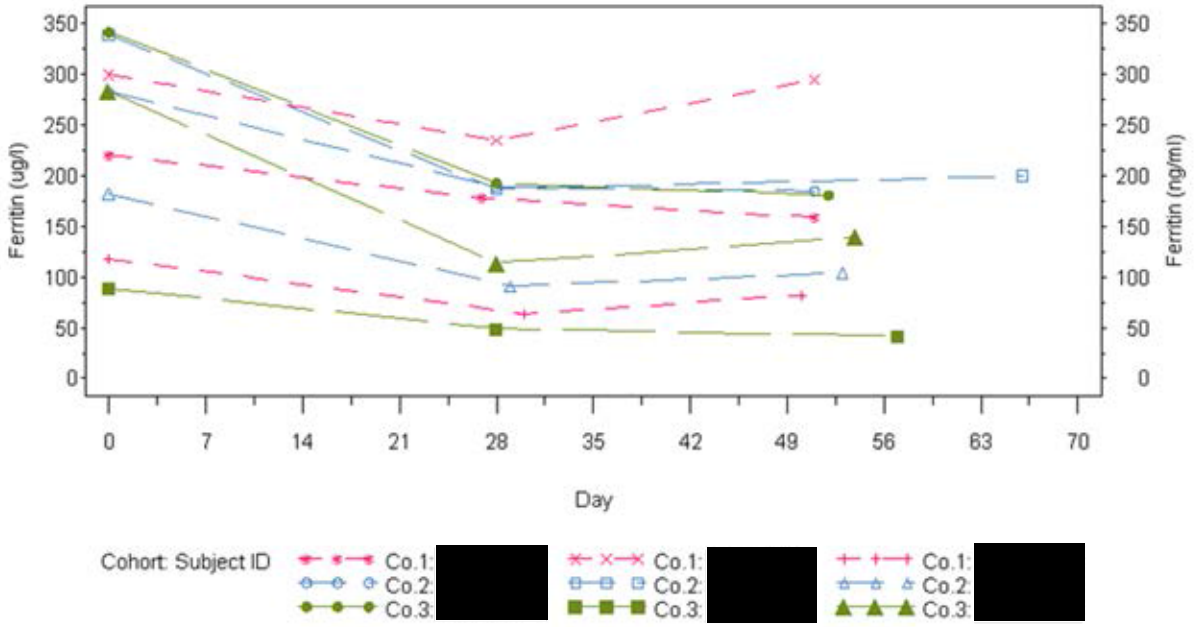
図 2.7.6.1-9 個々の被験者の HDL の経時的推移（LAL-CL01）

(4) 血清フェリチン及び hsCRP

個々の被験者の血清フェリチンの経時的推移を図 2.7.6.1-10 に示す。

血清フェリチンは、ベースラインで 9 例中 8 例が正常値であり、28 日目に全 9 例で減少した。血清フェリチンの減少率の平均値±SD は、0.35 mg/kg 投与で 29.0 ± 14.6%、1 mg/kg 投与で 42.7 ± 8.6%、3 mg/kg 投与で 49.4 ± 9.0%であり、1 mg/kg 投与及び 3 mg/kg 投与は同程度で、0.35 mg/kg 投与はこれよりわずかに小さかった。投与終了後の追跡調査に血清フェリチンの一定の傾向はみられなかった。

hsCRP は、投与期間中又は投与終了後の追跡調査に一定の傾向はみられなかった。



Source: LAL-CL01_Figure 14.3.7.7
Note: For female subjects [redacted] (Cohort 1), [redacted] (Cohort 2), and [redacted] (Cohort 3), the normal range for serum ferritin was 13 to 150 ng/mL. Based on this normal range, serum ferritin results for subject [redacted] remained >ULN throughout the study despite a decrease in ferritin from Day 0 to Day 28.
Note: Visit 8 was delayed for subject [redacted] as she was unable to travel to the site.

図 2.7.6.1-10 個々の被験者の血清フェリチンの経時的推移（LAL-CL01）

2.7.6.1.2.7 健康関連指標の結果

(1) SF-36

SBC-102 投与前の SF-36 スコアの平均値±SD は、身体的コンポーネントで 52.5 ± 10.0、精神的コンポーネントで 43.0 ± 15.0 であった。これに対して、米国の一般的な集団の SF-36 スコアの平均値±SD は 50.0 ± 10.0 であり、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者集団の SF-36 スコアの平均値±SD は、身体的コンポーネントで 45.2 ± 10.9、精神的コンポーネントで 47.6 ± 11.0、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）患者集団の SF-36 スコアの平均値±SD は身体的コンポーネントで 44.5 ± 11.0、精神的コンポーネントで 47.5 ± 10.9 であった（David et al., 2009）。

(2) CLDQ

CLDQ スコアの平均値は 5.26 であった。これに対し、健常人の CLDQ スコアの平均値は約 6 であり、C 型肝炎、B 型肝炎、NAFLD の CLDQ スコアの平均値は約 5.1～5.5 であった（Mahmood et al., 2008）。

(3) FACIT-Fatigue

FACIT-Fatigue 総スコアの平均値±SD（N=9）は 37.4 ± 12.3 であった。米国の一般的な集団の FACIT-Fatigue 総スコアの平均値±SD は 43.6 ± 9.4、非貧血性癌患者では 40.0 ± 9.8、貧血性癌患者では 23.9 ±12.6 であった（Cella et al., 2002）。

予測されたとおり、SF-36 の身体的コンポーネントスコア（範囲 31.3～61.7）、精神的コンポーネントスコア（範囲 13.7～59.0）、CLDQ スコア（範囲 3.7～6.7）及び FACIT-Fatigue 総スコア（範囲 12～52）の個々の変動は大きかった。

2.7.6.1.2.8　　結論

- 本治験で SBC-102 を投与された LAL 欠損症の成人患者で、SBC-102 の 3 用量（0.35、1、3 mg/kg 週 1 回）の良好な忍容性が認められた。SBC-102 の更なる開発を進める上での安全性上の懸念は確認されなかった。
- SBC-102 のAUC及びC_{max}は 0.35～1 mg/kg投与時で用量相関的に増加し、1～3 mg/kg投与時でさらに強い用量相関性がみられた。
- SBC-102 の 3 用量投与により投与後 2 週間以内に ALT 及び AST は減少し、投与後 4 週間以内に血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド及び LDL）は増加し、SBC-102 投与中止による可逆性がみられた。
- 血清脂質への効果は 3 mg/kg 投与時が最も大きかったが、AST 及び ALT に対する効果に用量依存性はみられなかった。
- LAL 欠損症の成人患者の全般健康状態、QOL、疲労レベルは、投与前に異常がみられた。これら被験者の健康関連スコアは、既存の健康障害を有する他の患者集団のものと同様であった。

2.7.6.2 A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency
ARISE (Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy)

試験番号：LAL-CL02（添付資料番号：5.3.5.1.1）

2.7.6.2.1 試験方法

目的	主要目的： ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の正常化を指標として SBC-102 の有効性をプラセボと比較して確認する。 副次的目的： ･下記のパラメータに基づき、SBC-102 の有効性をプラセボと比較して確認する。 ･低比重リポ蛋白コレステロール（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 ･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） その他の副次的目的 ･SBC-102 投与の安全性、忍容性、免疫原性を評価する。 ･SBC-102 の PK を調べる。
試験の種類･デザイン	無作為化、プラセボ対照試験 本治験は、最長 6 週間までのスクリーニング期、20 週間の二重盲検期、最長 130 週間までの非盲検期、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。 被験者は以下のパラメータによって層別化され、層別化因子の 8 種類の組み合わせごとに SBC-102 群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。二重盲検期に SBC-102 群では SBC-102 1 mg/kg を、プラセボ群ではプラセボを隔週 1 回点滴静脈内投与され、その後、非盲検期にすべての被験者で SBC-102 1 mg/kg を隔週 1 回投与された。 ･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 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） 治験薬の最終投与後、有害事象及び併用薬を評価するため、すべての被験者に対し少なくとも 4 週間経過後に電話による追跡調査を行った。 本治験における各被験者の投与期間は 78 週間以上とし、本治験の投与を最長 150 週間まで継続することを認めた。
相	3
医療機関	55 施設（米国等、17 ヵ国）
対象	LAL 欠損症患者 ［選択基準］ 以下のすべての基準を満たした患者を、本治験の組み入れ適格とした。 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治験の本質及び目的を十分に理解し、本治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。

	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) 本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、さらに本治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、さらに本治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。 ［除外基準］ 以下のいずれかの基準に該当した患者を、本治験の組み入れ不適格とした。 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治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）、ヒト免疫不全ウイルス（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、本治験に適格とみなす） 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
計画被験者数・ 評価対象被験者数	計画被験者数：50 例 評価対象被験者数：　FAS：66 例（SBC-102 群 36 例、プラセボ群 30 例） PP：63 例（SBC-102 群 34 例、プラセボ群 29 例）
試験薬	SBC-102、プラセボ
投与量・投与方法	二重盲検期： 二重盲検期の期間（0 週目～20 週目）中は、SBC-102 群に無作為割付けされた被験者には SBC-102 1 mg/kg を隔週 1 回、点滴静脈内投与し、プラセボ群に無作為割付けされた被験者には SBC-102 の 製剤緩衝液と同一成分の緩衝液を隔週 1 回、点滴静脈内投与した。 二重盲検期の期間中は、SBC-102 の用量調節（増量又は減量）を禁止した。盲検下の治験薬投与中に明らかな臨床的増悪を示した被験者は、二重盲検期を中止し、SBC-102 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。非盲検下で SBC-102 1 mg/kg を隔週 1 回で少なくとも 4 回連続して投与しても、被験者が明らかな臨床的増悪の基準を継続して満たした場合には、3 mg/kg を隔週 1 回投与への増量を考慮した。臨床反応が十分でない場合にも、3 mg/kg の隔週 1 回投与への増量を考慮した。 非盲検期： 非盲検期の期間（22 週目～治験完了）中は、二重盲検期での投与割付にかかわらずすべての被験者は、SBC-102 1 mg/kg の隔週 1 回投与を受けた。非盲検期の期間中は用量の調節を可能とし、治験依頼者と協議の上で治験責任医師の判断で行った。 各被験者の投与期間は 78 週以上としたが、150 週まで投与を継続することも可とした。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2013 年 1 月 [redacted] 日 最後の被験者の観察終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（二重盲検期間完了日、データカットオフ日）

評価項目	**有効性評価：** 有効性の主要評価項目は、二重盲検期の最終評価時（20 週目）に ALT が正常化した（すなわち、測定を行う中央検査機関が設定する年齢、性別ごとの ALT の ULN を下回った）被験者の割合とした。 肝機能に対する有効性の副次的評価項目は、ベースラインから二重盲検期の最終評価時（20 週目）までの以下の項目の変化（又は適用できれば正常化あるいは改善率）とした。 • LDL-c の低下 • non-HDL-c の低下 • AST がベースラインの異常値（ULN 超）から、正常化した被験者の割合。AST は、測定を行う中央検査機関が設定する年齢、性別ごとの AST 正常値に基づく。 • トリグリセリドの低下 • HDL-c の上昇 • 肝脂肪量の減少（この評価を行う部分集団の被験者に適用） • 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（この評価を行う部分集団の被験者に適用） • 肝臓容量の減少（この評価を行う部分集団の被験者に適用） 探索的有効性評価項目は、ベースラインから二重盲検期の最終評価時（20 週目）までの以下の項目の変化（又は適用できれば正常化あるいは改善率）とした。 • ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）がベースライン時の異常値（すなわち ULN 超）から正常化した被験者の割合（測定を実施する中央検査機関が設定する年齢、性別ごとの AST 正常値に基づく） • ビリルビンがベースライン時の異常値（すなわち ULN の 2.5 倍超）から正常化した被験者の割合（測定を実施する中央検査機関が設定する年齢、性別ごとのビリルビン正常値に基づく） • ALT、AST、GGT の減少 • 脾臓の容量及び脂肪量の減少 • 同意日時点で 18 歳以下の被験者における年齢別体重及び年齢別身長の Z スコアとパーセンタイル値［米国疾病予防管理センター（CDC）による子どもの成長標準に基づく］ • 血清フェリチン及び血清キトトリオシダーゼの低下 **安全性評価：** • 有害事象、重篤な有害事象及び注入関連反応（infusion-associated reaction、IAR）の発現 • 12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、脂質関連の検査値を含む血液生化学検査、尿検査） • バイタルサイン • 身体所見 • 併用薬／併用療法の使用 • セロコンバージョン率、セロコンバージョンまでの時間、各時点での抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）抗体価、ADA 最大抗体価、ADA 最大抗体価までの時間及び寛容化等の ADA の特徴解析 SBC-102 の安全性に対する ADA の影響、特に ADA 陽性患者と IAR の発現の関連を検討した。 **薬物動態（PK）評価：** 血漿中 SBA-102 濃度 **健康関連 QOL：** ・健康関連 QOL として HRQOL 調査票による Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコア、Chronic Liver Disease Questionnaire（CLDQ）スコア、Paediatric Quality of Life Inventory（PedsQL™）スコアのベースラインからの変化を検討した。
評価方法	**有効性評価：** 血清トランスアミナーゼ及び血清脂質測定用採血を、二重盲検期の各時点（0、2、4、6、10、14、18、20 週目）及び非盲検期の各時点（22、24、26、28、32、36、40、42、46、50 週目、52 週目以降は試験終了時まで 12 週ごと）に行い、中央検査機関で測定した。 腹部 MRI を 20 週目（二重盲検期）、42 週目及び 52 週目（非盲検期）に行い、肝臓及び脾臓の脂肪含有率及び肝臓及び脾臓の臓器容積を測定した。 年齢 18 歳以上の被験者では、ビタミン K で補正できない凝固異常により医学的に禁忌であるか、生検実施後の合併症リスクを増大させるような医学的禁忌な要因がない限り、スクリーニ

	ング期及び 20 週目（場合により 52 週目も）に肝生検を行った（成人 19 例のうち、1 例は医学的に禁忌であったため、肝生検が行えなかった）。 年齢 18 歳未満の被験者では、肝生検はオプションとして、スクリーニング期に行った。スクリーニング期に結果が得られた被験者は、20 週目及び／又は 52 週目にもオプションとして行った。 **安全性評価：** 有害事象は同意取得日から最後の治験薬投与後約 4 週±7 日（35 日）の追跡調査終了時まで収集した。 有害事象の治験薬との因果関係は基準に基づいて治験責任医師により「関連あり（related）」、「多分関連あり（possibly related）」、「多分関連なし（unlikedy related）」、「関連なし（not related）」のいずれかに判断された。「関連あり」、「多分関連あり」と判断された有害事象を、治験薬と関連のある有害事象とした。 IAR の定義は、他の酵素補充療法の臨床的経験から特に重要と考えられた有害事象である。本試験で IAR は投与後 2 時間以内又は投与終了後 4 時間以内に発現した事象で、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」又は「多分関連あり」と判断された事象とした。有害事象が IAR であるかは、治験責任医師により判断された。 **薬物動態（PK）評価：** PK パラメータは母集団 PK 解析の一部として解析する予定である。
解析方法	**有効性評価：** 主要評価項目（二重盲検期の最終評価時の ALT が、中央検査機関が規定した年齢・性別特異的な ULN 以下）に適合する被験者の割合ついて、SBC-102 群とプラセボ群を比較した。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。主要評価項目に適合する被験者の割合を、フィッシャーの正確確率検定を用いて有意水準 0.05 で比較した。 非盲検期では、投与開始後、来院ごとに ALT の正常化を要約した。ALT がベースラインに異常値であり、投与後に正常化に達した被験者の割合を各来院及び非盲検評価ごと、投与順序ごとに要約した。 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、固定されたシークエンスの仮説検定（検定により有意水準 0.05 で統計学的有意の場合に、次の仮説検定で有意水準 0.05 で有意性を検定）を行った。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かった。 健康関連 QOL 指標を、FAS で要約した。健康関連 QOL の各項目で、全体スコアのベースラインからの変化量、スケールスコア及び要約スコアなどを適宜、各評価時点及び各投与群で要約した。 部分集団ごとの各投与群の被験者数が 5 例以上の場合、その部分集団について解析を行った。部分集団の内容は、年齢、性別、人種、BMI、ベースラインの肝機能検査値（肝脂肪量など）及びベースラインの血清脂質であった。部分集団解析は確証的な位置づけではなく、補助的に行った。 **安全性評価：** 二重盲検期の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、二重盲検期の初回投与時以降に、初回発現、重症度が増悪又は程度が増加した有害事象と定義し、TEAE の発現頻度を集計した。 TEAE は MedDRA ver.15.1 に基づきコード化し、コード化された TEAE の事象名は MedDRA/J ver 15.1 に従い和訳した。有害事象の発現頻度を器官別大分類及び基本語別に集計した。 **PK 評価：** 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 CSR12.1 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。

2.7.6.2.2 試験結果

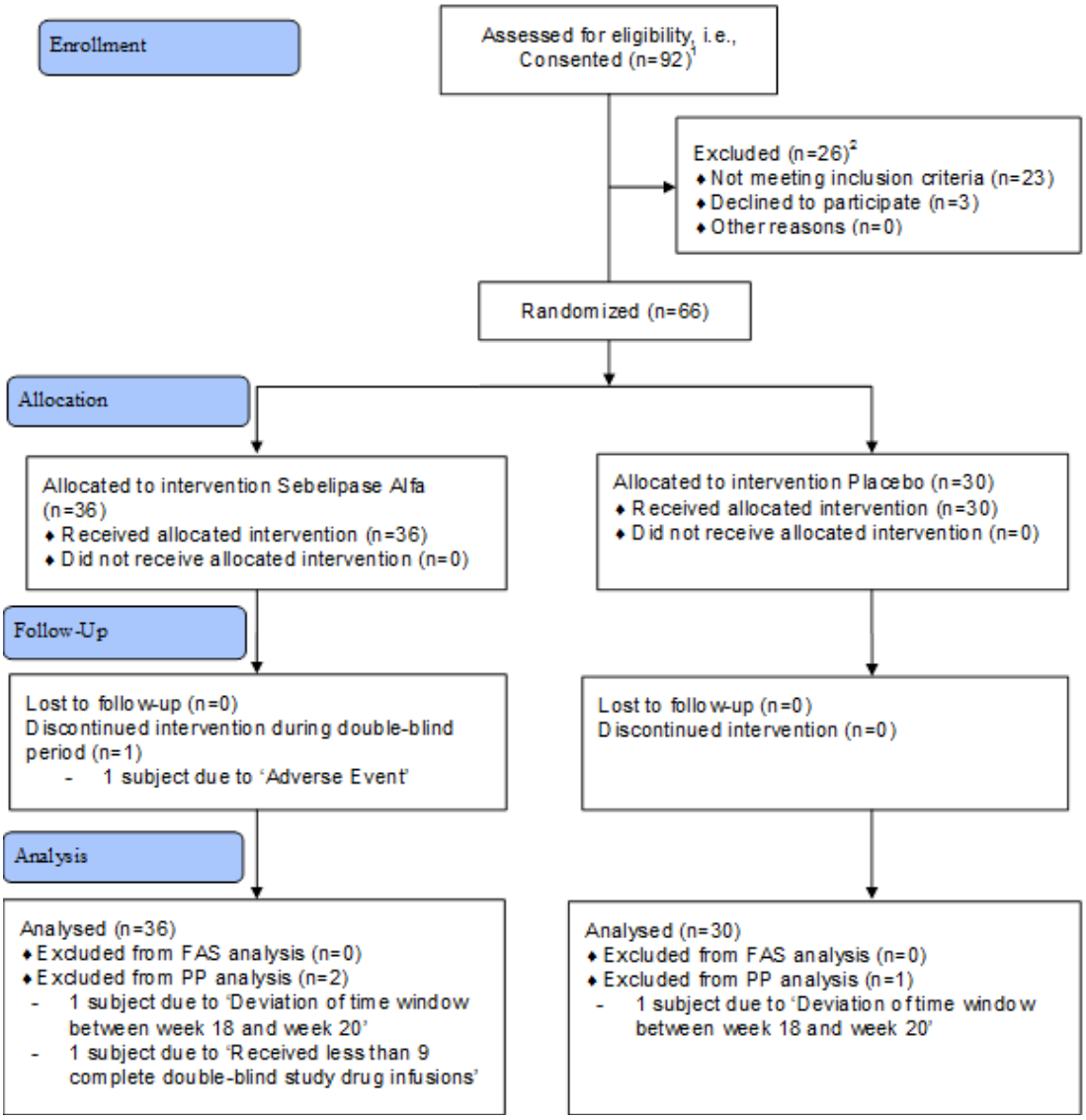
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

66 例が本試験に組入れられた。このうち 36 例が SBC-102 群に、30 例がプラセボ群に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された。

1 例を除く 65 例が二重盲検期を終了し、非盲検期に移行した。SBC-102 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は二重盲検期に試験を中止した。本被験者は、2 回目投与終了 8.5 時間後に Grade 3 で重篤と判断された注入に伴う反応が発現し、2 回しか治験薬投与を受けなかったため PP 解析対象集団から除外された。

.データカットオフ時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で、65 例の被験者が非盲検期に参加中であった。

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-1 に示す。



Source: LAL-CL02_Figure 14.1.1.6
1 There were 92 screenings across 86 unique subjects.
2 There were 26 exclusions across 20 unique subjects.

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳（LAL-CL02）

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳（LAL-CL02）

	Sebelipase Alfa (N=36) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	Total (N=66) n (%)
Screenings			92
Subjects requiring re-screening			6
Screening failures[a)]			26
Subjects randomised	36 (100)	30 (100)	66 (100)
Subjects included in FAS:	36 (100)	30 (100)	66 (100)
Subjects completing double-blind period	35 (97)	30 (100)	65 (98)
Subjects continuing to open-label period	35 (97)	30 (100)	65 (98)
Subjects discontinuing study after double-blind period	0	0	0
Subjects not completing double-blind period	1 (3)	0	1 (2)
Subjects switching from double-blind to open-label early	0	0	0
Escape therapy	0	0	0
Subject did not tolerate treatment	0	0	0
Subjects discontinuing study during double-blind period	1 (3)	0	1 (2)
Subjects entering open-label period	35 (97)	30 (100)	65 (98)
Subjects discontinued from open-label period	0	0	0
Subjects completing open-label period	0	0	0
Subjects continuing in open-label period	35 (97)	30 (100)	65 (98)

Source: LAL_CL02_Table 14.1.1.1.
FAS=Full Analysis Set; N= Number of subjects in specified treatment group; n=Number of subjects with data available; %=percentage based on number of subjects randomised
a) Screening failures are screened subjects who were not randomised; note that prior to close of enrolment, 6 subjects listed as screening failures were re-screened.

解析対象集団を表 2.7.6.2-2 に示す。

FAS は治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。組入れられた全例 66 例（SBC-102 群 36 例、プラセボ群 30 例）が FAS であった。

PP は以下を満たす被験者とした。

(1) 二重盲検期に 9 回以上の治験薬投与を受けた。
(2) ベースライン及び 20 週目の投与直前の ALT の測定値が得られた。
(3) 18 週目後 12～21 日目の間に結果が得られた。
(4) 脂質低下薬投与の変更がなかった。
(5) 血清トランスアミナーゼ又は血清脂質の結果の解釈に影響する他の重要な治験実施計画書からの逸脱がない。

FAS 66 例のうち 3 例を除く 63 例（SBC-102 群 34 例、プラセボ群 29 例）が PP 解析対象集団に含められた。

表 2.7.6.2-2 解析対象集団（LAL-CL02）

	Sebelipase Alfa (N=36) n (%)	Placebo (N=30) n (%)	Total (N=66) n (%)
Subjects in FAS	36 (100)	30 (100)	66 (100)
Subjects in the PP Set	34 (94)	29 (97)	63 (95)
Reason for exclusion from PP Set			
Deviation of time window between Weeks 18 and 20	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Received fewer than 9 complete double-blind study drug infusions	1 (3)	0	1 (2)

Source: LAL-CL02_Table 14.1.1.4.
FAS=Full Analysis Set; N= Number of subjects in specified treatment group; n= Number of subjects with data available; PP=Per Protocol; %=percentage based on N.
Note: A subject may have more than one reason for exclusion from the PP Set;

2.7.6.2.2.2 被験者背景

FAS の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

年齢の平均値±SD は、SBC-102 群で 16.9 ± 11.57 歳、プラセボ群で 15.2 ± 10.23 歳であった。性別は、SBC-102 群で男性が 18 例、女性が 18 例、プラセボ群では男性が 15 例、女性が 15 例であった。人種は大部分が白人で、日本人が 2 例（SBC-102 群）であった。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的特性（FAS、LAL-CL02）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Total (N=66)
Age[a)] [years]			
N	36	30	66
Mean (SD)	16.9 (11.57)	15.2 (10.23)	16.1 (10.93)
Median	13.5	13.0	13.0
Range	4 - 55	4 - 58	4 - 58
Age[a)] subgroup 1 [years] [n (%)]			
< 12 years	14 (39)	10 (33)	24 (36)
≥ 12 - < 18 years	9 (25)	14 (47)	23 (35)
≥ 18 years	13 (36)	6 (20)	19 (29)
Age[a)] subgroup 2 [years] [n (%)]			
< 12 years	14 (39)	10 (33)	24 (36)
≥ 12 years	22 (61)	20 (67)	42 (64)
Gender [n (%)]			
Male	18 (50)	15 (50)	33 (50)
Female	18 (50)	15 (50)	33 (50)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	6 (17)	4 (13)	10 (15)
Not Hispanic or Latino	30 (83)	26 (87)	56 (85)
Race [n (%)]			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (3)	0	1 (2)
Japanese	2 (6)	0	2 (3)
Black or African American	1 (3)	0	1 (2)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
White	27 (75)	28 (93)	55 (83)
Other	5 (14)	2 (7)	7 (11)

Source: LAL-CL02_Table 14.1.2.1.
N=Number of subjects in specified treatment group; n=Number of subjects with data available; %=Percentage based on N; SD=Standard deviation; Q1, Q3=First, third quartile;
a) Age at randomisation.
Note: Age at randomisation was used in all analyses of age; Age at informed consent allowed assessment of entry criteria; p-value for treatment differences (Fisher's exact test for categorical data and Wilcoxon rank sum test for numerical data).

初回診断法を含む LAL 疾患特性を表 2.7.6.2-4 に示す。

全 66 例がベースラインの DBS LAL 酵素検査により LAL 欠損症と診断された。LAL 欠損症と初めて診断された年齢の中央値は、全体で 4.0 歳、SBC-102 群で 5.0 歳、プラセボ群で 4.0 歳であった。

表 2.7.6.2-4 LAL 疾患特性（FAS、LAL-CL02）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Total (N=66)
Age at first onset of LAL Deficiency-related abnormality (years)			
N	36	30	66
Mean (SD)	7.5 (8.36)	5.4 (5.16)	6.5 (7.12)
Median	5.0	4.0	4.0
Range	0 - 42	0 – 20	0 - 42
First LAL Deficiency-related abnormality, n (%)			
Elevated transaminases	17 (47)	14 (47)	31 (47)
Hypercholesterolaemia	6 (17)	2 (7)	8 (12)
Hypertriglyceridaemia	1 (3)	0	1 (2)
Low HDL	0	0	0
Enlarged spleen (splenomegaly)	0	1 (3)	1 (2)
Complications of liver disease	0	0	0
Cardiovascular disease events	0	0	0
Other	12 (33)	13 (43)	25 (38)
Method of initial diagnosis, n (%)			
Enzyme activity	23 (64)	20 (67)	43 (65)
Genetic sequencing	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Other	11 (31)	7 (23)	18 (27)

Source: LAL-CL02_Table 14.1.4.1 and Table 14.1.6.6.

リパーゼ A、リソソーム酸、コレテロールエステラーゼ（Lipase A, lysosomal acid, cholesterol esterase、LIPA）遺伝分析の結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

遺伝検査の結果、85%の被験者が c.894G>A 共通エクソン 8 スプライス部位変異（32%ホモ接合体、53%ヘテロ接合体）のコピーを 1 つ以上有し、残り 10 例は他の遺伝子変異を有していた。

表 2.7.6.2-5 全体及び年齢ごとの LIPA 遺伝分析の結果（FAS、LAL-CL02）

Genetic mutation category	Sebelipase Alfa			Placebo			Total		
	All	< 12 years	≥ 12 years	All	< 12 years	≥ 12 years	All	< 12 years	≥ 12 years
	N=36	N=14	N=22	N=30	N=10	N=20	N=66	N=24	N=42
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Homozygous for common mutation, i.e., c.894 G>A	11 (31)	3 (21)	8 (36)	10 (33)	4 (40)	6 (30)	21 (32)	7 (29)	14 (33)
Heterozygous for common mutation	17 (47)	8 (57)	9 (41)	18 (60)	5 (50)	13 (65)	35 (53)	13 (54)	22 (52)
Other mutation [a)]	8 (22)	3 (21)	5 (23)	2 (7)	1 (10)	1 (5)	10 (15)	4 (17)	6 (14)

Source: LAL-CL02_Table 14.1.6.4 and Table 14.1.6.5.

a) Other mutation: At least one of the alleles had an identified mutation but neither allele had the common mutation (i.e., c.894 G>A).

全体として 44%の被験者が肝硬変、門脈圧亢進症並びに凝固障害を含む臨床的に重要な慢性肝疾患の既往歴又は合併症を有していた。

ベースラインの血清トランスアミナーゼの結果を表 2.7.6.2-6 に示す。

選択基準のとおり、ベースラインの ALT はすべての被験者で 1.5 × ULN を超えた。ベースラインの ALT の平均値は、SBC-102 群で 105.1 U/L、プラセボ群で 99.0 U/L であった。プラセボ群の 1 例を除く全ての被験者でベースラインの AST は高値であり、ベースラインの AST の平均値は SBC-102 群で 86.6 U/L、プラセボ群で 78.2 U/L であった。ベースラインの GGT の平均値は、両群とも同程度であり、SBC-102 群では 52.4 U/L、プラセボ群では 52.0 U/L であり、SBC-102 群の 36%（13/36 例）、プラセボ群の 40%（12/30 例）の被験者で GGT が高値であった。

表 2.7.6.2-6 ベースラインの血清トランスアミナーゼ（FAS、LAL-CL02）

Parameter / Statistic	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
ALT category at baseline [n (%)]			
< 3 x ULN	26 (72)	22 (73)	48 (73)
≥ 3 x ULN	10 (28)	8 (27)	18 (27)
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
AST category at baseline [n (%)]			
< 3 x ULN	29 (81)	28 (93)	57 (86)
≥ 3 x ULN	7 (19)	2 (7)	9 (14)
GGT (U/L) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	52.4 (46.51)	52.0 (60.20)	52.2 (52.74)
Median	37.5	34.0	34.5
Range	14 - 239	13 - 333	13 - 333

Source: LAL_CL02_Table 14.1.4.1.
N=Number of subjects in specified treatment group; n=Number of subjects with data available; %=Percentage based on N; SD=Standard deviation; ULN=Upper limit of normal.
Baseline: Last measurement prior to first study drug infusion. In case of multiple pre-treatment measurements, the average of the last (up to 3) measurements.

ベースラインの血清脂質を表 2.7.6.2-7 に示す。

全体的にベースラインの脂質評価は著明な脂質代謝異常を呈していた。ベースラインの LDL-c の平均値は、SBC-102 群で 189.9 mg/dL（4.9 mmol/L）、プラセボ群で 229.5 mg/dL（5.9 mmol/L）であり、半数以上の被験者（58%、38/66 例）で LDL-c が高値（190 mg/dL 超）であった。高トリグリセリド血症（トリグリセリドが 200 mg/dL 以上）が、21%（14/66 例）の被験者にみられた。ベースラインの HDL-c の平均値は、SBC-102 群で 32.4 mg/dL（0.8 mmol/L）、プラセボ群で 33.4 mg/dL（0.9 mmol/L）であった。ベースラインのコレステロールの平均値は SBC-102 群で 252.5 mg/dL（6.53 mmol/L）、プラセボ群で 296.7 mg/dL（7.67 mmol/L）であり、コレステロール及び HDL-c はプラセボ群の方が SBC-102 群に比べ高かった。non-HDL-c の平均値は SBC-102 群で 220.5 mg/dL（5.7 mmol/L）、プラセボ群で 263.8 mg/dL（6.8 mmol/L）であった。

表 2.7.6.2-7 ベースラインの血清脂質（FAS、LAL-CL02）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Total (N=66)
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
LDL-c category at baseline [n (%)]			
< 130 mg/dL	4 (11)	0	4 (6)
≥ 130 - < 190 mg/dL	14 (39)	10 (33)	24 (36)
≥ 190 mg/dL	18 (50)	20 (67)	38 (58)
Non-HDL-c (mg/dL) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	220.5 (61.48)	263.8 (75.48)	240.2 (71.06)
Median	223.5	241.5	230.5
Range	93 - 332	155 - 408	93 - 408
TG (mg/dL) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	152.8 (54.43)	174.4 (65.90)	162.6 (60.42)
Median	138.0	170.0	159.5
Range	65 - 307	66 - 361	65 - 361
TG category at baseline [n (%)]			
< 200 mg/dL	30 (83)	22 (73)	52 (79)
≥ 200 - < 500 mg/dL	6 (17)	8 (27)	14 (21)
Cholesterol (mg/dL) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	252.5 (60.70)	296.7 (75.38)	272.6 (70.79)
Median	253.0	278.0	261.5
Range	121 - 355	191 - 440	121 - 440
HDL-c (mg/dL) at baseline			
N	36	30	66
Mean (SD)	32.4 (7.09)	33.4 (7.46)	32.8 (7.22)
Median	32.0	33.5	32.5
Range	18 - 48	16 - 47	16 - 48

Source: LAL-CL02_Table 14.1.4.1.

N=Number of subjects in specified treatment group; n=Number of subjects with data available; %=Percentage based on N; SD=Standard deviation; TG=Triglyceride; ULN=Upper limit of normal.

Baseline: Last measurement prior to first study drug infusion. In case of multiple pre-treatment measurements, the average of the last (up to 3) measurements.

ベースラインの肝病理検査の結果が 32 例（SBC-102 群 19 例、プラセボ群 13 例）で得られた。盲検下の中央レビューによる評価の結果、ベースラインで病理検査が行われたすべての被験者

（100%）で線維症がみられた。解析可能な病理検査データが得られた SBC-102 群 19 例のうち 5 例（26%）及びプラセボ群 13 例のうち 5 例（38%）で、Ishak 線維症スコアが 5 又は 6 であり、早期又は不完全な肝硬変、若しくは肝硬変の疑い又は明らかな肝硬変のいずれかが示唆された。

multi-echo gradient-echo（MEGE）による脂肪量評価の結果は SBC-102 群 35 例及びプラセボ群 26 例で得られた。MEGE 評価による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%であった。

MRI による肝臓容量は SBC-102 群 36 例及びプラセボ群 28 例でデータが得られた。ベースラインの MRI による肝臓容量の平均値は全体で 1.46 multiples of normal（MN）、SBC-102 群で 1.44 MN、プラセボ群で 1.50 MN であった。

2.7.6.2.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目（ALTが正常化した被験者の割合）

主要評価項目における二重盲検期の最終評価時は 20 週目の投与直前の測定値と定義した。

また、二重盲検期の安全性の最終評価は非盲検期の最初の投与前までとした。本報告のカットオフ時点では非盲検期が継続中であり、各投与群において 5 例を超えるデータが得られ、最長投与期間は、SBC-102 群では通算 36 週目、プラセボ群からの SBC-102 投与では 14 週目であった。

二重盲検期の最終評価時に ALT が正常化した被験者を表 2.7.6.2-8 に示す。

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、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べ高かった。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）。

SBC-102 群のすべての被験者で ALT が減少し、ALT のベースラインからの減少量の平均値は SBC-102 群で 57.9 U/L（ベースラインからの減少率は 53%）、プラセボ群で 6.7 U/L（ベースラインからの減少率は 6%）であった。

表 2.7.6.2-8 二重盲検期の最終評価時に ALT が正常化した被験者（FAS、LAL-CL02）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)	Statistically significant in fixed sequence test
ALT normalisation [n (%)]			
N	36	30	
Yes	11 (31)	2 (7)	Yes
Difference	24%		
p-value	0.0271		

Source: LAL-CL02_Table 14.2.1.1.
N=Number of subjects in specified treatment group; n=Number of subjects with data available; %=Percentage based on N; Difference=Difference between mean or percentage of Sebelipase Alfa – Placebo; ULN=Upper limit of normal.
p-value for treatment differences (Fisher's exact test for normalisation).
ALT normalisation: Abnormal ALT/AST values at baseline which became normal (below the age-and gender-specific ULN) at the end of the double-blind period; If the final assessment of ALT was less than 10 weeks (70 days) after the first dose, the subject was not considered with ALT normalisation=No in the analysis; Abnormal baseline ALT was defined as exceeding the ULN from the central laboratory.

2.7.6.2.2.3.2 副次的評価項目

有効性副次的評価項目の結果を表 2.7.6.2-9 に示す。

表 2.7.6.2-9　有効性副次的評価項目の結果（FAS、LAL-CL02）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)		Placebo (N=30)	Statistically significant in fixed sequence test
LDL reduction (percentage change from baseline)				Yes
N	36		30	
Mean (SD)	－28.42 (22.304)		－6.25 (13.015)	
Median	－28.89		¬4.82	
Range	－59.41 - 45.87		－32.80 - 15.88	
Difference		-22.174		
p-value		<0.0001		
Non-HDL-c reduction (percentage change from baseline)				Yes
N	36		30	
Mean (SD)	-27.97 (18.612)		-6.94 (10.922)	
Median	-26.41		-5.96	
Range	-52.98 - 35.13		-31.36 - 7.14	
Difference		-21.04		
p-value		<0.0001		
AST normalisation [n (%)]				Yes
N	36		29	
Yes	15 (42)		1 (3)	
Difference		39%		
p-value		0.0003		
Triglyceride reduction (percentage change from baseline)				Yes
N	36		30	
Mean (SD)	-25.45 (29.411)		-11.14 (28.827)	
Median	-32.41		-14.90	
Range	-66.89 - 58.99		-50.56 - 55.96	
Difference		-14.30		
p-value		0.0375		
HDL-c increase (percentage change from baseline)				Yes
N	36		30	
Mean (SD)	19.57 (16.833)		-0.29 (12.360)	
Median	19.13		1.20	
Range	-24.11 - 66.07		-25.37 - 20.65	
Difference		19.86		
p-value		<0.0001		

表 2.7.6.2-9 有効性副次的評価項目の結果（FAS、LAL-CL02）（続き）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)		Placebo (N=30)	Statistically significant in fixed sequence test
Liver fat content reduction (percentage change from baseline)				Yes
N	32		25	
Mean (SD)	-31.98 (26.763)		-4.21 (15.559)	
Median	-35.08		-4.11	
Range	-74.65 - 52.39		-37.29 - 24.59	
Difference		-27.77		
p-value		<0.0001		
Improvement in liver histopathology [n (%)]				No
N	16		10	
Yes	10 (63)		4 (40)	
Difference		23%		
p-value		0.4216		
Liver volume reduction (MN) (percentage change from baseline)				No
N	33		27	
Mean (SD)	-10.28 (10.510)		-2.66 (10.107)	
Median	-11.73		-4.55	
Range	-35.64 - 12.40		-22.39 - 18.66	
Difference		-7.62		
p-value		0.0068		

Source: LAL-CL02_Table 14.2.1.1.

N=Number of subjects in specified treatment group; n=Number of subjects with data available; %=Percentage based on N; SD=Standard deviation; Difference=Difference between mean or percentage of Sebelipase Alfa – Placebo; ULN=Upper limit of normal.

p-value for treatment differences (Fisher's exact test for normalisation and liver histology endpoints, and Wilcoxon rank sum test for all other endpoints).

AST normalisation: Abnormal AST values at baseline which became normal (below the age-and gender-specific ULN) at the end of the double-blind period; If the final assessment of ALT was less than 10 weeks (70 days) after the first dose, the subject was not 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 AST was defined as exceeding the ULN 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.

(1) 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、統計学的に有意であった（p<0.0001）。

(2) 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、統計学的に有意であった（p<0.0001）。

(3) AST が正常化した被験者の割合

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 群の方が高かった。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減少量の平均値は、SBC-102 群で 41.9 U/L（減少率の平均値は 44%）、プラセボ群で 6.3 U/L（減少率の平均値は 7%）であった。

(4) 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、統計学的に有意であった（p=0.0375）。

(5) 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、統計学的に有意であった（p<0.0001）。

(6) 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 群の方がプラセボ群に比べ大きく減少した。投与群間の差は 27.77%であり、統計学的に有意であった（p<0.0001）。

(7) 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

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 群の方がプラセボ群に比べ高かった。投与群間の差は 23%であり、統計学的に有意ではなかった。そのため、これ以降の副次的評価項目の標準的な仮説検定は行わなかった。

(8) 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。前の評価項目で投与群間の差が統計学的有意ではなかったため、本項目の正式な統計解析は実施しなかった。

(9) 部分集団解析

年齢、性別、人種／民族、ベースラインの肝臓容量、ALT、LDL-c、脂質低下薬の使用の有無について部分集団解析を行ったが、部分集団による有効性評価項目の結果に違いはみられなかった。

1) 年齢別

主要評価項目である 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%（3/14 例）、年齢 12 歳以上 18 歳未満で 11%（1/9 例）、年齢 18 歳以上で 54%（7/13 例）であった。

副次的評価項目の年齢別の SBC-102 群の結果は、年齢 12 歳以上の方が 12 歳未満に比べ大きく改善し、LDL-c、non-HDL-c 及び肝脂肪量ではベースラインからの低下量が大きく、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。

年齢の部分集団の被験者数が少なかったことから、年齢による AST 正常化又はその他の項目に対する SBC-102 投与の効果について明確な結論は得られなかった。

2) 性別

性別の有効性評価の結果は、SBC-102 群で性別による大きな差はみられず、全体的に SBC-102 群で男性と女性で同様であった。

3) 人種／民族別

人種別（白人対白人以外）の有効性評価の結果は、SBC-102 群で人種による大きな差はみられず、肝脂肪量の変化量の平均値以外は、全体的に SBC-102 群で白人と白人以外で同様であった。肝脂肪量の変化量の平均値は、白人で-28.4%（24 例）、白人以外で-42.7%（8 例）であり、白人以外の方が白人に比べ大きかった。ただし、評価を行った白人の被験者数は 24 例であり、白人以外（8 例）に比べ 3 倍多かった。

民族（ヒスパニック／ラテン対非ヒスパニック／ラテン）別の有効性評価の結果は、SBC-102 群で民族による大きな差はみられず、HDL-c の上昇率の平均値以外は、全体的に SBC-102 群でヒスパニック／ラテンと非ヒスパニック／ラテンで同様であった。HDL-c の上昇率の平均値は、ヒスパニック／ラテンでは 30.3%（6 例）、非ヒスパニック／ラテンでは 17.4%（30 例）であり、ヒスパニック／ラテンの方が非ヒスパニック／ラテンに比べ高かった。この結果は各部分集団の被験者数の差が大きかったことに起因していると考えられ、非ヒスパニック／ラテンの被験者数はヒスパニック／ラテンの被験者数に比べ 5 倍多かった。

ベースライン及び二重盲検期の最終評価時での肝臓の組織病理学的所見データの部分集団の被験者数が少なく、試験方法上の問題を考慮にいれてもこれらのデータの解釈には注意が必要である。

SBC-102 群 36 例のうちの 2 例が日本人であった。日本人 2 例の人口統計学的特性及びその他の基準値を表 2.7.6.2-10 に、有効性評価の結果を以下に示す。

2 例とも二重盲検期の最終評価時に ALT は正常化には到らなかったが、いずれの被験者でも本評価時点で ALT がベースラインよりも減少した。すなわち、ALT は、被験者番号 被験者1＊ ではベースラインの 116 U/L から最終評価時には 51 U/L に減少し、被験者番号 被験者2＊ ではベースラインの 91 U/L から最終評価時には 48 U/L に減少した。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、被験者番号 被験者2＊ では正常化した。

脂質低下薬の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、脂質低下薬の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低下率の平均値は、22 週目では 9%［低下量は 21 mg/dL（0.53 mmol/L）］、本報告のカットオフ時点として評価された最終評価時

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

点である 24 週目では 25%［低下量は 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＊ では脂肪肝の改善が Morphometry によりみられたが、小児の被験者番号 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（1.04 MN）していたが、二重盲検期の最終評価時には 1.14 MN となり、ベースラインからわずかに（10%）増加した。一方、被験者番号 被験者2＊ では肝臓容量はベースライン（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。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-10　日本人 2 例の人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS、LAL-CL02）

Parameter	Subject	
	被験者1*	被験者2*
Age at Randomisation	[redacted]	
Gender		
Baseline LLM use	Yes	No
ALT (U/L)		
Baseline	116	91
Last Double-Blind Visit	51	48
Normalised (Yes/No)	No	No
LDL-C (mg/dL)		
Baseline	222	239
Last Double-Blind Visit	114	348
non-HDL-C (mg/dL)		
Baseline	244	280
Last Double-Blind Visit	138	378
AST (U/L)		
Baseline	96	69
Last Double-Blind Visit	43	39
Normalised (Yes/No)	No	Yes
Triglycerides (mg/dL)		
Baseline	109	207
Last Double-Blind Visit	119	149
HDL-C (mg/dL)		
Baseline	48	27
Last Double-Blind Visit	72	32
Liver Fat Content by MRI		
Baseline	10.76	7.69
Last Double-Blind Visit	7.44	5.18
% Change	-30.9	-32.6
Hepatic Steatosis by Morphometry		
Baseline	39.3	Not Done
Last Double-Blind Visit	10.3	Not Done
Improvement Category[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_Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.1, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.3.2, Listing 16.2.6.4.2, Listing 16.2.6.5.2, Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3, Listing 16.2.7.4, Listing 16.2.7.5, and Listing 16.2.7.6.

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

4) ベースラインの肝臓容量

ベースラインの肝臓容量別の部分集団解析では、ベースラインの肝臓容量にかかわらず、同様な結果であった。各部分集団の被験者数が少なかったため、明確な結論は得られなかった。

5) ALT

ALT が正常化した被験者の割合は、ベースライン ALT が高値の被験者で低く、ベースライン ALT 別の 2 投与群間で差がみられた。他の有効性評価項目の結果は、ベースライン ALT が低値（ULN の 3 倍未満）の被験者と高値（ULN の 3 倍以上）の被験者で同様であった。

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 ALT に関わらず、SBC-102 群の方がプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった。

6) LDL-c

二重盲検期の最終評価時の LDL-c、non-HDL-c 及び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 群でベースライン LDL-c 低値（190 mg/dL 未満）の方がベースライン LDL-c 高値（190 mg/dL 以上）に比べて大きかった。SBC-102 群の被験者におけるベースライン LDL-c 低値及び高値の LDL-c の低下率の平均値は 32.6%及び 24.3%、non-HDL-c の低下率の平均値は 31.9%及び 24.0%、トリグリセリドの低下率の平均値は 31.6%及び 19.3%であった。SBC-102 群の肝臓容量の減少はベースライン LDL-c 低値の方が大きかった（ベースライン LDL-c が低値で-11%、高値で-4.1%）。ただしベースライン LDL-c 高値の 38 例の被験者のうち大部分の被験者（29 例、76%）が脂質低下薬の投与を受けていなかった。

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減少率の平均値は、ベースライン LDL-c 高値の被験者の方がベースライン LDL-c 低値の被験者に比べ大きく（ベースライン LDL-c が低値で 25.5%、高値で 38.5%）、HDL-c の上昇率もベースライン LDL-c 高値の被験者の方がベースライン LDL-c 低値の被験者に比べ大きかった（ベースライン LDL-c が低値で 17.1%、高値で 22.0%）。

7) 脂質低下薬の使用の有無

LDL-c の平均値は、脂質低下薬投与を受けた被験者で 173.6 mg/dL（4.5 mmol/L）、投与を受けなかった被験者で 230.2 mg/dL（6.0 mmol/L）であり、脂質低下薬投与を受けた被験者の方が投与を受けなかった被験者に比べ低かった。ベースライン LDL-c が 130 mg/dL 未満であった 4 例は、いずれも脂質低下薬の投与を受けていたが、ベースライン LDL-c が 190 mg/dL 以上であっ

た 38 例のうち、大部分の被験者（29 例、76%）が脂質低下薬の投与を受けていなかった。LDL-c の結果と同様に non-HDL-c 及びトリグリセリドの平均値も脂質低下薬投与を受けた被験者の方が受けなかった被験者に比べ低かった。non-HDL-c の平均値は、脂質低下薬の投与を受けた被験者で 204.2 mg/dL（5.3 mmol/L）、受けなかった被験者で 263.5 mg/dL（6.8 mmol/L）であり、トリグリセリドの平均値は脂質低下薬の投与を受けた被験者で 153.4 mg/dL（1.7 mmol/L）、受けなかった被験者で 168.6 mg/dL（1.9 mmol/L）であった。HDL-c の平均値は、脂質低下薬の投与を受けた被験者で 33.5 g/dL（0.9 mmol/L）、受けなかった被験者で 32.4 mg/dL（0.8 mmol/L）であり、同程度であった。血清トランスアミナーゼについては、ALT の平均値及び AST の平均値は脂質低下薬の投与を受けた被験者の方が受けなかった被験者に比べて低かった。脂質低下薬の投与を受けた被験者及び受けなかった被験者の ALT の平均値は 92.8 U/L 及び 108.6 U/L、AST の平均値は 74.2 U/L 及び 88.4 U/L であった。

(10) 健康関連QOL［HRQOL調査票によるFunctional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigueスコア、Chronic Liver Disease Questionnaire（CLDQ）スコア、Paediatric Quality of Life Inventory（PedsQL™）スコア］

QOL評価項目の結果は二重盲検期のみを示した。カットオフ時点の非盲検期では評価可能な例数が少なかったため（FACIT-Fatigue：5 例、CLDQ：5 例、PedsQL™：10 例）、非盲検期の結果は示さなかった。

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値±SD は、SBC-102 群（13 例）で 44.3 ± 6.55、プラセボ群（7 例）で 38.6 ± 12.66 であった。ベースラインの FACIT-Fatigue スコアが、30%（6/20 例）の被験者で 40 未満、10%（2/20 例）の被験者で 30 未満であった。予測されたとおり、ベースラインの FACIT-Fatigue スコアは被験者間変動が大きかったが（範囲 17～52）、投与効果はみられず、各被験者で 20 週目までとおして一貫した結果が認められた。

ベースラインの CLDQ スコアの平均値±SD は、SBC-102 群（13 例）で 6.03 ± 0.794、プラセボ群（7 例）で 5.23 ± 1.440 であった。ベースラインの CLDQ スコアが、20%（4/20 例）の被験者で 5 未満であった。予測されたとおり、ベースラインの CLDQ スコアは被験者間変動が大きかった（範囲 3～6.9）が、投与効果はみられず、20 週目までをとおして低いスコアを有する被験者で一貫した結果が得られた。

ベースラインの PedsQL スコアの平均値±SD は、SBC-102 群（25 例）で 83.37 ± 13.740、プラセボ群（23 例）で 81.01 ± 15.554 であった。ベースラインの PedsQL スコアが、33%（16/48 例）の被験者で 80 未満、17%（8/48 例）の被験者で 70 未満であった。予測されたとおり、ベース

ラインの PedsQL スコアは被験者間変動が大きかった（範囲 37～100）が、低いスコアを示し、投与効果はみられず、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。

年齢 18 歳以上の被験者は、アルコール使用障害同定検査（AUDIT）の質問票に被験者が記入することにより、スクリーニング期のアルコール使用状況を確認した。ベースラインの AUDIT スコアは、19 例のうち 4 例（SBC-102 群 1 例、プラセボ群 3 例）のみで 10 以上であった。プラセボ群 2 例では二重盲検期の最終評価時までに AUDIT スコアが大きく低下したが、他のプラセボ群の被験者と比べ経時的な一貫した効果は伴わなかった。

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.2.4.1 投与状況

二重盲検期の投与状況を表 2.7.6.2-11 に示す。

表 2.7.6.2-11 二重盲検期の投与状況（FAS、LAL-CL02）

Parameter / Statistic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)
Number of study drug infusions [n (%)]		
2	1 (3)	0
10	0	1 (3)
11	35 (97)	29 (97)
Number of completed study drug infusions [n (%)]		
2	1 (3)	0
10	3 (8)	1 (3)
11	32 (89)	29 (97)
Number of incomplete study drug infusions [n (%)]		
0	33 (92)	30 (100)
1	3 (8)	0

Source: LAL-CL02_Table 14.3.1.1.
N: Number of subjects in specified treatment group; n: Number of subjects with data available; %: Percentage based on N; SD: Standard deviation.

各投与群の 97%（SBC-102 群の 36 例中 35 例、プラセボ群の 30 例中 29 例）が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。SBC-102 群の 1 例（被験者番号[redacted]）は 11 回のうち 2 回のみ治験薬の投与を受けた。本被験者は注入に伴う反応の重篤な有害事象を発現し、二重盲検期の投与を中止した。プラセボ群で 1 例（被験者番号[redacted]）は 11 回のうち 10 回、治験薬の投与を受けた。本被験者は水痘を発現し、事象寛解まで治験薬投与を中止することとしたため、計画された 8 週目の投与を行わなかった。

また、SBC-102 群の 3 例では治験薬の投与を開始したが、1 回目の投与を中止した。

非盲検期では、カットオフ時点の個々の被験者の SBC-102 の投与回数の最大値は、35 回であった。カットオフ時点までに、全体として SBC-102 群 35 例が 12 回以上、8 例が 20 回以上の投与を受けた。

二重盲検期のプラセボ群では、非盲検期に約半数の被験者（15 例）で 5 回以上の投与を受け、2 例のみ 11 回（SBC-102 群の二重盲検期の計画された投与回数と同じ回数）の SBC-102 を投与された。二重盲検期のプラセボ群で、カットオフ時点の個々の被験者の SBC-102 の投与回数の最大値は 12 回であった。

2.7.6.2.2.4.2 有害事象

(1) 有害事象

二重盲検期の TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2-12 に示す。

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、口腔咽頭痛及び上気道感染（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 SBC-102 群の発現率がプラセボ群に比べ 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。

表 2.7.6.2-12　二重盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（FAS、LAL-CL02）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Subjects with at least one TEAE		31 (86)	28 (93)	59 (89)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (44)	11 (37)	27 (41)
Diarrhoea	下痢	6 (17)	5 (17)	11 (17)
Abdominal pain	腹痛	3 (8)	1 (3)	4 (6)
Constipation	便秘	3 (8)	1 (3)	4 (6)
Nausea	悪心	3 (8)	2 (7)	5 (8)
Vomiting	嘔吐	3 (8)	3 (10)	6 (9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (6)	2 (7)	4 (6)
Gastritis	胃炎	2 (6)	0	2 (3)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3)	0	1 (2)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (3)	0	1 (2)
Coeliac artery stenosis	腹腔動脈狭窄	1 (3)	0	1 (2)
Flatulence	鼓腸	1 (3)	0	1 (2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (3)	0	1 (2)
Oral pain	口腔内痛	1 (3)	0	1 (2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (3)	1 (2)
Odynophagia	嚥下痛	0	1 (3)	1 (2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (44)	20 (67)	36 (55)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (17)	6 (20)	12 (18)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (11)	3 (10)	7 (11)
Rhinitis	鼻炎	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6)	0	2 (3)
Tonsillitis	扁桃炎	2 (6)	4 (13)	6 (9)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3)	0	1 (2)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (3)	0	1 (2)
Helminthic infection	蠕虫感染	1 (3)	0	1 (2)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (3)	0	1 (2)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (3)	0	1 (2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (3)	0	1 (2)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (3)	0	1 (2)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (3)	1 (2)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (3)	1 (2)

表 2.7.6.2-12 二重盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（FAS、LAL-CL02）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (3)	1 (2)
Otitis media acute	急性中耳炎	0	1 (3)	1 (2)
Pharyngitis	咽頭炎	0	5 (17)	5 (8)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	2 (7)	2 (3)
Varicella	水痘	0	2 (7)	2 (3)
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (3)	1 (2)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (3)	1 (2)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	1 (3)	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (44)	9 (30)	25 (38)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6 (17)	1 (3)	7 (11)
Epistaxis	鼻出血	4 (11)	6 (20)	10 (15)
Cough	咳嗽	3 (8)	3 (10)	6 (9)
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Asthma	喘息	1 (3)	0	1 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Paranasal sinus hypersecretion	副鼻腔分泌過多	1 (3)	0	1 (2)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3)	0	1 (2)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3)	0	1 (2)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (3)	0	1 (2)
Dry throat	咽喉乾燥	0	1 (3)	1 (2)
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (3)	1 (2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (36)	10 (33)	23 (35)
Pyrexia	発熱	7 (19)	6 (20)	13 (20)
Asthenia	無力症	3 (8)	1 (3)	4 (6)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (3)	0	1 (2)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3)	0	1 (2)
Chest pain	胸痛	1 (3)	0	1 (2)
Oedema	浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Fatigue	疲労	0	2 (7)	2 (3)
Malaise	倦怠感	0	1 (3)	1 (2)

表 2.7.6.2-12 二重盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（FAS、LAL-CL02）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Vaccination site erythema	ワクチン接種部位紅斑	0	1 (3)	1 (2)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	0	2 (7)	2 (3)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (33)	7 (23)	19 (29)
Headache	頭痛	10 (28)	6 (20)	16 (24)
Syncope	失神	2 (6)	0	2 (3)
Autism	自閉症	1 (3)	0	1 (2)
Somnolence	傾眠	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (3)	1 (2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (3)	1 (2)
Loss of consciousness	意識消失	0	1 (3)	1 (2)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (3)	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (19)	6 (20)	13 (20)
Foot fracture	足骨折	1 (3)	0	1 (2)
Head injury	頭部損傷	1 (3)	0	1 (2)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (3)	0	1 (2)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (3)	0	1 (2)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Limb injury	四肢損傷	1 (3)	0	1 (2)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (3)	3 (10)	4 (6)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (3)	0	1 (2)
Laceration	裂傷	0	1 (3)	1 (2)
Road traffic accident	交通事故	0	1 (3)	1 (2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (17)	6 (20)	12 (18)
Alopecia	脱毛症	1 (3)	0	1 (2)
Dermatosis	皮膚症	1 (3)	0	1 (2)
Ecchymosis	斑状出血	1 (3)	0	1 (2)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (3)	0	1 (2)
Pruritus	そう痒症	1 (3)	0	1 (2)
Rash	発疹	1 (3)	3 (10)	4 (6)
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Spider naevus	くも状母斑	1 (3)	0	1 (2)
Blister	水疱	0	1 (3)	1 (2)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (3)	1 (2)

表 2.7.6.2-12 二重盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（FAS、LAL-CL02）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Investigations	臨床検査	5 (14)	3 (10)	8 (12)
Body temperature increased	体温上昇	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Haematology test abnormal	血液学的検査異常	1 (3)	0	1 (2)
Spleen palpable	脾触知	1 (3)	0	1 (2)
Weight decreased	体重減少	1 (3)	0	1 (2)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (3)	1 (2)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (3)	1 (2)
Weight increased	体重増加	0	1 (3)	1 (2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (11)	2 (7)	6 (9)
Arthralgia	関節痛	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (3)	0	1 (2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3)	0	1 (2)
Osteitis	骨炎	1 (3)	0	1 (2)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3)	0	1 (2)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (3)	1 (2)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (11)	1 (3)	5 (8)
Anxiety	不安	2 (6)	0	2 (3)
Emotional distress	感情的苦悩	1 (3)	0	1 (2)
Insomnia	不眠症	1 (3)	0	1 (2)
Depression	うつ病	0	1 (3)	1 (2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Anaemia megaloblastic	巨赤芽球性貧血	1 (3)	0	1 (2)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (3)	1 (2)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (3)	1 (2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3)	0	1 (2)
Micturition urgency	尿意切迫	1 (3)	0	1 (2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Menorrhagia	月経過多	1 (3)	0	1 (2)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (3)	1 (2)
Vaginal haemorrhage	膣出血	0	1 (3)	1 (2)
Vascular disorders	血管障害	1 (3)	0	1 (2)
Hypertension	高血圧	1 (3)	0	1 (2)

表 2.7.6.2-12 二重盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（FAS、LAL-CL02）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	3 (10)	3 (5)
Arrhythmia	不整脈	0	2 (7)	2 (3)
Bradycardia	徐脈	0	1 (3)	1 (2)
Eye disorders	眼障害	0	2 (7)	2 (3)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (3)	1 (2)
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (3)	1 (2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (3)	1 (2)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	1 (3)	1 (2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (3)	1 (2)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	0	1 (3)	1 (2)

Source: LAL-CL02_Table 14.3.2.2

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、喉頭浮腫、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、これらの事象と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。

非盲検期の TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2-13 に示す。

非盲検期の TEAE の発現率は、全体で 74%（49/66 例）であり、二重盲検期の投与群別では SBC-102 群で 92%（33/36 例）、プラセボ群で 53%（16/30 例）であった。非盲検期では、SBC-102 の安全性プロファイルは二重盲検期と同様であった。非盲検期で頻度が高かった（発現率が 10%超）TEAE は、頭痛（23%）下痢（18%）、咳嗽（14%）、上気道感染（12%）、発熱及び口腔咽頭痛（各 11%）であった。

表 2.7.6.2-13 非盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（LAL-CL02）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Subjects with at least one TEAE		33 (92)	16 (53)	49 (74)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	19 (53)	7 (23)	26 (39)
Diarrhoea	下痢	9 (25)	3 (10)	12 (18)
Abdominal pain upper	上腹部痛	6 (17)	0	6 (9)
Nausea	悪心	4 (11)	1 (3)	5 (8)
Vomiting	嘔吐	4 (11)	1 (3)	5 (8)
Abdominal pain	腹痛	3 (8)	2 (7)	5 (8)
Constipation	便秘	3 (8)	1 (3)	4 (6)
Gastritis	胃炎	2 (6)	0	2 (3)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (3)	0	1 (2)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (3)	0	1 (2)
Coeliac artery stenosis	腹腔動脈狭窄	1 (3)	0	1 (2)
Flatulence	鼓腸	1 (3)	0	1 (2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (3)	0	1 (2)
Odynophagia	嚥下痛	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Oral pain	口腔内痛	1 (3)	0	1 (2)
Faeces discoloured	変色便	0	1 (3)	1 (2)
Food poisoning	食中毒	0	1 (3)	1 (2)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (3)	1 (2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	19 (53)	6 (20)	25 (38)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (17)	0	6 (9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (17)	2 (7)	8 (12)
Rhinitis	鼻炎	3 (8)	2 (7)	5 (8)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (6)	0	2 (3)
Tonsillitis	扁桃炎	2 (6)	0	2 (3)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (3)	0	1 (2)
Helminthic infection	蠕虫感染	1 (3)	0	1 (2)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (3)	0	1 (2)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (3)	0	1 (2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (3)	0	1 (2)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (3)	0	1 (2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3)	0	1 (2)

表 2.7.6.2-13 非盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（LAL-CL02）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (3)	0	1 (2)
Vulvovaginitis	外陰部腟炎	0	1 (3)	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (53)	5 (17)	24 (36)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6 (17)	1 (3)	7 (11)
Cough	咳嗽	5 (14)	4 (13)	9 (14)
Epistaxis	鼻出血	5 (14)	0	5 (8)
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (8)	0	3 (5)
Asthma	喘息	1 (3)	0	1 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	0	1 (2)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Nasal congestion	鼻閉	1 (3)	0	1 (2)
Paranasal sinus hypersecretion	副鼻腔分泌過多	1 (3)	0	1 (2)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3)	0	1 (2)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3)	0	1 (2)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (3)	0	1 (2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (42)	2 (7)	17 (26)
Pyrexia	発熱	7 (19)	0	7 (11)
Asthenia	無力症	3 (8)	0	3 (5)
Fatigue	疲労	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (3)	0	1 (2)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3)	0	1 (2)
Chest pain	胸痛	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Infusion site induration	注入部位硬結	1 (3)	0	1 (2)
Oedema	浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (42)	3 (10)	18 (27)
Headache	頭痛	13 (36)	2 (7)	15 (23)
Dizziness	浮動性めまい	2 (6)	0	2 (3)
Syncope	失神	2 (6)	0	2 (3)
Autism	自閉症	1 (3)	0	1 (2)
Dysgeusia	味覚異常	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Somnolence	傾眠	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Visual field defect	視野欠損	1 (3)	0	1 (2)

表 2.7.6.2-13　非盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（LAL-CL02）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (25)	2 (7)	11 (17)
Excoriation	擦過傷	2 (6)	0	2 (3)
Laceration	裂傷	2 (6)	1 (3)	3 (5)
Foot fracture	足骨折	1 (3)	0	1 (2)
Head injury	頭部損傷	1 (3)	0	1 (2)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (3)	0	1 (2)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (3)	0	1 (2)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (3)	0	1 (2)
Limb injury	四肢損傷	1 (3)	0	1 (2)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (3)	0	1 (2)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (3)	0	1 (2)
Thermal burn	熱傷	1 (3)	0	1 (2)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	1 (3)	1 (2)
Investigations	臨床検査	6 (17)	0	6 (9)
Body temperature increased	体温上昇	2 (6)	0	2 (3)
Blood iron decreased	血中鉄減少	1 (3)	0	1 (2)
Haematology test abnormal	血液学的検査異常	1 (3)	0	1 (2)
Spleen palpable	脾触知	1 (3)	0	1 (2)
Weight decreased	体重減少	1 (3)	0	1 (2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (17)	0	6 (9)
Arthralgia	関節痛	2 (6)	0	2 (3)
Bone pain	骨痛	1 (3)	0	1 (2)
Chondritis	軟骨炎	1 (3)	0	1 (2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (3)	0	1 (2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3)	0	1 (1)
Osteitis	骨炎	1 (3)	0	1 (2)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3)	0	1 (2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (17)	4 (13)	10 (15)
Alopecia	脱毛症	1 (3)	0	1 (2)
Dermatosis	皮膚症	1 (3)	0	1 (2)
Ecchymosis	斑状出血	1 (3)	0	1 (2)
Eczema	湿疹	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (3)	0	1 (2)

表 2.7.6.2-13 非盲検期の TEAE の発現例数及び発現率（LAL-CL02）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Pruritus	そう痒症	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Rash	発疹	1 (3)	0	1 (2)
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Spider naevus	くも状母斑	1 (3)	0	1 (2)
Skin disorder	皮膚障害	0	1 (3)	1 (2)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (3)	1 (2)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (11)	0	4 (6)
Anxiety	不安	2 (6)	0	2 (3)
Emotional distress	感情的苦悩	1 (3)	0	1 (2)
Insomnia	不眠症	1 (3)	0	1 (2)
Sleep terror	睡眠時驚愕	1 (3)	0	1 (2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Anaemia megaloblastic	巨赤芽球性貧血	1 (3)	0	1 (2)
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	0	1 (3)	1 (2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3)	0	1 (2)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (3)	0	1 (2)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (3)	0	1 (2)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (3)	0	1 (2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Micturition urgency	尿意切迫	1 (3)	0	1 (2)
Chromaturia	着色尿	0	1 (3)	1 (2)
Dysuria	排尿困難	0	1 (3)	1 (2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3)	0	1 (2)
Menorrhagia	月経過多	1 (3)	0	1 (2)
Vascular disorders	血管障害	1 (3)	0	1 (2)
Hypertension	高血圧	1 (3)	0	1 (2)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3)	1 (2)
Bradycardia	徐脈	0	1 (3)	1 (2)

Source: LAL-CL02_Table 14.3.2.2OL

IAR の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.2-14 に示す。

二重盲検期又は非盲検期のいずれか又は両方で SBC-102 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 SBC-102 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。残りの被験者 1 例は、1 回目及び 2 回目投与の両方の投与後に IAR を発現し、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、被験者は非盲検期に投与再開予定である。

二重盲検期では、SBC-102 群 2 例に 10 件、プラセボ群 4 例に 5 件 IAR を発現した。SBC-102 群では、1 例に 1 回目及び 2 回目投与時に発疹及び注入に伴う反応の IAR が発現し、もう 1 例は 7 回目投与開始時に浮腫の IAR が発現した。プラセボ群では、同一の 1 例に関節痛及び疲労が、それぞれ 1 例に発熱、体温上昇、呼吸困難が発現した。

非盲検期では 2 例（二重盲検期での投与群はプラセボ群）で IAR を発現し、1 例では重症度が軽度の丘疹性皮疹及びそう痒症、もう 1 例では重症度が軽度の蕁麻疹を発現した。2 例とも IAR を再発せずに、治験薬投与を継続した。

表 2.7.6.2-14　IAR の被験者ごとの一覧（LAL-CL02）

被験者番号	有害事象名		期	発現時投与	重症度	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更／処置	転帰
[redacted]	Arthralgia	関節痛	二重盲検期	プラセボ	軽度	関連あり	投与変更せず/なし	回復／消失
	Fatigue	疲労	二重盲検期	プラセボ	軽度	関連あり	投与変更せず/なし	回復／消失
[redacted]	Pyrexia	発熱	二重盲検期	プラセボ	軽度	関連あり	投与変更せず/なし	回復／消失
[redacted]	Body temperature increased	体温上昇	二重盲検期	プラセボ	軽度	多分関連あり	該当せず/なし	回復／消失
[redacted]	Rash papular	丘疹性皮疹	非盲検期	SBC-102	軽度	関連あり	投与変更せず/治療	回復／消失
	Pruritus	そう痒症	非盲検期	SBC-102	軽度	関連あり	投与変更せず/治療	回復／消失
[redacted]	Dyspnoea	呼吸困難	二重盲検期	プラセボ	軽度	多分関連あり	投与変更せず/なし	回復／消失
[redacted]	Urticaria	蕁麻疹	非盲検期	SBC-102	軽度	多分関連あり	投与変更せず/その他	回復／消失
[redacted]	Rash	発疹	二重盲検期	SBC-102	軽度	多分関連あり	該当せず/治療	回復／消失
	Infusion related reaction	注入に伴う反応[a)]	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/なし	回復／消失
	Anxiety	不安	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/なし	回復／消失
	Chest discomfort	胸部不快感	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/なし	回復／消失
	Dyspnoea	呼吸困難	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/治療	回復／消失
	Laryngeal oedema	喉頭浮腫	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/治療	回復／消失
	Nausea	悪心	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/治療	回復／消失
	Rash	発疹	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/治療	回復／消失

表 2.7.6.2-14 IAR の被験者ごとの一覧（LAL-CL02）（続き）

被験者番号	有害事象名		期	発現時投与	重症度	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更／処置	転帰
	Body temperature increased	体温上昇	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/なし	回復／消失
[redacted]	Oedema	浮腫	二重盲検期	SBC-102	軽度	多分関連あり	投与中断（Drug interrupted）/なし	回復／消失

Source: LAL-CL02_Listing 16.2.7.3
a) 重篤な有害事象

(2) 副作用

二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2-15 に示す。

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。

表 2.7.6.2-15 二重盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（FAS、LAL-CL02）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Subjects with at least one drug-related TEAE		5 (14)	6 (20)	11 (17)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (6)	2 (7)	4 (6)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3)	0	1 (2)
Nausea	悪心	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3)	1 (2)
Diarrhoea	下痢	0	1 (3)	1 (2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6)	3 (10)	5 (8)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3)	0	1 (2)
Oedema	浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Fatigue	疲労	0	1 (3)	1 (2)
Pyrexia	発熱	0	2 (7)	2 (3)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (6)	0	2 (3)
Anxiety	不安	1 (3)	0	1 (2)
Insomnia	不眠症	1 (3)	0	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3)	0	1 (2)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (3)	0	1 (2)
Investigations	臨床検査	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Body temperature increased	体温上昇	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Weight increased	体重増加	0	1 (3)	1 (2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3)	0	1 (2)
Menorrhagia	月経過多	1 (3)	0	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	1 (3)	2 (3)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (3)	0	1 (2)
Rash	発疹	1 (3)	0	1 (2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3)	1 (2)
Arthralgia	関節痛	0	1 (3)	1 (2)

Source: LAL-CL02_Table 14.3.2.5

非盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6.2-16 に示す。

非盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現率は、全体で 14%（9/66 例）、二重盲検期の投与群別では SBC-102 群で 19%（7/36 例）、プラセボ群で 7%（2/30 例）であった。治験薬と関連のある TEAE では、全体で 2 例以上に発現した事象はなかった。

表 2.7.6.2-16　非盲検期の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現率（LAL-CL02）

SOC PT	器官別大分類 基本語	SBC-102 群 (N=36) n (%)	プラセボ群 (N=30) n (%)	全体 (N=66) n (%)
Subjects with at least one TEAE		7 (19)	2 (7)	9 (14)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (11)	0	4 (6)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3)	0	1 (2)
Fatigue	疲労	1 (3)	0	1 (2)
Infusion site induration	注入部位硬結	1 (3)	0	1 (2)
Oedema	浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (6)	0	2 (3)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3)	0	1 (2)
Nausea	悪心	1 (3)	0	1 (2)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (6)	0	2 (3)
Anxiety	不安	1 (3)	0	1 (2)
Insomnia	不眠症	1 (3)	0	1 (2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3)	0	1 (2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3)	0	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3)	0	1 (2)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (3)	0	1 (2)
Investigations	臨床検査	1 (3)	0	1 (2)
Body temperature increased	体温上昇	1 (3)	0	1 (2)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3)	0	1 (2)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3)	0	1 (2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (3)	0	1 (2)
Menorrhagia	月経過多	1 (3)	0	1 (2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3)	0	1 (2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3)	0	1 (2)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (3)	0	1 (2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (3)	2 (7)	3 (5)
Rash	発疹	1 (3)	0	1 (2)
Pruritus	そう痒症	0	1 (3)	1 (2)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (3)	1 (2)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (3)	1 (2)

Source: LAL-CL02_Table 14.3.2.5OL

(2) 死亡

死亡の報告はなかった。

(3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.2-17 に示す。

表 2.7.6.2-17 重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（LAL-CL02）

被験者番号	有害事象名		期	発現時投与	重症度	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更／処置	転帰
[redacted]	Road traffic accident	交通事故	二重盲検期	プラセボ	高度	関連なし	該当せず/入院	回復
[redacted]	Gastroenteritis	胃腸炎	非盲検期	SBC-102	軽度	多分関連なし	該当せず/入院、その他	回復
[redacted]	Gastritis	胃炎	二重盲検期	SBC-102	中等度	関連なし	投与変更せず/薬物治療、入院	回復
[redacted]	Infusion related reaction	注入に伴う反応	二重盲検期	SBC-102	高度	関連あり	休薬（Dose withheld）/なし	回復

Source: LAL-CL02_Listing 16.2.7.5
TEAE のみを含めた（スクリーニング期に発現した被験者番号[redacted] の出血性卵巣嚢胞を除く）

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が各 1 例、プラセボ群では交通事故が 1 例であった。SBC-102 群の注入に伴う反応のみが治験薬と関連ありと判断された。

二重盲検期に発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

被験者番号：[redacted]

有害事象名：交通事故

被験者は年齢 1[redacted] 歳の男性で、7 歳で LAL 欠損症と診断された。既往歴は腱索断裂（2006 年から継続）、近視（2006 年から継続）、上腹部痛（2006～2007 年）、高ビリルビン血症（2006 年 9 月 11 日から継続）、高トランスアミナーゼ血症（2006 年 9 月 11 日～2014 年 5 月 5 日）、肝生検を伴う脾嚢胞外科手術（2007 年 6 月 1 日）、高コレステロール血症（2007 年 9 月 17 日

から継続）、ハウスダストアレルギー（2009 年 1 月から継続）、Ⅱa 型高脂血症（2010 年 2 月 17 日から継続）、クモ状血管腫（2013 年 7 月 12 日から継続）、脾腫（2013 年 7 月 12 日～2013 年 12 月 2 日）、肝腫大（2013 年 7 月 12 日～2014 年 3 月 10 日）であった。被験者は 20[redacted] 年 8 月 23 日にプラセボの初回投与を受け、事象発現時（同年＊ 年 12 月 2 日）の直前にプラセボを投与された。

同年＊ 年 12 月 2 日、自動車事故で外傷を負った。被験者は両親とともに医療機関から自宅へ車で帰宅中に、別の車と接触した。病院に搬送され、X 線検査で圧迫骨折が疑われた。頚椎の CT 検査の結果、頚椎には後外傷性の所見はみられなかった。また、コレステロール増加（410 mg/dL）がみられたが、この値は治験の計画された来院の数週間前の値の範囲内であった。同年＊ 年 12 月 4 日に退院し、同日に本事象は消失したと判断された。治験薬投与の変更は行わなかった。治験責任医師は、交通事故の重症度を高度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した。

被験者番号：[redacted]

有害事象名：胃炎

被験者は年齢 2[redacted] 歳の女性で、19 歳で LAL 欠損症と診断された。既往歴はトランスアミナーゼ増加（1997 年から継続）、甲状腺機能低下症（2010 年から継続）、肝生検異常（2011 年 5 月 9 日）、季肋下肝触知（2013 年 11 月 12 日～2014 年 2 月 3 日）であった。被験者は事象発現前の 20[redacted] 年 12 月 19 日に SBC-102 1 mg/kg の初回投与を隔週 1 回の予定で受けた。

同年＊ 年 12 月 21 日（初回投与 2 日後）、中等度の腹部仙痛が発現し、同年＊ 年 12 月 22 日に胃炎により入院した。疼痛は上腹部及び生検部分に局在し、同年＊ 年 12 月 18 日に実施した肝生検により引き起こされたストレスによるものと考えられた。腹部 CT スキャンの結果、4cm の胆嚢横断直径、水腫様物質及び胆嚢壁の肥厚（8 mm）がみられ、胆嚢壁ルーメンでは石は検出されなかった。治験責任医師により胆管壁の肥厚は軽度、その他の結果は正常と判断された。超音波相関が推奨され、肝腫大、軽度の脂肪肝、胆管壁肥厚（9 mm）がみられたが、胆石症はみられなかった。以前の 2010 年 8 月 2 日の上腹部の超音波検査の結果、肝腫大がみられたが、その他のパラメータは正常であった。以前の 2012 年 12 月 4 日の CT スキャンの結果では肝腫大（15.5 cm）、脂肪肝、軽度脾腫（120 mm）がみられ、本事象により行われた CT スキャンで示された腹腔動脈開口部の狭窄及び狭窄後拡張は以前にみられなかったが、重篤な有害事象報告の基準に合致しなかった。また、ウイルス感染の徴候又は呼吸器関連の臨床所見がみられず、CT 検査の結果で示された両肺下葉の後基底部の亜区域性無気肺は軽度であり、被験者の臨床

状態と一致しなかった。同年* 年 12 月 22 日の血液検査の結果、ヘモグロビンが 11.8 g/dL（基準値 13～17 g/dL）、単球が 8.64%（基準値 3～8%）、クレアチニンが 0.5 mg/dL（基準値 0.51～0.95 mg/dL）、AST が 47 U/L（基準値 0～40 U/L）、ALT が 52 U/L（基準値 0～40 U/L）、アミラーゼが 171 U/L（基準値 28～100 U/L）であり、他の結果は基準値範囲内であった。被験者は同年* 年 12 月 22 日～同年* 年 12 月 28 日に胃炎に対しエソメプラゾール 40 mg 1 日 2 回静脈内投与 同年* 年 12 月 22 日～同年* 年 12 月 24 日に予防的措置としてスルタミシリントシル酸塩水和物 1.5 g 1 日 4 回静脈内投与 同年* 年 12 月 24 日～同年* 年 12 月 28 日に予防的措置としてセフォペラゾン 1.5 g 1 日 4 回静脈内投与を受けた。本事象は同年* 年 12 月 28 日に寛解した。翌年* 年 1 月 21 日に、フォローアップの上腹部超音波検査を行った結果、肝の形状及び大きさは正常で、実質エコー輝度は軽度の脂肪肝に伴い軽度増加した。

治験薬投与の変更は行わず、翌年* 年 1 月 7 日に SBC-102 を投与されたが、好ましくない反応又は症状はみられなかった。治験責任医師により、胃炎の重症度は中等度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、肝生検の併用によるものと考えられた。

被験者番号：[redacted]

有害事象名：注入に伴う反応

被験者は年齢 1[redacted] 歳の男性であり、11 歳で LAL 欠損症と診断された。既往歴は血中コレステロール増加（開始時期不明、継続）、腹痛（2002 年 4 月から継続）、食道炎（2002 年 4 月から継続）、肝腫大（2002 年 4 月から継続）、動悸（2007 年 1 月～2008 年 9 月 11 日）、包茎（2008 年 4 月から継続）、神経痛（2008 年 4 月から継続）、筋肉痛（2009 年 1 月から継続）、植物アレルギー（2010 年 1 月から継続）、線維筋痛（2011 年 9 月から継続）、脊髄空洞症（2011 年 12 月から継続）、副鼻腔炎（2013 年 9 月から継続）であった。2012 年に IgE 検査の結果、卵白に対して陰性であった。被験者は既知の食物アレルギーがなく、卵にも耐性があった。被験者は 20[redacted] 年 10 月 17 日に SBC-102（1 mg/kg 隔週 1 回）の初回投与を受けた。同年* 年 10 月 31 日の事象発現日に SBC-102（1 mg/kg 隔週 1 回）を投与された。

治験薬投与は 11 時 20 分に開始し、13 時 30 分に終了した。初回投与後に発現した非重篤な発疹の発現により、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）の前投薬を受けた。投与前のバイタルサインは、体温 36.5°C、血圧 126/71 mmHg、呼吸速度 18 回／分、脈拍数 87 拍／分であった。投与終了の 10 分前（13 時 20 分）のバイタルサインは、体温 36.9°C、血圧 118/56 mmHg、呼吸数 19

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

回／分、脈拍数 109 拍／分であった。投与終了の 2 時間後（15 時 30 分）のバイタルサインは体温 36.8°C、血圧 108/64 mmHg、呼吸速度 17 回／分、脈拍数 96 拍／分であった。

同年＊ 年 10 月 31 日の投与約 8.5 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、チアノーゼのない咽喉腫脹、不安、体温上昇、胸部、腹部及び脚の発疹が認められた。被験者はジフェンヒドラミンのティースプーン 2 杯、水酸化アルミニウム／水酸化マグネシウム（使用量不明）を母により投与された。被験者はジフェンヒドラミン投与後約 15～20 分間、話すことができず、酸が喉からこみあげるような「吹き出し続ける」状態を呈した。さらなる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。同年＊ 年 12 月 19 日、被験者の皮膚検査の結果は SBC-102 に対して陰性であった。被験者は局所アレルギー免疫委員会により評価され、その結果、使用した投与方法で SBC-102 に対する IgE 介在過敏症は発現しないが、IgG 介在アナフィラキシー反応は否定できないと判断された。被験者の症状発現の遅延が治験薬の代謝物に対する反応である可能性が考えられた。被験者の母の報告によると、同年＊ 年 12 月 19 日に SBC-102 陰性の皮膚検査の約 8 時間後に、被験者は非重篤で軽度の「全身発疹」を発現し、これに対しジフェンヒドラミンのティースプーン 2 杯を 1 回投与した。他の事象は本時点で報告されなかった。

2008 年 11 月及び 2011 年 12 月に実施した内視鏡検査では、好酸球性食道炎疑いが確認されていたため、翌年＊ 年 3 月 4 日に食道十二指腸鏡検査を実施した。今回の検査では好酸球性食道炎に加え、高度の逆流性食道炎又は薬物による反応であったことが確認された。胃腸病専門家は、前の検査結果と一致したことから、食道十二指腸鏡検査の結果と治験薬投与との関連を疑った。

治験責任医師は IAR（発疹、胸部不快感、悪心、呼吸困難、喉頭浮腫、不安、体温上昇）の重症度を高度、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した。治験責任医師は既存の好酸球性食道炎が被験者を重症反応へ至らせた可能性があるが、本事象が直接的な原因ではないと報告した。

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）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。

非盲検期に発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

被験者番号：[redacted]

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

有害事象名：胃腸炎

被験者は 2[redacted] 歳の男性で、16 歳で LAL 欠損症と診断された。被験者の既往歴は、トランスアミナーゼ増加（2007 年 6 月から継続）、B 型肝炎（2007 年 6 月～2007 年 7 月）、骨粗鬆症（2008 年 12 月 3 日から継続）、皮膚色素過剰（2012 年 5 月 22 日から継続）、骨折内固定（2013 年 2 月 20 日から継続）、徐脈（2013 年 8 月 27 日から継続）であった。

被験者は 20[redacted] 年 9 月 30 日にプラセボの初回投与を受けた。被験者は二重盲検期を完了し 翌年* 年 3 月 7 日に SBC-102（1.0 mg/kg 隔週 1 回）の初回投与を受けた。翌年* 年 4 月 4 日の事象発現前に SBC-102 の投与を受けた。

翌年* 年 4 月 13 日に下痢及び嘔吐を発現し、胃腸炎により入院した。翌年* 年 4 月 13 日～翌年* 年 4 月 14 日に被験者は塩化ナトリウム 0.9% 1500 mL を 8 時間静脈内投与された。本事象は翌年* 年 4 月 15 日に寛解した。

治験薬の非盲検投与の変更は行わなかった。翌年* 年 4 月 22 日に投与したが、これによる好ましくない反応又は症状はみられなかった。治験責任医師は胃腸炎の事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判断した。

(4) 投与中止に至った有害事象

二重盲検期に、SBC-102 群の 1 例が重篤な「注入に伴う反応」を発現し、投与中止に至った。非盲検期に、投与中止に至った TEAE の発現はなかった。

2.7.6.2.2.4.3　　臨床検査

二重盲検期の臨床検査値で、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。

血液学的検査項目の有害事象については、二重盲検期に SBC-102 群の 2 例で血液学的検査異常及び巨赤芽球性貧血を、プラセボ群 3 例で活性化部分トロンボプラスチン時間延長、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血及び血小板減少症を発現した。

非盲検期では 1 例（二重盲検期ではプラセボ群）で正色素性正球性貧血を発現した。

血液生化学検査項目の有害事象については、二重盲検期に SBC-102 群で発現はなかった。プラセボ群では 1 例に高ビリルビン血症が発現した。

非盲検期では 3 例に血液生化学検査項目の有害事象（血中鉄減少、鉄欠乏）が発現した。3 例の有害事象は、いずれも重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

SBC-102 を投与された 66 例中 5 例（8%）で、いずれかの評価時点で ADA 陽性が確認された。ADA 陽性 5 例の ADA 抗体価は低く、最終評価時までには定量限界以下の値まで低下し、どの時点でも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集団全体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 の発現はみられなかった。ADA 陽性被験者 5 例のうち 1 例で、IAR（重症度が軽度の浮腫）1 件のみが発現した。ADA 陽性被験者で SBC-102 の効果の減弱はみられなかった。

2.7.6.2.2.4.4 バイタルサイン、他の基準値

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）が認められた。体温以外のバイタルサインパラメータ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、SBC-102 投与の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。

二重盲検期の心電図パラメータで、SBC-102 群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.7.6.2.2.5 薬物動態の結果

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 2.7.6.2-18 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。

0 週目における成人被験者の 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 51.45%～281.65%であることから示されるとおり、成人被験者における点滴静脈内投与後の血清中 SBC-102 濃度のばらつきは非常に大きかった。0 週目でみられた濃度の非常に大きなばらつきは、一部の被験者で投与前に SBC-102 が検出されたことによると考えられる。被験者番号 被験者1＊ 及び被験者番号 [redacted] では、いずれも投与前に SBC-102 が検出され、それぞれ 24.678 及び 835.635 ng/mL であった。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。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6.2-18 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）

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 2.7.6.2-19 に示す。

表 2.7.6.2-19　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）

2.7.6.2.2.6　　結論

本試験において、LAL 欠損症の小児及び成人に SBC-102 を投与したところ、以下の結論が得られた。

- SBC-102 投与は肝細胞障害に臨床的に意味のある抑制効果を示した。主要評価項目とした ALT 正常化及び副次的評価項目とした AST 正常化で、プラセボ投与に比べ統計学的に有意な改善を示し、ALT 及び AST を著しく減少させた。
- SBC-102 投与により LAL 欠損関連脂質障害が改善した。LDL-c の統計学的に有意な低下、トリグリセリドの統計学的に有意な低下、HDL-c の上昇、アテローム性心血管疾患のリスクを増加させる他の異常値の改善がみられた。
- SBC-102 投与により MEGE MRI にて評価される肝脂質分画の統計学的に有意な減少、酵素疾患に直接関連したリソソーム脂質蓄積の減少を示す肝及び脾臓容量の減少がみられた。
- LAL 欠損の小児及び成人に SBC-102 1 mg/kg を約 1～2 時間隔週 1 回投与したとき、良好な安全性プロファイルが得られた。
- ADA 陽性の被験者数は少なかった。ADA 抗体価は低く、データカットオフ時点では ADA 陽性被験者はいなかった。IAR 又は臨床効果に対する ADA 陽性の影響はみられなかった。
- IAR の発現率は SBC-102 群で低く、1 例以外では重症度は軽度であった。二重盲検期に 1 例が重篤な有害事象（「注入に伴う反応」）の発現により投与を中止した。本事象は重症度

が高度の IAR と判断された。

- 二重盲検期中に SBC-102 群 2 例で重篤な有害事象が発現し、このうち 1 例の「注入に伴う反応」は治験薬と関連ありと判断された。
- 非盲検期のデータを検討した結果、SBC-102 の安全性プロファイルは二重盲検期のものと一致していた。
- SBC-102 投与により年齢、性別、肝硬変の有無、脂質低下薬使用にかかわらず一貫した有効性及び安全性が認められ、ADA の発現により有害な影響を受けなかった。
- 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。

2.7.6.3 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

試験番号：LAL-CL04（添付資料番号：5.3.5.2.1）

2.7.6.3.1 試験方法

目的	主要目的： ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症による肝不全患者を対象に SBC-102 の長期安全性及び忍容性を評価する。 副次的目的： ・ LAL 欠損症による肝不全患者を対象に SBC-102 の長期有効性を評価する。 ・ SBC-102 反復点滴静脈内投与時の SBC-102 の薬物動態（PK）を確認する。 ・ SBC-102 が薬力学的（PD）バイオマーカーに与える影響を検討する。 探索的目的： ・ SBC-102 投与が Health-Related Quality of Life （HRQOL）スコアに与える影響を検討する。 · SBC-102 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。
試験の種類･デザイン	非盲検試験 本試験は、LAL-CL01 試験の継続試験として実施され、スクリーニング期、投与期、追跡調査から構成された。 被験者は LAL-CL01 試験の最後の SBC-102 投与後 9～28 週間に、本治験での SBC-102 投与を開始した。被験者は LAL-CL01 試験で投与された SBC-102 と同じ用量（0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg 週 1 回）を、4 週間投与された。SBC-102 投与を 4 回行った後、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（コホート 1）に、3 mg/kg 週 1 回投与の被験者は 3 mg/kg の隔週 1 回投与（コホート 2）に投与を切替えた。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、忍容性及び臨床反応に基づき変更を可とした。
相	2
医療機関	11 施設（米国、英国、カナダ、フランス、チェコ）
対象	LAL 欠損症患者 LAL-CL01 試験で SBC-102 投与を受けた LAL 欠損症による肝疾患を有する年齢 18 歳以上の男女を対象とした。 ［選択基準］ 以下のすべての基準を満たした患者を、本治験の組み入れ適格とした。 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治験の本質及び目的を十分に理解し、本治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 SBC-102 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。 4. 妊娠の可能性がある女性被験者は、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。有効な避妊法は以下のうち 1 つ以上を満たす者と定義される。 a. 自制 b. 両側卵管結紮 c. スクリーニング時の 1 ヵ月以上前、一定用量の経口避妊薬（エストロゲン及びプロゲステロン）と皮下挿入、貼り付け、植え込み又は注入避妊薬の併用 d. スクリーニング時の 1 ヵ月以上前、ホルモン子宮内器具を挿入 e. スクリーニング時の 3 ヵ月以上前に精管切除したパートナーをもつ

	f.　殺精子剤付のコンドームの使用 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。 ［除外基準］ 以下のいずれかの基準に該当した患者を、本治験の組み入れ不適格とした。 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、本治験の遵守や SBC-102 の有効性の解釈の妨げとなり得ると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。
計画被験者数・ 評価対象被験者数	計画被験者数：9 例 評価対象被験者数：　安全性解析対象集団、FAS、PP 解析対象集団、PK 解析対象集団：8 例
試験薬	SBC-102
投与量・投与方法	LAL-CL01 試験で最後の治験薬投与から 4 週間以上経過した被験者に対して投与開始し、最長 3 年間まで投与を継続可とした。 LAL-CL01 試験で投与した SBC-102 と同じ用量（0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg 週 1 回）を、4 週間投与し、その後（6 週目に）、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。 本治験（LAL-CL04 試験）で 12 週間以上投与後（16 週目以降）、被験者が臨床反応を示した場合には 1 mg/kg 隔週 1 回投与から 3 mg/kg 隔週 1 回投与、3 mg/kg 隔週 1 回投与から 3 mg/kg 週 1 回投与への用量増量が考慮された。 被験者が投与されている用量に忍容性をもたなかった場合は、治験責任医師の判断のもと治験依頼者及び安全性委員会（適宜）と相談して用量減量（1 mg/kg 隔週 1 回投与又は 0.35 mg/kg 隔週 1 回投与）することが認められた。注入関連反応（IAR）の処置にかかわらず 0.35 mg/kg 隔週 1 回投与に忍容性をもたなかった場合は、被験者は治験を中止した。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2011 年 [redacted] 月 [redacted] 日 データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
評価項目	**有効性評価：** 有効性評価として、磁気共鳴映像法（MRI）で測定した肝臓及び脾臓の容量、肝臓及び脾臓の脂肪量、multi-echo gradient-echo（MEGE）MRIで測定した肝臓及び脾臓の脂肪量、並びに^{1}H-核磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）で測定した肝臓及び脾臓の脂肪量（可能な場合）の変化量及び／又は変化率を評価した。また、肝生検に同意した被験者では、肝臓の組織学的評価を行った。抗薬物抗体（ADA）の有無がSBC-102 の有効性に与える影響を検討した。 **安全性評価：** ·有害事象 ·バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温） ·身体所見 ·12 誘導心電図 ·臨床検査値（全血球算定、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査） ·薬／併用療法の使用 ·抗 SBC-102 抗体（ADA） **薬物動態（PK）評価：** 血清中 SBC-102 濃度 **薬力学的作用（PD）評価：** アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清脂質、急性相反応物質（血清フェリチンなど）、ADA **健康関連指標：** ・FS-36 健康調査（SF-36^{TM}） ・Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコア ・Chronic liver disease questionnaire（CLDQ）スコア
評価方法	**有効性評価：** 腹部MRI及び^{1}H-MRSを、スクリーニング期、並びに 10、24、52 及び 104 週目（又は試験終了

	時）に実施し、肝臓及び脾臓の容量、肝臓及び脾臓の脂肪量を測定した。 医師及び被験者による同意が得られた被験者では、52～104 週目のいずれかの時点で肝生検を実施した。 **安全性評価：** 有害事象は、被験者による報告、問診及び検査により、同意取得日から最後の治験薬投与後約 30 日の最後の来院の終了時まで収集した。また、最後の来院後に発現した重篤な有害事象で、治験薬との因果関係を「関連あり」又は「多分関連あり」と判断された事象も収集した。 LAL-CL01 試験期間中に発現し、本治験開始時に継続であった有害事象は、本治験の有害事象に含めた。LAL-CL01 試験期間中に発現し、本治験開始前に消失した有害事象は既往歴とした。 有害事象の治験薬との因果関係を治験責任医師は「関連あり（related）」、「多分関連あり（possibly related）」、「多分関連なし（unlikely related）」、「関連なし（not related）」のいずれかに判断した。「関連あり」、「多分関連あり」と判断された有害事象を、治験薬と関連のある有害事象に含めた。 IAR の定義は、2 時間の治験薬投与中又は治験薬投与終了 4 時間後までの間に発現し、治験責任医師により因果関係を「関連あり」又は「多分関連あり」と判断された有害事象とした。有害事象が IAR であるかは、治験責任医師により判断された。 臨床検査は、スクリーニング期、並びに 4、12、24、38、52、66、78、90 及び 104 週目（又は試験終了時）に実施した。 身体所見は、スクリーニング期、並びに 4、12、38、52、66、78、90 及び 104 週目（又は試験終了時）に測定した。 バイタルサインは、すべての治験薬投与日に治験薬投与前、治験薬投与中 30 分ごと及び治験薬投与後 0～4 時間に測定した。 **薬物動態（PK）評価：** 血清中 SBC-102 濃度を 24、52 及び 104 週目（又は試験終了時）の治験薬投与開始前、治験薬投与開始 10、15、20、40、60 及び 90 分後、治験薬投与終了時（治験薬投与開始約 120 分後）、並びに治験薬投与終了後 5、10、20、30、40、60 及び 120 分に測定した。 **薬力学的作用（PD）評価：** AST、ALT、血清脂質、並びに急性相反応物質［血清フェリチン及び高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）］などのパラメータは、安全性及び有効性評価としても評価した。 **健康関連指標（健康関連 QOL）：** 健康関連 QOL（SF-36、FACIT-Fatigue 及び CLDQ）の質問票の記入を、スクリーニング期、並びに 12、24、38、52、78 及び 104 週（又は試験終了時）に実施した。 SF-36 は、Ver.2 を用いた。SF-36 の norm-based スコアは身体的コンポーネントとその 4 つのサブスケール［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全般健康状態］、精神的コンポーネントとその 4 つのサブスケール［活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康］で報告された。norm-based スコアを算出するには、線形化の手法を用いて、米国の一般的な集団の平均値 50.0、標準偏差（SD）10.0 へ raw スコアを標準化した。5 unit（0.5 SD）以上の norm-based スコアの差を意味のある差異とした。サブスケールをオリジナルの 0～100 の合計により示した。norm-based スコア及びオリジナルスコアのいずれも低値が健康の悪化を示した。 FACIT-Fatigue は、Ver.4 を用いた。13 項目から構成され、総スコアを示した。スコアは 0～52 で、低値は疲労が大きいことを示した。 CLDQ は、1998 年 12 月 28 日版を使用した。29 項目から構成され、総スコアを示した。スコアの低値は QOL の悪化を示した。
解析方法	安全性解析対象集団は、SBC-102 を 1 回以上投与された全被験者を含めた。 FAS は、安全性解析対象集団のうち、治験薬投与後の測定値が 1 時点以上得られた被験者とした。 PP 解析対象集団は、FAS のうち、AST、ALT 及び脂質の解釈に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。 PK 解析対象集団は、治験薬投与を 1 回以上終了し、血清中 SBC-102 濃度の測定値を 1 時点以上得られた被験者を含めた。 ベースライン値は、本治験（LAL-CL04 試験）の最初の SBC-102 投与の直前の測定値と定義した。適宜、選択された評価項目については、LAL-CL01 試験の初回投与の直前の測定値で定義

	される LAL-CL01 試験のベースライン値を用いた。 **有効性評価：** 肝臓容量、肝臓及び脾臓の脂肪量、AST 及び ALT、血清脂質、急性相反応物質（血清フェリチンなど）の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率を一覧に示し、全体及びコホートごとに要約した。また、各評価時点で AST 及び ALT の異常値を示した被験者の割合を全体及びコホートごとに示した。 **安全性評価：** 有害事象は MedDRA ver.13.1 に基づきコード化し、コード化された有害事象名は MedDRA/J ver 13.1 に従い和訳した。有害事象の発現頻度を器官別大分類及び基本語別に集計した。 **PK 評価：** SBC-102 濃度及び PK パラメータを一覧に示し、コホートごとに要約した。 **PD 評価：** 有効性評価に同じ **健康関連指標（HRQOL）：** SF-36、FACIT-Fatigue 及び CLDQ の各評価時点のスコア及びベースラインからの変化量を示した。

2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

LAL-CL01 試験を終了した 9 例のうち、8 例が本治験に組入れられ、治験薬を 1 回以上投与された。

全 8 例が、安全性解析対象集団、FAS、PP 解析対象集団及び PK 解析対象集団に含められた。すべての解析対象集団は同一であるため、本治験の報告では主に FAS を示した。

コホート 1（0.35 mg/kg 又は 1 mg/kg の週 1 回投与の後、1 mg/kg 隔週 1 回投与）は 5 例、コホート 2（3 mg/kg 週 1 回投与の後、3 mg/kg 隔週 1 回投与）は 3 例であった。

2.7.6.3.2.2 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

人口統計学的特性はLAL-CL01 試験で収集し、本治験では新たに収集しなかった。性別は男性 6 例（75%）、女性 2 例（25%）であった。人種はすべての被験者で白人であった。本治験に組入れられた 8 例のLAL-CL01 試験ベースライン時の年齢の平均値は、30.3 歳であった。1 例が肥満（BMI 30 kg/m^2以上）であった。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（FAS、LAL-CL04）

	FAS (N=8)	Cohort 1 (N=5)	Cohort 2 (N=3)
Age at Enrolment (years)[a)]			
Mean (SD)	30.3 (10.69)	32.2 (10.64)	27.0 (12.17)
Range	19 – 45	19 – 45	19 – 41
Gender[a)] [n (%)]			
Male	6 (75%)	4 (80%)	2 (67%)
Female	2 (25%)	1 (20%)	1 (33%)
Race[a)] [n (%)]			
White	8 (100%)	5 (100%)	3 (100%)
BMI (kg/m^2)[a), b)]			
Mean (SD)	25.68 (3.42)	25.07 (4.30)	26.68 (1.18)
Range	19.89 – 31.30	19.89 – 31.30	25.59 – 27.94
BMI Category (kg/m^2)[a), b)]			
Underweight (< 18.5)	0	0	0
Normal (18.5-24.9)	3 (38%)	3 (60%)	0
Overweight (25.0-29.9)	4 (50%)	1 (20%)	3 (100%)
Obese (≥ 30)	1 (13%)	1 (20%)	0

Source: LAL-CL04_Table 14.1.3.1
a) As reported in Study LAL-CL01.
b) BMI=(weight (kg))/(height (m))^2

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.3-2 に示す。

LAL 欠損症と初めて診断された年齢は広範囲で（4～42 歳）、診断から本治験の組入れまでの期間は 2～36 年であった。本治験のベースライン時、1 例（13%）は AST 及び ALT が正常範囲上限（ULN）（ALT の ULN：67 U/L、AST の ULN：50 U/L）の 1.5 倍以上、3 例（38%）は総コレステロールが ULN 超、3 例（38%）は LDL が ULN 超、3 例（38%）は HDL が正常範囲下限（LLN）未満、1 例（13%）はトリグリセリドが ULN 超であった。

表 2.7.6.3-2 ベースライン疾患特性（FAS、LAL-CL04）

Parameter	FAS (N=8)	Cohort 1 (N=5)	Cohort 2 (N=3)
Age at Diagnosis (years)[a)]			
Mean (SD)	15.6 (15.74)	20.7 (18.40)	7.2 (4.51)
Range	4 – 42	4 – 42	5 – 12
Years Since Diagnosis (years)[b)]			
Mean (SD)	14.6 (11.94)	11.5 (10.53)	19.8 (14.61)
Range	2 – 36	2 – 23	9 – 36
Subjects with Abnormal Transaminases (at Baseline)[c)]			
ALT > 1.5 x ULN	2 (25%)	1 (20%)	1 (33%)
AST > 1.5 x ULN	0	0	0
ALT or AST > 1.5 x ULN	2 (25%)	1 (20%)	1 (33%)
Subjects with Abnormal Lipids (at Baseline)[c)]			
Total Cholesterol > ULN	2 (25%)	2 (40%)	0
LDL > ULN	2 (25%)	2 (40%)	0
Triglycerides > ULN	3 (38%)	1 (20%)	2 (67%)
HDL < LLN	3 (38%)	2 (40%)	1 (33%)

Source: LAL-CL04_Table 14.1.3.1, Table 14.4.1, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.4 and Listing 16.2.6.5.1

a) As reported in Study LAL-CL01, age at informed consent – years since diagnosis.

b) Time between date of informed consent in LAL-CL04 and date of LAL deficiency confirmed under gastrointestinal system on the Medical History form as reported in Study LAL-CL01.

c) As reported in Study LAL-CL04

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; HDL=high density lipoprotein; LLN=lower limit of normal; LDL=low density lipoprotein; SD=standard deviation; ULN=upper limit of normal;

8 例のうち 4 例が、肝生検により肝疾患の組織学的評価を受けた。生検による組織学的評価は、いずれも試験開始 3 年前までに行われた。肝臓の組織学的データが得られた 4 例全例に微小空胞変性症が、2 例に線維症がみられた。被験者番号 [redacted] では、2009 年に大滴性変性症、微小空胞変性症、線維症及び bridging fibrosis がみられた。被験者番号 [redacted] では、2007 年に微小空胞変性症、実質炎症及び線維症がみられた。被験者番号 [redacted] では、2009 年に微小空胞変性症及び脂肪性肝炎がみられた。被験者番号 [redacted] では、2002 年に微小空胞変性症がみられた。

8 例のうち 6 例（75%）が脂質改善療法を受けており、スタチンが 5 例（63%）、エゼチミブが 1 例（13%）、その他薬剤が 2 例（25%）に投与された。

2.7.6.3.2.3 有効性の結果

2.7.6.3.2.3.1 肝臓容量、肝臓及び脾臓の脂肪量

(1) 肝臓

各評価時期の MRI により評価された肝臓容量を表 2.7.6.3-3 に示す。

本治験（LAL-CL04 試験）のベースラインの肝臓容量の平均値±SD は、1.045 ± 0.13 multiples of normal（MN）であり、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、24 週目（n=7）に-0.092 MN、52 週目（n=7）に-0.096 MN、104 週目（n=5）に-0.177 MN であった。

表 2.7.6.3-3 各評価時期のMRIにより評価された肝臓容量（MN）[a]及びベースラインからの変化量（FAS、LAL-CL04）

Study Visit	Statistic	FAS (N=8)		Cohort 1 (N=5)		Cohort 2 (N=3)	
		Actual	Absolute Change from LAL-CL04 Baseline	Actual	Absolute Change from LAL-CL04 Baseline	Actual	Absolute Change from LAL-CL04 Baseline
LAL-CL04 Baseline[b]	n	8	--	5	--	3	--
	Mean (SD)	1.045 (0.13)		1.090 (0.15)		0.970 (0.02)	
Week 10/12	n	8	8	5	5	3	3
	Mean (SD)	0.948 (0.16)	-0.096 (0.09)	1.026 (0.14)	-0.063 (0.08)	0.819 (0.10)	-0.151 (0.08)
	P-value[c]		0.0234				
Week 24	n	7	7	4	4	3	3
	Mean (SD)	0.956 (0.19)	-0.092 (0.16)	1.050 (0.21)	-0.058 (0.22)	0.832 (0.05)	-0.138 (0.04)
	P-value[c]		0.1563				
Week 52	n	7	7	4	4	3	3
	Mean (SD)	0.938 (0.12)	-0.096 (0.06)	1.011 (0.11)	-0.072 (0.08)	0.842 (0.04)	-0.128 (0.02)
	P-value[c]		0.0313				
Week 104	n	5	5	3	3	2	2
	Mean (SD)	0.873 (0.16)	-0.177 (0.09)	0.924 (0.19)	-0.181 (0.11)	0.797 (0.10)	-0.172 (0.07)

Source: LAL-CL04_Table 14.2.1

a) MN: multiples of normal, where normal is defined as 2.5% of body weight for liver and 0.2% of body weight for spleen.

b) Baseline is defined as the most recent value prior to the first administration of study drug on study indicated.

c) P-value based on Wilcoxon signed-rank test.

Note: p-value is only present for the FAS column, and only if n ≥ 6 at that time point.

各評価時期の MEGE MRI により評価された肝脂肪量を表 2.7.6.3-4 に示す。

8 例のうち 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）では、MEGE によるベースライン、10 週目及び 12 週目の肝脂肪量のデータが得られなかった。本治験のベースラインに MEGE による肝脂肪量のデータが得られた 5 例において、ベースラインの脂肪量の平均値（中央値）は、9.16%（10.41%）であり、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）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。

表 2.7.6.3-4 各評価時期の MEGE MRI により評価された肝脂肪量及びベースラインからの変化率（FAS、LAL-CL04）

Study Visit	Statistic	FAS (N=8)		Cohort 1 (N=5)		Cohort 2 (N=3)	
		Actual	Percent Change from LAL-CL04 Baseline	Actual	Percent Change from LAL-CL04 Baseline	Actual	Percent Change from LAL-CL04 Baseline
LAL-CL04 Baseline[a)]	n	5	--	3	--	2	--
	Mean (SD)	9.16 (3.272)		10.24 (2.135)		7.53 (4.985)	
Week 10/12	n	5	5	3	3	2	2
	Mean (SD)	6.34 (2.706)	-29.94 (15.936)	6.13 (1.805)	-40.91 (6.428)	6.65 (4.738)	-13.50 (5.655)
Week 24	n	7	4	4	2	3	2
	Mean (SD)	6.41 (2.060)	-15.06 (47.667)	7.27 (1.939)	-37.50 (11.058)	5.27 (1.919)	7.38 (68.409)
Week 52	n	7	4	4	2	3	2
	Mean (SD)	3.88 (1.323)	-36.65 (26.432)	3.86 (1.373)	-48.84 (4.544)	3.90 (1.556)	-24.46 (38.484)
Week 104	n	5	2	3	1	2	1
	Mean (SD)	4.12 (1.243)	-38.60 (14.286)	4.98 (0.570)	-48.70 (NA)	2.83 (0.042)	-28.50 (NA)

Source: LAL-CL04_Table 14.2.2
a) Baseline is defined as the most recent value prior to the first administration of study drug on study indicated.
Note: Liver fat content is summarized for the right lobe only.
Note that the MEGE method estimates the percentage fat fraction. In some cases, this validated method will estimate a value that is slightly below zero. These values are not adjusted to zero, because the method is validated for assessing longitudinal changes, even for estimates at individual time points that are less than zero.
NA: Not applicable

ベースラインに^{1}H-MRSによる肝脂肪量のデータが得られた被験者は 2 例のみであり、ベースラインの肝脂肪量は被験者番号[redacted] で 6%、被験者番号[redacted] で 9%であった。

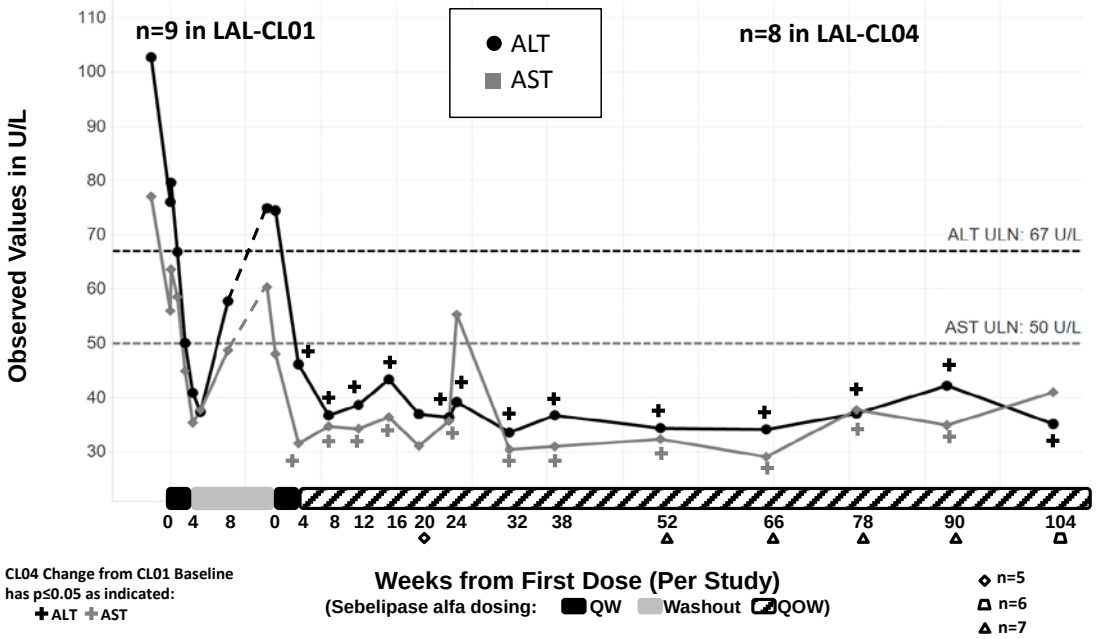
(2) 脾臓

脾臓脂肪量の測定値が低く解釈が困難であったため、脾臓脂肪量の要約は行わなかった。ベースラインのデータが得られた 5 例では、脾臓脂肪量の経時的な減少が認められた。

2.7.6.3.2.3.2 肝機能検査値

ALT 及び AST の平均値の推移を図 2.7.6.3-1 に示す。

LAL-CL01 試験のベースラインでは、ALT 及び AST の平均値は正常範囲を超えたが、LAL-CL01 試験の SBC-102 投与により、ALT 及び AST は速やかに減少した。LAL-CL01 試験の最後の治験薬投与から本治験の治験薬投与開始までの期間は 9～28 週間であり、本治験のベースラインの ALT 及び AST の平均値は LAL-CL01 試験の投与終了時と比較して増加した。本治験での SBC-102 投与により、ALT 及び AST は速やかに減少し、週 1 回投与から隔週 1 回投与への変更後も改善は維持された。25 週目に AST の平均値の一過性の増加がみられた。これは 1 例（被験者番号 [redacted]）での AST 増加（42 U/L から 277 U/L）によるものであった。ALT 及び AST の平均値は、いずれも 32 週目から 104 週目をとおして正常範囲内であった。



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.
Source: LAL-CL04_Table 14.4.2.1.1

図 2.7.6.3-1 ALT 及び AST の平均値の推移（FAS、LAL-CL04）

各評価時期の ALT 及び AST を表 2.7.6.3-5 に示す。

LAL-CL01 試験のベースラインでは、ALT の平均値は 83 U/L、AST の平均値は 55 U/L であり、いずれも正常範囲を超えた。ALT の平均値は、52 週目に 36 U/L、104 週目に 35 U/L であり、LAL-CL01 試験のベースラインと比較して、それぞれ 48 U/L（57%、p=0.016）及び 53 U/L（58%、p=0.031）減少した。AST の平均値は、52 週目に 31 U/L、104 週目に 41 U/L であり、LAL-CL01 試験のベースラインと比較して、それぞれ 25 U/L（43%、p=0.016）及び 18 U/L（28%、p=0.219）減少した。104 週目の ALT は、35 U/L、AST は 41 U/L で、いずれも正常範囲内であり、両コホートで同様に ALT 及び AST の減少がみられた。

表 2.7.6.3-5 各評価時期の ALT 及び AST、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率（FAS、LAL-CL04）

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
Lab: ALT(U/L)										
LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
	Mean (SD)	82.9 (22.2)			82.0 (22.6)			84.3 (26.5)		
Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	38.6 (15.0)	-44.3 (20.2)	-52.4 (15.6)	39.0 (15.0)	-43.0 (16.8)	-51.8 (14.5)	38.0 (18.4)	-46.3 (29.3)	-53.4 (20.8)
	p-value[a)]		0.0078							
Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	36.4 (7.7)	-46.5 (20.4)	-54.4 (11.2)	40.2 (5.8)	-41.8 (18.9)	-49.3 (9.5)	30.0 (6.6)	-54.3 (24.4)	-62.8 (9.4)
	p-value[a)]		0.0078							
Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
	Mean (SD)	36.0 (11.9)	-47.9 (17.8)	-56.7 (11.1)	36.3 (9.4)	-47.3 (18.2)	-55.6 (8.4)	35.7 (17.0)	-48.7 (21.2)	-58.1 (16.1)
	p-value[a)]		0.0156							
Week 104	n	6	6	6	4	4	4	2	2	2
	Mean (SD)	35.2 (11.3)	-53.2 (24.1)	-57.7 (18.9)	38.8 (12.6)	-44.8 (24.3)	-51.1 (20.2)	28.0 (0.0)	-70.0 (17.0)	-71.0 (5.0)
	p-value[a)]		0.0313							
Lab: 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							

表 2.7.6.3-5 各評価時期の ALT 及び AST、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率（FAS、LAL-CL04）（続き）

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)	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_Table 14.4.2.1.1
a) P-value based on Wilcoxon signed-rank test.
SD=standard deviation
Note: p-value is only present for the FAS column, and only if n ≥ 6 at that time point.
Note: Subject 03-001 had a pause of approximately one year. Data after this pause is provided in listings and not included in tables.

ALT 又は AST が基準値上限を超えた被験者数（%）を表 2.7.6.3-6 に示す。

ALT は、LAL-CL01 試験のベースラインに 8 例中 6 例（75%）で、本治験（LAL-CL04 試験）のベースラインに 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。25 週目に ALT が ULN を超えた被験者はいなかった。

AST は、LAL-CL01 試験のベースラインに 8 例中 5 例（63%）で、本治験（LAL-CL04 試験）のベースラインに 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。

表 2.7.6.3-6 ALT 及び AST が基準値上限を超えた被験者数（%）（FAS、LAL-CL04）

Analyte	Visit	FAS (N=8)	Cohort 1 (N=5)	Cohort 2 (N=3)
ALT (U/L)	LAL-CL01 Baseline	6/8 (75%)	4/5 (80%)	2/3 (67%)
	LAL-CL04 Baseline	5/8 (63%)	3/5 (60%)	2/3 (67%)
	Week 4	1/8 (13%)	0/5	1/3 (33%)
	Week 16	1/8 (13%)	0/5	1/3 (33%)
	Week 25[a)]	1/8 (13%)	1/5 (20%)	0/3
AST (U/L)	LAL-CL01 Baseline	5/8 (63%)	4/5 (80%)	1/3 (33%)
	LAL-CL04 Baseline	4/8 (50%)	3/5 (60%)	1/3 (33%)
	Week 8	1/8 (13%)	1/5 (20%)	0/3
	Week 12	1/8 (13%)	1/5 (20%)	0/3
	Week 16	1/8 (13%)	1/5 (20%)	0/3
	Week 25*	1/8 (13%)	1/5 (20%)	0/3
	Week 78	2/7 (29%)	2/4 (50%)	0/3
	Week 90	2/7 (29%)	2/4 (50%)	0/3
	Week 104	1/6 (17%)	1/4 (25%)	0/2

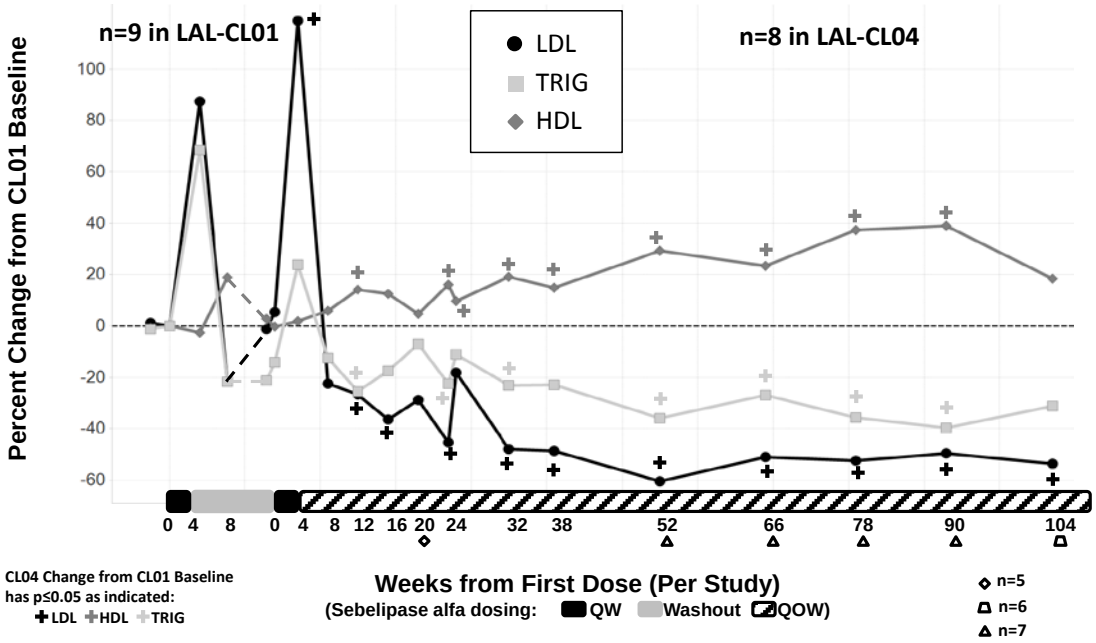
Source: LAL-CL04_Table 14.4.1
a) Subjects were allowed to schedule this additional visit at Week 25, Week 27, or Week 29.
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase
Note: Subject 03-001 had a pause of approximately 1 year. Data after this pause is provided in listings and not included in tables.
Note: Parameters not included in the table have no abnormal results.

ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びアルカリホスファターゼは、ベースラインにそれぞれ 54 U/L 及び 91 U/L であったが、104 週目にはそれぞれ 23 U/L 及び 66 U/L に減少した。

2.7.6.3.2.3.3 脂質パラメータ

血清脂質（LDL、トリグリセリド及び HDL）の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化率の平均値の推移を図 2.7.6.3-2 に示す。

LAL-CL01 試験で SBC-102 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。これは病理上蓄積した脂質が放出するためであり、本治験でも 4 週目に総コレステロール及び LDL の上昇が認められた。一過性の脂質増加に関連する有害事象の報告はなかった。SBC-102 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。また、LAL-CL04 試験の SBC-102 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増加は認められなかった。



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.
Source: LAL-CL04_Table 14.4.3.3.1

図 2.7.6.3-2 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推移（FAS、LAL-CL04）

各評価時期の血清脂質（総コレステロール、HDL、LDL 及びトリグリセリド）、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.3-7 に示す。

LDL、総コレステロール及びトリグリセリドは経時的な低下がみられた。LDL の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量の平均値は、52 週目に-73 mg/dL（-61%、p=0.0156）、104 週目に-65 mg/dL（-54%、p=0.0313）であった。総コレステロールの LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量の平均値は、52 週目に-71 mg/dL（-39%、p=0.0156）、104 週目に-66 mg/dL（-34%、p=0.0313）であった。トリグリセリドの LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量の平均値は、52 週目に-72 mg/dL（-36%、p=0.0469）、104 週目に-68 mg/dL（-31%、p=0.0625）であった。

一方、HDL は上昇した。HDL の LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量の平均値は、52 週目に 9 mg/dL（29%、p=0.0156）、104 週目に 5 mg/dL（18%、p=0.1250）であった。

表 2.7.6.3-7 各評価時期の血清脂質、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率（FAS、LAL-CL04）

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
Lab: Total-C (mg/dL)										
LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
	Mean (SD)	207.6 (86.6)			214.2 (113.0)			196.7 (20.4)		
Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	165.4 (78.8)	-42.3 (38.1)	-20.8 (15.1)	178.4 (101.3)	-35.8 (44.5)	-17.5 (17.2)	143.7 (9.6)	-53.0 (29.1)	-26.2 (11.7)
	p-value[a)]		0.0234							
Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	140.8 (48.1)	-66.9 (48.4)	-30.3 (9.2)	147.2 (62.5)	-67.0 (62.2)	-28.5 (10.6)	130.0 (1.7)	-66.7 (21.1)	-33.4 (6.9)
	p-value[a)]		0.0078							
Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
	Mean (SD)	110.3 (31.5)	-71.1 (31.3)	-39.0 (10.9)	98.0 (36.4)	-72.0 (32.2)	-42.3 (7.9)	126.7 (16.9)	-70.0 (37.2)	-34.6 (14.7)
	p-value[a)]		0.0156							
Week 104	n	6	6	6	4	4	4	2	2	2
	Mean (SD)	115.2 (26.1)	-66.2 (37.9)	-34.2 (12.9)	120.3 (31.9)	-49.8 (32.4)	-27.3 (8.0)	105.0 (5.7)	-99.0 (28.3)	-48.1 (8.5)
	p-value[a)]		0.0313							
Lab: HDL-C (mg/dL)										
LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
	Mean (SD)	36.6 (9.9)			35.0 (9.6)			39.3 (11.9)		
Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	41.3 (9.4)	4.6 (2.1)	14.1 (8.2)	40.2 (10.3)	5.2 (1.3)	15.5 (4.7)	43.0 (9.5)	3.7 (3.1)	11.8 (13.2)
	p-value[a)]		0.0078							
Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	42.0 (11.5)	5.4 (5.9)	16.0 (15.2)	38.6 (9.6)	3.6 (5.6)	12.0 (15.0)	47.7 (14.2)	8.3 (6.0)	22.6 (15.8)
	p-value[a)]		0.0469							
Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
	Mean (SD)	45.1 (10.5)	9.1 (6.0)	29.2 (23.5)	39.8 (8.4)	6.3 (4.1)	22.2 (17.9)	52.3 (9.5)	13.0 (6.6)	38.5 (30.8)
	p-value[a)]		0.0156							

表 2.7.6.3-7 各評価時期の血清脂質、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率（FAS、LAL-CL04）（続き）

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)	38.7 (7.0)	4.8 (5.7)	18.4 (21.6)	37.8 (8.8)	4.3 (3.1)	15.3 (13.1)	40.5 (0.7)	6.0 (11.3)	24.6 (41.4)
	p-value[a)]		0.1250							
Lab: LDL-C (mg/dL)										
LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
	Mean (SD)	145.0 (76.1)			154.0 (98.7)			130.0 (16.1)		
Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	115.3 (90.9)	-29.8 (29.0)	-26.8 (21.5)	136.6 (113.1)	-17.4 (28.3)	-19.7 (24.1)	79.7 (17.0)	-50.3 (17.6)	-38.6 (11.2)
	p-value[a)]		0.0391							
Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	80.8 (52.1)	-64.3 (34.2)	-45.4 (12.4)	95.2 (63.4)	-58.8 (40.7)	-39.4 (8.4)	56.7 (8.1)	-73.3 (24.0)	-55.4 (12.5)
	p-value[a)]		0.0078							
Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
	Mean (SD)	49.7 (23.9)	-73.1 (30.8)	-60.5 (12.7)	44.0 (29.6)	-73.5 (37.4)	-64.6 (11.0)	57.3 (15.5)	-72.7 (27.3)	-54.9 (14.9)
	p-value[a)]		0.0156							
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							
Lab: 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							

表 2.7.6.3-7 各評価時期の血清脂質、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率（FAS、LAL-CL04）（続き）

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 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)	-21.1 (16.7)	132.0 (32.5)	-139.5 (40.3)	-51.2 (13.4)
	p-value[a)]		0.0625							

Source: LAL-CL04_Table 14.4.3.3.1
a) P-value based on Wilcoxon signed-rank test.
HDL=high density lipoprotein; LDL=low density lipoprotein; TG=triglycerides; SD=standard deviation
Note: p-value is only present for the FAS column, and only if n ≥ 6 at that time point.
Note: Subject 03-001 had a pause of approximately one year. Data after this pause is provided in listings and not included in tables.

2.7.6.3.2.3.4 血清フェリチン及び高感度C反応性蛋白

各評価時期の血清フェリチン及び hsCRP を表 2.7.6.3-8 に示す。

血清フェリチンの平均値は、LAL-CL01 試験のベースラインに 227 µg/L であったが、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に 0.23 mg/dL（2.3 mg/L）であったが、104 週目には 0.11 mg/dL（1.1 mg/L）に減少した（p=0.1563）。

表 2.7.6.3-8 各評価時期の血清フェリチン及び hsCRP、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率（FAS、LAL-CL04）

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
Lab: Ferritin (µg/L)										
LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
	Mean (SD)	227.3 (90.9)			220.8 (74.5)			238.0 (132.4)		
Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	123.1 (54.1)	-104.1 (62.1)	-44.8 (13.3)	135.0 (59.2)	-85.8 (45.0)	-39.4 (13.5)	103.3 (47.7)	-134.7 (84.9)	-53.7 (7.8)
	p-value[a)]		0.0078							
Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	120.0 (51.5)	-107.3 (57.8)	-45.7 (14.0)	119.8 (47.3)	-101.0 (54.4)	-44.8 (16.3)	120.3 (69.5)	-117.7 (74.3)	-47.0 (12.3)
	p-value[a)]		0.0078							
Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
	Mean (SD)	121.1 (38.6)	-95.7 (69.9)	-39.2 (18.1)	122.8 (42.1)	-78.3 (56.7)	-36.5 (19.7)	119.0 (42.4)	-119.0 (91.7)	-42.9 (19.2)
	p-value[a)]		0.0156							
Week 104	n	6	6	6	4	4	4	2	2	2
	Mean (SD)	138.7 (38.5)	-99.5 (87.7)	-36.2 (23.6)	149.3 (41.1)	-51.8 (43.5)	-23.6 (14.8)	117.5 (31.8)	-195.0 (73.5)	-61.4 (15.3)
	p-value[a)]		0.0313							
Lab: hsCRP (mg/dL)										
LAL-CL01 Baseline	n	8	-	-	5	-	-	3	-	-
	Mean (SD)	0.23 (0.20)			0.28 (0.25)			0.15 (0.07)		
Week 12	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	0.18 (0.20)	-0.05 (0.11)	-30.2 (43.1)	0.24 (0.25)	-0.04 (0.14)	-22.2 (53.1)	0.08 (0.03)	-0.07 (0.06)	-43.6 (20.7)
	p-value[a)]		0.1172							
Week 24	n	8	8	8	5	5	5	3	3	3
	Mean (SD)	0.22 (0.23)	-0.01 (0.25)	59.9 (267.8)	0.20 (0.17)	-0.08 (0.12)	-15.1 (48.5)	0.24 (0.35)	0.10 (0.41)	184.8 (457.1)
	p-value[a)]		0.3672							
Week 52	n	7	7	7	4	4	4	3	3	3
	Mean (SD)	0.20 (0.35)	-0.03 (0.23)	-24.8 (57.0)	0.27 (0.48)	-0.02 (0.31)	-30.8 (63.2)	0.10 (0.05)	-0.05 (0.11)	-16.7 (59.9)
	p-value[a)]		0.5000							

表 2.7.6.3-8 各評価時期の血清フェリチン及び hsCRP、並びに LAL-CL01 試験のベースラインからの変化量及び変化率（FAS、LAL-CL04）（続き）

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)	0.11 (0.12)	-0.13 (0.16)	-35.6 (59.0)	0.13 (0.15)	-0.17 (0.17)	-50.7 (24.3)	0.09 (0.08)	-0.06 (0.17)	-5.4 (113.6)
	p-value[a)]		0.1563							

Source: LAL-CL04_Table 14.4.5.1
a) P-value based on Wilcoxon signed-rank test.
hsCRP: high sensitivity C-reactive protein; SD: standard deviation
Note: p-value is only present for the FAS column, and only if n ≥ 6 at that time point.
Note: Subject 03-001 had a pause of approximately one year. Data after this pause is provided in listings and not included in tables.

2.7.6.3.2.3.5 肝臓の組織学的評価

データカットオフ時点、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 SBC-102 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。

2.7.6.3.2.4 安全性の結果

2.7.6.3.2.4.1 投与状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3-9 に示す。

データカットオフ時点、8 例に SBC-102 が合計 395 回投与された。内訳は、SBC-102 1 mg/kg 隔週 1 回投与が 218 回、3 mg/kg 隔週 1 回投与が 143 回、0.35 mg/kg 週 1 回投与が 12 回、3 mg/kg 週 1 回投与が 12 回、1 mg/kg 週 1 回投与が 8 回、0.35 mg/kg 隔週 1 回投与が 2 回であった。

投与中断又は投与変更となった被験者は全体で 38%（3/8 例）であった。2 例の投与変更は、各 1 回のみであり、これらは看護師による誤投与（被験者番号[redacted]）及び意図しない投与速度の変更（被験者番号[redacted]）によるものであった。その他 1 例（被験者番号[redacted]）は、36 週目及び 38 週目の投与を IAR の発現によって中断した。

表 2.7.6.3-9 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団、LAL-CL04）

	FAS (N=8)	Cohort 1 (N=5)	Cohort 2 (N=3)
Number of Infusions			
Total	395	241	154
0.35 mg/kg qw	12	12	0
0.35 mg/kg qow	2	2	0
1.0 mg/kg qw	8	8	0
1.0 mg/kg qow	218	218	0
3.0 mg/kg qw	12	0	12
3.0 mg/kg qow	143	1*	142
Received All Infusions Without Interruption or Modifications			
Yes	5 (63%)	3 (60%)	2 (67%)
No	3 (38%)	2 (40%)	1 (33%)
Doses with Interruption / Total Infusions, per Subject [a)]			
01-001	1/54 (2%)	1/54 (2%)	NA
02-001	0/54	0/54	NA
03-001	4/29 (14%)	4/29 (14%)	NA
03-002	0/53	0/53	NA
07-001	0/51	0/51	NA
01-002	1/53 (2%)	NA	1/53 (2%)
02-002	0/47	NA	0/47
06-001	0/54	NA	0/54

Source: LAL-CL04_Table 14.3.5.5
a) Percentages presented are per subject
NA: not applicable; qow: every other week; qw: once weekly.
*This is a data entry error; subject actually received 1 mg/kg qow

2.7.6.3.2.4.2 有害事象

(1) 有害事象

TEAE の発現例数、発現率及び発現件数を表 2.7.6.3-10 に示す。

104 週目までに、TEAE は組み入れられた全 8 例（100%、8/8 例）に 149 件発現した。

全体で 3 例以上に発現した TEAE は、鼻咽頭炎（5 例）、腹痛（4 例）、上腹部痛（3 例）、下痢（3 例）、背部痛（3 例）、筋骨格痛（3 例）であった。

表 2.7.6.3-10 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）

SOC	器官別大分類	コホート 1[a)] (N=5)		コホート 2[b)] (N=3)		全体 (N=8)	
PT	基本語	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Total number of events / subjects		5 (100)	93	3 (100)	56	8 (100)	149
Cardiac disorders	心臓障害	1 (20)	1	1 (33)	1	2 (25)	2
Bradycardia	徐脈	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Palpitations	動悸	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (40)	2	0		2 (25)	2
Ear pain	耳痛	2 (40)	2	0		2 (25)	2
Eye disorders	眼障害	2 (40)	5	0		2 (25)	5
Conjunctivitis	結膜炎	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Dry eye	眼乾燥	1 (20)	2	0		1 (13)	2
Eye pain	眼痛	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (80)	26	2 (67)	10	6 (75)	36
Abdominal distension	腹部膨満	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Abdominal pain	腹痛	4 (80)	10	0		4 (50)	10
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (20)	2	2 (67)	4	3 (38)	6
Diarrhoea	下痢	2 (40)	8	1 (33)	2	3 (38)	10
Dyspepsia	消化不良	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Flatulence	鼓腸	1 (20)	2	0		1 (13)	2
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Nausea	悪心	1 (20)	1	1 (33)	1	2 (25)	2
Toothache	歯痛	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Vomiting	嘔吐	1 (20)	1	1 (33)	1	2 (25)	2
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (60)	8	1 (33)	2	4 (50)	10
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Chest discomfort	胸部不快感	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Chest pain	胸痛	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Chills	悪寒	1 (20)	2	0		1 (13)	2
Fatigue	疲労	1 (20)	1	1 (33)	1	2 (25)	2
Feeling hot	熱感	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Pain	疼痛	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Pyrexia	発熱	0		1 (33)	1	1 (13)	1

表 2.7.6.3-10 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）（続き）

SOC	器官別大分類	コホート 1[a)] (N=5)		コホート 2[b)] (N=3)		全体 (N=8)	
PT	基本語	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0		1 (33)	5	1 (13)	5
Cholecystitis	胆嚢炎	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Cholelithiasis	胆石症	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Hepatic pain	肝臓痛	0		1 (33)	3	1 (13)	3
Immune system disorders	免疫系障害	2 (40)	2	0		2 (25)	2
Hypersensitivity	過敏症	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (80)	16	2 (67)	8	6 (75)	24
Ear infection	耳感染	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Ear lobe infection	耳垂感染	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Folliculitis	毛包炎	1 (20)	2	1 (33)	1	2 (25)	3
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Infected sebaceous cyst	感染性皮脂嚢腫	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Influenza	インフルエンザ	0		1 (33)	2	1 (13)	2
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (80)	5	1 (33)	3	5 (63)	8
Pharyngitis	咽頭炎	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (20)	2	0		1 (13)	2
Rhinitis	鼻炎	0		1 (33)	2	1 (13)	2
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (20)	3	1 (33)	1	2 (25)	4
Laceration	裂傷	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Procedural dizziness	処置によるめまい	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Procedural pain	処置による疼痛	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Sunburn	サンバーン	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Investigations	臨床検査	2 (40)	7	1 (33)	1	3 (38)	8
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (20)	1	0		1 (13)	1

表 2.7.6.3-10 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）（続き）

SOC	器官別大分類	コホート 1[a)] (N=5)		コホート 2[b)] (N=3)		全体 (N=8)	
PT	基本語	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Prothrombin time abnormal	プロトロンビン時間異常	1 (20)	1	0		1 (13)	1
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (80)	7	1 (33)	5	5 (63)	12
Back pain	背部痛	2 (40)	2	1 (33)	2	3 (38)	4
Bone pain	骨痛	1 (20)	1	1 (33)	1	2 (25)	2
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (40)	2	1 (33)	1	3 (38)	3
Myalgia	筋肉痛	1 (20)	1	1 (33)	1	2 (25)	2
Pain in extremity	四肢痛	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Nervous system disorders	神経系障害	2 (40)	6	2 (67)	18	4 (50)	24
Dizziness	浮動性めまい	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Headache	頭痛	0		2 (67)	16	2 (25)	16
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (20)	2	0		1 (13)	2
Paraesthesia	錯感覚	1 (20)	3	1 (33)	1	2 (25)	4
Syncope	失神	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40)	3	3 (100)	4	5 (63)	7
Cough	咳嗽	0		1 (33)	1	1 (13)	1
Dyspnoea	呼吸困難	0		1 (33)	2	1 (13)	2
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (20)	1	1 (33)	1	2 (25)	2
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (40)	4	1 (33)	1	3 (38)	5
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Pruritus	そう痒症	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Rash macular	斑状皮疹	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Skin nodule	皮膚小結節	1 (20)	1	0		1 (13)	1
Subcutaneous nodule	皮下結節	0		1 (33)	1	1 (13)	1

表 2.7.6.3-10 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）（続き）

SOC	器官別大分類	コホート 1[a)] (N=5)		コホート 2[b)] (N=3)		全体 (N=8)	
PT	基本語	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Vascular disorders	血管障害	1 (20)	3	0		1 (13)	3
Hyperaemia	充血	1 (20)	3	0		1 (13)	3

Source: LAL-CL04_Table 14.3.1.2B
TEAE=treatment emergent adverse event
a) 0.35 mg/kg 又は 1 mg/kg の週 1 回投与の後、1 mg/kg の隔週 1 回投与
b) 3 mg/kg 週 1 回投与の後、3 mg/kg の隔週 1 回投与

本治験で発現した 149 件の TEAE のうち、ほとんどの TEAE の重症度は軽度（129 件）又は中等度（15 件）であった。重症度が高度の TEAE が 2 例（コホート 1 及び 2 の各 1 例）に 5 件発現した。コホート 2 の 1 例（被験者番号[redacted]）は胆嚢炎、胆石症（その後、症候性胆石症に対する胆嚢摘除のため入院）、右季肋部の高度の疼痛を発現し、治験薬との因果関係は、胆嚢炎及び胆石症が「多分関連なし」、右季肋部の高度の疼痛が「関連あり」と判定された。コホート 1 の 1 例（被験者番号[redacted]）は高度の浮動性めまい及び充血を発現し、治験薬との因果関係はいずれも「関連あり」と判定された。40 週目以降に発現した重症度が高度の TEAE はなかった。

(2) 治験薬と関連のある TEAE

治験薬との因果関係別 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数を表 2.7.6.3-11 に示す。

治験薬と関連のある TEAE は、8 例のうち 4 例（50%）に 30 件発現した。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。治験薬と関連のある TEAE のほとんどは、2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）に発現し、そのうちの多くが IAR と判定された。治験薬と関連のある TEAE は、ほとんどが 36 週目までに発現しており、発現率は時間の経過とともに減少した。

表 2.7.6.3-11　治験薬との因果関係別 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）

SOC PT	器官別大分類 基本語	全体 (n=8)		因果関係							
				関連あり		多分 関連あり		多分 関連なし		関連なし	
		例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Total number of events / subjects		8 (100)	149	4 (50)	17	13	13	3 (38)	69	1 (13)	50
Cardiac disorders	心臓障害	2 (25)	2	0		0		2 (25)	2	0	
Bradycardia	徐脈	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Palpitations	動悸	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (25)	2	0		0		1 (13)	1	1 (13)	1
Ear pain	耳痛	2 (25)	2	0		0		1 (13)	1	1 (13)	1
Eye disorders	眼障害	2 (25)	5	0		0		1 (13)	2	1 (13)	3
Conjunctivitis	結膜炎	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Dry eye	眼乾燥	1 (13)	2	0		0		0		1 (13)	2
Eye pain	眼痛	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (75)	36	3 (38)	8	1 (13)	8		10	2 (25)	10
Abdominal distension	腹部膨満	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Abdominal pain	腹痛	4 (50)	10	2 (25)	2	1 (13)	3	1		1 (13)	4
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (38)	6	1 (13)	1	0		1 (13)	3	1 (13)	2
Diarrhoea	下痢	3 (38)	10	1 (13)	4	1 (13)	4	1 (13)	2	0	
Dyspepsia	消化不良	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Flatulence	鼓腸	1 (13)	2	0		0		1 (13)	2	0	
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (13)	1	0		1 (13)	1	0		0	
Nausea	悪心	2 (25)	2	1 (13)	1	0		1 (13)	1	0	
Toothache	歯痛	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Vomiting	嘔吐	2 (25)	2	0		0		1 (13)	1	1 (13)	1
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50)	10	2 (25)	3	0		1 (13)	5	1 (13)	2
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Chest discomfort	胸部不快感	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Chest pain	胸痛	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Chills	悪寒	1 (13)	2	1 (13)	2	0		0		0	

表 2.7.6.3-11 治験薬との因果関係別 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	全体 (n=8)		因果関係							
				関連あり		多分 関連あり		多分 関連なし		関連なし	
		例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Fatigue	疲労	2 (25)	2	1 (13)	1	0		1 (13)	1	0	
Feeling hot	熱感	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Pain	疼痛	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Pyrexia	発熱	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (13)	5	0		0		1 (13)	5	0	
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Cholelithiasis	胆石症	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Hepatic pain	肝臓痛	1 (13)	3	0		0		1 (13)	3	0	
Immune system disorders	免疫系障害	2 (25)	2	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1
Hypersensitivity	過敏症	1 (13)	1	1 (13)	1	0		0		0	
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (75)	24	0		0		2 (25)	8	4 (50)	16
Ear infection	耳感染	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Ear lobe infection	耳垂感染	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Folliculitis	毛包炎	2 (25)	3	0		0		2 (25)	3	0	
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Infected sebaceous cyst	感染性皮脂嚢腫	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Influenza	インフルエンザ	1 (13)	2	0		0		0		1 (13)	2
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (63)	8	0		0		2 (25)	3	3 (38)	5
Pharyngitis	咽頭炎	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (13)	2	0		0		0		1 (13)	2
Rhinitis	鼻炎	1 (13)	2	0		0		0		1 (13)	2
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (25)	4	0		0		1 (13)	1	1 (13)	3
Laceration	裂傷	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Procedural dizziness	処置によるめまい	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Procedural pain	処置による疼痛	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Sunburn	サンバーン	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	

表 2.7.6.3-11 治験薬との因果関係別 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	全体 (n=8)		因果関係							
				関連あり		多分 関連あり		多分 関連なし		関連なし	
		例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Investigations	臨床検査	3 (38)	8	0		0		2 (25)	6	1 (13)	2
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Mean cell volume increased	平均赤血球容積増加	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Prothrombin time abnormal	プロトロンビン時間異常	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (63)	12	0		0		2 (25)	6	3 (38)	6
Back pain	背部痛	3 (38)	4	0		0		1 (13)	2	2 (25)	2
Bone pain	骨痛	2 (25)	2	0		0		2 (25)	2	0	
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (38)	3	0		0		1 (13)	1	2 (25)	2
Myalgia	筋肉痛	2 (25)	2	0		0		1 (13)	1	1 (13)	1
Pain in extremity	四肢痛	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Nervous system disorders	神経系障害	4 (50)	24	1 (13)	1	1 (13)	5	1 (13)	16	1 (13)	2
Dizziness	浮動性めまい	1 (13)	1	1 (13)	1	0		0		0	
Headache	頭痛	2 (25)	16	0		0		1 (13)	15	1 (13)	1
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (13)	2	0		1 (13)	2	0		0	
Paraesthesia	錯感覚	2 (25)	4	0		1 (13)	3	0		1 (13)	1
Syncope	失神	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (63)	7	1 (13)	1	0		2 (25)	3	2 (25)	3
Cough	咳嗽	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Dyspnoea	呼吸困難	1 (13)	2	0		0		1 (13)	2	0	
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (13)	1	1 (13)	1	0		0		0	

表 2.7.6.3-11 治験薬との因果関係別 TEAE の発現例数、発現率及び発現件数（FAS、LAL-CL04）（続き）

SOC PT	器官別大分類 基本語	全体 (n=8)		因果関係							
				関連あり		多分 関連あり		多分 関連なし		関連なし	
		例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (25)	2	0		0		1 (13)	1	1 (13)	1
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (38)	5	0		0		3 (38)	4	1	
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Pruritus	そう痒症	1 (13)	1	0		0		0		1 (13)	1
Rash macular	斑状皮疹	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Skin nodule	皮膚小結節	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Subcutaneous nodule	皮下結節	1 (13)	1	0		0		1 (13)	1	0	
Vascular disorders	血管障害	1 (13)	3	1 (13)	3	0		0		0	
Hyperaemia	充血	1 (13)	3	1 (13)	3	0		0		0	

Source: LAL-CL04_Table 14.3.1.4B
TEAE=treatment emergent adverse event
Note: Subjects reporting more than one AE in each level (SOC or PT) are only counted once with the most related term.
Note: All events are displayed. Subjects are classified only by the event of maximum relationship.

(3) 死亡

死亡の報告はなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.3-12 に示す。

重篤な有害事象は、コホート 2 の 1 例（被験者番号 [redacted]）に胆嚢炎及び胆石症が発現した。治験薬との因果関係は、いずれの事象も「多分関連なし」と判定された。

表 2.7.6.3-12　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（LAL-CL04）

被験者番号	投与	Preferred Term	基本語	IAR	重症度	因果関係	治験薬の処置／その他処置	転帰
[redacted]	3 mg/kg qow	Cholecystitis	胆嚢炎	No	高度	多分関連なし	その他／投与 1 回中止、入院	回復／消失
		Cholelithiasis	胆石症	No	高度	多分関連なし	投与変更なし／入院	回復／消失

Source: LAL-CL04_Table 14.3.2.2
IAR＝infusion-associated reactions

重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

被験者番号 [redacted]

被験者は 4[redacted] 歳の白人男性であった。

本治験の組入れ時、被験者は LAL 欠損症（4.7 歳に診断）の症状として肝腫大（1975 年）を有し、その他の既往歴は、高脂血症、高血圧、うつ病、不安、不眠症、注射恐怖症、副腎腺腫であった。被験者は、現在喫煙しており、過去にアルコール乱用歴を有したが、現在の飲酒量は安全な範囲内であった。同年＊ 年 4 月 24 日に本治験で実施された MRI 検査では、胆石が認められたが、胆嚢及び膵臓の炎症又は閉塞はみられなかった。胆石症の既往歴はなかった。併用薬は、シタロプラム（2006 年～）、シンバスタチン（2009 年～）、ミルタザピン、ドキサゾシン及びゾピクロン（2011 年～）、イブプロフェン及びココダモール（コデインリン酸塩及びパラセタモールの合剤）（頓用）であった。

LAL-CL01 試験では、前年＊ 年 11 月 15 日～前年＊ 年 12 月 6 日に SBC-102 3 mg/kg を週 1 回 4 週投与された。被験者は 20[redacted] 年 2 月 7 日に本治験の治験実施計画書に基づき、SBC-102（3 mg/kg の週 1 回）の初回投与を受けた。

有害事象名：胆嚢炎

有害事象発現日：同年＊ 年 5 月 2 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 4 月 24 日（78 日目）の 3 mg/kg 隔週 1 回投与であった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

同年* 年 5 月 2 日、被験者は入院を要する胆嚢炎を発現した。本事象の重症度はGrade 3（高度）であった。被験者は黄疸、食欲不振、悪心（3 日間継続）、不快感の増悪、腹部膨満、軽度から中等度の右季肋部痛、暗色尿、淡色便及び全身倦怠感を呈した。臓器肥大は認められなかった。身体所見では、肝臓が触知可能であり、圧痛及び腹部膨満を伴ったが、急性腹症の徴候は認められなかった。臨床検査により、白血球数低値、好中球減少症基準に近い好中球数（1.5 x 10^9/L）、GGT高値（658 U/L）、ALT高値（760 U/L）、総ビリルビン高値（62 µmol/L）、ALP増加（39 U/Lから 83 U/Lに増加）が認められた。シンバスタチン投与は肝酵素高値のため中断され、その後アトルバスタチン投与に変更（同年* 年 6 月～）となった。翌日に実施された検査では、ビリルビン及びALTが改善したが、依然として高値であった。同年* 年 5 月 4 日、肝臓及び胆管の超音波検査及びドップラー検査を実施し、いずれの検査でも胆石が認められた。また、胆管内の挫滅組織片の有無を調べるため、磁気共鳴胆管膵管撮影（MRCP）を実施した。胆管の炎症、結石、閉塞又は拡張は認められなかった。肝機能検査値は更に改善した。入院期間中に疼痛は完全に消失し、肝機能検査値も改善した（ALTは 411 U/Lに減少、総ビリルビンは 20 µmol/Lに減少）。同年* 年 5 月 4 日、被験者は退院し、本事象は回復と判断された。

被験者は、本事象発現のため、14 週目の治験薬投与を受けなかったが、その後治験実施計画書に従い治験薬投与を継続し、同年* 年 5 月 22 日（16 週目）に、計画された次の投与（3 mg/kg の隔週 1 回静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、胆嚢炎と治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判定した。被験者は本治験を継続した。

有害事象名：胆石症

有害事象発現日：同年* 年 8 月 6 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年* 年 7 月 31 日（176 日目）の 3 mg/kg 隔週 1 回投与であった。

同年* 年 8 月 6 日、被験者は Grade 3（高度）の胆石症に対する待期的腹腔鏡下胆嚢摘出術のため入院し、同日手術が行われた。術中の超音波検査により胆嚢管に微小な結石が認められたが、総胆管には結石はみられなかった。同年* 年 8 月 7 日、被験者は退院し、本事象は回復と判断された。術後の治療として、ジクロフェナク及びパラセタモールが疼痛管理のため、同年* 年 8 月 16 日まで投与された。

胆石症発現前（同年* 年 4 月 19 日）、被験者は右季肋部に軽度の疼痛を発現し、2 日間継続したが、診察は受けず SBC-102 の投与を治験実施計画書に従い胆石症の発現まで継続した。

被験者は、治験実施計画書に従い治験薬投与を継続し、同年* 年 8 月 14 日（28 週目）に、計画された次の投与（3 mg/kg の隔週 1 回静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、胆石症（腹腔鏡下胆嚢摘出術）と治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判定した。

被験者は、本治験の参加を継続し、データカットオフ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）前の最後の治験薬投与（3 mg/kg 隔週 1 回静脈内投与）は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（104 週目）に行われた。

(5) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

(6) 注入関連反応（IAR）

アナフィラキシーは報告されなかった。コホート 1 の 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）に 20 件の IAR が報告された。この 2 例は兄弟であった。IAR のほとんどが 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。ほとんどの 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（被験者番号[redacted]）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（被験者番号[redacted]）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､2 例とも陽性反応（膨疹及び発赤様反応）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ため、結論に至ることはできなかった。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 SBC-102 投与を投与速度を低下させた上で 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 SBC-102 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。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.3.2.4.3　　臨床検査

(1) 血液学的検査

血液学的パラメータでは、LAL-CL01 試験のベースライン又は LAL-CL04 試験のベースラインからの各評価時期の変化量で、臨床的に意味のある経時的な平均値の変化はみられなかった。

被験者番号 [redacted] では、治験責任医師により臨床的に意味のあるベースラインからの悪化と判断され、有害事象として報告された血液学的検査の異常値がみられた。本被験者の有害事象発現時の 24 週目の平均赤血球容積（MCV）は 99.1 fL、リンパ球数は 3.9 x 10^9/L、白血球数は 10.9 x 10^9/Lであった。有害事象の重症度は軽度、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。有害事象は処置なく消失した。有害事象発現後の 38 週目のMCVは 89.9 fL、リンパ球数は 3.2 x 10^9/L、白血球数は 9.7 x 10^9/Lであった。

(2) 血液生化学検査

血液生化学検査パラメータでは、LAL-CL01 試験のベースライン又は LAL-CL04 試験のベースラインからの各評価時期の変化量で、臨床的に意味のある経時的な平均値の変化はみられなかった。

被験者番号 [redacted] では、治験責任医師により臨床的に意味のあるベースラインからの悪化と判断され、有害事象として報告された脂質の異常値がみられた。本被験者の有害事象発現時の 66 週目の総コレステロールは 244 mg/dL（6.32 mmol/L）、LDL は 186 mg/dL（4.82 mmol/L）であった。有害事象の重症度は軽度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。LAL-CL01 試験のベースラインでは総コレステロールが 256 mg/dL（6.63 mmol/L）、LDL が 208 mg/dL（5.39 mmol/L）であった。有害事象発現前の 52 週目では、総コレステロールが 137 mg/dL（3.55 mmol/L）、LDL が 79 mg/dL（2.05 mmol/L）であった。被験者は 52 週目から 66 週目の期間、脂質低下薬の投与を中止した。

被験者番号 [redacted] では、治験責任医師により臨床的に意味のあるベースラインからの悪化と判断され、有害事象として報告された血中クレアチニンの異常値（正常範囲 44.2～106.1 µmol/L）がみられた。LAL-CL01 試験のベースライン及び LAL-CL04 試験のベースラインの血清クレアチニンはそれぞれ 96.4 及び 104.3 µmol/L であった。有害事象発現時の 4 週目の血清クレアチンは 121.1 µmol/L であった。有害事象の重症度は中等度であり、治験薬投与との因果関係は「多分関連なし」と判断された。被験者番号 [redacted] のクレアチニン値は、12 週目で 112.1 µmol/L、38 週目で 114.0 µmol/L、78 週目で 117.6 µmol/L、104 週目で 135.3 µmol/L であり、いずれも正常範囲を上回った。

(3) 血液凝固検査

血液凝固検査パラメータでは、LAL-CL01 試験のベースライン又は LAL-CL04 試験のベースラインからの各評価時期の変化量で、臨床的に意味のある経時的な平均値の変化はみられなかった。

被験者番号[redacted]では、治験責任医師により臨床的に意味のあるベースラインからの悪化と判断され、有害事象として報告された凝固検査の異常値がみられた。本被験者のベースラインの活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は 30.1 秒、プロトンビン時間は 13.7 秒、国際標準比（INR）は 1.3 であった。本被験者の有害事象発現時の 4 週目の APTT は 35.5 秒、有害事象発現時の 12 週目のプロトンビン時間は 16.6 秒であった。有害事象の重症度は軽度、治験薬との因果関係は「多分関連なし」と判断された。有害事象発現時の 4 週目及び 12 週目の INR は、それぞれ 1.2 及び 1.3 であった。52 週目では、APTT は 32.3 秒、プロトロンビン時間は 17.6 秒、INR は 1.4 であった。

(4) 抗薬物抗体（ADA）

ADA は、コホート 1 の 1 例（被験者番号[redacted]）の 4 週目に行った検査 1 回のみで事前に設定したカットオフ値を超え、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。被験者番号[redacted]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ため、セロコンバージョンを示しているとは考えられなかった。

2.7.6.3.2.4.4　　バイタルサイン、他の基準値

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。

2.7.6.3.2.5　　薬物動態の結果

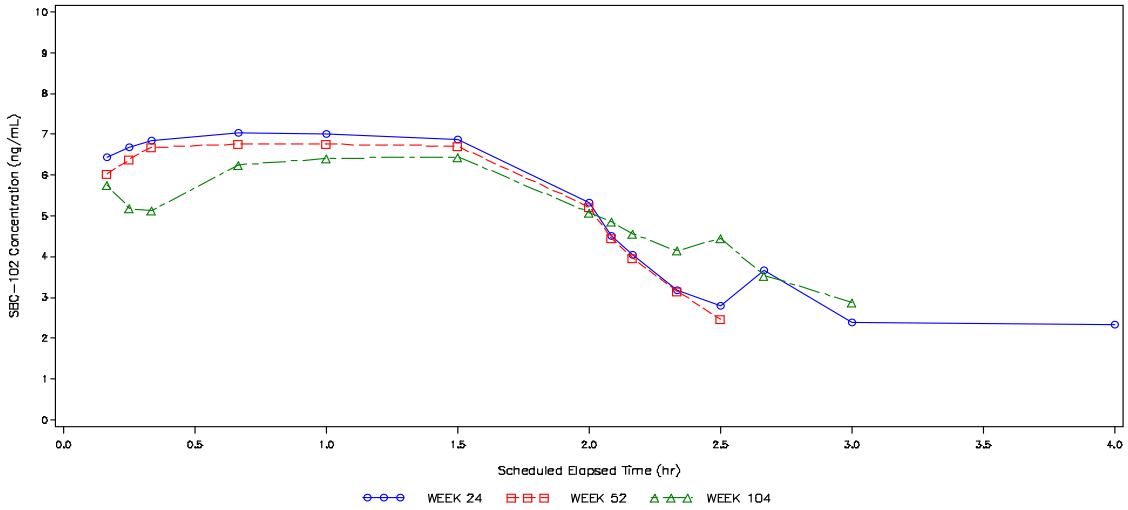
(1) 血清中 SBC-102 濃度

SBC-102 1 mg/kg 及び 3 mg/kg を隔週 1 回投与したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値の推移（24、52 及び 104 週目）を図 2.7.6.3-3 及び図 2.7.6.3-4 に示す。

すべてのコホート及び評価時点で、血清中濃度は投与開始後 15～20 分に急激に増加し、その後はゆっくりと増加した。この傾向は 3 mg/kg 投与でより強く認められた。投与終了後、血清中濃度は速やかに減少した。また、各コホートの 24、52 及び 104 週目の平均値は同様の経時的推移を示した。コホート 1 の 1 例（被験者番号[redacted]）の 24 週目の血清中濃度及びコホート 2

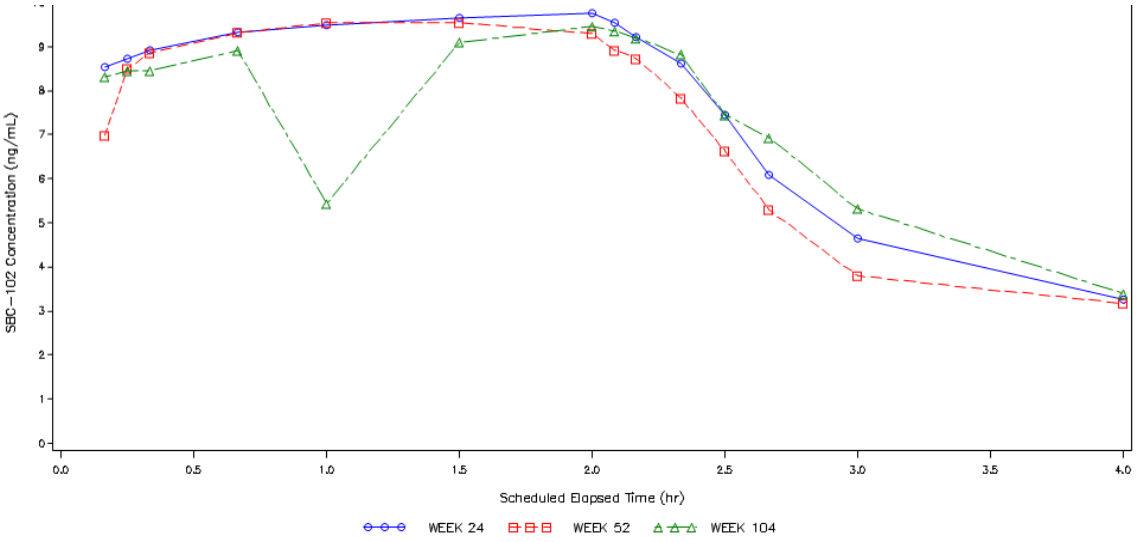
の 1 例（被験者番号[redacted]）の 104 週目の血清中濃度は、前後のデータと比較して大きく外れた値であった。

また、コホート 2 の 1 例（被験者番号[redacted]）では、104 週目の投与前に SBC-102 濃度が 1720 ng/mL であった。この検査値はエラーであった可能性が高いため、本被験者は 104 週目の PK 解析から除外された。



Source: LAL-CL04_Figure 14.3.5.6.5

図 2.7.6.3-3 SBC-102 1 mg/kg を隔週 1 回投与したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値の推移（PK 解析対象集団、LAL-CL04）



Source: LAL-CL04_Figure 14.3.5.6.5

図 2.7.6.3-4 SBC-102 3 mg/kg を隔週 1 回投与したときの血清中 SBC-102 濃度の平均値の推移（PK 解析対象集団、LAL-CL04）

(2) 薬物動態パラメータ

24、52 及び 104 週目の SBC-102 の PK パラメータを表 2.7.6.3-13 に示す。

T_{max}の中央値は、概ね 3 mg/kg隔週 1 回投与（コホート 2）で長く、1 mg/kg隔週 1 回投与（コホート 1）で 0.50～1.50 時間、3 mg/kg隔週 1 回投与（コホート 2）で 1.50～2.17 時間であった。投与終了後、SBC-102 は体循環から速やかに消失した。

各コホートの 24、52 及び 104 週目の$t_{1/2}$の中央値は、1 mg/kg隔週 1 回投与で 0.15～0.26 時間、3 mg/kg隔週 1 回投与で 0.11～0.21 時間であり、各コホートで同程度であった。

$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$及びC_{max}の中央値に基づく、1 mg/kg投与と 3 mg/kg投与のSBC-102 の曝露量の差は、24、52 及び 104 週目のすべての時点で投与量の比より一貫して大きかった。いずれの評価時点でも、投与量 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。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$及びC_{max}の中央値に基づく、両コホートの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隔週 1 回投与では、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、この減少率は本治験のデータをLAL-CL01 試験のデータと合せて検討した場合の変動幅の範囲内であった。3 mg/kg隔週 1 回投与では、52 週目と 104 週

目の間の差は小さく、AUC及びC_{max}の中央値は約 15%減少した。ただし、3 mg/kg隔週 1 回投与では 104 週目のデータが 1 例のみであるため、結果の解釈には注意が必要である。

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隔週 1 回投与では、CLの中央値は 52 週目の 627 mL/hr/kgから 104 週目に 900 mL/hr/kg に増加し、これも本治験のデータをLAL-CL01 試験のデータと合せて検討した場合の変動幅の範囲内であった。また、3 mg/kg隔週 1 回投与では、52 週目と 104 週目の差は小さく、138 mL/hr/kg から 165 mL/hr/kgに増加した。3 mg/kg隔週 1 回投与では 104 週目のデータが 1 例のみであるため、結果の解釈には注意が必要である。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。

表 2.7.6.3-13 SBC-102 の PK パラメータ（PK 解析対象集団、LAL-CL04）

Parameter	Median (Range)					
	1 mg/kg qow			3 mg/kg qow		
	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)
T_{max} (hr)	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)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng.hr/mL)	1683 (1310 - 2433)	1600 (1089 - 1873)	1108 (991 - 1585)	27757 (19122 - 50785)	21671 (17173 - 43768)	18209 (18209 – 18209)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng.hr/mL)	1690 (1313 - 2438)	1604 (1092 - 1877)	1111 (997 - 1588)	27764 (19127 - 50800)	21674 (17176 - 43775)	18218 (18218 - 18218)
$t_{1/2}$ (hr)	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)
CL (mL/hr/kg)	592 (410 - 762)	627 (533 - 916)	900 (630 - 1003)	108 (59.1 - 157)	138 (68.5 - 175)	165 (165 - 165)
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)

Source: LAL01-CL04_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 observed concentration; N=maximum number of subjects with data; qow=every other week; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; T_{max}=time to maximum concentration; $V_{z=}$volume of distribution at terminal-state.

2.7.6.3.2.6 健康関連指標（健康関連QOL）の結果

(1) SF-36

SF-36 の身体的コンポーネント及び精神的コンポーネントで、LAL-CL01 試験のベースライン及び本治験のベースラインから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。

SF-36 スコアの平均値は、精神的コンポーネントは 38.33～46.20、身体的コンポーネントは 53.87～58.26 であった。臨床的に意味のある差を 5 unit とした場合、米国の一般的な集団と比較して精神的健康感はやや低く、身体的健康感は同程度であった。

SF-36 スコアの身体的コンポーネント及び精神的コンポーネントの平均値を、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の被験者集団と比較した結果、本治験の被験者は NAFLD 及び NASH と比較して平均して身体的コンポーネントが高く、精神的コンポーネントが低かった。

(2) FACIT-Fatigue

FACIT-Fatigue スコアで、LAL-CL01 試験のベースライン及び本治験のベースラインから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。

FACIT-Fatigue スコアの平均値は、38.0～42.4 であり、平均して米国の一般的な集団（n=1010、平均値±SD：43.6 ± 9.4）と比較して疲労は強く、その程度は非貧血性癌患者（n=113、平均値±SD：40.0 ± 9.8）と同程度、貧血性癌患者（n=2292、平均値±SD：23.9 ± 12.6）と比較して弱かった。

(3) CLDQ

CLDQ で、LAL-CL01 試験のベースライン及び本治験のベースラインから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。

総 CLDQ の平均値は、5.45～6.04 であり、NAFLD 及び B 型肝炎患者の平均値（～5.5）と同程度であり、健常人の CLDQ スコアの平均値（～6）と比較して低かった。

2.7.6.3.2.7 結論

SBC-102 の長期投与は、概ね良好な忍容性を示し、頻度は低かったが IAR の発現がみられた。ADA は 1 例における 1 回の測定で低値が認められた以外には、ADA 産生は認められなかった。LAL 欠損症の被験者において、トランスアミナーゼ、脂質プロファイル、肝臓容量及び肝脂肪量の顕著な改善が認められ、SBC-102 による酵素補充療法の有益な効果が 104 週目まで維持さ

れた。欠損した酵素を補充することにより、SBC-102 は LAL 欠損症の根本原因に対処し、LAL 欠損症患者でみられる種々の異常に対し有益な効果をもたらすことが示された。

2.7.6.4 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

試験番号：LAL-CL03（添付資料番号：5.3.5.2.2）

2.7.6.4.1 試験方法

目的	主要目的： ライソゾーム酸性リパーゼ(LAL)欠損症による成長障害を呈する乳児患者を対象に、生後 12 ヵ月間の生存率を指標として SBC-102 の有効性を評価する。 副次的目的： ・ LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者を対象に、SBC-102 の安全性及び忍容性を評価する。 ・ LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者を対象に、年齢 12 ヵ月超の生存状況を指標として SBC-102 の有効性を評価する。 ・ LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者を対象に、SBC-102 が成長パラメータに与える影響を評価する。 ・ LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者を対象に、SBC-102 が肝腫大、脾腫及び肝機能に与える影響を評価する。 ・ LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者を対象に、SBC-102 が血液学的パラメータに与える影響を評価する。 ・ SBC-102 点滴静脈内投与の薬物動態（PK）を評価する。
試験の種類・デザイン	非盲検、反復投与、用量漸増試験 本治験は、最長 3 週間のスクリーニング期、最長 4 年間の SBC-102 投与期間及び最後の SBC-102 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。 SBC-102 を 0.35 mg/kg の開始用量で週 1 回点滴静脈内投与し、安全性を確認しながら用量を漸増した。 各被験者の投与期間は 18 ヵ月以上とし、最大 4 年間継続することを認めた。そのため、スクリーニング期及び追跡調査期を含めた各被験者の治験参加期間は、最長 4 年 7 週間であった。
相	2/3
医療機関	12 施設（英国、米国、フランス、トルコ、サウジアラビア、台湾、イタリア、エジプト及びアイルランド）
対象	乳児期にLAL欠損症を有し、生後 6 ヵ月以内に成長障害を呈する[a)]急速進行性の症状を示す患者 a) 治験実施計画書改訂[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、成長障害の基準を満たしていない場合でも、緊急の医学的介入が必要な急速進行性の症状により治験責任医師が必要と判断した患者は組入れられた。 ［選択基準］ 以下のすべての基準を満たした患者を、本治験の組入れ適格とした。 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治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患者。 3. 生後 6 ヵ月までに以下のいずれかに該当する成長障害を発現した患者。 ・ 世界保健機関(WHO)が定める年齢別標準体重において体重の 11 の主な基準点(1st, 3rd, 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th, 97th, 99th）で 2 つ以上の体重減少 ・ WHO が定める年齢別標準体重のパーセンタイル値が 10%未満かつスクリーニング前 2 週間に体重の増加がない ・ 生後 2 週間を超えた乳児で出生時体重の 5%を超える体重減少 ［除外基準］

	以下のいずれかの基準に該当した患者を、本治験の組入れ不適格とした。 1. 合併症又は基礎疾患が患者の試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. SBC-102 の初回投与前 14 日以内に SBC-102 以外の治験薬を投与された。 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患者。 5. 造血幹細胞移植又は肝移植の既往歴がある。 6. 卵に対する過敏症がある。
計画被験者数・ 評価対象被験者数	計画被験者数：10 例（うち初回投与時に生後 8 ヵ月以下の被験者が 8 例以上） FAS：9 例 PE：9 例 PP：7 例
試験薬	SBC-102
投与量・投与方法	スクリーニング評価で適格と判断されたすべての被験者に対し、SBC-102 の点滴静脈内投与を 0.35 mg/kg 週 1 回の用量で開始した。2 回以上の 0.35 mg/kg の点滴静脈内投与において安全性及び忍容性が確認された被験者では、用量を 1 mg/kg 週 1 回まで増量した。 4 回以上 1 mg/kg を投与したが臨床反応が不十分な被験者では、安全性及び忍容性が確保される場合に限り、3 mg/kg 週 1 回までの増量を可とした。 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 SBC-102 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とすることを検討した。隔週に変更し、臨床反応が不十分となった被験者では、投与間隔を週 1 回に戻すか、隔週のまま用量を 3 mg/kg まで増量した。 試験期間中の治験実施計画書の改訂により、3 mg/kg 投与で臨床効果が不十分であった又は抗薬物抗体（ADA）により有効性が消失した被験者に対しては、SBC-102 の投与量を 5 mg/kg まで増量可とした。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2011 年 5 月 [redacted] 日 最後の被験者の観察終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）
評価項目	**有効性評価：** 有効性の主要評価項目は、生後 12 ヵ月間生存した被験者の割合とした。 有効性の副次的評価項目は以下とした。 ・ 生後 18 及び 24 ヵ月間生存した被験者の割合 ・ 死亡時の年齢の中央値 ・ 年齢別標準体重、身長別標準体重、年齢別標準身長、年齢別標準頭囲径及び年齢別標準上腕周囲径のベースラインからの変化率及び／又は Z スコア ・ 成長に関する指標［低体重（underweight：年齢別標準体重の中央値から 2SD 超、低い）、衰弱（wasting：身長別標準体重の中央値から 2SD 超、低い）及び萎縮（stunting：年齢別標準身長の中央値から 2SD 超、低い）］ ・ アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び血清フェリチンのベースラインからの変化量 ・ ヘモグロビンレベルの正常化（輸血を要せず） **安全性評価：** ・ 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）、注入関連反応（infusion-associated reaction、IAR） ・ 臨床検査値（血液性化学検査、血液学的検査、尿検査、ADA） ・ バイタルサイン ・ 身体検査 ・ 心電図

	・ 併用薬／併用療法の使用 **薬物動態（PK）評価：** 血清中 SBC-102 濃度
評価方法	**有効性評価：** 身体検査（肝臓、脾臓及びリンパ節の検査、並びに全身及び腹部の写真撮影含む）を、スクリーニング期、3、9、15、20 及び 24 週目、24 週目以降は試験終了時まで 12 週ごとに行った。 理学的検査では、体重、身長及び腹囲の計測をスクリーニング期及び 0～16 週目まで毎週、頭囲及び上腕周囲径の計測をスクリーニング期、0、4、8、12、16 週目に行い、17 週目以降は、体重の計測は 20 及び 24 週目、24 週目以降は試験終了時まで 4 及び 12 週ごとに、身長及び腹囲は 20 及び 24 週目、24 週目以降は試験終了時まで 12 週ごとに、頭囲及び上腕周囲径の計測は 20 及び 24 週目、24 週目以降は 96 週目まで 12 週間ごとに行った。 バイタルサインの測定をスクリーニング期及び 0 週目から試験終了時まで毎週行った。測定は、投与前、投与期間中に 15 分ごと及び投与終了後の 0～4 時間に 30 分ごとに行い、IAR の発現がなく安定した SBC-102 用量を 2 ヵ月以上投与した場合は投与前、並びに投与期間中及び投与終了後の 0～4 時間に 30 分ごとに行った。 臨床検査（全血球計算／血液学的検査、凝固関連［スクリーニングのみ］、肝機能及び脂質関連の検査値を含む血液生化学的検査、血清フェリチン及び尿検査）をスクリーニング期、0、1、2、3、4、6、8、10、12、16、20 及び 24 週目の SBC-102 投与前に、24～48 週目には 8 週間ごとに、48 週目以降は試験終了時まで 12 週ごとに行った。 Denver II（デンバー式発達スクリーニング検査 II）は、4 つの項目（個人―社会、微細運動―適応、言語及び粗大運動）で他覚的及び自発的に報告される生後 1 ヵ月～6 歳の乳児の発達を評価する指標である。Denver II の評価は、スクリーニング期及び 24 週目、24 週目以降は試験終了時まで 48 週ごとに行った。 **安全性評価：** 有害事象は同意取得日から最後の治験薬投与後約 30 日の追跡調査終了時まで収集した。 有害事象の治験薬との因果関係を治験責任医師は「関連あり（related）」、「多分関連あり（possibly related）」、「多分関連なし（unlikely related）」、「関連なし（not related）」のいずれかに判断した。 「関連あり」、「多分関連あり」と判断された有害事象を、治験薬と関連のある有害事象に含めた。 また、有害事象が IAR であるか治験責任医師が判断した。IAR は投与後 2 時間以内又は投与終了後 4 時間以内に発現した事象で、治験責任医師により治験薬との関連が疑われる（「関連あり」又は「たぶん関連あり」）と判断された事象を含めた。なお、症状が IAR に合致し、治験薬と関連すると判断される事象については、上記期間以外に発現した事象であっても治験責任医師により IAR として報告された。 **薬物動態（PK）評価：** 0、22 及び 72 週目に血清中 SBC-102 測定用の血液を採取した。
解析方法	**有効性評価：** 主要解析では、生後 12 ヵ月間生存した被験者の割合及び Clopper-Pearson 法により正確な 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 SBC-102 初回投与時以降から生後 12 ヵ月までのカプランマイヤー生存曲線、並びに SBC-102 初回投与時以降の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。 LAL-CL03 試験で SBC-102 を投与された被験者と LAL-1-NH01 試験（自然史研究）で SBC-102 を投与されなかった被験者の生存率を比較するため、LAL-1-NH01 試験で生後 12 ヵ月間生存した被験者の割合（正確な 95%CI）を Clopper-Pearson 法を用いて算出し、LAL-1-NH01 試験のカプランマイヤー生存曲線を算出した。 **安全性評価：** 最大の解析対象集団（FAS）を安全性の解析対象集団とした。 TEAE は、SBC-102 初回投与以降に発現、もしくは重症度が増加した有害事象と定義し、その頻度を算出した。 TEAE は、MedDRA ver. 13.1 に基づきコード化し、コード化された事象名は MedDRA/J ver 13.1

	に従い和訳した。TEAE の発現頻度を器官別大分類及び基本語別に集計した。 **PK 評価：** 各評価時期の血清中 SBC-102 濃度の一覧を示した。PK パラメータを母集団 PK 解析の一部として算出し、別報告で示す予定である。

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

11 例に対しスクリーニングが行われ、このうち 9 例が本治験に適格と判断され、試験に組入れられた。2 例はスクリーニング期に死亡し、死亡理由は高度の肝不全、及び大量出血に至った高度の肝不全であった。

9 例のうち 8 例は LAL-CL03 試験の治験実施計画に従い、SBC-102 の投与を受けた。他の 1 例（被験者番号[redacted]）は一時的使用承認（Autorisation Temporaire d'Utilisation）のもと、緊急処置的に SBC-102 の投与を受け、その後、40 週目に LAL-CL05 試験に組入れられ、85 週目に LAL-CL03 試験に組入れられた。

データカットオフ時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、6 例（67%）の被験者が生後 12 ヵ月を超える時点まで SBC-102 投与を受けており、3 例（33%）の被験者が生後 12 ヵ月までに死亡し、試験を中止した。

治験薬を 1 回以上投与された 9 例が FAS に含められた。

FAS 9 例のうち、SBC-102 初回投与時に生後 8 ヵ月以下であった被験者 9 例が主要有効性（Primary Efficacy Analysis、PE）解析対象集団に含められた。

PE 解析対象集団 9 例のうち、SBC-102 の投与を 4 回以上受けた被験者 7 例が Per Protocol（PP）解析対象集団に含められた。

PE 解析対象集団から除外された 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）は、SBC-102 の投与は 1 回のみであった。

被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 被験者の内訳及び解析対象集団（LAL-CL03）

Parameter	Statistic	Total SBC-102
Subjects Who Signed Informed Consent Form	n	11
Subjects Treated (Full Analysis Set) [a)]	n	9
Subjects Not Treated	n	2
Treated Subjects (Full Analaysis Set)	n (%)	9 (100)
Ongoing	n (%)	6 (67)
Early termination	n (%)	3 (33)
Primary Efficacy Analysis Set [b)]	n (%)	9 (100)
Per-protocol Analysis Set [c)]	n (%)	7 (78)
Reason for Early termination		
Subject Death	n (%)	3 (33)

Source: LAL-CL03_Table 14.1.1
Note: All percentages are based on the number of subjects treated in study LAL-CL03.
a) Full Analysis Set includes subjects who received any amount of sebelipase alfa.
b) PES: Includes subjects in the FAS who were no older than 8 months of age on the date of the first infusion of sebelipase alfa.
c) PPS: Subjects in the PES who, in addition, receive at least 4 complete infusions of sebelipase alfa.

2.7.6.4.2.2 被験者背景

FAS の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-2 に示す。

年齢の平均値は、3.38 ヵ月（範囲 1.1～5.8 ヵ月）であった。性別は、男性 5 例（56%）、女性 4 例（44%）であった。人種の内訳は、白人 4 例（44%）、黒人 1 例（11%）、アジア人 1 例（11%）及び不明 3 例（33%）であった。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性（FAS、LAL-CL03）

Parameter	Statistic	Total SBC-102 (N=9)
Gender		
Male	n (%)	5 (56)
Female	n (%)	4 (44)
Race (all that apply) [a)]		
Asian	n (%)	1 (11)
Black	n (%)	1 (11)
White	n (%)	4 (44)
Unknown	n (%)	3 (33)
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	n (%)	6 (67)
Unknown	n (%)	3 (33)
Growth Failure prior to 6 Months	n (%)	9 (100)
Growth Failure Criteria Met (more than one may apply per subject) [a)]		
Weight decreasing across at least 2 of the 11 major centiles on a standard WHO WFA chart	n (%)	7 (78)
Body weight in kg below the 10th centile on a standard WHO WFA chart and no weight gain for the 2 weeks prior to screening	n (%)	1 (11)
Loss of >5% of birth weight in a child who is older than 2 weeks of age	n (%)	0
Subject has a rapidly progressive course of LAL deficiency but does not meet growth failure criteria definition as defined in inclusion criterion #3	n (%)	1 (11)
Age at First Dose (months)	n	9
	Mean (SD)	3.38 (1.649)
	Q1, Median, Q3	2.63, 2.99, 4.24
	Min,Max	1.1,5.8
Birth Weight (kg)	n	9
	Mean (SD)	3.45 (0.533)
	Q1, Median, Q3	3.28, 3.73, 3.80
	Min,Max	2.4,3.9
Birth Weight-for-Age (WHO Percentile)	n	9
	Mean (SD)	62.477 (31.8605)
	Q1, Median, Q3	53.983, 81.327, 85.083
	Min,Max	1.13,86.43
Weight at Baseline (kg)	n	8
	Mean (SD)	5.06 (1.479)
	Q1, Median, Q3	3.83, 5.09, 5.70
	Min,Max	3.4,7.9

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性（FAS、LAL-CL03）（続き）

Parameter	Statistic	Total SBC-102 (N=9)
Baseline Weight-for-age (WHO Percentile)	n	8
	Mean (SD)	12.74 (26.227)
	Q1, Median, Q3	1.29, 3.08, 8.08
	Min, Max	0.0, 77.0
Length (height)-for-age (WHO Percentile)	n	8
	Mean (SD)	20.299 (31.9481)
	Q1, Median, Q3	0.130, 1.798, 38.875
	Min, Max	0.00, 80.78

Source: LAL-CL03_Table 14.1.2
a) These are not mutually exclusive criteria; subjects may meet more than one criterion.
Note: Q1 (25th percentile) and Q3 (75th percentile) displayed only if n ≥ 6.

スクリーニング期の末梢血単核細胞（PBMC）内 LAL 酵素活性のデータは、9 例のうち 6 例で得られた。酵素活性の範囲は 5.1～69 µmol/g/hr（正常範囲下限：350 µmol/g/hr）であった。

乾燥血液スポット（DBS）法による LAL 酵素活性のデータは、9 例のうち 6 例（スクリーニング期の血液試料 5 例、ヒストリカルの血液試料 1 例）で得られた。スクリーニング期にデータが得られた 5 例のうち 4 例の酵素活性は 0.004～0.014 nmol/punch であり、LAL 欠損症診断基準範囲（0～0.016 nmol/punch）内で、その他 1 例の酵素活性も 0.018 nmol/punch と LAL 欠損症診断基準範囲の上限をわずかに上回った値であった。ヒストリカルデータが得られた 1 例の酵素活性は 0.02 nmol/punch 未満であり、LAL 欠損症診断基準範囲を上回ったが、正常範囲（0.50～2.30 nmol/punch）を下回っていた。

LAL 遺伝子エンコード（gene encoding lysosomal acid lipase、LIPA）遺伝子分析データは、9 例のうち 6 例で得られた。6 例全例に LIPA 遺伝子の変異が認められ、うち 3 例が病原性突然変異であることが確認された。

PBMC 及び DBS の LAL 酵素活性、並びに LIPA 遺伝子分析の結果を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3 PBMC 及び DBS の LAL 酵素活性、並びに LIPA 遺伝子（FAS、LAL-CL03）

Subject ID	LAL Enzyme Activity		LIPA Genotype		
	PBMC [a] (µmol/g/hr)	DBS [b] (nmol/punch)	Allelic Mutations	Effect of Mutation	Variant Severity
[redacted]	*69*	*ND*	*ND*	*NA*	*NA*
[redacted]	32	ND	c.398delC, HOM	Documented Causative	Pathogenic
[redacted]	41	0.004	c.884A>G, HET	Undocumented	VUS
[redacted]	5.1	ND	c.539-5C>T, HET c.482delA, HET c.538G>A, HET	Intronic Documented Causative Undocumented	Common variant Pathogenic VUS
[redacted]	ND	0.007	c.419G>C, HOM	Undocumented	VUS
[redacted]	57	0.007	c.676-2A>G, HOM	Intronic, Documented Causative	Pathogenic
[redacted]	65	0.018	c.350_351insCC, HET c.797G>T, HET	Undocumented Undocumented	VUS VUS
[redacted]	*ND*	*0.014*	*ND* [c]	*NA*	*NA*
[redacted]	*ND*	*< 0.02*	*ND* [d]	*NA*	*NA*

Source: LAL-CL03_Listing 16.2.8.11 and Listing 16.2.8.9.2

DBS=dried blood spot; HET=heterozygous; HOM=homozygous; LAL=lysosomal acid lipase; LIPA=gene encoding LAL; NA=not applicable; ND =Not done; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; VUS=variant of unknown significance

a) The normal range is 350 to 2000 µmol/g/hr.

b) The affected range is 0 to 0.016 nmol/punch for all results, with the exception of the result for subject [redacted], which was a historical result from a local laboratory (normal range = 0.50 to 2.30 nmol/punch).

Note: Italicised font indicates a subject who died prior to the data cut-off. These subjects died after 1 infusion ([redacted], [redacted]) or 4 infusions ([redacted]) of sebelipase alfa.

c) A sample was collected but was not analysed due to improper storage.

d) A sample was collected but was not analysed, as the laboratory has not yet received the sample from the site.

すべての被験者に報告された 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、成長障害であった。その他のよくみられた既往歴は、貧血（6 例）、腹水（4 例）及び血小板減少症（3 例）であった。3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に多臓器不全症候群を示唆する病歴が認められ、いずれの被験者も SBC-102 投与開始後 1～4 週間に死亡した。

ベースラインの理学的検査の結果及び成長障害に関するパラメータを表 2.7.6.4-4 に示す。

生後 6 ヵ月以内に成長障害が認められた被験者は 8 例であり、うち 7 例で出生時体重から年齢別体重の主な基準点 2 つ以上の体重減少がみられた。その他の 1 例では、生後 8 週目にみられた顕著な腹部膨満、腹水、嘔吐及び下痢の既往歴、並びにスクリーニング期に認められた高度

の肝脾腫大、貧血、低アルブミン血症、AST 及び乳酸脱水素酵素（LDH）上昇などの急速進行性の疾患が認められた。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 81.33%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 3.08%に減少した。

表 2.7.6.4-4 ベースラインの理学的検査の結果及び成長障害に関するパラメータ（FAS、LAL-CL03）

	All Subjects (N=9)
Growth Failure Criteria Met, n (%):	
Weight decreasing across at least 2 of the 11 major centiles	7 (78)
Body 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
Subject has rapidly progressive course of LAL Deficiency but does not meet growth failure criteria	1 (11)
Weight-for-age Percentile	
n	8
Mean (SD)	12.74 (26.23)
Median (Min, Max)	3.08 (0.0, 77.0)
Recumbent Length-for-age Percentile	8
n	20.30 (31.95)
Mean (SD)	1.80 (0.0, 80.78)
Median (Min, Max)	
Mid-upper arm circumference-for-age Percentile	
n	4
Mean (SD)	0.16 (0.31)
Median (Min, Max)	0.01 (0.0, 0.62)
Head circumference-for-age Percentile	
n	8
Mean (SD)	24.07 (27.70)
Median (Min, Max)	22.46 (0.06, 86.43)

Source: LAL-CL03_Table 14.1.2
LAL=lysosomal acid lipase
Note: Baseline was defined as the last pre-dose measurement.
Note: Anthropometric measures are based on WHO Child Growth Standards (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006 and 2007)

血液生化学的検査において、9 例全例に顕著な肝機能検査値の異常が認められた。AST高値が 9 例に、ALT高値が 7 例に認められた。ASTの中央値は 125 U/L（範囲 71～716 U/L）、ALTの中央値は 145 U/L（範囲 16～297 U/L）であった。また、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値が 4 例、総ビリルビン高値が 3 例、アルカリホスファターゼ高値が 2 例に認められ、血清

アルブミン、ヘモグロビン及び血小板数の異常値がそれぞれ 4～6 例に認められた。血清アルブミンの中央値は 29 g/L、ヘモグロビンの中央値は 93.0 g/L、血小板数の中央値は 173 x 10^9/Lであった。ベースライン時のデータが得られた 8 例すべてに肝腫大及び脾腫のいずれか又は両方が認められた。

2.7.6.4.2.3 有効性の結果

2.7.6.4.2.3.1 主要評価項目（生後 12 ヵ月間の生存率）

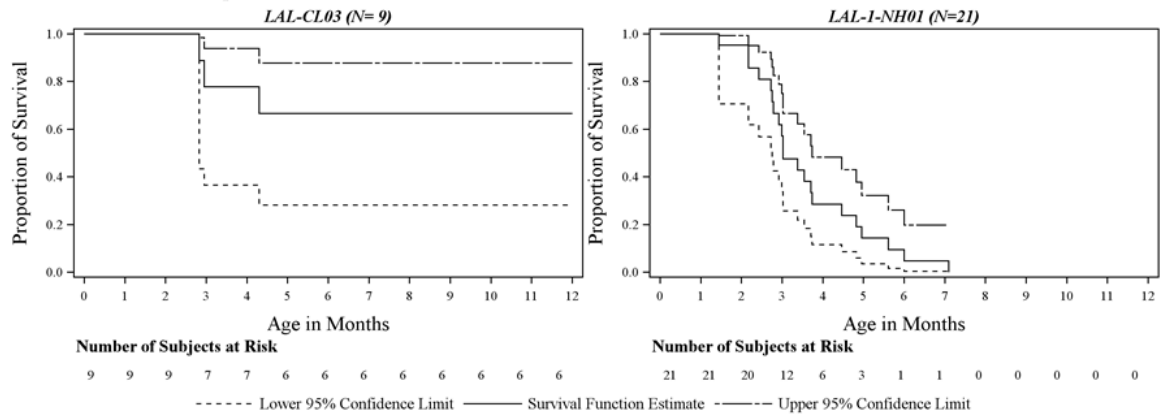
本治験の組入れ時からデータカットオフ時点までに得られたデータに基づき有効性を評価した。

PE 解析対象集団 9 例における生後 12 ヵ月間生存した被験者の割合（生存率）は、67%（6/9 例）であり、正確な 95%CI は［29.93%、92.51%］であった。生後 12 ヵ月間の生存率のカプランマイヤー推定値は、67%であった。

PP 解析対象集団 7 例における生後 12 ヵ月間の生存率は 86%（6/7 例）であり、正確な 95%CI は［42.13%、99.64%］であった。生後 12 ヵ月間の生存率のカプランマイヤー推定値は、86%であった。

他の自然史研究（LAL-1-NH01 試験）において、乳児期に LAL 欠損症を有する 35 例の患者を対象に生存率を評価した。35 例のうち 21 例が LAL-CL03 試験の対象被験者と同様に、生後 6 ヵ月以内に成長障害を呈しており、かつ造血幹細胞移植又は肝移植のいずれも受けていなかった。これら LAL-1-NH01 試験の 21 例を対象として、LAL-CL03 試験と同様の方法（Clopper-Pearson 法）で算出した生後 12 ヵ月間の生存率は 0%、正確な 95%CI は［0%、16.11%］であった。LAL-1-NH01 試験の 21 例との比較では、本治験の SBC-102 の投与は臨床的に意味のある生存率の改善を示した。

LAL-CL03 試験の被験者及び LAL-1-NH01 試験の被験者の生後 12 ヵ月間の生存率のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.4-1 に示す。



Source: LAL-CL03_Figure 14.3.11
ERT=enzyme replacement therapy; HSCT=haematopoietic stem cell transplant
Note: For LAL-1-NH01, patients were considered untreated if they had not received HSCT, liver transplant or ERT.

図 2.7.6.4-1 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：PE 解析対象集団、LAL-1-NH01：早期の成長障害があり移植を受けていない被験者）

2.7.6.4.2.3.2 副次的評価項目

(1) 生後 18 ヵ月間及び 24 ヵ月間の生存率

PE 解析対象集団 9 例では、データカットオフ時点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。生後 18 ヵ月間及び 24 ヵ月間の生存率は、それぞれ 33%（3/9 例）及び 22%（2/9 例）であった。

PP 解析対象集団 7 例における生後 18 ヵ月間及び 24 ヵ月間の生存率は、それぞれ 43%（3/7 例）及び 29%（2/7 例）であった。

(2) 死亡時年齢の中央値

PE 解析対象集団 9 例では、3 例（33.3%）が SBC-102 を 1～4 回点滴静脈内投与後、データカットオフ以前に死亡した。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。死亡理由は、肝不全（被験者番号[redacted]）、腹膜出血（被験者番号[redacted]）及び心停止（被験者番号[redacted]）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡した 3 例のうち 1 例は PP 解析対象集団であった。このため、データカットオフ時点の PP 解析対象集団を対象とした死亡率は 14%（1/7 例）であった。死亡した 1 例（被験者番号[redacted]）の死亡時年齢は 4.27 ヵ月であった。

(3) 理学的検査

生後 12 ヵ月間生存した被験者 6 例全例に成長の改善が認められた。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。

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。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。

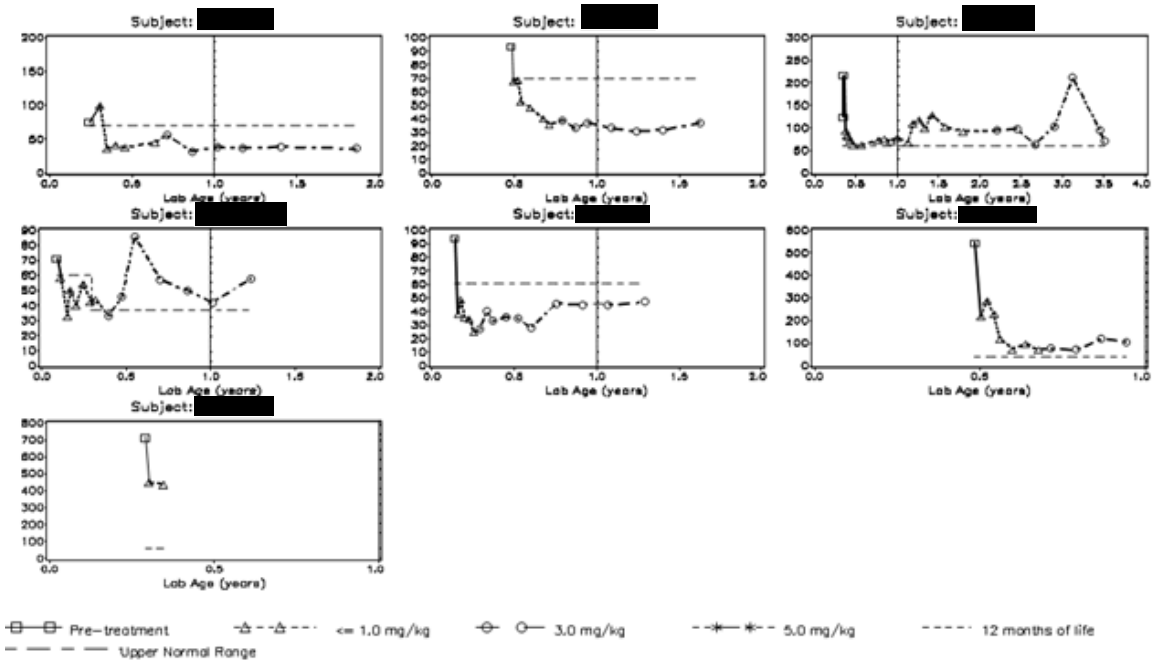
(4) 肝機能検査値（AST、ALT）

個々の被験者の AST の経時的推移を図 2.7.6.4-2 に、ALT の経時的推移を図 2.7.6.4-3 に示す。

すべての被験者が SBC-102 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減少量の中央値は 43.0 U/L、ALT（n＝7）のベースラインからの減少量の中央値は 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減少量の中央値は 55.5 U/L、ALT（n＝5）のベースラインからの減少量の中央値は 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。

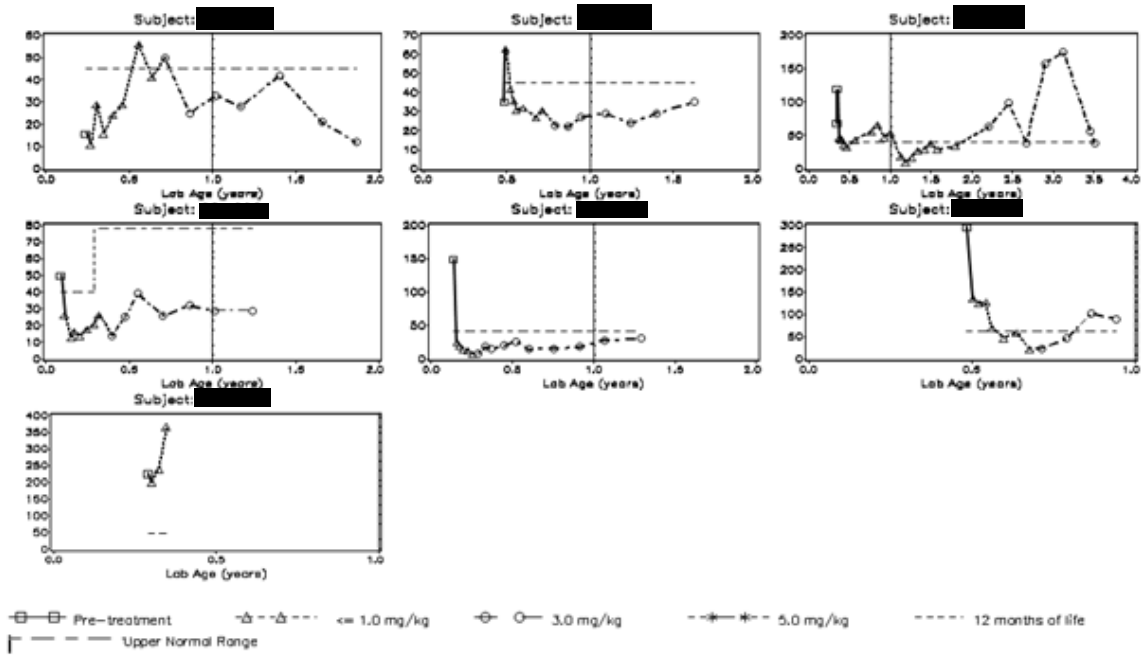
生存した被験者 6 例のうち 5 例では、1 週目に AST の減少が、1～4 週目に ALT の減少が認められた。残る 1 例（被験者番号 [redacted]）の AST は 5 週目に減少したが、ベースラインから正常低値を示していた ALT は SBC-102 投与による減少はみられなかった。

生存した被験者 6 例のうちベースラインに AST 高値がみられた 4 例及びベースラインに 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 回投与への切り替え（被験者番号 [redacted]）、高度のウイルス感染（被験者番号 [redacted]）及び胆石検査陽性（被験者番号 [redacted]）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。



Source: LAL-CL03_ Figure 14.3.7
Note: Data from any unscheduled assessments are not included in the plots.

図 2.7.6.4-2 個々の被験者の AST の経時的推移（LAL-CL03）



Source: LAL-CL03_Figure 14.3.7
Note: Data from any unscheduled assessments are not included in the plots.

図 2.7.6.4-3 個々の被験者の ALT の経時的推移（LAL-CL03）

(5) 血清フェリチン

血清フェリチンは、データカットオフ時点に生存した被験者 6 例全例で速やかに減少した。血清フェリチンの減少量の中央値は、1 週目までは（n＝4）122.0 µg/L、6 週目までは（n＝3）296.3 µg/L であった。ベースラインで血清フェリチン高値がみられた 4 例全例において、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。

(6) 血液学的パラメータ

輸血なしでのヘモグロビン正常化（Transfusion-free haemoglobin normalization、TFHN）

輸血なしでのヘモグロビン正常化（THFN）を、ヘモグロビンが 4 週間以上、年齢で補正した基準値下限を超え、この期間又は最初のヘモグロビン測定前 2 週間、輸血が行われなかった場合と定義したとき、データカットオフ時点に生存した被験者 6 例のうち 5 例（83.3%）は、早期 TFHN を達成し、うち 3 例はベースライン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早期 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、早期 TFHN の維持を達成し、6 週目に輸血が行われず、ヘモグロビンが 8 週目から最低 13 週目まで年齢で補正した基準値下限を下回らなかった。

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

2.7.6.4.2.4.1 投与状況

治験薬投与を受けた 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 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。

1 例（被験者番号 [redacted] ）は、一時的使用承認のもと SBC-102 の投与を開始したため、初回投与量は 0.35 mg/kg でなく 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。4～39 週目まで一時的使用承認のもと 1 mg/kg が週 1 回投与された。その後、被験者は LAL-CL05 試験に組入れられ、40～84 週目に 1 mg/kg が投与された。LAL-CL03 試験と LAL-CL05 試験が統合されたため、85 週目以降、被験者は LAL-CL03 試験に組入れられ、本治験の治験実施計画書に従って 1 mg/kg が週 1 回投与された。

SBC-102 1 mg/kg の週 1 回投与を受けた被験者は 7 例、うち 6 例が効果不十分のため 3 mg/kg に増量し、1 例は 1 mg/kg を 2 回投与した後に死亡した。3 mg/kg に増量した 6 例のうち 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。

データカットオフ時点の合計投与期間は 478.0 週であり、被験者ごとの投与期間の中央値は 60.29 週（範囲 0.1～164.7 週）であった。この期間中、SBC-102 は合計 462 回点滴静脈内投与され、投与量の内訳は 0.35 mg/kg が 14 回、1.0 mg/kg が 141 回、3 mg/kg が 295 回、5 mg/kg が 8 回、その他 4 回であった。SBC-102 は 1 例（被験者番号[redacted]）が 3 mg/kg の隔週 1 回投与を 17 回受けた以外は、すべて週 1 回の投与であった。投与回数の中央値は 61 回（範囲 1～146 回）であり、大部分が 1 mg/kg（中央値 10 回、範囲 2～86 回）及び 3 mg/kg（中央値 54 回、範囲 18～64 回）であった。

2.7.6.4.2.4.2 有害事象

(1) 有害事象

FAS を対象とした TEAE の発現件数及び発現例数を表 2.7.6.4-5 に示す。

TEAE の発現率は 100%（9/9 例）で、発現件数は 279 件であった。

発現頻度が高かった（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（67%、6 例 20 件）、下痢（67%、6 例 17 件）、発熱（56%、5 例 26 件）、鼻炎（56%、5 例 7 件）、貧血（44%、4 例 5 件）、咳嗽（33%、3 例 11 件）、カテーテル留置部位感染（33%、3 例 6 件）、医療機器関連感染（33%、3 例 6 件）、おむつ皮膚炎（33%、3 例 6 件）、鼻咽頭炎（33%、3 例 5 件）、蕁麻疹（33%、3 例 4 件）、頻脈（22%、2 例 6 件）、発疹（22%、2 例 4 件）、悪寒（11%、1 例 4 件）及び食欲減退（11%、1 例 4 件）であった。

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現件数及び発現例数（FAS、LAL-CL03）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	SBC-102 (N=9)	
		件数	例数 (%)
Any TEAE		279	9 (100)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7	5 (56)
Anaemia	貧血	5	4 (44)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1	1 (11)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1	1 (11)
Cardiac disorders	心臓障害	10	5 (56)
Tachycardia	頻脈	6	2 (22)
Bradycardia	徐脈	2	2 (22)
Cardiac arrest	心停止	1	1 (11)
Cardiovascular disorder	心血管障害	1	1 (11)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	2	2 (22)
Hydrocele	陰嚢水瘤	2	2 (22)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2	1 (11)
Ear pain	耳痛	1	1 (11)
Middle ear inflammation	中耳の炎症	1	1 (11)
Endocrine disorders	内分泌障害	1	1 (11)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1	1 (11)
Eye disorders	眼障害	2	2 (22)
Conjunctivitis	結膜炎	1	1 (11)
Pupillary disorder	瞳孔障害	1	1 (11)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	53	8 (89)
Vomiting	嘔吐	20	6 (67)
Diarrhoea	下痢	17	6 (67)
Abdominal distension	腹部膨満	3	1 (11)
Nausea	悪心	2	1 (11)
Teething	生歯	2	2 (22)
Ascites	腹水	1	1 (11)
Faeces discoloured	変色便	1	1 (11)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1	1 (11)
Haematochezia	血便排泄	1	1 (11)
Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	1	1 (11)
Post-tussive vomiting	咳嗽後嘔吐	1	1 (11)
Retching	レッチング	1	1 (11)
Tongue discolouration	舌変色	1	1 (11)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1	1 (11)

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現件数及び発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	SBC-102 (N=9)	
		件数	例数 (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	44	5 (56)
Pyrexia	発熱	26	5 (56)
Chills	悪寒	4	1 (11)
Hyperthermia	高熱	3	2 (22)
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹	1	1 (11)
Device dislocation	医療機器位置異常	1	1 (11)
Disease progression	疾患進行	1	1 (11)
Extravasation	溢血	1	1 (11)
Feeling abnormal	異常感	1	1 (11)
Gait disturbance	歩行障害	1	1 (11)
Granuloma	肉芽腫	1	1 (11)
Infusion site oedema	注入部位浮腫	1	1 (11)
Irritability	易刺激性	1	1 (11)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1	1 (11)
Pain	疼痛	1	1 (11)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3	2 (22)
Cholelithiasis	胆石症	1	1 (11)
Hepatic failure	肝不全	1	1 (11)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1	1 (11)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	60	5 (56)
Rhinitis	鼻炎	7	5 (56)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	6	3 (33)
Device related infection	医療機器関連感染	6	3 (33)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5	3 (33)
Ear infection viral	ウイルス性耳感染	3	2 (22)
Bronchiolitis	細気管支炎	2	2 (22)
Gastroenteritis	胃腸炎	2	1 (11)
Pharyngitis	咽頭炎	2	1 (11)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2	2 (22)
Varicella	水痘	2	2 (22)
Viral infection	ウイルス感染	2	2 (22)
Bacterial infection	細菌感染	1	1 (11)
Bacterial pyelonephritis	細菌性腎盂腎炎	1	1 (11)
Bronchitis	気管支炎	1	1 (11)
Candida nappy rash	カンジダ性おむつ皮疹	1	1 (11)

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現件数及び発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	SBC-102 (N=9)	
		件数	例数 (%)
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1	1 (11)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1	1 (11)
Eyelid infection	眼瞼感染	1	1 (11)
Fungal infection	真菌感染	1	1 (11)
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	1	1 (11)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1	1 (11)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1	1 (11)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1	1 (11)
Otitis media	中耳炎	1	1 (11)
Post procedural infection	処置後感染	1	1 (11)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1	1 (11)
Respiratory tract infection	気道感染	1	1 (11)
Roseola	ばら疹	1	1 (11)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1	1 (11)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1	1 (11)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1	1 (11)
Wound infection fungal	真菌性創感染	1	1 (11)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7	4 (44)
Contusion	挫傷	1	1 (11)
Endotracheal intubation complication	気管内挿管合併症	1	1 (11)
Limb injury	四肢損傷	1	1 (11)
Mouth injury	口腔内損傷	1	1 (11)
Post procedural discharge	処置後分泌物	1	1 (11)
Postoperative Ileus	術後イレウス	1	1 (11)
Procedural site reaction	処置後局所反応	1	1 (11)
Investigations	臨床検査	22	8 (89)
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	2	1 (11)
Blood immunoglobulin A abnormal	血中免疫グロブリン A 異常	1	1 (11)
Blood immunoglobulin G abnormal	血中免疫グロブリン G 異常	1	1 (11)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1 (11)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1	1 (11)
Blood urea increased	血中尿素増加	1	1 (11)
Body temperature increased	体温上昇	1	1 (11)
Lymphocyte count abnormal	リンパ球数異常	1	1 (11)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1	1 (11)

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現件数及び発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	SBC-102 (N=9)	
		件数	例数 (%)
Monocyte count increased	単球数増加	1	1 (11)
Neutrophil count increased	好中球数増加	1	1 (11)
Norovirus test positive	ノロウイルス検査陽性	1	1 (11)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1	1 (11)
Platelet count increased	血小板数増加	1	1 (11)
Respiratory syncytial virus test positive	RS ウイルス検査陽性	1	1 (11)
Serum ferritin increased	血清フェリチン増加	1	1 (11)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1	1 (11)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1	1 (11)
Urine output decreased	尿量減少	1	1 (11)
Vitamin D decreased	ビタミン D 減少	1	1 (11)
Weight decreased	体重減少	1	1 (11)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	20	6 (67)
Decreased appetite	食欲減退	4	1 (11)
Dehydration	脱水	3	2 (22)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2	2 (22)
Failure to thrive	成長障害	1	1 (11)
Food intolerance	食物不耐性	1	1 (11)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1	1 (11)
Hyperglycaemia	高血糖	1	1 (11)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1	1 (11)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1	1 (11)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1	1 (11)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1	1 (11)
Hypovolaemia	血液量減少症	1	1 (11)
Iron deficiency	鉄欠乏	1	1 (11)
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	1	1 (11)
Nervous system disorders	神経系障害	1	1 (11)
Hypotonia	筋緊張低下	1	1 (11)
Psychiatric disorders	精神障害	1	1 (11)
Agitation	激越	1	1 (11)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1	1 (11)
Penile blister	陰茎水疱	1	1 (11)

表 2.7.6.4-5 TEAE の発現件数及び発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	SBC-102 (N=9)	
		件数	例数 (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	4 (44)
Cough	咳嗽	11	3 (33)
Rhinorrhoea	鼻漏	2	2 (22)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	1	1 (11)
Respiratory failure	呼吸不全	1	1 (11)
Sneezing	くしゃみ	1	1 (11)
Tonsillar disorder	扁桃障害	1	1 (11)
Use of accessory respiratory muscles	呼吸補助筋の動員	1	1 (11)
Wheezing	喘鳴	1	1 (11)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18	6 (67)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	6	3 (33)
Rash	発疹	4	2 (22)
Urticaria	蕁麻疹	4	3 (33)
Eczema	湿疹	2	2 (22)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1	1 (11)
Umbilical erythema	臍紅斑	1	1 (11)
Vascular disorders	血管障害	6	4 (44)
Hypotension	低血圧	2	1 (11)
Pallor	蒼白	2	2 (22)
Hypertension	高血圧	1	1 (11)
Poor venous access	静脈穿刺不良	1	1 (11)

Source: LAL-CL03_Table 14.3.1.3
TEAE=treatment-emergent adverse event

重症度が Grade 5（死亡）の TEAE が 3 例に発現した。その内訳は、肝不全、腹膜出血及び心停止であり、いずれも治験薬との因果関係を否定された。

重症度が Grade 4（生命を脅かす）の TEAE が 3 例に発現した。被験者番号[redacted]は、治験薬の初回投与（0.35 mg/kg）の 6 日後に徐脈（非重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」）を発現し、同日、肝不全により死亡するまで本事象を継続した。被験者番号[redacted]は、1 日目（0.35 mg/kg）に血小板減少症（非重篤、治験薬との因果関係は「多分関連なし」）を発現し、26 日目に心停止により死亡するまで本事象を継続した。被験者番号[redacted]は、105 日目（3 mg/kg 週 1 回）に下痢、脱水及び代謝性アシドーシス（いずれも重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」）を発現したが、これらの事象は薬物治療により 109 日目までに消失した。

重症度が Grade 3（高度）の TEAE が 4 例に発現した。その内訳は貧血、医療機器関連感染が各 2 件、リンパ節症、カテーテル留置部位感染、細菌性腎盂腎炎、医療機器関連敗血症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、体重減少、成長障害、食物不耐性、呼吸不全及び静脈穿刺不良が各 1 件であった。このうち、被験者番号[redacted]は、1 日目（0.35 mg/kg）に貧血（非重篤、治験薬との因果関係は「関連なし」）を発現し、26 日目に心停止により死亡するまで貧血を継続した。治験薬と関連のある Grade 3 の TEAE は、1 例（被験者番号[redacted]）に発現した頻脈 2 件及び蒼白 1 件であり、うち頻脈 1 件及び蒼白 1 件は重篤及び IAR と判定された。

(2) 治験薬と関連のある TEAE

治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数を表 2.7.6.4-6 に示す。

治験薬と関連のある TEAE（治験薬との因果関係が「関連あり」又は「多分関連あり」と判定された TEAE）の発現率は、56%（5/9 例）であった。治験薬と関連のある TEAE のほとんどが IAR に分類された。治験薬と関連のある TEAE のうち IAR 以外と分類された事象は 4 件であり、いずれも非重篤の有害事象で、被験者番号[redacted]に発現した下痢（599 日目、1 mg/kg 週 1 回投与時、Grade 1）、被験者番号[redacted]に発現した胃食道逆流（9 日目、0.35 mg/kg 週 1 回投与時、Grade 1）及び嘔吐（9 日目、0.35 mg/kg 週 1 回投与時、Grade 2）、並びに被験者番号[redacted]に発現した嘔吐（88 日目、3 mg/kg 週 1 回投与時、Grade 1）であった。

表 2.7.6.4-6 治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数（FAS、LAL-CL03）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体 (n=9) n (%)	因果関係			
			関連なし n (%)	多分 関連なし n (%)	多分 関連あり n (%)	関連あり n (%)
Any TEAE		9 (100)	1 (11)	3 (33)	2 (22)	3 (33)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (56)	3 (33)	2 (22)	0	0
Anaemia	貧血	4 (44)	3 (33)	1 (11)	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	5 (56)	2 (22)	1 (11)	0	2 (22)
Bradycardia	徐脈	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	2 (22)	0	0	0	2 (22)
Cardiac arrest	心停止	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Hydrocele	陰嚢水瘤	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Ear pain	耳痛	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Middle ear inflammation	中耳の炎症	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Pupillary disorder	瞳孔障害	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (89)	2 (22)	1 (11)	5 (56)	0
Diarrhoea	下痢	6 (67)	3 (33)	2 (22)	1 (11)	0
Vomiting	嘔吐	6 (67)	2 (22)	1 (11)	3 (33)	0
Teething	生歯	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Ascites	腹水	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Post-tussive vomiting	咳嗽後嘔吐	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Retching	レッチング	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Tongue discolouration	舌変色	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (11)	1 (11)	0	0	0

表 2.7.6.4-6 治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体 (n=9) n (%)	因果関係			
			関連なし n (%)	多分 関連なし n (%)	多分 関連あり n (%)	関連あり n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (56)	2 (22)	0	1 (11)	2 (22)
Pyrexia	発熱	5 (56)	2 (22)	0	2 (22)	1 (11)
Hyperthermia	高熱	2 (22)	1 (11)	0	1 (11)	0
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Chills	悪寒	1 (11)	0	0	0	1 (11)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Disease progression	疾患進行	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Extravasation	溢血	1 (11)	0	0	0	1 (11)
Feeling abnormal	異常感	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Granuloma	肉芽腫	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Infusion site oedema	注入部位浮腫	1 (11)	0	0	0	1 (11)
Irritability	易刺激性	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Pain	疼痛	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (56)	2 (22)	3 (33)	0	0
Rhinitis	鼻炎	5 (56)	5 (56)	0	0	0
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	3 (33)	3 (33)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	3 (33)	3 (33)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (33)	3 (33)	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Ear infection viral	ウイルス性耳感染	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Varicella	水痘	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0	0
Bacterial infection	細菌感染	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Bacterial pyelonephritis	細菌性腎盂腎炎	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Candida nappy rash	カンジダ性おむつ皮疹	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	1 (11)	0	1 (11)	0	0

表 2.7.6.4-6 治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体 (n=9) n (%)	因果関係			
			関連なし n (%)	多分 関連なし n (%)	多分 関連あり n (%)	関連あり n (%)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Eyelid infection	眼瞼感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Post procedural infection	処置後感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Roseola	ばら疹	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Wound infection fungal	真菌性創感染	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (44)	3 (33)	1 (11)	0	0
Contusion	挫傷	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Endotracheal intubation complication	気管内挿管合併症	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Post procedural discharge	処置後分泌物	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Postoperative ileus	術後イレウス	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Procedural site reaction	処置後局所反応	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Investigations	臨床検査	8 (89)	4 (44)	2 (22)	2 (22)	0
Blood immunoglobulin A abnormal	血中免疫グロブリンA異常	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Blood immunoglobulin G abnormal	血中免疫グロブリンG異常	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (11)	1 (11)	0	0	0

表 2.7.6.4-6 治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体 (n=9) n (%)	因果関係			
			関連なし n (%)	多分 関連なし n (%)	多分 関連あり n (%)	関連あり n (%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Lymphocyte count abnormal	リンパ球数異常	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Monocyte count increased	単球数増加	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Norovirus test positive	ノロウイルス検査陽性	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Platelet count increased	血小板数増加	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Respiratory syncytial virus test positive	RS ウイルス検査陽性	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Serum ferritin increased	血清フェリチン増加	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Urine albumin/ creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Urine output decreased	尿量減少	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Vitamin D decreased	ビタミン D 減少	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (67)	5 (56)	1 (11)	0	0
Dehydration	脱水	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Failure to thrive	成長障害	1 (11)	0	1 (11)	0	0
Food intolerance	食物不耐性	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (11)	1 (11)	0	0	0

表 2.7.6.4-6 治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数（FAS、LAL-CL03）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	全体 (n=9) n (%)	因果関係			
			関連なし n (%)	多分 関連なし n (%)	多分 関連あり n (%)	関連あり n (%)
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Agitation	激越	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Penile blister	陰茎水疱	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44)	3 (33)	0	1 (11)	0
Cough	咳嗽	3 (33)	2 (22)	0	1 (11)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0	0
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Tonsillar disorder	扁桃障害	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Use of accessory respiratory muscles	呼吸補助筋の動員	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (67)	2 (22)	2 (22)	2 (22)	0
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	3 (33)	3 (33)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (33)	0	1 (11)	2 (22)	0
Eczema	湿疹	2 (22)	1 (11)	1 (11)	0	0
Rash	発疹	2 (22)	2 (22)	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Umbilical erythema	臍紅斑	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	4 (44)	2 (22)	0	0	2 (22)
Pallor	蒼白	2 (22)	0	0	0	2 (22)
Hypertension	高血圧	1 (11)	0	0	1 (11)	0
Hypotension	低血圧	1 (11)	1 (11)	0	0	0
Poor venous access	静脈穿刺不良	1 (11)	1 (11)	0	0	0

Source: LAL-CL03_Table 14.3.1.6

TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Subjects reporting more than 1 TEAE in each level (System Organ Class or Preferred Term) are only counted once in the summary of subject column. AEs occurring within each level in the same subject are only counted once at the highest relationship.

(3) 死亡

死亡の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.4-7 に示す。

データカットオフ時点までに 3 例が死亡した。3 例のうち 2 例（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）は、SBC-102 0.35 mg/kg の投与を 1 回受け、2 例とも生後約 3 ヵ月にそれぞれ肝不全及び腹膜出血により死亡した。その他 1 例（被験者番号[redacted]）は、SBC-102 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 ヵ月に脳出血に伴う心停止により死亡した。いずれの死亡も治験薬投与との因果関係は、治験責任医師により否定された。

表 2.7.6.4-7 死亡の被験者ごとの一覧（FAS、LAL-CL03）

被験者番号	有害事象名		死亡年齢（ヵ月）	発現時投与	重症度[a)]	IAR	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更／処置
[redacted]	Hepatic failure	肝不全	2.79	0.35 mg/kg	5	No	関連なし	該当なし／薬物治療
[redacted]	Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	2.92	0.35 mg/kg	5	No	関連なし	変更なし／その他、輸血
[redacted]	Cardiac arrest	心停止	4.27	1 mg/kg	5	No	多分関連なし	該当なし／その他、蘇生措置

Source: LAL-CL03_Table 14.3.2.5, Listing 16.2.7.1
IAR：infusion-associated reaction
a) 重症度 Grade：5（死亡）、4（生命を脅かす）、3（高度）、2（中等度）、1（軽度）

本治験の死亡の詳細を以下に示す。

被験者番号：[redacted]

被験者はアジア人の女児で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後[redacted] ヵ月であった。

本治験の組入れ時、被験者は LAL 欠損症と診断された症状として成長障害、肝不全、腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。その他の既往歴は、過小食、貧血、血小板減少症、黄疸、無呼吸、浮腫、補助換気を要する呼吸不全、肺出血、低血圧、腹水、非経口栄養を要する栄養補給障害、臨床的に意味のある臨床検査値異常（肝トランスアミナーゼ高値、ビリルビン高値、クレアチニン異常値、尿素異常値、酸素飽和度低下、血液ガス異常値など）、凝固異常、低カリウム血症、高リン酸塩血症、頻呼吸、低血糖症及び低カルシウム血症であった。家族歴は、被験者の兄又は姉（性別不明）が生後 3 ヵ月に LAL 欠損症と診断された（生後

3ヵ月に死亡）。有害事象発現時に投与されていた併用薬は、フロセミド（0.1～1.0 mg/kg/hr 静脈内投与）、フェンタニル（1～5 µg/kg/min 静脈内投与）、10%ブドウ糖及び 0.45%塩化ナトリウム（静脈内投与）、アトロピン（100 µg 静脈内投与）、ドーパミン（3～20 µg/kg/min 静脈内投与）、gelofusin（50 mL 静脈内投与）、酸素 30～100%、赤血球（50 mL 静脈内投与）及び炭酸水素ナトリウム（12.5 mmol 静脈内投与）であった。

被験者は 20[redacted] 年 5 月 5 日に SBC-102（0.35 mg/kg 週 1 回）の初回投与を受けた。被験者が受けた SBC-102 の投与は、死亡前 1 回のみであった。

有害事象名：肝不全

有害事象発現日：同年＊ 年 5 月 10 日

被験者の死亡に至った有害事象は、肝不全のため入院中であった同年＊ 年 5 月 10 日に発現した肝不全であり、本事象は重篤、重症度は Grade 5（死亡）であった。

同年＊ 年 4 月 24 日､被験者はKing's College Hospitalに肝不全のため入院した 同年＊ 年 4 月 28 日、被験者はRoyal Manchester Children's hospitalに転院となった。転院時、黄疸、高度の腹部膨満及び脾触知が認められ、臨床検査では次の顕著な異常値がみられた。ヘモグロビン 8.4 g/dL（正常範囲 9.5～13 g/dL）、血小板数 39 x 10^9/L（正常範囲 150～650 x 10^9/L）、白血球数 20 x 10^9/dL（正常範囲 5～17 x 10^9/dL）、ALT 214 IU/L（正常範囲 1～45 IU/L）、アルブミン 21 g/L（正常範囲 28～40 g/L）、ビリルビン 334 µmol/L（正常範囲 1～17 µmol/L）、プロトロンビン時間 24 秒（正常範囲 8～12 秒）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）63 秒（正常範囲 20～41 秒）。被験者は血液製剤の継続投与及び強心療法を要したが、体液バランスの維持困難が継続したため、利尿薬及びアルブミンの静脈内投与を行った。転院翌日、被験者は血小板輸血後の肺水腫のため高頻度換気を受けた。同年＊ 年 5 月 5 日、被験者は治験薬の初回投与を受け、呼吸機能の改善がみられたため高頻度換気から通常の補助換気に切替えた。しかし、引き続き血液製剤の投与、アルブミン静脈内投与及び強心療法を要し、肝及び腎機能の改善はみられなかった。

同年＊ 年 5 月 9 日、尿量の顕著な減少が認められた。同年＊ 年 5 月 10 日、被験者は、徐脈、アシドーシス、低血圧、ヘモグロビン値の急激な低下（9.0 g/dL から 1.9 g/dL）を含む臨床状態の悪化を伴う急激かつ顕著な腹部膨満の増悪を呈した。血液製剤及び炭酸水素製剤の投与を続けるも徐脈は進行し、被験者の臨床状態は更に悪化した。すべての蘇生措置が中止され、被験者は

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

同日死亡した。治験責任医師は、肝不全と治験薬の因果関係を「関連なし」と判定した。剖検は実施されず、これ以上の情報は得られなかった。

被験者番号：[redacted]

被験者は白人の男児で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後[redacted]ヵ月であった。

本治験の組入れ時、被験者はLAL欠損症と診断された症状として成長障害、肝不全、腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。その他の既往歴は、貧血、発熱、頻呼吸、腹水、臨床的に意味のある臨床検査値異常（低カリウム血症、低リン酸血症及び高ビリルビン血症）であった。スクリーニング期の臨床検査では次の異常値が得られた。赤血球数減少（3.17 x 10^{12}/L、正常範囲 4～5.2 x 10^{12}/L）、ヘモグロビン低値（8.6 g/L、正常範囲 13～17 g/dL）、ヘマトクリット低値（25.75%、正常範囲 33～39%）、血小板数減少（63.4 x 10^{9}/L、正常範囲 130～400 x 10^{9}/L）、カルシウム低値（5.91 mg/dL、正常範囲 6.5～12.7 mg/dL）、リン（2.57 mg/dL、正常範囲 1～8.9 mg/dL）、総蛋白（4.57 g/dL、正常範囲 3.4～9.5 g/dL）、アルブミン（2.12 g/dL、正常範囲 1.7～6.8 g/dL）、LDH高値（2601 U/L、正常範囲 180～430 U/L）、AST（562 U/L、正常範囲 0～40 U/L）、ALT（185 U/L、正常範囲 0～40 U/L）、直接ビリルビン（1.59 mg/dL、正常範囲 0～5 mg/dL）、間接ビリルビン（2.24 mg/dL、正常範囲 0.0～1.2 mg/dL）、総ビリルビン（3.83 mg/dL、正常範囲 0～15 mg/dL）。有害事象発現時に投与されていた併用薬は、塩化カリウム（低カリウム血症に対して投与）、グリセロリン酸ナトリウム（低リン酸血症に対して投与）、テイコプラニン、メロペネム三水和物、アンホテリシンB、アミカシン（抗菌薬）及びフィトメナジオン［国際標準比（international normalized ratio、INR）上昇の予防］、濃厚赤血球（貧血に対して投与）、ウルソデオキシコール酸（高ビリルビン血症に対して投与）、スピロノラクトン及びフロセミド（腹水に対して投与）、グルコン酸カルシウム（低カルシウム血症に対して投与）、ジピリダモール（血小板減少症に対して投与）、並びにパラセタモール（発熱に対して投与）であった。

有害事象名：腹膜出血

有害事象発現日：同年* 年 11 月 30 日

被験者は 20[redacted] 年 11 月 26 日に SBC-102（0.35 mg/kg 週 1 回）の初回投与を受けた。被験者が受けた SBC-102 の投与は、死亡前 1 回のみであった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

被験者の死亡に至った有害事象は、入院中の同年* 年 11 月 30 日に発現した腹膜出血であり、本事象は重篤、重症度は Grade 5（死亡）であった。

本事象の発現前、被験者は腹水、低血圧、低カリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症及び INR 上昇を有していた。頭蓋超音波法による所見は正常、血液培養の結果は陰性であった。被験者は、新鮮凍結血漿を含む血液製剤の投与及び C 反応性蛋白（CRP）高値に対する抗菌薬投与を受けた。同年* 年 11 月 30 日、被験者は腹水悪化のため腹腔穿刺を受けた。被験者の施術後のバイタルサインは安定していた。同年* 年 12 月 1 日、摂食困難のため落ち着きがなく、徐脈及び代謝性アシドーシスも認められた。臨床検査の結果から貧血及び血小板減少症が、超音波検査の結果から腹腔内出血が確認された。被験者は新生児集中治療施設に入室となり、低血圧に対して直ちに頻回の血液製剤（赤血球及び血小板を含む懸濁液）、ビタミン剤、ドーパミン及びドブタミンの静脈内投与が行われた。同年* 年 12 月 2 日、被験者は心不全及び呼吸不全を発現した。このため心肺蘇生が 45 分間行われたが無効であり、被験者の死亡が確認された。

治験責任医師は、腹膜出血と治験薬の因果関係を「関連なし」と判定した。その他の情報は得られなかった。

被験者番号：[redacted]

被験者は白人の女児で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後[redacted]ヵ月であった。

本治験の組入れ時、被験者は LAL 欠損症と診断された症状として成長障害、肝不全、腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。その他の既往歴は、黄疸、貧血、発熱、血清フェリチン高値であった。被験者の症状は血球貪食性リンパ組織球症（HLH）様症候群に一致しており、持続性貧血及び APTT の異常を引き起こし、頻回の赤血球、血漿及び血小板の輸血を要した。LAL 欠損症の家族歴はなかった。有害事象発現時に投与されていた併用薬は、複数の抗菌薬注射剤（クリンダマイシン、レボフロキサシン、プリマキシン）、ネオマイシン、ラニチジン、フィトメナジオン、スピロノラクトン、10%グルコン酸カルシウム、パラセタモール、デキサメタゾン及びジゴキシンであった。

被験者は 20[redacted] 年 10 月 23 日に SBC-102（0.35 mg/kg 週 1 回）の初回投与を受け、治験実施計画書に従い、同年* 年 11 月 5 日に 1 mg/kg 週 1 回に増量した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

有害事象名：心停止

有害事象発現日：同年* 年 11 月 17 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年* 年 11 月 11 日の 1 mg/kg の週 1 回投与であった。

被験者の死亡に至った有害事象は、全身状態悪化のため入院中であった同年* 年 11 月 17 日に発現した心停止であり、本事象は重篤、重症度は Grade 5（死亡）であった。

同年* 年 11 月 13 日、デキサメタゾンの朝の投与が許可なく中止された。同年* 年 11 月 16 日、被験者は高熱及び呼吸窮迫を発現したが、ICU での処置により症状は改善した。同年* 年 11 月 17 日、ヘモグロビン値が急激に低下（9.7 mg/dL から 6.7 mg/dL）し、血小板数は 20000/μL であった。被験者は突然の意識消失及び心停止を発現した。このため心肺蘇生を 30 分間実施したが、無効であり、被験者の死亡が確認された。

治験責任医師は、死亡日にみられた INR 上昇及び血小板数低値に起因する高度の脳内出血が突然の意識消失及び死亡の原因となった可能性があると述べた。また、医師により、非常に狭い瞳孔径が頭蓋内出血の可能性を支持していると報告された。また、死亡前数分間に認められたナトリウム低値（131 mmol/L）及び顕著なカリウム高値（7.3 mmol/L）は、デキサメタゾンの突然の投与中止が HLH の再発を引き起こし、死亡に寄与した可能性を示唆しているとした。

治験責任医師は、心停止と治験薬の因果関係を「多分関連なし」と判定した。剖検は実施されず、その他の情報は得られなかった。

(4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.4-8 に示す。

重篤な有害事象は 9 例のうち 8 例（89%）に 31 件発現し、うち 1 例（被験者番号 [redacted]）に発現した 4 件は治験薬と関連があると判定された。この 4 件の重篤な有害事象はすべて IAR であり、その内訳は 84 日目（12 週目）に SBC-102 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。SBC-102 投与は中止され、抗ヒスタミン薬（デキスクロルフェニルアミン静脈内投与）、解熱薬（パラセタモール経口投与）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。その他の重篤な有害事象と治験薬投与の因果関係は、いずれも「関連なし」と判定された。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

3 例が重篤な有害事象（心停止、肝不全、腹膜出血）により死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例 3 例を除く重篤な有害事象を発現した 5 例は、SBC-102 の投与を継続し、すべての重篤な有害事象はデータカットオフ時点で消失していた。

表 2.7.6.4-8 重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（FAS、LAL-CL03）

被験者番号	有害事象名		発現時投与	重症度[a)]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更／処置	転帰
[redacted]	Hepatic failure	肝不全	0.35 mg/kg	5	関連なし	該当なし／薬物治療	死亡
[redacted]	Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 mg/kg	3	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Device related infection	医療機器関連感染	1 mg/kg	3	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Food intolerance	食物不耐性	3 mg/kg	3	関連なし	変更なし／入院	回復／消失
	Viral infection	ウイルス感染	3 mg/kg	1	多分関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Respiratory tract infection	気道感染	3 mg/kg	2	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Pyrexia	発熱	3 mg/kg	2	多分関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
[redacted]	Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 mg/kg	1	関連なし	その他／Dose skipped、薬物治療、入院	回復／消失
	Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 mg/kg	2	関連なし	変更なし／入院	回復／消失
	Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	1 mg/kg	1	関連なし	変更なし／入院	回復／消失
	Poor venous access	静脈穿刺不良	3 mg/kg	3	関連なし	変更なし／入院	回復／消失
	Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 mg/kg	1	関連なし	変更なし／入院	回復／消失
[redacted]	Lymphadenopathy	リンパ節症	1 mg/kg	3	関連なし	変更なし／入院	回復／消失
[redacted]	Hyperthermia	高熱	1 mg/kg	2	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Weight decreased	体重減少	3 mg/kg	3	関連なし	変更なし／入院	回復／消失
	Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	3 mg/kg	3	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Diarrhoea	下痢	3 mg/kg	4	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Dehydration	脱水	3 mg/kg	4	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失

表 2.7.6.4-8 重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（FAS、LAL-CL03）（続き）

被験者番号	有害事象名		発現時投与	重症度[a)]	治験薬との因果関係	治験薬投与の変更／処置	転帰
[redacted]（続き）	Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	3 mg/kg	4	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Roseola	ばら疹	3 mg/kg	2	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
[redacted]	Failure to thrive	成長障害	1 mg/kg	3	多分関連なし	変更なし／入院	回復／消失
	Device related sepsis	医療機器関連敗血症	3 mg/kg	3	多分関連なし	投与中断／薬物治療	回復／消失
	Tachycardia	頻脈[b)]	3 mg/kg	3	関連あり	投与中断／薬物治療	回復／消失
	Chills	悪寒[b)]	3 mg/kg	2	関連あり	投与中断／なし	回復／消失
	Pyrexia	発熱[b)]	3 mg/kg	2	関連あり	投与中断／薬物治療	回復／消失
	Pallor	蒼白[b)]	3 mg/kg	3	関連あり	投与中断／なし	回復／消失
	Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	3 mg/kg	3	関連なし	変更なし／薬物治療	回復／消失
	Bacterial pyelonephritis	細菌性腎盂腎炎	3 mg/kg	3	関連なし	その他／投与速度減少、薬物治療	回復／消失
	Device related infection	医療機器関連感染	3 mg/kg	3	関連なし	投与中断／薬物治療	回復／消失
[redacted]	Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	0.35 mg/kg	5	関連なし	変更なし／その他、輸血	死亡
[redacted]	Cardiac arrest	心停止	1 mg/kg	5	多分関連なし	該当なし／その他、蘇生措置	死亡

Source: LAL-CL03_Listing 16.2.7.1

a) 重症度 Grade：5（死亡）、4（生命を脅かす）、3（高度）、2（中等度）、1（軽度）

b) IAR（infusion-associated reaction）の事象

本治験で発現した重篤な有害事象（死亡を除く）の詳細を以下に示す。

被験者番号：[redacted]

被験者は白人の男児で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後[redacted]ヵ月であった。

本治験の組入れ時､被験者は LAL 欠損症と診断された症状として成長障害､肝不全､腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。その他の既往歴は、臍径ヘルニア、胃食道逆流性疾患、胆石症、筋緊張低下、心雑音、貧血及び蒼白であった。LAL 欠損症の家族歴はなかった。有害事象の初回発現時に投与されていた併用薬は、ラニチジン（胃食道逆流性疾患に対して投与）、フィトメナジオン、トコフェロール及び一般的な栄養素（成長障害に対して投与）、完全アミノ酸食品、アミノ酸及びトリグリセリドから精製した基礎栄養素及び葉酸（栄養補助として投与）、パラセタモール（発熱及び頻脈に対して投与）、Emla クリーム（静脈内投与前の局所麻酔として投与）、生理食塩液（中心静脈カテーテル使用時の静脈確保のため投与）、ヘパリンナトリウム（留置ポート使用時の静脈確保のため投与）、フィトメナジオン（血液凝固予防のため投与）、クロルフェナミン（治験薬投与の前処置として投与）、パラフィン（発疹の治療及び予防として投与）、並びにショ糖（疼痛緩和として投与）であった。

被験者は 20[redacted] 年 8 月 8 日に SBC-102（0.35 mg/kg 週 1 回）の初回投与を受け、治験実施計画書に従い、同年＊ 年 8 月 22 日に 1 mg/kg 週 1 回に増量した。さらに、効果不十分のため、SBC-102 の用量は、翌年＊ 年 1 月 16 日に 3 mg/kg 週 1 回に、翌々年＊ 年 4 月 17 日に 5 mg/kg 週 1 回に増量された。

有害事象名：カテーテル留置部位感染

有害事象発現日：同年＊ 年 10 月 13 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 10 月 10 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 10 月 13 日、被験者は入院中にカテーテル留置部位感染を発現した。事象発現前の同年＊ 年 8 月 16 日、Hickman ラインが装着された。同年＊ 年 8 月 27 日、Hickman ライン装着部位に皮膚感染が確認され、同年＊ 年 9 月 24 日の皮膚検査の結果、*Staphylococcus* 属が確認され、同年＊ 年 9 月 14 日に Hickman ラインに *Enterobacter* 属が確認された 同年＊ 年 9 月 26 日､発熱を呈し、中心静脈感染疑いに対し抗菌薬投与が行われた（同年＊ 年 9 月 27 日～28 日：フルクロキサシリン 125 mg 1 日 4 回経口投与、同年＊ 年 9 月 28 日～29 日：テイコプラニン 50 mg 1 日 2 回静脈内投与、同年＊ 年 9 月 30 日～10 月 2 日：テイコプラニン 30 mg 1 日 1 回静脈内投与、同年＊ 年 10

月 14 日～17 日：メロペネム 115 mg 1 日 3 回静脈内投与、同年＊ 年 10 月 15 日～17 日：ピペラシリン／タゾバクタム 540 mg 1 日 3 回静脈内投与、同年＊ 年 10 月 17 日～28 日：ゲンタマイシン 43 mg 1 日 1 回静脈内投与）。さらに中心静脈感染に対してエタノールロック療法（70%エタノール溶液）を行い、発熱に対してパラセタモール及びイブプロフェンが投与された。Klebsiella 肺炎の血液培養の検査結果は陽性であった。抗菌薬投与後の血液培養の検査結果は陰性であった。同年＊ 年 10 月 24 日、被験者は回復し、本事象は消失と判断された。

被験者は治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年＊ 年 10 月 17 日及び 10 月 24 日に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、カテーテル留置部位感染の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：医療機器関連感染

有害事象発現日：同年＊ 年 12 月 19 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 12 月 19 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 12 月 19 日、被験者は入院中に医療機器関連感染を発現した。事象発現時、被験者は発熱（38.5℃）を呈した。血液培養の検査結果、*Pseudomonas putida* 及び *Eterococcus faecalis* が陽性で、抗菌薬投与を開始した（同年＊ 年 12 月 20 日：アミカシン 100 mg 1 日 1 回静脈内投与、同年＊ 年 12 月 20 日～12 月 21 日：シプロフロキサシン 68 mg 1 日 3 回静脈内投与、同年＊ 年 12 月 21 日～12 月 28 日：ピペラシリン／タゾバクタム 610 mg 1 日 4 回静脈内投与、同年＊ 年 12 月 28 日～翌年＊ 年 1 月 3 日：アモキシシリン 62.5 mg 1 日 3 回経口投与）。翌年＊ 年 1 月 3 日、被験者は回復し、本事象は消失と判断された。被験者は退院しなかったが 同年＊ 年 12 月 29 日～翌年＊ 年 1 月 2 日及び翌年＊ 年 1 月 10 日～翌年＊ 年 1 月 15 日は自宅に滞在した。被験者は治験実施計画書に従った投与を継続し、同年＊ 年 12 月 27 日に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 日点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、医療機器関連感染の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：蕁麻疹様皮疹（非重篤、IAR）

有害事象発現日：翌年＊ 年 1 月 16 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、翌年＊ 年 1 月 16 日の 3 mg/kg 週 1 回（初回投与）であった。

翌年＊ 年 1 月 16 日の治験薬投与中に、蕁麻疹様皮疹（IAR）を発現した。

被験者は、治験薬投与開始前にラニチジン及びクロルフェナミンの投与を受けた。治験薬投与終了の約 20 分前に潮紅が認められた。体温は 38.0℃、心拍数は 175 bpm であった。蕁麻疹様皮疹が被験者の前額部に認められた。治験薬投与は中止され、被験者はクロルフェナミン投与を受けた。発疹は速やかに消失した。被験者のバイタルサインは安定し、発熱は治験薬投与中止後 4 時間をかけて消失した。被験者は回復し、本事象は消失した。被験者は、翌年＊ 年 1 月 25 日から一時退院が認められ、翌年＊ 年 2 月 14 日に退院した。被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、翌年＊ 年 1 月 23 日に、計画された次の投与（SBC-102 3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、蕁麻疹様皮疹の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「多分関連あり」と判定した。

有害事象名：食物不耐性

有害事象発現日：翌年＊ 年 3 月 28 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、翌年＊ 年 3 月 27 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

翌年＊ 年 3 月 28 日、被験者は入院を要する食物不耐性を発現した。事象発現時、食事困難により胃瘻チューブ造設のため入院した。腹部膨満、術後イレウス、術後感染を含む術後合併症がみられた。非経口の栄養摂取を開始し、その後経腸摂取に変更した。翌年＊ 年 3 月 31 日の便検査の結果、ノロウィルスがみられ、胃瘻造設部位の拭取り検査により翌年＊ 年 4 月 3 日から *Staphylococcus aureus* が確認された。

翌年＊ 年 3 月 28 日に、予防投与として co-amoxiclav（アモキシシリン・クラブラン酸カリウム合剤）、麻酔のためキシロカイン、フェンタニル及びアトラクリウム、輸液保持のため Hartman 溶液、0.45%食塩液及び 5%ブドウ糖、疼痛緩和のため翌年＊ 年 3 月 28 日～翌年＊ 年 4 月 1 日にモルヒネ、翌年＊ 年 3 月 28 日～翌年＊ 年 4 月 5 日にパラセタモール、翌年＊ 年 3 月 28 日～翌年＊ 年 4 月 3 日にイブプロフェンが投与され 翌年＊ 年 4 月 1 日～翌年＊ 年 4 月 2 日に脱水のため dioralyte（電解質）、翌年＊ 年 4 月 1 日～翌年＊ 年 4 月 4 日に逆流性食道炎のためオメプラゾールを、翌年＊

年 4 月 1 日～翌年* 年 4 月 8 日に感染疑いのため co-amoxiclav を投与された。被験者は入院期間中の次の計画された投与日（翌年* 年 4 月 3 日）に、SBC-102 3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与を受けた。翌年* 年 4 月 5 日に被験者は回復し、同日退院し、食物不耐性は消失と判断された。

被験者は治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、翌年* 年 4 月 10 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、食物不耐性の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：ウイルス感染

有害事象発現日：翌年* 年 9 月 19 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、翌年* 年 9 月 18 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

翌年* 年 9 月 19 日に、入院を要するウイルス感染を発現した。翌年* 年 9 月 19 日、被験者は発熱及び鼻感冒を発現し、入院時も継続していた。入院中、39℃の発熱があり、血液培養の検査結果は陰性であった。症状が続いたため、抗菌薬（ゲンタマイシン及びタゾシン）の投与を開始した。翌年* 年 9 月 24 日、被験者は高熱（39℃）を発現したため、抗菌薬はメロペネムの静脈内投与に変更となった。メロペネムを 2 回投与後、被験者は体幹及び顔に斑状丘疹状皮疹を発現した。被験者の症状が安定したため、すべての抗菌薬の投与は中止された。翌年* 年 9 月 27 日、被験者は回復し、同日退院した。ウイルス感染は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った SBC-102 3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与を継続したが、翌年* 年 9 月 25 日に計画されていた投与は、翌年* 年 12 月 26 日に延期された。

治験責任医師は、ウイルス感染の重症度を Grade 1（軽度）、治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判定した。

有害事象名：気道感染

有害事象発現日：翌々年* 年 3 月 24 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、翌々年* 年 3 月 19 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

翌々年* 年 3 月 24 日、被験者は入院を要する気道感染を発現した。入院日に胃瘻造設を計画していたが、咳及び発熱症状を呈するため生検手順は延期された。臨床検査の結果、CRP は 20 mg/L であった。X 線検査の結果、気道感染が確認され、抗菌薬の静脈内投与（co-amoxiclav 及びクラリスロマイシン）及び頓用の解熱薬投与が開始された。入院期間中、計画された次の投与日（翌々年* 年 3 月 27 日、1 日遅延）に、SBC-102 3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与を受けた。翌々年* 年 3 月 28 日に胃瘻造設術は他の事象の発現なく終了した 翌々年* 年 3 月 30 日、被験者は回復し、同日、退院し、抗菌薬（co-amoxiclav 及びクラリスロマイシン）投与は継続した。気道感染は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従い治験薬投与を継続し、翌々年* 年 4 月 2 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、気道感染の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：発熱

有害事象発現日：翌々年* 年 4 月 1 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、翌々年* 年 3 月 27 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

翌々年* 年 4 月 1 日に、入院を要する発熱を発現した。入院当初、被験者は 39℃の発熱があり、呼吸器症状（鼻炎、咳嗽）及び内視鏡的胃瘻造設部位の漏出が認められた。CRP の上昇はなかった。症状が続いたため、抗菌薬（バンコマイシン静脈内投与及び co-amoxiclav 経口投与）及び解熱薬（頓用）の投与を開始し、ヘモグロビン低値（77 g/L）のため輸血を行った。入院中、被験者は次の計画された投与日（翌々年* 年 4 月 2 日及び翌々年* 年 4 月 9 日）に、SBC-102 3 mg/kg の週 1 回投与を受けた。翌々年* 年 4 月 16 日、被験者は退院した。翌々年* 年 4 月 26 日、被験者は回復し、発熱は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従い治験薬投与を継続し、翌々年* 年 4 月 17 日に、計画された次の投与（5 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。投与量は効果不十分のため、3 mg/kg から 5 mg/kg に増量された。

治験責任医師は、発熱の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判定した。

被験者は、本治験の参加を継続し、データカットオフ前の最後の治験薬投与（5 mg/kg 週 1 回点滴静脈内投与）は、治験実施計画書に従い[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。

被験者番号：[redacted]

被験者は白人の女児で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後[redacted] ヵ月であった。

本治験の組入れ時、被験者は LAL 欠損症と診断された症状として成長障害、肝不全、腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。既往歴は、先天性心疾患、貧血、頻呼吸、レスピロウイルス検査陽性及び間欠性の咳嗽であった。LAL 欠損症の家族歴はなかった。併用薬は、パラセタモール（生歯の疼痛予防として投与）、スピロノラクトン（腹水に対して投与）、フェレデートナトリウム（貧血に対して投与）及びヘパリンナトリウム（中心静脈カテーテル使用時の静脈確保のため投与）であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 21 日に SBC-102（0.35 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）の初回投与を受け、治験実施計画書に従い、同年＊ 年 4 月 4 日に 1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与に増量した。

有害事象名：カテーテル留置部位感染

有害事象発現日：同年＊ 年 5 月 2 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 4 月 25 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 5 月 2 日、被験者は入院中（同年＊ 年 3 月 18 日入院）にカテーテル留置部位感染を発現した。計画された SBC-102 投与日（同年＊ 年 3 月 2 日）の前の事象発現日、被験者は発熱（38.2°C）が認められ、計画された投与は延期となった。CRP は 2 mg/L であった。血液株及び尿検体が採取され、検査が行われた。被験者は解熱薬としてパラセタモール、中心静脈カテーテル留置部位の *Staphylococcus aureus* に対して抗菌薬（テイコプラニン、アモキシシリン／クラブラン酸、フルクロキサシリン）投与が行われた。同年＊ 年 5 月 9 日、被験者は回復し、翌日、退院し、カテーテル留置部位感染は消失と判断された。

疾患のため 6 週目の投与は行わなかった。被験者は治験実施計画書に従い投与を継続し、同年＊ 年 3 月 9 日（7 週目）に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、カテーテル留置部位感染の重症度を Grade 1（軽度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：カテーテル留置部位感染

有害事象発現日：同年＊ 年 6 月 1 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 5 月 23 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 6 月 1 日、被験者は入院を要するカテーテル留置部位感染を発現した。事象発現日に発熱（38°C）を呈し、入院した。臨床検査の結果、CRPは 1 mg/L、白血球数は 9.33 x 10^3/μL、ヘモグロビンは 10.5 g/dLであった。48 時間後の血液培養の検査結果は陰性で、72 時間後の再度、行った血液培養の検査結果も陰性であった。同年＊ 年 6 月 4 日に被験者は退院し、同年＊ 年 6 月 7 日に発熱は消失した。発熱のため、治験薬投与は同年＊ 年 6 月 7 日まで延長した。治験責任医師は発熱を重篤な有害事象（カテーテル留置部位感染）と判断した。同年＊ 年 6 月 7 日、被験者は回復し、本事象は消失と判断された。

疾患のため、10 週目の治験薬投与は行わなかった。被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年＊ 年 6 月 7 日（11 週目）に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、カテーテル留置部位感染の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：カテーテル留置部位感染

有害事象発現日：同年＊ 年 6 月 13 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 6 月 13 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 6 月 13 日、被験者は入院を要するカテーテル留置部位感染を発現した。事象発現日に発熱を呈し、入院した。前の重篤な有害事象（カテーテル留置部位感染）のため、同年＊ 年 6 月 14 日に中心静脈カテーテルを抜去し、同日退院した。同年＊ 年 6 月 14 日、被験者は回復し、カテーテル留置部位感染は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画に従った治験薬投与を継続し、同年＊ 年 6 月 20 日に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、カテーテル留置部位感染の重症度を Grade 1（軽度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

有害事象名：静脈穿刺不良

有害事象発現日：同年* 年 6 月 27 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年* 年 6 月 27 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 6 月 27 日（14 週目）、被験者は入院を要する静脈穿刺不良を発現した。事象発現前の同年* 年 6 月 14 日に治験薬の点滴静脈内投与に使用した中心静脈カテーテルを抜去した。点滴静脈内投与経路を確保することが難しいため、頸静脈カニューレを挿入し、治験薬投与を開始し、治験薬全量を投与された。同年* 年 6 月 27 日に入院し、同年* 年 6 月 28 日に留置ポートを装着した。同年* 年 6 月 30 日、被験者は回復し、同日退院した。静脈穿刺不良は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った投与を継続し、同年* 年 7 月 4 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、静脈穿刺不良の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：上気道感染

有害事象発現日：同年* 年 8 月 23 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年* 年 8 月 22 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 8 月 23 日、被験者は入院を要する上気道感染を発現した。事象発現日に被験者は発熱を呈し、入院した。検査の結果、鼓膜及び喉の赤色化が認められたため、上気道感染の可能性が示唆された。臨床検査の結果に異常はみられなかった。入院期間中、被験者に他の症状はみられず、同年* 年 8 月 24 日に退院した。同年* 年 8 月 24 日、被験者は回復し、上気道感染は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年* 年 8 月 29 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、上気道感染の重症度を Grade 1（軽度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

被験者は継続して治験に参加し、データカットオフ時前の最後の治験薬投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を翌年* 年 6 月 9 日に受けた。

被験者番号：[redacted]

被験者は男児（人種不明）で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後[redacted]ヵ月であった。被験者は、一時的使用承認のもと SBC-102 の投与を受け、LAL-CL05 試験に組入れられた後、LAL-CL03 試験に組入れられた。

本治験の組入れ時、被験者は LAL 欠損症と診断された症状として成長障害、肝不全、腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。その他の既往歴は、2011 年 5 月の CT スキャンの結果から報告されたリンパ節症であった。LAL 欠損症の家族歴はなかった。LAL-CL05 試験のスクリーニング時（同年* 年 1 月 19 日）の臨床検査値で顕著であったものは、ヘマトクリット低値（32.7）、AST 高値（69 IU/L）、アルカリホスファターゼ低値（76 IU/L）、並びに総 LDL 及び HDL コレステロール低値であった。凝固プロファイル、総ビリルビン及び ALT は正常範囲内であった。前治療薬及び併用薬は、コレカルシフェロール、アモキシシリン、ヒドロキシジン塩酸塩、パラセタモール、EMLA（静脈内投与前に使用）、デスロラタジン、コレスチラミン及び塩酸ミダゾラムであった。

被験者は、一時的使用承認のもと前年* 年 4 月 11 日に SBC-102（0.2 mg/kg 週 1 回）の初回投与を受け、その後投与量は 1 mg/kg 週 1 回まで漸増され、LAL-CL05 試験の組入れ時まで 1 mg/kg 週 1 回が投与された。20[redacted] 年 1 月 20 日、被験者は LAL-CL05 試験の治験実施計画書に従った SBC-102 1 mg/kg の週 1 回の初回投与を受けた。同年* 年 11 月 30 日、被験者は LAL-CL03 試験の治験実施計画書に従った SBC-102 1 mg/kg 週 1 回の初回投与を受けた。翌年* 年 1 月 11 日、効果不十分のため、SBC-102 を 3 mg/kg 週 1 回投与に増量した。翌年* 年 8 月 16 日から翌々年* 年 4 月 4 日、SBC-102 の投与頻度を 3 mg/kg 週 1 回投与から 3 mg/kg 隔週 1 回投与に減少させたが、その後投与頻度は 3 mg/kg 週 1 回投与に戻された。

有害事象名：リンパ節症

有害事象発現日：同年* 年 9 月 12 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年* 年 9 月 7 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

同年＊ 年 9 月 12 日、被験者は入院を要するリンパ節症を発現した。本事象は、前年＊ 年 5 月の CT スキャンの結果と 同年＊ 年 7 月 4 日の MRI の結果を比較し、腸間膜リンパ節症の悪化がみられたことから報告された。腫脹したリンパ節のサイズは 1 cm を超え、一部は 2 cm に達した。肝及び脾臓の容量は一定であった。被験者は良好な健康状態で、正常な成長がみられ、血液学的な異常値はみられなかった。臨床検査の結果、ウィルス感染は陰性で、肝トランスアミナーゼ及び LDH は一定であった。計画されていない 同年＊ 年 8 月 31 日の CT スキャンの結果、表面及び縦隔のリンパ節腫脹は陰性であった。同年＊ 年 10 月 12 日に骨髄吸引を行い、腫瘍性であることを除外するため 同年＊ 年 11 月 8 日に腸管膜リンパ節生検及び肝生検を行った。その際、腫脹した節の 1 つが除去された。同年＊ 年 11 月 16 日の病歴検査の結果、蓄積物質は確認されたが、腫瘍細胞は確認されなかった。そのため、リンパ節腫大は合併症によるものと考えられ、治験薬投与との因果関係は否定された 同年＊ 年 11 月 9 日に被験者は退院した 同年＊ 年 11 月 16 日、本事象は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬の投与を継続し、同年＊ 年 9 月 14 日に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、リンパ節症の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：注入部位浮腫（非重篤、IAR）

有害事象発現日：翌々年＊ 年 1 月 3 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、翌々年＊ 年 1 月 3 日の 3 mg/kg 隔週 1 回投与であった。

翌々年＊ 年 1 月 3 日に、注入部位浮腫（IAR）を発現した。翌々年＊ 年 1 月 3 日 12 時 25 分、治験実施計画書に基づく SBC-102 3 mg/kg の投与が開始され、14 時 49 分に終了した。前治療薬の投与はなかった。13 時 00 分、点滴静脈内投与速度は 25 ml/hr であり、看護師により中心静脈カテーテル挿入部位の周囲数ミリメートルに漏出が確認された。静脈穿刺の程度を 5 mL の食塩水を用いて検査したところ、点滴静脈内投与部位及びその周囲に皮下漏出が認められた。左乳頭下部に局所的な浮腫のみが認められ、15 時 35 分時点では直径が 7 センチメートルであった。痛み、皮膚の変色及び体温の変化は認められなかった。浮腫軽減のため、30%ブドウ糖溶液が局所的に投与された。翌々年＊ 年 1 月 5 日、注入部位浮腫は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、翌々年＊ 年 1 月 17 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の隔週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、注入部位浮腫の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。

被験者は、本治験の参加を継続し、データカットオフ前の最後の治験薬投与（3 mg/kg 週 1 回）は、翌々年＊ 年 6 月 6 日に行われた。

被験者番号：[redacted]

被験者は女児（人種不明）で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後[redacted]ヵ月であった。

本治験の組入れ時、被験者は LAL 欠損症と診断された症状として成長障害、肝不全、腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。その他の既往歴は、脂質異常症及び筋緊張低下であった。LAL 欠損症の家族歴は、被験者の兄が生後 1.5 ヵ月に LAL 欠損症と診断されていた（生後 5.5 ヵ月に死亡）。併用薬は、Uvesterol［ビタミン C、ビタミン D2、ビタミン A、ビタミン E（ビタミン補助として投与）］、ナイスタチン、アンホテリシン B 及びミコナゾール（舌の真菌感染に対して投与）、フェレデートナトリウム（貧血に対して投与）、ホリナートカルシウム（高カルシウム血症の予防及び治療として投与）、並びにコレスチラミン（脂質異常症に対して投与）であった。

被験者は 20[redacted] 年 3 月 20 日に SBC-102（0.35 mg/kg の週 1 回）の初回投与を受け、治験実施計画書に従い 同年＊ 年 4 月 3 日に 1 mg/kg の週 1 回に増量した。更に、効果不十分のため、SBC-102 の用量は 同年＊ 年 6 月 11 日に 3 mg/kg の週 1 回に増量された。

有害事象名：高熱

有害事象発現日：同年＊ 年 4 月 20 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 4 月 16 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 4 月 20 日、被験者は高熱を発現した。事象発現日に発熱を呈し、抗菌薬（バンコマイシン及びセフタジジム）の静脈内投与を開始した。また、5%ブドウ糖溶液（脱水に対して使用）及びカリウム補充薬（単回投与）が投与された。臨床検査の結果、CRP 異常値（18 mg/L、正常範囲 1～10 mg/L）がみられ、血液培養の検査結果は陰性であった。同年＊ 年 4 月 25 日、被験

者は回復し、同日、退院した。高熱は消失と判断された。退院前の同年* 年 4 月 25 日に、異常を認めずに、治験実施計画書に従い計画された次の投与を受けた。治験実施計画書に従い、治験薬投与を継続し、同年* 年 4 月 30 日に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、高熱の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名（有害事象発現日）：体重減少（同年* 年 6 月 20 日）、ブドウ球菌性敗血症（同年* 年 6 月 30 日）、下痢（同年* 年 7 月 2 日）、代謝性アシドーシス（同年* 年 7 月 2 日）及び脱水（同年* 年 7 月 2 日）

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年* 年 6 月 18 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 6 月 20 日から 7 月 17 日の間、被験者は 5 件の重篤な有害事象を発現した。これらは、同年* 年 6 月 20 日に発現した体重減少、同年* 年 6 月 30 日に発現したブドウ球菌性敗血症、同年* 年 7 月 2 日に発現した下痢 同年* 年 7 月 2 日に発現した代謝性アシドーシス及び同年* 年 7 月 2 日に発現した脱水であった。

同年* 年 6 月 20 日、体重減少（過去 9 日間で 70 g）のため入院し、経腸栄養摂取を開始した。被験者は、同年* 年 6 月 25 日に、計画された次の治験薬投与を受け、投与時に異常はみられなかった。同年* 年 6 月 30 日に、被験者は発熱を呈した。血液培養の検査結果では *Staphylococcus aureus* が陽性であった。抗菌薬（バンコマイシン、セフタジジム、アミカシン及びクロキサシリン）が静脈内投与され、発熱に対してパラセタモールが投与され、ヒトアルブミン（単回投与）が投与された。同年* 年 7 月 9 日、ブドウ球菌性敗血症は消失と判断された。

同年* 年 7 月 2 日、被験者は計画された次の投与を受け、投与時に異常はみられなかった。同日、下痢による脱水を含む鼓腸及び疼痛が認められた。臨床検査の結果、ナトリウム高値（156 mmol/L、正常範囲 133～146 mmol/L）、カリウム低値（2.8 mmol/L、正常範囲 4.0～5.3 mmol/L）、クロル高値（135 mmol/L、正常範囲 96～106 mmol/L）、重炭酸塩低値（7 mmol/L、正常範囲 18～27 mmol/L）、血漿中蛋白低値（45 g/L、正常範囲 50～75 g/L）がみられた。被験者はICUに移送され、非経口の栄養摂取が開始され、代謝性アシドーシス及び下痢に対してアルブミン及び塩化ナトリウム溶液、腹痛に対してトリメブチン、電解質補正にグルコース-1-リン酸 2 ナトリウム及びグルコン酸カルシウム、脱水治療及び血糖低下予防にGlucidion®（グ

ルコース／塩化カリウム／塩化ナトリウム）、制吐薬としてオンダンセトロンが投与された。同年＊ 年 7 月 6 日、下痢、代謝性アシドーシス及び脱水は消失と判断された。同年＊ 年 7 月 9 日～同年＊ 年 7 月 16 日に、被験者は、治験薬の計画された次の投与を受けた。同年＊ 年 7 月 17 日、体重減少は消失と判断され、同日、退院した。

被験者は、治験実施計画書に従い治験薬投与を継続し、同年＊ 年 7 月 23 日に、計画された次の投与（3 mg/kg 週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、体重減少の重症度は Grade 3（高度）、ブドウ球菌性敗血症の重症度は Grade 3（高度）、下痢の重症度は Grade 4（生命を脅かす）、代謝性アシドーシスの重症度は Grade 4（生命を脅かす）、脱水の重症度は Grade 4（生命を脅かす）と判定した。5 件の重篤な有害事象と治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判定された。

有害事象名：ばら疹

有害事象発現日：同年＊ 年 12 月 14 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 12 月 13 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 12 月 14 日、被験者はばら疹を発現した。同年＊ 年 12 月 14 日、被験者は突発的な発熱を発現し、パラセタモールが投与された。同年＊ 年 12 月 15 日、下痢を発現した。同年＊ 年 12 月 17 日、観察のため入院した。評価時、被験者の胴に赤色の発疹がみられ、ばら疹の可能性が示唆された。血清検査の結果、ばら疹は陽性であり、オスモチンの投与が開始された。同年＊ 年 12 月 20 日、被験者は回復し、退院した。ばら疹は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年＊ 年 12 月 20 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、ばら疹の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

被験者は本治験の参加を継続し、カットオフ時の最後の治験薬投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を 翌年＊ 年 6 月 10 日に受けた。

被験者番号： [redacted]

被験者は男児（人種不明）で、SBC-102 の初回投与時の年齢は生後 [redacted] ヵ月であった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

本治験の組入れ時、被験者は LAL 欠損症と診断された症状として成長障害、肝不全、腹部膨満、下痢、嘔吐、副腎石灰化、肝腫大、脾腫を有した。その他の既往歴は、血尿、鼠径ヘルニア及び脂質異常症であった。LAL 欠損症の家族歴は、被験者の姉が生後 2.5 ヵ月に LAL 欠損症と診断されていた（生後 4 ヵ月に死亡）。併用薬は、ヒドロキシジン塩酸塩、パラセタモール及びエムラクリーム（静脈内投与の前処置）、コレスチラミン（ウォルマン病による脂質異常症に対して投与）、エソメプラゾール（嘔吐に対して投与）、並びにビタミン D2（くる病の予防として投与）であった。

被験者は 20[redacted] 年 4 月 10 日に SBC-102（0.35 mg/kg の週 1 回）の初回投与を受け、治験実施計画書に従い 同年* 年 4 月 23 日に 1 mg/kg の週 1 回に増量した。更に、効果不十分のため、SBC-102 の用量は、同年* 年 5 月 22 日に 3 mg/kg の週 1 回に増量された。

有害事象名：成長障害

有害事象発現日：同年* 年 4 月 30 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年* 年 4 月 23 日の 1 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 4 月 30 日に、入院を要する成長障害を発現した。

本事象の発現前に、被験者は非重篤の IAR である Grade 1（軽度）の嘔吐を発現した。同年* 年 4 月 30 日、静脈カテーテルの挿入が失敗したため、治験薬投与のため中心静脈カテーテルの留置が行われた。被験者は、体重増加を補助するため、静脈内輸液による水分補給及び経腸栄養の投与を受けた。入院期間中の同年* 年 5 月 7 日に、被験者は鼠径ヘルニアの修復術を受けた。同年* 年 6 月 4 日、被験者は回復し、同日退院した。成長障害は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従い治験薬投与を継続し、同年* 年 5 月 2 日に、計画された次の投与（1 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、成長障害の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判定した。

有害事象名：頻脈（非重篤、IAR）、発熱（非重篤、IAR）、医療機器関連敗血症

有害事象発現日：同年* 年 5 月 22 日

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、事象発現日と同日（同年* 年 5 月 22 日）の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 5 月 22 日、被験者は医療機器関連敗血症、頻脈（IAR）及び発熱（IAR）を発現した。入院中、被験者は発熱を発現し、中心静脈カテーテル留置部位の感染が疑われたため、抗菌薬（バンコマイシン、ゲンタマイシン、セフォタキシム及びクロキサシリン）の投与が開始された。臨床検査の結果、CRP の異常値（11 mg/L、正常範囲 0～6 mg/L）が確認され、血液培養検査では *Staphylococcus aureus* が陽性であった。同年* 年 5 月 23 日、中心静脈カテーテルは抜去され、新たに挿入された。同年* 年 5 月 30 日、中心静脈カテーテルは意図せずに抜去されたが、同年* 年 5 月 31 日に新たに挿入された。

同年* 年 5 月 22 日、発熱及び頻脈は消失し、これら事象は消失と判断された 同年* 年 6 月 4 日、医療機器関連敗血症は消失し、被験者は同日退院した。医療機器関連敗血症は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従い治験薬投与を継続し、同年* 年 5 月 29 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、医療機器関連敗血症の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判定した。治験責任医師は、頻脈の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「多分関連あり」と判定した。治験責任医師は、発熱の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「多分関連あり」と判定した。

有害事象名：頻脈（IAR）、悪寒（IAR）、発熱（IAR）、蒼白（IAR）

有害事象発現日：同年* 年 7 月 2 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、事象発現日と同日（同年* 年 7 月 2 日）の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 7 月 2 日、被験者は 4 件の重篤な有害事象／IARを発現した。その内訳は、頻脈、蒼白、悪寒、発熱であった。同年* 年 7 月 2 日 11 時 14 分、SBC-102 3 mg/kgの投与がBroviac中心静脈カテーテルを用いて 15 ml/hrの投与速度で開始された。治験薬投与開始前、被験者の臨床状態は良好であった。12 時 01 分、被験者は頻脈、蒼白、悪寒及び発熱を発現した。心拍数は 170/min、呼吸数 39/min、血圧 71/39 mmHg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、生理食塩液の静脈内投与は 10 mL/hrの投与速度で継続した。被験者はポララミン（デキスクロルフェニルアミン）5 mgの静脈内投与及びパラセタモール 5 mgの経口投与を受けた。12 時 36 分、被験者の体温は 38.6℃、血液培養は陰性、CRPは 6 mg/Lであった。同年* 年 7 月 2 日 15 時 36 分、被験者は回復し、本事象は消失と判断された。

16 時 46 分、治験薬投与は投与速度 7 mL/hr で再開され、17 時 19 分に投与速度は 10 mL/hr に変更された。17 時 49 分、投与速度は徐々に最高速度である 15 mL/hr に到達し、19 時 01 分に治験薬投与を終了した。被験者の状態は治験薬の点滴静脈内投与後 8 時間観察され、翌日、状態は良好であり退院となった。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年* 年 7 月 9 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、頻脈及び蒼白の重症度を Grade 3（高度）、悪寒及び発熱の重症度を Grade 2（中等度）と判定した。これら 4 件の重篤な有害事象と治験薬の因果関係は、いずれも「関連あり」と判定された。

有害事象名：ブドウ球菌性菌血症

有害事象発現日：同年* 年 7 月 9 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、事象発現日と同日（同年* 年 7 月 9 日）の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 7 月 9 日、被験者はブドウ球菌性菌血症を発現した。同年* 年 7 月 5 日、中心静脈カテーテル部位に感染を発現した。同年* 年 7 月 9 日、細菌培養のため血液検体を採取した（中心静脈カテーテル、末梢静脈の両方）。血液培養の検査結果、*Staphylococcus aureus* が陽性であった。血液採取の 24 時間前、中心静脈カテーテル部位の上側の皮膚に同じ感染因子が確認された。同日、被験者は入院し、抗菌薬の静脈内投与を受け、感染のための観察を行った。同年* 年 7 月 9 日～同年* 年 7 月 10 日にアモキシシリン 80 mg/kg 1 日 2 回経口投与、7 月 10 日にバンコマイシン 87.5 mg 1 日 1 回静脈内投与 同年* 年 7 月 10 日～同年* 年 7 月 12 日にバンコマイシン 250 mg 1 日 1 回静脈内投与、同年* 年 7 月 12 日～同年* 年 7 月 24 日にクロキサシリン 200 mg 1 日 1 回静脈内投与 同年* 年 7 月 17 日～同年* 年 7 月 24 日にグルコース／塩化カリウム／塩化ナトリウム 120 mL 1 日 1 回静脈内投与（いずれも細菌感染に対して投与）を受けた。その他の投与として、同年* 年 7 月 15 日～同年* 年 7 月 17 日に塩化ナトリウム 120 mL 1 日 1 回静脈内投与、同年*

年 7 月 11 日～同年* 年 7 月 24 日にフェレデートナトリウム 13.6 mg 1 日 2 回経口投与、同年* 年 7 月 18 日～同年* 年 7 月 24 日にオリゴエレメント 5 mL 1 日 1 回経口投与(栄養補助として)を受けた。同年* 年 7 月 16 日、被験者は感染及び頻回採血による貧血のため輸血を受けた。同年* 年 7 月 17 日、経鼻チューブによる夜間の経腸栄養補給を開始し、自宅でも継続した。同年* 年 7 月 24 日 14 時 00 分、被験者は回復し、同日、退院した。同年* 年 7 月 24 日、ブドウ球菌性菌血症は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年* 年 7 月 17 日に、計画された次の投与（3 mg/kg 週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、ブドウ球菌性菌血症の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

有害事象名：細菌性腎盂腎炎

有害事象発現日：同年* 年 9 月 24 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、有害事象発現日と同日（同年* 年 9 月 24 日）の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年* 年 9 月 24 日、被験者は入院中に細菌性腎盂腎炎を発現した。同年* 年 9 月 23 日、植込み型静脈経路器具の装着のため入院した。同年* 年 9 月 24 日、治験薬投与前の前処置として塩酸ヒドロキシジン及びパラセタモールの投与を受けた。投与期間中、悪寒及び発熱を発現したため、塩酸ヒドロキシジン及びパラセタモールを投与された。悪寒及び発熱は残りの治験薬投与期間中、他の処置を行わずに消失した。臨床検査の結果は正常範囲内で、血液培養検査は陰性であったが、尿検体に白血球及び *Escherichia coli* を確認した。被験者は細菌性腎盂腎炎と診断され、抗菌薬投与（イミペネム及びセフィキシム）を開始した。同年* 年 9 月 27 日、被験者は回復し、同日、退院した。細菌性腎盂腎炎は消失と判断された。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年* 年 10 月 1 日に、計画された次の投与（3 mg/kg 週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、細菌性腎盂腎炎の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

有害事象名：悪寒（非重篤、IAR）、発熱（非重篤、IAR）、医療機器関連感染、酸素飽和度低下（非重篤、IAR）

有害事象発現日：同年＊ 年 12 月 5 日

有害事象発現の直前の SBC-102 投与は、同年＊ 年 12 月 5 日の 3 mg/kg 週 1 回投与であった。

同年＊ 年 12 月 5 日、被験者は、重篤な有害事象 1 件（医療機器関連感染）、IAR 3 件（悪寒、発熱及び酸素飽和度低下）を発現した。同年＊ 年 12 月 5 日、治験薬投与前にジフェンヒドラミン及びパラセタモールが投与された。治験薬投与中、被験者に悪寒、発熱（38℃）及び酸素飽和度低下（92%）が発現したため、治験薬の投与を中止した。投与された SBC-102 は 19.44 mg で、本投与は再開されなかった。被験者は酸素及びパラセタモールを投与され、悪寒及び酸素飽和度低下は消失と判断された。発熱は継続し、中心静脈カテーテル留置部位の感染が疑われたため、被験者は入院し、抗菌薬（バンコマイシン及びイミペネム）の投与が開始された。同年＊ 年 12 月 6 日、IAR である発熱は消失した。その後行われた血液培養の検査結果は陰性であった。同年＊ 年 12 月 9 日、医療機器関連感染は回復と判断され、同日、計画されていた治験薬投与を問題なく終了した後、被験者は退院した。

被験者は、治験実施計画書に従った治験薬投与を継続し、同年＊ 年 12 月 19 日に、計画された次の投与（3 mg/kg の週 1 回点滴静脈内投与）を受けた。

治験責任医師は、医療機器関連感染の重症度を Grade 3（高度）、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定し、IAR 3 件（悪寒、発熱及び酸素飽和度低下）の重症度を Grade 2（中等度）、治験薬との因果関係を「多分関連あり」と判定した。

複数の IAR を発現した後、168 日目（同年＊ 年 9 月 24 日）及び 408 日目（翌年＊ 年 5 月 22 日）に血清トリプターゼ検査を実施した。トリプターゼ値はそれぞれ 1.7 µg/L 及び 1 µg/L 未満であり、いずれの時点でも正常範囲（2.2～13.2 µg/L）を下回った。

被験者は、本治験の参加を継続し、データカットオフ前の最後の治験薬投与（3 mg/kg 週 1 回）は、翌年＊ 年 6 月 5 日に行われた。

(5) 注入関連反応（IAR）

FAS における IAR の発現件数及び発現例数を表 2.7.6.4-9 に示す。

9 例のうち 4 例（44%）に 47 件の IAR が発現した。3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）で、SBC-102 1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与時に IAR が再発し、これらのうち Grade 2（中等度）又は 3（高度）の事象が 1 件以上含まれた。その他 1 例（被験者番号 [redacted]）で、SBC-102 1 mg/kg 投与時に嘔吐（軽度）が 1 件発現した。

ほとんどの IAR の重症度は Grade 1（軽度）であった。重症度が Grade 2～3（中等度～高度）の IAR が、SBC-102 3 mg/kg 投与時の 3 例に発現し、うち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では SBC-102 3 mg/kg の初回投与時に発現した。2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）がそれぞれ 1 件の中等度の IAR（蕁麻疹及び注入部位浮腫）を発現した。1 例（被験者番号 [redacted]）が 9 件の中等度から高度の IAR を 3 回の SBC-102 投与時に発現し、これら 9 件の内訳は、43 日目（6 週目）に発現した中等度の発熱及び高度の頻脈、84 日目（12 週目）に発現した中等度の悪寒及び発熱、高度の蒼白及び頻脈、240 日目（34 週目）に発現した中等度の悪寒、発熱及び酸素飽和度低下であった。被験者番号 [redacted] に発現した中等度から高度の IAR 発現時期は、次の感染症の発現時期と一致した。43 日目の投与時の高度の医療機器関連敗血症、84 日目の投与 3 日後に診断された中等度のカテーテル留置部位感染、240 日目の投与時の高度の医療機器関連感染。

被験者番号 [redacted] に 84 日目に発現した頻脈、蒼白、悪寒及び発熱は重篤と判断された。その他の IAR はすべて非重篤の事象であった。

いずれの IAR も投与中断、投与速度低下及び／又は解熱薬（パラセタモール又はイブプロフェン）及び抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン塩酸塩、クロルフェナミン、デスロラタジン及びデキスクロルフェニルアミン）の投与により適切に管理された。被験者番号 [redacted] は、酸素飽和度低下に対して酸素投与を、蒼白、発熱、頻脈及び悪寒に対して塩化ナトリウムの静脈内投与を受けた。被験者番号 [redacted] は溢血に対してブドウ糖の静脈内投与を受けた。大部分の IAR は発現日に寛解し、蕁麻疹 1 件を除くすべての IAR は 2 日以内に寛解した。治験薬の投与中止に至った IAR はなかった。アナフィラキシー反応に該当する IAR はみられなかった。

表 2.7.6.4-9 注入関連反応の発現件数及び発現例数（FAS、LAL-CL03）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	SBC-102 (N=9)	
		件数	例数 (%)
Any IAR		47	4 (44)
Cardiac disorders	心臓障害	6	2 (22)
Tachycardia	頻脈	6	2 (22)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7	4 (44)
Vomiting	嘔吐	5	3 (33)
Diarrhoea	下痢	1	1 (11)
Retching	レッチング	1	1 (11)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	24	3 (33)
Pyrexia	発熱	15	3 (33)
Chills	悪寒	4	1 (11)
Hyperthermia	高熱	2	1 (11)
Extravasation	溢血	1	1 (11)
Infusion site oedema	注入部位浮腫	1	1 (11)
Irritability	易刺激性	1	1 (11)
Investigations	臨床検査	2	2 (22)
Body temperature increased	体温上昇	1	1 (11)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1	1 (11)
Nervous system disorders	神経系障害	1	1 (11)
Hypotonia	筋緊張低下	1	1 (11)
Psychiatric disorders	精神障害	1	1 (11)
Agitation	激越	1	1 (11)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (11)
Cough	咳嗽	1	1 (11)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2	2 (22)
Urticaria	蕁麻疹	2	2 (22)
Vascular disorders	血管障害	3	2 (22)
Pallor	蒼白	2	2 (22)
Hypertension	高血圧	1	1 (11)

Source: LAL_CL03_Table 14.3.1.10
IAR=infusion-associated reaction

(6) 投与中止に至った有害事象

データカットオフ時点で TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

1 例（被験者番号[redacted]）が SBC-102 の初回投与（0 週目）に発現した徐脈（治験薬との関連なし）のため治験薬の投与を中止し、その後 2 回目の SBC-102 投与前（1 週目）に肝不全により死亡した。

2.7.6.4.2.4.3 臨床検査

(1) 抗薬物抗体（ADA）

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。これら 4 例では、5 週目（被験者番号[redacted]）、8 週目（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）及び 59 週目（被験者番号[redacted]）に初めて ADA 陽性が確認された。初回の ADA 陽性反応時の SBC-102 投与は、3 例が 1 mg/kg 週 1 回、1 例が 3 mg/kg 週 1 回であった。被験者番号[redacted] は 8 週目に ADA 陽性が認められた後、いずれの評価時点でも陰性であった。被験者番号[redacted] 以外の 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 例は最終評価時で ADA 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 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 例で中和抗体が陽性であり、ADA が陽性であると最初に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った。その結果、2 例とも全評価時期で中和抗体は陽性であった。

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、SBC-102 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]）の成長率の低さが寄与因子であると示唆された。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 の有無は影響しなかった。

(2) 血液学的検査項目

ヘマトクリット値は、ベースラインに 0.2～0.3 L/L であり、9 例のうち 6 例でヘマトクリット低値が認められた。これら 6 例では、SBC-102 投与によりヘマトクリット値の上昇傾向がみられた。ベースラインと比較したヘマトクリット値の変化率の中央値（範囲）は、1 週目（n=7）で 7.28%（-13.6%～35.0%）、4 週目（n=5）で 12.91%（-4.8%～40.6%）、12 週目で（n=5）で 7.62%（-17.0%～46.0%）、24 週目（n=5）で 31.71%（-18.3%～52.7%）であった。24 週目以降、60 週目までヘマトクリット値は安定しており、2 例以上のデータが得られたヘマトクリットの最終評価時において、ベースラインと比較したヘマトクリット値の変化率の中央値（範囲）は、32.36%（-8.7%～59.1%）であった。これらヘマトクリット値の変化は、ヘモグロビン値の改善と一致した。

その他安全性評価項目として評価した血液学的パラメータに、臨床的に意味のある中央値又は平均値の変化はなかった。

血液学的検査に関する TEAE で、最も多く発現したものは貧血で、4 例［被験者番号[redacted] Grade 1）、被験者番号[redacted]（Grade 2）、被験者番号[redacted] 及び[redacted]（Grade 3）］に発現した。3 例（被験者番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）ではイオン補充及び赤血球輸血により改善した。1 例（被験者番号[redacted]）では貧血に対し赤血球輸血を行うも、重症度が Grade 4 の血小板減少症が発現し、死亡に至った。その他の血液学的検査に関する TEAE として、被験者番号[redacted] にリンパ球数異常（Grade 1）、被験者番号[redacted] に血小板、リンパ球、単球、好中球数増加（Grade 1）が発現した。

(3) 血液生化学検査項目

LDL は、ベースライン（n=7）に高値であり、ベースラインの中央値（範囲）は 564.0 U/L（346.0～1889.0 U/L）であったが、SBC-102 投与後に低下した。LDH の中央値は 3 週目に低下し、最終評価時の 60 週目までその値を維持した。ベースラインと比較した LDL の変化率の中央値（範囲）は、3 週目（n=4）で-43.78%（-62.3%～10.7%）、60 週目（n=4）で-43.47%（-57.1%～-14.1%）であった。

その他安全性評価項目として評価した血液生化学パラメータに、臨床的に意味のある中央値又は平均値の変化はなかった。

血液生化学検査に関する TEAE については、被験者番号[redacted] で初回投与数日後に多く発現し、初回投与後に死亡に至った。その TEAE の内訳は、高ナトリウム血症、高血糖、高カルシウム血症、低リン酸血症、高ビリルビン血症、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中尿素増加であった。

被験者番号[redacted] では、治験薬投与を 3 mg/kg 隔週 1 回投与に変更後、トランスアミナーゼ上昇の TEAE が発現した。トランスアミナーゼ値は 3 mg/kg 週 1 回投与に変更後に回復した。

被験者番号[redacted] では、血清フェリチン増加の TEAE が 13 日目に発現し、約 2 週後の死亡まで継続した。

被験者番号[redacted] では、105 日目に（3 mg/kg 週 1 回投与）、Grade 4 の代謝性アシドーシスの重篤な有害事象が、Grade 4 の下痢及び脱水とともに発現した。薬物治療により約 4 日後にこれら事象は消失した。さらに被験者番号[redacted] で代謝性アシドーシスが発現し、翌日、死亡した。

2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）に、ビタミン D 減少の TEAE が発現した。

他の血液生化学検査に関連する TEAE として、低蛋白血症、血中カリウム減少、低カルシウム血症及び鉄欠乏が各 1 例に発現した。

2.7.6.4.2.4.4 バイタルサイン、その他安全性データ

SBC-102 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、SBC-102 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。

心電図検査は、ベースラインに 6 例中 5 例で正常であり、残りの 1 例は臨床的に意味があると判断されなかった。ベースライン後の心電図検査の結果を有する 1 例は、継続して正常であった。

2.7.6.4.2.5 薬物動態の結果

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 濃度の要約を表 2.7.6.4-10 に示す。

表 2.7.6.4-10 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）

2.7.6.4.2.6 結論

- 乳児期に LAL 欠損症を発症した患者の生後 12 ヵ月間の生存率は、SBC-102 を投与しなかったヒストリカルデータ（対照群）では 0%［95%CI : 0%、16.11%］、本治験で SBC-102 を投与された被験者では 67%［95%CI : 29.93%、92.51%］であり、生存率は SBC-102 投与によって改善した。
- 成長（年齢別体重）、肝臓障害のバイオマーカー、肝脾腫大、貧血及び血小板減少症などの血液学的異常、並びに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、SBC-102 投与により臨床的に意味のある改善を示した。
- LAL 欠損症患者に対して SBC-102 の 0.35 mg/kg 以下週 1 回から 3 mg/kg 週 1 回へ漸増投与したとき、十分な忍容性がみられ、安全性プロファイルは良好であった。5 mg/kg 週 1 回の高用量を投与された 1 例においても、安全性上の懸念は認められなかった。
- 本試験では、乳児において PK 解析用の検体を収集する際に通常用いるスパースサンプリ

ング法により PK 解析用の検体を採取した。検体数が少なかったこと及び本試験の被験者が少数であったことから、これらの結果の解釈には限界がある。

2.7.6.5 A Retrospective Natural History Study of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Wolman Phenotype

試験番号：LAL-1-NH01（添付資料番号：5.3.5.4.1）

2.7.6.5.1 試験方法

目的	• ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症／ウォルマンフェノタイプの臨床過程における生存状況及び主要な性質を特定する。 • 本試験の結果を、LAL 欠損症患者／ウォルマンフェノタイプ患者における酵素補充療法の有効性評価試験のヒストリカルな対照として用いる。
試験の種類･デザイン	レトロスペクティブ、自然史研究 幼児期に LAL 欠損症と診断された被験者を対象とし、1985 年 1 月 1 日以降に全被験者は診断されていた。適格な被験者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。最後のチャートレビュー時に生存していた被験者では、医師はデータベースロック前に被験者に接触し、被験者の生存状況を確認した。本試験に組入れられた被験者の来院又はプロスペクティブな評価は行わなかった。全データを被験者の医療記録を参照することにより収集した。
相	該当せず
医療機関	21 施設（このうち 18 施設で患者を組み入れた）（米国、英国、カナダ、エジプト、フランス、イタリア）
対象	LAL 欠損症患者 生後 2 年以内に、LAL 酵素活性検査（臨床検査基準値と比較して異常値の結果）又は LAL 遺伝子エンコード（gene encoding lysosomal acid lipase、LIPA）遺伝変異検査（両アレルの機能喪失型変異）のいずれかで LAL 欠損症と診断された患者で、少なくとも以下の項目のデータを有する者を適格とした。 • 出生日 • 性別 • 死亡した場合は死亡日（又は死亡時年齢） • 出生時体重並びに造血幹細胞移植又は酵素補充療法の 4 週間以上後及び開始前に得られた 1 つ以上の体重の測定値 • LAL 酵素活性検査及び／又は LIPA 遺伝子変異検査の検査日、検査結果、検査施設名 • 造血幹細胞移植開始日（適宜） • LAL 欠損症に対する酵素補充療法の開始日（適宜） LAL 欠損症の家族歴が既知の患者は、臨床症状がない場合も LAL 欠損症と診断される場合があった。
計画被験者数・ 評価対象被験者数	計画被験者数：40 例 評価対象被験者数：　組入れ例：40 例、適格例：36 例（このうち 1 例は要約統計及び統計解析に用いなかった）
試験薬	該当なし
投与量・投与方法	該当なし
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2010 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の観察終了日：2013 年 3 月 [redacted] 日
評価項目	**有効性評価：** 該当なし **安全性評価：** 全適格被験者について、レトロスペクティブなチャートレビューにより以下の項目のデータを抽出し、症例報告書に記載し、適宜、解析に用いた。 人口統計学的特性、既往歴及び家族歴、LAL 欠損症の診断検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）、理学的検査（体重、身長、体温、頭周囲径、腹部膨満、肝腫大、脾腫、皮膚発疹）、組織病理学検査（肝臓、小腸、皮膚及び骨髄の生検）、放射線検査（X 線、MRI、超

	音波、CT）、ウィルス検査、補助介在治療、治癒目的での LAL 欠損症に対する治療 更に、適宜、剖検の結果を収集した。
評価方法	**有効性評価：** 該当なし **安全性評価：** レトロスペクティブにデータを収集した。
解析方法	**有効性評価：** 該当なし **安全性評価：** 全データは一覧に示し、一部のデータは記述的に要約し、プロットした。人体測定学データ（体重、身長、頭周囲径、BMI）は、世界保健機構（WHO）により収集された年齢別性別の正常値データに従って、Z スコアに標準化した。更に人体測定学データについて、栄養不良（重量不足、消耗及び発育不良）及びこれら因子の組み合わせの 2 つの因子で、基準に合致する被験者数及び割合を示した。生存データを除き、治療を受けた被験者の移植開始日又は酵素補充療法開始日の全データを要約した。 カプランマイヤー曲線を用いて、各年齢（生後 12 及び 18 ヵ月）の出生から死亡までの期間（生存期間）及び生存率を算出した。それが不可能な場合、死亡日は死亡年齢から算出した。生存データが打切りになった被験者はいなかった。標準的な生存表及び生存期間の中央値のプロット［95%信頼区間（CI）］を全体及び治療（造血幹細胞移植、肝移植）の有無別に算出した。ログランク検定を用いて、治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けた被験者と受けなかった被験者の生存期間の比較を行った。 コックス比例ハザード回帰モデルを用い、性別、国籍、造血幹細胞移植の有無、肝臓移植の有無、輸血などの補助介在治療の有無、腸内薬、非経口薬、ステロイド補充薬を因子として、生存期間との関連を評価した。全モデルには性別及び補助介在治療を含め、全適格被験者のモデルには更に治療（造血幹細胞移植、肝移植）を含めた。他の因子をモデルに含めることを考慮され、探索的因子に含める基準は有意水準 0.2 とし、因子を除外するには有意水準 0.05 としてステップワイズ法により因子を選択・保持した。 適宜、「早期成長不良」の有無、治療（造血幹細胞移植、肝移植）の有無の部分集団を対象に、要約統計及び統計解析を行った。 なお、「早期成長不良」は、生後 6 ヵ月以内に以下の項目のうちいずれかに該当する者とした（投与前の体重測定のみに基づく）。 • 体重が WHO の年齢別標準体重（WFA）チャートでの 11 の主要な順序集合（1、3、5、10、25、50、75、90、95、97、99）のうち 2 つ以上減少 • キログラム単位の体重が、WHO の WFA チャートの 10 を下回り、過去 2 週間で体重増加がみられない。 • 生後 2 週間を超える時期に、体重が 5%以上減少

2.7.6.5.2 試験結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

幼児期に LAL 欠損症と診断された 40 例が本試験に組入れられた。このうち 4 例を除く 36 例が本試験に適格とされた。本試験に不適格とされた 4 例のうち、2 例は LAL 欠損症の診断を確定する検査結果が不足し、2 例は最初の体重測定後 4 週以降の体重測定値が得られなかった。適格であった 36 例のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は、別の臨床試験（LAL-CL03）に組入れられ、SBC-102 の安全性及び有効性の評価が行われた。本試験（LAL-1-NH01）のデータを LAL-CL03 試験のヒストリカルな対照として用いることを予定しているため、被験者番号 [redacted] のデータはすべての要約統計及び統計解析から除外した。ただし、本被験者の全データ

は一覧には含めた。そのため、本報告で要約したデータは 35 例であり、「適格被験者」として示した。

2.7.6.5.2.2 被験者背景

人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。

年齢の平均値±SD は、38.45 ± 1.703 週であった。性別は男性が 19 例、女性が 16 例であった。人種は大部分が白人（17 例、48.6%）で、アジア人が 8 例、その他が 5 例、不明が 5 例であった。

26 例で「早期成長不良」の基準に合致し、その他 6 例で「早期成長不良」の基準に合致しないものの、成長障害の徴候がみられた。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Patients with Early Growth Failure		Patients without Early Growth Failure	All Eligible Patients		
	Untreated N=21	All N=26	N=9	Untreated N=25	Treated[a] N=10	All N=35
Gender, n (%)						
Male	10 (47.6)	13 (50.0)	6 (66.7)	13 (52.0)	6 (60.0)	19 (54.3)
Female	11 (52.4)	13 (50.0)	3 (33.3)	12 (48.0)	4 (40.0)	16 (45.7)
Gestational Age at Birth (weeks)						
n	20	23	6	22	7	29
Mean (SD)	38.50 (1.792)	38.43 (1.779)	38.50 (1.517)	38.55 (1.738)	38.14 (1.676)	38.45 (1.703)
Min, Max	33.0, 42.0	33.0, 42.0	36.0, 40.0	33.0, 42.0	36.0, 40.0	33.0, 42.0
Premature Birth[b], n (%)						
Yes	1 (4.8)	2 (7.7)	1 (11.1)	1 (4.0)	2 (20.0)	3 (8.6)
No	20 (95.2)	24 (92.3)	7 (77.8)	23 (92.0)	8 (80.0)	31 (88.6)
Unknown	0	0	1 (11.1)	1 (4.0)	0	1 (2.9)
Race, n (%)						
Asian	8 (38.1)	8 (30.8)	0	8 (32.0)	0	8 (22.9)
White	6 (28.6)	10 (38.5)	7 (77.8)	9 (36.0)	8 (80.0)	17 (48.6)
Other	4 (19.0)	4 (15.4)	1 (11.1)	4 (16.0)	1 (10.0)	5 (14.3)
Unknown	3 (14.3)	4 (15.4)	1 (11.1)	4 (16.0)	1 (10.0)	5 (14.3)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic/ Latino	1 (4.8)	2 (7.7)	1 (11.1)	2 (8.0)	1 (10.0)	3 (8.6)
Not Hispanic/ Latino	16 (76.2)	19 (73.1)	7 (77.8)	18 (72.0)	8 (80.0)	26 (74.3)
Unknown	4 (19.0)	5 (19.2)	1 (11.1)	5 (20.0)	1 (10.0)	6 (17.1)

Source: LAL-1-NH01_Supplemental Tables 2.1, 2.1.1, and 2.1.2
HSCT=hematopoietic stem cell transplant; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
a) Treatment refers to a HSCT and/or liver transplant.
b) Prematurity was defined as less than 37 weeks gestation
Note: Patient [redacted] is not included in these summary statistics

LAL 欠損症の既往歴及び家族歴を表 2.7.6.5-2 に示す。

LAL 欠損症の親族歴、兄弟、死産の家族歴の報告は、それぞれ適格被験者の 48.6%（17/35 例）、34.3%（12/35 例）、11.4%（4/35 例）で得られた。親族歴の報告は、「早期成長不良」でない被験者（22.2%、2/9 例）に比べ「早期成長不良」の被験者（57.7%、15/26 例）の方が多く、治療を受けた被験者（30.0%、3/10 例）に比べ治療を受けない被験者（56.0%、14/25 例）の方が多かった。

表 2.7.6.5-2 LAL 欠損症の既往歴及び家族歴（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Patients with Early Growth Failure		Patients without Early Growth Failure	All Eligible Patients		
	Untreated N=21	All N=26	N=9	Untreated N=25	Treated[a] N=10	All N=35
Type of Initial Feeding, n (%)						
Formula only	6 (28.6)	8 (30.8)	2 (22.2)	7 (28.0)	3 (30.0)	10 (28.6)
Breast milk only	6 (28.6)	6 (23.1)	0	6 (24.0)	0	6 (17.1)
Formula and Breast Milk	7 (33.3)	9 (34.6)	4 (44.4)	9 (3.60)	4 (40.0)	13 (37.1)
Unknown	2 (9.5)	3 (11.5)	3 (33.3)	3 (12.0)	3 (30.0)	6 (17.1)
Consanguinity[b], n (%)						
Yes	13 (61.9)	15 (57.7)	2 (22.2)	14 (56.0)	3 (30.0)	17 (48.6)
No	7 (33.3)	8 (30.8)	4 (44.4)	8 (32.0)	4 (40.0)	12 (34.3)
Unknown	1 (4.8)	3 (11.5)	3 (33.3)	3 (12.0)	3 (30.0)	6 (17.1)
Family History of Stillbirth, n (%)						
Yes	1 (4.8)	2 (7.7)	2 (22.2)	1 (4.0)	3 (30.0)	4 (11.4)
No	16 (76.2)	18 (69.2)	3 (33.3)	18 (72.0)	3 (30.0)	21 (60.0)
Unknown	4 (19.0)	6 (23.1)	4 (44.4)	6 (24.0)	4 (40.0)	10 (28.6)
Sibling with LAL Deficiency, n (%)						
Yes	10 (47.6)	11 (42.3)	1 (11.1)	11 (44.0)	1 (10.0)	12 (34.3)
No	10 (47.6)	14 (53.8)	4 (44.4)	12 (48.0)	6 (60.0)	18 (51.4)
Unknown	1 (4.8)	1 (3.8)	4 (44.4)	2 (8.0)	3 (30.0)	5 (14.3)

Source: LAL-1-NH01_Supplemental Tables 5.2, 5.2.1, and 5.2.2; and Listings 5 and 7.4
HSCT=hematopoietic stem cell transplant
a) Treatment refers to a HSCT and/or liver transplant.
b) Parents of the patient were blood relatives.
Note: Patient [redacted] is not included in these summary statistics

LAL 欠損症の症状発現時及び診断時の年齢（生後月）を表 2.7.6.5-3 に示す。

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。

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（n=24）及び 1.1 ヵ月（n=20）であった。大部分の被験者で、肝機能検査値の異常値［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、総ビリルビン］が生後数ヵ月以内に認められた。肝機能検査異常値の初回発現時の年齢の中央値（n=32）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 欠損症の診断時年齢の中央値は 2.6 ヵ月であり、30 例が生後 5 ヵ月以内に診断された。

表 2.7.6.5-3 LAL 欠損症の症状発現時及び診断時の年齢（生後月）（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Patients with Early Growth Failure		Patients without Early Growth Failure	All Eligible Patients		
	Untreated N=21	All N=26	N=9	Untreated N=25	Treated[a] N=10	All N=35
Symptom Onset (any)						
n	21	26	9	25	10	35
Mean (SD)	1.39 (1.071)	1.35 (0.995)	1.73 (1.956)	1.29 (1.015)	1.84 (1.808)	1.45 (1.287)
Median	1.15	1.08	1.00	1.15	1.00	1.00
Min, Max	0, 3.00	0, 3.00	0.23, 6.00	0, 3.00	0.23, 6.00	0, 6.00
Vomiting Onset						
n	14	17	7	17	7	24
Mean (SD)	1.36 (1.156)	1.27 (1.099)	3.95 (6.614)	2.33 (4.352)	1.37 (1.281)	2.05 (3.715)
Median	0.968	0.92	1.00	1.00	0.92	0.96
Min, Max	0, 3.45	0, 3.45	0.62, 18.71	0, 18.71	0, 4.00	0, 18.71
Diarrhea Onset						
n	11	13	7	14	6	20
Mean (SD)	1.27 (1.059)	1.25 (0.972)	4.54 (6.594)	2.49 (4.762)	2.20 (2.285)	2.40 (4.112)
Median	1.15	1.15	1.08	1.12	1.12	1.12
Min, Max	0, 2.82	0, 2.82	0.33, 18.71	0, 18.71	0.33, 6.00	0, 18.71
Steatorrhea Onset						
n	2	2	3	3	2	5
Mean (SD)	1.81 (0.418)	1.81 (0.418)	0.88 (0.223)	1.54 (0.551)	0.82 (0.279)	1.25 (0.570)
Median	1.81	1.81	1.00	1.51	0.82	1.02
Min, Max	1.51, 2.10	1.51, 2.10	0.62, 1.02	1.00, 2.10	0.62, 1.02	0.62, 2.10
Liver Function Test Abnormality Onset[b]						
n	20	24	8	23	9	32
Mean (SD)	2.24 (0.920)	2.15 (0.899)	10.74 (13.25)	2.92 (3.604)	7.81 (12.50)	4.30 (7.384)
Median	2.18	2.13	3.91	2.20	1.84	2.18
Min, Max	0.13, 3.97	0.13, 3.97	0.95, 37.52	0.13, 18.94	0.89, 37.52	0.13, 37.52[c]
Diagnosis						
n	21	26	9	25	10	35
Mean (SD)	2.75 (0.955)	2.61 (0.960)	6.60 (6.160)	3.43 (3.232)	4.14 (4.456)	3.64 (3.569)
Median	2.63	2.54	5.00	2.63	2.30	2.63
Min, Max	1.28, 4.96	1.05, 4.96	1.00, 17.66	1.00, 17.66	1.05, 15.53	1.00, 17.66

Source: LAL-1-NH-01_Supplemental Tables 5.1, 5.1.1, 5.1.2, 5.2, 5.2.1, 5.2.2, 39.1, 39.1.1, and 39.1.2
HSCT=hematopoietic stem cell transplant; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

a) Treatment refers to a HSCT and/or liver transplant. Data for treated patients only reflect data up to the time of treatment.
b) First report of an abnormal AST, ALT, GGT, or total bilirubin
c) The maximum time to onset of 37.52 months was reported for patient [redacted], in whom this was the first interpretable measurement of any liver function test.

Note: Patient [redacted] is not included in these summary statistics

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。双子の兄弟である 2 例では機能損失型突然変異がみられ、この 2 例以外の全被験者（10 例）で、ユニークな変異が認められた。遺伝子検査結果のある被験者で、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生後 5.45 ヵ月であった。1 例（被験者番号 [redacted]）では、生後約 35 ヵ月に造血幹細胞移植を受け、生後約 4 ヵ月に肝移植を受けた。造血幹細胞移植を受けた被験者は、「早期成長不良」でない被験者（55.6%、5/9 例）に比べ「早期成長不良」の被験者（19.2%、5/26 例）で少なかった。

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。ステロイド投与は 5 例（14.3%）のみに行われた。他の頻度の高かった補助介在治療は、血漿、血小板、アルブミン、ビタミン K、抗菌薬、利尿薬及びモルヒネであった。

2.7.6.5.2.3 有効性の結果

該当なし。

2.7.6.5.2.4 安全性の結果

2.7.6.5.2.4.1 投与状況

該当なし。

2.7.6.5.2.4.2 臨床検査

(1) 肝機能検査値（ALT、AST、GGT 及び総ビリルビン）

診断時及び死亡時の ALT、AST、GGT 及び総ビリルビンの中央値を表 2.7.6.5-4 に示す。

ALT の中央値は診断時に 65.5 U/L（n=26）であったが、死亡時に 135.0 U/L（n=29）に増加した。AST の中央値は診断時に 108.0 U/L（n=21）であったが、死亡時に 240.0 U/L（n=27）に増加した。GGT の中央値は診断時に 114.0 U/L（n=12）、死亡時に 98.0 U/L（n=18）であり、総ビリルビンの中央値は診断時に 16.6 µmol/L（n=24）、死亡時に 16.6 µmol/L（n=28）であった。

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）、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。ALT で 3 例、AST で 3 例、GGT で 1 例、総ビリルビンで 1 例、

死亡時に悪化した異常値にシフトした。4 例のみが全評価時期をとおして ALT が継続して正常値を示し、このうち 3 ヵ月にわたって正常値であったのは 2 例、1～2 週にわたって正常値であったのは 2 例であった。AST では、2 回以上の測定で継続して正常値を示した被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-4 診断時及び死亡時の ALT、AST、GGT 及び総ビリルビンの中央値（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Diagnosis	Death	Change from Diagnosis to Death
ALT	65.5 U/L (n=26)	135.0 U/L (n=29)	33.0 U/L (n=8)
AST	108.0 U/L (n=21)	240.0 U/L (n=27)	58.0 U/L (n=7)
GGT	114.0 U/L (n=12)	98.0 U/L (n=18)	22 U/L (n=1)
Total Bilirubin	16.6 µmol/L [0.97 mg/dL] (n=24)	16.6 µmol/L [0.97 mg/dL] (n=28)	21.7 µmol/L [1.27 mg/dL] (n=8)

Source: LAL-1-NH-01_Synopsis
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; GGT=gamma-glutamyl transferase

肝機能検査の測定値が得られた被験者 32 例で、肝機能検査異常値が初めて認められた年齢の中央値（範囲）は 2.18 ヵ月（0.13～37.52 ヵ月）であった。肝機能検査異常値が初めて認められた年齢の中央値は、「早期成長不良」の被験者で 2.13 ヵ月（n=24）、「早期成長不良」でない被験者で 3.91 ヵ月（n=8）であり、「早期成長不良」でない被験者に比較して「早期成長不良」の被験者で低かった。

ALT、AST、GGT 及び総ビリルビンは、「早期成長不良」の被験者と「早期成長不良」でない被験者で重複していたが、「早期成長不良」の被験者及び「早期成長不良」でない被験者の総ビリルビンの中央値はそれぞれ 22.0 µmol/L 及び 8.0 µmol/L、AST の中央値はそれぞれ 166.5 U/L（n=16）及び 92.0 U/L（n=5）であり、「早期成長不良」でない被験者に比べ「早期成長不良」の被験者で、より顕著な異常値（高値）が認められた。「早期成長不良」の被験者及び「早期成長不良」でない被験者のいずれも、これらパラメータの経時的な悪化／シフトがみられた。

(2) 脂質（総コレステロール、トリグリセリド、HDL、LDL）

診断時及び死亡時の総コレステロール、トリグリセリド、高比重リポ蛋白（HDL）及び低比重リポ蛋白（LDL）の中央値を表 2.7.6.5-5 に示す。

総コレステロールの中央値は、診断時（n=18）に 2.99 mmol/L、死亡時（n=25）に 3.49 mmol/L であった。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。

トリグリセリドの中央値は、診断時（n=16）に 2.41 mmol/L、死亡時（n=23）に 2.40 mmol/L であった。診断時に 84.6%（11/13 例）の被験者で、トリグリセリド異常値が認められたが、大部分は基準値上限の 2 倍未満であった。

HDL の中央値は、診断時（n=7）に 0.36 mmol/L、死亡時（n=11）に 0.36 mmol/L であった。診断時に 85.7%（6/7 例）の被験者で、HDL 異常値が認められたが、半数以上は基準値下限の 50%未満であった。

総コレステロール、トリグリセリド、HDL の死亡時の結果は診断時と同様であった。

総コレステロール、トリグリセリド、HDL は、「早期成長不良」の被験者と「早期成長不良」でない被験者で重複した。

LDL の測定値を有した 2 例では、LDL の顕著な異常値はみられなかった。

表 2.7.6.5-5 診断時及び死亡時の総コレステロール、トリグリセリド、HDL 及び LDL の中央値（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Diagnosis	Death	Change from Diagnosis to Death
TC	2.99 mmol/L [115.4 mg/dL] (n=18)	3.49 mmol/L [134.7 mg/dL] (n=25)	0.47 mmol/L [18.1 mg/dL] (n=6)
TG	2.41 mmol/L [213.3 mg/dL] (n=16)	2.40 mmol/L [212.4 mg/dL] (n=23)	-0.20 mmol/L [17.7 mg/dL] (n=4)
HDL	0.36 mmol/L [13.9 mg/dL] (n=7)	0.36 mmol/L [13.9 mg/dL] (n=11)	-0.152 mmol/L (n=2) -5.87 mg/dL]
LDL	0.695 mmol/L [26.8 mg/dL] (n=2)	1.10 mmol/L [42.5 mg/dL] (n=5)	-0.01 mmol/L [0.39 mg/dL] (n=1)

Source: LAL-1-NH-01_Synopsis
HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein; TC=total cholesterol; TG=triglycerides

(3) その他の臨床検査項目

その他の臨床検査項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、PT、血清アルブミン及び総蛋白）の中央値を表 2.7.6.5-6 に示す。

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。

表 2.7.6.5-6 その他の臨床検査項目（ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、PT、血清アルブミン及び総蛋白）の中央値（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Diagnosis	Death	Change from Diagnosis to Death
Hemoglobin	84.0 g/L (n=29)	85.5 g/L (n=32)	0.5 g/L (n=12)
Hematocrit	26.7% (n=25)	26.1% (n=30)	1.3% (n=11)
Platelet Count	142.5 x 10^9/L (n=28)	113.5 x 10^9/L (n=32)	-71.5 x 10^9/L (n=12)
PT	15.00 seconds (n=17)	15.10 seconds (n=22)	1.15 seconds (n=4)
Serum Albumin	26.0 g/L (n=22)	26.0 g/L (n=27)	-0.5 g/L (n=6)
Total Protein	52.0 g/L (n=19)	54.0 g/L (n=21)	-3.0 g/L (n=8)
Serum Ferritin	6945.5 pmol/L (n=10)	10316.0 pmol/L (n=11)	-628.0 pmol/L (n=2)

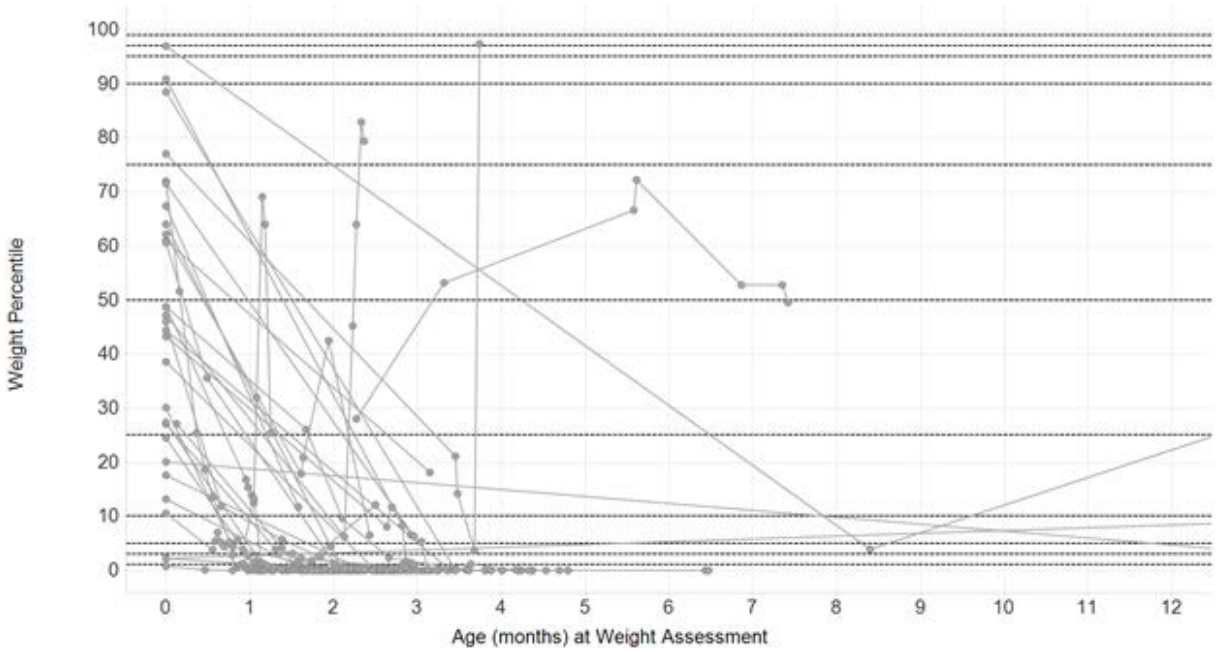
Source: LAL-1-NH-01_Synopsis
PT=prothrombin time

2.7.6.5.2.4.3 人体測定学的検査

個々の被験者の年齢別標準体重（WFA）のパーセンタイル値の経時的推移を図 2.7.6.5-1 に、WFA の Z スコア及パーセンタイル値の平均値を表 2.7.6.5-7 に示す。

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、WFA の Z スコアの平均値±SD は-0.53 ± 1.258、中央値は-0.29 であり、WFA のパーセンタイル値の平均値±SD は 38.9 ± 28.98%、中央値は 38.6%であった。大部分の被験者で WFA の Z スコアの急激かつ著明な低下がみられた。WFA 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。

「早期成長不良」の被験者の WFA の Z スコア及びその割合（%）は、全適格被験者と大きな差はなかった。「早期成長不良」と定義されなかった被験者集団も含め、ほとんどすべての適格被験者が成長障害の徴候を有することから、この結果は予測されないものではなかった。



Source: LAL-1-NH-01_Supplemental Figure 14.99.05

図 2.7.6.5-1　個々の被験者の年齢別標準体重（WFA）のパーセンタイル値の経時的推移（適格被験者、LAL-1-NH-01）

表 2.7.6.5-7　年齢別標準体重（WFA）の Z スコア及びパーセンタイル値の平均値（適格被験者、LAL-1-NH-01）

		Patients with Early Growth Failure N=26	Patients without Early Growth Failure N=9	All Eligible Patients		
				Untreated N=25	Treated[a)] N=10	All N=35
Z-scores						
First chart record						
n		26	9	25	10	35
Observed	Mean (SD)	-0.23 (0.948)	-1.39 (1.673)	-0.47 (1.258)	-0.68 (1.313)	-0.53 (1.258)
	Min, Max	[-3.0, 1.3]	[-3.3, 1.9]	[-3.3, 1.3]	[-2.4, 1.9]	[-3.3, 1.9]
Prior to Diagnosis						
n		24	6	23	7	30
Observed	Mean (SD)	-1.98 (1.728)	-2.50 (1.624)	-2.29 (1.672)	-1.43 (1.717)	-2.09 (1.694)
	Min, Max	[-4.2, 1.9]	[-3.7, 0.5]	[-4.2, 1.9]	[-3.5, 0.5]	[-4.2, 1.9]
Change[b)]	Mean (SD)	-1.79 (1.598)	-1.39 (1.480)	-1.92 (1.568)	-0.99 (1.396)	-1.71 (1.559)
	Min, Max	[-4.8, 1.2]	[-3.7, 0.5]	[-4.8, 1.2]	[-3.7, 0.5]	[-4.8, 1.2]
Prior to Death [c)]						
n		25	9	24	10	34
Observed	Mean (SD)	-2.68 (1.335)	-2.18 (1.500)	-2.84 (1.305)	-1.86 (1.358)	-2.55 (1.375)
	Min, Max	[-5.1, 0.8]	[-3.9, 0.1]	[-5.1, 0.8]	[-3.9, 0.1]	[-5.1, 0.8]
Change[b)]	Mean (SD)	-2.42 (1.518)	-0.79 (0.908)	-2.33 (1.614)	-1.19 (1.072)	-1.99 (1.552)
	Min, Max	[-4.8, 0.9]	[-1.8, 0.6]	[-4.8, 0.9]	[-3.2, 0.6]	[-4.8, 0.9]
Percentiles						
First chart record						
n		26	9	25	10	35
Observed	Mean (SD)	44.7 (25.73)	22.1 (32.77)	41.5 (27.86)	32.6 (32.27)	38.9 (28.98)
	Min, Max	[0, 91]	[0, 97]	[0, 91]	[1, 97]	[0, 97]
Prior to Diagnosis						
n		24	6	23	7	30
Observed	Mean (SD)	18.0 (31.06)	12.2 (27.94)	13.7 (29.17)	27.1 (33.06)	16.8 (30.09)
	Min, Max	[0, 97]	[0, 69]	[0, 97]	[0, 69]	[0, 97]
Change[b)]	Mean (SD)	-28.3 (28.14)	-16.0 (39.91)	-29.7 (28.05)	-13.2 (36.87)	-25.8 (30.46)
	Min, Max	[-90, 20]	[-93, 20]	[-90, 20]	[-93, 20]	[-93, 20]

表 2.7.6.5-7 年齢別標準体重（WFA）の Z スコア及びパーセンタイル値の平均値（適格被験者、LAL-1-NH-01）（続き）

		Patients with Early Growth Failure N=26	Patients without Early Growth Failure N=9	All Eligible Patients		
Prior to Death [c]						
n		25	9	24	10	34
Observed	Mean (SD)	5.8 (16.06)	12.8 (22.50)	5.1 (16.32)	13.8 (20.82)	7.7 (17.89)
	Min, Max	[0, 79]	[0, 55]	[0, 79]	[0, 55]	[0, 79]
Change[b]	Mean (SD)	-38.1 (29.61)	-9.4 (20.97)	-35.4 (30.87)	-18.8 (26.21)	-30.5 (30.17)
	Min, Max	[-90, 32]	[-42, 22]	[-90, 32]	[-56, 22]	[-90, 32]

Source: LAL-1-NH-01_Supplemental Tables 6.1, 6.1.1, 6.1.2, 6.2, 6.2.1, and 6.2.2
HSCT=hematopoietic stem cell transplant; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; WHO=World Health Organization
a) Treatment refers to a HSCT and/or liver transplant. Data for treated patients only reflect data up to the time of treatment.
b) Change is calculated relative to the first chart record
c) Results for treated patients are included in the "prior to death" summary statistics if a patient's last measurement prior to treatment also occurred within the defined time window prior to death.
Note: Age-adjusted Z-scores are based on WHO standardization. For premature patients [redacted], [redacted], and [redacted], age less than 12 months has been adjusted based on gestational age.
Note: Patient [redacted] is not included in these summary statistics.

2.7.6.5.2.4.4 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、その頻度は「早期成長不良」の被験者（76.9%、20/26 例）と「早期成長不良」でない被験者（87.5%、7/8 例）で同程度であった。

肝生検のデータは 9 例で得られ、線維症及び脂肪変性のいずれか又は両方が認められた。線維症 6 例のうち 4 例、脂肪変性 6 例のうち 4 例は生後 6 ヵ月以内に認められた。線維症 6 例のうち 5 例では、生検手順開始後 2 週以内に血清トランスアミナーゼ値が得られた。その結果、5 例のうち 4 例に ALT 又は AST の異常値が認められた。

2.7.6.5.2.4.5 生存率

(1) 生存状況に関する要約統計

死亡時年齢を表 2.7.6.5-8 に示す。

35 例の適格被験者のうち、54.3%の被験者（19 例）が生後 4 ヵ月以内に死亡し、88.6%の被験者（31 例）が生後 9 ヵ月以内に死亡した。死亡時年齢の中央値は 3.71 ヵ月であった。

死亡時年齢の中央値は、治療（造血幹細胞移植、肝移植）を受けた被験者で 8.6 ヵ月、治療を受けない被験者で 3.0 ヵ月であり、治療を受けない被験者に比べ治療を受けた被験者で高かった。治療を受けない 25 例では、22 例（88.0%）が生後 6 ヵ月以内に死亡し、1 例のみが生後 12 ヵ月を超えて生存した。治療を受けた 10 例では、3 例が生後 6 ヵ月以内に死亡し、3 例が生後 12 ヵ月を超えて生存した。これらの結果は治療効果が大きくないことを示唆する一方、移植開始年齢の中央値（5.45 ヵ月）が試験対象集団の死亡時年齢の中央値（3.71 ヵ月）を超えたことから、治療を受けた被験者集団は、治療を受けるのに十分な長さを生存した被験者に対してバイアスを有することを示している。

表 2.7.6.5-8 死亡時年齢（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	All Eligible Patients		
	Untreated N=25	**Treated[a] N=10**	**All N=35**
Mean (SD)	4.25 (3.435)	15.43 (15.615)	7.45 (9.957)
Median	3.02	8.57	3.71
Q1, Q3	2.76, 4.83	5.15, 26.92	2.79, 6.73
Min, Max	1.44, 19.34	2.56, 46.32	1.44, 46.32

Source: LAL-1-NH-01_Supplemental Table 39.1
a) Treatment refers to a HSCT and/or liver transplant. Data for treated patients only reflect data up to the time of treatment.
Note: Patient [redacted] is not included in these summary statistics.

「早期成長不良」の有無別の死亡時年齢を表 2.7.6.5-9 に示す。

生存状況は「早期成長不良」の被験者で乏しく、死亡時年齢の中央値は「早期成長不良」の被験者で 3.46 ヵ月、「早期成長不良」でない被験者で 6.73 ヵ月であった。「早期成長不良」の被験者のうち 1 例（被験者番号[redacted]）のみが、肝移植及び造血幹細胞移植後に、生後 12 ヵ月を超えて生存した。

先に述べたとおり、治療を受けた被験者の方で生存期間が長かったため、治療効果の可能性のある交絡を削除するため、「早期成長不良」の被験者のうち治療を受けない被験者の生存状況について検討した。その結果、「早期成長不良」の被験者のうち治療を受けない被験者 21 例では、死亡時年齢の中央値は 3.02 ヵ月であり、いずれも生後 8 ヵ月を超えて生存した被験者はいなかった（生存期間の範囲：1.44～7.09 ヵ月）。

表 2.7.6.5-9 「早期成長不良」の有無別の死亡時年齢（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Patients with Early Growth Failure		Patients without Early Growth Failure	
	Untreated N=21	All N=26	Untreated N=4	All N=9
Mean (SD)	3.61 (1.413)	5.32 (6.799)	7.62 (7.942)	13.58 (14.831)
Median	3.02	3.46	4.28	6.73
Q1, Q3	2.76, 4.47	2.76, 5.15	2.71, 12.53	3.38, 19.34
Min, Max	1.44, 7.09	1.44, 37.29	2.56, 19.34	2.56, 46.32

Source: LAL-1-NH-01_Supplemental Tables 39.1.1 and 39.1.2
Note: Patient [redacted] is not included in these summary statistics.

生後 12 ヵ月を超えて生存した被験者は 4 例のみであった。その内訳は、「早期成長不良」でない治療を受けない 1 例（被験者番号[redacted]）（生存期間は 19.34 ヵ月）、「早期成長不良」でない造血幹細胞移植を受けた 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）（生存期間はそれぞれ 46.32 ヵ月及び 26.92 ヵ月）、「早期成長不良」の被験者で、肝移植及び造血幹細胞移植を受けた 1 例（被験者番号[redacted]）（生存期間は 37.29 ヵ月）であった。

(2) 生存状況に関するカプランマイヤー解析

全適格被験者で、生後 6 ヵ月の生存率のカプランマイヤー推定値（95%CI）は 0.257（0.112、0.402）、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。

ログランク検定により治療を受けた被験者と治療を受けない被験者を比較した結果、治療を受けた被験者の生存期間は、治療を受けなかった被験者に比べ有意に長かった（p = 0.0008）。治療を受けない被験者では、生後 6 ヵ月の生存率のカプランマイヤー推定値（95%CI）は 0.080（0.000、0.186）、生後 12 ヵ月の生存率のカプランマイヤー推定値（95%CI）は 0.040（0.000、0.117）であった。

「早期成長不良」の被験者の生存期間は全被験者集団に比べ短く、「早期成長不良」の被験者の生後 6 ヵ月の生存率のカプランマイヤー推定値（95%CI）は 0.154（0.015、0.293）、生後 12 ヵ月の生存率のカプランマイヤー推定値（95%CI）は 0.038（0.000、0.112）であった。「早期成長不良」の治療を受けない被験者の生後 6 ヵ月の生存率のカプランマイヤー推定値（95%CI）は 0.048（0.000、0.139）、生後 12 ヵ月の生存率のカプランマイヤー推定値（95%CI）は 0.000（0.000、0.000）であった。

(3) 生存状況に関するコックス比例ハザード解析

生存状況に関するコックス比例ハザード解析の結果を表 2.7.6.5-10 に示す。

全被験者のモデルで、治療（造血幹細胞移植、肝移植）、経腸薬又は非経口薬、一部の国籍で、大きくはないが死亡リスクの有意な減少が認められた。治療を受けない全被験者モデル、「早期成長不良」の全被験者モデルでも、同様な死亡リスクに対する共変量効果がみられた。ただし、治療を受けない全被験者モデルでは治療効果は評価せず、「早期成長不良」の全被験者モデルでは治療効果は有意でなかった（治療効果のハザード比は全被験者集団と同程度であったが）。

治療を受けない「早期成長不良」の被験者では、国籍、経腸薬／非経口薬で傾向がみられたものの、いずれの共変量も死亡リスクの有意な差はみられなかった。治療を受けない「早期成長不良」の被験者のモデルでは、前のモデルでみられなかった有意な輸血効果がみられた。性別及びステロイド補充療法は、いずれのモデルにおいても有意な結果はみられなかった。

表 2.7.6.5-10　生存状況に関するコックス比例ハザード解析（適格被験者、LAL-1-NH-01）

	Patients with Early Growth Failure		Eligible Patients	
	Untreated N=21	All N=26	Untreated N=25	All N=35
Female vs. Male	1.67 (0.43, 6.51) [0.4575]	1.42 (0.46, 4.38) [0.5385]	0.86 (0.25, 2.98) [0.8065]	1.56 (0.55, 4.40) [0.4014]
Country of Origin [b)]				
US vs. Canada	2.60 (0.31, 21.97) [0.3806]	4.02 (0.46, 35.15) [0.2084]	7.20 (1.13, 45.92) [0.0367]	4.31 (0.96, 19.41) [0.0573]
US vs. Egypt	20.39 (0.77, 540.80) [0.0714]	33.49 (1.27, 884.80) [0.0356]	61.53 (2.69, 1407.47) [0.0099]	38.35 (2.39, 614.69) [0.0100]
US vs. France	0.12 (0.01, 1.94) [0.1338]	0.50 (0.04, 6.58) [0.5950]	0.60 (0.07, 5.10) [0.6425]	0.90 (0.16, 4.87) [0.8985]
US vs. Italy	Not Applicable	Not Applicable	0.86 (0.09, 8.26) [0.8979]	0.61 (0.09, 4.40) [0.6279]
US vs. UK	2.04 (0.27, 15.53) [0.4893]	3.12 (0.41, 23.45) [0.2697]	4.57 (0.73, 28.67) [0.1050]	2.87 (0.77, 10.68) [0.1162]
Treatment [a)]	Not Applicable	5.72 (0.62, 52.95) [0.1248]	Not Applicable	6.12 (1.62, 23.08) [0.0075]
Blood Transfusion	4.49 (0.97, 20.76) [0.0542]	2.27 (0.67, 7.74) [0.1885]	2.20 (0.55, 8.83) [0.2650]	2.61 (0.84, 8.07) [0.0963]
Enteral Supplement	0.28 (0.07, 1.10) [0.0675]	0.23 (0.06, 0.83) [0.0249]	0.18 (0.05, 0.71) [0.0141]	0.23 (0.07, 0.74) [0.0131]
Parenteral Supplement	0.32 (0.08, 1.19) [0.0896]	0.30 (0.09, 1.05) [0.0590]	0.24 (0.07, 0.89) [0.0329]	0.26 (0.09, 0.78) [0.0167]
Steroid Replacement Therapy	1.17 (0.15, 9.03) [0.8772]	1.99 (0.40, 10.01) [0.4028]	2.07 (0.34, 12.53) [0.4270]	2.99 (0.78, 11.47) [0.1111]

Source: LAL-1-NH-01_Supplemental Tables 41.1, 41.1.1, 41.2, and 41.2.1
Hazard Ratio (95% CL) [p-value]

a) Treatment refers to a HSCT and/or liver transplant. Data for treated patients only reflect data up to the time of treatment.

b) Analyses by country of origin utilized the location of the study site where the patient was enrolled, as this was typically (but not always) the location where the patient was treated.

Note: Patient [redacted] is not included in these summary statistics .

2.7.6.5.2.5　結論

- 生後 2 年以内に LAL 欠損症と診断された 35 例で収集及び要約したレトロスペクティブデータに基づき、本試験では LAL 欠損症小児の初めての自然史評価を行った。全スペクトラムをとおした小児の臨床像を同定するために、幅広い可能性のある被験者集団の組入れを行うよう定義された選択基準に基づき、6 つの国の 18 施設で被験者を組入れた。
- 本試験のデータから、大部分の患者では治療（造血幹細胞移植等）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。
- 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られ、SBC-102 を投与された被験者のデータの解釈を助けた。

本試験の主要な結果は以下のとおり

- 生存状況は治療の有無にかかわらず乏しく、本試験の全適格被験者の死亡時年齢の中央値は 3.71 ヵ月、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」で治療を受けない被験者では、生存状況は極めて乏しかった。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。そのため「早期成長不良」の有無は LAL 欠損症の高度で急激な進行性の病態の指標になると考えられる。
- 転帰は一貫して悪いものであったが、本試験の被験者間で、臨床徴候の内容、発現時期及び重症度に、ばらつきがみられた。
- 成長不良の他、トランスアミナーゼ増加の肝障害が多くみられた。肝脂肪変性とともに肝の線維症及び肝硬変が生後早い時期に確認された。肝疾患の急な進行もみられ、被験者の早期の死亡状況に大きく寄与すると考えられた。
- 大部分の被験者で疾患進行は早く、症状発現から診断までの期間の中央値は 1.1 ヵ月、診断から死亡までの期間の中央値は 0.673 ヵ月であった。

2.7.6.6 An Observational Study of the Clinical Characteristics and Disease Progression of Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency / Cholesterol Ester Storage Disease Phenotype

試験番号：LAL-2-NH01（添付資料番号：5.3.5.4.2）

2.7.6.6.1 試験方法

目的	**主要目的** ライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者の臨床状態、疾患フェノタイプ及び疾患進行性について、次の項目（しかしこれらに限らない）を含む主要な性質を特定する：発症年齢、肝腫大の有無、肝機能の経時的な推移及び脂質異常の持続。 **副次的目的** 副次的目的を以下とした。 • LAL欠損症の小児患者及び成人患者を対象として、核磁気共鳴画像法（MRI）、^{1}H-核磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）及び^{13}C-MRSを用いて腹腔内臓器の容量及び脂肪量を測定する。 • 各被験者の主な臨床検査パラメータの被験者内変動を検討する。 • 血液試料を採取し、新規又は既知の診断法を用いて LAL 欠損症の解析を行う。
試験の種類･デザイン	観察試験 主要試験では､小児及び成人のLAL欠損症患者を対象として､レトロスペクティブな臨床チャートレビューによりデータを抽出するとともに、18 歳以上まで生存する被験者を対象として、1 回の評価時点で生活の質（QOL）、飲酒歴及びウイルス学的状態をプロスペクティブに評価した。また、主要試験開始後に非侵襲性の手法による肝脂質及びコレステロールエステル量の測定が可能となったことから、副次試験の同意が得られた被験者では、プロスペクティブな評価として、腹部MRI、^{1}H-MRS及び／又は^{13}C-MRSによる評価 1 回、臨床検査のための血液試料の採取を 1 週間以上の間隔をあけて最大 3 回行った。
相	該当せず
医療機関	18 施設（このうち 16 施設で患者を組み入れた）（英国、ポーランド、米国、チェコ、イタリア、オランダ、カナダ、フランス、スイス）
対象	LAL 欠損症患者 主要試験では、同意取得時点の年齢が 5 歳以上であり、LAL 酵素活性検査又は分子遺伝学的検査により LAL 欠損症と診断された患者（生存／死亡問わず）を適格とした。 副次試験では、主要試験に適格となった被験者のうち、年齢が 8 歳以上、かつ腹部 MRI 及び MRS を受ける意志があり、MRI に禁忌とされる状態（心臓ペースメーカー又は植え込み型の医療機器を使用中など）及び腹部 MRI 又は MRS を受けるのに妨げとなるその他臨床状態にない者を適格とした。
計画被験者数・ 評価対象被験者数	計画被験者数：主要試験 30 例、副次試験 20 例 評価対象被験者数：　FAS：48 例 食事療法を受けた被験者［dietary intervention set（DI 解析対象集団）］：25 例 脂質低下薬の投与を受けた被験者［lipid-lowering medication set（LLM 解析対象集団）］：23 例 完全な医療歴が得られた被験者［complete medical history set（CMH 解析対象集団）］：37 例
試験薬	該当なし
投与量・投与方法	該当なし
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2011 年 6 月 [redacted] 日 最後の被験者の観察終了日：2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日
評価項目	**有効性評価：** 該当なし **安全性評価：**

	主要試験 全適格被験者について、チャートレビューにより以下の項目のデータ（最低限の臨床データ）を抽出し、症例報告書に記載し、組入れ及び解析に用いた。 • LAL 酵素活性検査及び／又は LAL 分子遺伝学的検査結果 • 人口統計学的データ（生年月日、性別） • 初回報告日（高脂血症、血清トランスアミナーゼ異常値及び LAL 欠損症診断） • 身体所見記録上の肝腫大及び／又は脾腫の有無 • 3 回以上（初回測定時から最終測定時までが 12 ヵ月間以上）の臨床検査値［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、総コレステロール、トリグリセリド］ • 死亡日及び死亡理由（死亡の場合） 上記に加え、18 歳以上の被験者では以下も収集した。 • 飲酒歴［Alcohol Use Disorder Identification Test（AUDIT）スコア］ • QOL［Chronic Liver Disease Questionnaire（CLDQ）スコア、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）-Fatigue スコア、36 項目質問票（SF-36）］ • B 型肝炎及び C 型肝炎の既往、合併症 更に、可能であれば以下のデータも収集した。 • 国籍、人種、民族 • 遺伝子型 • 腹部画像（CT、MRI、超音波、X 線）の所見及び実施日 • その他臨床検査値［活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、ACTH 刺激試験、アルブミン、ビリルビン、コルチゾール、クレアチンキナーゼ、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、ヘマトクリット、ヘモグロビン、低比重リポ蛋白（LDL）、好中球数、血小板数、プロトロンビン時間、血清アミラーゼ、血清フェリチン、血清ガンマグロブリン、血清蛋白、白血球数］ • 最後の既知の AST 及び ALT、最後の既知の正常な高比重リポ蛋白（HDL）、LDL、総コレステロール及びトリグリセリド • LAL 欠損症の家族歴 • 既往歴 • 身体所見（肝臓、リンパ節、皮膚生検、小腸、骨髄生検、肝生検の過ヨウ素酸シッフ染色）及び実施日 • 該当する場合は肝移植の詳細（待機者名簿及び施術の日付、摘出された肝臓の病変） • 18 歳までの身長（治療開始前後で測定値 2 時点以上）、身長及び体重の長期的なデータ • 癌の検査歴及び治療歴 • 低脂肪食及び脂質低下薬（スタチン及びエゼチミブなど）を含む LAL 欠損症の治療歴 副次試験 • 1～3 回の採血を行い、次の臨床検査値を収集した。AST、ALT、アルカリホスファターゼ、GGT、直接ビリルビン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、HDL、LDL • 適宜、腹部MRI、^{1}H-MRS及び^{13}C-MRSを行い、肝臓及び脾臓の脂肪量を測定した。
評価方法	**有効性評価：** 該当なし **安全性評価：** 全適格被験者でデータをレトロスペクティブに収集し、18 歳以上の生存被験者では QOL、飲酒歴及びウイルス学的状態をプロスペクティブに収集した。また、副次試験の同意が得られた被験者では、臨床検査及び腹部画像法によるデータをプロスペクティブに収集した。 主要試験で QOL を評価し、適格な LAL 欠損症患者の全般健康評価を行い、対照患者と比較した。LAL 欠損症患者の健康状態を評価するバリデートされた指標がないことから、他の疾患で開発された以下の質問票に 18 歳以上の生存被験者が記入した。 • SF-36 は、Ver.2 を用いた。SF-36 の norm-based スコアは身体的コンポーネントとその 4 つのサブスケール［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全般健康状態］、精神的コンポーネントとその 4 つのサブスケール［活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康］で報告された。norm-based スコアを算出するには、線形化の手法を用いて、米

	国の一般的な集団の平均値 50.0、標準偏差（SD）10.0 へ raw スコアを標準化した。5 unit（SD 0.5）以上の norm-based スコアの差を意味のある差異とした。サブスケールをオリジナルの 0～100 の合計により示した。norm-based スコア及びオリジナルスコアのいずれも低値で健康の悪化を示した。 • FACIT-Fatigue は、Ver.4 を用いた。13 項目から構成され、スコアの合計（総スコア）を示した。総スコアは 0～52 で、低値で疲労が大きいことを示した。 • CLDQ は、1998 年 12 月 28 日版を使用した。29 項目、6 つのドメイン（腹部症状、疲労、全身症状、活動、感情機能及び不安）から構成された。CLDQ スコアは、各ドメイン及び全体で示し、各ドメイン及び全体の項目を合計し、各ドメイン及び全体の項目数で割ることにより算出した。スコアは 1～7 で、スコアの低値は QOL の悪化を示した。
解析方法	FAS は、同意取得が行われた被験者のうち、LAL 欠損症の確定診断が得られた全被験者とした。 DI 解析対象集団は、FAS のうち、1 回以上の食事療法を受け、1 つ以上の治療前の結果が得られ、1 つの特定項目（ALT、AST、総コレステロール、LDL、HDL 又はトリグリセリド）で 1 つ以上の治療後の結果が得られた被験者（DI は低脂肪食又は低コレステロール食に特定され、高蛋白食又は低ナトリウム食は DI に含めなかった）とした。 LLM 解析対象集団は、FAS のうち、1 回以上の脂質低下薬の投与を受け、1 つ以上の治療前の結果が得られ、1 つの特定項目（DI 解析対象集団と同様）で 1 つ以上の治療後の結果が得られた被験者とした。 CMH 解析対象集団は、FAS のうち、最低限の臨床データ（「評価項目」の「安全性評価」参照）すべてが得られた被験者とした。 **有効性評価：** 該当なし **安全性評価：** 全データは、指定がない限り、被験者ごと及び評価時点ごとに一覧に示した。連続データの要約には、欠測値のない被験者数（n）、平均値、SD、最小値、第一四分位（Q1）、中央値、第三四分位（Q3）、最大値を含めた。カテゴリカルデータの要約には、各カテゴリに該当する被験者数及び被験者割合を示した。 指定がない限り、連続データ及びカテゴリカルデータの欠測値のデータ補完は行わなかった。評価時点が不完全であるデータも、次のように評価時点を扱い、解析に含めた。年月が既知であり、日にちが不明の場合は同月の 15 日を評価時点とした。年のみが既知であり、月日が不明である場合は、同年の 7 月 1 日を評価時点とした。生年月日の年月が既知で日にちが不明であった 1 例（被験者番号 [redacted]）では、同年同月の 1 日を生年月日とし、同月に行われた臨床評価に対して被験者の年齢がマイナスとならないよう設定した。 必要に応じて、データをグラフで示した。

2.7.6.6.2 試験結果

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

本人又は親権者による試験参加の同意が得られた被験者は、49 例であった。このうち 1 例を除く 48 例は LAL 欠損症の診断が確定され、FAS に含まれた。1 例（被験者番号 [redacted]）は、LAL 欠損症の確定診断の記録が得られなかったため FAS から除外された。

DI 解析対象集団には、25 例が含まれた。

LLM 解析対象集団には、23 例が含まれた。脂質低下薬の投与を 1 回以上受けた被験者は 34 例であった。

CMH 解析対象集団には、37 例が含まれた。CMH 解析対象集団から除外された 11 例は、3 つ以上の評価時点（初回測定時から最終測定時までが 12 ヵ月間以上）の臨床検査値（ALT、AST、総コレステロール及び／又はトリグリセリド）の結果が得られなかった。また、11 例のうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では、腹部の身体所見データも得られなかった。

本試験の主要試験に参加した 48 例のうち、25 例が副次試験の参加に同意した。25 例のうち 24 例で臨床検査値が、23 例で画像法によるデータがプロスペクティブに収集された。

本試験は非介入試験であるため、シナジーバ社による SBC-102 を検討した他の臨床試験への参加を認めた。本試験に参加した 48 例のうち、8 例が LAL-CL01 試験に参加した。

2.7.6.6.2.2　被験者背景

(1) 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1 に、本試験の同意取得時の年齢の分布を図 2.7.6.6-1 に示す。

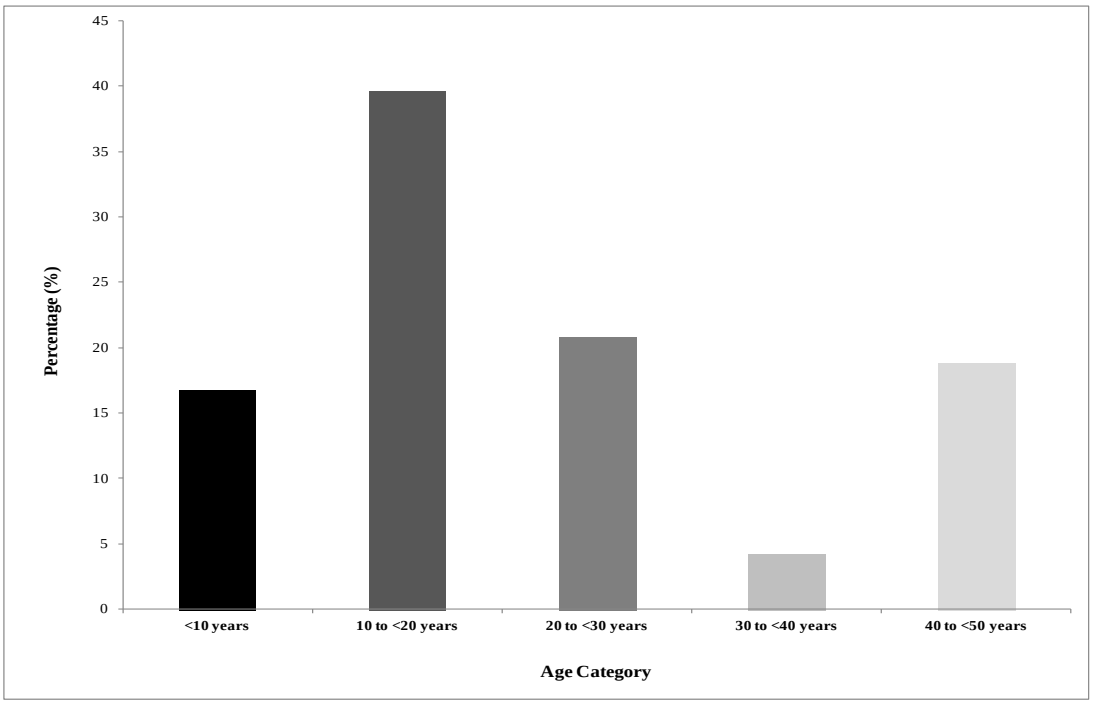
性別は男性が 29 例、女性が 19 例であった。人種は白人が 44 例、黒人が 2 例、不明が 1 例、その他が 1 例であった。被験者の年齢は、全体的に低かった。同意取得時の年齢が 20 歳未満であった被験者は 27 例、このうち 10 歳未満であった被験者は 8 例であった。その他 21 例の同意取得時の年齢は、20～48 歳であった。

表 2.7.6.6-1　人口統計学的特性（FAS、LAL-2-NH01）

Characteristic	Number of Subjects with Data[a)]	Within Category	
	N	n	%
Gender	48		
Male		29	60
Female		19	40
Race	48		
White or Caucasian		44	92
Black or African-American		2	4
Other		1	2
Unknown		1	2
Ethnicity	48		
Not Hispanic or Latino		45	94
Hispanic or Latino		3	6

Source: LAL-2-NH01_Section 14.1, Table 14.1.1.

a) Unless otherwise indicated, for categorical variables, N represents the number of subjects with data reported, n represents the number of subjects in the category, and the percentage is n divided by N; for continuous variables, n is the number of subjects with data reported and the percentage is n divided by the total number of subjects in the FAS.



Source: LAL-2-NH01_Section 16.2.1, Data Listing 16.2.1.

図 2.7.6.6-1　同意取得時の年齢の分布（FAS、LAL-2-NH01）

(2) LAL 欠損症の発症、診断及び治療時の年齢

LAL 欠損症の発症、診断及び治療時の年齢を表 2.7.6.6-2 に示す。

LAL 欠損症の発症は主に小児期であった。LAL 欠損症の症状の初回報告が成人期であった被験者は 8 例のみであった。LAL 欠損症の症状の初回報告時の年齢の平均値は 9.0 歳、中央値は 5.8 歳（範囲 0.0～42.0 歳）、診断時の年齢の平均値は 15.2 歳、中央値は 9.5 歳（範囲 1.2～46.1 歳）であった。10 歳までに LAL 欠損症の症状が報告された被験者の割合は、75%（36/48 例）であった。LAL 欠損症の症状の初回報告時の年齢は症例報告書に記載されたが、初回に発現した実際の症状データは収集されなかった。

症状の初回報告から診断までの期間は、77%（37/48 例）が 5 年以下、8%（4/48 例）が 5～10 年、15%（7/48 例）が 10 年超であり、最長で 40 年であった。

表 2.7.6.6-2　LAL 欠損症の発症、診断及び治療時の年齢（FAS、LAL-2-NH01）

	Within Category		Statistics for Continuous Variables				
Characteristic	**n[a)]**	**%**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Median**	**Max**
Age (years) at:							
First Observation[b)]	48	100	8.9	10.4	0.0[c), d)]	5.0	39.3
Onset of Symptoms	48	100	9.0	9.9	0.0[c)]	5.8	42.0
Diagnosis	48	100	15.2	14.2	1.2	9.5	46.1
First Recorded Elevated Transaminase	48	100	14.5	14.5	0.0[d)]	8.2	46.1
First Recorded Dyslipidemia	46	96	14.5	14.2	0.9	8.4	46.1
First Recorded DI	32	67	8.7	9.8	0.2	5.5	43.6
First Recorded LLM	31	65	15.8	12.9	2.0	11.3	44.0
First Statin Use	24	50	17.0	14.1	2.0	11.2	44.0
First Ezetimibe Use	7	15	20.2	12.1	5.5	20.6	41.9
First Transplant[e)]	6	13	23.2	16.0	9.1	17.0	43.5
Death	2	4	16.8	1.1	16.0	16.8	17.6

Source: LAL-2-NH01_Section 14.1, Table 14.1.1.

DI=dietary intervention; LLM=lipid-lowering medication; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

a) Unless otherwise indicated, for categorical variables, N represents the number of subjects with data reported, n represents the number of subjects in the category, and the percentage is n divided by N; for continuous variables, n is the number of subjects with data reported and the percentage is n divided by the total number of subjects in the FAS.

b) First observation is the first time point at which a clinical assessment was documented.

c) Subject [redacted], who had an affected sibling whose data also were collected in the study, was reported to have experienced the first onset of disease signs and symptoms (hepatosplenomegaly) at birth. The subject and her affected sibling received a diagnosis of LAL Deficiency at age 13.1 years and 1.8 years, respectively.

d) Subject [redacted], who did not have an affected sibling, had her first recorded transaminase elevation (ALT 75 U/L; normal range 0 – 54 U/L) in the same year as her birth (2000); as the start day and month of this laboratory result were missing, it was set to the date of birth in the analysis.

e) One additional subject ([redacted]) underwent liver transplant but was not included in the FAS and thus is not included in the tabulation above.

(3) 既往歴

既往歴として肝腫大及び脾腫が報告された被験者の割合は、それぞれ 88%（42/48 例）及び 79%（38/48 例）であった。その他の疾患の割合は少なく、20%以上の割合の被験者で肝腫大及び脾腫以外にみられた疾患はなかった。

(4) LAL 酵素活性検査及び遺伝学的検査

LAL 酵素活性検査の結果が得られた被験者の割合は 98%（47/48 例）であり、初回検査時の年齢の平均値は 15.4 歳であった。遺伝学的検査の結果が得られた被験者の割合は 44%（21/48 例）であり、初回検査時の年齢の平均値は 16.7 歳であった。遺伝学的検査を受けた 21 例のうち、LAL 遺伝子の変異が確認された被験者は 19 例であった。各被験者の記録方式が統一されていないため、データの集積は困難であったが、変異が確認された 19 例のうち、16 例にエクソン 8 のスプライス部位で変異（E8SJM）が 1 つ以上認められた。これら 16 例のうち、4 例（うち 3

例は兄弟）は E8SJM のホモ接合型であった。変異がみられた 19 例の遺伝学的検査の結果を表 2.7.6.6-3 に示す。

表 2.7.6.6-3 被験者ごとの遺伝学的検査の変異データ（FAS、LAL-2-NH01）

Subject	Age at:		Mutation		Finding Indicative of LAL Deficiency
	First Reported Sign / Symptom (Years)	Diagnosis (Years)	Allele 1	Allele 2	
[redacted]	3.1	3.2	C.594DUPT	C.894G>A	Yes
[redacted]	3.5	39.4	C.599T>C	C.894G>A	Yes
[redacted]	14.0	16.8	C.894 G>A	Not reported	Yes
[redacted]	9.9	9.8	C.894 G>A	C652C > T	Yes
[redacted]	8.0	9.2	C894G>A	C652C>T	Yes
[redacted]	2.0	3.0	L131P	E8SJM-1 DELETION (254-277)	Yes
[redacted]	18.0	19.4	IVS8-1G>AEX8	IVS8-1G>AEX8	Yes
[redacted]	4.0	7.2	C.894 G>A EX8	C.883C>TEX8	Yes
[redacted]	1.0	4.0	C.894G<A	C/652C>T	Yes
[redacted] a)	6.0	6.0	EXON 8 SPLICE SITE	EXON 6 -2 A>C	Yes
[redacted] a)	6.0	5.8	EXON 8 SPLICE SITE	EXON 6-2 A>C MUTATION	Yes
[redacted]	1.8	2.3	HIS108 - ARG108	DELETION	Yes
[redacted]	5.0	5.6	P-R65X	N.823_894 DEL	Yes
[redacted]	12.0	12.6	P.GLY 2 ARG	60 NUCLEOTIDE DELETION FOLLOWED BY 8 NUCLEOTIDE INSERTION	Yes
[redacted]	37.0	38.7	C.796G>T	C.894G>A	Yes
[redacted]	1.5	2.0	R44X	F118L	Yes
[redacted] b)	23.0	27.0	E8SJM	E8SJM	Yes
[redacted] b)	23.0	27.0	E8SJM	E8SJM	Yes
[redacted] b)	25.0	31.3	E8SJM	E8SJM	Yes

Source: LAL-2-NH01_Section 16.2.4, Data Listing 16.2.4.2 and Data Listing 16.2.4.6.
Note: Exon 8 splice junction mutation=E8SJM.
a) Siblings (non-identical twins).
b) Siblings, with Subjects [redacted] and [redacted] being twins.

(5) 脂質低下薬及び食事療法

脂質低下薬及び食事療法を表 2.7.6.6-4 に示す。

脂質低下薬で最も多く投与されたものはスタチンであり、脂質低下薬を投与された被験者の割合は 81%（34/42 例）、食事療法を受けた被験者の割合は 68%（32/47 例）であった。脂質低下薬の初回投与時及び食事療法開始時の年齢の平均値は、それぞれ 15.8 歳及び 8.7 歳であった。

表 2.7.6.6-4 脂質低下薬及び食事療法（FAS、LAL-2-NH01）

	Number of patients with data[a)]	Within Category	
Characteristic	**N**	**n**	**%**
Lipid-Lowering Medication	42		
Yes		34	81
No		8	19
Lipid-Lowering Medication used	45		
Statin		27	60
Ezetimibe		8	18
Other		10	22
Dietary intervention(s)	47		
Yes		32	68
No		13	28
Unknown		2	4

Source: LAL-2-NH01_Section 14.1, Table 14.1.1.
a) Unless otherwise indicated, for categorical variables, N represents the number of patients with data reported, n represents the number of patients in the category, and the percentage is n divided by N; for continuous variables, n is the number of patients with data reported and the percentage is n divided by the total number of patients in the FAS analysis set.

(6) 肝生検

31 例の被験者に行われた 45 件の肝生検から肝臓の組織学的データが得られた。45 件の肝生検のうち、4 件は肝移植を受けた被験者の摘出された肝臓に対して行われた。肝生検の初回施行時の年齢の平均値は 13 歳であり、31 例のうち 25 例が 18 歳までに初回の肝生検を受けた。初回の肝生検で、硬変及び線維症のエビデンスがそれぞれ 5 例及び 16 例に認められた。全体として、肝臓の組織学的データから、脂肪変性が 87%（27/31 例）、線維症が 52%（16/31 例）、硬変が 16%（5/31 例）の被験者に確認された。

(7) 肝移植

肝移植を受けた被験者の割合は、13%（6/48 例）であった。肝移植を受けた 6 例の被験者の詳細を表 2.7.6.6-5 に示す。このほか、LAL 欠損症の確定診断の記録が得られなかったため、FAS から除外された 1 例（被験者番号 [redacted]）は、6 歳時に肝移植を受けていた。肝移植を受けた 6 例のうち、4 例が初回症状を 4 歳までに発現し、4 例が小児期（9～18 歳）に移植を受けた。40 歳以上であった被験者 9 例のうち 2 例が肝移植をうけ、移植時の年齢はそれぞれ 43.3 歳及び 43.5 歳であった。このうち 1 例は 3.5 歳で初回の症状を発現していたが、39.4 歳まで LAL 欠損症と診断されなかった。もう 1 例は 30.0 歳で初回の症状を発現し、41.4 歳に LAL 欠損症と診断された。これら 2 例のうち 1 例は脂質低下薬（スタチン及びエゼチミブ）を肝移植前に

投与されていたが、移植当日に投与を中止した。もう 1 例は肝移植前に脂質低下薬の投与は受けていなかったが、移植後 8 ヵ月までにスタチンの投与を開始した。

表 2.7.6.6-5 肝移植を受けた被験者（FAS、LAL-2-NH01）

Subject	Age at First Biopsy	Biopsy Date	Biopsy Type	Biopsy Findings	Transplant Date	Age at Transplant
[redacted]	Unknown	None reported	-	-	17 Apr 2010 22 Jul 2010	43.3
[redacted] a)	41.1	20 Jul 2010	Living liver	Cirrhosis Macrovesicular / microvesicular steatosis Sea blue histiocytosis	07 Jan 2013	43.5
[redacted]	5.6	09 Aug 2002	Living liver	Micronodular cirrhosis with active inflammation Fibrogenesis Microvesicular change in hepatocyte cytoplasm Accumulation of DPA +RE macrophages	11 Jul 2006	9.6
		11 Jul 2006	Explanted liver	Cirrhosis Massive accumulation of lipids in hepatocytes and macrophages		
[redacted]	17.6	16 Nov 2011	Living liver	Cirrhosis Hepatocytes with small droplet lipids	15 Nov 2011	17.6
		15 Nov 2011	Explanted liver	Cirrhosis Microvesicular steatosis		
[redacted]	15.0	31 Jul 2007	Living liver	Cirrhosis	30 Dec 2008	16.5
		23 Dec 2008	Living liver	Cirrhosis		
		30 Dec 2008	Living liver	Cirrhosis Microvesicular steatosis Steatosis		
		30 Dec 2008	Explanted liver	Cirrhosis		
[redacted]	1.9	04 Apr 1995	Living liver	Fibrosis Microvesicular steatosis Macrovesicular steatosis	02 Jun 2002	9.1
		02 Jun 2002	Explanted liver	Microvesicular steatosis Hepatocyte ballooning Kupffer cell hyperplasia Chronic cholecystitis Lobular inflammation		

Source: LAL-2-NH01_Section 16.2.5, Data Listing 16.2.5.1, and Section 16.2.8, Data Listing 16.2.8.12.
a) Note that biopsy findings in explanted liver were received for Subject [redacted] after database lock.

(8) 生存状況

本試験では、被験者の生存、死亡に係らずデータを収集したが、48 例のうち 47 例の被験者が試験組入れ時に生存していた。試験組入れ時に死亡していた 1 例（被験者番号[redacted]）は、既往歴として肝移植、同種幹細胞移植及び移植後の移植片対宿主病があり、H1N1 インフルエンザにより 17.6 歳で死亡した。同意取得時点で生存していた 1 例（被験者番号[redacted]）は、LAL 欠損症に関連しない事象（交通事故）により 16.0 歳で死亡した。

(9) 家族歴

LAL 欠損症の家族歴を表 2.7.6.6-6 に示す。

LAL 欠損症の家族歴の報告は、兄弟に報告あり 38%（18/48 例）、兄弟に報告なし 52%（25/48 例）であり、両親に報告ありは 4%（2/48 例）であった。

LAL 欠損症以外に、脂質異常症、肝疾患、心血管疾患による早期死亡、肝臓がん及び神経変性疾患の家族歴（兄弟、両親、従兄弟、その他親族）も収集した。脂質異常症の家族歴が 44%（21/48 例）、肝疾患が 31%（15/48 例）、心血管疾患による早期死亡が 15%（7/48 例）、肝臓がん（転移含む）が 13%（6/48 例）、神経変性疾患が 8%（4/48 例）で報告された。

表 2.7.6.6-6 LAL 欠損症の家族歴（FAS、LAL-2-NH01）

	Number of Subjects with Data[a)]	Within Category	
Characteristic	**N**	**n**	**%**
Siblings with LAL Deficiency	48		
Yes		18	38
No		25	52
Unknown		5	10
Consanguineous Parents	48		
Yes		2	4
No		42	88
Unknown		4	8
Family History	48		
Dyslipidemia		21	44
Liver Disease		15	31
Early Death Due to Cardiovascular Disease[b)]		7	15
Liver Cancer		6	13
Neurodegenerative Disease		4	8

Source: LAL-2-NH01_Section 14.1, Table 14.1.1.

a) Unless otherwise indicated, for categorical variables, N represents the number of subjects with data reported, n represents the number of subjects in the category, and the percentage is n divided by N; for continuous variables, n is the number of subjects with data reported and the percentage is n divided by the total number of subjects in the FAS.

b) Note that an age range defining “early death” due to cardiovascular disease was not provided to Investigators.

2.7.6.6.2.3 有効性の結果

該当なし。

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

2.7.6.6.2.4.1 投与状況

該当なし。

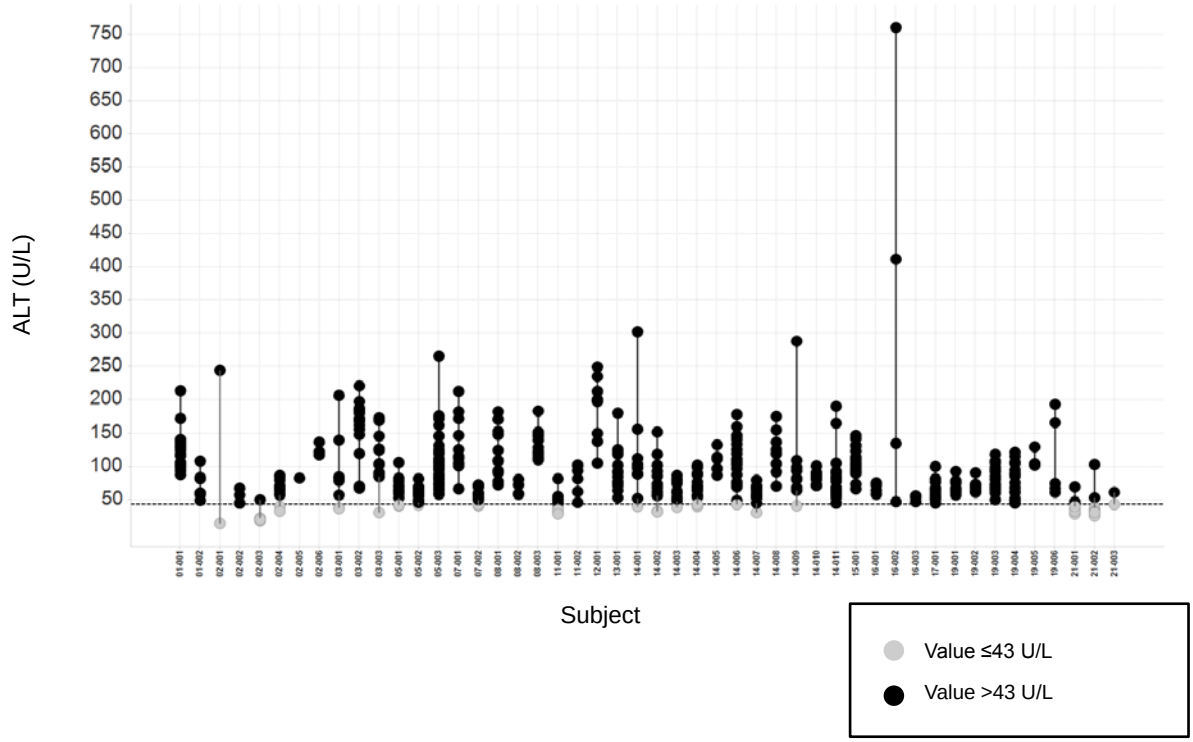
2.7.6.6.2.4.2 臨床検査

(1) 肝機能検査値（ALT、AST 及び GGT）

初めて ALT 及び AST の異常値が認められた年齢の平均値は 14.5 歳（範囲 0～46.1 歳）であった。

移植を受けていない被験者及び移植を受けた被験者では移植前の被験者ごとの ALT を図 2.7.6.6-2 に示す。

ALT は、すべての被験者で正常範囲上限（ULN）である 43 U/L を超えた。なお、ULN の 43 U/L は、小児及び成人の LAL 欠損症患者を対象とした LAL-CL02 試験で設定した最も高い ULN を使用した。全体として、ALT は持続して増加し、いずれかの評価時点で 43 U/L 以下の測定値が得られた被験者は少数であった。少数の被験者にみられた ALT の正常値は、硬変による肝細胞の減少に関連すると考えられたが、本試験では確認することはできなかった。ALT の全評価時点の 92%（458/499 回）で ALT が ULN（43 U/L）を超え、ALT が 43 U/L 以下であったのは 8%（41/499 回）であった。ALT が 1 回以上 43 U/L 以下であった 19 例のうち、8 例で肝組織学的データが得られた。8 例のうち 2 例は ALT が正常値であった時点で硬変が認められた。残りの 6 例では硬変がみられなかったが、脂肪変性及び線維症のいずれか又は両方がみられた。なお、6 例中 4 例では生検が ALT 正常値の測定から 5 年より前に行われたことに留意すべきである。

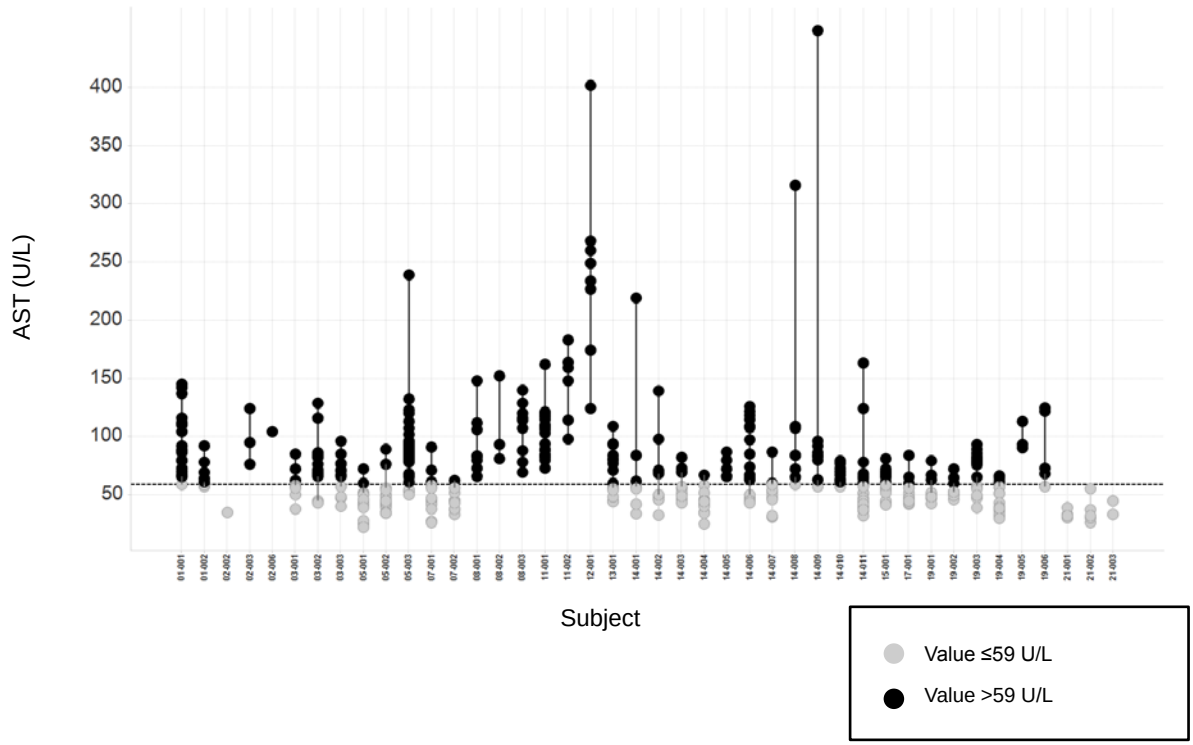


Source: LAL-2-NH01_ Section 16.2.5, Data Listing 16.2.5.1, and Section 16.2.8, Data Listing 16.2.8.2.
Note: A ULN of 43 U/L was selected for this analysis and is indicated by the dashed line.

図 2.7.6.6-2 移植を受けていない被験者及び移植を受けた被験者では移植前の被験者ごとの ALT（FAS、LAL-2-NH01）

移植を受けていない被験者及び移植を受けた被験者では移植前の被験者ごとの AST を図 2.7.6.6-3 に示す。

AST は、大部分の被験者で ULN である 59 U/L を超えた。なお、ULN の 59 U/L は、小児及び成人の LAL 欠損症患者を対象とした LAL-CL02 試験で設定した最も高い ULN を使用した。ALT とは異なり、AST は正常範囲内の測定値が得られた被験者が多く、AST の全評価時点の 59%（265/448 回）で AST が ULN（59 U/L）を超え、59 U/L 以下であったのは 41%（183/448 回）であった。



Source: LAL-2-NH01_ Section 16.2.5, Data Listing 16.2.5.1, and Section 16.2.8, Data Listing 16.2.8.2.
Note: A ULN of 59 U/L was selected for this analysis and is indicated by the dashed line.

図 2.7.6.6-3 移植を受けていない被験者及び移植を受けた被験者では移植前の被験者ごとの AST（FAS、LAL-2-NH01）

探索的解析として、肝移植を受けた被験者と受けていない被験者を比較した。肝移植を受けた被験者では、受けていない被験者と比較して、ALT が低く、AST／ALT 比が高かった。

初回測定時、診断時、食事療法開始時及び脂質低下薬投与開始時の ALT、AST 及び GGT の平均値を表 2.7.6.6-7 に示す。

各ベースライン（診断時、食事療法開始時及び脂質低下薬投与開始時）の ALT 及び AST は、全体のベースライン（初回測定時）と同程度であった。各ベースラインの ALT 及び AST は、大部分の被験者（それぞれ 91%以上及び 76%以上）で ULN を超えた。各ベースラインで GGT が ULN を超えた被験者の割合は、比較的低かった（7%～20%）。AST 高値は ALT 高値と比較して頻度は低かったが、診断時では AST 及び ALT が ULN を超えた被験者の割合はそれぞれ 93%及び 91%であり、AST と ALT で同程度であった。

表 2.7.6.6-7 初回測定時、診断時、食事療法開始時及び脂質低下薬投与開始時の ALT、AST 及び GGT（FAS、LAL-2-NH01）

Parameter (Unit)		Baseline			
		Overall Baseline	Diagnosis Baseline	DI Baseline	LLM Baseline
ALT (U/L)					
Proportion with value ↑ ULN at baseline[a)]	n/N (%)	44/48 (92)	31/34 (91)	21/22 (95)	18/19 (95)
Mean baseline value	(U/L)	92.4	84.1	87.9	96.8
AST (U/L)					
Proportion with value ↑ ULN at baseline[a)]	n/N (%)	32/42 (76)	25/27 (93)	16/21 (76)	15/17 (88)
Mean baseline value	(U/L)	87.8	72.2	73.4	85.0
GGT (U/L)					
Proportion with value ↑ ULN at baseline[a)]	n/N (%)	9/45 (20)	5/27 (19)	3/16 (19)	1/15 (7)
Mean baseline value	(U/L)	52.2	54.2	54.1	36.2

Source: LAL-2-NH01_Section 14.3, Table 14.3.4.1, Table 14.3.4.2, Table 14.3.4.3, and Table 14.3.4.4.
ALT=aspartate aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DI=dietary intervention; GGT=gamma-glutamyl transferase; LLM=lipid-lowering medication; ULN=Upper limit of normal
a) ALT and ALT values below (ABN Low), WNL, and above (ABN High) the normal range were determined using standardized age- and gender- stratified normal ranges from a central laboratory used in Synageva Study LAL-CL02; for GGT, the normal range was based on that from a central laboratory used in Synageva Study LAL-CL01.

副次試験では、一部の臨床検査項目について 1 週間以上の間隔をあけて最大 3 回、プロスペクティブに評価し、未治療被験者の臨床検査値の被験者内変動及び被験者間変動を検討した。

ALT、AST 及び GGT の被験者間変動は被験者内変動に比べ全般的な変動割合が大きく、ALT、AST 及び GGT を臨床評価項目として評価する場合、評価時点は 1 回が妥当であると考えられた。

副次試験に参加した被験者の ALT、AST 及び GGT を表 2.7.6.6-8 に示す。

副次試験に参加し、ALT の測定値が得られた 24 例の ALT の平均値は 76 U/L（範囲 22～171 U/L）であり、88%（21/24 例）の被験者で ULN を超えた。AST の測定値が得られた 19 例の AST の平均値は 59 U/L（範囲 25～129 U/L）であり、84%（16/19 例）の被験者で ULN を超えた。

GGT の測定値が得られた 19 例の GGT の平均値は 39 U/L（範囲 18～100 U/L）であり、21%（4/19 例）の被験者で ULN を超えた。

表 2.7.6.6-8 副次試験の ALT、AST 及び GGT（LAL-2-NH01）

Parameter (units)	N	Statistic[a)] Mean	Overall SD/ Inter-Subject SD/ Intra-Subject SD	Overall CV/ Inter-Subject CV/ Intra-Subject CV	Min	Median	Max	Above Normal Range n (%)[b)]
ALT (U/L)	24	75.6	39.9 36.8 15.4	56.1 51.8 21.6	22.0	66.00	171.0	21 (87.5)
AST (U/L)	19	58.7	31.1 27.7 14.1	55.8 49.8 25.3	25.0	49.50	129.0	16 (84.2)
GGT (U/L)	19	38.9	27.8 27.6 3.4	78.1 77.6 9.6	18.0	31.00	100.0	4 (21.1)

Source: LAL-2-NH01_Section 14.3, Table 14.3.9.1.
ALT=aspartate aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CV=coefficient of variation; GGT=gamma-glutamyl transferase; Min=minimum; Max=maximum; SD=standard deviation.
a) Subjects may have had assessments performed at 1, 2, or 3 visits. For each subject, the mean value for the analyte was presented in the summary statistics. Standard deviations and coefficients of variation are determined using one-way ANOVA with subject as a random effect.
b) ALT and ALT values below (ABN Low), WNL, and above (ABN High) the normal range were determined using standardized age- and gender- stratified normal ranges from a central laboratory used in Synageva Study LAL-CL02; for GGT, the normal range was based on that from a central laboratory used in Synageva Study LAL-CL01.

血清トランスアミナーゼの FAS と LLM 解析対象集団及び DI 解析対象集団の比較では、ALT、AST 又は GGT の平均値、中央値、SD 又は範囲に意味のある差は認められなかった。このため、本試験で検討した LAL 欠損症患者では、LAL 欠損症に対する脂質低下薬投与又は食事療法の効果は限定的であった。

(2) 脂質（総コレステロール、トリグリセリド、HDL、LDL）

血清脂質（HDL、LDL、総コレステロール、トリグリセリド）の異常値の発現割合及び測定値を表 2.7.6.6-9 に示す。

大部分の被験者（96%）で血清脂質の異常値が認められた。初めて異常値が認められた年齢の平均値は 14.5 歳（範囲 0.9～46.1 歳）であった。初回測定時に異常値が認められた被験者の割合は、LDL 高値が 64.4%（29/45 例）、総コレステロール高値が 62.5%（30/48 例）、トリグリセリド高値が 27.1%（13/48 例）、HDL 低値が 43.5%（20/46 例）であった。これらの項目のうち、LDL 高値のみが大部分の被験者（52.6%～72.7%）でベースライン後も持続して異常値がみられた。

表 2.7.6.6-9 HDL、LDL、総コレステロール、トリグリセリドの異常値の発現割合及び測定値（FAS、LAL-2-NH01）

Laboratory Test Statistic[b)]	Baseline[c)]	Semi-Annual Follow-up Intervals - Observed Values[a)]			
		6 Months	12 Months	18 Months	24 Months
HDL Cholesterol (mmol/L)					
N	46	13	19	17	16
ABN Low, n (%)	20 (43.5)	5 (38.5)	13 (68.4)	9 (52.9)	10 (62.5)
WNL, n (%)	26 (56.5)	8 (61.5)	6 (31.6)	8 (47.1)	6 (37.5)
ABN High, n (%)	0	0	0	0	0
Mean (SD)	1.0 (0.45)	1.0 (0.36)	0.8 (0.28)	1.0 (0.31)	0.8 (0.27)
Median	0.95	1.01	0.78	0.88	0.80
Min, Max	0.3, 2.5	0.4, 1.6	0.3, 1.5	0.4, 1.6	0.3, 1.1
LDL Cholesterol (mmol/L)					
N	45	11	19	17	16
ABN Low, n (%)	0	0	0	0	0
WNL, n (%)	16 (35.6)	3 (27.3)	9 (47.4)	7 (41.2)	7 (43.8)
ABN High, n (%)	29 (64.4)	8 (72.7)	10 (52.6)	10 (58.8)	9 (56.3)
Mean (SD)	5.3 (2.13)	5.0 (1.73)	4.7 (1.91)	5.0 (2.47)	5.2 (2.46)
Median	4.90	4.56	5.15	5.12	4.87
Min, Max	1.4, 10.3	1.9, 8.7	2.3, 7.7	1.2, 10.1	1.9, 10.6
Total Cholesterol (mmol/L)					
N	48	12	25	23	17
ABN Low, n (%)	0	0	0	0	0
WNL, n (%)	18 (37.5)	3 (25.0)	12 (48.0)	9 (39.1)	10 (58.8)
ABN High, n (%)	30 (62.5)	9 (75.0)	13 (52.0)	14 (60.9)	7 (41.2)
Mean (SD)	7.0 (2.34)	6.9 (1.58)	6.1 (1.68)	6.5 (2.36)	6.0 (2.31)
Median	6.35	6.58	6.01	6.42	5.93
Min, Max	3.1, 12.9	3.6, 9.0	3.4, 9.5	2.4, 11.9	3.1, 12.3

表 2.7.6.6-9 HDL、LDL、総コレステロール、トリグリセリドの異常値の発現割合及び測定値（FAS、LAL-2-NH01）（続き）

Laboratory Test Statistic[b]	Baseline[c]	Semi-Annual Follow-up Intervals - Observed Values[a]			
		6 Months	12 Months	18 Months	24 Months
Triglycerides (mmol/L)					
N	48	12	24	19	18
ABN Low, n (%)	0	0	0	0	0
WNL, n (%)	35 (72.9)	6 (50.0)	19 (79.2)	17 (89.5)	16 (88.9)
ABN High, n (%)	13 (27.1)	6 (50.0)	5 (20.8)	2 (10.5)	2 (11.1)
Mean (SD)	2.1 (1.41)	2.5 (1.52)	1.8 (1.02)	1.5 (0.48)	1.5 (0.57)
Median	1.65	2.27	1.43	1.50	1.38
Min, Max	0.0, 7.9	0.8, 6.6	0.8, 4.9	0.9, 2.4	0.7, 2.9

Source: LAL-2-NH01_Section 14.3, Table 14.3.4.5.
ABN=abnormal; HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein; SD=standard deviation; WNL=within normal limits
Note: ABN-Low, WNL, ABN-High counts may not sum to the number of subjects with data (n) due to missing results assessments by the Investigator.
Note: n represents the number of subjects with an assessment of the parameter in that interval.
a) Follow-up intervals are non-overlapping, and represent time from the baseline assessment. For subjects with more than one assessment in an interval, the latest assessment in the window was used. For computation, 1 month=30.4 days.
b) Values below (ABN Low), WNL, and above (ABN High) the normal range were determined using standardized age- and gender-stratified normal ranges based on those from a central laboratory used in Synageva Study LAL-CL01.
c) The overall baseline for each parameter was the first recorded value for that particular parameter.

探索的解析として、肝移植を受けた被験者と受けていない被験者を比較した。肝移植を受けた被験者では、受けていない被験者と比較して、トリグリセリド及び HDL が低かった。

副次試験で収集したプロスペクティブデータを用いて、血清脂質の被験者間変動及び被験者内変動を検討した。被験者間変動は被験者内変動に比べ全般的な変動割合が大きく、血清脂質を臨床評価項目として評価する場合、評価時点は 1 回が妥当であると考えられた。

副次試験に参加した被験者の LDL、HDL、総コレステロール及びトリグリセリドを表 2.7.6.6-10 に示す。

副次試験に参加し、LDL の測定値が得られた 23 例の LDL の平均値は 176.0 mg/dL（範囲 52.1～425.0 mg/dL）であり、52.2%（12/23 例）の被験者で ULN を超えた。HDL の測定値が得られた 23 例の HDL の平均値は 38.0 mg/dL（範囲 18.9～70.7 mg/dL）であり、43.5%（10/23 例）の被験者で正常範囲下限（LLN）未満であった。総コレステロールの測定値が得られた 24 例の総コレステロールの平均値は 239.0 mg/dL（範囲 112.0～487.0 mg/dL）であり、45.8%（11/24 例）の被験者で ULN を超えた。トリグリセリドの測定値が得られた 23 例のトリグリセリドの平均値は 142.4 mg/dL（範囲 53.1～309.1 mg/dL）であり、21.7%（5/23 例）の被験者で ULN を超えた。

表 2.7.6.6-10 副次試験の LDL、HDL、総コレステロール及びトリグリセリド（LAL-2-NH01）

		Statistic[a)]							
Laboratory Parameter (Conventional Units)	N	Mean	Overall SD/ Inter-Subject SD/ Intra-Subject SD	Overall CV/ Inter-Subject CV/ Intra-Subject CV	Min	Median	Max	Below Normal Range n (%)	Above Normal Range n (%)[b)]
LDL (mg/dL)	23	176.0	99.6 96.2 25.9	55.5 53.6 14.4	52.1	157.5	425.0	0	12 (52.2)
HDL (mg/dL)	23	38.0	14.5 13.5 5.3	38.3 35.6 13.9	18.9	36.3	70.7	10 (43.5)	0
Total Cholesterol (mg/dL)	24	239.0	112.7 105.7 39.1	46.1 43.3 16.0	112.0	212.1	487.0	0	11 (45.8)
Triglycerides (mg/dL)	23	142.4	94.1 86.4 37.4	61.6 56.6 24.5	53.1	125.0	309.1	0	5 (21.7)

Source: LAL-2-NH01_Section 14.3, Table 14.3.9.2.
CV=coefficient of variation; HDL=high-density lipoprotein; LDL=low-density lipoprotein; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
a) Subjects may have had assessments performed at 1, 2, or 3 visits. For each subject, the mean value for the analyte is presented in the summary statistics. Standard deviations and coefficients of variation were determined using a one-way ANOVA with subject as a random effect.
b) Values above the normal range (ABN High) were determined using standardized age- and gender- stratified normal ranges based on those from a central laboratory used in Synageva Study LAL-CL01.

脂質低下薬投与にもかかわらず、多くの被験者に脂質異常症が認められた。

血清脂質の FAS と LLM 解析対象集団及び DI 解析対象集団の比較では、LDL、HDL 又はトリグリセリドの平均値、中央値、SD 又は範囲に意味のある差は認められなかった。このため、本試験で検討した LAL 欠損症患者では、LAL 欠損症に対する脂質低下薬投与又は食事療法の効果は限定的であった。

(3) その他の臨床検査項目

フェリチンは、初回測定時に大部分の被験者（84%、21/25 例）で正常範囲内であり、3 例（12%）で ULN を超え、1 例（4%）で正常範囲を下回った。

ヘマトクリットは、初回測定時に大部分の被験者（89%、39/44 例）で正常範囲内であり、5 例（11%）で正常範囲を下回った。

ヘモグロビンは、初回測定時に大部分の被験者（93%、43/46 例）で正常範囲内であり、3 例（7%）で正常範囲を下回った。

各ベースライン（診断時、食事療法開始時及び脂質低下薬投与開始時）のヘマトクリット及びヘモグロビンの測定値が得られた被験者数は少なく、診断時では 28 例及び 29 例、食事療法開始時では 20 例及び 19 例、脂質低下薬投与開始時では 16 例及び 18 例であった。各ベースライン（診断時、食事療法開始時及び脂質低下薬投与開始時）と比較して初回測定時の結果は大きな違いはなかった。

肝移植を受けた被験者では、受けていない被験者と比較して、血球減少症（貧血、白血球減少症、血小板減少症など）の発現割合が高く、アルブミン値は低かった。

2.7.6.6.2.4.3 人体測定学的検査

身長は、年齢 10 歳までに 183 回の測定値が得られ、大部分（64%、118 回）では 50%パーセンタイルを下回った。年齢 10 歳までに身長の測定値が 1 回以上得られた 24 例のうち、すべての身長が 50 パーセンタイルを上回った被験者は 9 例（38%）であり、すべての身長が 50 パーセンタイルを下回った被験者は 12 例（50%）であった。15 例（63%）では、身長が 1 回以上 50 パーセンタイルを下回り、このうち 4 例（17%）は身長が 1 回以上 10 パーセンタイルを下回った。12 例（50%）では身長が 1 回以上 50 パーセンタイルを上回った。

移植を受けた 2 例の身長では、2 例とも移植後に身長パーセンタイルの増加がみられ、2 例のうち 1 例では移植後の身長が 50 パーセンタイルを上回った。移植が身長に影響したか確認するには更に多くの被験者数での検討が必要である。

BMI は、年齢 10 歳までに 183 回の測定値が得られ、大部分（64%、118 回）は 50 パーセンタイルを上回った。年齢 10 歳までに BMI が 1 回以上得られた 24 例のうち、すべての BMI が 50 パーセンタイルを上回った被験者は 12 例（50%）、すべての BMI が 50 パーセンタイルを下回った被験者は 3 例（13%）であった。12 例（50%）の被験者は BMI が 1 回以上 50 パーセンタイルを下回り、そのうち 3 例（13%）は BMI が 1 回以上 10 パーセンタイルを下回った。21 例（88%）では BMI が 1 回以上 50 パーセンタイルを上回り、そのうち 12 例（50%）では BMI が 1 回以上 90 パーセンタイルを上回った。そのため、被験者集団は平均すると年齢 10 歳まで小さい体格であったが、BMI は大部分の被験者で平均値の範囲内又は平均値を上回った。

移植を受けた 2 例の年齢 10 歳までの BMI は、2 例とも移植前及び移植後に 50 パーセンタイルを上回った。

2.7.6.6.2.4.4 画像検査（MRI、^{1}H-MRS又は^{13}C-MRS）

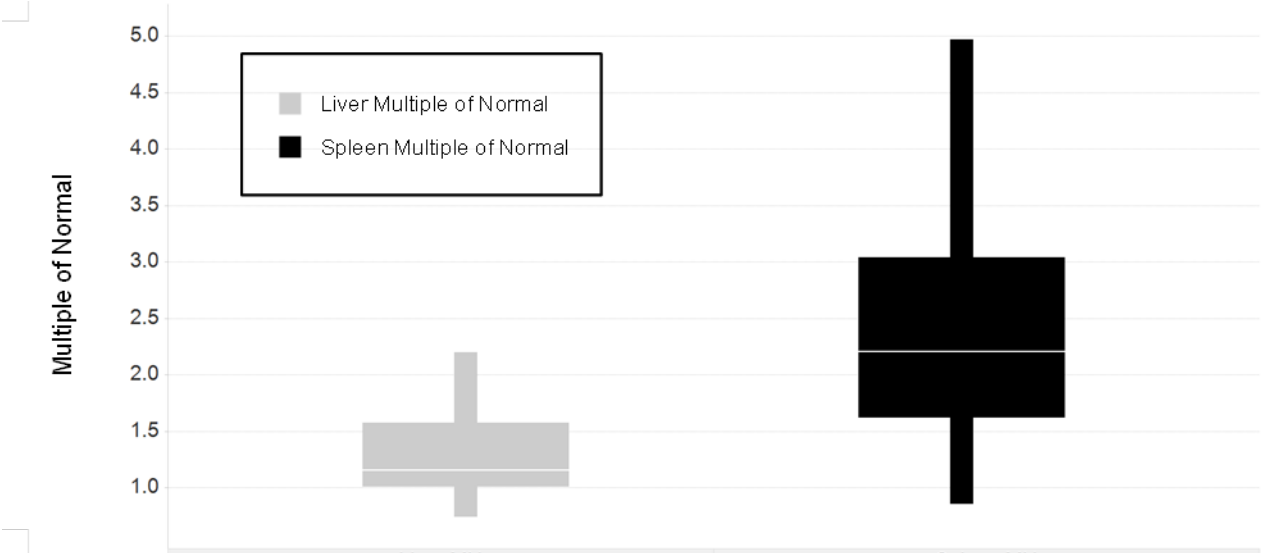
副次試験に参加した被験者において、肝臓及び脾臓のMRI（^{1}H-MRS又は^{13}C-MRS検査）を実施し、肝臓及び脾臓の容量及び脂肪量の定量、並びに肝臓のコレステロールエステルの探索的な解析を行った。本試験に参加した被験者の約半数（23 例）で、副次試験で画像法による検査が行われた。副次試験に参加し、画像検査が行われた被験者における腹部画像検査の結果を表 2.7.6.6-11 に、肝臓及び脾臓の容量（MN単位）のボックスプロットを図 2.7.6.6-4 に示す。

MRI による測定で肝臓容量が 1 x multiples of normal（MN）超であった被験者の割合は 71%（12/17 例）、脾臓容量が 1 x MN 超であった被験者の割合は 89%（17/19 例）であった。肝臓容量の中央値は 1.15 x MN 以下、脾臓容量の中央値は 2.20 x MN 以下であった。

表 2.7.6.6-11 副次試験の腹部画像検査（LAL-2-NH01）

Characteristic	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Liver						
Liver Volume (MN)	17	1.3	0.43	0.74	1.15	2.20
Liver Fat Fraction, (%)	23	7.3	3.02	1.17	8.00	14.83
Spleen						
Spleen Volume (MN)	19	2.5	1.23	0.85	2.20	4.97

Source: LAL-2-NH01_Section 16.2.8, Data Listing 16.2.8.11.
Max=maximum; Min=minimum; MN=multiples of normal; SD=standard deviation.
Liver volumes were determined for 20 subjects; however, 3 subjects (14-004, 14-010, and 21-002) did not have a complete image of the liver taken; therefore, the liver volume data for these subjects were listed but not tabulated.
Subjects may have had multiple assessments performed. For each subject, the mean value for the characteristic was presented in the summary statistics.



	Liver MN	Spleen MN
Count	17	19
Median	1.15203	2.20381
Outliers	0	0

Source: LAL-2-NH01_Section 16.2.8, Data Listing 16.2.8.11.
Note: Per Table 14.3.10, liver and spleen volumes were determined for 20 and 22 subjects, respectively. However, there were 3 subjects for whom liver and spleen weights were not provided and therefore MN could not be calculated.

図 2.7.6.6-4 副次試験の肝臓及び脾臓の容量（MN 単位）のボックスプロット（LAL-2-NH01）

2.7.6.6.2.4.5 健康関連指標

CLDQ、FACIT-Fatigue 及び SF-36 を用いて評価した健康関連データ、並びに AUDIT を用いて評価したアルコール使用を、年齢 18 歳以上の生存被験者を対象にプロスペクティブに収集した。

年齢 18 歳以上の生存被験者における FACIT-Fatigue 及び CLDQ スコアを表 2.7.6.6-12 に示す。

評価対象となった 23 例のうち、合計 40 項目の FACIT-Fatigue の総スコアの平均値は 42.0 であり、項目ごとの平均スコアは 1.05 であった。この結果は平均して「少々（a little bit）」の回答を示す。本試験の FACIT-Fatigue の平均スコアは、慢性疾患のない 224 例（年齢の平均値は 44 歳、範囲 16～79 歳）で報告されたもの（42.2）と同程度であった。

被験者ごとの FACIT-Fatigue スコアは 2～52 であった。2 例のみ（被験者番号[redacted]、[redacted]）で FACIT-Fatigue スコアが 30 未満（それぞれ 2 及び 24）であった。

CLDQ について、腹部症状、疲労、全身症状、活動、感情機能及び不安の 6 つのドメインの平均スコアは、それぞれ 5.5、5.0、5.9、6.0、5.5 及び 5.9 であった。各カテゴリの最小値は 1～2.4、最大値は 7 であった。以上により、CLDQ の結果はこれら被験者の QOL 減少を示さなかった。

表 2.7.6.6-12 年齢 18 歳以上の生存被験者における FACIT-Fatigue 及び CLDQ スコア（LAL-2-NH01）

Assessment	Statistic					
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale						
Total Score	23	42.0	11.14	2.00	45.00	52.00
Chronic Liver Disease Questionnaire						
Abdominal Symptoms	23	5.5	1.75	2.00	6.00	7.00
Fatigue	23	5.0	1.62	1.00	5.40	7.00
Systemic Symptoms	23	5.9	1.36	1.60	6.40	7.00
Activity	23	6.0	1.42	2.00	6.67	7.00
Emotional Functions	23	5.5	1.29	2.38	5.88	7.00
Worry	23	5.9	1.33	2.40	6.40	7.00

Source: LAL-2-NH01_Section 14.2, Table 14.2.3.
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

年齢 18 歳以上の生存被験者における SF-36 の norm-based スコアを表 2.7.6.6-13 に示す。

SF-36 スコアの平均値は 47.4（全般健康状態）から 55.8（体の痛み）であり、概して、米国の一般的集団のスコアと一致した。

表 2.7.6.6-13 年齢 18 歳以上の生存被験者における SF-36 の norm-based スコア（LAL-2-NH01）

Assessment	Statistic					
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Physical Component Summary	21	54.4	9.01	18.36	56.64	61.57
Physical Functioning	22	53.2	9.11	14.94	57.03	57.03
Role Limitations due to Physical Health	22	53.8	8.61	17.67	56.85	56.85
Bodily Pain	22	55.8	9.63	24.93	62.12	62.12
General Health	23	47.4	9.28	18.61	48.17	62.47
Mental Component Summary	21	48.3	10.56	23.71	50.85	60.15
Vitality	22	51.8	11.64	20.87	52.09	67.70
Social Functioning	22	49.7	11.71	13.22	56.85	56.85
Role Limitations due to Emotional Problems	22	49.3	11.59	9.23	55.88	55.88
Mental Health	22	49.4	9.03	27.48	51.42	61.27

Source: LAL-2-NH01_Section 14.2, Table 14.2.2.
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation
Note: Quality of Life questionnaires were only required of living subjects ≥ 18 years of age.

AUDIT スコアを算出した成人 21 例では、AUDIT スコアの平均値は 2.9、中央値は 3.0、範囲は 0～6 であった。AUDIT スコアで、有害なアルコール使用又は依存症を示す成人被験者はいなかった。

2.7.6.6.2.5　　結論

LAL 欠損症は、主に小児期に発症する疾患であり、肝臓症状がみられ、多くが進行性の肝機能障害から肝不全に至り、対症療法として肝移植を必要とするという過去の文献報告の結果を、本試験でも確認した。

また、本試験では以下が確認された。

- LAL 欠損症では ALT、AST 及び血清脂質の高値が持続するため、ALT、AST 及び血清脂質を、治療的介在を評価する疾患関連指標として使用することが可能である。
- 臨床的な多様性がみられたが、肝臓の組織学的特徴としてびまん性の微小空胞変性症が認められ、高頻度で線維症及び硬変を伴っていた。非アルコール性脂肪性肝炎及びアルコール性肝疾患とは異なり、LAL 欠損症の脂肪変性は末期の肝機能障害でも認められ、高頻度で肝移植時に摘出された肝臓にも認められた。
- 小児、青年及び成人で、肝移植を必要とする末期の肝機能障害まで進行する場合が多い。
- ALT、AST 及び血清脂質を含むパラメータの改善に対し、脂質低下薬及び／又は食事療法の介在効果は限定的であった。