

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症治療剤
セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤

カヌマ[®]点滴静注液20mg Sebelipase Alfa (Genetical Recombination) KANUMA[®] for Intravenous Infusion 20mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（10 mL）中 セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）20 mg含有
一般名	和名：セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Sebelipase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年 3月28日 薬価基準収載年月日：2016年 5月25日 販売開始年月日：2016年 5月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アレクシオンファーマ合同会社 製造元：Alexion Pharmaceuticals, Inc. (米国)
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター フリーダイヤル：0120-577-657 受付時間：9：00～18：00（土日、祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://kanuma-info.jp/

本IFは2021年1月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	68
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	68
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	68
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	68
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	68
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	69
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	70
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	71
1. 販売名	4	8. 副作用	72
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	76
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	76
4. 分子式及び分子量	5	11. 適用上の注意	76
5. 化学名（命名法）又は本質	5	12. その他の注意	77
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	78
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	78
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	78
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	81
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	81
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	81
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	81
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	81
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	81
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	81
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	81
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	81
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	81
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	81
9. 溶出性	9	11. 再審査期間	82
10. 容器・包装	9	12. 投薬期間制限に関する情報	82
11. 別途提供される資材類	10	13. 各種コード	82
12. その他	10	14. 保険給付上の注意	82
V. 治療に関する項目	11	XI. 文献	83
1. 効能又は効果	11	1. 引用文献	83
2. 効能又は効果に関連する注意	11	2. その他の参考文献	83
3. 用法及び用量	11	XII. 参考資料	84
4. 用法及び用量に関連する注意	12	1. 主な外国での発売状況	84
5. 臨床成績	13	2. 海外における臨床支援情報	85
VI. 薬効薬理に関する項目	52	XIII. 備考	87
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	52	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	87
2. 薬理作用	52	2. その他の関連資料	87
VII. 薬物動態に関する項目	63		
1. 血中濃度の推移	63		
2. 薬物速度論的パラメータ	64		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	64		
4. 吸収	66		
5. 分布	66		
6. 代謝	67		
7. 排泄	67		
8. トランスポーターに関する情報	67		
9. 透析等による除去率	67		
10. 特定の背景を有する患者	67		
11. その他	67		

略語表

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-last}	Area under concentration-time curve from start of dose administration (0 hour) to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed	投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態の血中濃度-時間曲線下面積
BSA	Body surface area	体表面積
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
C _{max, ss}	Maximum observed serum concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	Gamma glutamyl-transferase	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hsCRP	High sensitivity C reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IAR	Infusion associated reaction	注入関連反応
LAL	Lysosomal acid lipase	ライソゾーム酸性リパーゼ
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LLN	Lower limit of normal	正常範囲下限
MEGE	Multi-echo gradient-echo	—
MN	Multiples of normal	—
NAT	Nucleic acid Amplification Test	核酸増幅検査
non-HDL-c	Non-high-density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール
PD	Pharmacodynamics	薬力学 (的)
PE	Primary Efficacy Analysis	主要有効性
PK	Pharmacokinetics.	薬物動態
PP	Per Protocol	—
SD	Standard deviation	標準偏差
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TFHN	Transfusion-free haemoglobin normalisation	輸血なしでのヘモグロビン正常化
TG	Triglyceride	トリグリセリド
T _{max}	Time to maximum observed serum concentration	最高血清中濃度到達時間
ULN	Upper Limit of Normal	正常範囲上限
V _c	Volume of the central compartment	分布容積
V _z	Apparent volume of distribution at terminal state	消失相の見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カスマ点滴静注液 20 mg (以下、「本剤」)は、Synageva BioPharma Corp. (米国、現 Alexion Pharmaceuticals, Inc.) により開発されたセベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) を有効成分として含有する注射剤で、組換え DNA 技術により作製されたトランスジェニックニワトリにより卵白中に産生される、組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼであり、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D) の酵素補充療法に用いる世界で初めての治療薬である。

LAL-D は、リソゾーム酵素の一種であるリソゾーム酸性リパーゼをコードする遺伝子の変異により、コレステロールエステル及びトリグリセリド等が全身の様々な組織や細胞のリソゾーム内に蓄積する常染色体劣性遺伝疾患であり、進行性の多臓器疾患をもたらす。乳児期で発症する LAL-D (ウォルマン病) は急速に進行し、成長障害や重度の肝疾患などを呈して多くは生後 6 ヶ月以内に死亡に至ることが報告されており、小児期及び成人期で発症する LAL-D (コレステロールエステル蓄積症) では肝腫大や肝障害、肝線維症、肝硬変などの肝疾患や脂質異常症を呈する。LAL-D は若年で発症して重篤な合併症をきたすことが多く、生命に関わる重大な疾患であるが、その根本的原因に作用する治療法はこれまでに存在しないことから、新たな治療薬の開発が望まれていた。

このような背景から、セベリパーゼ アルファは、米国において 2010 年 7 月に「LAL-D に対する希少疾病用医薬品」に指定され、2011 年 6 月には「ファストトラック (優先承認審査制度)」の指定を受けた。さらに 2013 年 5 月に、「LAL-D を有する乳児の治療に対する Breakthrough Therapy (画期的治療薬)」に指定された。またセベリパーゼ アルファは欧州連合 (EU) においても 2010 年 12 月に「LAL-D の治療に対する希少疾病用医薬品」に指定され、国内においても 2015 年 10 月に「LAL-D の治療に対する希少疾病用医薬品」に指定された。

急速進行性の乳児 LAL-D (ウォルマン病) 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (LAL-CL03 試験) の結果、セベリパーゼ アルファは生後 12 ヶ月における生存率の改善及び成長や血清トランスアミナーゼの改善が示された。また、日本人 2 例を含む小児及び成人 LAL-D (コレステロールエステル蓄積症) 患者を対象とした国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ比較試験 (第 III 相試験、LAL-CL02 試験) の結果、セベリパーゼ アルファは血清トランスアミナーゼ及び脂質異常症の改善が示された。

以上の結果より、本邦においては「ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病)」を効能又は効果として、2016 年 3 月に承認された。

なお、本剤は 2015 年 8 月に EU、2015 年 12 月に米国で承認を受け、2020 年 12 月現在、カナダ、オーストラリア、スイス、イスラエル、韓国、ブラジル、メキシコ、ロシアにおいても承認されている。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、LAL-D を有する小児及び成人患者を対象とした臨床試験において、有効性及び安全性が示された。

- ・長期にわたり、血清トランスアミナーゼ (ALT 及び AST) の正常化が示された。
- ・長期にわたり、脂質異常症の改善 (LDL-c 低下、non-HDL-c 低下、トリグリセリド低下、HDL-c 上昇、肝脂肪量減少) が示された。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

2. 本剤は、LAL-D を有する乳児を対象とした臨床試験において、有効性及び安全性が示された。

- ・生後 12 ヶ月における生存率の改善が示された。
- ・成長の改善が示された。
- ・血清トランスアミナーゼ (ALT 及び AST) の正常化が示された。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

3. ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症患者を対象とした国内外の臨床試験（1 ヶ月齢から 59 歳まで）では、本剤群 106 例中 31 例に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛、下痢、蕁麻疹、発熱、嘔吐、悪心、頻脈等であった。日本人患者（コレステロールエステル蓄積症）2 例では、蕁麻疹が認められた。

コレステロールエステル蓄積症患者を対象とした臨床試験では、92 例中 23 例に副作用が認められ、乳児期発症の急速進行性のウォルマン病患者を対象にした臨床試験では 14 例中 8 例に副作用が認められた。[承認時]

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は「ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）（LAL-D）」の効能又は効果を有する世界で初めての治療薬である。

（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

2. 本剤は、LAL-D の酵素補充療法に用いられる治療薬である。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

3. セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトライソゾーム酸性リパーゼに高マンノース型糖鎖及びリン酸化高マンノース型糖鎖を含む N-結合型糖鎖を付加した糖タンパク質であり、マクロファージのマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸受容体を介して細胞内に取り込まれ、ライソゾームに蓄積したコレステロールエステル及びトリグリセリドを加水分解する。

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：カヌマ点滴静注液 20mg 安全性に関する注意（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療機関及び医師に本剤の適正使用に関する納入前の情報提供を行い、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
アナフィラキシーを含む過敏症	<ul style="list-style-type: none"> 抗セベリパーゼ アルファ抗体産生の影響 原材料に由来する感染症の伝播 	<ul style="list-style-type: none"> 卵アレルギーを有する患者への投与時の安全性 低年齢児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報、外国安全性措置情報等の収集・確認・分析を行い、安全対策を検討する。
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画 ・特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報の提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カヌマ[®]点滴静注液 20 mg

(2) 洋名

KANUMA[®] for Intravenous Infusion 20 mg

(3) 名称の由来

LAL-D 患者の肝臓の色調が栃木県産の園芸用の「鹿沼土」に似ていること、「鹿沼土」は「挿し木」に適しており、本剤による「再生 (reborn)」を象徴することから命名された。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Sebelipase Alfa (Genetical Recombination) (JAN)

sebelipase alfa (INN)

(3) ステム

ase : 酵素

alfa : 糖タンパク質

3. 構造式又は示性式

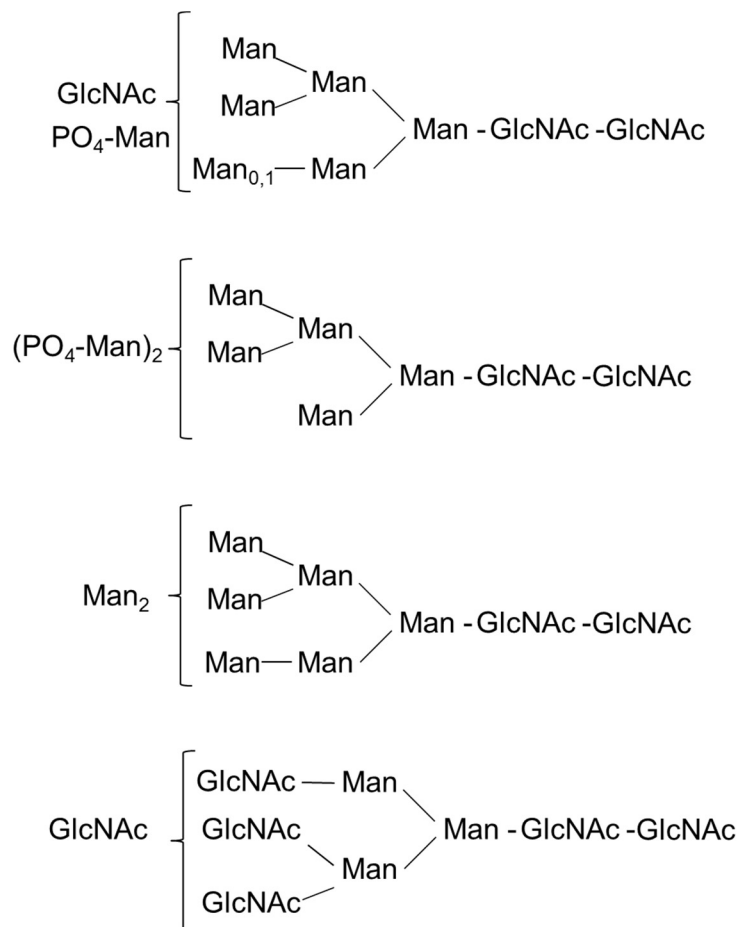
アミノ酸配列 :

アミノ酸配列

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

主な糖鎖の推定構造：

N15, N51, N80, N140, N252, N300：糖鎖結合



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉₆₈H₂₉₄₅N₅₀₇O₅₅₁S₁₅

分子量：約 55000 (タンパク質部分：43003.48)

5. 化学名（命名法）又は本質

セベリパーゼ アルファは、トランスジェニックニワトリの卵白中に産生される遺伝子組換えヒトリソーム酸性リパーゼであり、378 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 55000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：SBC-102

CAS 登録番号：1276027-63-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～わずかに着色した、澄明～わずかに乳白色を呈する液である。タンパク質性の半透明な微粒子を認めることがある。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	低密度ポリエチレン（LDPE） バイオプロセス容器	24 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH		6 ヶ月	いくつかのロットでRP-HPLC純度及びウエスタンブロット純度に経時変化が認められた。
光安定性試験	120 万 lux・hr 以上 200 W・hr/m ² 以上	アルミホイルにて被覆	-	セベリパーゼ アルファの凝集及び沈殿が認められた。ピーク面積の減少、部分的又は完全な酵素活性の消失が確認された。
	240 万 lux・hr 以上 400 W・hr/m ² 以上		-	

測定項目：性状、pH、セベリパーゼ アルファ濃度、HSA 濃度、酵素活性、純度、他

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ウエスタンブロット、ペプチドマップ、N 末端配列

定量法：

逆相液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状：

無色～わずかに着色した、澄明～わずかに乳白色を呈する液である。タンパク質性の半透明な微粒子を認めることがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	カヌマ®点滴静注液 20 mg 1 バイアル（10 mL）中	
有効成分	セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え） ^{注)}	20 mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 クエン酸水和物 人血清アルブミン （採血国：米国、採血の区分：非献血）	137 mg 15.7 mg 100 mg

注) 遺伝子組換え技術によりトランスジェニックニワトリの卵白から製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

全ての精製工程は原薬の製造工程において完了するため、製剤中の不純物の特性に関する試験は実施していない。最終製剤は滅菌容器に充填し、原薬から更に処方化を行うことはない。

[原薬由来の混入する可能性のある不純物]

- ① 製造工程由来不純物（卵白タンパク質、宿主由来 DNA 等）
- ② 目的物質由来不純物（低分子種、凝集体及び変性体）
- ③ 外来性感染性物質

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスバイアル 及び ゴム栓	36 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH		6 ヶ月	いくつかのロットで RP-HPLC 又はウエスタンブロットによる純度の低下が認められた。

測定項目：性状、pH、セベリパーゼ アルファ濃度、HSA 濃度、酵素活性、純度、他

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

〈適用上の注意 薬剤調製時の注意〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.3 患者の体重に基づき、投与に必要なバイアル数を決めること。冷蔵庫より必要バイアルを取り出し、室温になるまで放置すること。
- 14.1.4 算出した必要量のバイアルから本剤の投与量ととり、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）の最終濃度が 0.1~1.5 mg/mL となるよう日局生理食塩液で希釈すること。静かに混和し、急激な振盪は避けること。なお、投与液量は下表を参考にしてもよい。[7.1、8.6 参照]

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

- 14.1.5 希釈後は、無色から微黄色又はわずかに白濁した液である。また、タンパク質のためわずかな微粒子を認めることがある。目視で溶液中に異物の混入や変色が認められる場合は使用しないこと。
- 14.1.6 本剤には保存剤が含まれていないことから、希釈後直ちに使用すること。希釈後直ちに使用できない場合は、2~8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。

溶解後の安定性：

(1) 希釈後及び点滴用バッグ又はシリンジによる投与時の安定性

セベリパーゼ アルファ製剤を生理食塩液で希釈し（0.1 mg/mL 及び 1.5 mg/mL）、点滴用バッグ又はシリンジに保存し、タンパク質低結合性のフィルターを装着した静脈内投与セットを用いて投与するときの安定性を評価した。

セベリパーゼ アルファ製剤は保存条件 1～3*のいずれの条件下でも安定であった。また、希釈後、IV フィルターを通した模擬点滴投与後のセベリパーゼ アルファは点滴用チューブで保持するとき、室温で 24 時間まで安定であった。さらに希釈前のセベリパーゼ アルファ製剤をシリンジに保持するとき、室温で 24 時間まで安定であった。

※保存条件

1. 点滴用バッグ中の希釈薬液を室温（23～26℃）で 12 時間保存後、インラインフィルターを通して約 4 時間かけて模擬点滴投与する。模擬点滴投与の終了時に希釈薬液の一部を点滴用チューブに室温で 24 時間保持する。
2. 点滴用バッグ中の希釈薬液を 2～8℃で 24 時間保存し、室温で 2 時間放置後、インラインフィルターを通して約 4 時間かけて模擬点滴投与する。模擬点滴投与の終了時に希釈薬液の一部を点滴用チューブに室温で 24 時間保持する。
3. 残った製剤を 18 ゲージ注射針が付いたルアーロック式シリンジに取り、垂直に立て（薬液がプランジャーに接触する状態）、室温で 24 時間保持する。

(2) 生理食塩液で希釈した製剤のシリンジ中での安定性

セベリパーゼ アルファ製剤を生理食塩液で希釈した希釈薬液（0.1 mg/mL 及び 1.0 mg/mL）をシリンジ中に保持した場合の安定性を確認した。

セベリパーゼ アルファ製剤はシリンジ中、2～8℃で最大 72 時間保存しても安定であり、さらに室温で 24 時間、温度の平衡化を行った後、0.2 μm のフィルターを通した液も安定であることが確認できた。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

カヌマ®点滴静注液 20 mg 1 バイアル 10 mL

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

部品名	材料
バイアル	ガラス製
ゴム栓	フッ素コーティング及び架橋シリコン処理
キャップ	フリップオフ付シール（素材：アルミニウム、ポリプロピレン）

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

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

なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法（週 1 回投与又は 2 週に 1 回投与）について：

非臨床試験において、本剤の週 1 回投与で体重増加の亢進、生存期間の延長、肝臓、脾臓及び小腸を含む臓器重量の低下及び組織脂質含有量の低下などの有効性がみられた。これにより、乳児を対象とした試験（LAL-CL03 試験）及び成人を対象としたファーストインヒューマン試験（LAL-CL01 試験）の投与レジメン（週 1 回投与）が支持された。しかし、成人を対象とした LAL-CL01/LAL-CL04 試験において肝トランスアミナーゼに対する本剤の効果の off rate を検討したところ、顕著な肝障害がみられる患者における 2 週に 1 回投与の有用性が支持されたことから、小児及び成人を対象とした試験（LAL-CL02 試験）では 2 週に 1 回投与の投与レジメンを用いた。また、非臨床試験では投与中止後 3 週間で肝臓重量の増加、組織脂質含有量の増加及び血清生化学パラメータの悪化が認められ、3 週間未満の投与間隔が重要であることが示された。

用量について：

薬物動態（PK）解析において、0.35～1 mg/kg では本剤の曝露量が用量比例的に増加し、1～3 mg/kg では用量が 3 倍に増加すると曝露量が約 10～15 倍の増加を示し、用量比例関係を上回って増加した。すべての用量において本剤は速やかに消失し、1～3 mg/kg の用量では反復投与による蓄積は認められなかった。3 mg/kg 投与の限られたデータからは（乳児では検体採取が少なかったため）、本用量では見かけのクリアランス（CL）は時間とともに変動する可能性があることが示された。以上より、1 mg/kg を超える用量では本剤の PK は用量比例関係を上回ると考えられるが、LAL-CL03 試験の臨床成績により、急速進行性の症状を有する乳児では、このような高用量の投与により、ベネフィット・リスクのプロファイルを大きく変化させることなく、さらなるベネフィットが得られることが示された。

各臨床試験の結果について、LAL-CL01 試験では、成人を対象に、本剤 0.35、1 又は 3 mg/kg を週 1 回、4 週間投与した。その継続試験（LAL-CL04 試験）に移行した患者は、LAL-CL01 試験の 0.35、1 及び 3 mg/kg の用量での週 1 回投与を 4 回反復した後に、2 週に 1 回投与（1 又は 3 mg/kg）に切替えた。その結果、104 週間の投与期間を通して ALT 及び AST、並びに血清脂質の改善が持続した。本結果より、長期投与における要件を考慮すると、LAL-D 患者への治療の負担を軽減させるために、2 週に 1 回投与へと頻度を減らすことは望ましいと考えられた。

LAL-CL02 試験では、小児及び成人（日本人患者 2 例を含む）に対し、20 週間の二重盲検期に本剤 1 mg/kg 又はプラセボを 2 週に 1 回投与し、その後、非盲検期に全患者に対し本剤 1 mg/kg を 2 週に 1 回投与した。その結果、本剤の投与により ALT 及び AST 並びに脂質パラメータが改善・持続した。また、本試験の非盲検期に日本人小児患者において 3 mg/kg を 2 週に 1 回投与に増量することにより脂質パラメータと血清トランスアミナーゼの改善が認められた。一方、これまでの臨床試験結果から得られた安全性データから、3 mg/kg を 2 週に 1 回投与への増量を行ったことによる安全性

上の問題は認められていない。

LAL-CL03 試験では、急速進行性の症状を有する乳児を対象に、少なくとも最初の 2 回は 0.35 mg/kg 注) の用量で週 1 回投与し、その後は臨床反応に応じて、1 mg/kg の週 1 回投与、さらに 3 mg/kg の週 1 回投与へと増量した。免疫原性が疑われ LAL-D に伴う異常が持続する場合には、さらに 5 mg/kg の週 1 回投与まで用量増量を認めたが、これには 1 例の患者が該当した。その結果、投与開始から数週間以内に ALT 及び AST が改善し、体重増加がみられた。3 mg/kg の週 1 回投与まで用量を調節することで、体重増加、リンパ節腫脹及び血清アルブミン値を含むいくつかのパラメータが改善された。

これらの臨床成績の結果より、本剤 1 mg/kg 2 週に 1 回の点滴静脈内投与は幅広い患者に対し十分な用量であることが示された。しかしながら、急速進行性の症状を有する乳児では、週 1 回の点滴静脈内投与が必要であると考えられたため、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は 1 回体重 1 kg あたり 3 mg まで増量可能とする用法・用量を設定した。乳児期発症以外の LAL-D 患者については、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は 1 回体重 1 kg あたり 3mg まで増量可能とした。さらに、乳児期発症と乳児期以外発症の間で、病態や進行性に明確な区別が困難な場合も想定され、乳児期以外の発症と考えられる患者が急速進行を呈する可能性も否定できないことから、乳児期以外の発症においても 1 回体重 1 kg あたり 1 から 3 mg/kg 週 1 回への増量も可能とした。

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

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する使用上の注意

- 7.1 日局生理食塩液で希釈したのちに投与すること。投与速度が速いと infusion reaction が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら、2 時間以上かけて点滴静注すること。1 mg/kg 投与で患者の忍容性が良好な場合は、1 時間以上かけて点滴静注してもよいが、投与速度は 4 mL/kg/h を超えないこと。[8.6、14.1.4 参照]
- 7.2 コレステロールエステル蓄積症では、肝障害が急速に進行するような重症患者に限り、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回投与まで増量することができる。なお、臨床試験において、コレステロールエステル蓄積症には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg 週 1 回投与を超える投与経験はなく、乳児期発症の急速進行性のウォルマン病には、1 回体重 1 kg あたり 5 mg 週 1 回投与を超える投与経験はない。[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

- 7.1 乳児期発症の患者を対象とした LAL-CL03 試験では、薬物濃度範囲を 0.1~1.5 mg/mL になるように希釈して、0.35 及び 1 mg/kg では 5 mL/h、3 mg/kg では 10 mL/h の注入速度で約 2 時間かけて投与され、患者の体重に応じて注入速度は 4 mL/kg/h を超えないこととしていた。また、急速進行性の症状を有する乳児期発症以外の患者を対象とした LAL-CL02 試験では、投与開始から 22 週目まで、薬物濃度範囲を 0.1~1.5 mg/mL になるように希釈して、50~150 mL/h の注入速度で約 2 時間かけて投与され、24 週目からは約 1 時間かけて投与していた。また、患者の体重に応じて注入速度は 4 mL/kg/h を超えないこととしていた。これら二重盲検試験で約 1 時間の投与を 1 回以上受けた患者で軽度の蕁麻疹が 1 例に認められた以外は、投与時間を約 1 時間としたときの蕁麻疹の発現はなかった。以上の臨床試験結果に基づき設定した。
- 7.2 小児・成人の LAL-D 患者を対象とした臨床試験 (LAL-CL02 試験) では、非盲検期に、本剤 1 mg/kg 2 週に 1 回投与を少なくとも 4 回連続して実施しても効果不十分な場合には、3 mg/kg 2 週に 1 回投与への増量が可能とした。その結果、非盲検期においても、盲検期から本剤を投与している群では、ALT の低下が維持され、また非盲検期から本剤を投与した群では、本剤投与開始後に ALT の低下が認められ、LDL-c や non-HDL-c の低下が認められ

た。なお成人の LAL-D 患者を対象とした臨床試験では、3mg/kg 週 1 回投与を超える投与経験がないため記載した。

また、急速進行性の症状を有する乳児の LAL-D 患者を対象とした LAL-CL03 試験では、臨床反応に応じて、1 mg/kg 週 1 回の投与開始から 1~20 ヶ月目には 3 mg/kg 週 1 回投与まで増量していることから設定した。なお、本臨床試験では 5 mg/kg 週 1 回を超える投与経験がないため記載した。

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
評価資料							
海外 II/III	LAL-CL03	LAL-D 患者 [2 歳未満の乳児] (9 例)	LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者における本剤の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態の評価	多施設共同、単一群、非盲検試験	●	●	●
海外 III	LAL-CL02	LAL-D 患者 [4 歳以上の小児/成人] (66 例)	小児及び成人の LAL 欠損症患者における本剤のプラセボに対する有効性の比較検討、安全性及び薬物動態の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（非盲検の継続試験を含む）	●	●	●
参考資料							
海外 I/II	LAL-CL01	LAL-D 患者 [18 歳以上の成人] (9 例)	LAL 欠損症による肝不全患者における本剤の単回又は反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価	多施設共同、単一群、非盲検、用量漸増試験		●	●
海外 II	LAL-CL04	LAL-D 患者 [18 歳以上の成人] (8 例)	LAL 欠損症による肝不全患者における本剤の長期投与時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の評価	多施設共同、単一群、非盲検、長期投与試験	●	●	●
海外	LAL-1-NH01	LAL-D 患者 [2 歳以下の乳児] (35 例)	LAL 欠損症の小児患者のチャートレビュー	観察、非介入			
海外	LAL-2-NH01	LAL-D 患者 [5 歳以上の小児/成人] (49 例)	LAL 欠損症の小児/成人患者のチャートレビュー	観察、非介入			
海外	LAL-2-NH01 Substudy	LAL-D 患者 [8 歳以上の小児/成人] (23 例)	腹部画像検査、基質解析、臨床検査用検体採取	LAL-2-NH01 試験の患者における腹部画像検査及び臨床検査用検体採取			

(2) 臨床薬理試験

本剤の臨床薬理情報に寄与するすべての臨床試験を対象、すなわち、主に有効性及び／又は安全性を検討した試験であっても、本剤の PK 及び PD を評価し、本剤投与時の生体反応の結果が得られた試験から得た。本剤の PK、PD、有効性、安全性の特性は LAL 欠損症の被験者 84 例において検討されている。該当する試験は、成人を対象とした 2 つの第 I/II 相試験（LAL-CL01 試験及びその延長試験である LAL-CL04 試験）及び 2 つの試験 [小児及び成人を対象とした第 III 相試験（LAL-CL02 試験）及び乳児を対象とした第 II/III 相試験（LAL-CL03 試験）] である。LAL-CL02 試験には日本人の被験者 2 例が含まれた。

臨床薬理試験一覧

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

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

b：PK 解析の対象例数

c：LAL-CL01 試験に組み入れられた被験者数

d：母集団 PK 解析の対象例数

1) 忍容性試験

①成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検試験 [LAL-CL01 試験, 国際共同第 I/II 相試験 (海外データ)]^{1,2)}

LAL-D による肝障害の成人患者 9 例を対象に、本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 1 回 (0、7、14、21 日) 計 4 回点滴静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討した。

副作用の発現率は全体で 2/9 例で、0.35 mg/kg 投与群では 1/3 例 (グレード 1 の「悪心」及び「下痢」、1 mg/kg 投与群では 0/3 例、3 mg/kg 投与群では 1/3 例 (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。

②乳児の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検単群試験 [LAL-CL03 試験, 国際共同第 II/III 相試験 (海外データ)]⁴⁾

LAL-D による成長障害を呈する乳児患者 9 例を対象に、本剤を 0.35 mg/kg 週 1 回 2 週間投与した後、1 mg/kg を週 1 回投与し、患者の状態に応じて 3 mg/kg の週 1 回投与、さらに疾患が増悪するか又は中和抗体が生じた場合は 5 mg/kg の週 1 回投与を可能とし、安全性及び忍容性を検討した。

データカットオフ時点で本剤は合計 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、1 例が 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。

本剤を投与した 9 例中 6 例が生後 12 ヶ月を超えて生存し、副作用の発現率は 5/9 例であった。副作用のほとんどが infusion associated reaction (IAR) に分類され、IAR 以外と分類された副作用は 4 件 (「下痢」1 件 : Grade1、「胃食道逆流」1 件 : Grade1、「嘔吐」2 件 : Grade1 及び Grade2) であり、いずれも非重篤の副作用であった。

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

2) 薬力学的試験

①成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検試験 [LAL-CL01 試験, 国際共同第 I/II 相試験 (海外データ)]^{1,2)}

LAL-D による肝障害の成人患者 9 例を対象に、本剤 0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg を週 1 回 (0、7、14、21 日) 計 4 回点滴静脈内投与した際の薬力学的作用を検討した。

肝トランスアミナーゼ <参照：(3) 用量反応探索試験 ①成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検試験 [LAL-CL01 試験, 国際共同第 I/II 相試験 (海外データ)]>

ベースラインでは、6/9 例で ALT 及び/又は AST が高値 [正常範囲上限 (ULN) 超] であった。ベースラインの ALT 又は AST が高値であった被験者における ALT の範囲は 70~119 U/L (ULN : 67 U/L) であり、AST の範囲は 52~69 U/L (ULN : 50 U/L) であった。

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

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

血清脂質 <参照：(3) 用量反応探索試験 ①成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検試験 [LAL-CL01 試験, 国際共同第 I/II 相試験 (海外データ)]>

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

ベースラインでは、7/9 例で血清脂質が異常値であった。このうち 2 例では LDL-c が 300 mg/dL 及び 208 mg/dL (ULN : 162 mg/dL)、総コレステロールが 391 mg/dL 及び 256 mg/dL (ULN : 232 mg/dL) であり、いずれも高値であった。その他の 5 例では、トリグリセリドが 218~277 mg/dL と高値 (ULN : 199 mg/dL)、HDL-c が 22~28 mg/dL と低値 [正常範囲下限 (LLN) : 35 mg/dL] であった。

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

■ LDL-c : 3 mg/kg 投与=171.6%、1 mg/kg 投与=69.3%、0.35 mg/kg 投与=21.2%

■ トリグリセリド : 3 mg/kg 投与=136.8%、1 mg/kg 投与=28.6%、0.35 mg/kg 投与=40.0%

■ 総コレステロール : 3 mg/kg 投与=127.7%、1 mg/kg 投与=41.2%、0.35 mg/kg 投与=41.0%

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

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

②成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検長期投与試験 [LAL-CL04 試験, 国際共同第 II 相試験 (海外データ)]^{3,5)}

LAL-CL01 試験を完了した LAL-D による肝障害の成人患者 8 例を対象に、LAL-CL01 試験で投与した本剤と同用量 (0.35 mg/kg、1 mg/kg 又は 3 mg/kg 週 1 回) を 4 週間投与した後、0.35 mg/kg 又は 1 mg/kg を週 1 回投与していた患者は 1 mg/kg 2 週に 1 回投与、3 mg/kg を週 1 回投与していた患者は 3 mg/kg 2 週に 1 回投与に切り替え投与した際の薬力学的作用を検討した。なお、用量は患者の状態に応じて適宜用量及び投与頻度を変更して投与した。

肝トランスアミナーゼ

LAL-CL04 試験で本剤投与を再開した被験者では、LAL-CL01 試験の投与開始時と同様の ALT 及び AST の速やかな減少が認められ、週 1 回の 4 回投与後に隔週 1 回投与へと切替えた後も 104 週目まで改善 (減少) が持続した。

LAL-CL01 試験のベースラインと比較し、両コホートで以下の変化がみられた。

■ ALT の平均値は、52 週目に 57% (p=0.016)、104 週目に 58% 減少した (p=0.031、Wilcoxon の符号順位検定)

■ AST の平均値は、52 週目に 43% (p=0.016)、104 週目に 28% 減少した (p=0.219、Wilcoxon の符号順位検定)

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

血清脂質

6 例は本試験の組入れ前に脂質低下薬を投与され、試験期間中を通して投与を継続した。

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

■ LDL-c の平均値は、12 週目に 27%、24 週目に 45%、52 週目に 61%、104 週目に 54% 低下した。

(12 週目 : p=0.0391、24 週目 : p=0.0078、52 週目 : p=0.0156、104 週目 : p=0.0313、いずれも Wilcoxon の符号順位検定)

■ トリグリセリドの平均値は、12 週目に 26%、24 週目に 22%、52 週目に 36%、104 週目に 31% 低下した。

(12 週目 : p=0.0078、24 週目 : p=0.0234、52 週目 : p=0.0469、104 週目 : p=0.0625、Wilcoxon の符号順位検定)

■総コレステロールの平均値は、12週目に21%、24週目に30%、52週目に39%、104週目に34%低下した。

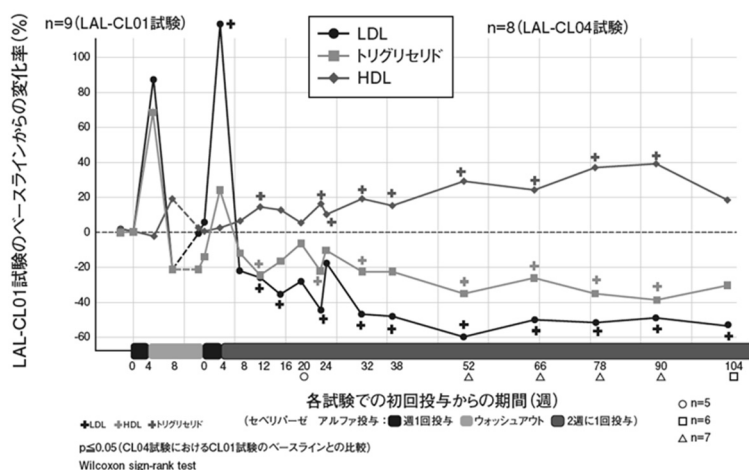
(12週目：p=0.0234、24週目：p=0.0078、52週目：p=0.0156、104週目：p=0.0313、Wilcoxonの符号順位検定)
更に、HDL-cの平均値は、12週目に14%、24週目に16%、52週目に29%、104週目に18%上昇した。

(12週目：p=0.0078、24週目：p=0.0469、52週目：p=0.0156、104週目：p=0.1250、Wilcoxonの符号順位検定)

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

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

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 (LAL-CL04試験) (FAS)



肝脂肪量

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

③小児及び成人のLAL-D患者を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験 [LAL-CL02試験, 国際共同第III相試験] ⁶⁾

4歳以上の小児及び成人LAL-D患者66例 (日本人2例を含む) を対象に、二重盲検期 (0~20週目) では本剤1mg/kg又はプラセボを2週に1回、点滴静脈内投与した際の薬学的作用を検討した。なお、投与中に明らかな臨床的増悪を示した被験者については本剤を1mg/kg 2週に1回投与する非盲検投与への移行を可とし、3mg/kg 2週に1回への増量を考慮した。非盲検期 (22週~) では全ての患者において、本剤1mg/kgを2週に1回投与した。非盲検期間中は用量の調整を可能とした。

肝トランスアミナーゼ

ベースラインでは、ALTは全例で異常値であり、ASTはプラセボ群の1例を除き異常値であった。

■ベースラインのALTの範囲は、本剤群では52~212 U/L、プラセボ群では50~237 U/Lであった (ULN: 4~69歳の女性及び1~10歳の男性で34 U/L、10~69歳の男性で43 U/L)。

■ベースラインのASTの範囲は、本剤群では41~173 U/L、プラセボ群では39~220 U/Lであった [女性の正常範囲: 10~48 U/L (4~7歳)、10~40 U/L (7~18歳)、9~34 U/L (18~59歳)、男性の正常範囲: 10~59 U/L (4~7歳)、10~40 U/L (7~18歳)、11~36 U/L (18~59歳)]。

6週目にALTが正常化した被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤群で高く、二重盲検期の最終評価時にALTが正常化した被験者の割合は本剤群で31%、プラセボ群で7%であった (p=0.0271)。二重盲検期の最終評価時にASTが正常化した被験者の割合も、本剤群で42%及びプラセボ群で3%であり、プラセボ群に比べて本剤群で高かった (p=0.0003)。

本剤群では2週目にALT及びASTの統計学的に有意な減少がみられていた。ALT及びASTの減少は二重盲検期をとおして持続し、二重盲検期の最終評価時のALT及びASTの平均変化率は、本剤群ではそれぞれ-53%及び-44%であったのに対し、プラセボ群では-6%及び-7%であった。

非盲検期でも、二重盲検期と同様にALT及びASTの平均値が減少し、本剤群では、22~36週目のALTのベースラインからの変化率は-51%~-55%、ASTは-39%~-47%であった。

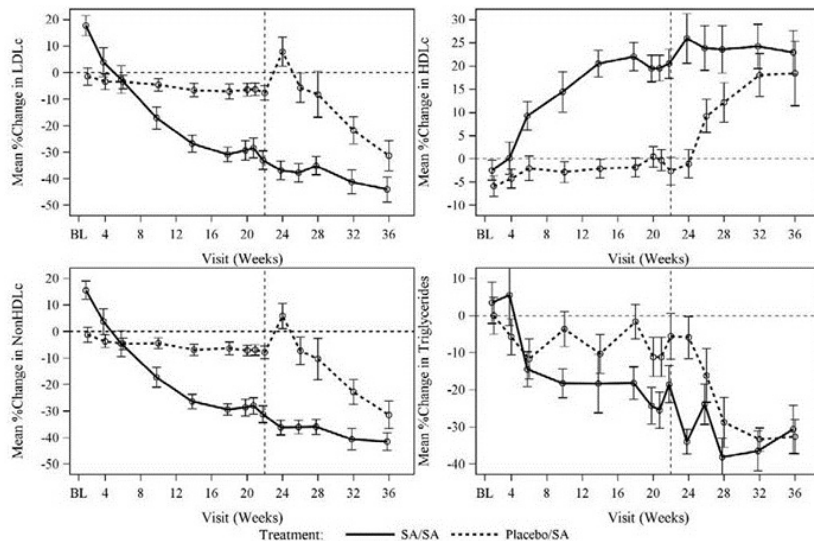
二重盲検期でプラセボ群であり、非盲検期で本剤投与に切替えた被験者では、ベースラインから非盲検期の14週目までにALTは46%、ASTは39%減少した。二重盲検期にプラセボ群で非盲検期に本剤投与へ切替えた被験者の14週目は、二重盲検期で本剤群であった被験者の36週目に相当する。

血清脂質

本試験組入れ前に脂質低下薬が投与されたのは、本剤群では15例(42%)、プラセボ群では11例(37%)であった。日本人2例では、1例では脂質低下薬が投与され、残り1例は脂質低下薬が投与されなかった。二重盲検期及び非盲検期の期間中に脂質低下薬の用法用量を変更した被験者はいなかった。

LDL-c、トリグリセリド及びnon-HDL-cは、本剤群では、2週目及び4週目にベースラインから上昇し、最大の平均変化率は、LDL-cでは18%(2週目)、トリグリセリドでは5%(4週目)、non-HDL-cでは15%(2週目)であった。

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



これらの脂質の増加は、蓄積していた脂質が放出されることによるものと考えられ、本剤群のLDL-c及びnon-HDL-cはプラセボ群との間に統計学的な有意差がみられた。6週目及びそれ以降のすべての評価時点では、これらの脂質パラメータはベースラインから低下した。二重盲検期の最終評価時では、各脂質パラメータのベースラインからの平均変化率は、LDL-cが本剤群-29%、プラセボ群-6% ($p < 0.0001$, Wilcoxonの順位和検定)、トリグリセリドが本剤群-25%、プラセボ群-11% ($p = 0.0375$, Wilcoxonの順位和検定)、non-HDL-cが本剤群-28%、プラセボ群-7% ($p < 0.0001$, Wilcoxonの順位和検定)であった(いずれも、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた)。二重盲検期に本剤群であり、非盲検期以降(投与開始から22週目以降)も本剤の投与を継続した被験者では、LDL-c、トリグリセリド及びnon-HDL-cのいずれも低下し、ベースラインからの最大の平均変化率はLDL-cで-44%(36週目、 $n = 10$)、トリグリセリドで-38%(28週目、 $n = 19$)及びnon-HDL-cで-42%(36週目、 $n = 10$)であった。二重盲検期でプラセボ群であり、非盲検期で本剤投与に切替えた被験者でも、同様に本剤投与開始から2週目に一時的なLDL-c、トリグリセリド及びnon-HDL-cの上昇がみられ、その後これらの平均値は低下した。非盲検期(6例以上)の最大の平均変化率は、LDL-cで-25%(14週目、 $n = 9$)、トリグリセリドで-20%(10週目、 $n = 13$)、non-HDL-cで-25%(14週目、 $n = 9$)であった。

HDL-cの平均値は、本剤群で最も低下したのは2週目でその変化率は-3%であったが、プラセボ群との間に統計学的

な有意差はみられなかった。6 週目及びそれ以降のすべての評価時点で、HDL-c はベースライン値から上昇した。二重盲検期の最終評価時では、HDL-c のベースラインからの平均変化率は本剤群で 19%であり、プラセボ群で-0.6%であった ($p < 0.0001$, Wilcoxon の順位和検定)。二重盲検期に本剤群であり、非盲検期以降も本剤の投与を継続 (投与開始から 22 週目以降) した被験者では、HDL-c の改善が継続して認められ、最大のベースラインからの平均変化率は 26% (24 週目, $n=26$) であった。日本人 2 例 (いずれも本剤群) では、HDL-c の重要な結果は報告されなかった。二重盲検期でプラセボ群であり、非盲検期に本剤投与へ切替えた被験者では、本剤投与開始から 2 週目は HDL-c の平均値の変化の程度は小さく、その後経時的に上昇し、ベースラインから最大で 26% (14 週目, $n=9$) 上昇した。

肝脂肪量

本剤群 32 例及びプラセボ群 25 例の計 57 例で、ベースライン及び二重盲検期の最終評価時の両時点で核磁気共鳴画像法 (MRI) による肝脂肪量の評価を行った。二重盲検期の最終評価時の変化率は本剤群で-31.98%、プラセボ群で-4.21%であり、プラセボ群に比べて本剤群で肝脂肪量が大きく減少した ($p < 0.0001$, Wilcoxon の順位和検定)。日本人 2 例の肝脂肪量の平均値は、30.86%及び 32.64%減少した。

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

<参考>

薬物投与歴のない覚醒カニクイザルに、セベリパーゼ アルファを 0 及び 50 mg/kg の用量で単回静脈内持続投与し、心血管系に対する作用を評価した結果、血行動態パラメータ及び深部体温に生物学的に有意な変化はなく、心電図異常及び QT/QTc 延長も認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

①成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検試験 [LAL-GL01 試験, 国際共同第 I/II 相試験 (海外データ)]^{1,2)}

目的	<p>主要目的： LAL 欠損症による肝不全患者における本剤の安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>副次的目的： 本剤の単回又は反復点滴静脈内投与時の薬物動態を確認する。</p> <p>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 ・血清総コレステロール、トリグリセリド、低比重リポ蛋白 (LDL-c)、高比重リポ蛋白 (HDL-c) 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。</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、海外第 I/II 相試験
対象	LAL 欠損症患者 9 例
主な選択基準	<p>以下のすべての基準を満たした患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 18歳以上65歳以下 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、または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患者 臨床徴候 (肝腫大) 及び/又は臨床検査値で肝機能の異常を有する患者 (ALT、ASTがULNの1.5倍以上) 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、用量を維持し継続している患者 女性の場合、スクリーニング期の血清妊娠検査が陰性で、授乳中でない患者 妊娠の可能性のある女性の場合、試験期間中に適切な避妊法を行うことが可能な患者 (自制、両側卵管結紮、一定用量の経口避妊薬と植え込み又は注入避妊薬の併用、ホルモン子宮内器具の挿入、精管切除したパートナー等)

<p>主な除外基準</p>	<p>以下のいずれかの基準に該当した患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に重要な合併症、重篤な合併症、併用薬などにより、本試験の遵守や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患者 2. 肝機能検査を含む臨床検査のスクリーニング検査において臨床的に重要な異常値を有する患者 3. スクリーニング前 30 日以内に臨床試験に参加した患者 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）患者 5. 造血骨髄移植又は肝移植の既往歴を有する患者 6. 酵素補充療法の前治療の既往歴を有する患者 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患者 8. 卵に対する過敏症がある患者
<p>試験方法</p>	<p>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）の 3 期から構成された。</p> <p>被験者は 3 つのコホートに分けられ、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（0、7、14、21 日目）点滴静脈内投与することとした。</p> <p>各コホートにおいて、最初の被験者の初回投与後最低 24 時間のモニタリングで本剤に対する安全性及び忍容性が認められた場合に、当該コホートの残りの被験者への投与を開始することとし、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することとした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査） ・バイタルサイン ・12 誘導心電図 ・身体所見 ・抗セベリパーゼ アルファ抗体 等 <p>【薬物動態】</p> <p>血清中セベリパーゼ アルファ濃度</p> <p>【薬力学的作用】</p> <p>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-c、HDL-c）、血清フェリチン、高感度 C 反応蛋白（hsCRP）</p>
<p>解析方法</p>	<p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象集団は、本剤を 1 回以上投与された全被験者とし、有害事象を MedDRA ver.13.1 に基づきコード化し、コード化した有害事象名は 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。</p> <p>被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被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。</p> <p>有害事象の被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、「関連あり」、「多分関連あり」と判断された有害事象を、被験薬と関連のある有害事象とした。</p> <p>【薬物動態】</p> <p>PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、血清中セベリパーゼ アルファ濃度の測定値を 1 時点以上得られた被験者とし、血清中セベリパーゼ アルファ濃度及び PK パラメータを一</p>

	<p>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することとした。</p> <p>【薬力学的作用】</p> <p>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とし、肝酵素、血清脂質、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。</p>																																																																																																														
<p>試験結果</p>	<p>本試験には9例が組入れられた。1コホートあたり3例が3コホートに割り付けられ、いずれも被験薬が1回以上投与された。全9例が本試験を終了し、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。</p> <p>【被験者背景】</p> <p>組入れ時の年齢の平均値±SDは、32±11歳、性別は男性6例、女性3例で、すべての被験者は白人であった。</p> <p style="text-align: center;">人口統計学的特性（安全性解析対象集団）</p> <table border="1" data-bbox="427 869 1426 1827"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.35 mg/kg 群 (n=3)</th> <th>1 mg/kg 群 (n=3)</th> <th>3 mg/kg 群 (n=3)</th> <th>合計 (n=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>組み入れ時の年齢（歳）</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値（SD）</td> <td>32（8）</td> <td>35（14）</td> <td>27（12）</td> <td>32（11）</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>27 - 41</td> <td>19 - 45</td> <td>1 - 41</td> <td>19 - 45</td> </tr> <tr> <td>性別（n）</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 男性</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td> 女性</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>人種（n）</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 白人</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>民族（n）</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 非ヒスパニック系 又は非ラテン系民族</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>体重（kg）</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 平均値（SD）</td> <td>69.9（11.5）</td> <td>86.9（33.1）</td> <td>79.9（11.4）</td> <td>78.9（19.9）</td> </tr> <tr> <td> 範囲</td> <td>57.8 - 80.8</td> <td>64.0 - 124.8</td> <td>68.4 - 91.2</td> <td>57.8 - 124.8</td> </tr> <tr> <td>BMI（kg/m²）</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 平均値（SD）</td> <td>23.6（3.76）</td> <td>30.3（10.48）</td> <td>26.4（1.11）</td> <td>26.8（6.31）</td> </tr> <tr> <td> 範囲</td> <td>20.5 - 27.8</td> <td>23.5 - 42.4</td> <td>25.2 - 27.4</td> <td>20.5 - 42.4</td> </tr> <tr> <td>BMI カテゴリ（n）</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 低体重（<18.5）</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> 普通（18.5～24.9）</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td> 軽度肥満（25.0～29.9）</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td> 肥満（≥30.0）</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>全被験者は肝機能の異常を有し、8例は肝腫大が確認され、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例は組入れ時に脂質異常症治療薬の投与を受けていた。</p>		0.35 mg/kg 群 (n=3)	1 mg/kg 群 (n=3)	3 mg/kg 群 (n=3)	合計 (n=9)	組み入れ時の年齢（歳）					平均値（SD）	32（8）	35（14）	27（12）	32（11）	範囲	27 - 41	19 - 45	1 - 41	19 - 45	性別（n）					男性	2	2	2	6	女性	1	1	1	3	人種（n）					白人	3	3	3	9	民族（n）					非ヒスパニック系 又は非ラテン系民族	3	3	3	9	体重（kg）					平均値（SD）	69.9（11.5）	86.9（33.1）	79.9（11.4）	78.9（19.9）	範囲	57.8 - 80.8	64.0 - 124.8	68.4 - 91.2	57.8 - 124.8	BMI（kg/m ² ）					平均値（SD）	23.6（3.76）	30.3（10.48）	26.4（1.11）	26.8（6.31）	範囲	20.5 - 27.8	23.5 - 42.4	25.2 - 27.4	20.5 - 42.4	BMI カテゴリ（n）					低体重（<18.5）	0	0	0	0	普通（18.5～24.9）	2	1	0	3	軽度肥満（25.0～29.9）	1	1	3	5	肥満（≥30.0）	0	1	0	1
	0.35 mg/kg 群 (n=3)	1 mg/kg 群 (n=3)	3 mg/kg 群 (n=3)	合計 (n=9)																																																																																																											
組み入れ時の年齢（歳）																																																																																																															
平均値（SD）	32（8）	35（14）	27（12）	32（11）																																																																																																											
範囲	27 - 41	19 - 45	1 - 41	19 - 45																																																																																																											
性別（n）																																																																																																															
男性	2	2	2	6																																																																																																											
女性	1	1	1	3																																																																																																											
人種（n）																																																																																																															
白人	3	3	3	9																																																																																																											
民族（n）																																																																																																															
非ヒスパニック系 又は非ラテン系民族	3	3	3	9																																																																																																											
体重（kg）																																																																																																															
平均値（SD）	69.9（11.5）	86.9（33.1）	79.9（11.4）	78.9（19.9）																																																																																																											
範囲	57.8 - 80.8	64.0 - 124.8	68.4 - 91.2	57.8 - 124.8																																																																																																											
BMI（kg/m ² ）																																																																																																															
平均値（SD）	23.6（3.76）	30.3（10.48）	26.4（1.11）	26.8（6.31）																																																																																																											
範囲	20.5 - 27.8	23.5 - 42.4	25.2 - 27.4	20.5 - 42.4																																																																																																											
BMI カテゴリ（n）																																																																																																															
低体重（<18.5）	0	0	0	0																																																																																																											
普通（18.5～24.9）	2	1	0	3																																																																																																											
軽度肥満（25.0～29.9）	1	1	3	5																																																																																																											
肥満（≥30.0）	0	1	0	1																																																																																																											

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 $\mu\text{mol/g/h}$ であり、対照集団の正常な活性（基準値：350～2000 $\mu\text{mol/g/h}$ ）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 $\mu\text{mol/g/h}$ であり、全 9 例で正常範囲（100～400 $\mu\text{mol/g/h}$ ）内であった。

その他の疾患特性

	0.35 mg/kg 群 (n=3)	1 mg/kg 群 (n=3)	3 mg/kg 群 (n=3)	合計 (n=9)
診断時の年齢（歳）				
平均値（SD）	16.3（19.4）	31.9（17.2）	7.20（4.5）	18.5（17.0）
範囲	4.1 - 38.6	12.1 - 42.4	4.5 - 12.4	4.1 - 42.4
診断から組み入れまでの期間（年）				
平均値（SD）	16.1（11.8）	3.4（3.1）	19.8（14.6）	13.1（12.1）
範囲	2.4 - 22.9	0.8 - 6.9	8.6 - 36.3	0.8 - 36.3
PBMC LAL 活性（ $\mu\text{mol/g/h}$ ） ^a				
中央値（範囲）	42（33 - 42）	46（10.4 - 57）	24（19 - 42）	42（10.4 - 57）
肝機能の異常（選択基準）（n）				
肝腫大	3	2	3	8
1.5×ULN≤AST 又は ALT<3×ULN ^b	0	1	1	2
肝機能の異常 ^b （n）				
ALT>ULN	2	2	2	6
AST>ULN	2	3	1	6
GGT>ULN	0	1	1	2
脂質異常 ^c （n）				
いずれかの脂質異常	3	2	3	8
総コレステロール>ULN	2	0	0	2
トリグリセリド>ULN	1	0	2	3
HDL-c<LLN	1	2	1	4
LDL-c>ULN	2	0	0	2
脂質低下薬の投与（n）	2	3	2	7

PBMC：ヒト末梢血単核細胞

a：正常値：350～2000 $\mu\text{mol/g/h}$

b：ULN：ALT 67 U/L，AST 50 U/L，GGT 73 U/L（男性）50 U/L（女性）

c：ULN：総コレステロール 232 mg/dL，トリグリセリド 199 mg/dL，LDL-c 162 mg/dL，LLN：
HDL-c 35 mg/dL

【安全性】

有害事象

各投与コホートの 3 例が各投与量（0.35、1 及び 3 mg/kg）に対し、各々 4 回ずつ、合計 12 回投与され、総投与回数は全 9 例で 36 回であった。

TEAE の発現率は、全体で 7/9 例、44 件で、コホート別では 0.35 mg/kg 群で 1/3 例、1 mg/kg 群で 3/3 例、3 mg/kg 群で 3/3 例であった。

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

重症度がグレード 4 の TEAE は「高コレステロール血症」1 例が発現したが、他のすべての TEAE はグレード 1（軽度）又はグレード 2（中等度）で、グレード 1 は 5 例 38 件、グレード 2

は1例5件であった。

IARを発現は認められなかった。

被験薬と関連のあるTEAEの発現率は、全体で2/9例であり、コホート別で0.35 mg/kg群で1/3例、1 mg/kg群で0/3例、3 mg/kg群で1/3例であり、その内訳は0.35 mg/kg群1例に発現した重症度グレード1の「悪心」「下痢」、3 mg/kg投与群1例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。

本試験において、死亡例、重篤な有害事象、投与中止例は認められなかった。

臨床検査値

総コレステロール、トリグリセリド及びLDL-c以外の臨床検査値では、臨床的に意味のある異常変動は認められなかった。

総コレステロール、LDL-c及びトリグリセリドは、スタチンの併用有無にかかわらず本剤の各用量投与時のいずれも、28日目にベースラインから上昇したが、3 mg/kg群で最も顕著に認められ、0.35 mg/kg群及び1 mg/kg群では増加の程度はこれより小さい又は同程度であった。

抗セベリパーゼアルファ抗体を発現した被験者は認められなかった。

バイタルサイン、12誘導心電図、身体所見

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変動は認められなかった。

【薬力学的作用】

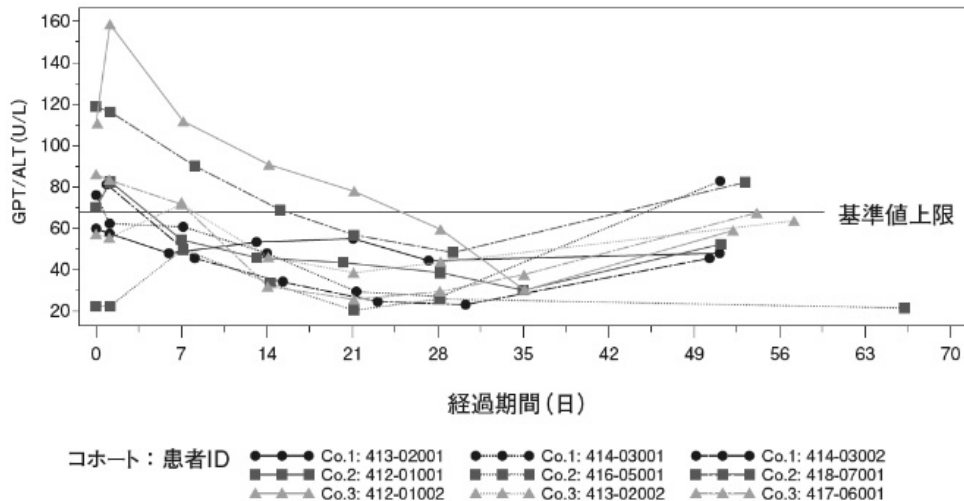
肝酵素 [ALT、AST、GGT]

ベースラインにおいて、AST又はALTは6例で高値(ULN超)であり、このうち4例はAST及びALTの両方が高値であった。本剤初回投与後、9例中7例ではAST及びALTは速やかに(2週間以内に)減少し、28日目まで継続して減少した。

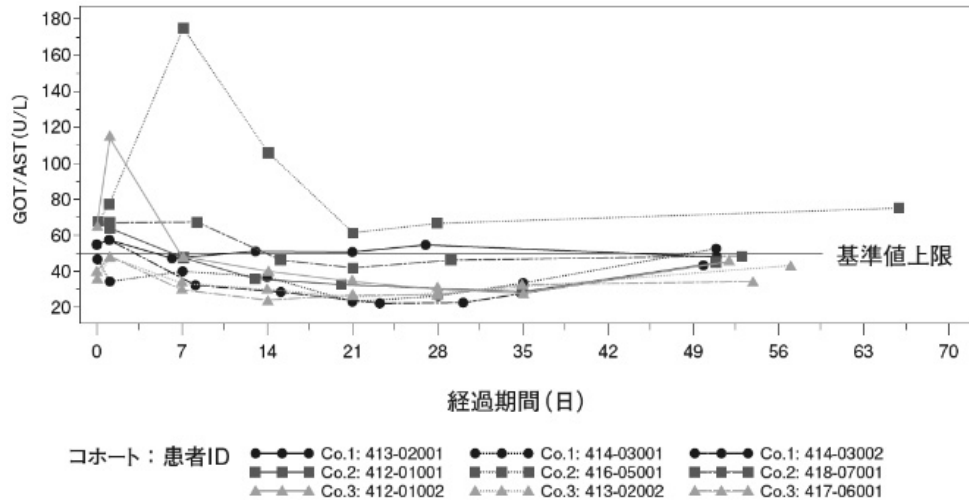
ベースラインでASTが異常値であった6例中4例、ベースラインでALTが異常値であった全6例が8日目までに正常化し、28日目の全9例のASTの平均値±SDは18.2±15.0 U/L(ベースラインからの減少率31.8%)、ALTは38.7±25.6 U/L(ベースラインからの減少率43.1%)であった。

投与終了後の追跡調査において、本剤の投与期間中にAST及びALTが減少した8例すべてが、AST及びALTが増加し(可逆性がみられた)、52日目までに全被験者においてAST及びALTがベースライン値又はその付近の値となった。

個々の被験者のALTの経時的推移



個々の被験者の AST の経時的推移



GGT はベースラインで 2 例が高値であり、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認められなかった。

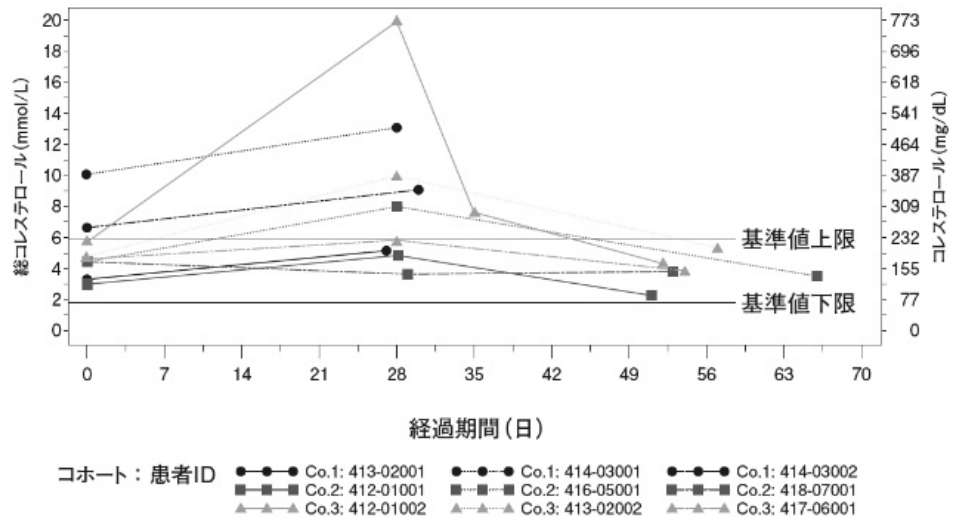
血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、LDL-c、HDL-c）

個々の被験者の総コレステロール、トリグリセリド、LDL-c の経時的推移を以下に示す。

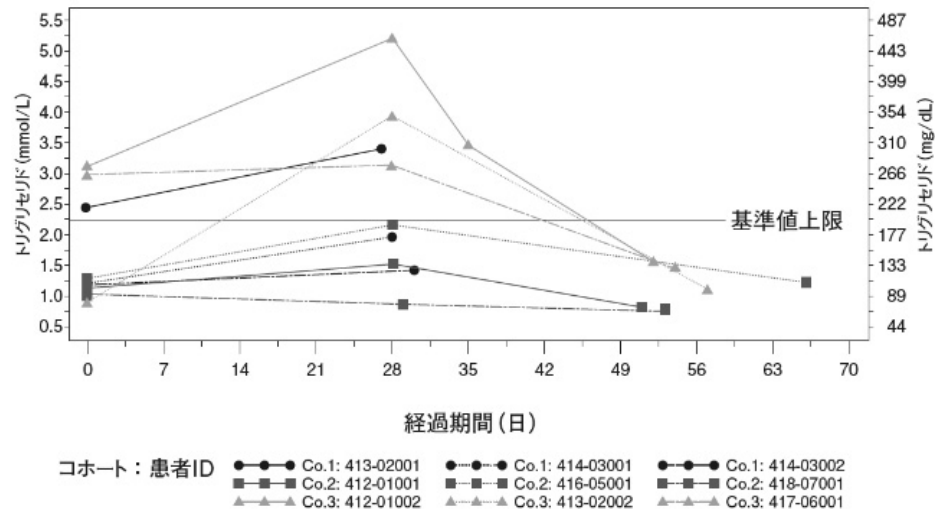
総コレステロール、トリグリセリド及び/又は LDL-c は、ベースラインで 9 例中 5 例が高値（ULN 超）であった。28 日目に総コレステロール及びトリグリセリドは 8 例で上昇し、うち 7 例は 28 日目に LDL-c も上昇した。ベースラインの総コレステロールが正常値であった 7 例中 3 例、ベースラインのトリグリセリドが正常値であった 6 例中 1 例、ベースラインの LDL-c が正常値であった 7 例中 3 例で、28 日目にそれぞれのパラメータが異常値に変化した。

HDL-c は、ベースラインで 4 例が低値（LLN 未満）で、ベースライン及び 28 日目の間にいずれのコホートにおいても HDL-c の臨床的に意味のある変化は認められなかった。

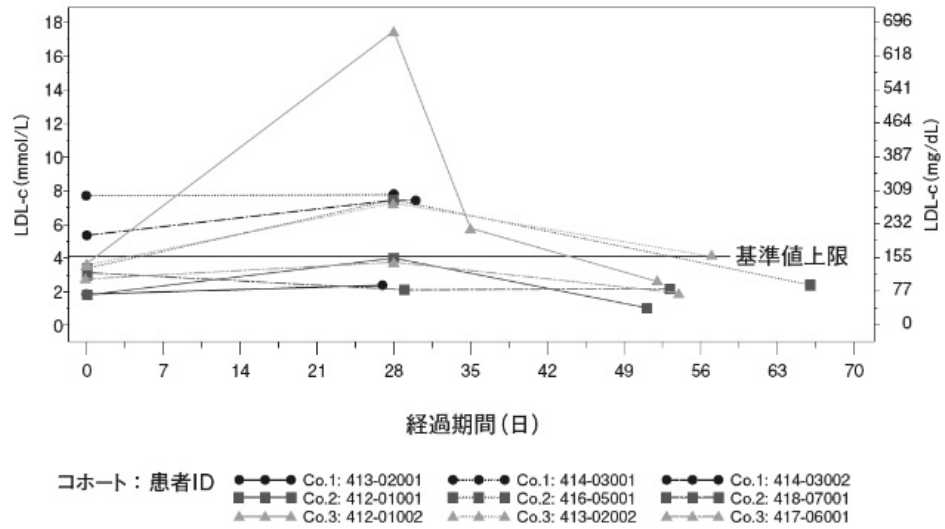
個々の被験者の総コレステロールの経時的推移



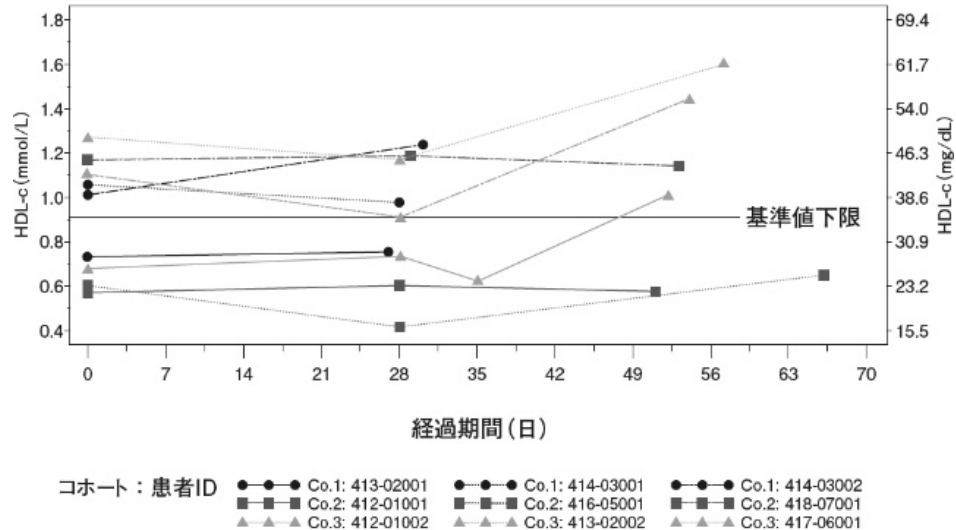
個々の被験者のトリグリセリドの経時的推移



個々の被験者の LDL-c の経時的推移



個々の被験者の HDL-c の経時的推移



28 日目の総コレステロール、トリグリセリド、LDL-c のベースラインからの上昇率の平均値は、0.35 mg/kg 群でそれぞれ 41.0%、40.0%、21.2%、1 mg/kg 群でそれぞれ 41.2%、28.6%、69.3%、3 mg/kg 群でそれぞれ 127.7%、136.8%、171.6%であった。

投与終了後の追跡調査では、HDL-c は 3 mg/kg 群の全被験者で 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 群ではその傾向は認められなかった（上昇率は -2.2%、0%、8.7%）。

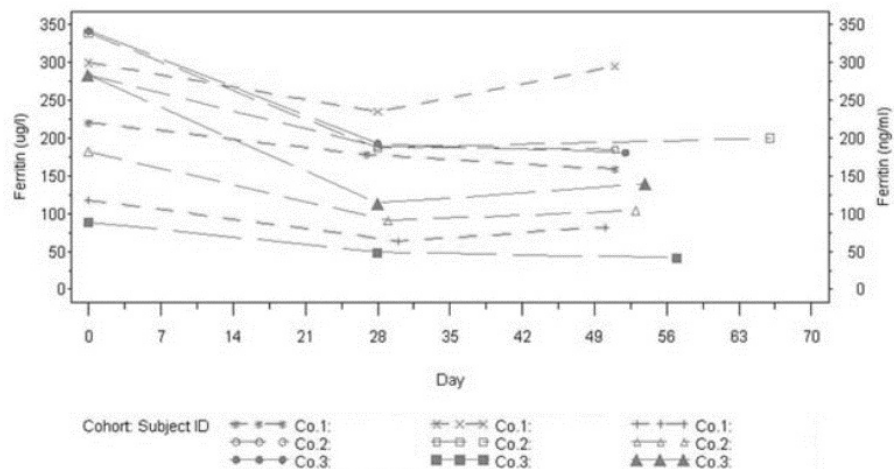
28 日目の血清脂質（総コレステロール、トリグリセリド、LDL-c）のベースラインからの上昇率（平均値）

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

血清フェリチン

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 群で 29.0±14.6%、1 mg/kg 群で 42.7±8.6%、3 mg/kg 群で 49.4±9.0%であり、1 mg/kg 群及び 3 mg/kg 群は同程度であった。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認められなかった。

個々の被験者の血清フェリチンの経時的推移



高感度 C 反応蛋白 (hsCRP)

hsCRP について、投与期間中又は投与終了後の追跡調査に一定の傾向は認められなかった。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を 2 週に 1 回又は週 1 回まで増量し、点滴静注する。ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回まで増量し、点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

②乳児の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検単群試験 [LAL-CL03 試験, 国際共同第 II/III 相試験 (海外データ)]⁴⁾
 (「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 小児及び成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験 [LAL-CL02 試験, 国際共同第 III 相試験] ⁶⁾

目的	主要目的： LAL 欠損症患者における ALT の正常化を指標として本剤とプラセボの有効性を比較評価する。 副次的目的： 下記のパラメータについて、本剤とプラセボの有効性を比較評価する。 LDL-c の低下、non-HDL-c の低下、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）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、海外第 III 相試験
対象	LAL 欠損症患者 66 例（日本人 2 例を含む）
主な選択基準	以下のすべての基準を満たした患者 1. 年齢4歳以上 2. スクリーニング期に乾燥血液スポット（DBS）検査の評価LAL酵素活性の欠損が確認されている患者 3. 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の1.5倍以上の患者 4. 女性の場合、スクリーニング期の血清妊娠検査が陰性で、授乳中でない患者 5. 妊娠の可能性がある女性の場合、試験期間中に適切な避妊法を行うことが可能な患者 6. 脂質低下薬投与を受けている場合、無作為割付け前の少なくとも6週間前から用量を維持継続しており、さらに本治療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こと。 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）の場合、無作為割付け前の少なくとも16週間前から用量を維持継続しており、さらに本治療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。
主な除外基準	以下のいずれかの基準に該当した患者 1. 重度の肝機能異常（Child-Pugh 分類 C クラス）を有する患者 2. その他の病状又は合併症が本試験の遵守やデータ解釈の妨げとなり得ると治験責任医師が判断した患者。 [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（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等] 3. 造血幹細胞移植又は肝移植の既往歴を有する患者 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患者（急性又は慢性） 注）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は除く 5. 無作為割付け前の4週間以内に、被験薬を用いた臨床試験に参加していた患者 6. 卵に対する過敏症がある患者
試験方法	<u>二重盲検期（0 週目～20 週目）：</u> 本剤 1 mg/kg 又はプラセボ（緩衝液）を 2 週に 1 回、点滴静脈内投与することとした。二重盲検期間中は本剤の用量調節（増量又は減量）を禁止し、被験薬投与中に明らかな臨床的増悪を示した被験者については、本剤を 1 mg/kg 2 週に 1 回投与する非盲検投与への移行を可とし、明らかな臨床的増悪の基準を継続して満たした場合又は臨床反応が十分でない場合は 3 mg/kg 2 週に 1 回への増量を考慮することとした。

	<p><u>非盲検期 (22 週目～試験完了) :</u> 非盲検期の期間中は、すべての被験者に、本剤 1 mg/kg の隔週 1 回投与することとした。非盲検期間中は用量の調節を可能とし、投与期間は 78 週以上 150 週まで投与を継続することも可とした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】 <u>主要評価項目 :</u> 二重盲検期の最終評価時 (20 週目) に ALT が正常化した被験者の割合 <u>副次評価項目 :</u> 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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ トリグリセリドの低下 ・ HDL-c の上昇 ・ 肝脂肪量の減少 (データ取得患者に適用) ・ 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 (データ取得患者に適用) ・ 肝臓容量の減少 (データ取得患者に適用) <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 臨床検査値 ・ バイタルサイン ・ 各時点での 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 等 <p>【薬物動態】 血漿中セベリパーゼ アルファ濃度</p>
<p>解析方法</p>	<p>【有効性】 主要評価項目に適合する被験者の割合について、本剤群とプラセボ群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、ベースラインで異常値であり、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) を行うこととし、仮説が有意水準 0.05 で統計学的に有意でなかった場合、標準的な仮説検定は中止し、統計学的有意と判断する残りの検定は行わないこととした。</p> <p>【安全性】 二重盲検期の被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。 有害事象の被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 (unlikely 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、被験薬と関連のある有害事象とした。</p> <p>【薬物動態】 本試験ではノンコンパートメント法による本剤の PK 解析は行わなかった。母集団 PK モデルに</p>

	より算出された個々の濃度推定値を用いて 0 週目 (0 日目) 及び 22 週目の各被験者の PK パラメータを算出した。																																																																																												
試験結果	<p>66 例が本試験に組入れられ、本剤群 36 例、プラセボ群 30 例に被験薬が少なくとも 1 回以上投与された。二重盲検期に試験を中止した 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。</p> <p>被験薬を 1 回以上投与された被験者を FAS とし、組入れられた全 66 例が FAS に含まれた。</p> <p>PP は以下を満たす被験者とし、FAS 66 例のうち 3 例を除く 63 例 (本剤群 34 例、プラセボ群 29 例) が PP 解析対象集団に含まれた。</p> <p>①二重盲検期に 9 回以上の被験薬投与を受けた。 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。 ③18 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。</p> <p>【被験者背景】</p> <p>年齢の平均値±SD は、本剤群で 16.9±11.57 歳、プラセボ群で 15.2±10.23 歳であった。性別は、本剤群で男性 18 例、女性 18 例、プラセボ群では男性 15 例、女性 15 例で、人種は大部分が白人で、日本人が 2 例 (本剤群) であった。</p> <p style="text-align: center;">人口統計学的特性 (FAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=36)</th> <th>プラセボ群 (n=30)</th> <th>合計 (n=66)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢^a (歳)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>16.9 (11.57)</td> <td>15.2 (10.23)</td> <td>16.1 (10.93)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td>13.5 (4 - 55)</td> <td>13.0 (4 - 58)</td> <td>13.0 (4 - 58)</td> </tr> <tr> <td>年齢^aの分布 [n (%)]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><12 歳</td> <td>14 (39)</td> <td>10 (33)</td> <td>24 (36)</td> </tr> <tr> <td>≥12~<18 歳</td> <td>9 (25)</td> <td>14 (47)</td> <td>23 (35)</td> </tr> <tr> <td>≥18 歳</td> <td>13 (36)</td> <td>6 (20)</td> <td>19 (29)</td> </tr> <tr> <td>性別 [n (%)]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>18 (50)</td> <td>15 (50)</td> <td>33 (50)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>18 (50)</td> <td>15 (50)</td> <td>33 (50)</td> </tr> <tr> <td>民族 [n (%)]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヒスパニック又はラテン系民族</td> <td>6 (17)</td> <td>4 (13)</td> <td>10 (15)</td> </tr> <tr> <td>それ以外</td> <td>30 (83)</td> <td>26 (87)</td> <td>56 (85)</td> </tr> <tr> <td>人種 [n (%)]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アメリカインディアン又はアラスカ先住民</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td>1 (3)</td> <td>0</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>日本人</td> <td>2 (6)</td> <td>0</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>黒人又はアフリカ系アメリカ人</td> <td>1 (3)</td> <td>0</td> <td>1 (2)</td> </tr> <tr> <td>ネイティブ・ハワイアン又は太平洋系人種</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>27 (75)</td> <td>28 (93)</td> <td>55 (83)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>5 (14)</td> <td>2 (7)</td> <td>7 (11)</td> </tr> <tr> <td>脂質低下薬を以前に投与された又は投与中の患者の割合 (%)</td> <td>42</td> <td>37</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table> <p>a : 無作為化時の年齢</p>		本剤群 (n=36)	プラセボ群 (n=30)	合計 (n=66)	年齢 ^a (歳)				平均値 (SD)	16.9 (11.57)	15.2 (10.23)	16.1 (10.93)	中央値 (範囲)	13.5 (4 - 55)	13.0 (4 - 58)	13.0 (4 - 58)	年齢 ^a の分布 [n (%)]				<12 歳	14 (39)	10 (33)	24 (36)	≥12~<18 歳	9 (25)	14 (47)	23 (35)	≥18 歳	13 (36)	6 (20)	19 (29)	性別 [n (%)]				男性	18 (50)	15 (50)	33 (50)	女性	18 (50)	15 (50)	33 (50)	民族 [n (%)]				ヒスパニック又はラテン系民族	6 (17)	4 (13)	10 (15)	それ以外	30 (83)	26 (87)	56 (85)	人種 [n (%)]				アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0	アジア人	1 (3)	0	1 (2)	日本人	2 (6)	0	2 (3)	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (3)	0	1 (2)	ネイティブ・ハワイアン又は太平洋系人種	0	0	0	白人	27 (75)	28 (93)	55 (83)	その他	5 (14)	2 (7)	7 (11)	脂質低下薬を以前に投与された又は投与中の患者の割合 (%)	42	37	39
	本剤群 (n=36)	プラセボ群 (n=30)	合計 (n=66)																																																																																										
年齢 ^a (歳)																																																																																													
平均値 (SD)	16.9 (11.57)	15.2 (10.23)	16.1 (10.93)																																																																																										
中央値 (範囲)	13.5 (4 - 55)	13.0 (4 - 58)	13.0 (4 - 58)																																																																																										
年齢 ^a の分布 [n (%)]																																																																																													
<12 歳	14 (39)	10 (33)	24 (36)																																																																																										
≥12~<18 歳	9 (25)	14 (47)	23 (35)																																																																																										
≥18 歳	13 (36)	6 (20)	19 (29)																																																																																										
性別 [n (%)]																																																																																													
男性	18 (50)	15 (50)	33 (50)																																																																																										
女性	18 (50)	15 (50)	33 (50)																																																																																										
民族 [n (%)]																																																																																													
ヒスパニック又はラテン系民族	6 (17)	4 (13)	10 (15)																																																																																										
それ以外	30 (83)	26 (87)	56 (85)																																																																																										
人種 [n (%)]																																																																																													
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0																																																																																										
アジア人	1 (3)	0	1 (2)																																																																																										
日本人	2 (6)	0	2 (3)																																																																																										
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (3)	0	1 (2)																																																																																										
ネイティブ・ハワイアン又は太平洋系人種	0	0	0																																																																																										
白人	27 (75)	28 (93)	55 (83)																																																																																										
その他	5 (14)	2 (7)	7 (11)																																																																																										
脂質低下薬を以前に投与された又は投与中の患者の割合 (%)	42	37	39																																																																																										

初回診断法を含む LAL 疾患特性を以下に示す。

全 66 例がベースラインの DBS LAL 酵素検査により LAL 欠損症と診断されており、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、本剤群で 5.0 歳、プラセボ群で 4.0 歳であった。

LAL 疾患特性 (FAS)

	本剤群 (n=36)	プラセボ群 (n=30)	合計 (n=66)
LAL-D と初めて診断された年齢 (歳)			
平均値 (SD)	7.5 (8.36)	5.4 (5.16)	6.5 (7.12)
中央値 (範囲)	5.0 (0 - 42)	4.0 (0 - 20)	4.0 (0 - 42)
LAL 欠損に関連する初発異常値 [n (%)]			
トランスアミナーゼ高値	17 (47)	14 (47)	31 (47)
高コレステロール血症	6 (17)	2 (7)	8 (12)
高トリグリセリド血症	1 (3)	0	1 (2)
HDL-c 低値	0	0	0
脾腫	0	1 (3)	1 (2)
肝障害の合併	0	0	0
心血管イベント	0	0	0
その他	12 (33)	13 (43)	25 (38)
初回診断法 [n (%)]			
酵素検査	23 (64)	20 (67)	43 (65)
遺伝子検査	2 (6)	3 (10)	5 (8)
その他	11 (31)	7 (23)	7 (23)

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。

全体及び年齢ごとの LIPA 遺伝分析の結果 (FAS)

	本剤群			プラセボ群			合計		
	全体	<12 歳	≥12 歳	全体	<12 歳	≥12 歳	全体	<12 歳	≥12 歳
	n=36	n=14	n=22	n=30	n=10	n=20	n=66	n=24	n=42
c.894G>A ホモ接合体	11 (31)	3 (21)	8 (36)	10 (33)	4 (40)	6 (30)	21 (32)	7 (29)	14 (33)
c.894G>A ヘテロ接合体	17 (47)	8 (57)	9 (41)	18 (60)	5 (50)	13 (65)	35 (53)	13 (54)	22 (52)
他の変異	8 (22)	3 (21)	5 (23)	2 (7)	1 (10)	1 (5)	10 (15)	4 (17)	6 (14)

() 内は%

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 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、本剤群で 105.1 U/L、プラセボ群で 99.0 U/L、AST の平均値は本剤群で 86.6 U/L、プラセボ群で 78.2 U/L、GGT の平均値は、本剤群で 52.4 U/L、プラセボ群で 52.0 U/L であり、本剤群の 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。

ベースラインの LDL-c の平均値は、本剤群で 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、全体の半数以上の被験者 (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、本剤群で 32.4 mg/dL (0.8 mmol/L)、プラセボ群で 33.4 mg/dL (0.9 mmol/L)、コレステロールの平均値は本剤群で 252.5 mg/dL (6.53 mmol/L)、プラセボ群で 296.7 mg/dL (7.67 mmol/L) であった。non-HDL-c の平均値は本剤群で 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。

ベースラインの血清トランスアミナーゼ、血清脂質 (FAS)

	本剤群 (n=36)	プラセボ群 (n=30)	合計 (n=66)
ベースラインの ALT (U/L)			
平均値 (SD)	105.1 (45.31)	99.0 (42.23)	102.4 (43.71)
中央値 (範囲)	90.0 (52 - 212)	86.5 (50 - 237)	87.0 (50 - 237)
ベースラインの ALT 分布 [n (%)]			
<3×ULN	26 (72)	22 (73)	48 (73)
≥3×ULN	10 (28)	8 (27)	18 (27)
ベースラインの AST (U/L)			
平均値 (SD)	86.6 (33.49)	78.2 (34.93)	82.8 (34.15)
中央値 (範囲)	74.5 (41 - 173)	71.0 (39 - 220)	73.5 (39 - 220)
ベースラインの AST 分布 [n (%)]			
<3×ULN	29 (81)	28 (93)	57 (86)
≥3×ULN	7 (19)	2 (7)	9 (14)
ベースラインの GGT (U/L)			
平均値 (SD)	52.4 (46.51)	52.0 (60.20)	52.2 (52.74)
中央値 (範囲)	37.5 (14 - 239)	34.0 (13 - 333)	34.5 (13 - 333)
ベースラインの LDL-c (mg/dL)			
平均値 (SD)	189.9 (57.16)	229.5 (69.95)	207.9 (65.85)
中央値 (範囲)	193.0 (70 - 280)	213.0 (135 - 378)	204.0 (70 - 378)
ベースラインの LDL-c 分布 [n (%)]			
<130mg/dL	4 (11)	0	4 (6)
≥130 -<190mg/dL	14 (39)	10 (33)	24 (36)
≥190mg/dL	18 (50)	20 (67)	38 (58)
ベースラインの non-HDL-c (mg/dL)			
平均値 (SD)	220.5 (61.48)	263.8 (75.48)	240.2 (71.06)
中央値 (範囲)	223.5 (93 - 332)	241.5 (155 - 408)	230.5 (93 - 408)
ベースラインの TG (mg/dL)			
平均値 (SD)	152.8 (54.43)	174.4 (65.90)	162.6 (60.42)
中央値 (範囲)	138.0 (65 - 307)	170.0 (66 - 361)	159.5 (65 - 361)
ベースラインの TG 分布 [n (%)]			
<200mg/dL	30 (83)	22 (73)	52 (79)
≥200 -<500mg/dL	6 (17)	8 (27)	14 (21)
ベースラインのコレステロール (mg/dL)			
平均値 (SD)	252.5 (60.70)	296.7 (75.38)	272.6 (70.79)
中央値 (範囲)	253.0 (121 - 355)	278.0 (191 - 440)	261.5 (121 - 440)
ベースラインの HDL-c (mg/dL)			
平均値 (SD)	32.4 (7.09)	33.4 (7.46)	32.8 (7.22)
中央値 (範囲)	32.0 (18 - 48)	33.5 (16 - 47)	32.5 (16 - 48)

ベースラインの肝病理検査の結果は 32 例（本剤群 19 例、プラセボ群 13 例）で得られ、ベースラインで病理検査が行われたすべての被験者（100%）で線維症が認められた。解析可能なデータが得られた本剤群 19 例のうち 5 例（26%）及びプラセボ群 13 例のうち 5 例（38%）で、肝硬変の疑い又は肝硬変のいずれかが示唆された。

MEGE 評価の結果は本剤群 35 例及びプラセボ群 26 例で得られ、肝脂肪量の平均値は全体で 8.5%、本剤群で 8.75%、プラセボ群で 8.16%であった。

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

ベースラインの肝病理検査、MEGE 評価による脂肪量、MRI による肝臓容量

	本剤群	プラセボ群	合計
病理検査			
結果が得られた例数	19	13	32
線維症 [n (%)]	19 (100)	13 (100)	32 (100)
Ishak 線維症スコア 5 又は 6 [n (%)]	5 (26)	5 (38)	10 (31)
MEGE 評価による脂肪量評価			
結果が得られた例数	35	26	61
肝脂肪量の平均値 (%)	8.75	8.16	8.5
MRI による肝臓容量			
結果が得られた例数	36	28	64
肝臓容量の平均値 (MN)	1.44	1.50	1.46

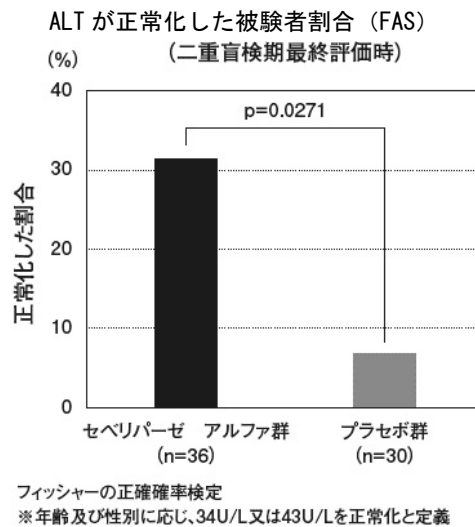
【有効性】

■二重盲検期■

主要評価項目：

二重盲検期の最終評価時（20 週の投与直前の測定値）に ALT が正常化した被験者の割合は本剤群で 31%（11/36 例）、プラセボ群で 7%（2/30 例）であり、投与群間の差は 24%で、統計学的に有意であった（ $p=0.0271$ ，フィッシャーの正確確率検定）。

本剤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本剤群で 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。

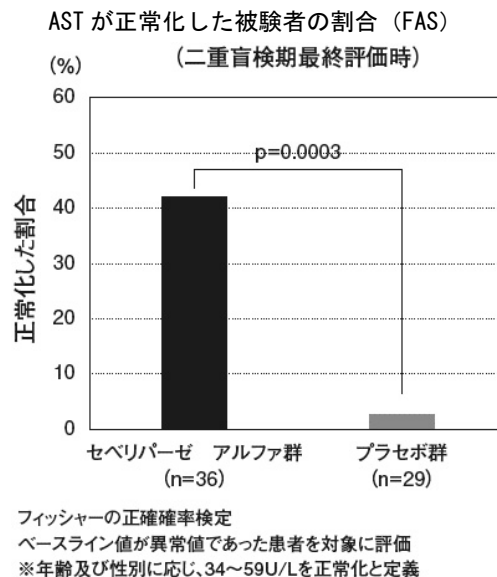


副次評価項目：

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、本剤群で42% (15/36例)、プラセボ群で3% (1/29例)であり、投与群間の差は39%で、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、本剤群で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。



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、本剤群で-28.42%、プラセボ群で-6.25%であり、投与群間の差は22.17%で、統計学的に有意であった (p<0.0001, Wilcoxonの順位和検定)。

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、本剤群で -27.97%、プラセボ群で -6.94% であり、投与群間の差は 21.04% で、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$, Wilcoxon の順位和検定)。

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、本剤群で -25.45%、プラセボ群で -11.14% であり、投与群間の差は 14.30% で、統計学的に有意であった ($p = 0.0375$, Wilcoxon の順位和検定)。

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、本剤群で 19.57%、プラセボ群で -0.29% であり、投与群間の差は 19.86% で、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$, Wilcoxon の順位和検定)。

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、本剤群で -31.98%、プラセボ群で -4.21% であり、投与群間の差は 27.77% で、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。

LAL-CL02試験における有効性の副次評価項目

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

平均値±標準偏差

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

b : MEGE MRI による評価が実施された被験者 (本剤群 : n=32、プラセボ群 : n=25) を対象に評価した。

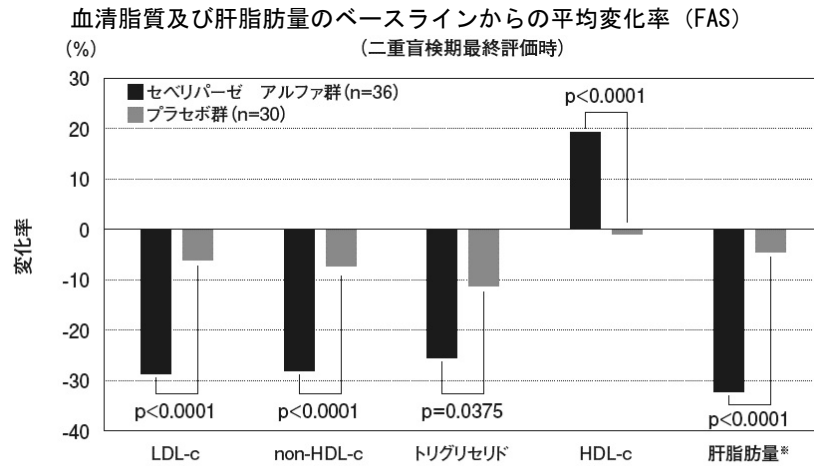
p 値 : 正常化の評価項目については Fisher の正確確率検定、その他すべての評価項目については Wilcoxon の順位和検定を用いて算出した。(* : $p < 0.001$ 、** : $p < 0.05$)

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、本剤群で 63% (10/16 例)、プラセボ群で 40% (4/10 例) であり、投与群間の差は 23% で、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。

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、本剤群で-10.28%、プラセボ群で-2.66%であり、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。



Wilcoxonの順位和検定

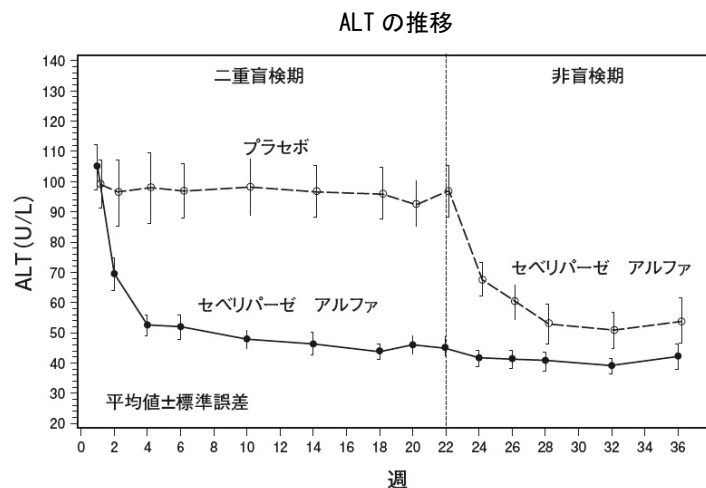
※MEGE MRIによる評価が実施された患者が対象(セベリパーゼ アルファ群:n=32、プラセボ群:n=25)

■非盲検期■

非盲検期へは 66 例中 65 例が移行し、全例が本剤 1 mg/kg の 2 週に 1 回投与を開始した。

ALT の推移

二重盲検期で本剤を投与した群では、非盲検期においても ALT の低下が維持された。プラセボを投与した群では、二重盲検期を通して ALT 高値が持続したが、非盲検期における本剤の投与により ALT が速やかに減少した。

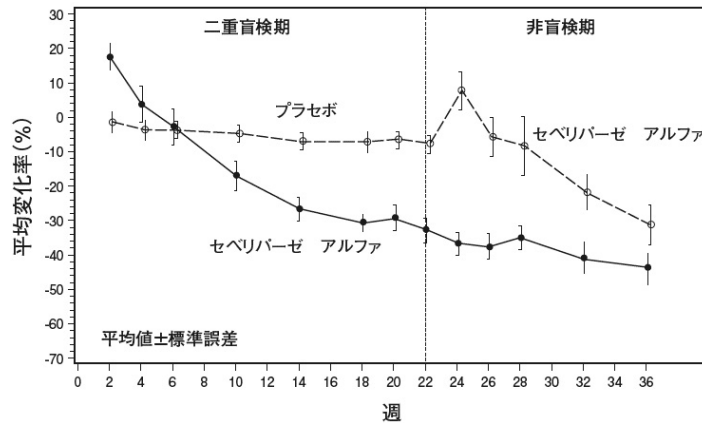


LDL-c 及び HDL-c のベースラインからの平均変化率の推移

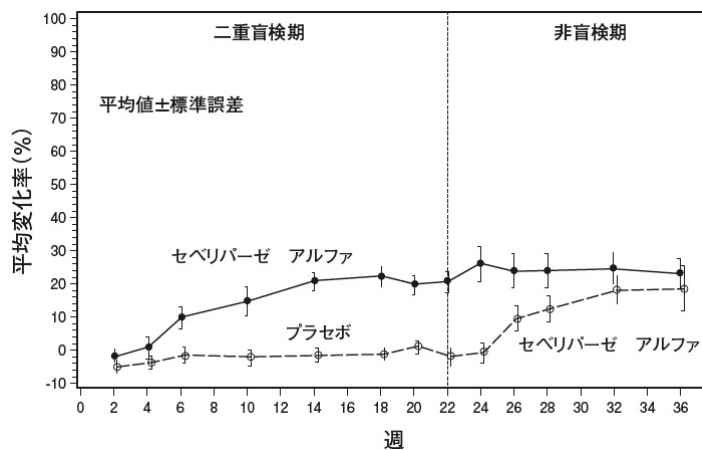
二重盲検期で本剤を投与した群では、非盲検期において LDL-c 及び HDL-c に更なる改善が認められた。プラセボを投与した群では、二重盲検期を通して LDL-c 高値及び HDL-c 低値が持続したが、非盲検期における本剤の投与により LDL-c が減少し、HDL-c が増加した。

なお、LDL-c は二重盲検期における本剤投与開始後、及び二重盲検期でプラセボを投与した群における非盲検期での本剤投与開始後、一過性の上昇が認められたが、その後は持続的な低下が認められた。

LDL-c のベースラインからの平均変化率の推移



HDL-c のベースラインからの平均変化率の推移



【安全性】

各投与群の97% (本剤群の35/36例、プラセボ群の29/30例) が全11回の被験薬投与を受けた。本剤群の1例は注入に伴う反応の重篤な有害事象、プラセボ群の1例は水痘の発現により、投与を中止した。

本試験を通じて死亡例は認められなかった。

有害事象

(二重盲検期)

TEAE の発現率は、全体で 89% (59/66 例)、本剤群で 86% (31/36 例)、プラセボ群で 93% (28/30 例) であった。頻度が高かった TEAE (発現率が 10%超) は、本剤群では「頭痛」(28%)、「発熱」(19%)、「下痢」「口腔咽頭痛」「上気道感染」(各 17%)、「鼻出血」「鼻咽頭炎」(各 11%)、プラセボ群では「上気道感染」「鼻出血」「発熱」「頭痛」(各 20%)、「下痢」「咽頭炎」(各 17%)、「扁桃炎」(各 13%) であった。

TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE の発現率は本剤群で 8% (3/36 例)、内訳は「注入に伴う反応」「副鼻腔炎」「処置による疼痛 (肝生検後)」で、「注

入に伴う反応」のみ重篤と判断された。プラセボ群では 3% (1/30 例) に「交通事故」が発現し、重篤と判断された。

被験薬と関連のある TEAE の発現率は、全体で 17% (11/66 例)、本剤群で 14% (5/36 例)、プラセボ群で 20% (6/30 例) であった。本剤群で 2 例以上に発現した被験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、全体で 5% (3/66 例)、本剤群で 6% (2/36 例)、プラセボ群で 3% (1/30 例)、2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の内訳は、本剤群では「胃炎」「注入に伴う反応」(各 1 例)、プラセボ群では「交通事故」(1 例) で、本剤群の「注入に伴う反応」のみが被験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群の 1 例が重篤な「注入に伴う反応」により投与を中止した。

(非盲検期間)

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本剤群で 92% (33/36 例)、プラセボ群で 53% (16/30 例) であった。頻度が高かった TEAE (発現率が 10% 超) は、「頭痛」(23%) 「下痢」(18%)、「咳嗽」(14%)、「上気道感染」(12%)、「発熱」「口腔咽頭痛」(各 11%) であった。

被験薬と関連のある 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本剤群で 19% (7/36 例)、プラセボ群で 7% (2/30 例)、全体で 2 例以上に発現した事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、1 例(二重盲検期のプラセボ群症例)に発現した重症度が軽度の「胃腸炎」で、被験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った TEAE の発現はなかった。

IAR

(二重盲検期)

二重盲検期では、本剤群 2 例に 10 件、プラセボ群 4 例に 5 件 IAR が認められた。本剤群の 1 例は、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。プラセボ群は、「関節痛」「疲労」(同一の 1 例) 「発熱」「体温上昇」「呼吸困難」(各 1 例) が発現した。

(非盲検期)

非盲検期では 2 例(二重盲検期のプラセボ群症例)に 3 件 IAR が認められた。1 例は軽度の「丘疹性皮膚疹」「そう痒症」、もう 1 例は軽度の「蕁麻疹」を発現したが、2 例とも IAR を再発せずに、被験薬投与を継続した。

臨床検査値

二重盲検期に本剤群の 2 例で「血液学的検査異常」、「巨赤芽球性貧血」、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」、「血小板減少症」の発現が認められた。

血液生化学検査項目の有害事象は、二重盲検期に本剤群では 0 例、プラセボ群では 1 例に「高ビリルビン血症」の発現が認められた。

バイタルサイン

バイタルサインについては、二重盲検期に、「体温上昇」又は「発熱」の有害事象が本剤群で 25% (9/36 例) に、プラセボ群で 23% (7/30 例) に認められた。体温以外のバイタルサインの変動において、明らかな傾向は認められなかった。

	<p>ADA</p> <p>本剤を投与された8% (5/66例)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は認められなかった。ADA陽性被験者のTEAEプロファイルは試験集団全体のものと同様の傾向を示し、重症度が高度のTEAE、重篤な有害事象、投与中止に至ったTEAEの発現は認められなかった。5例のうち1例で、IAR1件(重症度が軽度の「浮腫」)が発現した。ADA陽性被験者で本剤の効果の減弱はみられなかった。</p>
--	--

2) 安全性試験

①成人のLAL-D患者を対象とした多施設共同非盲検長期投与試験 [LAL-CL04試験, 国際共同第II相試験 (海外データ)]^{3,5)}

目的	<p>主要目的：</p> <p>LAL欠損症による肝不全患者における本剤の長期安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・LAL欠損症による肝不全患者における本剤の長期有効性を評価する。 ・本剤の反復点滴静脈内投与時の薬物動態(PK)を確認する。 ・本剤が薬力学的(PD)バイオマーカーに与える影響を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、海外第II相試験 (LAL-CL01試験の継続試験)
対象	LAL欠損症患者8例
主な選択基準	<p>以下のすべての基準を満たした患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LAL-CL01試験で本剤投与を完了した18歳以上の患者 2. 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患者 3. 妊娠の可能性がある女性の場合、試験期間中に適切な避妊法を行うことが可能な患者 (自製、両側卵管結紮、一定用量の経口避妊薬と植え込み又は注入避妊薬の併用、ホルモン子宮内器具の挿入、精管切除したパートナー等)
主な除外基準	<p>以下のいずれかの基準に該当した患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床的に重要な合併症、重篤な合併症、併用薬などにより、本試験の遵守や有効性の解釈の妨げとなり得ると医師が判断した患者 2. 肝機能検査を含む臨床検査のスクリーニング検査において臨床的に重要な異常値を有する患者
試験方法	<p>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。</p> <p>被験者はLAL-CL01試験の最後の本剤投与後9～28週間に、LAL-CL01試験で投与された同じ用量(0.35 mg/kg、1 mg/kg又は3 mg/kg週1回)を、4週間投与され、4回の投与後、0.35 mg/kg又は1 mg/kg週1回投与群は1 mg/kgの隔週1回投与(コホート1)に、3 mg/kg週1回投与群は3 mg/kgの隔週1回投与(コホート2)に移行した。その後の用量及び投与頻度は、安全性、忍容性及び臨床反応に基づき変更を可とし、最長3年間まで投与を継続可とした。</p>
評価項目	<p>【有効性】</p> <p>肝臓及び脾臓の容量、肝臓及び脾臓の脂肪量の変化量及び/又は変化率 抗薬物抗体(ADA)の有無が本剤の有効性に与える影響</p> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・バイタルサイン ・12誘導心電図

	<p>・臨床検査値（全血球算定、血液学的検査、血液生化学検査）</p> <p>・抗セベリパーゼ アルファ抗体（ADA）等</p> <p>【薬物動態】 血清中セベリパーゼ アルファ抗体濃度</p> <p>【薬力学的作用】 肝酵素（AST、ALT）、血清脂質、急性相反応物質（血清フェリチン等）</p>
解析方法	<p>ベースライン値は、本試験（LAL-CL04 試験）の最初の本剤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。</p> <p>【有効性】 FAS は、安全性解析対象集団のうち、被験薬投与後の測定値が 1 時点以上得られた被験者とし、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。</p> <p>腹部 MRI 及び 1H-MRS により肝臓及び脾臓の容量、肝臓及び脾臓の脂肪量を測定し、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。</p> <p>【安全性】 安全性解析対象集団は、本剤を 1 回以上投与された全被験者を含めた。</p> <p>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。</p> <p>先行する LAL-CL01 試験期間中に発現し、本試験開始時に継続であった有害事象は本試験の有害事象に含め、LAL-CL01 試験期間中に発現したが、本試験開始前に消失した有害事象は既往歴とした。</p> <p>有害事象の被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、被験薬と関連のある有害事象とした。</p> <p>IAR の定義は、2 時間の被験薬投与中又は被験薬投与終了 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。</p> <p>【薬物動態】 PK 解析対象集団は、被験薬投与を 1 回以上終了し、血清中セベリパーゼ アルファ濃度の測定値を 1 時点以上得られた被験者とし、セベリパーゼ アルファ濃度及び PK パラメータを一覧に示し、コホートごとに要約した。</p> <p>【薬力学的作用】 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。</p>
試験結果	<p>LAL-CL01 試験を終了した 9 例のうち、8 例が本試験に組入れられ、被験薬を 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 解析対象集団に含まれた。</p> <p>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。</p> <p>【被験者背景】 性別は男性 6 例、女性 2 例、人種はすべての被験者で白人であった。本試験に組入れられた 8 例</p>

の LAL-CL01 試験ベースライン時の年齢の平均値は、30.3 歳で、1 例が肥満 (BMI 30 kg/m² 以上) であった。

人口統計学的特性 (FAS)

	コホート 1 (n=5)	コホート 2 (n=3)	全体 (n=8)
組み入れ時の年齢 (歳)			
平均値 (SD)	32.2 (10.64)	27.0 (12.17)	30.3 (10.69)
範囲	19 - 45	19 - 41	19 - 45
性別 (n)			
男性	4	2	6
女性	1	1	2
人種 (n)			
白人	5	3	8
BMI (kg/m ²)			
平均値 (SD)	25.07 (4.30)	26.68 (1.18)	25.68 (3.42)
範囲	19.89 - 31.30	25.59 - 27.94	19.89 - 31.30
BMI カテゴリ (n)			
低体重 (<18.5)	0	0	0
普通 (18.5~24.9)	3	0	3
軽度肥満 (25.0~29.9)	1	3	4
肥満 (≥30.0)	1	0	1

LAL 欠損症と初めて診断された年齢は広範囲で (4~42 歳)、診断から本試験の組み入れまでの期間は 2~36 年であった。その他の疾患特性は下記の表のとおり。

その他の疾患特性 (FAS)

	コホート 1 (n=5)	コホート 2 (n=3)	全体 (n=8)
診断時の年齢 (歳)			
平均値 (SD)	20.7 (18.40)	7.2 (4.51)	15.6 (15.74)
範囲	4 - 42	5 - 12	4 - 42
診断から組み入れまでの期間 (年)			
平均値 (SD)	11.5 (10.53)	19.8 (14.61)	14.6 (11.94)
範囲	2 - 23	9 - 36	2 - 36
肝機能の異常 (ベースライン時)			
ALT > 1.5 × ULN	1	1	2
AST > 1.5 × ULN	0	0	0
ALT 又は AST > 1.5 × ULN	1	1	2
脂質異常 (ベースライン時)			
総コレステロール > ULN	2	0	2
トリグリセリド > ULN	1	2	3
HDL-c < LLN	2	1	3
LDL-c > ULN	2	0	2

【有効性】

肝臓容量

本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。

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)

		コホート1 (n=5)		コホート2 (n=3)		全体 (n=8)	
			変化量		変化量		変化量
ベース ライン ^b	n	5	-	3	-	8	-
	平均値	1.090		0.970		1.045	
	(SD)	(0.15)		(0.02)		(0.13)	
10/12週	n	5	5	3	3	8	8
	平均値	1.026	-0.063	0.819	-0.151	0.948	-0.096
	(SD)	(0.14)	(0.08)	(0.10)	(0.08)	(0.16)	(0.09)
	p値 ^c						0.0234
24週	n	4	4	3	3	7	7
	平均値	1.050	-0.058	0.832	-0.138	0.956	-0.092
	(SD)	(0.21)	(0.22)	(0.05)	(0.04)	(0.19)	(0.16)
	p値 ^c						0.1563
52週	n	4	4	3	3	7	7
	平均値	1.011	-0.072	0.842	-0.128	0.938	-0.096
	(SD)	(0.11)	(0.08)	(0.04)	(0.02)	(0.12)	(0.06)
	p値 ^c						0.0313
104週	n	3	3	2	2	5	5
	平均値	0.924	-0.181	0.797	-0.172	0.873	-0.177
	(SD)	(0.19)	(0.11)	(0.10)	(0.07)	(0.16)	(0.09)

a : 正常の倍数。正常とは、肝臓の場合は体重の2.5%、脾臓の場合は体重の0.2%と定義

b : ベースラインは、本試験で被験薬を最初に投与する直前の値と定義

c : p値はWilcoxonの順位和検定に基づく

注) p値はFASで、n≥6の場合にのみ検定した

肝臓脂肪量

8 例のうち 3 例では、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。本試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。

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)

		コホート1 (n=5)		コホート2 (n=3)		全体 (n=8)	
			変化量		変化量		変化量
ベース ライン ^a	n	3	-	2	-	5	-
	平均値	10.24	-	7.53	-	9.16	-
	(SD)	(2.135)	-	(4.985)	-	(3.272)	-
10/12週	n	3	3	2	2	5	5
	平均値	6.13	-40.91	6.65	-13.50	6.34	-29.94
	(SD)	(1.805)	(6.428)	(4.738)	(5.655)	(2.706)	(15.936)
24週	n	4	2	3	2	7	4
	平均値	7.27	-37.50	5.27	7.38	6.41	-15.06
	(SD)	(1.939)	(11.058)	(1.919)	(68.409)	(2.060)	(47.667)
52週	n	4	2	3	2	7	4
	平均値	3.86	-48.84	3.90	-24.46	3.88	-36.65
	(SD)	(1.373)	(4.544)	(1.556)	(38.484)	(1.323)	(26.432)
104週	n	3	1	2	1	5	2
	平均値	4.98	-48.70	2.83	-28.50	4.12	-38.60
	(SD)	(0.570)	(NA)	(0.042)	(NA)	(1.243)	(14.286)

a: ベースラインは、本試験で被験薬を最初に投与する直前の値と定義

注) 肝臓の脂肪含有量は、右葉についてのみ要約されている

NA: 該当なし

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。

【安全性】

データカットオフ時点、8例に本剤が合計395回投与された。投与中断又は投与変更となった被験者は3/8例で、投与変更が2例（誤投与および意図しない投与速度変更）と、IARの発現による中断が1例であった。

有害事象

104週目までに、TEAEは組み入れられた全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。

本試験で発現した149件のTEAEの重症度は、軽度が129件、中等度が15件であった。重症度が高度のTEAEは2例（各コホートに1例）に5件発現した。コホート2の1例は「胆嚢炎」、「胆石症」、「右季肋部の高度の疼痛」を発現し、「右季肋部の高度の疼痛」は被験薬に「関連あり」と判定された。コホート1の1例は高度の「浮動性めまい」及び「充血」を発現し、因果関係はいずれも「関連あり」と判定された。40週目以降に重症度が高度のTEAEは認められなかった。

被験薬と関連のあるTEAEは、4/8例に30件発現し、そのほとんどが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。

2例以上に発現した被験薬と関連のある TEAE は「腹痛」及び「下痢」であった。被験薬と関連のある TEAE のほとんどは、2例に発現し、そのうちの多くが IAR と判定された。重篤な有害事象は、上述のコホート 2 の 1例に発現した「胆嚢炎」及び「胆石症」で、被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。本試験において、死亡例、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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例に 20 件の IAR が報告された。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。

バイタルサイン、12 誘導心電図

バイタルサイン又は心電図パラメータにおける臨床的に重要な変化、身体所見における臨床的に重要な傾向は認められなかった。

臨床検査値 (全血球算定、血液学的検査、血液生化学検査)

血液学的パラメータ、血液生化学検査パラメータ、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本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認められなかった。

抗セベリパーゼ アルファ抗体 (ADA)

ADA は、コホート 1 の 1例の 4 週目に行った検査 1 回のみで陽性 (力価は 80) となったが、これ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。この検査値以外、本試験に参加した 8 例全例の ADA は陰性であった。

【薬力学的作用】

肝酵素 (AST、ALT)

本試験での本剤投与により、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、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。

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。(参照：(2) 臨床薬理試験 2) 薬力学的試験 ②成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検長期投与試験 [LAL-CL04 試験, 国際共同第 II 相試験 (海外データ)])

血清脂質

LAL-CL01 試験による初期の PD 反応が、LAL-CL04 試験での投与再開後 (4 週目) にも認められた。これはライソゾーム内への脂質の病理学的な蓄積の放出のためと考えられた。本剤の継続投与により、隔週 1 回投与後、LDL-c、トリグリセリド及び総コレステロールの平均値は、12 週目にはベースラインを下回る値まで低下し、24 週目まで継続して低下し、104 週目までその値を維持した。LAL-CL01 試験のベースラインと比較し、両コホートで以下の変化がみられた。(参照：(2) 臨床薬理試験 2) 薬力学的試験 ②成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検長期投与試験 [LAL-CL04 試験, 国際共同第 II 相試験 (海外データ)])

	<p>血清フェリチン及び高感度 C 反応性蛋白</p> <p>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、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、104 週目には 0.11 mg/dL (1.1 mg/L) に減少した (p=0.1563)。</p>
--	--

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を 2 週に 1 回又は週 1 回まで増量し、点滴静注する。ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回まで増量し、点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(5) 患者・病態別試験

①乳児の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検単群試験 [LAL-CL03 試験, 国際共同第 II/III 相試験 (海外データ)]⁴⁾

目的	<p>主要目的：</p> <p>LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者における本剤の有効性を評価する。</p> <p>副次的目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ LAL 欠損症による成長障害を呈する乳児患者における、本剤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における、本剤投与の成長パラメータ、血液学的パラメータ、肝腫大、脾腫及び肝機能に与える影響を評価する。 ・ 本剤投与時の薬物動態 (PK) を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群、海外第 II/III 相試験
対象	乳児 LAL 欠損症患者 9 例
主な選択基準	<p>以下のすべての基準を満たした患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 乳児期に LAL 欠損症を有し、生後 6 ヶ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 <p>* 治験実施計画書改訂により、成長障害の基準を満たしていない場合でも、緊急の医学的介入が必要な急速進行性の症状により治験責任医師が必要と判断した患者は組入れ可能とした</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 ヶ月までに以下のいずれかに該当する成長障害を発現した患者。 <ol style="list-style-type: none"> ①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 ②WHO が定める年齢別標準体重のパーセンタイル値が 10% 未満かつスクリーニング前 2 週間に体重の増加がない ③生後 2 週間を超えた乳児で出生時体重の 5% を超える体重減少
主な除外基準	<p>以下のいずれかの基準に該当した患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 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患者 (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生命を脅かす栄養失調又は急速進行性の肝疾患、等) 2. 生後 24 ヶ月を超える患者 (初回の点滴静脈内投与時に生後 8 ヶ月を超える被験者は主要評価項目の解析から除外した)。 3. 本剤の初回投与前 14 日以内に本剤以外の臨床試験に参加した患者 4. 造血幹細胞移植又は肝移植のために骨髄破壊的前処置又は全身性の移植前処置を受けた患者 5. 造血幹細胞移植又は肝移植の既往歴を有する患者 6. 卵に対する過敏症を有する患者

<p>試験方法</p>	<p>被験者は、本剤 0.35 mg/kg 週 1 回の用量で点滴静脈内投与を開始し、2 回以上の 0.35 mg/kg の投与において安全性及び忍容性が確認された場合、用量を 1 mg/kg 週 1 回まで増量することとした。</p> <p>4 回以上の 1 mg/kg 投与において臨床反応が不十分な被験者は、安全性及び忍容性が確保される場合、3 mg/kg 週 1 回までの増量を可とした。</p> <p>96 週間以上の長期投与を受けている被験者で 24 週間以上本剤の安定した用量が投与された被験者は、用量を維持しながら投与間隔を隔週とすることを検討した。隔週変更後、臨床反応が不十分となった場合は、投与間隔を週 1 回に戻すか、隔週のまま用量を 3 mg/kg まで増量することとした。</p> <p>本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又は ADA により有効性が消失した被験者に対しては、5 mg/kg まで増量可とした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】</p> <p>主要評価項目： 生後 12 ヶ月間の生存率</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生後 18 及び 24 ヶ月間の生存率 ・ 死亡時の年齢の中央値 ・ 理学的検査 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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)] ・ ALT、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) <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被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 (IAR) ・ 臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査、ADA 等) ・ バイタルサイン、心電図、身体検査 <p>【薬物動態】</p> <p>血清中セベリパーゼ アルファ濃度</p>
<p>解析方法</p>	<p>【有効性】</p> <p>主要解析では、生後 12 ヶ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。</p> <p>相補性解析として、出生から生後 12 ヶ月及び本剤初回投与時以降から生後 12 ヶ月までの Kaplan-Meier 生存曲線、並びに本剤初回投与時以降の生存年齢の中央値について Kaplan-Meier 推定値及び正確な 95% CI を算出した。</p> <p>本試験でセベリパーゼ アルファを投与された患者と LAL-1-NH01 試験 (自然史研究) でセベリパーゼ アルファを投与されなかった患者の生存率を比較するため、LAL-1-NH01 試験で生後 12 ヶ月間生存した患者の割合 (正確な 95% CI) を Clopper-Pearson 法を用いて算出し、LAL-1-NH01 試験の Kaplan-Meier 生存曲線を算出した。</p> <p>【安全性】</p> <p>最大の解析対象集団 (FAS) を安全性の解析対象集団とした。</p> <p>TEAE は、本剤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。</p>

	<p>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。</p> <p>有害事象の被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。</p> <p>「関連あり」、「多分関連あり」と判断された有害事象を、被験薬と関連のある有害事象に含めた。また、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被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、治験責任医師が判断した。</p> <p>【薬物動態】 各評価時期の血清中セベリパーゼ アルファ濃度の一覧を示した。</p>																																																						
<p>試験結果</p>	<p>【被験者背景】 被験薬を 1 回以上投与された 9 例が FAS に含まれた。</p> <p>FAS 9 例のうち、本剤初回投与時に生後 8 ヶ月以下であった被験者 9 例が主要有効性 (Primary Efficacy Analysis, PE) 解析対象集団に含まれ、このうち、本剤の投与を 4 回以上受けた被験者 7 例が Per Protocol (PP) 解析対象集団に含まれた。</p> <p>年齢の平均値は、3.38 ヶ月 (範囲 1.1~5.8 ヶ月)、性別は、男性 5 例、女性 4 例、人種の内訳は、白人 4 例、黒人 1 例、アジア人 1 例、不明 3 例であった。</p> <p style="text-align: center;">人口統計学的特性 (FAS)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: right;">n=9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">性別 (n)</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td colspan="2">人種 (n)</td> </tr> <tr> <td>アジア人</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>黒人</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">民族 (n)</td> </tr> <tr> <td>非ヒスパニック系又は非ラテン系民族</td> <td style="text-align: center;">6</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td colspan="2">初回投与時の年齢 (ヵ月)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td style="text-align: center;">3.38 (1.649)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td style="text-align: center;">2.99 (1.1 - 5.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">出生時体重 (kg)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td style="text-align: center;">3.45 (0.533)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td style="text-align: center;">3.73 (2.4 - 3.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">出生時の年齢別標準体重 (WHO パーセンタイル)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td style="text-align: center;">62.477 (31.8605)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td style="text-align: center;">81.327 (1.13 - 86.43)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ベースライン時体重* (kg)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td style="text-align: center;">5.06 (1.479)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td style="text-align: center;">5.09 (3.4 - 7.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ベースライン時の年齢別標準体重* (WHO パーセンタイル)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td style="text-align: center;">12.74 (26.227)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td style="text-align: center;">3.08 (0.0 - 77.0)</td> </tr> </tbody> </table>	n=9		性別 (n)		男性	5	女性	4	人種 (n)		アジア人	1	黒人	1	白人	4	不明	3	民族 (n)		非ヒスパニック系又は非ラテン系民族	6	不明	3	初回投与時の年齢 (ヵ月)		平均値 (SD)	3.38 (1.649)	中央値 (範囲)	2.99 (1.1 - 5.8)	出生時体重 (kg)		平均値 (SD)	3.45 (0.533)	中央値 (範囲)	3.73 (2.4 - 3.9)	出生時の年齢別標準体重 (WHO パーセンタイル)		平均値 (SD)	62.477 (31.8605)	中央値 (範囲)	81.327 (1.13 - 86.43)	ベースライン時体重* (kg)		平均値 (SD)	5.06 (1.479)	中央値 (範囲)	5.09 (3.4 - 7.9)	ベースライン時の年齢別標準体重* (WHO パーセンタイル)		平均値 (SD)	12.74 (26.227)	中央値 (範囲)	3.08 (0.0 - 77.0)
n=9																																																							
性別 (n)																																																							
男性	5																																																						
女性	4																																																						
人種 (n)																																																							
アジア人	1																																																						
黒人	1																																																						
白人	4																																																						
不明	3																																																						
民族 (n)																																																							
非ヒスパニック系又は非ラテン系民族	6																																																						
不明	3																																																						
初回投与時の年齢 (ヵ月)																																																							
平均値 (SD)	3.38 (1.649)																																																						
中央値 (範囲)	2.99 (1.1 - 5.8)																																																						
出生時体重 (kg)																																																							
平均値 (SD)	3.45 (0.533)																																																						
中央値 (範囲)	3.73 (2.4 - 3.9)																																																						
出生時の年齢別標準体重 (WHO パーセンタイル)																																																							
平均値 (SD)	62.477 (31.8605)																																																						
中央値 (範囲)	81.327 (1.13 - 86.43)																																																						
ベースライン時体重* (kg)																																																							
平均値 (SD)	5.06 (1.479)																																																						
中央値 (範囲)	5.09 (3.4 - 7.9)																																																						
ベースライン時の年齢別標準体重* (WHO パーセンタイル)																																																							
平均値 (SD)	12.74 (26.227)																																																						
中央値 (範囲)	3.08 (0.0 - 77.0)																																																						

ベースライン時の年齢別標準身長※ (WHO パーセンタイル)	
平均値 (SD)	20.299 (31.9481)
中央値 (範囲)	1.798 (0.00 - 80.78)

※ : n=8

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、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った。

すべての被験者で報告された LAL 欠損症の初期の徴候及び症状は、肝脾腫大、腹部膨満、嘔吐、下痢、副腎石灰化、成長障害で、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、いずれの被験者も本剤投与開始後 1~4 週間に死亡した。

生後 6 ヶ月以内に成長障害が認められた被験者は 8 例で、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、その他の 1 例は、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。

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として、AST 高値が 9 例に、ALT 高値が 7 例に認められ、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、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 $173 \times 10^9/L$ 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。

【有効性】

主要評価項目：

生後 12 ヶ月間の生存率

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

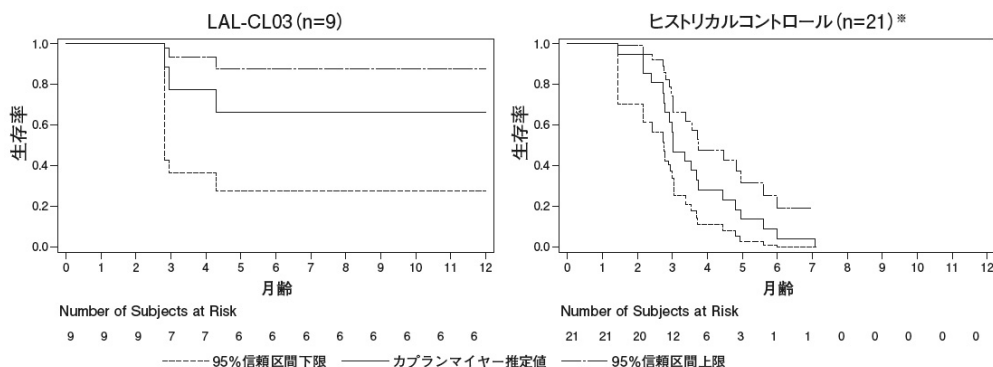
PP 解析対象集団 7 例における生後 12 ヶ月間生存した被験者は 6/7 例で、正確な 95%CI は [42.13%, 99.64%] であった。生後 12 ヶ月間の生存率のカプランマイヤー推定値は、86%であった。

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

他のヒストリカルコントロール (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 ヶ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 ヶ月間の生存率は 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、本試験の本剤の投与は臨床的に意味のある生存率の改善を示した。

生後 12 ヶ月間の生存率のカプランマイヤープロット

(LAL-CL03 : 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)



※自然史研究 (LAL-1-NH01 試験) において、乳児期にLAL-Dを有する35例のうち、生後6 ヶ月以内に成長障害を呈し、かつ造血幹細胞移植又は肝移植のいずれも受けていない21例

副次評価項目：

生後 18 及び 24 ヶ月間の生存率

PE 解析対象集団 9 例では、データカットオフ時点で生存した被験者は 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 ヶ月であった。生後 18 ヶ月間及び 24 ヶ月間生存した被験者は、それぞれ 3/9 例及び 2/9 例であった。

PP 解析対象集団 7 例における生後 18 ヶ月間及び 24 ヶ月間生存した被験者は、それぞれ 3/7 例及び 2/7 例であった。

死亡時の年齢の中央値

PE 解析対象集団 9 例では、3 例が本剤を 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 ヶ月 (範囲 2.8~4.3 ヶ月) で、死亡理由は、「肝不全」「腹膜出血」「心停止」(各 1 例) であり、いずれも被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 1/7 例で、死亡時年齢は 4.27 ヶ月であった。

理学的検査

生後 12 ヶ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に改善がみられた。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は、それぞれ 2/8 例、4/8 例及び 2/8 例で、48 週目までデータが得られた 4 例のうち 1 例のみが萎縮の基準に該当した。

ALT、AST 及び血清フェリチンのベースラインからの変化量

すべての被験者が本剤 0.35 mg/kg 以下を投与された 1 週目に、既に AST 又は ALT の減少が認められた。AST のベースラインからの減少量の中央値は 43.0 U/L (n=6)、ALT のベースラインからの減少量の中央値は 23.0 U/L (n=7) であった。ほとんどの被験者が 4 週目 (投与量を 1 mg/kg 週 1 回に増量して 2 週間経過) に、AST 又は ALT が更に減少し、ベースラインからの減少量の中央値は AST で 55.5 U/L (n=4)、ALT で 33.0 U/L (n=5) 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。

生存した被験者 6 例のうちベースラインに AST 又は ALT の高値がみられた被験者（各 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」、「高度のウイルス感染」及び「胆石検査陽性」によるものと考えられた。

血清フェリチンは、データカットオフ時点で生存した被験者 6 例全例で速やかに減少し、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、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。

成長及び肝酵素パラメータの結果

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

中央値（最小値，最大値）

a：WHOパーセンタイル値

輸血なしでのヘモグロビン値の正常化

データカットオフ時点で生存した被験者 6 例のうち 5 例は、早期 TFHN*を達成した。そのうち 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。生存した被験者 6 例のうち 2 例は、早期 TFHN の維持を継続して達成した。

*：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

(データカットオフ：2014 年 6 月 10 日)

【安全性】

有害事象

TEAE の発現は 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」（6 例 20 件）、「下痢」（6 例 17 件）、「発熱」（5 例 26 件）、「鼻炎」（5 例 7 件）、「貧血」（4 例 5 件）、「咳嗽」（3 例 11 件）、「カテーテル留置部位感染」（3 例 6 件）、「医療機器関連感染」（3 例 6 件）、「おむつ皮膚炎」（3 例 6 件）、「鼻咽頭炎」（3 例 5 件）、「蕁麻疹」（3 例 4 件）、「頻脈」（2 例 6 件）、「発疹」（2 例 4 件）、「悪寒」（1 例 4 件）及び「食欲減退」（1 例 4 件）であった。

被験薬と関連のある TEAE の発現は、5/9 例で、そのほとんどが IAR に分類された。被験薬と関連のある TEAE のうち IAR 以外と分類された事象は 4 件（「嘔吐」2 件、「下痢」「胃食道逆流」各 1 件）であり、いずれも非重篤であった。

	<p>重篤な有害事象は 8/9 例に 31 件発現し、うち 1 例に発現した 4 件は被験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。この 4 件はすべて IAR で、その内訳は Grade 3 の「頻脈」及び「蒼白」、Grade 2 の「悪寒」及び「発熱」であった。その他の重篤な有害事象と被験薬投与の因果関係は、いずれも「関連なし」と判定された。</p> <p>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、被験薬との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な有害事象を発現した 5 例は、本剤の投与を継続し、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。</p> <p><u>注入関連反応 (IAR)</u></p> <p>IAR は 4/9 例に 47 件発現した。ほとんどの IAR の重症度は Grade 1 (軽度) で、重症度が Grade 2~3 (中等度~高度) の IAR が、3 mg/kg 投与時の 3 例に発現した。</p> <p><u>臨床検査値</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液生化学検査 <p>LDL-c は、ベースライン (n=7) の中央値 (範囲) は 564.0 U/L (346.0~1889.0 U/L) であったが、本剤投与後に低下し、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-c 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。</p> <p>その他の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認められなかった。</p> ・血液学的検査 <p>ヘマトクリット値は、ベースラインで 0.2~0.3 L/L であり、6/9 例でヘマトクリット低値が認められたが、本剤投与により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。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。</p> <p>その他の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認められなかった</p> ・ADA <p>投与後の ADA 検査のデータが得られた 7 例のうち 4 例で、1 回以上の評価時点で ADA 陽性が確認された。これら 4 例で初めて確認されたのは、5 週目 (1 例)、8 週目 (2 例) 59 週目 (2 例) であった。ADA が陽性であった全 4 例で LAL 酵素活性を阻害する中和抗体の有無の検査を行った結果、2 例で中和抗体が陽性であった。</p> <p><u>バイタルサイン、心電図、身体検査</u></p> <p>臨床的に意味のある変動は認められなかった。</p> <p style="text-align: right;">(データカットオフ : 2014 年 6 月 10 日)</p>
--	---

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「通常、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を 2 週に 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を 2 週に 1 回又は週 1 回まで増量し、点滴静注する。ただし、乳児期発症の急速進行性の場合には、セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を週 1 回、点滴静注する。効果不十分な場合には、1 回体重 1 kg あたり 3 mg を週 1 回まで増量し、点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

特定使用成績調査計画の骨子

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

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

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ライソゾーム酸性リパーゼ

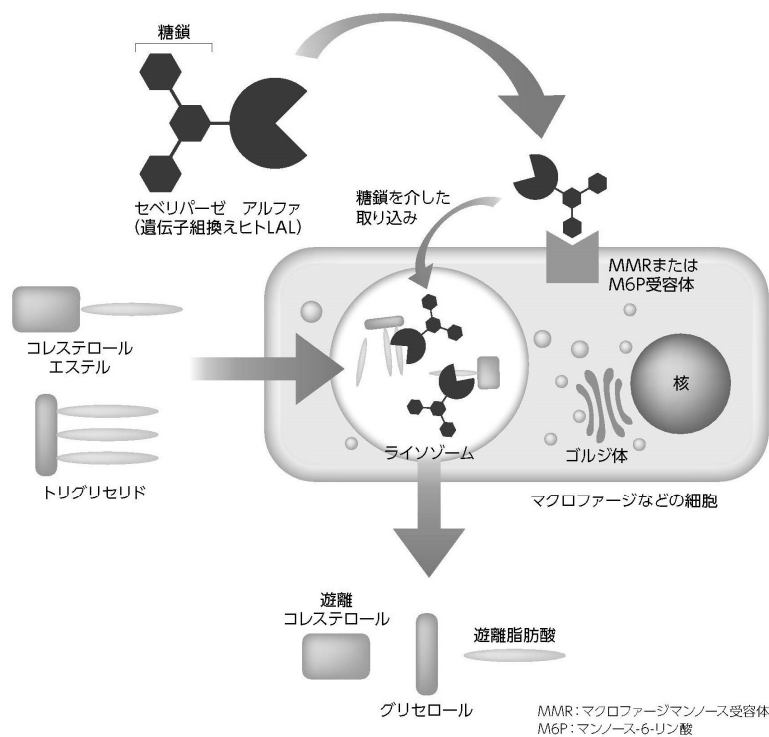
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症は、ライソゾーム酵素であるライソゾーム酸性リパーゼ遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である。ライソゾーム酸性リパーゼの活性が低下することにより、コレステロールエステル及びトリグリセリド等が蓄積し、肝線維症、脂質代謝障害等を呈する⁷⁾。

セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトライソゾーム酸性リパーゼに高マンノース型糖鎖及びリン酸化高マンノース型糖鎖を含む N-結合型糖鎖を付加した糖タンパク質であり、マクロファージのマンノース受容体及びマンノース-6-リン酸受容体を介して細胞内に取り込まれ、ライソゾームに蓄積したコレステロールエステル及びトリグリセリドを加水分解する。

セベリパーゼ アルファの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

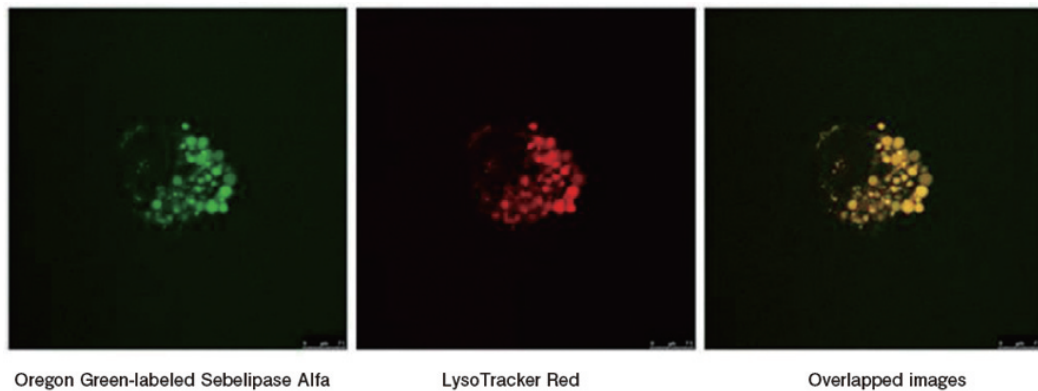
1) *In vitro* 薬理試験⁸⁾

① ラットマクロファージ細胞における取り込み及びライソゾーム局在化 (*in vitro*)

マクロファージマンノース受容体 (MMR) を発現しているラット肺胞マクロファージ細胞株 NR8383 を用いてライソゾームへのセベリパーゼ アルファの取り込みと局在化を検討した。

オレゴングリーンで蛍光標識したセベリパーゼ アルファ 5 µg/mL (91 nmol/L) とライソゾームマーカー “LysoTracker® Red” (Invitrogen) 75 µmol/L を細胞と2時間インキュベートし、細胞におけるセベリパーゼ アルファとライソゾームマーカーの共局在について共焦点蛍光顕微鏡の連続スキャンモードを使用して観察したところ、セベリパーゼ アルファのライソゾームへの局在化が示された。

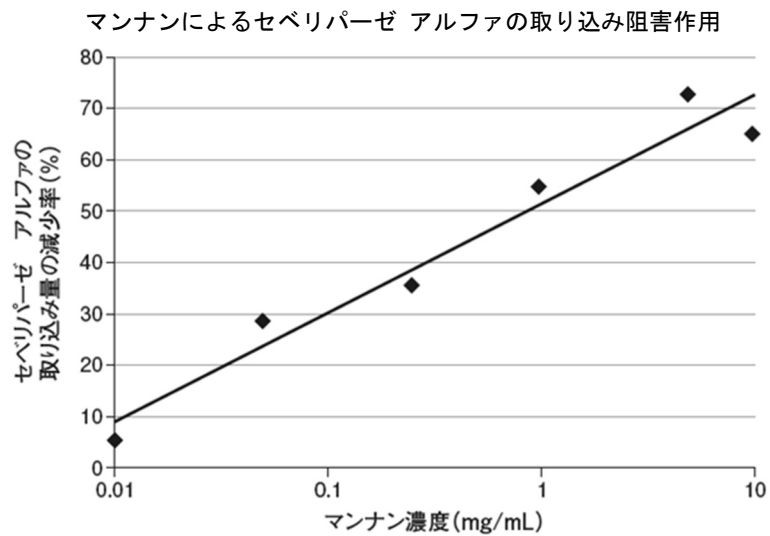
マクロファージ細胞におけるセベリパーゼ アルファのライソゾーム局在化



②ラットマクロファージ細胞における受容体特異性 (*in vitro*)

MMR を発現しているラット肺胞マクロファージ細胞株 NR8383 を用いて競合結合実験を行い、MMR に対するセベリパーゼ アルファの結合特異性を評価した。

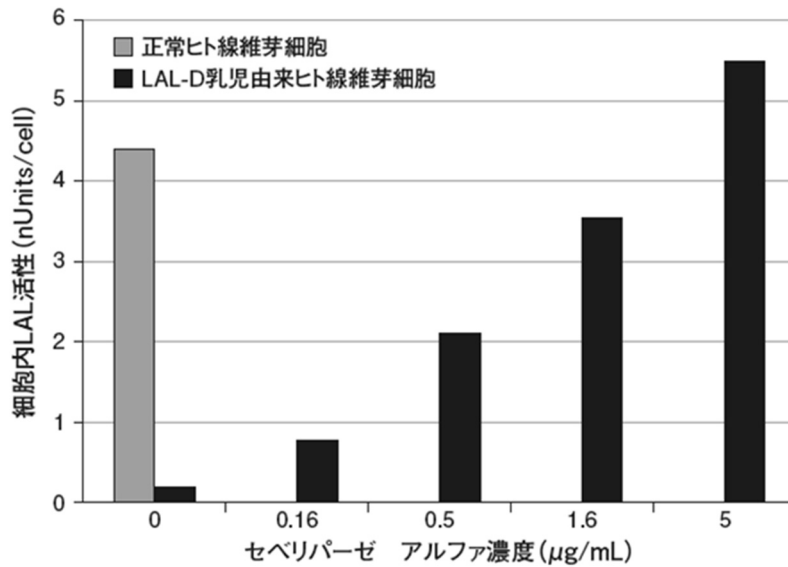
オレゴングリーンで蛍光標識したセベリパーゼ アルファ 5 $\mu\text{g/mL}$ (91 nmol/L) と各種濃度のマンノース含有オリゴ糖であるマンナンを細胞と2時間インキュベートし、セベリパーゼ アルファの取り込みに対するマンナンによる相対阻害を、マンナン非存在下の対照群と比較し蛍光強度の中央値をエンドポイントとして FACS 分析で定量化したところ、セベリパーゼ アルファの結合及び取り込みに対するマンナンの濃度依存的阻害作用が認められ、セベリパーゼ アルファと MMR を介してライソゾームに局在することが示された。



③セベリパーゼ アルファ処置ヒト線維芽細胞における取り込みと LAL 活性増加 (*in vitro*)

マンノース-6-リン酸 (M6P) 受容体を発現している LAL-D 乳児由来のヒト線維芽細胞を用いて、セベリパーゼ アルファの細胞内への取り込みによる LAL 活性増加能を検討した。セベリパーゼ アルファを最大 5 µg/mL の濃度で LAL 欠損症乳児由来の非形質転換線維芽細胞 (Coriell Institute for Medical Research, Camden, NJ) と 37°C で 4 時間インキュベートし、非特異的シグナルを除去するために細胞を洗浄し、細胞溶解液の LAL 活性を 4 メチルウンベリフェリレート酵素基質として測定したところ、セベリパーゼ アルファ濃度依存的な LAL 活性の増加が認められた。

LAL 欠損症乳児由来ヒト線維芽細胞のセベリパーゼ アルファとのインキュベーション後の LAL 活性



2) *In vivo* 薬理試験

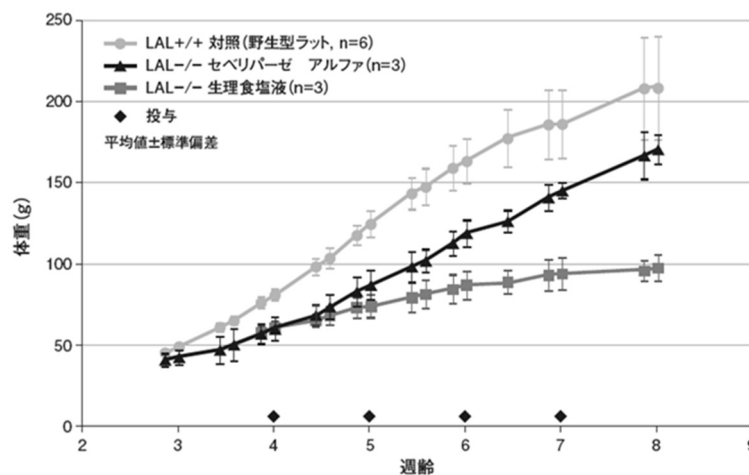
①LAL 欠損ラットにおけるセベリパーゼ アルファの薬力学的作用 (ラット) ⁹⁾

4 週齢の LAL 欠損ラットにセベリパーゼ アルファを 5 mg/kg 又は溶媒 (生理食塩液) を 1 週間に 1 回 4 週間、尾静脈内に急速投与し、体重、臓器重量、組織基質及び病理組織に対する薬理作用を検証した。(セベリパーゼ アルファ群: 雄 1 例及び雌 2 例、溶媒 (生理食塩液) 群: 雌 3 例)

体重:

セベリパーゼ アルファ群は溶媒群に比べて、体重増加が統計的に有意に改善した (p=0.0003)

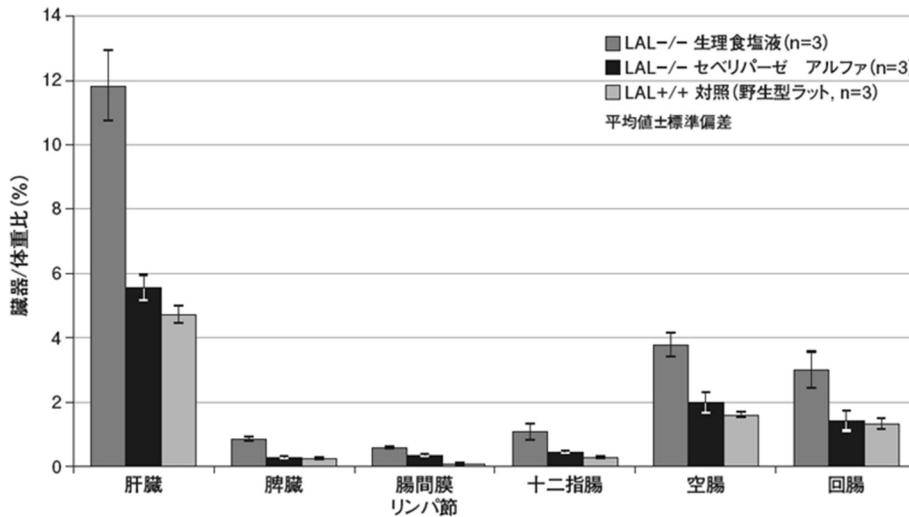
野生型ラット及び溶媒又はセベリパーゼ アルファを 5 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 4 週間投与した LAL 欠損ラットの体重



臓器重量：

セベリパーゼ アルファ群は溶媒群に比べて、肝臓 ($p=0.0007$)、脾臓 ($p=0.0001$) 及びその他の臓器 ($p<0.05$) の臓器重量が統計的に有意に低下した。※注意：多重性の調整は実施していない。

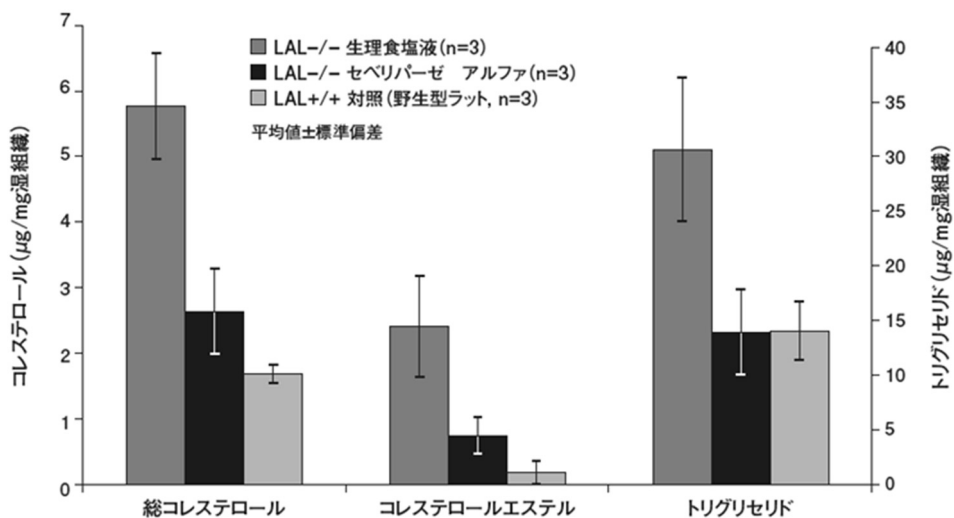
8週齢の野生型ラット及び溶媒又はセベリパーゼ アルファを5 mg/kgの用量で1週間に1回4週間投与した8週齢のLAL欠損ラットの臓器重量(体重に対する相対重量)



組織基質：

セベリパーゼ アルファ群は溶媒群に比べて、組織総コレステロール ($p=0.0005$)、コレステロールエステル ($p=0.001$) 及びトリグリセリド含有量 ($p=0.014$) が統計的に有意に低下した。

8週齢の野生型ラット及び溶媒又はセベリパーゼ アルファを5 mg/kgの用量で1週間に1回4週間投与した8週齢のLAL欠損ラットの肝臓コレステロール、コレステロールエステル及びトリグリセリド含有量



病理組織：

セベリパーゼ アルファ群は肉眼的病理検査で、臓器重量の低下に加えて肝臓の色の正常化及び正常な肝臓の病理組織学的所見が認められた。

②投与開始を延期したLAL欠損ラットにおけるセベリパーゼ アルファの薬力学的作用(ラット)¹⁰⁾

8週齢のLAL欠損ラット(雌雄各3例/群)にセベリパーゼ アルファ 3 mg/kg 又は溶媒(生理食塩液)を1週間に1回19週間静脈内投与し、セベリパーゼ アルファの薬理作用を検討した。(各群ともに雌雄各3例/群)

セベリパーゼ アルファ群は、27週齢での計画的安楽死まで例外なく長期生存したが、溶媒群は9~12週齢で瀕死安楽死処置となった。

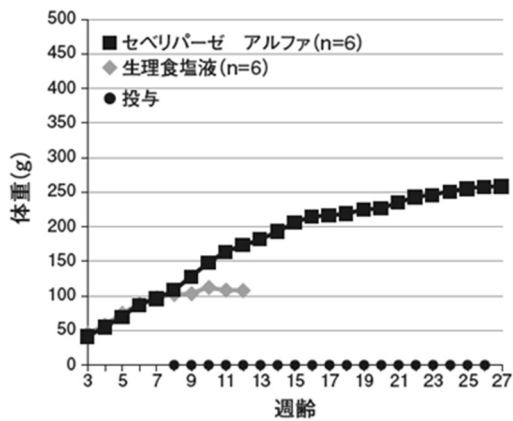
体重及び成長速度:

セベリパーゼ アルファ群の体重は、投与開始後1週から速やかに増加し、成長速度は改善した。

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で

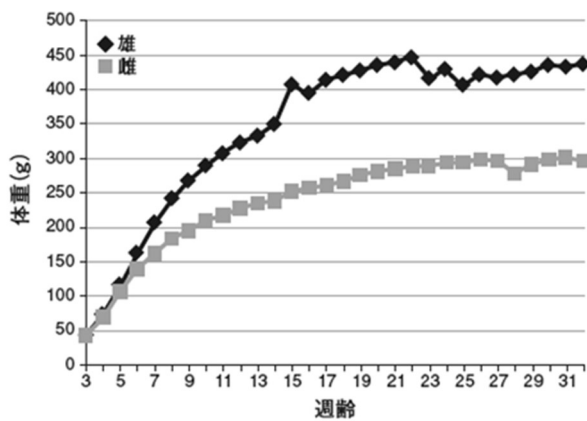
1週間に1回19週間投与した

LAL欠損ラットの平均週間体重



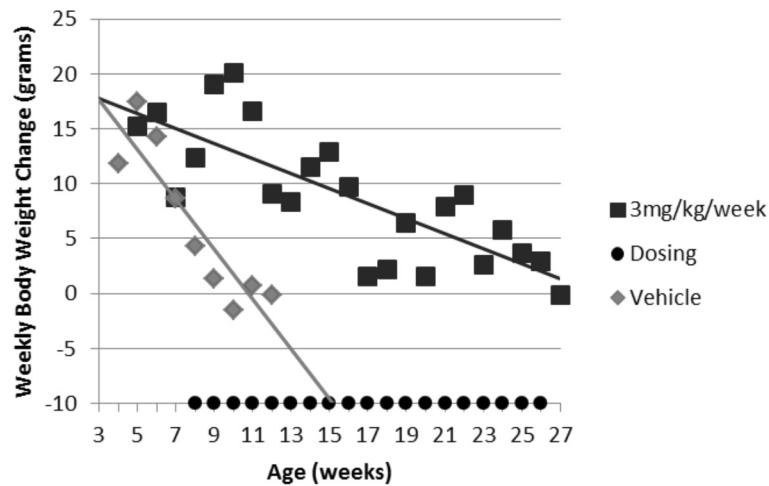
<参考>

野生型Yoshidaラットの平均体重 - 背景データ



セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で1週間に1回19週間投与した

LAL欠損ラットの平均週間体重変化(成長速度)



臓器重量：

セベリパーゼ アルファ群では、溶媒群に比べて全病変臓器の重量が低下した。

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 19 週間投与した LAL 欠損ラットの相対臓器重量
(体重に対する相対重量)

				相対臓器重量 (体重に対する相対重量)							
用量	性別	例数	体重 (g)	肝臓	脾臓	腸間膜リンパ節	十二指腸	空腸	回腸	脳	
セベリパーゼ アルファ群 (3 mg/kg)	雄	3	平均値	290.51	4.20	0.26	0.29	0.38	1.11	0.91	0.58
			SD	7.57	0.31	0.01	0.05	0.10	0.06	0.07	0.02
	雌	3	平均値	226.25	4.97	0.38	0.41	0.57	1.87	1.35	0.71
			SD	11.36	0.68	0.04	0.10	0.17	0.46	0.43	0.04
溶媒群	雄	3	平均値	126.27	14.60	1.12	0.81	1.09	3.94	3.76	1.15
			SD	8.94	2.01	0.14	0.04	0.11	0.32	0.92	0.04
	雌	3	平均値	76.59	16.58	0.95	0.90	1.31	5.29	3.74	1.68
			SD	10.02	1.66	0.10	0.13	0.30	0.30	0.60	0.13

組織コレステロール含有量及びトリグリセリド含有量：

セベリパーゼ アルファ群では、溶媒群に比べて空腸及び肝臓の LAL 基質含有量 (コレステロールまたはトリグリセリド) が低下した。

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 19 週間投与した LAL 欠損ラットの空腸コレステロール含有量

8 週齢からセベリパーゼ アルファを 3 mg/kg 週 1 回 19 週間投与した 27 週齢時の LAL 欠損ラット						
			コレステロール (µg/mg tissue)			
用量	性別	例数		総	遊離	コレステロールエステル
セベリパーゼ アルファ群 (3 mg/kg)	雄	3	平均値	4.55	2.90	1.66
			SD	2.55	1.19	1.37
	雌	3	平均値	5.00	2.96	2.04
			SD	2.33	0.78	1.58
	雌雄	6	平均値	4.78	2.93	1.85
			SD	2.20	0.90	1.34
8 週齢から溶媒を週 1 回 2~5 週間投与した 9~12 週齢時の LAL 欠損ラット						
用量	性別	例数		総	遊離	コレステロールエステル
溶媒群	雄	3	平均値	7.61	3.43	4.19
			SD	1.99	0.56	1.45
	雌	3	平均値	8.83	4.02	4.81
			SD	1.98	0.59	1.40
	雌雄	6	平均値	8.22	3.73	4.50
			SD	1.90	0.61	1.32

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 19 週間投与した LAL 欠損ラットの肝臓コレステロール含有量

8 週齢からセベリパーゼ アルファを 3 mg/kg 週 1 回 19 週間投与した 27 週齢時の LAL 欠損ラット						
			トリグリセリド (nmol/mg tissue)			
用量	性別	例数		総	遊離	コレステロールエステル
セベリパーゼ アルファ群 (3 mg/kg)	雄	3	平均値	3.20	1.62	1.59
			SD	0.14	0.32	0.29
	雌	3	平均値	5.68	2.46	3.22
			SD	0.89	0.28	0.91
	雌雄	6	平均値	4.44	2.04	2.41
			SD	1.47	0.53	1.08
8 週齢から溶媒を週 1 回 2~5 週間投与した 9~12 週齢時の LAL 欠損ラット						
用量	性別	例数		総	遊離	コレステロールエステル
溶媒群	雄	3	平均値	12.39	5.04	7.35
			SD	1.94	0.80	1.15
	雌	3	平均値	11.86	4.87	6.99
			SD	2.26	0.83	1.45
	雌雄	6	平均値	12.13	4.95	7.17
			SD	1.90	0.74	1.18

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 19 週間投与した LAL 欠損ラットの肝臓トリグリセリド含有量

8 週齢からセベリパーゼ アルファを 3 mg/kg 週 1 回 19 週間投与した 27 週齢時の LAL 欠損ラット						
			トリグリセリド (nmol/mg tissue)			
用量	性別	例数				
セベリパーゼ アルファ群 (3 mg/kg)	雄	3	平均値	10.25		
			SD	6.5		
	雌	3	平均値	13.95		
			SD	1.11		
	雌雄	6	平均値	12.10		
			SD	4.64		
8 週齢から溶媒を週 1 回 2~5 週間投与した 9~12 週齢時の LAL 欠損ラット						
用量	性別	例数		トリグリセリド (nmol/mg tissue)		
溶媒群	雄	3	平均値	18.02		
			SD	1.67		
	雌	3	平均値	12.72		
			SD	1.77		
	雌雄	6	平均値	15.37		
			SD	3.29		

血清トランスアミナーゼ値、アルカリホスファターゼ値：

セベリパーゼ アルファ群では、溶媒群に比べて血清トランスアミナーゼ値（ALT、AST）及びアルカリホスファターゼ値（ALP）が低下した。

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 19 週間投与した LAL 欠損ラット（27 週齢）及び溶媒を投与した LAL 欠損ラット（9 週齢から 12 週齢）の血清トランスアミナーゼ及びアルカリホスファターゼ値

		雄		雌		雌雄	
8 週齢からセベリパーゼ アルファを 3 mg/kg 週 1 回 19 週間投与した 27 週齢時の LAL 欠損ラット							
例数		3		3		6	
評価項目	単位	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
ALT	U/L	53	5.0	29	8.4	41	15
AST	U/L	91	17	100	36	96	25
ALP	U/L	126	21	63	18	95	38
8 週齢から溶媒を週 1 回 2～5 週間投与した 9～12 週齢時の LAL 欠損ラット							
例数		3		3		6	
評価項目	単位	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
ALT	U/L	52	15	59	18	56	15
AST	U/L	287	49	359	39	323	56
ALP	U/L	153	42	184	26	169	36

脂質値及び組織病理：

セベリパーゼ アルファ群では、溶媒群に比べて血清 LDL 値が低下し、血清 HDL 値は増加した。

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 19 週間投与した LAL 欠損ラット（27 週齢）及び溶媒を投与した LAL 欠損ラット（9 週齢から 12 週齢）の血清脂質パラメータ

		雄		雌		雌雄	
8 週齢からセベリパーゼ アルファを 3 mg/kg 週 1 回 19 週間投与した 27 週齢時の LAL 欠損ラット							
例数		3		3		6	
評価項目	単位	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
コレステロール	mg/dL	74	1.7	67	54	71	34
トリグリセリド	mg/dL	77	25	93	44	85	33
HDL	mg/dL	28	2.0	27	4.4	28	3
LDL	mg/dL	13	1.5	<7	-	-	-
8 週齢から溶媒を週 1 回 2～5 週間投与した 9～12 週齢時の LAL 欠損ラット							
例数		3		3		6	
評価項目	単位	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
コレステロール	mg/dL	95.67	16.86	122.67	8.96	109.17	19.09
トリグリセリド	mg/dL	80.33	12.42	126.33	25.58	103.33	30.96
HDL	mg/dL	14.33	1.53	15.33	1.15	14.83	1.33
LDL	mg/dL	20.33	4.51	27.00	5.29	23.67	5.72

セベリパーゼ アルファ群の肝臓には、ランダムで小型の（直径 20～80 μm）亜急性炎症巣及び軽微な壊死巣が認められ、脂肪を多く含有する壊死したマクロファージ及び肝細胞の残留物が炎症細胞で囲まれていたが、これらの病変は非常に軽度であった。

③セベリパーゼ アルファを投与したLAL 欠損ラットにおける投与中止の影響（ラット）¹¹⁾

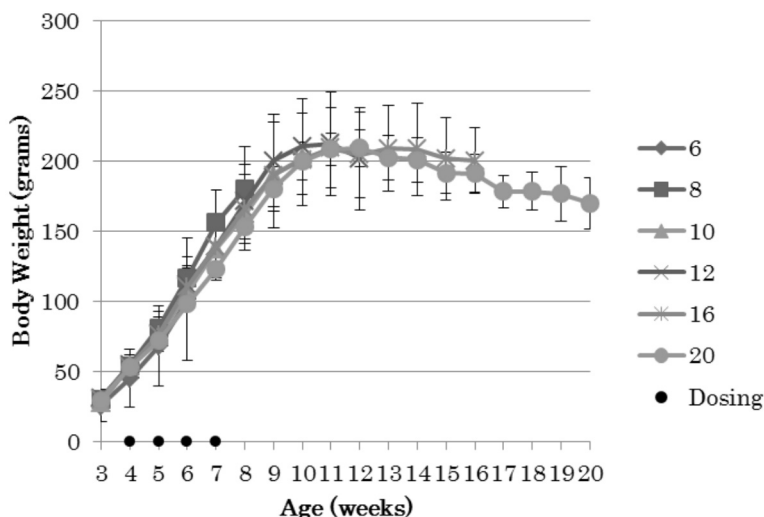
セベリパーゼ アルファ投与中止後の肝臓組織中コレステロール（総コレステロール、遊離コレステロール及びコレステロールエステル）及びトリグリセリド含有量を測定し、LAL 基質低下の効果及び組織脂質の異常な再蓄積と血清生化学パラメータの経時変化を検討した。

LAL 欠損ラット（雌雄各3例/時点）にセベリパーゼ アルファ 3 mg/kg を1週間に1回、4～7週齢時に投与し、6、8、10、12、16 及び 20 週齢時に安楽死処置を行い、投与中止後に起きる薬理的異常について検討したところ、無処置のLAL 欠損ラットは通常9～12週齢以上生存できないのに対し、セベリパーゼ アルファを4～7週齢時に投与したLAL 欠損ラットではすべて計画的安楽死まで生存した。

体重：

セベリパーゼ アルファの投与期間中（4 週齢～7 週齢）、LAL 欠損ラットの体重は増加したが、投与中止後初期に、LAL 欠損ラットの体重増加は緩やかとなり、その後、計画的安楽死まで体重は緩やかかつ持続的に減少した。

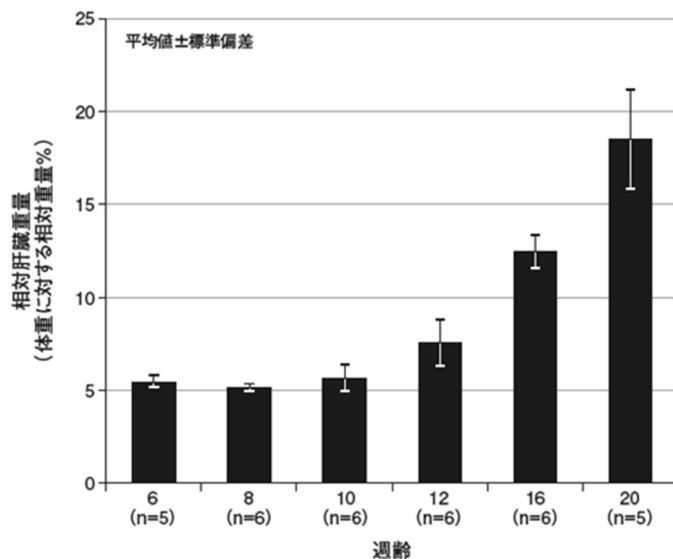
セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 4 週間投与した後の LAL 欠損ラットの平均体重



肝臓重量：

肝臓重量はセベリパーゼ アルファ投与中止後3週から増加した。

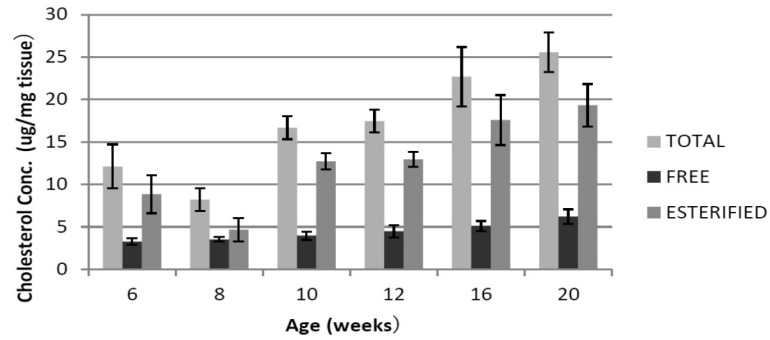
セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 4 週間投与した後の LAL 欠損ラットの相対肝臓重量



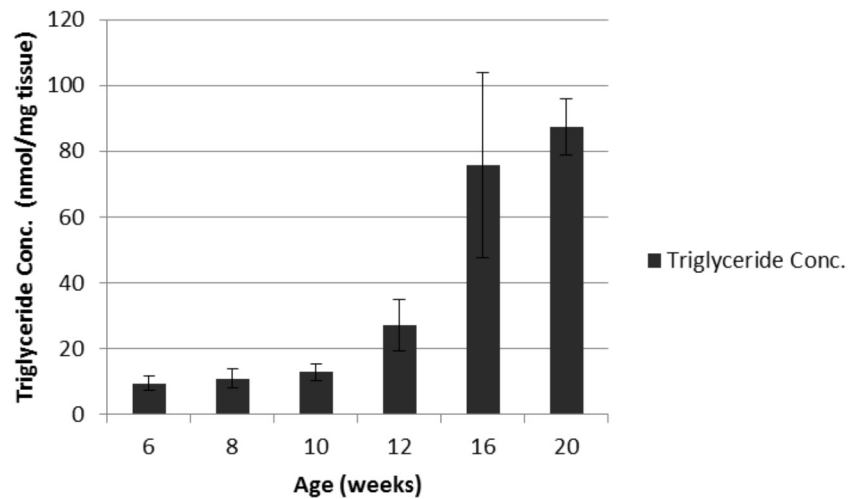
肝臓の脂質含有量：

肝臓組織中のコレステロール、遊離コレステロール、コレステロールエステル及びトリグリセリド含有量は投与中止後3週から増加した。

セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 4 週間投与した後の
LAL 欠損ラットの肝臓コレステロール含有量



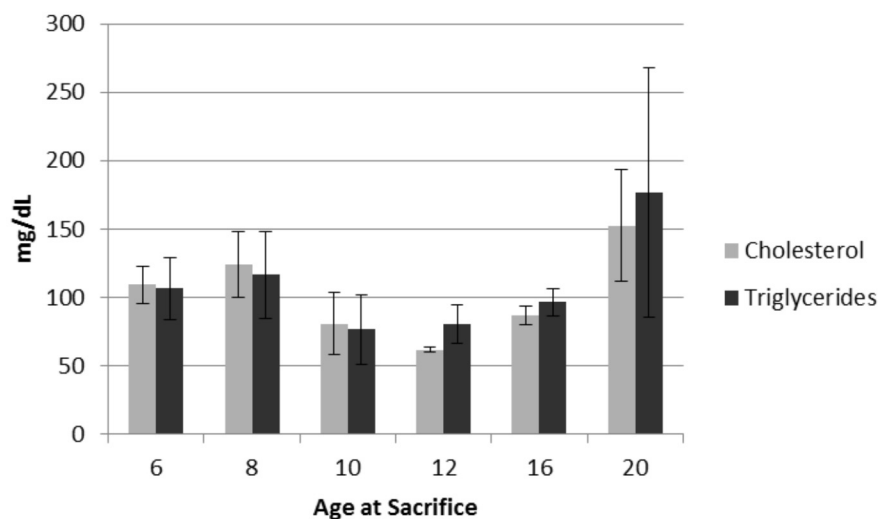
セベリパーゼ アルファを 3 mg/kg の用量で 1 週間に 1 回 4 週間投与した後の
LAL 欠損ラットの肝臓トリグリセリド含有量



血清脂質：

血清トリグリセリド及びコレステロール値は、それぞれ投与中止後5週及び9週から増加した。血清HDL値は投与中止後3週から進行的に低下し、LDL値は投与中止後5週から増加した。

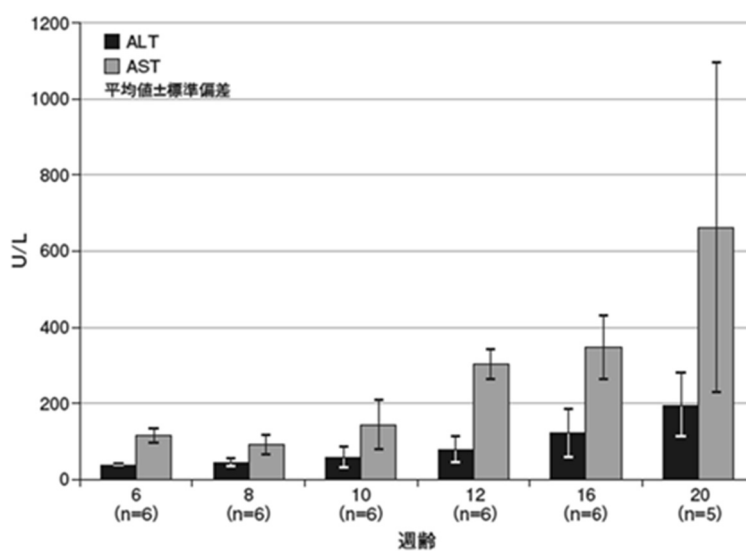
セベリパーゼ アルファを3 mg/kgの用量で1週間に1回4週間投与した後の
LAL 欠損ラットの血清コレステロール及びトリグリセリド値



血清トランスアミナーゼ値：

血清ALT及びAST値は投与中止後3週から進行的に増加した。

セベリパーゼ アルファを3 mg/kgの用量で1週間に1回4週間投与した後の
LAL 欠損ラットの血清トランスアミナーゼ値



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本剤」) のヒト血清中濃度は、酵素活性測定法を用いて測定され、定量下限は 9.375 ng/mL であった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 成人の LAL-D 患者を対象とした多施設共同非盲検長期投与試験 [LAL-CL04 試験, 国際共同第 II 相試験 (海外データ)]¹²⁾

LAL-CL01 試験を完了し、本剤の継続投与を希望した LAL-D による肝不全を有する成人患者 8 例を対象に、本剤 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 2 週に 1 回反復投与^{*}したときの 52 及び 104 週目の血清中セベリパーゼ アルファ濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

最高血中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は、1 mg/kg 群では 0.50 時間から 1.50 時間、また 3.0 mg/kg 投与群では 1.50 時間から 2.25 時間の範囲で、速やかに体循環から消失した。52 週及び 104 週における t_{max} の中央値は、1 mg/kg 群で 0.13 ~ 0.26 時間、3 mg/kg 群では 0.11 ~ 0.19 時間であった。

AUC_{0-last}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の中央値に基づくと、1 mg/kg 群と 3 mg/kg 群との間の本剤の曝露量の差は、52 週及び 104 週において常に用量比例を上回っており、これらの曝露量パラメータ全体で、用量が 3 倍増加した結果、曝露量は約 8 ~ 15 倍増加した。

52 週及び 104 週における AUC_{0-last}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の中央値に基づくと、1 mg/kg 群では、AUC の中央値が約 25%、C_{max} の中央値が約 45% 減少した。52 週と 104 週の差は 3 mg/kg 群の方が大きく、AUC 及び C_{max} の中央値はそれぞれ約 58% 及び約 64% 減少した。

52 週から 104 週において、1 mg/kg 投与群では CL の中央値が 600 mL/h/kg から 795 mL/h/kg に増加しており、AUC 及び C_{max} に関する所見と一致していた。3 mg/kg 投与群における 52 週と 104 週の差は大きく、138 mL/h/kg から 327 mL/h/kg に増加した。各来院時の CL の中央値は、用量比を上回る曝露量の増加と一致しており、3 mg/kg 群の方が 1 mg/kg 群よりも約 80% 低かった。分布容積 (V_z) の中央値についても同様の傾向が経時的に認められた。

^{*}LAL-CL01 試験での投与終了から 9~28 週間後に、LAL-CL01 試験と同用量 (0.35、1 又は 3 mg/kg 週 1 回投与) で投与開始し、週 1 回で 4 回投与後、0.35 又は 1 mg/kg 週 1 回投与の患者は 1 mg/kg 2 週に 1 回投与、3 mg/kg 週 1 回投与の患者は 3 mg/kg 2 週に 1 回投与に切替えた。

本剤を隔週 1 回反復投与したときのセベリパーゼ アルファの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	1 mg/kg 群 ^a		3 mg/kg 群 ^a	
	52 週 (n=4) ^{a,b}	104 週 (n=5)	52 週 (n=3)	104 週 (n=3)
C _{max} (ng/mL)	1093 (628 - 1276)	595 (498 - 1048)	14560 (9729 - 29114)	5274 (5132 - 12696)
AUC _{0-last} (ng · h/mL) ^c	1689 (1096 - 2087)	1257 (1006 - 1731)	21765 (17270 - 44425)	9165 (8768 - 18385)
T _{max} (h)	0.50 (0.33 - 1.03)	1.50 (0.67 - 2.70)	1.50 (1.00 - 2.25)	1.50 (1.50 - 2.17)
t _{1/2} (h)	0.127 (0.09 - 0.16)	0.261 ^d (0.16 - 0.48)	0.105 (0.10 - 0.21)	0.193 (0.09 - 0.26)
V _z ^e (mL/kg)	80.9 (60.5 - 89.0)	184 ^d (126 - 354)	14.5 (14.1 - 18.1)	42.5 (32.1 - 63.0)

薬物動態 パラメータ	1 mg/kg 群 ^a		3 mg/kg 群 ^a	
	52 週 (n=4) ^{a,b}	104 週 (n=5)	52 週 (n=3)	104 週 (n=3)
CL ^e (mL/h/kg)	600 (479 - 913)	795 (578 - 994)	138 (67.5 - 174)	327 (163 - 342)

中央値（範囲）

a：薬物動態測定用検体の安定性が確認されている一定期間内に本剤濃度測定用の血液検体が採取されなかったため、8 例中 7 例では投与 24 週時、1 例では投与 52 週時の薬物動態パラメータが得られなかった。

b：被検者 1 例が第 52 週時に来院せず

c：投与後 0 時間～最終測定可能時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積、AUC_{0-last} 及び AUC_{0-t} と同義

d：n=4

e：見かけのクリアランス及び分布容積はいずれも体重で補正された値

注）PK 解析用 342 検体のうち、長期の検体安定性を超過していた 106 検体の結果は信頼性が低いと判断され、解析結果に含まれなかった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

LAL-D 患者を対象とした臨床試験における 72 例の血清中セベリパーゼ アルファ濃度データを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CL (L/h) = 34.4

注）母集団薬物動態モデルに基づく推定値（パラメータは典型的な体重 70 kg の患者とした）

(5) 分布容積

V_c (L) = 4.45

注）母集団薬物動態モデルに基づく推定値（パラメータは典型的な体重 70 kg の患者とした）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析¹³⁾

(1) 解析方法

血清中濃度と時間の関係を示す 2 コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

- ・本剤の CL は体重に依存した。体重が CL に及ぼす影響の指数は 0.460 [(体重/70) 0.460] であり、体重が重い患者ほど CL が高くなることが示唆された。例えば、体重 3.36 kg 及び 130 kg の患者 (PK 解析対象集団における最小値及び最大値に相当) の場合、CL 値は典型的な体重 70 kg の患者と比較して、それぞれ 75%低い及び 33%高い (8.51 及び 45.7 L/h) と予想される。
- ・本剤の Vc は体重に依存した。Vc に対する体重の影響の指数は 0.264 [(体重/70) 0.264] であり、体重が重い患者ほど Vc 値が高くなることが示唆された。例えば、体重 3.36 kg 及び 130 kg の患者 (PK 解析対象集団における最小値及び最大値に相当) の Vc 値は、典型的な体重 70 kg の患者と比較して、それぞれ 55%低い及び 18%高い (15.4 L 及び 40.5 L) と予想される。

(3) 薬物動態解析の結果

LAL 欠損症患者を対象に国内外で実施された臨床試験の 72 例から得られた本剤の血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析を実施した (ソフトウェア: NONMEM (ver.7.3))。

母集団薬物動態モデルを用いて、最終投与時の薬物動態パラメータ (及びそれに対応する体重の最終測定値) に基づく本剤の濃度-時間プロファイルをシミュレーションした時の乳児、小児及び成人における本剤の PK 及び曝露量パラメータの記述統計量は以下の通りであった。

シミュレーションに基づく年齢群別の PK パラメータの記述統計

薬物動態パラメータ	1 mg/kg を週 1 回又は隔週投与			全体
	2 歳未満 (n=4)	2~17 歳 (n=44)	18 歳以上 (n=24)	
CL (L/h)				
平均値 (変動係数%)	16.1 (45.5)	26.2 (50.7)	37.7 (39.4)	29.5 (50.3)
中央値	13.6	26.9	36.5	27.6
[2.5 th -97.5 th パーセンタイル]	[10.5~25.8]	[8.22~56.8]	[17.9~67.2]	[8.36~63.2]
V_{ss} (L)				
平均値 (変動係数%)	9.23 (22.0)	9.89 (21.2)	12.4 (49.3)	10.7 (38.0)
中央値	8.34	9.51	10.8	9.76
[2.5 th -97.5 th パーセンタイル]	[7.99~12.0]	[7.42~15.1]	[7.46~26.2]	[7.26~16.4]
AUC_{ss} (ng×h/mL)				
平均値 (変動係数%)	487 (44.7)	1560 (57.0)	2070 (41.4)	1670 (55.4)
中央値	409	1380	1840	1490
[2.5 th -97.5 th パーセンタイル]	[333~772]	[688~4130]	[961~3930]	[451~4020]
C_{max,ss} (ng/mL)				
平均値 (変動係数%)	226 (44.0)	746 (56.7)	993 (39.5)	799 (54.8)
中央値	191	658	885	716
[2.5 th -97.5 th パーセンタイル]	[154~356]	[337~1970]	[472~1770]	[208~1910]
t_{1/2β} (h)				
平均値 (変動係数%)	2.58 (36.9)	3.51 (61.1)	3.05 (46.7)	3.31 (57.1)
中央値	2.47	2.78	2.80	2.79
[2.5 th -97.5 th パーセンタイル]	[1.64~3.72]	[1.59~8.85]	[1.51~6.23]	[1.54~8.60]

t_{1/2β} = 終末相の消失半減期

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

体循環への移行

LAL-CL01 試験（週 1 回投与）において、LAL-D 患者に本剤を反復投与したとき、 V_z の中央値は 0.35 mg/kg 投与で 788.2 mL/kg (n=3)、1 mg/kg 投与で 70.01 mL/kg (n=3)、3 mg/kg 投与で 22.05 mL/kg (n=3) であり、1 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与に比べ 0.35 mg/kg 投与で、著しく高く、 V_z の中央値は用量の増加に伴い低下する傾向がみられたことから、セベリパーゼ アルファの取り込み飽和の機序により、高用量ほど体循環中のセベリパーゼ アルファの比率が高くなることが示された。

<参考>

LAL 欠損ラットにおける肝臓中 LAL 酵素活性（ラット）⁹⁾

LAL 欠損ラットにセベリパーゼ アルファを 5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、投与後 1 時間において肝臓中 LAL 酵素活性は最大値 51.5 mU/mg（肝臓タンパク質あたり）に達した。投与後の時間経過と共に LAL 活性は低下し、投与後 3 日の肝臓中酵素活性は LAL 野生型ラットと同程度の値となった。

34 日齢の LAL 欠損ラットにセベリパーゼ アルファを単回静脈内投与したときの肝臓中 LAL 酵素活性

	セベリパーゼ アルファ (mg/kg)	n	投与後の時間 (h)	LAL 酵素活性 (mU/mg liver protein)
LAL 欠損ラット	-	1	-	0.43
	5	1	1	51.49
	5	1	24	7.79
	5	1	72	2.70
LAL 野生型ラット	-	1	-	2.47

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

本剤は蛋白製剤であるため、蛋白結合試験は実施していない。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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

(2) 排泄率

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤投与により infusion reaction のうち重篤なアナフィラキシーが発現することがあるので、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[8.5、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

本剤はタンパク質製剤であり、重度でコントロール不能なアレルギー反応が発現する可能性が否定できない。国内外の臨床試験において、アナフィラキシー反応及び重度の過敏症が認められている。そのため、投与に際しては、緊急時に十分な対応ができる準備をしたうえで投与を開始すること、重篤な infusion associated reaction が発現した場合には直ちに投与を中止等の適切な処置を行うことが重要であるため設定した（症例の詳細は「VIII. 8. (1). 重大な副作用」の項参照）。

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤が添加物として人血清アルブミンを含有しており、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の添加物である人血清アルブミンの原料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び 60℃、10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、以下の 8.3 項及び 8.4 項に十分注意すること。
- 8.3 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 8.4 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.5 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシーショックが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1.、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.6 本剤の投与により infusion reaction (腹痛、発熱/体温上昇、悪寒、下痢、喉頭浮腫、悪心、蒼白、そう痒症、発疹、頻脈、蕁麻疹、嘔吐等) が発現することがある。これらの症状があらわれた場合には、重症度により、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療 (抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤等) や緊急処置を行うこと。投与を中断した後に投与を再開する場合は、投与速度を下げて、忍容性を確認しながら投与すること。
次回以降の投与に際しては、症状発現を防ぐために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投与を考慮すること。[7.1、14.1.4 参照]
- 8.7 重度の過敏症が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行い、本剤投与の再開については、有益性と危険性を考慮し決定すること。
- 8.8 本剤の投与に際しては、アレルギー歴等について十分な問診を行うこと。[9.1.2 参照]
- 8.9 本剤の投与により抗体産生が予測されるため、定期的にセベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) に対する抗体検査を行うことが望ましい。[17.3.1 参照]
- 8.10 本剤投与後に一過性に脂質異常 (血中コレステロール、トリグリセリドの上昇) の増悪が認められることがあるので留意すること。なお、概ね投与後 2~4 週間以内に発現が認められ、投与後 8 週間以内に改善がみられる。

(解説)

- 8.1 特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又は家族に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められていることから設定した。
(平成 15 年 5 月 20 日付 医薬安発第 0520004 厚生労働省医薬局安全対策課長通知)
- 8.2 本剤の添加物である人血清アルブミンは検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染伝播防止の対策を行っている。しかしながら、ヒト血液由来成分を添加物として含有しているこ

とによる感染症伝播の可能性は完全に否定することができないため、本剤投与後の経過を十分に観察する必要があることから設定した。

- 8.3 人血清アルブミンの現在の製造工程ではヒトパルボウイルス B19 などのウイルスを完全に不活化・除去することが困難であり、本剤の投与によるその感染の可能性が否定できないため、本剤投与後の経過を十分に観察する必要があることから設定した。
- 8.4 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) などが伝播したとの報告はないが、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告がある。しかしながら、本剤の投与に際しては理論的な vCJD などの伝播のリスクを完全には排除できないため、本剤の使用に際しては患者に十分説明し、本剤による治療の必要性を十分検討したうえで投与を行う必要があることから設定した。
- 8.5 本剤はタンパク質製剤であるため、本剤を静脈内投与した際にアナフィラキシーショックが発現する可能性があることから設定した。
- 8.6 海外臨床試験において infusion associated reaction が報告され、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等を前投与することにより次回投与時の症状発現を防止できた症例が観察されていることから、緊急処置方法も含めて設定した。また、副腎皮質ホルモン剤もアナフィラキシーを含む過敏症の発現を防止する目的で前投与される場合を考慮し、記載した。なお、前処置した場合でも次回投与時に症状が発現した症例もあるため、過敏症反応が認められた場合は本剤の投与継続の有益性と危険性を勘案すること。
- 8.7 酵素補充療法を含む他のタンパク質製剤による治療と同様、本剤投与により重度の過敏症が発現する可能性があることから設定した。
- 8.8 セベリパーゼ アルファは遺伝子組換えヒトライソゾーム酸性リパーゼで、組換え DNA 技術によりトランスジェニックニワトリの卵白から製造される。卵白に対するアナフィラキシー反応の既往歴がある、もしくは疑われる患者に対する本剤投与のリスクについては確認されていないため、卵アレルギーを有する患者に対して本剤を投与する際の注意事項として設定した。
- 8.9 臨床試験で患者にセベリパーゼ アルファに対する抗体産生が認められている。現時点で、抗体産生による本剤の有効性又は副作用の発現への明らかな影響は認められていないものの、本剤の臨床試験における検討例数は限られており、関連は不明である。従って、効果の減弱が見られた場合やアナフィラキシーを含む過敏症などが見られ安全性に懸念が生じた場合に、本剤に対する抗体検査を実施することで、原因を特定することが重要であるため設定した。
- 8.10 本剤の作用機序に基づき、本剤投与開始後に循環するコレステロール及びトリグリセリド値を一時的に上昇させることが予想されることから設定した。なお、この上昇は、ライソゾームに蓄積した脂質が正常な代謝経路に戻っていることを反映している。海外で実施された臨床試験 LAL-CL04 試験で本剤投与を再開した患者の予備データより、血清脂質の増悪は一過性であり、その後 LAL-D に関連する脂質異常症が改善することが確認されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 [1.、8.5、11.1.1 参照]

9.1.2 卵又は卵製品に対する全身性の過敏症の既往歴のある患者

本剤使用の有益性と危険性を考慮した上で投与を決定すること。臨床試験において、卵アレルギーを有する患者は除外されている。本剤はトランスジェニックニワトリの卵白から製造されている。[8.8 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症が発現する可能性が考えられることから設定した。

9.1.2 本剤の臨床試験では、本剤がトランスジェニックニワトリの卵白から製造されていることから、卵に対し過敏症を有する患者は対象から除外されており、本剤使用の有益性と危険性は確認できていない。卵アレルギーのある患者では、本剤の投与により過敏症を発現する可能性があるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

非臨床試験で影響が認められていないが、妊婦を対象とした評価は実施していないことから、平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 第 1 号に基づき、設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

非臨床試験等でのデータがなく、授乳婦を対象とした評価は実施していないことから、平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 第 1 号に基づき、設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

本剤の高齢者への使用経験はないが、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者に対する基本的な注意として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (2.8%)

[1、8.5、9.1.1 参照]

(解説)

静脈内投与型のタンパク質製剤全般に共通したリスクとして、アナフィラキシーを含む過敏症が発現する可能性が考えられることから設定した。また、国内外の臨床試験において、3例の患者に認められている。

発現症状	発現時の 投与量/ 投与頻度	発現までの 日数	本剤処置	処置	転帰	前症状*
高度の過敏症 (発疹、胸部不快感、悪心、呼吸困難、喉頭浮腫、不安、体温上昇)	1 mg/kg 2週に1回	2回目投与終了 から8.5時間後	投与中止	前投与：抗ヒスタミン剤、 副腎皮質ホルモン剤 発現後：抗ヒスタミン剤、 制酸剤	回復	発疹
高度の蒼白及び頻脈並びに 中等度の悪寒及び発熱	3 mg/kg 週1回投与	12週目の投与中	投与中断	発現後：輸液、酸素吸入	回復	高度頻脈、 中等度発熱
高度の浮動性めまい、充血 を含む Infusion Associated Reaction (中等度の過敏 症、軽度の喉頭浮腫、中等 度の腹痛、軽度の悪寒及び 中等度の悪心)	1 mg/kg 週1回投与	38週目の投与中	投与中止	前投与：抗ヒスタミン剤、 解熱鎮痛剤 発現後：抗ヒスタミン剤、 エピネフリン	回復	中等度充血 及び悪寒

*：前症状は前回以前の投与時に認められた過敏症症状

(2) その他の副作用

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

(解説)

LAL-CL01/04 試験、LAL-CL02 試験（日本人患者 2 例を含む）及び LAL-CL03 試験に、申請後の継続試験である LAL-CL06 試験及び LAL-CL08 試験の試験結果を加えて安全性統合解析集団とした結果に基づいて記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

器官別大分類/基本語	n=106 n (%)
すべての副作用	31 (29.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9)
好酸球増加症	1 (0.9)
心臓障害	4 (3.8)
頻脈	4 (3.8)
眼障害	2 (1.9)
眼乾燥	1 (0.9)
眼瞼浮腫	1 (0.9)
角膜炎	1 (0.9)
胃腸障害	15 (14.2)
下痢	5 (4.7)
腹痛	4 (3.8)
悪心	4 (3.8)
嘔吐	4 (3.8)
上腹部痛	2 (1.9)
胃食道逆流性疾患	2 (1.9)
腹部膨満	1 (0.9)
軟便	1 (0.9)
レッチング	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (10.4)
発熱	4 (3.8)
疲労	3 (2.8)
悪寒	2 (1.9)
胸部不快感	1 (0.9)
溢出	1 (0.9)
高熱	1 (0.9)
注入部位硬結	1 (0.9)
注入部位浮腫	1 (0.9)
浮腫	1 (0.9)
肝胆道系障害	1 (0.9)
胆石症	1 (0.9)
免疫系障害	3 (2.8)
アナフィラキシー反応	1 (0.9)
過敏症	1 (0.9)
蕁麻疹	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)
尿路感染	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)
注入に伴う反応	1 (0.9)
サンバーン	1 (0.9)

器官別大分類/基本語	n=106 n (%)
臨床検査	5 (4.7)
体温上昇	2 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.9)
酸素飽和度低下	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (0.9)
高コレステロール血症	1 (0.9)
高トリグリセリド血症	1 (0.9)
神経系障害	5 (4.7)
浮動性めまい	2 (1.9)
感覚鈍麻	1 (0.9)
筋緊張低下	1 (0.9)
嗜眠	1 (0.9)
錯感覚	1 (0.9)
精神障害	5 (4.7)
激越	2 (1.9)
易刺激性	2 (1.9)
不安	1 (0.9)
不眠症	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	1 (0.9)
月経過多	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.7)
咳嗽	2 (1.9)
喉頭浮腫	2 (1.9)
呼吸困難	1 (0.9)
呼吸窮迫	1 (0.9)
鼻漏	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (8.5)
蕁麻疹	5 (4.7)
発疹	2 (1.9)
ざ瘡	1 (0.9)
そう痒症	1 (0.9)
丘疹性皮膚	1 (0.9)
血管障害	4 (3.8)
蒼白	2 (1.9)
充血	1 (0.9)
高血圧	1 (0.9)
低血圧	1 (0.9)

MedDRA Version 17.0

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

LAL-CL01 試験、LAL-CL02 試験、LAL-CL03 試験、及び LAL-CL04 試験に発現した副作用を対象とし、以下の各項目について解析した。

①発現時の用量別の副作用

副作用の発現率（LAL-CL02 試験を除く）は、0.35 mg/kg 投与で 18.2%（2/11 例）、1 mg/kg 投与で 21.5%（17/79 例）、3 mg/kg 投与で 55.6%（5/9 例）であった。

②投与時期別の副作用

副作用の発現率は、本剤の投与期間の長さに関連して経時的に減少する傾向であった。

③発現時期別の副作用

投与期間中又は投与終了後 4 時間以内に発現した副作用の発現率は 14.3%（12/84 例）であり、発現率に経時的な増加はみられなかった。投与期間中又は投与終了後 24 時間以内に発現した副作用の発現率についても継時的な増加はみられなかった。

④重症度別の副作用

1 件以上の副作用が発現したのは 22.6%（19/84 例）であり、多くは軽度（8/84 例、9.5%）又は中等度（7/84 例、8.3%）であった。高度の副作用が発現したのは 4.8%（4/84 例）であった。

重症度が高度の副作用は胸部不快感、注入に伴う反応、体温上昇、高コレステロール血症、浮動性めまい、不安、喉頭浮腫、発疹、充血、蒼白であった。

⑤年齢別の副作用

年齢別の副作用の発現率は、年齢 2.00 歳未満の患者で高い傾向であった。

⑥性別の副作用

性別の副作用の発現率は、女性に比べて男性（LAL-CL03 試験の乳児 5 例を含む）で高い傾向であった。

⑦人種別の副作用

人種別の副作用の発現率は、白人に比べて白人以外の患者で高い傾向であった。

⑧LIPA 遺伝子変異別の副作用

副作用の発現率は、ホモ接合体共通及びヘテロ接合体共通の変異カテゴリに比べて「その他」の変異カテゴリで高い傾向であった。

⑨抗薬物抗体（ADA）状況別の副作用

副作用及び重篤な副作用の発現率は、ADA 陰性患者に比べて ADA 陽性患者で高い傾向であった。

⑩ベースラインでの脂質低下薬使用有無別の副作用

副作用の発現率に、ベースラインでの脂質低下薬使用の有無による差は認められなかった。

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

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

全臨床試験に参加した患者 125 例中 19 例（15%）において、本剤投与開始後 1 回以上の抗薬物抗体が確認され、抗体陽性を示した患者 19 例中 11 例（58%）に中和抗体が確認された。抗体陽性を示した患者の内訳は幼児から成人で 9/106 例（8%）、乳児で 10/19 例（53%）であり、これらの抗体陽性患者の抗体が陽性になる最初の期間の中央値は、幼児から成人で 57 日（最短 23 日、最長 620 日）、乳児で 57 日（最短 36 日、最長 418 日）であった。

また、乳児期発症の急速進行性のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（ウォルマン病）患者を対象とした海外臨床試験において、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症の原因遺伝子である *LIPA* 及びその隣接遺伝子 *CH25H* が両アレルとも完全欠失している患者 3 例に中和抗体の発現による治療効果の減弱が認められた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤との混注はしないこと。

14.1.2 各バイアルは 1 回限りの使用とすること。

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

14.1.4 算出した必要量のバイアルから本剤の投与量を取り、セベリパーゼ アルファ（遺伝子組換え）の最終濃度が 0.1~1.5 mg/mL となるよう日局生理食塩液で希釈すること。静かに混和し、急激な振盪は避けること。なお、投与液量は下表を参考にしてもよい。[7.1、8.6 参照]

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

（解説）

14.1.1 他剤との混合時の配合変化等に関する試験は実施していないため設定した。

- 14.1.2 本剤は、無菌製剤であり、無菌性を保つため、一回限りの使用とした。
- 14.1.3 溶液中にセベリパーゼ アルファのタンパク質粒子が形成される可能性を最小限に抑えるために設定した。
- 14.1.4 本剤はタンパク質製剤のため、浮遊物の形成や酵素の失活の可能性を避けるために設定した。また、本剤は体重 1 kg あたり 1 mg/kg、あるいは 3 mg/kg で投与されることから、調製法の換算のために表を示した。
- 14.1.5 本剤は点滴静注用液剤であることから、異物の混入や溶液の変色による品質の変化がある場合は、安全性に問題があるため設定した。
- 14.1.6 タンパク質製剤であり、凍結により変性し、本剤に影響を及ぼす可能性があることと、長期保存の安定性試験において 2~8℃での安定性が確認されていることから設定した。
- 14.2 本剤は低レベルの目に見える粒子を形成する可能性がある。これらを除去するためにタンパク低結合性インラインフィルターを通して投与することが必要である。なお、低レベルの粒子を除去しても、粒子がタンパク質全量に対しごくわずかであり、本剤の濃度には影響しないことを確認した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験の概要（ラット、サル）

試験項目	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系 への影響 ¹⁴⁾	ラット/ SD	雌雄 毒性試験群 10/群 雌雄 回復性試験群 5/群	1週間に1回 ×4週間/ 静脈内持続	0、5、 20、50	変化なし
心血管系 への影響 ¹⁵⁾	覚醒 カニクイザル	雄 8/群	単回/ 静脈内持続	0、50	変化なし
呼吸器系 への影響 ¹⁶⁾	ラット/ SD	雄 8/群	単回/ 静脈内持続	0、5、 20、50	変化なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験（サル）¹⁷⁾

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	最大非致死量/ 概算致死量	試験結果
カニクイザル	雄 1/群	単回 静脈内持続	5、40	Not determined	死亡例なし、変化なし

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験（ラット、サル）

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量	試験結果
ラット ¹⁴⁾ / SD	グループ1 雌雄各10/群 グループ2~5 雌雄各15/群	1週間に1回 ×4週間/ 静脈内持続	0、5、 20、50	50 mg/kg	一過性の鼻あるいは四肢先端部の腫脹、皮膚の発赤 80匹でADAが検出、77匹 で中和抗体が検出
幼若 カニクイザル ¹⁸⁾	雌雄 各5/群 (毒性試験群：3/群 回復性試験群：2/群)	1週間に1回 ×4週間/ 静脈内持続	0、5、 20、50	50 mg/kg	3匹でADAが検出（中和活 性は未検出）

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量	試験結果
幼若 カニクイザル ¹⁹⁾	雌雄 各5/群 (毒性試験群：3/群 回復性試験群：2/群)	1週間に1回× 6ヵ月/静脈内 持続	0、3、 10、30	30 mg/kg	10 mg/kg群：1匹で自発運動 の低下、顔面の発赤及び口 角の泡 23匹でADAが検出（3 mg/kg 群：9匹、10 mg/kg群：7 匹、30 mg/kg群：7匹） 6匹で中和抗体が検出（10 mg/kg群：4匹、30 mg/kg 群：2匹）

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

ICH ガイドライン S6 (R1) に従い、遺伝子組換えヒト酵素が DNA や染色体成分と直接相互作用するとは考えにくい
ため、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

ICH ガイドライン S6 (R1) に従い、遺伝子組換え酵素の作用メカニズム及び生物学的活性からがん原性に関する懸念が
ないため、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験（動物種）

試験	動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量	試験結果
受胎能及 び初期胚 発生	ラット ²⁰⁾ / SD	雄/ 22/群	1週間に2回/ 静脈内持続	0、6、 20、60	無毒性量 20 mg/kg 無影響量 60mg/kg	全群で過敏症反応 生殖能、受胎能及び初期胚発生に 対する影響なし
	ラット ²¹⁾ / SD	雌/ 22/群	1週間に2回 (妊娠7日目まで) / 静脈内持続	0、6、 20、60	無毒性量 60 mg/kg 無影響量 60 mg/kg	≥6 mg/kg群：各1匹で全胚吸収 生殖能、受胎能及び初期胚発生に 対する影響なし
胚・胎児 発生	妊娠ラット ²²⁾ / SD [予備試験]	雌/ 6/群	妊娠6、9、12、 15、17日目/ 静脈内持続	0、5、 15、30、 60	-	≥5mg/kg群：鼻鏡部及び頸部腹側 の腫脹、頭蓋部の腫脹≥15 mg/kg 群：過剰なひっかき行動並びに四 肢先端部及び四肢の腫脹 胚致死作用、胎児毒性及び催奇形 作用なし
	妊娠ラット ²³⁾ / SD	雌/ 22/群	妊娠6、9、12、 15、17日目/ 静脈内持続	0、6、 20、60	無毒性量 60 mg/kg 無影響量 60 mg/kg	≥6 mg/kg群：一過性で用量依存的 な前肢先端部、後肢先端部、鼻鏡 部の腫脹 ≥6 mg/kg群：妊娠15日に、より重 度の過敏症反応 20 mg/kg群：3匹でADA陽性 胚致死作用、胎児毒性及び催奇形 作用なし

試験	動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量	試験結果
	妊娠ウサギ ²⁴⁾ / NZW [予備試験]	雌/ 5群	受精7、10、13、 16、19日目/ 静脈内持続	0、3、 10、25、 50	-	50 mg/kg群：2匹に後期吸収胚数の 増加、胚致死作用、生存胎児数減 少、着床後死亡 率上昇 12匹でADA陽性、1匹が中和抗体 陽性 黄体数、着床数及び着床前死亡 率、胎児毒性及び催奇形作用なし
	妊娠ウサギ ²⁵⁾ / NZW	雌/ 22/群	受精7、10、13、 16、19日目/ 静脈内持続	0、10、 25、50	無毒性量 50 mg/kg 無影響量 50 mg/kg	3匹でADA陽性 胚致死作用、胎児毒性及び催奇形 作用なし
出生前及 び出生後 の発生並 びに母体 の機能	交配を確認し たラット ²⁶⁾ / SD	雌/ 24/群	妊娠6、9、12、 15、18、20日目 授乳4、7、10、 14、17日目	0、6、 20、60	母動物 無毒性量 60 mg/kg 出生児 無毒性量 60 mg/kg	全群で一過性の一般状態の変化 出生児の生存率、身体発育分化、 感覚機能、初期行動発達及び生殖 能に影響なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

局所刺激性は4週間及び6ヵ月間投与毒性試験の一部として評価しているため、局所刺激性試験は実施していない。投与部位に変化が認められたが、局所刺激性は許容されるものと考えられる。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験

該当資料なし

酵素補充療法治療薬は、免疫系に影響を与えることは予想されておらず、毒性試験で免疫系に対する影響は認められていないため、免疫毒性試験は実施していない。

2) 薬物乱用性に関する試験

該当資料なし

遺伝子組換え酵素は、薬物乱用性又は依存性を示す作用を持たないと考えられるため、薬物乱用性に関する試験は実施していない。セベリパーゼ アルファは非臨床安全性薬理試験において末梢神経系及び中枢神経系に安全性に関連する変化を示していない。

3) 不純物を用いた毒性試験

該当資料なし

毒性試験で製造工程あるいは製剤に関連した不純物に関連する毒性は認められていないため、これらの不純物を用いた毒性試験は実施していない。

4) 代謝物を用いた毒性試験

該当資料なし

タンパク質医薬品は、内因性のタンパク質分解及び排泄メカニズムにより代謝及び排泄されると考えられるため、代謝物を用いた毒性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：

カヌマ®点滴静注液 20 mg 特定生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え)

2. 有効期間

24 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存すること。

4. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

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

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

2021年1月現在、国内では本剤と作用機序が同種で、かつ同じ効能・効果を持つ薬剤は市販されていない。

7. 国際誕生年月日

2015年8月28日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カヌマ®点滴静注液 20 mg	2016年3月28日	22800AMX00381000	2016年5月25日	2016年5月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）：10年

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
カヌマ [®] 点滴静注液 20 mg	3959419A1026	1247176010101	622471701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：第I/II相非盲検用量漸増試験（LAL-CL01試験）
- 2) Balwani M, et al., Hepatology 2013; 58(3): 950-957
- 3) Valayannopoulos V, et al., J Hepatol 2014; 61(5): 1135-1142
- 4) 社内資料：第II/III相非盲検非対照試験（LAL-CL03試験）
Jones SA et al. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(1): 25
- 5) 社内資料：第II相非盲検継続試験（LAL-CL04試験）
- 6) 社内資料：第III相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（LAL-CL02試験）
Burton BK et al. N Engl J Med. 2015; 373(11): 1010-1-20
- 7) Grabowski GA, et al., The Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Diseases, 2012; Chapter 142
- 8) 社内資料：In vitro薬理試験（SBC102-P001試験）
- 9) 社内資料：LAL欠損ラットにおける薬理試験（SBC102-P002試験）
- 10) 社内資料：LAL欠損ラットにおける薬理試験（SBC102-P005試験）
- 11) 社内資料：LAL欠損ラットにおける薬理試験（SBC102-P012試験）
- 12) 社内資料：第II相非盲検非対照試験（LAL-CL01試験の延長試験、LAL-CL04試験）（2018年）
- 13) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書（2019年）
- 14) 社内資料：安全性薬理/毒性試験（SBC102-T002試験）
- 15) 社内資料：安全性薬理試験（SBC102-T004試験）
- 16) 社内資料：安全性薬理試験（SBC102-T005試験）
- 17) 社内資料：毒性試験（SBC102-T003試験）
- 18) 社内資料：毒性試験（SBC102-T001試験）
- 19) 社内資料：毒性試験（SBC102-T006試験）
- 20) 社内資料：生殖発生毒性試験（SBC102-T009試験）
- 21) 社内資料：生殖発生毒性試験（SBC102-T010試験）
- 22) 社内資料：生殖発生毒性試験（SBC102-T007試験）
- 23) 社内資料：生殖発生毒性試験（SBC102-T011試験）
- 24) 社内資料：生殖発生毒性試験（SBC102-T008試験）
- 25) 社内資料：生殖発生毒性試験（SBC102-T012試験）
- 26) 社内資料：生殖発生毒性試験（SBC102-T013試験）

2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2015年8月に欧州で、2015年12月に米国で承認され、2020年12月現在、カナダ、オーストラリア、スイス、イスラエル、韓国、ブラジル、メキシコ、ロシアにおいても承認されている。

外国における承認状況（2020年12月現在）

欧州の添付文書（2020年4月）

販売名	KANUMA™ 2 mg/mL concentrate for solution for infusion
剤型・含量	点滴用濃縮液（無菌濃縮液） 1 mL 中、セベリパーゼ アルファ 2 mg を含有する。1 バイアル（10 mL）中、セベリパーゼ アルファ 20 mg を含有する。
効能・効果	あらゆる年齢層のライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症患者に対する長期的な酵素補充療法（ERT）
用法・用量	<p><u>用量</u></p> <p>LAL 欠損症の診断後、できるだけ早く治療を開始することが重要である。 過敏性反応の予防処置及びモニタリングの方法については 4.4 項を参照のこと。 過敏性反応の発生後、標準的な治療にしたがって、適切な前治療を考慮すること（4.4 項参照）。</p> <p><u>乳児（生後 6 ヶ月未満）</u></p> <p>乳児期（生後 6 ヶ月未満）に急速進行性の LAL 欠損症を有する患者には、推奨開始用量として 1 mg/kg を週 1 回静脈内投与する。臨床効果に基づき、3 mg/kg 週 1 回投与への増量を考慮する。</p> <p><u>小児及び成人</u></p> <p>生後 6 ヶ月未満までに急速進行性の LAL 欠損症を有しない小児及び成人における本剤の推奨用量は、隔週 1 mg/kg を静脈内投与する。</p> <p><u>用法</u></p> <p>本剤は静脈内投与でのみ使用可能である。全量を約 2 時間かけて点滴静注すること。患者の忍容性が確立されたら、投与時間を 1 時間に短縮することを考慮してもよい。用量を増量した場合には、投与時間を延長してもよい。本剤は、0.2 µm フィルターを通して投与すること（6.6 項参照）。本剤投与前の希釈方法については 6.6 項を参照のこと。</p>

米国の添付文書（2015年12月）

販売名	KANUMA™ (sebelipase alfa) injection, for intravenous use
剤型・含量	注射剤 単回使用バイアルの 20 mg/10 mL（2 mg/mL）溶液
効能・効果	Kanuma™ はライソゾーム酸性リパーゼ（LAL）欠損症の診断を受けた患者の治療に適用する。
用法・用量	<p><u>用量</u></p> <p>生後 6 ヶ月以内に急速進行性 LAL 欠損症を呈した患者： 推奨開始用量は、1 mg/kg の週 1 回静脈内投与である。十分な臨床効果が認められなかった患者は、3 mg/kg 週 1 回投与への増量を行う。</p> <p>小児及び成人の LAL 欠損症患者： 推奨用量は、1 mg/kg の隔週静脈内投与である。</p>

販売名	KANUMA™ (sebelipase alfa) injection, for intravenous use
	<p>用法</p> <p>0.2 µm のタンパク低結合性インラインフィルターを装着したタンパク低結合性輸液セットを使用する静脈内注入として希釈した溶液を投与すること。</p> <p>2時間以上かけて点滴静注すること。3mg/kg 用量の投与を受ける患者又は過敏性反応を経験した患者に対しては、投与時間のさらなる延長を考慮すること [「警告及び使用上の注意」(5.1項) 参照]。投与に忍容性が認められ 1 mg/kg 用量の投与を受けている患者に対しては、1時間投与を考慮してもよい。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

欧州添付文書の記載内容 (2020年12月現在)

出典	記載内容 (原文)
欧州の添付文書 (2020年4月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p>
	<p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data from the use of sebelipase alfa in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid use of sebelipase alfa during pregnancy.</p>

米国添付文書の記載内容 (2020年12月現在)

特別な患者集団への投与 (USE IN SPECIFIC POPULATIONS)

出典	記載内容 (原文)
米国の添付文書 (2015年12月)	<p>8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p>
	<p>Risk Summary</p> <p>There are no available data on KANUMA in pregnant women to inform any drug-associated risk. Animal reproductive studies conducted with sebelipase alfa showed no evidence of embryoletality, fetotoxicity, teratogenicity, or abnormal early embryonic development at dosages up to 164 and 526 times the human dosage of 1 mg/kg every other week (based on AUC) in rats and rabbits, respectively.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p>

(2) 授乳婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

欧州添付文書の記載内容（2020年12月現在）

出典	記載内容（原文）
欧州の添付文書 (2020年4月)	4. CLINICAL PARTICULARS 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
	<u>Breast-feeding</u> There are no data from studies in breast-feeding women. It is not known whether sebelipase alfa is excreted in human milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from sebelipase alfa therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

米国添付文書の記載内容（2020年12月現在）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

出典	記載内容（原文）
米国の添付文書 (2015年12月)	8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.2 Lactation
	<u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of sebelipase alfa in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. It is not known if sebelipase alfa is present in animal milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KANUMA and any potential adverse effects on the breastfed infant from sebelipase alfa or from the underlying maternal condition.

(3) 小児への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、小児に関する注意は設定されていない。

米国添付文書の記載内容（2020年12月現在）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

出典	記載内容（原文）
米国の添付文書 (2015年12月)	8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use
	<u>Risk Summary</u> Safety and effectiveness of KANUMA have been established in pediatric patients aged 1 month and older. Clinical trials with KANUMA were conducted in 56 pediatric patients (range 1 month to <18 years old) [see Clinical Studies (14)].

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

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

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：<https://kanuma-info.jp/>

カヌマ点滴静注液 20mg 安全性に関する注意

