ネクスビアザイム点滴静注用100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 7

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

図　目　次 3

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4

2　　開発の経緯 5

2.1　　製剤開発の経緯 5

2.2　　非臨床開発の経緯 5

2.3　　臨床開発の経緯 5

3　　参考文献 7

[redacted]

図　目　次

図 1 - アバルグルコシダーゼ アルファ改変糖鎖の構造 4

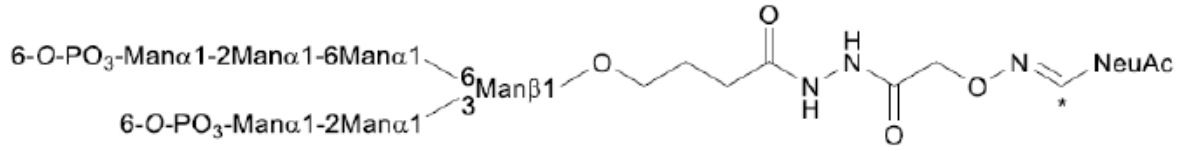
図 2　アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図 6

[redacted]

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アバルグルコシダーゼ アルファ（以下、本剤）はアルグルコシダーゼ アルファ糖鎖改変体（分子量：約 124,000）であり、アルグルコシダーゼ アルファが酸化され、糖鎖の平均 5～9 個の *N*-アセチルノイラミン酸部分が 5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(*E*)-(2-オキソ-2-{2-[4-({ *O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→3)]-β-D-マンノピラノシル}オキシ)ブタノイル]ヒドラジニル}エトキシ)イミノ]-β-L-*arabino*-2-ヘプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている。本剤の化学構造式（改変糖鎖の構造）を図 1 に示す。

図 1 - アバルグルコシダーゼ アルファ改変糖鎖の構造



* NeuAcの7位炭素原子

ポンペ病（糖原病Ⅱ型）は、ライソゾーム中のグリコーゲンを分解する酸性α-グルコシダーゼ（GAA）の欠損が常染色体劣性型で遺伝されるまれな代謝性筋疾患である。1932 年に Pompe により、突発性心肥大で死亡した 7 か月の乳児で、心臓だけではなくその他の組織中の小胞中にグリコーゲンが蓄積した症例が報告された。これがポンペ病の最初の報告であった。1963 年に Hers によりポンペ病では、ライソゾーム酵素である GAA が欠損していることが報告された。

これらの報告を受け、ポンペ病における酵素補充療法（ERT）の研究が開始された。初期の ERT では、クロコウジカビ又はヒト胎盤由来の低精製度の GAA を使用したが、これらの酵素は供給量が少ないこと、ヒト以外のたん白であるため免疫原性が高いこと、細胞内への取り込みが低い等の問題点があった(1)。また、この研究で用いられた酵素は、標的細胞への取り込みに必要なマンノース 6-リン酸（M6P）の翻訳後修飾を欠いていることが明らかとなった。さらに、カチオン非依存性 M6P受容体を介した細胞内取り込みの重要性及びライソゾームへの効率的な取り込みに必要な本酵素の基本構造が明らかになり、ポンペ病に対する ERT の研究が推進された(2)。

上述の経緯から、申請者は本邦において 2007 年 4 月にアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の製造販売承認を取得した。アルグルコシダーゼ アルファは、乳児型ポンペ病の乳児患者における人工呼吸器を使用しない生存期間の延長(3)(4)、並びに遅発型ポンペ病の小児及び成人患者における呼吸機能の安定化及び歩行距離の改善を示した早期臨床試験(5)に基づき、マイオザイム®（日

本での販売名はマイオザイム®点滴静注用５０mg）、Lumizyme®（米国）がポンペ病の治療薬として世界的に承認されている。

ポンペ病患者に対する ERT の有用性を可能な限り最大化するために、今般、申請者はアルグルコシダーゼ アルファ を改変し、細胞内への取込みを高めた薬剤である本剤を開発した。本剤はアルグルコシダーゼ アルファ上の酸化シアル酸残基にビス-マンノース-6-リン酸基を結合させることにより細胞内への取込みが増強され、現在の標準治療薬であるアルグルコシダーゼ アルファよりも高い効果が期待される。

なお、本剤は、本邦において 2020 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されており、欧米においても希少疾病用医薬品の指定を受けている。さらに、米国においては、ポンペ病と確定診断された患者に対する治療薬候補として Breakthrough Therapy（画期的新薬）の指定を得ており、ファストトラック審査の対象に指定されている。

2　開発の経緯

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図を図 2 に示す。

2.1　製剤開発の経緯

製造工程の開発の経緯を Module 2.3 [S.2.6 項]に、製剤開発の経緯を Module 2.3[P.2 項]に示す。

2.2　非臨床開発の経緯

Module 2.4 [1.3 項]に示す。

2.3　臨床開発の経緯

Module 2.5 [1 項]に示す。

[redacted]

図 2　アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目			2004 年 平成 16 年	2007 年 平成 19 年	2008 年 平成 20 年	2011 年 平成 23 年	2012 年 平成 24 年	2013 年 平成 25 年	2014 年 平成 26 年	2015 年 平成 27 年	2016 年 平成 28 年	2017 年 平成 29 年	2018 年 平成 30 年	2019 年 平成 31 年／令和元年	2020 年 令和 2 年
第三部	物理的化学的性質並びに規格及び試験方法			[redacted]												
	安定性	原薬														
		製剤														
第四部	薬理試験	効力薬理														
	薬物動態	分析法バリデーション														
		その他														
	毒性試験	反復投与毒性														
		生殖発生毒性														
		その他の毒性														
第五部	臨床試験	外国試験	ACT14132										10	----	----	継続中
			EFC14028									11	----	----	----	継続中

[redacted]

3　参考文献

1. Hermans, MMP, Biochem J., 1993, 289, 681-686
2. Hirschhorn R, Reuser AJ: Glycogen storage disease type II: acid alphalglucosidase (acid maltase) deficiency. In The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 edition. Edited by: CR Scriver BA, Sly W, Valle D. New York McGraw-Hill; 2001:3389-3420.
3. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Mandel H, Hwu WL, et al: Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109. Epub 2006 Dec 6. Erratum in: Neurology. 2008 Nov 18;71(21):1748.
4. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med. 2009 Mar;11(3):210-9.
5. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.

[redacted]

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 3

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

目　　次 2

1　　外国での承認(許可)及び使用状況 3

[redacted]

1　外国での承認(許可)及び使用状況

2020 年 12 月現在、アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は米国（2020 年 9 月申請）、欧州（[redacted]年[redacted]月申請）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月申請）、[redacted]（[redacted]年[redacted]月申請）及び[redacted]（[redacted]年[redacted]月申請）にて承認申請中である。いずれの規制当局からも製造販売承認は取得していない。米国及び欧州における申請状況を表 1 に示す。

表 1 - 米国及び欧州における申請状況（2020 年 10 月末日時点）

	米国	欧州
剤型・含量	注射剤。1 バイアル中にアバルグルコシダーゼ アルファ 100mg を含有する。本剤は注射用水で再構成する凍結乾燥粉末である。	1 バイアル中にアバルグルコシダーゼ アルファ 100mg を含有する。本剤は静注溶解用の濃縮粉末であり、白色から淡黄色の凍結乾燥粉末である。
効能・効果	アバルグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病（酸性 α-グルコシダーゼ欠損症）の患者における長期酵素補充療法を適応とする。	
用法・用量	本剤は静脈内投与すること。 遅発型ポンペ病（LOPD）患者 アバルグルコシダーゼ アルファの推奨用量は 1 回体重 1kg 当たり 20mg であり、隔週投与する。 乳児型ポンペ病（IOPD）患者 アバルグルコシダーゼ アルファの推奨用量は 1 回体重 1kg 当たり 40mg であり、隔週投与する。	[redacted]

また、本剤は米国、欧州、スイス及びオーストラリアにて希少疾病用医薬品の指定を受けている。

本剤の企業中核データシートを以下に添付する。

[redacted]

AVALGLUCOSIDASE ALFA
100 mg

COMPANY CORE DATA SHEET

FULLY REFERENCED VERSION*
STRICTLY CONFIDENTIAL

[redacted]Approval Date: [redacted] Version: [redacted]

Revision Date: [redacted]

*2～44頁は非公開のため削除

＊新薬承認情報提供時に置換

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

＊最新の添付文書を参照すること。

Total number of pages: 2

1.7 同種同効品一覧
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

販売名	ネクスビアザイム点滴静注用 100mg	[マイオザイム点滴静注用 50mg]
一般名	アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）	アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	ポンペ病	糖原病Ⅱ型
添付文書改訂日	—	2018 年 11 月改訂（第 10 版）

**2018年11月改訂（第10版）
*2016年７月改訂

日本標準商品分類番号
873959

生物由来製品・劇薬・
処方箋医薬品[注)]

承認番号	21900AMX00911000
薬価収載	2007年６月
販売開始	2007年６月
国際誕生	2006年３月
**再審査結果	2018年３月

遺伝子組換え糖原病Ⅱ型治療剤

マイオザイム®点滴静注用 50mg

MYOZYME®
アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用

【貯法】密封容器。凍結を避け、２～８℃で保存
【使用期限】包装に表示されている期限内に使用すること
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

(1) 本剤の投与によりinfusion associated reaction（IAR）のうちアナフィラキシー反応があらわれる可能性がある。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。重篤なinfusion associated reactionが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤の使用中に免疫複合体を介すると考えられる反応（免疫関連反応）が報告されている。（「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項参照）

(2) 心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者に本剤を投与する場合は急性心肺不全を発症する危険性があるため、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

１バイアル中

成分		１バイアル中の含量
有効成分	アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）[注1)]	52.5mg
添加物	D-マンニトール	210mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	9.9mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	31.2mg
	ポリソルベート80	0.5mg

注1）チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。本剤は製造工程でウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

2. 性状

本品は白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末である。本品１バイアルを日局注射用水10.3mLで溶かすとき、無色～微黄色の澄明又はわずかに微粒子を認める液である（pH5.9～6.4）。

【効能・効果】

糖原病Ⅱ型

【用法・用量】

通常、アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、１回体重１kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。

■用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 溶解及び希釈方法：１バイアルに対し日局注射用水10.3mLで本剤を溶解し、１バイアルにつき10mLの溶液を得る。患者の体重及び推奨用量に基づき算出した患者用量分をとり、日局生理食塩液で点滴液中の最終濃度0.5～４mg/mLに希釈する。（「適用上の注意」の項参照）

(2) 投与速度：本剤20mg/kgをおおよそ４時間にわたり投与する。初回点滴速度は、１mg/kg/時を超えないこと。最大点滴速度７mg/kg/時に達するまで、患者の状態を確認しながら、30分毎に２mg/kg/時ずつ点滴速度を上げる（下表を参照）。（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）

体重範囲（kg）	総点滴量（mL）	第１段階 1mg/kg/時	第２段階 3mg/kg/時	第３段階 5mg/kg/時	第４段階 7mg/kg/時
1.25－10	50	３mL/時	８mL/時	13mL/時	18mL/時
10.1 －20	100	5	15	25	35
20.1 －30	150	8	23	38	53
30.1 －35	200	10	30	50	70
35.1 －50	250	13	38	63	88
50.1 －60	300	15	45	75	105
60.1 －100	500	25	75	125	175
100.1 －120	600	30	90	150	210

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

(2) 非代償性心不全患者又は急性疾患（急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等）を有する患者［外国での臨床試験の結果より、非代償性心不全患者又は急性疾患（急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等）を有する患者に本剤を投与した場合、infusion associated reactionの発現頻度が高いとの報告があるため、本剤投与前に患者の臨床症状を慎重に検討すること。］

(3) 重症の糖原病Ⅱ型患者［重症患者では心機能低下及び呼吸機能低下を合併する傾向があり、これらは重度のinfusion associated reactionを発現するリスクを増大すると考えられる。］

(4) Infusion associated reactionの既往のある患者への再投与

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤はたん白質製剤であり、重度の過敏症又は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速やかに投与を中止し、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。［承認時までに本剤を投与した患者のうちアルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する特異的IgE抗体を測定した35例中３例が特異的IgE抗体陽性と判定され、そのうち１例にアナフィラキシー反応が発現した。］
なお、乳児型糖原病Ⅱ型患者では肥大型心筋症の罹患率が高いことから、β-アドレナリン作動薬の使用を検討している場合には注意が必要である。

(2) 本剤投与中又は投与終了後数時間以内にinfusion associated reactionが発現することがあるので、投与終了後も患者の状態を観察すること。本剤投与によりinfusion associated reactionが現れた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。なお、投与速度が速い場合にはinfusion associated reactionが起こりやすい傾向がある。

(3) ほとんどの患者にIgG抗体の産生が予測されるため、定期的にアルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。

(4) 心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者に本剤投与後、挿管及び強心薬投与を要する急性心肺不全が認められたとの報告があり、本剤の投与による水分過負荷との関連性が疑われたため、急性心肺不全を発症する危険性がある。心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

****3. 副作用**

外国における乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした主要な臨床試験において本剤（20mg/kg又は40mg/kg）が投与された糖原病Ⅱ型患者39例中、副作用が報告されたのは24例（61.5％）であり、主にinfusion associated reactionであった。主な副作用は、発熱10例（25.6％）、酸素飽和度低下７例（17.9％）、蕁麻疹６例（15.4％）、潮紅、発疹、咳嗽、頻呼吸各５例（12.8％）等であった。（承認申請時）

外国における小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした臨床試験では、本剤が投与された60例中副作用が報告されたのは32例（53.3％）であり、主にinfusion associated reactionであった。主な副作用は、頭痛、蕁麻疹、多汗症、悪心各５例（8.3％）、胸部不快感、浮動性めまい、筋攣縮各４例（6.7％）等であった。

特定使用成績調査（全例調査）では、安全性集計対象症例92例中33例（35.9％）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、蕁麻疹17例（18.5％）、発熱５例（5.4％）、咳嗽、喘鳴、紅斑、発疹各４例（4.3％）、血圧低下、酸素飽和度低下各３例（3.3％）、喘息、下痢、そう痒症各２例（2.2％）であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1. Infusion associated reaction（IAR）（頻度不明）：本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、蕁麻疹、発疹、潮紅、発熱、頻脈、咳嗽、酸素飽和度低下、頻呼吸、喘鳴等のinfusion associated reactionが発現することがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。
2. 免疫関連反応（頻度不明）：本剤の使用中に、免疫複合体を介すると考えられる反応により皮膚壊死、皮膚潰瘍、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、蛋白尿、血尿等が発現することがある。患者の状態を十分に観察するとともに必要に応じ尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明[a]又は10％以上[b]	5～10％未満[b]	5％未満[b]
皮膚	蕁麻疹	発疹、多汗症	斑状皮疹、紅斑、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、丘疹、紅斑性皮疹、網状皮疹、眼窩周囲浮腫、手掌紅斑、血管浮腫
血管	潮紅		高血圧、蒼白、低血圧
臨床検査		酸素飽和度低下、血圧上昇	CK-MB上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、血中Ca上昇、CK上昇、尿素上昇、ヘモグロビン減少、心拍数増加、血小板数減少、呼吸数増加、体温上昇、血圧低下、心拍数減少
全身及び局所反応	発熱、インフルエンザ様症状[a]		悪寒、注射部位反応、嗜眠、低体温、疲労、胸部不快感、局所腫脹、末梢性浮腫、熱感、非心臓性胸痛
呼吸器		咳嗽、頻呼吸	気管支痙攣、ラ音、咽喉絞扼感
消化器		嘔吐、悪心	便秘、胃食道逆流性疾患、下痢

	頻度不明[a] 又は 10％以上[b]	5～10％未満[b]	5％未満[b]
循環器			頻脈、チアノーゼ、上室性頻脈
精神系			激越、易刺激性、不眠症、落ち着きのなさ
神経系		頭痛	振戦、浮動性めまい、錯感覚
筋骨格系			筋攣縮、筋肉痛、筋痙縮

a 海外において認められた副作用のため頻度不明。
b 発現頻度は、外国における乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした承認時までの臨床試験（39例）と、外国における小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした二重盲検比較試験（60例）の結果をあわせて算出した。

**4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ウサギの胚・胎児発生に関する試験で10及び40mg/kg投与群の少数で流産又は早産が見られている）。
(2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること（授乳中の投与に関する安全性は確立していない）。

6. 適用上の注意

(1) 他剤との混注を行わないこと。
(2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。
(3) 0.2ミクロンの親水性ポリエーテルスルフォン製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用すること。微小異物除去用のろ過網が組込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと。
(4) 調製方法：
① 患者の体重に基づき本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決める。
② 日局生理食塩液による最終希釈液の薬剤濃度が0.5～4 mg/mLとなるよう日局生理食塩液の量を決定する。
③ 投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置する（約30分間）。
④ 調製前に本剤を目視検査し、変色又は異物を認めたバイアルは使用しないこと。
⑤ 日局注射用水10.3mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、本剤を静かに溶解する。振盪しないこと。
⑥ 予め日局生理食塩液含有点滴バックから、注入する薬剤溶解量分の生理食塩液を抜き取っておく。溶解したバイアルから必要量の溶液（5 mg/mL）を抜き取り、日局生理食塩液含有点滴バック内に静かに注入し、希釈する。注入後、点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和する。

7. その他の注意

本剤投与とは明らかに関連性はないが、乳児型糖原病Ⅱ型患者に全身麻酔を実施する場合には十分な注意が必要である。［心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者における本剤投与のための中心静脈カテーテル留置の際の全身麻酔に関連して、心停止又は死亡に繋がる心室細動、心室性頻脈、徐脈等の不整脈、あるいは心蘇生又は除細動を要する不整脈が認められた。すべての患者で本剤との関連性はなかった。心肥大を併発した乳児型糖原病Ⅱ型患者では、全身麻酔に関する合併症発現のリスクが高くなる[1)]。］

【薬物動態】

(1) 血中濃度[2)、3)]

外国における臨床試験において、乳児型糖原病Ⅱ型患者15例に本剤20mg/kg又は40mg/kgを隔週点滴静注した。初回及び投与12週時における平均最大血漿中濃度（C_{max}）は178.2～263.7μg/mL、平均血中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は977.5～1,872.5μg・時/mL、平均血漿クリアランス（CL）は21.9mL/時/kg、定常状態時平均分布容積（V_{ss}）は66.2mL/kg、平均血中消失半減期（$T_{1/2}$）は2.75時間であった。

上記とは別の外国における臨床試験において、乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者21例を対象に本剤20mg/kg投与後の薬物動態を検討した。得られた12例の成績より、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は他の乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象にした試験での20mg/kg群の成績と同様であった。$T_{1/2}$は2～3時間であり、他の乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象にした試験の成績と同様であった。

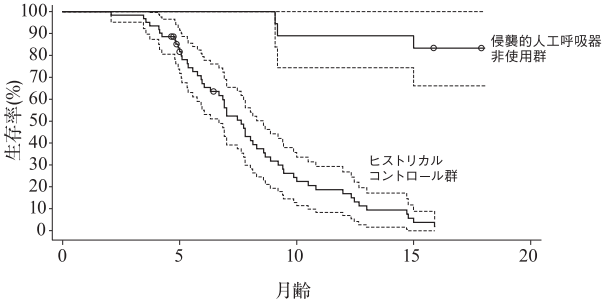
(2) 分布（参考）[4)]

酸性α-グルコシダーゼノックアウトマウスへ本剤を投与したところ、肝臓でもっとも高く、心臓、脾臓及び腎臓等には少なく、骨格筋でも微量であった。

【臨床成績】

外国で実施された臨床試験

(1) 生後6ヵ月以下の乳児型糖原病Ⅱ型患者18例を対象とし、本剤20mg/kg又は40mg/kg（承認外用量）を隔週、52週間投与した。無治療のヒストリカルコントロール群の患者では、生後18ヵ月での生存率が1.9％（95％信頼区間0.0～5.5）であったのに対し、本剤を投与した患者では、生後18ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率が88.9％（95％信頼区間74.4～100）であった（下図参照）。また、ベースライン時の平均左室心筋重量係数（LVMI）は193.4g/m^2（n＝15；59.3～301.8g/m^2）であったのに対し、52週目の平均LVMIは86.8g/m^2（n＝15；44.9～157.3g/m^2）に低下した。[5)]



図：侵襲的人工呼吸器非使用群並びにヒストリカルコントロール群の生存期間
実線は生存率又は侵襲的人工呼吸器非使用での生存率を示し、破線は95％信頼区間を示す。○印は打ち切り症例を示す。

また、18例中16例に対し、本剤20mg/kg又は40mg/kg（承認外用量）を隔週、最長150週間投与した。試験終了時、16例中13例（81.3%）が生存し、無治療のヒストリカルコントロール群の患者では、生後24～36ヵ月での生存率が1.9%（95%信頼区間０～5.5）に対し、本剤を投与した患者では、生後36ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率が49.4%（95%信頼区間26.0～72.8）であった。
また、18例中13例（72.2%）においては最終評価時（64～130週時）に左室心筋重量（LVM）Zスコアの低下が認められた。[6)]

(2) 生後３ヵ月から3.5歳までの乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者21例に対し、20mg/kgを隔週、52週間投与した。52週投与後における有効性評価対象21例中において、生存率は76.2%（95%信頼区間52.8～91.8）であった。試験開始時に侵襲的人工呼吸器非使用であった患者16例中10例（62.5%）は、投与52週間後も侵襲的人工呼吸器非使用であった。また、52週目の平均LVMIはベースラインと比べて42%低下した。[3)]
また、本剤20mg/kg又は40mg/kg（承認外用量）を隔週、最長168週間投与した。最終評価時（104週目）における有効性評価対象20例中において、生存率は71.1%（95%信頼区間51.6～90.6）であった。試験開始時に侵襲的人工呼吸器非使用であった患者16例中７例（43.8%）は、試験期間終了時にも侵襲的人工呼吸器非使用であった。また、最終評価時（104週目）における平均LVMIはベースラインと比べて63%低下した。[7)]

(3) ２試験において免疫原性の評価が行われた38例中35例（92.1%）で、アルグルコシダーゼ　アルファに対するIgG抗体が産生された。大部分の症例で投与開始３ヵ月以内に抗体陽性を示した。また、抗体価が高い患者ほどinfusion associated reactionが発現しやすいと考えられる。臨床試験において、１例で52週時及び64週時に阻害抗体反応が陽性であった。[8)]

(4) 10歳から70歳までの小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者90例を対象とし、本剤20mg/kg又はプラセボを隔週、78週間投与した。78週時点において、プラセボ投与群では、６分間歩行が平均2.99m減少したのに対し、本剤投与群では平均25.13m増加した（p＝0.0347）。また、プラセボ投与群では、%努力肺活量（予測正常値に対する努力肺活量の比率%）が平均2.20%減少したのに対し、本剤投与群では1.20%増加した（p＝0.0055）。[9)]

【薬効薬理】

本剤は、ライソゾーム中グリコーゲンのα-1,4-及びα-1,6-グリコシド結合を加水分解することにより、グリコーゲンを分解し、糖原病Ⅱ型患者における組織中の蓄積グリコーゲンを低下させる。

本剤の静脈内投与により、糖原病Ⅱ型動物モデルである酸性α-グルコシダーゼノックアウトマウスにおける心臓、横隔膜、骨格筋等のグリコーゲンが低下した。

【有効成分に関する理化学的知見】

(1) 一般的名称：
アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
Alglucosidase Alfa（Genetical Recombination）

(2) 構造式（本質）：ヒト酸性α-グルコシダーゼをコードするcDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される896個のアミノ酸残基（$C_{4490}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$；分子量：99358.49）からなる糖タンパク質（分子量：約110,000）

【取扱い上の注意】

凍結、振盪を避け、外箱に記載された使用期限を過ぎた製剤は使用しないこと。本剤は保存剤を含有していないので、溶解・希釈後は速やかに使用すること。尚、やむを得ず保存する場合は希釈後２～８℃で保存し、かつ24時間以内に使用すること。

【包装】

マイオザイム点滴静注用50mg：１バイアル

【主要文献】

1）R. J. Ing. et al., Paediatr Anaesth., 14; 514-519, 2004 ［MZ_0001］
2）社内資料（外国試験；隔週投与時の血中濃度，2006） ［MZ-01］
3）社内資料（外国試験；臨床第Ⅰ/Ⅱ相オープンラベル試験，2007） ［MZ-02］
4）社内資料（マウスにおける分布・代謝，2003）［MZ-03］
5）P.S. Kishnani. et al., Neurology, 68; 99-109, 2007 ［MZ_0005］
6）P.S. Kishnani. et al., Pediatr Res., 66; 329-335, 2009 ［MZ_0006］
7）M. Nicolino. et al., Genetics IN Medicine., 11; 210-219, 2009 ［MZ_0007］
8）社内資料（外国試験；隔週投与時の免疫原性，2005及び2006） ［MZ-04］
9）A. T. van der Ploeg, et al., NEJM, 362; 1396-1406, 2010 ［MZ_0009］

*【文献請求先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

*【製造販売】
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI GENZYME

＊この添付文書（案）は審査段階のもの
であるため、最新の添付文書を参照すること。

添付文書（案）

20○○年○月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

承認番号	
販売開始	

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

遺伝子組換えポンペ病治療剤
アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤
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

ネクスビアザイム®点滴静注用100mg

NEXVIAZYME® for I.V. Infusion

1. 警告

1.1　本剤の投与により infusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。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。重篤な infusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]

1.2　心肥大を併発するポンペ病患者に本剤を投与する場合は急性心肺不全を発症する危険性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者［1.1、8.1、11.1.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		1バイアル中[注1)]
有効成分	アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）[注2)]	103mg
添加剤	L-ヒスチジン	11.021mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	6.695mg
	グリシン	206mg
	D-マンニトール	206mg
	ポリソルベート80	1.03mg

注1）調製時の損失を考慮し、1バイアルからアバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）100mgが投与できるよう、過量充填されている。
注2）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。本剤は製造工程でウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

3.2 製剤の性状

性状	白色～淡黄色の固体
pH	5.8-6.5[注]
浸透圧比	約1[注]（生理食塩水に対する比）

注）1バイアルを日局注射用水10.0mLで溶解した時

4. 効能又は効果

ポンペ病

6. 用法及び用量

通常、アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には1回体重1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局ブドウ糖注射液 5%を用いて希釈した後に投与すること。初回点滴速度は 1mg/kg/時で開始し、infusion reaction の発現がない場合は表 1 に従い、30 分ごとに点滴速度を上げること。なお、乳児型の患者は状態に応じて5段階投与とすることも可能である。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。患者の体重に基づく総点滴量は表 2 を参照すること。

表1 点滴速度及び総点滴時間

		点滴速度（mg/kg/時）					総点滴時間（時間）
		第1段階	第2段階	第3段階	第4段階	第5段階	
遅発型の患者		1	3	5[注1)]	7[注1)]		4～5
乳児型の患者	4段階投与	1	3	5	7		7
	5段階投与[注2)]	1	3	6	8	10[注2)]	5

注1）体重範囲1.25-5kgの遅発型の患者において最終点滴速度は4.8mg/kg/時を超えないこと。
注2）体重範囲1.25-5kgの乳児型の患者において最終点滴速度は9.6mg/kg/時を超えないこと。

表2 投与量20mg/kg及び40mg/kgに対する総点滴量

体重範囲（kg）	投与量20mg/kgに対する総点滴量(mL)	投与量40mg/kgに対する総点滴量(mL)
1.25 - 5	50	50
5.1 - 10	50	100
10.1 - 20	100	200
20.1 - 30	150	300
30.1 - 35	200	400
35.1 - 50	250	500
50.1 - 60	300	600
60.1 - 100	500	1000
100.1 - 120	600	1200

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシー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速やかに投与を中止し、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。重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合には、低用量で投与速度を下げた上で、忍容性を確認しながら投与すること。[1.1、2.、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与中又は投与後数時間以内に infusion reaction が発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reaction が発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療(抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。また、本剤投与による infusion reaction を予防又は軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。[1.1、9.1.3、11.1.1 参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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

[1.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 アルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

過敏症の発現に注意すること。[15.1.1 参照]

9.1.3 Infusion reaction の既往のある患者

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.4 心機能又は呼吸機能の低下した患者

重度の infusion reaction を引き起こす可能性がある。
また、水分制限の適応となる患者では、本剤投与中は、適切な医学的処置とモニタリング手段がとれるように準備しておくこと。点滴投与中に水分過負荷により心機能又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性がある。

9.1.5 非代償性心不全患者又は急性疾患(急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等)を有する患者

本剤投与時に infusion reaction が発現する危険性が高くなる可能性がある。

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。

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。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

9.7 小児等

6ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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ことが多い。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(30.4%)、アナフィラキシー(1.4%)

本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、悪寒、頭痛、悪心、そう痒症、発疹、蕁麻疹等の infusion reaction があらわれることがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。[1.1、2.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	2%以上	2%未満
神経系	頭痛、浮動性めまい	振戦
呼吸器	咳嗽、呼吸困難	呼吸窮迫
消化器	悪心、下痢	口唇腫脹、舌腫脹、嘔吐
皮膚	そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑	皮膚変色、紅斑性皮疹、手掌紅斑、多汗症
骨格筋系	筋痙縮、筋肉痛	四肢痛
全身及び局所反応	疲労、悪寒、胸部不快感、疼痛	インフルエンザ様疾患、発熱
臨床検査		血圧上昇、酸素飽和度低下、体温上昇、心拍数増加
眼		眼充血
心臓		頻脈

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び投与量(遅発型の患者には体重 1kg あたり 20mg、乳児型の患者には体重 1kg あたり 40mg)に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 冷蔵庫より投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置すること。

14.1.3 調製前に目視にてバイアルを確認し、変色又は異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 1 バイアルに日局注射用水 10.0mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに溶解する(アバルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)濃度 10mg/mL)。バイアルの振盪等は避けること。

14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長 24 時間保存できる。

14.1.6 最終濃度が 0.5mg/mL～4mg/mL になるよう、日局ブドウ糖注射液 5%の量を決定すること。予め日局ブドウ糖液 5%点滴バックから、注入する溶解液分のブドウ糖注射液を抜き取っておくこと。溶解したバイアルから必要量の溶液(10mg/mL)を抜き取り、日局ブドウ糖注射液 5%点滴バック内に静かに注入すること。点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和し、振盪しないこと。

14.1.7 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長 24 時間保存できるが、その後 25℃以下で 9 時間以内に使用すること。

14.1.8 他剤との混合を行わないこと。

14.1.9 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 タンパク質を吸着しにくい 0.2μm のインラインフィルターを用いて投与すること。

14.2.2 他剤との混注を行わないこと。

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対する IgG 抗体が産生される可能性がある。実施した臨床試験において、アルグルコシダーゼ アルファ(ALGLU)の治療歴のない患者では 95.1%(58/61 例)に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち4例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、11 例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、13 例でその両方が認められた。ALGLU の治療歴のある患者では 43.8%(32/73 例)に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち 8 例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、8 例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、2 例でその両方が認められた。[9.1.2 参照]

15.1.2 心肥大を併発する乳児型ポンペ病患者において、中心静

脈カテーテル留置やその他の外科的処置の際に全身麻酔を実施する場合に、心停止又は死亡に繋がる心室細動、心室性頻脈、徐脈等の不整脈が発現するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

酵素補充療法（ALGLU）の治療歴のない遅発型ポンペ病患者（16歳～78歳）に本剤20mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

表3 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

測定時点	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$[a)] (h)
初回投与時	49	259±72.3	1290±420	4.02 [2.53, 6.33]	1.34±0.561[b)]
投与49週時	48	242±81.4	1250±433	4.03 [2.20, 7.33]	1.55±0.887

平均±SD、t_{max}は中央値［範囲］
a)最終相の消失半減期、b)47例

酵素補充療法（ALGLU）既治療の乳児型ポンペ病患者（1歳～12歳）に本剤20又は40mg/kgを隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。

表4 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与群	測定時点	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$[c)] (h)
コホート1[a)] 本剤20mg/kg	初回投与時	5	189±56.7	923±352	4.43 [3.90, 5.33]	0.703±0.291
	投与25週時	5	175±65.9	805±295	3.97 [3.77, 4.75]	0.601±0.256
コホート2[a)] 本剤40mg/kg	初回投与時	4	403±171	2630±972	7.00 [6.00, 7.25]	1.15±0.523
	投与25週時	5	297±60.1	1930±348	7.13 [5.67, 7.98]	1.04±0.248
コホート3[b)] 本剤40mg/kg	初回投与時	4	250±45.1	1720±255	6.83 [6.65, 7.22]	0.806±0.248
	投与25週時	5	356±84.7	2200±533	6.87 [5.03, 7.43]	1.19±0.472

平均±SD、t_{max}は中央値［範囲］
a) 少なくとも6カ月間にわたって ALGLU が一定の用量で投与されていたにも関わらず、臨床的悪化を示す患者
b) 少なくとも6カ月間にわたって ALGLU が一定の用量で投与されていたにも関わらず、不十分な臨床反応を示す患者
c)最終相の消失半減期

16.3 分布

酸性α-グルコシダーゼノックアウトマウスへ本剤を投与したところ、肝臓で最も高く分布し、肝臓と比較すると少量であるが心臓及び骨格筋にも分布した[3)]。

遅発型ポンペ病患者75例から得られた血漿中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、本剤の見かけの中心コンパートメントにおける分布容積は3.4Lと推定された[4)]。また、本剤20又は40mg/kgを隔週静脈内投与したときの乳児型ポンペ病患者における定常状態での平均分布容積は3.5～5.4Lであった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者を対象とした国際共同試験

酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者(16歳～78歳)を対象に、本剤（51例、日本人1例を含む）又はALGLU（49例）20mg/kgを隔週に1回、49週間点滴静脈内投与した。主要評価項目である努力肺活量の予測正常値に対する割合（以下、%予測努力肺活量）の投与前から投与49週時までの変化量は表5のとおりであり、ALGLU群に対する本剤群の非劣性が示された（非劣性マージン：-1.1%）。

表5 有効性の主要評価項目：%予測努力肺活量の結果（ベースラインから投与49週時までの変化量）

項目	本剤群（51例）	ALGLU群（49例）
投与前[a)]	62.55±14.39	61.56±12.40
投与49週時[a)]	65.49±17.42	61.16±13.49
投与前からの変化量[b)]	2.89±0.88	0.46±0.93
群間差[c)]	2.43[-0.13, 4.99]	
非劣性のp値	p=0.0074	

a)平均±SD、b)調整平均±SE、c）調整平均、両側95%信頼区間

副次評価項目である6分間歩行距離、最大吸気圧、最大呼気圧、ハンドヘルドダイナモメトリー検査複合スコア及び簡易運動機能検査総スコアの結果は表6のとおりであった。

表6 有効性の副次評価項目の結果（ベースラインから投与49週時までの変化量）

評価項目	本剤群（51例）	ALGLU群（49例）
6分間歩行距離（m）	32.21±9.93	2.19±10.40
%予測最大吸気圧[+]	8.70±2.09	4.29±2.19
%予測最大呼気圧[+]	10.89±2.84	8.38±2.96
ハンドヘルドダイナモメトリー検査複合スコア	260.69±46.07	153.72±48.54
簡易運動機能検査総スコア	3.98±0.63	1.89±0.69

調整平均±SE
+非生理学的ベースライン値（200cmH_2O以上）を有する患者4例を除く事後感度分析

本剤群での副作用は投与49週時までに45.1%（23/51例）に認められ、主な副作用はそう痒症7.8%（4/51例）、頭痛5.9%（3/51例）、悪心5.9%（3/51例）、蕁麻疹5.9%（3/51例）及び疲労5.9%（3/51例）であった。ALGLU群での副作用は投与49週時までに49.0%（24/49例）に認められ、主な副作用は頭痛12.2%（6/49例）、悪心10.2%（5/49例）、そう痒症8.2%（4/49例）、発疹6.1%（3/49例）及び疲労6.1%（3/49例）であった[1)]。

17.1.2 酵素補充療法から切り替えた乳児型ポンペ病患者を対象とした国際共同試験

酵素補充療法（ALGLU）で治療中の乳児型ポンペ病患者（1歳～12歳） を対象とした非盲検試験が実施された。酵素補充療法で臨床的悪化を示した患者を対象に、本剤20mg/kg（6例、日本人1例を含む）又は40mg/kg（5例、日本人1例を含む）を隔週に1回25週間点滴静脈内投与した。また、酵素補充療法で不十分な臨床反応を示した患者を対象に、本剤40mg/kgを隔週に1回25週間点滴静脈内投与又は本試験に参加する前に投与されていた用量（20mg/kgを隔週に1回から40mg/kgを毎週1回の範囲）でALGLUを25週間点滴静脈内投与した（本剤群5例、ALGLU群6例）。その結果、有効性評価項目である粗大運動能力尺度-88、簡易運動機能検査、Pompe-Pediatric Evaluation of Disability Inventory及び眼瞼位置測定（IPFD left non-flash）の結果は、表7のとおりであった。

表7 主な有効性の評価項目の結果（ベースラインから投与25週時までの変化量）

第1期 臨床的悪化を示し	評価項目	本剤20mg/kg群（6例）	本剤40mg/kg群（5例）

た患者	粗大運動能力尺度-88 総%スコア	1.68 [-7.7, 19.4] (6 例)	0.83 [-0.8, 12.8] (5 例)
	簡易運動機能検査 総スコア	-0.50 [-7.0, 6.0] (6 例)	2.00 [-2.0, 10.0] (5 例)
	Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の移動ドメイン	1.97 [-2.1, 25.9] (6 例)	0.00 [0.0, 9.3] (5 例)
	IPFD left non-flash (mm)	-0.50 [-3.0, 1.5] (6 例)	1.50 [-0.5, 3.5] (5 例)
第 2 期不十分な臨床反応を示した患者	評価項目	本剤 40mg/kg 群 (5 例)	ALGLU 群 (6 例)
	粗大運動能力尺度-88 総%スコア	3.55 [0.1, 9.6] (4 例)	7.68 [0.8, 9.9] (6 例)
	簡易運動機能検査 総スコア	4.50 [0.0, 8.0] (4 例)	4.00 [1.0, 13.0] (6 例)
	Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の移動ドメイン	3.09 [0.7, 4.0] (3 例)	1.77 [1.0, 12.9] (6 例)
	IPFD left non-flash (mm)	1.00 [0.5, 2.5] (5 例)	-0.50 [-1.5, 0.5] (6 例)

中央値［範囲］

酵素補充療法で臨床的悪化を示した患者を対象に投与25週時以降も継続して本剤 40mg/kg を隔週に 1 回投与した結果、GMFM-88 総%スコアのベースラインから 投与 49 週時までの変化量(中央値［範囲］) は 3.54 [-1.4, 22.1] (4 例) であった。
本剤 40mg/kg を隔週に 1 回投与での副作用は投与 25 週時までに 30.0% (3/10 例) に認められ、主な副作用は発疹 20.0% (2/10 例) であった[2)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は ALGLU を改変した遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼであり、マンノース-6-リン酸［M6P］受容体を介した横隔膜及び他の骨格筋への取込みの増大を目的として、ALGLU 上の酸化シアル酸残基に M6P を結合させたものである。細胞内に取込まれた本剤はライソゾーム中グリコーゲンの α-1,4-及び α-1,6-グリコシド結合を加水分解することにより、グリコーゲンを分解し、組織損傷を改善する。

18.2 薬理作用

本剤の静脈内投与により、ポンペ病動物モデルである酸性 α-グルコシダーゼノックアウトマウスにおける心臓、横隔膜、骨格筋等のグリコーゲン量が低下した[5)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アバルグルコシダーゼ　アルファ(遺伝子組換え)
Avalglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

本質:アバルグルコシダーゼ　アルファはアルグルコシダーゼアルファ糖鎖改変体（分子量：約 124000）であり、アルグルコシダーゼ アルファが酸化され、糖鎖の平均 5～9 個の *N*-アセチルノイラミン酸部分が 5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(*E*)-(2-オキソ-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→3)]-β-D-マンノピラノシル}オキシ)ブタノイル]ヒドラジニル}エトキシ)イミノ]-β-L-*arabino*-2-ヘプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者における国際共同試験［第Ⅲ相試験］総括報告書
2) 社内資料：酵素補充療法から切り替えた乳児型ポンペ病患者における国際共同試験［第Ⅱ相試験］総括報告書
3) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (2021 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4 5)
4) 社内資料：臨床薬物動態 (2021 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3)
5) 社内資料：非臨床薬理試験 (2021 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

1　「効能又は効果」（案）

ポンペ病

［設定根拠］

ポンペ病は、細胞内にグリコーゲンが蓄積することによって引き起こされ、希少かつ最終的に死亡に至る神経筋疾患であり、ライソゾーム病に分類される。ライソゾーム病は、体内に自然に存在するライソゾーム酵素が先天的に欠損しており、ライソゾーム内に基質が蓄積するために生じる。全てのポンペ病患者では、ライソゾームの酸性環境（pH 4～5）下で最適に機能する酸性 α-グルコシダーゼが欠損しているが、この酵素が欠損しているとグリコーゲンが蓄積してライソゾームの拡張、更には破壊が起こり、特に筋組織において細胞障害を引き起こす。

ポンペ病の臨床症状は不均一であり、発現時期、重症度及び認められる症状の範囲が様々である。乳児型ポンペ病（IOPD）はポンペ病患者の 3 分の 1 以下であり、生後数か月以内に発症する。重度の心筋症及び呼吸不全を特徴とし、未治療の場合は生後 1 年以内に死に至る。ポンペ病患者の大多数は乳児期を過ぎて発症する遅発型ポンペ病（LOPD）の患者であり、LOPD は IOPD に比べて多様な経過をたどる。ポンペ病の症状には個人差があるものの、IOPD 患者と LOPD 患者のいずれの研究からも、ほぼ全ての患者で死亡に先立って呼吸不全が起こることが確認されている。ポンペ病患者で最も多い死因は呼吸不全であり、これは発症時の年齢や骨格筋の筋力低下の程度を問わない。

遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ製剤であるアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）は、長期的な有用性が示されており、現在、ポンペ病と診断された患者に対する酵素補充療法（ERT）の標準治療薬として確立されている。しかし、ポンペ病患者における進行性の筋機能低下は、ALGLU による ERT で完全に抑制できないことが認識されている。ポンペ病患者に対する ERT の有用性を可能な限り最大化するために、ALGLU を改変し、細胞内への取込みを高めた治験用製剤としてアバルグルコシダーゼ アルファ（AVAL）が開発された。AVAL は、ALGLU 上の酸化シアル酸残基にビス-マンノース-6-リン酸（M6P）基を結合させることによって、細胞内への取込みが増強され、ALGLU よりもポンペ病患者の転帰が改善されて高い効果が期待される。

ポンペ病患者集団は不均一であるため、幅広いポンペ病患者を対象とした 4 試験（EFC14028 試験及び ACT14132 試験［評価資料］、並びに TDR12857 試験及び LTS13769 試験［参考資料］）で AVAL のポンペ病に対する有用性を評価し、以下の 2 つの臨床試験により裏付けられた。

1.1　EFC14028 試験（第 III 相試験）：LOPD 患者

3 歳以上の未治療の LOPD 患者を対象として、AVAL と ALGLU を比較した。本試験では、患者を 1：1 の比でランダム化し、二重盲検で 49 週間（主要解析期間）投与した。その後の継続投与期間で、ALGLU にランダム化された患者は AVAL に切り替えた。

主要有効性評価項目をベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率を%で表した努力肺活量（FVC）の変化量とした。ベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量（調整平均［95%信頼区間］）において、AVAL 群（2.89%［1.13, 4.65%］）の ALGLU 群（0.46%［−1.39, 2.31%］）に対する非劣性が示され（p = 0.0074）、本試験の主要目的が達成された。主要有効性評価項目の ALGLU 群に対する AVAL 群の優越性を示すには至らなかったが（p = 0.0626）、AVAL 群における予測値に対する比率を%で表した FVC の改善は ALGLU 群よりも数値的に高かった。Week 49 後に対照薬の ALGLU 投与患者は AVAL の投与に切り替え、Week 97 に到達した患者の予備的なデータセットで、予測値に対する比率を%で表した FVC の数値的な改善が示された。

6 分間歩行距離（6MWT）を主な副次評価項目とした。ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の変化量（調整平均［95%信頼区間］）は、AVAL 群で 32.21 m（12.47, 51.94 m）であり、ALGLU 群よりも AVAL 群で臨床的に意味のある改善が認められた（変化量［調整平均］の群間差：30.01 m［95%信頼区間：1.33, 58.69 m］、名目上の p = 0.0405［多重性の調整なし］）。Week 49 後に対照薬の ALGLU を投与していた患者は AVAL の投与に切り替え、Week 97 に 6MWT は数値的に改善した。予測値に対する比率を%で表した 6MWT でも同様の結果が認められた。

安全性に関する幾つかの評価項目では、AVAL の方が ALGLU に比べて優れていた。例えば、TEAE、重篤な TEAE 及び infusion associated reaction（IAR）の発現割合は、AVAL 投与患者の方が ALGLU 投与患者に比べて低かった。AVAL 20 mg/kg 群の安全性プロファイルは ALGLU と類似しているか、ALGLU より好ましいものであった。

本試験に組み入れた小児患者は 1 名のみであった。この小児 LOPD 患者の結果は、集団全体の範囲内に収まっていた。

1.2　ACT14132 試験（第 II 相試験）：IOPD 患者

ポンペ病の小児患者は成人患者に比べて疾患の重症度に差があるため、ALGLU による前治療（6 か月以上）で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した 18 歳未満の IOPD 患者を対象とした非盲検の ACT14132 試験（第 II 相試験）を実施した。25 週間（主要解析期間）の投与後に、継続投与期間での治験薬の投与継続を可能なデザインとした。

副次評価項目の GMFM-88 総%スコアは、GMFM-88 のベースラインから Week 25 までの変化量に基づき「改善」、「変化なし」又は「悪化」に分類した。ほとんどの IOPD 患者での GMFM-88 総%スコアが「変化なし」又は「改善」を示した。簡易運動機能検査（QMFT）総スコアはスコアの増加を「改善」、安定したスコアを「変化なし」、又はスコアの減少を「悪化」に分類し、AVAL 40

mg/kg 群で改善し、20 mg/kg 群で安定していた。AVAL 20 及び 40 mg/kg 群における Pompe-Pediatric Evaluation of Disability Inventory （Pompe-PEDI）機能的スキルの改善又は安定化、AVAL 40 mg/kg 群における両眼の眼瞼挙筋機能の改善傾向が認められ、IOPD 患者を対象とした特定の重要な評価項目で更なるベネフィットが示された。

AVAL の 2 用量で認められた安全性は、AVAL 及び ALGLU の既知の安全性プロファイル及び原疾患を反映したものであった。

本申請の臨床データパッケージに含まれる 4 試験には、全体として、AVAL が投与された 138 名（成人患者 118 名及び小児患者 20 名）を含むポンペ病患者 146 名が参加した。全患者における AVAL の曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は、103.67 ± 89.13 週間であり、累積曝露期間は 274.2 人年であった。患者への静脈内投与回数は延べ 6,990 回以上であった。AVAL は、ALGLU の既知の安全性プロファイルと類似して、おおむね良好な忍容性を示し、許容できる安全性プロファイルを示した。

EFC14028 試験での日本人患者 1 名及び ACT14132 試験での日本人患者 2 名において、有効性の結果は概して全集団の結果と一貫しており、新たに特筆すべき AVAL の安全性の懸念は認められなかった。

ポンペ病の症状の程度及び推移には大きな個人差があるが、全ての患者の呼吸及び運動機能の障害は、ポンペ病の臨床スペクトル全体で同じ機序及び生理病理学的特徴により生じている。このため、AVAL 臨床プログラムで認められた有用性は、未治療の IOPD 患者を含む全てのポンペ病患者に当てはまると考えられる。

以上から、疾患スペクトルが幅広い成人及び小児の未治療又は既治療の LOPD 患者並びに IOPD 患者で、標準治療薬である ALGLU と比較して、AVAL の優れた有用性が認められ、AVAL はポンペ病患者に対する新たな治療の選択肢として期待できることから、承認申請における効能・効果を「ポンペ病」とした。

2　「用法及び用量」（案）

通常、アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には 1 回体重 1kg あたり 20mg を、乳児型の患者には 1 回体重 1kg あたり 40mg を隔週点滴静脈内投与する。

［設定根拠］

2.1　遅発型ポンペ病患者：LOPD 患者

遅発型ポンペ病患者、すなわち LOPD 患者を対象とした TDR12857 試験（用量漸増試験、24 週間投与）では、未治療及び既治療患者のいずれでも AVAL 5 mg/kg における呼吸機能の評価項目

（FVC、最大吸気圧［MIP］、最大呼気圧［MEP］）及び 6MWT では僅かな変化であったが、未治療患者では、AVAL 20 mg/kg で予測値に対する比率を%で表した FVC、MIP、MEP 及び 6MWT で大きな改善が認められた（ベースラインから Week 25 までの変化量［平均値］：それぞれ 6.2%、7.9%、12%及び 3.9%）。未治療患者では、全般的疲労及び認知疲労は AVAL 20 mg/kg で改善する傾向にあったが、5 及び 10 mg/kg では変化が認められなかった。TDR12857 試験で 5 又は 10 mg/kg 投与群の一部の患者では、LTS13769 試験（継続投与試験）で 20 mg/kg へ増量後に、一部の有効性評価項目の改善が認められ、用量が高いほど高い効果が見られることが示唆された。したがって、AVAL 20 mg/kg の隔週投与で有効性は最も高く、LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験では AVAL 20 mg/kg を用量として選択した。

EFC14028 試験において、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、呼吸機能、機能的持久力、運動機能及び健康関連 QOL の有効性評価項目の改善又は安定化が認められ、その有効性は ALGLU 20 mg/kg の隔週投与よりも優れていることが確認されたことから、LOPD 患者に対して AVAL 20 mg/kg の隔週投与を推奨用法・用量とする根拠が示された。

また、EFC14028 試験の主要有効性評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC 及び主な副次有効性評価項目である 6MWT における年齢、性別、ベースラインの予測値に対する比率を%で表した FVC、地域、ベースラインの歩行器具の使用、ベースラインの 6 分間歩行距離、ベースラインの罹病期間及び人種によるサブグループ解析では、ALGLU 群に比べて AVAL 群で、ベースラインから Week 49 までにおおむね改善傾向が認められた。しがって、内因性及び外因性要因のサブグループにおいて、代替的な用法・用量は不要と判断した。

TDR12857 試験では、未治療患者及び既治療患者での treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現割合には AVAL の用量相関（5 mg/kg、10 mg/kg 及び 20 mg/kg）の傾向は認められなかった。TDR12857 試験で 24 週間の投与期間を完了した患者は、LTS13769 試験の AVAL の最終用量である 20 mg/kg 隔週投与とするまで、LTS13769 試験では初回用量（5、10 又は 20 mg/kg）で治験薬の投与を継続することができた。TDR12857 試験で AVAL 5 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群に割り付けられて LTS13769 試験で治験薬の投与をそのまま継続していた患者は、Week 104～Week 156 に 20 mg/kg 隔週投与に切り替えた。全体として、用量依存性の安全性所見は認められなかった。

EFC14028 試験での AVAL 20 mg/kg 群の安全性プロファイルは ALGLU と類似しているか、ALGLU より好ましいものであった。

LOPD 患者を含む内因性要因（年齢、性別、人種など）に関するいずれのサブグループにおいても AVAL 投与後の TEAE のリスク増加は示唆されず、用法用量の変更は不要であった。また、地理的地域に基づく AVAL 投与後の TEAE のリスク増加は示唆されず、外因性要因（地域）によるサブグループのいずれについても用法用量の変更は不要であった。

以上から、遅発型の患者に対する本剤の用法・用量を、1 回体重 1kg あたり 20mg を隔週点滴静脈内投与することに設定した。

2.2 乳児型ポンペ病患者：IOPD 患者

臨床現場において、ALGLU はしばしば乳児型ポンペ病患者、すなわち IOPD 患者に対して承認用量の 20 mg/kg の隔週投与を超える用量（最高 40 mg/kg の週 1 回投与を含む）で投与されているが、安全性の懸念が増加したとの報告はなく、標準的な用量で不十分な反応、停滞又は臨床的悪化を示した IOPD 患者で粗大運動能力及び肺機能の指標、並びに生化学マーカーの改善が報告されている。さらに、ALGLU 40 mg/kg 隔週投与のベネフィット・リスクバランスは良好であることが報告されており、AVAL も IOPD 患者に対する 40 mg/kg の隔週投与が可能であると判断した。また、IOPD 患者に対する AVAL 40 mg/kg の投与により、酵素の組織取込み及び臨床症状が改善する可能性がある。以上から、IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では 40 mg/kg 隔週投与までの用量を評価した。

ACT14132 試験では、ALGLU の前治療（20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与）で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示したことから、より優れた治療に対するアンメット・ニーズが高いとされる IOPD 患者において、AVAL 20 及び 40 mg/kg の隔週投与により、患者の大半は ALGLU から AVAL に切り替えた後、有効性評価項目に対する安定化又は改善を示した。AVAL の治療効果は、40 mg/kg 隔週投与時の運動、心臓及び眼瞼の評価でより顕著であり、薬力学的バイオマーカー（ヘキソース四糖類、クレアチンキナーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）の安定化又は改善並びに免疫原性を含む良好な安全性プロファイルからも、更なるベネフィットが認められた。

Week 25 における GMFM-88 総%スコアは、AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた患者 6 名のうち、2 名は「悪化」、1 名は「変化なし」及び 3 名は「改善」であった。GMFM-88 の測定結果が利用可能な AVAL 40 mg/kg 隔週投与を受けた患者 9 名のうち、5 名は「変化なし」、4 名は「改善」で、「悪化」の患者はいなかった。AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた患者で「悪化」と分類された患者 2 名は、25 週間の主要解析期間終了後 AVAL 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量され、1 名は高用量で運動機能が改善され、1 名は継続的に悪化した。Week 25 における QMFT 総スコアは、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の患者で、3 名は「悪化」、1 名は「変化なし」及び 2 名は「改善」であった。データが利用可能な AVAL 40 mg/kg 隔週投与群の 9 名の患者のうち、1 名は「悪化」、1 名は「変化なし」及び 7 名は「改善」であった。これらの結果から、AVAL 20 mg/kg の隔週投与に比べて AVAL 40 mg/kg の隔週投与の方が運動機能の改善又は安定化を示した患者が多く、悪化した患者が少なかった。

Pompe-PEDI では、用量依存的な特定の傾向は認められなかったが、眼瞼挙筋機能検査は、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群で改善傾向が認められたのに対し、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群又は ALGLU 群では安定化又は低下を示した。この傾向は、特にフラッシュあり及びなしでの両眼の眼裂縦径で顕著であった。

上記の副次有効性評価項目等に関するサブグループ解析から、内因性要因（年齢、性別、人種など）及び外因性要因（地域など）のサブグループにおいて、代替的な用法・用量は不要と判断した。

ACT14132 試験において、AVAL の 2 用量で認められた安全性は、AVAL 及び ALGLU の既知の安全性プロファイル及び原疾患を反映したものであった。AVAL 20 mg/kg 隔週投与と比べて AVAL 40 mg/kg 隔週投与で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、IAR 及び抗薬物抗体の発現割合が高かったが、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 又は重度の TEAE は認められず、AVAL（用量を問わない）に対する中和抗体 の発現も認められなかった。また、安全性の理由で減量を必要とした患者は認められず、20 mg/kg 隔週投与で臨床反応が不十分であったために継続投与期間に 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量した 2 名では、有害事象の増加は認められなかった。したがって、AVAL 20 mg/kg 及び 40 mg/kg 隔週投与による安全性プロファイルは、いずれも良好であることが裏付けられた。

IOPD 患者を含む内因性要因（年齢、性別、人種など）に関するいずれのサブグループについては、AVAL 投与後の TEAE のリスク増加は示唆されず、用法用量の変更は不要であった。また、地理的地域に基づく AVAL 投与後の TEAE のリスク増加は示唆されず、外因性要因（地域）によるサブグループのいずれについても用法用量の変更は不要であった。

以上から、乳児型の患者に対する本剤の用法・用量を、1 回体重 1kg あたり 40mg を隔週点滴静脈内投与することに設定した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

1　警告

1.1　本剤の投与により infusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。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。重篤な infusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照］

1.2　心肥大を併発するポンペ病患者に本剤を投与する場合は急性心肺不全を発症する危険性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

[設定根拠]
1.1　本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できないため、注意喚起のため CCDS に基づき設定した。
1.2　本剤は点滴投与される薬剤であることから、水分過負荷の影響を受けやすい患者、急性の呼吸器基礎疾患を有する患者、あるいは水分制限の適応となる心機能及び/又は呼吸機能の低下した患者においては、点滴投与中に心臓及び／又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性があるため、注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者［1.1、8.1、11.1.1 参照］

[設定根拠]
一般的な注意事項として、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）並びにアルグルコシダーゼ アルファ（以下、ALGLU）添付文書における禁忌に基づき設定した。

7　用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局ブドウ糖注射液 5%を用いて希釈した後に投与すること。初回点滴速度は 1 mg/kg/時で開始し、infusion reaction の発現がない場合は表 1 に従い、30 分ごとに点滴速度を上げること。なお、乳児型の患者は状態に応じて 5 段階投与とすることも可能である。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。患者の体重に基づく総点滴量は表 2 を参照すること。

表 1 点滴速度及び総点滴時間

		点滴速度（mg/kg/時）					総点滴時間（時間）
		第1段階	第2段階	第3段階	第4段階	第5段階	
遅発型の患者		1	3	5注1）	7注1）		4～5
乳児型の患者	4段階投与	1	3	5	7		7
	5段階投与注2）	1	3	6	8	10注2）	5

注1）体重範囲1.25-5kgの遅発型の患者において最終点滴速度は4.8 mg/kg/時を超えないこと。
注2）体重範囲1.25-5kgの乳児型の患者において最終点滴速度は9.6 mg/kg/時を超えないこと。

表 2　投与量 20mg/kg 及び 40mg/kg に対する総点滴量

体重範囲（kg）	投与量20mg/kgに対する総点滴量(mL)	投与量40mg/kgに対する総点滴量(mL)
1.25 - 5	50	50
5.1 - 10	50	100
10.1 - 20	100	200
20.1 - 30	150	300
30.1 - 35	200	400
35.1 - 50	250	500
50.1 - 60	300	600
60.1 - 100	500	1000
100.1 - 120	600	1200

[設定根拠]
本剤投与時の目安とする総投与時間及び投与速度を CCDS に基づいて設定した。また、本剤投与開始後に infusion reaction 等の発現が想定されることから、投与後の観察について注意喚起するために設定した。

8　重要な基本的注意

8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシー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速やかに投与を中止し、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。重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合には、低用量で投与速度を下げた上で、忍容性を確認し

ながら投与すること。［1.1、2.、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 本剤投与中又は投与後数時間以内に infusion reaction が発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reaction が発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。また、本剤投与による infusion reaction を予防又は軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。［1.1、9.1.3、11.1.1 参照］

[設定根拠]
8.1　本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できないため、注意喚起のため CCDS に基づき設定した。
8.2　本剤投与中及び/又は投与後数時間以内に infusion reaction が起こる可能性があることから、注意喚起のため CCDS に基づき設定した。また、ALGLU と本剤の臨床試験では過敏症又は infusion reaction の予防又は重症度を軽減させるための前投与の実施が認められており、一部の被験者が前投与を受けていた。これは本剤を安全に投与する上での必要な措置であることから、CCDS に基づいて設定した。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

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
［1.1、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
過敏症の発現に注意すること。［15.1.1 参照］

9.1.3 Infusion reaction の既往のある患者
［8.2、11.1.1 参照］

9.1.4 心機能又は呼吸機能の低下した患者
重度の infusion reaction を引き起こす可能性がある。
また、水分制限の適応となる患者では、本剤投与中は、適切な医学的処置とモニタリング手段がとれるように準備しておくこと。点滴投与中に水分過負荷により心機能又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性がある。

9.1.5 非代償性心不全患者又は急性疾患（急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等）を有する患者

本剤投与時に infusion reaction が発現する危険性が高くなる可能性がある。

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。

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。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

9.7 小児等

6ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

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ことが多い。

[設定根拠]
9.1.1　1.1、8.1、11.1.1 の設定根拠を参照。
9.1.2　本剤の臨床試験では、アルグルコシダーゼ　アルファに対するアナフィラキシー反応の既往がある及び／又はアルグルコシダーゼ　アルファに対する免疫グロブリン E［IgE］抗体を有する及び／又はアルグルコシダーゼ　アルファに対する持続的に高い免疫グロブリン G［IgG］抗体価の既往歴がある患者は、本剤の重度アレルギー反応のリスクが高い患者と考え、注意喚起を設定した。
9.1.3　8.2、11.1.1 の設定根拠を参照。
9.1.4　本剤は点滴投与される薬剤であることから、水分過負荷の影響を受けやすい患者、急性の呼吸器基礎疾患を有する患者、あるいは水分制限の適応となる心機能及び／又は呼吸機能の低下した患者においては、点滴投与中に心臓及び／又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性があるため、注意喚起として、CCDS に基づき設定した。
9.1.5　心肥大を併発する乳児型ポンペ病患者において、中心静脈カテーテル留置やその他の外科的処置の際に全身麻酔を実施する場合の注意喚起として、CCDS 及びアルグルコシダーゼ アルファの添付文書に基づき設定した。ALGLU 添付文書を参照し、非代償性心不全患者又は急性疾患を有する患者は、本剤投与時に infusion reaction を発現する可能性が高くなるため、注意喚起として CCDS に基づき設定した。
9.5　妊婦に対する投与経験について、臨床試験に基づき情報提供した。また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与について、注意喚起として、生殖発生毒性試験並びに CCDS に基づき設定した。
9.6　授乳婦への投与について、注意喚起として、生殖発生毒性試験並びに CCDS に基づき設定した。
9.7　本剤の臨床開発プログラムでは、6ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験を実施していないため、CCDS に基づき情報提供した。
9.8　高齢者への投与について、ALGLU 添付文書を参照し、設定した。

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。

[設定根拠]
副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

11.1　重大な副作用

11.1.1　Infusion reaction（30.4%）、アナフィラキシー（1.4%）

本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、悪寒、頭痛、悪心、そう痒症、発疹、蕁麻疹等の infusion reaction があらわれることがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。［1.1、2.、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3 参照］

[設定根拠]
本剤で特に注意を要する副作用として CCDS に基づき設定した。

11.2　その他の副作用

副作用分類	2%以上	2%未満
神経系	頭痛、浮動性めまい	振戦
呼吸器	咳嗽、呼吸困難	呼吸窮迫
消化器	悪心、下痢	口唇腫脹、舌腫脹、嘔吐
皮膚	そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑	皮膚変色、紅斑性皮疹、手掌紅斑、多汗症、
骨格筋系	筋痙縮、筋肉痛	四肢痛
全身及び局所反応	疲労、悪寒、胸部不快感、疼痛	インフルエンザ様疾患、発熱
臨床検査		血圧上昇、酸素飽和度低下、体温上昇、心拍数増加
眼		眼充血
心臓		頻脈

[設定根拠]
本剤の臨床試験 4 試験で認められた副作用について、安全性併合解析から 3 例以上（2%以上）で報告された副作用、2 例以下（2%未満）で報告された重篤な副作用及び 2 例以上（1%以上）で報告された infusion reaction を CCDS に基づき示した。

14　適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び投与量（遅発型の患者には体重 1kg あたり 20mg、乳児型の患者には体重 1kg あたり 40mg）に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 冷蔵庫より投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置すること。

14.1.3 調製前に目視にてバイアルを確認し、変色又は異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 1 バイアルに日局注射用水 10.0mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに溶解する（アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）濃度 10mg/mL）。バイアルの振盪等は避けること。

14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長 24 時間保存できる。

14.1.6 最終濃度が 0.5mg/mL～4mg/mL になるよう、日局ブドウ糖注射液 5%の量を決定すること。予め日局ブドウ糖液 5%点滴バックから、注入する溶解液分のブドウ糖注射液を抜き取っておくこと。溶解したバイアルから必要量の溶液（10mg/mL）を抜き取り、日局ブドウ糖注射液 5%点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和し、振盪しないこと。

14.1.7 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長 24 時間保存できるが、その後 25℃以下で 9 時間以内に使用すること。

14.1.8 他剤との混合を行わないこと。

14.1.9 各バイアルは一回限りの使用とすること。

[設定根拠]
本剤の調整時に必要な注意について、ALGLU の添付文書及び CCDS に基づき設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 タンパク質を吸着しにくい 0.2μm のインラインフィルターを用いて投与すること。

14.2.2 他剤との混注を行わないこと。

[設定根拠]
本剤の投与時に必要な注意について、ALGLU の添付文書及び CCDS に基づき設定した。

15　その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対する IgG 抗体が産生される可能性がある。実施した臨床試験において、アルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）の治療歴のない患者では 95.1%（58/61 例）に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち 4 例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、11 例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、13 例でその両方が認められた。ALGLU の治療歴のある患者では 43.8%（32/73 例）に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち 8 例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、8 例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、2 例でその両方が認められた。［9.1.2 参照］

15.1.2 心肥大を併発する乳児型ポンペ病患者において、中心静脈カテーテル留置やその他の外科的処置の際に全身麻酔を実施する場合に、心停止又は死亡に繋がる心室細動、心室性頻脈、徐脈

等の不整脈が発現するとの報告がある。

[設定根拠]
15.1.1 臨床試験における抗薬物抗体の発現状況及び有効性に及ぼす影響について情報提供するため、CCDS に基づき設定した。
15.1.2 本剤の臨床試験において、本剤投与患者には心肺不全は認められなかったが、ALGLU の添付文書において警告に設定されていることから、CCDS 及び ALGLU 添付文書を参照し注意喚起として設定した。

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 3

1 JAN

令和 2 年 07 月 03 日付薬生薬審発 0703 第 2 号により通知された。

JAN: (日本名) アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

(英名) Avalglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

本質記載: (日本名)

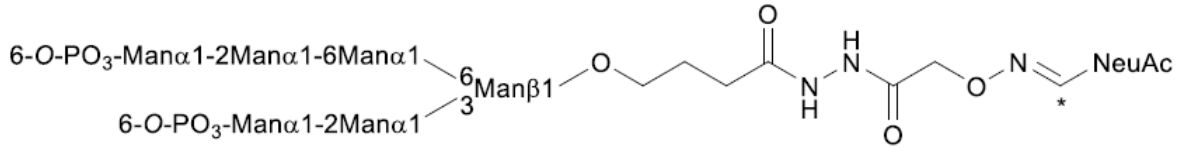
アバルグルコシダーゼ　アルファはアルグルコシダーゼ　アルファ糖鎖改変体（分子量：約 124,000）であり，アルグルコシダーゼ　アルファが酸化され，糖鎖の平均 5～9 個の *N*-アセチルノイラミン酸部分が 5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(*E*)-(2-オキソ-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→3)]-β-D-マンノピラノシル}オキシ)ブタノイル]ヒドラジニル}エトキシ)イミノ]-β-L-*arabino*-2-ヘプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている.

(英名)

Avalglucosidase alfa is a glycoengineered alglucosidase alfa analog (molecular weight: ca. 124,000) which is oxidized and its average of 5-9 *N*-acetylneuraminic acid portions are chemically modified to 5-acetamido-3,5,7-trideoxy-7-[(*E*)-(2-oxo-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→3)]-β-D-mannopyranosyl}oxy)butanoyl]hydrazinyl}ethoxy)imino]-β-L-*arabino*-2-heptulo-2,6-pyranosylonic acid groups.

構造式 :

改変糖鎖の構造



* NeuAcの7位炭素原子

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018 (Recommended INN: List 79) に以下の名称で掲載された。

INN：avalglucosidase alfa

薬生薬審発 0703 第２号
令 和 ２ 年 ７ 月 ３ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 30 年７月３日薬生薬審発 0703 第４号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添中、登録番号 29-4-B14 の記載内容について、別添２のとおり訂正するので御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

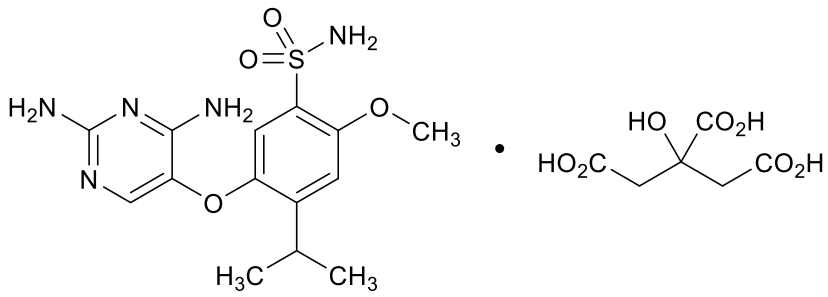
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　301-5-B1

JAN（日本名）：ゲーファピキサントクエン酸塩

JAN（英　名）：Gefapixant Citrate



$C_{14}H_{19}N_5O_4S \cdot C_6H_8O_7$

5-[(2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)オキシ]-2-メトキシ-4-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1-スルホンアミド　一クエン酸塩

5-[(2,4-Diaminopyrimidin-5-yl)oxy]-2-methoxy-4-(propan-2-yl)benzene-1-sulfonamide monocitrate

登録番号　301-5-B3

JAN（日本名）：ファリシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Faricimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 VEGF-A-L 鎖

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF

TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

抗 Ang2-L 鎖

SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD

SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHWVFG

GGTKLTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS

WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS

NTKVDKKVEP KSC

抗 VEGF-A-H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYGMNWVRQA PGKGLEWVGW

INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP

YYYGTSHWYF DVWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC

LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG

TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGGPSVFLFP

PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE

QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK TISKAKGQPR

EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT

PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN AYTQKSLSLS

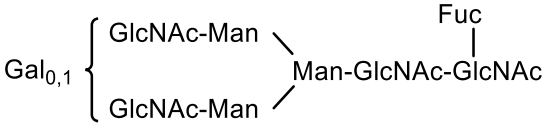
PGK

抗 Ang2-H 鎖

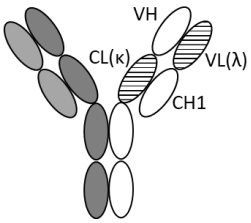
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW
INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSP
NPYYYDSSGY YYPGAFDIWG QGTMVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG
TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST
LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECDKTH TCPPCPAPEA
AGGPSVFLFP PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV
HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK
TISKAKGQPR EPQVCTLPPS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN
AYTQKSLSLS PGK

抗 Ang2-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 VEGF-A-H 鎖 N303，抗 Ang2-H 鎖 N313：糖鎖結合；
抗 VEGF-A-H 鎖 K453，抗 Ang2-H 鎖 K463：部分的プロセシング
抗 VEGF-A-L 鎖 C214 – 抗 VEGF-A-H 鎖 C226，抗 Ang2-L 鎖 C213 – 抗 Ang2-H 鎖 C236,
抗 VEGF-A-H 鎖 C232 – 抗 Ang2-H 鎖 C242，抗 VEGF-A-H 鎖 C235 – 抗 Ang2-H 鎖 C245,
抗 VEGF-A-H 鎖 C360 – 抗 Ang2-H 鎖 C365：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



模式図



$C_{6506}H_{9962}N_{1724}O_{2041}S_{45}$（タンパク質部分，4本鎖）
抗 VEGF-A-H 鎖　$C_{2230}H_{3393}N_{581}O_{677}S_{16}$
抗 Ang2-H 鎖　$C_{2262}H_{3468}N_{606}O_{707}S_{19}$
抗 VEGF-A-L 鎖　$C_{1035}H_{1593}N_{273}O_{338}S_{5}$
抗 Ang2-L 鎖　$C_{979}H_{1518}N_{264}O_{319}S_{5}$

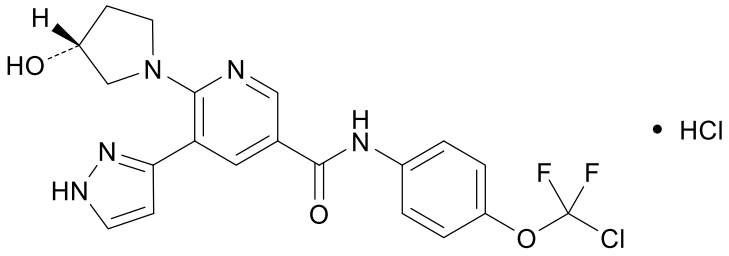
ファリシマブは，遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン 2（Ang2）抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる．抗 VEGF-A-H 鎖の 240，241，259，316，335，360，372 及び 441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Trp 及び Ala に置換されている．抗 Ang2-H 鎖の 250，251，269，326，345，365，382，384，423 及び 451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Ser，Ala，Val 及び Ala に置換されている．ファリシマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ファリシマブは，453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖（γ1 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖（κ 鎖）1 本，463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖（γ1-κ 鎖）1 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖（λ-γ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である．

Faricimab is a recombinant bispecific humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) antibody and human anti-human angiopoietin 2 (Ang2), framework regions and human IgG1 constant regions in which the anti-Ang2, CL domain in L-chain and CH1 domain in H-chain are exchanged each other. In the anti-VEGF-A-H-chain, the amino acid residues at position 240, 241, 259, 316, 335, 360, 372 and 441 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Trp and Ala, respectively. In the anti-Ang2-H-chain, the amino acid residues at position 250, 251, 269, 326, 345, 365, 382, 384, 423 and 451 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Ser, Ala, Val and Ala, respectively. Faricimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Faricimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-VEGF-A-H-chain (γ1-chain) consisting of 453 amino acid residues, an anti-VEGF-A-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-Ang2-H-chain (γ1-κ-chain) consisting of 463 amino acid residues and an anti-Ang2-L-chain (λ-γ-chain) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号　301-5-B5

JAN（日本名）：アシミニブ塩酸塩

JAN（英　名）：Asciminib Hydrochloride



$C_{20}H_{18}ClF_2N_5O_3$・HCl

N-[4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル]-6-[(3*R*)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-5-(1*H*-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボキシアミド　一塩酸塩

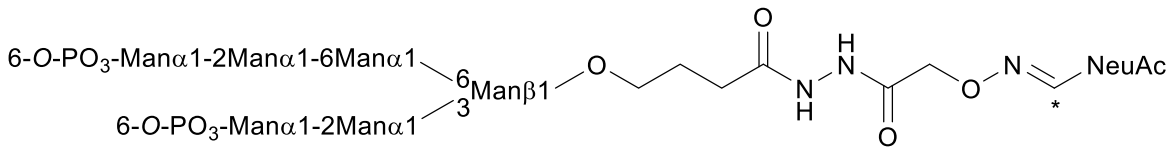
N-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine-3-carboxamide monohydrochloride

登録番号　301-5-B6

JAN（日本名）：アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Avalglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

改変糖鎖の構造



＊NeuAcの7位炭素原子

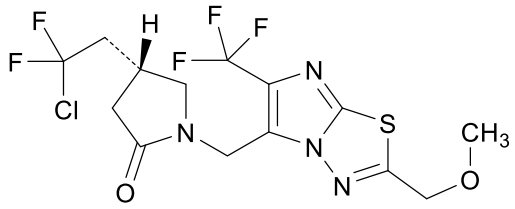
アバルグルコシダーゼ　アルファはアルグルコシダーゼ　アルファ糖鎖改変体（分子量：約 124,000）であり，アルグルコシダーゼ　アルファが酸化され，糖鎖の平均 5～9 個の *N*-アセチルノイラミン酸部分が 5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(*E*)-(2-オキソ-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→3)]-β-D-マンノピラノシル}オキシ)ブタノイル]ヒドラジニル}エトキシ)イミノ]-β-L-*arabino*-2-ヘプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている．

Avalglucosidase alfa is a glycoengineered alglucosidase alfa analog (molecular weight: ca. 124,000) which is oxidized and its average of 5-9 *N*-acetylneuraminic acid portions are chemically modified to 5-acetamido-3,5,7-trideoxy-7-[(*E*)-(2-oxo-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→3)]-β-D-mannopyranosyl}oxy)butanoyl]hydrazinyl}ethoxy)imino]-β-L-*arabino*-2-heptulo-2,6-pyranosylonic acid groups.

登録番号　301-5-B7

JAN（日本名）：パドセボニル

JAN（英　名）：Padsevonil



$C_{14}H_{14}ClF_5N_4O_2S$

(4*R*)-4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-1-{[2-(メトキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-*b*][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル}ピロリジン-2-オン

(4*R*)-4-(2-Chloro-2,2-difluoroethyl)-1-{[2-(methoxymethyl)-6-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidin-2-one

登録番号　301-5-B8

JAN（日本名）：コンシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Concizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL ESDGKTYLNW YLQKPGQSPQ
LLIYLVSILD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCLQATHFP
QTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

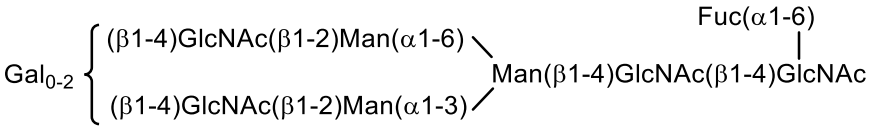
H鎖

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQT PEKRLEWVAT
ISRSGSYSYF PDSVQGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARLG
GYDEGDAMDS WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK
TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK

H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング

L 鎖 C219 – H 鎖 C135，H 鎖 C227 – H 鎖 C227，H 鎖 C230 – H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6462}H_{10004}N_{1712}O_{2046}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2178}H_{3360}N_{580}O_{682}S_{17}$

L 鎖　$C_{1053}H_{1646}N_{276}O_{341}S_{6}$

コンシズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト組織因子経路インヒビター（TFPI）の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 の定常部からなり，H 鎖 229 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている. コンシズマブは, チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される. コンシズマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である.

Concizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions, whose amino acid residue at position 229 in the H-chain is substituted by Pro. Concizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Concizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

別添２

平成 30 年 7 月 3 日薬生薬審発 0703 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知の別添

正	誤
（別表２） 登録番号　29-4-B14 JAN（日本名）：ネモリズマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）：Nemolizumab (Genetical Recombination) （略） ネモリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる．H 鎖の 135，137，141，142，223，268，355 と 419 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser，Lys，Gly，Gly，Ser，Gln，Gln と Glu に置換されており，C 末端の Gly と Lys は除去されている．ネモリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ネモリズマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である． Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position 135, 137, 141, 142, 223, 268, 355 and 419 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.	（別表２） 登録番号　29-4-B14 JAN（日本名）：ネモリズマブ（遺伝子組換え） JAN（英　名）：Nemolizumab (Genetical Recombination) （略） ネモリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒトIgG2の定常部からなる．H 鎖の134，136，140，141，222，267，354と418番目のアミノ酸残基はそれぞれSer，Lys，Gly，Gly，Ser，Gln，GlnとGluに置換されており，C末端のGlyとLysは除去されている．ネモリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ネモリズマブは，445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である． Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position 134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 and 418 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

（下線部変更）

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 79

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 79

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 79

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

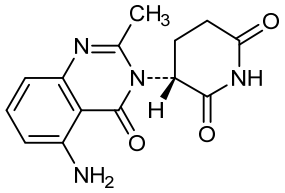
avadomidum

avadomide — *rac*-(3*R*)-3-(5-amino-2-methyl-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)piperidine-2,6-dione

avadomide — *rac*-(3*R*)-3-(5-amino-2-méthyl-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl)pipéridine-2,6-dione

avadomida — *rac*-(3*R*)-3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-2,6-diona

$C_{14}H_{14}N_4O_3$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

avalglucosidasum alfa #

avalglucosidase alfa — mutated human acid α-glucosidase produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa, conjugated to a synthetic branched hexasaccharide containing two terminal mannose-6-phosphate (M6P), via aminooxy linkers;

[His^{143}>Arg,Arg^{167}>His,Val^{724}>Ile]prepro-lysosomal α-glucosidase (EC=3.2.1.20) (human) (57-952)-peptide, expressed in CHO cells, glycoform alfa, with 5~9 sialyl end groups of glycan residues being oxidized and chemically modified to 5-acetamido-3,5,7-trideoxy-7-[(*E*)-(2-oxo-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→3)]-β-D-mannopyranosyl}oxy)butanoyl]hydrazinyl}ethoxy)imino]-β-L-*arabino*-2-heptulo-2,6-pyranosylonic acid groups

avalglucosidase alfa — α-glucosidase acide humaine modifiée, produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa, liée à un hexasaccharide de synthèse dont les résidus terminaux sont deux mannose-6-phosphates via un groupe aminoxy;

[His^{143}>Arg,Arg^{167}>His,Val^{724}>Ile]prépro-α-glucosidase lysosomale (EC=3.2.1.20) (humaine) (57-952)-peptide, exprimé dans des cellules CHO, glycoforme alfa: 5~9 résidus sialyl terminaux sont oxidés et chimiquement modifiés en acide 5-acétamido-3,5,7-tridésoxy-7-[(*E*)-(2-oxo-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-phosphono-α-D-mannopyranosyl)-(1→2)-*O*-α-D-mannopyranosyl-(1→3)]-β-D-mannopyranosyl}oxy)butanoyl]hydrazinyl}éthoxy)imino]-β-L-*arabino*-2-heptulo-2,6-pyranosylonique

avalglucosidasa alfa

α-glucosidasa ácida humana modificada, producida en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa, conjugada con un glicano hexasacarídico sintético que contiene dos manosa-6-fosfatos (M6Ps) terminales, vía un grupo aminoxi;

[His^{143}>Arg,Arg^{167}>His,Val^{724}>Ile]prepro-α-glucosidasa lisosomal (EC=3.2.1.20) (humana) (57-952)-péptido, expresada en las células CHO, glicoforma alfa: con los 5~9 restos sialil terminales están oxidados y químicamente modificados en ácido 5-acetamido-3,5,7-tridesoxi-7-[(*E*)-(2-oxo-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-fosfono-α-D-manopiranosil)-(1→2)-*O*-α-D-manopiranosil-(1→6)-*O*-α-D-manopiranosil-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-fosfono-α-D-manopiranosil)-(1→2)-*O*-α-D-manopiranosil-(1→3)]-β-D-manopiranosil}oxi)butanoil]hidrazinil}etoxi)imino]-β-L-*arabino*-2-heptulo-2,6-piranosilónico

Sequence / Séquence / Secuencia

```
QQGASRPGPR DAQAHPGRPR AVPTQCDVPP NSRFDCAPDK AITQEQCEAR  50
GCCYIPAKQG LQGAQMGQPW CFFPPSYPSY KLENLSSSEM GYTATLTRTT 100
PTFFPKDILT LRLDVMMETE NRLHFTIKDP ANRRYEVPLE TPRVHSRAPS 150
PLYSVEFSEE PFGVIVHRQL DGRVLLNTTV APLFFADQFL QLSTSLPSQY 200
ITGLAEHLSP LMLSTSWTRI TLWNRDLAPT PGANLYGSHP FYLALEDGGS 250
AHGVFLLNSN AMDVVLQPSP ALSWRSTGGI LDVYIFLGPE PKSVVQQYLD 300
VVGYPFMPPY WGLGFHLCRW GYSSTAITRQ VVENMTRAHF PLDVQWNDLD 350
YMDSRRDFTF NKDGFRDFPA MVQELHQGGR RYMMIVDPAI SSSGPAGSYR 400
PYDEGLRRGV FITNETGQPL IGKVWPGSTA FPDFTNPTAL AWWEDMVAEF 450
HDQVPFDGMW IDMNEPSNFI RGSEDGCPNN ELENPPYVPG VVGGTLQAAT 500
ICASSHQFLS THYNLHNLYG LTEAIASHRA LVKARGTRPF VISRSTFAGH 550
GRYAGHWTGD VWSSWEQLAS SVPEILQFNL LGVPLVGADV CGFLGNTSEE 600
LCVRWTQLGA FYPFMRNHNS LLSLPQEPYS FSEPAQQAMR KALTLRYALL 650
PHLYTLFHQA HVAGETVARP LFLEFPKDSS TWTVDHQLLW GEALLITPVL 700
QAGKAEVTGY FPLGTWYDLQ TVPIEALGSL PPPPAAPREP AIHSEGQWVT 750
LPAPLDTINV HLRAGYIIPL QGPGLTTTES RQQPMALAVA LTKGGEARGE 800
LFWDDGESLE VLERGAYTQV IFLARNNTIV NELVRVTSEG AGLQLQKVTV 850
LGVATAPQQV LSNGVPVSNF TYSPDTKVLD ICVSLLMGEQ FLVSWC     896
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
26-53 36-52 47-71 477-502 591-602 882-896

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-84 Asn-177 Asn-334 Asn-414 Asn-596 Asn-826 Asn-869

Methionine S-oxide / S-Oxyde de méthionine / S-Óxido de metionina (~50 %)
Met-66 Met-90 Met-116 Met-117

avapritinibum

avapritinib

(1*S*)-1-(4-fluorophenyl)-1-(2-{4-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]piperazin-1-yl}pyrimidin-5-yl)ethan-1-amine

avapritinib

(1*S*)-1-(4-fluorophényl)-1-(2-{4-[6-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]pipérazin-1-yl}pyrimidin-5-yl)éthan-1-amine

avapritinib

(1*S*)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-{4-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]piperazin-1-il}pirimidin-5-il)etan-1-amina

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

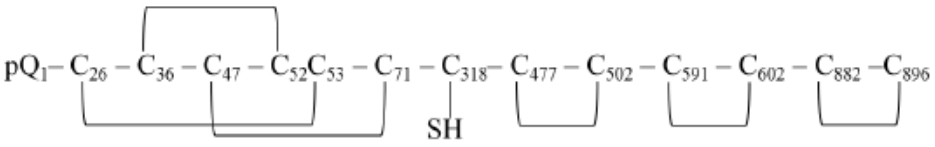
化学名・別名	アバルグルコシダーゼ　アルファはアルグルコシダーゼ　アルファ糖鎖改変体（分子量：約124,000）であり，アルグルコシダーゼ　アルファが酸化され，糖鎖の平均 5~9 個の *N*-アセチルノイラミン酸部分が 5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(*E*)-(2-オキソ-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-*O*-[*O*-(6-*O*-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-*O*-α-D-マンノピラノシル-(1→3)]-β-D-マンノピラノシル}オキシ)ブタノイル]ヒドラジニル}エトキシ)イミノ]-β-L-*arabino*-2-ヘプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている. （別名：アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え））
構造式	**アバルグルコシダーゼ　アルファのアミノ酸配列** −56　　1　5 MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLLPRELSGSSPVLEETHPAHQQGAS 6　　66 RPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQM 67　84　127 GQPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTI 128　177　188 KDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQ 189　249 FLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLALEDGG 250　310 SAHGVFLLNSNAMDVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPY 311　334　371 WGLGFHLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAM 372　414　432 VQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFP 433　493 DFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVG 494　544 GTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYA 555　596　615 GHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFM 616　676 RNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP 677　737 KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAP 738　798

[redacted]

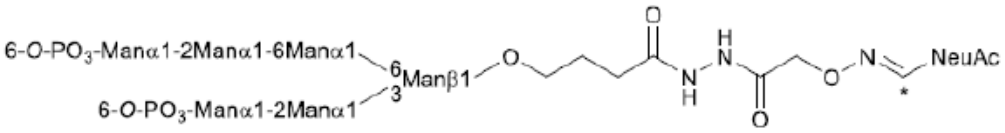
<table>
<tr><td></td><td>
REPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEAR
799 826 859
GELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQ
860 869 896
VLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC-

N：糖鎖結合部位
-56~-1：分泌型シグナル配列を含み、細胞から分泌される前に切断される。

アバルグルコシダーゼ　アルファのジスルフィド結合位置



改変糖鎖の構造


* NeuAcの7位炭素原子
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>ポンペ病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には 1 回体重 1kg あたり 20mg を、乳児型の患者には 1 回体重 1kg あたり 40mg を隔週点滴静脈内投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>製剤：ネクスビアザイム点滴静注用１００ｍｇ（1 バイアル中にアバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）103mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>慢性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/回)</th><th>無毒性量 (mg/kg/回)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>26 週間 (1 回/2 週)</td><td>点滴静脈内</td><td>0, 50, 200</td><td>200</td><td>アバルグルコシダーゼ　アルファに関連した毒性変化は認められなかった。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

副作用

副作用分類	2%以上	2%未満
神経系	頭痛、浮動性めまい	振戦
呼吸器	咳嗽、呼吸困難	呼吸窮迫
消化器	悪心、下痢	口唇腫脹、舌腫脹、嘔吐
皮膚	そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑	皮膚変色、紅斑性皮疹、手掌紅斑、多汗症、
骨格筋系	筋痙縮、筋肉痛	四肢痛
全身及び局所反応	疲労、悪寒、胸部不快感、疼痛	インフルエンザ様疾患、発熱
臨床検査		血圧上昇、酸素飽和度低下、体温上昇、心拍数増加
眼		眼充血
心臓		頻脈

会社

サノフィ株式会社　製剤：輸入

[redacted]

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	ネクスビアザイム点滴静注用 100mg
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	ポンペ病
用法・用量：	通常、アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には1回体重1 kgあたり20 mgを、乳児型の患者には1回体重1 kgあたり40 mgを隔週点滴静脈内投与する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☐その他（　　）
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☐動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他） 原材料名；ドナーウシ血清（ウシ血液）
生物由来原料等の使用目的	☐宿主細胞、☒培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☐その他（　　）
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☐動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他） 原材料名；トリプシン EDTA（ブタ膵臓）
生物由来原料等の使用目的	☐宿主細胞、☒培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	宿主細胞（CHO 細胞）を用いてアルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）産生細胞株を作製し、MCB 及び WCB を構築した。MCB 及び WCB は、ICH Q5A 及び ICH Q5D に従い試験を行い、いずれも細菌、真菌、マイコプラズマ、外来性ウイルス等の混入は認められなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	実施せず。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ドナーウシ血清
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	原料の採取元のウシは原産国政府により管理・検査を受けている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	DBS はウシ（ニュージーランド）の血清に由来する。健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した DBS を原料として製する。DBS はマスターセルバンク（MCB)、ワーキングセルバンク（WCB）及び培養工程の培地に含まれる。その製造は欧州薬局方委員会で認証された伝達性海綿状脳症(TSE)のリスク評価に適合する施設で行われる。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	トリプシン EDTA
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	原料の採取元のブタは供給業者により管理・検査を受けている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	動物由来原料を使用するトリプシンは、MCB 及び WCB の増殖培養に用いられ、ブタに由来する。その製造は生物由来原料基準動物由来原料基準に定める健康な動物を原料とする。本品のトリプシン粉末は滅菌及び[redacted]が行われる。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

別紙 1

ウイルスクリアランス試験結果の概要

アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程についてモデルウイルスによるクリアランスの評価を行った。ウイルスクリアランス試験結果の概要を下表に示す。

表：ウイルスクリアランス試験の結果

工程	ウイルスクリアランス指数　(log_{10})			
	MVM	REO	MLV	PRV
[redacted]クロマトグラフィー1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー／[redacted] [redacted]ウイルス不活化処理	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	≥ [redacted]	≥ [redacted]	≥ [redacted]	≥ [redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥ 15.85	≥ 17.28	≥ 17.60	≥ 18.11
ND（Not Determined）：測定せず				

以上の結果より、アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程は十分なウイルスクリアランス能を有することが確認された。

以上

別紙 2

製造工程の概要（フローチャート）

工程	処理条件等
前培養及び拡大培養 ↓ 生産培養 ↓ [redacted] ↓ [redacted]クロマトグラフィー[redacted] ↓ [redacted]クロマトグラフィー ↓ [redacted]クロマトグラフィー／[redacted] [redacted]ウイルス不活化処理 ↓ [redacted] ↓ [redacted]クロマトグラフィー ↓ [redacted] ↓ アルグルコシダーゼ　アルファ酸化体とグリカン E13 の結合 ↓ [redacted]クロマトグラフィー[redacted] ↓ [redacted]及びウイルス除去ろ過 ↓ 処方化、充てん、試験及び保管	カラム樹脂：[redacted]又は同等品 カラム樹脂：[redacted] [redacted]又は同等品 カラム樹脂：[redacted] [redacted]又は同等品 不活化処理：[redacted]%[redacted]・[redacted]mmol/L [redacted] [redacted]を用いて[redacted]間以上保持 [redacted]：[redacted][redacted]又は同等品 ウイルス除去フィルター：[redacted]又は同等品

下線部：ウイルスの不活化及び除去工程

以上

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）、Genzyme Flanders BVBA及びSANOFI CHIMIE SISTERON）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1-1	Nomenclature	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1-2	Structure	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.1-3	General Properties	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-1	Manufacture: Introduction	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-2	Manufacturer(s)	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-4	Description of Manufacturing Process and Process Controls: Glycan	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-5	Control of Materials: Cell Banking System - Preparation, Storage and Characterisation	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-6	Control of Materials: Source, History and Generation of the Cell Substrate	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

[redacted]

3.2.S.2-7	Control of Materials: List and Controls of Materials	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-8	Control of Materials: Raw Materials - Glycan	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-9	Control of Materials: [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-10	Control of Materials: Control of Starting Material [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-11	Control of Materials: Justification of Starting Materials	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-12	Controls of Critical Steps and Intermediates: Controls of Critical Steps	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-13	Controls of Critical Steps and Intermediates: Controls of Intermediate - E13	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-14	Controls of Critical Steps and Intermediate: Controls of Intermediates - [redacted], [redacted] and [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-15	Controls of Critical Steps and Intermediates: Glycan - Introduction	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-16	Process Validation and/or Evaluation: Continued Process Verification (CPV) and Process Validation of Avalglucosidase Alfa Drug Substance (DS)	[redacted]	-	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料
3.2.S.2-17	Process Validation and/or Evaluation: Glycan	[redacted]	-	SANOFI CHIMIE SISTERON, France	社内資料	評価資料
3.2.S.2-18	Process Validation and/or Evaluation: Introduction	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S.2-19	Process Validation and/or Evaluation: WCB Vial Thaw to [redacted]/[redacted] Initial Validation	[redacted]	-	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.2-20	Manufacturing Process Development: Comparability	[redacted]	-	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA他	社内資料	評価資料

[redacted]

3.2.S.2-21	Manufacturing Process Development: Control Strategy	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2-22	Manufacturing Process Development: Glycan	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2-23	Manufacturing Process Development: Master Cell Bank (MCB) to Pre-Oxidation Intermediate	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.2-24	Manufacturing Process Development: Oxidation to Drug Substance	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.3-2	Impurities	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Corporation, Framingham, MA, USA他	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-1	Specifications	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-2	Analytical Procedures: Overview	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-3	Analytical Procedures: Colour and Clarity	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-4	Analytical Procedures: Peptide Mapping	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-5	Analytical Procedures: pH	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-6	Analytical Procedures: 不純物C*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-7	Analytical Procedures: Identity and Purity by CE-SDS	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-8	Analytical Procedures: 不純物K*	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-9	Analytical Procedures: Residual E11	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

[redacted]

3.2.S.4-10	Analytical Procedures: Bacterial Endotoxin	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-11	Analytical Procedures: Bioburden	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-12	Analytical Procedures: [redacted]	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-13	Analytical Procedures: Concentration	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-14	Validation of Analytical Procedures: Overview	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料
3.2.S.4-15	Validation of Analytical Procedures: Color & Clarity	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.S.4-16	Validation of Analytical Procedures: Identity by Peptide Mapping	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料
3.2.S.4-17	Validation of Analytical Procedures: 不純物C*	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.S.4-18	Validation of Analytical Procedures: Identity and Purity by CE-SDS	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.S.4-19	Validation of Analytical Procedures: 不純物K*	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料
3.2.S.4-20	Validation of Analytical Procedures: Residual E11	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.S.4-21	Validation of Analytical Procedures: Bacterial Endotoxin	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料
3.2.S.4-22	Validation of Analytical Procedures: Bioburden	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料
3.2.S.4-23	Validation of Analytical Procedures: [redacted]	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.S.4-24	Validation of Analytical Procedures: Concentration	[redacted]	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-25	Batch Analyses	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.4-26	Justification of Specification	[redacted]	–	–	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

[redacted]

1.12 添付資料一覧
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.5-1	Reference Standards or Materials	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.6-1	Container Closure System	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7-1	Stability Summary and Conclusions	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7-2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S.7-3	Stability Data	[redacted]	-	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（アバルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）、注射剤）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-1	Components of the Drug Product	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-2	Pharmaceutical Development of Drug Product	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-3	Manufacturing Process Development	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

[redacted]

1.12 添付資料一覧
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-4	Pharmaceutical Development: Container Closure System	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-5	Microbiological Attributes	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.2-6	Pharmaceutical Development: Compatibility	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-1	Manufacturer(s)	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-2	Batch Formula	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-4	Controls of Critical Steps and Intermediates	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.3-5	Process Validation and/or Evaluation	[redacted]	-	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.3-6	Process Validation and/or Evaluation: Efficacy of Aseptic Processing	[redacted]	-	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.3-7	Process Validation and/or Evaluation: Shipping Validation	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

[redacted]

1.12 添付資料一覧
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-1	Specifications	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-2	Analytical Procedures	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-3	Validation of Analytical Procedures	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-4	Justification of Specifications	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-5	Excipients of Human or Animal Origin	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.4-6	Novel Excipient	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-1	Specification(s)	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-2	Analytical Procedures: Overview	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-3	Analytical Procedures: Appearance	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-4	Analytical Procedures: Identity	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-5	Analytical Procedures: Osmolality	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-6	Analytical Procedures: pH	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-7	Analytical Procedures: 不純物C*	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-8	Analytical Procedures: [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

[redacted]

3.2.P.5-9	Analytical Procedures: 不純物K*	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-10	Analytical Procedures: 不純物P*	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-11	Analytical Procedures: Bacterial Endotoxin	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-12	Analytical Procedures: Particulates	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-13	Analytical Procedures: Sterility	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-14	Analytical Procedures: Residual Moisture	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-15	Analytical Procedures: [redacted]	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-16	Analytical Procedures: [redacted]	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-17	Analytical Procedures: [redacted]	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-18	Analytical Procedures: [redacted]	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-19	Analytical Procedures: Concentration	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-20	Validation of Analytical Procedures: Overview	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-21	Validation of Analytical Procedures: Appearance	Shaoyong Nie	–	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.5-22	Validation of Analytical Procedures: Identity by [redacted]	Shaoyong Nie	–	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.5-23	Validation of Analytical Procedures: 不純物C*	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-24	Validation of Analytical Procedures: [redacted]	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-25	Validation of Analytical Procedures: 不純物K*	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-26	Validation of Analytical Procedures: 不純物P*	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-27	Validation of Analytical Procedures: Bacterial Endotoxins	Shaoyong Nie	–	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.5-28	Validation of Analytical Procedures: Particulates	Shaoyong Nie	–	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.5-29	Validation of Analytical Procedures: Sterility	Shaoyong Nie	–	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.5-30	Validation of Analytical Procedures: Residual Moisture	Shaoyong Nie	–	–	社内資料	評価資料
3.2.P.5-31	Validation of Analytical Procedures: [redacted]	Shaoyong Nie	–	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料
3.2.P.5-32	Validation of Analytical Procedures: [redacted]	Shaoyong Nie	–	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料

＊新薬承認情報提供時に置換

[redacted]

3.2.P.5-33	Validation of Analytical Procedures: [redacted]	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-34	Validation of Analytical Procedures: Concentration	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P.5-35	Validation of Analytical Procedures: [redacted]	[redacted]	-	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-36	Batch Analyses	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-37	Characterization of Impurities	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.5-38	Justification of Specifications	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.7-1	Container Closure System	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8-1	Stability Summary and Conclusion	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8-2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

[redacted]

1.12 添付資料一覧
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P.8-3	Stability Data	[redacted]	-	Genzyme Ireland Ltd., Waterford, Ireland他	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-1	Facilities and Equipment: Drug Substance (Geel Be)	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-2	Facilities and Equipment: Drug Product (Waterford IE)	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-3	Adventitious Agents Safety Evaluation	[redacted]	-	Genzyme Flanders BVBA, Geel, Belgium	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤
該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	[redacted]-1948 - Glycogen clearance following administration of 4-weekly doses of SAM6, GAM6, or rhGAA in the GAA knockout mouse	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	[redacted]-00587 - Glycogen clearance following administration of 4-weekly doses of rhGAA and neoGAA in the GAA knockout mouse	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	[redacted]-3981 - Glycogen clearance following administration of 4-weekly doses of rhGAA, or SAM6 containing variable levels of bis-M6P in the GAA knockout mouse	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料

[redacted]

4.2.1.1-4	[redacted]-02367 - Pharmacodynamics of neoGAA produced from rhGAA containing different levels of sialic acid following 4-weekly intravenous doses in the GAA knockout mouse	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験
該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験
該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	[redacted]GSTR088 - Qualification Report Amendment 01 - Qualification of the neoGAA 4MU activity assay in GAA knockout mouse serum and tissues: heart, quadriceps, triceps, liver, brain, subcutaneous fat, visceral fat, diaphragm, psoas and bone marrow; CD-1 mouse serum and cynomolgus monkey serum; CD-1 mouse liver and placenta tissues	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	DOS1648 - Validation of a flourometric enzyme activity assay for the quantification of neoGAA IN CD-1 mouse serum	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi-Aventis U.S. Inc, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	[redacted]GSTR069 - Validation of a 4 methylumbelliferyl (4MU) fluorescence assay for the quantitation of neoGAA in cynomolgus monkey serum	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	DIV1922 - Technical Report: rhGAA 4MU activity analysis in mouse, rat, dog, and monkey serum, mouse tissues (liver, heart, quadriceps, triceps, psoas and diaphragm) and monkey liver	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料

[redacted]

4.2.2.1-5	DOS1619 - Validation of an enzyme linked immunosorbent assay to determine anti-NeoGAA antibody titers in CD-1 mouse serum	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi U.S. Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	SED0088 - Technical Report: Anti-NeoGAA Mouse Antibody ELISA: CD-1/GAA Knockout Mouse Serum	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	Sanofi U.S. Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	[redacted]GSTR125 - Anti-NeoGAA monkey antibody ELISA: cynomolgus monkey serum	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-8	[redacted]GSTR029 - An enzyme linked immunosorbent assay to detect anti-neoGAA antibodies in cynomolgus monkey serum	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	DIV1923 - Technical Report: Enzyme linked immunosorbant assay (ELISA) to detect anti-recombinant human acid alpha glucosidase (rhGAA) IgG1 antibodies in mouse serum	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.1-10	[redacted]GSTR098 - Technical Report: Qualification of an antibody enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to determine anti-rhGAA titers in GAA Knockout mouse serum	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	参考資料
4.2.2.1-11	4.2.2.1-11 DIV1924 - Technical Report: Glycogen quantitation enzyme assay: C57BL/6 normal and 6neo/6neo Pompe Knockout mouse tissue	[redacted]	20[redacted] (Report issued date)	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	[redacted]-2344 - Pharmacokinetics of SAM6, GAM6, and Myozyme following single intravenous bolus in the GAA knock out mouse	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料

[redacted]

4.2.2.2-2	[redacted]-00813 - Pharmacokinetics of rhGAA and neoGAA following a single IV bolus in the GAA knockout mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	[redacted]-00540 - Pharmacokinetics of neoGAA produced from rhGAA containing different levels of sialic acid following a single IV bolus in the GAA knockout mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.3-1	[redacted]-00818 - Biodistribution of rhGAA and neoGAA following a single IV bolus in GAA knockout mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料
4.2.2.3-2	[redacted]-3559 - Biodistribution and genotoxicity of SAM6-beta following single or multiple IV bolus injections in GAA knockout mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	評価資料

4.2.2.4 代謝
該当資料なし

4.2.2.5 排泄
該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
該当資料なし

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	FFA00125 - Recombinant human acid-alpha-glucosidase (rhGAA), sialic acid modification (SAM), and galactose modification (GAM): a 14-day intravenous toxicity study in CD-1 mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted], US	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	[redacted]-00183 - 28-day pilot safety study of neoGAA administered intravenously every week to CD-1 mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	参考資料

[redacted]

4.2.3.2-3	1213-004 - NeoGAA: A 28-day infusion safety study in cynomolgus monkeys	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], US	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	0658-11097 - A 26-week intravenous infusion GLP toxicity study of neoGAA in cynomolgus monkeys	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], US	社内資料	評価資料

4.2.3.3遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.2-1	[redacted]-00333 - The collection of blood from GAAKO mice following administration of methyl methanesulfonate for the induction of micronuclei	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-2	[redacted]-00184 - 2-Week repeat dose genotoxicity study of neoGAA administered intravenously to GAAKO mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	Genzyme Corporation, Framingham, MA, US	社内資料	参考資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	FER0511 - GZ402666 (neoGAA): Intravenous male and female fertility study in mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], US	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	TER0685 - GZ402666 (NeoGAA): Intravenous embryo-fetal toxicity study in mice	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], US	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-2	DDO1378 - GZ402666 (neoGAA): Exploratory 7-Day intravenous toxicity study in non-pregnant rabbits	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], US	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-3	TEP0366 - GZ402666 (neoGAA): Exploratory intravenous toxicity study in pregnant rabbits	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], US	社内資料	参考資料

[redacted]

4.2.3.5.2-4	TER0686 - GZ402666 (neoGAA): Intravenous embryo-fetal toxicity study in rabbits	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted], US	社内資料	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	DPN0378 - GZ402666 (neoGAA): Intravenous (IV) pre- and postnatal developmental toxicity study in mice	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted], US	社内資料	評価資料

4.2.3.5.4 幼若動物を用いた試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.4-1	JUV0033 - GZ402666 (neoGAA): Intravenous 9-week toxicity study in juvenile mice with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted], US	社内資料	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当資料なし
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし
4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.6-1	HIS2317 - 不純物U* - Bacterial reverse mutation test (Standard Ames test)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-2	TXC1530 - 13-Week intermittent intravenous infusion toxicity and toxicokinetic study of neoGAA with elevated levels of 不純物T・in cynomolgus monkeys with a 4-week recovery	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted], US	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-3	MAR0080 - GZ402666 - avalglucosidase alfa - In silico mutagenicity hazard assessment of impurities	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Germany	社内資料	参考資料

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	HIS2129 - 不純物T* - Bacterial reverse mutation test (Ames test)	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Germany	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-2	MAF0153 - 不純物T* - In vitro chromosome aberration test in cultured human peripheral blood lymphocytes	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Germany	社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen Storage Disease Type II: Acid α-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency. Chapter 135 in The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001. 3389-420.
4.3-2	Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007;68(2):99-109.
4.3-3	Koeberl DD, Luo X, Sun B, McVie-Wylie A, Dai J, Li S, et al. Enhanced efficacy of enzyme replacement therapy in Pompe disease through mannose-6-phosphate receptor expression in skeletal muscle. Mol Genet Metab. 2011; 103(2):107-12.
4.3-4	Lynch CM, Johnson J, Vaccaro C, Thurberg BL. High resolution light microscopy (HRLM) and digital analysis of Pompe disease pathology. J Histochem Cytochem. 2005; 53(1):63-73.
4.3-5	Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med. 2009;11(3):210-9.
4.3-6	Raben N, Nagaraju K, Lee E, Kessler P, Byrne B, Lee L, et al. Targeted disruption of the acid α-glucosidase gene in mice causes and illness with critical features of both infantile and adult human glycogen storage disease Type II. J Biol Chem. 1998; 273(30): 19086-92.
4.3-7	Raben N, Nagaraju K, Lee E, Plotz P. Modulation of disease severity in mice with targeted disruption of the acid α-glucosidase gene. Neuromusc Disord. 2000; 10: 283-91.
4.3-8	van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1396-406.
4.3-9	Zhu Y, Jiang J-L, Gumlaw NK, Zhang J, Bercury SD, Ziegler RJ, et al. Glycoengineered acid α-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. Mol Ther. 2009; 17(6): 954-63.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	―	―	―

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

＊新薬承認情報提供時に置換

[redacted]

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	DOH1430 - Validation Report : NeoGAA immunogenicity screening, titer, and confirmatory assay	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-2	DOH1386 - Validation Report : Detection of antibodies inhibiting uptake of NeoGAA by cellular imaging with the BioTek Cytation 5 reader	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-3	DOH1503 - Validation report : A binding inhibition assay for confirmation of an iImmune response to aglucosidase alfa (Myozyme®/Lumizyme®)	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-4	ITR-590-0612 - Validation Report : Detection of antibodies that inhibit recombinant human acid alpha-glucosidase activity	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-5	ITR-536-0511.1 - Validation Report : Recombinant Human Acid α Glucosidase Immunogenicity Screening and Titer Assay	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-6	ITR-536-0511 - ADD1− Validation Report : Recombinant Human Acid α-Glucosidase Immunogenicity Screening and Titer Assay (4000L Scale) - Addendum 1	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-7	ITR-629-0413 - Qualification Report : Recombinant Human NeoGAA Enzymatic Activity PK Assay in Human Plasma	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-8	DOH1626 - Validation of a 4MU Enzyme Assay for the Determination of GZ402666 (neoGAA) in Human Plasma (Heparin)	20[redacted]-20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-9	DOH1429 - Validation of a fluorometric enzyme activity assay for the quantitation of neoGAA in human plasma	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-10	ITR-612-0113 - Validation Report : Detection of human IgE antibody to NeoGAA using the ImmunoCAP®100 platform	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-11	ITR-577-0312 - Validation Report : Detection of human IgE antibody to acid α-glucosidase using the ImmunoCAP®100	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-12	ITR-577-0312 - Add1 - Validation Report : Detection of Human IgE Antibody to Acid α-Glucosidase using the ImmunoCAP®100 - Addendum 1 (Long-Term Stability)	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-13	ITR-580-0312 - Validation Report : Quantitation of glucose tetrasaccharide (Glc4) in human urine by LC/MS/MS	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-14	ITR-580-0312- Add1 - Validation Report : Quantitation of Glucose Tetrasaccharide (Glc4) in Human Urine by LC/MS/MS - Addendum 1	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-15	ITR-708-0414 - Qualification Report : Anti-neoGAA IgG and IgM antibody screening and titer ELISA assay	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料

[redacted]

5.3.1.4-16	ITR-636-0513 - Qualification Report : Radio-immunoprecipitation Method for the Detection of IgG Antibody to NeoGAA	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-17	ITR-861-1016 - Validation Report : Detection of neutralizing antibodies that inhibit recombinant human NeoGAA enzymatic activity	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-18	ITR-644-0713 - Qualification Report : Detection of neutralizing antibodies that inhibit recombinant human NeoGAA enzymatic activity	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-19	ITR-191-1202 - Validation Results : Myozyme IgG PIR ELISA	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-20	Method Validation Study Report AMENDMENT#1 GZ419829/ITR-191-1202 - Validation Results : Myozyme IgG PIR ELISA	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-21	ITR-587-0512 - Validation Report: A 96-well flow cytometric method for the detection of antibodies capable of inhibiting the uptake of rhGAA	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-22	Method Validation Study Report AMENDMENT 1 ITR-587-0512/NAQ0003 - Validation of a Flow Cytometry-Mediated Assay for Detection of Neutralizing Antibodies Preventing Cellular Uptake of Alaglucosidase Alfa (rhGAA) in Human Serum	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-23	SPH0495 - Extended stability testing for the Myozyme®/lumizyme® (alglucosidase alfa) immunogenicity screen, titer, and confirmatory assay	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-24	SPH0499 - Extended stability testing for the NeoGAA (avalglucosidase alfa) immunogenicity screening titer, and confirmatory assay	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-25	SPH0500 - Extended stability testing for Myozyme®/Lumizyme® (alglucosidase alfa) immunogenicity screen, titer, and confirmatory assay	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-26	SPH0501 - Extended stability testing for the NeoGAA (avalglucosidase alfa) immunogenicity screen, titer, and confirmatory assay	20[redacted] - 20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-27	ABQ0016 - Qualification of a method for detection of neoGAA-specific antibodies with no cross-reactivity to GAA in human serum	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.1.4-28	ITR-681-1113 - Qualification Report : A Qualitative Flow Cytometric Method for the Detection of Neutralizing Antibodies that Inhibit the Cellular Uptake of Hexamannose Linked Recombinant Human Acid α-Glucosidase (NeoGAA)	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料

[redacted]

5.3.2.2-1	PDD0035 - Metabolism of GZ402666 (avalglucosidase alfa) and 不純物T* in human plasma and/or cryopreserved human hepatocytes	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料
5.3.2.2-2	MIV0740 - Metabolism of 不純物T* [redacted] (unconjugated synthetic [redacted] moiety) using cryopreserved human hepatocytes and human plasma	20[redacted] (Report issued date)	無	参考資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.2-1	TDR12857 - An open-label, multicenter, multinational, ascending dose study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of repeated biweekly infusions of neoGAA in naïve and alglucosidase alfa treated late-onset Pompe disease patients	2013/8/19 - 2015/2/25	有	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	POH0703 - Population Pharmacokinetic Analysis of Avalglucosidase alfa Using a Pool of Data from Phase 1 to 3 Clinical Studies in Adult Patients with Pompe disease	20[redacted] - 20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-2	POH0817 - Exploratory analyses on PK/efficacy relationship in Patients with late onset Pompe disease from Phase 3 study EFC14028 treated with avalglucosidase alfa 20 mg/kg every other week	20[redacted] - 20[redacted]	有	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

5.3.5.1-1	ACT14132 - An open-label ascending dose cohort study to assess the safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of avalglucosidase alfa (neoGAA, GZ402666) in patients with infantile-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa who demonstrate clinical decline or sub-optimal clinical response	2017/10/12 - 2019/9/30	有	評価資料
5.3.5.1-2	EFC14028 - A Phase 3 randomized, multicenter, multinational, double blinded study comparing the efficacy and safety of repeated biweekly infusions of avalglucosidase alfa (neoGAA, GZ402666) and alglucosidase alfa in treatment-naïve patients with late onset Pompe disease	2016/11/2 - 2020/3/19	有	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	LTS13769 - An open-label, multicenter, multinational extension study of the long-term safety and pharmacokinetics of repeated biweekly infusions of avalglucosidase alfa (neoGAA, GZ402666) in patients with Pompe disease	2014/2/27 - 2020/2/27	無	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety Appendix 1 Analyses of disposition of patients, demographics and baseline characteristics, prior and concomitant medications, and study treatment exposures	—	無	—
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety Appendix 2 Analyses of adverse events and deaths	—	無	—
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety Appendix 3 Analyses of vital sign, electrocardiogram, and clinical laboratory data	—	無	—
5.3.5.3-4	CTD 5.3.5.3 ISS - Japan	—	無	—
5.3.5.3-5	STATISTICAL ANALYSIS PLAN - Avalglucosidase alfa for the treatment of patients with Pompe disease - Summary of Clinical Safety/Integrated Summary of Safety	—	無	—
5.3.5.3-6	Integrated Summary of Immunogenicity (Pompe disease)	—	無	—
5.3.5.3-7	Integrated Summary of Immunogenicity Appendix 1 Evaluation of ADA on relevant safety parameters	—	無	—
5.3.5.3-8	Integrated Summary of Immunogenicity Appendix 2 Analyses of immunogenicity parameters	—	無	—
5.3.5.3-9	Integrated Summary of Immunogenicity Appendix 3 Association of ADA with selected efficacy	—	無	—

[redacted]

5.3.5.3-10	Integrated Summary of Immunogenicity Appendix 4 Association of ADA and PD marker	—	無	—
5.3.5.3-11	STATISTICAL ANALYSIS PLAN - Avalglucosidase alfa for the treatment of patients with Pompe disease - Integrated Summary of Immunogenicity	—	無	—

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	Home infusion with alglucosidase alfa in late-onset Pompe disease: 13 years' experience from the Erasmus MC university medical center through retrospective data analysis	—	無	—
5.3.5.4-2a	120-DAY SAFETY UPDATE (POMPE DISEASE)	—	無	—
5.3.5.4-2b	120-DAY SAFETY UPDATE (POMPE DISEASE) - 1 Analyses of Safety parameters	—	無	—
5.3.5.4-2c	120-DAY SAFETY UPDATE (POMPE DISEASE) - 2.1 Analyses of Immunogenicity parameters	—	無	—

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	An Y, Young SP, Kishnani PS, Millington DS, Amalfitano A, Corzo D, et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. Mol Genet Metab. 2005 Aug;85(4):247-54.
5.4-2	ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
5.4-3	Aung-Htut MT, Ham KA, Tchan MC, Fletcher S, Wilton SD. Novel mutations found in individuals with adult-onset Pompe disease. Genes (Basel). 2020 Jan 28;11(2).135. 9 p.
5.4-4	Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet. 1999 Sep;7(6):713-6.
5.4-5	Bay L, Denzler I, Durand C et al. Infantile-onset Pompe disease: diagnosis and management. Arch Argent Pediatr 2019 Aug 1;117(4):271-8.
5.4-6	Berger KI, Chan Y, Rom WN, Oppenheimer BW, Goldring RM. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2016 Aug;26(8):481-9. Epub 2016 May 30.

[redacted]

5.4-7	Berger KI, Kanters S, Jansen JP, Stewart A, Sparks S, Haack KA, et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis. J Neurol. 2019 Sep;266(9):2312-221. Epub 2019 Jun 11.
5.4-8	Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: medical outcomes study short form 36-Item (SF-36) and short form 12-Item (SF-12) health surveys, Nottingham health profile (NHP), sickness impact profile (SIP), medical outcomes study short form 6D (SF-6D), health utilities index mark 3 (HUI3), quality of well-being scale (QWB), and assessment of quality of life (AQoL). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov;63 Suppl 11:S383-412.
5.4-9	Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Muller-Felber W, Prasad S, van der Ploeg A. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab. 2011 May;103(1):1-11. Erratum in: Mol Genet Metab. 2011 Nov;104(3):424.
5.4-10	Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2015 Apr;25(4):321-32. Epub 2014 Dec 19.
5.4-11	Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):985-91.e1-2. Epub 2014 Nov 4.
5.4-12	Chien YH, Tsai WH, Chang CL, Chiu PC, Chou YY, Tsai FJ, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: evidence from real-world experiences. Mol Genet Metab Rep. 2020;23:100591. 7 p.
5.4-13	de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. Orphanet J Rare Dis. 2012 Sep 26;7:73.
5.4-14	Do HV, Khanna R, Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):291. 16 p.
5.4-15	Gaeta M, Barca E, Ruggeri P, Minutoli F, Rodolico C, Mazziotti S, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. Mol Genet Metab. 2013 Nov;110(3):290-6.
5.4-16	Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jun 1;6:34. 8 p.
5.4-17	Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA, Reuser AJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. Neurology. 2004 Nov 9;63(9):1688-92.
5.4-18	Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain. 2005 Mar;128(Pt 3):671-7. Epub 2005 Jan 19.
5.4-19	Haley SM, Fragala-Pinkham MA, Ni PS, Skrinar AM, Kaye EM. Pediatric physical functioning reference curves. Pediatr Neurol. 2004 Nov;31(5):333-41.
5.4-20	Hamed A, Curran C, Gwaltney C, DasMahapatra P. Mobility assessment using wearable technology in patients with late-onset Pompe disease. NPJ Digit Med. 2019 Jul 22;2:70. 10 p.
5.4-21	Herbert M, Case LE, Rairikar M, Cope H, Bailey L, Austin SL, et al. Early-onset of symptoms and clinical course of Pompe disease associated with the c.-32-1 T > G variant. Mol Genet Metab. 2019 Feb;126(2):106-16. Epub 2018 Aug 23.
5.4-22	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011 Dec;20(10):1727-36. Epub 2011 Apr 9.
5.4-23	Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed.: New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3389-420.
5.4-24	Hoskens J, Klingels K, Smits-Engelsman B. Validity and cross-cultural differences of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition in typically developing infants. Early Hum Dev. 2018 Oct;125:17-25. Epub 2018 Aug 31.

[redacted]

5.4-25	Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2016 Feb;26(2):136-45. Epub 2015 Nov 30.
5.4-26	Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmey S, Jones H, Crisp K, et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. Genet Med. 2020 May;22(5):898-907. Epub 2020 Jan 6.
5.4-27	Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. J Pediatr. 2004 May;144(5 Suppl):S35-43.
5.4-28	Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. Infantile-onset Pompe disease natural history study group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr. 2006 May;148(5):671-6.
5.4-29	Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109. Epub 2006 Dec 6. Erratum in: Neurology. 2008 Nov 18;71(21):1748.
5.4-30	Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. 2009 Sep;66(3):329-35.
5.4-31	Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):59-68. Epub 2012 Jan 17.
5.4-32	Kuperus E, Kruijshaar M, Wens S, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study. Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2365-73. Epub 2017 Nov 8.
5.4-33	Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 12;8:160. 12 p.
5.4-34	Laforet P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. Neurology. 2000 Oct 24;55(8):1122-8.
5.4-35	Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Guglieri M, Straub V, Lochmuller H, et al. Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol. 2016 May;263(5):906-15. Epub 2016 Mar 10.
5.4-36	LUMIZYME ®(algulcosidase alfa), for injection, for intravenous use [package insert]. Cambridge (MA): Genzyme Corporation; 2020 Feb. 5 p.
5.4-37	Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet. 1998 Aug 27;79(1):69-72.
5.4-38	Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. Respir Med. 2009 Apr;103(4):477-84. Epub 2009 Jan 7.
5.4-39	Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, et.al. Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. J Hum Genet. 2019;64:741-55.
5.4-40	Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007 Oct;17(9-10):698-706. Epub 2007 Jul 23.
5.4-41	Myozyme 50 mg, powder for concentrate for solution for infusion [Summary of product characteristics]. Reading, Berkshire: Sanofi Genzyme, 2019 [updated Dec 2019; cited 2020 Jul 28]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/263/smpc.
5.4-42	マイオザイム®点滴静注用50mg. サノフィ株式会社,日本:2018年11月（改訂第10版）.
5.4-43	Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med. 2009 Mar;11(3):210-9.

[redacted]

5.4-44	Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 2008 Oct;50(10):744-50.
5.4-45	Perrot S, Lanteri-Minet M. Patients' global impression of change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. Eur J Pain. 2019 Jul;23(6):1117-28. Epub 2019 Mar 18.
5.4-46	Poelman E, van den Dorpel JJ, Hoogeveen-Westerveld M, van den Hout JM, van der Giessen LJ, van der Beek NA, et al. Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients. J Inherit Metab Dis. 2020 Jun 7. 28 p.
5.4-47	Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
5.4-48	Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArmey S, Mendelsohn NJ, Aleck KA, et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile pompe disease treated with enzyme replacement therapy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2014 Nov-Dec;51(6):355-62. Epub 2014 Aug 20.
5.4-49	Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Apr;155(4):1278-82.
5.4-50	Salavati M, Krijnen WP, Rameckers EA, Looijestijn PL, Maathuis CG, van der Schans CP, et al. Reliability of the modified Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88) for children with both Spastic Cerebral Palsy and Cerebral Visual Impairment: A preliminary study. Res Dev Disabil. 2015 Oct-Nov;45-46:32-48. Epub 2015 Jul 25.
5.4-51	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.
5.4-52	Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017 Apr;264(4):621-30. Epub 2016 Jul 2.
5.4-53	Schuller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B: Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):80-8.
5.4-54	Spiesshoefer J, Henke C, Kabitz HJ, Brix T, Gorlich D, Herkenrath S, et al. The nature of respiratory muscle weakness in patients with late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2019 Aug;29(8):618-27. Epub 2019 Jun 22.
5.4-55	Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. J Neurol. 2010 Jan;257(1):91-7. Epub 2009 Aug 1.
5.4-56	Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2013 Apr;260(4):951-9.
5.4-57	Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):284. 11 p.
5.4-58	Uehara R. Epidemiology of lysosomal storage disease. Japanese journal of clinical medicine. 2019;77(8):1245-8.
5.4-59	van Capelle CI, van der Beek NA, de Vries JM, van Doorn PA, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, et al. The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. J Inherit Metab Dis. 2012 Mar;35(2):317-23. Epub 2011 Sep 13.
5.4-60	van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JMP, Jaeken J, Baethmann M, Voit T, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. Orphanet J Rare Dis. 2016 May 18;11(1):65. 11 p.
5.4-61	van Capelle CI, Poelman E, Frohn-Mulder I, Koopman LP, van den Hout JMP, Regal L, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. Int J Cardiol. 2018 Oct 15;269:104-10. Epub 2018 Jul 19.

[redacted]

5.4-62	van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The B-T, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332-40.
5.4-63	van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2009 Feb;19(2):113-7. Epub 2008 Dec 11.
5.4-64	van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2012 Nov 12;7:88.
5.4-65	van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Merkies IS. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. Neuromuscul Disord. 2013 Mar;23(3):256-64. Epub 2012 Dec 28.
5.4-66	van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar L, Rizopoulos D, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1205-14. Epub 2018 Mar 19.
5.4-67	van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1342-53.
5.4-68	van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.
5.4-69	van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M van der Beek NAME, Reuser AJJ, et al. Effects of higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. J Inherit Metab Dis. 2016 May;39(3):383-90. Epub 2016 Jan 14.
5.4-70	Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care. 1999 Feb;37(2):126-39.
5.4-71	Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. Ann Neurol. 2004 Apr;55(4):495-502.
5.4-72	Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005 Aug;252(8):875-84.
5.4-73	Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. Muscle Nerve. 2008 Oct;38(4):1236-45.
5.4-74	Yin Foo R, Guppy M, Johnston LM. Intelligence assessments for children with cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2013 Oct;55(10):911-8. Epub 2013 May 11.
5.4-75	Zhu Y, Li X, McVie-Wylie A, Jiang C, Thurberg BL, Raben N, et al. Carbohydrate-remodelled acid alpha-glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice. Biochem J. 2005 Aug 1;389(Pt 3):619-28.

[redacted]

添付すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.A.3 添加剤
3.2.R 各種の要求資料
3.3 参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.3 安全性薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.3.1 In vitro 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

[redacted]