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）

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 118

[redacted]

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表 目 次 7

図 目 次 8

略号と用語の定義 10

1　　製品開発の根拠 13

1.1　　申請適応症 13

1.2　　背景及び根拠 13

1.2.1　　申請適応症の根拠 13

1.2.1.1　　薬理学的分類及び作用機序 14

1.2.1.2　　臨床開発計画 14

1.2.2　　国内における臨床開発 18

1.2.3　　規制当局との対面助言等の経緯 18

1.2.3.1　　海外における規制当局との対面助言等の経緯 18

1.2.3.2　　国内における規制当局との対面助言等の経緯 19

2　　生物薬剤学に関する概括評価 20

3　　臨床薬理に関する概括評価 21

3.1　　薬物動態 21

3.1.1　　遅発型糖原病 II 型患者 21

3.1.2　　乳児型糖原病 II 型患者 22

3.1.3　　AVAL の PK における人種の影響 23

3.2　　薬力学 24

3.2.1　　遅発型糖原病 II 型患者 24

3.2.2　　乳児型糖原病 II 型患者 26

3.3 薬物動態／薬力学関係 28
3.4 免疫原性 28
3.4.1 AVAL の PK に対する治験薬投与下で発現した抗薬物抗体の影響 29
3.4.2 薬力学及び臨床的有効性における抗薬物抗体の影響 30
3.4.3 安全性における抗薬物抗体の影響 30
3.5 薬物動態及び薬力学、並びに投与量の選択に関する結論 30
4 有効性の概括評価 32
4.1 緒言 32
4.2 試験デザイン及び方法 33
4.2.1 患者集団 33
4.2.2 有効性評価項目 33
4.2.2.1 呼吸機能の評価項目 34
4.2.2.2 機能的持久力・歩行機能の評価項目 35
4.2.2.3 運動機能の評価項目 35
4.2.2.4 健康関連 QOL 36
4.2.2.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目 36
4.2.3 統計手法 36
4.3 国際共同治験への参加 37
4.4 有効性の結果 37
4.4.1 試験対象集団 40
4.4.2 主な有効性評価項目 42
4.4.2.1 呼吸機能の評価項目 42
4.4.2.2 機能的持久力・歩行機能の評価項目：6 分間歩行試験 47
4.4.2.3 運動機能の評価項目 49
4.4.2.4 健康関連 QOL 52
4.4.2.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目 55
4.5 サブグループ及び特別な状況下における有効性 56
4.5.1 人口統計学及び疾患 56
4.5.2 薬物相互作用 58
4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 59

[redacted]

4.6.1 有効性と推奨用法・用量との関連 59
4.6.1.1 遅発型糖原病 II 型患者 59
4.6.1.2 乳児型糖原病 II 型の小児患者 59
4.6.2 投与期間及び効果の持続 64
4.6.2.1 遅発型糖原病 II 型患者 64
4.6.2.2 乳児型糖原病 II 型患者 64
4.7 日本人患者の有効性の結果 65
4.7.1 EFC14028 試験（日本人 LOPD 患者） 65
4.7.1.1 主要有効性評価項目：努力肺活量 65
4.7.1.2 副次有効性評価項目 65
4.7.1.3 主な探索的有効性評価項目 66
4.7.2 ACT14132 試験（日本人 IOPD 患者） 67
4.7.2.1 副次有効性評価項目 67
4.7.2.2 主な探索的有効性評価項目 69
4.8 有効性に関する考察及び結論 69
5 安全性の概括評価 73
5.1 緒言 73
5.2 安全性解析データの構成 75
5.3 曝露状況 77
5.4 有害事象 77
5.5 死亡 78
5.6 重篤な有害事象 78
5.7 その他の重要な有害事象 79
5.7.1 治験薬の投与中止に至った TEAE 79
5.7.2 特に注目すべき有害事象 79
5.7.3 アナフィラキシー反応 80
5.7.4 過敏症反応 81
5.7.5 免疫関連反応 82
5.8 臨床検査値 83

[redacted]

5.9 サブグループ及び特別な状況下における安全性 83
5.9.1 人口統計学及び疾患 83
5.9.2 薬物相互作用 84
5.9.3 安全性に対する抗体の影響 84
5.10 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 85
5.10.1 LOPD 患者における安全性に対する用量の影響 85
5.10.2 IOPD 患者における安全性に対する用量の影響 85
5.11 過量投与 87
5.12 依存性又は薬物乱用 87
5.13 反跳現象 88
5.14 市販後の使用経験 88
5.15 日本人患者の安全性の結果 89
5.15.1 EFC14028 試験（日本人 LOPD 患者） 90
5.15.2 ACT14132 試験（日本人 IOPD 患者） 90
5.16 安全性に関する考察及び結論 91
6 ベネフィットとリスクに関する結論 93
6.1 治療の背景 93
6.2 ベネフィット 93
6.2.1 呼吸機能の改善 93
6.2.2 機能的持久力及び歩行機能の改善 95
6.2.3 運動機能の改善 96
6.2.4 健康関連 QOL の改善 98
6.2.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目 98
6.3 リスク 99
6.4 ベネフィット・リスク評価 100
6.4.1 定性的なベネフィット・リスク評価 101
6.4.1.1 主要なベネフィット 103
6.4.1.2 主要なリスク 104

6.4.2 半定量的なベネフィット・リスク評価 106
6.4.3 結論 108

7 参考文献 110

8 補遺 113

8.1 Module 5 に添付資料がない項目及び理由 113
8.2 重要なベネフィット・リスクの要約 113

表 目 次

表 1 - 臨床データパッケージに含まれる試験一覧 16
表 2 - EFC14028 試験及び ACT14132 試験の評価項目 34
表 3 - 主な有効性結果の要約（EFC14028 試験 - Week 49） 38
表 4 - 主な有効性結果の要約（ACT14132 試験 - Week 25） 40
表 5 - 前治療、年齢区分及び投与群別の患者内訳及び解析対象集団 - Enrolled 集団 42
表 6 - Week 25 の粗大運動機能検査の結果（ACT14132 試験） 61
表 7 - Week 25 の簡易運動機能検査の結果（ACT14132 試験） 62
表 8 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間） 74
表 9 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間） 75
表 10 - AVAL の安全性解析対象集団に含まれる患者数 76
表 11 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13769 試験 - グループ 1 + グループ 2 ［カットオフ日：2020 年 2 月 27 日］） 85
表 12 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］- AVAL 投与） 86
表 13 - TEAE の要約 - AVAL 安全性解析対象集団 90
表 14 - Module 5 に添付資料がない項目及び理由 113
表 15 - 重要なベネフィット・リスクの要約表（EFC14028 試験） 114
表 16 - 重要なベネフィット・リスクの要約表（ACT14132 試験） 116

[redacted]

図 目 次

図 1 - AVAL の臨床開発プログラムの概要 15

図 2 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の遅発型糖原病 II 型患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（EFC14028 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 3 月 19 日］） 25

図 3 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の遅発型糖原病 II 型患者でのクレアチンキナーゼのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の経時推移（EFC14028 試験 - 主要解析期間） 26

図 4 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の乳児型糖原病 II 型患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）の経時推移（ACT14132 試験 - 主要解析期間） 27

図 5 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の乳児型糖原病 II 型患者でのクレアチンキナーゼのベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）の経時推移（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 28

図 6 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで）- mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間 ［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 43

図 7 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MIP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - 外れ値を除外した mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 45

図 8 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MEP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - 外れ値を除外した mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 46

図 9 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間 ［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 48

図 10 - HHD（下肢筋力の複合スコア）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移 （Week 97 まで） - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間 ［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 50

図 11 - QMFT のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 51

図 12 - SF-12（PCS スコア）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移 （Week 97 まで） - mITT 集団 - 18 歳以上（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間 ［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 53

図 13 - SF-12（MCS スコア）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移 （Week 97 まで） - mITT 集団 - 18 歳以上（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間 ［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 54

図 14 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量（主要有効性評価項目）の Forest plot - サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験） 57

図 15 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインから Week 49 までの変化量の Forest plot - サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験） 58

図 16 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間 ［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 63

図 17 - LOPD 患者における AVAL のベネフィット・リスクバランスに関する Value Tree 102

図 18 - IOPD 患者における AVAL のベネフィット・リスクバランスに関する Value Tree 102

図 19 - 主要なベネフィットに関する Forest plot（EFC14028 試験） 107

図 20 - 主要なリスクに関する Forest plot（EFC14028 試験） 108

[redacted]

略号と用語の定義

6MWT:	6-minute walk test／6 分間歩行試験
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALGLU:	alglucosidase alfa／アルグルコシダーゼ アルファ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{2W}:	area under the curve over the dosing interval (2 weeks)／2 週間の投与間隔ごとの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AVAL:	avalglucosidase alfa／アバルグルコシダーゼ アルファ
Bayley-III:	Bayley Scale of Infant and Toddler Development, Third Edition／Bayley Scale of Infant and Toddler Development 第 3 版
CK:	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
Cl_{CR}:	creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
C_{max}:	maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
COVID-19:	Coronavirus Disease 2019／新型コロナウイルス感染症
CRIM:	cross-reacting immunologic material／交差反応免疫物質
DP:	drug product／製剤
DS:	drug substance／原薬
eGFR:	estimated glomerular filtration rate／推定糸球体濾過率
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EQ-5D-5L:	Euro Quality of life 5D-5L／EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
FVC:	forced vital capacity／努力肺活量
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
Glc4:	glucose tetrasaccharide／グルコース四糖類
GMFCS-E&R:	Gross Motor Function Classification System - Expanded and Revised／粗大運動能力分類システム拡張改訂版
GMFM-88:	Gross Motor Function Measure-88／粗大運動能力尺度-88
GSGC:	Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair
Hex4:	hexose tetrasaccharide／ヘキソース四糖類
HHD:	hand-held dynamometry／ハンドヘルドダイナモメトリー検査
IAR:	infusion associated reaction

[redacted]

ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
IOPD:	infantile-onset Pompe disease／乳児型糖原病 II 型
ISI:	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS:	Integrated Summary of Safety
ITI:	immune tolerance induction／免疫寛容誘導
LC-MS/MS:	liquid chromatography mass spectrometry／液体クロマトグラフィータンデム質量分析
Leiter-3:	Leiter International Performance Scale, Third Edition／Leiter International Performance Scale 第 3 版
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
LOPD:	late-onset Pompe disease／遅発型糖原病 II 型
LS mean:	least square mean／調整平均
LVM:	left ventricular mass／左室心筋重量
LVMI:	left ventricular mass index／左室心筋重量係数
M6P:	mannose-6-phosphate／マンノース-6-リン酸
MCS:	mental component summary／精神的側面の QOL サマリー
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MEP:	maximum expiratory pressure／最大呼気圧
MIP:	maximum inspiratory pressure／最大吸気圧
mITT:	modified intent-to-treat
MMRM:	mixed model for repeated measures
NAb:	neutralizing antibodies／中和抗体
NCA:	noncompartmental analysis／ノンコンパートメント解析
PCS:	physical component summary／身体的側面の QOL サマリー
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PDIS:	Pompe Disease Impact Scale
PDSS:	Pompe Disease Symptom Scale
PedsQL:	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC:	Patient Global Impression of Change
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
Pompe-PEDI:	Pompe-Pediatric Evaluation of Disability Inventory
PRO:	patient reported outcomes／患者報告アウトカム
PT:	preferred term／基本語
QMFT:	Quick Motor Function Test／簡易運動機能検査
QOL:	quality of life／生活の質
R-PAct:	Rasch-built Pompe-specific Activity Scale
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
SF-12:	Short Form-12

[redacted]

SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
$t_{1/2z}$:	terminal half-life／最終相の消失半減期
TEAE:	treatment-emergent adverse event
ULN:	upper limit of normal range／基準範囲上限
VAS:	Visual Analogue Scale／ビジュアルアナログスケール
糖原病 II 型:	当該疾患を「ポンペ病」と表記することもあるが、本 Module では統一して「糖原病 II 型」を用いる。

[redacted]

1　製品開発の根拠

1.1　申請適応症

Avalglucosidase alfa（以下、AVAL）は、ポンペ病（糖原病Ⅱ型）患者に長期投与される酵素補充療法（ERT）として開発された。AVALの申請適応症は、「ポンペ病（糖原病Ⅱ型）」である。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　申請適応症の根拠

糖原病Ⅱ型は、ライソゾームのグリコーゲンを分解する酵素である酸性α-グルコシダーゼの欠損によって引き起こされる常染色体劣性遺伝疾患である(1)。酸性α-グルコシダーゼ遺伝子の両方の対立遺伝子に異常があると酵素活性が低下又は欠損し､分解されないグリコーゲンがライソゾーム内に徐々に蓄積する。その結果、影響を受けた細胞に損傷が起こり、代謝性ミオパチーから神経筋疾患に至るなど、糖原病Ⅱ型を特徴付ける幅広い症状が現れる。酸性α-グルコシダーゼ遺伝子の変異は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライシング変異及びフレームシフト変異を含めて500以上確認されており(2)、多くの場合、患者ごとに2つの異なる対立遺伝子に変異が認められるため、糖原病Ⅱ型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(3)。乳児型糖原病Ⅱ型（IOPD）は糖原病Ⅱ型患者の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(4)。糖原病Ⅱ型患者の大多数は乳児期を過ぎて発症する遅発型糖原病Ⅱ型（LOPD）の患者であり、LOPDはIOPDに比べて多様な経過をたどる。糖原病Ⅱ型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(5)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。糖原病Ⅱ型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(6, 7, 8)。

全世界における糖原病Ⅱ型の発症は4万人に1人と推定されているが、民族間及び臨床上の分類によって異なる発生率が報告されている(5, 6, 9, 10)。

ERTが開発及び承認されたことで、ERTによって生存可能となったIOPD患者で新たな表現型が明らかになり、LOPD患者での生産性及び生活の質（QOL）を大幅に向上させ、糖原病Ⅱ型の臨床経過を著明に変化させた。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（以下、ALGLU）は、長期的な有用性が示されており、そのため、現在、糖原病Ⅱ型と診断された患者に対するERTの標準治療薬として確立されている。しかし、糖原病Ⅱ型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。

1.2.1.1 薬理学的分類及び作用機序

糖原病Ⅱ型は、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。全ての糖原病Ⅱ型患者では、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。ライソゾーム病全般及び特に糖原病Ⅱ型に対する ERT の導入は、外因性又は細胞外タンパクがライソゾームへ移行可能であることを根拠としている (1, 2)。また、糖原病Ⅱ型に対する ERT の導入は、培養した骨格筋細胞及び線維芽細胞を用いた試験並びに糖原病Ⅱ型の動物モデルを用いた試験によって、その可能性が裏付けられている (3, 4)。

糖原病Ⅱ型患者に対する 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 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、現在の標準治療薬である ALGLU よりも糖原病Ⅱ型患者の転帰が改善されて高い効果が期待される。

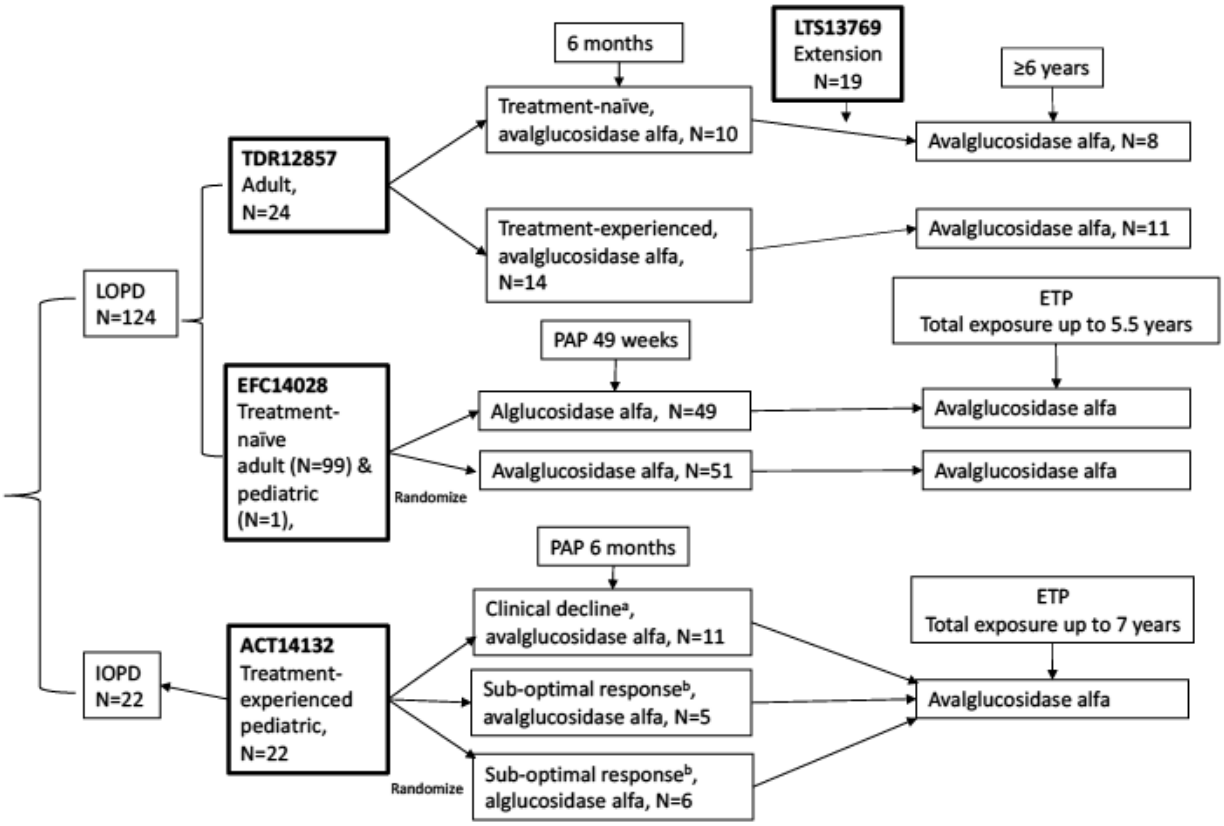
1.2.1.2 臨床開発計画

AVAL の臨床開発プログラムは、小児及び成人の糖原病Ⅱ型患者を対象とし、ERT の標準治療薬である ALGLU と比較して、AVAL による疾患の負担軽減を示すために計画された。糖原病Ⅱ型患者集団の不均一性に合わせて、幅広い患者を対象に、AVAL を評価した（図 1）。

本申請の臨床データパッケージは、TDR12857 試験、LTS13769 試験（カットオフ日：2020 年 2 月 27 日）、EFC14028 試験（主要解析期間［49 週間］及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）、及び ACT14132 試験（主要解析期間［25 週間］及び継続投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）の 4 試験で構成される。そのうち、EFC14028 試験及び ACT14132 試験（いずれも日本を含む国際共同治験）を評価資料として、TDR12857 試験及び LTS13769 試験（いずれも海外試験）を参考資料として用いた。臨床データパッケージに含まれる試験一覧を表 1 に示す。

- EFC14028 試験（評価資料）：未治療の LOPD 患者を対象とした第 III 相、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験
- ACT14132 試験（評価資料）：ALGLU による前治療で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した IOPD 患者を対象とした第Ⅱ相、非盲検、用量漸増試験
- TDR12857 試験（参考資料）：未治療及び ALGLU 既治療の LOPD 患者を対象とした第 I/II 相、非盲検、用量漸増試験
- LTS13769 試験（参考資料）：TDR12857 試験を完了した患者を対象とした非盲検、継続投与試験

図 1 - AVAL の臨床開発プログラムの概要



Note: Experienced=previously treated with ERT for Pompe disease; ETP=extended treatment period: IOPD=infantile onset Pompe disease; LOPD=late onset Pompe disease; Naive=not previously treated with ERT for Pompe disease; PAP= primary analysis period.

a. Cohorts 1 and 2
b. Cohort 3

[redacted]

表 1 - 臨床データパッケージに含まれる試験一覧

試験番号／標題	目的	試験デザイン／患者集団	投与方法	患者数
評価資料				
EFC14028（COMET） 未治療の LOPD 患者を対象として AVAL 隔週反復点滴静脈内投与の有効性及び安全性を ALGLU と比較する第 III 相、ランダム化、多施設・国際共同、二重盲検試験 （主要解析期間：49 週、 カットオフ日：2020 年 3 月 19 日）	有効性、安全性、PK、PD	3 歳以上の未治療の LOPD 患者を対象として AVAL の有効性及び安全性を ALGLU と比較した第 III 相、ランダム化、二重盲検試験 12 か月の盲検投与期間 + 非盲検の AVAL 継続投与期間	主要解析期間（12か月間）： AVAL 20 mg/kg 隔週投与又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与 継続投与期間： AVAL 20 mg/kg 隔週投与	合計 100 名（男性 52 名、女性 48 名） 1:1 のランダム化割付け（AVAL 群 51 名、ALGLU 群 49 名）
ACT14132（Mini-COMET） ALGLU を投与しても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す IOPD 患者を対象に AVAL の安全性、PK 及び予備的有効性を評価する非盲検、用量漸増コホート試験 （主要解析期間：25 週、 カットオフ日：2019 年 9 月 30 日）	安全性、PK、PD、探索的有効性	18 歳未満の ALGLU 既治療で、特定の呼吸機能、運動能力、心臓パラメータ及び眼瞼下垂の新規発症に関して臨床的悪化（ステージ 1）又は不十分な臨床反応（ステージ 2）を示す IOPD 患者を対象とした AVAL の第 II 相、2 段階、非盲検試験	主要解析期間（6 か月間）： ステージ 1： AVAL 20 mg/kg（コホート 1）又は 40 mg/kg（コホート 2）隔週投与 ステージ 2： AVAL 40 mg/kg 隔週投与又は安定用量の ALGLU 投与 継続投与期間： AVAL 20 mg/kg（コホート 1）又は 40 mg/kg（その他の患者）隔週投与	合計 22 名（男性 12 名、女性 10 名） ステージ 1：11 名（コホート 1：6 名、コホート 2：5 名） ステージ 2：11 名（AVAL 群 5 名、ALGLU 群 6 名）

試験番号／標題	目的	試験デザイン／患者集団	投与方法	患者数
参考資料				
TDR12857（NEO-1[1]） 未治療又は ALGLU 既治療の LOPD 患者を対象とした、AVAL 隔週反復点滴静脈内投与の安全性、忍容性、PK、PD 及び探索的有効性を検討する多施設・国際共同、非盲検、用量漸増試験	安全性、PK、PD、探索的有効性	未治療（グループ 1）又は 9 か月以上の ALGLU 治療歴がある（グループ 2）18 歳以上の LOPD 患者を対象とした AVAL 反復静脈内隔週投与の第 I/II 相、非盲検、用量漸増試験	AVAL 5、10 又は 20 mg/kg 隔週投与（合計 13 回）	合計 24 名（男性 12 名、女性 12 名） グループ 1：10 名（男性 3 名、女性 7 名） 5 mg/kg 群 4 名、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群各 3 名 グループ 2：14 名（男性 9 名、女性 5 名） 5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群各 4 名、20 mg/kg 群 6 名
LTS13769（NEO-EXT） 糖原病 II 型患者を対象として、AVAL 隔週反復点滴静脈内投与での長期の安全性及び PK を検討する多施設・国際共同、非盲検、継続投与試験 （カットオフ日：2020 年 2 月 27 日）	安全性、PK、PD、探索的有効性	TDR12857 試験を完了した患者を対象とした非盲検継続投与試験 （年齢 18 歳以上、未治療 8 名、既治療 11 名）	AVAL 20 mg/kg 静脈内隔週投与 （5 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群の患者は、Week 104 から Week 156 までに 20 mg/kg に切り替えた）	19 名 （男性 9 名、女性 10 名）

1. TDR12857 試験のみ完了、その他の試験は進行中

[redacted]

本臨床データパッケージに含まれる試験の主要解析期間で得られた結果及び非盲検の長期継続投与期間で得られた結果に基づき、AVAL が糖原病 II 型患者に対する新たな ERT として利用可能であることを確認する。

本 CTD に示す臨床データの根拠として使用した試験は、試験のデザイン、実施及び解析に関連する標準的な研究手法、並びに医薬品規制調和国際会議（ICH） E6 Guideline for Good Clinical Practice の定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びに EC 指令 2001/20/EC の倫理原則にも従っている。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的大流行が患者の治療及びデータの収集に及ぼす影響については各試験の治験総括報告書に記載されているが、治験総括報告書の内容はあらかじめ規定したカットオフ日によって左右される。本臨床データパッケージに含まれる試験では、新型コロナウイルスに感染した患者はおらず、COVID-19 の世界的大流行によるデータ解析への影響はなかった。

1.2.2 国内における臨床開発

国内の新生児スクリーニングの研究結果では、IOPD 患者で約 103,000 出生のうち 1 人未満、LOPD 患者で約 34,000 出生のうち 1 人未満という推定発生頻度が報告されている (11)。これは限られた地域での新生児スクリーニングの結果の報告であるが、国内における糖原病 II 型の集積地や発生頻度の偏り等はこれまでに報告されていないため、全国の糖原病 II 型発生頻度と比較して大きく異ならないと考えられる。また、糖原病 II 型の発症年齢や自然歴を考慮すると、実際に症状を呈している糖原病 II 型患者の割合は発生率と比較して低いと考えられ、実際に指定難病研究班により 2013 年から 2016 年に実施された全国疫学調査では国内の糖原病 II 型の患者数は 134 人と推計されている (12)。

国内の「ポンペ病診療ガイドライン 2018」の診断基準に基づき、糖原病 II 型の確定診断は、酸性 α-グルコシダーゼの酵素活性の低下の証明又は病因となる酸性 α-グルコシダーゼ遺伝子変異の同定によりなされている (13)。国内外での診断に差異はないと考えられる。

本申請の臨床データパッケージに含まれる 4 試験のうち、EFC14028 試験（第 III 相試験）及び ACT14132 試験（第 II 相試験）は、日本人患者を含む国際共同治験である。EFC14028 試験には日本人成人患者 1 名、ACT14132 試験には日本人小児患者 2 名が参加した。

1.2.3 規制当局との対面助言等の経緯

1.2.3.1 海外における規制当局との対面助言等の経緯

AVAL の臨床開発計画は、標的受容体を介する酵素取込みの増強によって、LOPD 患者及び IOPD 患者のいずれに対しても有効性の臨床指標の改善を検証することを目的としている。

第 II 相試験（ACT14132 試験）及び第 III 相試験（EFC14028 試験）の開始に先立ち、様々な規制当局と面談し、AVAL の開発計画全般を協議した。EFC14028 試験の米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）との協議で合意された詳細を以下に示す。

- 主要評価項目を予測値に対する比率を%で表した努力肺活量（FVC）とし、非劣性を検証後、優越性を検証する。
- 予測値に対する比率を%で表したFVCの臨床的に意味のある差を規定する。
- 副次有効性評価項目でのAVALの効果の一貫性も考慮して、臨床的ベネフィットを評価する。

1.2.3.2 国内における規制当局との対面助言等の経緯

AVALの開発にあたり、医薬品医療機器総合機構との治験相談を1回実施した（Module 1.13 [REDACTED]議事録]）。治験相談での医薬品医療機器総合機構からの主な助言を本項に示した。

1.2.3.2.1 [REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施）

本申請における[REDACTED]について相談した。主な助言を以下に示す。

- [REDACTED]。
- [REDACTED]。
- [REDACTED]。

[REDACTED]。

[REDACTED]

2　生物薬剤学に関する概括評価

本臨床データパッケージに含まれる全試験の試験デザイン及び目的を[Module 5.2]の臨床試験一覧表に示した。

AVAL の原薬（DS）及び製剤（DP）の製造工程は臨床開発プログラムの過程に伴い変更され、5 つの異なる製造工程が採用された。同等性／同質性の分析的評価の結果、これらの 5 つの製造工程で製造した DP は同等／同質であることが確認されている。製造販売用の DS 及び DP は AVAL の臨床プログラムで使用した DS 及び DP と分析学的に同等／同質であり、DP の変更の生物薬剤学試験又は臨床薬物動態同等性試験は実施しなかった。同等性／同質性は ICH ガイドラインに基づいて評価した。

臨床開発プログラムを通して、AVAL の全身曝露量はバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）で測定され、血漿中での 定量下限（LLOQ）は 0.0125 又は 0.0120 µg/mL であった。試料再分析では、TDR12857 試験を完了した 19 名の患者を含む LTS13769 試験の 60 試料中 59 試料（98.3%）、ACT14132 試験の 30 試料中 28 試料（93.3%）及び EFC14028 試験の AVAL の 96 試料中 95 試料が許容基準を満たし、最初の分析と再分析との差は 30%以下であった。

AVAL の薬力学評価として、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いてヒト尿中ヘキソース四糖類（Hex4）及び主要成分であるグルコース四糖類（Glc4）を定量化した。

全ての試験で免疫原性（抗薬物抗体［ADA］）を評価し、試料のスクリーニング試験及び抗体価測定にはバリデートされた ELISA、並びに反応の特異性の確認には放射性免疫沈降法を用いた。最初の分析法で示した手順に加えて、疾患カットポイント係数を盛り込み、2 種類の異なるキメラモノクローナル抗体を用いた測定感度は 251 ng/mL で、1.00 µg/mL までの AVAL 濃度で drug tolerance が確認された。また、バリデートされた分析法を用いて、基質である 4-methylumbelliferyl-α-D-glucoside における AVAL 触媒活性に干渉する中和抗体（NAb）及び AVAL の細胞内取込みを阻害する ADA を検出した。抗 ALGLU 抗体及び NAb についても、ALGLU に対してバリデートされた分析法、並びに交差反応性及び ALGLU と交差反応を示さない AVAL 特異的抗体の検出法を用いて検討した。

3　臨床薬理に関する概括評価

本臨床データパッケージに含まれる全試験の試験デザイン及び目的を[Module 5.2]の臨床試験一覧表に示した。

また、関連する方法及び結果は、[Module 2.7.2]に示した。

3.1　薬物動態

これまでのAVALの臨床開発プログラムでは、LOPD患者を対象とした3試験及びIOPD患者を対象とした1試験において、多様な人口統計学的特性を有する患者でのAVALの薬物動態（PK）を検討している。

AVALはLOPD患者では5～20 mg/kg隔週投与、IOPD患者に対して20～40 mg/kg隔週投与で静脈内点滴投与した。投与に要した時間は用量依存的であり、 中央値は20 mg/kg及び40 mg/kgでそれぞれ4時間及び7時間であった。

全ての臨床試験で多時点採血を行い、ノンコンパートメント解析（NCA）を実施した（TDR12857試験で投与終了後48時間まで、LTS13769試験で24時間まで、EFC14028試験で8時間まで、ACT14132試験で12時間まで）。

LOPD患者で実施した個々の試験ではNCAを用いてAVALのPKを評価し、また母集団PK解析を用いて、LOPD患者での吸収、分布及び消失／排泄プロファイルを明らかにするため、AVALのPKに影響を及ぼす内因性要因（ベースライン特性、臨床検査パラメータ及び免疫原性）及び外因性要因（ALGLU既治療患者［以下、既治療患者］、又はALGLU未治療患者［以下、未治療患者］）についても検討した。

3.1.1　遅発型糖原病II型患者

合計75名のLOPD患者を母集団PK解析の対象とした（POH0703）。年齢の中央値は47.2歳（範囲：16～78歳）であった。全体として患者の52%は男性で、90.7%は白人、体重の中央値は75.0 kg（範囲：38.0～129 kg）であった。ほとんどの患者（75名中60名、80%）が初回用量として20 mg/kgの投与を受けた（EFC14028試験で51名、TDR12857試験で9名）。さらに、5 mg/kgを投与していた6名及び10 mg/kgを投与していた4名は、LTS13769試験の途中で2～3年後に20 mg/kg投与に変更した。

20 mg/kgを隔週投与した典型的なLOPD患者（体重75 kg）でのAVALのPKプロファイルをModule 2.7.2[図 2]に示す。

母集団PK解析において、AVALのPKは線形クリアランス及び非線形のMichaelis-Mentenクリアランスを持つ3-コンパートメントモデルによって表すことができた。10～18時間（投与開始後）持続する最初の消失相は、主に線形クリアランスの特徴を示した。非常に低い濃度（20 mg/kg隔週投与時の平均C_{max}の0.05%以下）で生じる第2の消失相は、連結した2つの末梢コンパートメントと

Michaelis-Menten クリアランスの特徴を示した。最初の消失相が AVAL の総曝露量の主な影響因子であったのに対し、2 つ目の消失相による影響はごく僅かであった（約 1%）。

20 mg/kg 隔週投与での 4 時間の静脈内投与後、C_{max}及びAUC_{2W}の平均値（CV%）はそれぞれ 273 µg/mL（24.2%）及び 1220 µg.h/mL（28.6%）であり、AVAL の中央コンパートメントの推定分布容積は 3.35 L、血漿線形クリアランスは 0.869 L/h、対応する最終相の消失半減期（線形クリアランス）は 2.7 時間であった（Module 2.7.2 [表 17]参照）。AVAL 20 mg/kg を隔週投与したとき、NCA による最終相の消失半減期は 1.34～1.55 時間と短かった。この最終相の消失半減期は、線形クリアランスが優位で非線形クリアランスの影響が小さい期間に算出されたものであった。

5、10 及び 20 mg/kg の隔週投与後の C_{max}及び AUC_{2W}には、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった（Module 2.7.2 [表 7]参照）。これは、AVAL の全体的なクリアランスにおいて非線形クリアランスの影響がごく僅かであることと一致している。

体重 38～129 kg の LOPD 患者 75 名（50 kg 未満の患者が 5 名、50～99 kg が 59 名、100 kg 以上が 11 名）を対象とした母集団 PK 解析において、体重は AVAL の PK に影響する有意な共変量として特定されなかった（POH0703）。しかし、20 mg/kg 投与後の定常状態においては AVAL の曝露量に僅かな差が認められた。50～100 kg の体重の患者と比較して、50 kg 未満の患者では AUC_{2W}の中央値が 32%低く、100 kg 以上の患者では 41%高かった（Module 2.7.2 [表 11]参照）。年齢、性別、人種、推定糸球体濾過率（eGFR）、クレアチニンクリアランス（Cl_{CR}）、アルブミン、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びクレアチンキナーゼ（CK）、並びに ADA（ADA の状態、時点ごとでの ADA 陽性、及び抗体価）の影響についても、母集団 PK 解析で共変量として評価した。AVAL の PK に影響する有意な共変量として特定されたパラメータはなく、いずれのパラメータについても、20 mg/kg 隔週投与後の曝露量に意味のある差は認められなかった（Module 2.7.2 [表 8]、[表 9]、[表 10]、[表 12]、[表 14]、[表 19]参照）。

母集団 PK 解析対象の LOPD 患者 75 名のうち、14 名は ALGLU 既治療患者であった。ALGLU による前治療は、AVAL の PK に影響を与える有意な共変量として特定されなかった。ALGLU 未治療患者と既治療患者との間で、AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の曝露量に意味のある差は認められなかった（Module 2.7.2 [表 13]参照）。

3.1.2 乳児型糖原病 II 型患者

ACT14132 試験で合計 16 名の IOPD 患者において NCA を実施した。平均年齢は 7.5 歳（範囲：1～12 歳）であった。患者の 62.5%が男性、50%は白人、50%はアジア人、平均体重は 29.2 kg（範囲：10～64 kg）であった。この試験での用量漸増デザインにより、ALGLU の投与で臨床的悪化が認められた患者を対象として AVAL 20 mg/kg 隔週投与について検討し、20 mg/kg の用量が安全であることが確認されて以降は、ALGLU の投与で臨床的悪化を示した患者、又は不十分な臨床反応を示した患者を対象として AVAL 40 mg/kg 隔週投与を検討した。

20 又は 40 mg/kg を隔週投与した IOPD 患者での AVAL 血漿中濃度（平均値＋標準偏差）-時間プロファイルを Module 2.7.2[図 3]に示す。40 mg/kg 隔週投与では、臨床的悪化を示した患者と不十分な臨床反応を示した患者で同様のプロファイルであった。

本試験で Week 1 及び Week 25 での NCA を用いた PK パラメータを Module 2.7.2 [表 15]に示す。

20 mg/kg の 4 時間静脈内投与後の、C_{max}及び AUC_{2W}の平均値はそれぞれ 175～189 µg/mL 及び 805～923 µg.h/mL であった（Module 2.7.2 [表 6]）。40 mg/kg の 7 時間静脈内投与後の AVAL の曝露量は、臨床的悪化を示した患者と不十分な臨床反応を示した患者で同様の範囲内であり、C_{max}の平均値は 250～403 µg/mL、AUC_{2W}の平均値は 1720～2630 µg.h/mL であった。AVAL 20 及び 40 mg/kg の隔週投与後の血漿クリアランスの平均値はそれぞれ 0.673～0.696 L/h 及び 0.526～0.683 L/h であった。$t_{1/2z}$の平均値は、20 mg/kg で 0.60～0.70 時間、40 mg/kg で 0.81～1.19 時間であった。20 及び 40 mg/kg を隔週投与後の C_{max}及び AUC_{2W}が単回及び反復投与で同様であったことは、時間の経過による AVAL の蓄積がないことを示唆されており、この所見は $t_{1/2z}$が短かったことと一致している。定常状態での分布容積の平均値は 3.5～5.4 L であった。20 及び 40 mg/kg の隔週投与後の C_{max}及び AUC_{2W}には、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった。

IOPD 患者と LOPD 患者の間の正式な比較は行わなかったが、EFC14028 試験の LOPD 患者と ACT14132 試験の IOPD 患者との間で、20 mg/kg 隔週投与（両患者集団で共通の投与方法）による AVAL 曝露の記述的な比較を行った（Module 2.7.2 [表 15]参照）。IOPD 患者で曝露量が低い傾向が認められたが、それらの個々の値は、LOPD 患者で認められた全体的な分布の範囲内であった。IOPD 小児患者で認められた曝露量が低い傾向は、糖原病 II 型の 2 つの集団間の体重の差が主な要因と考えられた。

3.1.3 AVAL の PK における人種の影響

75 名の LOPD 患者（70 名が 20 mg/kg 投与、5 名が 5 又は 10 mg/kg 投与）を対象とした母集団 PK 解析で、AVAL の PK における人種を含む内因性要因の影響を検討した（Module 2.7.2 [3.2.1.3 項]）。白人 68 名（全体の 90.7%）、アジア人 3 名（4%）、黒人 2 名（2.7%）、及びその他の人種 2 名（2.7%）を対象とした本母集団 PK 解析で、LOPD 患者における人種は AVAL の PK に影響を与える有意な共変量として特定されなかった（POH0703）。

IOPD 患者のうち、8 名が白人で 8 名がアジア人であった。20 又は 40 mg/kg 投与を受けたアジア人と非アジア人（白人）の IOPD 患者の間では、AVAL の曝露量に差は認められなかった。

EFC14028 試験で 1 名の未治療の日本人 LOPD 患者（AVAL 群の患者 ID [redacted]）、及び ACT14132 試験で 2 名の既治療の日本人 IOPD 患者（コホート 1 の AVAL 20 mg/kg 群の患者 ID [redacted]、コホート 2 の AVAL 40 mg/kg 群の患者 ID [redacted]）が、いずれも主要解析期間を完了し、継続投与期間のカットオフ日時点（EFC14028 試験で 2020 年 3 月 19 日、ACT14132 試験で 2019 年 9 月 30 日）で投与を継続していた（5.3.5.1 EFC14028 Appendix [16.2.1.3], 5.3.7 [1.1.2.1], [1.2.1.1], [1.2.4.1]）。これらの日本人の個々の薬物濃度は全体集団のばらつきの範囲内であった（5.3.5.1 EFC14028 Appendix [16.2.5.4.1.5], 5.3.5.1 ACT14132 Appendix [16.2.5.2.2]）。

[redacted]

3.2 薬力学

糖原病Ⅱ型患者の薬力学（PD）バイオマーカーの評価から、AVAL にはグリコーゲン蓄積（Hex4）及び筋肉の損傷（CK、ALT 及び AST）を軽減する効果があることが示された。

3.2.1 遅発型糖原病 II 型患者

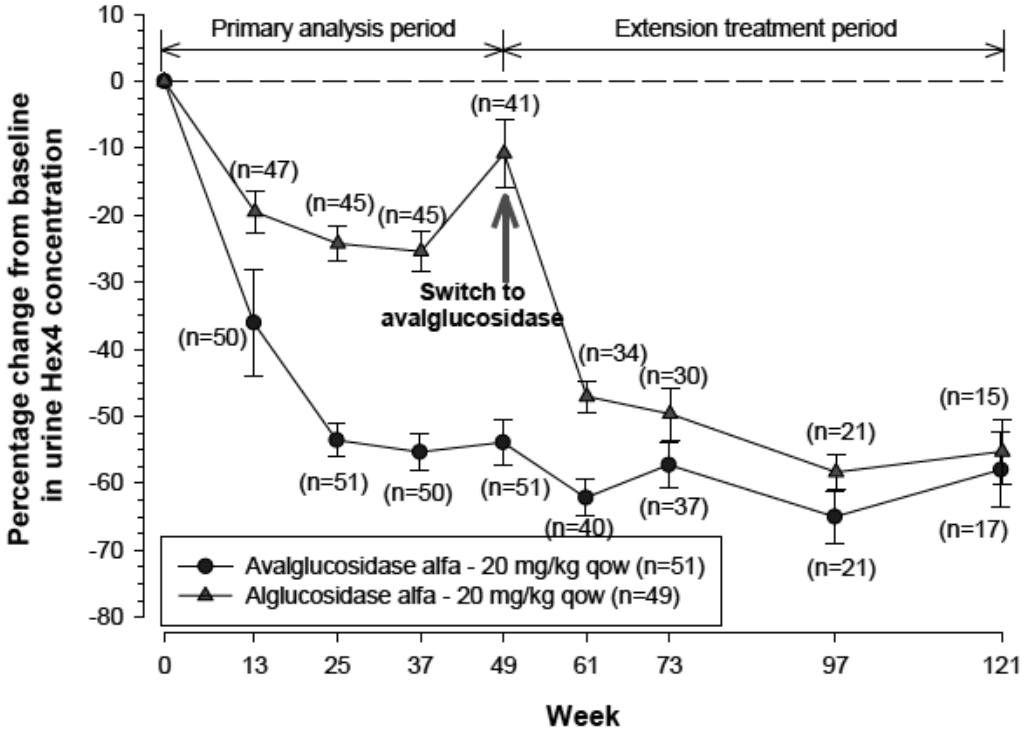
LOPD 患者では、ALGLU 20 mg/kg の隔週投与と比較し、AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の方が、Hex4、CK、ALT 及び AST でより大きな改善が認められた。

第 III 相 EFC14028 試験の主要解析期間では、AVAL 又は ALGLU を 20 mg/kg で 49 週間隔週投与した時の LOPD 患者での尿中 Hex4 濃度を 3 か月ごとに評価した。継続投与期間では、主要解析期間で ALGLU を投与した患者は AVAL 20 mg/kg 隔週投与に変更し、尿中 Hex4 濃度を 6 か月間は 3 か月ごとに、それ以降は 6 か月ごとに評価した。ベースラインの尿中 Hex4 濃度の平均値は AVAL 群（平均値±標準偏差：12.71 ± 10.10 mmol/mol）の方が ALGLU 群（8.74 ± 5.04 mmol/mol）よりも僅かに高い値であったが、中央値は同様であった（8.55 mmol/mol 対 7.30 mmol/mol）。主要解析期間及び継続投与期間での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率の平均値 ± 標準誤差を図 2 に示す。主要解析期間の Week 49 では、尿中 Hex4 濃度の平均低下率は AVAL 20 mg/kg 隔週投与群で-53.9%、ALGLU 20 mg/kg 隔週投与群で-10.8%と AVAL 群の方が大きかった。継続投与期間中の Week 121 までのデータが得られた患者では、ALGLU から AVAL 20 mg/kg の隔週投与に変更した患者で、主要解析期間中に AVAL を投与した患者と同じ程度の尿中 Hex4 濃度の低下が 6 か月以内に認められた。

第 III 相 EFC14028 試験の主要解析期間では、AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg を隔週で 49 週間投与した LOPD 患者の CK を毎月評価した。ベースラインでの CK の平均値は、AVAL 投与群（平均値 ± 標準偏差：740 ± 578 IU/L）の方が ALGLU 投与群（566 ± 431 IU/L）より僅かに高かった。主要解析期間での CK のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差を図 3 に示した。AVAL 20 mg/kg 隔週投与群では、ALGLU 20 mg/kg 隔週投与群よりも CK の低下の平均変化量が約 3 倍大きかった。Week 49 の変化量（平均値）は、AVAL 群で-307 IU/L、ALGLU 群で-104 IU/L であった。

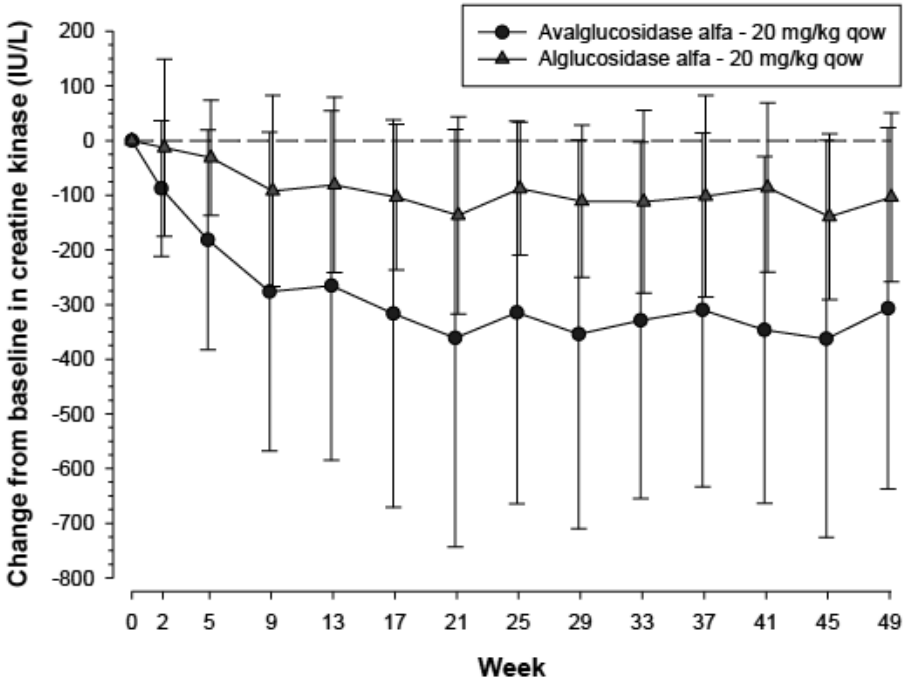
[redacted]

図 2 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の遅発型糖原病 II 型患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（EFC14028 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 3 月 19 日］）



Data extracted from 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.1.1] and [16.2.6.1.3]

図 3 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の遅発型糖原病 II 型患者でのクレアチンキナーゼのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）の経時推移（EFC14028 試験 - 主要解析期間）



Week	0	2	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49
Avalglucosidase	50	47	48	49	49	48	45	46	50	48	49	46	49	49
Alglucosidase	48	47	43	44	45	45	43	44	42	40	44	41	41	38

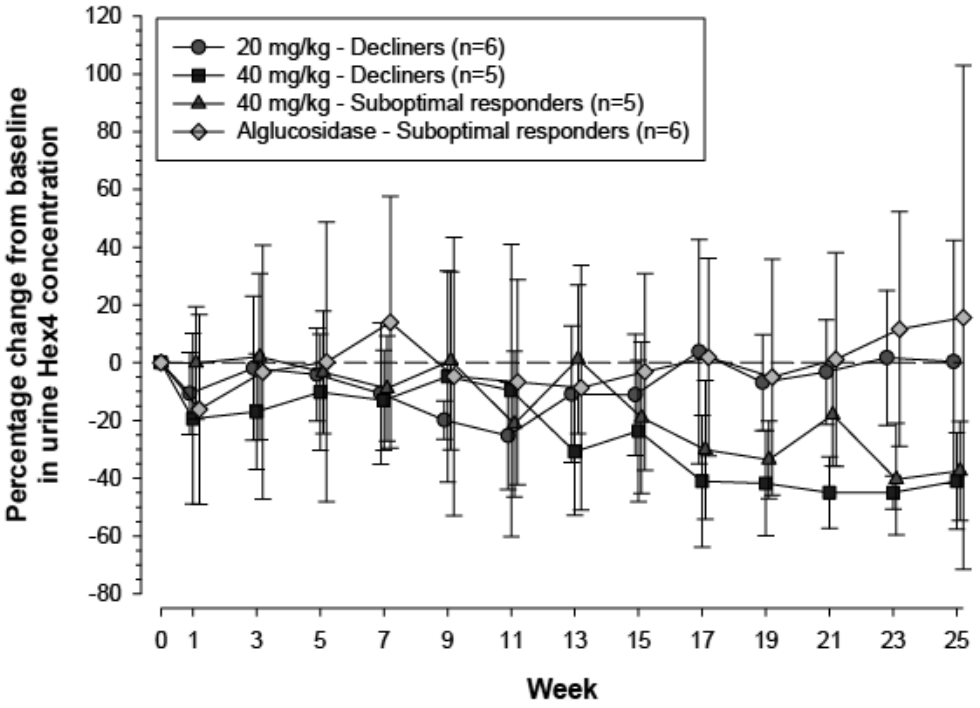
Data extracted from 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.4]

3.2.2 乳児型糖原病 II 型患者

IOPD 患者では全ての PD バイオマーカーで明らかな用量反応が認められ、AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた患者に比べて、AVAL 40 mg/kg 隔週投与を受けた患者は持続的でより顕著な改善を示した。用量反応関係と一致して、IOPD 患者で AVAL 曝露の増加に伴って尿中 Hex4 濃度が低くなる傾向が認められた。また、これらの結果から、過去に ALGLU を一定用法・用量（20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与）で投与され、臨床的悪化を示した患者において、AVAL 20 mg/kg の隔週投与が PD 反応の安定化及び改善に有効であることが示唆された。用量-効果反応が報告されている推奨用量より高用量を含む ALGLU 投与患者でも同様の PD 反応が認められている (14)。

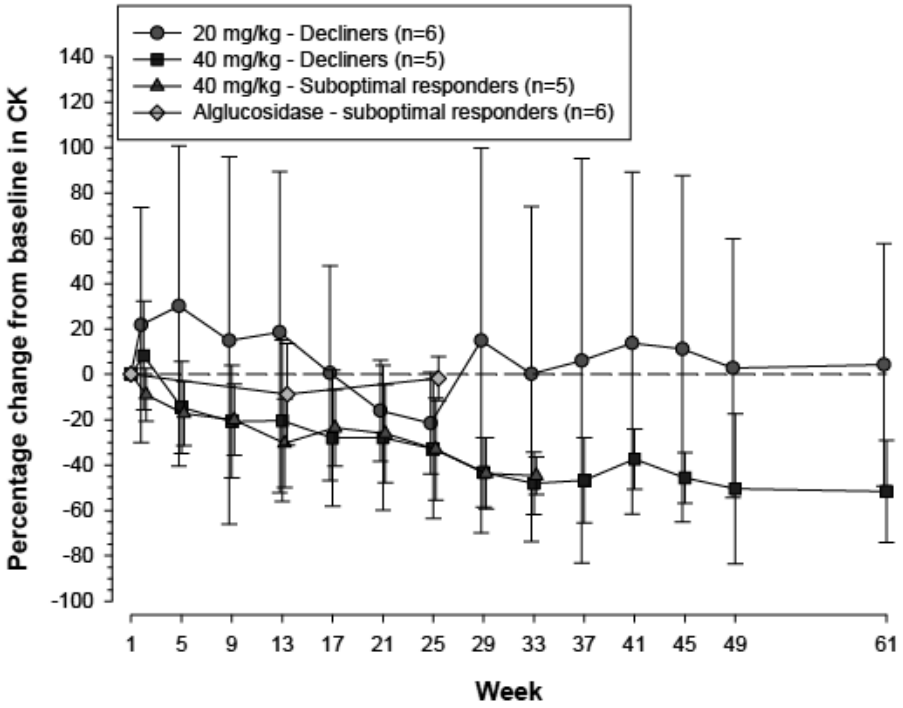
AVAL 40 mg/kg の隔週投与では尿中 Hex4 濃度及び CK の持続的な減少が認められたが（Week 25 時点で Hex4 が最大 41%、CK が最大 33%）、一方、AVAL 20 mg/kg では反応のばらつきが大きく、Hex4 及び CK の平均値はベースラインから変化しなかった（図 4 及び図 5 ）。

図 4 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の乳児型糖原病 II 型患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）の経時推移（ACT14132 試験 - 主要解析期間）



Data extracted from 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.1.1]

図 5 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の乳児型糖原病 II 型患者でのクレアチンキナーゼのベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）の経時推移（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



Data extracted from 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.8 [16.2.8.2.3]

3.3 薬物動態／薬力学関係

49 週間の AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた LOPD 患者で、AVAL の曝露量（AUC_{2W} 及び C_{max}）と PD パラメータ（尿中 Hex4 濃度）及び有効性評価項目（FVC 及び 6MWT）との関連性を検討した。PD パラメータである尿中 Hex4 濃度及び有効性パラメータの明らかな曝露-反応関係は見られなかった。

3.4 免疫原性

全ての臨床試験で免疫原性を評価した。抗薬物抗体反応は基本的にベースライン、及びその後毎月評価した。長期試験である LTS13769 試験、並びに EFC14028 試験及び ACT14132 試験の継続投与期間では、最初の 3～6 か月を過ぎると 3 か月ごとに検体を採取した。

AVAL 20 mg/kg の投与を受けた未治療及び既治療の LOPD 患者の多くに治験薬投与下で発現した ADA が認められ、抗体価はおおむね低～中程度であった（5.3.5.3-6 Integrated Summary of Immunogenicity［ISI］ [5.4.6 項]）。一部の ADA 陽性患者で NAb が検出され、酵素活性を阻害する NAb が発現した患者は、細胞内取込みを阻害する NAb が発現した患者より少なかった。AVAL 20 mg/kg 又は 40 mg/kg の投与を受けた ALGLU 既治療の IOPD 患者の約 28%に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。これらの患者のほとんどは 40 mg/kg 群であり、抗体価は全ての患者で低～中程度であった。NAb が発

現した小児患者はいなかった。ADA の大半は AVAL と ALGLU の両酵素間で交差反応性を示し、この交差反応は、両酵素が同じタンパク質の配列を共有していることから想定された結果である。AVAL に特異的な ADA が発現した患者はごく少数であった（Week 25 に 6 名、Week 49 に 3 名）。ADA 発現に対する影響の可能性を検討するため、性別、AVAL 投与時の年齢、症状発現時の年齢、糖原病Ⅱ型診断時の年齢など、複数のベースライン特性を評価した。これらの共変量は ADA 発現と強い関連性を示さなかった。

未治療の LOPD 患者（61 名）では、95.1%の患者に ADA が認められ、抗体陽性となるまでの期間の中央値は 8 週間、ピーク抗体価の中央値は 3200 であった。抗体価はほとんどの患者で経時的に低下し、6 名が寛容化して ADA 陰性となった。13 名（21.3%）が高抗体価を示したが、本解析のカットオフ日前の最終時点で ADA 抗体価が 12800 以上であった患者は 7 名（11.5%）のみであった。触媒活性を阻害する NAb が発現した患者は、細胞内取込みを阻害する NAb が発現した患者より少なかった。触媒活性を阻害する NAb の発現はほとんどの患者で一過性であった。細胞内取込みを阻害する NAb の発現は持続性を示したが、間欠的であった。

対照薬の ALGLU 群でも、大半の成人患者に ADA が認められた。既治療の成人患者（55 名）のうち 72.7%（40 名）は、AVAL への変更時に ADA 陽性であった。このうち 18 名（45%）に治験薬投与下で増強した ADA が認められ、9 名に治験薬投与下で誘発した ADA が認められた。未治療患者と比較して、NAb が発現した既治療患者は少なかった。

既治療の IOPD 患者で、AVAL の 2 用量（20 mg/kg 及び 40 mg/kg）を評価した。これらの患者は治験参加前に ERT として ALGLU の投与を受けており、治療期間の中央値は約 3 年であった。40 mg/kg 群の 10 名中 5 名及び 20 mg/kg 群の 6 名中 1 名に、治験薬投与下で発現した ADA が認められた。患者の ADA 抗体価は 100～6400 であり、高抗体価の患者はいなかった。AVAL 群の 2 名が ALGLU による前治療中に免疫寛容誘導（ITI）療法を受けた。40 mg/kg 群の交差反応免疫物質（CRIM）陰性患者 1 名は ALGLU の投与開始前に予防目的で ITI 療法を受け、20 mg/kg 群の CRIM 陽性患者 1 名は ALGLU の投与中に ITI 療法を受けた。IOPD 患者で認められたこの全般的に中程度の免疫反応は、ERT として ALGLU を長期間反復静脈内投与したことにより、時間経過とともに本剤に対してある程度の免疫寛容が生じたことが一因である可能性が考えられる。

1 名の ALGLU 未治療の日本人患者（AVAL 群の患者 ID [redacted]）に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、抗体価は中程度（3200）であり、更に酵素活性を阻害する NAb のみが発現した（5.3.5.1 EFC14028 Appendix [16.2.8.1.20.3]）。

2 名の ALGLU 既治療の日本人小児患者（コホート 1 の AVAL 20 mg/kg 群の患者 ID [redacted]、コホート 2 の AVAL 40 mg/kg 群の患者 ID [redacted]）はカットオフ日時点までで ADA 陰性であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix [16.2.8.1.35.4]）。

3.4.1 AVAL の PK に対する治験薬投与下で発現した抗薬物抗体の影響

LOPD 患者 75 名を対象とした母集団 PK 解析では、ADA の状態は AVAL の PK に影響を与える有意な共変量として特定されなかった（Module 2.7.2 [3.2.1.6 項]参照）。患者間のばらつきが認められたが、

[redacted]

ピーク抗体価のカテゴリーにかかわらず、Week 1 と Week 49 を比較して、AUC（ベースラインからの変化率として表示）の中央値の明らかな変化は認められなかった（Module 2.7.2 [4.2 項]参照）。酵素活性を阻害する NAb が発現した 2 名では、NAb 陰性患者と比較して、Week 1 と Week 49 を比較して AUC の明らかな変化は認められなかった。細胞内取込みを阻害する NAb が発現した 10 名では、2 名の例外を除き、AUC の変化の全般的な分布は NAb 陰性患者 35 名で認められた範囲内であった。上記の所見を外れた 2 名のうち 1 名は AUC が 78%増加し、1 名は AUC が 75%減少した。抗体価が 6400 以下の既治療の IOPD 患者 で PK の変化は認められず、この集団での ADA との関連性は評価できなかった。

3.4.2 薬力学及び臨床的有効性における抗薬物抗体の影響

ADA 発現は、ほとんどの患者で AVAL の治療効果に影響を及ぼさなかった。ADA 発現にかかわらず、尿中 Hex4 濃度は全ての ADA 抗体価カテゴリーで投与後に改善し、ほとんどの患者で経時的に低下又は安定化した。高抗体価カテゴリーで効果が低下する傾向が認められたが、標準偏差には重なりが見られた。実施中の試験で更にデータが得られる予定である。

治験期間中の有効性評価項目（FVC、6MWT、最大吸気圧［MIP］、最大呼気圧［MEP］並びに IOPD におけるそのほかの運動及び心臓に関する評価項目）を ADA のピーク抗体価カテゴリー別に経時的に評価したところ、いずれのパラメータの分布もピーク抗体価カテゴリー間でおおむね重複していた。これらの評価項目の患者間のばらつきを考慮に入れると、ADA の影響は認められなかった。

3.4.3 安全性における抗薬物抗体の影響

安全性における ADA の影響は 5.9.3 項に示す。

3.5 薬物動態及び薬力学、並びに投与量の選択に関する結論

LOPD 患者では、5 mg/kg から 20 mg/kg の範囲で AVAL の曝露量は増加し、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった。隔週投与による投与方法で蓄積は認められなかった。

ベースライン特性（年齢、性別、人種、体重及び臨床検査パラメータ）のいずれも、LOPD 患者の AVAL PK に影響する内因性要因として特定されなかった。さらに、ALGLU 既治療患者に AVAL を投与したとき、ALGLU 未治療患者と同様の AVAL PK を示した。

特別な集団での正式な試験は実施しなかったが、ERT である AVAL の体内動態はベースラインでの腎機能又は肝機能の影響を受けないと考えられる。

IOPD 患者での AVAL PK を NCA を用いて算出したとき、AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与後、定常状態の平均分布容積は 3.5～5.4 L であり、平均血漿クリアランスは 0.526～0.696 L/h であった。平均 $t_{1/2z}$ は、40 mg/kg で 0.60～1.19 時間であった。20 mg/kg から 40 mg/kg の間で AVAL の曝露量は増加し、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった。隔週投与による投与方法で蓄積は認められなかった。

糖原病Ⅱ型のPDバイオマーカーの評価から、AVALにはグリコーゲン蓄積（Hex4）及び筋肉の損傷（CK、ALT及びAST）を軽減する効果があることが示された。LOPD患者では、ALGLU 20 mg/kgの隔週投与と比較し、AVAL 20 mg/kg隔週投与後の方が、これらのPDパラメータでより大きな改善が認められた。IOPD患者では、全てのPDバイオマーカーで明らかな用量反応性が認められ、AVAL 40 mg/kgの隔週投与を受けた患者は、AVAL 20 mg/kgの隔週投与を受けた患者又はALGLU 20 mg/kgの隔週投与若しくは40 mg/kgの週1回投与を受けた患者に比べて持続的でより顕著な改善を示した。用量反応の関係と一致して、IOPD患者でAVAL曝露の増加に伴って尿中Hex4濃度がより低くなる傾向が認められた。さらに、AVAL 20 mg/kgを投与した患者は、推奨用量よりも高い用量を含むALGLU投与を受けた既治療患者と同様の安定したPD反応を示した(14)。

有効性及び安全性の結果（Module [2.7.3] 臨床的有効性、及びModule [2.7.4] 臨床的安全性）と同様に、PDの結果は、LOPD患者でのAVAL 20 mg/kg隔週投与並びにIOPD患者でのAVAL 20及び40 mg/kg隔週投与のベネフィットを裏付けるものであった。

49週間のAVAL 20 mg/kg投与を受けたLOPD患者で、PDパラメータであるHex4及び有効性パラメータ（予測値に対する%で表したFVC及び6MWT）について、曝露-反応関係は認められなかった。Hex4及び有効性で曝露-反応関係を示せなかったのは、PKに低から中程度のばらつきが見られた単一の投与量（20 mg/kg隔週投与）のデータのみから算出されたためと考えられる。

全体として、臨床薬理データから、臨床評価での推奨用量と同様に、申請予定の投与方法であるLOPD患者においては20 mg/kg隔週投与、IOPD患者においては40 mg/kg隔週投与の妥当性が裏付けられた。

[redacted]

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

AVAL の臨床開発プログラムは、小児及び成人の糖原病 II 型患者を対象とし、ERT の標準治療薬である ALGLU と比較して、AVAL による疾患の負担軽減を示すために計画された。糖原病 II 型患者は重症度の幅が広く、その範囲は、酵素活性が最も低く生後 1 年以内に重度の筋緊張低下及び心筋症が認められて IOPD と診断される患者から、内因性の酵素活性及び発症年齢が概して高く心筋症が認められずに LOPD と診断される患者まで多岐に渡る。緩徐進行性の病型は小児及び成人にも見られ、発症時期は乳児期から成人後期に及ぶ。糖原病 II 型の患者集団は不均一であるため、幅広い糖原病 II 型患者を対象とした 4 試験で AVAL を評価した。糖原病 II 型における病態生理及び AVAL の作用機序は全ての病型及び年齢層の患者で同じであるため、全ての患者で AVAL による有用性が期待される。

糖原病 II 型患者に対する AVAL の有効性評価は、主に未治療の LOPD 患者を対象とし、AVAL と ALGLU を比較した EFC14028 試験（第 III 相試験）に基づいた。これ以外の有効性評価は、6 か月以上にわたって ALGLU を投与していた既治療の IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験（第 II 相試験）に基づいた。

- EFC14028 試験（COMET、評価資料）：3 歳以上の未治療の LOPD 患者を対象とした第 III 相、ランダム化、実薬対照、二重盲検比較試験、主要解析期間及び継続投与期間
- ACT14132 試験（Mini-COMET、評価資料）：18 歳未満で 6 か月以上にわたって ALGLU を投与していた既治療の IOPD 患者を対象とした第 II 相、非盲検、用量漸増試験、主要解析期間及び継続投与期間

また、参考資料である TDR12857 試験及び LTS13769 試験により、AVAL の長期有効性を補足的に評価した。

- TDR12857 試験（NEO-1、参考資料）：未治療及び ALGLU 既治療の成人 LOPD 患者を対象とした第 I/II 相、非盲検、用量漸増試験
- LTS13769 試験（NEO-EXT、参考資料）：TDR12857 試験を完了した患者を対象とした非盲検、継続投与試験

TDR12857 試験、並びに EFC14028 試験及び ACT14132 試験の主要解析期間が完了している。本申請のためのカットオフ日における AVAL の投与期間は、LTS13769 試験で最長 6 年、EFC14028 試験で最長約 3 年 4 か月、ACT14132 試験で最長約 2 年である。また、TDR12857 試験の継続投与試験である LTS13769 試験並びに ACT14132 試験及び EFC14028 試験の継続投与期間は進行中である。

各試験の患者集団（成人及び小児、遅発型及び乳児型、未治療及び既治療）、試験デザイン（試験期間、対照群及び評価項目）が異なるため、本申請において有効性の併合解析は実施しなかった。

本臨床データパッケージに含まれる全試験の試験デザイン及び目的を[Module 5.2] の臨床試験一覧表に示した。

4.2 試験デザイン及び方法

4.2.1 患者集団

AVAL の臨床開発プログラムは、標準治療薬の ALGLU との比較により AVAL の有効性及び安全性を評価するために計画された。LOPD 及び IOPD 患者における成人又は小児患者、並びに未治療又は既治療患者を評価した。本申請の臨床データパッケージに含まれる試験一覧を表 1 に示す。

EFC14028 試験（第 III 相試験）では、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。

また、糖原病 II 型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、18 歳未満の IOPD 患者を対象とした非盲検の ACT14132 試験を実施した。非盲検の ACT14132 試験でも、EFC14028 試験で設定した主要評価項目及び主な副次評価項目を可能な範囲で評価した。しかし、小児患者において呼吸筋障害が知られているにもかかわらず、IOPD 患者の筋障害が比較的進行していたこと及び低年齢が原因で、ACT14132 試験では呼吸機能評価項目を評価することができなかった。

4.2.2 有効性評価項目

LOPD 患者に対する AVAL の有効性を評価した EFC14028 試験（第 III 相試験）及び既治療の IOPD 患者に対する AVAL の更なる有効性を評価した ACT14132 試験（第 II 相試験）の有効性評価項目を表 2 に示す。

表 2 - EFC14028 試験及び ACT14132 試験の評価項目

	EFC14028 試験（第 III 相）	ACT14132 試験（第 II 相）
主要評価項目	予測値に対する比率を%で表した FVC	安全性
副次評価項目	• 機能的持久力（6MWT） • 吸気筋力（MIP） • 呼気筋力（MEP） • 下肢筋力（HHD） • 運動機能（QMFT） • 健康関連 QOL（SF-12）	• 薬物動態 • GMFM-88、GMFCS-E&R • QMFT • Pompe-PEDI 機能的スキル尺度（Mobility ドメイン） • 心エコー評価項目：左室心筋重量係数（LVMI）、左室心筋重量（LVM）の Z スコア • 眼瞼挙筋機能検査：眼裂縦径、眼瞼縁角膜反射間距離、眼瞼縁瞳孔縁間距離 • クレアチンキナーゼ
探索的／三次／その他の評価項目	• 薬物動態 • 薬力学 • 薬理遺伝学 • 運動機能（GMFM-88、GSGC） • 上肢筋力（HHD） • 健康関連 QOL（EQ-5D-5L、PedsQL Generic Core Scale） • 患者報告アウトカム（PDSS/PDIS、R-PAct、PGIC）	• 薬力学 • 薬理遺伝学 • 機能的持久力（6MWT） • 人工呼吸器の使用で評価した呼吸機能 • 疼痛（PedsQL 疼痛質問票、VAS） • 発達障害（Bailey-III、Leiter-3） • 聴力検査

AVAL 臨床開発プログラムの目的は、疾患スペクトルが幅広い成人及び小児の糖原病 II 型患者を対象に、呼吸器及び筋肉に関する評価項目に対して ALGLU よりも意味のある改善効果を示すとともに、長期的な効果の持続を示すことであった。そのため、有効性の結果を評価項目別に記載した上で詳細に考察し、関連する症状又は障害も含めて評価することとした。

4.2.2.1 呼吸機能の評価項目

横隔膜及びその他の呼吸補助筋の衰弱による肺機能の進行性障害は、糖原病 II 型の潜行的な特徴である。発症時期又は疾患の重症度にかかわらず、糖原病II型患者の主な死因は呼吸不全である (6, 7, 8)。肺機能検査（肺活量、予測値に対する比率を%で表した FVC）及び呼吸筋力検査（MIP、MEP）は一般的に受け入れられ、報告されている呼吸機能の検査であり(15)、ALGLU の 78 週間のプラセボ対照試験では LOPD 患者の FVC で ALGLU の有効性が認められた (16)。

EFC14028 試験では、Week 49 における FVC を主要評価項目とし、MIP 及び MEP を副次評価項目とした。FVC、MIP 及び MEP の呼吸機能に関する評価項目を、TDR12857 試験及び LTS13769 試験でも探索的評価項目として評価した。しかし、これらの評価には患者の積極的な参加が必要であるため、正確に検査できない又は侵襲的呼吸補助を使用している ACT14132 試験の小児患者に対しては、肺機能検査を不要とした。

4.2.2.2 機能的持久力・歩行機能の評価項目

機能的持久力は、糖原病 II 型に苦しむ患者における生産性及び QOL の重要な側面である。6MWT による 6 分間歩行距離は、歩行筋力及び持久力の指標である。糖原病 II 型の臨床経過に伴い、本指標は徐々に悪化して、日常生活の支障、運動能力の低下、及び最終的に補助具への依存をもたらす。6MWT は患者が平坦で硬い表面を 6 分間で歩行可能な距離を測る簡単な試験で、呼吸筋、脚筋及び体幹筋などの歩行に関与する全ての筋肉の全般的及び総合的反応を評価する実用的な試験である。ALGLU の 78 週間のプラセボ対照試験では、6MWT が ALGLU により有意に改善した (16)。

3 歳以上の未治療の LOPD 患者を対象として ALGLU との比較により AVAL の有効性を評価した EFC14028 試験では、Week 49 における 6MWT を主な副次評価項目とし、効果の持続性を本試験の継続投与期間で評価した。また、ACT14132 試験では 6MWT を三次評価項目（患者が歩行できる場合のみ実施）、TDR12857 及び LTS13769 試験では探索的評価項目とした。

4.2.2.3 運動機能の評価項目

呼吸機能及び歩行能力の特定の領域に加えて、糖原病 II 型に伴う全般的な運動機能の進行性の低下は、階段を上る、歩く、走る、椅子又は寝た状態から起き上がるという日常生活の他の側面にも影響を与える。時間経過とともに、筋力が徐々に低下した結果、運動能力が低下し、排泄や着替えを含む自立して日常生活活動を遂行する能力に支障が生じる。そのため、以下の運動機能の評価項目を、成人及び小児の糖原病 II 型患者に対する AVAL のベネフィットの指標として評価した。

- ハンドヘルドダイナモメトリー検査（HHD）による下肢筋力及び上肢筋力の評価
- 簡易運動機能検査（QMFT）
- 粗大運動能力尺度-88（GMFM-88）及び粗大運動能力分類システム拡張改訂版（GMFCS-E&R）
- Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair（GSGC）の複合機能評価

EFC14028 試験では HHD による下肢筋力及び QMFT を副次評価項目、HHD による上肢筋力、GMFM-88 及び GSGC を探索的評価項目として、ACT14132 試験では GMFM-88 及び QMFT を副次評価項目として、TDR12857 試験では上述の項目を探索的評価項目とした。

4.2.2.4 健康関連 QOL

健康関連 QOL は全ての糖原病 II 型患者で大きな影響を受けるため、一部の試験では、成人患者に対する Short Form-12（SF-12）及び小児患者に対する Pediatric Quality of Life Inventory （PedsQL）などの患者報告アウトカム（PRO）及び QOL の質問票を用いた評価を含めた。また、糖原病 II 型に特有のその他の QOL 関連の項目に対する AVAL の影響も特定の質問票を用いて評価した。

4.2.2.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目

ACT14132 試験では、副次有効性評価項目として心エコー検査（左室の大きさの評価）、Pompe-Pediatric Evaluation of Disability Inventory（Pompe-PEDI）及び眼瞼挙筋機能を評価し、有効性の探索的評価項目として人工呼吸器の使用、聴力及び発育機能を評価した。

4.2.3 統計手法

EFC14028 試験の主要目的は、主要有効性評価項目であるベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量について、ALGLU に対する AVAL の非劣性を両側 5%の有意水準で検証することであった。

ALGLU の AGLU02704-LOTS 試験における治療効果の推定値に基づいて、非劣性限界値は 1.1%とした (16)。これは、この試験における 80%信頼区間の下限の約 50%に相当する。真の差の（AVAL - ALGLU）の平均値を 2.0%、共通する標準偏差を 5.1%及び欠測値が認められた患者の割合を 10%と仮定すると、症例数が 96 名（1：1 の比でランダム化）の場合、ALGLU に対する AVAL の非劣性を両側 5%の有意水準で示すための検出力は約 80%となる。

非劣性が検証された後に、優越性を検証することとした。主要有効性評価項目で ALGLU に対する AVAL の優越性が示された場合に、あらかじめ規定した閉手順に基づいて副次有効性評価項目の仮説検定を段階的に進めることとした。

治験薬投与の遵守を問わず、Modified intent-to-treat（mITT）集団を用いて解析した。mITT 集団は、静脈内投与（一部又は総投与量）を 1 回以上受けランダム化された全ての患者と定義された。

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 の変化量について、中間事象が発現したか否かにかかわらず（治療方針ストラテジーに対応する estimand）、ALGLU 群と AVAL 群との差を、Mixed model for repeated measures（MMRM）を用いて解析した。本解析は、予測値に対する比率を%で表した FVC のベースライン値を共変量とし、年齢、性別、投与群、来院、並びに投与群と来院との交互作用を固定効果として行った。

上述の MMRM モデルから、各投与群における調整平均及び群間差の 95%信頼区間を算出した。本解析では、治験薬投与中止後に収集した値を含め、試験における全ての実測値を用いた。副次有効性評価項目も同様に解析した。

各試験の患者集団（成人及び小児、LOPD 及び IOPD、未治療及び既治療）及び試験デザイン（試験期間、対照群、評価項目）が異なるため、有効性の併合解析は実施しなかった。

本項の詳細は、Module 2.7.3 [1.3.4 項]に示した。

[redacted]

4.3 国際共同治験への参加

EFC14028 試験は、北米、南米、欧州、アジア及びオーストラリアの計 26 か国（地域）で実施された。ACT14132 試験は、北米、欧州及びアジアの計 5 か国（地域）で実施された。TDR12857 試験及び LTS13769 試験は、北米及び欧州の計 7 か国（地域）で実施された。

これらの試験の対象集団は、全世界の糖原病Ⅱ型患者集団における現在の診断及び標準治療薬の実態を反映している。標準化された検査器具がなかったためにカナダでは評価しなかった HHD を除き、有効性の評価は全地域で標準化された。そのため、本臨床試験の結果は、全ての地域に適用される。

4.4 有効性の結果

AVAL の臨床開発の目的は、疾患スペクトルが幅広い小児及び成人の糖原病Ⅱ型患者を対象として、呼吸器及び筋肉に関する評価項目に対して ALGLU よりも AVAL で意味のある改善効果を示すとともに、長期的な効果の持続を示すことであった。

本項では、評価資料である未治療の小児及び成人の LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験（第Ⅲ相、二重盲検、実薬対照比較試験）並びに既治療の小児 IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験（第Ⅱ相、非盲検試験）の結果を中心に、有効性評価項目別に示す。

ALGLU（標準治療薬）に比べて AVAL で、糖原病Ⅱ型患者の呼吸機能及び筋機能の悪化を抑制し、健康関連 QOL を改善した結果によって、AVAL のベネフィットが認められた。EFC14028 試験（第Ⅲ相試験）及び ACT14132 試験（第Ⅱ相試験）の主な有効性結果の要約を、それぞれ表 3 及び表 4 に示す。

EFC14028 試験において、予測値に対する比率を%で表した FVC を指標として ALGLU に比べて呼吸機能の十分な効果が認められ、主要目的は達成された。優越性検定では有意水準 5%の境界域で優越性が示されなかったため、全ての副次有効性評価項目を多重性の調整なしで検定し、名目上の p 値を示したが、AVAL 群において意味のある数値上の改善が認められた。

表 3 - 主な有効性結果の要約（EFC14028 試験 - Week 49）

		Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=51)	Alglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=49)	Avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa
Primary endpoint				
FVC (percent predicted)	Mean baseline (SD)	62.55 (14.39)	61.56 (12.40)	
	LS Mean change (SE)	2.89 (0.88)	0.46 (0.93)	
	LS Mean difference (SE)			2.43 (1.29)
	95% CI			-0.13, 4.99
	p-value for non-inferiority			0.0074
	p-value for superiority			0.0626
Secondary endpoints				
6MWT (distance walked in meters)	Mean baseline (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)	
	LS Mean change (SE)	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)	
	LS Mean difference (SE)			30.01 (14.43)
	95% CI			1.33, 58.69
	Nominal p-value			0.0405
MIP (percent predicted)	Mean baseline (SD)	59.88 (47.10)	60.65 (41.05)	
	LS Mean change (SE)	-0.29 (3.84)	-2.87 (4.04)	
	LS Mean difference (SE)			2.58 (5.59)
	95% CI			-8.54, 13.71
	Nominal p-value			0.6451
MEP (percent predicted)	Mean baseline (SD)	65.77 (38.97)	74.83 (35.22)	
	LS Mean change (SE)	2.39 (4.00)	5.00 (4.20)	
	LS Mean difference (SE)			-2.61 (5.83)
	95% CI			-14.22, 9.00
	p-value			0.6557
Lower extremity HHD composite score	Mean baseline (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	
	LS Mean change (SE)	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)	
	LS Mean difference (SE)			106.97 (67.17)
	95% CI			-26.56, 240.50
	Nominal p-value			0.1150

[redacted]

		Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=51)	Alglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=49)	Avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa
QMFT (total score)	Mean baseline (SD)	41.29 (10.15)	42.30 (10.58)	
	LS Mean change (SE)	3.98 (0.63)	1.89 (0.69)	
	LS Mean difference (SE)			2.08 (0.94)
	95% CI			0.22, 3.95
	Nominal p-value			0.0288
SF-12 (PCS)	Mean baseline (SD)	35.95 (7.82)	36.76 (9.40)	
	LS Mean change (SE)	2.37 (0.99)	1.60 (1.07)	
	LS Mean difference (SE)			0.77 (1.46)
	95% CI			-2.13, 3.67
	Nominal p-value			0.5996
SF-12 (MCS)	Mean baseline (SD)	48.31 (10.11)	50.58 (8.69)	
	LS Mean change (SE)	2.88 (1.22)	0.76 (1.32)	
	LS Mean difference (SE)			2.12 (1.80)
	95% CI			-1.46, 5.69
	Nominal p-value			0.2427

Notes: For patients who switched from alglucosidase alfa treatment arm to avalglucosidase alfa treatment arm after 49 weeks and completed Week 97 visit, the LS mean change (SE) in percent predicted FVC from Week 49 to Week 97 was 0.15 (1.06), p=0.8854 and the LS mean change (SE) in 6MWT (meters) was 23.32 (13.69), p=0.0918. Mean observed values of FVC, 6MWT, HHD, and QMFT numerically improved after the switch. This was also observed for MIP/MEP after the removal of 4 patients excluded due to an implausible MIP/MEP value of 200 cmH_2O at baseline.
Sources: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data 16.2.6.1.1.1, 16.2.6.2.2.1, 16.2.6.2.3.1, 16.2.6.2.4.1, 16.2.6.2.5.1, 16.2.6.2.6.1, 16.2.6.1.1.15, 16.2.6.2.2.6

参考資料である TDR12857 試験及び LTS13769 試験では、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の未治療及び既治療の成人 LOPD 患者でおおむね同様な結果が認められた。本試験における長期有効性については、4.6.2 項に示す。

ALGLU 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 週 1 回投与により臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の結果から、AVAL 20 又は 40 mg/kg 隔週投与は臨床症状の安定化又は改善を示すことが示唆された。

表 4 - 主な有効性結果の要約（ACT14132 試験 - Week 25）

	Stage 1: declining patients		Stage 2: insufficient clinical response	
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	
	Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	Avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	Avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	Alglucosidase alfa previous dose
GMFM-88 - Total % Score	N=6	N=5	N=4	N=6
Mean baseline (SD)	54.81 (31.44)	67.43 (33.84)	78.69 (20.99)	50.44 (26.45)
mean change from baseline (SD)	2.62 (9.33)	3.54 (5.46)	4.20 (4.32)	6.82 (3.34)
QMFT - Total Score	N=6	N=5	N=4	N=6
Mean baseline (SD)	23.33 (14.76)	31.20 (19.98)	30.75 (17.52)	20.67 (12.03)
mean change from baseline (SD)	-0.17 (4.45)	3.20 (4.55)	4.25 (3.30)	5.17 (4.54)
Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Scaled Score Mobility Domain	N=6	N=5	N=3	N=6
Mean baseline (SD)	44.27 (22.79)	55.81 (17.02)	46.19 (27.17)	40.76 (14.11)
mean change from baseline (SD)	6.19 (10.55)	2.12 (4.04)	2.60 (1.72)	5.20 (5.95)
Echo-LVM Z-score M-MODE	N=5	N=2	N=5	N=3
Mean baseline (SD)	-1.10 (1.07)	0.13 (2.39)	-0.78 (0.70)	-0.43 (0.92)
mean change from baseline (SD)	-0.60 (2.16)	-0.60 (0.71)	-0.58 (0.76)	0.47 (1.76)
Interpalpebral fissure distance (left non-FLASH; mm)	**N=6**	**N=5**	**N=5**	**N=6**
Mean baseline (SD)	8.50 (1.97)	7.30 (1.04)	7.50 (1.66)	8.17 (1.40)
mean change from baseline (SD)	-0.67 (1.54)	1.30 (1.48)	1.30 (0.76)	-0.50 (0.77)
6MWT (% predicted total distance)	**N=3**	**N=3**	**N=3**	**N=3**
Mean baseline (SD)	45.30 (18.54)	63.43 (7.77)	62.29 (19.71)	45.15 (11.30)
mean change from baseline (SD)	-6.68 (10.85)	5.60 (2.36)	3.17 (12.52)	-3.64 (1.30)
PedsQL - Total Score	**N=5**	**N=4**	**N=5**	**N=5**
Mean baseline (SD)	67.18 (12.92)	66.03 (16.56)	56.68 (15.35)	56.43 (10.46)
mean change from baseline (SD)	0.86 (15.02)	-0.28 (14.26)	2.40 (15.41)	-6.60 (14.95)
Leiter-3 -Nonverbal IQ/Composite Score	**N=5**	**N=3**	**N=4**	**N=3**
Mean baseline (SD)	96.20 (29.75)	105.75 (29.23)	86.00 (15.68)	89.67 (17.16)
mean change from baseline (SD)	3.20 (7.60)	4.33 (13.58)	7.25 (2.06)	0.00 (7.21)

Sources: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data 16.2.6.1.1.3, 16.2.6.1.1.4, 16.2.6.1.2.1, 16.2.6.1.2.2, 16.2.6.1.3.5, 16.2.6.1.3.6, 16.2.6.1.4.1, 16.2.6.1.4.2, 16.2.6.1.5.7, 16.2.6.1.5.8, 16.2.6.2.2.3, 16.2.6.2.2.4, 16.2.6.2.4.5, 16.2.6.2.4.6, 16.2.6.2.7.1, 16.2.6.2.7.2

4.4.1 試験対象集団

全 4 試験で合計 146 名の糖原病 II 型患者が組み入れられ、全ての患者が各試験の mITT 集団（有効性解析対象集団）の対象となった（表 5）。そのうちの 91 名には主要解析期間中に AVAL（用量を問

わない）が投与され、55名にはALGLUが投与された。EFC14028試験で主要投与期間を完了したALGLU群の全患者が、継続投与期間でAVALに切り替えた。LTS13769試験はTDR12857試験を完了した患者を対象とした長期継続投与試験であり、それ以外の患者を組み入れなかった。投与群を問わず、全ての試験では、組み入れた患者の85%～100%が主要有効性解析時点までの主要投与期間を完了した。

糖原病Ⅱ型患者のスペクトルは幅広く、治療状況を考慮すると、mITT集団（有効性解析集団）の対象となった患者の前治療、年齢区分及び疾患特性別の患者数は以下のとおりであった。

- 成人患者は123名であり、そのうちの74名に、主要解析期間中にAVAL（用量を問わない）が投与された（EFC14028試験及びTDR12857試験）
- 小児患者は23名（年齢範囲1～16歳）であり、そのうちの17名に、主要解析期間中にAVAL（用量を問わない）が投与された（EFC14028試験及びACT14132試験）
- 既治療患者は36名であり、そのうちの30名に、主要解析期間中にAVAL（用量を問わない）が投与された（ACT14132試験及びTDR12857試験）
- 未治療患者は110名であり、そのうちの61名に、主要解析期間中にAVAL（用量を問わない）が投与された（EFC14028試験及びTDR12857試験）
- LOPD患者は124名であり、そのうちの75名に、主要解析期間中にAVAL（用量を問わない）が投与された（EFC14028試験及びTDR12857試験）
- IOPD患者は22名であり、そのうちの16名に、主要解析期間中にAVAL（用量を問わない）が投与された（ACT14132試験）

表 5 - 前治療、年齢区分及び投与群別の患者内訳及び解析対象集団 - Enrolled 集団

Background therapy	Age group	Clinical study Treatment group	Enrolled	mITT/ Efficacy set	Completed primary analysis period[a]	Ongoing in ETP[a]
		EFC14028				
treatment-naïve	adult	• avalglucosidase alfa	50 (100.0%)	50 (100.0%)	50 (100.0%)	47 (94.0%)
treatment naïve	pediatric	• avalglucosidase alfa	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)
treatment naive	adult	• alglucosidase alfa[c]	49 (100.0%)	49 (100.0%)	44 (89.8%)	43 (87.8%)
		ACT14132				
alglucosidase alfa	pediatric	• avalglucosidase alfa	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)
alglucosidase alfa	pediatric	• alglucosidase alfa[d]	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (50.0%)[b]
		TDR12857/LTS13769				
treatment-naïve	adult	• avalglucosidase alfa	10 (100.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	7 (70.0%)
alglucosidase alfa	adult	• avalglucosidase alfa	14 (100.0%)	14 (100.0%)	12 (85.7%)	10 (71.4%)

Sources: 5.3.5.1 Studies EFC14028 Table 9, Table 10 and ACT14132 Table 4; 5.3.5.2 Study LTS13769 Table 6 and Appendix 16.2.1.2; 5.3.7 Appendix 1.1.2.1

a For studies TDR12857/LTS13769, study TDR12857 represents the primary analysis period, and study LTS13769 represents the extension treatment period.

b Three patients enrolled in study ACT14132 had entered the long-term treatment extension period, but had not yet received a dose of medication in the extension period as of the cut-off date (30 September 2019).

c After completing the primary analysis period of study EFC14028, 44 patients randomized to alglucosidase alfa were switched to treatment with avalglucosidase alfa in the extended treatment period.

d After completing the primary analysis period of study ACT14132, 6 patients randomized to alglucosidase alfa were switched to treatment with avalglucosidase alfa in the extended treatment period.

4.4.2 主な有効性評価項目

4.4.2.1 呼吸機能の評価項目

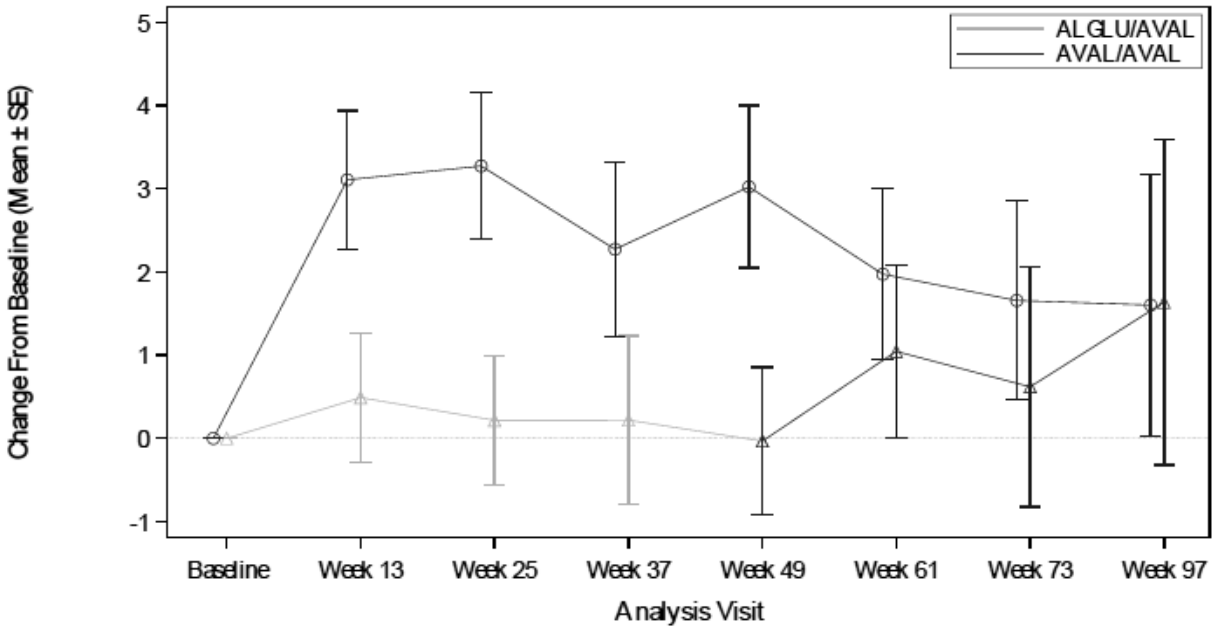
4.4.2.1.1 努力肺活量

LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験における主要有効性評価項目は、予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量である。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 ± 標準誤差）は AVAL 群で 2.89 ± 0.88%、ALGLU 群で 0.46 ± 0.93%であった。予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量（調整平均）の群間差（AVAL 群 − ALGLU 群）は 2.43%（95%信頼区間：− 0.13, 4.99%）であり、mITT 集団を対象とした主要解析期間における重要な呼吸機能の評価項目の改善について、ALGLU（標準治療薬）群に対する AVAL 群の非劣性が示され（p = 0.0074）（5.3.5.1 EFC14028 [Table 12]）、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 群の優越性の検定では有意水準 5%の境界域で優越性を示すには至らなかったが（p = 0.0626）（5.3.5.1 EFC14028 [Table 12]）、死亡率が呼吸機能に左右される別の進行性

拘束性疾患である特発性肺線維症で報告されている臨床的な最小重要差を考慮すると、上述のベースラインからの変化量及び群間差は、臨床的に意味のある差と考えられる (17)。

ベースラインからの予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量の経時推移を図 6 に示す。この図の Week 49 以降には、盲検性を維持したまま Week 49 まで ALGLU を投与し、Week 49 後に AVAL に投与を切り替えた患者による AVAL の効果も含まれる。順番に登録されたため、カットオフ日（2020 年 3 月 19 日）までに Week 49 及び Week 97 における予測値に対する比率を%で表した FVC のデータを有した患者は、切替え患者 43 名中 20 名であった。この予備的なデータセットにおいて、Week 49 に AVAL へ切り替えた後の FVC の改善は、当初 AVAL にランダム化された患者で二重盲検期に認められた改善と同程度であった（図 6、5.3.5.1 EFC14028 [Table 13]）。

図 6 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで）- mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	49	47	45	44	43	35	29	21
AVAL/AVAL	51	51	51	51	49	41	36	24

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 2

PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_m_i_fvcpp_f_i.rtf (13JUL2020 11:17)

感度分析においても、同様な結果が認められた（5.3.5.1 EFC14028 [Section 10.1.2]）。

EFC14028 試験における小児患者（1 名）では、スクリーニング時の 84.79%から Week 49 の 87.42%まで一貫した改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

Week 49 後に ALGLU から AVAL に切り替えた患者における AVAL 投与による予測値に対する比率を%で表した FVC に対する更なる頑健性の評価のために、主要解析期間のカットオフ日から 4 か月後に、追加のデータカットを行った。追加のデータカットの結果の要約は、EFC14028 試験の治験総括報告書の補遺に示した（5.3.5.1 EFC14028 [Study report body - addendum]）。

mITT 集団を対象とした予測値に対する比率を%で表した FVC のレスポンダーの事後解析では、ベースラインから Week 49 までに FVC が 15%以上増加した患者は ALGLU 群に比べて AVAL 群で多かった（AVAL 群：10 名［19.6%］、ALGLU 群：3 名［6.1%］）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.14]）。ロジスティック回帰で算出したオッズ比は、3.47（95%信頼区間：0.86, 13.98）であった。

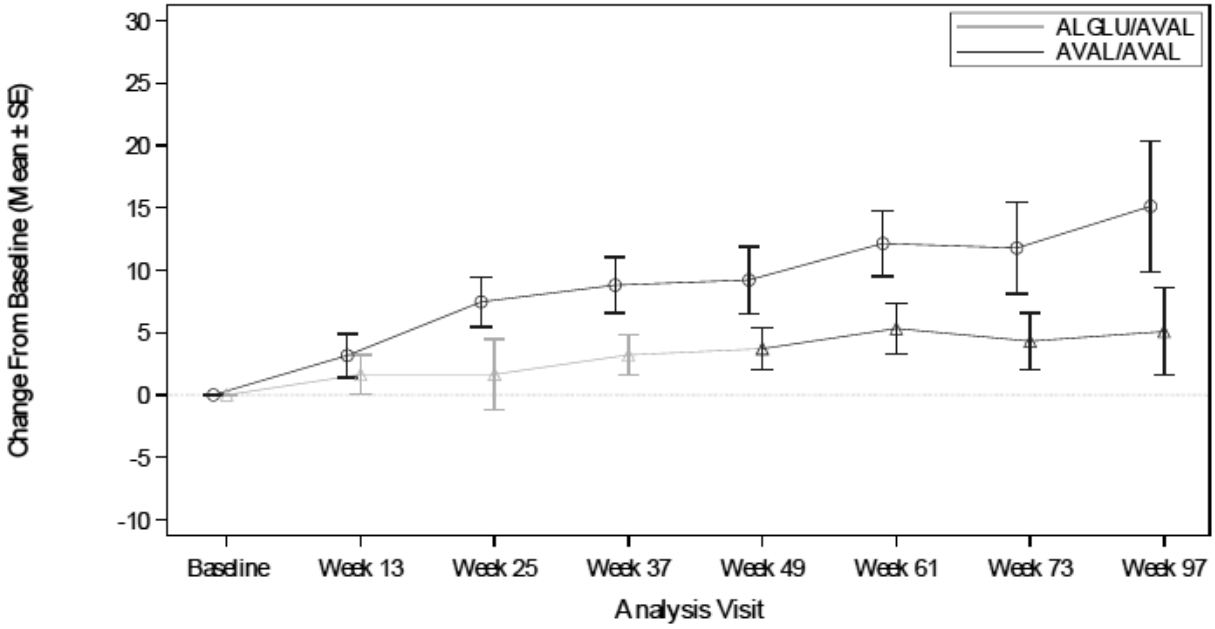
ALGLU による前治療で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した 18 歳未満の IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では、検査を確実に実施可能な少数の患者でのみ FVC を測定した結果、利用可能なデータを有する患者で一定の傾向は見られなかった（5.3.5.1 ACT14132 [Section 10.2.1]）。

4.4.2.1.2 最大吸気圧及び最大呼気圧

EFC14028 試験の主要解析期間において、MIP 及び MEP を指標とした治験薬の有効性は患者によって異なっていた。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 MIP の変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群（−0.29±3.84%）と ALGLU 群（−2.87±4.04%）のいずれも安定しており、いずれの時点でも両群間で明らかな差は認められなかった（5.3.5.1 EFC14028 [Table 19]）。予測値に対する比率を%で表した MEP は両群ともベースラインから改善し、Week 49 に両群間で差は認められなかった（ベースラインからの変化量［調整平均±標準誤差］：AVAL 群 2.39±4.00%、ALGLU 群 5.00±4.20%）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.3.1]）。

クエリーを繰り返し、データベースを固定した後、非生理的な MIP 及び MEP のベースライン値（200 cmH_2O 以上）が 4 名に認められた。この異常値は糖原病 II 型患者において妥当な数値ではなく、データの入力ミスによる可能性が高いため、これら 4 名を除外した MIP 及び MEP の事後の感度分析を実施した。AVAL 群における MIP の変化量（調整平均±標準誤差）は 8.70±2.09%と増加が認められ（群間差：4.40% ［95%信頼区間：−1.63, 10.44%］）、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の MIP による呼吸機能に対する効果が確認された（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.3.10]）。同様に、MEP の変化量（調整平均 ± 標準誤差）は 10.89±2.84%と増加が認められ（群間差：2.51% ［95%信頼区間：−5.70, 10.73%］）、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の MEP に対する効果も確認された。ベースラインでの外れ値を示した患者を除外した MIP 及び MEP の実測値の変化量を、投与群ごとに図 7 及び図 8 に示す。

図 7 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MIP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - 外れ値を除外した mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	47	43	43	42	41	31	27	19
AVAL/AVAL	48	46	48	48	46	39	34	22

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

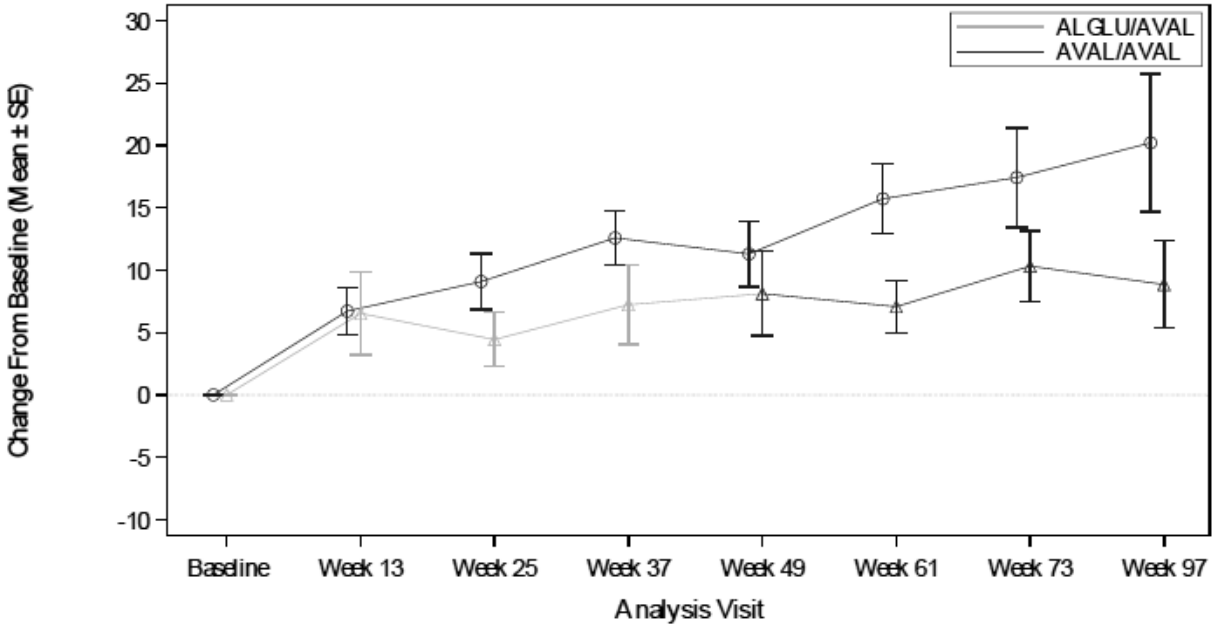
4 patients ([redacted] and [redacted] in Avalglucosidase alfa and [redacted] and [redacted] in Alglucosidase alfa) were excluded due to implausible MIP/MEP value of 200 cmH_2O at baseline.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 7

PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_i_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_mip_i_m_i_f_i.rtf (13JUL2020 11:17)

[redacted]

図 8 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MEP のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - 外れ値を除外した mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	47	43	43	42	41	31	27	19
AVAL/AVAL	48	46	48	48	46	39	34	22

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

4 patients ([redacted] and [redacted] in Avalglucosidase alfa and [redacted] and [redacted] in Alglucosidase alfa) were excluded due to implausible MIP/MEP value of 200 cmH_2O at baseline.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 8

PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_i_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_mep_i_m_i_f_i.rtf (13JUL2020 11:17)

EFC14028 試験における小児患者（1 名）において、MIP 及び MEP の値はスクリーニング時にそれぞれ 116.50%及び 66.12%、Week 49 にそれぞれ 132.90%及び 59.68%であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

順番に登録されたため、ほとんどの患者は Week 49 以降の時点には達しなかった。Week 49 後に ALGLU から AVAL に切り替えた患者も含めた Week 49 から Week 97 までのデータが利用可能な AVAL 投与患者は、MIP 及び MEP で大幅な改善が認められた。

ACT14132 試験では、検査を確実に実施可能な少数の患者でのみ MIP 及び MEP を測定した結果、データが得られた患者で特定の傾向は認められなかった（5.3.5.1 ACT14132 [Section 10.2.1]）。

[redacted]

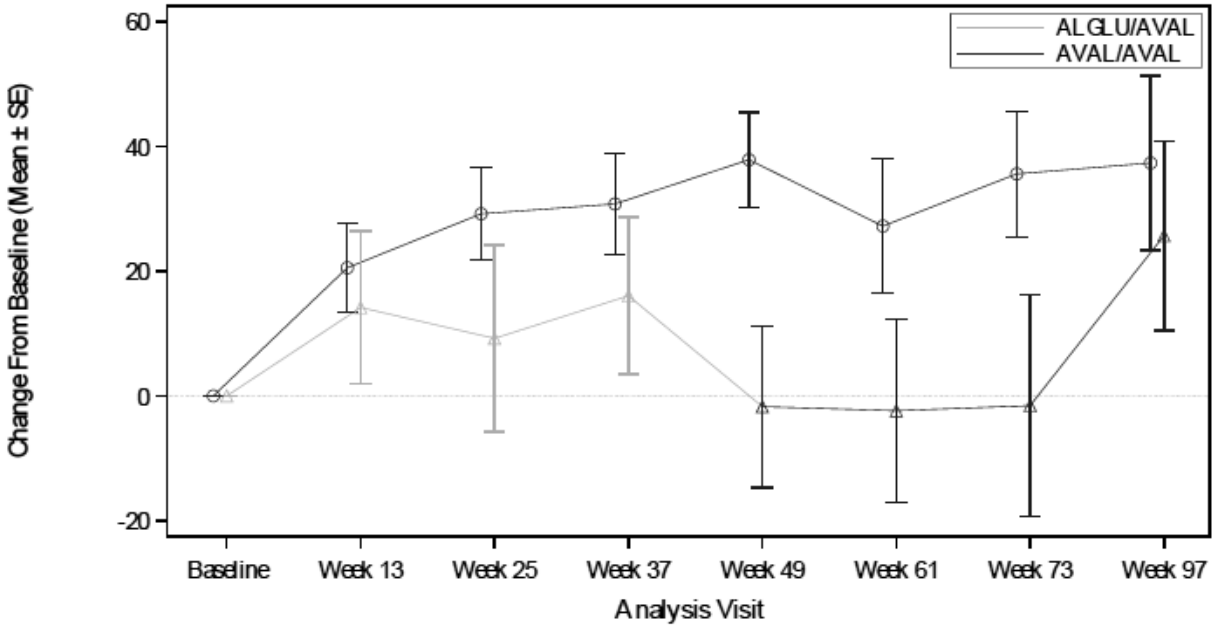
4.4.2.2 機能的持久力・歩行機能の評価項目：6 分間歩行試験

EFC14028 試験では、主要有効性評価項目で、AVAL の事前に規定した優越性の基準を満たさなかったため、副次有効性評価項目を多重性の調整なしで検定し、名目上の p 値を算出した。Week 49 の 6 分間歩行距離の変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 32.21±9.93 m、ALGLU 群で 2.19±10.40 m であり、ALGLU と比較して AVAL では歩行機能が大きく改善した（群間差：30.01 m［95%信頼区間：1.33, 58.69 m］、名目上の p＝0.0405）（5.3.5.1 EFC14028 [Table 16]）。また、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 6 分間歩行距離の変化量（調整平均±標準誤差）は、ALGLU 群（0.31±1.62%）と比較して AVAL 群（5.02±1.54%）で高かった（名目上の p＝0.0386、5.3.5.1 EFC14028 [Table 16]）。

試験期間を通して AVAL 群で認められた 6 分間歩行距離の改善は、Week 97 まで持続する傾向を示した（図 9）。当初 ALGLU にランダム化された患者は、AVAL への切替え後、Week 61 及び Week 73 にはベースラインを下回っていたが、Week 97 には増加した。順番に登録されたため、Week 49 及び Week 97 の 6MWT のデータが利用可能であった患者は、切替え患者 43 名中 21 名であった。この予備的なデータセットにおいて、Week 97 における 6 分間歩行距離は、Week 49 から 23.32±13.69 m の改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028 [Table 18]）。

[redacted]

図 9 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	49	47	45	45	43	36	29	22
AVAL/AVAL	51	51	49	50	48	42	38	24

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 4
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_m_i_6mwt_f_i.rtf (13JUL2020 11:17)

EFC14028 試験における小児患者（1 名）では、6 分間歩行距離（m）及び予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離は、スクリーニング時（それぞれ 602 m、84.19%）から Week 49（それぞれ 636 m、89.52%）まで一貫した改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

EFC14028 試験の主要解析期間のカットオフ日から 4 か月後に、Week 49 後に ALGLU から AVAL に切り替えた患者における更なる頑健性の評価のために、6MWT に対して追加のデータカットを実施した。追加データカットの結果は、EFC14028 試験の CSR の補遺に示した（5.3.5.1 EFC14028 [Study report body - addendum]）。

EFC14028 試験の mITT 集団を対象とした Week 49 の 6 分間歩行距離のレスポンダー解析では、歩行距離のベースラインからの増加が 54 m 以上の患者は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも多く（AVAL

群 12 名［23.5%］、ALGLU 群 6 名［12.2%］）、ロジスティック回帰で算出されたオッズ比は 2.09（95% 信頼区間：0.70, 6.25）であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.10]）。

ACT14132 試験では、前治療の ALGLU で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した小児患者 22 名中 13 名で 6MWT を評価した。6 分間歩行距離は患者間の変動が大きかったが、6 分間歩行距離の平均値をコホートごとに示した場合に、AVAL 40 mg/kg 群の方が AVAL 20 mg/kg 群又は ALGLU 群と比較して数値上大きな改善を示した（図 16）。検査が実施可能であったコホート 2 及びコホート 3 の AVAL 群 各 5 名（ベースラインの年齢：5 歳超）では、投与期間中に 6 分間歩行距離の増加が認められた（5.3.5.1 ACT14132 [Section 10.2.2]）。

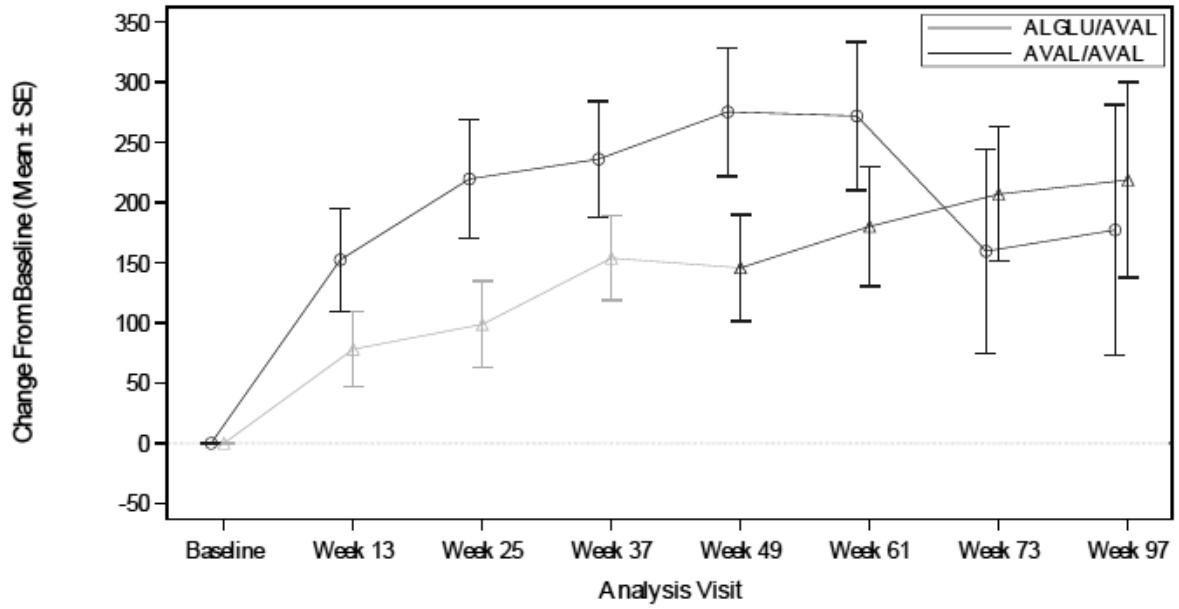
4.4.2.3 運動機能の評価項目

4.4.2.3.1 下肢筋力：ハンドヘルドダイナモメトリー検査

EFC14028 試験では HHD による下肢筋力の複合スコアは、AVAL 群及び ALGLU 群のいずれも、ベースラインからの増加が認められた（図 10）。ベースラインから Week 49 までの HHD による下肢筋力の複合スコアの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL 群で 260.69±46.07 点、ALGLU 群で 153.72±48.54 点であり、群間差は 106.97 点（95%信頼区間: −26.56, 240.50）であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.1]）。HHD による下肢筋力の複合スコア及び予測値に対する比率を%で表したサマリースコアは、AVAL 群及び ALGLU 群のいずれもベースラインから増加した。Week 49 までの下肢筋力の複合スコア及び予測値に対する比率を%で表したサマリースコアのベースラインからの変化量の経時推移では、ALGLU と比較して、AVAL が数値上高い治療効果を示した（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.4]、[16.2.6.2.4.5]）。

カットオフ日（2020 年 3 月 19 日）時点で Week 97 に達した患者のうち、Week 49 後に ALGLU から AVAL に切り替えた患者の下肢筋力のスコアは改善したが、AVAL を継続して投与した患者での変動は大きく、カットオフ日まで Week 97 のデータを有する患者のスコア（平均値）は僅かに低かった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 10.2.3]）。

図 10 - HHD（下肢筋力の複合スコア）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	46	44	41	42	40	34	28	21
AVAL/AVAL	50	49	47	47	46	39	35	25

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 9
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_overtime_ove_new_i_g_x.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hhdlow_comp_overtime_ove_i_g_i.rtf (13JUL2020 11:16)

EFC14028 試験における小児患者（1 名）では、HHD による下肢筋力（予測値に対する比率を%で表した複合スコア）はスクリーニング時の 48.40%から Week 49 の 62.63%まで一貫して改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.4.2.3.2 上肢筋力：ハンドヘルドダイナモメトリー検査

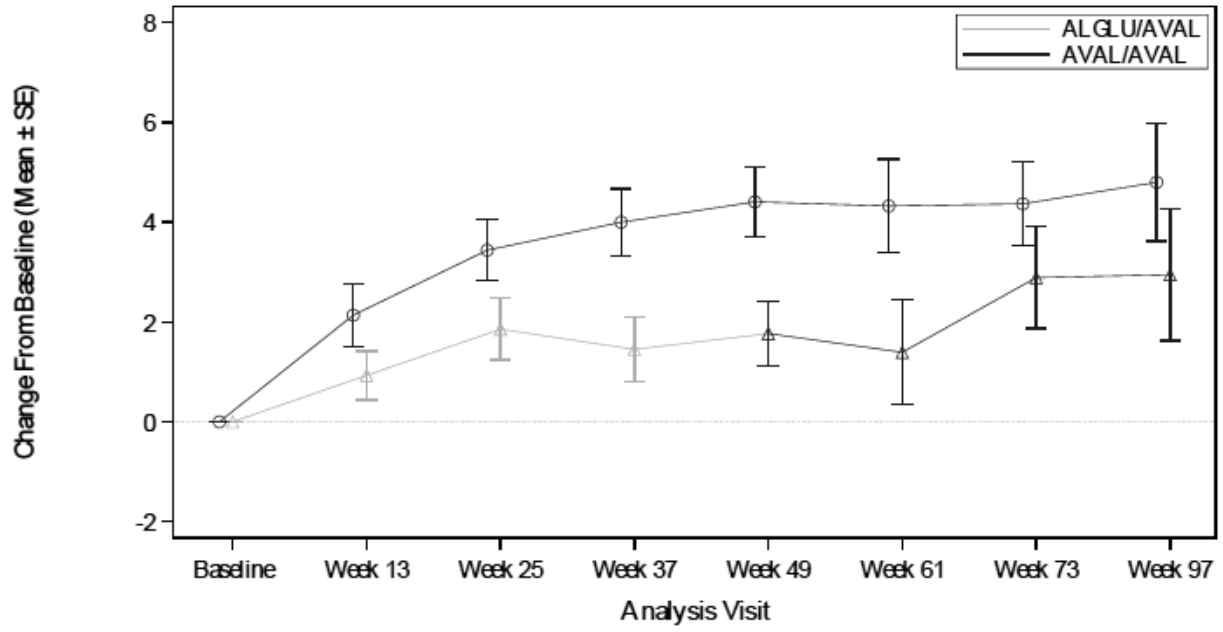
EFC14028 試験の主要解析期間において、ベースラインから Week 49 までの上肢筋力の複合スコアの変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、AVAL 群で 173.54 ± 38.04 点、ALGLU 群で 109.67 ± 38.98 点であり、群間差は 63.87 点（95%信頼区間: − 44.76, 172.51）であった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 10.3.3]）。

本試験における小児患者（1 名）では、HHD による上肢筋力（予測値に対する比率を%で表した複合スコア）はスクリーニング時の 57.50%から Week 49 の 88.81%まで一貫して改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.4.2.3.3 簡易運動機能検査

ベースラインから Week 49 までの QMFT の総スコアの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL 群で 3.98 ± 0.63 点、ALGLU 群で 1.89 ± 0.69 点であり、群間差は 2.08 点であった（名目上の p = 0.0288）（図 11 、5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.5.1]）。全般的に Week 49 までの QMFT パラメータのほとんどで、AVAL 群及び ALGLU 群のいずれもベースラインからの増加が認められ、AVAL 群ではより大きなベースラインからの増加が認められた（5.3.5.1 EFC14028 [Section 10.2.4]）。

図 11 - QMFT のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで）
- mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	46	44	42	42	39	33	27	20
AVAL/AVAL	51	51	50	49	49	43	38	25

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 10
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_qmft_m_i_f_i.rtf (13JUL2020 11:16)

EFC14028 試験における小児患者（1 名）では、QMFT の総スコアはスクリーニング時の 50 点から Week 49 の 59 点まで一貫して改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

ACT14132 試験において、ベースラインから Week 25 までの QMFT の総スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、前治療で臨床的悪化を示した患者では AVAL 20 mg/kg 群で−0.17 ± 4.45 点、AVAL 40 mg/kg

群で3.20±4.55点であり、前治療で不十分な臨床反応を示した患者では、AVAL 40 mg/kg群で4.25±3.30点、ALGLU群で5.17±4.54点であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.2.1]、[16.2.6.1.2.2]）。変化量が最も大きかったのはALGLU群であったが、ALGLU群で患者の年齢が低かったこと及びベースラインに運動反応が不十分であった患者の割合が低かったことが要因であると考えられる。

4.4.2.3.4 粗大運動能力尺度-88

EFC14028試験では、GMFM-88の総スコア（D「立位」及びE「歩行・走行・ジャンプ」の2つの尺度の合計）は、AVAL 20 mg/kgの隔週投与により改善を示し、ベースラインからWeek 49までの変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL群で4.81±6.74%、ALGLU群で2.29±4.35%であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.2.1]）。小児患者では、総スコアはスクリーニング時の92.20%からWeek 49の99.31%まで一貫して改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

ACT14132試験では、ベースラインからWeek 25までのGMFM-88の総%スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、前治療で臨床的悪化を示した患者では、AVAL 20 mg/kg群で2.62±9.33%、AVAL 40 mg/kg群で3.54±5.46%であり、前治療で不十分な臨床反応を示した患者では、AVAL 40 mg/kg群で4.20±4.32%、安定用量のALGLU群で6.82±3.34%であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.3]、[16.2.6.1.1.4]）。

4.4.2.3.5 Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair

EFC14028試験では、GSGCの総スコアは、AVAL 20 mg/kgの隔週投与により改善を示し、ベースラインからWeek 49までの変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL群で−1.57±2.72点、ALGLUでは−0.38±1.81点であった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 10.3.2]）。

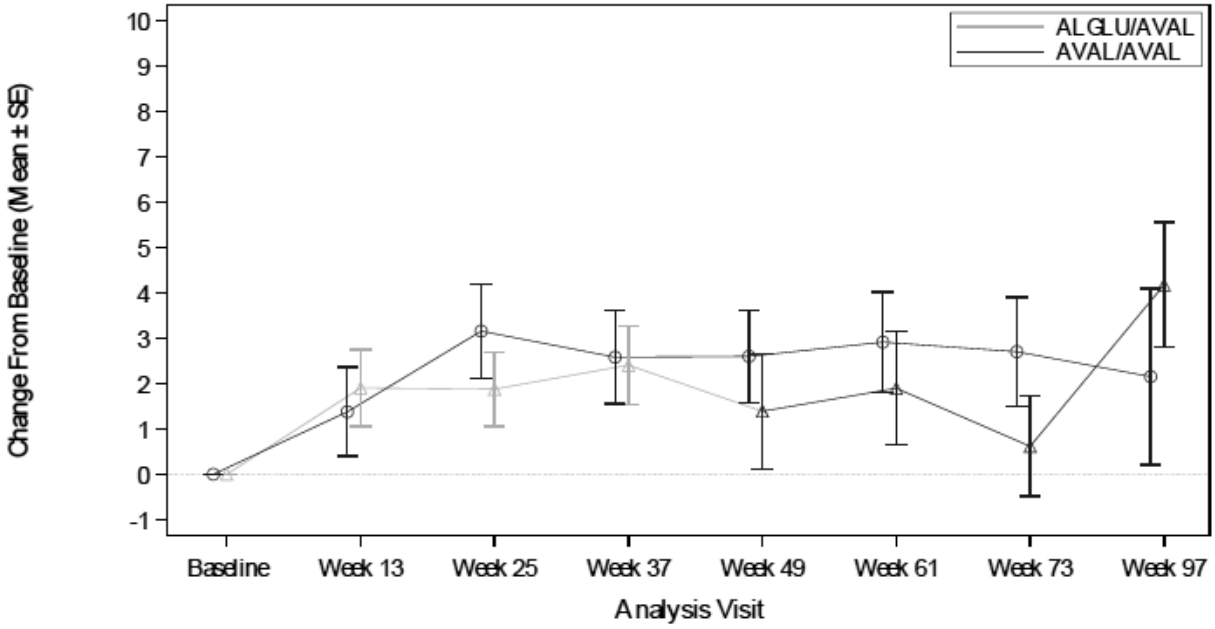
EFC14028試験における小児患者（1名）では、スクリーニング時及びWeek 49のGSGCの総スコアは、いずれも7点であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.4.2.4 健康関連QOL

EFC14028試験では、SF-12による健康関連QOLを成人患者のみに対して実施した。ベースラインからのWeek 49までの身体的側面のQOLサマリー（PCS）スコアの変化量（調整平均±標準誤差）はAVAL群で2.37±0.99点、ALGLU群で1.60±1.07点であった（群間差：0.77点［95%信頼区間：−2.13, 3.67］）。ベースラインからWeek 49の精神的側面のQOLサマリー（MCS）スコアの変化量（調整平均±標準誤差）がAVAL群で2.88±1.22点、ALGLU群で0.76±1.32点であった（群間差：2.12点［95%信頼区間：−1.46, 5.69］）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.6.1]）。

AVAL群のPCS及びMCSスコアは、ベースラインからWeek 97まで緩やかに増加した（図12、図13）。

図 12 - SF-12（PCS スコア）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - mITT 集団 - 18 歳以上（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	48	46	45	44	42	34	31	22
AVAL/AVAL	50	48	50	50	50	40	38	24

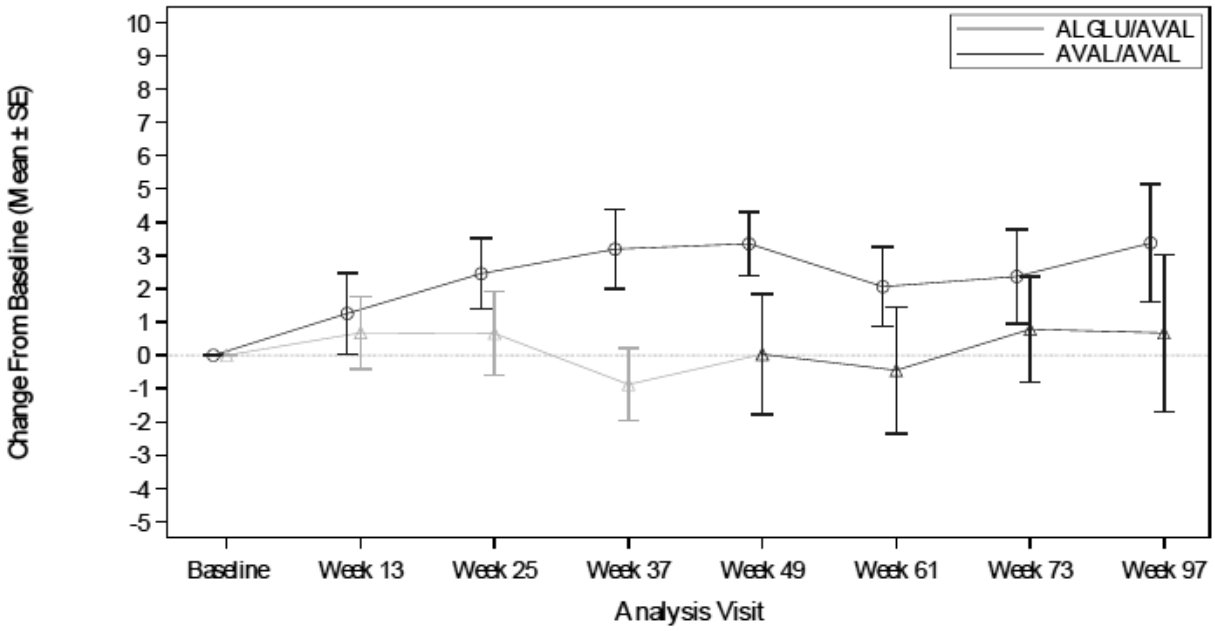
Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 11

PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_overtime_ove_new_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sf_pcs_overtime_ove_i_g_i.rtf (13JUL2020 11:16)

[redacted]

図 13 - SF-12（MCS スコア）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移（Week 97 まで） - mITT 集団 - 18 歳以上（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	48	46	45	44	42	34	31	22
AVAL/AVAL	50	48	50	50	50	40	38	24

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 12
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_overtime_ove_new_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sf_mcs_overtime_ove_i_g_i.rtf (13JUL2020 11:16)

EFC14028 試験における小児患者（1 名）では、PedsQL はスクリーニング時の 55.43 点から Week 49 の 63.04 点まで一貫して改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

ACT14132 試験では、ベースラインから Week 25 までの PedsQL（総スコア）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、前治療で臨床的悪化を示した患者では、AVAL 20 mg/kg 群で 0.86 ± 15.02 点、AVAL 40 mg/kg 群で − 0.28 ± 14.26 点であり、前治療で不十分な臨床反応を示した患者では、AVAL 40 mg/kg 群で 2.40 ± 15.41 点、安定用量の ALGLU 群で − 6.60 ± 14.95 点であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.5]、[16.2.6.2.4.6]）。

EFC14028 試験では、AVAL 群における EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票（EQ-5D-5L）のスコアが主要解析期間を通して着実に減少したのに対し、ALGLU 群におけるスコア

の変化量は一貫性がなく、僅かな減少又は増加を示した（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.5.1]）。ベースラインから Week 49 までの EQ-5D-5L のスコアの変化量及び変化率（平均値±標準偏差）は、AVAL 群でそれぞれ－0.50±0.89 点、－14.33%±34.99%、ALGLU 群ではそれぞれ－0.14±0.68 点、－4.17%±25.85%であった。AVAL 群では Pompe Disease Symptom Scale（PDSS）スコアも着実に減少し、各時点で ALGLU 群よりも数値的に大きなベースラインからの減少が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.7.1]）。Pompe Disease Impact Scale（PDIS）のサマリースコアに明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.8.1]）。

Patient Global Impression of Change（PGIC）スコアの全 4 項目（日常活動能力、疾患関連症状、呼吸能力、移動能力）は、ALGLU 群よりも AVAL 群で数値的に高かった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.9.1]）。そのうち、日常活動能力の変化量（AVAL 群 4.97±0.17 点、ALGLU 群 4.40±0.18 点、名目上の p＝0.0231）、疾患関連症状の変化量（AVAL 群 5.37±0.16 点、ALGLU 群 4.59±0.17 点、名目上の p＝0.0013）、及び全体的な移動能力の変化量（AVAL 群 4.84±0.16 点、ALGLU 群 4.19±0.17 点、名目上の p＝0.0078）については、投与群間で名目上の有意差が認められた。

ベースラインから Week 49 までの Rasch-built Pompe-specific Activity Scale（R-PAct）の変化量については、投与群間で有意差は認められなかった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.6.1]）。

4.4.2.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目

ALGLU の前治療により臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した小児の IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の結果から、IOPD 患者における特定の評価を本項に示す。

心エコー検査が評価可能で、左室心筋重量（LVM）の Z スコアがベースラインで異常（2 を超える）であった患者 1 名（AVAL 40 mg/kg 隔週投与）では、Week 25 までに正常範囲内に改善した。その他の患者の LVM の Z スコアは、全てベースラインで正常で、Week 25 まで安定していた（Module 2.7.3 [3.2.5.1 項]）。

LVM の Z スコアのベースラインから Week 25 までの変化量（平均値±標準偏差）は、前治療で臨床的悪化を示した患者では、AVAL 20 mg/kg 群で－0.60±2.16、AVAL 40 mg/kg 群で－0.60±0.71 であり、前治療で不十分な臨床反応を示した患者では、AVAL 40 mg/kg 群で－0.58±0.76、安定用量の ALGLU 群で 0.47±1.76 であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.4.1]、[16.2.6.1.4.2]）。

ベースラインから Week 25 までの Pompe-PEDI の換算点は、個々の患者で増加傾向を示し、介護者により報告された機能的スキルの数が増加したことが示唆された。ベースラインから Week 25 までの Pompe-PEDI の換算点の変化量（平均値±標準偏差）は、前治療で臨床的悪化を示した患者では、AVAL 20 mg/kg 群で 6.19±10.55 点、AVAL 40 mg/kg 群で 2.12±4.04 点であり、前治療で不十分な臨床反応を示した患者では、AVAL 40 mg/kg 群で 2.60±1.72 点、ALGLU 群で 5.20±5.95 点であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.3.5]、[16.2.6.1.3.6]）。

眼瞼挙筋機能検査は、AVAL 40 mg/kg 群で改善傾向が認められたのに対し、AVAL 20 mg/kg 群又は ALGLU 群では安定化又は低下を示した（5.3.5.1 ACT14132 [Figure 8]及び[Figure 9]）。

ベースラインでは、ACT14132 試験で評価した 22 名の大多数が聴力検査で異常を認めていた。ベースラインで聴力検査が正常であったコホート 1（AVAL 20 mg/kg）の 1 名が Week 25 に異常となった。コホート 2（AVAL 40 mg/kg）では聴力検査で変化が認められず、コホート 3 ではベースライン値が 1 つのみであり評価可能な患者が極めて少なかった（Module 2.7.3 [3.2.5.4 項]）。

ベースラインでの Leiter International Performance Scale 第 3 版（Leiter-3）の非言語的 IQ 複合スコアは不均一であった。Leiter-3 スコアのベースラインからの変化量（平均値）は、非言語的 IQ 複合スコアで安定していたか僅かに改善したことから、規準標準点が一定に維持させるか改善させるために試験期間を通して認知スキルを獲得し続けたことが示唆された（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.7.1]、[16.2.6.2.7.2]）。

Bayley Scale of Infant and Toddler Development 第 3 版（Bayley-III）スコアは、ACT14132 試験のほとんどの患者で年齢又はスキルレベルが検査の要件を超えていたため、少数の患者しか評価できなかった。コホート間で意味のある比較を行うことはできなかったが、全体のスコアは認知、微細運動及び粗大運動の獲得を示した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.6.1]～[16.2.6.2.6.13]）。

4.5 サブグループ及び特別な状況下における有効性

4.5.1 人口統計学及び疾患

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 6 分間歩行距離（6MWT）について、mITT 集団を対象に年齢（18 歳未満、18 歳以上 45 歳未満、45 歳以上）、性別、ベースラインの予測値に対する比率を%で表した FVC（55%未満、55%以上）、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を実施した。

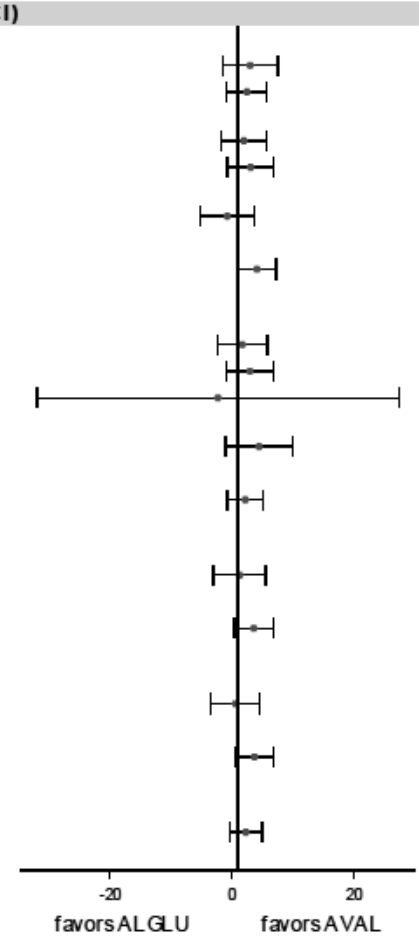
予測値に対する比率を%で表した FVC のサブグループ解析では、ALGLU 群に比べて AVAL 群で、ベースラインから Week 49 までにおおむね改善傾向が認められた（図 14、5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.4]）。ベースラインの予測値に対する比率を%で表した FVC 55%以上、ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）403.5 m 以上、ベースラインの罹病期間 10.74 年以上に基づくサブグループ解析結果では、ALGLU 群に比べて AVAL 群でのより顕著な改善傾向が認められた。しかし、年齢、性別、地域及び人種のサブグループ解析結果では、両投与群で同程度であった。

ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離のサブグループ解析では、僅かに ALGLU 群での改善傾向が認められたラテンアメリカを除いて、ALGLU 群に比べて AVAL 群での改善傾向が認められた。45 歳以上の患者では ALGLU 群に比べて AVAL 群で 6 分間歩行距離のベースラインからの改善傾向が認められ、18 歳以上 45 歳未満の患者ではより顕著な改善が認められ、95%信頼区間が AVAL

群に優位であった（図 15、5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.2]）。また、男性及び女性のいずれも、ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の変化量は ALGLU 群に比べて AVAL 群で大きかった。AVAL 群におけるベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均）は、女性（41.74 m［95%信頼区間：9.89, 73.58］）及び男性（23.21 m［95%信頼区間：0.54, 45.89］）で有意であった。また、群間差は女性（50.22 m［95%信頼区間：2.89, 97.54］）でより大きかった。ベースラインの 6 分間歩行距離（中央値）が 403.5 m 未満の患者及び 403.5 m 以上の患者のいずれも、ALGLU 群に比べて AVAL 群で、ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の改善傾向が認められた。403.5 m 未満の患者におけるベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の変化量では、群間差がより大きかった（46.47 m［95%信頼区間：7.16, 85.78］）。しかし、地域、人種、ベースラインの歩行器具の使用及びベースラインの罹病期間のサブグループ解析結果では、両投与群で同程度であった。

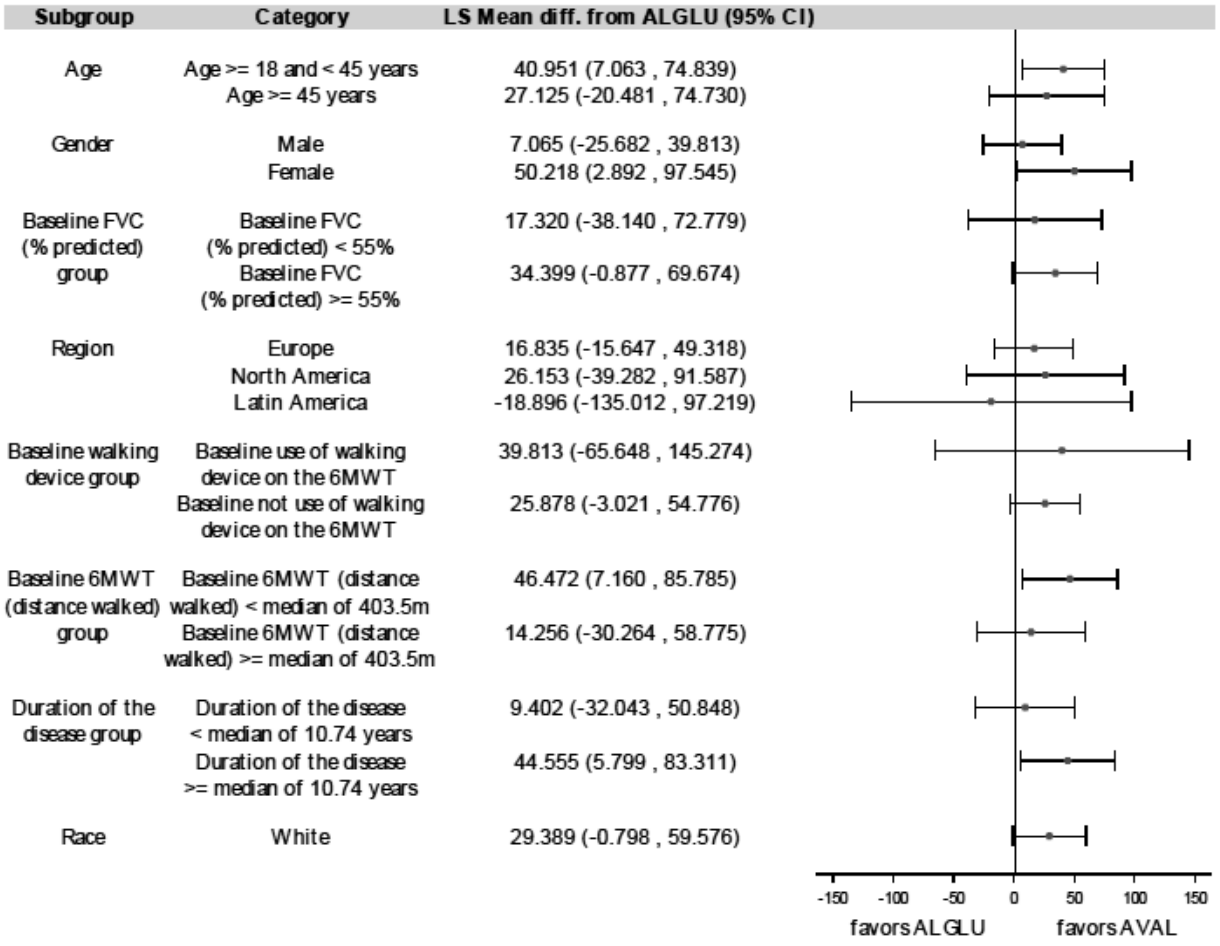
図 14 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量（主要有効性評価項目）の Forest plot - サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験）

Subgroup	Category	LS Mean diff. from ALGLU (95% CI)
Age	Age >= 18 and < 45 years	2.986 (-1.516 , 7.489)
	Age >= 45 years	2.464 (-0.838 , 5.766)
Gender	Male	1.961 (-1.704 , 5.627)
	Female	3.055 (-0.772 , 6.882)
Baseline FVC (% predicted) group	Baseline FVC (% predicted) < 55%	-0.759 (-5.233 , 3.714)
	Baseline FVC (% predicted) >= 55%	4.104 (0.946 , 7.261)
Region	Europe	1.711 (-2.391 , 5.813)
	North America	2.962 (-0.903 , 6.827)
	Latin America	-2.297 (-31.968 , 27.374)
Baseline walking device group	Baseline use of walking device on the 6MWT	4.443 (-0.995 , 9.881)
	Baseline not use of walking device on the 6MWT	2.188 (-0.755 , 5.131)
Baseline 6MWT (distance walked) group	Baseline 6MWT (distance walked) < median of 403.5m	1.272 (-3.026 , 5.570)
	Baseline 6MWT (distance walked) >= median of 403.5m	3.584 (0.364 , 6.805)
Duration of the disease group	Duration of the disease < median of 10.74 years	0.589 (-3.409 , 4.587)
	Duration of the disease >= median of 10.74 years	3.708 (0.644 , 6.773)
Race	White	2.289 (-0.395 , 4.973)



Duration of Pompe disease is calculated as time from first symptoms of Pompe disease to first IMP.
ALGLU= alglucosidase alfa, AVAL= avalglucosidase alfa.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 3
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_fvc_forest_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fvc_forest_m_i_f_i.rtf (24JUL2020 6:22)

図 15 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインから Week 49 までの変化量の Forest plot
- サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験）



Duration of Pompe disease is calculated as time from first symptoms of Pompe disease to first IMP.
ALGLU= alglucosidase alfa, AVAL= avalglucosidase alfa.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Figure 6
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_6mwt_forest_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_6mwt_forest_m_i_f_i.rtf (24JUL2020 6:22)

4.5.2 薬物相互作用

AVAL が他の薬剤に及ぼす影響を評価するための特別な試験は実施しなかった。

[redacted]

4.6 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

4.6.1 有効性と推奨用法・用量との関連

4.6.1.1 遅発型糖原病 II 型患者

TDR12857 試験（用量漸増試験）では、未治療（グループ 1）又は ALGLU 既治療（グループ 2）の LOPD 患者における予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6MWT が未治療及び既治療患者のいずれでも概して不変又は僅かに増加し、用量（5 mg/kg、10 mg/kg 及び 20 mg/kg の隔週投与）との明らかな関係は認められなかった。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、MIP、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、継続投与試験（LTS13769 試験）で 20 mg/kg へ増量後に、複数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（[5.3.3.2 TDR12857]、[5.3.5.2 LTS13769]）。

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（第III相試験）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（4.4.2 項）、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。未治療及び ALGLU による前治療から切り替えた LOPD 患者において、呼吸器及び筋肉に関する評価項目で、標準治療薬である ALGLU 20 mg/kg の隔週投与と比較して AVAL 20 mg/kg の隔週投与で意味のある改善効果（数値的な優越性）が示され、Infusion associated reaction（IAR）の発現に基づく安全性プロファイルの改善も認められた（[5.3.5.1 EFC14028]）。

さらに、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 6 分間歩行距離（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（4.5.1 項）。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。

4.6.1.2 乳児型糖原病 II 型の小児患者

臨床現場において、ALGLU はしばしば IOPD の小児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 (14, 18, 19)。IOPD 患者における ALGLU 40 mg/kg の隔週投与は、20 mg/kg に比べて高い抗体反応を示し、IAR の発現が多い傾向が認められるが (20, 21)、最近の公表文献では、有効性の改善に加えて安全性の事象は担当医師により管理可能であると考えられることから、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いる。したがって、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。

以上により、ACT14132 試験では 40 mg/kg 隔週投与までの用量を評価した。本試験参加前の ALGLU の用量範囲は、20 mg/kg 隔週投与～42.6 mg/kg 週 1 回投与であった。ALGLU の前治療で事前に規定した心臓、運動、呼吸器、又は眼瞼筋のパラメータの臨床的悪化を示した IOPD 患者に、AVAL 20 mg/kg（コホート 1）又は 40 mg/kg（コホート 2）を主要解析期間として 25 週間隔週投与した。また、ALGLU の前治療で不十分な臨床反応を示した IOPD 患者には、AVAL 40 mg/kg 又は ALGLU の安定用量（20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与）に割り付け、主要解析期間として 25 週間隔週投与した（コホート 3）。

ACT14132 試験に参加した患者の試験参加前の機能低下パターンは個々に異なり、大半の患者で運動機能の低下がより顕著であったのに対し、心機能又は呼吸機能の低下が顕著であった患者はほとんどなく、コホート 3 の一部の患者では主症状として眼瞼筋の障害による眼瞼下垂（IOPD 生存患者の表現型の早期症状）が認められた (22)。そのため、ACT14132 試験の患者は、様々な病期を反映してベースラインの状態が不均一であった。

概して、ACT14132 試験の結果から、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 の隔週投与は安全で、臨床症状の安定化又は改善を示すことが示唆された。過去に臨床的悪化又は不十分な反応を示した患者の大半は、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、3.2.2 項に示した薬力学的バイオマーカー（Hex4、CK、ALT、AST）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（5 項）。

GMFCS-E&R のベースラインの機能レベルに基づいた GMFM-88 スコアの変化についてあらかじめ定義した最小重要差を用いて、個々の患者は、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」及び「悪化」に分類された（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.1.9 SAP [Appendix A]）。QMFT の結果は数値化により分類し、スコアの増加を「改善」、スコアの減少を「悪化」とした。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（表 6、表 7）。

表 6 - Week 25 の粗大運動機能検査の結果（ACT14132 試験）

Cohort	Treatment Assignment	GMFCS at Baseline	GMFM1 Total % Score Change from Baseline to W25	Classification of GMFM Change
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	III	-7.67	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	II	-3.77	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	V	0.4	Unchanged
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	IV	4.43	Improvement
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	IV	2.96	Improvement
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	I	19.37	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	IV	-0.76	Unchanged
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	II	0.81	Unchanged
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	IV	12.79	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	II	0.83	Unchanged
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	I	4.01	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	I	0.12	Unchanged
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	V	No data	No Data
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	III	5.74	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	II	9.57	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	I	1.35	Unchanged
3	alglucosidase alfa	I	9	Improvement
3	alglucosidase alfa	V	0.78	Unchanged
3	alglucosidase alfa	III	6.57	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	8.78	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	9.94	Improvement
3	alglucosidase alfa	IV	5.86	Improvement

Source: 5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data 16.2.6.3.8

[redacted]

表 7 - Week 25 の簡易運動機能検査の結果（ACT14132 試験）

Cohort	Treatment Assignment	GMFCS at Baseline	QMFT Change from Baseline to W25	Classification of QMFT Change
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	III	-7	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	II	-1	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	V	0	Unchanged
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	IV	3	Improvement
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	IV	-2	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	I	6	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	IV	1	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	II	-2	Worsening
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	IV	10	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	II	2	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	I	5	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	I	0	Unchanged
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	V	No data	No data
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	III	5	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	II	8	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	I	4	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	6	Improvement
3	alglucosidase alfa	V	1	Improvement
3	alglucosidase alfa	III	2	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	7	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	13	Improvement
3	alglucosidase alfa	IV	2	Improvement

Source: 5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data 16.2.6.4.1

運動機能評価では、患者の運動能力の変化を評価した。治験参加時の患者の年齢及び機能レベルは様々であり、運動機能評価で記録された変化量は、運動能力が完全に発達していない若年時に治験に参加した患者の方が、ベースラインに運動能力がより発達していた高齢患者よりも大きくなる可能性がある。

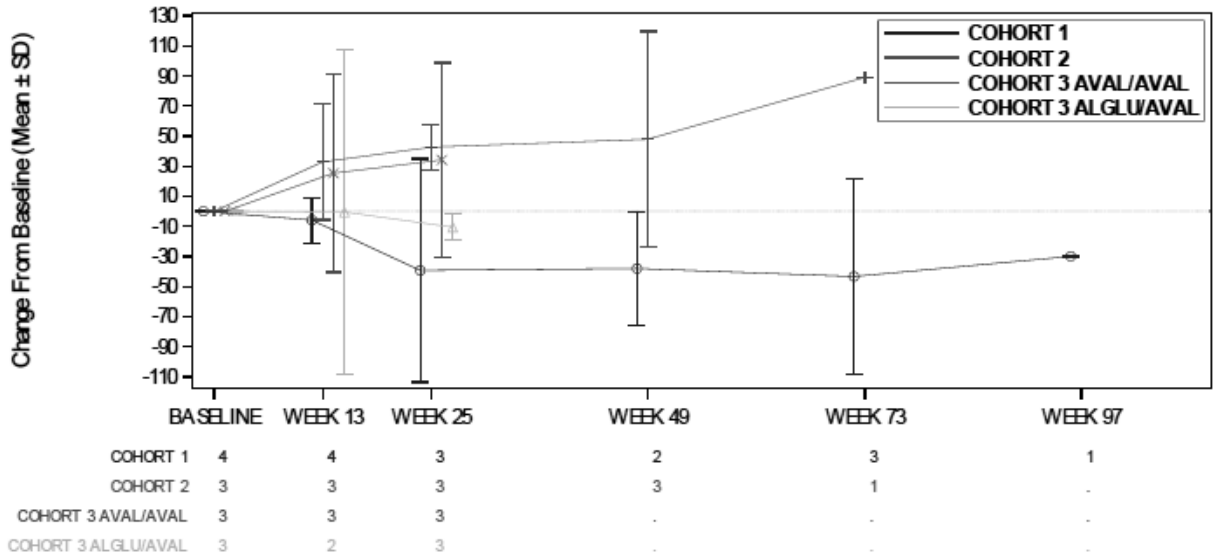
ACT14132 試験では、コホート 3 の両群とも運動機能の改善が認められたが、GMFM-88、QMFT 及び Pompe-PEDI 機能的スキル尺度（Mobility ドメイン）の変化量は、AVAL 群に比べて ALGLU 群で数

[redacted]

値的に大きかった。その理由として、ALGLU 群の方が、治験参加時の年齢が低く、ベースラインのスコアが低かったことが影響した可能性がある。コホート 3 の治験参加時の年齢（平均値 ± 標準偏差［範囲］）は、AVAL 群で 6.9 ± 2.7 歳（4～10 歳）であり、ALGLU 群で 4.7 ± 3.2 歳（1～10 歳）であった（Module 5.3.5.1 ACT14132 [Table 7]）。また、GMFM-88、QMFT 及び Pompe-PEDI 機能的スキル尺度（Mobility ドメイン）のベースラインのスコアは、AVAL 群に比べて ALGLU 群で低く、ベースラインの機能が低いほど各評価尺度で改善の余地が大きいことが示された。したがって、概して、両群ともこれらの運動機能の改善が認められるが、数値的な変化の大きさだけで治験参加時の年齢及び機能が異なる群の違いに関して解釈するには注意が必要である。

6MWT を実施した患者でも同様な運動機能の傾向が認められ、2 つの AVAL 40 mg/kg 隔週投与群では改善を示したのに対し、AVAL 20 mg/kg の隔週投与及び ALGLU では安定化又は悪化が認められた。

図 16 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準誤差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間 ［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



Note: Include only patients who complete 6MWT.
Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data 16.2.6.2.2.15
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanpchange_6mwt_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:09)

Pompe-PEDI では、用量依存的な特定の傾向は認められなかった。1 名（CRIM 陰性）で LVM 及び左室心筋重量係数（LVMI）の Z-スコアがベースラインで異常であったが、AVAL 40 mg/kg の隔週投与により正常へと改善した（5.3.5.1 ACT14132 [Section 10.1.4]）。

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 群では安定化又は悪化が見られた。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。

副次有効性評価項目及び主な三次評価項目に関するサブグループ解析から、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（5.3.5.1 ACT14132 [Section 10.2.11.1]）。

4.6.2 投与期間及び効果の持続

LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験の継続投与期間及び IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の継続投与期間により、AVAL の長期有効性を評価した。さらに、LOPD 患者を対象とした LTS13769 試験により、AVAL の長期有効性を補足的に評価した。

4.6.2.1 遅発型糖原病 II 型患者

LOPD の自然経過は、骨格筋及び呼吸筋の筋力及び機能の進行性の低下を特徴とする。未治療患者では FVC が 12 か月後に平均 2.3%、4 年後に 6.2%悪化し、6MWT でも改善が認められなかった (23)。ALGLU による治療の数か月後には、FVC 及び 6MWT は速やかに改善し、緩やかに安定化又は約 2～3 年でベースラインに戻り、その後は緩やかに悪化した。

EFC14028 試験では、ほとんどの有効性評価項目は経時的に評価したが、順番に登録されたため、Week 97 のデータは元の対象集団の 40%の患者にしか存在せず、Week 97 以降のデータは極めて限定的である（4.4.2 項）。カットオフ日（2020 年 3 月 19 日）時点で、継続投与期間に 91 名が移行し、試験開始時から継続して AVAL を投与していた 24 名で Week 97 の有効性データが入手可能であった。このうち 11 名では Week 145 の有効性データ、1 名では Week 169 の有効性データが得られた。

TDR12857 試験を完了し LTS13769 試験に移行した患者 19 名（TDR12857 試験開始前に未治療の患者 8 名及び ALGLU による既治療の患者 11 名）から、全投与期間が最長約 6 年間の長期有効性データが得られた。TDR12857 試験で初期から安定用量の AVAL（5、10、又は 20 mg/kg 隔週投与）を継続投与された後、19 名全てが LTS13769 試験で Week 104 から Week 156 の間に AVAL 20 mg/kg を隔週投与した。LTS13769 試験では、治験薬の投与中止に至った患者 2 名のうち、1 名は TDR12857 試験で AVAL 10 mg/kg 隔週投与を受けた未治療患者、もう 1 名は TDR12857 試験で AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた既治療患者であった。カットオフ日（2020 年 2 月 27 日）時点で、患者 18 名で最長約 3 年間、17 名で最長約 5 年間、5 名で最長約 6 年間の有効性データが利用可能であった。予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6MWT の AVAL 20 mg/kg の隔週投与による治療効果は、最長約 6 年間維持されていた（5.3.5.2 LTS13769 [Section 10.2.1]、[Section 10.2.2.1]）。

4.6.2.2 乳児型糖原病 II 型患者

未治療の乳児及び小児の IOPD 患者は進行性の全身ミオパチー及び心肥大を呈し、1 年以上生存することはまれである。ALGLU による治療では、未治療に比べて生存期間及び侵襲的人工呼吸器を伴わない生存期間が延長するが、疾患の経過が変動的で、患者は時間の経過とともに徐々に悪化する。

ACT14132 試験の継続投与期間において、運動機能の評価項目のベースラインから Week 25 までの各患者の推移の継続がおおむね認められた。Pompe-PEDI 機能的スキルの換算点は、継続投与期間に

おいて、最長 97 週間にわたってほとんどの患者で維持されるか僅かに増加した。心エコー検査の LVM Z-スコア及びそのほかの特定の評価項目は、概して経時的に維持された。

4.7 日本人患者の有効性の結果

未治療の LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験における日本人患者（患者番号[redacted] AVAL 群]）及び既治療の IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験における日本人患者（患者番号[redacted]［コホート 1：AVAL 20 mg/kg 群］、[redacted]［コホート 2：AVAL 40 mg/kg 群］）は、いずれも主要解析期間を完了し、継続投与期間のカットオフ日（EFC14028 試験：2020 年 3 月 19 日、ACT14132 試験：2019 年 9 月 30 日）時点で投与を継続していた（3.1.3 項）。

EFC14028 試験における日本人患者は、6[redacted]歳の男性であり、体重は 8[redacted]kg、同意取得の 3 か月前に糖原病 II 型と診断された（5.3.7 [1.1.1.1]、[1.1.1.2]）。

ACT14132 試験における AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者は、[redacted]歳の男児であり、体重は 1[redacted]kg、糖原病 II 型診断時の月齢は [redacted].6 か月であった。また、AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者は、1[redacted]歳の女児であり、体重は 2[redacted]kg、糖原病 II 型診断時の月齢は [redacted].2 か月であった（5.3.7 [1.2.3.1]、[1.2.3.2]）。

本項では、日本人患者（EFC14028 試験 1 名、ACT14132 試験 2 名）における個々の有効性の結果を示す。

4.7.1 EFC14028 試験（日本人 LOPD 患者）

4.7.1.1 主要有効性評価項目：努力肺活量

AVAL 群の日本人患者において、ベースラインの FVC は 48.04%であった。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 の変化量は 0.432%であり、主要解析期間で FVC の改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.1]）。

さらに、継続投与期間では、FVC のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で 7.666%と改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.1]）。

4.7.1.2 副次有効性評価項目

4.7.1.2.1 6 分間歩行試験

AVAL 群の日本人患者において、ベースラインの 6 分間歩行距離（m）及び予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離は、それぞれ 365 m、53.13%であった。ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の変化量は 55.0 m、予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の変化量は 8.259%であり、主要解析期間で 6 分間歩行試験の改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.2]）

さらに、継続投与期間では、6 分間歩行距離及び予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 でそれぞれ 96.0 m、14.387%と改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.2]）。

[redacted]

4.7.1.2.2 最大吸気圧及び最大呼気圧

AVAL 群の日本人患者において、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 MIP 及び MEP の変化量は、それぞれ 0.117%、15.012%であり、主要解析期間で MIP 及び MEP の改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.3]）。

継続投与期間では、MIP 及び MEP のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 でそれぞれ 1.232%、−1.116%であった（5.3.7 [1.1.3.3]）。

4.7.1.2.3 ハンドヘルドダイナモメトリー検査：下肢筋力

AVAL 群の日本人患者において、ベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率を%で表した下肢筋力（サマリースコア）の変化量は−3.732%であり、主要解析期間で下肢筋力の低下が認められた（5.3.7 [1.1.3.4]）。

さらに、継続投与期間では、下肢筋力（サマリースコア）のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で−5.030%と低下が認められた（5.3.7 [1.1.3.4]）。

4.7.1.2.4 簡易運動機能検査

AVAL 群の日本人患者において、ベースラインから Week 49 までの QMFT（総スコア）の変化量は 4.0 点であり、主要解析期間で QMFT の改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.5]）。

さらに、継続投与期間では、QMFT（総スコア）のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で 3.0 点と改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.5]）。

4.7.1.2.5 健康関連 QOL ：Short Form-12

AVAL 群の日本人患者において、ベースラインから Week 49 までの PCS 及び MCS スコア（SF-12）の変化量は、それぞれ 4.68 点、0.70 点であり、主要解析期間でいずれのスコアも改善が認められた（5.3.7 [1.1.3.6]）。

継続投与期間では、PCS 及び MCS スコアのベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 でそれぞれ 3.70 点及び−2.77 点であった（5.3.7 [1.1.3.6]）。

4.7.1.3 主な探索的有効性評価項目

4.7.1.3.1 粗大運動能力尺度-88 及び粗大運動能力分類システム拡張改訂版

AVAL 群の日本人患者において、ベースラインから Week 49 までの GMFM-88（総スコア［D.「立位」及び E.「歩行・走行・ジャンプ」の 2 つの尺度の合計］の変化量は 4.75%であり、主要解析期間で GMFM-88 の改善が認められた。また、ベースラインから Week 49 までに GMFCS-E&R は LEVEL II で推移し、変化が認められなかった（5.3.7 [1.1.3.7]）。

さらに、継続投与期間では、GMFM-88（総スコア）のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で 6.04%と改善が認められた。また、ベースラインから Week 73 までに GMFCS-E&R は LEVEL II で推移し、変化が認められなかった（5.3.7 [1.1.3.7]）。

4.7.2 ACT14132 試験（日本人 IOPD 患者）

4.7.2.1 副次有効性評価項目

4.7.2.1.1 粗大運動能力尺度-88 及び粗大運動能力分類システム拡張改訂版

AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までの GMFM-88（総%スコア［「仰臥位・寝返り」、「坐位」、「四つ這い・膝立ち」、「立位」、及び「歩行・走行・ジャンプ」の 5 つの尺度］）の変化量は 2.96%であり、ベースラインから Week 25 までに GMFCS-E&R は LEVEL IV から LEVEL III となった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。主要解析期間で GMFM-88 及び GMFCS-E&R のいずれも改善が認められた。

さらに、継続投与期間では、GMFM-88（総%スコア）のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で− 2.14%であり、GMFCS-E&R は、Week 73 で LEVEL III となった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。GMFM-88 及び GMFCS-E&R のいずれも改善が認められた。

AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までの GMFM-88（総%スコア）の変化量は 0.83%であり、改善が認められた。ベースラインから Week 25 までに GMFCS-E&R は LEVEL II で推移した（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

継続投与期間では、GMFM-88（総%スコア）のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で 3.43%であり、GMFCS-E&R は、Week 73 で LEVEL I となった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.7.2.1.2 簡易運動機能検査

AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までの QMFT（総スコア）の変化量は－2 点であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

さらに、継続投与期間では、QMFT のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で－2 点であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までの QMFT（総スコア）の変化量は 2 点であり、主要解析期間で QMFT の改善が認められた（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

さらに、継続投与期間では、QMFT のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で 10 点であり、QMFT の改善が認められた（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.7.2.1.3 Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory

AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までの Pompe-PEDI の換算点の変化量は 0.3 点であり、規準標準点はベースラインから Week 25 まで 10 点未満で推移した（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。主要解析期間で Pompe-PEDI の変化はほとんど認められなかった。

継続投与期間では、Pompe-PEDI の換算点の変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で−2.97 点であり、規準標準点は、Week 73 まで 10 点未満で推移した。

AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までの Pompe-PEDI の換算点及び規準標準点の変化量はいずれも 0 点であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。主要解析期間で Pompe-PEDI の変化は認められなかった。

継続投与期間では、Pompe-PEDI の換算点及び規準標準点のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 でそれぞれ 6.93 点及び 7.35 点であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.7.2.1.4 心エコー検査

AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までに LVM の Z スコアは－1.4 から－0.8 となり、主要解析期間で LVM の改善が認められた（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

継続投与期間では、LVM の Z スコアは、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で－0.3 であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者において、ベースラインから Week 25 までに LVM の Z スコアは－0.6 から－0.7 となり、主要解析期間で LVM の変化はほとんど認められなかった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

継続投与期間では、LVM の Z スコアは、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で－1.1 であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.7.2.1.5 眼瞼挙筋機能検査

AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者において、ベースライン及び Week 25 に眼瞼下垂は両眼ともに認められた。また、AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者において、ベースライン及び Week 25 に眼瞼下垂は両眼ともに認められなかった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。AVAL 20 mg/kg 群及び 40 mg/kg 群のいずれの日本人患者でも、眼瞼挙筋機能検査における変化は認められなかった。

本検査結果は、いずれの日本人患者でも主要解析期間のみで得られた。

4.7.2.2 主な探索的有効性評価項目

4.7.2.2.1 努力肺活量、最大吸気圧及び最大呼気圧

AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者は、就寝中に人工呼吸器を使用していたため、治験実施計画書に基づき呼吸機能の検査を実施しなかった。

AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者では、ベースライン及び Week 25 までの予測値に対する比率を%で表した FVC、MIP 及び MEP の変化量は、それぞれ 4%、84.02%、55.78%であり、主要解析期間でいずれも改善が認められた（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

さらに、継続投与期間でも改善が認められ、予測値に対する比率を%で表した FVC、MIP 及び MEP のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 でそれぞれ 18%、102.84%、69.15%であった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.7.2.2.2 6 分間歩行試験

AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者は、歩行器具を使用しており、治験実施計画書に基づき Week 25 の 6 分間歩行試験の検査を実施しなかった。

AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者では、ベースラインから Week 25 までの 6 分間歩行距離の変化量は 59 m であり、主要解析期間で 6 分間歩行距離の改善が認められた（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

さらに、継続投与期間では、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量は、カットオフ日までの最後に得られた Week 73 で 89 m と改善が認められた（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-6-eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

4.8 有効性に関する考察及び結論

未治療及び既治療の成人及び小児糖原病Ⅱ型患者を対象とした呼吸機能、機能的持久力（歩行機能）、運動機能及び QOL の評価では、概して AVAL での有効性が認められた。EFC14028 試験（第 III 相試験）では、標準治療薬の ALGLU に比べて、複数の重要な有効性評価項目に対して大きなベネフィットを示した。さらに、ACT14132 試験（第Ⅱ相試験）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 の特に 40 mg/kg の隔週投与で臨床症状の安定化又は改善が認められた。

呼吸器、筋肉及び健康関連 QOL に関する幾つかの重要な評価項目について、AVAL は標準治療の ALGLU に比べて数値的に大きなベネフィットを示した。糖原病Ⅱ型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、糖原病Ⅱ型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ベネフィットは、未治療の IOPD 患者を含む全患者に当てはまると考えられる。

糖原病Ⅱ型は進行性の神経筋疾患であり、疾患スペクトル全体で、呼吸筋機能障害及び呼吸不全により重大な病的状態や死に至る。臨床症状の改善又は安定化は、糖原病Ⅱ型に特徴的な呼吸機能及び運動機能の健康状態の自然悪化の抑制につながることから、臨床的に意味がある。

呼吸機能の低下は、糖原病Ⅱ型患者における疾患の負担の重要な側面であり、検査を確実に実施可能な患者を対象として全ての試験で評価した。EFC14028 試験では、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 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。

AVAL が投与された糖原病Ⅱ型患者で認められた予測値に対する比率を%で表した FVC の改善は、他の拘束性肺疾患（特発性肺線維症）で臨床的に意味のある変化を示す閾値を満たしている (17)。健康被験者で予測値に対する比率を%で表した FVC の臨床的に意味のある変化とした閾値を 5%、10%及び 15%と規定し、ALGLU 投与患者に比べて AVAL 投与患者で、閾値以上の FVC の相対的増加を示した患者の割合が高かった。

EFC14028 試験で認められた呼吸機能の評価項目の一貫した AVAL での改善の裏付けとして、副次評価項目である MEP 及び MIP における非生理的なベースライン値が認められた 4 名を除外した解析で、ベースラインから Week 49 までの変化量が ALGLU に比べて AVAL で数値的に大きい傾向が認められた。

さらに、TDR12857 試験及び LTS13769 試験でも、呼吸機能の評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC、MIP 及び MEP は経時的に維持された。

呼吸機能の改善は機能的持久力に影響を及ぼすと考えられるため、検査を確実に実施可能な患者を対象として全ての試験で機能的持久力を評価し、EFC14028 試験では 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。

AVAL が投与された糖原病 II 型患者で認められた 6 分間歩行距離（6MWT）の改善は、他の拘束性肺疾患（特発性肺線維症）で臨床的に意味のある変化を示す閾値を満たしている (17)。ALGLU 投与患者に比べて AVAL 投与患者で、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量が規定した閾値 (24) の 27.5、30、37 及び 54 m 以上の患者の割合が高かった。

さらに、TDR12857 試験及び LTS13769 試験でも、6MWT の結果はおおむね経時的に維持された。ACT14132 試験では、IOPD の登録患者 22 名中 13 名で 6 分間歩行距離を評価した。その結果、患者間変動が大きかったにもかかわらず、6 分間歩行距離（平均値）をコホートごとに示した図では、AVAL 20 mg/kg 群又は ALGLU 群と比べて、AVAL 40 mg/kg 群で数値的に大きな改善が認められた。

また、AVAL の臨床試験で評価したそのほかの評価項目でも一貫した改善が認められた。これらの改善は、成人及び小児の糖原病 II 型患者の健康関連 QOL の改善につながる様々な疾病の負担軽減を反映していることから、臨床的に意味のある改善と考える。

そのため、全ての試験で運動機能を評価した。EFC14028 試験では、HHD により測定した下肢筋力及び QMFT を副次評価項目とした。いずれの評価項目でも、Week 49 に 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（それぞれ名目上の $p = 0.1150$［複合スコア］及び 0.0288［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、カットオフ日時点で Week 97 に達した患者では Week 97 にいずれの評価項目も数値的に改善した。

さらに、EFC14028 試験で探索的評価項目とした GSGC、GMFM-88 及び HHD による上肢筋力では、AVAL 群で一貫して良好な結果を示し、運動機能に対する優れた効果が示された。また、ACT14132 試験におけるほとんどの IOPD 患者では、副次評価項目の GMFM-88（総スコア）が「変化なし」又は「改善」を示し、QMFT（総スコア）は AVAL 40 mg/kg 群で改善、20 mg/kg 群で安定していた。

全ての試験で患者の年齢に合わせた質問票を用いて QOL を評価した。EFC14028 試験では SF-12（PCS 及び MCS）を副次評価項目とした。PCS 及び MCS のいずれも、Week 49 に 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。また、PDSS 及び PDIS を指標とした患者報告による症状及び影響は、ベースラインから Week 49 までに幾つかの項目及び総スコアで数値上顕著な改善が認められた。この傾向は、その他の探索的評価項目の PRO（EQ-5D-5L、Peds-QL、R-PAct、PGIC）でもおおむね確認された。ACT14132 試験における IOPD 患者において、PedsQL 及びビジュアルアナログスケール（VAS）の評価は、QOL 又は疼痛が安定又は改善する傾向を示した。

ACT14132 試験及び EFC14028 試験には合計で小児患者 23 名を組み入れたが、小児 LOPD での患者募集は困難であったため、EFC14028 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。

ACT14132 試験では、AVAL 40 mg/kg 群における両眼の眼瞼挙筋機能の改善傾向、AVAL 20 及び 40 mg/kg 群における Pompe-PEDI 機能的スキルの改善又は安定化並びに聴覚の安定的な改善が認められ、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。

LVM の Z スコアがベースラインで異常であった患者 1 名（AVAL 40 mg/kg 隔週投与）では、Week 25 までに正常範囲内に改善し、カットオフ日において全患者で正常範囲内を維持した。

未治療により LOPD 患者では進行性の悪化を、IOPD 患者では急速な悪化を示し、ALGLU の投与により最初の 2～3 年間に臨床的な改善が認められた後、多くは経時的に緩やかに臨床症状が悪化する。

呼吸機能、運動機能、機能的持久力及び健康関連 QOL の速やかな改善は、AVAL が投与された成人及び小児の未治療又は既治療の LOPD 患者で認められ、多くの場合 2 年以上、一部の患者では 6 年間維持していた。ALGLU による前治療で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した IOPD 患者では、特定の評価項目（運動機能、LVM、眼瞼挙筋機能及び人工呼吸器の使用）の安定化又は改善が 2 年以上投与している一部の患者で直近の観察時点まで維持されていた。3 試験の長期継続投与期間が進行中であり、患者は AVAL の投与を継続している。

さらに、EFC14028 試験及び ACT14132 試験における日本人患者の有効性の結果は、概して全集団の結果と一貫していた。

LOPD 患者では、TDR12857 試験（用量漸増試験）で AVAL 20 mg/kg の隔週投与で最適なベネフィット・リスクプロファイルが認められ、EFC14028 試験（第 III 相二重盲検比較試験）で確認された。したがって、得られたデータに基づき、LOPD 患者に対する推奨用量を 20 mg/kg 隔週投与とする。

IOPD 患者では、ACT14132 試験で AVAL 20 及び 40 mg/kg の隔週投与は肯定的なベネフィット・リスクプロファイルが示され、40 mg/kg は一部の臨床パラメータ及びバイオマーカーに対して更なるベネフィットを示した。20 mg/kg の隔週投与により更に臨床的悪化が認められた IOPD 患者では、AVAL の用量を 40 mg/kg 隔週投与に増量した。減量を必要とした患者はいなかった。したがって、IOPD 患者に対しては 40 mg/kg 隔週投与を推奨する。

推奨用量で忍容性が認められない又は安全性の懸念（例えば、重度の過敏症、アナフィラキシー又は水分過負荷のリスク）を有する IOPD 患者及び LOPD 患者で用量を調節することは可能であり、その後、忍容性が認められた場合には、推奨用量（LOPD 患者では 20 mg/kg 隔週投与、IOPD 患者では 40 mg/kg 隔週投与）まで増量することができる。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

成人及び小児の糖原病Ⅱ型患者対象試験における AVAL の総合的な安全性評価を本項に示す。糖原病Ⅱ型患者集団の不均一性に合わせて、幅広い患者（成人患者及び小児患者、LOPD 患者及び IOPD 患者、未治療患者及び ALGLU［ERT の標準治療薬］の既治療患者）を対象とした。

本申請の成人及び小児の糖原病Ⅱ型患者に対する治療薬としての AVAL の安全性評価対象試験は 4 試験で、EFC14028 試験（第Ⅲ相試験）、ACT14132 試験（第Ⅱ相試験）、TDR12857 試験（第 I/Ⅱ相試験）及び LTS13769 試験（TDR12857 試験の非盲検長期継続投与試験）である（表 1）。

EFC14028 試験及び ACT14132 試験の主要解析期間並びに TDR12857 試験は完了している。EFC14028 試験及び ACT14132 試験の継続投与期間並びに LTS13769 試験は進行中であり、それぞれの試験のカットオフ日は以下のとおりである。

- EFC14028 試験：2020 年 3 月 19 日
- ACT14132 試験：2019 年 9 月 30 日
- LTS13769 試験：2020 年 2 月 27 日

有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、生化学検査・血液学的検査・尿検査、バイタルサイン、心電図及び免疫原性（ADA）の評価に基づき、AVAL の安全性を評価した。評価資料の EFC14028 試験及び ACT14132 試験の主要解析期間の Treatment-emergent adverse event（TEAE）の要約を、それぞれ表 8 及び表 9 に示す。

[redacted]

表 8 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間）

Parameter, n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (N=49)
TEAEs	44 (86.3)	45 (91.8)
TEAEs potentially related to Study Treatment	23 (45.1)	24 (49.0)
Serious TEAEs	8 (15.7)	12 (24.5)
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	1 (2.0)	3 (6.1)
Severe TEAEs	6 (11.8)	7 (14.3)
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	4 (8.2)
TEAEs leading to death	0	1 (2.0)
Protocol-defined IARs	13 (25.5)	16 (32.7)
Algorithm-defined IARs	15 (29.4)	20 (40.8)

TEAE: treatment-emergent adverse event; IAR: infusion associated reaction

n (%) = number and percentage of patients/subjects with at least one TEAE in each category.

Include adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug in PAP

and (1) up to 28 days after last infusion in PAP for patients who did not enter ETP

or (2) up to 28 days after last infusion in PAP or date and time just prior to 1st infusion in ETP, whichever occur earlier, for those who entered ETP.

Avalglucosidase alfa group includes Patients who received at least one infusion of avalglucosidase alfa during PAP.

If the severity is missing for 1 of the treatment-emergent occurrences of an adverse event, the maximal severity on the remaining occurrences will be considered.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 Table 22

PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_pap_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_pap_s_t_i.rtf (24JUL2020 11:00)

[redacted]

表 9 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間）

Parameter, n (%)	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=5)	Cohort 3	
			avalglucosidase alfa (N=5)	alglucosidase alfa (N=6)
TEAEs	5 (83.3)	5 (100)	5 (100)	5 (83.3)
TEAEs potentially related to Study Treatment	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
Serious TEAEs	1 (16.7)	3 (60.0)	0	2 (33.3)
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0	0	0
Severe TEAEs	0	2 (40.0)	0	1 (16.7)
Severe TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0	0	0
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0
TEAEs leading to death potentially related to Study Treatment	0	0	0	0
AESI	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
Protocol-defined IARs	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
Algorithm-defined IARs	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)

TEAE: treatment-emergent adverse event; IAR: infusion associated reaction; AESI: adverse event of special interest
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
Source: 5.3.5.1 Study ACT14132 Table 19
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (14MAR2020 3:07)

5.2 安全性解析データの構成

AVAL の安全性解析対象集団は、表 1 に示した 4 試験から個々の試験のカットオフ日までに得られた AVAL の併合安全性データで構成されている。

4 試験から得られた AVAL の様々な用量でのデータを併合して AVAL の安全性解析対象集団とし、以下に示す 5 つの患者集団別に提示した。なお、LTS13769 試験から得られたデータの統計解析及び結果の提示には、TDR12857 試験及びその継続投与試験である LTS13769 試験の全てのデータが含まれている。

- 未治療患者（TDR12857/LTS13769 試験及び EFC14028 試験［主要解析期間及び継続投与期間中に AVAL を投与した患者］）
- 既治療患者：ALGLU 既治療患者（TDR12857/LTS13769 試験、EFC14028 試験［主要解析期間中に ALGLU を投与し、継続投与期間中に AVAL に変更した患者］及び ACT14132 試験）
- 成人患者（TDR12857/LTS13769 試験及び EFC14028 試験）
- 小児患者（EFC14028 試験及び ACT14132 試験）

- 全患者（TDR12857/LTS13769 試験、EFC14028 試験及び ACT14132 試験）

AVAL の安全性解析対象集団に含まれる患者数（試験ごと）を表 10 に示す。

表 10 - AVAL の安全性解析対象集団に含まれる患者数

Study (Age Category)	Study Period	Avalglucosidase alfa				
		All	Naive	Experienced	Adult	Pediatric
EFC14028 (Adult/pediatric)	PAP	51	51	0	50	1
	ETP[a,b]	44	0[c]	44	44	0
TDR12857/ LTS13769[a] (Adult)		24	10	14	24	0
ACT14132 (Pediatric)	PAP	16	0	16	0	16
	ETP[a,b]	3	0	3	0	3
Total		138	61	77	118	20

ETP = extension treatment period; PAP = primary analysis period.

a Ongoing by data cutoff date of the initial marketing application, which is the cutoff date of the respective clinical study report.

b Include patients who were treated with alglucosidase alfa in the PAP and switched to avalglucosidase alfa treatment in the ETP. Do not include patients who received avalglucosidase alfa in the PAP.

c Zero new patients, as all naïve patients in the ETP were from the PAP.

安全性併合解析における AVAL の用量は、以下のとおりである。

- 5 mg/kg 隔週投与（TDR12857/LTS13769 試験のみ）
- 10 mg/kg 隔週投与（TDR12857/LTS13769 試験のみ）
- 20 mg/kg 隔週投与
- 40 mg/kg 隔週投与（ACT14132 試験のみ）
- 5 mg/kg 隔週投与から 20 mg/kg 隔週投与に増量（LTS13769 試験のみ）
- 10 mg/kg 隔週投与から 20 mg/kg 隔週投与に増量（LTS13769 試験のみ）
- 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量（ACT14132 試験のみ）

LTS13769 試験（継続投与試験）では、AVAL を 5 mg/kg 隔週投与又は 10 mg/kg 隔週投与から 20 mg/kg 隔週投与に増量した。TDR12857 試験の結果が得られた後に、継続投与試験で全ての患者に対して増量を提案した。また、ACT14132 試験では、AVAL を 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量した。AVAL 20 mg/kg を隔週投与し、ACT14132 試験への登録前と比較して、Week 25 時点又はその後に更なる臨床的悪化（臨床的悪化の基準はより急速に悪化した場合と定義する）が認められ、本治

験の反復的な評価で臨床的悪化の持続が認められた患者に対して増量することを治験実施計画書で規定した。これらの 2 試験から得られた用量依存的な安全性の要約を、5.10 項に示した。

AVAL 群と ALGLU 群との比較には、EFC14028 試験及び ACT14132 試験から得られた個々の試験結果を用いた。

5.3 曝露状況

ALGLU（標準治療薬）の曝露期間（平均値）は、EFC14028 試験の主要解析期間に ALGLU 20 mg/kg を隔週投与した未治療患者では 10.69 か月間（5.3.5.1 EFC14028 [Table 20]）、ACT14132 試験の主要解析期間に ALGLU を安定用量で投与した小児患者では 26.2 週間（5.3.5.1 ACT14132 [Table 17]）であった。

全体として、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（Module 2.7.4 [表 16]）。曝露期間（平均値）は、既治療患者（88.87 週間）と比較して未治療患者（122.35 週間）で数値的に長く、小児患者（59.47 週間）と比較して成人患者（111.16 週間）で数値的に長かった。

5.4 有害事象

EFC14028 試験の主要解析期間において、20%以上の患者に見られた TEAE（基本語［PT］）は、AVAL 群では上咽頭炎（23.5%）、背部痛（23.5%）、頭痛（21.6%）、ALGLU 群では頭痛（32.7%）、上咽頭炎（24.5%）、転倒（20.4%）であった。インフルエンザ及び背部痛は、ALGLU 群（それぞれ 2 名［4.1%］及び 5 名［10.2%］）に比べて、AVAL 群（それぞれ 9 名［17.6%］及び 12 名［23.5%］）で多く認められた。しかし、全体として、主要解析期間に認められた TEAE は、両群で同程度であった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.2.2]）。

ACT14132 試験の主要解析期間でよく見られた TEAE（発現割合が高い順に 3 事象）は、以下のとおりであった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 22]）。

- 嘔吐（コホート 1 : 0.0%、コホート 2 : 20.0%［1 名］、コホート 3 の AVAL 群 : 40.0%［2 名］、コホート 3 の ALGLU 群 : 50.0%［3 名］）
- 発熱（コホート 1 : 33.3%［2 名］、コホート 2 : 20.0%［1 名］、コホート 3 の AVAL 群 : 40.0%［2 名］、コホート 3 の ALGLU 群 : 16.7%［1 名］）
- 上気道感染（コホート 1 : 33.3%［2 名］、コホート 2 : 0.0%、コホート 3 の AVAL 群 : 40.0%［2 名］、コホート 3 の ALGLU 群 : 16.7%［1 名］）

AVAL の併合では、TEAE は、AVAL が投与された 138 名中 126 名（91.3%）に認められた（Module 2.7.4 [表 20]）。TEAE の発現割合は、既治療患者（88.3%［68/77 名］）と成人患者（89.8%［106/118

名］）で同程度であり、未治療患者（95.1%［58/61 名］）及び小児患者（100%［20/20 名］）で高かった。

AVAL が投与された各患者集団において、20%以上の患者に見られた TEAE は、以下のとおりであった。

- 未治療患者：上咽頭炎（36.1%［22/61 名］）、背部痛及び頭痛（31.1%［19/61 名］）、下痢及び悪心（27.9%［17/61 名］）、インフルエンザ（26.2%［16/61 名］）、四肢痛（23.0%［14/61 名］）、疲労（21.3%［13/61 名］）
- 既治療患者：上咽頭炎（26.0%［20/77 名］）、頭痛（24.7%［19/77 名］）、下痢及び転倒（23.4%［18/77 名］）、上気道感染（20.8%［16/77 名］）
- 成人患者：上咽頭炎（34.7%［41/118 名］）、頭痛（28.8%［34/118 名］）、下痢（26.3%［31/118 名］）、背部痛（25.4%［30/118 名］）、悪心（22.0%［26/118 名］）、転倒（21.2%［25/118 名］）
- 小児患者：発熱、発疹、上気道感染（各 30.0%［6/20 名］）、転倒、肺炎、嘔吐（各 25.0%［5/20 名］）、腹痛、咳嗽、下痢、頭痛（各 20.0%［4/20 名］）

AVAL の併合では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、AVAL が投与された 138 名中 65 名（47.1%）に認められた（Module 2.7.4 [表 22]）。全患者の 2%以上で見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、そう痒症（9.4%［13 名］）、発疹（8.0%［11 名］）、頭痛（7.2%［10 名］）、疲労、蕁麻疹（各 6.5%［9 名］）、悪心（5.8%［8 名］）、悪寒（5.1%［7 名］）、紅斑、浮動性めまい、筋痙縮、筋肉痛（各 2.9%［4 名］）、咳嗽、呼吸困難、下痢、胸部不快感、疼痛（各 2.2%［3 名］）であった。

5.5 死亡

全体として、死亡に至った TEAE は、EFC14028 試験の 2 名で認められた（Module 2.7.4 [3.1.2 項]）。継続投与期間に ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた 1 名が、Day 399 に膵腺癌と診断され、Day 495 に死亡に至った。また、ALGLU 投与患者 1 名で、Day 25 に急性心筋梗塞が認められ、死亡に至った。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5.6 重篤な有害事象

EFC14028 試験の主要解析期間において、重篤な TEAE の発現割合は、ALGLU 群（24.5%［12 名］）に比べて AVAL 群（15.7%［8 名］）で低かった。また、重篤な TEAE の発現件数は、ALGLU 群（22 件）に比べて AVAL 群（10 件）で少なかった。2 件以上に見られた重篤な TEAE は、呼吸困難、呼吸不全、腎結石症であった。

[redacted]

ACT14132 試験の主要解析期間において、重篤な TEAE は 6 名に認められた（表 9）。主要解析期間で最もよく見られた重篤な TEAE は、眼瞼下垂（コホート 2 の 2 名）であった。それ以外の重篤な TEAE は 1 名のみに発現したが、その多くは、呼吸器感染（ウイルス性気道感染、シュードモナス性肺感染、肺炎）、呼吸器障害（呼吸窮迫、肺硬化）などの呼吸器系に関連した事象であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は認められなかった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 23]）。

AVAL の併合では、重篤な TEAE は、AVAL が投与された 138 名中 35 名（25.4%）に認められた（Module 2.7.4 [表 23]）。重篤な TEAE の発現割合は、未治療患者（29.5%［18/61 名］）、既治療患者（22.1%［17/77 名］）、成人患者（22.9%［27/118 名］）で同程度であり、小児患者（40.0%［8/20 名］）で高かった。

AVAL との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 5 名に認められ、その内訳は、悪寒（2 名）、呼吸困難、呼吸窮迫、頭痛、悪心、皮膚変色、胸部不快感、発熱、血圧上昇、体温上昇、心拍数増加、酸素飽和度低下（各 1 名）であった（Module 2.7.4 [表 24]）。一方、ALGLU との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 3 名に認められた（Module 2.7.4 [2.4.1 項]]。

全体として、重篤な TEAE の発現割合は、患者集団間で比較すると小児患者で高かったが、小児患者には AVAL との因果関係が否定できない重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、及び治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は認められなかった。

5.7 その他の重要な有害事象

5.7.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

EFC14028 試験の主要解析期間において、治験薬の投与中止に至った TEAE は、ALGLU 群の 4 名（8.2%、IAR が認められた 2 名を含む）4 件の発現が認められ、その内訳は、急性心筋梗塞、関節炎、呼吸困難、蕁麻疹であった。このうち、呼吸困難及び蕁麻疹は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。一方、AVAL 群では、主要解析期間における治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.3.3]）。

AVAL の併合では、治験薬（AVAL）の投与中止に至った TEAE は、AVAL が投与された 138 名中 4 名（2.9%）に認められた（Module 2.7.4 [表 25]）。

5.7.2 特に注目すべき有害事象

EFC14028 試験の主要解析期間において、治験実施計画書で定義した IAR の発現は、ALGLU 群（16 名［32.7%］）に比べて、AVAL 群（13 名［25.5%］）で少なかった。2 名超で見られた治験実施計画書で定義した IAR の TEAE は、AVAL 群でそう痒症（4 名［7.8%］）、蕁麻疹（3 名［5.9%］）、ALGLU 群では悪心、そう痒症（各 4 名［8.2%］）、潮紅（3 名［6.1%］）であった。治験実施計画書で定義した IAR の多くは、軽度（AVAL 群 7 名［13.7%］、ALGLU 群 10 名［20.4%］）であった。重度の治験実施計画書で定義した IAR は、AVAL 群では認められず、ALGLU 群で 2 名（浮動性めまい、視力

[redacted]

障害、低血圧、呼吸困難、冷汗、悪寒）に認められた。IAR の多くは消失したが、ALGLU 群における 2 事象のみ消失しなかった（腹部膨満［1 名］、多汗症［1 名］）（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.3.4.1]）。

ACT14132 試験の主要解析期間において、治験実施計画書で定義した IAR は、4 名に認められ、その内訳は、発疹（コホート 1：0 名、コホート 2：1 名、コホート 3 の AVAL 群：1 名、コホート 3 の ALGLU 群：1 名）、蕁麻疹 1 名（コホート 2：1 名）、そう痒症（コホート 3 の ALGLU 群：1 名）であった。これらの事象は、全て軽度であった（5.3.5.1 ACT14132 [Section 11.3.4]）。治験実施計画書で定義した IAR のうち、重篤な TEAE 又は治験薬投与中止に至った TEAE はなかった。治験実施計画書で定義した IAR が認められた患者の分布は、各コホート又は投与群でほぼ等しかった。25 週間の主要解析期間における IAR の発現割合は、2 つの AVAL 40 mg/kg 群で高く（コホート 2：40.0%、コホート 3：20%）、AVAL 20 mg/kg 群で低かった（コホート 1 では発現せず）。しかし、25 週間の主要解析期間における IAR の発現割合の見かけ上の差は、曝露量が同じであったコホート 2 とコホート 3 の AVAL 群間で結果が異なっていたことから、用量と関連せず、コホート 3 の投与群間で結果が類似していたことから、投与群に関連しないと考えられた。

AVAL の併合では、IAR は、AVAL が投与された 138 名中 42 名（30.4%）に認められた。IAR の発現割合は、4 つの患者集団で同程度であった（25.0%［小児患者 5 名］～31.4%［成人患者 37 名］）。

全患者で最もよく見られた IAR は、そう痒症（13 名［9.4%］）であり、次いで発疹（10 名［7.2%］）、蕁麻疹及び頭痛（各 8 名［5.8%］）であった。AVAL との因果関係が否定できない重度の IAR は 3 名に認められ、その内訳は、胸部不快感、悪心、血圧上昇であった（Module 2.7.4 [3.1.5.1 項]）。

その他の AESI として、症候性の過量投与は見られなかった。妊娠及び特定の生化学検査について、Module 2.7.4 [3.1.5 項]に示す。

5.7.3 アナフィラキシー反応

EFC14028 試験の主要解析期間において、広域及び狭域の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）に基づくアナフィラキシー反応の TEAE は、AVAL 群の 2 名（3.9%）、ALGLU 群の 2 名（4.1%）に認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.7 ae-data [16.2.7.2.4]）。よく見られたアナフィラキシー反応の TEAE は、そう痒症（AVAL 群 2 名［3.9%］）、発疹（AVAL 群 1 名［2.0%］、ALGLU 群 2 名［4.1%］）であった。AVAL 群の 2 名は、アナフィラキシーの臨床基準に該当しなかった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.2.2.1]）。

ACT14132 試験の主要解析期間において、アナフィラキシー反応の TEAE は認められなかった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.7 ae-data [16.2.7.9.1]）。

AVAL の併合では、広域及び狭域の SMQ に基づくアナフィラキシー反応の TEAE は、AVAL が投与された 138 名中 8 名（5.8%）に認められた（Module 2.7.4 [3.1.6.1 項]）。

これら 8 名及び関連して発現した事象名の評価を行い、アナフィラキシーの基準に該当するか否かを検討した。この評価で用いた基準には、アナフィラキシーの Sampson 分類、発現した事象の重症度・重篤性及び処置を含めた (25)。

アナフィラキシーは、重度で致命的な全身性のアレルギー反応で、アレルギーの原因物質との接触直後に発現する。臨床判断基準には、皮膚及び粘膜組織の障害に加えて呼吸障害又は血圧低下を含む、若しくは皮膚又は粘膜症状（蕁麻疹、かゆみ、口唇又は舌の腫脹）、呼吸障害（呼吸困難、喘鳴、低酸素状態）、症候性の血圧低下、腹痛又は嘔吐などの持続的な胃腸症状のうちの 2 つ以上を含む (25)。

上述の基準を用いて、2 名のみがアナフィラキシーの臨床的要件に該当すると判断した。簡潔な叙述を以下に記載する。

- TDR12857 試験に参加した 5[redacted] 歳の女性患者：AVAL の静脈内投与中に中等度（グレード 2）の呼吸窮迫、胸部圧迫感、潮紅、咳嗽、浮動性めまい及び悪心が認められた。そのうち、胸部不快感は、重度で重篤な TEAE であった。Day 109 の静脈内投与開始から 3 分後に、上述の事象が発現した。講じた処置は、治験薬の静脈内投与中止、酸素補充、Benadryl の静脈内投与、epinephrine の静脈内投与、30 分かけての 0.9%生理食塩水の静脈内投与、Zofran 及び albuterol の吸入であった。症状は改善したが、患者は救急治療室に搬送されて famotidine が投与された。患者は、終夜観察のため、間もなく実施医療機関に戻された。全ての事象は回復し、その後、試験を中止した（5.3.3.2 TDR12857 15.3.3 [narratives - sae]）。
- TDR12857/LTS13769 試験に参加した 4[redacted] 歳の女性患者：AVAL の静脈内投与中に紅斑、口唇腫脹（2 件）、そう痒症（手掌のそう痒症、足のそう痒症）、舌腫脹（2 件）がアナフィラキシー反応の TEAE として認められた。Day 351 及び Day 373 に上述の事象が発現した。これらの事象は全て中等度で、非重篤であった。治験薬の投与が一時中断され、全ての事象は回復した（5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.3.3.2.3.1]）。

残りの 6 名の事象については、全て非重篤であり、ほとんど治療を必要とせず、全て回復した。

AVAL の併合では、アナフィラキシー反応の TEAE の発現割合は、未治療患者（6.6%［4/61 名］）と既治療患者（5.2%［4/77 名］）で同程度であり、小児患者ではアナフィラキシー反応の TEAE は認められなかった（5.3.5.3-2 Integrated Summary of Safety ［ISS］ Appendix 2 [2.1.14.1]）。

全患者の 2%以上に見られたアナフィラキシー反応の TEAE は、そう痒症（3.6%［5/138 名］）、発疹、咳嗽、胸部不快感（各 2.2%［3/138 名］）であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.14.1]）。

5.7.4 過敏症反応

EFC14028 試験の主要解析期間において、広域及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE が AVAL 群の 12 名 (23.5%) 及び ALGLU 群の 15 名 (30.6%) に認められた (5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.7 ae-data [16.2.7.2.5])。

ACT14132 試験の主要解析期間において、過敏症の TEAE が 9 名に認められた（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.7 ae-data [16.2.7.9.2]）。最もよく見られた過敏症の TEAE は発疹（コホート 1：0 名、コホート 2：1 名、コホート 3 の AVAL 群：2 名、コホート 3 の ALGLU 群：1 名）であった。それ以外の過敏症の TEAE はいずれも 1 名のみに認められた。

[redacted]