AVAL の併合では、広域及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE は、AVAL が投与された全患者のうち、60 名（43.5%）に認められた。過敏症の TEAE の発現割合は、未治療患者（41.0%［25/61 名］）、既治療患者（45.5%［35/77 名］）及び成人患者（41.5%［49/118 名］）で同程度であり、小児患者（55.0%［11/20 名］）で高かった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.14.3]）。

全患者の 2%以上で見られた広域及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE は、発疹（17.4%［24/138 名］）、そう痒症（11.6%［16/138 名］）、紅斑、蕁麻疹（各 7.2%［10/138 名］）、呼吸不全（3.6%［5/138 名］）、季節性アレルギー（2.9%［4/138 名］）、アレルギー性鼻炎、注入部位発疹（各 2.2%［3/138 名］）であった。

60 名中 6 名に治験責任医師によって重度、重篤、又はその両方と判断された過敏症の TEAE が認められた。これらの事象は、3 名に認められた呼吸不全（重度かつ重篤が 1 名、重度が 1 名、もう 1 名には 3 件の呼吸不全［重度が 2 件、中等度が 1 件、3 件とも重篤な TEAE］）、2 名に認められた呼吸窮迫（いずれも重篤）及び 1 名に認められた発疹（重度）であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.8]）。

狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE については、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.14.4] に示した。狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE は、全患者のうちの 41 名（29.7%［41/138 名］）に認められた。過敏症の TEAE の発現割合は、全ての患者集団で同程度であり、27.9%（17/61 名）～31.2%（24/77 名）の範囲であった。

全患者の 2%以上で見られた狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE は、発疹（17.4%［24/138 名］）、蕁麻疹（7.2%［10/138 名］）、アレルギー性鼻炎、注入部位発疹（各 2.2%［3/138 名］）であった（Module 2.7.4 [3.1.6.2 項]）。

5.7.5 免疫関連反応

EFC14028 試験の主要解析期間において、SMQ に基づく免疫関連反応の TEAE は、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 [16.2.7.2.6]）。

ACT14132 試験では、免疫関連反応の TEAE は、3 名に認められた。その内訳は、主要解析期間における関節痛が 1 名（コホート 2）、継続投与期間における血尿が 1 名及び筋肉痛が 1 名であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.7 ae-data [16.2.7.10.13]、[16.2.7.10.14]）。

医学的な評価の結果、AVAL 投与患者には免疫関連反応に該当する事象はないと判断された。糸球体腎炎、壊死性皮膚病変及び蛋白尿は認められなかった。治験薬の投与を中断した患者はいなかった。少数の患者でインフルエンザに関連した事象を認めたが、発現及び消失日が関節痛及び筋肉痛とは異なっていた。1 名で筋肉痛とインフルエンザが同時期に発現したが、いずれの事象も軽度で数日中に消失し、治験薬投与の変更は不要であった。いずれの患者でも皮膚及び腎臓の生検は実施されなかった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.10]、Module 2.7.4 [3.1.6.3 項]）。

5.8 臨床検査値

血液学的検査で、ベースライン値が正常であった患者のうち、ベースライン後に Potentially clinically significant abnormality（PCSA）が認められた患者の内訳は、以下のとおりである（Module 2.7.4 [表 27]）。

- 白血球数減少（小児患者 5 名）、白血球数増加（小児患者 1 名）、リンパ球増加（成人患者 2 名）、好酸球増加（小児患者 1 名）、ヘモグロビン減少（成人患者 3 名、小児患者 1 名）、ヘモグロビン増加（成人患者 1 名）、ヘマトクリット減少（成人患者 8 名、小児患者 1 名）、ヘマトクリット増加（小児患者 1 名）、血小板数増加（小児患者 1 名）、単球増加（成人患者 6 名）、赤血球数増加（成人患者 2 名）及び好塩基球増加（成人患者 26 名）

血液生化学検査でベースライン後に PCSA が認められた患者について、Module 2.7.4 [表 28] に示した。

- ALT 及び AST のベースライン値が正常であった患者のうち、ベースライン後に、9 名（7.8%）では基準範囲上限（ULN）の 3 倍を超える ALT 値が、7 名（6.5%）では ULN の 3 倍を超える AST 値が認められた。
- ベースライン後に、成人患者 2 名（1.7%）では ULN の 10 倍を超えるベースライン後の ALT 値が、成人患者 1 名（0.9%）では ULN の 10 倍を超える AST 値が認められた。
- ベースライン後に、成人患者 1 名（0.9%）では ULN の 1.5 倍を超える ALP 値が、成人患者 4 名（3.5%）では ULN の 1.5 倍を超える総ビリルビン値が認められた。ベースライン後に ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値が認められた患者はいなかった。
- Hy's law の基準（ALT 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超）に該当する可能性のある患者はいなかった。

治験薬の投与期間中に、尿検査で臨床的に意味がある異常が認められた患者はいなかった（Module 2.7.4 [4.3 項]）。

5.9 サブグループ及び特別な状況下における安全性

5.9.1 人口統計学及び疾患

内因性要因別の TEAE のサブグループ解析の詳細を Module 2.7.4 [7.1 項] に示した。なお、一部のサブグループでは患者数が少なく、結果の解釈には注意が必要である（年齢［6 歳未満：6 名］、人種［アジア人：11 名、黒人又はアフリカ系アメリカ人：3 名、混血：1 名］、民族［ヒスパニック系又はラテン系：15 名］）。全体として、年齢（18 歳未満の小児、18 歳以上の成人）別及び性別、人種、民族、糖原病 II 型の診断から AVAL の初回投与までの期間、糖原病 II 型の診断から ALGLU の初回投与

までの期間、糖原病Ⅱ型の罹病期間別のサブグループ解析で、臨床的に意味のある差は認められなかった。

外因性要因別の TEAE のサブグループ解析の詳細を、Module 2.7.4 [7.2 項] に示した。アジア太平洋地域（9 名）及びラテンアメリカ（7 名）では患者数が少なく、TEAE の意味のある比較は困難であった。いずれの外因性要因別のサブグループ解析でも、臨床的に意味のある差は認められなかった。

5.9.2 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。

5.9.3 安全性に対する抗体の影響

全体として、未治療患者における TEAE、重篤な TEAE 及び治験実施計画書で定義した IAR の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で同程度であった。狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者に比べて、ADA 陰性患者で高かったが、ADA 陰性患者が 3 名と少なかったため、意味のある結論は得られなかった（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

ADA のピーク抗体価が高いほど IAR の発現割合が高くなり、その割合は ADA のピーク抗体価が 12800 以上の患者で 61.5%（8/13 名）と最も高く、ピーク抗体価が 1600～6400 の患者で 24.1%（7/29 名）、ピーク抗体価が 100～800 の患者で 7.1%（1/14 名）、ADA 陰性患者で 33.3%（1/3 名）であった。過敏症の TEAE は、ADA 陰性患者で 3 名中 2 名、治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者で 58 名中 15 名に認められた。ピーク抗体価が高いほど過敏症の TEAE の発現割合が高くなる傾向が認められ、発現割合はピーク抗体価が 100～800 の患者で 14.3%、1600～6400 の患者で 27.6%、12800 以上の患者で 30.8%であった。広域の SMQ に基づくアナフィラキシー反応の TEAE は、未治療の成人患者 4 名に認められた。これらについて、Sampson 分類を用いて医学的な評価を行った結果、データベース固定時点でアナフィラキシーが 1 名に認められた。本患者はベースラインの ADA 陰性であり、ベースライン後に ADA が発現し、ピーク抗体価は 3200 であったが、NAb は陰性であった（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

既治療の成人患者における TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で同程度であった。治験実施計画書で定義した IAR 及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE の発現割合は、ADA 陰性患者に比べて、ADA 陽性患者で高かった。広域の SMQ に基づくアナフィラキシー反応の TEAE は、既治療の成人患者 4 名に認められた。これらについて、Sampson 分類を用いて医学的な評価を行った結果、データベース固定時点でアナフィラキシーが 1 名に認められた。本患者はベースラインの ADA 陽性であり、ベースライン後に治験薬投与下で増強した ADA が発現し、ピーク抗体価は 800 であり、NAb は陰性であった。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（Module 2.7.4 [6.2 項]）。

全般的に、IAR 及び過敏症は管理可能であり、治験薬の投与継続を妨げるものではないと考える。

[redacted]

5.10　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

5.10.1 LOPD 患者における安全性に対する用量の影響

LOPD 患者を対象とした AVAL の長期安全性評価は、LTS13769 試験の主要目的の 1 つである。TDR12857 試験（用量漸増試験［First in human］）で 24 週間の投与期間を完了した患者は、継続投与試験の AVAL の最終用量である 20 mg/kg 隔週投与とするまで、LTS13769 試験では初回用量（5、10 又は 20 mg/kg）で治験薬の投与を継続することができた。TDR12857 試験で AVAL 5 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群に割り付けられて LTS13769 試験で治験薬の投与をそのまま継続していた患者は、Week 104 ～Week 156 に 20 mg/kg 隔週投与に切り替えた。TEAE の要約（初回用量群別）を表 11 に示す。全体として、用量依存性の安全性所見は認められなかった。

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］）

	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=7)		20 mg/kg (N=9)		Combined (N=24)	
TEAE categories n(%)	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events
Any TEAEs	8 (100)	454	7 (100)	141	9 (100)	365	24 (100)	960
Severe TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment emergent SAEs	4 (50.0)	10	2 (28.6)	5	3 (33.3)	18	9 (37.5)	33
Treatment-emergent AESIs	3 (37.5)	21	2 (28.6)	2	6 (66.7)	25	11 (45.8)	48
Protocol or algorithm-defined IARs	7 (87.5)	31	2 (28.6)	4	3 (33.3)	21	12 (50.0)	56
protocol-defined IARs	3 (37.5)	20	0	0	3 (33.3)	20	6 (25.0)	40
algorithm-defined IARs	7 (87.5)	29	2 (28.6)	4	3 (33.3)	21	12 (50.0)	54
Any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (12.5)	6	0	0	0	0	1 (4.2)	6
Any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE: treatment-emergent adverse event; SAE: serious adverse event; AESI: adverse event of special interest; IAR: infusion associated reaction.
Note: Percentages are based on number of patients in each respective patient/dose group in the TDR12857/LTS13769 safety population.
Source: 5.3.5.2 Study LTS13769 Table 10
PGM=PRODOPS/GZ402666/LTS13769/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_t_i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_gpc_t_i.rtf (18JUL2020 18:27)

AVAL 5 mg/kg 又は 10 mg/kg から 20 mg/kg への切替え時（rebaseline）前後の安全性プロファイルを比較するため、TEAE の要約を 5.3.5.2 LTS13769 [Table 35]及び[Table 36] に示した。20 mg/kg への切替え後に TEAE の発現割合の 20%以上の増加は、挫傷、筋痙縮、外傷後疼痛（各切替え前：10.0%［1/10 名］、切替え後：40.0%［4/10 名］）、神経痛、嘔吐（各切替え前：0%、切替え後：30.0%［3/10 名］）、不安、多汗症、鼻漏、交通事故、尿流量減少（各切替え前：0%、切替え後：20.0%［2/10 名］）で認められた。

5.10.2 IOPD 患者における安全性に対する用量の影響

ALGLU の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 ACT14132 試験では、AVAL の 2 用量を用いた。本試験は、以下の 2 つのステージで構成され、3 つのコホートからなる 4 つの投与群が設定された。

ステージ 1（ALGLU の前治療で臨床的悪化を示した患者対象）

- コホート 1： 6 か月間、AVAL 20 mg/kg を隔週投与（6 名）
- コホート 2： 6 か月間、AVAL 40 mg/kg を隔週投与（5 名）

ステージ 2（ALGLU の前治療で不十分な臨床反応を示した患者対象）

- コホート 3:
  - 6 か月間、AVAL 40 mg/kg を隔週投与（5 名）
  - 6 か月間、ALGLU（本試験への登録前の維持用量）投与（6 名）

25 週間（主要解析期間）の投与後に、継続投与期間での治験薬の投与継続を可能とした。継続投与期間では、コホート 1 の患者に対し 20 mg/kg を継続投与又は 40 mg/kg に増量し、コホート 2 及び 3 の全ての患者に、AVAL 40 mg/kg を隔週投与した。40 mg/kg は、検討した最大用量であり、最大耐用量とされた。

主要解析期間において、TEAE の発現割合は、用量又は投与群間で同程度であった（表 9）。重篤な TEAE の発現割合は、コホート 3 の AVAL 群（40 mg/kg）の 0%からコホート 2（AVAL 40 mg/kg）での 60.0%（3/5 名）まで様々であった。なお、コホート 3 の AVAL 群（40 mg/kg）とコホート 2（AVAL 40 mg/kg）における AVAL の曝露期間は同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 又は重度の TEAE は認められなかった。治験実施計画書又はアルゴリズムで定義された IAR の発現割合では、用量又は投与群間で明らかな差は認められなかった。

主要解析期間中又は主要解析期間での最後の患者の最終来院のカットオフ日（2019 年 9 月 30 日）までに試験を中止した患者はいなかった。全患者が継続投与期間を継続中である。ただし、コホート 3 の ALGLU 群の 3 名は、カットオフ日時点で、継続投与期間の AVAL の初回投与に至っていなかった（5.3.5.1 ACT14132 [Section 9.1]）。

AVAL の全投与期間において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（ほとんどが IAR）は、用量依存的に増加していると考えられた（表 12）。IAR の発現割合は AVAL 40 mg/kg 群で高かったが、IAR が認められた患者数は少なく（AVAL 20 mg/kg 群 16.7%［1/6 名］、AVAL 40 mg/kg 群 30.8%［4/13 名］）、用量又は投与群間で明らかな差は認められなかった。

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）

Parameter, n (%)	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)	40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)
TEAEs	6 (100)	13 (100)
TEAEs potentially related to Study Treatment	1 (16.7)	5 (38.5)
Serious TEAEs	4 (66.7)	4 (30.8)
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0

Parameter, n (%)	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)	40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)
Severe TEAEs	2 (33.3)	3 (23.1)
Severe TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	0
TEAEs leading to death	0	0
TEAEs leading to death potentially related to Study Treatment	0	0
AESI	1 (16.7)	4 (30.8)
Protocol-defined IARs	1 (16.7)	4 (30.8)
Algorithm-defined IARs	1 (16.7)	4 (30.8)

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.

a includes data in PAP and ETP among patients where the initial planned dose of avalglucosidase alfa was 20 mg/kg during that period (Cohort 1 patients)

b includes data in PAP and ETP among patients who initial planned 40 mg/kg avalglucosidase alfa during that period, which includes the PAP and ETP for Cohort 2 and Cohort 3 avalglucosidase alfa arm, and ETP for Cohort 3 patients taken alglucosidase alfa arm during PAP

Source: 5.3.5.1 Study ACT14132 Table 21
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_avalglu_grp3_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_avalglu_grp3_s_t_i.rtf (14MAR2020 3:07)

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

以上の結果に基づき、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、推奨用量まで増量することができる。

5.11 過量投与

AVAL における症候性過量投与は報告されなかった（Module 2.7.4 [7.5 項]）。

臨床試験では、明らかな安全性の懸念がない場合での AVAL の最大用量は 40 mg/kg 隔週投与であった。

5.12 依存性又は薬物乱用

依存性又は薬物乱用を示唆する報告はなかった（Module 2.7.4 [7.6 項]）。

5.13 反跳現象

反跳現象を示唆する報告はなかった（Module 2.7.4 [7.7 項]）。

5.14 市販後の使用経験

AVAL は、糖原病 II 型患者又はその他の適応症に対する治療薬として、いずれの国でも承認されていない。ALGLU は、糖原病 II 型患者に対する治療薬として承認された唯一の ERT 製剤であり、2006 年の初回承認以来、市販後の使用経験が報告されている。ALGLU の在宅投与は、現在のところ報告書は公表されていないが、最近のトピックであり（5.3.5.4 [gz402666-5-3-5-4-home-infusion-pompe-gss]）、市販後において、ALGLU の実際の使用経験を AVAL に適用することを想定して、本項に在宅投与について記述する。

AVAL の在宅投与の選択肢を支援する目的で、米国及び欧州の添付文書には、在宅投与に関する指示を記載する予定である。

LTS13769 試験並びに EFC14028 試験及び ACT14132 試験の継続投与期間で AVAL を在宅で静脈内投与できるよう、これらの試験の治験実施計画書の改訂が承認された。在宅投与が適応されるためには、患者は以下の条件を満たさなければならない。

- AVAL の投与中、臨床的に安定しており、少なくとも 12 か月間、中等度又は重度の IAR の既往がなく、AVAL の投与量が一定である。
- 静脈内投与に対する患者の忍容性に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師／治験分担医師が判断する、継続的な重篤な有害事象が認められない。

在宅投与を開始する前に、在宅投与スタッフ（新しいスタッフメンバーを含む）は、治験薬投与、患者のモニタリング、記録及び実施医療機関への適時報告の適切な手順について、実施医療機関で適切なトレーニングを受けていなければならない。アナフィラキシー反応が発現する可能性があるため、在宅投与の実施中は、副作用（アナフィラキシー反応を含む）の発見及び治療に精通した医療従事者が直ちに対応可能である必要がある。在宅投与スタッフは、投与中及び投与後の観察期間中（少なくとも 2 時間）、患者の自宅に留まる必要がある。在宅投与スタッフは、基本的な救命処置（心肺蘇生術）のトレーニングを受けなければならないが、高度な救命処置を行うための装置（除細動器など）を備えている必要はない。

在宅投与中に中等度又は重度の IAR が発現した患者は、実施医療機関に来院しその後の投与を受け、このような IAR が少なくとも 3 か月間発現しなくなるまで、引き続き実施医療機関で治験薬の投与を受ける。

在宅投与と実施医療機関での投与の比較は、症例報告書、有害事象及び投与の記録用紙を用いて行う。

カットオフ時点で、AVAL の在宅投与の回数は限られていたが、在宅投与は継続して実施されていた。臨床試験で治験薬の投与を継続中の患者から、更に多くのデータが得られると考えられる。

[redacted]

在宅投与は、一部の国（英国、オランダ及びドイツを含むが、これらに限定されない）で、各国の医療システム機関で実施されるトレーニングを受けた介護者が特定の患者に対して現在行っているALGLU（マイオザイム／LUMIZYME）の投与方法の1つである。現在、ALGLUの在宅投与に関する公表データは得られていないが、エラスムス大学医療センターCenter for Lysosomal and Metabolic Diseases（Erasmus MC、オランダ、ロッテルダム）が、マイオザイムによるERT歴のあるLOPD成人患者114名を対象に在宅投与を評価する1件の試験を行った。延べ16,920回の静脈内投与（病院での投与3,962回、在宅投与12,958回、患者あたりの投与回数の中央値152回）について解析した。なお、投与の大多数（88.7%）は標準的な静脈内投与計画を用いて行われた。IARが、病院での投与で78件（2.0%）及び在宅投与で132件（1.0%）発現し、そのほとんど（病院での投与で発現したIARのうち73件[96.3%]、在宅投与で発現したIARのうち126件［95.5%］）は軽度であった。病院での投与で発現したIARのうち3件（3.8%）及び在宅投与で発現したIARのうち5件（3.8%）のみが中等度であり、重度のIARは報告されなかった。1名のみが、在宅投与中にIARの発現後、病院で緊急の臨床評価を必要とした。投与後にIARが発現するまでの期間の中央値は、病院での投与及び在宅投与で、それぞれ180分及び172.5分であった。IARの大半は、静脈内投与計画のステップ4の期間中に発現した。これらのデータは、マイオザイムによるERTを実施中のIARの発現割合が低く、さらに、病院での投与と比較して在宅投与でのIARの発現割合が低いことを示している。在宅投与では重度のIARの報告はなく、IARの大多数は軽度であり、臨床的処置を必要としなかった。このことは、患者に最近IARが発現しておらず、在宅投与によるERTのために適切な手順が実施され、バックアップとしてすぐに対応できるようにサービスが待機した状態でトレーニングを受けた介護者が応対できるならば、マイオザイムによるERTを在宅投与により安全に実施できることを示している。

在宅医療は、病院での治療の便利で有効な代替手段の1つであり、特にAVALのような隔週投与による長期治療の場合、患者の生活の質に良い影響を及ぼす可能性がある。臨床プログラムにより、AVALはマイオザイム／LUMIZYMEと比較し安全で高い忍容性を示し、前述したような管理条件での投与に対する忍容性のある患者には、同様に安全に在宅投与できることが確認された。

5.15　日本人患者の安全性の結果

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）。

AVALの曝露期間は、EFC14028試験における日本人患者では82週間（18.8か月）、ACT14132試験におけるAVAL 20 mg/kg群の日本人患者では94週間、AVAL 40 mg/kg群の日本人患者では72週間であった（5.3.7 [1.1.2.1]、[1.2.4.1]）。

[redacted]

TEAE の要約を表 13 に示す。日本人患者において、死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び重度の TEAE は認められなかった。

表 13 - TEAE の要約 - AVAL 安全性解析対象集団

Parameter, n (%)	Japanese (N=3)	All patients (N=138)
Patients with any TEAE	3 (100)	126 (91.3)
Patients with any treatment emergent SAE	0	35 (25.4)
Patients with any severe TEAE	0	30 (21.7)
Patients with any TEAE leading to death	0	1 (0.7)
Patients with any TEAE leading to premature treatment discontinuation	0	4 (2.9)

TEAE: treatment-emergent adverse event;
Note: Avalglucosidase alfa safety set is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or total) of avalglucosidase alfa, regardless of the amount of treatment administered.
TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug, and up to 28 days after last infusion.
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for ACT14132; 27Feb2020 for LTS13769 and 19Mar2020 for EFC14028.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_iss_jpn_av_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_iss_jpn_av_s_t_i.rtf (24AUG2020 6:58)

また、AVAL との因果関係が否定できない TEAE も認められなかった（5.3.5.3-4 ISS-Japan [1.1.1.2]）。

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

5.15.1 EFC14028 試験（日本人 LOPD 患者）

カットオフ日（2020 年 3 月 19 日）までに、本患者（AVAL 群）に認められた TEAE は、上咽頭炎、皮膚乳頭腫、脂質異常症、高尿酸血症、齲歯、四肢痛であり、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 16-2-7-ae-data [16.2.7.6.2]）。

また、治験薬の投与中止に至った TEAE、IAR、アナフィラキシー反応の TEAE、過敏症反応の TEAE、及び潜在的な免疫関連反応の TEAE は認められなかった（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 16-2-7-ae-data [16.2.7.6.1]、[16.2.7.6.2]、[16.2.7.6.9]）。

5.15.2 ACT14132 試験（日本人 IOPD 患者）

カットオフ日（2019 年 9 月 30 日）までに、AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者に認められた TEAE は、齲歯、筋肉痛、失神寸前の状態、リンパ節痛、円形脱毛症であり、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された。また、AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者に認められた TEAE は、皮膚擦過傷、靭帯捻挫、節足動物刺傷、サンバーン、関節痛、筋骨格痛、紅斑、注入部位腫脹、腹痛、熱傷、挫傷、口腔

咽頭痛、嘔吐、背部痛、頭痛、足変形、鼻出血であり、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-7-ae-data [16.2.7.10.4]）。

日本人患者において、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び IAR は認められなかった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-7-ae-data [16.2.7.10.4]、[16.2.7.10.9] ～ [16.2.7.10.12]）。

アナフィラキシー反応の TEAE／過敏症反応の TEAE／潜在的な免疫関連反応の TEAE は、AVAL 20 mg/kg 群の日本人患者では、主要解析期間中には認められず、継続投与期間中に筋肉痛（潜在的な免疫関連反応）が認められたが、軽度で治験薬との因果関係は否定された。また、AVAL 40 mg/kg 群の日本人患者では、主要解析期間中に関節痛（潜在的な免疫関連反応）及び紅斑（過敏症反応）が認められたが、いずれも軽度で治験薬との因果関係は否定された。継続投与期間中に新たなアナフィラキシー反応の TEAE／過敏症反応の TEAE／潜在的な免疫関連反応の TEAE は認められなかった（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16-2-7-ae-data [16.2.7.10.13]、[16.2.7.10.14]）。

5.16　安全性に関する考察及び結論

本申請における安全性評価対象試験の 4 試験から得られた安全性データを総合的に評価した結果、糖原病 II 型の成人患者及び小児患者への AVAL の静脈内投与の忍容性は概して良好で、許容可能な安全性プロファイルを有していることが明らかとなった。

本申請では、安全性に関する併合解析を行った。安全性に関する併合データは、AVAL 投与患者 138 名を対象とし、5 つの患者集団（未治療患者［61 名］、既治療患者［77 名］、成人患者［118 名］、小児患者［20 名］、全患者［138 名］）別に示した。138 名中 118 名が LOPD 患者、20 名が IOPD 患者であった。

全患者での AVAL の累積曝露期間（平均値）は 274.2 人年であった。大半の患者（73.2%）は AVAL の曝露期間が 48 週間以上であり、17 名（12.3%）は曝露期間が 240 週間以上であった。

TEAE は AVAL が投与された全患者の 91.3%（126/138 名）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 47.1%（65/138 名）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、未治療患者（49.2%［30/61 名］）、既治療患者（45.5%［35/77 名］）、成人患者（50.0%［59/118 名］）で同程度であり、小児患者（30.0%［6/20 名］）では低かった。

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。重篤な TEAE の発現割合は、既治療患者（22.1%［17/77 名］）、成人患者（22.9%［27/118 名］）及び未治療患者（29.5%［18/61 名］）で同程度であった。重篤な TEAE の発現割合は、小児患者（40.0%［8/20 名］）で最も高かった。

治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた患者は、4 名［2.9%］であり、少なかった。

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］）。

[redacted]

AVAL が投与された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。これらの事象の大部分は、軽度又は中等度であった。重度の事象は、胸部不快感、悪心及び血圧上昇であった。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図の結果から、AVAL 投与による安全性の懸念は認められなかった。

さらに、EFC14028 試験及び ACT14132 試験における日本人患者において、特筆すべき AVAL の安全性の懸念は認められなかった。

ALGLU（LUMIZYME／マイオザイム）の安全性は十分に明らかにされており、安全性情報に関しては米国添付文書 (26)、欧州製品概要 (27)及び国内添付文書 (28)に記載されている。AVAL の安全性プロファイルは ALGLU の安全性プロファイルと類似しているか、より好ましいものであった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

糖原病Ⅱ型は、生命を脅かす可能性のある重度の疾患であり、全世界における発症は 4 万人に 1 人と推定されている。糖原病Ⅱ型の臨床症状には著しい不均一性があり、一連の臨床徴候及び症状を伴う幅広い臨床スペクトルとして現れる。急速に進行する IOPD から、より緩徐に進行する LOPD まであるが、かなりのばらつきがあり、重複もしている。未治療患者では、疾患の発症年齢に関係なく、未分解のグリコーゲンが横隔膜及び呼吸筋に蓄積し、呼吸機能が時間とともに低下し、人工呼吸器に依存するようになり、最終的に、最も多い死因である呼吸不全に至る。グリコーゲンは骨格筋にも蓄積し、患者は運動機能が時間とともに低下し、日常生活動作に支障を来し、運動性が低下し、最終的に車椅子に依存するようになる。QOL は、疾患の負荷により深刻な影響を受け、患者の死亡率は、同年齢、同性の一般健康集団と比べて高い。

糖原病Ⅱ型患者に対する治療の選択肢は、承認された添付文書に従い ALGLU 20 mg/kg を隔週点滴静脈内投与する ERT に限定される。遺伝子治療は、治療を劇的に変える可能性がある。しかし、遺伝子治療には、非臨床試験の結果が有望であるにもかかわらず、多くの課題が残されている。ERT によって IOPD 患者の生存期間は延長し、LOPD 患者の生産性及び QOL は改善され、糖原病Ⅱ型患者に対する現在の標準治療薬として ALGLU の長期有用性が確立された。しかし、ALGLU を投与した患者には、依然として進行性の筋機能低下及び呼吸機能低下が見られる。これには、ALGLU を骨格筋への取込みが不十分であることが起因すると考えられる。

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 に修飾を加えた薬剤として AVAL が開発された。M6P 基を結合させることによって、細胞内への取込みを増強し、その結果、糖原病Ⅱ型患者のグリコーゲンクリアランス及び転帰の改善が期待される。

6.2　ベネフィット

6.2.1　呼吸機能の改善

予測値に対する比率を%で表した FVC、MIP 及び MEP は、よく知られている呼吸機能の評価項目である。自然悪化が見られる患者にとって、いかなる改善又は安定化も有益である。特発性肺線維症患者を対象とした大規模試験では、FVC の臨床的な最小重要差が 2%～6%（3%～9%の相対変化量に相当）と定義され、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は、全般的な健康状態の変化を反映した。FVC は、様々な検査方法及び LOPD に対する効果を評価するために使われている複数の領域に渡る評価項目（6MWT 及び QOL など）に相関している。また、MIP 及び MEP は、呼吸機能を直接的に測定できる。

努力肺活量

3 歳以上の LOPD 患者を対象に実施した EFC14028 試験（第 III 相、二重盲検、実薬対照比較試験）では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、予測値に対する比率を%で表した FVC は速やかに改善し、ベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は、2.89±0.88%であった。この改善は、臨床的に意味があり、標準治療薬である ALGLU により認められた臨床的に意味のある改善よりも数値的に優れていた（群間差：2.43%［95% 信頼区間：−0.13, 4.99%］）。年齢、性別、人種又は地域別のサブグループ解析により、患者数が十分であった全てのサブグループでの効果が確認された。本試験の小児患者（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。成人 LOPD 患者を対象とした TDR12857 試験（用量漸増試験）では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、未治療患者及び既治療患者で、ベースラインから Week 25 までの予測値に対する比率を%で表した FVC は同程度の改善（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：それぞれ 6.2±3.15%、1.4±5.71%）が認められた（5.3.3.2 TDR12857 [Table 11]、[Table 12]）。この効果は、EFC14028 試験の継続投与期間及び LTS13769 試験（TDR12857 試験の継続投与試験）で、長期に渡り維持された。また、EFC14028 試験の継続投与期間では、ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた患者において、Week 49 から Week 97 までの変化量（調整平均）は、0.15%（95%信頼区間：−1.95, 2.25）であり、改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028 [Table 13]）。

最大吸気圧及び最大呼気圧

EFC14028 試験では、予測値に対する比率を%で表した MIP 及び MEP の結果は、特にベースライン値がそれぞれ 9.0%～262.8%及び 19.7%～232.5%であったことから、患者によって異なっていた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.3.2]、[16.2.6.2.3.3]）。AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、MIP は経時的に安定化し、ベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は−0.29±3.84%であった。AVAL と ALGLU との群間差は、2.58%（95%信頼区間：−8.54, 13.71%）であった。MEP は経時的に改善した（ベースラインからの変化量［調整平均±標準誤差］:2.39±4.00%、群間差：−2.61%［95%信頼区間：−14.22 , 9.00%］）。

非生理的な MIP 及び MEP のベースライン値（200 cmH_2O 以上）を示した 4 名（各群 2 名）を除外した MIP 及び MEP の事後の感度分析を実施した。4 名の除外理由は、この異常値が糖原病 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であった。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%］）、MEP の変化量（調整平均±標準誤差）でも 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 隔週投与の呼吸機能に対する効果が確認された。

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。

TDR12857 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、Week 25 の予測値に対する比率を%で表した MIP は、未治療患者で改善（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：7.9±15.73%）が認められ、既治療患者で安定化（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：−0.2±6.85%）が認められた。Week 25 の予測値に対する比率を%で表した MEP は、未治療患者で改善（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：12.0±4.05%）が認められ、既治療患者でも改善（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：6.0±21.80%）が認められた（5.3.3.2 TDR12857 [Table 11]、[Table 12]）。この効果は、EFC14028 試験の継続投与期間及び LTS13769 試験で、長期に渡り維持された。

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 ACT14132 試験（18 歳未満の IOPD 患者を対象とした第 II 相用量漸増試験）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。

6.2.2 機能的持久力及び歩行機能の改善

6MWT により、日常の身体活動を行うのに必要な機能的運動レベル（年齢又は糖原病 II 型の進行とともに自然に低下）を評価して患者の心臓、肺、循環系及び筋肉の能力の総合評価を行った。24〜54 m の絶対変化量（5%〜11%の相対変化量に相当）が、通常、臨床的な最小重要差とみなされる。

EFC14028 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、6 分間歩行距離は速やかに改善し、ベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は、32.21±9.93 m であった。この改善は、臨床的に意味があり、ALGLU により認められた臨床的に意味のある効果よりも数値的に優れていた（群間差：30.01 m［95%信頼区間： 1.33, 58.69 m］）。予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離でも、同様の改善（ベースラインからの変化量［調整平均±標準誤差］：5.02±1.54%、群間差：4.71%［95%信頼区間：0.25, 9.17%］）が認められた。年齢、性別、人種又は地域別のサブグループ解析により、患者数が十分であった全てのサブグループでの効果が確認された。本試験の小児患者（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。TDR12857 試験でも、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、Week 25 の予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離は、未治療患者で同様に改善（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：3.9±3.45%）が認められ、既治療患者で安定化（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：それぞれ−1.3±8.94%）が認められた（5.3.3.2 TDR12857 [Table 9]、[Table 10]）。この効果は、EFC14028 試験の継続投与期間及び LTS13769 試験で、長期に渡り維持された。また、EFC14028 試験の継続投与期間では、ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた患者において、Week 49 から Week 97 までの変化量（調整平均）は、それぞれ 23.32 m（95%信頼区間：−3.87, 50.51 m）、3.85%（95%信頼区間：−0.44, 8.13%）であり、改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028 [Table 18]、Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.8]）。

ACT14132 試験では、歩行可能な患者で 6MWT を実施した。前治療の ALGLU で臨床的悪化を示した患者において、ベースラインから Week 25 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（平均値±標準偏差）は、AVAL 20 mg/kg 隔週投与で−6.68±10.85%、AVAL 40 mg/kg 隔週

[redacted]

投与で 5.60 ± 2.36%であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.3]）。前治療の ALGLU で不十分な臨床反応を示した患者においては、AVAL 40 mg/kg 隔週投与で 3.17 ± 12.52%、安定用量の ALGLU 投与で− 3.64 ± 1.30%であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.4]）。

6.2.3 運動機能の改善

糖原病 II 型と多くの神経筋疾患の臨床症状及び症状は類似しており、この神経筋疾患群に対して用いられる評価は、糖原病 II 型患者の運動機能の評価として適している。

ハンドヘルドダイナモメトリー検査

EFC14028 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、HHD による下肢筋力の予測値に対する比率を%で表したサマリースコアは速やかに改善し、ベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、6.97 ± 1.34%であった。この改善は臨床的に意味があり、ALGLU により認められた臨床的に意味のある改善よりも数値的に優れていた（群間差 : 2.18% [95%信頼区間 : − 1.71, 6.08%]）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.1]）。上肢筋力の予測値に対する比率を%で表したサマリースコアの変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、5.35 ± 1.54%であり、改善が認められた（群間差 : 1.39% ［95%信頼区間 : − 3.02, 5.80%］）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.4.1]）。本試験の小児患者（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、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。TDR12857 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、Week 25 の未治療患者の下肢筋力は、同様に改善（ベースラインからの変化率［平均値 ± 標準偏差］ : 14.2 ± 15.9%）が認められたが、上肢筋力は低下（ベースラインからの変化率［平均値 ± 標準偏差］ : − 9.9 ± 16.92%）した（5.3.3.2 TDR12857 [Section 10.2.5]）。この効果は、EFC14028 試験の継続投与期間及び LTS13769 試験で、長期に渡り維持された。EFC14028 試験では、ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた患者で、Week 49 以降、数値的な改善が認められた。

簡易運動機能検査

EFC14028 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、QMFT の総スコアは速やかに改善し、ベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均 ± 標準誤差）は、3.98 ± 0.63 点であった。この改善は臨床的に意味があり、ALGLU により認められた臨床的に意味のある改善よりも数値的に優れていた（群間差 : 2.08 点［95%信頼区間 : 0.22, 3.95］）。本試験における小児患者（1 名）では、QMFT の総スコアが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。TDR12857 試験でも、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、Week 25 の QMFT の総スコアで同様に改善（ベースラインからの変化量［平均値 ± 標準偏差］ : 未治療患者 3.0 ± 2.65 点、既治療患者 1.2 ± 1.92 点）が認められた（5.3.3.2 TDR12857 [Section 10.2.4]）。この効果は、EFC14028 試験の継続投与期間及び LTS13769

[redacted]

試験で、長期に渡り維持された。EFC14028 試験では、ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた患者で、Week 49 以降、数値的な改善が認められた。

ACT14132 試験では、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 の隔週投与で−0.17±4.45 点、40 mg/kg の隔週投与で 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 の隔週投与で 4.25±3.30 点、ALGLU 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]）。

粗大運動能力尺度-88

EFC14028 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、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）は速やかに改善し、ベースラインから Week 49 までの変化量（平均値±標準偏差）は、4.81±6.74%であった。この改善は臨床的に意味があり、ALGLU により認められた臨床的に意味のある改善（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：2.29±4.35%）よりも数値的に優れていた。本試験の小児患者（1 名）では、GMFM-88 の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。TDR12857 試験でも、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、ベースラインから Week 25 までの GMFM-88（総スコア）の変化率（平均値±標準偏差）は、未治療患者では 1.4±2.42%、既治療患者では 4.8±11.57%であり、いずれも改善が認められた（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 pd-response-data [16.2.6.10]）。この効果は、EFC14028 試験の継続投与期間及び LTS13769 試験で、長期に渡り維持された。

ACT14132 試験では、GMFM-88（総%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 の隔週投与で 2.62±9.33%、AVAL 40 mg/kg の隔週投与で 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 の隔週投与で 4.20±4.32%、安定用量の ALGLU の投与で 6.82±3.34%であった。

Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair

EFC14028 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、GSGC の総スコアは速やかに改善し、ベースラインから Week 49 までの変化量（平均値±標準偏差）は、−1.57±2.72 点であった。この改善は、臨床的に意味があり、ALGLU により認められた臨床的に意味のある改善（ベースラインからの変化量［平均値±標準偏差］：−0.38±1.81 点）よりも数値的に優れていた。本試験の小児患者（1 名）におけるスクリーニング時及び Week 49 での GSGC の総スコアは、いずれも 7 点であった。TDR12857 試験では、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、ベースラインから Week 25 までの機能的能力スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、未治療患者で 0.3±0.58、既治療患者で−0.4±1.14 点であった（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 pd-response-data [16.2.6.8]）。この効果は、EFC14028 試験の継続投与期間及び LTS13769 試験で、長期に渡り維持された。GSCG のスコアは、LOPD 患者における運動機能の評価項目の確かな代替尺度である。

[redacted]

6.2.4 健康関連 QOL の改善

健康関連 QOL に対して、糖原病Ⅱ型患者では明らかな影響が見られる。呼吸機能、機能的持久力及び運動機能の改善は患者の QOL に良い影響を及ぼすと考えられることから、一部の試験では、バリデートされた QOL 質問票を用いた。

EFC14028 試験では、成人患者において、AVAL 20 mg/kg の隔週投与により、SF-12 の PCS スコア及び MCS スコアは速やかに改善し、ベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は、それぞれ 2.37±0.99 点及び 2.88±1.22 点であった。この改善は、臨床的に意味があり、ALGLU により認められた臨床的に意味のある改善よりも数値的に優れていた（群間差：それぞれ、0.77 点［95%信頼区間：－2.13, 3.67］及び 2.12 点［95%信頼区間：－1.46, 5.69］）。本試験の小児患者（1 名）では、PedsQL の総スコア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。

ACT14132 試験では、PedsQL の総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 の隔週投与で 0.86±15.02 点、AVAL 40 mg/kg の隔週投与で－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 の隔週投与で 2.40±15.41 点、安定用量の ALGLU の投与で－6.60±14.95 点であった。

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

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小児 IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では、IOPD 患者における特定の評価を行った。

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 の隔週投与で－0.60±2.16、AVAL 40 mg/kg の隔週投与で－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 の隔週投与で－0.58±0.76、安定用量の ALGLU の投与で 0.47±1.76 であった。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 までに正常化し、他の患者（AVAL 20 mg/kg 又は AVAL 40 mg/kg の隔週投与）については、全てベースラインで正常で、Week 25 まで安定していた。

Pompe-PEDI の換算点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 の隔週投与で 6.19±10.55 点、AVAL 40 mg/kg の隔週投与で 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 の隔週投与で 2.60±1.72 点、安定用量の ALGLU の投与で 5.20±5.95 点であった。

眼瞼挙筋機能検査において、眼裂縦径（左眼、フラッシュなし）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 の隔週投与で－0.67±1.54 mm、AVAL 40 mg/kg の隔週投与で 1.30±1.48 mm 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 の隔週投与で 1.30±0.76 mm、ALGLU の投与で－0.50±0.77 mm であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.5.7]、[16.2.6.1.5.8]）。眼瞼下垂の他の評価でも、同様な結果が認められた。

Leiter-3 の非言語的 IQ 複合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 の隔週投与で 3.20 ± 7.60 点、AVAL 40 mg/kg の隔週投与で 4.33 ± 13.58 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 の隔週投与で 7.25 ± 2.06 点、ALGLU の投与で 0.00 ± 7.21 点であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.7.1]、[16.2.6.2.7.2]）。

6.3 リスク

本申請の臨床データパッケージに含まれる 4 試験には、全体として、AVAL が投与された 138 名（成人患者 118 名及び小児患者 20 名）を含む糖原病 II 型患者 146 名が参加した。全患者における AVAL の曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は、103.67 ± 89.13 週間であり、累積曝露期間は 274.2 人年であった。患者への静脈内投与回数は延べ 6,990 回以上であった。AVAL は、ALGLU の既知の安全性プロファイルと類似して、おおむね良好な忍容性を示し、許容できる安全性プロファイルを示した。EFC14028 試験における約 1 年間 ALGLU と比較した主要解析期間中の TEAE の発現割合は、AVAL 群では 86.3%、ALGLU 群では 91.8%であり、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、AVAL 群では 45.1%、ALGLU 群では 49.0%であった。また、治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた患者数は、AVAL 群では 0 名であったのに対して ALGLU 群では 4 名であった。重篤な TEAE の発現割合は、AVAL 群では 15.7%、ALGLU 群では 24.5%であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は、AVAL 群では 2.0%、ALGLU 群では 6.1%であった。また、治験実施計画書で定義した IAR が認められた患者の割合は、AVAL 群では 25.5%、ALGLU 群では 32.7%であった（5.3.5.1 EFC14028 [Table 22]）。

AVAL を含む全ての治療用タンパク質は ADA を誘発する可能性があることから、IAR、過敏症反応及び免疫原性に関するリスクを評価した。

AVAL の併合では、IAR は、AVAL が投与された全患者 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。これらの事象の大部分は、軽度又は中等度であった。重度の事象は、胸部不快感、悪心及び血圧上昇であった。ほとんどの IAR は、静脈内投与開始後 0～2 時間に発現した。

広域及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE は、AVAL が投与された全患者のうち、60 名（43.5%）に認められた。過敏症の TEAE の発現割合は、未治療患者（41.0%［25/61 名］）、既治療患者（45.5%［35/77 名］）及び成人患者（41.5%［49/118 名］）で同程度であり、小児患者（55.0%［11/20 名］）で高かった。全患者でよく見られた広域及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE は、発疹（17.4%[24/138 名］）、そう痒症（11.6%［16/138 名］）、紅斑（7.2%［10/138 名］）、蕁麻疹（7.2%［10/138 名］）、呼吸不全（3.6%［5/138 名］）、季節性アレルギー（2.9%［4/138 名］）、アレルギー性鼻炎（2.2%［3/138 名］）、注入部位発疹（2.2%［3/138 名］）であった。

AVAL が投与された ADA 評価対象集団の 134 名（成人患者 115 名、小児患者 19 名）中 45 名（33.6%［未治療患者 2 名、既治療患者 43 名］）が、ベースラインで ADA 陽性であった。ベースライン後には、このうち 20 名（44.4%）に、治験薬投与下で増強した ADA が認められた。ベースラインで ADA 陰性であった患者の大半（70 名［78.7%］）にベースライン後の ADA（治験薬投与下で誘発した ADA）が認められ、57 名（64.0%）には持続的な反応が認められたが、これらのほとんどは低抗体価又は中程度抗体価であった。高抗体価（12800 以上）が認められたのは 13 名（14.6%）のみで、全て成人患者であった。全体として、90 名（67.2%）に治験薬の投与下で発現した ADA が認められた（Module 2.7.4 [6.1 項]）。小児患者では、ADA 陽性患者に比べて ADA 陰性患者で重篤な TEAE の発現割合が高かったが、TEAE、治験実施計画書で定義した IAR 及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE の発現割合で明らかな抗体の影響は認められなかった。成人患者では、IAR の発現割合が、治験薬投与下で発現した ADA 陰性患者（11.1%）と比べて、ADA 陽性患者（36.9%）で高かった。また、広域の SMQ に基づくアナフィラキシー反応の TEAE が認められた成人患者 8 名の内訳は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者が 6 名、ADA 陰性が 1 名であり、残りの 1 名はベースラインで既に ADA 陽性であったがベースライン後に増強しなかった患者であった。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。

未治療の LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験及び既治療の IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の結果より、有効性及び PD パラメータに対する ADA の意味のある影響は認められなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

糖原病 II 型患者に対する ERT としての AVAL のベネフィット・リスクプロファイルについて、フレームワークを用いて評価した。重要なベネフィット及び重要なリスクは、医学的判断に基づき選択した。重要なベネフィットは、全般的なベネフィット・リスク評価に大きく寄与し、患者にとって重要な好ましい効果（臨床的に重要な、意味のある、著しい又は持続するベネフィット）として定義する。重要なリスクは、全般的なベネフィット・リスク評価に大きく寄与する好ましくない効果（重症度、頻度、持続時間、毒性、不可逆性、又は予測若しくは予防することができないという理由から判断された臨床的に重要なリスク）として定義する。重要なリスクには、リスク最小化活動で考慮されるリスクを含むこともある。

幅広い糖原病 II 型患者（LOPD 患者又は IOPD 患者）を対象とした 4 試験で AVAL のベネフィット及びリスクを評価した。

- EFC14028 試験（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
- 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 18 歳未満の 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（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

試験期間中に認められたベネフィット・リスク又は同種同効薬で確認されている潜在的なベネフィット及びリスクの包括的概要を示すことによって、ベネフィット・リスクの定性的な総合評価を行った。

AVAL のベネフィット・リスクプロファイルの全般的な評価のために、主に LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験の主要解析期間（二重盲検比較期間）のデータによる半定量的解析も行った。本解析では、定量的な比較データが存在する重要なベネフィット及び重要なリスクの AVAL と ALGLU の群間差を示した要約表及び Forest plot を示した。ACT14132 試験では患者数が限られているため、Forest plot は示さず、要約表のみを示した。

LOPD 患者及び IOPD 患者を対象とした試験では、試験デザイン及び一部の重要なベネフィットの違いにより、この 2 つの集団間では差異が生じている。しかし、LOPD 及び IOPD は糖原病 II 型に共通した生理病理学的特徴を持つため、ベネフィット及びリスクの重なる点が非常に多い。

6.4.1 定性的なベネフィット・リスク評価

LOPD 患者及び IOPD 患者における AVAL の重要なベネフィット及び重要なリスクについて、それぞれ図 17 及び図 18 に Value Tree により階層的に示す。

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

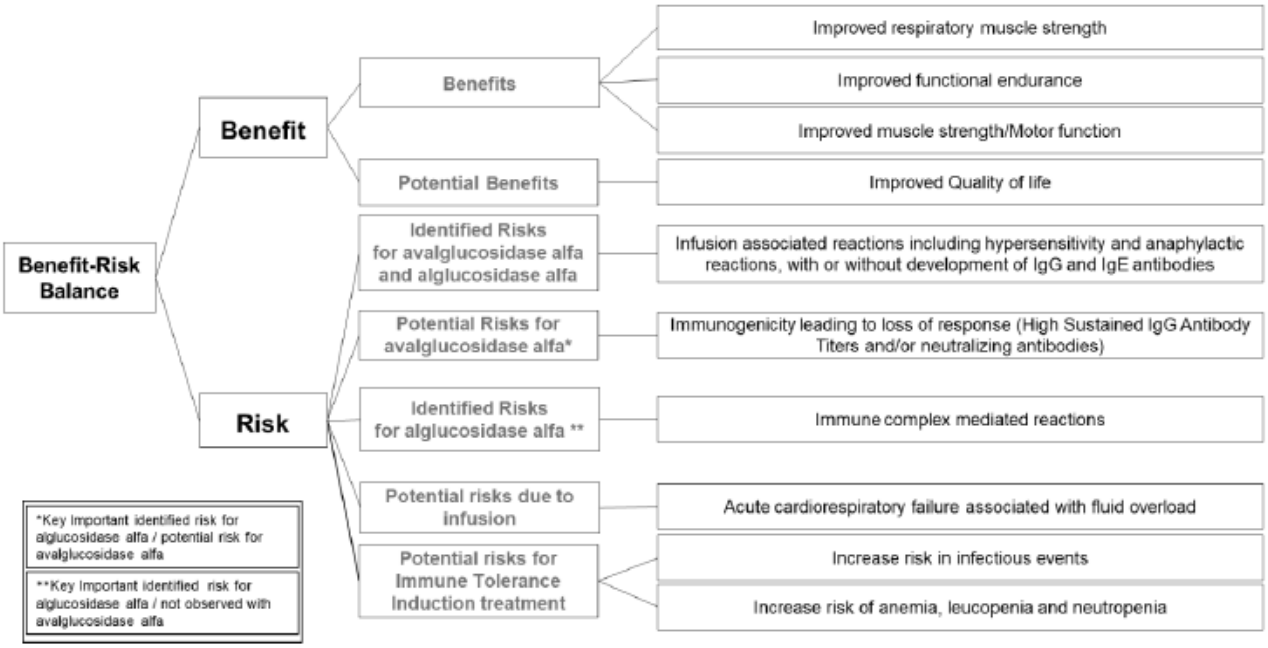
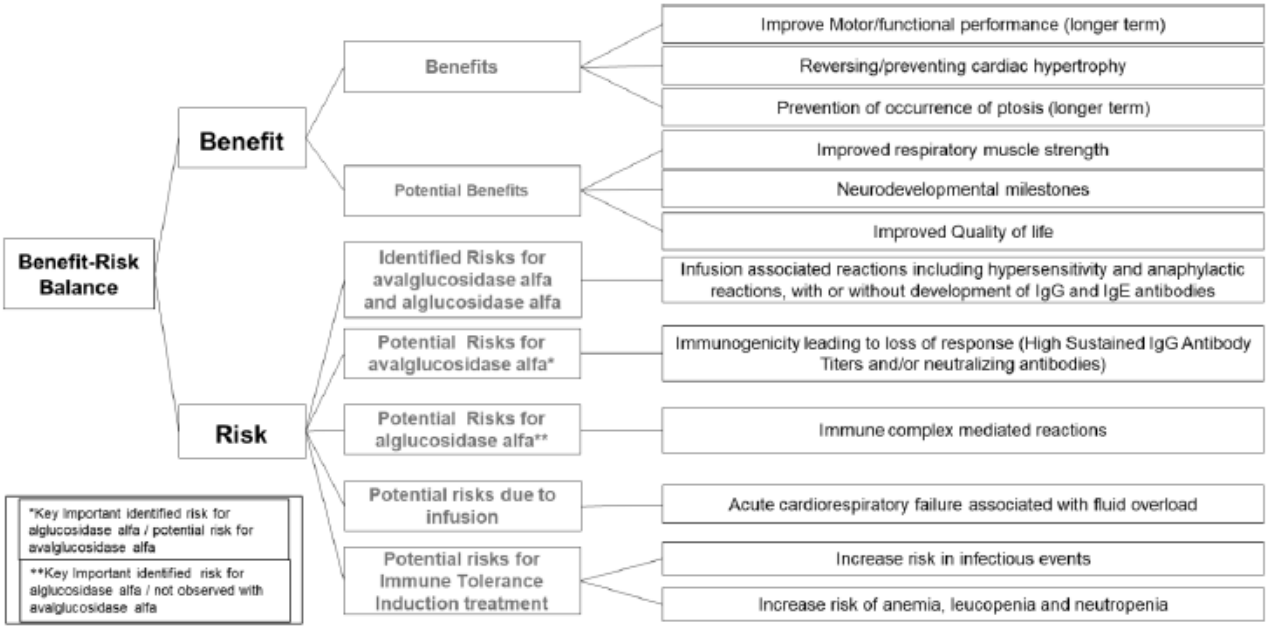


図 18 - IOPD 患者における AVAL のベネフィット・リスクバランスに関する Value Tree



6.4.1.1 主要なベネフィット

6.4.1.1.1 呼吸機能に対するベネフィット

LOPD 患者での AVAL 20 mg/kg 隔週投与による呼吸筋力及び呼吸機能に対するベネフィットが認められた。EFC14028 試験及び TDR12857 試験では、拘束性肺疾患において通常考えられる臨床的な最小重要差を考慮して、ベースラインからの予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量が臨床的に意味のある差を示し、FVC の改善が認められた。FVC の改善は、未治療患者及び ALGLU 既治療患者のいずれにも認められた。EFC14028 試験では、標準治療薬である ALGLU と比べて臨床的に意味のある FVC の改善が認められたが、臨床的に意味のあるベネフィットは小児患者でも認められた。この効果は、患者数が十分であった背景別のサブグループにおいて一貫して認められ、継続投与期間でも長期に渡り維持された。また、成人及び小児患者を対象とした EFC14028 試験での非生理的なベースライン値を示した患者を除外した解析での MIP 及び MEP の改善、並びに TDR12857 試験での MIP 及び MEP の安定化又は改善が認められた。この効果も、長期にわたって維持された。

EFC14028 試験では、健康被験者におけ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変化量に基づき、ベースラインから Week 49 までの FVC の相対的増加が 5%以上、10%以上及び 15%以上の患者数を事後解析し、いずれのカテゴリーでも ALGLU 投与患者に比べて AVAL 投与患者で多かった。そのうち、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 AVAL 投与患者で 10 名（19.6%）、ALGLU 投与患者で 3 名（6.1%）であった。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。

ACT14132 試験では、検査を確実に実施可能な少数の患者でのみ肺機能検査を行ったため、IOPD 患者から得られたデータは限られていた。しかし、重症度及び時間経過が異なっているにもかかわらず、呼吸機能の障害は、LOPD 及び IOPD で糖原病 II 型における同じ機序及び生理病理学的特徴を持つため、LOPD 患者で認められたベネフィットは、IOPD 患者にも関連して当てはまると考えられる。

6.4.1.1.2 機能的持久力及び歩行機能に対するベネフィット

6MWT により、日常の身体活動を行うのに必要な機能的運動レベルの意味のある評価を行い、未治療又は既治療の成人又は小児 LOPD 患者（AVAL 20 mg/kg 隔週投与）並びに IOPD 患者（AVAL 20 mg/kg 隔週投与及び 40 mg/kg 隔週投与）で 6 分間歩行距離の改善が認められた。臨床的な最小重要差を考慮して、患者にとって日常生活における臨床的に意味のある 6 分間歩行距離の改善が認められた。EFC14028 試験及び ACT14132 試験での AVAL における 6 分間歩行距離の改善は、標準治療薬である ALGLU により認められた効果を数値的に上回っていた。この効果は、患者数が十分であった背景別のサブグループにおいて一貫して認められ、継続投与期間でも長期に渡り維持された。

EFC14028 試験では、ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の増加が 27.5 m 以上、30 m 以上、37 m 以上及び 54 m 以上の患者数を事後解析し (24)、いずれのカテゴリーでも ALGLU 投与患者に比べて AVAL 投与患者で多かった。そのうち、ベースラインから Week 49 までに歩行距離が 54 m

以上増加した患者は、AVAL 投与患者で 12 名（23.5%）、ALGLU 投与患者で 6 名（12.2%）であった。ロジスティック回帰で算出したオッズ比は、2.09（95% 信頼区間：0.70, 6.25）であった。

IOPD 患者では、高用量で投与した場合に、より高いベネフィットが認められた。

6.4.1.1.3 運動機能に対するベネフィット

神経筋疾患における運動機能の評価に関連して糖原病 II 型患者に対しても適切で頻繁に用いられる評価項目（HHD、QMFT、GMFM-88、GSGC）の改善により、骨格筋力及び運動機能に対するベネフィットが認められた。未治療又は既治療の成人又は小児 LOPD 患者（AVAL 20 mg/kg 隔週投与）並びに IOPD 患者（AVAL 20 mg/kg 隔週投与及び 40 mg/kg 隔週投与）において、ほとんどの運動機能の評価項目で臨床的に意味のある改善が一貫して認められた。EFC14028 試験では、全ての運動機能の評価項目で、標準治療薬である ALGLU と比べて臨床的に意味のある改善が認められた。この効果は、継続投与期間でも長期に渡り維持された。

6.4.1.1.4 健康関連 QOL に対するベネフィット

呼吸機能、機能的持久力及び運動機能の改善は、成人患者及び小児患者向けの健康関連 QOL の質問票（それぞれ SF-12 及び PedsQL）のスコアの改善と関連している。このように認識されている QOL のベネフィットが、未治療又は既治療の LOPD 患者及び IOPD 患者に認められた。EFC14028 試験及び ACT14132 試験での AVAL における健康関連 QOL の改善は、標準治療薬である ALGLU により認められた効果を数値的に上回っていた。この効果は、継続投与期間でも長期に渡り維持された。

6.4.1.1.5 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に対するベネフィット

小児 IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では、IOPD 患者における特定の評価を行った。

LVM の Z スコアにより、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 患者で臨床的に意味のある心肥大の安定化又は改善が認められた。眼瞼下垂（眼裂縦径）、Pompe-PEDI 及び Leiter-3 の非言語的 IQ などの評価でも、臨床的に意味のある改善が認められた。

6.4.1.2 主要なリスク

AVAL は、ALGLU の既知の安全性プロファイルと類似して、おおむね良好な忍容性を示し、許容できる安全性プロファイルを示した。AVAL を含む全ての治療用タンパク質は ADA を誘発する可能性があることから、IAR、過敏症反応及び免疫原性に関するリスクを評価した。

6.4.1.2.1 Infusion associated reaction のリスク

IAR は、LOPD 患者及び IOPD 患者で特定されたリスクである。IAR は、AVAL が投与された全患者の 30.4%（42/138 名）に認められ、よく見られた IAR は、そう痒症、発疹、蕁麻疹及び頭痛であった。IAR の発現割合は、ALGLU による前治療の有無を問わず、成人患者と小児患者で同程度であった。ほとんどの IAR は、軽度又は中等度で、静脈内投与開始後 2 時間以内に発現した。リスクを最小化す

るために、通常の医薬品安全性監視活動の実施に加え、適切な情報を添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載する。

6.4.1.2.2 過敏症反応のリスク

過敏症反応は、LOPD 患者及び IOPD 患者で特定されたリスクである。広域及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE は、AVAL が投与された全患者の 43.5%（60/138 名）に認められ、よく見られた過敏症の TEAE は、発疹、そう痒症、紅斑及び蕁麻疹であった。過敏症の TEAE の発現割合は、未治療患者と既治療患者で同程度であり、成人患者に比べて小児患者で高かった。

また、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 が投与された患者のうち、成人患者 8 名に認められた。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。リスクを最小化するために、通常の医薬品安全性監視活動の実施に加え、適切な情報を添付文書及び患者向医薬品ガイドに記載する。

6.4.1.2.3 免疫原性のリスク

ADA の産生は、LOPD 患者及び IOPD 患者で特定されたリスクである。AVAL が投与された全患者のうち、45 名（33.6%［未治療患者 2 名、既治療患者 43 名］）が、ベースラインで ADA 陽性であり、ベースライン後には、このうち 20 名（44.4%）に、治験薬投与下で増強した ADA が認められた。ベースラインで ADA 陰性であった患者の大半（70 名［78.7%］）にベースライン後の ADA（治験薬投与下で誘発した ADA）が認められた。高抗体価（12800 以上）が認められたのは 13 名（14.6%）のみで、全て成人患者であった。TEAE の発現に対して、明らかな抗体の影響は認められなかった。成人患者では、IAR の発現割合が、治験薬投与下で発現した ADA 陰性患者と比べて、ADA 陽性患者で高かった。また、広域の SMQ に基づくアナフィラキシー反応の TEAE が認められた成人患者 8 名の内訳は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性が 6 名、ADA 陰性が 1 名であり、残りの 1 名はベースラインで既に ADA 陽性であったがベースライン後に増強しなかった患者であった。未治療の LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験及び既治療の IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の結果より、有効性及び PD パラメータに対する ADA の意味のある影響は認められなかった。

6.4.1.2.4 その他のリスク

AVAL の臨床開発では、化学構造と投与計画が類似していることから、ALGLU（マイオザイム／LUMIZYME）を投与した糖原病 II 型患者で確認されている潜在的なその他のリスクを評価した。

- 免疫関連反応
- 水分過負荷と関連した急性心肺不全
- ITI 療法に伴う感染症のリスク増加
- ITI 療法に伴う貧血、白血球減少症及び好中球減少症のリスク増加

全般的に、試験期間中に潜在的なリスクを示唆する結果は認められなかった。

6.4.2 半定量的なベネフィット・リスク評価

定性的なベネフィット・リスク評価に加えて、EFC14028 試験（第 III 相試験）における半定量的解析を行い、重要なベネフィット及び重要なリスクに関するデータを AVAL と ALGLU で比較した。

主要なベネフィットに関する各評価項目の Forest plot（図 19）から、Week 49 における主要評価項目（予測値に対する比率を%で表した FVC）及びほとんどの副次評価項目の結果は、ALGLU と比べて AVAL で数値的に優れていた。妥当な数値ではない非生理的なベースライン値を示した 4 名を除外した MIP 及び MEP の解析結果でも、ALGLU と比べて AVAL で数値的に優れていた。

AVAL による臨床的ベネフィットは、IAR の数値的なリスク低下も伴って認められた（図 20）。

EFC14028 試験の重要なベネフィット・リスクの要約表を表 15 に、ACT14132 試験の重要なベネフィット・リスクの要約表を表 16 に示す。ACT14132 試験では患者数が限られているため、Forest plot は示さなかった。

[redacted]

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

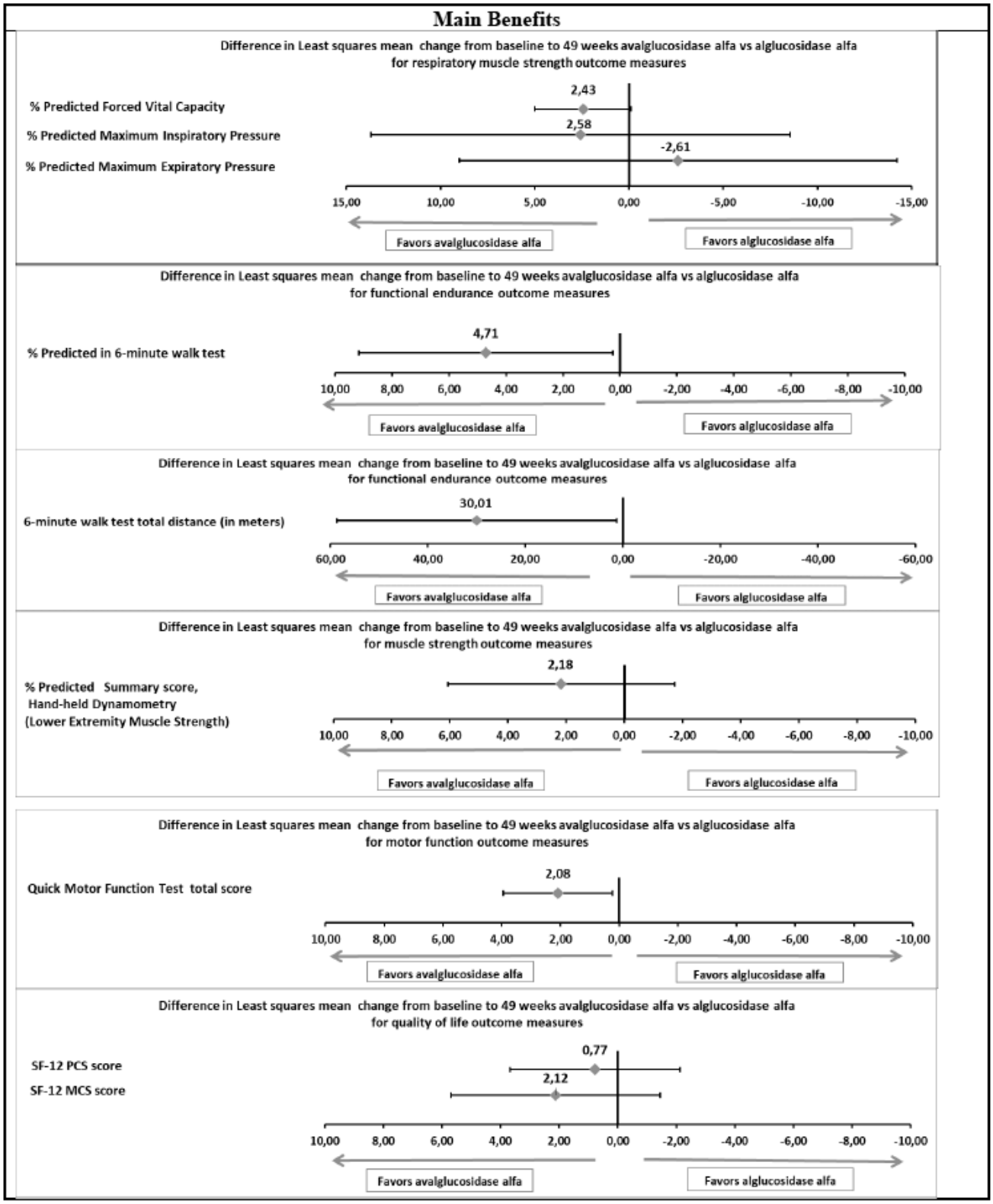
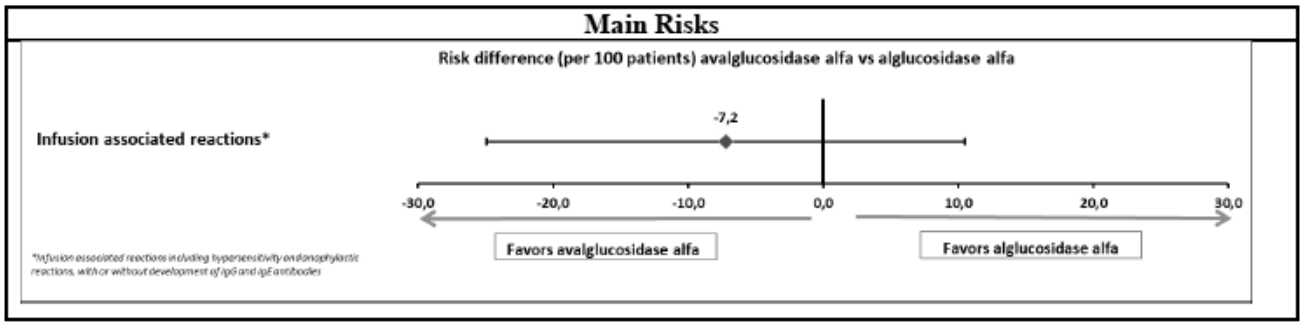


図 20 - 主要なリスクに関する Forest plot（EFC14028 試験）



6.4.3 結論

AVAL は、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し、糖原病 II 型患者の転帰を改善するために、ERT の標準治療薬である ALGLU と比較して、細胞内への取込みを高めるように開発された。この革新と改善は、糖原病 II 型動物モデルを用いた非臨床試験（Module 2.4）、並びに未治療又は既治療の成人及び小児の糖原病II型患者の全ての疾患スペクトルを対象としたAVALの薬力学的作用の評価（グリコーゲン蓄積［Hex4］及び筋損傷［CK、ALT 及び AST］の減少）で示されている。LOPD 患者を対象とした用量漸増試験（TDR12857 試験）で有効性が最も高かった AVAL の用量は、検討した最大用量の 20 mg/kg 隔週投与であり、IOPD を対象とした ACT14132 試験では、20 mg/kg 隔週投与に比べて 40 mg/kg 隔週投与で、疾患の負担のバイオマーカー及び一部の有効性パラメータに対する効果が顕著な傾向が認められた。臨床試験では、糖原病 II 型の疾患スペクトル（LOPD、IOPD）及び年齢層（成人、小児）の全体で AVAL の有効性が示された。EFC14028 試験（第 III 相試験）の結果から、AVAL 20 mg/kg の隔週投与は、ALGLU に比べて、呼吸機能、機能的持久力及び運動機能を改善することが確認された。その効果は主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目を通じて一貫していた。また、EFC14028 試験の結果から、安全性評価項目も改善することが確認された。ACT14132 試験（第 II 相試験）の結果からは、AVAL 20 及び 40 mg/kg の隔週投与は安全性が高く、前治療の ALGLU 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 IOPD 患者の臨床アウトカムの安定化又は改善に有効であることが確認された。

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り、全ての年齢層で AVAL によるベネフィットが期待される。

AVAL で特定されたリスクは、ADA 産生の有無を問わない IAR の発現であり、試験を通じてほとんどが軽度又は中等度であった。AVAL 投与患者 138 名のうち、成人 LOPD 患者の 2 名がアナフィラキシーの基準に該当した。アナフィラキシーショック又は心停止が認められた患者はなく、アナフィ

ラキシーが認められた小児患者もいなかった。ADA が認められたほとんどの患者（ADA が認められた全ての小児患者を含む）は、低抗体価（800 以下）又は中程度抗体価（1600～6400）であった。高抗体価（12800 以上）の患者では、PK 及び有効性に対する影響は認められなかったが、ALGLU の使用経験と同様に個々の患者で Hex4 のクリアランスが減少し、IAR の発現が増加する可能性も考えられる。

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。AVAL 20 mg/kg 隔週投与と比べて AVAL 40 mg/kg 隔週投与で、IAR 及び ADA の発現割合が高かったが、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 又は重度の TEAE は認められず、AVAL（用量を問わない）による NAb の発現も認められなかった。また、安全性の理由で減量を必要とした患者は認められず、20 mg/kg 隔週投与で臨床反応が不十分であったために継続投与期間に 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量した 2 名では、有害事象の増加は認められなかった。したがって、AVAL 20 mg/kg 及び 40 mg/kg 隔週投与による安全性プロファイルは、いずれも良好であることが裏付けられた。よって、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、推奨用量まで増量することができる。

さらに、EFC14028 試験及び ACT14132 試験における日本人患者において、AVAL の有効性の結果は概して全集団の結果と一貫しており、特筆すべき安全性の懸念も認められなかった。したがって、日本人患者において、異なる推奨用法・用量は不要と判断した。

全体として、疾患スペクトルが幅広い成人及び小児の未治療又は既治療の LOPD 患者並びに IOPD 患者で、標準治療薬である ALGLU と比較して、AVAL の優れたベネフィット・リスクプロファイルが認められたことから、AVAL は糖原病 II 型患者に対する新たな治療の選択肢として期待できる。

7　参考文献

1. Do HV, Khanna R, Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):291. 16 p.
2. Aung-Htut MT, Ham KA, Tchan MC, Fletcher S, Wilton SD. Novel mutations found in individuals with adult-onset Pompe disease. Genes (Basel). 2020 Jan 28;11(2).135. 9 p.
3. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):59-68. Epub 2012 Jan 17.
4. van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JMP, Jaeken J, Baethmann M, Voit T, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. Orphanet J Rare Dis. 2016 May 18;11(1):65. 11 p.
5. Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet. 1999 Sep;7(6):713-6.
6. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed.: New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3389-420.
7. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jun 1;6:34. 8 p.
8. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005 Aug;252(8):875-84.
9. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet. 1998 Aug 27;79(1):69-72.
10. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
11. Momosaki K, Kido J, Yoshida S, Sugawara K, Miyamoto T, Inoue T, et.al. Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients. J Hum Genet. 2019;64:741-55.
12. Uehara R. Epidemiology of lysosomal storage disease. Japanese journal of clinical medicine. 2019;77(8):1245-8.
13. 日本先天代謝異常学会. ポンペ病の概要. In:ポンペ病診療ガイドライン 2018.東京:診断と治療社;2018.p.2-4.Available from:http://jsimd.net/pdf/pompe2018.pdf.

[redacted]

14. Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmey S, Jones H, Crisp K, et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. Genet Med. 2020 May;22(5):898-907. Epub 2020 Jan 6.
15. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2016 Feb;26(2):136-45. Epub 2015 Nov 30.
16. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.
17. Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 12;8:160. 12 p.
18. Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):985-91.e1-2. Epub 2014 Nov 4.
19. Poelman E, van den Dorpel JJ, Hoogeveen-Westerveld M, van den Hout JM, van der Giessen LJ, van der Beek NA, et al. Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients. J Inherit Metab Dis. 2020 Jun 7. 28 p.
20. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109. Epub 2006 Dec 6. Erratum in: Neurology. 2008 Nov 18;71(21):1748.
21. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med. 2009 Mar;11(3):210-9.
22. Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArmey S, Mendelsohn NJ, Aleck KA, et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile pompe disease treated with enzyme replacement therapy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2014 Nov-Dec;51(6):355-62. Epub 2014 Aug 20.
23. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017 Apr;264(4):621-30. Epub 2016 Jul 2.
24. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Apr;155(4):1278-82.
25. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.

[redacted]

26. LUMIZYME® (algulcosidase alfa), for injection, for intravenous use [package insert]. Cambridge (MA): Genzyme Corporation; 2020 Feb. 5 p.
27. Myozyme 50 mg, powder for concentrate for solution for infusion [Summary of product characteristics]. Reading, Berkshire: Sanofi Genzyme, 2019 [updated Dec 2019; cited 2020 Jul 28]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/263/smpc.
28. マイオザイム®点滴静注用 50mg. サノフィ株式会社,日本:2018 年 11 月（改訂第 10 版）.

[redacted]

8 補遺

8.1 Module 5 に添付資料がない項目及び理由

表 14 - Module 5 に添付資料がない項目及び理由

項目	理由
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	AVAL は静脈内投与であるため、試験を実施しなかった。
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	AVAL は静脈内投与であるため、試験を実施しなかった。
5.3.1.3 *In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書	AVAL は静脈内投与であるため、試験を実施しなかった。
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	AVAL はタンパク質であるため、該当しない。
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	AVAL はタンパク質であり、トランスポーターに対する影響は予想されず、逆もまた同様であるため、試験を実施しなかった。
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	糖原病 II 型患者を対象として、全ての試験を実施した。
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書	内因性要因は、母集団 PK 解析により評価されている。
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書	外因性要因は、母集団 PK 解析により評価されている。
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	糖原病 II 型患者を対象として、全ての試験を実施した。
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	遅発型糖原病 II 型患者における PK と有効性との関連性は、POH0817（Module 5.3.3.5）で検討された。
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	AVAL は、いずれの国においても市販されていないため、市販後の使用経験は得られていない。

8.2 重要なベネフィット・リスクの要約

表 15 - 重要なベネフィット・リスクの要約表（EFC14028 試験）

Key Outcomes	Outcome measure defined	Unit of measure (e.g., proportion)	Avalglucosidase alfa Estimate (confidence interval)		Alglucosidase alfa Estimate (confidence interval)		RiskDifference (confidence interval)		Patient population	Uncertainties /Strength of Evidence	Source or reference
			Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI			
Benefits											
Improvement of Respiratory muscle strength	Change in % predicted FVC from baseline to week 49	LS Mean	2.89	(1.13, 4.65)	0.46	(-1.39, 2.31)	**2.43**	**(-0.13, 4.99)**	Treatment naïve patients with LOPD aged 3 and above	• Primary endpoint • non-inferiority p=0.0074 • superiority p=0.0626	EFC14028 for all outcomes
	Change in % predicted MIP from baseline to week 49	LS Mean	-0.29	(-7.94, 7.36)	-2.87	(-10.92, 5.17)	**2.58**	**(-8.54, 13.71)**		• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.6451	
	Change in % predicted MEP from baseline to week 49	LS Mean	2.39	(-5.59, 10.36)	5.00	(-3.36, 13.36)	**-2.61**	**(-14.22, 9.00)**		• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.6557	
Improved functional endurance	Change in % predicted 6MWT from baseline to week 49	LS Mean	5.02	(1.95, 8.09)	0.31	(-2.90, 3.52)	**4.71**	**(0.25, 9.17)**		• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.0386	
	Change in 6MWT total distance (m) from baseline to week 49	LS Mean	32.21	(12.47, 51.94)	2.19	(-18.48, 22.86)	**30.01**	**(1.33, 58.69)**		• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.0405	
Improved muscle strength/ Motor function	Change in % predicted HHD (Lower Extremity) Summary score from baseline to week 49	LS Mean	6.97	(4.30, 9.63)	4.78	(1.98, 7.59)	**2.18**	**(-1.71, 6.08)**		• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.2681	
	Change in QMFT (total score) from baseline to week 49	LS Mean	3.98	(2.72, 5.23)	1.89	(0.52, 3.26)	**2.08**	**(0.22, 3.95)**		• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.0288	

[redacted]

2.5 臨床に関する概括評価

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Key Outcomes	Outcome measure defined	Unit of measure (e.g., proportion)	Avalglucosidase alfa Estimate (confidence interval)		Alglucosidase alfa Estimate (confidence interval)		RiskDifference (confidence interval)		Patient population	Uncertainties /Strength of Evidence	Source or reference
			Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI	Point Estimate	95% CI			
Improved QOL measures	Change in SF-12 (PCS score) from baseline to week 49	LS Mean	2.37	(0.40, 4.34)	1.60	(-0.52, 3.72)	**0.77**	**(-2.13, 3.67)**	Treatment naïve patients with LOPD aged 3 and above	• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.5996	EFC14028
	Change in SF-12 (MCS score) from baseline to week 49	LS Mean	2.88	(0.47, 5.30)	0.76	(-1.86, 3.39)	**2.12**	**(-1.46, 5.69)**		• Secondary endpoint • Nominal p-value 0.2427	
Risks											
Infusion associated reactions including hypersensitivity and anaphylactic reactions, with or without development of IgG and IgE antibodies	Patients with at least one TEAE IARs (protocol defined)	Percentage	25.5	(13.53, 37.45)	32.7	(19.52, 45.78)	**-7.2**	**(-24.90, 10.6)**			

Abbreviations: MEP: Maximum Expiratory Pressure MIP: Maximum Inspiratory Pressure 6MWT: 6-minute walk test FVC: Forced Vital Capacity

[redacted]

表 16 - 重要なベネフィット・リスクの要約表（ACT14132 試験）

Key Outcomes	Outcome measure defined	Unit of measure (e.g., proportion)	Dose regimen	Avalglucosidase alfa	Alglucosidase alfa	Patient population	Uncertainties /Strength of Evidence	Source or reference
				Point Estimate	Point Estimate	IOPD patients <18 years		Note: same study source for all the outcomes
Improve Motor/functional performance (longer term)	Change from baseline to week 25 in GMFM-88 - Total Percent Score	Mean (SD)	Cohort 1	2.62 (9.33)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N= 6 patients	Study ACT14132
			Cohort 2	3.54 (5.46)	NA		• N=5 patients	
			Cohort 3	4.20 (4.32)	6.82 (3.34)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=4 (avalglucosidase alfa) • N=6 (alglucosidase alfa)	
	Change from baseline to week 25 in QMFT - Total Percent Score	Mean (SD)	Cohort 1	-0.17 (4.45)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N= 6 patients • Secondary endpoint	
			Cohort 2	3.20 (4.55)	NA		• N=5 patients • Secondary endpoint	
			Cohort 3	4.25 (3.30)	5.17 (4.54)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=4 (avalglucosidase alfa) • N=6 (alglucosidase alfa) • Secondary endpoint	
	Change from baseline to week 25 Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Mobility Domain	Mean (SD)	Cohort 1	6.19 (10.55)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N= 6 patients	
			Cohort 2	2.12 (4.04)	NA		• N=5 patients	
			Cohort 3	2.60 (1.72)	5.20 (5.95)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=3 (avalglucosidase alfa) • N=6 (alglucosidase alfa)	
	Change from baseline to week 25 6MWT (percent predicted total distance)	Mean (SD)	Cohort 1	-6.68 (10.85)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N= 3 patients • Exploratory endpoint	
			Cohort 2	5.60 (2.36)	NA		• N= 3 patients • Exploratory endpoint	
			Cohort 3	3.17 (12.52)	-3.64 (1.30)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=3 (avalglucosidase alfa) • N=3 (alglucosidase alfa) • Exploratory endpoint	

[redacted]

2.5 臨床に関する概括評価

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Key Outcomes	Outcome measure defined	Unit of measure (e.g., proportion)	Dose regimen	Avalglucosidase alfa	Alglucosidase alfa	Patient population	Uncertainties /Strength of Evidence	Source or reference
				Point Estimate	Point Estimate	IOPD patients <18 years		Note: same study source for all the outcomes
Prevention of occurrence of ptosis (long term)	Change from baseline to week 25 in Interpalpebral Fissure Distance (left non-FLASH) (mm)	Mean (SD)	Cohort 1	-0.67 (1.54)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N= 6 patients	
			Cohort 2	1.30 (1.48)	NA		• N=5 patients	
			Cohort 3	1.30 (0.76)	-0.50 (0.77)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=5 (avalglucosidase alfa) • N=6 (alglucosidase alfa)	
Reversing/ preventing cardiac-hypertrophy	Change from baseline to week 25 in Echo-LVM Z-score M-MODE	Mean (SD)	Cohort 1	-0.6 (2.16)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N=5 patients	
			Cohort 2	-0.6 (0.71)	NA		• N=2 patients	
			Cohort 3	-0.58 (0.76)	0.47 (1.76)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=5 (avalglucosidase alfa) • N=3 (alglucosidase alfa)	
Improved QOL measures	Change from baseline to week 25 in PedsQL - Total Score	Mean (SD)	Cohort 1	0.86 (15.02)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N=5 patients • Exploratory endpoint	
			Cohort 2	-0.28 (14.26)	NA		• N=4 patients • Exploratory endpoint	
			Cohort 3	2.40 (15.41)	-6.60 (14.95)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=5 (avalglucosidase alfa) • N=5 (alglucosidase alfa) • Exploratory endpoint	
Improved neurodevelopment milestones	Change from baseline to week 25 in Leiter-3 -Nonverbal IQ/Composite Score	Mean (SD)	Cohort 1	3.20 (7.60)	NA	clinical decline (Stage 1)	• N=5 patients • Exploratory endpoint	
			Cohort 2	4.33 (13.58)	NA		• N=3 patients • Exploratory endpoint	
			Cohort 3	7.25 (2.06)	0.00 (7.21)	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• N=4 (avalglucosidase alfa) • N=3 (alglucosidase alfa) • Exploratory endpoint	

[redacted]

2.5 臨床に関する概括評価

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Key Outcomes	Outcome measure defined	Unit of measure (e.g., proportion)	Dose regimen	Avalglucosidase alfa	Alglucosidase alfa	Patient population	Uncertainties /Strength of Evidence	Source or reference
				Point Estimate	Point Estimate	IOPD patients <18 years		Note: same study source for all the outcomes
Infusion associated reactions including hypersensitivity and anaphylactic reactions, with or without development of IgG and IgE antibodies	Patients with at least one TEAE IARs (protocol defined)	Percentage	Cohort 1	0	NA	clinical decline (Stage 1)	• **N=6 patients**	
			Cohort 2	40.0	NA		• **N=5 patients**	
			Cohort 3	20.0	16.7	sub-optimal clinical response (Stage 2).	• **N=5 (avalglucosidase alfa)** • **N=6 (alglucosidase alfa)**	
Abbreviations: 6MWT: 6-minute walk test ; Cohort 1 :avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow ; Cohort 2 :avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow ; Cohort 3 :avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow or alglucosidase alfa at previous dose								

[redacted]