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 第二部ー臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 55

[redacted]

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

目　　次 2

表 目 次 4

略号と用語の定義 5

1　　背景及び概観 7

1.1　　原薬（DS）及び製剤（DP）の製造工程変更の程度及び分析学的同等性／同質性の概要 8

1.2　　生体試料中薬物濃度分析法 10

1.2.1　　薬物動態に関する分析法 12

1.2.2　　薬力学に関する分析法 12

1.2.3　　免疫原性に関する分析法 13

1.2.3.1　　特殊な免疫学的測定法 13

2　　個々の試験結果の要約 15

2.1　　生物学的分析法 15

2.1.1　　薬物動態に関連する分析法 15

2.1.2　　薬力学に関する分析法 17

2.1.3　　免疫原性に関する分析法 18

2.1.3.1　　抗 AVAL 抗体 18

2.1.3.2　　中和抗体 20

2.1.3.3　　抗 ALGLU 抗体 23

2.1.3.4　　中和抗体 24

2.1.3.5　　交差反応性試験 26

2.2　　溶出試験 27

2.3　　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験 27

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 28

3.1　　全体の結論 29

[redacted]

4 参 考 文 献 30

5 補遺 31

6 付録 32

付録 A 分析法の開発の経緯及び主要な臨床試験で使用された分析法の性能の概要 薬物動態分析法 33

[redacted]

表　目　次

表 1 - AVAL の製剤開発段階における工程スケールの記録及び使用用途 10
表 2 - 臨床試験に使用された生物学的分析法の概要 11
表 3 - 生物分析法の開発の経緯 33
表 3a - 分析法の性能の概要 36
表 3b - 分析法の改良及びクロスバリデーション結果の概要 52
表 4 - 免疫原性に関する分析法の概要 53

[redacted]

略号と用語の定義

4-MU:	4-methylumbelliferyl
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ALGLU:	alglucosidase alfa／アルグルコシダーゼ アルファ
AVAL:	avalglucosidase alfa／アバルグルコシダーゼ アルファ
CIC:	circulating immune complex／循環免疫複合体
CLIA:	clinical Laboratory Improvement Amendments／臨床検査改善修正
DP:	drug product／製剤
DS:	drug substance／原薬
ELISA:	enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
FDS:	formulated drug substance／処方原薬
HRP:	horseradish peroxidase／ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ
IAR:	infusion associated reaction
IOPD:	infantile onset Pompe disease／乳児型糖原病 II 型
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
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
LOPD:	late-onset Pompe disease／遅発型糖原病 II 型
M6P:	manose-6-phosphate／マンノース-6-リン酸
MFI:	mean fluorescent index／平均蛍光係数
MRD:	minimum required dilution／最小希釈倍率
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
NHS:	normal human serum／ヒト正常血清
OG:	oregon green／オレゴングリーン
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s) ／薬物動態
rhASM:	recombinant human acid sphingomyelinase／遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ
rhGAA:	recombinant human acid α-glucosidase／遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ
hGCR:	recombinant human glucocerebrosidase／遺伝子組換えヒトグルコセレブロシダーゼ
rhIDU:	recombinant human iduronidase or aldurazym／遺伝子組換えヒトイズロニダーゼ

[redacted]

rhαGAL:	recombinant human alpha galactosidase／遺伝子組換えヒトαガラクトシダーゼ
RIP:	radioimmunoprecipitation assay／放射性免疫沈降法
TMB:	3,3',5, 5'-tetramethylbenzidine substrate／3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン
ULOQ:	upper limit of quantitation／定量上限
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。

1　背景及び概観

ポンペ病（糖原病Ⅱ型）は、グリコーゲンを分解する酵素であるライソゾーム酸性 α-グルコシダーゼの二対立遺伝子常染色体変異を原因とする希少な遺伝性疾患である。糖原病Ⅱ型患者での酸性 α-グルコシダーゼの欠損は未分解のグリコーゲンの蓄積を引き起こし、特に平滑筋、心筋及び骨格筋の細胞機能の障害をもたらし、運動機能が継続的に障害される。

糖原病Ⅱ型の全ての臨床症状は、ライソゾーム酸性 α-グルコシダーゼの欠損によって引き起こされる。しかしながら、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 (1, 2, 3)。糖原病Ⅱ型は、発症時の年齢、臓器病変の範囲及び死亡までの進行速度によって様々な表現型に分類されている。これらの表現型には、急速進行性の乳児型疾患から、より緩徐進行性の遅発型疾患まであるが、かなりのばらつきがあり、両極間で重複している。酸性 α-グルコシダーゼの残存活性は突然変異の重症度に伴い減少するために、糖原病Ⅱ型の臨床経過はそれぞれの患者の突然変異に依存している。酵素活性が全く存在しない、若しくはほぼ存在しない場合は、一般的に生後数日又は数週間で発症する重篤な病態（乳児型糖原病Ⅱ型［IOPD］）を示し、酵素活性が正常値の 1%を超える場合には、比較的軽度で、小児期又はそれ以降に徐々に進行する病態（遅発型糖原病Ⅱ型［LOPD］）を示す。

酵素補充療法（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。アルグルコシダーゼ アルファ（以下、ALGLU）（マイオザイム及び Lumizyme）の第 III 相試験では、呼吸機能の安定化及び歩行機能の改善が認められた。遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（rhGAA）の製剤（DP）である 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。しかしながら、糖原病Ⅱ型患者での呼吸機能及び筋機能の進行的悪化は、ALGLU の ERT では完全に抑制できないと認識されている。

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 を改変し標的組織への取込みを高めた酵素製剤の治験薬 avalglucosidase alfa（以下、AVAL）が開発された。ALGLU の酸化シアル酸残基にビス-マンノース-6-リン酸（M6P）を結合させた AVAL は、細胞内への取込みが増加し、糖原病Ⅱ型患者での有効性を向上させ、現在の標準治療薬よりも優れていることが期待される。したがって、AVAL の臨床開発プログラムでは、ALGLU との比較により、治験用の ERT として優れた有用性を示すことを目的とした。

AVAL の臨床開発プログラムは、成人又は小児の糖原病Ⅱ型患者での有効性と安全性を検証するために実施し、合計 4 試験から構成される。3 試験は LOPD 患者を対象に実施した（第 I/II 相用量漸増試験［TDR12857］及びその長期の安全性継続投与試験［LTS13769］、第 III 相試験［EFC14028］）。IOPD 患者を対象とした 1 試験（ACT14132）でも AVAL を検証した。

今回の申請では、成人及び小児の糖原病Ⅱ型患者に対する ERT としての AVAL の長期使用の承認を目的としている。AVAL の申請された用法用量は、LOPD では 20 mg/kg での隔週静脈内投与、IOPD では 40 mg/kg の隔週静脈内投与である。市販予定の DP は濃度 10 mg/mL の静脈内投与用の無菌凍結乾燥粉末である。単回使用ガラスバイアルに 100 mg/vial の含量で無菌的に充填され供給される。

概要

本項では臨床試験に使用された AVAL の生物学的分析法を記載した。DP の同等性／同質性に関する概要も本項に記載した。

AVAL 濃度及びバイオマーカー濃度の測定法、並びに AVAL に対する抗薬物抗体（ADA）の検出方法は 2 項及び 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）に示す。試験を通した結果の分析及び比較は 3 項に示す。臨床薬理試験の要約は 2.7.2 臨床薬理試験に示す。臨床試験の概要は 2.5 臨床に関する概括評価に示す。製造工程の詳細は 3.2.S.2.2 に示す。製造工程及び工程管理、製造工程の変更及び分析学的同等性／同質性を支持する結果は、3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 - 原薬の同等性／同質性及び 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯-製剤の同等性／同質性に示す。

1.1　原薬（DS）及び製剤（DP）の製造工程変更の程度及び分析学的同等性／同質性の概要

AVAL の原薬は充てん／最終工程のための製剤製造サイトに輸送される処方済みバルク drug substance を DS とする。AVAL の最終製剤はラベルが貼付され包装されたガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末を DP とする。

原薬（DS）

AVAL の製造には、酸化 ALGLU とグリカン E13 との[redacted]結合化、その後のクロマトグラフィー及びろ過工程での精製、並びに最終的な AVAL DS の製造過程が含まれている。

AVAL は、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を使用した[redacted]に基づく[redacted]プロセスを用いて、[redacted]L の市販スケールで製造した（3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 - マスターセルバンクから酸化前中間体）。

AVAL は、開発段階を通してプロセス A、B、C1、C2A 及び C2B の工程／スケールに従って製造した。初期の工程開発スケールとプロセス A（[redacted]バッチ）の間の AVAL DS 製造工程又は製造スケールの変更は軽微なものであった。工程はプロセス B（[redacted]バッチ）及びプロセス C1（[redacted]／バッチ）にスケールアップされた。最終的に生産最適化プロジェクトが導入され（プロセス C2A）、AVAL の製造量は[redacted]／バッチまで増加した。プロセス[redacted]に至る最終的な工程変更の過程で、AVAL の DS の定義は[redacted]から、その後のプロセス中間産物である[redacted]に変更された（3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯- 酸化から原薬）。

[redacted]

製剤（DP）

AVAL DP は、開発段階を通して DP 工程 A、B、C1、C2A 及び C2B に従って製造された。DP 工程及び各工程で行われた主な DP 製造の変更の概要は 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯に示す。AVAL DP 製造工程は以下の工程からなる：（i）DS の受け入れ及び保管、（ii）[redacted]撹拌、（iii）[redacted]の無菌フィルターでの直接ろ過及びバイアルへの充填、（iv）凍結乾燥、（v）バイアルのキャッピング及び検査。DP の製造には追加の処方ステップは含まれていない。プロセス[redacted]が最終の市販予定用製造工程に相当する。

分析学的な同等性／同質性試験により、5 種類の製造工程で製造された DP は同等／同質であることが示された。DP の変更を支持するための生物薬剤学試験、臨床薬物動態試験は実施していない。同等性／同質性に関する分析的試験の詳細は 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯-製剤の同等性／同質性に示す。

製剤開発段階での製造スケールの記録及び使用用途を表 1 に要約した。

[redacted]

表 1 - AVAL の製剤開発段階における工程スケールの記録及び使用用途

Process designation	Avalglucosidase alfa pre-oxidation scale	Manufacturing sites[a] (FDS/DP/glycan)	Material disposition
Process A	[redacted]	DS: Framingham, MA DP: Framingham, MA; 不純物T*: [redacted]	Toxicology TDR12857 (Phase 1/2)
Process B	[redacted]	DS: Frankfurt, DE DP: Frankfurt, DE 不純物T*: [redacted]	Toxicology LTS13769 (long term safety)
Process C1 [CTM batches 1-7]	[redacted]	DS: Geel, BE DP: Waterford, IE 不純物T*: [redacted]	LTS13769 (long term safety) ACT14132 (Phase 2) EFC14028 (Phase 3)
Process C2A [CTM batches 8-10][b]	[redacted]	DS: Geel, BE DP: Waterford, IE 不純物T*: Sisteron, FR	LTS13769 (long term safety) ACT14132 (Phase 2) EFC14028 (Phase 3)
Process C2B[c] [PPQ batches 1-3]	[redacted]	DS: Geel, BE DP: Waterford, IE 不純物T*: Sisteron, FR	LTS13769 (long term safety) ACT14132 (Phase 2) EFC14028 (Phase 3) PPQ

CTM: clinical trial material; DP: drug product; DS: drug substance; PPQ: process performance qualification

a All sites listed are Sanofi operated manufacturing sites, except [redacted] and [redacted] which are Clinical Manufacturing Organization sites.

b CTM 8 is manufactured using the 1.3kg avalglucosidase alfa pre-oxidation scale.

c [redacted] to be also used in ongoing clinical trials.

1.2 生体試料中薬物濃度分析法

AVAL 濃度の測定、薬力学パラメーターの評価、AVAL に対する ADA の検出に使用された全ての生物学的分析法を 2.1 項に記載し、概要を表 2 に示す。

[redacted]

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

表 2 - 臨床試験に使用された生物学的分析法の概要

Assay purpose	Analyte	Matrix	Method	Assay Report Number	Clinical Studies
Pharmacokinetic	Avalglucosidase alfa	Plasma (Heparin)	Enzymatic assay	ITR-629-0413; DOH1429	TDR12857; LTS13769 (through [redacted] 20[redacted])
		Plasma (Heparin)	Enzymatic assay	DOH1626	LTS13769 (after [redacted] 20[redacted]); ACT14132; EFC14028
Pharmacodynamic	Glucose tetrasacccharide (Glc4, major component of Hex4)	Urine	LC-MS/MS	ITR-580-0312; ITR-580-0312 Addendum 1	TDR12857; LTS13769; ACT14132; EFC14028
Anti-drug Antibody (avalglucosidase alfa)	ADA	Serum	ELISA: screen and titer assay	ITR-708-0414	TDR12857; LTS13769 (through [redacted] 20[redacted])
	ADA	Serum	RIP: confirmatory assay	ITR-636-0513	TDR12857; LTS13769 (through [redacted] 20[redacted])
	ADA	Serum	ELISA: screen, titer, and confirmatory assay	DOH1430 (ITR-822-0216); SPH0499; SPH0501	EFC14028; ACT14132; LTS13769 (after [redacted] 20[redacted])
	NAb for catalytic activity inhibition	Serum	Enzymatic assay	ITR-644-0713; ITR-861-1016	TDR12857; LTS13769; EFC14028; ACT14132
	NAb for cellular uptake inhibition	Serum	Flow Cytometry	ITR-681-1113	TDR12857; LTS13769 (through [redacted] 20[redacted])
	NAb for cellular uptake inhibition	Serum	Cellular Imaging	DOH1386 (ITR-819-1215)	EFC14028; ACT14132; LTS13769 (after [redacted] 20[redacted])
	Specific ADA with no Cross-Reactivity to rhGAA	Serum	ELISA	ABQ0016	EFC14028
	ADA-IgE	Serum	Immunoassay	ITR-612-0113	TDR12857; LTS13769; EFC14028; ACT14132
Anti-drug Antibody (Alglucosidase alfa)	ADA	Serum	ELISA: screen and titer assay	ITR-536-0511; SPH0495; SPH0500	TDR12857; LTS13769; EFC14028; ACT14132
	ADA	Serum	RIP: confirmatory assay	ITR-191-1202	TDR12857; LTS13769 (through [redacted] 20[redacted])
	ADA	Serum	ELISA: binding inhibition confirmatory assay	DOH1503	EFC14028; ACT14132; LTS13769 (after [redacted] 20[redacted])

[redacted]

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Assay purpose	Analyte	Matrix	Method	Assay Report Number	Clinical Studies
	NAb for catalytic activity inhibition	Serum	Enzymatic assay	ITR-590-0612	EFC14028; ACT14132
	NAb for cellular uptake inhibition	Serum	Flow Cytometery	ITR-587-0512; NAQ0003	EFC14028; ACT14132
	ADA-IgE	Serum	Immunoassay	ITR-577-0312; ITR-577-0312 Addendum 1	TDR12857; LTS13769; EFC14028; ACT14132
Specialized Immunological Tests	Tryptase	Serum	Immunoassay	Commercially available CLIA assay	TDR12857; LTS13769; EFC14028; ACT14132
	Complement Activation	Serum	Immunoassay	Commercially available CLIA assay	TDR12857; LTS13769; EFC14028; ACT14132
	Circulating Immune Complex		Immunoassay	Commercially available CLIA assay	TDR12857; LTS13769; EFC14028; ACT14132

ADA: anti-drug antibody; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; IgE: Immunoglobulin E; NAb: neutralizing antibody; rhGAA: recombinant human acid α-glucosidase ; RIP: radio-immunoprecipitation

1.2.1 薬物動態に関する分析法

ヒト血漿中の AVAL 濃度は 4-methylumbelliferyl（4-MU）-α-D-glucoside を基質として使用した高感度酵素活性測定法により、蛍光検出法で AVAL の酵素活性を測定することにより測定した。2 種類の測定方法がバリデートされ、ITR-629-0413（5.3.1.4 [ITR-629-0413]）及び DOH1429（5.3.1.4 [DOH1429]）での定量下限（LLOQ）は未希釈血漿で 0.0125 µg/mL、DOH1626（5.3.1.4 [DOH1626]）での未希釈血漿では 0.0120 µg/mL であった。この 2 種類の方法はクロスバリデートもされ、これら 2 種類の方法で測定された濃度を併合することが可能となった。

1.2.2 薬力学に関する分析法

糖原病 II 型患者では、健康成人と比較してヘキソース四糖類（Hex4）が尿中に過剰に排泄される（Hex4 の主成分はグルコース四糖類［Glc4］）。さらに、Hex4 濃度の低下は ERT の効果と相関していることが明らかとなっている。したがって、Hex4 は ERT を受けている糖原病 II 型患者での有力な薬力学的マーカーとして特定されている。このため、未希釈尿中での Glc4 の定量法として、LLOQ が 0.5 µg/mL である液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法がバリデートされ、全ての臨床試験で使用された。

[redacted]

1.2.3 免疫原性に関する分析法

生物分析法を用いて段階的アプローチ（ADA スクリーニング試験、確認試験、ADA 抗体価測定及び ADA 陽性検体での中和抗体［NAb］の評価）に従って ADA 及び NAb の発現について評価し、ADA と有害事象の関連性を評価するために特殊な免疫学的分析を行った。阻害作用を示す抗体の状態、ピーク抗体価及び主要評価項目であるベースラインからの努力肺活量の%予測値に対する変化量との関係は Module 5.3.5.3 ISI で検討した。

第 I/II 相試験（TDR12857）及び長期継続投与試験（LTS13769）の初期段階での免疫原性は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて ADA のスクリーニングを実施し、別の放射性免疫沈降法（RIP）を用いて反応の特異性を確認した（それぞれ、ITR-708-0414 及び ITR-636-0513）。第 III 相試験（EFC14028）及び長期継続投与試験（LTS13769）で 20[redacted]年[redacted]月以降に採取された検体、並びに IOPD 患者を対象とした第 II 相試験（ACT14132）のために、変動カットポイントを用いる薬物との競合確認試験に改変した（DOH1430［ITR-822-0216］）。

ADA 陽性検体は、更に 2 種類の分析法（酵素活性の阻害及び細胞への取り込みの阻害）で NAb 活性を評価した。第 1 の NAb アッセイでは、4-MU-alpha-D-glucoside から 4-MU を遊離する AVAL の触媒作用を阻害する ADA を検出した（ITR-644-0713/ITR-861-1016）。第 2 の NAb アッセイでは、セルベースアッセイで、蛍光ラベルした酵素の細胞内への取込みを阻害する ADA を検出した（ITR-681-1113 及び DOH1386［ITR-819-1215］）。

ADA の交差反応性試験も実施した。AVAL と ALGLU は同様のタンパク質配列を有しており、投与後に産生される抗体は、相互に交差反応する可能性がある。さらに、AVAL には[redacted]によってグリカンが化学的に結合されているために、AVAL 特異的な抗体が産生される可能性がある。患者に AVAL を投与したときに産生される抗 AVAL 抗体の性質をより理解するために、EFC14028 試験で ADA 陽性となった患者の検体で ALGLU との交差反応性及び AVAL 特異的抗体の産生を検討した。交差反応性は、Week 25 及び Week 49 時点で抗 AVAL 抗体陽性であった患者で評価した。これらの評価時点は、ADA 産生過程の初期及び後期で ADA 陽性であった全ての患者でのピーク抗体価の時点又はそれに近い時点であった。

1.2.3.1 特殊な免疫学的測定法

過敏症の発現が示唆される中等度、重度又は再発する infusion associated reaction（IAR）が認められた場合、追加の血液検体を採取して、抗 AVAL IgE 及び／又は抗 ALGLU IgE、血清トリプターゼ、補体活性化の評価を行った。さらに、臨床症状により示唆される場合は、循環免疫複合体（CIC）の評価も実施した。

IgE 抗薬物抗体

AVAL 又は ALGLU に対する IgE 抗体は、バリデートされた蛍光免疫測定法（ImmunoCAP specific IgE technology）を使用して定量した。（それぞれ 5.3.1.4 [ITR-612-0113]及び[ITR-577-0312]）。

[redacted]

トリプターゼ

血清中トリプターゼレベルは、市販の臨床検査改善修正（CLIA）法で測定した。トリプターゼの測定には、血清レベル定量用の UniCAP Tryptase 蛍光酵素免疫測定法を使用した。

補体活性化

補体活性化は、市販の CLIA 法で測定した。3 種類の酵素免疫法を使用し、補体分解産物である iC3b、C3a 及び最終複合体である sC5b-9 の上昇を検出した。1 種類又は複数の測定結果が上昇した場合は、補体活性化が陽性と判断した。

循環免疫複合体（CIC）

CIC は、市販の CLIA 法で測定した。2 種類の酵素免疫法を使用して CIC を検出した。Raji 置換免疫法で補体分解産物 C3 を利用して CIC を捕捉し、C1q 免疫法では C1q を利用して CIC を捕捉した。いずれの測定法でも、抗ヒト IgG 抗体と比色検出法を用いて結合後の CIC を検出した。いずれか、又は両方の測定法で上昇が認められた場合を、CIC 陽性と判断した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　生物学的分析法

2.1.1　薬物動態に関連する分析法

AVAL 分析のための全ての生物学的分析方法を本項に記載し、その要約を表 3 に示した。

ITR-629-0413（5.3.1.4 [ITR-629-0413]：適格性評価報告書：ヒト血漿中遺伝子組み換え AVAL の酵素活性による薬物動態試験

目的及び方法：ヒト血漿中の AVAL 活性を測定するために 4-MU-α-D-glucoside を基質とした蛍光法による高感度酵素活性測定法を開発し、適格性を評価した。AVAL 存在下で、検体中に存在する酵素量に比例して 4-MU-α-D-glucoside から 4-methylumbelliferone（蛍光分子）が遊離する。その時の蛍光を測定し、検量線から濃度を算出した。選択性、希釈直線性、定量範囲、分析単位内及び分析単位間の精度及び真度を検討した。さらに、−80°C で保存した血漿検体の凍結／融解サイクル後の安定性、2～8°C で 72 時間までの安定性、及び室温あるいは氷上でのベンチトップでの安定性を検討した。

結果：未希釈血漿での測定範囲は 0.0125～3.00 µg/mL（12.5～3000 ng/mL）であった。分析単位内及び分析単位間での精度はそれぞれ 2.1～10.2%及び 2.2～7.8%の範囲であった。分析単位内及び分析単位間での真度はそれぞれ−26.6～8.2%及び−16.0～1.1%の範囲であった。分析単位内及び分析単位間での精度及び真度は、分析単位内での真度の 10 例中 2 例を除いて全ての quality control（QC）濃度で評価基準を満たしていた。基準を満たさなかった QC 濃度は 0.0375 µg/mL（−26.6%）及び 2.25 µg/mL（−22.6%）であった。これは、これらの個々の試薬の調整が予想よりも低濃度であったことによると考えられる。分析単位間の精度は評価基準を満たしていたので、本分析法は許容できると考えられた。血漿中 AVAL の定量は、ブランク血漿の影響を受けず（10 個体から得られた個別のブランク血漿で確認）、10935 倍の希釈まで直線性を示した。AVAL はヒト血漿中で、−80°C の冷凍庫で保存した場合は 5 回の凍結／融解サイクルまで、アッセイバッファーで 1/5 に希釈し 2～8°C で保存した場合は 72 時間まで、さらにアッセイバッファーで 1/5 に希釈し室温で保存した場合又は未希釈後、氷上で保存した場合はベンチトップで 1 時間までの安定性が示された。

DOH1429（5.3.1.4 [DOH1429]）:ヒト血漿中 AVAL 定量のための蛍光酵素測定法のバリデーション

目的及び方法：AVAL 濃度を測定する目的でヒト血漿中の AVAL の活性を検出するために、4-MU-α-D-glucoside を基質として蛍光検出法を用いる高感度酵素測定法をバリデートした。本試験では、ITR-629-0413 で記載した同じ方法を用い、更に検量線の中間点にコントロールを追加してカーブフィッティングをより最適化した。選択性、希釈直線性、定量範囲、分析単位内及び分析単位間の精度及び真度を検討し、AVAL の血漿検体中での安定性も検討した。

結果：5 種類の AVAL 濃度（2.5、7.5、300、450、600 ng/mL）で、6 回に分けて真度及び精度を評価した。真度（%Bias）は設定濃度の−0.8～−19.9%、分析単位内精度は 2.6～4.7%、分析単位間精度は 3.4～7.9%の範囲であった。LLOQ を許容可能な精度及び真度が得られる最低濃度とし、ULOQ を許容可能な精度と真度が得られる最高濃度とした。本測定法は最小希釈倍率（MRD）を 5 倍と設定したヒト未希釈血漿において 0.0125～3 µg/mL の範囲でバリデートされた。選択性試験において個々のドナーから得られたヒトヘパリン血漿は、AVAL の定量に影響を与えなかった。プロゾーン効果が認められない定量範囲内で希釈した場合、希釈直線性試験によって、未希釈ヒト血漿中 AVAL は濃度 300 µg/mL まで正確に測定可能であった。ヒト血漿中での安定性は、氷冷保存では 2 時間まで、調整直後にドライアイス上で急速凍結した場合−20°C で 72 時間まで、また 4 回の凍結／融解サイクルまで許容可能であった。しかしながら、AVAL を直接−20°C で保存した場合の 24 時間後の AVAL の安定性は確認されなかった。−60°C 以下で保存した場合は 3 年 5 か月までの安定性が示された。
臨床試験で得られた検体の再分析：TDR12857 試験を完了した 19 名の患者を含む LTS13769 試験では、AVAL の測定法の再現性を評価するために血漿検体合計 60 検体の再分析を行った。60 検体中 59 検体（98.3%）で事前に定義した当初の分析と再分析の間の差の評価基準（30%以下）を満たした。

DOH1626（5.3.1.4 [DOH1626]）：ヒト血漿（ヘパリン）中 AVAL 定量のための 4-MU 酵素測定法のバリデーション
目的及び方法：AVAL 濃度を測定する目的でヒト血漿中の AVAL 活性を検出するために、4-MU-α-D-glucoside を基質として蛍光検出を用いる高感度酵素測定法を開発し、バリデートした。本試験では、ITR-629-0413（5.3.1.4 [ITR-629-0413]）及び DOH1429（5.3.1.4 [DOH1429]）で記載した方法と同じ原理を使用し、新しい実験施設への移管後の一貫した長期性能を維持するために最適化した。選択性、特異性、希釈直線性、定量範囲、分析単位内及び分析単位間の精度及びに真度を検討した。さらに、ベンチトップ（氷上）、−80°C の冷凍庫で保存後の凍結／融解後、−80°C の冷凍庫での 10 週間の長期保存後の、血漿検体の安定性を検討した。
結果：MRD を 5 倍と設定した未希釈血漿の測定範囲は 0.0120～3.00 µg/mL（12.0～3000 ng/mL）であった。分析単位内及び分析単位間の精度は、それぞれ 1～9%及び 4～7%の範囲であった。分析単位内の真度は、LLOQ（0.012 µg/mL）では 9～23%、ほかの 4 種の QC 濃度では−1～22%の範囲であった。分析単位間の真度は 3～17%の範囲であった。分析単位内及び分析単位間の精度及び真度は、分析単位内の真度での 7 条件中 1 条件の QC 濃度 0.036 µg/mL（22%）以外の全ての QC 濃度において評価基準を満たしていた。この QC 濃度では分析単位間の評価基準（14%）は満たしていたため、測定能力は許容できると考えられた。血漿中 AVAL の定量は、ブランク血漿（10 個体から得られた個別のブランク血漿で確認）、希釈（ULOQ の 1000 倍）、血漿中への溶血血液（5%）及び乳び血液（2%）の混入の影響は受けなかった。AVAL はヒト血漿中で、−80°C の冷凍庫で保存した場合の 3 回の凍結／融解サイクル後、ベンチトップ（氷上）で 4 時間、−80°C の冷凍庫での 10 週間の長期保

存での安定性が示された。30 検体中全ての検体（100%）で逆算値が DOH1429 で得られた初期値の 30%内であり、クロスバリデーションは評価基準を満たした。

臨床試験で得られた検体の再分析：ACT14132 試験では、AVAL の測定法の再現性を評価するために血漿検体合計 30 検体の再分析を行った。30 検体中 28 検体（93.3%）で事前に定義した当初の分析と再分析の間の差の評価基準（30%以下）を満たした。EFC14028 試験では、AVAL 血漿検体 96 検体で再分析が行われた。96 検体中 95 検体（99.0%）が当初の分析と再分析の差の評価基準（30%以下）を満たした。

2.1.2 薬力学に関する分析法

ITR-580-0312 + 補遺（5.3.1.4 [ITR-580-0312] 及び [ITR-580-0312 - Addendum 1]）：LC-MS/MS を用いたヒト尿中グルコース四糖類の定量法

目的及び方法：ヒト尿中 Hex4（主に Glc4）濃度測定のための LC-MS/MS を用いた定量法を開発し、バリデートした。尿中の Glc4 濃度は直接希釈法を用い、Acuity UPLC システム（Waters Corporation）に接続した API 4000 トリプル 4 重極質量分析計（AB Sciex）を用いたタンデム質量分析法で測定した。患者の尿の 1 部（100 µL）及び内標準物質である d8-Hex4（1 mg/mL）20 µL と 10 µL の純水を混合し、70 µL のアセトニトリルで希釈した。遠心分離後、個々の検体の上清を新しいプレートに移し、希釈された検体を LC-MS/MS システムに注入した。Glc4 濃度は、質量遷移した Glc4 では 665.4→341.1、内標準物質（d8-Glc4）では 673.6→345.1 を質量分析モニタリングすることによりピーク面積比から定量した。患者の検体中 Glc4 濃度は検体／内標準物質の値を検量線の傾きで割ることで算出した。尿中 Glc4 の検量線は 0.5～400 µg/mL の 8 点からなる重み付け 1/x の原点を通らない直線であった。

尿中クレアチニンは kinetic Jaffe 法による比色法を用い、Randox RX Daytona bench-top clinical chemistry analyzer で測定した。クレアチニンは水酸化ナトリウムの存在下でピクリン酸と反応し、着色性の複合体を生成し、700 nm での波長補正の下で 510 nm の吸光度で測定可能である。各検体中のクレアチニン濃度は 2 点線形検量線から内挿法により算出した。尿中クレアチニン濃度は、アナライザーで実施された希釈を補正した後、mg/dL の単位で表した。

尿中 Glc4 濃度は尿中クレアチニンにより補正し、「mmol Glc4/mol クレアチニン」で表した。

結果：測定範囲は未希釈尿で 0.5～400 µg/mL であった。分析単位内及び分析単位間の真度は、それぞれ−0.38～11.9%、−0.63～3.11%の範囲であった。分析単位内及び分析単位間の精度は、それぞれ 0.35～12.0%、1.14～8.98%であった。全体として、真度及び精度は全ての QC 濃度において評価基準を満たしていた。尿中 Glc4 濃度の定量は、ブランク尿（6 個体から得られた個別のブランク尿）及び希釈（1200 µg/mL まで）による影響を受けなかった。持ち越し効果は認められなかった。正常尿（200 件）での Glc4 濃度は LLOQ（0.5 µg/mL 未満）未満～17.1 µg/mL の範囲であった。Glc4 はヒト尿中で、−20°C 又は−80°C の冷凍庫で保存した場合の 5 回の凍結／融解サイクル後、2～8°C で 5 日間、−80°C で 18 か月間まで、−20°C で 25 か月間まで安定であることが示された。

[redacted]

2.1.3 免疫原性に関する分析法

2.1.3.1 抗 AVAL 抗体

ITR-708-0414 QR（5.3.1.4 [ITR-708-0414]）－適格性評価報告書：抗 AVAL IgG 及び IgM 抗体のスクリーニング及び抗体価測定のための ELISA、並びに ITR-636-0513 QR（5.3.1.4 [ITR-636-0513]）- 適格性評価報告書：AVAL に対する IgG 抗体検出のための放射能免疫沈降法

目的及び方法：検体中の ADA のスクリーニング及び抗体価測定のための ELISA、並びに反応の特異性を確認するための RIP を開発し、バリデートした。

スクリーニング試験では、AVAL をプレート上にコートし、MRD の 1：100 に希釈した患者の血清とともにインキュベートした。マウス抗ヒト IgG-Fc モノクローナル特異的ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）と抗 IgM-HRP 二次抗体との 1：1 の混合液を用いて結合 ADA を検出した。共有結合は HRP の酵素基質である 3,3’,5, 5’-tetramethylbenzidine substrate（TMB）の添加により可視化できる。450 nm の吸光度で測定される比色定量のためのシグナルの強度は、各検体中に存在する抗 AVAL 抗体の量を反映している。未治療の LOPD 患者の 40 検体での測定結果に基づき、95 パーセンタイルでのスクリーニングカットポイントを設定した。

アッセイカットポイントを超える吸光度を示した検体について、免疫沈降法を用いて確認した。患者の血清及び陽性対照並びに陰性対照血清を、放射能でラベルした AVAL とインキュベートした。抗体が存在した場合には、免疫複合体が生成され、protein A と protein G のビーズにより沈降する。抗原抗体複合体を煮沸で解離させ、電気泳動で分離し、免疫沈降させ、放射能でラベルされた AVAL をオートラジオグラフィーで可視化した。陽性対照及びラベルと比較して、適切なサイズの免疫沈降のバンドを可視化することにより、検体が AVAL に対する抗体陽性であることを確認した。

陽性と判定された検体については、2 倍希釈を用いた ELISA により抗体価測定を行った。抗体価は、スクリーニングカットポイントの設定に使用された未治療の LOPD 患者の 40 検体から得られた 99.0 パーセンタイルを使用して設定した抗体価のカットポイントを超える吸光度を示した最大希釈の逆数と定義した。

これらの測定法の性能は、カットポイントの決定、相対感度、アッセイ精度、及び特異性の観点から評価した。陽性対照は ALGLU 特異的 IgG 抗体が陽性であった糖原病 II 型患者から集められたプール血清を用いた。

結果：未治療の糖原病 II 型患者の血清から決定したスクリーニングと抗体価のカットポイントは、それぞれ吸光度 0.14 及び 0.17 であった。測定感度は抗 AVAL-ヒト IgG ハイブリッド試薬を添加したヒト正常血清（NHS）を用いて 875.3 ng/mL と決定された。本アッセイの精度は許容できることが示された。抗遺伝子組換えヒト α ガラクトシダーゼ（rhαGAL）、抗遺伝子組換えヒトグルコセレブロシダーゼ（rhGCR）、及び抗遺伝子組換えヒトイズロニダーゼ（rhIDU）の存在は抗 AVAL 抗体の検出に影響を与えなかった。

DOH1430（IRT-822-0216-VR）（5.3.1.4 [DOH1430：ITR-822-0216）]）– バリデーション報告書：AVAL 免疫原性スクリーニング試験、抗体価測定及び確認試験、並びに SPH0499 及び SPH0501（5.3.1.4 [SPH0499]）及び（5.3.1.4 [SPH0501]） – AVAL の免疫原性スクリーニング試験、抗体価測定及び確認試験のための安定性延長試験

目的及び方法：変動カットポイント及び薬物との競合確認試験を用いて、ADA のスクリーニングと抗体価測定のための ELISA を開発し、バリデートした。スクリーニングのための ELISA は初期の方法と同様であったが（708-0414 試験)、本バリデーションでは未治療の LOPD 患者の 60 検体での結果に基づき、95 パーセンタイルでの疾患カットポイント係数を設定した。

各測定でプレート特異的なカットポイントを超える吸光度を示した検体について、競合結合アッセイにより確認した。この分析法では、初期の分析法と同様の ELISA を用いたが、スクリーニングアッセイで認められたシグナル強度に基づき MRD（1:100）又はそれ以上に検体を希釈し、AVAL とプレインキュベーションした。AVAL に特異的な ADA は薬物に結合し、その結果、検体中に検出されるシグナルを低下させる。未治療の糖原病 II 型患者 60 名の血清検体を用いて、99.0 パーセンタイルで確認試験のための疾患特異的カットポイントを設定した。確認試験のカットポイントを超える阻害率を示した検体を ADA 陽性と判断した。

陽性と確認された検体については、さらに 2 倍希釈を用いた ELISA で抗体価を測定した。抗体価は、スクリーニングアッセイからの得られた疾患特異的なデータからの 99.0 パーセンタイルのカットポイント係数を使用し設定した、プレート特異的抗体価カットポイントを超える吸光度を示した最大希釈倍率の逆数と定義した。99.0 パーセンタイルは、初期の分析法（708-0414 試験）で求められたこれまでの抗体価データと整合性が取れる抗体価の決定のために選択された。

これらの測定法の性能は、カットポイント分析、精度、相対感度、選択性、特異性、フック効果、頑健性、及び検体の安定性の観点から評価した。

結果：スクリーニングと抗体価のカットポイント係数はそれぞれ 1.43 及び 1.80 であった。スクリーニングカットポイント係数を用いて、測定感度は、抗 AVAL-ヒト IgG ハイブリッド試薬を添加した NHS を用いて 251ng/mL と決定された。確認試験でのカットポイントは 24.8%の阻害であった。drug tolerance は 1.00 µg/mL までの AVAL 濃度で確認された。スクリーニング試験、抗体価測定及び確認試験の精度は許容できることが示された。検討された最高濃度までフック効果は認められなかった。抗 AVAL 抗体の検出は、ヘモグロビン、ビリルビン及び脂質成分の影響を受けなかった。抗遺伝子組換えヒト酸性スフィンゴミエリナーゼ（rhASM）及び抗 rhIDU の存在は抗 AVAL 抗体の検出に影響を与えなかった。血清検体は–80°C の冷凍庫で保存した場合の 10 回の凍結／融解サイクルまで、室温で 14 日間まで、2～8°C で 9 日間までの安定性が示された。その他の AVAL ADA 測定法についてはそれぞれ別途安定性を検討したが、本 ELISA で安定性が確認された期間は NAb を含む全ての AVAL ADA 評価で許容できると考えられた。

[redacted]

ブリッジング試験：2 種類の ADA 測定法の性能を比較するために、これまでの RIP での確認結果（陽性又は陰性）を有する盲検下の患者の 41 検体及び 4 種の RIP の内標準物質に関して、新しいアッセイで ADA 反応のスクリーニングを実施し（5.3.1.4 [DOH1430 (ITR-822-0216)]）、固定及び変動カットポイントの両方を使用して評価した。スクリーニングで陽性であった検体は全て、その後に薬物との競合確認試験を実施した。

本試験では、固定又は変動カットポイントのいずれかを使用したとき、45 検体中 43 検体（96%）でスクリーニングと一致した結果が得られた。不一致を示した 2 検体では両方とも、変動カットポイントを用いたスクリーニングでの陽性結果はこれまでのスクリーニング結果と一致していた。確認試験の結果の相互比較性を評価するために、変動カットポイントを用いたスクリーニングで陽性を示した 39 検体の薬物との競合確認試験の結果をこれまでの RIP での陽性／陰性の結果と比較した。38 検体で陽性／陰性の一致した結果が得られた（97%の一致)。データは全ての比較許容基準に適合し、アップデートされたアッセイは ADA 陽性検体の検出能力に影響を与えないことが示された。

2.1.3.2 中和抗体

ITR-644-0713 QR 及び ITR-861-1016 VR（5.3.1.4 [ITR-644-0713] 及び 5.3.1.4 [ITR-861-1016]）- 適格性評価及びバリデーション報告書：遺伝子組換えヒト AVAL 酵素活性を阻害する中和抗体の検出

目的及び方法：人工基質である 4-MU-α-D-Glucoside に対する AVAL の触媒活性を阻害する ADA を検出するための方法を開発し、バリデートした。本方法は、まず適格性を評価し（ITR-644-0713）、その後バリデートした（ITR-861-1016）。ADA 陽性血清検体を AVAL 1.90 µg/mL（約 EC65 に相当）及び基質である 4-MU-α-D-Glucoside 5 mM とインキュベートした。酵素活性は、基質から 4-MU が遊離する際に発生する蛍光シグナルと定義し、相対蛍光単位（RFU）で表した。検体及び QC 中の酵素活性は AVAL のみを添加した標準試料（プールした NHS での AVAL 1.90 µg/mL）と比較し、検体中及び対照の AVAL の酵素活性率は AVAL のみを添加した標準試料での最大活性と比較して算出した。

カットポイントは未治療の LOPD 患者の 60 検体の結果に基づく片側 99.0 パーセンタイル予測区間の下限に設定した。シグナルの最大率がアッセイカットポイントよりも低値を示した検体について、AVAL 触媒活性を阻害する NAb 陽性と判断した。

これらの分析法の性能は、カットポイント分析、精度、相対感度、選択性、特異性、頑健性、及び検体の安定性の観点から評価した。

結果：検体は MRD の 1：10 に希釈した。AVAL の酵素活性を阻害する抗体の検出精度は評価基準を満たしていた。抗 AVAL 抗体を含有するウサギのプール血清によるアフィニティー精製ポリクローナル抗体を使用して、測定感度を 38.7 µg/mL と決定した。抗体としてポリクローナル分画を使用したため、ADA 全体のうちの僅かな割合のみで NAb 活性が認められると考えられ、特異的な中和活性を示す量は不明であり、過小評価する可能性がある。drug tolerance は 1.00 µg/mL までの AVAL 濃度で確認された。抗 AVAL 抗体の検出は、ヘモグロビン、ビリルビン及び細胞内脂質の影響を受けなかった。抗 rhαGAL、抗 rhIDU 又は抗 hASM の存在は抗 AVAL 抗体の検出に影響を与えなかった。

[redacted]

血清検体は、−80°C の冷凍庫で保存した場合の 5 回の凍結／融解サイクル後、室温で 24 時間まで、4°C で 6 日間までの安定性が示された。

ITR-681-1113（5.3.1.4 [ITR-681-1113]）– 適格性評価報告書：遺伝子組換えヒト AVAL 結合ヘキサマンノースの細胞内への取込みを阻害する NAb 検出のための定性フローサイトメトリー法、及び DOH1386（ITR-819-1215）-（5.3.1.4 [DOH1386（ITR-819-1215）]）– バリデーション報告書：BioTek Cytation 5 Reader を使用した細胞イメージングでの AVAL の細部内への取込みを阻害する抗体検出

目的及び方法：AVAL の細胞内への取込みを阻害する ADA を検出する方法を開発し、バリデートした。

第 1 の方法（ITR-681-1113 試験）では、1：5 に希釈した患者の血清を同容量の AVAL-AF488 18 nM と混合し、最終的に MRD の 1：10 に希釈してプレインキュベートすることにより、抗体と AVAL-AF488 を結合させた。インキュベーション後に、これらのプレインキュベーションの混合物をヒト初代包皮線維芽細胞に添加し、AVAL-AF488 を細胞内に取り込ませるためにさらにインキュベートした。AVAL-AF488 の線維芽細胞への取込みをフローサイトメトリーで定量し、データは得られた全てのゲートイベントについて、蛍光係数の平均値として収集した。細胞内への酵素の取込みの阻害は、酵素の共有結合体のみとインキュベートした細胞で認められた蛍光強度（最大の平均蛍光係数［MFI］）と比較した細胞内の蛍光強度の減少で検出した。測定には 2000 以上のゲートイベントを必要とした。未治療の糖原病 II 型患者の 50 検体の分析に基づいた片側 99.9%の推定区間の下限として設定したアッセイカットポイントを下回る細胞取込み率を示した検体を、AVAL の細胞内取込み阻害の NAb 陽性と判断した。

第 2 の方法（DOH1386［ITR-819-1215］）では、1：5 に希釈した患者の血清を同容量の 36 nM AVAL-AF594 と混合し、最終的に MRD の 1：10 に希釈してプレインキュベートすることにより、抗体と AVAL-AF549 を結合させた。インキュベーション後、これらのプレインキュベーションの混合物をヒト初代包皮線維芽細胞に添加し、AVAL-AF549 を細胞内に取り込ませるためにさらにインキュベートした。全ての細胞は、核の計数のためにヘキスト色素で染色した。細胞に取り込まれなかったラベルされた薬剤を取り除くためにアッセイプレートを洗浄した後、それぞれのウエルで設定した領域（4 x 4X のイメージングエリア）中の全 AF594 蛍光シグナル（細胞に取り込まれた AVAL を示す）を BioTek Cytation 5 Cell Imaging Reader を用いて定量した。個々のウエルの同じ領域内で、細胞数の計測のためにヘキスト染色陽性（核）のイベント数を計測した。検出用のウエルのシグナルから、バックグラウンドウエルの全 AF594 シグナルを差し引き、細胞数で除して RFU/cell を算出した。酵素の細胞内への取込みを阻害する NAb の存在は、酵素のみでインキュベートした細胞からの蛍光（RFU の最大値）と比較した検体の蛍光の減少量として検出した。1 検体当たり、細胞数として 3000 以上をイメージングし分析した。アッセイカットポイントは、未治療の糖原病 II 型患者の 60 検体の分析に基づき、99.9 パーセンタイルで設定した。バックグラウンドノイズを除外し、第 1 の方法

と一致させるために、カットポイントとして 99.9 パーセンタイルを選択した。ブリッジング試験は 2 種類の試験法の一致性を示すために実施した。

これらの測定法の性能は、カットポイント分析、精度、相対感度、選択性、特異性、及び検体の安定性の観点から評価した。

結果：検体は MRD の 1:10 に希釈した。AVAL の細胞内への取込みを阻害する抗体の検出精度は評価基準を満たしていた。フローサイトメトリーを使用した第 1 の方法では、感度は精製ウサギポリクローナル抗体を使用した場合で 25.5 µg/mL、マウスのモノクローナル抗体を使用した場合で 9.0 µg/mL であった。drug tolerance は 0.10 µg/mL までの AVAL 濃度で確認された。細胞内イメージング装置による検出を用いた第 2 の方法では、drug tolerance limit は AVAL 1.00 µg/mL であった。抗 AVAL 抗体の検出は、ヘモグロビン又は細胞内脂質の影響を受けなかった。ビリルビンによる擬陽性の結果が認められた。抗 rhIDU 及び抗 rhASM の存在は、抗 AVAL 抗体の検出に影響を与えなかった。測定感度は精製ウサギポリクローナル抗体を使用した場合で 64.4 µg/mL であった。両方法の感度評価にポリクローナル抗体を使用したため、ADA 全体のうちの僅かな割合で NAb 活性が認められると考えられ、特異的な中和活性を示す量は不明であり、過小評価する可能性がある。なお、初期のフローサイトメトリーに基づく方法とイメージング装置に基づく方法との感度の相対的差は、評価時のポリクローナル抗体の異なるロットの使用に関連する可能性がある。2 種類の方法を比較すると、ブリッジング試験で記載するように、この 2 種類の方法の相対感度は非常に類似していた。血清検体は−80°C の冷凍庫で保存した場合の 5 回の凍結／融解後、室温で 24 時間まで、2～8°C で 7 日間まで安定であった。

ブリッジング試験：2 種類の取込み阻害試験の性能を比較するためにブリッジング試験を行った。AVAL を投与された 6 名の患者から採取され、過去に試験に用いた検体を MRD の 1：10 に希釈し、フローサイトメトリーに基づく方法（ITR-681-1113）と細胞内イメージングに基づく方法（DOH1386［ITR-819-1215］）を用いて、AVAL の取込みに対する NAb の陽性／陰性の決定の一致を確認するためにスクリーニングを行った。これまでに得られた NAb 陽性検体の数が限られており（n=1）、これまでに AVAL の投与を受けた患者数も少数であったために、少数の検体で分析を行った。さらに、精製ウサギ抗 AVAL 抗体を使用して両方の試験法について感度試験を実施した。ウサギ抗 AVAL 抗体は 500 µg/mL から 15.6 µg/mL まで多段階希釈（2 倍）を行い、それぞれの希釈濃度でラベルした AVAL の取込み率を評価した。取込み率をウサギの抗 AVAL 抗体濃度の対数値に対してプロットし、2 種類の方法での取込み率のカットポイント（フローサイトメトリー法で 83.7%、細胞内イメージング法で 87.8%）と交差した濃度を内挿して感度を決定した。

本試験では、比較に用いた 6 検体中 5 検体で 2 試験間での陽性／陰性の一致が認められた。一致が認められなかった 1 検体では（フローサイトメトリーで陰性／細胞内イメージングで陽性）、細胞内への取込みの阻害率は両試験のカットオフポイントに非常に近い値であり、活性が非常に弱く、陽性の境界線上にある検体であることが示唆された。2 種類の測定法の相対感度は、比較許容基準である両試験の平均値±11.7%を満たしていた（フローサイトメトリーで 155.2 µg/mL、細胞内イメージング

で 122.5 µg/mL）。なお、本試験では、測定法バリデーション中の感度評価とは異なるポリクローナル抗体が使用された。

2.1.3.3 抗 ALGLU 抗体

ITR-536-0511（5.3.1.4 [IRT-536-0511] 及び [IRT-536-0511 Addendum 1]）–バリデーション報告書：遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼの免疫原性スクリーニング試験及び抗体価測定、ITR-191-1202（5.3.1.4 [ITR-191-1202] 及び [ITR-191-1202 Amendment 1]）- バリデーション結果：マイオザイムの IgG の患者における免疫反応（PIR）ELISA（RIP 法）、並びに SPH0495 及び SPH0500（5.3.1.4 [SPH0495] 及び 5.3.1.4 [SPH0500]）–マイオザイム/Lumizyme（ALGLU）の免疫原性スクリーニング試験、抗体価測定、確認試験のための安定性延長試験

目的及び方法：ADA のスクリーニング試験及び抗体価測定のための ELISA、並びに反応の特異性を確認するための RIP を開発し、バリデートした。

スクリーニング試験では、ALGLU をプレート上にコートし、MRD の 1：100 に希釈した患者の血清とインキュベートした。マウス抗ヒト IgG-Fc 特異的 HRP 二次抗体を使用して結合 ADA を検出した。その後、HRP の酵素基質である TMB を添加することにより共有結合を可視化した。450 nm の吸光度で測定した比色シグナルの強度は、各検体中に存在する抗 ALGLU 抗体の量を反映している。NHS の 60 検体での分析に基づき、95 パーセンタイルでのスクリーニングカットポイントを設定した。

アッセイカットポイントを超える吸光度を示した検体を RIP 法で確認した。患者の血清、並びに陽性対照及び陰性対照血清を、放射能でラベルした ALGLU とインキュベートした。抗体が存在した場合には、protein A により沈降した免疫複合体として検出される。抗原-抗体複合体を煮沸で解離させ、電気泳動で分離し、免疫沈降させ、放射能でラベルされた ALGLU をオートラジオグラフィで可視化した。陽性対照及びラベルと比較して、適切なサイズの免疫沈降のバンドを可視化することにより、検体が ALGLU に対する抗体陽性であることを確認した。

陽性と確認された検体については、さらに 2 倍希釈を用いた ELISA により抗体価測定を行った。抗体価は、スクリーニングカットポイントの設定に使用された NHS 60 検体での 99.0 パーセンタイルを使用して設定した抗体価のカットポイントを超える吸光度を示した最大希釈倍数の逆数と定義した。

これらの測定法の性能は、カットポイントの決定、相対感度、アッセイ精度、特異性、及び安定性の観点から評価した。陽性対照は ALGLU 特異的 IgG 抗体が陽性であった糖原病 II 型患者から集められたプール血清を用いた。

結果：未治療の糖原病 II 型患者の血清から決定したスクリーニングと抗体価のカットポイントは、それぞれ吸光度 0.08 及び 0.09 であった。測定感度は、ウサギポリクローナル抗 ALGLU IgG ハイブリット試薬を添加した NHS を用いて、592.6 ng/mL と決定された。本アッセイの精度は許容できることが示された。抗 rhαGAL 及び抗 rhGCR の存在は抗 ALGLU 抗体の検出に影響を与えなかった。検体は室温又は 2～8°C の条件で 14 日まで、8 回の凍結／融解サイクルまで安定であった。また、−60°C 以下で 24 か月までの安定性が認められた。その他の ALGLU ADA 測定法についてはそれぞれ

[redacted]

別途安定性を検討したが、本 ELISA で安定性が確認された期間は NAb を含む全ての ALGLU ADA 評価で許容できると考えられた。

DOH1503（5.3.1.4 [DOH1503]) – バリデーション報告書： ALGLU（マイオザイム / Lumizyme）に対する免疫反応の確認試験のための結合阻害アッセイ

目的及び方法：薬物との競合確認試験を開発し、バリデートした。スクリーニングのための ELISA の手順は ITR-536-0511 で記載された方法と同様であったが、RIP の代わりに競合的結合アッセイを取り入れた。この分析法では、同様の ELISA を用いたが、スクリーニングアッセイで認められたシグナル強度に基づき、MRD（1:100）又はそれ以上に検体を希釈し、ALGLU とプレインキュベートした。ALGLU に特異的な ADA は薬物に結合し、その結果、検体中に検出されるシグナル量を低下させる。未治療の糖原病 II 型患者 60 名の血清検体を用いて、99.0 パーセンタイルで確認試験のための疾患特異的カットポイントを設定した。確認試験のカットポイントを超える阻害率を示した検体を ADA 陽性と判断した。

陽性と確認された検体については、さらに ELISA で抗体価を測定した（ITR-536-0511）。

測定法の性能は、カットポイント分析、精度、相対的感度、選択性、及び特異性の観点から評価した。

結果：確認試験のカットポイント係数を 10.8%の阻害と設定し、100%の割合で ADA 陽性である low 陽性対照を用いた ELISA の確認により、測定感度を検討した。高レベルと低レベルの抗 ALGLU ADA を含むサンプルでは陽性が確認されたが、ほかのタンパク質である酸性スフィンゴミエリナーゼに対する抗体の高レベルと低レベルを含むサンプルでは確認されなかった。精度は評価基準を満たしていた。

ブリッジング実験：2 種類の ADA 測定法（RIP、薬物との競合法）の性能を比較するために、これまでの RIP での確認結果（陽性又は陰性）を有する盲検下の患者から採取した 23 検体について、新しい薬物との競合確認アッセイで検討した。この試験では、95%（22/23 検体）の検体で RIP での陽性／陰性の結果と一致した。結果は全ての比較許容基準に適合し、薬物との競合法の採用は ADA 陽性検体の検出能力に影響を与えないことが確認できた。

2.1.3.4 中和抗体

ITR-590-0612 (5.3.1.4 [ITR-590-0612]) – バリデーション報告書：遺伝子組換えヒト酸性 α-グリコシダーゼ活性を阻害する抗体の検出

目的及び方法：人工基質である 4-MU-α-D-Glucoside に対する ALGLU の触媒活性を阻害する ADA を検出するための方法を開発し、及びバリデートした。ADA 陽性血清検体を、ALGLU 1.90 µg/mL（約 EC65 に相当）及び基質である 4-MU-α-D-Glucoside 5 mM とインキュベートした。酵素活性は、基質から 4-MU が遊離する際に発生する蛍光シグナルと定義し、RFU で表した。検体及び陽性対照中の

[redacted]

酵素活性は陰性対照（プールした NHS での AVAL 1.90 µg/mL）と比較し、陰性対照に対する ALGLU の酵素活性阻害率を算出した。

カットポイントは、未治療の LOPD 患者の 25 検体の結果に基づく片側 99.9 パーセンタイル予測区間の下限に設定した。アッセイカットポイントを超える阻害率を示した検体について、ALGLU 酵素活性に対する NAb が陽性と判断した。

この分析法の性能は、カットポイント分析、精度、相対感度、選択性、及び検体の安定性の観点から評価した。

結果：検体は MRD の 1：10 に希釈した。ALGLU の酵素活性を阻害する抗体の検出精度は評価基準を満たしていた。抗 ALGLU 抗体を含有するウサギのプール血清からのアフィニティー精製ポリクローナル抗体を使用して、測定感度を 46.1 µg/mL と決定した。抗体としてポリクローナル分画を使用したため、ADA 全体のうちの僅かな割合のみで NAb 活性が認められると考えられ、特異的な中和活性を示す量は不明であり、過小評価する可能性がある。NAb の検出は、ヘモグロビン、ビリルビン及び細胞内脂質の影響を受けなかった。また、抗 rhαGAL 及び抗 rhIDU の存在は抗 ALGLU 抗体の検出に影響を与えなかった。血清検体は、−80°C の冷凍庫で保存した場合の 5 回の凍結／融解サイクル後、室温で 4 時間まで、2〜8°C で 72 時間まで安定であることが示された。

ITR-587-0512/NAQ0003（5.3.1.4 [ITR-587-0512]及び [ITR-587-0512 Amendment 1]) – バリデーション報告書： ALGLU の細胞内への取込みを阻害する抗体検出のための 96 ウエルサイトフローメトリー法

目的及び方法：ALGLU の細胞内への取込みを阻害する ADA を検出する方法を開発し、バリデートした。

この方法では、1：5 に希釈した患者血清と同量のオレゴングリーン（OG）に共有結合した同容量の rhGAA 200 nM と混合し、最終的に MRD の 1：10 に希釈してプレインキュベートすることにより、抗体と rhGAA-OG を結合させた。インキュベーション後に、これらのプレインキュベーションの混合物をヒト初代包皮線維芽細胞に添加し、rhGAA-OG を細胞内に取り込ませるためにさらにインキュベートした。rhGAA-OG の線維芽細胞への取込みをフローサイトメトリーで定量し、データは得られた全てのゲートイベントについての MFI として収集した。細胞内への酵素の取込み阻害は、酵素共有結合体のみとインキュベートした細胞内で認められた MFI と比較した細胞内の蛍光強度の減少量として検出した。測定には 2000 以上のゲートイベントを必要とした。細胞内への取込みの阻害率がカットポイントを下回る検体を、ALGLU の細胞内への取込みに対する NAb 陽性と判断した。報告書の補遺で、糖原病 II 型患者から採取したベースラインの 30 検体（未治療）を用いて、MRD において 99%信頼区間でのアッセイカットポイントを求めるために 3 日間にわたって 2 名の実験者による試験を行った。

測定法の性能は、カットポイント分析、精度、相対感度、選択性、特異性、フック効果、頑健性、及び検体の安定性の観点から評価した。

結果：検体は MRD の 1：10 に希釈した。ALGLU の細胞内への取込みを阻害する抗体の検出精度は評価基準を満たしていた。報告書の補遺において算出されたカットポイントに基づく測定感度は、精製ウサギポリクローナル抗体を使用した場合で 18.4 µg/mL、キメラヒト／ウサギモノクローナル抗体を使用した場合で 72.3 µg/mL であった。NAb の検出は、ビリルビン及び細胞内脂質の影響を受けなかった。0.313 mg/mL を超えるヘモグロビン濃度で MFI への影響が認められたが、陽性／陰性の結果の判定には影響を与えなかった。抗 rhIDU 及び抗 rhαGAL の存在は NAb の検出に影響を与えなかった。血清検体は−60～−100°C の冷凍庫で保存した場合の 5 回の凍結／融解サイクル後、室温で 4 時間まで、2～8°C で 7 日間まで安定であることが示された。

2.1.3.5 交差反応性試験

ABQ0016（5.3.1.4 [Study ABQ0016]）試験 – 適格性評価報告書：ヒト血清中 Glucosidase Alfa（rhGAA)と交差反応を示さない AVAL 特異的抗体の検出法

目的及び方法：AVAL 投与患者で検出された ADA について、rhGAA との交差反応性を検出する方法を開発し、適格性を評価した。本方法では、ビオチン化された rhGAA 50 µg をストレプトアビジンコート磁性粒子とプレインキュベートして rhGAA をビーズ上に固定した。1：2.5 で希釈した検体を rhGAA でコートしたビーズに添加して、検体中の抗 rhGAA 抗体を固定した rhGAA に結合させるためにインキュベートした。磁気を利用して rhGAA が結合したビーズを溶液から分離し、同時に結合した抗 rhGAA 抗体を取り除いた。検体の上清を採取し、除去工程をさらに 3 回繰り返し、その都度 1：2.5 に希釈し、最終的には 1：20 に希釈した。最終の除去工程で得られた上清について、さらに最終的に MRD の 1：100 にするために 1/5 に希釈し、AVAL（5.3.1.4 [DOH1430（ITR-822-0216）] 及び GAA [ITR-536-0511]）ADA ELISA でスクリーニングを実施した。測定された吸光度は検体中に存在する ADA の量に正比例する。陰性対照ウエルのシグナルの中央値に本適格性評価時に確立したカットポイント係数を掛けることによって算出したプレート特異的カットポイント（PSCP）と比較して、検体のウエルのシグナルを評価した；各 ADA 測定で、吸光度が PSCP を下回る検体を「陰性」、吸光度が PSCP 以上を「陽性」と判断した。検体の交差反応性を判定するために、陰性の結果は除去後の rhGAA ADA アッセイで確認することにした。rhGAA ADA ELISA での不完全な細胞の除去は AVAL ADA ELISA と交絡する恐れがあるため、除去後の rhGAA ADA アッセイで陽性を示した検体については“不確定”と報告した。除去後に rhGAA ADA ELISA で陰性を示し AVAL ADA ELISA で陽性を示した検体を、AVAL 特異的抗体について「陽性」と判断した。

結果：本法は酸性 α-グルコシダーゼと交差反応を示さない抗 AVAL 抗体の存在を適切に検出した。2 種類の ELISA でのカットポイント係数が並行して算出され、AVAL ADA ELISA で 1.267、rhGAA ADA ELISA で 1.261 であった。これらのカットポイントに基づく相対的な測定感度は AVAL ADA ELISA で 221.2 ng/mL、rhGAA ADA ELISA で 194.4ng/mL であった。個々のヒト血清の異なるロットは ADA の検出に影響を与えなかった。陰性対照試料は両方の測定法で ADA に対して陰性を示し、一方、AVAL に対する特異的抗体を除去した試料は rhGAA ADA ELISA でのプレート特異的カットポイントを下回ったが、AVAL ADA ELISA では陽性のままであった。

[redacted]

2.2　溶出試験

該当なし

2.3　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験

該当なし

[redacted]

3　全試験を通しての結果の比較と解析

AVAL DS の製造工程は臨床開発の過程を通じて改良され、主にプロセススケールアップが行われた。一方、DP の変更は[redacted]、[redacted]、[redacted]に関して行われた。物理化学的及び生物学的分析評価の結果から、プロセス A、B、C1、C1A 及び C2B を使用して製造した市販用の DS は同等／同質であることが示された（Module 3.2.S.2.6）。同様に、プロセス A、B、C1、C2A、C2B による AVAL の DP の製造工程は分析学的に同等／同質であることが示された（Module 3.2.P.2.3）。したがって、同等性／同質性を検討する臨床試験及び非臨床試験は実施しなかった。

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学的方法で測定され、血漿中での LLOQ は 0.0120 又は 0.0125 µg/mL であった。これらの方法は適切な精度、分析単位内及び分析単位間の真度及び精度であることが確認された。血漿検体中の AVAL の安定性は、−60°C 以下の保存条件で 3 年 5 か月間まで安定であることが示された。各臨床試験で得られた検体は、この安定性が確保されている期間内に分析された。

尿中グルコース四糖類（Hex4）濃度は、全ての臨床試験の PD マーカーとして LC-MS/MS 法で測定された。本法は、適切な感度並びに分析単位内及び分析単位間のいずれにおいても適切な真度（−0.63%～3.11%）及び精度（0.35～12.0%）であることが確認された。

ADA 及び NAb の検出に使用された生物学的測定法は段階的アプローチに従い（ADA スクリーニング試験、確認試験、ADA 抗体価測定及び ADA 陽性検体での NAb の評価）、有害事象に関連する ADA の評価には特殊な免疫学的測定法を使用した。

当初、スクリーニング試験及び抗体価測定のために ELISA、及び反応の特異性の確認のために別の放射免疫沈降法からなる段階的アプローチで ADA を評価した。これらの ADA の分析法は、最初の用量漸増試験（TDR12857）及び長期継続投与試験（LTS13769）の初期段階で使用された。第 III 相試験（EFC14028）、長期継続投与試験の後半及び IOPD 患者対象試験（ACT14132）をサポートするために、変動カットポイント及び薬物との競合確認試験を利用した ELISA が開発された。本アッセイは少なくても 251 ng/mL でおおよその感度が確認されており、1.00 µg/mL までの AVAL 濃度で drug tolerance が確認された。検体は投与後 2 週間の時点（AVAL 濃度が LLOQ 未満又は付近となる時点）で採取されたため、AVAL の干渉は想定しなかった。

ADA 陽性検体での NAb 活性は、AVAL の酵素活性阻害及び細胞内への取込み阻害について検討した。基質である 4-MU-α-D-glucoside を利用した AVAL 酵素活性に対する ADA の中和活性を評価する NAb アッセイが開発され、バリデートされた。中和活性は、AVAL が添加されたプール NHS 検体での酵素活性と比較することで判断した。ウサギポリクローナル抗 AVAL 抗体に基づく測定感度は、最大で 38.7 µg/mL であった。NAb の感度レベルでの drug tolerance limit は AVAL 1.00 µg/mL であった。AVAL の細胞取込みに対する ADA の中和活性を評価する NAb アッセイは、蛍光標識した酵素の細胞への取込み阻害に基づくセルベースアッセイで行った。最初の用量漸増試験（TDR12857）及び長期継続投与試験（LTS13769）の初期段階では、フローサイトメトリーによる検出法が使用され、感度

[redacted]

はウサギポリクローナル抗 AVAL 抗体を使用した場合で 25.5 µg/mL、drug tolerance は 0.10 µg/mL までの AVAL 濃度で確認された。第 III 相試験（EFC14028）、長期継続投与試験の後半及び IOPD 患者対象試験（ACT14132）をサポートするために、第 2 の方法を開発しバリデートした。処理能力改善のために、フローサイトメトリーによる蛍光検出法から細胞イメージングに変更した。測定感度はウサギポリクローナル抗 AVAL 抗体を添加した NHS を用いて 64.4 µg/mL であった。NAb の感度レベルでの drug tolerance limit は AVAL 1.0 µg/mL であった。

反応を比較するために同じ試験方法を用いて、ALGLU 既治療患者での ALGLU に対する ADA の存在を評価するために、全ての臨床試験で ALGLU に対する ADA の評価を行った。AVAL と同様に、TDR12857 及び LTS13769 試験の初期段階では ELISA と RIP による確認を用いた最初の方法を使用した。EFC14028 及び ACT14132、並びに LTS13769 試験の後半では、RIP に代わって薬物との競合法を使用した。この測定感度は約 593 ng/mL であった。AVAL の ADA アッセイで記載したように、臨床試験の検体は投与後 2 週間の時点で採取したため、AVAL 又は ALGLU の濃度は LLOQ 未満又は付近であったために、ALGLU 又は AVAL の干渉は想定しなかった。

AVAL と同様に、ACT14132 及び EFC14028 試験から得られた ALGLU 陽性検体について、さらに酵素法による酵素活性を阻害する NAb の評価、又はフローサイトメトリー法による使用した細胞内への薬物の取込みを阻害する NAb の評価を実施した。酵素活性による NAb 測定感度は、ウサギポリクローナル抗 ALGLU 抗体を添加した NHS に基づき、最大 46.1 µg/mL であった。細胞内取込みでの NAb 測定感度は、ウサギポリクローナル抗 ALGLU 抗体を添加した NHS に基づき、12.2～18.4 µg/mL であった。

3.1 全体の結論

AVAL の DS 及び DP の製造工程は臨床開発プログラムを通じて改良され、5 種類の製造工程が開発された。市販予定の DS 及び DP は、AVAL の臨床試験で使用されたものと分析学的に同等／同質であることが確認された。

AVAL の臨床開発プログラムにおいて、バリデートされた分析法を用いて、AVAL 投与後の AVAL の全身曝露量の評価、薬力学の評価、及び免疫原性（ADA）の評価を実施した。

[redacted]

4 参考文献

1. 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.
2. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The B-T, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332-40.
3. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. J Pediatr. 2004 May;144(5 Suppl):S35-43.

[redacted]

5　補遺

該当なし

[redacted]

6　付録

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－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 78

[redacted]

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 **1**

目　　次 **2**

表 目 次 **5**

図 目 次 **6**

略号と用語の定義 **8**

1　　背景及び概観 **10**

1.1　　背景 10

1.2　　概観及び評価方法 11

1.2.1　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝試験 12

1.2.2　　臨床試験 13

1.2.3　　薬物動態解析 15

1.2.3.1　　ノンコンパートメント解析 15

1.2.3.2　　母集団薬物動態解析 15

1.2.3.3　　生物分析法 15

1.2.4　　薬力学 16

1.2.4.1　　尿中グルコース四糖類（Hex4） 17

1.2.4.2　　骨格筋 MRI 17

1.2.4.3　　大腿四頭筋のグリコーゲン含有量 17

1.2.4.4　　その他の薬力学パラメータ 17

1.2.5　　薬物動態／薬力学の関連性 18

1.2.6　　投与量の検討 18

1.2.7　　免疫原性 18

2　　個々の試験結果の要約 **20**

2.1　　臨床試験に関連する分析法 20

2.2　　*In vitro* 試験 20

2.2.1 腸管透過性 20
2.2.2 血漿タンパク結合試験 20
2.2.3 代謝試験 20
2.3 健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験 21
2.4 患者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験 21
2.5 内因性要因を検討した試験 22
2.6 外因性要因及び AVAL が他の薬物に与える影響を検討した試験 22
2.7 患者を対象とした薬物動態／母集団 PK 及び有効性／安全性試験 23
2.7.1 遅発型糖原病 II 型患者を対象とした試験 23
2.7.2 乳児型糖原病 II 型患者を対象とした試験 24
2.7.3 母集団 PK 解析 25
2.8 薬力学試験 26
2.8.1 健康被験者を対象とした薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験 26
2.8.2 患者を対象とした薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験 26
3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
3.1 患者での薬物動態 28
3.1.1 吸収 32
3.1.2 分布 33
3.1.3 代謝 34
3.1.4 排泄及び消失 34
3.1.5 定常状態－蓄積係数 36
3.1.6 用量比例性 37
3.2 薬物動態の変動要因 37
3.2.1 内因性要因 38
3.2.1.1 年齢 38
3.2.1.2 性別 38
3.2.1.3 人種 38
3.2.1.4 体重 40
3.2.1.5 腎機能 41
3.2.1.6 薬物動態における抗薬物抗体の影響 42

[redacted]

3.2.1.7 その他の内因性要因 42
3.2.2 外因性要因 42
3.2.2.1 ALGLU による前治療 42
3.2.2.2 乳児型及び遅発型糖原病 II 型患者 44
3.3 薬力学 46
3.3.1 尿中 Hex4 濃度 46
3.3.2 骨格筋 MRI 49
3.3.3 大腿四頭筋のグリコーゲン量 49
3.3.4 その他の薬力学パラメータ 50
3.3.4.1 クレアチンキナーゼ 50
3.3.4.2 ALT 及び AST 53
3.3.5 結論 56
3.4 薬物動態／薬力学の関係 57
3.4.1 薬物動態／Hex4 の関係 57
3.4.2 薬物動態／有効性の関係 58
4 特別な試験 60
4.1 臨床試験の患者での抗薬物抗体反応の概要 60
4.2 AVAL の薬物動態における抗薬物抗体の影響 61
4.3 薬力学（Hex4）における抗薬物抗体の影響 63
5 全般的な結論 64
6 参 考 文 献 66
7 補遺 67
8 付録 78

[redacted]

表 目 次

表 1 - 臨床試験及び解析での AVAL の PK 及び PD 評価 12
表 2 - 臨床試験ごとの PK の評価 16
表 3 - ベースラインの人口統計学的特性 - 母集団 PK 解析対象 LOPD 患者（POH0703） 29
表 4 - ベースラインの人口統計学的特性 – IOPD 患者 - （ACT14132 試験） 31
表 5 - 20 mg/kg 投与時の LOPD 患者での AVAL 曝露量の事後シミュレーション（POH0703） 32
表 6 - 20 mg/kg 及び 40 mg/kg 隔週投与の IOPD 患者での AVAL 曝露量（ACT14132 試験） 33
表 7 - LOPD 患者に 5～20 mg/kg を投与した時の AVAL 曝露量の用量比（TDR12857 試験） 37
表 8 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の年齢カテゴリーごとの AVAL 曝露量（POH0703） 38
表 9 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の性別ごとの AVAL 曝露量（POH0703） 38
表 10 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の人種ごとの AVAL の曝露量（POH0703） 39
表 11 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の体重カテゴリーごとの AVAL 曝露量（POH0703） 40
表 12 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の腎機能カテゴリーごとの AVAL 曝露量（POH0703） 42
表 13 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の前治療（未治療対 ALGLU 既治療）ごとの AVAL 曝露量（POH0703） 43
表 14 - 20 mg/kg を投与した LOPD 患者の抗 AVAL 抗体ピーク抗体価カテゴリーごとの AVAL の曝露量（EFC14028 試験） 62
表 15 - 患者での PK 試験の概要（TDR12857 試験、EFC14028 試験及び ACT14132 試験）（NCA） 69
表 16 - 患者での LTS13769 PK 試験の概要（NCA） 71
表 17 - LOPD 患者の最終モデルによる AVAL 母集団 PK パラメータの推定値（POH0703） 73
表 18 - 患者の内訳 - TDR12857 及び LTS13769 試験で PK 解析対象集団に組み入れた患者 74
表 19 - 20 mg/kg 隔週投与した時の LOPD 患者での臨床検査項目及び FVC ごとの AVAL 曝露量（POH0703） 75
表 20 - IOPD 患者のベースライン、及び AVAL 20 mg/kg 又は 40 mg/kg の隔週投与若しくは ALGLU の一定の用法・用量を隔週又は週 1 回投与後の Week 25 及び 49 での尿中 Hex4 濃度（ACT14132 試験） 77

図 目 次

図 1 - 臨床試験ごとの患者の内訳 14

図 2 - 20 mg/kg 隔週投与を受けた典型的な LOPD 患者の AVAL 血漿中濃度-時間プロファイル - 線形スケール（上、投与後 20 時間まで）及び対数スケール（下、投与間隔）（POH0703） 30

図 3 - 20 又は 40 mg/kg 隔週投与の 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 – Week 25（ACT14132 試験） 32

図 4 - 20 mg/kg 隔週投与後の AVAL の典型的な線形、非線形、及び全クリアランスの経時変化（上：0～12 時間のクリアランス経時変化-下：24 時間のクリアランス経時変化及び AVAL 濃度） 35

図 5 - ALGLU 既治療の LOPD 患者に 20 mg/kg を投与した時の投与週ごとの AVAL の血漿中濃度（TDR12857 試験） 36

図 6 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の体重カテゴリーごとの AVAL C_{max}（上）及び AUC_{2w}（下）（10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル並びに個々の値） 41

図 7 - 20 mg/kg 隔週投与時の未治療及び ALGLU 既治療の LOPD 患者での AVAL の C_{max}（上）及び AUC_{2w}（下）（10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル並びに個々の値） 43

図 8 - 20 mg/kg 隔週投与時での LOPD 及び IOPD 患者での AVAL の C_{max}（上）及び AUC_{2w}（下）（10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル並びに EFC14028 試験と ACT14132 試験それぞれの個々の値） 45

図 9 - 5、10 及び 20 mg/kg 隔週投与時の ALGLU 未治療の LOPD 患者の尿中 Hex4 濃度の経時変化（平均値+標準偏差）（TDR12857 試験） 46

図 10 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの経時変化率（平均値±標準誤差）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間） 47

図 11 - AVAL20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の IOPD 患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率の経時変化（平均値±標準偏差）（ACT14132 試験 - 主要解析期間） 49

図 12 - 全患者の CK の経時変化（平均値±標準偏差）（IU/L 又は U/L）–AVAL 安全性解析対象集団 51

図 13 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の CK の経時的変化（平均変化量±標準偏差）（EFC14028 試験 - 主要解析期間） 52

図 14 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の IOPD 患者の CK のベースラインからの経時変化（平均変化率±標準偏差）（ACT14132 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間） 53

図 15 - 全患者の ALT の経時変化（平均値±標準偏差）（IU/L 又は U/L） – AVAL 安全性解析対象集団 54

図 16 - 全患者の AST の経時変化（平均値±標準偏差）（IU/L 又は U/L） – AVAL 安全性解析対象集団 54

[redacted]

図 17 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時の IOPD 患者の ALT（上）及び AST（下）のベースラインからの変化率の経時変化（平均値±標準偏差）（ACT14132 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間） 55

図 18 - AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の Week 49 での LOPD 患者の AVAL 曝露量と尿中 Hex4 濃度の関連性（左：C_{max}、右：AUC_{2w}）（EFC14028 試験） 57

図 19 - AVAL 20 mg/kg（青）又は 40 mg/kg（緑及び赤）隔週投与後の Week 25 での IOPD 患者の AVAL 曝露量と尿中 Hex4 濃度（mmol/mol）の関連性（左：C_{max}、右：AUC_{2w}）（ACT14132 試験） 58

図 20 - AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の Week 49 での LOPD 患者の予測値に対する比率を%で表した FVC（ベースラインからの変化）の E-R 関係（左：C_{max}、右：AUC_{2w}）（POH0817） 59

図 21 - AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の Week 49 での LOPD 患者の 6MWT（ベースラインからの変化）の E-R 関係（左：C_{max}、右：AUC_{2w}）（POH0817） 59

図 22 - ADA ピーク抗体価カテゴリーごとの AVAL の曝露量（EFC14028 試験） 62

図 23 - NAb の状態ごとの AVAL の曝露量（EFC14028 試験） 63

図 24 - AVAL、 不純物T* （不純物T）、 不純物T* [redacted]及び 不純物T* [redacted]のヒドラジン構造含有分解生成物の構造式 68

図 25 - 20 mg/kg 隔週投与での Week 49 の NCA 及び母集団 PK 解析による AVAL 曝露の推定値の比較 – EFC14028 試験の患者（箱ひげ図：10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル、並びに個々の値） 74

図 26 - 20 mg/kg（上）又は 40 mg/kg（下）の隔週投与を受けたアジア人対非アジア人の IOPD 患者での AVAL の個々の AUC_{last}（臨床的悪化が見られた患者、ACT14132 試験） 76

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

略号と用語の定義

4-MU	4-methylumbelliferyl-α-D-glucoside／4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコシド
6MWT	six minute walk test／6 分間歩行試験
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
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
[redacted]:	[redacted]
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{2w}、$AUC_{0\text{-}2week}$:	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
AUC_{last}:	area under the curve to the last time point／最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AVAL:	avalglucosidase alfa／アバルグルコシダーゼ アルファ
CK:	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
CL:	plasma clearance／血漿クリアランス
CL_{CR}:	creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
CL_{L}:	linear clearance／線形クリアランス
C_{max}:	maximum plasma concentration／最高血漿中濃度
CV%:	coefficient of variation shown in percentage／総変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate／推定糸球体濾過率
E-R:	exposure-response／曝露-反応
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
FVC:	forced vital capacity／努力肺活量
Glc4:	glucose tetrasaccharide／グルコース四糖類
[redacted]	[redacted]
Hex4:	hexose tetrasaccharide／ヘキソース四糖類
IOPD:	infantile-onset Pompe disease／乳児型糖原病 II 型
ISI:	Integrated Summary of Immunogenicity
IU:	international unit／国際単位
Km:	Michaelis-Menten rate constant／ミカエリス-メンテン速度定数
LC-MS/MS:	liquid chromatography with tandem mass spectroscopy／液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ:	lower limit of quantification／定量下限
LOPD:	late-onset Pompe disease／遅発型糖原病 II 型

[redacted]

M6P:	mannose-6-phosphate／マンノース-6-リン酸
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MRI:	magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像法
NAb	neutralizing antibody／中和抗体
NCA:	non-compartmental analysis／ノンコンパートメント解析
NOAEL:	no observed adverse effect level／無毒性量
PAD:	pharmacologically active dose／薬理活性用
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PK/PD:	pharmacokinetic/pharmacodynamic／薬力学／薬物動態
Q2:	2-way clearance in between central compartment and compartment 2／中心コンパートメントとコンパートメント 2 の間の 2 方向のクリアランス
Q3:	1-way clearance from compartment 2 to compartment 3／コンパートメント 2 からコンパートメント 3 への一方向のクリアランス
QOL:	quality of life／生活の質
QPC:	clearance from peripheral compartment 3 to central compartment／末梢コンパートメント 3 から中心コンパートメントへのクリアランス
rhGAA:	recombinant human acid alpha-glucosidase／組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ
SD:	standard deviation／標準偏差
$t_{1/2z}$:	terminal half-life／最終相の消失半減期
TEAE:	treatment-emergent adverse event
USA:	United States of America／アメリカ合衆国
V1:	distribution volume of central compartment／中心コンパートメントの分布容積
V2:	distribution volume of peripheral compartment 2／末梢コンパートメント 2 の分布容積
V3:	distribution volume of peripheral compartment 3／末梢コンパートメントへの分布を表す末梢コンパートメント 3 の分布容積
Vm:	maximum rate of clearance／最大クリアランス率
V_{ss}:	steady state volume of distribution／定常状態の分布容積
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　背景及び概観

1.1　背景

ポンペ病（糖原病Ⅱ型）は、ライソゾーム内のグリコーゲンの分解に必要な酵素である酸性α-グルコシダーゼをコードする常染色体の対立遺伝子の変異を原因とする、希少な遺伝疾患である。糖原病Ⅱ型患者は酸性α-グルコシダーゼが欠損していることから、分解されていないグリコーゲンがライソゾーム内に蓄積することが原因で、特に平滑筋、心筋及び骨格筋の細胞機能を著しく損ない、運動機能が徐々に失われる。

糖原病Ⅱ型の全ての臨床症状は、ライソゾームの酸性α-グルコシダーゼの欠損という同一の根本的な原因によって引き起こされる。しかしながら、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広範な臨床スペクトルとして現れる(1, 2, 3)。糖原病Ⅱ型は、発症時の年齢、臓器病変の範囲及び死亡までの進行速度によって様々な表現型に分類されている。これらの表現型には、急速進行性の乳児型の疾患から、より緩徐進行性の遅発型疾患まであるが、かなりのばらつきがあり、両極の間で重複している。酸性α-グルコシダーゼの残存活性は突然変異の重症度に伴い低下するために、糖原病Ⅱ型の臨床経過はそれぞれの患者の突然変異に依存している。酵素活性が全く存在しない、若しくはほぼ存在しない場合は、一般的に生後数日又は数週間で発症する重篤な病態（乳児型糖原病Ⅱ型［IOPD］）を示し、酵素活性が残存する場合には、比較的軽度で、小児期又はそれ以降に徐々に進行する病態（遅発型糖原病Ⅱ型［LOPD］）を示す。

酵素補充療法（ERT）の開発及び医薬品としての承認により、ERTによって生存可能となったIOPD患者での新たな表現型として現れる疾患の臨床経過を著明に変化させ、LOPD患者の生産性と生活の質を大幅に向上させた。遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ（rhGAA）の製剤であるアルグルコシダーゼ アルファ（以下、ALGLU）の長期にわたる有用性が明らかになったことにより、糖原病Ⅱ型と診断された患者に対する現在の標準治療としてERTが確立している。しかしながら、糖原病Ⅱ型患者での筋力機能の進行的悪化は、ALGLUのERTでは完全に抑制できないことが認識されている。

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、ALGLUを改変し、標的組織への取込みを高めた酵素製剤の治療薬avalglucosidase alfa（以下、AVAL）が開発された。ALGLUの酸化シアル酸残基にビスマンノース-6-リン酸（M6P）を結合させたAVALは、細胞への取込みが増加し、糖原病Ⅱ型患者での有効性を向上させ、現在の標準治療よりも優れていることが期待される。したがって、AVALの臨床開発プログラムでは、ALGLUとの比較により、治験用のERTとして優れた有用性を示すことを目的とした。

今回の申請では、糖原病Ⅱ型患者に対するERTとしての長期使用の承認申請を目的としている。AVALの推奨用量は、LOPD患者では20 mg/kgでの隔週点滴静脈内投与、IOPD患者では40 mg/kgの隔週点滴静脈内投与である。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。

1.2 概観及び評価方法

本 Module の概要では、LOPD 患者を対象とした 3 試験と IOPD 患者を対象とした 1 試験の結果に基づき、AVAL の薬物動態（PK）、薬力学（PD）、PK/PD の特性について記載する。

本 Module には、ヒト生体試料を用いて、AVAL 及びその誘導体がヒドラジン構造含有化合物に分解される可能性を検討するために実施した 2 つの *in vitro* 試験の要約も記載する。

AVAL の臨床開発プログラムは、糖原病 II 型の成人及び小児患者におけるその有効性、安全性、及び PK を検証するために行われた、完了した 1 試験（TDR12857 試験）及び進行中の 3 試験（LTS13769 試験、EFC14028 試験及び ACT14132 試験）で構成されている。安全性及び有効性は、それぞれ Module 2.7.4 臨床的安全性の要約及び Module 2.7.3 臨床的有効性の要約に記載した。合計で 123 名の成人患者及び 23 名の小児患者を臨床試験に組み入れた。PK 及び PK/PD は、3 試験（TDR12857 試験、LTS13769 試験及び EFC14028 試験）で、1 名の小児患者を含む AVAL 投与を受けた 75 名の LOPD 患者を対象として検討した。AVAL の PK 及び PK/PD は、16 名の IOPD 患者を対象とした 1 試験（ACT14132 試験）でも検討した。さらに、LOPD 患者の 3 試験から得られた併合データを用いて、母集団 PK 解析を行った。最後に、EFC14028 試験に基づく探索的 PK 有効性分析を LOPD 患者で行った。臨床試験と母集団 PK 解析の概要を表 1 に示した。詳細は、Module 5.2 臨床試験一覧表に記載した。

AVAL の免疫原性は、全ての臨床試験で評価した。本 Module では、AVAL の抗薬物抗体（ADA）の発現と曝露への影響、及び中和抗体（NAb）の発現について記載した。AVAL の免疫原性の詳細は、Module 5.3.5.3-6 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）に記載した。

AVAL の臨床開発全体を通して、無菌凍結乾燥粉末を点滴投与用に注射用水で 10 mg/mL に希釈したものを使用し、静脈内投与した。薬物の点滴投与に関連する有害事象を抑えるため、各治験薬投与は、基本的に一連の 4 つの連続した注入速度 1、3、5 及び 7 mg/kg/時で予定された。最初の 3 つの投与ステップはそれぞれ約 0.5 時間とし、最後の投与ステップの時間は、計画した量の治験薬を投与するために調整した。使用した製剤に関する情報は、Module 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載した。

[redacted]

表 1 - 臨床試験及び解析での AVAL の PK 及び PD 評価

Study type	Study code	Dose or dose range Treatment duration	Number enrolled[a]
In vitro			
Metabolism - Human plasma and human hepatocytes	PDD0035	Not applicable	Not applicable
	MIV0740	Not applicable	Not applicable
Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and initial tolerability in patients			
Safety - Phase 1/2	TDR12857 (NEO-1)	5, 10 and 20 mg/kg qow for 24 weeks	24
Pharmacokinetics in efficacy/safety studies in LOPD patients			
Efficacy – Phase 3	EFC14028 (COMET)	20 mg/kg qow for 49 weeks	51
Long-term safety and PK	LTS13769 (NEO-EXT)	5, 10 and 20 mg/kg qow	19
Pharmacokinetics in efficacy/safety studies in IOPD patients			
Safety - Phase 2	ACT14132 (Mini-COMET)	20 or 40 mg/kg qow for 6 months	16
Population pharmacokinetics and pharmacokinetic/efficacy analyses in LOPD patients			
Population PK	POH0703	5 to 20 mg/kg qow	75
Exploratory PK/efficacy	POH0817	20 mg/kg qow	51

IOPD: infantile-onset Pompe disease; LOPD: late-onset Pompe disease; qow: every other week

a Number of patients on avalglucosidase alfa during primary analysis period (no PK evaluation during the extension treatment period). For population PK analysis, the number corresponds to the number of patients included in the analysis with patients enrolled in TDR12857 and LTS13769 counted only once.

1.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 代謝試験

AVAL は、2 つの末端 M6P 部分を含むヘキサマンノース構造を含む合成グリカンを、[redacted]部分を持つ合成[redacted]を介して ALGLU 上の酸化シアル酸残基に抱合し生成する。AVAL 及びグリカン+[redacted]部分（ 不純物T* 、不純物T* 又は 不純物T* とも呼ばれる）の構造式を図 24 に示した。

不純物T* の合成[redacted]部分（本文資料では 不純物T* [redacted]と呼ぶ）は、[redacted]基と[redacted]部分で構成されている（図 24）。 不純物T* [redacted]から放出される可能性のある一連の分解生成物が特定されている。これらの分解生成物の候補物質のうち、ヒドラジン構造を含有する 2 つの物質（[redacted]及び 不純物Q* ）と[redacted]が特定されている（図 24）。

放出される可能性がある 不純物T* [redacted]及びその他のヒドラジン構造を含む化合物について、AVAL のがん原性に関して評価した。 不純物T* [redacted]、[redacted]、[redacted]及び 不純物Q* の放出を定量的に推定することを目的として、AVAL、 不純物T* 及び 不純物T* [redacted]それぞれを、ヒ

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

ト肝細胞及びヒト血漿とインキュベーションして *in vitro* 試験を実施した（Module 5.3.2.2 患者の PK 及び初期忍容性試験の報告書、[PDD0035]及び[MIV0740]）。さらに、ヒト肝細胞が AVAL と　不純物T* の細胞内代謝を評価するために適切なモデルであることを確認するために、AVAL が M6P 受容体を介して正常な *in vitro* 肝細胞に取り込まれることを評価した（PDD0035）。

そのほかの AVAL に関する代謝試験は行わなかった。AVAL は、糖タンパク質として不飽和の異化経路を介し、低分子ペプチド又はアミノ酸に分解されると考えられる。

1.2.2 臨床試験

AVAL の臨床開発プログラムは、糖原病 II 型の成人及び小児患者を対象に実施した 4 つの臨床試験で構成されている。患者の内訳は臨床試験ごとに図 1 に示した。

未治療又は標準的な ERT である ALGLU による既治療の LOPD 患者を対象とした 3 試験を行った：

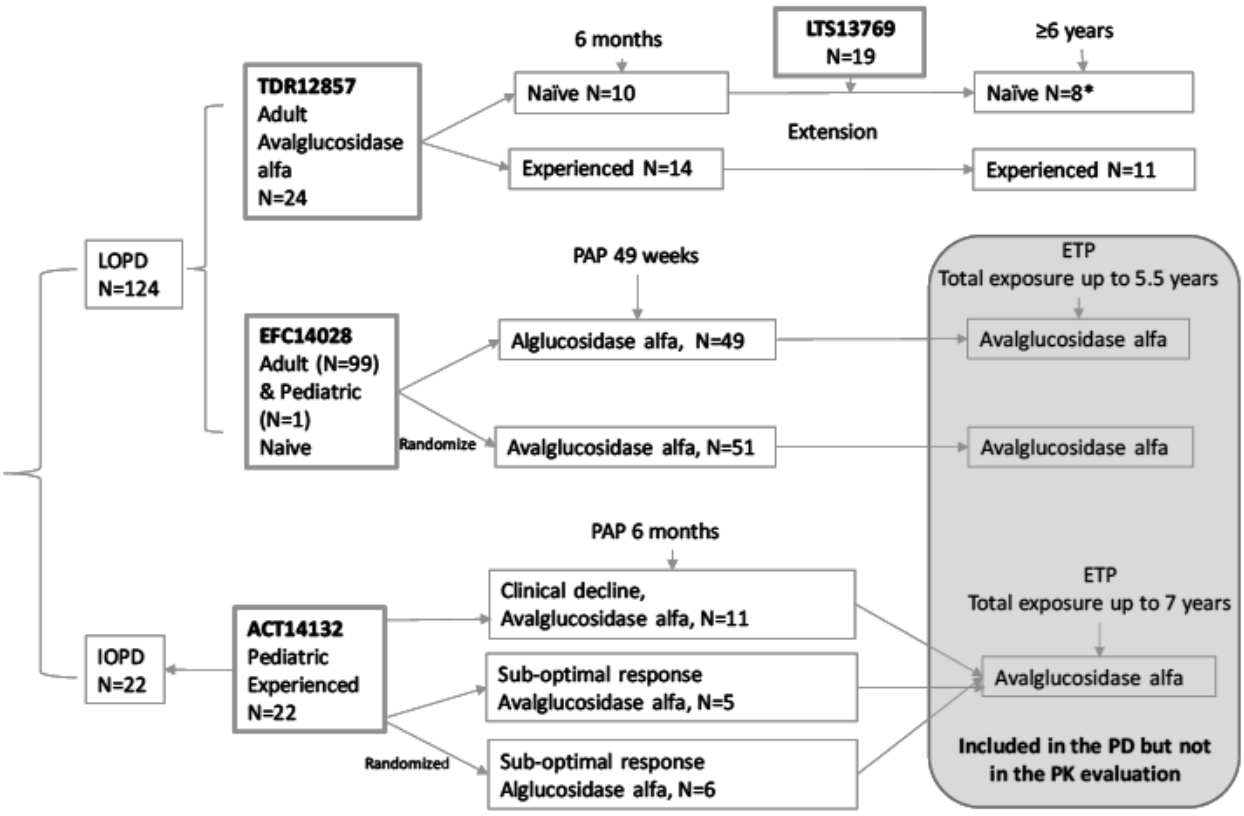
- TDR12857 試験（NEO-1）は既に完了した試験であり、未治療及び ALGLU 既治療の成人患者（24 名）を対象とした AVAL の第 I/II 相、非盲検、用量漸増試験である。目的は、安全性、忍容性、PK、骨格筋及び他の探索的バイオマーカーにおける PD の影響、及び探索的有効性評価項目における AVAL の効果を評価することであった。患者には、AVAL 5 mg/kg、10 mg/kg 又は 20 mg/kg の用量で 26 週間（13 回投与）にわたって隔週で点滴静脈内投与した。
- LTS13769 試験（NEO-EXT）は実施中の試験であり、TDR12857 試験を完了した患者（19 名）を組み入れる非盲検継続投与試験である。主要目的は、AVAL の長期的な安全性及び PK を評価することである。副次目的は、AVAL の PD 及び探索的有効性評価項目における長期的な効果を評価することであり、AVAL の有用性が維持されているかを評価し、また、治療効果の時間的経過を評価する。患者は、最初は TDR12857 試験での投与量と同量での投与を継続した。5 又は 10 mg/kg を隔週で投与されていた患者は、同意を得た時点以降は 20 mg/kg 隔週投与に変更した。
- EFC14028 試験（COMET）は実施中の試験で、3 歳以上の未治療患者を対象とした第 III 相のランダム化二重盲検対照薬比較試験であり、その後に非盲検継続投与期間を設けた。主要解析期間とした二重盲検投与期間は完了し、患者には AVAL（51 名）又は ALGLU（49 名）20◦mg/kg を隔週で 49 週間、点滴静脈内投与した。主要目的は、直立座位での、予測値に対する比率を% で表した努力肺活量（FVC）で測定される呼吸筋力について、AVAL の効果を ALGLU と比較して評価することであった。第一副次目的は、機能的持久力（6 分間歩行試験［6MWT］）における AVAL の効果を検討することであった。そのほか、AVAL の PK と PD の特徴を検討した。盲検下での 49 週間の主要解析期間の後、患者を AVAL 20◦mg/kg を隔週投与する最長 5 年間の非盲検での長期継続投与期間に組み入れた。

試験登録直前まで一定の用法・用量で 6 か月以上 ALGLU を投与しても効果が不十分であった IOPD の小児患者を対象とした 1 試験を実施した：

＊新薬承認情報提供時に置換

- ACT14132 試験（Mini-COMET）は実施中の試験で、18 歳未満の患者を対象とした AVAL の第 II 相非盲検、用量漸増試験（主要解析期間）であり、その後に続けて継続投与期間を設けた。主要解析期間では、患者には 6 か月間 20 mg/kg（6 名）又は 40 mg/kg（10 名）の AVAL 点滴静脈内投与、若しくは ALGLU をそれまでに投与されていた安定用法・用量（範囲：20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与）（6 名）で投与した。主要目的は安全性プロファイルを評価することであった。副次目的は、PK プロファイルの特徴を検討すること、ALGLU と比較して AVAL の予備的な有効性を評価することであった。有効性の追加目的は、機能的持久力、呼吸機能、健康関連 QOL、疼痛、発達障害及び聴覚における探索的有効性を検討することであった。6 か月間の主要解析期間終了後に、全患者を AVAL 20 mg/kg 隔週投与（既にこの用量で投与を受けていた患者）又は AVAL 40 mg/kg 隔週投与（ほかの全ての患者）の継続投与期間に参加可能とした。

図 1 - 臨床試験ごとの患者の内訳



ETP: extension treatment period; IOPD: infantile-onset Pompe disease; LOPD: late-onset Pompe disease, PAP: primary analysis period
* 1 patient withdrawn from LTS13769 before any PK and PD evaluation

[redacted]

1.2.3 薬物動態解析

全ての臨床試験でノンコンパートメント解析（NCA）を使用し、AVAL の PK を示した。さらに、LOPD 患者の併合データを用いて母集団 PK 解析を行った。

LOPD 患者では、母集団 PK 解析を主な手法として、吸収、分布、排泄／消失プロファイルを明らかにし、AVAL の PK に対する内因性及び外因性要因の影響を検討した。

1.2.3.1 ノンコンパートメント解析

全ての臨床試験で多時点採血を行い、NCA を行った。最初の 2 試験では、投与終了後最長 24 時間（LTS13769 試験）又は 48 時間（TDR12857 試験）まで PK 用検体を採取した。TDR12857 試験で明らかになった PK プロファイルに基づいて EFC14028 試験及び ACT14132 試験における AVAL の消失相の検討及び全体的な曝露の推定には、投与終了後最長 8 時間（又は 40 mg/kg では 12～16 時間）までの PK 用検体採取で十分であると判断した。

EFC14028 試験及び ACT14132 試験の継続投与期間では PK 解析は行わなかった。TDR12857 試験の継続試験である LTS13769 試験は進行中であり、事前に設定したカットオフ日までの PK 結果を記載した。

また、NCA を用いて、AVAL の PK/PD の関連性（1.2.5 項）及び免疫原性が AVAL の曝露に及ぼす影響（1.2.7 項）を評価した。

1.2.3.2 母集団薬物動態解析

LOPD 患者の AVAL の PK について、母集団 PK 解析を実施し（POH0703）、内因性変動要因（人口統計学的特性、臨床検査パラメータ及び免疫原性）及び外因性変動要因（未治療患者と ALGLU 既治療患者）の影響を評価した。この解析は、LOPD 患者を対象に実施した 3 試験（TDR12857 試験、LTS13769 試験及び EFC14028 試験）で行った。

LTS13769 試験及び EFC14028 試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日を PK データのカットオフ日とし、それまでに得られた AVAL 濃度を解析対象とした。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にこれら 2 試験の中間データベースに基づく速報を作成した。PK に関するカットオフ日には、全ての AVAL 投与患者（75 名）（合計 2042 検体）が母集団 PK 解析の対象に含まれていた。

有効性に対する曝露-反応（E-R）は、母集団 PK 解析で算出した曝露量を用いて検討した（1.2.5 項）。

1.2.3.3 生物分析法

ヒト血漿中の AVAL 濃度は、4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコシド（4-MU）を基質として使用した蛍光検出による高感度酵素活性アッセイにより測定した。2 種類のアッセイ法がバリデートされ、1 つは Sanofi-Genzyme（Framinghan, Massachusetts, USA）で測定され、定量下限（LLOQ）は 0.0125 µg/mL（Module 5.3.1.4 ヒトを対象とした生物分析及び分析方法の報告書 [ITR-629-0413]/[DOH1429]）であった。もう 1 つは Charles River Laboratories（Reno, Nevada, USA）で

[redacted]

測定され、LLOQ は 0.0120 µg/mL（Module 5.3.1.4 [DOH1626]）であった。これらの 2 つのアッセイをクロスバリデートした上で、2つの方法で測定された濃度データを併合した（Module 5.3.1.4 [DOH1626]）。

Sanofi-Genzyme でバリデートされたアッセイ法は、TDR12857 試験及び LTS13769 試験（20[redacted]年[redacted]月まで）の検体に用いた。Charles River Laboratories でバリデートされたアッセイ法は、LTS13769 試験（20[redacted]年[redacted]月以降）、EFC14028 試験及び ACT14132 試験の検体に用いた。

1.2.4 薬力学

AVAL の PD 活性は、尿中ヘキソース四糖類（Hex4）、骨格筋の磁気共鳴画像法（MRI）、大腿四頭筋のグリコーゲン含有量、血清クレアチンキナーゼ（CK）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の測定により、主要解析期間及び継続投与期間中に評価した。PD の評価は試験ごとに表 2 に要約した。

TDR12857 試験、ACT14132 試験及び EFC14028 試験の主要解析期間は完了している。TDR12857 試験の患者に対する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り、各試験に対して事前に設定したカットオフ日までの PD の結果も記載する。

表 2 - 臨床試験ごとの PK の評価

Study	Number of patients per study period	Hex4	Skeletal muscle MRI	Skeletal muscle glycogen content	Creatine kinase/AST/ ALT
TDR12857	24	Every 2 weeks	At screening and after last administration	At screening and after last administration	Every 2 weeks
LTS13769	19	At 6 months, yearly thereafter	Every 2 years	Every 2 years[a]	Monthly then quarterly after first 3 years since enrollment
EFC14028	PAP:51 ETP[b]: 44	Quarterly for 1.5 year then every 6 months	NA	NA	Monthly
ACT14132	PAP: 16 ETP[b]: 3	Every 2 weeks	NA	At screening and after last administration[c]	Monthly then quarterly after first 1 year

NA: not applicable; ETP: extension treatment period; PAP: primary analysis period

a Muscle biopsy not required in patients in whom the prior muscle biopsy, obtained in the TDR12857 study, had a glycogen content <5% unless the patient showed significant clinical decline

b Include patients treated with alglucosidase alfa in the primary analysis period who switched to avalglucosidase alfa in the extension treatment period. Do not include patients who received avalglucosidase alfa in the primary analysis period

c Optional

[redacted]

1.2.4.1 尿中グルコース四糖類（Hex4）

糖原病Ⅱ型患者では、過剰なグリコーゲンがグルコース四糖類（Glc4）を含む Hex4 に分解され、尿中に排泄される。分析対象である Glc4 は Hex4 の主要な構成要素であり、本資料では Hex4 と記載した。

糖原病Ⅱ型患者では、健康被験者と比較して尿中の Hex4 濃度が高く(4)、Hex4 濃度の低下は、ERT による臨床状態の改善と相関することが示されている。したがって、ERT を受けている糖原病Ⅱ型患者の治療効果を示す PD バイオマーカーとして Hex4 を選定した(4)。このため、尿中の Hex4 濃度を評価する全ての臨床試験では、AVAL 投与前に空腹時の尿検体を採取した。

表 2 に要約したとおり、Hex4 測定用検体は全ての臨床試験（継続投与期間を含む）で採取した。

尿中 Hex4 濃度は、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）法を用いて測定し（ITR-580-0312）、LLOQ は 0.5 µg/mL であった。

1.2.4.2 骨格筋 MRI

疾患の重症度を評価し、治療効果を検出することを目的とし、定性的（T1）測定及び定量的（T2、Dixon）測定に骨格筋 MRI を使用した。各患者の大腿部（太もも）と下腿部のそれぞれについて、Mercuri グレーディング、Dixon 法、B1 ありの T2、B1 なしの T2、及び大腿四頭筋の容積測定の平均値を計算した。MRI は中央で処理及び分析した。

表 2 に要約したとおり、MRI は TDR12857 試験及び LTS13769 試験で実施した。

1.2.4.3 大腿四頭筋のグリコーゲン含有量

下肢の生検（大腿四頭筋）の後、組織形態計測分析又は重症度の判定を行い、組織内のグリコーゲン含有量を測定した。グリコーゲン含有量は、組織面積のうちグリコーゲンが占める割合を示した。

表 2 に要約したとおり、グリコーゲン含有量は TDR12857 試験及び LTS13769 試験で測定した。

1.2.4.4 その他の薬力学パラメータ

糖原病Ⅱ型患者の筋肉の臨床的障害は通常、疾患早期から多様なレベルでの血清 CK 値上昇を伴うことから、血清 CK 値の減少は治療効果の有用なバイオマーカーと考えられている。CK の上昇は、それに関連して ALT と AST の高値が伴うことが多く、肝疾患というよりは筋肉損傷のバイオマーカーである(5, 6, 7)。以上の理由により、これらのパラメータを AVAL 活性の PD マーカーとして使用した。

これらのパラメータは安全性パラメータの一部として評価したため、主要解析期間及び継続投与期間で少なくとも 1 回の AVAL 投与を受けた LOPD 患者及び IOPD 患者を併合した安全性解析対象集団としてデータを示した（Module 2.7.4、2.3.2）。また、CK、ALT 及び AST は、別途 IOPD 患者でも示した（ACT14132 試験）。

表 2 に要約した通り、CK、ALT 及び AST 測定用検体は全ての臨床試験（継続投与期間を含む）で採取した。

1.2.5 薬物動態／薬力学の関連性

糖原病Ⅱ型の特異的バイオマーカーである Hex4 と AVAL 曝露の関係を評価するため、探索的解析を行った。結果は個々の治験総括報告書で報告し、3.4.1 項に要約した。

EFC14028 試験において、AVAL 曝露量（C_{max} 及び AUC_{2w}）と主要有効性評価項目（予測値に対する比率を%で表した FVC）並びに第一副次評価項目（6MWT）との関係を評価するため、探索的 E-R 解析（POH0817）を実施した。

1.2.6 投与量の検討

LOPD の成人患者で実施された最初のヒトでの試験（TDR12857 試験）の開始用量は、カニクイザルでの 26 週間反復投与毒性試験（200 mg/kg、隔週）で決定した無毒性量（NOAEL）及び非臨床試験で観察された AVAL の薬理活性用量（PAD）に基づいて決定した。NOAEL（200 mg/kg 隔週投与）に安全係数 10 を適用し、20 mg/kg 隔週投与が使用可能な開始用量と考えた。糖原病Ⅱ型のマウスモデルでは、AVAL 4 mg/kg の薬理活性用量が心臓組織で報告された。対照的に、横隔膜及び他の骨格筋（大腿四頭筋、上腕三頭筋及び腰筋）におけるグリコーゲンの蓄積に有意な効果をもたらすには、少なくとも 12 mg/kg の AVAL の薬理活性用量が必要であった。さらに、AVAL は、動物モデルにおいて週 1 回で合計 4 回投与により、ALGLU と比較して、組織グリコーゲンの減少の点で少なくとも 3～7 倍強力であると報告されている。非臨床安全性データ、及び動物モデルで観察された効力と PAD に基づいて、5 mg/kg 隔週投与の初期開始用量を決定した。可能性のある安全性のシグナルをモニターしながら、また、心筋と骨格筋の間の薬理活性用量の違いを考慮に入れながら、用量漸増プロセス（5 mg/kg から 10 mg/kg、次に 20 mg/kg まで）を実施した。

LOPD 患者を対象に実施した第 III 相 EFC14028 試験では、裏付けとなる TDR12857 試験のデータに基づき、AVAL 20 mg/kg 隔週の投与計画を選択した。これらのデータでは、AVAL 5 mg/kg 隔週投与では FVC に変化が認められなかったのに対し、20 mg/kg 隔週投与では改善が認められており、未治療患者における AVAL の 6 か月間投与後に用量反応性の可能性が示された。

IOPD 患者を対象に実施した第Ⅱ相 ACT14132 試験では、LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験で選択した 20 mg/kg 隔週投与を推奨開始用量とした。40 mg/kg 隔週投与も、ALGLU 40 mg/kg 隔週投与が全体的に良好な忍容性を示していること、また、IOPD 患者が ALGLU 20 mg/kg 隔週投与で効果が得られなかった場合に 40 mg/kg 隔週投与が頻繁に行われている臨床実態(5, 7, 8, 9, 10)に基づき選択した。本試験では、AVAL の用量を低用量から順に投与した。

1.2.7 免疫原性

AVAL を含む全ての治療用タンパク質は ADA を誘導する可能性があるため、AVAL の 4 つの臨床試験に登録した全ての患者から免疫原性評価のための血液検体を採取した。ADA 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、検体は最初の 3～6 か月間の後は四半期ごとに収集した。ADA 陽性が確認された検体は、酵素活性の阻害及び細胞内への取込みの阻害といった中和活性についても分析した。

[redacted]

第 III 相 EFC14028 試験では、AVAL を投与され AVAL ADA を発現した患者で、ALGLU との交差反応性及び AVAL 特異的 ADA の発現に関して Week 25 及び Week 49 に評価した。

未治療患者に 20 mg/kg を開始用量として投与した EFC14028 試験及び TDR12857/LTS13769 試験で、AVAL ADA が PK に与える影響を評価した。なお、AVAL 投与量や採血ポイント、患者集団（未治療及び既治療患者）が異なることから、複数試験のデータの併合解析は行わなかった。ADA 抗体価及び NAb 活性が AVAL の PK に与える影響を評価するため、NCA を用いた。ADA 陰性及び陽性の患者間の評価には、ADA 陽性患者の抗体価により分類したカテゴリーも含めた。TDR12857 試験、LTS13769 試験及び EFC14028 試験のデータを用いて LOPD 患者を対象とした母集団 PK 解析モデルも構築した。そのモデルにより、ADA を含む複数の変数を評価した（1.2.3.2 項）。
AVAL の免疫応答についての詳細は Module 5.3.5.3-6 ISI に示した。

[redacted]

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床試験に関連する分析法

臨床試験で AVAL 及び ADA の血漿中濃度、並びに Hex4 の尿中濃度の測定に使用した、バリデートされた個々の生物分析法の概要を Module 2.7.1 [2.1 項]に示した。

2.2　*In vitro* 試験

2.2.1　腸管透過性

AVAL の投与方法は静脈内投与であるため、該当せず。

2.2.2　血漿タンパク結合試験

AVAL は糖タンパク質であるため、該当せず。

2.2.3　代謝試験

PDD0035 試験（5.3.2.2 [PDD0035]）：ヒト血漿及び凍結保存されたヒト肝細胞、又はその一方における GZ402666（AVAL）及び　不純物T*　の代謝

目的及び方法：ヒトの凍結保存肝細胞の細胞内への AVAL の取込みを酸性 α-グルコシダーゼ活性によって評価し、また、ヒト血漿又はヒト肝細胞とのインキュベーション後に AVAL 及び　不純物T* のヒドラジン構造含有分解物への分解プロファイルを評価した。NH_4Cl の存在下及び非存在下で、ヒト肝細胞上で AVAL（0.04～0.4 μM）を最大 240 分間インキュベーションした後、探索的蛍光定量酵素アッセイを用いて酸性 α-グルコシダーゼの細胞内活性を 4-MU により定量した。AVAL（4◦μM）又は　不純物T*　（40◦μM）とヒト肝細胞を 48 時間までインキュベーションした後、及び AVAL（0.4 及び 4◦μM）をヒト血漿と 24 時間までインキュベーションした後の分解プロファイルを評価した。ヒドラジン構造を含む分解産物、すなわち　不純物T*　[redacted]、[redacted]、不純物Q* 及び[redacted]を、探索的 LC-MS/MS 法で分析した（それぞれ 0.025 μM、0.050 μM 以上、0.250 μM 以下及び 0.050 μM）。

結果：AVAL をヒト肝細胞とインキュベーションしたとき、酸性 α-グルコシダーゼ活性は濃度依存的に増加した。NH_4Cl の存在下でライソゾームの pH 上昇を誘発し、オートファジーフラックスを阻害すると、酸性 α-グルコシダーゼ活性は非濃度依存的に低下した。これらの結果から、*in vitro* で凍結保存されたヒト肝細胞が、AVAL 及び　不純物T*　の細胞内代謝を評価するための適切なモデルであることが示された。

AVAL 又は　不純物T*　をヒト肝細胞とインキュベートした後、 不純物T* [redacted]、[redacted]不純物Q* 及び[redacted]濃度は、全てのインキュベーション時間で LLOQ を下回った。同様に、ヒト血漿と AVAL のインキュベーション後、　不純物T* [redacted]、[redacted]、不純物Q* 及び[redacted]の濃度は、全

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

ての時点で LLOQ を下回った。これらのデータから、*in vitro* ではヒト肝細胞における AVAL 又は 不純物T* から直接、又は 不純物T* [redacted]の中間開裂を介して、ヒドラジン含有化合物がほとんど生成しないことが示された。

MIV0740 試験（5.3.2.2 [MIV0740]）：凍結保存ヒト肝細胞及びヒト血漿を使用した 不純物T* [redacted]（非共役合成[redacted]部分）の代謝

目的及び方法：4 及び 40 µM の 不純物T* [redacted]をヒト肝細胞及び細胞培養培地と 24 時間インキュベートした後のヒドラジン構造含有分解産物への分解プロファイルを評価した。また、40 µM の 不純物T* [redacted]をヒト血漿と 24 時間インキュベートした後の分解プロファイルを評価した。[^{3}H] - 不純物T* [redacted] 40 µM を用いて、各培地の回収率を評価した。ヒドラジン構造を含む分解生成物、すなわち[redacted]、不純物Q*、[redacted]は、探索的 LC-MS/MS 法（それぞれ 0.025 µM 以下、0.25 µM、0.05 µM）で分析した。

結果：[^{3}H] - 不純物T* [redacted]を細胞培養培地、肝細胞、又は血漿とインキュベーション後、放射能が完全に回収され、全ての実験条件でプラスチック皿やタンパク質への結合がないことを確認した。

不純物T* [redacted]をヒト血漿と 24 時間インキュベートしたとき、 不純物T* [redacted]の約 60～70%が分解され、分解物の 36～37%は[redacted]及び不純物Q*であった。[redacted]は検出されなかった。

細胞培養培地及びヒト肝細胞で 24 時間インキュベートしたとき、 不純物T* [redacted]濃度はそれぞれ最大 63%及び 98%低下したことから、 不純物T* [redacted]の分解が十分有効に機能する代謝系（すなわち、ヒト肝細胞）によって促進されたことが示された。[redacted]及び不純物Q*は、細胞培養培地では最初にインキュベートした 不純物T* [redacted]濃度の 2%以下、及びヒト肝細胞では 5%以下の非常に低い濃度で検出された。[redacted]は検出されなかった。これらのデータから、分解経路のうち主な 不純物T* [redacted]の分解／代謝の経路では、ヒドラジン含有分解生成物を生じなかったことが示唆された。

2.3 健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験

全ての試験は糖原病 II 型患者を対象として実施したため、該当せず。

2.4 患者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験

TDR12857 試験（5.3.3.2 [TDR12857]）：未治療又は ALGLU 既治療の遅発型糖原病 II 型患者を対象とした、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非盲検、多施設・国際共同、用量漸増試験

目的と方法：安全性、忍容性、PK、骨格筋及び尿中 Hex4 濃度並びにその他の探索的バイオマーカーにおける PD の影響、及び探索的有効性評価項目における AVAL の効果を評価した。AVAL は 5、10、又は 20 mg/kg の点滴静脈内投与で 24 週間投与した。Week 1、13 及び 25 の投与前、投与中、及び

＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

投与終了後 48 時間までの各時点で、血漿中 AVAL 濃度の測定用血液検体を採取した。AVAL の血漿中濃度は、LLOQ が 0.0125 µg/mL のバリデートされた蛍光酵素アッセイ法を使用して算出した（ITR-629-0413）。NCA を行った。

結果：投与患者 24 名のうち 21 名（未治療患者 10 名中 9 名及び ALGLU 既治療患者 14 名中 12 名）が試験を完了した。8 名が 5 mg/kg 隔週投与、7 名が 10 mg/kg 隔週投与、9 名が 20 mg/kg 隔週投与を受けた。AVAL は概して安全で、忍容性は良好であった。死亡又は生命を脅かす重篤な treatment-emergent adverse event（TEAE）の報告はなかった。2 名に 3 件の重篤な TEAE が発現し、そのうち未治療患者 1 名（5 mg/kg）に発現した呼吸窮迫と胸部不快感の 2 件は治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE として報告され、この患者はその後試験を中止した。試験中に発現した TEAE のほとんどは、重症度が軽度であった。

AVAL の曝露量は、5～20 mg/kg の範囲で用量比例性からの大きな逸脱がなく増加した。5、10 及び 20 mg/kg の投与後の AVAL の PK パラメータは、Week 1、13 及び 25 で同様であり、隔週投与後の蓄積がないことが示唆された。未治療患者と ALGLU 既治療患者で同様の PK プロファイルが観察された。最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、血漿クリアランス（CL）、及び定常状態の分布容積（V_{ss}）の平均値は、それぞれ 0.7～1.5 時間、0.92～1.57 L/h、及び 2.4～3.7 L の範囲で、明らかな用量反応は認められなかった。

未治療患者及び ALGLU 既治療患者のいずれでも、尿中 Hex4 濃度は、ALGLU 既治療患者の Week 13 の 5 mg/kg を除く全ての AVAL 用量で低下し、用量との明らかな関連性は認められなかった。ベースラインの筋肉 MRI により両グループともに患者に対する比較的軽度の影響が認められ、T1 加重 Mercuri スコアリングを用いた定性的評価並びに Dixon 法及び T2 を用いた定量的な評価では、24 週間の投与期間を通じてほぼ変化は認められなかった。筋肉のグリコーゲン量はベースラインで少なく、試験終了までほぼ変化しなかった。AVAL の投与量に関係なく、未治療患者 9 名中 4 名及び ALGLU 既治療患者 9 名中 5 名でグリコーゲン量の僅かな減少が認められた。

2.5 内因性要因を検討した試験

AVAL の PK における内因性要因の影響を評価するための特定の試験行わなかった。年齢、性別、人種、体重、腎機能、臨床検査パラメータ及び免疫原性の影響は、併合データによる母集団 PK 解析を用いて LOPD 患者で評価した（POH0703）。

2.6 外因性要因及び AVAL が他の薬物に与える影響を検討した試験

AVAL を用いた特定の薬物間相互作用試験は行わなかった。ALGLU による治療経験の影響は（未治療患者と比較して）、併合データによる母集団 PK 解析を用いて LOPD 患者で評価した（POH0703）。

[redacted]

2.7　患者を対象とした薬物動態／母集団 PK 及び有効性／安全性試験

本項では、第 II 相、第 III 相、LOPD 及び IOPD 患者における長期試験の PK の結果を記載する。試験デザイン及び有効性／安全性の結果の詳細は、Module 2.7.3 及び 2.7.4 に記載した。さらに、LOPD 患者で実施した試験の結果を併合したデータを用いて行った母集団 PK 解析を要約した。

2.7.1　遅発型糖原病 II 型患者を対象とした試験

EFC14028 試験（5.3.5.1 [EFC14028]）：未治療の遅発型糖原病 II 型患者を対象として AVAL（neoGAA、GZ402666）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、二重盲検比較試験

目的と方法：主要目的として AVAL 20 mg/kg 隔週投与による直立座位での FVC（予測値に対する%）で測定した呼吸筋力への効果を評価し、ALGLU 20 mg/kg 隔週投与と比較した。そのほかに AVAL の血漿中 PK の特徴を検討した。Week 1 及び 49 では投与前及び投与終了後 8 時間まで、並びに Week 13、25、37 では投与前及び投与終了後 2 時間の時点で、血漿中 AVAL 濃度を測定するための血液を採取した。血漿中 AVAL 濃度は、LLOQ が 0.0120 µg/mL のバリデートされた蛍光酵素アッセイ法を用いて測定した（DOH1626）。NCA を実施した。

結果：合計 51 名を PK 解析対象集団とした。AVAL の PK パラメータは Week 1 と Week 49 で同様であり、20 mg/kg の隔週投与後に明らかな蓄積がないことが示唆された。$t_{1/2z}$、血漿クリアランス及び定常状態での分布容積（V_{ss}）の平均値は、それぞれ 1.3～1.6 時間、1.22～1.38 L/h 及び 6.7～7.6 L であった。

Week 49 では、AVAL 20 mg/kg を隔週投与した患者で尿中 Hex4 濃度が平均 53.9%低下したことが報告された。

LTS13769 試験（5.3.5.2 [LTS13769]）：糖原病 II 型患者を対象として、AVAL（neoGAA、GZ402666）隔週反復点滴静脈内投与での長期の安全性及び PK を検討する非盲検、多施設・国際共同、継続投与試験

目的と方法：TDR12857 試験を完了した LOPD の成人患者を対象とし、主要目的として AVAL の長期安全性と PK を評価した。TDR12857 試験で AVAL 20 mg/kg を隔週投与した患者は、引き続き同じ用法用量で投与を継続した。TDR12857 試験で 5 又は 10 mg/kg を隔週投与した患者は、当初同じ用法用量で投与を継続し、同意取得後 LTS13769 試験の残りの期間では 20 mg/kg 隔週投与に変更した。血漿中 AVAL 濃度を測定するために、6 か月目及びその後毎年、投与前、投与終了時並びに投与終了後 24 時間まで血液検体を採取した。5 又は 10 mg/kg から 20 mg/kg 隔週投与に変更した患者では、最初の 20 mg/kg 投与（再設定ベースライン）後、6 か月目及びその後毎年検体を採取した。AVAL の血漿中濃度は、LLOQ が 0.0125 µg/mL（[ITR-629-0413]／[DOH1429]）又は 0.0120 µg/mL（[DOH1626]）のバリデートされた蛍光酵素アッセイ法を用いて算出した。NCA を実施した。

結果：投与患者 19 名のうち、18 名を PK 解析対象集団とした。AVAL 5 mg/kg 又は 10 mg/kg を隔週投与した患者は、2～3 年後に 20 mg/kg の隔週投与に変更した。ALGLU 既治療患者（11 名）は、未治

療患者（7名）と同様の AVAL の PK を示した。AVAL の曝露量は 5 mg/kg～20 mg/kg の範囲で用量比例性からの大きな逸脱がなく増加した。隔週投与後の蓄積は見られず、PK に時間依存性は認められなかった。20 mg/kg 隔週投与後、$t_{1/2z}$ の平均値は 0.84～1.72 時間であった。全身血漿クリアランスの平均値は 0.69～1.25 L/h であり、定常状態での分布容積（V_{ss}） の平均値は 3.4～6.5 L であった。

AVAL 20 mg/kg を隔週投与した患者での尿中 Hex4 濃度の低下は、6 年間を通して平均 40～60%を維持した。筋肉 MRI 評価では、5 年以上にわたり基本的に安定した結果であった。3 名中 2 名で筋肉の生検を行い（TDR12857 試験でグリコーゲン含有量が 5%以上）、最終測定時点ではグリコーゲン量は 5%未満であった。投与量を 20 mg/kg に変更する前に、残りの 1 名の患者で最後の筋肉生検を実施したところグリコーゲン量が 5%を超えており、それ以降の生検は行われなかった。重大な臨床的悪化のために筋肉生検を行った患者はいなかった。

2.7.2 乳児型糖原病 II 型患者を対象とした試験

ACT14132 試験（5.3.5.1 [ACT14132]）：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（GZ402666）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

目的と方法：主要目的として、臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す、ALGLU 既治療の IOPD 患者における AVAL の安全性プロファイルを評価した。副次目的の 1 つとして、AVAL の PK の特徴を検討した。主要解析期間期間中、AVAL を 20 mg/kg 隔週又は 40 mg/kg 隔週で投与し、ALGLU は試験参加以前に 6 か月間一定の用法・用量で投与されていたのと同様の用法・用量（範囲：20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与）で投与した。血漿中 AVAL 濃度を測定するため、Week 1 及び 25 の投与前及び投与後 16 時間、Week 13 の投与前及び投与後 2 時間の時点で、血液検体を採取した。AVAL の血漿中濃度は、LLOQ が 0.0120 µg/mL のバリデートされた蛍光定量分析法を用いて算出した（DOH1626）。NCA を実施した。

結果：1～12 歳までの合計 16 名のうち、6 名に AVAL 20 mg/kg 隔週、10 名に AVAL 40 mg/kg 隔週で投与した。6 名に ALGLU を一定の用法・用量で投与した。20～40 mg/kg の AVAL の曝露では、用量比例性からの大幅な逸脱は認められなかった。AVAL の PK パラメータは、Week 1 と Week 25 で同様であり、隔週投与後の蓄積がないことが示唆された。20 mg/kg 隔週投与後の平均 $t_{1/2z}$、血漿クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）はそれぞれ 0.6～0.7 時間、0.67～0.70 L/h、及び 3.5～3.6 L であった。40 mg/kg 隔週投与後、平均 $t_{1/2z}$ は 0.8～1.2 時間、血漿クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）はそれぞれ 0.53～0.68 L/h、4.0～5.4 L であった。40 mg/kg 隔週投与時の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の間に、AVAL の PK の差は認められなかった。

AVAL 40 mg/kg 隔週投与の全患者で、ベースラインから Week 25 で尿中 Hex4 濃度の低下が認められた。低下は顕著ではなく、ALGLU 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 週 1 回投与、又は AVAL 20 mg/kg 隔週投与では、より効果にばらつきが認められた。

2.7.3 母集団 PK 解析

POH0703（5.3.3.5 [POH0703]）：糖原病 II 型の成人患者を対象とした第 I 相及び第 III 相臨床試験の併合データを使用した AVAL の母集団 PK 解析

目的と方法：母集団 PK 解析には、マルチプロセッサコンピューターの LINUX 上で実行される NONMEM（バージョン 7.4.1）を用いた。全ての解析は、interaction オプションを使用した条件付一次近似法を用いた。 TDR12857 試験のデータと LTS13769 試験の一部データに基づいて、予備的な統計モデルを作成した。この予備モデルを用いて、初期データセットから外れ値を検出した（場合によりデータから除外した）。母集団 PK 解析は、（外れ値の除外後の）最終データセットを用いた。最初のステップで基本モデルを構築した。すなわち、PK パラメータが共変量による影響を受けないと仮定して、母集団パラメータ（固定効果及び変量効果）と個々の患者ごとのパラメータの推定値を算出した。2 番目のステップでは、パラメータと共変量の間の関係を検討した。考えらえる共変量として体重、年齢、性別、人種、腎機能（クレアチニンクリアランス［CL_{CR}］及び推定糸球体濾過率［eGFR］）、CK、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、ビリルビン及びアルブミンのベースライン値を、モデルに含まれる可能性がある共変量として検討した。特に明記しない限り、ベースラインでの値を使用した。抗 AVAL 抗体の発現は、カテゴリカルな共変量（少なくとも 1 回の発現／試験の追跡調査を通して発現なし）、時点ごとでのカテゴリカルな共変量、又は ADA 抗体価のいずれかでコード化し検討した。共変量は、変数増加法（$p < 0.05$）の後に変数減少法（$p < 0.001$）を行う対数尤度比検定を用いてネストされたモデル間から決定した。モデルの適格性評価は、goodness-of-fit プロットによる検討と、バイアス、精度、平均フォールドエラーなどの幾つかの基準により行った。母集団 PK モデルの頑健性及び予測性能は、ブートストラップ、視覚的事後予測性能評価、及び個々の濃度対時間曲線の検討により評価した。個々の PK パラメータの推定値は、最終モデルを使用して算出した。投与時間（3.71 時間）を固定した上で、20 mg/kg 投与の患者ごとの濃度対時間曲線をシミュレーションし、曝露量のパラメータ（AUC_{2W}、C_{max} 及び t_{max}）を算出した。

結果：元のデータセットは、3 つの臨床試験（TDR12857 試験、LTS13769 試験及び EFC14028 試験）の 75 名の LOPD 患者から得た 2066 時点の検体からなり、9 つ（0.4%）の外れ値を初期データセットから除外した。最終データセットは、75 名の患者の 2057 時点の AVAL 濃度からなる。

濃度と時間のプロットから、2 つの異なる消失相が見られた。最初の相は、投与開始後最長約 10～18 時間に、線形クリアランス（投与終了後に顕著）及び Michaelis-Menten 式で近似できる飽和性のクリアランスによる消失の 2 つが並行して見られた。この最初の相に続き、2 番目の消失相が非常に低い濃度（範囲：LLOQ の 1～10 倍）で見られた。幾つかのモデルをスクリーニングしたところ、予備的な構造モデルで 2 つの消失相をよく説明できた。このモデルは、3 番目のコンパートメント（末梢コンパートメント 3）から中心コンパートメントに戻る際の AVAL のクリアランスが低い、連結 3 コンパートメントモデル（末梢コンパートメント 3 が 2 番目のコンパートメント［末梢コンパートメント 2］に結合している）であった。このような深層コンパートメントから中心コンパートメントへ戻るというクリアランスが、2 相目が長く続いている要因である。この予備モデルを、最終データセットに適用することができた。基本モデルには、中心コンパートメントから並行する消失クリアランス

[redacted]

を表すための線形クリアランス（CL_L）、中心コンパートメントの分布容積（V1）、飽和性クリアランスの最大消失速度（Vm）、及びミカエリス定数（Km）、中心コンパートメントと末梢コンパートメント2の間の双方向のクリアランス（Q2）、末梢コンパートメント2の分布容積（V2）、末梢コンパートメント2から末梢コンパートメント3への一方向のクリアランス（Q3）、末梢コンパートメントへの分布を表す末梢コンパートメント3の分布容積（V3）、及び中心コンパートメントで2つ目の消失相を示す要因となった末梢コンパートメント3から中心コンパートメントへのクリアランス(QPC)の9つの構造パラメータを含んだ。Q2、V2、Q3、V3は、過剰パラメータ表現を回避するために工程し、感度分析を用いて固定値を検証した。最終的なモデルにおいて、CL_L、V1、Vm、Km及びQPCに個体間変動が含まれ、オメガブロックは含まれなかった。最終的に、このモデルにおける残差誤差は比例誤差とするのが最適であった。パラメータと共変量の関係は、ブートストラップ解析に続いて、変数増加法／変数減少法とモデルの適格性評価を使用して深く検討した。テストされた共変量はいずれもモデルに含まなかった。最初の基本モデルは、LOPD患者におけるAVALの母集団PKを最もよく表す最終モデルと考えられた。最終モデルからの母集団PKパラメータ推定値を表17に要約する。

最終モデルでは、AVALのクリアランス、中心コンパートメントの分布容積（V1）、Km、Vm及びQPCの個体間変動は、中程度から高度であった（変動係数はそれぞれ30.2%、12.7%、43.1%、36.6%、及び234%）。残渣（個体内）変動は小さく、変動係数は35.5%であった。モデルは、goodness of fitプロット及び品質基準によって適格性評価し、その頑健性はブートストラップを使用して評価し、その予測性は視覚的事後予測性能法を用いて評価した。

2.8 薬力学試験

2.8.1 健康被験者を対象とした薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験

全ての試験は糖原病II型患者を対象として実施したため、該当せず。

2.8.2 患者を対象とした薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験

POH0817（5.3.3.5 [POH0817]）：第III相EFC14028試験でAVAL 20 mg/kgを隔週投与した遅発型糖原病II型患者を対象としたPK／有効性関係の探索的解析

目的と方法：AVALの曝露と主要及び第一副次有効性評価項目、具体的には直立座位でのFVC（予測値に対する%、呼吸筋力に関連）及び6MWT（機能持久力に関連）の関係を評価する探索的解析を実施した。解析は、第III相EFC14028試験でAVAL 20 mg/kgを隔週投与したLOPD患者に対して実施した。これらの探索的解析は、主にグラフでの評価により、個々の曝露量のパラメータ（C_{max}及びAUC_{2W}；個々の患者ごとでのPKシミュレーションにより算出［POH0703］）と有効性評価項目のベースラインからの変化量（Week 13、25、37及び49）との相関の可能性について検討した。切片を0で固定した場合及びしない場合において直線回帰を実施し、r^2及び傾きを算出した。

結果：評価した週（Week 13、25、37 及び 49）にかかわらず、FVC（予測値に対する%）及び 6MWT では E-R 関係を示すエビデンスは認められなかった。よって、これらの探索的解析に基づき、有効性の E-R 関係を検討するための正式な解析は行わなかった。

[redacted]

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　患者での薬物動態

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（TDR12857 試験、LTS13769 試験及び EFC14028 試験）及び IOPD 患者を対象とした 1 試験（ACT14132 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 PK を検討している。

AVAL は、LOPD 患者では 5～20 mg/kg 隔週投与、IOPD 患者では 20～40 mg/kg 隔週投与の用量範囲で点滴静脈内投与した。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、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 12～16 時間まで）。

LOPD 患者を対象として実施した個々の試験では NCA を用いて AVAL の PK を評価したが、母集団 PK 解析を用いて、LOPD 患者での吸収、分布、消失／排泄プロファイルを明らかにし、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（未治療患者と ALGLU 既治療患者）についても検討した。

母集団 PK 解析では、線形及び非線形の Michaelis-Menten クリアランスを持つ 3 コンパートメントモデルが AVAL の PK に最も当てはまった。第 1 の消失相は投与開始後 10～18 時間持続し、主に線形クリアランスの特徴を示した（3.1.4 項）。第 2 の消失相（本 Module では後期相とする）は非常に低い濃度（20 mg/kg 隔週投与で平均 C_{max} の 0.05%以下）で、連結した 2 つの末梢コンパートメント及び Michaelis-Menten クリアランスの特徴を示した。第 1 の消失相が AVAL の曝露量のほとんどを占めており、後期相による曝露はごく僅かであった（約 1%）。

EFC14028 試験での 20 mg/kg 隔週投与患者の AUC_{2W} は図 25 に示したとおり、NCA と母集団 PK の両方で AVAL の曝露量がほぼ同様であることが示された。NCA と比較して母集団 PK 解析で僅かに曝露量が減少したが、これは NCA では実際の投与時間が使用されたのに対し、母集団 PK 解析では全ての患者で修正された投与時間（3.71 時間）を使用したことによると考えられた。

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。母集団 PK 解析の対象集団の主なベースラインの人口統計学的特性の概要を表 3 に示した。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、LTS13769 試験期間中、2～3 年後に 5 mg/kg 投与の 6 名及び 10 mg/kg 投与の 4 名は、20 mg/kg 投与に変更した（表 18）。合計で 70 名の LOPD 患者が 20 mg/kg 隔週投与を受けた。

[redacted]

表 3 - ベースラインの人口統計学的特性 - 母集団 PK 解析対象 LOPD 患者（POH0703）

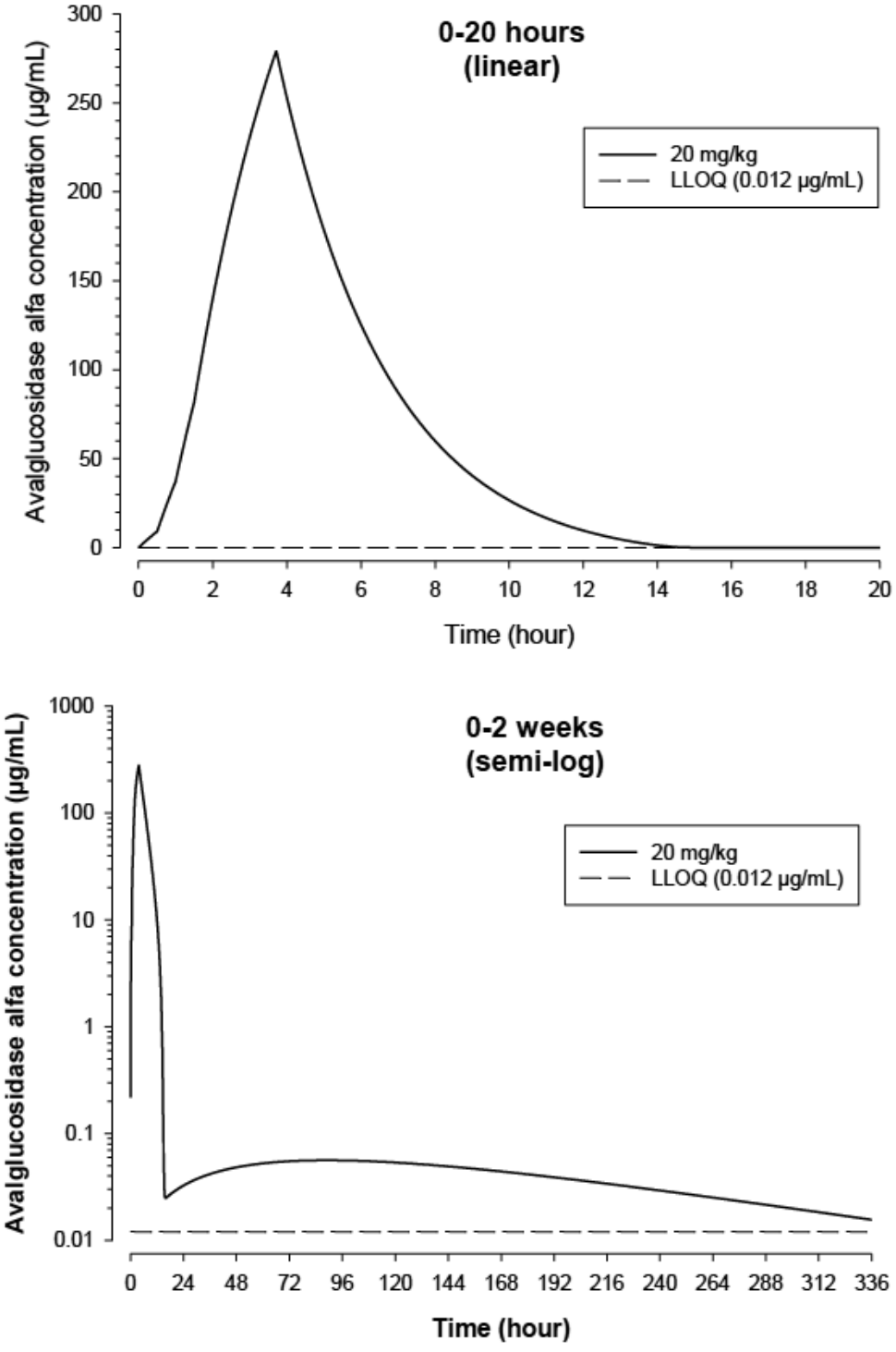
Characteristics		Statistics (n=75)
Initial dose received[a]	5 mg/kg	8 (10.7%)[b]
	10 mg/kg	7 (9.3%)[c]
	20 mg/kg	60 (80%)
Age (years)	Mean (SD) Median [Min-Max]	46.0 (15.1) 47.2 (16-78)
Age category	<18 years	1 (1.3%)
	18-64 years	62 (82.7%)
	≥65 years	12 (16%)
Body weight (kg)	Mean (SD) Median [Min-Max]	75.9 (20.1) 75.0 (38-129)
Body weight category	≤50 kg	5 (6.7%)
	50-100 kg	59 (78.7%)
	≥100 kg	11 (14.7%)
Gender	Male	39 (52%)
	Female	36 (48%)
Race	Caucasian	68 (90.7%)
	Black	2 (2.7%)
	Asian/Oriental	3 (4.0%)
	Other	2 (2.7%)
Pre-treatment with alglucosidase alfa	Naïve	61 (81.3%)
	Treated	14 (18.7%)

a in study TDR12857 or study EFC14028
b 6 patients switched to 20 mg/kg in study LTS13769
c 4 patients switched to 20 mg/kg in study LTS13769

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 プロファイルを図 2 に示した。

母集団 PK モデルによる PK パラメータを表 17 に示した。AVAL を隔週投与した典型的な患者での PK の特性は、血漿線形クリアランス（CL_L）が 0.869 L/h、半減期（線形クリアランス［CL_L］）が 2.7 時間、中心コンパートメントの分布容積（V1）が約 3.35 L であった（表 17）。

図 2 - 20 mg/kg 隔週投与を受けた典型的な LOPD 患者の AVAL 血漿中濃度-時間プロファイル - 線形スケール（上、投与後 20 時間まで）及び対数スケール（下、投与間隔）（POH0703）



乳児型糖原病 II 型患者

合計 16 名の IOPD 患者を NCA の対象とした。これらの患者の主なベースラインでの人口統計学的特性の要約を表 4 に示した。年齢の中央値は 8.0～9.8 歳（範囲：1～12 歳）であった。患者の 62.5%が男性で、50%は白人、50%はアジア人、体重の中央値は 23.4～27.3 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。

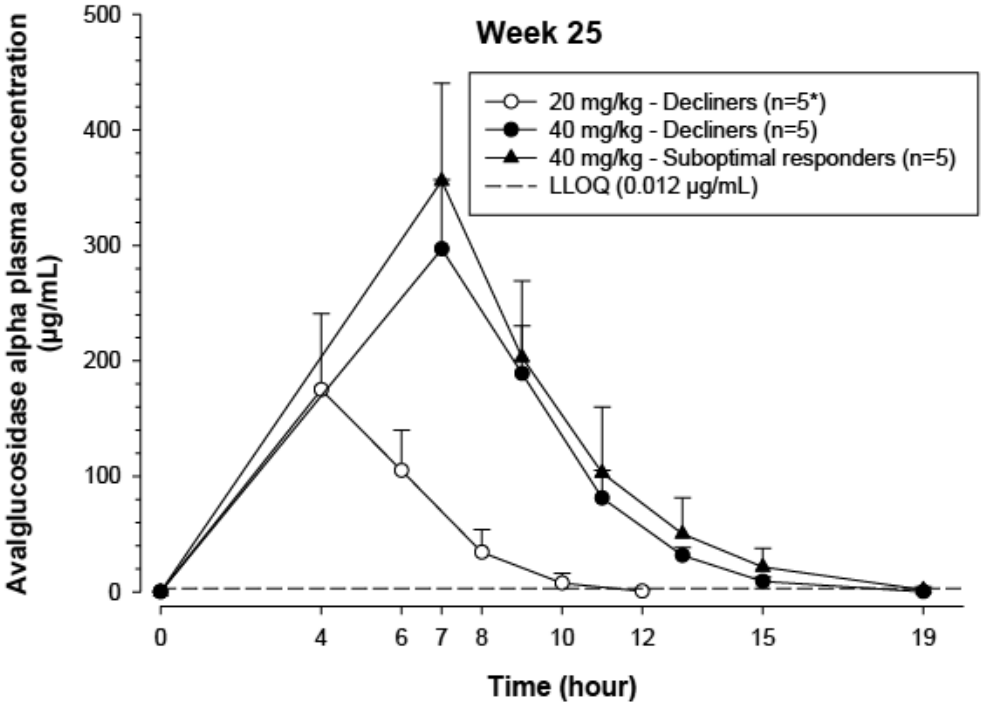
表 4 - ベースラインの人口統計学的特性 - IOPD 患者 - （ACT14132 試験）

Characteristics		Decliners		Suboptimal responders
		20 mg/kg (n=6)	40 mg/kg (n=5)	40 mg/kg (n=5)
Age at study entry (years)	Mean (SD) Median [Min-Max]	7.6 (3.4) 8.2 [2-11]	8.1 (4.1) 9.8 [1-12]	6.9 (2.7) 8.0 [4-10]
Age category (years)	<6	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (40.0)
	>=6 and <12	5 (83.3)	4 (80.0)	3 (60.0)
Weight (kg)	Mean (SD) Median [Min-Max]	28.5 (15.0) 24.5 [13-50]	32.5 (21.5) 23.4 [10-64]	26.8 (10.9) 27.3 [14-43]
Gender, n (%)	Male	5 (83.3)	3 (60.0)	2 (40.0)
	Female	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (60.0)
Race, n (%)	White	3 (50.0)	2 (40.0)	3 (60.0)
	Asian	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (40.0)

20 又は 40 mg/kg を隔週投与した IOPD 患者での AVAL の血漿中濃度（平均値+標準偏差）- 時間プロファイルを図 3 に示した。40mg/kg 隔週投与では、臨床状態が悪化した患者と効果が不十分であった患者で同様のプロファイルが認められた。

Week 1 及び Wek 25 での NCA を用いた PK パラメータを表 15 に示した。

図 3 - 20 又は 40 mg/kg 隔週投与の 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 - Week 25（ACT14132 試験）



* n=5 since one patient was excluded from the pharmacokinetic analysis

3.1.1 吸収

遅発型糖原病 II 型患者

20 mg/kg 隔週投与の LOPD 患者での AVAL の曝露量に関するパラメータを表 5 に要約した。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（総変動係数［CV%］）は、それぞれ 273 µg/mL（24.2%）及び 1220 µg.h/mL（28.6%）であった。NCA で算出した PK パラメータは、試験ごとに表 15 及び表 16 に示した。

表 5 - 20 mg/kg 投与時の LOPD 患者での AVAL 曝露量の事後シミュレーション（POH0703）

	C_{max} (µg/mL)	AUC_{2W} (µg.h/mL)
n	70	70
Mean (CV%)	273 (24.2%)	1220 (28.6%)
Median (Min-max)	264 (135-432)	1190 (582-2370)

AUC_{2W}: area under the plasma concentration curve over the dosing interval; C_{max}: maximum plasma concentration

[redacted]

乳児型糖原病 II 型患者

20 mg/kg 及び 40 mg/kg を隔週投与した IOPD 患者での AVAL の曝露量に関するパラメータを表 6 に要約した。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。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。

表 6 - 20 mg/kg 及び 40 mg/kg 隔週投与の IOPD 患者での AVAL 曝露量（ACT14132 試験）

Dose	Population	C_{max} (µg/mL)				AUC_{2W} (µg.h/mL)			
		Week 1		Week 25		Week 1		Week 25	
20 mg/kg	Decliner	n=5	189 (30) 217 (128-247)	n=5	175 (38) 182 (72.3-241)	n=5	923 (38) 946 (549-1320)	n=5	805 (37) 783 (383-1110)
40 mg/kg	Decliner	n=4	403 (43) 423 (212-555)	n=5	297 (20) 275 (237-388)	n=4	2630 (37) 2680 (1580-3590)	n=5	1930 (18) 1740 (1630-2340)
40 mg/kg	Suboptimal responder	n=4	250 (18) 246 (200-308)	n=5	356 (24) 352 (252-443)	n=4	1720 (15) 1630 (1530-2100)	n=5	2200 (24) 2470 (1480-2680)

Mean (CV%) Median (minimum-maximum)

3.1.2 分布

低分子で実施するような *in vitro* タンパク質結合試験は、ERT では実施しなかった。

遅発型糖原病 II 型患者

母集団PK解析において、AVALのPKは3コンパートメントモデルで表すことができた（POH0703）。中心コンパートメントが分布容積の大部分を占め、一方、連結した 2 つの末梢コンパートメントの分布容積が特徴的な後期相を示した。末梢コンパートメントの分布容積は、AVAL の全体的な分布容積のうちごく僅かであった。3.1 項で示したように、後期相は非常に低濃度（20 mg/kg 隔週投与時の C_{max} の平均値の 0.05%以下）であり、AVAL の PK プロファイル全体への影響は無視できるレベルであった。

典型的な母集団 PK モデルでは、AVAL の中心コンパートメントの分布容積（V1）を 3.35 L と予測した（表 17）。

乳児型糖原病 II 型患者

AVAL 20 mg/kg と 40 mg/kg の隔週投与後の定常状態での分布容積（V_{ss}）の平均値は 3.5～5.4 L であった（表 15）。

3.1.3 代謝

- *In vitro* 試験

不純物T* [redacted]及びその他のヒドラジン構造含有化合物（[redacted]、不純物Q*、[redacted]）の放出の可能性について、AVAL のがん原性の観点から評価した（構造式については図 24）。

ヒト血漿を用いた *in vitro* では、 不純物T* [redacted]は幾つかのヒドラジン含有代謝産物に分解されるが、これは[redacted]の消失のごく一部であった。このことは、 不純物T* [redacted]の分解／代謝の別の経路が存在することを示している。ヒト血漿と AVAL のインキュベーションでは、測定可能な量の[redacted]、ヒドラジン構造含有化合物（[redacted]、不純物Q*）及び[redacted]を得られなかった。これらのデータは、AVAL からの直接、又は 不純物T* [redacted]の中間体の開裂を介してヒト血漿中のヒドラジン含有化合物がほとんど生成しないことを示している。

In vitro の細胞培養培地では、ヒドラジン構造含有化合物（[redacted]、不純物Q*）への分解は最小限だが、不純物T* [redacted]も幾つかの成分に分解される。[redacted]への分解は検出されなかった。代謝能力のある *in vitro* システムを構築するためのヒト肝細胞の追加により、 不純物T* [redacted]の幾つかの成分への分解が促進された。これらの成分には、ごく微量のヒドラジン構造含有化合物（[redacted]、不純物Q*）も含まれ、[redacted]は含まれていなかった。細胞培養培地での肝細胞添加、又は未添加での AVAL 又は 不純物T* のインキュベーションでは、測定可能な量の[redacted]、ヒドラジン構造含有化合物（[redacted]、不純物Q*）及び[redacted]は得られなかった。これらのデータは、*in vitro* のヒト肝細胞での AVAL 又は 不純物T* からの直接、又は 不純物T* [redacted]の中間体の開裂を介したヒドラジン含有化合物がほとんど生成しないことを示している。

- *In vivo* データ

AVAL の代謝経路の特徴は明らかになっていない。糖タンパク質として、AVAL は不飽和の異化経路を介して低分子のペプチド又はアミノ酸に分解されると考えられる。

3.1.4 排泄及び消失

特定の排泄及び消失試験は実施しなかった。AVAL は、細胞への取込みにより血漿中から消失すると考えられる。

遅発型糖原病 II 型患者

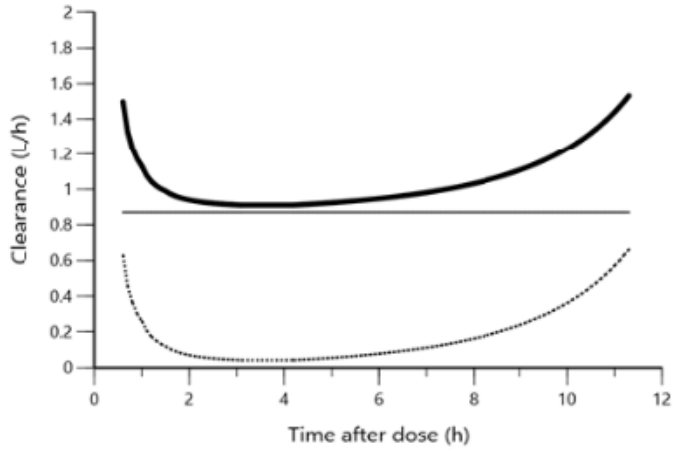
母集団 PK 解析において、AVAL の消失は、線形及び非線形の Michaelis-Menten クリアランスによって表すことができた。第 1 の消失相（投与開始後 10～18 時間）では、20 mg/kg 隔週投与した時の血

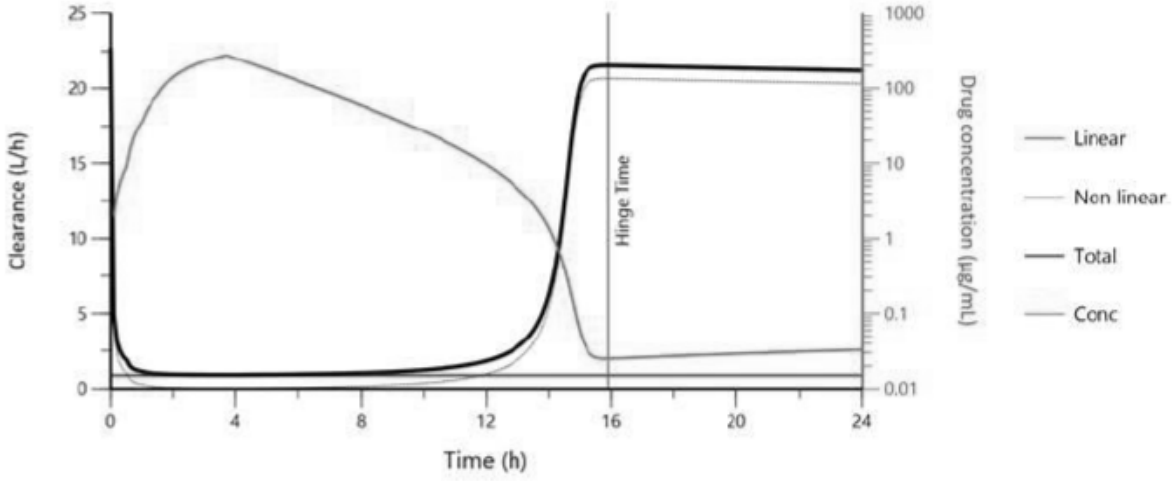
＊新薬承認情報提供時に置換 [redacted]

漿中濃度の全範囲を通して線形クリアランスが優位であった(図 4)。典型的な母集団 PK モデルでは、AVAL の線形の血漿クリアランス（CL_L）は 0.869 L/h であった（表 17）。非常に低い濃度（20 mg/kg 隔週投与時の C_{max} の平均値の 0.05%以下）で生じた後期相は、非線形の Michaelis-Menten クリアランスを特徴とし、AVAL の全体的なクリアランスへの影響はごく僅かであった。

母集団 PK 解析において、線形クリアランスによる典型的な半減期は 2.7 時間であった。NCA を用いたとき、20 mg/kg 投与後の $t_{1/2z}$ は 1.34～1.55 時間であった（表 15）。NCA での半減期は、投与終了後 8 時間（投与開始後約 12 時間に相当）までに採取した PK 検体で算出した。すなわち、線形クリアランスが優位な相で採取した検体だけでなく、線形及び非線形の両方が存在する相で採取した少なくとも 1 件の検体が含まれていた。このことは、NCA で算出した半減期が、母集団 PK 解析によるものと比較して短かったことの要因と考えられる。

図 4 - 20 mg/kg 隔週投与後の AVAL の典型的な線形、非線形、及び全クリアランスの経時変化（上：0～12 時間のクリアランス経時変化-下：24 時間のクリアランス経時変化及び AVAL 濃度）





乳児型糖原病 II 型患者

AVAL 20 mg/kg 及び 40 mg/kg の隔週投与後の血漿クリアランス（CL）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（表 15）。$t_{1/2z}$ 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。

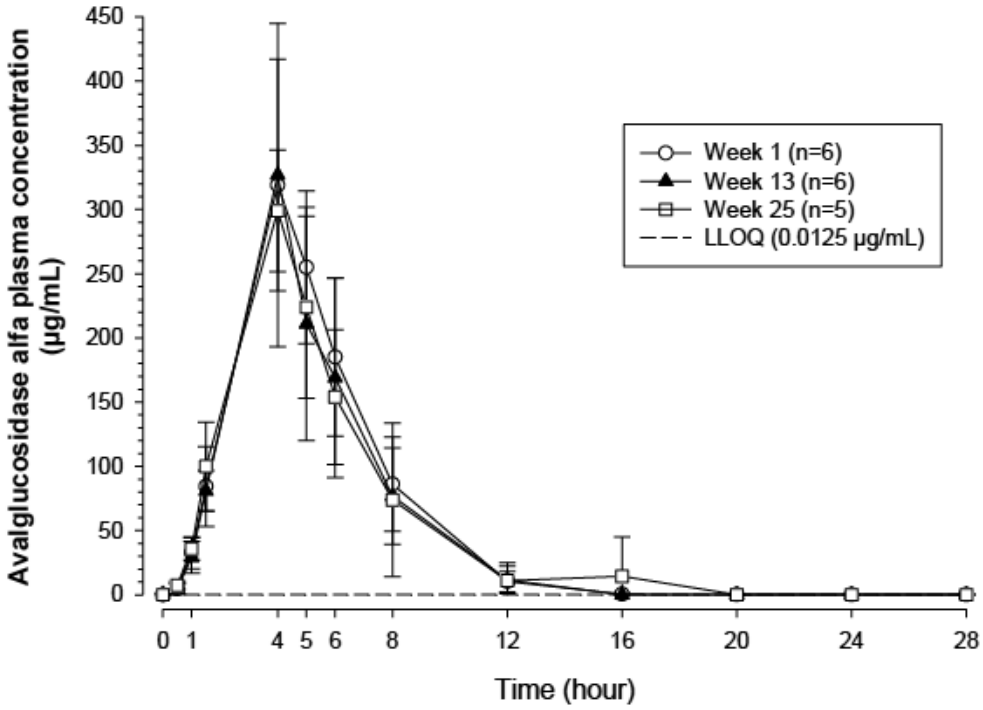
40 mg/kg 隔週投与での AVAL の血漿クリアランス（CL）と $t_{1/2z}$ は、臨床的悪化を示した患者と不十分な臨床反応を示した患者で同様の範囲内の値であった。

3.1.5 定常状態－蓄積係数

遅発型糖原病 II 型患者

図 5 で ALGLU 既治療患者への 20 mg/kg 隔週投与について示すように、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 隔週投与後の AVAL の蓄積は認められなかった（表 15）。このことは、算出された AVAL の $t_{1/2z}$ が短かったことと一致する。

図 5 - ALGLU 既治療の LOPD 患者に 20 mg/kg を投与した時の投与週ごとの AVAL の血漿中濃度（TDR12857 試験）



For graphical representation, a time of end of infusion of 4 hours was considered

乳児型糖原病 II 型患者

20 及び 40 mg/kg の隔週投与後の 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しており、算出された AVAL の $t_{1/2z}$ が短かったことと一致している（表 6）。

3.1.6 用量比例性

遅発型糖原病 II 型患者

5、10 及び 20 mg/kg の隔週投与後の C_{max} と 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（表 7）。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する。

表 7 - LOPD 患者に 5～20 mg/kg を投与した時の AVAL 曝露量の用量比（TDR12857 試験）

R-fold	Population	C_{max}			AUC_{2w}		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 1	Week 13	Week 25
2 (5 to 10 mg/kg)	Naïve	2.3	1.5	1.8	2.0	1.9	2.1
	AGA[a]	2.2	1.7	1.7	2.6	2.3	2.1
4 (5 to 20 mg/kg)	Naïve	3.7	3.6	3.9	5.9	5.8	5.9
	AGA[a]	4.1	3.2	3.1	6.1	4.8	5.0

AGA: alglucosidase alfa
a patients previously treated with alglucosidase alfa

乳児型糖原病 II 型患者

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（表 6）。

3.2 薬物動態の変動要因

20 mg/kg を隔週投与した LOPD 患者において、母集団 PK を用いた個々の推定値に基づく AVAL の CV%は、C_{max} 及び AUC_{2W} でそれぞれ 24.2%及び 28.6%であった（表 5）。LOPD 患者における母集団 PK 解析に基づくと、AVAL のクリアランス、中心コンパートメントの分布容積（V1）、Km、Vm、QPC の個体間変動は、中程度から高度（変動係数がそれぞれ 30.2%、12.7%、43.1%、36.6%及び 234%）であった（表 17）。残渣（個体内）変動は小さく、変動係数は 12.5%であった。

20 及び 40 mg/kg を隔週投与した IOPD 患者では、グループごとに少数の患者（4～5 名）について AVAL の CV%を算出し、C_{max} 及び AUC_{2W} についてはそれぞれ 18%～43%及び 15%～38%の範囲であった（表 6）。

[redacted]

3.2.1 内因性要因

AVAL の PK に対する内因性要因（性別、人種、体重、eGFR、ADA、及び臨床検査パラメータなど）の影響を以下に示した。共変量の影響は、LOPD 患者 75 名（20 mg/kg 投与の 70 名及び 5 又は 10 mg/kg 投与の 5 名）を対象とした母集団 PK 解析を用いて評価した。以下の項で、20 mg/kg を隔週投与した患者での AVAL の曝露量に及ぼす内因性要因の影響を示した。

3.2.1.1 年齢

母集団 PK 解析において、年齢 16～78 歳の LOPD 患者 75 名（18 歳未満の患者が 1 名、65 歳以上の患者が 16%）を対象としたとき、年齢は AVAL の PK に影響する重要な共変量として特定されなかった（POH0703）。20 mg/kg 隔週投与後の曝露量には、年齢カテゴリー間での意味のある差は認められなかった（表 8）。

表 8 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の年齢カテゴリーごとの AVAL 曝露量（POH0703）

Covariate		n	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}2week}$ (µg.h/mL)
Age (years)	< 18	1	247	980
	18 – 64	59	274 (24.9%) 262 [135-432]	1200 (29.0%) 1160 [582-2370]
	≥65	10	269 (21.5%) 267 [157-370]	1350 (25.9%) 1330 [818-2100]

Mean (CV%) Median [minimum-maximum]

3.2.1.2 性別

母集団 PK 解析の対象とした LOPD 患者 75 名のうち、36 名（48%）が女性で 39 名（52%）が男性であった。母集団 PK 解析では、性別は AVAL の PK に影響を与える重要な共変量として特定されなかった（POH0703）。20 mg/kg 隔週投与後の曝露量には、性別による意味のある差は認められなかった（表 9）。

表 9 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の性別ごとの AVAL 曝露量（POH0703）

Covariate		n	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}2week}$ (µg.h/mL)
Gender	Female	33	249 (25.0%) 255 [135-432]	1110 (31.9%) 1040 [582-2370]
	Male	37	294 (21.4%) 285 [190-429]	1310 (24.3%) 1300 [771-2100]

Mean (CV%) Median [minimum-maximum]

3.2.1.3 人種

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%）を対象とした母集団 PK 解析では、LOPD 患者における人種は AVAL の PK に影響を与える重要な共変

量として特定されなかった（POH0703）。20 mg/kg 隔週投与後の曝露量には、人種間での意味のある差は認められなかった（表 10）。

表 10 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の人種ごとの AVAL の曝露量（POH0703）

Covariate		n	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}2week}$ (µg.h/mL)
Race	Asian	3	238 (25.1%) 247 [174-292]	998 (21.7%) 980 [791-1220]
	Black	2	262 (12.9%) 262 [238-286]	1210 (10.4%) 1210 [1120-1300]
	Caucasian	65	275 (24.5%) 265 [135-432]	1230 (29.0%) 1190 [582-2370]

Mean (CV%) Median [minimum-maximum]

日本人 LOPD 患者の個別 C_{max} は、Week 1 で 262 µg/mL 及び Week 49 で 251 µg/mL であった。外国人患者の C_{max} の平均値±標準偏差は Week 1 で 259 ± 73.1 µg/mL 及び Week 49 で 242 ± 82.3 µg/mL であった。日本人患者の個別 AUC_{last} は、Week 1 で 1330 µg·h/mL 及び Week 49 で 1270 µg·h/mL であった。外国人患者の AUC_{last} の平均値±標準偏差は Week 1 で 1290 ± 425 µg·h/mL 及び 1250 ± 438 µg·h/mL であった。20 mg/kg 隔週投与後、日本人及び外国人患者の間で一貫した AVAL の曝露が認められた。$t_{1/2z}$ 及び CL についても同様の傾向が見られた。AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の日本人及び外国人 LOPD 患者の間で、AVAL の PK に差は認められなかった。

IOPD 患者のうち、8 名が白人で 8 名がアジア人であった。ALGLU 投与で臨床的悪化を示した IOPD 患者について図 26 に示したように、20 mg/kg 又は 40 mg/kg を隔週投与したアジア人と非アジア人（白人）の IOPD 患者の間では、AVAL の曝露量に差があるエビデンスは認められなかった。

臨床的悪化を示した日本人患者に 20 mg/kg を投与した時の個別 C_{max} 及び AUC_{last} は、Week 25 でそれぞれ 182 µg/mL 及び 783 µg·h/mL であった。外国人患者の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値±標準偏差は、Week 25 でそれぞれ 174 ± 76 µg/mL 及び 810 ± 340 µg·h/mL であった。日本人患者における曝露量は、外国人患者で認められた C_{max}（72.3~241 µg/mL）及び AUC_{last}（383~1110 µg·h/mL）の範囲内であった。臨床的悪化を示した日本人患者に 40 mg/kg を投与した時の個別 C_{max} 及び AUC_{last} は、Week 1 でそれぞれ 212 µg/mL 及び 1580 µg·h/mL であった。外国人患者の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値±標準偏差は、Week 1 でそれぞれ 467 ± 140 µg/mL 及び 2980 ± 820 µg·h/mL であった。日本人患者における曝露は、外国人患者で認められた曝露の範囲（C_{max}：305~555 µg/mL、AUC_{last}：2050~3590 µg·h/mL）外であった。Week 25 では、日本人患者の個別 C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 237 µg/mL 及び 1630 µg·h/mL であった。外国人患者の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値±標準偏差は、それぞれ 312 ± 57.5 µg/mL 及び 2000 ± 352 µg·h/mL であった。日本人患者における曝露量は、外国人患者で認められた C_{max}（261~388 µg/mL）及び AUC_{last}（1660~2340 µg·hr/mL）の範囲に近かった。CL についても同様の傾向が見られた。

[redacted]

以上より、変動が見られたことと投与群あたりの患者数が限られていることを考慮すると、AVAL 20 mg/kg 又は 40 mg/kg 隔週投与後の日本人及び外国人 IOPD 患者との間で PK に差があるというエビデンスは認められなかった。

3.2.1.4 体重

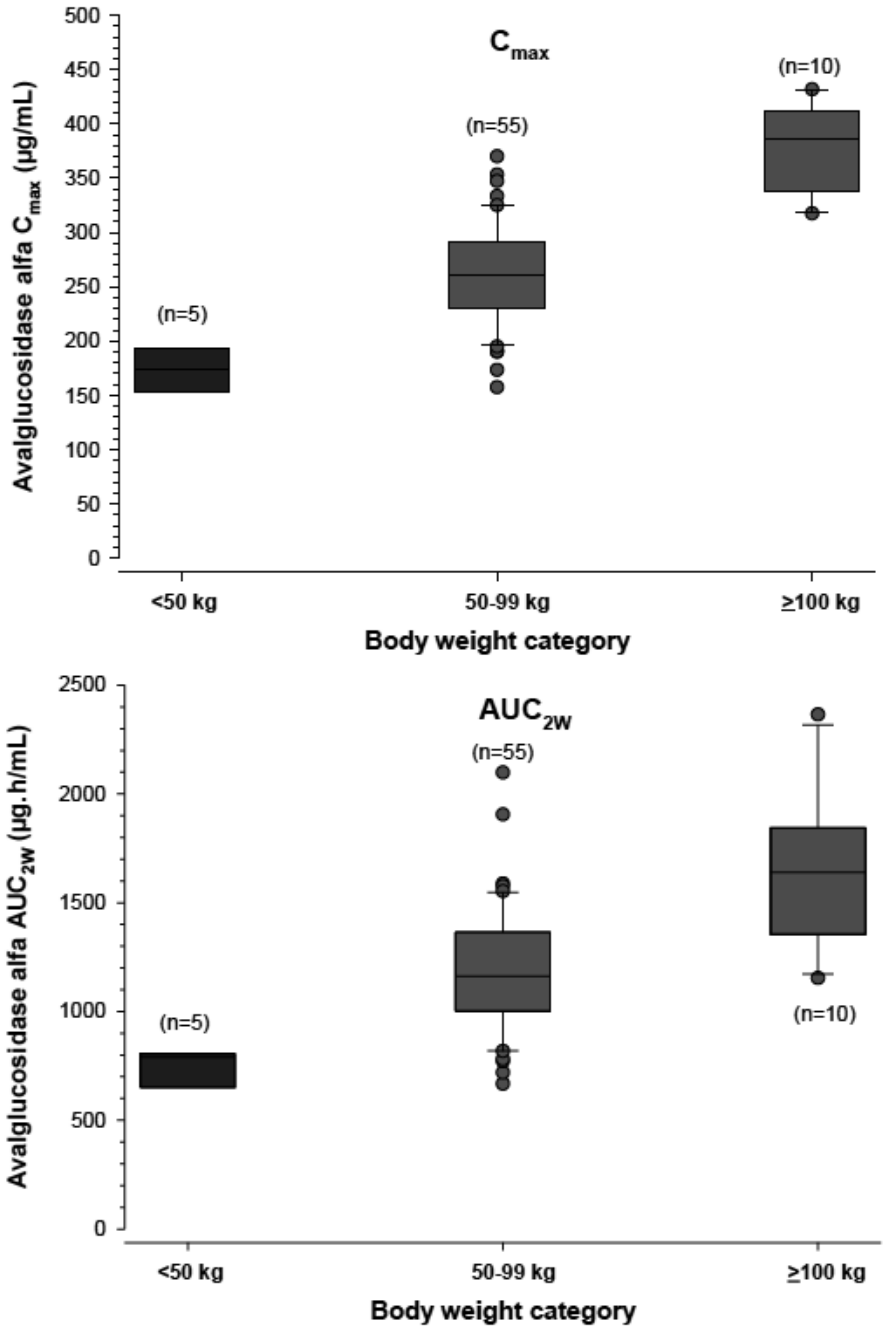
38～129 kg の LOPD 患者 75 名（50 kg 未満の患者が 5 名、50～99 kg が 59 名、100kg 以上が 11 名）を対象とした母集団 PK 解析において、体重は AVAL の PK に影響する重要な共変量として特定されなかった（POH0703）。20 mg/kg 投与後の定常状態での AVAL の曝露量に僅かな差が認められた。50～100 kg の体重の患者と比較して、50 kg 未満の患者では AUC_{2W} の中央値が 32%低く、100 kg 以上の患者では 41%高かった（表 11 及び図 6）。

表 11 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の体重カテゴリーごとの AVAL 曝露量（POH0703）

Covariate		n	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}2week}$ (µg.h/mL)
Body weight (kg)	<50	5	173 (13.8%) 174 [135-196]	741 (13.0%) 790 [582-820]
	50-99	55	263 (17.6%) 261 [157-370]	1190 (23.6%) 1160 [667-2100]
	≥100	10	380 (10.5%) 387 [318-432]	1650 (21.3%) 1640 [1150-2370]

Mean (CV%) Median [minimum-maximum]

図 6 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の体重カテゴリーごとの AVAL C_{max}（上）及び AUC_{2w}（下）（10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル並びに個々の値）



3.2.1.5 腎機能

6 名の軽度腎機能障害患者（MDRD 式を用いて算出した eGFR に基づく）を含む LOPD 患者 75 名を対象とした母集団 PK 解析において、eGFR 及び CL_{CR} は AVAL の PK に影響する重要な共変量として特定されなかった（POH0703）。軽度の腎機能障害患者と腎機能が正常な患者の間で、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（表 12）。中等度及び重度の腎機能障害患者のデータは含まれなかった。

表 12 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の腎機能カテゴリーごとの AVAL 曝露量（POH0703）

Covariate		n	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}2week}$ (µg.h/mL)
Renal function (eGFR[a] in mL/min)	≥90	64	270 (25.1%) 261 [135-432]	1190 (29.6%) 1150 [582-2370]
	60-89	6	309 (10.9%) 317 [256-353]	1500 (5.47%) 1540 [1370-1580]

Mean (CV%) Median [minimum-maximum]
a calculated using the MDRD formula

3.2.1.6 薬物動態における抗薬物抗体の影響

ALGLU未治療患者にAVALを投与したとき、治験薬投与下で発現したAVAL ADAの発現率は95.1%であった（4.1 項）。

共変量として ADA の状態（陽性又は陰性）、ADA 陽性の時系的変動、及び ADA 抗体価を検討した結果、いずれも ADA は AVAL の PK に影響する重要な共変量として特定されなかった（POH0703）。

ADA が AVAL の PK に与える影響は、ALGLU 未治療の LOPD 患者での ADA 抗体価及び NAb の活性ごとの AVAL の曝露量に関する記述統計を用いて評価し、4.2 項に示した。

3.2.1.7 その他の内因性要因

母集団 PK 解析において、共変量としてアルブミン、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、CK の影響を検証した。いずれのパラメータも、AVAL の PK に影響を与える重要な共変量として特定されなかった（POH0703）。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（表 19）。

3.2.2 外因性要因

3.2.2.1 ALGLU による前治療

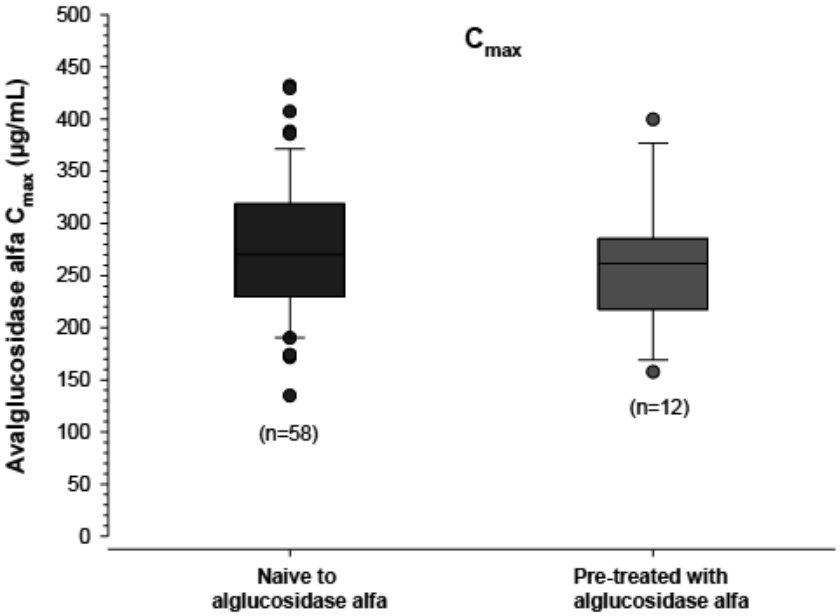
母集団 PK 解析対象の LOPD 患者 75 名のうち、14 名は ALGLU 既治療患者であった。ALGLU による前治療は、AVAL の PK に影響を与える重要な共変量として特定されなかった（POH0703）。母集団 PK 解析対象の AVAL 20 mg/kg 隔週投与の 70 名（未治療患者 58 名、ALGLU 既治療患者 12 名）では、未治療患者と ALGLU 既治療患者の間で AVAL の曝露量に意味のある差は認められなかった（表 13 及び図 7）。

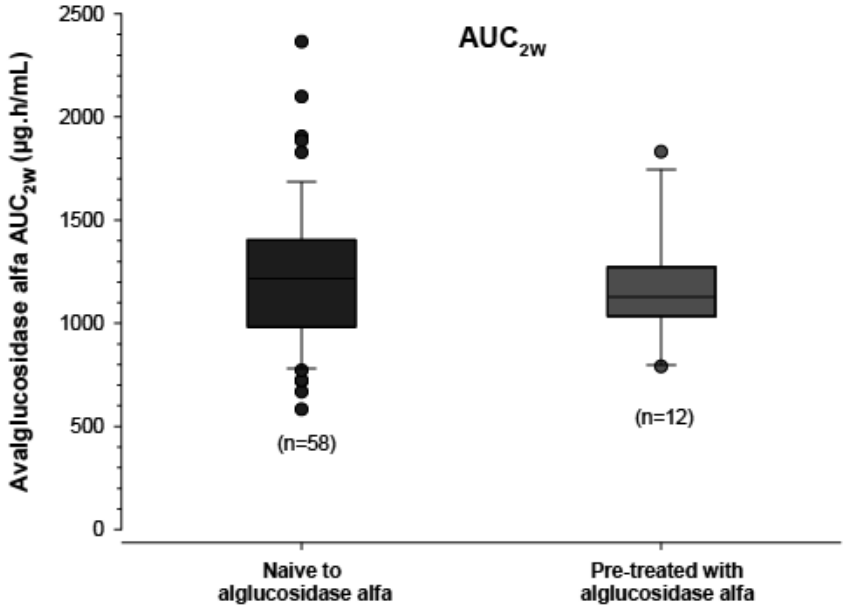
表 13 - 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の前治療（未治療対 ALGLU 既治療）ごとの AVAL 曝露量（POH0703）

Covariate		n	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}2week}$ (µg.h/mL)
Alglucosidase alfa treatment	Naïve	58	276 (24.4%) 270 [135-432]	1230 (29.4%) 1220 [582-2370]
	Previously treated	12	260 (24.0%) 261 [157-400]	1170 (24.5%) 1130 [790-1830]

Mean (CV%) Median [minimum-maximum]

図 7 - 20 mg/kg 隔週投与時の未治療及び ALGLU 既治療の LOPD 患者での AVAL の C_{max}（上）及び AUC_{2w}（下）（10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル並びに個々の値）

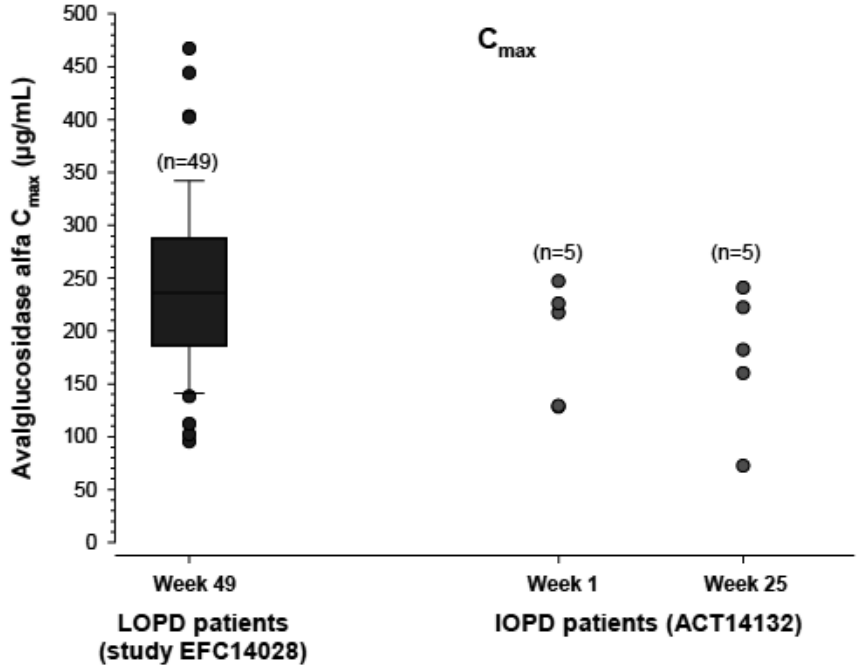


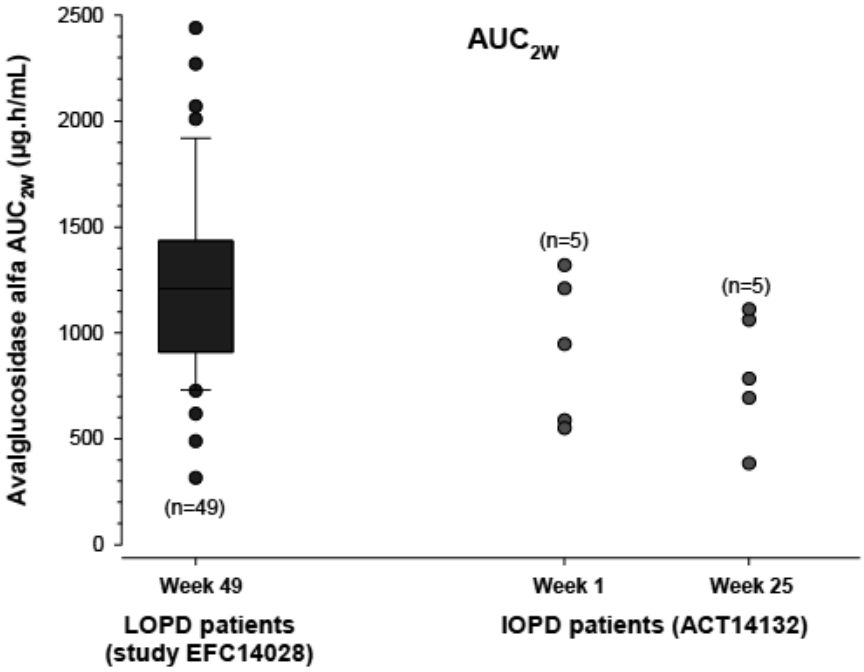


3.2.2.2 乳児型及び遅発型糖原病 II 型患者

IOPD 患者と LOPD 患者の間の正式な比較は行わなかった。NCA に基づき、20 mg/kg 隔週投与（両集団での最も一般的な投与量）での IOPD 小児患者（ACT14132 試験）と LOPD 成人患者（EFC14028 試験）の間での AVAL 曝露量の記述的な比較を行った（表 15 及び図 8）。IOPD 患者で曝露量が小さ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 患者（体重の範囲：10～64 kg）での曝露量を LOPD 患者の 64 kg 以下の低体重カテゴリー（体重の範囲：38～62.2 kg）の 15 名と比較すると、2 つの患者集団の間での曝露量の重複が認められた。IOPD 小児患者での曝露量が小さい傾向は、主に糖原病 II 型の 2 つの患者集団での体重の差に起因すると考えられた。

図 8 - 20 mg/kg 隔週投与時での LOPD 及び IOPD 患者での AVAL の C_{max}（上）及び AUC_{2w}（下）（10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル並びに EFC14028 試験と ACT14132 試験それぞれの個々の値）





3.3 薬力学

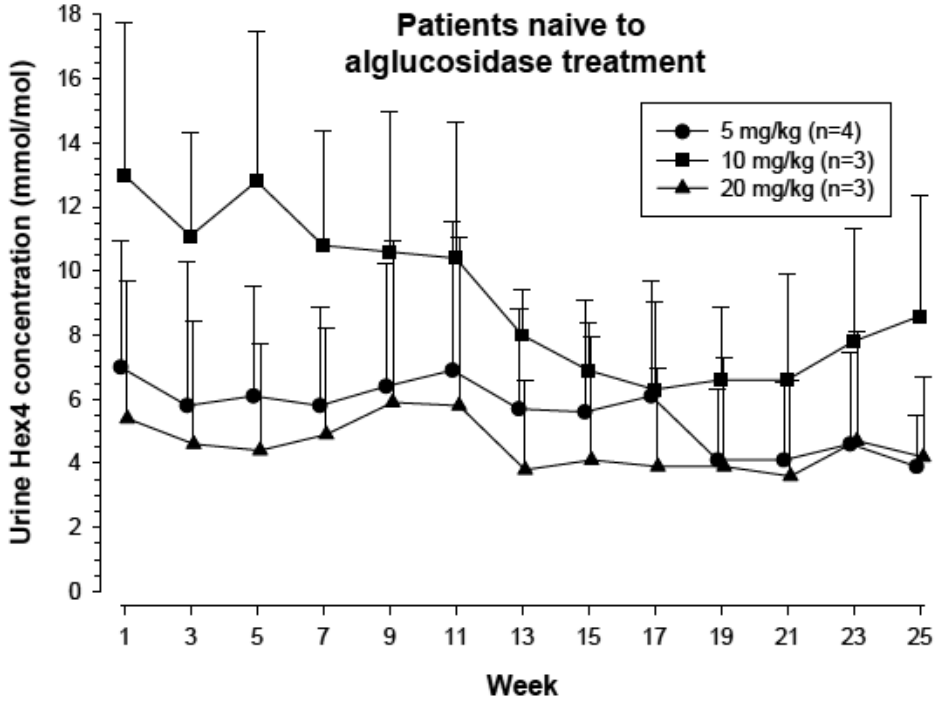
3.3.1 尿中 Hex4 濃度

遅発型糖原病 II 型患者

第 I/II 相 TDR12857 試験では、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg を隔週で 25 週間投与した時の LOPD 患者での尿中 Hex4 濃度を隔月で評価した。ALGLU 未治療患者について図 9 に示すように、AVAL の初回投与後 2 週間以内に（Week 3）尿中 Hex4 濃度が低下した。Week 25 には、未治療患者で投与量との明らかな関連性はなく、平均値で 13.2%～36%の低下が認められた。ベースライン値（平均値±標準偏差）は 5、10 及び 20 mg/kg でそれぞれ 7.0±3.92、13.0±4.75 及び 5.4±4.3 mmol/mol であり、このうち最も大きな低下が認められたのはベースライン値が最も高い 10 mg/kg 投与患者であった。ALGLU 既治療患者でも同様の反応が認められ、低下の平均値は同程度（7.5%～20.5%）で、用量反応性は認められなかった。

長期安全性試験の LTS13769 試験で AVAL 20 mg/kg を隔週投与した患者では、同程度の Hex4 濃度の低下が最長 6 年間維持された。

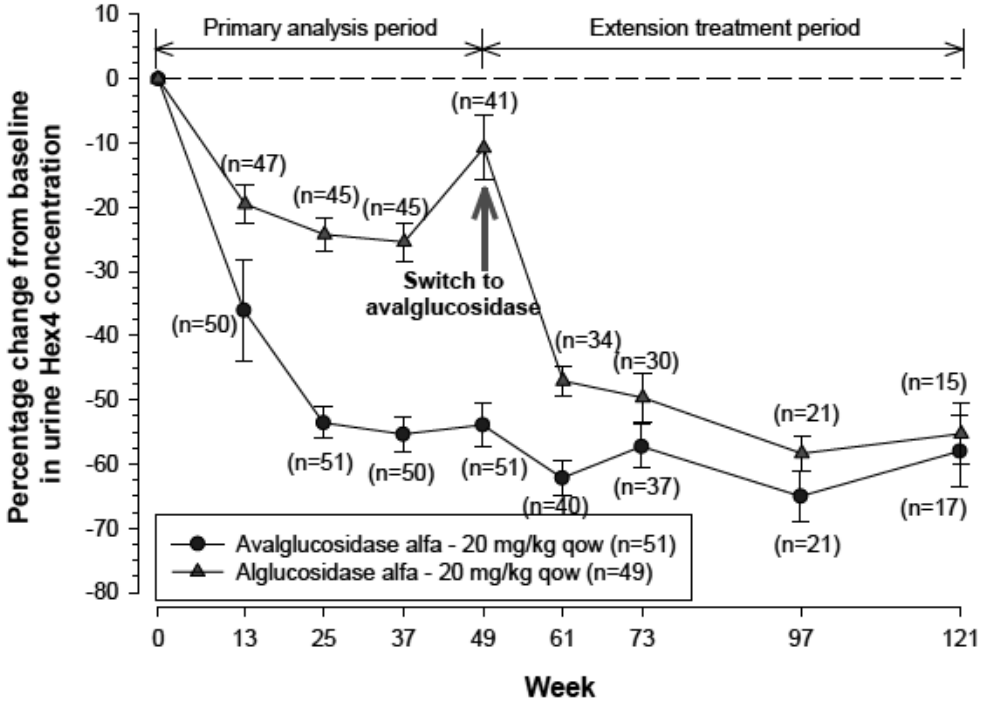
図 9 - 5、10 及び 20 mg/kg 隔週投与時の ALGLU 未治療の LOPD 患者の尿中 Hex4 濃度の経時変化（平均値+標準偏差）（TDR12857 試験）



Data extracted from 5.3.3.2 Study TDR12857, Appendix 16.2.6-pd-response-data [16.2.6.32]

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 濃度を四半期ごとに評価した。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 濃度を四半期ごとに 6 か月間評価し、その後は 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 投与群（平均値±標準偏差：12.71±10.10 mmol/mol）の方が ALGLU 投与群（平均値±標準偏差：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 10 に示した。主要解析期間の Week 49 では、AVAL 20 mg/kg を隔週投与した患者（−53.9%）の方が ALGLU 20 mg/kg を隔週投与した患者（−10.8%）よりも大きい尿中 Hex4 濃度の低下量の平均値が認められた。継続投与期間中の Week 121 までの利用可能なデータがある患者で、AVAL 20 mg 隔週投与に変更した ALGLU 投与群であった患者は、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。

図 10 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの経時変化率（平均値±標準誤差）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間）



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]

乳児型糖原病 II 型患者

第 II 相 ACT14132 試験の主要解析期間では、AVAL 20 及び 40 mg/kg を隔週で、又は以前に投与していた一定の用法・用量の ALGLU（範囲：20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与）を 25 週間投与した時の IOPD 患者での尿中 Hex4 濃度を隔月で評価した。継続投与期間中は、尿中 Hex4 濃度を 6 か月ごとに評価した。なお、全ての患者が試験開始直前の最低 6 か月間に一定の用法・用量での ALGLU 投与を受けており、その効果は不十分であった。

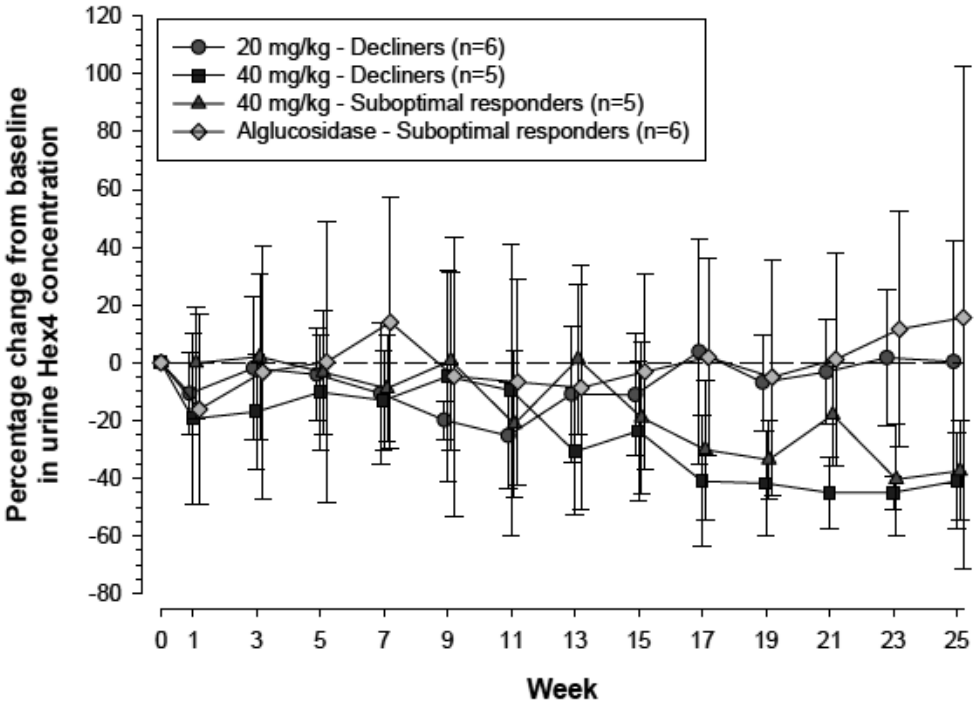
ベースラインの尿中 Hex4 濃度の平均値は、ALGLU 投与で臨床的悪化を示した AVAL 20 mg/kg 隔週投与患者（80.25 mmol/mol）の方が ALGLU 投与で臨床的悪化が見られた又は不十分な臨床反応を示した AVAL 40 mg/kg 隔週 投与患者（それぞれ 63.43 及び 54.81 mmol/mol）に比べて高かった（表 20）。一定の用法・用量の ALGLU の隔週又は週 1 回投与で不十分な臨床反応を示した患者でのベースラインの尿中 Hex4 濃度の平均値は、52.16 mmol/mol であった。

ALGLU 投与で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した AVAL 40 mg/kg 隔週投与患者では、ALGLU 投与で臨床的悪化が見られた AVAL 20 mg/kg 隔週投与患者と比較して、低下率の平均値が大きい傾向が認められた（図 11）。Week 25 では、20 mg/kg 隔週投与時の平均低下率が 0.34%であったのに対し、40 mg/kg 隔週投与時では 37%～41%であった。AVAL 40 mg/kg を隔週投与した全ての患者で、Week 25 で Hex4 がベースラインから低下したが、20 mg/kg 隔週投与では低下はそれほど顕著ではなく、反応にばらつきが見られた。40 mg/kg を隔週投与した患者では、一定の用法・用量（範囲：20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与）の ALGLU 投与で臨床的悪化が見られた患者と比較して、尿中 Hex4 濃度がより顕著に低下し、ばらつきが小さかった。

ALGLU 投与で臨床的悪化が見られた AVAL 20 mg/kg 隔週投与患者では、20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与（推奨用量より高用量も含む）の一定量の ALGLU 投与で不十分な臨床反応を示した患者と同様の反応が認められた。この結果は、ALGLU による既治療の IOPD 患者に認められた筋肉での病理学的な過程の安定化と一致している。

[redacted]

図 11 - AVAL20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の IOPD 患者での尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率の経時変化（平均値±標準偏差）（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]

3.3.2 骨格筋 MRI

LOPD 患者を対象とした第 I/II 相 TDR12857 試験で、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 隔週投与時のベースライン及び Week 27 に MRI 検査を実施した。その後 LTS13769 試験で全患者が 20 mg/kg 隔週投与に変更し、2 年ごとに MRI 検査を実施した。

全体として、筋肉量、断面解析、Dixon 法での脂肪含有量、及び water T2（B1 マッピングあり及びなし）は 5 年間にわたってほとんど変化しなかった。本集団の典型的な患者では進行によってこれらの領域での悪化が見られると考えられることから、AVAL 投与は筋肉の保持に効果があることが示唆された。

3.3.3 大腿四頭筋のグリコーゲン量

第 I/II 相 TDR12857 試験では、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg を隔週で 25 週間投与した LOPD 患者で、大腿四頭筋のグリコーゲン量を評価するための生検をベースラインと Week 27 に行った。長期安全性 LTS13769 試験では生検は 2 年ごとに実施したが、TDR12857 試験での筋肉生検でグリコーゲン量が 5% 未満であった患者は、重大な臨床的悪化がない限り生検は不要とした。

TDR12857 試験では、筋肉のグリコーゲン量はベースラインで少なく、試験終了時にほとんど変化はなかった。ALGLU 未治療患者 9 名中 4 名、及び ALGLU 既治療患者 9 名中 5 名でグリコーゲン量の僅かな減少が認められ、AVAL の投与量との関連性は認められなかった。

LTS13769 試験では、少数の患者のみで生検を行ったため、グリコーゲン量の評価が可能なデータが限られた。治験実施計画書の記載に従い、予め TDR12857 試験で実施した生検で 5%以上のグリコーゲン量であった 3 名の患者で筋肉生検を実施した。最後の測定時点では、3 名中 2 名でグリコーゲン量が 5%未満であった。1 名では 20 mg/kg 投与に変更する前に最終の筋肉生検を実施したところ、グリコーゲン量が 5%を超えており、それ以降は生検を実施しなかった。重大な臨床的悪化のために筋肉生検の実施が必要となった患者はいなかった。

生検はその大部分を、グリコーゲン蓄積量の少ない軽症である ALGLU 未治療又は既治療患者で実施しており、全体又はライソゾームグリコーゲンへの AVAL の効果を病理学的に評価することが難しかった。

3.3.4 その他の薬力学パラメータ

3.3.4.1 クレアチンキナーゼ

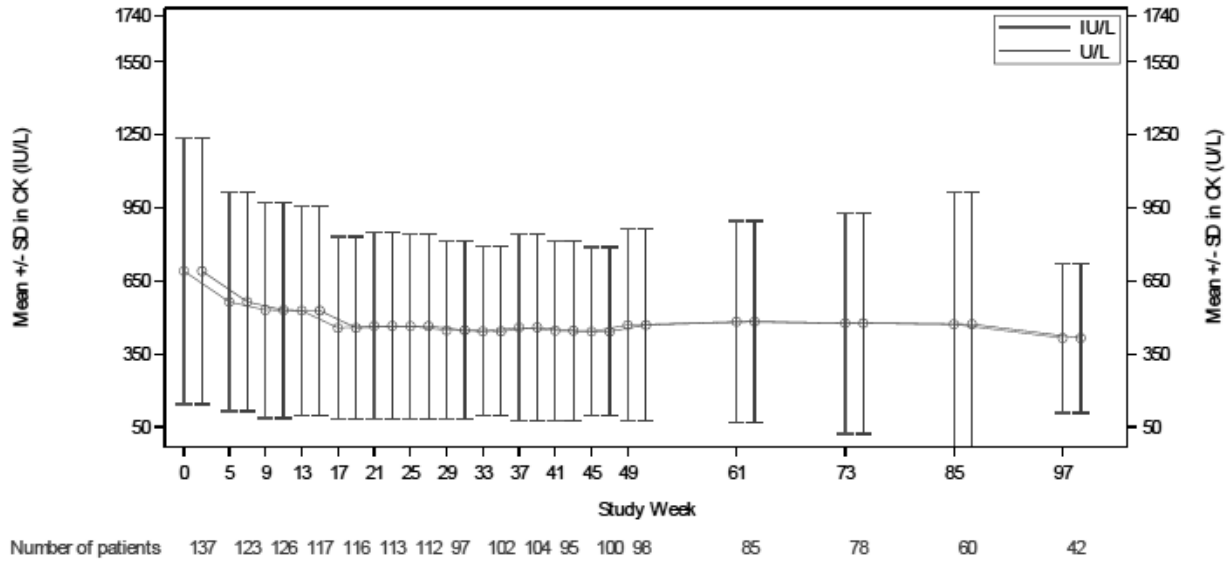
AVAL 投与を受けた全ての患者（併合 AVAL 安全性解析対象集団）

CK は安全性パラメータの一部であったため、AVAL の投与を少なくとも 1 回（主要解析期間と継続投与期間の両方を含む）受けた全ての IOPD 及び LOPD 患者のデータを対象とした安全性併合解析を用いて評価した。詳細は Module 2.7.4 臨床的安全性の要約に記載した。CK の平均値±標準偏差の経時変化を図 12 に示した。

CK の平均値±標準偏差は、689.99±546.14 IU/L から Week 45 の 441.68±347.23 IU/L 及び Week 97 の 414.98±307.79 IU/L と低下した。

[redacted]

図 12 - 全患者の CK の経時変化（平均値±標準偏差）（IU/L 又は U/L）-AVAL 安全性解析対象集団

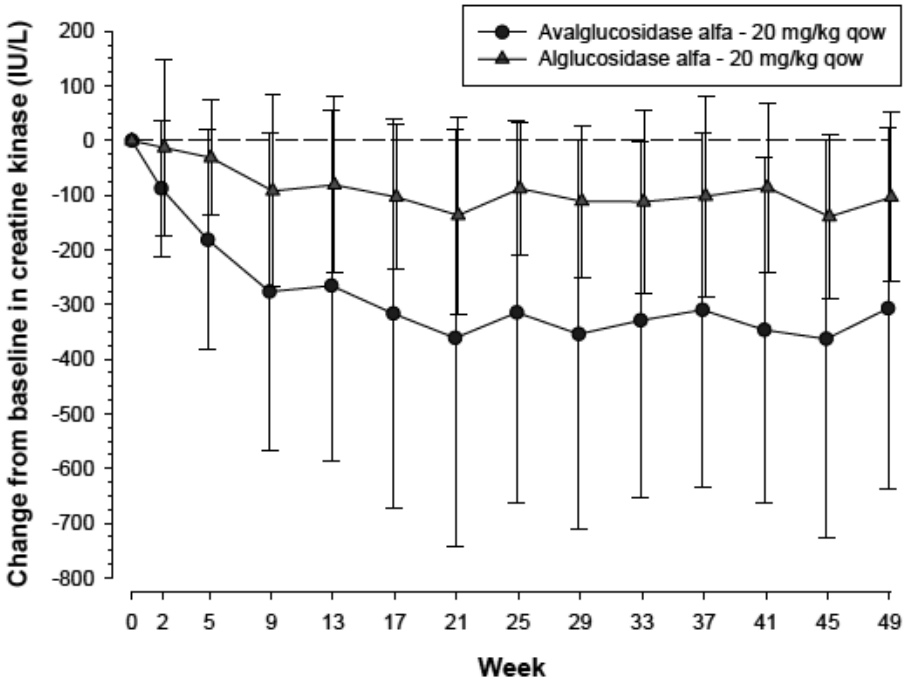


CK=Creatine Kinase; SD=standard deviation.
Note: Week 0 (Baseline) is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS 2020/REPORT/PGM/lab desc allvisit che s f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_allvisit_che_s_f_ck_x.rtf (17JUL2020 11:18)

遅発型糖原病 II 型患者

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）よりも僅かに高かった。主要解析期間での CK のベースラインからの平均変化量±標準偏差を図 13 に示した。AVAL 20 mg/kg を隔週投与した患者では、ALGLU 20 mg/kg を隔週投与した患者よりも CK の低下の平均変化量が約 3 倍大きかった。ベースラインから Week 49 までの CK の変化量（平均値）は、ALGLU 投与群では−104 IU/L であったのに対し、AVAL 投与群では−307 IU/L であった。

図 13 - AVAL 又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与時の LOPD 患者の CK の経時的変化（平均変化量±標準偏差）
（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]

乳児型糖原病 II 型患者

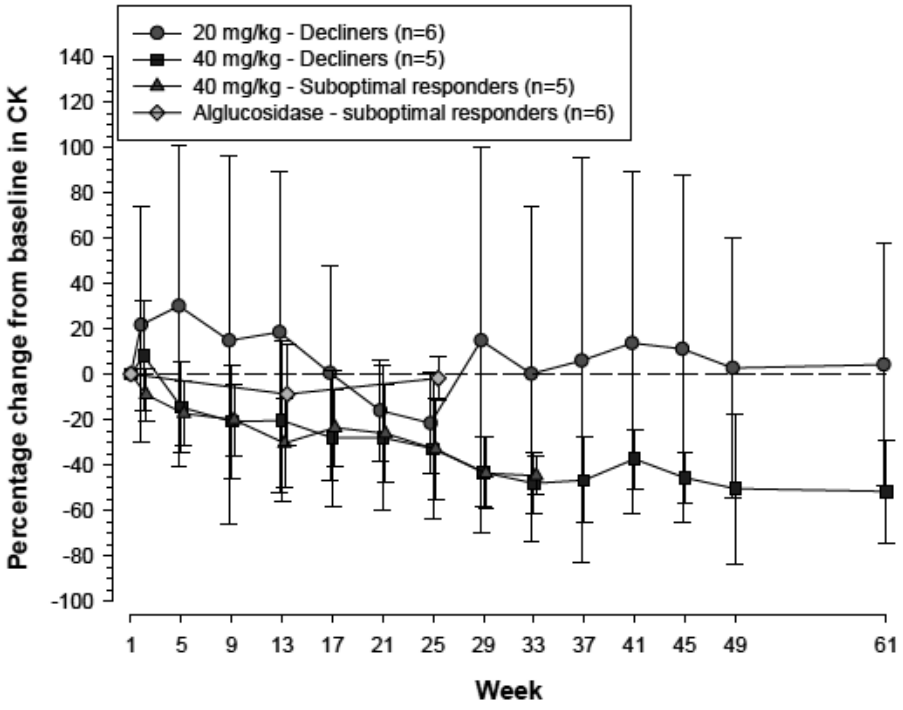
第 II 相 ACT14132 試験では、AVAL を 20 及び 40 mg/kg 隔週投与した IOPD 患者での CK 値を投与開始後の最初の 1 年間は毎月、以降は四半期ごとに評価した。

ALGLU 投与で臨床的悪化が見られた AVAL 20 mg/kg 隔週投与患者（平均±標準偏差:1102±932 IU/L）と、ALGLU 投与で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した AVAL 40 mg/kg を隔週投与した患者を受けた患者（それぞれ 1445±164 IU/L 及び 1211±597 IU/L）で、ベースラインの CK 値は同様であった。一定の用法・用量の ALGLU 隔週又は週 1 回投与で不十分な臨床反応を示した患者でのベースラインの CK の平均値±標準偏差は 1136±673 IU/L であった。

AVAL 40 mg/kg 隔週投与時、主要解析期間中に CK の持続的な低下が認められた（Week 25 に最大で 33%の低下）（図 14）。この低下は継続投与期間により顕著になり、投与 1 年後に 50%の低下に達した。AVAL 20 mg/kg 投与後の CK の平均値はベースラインからの変化はなく、反応のばらつきが大きかった。

ALGLU 投与で臨床的悪化が見られた AVAL 20 mg/kg 隔週投与患者では、20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与（推奨用量よりも高用量も含む）の一定用量の ALGLU 投与で不十分な臨床反応を示した患者と同様の反応が認められ、Week 25 でそれぞれ−21.6%及び−1.84%であった。

図 14 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時、並びに ALGLU 投与時の IOPD 患者の CK のベースラインからの経時変化（平均変化率±標準偏差）（ACT14132 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間）



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

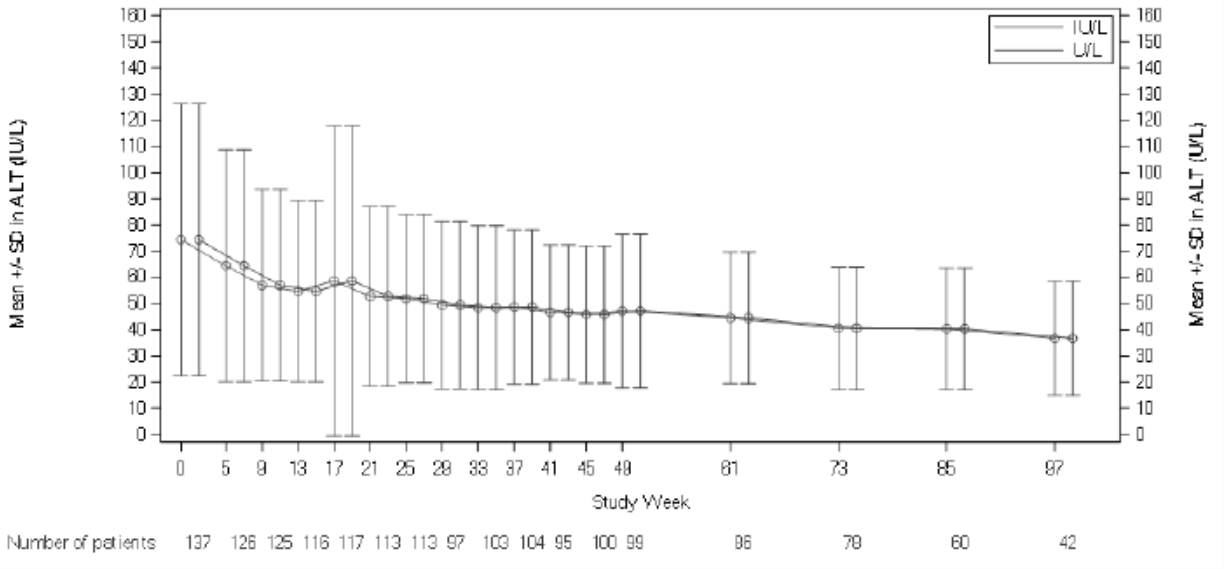
3.3.4.2 ALT 及び AST

AVAL 投与を受けた全ての患者の併合（AVAL 安全性解析対象集団）

ALT 及び AST は安全性パラメータの一部であったため、AVAL の投与を少なくとも 1 回（主要解析期間と継続投与期間の両方を含む）受けた全ての LOPD 及び IOPD 患者のデータを対象とした安全性併合解析を用いて評価した。詳細は Module 2.7.4 に記載した。ALT 及び AST の経時変化（平均値±標準偏差）をそれぞれ図 15 及び図 16 に示した。

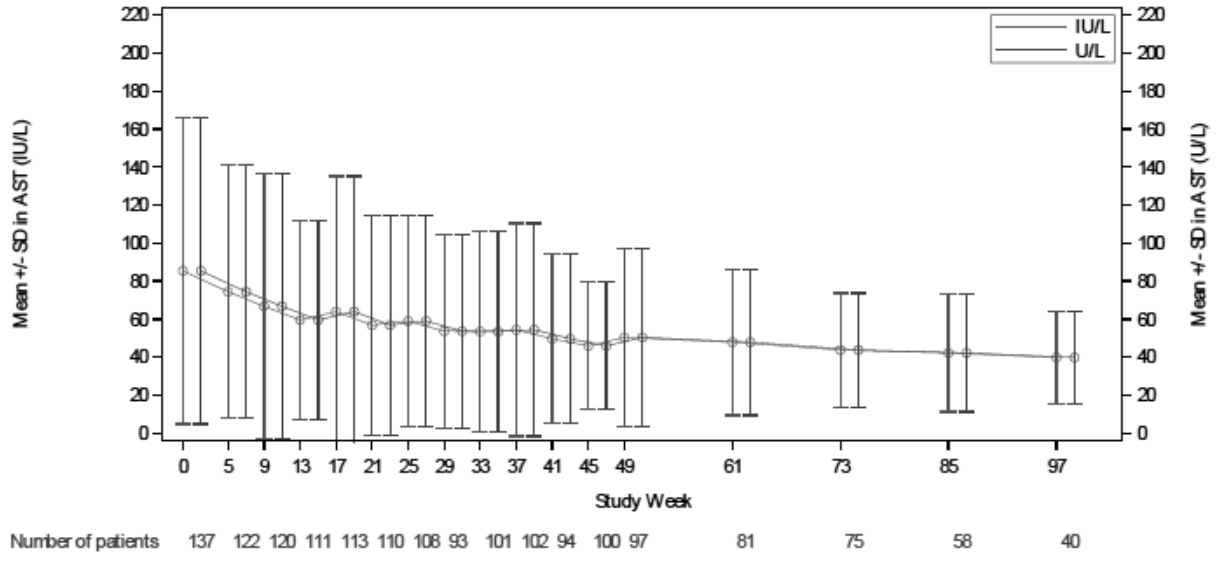
ALT と AST はベースラインから Week 97 まで継続的に低下した。ALT の平均値±標準偏差は、74.41±51.98 IU/L から Week 45 で 45.83±26.19 IU/L に、Week 97 で 36.74±21.76 IU/L に低下した。AST の平均値±標準偏差は、85.34±80.48 IU/L から Week 45 で 45.91±33.43 IU/L に、Week 97 で 39.80±24.14 IU/L に低下した。

図 15 - 全患者の ALT の経時変化（平均値±標準偏差）（IU/L 又は U/L） – AVAL 安全性解析対象集団



ALT=Alanine aminotransferase; SD=standard deviation.
Note: Week 0 (Baseline) is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS 2020/REPORT/PGM/lab desc allvisit che s f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_allvisit_che_s_f_ast_x.rtf (17JUL2020 11:18)

図 16 - 全患者の AST の経時変化（平均値±標準偏差）（IU/L 又は U/L） - AVAL 安全性解析対象集団



AST=Aspartate aminotransferase; SD=standard deviation.
Note: Week 0 (Baseline) is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS 2020/REPORT/PGM/lab desc allvisit che s f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_allvisit_che_s_f_ast_x.rtf (17JUL2020 11:18)

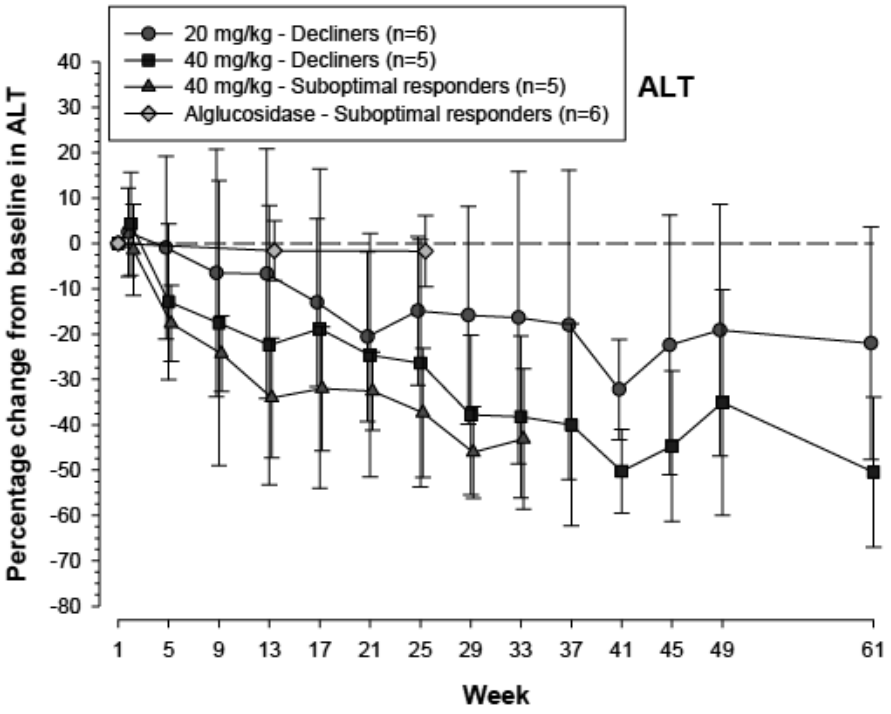
乳児型糖原病 II 型患者

第 II 相 ACT14132 試験では、AVAL を 20 又は 40 mg/kg 隔週投与した IOPD 患者での ALT と AST の値を、投与開始後の最初の 1 年間は毎月、以降は四半期ごとに評価した。

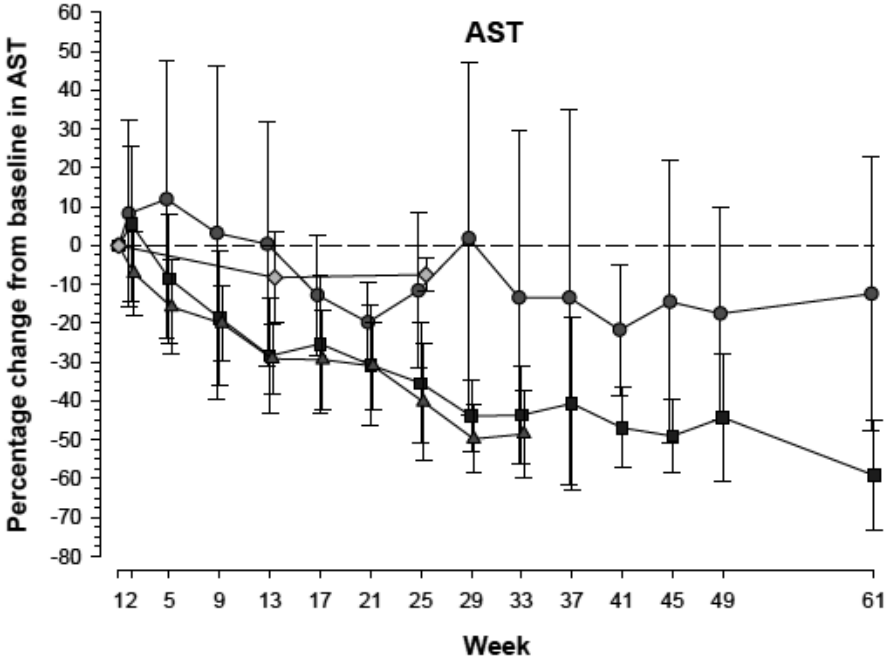
AVAL 40 mg/kg 隔週投与時、主要解析期間中に ALT 及び AST の持続的な低下が認められ、Week 25 にはそれぞれ約 26～37%及び約 35～40%低下した（図 17）。継続投与期間中に低下はより顕著になり、投与 61 週間後には約 50%（ALT）及び約 59%（AST）低下した。AVAL 20 mg/kg 隔週投与後は低下率が小さく、約 20%以下に達した後はその値を維持した（図 17）。

ALT 及び AST のいずれも、ALGLU 投与で臨床的悪化が見られた AVAL 20 mg/kg 隔週投与患者の反応は、20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与（推奨用量より高用量も含む）の一定の用法・用量の ALGLU 投与で不十分な臨床反応を示した患者で見られたものと重複していた。ALT のベースラインから Week 25 までの変化率は、AVAL 及び ALGLU 投与患者でそれぞれ−14.9%及び−1.72%、AST ではそれぞれ−11.6%及び−7.46%であった。

図 17 - AVAL 20 及び 40 mg/kg 隔週投与時の IOPD 患者の ALT（上）及び AST（下）のベースラインからの変化率の経時変化（平均値±標準偏差）（ACT14132 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間）



[redacted]



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

3.3.5 結論

糖原病 II 型の PD バイオマーカーは、グリコーゲン蓄積（Hex4）と筋肉損傷（CK、ALT 及び AST）を軽減する AVAL の効果を示している。

LOPD 患者では、ALGLU 20 mg/kg 隔週投与と比較して、AVAL 20 mg/kg 隔週投与で Hex4、CK、ALT 及び AST がより改善する効果があることが認められた。

IOPD 患者では、全ての PD バイオマーカーで明確な AVAL の用量反応が認められ、20 mg/kg 隔週投与を受けた患者より、40 mg/kg 隔週投与を受けた患者のほうが持続的でより顕著な改善が認められた。さらに、この結果は ALGLU 投与（推奨用量より高用量も含む）で臨床的悪化が見られた患者において、AVAL 20 mg/kg 隔週投与で安定的な、又は改善する PD 反応が見られることを示唆している。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、同様の PD 反応が認められている(7)。

LOPD 患者に AVAL 20 mg/kg を隔週投与した時、並びに IOPD 患者に AVAL 20 mg/kg 又は 40 mg/kg を隔週投与した時、日本人及び外国人患者の間で同様の PD 反応が認められた。

[redacted]

3.4 薬物動態／薬力学の関係

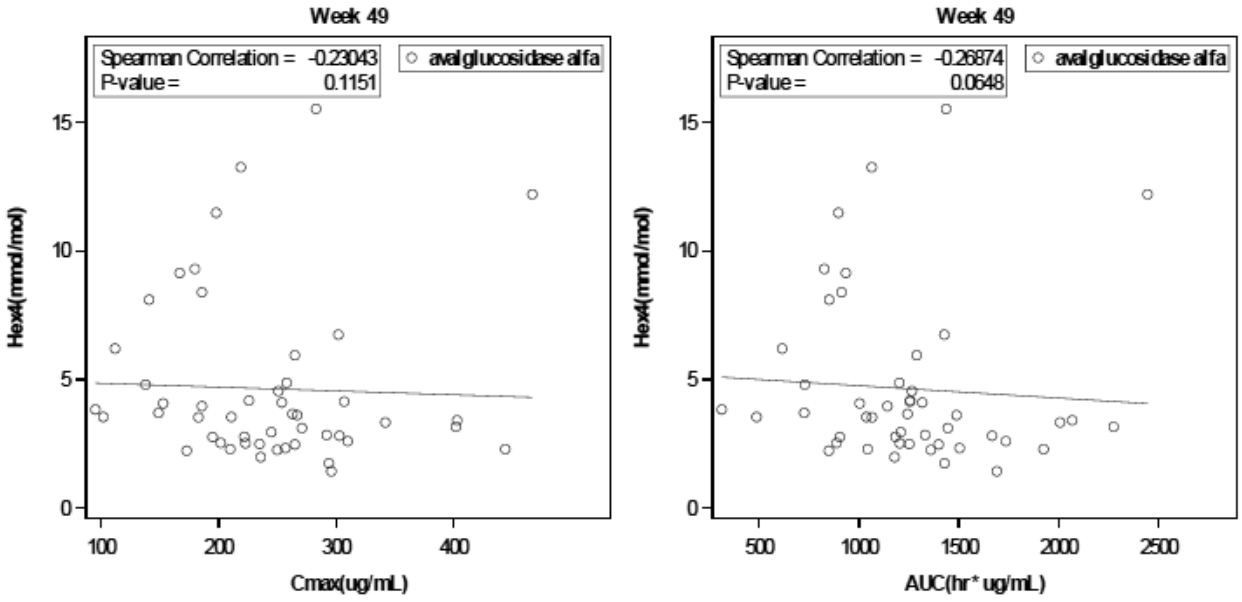
3.4.1 薬物動態／Hex4 の関係

遅発型糖原病 II 型患者

AVAL の曝露量（AUC_{2W}及び C_{max}）と尿中 Hex4 濃度との関係について、LOPD 患者で検討した。図 18 に示したとおり、20 mg/kg 投与時の LOPD 患者では AVAL の曝露量と尿中 Hex4 濃度の関連性を示す結果は認められなかった。

PK に低～中程度のばらつきが見られた特定の用量（20 mg/kg 隔週投与）で得られたデータで、曝露量と反応の関連性が示されないことは想定内であった。

図 18 - AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の Week 49 での LOPD 患者の AVAL 曝露量と尿中 Hex4 濃度の関連性（左：C_{max}、右：AUC_{2W}）（EFC14028 試験）



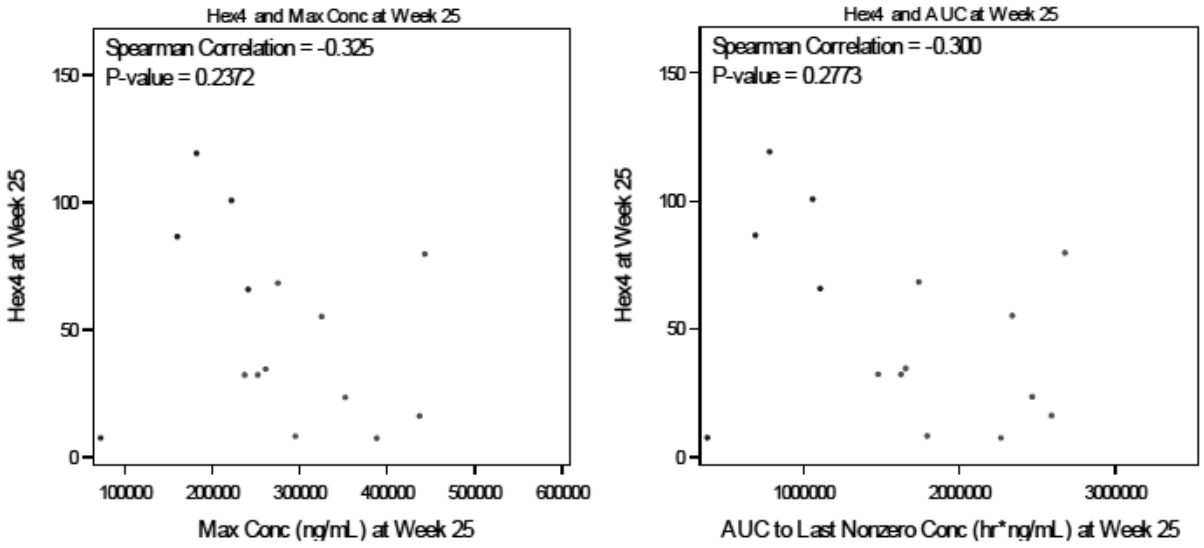
Data extracted from 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.5 [16.2.5.5.3] and [16.2.5.5.4]

乳児型糖原病 II 型患者

AVAL の曝露量（AUC_{2W}及び C_{max}）と尿中 Hex4 濃度の関連性を、20 mg/kg 又は 40 mg/kg 投与を 25 週間受けた IOPD 患者で検討した（ACT14132 試験）。

IOPD 患者において PD パラメータである Hex4 の用量反応が見られた（3.3.1 項）ことと一致し、図 19 に示すとおり、曝露量が増加するほど尿中 Hex4 濃度が低くなる傾向が確認された。

図 19 - AVAL 20 mg/kg（青）又は 40 mg/kg（緑及び赤）隔週投与後の Week 25 での IOPD 患者の AVAL 曝露量と尿中 Hex4 濃度（mmol/mol）の関連性（左：C_{max}、右：AUC_{2w}）（ACT14132 試験）



5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.2.8] and [16.2.6.2.9]

3.4.2 薬物動態／有効性の関係

EFC14028 試験の PAP で AVAL 20 mg/kg 隔週投与を 49 週間受けた LOPD 患者において、AVAL の曝露量（AUC_{2w}及びC_{max}）と主要及び第一副次評価項目（FVC%及び 6MWT）の関連性を検討した。

図 20 の Week 49 に示すとおり、AVAL の曝露量と FVC のベースラインからの変化率には明確な関係性は見られなかった。同様に、図 21 の Week 49 に示すとおり、6MWT のベースラインからの変化では E-R 関係は見られなかった。

PK に低～中程度のばらつきが見られた特定の用量（20 mg/kg 隔週投与）で得られたデータについて、E-R 関係が示されないことは想定内であった。

図 20 - AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の Week 49 での LOPD 患者の予測値に対する比率を%で表した FVC（ベースラインからの変化）の E-R 関係（左：C_{max}、右：AUC_{2w}）（POH0817）

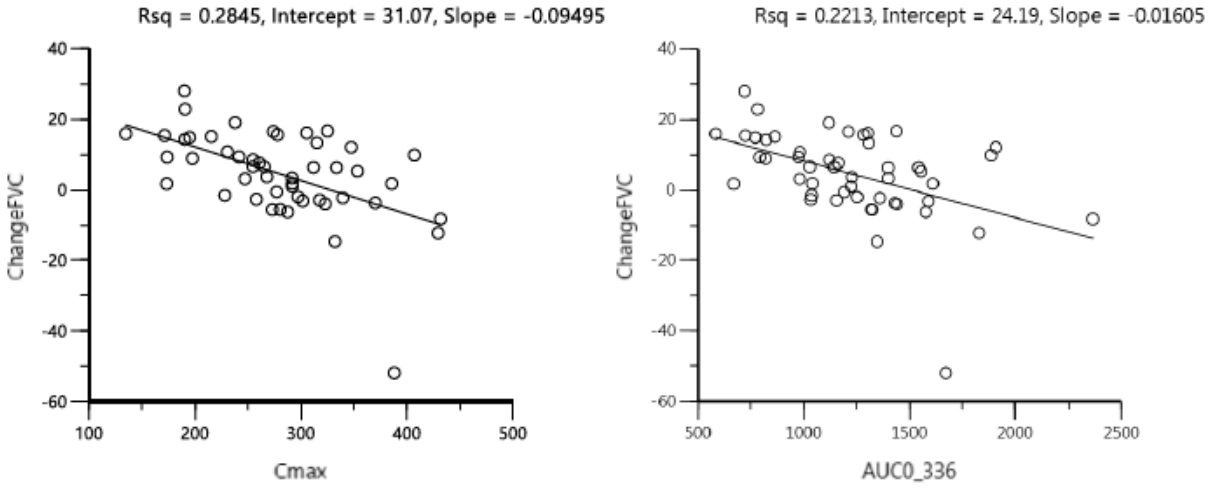
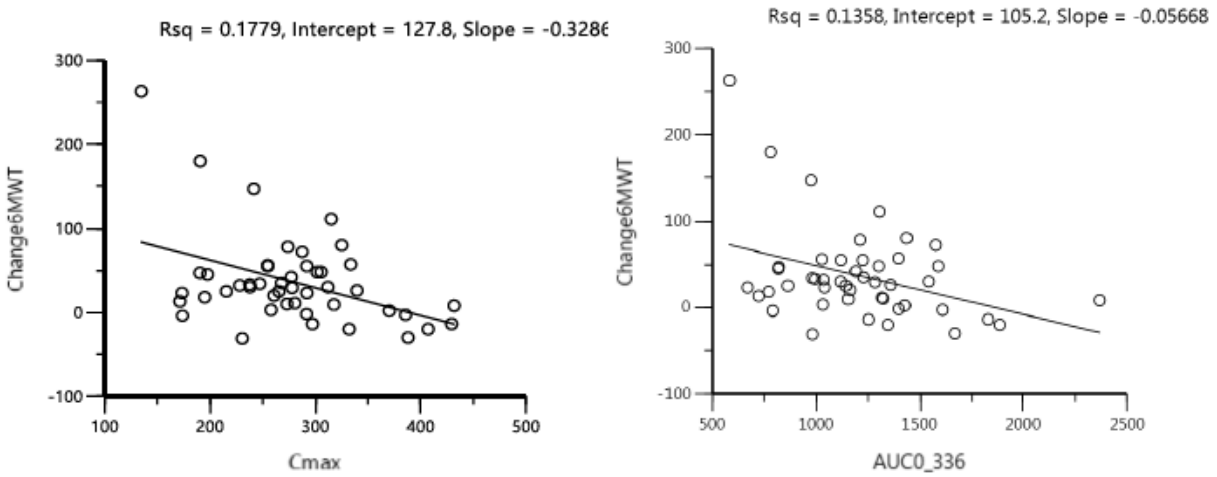


図 21 - AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の Week 49 での LOPD 患者の 6MWT（ベースラインからの変化）の E-R 関係（左：C_{max}、右：AUC_{2w}）（POH0817）



4　特別な試験

タンパク製剤は免疫原性を誘導し、ADA を産生する可能性がある。リスク評価を行うことで、ADA 発現の可能性と、全般的な臨床的ベネフィットに及ぼす好ましくない免疫原性の臨床上の影響の可能性について情報を提供することができる。この評価の目的は、製剤、プロセス、臨床、及び患者に関連する要因を検討することである。製剤の要因としては分子の内因性特性について、プロセスの要因としては凝集や不純物などを検討した。臨床に関連する要因として投与経路や頻度といった免疫原性に影響を与えることが知られている適切な治療の変動要因について検討し、患者に関連する要因として免疫反応に影響を与える可能性のある患者背景や特徴について検討した。AVAL の免疫原性リスク評価は、同一のタンパク質配列を持つ ALGLU との類似性を考えると、本薬剤には ADA の産生リスクがあり、ADA 反応の大きさや種類、並びに患者関連要因に応じて臨床的影響を与える可能性があることを示唆している。

本項では、成人及び小児患者における ADA 反応と、AVAL の PK 及び PD パラメータである Hex4 への影響をまとめた。AVAL の免疫原性に関する詳細な議論は、Module 5.3.5.3-6 ISI に示した。

4.1　臨床試験の患者での抗薬物抗体反応の概要

全体として、未治療患者の大多数（61 名中 58 名、95.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。抗体陽性となるまでの期間の中央値は 8.3 週間であった。これらの ADA が認められた ALGLU 未治療患者の多く（36 名、59%）では低抗体価（800 以下）又は中程度抗体価（1600～6400）の反応であったが、13 名（22.0%）では高抗体価（ピーク抗体価 12800 以上）を示した。ピーク抗体価の中央値は 3200 であった。6 名（10.2%）で免疫寛容となり、本解析のカットオフ日までに ADA 陰性となった。

ALGLU 既治療の成人患者（55 名）の多く（40 名、72.7%）はベースラインで既存の ADA が認められ、約半数（27 名、49.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。18 名（45.0%）では治験薬投与下で増強した反応が認められ、継続投与試験に参加した時点で ADA 陰性であった 9 名が抗体陽性となった。AVAL を投与した日本人患者は、ベースライン時に ADA 陰性であったが、その後、治験薬投与下で発現した ADA が認められた。本患者の抗体価は中程度（ピーク抗体価 1600～6400）であった。

ALGLU 既治療の小児患者（16 名）のうち、3 名はベースラインで既存の ADA が認められたが、治験薬投与下で増強した反応は認められなかった（ACT14132 試験）。AVAL 20 mg/kg 投与を受けた 6 名のいずれにも、治験薬投与下で発現した ADA は認められなかった。AVAL 40 mg/kg 投与を受けた 10 名のうち、5 名（50%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。成人患者と小児患者での ADA 反応の違いは、以前の ALGLU 治療の曝露が成人患者に比べて小児患者ではるかに長かったことによるものと考えられ、長期にわたる反復静脈内投与により免疫寛容となった可能性がある。日本人患者 2 名が AVAL 投与を受け、1 名は 20 mg/kg、他の 1 名は 40 mg/kg を投与された。この 2 名の日本

人患者はいずれも、ベースライン時にはADA陰性であり、全AVAL投与期間を通じて治験薬投与下で発現したADAは認められなかった。

全ての未治療患者（61名）のうち、4名（6.6%）にAVAL酵素活性のみを阻害するNAbが発現し、10名（16.4%）に細胞内取込みのみを阻害するNAbが発現し、13名（21.3%）にはAVALの酵素活性と細胞内取込みの両方を阻害するNAbが発現した。ADAの発現からNAb活性が陽性となるまでの時間には患者間でばらつきがあった。活性阻害のNAbが陽性となるまでの期間の中央値は12週間であったが、細胞内取込み阻害のNAbが陽性となるまでの期間の中央値は52週間であった。ALGLU既治療の成人患者（55名）のうち、8名（14.5%）にAVAL酵素活性のみを阻害するNAbが発現し、8名（14.5%）に細胞内取込みのみを阻害するNAbが発現し、2名（3.6%）にAVALの酵素活性と細胞内取込みの両方を阻害するNAbが発現した。NAbが発現した小児患者はいなかった。

ADAの交差反応性試験では、想定した通り、多くの患者でALGLUに交差反応する抗体の発現が認められた。ごく少数の患者（Week 25に6名、Week 49に3名）のみ、AVALに特異的な抗体を産生した。

4.2 AVALの薬物動態における抗薬物抗体の影響

AVALのPKに対するADAの影響は、以下の2つのアプローチを使用して評価した。未治療のLOPD患者のADA抗体価とNAb活性によるAVALの曝露量の記述統計量、及びLOPD患者のAVALのPKにADAが影響したかを評価する母集団PKモデリング（3.2.1.6項）である。

75名のLOPD患者を用いた母集団PK解析では、ADAはAVALのPKに影響を与える重要な共変量として特定されなかった（3.2.1.6項）。

図22に示すとおり、ピーク抗体価のカテゴリーに関係なく、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。AUCの変化率の中央値は、ADA陰性であった2名の患者で−0.5%、ADAを発現した患者で抗体価のカテゴリーが100～800、1600～6400、及び12800以上の患者ではそれぞれ5.1%、−6.0%及び−0.1%であった（表14）。5名の患者のAUCの変化はベースラインAUCの±50%以上であった。抗体価カテゴリーが100～800であった3名の患者は50～78%の範囲でAUCが増加したが、2名の患者では50%を超える減少が見られた（抗体価カテゴリー100～800の患者1名で−52%、抗体価51200の患者1名で−75%）。

図 22 - ADA ピーク抗体価カテゴリーごとの AVAL の曝露量（EFC14028 試験）

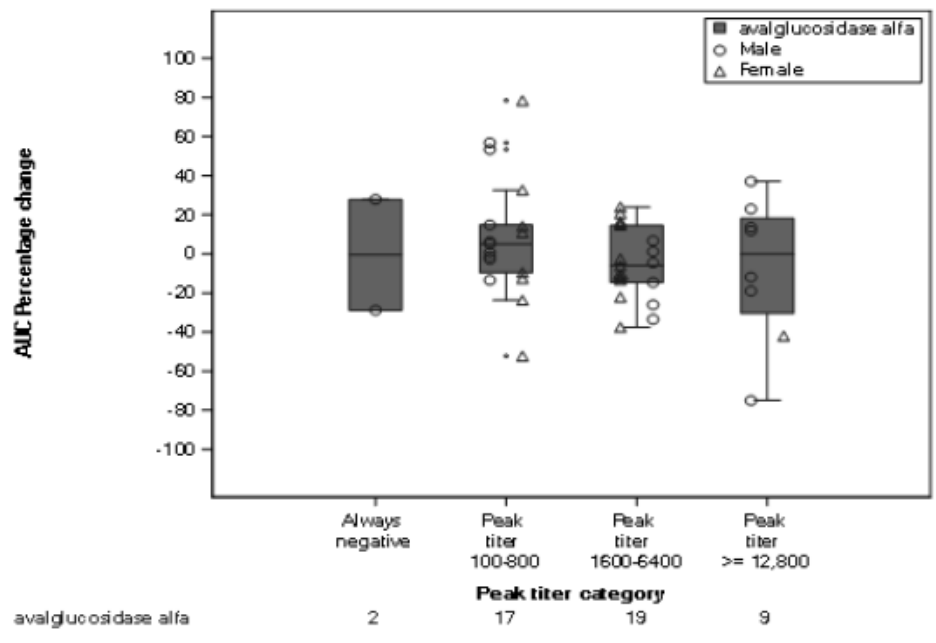
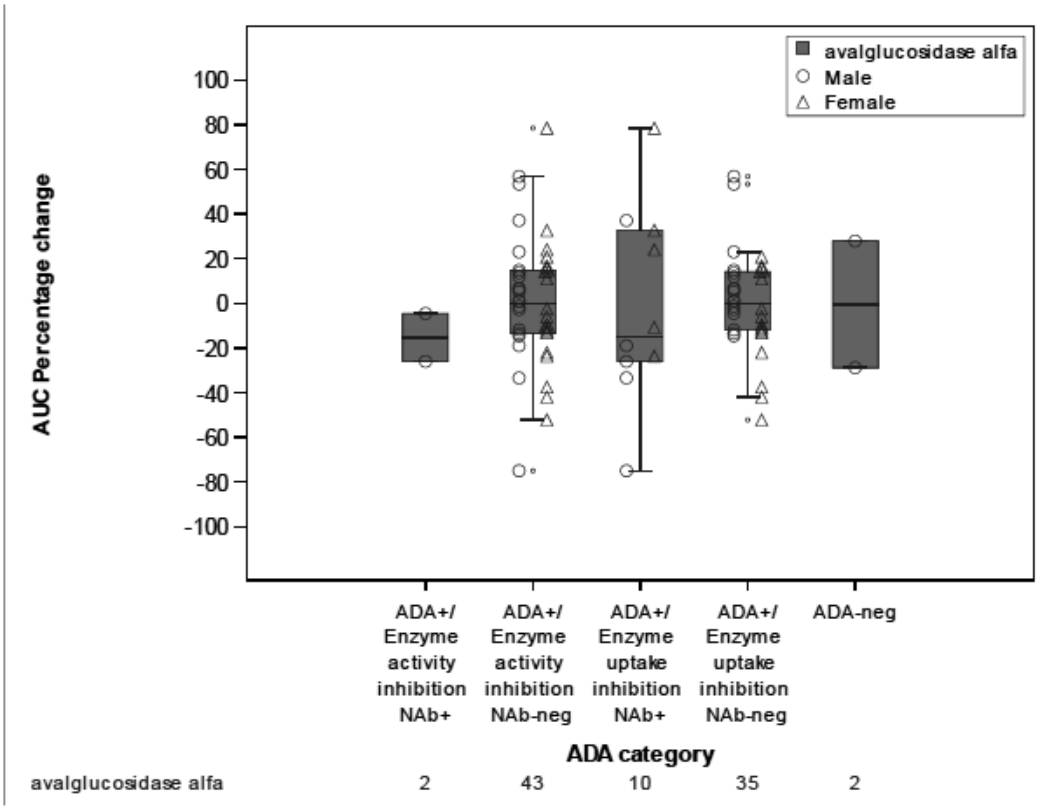


表 14 - 20 mg/kg を投与した LOPD 患者の抗 AVAL 抗体ピーク抗体価カテゴリーごとの AVAL の曝露量（EFC14028 試験）

		avalglucosidase alfa (N=51)			
Category	**Statistics**	**always negative (N=2)**	**peak titer 100-800 (N=17)**	**peak titer 1600-6400 (N=20)**	**peak titer≥ 12,800 (N=10)**
Percentage Change of AUC from Week 1 to Week 49	Number	2	17	19	8
	Mean (SD)	-0.5 (40.1)	9.2 (31.8)	-4.9 (18.0)	-7.8 (37.1)
	CV%	-8139.50	343.94	-365.14	-474.32
	Median	-0.5	5.1	-6.0	-0.1
	Min ; Max	-29 ; 28	-52 ; 78	-38 ; 24	-75 ; 37
	Geometric Mean	27.9	14.4	10.6	19.2

NAb の産生が認められなかった患者と比較して、酵素活性を阻害する NAb 産生が認められた 2 名の患者において、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（図 23）。細胞内取込みを阻害する NAb の産生が認められた 10 名の患者の AUC の変化の分布範囲は、AUC が 78%増加した 1 名及び 75%減少した 1 名の合計 2 名の患者を除いて、NAb 陰性であった 35 名の患者の AUC 変化の範囲内であった。

図 23 - NAb の状態ごとの AVAL の曝露量（EFC14028 試験）



患者数が限られていること、及び解析対象グループ内で観察されたばらつきを考慮に入れると、ADA 陽性と AVAL の曝露との間に明確な関連性は認められなかった。1 年間の投与後に AUC が 75%低下し細胞取込みを阻害する NAb 産生も認められた、抗体価 51200 の 1 名を除いて、AUC 変化と抗体価カテゴリーの間に明らかな関連性は認められなかった。酵素活性を阻害する NAb 産生が認められた 2 名の患者においては、AVAL の曝露に関連する変化は認められなかった。細胞取込みを阻害する NAb 産生が認められた 10 名の患者で、NAb 陽性と曝露量との間に明確な傾向は認められなかった。

4.3 薬力学（Hex4）における抗薬物抗体の影響

ADA ピーク抗体価カテゴリーごとの尿中 Hex4 濃度のベースラインからの平均変化率について、EFC14028 試験及び TDR12857 試験／LTS13769 試験の未治療患者で検討した。

概ね、各 ADA のピーク抗体価カテゴリーでの尿中 Hex4 濃度の分布は、試験期間を通して互いに重なっていた。未治療患者における ADA 抗体価の評価では、試験期間中、尿中 Hex4 濃度への意味のある影響は認められなかった。

5　全般的な結論

AVAL の PK は、線形及び非線形の 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）持続する第 1 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。この第 2 の消失相が AVAL の PK に与える影響はごく僅かであると考えられた。AVAL 隔週投与を受けた典型的な LOPD 患者での PK は、血漿の線形クリアランス（CL_L）が 0.869 L/h、半減期（線形クリアランス［CL_L］に関連）が 2.7 時間、中心コンパートメントの分布容積（V1）が 3.35 L であった。AVAL 20 mg/kg 隔週投与後の NCA では、より短い $t_{1/2z}$（1.34～1.55 時間）が算出された。この $t_{1/2z}$ は、非線形クリアランスの影響が僅かに含まれる、線形クリアランスが優勢な投与間隔の期間より算出された。

LOPD 患者では、5 mg/kg から 20 mg/kg の範囲で、AVAL の曝露量は用量比例性からの大きな逸脱はなく増加した。隔週投与後の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 の PK に影響を与える内因性要因としては特定されなかった。さらに、ALGLU 既治療患者に AVAL を投与したとき、未治療患者と同様の AVAL の PK を示した。

ERT である AVAL 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予想されるため、特別な集団（腎機能障害又は肝障害患者など）での正式な試験は行わなかった。限られたデータに基づくと、軽度の腎障害（MDRD 式を用いて算出した e-GFR に基づく）は、AVAL の PK に影響を与えないと考えられた。中等度又は重度の腎機能障害、若しくは肝機能障害のある患者のデータはない。

IOPD 患者での AVAL の PK を NCA を用いて算出したとき、AVAL 20 mg/kg 及び 40 mg/kg 隔週投与後、定常状態での分布容積（V_{ss}）の平均値は 3.5～5.4 L であり、血漿クリアランス（CL）は 0.526～0.696 L/h であった。$t_{1/2z}$ の平均値は、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、用量比例性からの大きな逸脱がなく増加した。隔週投与後の蓄積は、認められなかった。

ALGLU 未治療患者の 95.1%（61 名中 58 名）で、治験薬投与下で発現した ADA が認められた。これらの患者の大多数（36 名、59%）は低抗体価（800 以下）又は中程度抗体価（1600～6400）であり、13 名（22.0%）のみが高抗体価（ピーク抗体価が 12800 以上）を示した。抗体陽性となるまでの期間の中央値は 8.3 週間であった。4 名（6.6%）で AVAL 酵素活性のみを阻害する NAb の産生が認められ、10 名（16.4%）では細胞内取込みのみを阻害する NAb の産生が認められ、13 名（21.3%）では AVAL 酵素活性と細胞内取込みの両方を阻害する NAb の産生が認められた。限られた数の患者と解析対象グループ内で観察されたばらつきを考慮すると、ADA 陽性、抗体価又は NAb の状態と AVAL の曝露との間に明らかな関連性は認められなかった。未治療患者の ADA 抗体価の評価では、尿中 Hex4 濃度への意味のある影響は認められなかった。

[redacted]

ALGLU 既治療の成人患者（55 名）のうち、約半数（27 名、49.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。8 名（14.5%）で AVAL 酵素活性のみを阻害する NAb の産生が認められ、8 名（14.5%）で細胞内取込みのみを阻害する NAb の産生が認められ、2 名（3.6%）に AVAL 酵素活性と細胞内取込みの両方を阻害する NAb の産生が認められた。

ALGLU 既治療の IOPD 患者（16 名）のうち、AVAL 20 mg/kg 投与を受けた 6 名のいずれにも、治験薬投与下で発現した ADA は認められなかった。AVAL 40 mg/kg 隔週投与を受けた 10 名の患者のうち、5 名（50%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。NAb 産生が認められた小児患者はいなかった。

糖原病 II 型の PD バイオマーカーの評価から、AVAL にはグリコーゲンの蓄積（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 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 20 mg/kg 隔週投与又は ALGLU 20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与の範囲の一定の用法・用量での投与を受けた患者と比較して、AVAL 40 mg/kg 隔週投与を受けた患者では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 曝露量の増加に伴って尿中 Hex4 濃度がより低下した。さらに、AVAL 20 mg/kg 隔週投与患者で、推奨用量よりも高い用量を含む ALGLU 投与を受けた患者と同様の安定した、又は改善した PD 反応が見られた。さらに、推奨用量よりも高い用量を含む ALGLU 投与を受けた患者と同様に、AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた患者では PD の効果の安定又は改善が認められた(7)。

PD の結果は、有効性及び安全性の結果（Module 2.7.3 及び 2.7.4）と同様に、LOPD 患者での AVAL 20 mg/kg 並びに IOPD 患者での AVAL 20 及び 40 mg/kg のベネフィットを支持するものであった。

49 週間の AVAL 20 mg/kg 投与を受けた LOPD 患者で、PD パラメータである尿中 Hex4 濃度及び有効性パラメータ（予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6MWT）について、明らかな E-R 関係は見られなかった。尿中 Hex4 濃度と有効性の E-R 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）のデータからの算出のためと考えられる。

全体として、臨床薬理の結果から、AVAL の推奨される用法・用量（LOPD 患者での 20 mg/kg 隔週投与、IOPD 患者での 40 mg/kg 隔週投与）が支持された。

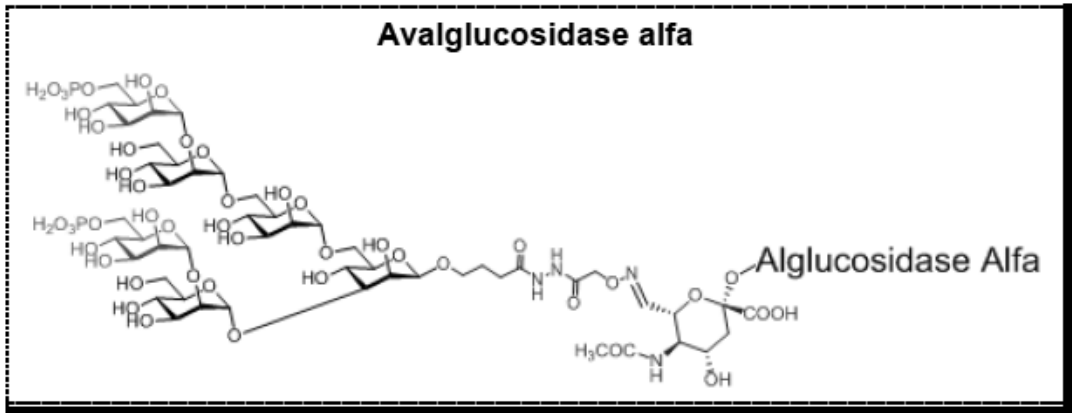
[redacted]

6 参考文献

1. 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.
2. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The B-T, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332-40.
3. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. J Pediatr. 2004 May;144(5 Suppl):S35-43.
4. An Y, Young SP, Kishnani PS, Millington DS, Amalfitano A, Corzo D, et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. Mol Genet Metab. 2005 Aug;85(4):247-54.
5. 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.
6. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):284. 11 p.
7. 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.
8. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2015 Apr;25(4):321-32. Epub 2014 Dec 19.
9. van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M van der Beek NAME, Reuser AJJ, et al. Effects of higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. J Inherit Metab Dis. 2016 May;39(3):383-90. Epub 2016 Jan 14.
10. Chien YH, Tsai WH, Chang CL, Chiu PC, Chou YY, Tsai FJ, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: evidence from real-world experiences. Mol Genet Metab Rep. 2020;23:100591. 7 p.

7　補遺

図 24 - AVAL、 不純物T* 、 不純物T* [redacted]及び 不純物T* [redacted]のヒドラジン構造含有分解生成物の構造式



[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換

[redacted]

表 15 - 患者での PK 試験の概要（TDR12857 試験、EFC14028 試験及び ACT14132 試験）（NCA）

Study (Report Location)	Study design	Subjects (M/F) Type Age range	Dose	Previous treat.	PK parameters Mean (CV%) or Median (range) for t_{max}											
					t_{max} (h)		C_{max} (µg/mL)		AUC_{last} (µg.h/mL)		$t_{1/2z}$ (h)		CL (L/h)		V_{ss} (L)	
					n	W1	W25/49	W1	W25/49	W1	W25/49	W1	W25/49	W1	W25/49	W1	W25/49
TDR12857 (5.3.3.2)	Open-label, ascending dose	24 (14/10) LOPD 20-78	5 mg/kg	Naïve	4[a]	1.7 (1.5-2.6)	1.4 (1.4-1.6)	82.3 (8)	89.1 (12)	259 (15)	264 (19)	0.78 (47)	0.78 (6)	1.26 (16)	1.23 (19)	2.62 (15)	2.40 (13)
				AGA	4	1.8 (1.4-2.6)	2.0 (1.5-2.6)	77.4 (29)	97.1 (38)	246 (33)	306 (26)	0.67 (45)	1.53 (34)	1.57 (23)	1.24 (28)	3.71 (41)	2.88 (24)
			10 mg/kg	Naïve	3	2.3 (2.2-2.3)	2.4 (2.4-2.5)	190 (21)	162 (16)	529 (15)	565 (16)	0.83 (59)	0.86 (28)	1.24 (31)	1.18 (15)	2.48 (25)	2.67 (4)
				AGA	4	2.3 1.8-2.4)	2.5 (2.3-3.4)	168 (22)	164 (12)	631 (19)	642 (7)	1.03 (61)	0.71 (15)	1.28 (19)	1.23 (5)	3.21 (26)	3.06 (4)
			20 mg/kg	Naïve	3	3.8 (3.8-4.0)	3.9 (3.8-4.5)	302 (36)	350 (30)	1520 (53)	1560 (41)	0.78 (28)	1.03 (24)	0.989 (28)	0.917 (23)	2.90 (15)	2.93 (8)
				AGA	6[b]	3.8 (3.7-4.7)	3.8 (3.7-5.6)	321 (39)	299 (16)	1500 (33)	1530 (29)	0.88 (27)	1.06 (41)	1.06 (19)	0.998 (21)	3.31 (22)	3.29 (23)
EFC14028 (5.3.5.1)	Randomized, double-blind	51 (27/24) LOPD 16-78	20 mg/kg	Naive	49[c]	4.0 (2.5-6.3)	4.0 (2.2- 7.3)	259 (28)	242 (34)	1290 (33)	1250 (35)	1.34 (42)[d]	1.55 (57)	1.22 (27) *d*	1.38 (38) *d*	6.66 (28) *d*	7.63 (31) *d*

[redacted]

Study (Report [illegible])	Study design	Subjects (M/F)	Dose	Previous treat.	PK parameters Mean (CV%) or Median (range) for t_{max}										
ACT14132 (5.3.5.1)	Open-label, ascending dose	16 (10/6) IOPD 1-12	20 mg/kg[e]	AGA	5	4.4 (3.9-5.3)	4.0 (3.8-4.8)	189 (30)	175 (38)	923 (38)	805 (37)	0.70 (41)	0.60 (43)	0.673 (33)	0.696 (29)	3.55 (26)	3.52 (34)
			40 mg/kg[e]	AGA	5[f]	7.0 (6.0-7.3)	7.1 (5.7-8.0)	403 (43)	297 (20)	2630 (37)	1930 (18)	1.15 (46)	1.04 (24%)	0.562 (27)	0.683 (51)	4.50 (20)	5.35 (42)
			40 mg/kg[g]	AGA	5[f]	6.8 (6.7-7.2)	6.9 (5.0-7.4)	250 (18)	356 (24)	1720 (15)	2200 (24)	0.81 (31)	1.19 (40)	0.529 (28)	0.526 (24)	4.30 (33)	4.02 (35)

AGA: alglucosidase alfa; IOPD: infantile-onset Pompe disease; LOPD: late-onset Pompe disease

a n=3 at week 25,
b n=5 at Week 25
c n=48 at Week 49
d n=47
e decliners
f n=4 at Week 1
g suboptimal responders

[redacted]

表 16 - 患者での LTS13769 PK 試験の概要（NCA）

Study (Report Location)	Study design	Subjects (M/F) Type Age range	Previous treat.	Dose	Week	PK parameters Mean (CV%) or Median (range) for t_{max}					
						n	t_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg.h/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
LTS13769 (5.3.5.2)	Open-label, treatment extension study	19 (9/10) LOPD 20-78	Naïve	5 mg/kg	26	3	1.73 (1.70-1.95)	105 (42)	361 (42)	0.81 (21)	1.01 (55)	2.78 (49)
					52	3	1.75 (1.33 -1.83)	86.1 (21)	299 (29)	0.73 (26)	1.1 (38)	3.01 (33)
				Switch 20 mg/kg	Re-baseline	3	3.63 (3.57-4.05)	331 (10)	1810 (16)	1.68 (17)	0.686 (24)	3.69 (23)
					208	2	4.21 (3.83-4.58)	256 (7)	1370 (25)	1.26 (37)	0.914 (42)	4.87 (25)
			AGA	5 mg/kg	26	3	1.87 (1.57-2.70)	77.1 (10)	254 (5)	0.86 (30)	1.33 (9)	4.13 (17)
					52	3	1.62 (1.60-2.40)	81.8 ((28)	247 (17)	1.14 (41)	1.38 (7)	4.27 (31)
					104	2	1.66 (1.62-1.70)	93.8 (15)	316 (41)	1.95 (NA)	0.93 (NA)	3.13 (NA)
				Switch 20 mg/kg	Re-baseline	1	4.45	218	1220	1.37	0.968	5.89
					208	3	3.92 (3.78-4.23)	300 (18)	1530 (12)	1.29 (28)	0.962 (2)	3.36 (87)
			Naïve	10mg/kg	26	1	2.33	170	645	0.70	1.22	4.01
					52	1	2.32	178	633	0.83	1.27	4.29
				Switch 20 mg/kg	Re-baseline	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
					208	1	3.82	240	1100	1.97	1.61	7.73

[redacted]

Study (Report	Study design	Subjects (M/F)	Previous treat.	Dose	Week		PK parameters Mean (CV%) or Median (range) for t_{max}				
			AGA	10 mg/kg	26	3	2.30 (2.28-3.58)	175 (17)	677 (13)	1.07 (58)	1.20 (7)	4.56 (2)
					52	3	2.33 (2.30-2.40)	186 (19)	794 (14)	1.02 (45)	1.03 (13)	3.92 (10)
					104	1	2.53	185	873	0.91	0.98	4.06
				Switch 20 mg/kg	Re-baseline	2	4.31 (3.77-4.85)	278 (15)	1530 (8)	0.89 (11)	1.01 (13)	5.06 (26)
					208	3	3.85 (3.80-3.92)	282 (1)	1500 (2)	1.65 (2)	1.04 (8)	5.61 (11)
			Naïve	20 mg/kg	26	2	3.67 (3.50-3.83)	601 (86)	2230 (67)	1.59 (5)	0.772 (52)	3.87 (57)
					52	3	3.75 (3.17-4.17)	247 (20)	1370 (37)	1.56 (17)	1.09 (28)	5.79 (27)
					104	3	3.83 (3.25-4.0)	577 (109)	2120 (89)	1.78 (13)	0.97 (54)	4.74 (55)
					156	3	4.50 (3.92-4.55)	260 (22)	1480 (36)	1.60 (8)	1.14 (13)	3.84 (87)
					208	2	3.84 (3.75-3.92)	226 (0.3)	1120 (14)	1.72 (9)	1.25 (9)	6.52 (4)
					260	3	3.75 (3.67-4.35)	216 (16)	1280 (30)	1.97 (33)	1.2 (17)	6.81 (3)
			AGA		26	5	3.93 (3.75-4.63)	279 (37)	1430 (41)	1.12 (32)	1.10 (13)	5.79 (11)
					52	5	4.28 (3.87-4.80)	278 (31)	1280 (43)	1.06 (41)	1.30 (31)	6.98 (37)
					104	5	3.97 (3.85-4.75)	284 (28)	1530 (35)	1.27 (46)	1.05 (14)	5.73 (20)
					156	4	3.93 3.75 (3.93)	318 (28)	1590 (41)	1.21 (39)	0.98 (11)	4.94 (12)

[redacted]

Study (Report [illegible])	Study design	Subjects (M/F)	Previous treat.	Dose	Week	PK parameters Mean (CV%) or Median (range) for t_{max}					
					208	4	4.17 (3.92-4.32)	234 (21)	1270 (30)	1.31 (40)	1.23 (12)	6.61 (11)
					260	2	3.76 (3.73-3.78)	203 (4)	1070 (17)	0.80 (5)	1.29 (28)	6.46 (33)

AGA: alglucosidase alfa; LOPD: late-onset Pompe disease; NA: not applicable

表 17 - LOPD 患者の最終モデルによる AVAL 母集団 PK パラメータの推定値（POH0703）

Study (Report location)	Study included	Number and type of patients	Dose	Covariates tested	Final PK parameter estimates (%RSE)	Inter-individual variability (CV%) (%RSE)	Residual variability (%) (%RSE)
POH0703 (5.3.3.5)	TDR12857; LTS13769; EFC14028	75 patients 16 to 17 years of age with late-onset Pompe disease	5, 10, 20 mg/kg every other week	age, gender, race, creatinine clearance, estimated glomerular filtration rate, albumin, alanine amino transferase, aspartate amino transferase, total bilirubin and dose	**CL_L (L/h)**: 0869 (0.09%) **V1 (L)**: 3.35 (0.07%) **Km (µg/mL)**: 0.451 (0.120%) **Vm (µg/h)**: 9.82 (0.19%) **QPC (L/h)**: 0.021 (0.330%) **Q2 (L/h)[a]:** 0.254 (fixed parameter) **V2 (L)[a]:** 296 (fixed parameter) **Q3 (L/h):** 1.87 (fixed parameter) **V3 (L)[a]:** 1.31 (fixed parameter)	**CL_L**: 30.2 %(20.5%) **V1**: 12.7 %(32.1%) **Km**: 43.1% (10.1%) **Vm**: 36.6 %(34.8%) **QPC**: 234 %(1.21%)	σp: 12.5% (<0.01%)

CL_L: linear clearance, CV: coefficient of variation; Km: Michaelis-Menten rate constant; Q2: 2-way clearance in between central compartment and compartment 2; Q3: 1-way clearance from compartment 2 to compartment 3; QPC: clearance from peripheral compartment 3 to central compartment, RSE: relative standard error, V1: distribution volume of central compartment; V2: distribution volume of peripheral compartment 2, V3: distribution volume of peripheral compartment 3; Vm: maximum rate of clearance; σp: residual variability for the proportional part

[redacted]

図 25 - 20 mg/kg 隔週投与での Week 49 の NCA 及び母集団 PK 解析による AVAL 曝露の推定値の比較 – EFC14028 試験の患者（箱ひげ図：10、25、50、75 及び 90 パーセンタイル、並びに個々の値）

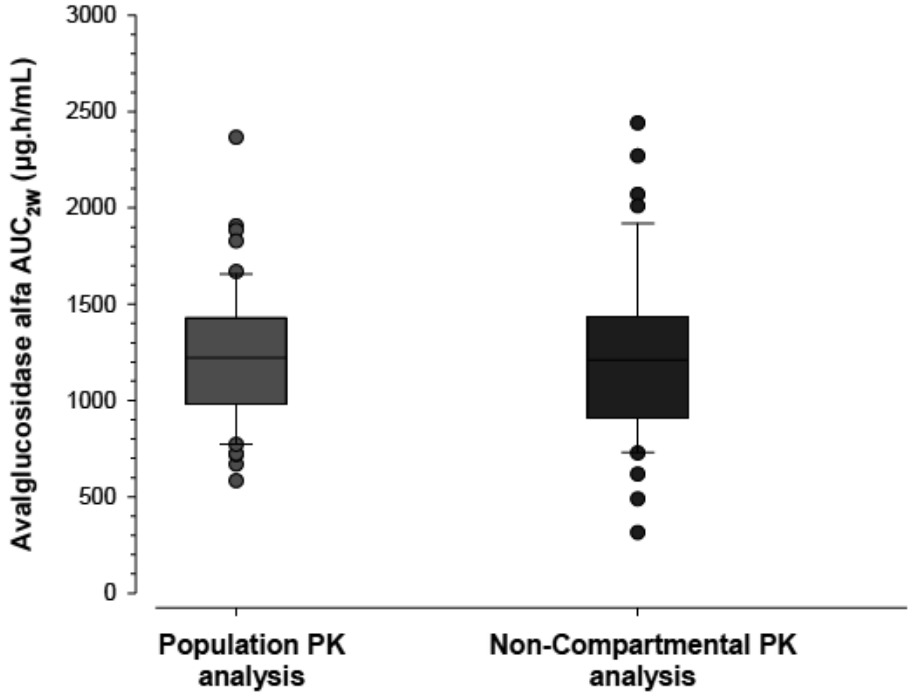


表 18 - 患者の内訳 - TDR12857 及び LTS13769 試験で PK 解析対象集団に組み入れた患者

Patient population	Initial dose in TDR12857	TDR12857	LTS13769	
			Dose at study start	Switch to 20 mg/kg[a]
Naïve to alglucosidase alfa	5 mg/kg	4	3	3
	10 mg/kg	3	1[b]	1
	20 mg/kg	3	3	NA
	Total	10	7	4
Previously treated with alglucosidase alfa	5 mg/kg	4	3	3
	10 mg/kg	4	3	3
	20 mg/kg	6	5	NA
	Total	14	11	6

NA: not applicable
a after 2 to 3 years
b one patient receiving 10 mg/kg who did not have PK evaluation in study LTS13769 is not reported

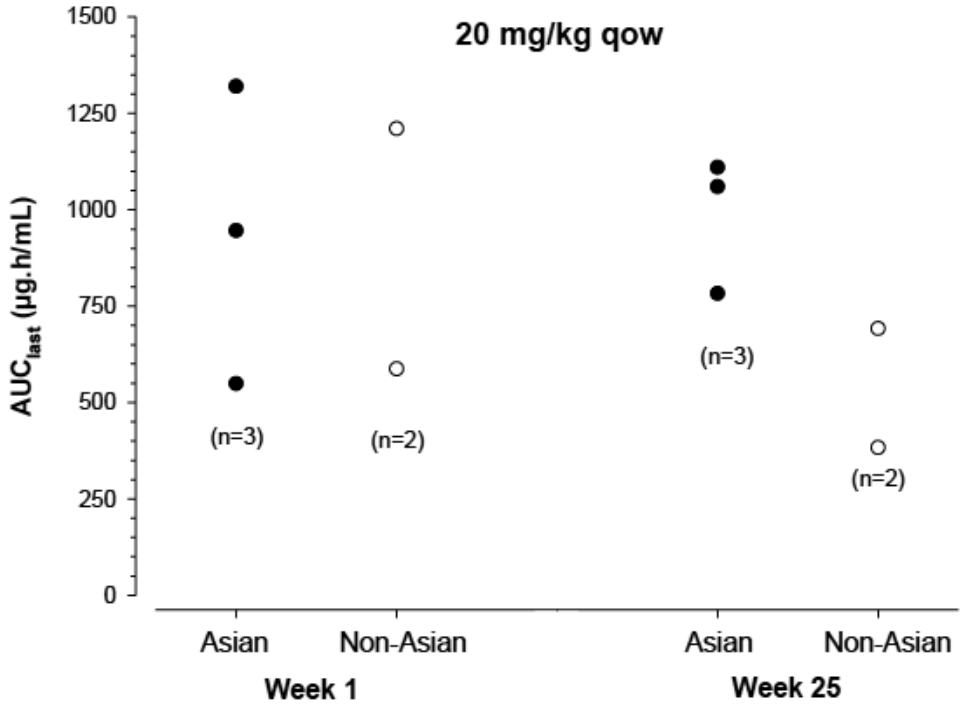
表 19 - 20 mg/kg 隔週投与した時の LOPD 患者での臨床検査項目及び FVC ごとの AVAL 曝露量（POH0703）

Covariate		n	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}2week}$ (µg.h/mL)
FVC (%)	<55	22	291 (29.2%) 265 [135-432]	1380 (33.3%) 1360 [582-2370]
	≥55	48	265 (20.7%) 264 [157-386]	1150 (22.6%) 1150 [667-1610]
ALP (IU/L)	<Median	34	259 (26.9%) 259 [135-429]	1110 (28.1%) 1110 [582-1830]
	≥Median	36	286 (21.2%) 279 [171-432]	1320 (26.7%) 1300 [722-2370]
ALT (IU/L)	<Median	35	268 (22.0%) 262 [157-432]	1260 (28.3%) 1220 [722-2370]
	≥Median	35	278 (26.3%) 273 [135-429]	1180 (29.0%) 1120 [582-1910]
Bilirubin (µmol/L)	<Median	35	259 (22.4%) 256 [171-432]	1150 (30.1%) 1120 [667-2370]
	≥Median	35	287 (25.0%) 285 [135-429]	1290 (26.6%) 1300 [582-2100]
Albumin (g/L)	<Median	28	253 (24.6%) 254 [157-400]	1140 (29.4%) 1070 [722-2100]
	≥Median	42	287 (23.0%) 277 [135-432]	1280 (27.5%) 1250 [582-2370]
Creatine Kinase (IU/L)	<Median	35	282 (22.1%) 278 [157-432]	1330 (27.6%) 1250 [722-2370]
	≥Median	35	264 (26.3%) 258 [135-429]	1110 (26.9%) 1040 [582-1830]
AST (IU/L)	<Median	35	274 (22.9%) 268 [157-432]	1280 (27.9%) 1250 [722-2370]
	≥Median	35	272 (25.9%) 261 [135-429]	1160 (28.9%) 1120 [582-1910]

Mean (CV%) Median [minimum-maximum]
The values of medians were: Albumin: 45.0 IU/L, ALP: 71.0 IU/L, ALT: 60.0 IU/L, AST: 53.5 IU/L, Bilirubin 8.28 µmol/L, Creatine Kinase: 538 IU/L

[redacted]

図 26 - 20 mg/kg（上）又は 40 mg/kg（下）の隔週投与を受けたアジア人対非アジア人の IOPD 患者での AVAL の個々の AUC_{last}（臨床的悪化が見られた患者、ACT14132 試験）



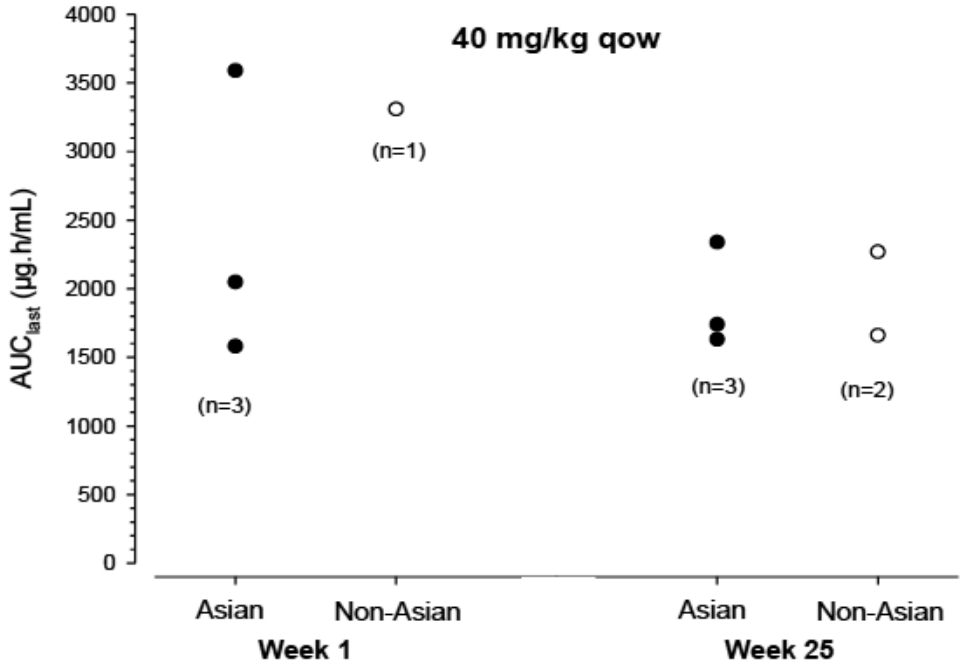


表 20 - IOPD 患者のベースライン、及び AVAL 20 mg/kg 又は 40 mg/kg の隔週投与若しくは ALGLU の一定の用法・用量を隔週又は週 1 回投与後の Week 25 及び 49 での尿中 Hex4 濃度（ACT14132 試験）

Evaluation	Decliners		Suboptimal responders	
	Avalglucosidase alfa			Alglucosidase alfa
	20 mg/kg	40 mg/kg	40 mg/kg	Stable dose[a]
Baseline	6	5	5	6
Urinary Hex4 (mmol/mol)	80.25 (48.38) 73.12 [16.1; 143.3]	63.43 (30.71) 71.31 [20.0; 97.3]	54.81 (50.41) 42.54 [11.9; 141.0]	52.16 (33.93) 69.17 [4.2; 80.6]
Week 25	6	5	5	5
Urinary Hex4 (mmol/mol)	77.94 (38.68) 87.14 [7.6; 119.2]	39.59 (23.34) 34.63 [7.5; 68.4]	32.03 (28.12) 23.53 [8.3; 79.8]	41.94 (46.35) 25.50 [10.6; 121.8]
% change from baseline	0.34 (42.09) 2.43 [-52.7; 60.9]	-40.95 (16.72) -33.20 [-62.6; -24.4]	-37.48 (17.16) -36.38 [-61.9; -15.1]	15.65 (87.20) -19.81 [-61.9; 151.5]
Week 49	6	5		
Urinary Hex4 (mmol/mol)	53.97 (22.01) 60.57 [14.0; 76.3]	59.11 (68.98) 33.90 [4.8; 178.7]	NA	NA
% change from baseline	-22.98 (22.75) -15.33 [-54.3; 3.5]	-19.19 (78.01) -46.41 [-76.3; 116.2]		

Descriptive statistics are: Mean (SD) Median (minimum; maximum)
Data extracted from 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 [16.2.6.1.1]
NA: not available (data from the extension treatment period not available at the cut-off date)
a 20 mg/kg qow (1 patient), 40 mg/kg qow (2 patients), 20 mg/kg qw (1 patient), 30 mg/kg qw (1 patient) and 40 mg/kg qw (1 patient)

8　付録

該当なし