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

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 112

[redacted]

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

目　　次 2

表 目 次 6

図 目 次 7

略号と用語の定義 10

1　　背景及び概観 12

1.1　　緒言 12

1.2　　背景及び開発根拠 12

1.2.1　　糖原病 II 型の自然経過、発生率、臨床症状及び予後 12

1.2.1.1　　定義及び発生率 12

1.2.1.2　　糖原病 II 型の自然経過 13

1.2.2　　糖原病 II 型治療に対して酵素補充療法を行う根拠 14

1.2.3　　アルグルコシダーゼ アルファによる酵素補充療法の限界 15

1.2.3.1　　Avalglucosidase Alfa の薬理学的分類及び作用機序 15

1.2.4　　Avalglucosidase Alfa 臨床開発プログラムの根拠及び概要 15

1.3　　試験の方法 17

1.3.1　　試験の目的 17

1.3.2　　試験のデザイン 18

1.3.2.1　　対照薬の選択 18

1.3.2.2　　試験期間 19

1.3.2.3　　試験対象集団の選択 19

1.3.2.4　　評価用量の選択 19

1.3.3　　有効性評価項目 20

1.3.3.1　　評価期間並びに主要及び主な副次有効性評価項目の定義 20

1.3.3.2　　患者数の設定根拠 31

1.3.4　　データ解析の考察 31

1.3.4.1　　解析対象集団 31

[redacted]

1.3.4.2 統計手法 32

2 個々の試験結果の要約 35

2.1 有効性評価試験の概要 36

2.2 EFC14028 試験（第 III 相試験） 38

2.3 ACT14132 試験（第 II 相試験） 41

2.4 TDR12857 試験（第 I/II 相試験） 45

2.5 LTS13769 試験（TDR12857 試験からの継続投与試験） 46

3 全試験を通しての結果の比較と解析 47

3.1 試験対象集団 47

3.1.1 患者の内訳 47

3.1.1.1 AVAL 試験に登録された患者数の全体の概要 47

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 48

3.1.2.1 遅発型糖原病 II 型患者の人口統計学及びその他の特性 48

3.1.2.2 乳児型糖原病 II 型患者の人口統計学及びその他の特性 50

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 50

3.2.1 呼吸機能の評価項目 51

3.2.1.1 予測値に対する比率を%で表した努力肺活量 51

3.2.1.2 最大吸気圧及び最大呼気圧 53

3.2.1.3 人工呼吸器の使用 56

3.2.2 機能性持久力・歩行機能の評価項目：6 分間歩行試験 56

3.2.2.1 EFC14028 試験 56

3.2.2.2 TDR12857 試験 59

3.2.2.3 ACT14132 試験 59

3.2.3 運動機能の評価項目 61

3.2.3.1 下肢筋力の測定 61

3.2.3.2 簡易運動機能検査 63

3.2.3.3 粗大運動能力尺度-88 及び粗大運動能力分類システム拡張改訂版 65

3.2.4 健康関連 QOL 67

3.2.4.1 Short Form-12 67

3.2.4.2 Pediatric Quality of Life Inventory 69

3.2.4.3 EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票 70

3.2.4.4 Pompe Disease Symptom Scale 及び Pompe Disease Impact Scale 70

[redacted]

3.2.4.5 Rasch-built Pompe Specific Activity Scale 71
3.2.4.6 Patient Global Impression of Change 71
3.2.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目 71
3.2.5.1 心エコー検査 71
3.2.5.2 Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory 72
3.2.5.3 眼瞼挙筋機能検査 74
3.2.5.4 聴力検査 74
3.2.5.5 Leiter International Performance Scale 第 3 版 74
3.2.5.6 Bayley Scale of Infant and Toddler Development 第 3 版 74
3.3 薬物相互作用 75
3.4 部分集団における結果の比較 75
3.4.1 EFC14028 試験のサブグループ解析結果 75
3.4.1.1 努力肺活量のサブグループ解析 75
3.4.1.2 6 分間歩行試験のサブグループ解析 78
3.4.2 小児患者を対象とした ACT14132 試験の主なサブグループ解析結果 80
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 82
4.1 遅発型糖原病 II 型患者に対する用量の選択に関する根拠 82
4.2 乳児型糖原病 II 型の小児患者に対する用量の選択に関する根拠 82
5 効果の持続、耐薬性 88
5.1 遅発型糖原病 II 型患者での効果の持続 88
5.1.1 肺機能に対する効果の持続 89
5.1.1.1 予測値に対する比率を%で表した FVC に対する効果の持続 89
5.1.1.2 MIP 及び MEP に対する効果の持続 90
5.1.2 持久力に対する効果の持続：6MWT 94
5.1.2.1 EFC14028 試験 94
5.1.2.2 LTS13769 試験 95
5.1.3 筋力及び運動機能に対する効果の持続 96
5.1.3.1 HHD による下肢筋力の複合スコア 96
5.1.3.2 予測値に対する比率を%で表した HHD による上肢筋力 97
5.1.3.3 簡易運動機能検査 98
5.1.4 健康関連 QOL に対する効果の持続 99
5.1.4.1 SF-12 の PCS 及び MCS 99

[redacted]

5.2 乳児型糖原病 II 型患者での効果の持続 101
5.2.1 運動機能に対する効果の持続 102
5.2.2 Pompe-PEDI に対する効果の持続 103
5.2.3 心エコーの LVM に対する効果の持続 104
5.2.4 その他の探索的有効性評価項目に対する効果の持続 105
6 有効性の全般的結論 105
7 参 考 文 献 108

[redacted]

表 目 次

表 1 - EFC14028 試験及び ACT14132 試験の評価項目 21

表 2 - 有効性評価試験一覧 36

表 3 - EFC14028 試験の主な有効性結果の要約 39

表 4 - ACT14132 試験の主な有効性結果の要約 42

表 5 - 前治療、年齢区分及び投与群別の患者の内訳及び解析対象集団 - Enrolled 集団 47

表 6 - 複合スコアを構成した 3 つの要素のベースラインから Week 25 までの変化量の分類（改善、変化なし又は悪化）（ACT14132 試験 ） 84

表 7 - Week 25 の粗大運動機能検査の結果（ACT14132 試験） 85

表 8 - Week 25 の簡易運動機能検査の結果（ACT14132 試験） 86

[redacted]

図 目 次

図 1 - Avalglucosidase alfa 臨床開発プログラムの概要 17

図 2 - 直立座位でのベースラインからの予測値に対する比率を%で表したFVCの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間） 52

図 3 - MIP（%予測値）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - Week 97 までの直立座位での経時推移 - 外れ値を除外した EFC14028 試験の mITT 集団 54

図 4 - MEP（%予測値）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - Week 97 までの直立座位での経時推移 – 外れ値を除外した EFC14028 試験の mITT 集団 55

図 5 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 57

図 6 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）（%予測値）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 58

図 7 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 60

図 8 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）の個々の患者の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 61

図 9 - HHD（下肢筋力の複合スコア）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 62

図 10 - QMFT のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 64

図 11 - QMFT の総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 65

図 12 - SF-12（PCS スコア）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（18 歳以上）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続解析期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 68

図 13 - SF-12（MCS スコア）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 – mITT 集団（18 歳以上）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 69

図 14 - M モード心エコーLVM Z スコアの個々の患者の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 72

図 15 - Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の Mobility ドメインの換算点の個々の患者の経時推移（年齢別） - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 73

図 16 - Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の Mobility ドメインの換算点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 73

図 17 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量（主要有効性評価項目）の Forest Plot - サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験） 76

図 18 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインから Week 49 までの変化量の Forest Plot - サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験） 79

図 19 - IPFD（左眼、フラッシュなし；mm）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 87

図 20 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 89

図 21 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 とグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］） ... 90

図 22 - 感度分析：直立座位での予測値に対する比率を%で表した MIP のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 91

図 23 - 感度分析：直立座位での予測値に対する比率を%で表した MEP のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 92

図 24 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MIP（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 及びグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］） 93

図 25 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MEP（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 及びグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］） 94

図 26 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 95

図 27 - 予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離（計算式 1）（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 及びグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］） 96

図 28 - HHD（下肢筋力の複合スコア）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 97

図 29 - HHD（予測値に対する比率%；上肢筋力）（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 98

図 30 - QMFT スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 99

図 31 - SF-12（PCS）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（18 歳以上）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 100

図 32 - SF-12（MCS）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（18 歳以上）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 101

図 33 - 個々の患者の GMFM-88（総%スコア）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 102

図 34 - 個々の患者の QMFT の総スコアの経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 103

図 35 - 個々の患者の Pompe-PEDI 機能的スキル尺度：Mobility ドメインの換算点の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 104

図 36 - 個々の患者の M モード心エコーLVMI（g/m^2）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 105

[redacted]

略号と用語の定義

6MWT:	6-minute walk test／6 分間歩行試験
ALGLU:	alglucosidase alfa／アルグルコシダーゼ アルファ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AVAL:	avalglucosidase alfa／アバルグルコシダーゼ アルファ
Bayley-III:	The Bayley Scale of Infant and Toddler Development, Third Edition／Bayley Scale of Infant and Toddler Development 第 3 版
bis-M6P:	bis-mannose-6-phosphate／ビス-マンノース-6-リン酸
CK:	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
CRIM:	cross-reacting immunologic material／交差反応性免疫物質
CSR:	clinical study report／治験総括報告書
DPAS:	Difficulty Performing Activity Score
EQ-5D VAS:	EuroQol group's health questionnaire with 5 dimensions visual analogue scale／EuroQol グループの 5 項目からなる生活の質の質問票ビジュアルアナログスケール
EQ-5D-5L:	EuroQol group's health questionnaire with 5 dimensions 5 levels／EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票
ERT:	enzyme replacement therapy／酵素補充療法
FPS:	Fatigue/Pain Score／疲労／疼痛スコア
FVC:	forced vital capacity／努力肺活量
GMFCS-E&R:	Gross Motor Function Classification System - Expanded and Revised／粗大運動能力分類システム拡張改訂版
GMFM-88:	Gross Motor Function Measure-88／粗大運動能力尺度-88
GSGC:	Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair
HHD:	hand-held dynamometry／ハンドヘルドダイナモメトリー検査
Hex4:	glucose tetrasaccharide／グルコース四糖類
IOPD:	infantile-onset Pompe disease／乳児型糖原病 II 型
IPFD:	interpalpebral fissure distance／眼裂縦径
LOPD:	late-onset Pompe disease／遅発型糖原病 II 型
LS mean:	least square mean／調整平均
LVM:	left ventricular mass／左室心筋重量
LVMI:	left ventricular mass index／左室心筋重量係数
Leiter-3:	The Leiter International Performance Scale, Third Edition／Leiter International Performance Scale 第 3 版
MCS:	mental component summary／精神的側面の QOL サマリースコア
MEP:	maximal expiratory pressure／最大呼気圧

[redacted]

MIP:	maximal inspiratory pressure／最大吸気圧
mITT:	modified intent-to-treat
MMRM:	mixed model for repeated measures
MPD:	margin pupil distance／眼瞼縁瞳孔縁間距離
MRD-1:	margin reflex distance／眼瞼縁角膜反射間距離
MRI:	magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像法
NMS:	Negative Mood Score
OFS:	Overall Fatigue Score／全般的疲労スコア
PCS:	physical composite score／身体的側面の QOL サマリースコア
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PDIS:	Pompe Disease Impact Scale
PDSS:	Pompe Disease Symptom Scale
PFT:	pulmonary function testing／肺機能検査
PGIC:	Patient Global Impression of Change
PHSS:	PedsQL - Physical Health Summary Score
PK:	pharmacokinetic(s) ／薬物動態
PRO:	patient reported outcome／患者報告アウトカム
PSHSS:	PedsQL - Psychosocial Health Summary Score
PedsQL:	Pediatric Quality of Life Inventory
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale:	PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (Young Adult Report)
Pompe-PEDI:	Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory
QMFT:	Quick Motor Function Test／簡易運動機能検査
QOL:	quality of life／生活の質
R-PAct:	Rasch-built Pompe-specific Activity Scale
SBS:	Shortness of Breath Score／呼吸困難スコア
SF-12:	Short Form-12
SF-36:	Short Form-36
TSS:	Total Symptom Score／全症状スコア
VAS:	Visual Analog Scale／ビジュアルアナログスケール
VAS-OBS:	Observational Visual Analogue Scale／観察者によるビジュアルアナログスケール
糖原病 II 型:	当該疾患を「ポンペ病」と表記することもあるが、本 Module では統一して「糖原病 II 型」を用いる。

[redacted]

1　背景及び概観

1.1　緒言

ポンペ病（糖原病Ⅱ型）は、ライソゾームに存在するグリコーゲンを分解する酵素である酸性α-グルコシダーゼの両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(1, 2, 3)。糖原病Ⅱ型患者で酸性α-グルコシダーゼが欠損した結果、グリコーゲンは分解されず、特に平滑筋細胞、心筋細胞及び骨格筋細胞のライソゾーム内に蓄積し、運動及び呼吸機能が継続的に障害される。

糖原病Ⅱ型は著しい不均一性があり、一連の幅広い臨床徴候及び症状を呈する(1, 2, 3)。糖原病Ⅱ型の臨床経過は患者の残存酸性α-グルコシダーゼ活性により大きく異なる。患者の酵素活性が全く存在しない又はほぼ存在しない場合、一般的に生後数日又は数週間で重度な筋力低下及び心筋症を来す（急速進行性、古典型の乳児型糖原病Ⅱ型［IOPD］）。酵素活性が残存している場合、進行が比較的に緩徐で心筋症が現れない病態を呈し、小児期又はその後に発症する（遅発型糖原病Ⅱ型［LOPD］）。

酵素補充療法（ERT）を使用することにより古典型IOPD患者の寿命が延長され、LOPD患者の生産性及び生活の質（QOL）が改善された。遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ製剤であるアルグルコシダーゼ アルファ（以下、ALGLU）の長期的ベネフィットが示されており、糖原病Ⅱ型の確定診断を受けた患者を対象とするERTの標準治療薬として確立された。しかし、ALGLUのERTを使用した患者では、筋機能又は呼吸機能の進行的悪化が認められている。この低下の原因として、ERTの骨格筋への取込みが不十分であったことが考えられる。

糖原病Ⅱ型患者に対するERTの潜在的ベネフィットを最大化するために、ALGLUを改変し、標的組織への酵素取込みを高めた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（bis-M6P）を複数結合させたAVALは、現行の標準治療薬と比べて糖原病Ⅱ型患者の骨格筋細胞内への治験薬の取込みを増加し、グリコーゲンのクリアランス及び転帰が改善することが期待される。

1.2　背景及び開発根拠

1.2.1　糖原病 II 型の自然経過、発生率、臨床症状及び予後

1.2.1.1　定義及び発生率

糖原病Ⅱ型はライソゾーム内でグリコーゲンを分解する酵素である酸性α-グルコシダーゼの活性の低下を引き起こす常染色体性劣性遺伝疾病である(4)。両対立遺伝子での酸性α-グルコシダーゼの遺伝子の欠失は酵素活性の低下又は消失をもたらし、ライソゾーム内に未分解グリコーゲンが蓄積する。細胞がこれらの損傷の影響を受けた結果、代謝性筋疾患による神経筋機能障害を含む糖原病Ⅱ型の臨床的特徴である幅広い症状が現れる。酸性α-グルコシダーゼの遺伝子変異は500を超える種類が報告

され、ミスセンス変異、ナンセンス変異、選択的スプライシング及びフレームシフト変異がある(5)。通常、糖原病Ⅱ型患者は異なる 2 つの変異を有し、発症時期、重症度及び幅広い症状など、臨床症状は様々である(6)。

海外では、糖原病Ⅱ型患者の 3 分の 1 は乳児型であり、生後 1 か月で発症し、治療しない場合重度な心筋症、筋力低下及び呼吸不全を引き起こし、生後 1 年以内に死亡すると報告されている(7)。幼少期以降に発症する糖原病Ⅱ型患者のほとんどは IOPD よりも臨床経過が多様な LOPD である(1)。世界中での糖原病Ⅱ型の推定発生率は 1:40,000 であり、民族や病型によって発生率に差があることが報告されている(1, 8, 9, 10)。

1.2.1.2 糖原病 II 型の自然経過

糖原病Ⅱ型の表現型は、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基づき分類されており、急速に進行する乳児型から比較的緩徐に進行する遅発型までのこれら 2 つの表現型の間にはかなりの多様性がある。糖原病Ⅱ型の病徴には個人差があるが、通常発症年齢又は骨格筋の筋力低下の重症度を問わず、乳児型及び遅発型のいずれの患者でも、死亡の原因となる呼吸不全が発現する(1, 11, 12)。

1.2.1.2.1 乳児型糖原病 II 型

古典型 IOPD 患者では、生後 2 か月（中央値）から急速な進行性の肥大型心筋症、左室流出路閉塞並びに筋緊張低下及び筋力低下などの症状が現れる。呼吸筋の筋力低下並びに咳嗽及び嚥下メカニズムの変化は、上気道感染症、反復性肺炎、最終的に呼吸困難及び最長 5 か月間にわたる人工呼吸器に依存する進行性の自発呼吸の消失をもたらす。未治療患者の生存期間の中央値は 8.7 か月である。古典型 IOPD は、発話、聴覚、呼吸、摂食及び嚥下の機能に影響し、神経認知症状又は巨舌症を引き起こす場合もある。通常、乳児患者は発達遅滞を呈し、主要な発達のマイルストーン（寝返り、おすわり又はつかまり立ち）を達成できない場合がある。さらに、治療しない場合には、心不全又は呼吸不全を引き起こすため、生後 1 年以上生存できる未治療患者は少数である(13)。

小児の非古典型糖原病Ⅱ型患者は、古典型 IOPD と同様に生後 1 年以内に発症するが、心肥大は軽度又は呈することなく、肢帯筋力低下の進行も緩徐である(12, 14)。非古典型 IOPD の早期症状として、運動発達の遅滞又は筋力低下を来す運動機能への影響が挙げられる(7, 15)。近位筋の筋力が低下した結果、転倒しやすくなり、階段昇降困難、走行困難及びスポーツ参加困難を生じる。また、これらの患者の半数では、ミオパチー顔貌、脊椎側彎症、及び反射の欠如又は消失を呈し、通常嚥下障害又は言語障害を伴わない嚥下又は摂食困難を有する場合もある。さらに、古典型小児 IOPD 患者の多くでは、努力肺活量（FVC）が低下し、中央値 9 歳（範囲：5～16 歳）までに人工呼吸器の補助が必要となる。球筋の筋力低下又は眼瞼下垂などを含めた特定の症状は、成人 LOPD 患者の症状と異なると考えられる。

[redacted]

1.2.1.2.2 遅発型糖原病 II 型

生後 12 か月以降に LOPD と診断された小児及び成人患者では、心筋症を伴わない呼吸筋及び近位筋の症状を含める幅広い臨床症状及び疾患進行が共通している(16, 17, 18)。また、発症年齢又は骨格筋力低下の重症度を問わず、LOPD 患者の死因として、最もよく見られるのは呼吸不全である(16, 19, 20, 21)。

しかし、小児と成人の LOPD 患者は、特に重症度が異なる場合がある(7, 22)。小児 LOPD 患者での臨床症状、筋力低下の分布、球筋の筋力低下又は眼瞼下垂などを含めた特定の症状の発現は成人患者と異なり(7)、IOPD 患者での徴候とより近い。

成人 LOPD 患者では、通常、階段昇降、歩行、走行、椅子からの立ち上がり及び側臥位からの起き上がりなどの動作が困難となる緩徐な進行性肢帯筋力低下が初期症状として現れる。また、糖原病 II 型成人患者の 3 分の 1 は最初に呼吸器症状を呈する(23, 24, 25)。横隔膜機能不全により吸気が障害され、高二酸化炭素症を引き起こす。すると、横隔膜及び腹部の呼吸筋力低下により強制呼気及び咳嗽が障害される。呼吸筋機能に関連する呼吸困難及び呼吸器障害を来した結果、疲労、運動耐容能低下及び筋肉痛を引き起こす場合が多い(1)。さらに、時間経過に伴って筋力の消失が進行し、運動機能を低下させ、トイレ使用及び身支度などの日常生活での動作に支障を来し、QOL を低下させる(26)。成人 LOPD 患者は最終的に車椅子生活を余儀なくされ、人工呼吸器の補助が必要となり、一般人口に対する相対的な死亡率増加をもたらしている(19)。

1.2.2 糖原病 II 型治療に対して酵素補充療法を行う根拠

遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼである ALGLU はマイオザイム又は LUMIZYME の商品名で市販されており、糖原病 II 型の確定診断を受けた患者に対する長期の ERT として使用されている。ALGLU の投与は、幼児患者での侵襲的人工呼吸器不使用の生存時間に対する延長効果(27)、並びに糖原病 II 型患者の呼吸機能の安定化効果及び 6 分間歩行試験（6MWT）の歩行距離に対する改善効果(28, 29)に基づき、世界中で承認を取得している。

糖原病 II 型患者での ALGLU の長期投与での有益性は様々な患者集団でのメタアナリシスで確認されている(29)。患者が治療を受けない場合、症状が徐々に悪化するのに対して、ERT を使用した場合、初期の改善効果に続く維持効果が確認された。ALGLU の投与を受けた患者は急速に改善し、治療後 2 か月に FVC が平均 1.4%増加すると報告されている。

IOPD 患者への ERT の投与を早期に開始することにより、遅い開始に比べてより良い生理学的反応及び生存の改善が認められた(28, 30)。特筆すべきは、ERT を使用しない IOPD 患者の生存期間の中央値は 8.7 か月で、24 か月以上生存した患者は 9%であった(31)のに対して、ALGLU 投与を早期に開始した IOPD 患者 18 名中 17 名は、投与後 24 か月にも生存が認められた(27)点であった。また、新生児時期に ALGLU を投与された IOPD 患者 10 名を対象とした試験では、患者全員の人工呼吸器不使用の生存期間の中央値は生後 36 か月（範囲 : 28～91 か月）であった(32)。幼児及び小児の IOPD 患者では、ALGLU 投与を受けた場合、未治療対照群と比べて生存期間及び侵襲的人工呼吸器不使用の生存期間

が延長され、通常未治療患者で観察されない心筋症の心エコー指標の改善、成長及び運動の発達も観察された(28)。

1.2.3 アルグルコシダーゼ アルファによる酵素補充療法の限界

糖原病Ⅱ型患者ではALGLUによるERTの明確な効果が見られたにもかかわらず、疾患進行を停止又は回復させる効果は限られている。また、ALGLU長期投与のメタアナリシスでは、患者で改善が見られた後、通常は3年間以上にわたって緩徐にベースラインの状態へ戻ることが分かった(29)。

例として、ALGLU投与後、人工呼吸器不使用の生存期間が延長されたIOPD患者集団の一部では、生後18～24か月から粗大運動能力及び運動機能の低下が認められた(32, 33)。この現象は、骨格組織でのALGLUの取込みが心臓組織に比べて少ないことに起因したと思われる。

また、一部のLOPD患者では、ALGLUを投与されても、ERT投与前よりも緩徐に又は同様な速度で呼吸機能が持続して低下する(29, 34)。その他の患者では、ALGLUによる治療の効果は見られなかった(35)。成人糖原病Ⅱ型患者のほとんどは、ERTを受けた後、歩行機能及び筋力が改善し、肺機能も安定した。この効果が3～5年間持続するものの(33)、ERT中に歩行能力、筋力、又は肺機能は一定にとどまるか、更に悪化する場合もある。

1.2.3.1 Avalglucosidase Alfaの薬理学的分類及び作用機序

骨格筋組織でALGLUの最適な効果が発揮できない原因として、目標組織への不完全な取込みが考えられる。カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CIM6Pr）は、遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼのようなタンパク質の細胞への結合及び取込みでは重要な役割を担い、ライソゾームへの輸送を可能にする(36)。ビス-リン酸化グリカンのCIM6Prへの親和性はリン酸化型より著しく高いため、ERTの取込みを改善できる方法と考えられた。

AVALを開発するために遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ上のbis-M6P濃度を高めて、ERTの骨格筋への取込みを増大させ、ALGLUと比較してグリコーゲンのクリアランスをより改善することが目的とされた。AVALは、2つの末端にM6P基を持つ構造をAVAL上の酸化シアル酸残基に複数結合させ、製造された。AVALの細胞への取込みがALGLUよりも改善され、糖原病Ⅱ型のマウスモデルではグリコーゲンのクリアランスが増加した(36)。したがって、AVALを投与された患者ではグリコーゲンのクリアランスが改善され、それに伴い、AVALを投与された患者の心機能、呼吸機能及び骨格筋組織機能もALGLUを投与された患者より改善されることが期待される。

1.2.4 Avalglucosidase Alfa臨床開発プログラムの根拠及び概要

ALGLU療法は臨床経過及び予後を著しく改善するが、更に改善の余地のあることが示唆されている。ERTの標準治療薬であるALGLUと比較して、AVALによる小児及び成人の糖原病Ⅱ型患者での疾病負担の軽減効果を検証するため、AVALの臨床開発プログラムを計画した。糖原病Ⅱ型の患者集団は不均一であるため、幅広い糖原病Ⅱ型患者を対象とした4試験でAVALの効果を検証した。糖原

病 II 型の基礎病態及び AVAL の作用機序は、あらゆる疾患表現型及び年齢の患者で同様であるため、全ての患者が AVAL のベネフィットを得ることが期待される。

本 Module では、LOPD 患者を対象とした第 III 相試験である EFC14028 試験及び IOPD 患者を対象とした第 II 相試験である ACT14132 試験の結果に基づき、AVAL の有効性を検討することとした。未治療の LOPD 患者を対象に AVAL を ALGLU と比較したランダム化試験である EFC14028 試験から、AVAL の有効性を評価することとした。

さらに、6 か月以上にわたって ALGLU を投与していた既治療の IOPD 患者を対象とした第 II 相試験である ACT14132 試験からも、有効性を評価することとした。

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

また、TDR12857 試験及びその継続投与試験である LTS13769 試験により、AVAL の長期有効性を補足的に評価した。

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

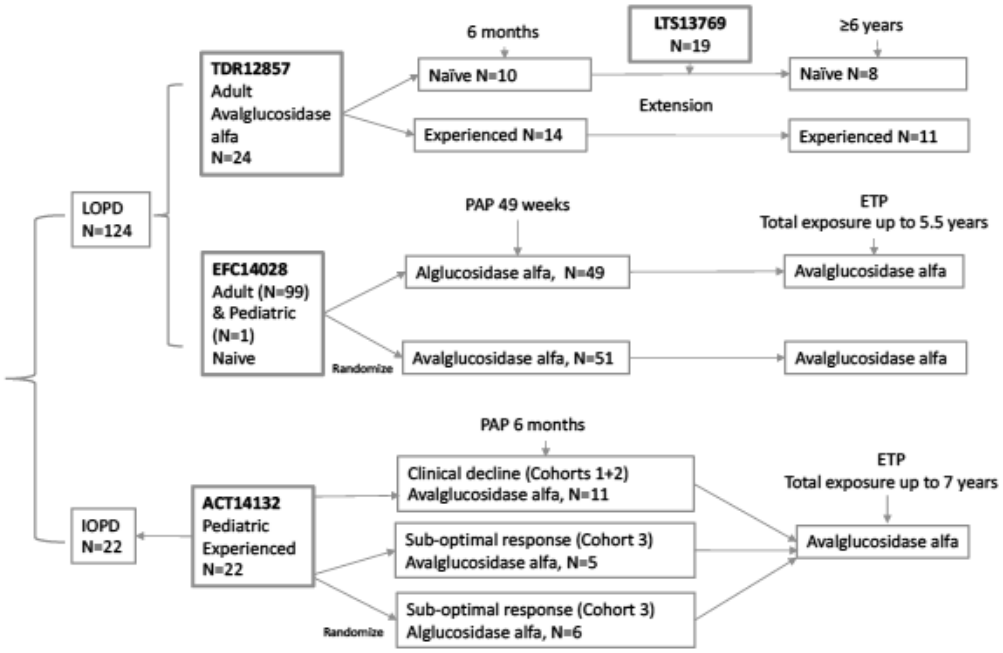
TDR12857 試験並びに EFC14028 試験及び ACT14132 試験の主要解析期間は既に完了した。本申請のためのカットオフ日における AVAL の投与期間は、LTS13769 試験で最長 6 年、EFC14028 試験で最長約 3 年 4 か月、ACT14132 試験で最長約 2 年であった。また、TDR12857 試験の継続投与試験である LTS13769 試験並びに ACT14132 試験及び EFC14028 試験の継続投与期間は進行中である。

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

AVAL 又は実薬対照（ALGLU）を投与された患者集団の成人患者 123 名及び小児患者 23 名は開発プログラムの一部として含め、図 1 に要約した。試験デザインの要約表は 2.1 項に示した。

[redacted]

図 1 - Avalglucosidase alfa 臨床開発プログラムの概要



Experienced = 酵素補充療法による治療歴がある糖原病 II 型（既治療）、ETP = 継続投与期間、IOPD = 乳児型糖原病 II 型、LOPD = 遅発型糖原病 II 型、Naïve = 酵素補充療法による治療歴がない糖原病 II 型（未治療）、PAP = 主要解析期間

1.3 試験の方法

1.3.1 試験の目的

AVAL の臨床開発プログラムの目的は、成人及び小児の糖原病 II 型患者を対象に、呼吸器及び筋肉に関する評価項目により AVAL の有効性を ALGLU と比較し、幅広い疾患スペクトルに対する安全性及び薬物動態プロファイルを評価することである。さらに、AVAL の長期有効性及び安全性を、長期継続投与により評価した。

- EFC14028 試験（COMET、評価資料）は、3 歳以上の LOPD 患者を対象とした第 III 相、ランダム化、二重盲検、比較対照試験であった。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 FVC で評価される呼吸筋力に AVAL 投与が及ぼす効果を、ALGLU 投与と比較することである。副次目的は、AVAL による投与機能的持久力（6 分間歩行試験［6MWT］）、吸気筋力（最大吸気圧［MIP］）、呼気筋力（最大呼気圧［MEP］）、下肢筋力（ハンドヘルドダイナモメトリー検査［HHD］）、運動機能（簡易運動機能検査［QMFT］）及び健康関連 QOL（Short Form-12［SF-12］）に及ぼす効果、並びに安全性を評価することであった。その他の目的は、AVAL の薬物動態、探索的薬力学及び薬理遺伝学、並びに運動機能、上肢筋力、QOL 及び患者報告アウトカム（PRO）に対する AVAL の効果を評価することである。さらに、

主要解析期間後に ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた患者での有効性及び安全性、並びに継続投与により最長 5.5 年間の非盲検長期投与期間での有効性及び安全性も評価することとした。

- ACT14132 試験（Mini-COMET、評価資料）は、ALGLU を 6 か月以上投与しても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す 18 歳未満の IOPD 患者を対象とした AVAL の非盲検、用量漸増、第 II 相試験であった。主要目的は、安全性の評価で、副次目的は、薬物動態プロファイル及び ALGLU との比較による AVAL の探索的有効性である。副次有効性評価項目は、運動機能、心機能及び眼瞼挙筋機能などであった。その他の有効性目的は、運動機能に対する探索的効果、機能的持久力、呼吸機能、健康関連 QOL、疼痛及び聴覚を評価することであった。さらに、この試験では、継続投与により最長 7 年の非盲検長期投与期間での有効性及び安全性も評価することとした。
- TDR12857 試験（NEO-1、参考資料）は、未治療及び ALGLU 既治療の成人患者を対象とした 6 か月間にわたる AVAL の非盲検、用量漸増試験であった。その目的は、安全性及び忍容性、薬物動態、骨格筋に対する薬力学的作用、並びにその他の探索的バイオマーカー及び探索的有効性評価項目に対する作用を検討することであった。
- LTS13769 試験（NEO-EXT、参考資料）は、TDR12857 試験を完了した患者を組み入れた非盲検、長期投与試験である。主要目的は、AVAL の長期安全性及び薬物動態を検討することであった。副次目的は、AVAL の薬力学的長期作用及び探索的有効性評価項目を評価することであった。

1.3.2 試験のデザイン

1.3.2.1 対照薬の選択

ALGLU は、糖原病 II 型患者に対する標準治療薬である。主要なプラセボ対照試験で LOPD 患者での呼吸筋及び歩行筋の機能低下を改善する又は遅らせる作用が検証された(37)。既治療の IOPD 患者では、未治療の患者と比較し、人工呼吸器不使用の生存期間及び全生存期間は延長されたため(27)、AVAL のプラセボ対照試験を実施することは非倫理的であると考えた。したがって、本臨床開発計画では、小児及び成人の糖原病 II 型患者を対象に AVAL の有効性及び安全性を標準治療薬と比較した。

EFC14028 及び ACT14132 試験では、ALGLU 対照群を含めた。各投与群に組み入れた患者間での比較可能性を確かにするため、性別で層別しランダム化した。EFC14028 試験では、性別に加えてベースラインでの予測値に対する比率を%で表した FVC、年齢及び国で層別しランダム化した。さらに、有効性試験である EFC14028 試験は二重盲検試験であった。両試験とも糖原病 II 型患者の多様性を反映し、欧州、北米及びアジア太平洋地域にある複数の実施医療機関からの患者を組み入れた。また、EFC14028 試験では中南米にある実施医療機関からの患者も組み入れた。

1.3.2.2 試験期間

ALGLU の糖原病 II 型患者に対する標準治療薬としての承認申請を支持するための、LOPD 患者を対象に 78 週間にわたり ALGLU の有効性を評価する主要試験では、プラセボと比較して、投与後 26 週時における予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6 分間歩行距離での最大効果が認められ（AGLU02704-LOTS; 37）、治療効果は 78 週間の投与期間にわたって持続した。

AVAL を ALGLU と比較した有効性試験である EFC14028 試験は、2 つの期間（主要有効性評価項目に対する治療効果を評価する 49 週間の二重盲検による主要解析期間及びその後の非盲検の継続投与期間）を含む。両薬剤の有効性における差を検出できる十分な試験期間を確保するため、主要有効性評価項目の評価期間を 49 週間とした。

また、AVAL の長期有効性評価のための非盲検の継続投与期間は、長期間にわたり AVAL の持続的効果を検証でき、長期又は生涯にわたる治療を目的とする薬剤の評価のために適切であると考えた。

1.3.2.3 試験対象集団の選択

この臨床開発プログラムは幅広い糖原病 II 型患者集団を対象にアンメット・メディカル・ニーズに対応する AVAL の効果を評価することを目的としている。EFC14028 試験では 3 歳以上の患者を対象とした。糖原病 II 型成人患者と比較して小児患者では疾患重症度が多様であるため、ALGLU の投与により臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す 18 歳未満の IOPD 患者を対象とした非盲検の ACT14132 試験を実施した。また、EFC14028 試験で設定した有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目は可能な範囲で ACT14132 試験に適用した。

1.3.2.4 評価用量の選択

LOPD 患者を対象とした TDR12857 試験で検討した用法・用量での安全性及び有効性の結果に基づき、EFC14028 試験では、対照薬の ALGLU 20 mg/kg の隔週投与に対する AVAL の用量として 20 mg/kg 隔週投与を選択した。

小児及び成人患者での ALGLU の臨床経験に基づき、小児患者集団での安全性と忍容性を評価するため、ACT14132 試験の最初のコホートの用量は、TDR12857 試験の成人患者に対する用量である AVAL 20 mg/kg 隔週投与とした。しかしながら、臨床の観察では、ALGLU 20 mg/kg を隔週投与された IOPD 患者の一部は、不十分な臨床反応（ミオパチーの残存など）を示し、文献レビューでは、これらの患者は標準用量より高用量の遺伝子組換え ERT によりベネフィットを得られる可能性があることが示唆された(30)。したがって、AVAL の利用能（目標組織への取込み）を改善するため、ACT14132 試験で ERT の標準治療薬により臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した IOPD 患者は、より高い用量の AVAL 40 mg/kg で隔週投与された。つまり、ACT14132 試験でコホート 2 に組み入れられ患者、及びコホート 3 の AVAL 群にランダム化された患者は、40 mg/kg で隔週投与された。ACT14132 試験ではランダムに割り付けられたコホート 3 で ALGLU との比較を行った。これらの患者は、ACT14132 試験にランダム化される前に投与された用量と同様の用量で ALGLU 20 mg/kg から 40 mg/kg の隔週投与が継続された。

[redacted]

1.3.3 有効性評価項目

1.3.3.1 評価期間並びに主要及び主な副次有効性評価項目の定義

LOPD 患者に対する AVAL の有効性を評価した EFC14028 試験（第 III 相試験）及び既治療の IOPD 患者に対する AVAL の更なる有効性を評価した ACT14132 試験（第 II 相試験）の有効性評価項目を表 1 に示す。

表 1 - EFC14028 試験及び ACT14132 試験の評価項目

	EFC14028 試験（第 III 相）	ACT14132 試験（第 II 相）
主要評価項目	予測値に対する比率を%で表した FVC	安全性
副次評価項目	• 機能的持久力（6MWT） • 吸気筋力（MIP） • 呼気筋力（MEP） • 下肢筋力（HHD） • 運動機能（QMFT） • 健康関連 QOL（SF-12）	• 薬物動態 • GMFM-88 及び GMFCS-E&R • QMFT • Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の Mobility ドメイン • 心エコー評価項目：左室心筋重量係数（LVMI）及び左室心筋重量（LVM）の Z スコア • 眼瞼挙筋機能検査：眼裂縦径（IPFD）、眼瞼縁角膜反射間距離（MRD-1）眼瞼縁瞳孔縁間距離（MPD） • クレアチンキナーゼ
探索的／三次 ／その他の評価項目	• 薬物動態 • 薬力学 • 薬理遺伝学 • 運動機能（GMFM-88 及び GSGC） • 上肢筋力（HHD） • 健康関連 QOL（EQ-5D-5L 及び PedsQL Generic Core Scale） • 患者報告アウトカム（PDSS/PDIS、R-PAct 及び PGIC）	• 薬力学 • 薬理遺伝学 • 機能的持久力（6MWT） • 人工呼吸器の使用で評価した呼吸機能 • 疼痛（PedsQL 疼痛質問票、VAS） • 発達障害（Bailey-III、Leiter-3） • 聴力検査

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

1.3.3.1.1 呼吸機能の評価項目

横隔膜及びその他の呼吸補助筋の衰弱による肺機能の進行性障害は、糖原病 II 型の潜在的な特徴である。発症時期又は疾患重症度にかかわらず、糖原病 II 型患者の主な死因は呼吸不全である(1, 12)。肺機能検査（肺活量、予測値に対する比率を%で表した FVC）及び圧力を指標とする呼吸筋力検査（MIP、

MEP）は一般的に受け入れられ、報告されている呼吸運動機能の検査(38)であり、ALGLU の 78 週間のプラセボ対照主要試験(37)で有効性評価項目として用いられたため、全ての AVAL の試験でも有効性評価項目として用いた。

肺機能検査には患者の協力及び専門知識、並びに十分な頬筋組織が必要である。小児糖原病 II 型患者では呼吸機能の影響を受けるが、顔面筋機能障害及び若年性により肺機能検査は全ての患者で信頼できる検査ではない。したがって、肺機能検査パラメータに対する治療効果は ACT14132 試験のほとんどの小児患者では評価できなかった。

1.3.3.1.1.1 努力肺活量

FVC は、糖原病 II 型患者では、病的状態及び死亡率に大きく寄与する横隔膜を含む呼吸筋でのグリコーゲン蓄積により障害された肺活量及び肺機能状態を評価する一般的な検査方法である。さらに、FVC は、様々な検査方法及び糖原病 II 型治療法の効果を評価するために使われている複数の領域にまたがるアウトカム（持久力、骨格筋力及び PRO など）に相関している(39)。FVC は、必要な操作を実行できる患者で糖原病 II 型の ERT の効果を評価できる適切な指標である。

第 III 相試験である EFC14028 試験の主要目的は、3 歳以上の未治療 LOPD 患者を対象に、Week 49 において、呼吸筋力を直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC を用いて、ALGLU との比較により AVAL の有効性を評価することである。FVC は、TDR12857 試験及びその長期継続投与試験である LTS13769 試験では探索的評価項目とされ、ACT14132 試験では確実に検査を実施できる、人数が限られた人工呼吸器不使用の小児患者で評価された。

1.3.3.1.1.2 最大吸気圧及び最大呼気圧

MIP と MEP のいずれも呼吸筋力の指標であり、糖原病 II 型患者では障害された呼吸運動機能を直接測定できる。MIP は、横隔膜を含む吸気に働く筋肉を反映している。MEP は、咳嗽に必要な筋肉の筋力の指標である。咳嗽で肺から分泌物を除去する能力の低下は、糖原病 II 型患者では重度の呼吸器感染症のリスク増加に寄与する可能性がある。

糖原病 II 型に対する ALGLU の承認申請における直立座位での MIP 及び MEP に対する ERT の効果及び 78 週間の主要試験での 26 週までにプラセボと比較した MIP 及び MEP の最大の改善傾向を示した結果(37)に基づき、小児及び成人の未治療 LOPD 患者を対象に AVAL を ALGLU と比較した EFC14028 試験（第 III 相試験）ではこれらの呼吸パラメータを副次有効性評価項目とした。ACT14132 試験で確実に検査を実施できる、人数が限られている人工呼吸器不使用の小児患者では、MIP 及び MEP は三次評価項目として評価された。

1.3.3.1.1.3 人工呼吸器の使用

筋力が低下しているため、LOPD 患者では夜間や昼間の低換気を呈し、慢性呼吸不全が進行した結果、人工呼吸器の補助を必要とする状態に至ることが多い(40)。未治療の場合、古典型 IOPD 患者のほとんどは、生後 4.7 か月（中央値）で人工呼吸器を必要とする状態になる。ALGLU 療法は人工呼吸器

[redacted]

不使用の生存期間を改善するが、治療を受けた幼児患者の 50%は 3 歳を超えると人工呼吸器が必要となる(27)。

EFC14028 試験での呼吸機能評価を支持するため、非侵襲的人工呼吸器の使用を許可し、人工呼吸器使用の開始又は増加は、ベースライン、Week 13、25、27 及び 49 に記録した。人工呼吸器の使用はこの試験の正式な評価項目ではないが、呼吸機能評価項目の結果を解釈するための背景を提供する目的で人工呼吸器使用の変化を表で示した。ACT14132 試験では昼間又は夜間での機械式の人工呼吸器（侵襲的及び非侵襲的）の日常的使用を探索的有効性評価項目とした。

1.3.3.1.2 機能的持久力・歩行機能の評価項目

機能的持久力は患者の生産性及び QOL の重要な側面である。6 分間歩行距離（6MWT）は、歩行筋の筋力及び持久性を評価する方法である。糖原病Ⅱ型の臨床経過に伴い、患者の歩行筋の筋力及び持久性は徐々に低下し、日常生活の支障、運動機能の低下及び最終的に歩行器具への依存をもたらす。6MWT は、患者が平坦で硬い表面を 6 分間で歩ける距離を測定する簡単な試験である。6MWT は、呼吸筋、脚筋及び体幹筋などの歩行に関与する全ての筋肉の全般かつ総合的反応を評価する実用的な試験である。

プラセボと比較して ALGLU の ERT の有効性を示した試験では、主要評価項目の 1 つであった 6 分間歩行距離の変化量の平均値は顕著に改善した。治療開始後 26 週間以内に最大の増加が認められ、このベースラインからの改善は試験期間の 78 週間を通して維持された(37)。一方、プラセボを投与された患者では歩行距離の変化量は僅かであった。

EFC14028 試験では、Week 49 における 6 分間歩行距離を主な副次評価項目とした。ACT14132 試験（患者が歩行できる場合のみ実施）では 6 分間歩行距離を三次評価項目、TDR12857/LTS13769 試験では探索的評価項目とした。6MWT の試験結果により詳細な機能的背景を提供するために、全ての試験では歩行器具の使用を記録した。

1.3.3.1.3 運動機能の評価項目

呼吸機能及び歩行能力の特定の領域に加えて、糖原病Ⅱ型に関連する全身運動機能の進行性低下は、階段昇降、歩行、走行及び椅子又は側臥位からの立ち上がりなどの日常生活の他の側面にも影響を与える。時間経過とともに、筋力が進行性に低下した結果、運動能力が低下し、歩行器具への依存が高まり、自立して日常生活活動を遂行する能力が障害され、転倒のリスクが増加する。したがって、運動機能評価項目を成人及び小児の糖原病Ⅱ型患者に対する AVAL のベネフィットの指標として評価した。

1.3.3.1.3.1 上肢及び下肢筋力：ハンドヘルドダイナモメトリー検査

多数の糖原病Ⅱ型患者は進行性の衰弱を経験しており、上肢及び下肢筋力低下は、糖原病Ⅱ型患者での進行性の運動能力障害の重要な要素である。HHD は、信頼性のある簡単な筋力測定法である。検査担当者がダイナモメーターを徒手で固定し、患者の身体にあて特定の筋肉関節運動を行う際に発揮

[redacted]

する筋力を計測する。糖原病Ⅱ型患者を対象としたERTの試験では、姿勢、固定技術、検査担当者のトレーニング及び口頭指導、ダイナモメーターの装着位置、機器の校正、並びに機器の種類を標準化したHHDを等尺性最大筋力測定に使用した。HHDで測定したベースラインからの変化は骨格筋力の変化を定量的なエビデンスで示したため、治療に関連した6分間歩行距離の変化を支持した。

下肢の定量的筋力測定では、ALGLU投与がプラセボ投与と比較して改善効果が認められた(37)。上肢筋力の改善も検証された。3歳以上の未治療のLOPD患者を対象にAVALの効果をALGLUと比較したEFC14028試験では、HHDで測定した下肢筋力のベースラインからWeek 49までの変化量を副次評価項目とした。TDR12857試験では、HHDによる下肢筋力を探索的評価項目とした。EFC14028試験及びTDR12857試験では、HHDで測定した上肢筋力を探索的評価項目とした。

1.3.3.1.3.2 簡易運動機能検査

簡易運動機能検査（QMFT）は観察者が糖原病Ⅱ型患者を対象に運動機能の側面から採点する検査である。QMFTは糖原病Ⅱ型患者にとって困難と特定した動作を評価するための16項目から構成されている。この16項目は5点順序尺度（0～4点）で個別にスコア化するため、全項目の総スコアは0～64点になる。スコアが高いほど運動機能が高いことを示している。

5～76歳の患者では、QMFTは、個別の項目及び検査全体で内的一貫性、評価者内信頼性及び評価者間信頼性を含む良好な尺度特性を示している。QMFTスコアは、他の筋力測定に強い関連性を示し、運動レベルが異なる患者間の差を顕著に検出できる(41)。

3歳以上の未治療のLOPD患者を対象にAVALの効果をALGLUと比較したEFC14028試験ではWeek 49のQMFTを副次評価項目とした。小児を対象としたACT14132試験では同様に副次評価項目とし、TDR12857試験では探索的評価項目とした。これらの試験では、トレーニングを受けた評価者がQMFTを行った。

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

Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair（GSGC）合計スコアは、4つの機能検査の項目のスコアを加算して得られる。

- 10メートル歩行時間（Gait）
- 4段の階段を上る時間（Stair）
- 床に座っている状態から起立するまでの時間（Gower's Maneuver）
- 椅子に座っている状態から起立するまでの時間（Chair）

3つの項目はスコアの範囲が1～7であり、1つの項目（椅子からの起立）は1～6である。合計スコアの範囲は正常動作を示す最低点である4点から動作が最も不良を示す最高点である27点までである。GSGC動作検査は、糖原病Ⅱ型患者とデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する使用にあたって、バリデートされている(42)。各機能項目は課題完了に要した時間の観点からも評価する。

[redacted]

GSGC は、3 歳以上の未治療の LOPD 患者を対象に AVAL の効果を ALGLU と比較した EFC14028 試験では、探索的有効性評価項目とした。TDR12857 試験でも同様に探索的評価項目とした。これらの試験では、トレーニングを受けた評価者が GSGC の評価を行った。

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

粗大運動能力尺度-88（GMFM-88）は健康的な身体発達の一部とされる 88 項目の運動課題の質を観察し採点した粗大運動能力の定量的変化を検出することを目的として特別に開発された。全ての項目は、典型的な運動機能の発達を呈する 5 歳の小児が行うことができるものとした。

GMFM-88 は本来、脳性麻痺以外の診断を有する小児を対象としてバリデートされたものではないが、脳性麻痺以外の運動障害児に使用されており(43)、小児及び成人の糖原病 II 型患者にも使用されている。GMFM-88 は筋力の改善又は低下に伴う運動機能の経時的変化を測定できることから(44)、糖原病 II 型患者を対象とした ERT の試験での使用に適切であると判断した。GMFM-88 は 5 尺度 88 項目で構成される：

- 仰臥位と寝返り（17 項目）
- 坐位（20 項目）
- 四つ這いと膝立ち（14 項目）
- 立位（13 項目）
- 歩行、走行とジャンプ（24 項目）

各項目は 4 点リッカート尺度（0＝できない、1＝着手［課題の 10%未満］、2＝部分的に完了［課題の 10～100%未満］、3＝課題完了）でスコア化する。各尺度のスコアは、その尺度の最大スコアの比率として表す。総スコアは、各尺度のスコアの比率を加算して、その合計を尺度の総数で割って算出する。したがって、各尺度が総スコアに等しく貢献する。

GMFM-88 は EFC14028 試験及び TDR12857 試験では探索的評価項目、ACT14132 試験では副次評価項目とされた。これらの試験では、トレーニングを受けた評価者が GMFM-88 を行った。EFC14028 試験及び TDR12857 試験では被験者の機能的表現に基づき、GMFM-88 の D 尺度（立位）と E 尺度（歩行・走行・ジャンプ）のみを使用した。

粗大運動能力分類システム拡張改訂版（GMFCS-E&R ; 42）は、GMFM-88 の課題が完成した際に使用する分類ツールである。GMFCS-E&R では世界保健機関の国際生活機能分類の概念が強調されており、動作の質や予後改善を判断せずに、自宅、職場、地域社会での通常のパフォーマンスを評価することが重視されている。GMFCS-E&R は、EFC14028 試験では探索的評価項目、ACT14132 試験では副次評価項目とされ、トレーニングを受けた評価者が行った。

GMFCS-E&R は特定の年齢帯を対象とした 5 段階の分類システム（LEVEL I～V）であり、自ら開始した動作を基に作成され、特に坐位、移乗及び移動が重視されている。各 LEVEL の区別は、機能的

[redacted]

な制限及び歩行器具の必要性、並びに、程度がより小さいが、運動の質に基づき、日常生活では意味をなすようにデザインされている。5 つの LEVEL の見出しは以下のとおりである。

- LEVEL I： 制限なしに歩く
- LEVEL II ：制限を伴って歩く
- LEVEL III ：手に持つ移動器具を使用して歩く
- LEVEL IV ：制限を伴って自力移動（動力付き移動手段を使用しても良い）
- LEVEL V ：手動車椅子で移送される

1.3.3.1.4 健康関連 QOL

健康関連 QOL は、全ての糖原病 II 型患者において著しく影響があるため、一部の試験では、QOL 質問票を用いた評価を含めた。AVAL がその他の QOL 関連領域に与える影響を特定の質問票を用いて評価した。PRO 質問票を用いて、治療の症状に対する患者の印象への効果を評価した。

1.3.3.1.4.1 Short Form-12

Short Form-36（SF-36）及び SF-12 は多項目にわたる全身状態の調査であり、「年齢、疾患、又は投与群を問わず包括的な健康概念を測定できる」とされ、広く使用されている。各調査は面接形式及び自己記入式の質問票を含め、身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康の 8 つの下位尺度から構成される。これらの調査は、筋骨格系疾患が全身健康状態に与える影響を評価するために集団研究で使われており(45)、糖原病 II 型への介入を含めた幅広い介入の有効性を評価するアウトカムとしても使われている。ある LOPD 患者を対象とした 78 週間の ALGLU の試験では、包括的な健康関連 QOL を評価するために SF-36 を使用した(37)。

SF-12 は SF-36 の短縮版で、12 項目で機能的健康及び精神的健康を患者の観点から測定する。SF-12 は、簡易な全身健康状態の測定法で、SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）及び精神的側面の QOL サマリースコア（MCS）に相関している(46)。SF-12 は 8 つの健康下位尺度を測定する 12 項目（身体機能 2 項目、日常役割機能［身体］2 項目、体の痛み 2 項目、全体的健康観 1 項目、活力 1 項目、社会生活機能 1 項目、日常役割機能［精神］2 項目及び心の健康 2 項目）からなる。

EFC14028 試験では、スクリーニング時に 18 歳以上の患者を対象に SF-12（PCS 及び MCS）を副次有効性評価項目として測定した。PCS 及び MCS 尺度は別途分析した。

1.3.3.1.4.2 Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scale

Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）Generic Core Scale は健康状態を評価する 23 個の複数項目からなる一般的尺度であり、4 つの健康領域（身体機能、心理機能、心理社会的機能及び学校の機能）で 2～18 歳の小児及び青少年の健康関連 QOL を評価する(47)。PedsQL には疲労を評価する 3 つの下位尺度が含まれている（全身性疲労、睡眠／安静時疲労及び認知疲労）(47)。全身性疲労に関する 6

[redacted]

項目は、日常生活活動を完遂するための筋力及び持久力の欠如を測定するものである。睡眠／安静時疲労に関する 6 項目は、睡眠の問題及び 1 日あたり昼寝の回数を測定するものである。認知疲労の 6 項目は、注意力及び記憶力に対する影響を測定するものである。

項目は 1～100 点のスケールで線形変換した逆スコアの 5 点リッカート尺度で評価する。合計スコアは、変換した項目の合計を項目数で除した平均値で計算した。項目は 5 点リッカート尺度で評価する：0＝なし、1＝ほとんどなし、2＝時々ある、3＝頻繁にある、4＝ほぼ常にある。項目は、1～100 点のスケールで線形変換した逆スコアのため、スコアが高いほどより良い健康関連 QOL を示している。EFC14028 試験では、ベースラインの年齢が 18 歳未満の小児患者を対象に PedsQL Generic Core Scale スコアを探索的評価項目として測定した。ACT14132 試験では三次評価項目とした。

1.3.3.1.4.3 PedsQL Pediatric Pain Questionnaire 及び観察者による痛みのビジュアルアナログスケール

PedsQL Pediatric Pain Questionnaire は、現在の痛み、最悪の痛み及び痛みの位置の 3 項目からなる。形式、説明、リッカート尺度及び採点方法は PedsQL Generic Core Scale 4.0 版と同じであり、得点が高いほど痛みが強いことを示す。10 cm のビジュアルアナログスケール（VAS）を用いて、0（痛くない／不快感なし／疼痛なし）から 10（とても痛い／非常に不快／重度の疼痛）まで現在の痛みと最悪の痛みは別々に評価した。得点は 0.5 cm 単位で判定した。痛みの位置は採点しなかった。

観察者によるビジュアルアナログスケール（VAS-OBS、0～10 点）は、小児での痛みを評価する際に使用され、両端に「痛みなし」及び「想像できる最高の痛み」を表す 10 cm の直線であった。観察者は、直線上に付けられた印により患者の認識する痛みを推定した。

PedsQL Pediatric Pain Questionnaire は、ACT14132 試験では 5 歳を超える患者を対象に探索的評価項目とした。VAS-OBS は、ACT14132 試験では全ての患者を対象に探索的評価項目とした。

1.3.3.1.4.4 EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票

EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票（EQ-5D-5L）は、健康上のアウトカムの尺度として使用する標準化尺度である(48)。EQ-5D-5L は、100 以上の言語に対応し、健康関連 QOL を説明及び測定するための国際的な標準化された一般的な尺度として設計された。

自己評価式質問票である EQ-5D-5L は 5 項目から構成され、各項目には 5 つの能力水準及び VAS（EQ-5D VAS）が含まれ、健康状態を最悪（0）から最良（100）で評価する。

EQ-5D-5L には各項目の健康状態を測定する項目が含まれている：移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込み。各質問は障害の程度に応じて 1～5 の 5 水準（問題なし、少し問題あり、中程度の問題あり、かなりの問題あり、又は活動できない）で区別している。

EFC14028 試験では、ベースラインの年齢が 18 歳以上の患者を対象に EQ-5D-5L を探索的評価項目として測定した。

1.3.3.1.4.5 Pompe Disease Symptom Scale 及び Pompe Disease Impact Scale

Pompe Disease Symptom Scale（PDSS）及び Pompe Disease Impact Scale（PDIS）は自己記入式の質問票であり、LOPD 患者に関連した症状及び影響を把握できるように特別にデザインされている(49)。PDSS は新たに開発された 12 項目の PRO であり、糖原病Ⅱ型患者での疾患関連症状の重症度及び範囲を把握するためにデザインされている。この調査の内容的妥当性は患者に対するコンセプト抽出のインタビュー及び認知の報告により検証されている。呼吸困難、疲労及び倦怠感、筋力低下及び鈍痛、疼痛、並びに頭痛の重症度を LOPD 患者の視点から測定する。PDSS には 24 時間リコール版があり、0 点（なし）から 10 点（想像しうる最悪のもの）までの 11 水準で各症状の重症度を患者に報告させ、スコアが高いほど重症度が高い。18 歳以上の患者は電子日誌でこの評価を毎日実施する。PDSS には以下の領域が含まれている：呼吸困難スコア（SBS）、疲労／疼痛スコア（FPS）、起床時頭痛スコア、全般的疲労スコア（OFS）、上肢筋力低下スコア、疼痛スコア及び全症状スコア（TSS）。PDSS の計測特性の詳細は Pompe Psychometric Analysis Report（5.3.5.1 EFC14028 [EFC14028 PRO]）に示した。

PDIS は新たに開発された 15 項目の PRO であり、LOPD が気分の状態（憂うつ、心配、不安）及び身体活動の運動機能（歩行、階段昇降、椅子からの立ち上がり、前屈／後屈、しゃがみこみ及び運動）に与える影響を把握できるようにデザインされた。PDSS と同様に PDIS にも 24 時間リコール版があり、LOPD から受けた影響を質問の形式に応じて様々の尺度を用いて、患者に採点させるか関連する選択肢を選択させる。一部の項目（憂うつ、心配、不安）は特定の影響の重症度を 11 水準（0～10）で評価するもので、その他の項目は患者が過去 24 時間以内に各運動機能に関連する活動を完遂できるかどうか及び完遂した活動の難易度（0～10）を評価する。PDIS には以下の領域が含まれる：Negative Mood Score（NMS）及び Difficulty Performing Activity Score（DPAS）。PDSS の計測特性の詳細は Pompe Psychometric Analysis Report（5.3.5.1 EFC14028 [EFC14028 PRO]）に示した。EFC14028 試験では、ベースラインの年齢が 18 歳以上の患者を対象に PDSS 及び PDIS を探索的評価項目として測定した。

1.3.3.1.4.6 Rasch-built Pompe-specific Activity Scale

Rasch-built Pompe-specific Activity Scale（R-PAct）は、患者の日常生活活動及び社会参加を遂行できる能力に対する糖原病Ⅱ型が与える影響を定量的に評価することに適している自己記入式の質問票であり、遂行不可能（0 点）、辛うじて遂行可能（1 点）及び遂行可能（2 点）の範囲で 3 つの反応分類を用いて評価する。R-PAct のスコアが高いほど、特定の活動を遂行するのにより問題が少ないか障害がないことを示している。R-PAct は英語及びオランダ語に対応している(50)。

EFC14028 試験では、スクリーニング又はベースラインの年齢が 18 歳以上で第 1 言語が英語又はオランダ語の患者を対象に R-PAct を探索的評価項目として測定した。

1.3.3.1.4.7 Patient Global Impression of Change

Patient Global Impression of Change（PGIC）尺度は、患者の治療後の変化への認識（「気分が前よりいい」又は「気分が前より悪い」）を測定するためにデザインされた(51)。PGIC は、疾患関連症状、日常生活を遂行する能力及び移動能力の変化、並びに呼吸の問題点に関する 4 つの質問から構成され

る。PGIC は、−3（著明な悪化）～0（変化なし）～3（著明な改善）の 7 水準を用いて改善の程度を測定する。EFC1402 試験では、18 歳以上の患者を対象に PGIC を探索的評価項目として測定した。

1.3.3.1.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目

1.3.3.1.5.1 心エコー検査

IOPD 患者では進行性の心肥大がよく見られる。治療しない場合、病状が急速に進行し、末期心不全を伴う拡張型心筋症をもたらす。心不全は主な死因である(13)。ACT14132 試験では、糖原病 II 型診断時に心筋症を有する（左室心筋重量係数［LVMI］が年齢固有の平均 LVMI+2 標準偏差に相当する）ことを選択基準とした。左室心筋重量（LVM）の Z スコアが 6 以上又は LVMI が 150 g/m^2 以上は臨床的低下の指標として考えられる選択基準であった。中央測定機関の読影者が評価した心エコーの LVM Z スコア及び LVMI は本試験の副次有効性評価項目とした。

1.3.3.1.5.2 Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory

生後 2 ヵ月の小児から青年期の糖原病 II 型患者の機能的能力と動作を評価するために、糖原病 II 型用の Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory（Pompe-PEDI）が開発された。Pompe-PEDI は、機能的スキル尺度及び介護者による援助尺度から構成され、両尺度はともにセルフケア、Mobility 及び社会生活機能の 3 ドメインを含む(52)。

トレーニングされた評価担当者が Pompe-PEDI を実施し、機能的スキル尺度の「Mobility ドメイン」について、患者又はその法的保護者に聴取した。このドメインは筋力の変化に伴う移動の程度の変化を測定するために 160 の項目を選択した。素点の 1 点の増加は、新しいスキルが 1 つ習得されたことを示す。Pompe-PEDI の採点は中央で行った。結果は素点、規準標準点（及びその標準誤差）及び換算点（及びその標準誤差）として報告された。Pompe-PEDI は ACT14132 試験では副次有効性評価項目とした。

1.3.3.1.5.3 眼瞼挙筋機能検査

小児糖原病 II 型患者では眼瞼下垂（瞼が下がり、開きにくい状態）が呈することが報告され(53)、ACT14132 試験では、眼瞼下垂の新規発症は不十分な臨床反応の指標として考えられる選択基準であった。以下の眼瞼挙筋機能検査項目を中央評価者が独立的に評価できるようにするため、被験者の眼の写真を撮影した。これらは探索的評価項目として評価された。

- 眼裂縦径（IPFD）
- 眼瞼縁角膜反射間距離（MRD-1）
- 眼瞼縁瞳孔縁間距離（MPD）

1.3.3.1.5.4 聴力検査

糖原病患者では難聴が報告されているため、ACT14132 試験では、オージオグラム及び聴覚脳幹誘発電位／聴覚脳幹誘発反応を探索的評価項目とした。

1.3.3.1.5.5 Bayley Scale of Infant and Toddler Development 第 3 版

Bayley Scale of Infant and Toddler Development 第 3 版（Bayley-III）は、生後 1 か月～42 か月の幼児と小児の発達機能を評価するために、被験者に個別に実施するツールである(54)。認知尺度では、世界に対する小児の認識、反応及び学習の程度を評価する。運動尺度は 2 つの下位評価（微細運動及び粗大運動）で構成される。微細運動評価では、小児が何かをしようとする時にどの程度上手く手指を使用できるかを評価する。粗大運動評価では、小児の体全体の動きを評価する。生後 1 か月～42 か月の小児の Bayley-III の標準的データは利用可能である。これは米国の特定の臨床的診断（ダウン症候群、未熟児、脳性小児麻痺、言語障害、広汎性発達障害及び胎児期のアルコール曝露など）がなされた幼児又は小児から収集したデータであった。

ACT14132 試験では、生後 1 か月～42 か月の患者又は発達レベルが Leiter-3 尺度の評価に必要なレベルを下回った患者を対象に Bayley-III を探索的評価項目として評価した。素点及び換算点を認知、微細運動及び粗大運動の評価で報告した。認知尺度と運動尺度（微細運動及び粗大運動）の複合スコアはパーセンタイルランク及び信頼区間で示した。

1.3.3.1.5.6 Leiter International Performance Scale 第 3 版

Leiter International Performance Scale 第 3 版は（Leiter-3）は、標準的な知能検査で正確に評価できない可能性のある被験者の知的機能、記憶力及び注意力を測定する非言語的評価法としてデザインされた。Leiter-3 の対象となる特別な患者集団として、コミュニケーション障害者、聴力障害者、運動障害者及び特定の学習障害者が挙げられる(55)。Leiter-3 は、「認知機能評価」及び「注意力／記憶力評価」の 2 群の下位評価で構成される。認知機能評価の最初の 4 つの下位評価（Figure Ground、Form Completion、Sequential Order 及び Classification-Analogies）を、「非言語的 IQ 複合スコア」として非言語的知能を評価した。5 つ目の下位評価（Visual Pattern）は任意であり、4 つの下位評価のいずれかが不十分であった場合に実施した。所要時間は約 60 分間であった。非言語的 IQ 複合スコアに加え、各下位尺度の素点及び換算点を報告した。

ACT14132 試験では、全体の知的能力を推定するために非言語的知能を探索的評価項目とした。患者が生後 42 か月に達する前の Bayley-III の認知尺度の最終評価時に開始し、以後は規定されていた時点でトレーニングを受けた評価者が患者を対象に実施した。採点はトレーニングを受けた中央測定機関の評価者が行った。患者の発達レベルが Leiter-3 Scale の評価に必要なレベルを下回っていた場合、患者の年齢を問わず Bayley-III を用いて評価した。

1.3.3.2 患者数の設定根拠

ランダム化二重盲検の第 III 相試験である EFC14028 試験では、有効性の主要評価項目である直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量に基づき、症例数を算出した。期待される治療効果量は ALGLU の承認を支持する主要試験（AGLU02704-LOTS 試験;37）及び AVAL の TDR12857 試験の結果から推定した。治療間の真の平均値の差（AVAL−ALGLU）を 2.0%、共通の標準偏差を 5.1%、欠測値のある被験者の割合を 10%と仮定した場合、ALGLU に対する AVAL の非劣性を両側 5%の有意水準で示すための検出力は約 80%となるように推定された症例数は 96 名（1 : 1 の割付比）であった。AGLU02704-LOTS 試験での ALGLU の効果(37)に基づき、非劣性の限界値を 1.1%とした。ここで設定した非劣性限界値は、プラセボに対する ALGLU の治療効果の 80%信頼区間の下限値の約 50%を示している。

AVAL と ALGLU の真の差が 3.6%（予測値に対する比率）である場合（この値は AGLU02704-LOTS 試験[37]と TDR12857 試験の試験間比較に基づいて提案された値である）、ALGLU に対する AVAL の優越性を検証する本治験の検出力は 85%以上になる。

ACT14132 試験は ALGLU 既治療の IOPD 小児患者を対象とした AVAL の多段階、第 II 相、非盲検、用量漸増コホート試験である。有効性評価は副次評価項目又は探索的評価項目とし、正式な症例数計算は実施しなかった。同様に、TDR12857 試験の症例数決定は経験的な考察に基づいた。

1.3.4 データ解析の考察

1.3.4.1 解析対象集団

EFC14028 試験では、静脈内注射（一部又は総投与量）を 1 回以上受けランダム化された全ての患者を含む modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に全ての有効性の主要解析を行った。mITT 集団のサブグループであり、主要有効性評価項目の評価を妨げることが予測される重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた患者を除外した per protocol 集団を対象に有効性の感度分析を行った。

ACT14132 試験では、全ての有効性評価項目は安全性解析対象集団を用いてコホート及び投与群別に要約統計量で要約した。ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた効果を検討するために、mITT 集団及び安全性解析対象集団の両方を対象に、探索的複合スコア及びその他の幾つかの有効性評価項目の比較評価を実施した。

AVAL を投与された患者の複合スコアの平均値を ALGLU を投与された患者と比較した。コホート 3 の対照群（ALGLU 群）を基準とした。同様の解析はコホート 2 及びコホート 1 又はいずれかの患者をコホート 3 の AVAL を投与された患者と併合した集団を対象として繰り返して行った。名目上の p 値は、re-randomization の方法で導出した。

参考資料である TDR12857 試験及びその長期継続投与試験の LTS13769 試験では、有効性解析対象集団には治験薬の投与と関連する重大な逸脱がなく、有効性データが得られた全ての患者を含めた。

1.3.4.2 統計手法

1.3.4.2.1 EFC14028 試験

1.3.4.2.1.1 主要有効性評価項目の解析

EFC14028 試験の主要評価項目の主要解析では、mITT 集団を対象とし、ベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量について、ALGLU 群と AVAL 群との比較により、mixed model for repeated measures（MMRM）を用いて解析した。本解析は、予測値に対する比率を%で表した FVC のベースライン値を共変量とし、年齢、性別、投与群、来院、並びに投与群と来院との交互作用を固定効果として行った。群間で非構造化共分散行列を用いて被験者内誤差をモデル化し、Kenward-Roger 法を用い自由度を推定した。制限付き最尤法を使って同モデルの当てはめを行った。群間差は、Week 49 の来院時の調整平均に基づいて、MMRM モデルの範疇で推定した。

この主解析には、治療中止の有無にかかわらず、Week 49 までの全てのベースライン後評価を含めた。欠測データは補完せず、Missing At Random とみなした。主要な統計学的目的は、上記の MMRM モデルに基づき、ALGLU に対する AVAL の非劣性限界値を 1.1%とし、5%の有意水準で検定することであった。非劣性の基準（群間差の両側 95%信頼区間の下限値が−1.1%超）を満たした場合、本試験の主要解析の目的は達成したとみなす。非劣性が検証された後、ALGLU に対する AVAL の優越性を全体の有意水準が 5%となるように検定した。米国 FDA 申請用の主要解析は、ALGLU の AGLU02704-LOTS 試験の患者の年齢範囲の下限に合わせるため、8 歳以上の mITT 集団を対象として上記に記載した方法を用いて実施した(37)。

1.3.4.2.1.2 感度分析（主要評価項目）

試験結果の頑健性を検証するため、per protocol 集団を対象に上記に記載した解析を実施した。

欠測データの影響を評価するために感度分析を実施した。さらに、主要有効性評価項目の追加の補足解析（年齢、性別及びベースラインの予測値に対する比率を%で表した FVC に基づくサブグループ解析など）も行った。

1.3.4.2.1.3 副次有効性評価項目の解析

6 分間歩行距離（6MWT）、MIP 及び MEP（予測値に対する比率%）、下肢筋力（HHD）、運動機能（QMFT）、並びに健康関連 QOL（SF-12）を含めた副次有効性評価項目を同様の MMRM モデル（該当パラメータのベースラインスコアに基づき更に調整した）で解析した。ただし、例外として、SF-12 の副次評価項目解析は検査機器を使用できない 18 歳未満の患者を除外した mITT 集団を対象として行った。

各評価項目の治験薬投与群間差を、MMRM モデルの枠組みで推定された Week 49 の調整平均の差を用いて評価し、p 値及びそれに対応する両側 95%信頼区間を算出した。6 分間歩行距離の解析の統計学的目的は、ALGLU に対する AVAL の優越性を検証することであった。MIP 及び MEP の主要解析は、

直立座位での予測値に対する比率%に基づいて行った。HHD の主要解析は、下肢のサマリースコアに基づいて行った。QMFT の主要解析は、総スコアに基づいて行ったが、それぞれの個別項目のスコアは記述的に要約した。SF-12、PCS 及び MCS 尺度は別途分析した。

1.3.4.2.1.4 多重性の考慮

主要有効性評価項目（予測値に対する比率を%で表したFVCのベースラインからの変化量）に対し、まずは ALGLU に対する AVAL の非劣性の検定をした。非劣性が示された後、ALGLU に対する AVAL の優越性を同じ全体 5%の有意水準で検定した。

主要有効性評価項目での ALGLU に対する AVAL の優越性が示された後、閉手順の原則に従い、副次有効性評価項目の仮説検定を段階的に進め、最初に 5%の有意水準が達成されなかった段階で中止することとした。

1. 6 分間歩行距離のベースラインから Week 49 までの変化量（優越性の検証）
2. MIP のベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率%の変化量（優越性の検証）
3. MEP のベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率%の変化量（優越性の検証）
4. HHD（下肢のサマリースコア）のベースラインから Week 49 までの変化量（優越性の検証）

補助的な目的として、他の副次評価項目の解析も考慮した。

1.3.4.2.1.5 非盲検の AVAL 長期継続投与期間

継続投与期間中の各有効性パラメータのデータは、事前に規定したカットオフ日前の最終来院まで記述的に要約した。

主要有効性評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC 及び重要な副次評価項目である 6 分間歩行距離は、継続投与期間中に ALGLU から AVAL に切り替えた患者を対象として、切替え効果を評価した。盲検投与期間と継続投与期間の両期間で AVAL を投与された患者を対象として AVAL の長期効果を評価した。

1.3.4.2.2 ACT14132 試験

全ての有効性評価項目の測定値及びベースラインから各ベースライン後の来院までの経時的変化をコホート及び投与群別に要約した。百分率の分母は、各評価項目のデータが評価可能な安全性解析対象集団の患者数に基づいた。

現在の安定用量の ALGLU から AVAL に切り替えた効果を評価するため、mITT 集団を用い、探索的複合スコア及びその他の幾つかの有効性評価項目の比較評価を実施した。

複合スコアの平均値を AVAL 群と ALGLU 群で比較した。AVAL 群と ALGLU 群の間の複合スコアの平均値の差を検定統計量として使用した。コホート 3 の対照群（ALGLU 群）を基準とした。同様の解析はコホート 2 及びコホート 1 又はいずれかの患者をコホート 3 の AVAL を投与された患者と併合した集団を対象として繰り返して行った。

[redacted]

名目上の p 値は、多重性を調整せず re-randomization の方法で導出した。具体的には、選択されたランダム化デザインと一致する考え得る全ての割付けの順序を発生させ、全ての割付けの順序に対する検定統計量を算出し、考え得る全ての状況の中で、実際に観測された状況と等しい又はそれよりも極端な状況の割合として、統計的有意性の水準を算出した。非盲検試験の性質及び症例数が少ないことから、この p 値は参考程度にとどまり、慎重に解釈する必要がある。

1.3.4.2.3 TDR12857 試験及び LTS13769 試験

TDR12857 試験及び LTS13769 試験では、有効性評価項目の測定値及びベースラインから各測定時点までの変化量を要約統計量を用いて要約した。さらに、95%信頼区間を用いてベースラインから各来院までの変化量を推定した。データの経時推移を図で示した。

[redacted]

2　個々の試験結果の要約

AVAL の有効性の主要な結果を、未治療の LOPD 患者を対象に AVAL を ALGLU と比較したランダム化第 III 相試験である EFC14028 試験から得た。さらに、ALGLU を 6 か月以上投与しても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す 18 歳未満の既治療患者を対象とした第 II 相試験である ACT14132 試験からも有効性の結果を得た。また、TDR12857 試験及び LTS13769 試験から AVAL の長期有効性を支持する結果を得た。

本申請の有効性評価試験一覧を表 2 に示す。EFC14028 試験の主な有効性結果の要約を表 3 に示した。

以下の 4 試験の試験デザイン及び結果の要約を、それぞれ、2.2 項（EFC14028 試験）、2.3 項（ACT14132 試験）、2.4 項（TDR12857 試験）及び 2.5 項（LTS13769 試験）に示した。詳細は、各試験の治験総括報告書（CSR）に示した。

- EFC14028 試験（5.3.5.1 [EFC14028]）
- ACT14132 試験（5.3.5.1 [ACT14132]）
- TDR12857 試験（5.3.3.2 [TDR12857]）
- LTS13769 試験（5.3.5.2 [LTS13769]）

2.1 有効性評価試験の概要

本申請の有効性評価試験一覧を表 2 に示した。

表 2 - 有効性評価試験一覧

試験番号／標題	目的	試験デザイン／患者集団	投与方法	患者数
有効性を支持する主要試験				
EFC14028/COMET 未治療の LOPD 患者を対象として AVAL 隔週反復点滴静脈内投与の有効性及び安全性を ALGLU と比較する第 III 相、ランダム化、多施設・国際共同、二重盲検試験 （PAP：49 週間；カットオフ日：2020 年 3 月 19 日）	有効性、安全性、薬物動態、薬力学	年齢が 3 歳以上で未治療の LOPD 患者を対象として AVAL の有効性及び安全性を ALGLU と比較検討した第 III 相、ランダム化、二重盲検試験 12 か月間の盲検投与期間と長期の非盲検下 AVAL 継続投与期間からなる	12 か月間の AVAL 20 mg/kg の静脈内隔週投与又は ALGLU 20 mg/kg の静脈内隔週投与 継続投与期間：AVAL 20 mg/kg 静隔週投与（全患者）	合計 100 名（男性 52 名、女性 48 名） 1:1 のランダム割付け（AVAL 群 51 名、ALGLU 群 49 名）
ACT14132/Mini-COMET ALGLU を投与しても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す IOPD 患者を対象に AVAL の安全性、薬物動態及び探索的有効性を評価する非盲検、用量漸増コホート試験 （PAP：25 週間、カットオフ日：2019 年 9 月 30 日）	安全性、薬物動態、 薬力学、探索的有効性	年齢が 18 歳未満で ALGLU の投与を受けていたにもかかわらず、呼吸機能、運動機能、心パラメータ及び眼瞼下垂の新規発症又はこれらのいずれかで認められた臨床的悪化（ステージ 1）又は不十分な臨床反応（ステージ 2）を示す IOPD 患者を対象とした第 II 相、2 段階、非盲検試験	ステージ 1：6 か月間の AVAL 20 mg/kg（コホート 1）又は 40 mg/kg（コホート 2）の静脈内隔週投与 ステージ 2：6 か月間の AVAL 40 mg/kg の静脈内隔週投与又は ALGLU の現在の安定用量（20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与） 継続投与期間：AVAL 20 mg/kg（コホート 1）又は 40 mg/kg（その他の患者）の隔週投与（全患者）	合計 22 名（男性 12 名、女性 10 名） ステージ 1：11 名（コホート 1：6 名、コホート 2：5 名） ステージ 2：11 名（AVAL 群：5 名、ALGLU 群：6 名）

試験番号／標題	目的	試験デザイン／患者集団	投与方法	患者数
		参考試験		
TDR12857/NEO-1 未治療又は ALGLU 既治療の LOPD 患者を対象とした、AVAL 隔週反復点滴静脈内投与の安全性、忍容性、薬物動態、 薬力学及び探索的有効性を検討する多施設・国際共同、非盲検、用量漸増試験 （2015 年 2 月 25 日に完了）	安全性、薬物動態、 薬力学、探索的有効性	年齢が 18 歳以上で未治療（グループ 1）又は 9 か月間以上の ALGLU 既治療（グループ 2）の LOPD 患者を対象とした AVAL の隔週反復静脈内投与の第 I/II 相、非盲検、用量漸増試験	合計 13 回の AVAL 5、10、又は 20 mg/kg の静脈内隔週投与	合計 24 名（男性 12 名、女性 12 名） グループ 1：10 名（男性 3 名女性 7 名）；5 mg/kg 群で 4 名、10 mg/kg 群と 20 mg/kg 群で各 3 名 グループ 2：14 名（男性 9 名女性 5 名）；5 mg/kg 群と 10 mg/kg 群で各 4 名、20 mg/kg 群で 6 名
LTS13769/NEO-EXT 糖原病 II 型患者を対象として、AVAL 隔週反復点滴静脈内投与での長期の安全性及び薬物動態を検討する多施設・国際共同、非盲検、継続投与試験 （カットオフ日：2020 年 2 月 27 日）	安全性、薬物動態、 薬力学、探索的有効性	TDR12857 試験を完了した患者を対象とした非盲検継続投与試験 年齢：18 歳以上	AVAL 20 mg/kg の静脈内隔週投与（5 mg/kg 群と 10 mg/kg 群は Week 104 から Week 156 の間で 20 mg/kg に切り替えた）	19 名（男性 9 名、女性 10 名）

ALGLU = アルグルコシダーゼ アルファ、AVAL = avalglucosidase alfa、IOPD = 乳児型糖原病 II 型、LOPD = 遅発型糖原病 II 型
注：EFC14028 試験、ACT14132 試験及び LTS13769 試験は進行中で、TDR12857 試験は完了した。

2.2　EFC14028 試験（第 III 相試験）

EFC14028 試験は、3 歳以上で未治療の LOPD 患者を対象として、AVAL と ALGLU（いずれも 20 mg/kg の隔週投与）の有効性と安全性を比較する第 III 相、多施設、国際共同、ランダム化、二重盲検試験であった。本試験は、二重盲検の実薬対照比較による主要解析期間及び全ての患者に AVAL を投与する非盲検の継続投与期間の 2 つの期間から構成された。ベースラインの FVC、性別、年齢及び国（日本又は日本以外）に基づき層別し、患者を 1：1 の比でランダム化した。ALGLU 群の患者は、継続投与期間の 49 週間以降に AVAL へ切り替えた。

EFC14028 試験の主要目的は、直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC で評価される呼吸筋力に AVAL 投与が及ぼす効果を、ALGLU と比較して評価することであった。副次目的は、AVAL 投与による機能的持久力（6MWT）、吸気筋力（MIP）、呼気筋力（MEP）、下肢筋力（HHD）、運動機能（QMFT）及び健康関連 QOL（SF-12）に及ぼす効果、並びに安全性を評価することであった。

カットオフ日の 2020 年 3 月 19 日時点で、患者 51 名が AVAL 群に登録され投与を完了し、48 名が継続投与期間で進行中であった。ALGLU 群の 49 名中 5 名が投与を中止（有害事象の発現で 4 名、同意撤回で 1 名）し、44 名が主要解析期間の投与を完了し、継続投与期間に移行した。このうち 43 名がカットオフ日時点で試験を継続していた。AVAL 群の 3 名（有害事象の発現で 2 名）及び ALGLU 群の 1 名（有害事象の発現）が継続投与を中止した。

患者のベースラインでの人口統計学的特性、疾患特性及び重要な有効性パラメータは、LOPD 集団を代表し、年齢、性別、人種、民族、体重、身長及び体格指数も 2 群間で均衡していた。患者 1 名を除き、全員が 18 歳以上であった。該当小児患者は AVAL 群に組み入れられた。ベースラインでの年齢の中央値（範囲）は AVAL 群で 47.7 歳（16～78 歳）、ALGLU 群で 48.9 歳（20～78 歳）であった。各投与群で男性患者が約半分を占めた。体重の中央値（範囲）は、AVAL 群で 75.9kg（38～129 kg）、ALGLU 群で 78.6 kg（46～139 kg）であった。多くの患者は白人（AVAL 群の 51 名中 47 名［92.2%］及び ALGLU 群の 49 名中 47 名［95.9%］）であった。日本人患者 1 名が登録され、AVAL 群にランダム化された。ヒスパニック系又はラテン系の比率が ALGLU 群（24.5%）の方で AVAL 群（5.9%）に比べて高かった。これは、中南米（ALGLU 群：14.3%、AVAL 群：3.9%）及び北米（ALGLU 群：40.8%、AVAL 群：27.5%）の施設に登録された患者が多かったことに関連していると考えられた。

主な有効性結果を表 3 に要約した。主要解析期間における重要な有効性評価項目は、AVAL 群と ALGLU 群の両群間で同程度であり、基礎疾患による呼吸又は筋骨格の健康障害を反映していた。主要評価項目であった予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量は AVAL 群では臨床的に意味のある改善を示し、ALGLU 群と比較して数値的に上回る改善を示した（調整平均の群間差：2.43%、95%信頼区間：−0.13, 4.99%、非劣性：p = 0.0074、優越性：p = 0.0626）。事前に規定した優越性基準は満たさず、その後の比較は多重性を調整せずに行った。ベースラインから Week 49 までの予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量（調整平均±標準偏差）は 2.89±0.88%であり、他の拘束性肺疾患（特発性肺線維症）の閾値(56)を適用する場合、臨床的に意味のある変化となった。

表 3 - EFC14028 試験の主な有効性結果の要約

Primary	endpoint	Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=51)	Alglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=49)	Avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa
FVC (percent predicted)	Mean baseline (SD)	62.55 (14.39)	61.56 (12.40)	
	LS Mean change (SE)	2.89 (0.88)	0.46 (0.93)	
	LS Mean difference (SE)			2.43 (1.29)
	95% CI			-0.13, 4.99
	p-value for non-inferiority			0.0074
	p-value for superiority			0.0626
Secondary endpoints				
6MWT (distance walked in meters)	Mean baseline (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)	
	LS Mean change (SE)	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)	
	LS Mean difference (SE)			30.01 (14.43)
	95% CI			1.33, 58.69
	Nominal p-value			0.0405
MIP (percent predicted)	Mean baseline (SD)	59.88 (47.10)	60.65 (41.05)	
	LS Mean change (SE)	-0.29 (3.84)	-2.87 (4.04)	
	LS Mean difference (SE)			2.58 (5.59)
	95% CI			-8.54, 13.71
	Nominal p-value			0.6451
MEP (percent predicted)	Mean baseline (SD)	65.77 (38.97)	74.83 (35.22)	
	LS Mean change (SE)	2.39 (4.00)	5.00 (4.20)	
	LS Mean difference (SE)			-2.61 (5.83)
	95% CI			-14.22, 9.00
	p-value			0.6557
Lower extremity HHD composite score	Mean baseline (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	
	LS Mean change (SE)	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)	
	LS Mean difference (SE)			106.97 (67.17)
	95% CI			-26.56, 240.50
	Nominal p-value			0.1150
QMFT (total score)	Mean baseline (SD)	41.29 (10.15)	42.30 (10.58)	
	LS Mean change (SE)	3.98 (0.63)	1.89 (0.69)	
	LS Mean difference (SE)			2.08 (0.94)
	95% CI			0.22, 3.95
	Nominal p-value			0.0288

[redacted]

2.7.3 臨床的有効性
アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

Primary	endpoint	Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=51)	Alglucosidase alfa 20 mg/kg qow (N=49)	Avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa
SF-12 (PCS)	Mean baseline (SD)	35.95 (7.82)	36.76 (9.40)	
	LS Mean change (SE)	2.37 (0.99)	1.60 (1.07)	
	LS Mean difference (SE)			0.77 (1.46)
	95% CI			-2.13, 3.67
	Nominal p-value			0.5996
SF-12 (MCS)	Mean baseline (SD)	48.31 (10.11)	50.58 (8.69)	
	LS Mean change (SE)	2.88 (1.22)	0.76 (1.32)	
	LS Mean difference (SE)			2.12 (1.80)
	95% CI			-1.46, 5.69
	Nominal p-value			0.2427

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

AVAL の ALGLU に対する主要評価項目の優越性基準は達成されなかった（ボーダーラインレベルの統計的有意差）ため、事前に規定した閉手順に従って多重性を調整した正式な検定を中止した。したがって、副次評価項目の p 値は名目上とした。

主な副次評価項目である 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインから Week 49 までの変化量は、ALGLU 群と比較して AVAL 群では大幅な改善を示し、名目上の統計的有意差（調整平均の群間差：30.01 m、95%信頼区間：1.33, 58.69 m）が示され、臨床的に意味のある差が示された。ALGLU と比較して AVAL の糖原病Ⅱ型の重要な測定項目に対する臨床的に意味のある差を更に支持するために、予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量に対して補足的なカテゴリー別のレスポンダー解析を実施した。

mITT 集団を対象とした予測値に対する比率を%で表した FVC のレスポンダー解析では、ベースラインから Week 49 までの相対的増加が 5%以上、10%以上及び 15%以上の患者数は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも多く報告された。ロジスティック回帰で算出したオッズ比はそれぞれ 2.52（95%信頼区間：1.08, 5.86）、1.78（95%信頼区間：0.65, 4.86）及び 3.47（95%信頼区間：0.86, 13.98）であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.14]）。

mITT 集団を対象としたレスポンダー解析では、ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の増加が 27.5 m 以上、30 m 以上、37 m 以上及び 54 m 以上の患者数は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも多く報告された。ロジスティック回帰で算出したオッズ比はそれぞれ 1.90（95% 信頼区間：0.81, 4.45）、1.76（95%信頼区間：0.75, 4.15）、1.53（95%信頼区間：0.63, 3.74）及び 2.09（95%信頼区間：0.70, 6.25）であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.10]）。

[redacted]

それ以外の副次評価項目である MIP、HHD、QMFT 及び SF-12 のベースラインから Week 49 までの変化量は、いずれも AVAL 群の方が ALGLU 群よりも数値的に上回る改善効果を示した。ALGLU と比較して AVAL 群での数値の改善は、ベースラインの数値が異常で生理学的でない患者 4 名を除外した MIP と MEP の事後解析では、AVAL 群で ALGLU 群よりも数値的に上回る改善効果を示した。ベースラインからの QMFT 総スコアの実測値の変化は、AVAL 群の数値が ALGLU 群より名目上有意に高かった。SF-12 の PCS と MCS スコアは投与群間で明らかな差は認められなかった。治療効果の改善は、臨床的に重要な測定項目である MIP、MEP、HHD 及び糖原病 II 型用の QMFT、並びに SF-12 の PCS 及び MCS スコアで見られた。これらの結果は、ALGLU 群と比較して AVAL 群での主要評価項目及び主な副次評価項目に対する実質的効果をより強固なものにした。

他の探索的測定項目である運動機能、上肢筋力、並びに健康関連 QOL 及び PRO 質問票（EQ-5D-5L、PedsQL、PDSS/PDIS、PGIC）の解析では、AVAL 群は ALGLU 群と比較して一貫してより強い効果を示した。これらの結果が主要評価項目及び重要な副次測定項目の結果を更に支持した。R-PAct に対する効果は両群間で同様であった。

EFC14028 試験のデータ全体から、臨床的に意味のある測定項目である呼吸筋力（予測値に対する比率を%で表した FVC）、機能的持久力（6MWT）、吸気筋力（MIP）、呼気筋力（MEP）、下肢筋力（HHD）、運動機能（QMFT）及び健康関連 QOL（SF-12）に対して AVAL 群は ALGLU 群よりもより大きな治療効果を示した。探索的測定項目である運動機能（GMFM-88）、上肢筋力（HHD）、並びに健康関連 QOL 及び PRO（EQ-5D-5L、PedsQL、PDSS/PDIS、PGIC）に対して糖原病 II 型患者では、AVAL 投与の方が現行利用可能な療法（ALGLU 投与）よりも肺機能、歩行及び機能的持久力の悪化を予防し、健康関連 QOL を改善し、大幅な改善効果の臨床エビデンスを提供した。

2.3 ACT14132 試験（第 II 相試験）

ACT14132 試験は、ALGLU 投与を受けていたにもかかわらず、治験責任医師が合併症と関連しないと判断した糖原病 II 型関連パラメータである呼吸機能、運動機能、又は眼瞼下垂の新規発症のいずれかで臨床的悪化（ステージ 1）又は不十分な臨床反応（ステージ 2）を示す小児 IOPD 患者を対象とした AVAL の多段階、第 II 相、非盲検、多施設・国際共同、反復投与、用量漸増コホート試験であった。また、本治験に登録される前に心筋症と診断され、安定用量の ALGLU を投与されていた患者を対象とした。

本治験の主要目的は、上記の患者集団を対象に AVAL の安全性プロファイルを評価することであった。また、副次目的は、AVAL の薬物動態プロファイルの特徴を明らかにするとともに、AVAL の探索的有効性を ALGLU と比較し、評価することであった。本治験のステージ 1 では、IOPD 患者に AVAL 20 mg/kg（コホート 1）又は 40 mg/kg（コホート 2）を 25 週間にわたって静脈内隔週投与した。コホート 2 での投与は、コホート 1 で安全性が確認されてから実施した。ステージ 1 で最大耐用量の AVAL 40 mg/kg が決定された後、ステージ 2（コホート 3）を開始した。IOPD 患者を 1：1 の比で 25 週間の AVAL 40 mg/kg の隔週投与群又は ALGLU の現在の安定用量（治験登録前に定義した）投与群のいず

れかにランダム化した。25 週間の投与後、患者全員が継続投与期間中に AVAL の長期投与及び最長 7 年間追跡調査を継続することができた。

事前に規定した副次有効性評価項目には、運動機能検査（GMFM-88、GMFCS-E&R 及び QMFT）、Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の Mobility ドメイン、心エコー（左室心筋重量係数［LVMI］及び左室心筋重量［LVM］の Z スコア）、眼瞼挙筋機能検査（IPFD、MRD-1、MPD）及びクレアチンキナーゼ（CK）が含まれた。肺機能検査、人工呼吸器の使用時間／日、6MWT、QOL 質問票及び神経発達尺度、並びに聴力は、三次評価項目として測定した。主な有効性結果を表 4 に要約した。

表 4 - ACT14132 試験の主な有効性結果の要約

	Stage 1: declining patients		**Stage 2: insufficient clinical response**	
	Cohort 1	**Cohort 2**	**Cohort 3**	
	Avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	Avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	Avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	Alglucosidase alfa previous dose
GMFM-88 - Total % Score	N=6	N=5	N=4	N=6
Mean baseline (SD)	54.81 (31.44)	67.43 (33.84)	78.69 (20.99)	50.44 (26.45)
mean change from baseline (SD)	2.62 (9.33)	3.54 (5.46)	4.20 (4.32)	6.82 (3.34)
QMFT - Total Score	N=6	N=5	N=4	N=6
Mean baseline (SD)	23.33 (14.76)	31.20 (19.98)	30.75 (17.52)	20.67 (12.03)
mean change from baseline (SD)	-0.17 (4.45)	3.20 (4.55)	4.25 (3.30)	5.17 (4.54)
Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Scaled Score Mobility Domain	N=6	N=5	N=3	N=6
Mean baseline (SD)	44.27 (22.79)	55.81 (17.02)	46.19 (27.17)	40.76 (14.11)
mean change from baseline (SD)	6.19 (10.55)	2.12 (4.04)	2.60 (1.72)	5.20 (5.95)
Echo-LVM Z-score M-MODE	N=5	N=2	N=5	N=3
Mean baseline (SD)	-1.10 (1.07)	0.13 (2.39)	-0.78 (0.70)	-0.43 (0.92)
mean change from baseline (SD)	-0.60 (2.16)	-0.60 (0.71)	-0.58 (0.76)	0.47 (1.76)
Interpalpebral fissure distance (left non-FLASH; mm)	**N=6**	**N=5**	**N=5**	**N=6**
Mean baseline (SD)	8.50 (1.97)	7.30 (1.04)	7.50 (1.66)	8.17 (1.40)
mean change from baseline (SD)	-0.67 (1.54)	1.30 (1.48)	1.30 (0.76)	-0.50 (0.77)

	Stage 1: declining patients		Stage 2: insufficient clinical response	
6MWT (% predicted total distance)	**N=3**	**N=3**	**N=3**	**N=3**
Mean baseline (SD)	45.30 (18.54)	63.43 (7.77)	62.29 (19.71)	45.15 (11.30)
mean change from baseline (SD)	-6.68 (10.85)	5.60 (2.36)	3.17 (12.52)	-3.64 (1.30)
PedsQL - Total Score	**N=5**	**N=4**	**N=5**	**N=5**
Mean baseline (SD)	67.18 (12.92)	66.03 (16.56)	56.68 (15.35)	56.43 (10.46)
mean change from baseline (SD)	0.86 (15.02)	-0.28 (14.26)	2.40 (15.41)	-6.60 (14.95)
Leiter-3 -Nonverbal IQ/Composite Score	**N=5**	**N=3**	**N=4**	**N=3**
Mean baseline (SD)	96.20 (29.75)	105.75 (29.23)	86.00 (15.68)	89.67 (17.16)
mean change from baseline (SD)	3.20 (7.60)	4.33 (13.58)	7.25 (2.06)	0.00 (7.21)

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

カットオフ日の 2019 年 9 月 30 日時点で、患者全員が主要解析期間を完了し、継続投与期間を進行中であった。ALGLU から AVAL に切り替えた 3 名の患者は継続投与期間での最初の投与を待っていた。合計 22 名の患者を組み入れ、投与した。コホート 1 に 6 名（AVAL 20 mg/kg 隔週投与）、コホート 2 に 5 名（AVAL 40 mg/kg 隔週投与）、コホート 3 に 11 名（AVAL 40 mg/kg 隔週投与群にランダム化した 5 名及び ALGLU を治験登録前の投与量の 20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与群にランダム化した 6 名）をランダム化した。

治験実施計画書の規定に従い、ベースラインで ALGLU に対して臨床反応が不十分で最も重度の糖原病 II 型集団の種々の機能レベルの患者を登録した。コホート 1 及び 2 には最も重度の患者を組み入れた。コホート 3 では、眼瞼下垂を新規に発症する、年齢が比較的に低い患者の多くを ALGLU 群に組み入れたのに対し、運動機能又は呼吸機能で不十分な臨床反応を示した、年齢が比較的に高い患者の多くを AVAL 群に組み入れたため、群間の不均衡が認められた。

組み入れたアジア人の比率はコホート 1（6 名中 3 名）とコホート 2（5 名中 3 名）の方がコホート 3（11 名中 2 名）よりも高かった。黒人又はアフリカ系アメリカ人の患者のいずれもコホート 3 の ALGLU 群に組み入れた。ヒスパニック系又はラテン系の患者をコホート 2 及びコホート 3 の各群に 1 名ずつ組み入れ、コホート 1 には組み入れなかった。ALGLU 群の患者（平均値±標準偏差：4.7±3.2 歳）の年齢はコホート 3 の AVAL 群の患者（6.9±2.7 歳）より少し若かった。

主要解析期間中、4 つの投与群のいずれでも GMFM-88（総%スコア）の平均値は Week 25 でベースラインから増加したが、患者間の変動が大きかった。GMFCS-E&R のベースラインの機能レベルに基づいた GMFM-88 スコアの変化量について予め規定した最小重要差を用いて、個々の患者は、GMFM-88 のベースラインから Week 25 までの変化量に基づき「改善」、「変化なし」及び「悪化」に分類された。GMFM-88 が Week 25 で「悪化」を示した 2 名の患者はいずれもコホート 1 の患者で、選択基準の 1 つである運動機能の臨床的悪化が認められ、治験実施計画書の規定に従って継続投与期間中に投与量を 40 mg/kg 週 1 回投与に増量した。

QMFT 総スコアの平均値は、コホート 2 及びコホート 3 ではベースラインから Week 25 への増加は中等度であったが、患者間の変動は大きかった。QMFT スコアは 15 名の患者で改善し、4 名（コホート 1 の 3 名とコホート 2 の 1 名）で悪化した。QMFT スコアが悪化した 3 名中の 2 名は、Week 25 での GMFM-88 スコアが比較的に低かった。その他の 2 名の QMFT スコアはベースラインより 2 点減少した。

Pompe-PEDI 機能的スキルの換算点は、各患者の軌跡長で増加傾向が示されたことから、本治験の期間中では介護者により報告された患者の機能スキルの数が多かったことが示唆された。ベースラインから Week 25 までの間では、スコアは患者 15 名（コホート 1 で 4 名、コホート 2 で 2 名、コホート 3 の AVAL 群で 3 名及びコホート 3 の ALGLU 群で 1 名）で増加し、3 名（全員がコホート 2）で変化せず、3 名（コホート 1 で 2 名、コホート 3 の ALGLU 群で 1 名）で減少した。スコアが減少したコホート 1 の 2 名では、Week 25 での GMFM-88 及び QMFT も低かった。

1 名（コホート 2 の交差反応性免疫物質［CRIM］陰性患者）では、ベースラインの LVM 及び LVMI の Z スコアが異常であったが、Week 25 で正常範囲への改善を示した。他にベースラインの M モードの心エコーデータが利用可能な患者では、LVM 及び LVMI Z スコアはベースラインから正常で、最終評価時まで維持されていた。

AVAL 40 mg/kg 隔週投与群での眼瞼挙筋機能は、測定値が安定か低下を示した AVAL 20 mg/kg 隔週投与群又は ALGLU 群と比較して改善傾向が見られた。

治験実施計画書に従い、肺機能検査は、確実に検査を実施できる人工呼吸器不使用の患者のみを対象として実施した。ベースラインの直立座位での FVC は数名の患者で利用可能であった。Week 25 に利用可能な数値は、AVAL の各群で 2 点ずつ、ALGLU 群で 1 点のみであった。利用可能なデータが限られていたことから、投与による肺機能の変化傾向は認められなかった。

6MWT はベースラインでは少数例の歩行可能な患者を対象に実施した。患者間変動は大きかったが、AVAL 40 mg/kg 群では他のコホートと比較して大幅な改善を示し、主要解析期間中に AVAL 40 mg/kg を投与されたベースラインの年齢が 5 歳超の 5 名全員が改善を示した。

PedsQL で測定した健康関連 QOL 及び疼痛並びに疼痛 VAS は、患者間変動が大きかったが、慢性疾患の合併症の影響を反映しており、ほとんどの患者では、最後の測定時点まで安定又は改善傾向が見られた。

AVAL 40 mg/kg 隔週投与群の全員を対象に PD の疾患バイオマーカーを解析した結果、CK（筋肉損傷マーカー）、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）（肝酵素）並びにグルコース四糖類（Hex4；グリコーゲン蓄積量）はベースラインから Week 25、更に最終測定時点まで経時的な減少が認められた。ALGLU 群又は AVAL 20 mg/kg 隔週投与群は 40 mg/kg 隔週投与群と比較し、減少はそれほど顕著でなく、反応の変動もより大きかった。

探索的有効性データでは、探索的有効性測定項目である GMFM-88、QMFT、Pompe-PEDI、LVM Z スコア及び眼瞼挙筋機能は肯定的な傾向（安定化又は改善）が認められ、40 mg/kg 群ではより顕著な効果が示された。

[redacted]

20 mg/kg 隔週投与から開始した患者（コホート 1 で 6 名）は、ACT14132 試験に登録される前と比較して主要解析期間中の Week 25 又はその後に臨床的な悪化（臨床的悪化の基準より急速に悪化した場合と定義する）が認められた場合、AVAL 40 mg/kg 隔週投与に増量する機会を与えた。本治験の継続投与期間中に患者 6 名中の 2 名の投与量は（それぞれ Week 61 及び Week 55 に）20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量された。安全性の理由で減量された患者はいなかった。なお、本治験の初期の 6 か月間で ALGLU を投与された 6 名全員が、継続投与期間中に AVAL 40 mg/kg 隔週投与を開始した。

2.4 TDR12857 試験（第 I/II 相試験）

TDR12857 試験は、未治療の LOPD 患者（グループ 1）及び ALGLU 既治療の LOPD 患者（グループ 2）を対象とした、AVAL（3 用量群）を隔週で静脈内に反復投与する、多施設、国際共同、非盲検、用量漸増試験であった。酸性 α-グルコシダーゼの欠損及び酸性 α-グルコシダーゼの遺伝子変異又はその一方が確認されており、心肥大の既往がなく、50 m を歩行器具なしで立ち止まらずに歩行でき、直立座位での FVC が予測値の 50%以上の患者を本治験に組み入れた。患者は 24 週間にわたって AVAL 5、10 又は 20 mg/kg を点滴静脈内隔週投与された。

安全性、PK 及び PD の評価項目（骨格筋グリコーゲン含量、定性的及び定量的骨格筋磁気共鳴画像法［MRI］、骨格筋及び RNA 発現解析、並びに尿中 Hex4）を評価した。機能測定項目である 6MWT、GSGC、GMFM-88、QMFT、PedsQL Multidimensional Fatigue Scale（Young Adult Report）、15 の筋肉群での HHD 及び肺機能検査（PFT）を探索的有効性評価項目とした。

グループ 1 には 10 名が登録され、治験薬が投与された。各用量群（5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg 隔週投与）で 3 名ずつが試験を完了し、5 mg/kg 群の 1 名が重篤な有害事象の発現のため試験を中止した。グループ 2 には 14 名の患者が登録後治験薬が投与され、12 名（5 mg/kg 群：3 名、10 mg/kg 群：4 名、20 mg/kg：5 名）が試験を完了した。2 名が有害事象以外の理由で同意を撤回した。

グループ 1 及びグループ 2 の患者の登録時の平均年齢はそれぞれ 44.8 歳と 46.7 歳であった。グループ 1 の 3 名とグループ 2 の 9 名が男性で、ベースラインで歩行器具を使用していた患者の割合はグループ 1 で 20.0%、グループ 2 で 21.4%であった。

グループ 1 の 9 名中 4 名及びグループ 2 の 9 名中 5 名で投与量と関連しない骨格筋グリコーゲン含有量の僅かな減少が認められた。ベースラインでの筋肉 MRI は試験期間を通していずれの投与群でも変化は最小限で、影響は比較的に軽度であることを示していた。全体的に尿中 Hex4 濃度は全ての AVAL 用量レベルで用量との明確な関係のない減少を示した。

いずれの群でも、患者は幾つかの機能的評価で、安定しているか、改善を示した。6 分間歩行距離は、患者集団又は用量レベルを問わず、全体的に安定していたか、AVAL 投与で僅かに増加する傾向があった。グループ 1 の AVAL 10 又は 20 mg/kg 群では、Week 25 の予測値に対する比率を%で表した FVC、MEP 及び MIP の平均値は増加した。さらに、AVAL 5 mg/kg 群では Week 25 に MEP 及び MIP が改善されたが、FVC の変化は認められなかった。グループ 2 では、予測値に対する比率を%で表し

た FVC の平均値は投与期間を通して全ての AVAL 群で変化は認めれらなかった。しかしながら、グループ 2 の AVAL 10 及び 20 mg/kg 群では Week 25 の予測値に対する比率を%で表した MEP はベースラインより増加し、5 及び 10 mg/kg 群では Week 25 の予測値に対する比率を%で表した MIP もベースラインより増加した。

GMFM-88 及び GSGC 評価の平均スコアは、グループ 1 とグループ 2 の両方で、AVAL 投与によるベースラインからの変化は認められなかった。Week 25 の QMFT スコアは、グループ 1 の全ての投与群ではベースラインより僅かに増加した。グループ 2 では、Week 25 の QMFT スコアは、AVAL 10 及び 20 mg/kg 群でベースライン僅かに増加したが、5 mg/kg 群では減少した。HHD を用いて評価した下肢及び上肢筋力は、グループ 1 では用量と関係のない増加が認められたが、グループ 2 での結果は様々で、増加、減少、又は変化なしであった。

全身性疲労及び認知疲労のスコアは、グループ 1 の AVAL 20 mg/kg 隔週投与群で減少したが、他の用量群及びグループ 2 の全ての投与群ではほとんど変化は認められなかった。

2.5 LTS13769 試験（TDR12857 試験からの継続投与試験）

LTS13769 試験は、TDR12857 試験を完了した成人糖原病 II 型患者を対象とした、AVAL 静脈内反復投与での安全性及び長期効果を評価する非盲検、多施設、国際共同継続投与試験である。TDR12857 試験で 20 mg/kg 隔週投与した患者に、本継続投与試験でも同じ用量を継続して投与した。5 又は 10 mg/kg の隔週投与が開始用量であった患者には、同じ用量を継続して投与し、Week 104 から Week 156 の間に 20 mg/kg の隔週投与へ切り替え、LTS13769 試験の残りの期間では同じ用量を継続して投与した。LTS13769 試験の主要目的は、AVAL の長期安全性及び PK を評価することであった。副次目的は、PD マーカーの活性及び探索的有効性評価項目である 6 分間歩行距離及び PFT に対する AVAL 投与の長期的作用を検証することであった。本治験は進行中であり、カットオフ日の 2020 年 2 月 27 日までの結果を示した。

解析では、ベースライン値を先行した TDR12857 試験での投与を開始する前の最後に観察された値と定義した。さらに、LTS13769 試験での最終観測時点に応じて 20 mg/kg の隔週投与に増量した患者（グループ 1［未治療群］の 5 mg/kg 群の 3 名及び 10 mg/kg 群の 2 名、並びにグループ 2［既治療群］の 5 及び 10 mg/kg 群の各 3 名）を対象に、幾つかのパラメータで用量増加の前後の値を比較することを可能にするため、ベースラインを再設定した。

カットオフ日の 2020 年 2 月 27 日時点で、TDR12857 試験の患者 24 名中 21 名が試験を完了し、そのうちの 19 名は LTS13769 試験に登録され、2 名は試験への参加を中止した。

探索的評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 25 までの変化の平均値は、本治験で AVAL 20 mg/kg 隔週投与の最長 6 年間の長期投与期間を通して安定していた。5 又は 10 mg/kg 隔週投与群にランダム化されてその後 20 mg/kg 隔週投与に増量された患者でも同様であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳

3.1.1.1　AVAL 試験に登録された患者数の全体の概要

本臨床開発プログラムでは、AVAL の有効性及び安全性を標準治療薬である ALGLU と比較した。成人及び小児の LOPD 又は IOPD 患者、並びに未治療又は ALGLU 既治療の患者を対象に評価した。全体として、4 試験で合計 146 名の糖原病 II 型患者が組み入れられ、全ての患者が各試験の mITT 集団（有効性解析対象集団）の対象となった。そのうちの 91 名には主要解析期間中に AVAL（用量を問わない）が投与され、55 名には ALGLU が投与された。EFC14028 試験で主要解析期間を完了した ALGLU 群の全患者が、継続投与期間中に AVAL に切り替えた。LTS13769 試験は TDR12857 試験を完了した患者を対象とした長期継続投与試験であり、それ以外の患者を組み入れなかった。投与群を問わず、全ての治験では、組み入れた患者の 85～100%が主要有効性解析時点までの主要解析期間を完了した（表 5）。

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

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

a For studies TDR12857/LTS13769, study TDR12857 represents the main treatment period, and study LTS13769 represents the ETP.

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

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

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

Sources: 5.3.5.1 Studies EFC14028 [Table 8]; Appendix 16.2.1 [16.2.1.2] and ACT14132 [Table 4];
5.3.5.2 Study LTS13769 [Table 6] and Appendix 16.2.1 [16.2.1.1], [16.2.1.2].

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

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

第Ⅲ相試験の EFC14028 試験では、3 歳を超える未治療の LOPD 患者を対象として AVAL を ALGLU と比較した。EFC14028 試験では、未治療の小児患者 1 名及び成人患者 50 名が AVAL 群にランダムに組み入れられ、主要解析期間を完了した。初期に ALGLU 群に組み入れられた患者 44 名は主要解析期間を完了した後、AVAL 投与に切り替えた。全員が継続投与期間に移行し、このうちの 4 名は治験治療を早期中止した（5.3.5.1 EFC14028 [Table 9]）。

小児試験である ACT14132 試験では、既治療患者 22 名の全てが継続投与期間に移行し、AVAL 20 又は 40 mg/kg の隔週投与を継続して受けた（5.3.5.1 ACT14132 [Table 5]）。

EFC14028 試験と ACT14132 試験の継続投与期間は、長期の有効性データを得るため、進行中である。

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 遅発型糖原病 II 型患者の人口統計学及びその他の特性

3.1.2.1.1 人口統計学

EFC14028 試験には小児患者 1 名（16 歳）が登録されたが、それ以外の患者は全て成人患者であった。全体での年齢の中央値（範囲）は、48.5 歳（16～78 歳）、体重の中央値（範囲）は 76.4 kg（38～139 kg）であった。100 名中 52 名が男性で、ほとんどの患者は白人であった。これらの人口統計学的特性は投与群間で同様であった（5.3.5.1 EFC14028 [Table 10]）。継続投与期間に登録された患者 95

[redacted]

名のうち、51 名が男性で 44 名が女性であった。人口統計学的特性は AVAL/AVAL 群と ALGLU/AVAL 群で類似していた（5.3.5.1 EFC14028 [Section 9.5.1]）。

EFC14028 試験及び TDR12857/LTS13769 試験に登録された患者の人口統計学的特性は、年齢、体重範囲、性別及び人種の分布がほぼ同様であり（5.3.5.1 EFC14028 [Table 10], 5.3.5.2 LTS13769 [Table 8]）、TDR12857/LTS13769 試験に登録された患者は全て成人患者であった（5.3.5.2 LTS13769 [Table 8]）。

3.1.2.1.2 ベースラインの既往歴及び疾患特性

3.1.2.1.2.1 ベースラインの疾患特性

EFC14028 試験では、糖原病 II 型の診断時の年齢（平均値±標準偏差）は AVAL 群で 44.73±14.74 歳、ALGLU 群で 48.16±14.64 歳であった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 9.5.3]）。糖原病 II 型の発症年齢（平均値±標準偏差）は AVAL 群及び ALGLU 群でそれぞれ 32.94±16.58 歳及び 37.73±15.74 歳であった。糖原病 II 型の診断から治験薬の初回投与までの期間（平均値±標準偏差）は、AVAL 群及び ALGLU 群でそれぞれ 15.60±32.06 か月及び 26.52±59.86 か月であった。糖原病 II 型の発症から治験薬の初回投与までの期間（平均値±標準偏差）は、AVAL 群及び ALGLU 群でそれぞれ 160.36±131.71 か月及び 151.78±120.90 か月であった。TDR12857/LTS13769 試験に登録された成人 LOPD 患者の疾患特性は、EFC14028 試験に登録された患者の疾患特性と類似していた（5.3.3.2 TDR12857 [Section 9.4.3]）。

3.1.2.1.3 その他の重要なベースライン特性

EFC14028 試験では、ベースラインで AVAL 群の 7 名及び ALGLU 群の 10 名が 6MWT 測定時に歩行器具を使用していた。AVAL 群の 44 名（86.3%）及び ALGLU 群の 39 名（79.6%）は歩行器具を使用していなかった。最もよく使われていた歩行器具は杖であった（両群で 100 名中 7 名［7.0%］）（5.3.5.1 EFC14028 [Table 11]）。ベースラインでの機械式の人工呼吸器の使用は AVAL 群の 1 名で報告された。

全体として、ベースラインでの主な有効性パラメータは AVAL 群と ALGLU 群で同程度であった（5.3.5.1 EFC14028 [Table 11]）。EFC14028 試験の AVAL 群に登録された未治療患者のベースラインの直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC の中央値（範囲）は 65.5%（32～85%）、予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の中央値（範囲）は 61.0%（19～86%）であった。ALGLU 群の予測値に対する比率を%で表した FVC の中央値（範囲）は 60.8%（39～85%）、予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の中央値（範囲）は 56.6%（23～102%）であった。

EFC14028 試験に登録された患者の有効性パラメータのベースライン値は、TDR12857 試験の成人の未治療患者及び既治療患者のベースライン値の中間程度であった。TDR12857 試験に登録された未治療患者のベースラインの直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC の中央値（範囲）は 58.727%（50.97～107.47%）であった（5.3.5.2 LTS13769 [Table 25]）。予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の中央値（範囲）は 67.669%（31.98～87.36%）であった（5.3.5.2 LTS13769 [Table 23]及び Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.2.5]）。TDR12857 試験に登録された既治療の患者の予測値に対する比率を%で表した FVC の中央値（範囲）は 75.859%（50.88～115.77%）、予測値に対する比率

[redacted]

を%で表した 6 分間歩行距離の中央値（範囲）は 64.134%（28.19～87.59%）であった（5.3.5.2 LTS13769 [Table 25]、[Table 23]及び Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.2.5]）。

3.1.2.2 乳児型糖原病 II 型患者の人口統計学及びその他の特性

予想通り、ACT14132 試験の小児集団は、LOPD 患者を対象とした試験の集団より年齢が若く体格も小さかった。ACT14132 試験のコホート 1 に登録された患者の登録時の年齢の中央値（範囲）は 8.2 歳（2～11 歳）、コホート 2 の患者の年齢の中央値は 9.8 歳（1～12 歳）であった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 7]）。コホート 1 とコホート 2 での体重の中央値（範囲）は、それぞれ 24.5 kg（13～50 kg）及び 23.4 kg（10～64 kg）であった。

コホート 3 全体での登録時の年齢の中央値は 4.5 歳（1～10 歳）、AVAL 群での年齢の中央値は 8.0 歳（4～10 歳）、ALGLU 群では 3.6 歳（1～10 歳）であった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 7]）。コホート 3 全体での体重の中央値は、20.5 kg（10～43 kg）、AVAL 群での体重の中央値は 27.3 kg（14～43 kg）、ALGLU 群は 17.4 kg（10～29 kg）であった。

ACT14132 試験に登録された患者全員は発症年齢が若かった（生後 6.5 か月以下）。診断時年齢の中央値は生後 1.10～4.47 か月、ALGLU による治療開始時の年齢の中央値の範囲は、生後 1.94～4.63 か月であった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 8]）。ほとんどの患者は聴力喪失、心臓異常を含む既往、並びに上肢及び下肢の筋力低下を有していた。半分以上の患者は肺炎の既往を有していた。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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

小児及び成人の LOPD 患者を対象とした第 III 相、二重盲検、実薬対照比較試験である EFC14028 試験及び IOPD 患者を対象とした第 II 相試験である ACT14132 試験の結果は、糖原病 II 型患者に対して意味があり、かつ重要と考えられる有効性評価項目を用いて示した。AVAL は、健康関連 QOL の改善につながる呼吸機能、筋機能及び筋力の悪化の抑制に関して、ALGLU（標準治療薬）を上回る大きな臨床効果が認められた。

EFC14028 試験では、ALGLU と比較して予測値に対する比率を%で表した FVC に対する優れた改善効果を示したことにより主要目的を達成した。優越性検定の結果は 5%の有意水準から僅かに逸脱したため、その後の評価項目の検定は、全て多重性を調整せずに行った。データから、AVAL 投与患者では評価項目での臨床的に意味のある数値上の改善が認められた。EFC14028 試験の主な有効性の結果を表 3 に要約した。また、小児 IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の主な有効性結果を表 4 に要約した。

3.2.1 呼吸機能の評価項目

肺機能は、呼吸に関連する筋肉の機能の改善を測定するために評価した。呼吸筋力は、直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC で測定し、EFC14028 試験では主要評価項目とした。MIP 及びMEP は副次評価項目とした。この 3 つのパラメータは、小児患者を対象とした ACT14132 試験では、肺機能検査を確実に実施できる人工呼吸器不使用の患者を評価するために三次評価項目とした。

3.2.1.1 予測値に対する比率を%で表した努力肺活量

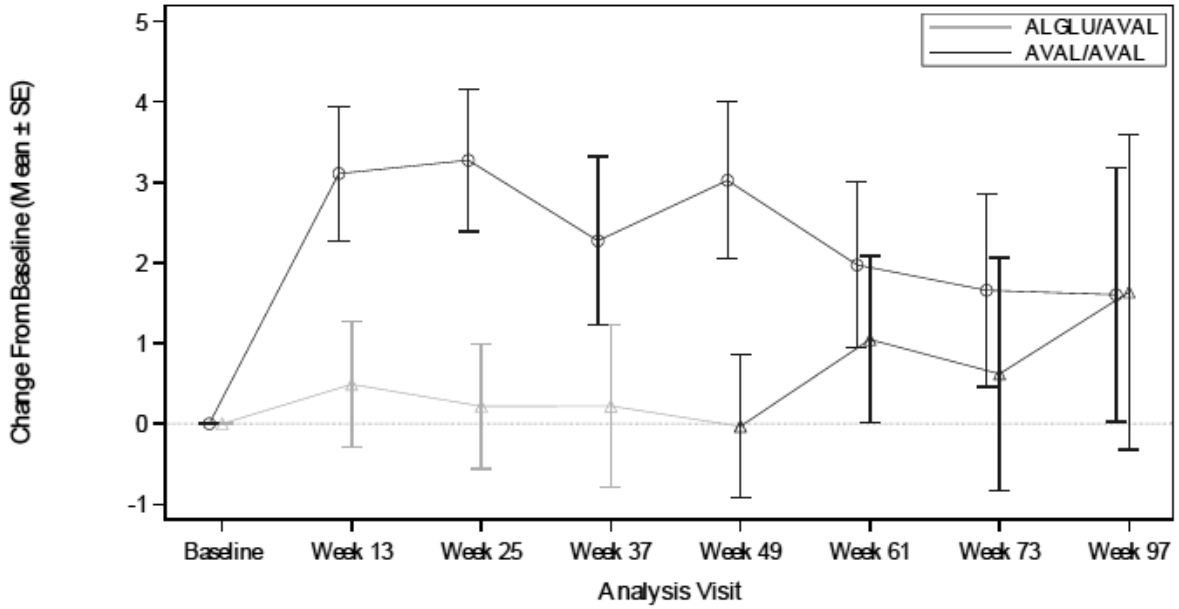
3.2.1.1.1 EFC14028 試験

予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量は、呼吸筋力の機能性を評価するために重要であり、EFC14028 試験では主要有効性評価項目とした。主要解析期間を通して mITT 集団では FVC のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL 群で 2.89±0.88%、ALGLU 群で 0.46±0.93%であり、この FVC という呼吸機能の重要なパラメータが改善され、AVAL の非劣性を示した（p = 0.0074；5.3.5.1 EFC14028 [Table 12]）。Missing At Random の仮定からの潜在的な逸脱を評価するために Tipping point 法を用いた感度分析を実施した。これは、主要解析の結論を覆すには、この仮定からどの程度逸脱する必要があるかを漸進的に評価したものである（5.3.5.1 EFC14028 [Table 15]）。この解析によって、非劣性の有意性を覆すためには、予測値に対する比率を%で表した FVC について、AVAL 群で 16%の減少及び ALGLU 群で 2%の増加が必要であると推定され、主要解析での ALGLU と比較した AVAL の非劣性の結果の頑健性が示された。

予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの変化量（平均値）は、Week 13 から Week 19 まで、ALGLU と比較して AVAL は数値上の優位性を示した（図 2）。ALGLU に対する AVAL の優越性の検定では、Week 49 の予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量（調整平均）の群間差はボーダーラインレベル（p = 0.0626；5.3.5.1 EFC14028 [Table 12]）であった。18 歳以下の患者 1 名の予測値に対する比率を%で表した FVC は、ベースラインで 84.79%、Week 49 で 87.42%であった。このベースラインからの改善は、mITT 集団の全体の標準誤差内にあった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

[redacted]

図 2 - 直立座位でのベースラインからの予測値に対する比率を%で表した FVC の変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間）



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

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 2]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_m_i_fvcpp_f_i.rtf (13JUL2020 11:17)

図 2 には、最初に ALGLU にランダム化され、Week 49 までに AVAL に切り替えた患者の予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 97 までの変化量（平均値）も示した。最初に ALGLU 群にランダム化された患者 49 名のうち、44 名は継続投与期間に登録され、最初の治験薬に対して盲検が維持された状態で AVAL に切り替えた。ALGLU から AVAL に切り替えた患者 43 名は、カットオフ時点（2020 年 3 月 19 日）で継続投与期間を進行中であった。順番に登録されたため、カットオフ時点で、AVAL に切り替えた患者 43 名中 20 名は、Week 49 及び Week 97 の両時点での評価が可能であった。AVAL 投与を開始すると、予測値に対する比率を%で表した FVC の経時的な改善効果が示された。Week 49 及び Week 97 の予測値に対する比率を%で表した FVC のデータを有する ALGLU 群の患者 20 名では、変化は様々であった。Week 49 から Week 97 までの変化量（調整平均±標準誤差）は 0.15±1.06%であった（p = 0.8854、95%信頼区間：−1.95, 2.25%；5.3.5.1 EFC14028 [Table 13]及び Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.16]）。

Week 49 以降に ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた患者での AVAL 投与による更なる頑健性の評価のために、主要解析期間のカットオフ日以降 4 か月時点での予測値に対する比率を%で表した

FVC に対して追加のデータカットを行った。追加のデータカットの結果の要約は、EFC14028 試験の CSR の補遺に示した（5.3.5.1 EFC14028 [Study report body - addendum]）。

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

3.2.1.1.2 TDR12857 試験

TDR12857 試験のグループ 1 で 20 mg/kg を投与された未治療の LOPD 患者では、Week 25 の予測値に対する比率を%で表した FVC がベースラインから増加したことから、全患者では FVC の臨床的に意味のある改善が示された（ベースラインからの変化量の中央値［範囲］：6.1%［3.0～9.3%］；5.3.3.2 TDR12857 [Table 11]）。グループ 2 の AVAL 20 mg/kg を隔週で投与された ALGLU 既治療の患者では、FVC は増加、減少又は不変であった（ベースラインからの変化量の中央値［範囲］：0.3%［−4.3～10.1%］；5.3.3.2 TDR12857 [Table 12]）。

3.2.1.1.3 ACT14132 試験

ACT14132 試験の治験実施計画書は、小児患者での肺機能検査の操作上の既知の制限に対応していたため、肺機能検査は少数の患者で行った（1.3.3.1.1 項）。ベースライン及び Week 25 の両時点で検査を実施できたのは AVAL の各群で 2 名ずつ、及び ALGLU 群で 1 名のみであった。両時点で利用可能なデータのある少数の患者からは一定の傾向は見られなかった。

3.2.1.2 最大吸気圧及び最大呼気圧

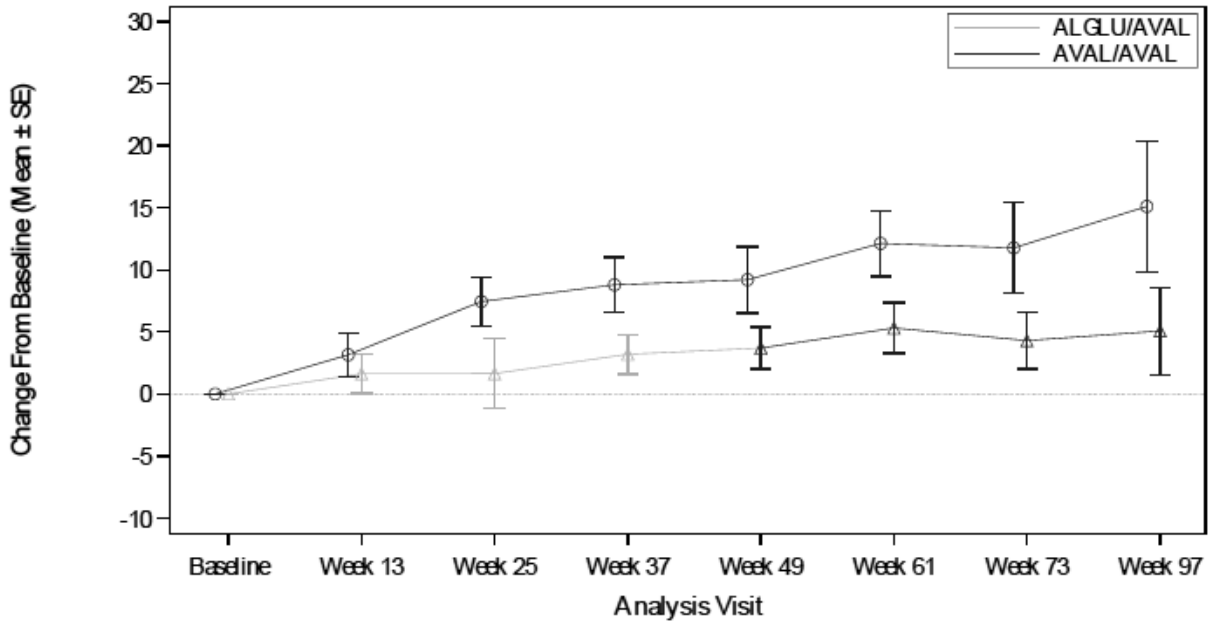
3.2.1.2.1 EFC14028 試験

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

クエリーを繰り返し、データベースを固定した後、非生理的な MIP 及び MEP のベースライン値（200 cm H_2O 以上）が 4 名に認められた。この異常値は糖原病Ⅱ型患者において妥当な数値ではなく、データの入力ミスによる可能性が高いため、これら 4 名を除外した MIP 及び MEP の事後の感度分析を実施した。ベースラインから Week 49 までの MIP の変化量（調整平均±標準誤差）は 8.70±2.09%で、

増加が認められ（群間差：+4.40% ［95%信頼区間：−1.63, 10.44%］）、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の MIP による呼吸機能に対する効果が確認された（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.3.10]）。同様に、Week 49 での MEP の変化量（調整平均±標準誤差）は 10.89±2.84%で、増加が認められ（群間差：+2.51% ［95%信頼区間：−5.70, 10.73%］）、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の MEP に対する効果も確認された。ベースラインでの外れ値を示した患者を除外した MIP 及び MEP の実測値の変化量（平均値）を、投与群ごとに図 3 及び図 4 に示した。

図 3 - MIP（%予測値）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - Week 97 までの直立座位での経時推移 - 外れ値を除外した EFC14028 試験の mITT 集団

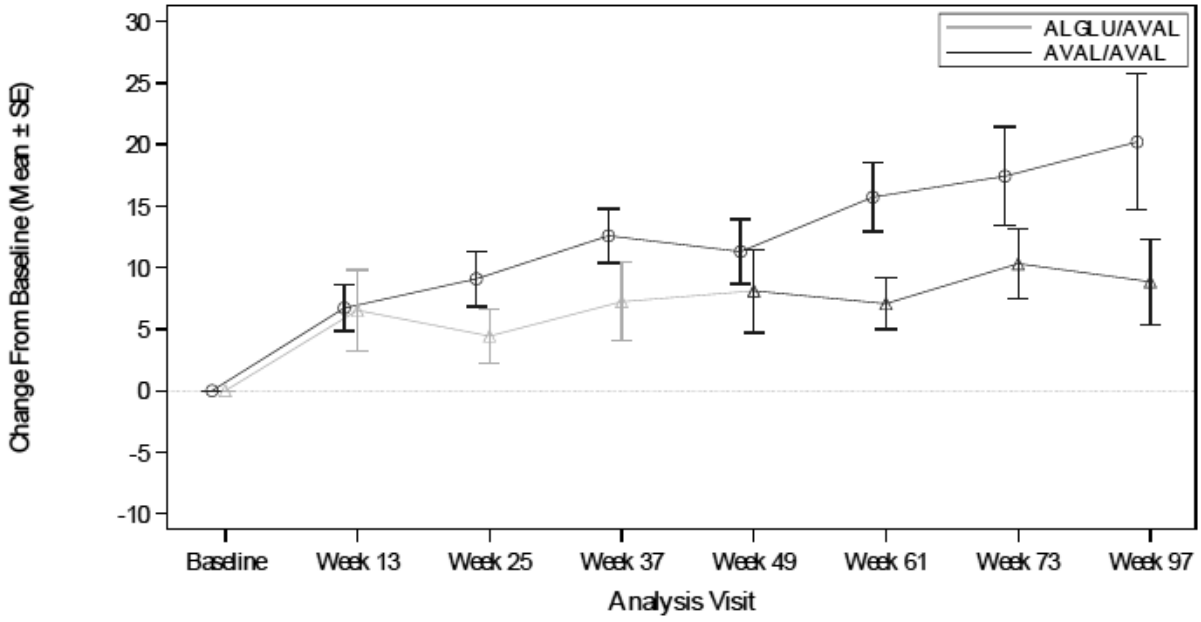


ALGLU/AVAL	47	43	43	42	41	31	27	19
AVAL/AVAL	48	46	48	48	46	39	34	22

Note: Patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period. Four patients ([redacted] and [redacted] in Avalglucosidase alfa and [redacted] and [redacted] in Alglucosidase Alfa) were excluded due to implausible MIP/MEP value of 200 cmH_2O at baseline.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 7]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_i_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_mip_i_m_i_f_i.rtf (13JUL2020 11:17))

[redacted]

図 4 - MEP（%予測値）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差） - Week 97 までの直立座位での経時推移 - 外れ値を除外した EFC14028 試験の mITT 集団



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

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

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

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 8]

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

順番に登録されたため、ほとんどの患者は Week 49 以降の時点には達しなかった。Week 49 から Week 97 までのデータが利用可能な AVAL 群の患者では、MIP 及び MEP で大幅な改善効果を示した。これらの患者には、Week 49 以降に ALGLU 投与から AVAL 投与に切り替えた患者を含めた。

3.2.1.2.2 TDR12857 試験

TDR12857 試験のグループ 1 で 20 mg/kg を隔週で投与された未治療の LOPD 患者では、Week 25 の予測値に対する比率を%で表した MEP（66.4%［64.1～103.7%］）及び MIP（65.9%［37.5～70.7%］）の中央値（範囲）は、ベースライン（MEP：55.8%［55.0～87.5%］、MIP：39.9%［37.5～3.1%］）より増加した。MEP が増加し（11.4%［8.2～16.3%］）、MIP は僅かに変化した（0.0%［−2.4～26.0%］）（5.3.3.2 TDR12857 [Table 11]）。

グループ 2 の既治療の患者では、MEP はベースラインの 82.2%（45.9～112.7%）から Week 25 の 83.3%（60.8～104.3%）に増加し、変化量は 3.8%（−16.0～37.4%）であった。MIP は、ベースラインの 81.6%

[redacted]

（43.3～87.7%）から Week 25 の 77.1%（49.0～92.2%）に増加し、変化量は 0.9%（−8.4～6.8%）であった（5.3.3.2 TDR12857 [Table 12]）。

3.2.1.3 人工呼吸器の使用

3.2.1.3.1 EFC14028 試験

EFC14028 試験では、人工呼吸器の使用は評価項目として評価されなかったが、非侵襲性の人工呼吸器の補助の使用はベースラインで記録され、Weeks 13、25、37 及び 49 に使用を記録した上で要約し、主要及び副次評価項目の呼吸機能評価項目の背景情報とした。

ベースラインでは、AVAL 群の患者 49 名中 13 名及び ALGLU 群の 48 名中 11 名で非侵襲性の人工呼吸器の使用が報告され、人工呼吸器の使用がベースラインより増加した人工呼吸器使用の患者は、いずれの投与群でもいなかった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.39]）。ベースラインでは人工呼吸器使用していなかった AVAL 群 36 名中 2 名及び ALGLU 群の 37 名中 2 名で主要解析期間の Week 49 に人工呼吸器の新規使用が報告されたことから、人工呼吸器からの独立性がいずれの投与群でも維持されることが示唆された。

3.2.1.3.2 ACT14132 試験

人工呼吸器の使用は、肺機能を測定する代替指標とされ、本試験の小児患者集団に対して探索的評価項目として評価された。ベースラインでの侵襲性又は非侵襲性人工呼吸器の使用は、コホート 1 の 1 名、コホート 3 の AVAL 群の 1 名及びコホート 3 の ALGLU 群の 2 名で報告され、コホート 2 では報告されなかった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 13] 及び[Table 14]）。主要解析期間終了時（Week 25）までに2名の患者では侵襲性又は非侵襲性の人工呼吸器の新規使用が報告され、1名（コホート3のALGLU群）ではベースラインからの使用の増加及び減少の両方が報告された。

3.2.2 機能性持久力・歩行機能の評価項目：6 分間歩行試験

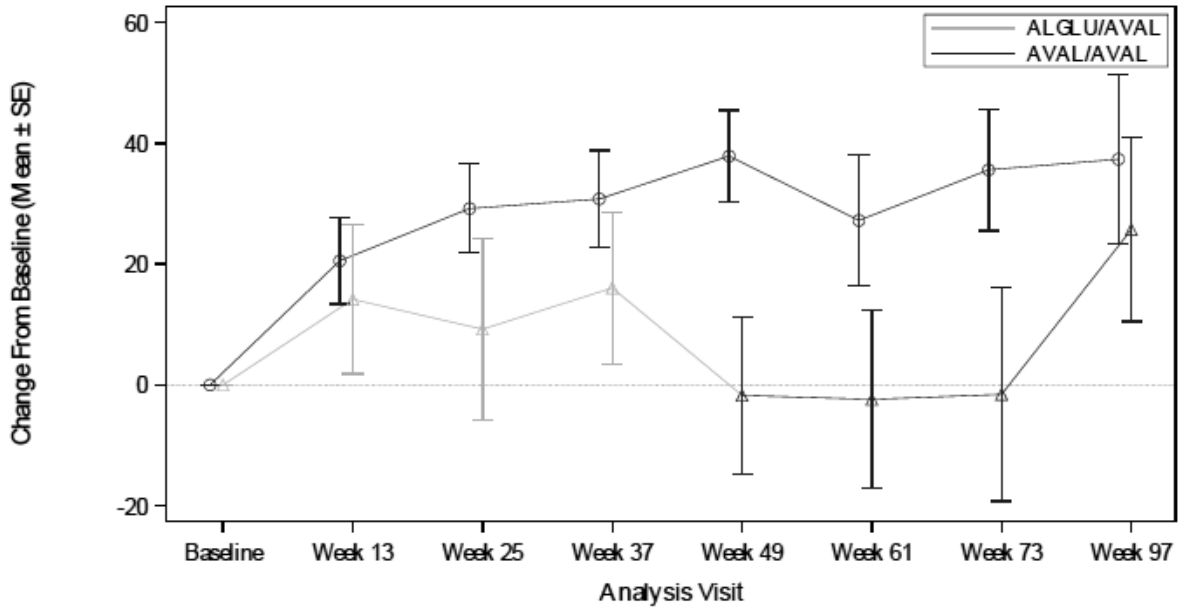
3.2.2.1 EFC14028 試験

EFC14028 試験では 6 分間歩行距離（6MWT）を主な副次評価項目として評価した。主要有効性評価項目の投与群間の比較では、事前に規定した AVAL の優越性の基準を達成できなかったため、多重性を調整せずに検定を行い、名目上の p 値を算出した。Week 49 の 6 分間歩行距離の変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 32.21±9.93 m、ALGLU 群で 2.19±10.40 m であり、ALGLU と比較して AVAL では歩行機能が大幅に改善し、名目上の有意な差を示した（名目上の p = 0.0405、5.3.5.1 EFC14028 [Table 16]）。この 30 m を超える投与群間の 6 分間歩行距離の改善は、臨床的に意味のある最小重要差を上回る改善と考えられる（絶対変化量 : 24～54 m の歩行距離）。Week 13 から Week 25 にかけて、ベースラインと比較して歩行距離及び予測値に対する比率を%で表した歩行距離の相対改善が、両投与群で観察され、AVAL 群では ALGLU 群より数値上高い値が得られた（図 5）。ALGLU 群で認めら

[redacted]

れた歩行距離の増加は Week 37 以降は減少が認められ、実質上歩行距離の増加が逆転した。18 歳以下の患者 1 名の 6 分間歩行距離は、ベースラインで 602 m、Week 49 で 636 m であった。この改善は AVAL 群での調整平均の標準誤差内であった。

図 5 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



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

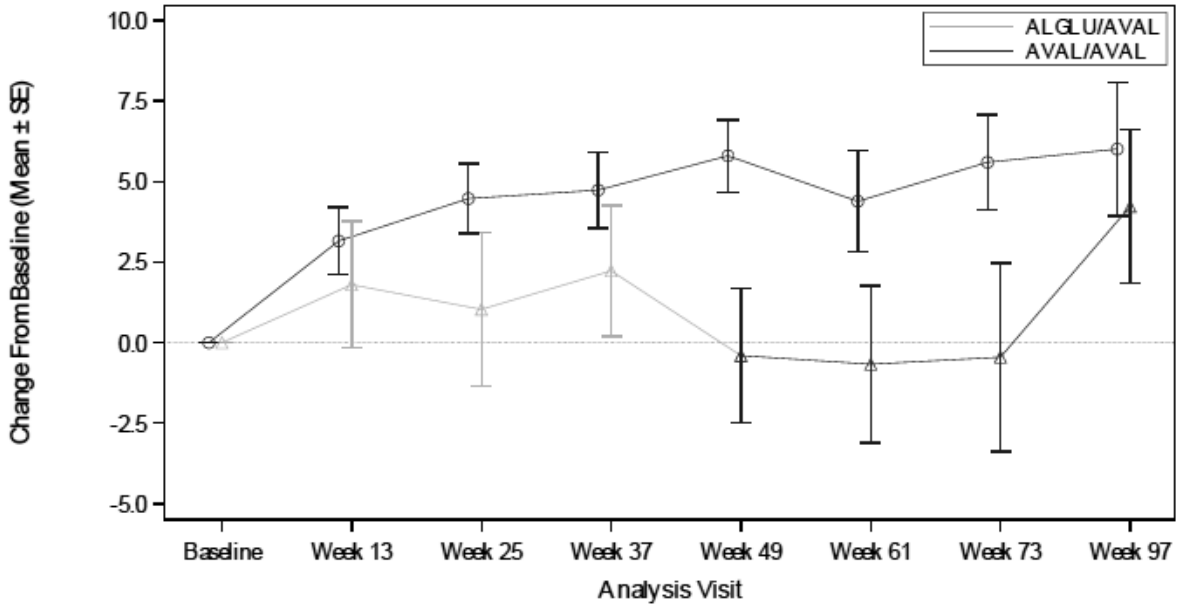
Abbreviation: ALGLU: alglucosidase alfa; AVAL: avalglucosidase alfa; PAP: PAPNote: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

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

PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_m_i_6mwt_f_i.rtf (13JUL2020 11:17)

予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は、ALGLU 群（0.31±1.62%）と比較して AVAL 群（5.02±1.54%）で大きな改善が見られた（名目上の p = 0.0386、5.3.5.1 EFC14028 [Table 16]）。観察された予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の平均値は、AVAL 群が ALGLU 群と比較して数値上高かった（図 6）。

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



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

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 5]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_m_i_6mwtpp_f_i.rtf (13JUL2020 11:17).

AVAL を投与された患者で観察された 6 分間歩行距離（平均値）（図 5）及び変化量（調整平均）の増加（5.3.5.1 EFC14028 [Table 16]）は、Week 97 まで安定していた。図 5 及び図 6 では、最初に ALGLU 群に組み入れた患者の AVAL への切替えの効果も示している（5.3.5.1 EFC14028 [Table 18]）。当初盲検下で Week 49 まで ALGLU を投与する群にランダム化された患者 49 名中 44 名は、継続投与期間に登録され、主要解析期間中に投与された薬剤について盲検化された状態で AVAL 投与に切り替えられた。AVAL に切り替えた患者 43 名は、カットオフ日（2020 年 3 月 19 日）時点で継続投与期間中であった。順番に登録されたため、43 名中 21 名で Week 49 及び Week 97 の 6MWT のデータが利用可能であった。ALGLU 群から移行して Week 49 及び Week 97 の両時点で 6MWT が評価された 21 名での 6 分間歩行距離の変化量（平均値）は、Week 61 及び Week 73 ではベースラインを下回っていたが、Week 97 では増加した。カットオフ日に Week 97 の結果が測定された 21 名では、Week 49 から Week 97 までの 6 分間歩行距離の変化量（調整平均±標準誤差）は 23.32±13.69 m で、Week 49 と比較して改善を示した（p = 0.0918、95% 信頼区間：−3.87, 50.51 m；5.3.5.1 EFC14028 [Table 18]）。

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

EFC14028 試験の mITT 集団を対象とした Week 49 の 6 分間歩行距離のレスポンダー解析では、歩行距離のベースラインからの増加が 54 m 以上の患者数は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも多く（AVAL 群：12 名［23.5%］、ALGLU 群：6 名［12.2%］）、ロジスティック回帰で算出されたオッズ比は 2.09（95% 信頼区間：0.70, 6.25）であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.10]）。

3.2.2.1.1 歩行器具の使用の変化

EFC14028 試験の主要解析期間の各測定時点（Week 13、25、37 及び 49）では、AVAL 群の患者 2 名で歩行器具の使用の減少が報告された。一方、ALGLU 群では、いずれの時点でも歩行器具の使用の減少が報告された患者はいなかった（5.3.5.1 EFC14028 [Table 17]）。

3.2.2.2 TDR12857 試験

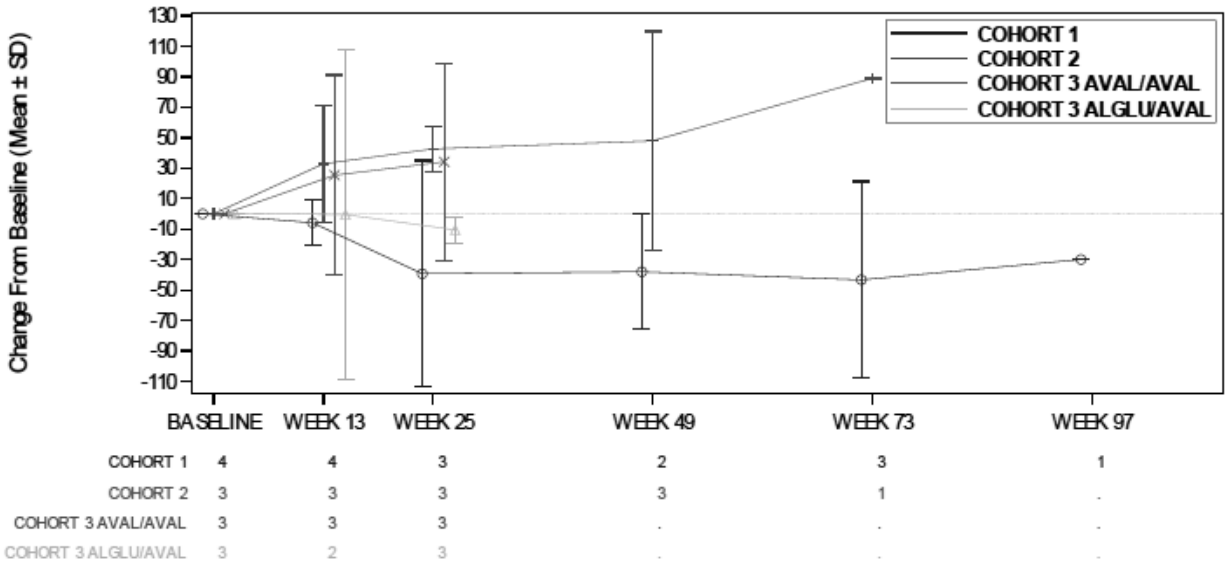
25 週間の TDR12857 試験では、グループ 1 で AVAL 20 mg/kg を隔週で投与された患者の 6 分間歩行距離（6MWT）が改善した。6 分間歩行距離のベースラインから Week 25 までの変化量（平均値±標準偏差）は 24.3±23.01 m であり、歩行距離は増加した。グループ 2 の 20 mg/kg 隔週投与群では、6 分間歩行距離（m）の変化量（平均値±標準偏差）は−6.2±64.30 m、予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の変化量は−1.3±8.94%であり、歩行距離は減少した（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic Response Data [16.2.6.4]）。

3.2.2.3 ACT14132 試験

ERT に対して臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した小児患者を対象とした ACT14132 試験では、6 分間歩行距離を有効性の三次評価項目とした。6 分間歩行距離は、登録された患者 22 名中 13 名で測定された。患者間の変動が大きかったが、6 分間歩行距離の平均値をコホートごとに示した図では、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群の方が AVAL 20 mg/kg 又は ALGLU 群と比較して数値上大きな改善を示した（図 7）。

[redacted]

図 7 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）

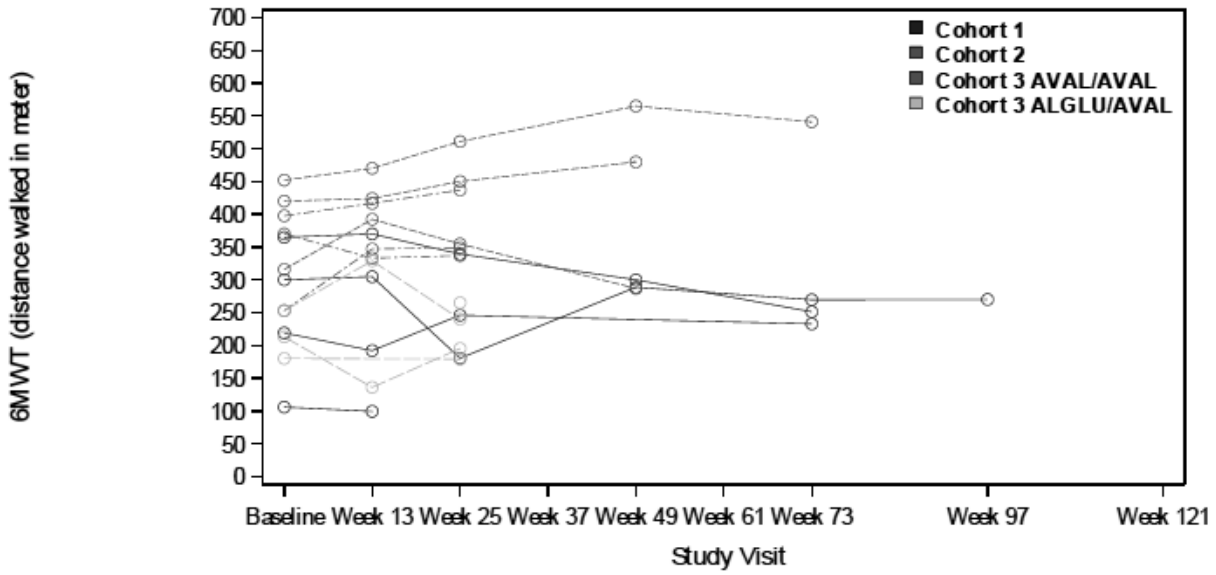


Note: Includes only patients who complete 6MWT.
Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.2.15]
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanpchange_6mwt_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:09)

コホート 2 及びコホート 3 の AVAL 群で各 5 名の検査が実施可能であった患者（ベースラインの年齢が 5 歳超）では、投与期間中に 6 分間歩行距離が増加した（図 8）。

[redacted]

図 8 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）の個々の患者の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



	n					
Cohort 1	4	4	3	2	3	1
Cohort 2	3	3	3	3	1	
Cohort 3 AVAL/AVAL	3	3	3			
Cohort 3 ALGLU/AVAL	3	2	4			

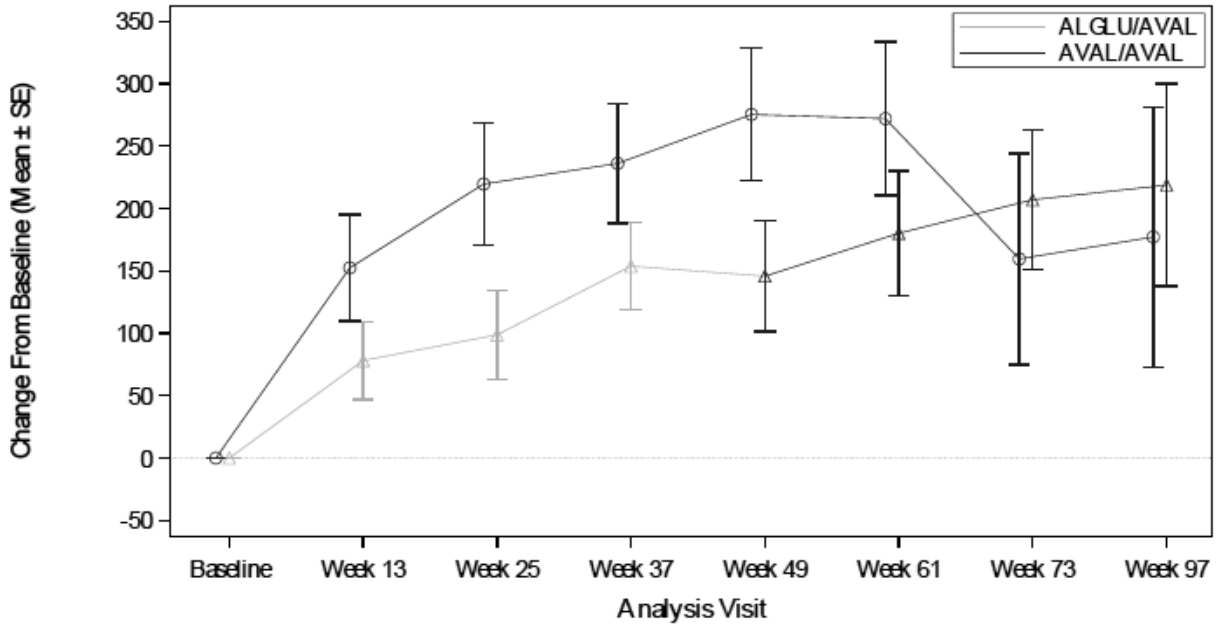
Include only patients who complete 6MWT.
Source:5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.2.13].
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_spaghetti_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_spaghetti_6mwt_s_f_i.rtf (14MAR2020 3:10).

3.2.3 運動機能の評価項目

3.2.3.1 下肢筋力の測定

EFC14028 試験では、HHD による下肢筋力の複合スコア及びサマリースコア（予測値に対する比率）は、AVAL 群及び ALGLU 群のいずれもベースラインより増加した。Week 49 までの下肢筋力の複合スコアは投与群間で数値的な差が認められ、下肢筋力の複合スコアのベースラインからの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL 群で 260.69±46.07 点、ALGLU 群で 153.72±48.54 点であった（群間差：106.97±67.17 点、名目上の p＝0.1150；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.1]）。下肢筋力の複合スコアのベースラインからの変化量では、AVAL が ALGLU と比較して、数値上高い治療効果を示す傾向が見られた（図 9）。

図 9 - HHD（下肢筋力の複合スコア）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



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

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

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 9]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_overtime_ove_new_i_g_x.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hhdlow_comp_overtime_ove_i_g_i.rtf (13JUL2020 11:16)

予測値に対する比率を%で表した下肢筋力のサマリースコアのベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 6.97±1.34%、ALGLU 群で 4.78±1.41%であり、群間差は 2.18±1.96%（名目上の p = 0.2681、5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.1]）であった。カットオフ日（2020 年 3 月 19 日）時点で Week 97 に達した患者では、Week 49 後に ALGLU から AVAL に切り替えた患者の下肢筋力のスコアはより改善したが、AVAL を継続して投与した患者での変動が大きく、カットオフ日まで Week 97 の測定データを有する患者の観察されたスコアの平均値は僅かに低かった（5.3.5.1 EFC14028 [Figure 9]）。。

TDR12857 試験では、グループ 1 の AVAL 20 mg/kg 群の未治療患者の Week 25 の下肢筋力はベースラインより増加し、変化率（平均値±標準偏差）は 14.2±15.90%であった（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.16]）。既治療患者（グループ 2）では、下肢筋力の変化率に明確な傾向は認められず、一部の患者では増加し、一部は不変又は減少した（5.3.3.2 TDR12857 [Figure 12]）。

Week 25 の HHD による上肢筋力では、グループ 1 の 20 mg/kg 隔週投与群でのベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は−9.9±16.92%の減少であった。グループ 2 で 20 mg/kg を投与された既治療群では、Week 25 の上肢筋力で−15.3±27.69%の減少を示した（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.16]）。

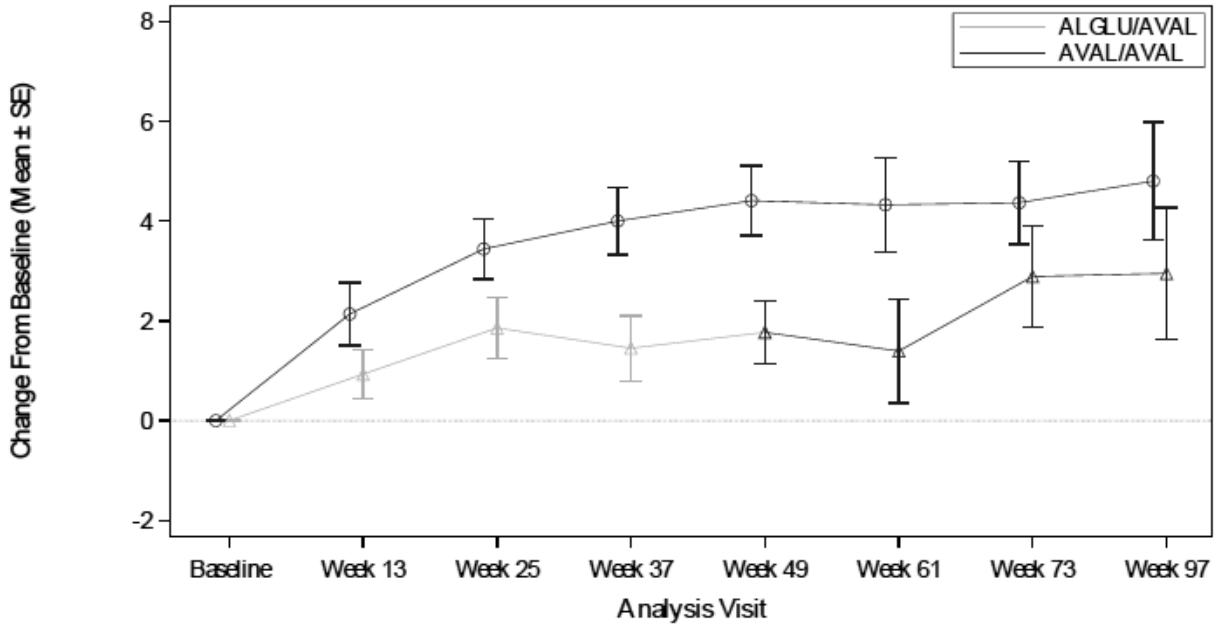
3.2.3.2 簡易運動機能検査

3.2.3.2.1 EFC14028 試験

QMFT の総スコアでは、群間で名目上の統計的有意差が認められた。ベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL 群で 3.98±0.63 点、ALGLU 群で 1.89±0.69 点であり、群間差は 2.08 点（多重性調整なしの名目上の p = 0.0288）であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.5.1]）。観察された QMFT の総スコアの平均値には、明確な群間差が認められた（図 10）。図 10 では、カットオフ時点で Week 97 に達した患者全員の観察された QMFT の平均値が継続的に改善したことも示された。AVAL 投与に切り替えた後、主要解析期間中に ALGLU を投与された患者の QMFT の総スコアは、試験全体を通して AVAL を投与された患者の数値に近づいた。各 QMFT 項目のベースラインからの数値上の増加は両群のいずれでも見られ、AVAL 群の方がベースラインからの変化量が大きかった。Week 49 に「脚伸展位での仰臥位からの起き上がり」、「椅子からの立ち上がり」及び「10 メートル歩行」の 3 項目のベースラインからの変化量には群間で名目上の有意差が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.5.2]）。AVAL 群の小児患者では、QMFT の総スコアはスクリーニングから Week 49 及び Week 61 まで徐々に増加した（それぞれは 50 点、59 点及び 61 点；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

[redacted]

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



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

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

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 9] .

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

3.2.3.2.2 TDR12857 試験

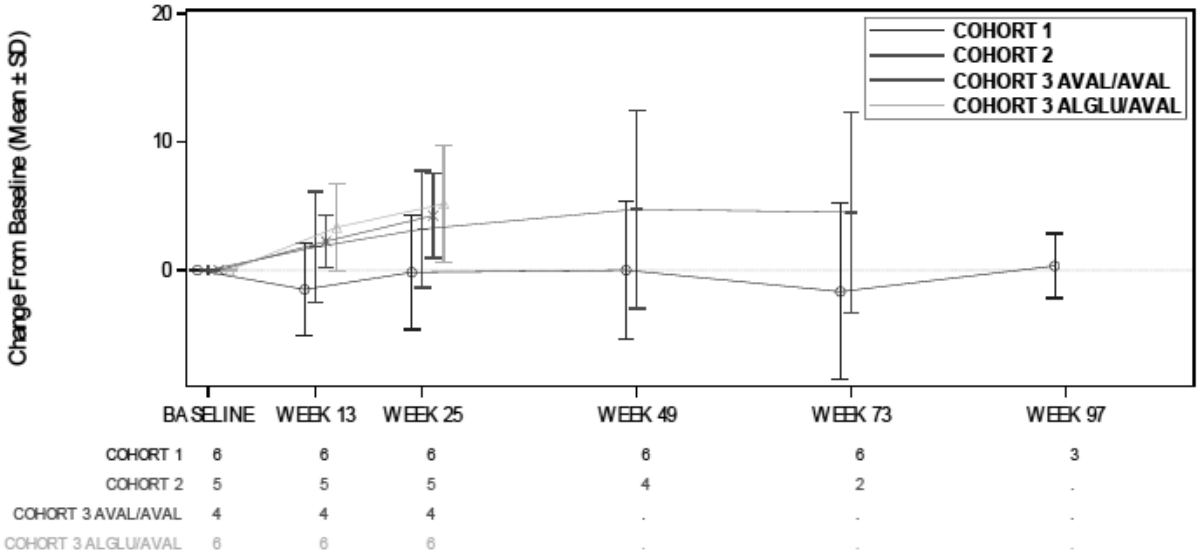
TDR12857 試験では、20 mg/kg を投与された未治療患者での QMFT 総スコアのベースラインから Week 25 までの変化量（平均値±標準偏差）は 64 点のスケールで 3.0±2.65 点であり、総スコアは増加した。グループ 2 の 20 mg/kg を投与された既治療患者での QMFT 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、1.2±1.92 点であり、総スコアは増加した（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.14]）。

3.2.3.2.3 ACT14132 試験

全体として、小児患者を対象とした ACT14132 試験では、ERT を受けても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した患者の Week 25 までの QMFT の総スコアは、運動機能の改善又は安定傾向を示した（図 11；5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.2.1], [16.2.6.1.2.2]）。ERT を受けても臨床的悪化が認められた患者での QMFT（総スコア）の変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL 20 mg/kg 群で−0.17±4.45 点、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群で 3.20±4.55 点であった。QMFT の総スコアの数値上の

改善は、不十分な臨床反応を示した患者（コホート 3 の AVAL 40 mg/kg 隔週投与群で 4.25±3.30 点、コホート 3 の ALGLU 群で 5.17±4.54 点；図 11、5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.2.2]）でも認められた。コホート 1 の各患者の QMFT の総スコアの患者間変動は大きく、2 名の患者は増加し、1 名は変化なし、3 名は減少であった。QMFT スコアのベースラインからの変化量は、継続投与期間中カットオフ時点までほぼ維持していた（図 11）。

図 11 - QMFT の総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



Source: 5.3.5.1 Study ACT14132 [Figure 4]
Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanpchange_qmts_s_f_i.rtf (14MAR2020 3:09)

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

3.2.3.3.1 粗大運動能力尺度-88

3.2.3.3.1.1 EFC14028 試験

EFC14028 試験では、主要解析期間中に、いずれの投与群でも GMFM-88 の総スコア（D「立位」及び E「歩行・走行・ジャンプ」の 2 つの尺度の合計）のベースラインからの臨床的に意味のある増加を示し、Week 49 までの変化量（平均値±標準偏差）は、ALGLU 群（2.29±4.35%）と比較して、AVAL 群（4.81±6.74%）で、数値的な改善が認められた（名目上の p = 0.0180；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.2.1]）。

Dスコアのベースラインからの Week 49 までの変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL 群（4.29±7.37%）の方が ALGLU 群（1.77±5.79%）よりも数値上大きかった。GMFM-88 の E スコアのベースラインからの Week 49 までの変化量の群間差も数値上大きく（AVAL 群で 5.33±8.02%、ALGLU 群で 2.81±5.38%；名目上の p = 0.0475）、Week 25 及び 37 では同様な群間差が見られた（EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.2.1]）。EFC14028 試験の小児患者 1 名では、GMFM-88 の総スコア（平均値）にはベースライン（92.20%）から Week 49（99.31%）まで一定した改善が認められた（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

3.2.3.3.1.2 TDR12857 試験

TDR12857 試験では、グループ 1、2 のいずれでも、用量レベルを問わず AVAL 群で Week 25 まで D 尺度と E 尺度を合計した GMFM-88 スコアは安定していた。TDR12857 試験の AVAL 20 mg/kg 隔週投与群では、GMFM-88 スコアのベースラインから Week 25 への変化率（平均値±標準偏差）は、未治療患者で+1.4±2.42%、既治療患者で+4.8±11.57%であった（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic response data [16.2.6.10]）。

3.2.3.3.1.3 ACT14132 試験

ERT を受けても臨床的悪化が認められた患者を登録した ACT14132 試験では、Week 25 までの GMFM-88（総%スコア）の変化量（平均値±標準偏差）は AVAL 20 mg/kg 隔週投与群で 2.62±9.33%、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群で 3.54±5.46%であった。ERT で不十分な臨床反応を示した患者での変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群で 4.20±4.32%、ALGLU の安定用量投与群で 6.82±3.34%であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.3]及び[16.2.6.1.1.4]）。

GMFM-88（総%スコア）の Week 25 までの平均値は 4 投与群全てで増加した。しかしながら、総%スコアは患者間で変動が大きかった。GMFCS-E&R のベースラインの機能レベルに基づいた GMFM-88 スコアの変化について予め定義した最小重要差を用いて GMFM-88 のベースラインから Week 25 までの変化量に基づき、患者は「改善」、「変化なし」及び「悪化」に分類された。全てのコホートでは、ほとんどの患者の GMFM-88 スコアは、投与期間を通して「改善」又は「変化なし」であった。コホート 1 で低用量の AVAL（20 mg/kg）を投与した 2 名の患者は、Week 25 の GMFM-88 が「悪化」であった。20 mg/kg から 40 mg/kg 隔週投与に増量した後、1 名の患者の GMFM-88 スコアが用量変更前より改善し、もう 1 名は残りの継続投与期間を通して継続的に「悪化」を示した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

3.2.3.3.2 粗大運動能力分類システム拡張改訂版

3.2.3.3.2.1 EFC14028 試験

ベースラインから Week 49 までの GMFCS-E&R の機能性分類の改善は、EFC14028 試験の AVAL 群の患者 10 名（LEVEL II から I は 7 名、LEVEL III から II は 3 名）及び ALGLU 群の患者 2 名（LEVEL II

[redacted]

からⅠは2名）に見られた。ベースラインで最高の機能レベル（GMFCS LEVEL Ⅰ）を有したが、Week 49ではLEVEL Ⅱに悪化した患者は、AVAL群の2名（20.0%）及びALGLU群の6名（42.9%）であった。ベースラインでLEVEL Ⅱに分類された、AVAL群の患者7名（19.4%）及びALGLU群の患者2名（9.1%）は、Week 49でLEVEL Ⅰに改善した（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.3.1]）。

3.2.3.3.2.2 ACT14132 試験

ACT14132試験のコホート1から3でAVALの投与を受けた患者での25週間投与後のGMFCS-E&Rのスコアの分布は、多くの患者で安定していた（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.6]～[16.2.6.1.1.9]）。中等度の変化が少数例で認められ、Week 25で1 LEVELの改善（LEVEL IVからⅢ）がコホート1及び2の各1名に認められ、1 LEVELの悪化（LEVEL ⅢからIV）がコホート3でのAVAL群の1名に認められた。コホート3のALGLU群でGMFCS-E&R LEVELが変化した患者はいなかった。

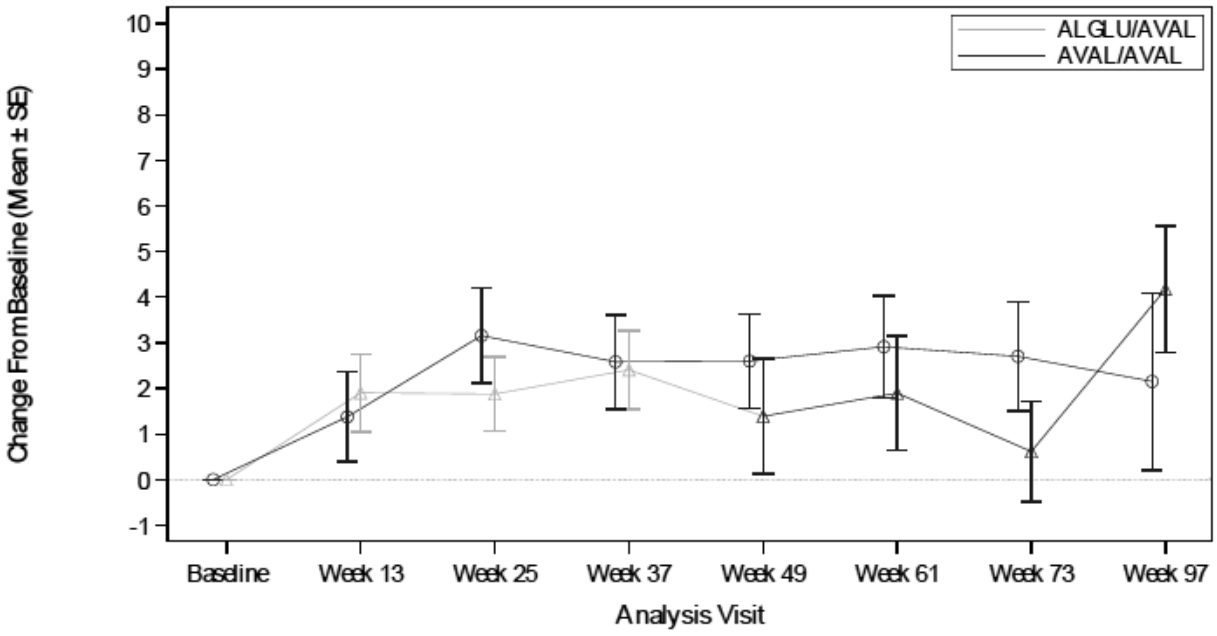
Week 73のデータが利用可能な患者では、Week 73にGMFCS-E&R LEVELがⅡからⅠに改善したコホート2の患者1名を除き、ベースラインでのGMFCS-E&R LEVELがⅠ、Ⅱ及びⅤの患者は、試験期間を通して、同じLEVELで維持していた。ベースラインにLEVEL Ⅲ及びIVに分類された8名では、直近の来院時に5名は変化なし、2名はLEVELが減少し（いずれもコホート1）及び1名はLEVELが増加した（コホート3のAVAL群）（5.3.5.1 ACT14132 [16.2.6.4.1]）。

3.2.4 健康関連 QOL

3.2.4.1 Short Form-12

SF-12による健康関連QOLの評価は、EFC14028試験の副次評価項目として、成人患者のみを対象に実施した。SF-12 PCSスコアのベースラインからWeek 49までの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL群で2.37±0.99点、ALGLU群で1.60±1.07点であった（多重性調整なしの名目上の$p = 0.5996$）。SF-12 MCSスコアのベースラインからWeek 49までの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL群で2.88±1.22点、ALGLU群で0.76±1.32点であった（多重性調整なしの名目上の$p = 0.2427$）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.6.1]））。AVAL群でのPCS及びMCSスコアの平均値は、ベースラインからWeek 97まで徐々に増加した（図12、図13）。

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

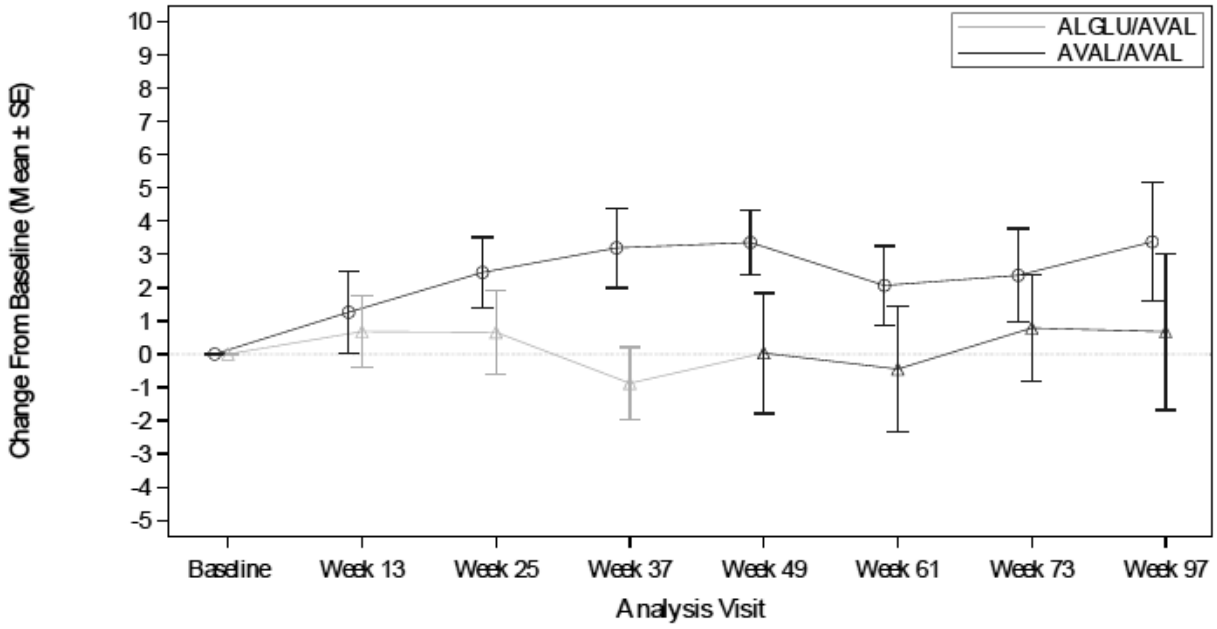


ALGLU/AVAL	48	46	45	44	42	34	31	22
AVAL/AVAL	50	48	50	50	50	40	38	24

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Note: the AVAL/AVAL arm includes subjects who had at least one avalglucosidase alfa in PAP period and ETP period or subjects who directly entered ETP period without PAP period;
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 11]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_overtime_ove_new_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sf_pcs_overtime_ove_i_g_i.rtf (13JUL2020 11:16)

[redacted]

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



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

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

3.2.4.2 Pediatric Quality of Life Inventory

PedsQL Generic Core Scale は、EFC14028 試験の患者 1 名で測定した（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。該当患者の総スコアは、ベースラインで 55.43 点、Week 49 で 63.04 点であったことから、全体的な改善が示唆された。

LOPD 患者を対象とした用量漸増試験である TDR12857 試験では、Week 25 の PedsQL Multidimensional Fatigue Scale の 18 項目中の認知疲労及び全身性疲労の項目の平均スコアは、AVAL 20 mg/kg を投与された未治療患者群で改善し、他のコホートでは変化は認められなかった（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic Response Data [16.2.6.28]）。

IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では、ベースラインの PedsQL - Physical Health Summary Score（PHSS）の中央値（範囲）は、コホート 1、コホート 2 及びコホート 3 の AVAL 群でそれぞれ 56.30 点（18.8～75.0 点）、67.20 点（40.6～81.3 点）、40.63 点（6.3～87.5 点）及び 28.60 点（21.9～85.7 点）であった。最終利用可能時点までの平均値の変化により、コホート 2 及びコホート 3 のほとんどの患者の PHSS は安定していたか改善したが、コホート 1（AVAL 20 mg/kg 隔週投与）では減少した（5.3.5.1

ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.1]、[16.2.6.2.4.2]）。ベースラインの PedsQL - Psychosocial Health Summary Score（PSHSS）の中央値（範囲）は、コホート 1、コホート 2、コホート 3 の AVAL 群及びコホート 3 の ALGLU 群で、それぞれ 78.30 点（46.7～86.7 点）、66.70 点（51.7～83.3 点）、61.52 点（43.3～80.8 点）及び 63.46 点（52.5～85.0 点）であった。最終利用可能時点までの平均値の変化により、コホート 1、コホート 2 及びコホート 3 の AVAL 群のほとんどの患者の PSHSS は安定していたか改善したが、コホート 3 の ALGLU 群では減少した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.3]、[16.2.6.2.4.4]）。これらのスコアは合併する慢性疾患の健康関連 QOL に与える影響を反映した。スコアは患者間の変動が大きく、データを慎重に解釈する必要がある。

3.2.4.2.1 Pediatric Quality of Life Inventory Pediatric Pain Questionnaire 及び観察者による痛みのビジュアルアナログスケール

IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では、PedsQL で測定した健康関連 QOL 及び疼痛並びに疼痛 VAS は、合併する慢性疾患の影響を反映した。AVAL 群のほとんどの患者では最終測定可能時点まで安定又は改善の傾向が認められ、ALGLU 群の患者では平均的に負の変化を示した。これらの評価は患者間の変動が大きかった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.18]～[16.2.6.2.4.20]）。

PedsQL 質問票の結果、ベースラインの痛みの中央値（範囲）は、コホート 1 で 0.00（0.0～8.0）、コホート 2 で 0.50（0.0～6.0）、コホート 3 の AVAL 群で 0.00（0.0～2.0）及びコホート 3 の ALGLU 群で 8.00（患者 1 名のみ）であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.7] 及び[16.2.6.2.4.8]）。ベースラインの最悪の痛みの中央値（範囲）は、コホート 1 で 0.00（0.0～10.0）、コホート 2 で 0.00（0.0～7.0）、コホート 3 の AVAL 群で 1.00（0.0～5.0）及びコホート 3 の ALGLU 群で 8.00（患者 1 名のみ）であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.9] 及び[16.2.6.2.4.10]）。

3.2.4.3 EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票

EFC14028 試験では、ALGLU 群と比較して AVAL 群での EQ-5D VAS の改善が顕著であった。EQ-5D VAS スコアのベースラインから Week 49 までの変化量の平均値は、AVAL 群の方が ALGLU 群と比較して顕著に高かった（より良いスコア；8.80 対−0.33、名目上の $p = 0.0043$；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.5]）。

3.2.4.4 Pompe Disease Symptom Scale 及び Pompe Disease Impact Scale

EFC14028 試験では、ALGLU 群と比較して、AVAL 群での PDSS 及び PDIS で測定した患者報告症状及び影響は、ベースラインから Week 49 までの改善が幾つかの項目及び総スコアで数値上顕著であった。全体として、PDSS の全ての項目及び TSS のベースラインから Week 49 までの変化量の中央値は、AVAL 群が ALGLU 群と比較して数値的に低く（より良い結果）、OFS では顕著な改善を示した

（−0.83 及び−0.21、名目上の p = 0.0265）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-renponse-data [16.2.6.3.7.1]）。PDSS のレスポンダー解析では、主要及び副次のレスポンダー閾値のいずれでも、Week 49 のほとんどの領域及び TSS で、ALGLU と比較して、AVAL で顕著な改善を示した。主要レスポンダー閾値では、ALGLU 群に対する AVAL 群のレスポンダーのオッズ比は、SBS（11.87、名目上の p = 0.004）、FPS（6.26、多重性調整なしの名目上の p = 0.030）、OFS（5.90、多重性調整なしの名目上の p = 0.017）及び TSS（7.60、多重性調整なしの名目上の p = 0.014）で有意であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.7.3]）。

PDIS の DPAS 領域のベースラインから Week 49 までの変化量（中央値）は、AVAL 群で ALGLU 群より顕著な改善を示した（−0.62 対−0.07、多重性調整なしの名目上の p = 0.0296；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.8.1]）。

3.2.4.5 Rasch-built Pompe Specific Activity Scale

EFC14028 試験では、AVAL 群でのベースラインから Week 49 までの R-PAct には、ALGLU 群と比較して、顕著な変化は認めれらなかった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.6]）。

3.2.4.6 Patient Global Impression of Change

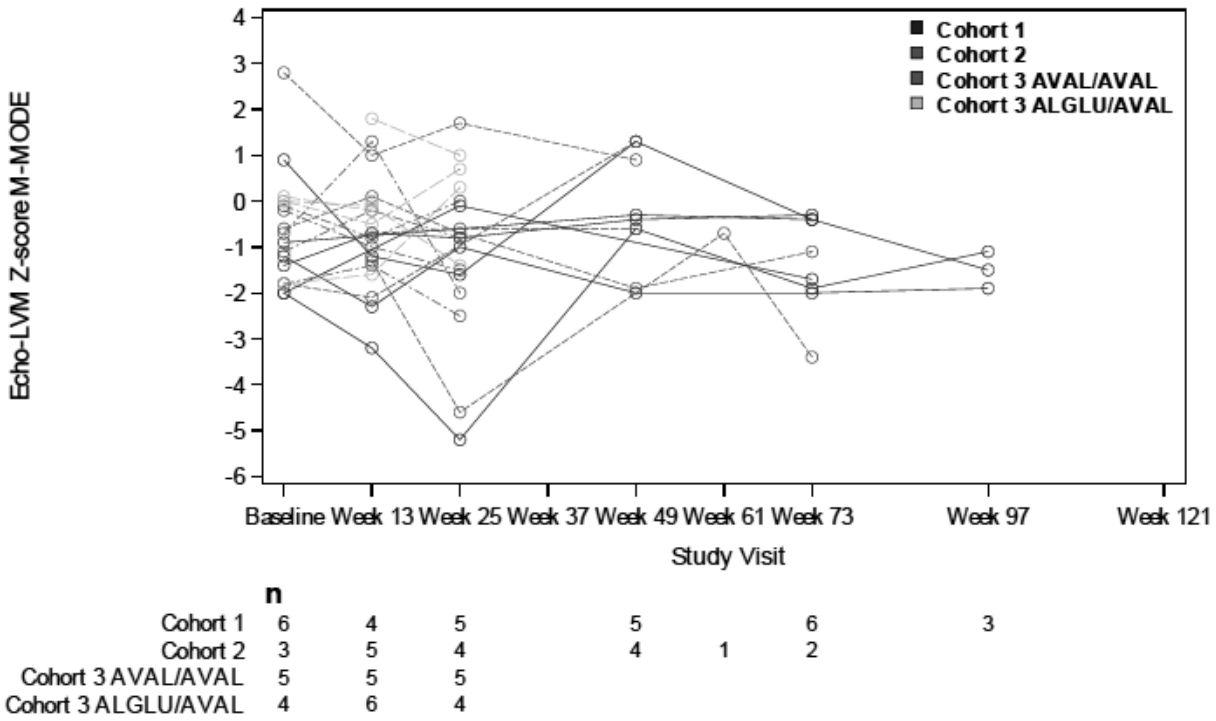
EFC14028 試験では、Week 49 の PGIC の日常生活の活動、疾患関連の症状及び全体的な移動能力の変化は、AVAL 群が ALGLU 群と比較して顕著に大きかった。PGIC の解析の結果では、AVAL 群では ALGLU 群と比較して Week 49 の日常生活の活動（0.57、名目上の p = 0.0231）、疾患関連の症状（0.78、p = 0.0013）及び全体的な移動能力（0.65、多重性調整なしの名目上の p = 0.0078）の推定した変化量（平均値）に顕著な改善が認められた。PGIC スコアのベースラインからの変化量（実測値）の要約統計量は 5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.9.1]に示した。

3.2.5 その他の乳児型糖原病 II 型患者における特定の評価項目

3.2.5.1 心エコー検査

糖原病 II 型には心筋症及び心リモデリングが伴うため、ACT14132 試験に登録された患者で評価可能な 2D 心エコーが実施された患者は少数であり、ほとんどの施設で M モード心エコーを実施した（5.3.5.1 ACT14132 [Section 10.1.4]）。ベースラインの LVM Z スコアが異常な（2 を超える）コホート 2 の CRIM 陰性の患者 1 名（AVAL 40 mg/kg 隔週投与）では、Week 25 でスコアが正常範囲内に改善した（図 14）。その他の患者全員のベースラインの LVM Z スコアは正常で、Week 25 まで維持した。コホート 1 及び 2 の患者では、Week 25 の心エコーの所見はカットオフ日まで維持された。

図 14 - M モード心エコーLVM Z スコアの個々の患者の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）

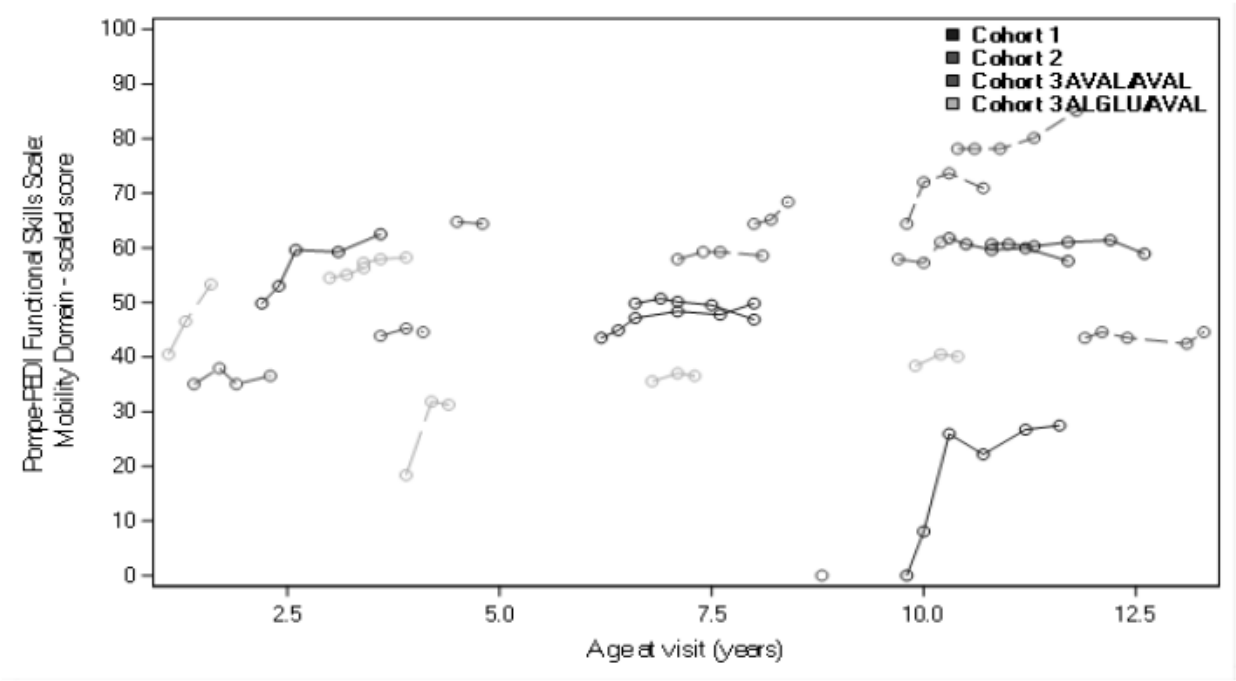


Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.4.11].
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_spaghetti_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_spaghetti_lvtmzmm_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:10)

3.2.5.2 Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory

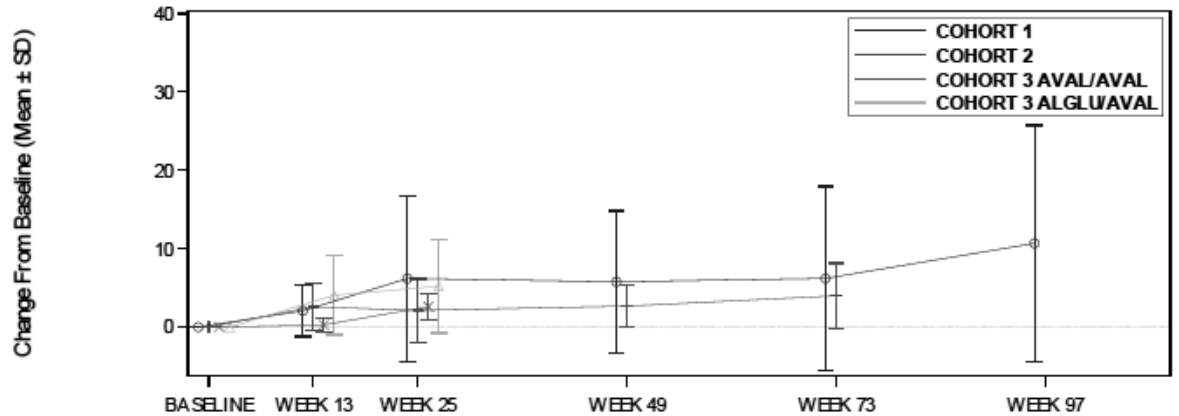
ACT14132 試験に登録された各患者での Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の Mobility ドメインの換算点の軌跡長は、ベースラインから Week 25 までで増加傾向が示されたことから、介護者により報告された機能的スキルの数が増加したことが示唆された（図 15）。全投与群を通して 15 名の患者で増加が認めれらた。素点及び換算点が増加したものの、スキルの新規習得を示す規準標準点の平均値は 4 コホートのいずれでも変化を示さなかった（図 16）。これは、ベースラインの最低可能規準標準点が 10 未満の患者数が多く、これらの患者のスコアは試験期間を通して変化しなかったことによる可能性がある。ベースラインの規準標準点が 10 以上の患者 9 名中 8 名は、Week 25 で利用可能な追跡データを有した。そのうち、AVAL 群では 3 名の患者は規準標準点が改善し、1 名は変化なし、もう 1 名は減少した。ALGLU 群では、2 名の患者はさらに減少し、1 名は改善した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

図 15 - Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の Mobility ドメインの換算点の個々の患者の経時推移（年齢別）- 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



Source: 5.3.5.1 Study ACT14132 [Figure 5] and Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.3.8].
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_spaghetti_age_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_spaghetti_ppfsss03_age_s_f_i.rtf (14MAR2020 3:10)

図 16 - Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の Mobility ドメインの換算点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



[redacted]

Source: 5.3.5.1 Study ACT14132 [Figure 6] and Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.3.15].
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanpchange_ppss_s_f_i.rtf (14MAR2020 3:10)

3.2.5.3 眼瞼挙筋機能検査

ACT14132 試験では、眼瞼挙筋機能が維持又は悪化したコホート 3 の ALGLU 群又は AVAL 20 mg/kg 隔週投与群と比較して、コホート 2 及びコホート 3 の AVAL 40 mg/kg 隔週投与群では改善傾向を示した（5.3.5.1 ACT14132 [Figure 9]～[Figure 14]）。

3.2.5.4 聴力検査

ACT14132 試験では、ベースラインで聴力検査を受けた 22 名の患者のほとんどは難聴であった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 8]）。そのうち、コホート 1 の 5 名はベースラインに聴覚脳幹誘発電位検査／聴覚脳幹誘発反応を用いた聴力検査を受け、1 名（16.7%）は正常な反応を示し、4 名は異常な反応を示した。Week 25 で 5 名の患者全員が異常な反応を示した。ベースラインに検査を受けたコホート 2 の 3 名の患者のうち、1 名は正常な反応を示し、2 名は異常な反応を示した。Week 25 で正常及び異常な反応を示した患者数は同様であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.8.1]）。コホート 3 では、1 名の患者がベースラインに検査を受け、異常な反応を示し、Week 25 でも AVAL 投与に対して異常な反応を示した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.8.2]）。

3.2.5.5 Leiter International Performance Scale 第 3 版

ベースラインでの Leiter-3 の非言語的 IQ 複合スコアは不均一であった。Leiter-3 スコアのベースラインからの変化量の平均値は、非言語的 IQ 複合スコアで安定していたか僅かに改善したことから、規準標準点を一定に維持させるか改善させるために、試験期間を通して認知スキルを獲得し続けたことが示唆された（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.7.1]、[16.2.6.2.7.2]）。本治験の全時点では、ほとんどの患者の非言語的 IQ スコアは 70～129 で認知機能の「平均」の範囲内であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.7.3]）。2 名の患者は全ての検査では、非言語的 IQ スコアが「非常に高い／天才」に分類された 130～170 であった。3 名の患者は非言語的 IQ スコアが「非常に低い／軽度障害」に分類された 55～69 であり、全員が少なくとも 1 回の来院でスコアが 70 未満であった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.4.1]）。

3.2.5.6 Bayley Scale of Infant and Toddler Development 第 3 版

ACT14132 試験では、ほとんどの患者の年齢又はスキルレベルが検査の要件を超えたため、Bayley-III スコアは少数の患者でしか測定されなかった。試験期間中にコホート間の有意な比較を除き、全体でのスコアは認知、微細運動及び粗大運動の獲得を示した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.6.1]～[16.2.6.2.6.13]）。4 名のうち 1 名を除き全員が認知尺度で素点の増加を示し、「発達遅延（delayed）」（70 未満）の基準に該当するスコアを示す患者はいなかった。この 4 名の患者は全員微細運動尺度で素点が増加し、3 名は粗大運動でも素点が増加した。素点が増加した

ものの、運動複合尺度の規準標準点は、4名中2名でしか増加せず、2名はほとんどの来院時点で「発達遅延」に分類された。同年代の小児と比較して認知機能がより障害され、粗大運動障害の方が微細運動障害より大きかった運動機能のパターンは、ERT を受けていた IOPD 患者の表現型と一致した（5.3.5.1 ACT14132 [Section 10.2.6]）。

3.3 薬物相互作用

該当せず。

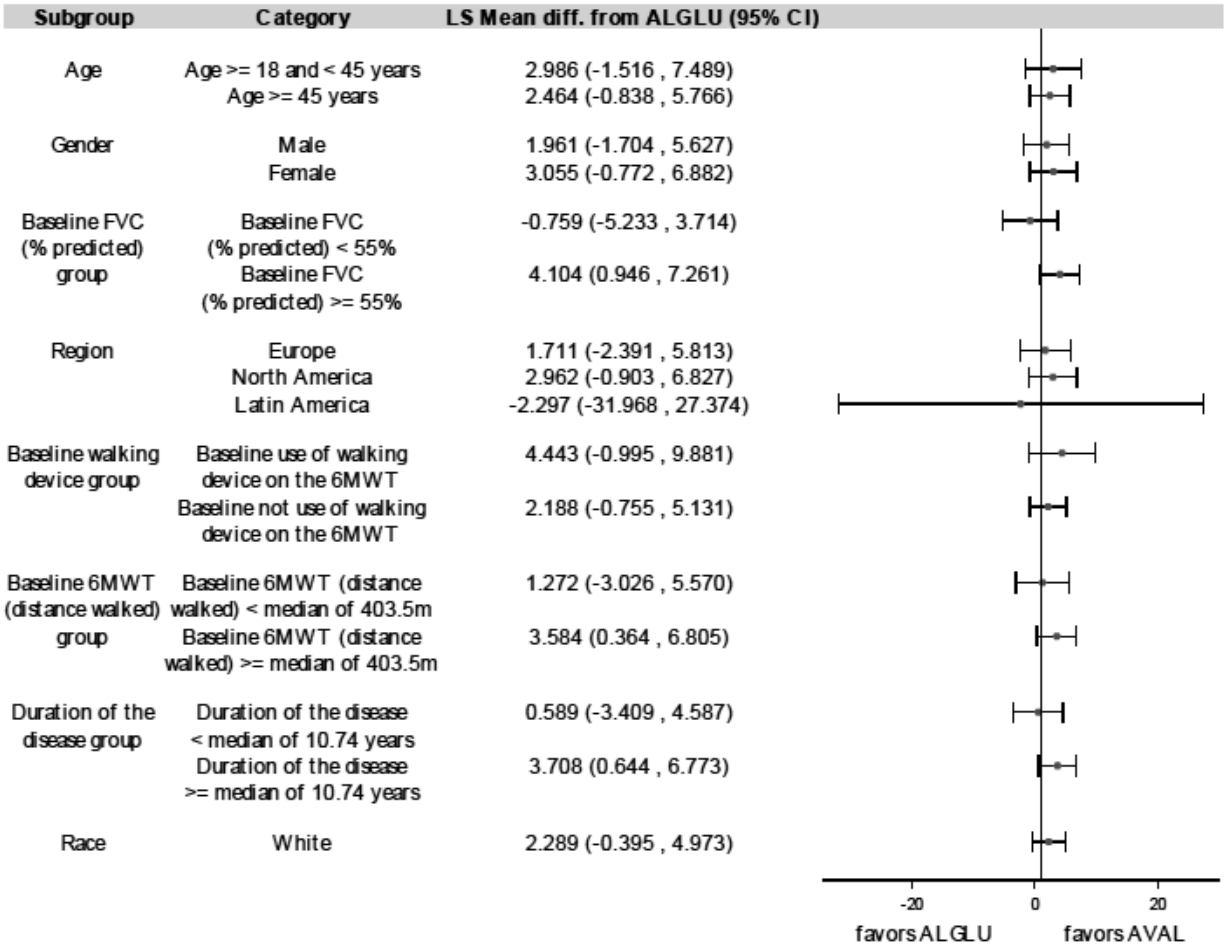
3.4 部分集団における結果の比較

3.4.1 EFC14028 試験のサブグループ解析結果

3.4.1.1 努力肺活量のサブグループ解析

EFC14028 試験の主要有効性評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC 及び主な副次評価項目である 6 分間歩行距離のサブグループ解析は、mITT 集団を対象に年齢分類（18 歳未満、18 歳以上 45 歳未満、45 歳以上）、性別、ベースラインの FVC（55%未満及び 55%以下）、地域、ベースラインの歩行器具の使用、ベースラインの 6 分間歩行距離、ベースラインの罹病期間及び人種別に実施した。全体としての mITT 集団のサブグループでは、予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの改善は、AVAL 群が ALGLU 群より大きい傾向を示した（図 17、5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）。ベースラインでの予測値に対する比率を%で表した FVC が 55%以上、歩行距離の中央値が 403.5 m 以上、又は診断後の期間が 10.74 年以上に基づいたサブグループの推定のいずれでも、AVAL 群の方がより良い反応を示す傾向を示した。検討したその他のサブグループ（年齢、性別、民族又は地域）の推定値は群間差を示さなかった。

図 17 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表したFVCのベースラインからWeek 49までの変化量（主要有効性評価項目）の Forest Plot - サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験）



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

年齢が 18 歳以上 45 歳未満又は 45 以上の患者のいずれでも、予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの変化量の推定値は、AVAL 群が ALGLU 群と比較して大きかった。ベースラインの年齢が 18 歳以上 45 歳未満の AVAL 群の患者の Week 49 までの変化量の調整平均(95%信頼区間)は 3.78%（0.77, 6.80%）で、ALGLU 群の患者の 0.80%（−2.53, 4.12%）よりも改善し、群間差が最も大きかった（2.99%［−1.52, 7.49%］；5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）。ベースラインの年齢が 45 歳以上の患者ではベースラインからの変化量は比較的に小さかった（AVAL 群 : 2.32%［−0.04, 4.69%］、ALGLU 群：−0.14%［−2.43, 2.14%］、群間差：2.46%［−0.84, 5.77%］）。

AVAL 群の女性患者及び男性患者では、予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの変化量は、ALGLU 群の女性及び男性患者よりも大きかった。Week 49 までの群間差は、女性患者の方（AVAL 群 : 4.20%［1.63, 6.78%］、ALGLU 群 : 1.15%［−1.58, 3.88%］、群間差 : 3.06%［−0.77, 6.88%］）が男性（AVAL 群 : 1.64［−0.88, 4.16%］、ALGLU 群 : −0.32%［−2.98, 2.34］、群間差 : 1.96%［−1.70, 5.63%］；5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）よりも大きかった。

ベースラインでの予測値に対する比率を%で表した FVC が 55%以上の患者では、ベースラインから Week 49 までの変化量の調整平均（95%信頼区間）は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも大きかった（AVAL 群 : 3.99%［1.92, 6.07%］、ALGLU 群 : −0.11%［−2.48, 2.26%］、群間差 : 4.10%［0.95, 7.26%］；5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）。この明らかな群間差は、ベースラインでの予測値に対する比率を%で表した FVC が 55%未満の患者では認めれらなかった（AVAL 群 : 0.85%［−2.60, 4.31%］、ALGLU 群 : 1.61%［−1.52, 4.74%］、群間差 : −0.76%［5.23, 3.71%］）。

欧州及び北米の施設の患者では、ベースラインから Week 49 までの変化量は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも大きかった。欧州のいずれの群の患者も、北米の患者と比較してベースラインからの変化量の調整平均が大きく、群間差の調整平均は小さかった。欧州では、Week 49 までの変化量の調整平均（95%信頼区間）は、AVAL 群で 3.47%（0.91, 6.04%）、ALGLU 群で 1.76%（−1.43, 4.95%）で、群間差の調整平均（95%信頼区間）は、1.71%（−2.39, 5.81%）であった。北米では、Week 49 までの変化量の調整平均は、AVAL 群で 1.57%（−1.35, 4.49%）、ALGLU 群で−1.39%（−3.85, 1.06%）、群間差の調整平均（95%信頼区間）は 2.96%（−0.90, 6.83%；5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）であった。中南米の AVAL 群の患者 2 名及び ALGLU 群の患者 7 名では、ベースラインから Week 49 までの変化量の調整平均は、AVAL 群（変化量の調整平均［95%信頼区間］：1.24%［−24.23, 26.70%］）の方が ALGLU 群（3.53%［−11.35, 18.42%］）と比較して小さかった。アジア太平洋の AVAL 群の患者 4 名では、ベースラインから Week 49 までの変化量の調整平均（95%信頼区間）が 16.30%（25.78, 58.38%）であった。アジア太平洋の施設での ALGLU 群の患者は 1 名のみのため、該当投与群及び該当地域の群間差は算出しなかった（5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）。

ベースラインの 6MWT 測定時に歩行器具を使用した患者及び使用しなかった患者のいずれでも、ベースラインからの変化量は、AVAL 群が ALGLU 群より大きかった。ベースラインの 6MWT 測定時に歩行器具を使用した患者での Week 49 までの変化量の群間差は 4.44%（−1.00, 9.88%）で、ベースラインに歩行器具を使用しなかった患者での群間差は 2.19%（−0.76, 5.13%）であった（5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）。

ベースラインの 6 分間歩行距離の中央値が 403.5 m 未満の患者及び 403.5 m 以上の患者のいずれでも、ベースラインからの変化量は AVAL 群の方が ALGLU 群よりも大きかった。予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量の群間差は、ベースラインの 6 分間歩行距離の中央値が 403.5 m 以上の患者群（調整平均［95%信頼区間］；AVAL 群 : 3.77%［1.65, 5.89%］、ALGLU 群 : 0.19%［−2.25, 2.63%］、群間差 : 3.58%［0.36, 6.81%］）が 403.5 m 未満の患者群（AVAL 群 : 1.99%

［−1.15%, 5.13%］、ALGLU 群：0.72%［−2.23%, 3.66%］、群間差：1.27%［−3.03, 5.57%］；5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）と比較して大きかった。

ベースラインの罹病期間の中央値が 10.74 年以上の患者群では、予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量は、AVAL 群が ALGLU 群と比較して大きかった（調整平均［95%信頼区間］の群間差は 3.71%［0.64, 6.77%］）。ベースラインの罹病期間の中央値が 10.74 年未満の患者ではベースラインから Week 49 までの変化量の調整平均（95%信頼区間）の群間差は 0.59%（−3.41, 4.59%）であった。

白人患者では、ベースラインから Week 49 までの変化量は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも大きく、調整平均（95%信頼区間）の群間差は 2.29%（−0.39, 4.97%；5.3.5.1 EFC14028 [Table 44]）であった。AVAL 群に黒人患者 1 名及びアジア人患者 3 名が組み入れられ、ALGLU 群に黒人 2 名が組み入れられた。ALGLU 群にはアジア人患者はいなかった。人種別のサブグループに基づく推定又は群間差は算出しなかった。

3.4.1.2　6 分間歩行試験のサブグループ解析

EFC14028 試験での群間の改善の差の推定値及びその 95%信頼区間を図 18 に示し、5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.2]に要約した。ALGLU 群の方が調整平均の推定値で歩行距離の改善を示した中南米を除き、AVAL 群の方が調整平均の推定値で ALGLU 群を上回る改善を示した（図 18）。ベースラインから Week 49 までの 6 分間歩行距離の改善の調整平均（95%信頼区間）は、年齢が 18 歳以上 45 歳未満の患者（47.74 m［25.16, 70.32 m］）及び 45 歳以上（21.60 m［−12.37, 55.57 m］）の患者のいずれでも、AVAL 群が ALGLU 群と比較して大きく、最も大きな群間差は 18 歳以上 45 歳未満の患者で認められた（40.951 m［7.063, 74.839 m］）。

[redacted]