サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 149

[redacted]

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　　背景及び概観 11

1.1　　緒言 11

1.2　　公表文献 12

1.3　　類薬の安全性情報 13

1.4　　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 13

2　　医薬品への曝露 14

2.1　　総括的安全性評価計画及び安全性評価試験の記述 14

2.1.1　　試験の概観 14

2.1.2　　安全性解析データの構成 17

2.2　　市販後データ 17

2.3　　データ解析 17

2.3.1　　安全性評価項目及びその定義 18

2.3.2　　安全性に関する統合したデータベース及び併合方法 18

2.3.2.1　　解析対象集団 19

2.3.3　　解析した安全性データ 20

2.3.4　　安全性データの解析 21

2.4　　個々の試験結果の要約 22

2.4.1　　EFC14028 試験 22

[redacted]

2.4.2 ACT14132 試験 29
2.4.3 TDR12857 試験 32
2.4.4 LTS13769 試験 38
2.5 全般的な曝露状況 41
2.5.1 被験者及び患者の内訳 41
2.5.2 曝露状況 42
2.6 試験対象集団の人口統計学的及びその他の特性 43
2.6.1 人口統計学 43
2.6.2 病歴及びベースラインでの疾患特性 46
2.6.2.1 病歴／手術歴 46
2.6.2.2 ベースラインでの疾患特性 49
2.6.3 前治療薬及び併用薬 49
2.6.3.1 前治療薬 49
2.6.3.2 併用薬 50
3 有害事象 53
3.1 有害事象の要約 53
3.1.1 比較的よく見られる有害事象 56
3.1.1.1 TEAE 56
3.1.1.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 59
3.1.1.3 重度の TEAE 61
3.1.2 死亡 61
3.1.3 重篤な TEAE 62
3.1.4 治験薬の投与中止に至った TEAE を含む他の重要な有害事象 66
3.1.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE 66
3.1.5 特に注目すべき有害事象 68
3.1.5.1 IAR 71
3.1.5.2 妊娠 71
3.1.5.3 症候性過量投与 72
3.1.5.4 特に注目すべき有害事象に関連した血液生化学検査項目 72
3.1.6 アナフィラキシー反応・過敏性反応・免疫関連反応 73
3.1.6.1 アナフィラキシー反応 73
3.1.6.2 過敏性反応 74
3.1.6.3 免疫関連反応 75

[redacted]

3.2 個々の有害事象の叙述 75

4 臨床検査値の評価 77

4.1 血液学的検査 77

4.2 血液生化学検査 79

4.2.1 肝機能検査 80

4.2.2 代謝機能検査 86

4.2.3 腎機能検査 87

4.2.4 電解質検査 88

4.3 尿検査 89

5 バイタルサイン、理学的所見及び安全性に関連する他の観察項目 90

5.1 血圧及び心拍数 90

5.2 心電図 91

6 免疫原性 94

6.1 ADA 反応 94

6.1.1 未治療（過去に ALGLU による治療を受けていない）患者 94

6.1.2 既治療（過去に ALGLU による治療を受けた）患者 94

6.1.3 成人患者 95

6.1.4 小児患者 95

6.1.5 ADA 抗体価の要約 96

6.2 安全性に及ぼす ADA の影響 96

6.2.1 ADA の状態別の TEAE 97

6.2.1.1 未治療患者 97

6.2.1.2 既治療患者 97

6.2.1.3 成人患者 98

6.2.1.4 小児患者 98

6.2.2 ピーク抗体価カテゴリー別の TEAE 99

6.2.2.1 未治療患者 99

6.2.3 NAb の状態別の TEAE 100

6.2.3.1 未治療患者 100

6.2.3.2 既治療患者 101

[redacted]

6.2.3.3 成人患者 103
6.2.3.4 小児患者 103
6.2.4 ADA の状態別の重篤な TEAE 105
6.2.4.1 未治療患者 105
6.2.4.2 既治療患者 105
6.2.5 ADA 及び NAb の状態別の IAR 105
6.2.5.1 未治療患者 105
6.2.5.2 既治療患者 106
6.2.6 ADA 及び NAb の状態別の過敏症の TEAE 107
6.2.6.1 未治療患者 107
6.2.6.2 既治療患者 107
6.2.7 ADA 及び NAb の状態別のアナフィラキシー反応の TEAE 108
6.2.8 安全性に及ぼす ADA の影響に関する結論 108
7 特別な患者集団及び状況下における安全性 110
7.1 内因性要因 110
7.2 外因性要因 113
7.3 薬物相互作用 113
7.4 妊娠中での使用 114
7.5 過量投与 114
7.6 薬物乱用評価（DALA） 114
7.7 離脱症状及び反跳現象 114
7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 115
8 市販後データ 116
9 公表文献からの安全性データ 117
10 安全性に関する全般的な結論 118
11 参考文献 121
12 補遺 124
13 付録 127

[redacted]

表 目 次

表 1 - 申請資料に含まれる AVAL の臨床試験 14
表 2 - AVAL の安全性解析対象集団の対象患者数 19
表 3 - 5 つの患者集団について解析した安全性データの要約 20
表 4 - 5 つの患者集団について解析した免疫原性データの概要 21
表 5 - TEAE の概要 - EFC14028 試験の主要解析期間 - 安全性解析対象集団 24
表 6 - AVAL 投与全体での TEAE の概要 - 安全性解析対象集団 25
表 7 - ADA ピーク抗体価カテゴリー別の ADA の TEAE に及ぼす影響の要約 - 主要解析期間 - ADA 評価対象集団 27
表 8 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間） 30
表 9 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 31
表 10 - TEAE の要約 - Full Analysis Set（TDR12857 試験 - グループ 1［未治療患者］） 34
表 11 - TEAE の要約 - Full Analysis Set（TDR12857 試験 - グループ 2［既治療患者］） 34
表 12 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT 別） - 全解析対象集団（TDR12857 試験 - グループ 1） 35
表 13 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT 別） - 全解析対象集団（TDR12857 試験 - グループ 2） 35
表 14 - 有害事象プロファイルの概要：グループ 1 とグループ 2 を統合した TEAE - 安全性解析対象集団（TDR12857/LTS13769 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 2 月 27 日］） 39
表 15 - 患者の内訳 - AVAL 安全性解析対象集団 41
表 16 - 治験薬の曝露状況 - AVAL 安全性解析対象集団 42
表 17 - ベースラインでの人口統計学的特性 - AVAL 安全性解析対象集団 45
表 18 - ベースラインでの器官別大分類ごとの病歴／手術歴 - AVAL 安全性解析対象集団 47
表 19 - TEAE の概要 - AVAL 安全性解析対象集団 55
表 20 - 5%以上の患者に見られた PT 別の TEAE - AVAL 安全性解析対象集団 56
表 21 - 6 か月ごとの TEAE 発現までの期間の Kaplan-Meier 推定値 - AVAL 安全性解析対象集団 58
表 22 - いずれかの患者集団で患者の 2%以上に発現した AVAL との因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別） - AVAL 安全性解析対象集団 60

[redacted]

表 23 - 重篤な TEAE（SOC 及び PT 別）- AVAL 安全性解析対象集団 62

表 24 - AVAL との因果関係が否定できない重篤な TEAE（SOC 及び PT 別）- AVAL 安全性解析対象集団65

表 25 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - AVAL 安全性解析対象集団 67

表 26 - 特に注目すべき有害事象の要約 - AVAL 安全性解析対象集団 68

表 27 - 血液学的検査：AVAL の全投与期間中に PCSA が認められた患者（ベースラインの状態別）- AVAL 安全性解析対象集団 77

表 28 - 血液生化学検査：AVAL の全投与期間中に PCSA が認められた患者のベースライン時の状態別の割合 - AVAL 安全性解析対象集団 83

表 29 - バイタルサインの PCSA - AVAL 安全性解析対象集団 90

表 30 - 心電図の PCSA - AVAL 安全性解析対象集団 92

表 31 - 未治療患者での抗 AVAL 抗体の状態別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 97

表 32 - 既治療患者での抗 AVAL 抗体の状態別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 98

表 33 - 成人患者及び小児患者での抗 AVAL 抗体の状態別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 99

表 34 - 未治療患者での抗 AVAL 抗体のピーク抗体価カテゴリー別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 . 99

表 35 - 未治療患者での抗 AVAL NAb による酵素活性阻害別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 100

表 36 - 未治療患者での抗 AVAL NAb による酵素取込み阻害別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 101

表 37 - 既治療患者での抗 AVAL NAb による酵素活性阻害別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 102

表 38 - 既治療患者での抗 AVAL NAb による酵素取込み阻害別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 102

表 39 - 成人患者及び小児患者での抗 AVAL NAb による酵素活性阻害別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 103

表 40 - 成人患者及び小児患者での抗 AVAL NAb による酵素取込み阻害別の TEAE の要約 - ADA 評価対象集団 104

表 41 - 全投与群での事前に規定した区分別の DALA に該当する TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 124

表 42 - 全投与群での事前に規定した区分別の DALA に該当する TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 125

表 43 - 全投与群での事前に規定した区分別の DALA に該当する TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（LTS13769 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 2 月 27 日］） 126

表 44 - 死亡に至った TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 128

表 45 - 死亡に至った TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間） 128

表 46 - 死亡に至った TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 継続投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 129

[redacted]

表 47 - 重篤な TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 129

表 48 - 重篤な TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 137

表 49 - 重篤な TEAE の一覧 - Full Analysis Set（TDR12857 試験） 142

表 50 - 重篤な TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（LTS13769 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 2 月 27 日］） 143

表 51 - 治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］） 147

表 52 - 治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間） 149

表 53 - 治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 継続投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］） 149

図　目　次

図 1 - 治験薬を投与した糖原病 II 型患者を対象とした全ての臨床試験 16

図 2 - 全患者での ALT（IU/L）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団 80

図 3 - 全患者での AST（IU/L）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団 81

図 4 - 全患者での直接ビリルビン（µmol/L 及び mg/dL）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団 82

図 5 - 全患者でのクレアチニンキナーゼ（IU/L）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団86

図 6 - 全患者でのクレアチニン（µmol/L 及び mg/dL）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団 88

図 7 - 未治療患者での抗 AVAL 抗体のピーク抗体価と IAR 発現件数との箱ひげ図 - ADA 評価対象集団 . 106

[redacted]

略号と用語の定義

6MWT:	6-minute walk test／6 分間歩行試験
ADA:	anti-drug antibody／抗薬物抗体
ALGLU:	alglucosidase alfa／アルグルコシダーゼ アルファ
ALP:	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve ／濃度 - 時間曲線下面積
AVAL:	avalglucosidase alfa／アバルグルコシダーゼ アルファ
BUN:	blood urine nitrogen／血中尿素窒素
CK:	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
eCRF:	electronic case report form／電子症例報告書
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
DALA:	drug abuse liability assessment／薬物乱用評価
DBP:	diastolic blood pressure／拡張期血圧
GD:	gestation days／妊娠日数
HR:	heart rate／心拍数
IAR:	infusion associated reaction
IOPD:	infantile-onset Pompe disease／乳児型糖原病 II 型
ISI:	integrated summary of immunogenicity
ISS:	integrated summary of safety
ITI:	immune tolerance induction therapy／免疫寛容導入療法
LOPD:	late-onset Pompe disease／遅発型糖原病 II 型
LS mean:	least square mean／調整平均
M6P	mannose-6-phosphate／マンノース-6-リン酸
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
NAb:	neutralizing antibody／中和抗体
PCSA:	potentially clinically significant abnormality
PT:	preferred term／基本語
SAP:	statistical analysis plan／統計解析計画書
SBP:	systolic blood pressure／収縮期血圧
SD:	standard deviation／標準偏差
SE:	standard error／標準誤差
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
SOC:	system organ class／器官別大分類

[redacted]

TEAE:	treatment-emergent adverse event
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
糖原病 II 型:	当該疾患を「ポンペ病」と表記することもあるが、本 Module では統一して「糖原病 II 型」を用いる。

[redacted]

1　背景及び概観

1.1　緒言

ポンペ病（糖原病Ⅱ型）は、1932年にオランダ人病理学者のJohannes Cassianus Pompeによって明らかにされた(1)。この疾患は、グリコーゲンを分解する酵素であるライソゾーム酸性α-グルコシダーゼの欠損に起因する常染色体劣性の稀少な遺伝性疾患である。体組織、特に心臓、呼吸器及び骨格筋でのグリコーゲンの蓄積によって、影響を受けた細胞の構造及び機能の不全を来し、種々の症状、臨床状態の悪化及び、多くの場合、早期死亡に至る。ライソゾーム蓄積障害であることに加えて、糖原病Ⅱ型は神経筋疾患、代謝性ミオパシー及びグリコーゲン蓄積障害でもあると考えられている。世界中での糖原病Ⅱ型の推定発生率は1:40000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(2, 3, 4, 5)。

糖原病Ⅱ型の全ての臨床症状は、ライソゾーム酸性α-グルコシダーゼの欠損によって引き起こされる。しかしながら、糖原病Ⅱ型の臨床症状には著しい不均一性があり、一連の臨床徴候及び症状を伴う幅広い臨床スペクトルとして現れる(5, 6, 7)。糖原病Ⅱ型は、発症時の年齢、臓器病変の範囲及び死亡までの進行速度によって様々な表現型に分類されている。これらの表現型には、急速進行性の乳児型疾患から、より緩徐進行性の遅発型疾患まであるが、かなりのばらつきがあり、両極間で重複している。

乳児型糖原病Ⅱ型（IOPD）は生後数か月で発症し、重度の心筋症、低血圧、呼吸不全を特徴とし、治療を行わなければ生後1年以内に死亡する(6)。対照的に、遅発型糖原病Ⅱ型（LOPD）はより高頻度で、乳児期以降のいつでも発症し、より多様な経過を示す(1, 8)。LOPDに特徴的な初期症状には肢帯分散を伴う筋力低下があり、階段の昇り、歩行、ランニング及び椅子又は臥位からの立ち上がりの困難などとして現れる。呼吸筋の障害による息切れと呼吸機能障害、疲労、運動不耐性及び筋肉痛も高頻度であり、罹病中のいつでも発現する可能性がある(9, 10, 11, 12, 13)。時間とともに筋力低下が進行して運動性が低下し、トイレ使用、身支度などの日常生活での活動を独立して完了する能力に支障を来して生活の質の低下につながる(9, 14, 15)。多くのLOPD患者が最終的に車椅子生活を余儀なくされ、人工呼吸器の使用が必要となる。LOPDはまた、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(16)。

Sanofi社は、診断が確定した糖原病Ⅱ型患者に対する長期間の酵素補充療法として、遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼを含有するアルグルコシダーゼ アルファ（以下、ALGLU）を開発した。ALGLUは、マイオザイム及びLUMIZYMEの商品名で糖原病Ⅱ型の治療薬として世界中で承認されている。ALGLUには、乳児での侵襲的人工呼吸器が不要な生存期間を延長する効果(17, 18)、並びに小児及び成人のLOPD患者の呼吸機能を安定させて6分間歩行試験（6MWT）で計測した歩行距離を改善する効果(19)が認められている。呼吸機能悪化の防止のみならず、生存期間の改善、長時間歩行の維持など、LOPD患者に対するALGLUの長期投与での有益性は、多数の試験で確認されている(20,

21)。最近公表された LOPD 患者を対象とした試験では、ALGLU の長期投与によって 50%超の死亡リスク低下が認められている(21)。

IOPD では、主に心肥大の減少と心機能の改善により、生存期間が有意に延長することが長期投与試験で認められ(22)、患者がこれまで未達成であった運動の目標に到達することが可能となった(23)。特筆すべきは、これまでの無治療での生存期間の中央値が 8.7 か月であった LOPD 患者が AGLU01602 試験に参加し、1[redacted]歳になった現在も生存している点である（社内資料）。

ALGLU の明確な有益性にもかかわらず、データからは改善の余地のあることが示唆されている。例えば、ALGLU 投与中に人工呼吸器が不要な生存期間の延長が認められた IOPD 患者の一部では、生後 18～24 か月から粗大運動能力と運動機能の緩徐な低下が認められており(24)、これは ALGLU の骨格組織への取込み量が心臓組織への取込み量に比べて減少していることによる可能性がある。また、LOPD 患者を対象とした試験では、ALGLU を投与中の患者の一部で、投与前よりも緩徐なペースではあるものの、呼吸機能の低下がみられ、その他にも ALGLU による治療効果が全く認められていない患者もいた(25, 26)。このアンメット・ニーズに取り組むために avalglucosidase alfa（以下、AVAL）が開発された。

AVAL は、酵素補充療法として開発された遺伝子組換え酸性 α-グルコシダーゼ製剤である。AVAL は、ALGLU の酸化シアル酸残基にビス-マンノース-6-リン酸（bis-M6P）部分を含む約 7 個のヘキサマンノース構造を結合させ改良されたものである。AVAL は ALGLU に比べて 15 倍のマンノース-6-リン酸（M6P）基を有する。遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ上の bis-M6P の増加によって、陽イオン非依存性の M6P 受容体を介した横隔膜及びその他の骨格筋への取込みをもたらし、グリコーゲンの分解と組織損傷の改善が可能となる。

この薬剤は、溶解及び希釈後に点滴静脈内投与する無菌の凍結乾燥粉末である。AVAL 溶解液（10 mL）の組成は、10 mM ヒスチジン、2%グリシン、2%マンニトール、0.01%ポリソルベート 80 を含有し、pH 6.2 である。AVAL の推奨用量は、LOPD 患者では 20 mg/kg での隔週点滴静脈内投与、IOPD 患者では 40 mg/kg の隔週点滴静脈内投与である。AVAL は、糖原病 II 型患者に長期投与される酵素補充療法として開発された。AVAL の申請適応症は、「ポンペ病（糖原病 II 型）である。

この臨床的安全性の概要では、成人及び小児の糖原病 II 型患者を対象とした臨床試験 4 試験での AVAL 投与の安全性データの総合的な評価結果について記述する。

1.2 公表文献

臨床データ及び非臨床データともに、2019 年 4 月～2020 年 4 月までの期間について、一般的な文献検索を実施した。検索結果については、9 項に記載した。

なお、AVAL は申請会社が所有しており、AVAL の安全性に関する全ての所見は、Drug Development Safety Report に記載されている。

1.3　類薬の安全性情報

LUMIZYME（ALGLU）に関する全ての安全性情報は米国 Package Insert (27)に記載されており、マイオザイム（ALGLU）については Summary of Product Characteristics(28)に記載されている。

ALGLU の臨床試験でよく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（5%以上）は過敏性反応であり、内訳はアナフィラキシー、発疹、発熱、潮紅／熱感、蕁麻疹、頭痛、多汗症、悪心、咳嗽、酸素飽和度低下、頻脈、頻呼吸、胸部不快感、浮動性めまい、筋攣縮、激越、チアノーゼ、紅斑、高血圧／血圧上昇、蒼白、悪寒、振戦、嘔吐、疲労及び筋肉痛であった。

1.4　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

非臨床試験により、AVAL が糖原病 II 型のマウスのモデルである酸性 α-グルコシダーゼ遺伝子のノックアウトマウスの心臓、横隔膜及び骨格筋から効果的にグリコーゲンを低下させることが認められた。用量ベースでの比較（AVAL 4、12 及び 20 mg/kg と ALGLU 20、60 及び 100 mg/kg との比較）では、AVAL は組織内のグリコーゲン量の減少に関して ALGLU よりも約 3～7 倍強力であると考えられる。実施した種々の試験の条件下での AVAL の薬理学的な有効用量は、心臓組織で 4 mg/kg、横隔膜及び骨格筋で 12 mg/kg と考えられる。CD-1 マウス及びカニクイザルでの結果から、用量漸増単回投与後の半減期の延長、全身曝露量の増加と同時にクリアランスの低下が認められた。複数の試験によって、AVAL の主要な薬物動態パラメータが ALGLU とは異なることが示された。これらの特徴的な差は、AVAL の最終相の傾き及び分布容積に関連した最終相の消失半減期の減少であった。

マウス及びサルでの AVAL の忍容性は良好であった。サルでの 26 週間反復静脈内投与後の AVAL の無毒性量は、検討した最高用量である 200 mg/kg の隔週投与であった。濃度 - 時間曲線下面積（AUC）に基づく曝露量の比（サルへの無毒性量投与時/成人への 20 mg/kg 投与時）は 23 倍である。実施した種々の試験の条件下で、AVAL の遺伝毒性はなかった。幼若マウスでの最高用量の 100 mg/kg 隔週投与までの 9 週間投与後の忍容性は良好であった。

AVAL の安全性薬理については、サルでの 26 週間反復投与毒性試験で検討した。AVAL を 0、50 又は 200 mg/kg の用量で 26 週間にわたり隔週で点滴静脈内投与した（13 回投与）。200 mg/kg までの AVAL の投与後の心電図パラメータ、心拍数（HR）、体温、活動性及び呼吸数に被験物質に関連した変化は認められなかった。

全体として、実施した非臨床試験によって AVAL の薬理作用、PK 及び安全性が適切に特徴づけられ、糖原病 II 型患者への AVAL の投与を支持する十分なデータが示されている。

非臨床試験から得られた安全性に関する所見の詳細については、本申請資料の[Module 2.4]（非臨床に関する概括評価）に要約した。

2 医薬品への曝露

2.1 総括的安全性評価計画及び安全性評価試験の記述

2.1.1 試験の概観

成人及び小児の糖原病Ⅱ型患者を対象とした臨床試験でのAVAL投与の安全性データの総合的な評価結果について記載した。糖原病Ⅱ型の患者集団の多様性に応じて、幅広い患者（成人及び小児、LOPD及びIOPD、未治療患者及び標準的な酵素補充療法［ALGLU］による治療歴のある患者）を対象とした。

成人及び小児の糖原病Ⅱ型患者の治療を目的としたAVALの臨床開発計画には、4つの臨床試験が含まれ、その内訳は、第I/II相TDR12857試験とその非盲検長期継続投与試験であるLTS13769試験、第III相EFC14028試験及び第II相ACT14132試験である。これらの試験の内容について表1に示した。

EFC14028試験とACT14132試験の主要解析期間は終了しており、これらの試験の継続投与期間は進行中である。TDR12857試験は終了しており、LTS13769試験は進行中である。

試験ごとのカットオフ日は、以下のとおりである。

- EFC14028（COMET）試験：2020年3月19日
- ACT14132（Mini-COMET）試験：2019年9月30日
- LTS13769（NEO-EXT）試験：2020年2月27日

表1 - 申請資料に含まれるAVALの臨床試験

試験番号・標題	目的	試験デザイン・患者集団	用法・用量	患者数	年齢の範囲
EFC14028 / COMET 未治療のLOPD患者を対象として隔週反復点滴静脈内投与のAVALとALGLUの有効性及び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比較試験	有効性、安全性、薬物動態、薬力学	年齢が3歳以上の未治療のLOPD患者を対象としてAVALとALGLUの有効性及び安全性を比較する第III相、ランダム化二重盲検比較試験 49週間の盲検下主要解析期間と最長5年間の長期非盲検継続投与期間を含む。	主要解析期間：12か月間のAVAL 20 mg/kgの隔週点滴静脈内投与又はALGLU 20 mg/kgの隔週点滴静脈内投与 継続投与期間：AVAL 20 mg/kgの隔週点滴静脈内投与	主要解析期間：合計100名（AVAL：51名、ALGLU：49名） 継続投与期間：合計95名	3歳以上

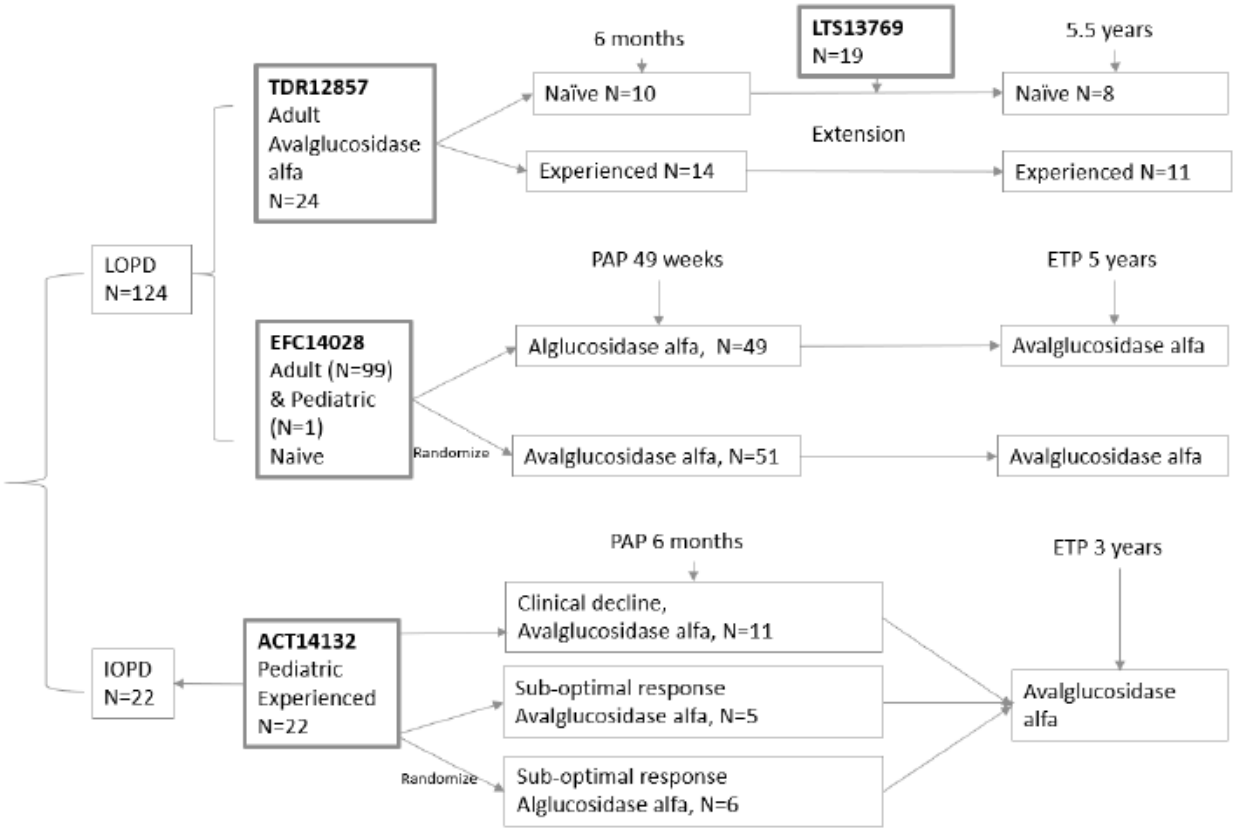
試験番号・標題	目的	試験デザイン・患者集団	用法・用量	患者数	年齢の範囲
ACT14132 / Mini-COMET ALGLU による治療を受け、臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す IOPD 患者を対象として AVAL の安全性、薬物動態及び予備的有効性を検討する非盲検、用量漸増コホート試験	安全性、薬物動態、薬力学、探索的な有効性	ALGLU による治療を受け、特定の呼吸機能、運動能力、心臓パラメータ及び/又は眼瞼下垂の新規発症に関して臨床的悪化（ステージ 1）又は臨床反応が不十分な年齢が 18 歳未満の IOPD 患者を対象とした第 II 相、2 段階、非盲検試験 25 週間の主要解析投与期間と最長 7 年間の継続投与期間を含む。	主要解析期間： ステージ 1：AVAL 20 mg/kg (コホート 1) 又は 40 mg/kg (コホート 2) の 6 か月間隔週点滴静脈内投与 ステージ 2：AVAL 40 mg/kg 隔週点滴静脈内投与又は試験前の用量での ALGLU の 6 か月間点滴静脈内投与 (コホート 3) 継続投与期間：AVAL 20 (コホート 1) 又は 40 mg/kg の隔週点滴静脈内投与 (コホート 2 及びコホート 3)	合計 22 名 ステージ 1： 合計 11 名（20 mg/kg 隔週投与コホート：6 名、40 mg/kg 隔週投与コホート：5 名） ステージ 2： 合計 11 名 (AVAL 40 mg/kg 隔週投与：5 名、試験前の用量での ALGLU 投与：6 名）	18 歳未満
TDR12857 / NEO1 未治療及び ALGLU 既治療の LOPD 患者を対象として AVAL 隔週反復投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び探索的な有効性を検討する多施設・国際共同、非盲検、用量漸増試験	安全性、薬物動態、薬力学、探索的な有効性	年齢が 18 歳以上の LOPD 患者で、未治療患者（グループ 1）又は 9 か月間以上の ALGLU 既治療の患者（グループ 2）に AVAL を隔週で反復点滴静脈内投与（13 回投与）する第 I/II 相、非盲検、用量漸増試験	AVAL 5, 10 又は 20 mg/kg を隔週で合計 13 回点滴静脈内投与する。	合計 24 名 グループ 1：10 名（5 mg/kg コホート：4 名、10 及び 20 mg/kg コホート：各 3 名） グループ 2：14 名（5 及び 10 mg/kg コホート：各 4 名、20 mg/kg コホート：6 名）	18 歳以上

試験番号・標題	目的	試験デザイン・患者集団	用法・用量	患者数	年齢の範囲
LTS13769 / NEO-EXT 糖原病 II 型患者を対象として AVAL の反復静脈内隔週投与で長期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	安全性、薬物動態、薬力学、探索的な有効性	TDR12857 試験で治療を受けた患者を対象とした 6 年間以上の非盲検、継続投与試験	AVAL 20 mg/kg を隔週で点滴静脈内投与する。	19 名 以前に 5 又は 10 mg/kg の隔週投与を受けた患者は Week 104 と Week 156 の間に 20 mg/kg 隔週投与に変更する。	18 歳以上

IOPD：乳児型糖原病 II 型、LOPD：遅発型糖原病 II 型、AVAL：avalglucosidase alfa、
ALGLU：アルグルコシダーゼ アルファ

糖原病 II 型患者を対象とした全ての 4 つの臨床試験について図 1 に示した。

図 1 - 治験薬を投与した糖原病 II 型患者を対象とした全ての臨床試験



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、PAP：主要解析期間

2.1.2 安全性解析データの構成

この臨床的安全性の概要では、主に表 1 に示した 4 試験から併合したデータに重点を置き、糖原病Ⅱ型患者を対象とした AVAL の臨床開発計画に基づく安全性データについて総合的に評価する。この臨床的安全性の概要では、併合データとともに、個々の試験から得られた安全性データの要約について記述する。

- 進行中の EFC14028 試験、ACT14132 試験及び LTS13769 試験については、個々の試験のカットオフ日までの主要な安全性評価結果の要約をそれぞれ 2.4.1 項、2.4.2 項及び 2.4.4 項に示した。
- 終了している TDR12857 試験については、治験総括報告書（CSR）に記載された主要な安全性評価結果の要約を 2.4.3 項に示した。

AVAL の 4 つの臨床試験のうち、EFC14028 試験が未治療の LOPD 患者を対象として AVAL と ALGLU の有効性及び安全性を比較した唯一のランダム化二重盲検試験である。EFC14028 試験の主要解析期間から得られた管理されたデータに基づき、未治療患者での総合的な比較を行った。これらの結果の要約をこの臨床的安全性の概要に記載し、詳細については EFC14028 試験の CSR に記載されている（5.3.5.1 [EFC14028]）。

本資料の主要な項では、4 試験の併合データについて、包括的なデータ（曝露量、人口統計学的及び他のベースライン特性、有害事象（treatment-emergent adverse event；TEAE）、臨床検査結果、バイタルサイン、心電図及び免疫原性など）を記載した。

2.2 市販後データ

AVAL は糖原病Ⅱ型患者の治療及びその他の適応症に対して市販されていない。

2.3 データ解析

この項では、4 試験について実施されたデータの併合方法及び統計解析について記述する。安全性データの併合解析及び広域の MedDRA 標準検索式（SMQ）にサブグループでの解析（年齢、人種及び性別など）に関する統計解析手法、定義及びデータの取扱いに関する規定の詳細については、臨床的安全性の概要/Integrated Summary of Safety（ISS）に関する統計解析計画書（SAP）に記載されている（5.3.5.3-5 [ISS SAP]）。

免疫原性データの併合解析については、5.3.5.3-11 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）[SAP] に記載した。

他に特段の規定がない限り、臨床的安全性の概要に示されている解析変数は、TDR12857 試験、LTS13769 試験、EFC14028 試験及び ACT14132 試験の個々の SAP に記載されている解析変数と同一のものである。4 試験を通して一貫して収集された変数について、5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.1]に記載されている。

[redacted]

2.3.1 安全性評価項目及びその定義

臨床試験では、AVAL の安全性は TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、特に注目すべき有害事象、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査、バイタルサイン、心電図及び免疫原性（抗薬物抗体［ADA］）に基づいて評価した。

Potentially clinically significant abnormality（PCSA）は、臨床検査、バイタルサイン及び心電図に関して、事前に規定された基準／閾値に従って治験依頼者が医学的に重要であると判断した検査結果と定義した。成人患者及び小児患者のための異常の基準値については、ISS SAP に記載されている（5.3.5.3-5 ISS SAP [Appendix A]）。

2.3.2 安全性に関する統合したデータベース及び併合方法

AVAL 安全性解析対象集団には、2.1.1 項に示した 4 試験から得られた個々の試験のカットオフ日までの AVAL の安全性データが含まれている。

- 主要解析期間が終了している 2 試験（LOPD を対象とした EFC14028 試験及び IOPD を対象とした ACT14132 試験）：これら 2 試験については、非盲検継続投与期間が進行中である。
- LOPD を対象として終了した第 I/II 相試験（TDR12857 試験）及び進行中の非盲検継続投与試験（LTS13769 試験）

4 試験から得られた AVAL の種々の用量でのデータを併合して AVAL の安全性解析対象集団とし、以下に示す 5 つの患者集団ごとに表示した。なお、LTS13769 試験から得られたデータの統計解析と結果の表示には、TDR12857 試験の全てのデータ及びその継続試験である LTS13769 試験のデータが含まれている。

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

安全性データベースの対象患者数（試験ごと）を表 2 に示した。

表 2 - AVAL の安全性解析対象集団の対象患者数

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

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

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

b Do not include patients who received avalglucosidase alfa in the PAP.

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

安全性の併合解析の対象となった AVAL の用量は以下のとおりである。

- 5 mg/kg 隔週（TDR12857/LTS13769 試験のみ）
- 10 mg/kg 隔週（TDR12857/LTS13769 試験のみ）
- 20 mg/kg 隔週
- 40 mg/kg 隔週（ACT14132 試験のみ）
- 5 mg/kg 隔週から 20 mg/kg 隔週に増量（LTS13769 試験のみ）
- 10 mg/kg 隔週から 20 mg/kg 隔週に増量（LTS13769 試験のみ）
- 20 mg/kg 隔週から 40 mg/kg 隔週に増量（ACT14132 試験のみ）

AVAL の用量群による安全性データの比較（5 mg/kg と 20 mg/kg との比較など）については、個々の CSR に記載されている（TDR12857 試験、LTS13769 試験及び ACT14132 試験）。これらの試験での用量依存的な安全性に関する所見については、それぞれ 2.4.3 項、2.4.4 項及び 2.4.2 項に記載した。

AVAL と ALGLU の安全性データ（TEAE、重篤な TEAE、infusion-associated reaction［IAR］など）の比較では、EFC14028 試験と ACT14132 試験の個々の結果を用いた。解析及び結果の詳細については、それぞれの CSR に記載されている。それらの結果の要約は、それぞれ 2.4.1 項及び 2.4.2 項に記載した。

2.3.2.1 解析対象集団

AVAL 安全性解析対象集団は、ランダム化、又は組み入れられ、投与量にかかわらず AVAL の静脈内投与（一部又は総投与量）を 1 回以上受けた患者と定義した。

AVAL 安全性解析対象集団には、小児及び成人の患者集団並びに未治療患者及び既治療患者の集団が含まれている。全ての解析は、小児、成人、未治療、既治療及び全患者の集団ごとに実施し、要約した。

AVAL 安全性解析対象集団のうち、ADA が評価可能であった患者集団を用いて免疫原性の解析を行った。この集団は、ランダム化、又は組み入れられ、静脈内投与（一部又は総投与量）を 1 回以上受け、AVAL 投与後のベースライン後に少なくとも 1 件の評価可能な ADA 検体が採取された全ての患者と定義した。ベースラインの検体が欠測又は報告不能で、ベースライン後の報告可能な検体のある患者については、評価対象と判断した。

2.3.3 解析した安全性データ

表 3 に AVAL 安全性解析対象集団の 5 つの患者集団について解析した安全性データを要約した。これらの安全性データの詳細について、2.3.4 項（統計解析手法）に記載した。

表 3 - 5 つの患者集団について解析した安全性データの要約

Safety data	All	Naive	Experienced	Adult	Pediatric
Disposition	X	X	X	X	X
Demographics	X	X	X	X	X
Medical history	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X
Exposure	X	X	X	X	X
TEAE	X	X	X	X	X
Subgroup analyses of TEAEs[a]	X	X	X	X	X
AESI: IAR	X	X	X	X	X
AESI: Pregnancy	X	X	X	X	X
AESI: Symptomatic overdose	X	X	X	X	X
AESI: Laboratory	X	X	X	X	X
Anaphylactic reactions/hypersensitivity (SMQs)	X	X	X	X	X
Potential immune mediated reactions (listing)	X				
PCSA laboratory	X	X	X	X	X
PCSA vital signs	X	X	X	X	X
PCSA ECG	X	X	X	X	X

Safety data	All	Naive	Experienced	Adult	Pediatric

AESI = Adverse event of special interest; ECG = electrocardiogram; IAR = infusion associated reaction; PCSA = potentially clinically significant abnormality; SMQ = standard Medical Dictionary for Regulatory Activities query; TEAE = treatment emergent adverse events.
a Details of those subgroup analyses are discussed in 5.3.5.3 ISS SAP [Section 2.3.2].
Note: safety data from all 4 clinical studies: TDR12857, ACT14132, LTS13769 and EFC14028. Naïve: TDR12857 (Naïve only), LTS13769 (Naïve only) and EFC14028 (Naïve only); Experienced: TDR12857 (Experienced only), LTS13769 (Experienced only) and EFC14028 (Experienced only); Adult: TDR12857, LTS13769, and EFC14028 (Adult only); Pediatric: ACT14132 and EFC14028 (Pediatric only).

AVAL 安全性解析対象集団の ADA 評価対象集団に含まれる 5 つの患者集団について解析した免疫原性データを表 4 に示した。これらの免疫原性データの解析の詳細については、5.3.5.3-11 ISI SAP [Section 2.3]に示した。

全患者（患者集団 5）は、TDR12857/LTS13769 試験、EFC14028 試験及び ACT14132 試験に組み入れられた全ての患者（134 名）である。ADA の発現及び反応に影響を及ぼす因子が各試験の患者群で異なるため、全患者集団での免疫原性に関する解析は限定的なものである（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.1]）。

表 4 に示した免疫原性データの詳細については、5.3.5.3-11 ISI SAP [Section 2.3]に要約した。

表 4 - 5 つの患者集団について解析した免疫原性データの概要

Safety data	Naive	Experienced	Adult	Pediatric	All
Demographics	X	X	X	X	X
ADA incidence and characterization	X	X	X	X	X
Duration of ADA	X	X	X	X	X
ADA titers	X	X	X	X	X
ADA response classification	X	X	X	X	X
Neutralizing ADA	X	X	X	X	X
Association of ADA with PD marker	X	X	X	X	X
Association of ADA with selected efficacy endpoints	X				
Evaluation of ADA on adverse events	X	X	X	X	X

Note: immunogenicity data from all 4 clinical studies: TDR12857/ LTS13769, ACT14132, and EFC14028. Naïve: TDR12857/ LTS13769 (Naïve only), and EFC14028 (Naïve only); Experienced: TDR12857/ LTS13769 (Experienced only) and EFC14028 (Experienced only); Adult: TDR12857/LTS13769 and EFC14028 (Adult only); Pediatric: ACT14132 and EFC14028 (Pediatric only)

2.3.4 安全性データの解析

安全性に関する全ての解析は、AVAL 安全性解析対象集団について、カットオフ日までに評価可能な全ての安全性データを用いて実施した。安全性データの解析の詳細については、5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.2]～[Section 2.4]に記載した。

[redacted]

免疫原性データの併合解析については、別の SAP（5.3.5.3-11 ISI [SAP]）に記載されている。5 つの患者集団について解析した免疫原性データについては、表 4 に示した。解析結果は 5.3.5.3-6 [ISI Report] に記載した。

2.4 個々の試験結果の要約

EFC14028 試験、ACT14132 試験、TDR12857 試験及び LTS13769 試験について、安全性に関する簡潔な要約を 2.4.1 項～2.4.4 項に示した。

全ての安全性評価に関する詳細は、個々の CSR に記載されている。

2.4.1 EFC14028 試験

2.1.2 項に記載したとおり、EFC14028 試験は未治療の LOPD 患者を対象として AVAL（51 名）と ALGLU（49 名）の有効性及び安全性を比較した唯一のランダム化二重盲検試験である。EFC14028 試験の主要解析期間から得られた管理されたデータに基づき、未治療患者についての総合的な比較を行った。これらの結果の要約を以下に記載した（表 5 及び表 6 参照）。これらの解析及び結果の詳細については、EFC14028 の CSR に記載されている（5.3.5.1 [EFC14028]参照）。

EFC14028 試験は、年齢が 3 歳以上の未治療の LOPD 患者を対象として、AVAL と ALGLU（ともに 20 mg/kg の隔週投与）の有効性及び安全性を比較検討した主要解析期間が 12 か月間（49 週間）の第 III 相、多施設・国際共同、ランダム化、二重盲検比較試験である。本試験には 2 つの主要な投与期間があり、主要解析期間は、患者に AVAL 又は ALGLU のいずれかを投与する盲検下での 49 週間の投与期間で、継続投与期間は、ランダム化されたそれまでの投与群にかかわらず、全患者に AVAL を投与する最長 144 週間の非盲検での投与期間である。主要解析期間は終了しており、全患者に AVAL を投与する継続投与期間が進行中である。

対象患者は、いずれかの組織における酸性 α-グルコシダーゼの欠損及び 2 つの酸性 α-グルコシダーゼ遺伝子変異、又はその一方が確認された患者とした。合計 100 名を本試験に組み入れて治験薬を投与し、AVAL 投与群の患者のうちの 1 名は LOPD の小児患者（年齢 1[redacted] 歳）であった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 9.5.1]）。

ランダム化は 1:1 の比率で行い、ベースラインの努力肺活量（予測値に対する% : 55%未満又は 55%以上）、性別、年齢及び国（日本又は日本以外の国）に基づいて層別した。

患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性及び治験薬の投与期間及び用量については、それぞれ 5.3.5.1 EFC14028 [Section 9.1]、[Section 9.5]及び[Section 11.1]に記載した。

2.3.2 項で記述したとおり、臨床安全性概要の併合データには ALGLU の安全性データは含まれていない。AVAL と ALGLU との比較については、EFC14028 試験の主要解析期間でのデータに基づいて評価した。安全性データの概要を以下に示したが、詳細については EFC14028 試験の CSR に記載されている（5.3.5.1 [EFC14028]）。また、AVAL と ALGLU を比較した安全性の概要について、表 7 の後に箇条書きで示した。

主要解析期間の解析では、安全性の解析は患者がランダム化された投与にかかわらず、実際に受けた投与ごとの患者について実施した。

継続投与期間の解析及び全投与期間の AVAL の安全性に関する評価では、以下の 4 つの群ごとに安全性の解析を行った。

- グループ 1：主要解析期間及び継続投与期間中に AVAL を投与した患者（51 名）での主要解析期間及び継続投与期間中のデータが対象
- グループ 2：主要解析期間中に ALGLU を投与し、継続投与期間中に AVAL を投与した患者（49 名）での継続投与期間中のデータが対象
- グループ 3：主要解析期間及び継続投与期間中、又はその一方に AVAL を投与した患者（95 名）での主要解析期間及び継続投与期間中、又はその一方のデータが対象
- グループ 4：主要解析期間及び継続投与期間中、又はその一方に AVAL を投与した小児患者（1 名）での主要解析期間及び継続投与期間中、又はその一方のデータが対象

主要解析期間では、患者 1 名につき平均 24.8 回の AVAL 投与と平均 22.8 回の ALGLU 投与が行われた。AVAL 及び ALGLU の曝露期間の中央値は、それぞれ 11.53 か月及び 11.50 か月であった。

データカットオフの時点で継続投与期間に組み入れられた患者では、主要解析期間及び継続投与期間中の両方で AVAL を投与した患者 1 名につき平均 26.2 回の投与が行われ、継続投与期間中に ALGLU から AVAL に変更した患者 1 名につき平均 26.0 回の投与が行われた。

主要解析期間（49 週間）中での AVAL 投与患者と ALGLU 投与患者との安全性データ（TEAE、重篤な TEAE、重度の TEAE など）の比較を表 5 に示した。TEAE については、AVAL 群の 51 名中 44 名（86.3%）及び ALGLU 群の 49 名中 45 名（91.8%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。

全期間（主要解析期間＋継続投与期間）での TEAE の概要を曝露人年当たりの発現件数を含めて表 6 に示した。この表には AVAL のみを投与した患者（グループ 1）に対する ALGLU から AVAL に変更した患者（グループ 2）のサブグループ解析が含まれている。

<u>グループ 1：主要解析期間及び継続投与期間中に AVAL を投与した患者</u>

- 主要解析期間及び継続投与期間中に AVAL を投与した患者全体での TEAE の発現割合は 94.1%（48/51 名）で、曝露 100 人年当たり 251.8 件であった（表 6 のグループ 1）。リスク人年は 19.1 であった。
- グループ 1 の継続投与期間のみでは、TEAE の発現割合は 78.4%（40/51 名）で、曝露 100 人年当たり 310.2 件であった。リスク人年は 12.9 であった。

[redacted]

グループ 2：主要解析期間中に ALGLU を投与し、継続投与期間中に AVAL 投与に変更した患者

- AVAL 投与患者での TEAE の発現割合は 79.5%（35/44 名）で、曝露 100 人年当たり 375.1 件であった。リスク人年は 9.3 年であった。

表 6 に示すとおり、グループ 1 の 2 名とグループ 3 の 2 名に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。主要解析期間中に ALGLU 群の 4 名が呼吸困難、急性心筋梗塞、蕁麻疹及び関節炎の TEAE により治験薬の投与を中止した。継続投与期間中では、主要解析期間及び継続投与期間ともに AVAL を投与した 2 名が眼充血及び急性心筋梗塞の TEAE により治験薬の投与を中止した。

グループ 1 では、主要解析期間中で 44 名（86.3%）、主要解析期間、継続投与期間又はその両方で 48 名（94.1%）、継続投与期間中で 40 名（78.4%）に TEAE が発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現した患者数は、それぞれ 1 名（2.0%）、3 名（5.9%）及び 2 名（3.9%）、治験実施計画書で定義した IAR が発現した患者数は、それぞれ 13 名（25.5%）、16 名（31.4%）及び 6 名（11.8%）で、アルゴリズムで定義した IAR が発現した患者数は、それぞれ 15 名（29.4%）、19 名（37.3%）及び 8 名（15.7%）であった。このグループでは、継続投与期間中に 2 名に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。このグループでは死亡に至った TEAE が発現した患者はいなかった（表 5 及び表 6）。

表 5 - TEAE の概要 - EFC14028 試験の主要解析期間 - 安全性解析対象集団

Parameter, n (%)	avalglucosidase alfa Group 1 (N=51)	alglucosidase alfa Group 2 (N=49)
TEAEs	44 (86.3)	45 (91.8)
TEAEs potentially related to Study Treatment	23 (45.1)	24 (49.0)
Serious TEAEs	8 (15.7)	12 (24.5)
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	1 (2.0)	3 (6.1)
Severe TEAEs	6 (11.8)	7 (14.3)
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	4 (8.2)
TEAEs leading to death	0	1 (2.0)
Protocol-defined IARs	13 (25.5)	16 (32.7)
Algorithm-defined IARs	15 (29.4)	20 (40.8)

TEAE: treatment-emergent adverse event; IAR: infusion associated reaction
n (%) = number and percentage of patients/subjects with at least one TEAE in each category.
Include adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug in PAP and (1) up to 28 days after last infusion in PAP for patients who did not enter ETP or (2) up to 28 days after last infusion in PAP or date and time just prior to 1st infusion in ETP, whichever occur earlier, for those who entered ETP.
Avalglucosidase alfa group includes Patients who received at least one infusion of avalglucosidase alfa during PAP.
If the severity is missing for 1 of the treatment-emergent occurrences of an adverse event, the maximal severity on the remaining occurrences will be considered.
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_pap_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_pap_s_t_i.rtf (24JUL2020 11:00)

表 6 - AVAL 投与全体での TEAE の概要 - 安全性解析対象集団

Number of patients with events (%) Patient years at risk EAIR per 100 patient years	Group 1: Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in PAP and ETP (N=51)	 Events in ETP (N=51)	Group 2: Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP (N=44) Events in avalglucosidase alfa treatment	Group 3: Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP (N=95) Events in avalglucosidase alfa treatment	Group 4: Pediatric Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP (N=1) Events in avalglucosidase alfa treatment
TEAEs	48 (94.1)	40 (78.4)	35 (79.5)	83 (87.4)	1 (100)
	19.1	12.9	9.3	28.4	0.9
	251.8	310.2	375.1	292.3	112.4
TEAEs potentially related to Study Treatment	25 (49.0)	9 (17.6)	19 (43.2)	44 (46.3)	0
	57.8	46.7	27.0	84.8	1.3
	43.3	19.3	70.4	51.9	0.0
Serious TEAEs	13 (25.5)	8 (15.7)	5 (11.4)	18 (18.9)	0
	84.5	47.2	41.1	125.6	1.3
	15.4	17.0	12.2	14.3	0.0
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	3 (5.9)	2 (3.9)	0	3 (3.2)	0
	98.0	51.7	46.4	144.4	1.3
	3.1	3.9	0.0	2.1	0.0
Severe TEAEs	10 (19.6)	8 (15.7)	5 (11.4)	15 (15.8)	0
	89.1	45.9	42.0	131.1	1.3
	11.2	17.4	11.9	11.4	0.0
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	2 (3.9)	2 (3.9)	0	2 (2.1)	0
	102.6	53.4	46.4	149.0	1.3
	2.0	3.7	0.0	1.3	0.0
TEAEs leading to death	0	0	1 (2.3)	1 (1.1)	0
	102.7	53.5	46.4	149.1	1.3
	0.0	0.0	2.2	0.7	0.0
Protocol-defined IARs	16 (31.4)	6 (11.8)	15 (34.1)	31 (32.6)	0
	77.1	48.8	32.9	110.1	1.3
	20.7	12.3	45.6	28.2	0.0
Algorithm-defined IARs	19 (37.3)	8 (15.7)	17 (38.6)	36 (37.9)	0
	72.9	46.9	30.0	102.9	1.3
	26.1	17.1	56.7	35.0	0.0

TEAE: treatment-emergent adverse event; IAR: infusion associated reaction
The exposure adjusted incidence rate (EAIR) will be calculated as 100 times number of patients with the specific TEAEs divided by patient years.
The patient year is calculated as time from first treatment infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as time from first treatment infusion to the last administration + 4 weeks (28 days).
Events in PAP and ETP: include adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa in PAP,
and up to 28 days after the last infusion of avalglucosidase alfa in ETP.
Events in ETP: include adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug in ETP and up to 28 days after last infusion in ETP.
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_ove_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_ove_s_t_i.rtf (04AUG2020 8:06)

[redacted]

主要解析期間中によく見られたPT別のTEAE（20%以上）は、AVAL群では上咽頭炎（23.5%）、背部痛（23.5%）及び頭痛（21.6%）で、ALGLU群では頭痛（32.7%）、上咽頭炎（24.5%）及び転倒（20.4%）であった。インフルエンザ及び背部痛が発現した患者数は、ALGLU群（それぞれ2名［4.1%］及び5名［10.2%］）に比べて、AVAL群（それぞれ9名［17.6%］及び12名［23.5%］）で多かったが、全体として、主要解析期間中に発現したTEAEは、両群でおおむね同様であった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.2.2]）。

主要解析期間中に、ALGLU投与の1名が重篤なTEAEの急性心筋梗塞（治験薬との関連なし）により死亡した（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - death]）。また、継続投与期間中にALGLUからAVALに変更した別の1名が重篤なTEAEの膵腺癌（治験薬との関連なし）により死亡した（3.1.2項参照）。

EFC14028試験における死亡に至ったTEAEの一覧を表44に示した。

主要解析期間中の重篤なTEAEの発現割合は、AVAL群（15.7%［8名］）の方がALGLU群（24.5%［12名］）よりも低かった。また、AVAL群で発現した重篤なTEAEの件数（10件）は、ALGLU群（22件）よりも少なかった。よく見られたPT別の事象（2件以上発現）は、呼吸困難、呼吸不全及び腎結石症であった。

EFC14028試験における重篤なTEAEの一覧を表47に示した。

主要解析期間中に、AVAL群では1名（2.0%）に1件の治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAE（呼吸困難）が発現し、ALGLU群では3名（6.1%）に7件の治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAE（浮動性めまい、視力障害、低血圧、呼吸困難、冷汗及び悪寒）が発現した（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.3.2]）。

主要解析期間中に、ALGLU群では4名（8.2%）に4件の治験薬の投与中止に至ったTEAEが発現し、うち2名にはIARが発現した。発現した事象は、急性心筋梗塞、関節炎、呼吸困難及び蕁麻疹であった。AVAL投与患者では主要解析期間中に中止した患者はいなかった。主要解析期間中に治験薬の投与中止に至ったTEAEが発現した患者のうち、2名には治験薬との因果関係が否定できないTEAE（呼吸困難及び蕁麻疹）が発現した。（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.3.3]）。

EFC14028試験における治験薬の投与中止に至ったTEAEの一覧を表51に示した。

主要解析期間中に治験実施計画書で定義したIARが発現した患者は、AVAL群（13名［25.5%］）の方がALGLU群（16名［32.7%］）に比べて少なかった。AVAL群でよく見られたPT別の治験実施計画書で定義したIAR（3名以上）は、そう痒症（7.8%）及び蕁麻疹（5.9%）で、ALGLU群では悪心（8.2%）、そう痒症（8.2%）及び潮紅（6.1%）であった。治験実施計画書で定義したIAR（AVAL群で7名［13.7%］及びALGLU群で10名［20.4%］）の多くは、重症度が軽度であった。治験実施計画書で定義した重度のIARはAVAL群では認められず、ALGLU群では2名（事象名：浮動性めまい、視力障害、低血圧、呼吸困難、冷汗及び悪寒）に認められた。IARの多くが消失し、消失せずと報告

[redacted]

された IAR は 2 件（1 名に発現した腹部膨満及び 1 名に発現した多汗症；いずれも ALGLU 群）のみであった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.3.4.1]）。

主要解析期間では、AVAL 群の 2 名（3.9%）及び ALGLU 群の 2 名（4.1%）に SMQ によるアナフィラキシー反応の TEAE が発現した。よく見られた事象は、そう痒症（AVAL 群で 2 名［3.9%］）及び発疹（AVAL 群で 1 名［2.0%］、ALGLU 群で 2 名［4.1%］）であった。AVAL 群の 2 名は、アナフィラキシーの臨床基準に該当しなかった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.2.2.1]）。ALGLU 投与の 1 名に発現した呼吸困難は、重篤な TEAE と判断された（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 16.2.7 ae data [16.2.7.6.1]）。

継続投与期間では、AVAL 投与の 4 名に SMQ によるアナフィラキシー反応の TEAE が発現した。

AVAL 投与の 6 名のうち、アナフィラキシーの臨床診断基準に該当した患者はいなかった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.2.2.1]）。

酵素補充療法では予想されているとおり、主要解析期間中に 47 名（92.2%）に抗 AVAL 抗体が発現し、44 名（91.7%）に抗 ALGLU 抗体が発現した。各群で 2 名は常に ADA 陰性であり、各群で 2 名はベースラインで ADA 陽性であった。AVAL 群及び ALGLU 群でそれぞれ 43 名（87.8%）及び 39 名（84.8%）に持続的な ADA が認められた。AVAL 群（20 名［39.2%］）と ALGLU 群（20 名［41.7%］）の患者の多くに 1600～6400 のピーク抗体価が認められた。AVAL 群の 10 名（19.6%）と ALGLU 群の 16 名（33.3%）ではピーク抗体価が 12800 以上であった。治験薬投与下で誘発した持続的な ADA が発現した患者のうち、高抗体価（12800 以上）が認められた患者の割合は、AVAL 群（20.4%［10 名］）の方が ALGLU 群（34.8%［16 名］）に比べて低かった。両群ともに、ベースラインで ADA 陽性であった 2 名に治験薬投与下で増強した ADA（ベースラインの既存の ADA から 2 段階以上抗体価［抗体価として 4 倍］が増加したと定義）が認められた。治験薬の初回投与から抗体陽性となるまでの時間（平均値±標準偏差）は、AVAL 群及び ALGLU 群で、それぞれ 8.9±3.5 週間及び 8.4±6.4 週間であった。抗体陽性となってから ADA が免疫寛容となるまでの時間、抗体陽性となってから ADA 陰性となるまでの時間についても、両群間で同様であった（5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.5.3]）。

表 7 に示すとおり、全体として、IAR と過敏症の発現頻度は、ADA のピーク抗体価カテゴリーが増加するのに伴って増加した。詳細については、5.3.5.1 EFC14028 [Section 11.5.3]に記載した。

表 7 - ADA ピーク抗体価カテゴリー別の ADA の TEAE に及ぼす影響の要約 - 主要解析期間 - ADA 評価対象集団

		avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=48)			
		anti-avalglucosidase alfa antibodies				anti-alglucosidase alfa antibodies			
Category	Statistics	always negative (N=2)	peak titer 100-800 (N=17)	peak titer 1600-6400 (N=20)	peak titer≥ 12,800 (N=10)	always negative (N=2)	peak titer 100-800 (N=8)	peak titer 1600-6400 (N=20)	peak titer≥ 12,800 (N=16)
Patients with any TEAE	n (%)	2 (100)	15 (88.2)	16 (80.0)	9 (90.0)	2 (100)	7 (87.5)	19 (95.0)	15 (93.8)
Patients with any SAE	n (%)	1 (50.0)	1 (5.9)	5 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (12.5)	4 (20.0)	7 (43.8)

Category	Statistics	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=48)			
		anti-avalglucosidase alfa antibodies				anti-alglucosidase alfa antibodies			
		always negative (N=2)	peak titer 100-800 (N=17)	peak titer 1600-6400 (N=20)	peak titer≥ 12,800 (N=10)	always negative (N=2)	peak titer 100-800 (N=8)	peak titer 1600-6400 (N=20)	peak titer≥ 12,800 (N=16)
Patients with any IAR	n (%)	1 (50.0)	3 (17.6)	4 (20.0)	5 (50.0)	0	1 (12.5)	13 (65.0)	6 (37.5)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	n (%)	2 (100)	0	1 (5.0)	3 (30.0)	0	1 (12.5)	4 (20.0)	3 (18.8)
Patients with any anaphylactic reaction (narrow SMQ)	n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0

peak titer: highest ADA titer post baseline for patients that were seroconverted.
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/lab is ae peak ada t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_is_ae_peak_ada_t_i.rtf (10JUL2020 9:00)

主要解析期間中での安全性に関する AVAL と ALGLU の比較の要約

- TEAE の発現割合は、AVAL 群で 86.3%（44/51 名）及び ALGLU 群で 91.8%（45/49 名）であった。
- 重篤な TEAE の発現割合は、AVAL 群で 15.7%（8/51 名）、ALGLU 群で 24.5%（12/49 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は、AVAL 群で 2.0%（1/51 名）、ALGLU 群で 6.1%（3/49 名）であった。
- 主要解析期間中に ALGLU 投与の 1 名が重篤な TEAE である心筋梗塞により死亡した。また、継続投与期間中に ALGLU から AVAL に変更した別の 1 名が重篤な TEAE である膵腺癌により死亡した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- ALGLU 群の 4 名（IAR が発現した 2 名を含む）が TEAE により中止し、AVAL 群では TEAE により中止した患者はいなかった。
- AVAL 群の 51 名中 13 名（25.5%）及び ALGLU 群の 49 名中 16 名（32.7%）に、治験実施計画書で定義した IAR が認められた。
- ALT 増加及び AST 増加の TEAE が AVAL 群のそれぞれ 3.9%（2/51 名）及び 0%（0/51 名）に認められ、それぞれ 2.0%（1/51 名）及び 0%（0/51 名）が特に注目すべき有害事象として報告された。一方、ALGLU 群ではそれぞれ 6.1%（3/49 名）及び 4.1%（2/49 名）に認められ、それぞれ 6.1%（3/49 名）及び 2.0%（1/49 名）が特に注目すべき有害事象として報告された。
- 臨床検査又は心電図に関連した PCSA の発現割合は、両群で同様であった。免疫原性については、ADA 抗体価は AVAL 群で低かった。全体として、IAR と過敏症の発現頻度は、ピーク抗体価カテゴリーが増すにつれて増加した。

以上により、AVAL の安全性プロファイルは ALGLU と類似しているか、ALGLU より好ましいものであった。

2.4.2 ACT14132 試験

ACT14132 試験は、IOPD の小児患者を対象として進行中の AVAL の第 II 相、多施設・国際共同、非盲検、用量漸増コホート、反復静脈内投与試験である。患者は、本試験への登録前の 6 か月以上にわたって一定用量の ALGLU を継続投与しているものとした。

本試験には 2 つのステージがあり、ステージ 1 では明らかな臨床的悪化のエビデンスのある ALGLU 投与患者を対象とし、ステージ 2 では ALGLU 投与による臨床反応が不十分な ALGLU 投与患者を対象とした。特定の呼吸機能、運動能力、心機能パラメータ及び眼瞼下垂、又はその一方の新規発症に関する症状悪化と不十分な臨床効果の基準については、5.3.5.1 ACT14132 [Section 8.3.1]に記載した。

本試験には（1）試験開始から 25 週間の主要解析期間、（2）最長で合計 7 年間の任意の長期継続投与期間の 2 つの投与期間がある（表 1 参照）。

なお、継続投与期間の結果については以下には記載されていないが、ACT14132 試験の CSR に記載されている。

合計で 22 名の IOPD 患者（ALGLU による治療歴がある）を組み入れ、ランダム化して投与した（ステージ 1：11 名、ステージ 2：11 名）。

ステージ 1（ALGLU 投与中に臨床的悪化が認められた患者）

- コホート 1：6 名に AVAL 20 mg/kg を隔週で 25 週間投与
- コホート 2：5 名に AVAL 40 mg/kg を隔週で 25 週間投与

ステージ 2（ALGLU 投与による臨床反応が不十分であった患者）

- コホート 3：
  - 5 名に AVAL 40 mg/kg を隔週で 25 週間投与
  - 6 名に ALGLU を本試験への参加前に継続していた用量で 25 週間投与

患者の内訳、人口統計学的及び基準値の特性及び治験薬の投与量・投与期間について、それぞれ 5.3.5.1 ACT14132 [Section 9.1]、[Section 9.4]及び[Section 11.1]に記載した。

2.3.2 項に記載したとおり、ACT14132 試験では AVAL を 20 mg/kg 及び 40 mg/kg の用量で投与した。主要解析期間中の TEAE の発現割合は、用量コホート又は投与群を通して同様であった（表 8）。重篤な TEAE の発現割合は、コホート 3 の AVAL 投与群（40 mg/kg）での 0%からコホート 2（40 mg/kg）での最高 60.0%（3 名）まで多様であり、この 2 つの群では AVAL の用量及び投与期間が同一であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE 及び重度の TEAE はなかった。治

[redacted]

験実施計画書及びアルゴリズムで定義した IAR の発現割合には、用量及び投与に関連した明らかな差はなかった。本試験中に死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE はなかった。

表 8 - TEAE の概要 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間）

Parameter, n (%)	Cohort 1 avalglucosidase alfa 20 mg/kg (N=6)	Cohort 2 avalglucosidase alfa 40 mg/kg (N=5)	Cohort 3 avalglucosidase alfa 40 mg/kg (N=5)	Cohort 3 alglucosidase alfa (N=6)
TEAEs	5 (83.3)	5 (100)	5 (100)	5 (83.3)
TEAEs potentially related to Study Treatment	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
Serious TEAEs	1 (16.7)	3 (60.0)	0	2 (33.3)
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0	0	0
Severe TEAEs	0	2 (40.0)	0	1 (16.7)
Severe TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0	0	0
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0	0
TEAEs leading to death potentially related to Study Treatment	0	0	0	0
AESI	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
Protocol-defined IARs[a]	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
Algorithm-defined IARs[a]	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)

a An infusion associated reaction is any event checked as 'IAR' in eCRF by the investigator; this is termed a "protocol-defined IAR"; any IAR event not checked as 'IAR' in eCRF but that satisfies the following: considered to be treatment related by the investigator, and occurred within 24 hours after the START of infusion is termed an "algorithm-defined IAR."

TEAE: treatment-emergent adverse event; IAR: infusion associated reaction; AESI: adverse event of special interest
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
Source: 5.3.5.1 ACT14132 [Table 19].

主要解析期間中において、よく見られた TEAE（PT）は、以下の 3 事象であった。

- 嘔吐（コホート 1 : 0.0%、コホート 2 : 20.0%［1 名］、コホート 3 の AVAL 投与患者 : 40.0%［2 名］及びコホート 3 の ALGLU 投与患者：50.0%［3 名］）
- 発熱（コホート 1：33.3%［2 名］、コホート 2：20.0%［1 名］、コホート 3 の AVAL 投与患者：40.0%［2 名］及びコホート 3 の ALGLU 投与患者：16.7%［1 名］）
- 上気道感染症（コホート 1 : 33.3%［2 名］、コホート 2 : 0.0%、コホート 3 の AVAL 投与患者：40.0%［2 名］及びコホート 3 の ALGLU 投与患者：16.7%［1 名］）（5.3.5.1 ACT14132 [Table 22]）

6名に重篤なTEAEが発現した（表8）。主要解析期間中に最もよく見られた重篤なTEAE（PT）は、眼瞼下垂（コホート2の2名）であった。その他の重篤なTEAEは1名のみに発現したが、その多くは呼吸器感染症（ウィルス性気道感染、シュードモナス性肺感染及び肺炎）及び呼吸器障害（呼吸窮迫及び肺硬化）などの呼吸器系に関連した事象であった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 23]）。治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAE及び治験薬の投与中止に至った重篤なTEAEはなかった（5.3.5.1 ACT14132 [Table 19]）。

ACT14132試験で発現した重篤なTEAEの一覧を表48に示した。

主要解析期間中に4名に治験実施計画書で定義したIARが発現した（表8参照）。3名（コホート1はなし、コホート2の1名、コホート3のAVAL投与の1名、及びコホート3のALGLU投与の1名）に発疹が、コホート2の1名に蕁麻疹が、コホート3のALGLU投与の1名にそう痒症が発現した。これらの事象は全て軽度であり、実施計画書で定義したIARのうち、重篤なTEAE及び治験薬の投与中止に至ったTEAEはなかった。治験実施計画書で定義したIARが発現した患者の分布は各コホート又は各投与群でほぼ等しかった。25週間の主要解析期間中のIARの発現割合は、2つのAVAL 40 mg/kg投与群で高く（コホート2での40.0%及びコホート3のAVAL投与群での20.0%）、AVAL 20 mg/kg投与群で低かった（コホート1でのなし）が、外見上の差は用量に関連したものではなく（同じ曝露量のコホート2とコホート3のAVAL投与群との差から）、また治療薬に関連したものでもない（コホート3での投与群間での同程度の結果から）と考えられた（5.3.5.1 ACT14132 [Section 11.3.4]）。

AVALの全投与期間中では、治験薬との因果関係が否定できないTEAEの用量相関的な増加がみられ、それらの多くがIARであった（表9）。

AVALの全投与期間によく見られた主なSOC及びPT別のTEAEの要約を5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16.2.7 ae-data [16.2.7.2.17]に示した。

表9 - TEAEの概要 - 安全性解析対象集団（ACT14132試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019年9月30日］）

Parameter, n (%)	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)	40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)
TEAEs	6 (100)	13 (100)
TEAEs potentially related to Study Treatment	1 (16.7)	5 (38.5)
Serious TEAEs	4 (66.7)	4 (30.8)
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0
Severe TEAEs	2 (33.3)	3 (23.1)
Severe TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	0
TEAEs leading to death	0	0
TEAEs leading to death potentially related to Study Treatment	0	0

Parameter, n (%)	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)	40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)
AESI	1 (16.7)	4 (30.8)
Protocol-defined IARs[c]	1 (16.7)	4 (30.8)
Algorithm-defined IARs[c]	1 (16.7)	4 (30.8)

TEAE: treatment-emergent adverse event; IAR: infusion associated reaction; AESI: adverse event of special interest

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.

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

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

c An infusion associated reaction is any event checked as 'IAR' in eCRF by the investigator; this is termed a "protocol-defined IAR"; any IAR event not checked as 'IAR' in eCRF but that satisfies the following: considered to be treatment related by the investigator, and occurred within 24 hours after the START of infusion is termed an "algorithm-defined IAR."

Source: 5.3.5.1 ACT14132 [Table 21]

2名にピーク抗体価が6400の抗AVAL抗体が発現し、うち1名では治験薬投与下で増強したADAが発現した。このレベルの免疫原性については、交差反応性免疫物質（CRIM）が陰性の患者が少数である（22名中2名）、全患者でのALGLUによる前治療、及び過去の抗体価が高い（抗ALGLU抗体の抗体価が25600以上）患者を除外しているなど、幾つかの要因が関連すると考えられた（5.3.5.1 ACT14132 Appendix 16.2.8 clin-lab-data [16.2.8.1.12]、[16.2.8.1.35.3]）。

主要解析期間中には、臨床検査及び心電図に関連した治験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現は認められなかった（5.3.5.1 ACT14132 [Section 11.6]）。

ACT14132試験で検討したAVALの2用量で認められた安全性は、AVAL及びALGLUの既知の安全性プロファイルの範囲内であり、原疾患と一致していた。AVALの40 mg/kg隔週投与は、20 mg/kg隔週投与よりも治験薬との因果関係が否定できないTEAE、IAR及びADAの高い発現割合をもたらすことが認められたが、治験薬との因果関係が否定できない重度のTEAE及び重篤なTEAEは発現せず、また、用量にかかわらず、AVALに対する中和抗体（NAb）が発現した患者もなかった。これらの所見から、20及び40 mg/kg隔週投与でのAVALの優れた安全性プロファイルが支持される。

2.4.3 TDR12857試験

2.3.2項に記載したとおり、TDR12857試験では未治療患者（10名）及び既治療患者（14名）にAVALを5 mg/kg、10 mg/kg及び20 mg/kgの用量で投与した。患者集団別及び用量別にTEAEの発現割合を比較した結果を表10及び表11に示した。全般的なTEAEの発現割合には未治療患者と既治療患者との差は認められず、未治療患者及び既治療患者のいずれもTEAEの発現割合に用量に関連した傾向は認められなかった（5.3.3.2 TDR12857 [Section 11.2.2]）。

終了しているTDR12857試験のCSRは本申請資料に示されている（5.3.3.2 [TDR12857]参照）。

TDR12857試験は、AVALを合計13回反復点滴静脈内投与する多施設・国際共同、非盲検、用量漸増試験である。対象被験者集団は、成人のLOPD患者（年齢18歳以上）の以下の2群である。

- 未治療患者（グループ 1）
- 9 か月間以上の ALGLU による既治療患者（グループ 2）

グループ 1 及びグループ 2 は同時に開始し、各群で 3 用量（5、10 又は 20 mg/kg）の AVAL を 24 週間にわたって隔週で合計 13 回投与した。

患者ごとの治験期間は、スクリーニングから治験終了時までの約 41 週間で、内訳はスクリーニング；90 日以内、投与期間；24 週間（Week 1～Week 25）、最終投与 2 週後の投与後評価（Week 27）及び最終投与 4 週後の治験終了時評価（Week 29）であった（5.3.3.2 TDR12857 [Section 8.1]）。

TDR12857 試験での最初の患者は 2013 年 8 月 19 日に組み入れられた。

患者の内訳、人口統計学的及び基準値の特性及び治験薬の投与量・投与期間について、それぞれ5.3.3.2 TDR12857 [Section 9.1]、[Section 9.4]及び[Section 11.1]に記載した。

グループ 1（未治療患者）及びグループ 2（既治療患者）での TEAE の全般的な要約をそれぞれ表 10 及び表 11 に示した。全体として、TEAE の発現割合は、未治療患者（80.0%［8/10 名］）と既治療患者（85.7%［12/14 名］）で同程度であった。

[redacted]

表 10 - TEAE の要約 - Full Analysis Set（TDR12857 試験 - グループ 1［未治療患者］）

	Group 1: 5 mg/kg (N=4)		Group 1: 10 mg/kg (N=3)		Group 1: 20 mg/kg (N=3)		Group 1: Combined (N=10)	
	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
Patients with any TEAE	4 (100%)	49	3 (100%)	32	1 (33.3%)	2	8 (80.0%)	83
Patients with any related TEAE	3 (75.0%)	11	2 (66.7%)	4	1 (33.3%)	1	6 (60.0%)	16
Patients with any treatment emergent SAE	1 (25.0%)	2	0	0	0	0	1 (10.0%)	2
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (25.0%)	6	0	0	0	0	1 (10.0%)	6

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_t_i.rtf (23JUL2015 - 17:30)

表 11 - TEAE の要約 - Full Analysis Set（TDR12857 試験 - グループ 2［既治療患者］）

	Group 2: 5 mg/kg (N=4)		Group 2: 10 mg/kg (N=4)		Group 2: 20 mg/kg (N=6)		Group 2: Combined (N=14)	
	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
Patients with any TEAE	4 (100%)	42	2 (50.0%)	7	6 (100%)	44	12 (85.7%)	93
Patients with any related TEAE	3 (75.0%)	16	1 (25.0%)	4	3 (50.0%)	6	7 (50.0%)	26
Patients with any treatment emergent SAE	1 (25.0%)	1	0	0	0	0	1 (7.1%)	1
Patients with any TEAE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_t_i.rtf (23JUL2015 - 17:30)

グループ 1 で TEAE が発現した 10 名中 6 名について、治験薬との因果関係が否定できない（「多分関連あり」又は「関連あり」）と判断された。治験薬との因果関係が否定できない TEAE のほとんどは 1 名のみに発現し、2 名に治験薬との因果関係が否定できない疲労が発現し、2 名に治験薬との因果関係が否定できない悪心が発現した（表 12）。

グループ 2 で TEAE が発現した 14 名中 7 名について、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、それぞれ 1 名のみに発現した（表 13）。

表 12 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT 別）- 全解析対象集団（TDR12857 試験 - グループ 1）

Preferred term n (%)	Group 1: 5 mg/kg (N=4)	Group 1: 10 mg/kg (N=3)	Group 1: 20 mg/kg (N=3)	Group 1: Combined (N=10)
Any Event	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (60.0)
疲労	0	2 (66.7)	0	2 (20.0)
悪心	2 (50.0)	0	0	2 (20.0)
胸部不快感	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
咳嗽	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
呼吸困難	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
紅斑	0	0	1 (33.3)	1 (10.0)
潮紅	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
胃食道逆流性疾患	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
頭痛	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)
筋肉痛	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)
発疹	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
呼吸窮迫	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
MedDRA-J 17.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD 2020 JP JPN/REPORT/PGM/ae pt rel 12857 f t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_rel_12857_f_t_grp1_j_i.rtf (24AUG2020 6:08)

表 13 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT 別）- 全解析対象集団（TDR12857 試験 - グループ 2）

Preferred term n (%)	Group 2: 5 mg/kg (N=4)	Group 2: 10 mg/kg (N=4)	Group 2: 20 mg/kg (N=6)	Group 2: Combined (N=14)
Any Event	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	7 (50.0)
腹痛	0	1 (25.0)	0	1 (7.1)
無力症	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
亀頭包皮炎	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
下痢	0	1 (25.0)	0	1 (7.1)
浮動性めまい	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)

[redacted]

Preferred term n (%)	Group 2: 5 mg/kg (N=4)	Group 2: 10 mg/kg (N=4)	Group 2: 20 mg/kg (N=6)	Group 2: Combined (N=14)
呼吸困難	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
顔面痛	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
疲労	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
頭痛	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
過敏症	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
低血圧	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
注入部位反応	0	1 (25.0)	0	1 (7.1)
筋痙縮	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
筋肉痛	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
そう痒症	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
肺機能検査値低下	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
全身性皮疹	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
傾眠	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
MedDRA-J 17.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_rel_12857_f_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_rel_12857_f_t_grp2_j_i.rtf (24AUG2020 6:08)

試験期間中に2名に3件の重篤なTEAEが発現した。2名ともAVAL 5 mg/kg投与患者で、1名（グループ1）に呼吸窮迫及び胸部不快感が発現し、1名（グループ2）に胃腸出血が発現した（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。

呼吸窮迫及び胸部不快感の重篤なTEAEが発現した1名で治験薬投与が中止となった（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。

TDR12857試験で発現した重篤なTEAEの一覧を表49に示した。

本試験では死亡はなかった。

グループ1（全体で10名）で治験薬との関連性にかかわらず、全投与量を通してよく見られたTEAEは、頭痛（4名に8件）、発疹（3名に8件）、浮動性めまい（3名に7件）、悪心（3名に4件）、月経困難症（2名に4件）、口腔ヘルペス（1名に4件）及び下痢（3名に3件）であった（5.3.3.2 TDR12857 [Table 17]及び[Table 30]）。

グループ2（全体で14名）で治験薬との関連性にかかわらず、全投与量を通してよく見られたTEAEは、頭痛（3名に10件）、筋肉痛（1名に6件）、筋骨格痛（3名に4件）、転倒（2名に4件）及び上咽頭炎（3名に3件）であった（5.3.3.2 TDR12857 [Table 18]及び[Table 31]）。

全体として、TDR12857試験で発現したTEAEの多く（72.7%）は、重症度が軽度と判断された。グループ1では、5 mg/kg投与群の2件（胸部不快感及び発疹）について、重症度が重度と判断された。10 mg/kg群及び20 mg/kg群では重度と判断されたTEAEはなかった。グループ2では、5 mg/kg投与群の7件（胃腸出血、貧血、メレナ、浮動性めまい、失神、血液量減少症及び低酸素症）について、重症度が重度と判断された。10 mg/kg群及び20 mg/kg群では重度と判断されたTEAEはなかった（5.3.3.2 TDR12857 [Section 11.2.2.2]）。

IARの解析について、SAPでは以下のとおり定義している（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 16.1.9 [SAP]）。

治験責任医師が eCRF に IAR としてチェックしたあらゆる事象（定義 1）、又は治験責任医師により eCRF に IAR としてチェックされないが、以下を満たす事象（定義 2）

- 治験責任医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断し、かつ
- 点滴静脈内投与開始後 2 時間以内に発現した。

グループ 1 及びグループ 2 について、治験責任医師によって判定された IAR（定義 1；治験実施計画書で定義）が発現した患者数及び割合、並びに IAR の件数を、それぞれ 5.3.3.2 TDR12857 [Table 21] 及び[Table 22]に示した。

両群を通して、4 名（16.7%［4/24 名］）に治験実施計画書で定義した（定義 1）IAR が発現した。グループ 1 では、2 名に 9 件の IAR 事象（治験実施計画書で定義［定義 1］）が治験責任医師によって報告された。1 名に発現した呼吸窮迫及び胸部不快感の 2 件の IAR（重篤な TEAE）を除き、全ての IAR が非重篤であった。最もよく見られた IAR は潮紅（9 件中 2 件；1 名）で、他の IAR は全て 1 件のみで、発疹、紅斑、咳嗽、浮動性めまい、悪心、呼吸窮迫及び胸部不快感であった。グループ 2 では、2 名に 5 件の IAR 事象（治験実施計画書で定義した［定義 1］）が治験責任医師によって報告された。IAR は全て 1 件のみで、低血圧、そう痒症、浮動性めまい、過敏症及び全身の発疹であった（5.3.3.2 TDR12857 [Section 11.3.3.2]）。

両群を通して、8 名に 25 件の IAR（定義 1 及び定義 2）が発現した。治験薬投与中止となった 1 名に発現した呼吸窮迫及び胸部不快感の 2 件の IAR（重篤な TEAE）を除き、全ての IAR が非重篤であった。グループ 1 では 4 名に少なくとも 1 件の IAR が発現し、最もよく見られた IAR は潮紅（11 件中 2 件）で、その他の IAR は全て 1 件のみであった。グループ 2 では 4 名に少なくとも 1 件の IAR が発現し、よく見られた IAR は筋肉痛（14 件中 6 件）及び頭痛（14 件中 2 件）で、その他の IAR は全て 1 件のみであった（5.3.3.2 TDR12857 [Section 11.6]）。

グループ 1 では、試験期間中に 9 名（90.0%）に抗 AVAL 抗体が発現し、グループ 1 を通して認められた抗体価の最大値は 25600 であった。治験薬初回投与から抗体陽性となるまでの平均時間は 56.9 日で、ピーク抗体価は初回投与から平均 108.4 日後に認められた。1 名（10.0%）では抗体価が維持及び増加し、4 名（40.0%）で抗体価が減少した。1 名（5 mg/kg 投与）で Week 27 に酵素の取込みを阻害する抗体が陽性となったが、酵素活性を阻害する抗 AVAL 抗体が陽性となった患者はいなかった。

グループ 2 の 5 名（35.7%）がスクリーニングで抗 AVAL 抗体陽性となり、Week 1 で抗体価の最大値 1600 が認められた。

スクリーニング及び Week 1 で抗 AVAL 抗体が陰性であった 9 名のうち、2 名（22.2%）で Week 1 以降に抗 AVAL 抗体が陽性となり、抗体価の最大値は 1600 であった。

抗 AVAL 抗体が陽性となるまでの平均時間は、治験薬初回投与から 4.7 日（Week 1）で、ピーク抗体価は初回投与から平均 87.4 日後に認められた。抗体価が維持及び増加した患者はなく、2 名（14.3%）

[redacted]

で抗体価が減少した。酵素の取込みを阻害する抗 AVAL 抗体及び酵素活性を阻害する抗 AVAL 抗体は発現しなかった（5.3.3.2 TDR12857 [Section 11.5.3]）。

いずれの患者でも、バイタルサイン及び心電図データで臨床的に意味のある異常は認められなかった（それぞれ 5.3.3.2 TDR12857 Appendix 16.2.7 other-safety-data [16.2.7.7]、[Section 11.5.2]）。

以上により、全般的な TEAE の発現割合には未治療患者と既治療患者との差は認められず、未治療患者及び既治療患者のいずれでも TEAE の発現割合に用量（5 mg/kg、10 mg/kg 及び 20 mg/kg）に関連した傾向は認められなかった。

2.4.4 LTS13769 試験

以下に示す結果は、LTS13769 試験の中間解析の CSR に基づくものであり、TDR12857 試験と継続投与試験である LTS13769 試験のデータを合わせて記載している。

また、2.3.2 項に記載したとおり、継続投与試験では AVAL の用量の 5 mg/kg 隔週又は 10 mg/kg 隔週から 20 mg/kg 隔週への増量が行われた。用量別の TEAE の要約を表 14 に示した。

進行中の LTS13769 試験は、AVAL を反復点滴静脈内投与する多施設・国際共同、非盲検、継続投与試験である。本試験の対象集団は、TDR12857 試験を終了した糖原病 II 型患者である。TDR12857 試験で AVAL 20 mg/kg を隔週で投与した患者には LTS13769 試験でも同じ用量で投与を継続し、5 mg/kg 又は 10 mg/kg を隔週で投与した患者には、TDR12857 試験と同じ用量で継続投与を開始し、同意を取得した上で LTS13769 試験のその後の期間は 20 mg/kg の隔週投与に変更することとした。当初は各患者の試験参加期間は 6 年間であったが、患者が同意を撤回する、治験責任医師がその患者での試験を中止する、又は治験依頼者が試験を終了するまで継続することとした。

患者が 6 年間の試験期間を終了した後に追加の追跡調査を開始し、英国及びドイツを除き、患者が在住する国で AVAL が承認されるまで継続することとした。これらの 2 か国では、追加の追跡調査は国内で承認されるまで、又は最長 2 年間のどちらか早い方までとなる（英国及びドイツの患者については、患者の試験参加期間は、当初の 6 年間と追加された 2 年間の追跡調査を合わせて最長で 8 年間となる）。

LTS13769 試験での最初の患者は 2014 年 2 月 27 日に組み入れられた（5.3.5.2 LTS13769 [Synopsis]）。

他に特段の規定がない限り、LTS13769 試験でのベースラインは TDR12857 試験での治験薬の初回投与前の最終観察と定義した。また、以前に 5 mg/kg 投与群及び 10 mg/kg 投与群に組み入れられ、LTS13769 試験で 20 mg/kg 投与に変更した患者について、用量変更の前後での変化量を比較する目的で、特定の評価項目の要約のための再ベースライン値（rebaseline）を使用可能とした。最終の評価日によっては、再ベースラインでの再度の評価を行わない場合もあった。その場合は、最終の評価結果を対象評価項目の再ベースライン値として使用した。（5.3.5.2 LTS13769 [Section 8.1]）。

TDR12857 試験で 5 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群に割り付けられ、LTS13769 試験に参加して 20 mg/kg 投与群（LTS-switch 群）に変更した患者については、再ベースラインの前後での有害事象プロファイルの比較のために追加の TEAE の要約を作成した（5.3.5.2 LTS13769 [Section 8.7.3.4.1]及び[Section 11.2.2.1]）。

本試験の主目的は、TDR12857 試験を終了した糖原病 II 型患者を対象として、AVAL の長期安全性及び PK を検討することとした。副次目的は、AVAL の薬理学及び探索的な有効性評価項目に関する長期間の効果を検討すること、AVAL の有益性が持続するかを検討すること、及び効果の推移を検討することとした（5.3.5.2 LTS13769 [Section 7.1]及び[Section 7.2]）。

安全性、薬物動態、薬力学、薬理遺伝学及び有効性の評価は、継続投与期間中の所定の評価時期に実施した。有害事象及び併用薬については、試験期間を通して継続して調査した。TDR12857 と LTS13769 の両試験から得られたデータを統合し、LTS13769 試験の中間 CSR に記述した（5.3.5.2 [LTS13769]）。

TDR12857 試験では、合計 24 名の LOPD 患者を組み入れて治験薬を投与した（グループ 1：10 名、グループ 2：14 名）。グループ 1 では未治療患者、グループ 2 では ALGLU による治療歴のある患者を対象とした。TDR12857 試験を終了した 21 名のうち、19 名を LTS13769 試験に組み入れた。このうちの 2 名が LTS13769 試験の途中で中止となり、中止理由は患者からの中止の希望及びその他であった。17 名が治験薬投与及び長期投与試験を継続中である（5.3.5.2 LTS13769 [Section 9.1]）。

LTS13769 試験での AVAL の曝露期間の中央値は、統合後のグループ 1 で 293.3 週間、統合後のグループ 2 で 304.4 週間であり（範囲：16～340 週間）、これらのデータには TDR12857 試験での投与期間が含まれている（5.3.5.2 LTS13769 [Table 9]）。

患者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性及び治験薬の投与期間及び用量について、それぞれ 5.3.5.2 LTS13769 [Section 9.1]、[Section 9.4]及び[Section 11.1]に記載した。

LTS13769 試験での AVAL 投与群（5 mg/kg、10 mg/kg 及び 20 mg/kg）ごとの安全性データを比較した結果を以下に示した。全体として、有害事象の種類及び発現割合に用量に関連した傾向は認められなかった。

グループ 1（未治療患者）及びグループ 2（既治療患者）での TEAE の全般的な要約を表 14 に示した。

表 14 - 有害事象プロファイルの概要：グループ 1 とグループ 2 を統合した TEAE - 安全性解析対象集団
（TDR12857/LTS13769 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2020 年 2 月 27 日］）

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

TEAE: treatment-emergent adverse event; SAE: serious adverse event; AESI: adverse event of special interest; IAR: infusion associated reaction.

	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=7)		20 mg/kg (N=9)		Combined (N=24)	
TEAE categories n(%)	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events	Patients	Events

Note: Percentages are based on number of patients in each respective patient/dose group in the TDR12857/LTS13769 safety population.
PGM=PRODOPS/GZ402666/LTS13769/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_t_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_gpc_t_i.rtf (18JUL2020 18:27)

全体として、全 24 名（100.0%）に両試験期間中で TEAE が発現し、合計 960 件が発現した。

よく見られた PT（発現割合が 40%以上）は、上咽頭炎（62.5%［15/24 名］）、転倒（50.0%［12/24 名］）、下痢（45.8%［11/24 名］）、頭痛（41.7%［10/24 名］）及び筋痙縮（41.7%［10/24 名］）であった。発現割合が 25%以上 40%未満の PT については、5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.2.2.1]に記載した。

LTS13769 試験で 20 mg/kg に変更したグループ 1（4 名）及びグループ 2（6 名）の患者に発現した TEAE については、5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.2.2.1]に記載した。LTS13769 試験で 20 mg/kg に変更した患者では、5 mg/kg 投与の方が 10 mg/kg 投与に比べて TEAE の発現件数が多く、SOC「神経系障害」、「血管障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」はグループ 1 に多く見られた。

全体として、両試験期間中で 9 名（グループ 1 及びグループ 2 を合わせて 37.5%［9/24 名］）に 33 件の重篤な TEAE が発現し、内訳は 5 mg/kg 群が 4 名、10 mg/kg 群が 2 名、20 mg/kg 群が 3 名であった。33 件の重篤な TEAE のうち、4 件は重症度が軽度、9 件が中等度、19 件が重度と判断され、1 件（深部静脈血栓症）が生命を脅かす事象と判断された。20 mg/kg に増量した患者では、再ベースライン以前には 3 名に 7 件の重篤な TEAE が発現し、再ベースライン後には 4 名に 6 件の重篤な TEAE が発現した（5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.3.2]）。

LTS13769 で発現した重篤な TEAE の一覧を表 50 に示した。

TDR12857 試験中に 1 名が重篤な TEAE である呼吸窮迫及び胸部不快感により投与中止となった（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。詳細については 3.1.4 項に記載した。

特に注目すべき有害事象については、LTS13769 試験で 2 件の妊娠が発現し、過量投与の事象はなく、LTS13769 試験で ALT 増加が 1 件発現し、AST の増加はなく、血清クレアチニン増加が 2 件発現した（5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.3.3.2]）。妊娠の 2 件については 3.1.5.2 項に記載した。

合計で 6 名（25.0%［6/24 名］）に治験実施計画書で定義した IAR（40 件）が発現した（表 14）。

よく見られた IAR は、頭痛（3 名）、浮動性めまい、高血圧、悪心、紅斑、そう痒症及び発疹であった。ほとんどの事象が軽度又は中等度で、重度と評価された事象は少数であった。アルゴリズムで定義した IAR の 1 件は生命を脅かす事象であった。この事象（深部静脈血栓症）は治験薬との因果関係がないと判断された（5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.3.3.2.1]）。

TDR12857 試験中に、2 名にアナフィラキシーに関する SMQ の複合基準に該当した TEAE が発現した。これら 2 件に関する簡潔な叙述は、3.1.6.1 項に記載した。

臨床検査項目では、全体として ALT の一貫した減少がみられ、投与期間中の最終の検査値のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、グループ 1 及びグループ 2 で、それぞれ−29.4 ± 30.8 IU/L 及び−14.8 ± 11.6 IU/L であった。AST の顕著な減少もみられ、投与期間中の最終の検査値のベースラ

インからの変化量の平均値 ± 標準偏差は、グループ 1 及びグループ 2 で、それぞれ−36.0 ± 40.0 IU/L 及び−14.0 ± 11.0 IU/L であった（5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.4.1.3]）。

グループ 1 では、90%（9/10 名）に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、このうち 80%（8 名）が持続的な反応であり、1 名は免疫寛容となり、以降は ADA 陰性となった。グループ 2 の患者の 42.9%（6/14 名）に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、うち 4 名は試験参加時に ADA 陰性で治験薬投与下で誘発した ADA が発現し、2 名では治験薬投与下で増強した反応が認められた。グループ 1 の患者でのピーク抗体価の中央値は 1600（範囲：100～51200）で、グループ 2 の患者でのピーク抗体価の中央値は 400（範囲：100～12800）であった（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 16.2.8 clin-lab-data [16.2.8.1.4]）。2 名（15.4%）に一過性の ADA が発現し、9 名（69.2%）には持続的な ADA が発現した。未治療患者 5 名と 20 mg/kg に変更した 2 名が限定された時点で Nab 陽性となったが、臨床的な転帰への明らかな影響はなかった（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 16.2.8 clin-lab-data [16.2.8.1.2]）。

2.5 全般的な曝露状況

2.5.1 被験者及び患者の内訳

4 つの臨床試験（TDR12857 試験、LTS13769 試験、EFC14028 試験及び ACT14132 試験）から得られた AVAL の安全性に関する併合データでは、合計 138 名の糖原病 II 型患者に AVAL を投与した。これらの患者のうち、135 名（97.8%）が TDR12857 試験での治験薬の投与を終了、又は進行中の EFC14028 試験及び ACT14132 試験で主要解析期間を終了した（表 15）。

カットオフ日の時点で、TDR12857 試験、LTS13769 試験及び EFC14028 試験の 3 試験で合計 9 名（6.5%）が治験薬の投与を中止した。中止した患者のうち、4 名（2.9%）が TEAE によって、5 名（3.6%）がその他の理由（同意撤回［4 名］及び遺伝子治療開始［1 名］）によって治験薬の投与を中止した。ACT14132 試験では中止した患者はいなかった。

治験薬の投与を中止した患者の割合は、未治療患者、既治療患者及び成人患者で同程度であった（それぞれ 8.2%、5.2%及び 7.6%）。治験薬の投与を中止した小児患者はいなかった。

なお、併合データに含まれている 20 名の小児患者のうち、19 名は ACT14132 試験、1 名（年齢 1[redacted] 歳）は EFC14028 試験の患者である。

表 15 - 患者の内訳 - AVAL 安全性解析対象集団

Parameter, n (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Randomized/Enrolled patients	61 (100)	77 (100)	118 (100)	20 (100)	138 (100)
Number of patients in avalglucosidase alfa safety set	61 (100)	77 (100)	118 (100)	20 (100)	138 (100)
Patients completed treatment in TDR12857 or PAP	60 (98.4)	75 (97.4)	115 (97.5)	20 (100)	135 (97.8)
Treatment prematurely discontinued	5 (8.2)	4 (5.2)	9 (7.6)	0	9 (6.5)

[redacted]

Parameter, n (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Reason for premature discontinuation					
ADVERSE EVENT	3 (4.9)	1 (1.3)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
OTHER: WITHDRAW CONSENT. BECAUSE OF THE DIFFICULTY OF THE VISITS	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
PATIENT WILL START GENE THERAPY STUDY	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
WISHES TO WITHDRAW	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.5)	0	3 (2.2)

PAP: primary analysis period in EFC14028 and ACT14132 studies.
Note: Percentages are calculated using the number of patients enrolled/randomized to avalglucosidase alfa treatment as the denominator.
Note: For any patient randomized more than once, only the data associated with the first randomization will be used in any analysis population.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS_2020/REPORT/PGM/dis_ana_pop_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_ana_pop_s_t_i.rtf (17JUL2020 10:48)

2.5.2 曝露状況

全患者での AVAL の曝露期間（平均値±標準偏差）は 103.67 ± 89.13 週間で、累積曝露期間は 274.2 人年であった。

未治療患者での平均曝露期間（122.35 週間）は、既治療患者（88.87 週間）よりも長かった。平均曝露期間は、成人患者で 111.16 週間、小児患者で 59.47 週間であった（表 16）。

患者の多く（73.2% [101/138 名]）で AVAL の曝露期間が 48 週間以上であった。合計 17 名（12.3%）では AVAL の曝露期間が 240 週間以上であった。

表 16 - 治験薬の曝露状況 - AVAL 安全性解析対象集団

	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Cumulative exposure to avalglucosidase alfa (patient years)	143.0	131.2	251.4	22.8	274.2
Duration of study drug exposure (weeks)					
Number	61	77	118	20	138
Mean (SD)	122.35 (77.31)	88.87 (95.40)	111.16 (93.63)	59.47 (29.80)	103.67 (89.13)
Median	98.16	66.88	86.67	69.74	81.02
Min ; Max	17.4 ; 329.3	2.0 ; 340.5	2.0 ; 340.5	12.0 ; 102.2	2.0 ; 340.5
Duration of study drug exposure, n (%)					
Number	61	77	118	20	138
<48 weeks	3 (4.9)	34 (44.2)	29 (24.6)	8 (40.0)	37 (26.8)
>=48 to 96 weeks	25 (41.0)	20 (26.0)	36 (30.5)	9 (45.0)	45 (32.6)
>=96 to 144 weeks	15 (24.6)	12 (15.6)	24 (20.3)	3 (15.0)	27 (19.6)
>=144 to 192 weeks	11 (18.0)	1 (1.3)	12 (10.2)	0	12 (8.7)

[redacted]

	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
>=192 to 240 weeks	0	0	0	0	0
>=240 weeks	7 (11.5)	10 (13.0)	17 (14.4)	0	17 (12.3)

SD: standard deviation.
Note: The missing date of the last dose of IMP will be imputed as the date of last administration reported on drug exposure CRF page for calculation of exposure duration in the pooled data.
Note: First alglucosidase dose refers to historical data for the switch patients in studies TDR12857 and ACT14132 and first dose in study for the patients treated with alglucosidase alfa in study EFC14028.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS 2020/REPORT/PGM/cdc exposure s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/cdc_exposure_s_t_i.rtf (17JUL2020 10:47)

年齢区分が 18 歳以上 45 歳未満の患者での総曝露期間（133.2 人年）が最長であり、45 歳以上 65 歳未満の患者（80.5 人年）がこれに次いでいた（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.3.2.1]）。

総曝露期間は男性患者（144.9 人年）の方が女性患者（129.3 人年）よりも長く、また、人種では白人患者（248.1 人年）が最長で、民族では非ヒスパニック系又はラテン系患者（240.3 人年）が長かった。性別、人種別及び民族別の曝露期間については、それぞれ 5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.3.2.2]、[1.3.2.3]及び[1.3.2.4]に記載した。

糖原病Ⅱ型の診断から AVAL の初回投与までの時間に基づく総曝露期間では、12 か月以上 6 年未満の区分（98.3 人年）が最長で、次いで 6 か月以上 12 か月未満（46.0 人年）が長かった（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.3.2.5]）。

糖原病Ⅱ型の罹病期間が 6 年以上 12 年未満の患者での総曝露期間（80.7 人年）が最長で、12 か月以上 6 年未満、12 年以上 18 年未満、及び 18 年以上 36 年未満の患者では同様であった（それぞれ 62.0、55.7 及び 61.2 人年）（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.3.2.8]）。

地域別の総曝露期間（人年）では、欧州の患者（149.8）が最長で、次いで北米（107.6）、アジア太平洋（13.9）及びラテンアメリカ（3.0）の順であった（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.3.2.11]）。

以下の区分でのデータについても要約し、5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 の表に示した。

- 既治療患者での糖原病Ⅱ型の診断から ALGLU 初回投与までの時間別 [1.3.2.6]
- 既治療患者での ALGLU 初回投与から AVAL 初回投与までの期間別 [1.3.2.7]
- 既治療患者での AVAL 初回投与時の年齢別 [1.3.2.9]
- AVAL 初回投与時の年齢別 [1.3.2.10]

2.6 試験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

2.6.1 人口統計学

AVAL 安全性解析対象集団の全患者での試験参加時の年齢（平均値±標準偏差）は、41.31 ± 19.54 歳（範囲：1.0 歳～78.0 歳）で、多くの患者が 18 歳以上 45 歳未満（39.1%［54/138 名］）及び 45 歳以上

65 歳未満（34.1%［47/138 名］）の年齢区分であり、12.3%（17/138 名）が 65 歳以上であった。全患者の 53.6%が男性患者で、46.4%が女性患者であった（表 17）。

ほとんどの患者が白人（88.4%［122/138 名］）及び非ヒスパニック系（81.2%［112/138 名］）であった。アジア人及び黒人又はアフリカ系アメリカ人は、集団のそれぞれ 8.0%（11/138 名）及び 2.2%（3/138 名）であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 70.93 ±25.83 kg で、BMI は 24.85 ± 6.35 kg/m^2 であった。

患者集団が最大の地域は欧州（50.0%［69/138 名］）で、次いで北米（38.4%［53/138 名］）、アジア太平洋（6.5%［9/138 名］）及びラテンアメリカ（5.1%［7/138 名］）の順であった。

成人患者集団（年齢18歳以上[118名]）での試験参加時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は、47.12 ± 14.49 歳で、45.8%（54/118 名）が 18 歳以上 45 歳未満、39.8%（47/118 名）が 45 歳以上 65 歳未満の年齢区分であった。118 名のうち 52.5%（62/118 名）が男性であった。ほとんどの患者が白人（94.1%［111/118 名］）及び非ヒスパニック系（80.5%[95/118 名]）であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 77.88 ± 19.99 kg で、BMI は 25.99 ± 5.97 kg/m^2 であった。患者集団が最大の地域は欧州（53.4%［63/118 名］）で、次いで北米（39.0%［46/118 名］）であった。

小児患者集団（年齢 18 歳未満［20 名］）での試験参加時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は、7.05 ± 3.85 歳であった。20 名中 6 名が 6 歳未満で、12 名（60.0%）が男性であった。患者は白人（55.0%［11/20 名］）又はアジア人（45.0%［9/20 名］）で、ほとんどが非ヒスパニック系（85.0%［17/20 名］）であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は 29.92 ± 16.76 kg で、BMI は 18.25 ± 4.08 kg/m^2 であった。北米、アジア太平洋及び欧州で同様の割合の患者が試験に組み入れられ（それぞれ 35.0%、35.0%及び 30.0%）、ラテンアメリカで組み入れられた小児患者はいなかった。

[redacted]

表 17 - ベースラインでの人口統計学的特性 - AVAL 安全性解析対象集団

	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Age at study entry(years)					
Number	61	77	118	20	138
Mean (SD)	45.33 (15.36)	38.13 (21.88)	47.12 (14.49)	7.05 (3.85)	41.31 (19.54)
Median	47.00	41.00	47.00	7.50	43.50
Min ; Max	16.0 ; 78.0	1.0 ; 77.0	19.0 ; 78.0	1.0 ; 16.0	1.0 ; 78.0
Age category at study entry(years)					
Number	61	77	118	20	138
0 to <6	0	6 (7.8)	0	6 (30.0)	6 (4.3)
>=6 to <18	1 (1.6)	13 (16.9)	0	14 (70.0)	14 (10.1)
>=18 to <45	29 (47.5)	25 (32.5)	54 (45.8)	0	54 (39.1)
>=45 to <65	24 (39.3)	23 (29.9)	47 (39.8)	0	47 (34.1)
>=65	7 (11.5)	10 (13.0)	17 (14.4)	0	17 (12.3)
Gender, n(%)					
Number	61	77	118	20	138
Male	30 (49.2)	44 (57.1)	62 (52.5)	12 (60.0)	74 (53.6)
Female	31 (50.8)	33 (42.9)	56 (47.5)	8 (40.0)	64 (46.4)
Race, n(%)					
Number	61	77	118	20	138
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	3 (4.9)	8 (10.4)	2 (1.7)	9 (45.0)	11 (8.0)
Black or African American	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	55 (90.2)	67 (87.0)	111 (94.1)	11 (55.0)	122 (88.4)
Multiple	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
White/Black or African American	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
Other	0	0	0	0	0
Not Reported	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
Ethnicity, n(%)					
Number	61	77	118	20	138
Hispanic or Latino	3 (4.9)	12 (15.6)	12 (10.2)	3 (15.0)	15 (10.9)
Not Hispanic or Latino	53 (86.9)	59 (76.6)	95 (80.5)	17 (85.0)	112 (81.2)
Unknown	0	0	0	0	0
Not Reported	5 (8.2)	6 (7.8)	11 (9.3)	0	11 (8.0)
Regions, n(%)					
Number	61	77	118	20	138
Europe	41 (67.2)	28 (36.4)	63 (53.4)	6 (30.0)	69 (50.0)
North America	16 (26.2)	37 (48.1)	46 (39.0)	7 (35.0)	53 (38.4)
Latin America	2 (3.3)	5 (6.5)	7 (5.9)	0	7 (5.1)

[redacted]

	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Asia-Pacific	2 (3.3)	7 (9.1)	2 (1.7)	7 (35.0)	9 (6.5)
Weight (kg)					
Number	61	77	118	20	138
Mean (SD)	75.68 (21.06)	67.17 (28.65)	77.88 (19.99)	29.92 (16.76)	70.93 (25.83)
Median	72.60	73.30	76.15	25.35	73.30
Min ; Max	38.0 ; 129.4	9.9 ; 140.0	38.0 ; 140.0	9.9 ; 67.7	9.9 ; 140.0
Height (cm)					
Number	61	74	115	20	135
Mean (SD)	170.93 (9.38)	160.30 (27.28)	172.39 (9.43)	123.17 (25.11)	165.10 (21.75)
Median	169.80	169.75	172.00	127.25	169.80
Min ; Max	145.0 ; 193.0	78.5 ; 192.9	145.0 ; 193.0	78.5 ; 175.0	78.5 ; 193.0
BMI (kg/m^2)					
Number	61	74	115	20	135
Mean (SD)	25.72 (6.50)	24.12 (6.17)	25.99 (5.97)	18.25 (4.08)	24.85 (6.35)
Median	24.70	23.60	25.06	16.88	23.95
Min ; Max	14.0 ; 42.7	12.0 ; 45.2	14.0 ; 45.2	12.0 ; 26.9	12.0 ; 45.2
Head Circumference (cm)[a]					
Number	0	19	0	19	19
Mean (SD)	NC (NC)	52.64 (2.50)	NC (NC)	52.64 (2.50)	52.64 (2.50)
Median	NC	52.10	NC	52.10	52.10
Min ; Max	NC ; NC	48.0 ; 57.5	NC ; NC	48.0 ; 57.5	48.0 ; 57.5

NC: not calculated; SD: standard deviation.
a Include the data from study ACT14132.
Note: Baseline value is defined as the last non-missing value prior to first avalglucosidase alfa treatment.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS 2020/REPORT/PGM/dem s t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/dem s t i.rtf (17JUL2020 10:46)

2.6.2 病歴及びベースラインでの疾患特性

2.6.2.1 病歴／手術歴

AVAL 安全性解析集団の合計 138 名中 135 名（97.8%）がベースラインで 1 つ以上の病歴／手術歴を有していた（表 18）。

よく見られた SOC（全患者の 25%以上）は、「外科および内科処置」（60.9%［84/138 名］）、「臨床検査」（42.0%［58/138 名］）、「筋骨格系および結合組織障害」（39.9%［55/138 名］）、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」（32.6%［45/138 名］）、「神経系障害」（31.9%［44/138 名］）、「血管障害」（31.9%［44/138 名］）、「胃腸障害」（31.2%［43/138 名］）、「感染症および寄生虫症」（30.4%［42/138 名］）及び「代謝および栄養障害」（29.0%［40/138 名］）であった。

表 18 - ベースラインでの器官別大分類ごとの病歴／手術歴 - AVAL 安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS n(%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Patients with any medical/surgical history	60 (98.4)	75 (97.4)	116 (98.3)	19 (95.0)	135 (97.8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	5 (8.2)	3 (3.9)	7 (5.9)	1 (5.0)	8 (5.8)
CARDIAC DISORDERS	9 (14.8)	12 (15.6)	17 (14.4)	4 (20.0)	21 (15.2)
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	4 (6.6)	4 (5.2)	7 (5.9)	1 (5.0)	8 (5.8)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2 (3.3)	6 (7.8)	6 (5.1)	2 (10.0)	8 (5.8)
ENDOCRINE DISORDERS	5 (8.2)	6 (7.8)	11 (9.3)	0	11 (8.0)
EYE DISORDERS	9 (14.8)	20 (26.0)	20 (16.9)	9 (45.0)	29 (21.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	17 (27.9)	26 (33.8)	35 (29.7)	8 (40.0)	43 (31.2)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	10 (16.4)	12 (15.6)	20 (16.9)	2 (10.0)	22 (15.9)
HEPATOBILIARY DISORDERS	7 (11.5)	4 (5.2)	11 (9.3)	0	11 (8.0)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	8 (13.1)	22 (28.6)	23 (19.5)	7 (35.0)	30 (21.7)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	14 (23.0)	28 (36.4)	29 (24.6)	13 (65.0)	42 (30.4)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	10 (16.4)	20 (26.0)	27 (22.9)	3 (15.0)	30 (21.7)
INVESTIGATIONS	23 (37.7)	35 (45.5)	45 (38.1)	13 (65.0)	58 (42.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	19 (31.1)	21 (27.3)	38 (32.2)	2 (10.0)	40 (29.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	25 (41.0)	30 (39.0)	53 (44.9)	2 (10.0)	55 (39.9)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	7 (11.5)	10 (13.0)	17 (14.4)	0	17 (12.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	20 (32.8)	24 (31.2)	37 (31.4)	7 (35.0)	44 (31.9)
PREGNANCY, PUERPERIUM AND PERINATAL CONDITIONS	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
PSYCHIATRIC DISORDERS	10 (16.4)	19 (24.7)	28 (23.7)	1 (5.0)	29 (21.0)
RENAL AND URINARY DISORDERS	5 (8.2)	10 (13.0)	15 (12.7)	0	15 (10.9)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	8 (13.1)	4 (5.2)	12 (10.2)	0	12 (8.7)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	20 (32.8)	25 (32.5)	36 (30.5)	9 (45.0)	45 (32.6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	12 (19.7)	19 (24.7)	24 (20.3)	7 (35.0)	31 (22.5)
SOCIAL CIRCUMSTANCES	6 (9.8)	3 (3.9)	8 (6.8)	1 (5.0)	9 (6.5)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	33 (54.1)	51 (66.2)	67 (56.8)	17 (85.0)	84 (60.9)
VASCULAR DISORDERS	17 (27.9)	27 (35.1)	43 (36.4)	1 (5.0)	44 (31.9)

SOC: System organ class.
Note: Baseline is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
Note: Sorted by primary SOC internationally agreed order based on the overall All patients incidence.
MedDRA version 22.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS_2020/REPORT/PGM/dem_mh_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_mh_s_t1_i.rtf (24JUL2020 4:37)

よく見られた PT（全患者の 5%以上；降順）は、以下のとおりであった。

- 高血圧（27.5%［38/138 名］）

[redacted]

- 季節性アレルギー（13.0%［18/138 名］）
- うつ病（12.3%［17/138 名］）
- 頭痛（10.1%［14//138 名］）
- 関節痛（9.4%［13/138 名］）
- 背部痛（9.4%［13/138 名］）
- 筋生検（8.7%［12/138 名］）
- 中心静脈カテーテル留置（8.0%［11/138 名］）（注：11 名中 10 名が小児患者）
- 筋力低下（8.0%［11/138 名］）
- 血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加（7.2%［10/138 名］）
- 不安（7.2%［10/138 名］）
- 胆嚢切除（7.2%［10/138 名］）
- 扁桃摘出（7.2%［10/138 名］）
- 虫垂切除（6.5%［9/138 名］）
- 便秘（6.5%［9/138 名］）
- 耳チューブ挿入（6.5%［9/138 名］）（注：全て小児患者での事象）
- ビタミン D 欠乏症（6.5%［9/138 名］）
- 関節炎（5.8%［8/138 名］）
- 薬物過敏症（5.8%［8/138 名］）
- 嚥下障害（5.8%［8/138 名］）
- 高脂血症（5.8%［8/138 名］）
- 甲状腺機能低下症（5.1%［7/138 名］）
- 喘息（5.1%［7/138 名］）
- 下痢（5.1%［7/138 名］）
- 子宮摘出（5.1%［7/138 名］）

主な SOC 及び PT 別の病歴／手術歴データは、5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.2.1]に示した。

[redacted]

2.6.2.2 ベースラインでの疾患特性

成人患者及び小児患者での糖原病Ⅱ型の診断時の年齢（平均値±標準偏差）は、それぞれ44.68±15.66歳及び1.07±3.53歳であった。診断時年齢の中央値は、成人患者で44.84歳、小児患者で0.23歳であった（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.1.2]）。

成人患者及び小児患者での糖原病Ⅱ型の初回発症時の年齢（平均値±標準偏差）は、それぞれ35.66±16.14歳及び0.83±2.87歳であった。初回発症時の年齢の中央値は、成人患者で37.45歳、小児患者で0.14歳であった。

ALGLU初回投与時の年齢（平均値±標準偏差）は、既治療の成人患者で47.68±14.44歳、既治療の小児患者で0.36±0.40歳であった。

成人患者のベースラインでの糖原病Ⅱ型の罹病期間（平均値±標準偏差）は12.47±9.85年で、小児患者では6.99±3.31年であった。なお、小児患者20名のうち、1名のみが12か月未満の罹病期間で、6名が1年以上6年未満、13名が6年以上～12年未満であった。参考として、試験参加時点では、20名のうち6名がベースラインでの年齢が6歳未満で、14名が6歳以上18歳未満であった（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.1.1]及び[1.2.1.2]）。

AVAL初回投与時の年齢（平均値±標準偏差）は、成人患者で47.99±14.53歳、小児患者で7.82±3.76歳で、糖原病Ⅱ型の診断時からAVAL初回投与までの時間（平均値±標準偏差）は、成人患者で3.32±5.41年、小児患者で6.75±3.58年であった。小児患者20名のうち、6名はAVAL初回投与時の年齢が6歳未満で、残る14名はAVAL初回投与時の年齢が6～約18歳であった（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.1.2]）。

成人患者及び小児患者によく見られた症状は、上肢の筋力低下（それぞれ56.8%及び80.0%）及び下肢の筋力低下（それぞれ92.4%及び95.0%）であった。ベースラインでは、小児患者の80.0%に難聴が、55.0%に舌の肥大がみられ、また55.0%が前年に肺炎の既往を有していた。これに比べ、成人患者では12.0%に難聴が、6.8%に舌の肥大がみられ、16.9%が前年に肺炎の既往を有していた（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.1.2]）。

2.6.3 前治療薬及び併用薬

2.6.3.1 前治療薬

AVAL安全性解析対象集団の138名のうち、合計97名（70.3%）が1剤以上の前治療薬を使用していた（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.3.1]）。

全患者でよく見られた臓器及び薬効分類別の前治療薬（いずれかの薬効分類で20%以上の使用率）を以下に示した。

消化管及び代謝系（52.9%［73/138名］）

- 口腔用製剤（26.8%［37/138名］）

心臓血管系（46.4%［64/138 名］）

- 心臓用薬（25.4%［35/138 名］）
- レニン - アンジオテンシン系作動薬（20.3%［28/138 名］）

皮膚（45.7%［63/138 名］）

- その他の皮膚科用製剤（29.7%［41/138 名］）
- 抗ざ瘡製剤（23.9%［33/138 名］）

泌尿生殖器系及び性ホルモン（34.8%［48/138 名］）

- その他の婦人科用薬（26.1%［36/138 名］）

筋骨格系（30.4%［42/138 名］）

- 関節痛及び筋肉痛に対する外用剤（25.4%［35/138 名］）
- 抗炎症薬及び抗リウマチ薬（23.9%［33/138 名］）

神経系（47.8%［66/138 名］）

- 鎮痛薬（35.5%［49/138 名］）
- 精神安定薬（21.0%［29/138 名］）

感覚器官（34.1%［47/138 名］）

- 眼科用薬（34.1%［47/138 名］）

臓器及び薬効分類別の前治療薬の要約は、5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.3.1]に示した。

2.6.3.2 併用薬

AVAL 安全性解析対象集団の 138 名のうち、合計 107 名（77.5%）が試験期間中に 1 剤以上の併用薬を使用していた（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.3.2]）。

全患者で高頻度に認められた臓器及び薬効分類別の併用薬（いずれかの薬効分類で 20%以上の使用率）を以下に示した。

呼吸器系（68.8%［95/138 名］）

- 咽喉用製剤（44.2%［61/138 名］）

[redacted]

- 全身投与用抗ヒスタミン薬（42.8%［59/138 名］）
- 鼻腔用製剤（32.6%［45/138 名］）
- 閉塞性気道疾患用薬（31.9%［44/138 名］）
- 咳嗽及び感冒用製剤（25.4%［35/138 名］）

消化管及び代謝系（66.7%［92/138 名］）

- 口腔用製剤（48.6%［67/138 名］）
- 止瀉薬、腸の抗炎症/抗感染症薬（34.8%［48/138 名］）
- ビタミン製剤（25.4%［35/138 名］）
- 制吐薬（23.9%［33/138 名］）
- ミネラル補給剤（22.5%［31/138 名］）
- 胃酸関連障害用薬（21.0%［29/138 名］）

皮膚（66.7%［92/138 名］）

- その他の皮膚科用製剤（50.0%［69/138 名］）
- 抗ざ瘡製剤（42.8%［59/138 名］）
- 鎮痒薬（抗ヒスタミン薬、麻酔薬など）（34.8%［48/138 名］）
- 皮膚用副腎皮質ステロイド製剤（30.4%［42/138 名］）

神経系（66.7%［92/138 名］）

- 鎮痛薬（56.5%［78/138 名］）
- 精神安定薬（35.5%［49/138 名］）
- 麻酔薬（21.7%［30/138 名］）
- 抗パーキンソン薬（21.0%［29/138 名］）

心血管系（62.3%［86/138 名］）

- 心臓用薬（43.5%［86/138 名］）
- 血管保護薬（30.4%［42/138 名］）
- レニン - アンジオテンシン系作動薬（21.0%［29/138 名］）

[redacted]

感覚器官（57.2%［79/138 名］）

- 眼科用薬（55.8%［77/138 名］）
- 耳科用薬（32.6%［45/138 名］）

筋骨格系（52.9%［73/138 名］）

- 関節痛及び筋肉痛に対する外用剤（47.1%［65/138 名］）
- 抗炎症薬及び抗リウマチ薬（44.9%［62/138 名］）

泌尿生殖系及び性ホルモン（50.0%［69/138 名］）

- その他の婦人科用薬（37.0%［51/138 名］）

全身投与用抗感染症薬（46.4%［64/138 名］）

- 全身投与用抗菌薬（34.8%［48/138 名］）
- ワクチン（21.7%［30/138 名］）

複合（39.1%［54/138 名］）

- ホメオパシー製剤（23.9%［33/138 名］）

血液及び造血器官（36.2%［50/138 名］）

- 代用血液及び灌流液（21.7%［30/138 名］）

全身投与用ホルモン製剤（性ホルモン及びインスリン製剤を除く）（30.4%［42/138 名］）

- 全身投与用副腎皮質ステロイド製剤（26.1%［36/138 名］）

臓器及び薬効分類別の併用薬の要約は、5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.3.2]に示した。

[redacted]

3　有害事象

3.1　有害事象の要約

AVAL の併合による TEAE の概要を表 19 に示した。患者集団での曝露期間に関連した潜在的な差異を考慮して、曝露 100 人年当たりの件数で表示した。

TEAE は、全患者の 91.3%（126/138 名）に発現し、曝露 100 人年当たり 338.7 件であった。

投与期間中の TEAE の発現割合は、未治療患者（95.1%［58/61 名］）の方が既治療患者（88.3%［68/77 名］）に比べて高かったが、曝露 100 人年当たりの件数は、既治療患者（485.8 件）の方が未治療患者（249.9 件）に比べて多かった。

併合データによる TEAE の曝露 100 人年当たりの件数は、既治療患者の方が未治療患者に比べて多かったが、この結果には以下のとおり幾つかの要素が影響している可能性がある。

- 総曝露量は既治療患者の方が未治療患者に比べてかなり小さい（それぞれ 14.0 人年、23.2 人年）。
- 既治療患者には 19 名の小児患者が含まれていたが、未治療の小児患者は 1 名のみであった（5.3.5.3-1 ISS Appendix 1 [1.2.1.1]）。
- 小児患者 20 名での曝露 100 人年当たりの件数は 798.4 件で、曝露量は 2.5 人年であった。小児患者では、成人の糖原病 II 型患者に比べて原疾患による重度な事象が発現することが知られている。したがって、患者集団間の差（未治療患者［全て成人患者］と比較した既治療患者［成人患者及び 19 名の小児患者］）が既治療患者での曝露 100 人年当たりの件数に寄与した可能性がある。
- 併合データでは、AVAL の全ての用量が含まれている。
- 未治療患者では、EFC14028 試験の 61 名中 51 名に 20 mg/kg を投与し、TDR12857 試験の 61 名中 10 名に 5 mg/kg、10 mg/kg 又は 20 mg/kg の用量で投与した。
- 対照的に、ACT14132 試験では、既治療患者の一部（小児患者 10 名）に 40 mg/kg を投与した。
- TDR12857/LTS13769 試験の未治療患者 10 名中 3 名は曝露期間が 6 年以上であったのに対し、既治療患者群の小児患者 16 名は曝露期間が約 6 か月であった（表 2、5.3.5.2 LTS13769 [Table 9] 及び 5.3.5.1 ACT14132 [Table 17]）。

併合データで曝露 100 人年当たりの件数に認められた差は、1 つ以上の要素（合併症、用量、治療期間、小児患者と成人患者との差、及び診断後の時間など）による影響を受けていると考えられるた

[redacted]

め、AVALの安全性プロファイルを比較するためのより良い方法は、発現割合（既治療患者での88.3%に比べて未治療患者で95.1%）である。

TEAEの発現割合及び曝露100人年当たりの件数は、小児患者（それぞれ100%及び798.4件）の方が成人患者（それぞれ89.8%及び305.5件）に比べて高かった。したがって、小児患者では成人患者に比べてTEAEが発現するリスクが高いが、小児患者（20名）が成人患者（118名）に比べてかなり少ないため、これらの結果については慎重に解釈する必要がある。

治験薬（AVAL）との因果関係が否定できないTEAEは、全患者の47.1%（65/138名）に発現し、曝露100人年当たりの件数は45.4件であった。これらのTEAEの発現割合は、未治療患者、既治療患者及び成人患者で同程度であり（それぞれ49.2%［30/61名］、45.5%［35/77名］及び50.0%［59/118名］）、小児患者では発現割合が低かった（30.0%［6/20名］）。曝露100人年当たりの件数から、既治療患者では未治療患者に比べてAVALとの因果関係が否定できないTEAEが発現するリスクが高いと考えられる（それぞれ54.5件、38.0件）が、上述のとおり、この結果には幾つかの要因が影響している可能性がある。

治験薬の投与中止に至ったTEAEは、全患者の4名（2.9%）に発現し、発現した4名は全て未治療患者であった（3.1.4.1項参照）。成人の既治療患者1名に死亡（膵腺癌）が認められた。曝露100人年当たりの件数が極めて小さいため、比較は行っていないが、表中に示した。

重篤なTEAEは、全患者の35名（25.4%［35/138名］）に発現し、曝露100人年当たりの件数は15.9件であった。投与期間中の重篤なTEAEの発現割合は、未治療患者（29.5%［18/61名］）の方が既治療患者（22.1%［17/77名］）に比べて数値的に高かったが、曝露100人年当たりの件数は両群で同様であった（未治療患者16.0件、既治療患者15.9件）。

重篤なTEAEの発現割合及び曝露100人年当たりの件数は、小児患者（それぞれ40.0%及び50.1件）の方が成人患者（それぞれ22.9%及び13.3件）に比べて高かった。

重度のTEAEは、全患者の30名（21.7%［30/138名］）に発現し、曝露100人年当たりの件数は13.6件であった。重度のTEAEの発現割合は4つの患者集団で同程度であり（範囲：20.8%～25.0%）、曝露100人年当たりの件数もおおむね同程度であった（範囲:未治療患者での12.1件～小児患者での25.5件）。したがって、重度のTEAEが発現するリスクは全ての患者集団で同様と考えられる。

以上により、曝露100人年当たりの件数から、既治療患者では未治療患者に比べてTEAEが発現するリスク及び治験薬（AVAL）との因果関係が否定できないTEAEが発現するリスクが高いと考えられる。重篤なTEAE及び重度のTEAEについては、未治療患者と既治療患者との間での発現リスクに大きな差はないと考えられた。

詳細については、3.1.1.1項、3.1.1.2項、3.1.1.3項、3.1.2項、3.1.3項及び3.1.4.1項に記載した。

表 19 - TEAE の概要 - AVAL 安全性解析対象集団

	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Any TEAEs , n (%)	58 (95.1)	68 (88.3)	106 (89.8)	20 (100)	126 (91.3)
Person years	23.2	14.0	34.7	2.5	37.2
EAIR per 100 person years	249.9	485.8	305.5	798.4	338.7
TEAEs potentially related to avalglucosidase alfa[a], n (%)	30 (49.2)	35 (45.5)	59 (50.0)	6 (30.0)	65 (47.1)
Person years	78.9	64.3	123.6	19.6	143.2
EAIR per 100 person years	38.0	54.5	47.7	30.7	45.4
Treatment-emergent SAEs , n (%)	18 (29.5)	17 (22.1)	27 (22.9)	8 (40.0)	35 (25.4)
Person years	112.7	106.9	203.6	16.0	219.6
EAIR per 100 person years	16.0	15.9	13.3	50.1	15.9
Treatment-emergent SAEs potentially related to avalglucosidase alfa , n (%)	5 (8.2)	0	5 (4.2)	0	5 (3.6)
Person years	138.5	134.3	249.1	23.6	272.7
EAIR per 100 person years	3.6	0	2.0	0	1.8
Severe TEAEs , n (%)	14 (23.0)	16 (20.8)	25 (21.2)	5 (25.0)	30 (21.7)
Person years	115.5	105.1	201.0	19.6	220.6
EAIR per 100 person years	12.1	15.2	12.4	25.5	13.6
TEAEs leading to death , n (%)	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
Person years	145.5	134.2	256.1	23.6	279.7
EAIR per 100 person years	0	0.7	0.4	0	0.4
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation[b] , n (%)	4 (6.6)	0	4 (3.4)	0	4 (2.9)
Person years	145.2	134.3	255.8	23.6	279.5
EAIR per 100 person years	2.8	0	1.6	0	1.4

TEAE: treatment-emergent adverse event.

The patient year is calculated as time from first avalglucosidase alfa infusion to the time of first event; for patients without event, it is calculated as time from first avalglucosidase alfa infusion to the last administration + 4 weeks (28 days). EAIR = 100*number of patients/person year in each category.

a Potentially related to avalglucosidase alfa as assessed by the investigator as "Related" or "Possibly Related" in eCRF.

b Does not include the TEAE leading to death.

PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS_2020/REPORT/PGM/ae_overview_ove_s_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_ove_s_t_x.rtf (20JUL2020 12:53)

3.1.1 比較的よく見られる有害事象

3.1.1.1 TEAE

TEAE の発現割合は 91.3%（126/138 名）であり、曝露 100 人年当たり 338.7 件であった（表 20 及び 5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.1.1]）。

投与期間中の TEAE の発現割合は、未治療患者（95.1%［58/61 名］）の方が既治療患者（88.3%［68/77 名］）及び成人患者（89.8%［106/118 名］）に比べて数値的に高かった。全ての小児患者（100.0%［20/20 名］）に TEAE が発現した（表 20）。

全患者について、「感染症および寄生虫症」の SOC に該当する TEAE の発現割合が最も高かった（68.1%［94/138 名］）。本 SOC の発現割合は、未治療患者（80.3%［49/61 名］）の方が既治療患者（58.4%［45/77 名］）に比べて高く、成人患者と小児患者での発現割合は同様であった（それぞれ 68.6%［81/118 名］及び 65.0%［13/20 名］）。この SOC に該当する TEAE で最もよく見られた事象は上咽頭炎（全患者 30.4%［42/138 名］、未治療患者 36.1%［22/61 名］、既治療患者 26.0%［20/77 名］、成人患者 34.7%［41/118 名］、小児患者 5.0%［1/20 名］）であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.2.1]）。

続いて、「一般・全身障害および投与部位の状態」（53.6%［74/138 名］）、「胃腸障害」（52.2%［72/138 名］）、「筋骨格系および結合組織障害」（52.2%［72/138 名］）及び「神経系障害」（47.1%［65/138 名］）がよく見られた。

いずれかの患者集団で発現割合が 5%以上であった TEAE（PT 別）を表 20 に示した。

全患者で、治験薬との関連性にかかわらず、よく見られた TEAE（20%以上）は、上咽頭炎（30.4%［42/138 名］）、頭痛（27.5%［38/138 名］）、下痢（25.4%［35/138 名］）、背部痛（23.2%［32/138 名］）、転倒（21.7%［30/138 名］）及び悪心（20.3%［28/138 名］）であった。

表 20 - 5%以上の患者に見られた PT 別の TEAE - AVAL 安全性解析対象集団

Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Any TEAEs , n(%)	58 (95.1)	68 (88.3)	106 (89.8)	20 (100)	126 (91.3)
上咽頭炎	22 (36.1)	20 (26.0)	41 (34.7)	1 (5.0)	42 (30.4)
頭痛	19 (31.1)	19 (24.7)	34 (28.8)	4 (20.0)	38 (27.5)
下痢	17 (27.9)	18 (23.4)	31 (26.3)	4 (20.0)	35 (25.4)
背部痛	19 (31.1)	13 (16.9)	30 (25.4)	2 (10.0)	32 (23.2)
転倒	12 (19.7)	18 (23.4)	25 (21.2)	5 (25.0)	30 (21.7)
悪心	17 (27.9)	11 (14.3)	26 (22.0)	2 (10.0)	28 (20.3)
四肢痛	14 (23.0)	11 (14.3)	22 (18.6)	3 (15.0)	25 (18.1)
上気道感染	9 (14.8)	16 (20.8)	19 (16.1)	6 (30.0)	25 (18.1)
発疹	9 (14.8)	15 (19.5)	18 (15.3)	6 (30.0)	24 (17.4)
関節痛	12 (19.7)	11 (14.3)	22 (18.6)	1 (5.0)	23 (16.7)
インフルエンザ	16 (26.2)	7 (9.1)	21 (17.8)	2 (10.0)	23 (16.7)
疲労	13 (21.3)	9 (11.7)	21 (17.8)	1 (5.0)	22 (15.9)

Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
嘔吐	9 (14.8)	12 (15.6)	16 (13.6)	5 (25.0)	21 (15.2)
筋肉痛	12 (19.7)	8 (10.4)	19 (16.1)	1 (5.0)	20 (14.5)
筋痙縮	12 (19.7)	7 (9.1)	19 (16.1)	0	19 (13.8)
発熱	9 (14.8)	10 (13.0)	13 (11.0)	6 (30.0)	19 (13.8)
浮動性めまい	12 (19.7)	6 (7.8)	18 (15.3)	0	18 (13.0)
筋骨格痛	7 (11.5)	11 (14.3)	17 (14.4)	1 (5.0)	18 (13.0)
そう痒症	6 (9.8)	10 (13.0)	16 (13.6)	0	16 (11.6)
腹痛	7 (11.5)	8 (10.4)	11 (9.3)	4 (20.0)	15 (10.9)
挫傷	10 (16.4)	5 (6.5)	14 (11.9)	1 (5.0)	15 (10.9)
咳嗽	5 (8.2)	8 (10.4)	9 (7.6)	4 (20.0)	13 (9.4)
口腔咽頭痛	6 (9.8)	7 (9.1)	11 (9.3)	2 (10.0)	13 (9.4)
尿路感染	6 (9.8)	7 (9.1)	10 (8.5)	3 (15.0)	13 (9.4)
上腹部痛	6 (9.8)	4 (5.2)	10 (8.5)	0	10 (7.2)
呼吸困難	5 (8.2)	5 (6.5)	10 (8.5)	0	10 (7.2)
紅斑	6 (9.8)	4 (5.2)	8 (6.8)	2 (10.0)	10 (7.2)
胃腸炎	4 (6.6)	6 (7.8)	9 (7.6)	1 (5.0)	10 (7.2)
肺炎	2 (3.3)	8 (10.4)	5 (4.2)	5 (25.0)	10 (7.2)
蕁麻疹	5 (8.2)	5 (6.5)	9 (7.6)	1 (5.0)	10 (7.2)
疼痛	2 (3.3)	7 (9.1)	9 (7.6)	0	9 (6.5)
悪寒	6 (9.8)	2 (2.6)	8 (6.8)	0	8 (5.8)
高血圧	5 (8.2)	3 (3.9)	8 (6.8)	0	8 (5.8)
気管支炎	1 (1.6)	6 (7.8)	5 (4.2)	2 (10.0)	7 (5.1)
ウイルス性胃腸炎	2 (3.3)	5 (6.5)	7 (5.9)	0	7 (5.1)
低血圧	4 (6.6)	3 (3.9)	7 (5.9)	0	7 (5.1)
インフルエンザ様疾患	6 (9.8)	1 (1.3)	7 (5.9)	0	7 (5.1)
頚部痛	3 (4.9)	4 (5.2)	7 (5.9)	0	7 (5.1)
末梢性浮腫	5 (8.2)	2 (2.6)	6 (5.1)	1 (5.0)	7 (5.1)
末梢腫脹	5 (8.2)	2 (2.6)	7 (5.9)	0	7 (5.1)
副鼻腔炎	2 (3.3)	5 (6.5)	7 (5.9)	0	7 (5.1)
扁桃炎	4 (6.6)	3 (3.9)	6 (5.1)	1 (5.0)	7 (5.1)
歯痛	2 (3.3)	5 (6.5)	5 (4.2)	2 (10.0)	7 (5.1)

PT: Preferred term.
TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug, and up to 28 days after last infusion.
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE.
Note: PTs sorted by descending order by all patients column.
Note: Avalglucosidase alfa safety set is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or total) of avalglucosidase alfa, regardless of the amount of treatment administered.
Note: Naive patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132); Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132); All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for ACT14132; 27Feb2020 for LTS13769 and 19Mar2020 for EFC14028.
MedDRA-J 22.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_5p_iss_av_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_5p_iss_av_s_t_j_i.rtf (24AUG2020 7:02)

[redacted]

6か月ごとのTEAE発現までの期間のKaplan-Meier推定値を表21に示した。

全体として、全患者でのTEAEの初回発現までの期間の中央値（95%信頼区間）は、0.09年（0.041, 0.145年）であった。TEAEの初回発現までの期間の中央値の95%信頼区間が重なっていることから、患者集団による大きな差は認められなかった。

6か月ごと（0.5、1.0、1.5、2.0、2.5及び3.0年）でのTEAEの初回発現までの期間の中央値は同様であった。

SOC別及びPT別のTEAEに関するKaplan-Meier推定値は、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.10.1]に示した。

表21 - 6か月ごとのTEAE発現までの期間のKaplan-Meier推定値 - AVAL安全性解析対象集団

	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Overall					
Number assessed	61	77	118	20	138
Number censored, n(%)	3 (4.9)	9 (11.7)	12 (10.2)	0	12 (8.7)
Number of events, n(%)	58 (95.1)	68 (88.3)	106 (89.8)	20 (100)	126 (91.3)
Median survival (95% CI) (years)[a]	0.06 (0.038 ; 0.192)	0.10 (0.041 ; 0.137)	0.12 (0.041 ; 0.192)	0.05 (0.011 ; 0.104)	0.09 (0.041 ; 0.145)
0.5 years					
Number at risk	14	7	19	2	21
Number of events	47	63	92	18	110
Probability of an event[a] (95% CI)	0.770 (0.643 ; 0.857)	0.884 (0.776 ; 0.942)	0.816 (0.729 ; 0.877)	0.900 (0.656 ; 0.974)	0.828 (0.750 ; 0.883)
1 years					
Number at risk	8	2	10	0	10
Number of events	53	67	100	20	120
Probability of an event[a] (95% CI)	0.869 (0.755 ; 0.932)	0.950 (0.856 ; 0.984)	0.896 (0.819 ; 0.942)	1.000 (1.000 ; 1.000)	0.913 (0.846 ; 0.951)
1.5 years					
Number at risk	5	1	6	0	6
Number of events	54	68	102	20	122
Probability of an event[a] (95% CI)	0.891 (0.776 ; 0.948)	0.975 (0.861 ; 0.996)	0.922 (0.846 ; 0.961)	1.000 (1.000 ; 1.000)	0.934 (0.869 ; 0.968)
2 years					
Number at risk	3	0	3	0	3
Number of events	56	68	104	20	124
Probability of an event[a] (95% CI)	0.934 (0.822 ; 0.977)	0.975 (0.861 ; 0.996)	0.948 (0.875 ; 0.979)	1.000 (1.000 ; 1.000)	0.956 (0.894 ; 0.982)
2.5 years					
Number at risk	1	0	1	0	1
Number of events	57	68	105	20	125

	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Probability of an event[a] (95% CI)	0.956 (0.844 ; 0.988)	0.975 (0.861 ; 0.996)	0.965 (0.887 ; 0.990)	1.000 (1.000 ; 1.000)	0.971 (0.904 ; 0.991)
>=3 years					
Number at risk	0	0	0	0	0
Number of events	58	68	106	20	126
Probability of an event[a] (95% CI)	1.000 (1.000 ; 1.000)	0.975 (0.861 ; 0.996)	1.000 (1.000 ; 1.000)	1.000 (1.000 ; 1.000)	1.000 (1.000 ; 1.000)

TEAE: treatment-emergent adverse event.
a Kaplan-Meier estimates
Note: Not included if less than 5 subjects in that particular SOC/PT/Year.
Note: Sorted by internationally agreed SOC order and PT sorted by alphabetic order
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS_2020/REPORT/PGM/ae_eff_km_teae_avalg_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_eff_km_teae_avalg_s_t_i.rtf (20JUL2020 12:54)

主な SOC 別及び PT 別の TEAE は、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.2.1]に示した。

主な SOC 別及び PT 別の TEAE の曝露 100 人年当たりの件数は、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.4.2]に示した。

また、初回発現時期別の TEAE について、5.3.5.3-4 ISS - Japan [1.1.1.5]～[1.1.1.9]に示した。

3.1.1.2 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、全患者で 47.1%（65/138 名）であり、未治療患者、既治療患者及び成人患者で同程度（それぞれ 49.2%［30/61 名］、45.5%［35/77 名］及び 50.0%［59/118 名］）で、小児患者では低かった（30.0%［6/20 名］）（表 22）。

全患者について、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE でよく見られた事象（2%以上）は、そう痒症（9.4%［13/138 名］）、発疹（8.0%［11/138 名］）、頭痛（7.2%［10/138 名］）、疲労（6.5%［9/138 名］）、蕁麻疹（6.5%［9/138 名］）、悪心（5.8%［8/138 名］）、悪寒（5.1%［7/138 名］）、紅斑（2.9%［4/138 名］）、浮動性めまい（2.9%［4/138 名］）、筋痙縮（2.9%［4/138 名］）、筋肉痛（2.9%［4/138 名］）、咳嗽（2.2%［3/138 名］）、呼吸困難（2.2%［3/138 名］）、下痢（2.2%［3/138 名］）、胸部不快感（2.2%［3/138 名］）及び疼痛（2.2%［3/138 名］）であった。これらの事象は、ALGLU 投与患者に発現した事象と同様であった。

なお、上述した PT（全患者の 2%以上）は、AVAL 投与と関連性のある有害事象と判断される。これらの有害事象は、LUMIZYME（ALGLU）の米国 Package Insert (27)及びマイオザイム（ALGLU）の Summary of Product Characteristics(28)に記載されている事象と同様である。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された主な SOC 別及び PT 別の TEAE は、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.2.4]に示した。

表 22 - いずれかの患者集団で患者の 2%以上に発現した AVAL との因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別）- AVAL 安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Any class	30 (49.2)	35 (45.5)	59 (50.0)	6 (30.0)	65 (47.1)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	2 (2.6)	2 (1.7)	1 (5.0)	3 (2.2)
爪感染	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
神経系障害	9 (14.8)	7 (9.1)	16 (13.6)	0	16 (11.6)
頭痛	5 (8.2)	5 (6.5)	10 (8.5)	0	10 (7.2)
浮動性めまい	2 (3.3)	2 (2.6)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
眼障害	2 (3.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
眼充血	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.6)	4 (5.2)	6 (5.1)	2 (10.0)	8 (5.8)
咳嗽	2 (3.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
呼吸困難	2 (3.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
喉頭浮腫	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
頻呼吸	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
胃腸障害	9 (14.8)	7 (9.1)	16 (13.6)	0	16 (11.6)
悪心	6 (9.8)	2 (2.6)	8 (6.8)	0	8 (5.8)
下痢	2 (3.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
口唇腫脹	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
舌腫脹	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	13 (21.3)	15 (19.5)	24 (20.3)	4 (20.0)	28 (20.3)
そう痒症	6 (9.8)	7 (9.1)	13 (11.0)	0	13 (9.4)
発疹	3 (4.9)	8 (10.4)	7 (5.9)	4 (20.0)	11 (8.0)
蕁麻疹	4 (6.6)	5 (6.5)	8 (6.8)	1 (5.0)	9 (6.5)
紅斑	3 (4.9)	1 (1.3)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
手掌紅斑	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
湿疹	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (9.8)	3 (3.9)	9 (7.6)	0	9 (6.5)
筋痙縮	3 (4.9)	1 (1.3)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
筋肉痛	2 (3.3)	2 (2.6)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (24.6)	14 (18.2)	29 (24.6)	0	29 (21.0)
疲労	5 (8.2)	4 (5.2)	9 (7.6)	0	9 (6.5)
悪寒	5 (8.2)	2 (2.6)	7 (5.9)	0	7 (5.1)
胸部不快感	2 (3.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
疼痛	0	3 (3.9)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
インフルエンザ様疾患	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)

PT: Preferred term; SOC: System organ class.
TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug, and up to 28 days after last infusion.
Note: Potentially related to avalglucosidase alfa as assessed by the investigator as "Related" or "Possibly Related" in eCRF.
Note: Sorted by primary SOC internationally agreed order, PT within the SOC are sorted by descending order per All patients column. Only SOC with at least one PT>=2% in at least one group are presented.
Note: Avalglucosidase alfa safety set is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or total) of avalglucosidase alfa, regardless of the amount of treatment administered.
Note: Naive patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132); Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132); All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for ACT14132; 27Feb2020 for LTS13769 and 19Mar2020 for EFC14028.
MedDRA-J 22.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_av_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_av_s_t_rel_2p_j_i.rtf (24AUG2020 7:02)

3.1.1.3 重度の TEAE

重度の TEAE は、30 名（21.7%）に認められた。重度の TEAE の発現割合は、4 つの患者集団で同程度であった（範囲：20.8%～25.0%）（表 19）。

よく見られた重度の TEAE（2%以上）は、頭痛（2.2%［3/138 名］）、肺炎（2.2%［3/138 名］）及び呼吸不全（2.2%［3/138 名］）であった。眼瞼下垂（重度）は、小児患者 2 名（1.4%［2/138 名］）に発現した。

重症度別、主な SOC 別及び PT 別の TEAE は、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.2.3]に示した。

3.1.2 死亡

AVAL 投与患者 1 名の死亡が認められた（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.3]）。

- EFC14028 試験で年齢が 6[redacted] 歳の女性患者が Day 399 に膵腺癌を発症し、Day 495 に死亡に至った。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。死亡に関する患者の叙述は、5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - death]に記載した。

ALGLU 投与の 1 名にも死亡が認められた。AVAL 投与患者ではないため、この死亡については併合データには含まれていない。この死亡（急性心筋梗塞）については、2.4.1 項の EFC14028 試験の安全性の結果に記載した。

評価資料である EFC14028 試験及び ACT14132 試験で発現した死亡に至った TEAE の一覧を表 44～表 46 に示した。なお、ACT14132 試験では、主要解析期間及び継続投与期間（カットオフ日：2019 年 9 月 30 日）ともに死亡に至った TEAE は発現しなかった（それぞれ表 45 及び表 46）。

[redacted]

3.1.3 重篤な TEAE

重篤な TEAE は、全患者のうち、35 名（25.4%［35/138 名］）に認められた。重篤な TEAE の発現割合は、未治療患者、既治療患者及び成人患者で同程度（それぞれ 29.5%［18/61 名］、22.1%［17/77 名］及び 22.9%［27/118 名］）であり、小児患者で高かった（40.0%［8/20 名］）（表 23）。

2 名以上に発現した重篤な TEAE（PT 別）は、肺炎（5 名）、呼吸窮迫（2 名）、呼吸不全（2 名）、悪寒（2 名）、発熱（2 名）及び眼瞼下垂（2 名［小児患者］）であった。

表 23 - 重篤な TEAE（SOC 及び PT 別）- AVAL 安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Any class	18 (29.5)	17 (22.1)	27 (22.9)	8 (40.0)	35 (25.4)
感染症および寄生虫症	3 (4.9)	6 (7.8)	4 (3.4)	5 (25.0)	9 (6.5)
肺炎	2 (3.3)	3 (3.9)	2 (1.7)	3 (15.0)	5 (3.6)
菌血症	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
膀胱炎	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
憩室炎	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胃腸炎	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
感染	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
インフルエンザ	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
中耳炎	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
ウイルス性気道感染	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.3)	2 (2.6)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
膵腺癌	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
基底細胞癌	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
腎細胞癌	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
腎膨大細胞腫	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
精神障害	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
双極性障害	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
神経系障害	5 (8.2)	0	5 (4.2)	0	5 (3.6)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
頭痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
虚血性脳卒中	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
もやもや病	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
くも膜下出血	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
失神	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
眼障害	0	2 (2.6)	0	2 (10.0)	2 (1.4)
眼瞼下垂	0	2 (2.6)	0	2 (10.0)	2 (1.4)
斜視	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	2 (2.6)	1 (0.8)	1 (5.0)	2 (1.4)
鼓膜穿孔	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
回転性めまい	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
心臓障害	2 (3.3)	2 (2.6)	3 (2.5)	1 (5.0)	4 (2.9)
急性心筋梗塞	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
狭心症	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
心房血栓症	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
心筋虚血	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
血管障害	2 (3.3)	2 (2.6)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
大動脈瘤	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
大動脈拡張	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
動脈炎	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
深部静脈血栓症	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
血液溢出	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
低血圧	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
末梢動脈狭窄	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.2)	3 (3.9)	6 (5.1)	2 (10.0)	8 (5.8)
呼吸窮迫	1 (1.6)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (5.0)	2 (1.4)
呼吸不全	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
アデノイド肥大	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
呼吸困難	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
低換気	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
呼吸性アシドーシス	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
扁桃肥大	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
胃腸障害	3 (4.9)	1 (1.3)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
胃潰瘍	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胃腸出血	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
悪心	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
直腸出血	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
腸の軸捻転	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胆嚢炎	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胆石症	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
皮膚変色	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
筋肉痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	3 (4.9)	0	3 (2.5)	0	3 (2.2)
尿路結石	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
水腎症	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
骨盤部尿管閉塞	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
腎仙痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
陣痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
乳房嚢胞	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.9)	2 (2.6)	4 (3.4)	1 (5.0)	5 (3.6)
悪寒	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)
発熱	1 (1.6)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (5.0)	2 (1.4)
胸部不快感	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
非心臓性胸痛	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
血圧上昇	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
体温上昇	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
心電図異常Q波	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
心拍数増加	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
酸素飽和度低下	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3)	4 (5.2)	4 (3.4)	2 (10.0)	6 (4.3)
転倒	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
大腿骨骨折	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
仙骨骨折	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
股関節部骨折	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
腰椎骨折	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
処置後出血	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
植込み後症候群	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
第８神経損傷	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
製品の問題	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
医療機器機能不良	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)

PT: Preferred term; SAE: Serious Adverse Events; SOC: System organ class.
TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug, and up to 28 days after last infusion.

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)

Note: Sorted by primary SOC internationally agreed order, PT within the SOC are sorted by descending order per All patients column.
Note: Avalglucosidase alfa safety set is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or total) of avalglucosidase alfa, regardless of the amount of treatment administered.
Note: Naive patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132); Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132); All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for ACT14132; 27Feb2020 for LTS13769 and 19Mar2020 for EFC14028.
MedDRA-J 22.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD 2020 JP JPN/REPORT/PGM/ae socpt iss av s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_av_s_t_ser_j_i.rtf (24AUG2020 7:02)

成人の未治療患者5名にAVAL投与との因果関係が否定できない重篤なTEAEが発現した（表24）。患者ごとの重篤なTEAEを以下に示すとともに、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.2]に示した。また、CSRに記載されている発現患者の叙述へのリンクを示した。

- LTS13769試験で年齢7[redacted]歳の男性患者に重篤なTEAEである悪寒及び発熱がDay 1219に発現し、両事象とも持続期間は1日であった（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。
- TDR12857試験で年齢5[redacted]歳の女性患者に重篤なTEAEである呼吸窮迫及び胸部不快感がDay 109に発現し、両事象とも持続期間は1日であった（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。
- EFC14028試験で年齢4[redacted]歳の女性患者に重篤なTEAEである悪心がDay 396に発現し、Day 424も悪心が発現した。両事象とも持続期間は1日であった（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。
- EFC14028試験で年齢5[redacted]歳の女性患者に重篤なTEAEである呼吸困難がDay 72に発現し、持続期間は1日であった（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。
- EFC14028試験で年齢6[redacted]歳の男性患者に重篤なTEAEである頭痛、皮膚変色、悪寒、血圧上昇、体温上昇、心拍数増加及び酸素飽和度低下がDay 1009に発現した。全ての事象の持続期間は1日であった（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。

表24 - AVALとの因果関係が否定できない重篤なTEAE（SOC及びPT別）- AVAL安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Any class	5 (8.2)	0	5 (4.2)	0	5 (3.6)
神経系障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
頭痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)
呼吸困難	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
呼吸窮迫	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胃腸障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
悪心	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
皮膚変色	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.9)	0	3 (2.5)	0	3 (2.2)
悪寒	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)
胸部不快感	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
発熱	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
血圧上昇	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
体温上昇	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
心拍数増加	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
酸素飽和度低下	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)

PT: Preferred term; SAE: Serious Adverse Events; SOC: System organ class.
TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug, and up to 28 days after last infusion.
Note: Potentially related to avalglucosidase alfa as assessed by the investigator as "Related" or "Possibly Related" in eCRF.
Note: Sorted by primary SOC internationally agreed order, PT within the SOC are sorted by descending order per All patients column.
Note: Avalglucosidase alfa safety set is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or total) of avalglucosidase alfa, regardless of the amount of treatment administered.
Note: Naive patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132); Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132); All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for ACT14132; 27Feb2020 for LTS13769 and 19Mar2020 for EFC14028.
MedDRA-J 22.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_av_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_av_s_t_rel_ser_j_i.rtf (24AUG2020 7:02)

各試験で発現した重篤な TEAE の一覧を表 47～表 50 に示した。

3.1.4 治験薬の投与中止に至った TEAE を含む他の重要な有害事象

3.1.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

全患者のうち、4 名（2.9%［4/138 名］）に治験薬（AVAL）の投与中止に至った TEAE が認められた。本 4 名は全て未治療患者であった（表 25）。

これら 4 名についての詳細は、以下のとおりである。

- TDR12857試験で年齢5[redacted]歳の女性患者に重篤なTEAEである呼吸窮迫及び胸部不快感がDay 109に発現した（3.1.3 項参照）。これらの事象について、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。
- EFC14028 試験で年齢 5[redacted]歳の男性患者に非重篤な TEAE である眼充血及び紅斑が Day 479 に発現した。これらの事象について、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - withdrawal]）。
- EFC14028 試験で年齢 4[redacted]歳の男性患者に重篤な TEAE である急性心筋梗塞が Day 677 に発現した。この事象について、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。
- LTS13769 試験で年齢 1[redacted]歳の女性患者に特に注目すべき有害事象である妊娠が Day 154 に発現した。この事象について、治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - aesi]）（3.1.5.2 項参照）。

表 25 - 治験薬の投与中止に至った TEAE - AVAL 安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Any class	4 (6.6)	0	4 (3.4)	0	4 (2.9)
神経系障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
眼障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
眼充血	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
心臓障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
急性心筋梗塞	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
血管障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
潮紅	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
咳嗽	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
呼吸窮迫	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胃腸障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
悪心	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
紅斑	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
妊娠	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胸部不快感	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)

PT: Preferred term; SOC: System organ class.
TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of study drug, and up to 28 days after last infusion.
Note: Sorted by primary SOC internationally agreed order, PT within the SOC are sorted by descending order per All patients column.
Note: Avalglucosidase alfa safety set is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or total) of avalglucosidase alfa, regardless of the amount of treatment administered.
Note: Naive patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132); Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132); All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for ACT14132; 27Feb2020 for LTS13769 and 19Mar2020 for EFC14028.
MedDRA-J 22.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_iss_av_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_iss_av_s_t_discont_j_i.rtf (24AUG2020 7:02)

評価資料である EFC14028 試験及び ACT14132 試験で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の一覧を表 51～表 53 に示した。なお、ACT14132 試験では、主要解析期間及び継続投与期間（カットオフ日：2019 年 9 月 30 日）ともに治験薬の投与中止に至った TEAE は発現しなかった（それぞれ表 52 及び表 53）。

3.1.5 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象については、5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.1.3.1.1]に記載され、定義されている。

特に注目すべき有害事象又は選択したその他の有害事象分類（区分ごと）を表 26 に示した。合計 52 名（37.7%）に特に注目すべき有害事象が発現し、4 つの患者集団での発現割合は同程度であった（範囲：30.0%～39.0%）。

表 26 に示した特に注目すべき有害事象の 4 つの区分で発現した事象について、本項に詳述する。

表 26 - 特に注目すべき有害事象の要約 - AVAL 安全性解析対象集団

Parameters	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Any AESI	23 (37.7)	29 (37.7)	46 (39.0)	6 (30.0)	52 (37.7)
Pregnancy	3 (4.9)	1 (1.3)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
Symptomatic overdose with IMP	0	0	0	0	0
IARs					

Parameters	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Protocol defined IARs	19 (31.1)	23 (29.9)	37 (31.4)	5 (25.0)	42 (30.4)
上腹部痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
血管浮腫	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
血圧上昇	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
体温上昇	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
呼吸音異常	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
灼熱感	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
胸部不快感	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
悪寒	4 (6.6)	2 (2.6)	6 (5.1)	0	6 (4.3)
結膜充血	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
結膜炎	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
咳嗽	2 (3.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
皮膚症	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
下痢	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)
浮動性めまい	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
消化不良	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
呼吸困難	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
耳そう痒症	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
湿疹	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
紅斑	3 (4.9)	1 (1.3)	4 (3.4)	0	4 (2.9)
疲労	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
冷感	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
側腹部痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
潮紅	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
頭痛	3 (4.9)	5 (6.5)	8 (6.8)	0	8 (5.8)
心拍数増加	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
ほてり	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
多汗症	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
過敏症	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
高体温症	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
低血圧	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)
注入部位血管外漏出	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
注入部位関節痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
注入部位疼痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
注入部位発疹	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
注入部位蕁麻疹	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
喉頭浮腫	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
口唇腫脹	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
限局性浮腫	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
筋痙縮	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
筋肉痛	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
悪心	4 (6.6)	2 (2.6)	6 (5.1)	0	6 (4.3)

[redacted]

Parameters	Naive patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
眼充血	2 (3.3)	0	2 (1.7)	0	2 (1.4)
口腔内不快感	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
酸素飽和度低下	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
疼痛	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
四肢痛	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
手掌紅斑	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
動悸	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
口の錯感覚	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
末梢腫脹	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
そう痒症	5 (8.2)	8 (10.4)	13 (11.0)	0	13 (9.4)
発熱	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
発疹	3 (4.9)	7 (9.1)	6 (5.1)	4 (20.0)	10 (7.2)
紅斑性皮疹	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
呼吸窮迫	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
異物感	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
皮膚変色	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
舌腫脹	0	2 (2.6)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
頻脈	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
頻呼吸	0	1 (1.3)	0	1 (5.0)	1 (0.7)
咽喉刺激感	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
振戦	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
蕁麻疹	4 (6.6)	4 (5.2)	7 (5.9)	1 (5.0)	8 (5.8)
心室性期外収縮	0	1 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.7)
嘔吐	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.7)	0	2 (1.4)
Clinical laboratory[a]					
ALT or AST increase of >=3 x ULN if baseline is <ULN, or ALT or AST increase >=2 x the baseline value if baseline is >=ULN	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.5)	0	3 (2.2)
A maximum ALT value of >=400 IU/L or AST value of >=500 IU/L or an increase in direct, indirect, or total bilirubin of >=2 x ULN	1 (1.6)	2 (2.6)	2 (1.7)	1 (5.0)	3 (2.2)
Serum creatinine increase of >1.5 x the baseline value and final serum creatinine value is >ULN	0	0	0	0	0

Note: Preferred Terms sorted by alphabetic order.
Note: Avalglucosidase alfa safety set is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or total) of avalglucosidase alfa, regardless of the amount of treatment administered.
Note: Naive patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132); Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132); All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for ACT14132; 27Feb2020 for LTS13769 and 19Mar2020 for EFC14028.
MedDRA-J 22.1.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD 2020 JP JPN/REPORT/PGM/ae aesi iss av s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_aesi_iss_av_s_t_j_i.rtf (04DEC2020 3:23)

特に注目すべき有害事象に関するサブグループ解析（年齢、性別、人種及び地域など）については、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.9.2.1]～[2.1.9.2.10]に示した。サブグループ解析の結果は 7.1 項及び 7.2 項に記載した。

3.1.5.1 IAR

IAR は、全患者の 30.4%（42/138 名）に発現した（表 26）。IAR の発現割合は、4 つの患者集団で同様であった（範囲：25.0%［小児患者 5 名］～31.4%［成人患者 37 名］）。

全患者で最もよく見られた IAR は、そう痒症（13 名［9.4%］）で、次いで発疹（10 名［7.2%］）、蕁麻疹及び頭痛（各 8 名［5.8%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された重度の IAR は、以下のとおりである。

- 胸部不快感（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）
- 悪心（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）
- 血圧上昇（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）

全ての IAR の TEAE に関する患者ごとの一覧は、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.1]に示した。

SOC 別及び PT 別の IAR の発現時間（静脈内投与開始から終了後 2 時間未満、終了後 2 時間以上 24 時間未満、24 時間以上 72 時間未満、及び 72 時間以上）について、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.11.1]に示した。ほとんどの IAR は、全患者（IAR が認められた 42 名中 37 名）、未治療患者（IAR が認められた 19 名中 17 名）、既治療患者（IAR が認められた 23 名中 20 名）、成人患者（IAR が認められた 37 名中 32 名）及び小児患者（IAR が認められた 5 名中 5 名）の全ての患者集団で静脈内投与開始後 0～2 時間に発現した。

PT 別、重症度別及び静脈内投与時間別の（治験実施計画書で定義した）IAR の TEAE については、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.11.2]に示した。

3.1.5.2 **妊娠**

試験に組み入れられた女性患者の妊娠及び男性患者の女性パートナーに認められた妊娠について、特に注目すべき有害事象として情報収集を行った。

合計で 4 名（2.9%［4/138 名］）に妊娠及び男性患者の女性パートナーの妊娠が認められた（表 26）。このうち、LTS13769 試験の女性患者 2 名に 2 件の妊娠が認められた（5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.3.3.2]）。なお、以下に記載された試験日は、TDR12857 試験での投与開始からの日数である。

- 年齢 1[redacted]歳の女性患者が TDR12857 試験に組み入れられ、Day 1 に AVAL 10 mg/kg を投与された。Day 183 に TDR12857 試験を終了し、LTS13769 試験に組み入れられた。TDR12857 試験中の Day 154 に、治験責任医師によって軽度と判断された特に注目すべき有害事象の妊娠が発現したが、この妊娠は LTS13769 試験の開始時まで発見されなかった。LTS13769 試験では AVAL

[redacted]

を 1 回だけ投与した（Day 183）。患者は Day 421 に出産した。Day 423 に退院し、Day 542 に試験中止となった（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - aesi]）。

- 年齢 2[redacted]歳の女性患者が TDR12857 試験に組み入れられ、Day 1 に AVAL 10 mg/kg を投与された。Day 181 に TDR12857 試験を終了し、LTS13769 試験に組み入れられた。Day 743 に治験薬の用量を 20 mg/kg に増量した。Day 1315 に、治験責任医師によって軽度と判断された妊娠が発現した。この患者には、Day 1557 に重篤な TEAE である陣痛も発現した（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。

また、AVAL 投与の男性患者のパートナー2 名に妊娠が認められた。

- AVAL（20 mg/kg）を投与した年齢 2[redacted]歳の男性患者のパートナーに妊娠 2 件が認められ、これらの事象は治験責任医師によって特に注目すべき有害事象と判断された（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - aesi]）。
- AVAL（20 mg/kg）を投与した年齢 3[redacted]歳の男性患者のパートナーに妊娠が認められ、治験責任医師によって特に注目すべき有害事象と判断された（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - aesi]）。

妊娠及びパートナーの妊娠の一覧については、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.5]に示した。

3.1.5.3 症候性過量投与

症候性過量投与が認められた患者はいなかった（表 26）。

3.1.5.4 特に注目すべき有害事象に関連した血液生化学検査項目

事前に規定した基準に合致した測定値に基づき、特に注目すべき有害事象に関連した臨床検査について表 26 に示した。

EFC14028 試験の成人患者 3 名（2.2%［3/138 名］）が臨床検査値に関する特に注目すべき有害事象の基準（ベースラインが基準範囲上限［ULN］未満の場合は ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST の増加、ベースラインが ULN 以上の場合は ULN の 2 倍以上の ALT 又は AST の増加）に該当した。この 3 名の詳細は、5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - aesi] 及び[Patient narratives - sae]に記載した。

3 名（2.2%［3/138 名］）に 400 IU/L 以上の ALT 値又は 500 IU/L 以上の AST 値、あるいは直接ビリルビン、間接ビリルビン又は総ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加が認められた。この 3 名の詳細は、個々の患者の叙述に記載した。また、3 名中 2 名は、上述の基準にも該当した（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - aesi]及び[Patient narratives - sae]、並びに 5.3.5.1 ACT14132 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。

[redacted]

ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加が認められた患者、及び最終の血清クレアチニン値がベースライン値の ULN を上回った患者はいなかった（表 26）。

ALT、AST 及びビリルビンに関する追加情報は 4.2.1 項（肝機能検査）に、血清クレアチニンに関する情報は 4.2.3 項（腎機能検査）に記載した。

3.1.6 アナフィラキシー反応・過敏性反応・免疫関連反応

アナフィラキシー反応・過敏性反応の併合解析及び免疫関連反応の一覧作成では、TDR12857、LTS13769、ACT14132 及び EFC14028 の個々の試験で用いられたものと同一の検索基準を用いた。

3.1.6.1 アナフィラキシー反応

4 つの臨床試験を通して、8 名（5.8%［8/138］）に、広域及び狭域の SMQ に基づくアナフィラキシー反応の TEAE が認められた（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.14.1]）。

これら 8 名及び関連して発現した事象名の評価を行い、アナフィラキシーの基準に該当するか否かを検討した。この評価で用いた基準には、アナフィラキシーの Sampson 分類、発現した事象の重症度・重篤性及び処置を含めた(29)。

アナフィラキシーは重度で致命的な全身性のアレルギー反応で、アレルギーの原因物質との接触直後に発現する。臨床判断基準には、皮膚及び粘膜組織の障害に加えて呼吸障害又は血圧低下を含む、若しくは皮膚又は粘膜症状（蕁麻疹、かゆみ、口唇又は舌の腫脹）、呼吸障害（呼吸困難、喘鳴、低酸素状態）、症候性の血圧低下、腹痛又は嘔吐などの持続的な胃腸症状のうちの 2 つを含む(29)。

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

- この事例は、中等度（グレード 2）の呼吸窮迫、胸部圧迫感、潮紅、咳嗽、浮動性めまい及び悪心が AVAL の点滴静脈内投与中に発現した年齢 5[redacted] 歳の女性患者に関するものである。胸部不快感の事象については、重度で重篤な TEAE と判断された。Day 109 の点滴開始 3 分後に上記の症状が発現した。点滴静脈内投与の中止、酸素投与、Benadryl 静脈内投与、epinephrine 静脈内投与、0.9%生理食塩液の 30 分間静脈内投与、Zofran 及び albuterol の吸入などの処置が行われた。症状は改善したが、患者は救急部に移送されて famotidine 投与を受けた。患者は終夜観察のため、間もなく実施医療機関に戻された。全ての事象は回復し、試験中止となった（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。なお、当該患者については 3.1.3 項及び 3.1.4.1 項に記載した。
- この事例は、アナフィラキシー反応の TEAE として、紅斑、口唇腫脹（2 件）、そう痒症（手掌のそう痒症、足のそう痒症）、舌腫脹（2 件）が AVAL 投与中に発現した年齢 4[redacted] 歳の女性患者に関するものである。Day 351 及び Day 373 に上記の事象が発現した。これらの事象は全て中等度で、重篤な TEAE と判断されたものはなかった。治験薬投与が一時中断され、全ての

[redacted]

事象は回復した。全ての事象について治験薬との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.2 LTS13769 [Section 11.3.3.2.3.1]）。

カットオフ日の時点で、その他の6名に認められた事象はいずれも非重篤で、ほとんど治療を必要とせず、全て回復した。

全体として、アナフィラキシー反応のTEAEの発現割合は未治療患者と既治療患者で同様であり（それぞれ6.6%［4/61名］及び5.2%［4/77名］）、アナフィラキシー反応が発現した小児患者はいなかった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.14.1]）。

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

狭域のSMQに基づくアナフィラキシー反応のTEAEを発現した患者はいなかった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.14.2]）。

広域及び狭域のSMQに基づくアナフィラキシー反応のTEAEを発現した患者については、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.6]に示した。

3.1.6.2 過敏性反応

過敏症のSMQ（広域及び狭域）に基づく過敏症のTEAEが全患者の60名（43.5%［60/138名］）に発現した。過敏症のTEAEの発現割合は、未治療患者、既治療患者及び成人患者で同様であり（それぞれ41.0%［25/61名］、45.5%［35/77名］及び41.5%［49/118名］）、小児患者で高かった（55.0%［11/20名］）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.14.3]）。

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

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

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

全患者でよく見られた狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE（2%以上）は、発疹（17.4%［24/138 名］）、蕁麻疹（7.2%［10/138 名］）、アレルギー性鼻炎（2.2%［3/138 名］）及び注入部位発疹（2.2%［3/138 名］）であった。

広域及び狭域の SMQ 並びに狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE が発現した患者一覧については、それぞれ 5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.8]及び[2.1.12.9]に示した。

3.1.6.3 免疫関連反応

免疫関連反応について、患者ごとの一覧を 5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.10]に示した。

免疫複合体関連症候群は、糸球体腎炎、血尿、蛋白尿、丘疹、紫斑様の皮疹、壊死性皮膚病変、関節炎、漿膜炎、血管炎、発熱を伴う感冒様症状、筋肉痛、関節痛及び血清病などの種々の兆候及び症状を呈することがある。

医学的な評価の結果、AVAL 投与患者には免疫関連反応に該当する事象はないと判断された。糸球体腎炎、壊死性皮膚病変及び蛋白尿は発現しなかった。治験薬の投与を中断した患者はいなかった。少数の患者でインフルエンザに関連した事象を認めたが、発現と消失日は関節痛や筋肉痛の事象とは異なるものであった。1 名（[redacted]/USA）で筋肉痛とインフルエンザの事象が併発したが、いずれも軽度で数日中に消失し、治験薬投与の変更は不要であった。いずれの患者でも皮膚及び腎臓の生検は行われなかった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.10]）。

3.2 個々の有害事象の叙述

TDR12857 試験、LTS13769 試験、ACT14132 試験及び EFC14028 試験から得られた患者ごとの叙述については、以下の基準に従って個々の CSR に記載されている。

- 死亡
- 重篤な TEAE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 特に注目すべき有害事象
  - 治験実施計画書で定義した IAR
  - 妊娠
  - 症候性過量投与・（重篤又は非重篤な）治験薬の過量投与
  - 以下の血液生化学検査値
    - ベースラインが基準範囲上限（ULN）未満の場合は ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST の増加、ベースラインが ULN 以上の場合は ULN の 2 倍以上の ALT 又は AST の増加

[redacted]

- ALT の最高値が 400 IU/L 以上、又は AST の最高値が 500 IU/L 以上、あるいは直接ビリルビン、間接ビリルビン又は総ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加
- ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加（及び最終の血清クレアチニン値が ULN を上回る）

[redacted]

4　臨床検査値の評価

4.1　血液学的検査

血液学的検査のベースライン値が正常又は欠測であった患者で、ベースライン後の PCSA が認められた患者は、26 名（26.3%［26/99 名］）に臨床的に重要な増加が認められた好塩基球数を除き、少数であった。以下にデータを要約し、表 27 に示した。

ベースライン値が正常であった患者で、血液学的検査で PCSA が認められた患者の内訳は、以下のとおりである。

白血球数減少（小児患者 5 名）、白血球数増加（小児患者 1 名）、リンパ球増加（成人患者 2 名）、好酸球増加（小児患者 1 名）、ヘモグロビン減少（成人患者 3 名及び小児患者 1 名）、ヘモグロビン増加（成人患者 1 名）、ヘマトクリット減少（成人患者 8 名及び小児患者 1 名）、ヘマトクリット増加（小児患者 1 名）、血小板数増加（小児患者 1 名）、単球増加（成人患者 6 名）、赤血球数増加（成人患者 2 名）及び好塩基球増加（成人患者 26 名）（表 27）

表 27 - 血液学的検査 : AVAL の全投与期間中に PCSA が認められた患者（ベースラインの状態別）- AVAL 安全性解析対象集団

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria for adults[a] n/N1 (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
WBC					
Total					
Adults: <3.0 GIGA/L (non-black), <2.0 GIGA/L (black)	0/61	6/65 (9.2)	0/109	6/17 (35.3)	6/126 (4.8)
Adults: >=16.0 GICG/L	0/61	1/65 (1.5)	0/109	1/17 (5.9)	1/126 (0.8)
Normal/Missing					
Adults: <3.0 GIGA/L (non-black), <2.0 GIGA/L (black)	0/61	5/64 (7.8)	0/109	5/16 (31.3)	5/125 (4.0)
Adults: >=16.0 GICG/L	0/61	1/64 (1.6)	0/109	1/16 (6.3)	1/125 (0.8)
Lymphocytes					
Total					
Adults: >4.0 GIGA/L	2/61 (3.3)	0/65	2/109 (1.8)	0/17	2/126 (1.6)
Normal/Missing					
Adults: >4.0 GIGA/L	2/61 (3.3)	0/65	2/109 (1.8)	0/17	2/126 (1.6)
Eosinophils					
Total					
>0.5 GIGA/L or > ULN if ULN >=0.5 GIGA/L	0/61	1/65 (1.5)	0/109	1/17 (5.9)	1/126 (0.8)

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria for adults[a] n/N1 (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Normal/Missing					
>0.5 GIGA/L or > ULN if ULN >=0.5 GIGA/L	0/61	1/64 (1.6)	0/109	1/16 (6.3)	1/125 (0.8)
Hemoglobin					
Total					
Adults: <=115 g/L(Male), <=95 g/L(Female)	4/61 (6.6)	3/65 (4.6)	5/109 (4.6)	2/17 (11.8)	7/126 (5.6)
Adults: >=185 g/L(Male), >=165 g/L(Female)	0/61	1/65 (1.5)	1/109 (0.9)	NA	1/126 (0.8)
All: Decrease from baseline >=20 g/L	16/60 (26.7)	6/65 (9.2)	20/108 (18.5)	2/17 (11.8)	22/125 (17.6)
Normal/Missing					
Adults: <=115 g/L(Male), <=95 g/L(Female)	2/59 (3.4)	2/64 (3.1)	3/107 (2.8)	1/16 (6.3)	4/123 (3.3)
Adults: >=185 g/L(Male), >=165 g/L(Female)	0/59	1/64 (1.6)	1/107 (0.9)	NA	1/123 (0.8)
All: Decrease from baseline >=20 g/L	14/58 (24.1)	6/64 (9.4)	18/106 (17.0)	2/16 (12.5)	20/122 (16.4)
Hematocrit					
Total					
Adults: <=0.37 v/v(Male), <=0.32 v/v(Female)	8/61 (13.1)	6/65 (9.2)	12/109 (11.0)	2/17 (11.8)	14/126 (11.1)
Adults: >=0.55 v/v(Male), >=0.50 v/v(Female)	0/61	2/65 (3.1)	1/109 (0.9)	1/17 (5.9)	2/126 (1.6)
Normal/Missing					
Adults: <=0.37 v/v(Male), <=0.32 v/v(Female)	6/59 (10.2)	3/61 (4.9)	8/104 (7.7)	1/16 (6.3)	9/120 (7.5)
Adults: >=0.55 v/v(Male), >=0.50 v/v(Female)	0/59	1/61 (1.6)	0/104	1/16 (6.3)	1/120 (0.8)
Platelets					
Total					
Adults: <100 GIGA/L and 20% decrease from baseline	0/61	0/65	0/109	0/17	0/126
Adults: >=700 GIGA/L	0/61	1/65 (1.5)	0/109	1/17 (5.9)	1/126 (0.8)
Normal/Missing					
Adults: <100 GIGA/L and 20% decrease from baseline	0/61	0/64	0/109	0/16	0/125
Adults: >=700 GIGA/L	0/61	1/64 (1.6)	0/109	1/16 (6.3)	1/125 (0.8)
Monocytes					
Total					
Adults: >0.7 GIGA/L	6/60 (10.0)	1/49 (2.0)	7/109 (6.4)	NA	7/109 (6.4)
Normal/Missing					
Adults: >0.7 GIGA/L	5/58 (8.6)	1/49 (2.0)	6/107 (5.6)	NA	6/107 (5.6)

[redacted]

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria for adults[a] n/N1 (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
RBC					
Total					
Adults: >=6 TERA/L	1/60 (1.7)	1/49 (2.0)	2/109 (1.8)	NA	2/109 (1.8)
Normal/Missing					
Adults: >=6 TERA/L	1/60 (1.7)	1/49 (2.0)	2/109 (1.8)	NA	2/109 (1.8)
Basophils					
Total					
Adults: >0.1 GIGA/L	22/60 (36.7)	8/49 (16.3)	30/109 (27.5)	NA	30/109 (27.5)
Normal/Missing					
Adults: >0.1 GIGA/L	19/56 (33.9)	7/43 (16.3)	26/99 (26.3)	NA	26/99 (26.3)

RBC: red blood cell; WBC: white blood cell; PCSA: potentially clinically significant abnormality.

a PCSA criteria are for adults (>= 18 years of age). For PCSA criteria of 5 other age categories included in this table, (1) birth /0 to 27 days (neonates), (2) 28 days/1 month to 23 months (infants), (3) 24 months/2 years to <6 years (children), (4) 6 to <12 years (children), and (5) 12 to 16/18 years (adolescents), please refer to ISS SAP section 5.3.5.3 [Appendix A].

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed during the TEAE period.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS 2020/REPORT/PGM/lab pcsa shift s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_s_t_hem_i.rtf (17JUL2020 11:19)

血液学的検査について、全ての患者集団でのベースラインからベースライン後の最低値及び最高値並びに最終測定値へのシフト解析の結果を国際標準単位及び米国慣用単位で表示し、それぞれ5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.2.1]及び[3.3.2.2]に示した。

全患者集団での選択した時点（週ごと）におけるシフト解析の結果は、それぞれ5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.2.11]及び[3.3.2.12]に示した。また、他の4つの患者集団での結果は、5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.2.3]～[3.3.2.10]に示した。

4.2 血液生化学検査

ISS SAPで事前に規定したとおり、記述統計解析はALT、AST、総ビリルビン、直接ビリルビン、クレアチニン及びクレアチンホスホキナーゼ（併合後の患者集団）について実施した（5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.4.4.3]）。

ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）、直接ビリルビン、クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）、Cl、Na、K及びグルコースについて、ベースライン後にPCSAが認められた患者数（%）を示した。

血液生化学検査について、全ての患者集団でのベースラインからベースライン後の最低値及び最高値並びに最終測定値へのシフト解析の結果を国際標準単位及び米国慣用単位で表示し、それぞれ5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.3]及び[3.3.1.4]に示した。全患者集団での選択した時点（週ごと）におけ

るシフト解析の結果は、それぞれ 5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.13]及び[3.3.1.14]に示した。また、他の 4 つの患者集団での結果は、5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.5]～[3.3.1.12]に示した。

4.2.1 肝機能検査

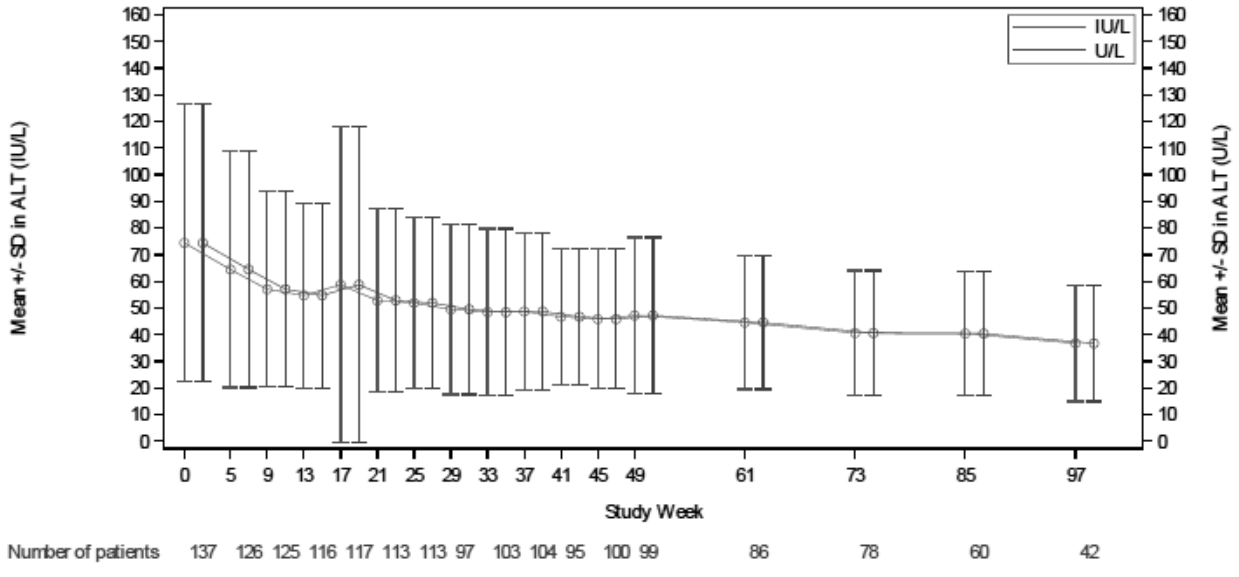
ALT 及び AST（記述統計量）

全患者での ALT のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は、74.41 ± 51.98 IU/L であった。投与後 Week 49 までに認められた最低の平均値 ± 標準偏差は、Week 45 での 45.83 ± 26.19 IU/L であった。Week 49～Week 97 に認められた最低値は、Week 97 での 36.74 ± 21.76 IU/L であった（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.1]）。米国慣用単位で表示した ALT の記述統計量については、5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.2] に示した。

全患者での AST のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は、85.34 ± 80.48 IU/L であった。投与後 Week 49 までに認められた最低の平均値 ± 標準偏差は、Week 45 での 45.91 ± 33.43 IU/L であった。Week 49～Week 97 に認められた最低値は、Week 97 での 39.80 ± 24.14 IU/L であった（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.1]）。米国慣用単位で表示した AST の記述統計量については、5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.2] に示した。

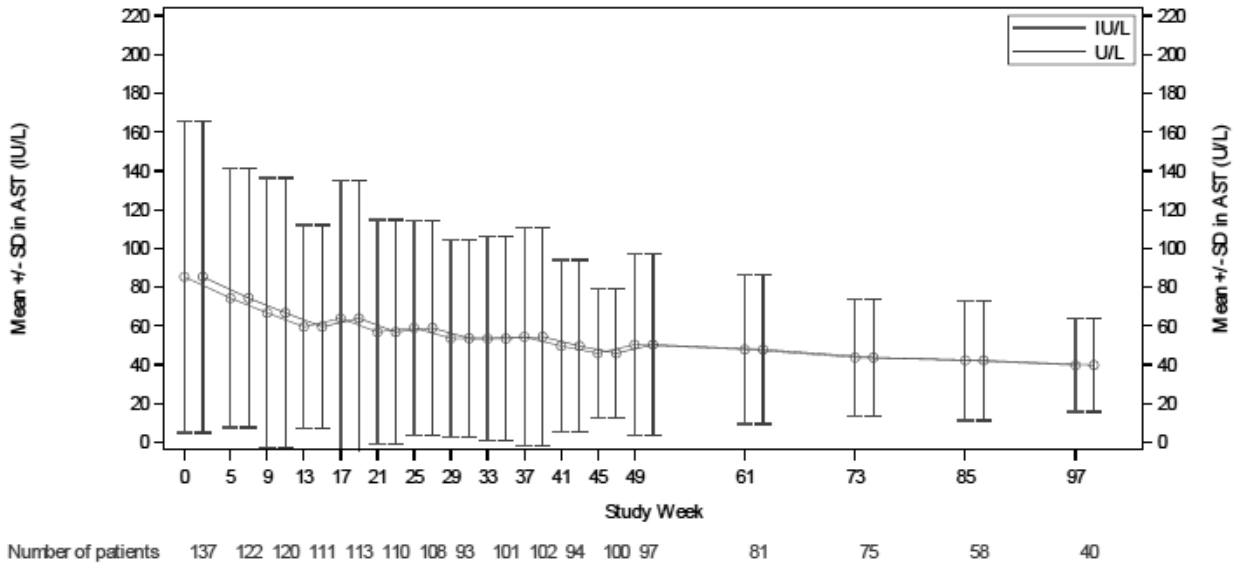
ALT 及び AST の平均値の経時的な低下について、それぞれ図 2 及び図 3 に示した。

図 2 - 全患者での ALT（IU/L）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団



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

図 3 - 全患者での AST（IU/L）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団



AST=Aspartate Aminotransferase; SD=standard deviation.
Note: Week 0 (Baseline) is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS_2020/REPORT/PGM/lab_desc_allvisit_che_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_allvisit_che_s_f_ast_x.rtf (17JUL2020 11:18)

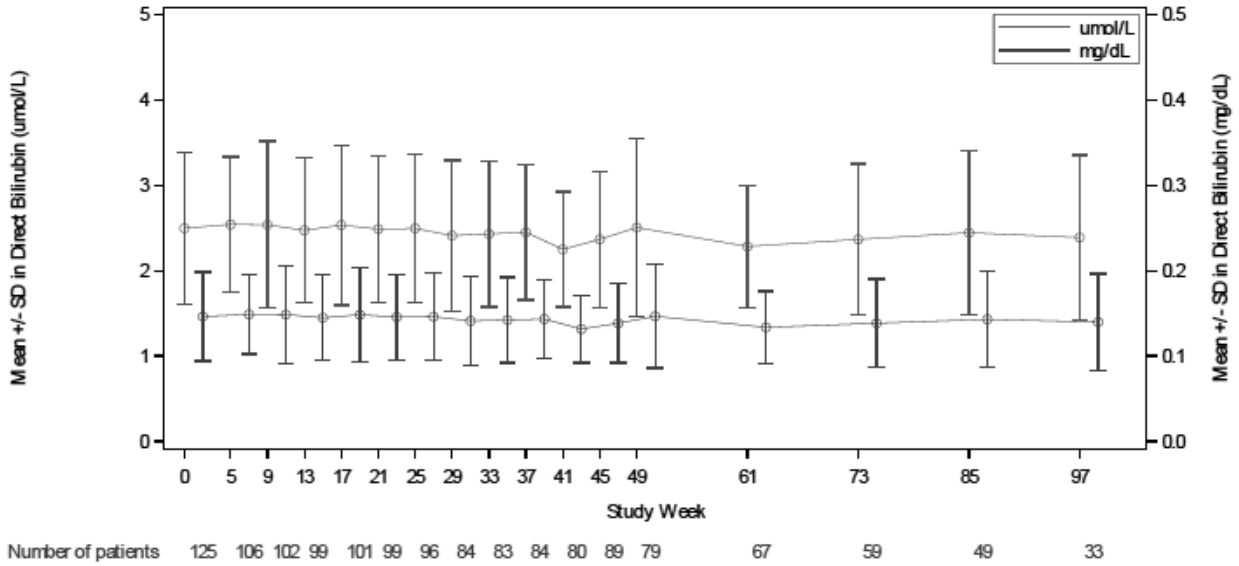
直接ビリルビン及び総ビリルビン

全患者での直接ビリルビンの国際単位及び米国単位でのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 2.50 ± 0.89 µmol/L 及び 0.15 ± 0.05 mg/dL であった。Week 49 までの平均値はベースライン値と同様であった（範囲：2.25 ± 0.68～2.54 ± 0.80 µmol/L 及び 0.13 ± 0.04～0.15 ± 0.06 mg/dL）。Week 49～Week 97 での平均値もベースライン値と同様であった（範囲：2.28 ± 0.72～2.44 ± 0.96 µmol/L 及び 0.13 ± 0.04～0.14 ± 0.06 mg/dL）（それぞれ 5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.1]及び[3.3.1.2]）。

全患者での総ビリルビンの国際単位及び米国単位でのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 8.12 ± 4.55 µmol/L 及び 0.47 ± 0.27 mg/dL であった。Week 49 までの平均値はベースライン値と同様であった（範囲：7.58 ± 4.24～8.43 ± 5.05 µmol/L 及び 0.44 ± 0.23～0.49 ± 0.28 mg/dL）。Week 49～Week 97 での平均値もベースライン値と同様であった（範囲：8.19 ± 4.08～9.50 ± 5.23 µmol/L 及び 0.48 ± 0.24～0.56 ± 0.31 mg/dL）（それぞれ 5.3.5.3-3 ISS Appendix3 [3.3.1.1]及び[3.3.1.2]）。

図 4 に示すとおり、直接ビリルビンの測定値は、投与期間中を通して安定した状態を維持していた。

図 4 - 全患者での直接ビリルビン（µmol/L 及び mg/dL）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団



SD=standard deviation.
Note: Week 0 (Baseline) is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS_2020/REPORT/PGM/lab_desc_allvisit_che_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_allvisit_che_s_f_db_x.rtf (17JUL2020 11:18)
Note: TDR12857 is completed. For the other 3 on-going studies, only data up to cutoff dates will be included: 30Sep2019 for

<u>ALT、AST、ビリルビン及び ALP での PCSA</u>

血液生化学検査でベースライン後に PCSA が認められた患者の割合を表 28 に示した。

- ALT 及び AST のベースライン値が正常であった患者では、9 名（7.8%［9/115 名］）に ULN の 3 倍を超えるベースライン後の ALT 値が、また 7 名（6.5%［7/107 名］）に ULN の 3 倍を超えるベースライン後の AST 値が認められた。
- 成人患者 2 名（1.7%［2/115 名］）に ULN の 10 倍を超えるベースライン後の ALT 値が認められ、また成人患者 1 名（0.9%［1/107 名］）に ULN の 10 倍を超えるベースライン後の AST 値が認められた。
- ALP については、成人患者 1 名（0.9%［1/115 名］）に ULN の 1.5 倍を超えるベースライン後の測定値が認められた。総ビリルビンでは、成人患者 4 名（3.5%［4/115 名］）に ULN の 1.5 倍を超えるベースライン後の測定値が認められた。ULN の 2 倍を超えるベースライン後の総ビリルビンの測定値が認められた患者はいなかった。
- Hy's law の基準（ALT 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍超）に該当する可能性のある患者はいなかった。

なお、ISS SAP に規定したとおり、事前に規定した基準に該当する臨床検査値については、特に注目すべき有害事象と判断した。対象となる検査項目は、ALT、AST、ビリルビン及び血清クレアチニンとした（5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.1.3.1.1]）。臨床検査値に基づく特に注目すべき有害事象については、3.1.5.4 項（選択された臨床検査項目）及び表 26 に示した。

血液生化学検査のシフト解析

ALT 及び AST については、患者のそれぞれ 36.4%（12/33 名）及び 32.1%（9/28 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、投与期間中の低値(投与中での最低値)へのシフトが認められた患者はいなかった(5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4])。

直接ビリルビン及び総ビリルビンについては、患者のそれぞれ 1.6%（2/122 名）及び 6.2%（8/129 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、投与期間中の低値（投与中での最低値）へのシフトが認められた患者はいなかった（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4]）。

ALP については、患者の 8.8%（11/125 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、6.4%（8/125 名）に投与期間中の低値（投与中での最低値）へのシフトが認められた（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4]）。

表 28 - 血液生化学検査 : AVAL の全投与期間中に PCSA が認められた患者のベースライン時の状態別の割合 - AVAL 安全性解析対象集団

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria for adults[a] n/N1 (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
ALT					
Total					
>3 ULN	14/61 (23.0)	12/74 (16.2)	17/115 (14.8)	9/20 (45.0)	26/135 (19.3)
>5 ULN	4/61 (6.6)	2/74 (2.7)	5/115 (4.3)	1/20 (5.0)	6/135 (4.4)
>10 ULN	1/61 (1.6)	1/74 (1.4)	2/115 (1.7)	0/20	2/135 (1.5)
>20 ULN	0/61	0/74	0/115	0/20	0/135
Normal/Missing					
>3 ULN	5/51 (9.8)	4/64 (6.3)	9/105 (8.6)	0/10	9/115 (7.8)
>5 ULN	1/51 (2.0)	1/64 (1.6)	2/105 (1.9)	0/10	2/115 (1.7)
>10 ULN	1/51 (2.0)	1/64 (1.6)	2/105 (1.9)	0/10	2/115 (1.7)
>20 ULN	0/51	0/64	0/105	0/10	0/115
>3 ULN					
>5 ULN	0/7	1/10 (10.0)	0/7	1/10 (10.0)	1/17 (5.9)
>10 ULN	0/7	0/10	0/7	0/10	0/17
>20 ULN	0/7	0/10	0/7	0/10	0/17
>5 ULN					

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria for adults[a] n/N1 (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
>10 ULN	0/3	0/0	0/3	0/0	0/3
>20 ULN	0/3	0/0	0/3	0/0	0/3
>10 ULN					
>20 ULN	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
AST					
Total					
>3 ULN	15/61 (24.6)	18/74 (24.3)	18/115 (15.7)	15/20 (75.0)	33/135 (24.4)
>5 ULN	3/61 (4.9)	7/74 (9.5)	4/115 (3.5)	6/20 (30.0)	10/135 (7.4)
>10 ULN	0/61	2/74 (2.7)	1/115 (0.9)	1/20 (5.0)	2/135 (1.5)
>20 ULN	0/61	0/74	0/115	0/20	0/135
Normal/Missing					
>3 ULN	2/47 (4.3)	5/60 (8.3)	5/101 (5.0)	2/6 (33.3)	7/107 (6.5)
>5 ULN	1/47 (2.1)	1/60 (1.7)	2/101 (2.0)	0/6	2/107 (1.9)
>10 ULN	0/47	1/60 (1.7)	1/101 (1.0)	0/6	1/107 (0.9)
>20 ULN	0/47	0/60	0/101	0/6	0/107
>3 ULN					
>5 ULN	0/9	1/9 (11.1)	0/10	1/8 (12.5)	1/18 (5.6)
>10 ULN	0/9	0/9	0/10	0/8	0/18
>20 ULN	0/9	0/9	0/10	0/8	0/18
>5 ULN					
>10 ULN	0/5	0/4	0/4	0/5	0/9
>20 ULN	0/5	0/4	0/4	0/5	0/9
>10 ULN					
>20 ULN	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1
ALP					
Total					
>1.5 ULN	0/61	1/74 (1.4)	1/115 (0.9)	0/20	1/135 (0.7)
Normal/Missing					
>1.5 ULN	0/61	1/74 (1.4)	1/115 (0.9)	0/20	1/135 (0.7)
Total Bilirubin					
Total					
Adults: >1.5 ULN	2/61 (3.3)	2/74 (2.7)	4/115 (3.5)	0/20	4/135 (3.0)
Adults: >2 ULN	0/61	0/74	0/115	NA	0/135
Normal/Missing					
Adults: >1.5 ULN	2/61 (3.3)	2/74 (2.7)	4/115 (3.5)	0/20	4/135 (3.0)
Adults: >2 ULN	0/61	0/74	0/115	NA	0/135
Creatinine					
Total					

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria for adults[a] n/N1 (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Adults: >=150 umol/L	0/61	1/74 (1.4)	1/115 (0.9)	0/20	1/135 (0.7)
Adults: >=30% change from baseline	16/60 (26.7)	11/62 (17.7)	27/112 (24.1)	NA	27/122 (22.1)
Adults: >=100% change from baseline	2/60 (3.3)	3/62 (4.8)	5/112 (4.5)	NA	5/122 (4.1)
Normal/Missing					
Adults: >=150 umol/L	0/61	1/74 (1.4)	1/115 (0.9)	0/20	1/135 (0.7)
Adults: >=30% change from baseline	16/60 (26.7)	11/62 (17.7)	27/112 (24.1)	NA	27/122 (22.1)
Adults: >=100% change from baseline	2/60 (3.3)	3/62 (4.8)	5/112 (4.5)	NA	5/122 (4.1)
Blood urea nitrogen					
Total					
Adults: >=17 umol/L	1/61 (1.6)	4/74 (5.4)	1/115 (0.9)	4/20 (20.0)	5/135 (3.7)
Normal/Missing					
Adults: >=17 umol/L	1/61 (1.6)	3/72 (4.2)	1/115 (0.9)	3/18 (16.7)	4/133 (3.0)
Sodium					
Total					
<=129 mmol/L	1/61 (1.6)	3/74 (4.1)	4/115 (3.5)	0/20	4/135 (3.0)
Adults: >=160 mmol/L	0/61	0/74	0/115	0/20	0/135
Normal/Missing					
<=129 mmol/L	1/61 (1.6)	3/74 (4.1)	4/115 (3.5)	0/20	4/135 (3.0)
Adults: >=160 mmol/L	0/61	0/74	0/115	0/20	0/135
Potassium					
Total					
Adults: <3 mmol/L	0/61	2/74 (2.7)	2/115 (1.7)	0/20	2/135 (1.5)
Adults: >=5.5 mmol/L	3/61 (4.9)	3/74 (4.1)	6/115 (5.2)	0/20	6/135 (4.4)
Normal/Missing					
Adults: <3 mmol/L	0/60	2/74 (2.7)	2/114 (1.8)	0/20	2/134 (1.5)
Adults: >=5.5 mmol/L	2/60 (3.3)	3/74 (4.1)	5/114 (4.4)	0/20	5/134 (3.7)
Glucose					
Total					
Adults: <=3.9 mmol/L	11/61 (18.0)	3/74 (4.1)	14/115 (12.2)	0/20	14/135 (10.4)
Adults: >=11.1 mmol/L (unfasted), >=7 mmol/L (fasted)	12/61 (19.7)	15/74 (20.3)	27/115 (23.5)	0/20	27/135 (20.0)
Normal/Missing					
Adults: <=3.9 mmol/L	10/58 (17.2)	2/71 (2.8)	12/109 (11.0)	0/20	12/129 (9.3)
Adults: >=11.1 mmol/L (unfasted), >=7 mmol/L (fasted)	10/58 (17.2)	13/71 (18.3)	23/109 (21.1)	0/20	23/129 (17.8)
Albumin					
Total					
Adults: <=25 g/L	0/60	0/55	0/115	NA	0/115

[redacted]

Laboratory parameter Baseline, PCSA criteria for adults[a] n/N1 (%)	Naïve patients (N=61)	Experienced patients (N=77)	Adult patients (N=118)	Pediatric patients (N=20)	All patients (N=138)
Normal/Missing					
Adults: <=25 g/L	0/60	0/55	0/115	NA	0/115

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: Alkaline Phosphatase; PCSA: potentially clinically significant abnormality.

a PCSA criteria are for adults (>= 18 years of age). For PCSA criteria of 5 other age categories included in this table, (1) birth /0 to 27 days (neonates), (2) 28 days/1 month to 23 months (infants), (3) 24 months/2 years to <6 years (children), (4) 6 to <12 years (children), and (5) 12 to 16/18 years (adolescents), please refer to ISS SAP section 5.3.5.3 [Appendix A].

Note: The number (n) represents the subset of the total number of patients who met the criterion in question at least once during the TEAE period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of patients for the treatment group who had that parameter assessed during the TEAE period.

PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS 2020/REPORT/PGM/lab pcsa shift s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_pcsa_shift_s_t_che_i.rtf (17JUL2020 11:19)

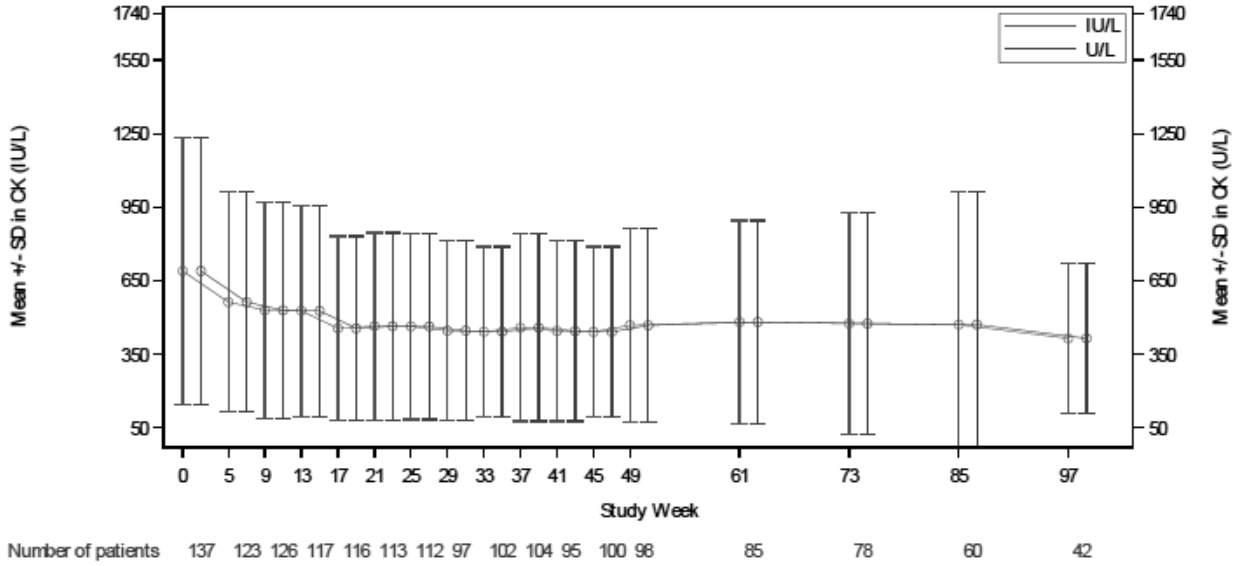
4.2.2 代謝機能検査

CK（記述統計量）

全患者での CK の国際単位でのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は、689.99 ± 546.14 IU/L であった。投与後 Week 49 までに認められた最低の平均値 ± 標準偏差は、Week 45 での 441.68 ± 347.23 IU/L であった。Week 49～Week 97 に認められた最低値は、Week 97 での 414.98 ± 307.79 IU/L であった（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.1]）。米国慣用単位で表示した CK の記述統計量については、5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.2]に示した。

CK の平均値の経時的な低下について、図 5 に示した。

図 5 - 全患者でのクレアチニンキナーゼ（IU/L）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団



CK=Creatine Kinase; SD=standard deviation.
Note: Week 0 (Baseline) is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISS_2020/REPORT/PGM/lab_desc_allvisit_che_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/lab_desc_allvisit_che_s_f_ck_x.rtf (17JUL2020 11:18)

CK では、患者の 15.8%（3/19 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、投与期間中の低値（投与中での最低値）へのシフトが認められた患者はいなかった（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4]）。

コレステロールでは、患者の 8.3%（9/109 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、33.0%（36/109 名）に投与期間中の低値（投与中での最低値）へのシフトが認められた（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4]）。

中性脂肪では、患者の 15.2%（19/125 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、25.6%（32/125 名）に投与期間中の低値（投与中での最低値）へのシフトが認められた（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4]）。

グルコースのベースライン値が正常であった患者では、成人患者 12 名に臨床的に重要なベースライン後の異常低値が、また成人患者 23 名に臨床的に重要なベースライン後の異常高値が認められた（表 28）。

グルコースでは、患者の 57.3%（55/96 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、14.6%（14/96 名）にベースラインでの正常から投与期間中の低値（投与中での最低値）へのシフトが認められた（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4]）。

4.2.3 腎機能検査

クレアチニン（記述統計量）

全患者でのクレアチニンの国際単位及び米国単位でのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 48.72 ± 18.32 µmol/L 及び 0.55 ± 0.21 mg/dL であった。投与後 Week 49 までの最低の平均値 ± 標準偏差は、Week 9 での 47.60 ± 18.16 µmol/L 及び Week 5 と Week 9 での 0.54 ± 0.21 mg/dL であった。Week 49～Week 97 での平均値は、ベースライン値と同様、又はベースライン値を僅かに上回っていた（範囲：48.21 ± 16.66～51.06 ± 16.85 µmol/L 及び 0.55 ± 0.19～0.58 ± 0.19 mg/dL）（それぞれ 5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.1]及び[3.3.1.2]）。

図 6 に示すとおり、クレアチンの測定値は投与期間を通して概して安定した状態を維持していた。

クレアチニンでは、ベースライン値が正常であった成人患者 5 名（4.1%［5/122 名］）にベースラインから 100%以上変化したベースライン後の測定値が認められた。これら 5 名に認められたクレアチニン値は、特に注目すべき有害事象の基準には該当しなかった（3.1.5.4 項参照）。

クレアチニンでは、患者の 2.7%（3/110 名）にベースラインでの正常から投与期間中の高値（投与中での最高値）へのシフトが認められ、一方、19.1%（21/110 名）に投与期間中の低値（投与中での最低値）へのシフトが認められた（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.1.4]）。