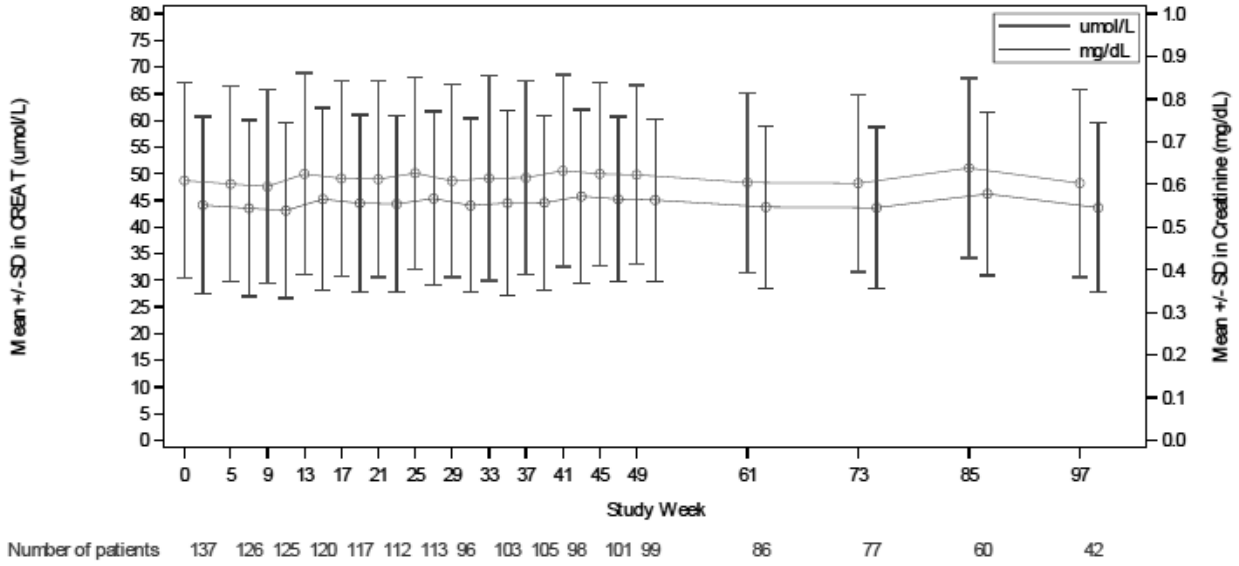
図 6 - 全患者でのクレアチニン（µmol/L 及び mg/dL）の平均値 ± 標準偏差の推移 - AVAL 安全性解析対象集団



CREAT=Creatinine; 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_cre_x.rtf (17JUL2020 11:18)

BUN では、ベースライン値が正常であった小児患者 3 名及び成人患者 1 名にベースライン後の臨床的に意味のある高値が認められた（表 28）。

BUN では、患者の 1.6%（2/127 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]）。

4.2.4 電解質検査

K、Na 及び Cl のベースライン値が正常であった患者では、成人患者 5 名にベースライン後の臨床的に重要な K の異常高値が認められ、成人患者 2 名に K の低値が認められた。また、成人患者 4 名にベースライン後の臨床的に重要な Na の異常低値が認められた。Cl については、ベースライン後の PCSA が認められた患者はいなかった（5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.4.2]）。

1 名に電解質に関連した重篤な TEAE が発現した。

- 成人の未治療患者 1 名に重篤な TEAE である低ナトリウム血症（報告された事象名：低ナトリウム血症の悪化）が Day 596 に発現し、持続期間は 6 日間であった。この事象の重症度は重度で、治験薬との因果関係は否定された。この事象の転帰は回復／消失であった。詳細については、患者ごとの叙述に記載した（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。

4.3 尿検査

尿検査のシフトテーブルでは、投与期間中に臨床的に重要と判断された尿検査の異常値が認められた患者はいなかった。正常からベースライン後の高値又は低値へのシフトの多くは、低い割合の患者に認められた。高い割合の患者にシフトが認められた唯一の尿検査項目は尿中白血球で、患者の 20.9%（9/43 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 [3.3.3.1]及び[3.3.3.2]）。

全ての患者集団での尿中白血球、尿中蛋白、尿比重及び尿 pH 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、それぞれは 5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.3.1]及び[3.3.3.2]に示した。全患者集団での選択した時点（週ごと）における国際標準単位及び米国慣用単位でのシフト解析の結果は、それぞれ 5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.3.11]及び[3.3.3.12]に示し、他の 4 つの患者集団での結果は、5.3.5.3-3 ISS Appendix 3 [3.3.3.3]～[3.3.3.10]に示した。

[redacted]

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

5.1　血圧及び心拍数

併合した患者集団でのバイタルサイン（収縮期血圧［SBP］、拡張期血圧［DBP］、HR、呼吸数及び体温）の記述統計解析は行わなかった（5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.4.4.4]）。バイタルサインの記述統計解析については、個々の CSR に記載されている。

安全性の併合データでの SBP、DBP 及び HR について、AVAL の投与期間中のいずれかの時点で PCSA が認められた患者の割合を表 29 に示した。

全患者について、SBP の低下又は上昇で PCSA が認められた患者の割合は同程度であった（それぞれ 40.6%［56/138 名］及び 34.1%［47/138 名］）。同様の結果は DBP の低下又は上昇での PCSA についても認められた（それぞれ 26.8%［37/138 名］及び 24.6%［34/138 名］）。HR の減少又は増加での PCSA が認められた患者の割合は同様（それぞれ 12.3%［17/138 名］及び 17.4%［24/138 名］）であった。

表 29 - バイタルサインの PCSA - AVAL 安全性解析対象集団

Vital Signs Parameter 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)
Systolic BP					
Adult: <=95mmHg and decrease from baseline >=20mmHg	33/61 (54.1)	23/77 (29.9)	54/118 (45.8)	2/20 (10.0)	56/138 (40.6)
Adult: >=160mmHg and increase from baseline >=20mmHg	16/61 (26.2)	31/77 (40.3)	31/118 (26.3)	16/20 (80.0)	47/138 (34.1)
Any PCSA above	42/61 (68.9)	45/77 (58.4)	70/118 (59.3)	17/20 (85.0)	87/138 (63.0)
Diastolic BP					
Adult: <=45mmHg and decrease from baseline >=10mmHg	18/61 (29.5)	19/77 (24.7)	26/118 (22.0)	11/20 (55.0)	37/138 (26.8)
Adult: >=110mmHg and increase from baseline >=10mmHg	12/61 (19.7)	22/77 (28.6)	15/118 (12.7)	19/20 (95.0)	34/138 (24.6)
Any PCSA above	24/61 (39.3)	31/77 (40.3)	35/118 (29.7)	20/20 (100)	55/138 (39.9)
Any PCSA in systolic BP or diastolic BP above	47/61 (77.0)	50/77 (64.9)	77/118 (65.3)	20/20 (100)	97/138 (70.3)
Heart Rate					
Adult: <=50 bpm and decrease from baseline >=20 bpm	7/61 (11.5)	10/77 (13.0)	10/118 (8.5)	7/20 (35.0)	17/138 (12.3)
Adult: >=120 bpm and increase from baseline >=20 bpm	5/61 (8.2)	19/77 (24.7)	14/118 (11.9)	10/20 (50.0)	24/138 (17.4)
Any PCSA above	12/61 (19.7)	28/77 (36.4)	24/118 (20.3)	16/20 (80.0)	40/138 (29.0)

BP: blood pressure; PCSA: potentially clinically significant abnormalities.

Vital Signs Parameter 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)

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: Baseline is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.

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/osa_vs_pcsa_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_vs_pcsa_s_t_i.rtf (17JUL2020 11:42)

合計で 3 名（全て未治療患者）にバイタルサインに関連した重篤な TEAE が発現した。

- 年齢 7[redacted]歳の男性患者に重篤な TEAE である低血圧（報告された事象名：低血圧）が Day 827 に発現し、持続期間は 2 日間であった。この事象の重症度は中等度で、治験薬との関連はほとんどないと判断された（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.2]）。
- 年齢 6[redacted]歳の患者に重篤な TEAE である血圧上昇（報告された事象名：血圧上昇）が Day 1009 に発現し、持続期間は 1 日であった。この事象の程度は重度で、治験薬との関連ありと判断された。この患者には重篤な TEAE である心拍数増加（報告された事象名：脈拍上昇）も Day 1009 に発現し、持続期間は 1 日であった。この事象の重症度は中等度で、治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。
- 年齢 6[redacted]歳の女性患者に重篤な TEAE である失神（報告された事象名：血管迷走神経性失神）が Day 28 に発現し、持続期間は 1 日であった。この事象の程度は中等度で、治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.1 EFC14028 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。

これら 3 名についての詳細は、5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.2]に示した。

5.2 心電図

表 30 に示したとおり、5 名（3.8%［5/130 名］）に低心拍数の PCSA が、18 名（13.8%［18/130 名］）に高心拍数の PCSA が認められた。また、17 名（13.1%［17/130 名］）に PR 間隔延長の PCSA が認められた。

QRS 間隔延長の PCSA は 23 名（17.7%［23/130 名］）に認められた。未治療患者の 1 名では QRS 間隔が 120 msec を超え、ベースラインからの 25%以上の延長が認められた。

QTc のベースラインからの変化量は、39 名（30.0%［39/130 名］）で境界値（>450 msec）、8 名（6.2%［8/130 名］）で延長（>480 msec）であった。ベースラインからの QTc の延長が 60 msec を超えた患者、及び QTc が 500 msec 以上の患者はいなかった。

[redacted]

全体として、AVAL 投与期間中に心電図パラメータに認められた変化は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

表 30 - 心電図の PCSA - AVAL 安全性解析対象集団

Parameter, 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)
Heart Rate (beats/min)					
Low HR					
Adults: <50 bpm	2/61 (3.3)	2/69 (2.9)	4/110 (3.6)	NA	4/130 (3.1)
Adult: <50bpm and decrease from baseline >=20 bpm	0/61	1/69 (1.4)	0/110	1/20 (5.0)	1/130 (0.8)
Adults: <40 bpm	0/61	0/69	0/110	NA	0/130
Adult: <40bpm and decrease from baseline >=20bpm	0/61	1/69 (1.4)	0/110	1/20 (5.0)	1/130 (0.8)
Adults: <30 bpm	0/61	0/69	0/110	NA	0/130
Adult: <30bpm and decrease from baseline >=20bpm	0/61	1/69 (1.4)	0/110	1/20 (5.0)	1/130 (0.8)
Any PCSA above	2/61 (3.3)	3/69 (4.3)	4/110 (3.6)	1/20 (5.0)	5/130 (3.8)
High HR					
Adults: >90 bpm	10/61 (16.4)	5/69 (7.2)	15/110 (13.6)	NA	15/130 (11.5)
Adult: >90 bpm and increase from baseline >=20bpm	2/61 (3.3)	2/69 (2.9)	2/110 (1.8)	2/20 (10.0)	4/130 (3.1)
Adults: >100 bpm	3/61 (4.9)	3/69 (4.3)	6/110 (5.5)	NA	6/130 (4.6)
Adult: >100 bpm and increase from baseline >=20bpm	0/61	3/69 (4.3)	1/110 (0.9)	2/20 (10.0)	3/130 (2.3)
Adults: >120 bpm	0/61	0/69	0/110	NA	0/130
Adult: >120 bpm and increase from baseline >=20bpm	0/61	2/69 (2.9)	0/110	2/20 (10.0)	2/130 (1.5)
Any PCSA above	10/61 (16.4)	8/69 (11.6)	16/110 (14.5)	2/20 (10.0)	18/130 (13.8)
PR Interval, Aggregate (msec)					
Adults: >200 ms	9/61 (14.8)	7/69 (10.1)	14/110 (12.7)	2/20 (10.0)	16/130 (12.3)
Adult: >200 ms and increase from baseline >=25%	1/61 (1.6)	1/69 (1.4)	2/110 (1.8)	NA	2/130 (1.5)
Adults: >220 ms	2/61 (3.3)	3/69 (4.3)	3/110 (2.7)	2/20 (10.0)	5/130 (3.8)
Adult: >220 ms and increase from baseline >=25%	1/61 (1.6)	1/69 (1.4)	2/110 (1.8)	NA	2/130 (1.5)
Adults: >240 ms	0/61	3/69 (4.3)	1/110 (0.9)	2/20 (10.0)	3/130 (2.3)
Adult: >240 ms and increase from baseline >=25%	0/61	1/69 (1.4)	1/110 (0.9)	NA	1/130 (0.8)
Any PCSA above	9/61 (14.8)	8/69 (11.6)	15/110 (13.6)	2/20 (10.0)	17/130 (13.1)
QRS Duration, Aggregate (msec)					
Adults: >110 ms	6/61 (9.8)	11/69 (15.9)	15/110 (13.6)	2/20 (10.0)	17/130 (13.1)
Adult: >110 ms and increase from baseline >=25%	1/61 (1.6)	0/69	1/110 (0.9)	NA	1/130 (0.8)
Adults: >120 ms	3/61 (4.9)	6/69 (8.7)	7/110 (6.4)	2/20 (10.0)	9/130 (6.9)
Adult: >120 ms and increase from baseline >=25%	1/61 (1.6)	0/69	1/110 (0.9)	NA	1/130 (0.8)

Parameter, 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)
Any PCSA above	9/61 (14.8)	14/69 (20.3)	21/110 (19.1)	2/20 (10.0)	23/130 (17.7)
QTc(either QTcF or QTcB)					
Absolute value					
Borderline: Adult: >450 ms	15/61 (24.6)	24/69 (34.8)	26/110 (23.6)	13/20 (65.0)	39/130 (30.0)
Prolonged*: Adult: >480 ms	2/61 (3.3)	6/69 (8.7)	3/110 (2.7)	5/20 (25.0)	8/130 (6.2)
Additional: >=500 ms	0/61	0/69	0/110	0/20	0/130
Increase from baseline					
Borderline: >30-60 ms	7/61 (11.5)	18/69 (26.1)	24/110 (21.8)	1/20 (5.0)	25/130 (19.2)
Prolonged*: >60 ms	0/61	0/69	0/110	0/20	0/130
Any PCSA in QTc above	17/61 (27.9)	37/69 (53.6)	40/110 (36.4)	14/20 (70.0)	54/130 (41.5)
Any PCSA in HR, PR, QRS or QTc above	30/61 (49.2)	46/69 (66.7)	62/110 (56.4)	14/20 (70.0)	76/130 (58.5)

HR: heart rate; PR: interval from the beginning of the P wave until the beginning of the QRS complex; QRS: interval from start of the Q wave to the end of the S wave; QTc: QT interval corrected for heart rate automatic correction evaluation (by the ECG device); PCSA: potentially clinically significant abnormalities.

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: Baseline is the last assessment prior to 1st avalglucosidase alfa infusion.
*QTc prolonged is the PCSA to be identified in individual subjects/patients listings.
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/osa ecg pcsa s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/osa_ecg_pcsa_s_t_i.rtf (22JUL2020 8:26)

心電図パラメータに関連した重篤な TEAE

年齢 4[redacted]歳の男性患者に重篤な TEAE である心電図異常 Q 波（報告された事象名：異常 Q 波［陳旧性下壁心筋梗塞の疑い］）が Day 1106（LTS13769 試験実施中）に発現し、持続期間は 16 日間であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.12.2]）。この事象は重度で、治験薬との因果関係は否定された。この事象は回復したが後遺症を伴った。患者は試験を継続し、Day 2134 にカットオフ前の治験薬の最終投与を受けた。詳細については、患者ごとの叙述（5.3.5.2 LTS13769 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）に記載した。

その他の患者には心電図パラメータに関連した重篤な TEAE は発現しなかった。

[redacted]

6　免疫原性

免疫原性に関する包括的な情報及び解析結果について、ISI 資料に記載した（5.3.5.3-6 [ISI Report]）。

この項では、主に ADA 反応及び ADA が有害事象に及ぼす影響に焦点を当てる。

AVAL 安全性解析対象集団の ADA 評価対象集団（併合データ）を用いて免疫原性の解析を行った。詳細については、2.3.2.1 項に記載した。

6.1　ADA 反応

ADA 反応の特性（ADA 陽性及び陰性、既存の ADA、治験薬投与下で誘発した ADA、治験薬投与下で増強した ADA、ADA 発現までの時間など）については、5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.4.1]に記載した。

6.1.1　未治療（過去に ALGLU による治療を受けていない）患者

未治療患者での ADA 反応の要約は 5.3.5.3-6 ISI [Table 10]に示した。

全体として、未治療患者 61 名では、ベースラインで ADA 陰性であった 59 名のうち 56 名（94.9%）に治験薬投与下で誘発した ADA が発現し、ベースラインで既存の ADA 反応が認められた 2 名に治験薬投与下で増強した反応が認められた。全体で 58 名（95.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、ほとんどの患者（49 名、83.1%）に持続的な反応が認められた。1 名には一過性の反応が認められ、また、ADA が発現した 6 名（10.2%）は免疫寛容となり、最終評価時点では ADA 陰性となった。

ADA が発現した患者での抗体が陽性となるまでの時間の中央値は 8.3 週間であった。免疫寛容となった患者での免疫寛容となるまでの時間の中央値は、抗体が陽性となった後 53.4 週間であった。

EFC14028 試験に組み入れられた 1[redacted] 歳の小児患者は、ベースラインでは ADA 陰性で、Week 9 に治験薬投与下で発現した ADA（持続的な反応）陽性となり、Week 13 にはピーク抗体価が 800 となった。この患者は免疫寛容となって Week 29 以降は ADA 陰性であり、継続投与期間を通して ADA 陰性が維持された（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.4.1.1]）。

6.1.2　既治療（過去に ALGLU による治療を受けた）患者

全ての既治療患者での ADA 反応の要約は 5.3.5.3-6 ISI Report [Table 12]に示した。これらの既治療患者での解析は、集団全体に加えて ALGLU による治療歴のある成人患者及び小児患者のサブグループも対象とした。

全体として、成人の既治療患者 55 名（EFC14028 試験及び TDR12857/LTS13769 試験）の多く（40 名［72.7%］）が EFC14028 試験の継続投与期間開始時、又は LTS13769 試験への参加の時点で ADA 陽性であった。これらの患者のうち 18 名（45.0%）に治験薬投与下で増強した反応が認められた。ベースラインで ADA 陰性であった 9 名（60.0%）にベースライン後に ADA（治験薬投与下で誘発した

[redacted]

反応）が発現し、このうちの 5 名（33.3%）には持続的な反応が認められ、これらは全て低抗体価（800 以下）であった。全体で成人の既治療患者 27 名（49.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。

全体として、小児の既治療患者（CRIM 陽性）18 名中 3 名（16.7%）がベースラインで ADA 陽性であった。これらの患者には治験薬投与下で増強した反応は認められなかった。試験参加時に ADA 陰性であった 5 名（33.3%）に治験薬投与下で誘発した ADA が認められ、このうちの 3 名（20.0%）には持続的な反応が認められた。これら 3 名のうち 1 名は低抗体価（800 以下）で、2 名は中程度抗体価（1600～6400）であった。高抗体価（12800 以上）が認められた患者はいなかった。全体で 5 名（27.8%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。これらの解析では、患者間での投与量の違いについては考慮していない。ACT14132 試験の患者には 20 mg/kg 隔週又は 40 mg/kg 隔週のいずれかの用量で投与した（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.4.1.2]）。

6.1.3 成人患者

全体として、AVAL 投与の成人患者 115 名中 42 名（36.5%）がベースラインで ADA 陽性であった。これらの患者は、既存の ADA が認められた未治療患者 2 名と EFC14028 試験で主要解析期間後に ALGLU から変更した 40 名であった。この 42 名中 20 名（47.6%）に治験薬投与下で増強した反応が認められた。ベースラインで ADA 陰性であった患者の大半（64 名［87.7%］）にベースライン後の ADA（治験薬投与下で誘発した反応）が認められ、54 名（74.0%）には持続的な反応が認められた。持続的な反応が認められた患者のほとんどは低抗体価（800 以下）又は中程度抗体価（1600～6400）であり、13 名（17.8%）に高抗体価（12800 以上）が認められた。今回の解析の時点で 6 名が免疫寛容となり、ADA 陰性に復した。全体で 84 名（73.0%）の成人患者に治験薬投与下で発現した ADA が認められた（5.3.5.3-6 ISI [Section 5.4.1.3]）。

EFC14028 試験では、免疫調節療法による前治療は除外基準とされていた（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.4.1.3]）。

6.1.4 小児患者

全体として、AVAL 投与の CRIM 陽性小児患者 19 名（EFC14028 試験の小児の未治療患者 1 名を含む）のうち、10 名（52.6%）は ADA が発現せず、3 名（15.8%）はベースラインで抗 AVAL ADA 陽性であったが治験薬投与下で増強せず、6 名（31.6%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。免疫寛容導入療法（ITI）を受けた CRIM 陰性の 2 名については、小児患者での免疫原性に関する解析から除外した。また、CRIM 陽性の 1 名は試験参加前に 2 コースの免疫調節療法を受けたが、AVAL の投与を受けた。この患者には AVAL 20 mg/kg を隔週投与し、試験期間を通して ADA 陰性であった。ITI レジメンの詳細については、患者ごとの叙述（5.3.5.1 ACT14132 [Section 9.4.3]、[Section 9.4.5]及び [Table 34]）に記載した。

ACT14132 試験では、AVAL 20 mg/kg 投与の 6 名のうち主要解析期間中に ADA が発現した患者はいなかった。継続投与期間中に 20 mg/kg 投与の 1 名に抗体価が 100 の一過性の ADA 反応が発現した。

40 mg/kg 投与の 10 名（コホート 2：5 名、コホート 3：5 名）のうち、5 名（50.0%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。その他の 40 mg/kg 投与患者には継続投与期間中に ADA は発現しなかった（5.3.5.3-8 ISI Appendix 2 [2.9.1]及び 5.3.5.1 ACT14132 [Table 27]）。

EFC14028 試験の小児患者は、ベースラインでは ADA 陰性で、抗体が陽性となった後に免疫寛容となり、Week 29 以降の継続投与期間を通して ADA 陰性が維持されていた（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.4.1.1]）。

6.1.5 ADA 抗体価の要約

未治療患者集団での ADA のピーク抗体価の要約を 5.3.5.3-6 ISI Report [Table 14]に示した。

ADA が発現した患者の約半数（29/61 名［47.5%］）では、ピーク抗体価が 1600～6400 であった。14 名（23.0%）ではピーク抗体価が 100～800 の ADA が発現し、13 名（21.3%）ではピーク抗体価が 12800 以上の ADA が発現した。ピーク抗体価の中央値は 3200 で、これを上回る抗体価を示した患者の割合は小さかった（5.3.5.3-6 ISI Report [Figure 5]）。ADA が発現した患者での AVAL 初回投与から ADA ピーク抗体価までの時間の中央値は 26.1 週間で、平均値 ± 標準偏差は 39.0 ± 34.3 週間であった。

ADA の最終抗体価とピーク抗体価との比較（それぞれ 5.3.5.3-6 ISI Report [Table 15]及び[Table 14]）により、ほとんどの患者では抗体価の経時的な減少と低い抗体価カテゴリーへのシフトが認められた。ピーク抗体価の時点では 13 名（21.3%）の抗体価が 12800 以上であったのに比べ、カットオフ日の時点までで 12800 以上の抗体価が認められた患者は、僅か 7 名（11.5%）であった。ピーク抗体価の中央値も経時的に減少し、低抗体価（100～800）の ADA の患者数についても、ピーク抗体価の時点での 14 名（23.0%）に比べて最終抗体価の時点では 28 名（45.9%）と増加が認められた（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.4.2.1]）。

6.2 安全性に及ぼす ADA の影響

安全性に及ぼす ADA の影響を TEAE、重篤な TEAE、IAR、過敏症及びアナフィラキシー反応について検討した。潜在的な機序には、可溶性免疫複合体の形成とその後の補体活性化の結果としての IAR への ADA 発現の寄与などがある。薬物特異的な IgE ADA の発現によって、患者にアナフィラキシーのリスクをもたらす可能性がある。

TEAE は、AVAL の初回投与時以降、最終投与の 4 週間（28 日）後までに発現、悪化又は重篤化した有害事象とした。TEAE は SOC 及び PT 別に要約した。TEAE に及ぼす ADA 及び NAb の影響を評価するため、何らかの TEAE、重篤な TEAE、治験実施計画書で定義した IAR、過敏症（狭域の SMQ に基づく）及びアナフィラキシー反応（広域の SMQ に基づく）が発現した患者数（%）を表示した。

これらの解析は、成人の未治療患者、成人及び小児の既治療患者、並びに未治療患者と既治療患者の両方を含む併合後の成人患者について実施した。患者群間での ADA の形成及び反応に影響を及ぼす因子が多様であったため、全患者集団（134 名）での免疫原性の解析には限度があった（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8]）。

[redacted]

6.2.1 ADA の状態別の TEAE

6.2.1.1 未治療患者

未治療患者集団での ADA の状態別の TEAE の概要を表 31 に示した。

全体として、TEAE、重篤な TEAE 及び IAR の発現割合は、ADA 陰性患者と治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者とで同様であったが、ADA 陰性患者が 3 名、治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者が 58 名であり、ADA の状態に基づく結果の解釈は困難である。

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

Category n (%)	Pos. at bas. (N=2)	Pos. post bas. (N=56)	Naïve patients (N=61) Treatment emergent ADA (N=58)	Always neg. (N=3)	Overall (N=61)
Patients with any TEAE	2 (100)	53 (94.6)	55 (94.8)	3 (100)	58 (95.1)
Patients with any serious TEAE	1 (50.0)	16 (28.6)	17 (29.3)	1 (33.3)	18 (29.5)
Patients with any protocol defined IAR	2 (100)	16 (28.6)	18 (31.0)	1 (33.3)	19 (31.1)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	1 (50.0)	14 (25.0)	15 (25.9)	2 (66.7)	17 (27.9)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	0	3 (5.4)	3 (5.2)	1 (33.3)	4 (6.6)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing ADA and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Naïve patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028).
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI_2020_02_JP/REPORT/PGM/eff_ae_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_ada_a_t_stat_nai_i.rtf (27NOV2020 6:30)

6.2.1.2 既治療患者

既治療患者集団での ADA の状態別の TEAE の概要を表 32 に示した。全体として、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、ADA 陰性の成人患者と ADA 陽性の成人患者とで同様であった。

TEAE の発現割合は、ADA 陰性の小児患者と ADA 陽性の小児患者とで同様であった。重篤な TEAE の発現割合は、ADA 陰性の小児患者の方が ADA 陽性の小児患者に比べて高かった（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.1.4]）。

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

	Experienced patients											
	Adult (N=55)				Pediatric (N=18)				All (N=73)			
Category n (%)	Pos. at bas. (N=40)	Pos. post bas. (N=9)	Always neg. (N=6)	Overall (N=55)	Pos. at bas. (N=3)	Pos. post bas. (N=5)	Always neg. (N=10)	Overall (N=18)	Pos. at bas. (N=43)	Pos. post bas. (N=14)	Always neg. (N=16)	Overall (N=73)
Patients with any TEAE	36 (90.0)	7 (77.8)	6 (100)	49 (89.1)	3 (100)	5 (100)	10 (100)	18 (100)	39 (90.7)	12 (85.7)	16 (100)	67 (91.8)
Patients with any serious TEAE	7 (17.5)	1 (11.1)	1 (16.7)	9 (16.4)	1 (33.3)	0	6 (60.0)	7 (38.9)	8 (18.6)	1 (7.1)	7 (43.8)	16 (21.9)
Patients with any protocol defined IAR	15 (37.5)	3 (33.3)	0	18 (32.7)	1 (33.3)	1 (20.0)	3 (30.0)	5 (27.8)	16 (37.2)	4 (28.6)	3 (18.8)	23 (31.5)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	13 (32.5)	4 (44.4)	1 (16.7)	18 (32.7)	1 (33.3)	1 (20.0)	4 (40.0)	6 (33.3)	14 (32.6)	5 (35.7)	5 (31.3)	24 (32.9)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	4 (10.0)	0	0	4 (7.3)	0	0	0	0	4 (9.3)	0	0	4 (5.5)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing ADA and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132), CRIM-negative pediatric patients excluded.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI 2020 02 JP/REPORT/PGM/eff ae ada a t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_ada_a_t_stat_exp_i.rtf (27NOV2020 6:30)

6.2.1.3 成人患者

成人患者集団全体での ADA の状態別の TEAE の概要を表 33 に示した。

ほとんどの患者にADAが発現しているため、ADAの状態に基づく意味のある比較は不可能である。全体として、TEAE の発現割合は ADA 陰性患者及び治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者でそれぞれ 100%及び 94.0%であり、重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 22.2%及び 23.8%であった。

6.2.1.4 小児患者

全体として、TEAEの発現割合は、ADA陰性及びADA陽性の全ての小児患者で同様であった（表 33）。重篤な TEAE の発現割合は、ADA 陰性の小児患者の方が ADA 陽性の小児患者に比べて高かった。これらの差は、免疫原性に関連した事象よりもむしろ疾患に関連した有害事象を反映したものであった（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.1.4]）。

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

Category n (%)	Adult patients (N=115)						Pediatric patients (N=19)			
	Pos. at bas. (N=42)	Pos. post bas. (N=64)	Always neg. (N=9)	Treatment boosted ADA (N=20)	Treatment emergent ADA (N=84)	Overall (N=115)	Pos. at bas. (N=3)	Pos. post bas. (N=6)	Always neg. (N=10)	Overall (N=19)
Patients with any TEAE	38 (90.5)	59 (92.2)	9 (100)	20 (100)	79 (94.0)	106 (92.2)	3 (100)	6 (100)	10 (100)	19 (100)
Patients with any serious TEAE	8 (19.0)	17 (26.6)	2 (22.2)	3 (15.0)	20 (23.8)	27 (23.5)	1 (33.3)	0	6 (60.0)	7 (36.8)
Patients with any protocol defined IAR	17 (40.5)	19 (29.7)	1 (11.1)	12 (60.0)	31 (36.9)	37 (32.2)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (30.0)	5 (26.3)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	14 (33.3)	18 (28.1)	3 (33.3)	8 (40.0)	26 (31.0)	35 (30.4)	1 (33.3)	1 (16.7)	4 (40.0)	6 (31.6)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	4 (9.5)	3 (4.7)	1 (11.1)	3 (15.0)	6 (7.1)	8 (7.0)	0	0	0	0

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing ADA and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132), CRIM-negative patients excluded; All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI 2020 02 JP/REPORT/PGM/eff ae ada a t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_ada_a_t_stat_all_i.rtf (27NOV2020 6:30)

6.2.2 ピーク抗体価カテゴリー別の TEAE

6.2.2.1 未治療患者

未治療患者集団での ADA のピーク抗体価カテゴリー別の TEAE の概要を表 34 に示した。全体として、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、ADA 陰性患者と ADA のピーク抗体価が 100～800、1600～6400 及び 12800 以上のカテゴリーの患者間で同様であったが、ADA 陰性の未治療患者が 3 名と少数であったため、この集団については意義のある結論を得るのは困難である。

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

Category n (%)	Naïve patients (N=61)			
		Peak titer		
	Always negative (N=3)	100-800 (N=14)	1600-6400 (N=29)	>=12,800 (N=13)
Patients with any TEAE	3 (100)	13 (92.9)	27 (93.1)	13 (100)
Patients with any serious TEAE	1 (33.3)	3 (21.4)	10 (34.5)	3 (23.1)
Patients with any protocol defined IAR	1 (33.3)	1 (7.1)	7 (24.1)	8 (61.5)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	2 (66.7)	2 (14.3)	8 (27.6)	4 (30.8)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	1 (33.3)	0	2 (6.9)	1 (7.7)

		Naïve patients (N=61)		
		Peak titer		
Category n (%)	Always negative (N=3)	100-800 (N=14)	1600-6400 (N=29)	>=12,800 (N=13)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Peak titer: highest ADA titer from first infusion of avalglucosidase alfa for naïve patients that were seroconverted.
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Naïve patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028).
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI_2020_02_JP/REPORT/PGM/eff_ae_ada_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_ada_a_t_peak_i.rtf (27NOV2020 6:30)

6.2.3 NAb の状態別の TEAE

6.2.3.1 未治療患者

未治療患者集団での NAb による酵素活性阻害の状態別の TEAE の概要を表 35 に示した。全体として、TEAE の発現割合は、酵素活性を阻害する NAb が発現した患者と発現しなかった患者とで同様であった。重篤な TEAE の発現割合は、NAb が発現した患者（41.2%［7/17 名］）の方が発現しなかった患者（25.0%［11/44 名］）に比べて高かったが、これは主にこれらの患者での ADA 抗体価の差を反映している可能性が考えられる（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.3.1]）。

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

	Naïve patients (N=61)			
Category n (%)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=17)	Always neg. (N=44)	Overall (N=61)
Patients with any TEAE	0	16 (94.1)	42 (95.5)	58 (95.1)
Patients with any serious TEAE	0	7 (41.2)	11 (25.0)	18 (29.5)
Patients with any protocol defined IAR	0	5 (29.4)	14 (31.8)	19 (31.1)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	0	7 (41.2)	10 (22.7)	17 (27.9)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	0	1 (5.9)	3 (6.8)	4 (6.6)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing NAb and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA always negative patients were included in NAb always negative.
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Naïve patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028).
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI 2020 02 JP/REPORT/PGM/eff ae nab a t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_nab_a_t_act_nai_i.rtf (27NOV2020 6:30)

未治療患者集団での NAb による酵素取込み阻害の状態別の TEAE の概要を表 36 に示した。全体として、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、取込みを阻害する NAb が発現した患者と発現しなかった患者とで同様であった。

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

	Naïve patients (N=61)			
Category n (%)	**Pos. at bas. (N=1)**	**Pos. post bas. (N=23)**	**Always neg. (N=37)**	**Overall (N=61)**
Patients with any TEAE	1 (100)	22 (95.7)	35 (94.6)	58 (95.1)
Patients with any serious TEAE	1 (100)	8 (34.8)	9 (24.3)	18 (29.5)
Patients with any protocol defined IAR	1 (100)	8 (34.8)	10 (27.0)	19 (31.1)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	0	11 (47.8)	6 (16.2)	17 (27.9)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	0	1 (4.3)	3 (8.1)	4 (6.6)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing NAb and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA always negative patients were included in NAb always negative.
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Naïve patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028).
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI 2020 02 JP/REPORT/PGM/eff ae nab a t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_nab_a_t_upt_nai_i.rtf (27NOV2020 6:30)

6.2.3.2 既治療患者

既治療患者集団での NAb による酵素活性阻害の状態別の TEAE の概要を表 37 に示した。全体として、TEAE の発現割合は、NAb の状態にかかわらず、成人患者の間で同様であった。投与薬剤を変更する時点で、AVAL に対する酵素活性阻害の NAb 陽性患者はいなかった（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.3.2]）。重篤な TEAE の発現割合は、NAb が発現した患者（40.0%［4/10 名］）の方が発現しなかった患者（11.1%［5/45 名］）に比べて高かった。

既治療患者全体での AVAL に対する NAb による細胞内取込み阻害の状態別の TEAE の概要を表 38 に示した。全体として、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、細胞内取込み阻害の NAb が発現した成人患者と発現しなかった成人患者とで同様であった。投与薬剤を変更する時点で、細胞内取込み阻害の Nab 陽性患者はいなかった（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.3.2]）。

酵素活性阻害の NAb 及び細胞内取込み阻害の NAb が発現した小児患者はいなかった（表 37 及び表 38）。

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

	Experienced patients											
	Adult (N=55)				Pediatric (N=18)				All (N=73)			
Category n (%)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=10)	Always neg. (N=45)	Overall (N=55)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=0)	Always neg. (N=18)	Overall (N=18)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=10)	Always neg. (N=63)	Overall (N=73)
Patients with any TEAE	0	9 (90.0)	40 (88.9)	49 (89.1)	0	0	18 (100)	18 (100)	0	9 (90.0)	58 (92.1)	67 (91.8)
Patients with any serious TEAE	0	4 (40.0)	5 (11.1)	9 (16.4)	0	0	7 (38.9)	7 (38.9)	0	4 (40.0)	12 (19.0)	16 (21.9)
Patients with any protocol defined IAR	0	3 (30.0)	15 (33.3)	18 (32.7)	0	0	5 (27.8)	5 (27.8)	0	3 (30.0)	20 (31.7)	23 (31.5)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	0	2 (20.0)	16 (35.6)	18 (32.7)	0	0	6 (33.3)	6 (33.3)	0	2 (20.0)	22 (34.9)	24 (32.9)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	0	0	4 (8.9)	4 (7.3)	0	0	0	0	0	0	4 (6.3)	4 (5.5)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing NAb and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA always negative patients were included in NAb always negative.
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132), CRIM-negative pediatric patients excluded.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI 2020 02 JP/REPORT/PGM/eff ae nab a t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_nab_a_t_act_exp_i.rtf (27NOV2020 6:30)

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

	Experienced patients											
	Adult (N=55)				Pediatric (N=18)				All (N=73)			
Category n (%)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=10)	Always neg. (N=45)	Overall (N=55)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=0)	Always neg. (N=18)	Overall (N=18)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=10)	Always neg. (N=63)	Overall (N=73)
Patients with any TEAE	0	10 (100)	39 (86.7)	49 (89.1)	0	0	18 (100)	18 (100)	0	10 (100)	57 (90.5)	67 (91.8)
Patients with any serious TEAE	0	2 (20.0)	7 (15.6)	9 (16.4)	0	0	7 (38.9)	7 (38.9)	0	2 (20.0)	14 (22.2)	16 (21.9)
Patients with any protocol defined IAR	0	5 (50.0)	13 (28.9)	18 (32.7)	0	0	5 (27.8)	5 (27.8)	0	5 (50.0)	18 (28.6)	23 (31.5)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	0	4 (40.0)	14 (31.1)	18 (32.7)	0	0	6 (33.3)	6 (33.3)	0	4 (40.0)	20 (31.7)	24 (32.9)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	0	0	4 (8.9)	4 (7.3)	0	0	0	0	0	0	4 (6.3)	4 (5.5)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing NAb and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA always negative patients were included in NAb always negative.

	Experienced patients											
	Adult (N=55)				Pediatric (N=18)				All (N=73)			
Category n (%)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=10)	Always neg. (N=45)	Overall (N=55)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=0)	Always neg. (N=18)	Overall (N=18)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=10)	Always neg. (N=63)	Overall (N=73)

ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result. Experienced patients: previously treated with alglucosidase alfa (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132), CRIM-negative pediatric patients excluded.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI 2020 02 JP/REPORT/PGM/eff ae nab a t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_nab_a_t_upt_exp_i.rtf (27NOV2020 6:30)

6.2.3.3 成人患者

成人患者集団全体（115 名）での NAb による酵素活性阻害の状態別の TEAE の概要を表 39 に示した。全体として、TEAE の発現割合は、NAb 陰性の成人患者とベースライン後に NAb 陽性となった成人患者とで同様であった。重篤な TEAE の発現割合は、ベースライン後に NAb 陽性となった患者（11/27 名［40.7%］）の方が NAb 陰性患者（16/88 名［18.2%］）に比べて高かった。この差についても、これらの患者での ADA 抗体価の差を反映したものと考えられる（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.3.3]）。

患者集団全体での NAb による細胞内取込み状況別の TEAE の概要を表 40 に示した。全体として、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、NAb 陰性患者とベースライン後に NAb 陽性となった患者とで同様であった。

6.2.3.4 小児患者

酵素活性阻害の NAb 及び細胞内取込み阻害の NAb が発現した小児患者はいなかった（表 39 及び表 40）。

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

	Adult patients (N=115)				Pediatric patients (N=19)				All patients (N=134)			
Category n (%)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=27)	Always neg. (N=88)	Overall (N=115)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=0)	Always neg. (N=19)	Overall (N=19)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=27)	Always neg. (N=107)	Overall (N=134)
Patients with any TEAE	0	25 (92.6)	81 (92.0)	106 (92.2)	0	0	19 (100)	19 (100)	0	25 (92.6)	100 (93.5)	125 (93.3)
Patients with any serious TEAE	0	11 (40.7)	16 (18.2)	27 (23.5)	0	0	7 (36.8)	7 (36.8)	0	11 (40.7)	23 (21.5)	34 (25.4)
Patients with any protocol defined IAR	0	8 (29.6)	29 (33.0)	37 (32.2)	0	0	5 (26.3)	5 (26.3)	0	8 (29.6)	34 (31.8)	42 (31.3)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	0	9 (33.3)	26 (29.5)	35 (30.4)	0	0	6 (31.6)	6 (31.6)	0	9 (33.3)	32 (29.9)	41 (30.6)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	0	1 (3.7)	7 (8.0)	8 (7.0)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	7 (6.5)	8 (6.0)

Category n (%)	Adult patients (N=115)				Pediatric patients (N=19)				All patients (N=134)			
	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=27)	Always neg. (N=88)	Overall (N=115)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=0)	Always neg. (N=19)	Overall (N=19)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=27)	Always neg. (N=107)	Overall (N=134)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing NAb and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA always negative patients were included in NAb always negative.
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132), CRIM-negative patients excluded; All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI 2020 02 JP/REPORT/PGM/eff ae nab a t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_nab_a_t_act_all_i.rtf (27NOV2020 6:30)

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

Category n (%)	Adult patients (N=115)				Pediatric patients (N=19)				All patients (N=134)			
	Pos. at bas. (N=1)	Pos. post bas. (N=33)	Always neg. (N=81)	Overall (N=115)	Pos. at bas. (N=0)	Pos. post bas. (N=0)	Always neg. (N=19)	Overall (N=19)	Pos. at bas. (N=1)	Pos. post bas. (N=33)	Always neg. (N=100)	Overall (N=134)
Patients with any TEAE	1 (100)	32 (97.0)	73 (90.1)	106 (92.2)	0	0	19 (100)	19 (100)	1 (100)	32 (97.0)	92 (92.0)	125 (93.3)
Patients with any serious TEAE	1 (100)	10 (30.3)	16 (19.8)	27 (23.5)	0	0	7 (36.8)	7 (36.8)	1 (100)	10 (30.3)	23 (23.0)	34 (25.4)
Patients with any protocol defined IAR	1 (100)	13 (39.4)	23 (28.4)	37 (32.2)	0	0	5 (26.3)	5 (26.3)	1 (100)	13 (39.4)	28 (28.0)	42 (31.3)
Patients with any hypersensitivity (narrow SMQ)	0	15 (45.5)	20 (24.7)	35 (30.4)	0	0	6 (31.6)	6 (31.6)	0	15 (45.5)	26 (26.0)	41 (30.6)
Patients with any anaphylactic reaction (broad SMQ)	0	1 (3.0)	7 (8.6)	8 (7.0)	0	0	0	0	0	1 (3.0)	7 (7.0)	8 (6.0)

TEAE: treatment-emergent adverse events that developed, worsen or became serious on or after the 1st infusion of avalglucosidase alfa study drug, and up to 28 days after last infusion; IAR: infusion associated reaction; SMQ: standardized MedDRA query.
Pos.: positive, bas.: baseline, neg.: negative.
Positive at baseline = pre-existing NAb and Positive post baseline = negative at baseline, and seroconverted
ADA always negative patients were included in NAb always negative.
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
Adult patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Pediatric patients (in EFC14028 and ACT14132), CRIM-negative patients excluded; All patients (in TDR12857, LTS13769, EFC14028, and ACT14132).
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI_2020_02_JP/REPORT/PGM/eff_ae_nab_a_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ae_nab_a_t_upt_all_i.rtf (27NOV2020 6:30)

6.2.4 ADA の状態別の重篤な TEAE

6.2.4.1 未治療患者

全体として、重篤な TEAE の発現割合は、ベースライン後に ADA 陽性となった未治療患者と ADA 陰性の未治療患者で同程度であった（それぞれ 28.6%、33.3%）。ほぼ全ての重篤な TEAE の PT は 1 件ずつの事象であり、発現パターンは明らかでなかった（5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.13]）。

6.2.4.2 既治療患者

重篤な TEAE の発現割合は、ベースライン後に ADA 陽性となった既治療の患者と ADA 陰性の既治療の患者で同様であった（それぞれ 11.1%、16.7%）。重篤な TEAE のそれぞれの PT は 1 件ずつの事象であり、発現パターンは明らかでなかった（5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.14]）。

重篤な TEAE の発現割合は、ADA 陰性の小児の既治療患者の方がベースライン後の ADA 陽性の小児の既治療患者に比べて高かった（それぞれ 60.0%、0%）。ADA 陰性の 3 名に肺炎が発現し、ADA 陰性の 2 名に眼瞼下垂が発現した。その他の重篤な TEAE の PT は 1 件ずつの事象であり、発現パターンは明らかでなかった（5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.14]）。

6.2.5 ADA 及び NAb の状態別の IAR

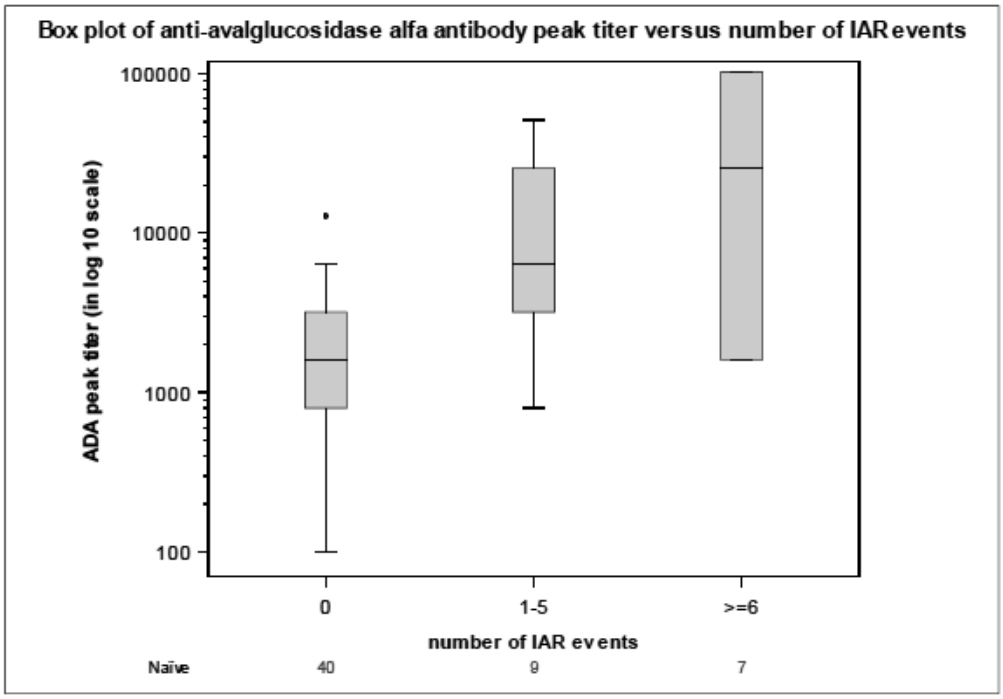
6.2.5.1 未治療患者

全体として、ピーク抗体価が 12800 以上の ADA が発現した未治療患者での IAR の発現割合（61.5%［8/13 名］）は、ADA 陰性の患者（33.3%［1/3 名］）、ピーク抗体価が 100～800 で低い患者（7.1%［1/14 名］）及びピーク抗体価が 1600～6400 で中程度の患者（24.1%［7/29 名］）に比べて高かった。抗体価が増加するにつれて IAR の発現割合の増加が認められた（表 34 及び図 7）。ピーク抗体価が 12800 以上のカテゴリーで他のカテゴリーに比べて 2 名以上多く認められた IAR（PT 別）は、以下のとおりであった。

- 眼充血（12800 以上のカテゴリーで 2 名、他のカテゴリーでなし）
- 悪寒（12800 以上のカテゴリーで 3 名、他のカテゴリーでなし）

また、悪心、そう痒症、蕁麻疹、紅斑、下痢及び咳嗽の発現割合は、ピーク抗体価が 1600～6400 及び 12800 以上の ADA が発現したいずれの患者でも、ADA 陰性の患者及び低い抗体価（100～800）のいずれの患者に比べても高かった（5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.15]）。

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



IAR: infusion associated reaction.
Note: The lower and upper fence represent the minimum and maximum value that is within 1.5 times the IQR beyond the quartiles.
Naïve patients (in TDR12857, LTS13769, and EFC14028); Only included patients with positive ADA; Only included protocol-defined IARs on or after the first avalglucosidase alfa treatment.
ADA evaluable population in avalglucosidase alfa safety set will be used for the immunogenicity analyses. It is defined as all randomized or enrolled patients who received at least 1 infusion (partial or completed) of avalglucosidase alfa and had at least one ADA sample taken post-baseline after avalglucosidase alfa infusion that is appropriate for ADA testing with a reportable result.
PGM=PRODOPS/GZ402666/GLOBAL/ISI_2020_02_JP/REPORT/PGM/eff_iar_avalg_a_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_iar_avalg_a_f_i.rtf (27NOV2020 6:29)

IAR の発現割合は、酵素活性阻害の NAb 及び酵素取込み阻害の Nab、又はその一方が発現した患者と NAb が発現しなかった患者とで同様であった（表 35 及び表 36）。

6.2.5.2 既治療患者

全体として、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の成人の既治療患者では、ADA 陰性の成人の既治療患者に比べて IAR の発現割合が高かった（それぞれ 48.1%［13/27 名］、0%［0/6 名］）。治験薬投与下で発現した ADA 陽性で、IAR が発現した患者は、治験薬投与下で増強した ADA 陽性の 18 名中 10 名（55.6%）及び AVAL への変更後に抗体が陽性となった 9 名中 3 名（33.3%）であった。6 名は投与変更後も ADA 陰性のままであり、IAR は発現しなかった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者の方が ADA 陰性患者に比べて 2 名以上多く認められた IAR（PT 別）は、そう痒症（それぞれ 7 名、なし）、頭痛（4 名、なし）、悪寒（2 名、なし）、発疹（2 名、なし）及び蕁麻疹（2 名、なし）であった（5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.16]）。

IAR の発現割合は、ベースライン後に ADA が発現した小児患者と ADA が発現しなかった小児患者で同様であった。

IAR の発現割合は、酵素活性阻害の NAb が発現した成人の既治療患者と発現しなかった成人の既治療患者とで同様であった（表 37）。IAR の発現割合は、ベースライン後に細胞内取込み阻害の NAb が発現した成人の既治療患者の方が発現しなかった患者に比べて高かった（それぞれ 50.0%［5/10 名］、28.9%［13/45 名］）（表 38）。この差についても、これらの患者での ADA 抗体価の差を反映した可能性が考えられる（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.5.2]）。酵素活性阻害の NAb 及び細胞内取込み阻害の NAb が発現した小児の既治療患者はいなかった（表 37 及び表 38）。

6.2.6 ADA 及び NAb の状態別の過敏症の TEAE

6.2.6.1 未治療患者

過敏症の TEAE の発現割合は、ADA 陰性の未治療患者（66.7%［2/3 名］）の方が抗体価にかかわらず ADA を発現した患者（25.9%［15/58 名］）に比べて高かったが、ADA 陰性患者が少数（3 名）であったため、意義のある結論を得るのは困難である。ADA 陽性患者では、ADA 抗体価の増加に伴って過敏症の発現割合が増加する傾向があり、ピーク抗体価が 100～800 の患者で 14.3%、1600～6400 の患者で 27.6%、12800 以上の患者で 30.8%であった。2 名以上に発現した PT 別の過敏症の TEAE は、発疹（1600～6400 の 6 名及び 12800 以上の 1 名及び陰性の 1 名に対し、100～800 の患者でなし）、蕁麻疹（1600～6400 及び 12800 以上の各 2 名に対し、その他のカテゴリーでなし）及びアレルギー性鼻炎（12800 以上の 2 名に対し、その他のカテゴリーでなし）であった（5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.17]）。

過敏症の TEAE（狭域の SMQ に基づく）の発現割合は、酵素活性阻害の NAb 又は酵素取込み阻害の NAb が発現した未治療患者（それぞれ 41.2%［7/17 名］、47.8%［11/23 名］）の方が、NAb が発現しなかった未治療患者（それぞれ 22.7%［10/44 名］、16.2%［6/37 名］）に比べて高かった（表 35 及び表 36）。この差についても、これらの患者での ADA 抗体価の差を反映した可能性が考えられる（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.6.1]）。

6.2.6.2 既治療患者

過敏症の TEAE（狭域の SMQ に基づく）の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の成人の既治療患者の方が ADA 陰性の成人の既治療患者に比べて高かった（それぞれ 40.7%、16.7%）。治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者の方が発現しなかった患者に比べてよく見られた PT 別の過敏症の TEAE（2 名以上）は、発疹（それぞれ 5 名、1 名）及び蕁麻疹（2 名、なし）であった（5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.18]）。

過敏症の TEAE の発現割合は、ADA が発現しなかった小児の既治療患者（40.0%）の方がベースライン後に ADA が発現した小児の既治療患者（20.0%）に比べて高かったが、患者数が少数であるため、意義のある結論を得るのは困難である。

過敏症の TEAE（狭域の SMQ に基づく）の発現割合は、NAb 陰性の成人の既治療患者（16/45 名）の方が酵素活性阻害の NAb が発現した成人の既治療患者（2/10 名）に比べて高かった（表 37）が、過敏症の発現割合は、細胞内取込み阻害の NAb が発現した成人の既治療患者と NAb が発現しなかった成人の既治療患者とで同様であった（表 38）。酵素活性阻害の NAb 及び細胞内取込み阻害の NAb が発現した小児の既治療患者はいなかった。

6.2.7 ADA 及び NAb の状態別のアナフィラキシー反応の TEAE

併合後の成人患者集団では、115 名中 8 名（7.0%）が広域の SMQ に基づくアナフィラキシー反応の TEAE に該当し、内訳は未治療患者 4 名及び既治療患者 4 名であった（5.3.5.3-6 ISI Report [Table 22]、[Table 23]、[Table 24]及び 5.3.5.3-7 ISI Appendix 1 [1.1]、[1.2]、[1.3]）。これらの患者は、1 名を除いてベースライン後の ADA が陽性で、また 1 名を除いてベースライン後の酵素活性阻害の NAb 及び細胞内取込み阻害の NAb が陰性であった（5.3.5.3-6 ISI Report [Table 27]、[Table 28]、[Table 29]及び 5.3.5.3-8 ISI Appendix 2 [2.9]）。これらの 8 名について、アナフィラキシーに関する Sampson 分類で定義された基準(29)に従って詳細に検討した結果、データベース固定の時点で 2 名がアナフィラキシーに関する臨床上の要件に該当すると判断された。この 2 名について以下に記述する。

- 未治療患者 1 名（TDR12857 試験）に中等度で非重篤な事象である潮紅、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、重篤な TEAE である呼吸窮迫及び胸部不快感が発現した。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。患者は治験薬投与を中止し、これらの事象は回復した（5.3.3.2 TDR12857 Appendix 15.3.3 [Patient narratives - sae]）。この患者はベースラインでは ADA 陰性で、ベースライン後にピーク抗体価が 3200 の ADA が発現したが、NAb は陰性であった（5.3.5.3-8 ISI Appendix 2 [2.9.3]）。
- 既治療患者 1 名（TDR12857/LTS13769 試験）に中等度で非重篤な事象である紅斑、口唇腫脹（2 件）、そう痒症（手掌のそう痒症及び足のそう痒症）及び舌腫脹（2 件）が Day 351 及び Day 373 に発現した。治験薬投与が一時中断され、全ての事象は回復した。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]）。この患者はベースラインでは ADA 陽性で、ベースライン後にピーク抗体価が 800 の ADA が発現したが、NAb は陰性であった（5.3.5.3-8 ISI Appendix 2 [2.9.4]）。

小児患者集団では、アナフィラキシー反応が発現した患者はいなかった（5.3.5.3-6 ISI Report [Section 5.8.7]）。

6.2.8 安全性に及ぼす ADA の影響に関する結論

全体として、未治療患者における TEAE、重篤な TEAE 及び治験実施計画書で定義した IAR の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で同程度であった。狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性患者に比べて、ADA 陰性患

[redacted]

者で高かったが、ADA 陰性患者が 3 名と少なかったため、意味のある結論は得られなかった。ADA のピーク抗体価の増加とともに IAR の発現割合の増加が認められ、ピーク抗体価が 12800 以上の患者（61.5%、8/13 名）では、抗体価が 1600～6400 の患者（24.1%、7/29 名）、100～800 の低抗体価の患者（7.1%、1/14 名）及び ADA 陰性の患者（33.3%、1/3 名）に比べて最も発現割合が高かった。過敏症の TEAE は、ADA 陰性の 3 名中 2 名に発現したのに対し、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の 58 名中 15 名に発現した。ADA 抗体価の増加とともに過敏症の事象の発現割合が増加する傾向があり、ピーク抗体価が 100～800 で 14.3%、1600～6400 で 27.6%、12800 以上で 30.8%であった。成人の未治療患者 4 名がアナフィラキシーに関する広域の SMQ に該当した。Sampson 分類を用いてこれらの患者を医学的に検討した結果、データベース固定の時点でアナフィラキシーの 1 名が明らかとなった。この患者はベースラインでは ADA 陰性で、ベースライン後にピーク抗体価が 3200 の ADA が発現したが、NAb は陰性であった。

同様に、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の既治療患者と ADA が発現しなかった既治療患者で同様であった。IAR 及び過敏症の発現割合は、ベースライン後に ADA が発現した患者の方が ADA 陰性患者に比べて高かった。成人の既治療患者 4 名がアナフィラキシーに関する広域の SMQ に該当した。これらの患者について、Sampson 分類を用いてこれらの患者を医学的に検討した結果、データベース固定の時点でアナフィラキシーの 1 名が明らかとなった。この患者はベースラインでは ADA 陽性で、ベースライン後にピーク抗体価が 800 に増強した ADA が発現したが、NAb は陰性であった。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。

概して、IAR 及び過敏症の事象は管理可能で、AVAL による治療の継続を妨げるものではなかった。

[redacted]

7　特別な患者集団及び状況下における安全性

患者のベースライン特性が TEAE の発現割合に及ぼす影響について、内因性要因及び外因性要因によって評価した。検討したサブグループについては 5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.3.2]に記載した。サブグループについて比較するための正式な統計的検定は実施しなかった。

7.1　内因性要因

TEAE の発現割合に及ぼすベースライン特性の影響について、年齢、性別、人種、民族、糖原病 II 型の診断から AVAL の初回投与までの期間、糖原病 II 型の診断から ALGLU の初回投与までの期間、及び糖原病 II 型の罹病期間別に解析した。

サブグループの構成要素である年齢（6 歳未満［6 名］）、人種（アジア人［11 名］、黒人又はアフリカ系アメリカ人［3 名］及び混血［1 名］）及び民族（ヒスパニック系又はラテン系［15 名］）については、構成する患者が少数であることを考慮して結論を引き出す必要がある。（表 17）。

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 名が IOPD（LOPD に比べてより重度の病型）の患者であり、19 名が全て ACT14132 試験に組み入れられた（表 2）。残る 1 名は年齢 1[redacted] 歳の男性の LOPD 患者で、EFC14028 試験に組み入れられた（2.4.1 項参照）。

年齢

TEAE が発現した全患者の年齢区分ごとの割合は、以下のとおりである。

6 歳未満 : 100%（6/6 名）、6 歳以上 18 歳未満 : 100%（14/14 名）、18 歳以上 45 歳未満 : 87.0%（47/54 名）、45 歳以上 65 歳未満 : 91.5%（43/47 名）、65 歳以上 : 94.1%（16/17 名）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.13.1.1]）。

発熱は、6 歳未満（33.3%［2/6 名］）及び 6 歳以上 18 歳未満（28.6%［4/14 名］）の方がその他の年齢区分（範囲 : 8.5%［4/47 名］～13.0%［7/54 名］）に比べてよく見られた。上気道感染及び肺炎は、6 歳以上 18 歳未満（それぞれ 42.9%［6/14 名］及び 28.6%［4/14 名］）の方がその他の年齢区分（範囲 : それぞれ 0%～17.6%［3/17 名］及び 0%～16.7%［1/6 名］）に比べてよく見られた。上咽頭炎は、18 歳以上 45 歳未満（44.4%［24/54 名］）の方がその他の年齢区分（範囲 : 0%～27.7%［13/47 名］）に比べてよく見られた（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.13.1.1]）。これらの差は、臨床的に意味のあるものではないと判断された。

AVAL との因果関係が否定できない TEAE が発現した全患者の年齢区分ごとの割合は、以下のとおりである。

6 歳未満 : 33.3%（2/6 名）、6 歳以上 18 歳未満 : 28.6%（4/14 名）、18 歳以上 45 歳未満 : 46.3%（25/54 名）、45 歳以上 65 歳未満 : 51.1%（24/47 名）、65 歳以上 : 58.8%（10/17 名）

[redacted]

65 歳以上の患者では、頭痛（23.5%［4/17 名］及び悪寒（23.5%［4/17 名］）がその他の年齢区分（範囲：それぞれ 0%～8.5%[4/47 名]及び 0%～6.4%[3/47 名]）に比べてよく見られた（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.6.1.1]）。

蕁麻疹は、18 歳以上 45 歳未満の方が 45 歳以上 65 歳未満に比べてよく見られた（それぞれ 11.1%[6/54 名]、2.1%［1/47 名］）。その他の年齢区分では蕁麻疹は発現しない、又は 1 名に発現した（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.6.1.1]）。

重篤な TEAE が発現した患者の年齢区分ごとの割合は、以下のとおりである。

6 歳未満：50.0%（3/6 名）、6 歳以上 18 歳未満：35.7%（5/14 名）、18 歳以上 45 歳未満：14.8%（8/54 名）、45 歳以上 65 歳未満：25.5%（12/47 名）、65 歳以上：41.2%（7/17 名）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.5.1.1]）

AVAL との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は、以下のとおり低かった。

6 歳未満：0.0%（0/6 名）、6 歳以上 18 歳未満：0.0%（0/14 名）、18 歳以上 45 歳未満：1.9%（1/54 名）、45 歳以上 65 歳未満：4.3%（2/47 名）、65 歳以上：11.8%（2/17 名）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.7.1.1]）

治験実施計画書で定義した IAR（特に注目すべき有害事象）の発現割合は、年齢区分を通して同程度で、以下のとおりであった。

6 歳未満：16.7%（1/6 名）、6 歳以上 18 歳未満：28.6%（4/14 名）、18 歳以上 45 歳未満：24.1%（13/54 名）、45 歳以上 65 歳未満：34.0%（16/47 名）、65 歳以上：47.1%（8/17 名）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.9.2.1]）

最もよく見られた IAR（PT 別）は、そう痒症（13 名）、次いで発疹（10 名）であった。そう痒症については、年齢の高い 3 区分での発現割合は 7.4%（4/54 名）、14.9%（7/47 名）及び 11.8%（2/17 名）であった。発疹については、年齢区分ごとの発現割合は 16.7%（1/6 名）、21.4%（3/14 名）、3.7%（2/54 名）、6.4%（3/47 名）及び 5.9%（1/17 名）であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.9.2.1]）。

<u>性別</u>

AVAL との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、男性患者と女性患者で同程度であった（それぞれ 47.3%［35/74 名］、46.9%［30/64 名］）。男性及び女性でよく見られた PT は、そう痒症（それぞれ 9.5%、9.4%）、発疹（8.1%、7.8%）、頭痛（6.8%、7.8%）、悪心（5.4%、6.3%）及び蕁麻疹（6.8%、6.3%）であった。男性の方が女性に比べてよく見られた TEAE は、悪寒（それぞれ 6.8%、3.1%）及び筋肉痛（4.1%、1.6%）であった。疲労は女性の方が男性に比べてよく見られた（それぞれ 10.9%、2.7%）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.6.1.2]）。

重篤な TEAE の発現割合は、男性（24.3%［18/74 名］）と女性（26.6%［17/64 名］）で同程度であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.5.1.2]）。

AVAL との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は、男性と女性ともに低かった（それぞれ 2.7%［2/74 名］及び 4.7%［3/64 名］）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.7.1.2]）。

特に注目すべき有害事象である治験実施計画書で定義したIARの発現割合は、男性で31.1%（23/74名）、女性で29.7%（19/64名）であった。男性の方が女性に比べてよく見られたIARは、そう痒症（男性10.8%、女性7.8%）、発疹（男性8.1%、女性6.3%）、蕁麻疹（男性6.8%、女性4.7%）及び悪寒（男性6.8%、女性1.6%）であった。女性（2名以上に発現）の方が男性に比べてよく見られたIARは、悪心（女性6.3%［4/64名］、男性2.7%［2/74名］）、咳嗽、浮動性めまい、疲労（各女性3.1%［2/64名］、男性1.4%［1/74名］）、多汗症、手掌紅斑、舌腫脹、頻脈（各女性3.1%［2/64名］、男性0.0%）であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.9.2.2]）。

人種

ほとんどの患者が白人（88.4%［122/138名］）であったため、AVALとの因果関係が否定できないTEAE、重篤なTEAE、AVALとの因果関係が否定できない重篤なTEAE、特に注目すべき有害事象、及び静脈内投与時間ごとのIARについて、その他の人種との比較は行わなかったが、それぞれ5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.6.1.3]、[2.1.5.1.3]、[2.1.7.1.3]、[2.1.9.2.3]及び[2.1.11.5.3]に示した。

罹病期間

AVALとの因果関係が否定できないTEAEの罹病期間（糖原病II型の初発からAVAL初回投与までの時間）ごとの発現割合は、以下のとおりである。

3か月未満：100%（1/1名）、6か月以上12か月未満：50.0%（1/2名）、12か月以上6年未満：46.2%（18/39名）、6年以上12年未満：37.0%（17/46名）、12年以上18年未満：47.6%（10/21名）、18年以上36年未満：64.0%（16/25名）、36年以上55年未満：50.0%（1/2名）、55歳以上：100%（1/1名）（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.6.1.10]）。

発疹が発現した11名の罹病期間は、3名が12か月以上6年未満で、6名が6年以上12年未満であった。

そう痒症が発現した13名の罹病期間は、5名が12か月以上6年未満、2名が6年以上12年未満、3名が12年以上18年未満、2名が18年以上36年未満、1名が55年以上であった。

その他のサブグループ

「AVAL初回投与時の年齢」、「既治療患者でのALGLU初回投与からAVAL初回投与までの時間」などのその他のサブグループ（5.3.5.3-5 ISS SAP [Section 2.3.2]に記載）に関するデータについて検討した。いずれのサブグループについても、リスクの増加を示唆する大きな差は認められなかった。

以上により、検討した内因性要因に関するいずれのサブグループについても、AVAL投与後のTEAEのリスク増加は示唆されず、用法・用量の変更は不要であった。

7.2 外因性要因

地域

アジア太平洋（9名）及びラテンアメリカ（7名）では患者数が少なく、TEAEの意味のある比較は困難であった。

AVALとの因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、北米で54.7%（29/53名）、欧州で43.5%（30/69名）、アジア太平洋で44.4%（4/9名）及びラテンアメリカで28.6%（2/7名）であった。

北米の患者によく見られたTEAE（PT）は、そう痒症、発疹及び頭痛であった（各事象とも13.2%［7/53名」）。欧州でのこれら3つのPTの発現割合はそれぞれ7.2%（5/69名）、0%（0/69名）及び2.9%（2/69名）で、アジア太平洋ではそれぞれ0%（0/9名）、44.4%（4/9名）及び11.1%（1/9名）、ラテンアメリカではそれぞれ14.3%（1/7名）、0%（0/7名）及び0%（0/7名）であった。

欧州でよく見られたTEAE（PT）は疲労（8.7%［6/69名］）で、疲労の発現割合は、北米で5.7%（3/53名）、アジア太平洋（0/9名）とラテンアメリカ（0/7名）ではともに0%であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.6.1.11]）。

重篤なTEAEの発現割合は、欧州で29.0%（20/69名）、北米で20.8%（11/53名）、アジア太平洋で44.4%（4/9名）で、ラテンアメリカでは0%（0/7名）であった。

3名に重篤なTEAEである肺炎が発現したアジア太平洋を除き、各地域で3名以上に発現した重篤なTEAE（PT別）はなかった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.5.1.11]）。

AVALとの因果関係が否定できない重篤なTEAEの発現割合は低く、欧州（4.3%［3/69名］）と北米（3.8%［2/53名］）で同様であった。アジア太平洋及びラテンアメリカでは、AVALとの因果関係が否定できない重篤なTEAEが発現した患者はいなかった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.7.1.11]）。

治験実施計画書で定義したIAR（特に注目すべき有害事象）の発現割合は、北米で37.7%（20/53名）、欧州で24.6%（17/69名）、アジア太平洋で44.4%（4/9名）及びラテンアメリカで14.3%（1/7名）であった。

北米の患者によく見られたIAR（PT別）は、そう痒症（15.1%［8/53名］）、頭痛（13.2%［7/53名］）及び発疹（11.3%［6/53名］）であった。欧州の患者によく見られたIARは、そう痒症（5.8%［4/69名］）及び蕁麻疹（5.8%［4/69名］）であった。アジア太平洋では発疹（44.4%［4/9名］）がよく見られたIARであり、ラテンアメリカではIARの発現が極めて少なかった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.9.2.10]）。

静脈内投与時間（0～2時間）でのIARの発現割合は、北米で30.2%（16/53名）、欧州で23.2%（16/69名）であった（5.3.5.3-2 ISS Appendix 2 [2.1.11.5.11]）。

以上により、地理的地域に基づくAVAL投与後のTEAEのリスク増加は示唆されず、検討した外因性要因によるサブグループのいずれについても用法・用量の変更は不要であった。

7.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する試験は実施していない。

[redacted]

7.4 妊娠中での使用

妊娠マウス及びウサギを対象としたAVALの非臨床生殖・発生毒性試験を実施した。雌雄マウスでの受胎能試験（50 mg/kgの隔日静脈内投与）、マウスでの出生前及び出生後の発生毒性試験（50 mg/kgの隔日静脈内投与）、非妊娠ウサギ（80 mg/kg/日の7日間静脈内投与）及び妊娠ウサギ（40 mg/kgを妊娠日数［GD］6～19、GD 6～12、GD 13～19及びGD 6、10、13、16、19に1日1回静脈内投与）での予備試験、及び妊娠ウサギでの胚 - 胎児毒性試験（100 mg/kg/日をGD 6～19に投与）において、AVALの最大投与量で有害作用は認められなかった。妊娠マウスでのAVALの胚 - 胎児毒性試験では、最大投与量である50 mg/kg/日で着床後の胚喪失と後期吸収死亡胚の増加が認められた。マウスでの胎児発生における無毒性量は20 mg/kg/日（$AUC_{0\text{-}24}$：582 μg·h/mL）であった（Module 2.6.6 [6.2項]）。

AVALの臨床試験では、妊娠を特に注目すべき有害事象として記録し、速やかに報告することとした。また、重篤なTEAEの基準に該当する場合には重篤なTEAEとして扱うこととした。

カットオフ日の時点で、患者2名の妊娠とパートナー2名の妊娠が認められた。詳細については3.1.5.2項に記載した。

7.5 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（3.1.5.3項及び表26参照）。

7.6 薬物乱用評価（DALA）

AVALについては、その化学構造、薬理作用、作用機序及び非臨床試験データから、依存性、乱用のおそれ及び既知の乱用薬物との類似性に関連する徴候は認められていない。

進行中の3試験（EFC14028試験、LTS13769試験及びACT14132試験）から得られた依存性及び乱用傾向に関連したAVALの有害事象に関する申請者の評価には、薬物乱用及び依存性に関連する3つの広域の区分に重点を置いた検索が含まれる。これらの区分は、高揚感に関連した事象名、注意障害、認知障害及び気分障害を示す事象名、及び分裂性/精神病性の事象名とした。これらの区分を更に報告された事象名と依存性又は乱用に関連する可能性のある単語又は語句に分けた。特定のパターン及び傾向は認められなかった。個々の試験での検索結果は12項に示した。

非臨床試験でのDALAの詳細については、Module 2.6.6 [8.3.1項]に記載した。

7.7 離脱症状及び反跳現象

投与終了後に発現した有害事象は少なく、AVALの投与中止後での離脱又は反跳作用を示唆する事象はなかった。終了しているTDR12857試験及び進行中のACT14132試験では、投与終了後の有害事象は発現しなかった。

LTS13769試験では、2名のAVAL投与患者に投与終了後の有害事象が発現した。1名には筋力低下が1件発現し、もう1名には6件の事象（貧血、呼吸困難、陣痛、頭痛の悪化、嘔吐及び下痢）が発現した。この患者は妊娠が認められた患者であった。

[redacted]

EFC14028 試験では、AVAL 投与患者 1 名に投与終了後の有害事象が発現した。この患者は膵臓癌により死亡した患者であった。発現した事象は、悪性新生物、便秘、低カリウム血症、ALT 増加（1 件の重篤な TEAE）及び血中ビリルビン増加（1 件の重篤な TEAE）であった。

進行中の LTS13769 試験及び EFC14028 試験で新たに発現した投与終了後の有害事象については、安全性に関する最新の報告書に記載する。

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

併合後の安全性データベースについて、協調性運動障害（眠気など）又は精神機能障害（意識障害など）の可能性のある兆候と考えられる幾つかの種類の有害事象に総合的な評価を行った。結論として、AVAL が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことは示唆されていない。

[redacted]

8　市販後データ

AVAL は、糖原病Ⅱ型患者の治療又はその他の適応症に対する治療薬として、いずれの国でも承認されていない。

9　公表文献からの安全性データ

公表されたデータの確認によって、AVAL の使用と関連する可能性のある安全性に関する新たな重要な問題は認められなかった。

申請者は、AVAL の安全性プロファイルについて、その臨床開発を通して継続して確認し評価する。また、報告頻度に関する規定に従い、各国の規制当局に定期報告書を提出する。

10　安全性に関する全般的な結論

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

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

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

AVALの併合では、TEAEは全患者の91.3%（126/138名）に発現し、治験薬との因果関係が否定できないTEAEが47.1%（65/138名）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現割合は、未治療患者、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］）。

治験薬との因果関係が否定できないTEAEで、全患者でよく見られた事象（2%以上のPT）は、そう痒症、発疹、頭痛、疲労、蕁麻疹、悪心、悪寒、紅斑、浮動性めまい、筋痙縮、筋肉痛、咳嗽、呼吸困難、下痢、胸部不快感及び疼痛であった。これらの事象は、ALGLUの投与により認められた事象と類似していた(27, 28)。

重篤なTEAEは、全患者で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（29.5%［18/61名］）、既治療患者（22.1%［17/77名］）及び成人患者（22.9%［27/118名］）で同程度であった。重篤なTEAEの発現割合は、小児患者で最も高かった（40.0%［8/20名］）が、全ての小児患者が糖原病II型の重度の病型であるIOPD患者であることに留意すべきである。2名以上に発現した重篤なTEAEは、肺炎（5名）、呼吸窮迫（2名）、呼吸不全（2名）、悪寒（2名）及び発熱（2名）であり、また、小児患者2名に眼瞼下垂が発現した。

治験薬の投与中止に至ったTEAEが認められた患者は少数（4名［2.9%］）であった。治験薬の投与中止に至った事象は、浮動性めまい、眼充血、急性心筋梗塞、潮紅、咳嗽、呼吸窮迫、悪心、紅斑、妊娠及び胸部不快感であった。

IARは、全患者で42名（30.4%［42/138名］）に認められた。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。これらの事象の大部分は、軽度又は中等度であった。重度の事象は、胸部不快感、悪心及び血圧上昇であった。また、これらのIARは、ALGLUの投与により認められた事象と類似していた。

SMQ（広域及び狭域）に基づくアナフィラキシー反応の TEAE は、全患者で 8 名（5.8%［8/138 名］）に認められた。これら 8 名及び関連して発現した事象名についての医学的な評価の結果、8 名のうち 2 名のみがアナフィラキシーの医学的な要件に該当していることが確認された。この 2 名はアナフィラキシーの事象から回復した。

SMQ（広域及び狭域）に基づく過敏症の TEAE は、全患者の 60 名（43.5%［60/138 名］）に認められた。全患者でよく見られた広域及び狭域の SMQ に基づく過敏症の TEAE（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。

AVAL 投与患者に発現したアナフィラキシー反応の TEAE 及び過敏症の TEAE は、ALGLU の投与により認められた事象と類似していた。

全体として、未治療患者 61 名中 2 名がベースラインで ADA 陽性であり、2 名ともに治験薬投与下で増強した反応が認められた。未治療患者全体で 58 名（95.1%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、大半の患者（49 名［83.1%］）に持続的な反応が認められた。1 名に一過性の反応が認められ、6 名（10.2%）では ADA が発現したが免疫寛容となり、検出可能な抗体は認められなかった。

ADA が発現した未治療患者での抗体が陽性となるまでの時間の中央値は、8.3 週間であった。免疫寛容となった未治療患者での免疫寛容までの時間の中央値は、抗体が陽性となった後 53.4 週間であった。ALGLU 未治療の小児患者 1 名にピーク抗体価が 800 の ADA が発現した。この患者は免疫寛容となり、カットオフ日の時点では ADA 陰性であった。

全体として、TEAE、重篤な TEAE 及び IAR の発現割合は、治験薬投与下で発現した ADA 陽性の未治療患者と ADA が発現しなかった未治療患者で同様であった。ADA が発現しなかった患者では、ADA が発現した患者に比べて過敏症の事象の発現割合が増加したが、ADA 陰性患者が少数（3 名）であるため、意味のある結論には達しなかった。

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

AVAL と ALGLU の投与間での比較は、主に EFC14028 試験の主要解析期間でのデータに基づいて評価した。安全性に関する幾つかの評価項目について比較した結果、AVAL の方が ALGLU に比べて優れていた。例えば、TEAE、重篤な TEAE 及び IAR の発現割合は、AVAL 投与患者の方が ALGLU 投与患者に比べて低かった。

TDR12857 試験では、AVAL 投与による TEAE の全般的な発現割合には未治療患者と既治療患者との間に差は認められなかった。また、未治療患者及び既治療患者での TEAE の発現割合には AVAL の用量相関（5 mg/kg、10 mg/kg 及び 20 mg/kg）の傾向は認められなかった。

ACT14132 試験では、AVAL を 20 mg/kg 又は 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。重篤な TEAE の発現割合は、コホート 3 の AVAL 群（40 mg/kg）での 0%からコホート 2（40 mg/kg）での最大値 60.0%（3 名）まで多様

であり、この両群では同じ AVAL の曝露量であった。重篤な TEAE 及び重度の TEAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。治験実施計画書又はアルゴリズムで定義した IAR の発現割合には、用量による差及び投与による差は認められなかった。ACT14132 試験の結果から、過去に 20 mg/kg 隔週～40 mg/kg 毎週の種々の用量での ALGLU による治療を受け、その用法・用量での治療を受けている間に臨床的悪化、又は臨床反応が不十分であった IOPD 患者での AVAL の 20 mg/kg 隔週及び 40 mg.kg 隔週投与は安全で、臨床的な転帰の安定化又は改善に有効であることが示唆された。

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

以上により、糖原病 II 型（LOPD 及び IOPD）の成人患者及び小児患者の治療において、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。

[redacted]

11　参考文献

1. Van der Ploeg A, Reuser A. Pompe's disease. Lancet 2008; 372: 1342–53. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X. Review. PMID: 18929906.
2. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet. 1998 Aug 27;79(1):69-72.
3. Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet. 1999 Sep;7(6):713-6.
4. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
5. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed.: New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3389-420.
6. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332-40.
7. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. J Pediatr. 2004 May;144(5 Suppl):S35-43.
8. Byrne B, Kishnani P, Case LE, Merlini L, Muller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab. 2011 May;103(1):1-11. Erratum in: Mol Genet Metab. 2011 Nov;104(3):424.
9. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007 Oct;17(9-10):698-706. Epub 2007 Jul 23.
10. Schuller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B: Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):80-8.
11. van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2009 Feb;19(2):113-7. Epub 2008 Dec 11.
12. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2012 Nov 12;7:88.

13. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. Muscle Nerve. 2008 Oct;38(4):1236-45.
14. Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA, Reuser AJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. Neurology. 2004 Nov 9;63(9):1688-92.
15. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain. 2005 Mar;128(Pt 3):671-7. Epub 2005 Jan 19.
16. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jun 1;6:34.
17. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109. Epub 2006 Dec 6. Erratum in: Neurology. 2008 Nov 18;71(21):1748.
18. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med. 2009 Mar;11(3):210-9.
19. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.
20. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2013 Apr;260(4):951-9.
21. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017 Apr;264(4):621-30. Epub 2016 Jul 2.
22. van Capelle C, Poelman E, Frohn-Mulder I, Koopman LP, van den Hout JMP, Regal L, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. Int J Cardiol. 2018 Oct 15;269:104-10. Epub 2018 Jul 19.
23. Bay L, Denzler I, Durand C et al. Infantile-onset Pompe disease: diagnosis and management. Arch Argent Pediatr 2019 Aug 1;117(4):271-8.
24. Chien YH, Lee NC, MD, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):985-91.e1-2. Epub 2014 Nov 4.
25. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. Orphanet J Rare Dis. 2012 Sep 26;7:73.

[redacted]

26. Kuperus E, Kruijshaar M, Wens S, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study. Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2365-73. Epub 2017 Nov 8.
27. LUMIZYME® (algulcosidase alfa), for injection, for intravenous use [package insert]. Cambridge (MA): Genzyme Corporation; 2020 Feb. 5 p.
28. Myozyme 50 mg, powder for concentrate for solution for infusion [Summary of Product Characteristics on the Internet]. Reading, Berkshire: Sanofi Genzyme, 2019 [updated Dec 2019; cited 2020 Jun 26]. Available from: https://emc-prod-wa.azurewebsites.net/emc/product/263/smpc
29. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.

[redacted]

12　補遺

本項では、EFC14028 試験、ACT14132 試験及び LTS13769 試験で事前に規定した区分別の DALA に該当する TEAE の要約を示した表を掲載した（7.6 項 薬物乱用評価［DALA］参照）。

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］）

DALA Categories DALA sub-categories Preferred Term	All (N=100)
Any pre-specified DALA TEAE	25 (25.0)
EUPHORIA RELATED TERMS	12 (12.0)
Elevated mood	1 (1.0)
筋肉疲労	1 (1.0)
Dizziness	11 (11.0)
浮動性めまい	10 (10.0)
体位性めまい	1 (1.0)
SUBJECTIVE RESPONSE TERMS	17 (17.0)
Somnolence	14 (14.0)
疲労	13 (13.0)
不眠症	2 (2.0)
Mood disorders and disturbances	4 (4.0)
抑うつ気分	1 (1.0)
うつ病	3 (3.0)
Anxiety-related	2 (2.0)
不安	2 (2.0)
DISSOCIATIVE OR PSYCHOTIC RELATED TERMS	1 (1.0)
Confusion and disorientation	1 (1.0)
錯乱状態	1 (1.0)

DALA = drug abuse liability assessment; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: TEAE: Treatment emergent adverse event
Note: DALA tables are based on earlier data extracted in Oct 2019 and not the data included in our submission package MedDRA-J 22.0.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD 2020 JP JPN/REPORT/PGM/ae dala 14028 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_dala_14028_s_t_j_i.rtf (04SEP2020 8:22)

[redacted]

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］）

DALA Categories DALA sub-categories Preferred Term	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=5)	Cohort 3 avalglucosidase alfa (N=5)	Cohort 3 alglucosidase alfa (N=6)
Any pre-specified DALA TEAE	0	0	1 (20.0)	0
SUBJECTIVE RESPONSE TERMS	0	0	1 (20.0)	0
Somnolence	0	0	1 (20.0)	0
疲労	0	0	1 (20.0)	0

DALA = drug abuse liability assessment; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: TEAE: Treatment emergent adverse event
Note: DALA tables are based on earlier data extracted in Oct 2019 and not the data included in our submission package
MedDRA-J 22.0.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_dala_14132_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_dala_14132_s_t_j_i.rtf (04SEP2020 8:20)

[redacted]

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］）

DALA Categories DALA sub-categories Preferred Term	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)	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)
Missing	0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (40.0)	2 (50.0)	4 (100)	0	6 (42.9)
Missing	0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (40.0)	2 (50.0)	4 (100)	0	6 (42.9)
Missing	0	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (40.0)	2 (50.0)	4 (100)	0	6 (42.9)
EUPHORIA RELATED TERMS	2 (50.0)	1 (33.3)	0	3 (30.0)	2 (50.0)	0	2 (33.3)	4 (28.6)
Dizziness	2 (50.0)	1 (33.3)	0	3 (30.0)	2 (50.0)	0	2 (33.3)	4 (28.6)
浮動性めまい	2 (50.0)	1 (33.3)	0	3 (30.0)	2 (50.0)	0	2 (33.3)	4 (28.6)
SUBJECTIVE RESPONSE TERMS	3 (75.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (50.0)	2 (50.0)	0	5 (83.3)	7 (50.0)
Somnolence	3 (75.0)	1 (33.3)	0	4 (40.0)	1 (25.0)	0	4 (66.7)	5 (35.7)
疲労	1 (25.0)	1 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (25.0)	0	2 (33.3)	3 (21.4)
不眠症	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
傾眠	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
Mood disorders and disturbances	0	0	1 (33.3)	1 (10.0)	0	0	0	0
妄想性障害、被害型	0	0	1 (33.3)	1 (10.0)	0	0	0	0
Anxiety-related	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)	1 (25.0)	0	2 (33.3)	3 (21.4)
不安	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)	1 (25.0)	0	1 (16.7)	2 (14.3)
パニック発作	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)

DALA = drug abuse liability assessment; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: TEAE: Treatment emergent adverse event
Note: DALA tables are based on earlier data extracted in Oct 2019 and not the data included in our submission package
MedDRA-J 22.0.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_dala_13769_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_dala_13769_s_t_j_i.rtf (04SEP2020 8:21)

[redacted]