サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

[redacted]

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

[redacted]

サノフィ株式会社

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 99

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 3

1　　臨床試験一覧表 4

2　　個々の試験の概要 8

2.1　TDR12857 試験（海外／参考資料） 8

2.1.1　概要 8

2.2　ACT14132 試験（日本・海外／評価資料） 23

2.2.1　概要 23

2.2.2　安全性 27

2.3　EFC14028 試験（日本・海外／評価資料） 49

2.3.1　概要 49

2.3.2　安全性 54

2.4　LTS13769 試験（海外／参考資料） 94

2.4.1　概要 94

表 目 次

表 1 - 臨床試験一覧 4

表 2 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間） 27

表 3 - TEAE の要約 - 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］ - AVAL 投与） 28

表 4 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 – 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］ - AVAL 投与） 29

表 5 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間［ステージ 1］） 30

表 6 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間［コホート 3］） 34

表 7 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 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］ - AVAL 投与） 37

表 8 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 – 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］ - AVAL 投与） 42

表 9 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間） 54

表 10 - 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］ - AVAL 投与） 55

表 11 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間） 56

表 12 - 全ての TEAE - 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］ - AVAL 投与） 64

表 13 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 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］ - AVAL 投与） 87

[redacted]

1　臨床試験一覧表

表 1 - 臨床試験一覧

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計 *a/b/c* -性別 *b* (M/F) -人種 *b* (C/B/A/O) -年齢 *b* 平均±SD（範囲） -投与群 *b*	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 *d*
患者における PK 及び初期忍容性試験								
安全性 PK PD 探索的 有効性	TDR12857 5.3.3.2-1 7 か国（欧州、米国） 17 施設 参考資料	目的： LOPD 患者での AVAL の安全性と忍容性の評価及び反復投与後の PD と PK の評価 デザイン： AVAL の隔週 (13 回) 反復点滴静脈内投与での I/II 相、非盲検、用量漸増試験	-20 mL の単回使用バイアルに充填された 100 mg の AVAL -AVAL 5、10 又は 20 mg/kg を隔週で合計 13 回静脈内投与 -点滴静脈内投与	該当なし	<u>グループ 1</u> -10/10/9 -3/7 -8/0/0/1 -44.8±20.26 (19.8～78.3) -投与群： 5 mg/kg：4 10 mg/kg：3 20 mg/kg：3 <u>グループ 2</u> -14/14/12 -9/5 -13/1/0/0 -46.7±14.11 (20.5～67.5) -投与群： 5 mg/kg：4 10 mg/kg：4 20 mg/kg：6	グループ 1：未治療 LOPD 患者、18 歳以上 グループ 2： 既治療 LOPD 患者、18 歳以上	41 週間（合計 13 回の点滴静脈内投与）	完了 完全な報告書 2013 年 8 月 19 日～2015 年 2 月 25 日
申請する適応症に関する比較対照試験								
安全性 PK	ACT14132 5.3.5.1-1 5 か国 (欧州、米国、日本、その	主要目的： ALGLU 既治療 IOPD 患者での AVAL の安全性プロフ	-20 mL の単回使用バイアルに充填された	-ALGLU 50 mg／バイアル -ステージ 2／コ	<u>コホート 1</u> -6/6/6 (日本人 1*b*) -5/1	ALGLU 既治療で、特定の呼吸機能、 運動能	主要解析期間：25 週	進行中 中間報告

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計 *a/b/c* -性別 *b* (M/F) -人種 *b* (C/B/A/O) -年齢 *b* 平均±SD（範囲） -投与群 *b*	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 *d*
PD 探索的有効性	他) 10 施設 評価資料	ァイルの評価 デザイン： 多段階、第 II 相、非盲検、多施設、国際共同、用量漸増コホート、反復点滴静脈内投与試験	100 mg の AVAL -ステージ 1／コホート 1：20 mg/kg 隔週投与 -ステージ 1／コホート 2：40 mg/kg 隔週投与 -継続投与期間／コホート 1：AVAL 20 mg/kg 隔週投与 -継続投与期間／コホート 2 及び 3：AVAL 40 mg/kg 隔週投与 -点滴静脈内投与	ホート 3：先行する試験での ALGLU の用量 -静脈内点滴投与	-3/0/3/0 -7.60±3.4 (2～11) - PAP/ETP：AVAL 20 mg/kg 投与 コホート 2 -5/5/5 (日本人 1*b*) -3/2 -2/0/3/0 -8.1±4.1 (1～12) -PAP/ETP：AVAL 40 mg/kg 群 コホート 3 (PAP／ETP) AVAL/AVAL： -5/5/5 -2/3 -3/0/2/0 -6.9±2.7（4～10) - AVAL 40 mg/kg 群 ALGLU/AVAL： -6/6/6 -2/4 -4/2/0/0 -4.7±3.2 (1～10) PAP：ALGLU 群 (現在の安定	カ、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)又は不十分な臨床反応（ステージ 2)を示す小児 IOPD 患者	間、継続投与期間：合計で最長 3 年間(治験実施計画書 02 版の改訂[2020 年 3 月 24 日]により 7 年間に延長	書 2017 年 10 月 12 日～2019 年 9 月 30 日（カットオフ日）

[redacted]

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計 *a/b/c* -性別 *b* (M/F) -人種 *b* (C/B/A/O) -年齢 *b* 平均±SD（範囲） -投与群 *b*	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 *d*
					用量／ETP： AVAL 40 mg/kg 群			
有効性 安全性 PK PD	EFC14028 5.3.5.1-2 26 か国（欧州、米国、日本、その他） 69 施設 評価資料	主要目的： 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC で評価される呼吸筋力に対する AVAL の効果を ALGLU と比較 デザイン： 第 III 相、ランダム化、多施設・国際共同、二重盲検試験、12 か月の主要解析期間及び長期の非盲検継続投与期間	-20 mL の単回使用バイアルに充填された 100 mg の AVAL -20 mg/kg 隔週投与 -点滴静脈内投与	-ALGLU 50 mg／バイアル - 20 mg/kg 隔週投与 -静脈内点滴投与	AVAL 群 PAP： -51/51/51 (日本人 1*b*) -27/24 -47/1/3/0 -46.0±14.5 (16～78) ETP： -51/51/48 (日本人 1*b*) ALGLU 群 PAP： -49/49/44 -25/24 -47/2/0/0 -50.3±13.7 (20～78) ETP： -44/44/43	未治療 LOPD 患者、3 歳以上の患者	主要解析期間：49 週間、継続投与期間：5 年間	進行中 中間報告書 2016 年 11 月 2 日～2020 年 3 月 19 日 (カットオフ日)
非対照試験								
安全性 PK PD 探索的有	LTS13769 5.3.5.2-1 7 か国 (欧州、米国) 16 施設 参考資料	主要目的： AVAL の臨床試験を完了した糖原病 II 型患者を対象に AVAL の長期投与での安全性と PK の評価	-20 mL の単回使用バイアルに充填された 100 mg の AVAL - 5 mg/kg、10 mg/kg	該当なし	グループ 1 -8/8/7*d* -3/7*e* -8/0/0/1*e* 44.8±20.26 (19.8～78.3)*e* -投与群： 5 mg/kg：3	TDR12857 試験から継続した未治療患者 8 名及び既治療患者 11 名	6 年以上	進行中 中間報告書 2014 年 2 月 27 日～2020

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 実施国 施設数 資料の種類	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬： -剤形 -投与方法 -投与経路	対照： -剤形 -投与方法 -投与経路	患者数 -合計 *a/b/c* -性別 *b* (M/F) -人種 *b* (C/B/A/O) -年齢 *b* 平均±SD（範囲） -投与群 *b*	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 試験期間 *d*
効性		デザイン： 非盲検、多施設・多国籍継続投与試験	又は 20 mg/kg 隔週投与、5 mg 又は 10 mg/kg の投与を受けた患者は段階的に 20 mg/kg に切り替えた -点滴静脈内投与		10 mg/kg：2 20 mg/kg：3 グループ 2 -11/11/10 *d* -9/5 *e* -13/1/0/0 *e* −46.7±14.11 (20.5～67.5) *e* -投与群： 5 mg/kg：3 10 mg/kg：3 20 mg/kg：5			年 2 月 27 日 (カットオフ日)

a ランダム化（ただし、TDR12857 試験、ACT14132 試験のステージ 1、及び LTS13769 試験は組入れ）
b 投与
c 治験薬投与完了又は継続中（カットオフ日）
d 最初の患者の組み入れから最後の患者の完了又はカットオフ日まで
e TDR12857 試験における人口統計学的特性を再掲
A = アジア人、ALGLU = アルグルコシダーゼ アルファ、AVAL = avalglucosidase alfa、B = 黒人、C = 白人、ETP = 継続投与期間、F = 女性、FVC = 努力肺活量、IOPD = 乳児型ポンペ病（糖原病 II 型）、LOPD = 遅発型ポンペ病（糖原病 II 型）、M = 男性、O = その他、PAP = 主要解析期間、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、SD = 標準偏差

[redacted]

2　個々の試験の概要

2.1　TDR12857 試験（海外／参考資料）

5.3.3.2 [TRD12857]

2.1.1　概要

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

治験の標題：未治療又はアルグルコシダーゼ アルファ既治療の遅発型ポンペ病（糖原病 II 型）患者を対象とした、avalglucosidase alfa 隔週反復点滴静脈内投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び探索的有効性を検討する多施設・国際共同、非盲検、用量漸増試験（TDR12857）

治験調整医師：[redacted], United States

治験実施医療機関：7 か国（米国 7 施設、フランス 3 施設、ベルギー1 施設、デンマーク 1 施設、オランダ 1 施設、英国 1 施設、ドイツ 3 施設）の 17 施設

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2013 年 8 月 19 日

最後の患者の完了日：2015 年 2 月 25 日

開発のフェーズ：第 I 相（治験総括報告書作成後に、海外当局との協議に基づき、第 I/II 相に変更）

目的：

グループ 1：未治療の遅発型糖原病 II 型患者での検討：

- avalglucosidase alfa（AVAL）の安全性及び忍容性
- AVAL の薬物動態パラメータ
- 骨格筋及びそのほかの探索的バイオマーカーに対する AVAL の薬力学的作用
- 探索的有効性評価項目に対する AVAL の効果

グループ 2：アルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）既治療の遅発型糖原病 II 型患者での検討：

- AVAL の安全性及び忍容性
- AVAL の薬物動態パラメータ
- 骨格筋及びそのほかの探索的バイオマーカーに対する AVAL の薬力学的作用
- 探索的有効性評価項目に対する AVAL の効果

治験方法：本試験は、未治療の遅発型糖原病 II 型患者（グループ 1）及び ALGLU 既治療の遅発型糖原病 II 型患者（グループ 2）を対象とした、AVAL（3 用量群）を隔週で静脈内に反復投与する、多施設・国際共同、非盲検、用量漸増試験である。両グループは同時に試験を開始した。各グループの適格な患者に AVAL を体重 1 kg あたり 5、10 又は 20 mg の用量で、隔週で 24 週間、点滴静脈内投与した。

患者数：

予定：21 名

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

ランダム化：該当せず

投与：24 名

評価：

安全性：24 名

薬物動態：24 名

薬力学：24 名

有効性：24 名

診断及び選択基準：組織検査で酸性 α-グルコシダーゼの酵素欠損及び GAA 遺伝子変異、又はその一方が確認されている。心肥大の既往がない。18 歳以上の男性又は女性患者。50 m（約 160 フィート）を補助器具なしで立ち止まらずに歩行できる患者。直立座位での努力肺活量（FVC）が予測値の 50%以上の患者。グループ 1 では ALGLU 未治療の遅発型糖原病 II 型患者、グループ 2 では 9 か月間以上の ALGLU 既治療の遅発型糖原病 II 型患者。

治験治療

治験薬：AVAL（合成ビス-マンノース-6-リン酸-Man6 グリカン結合遺伝子組換えヒト α-グルコシダーゼ）

剤形：20 mL の単回使用バイアルに充填された、無菌で発熱性物質を含まない凍結乾燥製剤。各バイアルを滅菌水で調整し、さらにブドウ糖液で希釈した。

投与経路：点滴静脈内投与とし、投与点滴速度を 1 から 7 mg/kg/h へと段階的に早める。

用法・用量：5、10 又は 20 mg/kg を、隔週で 24 週間投与

バッチ番号：13-001170、13-001409、14-000067、14-000072、14-000500、14-001324、14-001330、14-001468、14-002195

投与期間：24 週間（Week 1 から Week 25）にわたり合計 13 回の隔週投与

観察期間：最長約 42 週間で、スクリーニング（90 日以内）、投与期間（24 週間の隔週で 13 回の静脈内投与を含む）、治験薬投与終了後評価（最終投与から 2 週間；Week 27）及び試験終了時評価（最終投与から 4 週間；Week 29）を含む。患者が継続投与試験に組み入れられた場合、又は市販の酵素補充療法による治療を開始した場合は、Week 27 の評価で試験終了とした。

評価基準：

安全性：患者が自発的に報告した、又は治験責任医師が観察した有害事象、infusion associated reaction（IAR）、標準的な臨床検査評価（血液生化学検査、血液学検査、尿検査）、バイタルサイン（心拍数、収縮期及び拡張期血圧、酸素飽和度並びに呼吸数）、体温、12 誘導心電図（自動読み取り）、身体所見、免疫原性（抗 AVAL 抗体及び抗 ALGLU 抗体）及び体重。

薬物動態：単回及び反復投与後の AVAL の血漿中濃度に基づき、ノンコンパートメント法を用いて、以下の薬物動態パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、台形法を用いて算出した投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{last}）、無限大まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）、最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、全身血漿クリアランス（CL）及び定常状態の分布容積（V_{ss}）。

薬力学：AVAL の単回及び反復投与後に、以下の薬力学パラメータを評価した：骨格筋グリコーゲン含量、定性的（T1 強調 Mercuri スコアリング）及び定量的（Dixon 法、T2）骨格筋磁気共鳴画像法

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

（MRI）、RNA 発現（骨格筋）解析、並びに尿中グルコース四糖類（Hex4）。

探索的有効性：AVAL の有効性について、機能的能力と強度の観点から、以下の機能評価指標を用いて評価した：6 分間歩行試験（6MWT）、Gait,Stair,Gower's Maneuver, and Chair（GSGC）、粗大運動能力尺度-88（GMFM-88）の D 及び E 尺度（GMFM-88-DE）、簡易運動機能検査（QMFT）、Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）Multidimensional Fatigue Scale（Young Adult report）、15 の筋肉群でのハンドヘルドダイナモメトリー検査（HHD）及び肺機能検査。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：

薬物動態：血漿中 AVAL 濃度を測定するため、Week 1（1 日目）、13 及び 25 の AVAL 投与の開始前（投与前）、投与速度を 1 から 3 mg/kg/h、3 から 5 mg/kg/h、5 から 7 mg/kg/h に変更する直前、投与終了直前、並びに投与終了後 1、2、4、8、12、16、20、24、32、40 及び 48 時間に血液検体を採取した。AVAL の血漿中濃度は、4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコシドを基質として使用し AVAL 活性を検出する、バリデートされた蛍光分析で測定した。定量下限は 13 ng/mL であった。

薬力学：磁気共鳴画像（MRI）及び骨格筋生検は、ベースライン（21 日以内）及び治験薬投与終了後評価（Week 27）で実施した。治験実施医療機関は、生検で脂肪又は線維性組織の混入を防ぐために、正常に見える筋肉組織（可能な場合は MRI を参考に）を採取するよう指導を受けた。骨格筋グリコーゲン含有量は、コンピューターによる組織形態計測で測定した。標本全体のグリコーゲンの分布を正確に測定するため、各患者の採取時間ごとに最大 10 ブロックの測定を行った。各ブロック 1 つずつのスライドを分析し、得られた値を用いて各患者の採取時点の平均値と標準偏差を算出した。尿中 Hex4 濃度評価用検体と探索的な尿及び血漿バイオマーカー評価用検体を、それぞれベースライン（投与開始前 24 時間以内）及び隔週での AVAL 投与前に評価した（探索的な血漿検体は Week 7、11、15、19 及び 23 では採取しなかった）。

免疫原性：抗 AVAL 免疫グロブリン G（IgG）及び M（IgM）評価用並びに陽性患者での中和抗体評価用の血液検体は、ベースライン（初回の投与開始前 24 時間以内）及び Week 1、5、9、13、17、21、25、27 及び 29 に採取した。グループ 2 の患者では、さらに Week 1 及び 25 の検体用いて抗 ALGLU IgG 抗体について分析した。

薬理遺伝学：mRNA 及び miRNA 解析、血清発現分析及びそのほかの DNA 解析のために、薬理遺伝学的検査用の検体をベースライン（初回の投与開始前 24 時間以内）に採取した。酸性 α-グルコシダーゼ及びアンジオテンシン変換酵素の遺伝子型判定用の検体は、既に採取した検体が利用できない場合は、ベースラインで（投与前 24 時間以内に）採取した。mRNA 及び miRNA 検体も Week 1、3、5、9、13、17、21 及び 25 の AVAL 静脈内投与前に採取した。血清発現分析用検体も、治験薬投与後終了後評価時（Week 27）に採取した。

探索的有効性：有効性評価は、ベースライン（投与前 24 時間以内）、Week 13 及び Week 25 に実施した。

統計手法：安全性、薬力学、薬物動態及び有効性を含む全ての解析は、Full Analysis Set（FAS）を用いた。FAS は、AVAL の 1 回以上の完全な投与を受けた全ての患者を含む集団とした。

安全性：安全性は、有害事象、免疫原性、臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータの記述統計量（集計表）及び個別データに基づいて評価した。有害事象は国際医薬用語集（バージョン 17.1）を使用してコード化し、treatment-emergent adverse events（TEAE）を発現した患者数は、グループ及び用量別に、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び治験薬との因果関係について集計した。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た IAR 及び投与開始後 24 時間以内に発現した IAR は、グループ及び用量別に SOC と PT について集計し、個々の事象の一覧表を作成した。また、投与後 2 時間以内、2 時間超で 24 時間以内、24 時間超で 48 時間以内、48 時間超に発現した有害事象及び IAR の集計表は、グループ及び用量別に SOC と PT について表示した。臨床検査及びバイタルサインのパラメータは、実測値及びベースラインからの変化について、評価時点、グループ及び用量ごとの記述統計量を表示

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

した。また、臨床検査データの幾つかの項目でシフトテーブルを作成した。心電図データについては一覧表を作成した。

試験期間中の抗 AVAL 抗体価を分析し、患者の抗 AVAL 抗体が陽性となるまでの時間、及び試験期間中の抗体価の最大値（ピーク抗体価）を検討した。抗 AVAL 抗体価の経時的推移、ピーク抗体価、及び抗体陽性となるまでの時間を要約し（記述統計量）、グループ及び用量別に表示した。患者を、抗体価が「持続及び上昇」（ピーク抗体価が 25600 以上で最終抗体価がピーク抗体価以上、又はピーク抗体価より 1 希釈レベル低い）、「低下」（最終抗体価がピーク抗体価の半分かそれより少ない抗体陽性となった患者）、又は「寛容化」（2 回連続で陰性となった抗体陽性を経験した患者）に分類し、頻度表を作成した。AVAL に対する阻害抗体の有無について、グループ及び用量別の一覧表を作成した。

薬物動態：AVAL の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、グループ、用量及び週別に記述統計量を用いて要約した。

薬力学：検討した 3 つの薬力学評価項目（大腿四頭筋組織のグリコーゲン含有量、骨格筋 MRI 評価及び尿中 Hex4 濃度）のそれぞれについて、各評価週の実測値及びベースラインからの変化の両方についての記述統計量を、全体、グループ及び用量別に算出した。

有効性：検討した 7 つの機能的有効性評価項目（6MWT、GSGC、GMFM-88、QMFT、HHD、PedsQL、及び肺機能検査）のそれぞれについて、ベースラインから Week 13 及び Week 25 までの変化量又は変化率を算出した。各グループについて、実測値及びベースラインからの変化量又は変化率の平均値及び 95%信頼区間を示した。各評価項目について、結果を全体、グループ及び用量別に提示した。

要約：

集団の特性：

グループ 1：合計 10 名の患者を登録後、治験薬の投与を開始し、9 名が試験を完了した（5 mg/kg 投与群：3 名、10 mg/kg 投与群：3 名、20 mg/kg 投与群：3 名）。登録時の平均年齢は 44.8 歳で、3 名（30.0%）が男性であった。糖原病 II 型の診断時の平均年齢は 43.3 歳で、患者の 20.0%がベースラインで何らかの歩行補助具を使用していた。1 名（5 mg/kg 投与群）が、9 回目の AVAL 投与中に発現した重篤な TEAE のために試験を中止した。

グループ 2：合計 14 名の患者を登録後、治験薬の投与を開始し、12 名が試験を完了した（5 mg/kg 投与群：3 名、10 mg/kg 投与群：4 名、20 mg/kg 投与群：5 名）。登録時の平均年齢は 46.7 歳で、9 名（64.3%）が男性であった。糖原病 II 型の診断時の平均年齢は 36.3 歳で、患者のうち 21.4%がベースラインで何らかの歩行補助具を使用していた。2 名が有害事象以外の理由で同意を撤回し、このうち 1 名（5 mg/kg 投与群）は最終の AVAL 投与後、ほかの 1 名（20 mg/kg 投与群）は 8 回目の AVAL 投与後であった。

安全性の結果：

グループ 1：死亡の報告はなく、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が 1 名（5 mg/kg 投与群）に 2 件（呼吸窮迫及び胸部不快感）発現し、この患者はその後に試験を中止した。2 件の重篤な有害事象は後遺症なく回復した。グループ 1 の全投与群のうち少なくとも 1 件の TEAE が発現したのは 8 名（80.0%）で、合計で 83 件の有害事象が発現し、全ての用量を通じてそのほとんどは軽度であった。治験薬との因果関係を問わず、全用量を通じて多く認められた 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）、口腔ヘルペス（1 名に 4 件）、月経困難症（2 名に 4 件）及び下痢（3 名に 3 件）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE - グループ 1 - FAS

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

Preferred Term	Group 1: 5 mg/kg (N=4) n (%)	Group 1: 10 mg/kg (N=3) n (%)	Group 1: 20 mg/kg (N=3) n (%)	Group 1: Combined (N=10) n (%)
Any Events	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
Source: PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/ae_pt_noevnts_rel_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_noevnts_rel_t_grp1_i.rtf (23JUL2015 - 17:34)

全体として、グループ 1 で 4 名に 11 件の IAR が発現した。1 名に発現した 2 件の IAR（呼吸窮迫及び胸部不快感）が重篤な TEAE であったのを除き、ほかの全ての IAR は非重篤であった。最も多く発現した IAR は潮紅（11 件中 2 件）で、ほかの全ての IAR は 1 回のみの発現であった。

20 mg/kg 投与群の 1 名に紅斑の IAR が 1 件、4 回目の投与で発現した。この事象発現後に採取された検体では、抗 AVAL IgE 抗体と補体活性化は陰性であり、トリプターゼは基準範囲内（2.4 µg/L、基準範囲：12.5 µg/L 以下）であった。5 mg/kg 投与群の 1 名に、胸部不快感、咳嗽、呼吸窮迫、紅潮、浮動性めまい及び悪心の 6 件の IAR が、9 回目の AVAL 投与中（Week 17）に発現した。これらの事象発現後に採取された検体では、抗 AVAL IgE 抗体が陰性、補体活性化が陽性、トリプターゼは基準範囲内（3.6 µg/L）であった。この患者ではスクリーニングの抗 AVAL 抗体は陰性で、Week 13 に抗体価が 1600 で抗体陽転し、9 回目の投与中に発現した 6 件の IAR の発現直前の抗体価は 3200 であった。

臨床検査値の異常及び心電図評価に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。グループ 1 全体では 9 名（90.0%）で投与期間中に抗 AVAL 抗体が認められ、抗体価の最大値は 25600 が観察された。1 名（5 mg/kg 投与群）では、Week 27 に酵素の取り込みを阻害する抗体が陽性となった。いずれの抗 AVAL 抗体も酵素活性を阻害しなかった。

グループ 2：死亡の報告はなく、1 名（5 mg/kg 投与群）に治験薬との因果関係が否定された重篤な TEAE である胃腸出血が 1 件発現したが、後遺症なく回復した。グループ 2 の全投与群のうち少なくとも 1 件の TEAE が発現したのは 12 名（85.7%）で、合計 93 件の有害事象が発現し、全ての用量を通じてそのほと

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

んどは軽度であった。治験薬との因果関係を問わず、全ての用量を通じて多く発現した 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）及び鼻咽頭炎（3 名に 3 件）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE - グループ 2 - FAS

Preferred Term	Group 2: 5 mg/kg (N=4) n (%)	Group 2: 10 mg/kg (N=4) n (%)	Group 2: 20 mg/kg (N=6) n (%)	Group 2: Combined (N=14) n (%)
Any Events	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)
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
Source: PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/ae_pt_noevnts_rel_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_noevnts_rel_t_grp2_i.rtf (23JUL2015 - 17:34)

全体として、グループ 2 の 4 名に 14 件の IAR が発現した。全ての IAR は非重篤であった。多く発現した IAR は筋肉痛（14 件中 6 件、1 名）及び頭痛（14 件中 2 件、1 名）であり、ほかの全ての IAR はそれぞれ 1 回発現した。

20 mg/kg 投与群の 1 名の、13 回目の AVAL 投与中に 3 件の IAR（過敏症、そう痒症及び全身性皮疹）が

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

発現した。事象に関連して採取された検体では、抗 AVAL IgE 抗体が陰性、補体活性化が陽性、トリプターゼは基準範囲内（4.7 µg/L）であった。

心電図評価に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

グループ 2 では、免疫原性評価として抗 AVAL 抗体及び抗 ALGLU IgG 抗体の評価を実施した。グループ 2 の 5 名（35.7%）ではスクリーニング及び Week 1 に抗 AVAL 抗体陽性であり、Week 1 に抗体価の最大値は 1600 が観察された。スクリーニング及び Week 1 に抗 AVAL 抗体が陰性であった 9 名のうち、2 名で AVAL 治療期間中に抗 AVAL 抗体が抗体陽性となり、抗体価の最大値は 1600 であった。酵素の取り込み及び酵素活性を阻害する抗 AVAL 抗体はなかった。

ALGLU については、グループ 2 の 7 名（50.0%）で Week 1 に抗 ALGLU IgG 抗体が陽性となり、全ての患者を通じて抗体価の最大値は 6400 であった。Week 1 に抗 ALGLU 抗体が陰性であったグループ 2 の 7 名のうち、3 名は AVAL 投与期間中に抗 ALGLU 抗体が抗体陽性となり、抗体価の最大値は 3200 であった。

薬物動態の結果：

グループ 1：AVAL の血漿中濃度は、静脈内投与の終了後に単一指数関数的に減少し、$t_{1/2z}$ の平均値は約 1.0 時間であった。AVAL の曝露量は投与量とともに増加した。CL の平均値は 0.92～1.28 L/h、V_{ss} の平均値は 2.40～3.02 L であった。薬物動態パラメータは Week 1、13 及び 25 で同様と考えられ、隔週投与による AVAL の薬物動態への明らかな影響はないことが示唆された。

Week 1 及び Week 25 での AVAL の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（幾何平均）［変動係数%］- グループ 1

Parameter	Week 1 (1st infusion) Dose			Week 25 (13th infusion) Dose		
	5 mg/kg (n=4)	10 mg/kg (n=3)	20 mg/kg (n=3)	5 mg/kg (n=3)	10 mg/kg (n=3)	20 mg/kg (n=3)
C_{max} (ng/mL)	82300 ± 6690 (82100) [8.1]	190000 ± 40100 (187000) [21.1]	302000 ± 107000 (291000) [35.6]	89100 ± 11000 (88600) [12.3]	162000 ± 26500 (161000) [16.4]	350000 ± 105000 (341000) [29.9]
t_{max} [a](hr)	1.71 (1.47 - 2.58)	2.30 (2.23 - 2.30)	3.83 (3.75 - 4.00)	1.43 (1.43 - 1.62)	2.35 (2.35 - 2.45)	3.92 (3.75 - 4.50)
AUC_{last} (ng•h/mL)	259000 ± 37600 (257000) [14.5]	529000 ± 79600 (525000) [15.0]	1520000 ± 806000 (1400000) [53.0]	264000 ± 50200 (261000) [19.0]	565000 ± 89800 (560000) [15.9]	1560000 ± 637000 (1490000) [40.7]
AUC (ng•h/mL)	259000 ± 37600 (257000) [14.5]	529000 ± 79600 (525000) [15.0]	1520000 ± 806000 (1400000) [53.0]	264000 ± 50200 (261000) [19.0]	565000 ± 89800 (560000) [15.9]	1560000 ± 637000 (1490000) [40.7]
$t_{1/2z}$ (hr)	0.784 ± 0.369 (0.727) [47.1]	0.833 ± 0.493 (0.750) [59.2]	0.778 ± 0.217 (0.757) [27.9]	0.777 ± 0.0455 (0.776) [5.9]	0.856 ± 0.235 (0.835) [27.5]	1.03 ± 0.242 (1.01) [23.5]

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

CL (mL/h)	1260 ± 203 (1240) [16.2]	1240 ± 386 (1190) [31.3]	989 ± 278 (959) [28.1]	1230 ± 229 (1220) [18.5]	1180 ± 176 (1170) [14.9]	917 ± 214 (901) [23.4]
V_{ss} (mL)	2620 ± 396 (2600) [15.1]	2480 ± 626 (2420) [25.3]	2900 ± 439 (2870) [15.2]	2400 ± 316 (2390) [13.1]	2670 ± 109 (2670) [4.1]	2930 ± 233 (2930) [7.9]

a Median (Min - Max)

グループ 2：AVAL の血漿中濃度は、静脈内投与の終了後に単一指数関数的に減少し、$t_{1/2z}$の平均値は約 1.0 時間であった。AVAL の曝露量は投与量とともに増加した。CL の平均値は 1.0～1.57 L/h、V_{ss}の平均値は 2.83～3.71 L であった。薬物動態パラメータは、Week 1、13、及び 25 で同様と考えられ、隔週投与による AVAL の薬物動態への明らかな影響はないことが示唆された。

Week 1 及び Week 25 での AVAL の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差（幾何平均）［変動係数%］- グループ 2

Parameter	Week 1 (1st infusion) Dose (mg/kg)			Week 25 (13th infusion) Dose (mg/kg)		
	5 mg/kg (n=4)	10 mg/kg (n=4)	20 mg/kg (n=6)	5 mg/kg (n=4)	10 mg/kg (n=4)	20 mg/kg (n=5)
C_{max} (ng/mL)	77400 ± 22400 (74800) [29.0]	168000 ± 36800 (165000) [21.9]	321000 ± 125000 (303000) [38.9]	97100 ± 36400 (90900) [37.6]	164000 ± 19100 (163000) [11.6]	299000 ± 47500 (296000) [15.9]
t_{max} [a] (hr)	1.84 (1.38 - 2.60)	2.27 (1.75 - 2.43)	3.83 (3.68 - 4.73)	1.97 (1.50 - 2.62)	2.51 (2.25 - 3.35)	3.83 (3.68 - 5.58)
AUC_{last} (ng•h/mL)	246000 ± 81500 (236000) [33.1]	631000 ± 118000 (622000) [18.7]	1500000 ± 502000 (1430000) [33.4]	306000 ± 79900 (298000) [26.1]	642000 ± 46900 (641000) [7.3]	1530000 ± 434000 (1480000) [28.5]
AUC (ng•h/mL)	246000 ± 81500 (236000) [33.1]	631000 ± 118000 (622000) [18.7]	1500000 ± 502000 (1430000) [33.4]	306000 ± 79900 (298000) [26.1]	642000 ± 46900 (641000) [7.3]	1530000 ± 434000 (1480000) [28.5]
$t_{1/2z}$ (hr)	0.668 ± 0.299 (0.628) [44.8]	1.03 ± 0.628 (0.920) [61.1]	0.876 ± 0.232 (0.852) [26.5]	1.53 ± 0.520 (1.47) [33.8]	0.712 ± 0.103 (0.706) [14.5]	1.06 ± 0.435 (1.00) [40.9]
CL (mL/h)	1570 ± 362 (1530) [23.1]	1280 ± 246 (1270) [19.2]	1060 ± 198 (1050) [18.6]	1240 ± 342 (1210) [27.7]	1230 ± 56.3 (1230) [4.6]	998 ± 204 (982) [20.5]
V_{ss} (mL)	3710 ± 1520 (3490) [40.9]	3210 ± 839 (3140) [26.1]	3310 ± 731 (3250) [22.1]	2880 ± 704 (2820) [24.4]	3060 ± 114 (3060) [3.7]	3290 ± 755 (3210) [23.0]

[redacted]

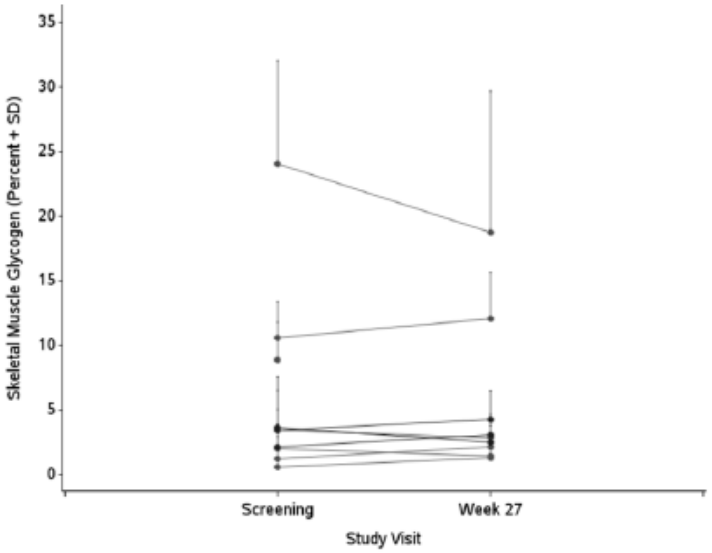
治験実施計画書の識別コード：TDR12857

a Median (Min - Max)

薬力学の結果：

グループ 1：大腿四頭筋の生検は、グループ 1 の試験を完了した 9 名で、ベースラインと Week 27 の両方で実施された。治験実施医療機関は、脂肪又は線維性組織の混入を防ぐため、正常に見える筋肉組織（可能な場合は MRI を参考に）を採取するよう指導を受けた。グループ 1 の全患者での骨格筋グリコーゲン量（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 6.0±7.13%であり、Week 27 では 9 名中 4 名でベースラインからの減少が認められた（5 mg/kg 投与群の 2 名でそれぞれ 5.34%の減少及び 0.57%の減少、10 mg/kg 投与群の 1 名で 0.55%の減少、20 mg/kg 投与群の 1 名で 1.12%の減少）。

ベースライン及び Week 27 での患者ごとの骨格筋グリコーゲン量の平均値及び標準偏差 – グループ 1



Group 1: 5 mg/kg (red), 10 mg/kg (green), 20 mg/kg (blue)

Mercuri スコア、Dixon 法及び B1 マッピングあり又はなしでの T2 MRI を使用した、上肢と下肢の無傷の筋肉と脂肪置換の評価の結果は、試験全体を通してごく僅かな変化であった。ベースラインから Week 25 までの尿中 Hex4 濃度の減少率（平均値±標準偏差）は、AVAL 5、10、20 mg/kg 投与群でそれぞれ 30.3±18.63%、36.0±6.87%及び 13.2±40.63%であった。

MRI による無傷の筋肉及び脂肪置換の評価（平均値［標準偏差］） - グループ 1 - FAS

	Group 1:5 mg/kg (N=4)		**Group 1:10 mg/kg (N=3)**		**Group 1:20 mg/kg (N=3)**	
	Baseline	Week 27	Baseline	Week 27	Baseline	Week 27
Lower Leg Assessment						
Mercuri Grading	1.4 (0.39)	1.4 (0.38)	1.1 (0.07)	1.1 (0.07)	1.5 (0.71)	1.5 (0.71)
Dixon	5.5 (2.62)	5.8 (2.86)	4.5 (0.66)	4.8 (0.91)	7.8 (4.11)	7.8 (3.00)

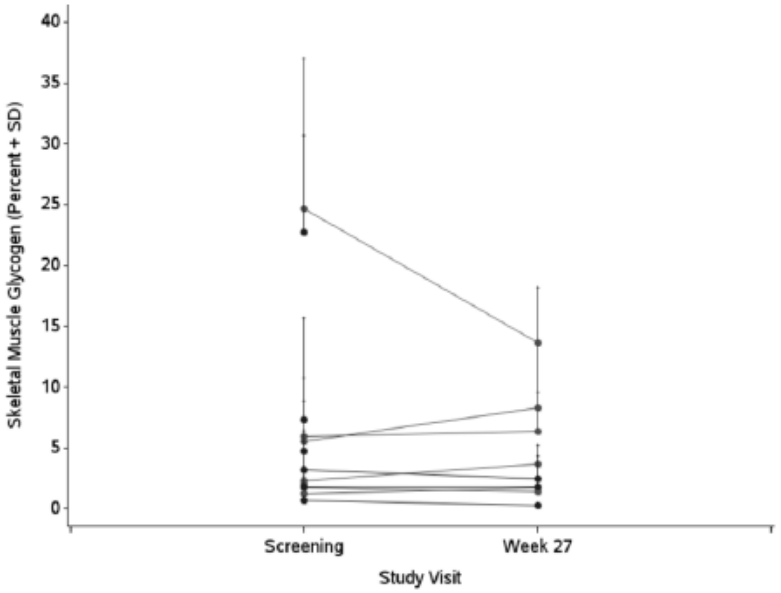
治験実施計画書の識別コード：TDR12857

T2 with B1	37.1 (2.04)	37.5 (3.25)	36.6 (2.02)	36.2 (2.83)	37.9 (1.83)	37.5 (2.60)
T2 without B1	37.6 (2.22)	38.1 (3.02)	36.7 (1.93)	36.4 (2.89)	37.9 (1.69)	37.7 (2.19)
Upper Leg Assessment						
Mercuri Grading	2.4 (0.33)	2.6 (0.30)	1.2 (0.03)	1.3 (0.08)	2.0 (1.02)	2.0 (1.02)
Dixon	9.6 (4.26)	11.2 (4.28)	6.3 (0.62)	7.1 (0.59)	7.8 (2.41)	9.0 (2.17)
T2 with B1	36.7 (1.31)	37.4 (3.20)	38.4 (1.30)	36.9 (0.50)	36.3 (1.50)	34.7 (2.49)
T2 without B1	37.0 (1.67)	38.1 (2.30)	39.0 (0.77)	37.4 (0.92)	36.5 (1.55)	35.1 (2.68)

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
Mercuri Grading (1) Normal appearance, 2) Mild involvement, 3) Moderate involvement, and 4) Severe involvement), Dixon (% fat): degree of fatty infiltration.
T2 with B1 (ms) with abnormal value defined as >39ms, T2 without B1 (ms), and Trophicity Index (ms)
Source: PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/mri_mean_sd_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mri_mean_sd_t_grp1_i.rtf (23JUL2015 - 18:03)

グループ 2：大腿四頭筋の生検は、グループ 2 の試験を完了した 9 名で、ベースラインと Week 27 の両方で実施された。グループ 2 の全患者での、ベースラインの骨格筋グリコーゲン量（平均値±標準偏差）は 6.5±7.92%で、Week 27 では 9 名中 5 名でベースラインからの減少が認められた（5 mg/kg 投与群の 2 名で 0.34%及び 11.03%の減少、20 mg/kg 投与群の 3 名で 0.01%、0.39%及び 0.77%の減少）。

ベースライン及び Week 27 での患者ごとの骨格筋グリコーゲン量の平均値及び標準偏差 - グループ 2



Group 2: 5 mg/kg (red), 10 mg/kg (green), 20 mg/kg (blue)

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

Mercuri スコア、Dixon 法、及び B1 マッピングあり又はなしの T2 MRI を使用した、上肢と下肢の無傷の筋肉と脂肪置換の評価の結果は、グループ 2 の患者では試験期間全体を通してごく僅かな変化であった。ベースラインから Week 25 までの尿中 Hex4 濃度の平均減少率（平均値±標準偏差）は、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 7.5±38.77%、12.0±29.72%及び 20.5±27.77%であった。

MRI による無傷の筋肉及び脂肪置換の評価（平均値±標準偏差） - グループ 2 - FAS

	Group 2:5 mg/kg (N=4)		Group 2:10 mg/kg (N=4)		Group 2:20 mg/kg (N=6)	
	Baseline	Week 27	Baseline	Week 27	Baseline	Week 27
Lower Leg Assessment						
Mercuri Grading	1.1 (0.06)	1.3 ()	1.5 (0.44)	1.3 (0.36)	1.4 (0.37)	1.4 (0.39)
Dixon	6.9 (1.49)	5.1 ()	6.3 (2.04)	6.7 (2.39)	8.0 (2.52)	8.2 (2.43)
T2 with B1	41.5 (3.53)	43.2 (3.87)	39.4 (2.54)	39.8 (2.21)	37.4 (2.90)	38.3 (2.77)
T2 without B1	41.8 (3.77)	43.7 (4.16)	38.7 (0.83)	38.1 (1.19)	37.5 (2.74)	37.8 (2.81)
Upper Leg Assessment						
Mercuri Grading	2.6 (0.72)	1.5 ()	2.4 (0.73)	2.3 (0.86)	2.1 (0.60)	2.1 (0.70)
Dixon	29.4 (23.24)	14.5 (11.55)	8.8 (7.60)	8.6 (6.35)	15.1 (10.79)	18.5 (12.47)
T2 with B1	37.4 (1.36)	41.3 (1.66)	37.9 (1.64)	39.0 (1.66)	35.4 (3.75)	35.3 (5.77)
T2 without B1	38.0 (0.97)	42.4 (1.71)	38.8 (1.73)	37.5 (1.11)	36.1 (3.82)	35.5 (5.55)

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
Mercuri Grading (1) Normal appearance, 2) Mild involvement, 3) Moderate involvement, and 4) Severe involvement), Dixon (% fat): degree of fatty infiltration,
T2 with B1 (ms) with abnormal value defined as >39ms, T2 without B1 (ms), and Trophicity Index (ms)
Source:PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/mri_mean_sd_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/mri_mean_sd_t_grp2_i.rtf (23JUL2015 - 18:03)

探索的有効性の結果：

グループ 1：6MWT において、ベースラインから Week 25 までの 6 分間歩行距離の変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 12.0±21.00 m、−15.3±15.50 m 及び 24.3±23.01 m であった。ベースラインから Week 25 までの予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 2.6±3.89%、−2.1±2.19%及び 3.9±3.45%であった。

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

6MWT での用量別の予測値に対する比率を%で表した歩行距離の平均値（標準偏差）［中央値（最小値、最大値）］ - グループ 1 - FAS

	Group 1:5 mg/kg (N=4)		Group 1:10 mg/kg (N=3)		Group 1:20 mg/kg (N=3)	
	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25
6MWT	65.8 (16.58) [64.9 (46.7, 86.9)]	61.4 (12.28) [60.9 (49.3, 73.9)]	69.2 (6.88) [71.8 (61.4, 74.4)]	67.1 (7.49) [67.4 (59.4, 74.4)]	75.2 (9.80) [69.5 (69.5, 86.5)]	79.1 (12.55) [74.4 (69.6, 93.3)]
6MWT Change from Baseline to Week 25		2.6 (3.89) [2.7 (-1.4, 6.4)]		-2.1 (2.19) [-2.0 (-4.4, 0.0)]		3.9 (3.45) [4.8 (0.1, 6.9)]

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
Source: PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/pt_6mwt_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/pt_6mwt_t_grp1_i.rtf (23JUL2015 - 18:07)

FVC に変化が認められなかった 5 mg/kg 投与群を除き、Week 25 での予測値に対する比率を%で表した FVC、最大呼気圧（MEP）及び最大吸気圧（MIP）は、全ての投与群でベースラインと比較して増加した。

ベースライン及び Week 25 での予測値に対する比率を%で表した肺機能検査項目の平均値（標準偏差）［中央値（最小値、最大値）］ - グループ 1 - FAS

	Group 1:5 mg/kg (N=4)		Group 1:10 mg/kg (N=3)		Group 1:20 mg/kg (N=3)	
	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25
FVC - Upright	61.4 (13.19) [57.5 (50.7, 80.0)]	52.5 (10.16) [55.8 (41.2, 60.7)]	82.4 (26.74) [81.1 (56.4, 109.8)]	86.7 (31.64) [85.1 (55.9, 119.1)]	63.4 (17.84) [53.3 (52.8, 84.0)]	69.5 (20.63) [58.9 (56.4, 93.3)]
FVC Change from Baseline to Week 25		-2.7 (8.81) [-0.8 (-12.3, 5.1)]		4.3 (4.90) [4.0 (-0.5, 9.3)]		6.2 (3.15) [6.1 (3.0, 9.3)]
MEP - Upright	88.0 (20.23) [77.0 (75.6, 111.3)]	76.9 (12.97) [83.2 (62.0, 85.6)]	72.0 (12.20) [70.6 (60.5, 84.8)]	88.4 (4.59) [86.3 (85.2, 93.7)]	66.1 (18.51) [55.8 (55.0, 87.5)]	78.1 (22.26) [66.4 (64.1, 103.7)]
MEP Change from Baseline to Week 25		8.1 (2.79) [8.1 (6.1, 10.1)]		16.5 (7.95) [15.7 (8.9, 24.8)]		12.0 (4.05) [11.4 (8.2, 16.3)]

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

MIP - Upright	76.9 (31.90) [78.4 (44.2, 108.0)]	63.0 (18.26) [54.2 (50.8, 84.0)]	75.7 (39.84) [56.0 (49.6, 121.6)]	86.3 (35.16) [67.4 (64.6, 126.9)]	50.2 (19.89) [39.9 (37.5, 73.1)]	58.1 (17.97) [65.9 (37.5, 70.7)]
MIP Change from Baseline to Week 25		6.1 (0.73) [6.1 (5.6, 6.6)]		10.6 (4.91) [11.4 (5.3, 15.0)]		7.9 (15.73) [0.0 (-2.4, 26.0)]

Source: PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/pft_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pft_t_grp1_i.rtf (23JUL2015 - 18:10)

GMFM-88-DE 及び GSGC スコアの平均値は、グループ 1 の全ての投与群で、ベースラインと比較して変化は認められなかった。Week 25 での QMFT スコア（平均値±標準偏差）は、ベースラインと比較して、5、10 及び 20 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.7±4.93 点、1.7±2.31 点及び 3.0±2.65 点増加した（64 点尺度）。HHD による下肢筋力（平均値±標準偏差）は、ベースラインと比較して Week 25 に AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 投与群で、それぞれ 11.6±4.69%、21.4±10.31%及び 14.2±15.90%増加した。HHD による上肢筋力（平均値±標準偏差）は、ベースラインと比較して Week 25 に AVAL 5 及び 10 mg/kg 投与群でそれぞれ 8.2±25.88%及び 19.0±7.49%増加し、20 mg/kg 投与群では−9.9±16.92%減少した。

認知疲労、全身性疲労、睡眠時／安静時疲労のスコアの平均値は、グループ 1 の全ての AVAL 投与群でベースラインからの変化は認められなかったが、20 mg/kg 投与群での Week 25 の認知及び全身性疲労（平均値±標準偏差）は、それぞれ 11.1±9.62 点及び 8.3±7.22 点（100 点尺度）であった。

グループ 2：ベースラインから Week 25 の 6 分間歩行距離の変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 投与群で、それぞれ−4.0±30.53 m、4.3±8.06 m 及び−6.2±64.30 m であった。ベースラインから Week 25 の予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の変化量（平均値±標準偏差）は、AVAL 5、10 及び 20 mg/kg 投与群で、それぞれ−1.2±5.80%、0.7±1.25%及び−1.3±8.94%であった。

用量別の予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の平均値（標準偏差）［中央値（最小値、最大値）］ - グループ 2 - FAS

	Group 2:5 mg/kg (N=4)		Group 2:10 mg/kg (N=4)		Group 2:20 mg/kg (N=6)	
	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25
6MWT	54.1 (18.03) [57.0 (29.7, 72.8)]	52.9 (16.61) [52.2 (33.4, 73.7)]	71.9 (21.36) [80.9 (40.3, 85.6)]	72.6 (20.92) [81.4 (41.7, 85.9)]	72.8 (20.59) [67.1 (50.4, 102.2)]	65.6 (12.03) [67.6 (50.8, 78.5)]
6MWT Change from Baseline to Week 25		-1.2 (5.80) [0.5 (-9.6, 3.7)]		0.7 (1.25) [0.6 (-0.6, 2.0)]		-1.3 (8.94) [2.3 (-14.8, 6.4)]

Note: Group 1 = Naive Pompe disease patients, Group 2 = Pompe disease patients previously treated with alglucosidase alfa
Source: PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/pt_6mwt_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pt_6mwt_t_grp2_i.rtf (23JUL2015 - 18:08)

予測値に対する比率を%で表した FVC は、投与期間を通じて全ての AVAL 投与群で変化は認められなかった。しかしながら、10 及び 20 mg/kg 投与群では Week 25 の予測値に対する比率を%で表した MEP は

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

ベースラインより増加し、5 及び 10 mg/kg 投与群では Week 25 の予測値に対する比率を%で表した MIP はベースラインより増加した。

ベースライン及び Week 25 の予測値に対する比率を%で表した肺機能検査項目の平均値（標準偏差）［中央値（最小値、最大値）］ - グループ 2 - FAS

	Group 2:5 mg/kg (N=4)		Group 2:10 mg/kg (N=4)		Group 2:20 mg/kg (N=6)	
	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25	Baseline	Week 25
FVC - Upright	75.8 (11.66) [72.9 (65.3, 92.0)]	75.3 (9.35) [72.6 (67.3, 88.7)]	82.3 (23.69) [73.3 (65.5, 117.2)]	80.3 (22.79) [70.2 (66.7, 114.2)]	70.4 (16.40) [70.3 (49.6, 95.1)]	69.9 (16.92) [69.2 (45.3, 92.4)]
FVC Change from Baseline to Week 25		-0.5 (4.31) [-2.3 (-3.3, 5.9)]		-2.0 (2.24) [-2.9 (-3.5, 1.3)]		1.4 (5.71) [0.3 (-4.3, 10.1)]
MEP - Upright	57.9 (34.05) [50.4 (25.2, 105.8)]	54.4 (36.80) [51.9 (13.6, 100.2)]	99.2 (16.31) [91.1 (88.5, 118.0)]	98.1 (42.91) [98.1 (47.7, 148.5)]	84.9 (25.21) [82.2 (45.9, 112.7)]	85.6 (17.71) [83.3 (60.8, 104.3)]
MEP Change from Baseline to Week 25		-3.5 (10.81) [-7.4 (-11.6, 12.3)]		15.7 (38.35) [-5.0 (-7.8, 60.0)]		6.0 (21.80) [3.8 (-16.0, 37.4)]
MIP - Upright	47.0 (25.41) [40.3 (25.4, 81.9)]	57.5 (22.66) [53.9 (33.8, 88.3)]	79.6 (23.19) [82.7 (55.1, 101.1)]	84.4 (8.81) [86.3 (72.1, 93.0)]	74.2 (17.01) [81.6 (43.3, 87.7)]	72.8 (19.00) [77.1 (49.0, 92.2)]
MIP Change from Baseline to Week 25		10.5 (7.26) [7.4 (6.0, 21.3)]		4.2 (12.58) [3.9 (-8.1, 17.0)]		-0.2 (6.85) [0.9 (-8.4, 6.8)]

Source: PGM=PRODOPS/GZ402666/TDR12857/CSR/REPORT/PGM/pft_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pft_t_grp2_i.rtf (23JUL2015 - 18:11)

GMFM-88-DE 及び GSGC 評価の平均スコアは、グループ 2 の全ての AVAL 投与群で、ベースラインからの変化は認められなかった。QMFT のスコア（平均値±標準偏差）は、5 mg/kg 投与群では Week 25 でベースラインより−1.5±2.65 点と僅かに減少し、10 及び 20 mg/kg 投与群ではそれぞれ 3.0±1.63 点及び 1.2±1.92 点増加した（64 点尺度）。HHD による下肢筋力及び上肢筋力（平均値±標準偏差）は、10 mg/kg 投与群では Week 25 でベースラインより 14.3±27.32%及び 10.8±17.79%増加した。5 及び 20 mg/kg 投与群では、HHD による下肢筋力及び上肢筋力は、Week 25 までに変化が認められないか又は減少する傾向が認められた（ベースラインから Week 25 までの下肢筋力の変化量［平均値±標準偏差］は 5 mg/kg で−0.5±13.07%及び 20 mg/kg で−14.5±42.23%、ベースラインから Week 25 までの上肢筋の変化量［平均値±標準偏差］は 5 mg/kg で−8.1±24.46%及び 20 mg/kg で−15.3±27.69%）。

治験実施計画書の識別コード：TDR12857

認知疲労、全身性疲労、睡眠時／安静時疲労の平均スコアについては、グループ 2 の全ての AVAL 投与群で、ベースラインからの変化は認められなかった。

結論：

本試験では、未治療遅発型糖原病 II 型患者（グループ 1）及び ALGLU 既治療の遅発型糖原病 II 型患者（グループ 2）のいずれも、5、10 及び 20 mg/kg の用量での AVAL 投与は概して安全で、忍容性も良好であった。死亡又は生命を脅かす重篤な有害事象の報告はなかった。2 名の患者（未治療患者 1 名、既治療患者 1 名）に 3 件の重篤な TEAE が発現し、そのうち未治療患者 1 名（5 mg/kg 投与群）に発現した呼吸困難及び胸部不快感の 2 件が治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE であり、この患者は事象発現後に試験を中止した。試験中に発現した TEAE のほとんどは軽度であった。

両グループを通じて 8 名に 25 件の IAR が発現した。グループ 1 では 9 名（90.0%）の患者が抗 AVAL 抗体が抗体陽性となり、グループ 2 ではベースラインで抗 AVAL 抗体が陰性であった 9 名中 2 名（22.2%）で抗体陽性となった。酵素活性を阻害する中和抗体活性が陽性となった患者はなく、グループ 1 の 1 名のみが酵素の取り込みを阻害する中和抗体が陽性となった。

AVAL の血漿中濃度はグループ 1 及びグループ 2 ともに、静脈内投与の終了後に単指数関数的に減少し、平均 $t_{1/2z}$ は 1.0 時間であった。両グループともに AVAL の曝露量は投与量とともに増加し、Week 1、13 及び 25 での薬物動態パラメータは同様と考えられ、AVAL の隔週投与による薬物動態への明らかな影響はないことが示唆された。AVAL の薬物動態は、全般的に、未治療の遅発型糖原病 II 型患者（グループ 1）と ALGLU 既治療の遅発型糖原病 II 型患者（グループ 2）の間で概して同様であると考えられた。

大腿四頭筋の生検標本中のグリコーゲン量は、両グループともにベースラインでは全体的に低く、試験期間を通してほとんど変化しなかった。グループ 1 の患者 9 名中 4 名、グループ 2 の 9 名中 5 名でグリコーゲン量の僅かな減少が認められたが、AVAL の用量との関連性は認められなかった。両グループ間で、グループ 2 の 5 mg/kg 投与群での Week 13 を除き、両グループを通して AVAL の全ての用量で尿中 Hex4 濃度は低下したが、用量との明らかな関連性は認められなかった。ベースラインの筋肉 MRI により、両グループともに患者に対する比較的軽度な影響が認められ、T1 加重 Mercuri スコアリングによる定性的評価並びに Dixon 法及び T2 による定量的な評価では、24 週間の治療期間を通じてほぼ変化は認められなかった。

6 分間歩行距離は概して変化なし又は増加傾向が認められたが、グループや用量との関連性は認められなかった。FVC に変化が認められなかった 5 mg/kg 投与群を除き、グループ 1 の全ての用量で、Week 25 における予測値に対する比率を%で表した FVC、MIP 及び MEP は、ベースラインと比較して増加した。グループ 2 では、FVC、MIP 及び MEP は変化なし、又は僅かな増加を示したが、明らかな用量との関連性は認められなかった。幾つかの機能評価によって、両グループの患者で変化なし又は改善が認められた。QMFT 及び HHD では両グループでスコアの改善が認められたが、グループや投与量との関連性はなかった。グループ 1 の患者では、AVAL 20 mg/kg 投与群で全身性及び認知疲労の低下が観察された。GSGC 及び GMFM-88 の評価では、両グループの全ての用量での変化はごく僅かであった。

報告書の日付：2015 年 7 月 28 日

[redacted]

2.2 ACT14132 試験（日本・海外／評価資料）

5.3.5.1 [ACT14132]

2.2.1 概要

治験実施計画書の識別コード：ACT14132

治験の標題：アルグルコシダーゼ アルファを投与しても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す乳児型ポンペ病（糖原病 II 型）患者を対象に avalglucosidase alfa の安全性、薬物動態、及び予備的有効性を評価する非盲検、用量漸増コホート試験（ACT14132）

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted],Taiwan

治験実施医療機関：5 か国（フランス 2 施設、日本 2 施設、台湾 1 施設、英国 2 施設、米国 3 施設）の 10 施設

公表文献：Kronn D, Brassier A, Broomfield A, Davison J, Hahn S, Kishnani PS, et al. Mini-COMET study: Safety, immunogenicity, and preliminary efficacy for repeat avalglucosidase alfa dosing in patients with infantile-onset Pompe disease (IOPD) who were previously treated with alglucosidase alfa and demonstrated clinical decline. Mol Genet Metab. 2020;129(2):S92.

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2017 年 10 月 12 日

カットオフ日：2019 年 9 月 30 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：本試験の主要目的は、アルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）既治療乳児型糖原病 II 型患者（既治療患者）を対象に avalglucosidase alfa（AVAL）の安全性プロファイルを評価することである。また、副次目的は、AVAL の薬物動態の特徴を明らかにするとともに、AVAL の予備的有効性を ALGLU と比較し、評価することである。

治験方法：本試験は、多段階、第 II 相、非盲検、多施設、国際共同、用量漸増コホート、反復点滴静脈内投与試験である。

患者数：

予定：20 名以上

登録／ランダム化：22 名

投与：22 名

評価：

有効性：22 名

安全性：22 名

薬物動態：16 名

診断及び選択基準：18 歳未満で、酸性α-グルコシダーゼ欠損が文書で記録されており、糖原病 II 型診断

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：ACT14132

時に心筋症を有し、少なくとも 6 か月間にわたって安定用量の ALGLU の投与を定期的に受けていたにもかかわらず、臨床的悪化を示す患者（ステージ 1）又は不十分な臨床反応を示す患者（ステージ 2）を対象とした。

治験治療

治験薬：**AVAL、ALGLU**

剤形：溶解、希釈して投与する無菌の凍結乾燥粉末

投与経路：点滴静脈内投与

用法・用量：開始用量として、コホート 1 では AVAL 20 mg/kg 隔週投与、コホート 2 及びコホート 3 の AVAL 群では AVAL 40 mg/kg 隔週投与、コホート 3 の ALGLU 群では現在の安定用量（直前に少なくとも 6 か月間にわたって定期的に投与を受けていた用量で、20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 週 1 回投与までの相当する用量）。

主要解析期間終了後、全ての患者に対して継続投与期間中に、コホート 1 では AVAL 20 mg/kg の隔週投与、コホート 2 及びコホート 3 では AVAL 40 mg/kg 隔週投与、又は最大耐用量が決定された場合には最大耐用量での長期投与を可能とした。最大耐用量は、独立データモニタリング委員会の提言を基に 40 mg/kg と決定された。

バッチ番号：AVAL：IP0006883、IP0007822、IP0008083、IP0008490、IP0008790、IP0008834、IP0278288
ALGLU：IP0004856、IP0007777、IP0007856

投与期間：全ての患者に主要解析期間として 25 週間、その後、最長 76 週間投与予定の継続投与期間でカットオフ日まで投与した（カットオフ日：2019 年 9 月 30 日）。

観察期間：スクリーニング期間は最長 14 日間（あらかじめ規定した条件で最長 4 週間）、治験薬投与終了後の観察期間は最長 4 週間とした。

評価基準：

安全性：主要評価項目として、infusion associated reaction（IAR）を含む有害事象／treatment-emergent adverse event（TEAE）、体重、身長及び頭囲を含む身体所見、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査を含む臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）並びに免疫原性の評価を設定した。

薬物動態：副次的評価項目として、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与開始（時間 0）から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法）（AUC_{last}）、最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、全身クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（Vd）を設定した。

有効性：事前に規定した副次評価項目として、以下の測定項目の投与後 6 か月までの変化量を設定した。

粗大運動能力尺度-88（GMFM-88）及び粗大運動能力分類システム拡張改訂版（GMFCS-E&R）、簡易運動機能検査（QMFT）、Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory（Pompe-PEDI）機能的スキル尺度の Mobility ドメイン、心エコー（ECHO）評価項目（左室心筋重量係数［LVMI］、左室心筋重量［LVM］ Z スコア）、眼瞼挙筋機能検査（眼裂縦径［IPFD］、眼瞼縁角膜反射間距離［MRD-1］、眼瞼縁瞳孔縁間距離［MPD］）及びクレアチンキナーゼ （CK）。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：検体採取時間は以下のとおりである。

コホート 1 の Day 1 に AVAL 20 mg/kg の隔週投与を開始した患者では、Day 1 の投与前（静脈内投与

治験実施計画書の識別コード：ACT14132

前）、静脈内投与終了時、静脈内投与終了後 2、4、6 及び 8 時間、並びに V15（Week 25）。コホート 2 及びコホート 3 で AVAL 40 mg/kg を投与された患者では、上記に加え、V2（Day 1）及び V15（Week 25）の静脈内投与終了後 12 及び 16 時間、さらに V9（Week 13）の投与前及び静脈内投与終了後 2 時間。コホート 3 で ALGLU 群から V16（Week 27）に AVAL 40 mg/kg の隔週投与に移行した患者でも同様のスケジュールで採取した。血漿検体は、バリデートされた高感度かつ特異性の高い生体試料分析法を用いて分析した。本分析法では、4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコシド（4-MUG）を基質として用いた蛍光分析により AVAL の活性を検出して定量した。定量下限は 12.5 ng/mL であった。

統計手法：承認申請を考慮して、主要解析期間での最後の患者の最後の来院（2019 年 9 月 30 日）までの全てのデータ（主要解析期間及び継続投与期間）での中間解析を行った。

安全性のデータはそれぞれのステージで、コホート／投与群別、AVAL の投与量別（20 mg/kg、40 mg/kg）に記述的に要約した。

薬物動態のパラメータは来院時ごと、投与量ごとに記述統計量を用いて要約した。

全ての有効性の評価項目は、用量コホートごと、投与群ごとに記述的に要約した。

現在の安定用量での ALGLU 投与から AVAL 投与への切り替えによる有効性を評価するため、modified intent-to-treat（mITT）集団を用いて探索的な複合スコアやそのほかの幾つかの有効性評価項目での比較評価を実施した。

AVAL 群と ALGLU 群の間の複合スコアの平均値を比較した。コホート 3 の対照群（ALGLU 群）を基準とした。これらの解析はコホート 2 及びコホート 1 の両方又は片方と、コホート 3 で AVAL が投与された患者の併合した集団に対しても繰り返し行った。名目上の p 値は re-randomization approach に基づいて算出した。

要約：

集団の特性：治験実施計画書の規定により、ベースラインでの種々の機能レベルの患者を登録した。コホート 1 及び 2 には最も重度の患者が組み入れられ、コホート 3 の投与群では、ALGLU 投与患者は年齢が若く、20 mg/kg 隔週から 40 mg 週 1 回までの用量で投与されており、眼瞼下垂の新規発症患者が多かったのに対し、AVAL 投与患者はより年齢が高く、運動機能が安定している患者又は呼吸機能に関する選択基準を満たす患者が多かったという不均衡が認められた。

安全性の結果：全体として、TEAE の発現割合は全てのコホート間、コホート 3 の 2 つの投与群の間で同程度であった。最も多く認められた TEAE は、「感染症および寄生虫症」の器官別大分類（SOC）に該当する事象であった。死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれのコホートでも認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、及び治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象は認められなかった。IAR が 6 名に発現し、このうちの 4 名には主要解析期間に 1 件以上の IAR（全てが軽度）が発現し、4 名には継続投与期間に 1 件以上の IAR（1 件が中等度、その他は軽度）が発現したが全て回復した。IAR の発現割合は AVAL 40 mg/kg 群で高かったが、発現した患者数は少数であり（AVAL 20 及び 40 mg/kg でそれぞれ 1/6 名［16.7%］、4/13 名［30.8%］）、用量間、投与群間での明確な関連性は認められなかった。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。

治験薬投与下で抗 AVAL 抗体が増強した 1 名を含む 8 名が抗 AVAL 抗体陽性であり、抗体価の最大値は 6400 であった。このように免疫原性が比較的低レベルであったのは、交差反応性免疫物質（CRIM）陰性の患者が少なかったこと（2/22 名）、全ての患者に ALGLU の前投与が行われたこと、以前に高い抗体価（抗 ALGLU 抗体の抗体価が 1:25600 以上）を示した患者を除外したことなどが考えられた。

AVAL の 2 用量群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、並びに原疾

治験実施計画書の識別コード：ACT14132

患を反映したものであった。

薬物動態の結果：AVAL の曝露量は用量に依存して増加し、用量比例性からの大幅な逸脱は認められなかった。PK パラメータは Week 1 と Week 25 で同様であり、隔週投与での明確な蓄積効果は認められなかった。臨床的悪化を示した乳児型糖原病 II 型患者と不十分な臨床反応を示した乳児型糖原病 II 型患者との間での AVAL の 40 mg/kg 隔週投与の PK パラメータに明確な差は認められなかった。

有効性の結果：ベースラインでの機能レベルにコホート内及びコホート間での不均衡が認められたにもかかわらず、GMFM-88（総%スコア）の改善傾向が全てのコホートで認められた。主要解析期間で、コホート 1 の 2 名の患者がスコアの悪化を示した以外は、全ての患者がコホートに関係なく、スコアの不変又はスコアの改善を示した。主要解析期間での GMFM-88 の最大の改善が ALGLU 投与群で認められた。これは、ALGLU 投与群の患者の年齢が若く、ベースラインでの運動機能が不十分な反応を示した患者の割合が少なかったことが原因となっている可能性がある。実際に、コホート 3 では 6 名中 3 名の患者が眼瞼下垂の新規発現に関する選択基準のみに基づいて組み入れられていた。

コホート 1 を除く全てのコホートで QMFT の総スコアの改善が認められたが、コホート 1（AVAL 20 mg/kg 投与群）の平均スコアには変化は認められなかった。全体として、GMFM-88 と糖原病 II 型により選択的な QMFT の 16 項目との相関関係は名目上有意であった。

患者及び介護者が報告したように、個々の患者において Pompe-PEDI の機能的スキル尺度（Mobility ドメイン）は改善又は安定化を示した。ベースラインで同集団内のほかの患者からの遅れの程度、及びスキルを獲得してもほかの患者に「追い付く」という課題が示されたように、この患者集団の規準標準点は低かった。9 名がベースラインで 10 以上の規準標準点を示し、そのうちの 8 名では Week 25 での追跡調査データが得られた。その中の 3 名は改善し、1 名が不変で、1 名は AVAL の投与にもかかわらず減少したが、ALGLU 投与中に 2 名は更に減少し、1 名は改善した。

1 名を除き全ての患者がベースラインで M-Mode 又は 2D-Mode の評価で正常 LVMI を示した。主要解析期間では、ベースラインからの LVM の Z スコアの中央値の低下は認められず、コホート 2 で CRIM が陰性であった 1 名の患者は、ベースラインで LVM の Z スコアが異常値を示したが、Week 25 では基準範囲内まで改善し、その後も改善が維持された。全ての患者の心容積は基準範囲内を維持又は改善が認められた。

眼瞼挙筋機能検査（両側のまぶたの位置の評価）で、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群は、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群及び ALGLU 投与群に比較して改善傾向が認められた。

結論：ALGLU 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 週 1 回を投与しても臨床的悪化を示した又は臨床反応が不十分であった乳児型糖原病 II 型患者を対象とした本試験の結果から、AVAL 20 又は 40 mg/kg 隔週投与は安全であり、臨床症状の安定化又は改善を示すことが示唆された。

報告書の日付：2020 年 4 月 16 日

[redacted]

2.2.2 安全性

重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.1 ACT14132 [15-3-3-narratives-sae] に示した。

表 2 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間）

Parameter, n (%)	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=5)	Cohort 3	
			avalglucosidase alfa (N=5)	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	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
Algorithm-defined IARs	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)

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.

PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_s_t_i.rtf (14MAR2020 3:07)

[redacted]

表 3 - TEAE の要約 - 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］ - AVAL 投与）

Parameter, n (%)	AVAL/AVAL 20 mg/kg initial planned dose (N=6)	AVAL/AVAL 40 mg/kg initial planned dose (N=10)	ALGLU/AVAL (N=3)
TEAEs	6 (100)	7 (70.0)	3 (100)
TEAEs potentially related to Study Treatment	1 (16.7)	3 (30.0)	1 (33.3)
Serious TEAEs	4 (66.7)	2 (20.0)	1 (33.3)
Serious TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0	0
Severe TEAEs	2 (33.3)	1 (10.0)	1 (33.3)
Severe TEAEs potentially related to Study Treatment	0	0	0
TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
TEAEs leading to death potentially related to Study Treatment	0	0	0
AESI	1 (16.7)	3 (30.0)	0
Protocol-defined IARs	1 (16.7)	3 (30.0)	0
Algorithm-defined IARs	1 (16.7)	3 (30.0)	0

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.

Note: AVAL/AVAL includes data in ETP among patients who received avalglucosidase alfa in PAP and ETP (Cohort 1 patients with 20 mg/kg initial planned dose, and Cohort 2 and Cohort 3 avalglucosidase alfa arm with 40 mg/kg initial planned dose)

Note: ALGLU/AVAL includes data in ETP among patients who received alglucosidase alfa in PAP and received avalglucosidase alfa in ETP (Cohort 3 alglucosidase alfa arm)

PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/ae_overview_etp_grp12_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_etp_grp12_s_t_i.rtf (14MAR2020 3:07)

[redacted]

表 4 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］ - AVAL 投与）

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

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

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

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

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

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

[redacted]

表 5 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間［ステージ 1］）

	Cohort 1 (N=6)				Cohort 2 (N=5)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
Patients with at least one TEAE	5 (83.3)	48	0	0	5 (100)	53	2 (40.0)	2
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	20	0	0	1 (20.0)	1	0	0
上気道感染	2 (33.3)	5	0	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
エンテロウイルス感染	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
インフルエンザ	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
中耳炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
精神障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
遺尿	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0



PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Cohort 1 (N=6) All Patients n (%)	Cohort 1 (N=6) All Events n	Cohort 1 (N=6) Related Patients n (%)	Cohort 1 (N=6) Related Events n	Cohort 2 (N=5) All Patients n (%)	Cohort 2 (N=5) All Events n	Cohort 2 (N=5) Related Patients n (%)	Cohort 2 (N=5) Related Events n
眼障害	0	0	0	0	2 (40.0)	4	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	2 (40.0)	3	0	0
結膜弛緩症	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
耳および迷路障害	2 (33.3)	4	0	0	1 (20.0)	1	0	0
難聴	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
耳垢分泌過多	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
耳漏	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	2	0	0	2 (40.0)	5	0	0
咳嗽	1 (16.7)	1	0	0	1 (20.0)	1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (40.0)	3	0	0
下気道うっ血	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
胃腸障害	1 (16.7)	2	0	0	2 (40.0)	12	0	0
歯痛	1 (16.7)	1	0	0	1 (20.0)	5	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
弛緩歯	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (20.0)	3	0	0

[redacted]

	Cohort 1 (N=6)				Cohort 2 (N=5)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	3	0	0	4 (80.0)	6	2 (40.0)	2
アトピー性皮膚炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
おむつ皮膚炎	0	0	0	0	1 (20.0)	3	0	0
湿疹	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	4	0	0	1 (20.0)	2	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
背部痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
四肢痛	1 (16.7)	3	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
性器びらん	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	6	0	0	2 (40.0)	10	0	0
発熱	2 (33.3)	4	0	0	1 (20.0)	7	0	0
カテーテル留置部位浮腫	0	0	0	0	1 (20.0)	2	0	0
注入部位腫脹	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0

[redacted]

	Cohort 1 (N=6)				Cohort 2 (N=5)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	2	0	0	2 (40.0)	11	0	0
転倒	2 (33.3)	2	0	0	1 (20.0)	2	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (20.0)	2	0	0
挫傷	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (20.0)	3	0	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (20.0)	1	0	0

Note: relationship was determined by the reporting investigator, missing relationship is considered as related.
Adverse Events are coded using MedDRA-J = 22.0.
Note: Sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in the groups of avalglucosidase patients (Cohort 1, Cohort2).
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_14132_pap_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_14132_pap_s_t_s1_j_i.rtf (13JUL2020 6:50)

[redacted]

表 6 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 主要解析期間［コホート 3］）

	avalglucosidase alfa (N=5)				alglucosidase alfa (N=6)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
Patients with at least one TEAE	5 (100)	46	1 (20.0)	2	5 (83.3)	33	1 (16.7)	2
感染症および寄生虫症	3 (60.0)	4	0	0	4 (66.7)	14	0	0
上気道感染	2 (40.0)	3	0	0	1 (16.7)	1	0	0
細菌性尿路感染	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
シュードモナス菌性肺感染	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
シュードモナス菌性肺炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	2 (33.3)	2	0	0
神経系障害	2 (40.0)	2	0	0	0	0	0	0
頭痛	2 (40.0)	2	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (40.0)	4	0	0	0	0	0	0
眼刺激	2 (40.0)	2	0	0	0	0	0	0
眼脂	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0

[redacted]

	avalglucosidase alfa (N=5)				alglucosidase alfa (N=6)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
耳および迷路障害	1 (20.0)	1	0	0	2 (33.3)	2	0	0
中耳滲出液	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0
耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (60.0)	10	0	0	2 (33.3)	2	0	0
咳嗽	2 (40.0)	4	0	0	0	0	0	0
鼻漏	2 (40.0)	2	0	0	1 (16.7)	1	0	0
上気道分泌増加	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
肺硬化	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
胃腸障害	4 (80.0)	7	0	0	4 (66.7)	7	0	0
下痢	2 (40.0)	2	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (40.0)	2	0	0	3 (50.0)	3	0	0
腹痛	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1	0	0
腹部ヘルニア	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
粘液便	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
生歯	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	5	1 (20.0)	2	1 (16.7)	3	1 (16.7)	2
発疹	2 (40.0)	3	1 (20.0)	2	1 (16.7)	2	1 (16.7)	1
接触皮膚炎	1 (20.0)	2	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1

[redacted]

	avalglucosidase alfa (N=5)				alglucosidase alfa (N=6)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (80.0)	6	0	0	1 (16.7)	1	0	0
発熱	2 (40.0)	2	0	0	1 (16.7)	1	0	0
無力症	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (16.7)	2	0	0
α１酸性糖蛋白増加	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
便中カルプロテクチン増加	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (40.0)	4	0	0	1 (16.7)	2	0	0
節足動物咬傷	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
創傷	1 (20.0)	1	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	1 (16.7)	1	0	0
製品の問題	2 (40.0)	2	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	2 (40.0)	2	0	0	0	0	0	0

Note: relationship was determined by the reporting investigator, missing relationship is considered as related.
Adverse Events are coded using MedDRA-J = 22.0.
Note: Sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in the group of Cohort 3 avalglucosidase arm.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD 2020 JP JPN/REPORT/PGM/ae socpt rel 14132 pap s t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae socpt rel 14132 pap s t c3 j i.rtf (13JUL2020 6:50)

[redacted]

表 7 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 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］- AVAL 投与）

	AVAL/AVAL 20 mg/kg initial planned dose (N=6)				AVAL/AVAL 40 mg/kg initial planned dose (N=10)				ALGLU/AVAL (N=3)			
	All		Related		All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
Patients with at least one TEAE	6 (100)	113	1 (16.7)	2	7 (70.0)	48	3 (30.0)	5	3 (100)	13	1 (33.3)	1
感染症および寄生虫症	4 (66.7)	16	0	0	2 (20.0)	10	0	0	2 (66.7)	5	1 (33.3)	1
中耳炎	2 (33.3)	3	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
肺炎	2 (33.3)	2	0	0	1 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0
気管支炎	2 (33.3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (16.7)	3	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0
手足口病	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	1 (33.3)	1
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	AVAL/AVAL 20 mg/kg initial planned dose (N=6)				AVAL/AVAL 40 mg/kg initial planned dose (N=10)				ALGLU/AVAL (N=3)			
	All		Related		All		Related		All		Related	
	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
リンパ節痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
凝視	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (33.3)	15	0	0	2 (20.0)	2	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (16.7)	14	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (10.0)	2	0	0	0	0	0	0
角膜症	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
斜視	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (50.0)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢分泌過多	1 (16.7)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房血栓症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	26	0	0	5 (50.0)	6	2 (20.0)	2	1 (33.3)	1	0	0
鼻出血	1 (16.7)	2	0	0	2 (20.0)	3	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
アデノイド肥大	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息	1 (16.7)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[redacted]

	AVAL/AVAL 20 mg/kg initial planned dose (N=6)				AVAL/AVAL 40 mg/kg initial planned dose (N=10)				ALGLU/AVAL (N=3)			
	All		Related		All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
無気肺	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (16.7)	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (16.7)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (10.0)	1	0	0	0	0
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
胃腸障害	2 (33.3)	16	0	0	3 (30.0)	9	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (16.7)	3	0	0	2 (20.0)	3	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (16.7)	1	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (16.7)	4	0	0	1 (10.0)	3	0	0	0	0	0	0
齲歯	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
軟便	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (16.7)	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	8	1 (16.7)	2	2 (20.0)	3	2 (20.0)	3	2 (66.7)	2	0	0
発疹	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	2 (20.0)	3	2 (20.0)	3	1 (33.3)	1	0	0
円形脱毛症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
おむつ皮膚炎	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (16.7)	2	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間擦疹	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	AVAL/AVAL 20 mg/kg initial planned dose (N=6)				AVAL/AVAL 40 mg/kg initial planned dose (N=10)				ALGLU/AVAL (N=3)			
	All		Related		All		Related		All		Related	
	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	4	0	0	1 (10.0)	2	0	0	2 (66.7)	2	0	0
背部痛	1 (16.7)	2	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
腎および尿路障害	2 (33.3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経因性膀胱	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	11	0	0	3 (30.0)	7	0	0	0	0	0	0
発熱	2 (33.3)	9	0	0	2 (20.0)	6	0	0	0	0	0	0
医療機器関連血栓症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位腫脹	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	3	0	0	3 (30.0)	6	0	0	2 (66.7)	3	0	0
転倒	2 (33.3)	2	0	0	2 (20.0)	2	0	0	1 (33.3)	1	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (10.0)	3	0	0	0	0	0	0

[redacted]

	AVAL/AVAL 20 mg/kg initial planned dose (N=6)				AVAL/AVAL 40 mg/kg initial planned dose (N=10)				ALGLU/AVAL (N=3)			
	All		Related		All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
挫傷	0	0	0	0	1 (10.0)	1	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
処置後出血	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管確保合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1	0	0
製品の問題	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器機能不良	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: relationship was determined by the reporting investigator, missing relationship is considered as related.
Adverse Events are coded using MedDRA-J = 22.0.
Note: AVAL/AVAL includes data in ETP among patients who received avalglucosidase alfa in PAP and ETP (Cohort 1 patients with 20 mg/kg initial planned dose, and Cohort 2 and Cohort 3 avalglucosidase alfa arm with 40 mg/kg initial planned dose)
Note: ALGLU/AVAL includes data in ETP among patients who received alglucosidase alfa in PAP and received avalglucosidase alfa in ETP (Cohort 3 alglucosidase alfa arm)
Note: Sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in all patients.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_14132_etp_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_14132_etp_s_t_j_i.rtf (13JUL2020 6:50)

表 8 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験 - 全投与期間［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］- AVAL 投与）

	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)				40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
Patients with at least one TEAE	6 (100)	161	1 (16.7)	2	13 (100)	160	5 (38.5)	10
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	36	0	0	7 (53.8)	20	1 (7.7)	1
上気道感染	2 (33.3)	8	0	0	3 (23.1)	4	0	0
肺炎	3 (50.0)	3	0	0	1 (7.7)	2	0	0
中耳炎	2 (33.3)	4	0	0	1 (7.7)	1	0	0
尿路感染	2 (33.3)	2	0	0	1 (7.7)	1	0	0
気管支炎	2 (33.3)	4	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (16.7)	1	0	0	1 (7.7)	1	0	0
結膜炎	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
エンテロウイルス感染	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (7.7)	3	0	0
手足口病	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
爪感染	0	0	0	0	1 (7.7)	1	1 (7.7)	1
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
外耳炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (16.7)	3	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0

	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)				40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
扁桃炎	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
ウイルス性発疹	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	1	0	0	1 (7.7)	1	0	0
リンパ節痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
精神障害	2 (33.3)	2	0	0	1 (7.7)	1	0	0
遺尿	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
凝視	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (33.3)	16	0	0	4 (30.8)	4	0	0
頭痛	1 (16.7)	15	0	0	3 (23.1)	3	0	0
失神寸前の状態	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
眼障害	0	0	0	0	4 (30.8)	10	0	0
眼刺激	0	0	0	0	2 (15.4)	2	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	2 (15.4)	3	0	0
結膜弛緩症	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
眼脂	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
角膜症	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
斜視	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0



	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)				40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
耳および迷路障害	4 (66.7)	9	0	0	2 (15.4)	2	0	0
耳垢栓塞	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
難聴	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
耳垢分泌過多	1 (16.7)	4	0	0	0	0	0	0
中耳滲出液	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
耳漏	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (33.3)	2	0	0	0	0	0	0
心房血栓症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	28	0	0	10 (76.9)	22	2 (15.4)	2
咳嗽	1 (16.7)	14	0	0	3 (23.1)	5	0	0
鼻出血	1 (16.7)	2	0	0	2 (15.4)	3	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (15.4)	3	0	0
鼻漏	0	0	0	0	2 (15.4)	2	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	2 (15.4)	2	1 (7.7)	1
扁桃肥大	1 (16.7)	1	0	0	1 (7.7)	1	0	0
アデノイド肥大	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
喘息	1 (16.7)	3	0	0	0	0	0	0
無気肺	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (7.7)	1	1 (7.7)	1
下気道うっ血	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0

	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)				40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
湿性咳嗽	1 (16.7)	3	0	0	0	0	0	0
肺痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
胃腸障害	3 (50.0)	18	0	0	7 (53.8)	28	0	0
嘔吐	1 (16.7)	3	0	0	4 (30.8)	8	0	0
腹痛	1 (16.7)	1	0	0	3 (23.1)	3	0	0
下痢	1 (16.7)	4	0	0	3 (23.1)	6	0	0
悪心	1 (16.7)	6	0	0	1 (7.7)	1	0	0
歯痛	1 (16.7)	1	0	0	1 (7.7)	6	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
齲歯	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
軟便	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
弛緩歯	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
吐き戻し	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	11	1 (16.7)	2	8 (61.5)	16	3 (23.1)	7
発疹	1 (16.7)	1	1 (16.7)	1	5 (38.5)	8	3 (23.1)	6
おむつ皮膚炎	1 (16.7)	2	0	0	1 (7.7)	3	0	0
紅斑	1 (16.7)	1	0	0	1 (7.7)	1	0	0
円形脱毛症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (7.7)	2	0	0

[redacted]

	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)				40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
湿疹	1 (16.7)	4	1 (16.7)	1	0	0	0	0
間擦疹	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (7.7)	1	1 (7.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	8	0	0	4 (30.8)	7	0	0
四肢痛	1 (16.7)	3	0	0	2 (15.4)	2	0	0
背部痛	1 (16.7)	3	0	0	1 (7.7)	1	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
足変形	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
筋骨格系胸痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
筋肉痛	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
骨減少症	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
腎および尿路障害	2 (33.3)	3	0	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
神経因性膀胱	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
性器びらん	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	17	0	0	7 (53.8)	23	0	0
発熱	2 (33.3)	13	0	0	4 (30.8)	15	0	0
無力症	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
カテーテル留置部位浮腫	0	0	0	0	1 (7.7)	2	0	0
医療機器関連血栓症	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0

[redacted]

	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)				40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
熱感	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
注入部位腫脹	0	0	0	0	1 (7.7)	2	0	0
注射部位疼痛	1 (16.7)	2	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
末梢性浮腫	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (33.3)	3	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (50.0)	5	0	0	6 (46.2)	24	0	0
転倒	2 (33.3)	4	0	0	3 (23.1)	5	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (7.7)	5	0	0
挫傷	0	0	0	0	1 (7.7)	2	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
処置後出血	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (7.7)	3	0	0
サンバーン	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
血管確保合併症	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
創傷	0	0	0	0	1 (7.7)	1	0	0
製品の問題	1 (16.7)	1	0	0	2 (15.4)	2	0	0

[redacted]

	20 mg/kg initial planned dose[a] (N=6)				40 mg/kg initial planned dose[b] (N=13)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n	Patients n (%)	Events n
医療機器閉塞	0	0	0	0	2 (15.4)	2	0	0
医療機器機能不良	1 (16.7)	1	0	0	0	0	0	0

Note: relationship was determined by the reporting investigator, missing relationship is considered as related.
Adverse Events are coded using MedDRA-J = 22.0.
a: includes data in PAP and ETP among patients who initial planned 20 mg/kg avalglucosidase alfa during that period (Cohort 1 patients)
b: includes data in PAP and ETP among patietns 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
Note: Sorted by SOC internationally agreed order and decreasing frequency of PT within a SOC in all patients.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_14132_all_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_14132_all_s_t_j_i.rtf (13JUL2020 6:49)

2.3 EFC14028 試験（日本・海外／評価資料）

5.3.5.1 [EFC14028]

2.3.1 概要

治験実施計画書の識別コード：EFC14028

治験の標題：未治療の遅発型ポンペ病（糖原病 II 型）患者を対象として avalglucosidase alfa 隔週反復点滴静脈内投与の有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファと比較する第 III 相、ランダム化、多施設・国際共同、二重盲検試験（EFC14028）

治験調整医師：[redacted],United States

治験実施医療機関：26 か国の 69 施設（そのうち、55 施設でランダム化）

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2016 年 11 月 2 日

カットオフ日：2020 年 3 月 19 日

開発のフェーズ：第 III 相

目的：本試験の主要目的は、直立座位での予測値に対する比率を%で表した努力肺活量（FVC）で評価される呼吸筋力に avalglucosidase alfa（AVAL）が及ぼす効果を、アルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）と比較することであった。最初に AVAL の ALGLU に対する非劣性を、その後に優越性を評価した。

治験方法：未治療の遅発型糖原病 II 型（LOPD）患者を対象とし、AVAL の有効性と安全性を ALGLU（マイオザイム／Lumizyme）と比較検討した第 III 相、ランダム化、多施設・国際共同、二重盲検試験。本試験は、盲検投与期間（主要解析期間）と非盲検での AVAL 長期追跡調査期（継続投与期間）の 2 つの主要な期間で構成された。ALGLU 投与群の患者は主要解析期間終了時に AVAL 投与に切り替えた。データベースが固定され、主要な解析が完了するまで、患者にはランダム化された投与群について盲検性を維持した。ベースラインの FVC、性別、年齢及び国（日本又は日本以外)に基づき層別し、患者を 1:1 の比でランダム化した。

患者数：

予定：96 名

ランダム化：100 名

投与：100 名

評価：

有効性：100 名

安全性：100 名

薬物動態：49 名

診断及び選択基準：組織検査で酸性α-グルコシダーゼ酵素欠損が確認された又は 2 つの酸性α-グルコシ

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：EFC14028

ダーゼ酵素の遺伝子変異が確認された患者。

治験治療

治験薬：**AVAL、ALGLU**

剤形：AVAL：無菌で発熱性物質を含まない凍結乾燥製剤、100 mg

ALGLU：白色～オフホワイト色、無菌で発熱性物質を含まない凍結乾燥品又は粉末製剤、50 mg

投与経路：静脈内投与

用法・用量：20 mg/kg の隔週投与

バッチ番号：

AVAL：IP0006212、IP0006307、IP0006445、IP0006832、IP0006841、IP0007045、IP0007120、IP0007125、IP0007381、IP0007388、IP0007416、IP0007830、IP0008081、IP0008157、IP0008312、IP0008482、IP0008661、IP0008722、IP0008844、IP0009046、IP0009047、IP0009248、IP0009249、IP0009617、IP0009635

ALGLU：IP0006332、IP0006335、IP0006444、IP0006890、IP0007069、IP0007089、IP000724、IP0007387、IP0007781,IP0007823、IP0008156、IP0008493、IP0008662

投与期間：49 週間の盲検投与期間（主要解析期間）、96 週間の非盲検投与期間（継続投与期間）及び非盲検継続投与期間として最長 144 週間（継続投与期間）

観察期間：295 週間

有効性：直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから 12 か月後（Week 49）までの変化量、6 分間歩行試験（6MWT）での歩行距離の変化量、最大吸気圧（MIP）及び最大呼気圧（MEP）（予測値に対する比率）、ハンドヘルドダイナモメトリーによる下肢筋力（HHD）、簡易運動機能検査（QMFT）を用いて評価した運動機能及び健康関連 QOL（Short Form-12［SF-12］）。

安全性：患者が自発的に報告した、又は治験責任医師が観察した有害事象。標準的な臨床検査評価（血液学検査及び血液生化学検査）

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：

検体採取時間は以下のとおりである。

投与前（静脈内投与前）、静脈内投与終了時、静脈内投与終了後 2、4、6、8 時間。さらに、Week 13、Week 25、Week 37 の投与前（静脈内投与前）及び静脈内投与終了後 2 時間。

血漿検体は、バリデートされた高感度かつ特異的な生体試料分析法を用いて分析した。すなわち、4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコシド（4-MUG）を基質として用いた蛍光分析法によって、AVAL と ALGLU の活性を検出した。

AVAL の定量下限（LLOQ）は 12 ng/mL 又は 0.012 µg/mL であった。

統計手法：

主要評価項目はベースラインからの変化量を結果変数とする mixed model for repeated measures（MMRM）を用いて解析した。MMRM モデルには、ベースライン FVC（予測値に対する比率［%］）を連続変数として、性別、年齢、投与群、来院、及び投与群と来院との交互作用を固定効果として含めた。投与群間で共通の非構造化共分散行列を使って被験者内誤差をモデル化し、Kenward-Roger 法を使って自由度を推定し、制限付き最尤法を使って同モデルの当てはめを行った。この解析には、治療中止の有無にかかわらず、Week 49 までの全てのベースライン後評価を含めた。欠測データの補完は行わず、missing at random とみなした。感度分析を実施し、欠測データの影響を評価した。

治験実施計画書に定義した多重性を調整するための統計学的検定手順に従い、副次評価項目に対する p 値

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：EFC14028

は多重性の調整を行わず名目上の値として算出した。

注目すべき主要な比較は、Week 49 来院時の調整平均の群間差であった。

本試験の主要目的は、主要評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量を両側有意水準 5%で、AVAL の ALGLU に対する非劣性を検定することであった。両群間の調整平均値の差の両側 95%信頼区間の下限値が−1.1（事前に定義した非劣性限界値）を上回った場合に、非劣性が示されることとした。非劣性の達成後、優越性を検証することとした。

要約：

集団の特性：合計 100 名の LOPD 患者を主要解析期間にランダム化し、治験薬を投与した（AVAL 群：51 名、ALGLU 群：49 名）。95 名（95.0%）(AVAL 群：51 名［100%］、ALGLU 群：44 名［89.8%］)の患者が主要解析期間を完了した。主要解析期間を完了した 95 名全員が継続投与期間に移行した。主要解析期間、継続投与期間で、それぞれ 5 名（5.0%）及び 4 名（4.0%）が治験を中止し、カットオフ日（2020 年 3 月 19 日）の時点で、91 名の患者が本治験を継続中である。

主要解析期間では、AVAL 群の 27 名（52.9%）が男性、24 名（47.1%）が女性であり、ALGLU 群の 25 名（51.0%）が男性、24 名（49.0%）が女性であった。患者の多くは白人であった。日本人患者が 1 名、小児患者が 1 名登録され、いずれも AVAL 群であった。主要解析期間での体重、身長及び体格指数（BMI）の平均値は群間で同様であった。年齢は AVAL 群が ALGLU 群に比較して若かった。ヒスパニック系又はラテン系の割合は ALGLU 群（24.5%）が AVAL 群（5.9%）に比べて高かった。これは、南米の患者（ALGLU 群で 14.3%、AVAL 群で 3.9%）及び北米の患者（ALGLU 群が 40.8%、AVAL 群が 27.5%）が多かったことに関連していると考えられた。

継続投与期間に登録された 95 名のうち、51 名（53.7%）が男性、44 名（46.3%）が女性であった。男性と女性の割合は主要解析期間での割合と同様であった。日本人患者、小児患者はいずれも継続投与期間で AVAL の投与を継続した。年齢、性別、人種、民族、体重、身長及び BMI は、継続投与期間で AVAL の投与を継続した患者と、主要解析期間に ALGLU の投与を受け継続投与期間に AVAL 投与へ切り替えた患者では同程度であった。

有効性の結果：

有効性結果の全体として、糖原病 II 型患者にとって臨床的に重要な評価項目に関して、AVAL は ALGLU と比較し肯定的な改善効果を示した。主要評価項目であった予測値に対する比率を%で表した FVC に対して、AVAL の投与を受けた患者は臨床的に意味のある改善効果を示した。本試験は、AVAL と糖原病 II 型の標準治療である ALGLU との呼吸筋機能の変化を評価した主要評価項目を達成し、AVAL は ALGLU に対して主要評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC の Week 49 における好ましい有効性を示した（調整平均の群間差は 2.43%、95%信頼区間は−0.13, 4.99%）。95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性限界値−1.1 を上回ったため、非劣性が示された（p=0.0074）。

主要評価項目について、更に優越性の検討を行った。AVAL の有効性は数値的には ALGLU の有効性を上回ったが、統計学的に優越性は示されなかった（p=0.0626）。優越性は達成されなかったので、正式な検定は階層手順に従って中止し、副次評価項目の p 値は名目上とした(多重性の調整は行わなかった)。

副次評価項目に関して以下の主な結果が得られた。

- 機能的持久力を測定した 6 分間歩行距離（m）のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 32.21±9.93 m、ALGLU 群で 2.19±10.40 m であり、その群間差は 30.01 m（名目上の p=0.0405）となり、AVAL の ALGLU に対する改善効果が示された。Week 49 に、AVAL 群の 2 名でベースラインと比較して歩行器具使用の減少が認められた。
- ベースラインと比較して新たに歩行器具の使用を開始した又は使用が増加した患者は、AVAL 群で Week 13、25 及び 37 に 1 名認められたが、Week 49 では認められなかった。一方、ALGLU 群では Week 37 に 1 名で認められただけであった。
- 主要解析期間で、ベースラインと比較して新たに呼吸補助具の使用を開始した患者数は、ALGLU

[redacted]

群（Week 25 に 1 名、Week 37 に 1 名、Week 49 に 2 名）の方が、AVAL 群（Week 37 に 1 名、Week 49 に 2 名）に比較して多かった。

- データベースロック後に、予測値に対する比率を%で表した MIP 及び MEP において、ベースラインでの非生理的な 200 cmH_2O が 4 名に認められ、これは呼吸圧測定器具の誤使用あるいはデータの入力ミスによるものと考えられた。これは、度重なるクエリーにもかかわらず、データ入力の修正が行われなかったことによると考えられる。主要解析期間ではこれら 4 名の結果を含めたが、事後の感度分析ではこれらの外れ値を示した 4 名を除外して実施した。予測値に対する比率を%で表した MIP のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 8.70±2.09%、ALGLU 群で 4.29±2.19%であり、群間差は 4.40%（95%信頼区間：−1.63, 10.44%）であった。予測値に対する比率を%で表した MEP のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 10.89±2.84%、ALGLU 群で 8.38±2.96%であり、その群間差は 2.51%（95%信頼区間：−5.70, 10.73%)であった。
- HHD による下肢筋力の複合スコアのベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 260.69±46.07 点、ALGLU 群で 153.72±48.54 点であり、その群間差は 106.97 点（95%信頼区間：−26.56, 240.50 点）であった。
- QMFT（総スコア）のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 3.98±0.63 点、ALGLU 群で 1.89±0.69 点であり、その群間差は 2.08 点（95%信頼区間：0.22, 3.95 点）となり AVAL の ALGLU に対する有効性が示された。AVAL 群は(名目上の p<0.05)ベースラインから Week 49 までの変化量に関して 3 つの項目（仰臥位で足を延ばす、椅子から立ち上がる、10 m の歩行）で大きな改善を示した。
- SF-12 では、身体的側面の QOL サマリースコア（PCS）のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群で 2.37±0.99 点、ALGLU 群で 1.60±1.07 点であり、その群間差は 0.77 点（95%信頼区間：−2.13, 3.67 点）であった。精神的側面の QOL サマリースコアでは、SF-12 のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は AVAL 群では 2.88±1.22 点、ALGLU 群では 0.76±1.32 点であり、その群間差は 2.12 点（名目上の p=0.2427）であった。

小児患者では、予測値に対する比率を%で表した FVC、6MWT、MIP、HHD 及び QMFT の評価項目において、AVAL 群でスクリーニングから Week 49 への改善効果が認められた。MEP では、それぞれの測定時点でのデータの変動が大きかったため、明確な傾向は認められなかった。小児患者の SF-12 に関しては per protocol 集団での評価は実施しなかった。

Week 49 以降に ALGLU から AVAL への投与に切り替え、カットオフ日時点で Week 97 に達していた患者では、予測値に対する比率を%で表した FVC の Week 49 から Week 97 までの変化量（調整平均±標準誤差）は 0.15±1.06%、名目上の p 値は 0.8854、6MWT の変化量（調整平均±標準誤差）は 23.32±13.69 m で、名目上の p 値は 0.0918 であった。AVAL への切り替え後の FVC、6MWT、HHD 及び QMFT の実測値の平均値では臨床的に意味のある改善効果が認められた。ベースラインでの 200 cmH_2O の外れ値を示した患者 4 名を除外した MIP・MEP についても、同様の結果が認められた。小児患者での Pediatric Quality of Life Inventory score（PedsQL）はベースラインの 55.43 点から Week 49 の 63.04 点に増加した。

三次有効性評価項目として設定した粗大運動能力尺度-88（GMFM-88、D 及び E 尺度）、Gait, Stair, Gower’s Maneuver, and Chair（GSGC）の複合機能評価、HHD（上肢筋力）及び EuroQol グループの 5 項目 5 水準からなる生活の質の質問票（EQ-5D-5L）において、臨床的な改善の指標であるベースラインからの変化量の平均値で、AVAL は ALGLU に比較して大きな値が得られた。Pompe Disease Symptom Scale（PDSS）及び Pompe Disease Impact Scale（PDIS）で評価した患者の症状や影響は、ベースラインから Week 49 までの改善効果が認められ、幾つかの項目及び総スコアでは AVAL は ALGLU に比較して名目上有意であった。日常生活の活動、疾患に関連する症状、全体的な移動能力の変化は、Week 49 で AVAL は ALGLU に比較して有意に優れていた。Rasch-built Pompe-specific Activity scale（R-PAct）では、ベースラインから Week 49 までの変化量に関して、AVAL の ALGLU に対する有意な差は認められな

治験実施計画書の識別コード：EFC14028

かった。Patient Global Impression of Change（PGIC）の解析では、Week 49 での日常生活の活動の変化量（0.57、名目上の p=0.0231）、疾患に関連する症状の変化（0.78、名目上の p=0.0013）及び全体的な移動能力の変化（0.65、名目上の p=0.0078）において、AVAL の ALGLU に対する有意な改善効果が認められた。

安全性の結果：TEAE は、ほかの酵素補充療法（ERT）の既知の安全性プロファイル及び原疾患を反映したものであった。

安全性の評価項目では以下の主要な結果が得られた：

- 主要解析期間での TEAE の発現割合は、AVAL 群で 86.3%（44/51 名）、ALGLU 群では 91.8%（45/49 名）であった。
- 主要解析期間に重篤な TEAE は、AVAL 群で 51 名中 8 名（15.7%）、ALGLU 群で 49 名中 12 名（24.5%）に発現した。また、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 を投与された 1 名が重篤な TEAE である急性心筋梗塞（因果関係は否定された）により死亡し、継続投与期間中に ALGLU から AVAL に切り替えた別の 1 名が膵腺癌（因果関係は否定された）により死亡した。
- 主要解析期間中に、ALGLU 群の 4 名が TEAE により中止したが（そのうちの 2 名は infusion-associated reaction［IAR］による中止であった）、AVAL 群では TEAE により中止した患者は認められなかった。
- 主要解析期間中に、AVAL 群の 51 名中 13 名（25.5%）、ALGLU 群の 49 名中 16 名（32.7%）に少なくとも 1 件の治験実施計画書で規定した IAR が発現した。
- 主要解析期間中に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE が AVAL 群でそれぞれ 3.9%（2/51 名）及び 0%（0/51 名）に発現し、そのうち「特に注目すべき有害事象」として報告されたのはそれぞれ 2.0%（1/51 名）及び 0%（0/51 名）であった。一方、ALGLU 群ではそれぞれ 6.1%（3/49 名）及び 4.1%（2/49 名）に発現し、そのうち「特に注目すべき有害事象」として報告されたのはそれぞれ 6.1%（3/49 名）及び 2.0%（1/49 名）であった。
- 臨床検査又は心電図に関連した医学的に重要な異常値の発現割合は 2 群間で同様であった。免疫原性に関しては、抗薬物抗体（ADA）の抗体価は AVAL 群でより低値を示し、ピーク抗体価時点での重篤な有害事象及び IAR の発現割合は同程度であった。全体として、IAR と過敏症の発現割合は、ピーク抗体価のカテゴリーが高いほど増加した。ADA の抗体価は、有効性の評価項目に対して意味のある影響を及ぼさなかった。
- 結論として、AVAL の安全性プロファイルは ALGLU の安全性プロファイルと類似しているか、より良好であった。

薬物動態の結果：AVAL の薬物動態パラメータは Week 1 及び Week 49 で同様であり、20 mg/kg 隔週投与後の明確な蓄積効果は認められなかった。最終相の消失半減期の平均値の範囲は 1.3～1.6 時間であった。血漿中全身クリアランスの平均値の範囲は 1.22～1.37 L/h、定常状態における分布容積の平均値の範囲は、6.7～7.6 L であった。

結論：二重盲検により AVAL と ALGLU との直接比較を行った主要な第 III 相 EFC14028 試験（COMET）で得られた結果により、糖原病 II 型患者において呼吸器及び筋肉に関する評価項目、並びに健康関連 QOL 及び患者報告アウトカムに対して AVAL は ALGLU と比較し臨床的に意味のある改善効果を示し、肯定的な有効性が示された。

報告書の日付：2020 年 9 月 1 日

[redacted]

2.3.2 安全性

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.1 ECF14028 [15-3-3-narratives-death] 及び[15-3-3-narratives-sae] に示した。

表 9 - TEAE の要約 - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間）

Parameter, n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)	alglucosidase alfa (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)

[redacted]

表 10 - 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］ - AVAL 投与）

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]

表 11 - 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 安全性解析対象集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間）

	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
Any class	44 (86.3)	390	23 (45.1)	72	45 (91.8)	552	24 (49.0)	104
感染症および寄生虫症	30 (58.8)	52	1 (2.0)	1	25 (51.0)	47	1 (2.0)	1
上咽頭炎	12 (23.5)	16	1 (2.0)	1	12 (24.5)	17	0	0
インフルエンザ	9 (17.6)	10	0	0	2 (4.1)	3	0	0
上気道感染	4 (7.8)	5	0	0	2 (4.1)	2	0	0
膀胱炎	3 (5.9)	4	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (3.9)	2	0	0	1 (2.0)	2	0	0
尿路感染	2 (3.9)	3	0	0	1 (2.0)	4	0	0
細菌尿	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
眼感染	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (2.0)	1	0	0	2 (4.1)	2	0	0
性器カンジダ症	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
肺炎	1 (2.0)	1	0	0	2 (4.1)	2	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
気管支炎	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
咬傷感染	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
鼻炎	0	0	0	0	2 (4.1)	3	1 (2.0)	1
敗血症	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
外陰膣真菌感染	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
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 (3.9)	4	0	0	1 (2.0)	2	0	0
基底細胞癌	2 (3.9)	4	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (2.0)	2	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (3.9)	2	0	0	1 (2.0)	1	0	0
リンパ節症	2 (3.9)	2	0	0	0	0	0	0

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
貧血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
代謝および栄養障害	4 (7.8)	6	2 (3.9)	2	2 (4.1)	2	0	0
ビタミンD欠乏	2 (3.9)	2	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	0	0	0	0
糖尿病	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
鉄欠乏	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
精神障害	5 (9.8)	6	0	0	5 (10.2)	5	1 (2.0)	1
不安	1 (2.0)	2	0	0	1 (2.0)	1	0	0
抑うつ気分	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (2.0)	1	0	0	2 (4.1)	2	0	0
不眠症	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
ストレス	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
神経系障害	20 (39.2)	54	4 (7.8)	7	21 (42.9)	130	9 (18.4)	14
頭痛	11 (21.6)	33	3 (5.9)	6	16 (32.7)	104	6 (12.2)	10
浮動性めまい	5 (9.8)	6	1 (2.0)	1	4 (8.2)	15	2 (4.1)	2
錯感覚	3 (5.9)	3	0	0	2 (4.1)	2	1 (2.0)	1
体位性めまい	2 (3.9)	2	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	2 (3.9)	2	0	0	0	0	0	0
灼熱感	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
感覚鈍麻	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
筋緊張低下	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
感覚異常性大腿神経痛	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
多発ニューロパチー	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
失神	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
脳幹卒中	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
小脳虚血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
大脳萎縮	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
コリン作動性症候群	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
片頭痛	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
上腕の神経根炎	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0



PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
傾眠	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
眼障害	2 (3.9)	7	1 (2.0)	3	5 (10.2)	5	1 (2.0)	1
結膜充血	1 (2.0)	2	1 (2.0)	1	0	0	0	0
黄斑変性	1 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (2.0)	3	1 (2.0)	2	1 (2.0)	1	0	0
白内障	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
強膜出血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
視力障害	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
耳および迷路障害	1 (2.0)	2	1 (2.0)	2	3 (6.1)	3	0	0
耳そう痒症	1 (2.0)	2	1 (2.0)	2	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
心臓障害	4 (7.8)	4	1 (2.0)	1	4 (8.2)	5	0	0
チアノーゼ	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
狭心症	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
僧帽弁疾患	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
血管障害	2 (3.9)	4	0	0	9 (18.4)	13	7 (14.3)	9
大動脈拡張	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
血圧変動	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (2.0)	2	0	0	3 (6.1)	5	2 (4.1)	3
潮紅	0	0	0	0	3 (6.1)	3	3 (6.1)	3
ほてり	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
充血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
低血圧	0	0	0	0	1 (2.0)	2	1 (2.0)	1
血管拡張	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (23.5)	18	2 (3.9)	3	16 (32.7)	33	3 (6.1)	5
呼吸困難	3 (5.9)	3	1 (2.0)	1	4 (8.2)	4	2 (4.1)	2
咳嗽	2 (3.9)	2	1 (2.0)	1	4 (8.2)	4	0	0
口腔咽頭痛	2 (3.9)	2	0	0	5 (10.2)	8	0	0

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
アレルギー性鼻炎	2 (3.9)	2	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	2 (3.9)	2	1 (2.0)	1	0	0	0	0
低換気	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
喉頭の炎症	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (2.0)	1	0	0	5 (10.2)	5	0	0
呼吸不全	1 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
呼吸器症状	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
アレルギー性咳嗽	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
横隔膜麻痺	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
鼻漏	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (2.0)	4	1 (2.0)	3
胃腸障害	16 (31.4)	41	7 (13.7)	11	22 (44.9)	53	7 (14.3)	12
下痢	6 (11.8)	9	2 (3.9)	3	8 (16.3)	9	0	0
悪心	6 (11.8)	9	3 (5.9)	3	7 (14.3)	16	5 (10.2)	10
嘔吐	4 (7.8)	6	2 (3.9)	3	3 (6.1)	3	0	0
消化不良	3 (5.9)	9	1 (2.0)	2	3 (6.1)	5	0	0
上腹部痛	2 (3.9)	4	0	0	3 (6.1)	4	0	0
腹痛	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
嚥下痛	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (2.0)	2	1 (2.0)	1
腹部膨満	0	0	0	0	2 (4.1)	2	1 (2.0)	1
下腹部痛	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
便秘	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
鼓腸	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
口唇腫脹	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
亜イレウス	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
胆石症	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (17.6)	29	7 (13.7)	26	15 (30.6)	41	10 (20.4)	30
そう痒症	4 (7.8)	5	4 (7.8)	5	4 (8.2)	9	4 (8.2)	8
紅斑	3 (5.9)	4	1 (2.0)	2	3 (6.1)	7	2 (4.1)	6



PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
蕁麻疹	3 (5.9)	4	3 (5.9)	4	1 (2.0)	5	1 (2.0)	5
発疹	2 (3.9)	11	2 (3.9)	10	4 (8.2)	4	3 (6.1)	3
血管浮腫	1 (2.0)	2	1 (2.0)	2	0	0	0	0
皮膚症	1 (2.0)	2	1 (2.0)	2	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
ざ瘡	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
水疱	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
冷汗	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
斑状出血	0	0	0	0	1 (2.0)	2	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
寝汗	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
点状出血	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
皮膚灼熱感	0	0	0	0	2 (4.1)	5	1 (2.0)	4
筋骨格系および結合組織障害	29 (56.9)	59	2 (3.9)	2	26 (53.1)	68	3 (6.1)	3
背部痛	12 (23.5)	15	0	0	5 (10.2)	8	0	0
四肢痛	8 (15.7)	9	0	0	7 (14.3)	14	0	0
関節痛	5 (9.8)	6	0	0	8 (16.3)	10	1 (2.0)	1
筋肉痛	5 (9.8)	15	1 (2.0)	1	7 (14.3)	12	0	0
筋痙縮	3 (5.9)	3	1 (2.0)	1	5 (10.2)	5	1 (2.0)	1
肢径部痛	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
脛骨内側過労性症候群	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
筋拘縮	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	1 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (2.0)	1	0	0	2 (4.1)	2	0	0
骨減少症	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
脊柱平坦化	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
筋肉疲労	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
筋力低下	0	0	0	0	3 (6.1)	6	1 (2.0)	1
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
筋膜疼痛症候群	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
頚部痛	0	0	0	0	2 (4.1)	5	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
腎および尿路障害	4 (7.8)	9	0	0	1 (2.0)	3	0	0
排尿困難	2 (3.9)	4	0	0	0	0	0	0

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
腎仙痛	2 (3.9)	3	0	0	0	0	0	0
尿路結石	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
水腎症	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (2.0)	2	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
妊娠	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
生殖系および乳房障害	5 (9.8)	9	1 (2.0)	1	5 (10.2)	12	1 (2.0)	1
乳房嚢胞	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (2.0)	1	0	0	2 (4.1)	9	0	0
月経遅延	1 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
不規則月経	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	1 (2.0)	3	0	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	0	0	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
月経過多	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
外陰腟乾燥	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (41.2)	52	9 (17.6)	11	24 (49.0)	85	11 (22.4)	23
疲労	9 (17.6)	11	3 (5.9)	3	7 (14.3)	27	3 (6.1)	4
インフルエンザ様疾患	3 (5.9)	5	1 (2.0)	2	1 (2.0)	1	0	0
非心臓性胸痛	3 (5.9)	5	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	3 (5.9)	5	1 (2.0)	1	3 (6.1)	3	1 (2.0)	1
無力症	2 (3.9)	2	1 (2.0)	1	2 (4.1)	2	0	0
疼痛	2 (3.9)	3	0	0	5 (10.2)	13	1 (2.0)	3
末梢腫脹	2 (3.9)	4	0	0	2 (4.1)	2	1 (2.0)	1
発熱	2 (3.9)	2	0	0	4 (8.2)	4	1 (2.0)	1
カテーテル留置部位内出血	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位刺激感	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位腫脹	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
悪寒	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	3 (6.1)	7	2 (4.1)	6
注入部位関節痛	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	0	0	0	0
注入部位疼痛	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	0	0
注入部位発疹	1 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (2.0)	2	0	0	1 (2.0)	1	0	0
異物感	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	0	0	0	0
血管穿刺部位疼痛	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
適用部位紅斑	0	0	0	0	1 (2.0)	2	0	0
適用部位疼痛	0	0	0	0	1 (2.0)	2	0	0
適用部位そう痒感	0	0	0	0	1 (2.0)	2	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	1 (2.0)	2	0	0
熱感	0	0	0	0	2 (4.1)	2	2 (4.1)	2
びくびく感	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	3 (6.1)	3	0	0
注入部位浮腫	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
注入部位そう痒感	0	0	0	0	1 (2.0)	3	1 (2.0)	3
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
腫脹	0	0	0	0	2 (4.1)	2	1 (2.0)	1
ワクチン接種部位疼痛	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
血管穿刺部位反応	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
臨床検査	8 (15.7)	8	1 (2.0)	1	7 (14.3)	11	2 (4.1)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.9)	2	1 (2.0)	1	3 (6.1)	3	1 (2.0)	1
心電図異常	2 (3.9)	2	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
心電図ＰＱ間隔延長	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	1	0	0	1 (2.0)	1	0	0
酸素飽和度低下	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
体重増加	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (25.5)	24	1 (2.0)	1	15 (30.6)	27	2 (4.1)	2
転倒	7 (13.7)	12	0	0	10 (20.4)	14	1 (2.0)	1
挫傷	5 (9.8)	5	1 (2.0)	1	4 (8.2)	4	0	0
椎骨脱臼	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
筋断裂	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (2.0)	1	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
一酸化炭素中毒	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0

[redacted]

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred term n (%)	avalglucosidase alfa (N=51)				alglucosidase alfa (N=49)			
	All		Related		All		Related	
	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n	No. Of patients n(%)	No. Of Events n
上顎炎	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
処置による頭痛	0	0	0	0	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
皮膚擦過傷	0	0	0	0	2 (4.1)	2	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
社会環境	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
パートナーの妊娠	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
製品の問題	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0
医療機器による注入の問題	0	0	0	0	1 (2.0)	1	0	0

Adverse Events are coded using MedDRA-J = 22.1.
TEAE: treatment-emergent adverse event
Related is defined as assessed by the investigator as "Related" or the assessment is missing in eCRF.
Note: relationship was determined by the reporting investigator, missing relationship is considered as related.
SOC are sorted based on the internationally agreed SOC order in PAP
PT within the SOC will be descending order per avalglucosidase alfa arm; if there are >1 PT with the same number, use alphabetical order
Avalglucosidase alfa group includes Patients who received at least one infusion of avalglucosidase alfa during PAP.
Alglucosidase alfa group includes Patients who only received alglucosidase alfa during PAP.
PGM=PRODOPS/GZ402666/OVERALL/CTD_2020_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_rel_14028_pap_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_rel_14028_pap_s_t_j_i.rtf (13JUL2020 6:49)

[redacted]

表 12 - 全ての TEAE - 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］- AVAL 投与）

System Organ Class Preferred Term 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 Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
Patient with at least one TEAE	48 (94.1) 19.1 251.8	40 (78.4) 12.9 310.2	35 (79.5) 9.3 375.1	83 (87.4) 28.4 292.3	1 (100) 0.9 112.4
感染症および寄生虫症	40 (78.4) 49.9 80.1	21 (41.2) 37.5 56.0	20 (45.5) 24.3 82.2	60 (63.2) 74.3 80.8	1 (100) 1.0 105.3
インフルエンザ	13 (25.5) 87.5 14.9	4 (7.8) 50.1 8.0	3 (6.8) 44.4 6.8	16 (16.8) 131.9 12.1	1 (100) 1.0 105.3
上気道感染	6 (11.8) 93.7 6.4	3 (5.9) 51.2 5.9	6 (13.6) 41.1 14.6	12 (12.6) 134.8 8.9	1 (100) 1.0 103.5
急性副鼻腔炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.1 2.2	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
菌血症	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.4 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
細菌尿	1 (2.0) 99.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.1 0.7	0 1.3 0
気管支炎	0 102.7 0	0 53.5 0	3 (6.8) 43.6 6.9	3 (3.2) 146.2 2.1	0 1.3 0
ウイルス性気管支炎	1 (2.0) 102.5 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
結膜炎	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
膀胱炎	3 (5.9) 98.8 3.0	0 53.5 0	0 46.4 0	3 (3.2) 145.3 2.1	0 1.3 0
眼感染	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
せつ	1 (2.0) 99.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 145.9 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
胃腸炎	2 (3.9) 101.0 2.0	1 (2.0) 53.4 1.9	1 (2.3) 45.8 2.2	3 (3.2) 146.8 2.0	0 1.3 0
ウイルス性胃腸炎	2 (3.9) 99.4 2.0	0 53.5 0	2 (4.5) 44.7 4.5	4 (4.2) 144.1 2.8	0 1.3 0
性器カンジダ症	1 (2.0) 101.9 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
帯状疱疹	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
膿痂疹	1 (2.0) 102.0 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
限局性感染	1 (2.0) 102.2 1.0	1 (2.0) 53.1 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
下気道感染	2 (3.9) 100.5 2.0	2 (3.9) 51.3 3.9	0 46.4 0	2 (2.1) 146.9 1.4	0 1.3 0
上咽頭炎	16 (31.4) 83.6 19.1	8 (15.7) 49.7 16.1	10 (22.7) 38.6 25.9	26 (27.4) 122.2 21.3	0 1.3 0
口腔ヘルペス	1 (2.0) 101.0 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.8 2.2	2 (2.1) 145.8 1.4	0 1.3 0
歯周炎	1 (2.0) 101.0 1.0	1 (2.0) 51.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.4 0.7	0 1.3 0
咽頭炎	1 (2.0) 101.3 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.4 2.2	2 (2.1) 146.7 1.4	0 1.3 0
レンサ球菌性咽頭炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.5 2.2	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
肺炎	2 (3.9) 100.6 2.0	1 (2.0) 52.4 1.9	2 (4.5) 44.5 4.5	4 (4.2) 145.0 2.8	0 1.3 0
処置後感染	1 (2.0) 102.3 1.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
歯髄炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.7 2.2	1 (1.1) 147.3 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
鼻炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.3 2.2	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
副鼻腔炎	1 (2.0) 102.2 1.0	1 (2.0) 53.1 1.9	1 (2.3) 46.1 2.2	2 (2.1) 148.3 1.3	0 1.3 0
全身性ウイルス感染	1 (2.0) 100.5 1.0	1 (2.0) 51.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 146.9 0.7	0 1.3 0
扁桃炎	1 (2.0) 101.9 1.0	1 (2.0) 52.7 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
気管気管支炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
尿路感染	4 (7.8) 100.6 4.0	2 (3.9) 52.6 3.8	2 (4.5) 44.5 4.5	6 (6.3) 145.1 4.1	0 1.3 0
ワクチン接種部位蜂巣炎	1 (2.0) 101.1 1.0	1 (2.0) 52.0 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.6 0.7	0 1.3 0
ウイルス感染	1 (2.0) 101.1 1.0	1 (2.0) 51.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
ウイルス性咽頭炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.2 2.2	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0
ウイルス性上気道感染	3 (5.9) 100.2 3.0	2 (3.9) 52.6 3.8	0 46.4 0	3 (3.2) 146.7 2.0	0 1.3 0
外陰膣真菌感染	1 (2.0) 101.5 1.0	1 (2.0) 52.4 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
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）	5 (9.8) 96.9 5.2	4 (7.8) 50.4 7.9	1 (2.3) 46.4 2.2	6 (6.3) 143.3 4.2	0 1.3 0
アクロコルドン	1 (2.0) 102.0 1.0	1 (2.0) 52.8 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
膵腺癌	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.4 2.2	1 (1.1) 149.1 0.7	0 1.3 0
基底細胞癌	2 (3.9) 99.7 2.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 146.1 1.4	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
腎膨大細胞腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	101.2	52.1	46.4	147.7	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
皮膚乳頭腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.0	52.9	46.4	148.5	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
血液およびリンパ系障害	3 (5.9)	1 (2.0)	0	3 (3.2)	0
	98.4	53.0	46.4	144.9	1.3
	3.0	1.9	0	2.1	0
貧血	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.1	53.0	46.4	148.6	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
リンパ節症	2 (3.9)	0	0	2 (2.1)	0
	99.0	53.5	46.4	145.4	1.3
	2.0	0	0	1.4	0
免疫系障害	2 (3.9)	2 (3.9)	0	2 (2.1)	0
	101.7	52.6	46.4	148.2	1.3
	2.0	3.8	0	1.3	0
季節性アレルギー	2 (3.9)	2 (3.9)	0	2 (2.1)	0
	101.7	52.6	46.4	148.2	1.3
	2.0	3.8	0	1.3	0
代謝および栄養障害	10 (19.6)	7 (13.7)	6 (13.6)	16 (16.8)	0
	92.1	48.7	43.4	135.5	1.3
	10.9	14.4	13.8	11.8	0
心血管代謝症候群	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.3	53.2	46.4	148.7	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
食欲減退	1 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0
	101.7	53.5	46.4	148.1	1.3
	1.0	0	0	0.7	0
脱水	0	0	1 (2.3)	1 (1.1)	0
	102.7	53.5	45.7	148.3	1.3
	0	0	2.2	0.7	0
糖尿病	1 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0
	102.4	53.5	46.4	148.8	1.3
	1.0	0	0	0.7	0
脂質異常症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.5	53.3	46.4	148.9	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
耐糖能障害	0	0	1 (2.3)	1 (1.1)	0
	102.7	53.5	45.8	148.4	1.3
	0	0	2.2	0.7	0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
痛風	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.2 2.2	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
高コレステロール血症	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.7 2.2	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
高血糖	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.1 2.2	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
高尿酸血症	1 (2.0) 102.1 1.0	1 (2.0) 53.0 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
低血糖	2 (3.9) 100.3 2.0	2 (3.9) 51.2 3.9	0 46.4 0	2 (2.1) 146.8 1.4	0 1.3 0
低カリウム血症	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.4 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
低ナトリウム血症	1 (2.0) 101.7 1.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
鉄欠乏	2 (3.9) 100.1 2.0	1 (2.0) 53.4 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 146.5 1.4	0 1.3 0
ビタミンD欠乏	4 (7.8) 99.4 4.0	2 (3.9) 53.0 3.8	1 (2.3) 46.4 2.2	5 (5.3) 145.8 3.4	0 1.3 0
精神障害	6 (11.8) 93.4 6.4	2 (3.9) 52.4 3.8	1 (2.3) 44.8 2.2	7 (7.4) 138.1 5.1	0 1.3 0
不安	2 (3.9) 101.0 2.0	1 (2.0) 53.4 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.5 1.4	0 1.3 0
双極性障害	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.8 2.2	1 (1.1) 147.4 0.7	0 1.3 0
抑うつ気分	1 (2.0) 99.9 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.3 0.7	0 1.3 0
うつ病	1 (2.0) 100.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.1 0.7	0 1.3 0
不眠症	2 (3.9) 100.9 2.0	1 (2.0) 52.6 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.4 1.4	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
ストレス	1 (2.0) 100.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
神経系障害	27 (52.9) 61.9 43.6	15 (29.4) 41.0 36.6	16 (36.4) 34.5 46.3	43 (45.3) 96.4 44.6	0 1.3 0
平衡障害	1 (2.0) 100.8 1.0	1 (2.0) 51.7 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.3 0.7	0 1.3 0
灼熱感	2 (3.9) 99.5 2.0	1 (2.0) 52.0 1.9	1 (2.3) 45.6 2.2	3 (3.2) 145.2 2.1	0 1.3 0
浮動性めまい	9 (17.6) 93.1 9.7	5 (9.8) 50.9 9.8	2 (4.5) 44.1 4.5	11 (11.6) 137.2 8.0	0 1.3 0
体位性めまい	2 (3.9) 98.1 2.0	0 53.5 0	0 46.4 0	2 (2.1) 144.5 1.4	0 1.3 0
頭痛	13 (25.5) 80.3 16.2	6 (11.8) 49.1 12.2	11 (25.0) 37.1 29.6	24 (25.3) 117.4 20.4	0 1.3 0
感覚鈍麻	2 (3.9) 100.4 2.0	1 (2.0) 52.6 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 146.9 1.4	0 1.3 0
筋緊張低下	1 (2.0) 101.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.6 0.7	0 1.3 0
感覚異常性大腿神経痛	1 (2.0) 101.2 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.6 0.7	0 1.3 0
片頭痛	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.4 2.2	1 (1.1) 149.1 0.7	0 1.3 0
前兆を伴わない片頭痛	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.4 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
もやもや病	1 (2.0) 102.4 1.0	1 (2.0) 53.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
神経筋痛	1 (2.0) 102.5 1.0	1 (2.0) 53.4 1.9	1 (2.3) 45.9 2.2	2 (2.1) 148.4 1.3	0 1.3 0
末梢性ニューロパチー	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.3 2.2	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
錯感覚	3 (5.9) 98.9 3.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	4 (4.2) 144.8 2.8	0 1.3 0
多発ニューロパチー	1 (2.0) 101.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0
坐骨神経痛	2 (3.9) 99.7 2.0	1 (2.0) 52.5 1.9	1 (2.3) 46.2 2.2	3 (3.2) 145.9 2.1	0 1.3 0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (2.0) 101.8 1.0	1 (2.0) 52.7 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
傾眠	1 (2.0) 102.4 1.0	1 (2.0) 53.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
会話障害	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
くも膜下出血	1 (2.0) 102.4 1.0	1 (2.0) 53.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
失神	3 (5.9) 99.4 3.0	2 (3.9) 51.2 3.9	0 46.4 0	3 (3.2) 145.9 2.1	0 1.3 0
緊張性頭痛	1 (2.0) 102.2 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
振戦	2 (3.9) 100.9 2.0	1 (2.0) 52.7 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.3 1.4	0 1.3 0
眼障害	5 (9.8) 99.4 5.0	4 (7.8) 51.8 7.7	4 (9.1) 39.4 10.2	9 (9.5) 138.8 6.5	0 1.3 0
結膜出血	0 102.7 0	0 53.5 0	3 (6.8) 41.0 7.3	3 (3.2) 143.7 2.1	0 1.3 0
結膜充血	1 (2.0) 101.0 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
ドライアイ	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.8 2.2	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
眼刺激	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.8 2.2	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0



System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
眼痛	1 (2.0) 102.2 1.0	1 (2.0) 53.0 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
眼部腫脹	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	1 (2.3) 46.1 2.2	2 (2.1) 148.7 1.3	0 1.3 0
黄斑変性	1 (2.0) 101.7 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
眼充血	2 (3.9) 101.1 2.0	2 (3.9) 52.4 3.8	0 46.4 0	2 (2.1) 147.5 1.4	0 1.3 0
耳および迷路障害	4 (7.8) 99.1 4.0	3 (5.9) 51.4 5.8	1 (2.3) 45.4 2.2	5 (5.3) 144.5 3.5	0 1.3 0
耳不快感	1 (2.0) 102.1 1.0	1 (2.0) 53.0 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
耳そう痒症	1 (2.0) 101.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
耳鳴	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.1 0.7	0 1.3 0
回転性めまい	2 (3.9) 100.6 2.0	2 (3.9) 51.4 3.9	1 (2.3) 45.4 2.2	3 (3.2) 145.9 2.1	0 1.3 0
心臓障害	6 (11.8) 96.1 6.2	2 (3.9) 53.3 3.8	4 (9.1) 42.9 9.3	10 (10.5) 139.0 7.2	0 1.3 0
急性心筋梗塞	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.1 0.7	0 1.3 0
狭心症	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	2 (4.5) 44.9 4.5	3 (3.2) 147.5 2.0	0 1.3 0
心房細動	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.2 2.2	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0
チアノーゼ	1 (2.0) 101.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
動悸	1 (2.0) 102.4 1.0	1 (2.0) 53.3 1.9	1 (2.3) 46.4 2.2	2 (2.1) 148.8 1.3	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
上室性期外収縮	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
頻脈	1 (2.0) 99.8 1.0	0 53.5 0	2 (4.5) 45.1 4.4	3 (3.2) 144.9 2.1	0 1.3 0
心室性期外収縮	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
血管障害	8 (15.7) 97.5 8.2	6 (11.8) 50.5 11.9	3 (6.8) 45.1 6.7	11 (11.6) 142.6 7.7	0 1.3 0
大動脈拡張	1 (2.0) 101.5 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
血圧変動	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
潮紅	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.2 2.2	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
血腫	2 (3.9) 100.9 2.0	2 (3.9) 51.8 3.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.4 1.4	0 1.3 0
ほてり	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.4 2.2	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
高血圧	2 (3.9) 100.9 2.0	1 (2.0) 52.9 1.9	1 (2.3) 46.4 2.2	3 (3.2) 147.3 2.0	0 1.3 0
低血圧	3 (5.9) 102.1 2.9	3 (5.9) 52.9 5.7	0 46.4 0	3 (3.2) 148.5 2.0	0 1.3 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (29.4) 77.3 19.4	8 (15.7) 47.0 17.0	10 (22.7) 37.1 26.9	25 (26.3) 114.4 21.9	0 1.3 0
喘息	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.8 2.2	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
気管支痙攣	1 (2.0) 101.4 1.0	1 (2.0) 52.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
咳嗽	3 (5.9) 97.0 3.1	2 (3.9) 51.2 3.9	3 (6.8) 42.9 7.0	6 (6.3) 139.9 4.3	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
呼吸困難	3 (5.9) 96.3 3.1	0 53.5 0	2 (4.5) 44.7 4.5	5 (5.3) 141.0 3.5	0 1.3 0
胸水症	1 (2.0) 102.4 1.0	1 (2.0) 53.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
低換気	1 (2.0) 100.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.7 0.7	0 1.3 0
喉頭の炎症	1 (2.0) 102.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
鼻閉	1 (2.0) 101.9 1.0	1 (2.0) 53.2 1.9	1 (2.3) 46.1 2.2	2 (2.1) 148.1 1.4	0 1.3 0
口腔咽頭痛	3 (5.9) 97.6 3.1	1 (2.0) 51.6 1.9	2 (4.5) 44.5 4.5	5 (5.3) 142.1 3.5	0 1.3 0
咽頭腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.4 2.2	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
呼吸性アシドーシス	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.4 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
呼吸不全	2 (3.9) 101.3 2.0	2 (3.9) 53.4 3.7	0 46.4 0	2 (2.1) 147.8 1.4	0 1.3 0
呼吸器症状	1 (2.0) 101.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0
アレルギー性鼻炎	2 (3.9) 99.3 2.0	1 (2.0) 52.8 1.9	1 (2.3) 45.0 2.2	3 (3.2) 144.3 2.1	0 1.3 0
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0) 100.8 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.7 2.2	2 (2.1) 146.6 1.4	0 1.3 0
咽喉刺激感	2 (3.9) 98.7 2.0	0 53.5 0	0 46.4 0	2 (2.1) 145.1 1.4	0 1.3 0
胃腸障害	25 (49.0) 68.6 36.5	16 (31.4) 40.4 39.6	18 (40.9) 28.6 63.0	43 (45.3) 97.1 44.3	0 1.3 0
腹痛	4 (7.8) 95.9 4.2	3 (5.9) 50.0 6.0	1 (2.3) 45.9 2.2	5 (5.3) 141.7 3.5	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
上腹部痛	4 (7.8) 99.4 4.0	3 (5.9) 52.1 5.8	1 (2.3) 45.1 2.2	5 (5.3) 144.5 3.5	0 1.3 0
便秘	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.5 1.9	1 (2.3) 45.6 2.2	2 (2.1) 147.1 1.4	0 1.3 0
齲歯	1 (2.0) 102.3 1.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
下痢	10 (19.6) 90.5 11.0	6 (11.8) 50.6 11.9	10 (22.7) 35.9 27.9	20 (21.1) 126.4 15.8	0 1.3 0
血性下痢	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.2 2.2	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0
排便困難	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
消化不良	3 (5.9) 98.3 3.1	1 (2.0) 52.8 1.9	0 46.4 0	3 (3.2) 144.7 2.1	0 1.3 0
消化器痛	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.4 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
胃食道逆流性疾患	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.7 2.2	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
舌炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
痔核	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.1 2.2	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
裂孔ヘルニア	1 (2.0) 102.1 1.0	1 (2.0) 53.0 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
口の感覚鈍麻	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
口唇腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.0 2.2	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
弛緩歯	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.2 2.2	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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 Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
口腔内潰瘍形成	1 (2.0) 100.6 1.0	1 (2.0) 51.4 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
悪心	12 (23.5) 87.8 13.7	7 (13.7) 48.6 14.4	5 (11.4) 41.1 12.2	17 (17.9) 128.9 13.2	0 1.3 0
嚥下痛	1 (2.0) 101.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
食道痙攣	1 (2.0) 102.0 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
口腔内不快感	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.2 2.2	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
口の錯感覚	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.6 2.2	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
舌腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.4 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
舌変色	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.8 2.2	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
歯の脱落	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.3 2.3	1 (1.1) 146.9 0.7	0 1.3 0
歯痛	2 (3.9) 100.3 2.0	1 (2.0) 52.6 1.9	2 (4.5) 44.8 4.5	4 (4.2) 145.1 2.8	0 1.3 0
嘔吐	6 (11.8) 92.7 6.5	3 (5.9) 50.2 6.0	6 (13.6) 40.1 15.0	12 (12.6) 132.8 9.0	0 1.3 0
肝胆道系障害	2 (3.9) 102.2 2.0	2 (3.9) 53.1 3.8	2 (4.5) 43.9 4.6	4 (4.2) 146.1 2.7	0 1.3 0
胆嚢炎	1 (2.0) 102.3 1.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
胆石症	1 (2.0) 102.3 1.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
胆汁うっ滞	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
肝硬変	0	0	1 (2.3)	1 (1.1)	0
	102.7	53.5	45.3	147.9	1.3
	0	0	2.2	0.7	0
脂肪肝	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.3)	2 (2.1)	0
	102.6	53.5	45.3	147.9	1.3
	1.0	1.9	2.2	1.4	0
皮膚および皮下組織障害	14 (27.5)	10 (19.6)	12 (27.3)	26 (27.4)	0
	82.7	46.1	37.5	120.2	1.3
	16.9	21.7	32.0	21.6	0
光線角化症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.2	53.1	46.4	148.6	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
血管浮腫	1 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0
	100.3	53.5	46.4	146.7	1.3
	1.0	0	0	0.7	0
水疱	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	101.5	52.4	46.4	148.0	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
接触皮膚炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	101.4	52.3	46.4	147.9	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
皮膚症	1 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0
	100.3	53.5	46.4	146.7	1.3
	1.0	0	0	0.7	0
皮膚乾燥	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.0	52.9	46.4	148.4	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
紅斑	4 (7.8)	2 (3.9)	0	4 (4.2)	0
	97.0	52.4	46.4	143.4	1.3
	4.1	3.8	0	2.8	0
多汗症	0	0	1 (2.3)	1 (1.1)	0
	102.7	53.5	46.4	149.0	1.3
	0	0	2.2	0.7	0
手掌紅斑	0	0	1 (2.3)	1 (1.1)	0
	102.7	53.5	45.9	148.5	1.3
	0	0	2.2	0.7	0
ばら色粃糠疹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	101.6	52.5	46.4	148.1	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
そう痒症	5 (9.8)	1 (2.0)	7 (15.9)	12 (12.6)	0
	95.1	53.3	42.2	137.3	1.3
	5.3	1.9	16.6	8.7	0
発疹	5 (9.8)	4 (7.8)	5 (11.4)	10 (10.5)	0
	97.5	50.8	42.1	139.6	1.3
	5.1	7.9	11.9	7.2	0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
紅斑性皮疹	1 (2.0) 101.1 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	2 (2.1) 147.0 1.4	0 1.3 0
皮膚変色	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
蕁麻疹	4 (7.8) 96.1 4.2	2 (3.9) 52.2 3.8	4 (9.1) 43.9 9.1	8 (8.4) 140.0 5.7	0 1.3 0
筋骨格系および結合組織障害	32 (62.7) 58.7 54.6	12 (23.5) 43.4 27.7	15 (34.1) 31.2 48.0	47 (49.5) 89.9 52.3	0 1.3 0
関節痛	10 (19.6) 93.4 10.7	5 (9.8) 49.7 10.1	5 (11.4) 39.4 12.7	15 (15.8) 132.8 11.3	0 1.3 0
背部痛	15 (29.4) 84.2 17.8	3 (5.9) 49.5 6.1	6 (13.6) 41.5 14.5	21 (22.1) 125.7 16.7	0 1.3 0
側腹部痛	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
末梢部痛	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
関節腫脹	1 (2.0) 101.3 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.6 2.2	2 (2.1) 146.9 1.4	0 1.3 0
脛骨内側過労性症候群	1 (2.0) 101.0 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
筋拘縮	1 (2.0) 102.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
筋肉疲労	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.3 2.3	1 (1.1) 146.9 0.7	0 1.3 0
筋痙縮	6 (11.8) 95.9 6.3	3 (5.9) 50.4 6.0	3 (6.8) 44.0 6.8	9 (9.5) 139.8 6.4	0 1.3 0
筋攣縮	2 (3.9) 100.7 2.0	1 (2.0) 52.2 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.1 1.4	0 1.3 0
筋力低下	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
筋骨格系胸痛	1 (2.0) 101.1 1.0	1 (2.0) 52.0 1.9	1 (2.3) 46.1 2.2	2 (2.1) 147.2 1.4	0 1.3 0
筋骨格痛	4 (7.8) 97.3 4.1	3 (5.9) 50.1 6.0	5 (11.4) 42.5 11.8	9 (9.5) 139.8 6.4	0 1.3 0
筋骨格硬直	1 (2.0) 102.1 1.0	1 (2.0) 53.0 1.9	2 (4.5) 43.6 4.6	3 (3.2) 145.7 2.1	0 1.3 0
筋肉痛	7 (13.7) 94.0 7.4	4 (7.8) 51.1 7.8	3 (6.8) 43.7 6.9	10 (10.5) 137.7 7.3	0 1.3 0
頚部痛	2 (3.9) 100.8 2.0	2 (3.9) 51.7 3.9	2 (4.5) 45.3 4.4	4 (4.2) 146.1 2.7	0 1.3 0
骨減少症	1 (2.0) 101.8 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
骨粗鬆症	1 (2.0) 100.0 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.4 0.7	0 1.3 0
四肢痛	10 (19.6) 88.9 11.2	5 (9.8) 50.4 9.9	5 (11.4) 41.5 12.1	15 (15.8) 130.4 11.5	0 1.3 0
脊柱平坦化	1 (2.0) 100.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.6 0.7	0 1.3 0
変形性脊椎症	1 (2.0) 100.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.6 0.7	0 1.3 0
滑液嚢腫	1 (2.0) 102.5 1.0	1 (2.0) 53.4 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
腱鞘炎	1 (2.0) 102.0 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
腎および尿路障害	9 (17.6) 93.0 9.7	5 (9.8) 48.9 10.2	6 (13.6) 41.8 14.3	15 (15.8) 134.8 11.1	0 1.3 0
急性腎障害	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.1 0.7	0 1.3 0
尿路結石	1 (2.0) 100.7 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.2 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
排尿困難	2 (3.9) 100.4 2.0	0 53.5 0	2 (4.5) 45.3 4.4	4 (4.2) 145.8 2.7	0 1.3 0
水腎症	1 (2.0) 100.7 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.2 0.7	0 1.3 0
ミクロアルブミン尿	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
腎結石症	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.1 2.2	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
骨盤部尿管閉塞	1 (2.0) 100.9 1.0	1 (2.0) 51.8 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.4 0.7	0 1.3 0
腎仙痛	3 (5.9) 98.7 3.0	1 (2.0) 52.3 1.9	0 46.4 0	3 (3.2) 145.1 2.1	0 1.3 0
腹圧性尿失禁	1 (2.0) 101.8 1.0	1 (2.0) 52.7 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
尿失禁	1 (2.0) 101.9 1.0	1 (2.0) 52.8 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
尿閉	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.9 2.2	1 (1.1) 147.6 0.7	0 1.3 0
尿生殖器出血	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.1 2.2	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
生殖系および乳房障害	10 (19.6) 89.7 11.1	7 (13.7) 47.3 14.8	1 (2.3) 46.3 2.2	11 (11.6) 136.0 8.1	0 1.3 0
良性前立腺肥大症	1 (2.0) 101.4 1.0	1 (2.0) 52.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
乳房嚢胞	1 (2.0) 101.5 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0
月経困難症	1 (2.0) 102.0 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	2 (2.1) 148.4 1.3	0 1.3 0
勃起不全	2 (3.9) 100.7 2.0	2 (3.9) 51.6 3.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.1 1.4	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (2.0) 102.4 1.0	1 (2.0) 53.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
月経遅延	1 (2.0) 99.5 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 145.9 0.7	0 1.3 0
不規則月経	1 (2.0) 99.9 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.3 0.7	0 1.3 0
不正子宮出血	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
前立腺炎	1 (2.0) 101.8 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
陰部そう痒症	1 (2.0) 100.8 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.3 0.7	0 1.3 0
外陰腟乾燥	1 (2.0) 101.7 1.0	1 (2.0) 52.6 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.0) 101.0 1.0	1 (2.0) 51.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
アッシャー症候群	1 (2.0) 101.0 1.0	1 (2.0) 51.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (52.9) 61.6 43.8	13 (25.5) 41.3 31.5	19 (43.2) 26.1 72.7	46 (48.4) 87.7 52.4	1 (100) 0.9 112.4
非心臓性胸痛	3 (5.9) 98.1 3.1	0 53.5 0	0 46.4 0	3 (3.2) 144.6 2.1	1 (100) 0.9 112.4
無力症	2 (3.9) 101.4 2.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	3 (3.2) 147.3 2.0	0 1.3 0
カテーテル留置部位内出血	1 (2.0) 101.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
カテーテル留置部位紅斑	2 (3.9) 99.6 2.0	1 (2.0) 53.1 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 146.1 1.4	0 1.3 0
カテーテル留置部位血腫	1 (2.0) 100.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
カテーテル留置部位刺激感	1 (2.0) 100.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.9 0.7	0 1.3 0
カテーテル留置部位疼痛	1 (2.0) 101.7 1.0	1 (2.0) 52.6 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
カテーテル留置部位関連反応	1 (2.0) 101.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
カテーテル留置部位腫脹	1 (2.0) 101.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.9 0.7	0 1.3 0
胸部不快感	1 (2.0) 101.5 1.0	1 (2.0) 52.4 1.9	1 (2.3) 46.1 2.2	2 (2.1) 147.6 1.4	0 1.3 0
胸痛	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
悪寒	4 (7.8) 99.8 4.0	3 (5.9) 51.4 5.8	2 (4.5) 43.6 4.6	6 (6.3) 143.4 4.2	0 1.3 0
疲労	9 (17.6) 87.0 10.3	2 (3.9) 52.5 3.8	5 (11.4) 40.3 12.4	14 (14.7) 127.3 11.0	0 1.3 0
異常感	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.0 2.2	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
冷感	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
宿酔	1 (2.0) 102.0 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
高体温症	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
炎症	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.7 2.2	1 (1.1) 147.4 0.7	0 1.3 0
インフルエンザ様疾患	6 (11.8) 96.2 6.2	3 (5.9) 52.3 5.7	0 46.4 0	6 (6.3) 142.7 4.2	0 1.3 0
注入部位血管外漏出	0 102.7 0	0 53.5 0	3 (6.8) 42.6 7.0	3 (3.2) 145.2 2.1	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
注入部位関節痛	1 (2.0) 101.9 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
注入部位結節	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
注入部位浮腫	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
注入部位疼痛	1 (2.0) 101.0 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.4 0.7	0 1.3 0
注入部位発疹	1 (2.0) 99.7 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.2 2.2	2 (2.1) 145.9 1.4	0 1.3 0
注入部位反応	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
注入部位腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
注入部位蕁麻疹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.0 2.2	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
注射部位血腫	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
限局性浮腫	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.3 2.2	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
倦怠感	1 (2.0) 101.9 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
末梢性浮腫	4 (7.8) 95.4 4.2	2 (3.9) 51.3 3.9	0 46.4 0	4 (4.2) 141.9 2.8	0 1.3 0
疼痛	2 (3.9) 99.0 2.0	1 (2.0) 52.0 1.9	6 (13.6) 40.4 14.9	8 (8.4) 139.4 5.7	0 1.3 0
末梢腫脹	3 (5.9) 97.6 3.1	1 (2.0) 51.4 1.9	2 (4.5) 44.2 4.5	5 (5.3) 141.8 3.5	0 1.3 0
ポリープ	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.1 2.2	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
発熱	5 (9.8) 97.2 5.1	3 (5.9) 50.6 5.9	2 (4.5) 44.7 4.5	7 (7.4) 141.9 4.9	0 1.3 0
異物感	1 (2.0) 101.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.7 2.2	1 (1.1) 147.4 0.7	0 1.3 0
血管穿刺部位疼痛	1 (2.0) 100.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.7 0.7	0 1.3 0
臨床検査	13 (25.5) 91.5 14.2	6 (11.8) 49.9 12.0	6 (13.6) 39.6 15.2	19 (20.0) 131.1 14.5	0 1.3 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.9) 101.5 3.0	1 (2.0) 53.2 1.9	2 (4.5) 43.8 4.6	5 (5.3) 145.2 3.4	0 1.3 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.8 2.2	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
細菌検査	1 (2.0) 101.3 1.0	1 (2.0) 52.1 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0) 101.7 1.0	1 (2.0) 52.6 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
血中ブドウ糖増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
血圧上昇	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	2 (4.5) 44.9 4.5	3 (3.2) 147.5 2.0	0 1.3 0
血中ナトリウム減少	1 (2.0) 100.9 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.3 0.7	0 1.3 0
体温上昇	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
補体因子増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.4 2.3	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
心電図ＰＱ間隔延長	1 (2.0) 101.7 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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 Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
心電図異常	2 (3.9) 100.9 2.0	0 53.5 0	0 46.4 0	2 (2.1) 147.3 1.4	0 1.3 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.9) 101.3 2.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.7 1.4	0 1.3 0
心拍数増加	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
肝酵素上昇	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
免疫複合体濃度増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.4 2.3	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
酸素飽和度低下	2 (3.9) 101.3 2.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.7 1.4	0 1.3 0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.0) 102.1 1.0	1 (2.0) 53.0 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
トリプターゼ増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.4 2.3	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
傷害、中毒および処置合併症	19 (37.3) 78.1 24.3	11 (21.6) 41.8 26.3	7 (15.9) 38.7 18.1	26 (27.4) 116.7 22.3	0 1.3 0
節足動物咬傷	0 102.7 0	0 53.5 0	2 (4.5) 43.0 4.7	2 (2.1) 145.7 1.4	0 1.3 0
挫傷	7 (13.7) 92.9 7.5	2 (3.9) 49.4 4.0	1 (2.3) 45.8 2.2	8 (8.4) 138.7 5.8	0 1.3 0
椎骨脱臼	1 (2.0) 101.7 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
顔面損傷	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
転倒	8 (15.7) 87.3 9.2	4 (7.8) 47.2 8.5	5 (11.4) 40.9 12.2	13 (13.7) 128.1 10.1	0 1.3 0
体内異物	1 (2.0) 101.8 1.0	1 (2.0) 52.7 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
股関節部骨折	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.9 2.2	1 (1.1) 147.6 0.7	0 1.3 0
切開部位痛	1 (2.0) 102.4 1.0	1 (2.0) 53.3 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
関節損傷	1 (2.0) 101.9 1.0	1 (2.0) 52.8 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
靭帯捻挫	1 (2.0) 101.2 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
四肢損傷	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
筋断裂	1 (2.0) 102.5 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
肉離れ	1 (2.0) 102.3 1.0	1 (2.0) 53.2 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
骨盤骨折	1 (2.0) 101.7 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
処置による疼痛	2 (3.9) 100.9 2.0	2 (3.9) 51.7 3.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.3 1.4	0 1.3 0
皮膚擦過傷	1 (2.0) 100.8 1.0	1 (2.0) 51.7 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.2 0.7	0 1.3 0
皮膚裂傷	1 (2.0) 102.0 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
軟部組織損傷	1 (2.0) 102.0 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	1 (2.3) 46.0 2.2	2 (2.1) 148.0 1.4	0 1.3 0
腱損傷	1 (2.0) 101.9 1.0	1 (2.0) 52.8 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
熱傷	1 (2.0) 101.2 1.0	1 (2.0) 52.0 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.6 0.7	0 1.3 0
上肢骨折	1 (2.0) 101.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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 Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
第８神経損傷	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	101.9	52.8	46.4	148.3	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
ワクチン接種合併症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.3	53.2	46.4	148.8	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
社会環境	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.1	53.0	46.4	148.6	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0
パートナーの妊娠	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0
	102.1	53.0	46.4	148.6	1.3
	1.0	1.9	0	0.7	0

Adverse Events are coded using MedDRA-J = 22.1.
SOC is sorted according internationally agreed SOC order, PTs within the SOC are sorted by descending order in group 4
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/OVERALL/CTD 2020 JP JPN/REPORT/PGM/ae socpt py 14028 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_14028_s_t_j_i.rtf (24AUG2020 6:09)

[redacted]

表 13 - 治験薬との因果関係が否定できない TEAE - 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］- AVAL 投与）

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
Patient with at least one TEAE related to investigational medicinal product	25 (49.0) 57.8 43.3	9 (17.6) 46.7 19.3	19 (43.2) 27.0 70.4	44 (46.3) 84.8 51.9	0 1.3 0
感染症および寄生虫症	2 (3.9) 99.4 2.0	1 (2.0) 52.5 1.9	1 (2.3) 45.6 2.2	3 (3.2) 145.0 2.1	0 1.3 0
結膜炎	1 (2.0) 101.6 1.0	1 (2.0) 52.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0
上咽頭炎	1 (2.0) 100.5 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.2 2.2	2 (2.1) 146.6 1.4	0 1.3 0
肺炎	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.6 2.2	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
代謝および栄養障害	2 (3.9) 101.4 2.0	0 53.5 0	0 46.4 0	2 (2.1) 147.8 1.4	0 1.3 0
食欲減退	1 (2.0) 101.7 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
糖尿病	1 (2.0) 102.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
神経系障害	6 (11.8) 92.3 6.5	2 (3.9) 52.0 3.8	4 (9.1) 40.5 9.9	10 (10.5) 132.8 7.5	0 1.3 0
灼熱感	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.6 2.2	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
浮動性めまい	1 (2.0) 101.0 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.3 2.3	2 (2.1) 145.3 1.4	0 1.3 0
頭痛	4 (7.8) 94.9 4.2	1 (2.0) 52.9 1.9	3 (6.8) 41.3 7.3	7 (7.4) 136.2 5.1	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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 Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
振戦	1 (2.0) 101.8 1.0	1 (2.0) 52.7 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 148.2 0.7	0 1.3 0
眼障害	2 (3.9) 101.0 2.0	2 (3.9) 52.4 3.8	0 46.4 0	2 (2.1) 147.4 1.4	0 1.3 0
結膜充血	1 (2.0) 101.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
眼充血	2 (3.9) 101.1 2.0	2 (3.9) 52.4 3.8	0 46.4 0	2 (2.1) 147.6 1.4	0 1.3 0
耳および迷路障害	1 (2.0) 101.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
耳そう痒症	1 (2.0) 101.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
心臓障害	1 (2.0) 99.8 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.2 0.7	0 1.3 0
頻脈	1 (2.0) 99.8 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.2 0.7	0 1.3 0
血管障害	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.4 2.2	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
ほてり	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.4 2.2	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9) 98.7 2.0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	3 (3.2) 145.0 2.1	0 1.3 0
咳嗽	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	2 (2.1) 147.9 1.4	0 1.3 0
呼吸困難	1 (2.0) 99.8 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.2 0.7	0 1.3 0
咽喉刺激感	1 (2.0) 101.6 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.1 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
胃腸障害	8 (15.7) 87.6 9.1	3 (5.9) 51.4 5.8	4 (9.1) 40.8 9.8	12 (12.6) 128.4 9.3	0 1.3 0
上腹部痛	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.4 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
下痢	2 (3.9) 98.0 2.0	1 (2.0) 53.3 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 144.4 1.4	0 1.3 0
消化不良	1 (2.0) 101.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.8 0.7	0 1.3 0
口の感覚鈍麻	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.6 0.7	0 1.3 0
口唇腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.0 2.2	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
悪心	5 (9.8) 94.8 5.3	2 (3.9) 51.6 3.9	1 (2.3) 44.3 2.3	6 (6.3) 139.1 4.3	0 1.3 0
口腔内不快感	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.2 2.2	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
口の錯感覚	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.6 2.2	1 (1.1) 148.3 0.7	0 1.3 0
舌腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.4 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
歯の脱落	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.3 2.3	1 (1.1) 146.9 0.7	0 1.3 0
嘔吐	2 (3.9) 98.2 2.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	3 (3.2) 144.2 2.1	0 1.3 0
肝胆道系障害	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0
胆汁うっ滞	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.1 2.2	1 (1.1) 147.7 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
皮膚および皮下組織障害	10 (19.6) 89.3 11.2	6 (11.8) 50.7 11.8	8 (18.2) 41.9 19.1	18 (18.9) 131.1 13.7	0 1.3 0
血管浮腫	1 (2.0) 100.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.7 0.7	0 1.3 0
皮膚症	1 (2.0) 100.3 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.7 0.7	0 1.3 0
紅斑	2 (3.9) 101.0 2.0	2 (3.9) 52.4 3.8	0 46.4 0	2 (2.1) 147.5 1.4	0 1.3 0
手掌紅斑	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
そう痒症	5 (9.8) 95.1 5.3	1 (2.0) 53.3 1.9	6 (13.6) 43.2 13.9	11 (11.6) 138.3 8.0	0 1.3 0
発疹	2 (3.9) 99.2 2.0	1 (2.0) 52.4 1.9	2 (4.5) 45.5 4.4	4 (4.2) 144.7 2.8	0 1.3 0
紅斑性皮疹	1 (2.0) 101.1 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	2 (2.1) 147.0 1.4	0 1.3 0
皮膚変色	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
蕁麻疹	4 (7.8) 96.1 4.2	2 (3.9) 52.2 3.8	4 (9.1) 43.9 9.1	8 (8.4) 140.0 5.7	0 1.3 0
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.9) 99.8 3.0	1 (2.0) 52.9 1.9	2 (4.5) 42.2 4.7	5 (5.3) 142.0 3.5	0 1.3 0
筋痙縮	2 (3.9) 100.6 2.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 147.1 1.4	0 1.3 0
筋肉痛	1 (2.0) 101.8 1.0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.3 2.3	2 (2.1) 146.1 1.4	0 1.3 0
四肢痛	1 (2.0) 102.0 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	1 (2.3) 44.4 2.3	2 (2.1) 146.4 1.4	0 1.3 0
生殖系および乳房障害	1 (2.0) 100.8 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.3 0.7	0 1.3 0

[redacted]

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
陰部そう痒症	1 (2.0) 100.8 1.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 147.3 0.7	0 1.3 0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (21.6) 84.7 13.0	4 (7.8) 49.6 8.1	9 (20.5) 34.9 25.8	20 (21.1) 119.6 16.7	0 1.3 0
無力症	1 (2.0) 102.0 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
胸部不快感	1 (2.0) 101.5 1.0	1 (2.0) 52.4 1.9	1 (2.3) 46.1 2.2	2 (2.1) 147.6 1.4	0 1.3 0
悪寒	4 (7.8) 99.8 4.0	3 (5.9) 51.4 5.8	2 (4.5) 43.6 4.6	6 (6.3) 143.4 4.2	0 1.3 0
疲労	3 (5.9) 95.7 3.1	0 53.5 0	3 (6.8) 41.1 7.3	6 (6.3) 136.8 4.4	0 1.3 0
冷感	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.9 2.2	1 (1.1) 148.5 0.7	0 1.3 0
高体温症	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.3 2.2	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
インフルエンザ様疾患	2 (3.9) 100.5 2.0	1 (2.0) 52.9 1.9	0 46.4 0	2 (2.1) 146.9 1.4	0 1.3 0
注入部位血管外漏出	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.5 2.2	1 (1.1) 147.2 0.7	0 1.3 0
注入部位関節痛	1 (2.0) 101.9 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.4 0.7	0 1.3 0
注入部位疼痛	1 (2.0) 101.0 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.4 0.7	0 1.3 0
注入部位発疹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.2 2.2	1 (1.1) 148.9 0.7	0 1.3 0
注入部位蕁麻疹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 46.0 2.2	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
限局性浮腫	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 45.3 2.2	1 (1.1) 148.0 0.7	0 1.3 0

System Organ Class Preferred Term 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)	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP Events in ETP (N=51)	Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)
末梢性浮腫	1 (2.0) 99.8 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 146.3 0.7	0 1.3 0
疼痛	0 102.7 0	0 53.5 0	2 (4.5) 43.7 4.6	2 (2.1) 146.4 1.4	0 1.3 0
末梢腫脹	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.4 2.3	1 (1.1) 147.1 0.7	0 1.3 0
異物感	1 (2.0) 101.1 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 147.5 0.7	0 1.3 0
臨床検査	2 (3.9) 102.3 2.0	1 (2.0) 53.5 1.9	2 (4.5) 43.3 4.6	4 (4.2) 145.6 2.7	0 1.3 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0) 102.4 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.8 0.7	0 1.3 0
血圧上昇	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	1 (2.3) 45.4 2.2	2 (2.1) 148.0 1.4	0 1.3 0
体温上昇	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
補体因子増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.4 2.3	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
心拍数増加	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
免疫複合体濃度増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.4 2.3	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
酸素飽和度低下	1 (2.0) 102.6 1.0	1 (2.0) 53.5 1.9	0 46.4 0	1 (1.1) 149.0 0.7	0 1.3 0
トリプターゼ増加	0 102.7 0	0 53.5 0	1 (2.3) 44.4 2.3	1 (1.1) 147.0 0.7	0 1.3 0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0) 102.2 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0
挫傷	1 (2.0) 102.2 1.0	0 53.5 0	0 46.4 0	1 (1.1) 148.7 0.7	0 1.3 0

[redacted]

	Group 1:Subjects received avalglucosidase alfa in both PAP and ETP		Group 2:Subjects received alglucosidase alfa in PAP and avalglucosidase alfa in ETP	Group 3:Subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP	Group 4:Pediatric subjects who received avalglucosidase alfa in either PAP or ETP
System Organ Class **Preferred Term** **Number of patients with events (%)** **Patient years at risk** **EAIR per 100 patient years**	**Events in PAP and ETP (N=51)**	**Events in ETP (N=51)**	**Events in avalglucosidase alfa treatment (N=44)**	**Events in avalglucosidase alfa treatment (N=95)**	**Events in avalglucosidase alfa treatment (N=1)**

Adverse Events are coded using MedDRA-J = 22.1.
Related is defined as assessed by the investigator as "Related" or the assessment is missing in eCRF.
SOC is sorted according internationally agreed SOC order, PTs within the SOC are sorted by descending order in group 4
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/OVERALL/CTD 2020 JP JPN/REPORT/PGM/ae socpt py 14028 rel s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_py_14028_rel_s_t_j_i.rtf (24AUG2020 6:10)

2.4 LTS13769 試験（海外／参考資料）

5.3.5.2 [LTS13769]

2.4.1 概要

治験実施計画書の識別コード：LTS13769

治験の標題：**ポンペ病**（糖原病 II 型）患者を対象として、avalglucosidase alfa 隔週反復点滴静脈内投与での長期の安全性及び薬物動態を検討する多施設・国際共同、非盲検、継続投与試験（LTS13769）

治験調整医師：[redacted], Germany

治験実施医療機関：7 か国（ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、オランダ、英国、米国）の 16 施設

公表文献：

Pena L, Baron R, Byrne B, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, et al. Phase 1 exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy neoGAA in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated late-onset Pompe disease patients. Mol Gen Metab. 2016;117(2);S92; Abstract 238.

Ladha S, Laforet P, Mengel E, Pestronk A, Pouget J, Schoser B, et al. Phase 1 Safety and pharmacokinetics of the novel enzyme replacement therapy neoGAA in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated late-onset Pompe disease patients. Mol Gen Metab. 2016;117(2);S117-S118; Abstract 318.

Pena L, Barohn R, Byrne B, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, et al. Phase 1 exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy neoGAA in treatment naïve and alglucosidase alfa- treated late-onset Pompe disease patients. Neurology. 2016, 86(16 Supplement) Abstract S38.006.

Trivedi J, Van Der Ploeg A, Barohn R, Byrne B, Desnuelle C, Goker-Alpan O, et al. Phase 1 safety and pharmacokinetics of the novel enzyme replacement therapy neoGAA in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated late-onset Pompe disease patients. Neurology 2016, 86(16 Supplement) Abstract S38.005.

Pena L, Barohn R, Byrne B, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, et al. Phase 1 safety, pharmacokinetics, and exploratory efficacy of neoGAA, a novel enzyme replacement therapy, in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated late-onset Pompe disease patients. J Neuromuscular Dis. 2016;3(S1)S174; Abstract PS2Group1-058/#356.

Schoser B, et al. NEO1/NEO-EXT: Long-term safety of repeat avalglucosidase alfa dosing in late-onset Pompe disease patients for 3.5 years. Abstract 1534 Poster: P-370. (Available upon request)

Pena L, Barohn R, Dimachkie M, Kishnani P, Ladha S, Mengel K, et al. NEO1 and NEO-EXT studies: Long-term safety of repeat avalglucosidase alfa dosing for 4.5 years in late-onset Pompe disease patients. Mol Genet and Metab. 2019;126(2):S115–6. Poster: 278.

Dimachkie MM, Barohn R, Kishnani P, Ladha S, Mengel K, Pena L, et al. NEO1 and NEO-EXT Studies: Long-term safety of repeat avalglucosidase alfa dosing for 4.5 years in patients with late-onset Pompe disease. Neurology. 2019;92(15S):P5.4-003. Poster: 4-003. Accessed 10-Aug-2020: https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P5.4-003.abstract

Schoser B, Barohn R, Dimachkie M, Kishnani P, Ladha S, Mengel K, et al. NEO1 and NEO-EXT studies: pharmacodynamic and exploratory biomarker assessments following repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 4.5 years in patients with late-onset Pompe disease. Eur J Neurol. 2019;26(Suppl.1):326; abstract EPR3085.

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：LTS13769

Schoser B, Barohn R, Byrne B, Liu K, Fraser P, Dimachkie M, et al. NEO1 and NEO-EXT Studies: Exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 5 years in participants with late-onset Pompe disease (LOPD). Neuromuscul Disord. 2019 Oct 1;29:S60-1. Poster: P.69. Accessed 10-Aug-2020: https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(19)30486-9/abstract

Dimachkie M, Kishnani P, Ladha S, Mengel K, Pena L, Sacconi S, et al. NEO1 AND NEO-EXT Studies: Pharmacodynamic/exploratory biomarker and safety assessments following repeat avalglucosidase alfa dosing for up to 4.5 years in patients with late-onset Pompe disease. Muscle Nerve. 2019; Vol. 60; pp. S48 - S49. Poster: 98. Accessed 10-Aug-2020: https://lirias.kuleuven.be/2839575?limo=0

Dimachkie M, Barohn R, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani P, Ladha S, et al. NEO1 and NEO-EXT Studies: Long-term safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for 5.5 years in late-onset Pompe disease patients. Abstract: 98. Mol Genet Metab. 2020;129(2):S49.

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2014 年 2 月 27 日

中間解析のカットオフ日：2020 年 2 月 27 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：主要目的は、avalglucosidase alfa（AVAL）の臨床試験を既に完了した糖原病 II 型患者での AVAL の長期投与での安全性と薬物動態（PK）を評価することであった。

副次的目的は、AVAL の薬力学（PD）及び探索的有効性評価項目を評価することにより、長期投与の有効性を検討し、AVAL の有益性が維持されているかどうか、及び反応の時間経過を評価することであった。

治験方法：本試験は、AVAL を静脈内反復投与した多施設・国際共同、非盲検継続投与試験である。

試験の対象は、AVAL の非盲検試験であった TDR12857 試験を完了した糖原病 II 型患者とした。LTS13769 試験への登録時に、患者に TDR12857 試験と同じ用量を継続して投与した。5 又は 10 mg/kg の隔週投与が開始用量であった患者については、LTS13769 試験の残りの期間では、20 mg/kg 隔週投与に切り替えることの同意を取得することとし、20 mg/kg が開始用量であった患者にはその用量を試験期間中継続した。治験総括報告書では 2 試験（TDR12857 試験及び LTS13769 試験）の 2 つの投与期間を併合した結果を示した。

患者数：

投与：24 名

評価：

Full Analysis Set：24 名

薬力学解析対象集団：24 名

有効性解析対象集団：24 名

安全性解析対象集団：24 名

薬物動態解析対象集団：24 名

抗薬物抗体（ADA）解析対象集団：24 名

診断及び選択基準：AVAL の臨床試験を既に完了した糖原病 II 型患者

治験治療

治験薬：**AVAL**

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：LTS13769

剤形：20 mL の単回使用バイアルに充填された、約 100 mg の AVAL を含有する発熱性物質を含まない無菌の凍結乾燥製剤（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、pH 6.2）

投与経路：点滴静脈内投与

用法・用量：5、10 又は 20 mg/kg での隔週投与

バッチ番号：11-001151、12-001151、13-001170、13-001409、14-000067、14-000070、14-000072、14-000237、14-000381、14-000489、14-000500、14-001324、14-001330、14-001468、14-001880、14-002059、14-002061、14-002195、14-002288、14-02288、15-000115、15-000305、15-001151、15-000305、15-001326、IP0002372、IP0005339、IP0005938、IP0006025、IP0006038、IP0006307、IP0006308、IP0006388、IP0006806、IP0007142、IP0007147、IP0007174、IP0007302、IP0007372、IP0007373、IP0007934、IP0007936、IP0008066、IP0008135、IP0008315、IP0008460、IP0008492、IP0008835、IP0009250

投与期間：最初の TDR12857 試験での 26 週間及び LTS13769 試験での 6 年間とそれに続く追跡調査期間（実施国での承認時まで、又は英国及びドイツでは最長 2 年間）

観察期間：投与期間とそれに続く 4 週間の追跡観察期間

評価基準：

安全性：患者が自発的に報告した、又は治験責任医師が観察した有害事象

標準的な臨床検査評価（血液学検査、血液生化学検査）

身体所見及び体重、心電図及びバイタルサイン

抗 AVAL 抗体に対する免疫原性の評価

薬物動態：

最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度ー時間曲線下面積（台形法）（AUC_{last}）、血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）、定量下限以上の濃度が得られた最終時点（t_{last}）、最終相の傾き（λz）から求めた最終相の消失半減期（$t_{1/2z}$）、血漿中薬物の見かけの全身クリアランス（CL）、最終相（λz）における見かけの分布容積（V_z）

薬力学：

骨格筋の磁気共鳴画像（MRI）検査

大腿四頭筋の針生検又は切開生検

尿中グルコース四糖類（Hex4）濃度

探索的有効性：

6 分間歩行試験（6MWT）、

肺機能に関する評価項目：努力肺活量（FVC）、努力呼気量（FEV）、最大呼気圧（MEP）、最大吸気圧（MIP）、最大呼気流量（PEF）

薬力学用検体の採取時間及び生物学的分析法：

薬力学の評価は 6 か月時及びその後の 1 年ごとに実施した。疾患の重症度及び治療効果を評価するための骨格筋の MRI 検査は、針生検又は切開生検実施前に定性的（T1）及び定量的（T2、Dixon 法）手法を用いて行った。大腿四頭筋の針生検又は切開生検を MRI 検査実施後に実施し、グリコーゲン含量を評価した。尿中 Hex4 濃度評価のための絶食時の尿検体をそれぞれの治験薬（AVAL）投与前に採取した。

治験実施計画書の識別コード：LTS13769

統計手法：今回の中間解析では以下の統計手法を使用した：

薬力学（PD）評価項目の解析：特段の規定がない限り、定量的パラメータについて、各測定時点の実測値及びベースライン（必要に応じて再設定ベースラインも適用した）からの変化量の記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、変化量の 95%信頼区間など）を、投与群ごと、各患者の群／用量ごとに表示した。カテゴリカルデータの定性的結果は各区分での患者数及び患者の割合で表示した。PD パラメータの変化に直線性の傾向が認められた場合には、経時モデルを用いてベースラインからの経時的変化をモデル化した。

有効性評価項目の解析：副次的評価項目は Full Analysis Set と有効性解析対象集団の両方で要約した。6MWT（歩行距離、実測値及び予測値に対する%）及び肺機能検査（PFT）パラメータ（仰臥位及び直立座位での FVC、FEV1、MIP、MEP 及び PEF の実測値及び予測値に対する%）の実測値、ベースラインから各測定時点までの変化量、及び再設定ベースラインからの変化量（LTS13769 試験に移行した患者のみ）の要約統計量を要約した。95%信頼区間を用いて、ベースラインから各評価時期までの変化量を推定した。欠測値の補完は行わなかった。患者ごとの経時的変化は推移図で示した。

安全性の評価項目の解析：特定の注目すべき安全性の評価項目に関して、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。図の作成も行った。解析のためのベースライン値は TDR12857 試験での AVAL の初回投与前の直近の値と定義した。

要約：

集団の特性：

TDR12857 試験では遅発型糖原病 II 型（LOPD）の患者全 24 名を登録し、治験薬（AVAL）を投与した（グループ 1：10 名、グループ 2：14 名）。グループ 1 は未治療患者を対象とし、グループ 2 は ALGLU 既治療患者を対象とした。TDR12857 試験を完了した 21 名のうち、19 名が LTS13769 試験に登録された。そのうちの 2 名が治験を中止し、中止の理由は同意の撤回及びその他であった。本中間総括報告書のカットオフ日（2020 年 2 月 27 日）の時点で、17 名が治験薬の投与を受けており、長期投与の安全性試験を継続中である。

安全性の結果：

全体として TDR12857 試験及び LTS13769 試験中に、全 24 名（100.0%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、合計で 960 件の TEAE が発現した。全体として、9 名（37.5%）に合計 33 件の重篤な TEAE が発現し、そのうちの 1 名には TDR12857 試験期間中に 6 件の治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。全体として、6 名に 40 件の治験実施計画書で定義した infusion associated reactions（IAR）が、12 名に 54 件のアルゴリズムで定義した IAR が発現した。TDR12857/LTS13769 試験の前述の期間中に死亡の報告はなかった。

TDR12857 試験及び LTS13769 試験では、ADA 反応はグループ 1（未治療患者）、グループ 2（既治療患者）別に記述し、意味のある結果を得るには患者数が少数であったために、用量別の記述は行わなかった。未治療患者への酵素補充療法（ERT）の治療で予測されたとおり、90%（9/10 名）に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、そのうちの 8 名は陽性が持続し、1 名は免疫寛容となり ADA 陰性となった。既治療患者では、42.9%（6/14 名）が治験薬投与下で発現した ADA が認められ、そのうちの 4 名は試験登録時には ADA 陰性であったが投与により ADA が発現し、2 名は治験薬投与下で増強した ADA 反応が認められた（治験薬投与下で上昇した ADA とは、既に存在していた ADA が、治験薬投与によってベースラインから抗体価が 2 倍以上に増強された状態と定義した）。全体として、15/24 名（62.5%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。そのうちの 13 名には治験薬投与下で誘発した ADA が発現し、そのうち 5 名には投与前から ADA が存在し、2 名に治験薬投与下で増強した ADA が発現した。治験薬投与下で誘発した ADA が認められた 13 名のうち、2 名は一過性の陽性と判断され、9 名は持続的な陽性と判断され、2 名は免疫寛容となりその後 ADA 陰性となった。ピーク抗体価の中央値は未治療患者では 1600（範囲：200～51200）、既治療患者では 400（範囲：100～12800）であった。未治療患者での初回投与から抗体陽性となるまでの時間の中央値は 8.1 週間（平均値±標準偏

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：LTS13769

差、8.3±2.1 週間）、ADA が陽性であった期間の中央値は 280.1 週間であった。

薬物動態の結果：

Week 26、Week 1（20 mg/kg の再設定ベースライン）及び Week 208 において、約 70%の患者の投与前の AVAL の濃度は定量下限（LLOQ）未満であり、残りの患者の投与前の AVAL の濃度は僅かに LLOQ を上回っていた。20 mg/kg に切り替えた患者の Week 1（20 mg/kg の再設定ベースライン）での AVAL の PK パラメータは、20 mg/kg 投与時の Week 26 投与時での PK パラメータと同様であった。さらに、AVAL の PK パラメータは、Week 26、Week 1（20 mg/kg での再設定ベースライン）及び Week 208 で同様であり、PK パラメータは時期に依存せず、隔週投与での明確な蓄積効果は認められなかった。

20 mg/kg 隔週投与後、最終相の消失半減期の平均値は 0.894～1.72 時間、血漿中全身クリアランスの平均値の範囲は 0.686～1.25 L/h、定常状態の分布容積の平均値の範囲は 3.36～6.61 L であった。ALGLU 既治療患者での AVAL の PK は未治療患者での PK と同様であった。

薬力学の結果：

骨格筋 MRI 検査：全体として、患者の筋肉量指数、ケミカルシフトアーチファクト、Dixon 法による脂肪量及び水・T2 強調画像（B1 マッピングあり／なし）の結果は、試験期間を通しておおむね安定していた。通常、この集団の患者では疾患の悪化により、これらの領域での減少が予想されるために、AVAL の投与が筋肉の保存効果に関与している可能性が示唆された。

骨格筋のグリコーゲン含量：グループ 1 の全患者での左大腿四頭筋のグリコーゲン含量（平均値±標準偏差）は、ベースラインで 3.7±3.6%（4 名）、Week 27 で 2.9±1.5%（3 名）であり同程度であった。右大腿四頭筋のグリコーゲン含量の平均値±標準偏差は、ベースラインで 7.5±8.8%（6 名）、Week 27 で 6.6±7.1%（6 名）に減少し、ベースラインからの変化量は−0.9±2.4%であった。

グループ 2 の全患者での左大腿四頭筋のグリコーゲン含量の平均値±標準偏差は、ベースラインで 6.9±8.6%（11 名）、Week 27 で 4.0±4.7%（7 名）に減少し、ベースラインからの変化量は−1.7±4.2%であった。Week 104 での左大腿四頭筋のグリコーゲン含量が得られたのは 2 名のみであった。

全体として、グループ 1 及びグループ 2 の多くの患者から収集された生検検体はグリコーゲンの蓄積レベルが低く軽度の疾患状態を示しており、全体又はリソゾーム中のグリコーゲンに対する AVAL の効果を病理組織学的に評価することは困難であった。

尿中 Hex4 濃度：グループ 1 では、尿中 Hex4 濃度のベースラインからの時間経過による平均値の減少が全ての投与群で認められた。5 mg/kg 投与群のベースラインでの平均値±標準偏差は 7.0±3.9 mmol/mol、10 mg/kg 投与群では 13.0±4.8 mmol/mol、20 mg/kg 投与群では 5.4±4.3 mmol/mol であった。最大の減少（平均値±標準偏差）は 5 mg/kg 投与群では Week 286 の−7.9 mmol/mol（標準偏差は検出不能）、10 mg/kg 投与群では Week 182 の−11.6 mmol/mol（標準偏差は検出不能）、20 mg/kg 群では Week 234 の−4.4 mmol/mol（標準偏差は検出不能）であった。

グループ 2 では、尿中 Hex4 濃度の平均値の減少が 10 mg/kg 群と 20 mg/kg 群に認められ、5 mg/kg 群ではベースラインからの増加後に減少が認められた。ベースライン（平均値±標準偏差）は 5 mg/kg 群で 7.0±3.8 mmol/mol、10 mg/kg 群で 3.9±1.9 mmol/mol、20 mg/kg 群で 7.5±8.3 mmol/mol であった。最大の減少（平均値±標準偏差）は、5 mg/kg 群で Week 260 の−5.9±0.1 mmol/mol で、10 mg/kg 群では Week 260 の−2.9±1.7 mmol/mol、20 mg/kg 群では Week 208 の−5.9±9.5 mmol/mol であった。長期投与の LTS13769 試験では、データは Hex4 濃度の経時的な改善傾向を示し、筋肉の病理学的経過が安定していることが認められた。

探索的有効性の結果：

全体として、6MWT、FVC、FEV、MEP、MIP 及び PEF の結果は、年齢及び合併症による変動はあったものの、投与期間を通して安定していた。

[redacted]

治験実施計画書の識別コード：LTS13769

結論：

TDR12857 試験及びその長期継続投与試験である LTS13769 試験の本中間総括報告書のカットオフ日までを通して、AVAL はおおむね安全で忍容性も良好であった。該当する試験期間中に死亡の報告はなく、生命を脅かすと判断された事象（深部静脈血栓）が 1 件報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な TEAE が 9 名 33 件に認められ、治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 名 6 件に認められた。発現した TEAE の重症度はほとんどが軽度であった。2 名にアナフィラキシー（MedDRA 標準検索式）に該当する TEAE が発現し、いずれも回復は認められたが、1 名が試験を中止した。

アルゴリズムで定義した IAR が 12 名 54 件に、治験実施計画書で定義した IAR が 6 名 40 件に認められた。

全体として、24 名中 5 名（20.8%）は投与前に ADA 陽性であり、投与開始後に 24 名中 13 名（54.2%）に治験薬投与下で誘発した ADA が認められ、時間経過とともに減少傾向を示した。ADA のピーク抗体価と、グループ 1 及びグループ 2 の両方の患者で発現したアルゴリズムで定義した IAR 又は治験実施計画書で定義した IAR の件数との間には相関関係が認められた。

尿中 Hex4 濃度に対する抗 AVAL 抗体のピーク抗体価のカテゴリーごとの ADA の効果を検討したが、ADA のピーク抗体価は尿中 Hex4 濃度に影響を与えなかった。

PD データによって多くの患者での筋肉の構造及び機能が保持されたことから、糖原病 II 型患者での AVAL の有効性が長期間にわたって維持される明確な傾向が示された。筋肉損傷のバイオマーカー及び疾患バイオマーカーは、多くの糖原病 II 型患者で意味のある減少を示し、その減少は試験期間の長期にわたって維持された（骨格筋生検でのグリコーゲン含量が高値を維持した患者でのグリコーゲン含量の低下、探索的評価項目であった筋肉の MRI 検査による 4 年後の最終評価時期までの改善／安定化の傾向）。FVC に相関して、MIP、MEP 及び 6MWT は多くの患者で 6 年後まで安定に維持された。

ALGLU 既治療患者での AVAL の PK は未治療患者と同様であった。AVAL の PK パラメータは時間経過に関係なく同様であり、AVAL の PK は時間に依存せず、AVAL の隔週投与による明確な蓄積効果は認められなかった。

報告書の日付：**2020** 年 8 月 12 日

[redacted]