目次

1　製品開発の根拠 9
1.1　緒言 9
1.2　背景 9
1.2.1　ポンペ病の背景 9
1.2.2　ポンペ病の治療とアンメットニーズ 11
1.3　本併用の背景及び概要 12
1.4　本併用がポンペ病における作用機序的及び臨床的アンメットニーズを解消する薬剤であることを示す非臨床エビデンス 13
1.5　本併用がポンペ病における作用機序的及び臨床的アンメットニーズを解消する薬剤であることを示す臨床エビデンス 14
1.6　臨床開発プログラム 17
1.7　薬事申請戦略 19
1.8　規制当局との協議に基づく開発 20
1.9　リスク軽減 21
1.10　申請の根拠 21

2　生物薬剤学に関する概括評価 23
2.1　ミグルスタットの生物薬剤学的特性及び関連する分析法 23
2.2　分析法 24
2.3　生物薬剤学試験 24
2.4　生物薬剤学的結論 25

3　臨床薬理に関する概括評価 27
3.1　作用機序 27
3.2　用量用法設定 28
3.2.1　用量設定 28
3.2.2　用法設定 29
3.3　薬物動態 30
3.3.1　ノンコンパートメント解析 30
3.3.2　PopPK モデルの開発 30
3.3.3　健康被験者における ^{14}C-標識ミグルスタット 31
3.4　薬力学 32
3.4.1　バイオマーカー 32
3.4.2　曝露-反応解析 32
3.5　薬物－人口統計学的特性の相互作用 33
3.6　薬物相互作用 33

3.7 内因性要因（薬物－疾患の相互作用）.....34
3.8 外因性要因.....34
3.8.1 食事の影響.....34
3.8.2 ミグルスタット－二糖分解酵素の相互作用.....35
3.8.3 その他の潜在的なオフターゲット作用.....35
3.9 免疫原性が薬物動態、安全性及び有効性に及ぼす影響.....35
4 有効性の概括評価.....38
4.1 成人ポンペ病患者を対象とした ATB200-03 試験.....38
4.1.1 被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-03 試験.....38
4.1.2 人口統計学的特性－ATB200-03 試験.....38
4.1.3 主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約－ATB200-03 試験（ITT 集団、外れ値の被験者を含む／除く）.....39
4.1.4 主要評価項目 6MWD－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）.....41
4.1.5 座位 FVC（予測値に対する%）－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）.....42
4.1.6 MMT 下肢スコア－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）.....43
4.1.7 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）改善の臨床的意義－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）.....43
4.1.8 ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）.....44
4.1.9 主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の副次評価項目を通しての結果の要約－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）.....46
4.1.10 主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する実際の評価時点を用いた解析（MMRM）－ATB200-03 試験.....48
4.1.11 日本人集団における主要評価項目及び最初の重要な副次評価項目の要約－ATB200-03 試験.....50
4.2 本併用の長期的効果－Pool 2.....51
4.2.1 被験者の内訳及び曝露状況－Pool 2.....52
4.2.2 有効性の統合解析－Pool 2.....52
4.2.3 ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験における長期有効性.....52
4.3 部分集団における有効性－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）.....53
4.4 有効性の結論.....54
5 安全性の概括評価.....57
5.1 安全性の結果を解釈する際の考慮事項.....58
5.2 被験者の内訳.....58
5.3 曝露状況.....58
5.4 有害事象.....58

5.4.1　有害事象の概要 58
5.4.2　比較的頻度の高い有害事象 60
5.4.3　副作用 61
5.4.4　死亡 62
5.4.5　その他の重篤な有害事象 62
5.4.6　その他の重要な有害事象：中止に至った有害事象 62
5.4.7　その他の注目すべき有害事象 63
5.4.8　心イベント 71
5.5　臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 73
5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性 73
5.6.1　内因性要因 73
5.6.2　外因性要因 74
5.6.3　薬物相互作用 75
5.6.4　妊婦及び授乳婦への投与 75
5.6.5　過量投与 77
5.6.6　離脱症状及び反跳現象 77
5.7　市販後データ 77
5.7.1　シパグルコシダーゼ アルファ 77
5.7.2　ミグルスタット 78
5.8　安全性の結論 78
6　ベネフィットとリスクに関する結論 82
6.1　治療の背景 82
6.2　推奨用法・用量 83
6.3　ベネフィット 83
6.4　リスク 86
6.5　ベネフィット・リスク評価 86
7　参考文献 88

表目次

表 2.5-1　成人ポンペ病患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット併用投与の臨床データパッケージの概要 18

表 2.5-2　FDA、EMA、欧州各国の規制当局及び PMDA との主な協議 20

表 2.5-3　主要評価項目及び最初の重要な副次評価項目の要約（ITT 集団）－ATB200-03 試験 40

表 2.5-4　主要評価項目及び重要な副次評価項目の ANCOVA モデルの結果の要約（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 41

表 2.5-5　注目すべき評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 47

表 2.5-6　有害事象の概要－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 59

表 2.5-7　有害事象の概要－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 59

表 2.5-8　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における副作用の概要－安全性解析対象集団 61

表 2.5-9　注目すべき有害事象の要約：過敏症／アナフィラキシー反応［Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）］－安全性解析対象集団 64

表 2.5-10　注目すべき有害事象の要約：IAR［Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）］－安全性解析対象集団 66

図目次

図 2.5-1　6MWD（m）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験 42

図 2.5-2　座位 FVC（予測値に対する%）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験 43

図 2.5-3　6MWD（m）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT 集団、ERT 既治療）–ATB200-03 試験 45

図 2.5-4　座位 FVC（予測値に対する%）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、ERT 既治療）–ATB200-03 試験 46

図 2.5-5　全評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 48

略号一覧

記号	日本語	英語
4-MU-α-Glc	4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコピラノシド	4-methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside
6MWD	6 分間歩行距離	6-minute walk distance
6MWT	6 分間歩行試験	6-minute walk test
ADA	抗薬物抗体	anti-drug antibodies
ALGLU	アルグルコシダーゼ アルファ	alglucosidase alfa
ANCOVA	共分散分析	analysis of covariance
AT2221	ミグルスタット	miglustat
ATB200	シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	cipaglucosidase alfa (genetical recombination)
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve
$AUC_{tmax-24h}$	t_{max} から投与 24 時間後までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from t_{max} to 24 hours postdose
bis-M6P	ビスマンノース-6-リン酸	bis-phosphorylated high mannose 6-phosphate
BLA	―	Biologics License Application
CCDS	企業中核データシート	Company Core Data Sheet
CI	信頼区間	confidence interval
CI-MPR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体	cation independent mannose 6-phosphate receptor
CK	クレアチンキナーゼ	creatine kinase
CL	クリアランス	clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum observed concentration
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus
CSR	治験総括報告書	clinical study report
ECG	心電図	electrocardiogram
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
ERT	酵素補充療法	enzyme replacement therapy
EU	欧州連合	European Union
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FVC	努力性肺活量	forced vital capacity
FSS	疲労重症度スケール	Fatigue Severity Scale
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼ	human acid α-glucosidase
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene encoding human acid α-glucosidase
Gaa	マウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene encoding mouse acid α-glucosidase

記号	日本語	英語
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good Laboratory Practice
GSGC	－	Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and rising from a Chair test
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子	human ether-a-go-go-related gene
Hex4	ヘキソース四糖	hexose tetrasaccharide
IAR	注入関連反応	infusion-associated reaction
IgE	免疫グロブリン E	immunoglobulin E
IgG	免疫グロブリン G	immunoglobulin G
I_{MAX}	最大阻害	maximum inhibition
IOPD	乳児型ポンペ病	infantile-onset Pompe disease
ITT	－	Intent-to-Treat
ITT-LOCF	－	Intent-to-Treat--Last observation carried forward
ITT-OBS	－	Intent-to-Treat-Observed
Km	ミカエリス・メンテン定数	Michaelis-Menten constant
KO	ノックアウト	knock-out
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LOCF	－	last observation carried forward
LOPD	遅発型ポンペ病	late-onset Pompe disease
M6P	マンノース-6-リン酸	mannose 6-phosphate
MAA	販売承認申請	Marketing Authorization Application
MATE	－	multidrug and toxin extrusion
MCID	－	minimal clinically important difference
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEP	最大呼気圧	maximal expiratory pressure
MIP	最大吸気圧	maximal inspiratory pressure
MMRM	－	mixed-effect model for repeated measures
MMT	徒手筋力検査	manual muscle testing
NDA	新薬承認申請	New Drug Application
NONMEM	非線形混合効果モデル	Nonlinear Mixed Effect Model
OCT	－	organic cation transporter
P-gp	P 糖タンパク質	P-glycoprotein
PD	薬力学	Pharmacodynamic(s)
PDLC	事前に規定した変化の許容限界	predefined limits of change
PFT	肺機能検査	pulmonary function test
PGIC	医師による全般改善度の印象評価	Physician's Global Impression of Change
PIC	原薬充填カプセル剤	powder in capsule

記号	日本語	英語
PK	薬物動態	Pharmacokinetic(s)
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PopPK	母集団 PK	population pharmacokinetics
PRO	患者報告アウトカム	patient-reported outcome
PROMIS®	－	Patient-reported Outcomes Measurement Information System
PT	基本語	preferred term
Q	コンパートメント間クリアランス	intercompartmental clearance
QMT	定量的筋力検査	quantitative muscle testing
QTc	－	corrected QT
QTcF	Fridericia 式で補正した QT 間隔	QT interval corrected using Fridericia’s formula
rhGAA	遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ	recombinant human acid α-glucosidase
RMP	リスク管理計画	Risk Management Plan
SAP	統計解析計画書	statistical analysis plan
SD	標準偏差	standard deviation
SGIC	被験者による全般改善度の印象評価	Subject’s Global Impression of Change
SmPC	－	Summary of Product Characteristics
SMQ	MedDRA 標準検索式	standardized MedDRA query
SNIP	鼻腔吸気圧	sniff nasal inspiratory pressure
SOC	器官別大分類	system organ class
SVC	肺活量	slow vital capacity
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
$t_{1/2\alpha}$	初期分布相（α 相）の消失半減期	alpha half-life, early distribution terminal elimination phase
$t_{1/2\beta}$	消失相（β相）の消失半減期	beta half-life, terminal phase half-life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time to reach the maximum observed concentration
TMDD	－	target-mediated drug disposition
V1	中心コンパートメントの分布容積	central volume of distribution
V2	末梢コンパートメントの分布容積	peripheral volume of distribution
Vd/F	見かけの分布容積	apparent volume of distribution
V_{max}	最大反応速度	maximum elimination rate

1　製品開発の根拠

1.1　緒言

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）［ATB200、遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（rhGAA）］（以下、シパグルコシダーゼ アルファ）はミグルスタット（AT2221、*N*-ブチルデオキシノジリマイシン）との併用投与でポンペ病患者の治療を目的として開発中の新規次世代製剤である。本申請ではシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット（以下、本併用）の対象を成人とするが、小児を対象とした本併用の臨床開発も行っている。

アミカス・セラピューティクス株式会社（以下、申請者）が提案する本申請効能効果は以下のとおりである。

- シパグルコシダーゼ アルファ：遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法
- ミグルスタット：遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用療法

シパグルコシダーゼ アルファは米国（2017 年 9 月 13 日）、欧州連合（EU）（2018 年 3 月 21 日）、スイス（2020 年 3 月 19 日）、日本（2020 年 12 月 25 日）など、複数の国／地域でポンペ病の治療薬として希少疾病用医薬品指定を受けた。なお、EU では販売承認申請（MAA）時点で希少疾病用医薬品指定は維持しなかった。

ミグルスタットは米国（2017 年 9 月 13 日）、EU（2019 年 1 月 11 日）、スイス（2020 年 2 月 10 日）、日本（2020 年 12 月 25 日）など、複数の国／地域でポンペ病の治療薬として希少疾病用医薬品指定を受けた。なお、EU では MAA 時点で希少疾病用医薬品指定は維持しなかった。

欧州ではシパグルコシダーゼ アルファ（販売名 Pombiliti®）は 2023 年 3 月に、ミグルスタット（販売名 Opfolda®）は 2023 年 6 月に承認されており、英国では Pombiliti®は 2023 年 6 月、Opfolda®は 2023 年 8 月、また米国では両製剤ともに 2023 年 9 月に承認された。

1.2　背景

1.2.1　ポンペ病の背景

ポンペ病は、ライソゾーム内のグリコーゲンの分解に関与する酵素であるヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*GAA*）の変異によって引き起こされるまれな常染色体劣性遺伝子疾患である。この酵素の機能障害により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、特に心臓、骨格筋、及び肝臓において細胞機能の破壊が進行する。治療にはアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）を用いた酵素補充療法（ERT）が用いられ、体外から酵素を供給することにより酵素欠乏状態を改善する。ALGLU を用いた治療により、初期には疾患の進行が改善／安定化されるが、その後は筋機能、運動機能、及び肺機能が持続的に低下する。骨格筋の ALGLU 抵抗性は、不十分な筋肉への標的指向性が最も重要な要因であると考えられており（Meena and Raben 2020）、筋肉への標的指向性特性が改善された新たな ERT に対するアンメットニーズが存在する。

すべてのサブタイプを含めたポンペ病の総有病率は、民族や地域によって異なり、出生児の1/300,000～1/14,000 とされている（Ausems et al. 1999; Guimarães et al. 2017）。乳児型ポンペ病（IOPD）と遅発型ポンペ病（LOPD）の両者を併せたポンペ病の世界的有病率は、出生児の1/40,000（10,000 人に 0.25 人）と推定される（Martiniuk et al. 1998; Ausems et al. 1999; Hirschhorn and Reuser 2001; Hagemans et al. 2005; Kemper et al. 2007）。日本では、2013 年から 2020 年に実施された新生児スクリーニングにおいてポンペ病の有病率は約 1/37,000 と報告されており（Sawada et al. 2021）、2021 年に報告された全国調査によると、日本におけるポンペ病の患者数は 124 人と推計されている（Koto et al. 2021）。

臨床症状の発症年齢、徴候・症状の重症度、並びに器官及び／又は筋肉（骨格、呼吸器、心臓）障害の程度は、変異の重症度、それに伴う残存酵素活性に大きく依存する（Hirschhorn and Reuser 2001; Raben et al. 2002）。一般に、酵素活性が低いほど疾患の臨床経過は重症化する（Kishnani et al. 2006）。

現在、ポンペ病は連続的な一連の表現型と考えられており、臨床的に最も重度で急速に進行する表現型が古典型 IOPD、比較的重症度が低く進行が遅い表現型が LOPD である。ポンペ病の発症時期は様々である。最も重症型の IOPD は、生後 3 ヵ月以内に発症する。IOPD 患者では、疾患進行により、筋力低下、心機能障害及び呼吸機能障害が認められ、平均余命は約 2 年である。非定型乳児型、小児型、及び非古典型 IOPD などは、古典型 IOPD でみられる重大かつ進行性の肥大型心筋症を発現していない小児ポンペ病を指す種々の呼称の一部であり、これらの表現型は LOPD に近いといえる。

LOPD は小児期又は成人期のいずれにおいても発症し、臨床的に明らかな心臓障害は認められない（Leslie and Bailey 2017）。LOPD が小児期に発症した場合、LOPD の亜集団として小児型ポンペ病と呼ばれることがある。LOPD は古典型 IOPD と比較して進行が遅いものの、大多数の患者では、近位下肢及び上肢、傍脊柱筋、並びに横隔膜の筋損傷により進行性の肢帯の筋力低下及び呼吸不全を来す。臨床症状には、歩行や階段昇降の困難及び日常生活に必要な運動機能の進行性の低下があり、進行に伴い歩行補助が必要となり、車椅子に依存する状態になる（Hirschhorn and Reuser 2001）。また、この疾患の臨床症状は、呼吸機能障害によって悪化する。初期には睡眠時の呼吸障害及び起座呼吸（仰臥位での息切れ）が認められるが、ポンペ病は進行性であるため、多くの場合はやがて侵襲的人工呼吸補助が必要となる。

血液生化学的検査異常として、筋損傷のバイオマーカーである血清クレアチンキナーゼ（CK）及び疾患基質蓄積のバイオマーカーである尿中ヘキソース四糖（Hex4）の上昇が認められる（An et al. 2005; Young et al. 2009）。LOPD 患者の平均余命は、発症年齢、疾患の進行速度、呼吸筋損傷の程度、及び合併症の有無に応じて小児期早期から成人期後期にわたる（Hagemans et al. 2004）。治療を行わなかった場合、成人ポンペ病患者の平均余命は大幅に短縮する（Güngör et al. 2011）。

1.2.2　ポンペ病の治療とアンメットニーズ

現時点で既承認の治療法は rhGAA を用いた ERT であり、体外から酵素を供給することにより酵素欠乏状態を改善する。ALGLU を用いた ERT は、IOPD の治療薬として 2006 年に EU と米国で承認され［Myozyme®（EU/1/06/333）、Myozyme（BLA 125141）］、その後 2009 年に LOPD 患者に対する使用が欧州で承認された。米国では 2010 年に 8 歳以上の LOPD 患者への ALGLU の使用が初めて承認され（Lumizyme®、BLA 125291）、その後 IOPD 患者及び 8 歳未満の LOPD 患者を含むすべてのポンペ病患者への適応拡大が認められた。

2 つ目の酵素製剤であるアバルグルコシダーゼ アルファは、1 歳以上の LOPD 患者の治療薬として米国食品医薬品局（FDA）により承認された（Nexviazyme®、アバルグルコシダーゼ アルファ-ngpt、BLA 761194、2021 年 8 月）。スイスでは、アバルグルコシダーゼ アルファは、LOPD 患者の長期治療薬として承認された（Nexviadyme®、67871、2021 年 11 月）。Nexviadyme はポンペ病患者の長期治療薬として、欧州（EMEA/H/C/005501、2022 年 6 月）及び英国（PLGB 04425/0893、2022 年 7 月）でも承認されている。

日本ではすべてのポンペ病患者を対象として、2007 年に ALGLU（販売名：マイオザイム®点滴静注用 50mg）が承認され、2021 年にアバルグルコシダーゼ アルファ（販売名：ネクスビアザイム®点滴静注用 100mg）が新たな ERT として承認された。

ポンペ病患者にとっては、約 15 年にわたり、治療選択肢は ALGLU のみであった。ALGLU は、多くの LOPD 患者にとって最初は有効であり、運動機能、筋力及び肺機能の指標を改善するが、必ずしもすべての患者でこの初期のベネフィットが得られるわけではない。ALGLU による初期のベネフィットとして 6 分間歩行距離（6MWD）の改善又は安定化が得られない割合は LOPD 患者の最大 30%、努力性肺活量（FVC）の改善又は安定化が得られない割合は最大 24%と報告されている（van der Ploeg et al. 2017a）。

また、ALGLU が承認され、実際に使用されているにもかかわらず、実質的にはすべての患者がわずか数年で治療効果のプラトーに達することが複数の公表論文で示されており、患者や医師の多くの経験からもそのことは裏付けられている。プラトーに達した患者では、ALGLU 投与を継続しても、運動性、呼吸機能、筋力及び生活の質が次第に低下することが避けられない（Wyatt et al. 2012; Toscano and Schoser 2013; van der Ploeg et al. 2017）。これは ALGLU の不十分な標的指向性が原因である可能性が最も高い。ALGLU 投与を受けている LOPD 患者では、通常、疾患が次第に進行し、歩行器や人工呼吸器による補助が必要となる（Schoser et al. 2017; van der Ploeg et al. 2017）。しばしば承認用量の最大 2 倍の用量で ALGLU を投与したり頻度を増やして投与されているにもかかわらず（Khan et al. 2020）、多くの患者はポンペ病の合併症により死亡する。

LOPD 患者の主な死因は呼吸不全及び肺機能不全であり、約 80%が肺合併症により死亡する。最近の公表論文によると、ALGLU による治療を 3 年以上受けているポンペ病患者では、FVC（予測値に対する%）の著しい低下が認められ、ALGLU による治療を 10 年受けている間に FVC（予測値に対する%）が 14.9%低下したことが示された。この論文では、検討された全 68 例は ALGLU 投与を受けていたにもかかわらず、非侵襲的又は侵襲的人工呼吸補助を受けている患者の割合が 33%増加したことも示された（Gutschmidt et al. 2021）。このように、約 15 年にわたり

全世界で ALGLU が使用されているにもかかわらず、ポンペ病患者の大半は病状が悪化し続けている。

1.3　本併用の背景及び概要

シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病患者に対する次世代 ERT として開発された新規生物学的製剤である。ミグルスタットは既知の有効成分であり、現在多くの国々でゴーシェ病 1 型及び／又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として Zavesca®（日本ではブレーザベス®としてニーマン・ピック病 C 型の治療薬として承認取得）の販売名で承認されている。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットは相乗効果を発揮し、治療効果を有する酵素を疾患影響下にある細胞により多く確実に到達させる。

シパグルコシダーゼ アルファの作用機序は ALGLU と同じであるが、翻訳後の *N*-結合型糖鎖構造が ALGLU と異なる。シパグルコシダーゼ アルファは可溶性ライソゾーム酵素を識別してヒト酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）をライソゾームに送達するための天然構造であるマンノース-6-リン酸（M6P）を ALGLU よりも多く含む。特に、シパグルコシダーゼ アルファには、2 箇所がリン酸化されたビスマンノース-6-リン酸（bis-M6P）を有する糖鎖が付加されている点は重要である（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.1）。Bis-M6P 含有糖鎖は、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）への結合親和性がすべての既知の糖鎖の中で最も高い。この特徴的な糖鎖付加により細胞表面の CI-MPR に対する結合が大幅に改善され、特に投与直後の酵素濃度が低い骨格筋で、rhGAA の細胞内取込み及びライソゾームへの送達が改善される（Tong and Kornfeld 1989）。

その結果、シパグルコシダーゼ アルファを投与したポンペ病モデル動物では、同一条件下で投与した ALGLU と比較して、筋組織への標的指向性及び細胞内取込みが著しく改善され、グリコーゲン減少作用が増強される。

他のライソゾーム酵素と同様に、シパグルコシダーゼ アルファは中性 pH で不安定であり、静脈内投与後に循環血中で変性／不活性化されやすい。中性 pH でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、筋肉及びライソゾームへの活性酵素の送達を促進させる目的で、ミグルスタット（経口投与）とシパグルコシダーゼ アルファの併用療法が開発された。ミグルスタットは、低分子酵素安定化剤として機能し、血中で rhGAA と結合してその不活化を抑制する。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットとの特異的結合は一過性であり、ライソゾーム内の酸性環境下で解離する。非臨床試験結果から、ミグルスタットの筋肉中での消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.5～1.9 時間である一方、シパグルコシダーゼ アルファの筋肉中での $t_{1/2}$ は 58.1～87.3 時間であった（ATB200 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.5, AT2221 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.5）。なお、ミグルスタット単独ではポンペ病マウスモデルに対してグリコーゲン減少作用を示さないことから（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.2）、本併用でのグリコーゲン減少作用という観点では、ミグルスタットは非活性成分である。

非臨床試験では、ミグルスタットは *in vitro* でシパグルコシダーゼ アルファを安定化し（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1）、*in vivo* で血中

及び筋肉中のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量を増加させた（ATB200 CTD Module 2.6.4, Sections 3.2.2, and 3.2.3, AT2221 CTD Module 2.6.4, Sections 3.2.2, and 3.2.3）。ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファの併用投与により、血中及び筋肉中のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量が増加してより多くの活性酵素がライソゾームへ送達された結果、ポンペ病モデルであるマウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*Gaa*）を欠損したノックアウト（KO）マウスで筋組織のグリコーゲン減少作用が促進され（ATB200 CTD Module 2.6.2, Sections 2.2.2.1, and 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Sections 2.1.2.1, and 2.1.2.2）、筋機能及び筋力が改善した（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.7, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.7）。成人ポンペ病患者で、ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの分布相の曝露量を増加させることが示されている。これにより、血中のシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、罹患組織への取込みを増加させてバイオアベイラビリティを改善する（Module 2.7.2, Section 2.2.1.1.1; Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2）。ミグルスタットの短期的及び長期的ベネフィットを裏付けるエビデンスの要約を Module 2.7.2, Section 1.4.2 に示す。

1.4　本併用がポンペ病における作用機序的及び臨床的アンメットニーズを解消する薬剤であることを示す非臨床エビデンス

ポンペ病は、主に骨格筋における GAA 欠乏に起因する単一遺伝子疾患である。ポンペ病患者において、rhGAA 静脈内投与による ERT が臨床的に有益であることが ALGLU により示されており、投与初期には FVC やその他のパラメータが改善される。しかし、前述のように、過去十数年間の臨床的エビデンスから、本疾患による患者への影響は依然として大きく、ERT を実施しても重大な病的状態が持続することが示されている（Schoser et al. 2017; van der Ploeg et al. 2017a）。

ALGLU の効果が不十分であることの主な原因として、疾患関連組織である筋肉への取込みが非効率的であること及び静脈内投与後に血中で不安定であることが考えられ、これらが重要な作用機序的アンメットニーズとなっている。一連の *in vitro* 試験、*in vivo* 試験及び臨床試験の安全性／薬物動態（PK）データから、ALGLU では不十分であった標的指向性が改善されたことで本併用ではより多くの rhGAA が標的組織に送達され、蓄積したライソゾーム内のグリコーゲン減少作用が促進されることが示されている。

本併用により改善される 1 つ目の作用機序的アンメットニーズは、不十分な標的指向性である。外因性 rhGAA の標的細胞への取込み及びライソゾーム（細胞内の標的コンパートメント）への送達は、GAA 酵素上の M6P を有する *N*-結合型糖鎖を介した CI-MPR への結合に依存する（Chavez et al. 2007; McVie-Wylie et al. 2008; Zhou et al. 2011）。*In vitro* 試験で、糖鎖構造の最適化によりシパグルコシダーゼ アルファがポンペ病患者由来細胞内へ効率的に取り込まれることが示された。シパグルコシダーゼ アルファは標的とする CI-MPR に対して ALGLU よりも高い親和性で結合し（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.1）、効率的にラット筋芽細胞及びポンペ病患者由来線維芽細胞に取り込まれた（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.2）。rhGAA がよ

り活性の高い成熟型となるために必要な糖鎖切断のプロセシングには影響せず、CI-MPR に対する結合親和性が改善された点は重要である（Selvan et al. 2021）。

本併用により改善される 2 つ目の作用機序的アンメットニーズは、静脈内投与後の rhGAA の血中不安定性である。rhGAA は静脈内投与中に血液の中性 pH（約 pH 7）に曝されると、ライソゾーム送達前に酵素活性が著しく失われ（血中で 4 時間後には約 70%の活性が失われる）、ポンペ病患者で十分な効果が得られない可能性がある（Khanna et al. 2012; Xu et al. 2019）。ミグルスタットが中性 pH（緩衝液）でシパグルコシダーゼ アルファを安定化することが *in vitro* 試験で示され、シパグルコシダーゼ アルファがライソゾーム内（酸性 pH）へ送達される前に、ミグルスタットが生理的 pH 下での不可逆的な変性／不活性化を最小限に抑えることが示唆された（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1.1, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.1）。予想通り、ヒト血中でのシパグルコシダーゼ アルファの経時的な活性低下は、ミグルスタットの併用により改善された（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.2）。

1.5　本併用がポンペ病における作用機序的及び臨床的アンメットニーズを解消する薬剤であることを示す臨床エビデンス

非盲検第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）では、歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）及び ERT 未治療被験者（コホート 3）におけるシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK の特徴を明らかにした（Module 2.7.2, Section 2.2.1.1.1）。コホート 1 のステージ 1 では、シパグルコシダーゼ アルファを 5、10、及び 20 mg/kg で単回漸増投与し、経時採血により、血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度を評価した。また、コホート 1 のステージ 2 では、ミグルスタット併用により、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与時と比較して、シパグルコシダーゼ アルファの血漿中曝露量がミグルスタットの用量に依存して増加することが確認された。主に初期分布相で血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）が増加したことから、ミグルスタットによる循環血中のシパグルコシダーゼ アルファへの結合及び安定化作用が示された。また、130 及び 260 mg のミグルスタットを併用することにより、投与開始 12 及び 24 時間後の血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度が、有意に（$p<0.05$）又は極めて有意に（$p<0.01$）上昇した。本併用により得られた血漿中曝露量の増加は、24 ヵ月時点での PK 評価時でも維持されていた（Module 2.7.2, 表 2.7.2-12）。*Gaa* KO マウスでも同様にミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの曝露量の増加が認められ、それに伴い、グリコーゲンの減少量も増大し、筋力が改善された。これらの臨床 PK データから、非臨床試験で認められたミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化がポンペ病患者でも認められることが示され、また、ミグルスタットの長期使用が有用であることが示された。

非盲検第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）、第 3 相無作為化比較試験（ATB200-03 試験）及び第 3 相非盲検継続投与試験（ATB200-07 試験）で得られた臨床的エビデンスから、本併用がポンペ病患者の重要な作用機序的及び臨床的アンメットニーズに応えること、また ALGLU と比較して明らかに優れた点を有することがさらに裏付けられている。

第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）では、運動機能、筋力、肺機能、患者報告アウトカム（PRO）、及びバイオマーカーの評価項目すべてで効果の持続性を示す強力なエビデンスが得られ、本併用による改善及び安定化は（データが得られている範囲において）48 ヵ月まで持続していた（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2）。この第 1/2 相試験では、歩行可能な ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者において、全コホートで 6 分間歩行試験（6MWT）、10 m 歩行テスト（10MWT）、Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and rising from a Chair test（GSGC）、及び timed up and go（TUG）により測定した運動機能に改善がみられた。また本併用により、歩行状態にかかわらず、FVC（予測値に対する%）、最大吸気圧（MIP）、最大呼気圧（MEP）及び鼻腔吸気圧（SNIP）といった肺機能検査（PFT）結果に ERT 未治療被験者では改善がみられ、ERT 既治療被験者では安定化又は改善がみられた。さらに、歩行可能な ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者では、全コホートでほとんどの時点において下肢及び上肢、並びに近位筋群の筋力に安定化又は改善がみられ、歩行不能な ERT 既治療被験者では徒手筋力検査（MMT）及び定量的筋力検査（QMT）により測定した上肢筋力の安定化がみられた。データカットオフ時点で、ベースラインを上回る改善が、様々な有効性の評価指標で最長 48 ヵ月まで持続していた。これらの所見は、PRO［疲労重症度スケール（FSS）、Rasch-built Pompe-specific Activity（R-PAct）、Rotterdam Handicap Scale（RHS）、及び被験者による全般改善度の印象評価（SGIC）］の結果並びに医師による全般改善度の印象評価（PGIC）の結果によってさらに裏付けられた。

第 3 相ピボタル、無作為化比較試験（ATB200-03 試験）では、ポンペ病で影響を受ける身体機能（運動機能、肺機能及び筋力）において、本併用は ALGLU/プラセボに比べて一貫した臨床的ベネフィットを示した（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR）。本試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対し、ゲートキーピング法で解析を実施した。本試験の ALGLU/プラセボ群には、臨床上想定されない検査結果を示した ERT 未治療被験者（外れ値の被験者）が含まれていた（Section 4.1.3）。主要評価項目の 6MWD では、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者を含む全体集団において、本併用群では歩行距離がベースラインから平均値として 20.8 m 増加したのに対し、ALGLU/プラセボ群の増加は 7.2 m であった。最小二乗平均値の群間差は 13.7 m であったが、この重要な運動機能の評価項目では、既承認治療の ALGLU との比較において統計学的な優越性は検証されなかった［両側 p=0.071、外れ値の被験者を除いた Intent-to-Treat（ITT）集団、Section 4.1.4］（なお、本申請資料でデータを示すにあたり、特に明記しない限り、以降は両側 p 値を記載する）。重要な点として、最初の重要な副次評価項目かつポンペ病患者における重要な肺機能尺度である FVC（予測値に対する%）では、全体集団において本併用群では変化量が−0.9%、ALGLU/プラセボ群では−4.0%であり、最小二乗平均値の群間差は 2.7%であった。この差は ALGLU/プラセボ群に対して名目上統計学的に有意であった（p=0.023、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 4.1.3）。また、FVC（予測値に対する%）における ALGLU/プラセボに対する本併用の相対的ベネフィットである 3.0%（平均値の群間差）は、ALGLU の第 3 相プラセボ対照試験で認められたベネフィットと同程度であり（van der Ploeg et al. 2010）、医学論文からも、患者にとって臨床的に意味があると考えられる差である（Lachmann and Schoser 2013）。

この集団レベルの解析で認められた臨床的な意義は、事前に規定した被験者単位のレスポンダー解析により裏付けられた。被験者単位の解析によると、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比

べ、6MWD、FVC（予測値に対する%）、及び下肢の MMT で改善又は安定化がみられた被験者の割合が高かった。事前に規定した解析として、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の両評価項目に臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合を比較したところ、両評価項目に改善がみられた被験者の割合は本併用群で有意に高かった（p=0.041、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 4.1.7）。

また、全体集団では、筋骨格系の副次評価項目並びに運動機能、筋力、及び PRO を評価するその他の副次評価項目の多くで改善が認められ、ALGLU/プラセボ群と比べて本併用群で良好な傾向がみられたことから、主要評価項目及び重要な副次評価項目での良好な結果が裏付けられた。さらに重要な点として、最も重大な喫緊のアンメットニーズが存在する集団である ERT 既治療被験者集団に対し実施した事前に規定した部分集団解析では、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の両評価項目で名目上統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（それぞれ、p=0.047 及び p=0.006、Section 4.1.8）。加えて、非臨床試験で認められた作用機序由来の強力な効果を裏付けるように、筋損傷及びグリコーゲン減少の重要なバイオマーカーである CK 及び Hex4 は、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で名目上統計学的に有意な低下を示した（いずれも p<0.001、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 4.1.9）。総合すると、ATB200-03 試験の結果は、より有効で作用持続時間の長い次世代のポンペ病治療に対する重要なニーズに応えるものであった。

成人 LOPD 患者の最も大きなアンメットニーズの 1 つは効果の持続性であり、特に ALGLU 投与中の ERT 既治療患者で効果が低下し続けることが課題である。PROPEL 試験と呼称される ATB200-03 試験は、この集団におけるアンメットニーズに応えるために実施された現時点で唯一の無作為化比較試験である（Module 2.7.3, 表 2.7.3-1）。ATB200-03 試験の ERT 既治療被験者は、組入れ前に平均 7.4 年間の ALGLU での治療歴があり、ATB200-03 試験では 1 年間にわたり本併用又は ALGLU/プラセボの投与を受けた。

本併用による効果の持続性は、ATB200-03 試験の長期継続投与試験である ATB200-07 試験でさらに評価中である。ATB200-07 試験のデータカットオフ（2022 年 1 月 11 日）時点までのデータにより、本併用の効果の持続性が裏付けられている（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2）。本併用により、6 つの主な評価項目の大半［6MWD、下肢 MMT、Patient-reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS®）（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC 合計スコア］で、ATB200-03 試験期間を通じて安定化又は改善がみられた。ATB200-03 試験から ATB200-07 試験期間を通じて本併用を継続した被験者では、本併用による治療のベネフィットが ATB200-07 試験期間にわたって維持された。ATB200-07 試験で ALGLU/プラセボから本併用に切り替えた被験者では、大半の評価項目で安定化又は改善がみられた。ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者の部分集団解析によっても、全体集団の結果が裏付けられた。

同様に、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の期間を通じて本併用の投与を受けた被験者では、薬力学（PD）バイオマーカーである CK 及び Hex4 が Week 52 まで大きく減少し、その後 Week 104 まで安定していた。ATB200-07 試験で本併用に切り替えた被験者では、CK は ALGLU/プラセボの投与を受けていた Week 52 まで ATB200-03 試験のベースラインでおおむね安定又はわずかに上回っていたが、その後本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく減少した。ま

た、Hex4 は ALGLU/プラセボの投与を受けていた Week 52 まで ATB200-03 試験のベースラインから増加したが、その後本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく減少した。ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者の両者で同様の所見が認められた。

これらの結果から、LOPD 患者における本併用のベネフィットが裏付けられた。

1.6　臨床開発プログラム

申請者の標準業務手順書、品質管理措置及び監査により、本臨床試験プログラムが、医薬品規制調和国際会議、欧州医薬品庁（EMA）、FDA 及び厚生労働省により作成された医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、並びにヘルシンキ宣言に基づく各国の倫理基準に従って実施されたことを保証する。

成人ポンペ病患者の治療を目的とした本併用の臨床データパッケージを表 2.5-1 に示す。臨床データパッケージは、以下の 4 試験で構成される。

- AT2221-01 試験：健康被験者を対象とした第 1 相試験
- ATB200-02 試験：長期継続投与を含む第 1/2 相試験
- ATB200-03 試験：ピボタル、第 3 相、二重盲検、無作為化、実薬対照比較試験
- ATB200-07 試験：第 3 相長期継続投与試験（ATB200-03 試験の継続試験）

AT2221-01 試験は、健康被験者 18 例を対象に実施した非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、相対的バイオアベイラビリティ試験であり、第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤［原薬充填カプセル剤（PIC）］と第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の同等性を評価した。さらに、カプセル剤を飲み込むことができない被験者及び小児試験のため、3 つ目の投与群では第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤から調製した懸濁液を使用した。第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤は生物学的同等性に関する統計学的基準を満たし、同等であることが示された。また、第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤から調製した懸濁液は、第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）及び第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤と生物学的に同等であった。

本併用の臨床開発プログラムには成人ポンペ病被験者が計 152 例組み入れられた。このうち進行中の第 1/2 相 ATB200-02 試験で成人被験者 29 例が本併用を投与され、完了した第 3 相 ATB200-03 試験では成人被験者 123 例が治験薬を投与された（本併用群 85 例又は ALGLU/プラセボ群 38 例）。ATB200-03 試験に組み入れられた 123 例のうち、117 例が試験を完了し、その後 ATB200-07 試験（長期継続投与試験）に組み入れられた。これら全例が本併用の投与を受けた。さらに、ATB200-03 試験を中止した 2 例が ATB200-07 試験に参加することを許可されたため、計 119 例が ATB200-07 試験の open-label extension-enrolled subjects（OLE-ES）集団に組み入れられた（ERT 既治療 91 例、ERT 未治療 28 例）。

ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験は、本申請資料のデータカットオフ時点で進行中である。

ATB200-03 試験はピボタル試験であり、成人 LOPD 患者を対象に、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与（被験薬）の有効性、PK、PD、免疫原性、安全性、及び忍容性を ALGLU とプラセボの併用投与（対照薬）と比較するためにデザインされた試験である。この試験と ATB200-07 試験で得られた長期継続投与データは、本申請の承認を実質的に裏付ける有効性のエビデンスである。ATB200-03 試験で対照薬としたマイオザイム（ALGLU）は第三者業務受託機関を介して Sanofi Genzyme 社から入手した。

表 2.5-1　　成人ポンペ病患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット併用投与の臨床データパッケージの概要

試験番号 **(完了/進行中)** **評価/参考**	**試験のデザイン及び相**	**試験の目的**	**被験者** **［例数、平均年齢（範囲）、施設数］**	**治験薬** **（用法、剤型、用量、投与経路）**
健康被験者を対象とした第 1 相試験				
AT2221-01 （完了） 評価資料	無作為化、 非盲検、 3 期クロスオーバー 第 1 相	相対的バイオアベイラビリティ	18 例（男性 10 例／女性 8 例） 38.8（19～60）歳 1 施設	- 第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）1 カプセル単回投与 - 第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤 1 カプセル単回投与 - 第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤 1 カプセルを水に懸濁して単回投与
成人 LOPD 患者（18 歳以上）を対象とした試験				
ATB200-02 （進行中） 評価資料	非盲検、 固定順序、 用量漸増、 first-in-human 第 1/2 相	- ステージ 1：安全性、忍容性、及び PK（完了） - ステージ 2：安全性、忍容性、PK、及び PD（完了） - ステージ 3（進行中、2 年）及びステージ 4（進行中）：長期安全性、忍容性、有効性、PK、PD 及び免疫原性	29 例[a] ［コホート 1：11 例（ERT 既治療、歩行可能）、コホート 2：6 例（ERT 既治療、歩行不能）、コホート 3：6 例（ERT 未治療、歩行可能）、コホート 4：6 例（ERT 既治療、歩行可能）］、 46.0（18～66）歳、 17 施設	- ステージ 1：シパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg（静脈内投与製剤）を単回漸増投与 - ステージ 2：シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 130 mg（カプセル剤）の隔週投与 3 回の後、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 260 mg（カプセル剤）の隔週投与 3 回 - ステージ 3 及び 4：シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 260 mg（カプセル剤）の隔週投与
ATB200-03 （完了） 評価資料	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 実薬対照 第 3 相	有効性及び安全性 主要評価項目：6MWD（単位：m、6MWT の歩行距離）の Week 52 でのベースラインからの変化量	123 例[b]［本併用群 85 例（うち、日本人被験者 2 例）、ALGLU/プラセボ群 38 例（うち、日本人被験者 4 例）］ 46.8（19～74）歳 62 施設	- シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 195/260 mg（カプセル剤）の隔週投与[c] - ALGLU 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ プラセボ（カプセル剤）隔週投与
ATB200-07 （進行中） 評価資料	ATB200-03 試験の継続投与試験、 多施設共同、 非盲検	安全性及び有効性	119 例[d]（うち、日本人被験者 6 例） 47.9（20～75）歳 60 施設	- シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 195/260 mg（カプセル剤）の隔週投与[c]

試験番号 (完了/進行中) 評価/参考	試験のデザイン及び相	試験の目的	被験者 ［例数、平均年齢（範囲）、施設数］	治験薬 （用法、剤型、用量、投与経路）
	第 3 相			

略号：6MWD=6 分間歩行距離；6MWT=6 分間歩行試験；ALGLU＝アルグルコシダーゼ アルファ；ERT＝酵素補充療法；ITT=Intent-to-Treat；LOPD=遅発型ポンペ病；OLE-ES= open-label extension-enrolled subjects；PD=薬力学；PIC=原薬充填カプセル剤；PK=薬物動態

[a] 組み入れられた全被験者

[b] ITT 集団

[c] ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験では、40 kg 以上 50 kg 未満の被験者に対するミグルスタットの用量を 195 mg に調整する。

[d] OLE-ES 集団。ATB200-03 試験を中止した後、ATB200-07 試験に組み入れられた 2 例を含む。ATB200-07 試験には計 119 例が組み入れられ、118 例が投与を受けた。

Source: Module 5.3.1.2, AT2221-01 CSR; Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2; Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR; Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2

第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）、ピボタル第 3 相試験（ATB200-03 試験）及び第 3 相長期継続投与試験（ATB200-07 試験）の試験デザイン、対象患者集団、評価項目の解析、及び重要な有効性成績などについての説明は Section 4 に示し、詳細は Module 2.7.3 に示す。安全性成績は Section 5 に要約し、詳細は Module 2.7.4 に示す。

臨床データパッケージに含める全臨床試験一覧表を Module 5.2 に示す。AT2221-01 試験、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の概要を Module 2.7.6 に、これらの試験の個々の治験総括報告書（CSR）を Module 5 に示す。また、すべての年齢の小児 LOPD 患者及び IOPD 患者で本併用を評価する小児臨床開発プログラムも進行中であり、それぞれ ATB200-04 試験及び ATB200-08 試験として実施している。

1.7　薬事申請戦略

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの 2 つの製剤について、それぞれ製造販売承認申請を行う。

シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病患者に対する次世代 ERT として開発された新規生物学的製剤であり、各地域／国で有効な関連規制及び手続きに従って製造販売承認申請を行う。ポンペ病の治療を目的とした本併用の開発に関連したすべての情報を、本申請資料の一部として提出する。

ミグルスタットは既知の有効成分であり、Zavesca 100 mg 硬カプセルとして、ゴーシェ病 1 型及びニーマン・ピック病 C 型の治療を適応として承認されている。日本ではブレーザベス®カプセル 100 mg として、ニーマン・ピック病 C 型を適応として承認されており、現在の日本での製造販売元はヤンセンファーマ株式会社である。本併用の薬剤の 1 つであるミグルスタットは、新規適応のために新用量で開発された既知の有効成分である。ミグルスタットの本製造販売承認申請は、ポンペ病治療薬としての本併用の開発から得られた新規データ、並びに Zavesca の臨床データを使用する。[redacted]。

なお、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの両申請資料の臨床モジュールは同一である。

1.8　規制当局との協議に基づく開発

臨床プログラムのデザインは、関連するガイドラインのほか、米国 FDA、EMA、英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）、ドイツ医薬品・医療機器連邦研究所（BfArM）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）との複数回の協議に基づき決定した。ピボタル第 3 相試験（ATB200-03 試験）の主要評価項目は 6MWD（単位：m、6MWT の歩行距離）の Week 52 でのベースラインからの変化量とした。6MWT は、LOPD で影響を受ける複数の心肺系及び筋骨格系の総合的な反応の指標である。

規制当局との協議の概要を表 2.5-2 に示す。この表に記載した PMDA との治験相談の記録を Module 1.13.2 に添付する。

表 2.5-2　　FDA、EMA、欧州各国の規制当局及び PMDA との主な協議

Date	**Interaction/Milestone**
[redacted] 20[redacted](meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	[redacted]/[redacted]CHMP – [redacted]
[redacted] 20[redacted] (meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	FDA [redacted]
[redacted] 20[redacted] (meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	[redacted]/[redacted]/[redacted]BfArM, [redacted]
[redacted] 20[redacted] (meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	[redacted]/[redacted]/[redacted]MHRA, [redacted]
[redacted] 20[redacted]	[redacted]/[redacted]FDA
[redacted] 20[redacted] (written advice only)	[redacted]FDA
[redacted] 20[redacted] (meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	[redacted]BfArM, [redacted]
[redacted] 20[redacted] (meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	[redacted]/[redacted]CHMP – [redacted]
[redacted] 20[redacted](meeting) [redacted] 20[redacted](final advice letter)	[redacted]FDA
[redacted] 20[redacted] (meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	[redacted]FDA
[redacted] 20[redacted] (written advice only)	[redacted]PMDA
[redacted] 20[redacted] (written advice only)	[redacted]FDA
[redacted] 20[redacted] (written advice only)	[redacted]CHMP – [redacted]
[redacted] 20[redacted](meeting) [redacted] 20[redacted] (final advice letter)	[redacted]the EMA and [redacted]

Date	Interaction/Milestone
[redacted] (written advice only)	[redacted]
[redacted] (meeting) [redacted] (final advice letter)	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted] (meeting) [redacted] (final advice letter)	[redacted]
[redacted] (written advice only)	[redacted]
[redacted] (meeting) [redacted] (final advice letter)	[redacted]
[redacted] (meeting) [redacted] (final advice letter)	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted] (meeting) [redacted] (final official minutes)	[redacted]
[redacted] (written advice only)	[redacted]

Abbreviations: BfArM = Federal Institute for Drugs and Medical Devices, BLA = Biologics Licensing Application; CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use; CMC = Chemistry, Manufacturing, and Controls; EMA = European Medicines Agency; EMEA = European Medicines Agency; FDA = US Food and Drug Administration; MHRA = Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; OMP = orphan medicinal product; PED = pediatric; SA = scientific advice; UK = United Kingdom

1.9　リスク軽減

必須事項である医薬品安全性監視活動の安全性に関する報告及び添付文書による通常のリスクコミュニケーションに加え、ミグルスタットの併用下でのシパグルコシダーゼ アルファの安全性検討事項の概要を示すリスク管理計画（RMP）を製造販売承認申請時に提出する（Module 1.11）。

1.10 申請の根拠

申請者は、LOPD の成人患者の治療を目的とした新規次世代製剤として、本併用の製造販売承認申請を行う。ポンペ病は多臓器に致命的な障害をもたらす希少疾患であり、運動機能、筋力及び肺機能に多大な影響を与え、それらによる重大な病状及び早期死亡を引き起こす。

成人 LOPD 患者の治療を目的とした本併用の承認申請は、以下のエビデンスに基づいている。

- ATB200-03 試験の有効性及び安全性データ：適切でよく管理された試験から得られた、既承認治療に対する改善を示す臨床的に意味のあるエビデンス

- ATB200-02 試験の有効性、安全性、及び PK データ、並びに ALGLU に関する過去の文献データ：臨床的ベネフィットを裏付けるエビデンス
- 広範な非臨床プログラム：良好な標的指向性及び rhGAA の安定化に関する作用機序的アンメットニーズに応える本併用の作用機序及び望ましい薬理作用
- 母集団（Pop）PK/PD：ATB200-02 試験と ATB200-03 試験の併合データに基づく有効性、安全性、及びバイオマーカーに関するデータの曝露–反応評価による申請用法用量の裏付け
  - シパグルコシダーゼ アルファの血漿クリアランス（CL）は非線形 CL をモデルに組み込むことで改善したことから、ALGLU に比べ target-mediated drug disposition（TMDD）の影響が大きいことが示唆された。
- ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験＋ATB200-07 試験の長期有効性データにより示される効果の持続性
- PK、PD、安全性、及び有効性に臨床的に意味のある影響が認められなかったことを示す免疫原性の解析結果

成人ポンペ病患者における本併用のベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、本併用は ALGLU よりも優れた点を有する重要な治療選択肢の一つである（Section 6.5）。

総合的な有効性及び安全性データに基づき、本併用を製造販売承認申請する。

2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請におけるシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの生物薬剤学は、AT2221-01 試験、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験の PK、化学、製造及び品質管理に関するデータ、並びに生体試料分析法確立の結果を基に評価した。

ミグルスタットの生物薬剤学的特性は、ヒトを対象とした以下の試験から評価した。

- ミグルスタット 130 及び 260 mg を単回及び反復投与したときの相対的バイオアベイラビリティ
- 第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）、第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤及び第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を水に懸濁して投与したときの相対的バイオアベイラビリティ
- ミグルスタットの PK に対する高脂肪食の影響
- ミグルスタットの第 1 相マスバランス試験

ヒトを対象に実施した生物薬剤学試験の要約を Module 2.7.1 に、試験の一覧表を Module 2.7.1, 付録 1 に示す。

2.1　ミグルスタットの生物薬剤学的特性及び関連する分析法

ミグルスタットカプセル剤の生物薬剤学的特性及び関連する分析法は以下のとおりである。

- *In vitro* 溶出試験の結果から、各ロットのカプセル剤からの溶出性の一貫性が示され、臨床試験に使用したロット間での同等性が示された。
- ヒト血漿中及び尿中ミグルスタット濃度測定に用いた分析法は、感度、選択性、真度及び再現性の高い分析法であった。また、サンプル処理及び長期保管期間中におけるミグルスタットの安定性が確認された。
- ミグルスタットカプセル剤とその内容物を水に懸濁して単回投与したときの同等性が示された。

今回申請する市販予定の製剤は 65 mg カプセル剤であり、投与量は、体重 50 kg 以上のとき 260 mg（65 mg カプセル剤を 4 カプセル）、体重 40 kg 以上 50 kg 未満のとき 195 mg（65 mg カプセル剤を 3 カプセル）である。ミグルスタットの 65 mg カプセル剤について、第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）を投与した第 1/2 相試験、第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤をシパグルコシダーゼ アルファと併用して投与した第 1/2 相試験及び第 3 相試験ともに、ポンペ病患者での安全性及び有効性が示された。第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤は、ロット分析データ（AT2221 CTD Module 3.2.P.5.4）から同様の品質及び性能が、生物学的同等性試験から同等性が示された（Module 2.7.1 及び Module 2.7.2）。

2.2　分析法

シパグルコシダーゼ アルファ単独投与及びシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用投与後の PK 及び免疫原性に関する分析法を、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適合施設で開発し、バリデートした（Module 2.7.1, Section 1.8）。Module 2.7.1 及び Module 2.7.2 に記載した臨床薬理試験では、バリデートされた分析法を用い、血漿中総 GAA タンパク濃度（signature peptide T09 及び T50 による測定）、血漿中 GAA 酵素活性及び血漿中ミグルスタット濃度を測定した。バリデートされた分析法を Module 2.7.1, Section 1.8、分析法のライフサイクルに関する情報を Module 2.7.1, 付録 2、分析法の要約を Module 2.7.1, 付録 3、分析法の変更及びクロスバリデーション試験の結果の要約を Module 2.7.1, 付録 4、バリデートされた免疫原性に関する分析法を Module 5.3.5.3.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

2.3　生物薬剤学試験

ポンペ病患者（ATB200-02 試験）及び健康被験者［AT2221-01 試験及び Zavesca での食事の影響試験（Zavesca、OGT918-014 試験）］を対象に実施した臨床試験で、以下に示すような血漿中総 GAA タンパク濃度（signature peptide T09 及び T50 による測定、ATB200-02 試験）、血漿中 GAA 活性（ATB200-02 試験）及び血漿中ミグルスタット濃度［ATB200-02 試験、AT2221-01 試験及び Zavesca での食事の影響試験（Zavesca、OGT918-014 試験）］を評価した。

- ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した経時的な血漿中総 GAA タンパク濃度（signature peptide T09 及び T50 による測定）
- ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの 4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコピラノシド（4-MU-α-Glc）アッセイで測定した経時的な血漿中 GAA 活性
- ポンペ病患者にミグルスタット 130 及び 260 mg 併用下でシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの LC-MS/MS 法で測定した経時的な血漿中総 GAA タンパク濃度（signature peptide T09 及び T50 による測定）及びミグルスタット濃度
- ポンペ病患者にミグルスタット 130 及び 260 mg 併用下でシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの 4-MU-α-Glc アッセイを用いた経時的な血漿中 GAA 活性
- ポンペ病患者にミグルスタット 130 及び 260 mg を単回及び反復経口投与したときの経時的な血漿中ミグルスタット濃度
- 健康被験者にミグルスタット 65 mg を単回経口投与したときの経時的な血漿中ミグルスタット濃度
- 健康被験者にミグルスタット 65 mg を単回経口投与したときの尿中ミグルスタット濃度
- 健康被験者に高脂肪食摂取後及び空腹時に Zavesca 100 mg を単回経口投与したときの経時的な血漿中ミグルスタット濃度

- 健康被験者に ^{14}C-ミグルスタット 100 mg を単回経口投与したときの経時的な血漿中、尿中及び糞中放射能濃度

2.4　生物薬剤学的結論

First-in-human 試験（ATB200-02 試験）では、シパグルコシダーゼ アルファの PK の特徴が十分に明らかにされ、シパグルコシダーゼ アルファの臨床用量 20 mg/kg での良好な忍容性及び有効性が確認された。酵素安定剤であるミグルスタットを臨床用量である 260 mg で歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）に投与すると、初期分布相［最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）から投与 24 時間後までの分布相］におけるシパグルコシダーゼ アルファの曝露量が 43.6%増加することが示された。シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独又はミグルスタット 260 mg と併用投与したときの投与開始 12 時間後及び 24 時間後の血漿中総 GAA タンパク濃度（signature peptide T09 による測定）を比較すると、これらの時点の曝露量の増加は統計学的に有意であった。また、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用投与したときの血漿中総 GAA タンパク濃度の初期分布相の $t_{1/2}$ はシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときと比較して 47.7%延長した。曝露の上昇及び $t_{1/2}$ の延長から、ミグルスタットの併用によりシパグルコシダーゼ アルファの血中濃度及び組織への取込みの増加が可能となることが確認された。これらの増加・延長は非臨床試験の結果と一致している。非臨床試験では、ミグルスタットによる血漿中 GAA 曝露量の増加に伴い、グリコーゲンが減少し、筋力が増大した（Module 2.7.1, Section 1.2）。

シパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を投与したときの血漿中総 GAA タンパク（signature peptide T09 による測定）曝露量は、用量比をやや上回る増加を示した。ミグルスタット曝露量の平均値は、130 から 260 mg まで用量に比例して増加した。

血漿中総 GAA タンパク（signature peptide T09 による測定）及びミグルスタット濃度はいずれも投与 24 後時間までにほぼ消失し、初回投与後と 3 回目投与後の曝露量に統計学的に有意な差はみられなかった。Signature peptide T09 及び T50 で測定した総 GAA タンパク濃度に有意差はなかったことから、以降の臨床試験での総 GAA 濃度測定では signature peptide T09 を用いる分析法を主要な分析法とした。血漿中 GAA 活性は、総 GAA タンパク濃度と同様の推移を示した。

ATB200-02 試験と ATB200-03 試験の併合データに基づくと、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者での曝露量に有意差はみられなかった（Module 2.7.1, Section 3.2）。

シパグルコシダーゼ アルファの [redacted]L スケール製剤と [redacted]L スケール製剤について比較したところ、構造及びロット分析に関する分析試験結果の同等性／同質性に基づき類似していること、血漿中総 GAA タンパク曝露量が PopPK 解析に基づき同程度であること、PD マーカーである尿中 Hex4 のベースラインから 12 ヵ月間の変化量に基づき同様であることが示された。

ミグルスタットカプセルの 65、130 及び 260 mg 投与及び Zavesca 100 mg 投与後の曝露量に線形性が示された。用量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC は同程度であった。ミグルスタットと Zavesca の t_{max} も同程度（2.5 時間）であった。申請者は、ミグルスタットと Zavesca

（Zavesca EU SmPC 2022）で PK の同等性が示されていることから、Zavesca の試験結果をミグルスタットに適用できると考える。

第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤と第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）は生物学的同等性に関する統計学的基準を満たした（Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 試験）。さらに、第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤から調製した懸濁液は、第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）及び第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤との生物学的同等性が示された（Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 試験）。

ミグルスタットに関する食事の影響試験は Zavesca の申請時に実施しており（OGT918-014 試験）、Zavesca 100 mg を高脂肪食とともに投与すると、C_{max} が 36%低下し、吸収が約 2 時間遅延することが示されている。したがって、ミグルスタット投与前後 2 時間以上は絶食する必要がある。

また、Zavesca の申請時に実施したマスバランス試験（OGT918-019 試験）では、尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与量の 83%及び 12%であった。放射能の大部分は未変化体であり、グルクロン酸抱合体がわずかに検出された。

3　臨床薬理に関する概括評価

シパグルコシダーゼ アルファはミグルスタットとの併用投与で成人及び小児のポンペ病患者の治療を目的として開発中の新規次世代製剤である。

ミグルスタットの PK の特徴は健康被験者で、本併用時のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK の特徴はポンペ病患者で十分に明らかにされている。成人ポンペ病患者を対象とした本併用の臨床開発プログラムは、ポンペ病患者を対象に実施した臨床試験 3 試験、健康被験者を対象に実施した生物学的同等性試験 1 試験の計 4 試験から成る。

- ATB200-02 試験：成人ポンペ病患者を対象にシパグルコシダーゼ アルファ単独及び本併用の安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価する非盲検固定順序用量漸増 first-in-human 試験
- ATB200-03 試験：成人 LOPD 患者を対象とした本併用の有効性及び安全性を ALGLU/プラセボ投与と比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験
- ATB200-07 試験：第 3 相長期継続投与試験（ATB200-03 試験の継続試験）
- AT2221-01 試験：健康被験者を対象に第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）（対照群）に対する第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤（被験群）及び懸濁液として（被験群）経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の詳細については Module 2.7.2, Section 2.2 に示した。また、AT2221-01 試験の詳細を Module 2.7.1, Section 2.1.3 に示した。

また、PopPK/PD 解析（有効性及び安全性に関する曝露－反応解析）を実施した。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットに関する PopPK/PD 解析の目的は以下のとおりであった。

- シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの体内動態と、ミグルスタットのシパグルコシダーゼ アルファに対する結合作用及び安定化作用の特徴を明らかにする PopPK モデルを開発する。
- 選択した共変量が PK に及ぼす影響を検討し、日本人及び非日本人の LOPD 患者での PK を予測・評価する。
- ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験における曝露－反応解析のための個々の被験者の PK パラメータ及び曝露パラメータを推定する。

3.1　作用機序

シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病に対する次世代 ERT として、罹患組織のグリコーゲン蓄積部位である筋細胞のライソゾームへのターゲティングを最適化するために開発された。シパグルコシダーゼ アルファは約 4 時間かけて隔週で静脈内投与される。シパグルコシダーゼ アルファの主な作用機序は、ポンペ病において蓄積する主な物質である筋肉内ライソゾーム中のグリコーゲンの減少である。

ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの静脈内投与前に経口投与する。ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの低分子酵素安定剤として、全身循環においてシパグルコシダーゼ アルファが変性しないよう安定化させ、筋肉及びライソゾームへの送達を促進させる。ミグルスタット単独では、ポンペ病における内因性 GAA 又はグリコーゲン減少作用にほとんど影響を及ぼさない。

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用することで相乗作用を発揮し、より多くのシパグルコシダーゼ アルファを疾患関連細胞に確実に到達させることが可能となる。

3.2　用量用法設定

申請者は、臨床試験で有効性及び安全性が確認された用法用量である、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg の隔週投与、ミグルスタット 260 又は 195 mg の隔週投与を申請用法用量とした。ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの持続投与開始 1 時間前に投与すること、また、ミグルスタット投与の少なくとも前後 2 時間は絶食することとした。なお、シパグルコシダーゼ アルファの循環血中での安定化に必要な血漿中ミグルスタット濃度（モル比率）を確保するためにミグルスタット経口投与のタイミングを設定した。以下に用量用法の設定根拠について示す。

3.2.1　　用量設定

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg + ミグルスタット 260 又は 195 mg はピボタル試験である ATB200-03 試験における用量である。この用量は、筋組織におけるグリコーゲン減少を最適化した非臨床 PK/PD トランスレーショナルモデルと同程度の血漿中曝露量であり、*in vitro* 試験データ（酵素安定化剤ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファ安定化）、並びにバイオマーカーの有意な低下、ALGLU と比較したときの有効性の改善及び ALGLU と比較したときの安全性プロファイルの改善が得られる用量として設定した。

ATB200-02 試験では、シパグルコシダーゼ アルファの用量を 5、10 及び 20 mg/kg と漸増し、それぞれの用量の単回投与後に経時的採血を行って血漿中総 GAA タンパク濃度を測定することにより、シパグルコシダーゼ アルファの PK の特徴を明らかにした。シパグルコシダーゼ アルファの用量を漸増投与したとき、用量依存的な曝露量の増加（208、533 及び 1405 μg·h/mL）が認められた（Module 2.7.2, Section 1.4.4.1）。ミグルスタットを 260 mg で投与することにより循環血中でのシパグルコシダーゼ アルファ安定化作用を得られることが、*in vitro*、非臨床及び臨床試験より支持されている（Module 2.7.2, Section 1.4.4.2）。

ATB200-02 試験のコホート 1（ERT 既治療の歩行可能なポンペ病患者）において、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 130 及び 260 mg を併用投与することで、シパグルコシダーゼ アルファの総曝露量がそれぞれ 16.3%及び 28.5%増加した。曝露量の増加は、初期分布相及びその $t_{1/2}$ で認められた。消失相に着目した AUC である t_{max} から投与 24 時間後までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{tmax\text{-}24h}$）は、ミグルスタット 130 及び 260 mg を併用したときに、それ

ぞれ 27.7%及び 43.6%増加した。また、初期分布相（α 相）の消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）は、ミグルスタット 130 及び 260 mg を併用したときに、それぞれ 26.7%及び 47.7%延長した。初期分布相の曝露量が増加したことから、循環血中でのシパグルコシダーゼ アルファの安定化が改善されたことが示唆され、これは非臨床試験の結果と一致した。非臨床試験では、ミグルスタットによる血漿中 GAA 曝露量の増加に伴い、グリコーゲンの減少量が大きくなり、筋力が増大した。前述のトランスレーショナルモデリング及び循環血中からシパグルコシダーゼ アルファが消失する時間に基づき、血漿中における最適なシパグルコシダーゼ アルファ安定化時間は 17.9 時間と推定された。ATB200-02 試験のデータから、24 ヵ月時点でもシパグルコシダーゼ アルファの曝露量が維持されていることが示され、また当該試験の早期に得た曝露量と一致していた（Module 2.7.2, Section 1.4.2）。

3.2.2　用法設定

シパグルコシダーゼ アルファは血液中などの中性又は塩基性条件下で不安定であるが、シパグルコシダーゼ アルファにミグルスタットが結合することで、循環血中でシパグルコシダーゼ アルファが安定化され、酵素の変性及び不可逆的な不活性化が抑制される。これにより、シパグルコシダーゼ アルファが活性を保った状態で種々の筋肉中のライソゾームに到達することが可能となる。したがって、シパグルコシダーゼ アルファの点滴投与中に十分な血中ミグルスタット濃度が得られるよう、ミグルスタットの投与タイミングが重要となる。ミグルスタット 260 mg 投与後の血漿中ミグルスタットの C_{max} は約 3000 ng/mL（約 14 µmol/L、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験）、t_{max} は 3～4 時間であった。この C_{max} は、*in vitro* 試験で得られたシパグルコシダーゼ アルファを中性条件下である血液中で 4 時間まで安定化（70%の活性を保持）させる濃度（17 µmol/L）に近似する濃度である。ミグルスタットの投与タイミング（約 4 時間にわたるシパグルコシダーゼ アルファの投与開始 1 時間前にミグルスタットを経口投与）は、このようなミグルスタットの PK データに基づいて設定されている。なお、体重が 50 kg 未満の被験者では血漿中ミグルスタットの曝露量が高くなる傾向がみられた。PopPK 解析で、40 kg 以上 50 kg 未満の日本人被験者の血漿中ミグルスタット濃度をシミュレーションした結果、50 kg 以上の被験者に 260 mg のミグルスタットを投与した場合と同様の AUC を得るためには、195 mg（65 mg カプセル×3）の投与量が妥当であると考えられた。

同じくミグルスタットを有効成分とする Zavesca では、食事により C_{max} が低下し t_{max} が 2 時間遅延するため（Zavesca、OGT918-014 試験）、本併用でも食事により血漿中ミグルスタット濃度（C_{max}）が低下し、それにより血中でのシパグルコシダーゼ アルファの安定性が低下することが懸念される。そのため、ATB200-03 試験ではミグルスタットを食事の前後 2 時間を避けて投与することとした。ATB200-03 試験では、当該用法用量で本併用の有効性が示され、絶食に起因する事象も含めて安全性にも問題がないことが確認された。また、本併用は製造販売後も病院などの施設で投与されることが想定されるが、例えば、朝食後に患者が施設へ移動する場合には施設で投薬可能となる時点までに 2 時間の絶食時間が経過しているものと考えられるため、特に利便

性に大きな問題があるとは考えられない。したがって、当該用法用量は LOPD 患者への申請用法用量として妥当であると考える。

3.3　薬物動態

3.3.1　　ノンコンパートメント解析

ATB200-02 試験では、コホート 1 のシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用投与したときの総 GAA タンパク濃度の部分的 $AUC_{tmax\text{-}24h}$ がシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときと比較して 43.6%増加し、初期分布相におけるミグルスタット結合による安定化が示された。$t_{1/2\alpha}$も本併用で 47.7%延長した。それに一致して CL が 27%低下し、組織への取込みが亢進したことが示唆された。

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 又は 260 mg の併用投与では、単独投与と比較してシパグルコシダーゼ アルファ投与開始 12 及び 24 時間後の総 GAA タンパク濃度の統計学的に有意な増加が認められた。投与 12 時間後の総 GAA タンパク濃度の増加は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときよりも、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg + ミグルスタット 130 mg 又はミグルスタット 260 mg を併用投与したときに有意に増加した（$p < 0.01$ 又は $p < 0.001$）。血漿中 GAA 活性レベルも、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 又は 260 mg の併用投与 12 及び 24 時間後に、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときと比較して明らかな上昇を示した。

3.3.2　　PopPK モデルの開発

PopPK 解析では、線形及び非線形 CL を組み込んだ（標的介在性の PK に近づけるため）2 コンパートメントモデルによって実測値を最もよく記述することができた。非線形混合効果モデル（NONMEM）に実装されている ADVAN13 を用いてベースモデルを構築した。ベース及び最終モデルでは、CL、コンパートメント間クリアランス（Q）、中心コンパートメントの分布容積（V1）、末梢コンパートメントの分布容積（V2）、最大反応速度（V_{max}）及びミカエリス定数（Km）をパラメータとした。ベース及び最終モデルには、CL 及び V1 に対する体重の変量効果、Q、V2 及び V_{max} に対する体重の固定効果、並びに CL に対するミグルスタット（酵素安定化剤）の変量効果を含めた。PopPK 解析についての詳細は Module 2.7.2, Section 3.5.2 及び Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Section 6.1.2.3 に示す。

シパグルコシダーゼ アルファの PK の特徴は線形及び非線形 CL を組み込んだ 2 コンパートメントモデルによる PopPK モデルで明らかになった。概して、ALGLU で AUC の平均値が大きいのは緩徐な血漿 CL により消失相の濃度が高くなることが要因であると考えられる。なお、シパグルコシダーゼ アルファは ALGLU と比較して組織への取り込みが大きい可能性があり、シパグルコシダーゼ アルファの分布を説明するためには、線形 CL に加えて非線形 CL をモデルに組み込むことが必要であった。ALGLU の PopPK 解析でも非線形 CL が検討されたが、非線形 CL

を組み込むことでモデルの適合性は向上しなかったため、最終モデルには非線形 CL を含めなかった。ATB200-03 試験でみられたシパグルコシダーゼ アルファでの ALGLU に比べた明らかな組織への取り込みの向上と効果の改善は、bis-M6P による結合の改善によるものであり、TMDD を示唆している。シパグルコシダーゼ アルファの全身曝露は ALGLU と比較してわずかに低いが、筋組織での曝露はシパグルコシダーゼ アルファの方が大きいと考えられる。

また、ミグルスタットの PK の特徴は 0 次及び 1 次吸収並びに線形 CL を組み込んだ 2 コンパートメントモデルを用いて血中濃度を記述することで明らかとなった。

シパグルコシダーゼ アルファの線形 CL は、ミグルスタットの併用投与により、130 mg 投与時には約 26%、130 mg 超（主に 260 mg）投与時には 37%低下した。シパグルコシダーゼ アルファの AUC は、ミグルスタットの併用投与により、130 mg 投与時には約 22%、130 mg 超投与時には 35%増加した。体重、年齢、人種、ERT 治療歴及び性別は、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

血漿中総 GAA タンパク（signature peptide T09 による測定）及びミグルスタット濃度はいずれも投与 24 時間後までにほぼ消失し、初回投与後と 3 回目投与後の平均曝露量の差は統計学的に有意ではなかった。したがって、初回投与で定常状態に達していたと考えられる。コホート 1 とコホート 3 を併合した場合、PopPK モデルで推定された 24 ヵ月間投与の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 329 µg/mL 及び 1752 µg·h/mL であり、ノンコンパートメント解析による初回投与時の C_{max} 及び AUC（それぞれ 340 µg/mL 及び 1813 µg·h/mL）と同程度であった（Module 2.7.2, Section 2.2.1.1.1）。ERT 未治療コホートにシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用投与したときの PK は、ERT 既治療コホートの PK と同程度であり、この結果は ATB200-03 試験（Module 2.7.2, Section 2.2.1.2.1）及び PopPK のいずれの結果でも確認された（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final）。

年齢、性別及び日本人を含めた人種／民族について共変量解析を実施したところ、血漿中総 GAA タンパクの曝露量に対して臨床的に意味のある影響がないことが確認された。体重の影響に関する共変量解析から、体重の増加に伴い、血漿中総 GAA タンパク曝露量が増加する傾向が示唆された。しかし、有効性に関する PopPK/PD 評価に基づくと、体重が曝露量に与える影響は、体重が 51 kg から 104 kg までの範囲では臨床的に意味がないことが示された。しかし、51 kg 以下及び 104 kg 超の被験者では臨床的に意味のある AUC の減少又は増加が生じる可能性がある。C_{max} については、51 kg 未満では臨床的に意味のある影響が生じる可能性は示唆されなかったが、104 kg 超では臨床的に有意な影響が生じる可能性が示唆された（Module 2.7.2, Section 3.2.1）。

3.3.3　健康被験者における ^{14}C-標識ミグルスタット

ミグルスタットは大部分が代謝されずに排泄され、グルクロン酸抱合体の割合は投与量の 5%であった（Zavesca EU SmPC 2022）。ミグルスタットの PK は用量比例性を示した。ミグルスタットの t_{max} は約 3 時間であった。臨床用量である 260 mg では、血漿中ミグルスタットの C_{max} は約 3000 ng/mL、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は約

25000 ng·h/mL、消失相（β相）の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は約 6 時間であった。また、経口投与時の見かけのクリアランス（CL/F）は約 10.5 L/h、見かけの分布容積（Vd/F）は約 90 Ld あった。

3.4　薬力学

3.4.1　　バイオマーカー

PD 評価には、筋損傷マーカーである CK（疾患の病理学的バイオマーカーかつ機能的指標）、及び疾患基質バイオマーカーである Hex4（ポンペ病の特徴的なバイオマーカーであり、発症機序の上流の指標）の測定が含まれた。第 3 相ピボタル試験（ATB200-03 試験）の 3 集団（全体集団、ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団）すべてにおいて、筋損傷バイオマーカー（CK）及び疾患基質バイオマーカー（Hex4）の減少は、ALGLU/プラセボに比べて本併用で有意に大きく、CK 及び Hex4 の名目上の p 値はいずれも 0.001 未満であった（Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Section 11.6.1）。

3.4.2　　曝露-反応解析

曝露-反応解析は臨床用量（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与）でのみ評価した。有効性に関する 2 つのバイオマーカーである尿中 Hex4 及び血漿中 CK のシパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU の曝露に対する反応は、最大効果（E_{max}）モデルを用い、薬物効果を組み込んだ間接 PK/PD モデルを用いて最も適切に記述できた。シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU の血漿中 $t_{1/2}$ が短いことから、24 時間における個々の AUC は PopPK モデルで得られた個々の PK パラメータ推定値に基づいて求めた。この AUC を用いて、モデルにおける薬物効果を求めた。各バイオマーカーモデルには、本併用又は ALGLU の投与を受けた被験者を含めたが、推定された最大阻害（I_{MAX}）はシパグルコシダーゼ アルファと ALGLU で異なっていた。

NONMEM に実装された ADVAN13 を用いてベースモデルを構築した。ベース及び最終モデルでは、バイオマーカーの 0 次生成速度、バイオマーカーの 1 次消失速度定数、I_{MAX} 及びバイオマーカーに対する最大治療効果の 50%を得るために必要な AUC をパラメータとした。変量効果を含めて固定効果パラメータの個体間変動及びデータの残差変動を推定した（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Section 6.1.2.1）。PD パラメータを Module 2.7.2, 表 2.7.2-30 に要約する。

有効性に関する 2 つのバイオマーカー（尿中 Hex4 及び血漿中 CK）の最終モデルには、共変量を含めた。ベースモデルには、体重、年齢、人種（アジア人対アジア人以外）、ERT 治療歴（未治療対既治療）及び性別（男性対女性）の影響を含めた。また、年齢、人種（アジア人対アジア人以外）及び ERT 治療歴（未治療対既治療）が薬物効果（I_{MAX}）に及ぼす影響も推定した。両バイオマーカーについて、シパグルコシダーゼ アルファと ALGLU で共通する I_{MAX} に対する人種による影響と、シパグルコシダーゼ アルファと ALGLU で異なる I_{MAX} に対する ERT 治

療歴による影響を推定した。Hex4 については、I_{MAX} に対する年齢による影響をシパグルコシダーゼ アルファと ALGLU で個別に推定し、血漿中 CK については共通する I_{MAX} に対する年齢による影響を推定した（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Section 6.2.2.2）。

尿中 Hex4 濃度及び血漿中 CK 濃度の低下に対するシパグルコシダーゼ アルファによる影響は、ALGLU よりも大きかった。これら 2 つのバイオマーカーに対するシパグルコシダーゼ アルファと ALGLU の影響は、ERT 既治療被験者の方が小さかったが、ERT 既治療被験者ではベースライン値も比較的低かった。尿中 Hex4 及び血漿中 CK のバイオマーカーに対する最大治療効果の 50%を示す推定値は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg + ミグルスタット 260 mg を投与したときの AUC の範囲［90%信頼区間（CI）：928、2132］と比較して小さかったことから、薬効が高いことが示唆された（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Section 8）。

3.5　薬物－人口統計学的特性の相互作用

年齢、ERT 治療歴及び性別は、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。体重は C_{max} 及び AUC に対して統計学的に有意な影響（傾きが 0 以外）を示したが、臨床反応に及ぼす影響は意味のあるものではなかった（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Section 8）。

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験から得られた 100 例（このうち日本人は計 6 例）のデータを用いて PopPK 解析を実施した（Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final）。日本人でのシパグルコシダーゼ アルファの曝露は体重による共変量効果のため非日本人よりもやや低かったが、これまでに得られている臨床での反応性データに基づくと、シパグルコシダーゼ アルファの曝露の差は臨床での有効性に影響を与えない程度と考えられた。ミグルスタットの曝露に人種差はみられなかった。

3.6　薬物相互作用

シパグルコシダーゼ アルファの代謝に関する薬物相互作用は知られていない（Module 2.7.2, Section 3.3.1）。

ミグルスタットは大部分が未変化体として排泄され、グルクロン酸抱合体の割合も投与放射能の 5%であったことから、代謝に関与する薬物相互作用が生じる可能性は低い（Module 2.7.2, Section 3.3.2）。また、血漿中総 GAA タンパクの AUC 値及び C_{max} に対する免疫抑制剤による影響もなかった（Module 2.7.2, Section 2.2.2.5）。

ミグルスタットが主要な solute carrier トランスポーターの基質又は阻害薬となるかどうかを確認するために、*in vitro* 試験を実施した（AT2221 CTD Module 2.6.4, Section 7.1.1）。この試験により、ミグルスタットは取込みトランスポーターである organic cation transporter（OCT）1 及び OCT2 の基質であることが示された。モデル解析により OCT2 阻害薬との併用によるシミュレーションを実施した結果、OCT2 阻害薬はシパグルコシダーゼ アルファの曝露量にほとんど又は全く影響を及ぼさないと予測された。また、P 糖タンパク質（P-gp）阻害薬に対して感受性を示

すこと、透過性が低く排出比が小さいことから、ミグルスタットは排出トランスポーターであるP-gp の弱い基質であることが確認された。さらに、ミグルスタットは multidrug and toxin extrusion（MATE）1 による取込みを阻害したが、この阻害は *in vivo* で薬物相互作用が生じる可能性を示唆するほど強いものではなかった。ミグルスタットは検討した他のいずれのトランスポーターも阻害しなかった。

3.7　内因性要因（薬物－疾患の相互作用）

総 GAA タンパク（signature peptide T09 による測定）及びミグルスタットの全身曝露量に関して腎機能障害を評価する試験は実施していないが、ファブリー病患者を対象に Zavesca 100 mg を 1 日 3 回投与した腎機能障害を有する患者での試験では、1 日 3 回投与時に蓄積が認められ、用量調節が必要であることが示された。一方、本結果を用いたシミュレーションでは、ミグルスタット 260 mg の隔週投与では蓄積が起こらない可能性が示唆された。Zavesca での試験データを用いたシミュレーション結果を Module 2.7.2, Section 2.2.2.3 に示す。

さらに、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの結合を考慮したモデルでの追加の PopPK 解析を実施した（Module 2.7.2, Section 2.2.2.3）。ATB200-02 試験と ATB200-03 試験を併合したデータを用いた PopPK モデル解析を実施した結果、予測されたシパグルコシダーゼ アルファの曝露量範囲は、様々な腎機能障害の程度でのシミュレーションで大きな差はなかった。。一方、ミグルスタットについては、中等度及び重度腎機能障害患者での C_{max} は腎機能正常患者と比べて、いずれも 1.3 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 1.3 及び 1.4 倍に増加した。中等度及び重度腎機能障害患者では、体重で層別化した調整用量のミグルスタット（体重 50 kg 以上では 195 mg、体重 40 kg 以上 50 kg 未満では 130 mg）を投与することで、腎機能正常患者に臨床用量を投与したときと曝露量が同程度になることが示された。

現在までに、肝機能障害がシパグルコシダーゼ アルファやミグルスタットの PK に及ぼす影響を評価した試験はない。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK、代謝及び排泄プロファイルを踏まえ、さらに肝機能障害はポンペ病の臨床プロファイルに特徴的なものではないことから、現時点では肝機能障害試験の実施予定はない。

3.8　外因性要因

3.8.1　　食事の影響

高脂肪食とともに Zavesca 100 mg を投与すると、C_{max} が 36%低下し、吸収が約 2 時間遅延した。したがって、ミグルスタット投与前後 2 時間以上は絶食する必要がある。

3.8.2　　ミグルスタットーニ糖分解酵素の相互作用

ミグルスタットには、水分による浸透圧性下痢、腸発酵亢進による鼓腸、刺激性代謝産物の産生など、糖質の消化不良の症状に一致する消化器系の副作用があることが知られている。消化管腔内の糖質消化に対するミグルスタットの影響に関する報告がある（Amiri and Naim 2012）。本研究によって、α-グリコシド結合に対する二糖類分解酵素の作用がミグルスタットによって可逆的かつ競合的に阻害されることが明らかとなった。しかし、二糖分解酵素であるラクターゼのβ-グリコシド結合に対する作用は、ミグルスタットによって阻害されない。したがって、哺乳類の乳汁中に含まれ、乳児の主要な食事源となる乳糖は影響を受けない。

臨床用量であるミグルスタット 260 mg 投与後、消化管内におけるミグルスタットの最高濃度は 18.5 µmol/L に達する可能性がある。しかし、先の報告（Amiri and Naim 2012）では、ミグルスタット 50 µmol/L を超える探索的な濃度において、ラクターゼに対する阻害はわずかであった。以上のことから、ミグルスタット投与の少なくとも前後 2 時間は α-グリコシド結合を有する二糖類（スクロース、マルトース、イソマルトース）の摂取を避けるべきである。

3.8.3　　その他の潜在的なオフターゲット作用

ゴーシェ病に対するミグルスタットの作用機序は、グルコシルセラミド合成酵素の阻害である。この酵素はスフィンゴ糖脂質産生の最初の段階に関与しており、ゴーシェ病との関連はあるがポンペ病との関連はない。したがって、ミグルスタットはポンペ病において直接的な薬理作用を示さず、低分子であるミグルスタットがシパグルコシダーゼ アルファと結合することから、シパグルコシダーゼ アルファよりもモル濃度が高い場合にのみ生物学的に利用可能となる。

数多くのオフターゲット作用が報告されている（Shayman and Larsen 2014）。しかし、本併用でのミグルスタットの投与は 2 週間に 1 回であるため、オフターゲット作用は認められない可能性が高いと考えられる（Module 2.7.2, Section 2.2.2.4）。ゴーシェ病及びニーマン・ピック病 C 型に対する Zavesca の投与間隔が 1 日 3 回であるように、オフターゲット作用が生じるには、定常状態濃度が長期間にわたり維持される必要があると予想される。

3.9　免疫原性が薬物動態、安全性及び有効性に及ぼす影響

PK、安全性及び有効性に対する免疫原性の影響を明らかにするために実施した解析結果（Module 5.3.5.3.3, Integrated Summary of Immunogenicity）の概要を示す。

抗薬物抗体（ADA）の評価が可能であったのは、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用を受けた 151 例であった［ERT 既治療被験者（117 例）、ERT 未治療被験者（34 例）］。ERT 既治療被験者の ADA 発現割合は、ベースライン時が 83.8%、本併用後が 95.7%であった。ERT 未治療被験者の ADA 発現割合は、ベースライン時が 11.8%、本併用後が 100%であった。ERT 既治療被験者における投与後の中和抗体の発現割合は、4-MU-α-Glc、グリコーゲン及び CI-MPR による測定でそれぞれ 53.0%（117 例中 62 例）、45.3%（117 例中 53 例）及び 81.2%（117 例中 95 例）であった。ERT 未治療被験者における投与後の中和抗体の発現割合

は、4-MU-α-Glc、グリコーゲン及び CI-MPR による測定でそれぞれ 38.2%（34 例中 13 例）、38.2%（34 例中 13 例）及び 79.4%（34 例中 27 例）であった。

ATB200-02 試験では、2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ時点で利用可能な全データに基づくと、本併用を受けた ERT 既治療被験者のうち、治験薬投与により抗体発現が誘導された割合、治験薬投与により抗体発現が増強された割合及び治験薬投与下で抗体を発現した被験者の割合は、それぞれ 9.1%、77.3%及び 86.4%であった。また、本併用を受けた ERT 未治療被験者のうち、治験薬投与により抗体発現が誘導された割合、治験薬投与により抗体発現が増強された割合及び治験薬投与下で抗体を発現した被験者の割合は、それぞれ 83.3%、16.7%及び 100%であった。3 種類のうち少なくとも 1 種類の中和抗体が認められた被験者の割合は、本併用を受けた ERT 既治療被験者の 95.7%、本併用を受けた ERT 未治療被験者の 100%であった。ATB200-02 試験の被験者全体の ADA 抗体価の範囲は広かった（100 未満～6553600）。

ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を併合すると、ATB200-03 試験の本併用を受けた ERT 既治療被験者のうち、治験薬投与により抗体発現が誘導された割合、治験薬投与により抗体発現が増強された割合及び治験薬投与下で発現した抗体を保有する被験者の割合は、それぞれ 10.8%、50.8%及び 61.5%であった。ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ投与を受けた ERT 既治療被験者のうち、治験薬投与により抗体発現が誘導された割合、治験薬投与により抗体発現が増強された割合及び治験薬投与下で発現した抗体を保有する被験者の割合は、それぞれ 16.7%、46.7%及び 63.3%であった。ATB200-03 試験の本併用を受けた ERT 未治療被験者のうち、治験薬投与により抗体発現が誘導された割合、治験薬投与により抗体発現が増強された割合及び治験薬投与下で発現した抗体を保有する被験者の割合は、それぞれ 85%、10%及び 95%であった。ATB200-03 試験の本併用を受けた ERT 未治療被験者のうち、治験薬投与により抗体発現が誘導された割合、治験薬投与により抗体発現が増強された割合及び治験薬投与下で発現した抗体を保有する被験者の割合は、それぞれ 100%、0%及び 100%であった。3 種類のうち少なくとも 1 種類の中和抗体が認められた被験者の割合は、ATB200-03 試験の本併用を受けた ERT 既治療被験者の 86.2%、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ投与を受けた ERT 既治療被験者の 80%、ATB200-03 試験の本併用を受けた ERT 未治療被験者の 85%、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ投与を受けた ERT 未治療被験者の 87.5%であった。ATB200-03 試験と ATB200-07 試験を併合したときの被験者全体の ADA 抗体価の範囲は広かった（100 未満～52428800）。

（1）ミグルスタット、シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU の PK、（2）PD マーカー（Hex4 及び CK）、並びに（3）有効性評価項目［6MWT 及び FVC（予測値に対する%）］に対する免疫原性のファーマコメトリクス解析及び記述統計によりすべての免疫原性マーカーを解析したところ、以下の結果が得られた。

- 免疫原性マーカーは、ミグルスタット、シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 免疫原性マーカーは、PD（Hex4 及び CK）に対するシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU の作用に影響を及ぼさなかった。
- 免疫原性マーカーは、6MWT 又は FVC（予測値に対する%）に対するシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU の作用に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

ADA と免疫原性に関連した有害事象（「過敏症／アナフィラキシー反応」など）及び注入関連反応（IAR）との関連性を、ADA の有無（陽性／陰性）及び同時に発現した ADA の抗体価解析により評価した（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を併合：Pool 2）。免疫複合体関連反応については、Pool 2（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験、ATB200-07 試験）のデータセットで特定されなかったため、免疫原性に関連した注目すべき事象としての正式な解析は行わなかった。

「過敏症／アナフィラキシー反応」及び IAR については、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者で発現割合を比較したが、ADA 陰性被験者の数が非常に少なかったため、追加解析では事象と同時に発現した抗体価又は中和抗体との関連に着目した。全体として、「過敏症／アナフィラキシー反応」又は IAR と ADA の有無、中和抗体、ALGLU に交差反応性を示す抗体、抗 rhGAA 免疫グロブリン E（IgE）及び同時に発現した ADA の有無との間に明らかな関連は認められなかった。したがって、本併用での ADA の有無及び抗体価と注目すべき免疫原性に関連した有害事象との相関は乏しいと判断した。

シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた LOPD 被験者において、免疫複合体関連反応を示唆する治験薬投与下で発現した有害事象や臨床検査所見は認められなかった。しかし、シパグルコシダーゼ アルファに対する免疫グロブリン G（IgG）抗体の形成は十分に立証されており、ALGLU でこのような反応が報告されていることから、免疫関連反応がクラスエフェクトであり、生物学的にありうることを否定することはできない。したがって、免疫複合体関連反応は、シパグルコシダーゼ アルファの RMP における重要な潜在的リスクと考えられ、今後、注目すべき事項として追跡調査する。

結論として、大多数の被験者で免疫原性が認められたが、安全性又は有効性に重大な影響はないという結果は、ALGLU の投与を受けた LOPD 被験者の大規模コホートについての文献報告と同様である（van der Ploeg et al. 2010; Filosto et al. 2019）。利用可能なデータに基づくと、成人 LOPD 患者の治療における本併用において、シパグルコシダーゼ アルファに対する免疫原性リスクの影響は受けないと考える。

4　有効性の概括評価

本申請において本併用の有効性の根拠となっているのは、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータである。有効性の主な根拠となるのはピボタル試験である ATB200-03 試験のデータである。ATB200-03 試験の有効性データは、ATB200-02 試験及び作用機序に関する広範なデータにより支持されている。なお、ATB200-03 試験において、被験者は自宅又は治験実施医療機関でシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU の静脈内投与を受けた。

本併用の長期有効性は ATB200-02 試験及び ATB200-03＋ATB200-07 試験の成績で確認した。また、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータを併合し（Pool 2）、本併用の長期有効性を解析した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy, Statistical Analysis Plan）。有効性を裏付けるために実施した臨床試験の詳細を Module 2.7.3 に示す。また、これらの試験すべてを併合した免疫原性の要約を Module 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験における被験者の内訳を Section 5.2 に示す。

4.1　成人ポンペ病患者を対象とした ATB200-03 試験

ATB200-03 試験は、本併用の臨床プログラムにおける第 3 相ピボタル試験である。本併用の有効性は、主に本試験で得られた有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果に基づいている（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR）。

4.1.1　被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-03 試験

ATB200-03 試験は、24 ヵ国の 62 施設で実施した。被験者 123 例が無作為化され、全例が治験薬の投与を受けた（ERT 既治療被験者 95 例、ERT 未治療被験者 28 例）。このうち、117 例が本試験を完了した（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.1.1）。曝露期間の平均値［標準偏差（SD）］は、本併用群及び ALGLU/プラセボ群でそれぞれ 11.8（1.80）ヵ月及び 12.0（0.71）ヵ月と同程度であり、曝露期間の最大値は、それぞれ 14.8 ヵ月及び 12.9 ヵ月であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.6.1）。脱落率は非常に低く（5%未満）、試験を完了した全 117 例が、その後、非盲検継続投与試験である ATB200-07 試験に組み入れられた。

データベースロックは 2021 年 1 月 20 日であった。

4.1.2　人口統計学的特性－ATB200-03 試験

ベースラインの人口統計学的特性は患者集団を代表するものであり、投与群間でおおむね同様であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.1）。多くは ERT 既治療被験者であり［95 例（77.2%）］、過去の ERT 治療期間の平均値（SD）は ERT 既治療被験者全体で 7.4（3.45）年、本併用群で 7.5（3.38）年、ALGLU/プラセボ群で 7.1（3.64）年であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.2）。

ベースラインの 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）、並びに MMT 及び GSGC スコアは患者集団を代表するものであり、投与群間でおおむね同程度であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.3）。ベースラインの 6MWD の平均値（SD）は、本併用群及び ALGLU/プラセボ群でそれぞれ 357.9（111.84）m 及び 350.1（119.78）m であった。各投与群内で、ERT 未治療被験者のベースラインの 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）はいずれも ERT 既治療被験者より高かった（Module 2.7.3, 表 2.7.3-9）。

4.1.3　主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約－ATB200-03 試験（ITT 集団、外れ値の被験者を含む／除く）

成人ポンペ病患者の治療における本併用の有効性評価に用いた第 3 相ピボタル試験の解析は、盲検解除前に計画された統計解析計画に基づくものであった。ATB200-03 試験の統計解析計画書（SAP）は、ATB200-03 試験の CSR の付録を参照のこと（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.9.1）。本試験の結果に対し、探索的に実施した事後解析については、本モジュール及び CSR に示す。

有効性の主解析として、6MWD については Intent-to-Treat-Observed（ITT-OBS）集団を対象に mixed-effect model for repeated measures（MMRM）を用い、他のすべての評価項目については、ITT-Last observation carried forward（ITT-LOCF）集団を対象に共分散分析（ANCOVA）を用いることを事前に規定した。6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の最初の感度分析は ITT-LOCF 集団を対象としたノンパラメトリック randomization-based ANCOVA とし、主要なパラメトリック解析で正規分布の仮定から外れた場合に正式に実施することとした。

正規分布の仮定を含め、6MWD の MMRM 解析の仮定を検証したところ、診断プロット及び Shapiro-Wilk 検定の結果から（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.8.1）、6MWD のデータが MMRM 解析の前提となる正規分布に従っていないことは明らかであった（Shapiro-Wilk 検定 $p<0.0001$）。そのため、治療効果をより適切に推定するために、事前の規定に従い、ITT-LOCF 集団を対象としたノンパラメトリック randomization-based ANCOVA を実施した。

データベースロック後、臨床データの精査を行い、関連データについて治験責任医師と協議した結果、被験者番号 [redacted]（ALGLU/プラセボ群、ERT 未治療）が確実に選択基準を満たして本試験に参加するために、スクリーニング時の 6MWT 及び PFT で意図的に低い成績を出していたことが判明した。さらに、この被験者は、本試験の組入れ前に ostarine（選択的アンドロゲン受容体調節薬）を使用していたため、ベースラインの 6MWD の結果に悪影響が生じたと考えられた。結果として、Week 52 での変化量が臨床上想定されない値であった。具体的には、この被験者の 6MWD は本試験のスクリーニング検査で 320 m（スクリーニング 4 ヵ月前の検査結果よりも 265 m 減少）であったが、Week 52 では 675 m（ベースラインから 355 m の増加）であった。6MWD については、SAP に規定されているように、外部スチューデント化残差（externally studentized residuals）が 3 を超えるものを外れ値とみなし、ITT-LOCF 集団を対象とした感度分析を実施した。この感度分析では、この被験者のデータポイントが外れ値として除外された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 11.5.1）。この被験者がスクリーニング検査で意図的に低

い成績を出していたことを認めていること、この被験者の結果が臨床上想定されないものであったこと、また事前に定めた外れ値の感度分析において、この被験者を含めた ITT 解析との間に大きな差が認められたことを考慮し、ITT 集団を対象としたすべての有効性解析は、この外れ値の被験者を含めた場合と含めない場合について実施した。この被験者の詳細並びにこの被験者を全体集団に含めた解析結果を ATB200-03 試験の CSR に示す（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Sections 11.5.1 and 11.5.2）。本併用の治療効果の推定にあたっては、外れ値の被験者を除いた解析結果がより適切であると考えており、したがって、以降は主に外れ値の被験者を除いた結果に基づき記載する。なお、この外れ値の被験者は ERT 未治療被験者であったため、ERT 既治療被験者集団の解析結果は影響を受けなかった。

表 2.5-3 に、外れ値の被験者を含めた ITT 集団全体（ERT 既治療被験者集団＋ERT 未治療被験者集団）における主要評価項目及び最初の重要な副次評価項目の結果を要約する。6MWD では本併用群で ALGLU/プラセボ群を上回る改善が認められたものの、優越性は検証されなかった（p=0.608）。FVC（予測値に対する%）において、本併用群は ALGLU/プラセボ群に対して名目上統計学的に有意（p=0.048）、かつ、臨床的に意味のある優越性を示した。運動機能、筋力、及び PRO を評価するその他の副次評価項目でも、本併用群は ALGLU/プラセボ群よりも数値上良好な結果を示し、GSGC でも本併用群は ALGLU/プラセボ群を名目上統計学的に有意に上回る改善を示した（p=0.015）（Module 2.7.3, Section 2.2.3.1）

表 2.5-4 に、外れ値の被験者を除いた ITT 集団全体における主要評価項目及び 6 つの重要な副次評価項目の結果を要約する。各評価項目の詳細なデータは以降の項で示す。

表 2.5-3　主要評価項目及び最初の重要な副次評価項目の要約（ITT 集団）－ATB200-03 試験

Level Endpoint	Number of Observations Used for Analysis		LS Mean Treatment Difference (SE) [a]	95% CI of Difference	2-sided p-value
	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Alglucosidase Alfa/Placebo			
Primary endpoint [b]					
CHG to Week 52 in 6MWD (meters)	81	37	5.33 (10.367)	(-15.21, 25.88)	0.608
First key secondary endpoint [c]					
CHG to Week 52 in sitting % predicted FVC	84	38	2.32 (1.162)	(0.02, 4.62)	0.048

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model repeated measures; SE = standard error

[a] Cipaglucosidase alfa/miglustat – alglucosidase alfa/placebo.

[b] MMRM approach (using REML estimation) is used for the primary analysis of the primary endpoint based on ITT-OBS population. The model includes terms for treatment, baseline of 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT-status (ERT-naive versus ERT-experienced), gender, time, and treatment-by-time interaction. Time is used as a repeated measure and an unstructured covariance approach is applied.

[c] ANCOVA model was used for the primary analysis of the key secondary endpoints based on the ITT-LOCF population.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.1.1.1

表 2.5-4　主要評価項目及び重要な副次評価項目の ANCOVA モデルの結果の要約（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験

Level Endpoint	Number of Observations Used for Analysis		LS Mean Treatment Difference (SE)[a]	95% CI of Difference	2-sided p-value
	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Alglucosidase Alfa/Placebo			
Primary endpoint [b]					
CHG to Week 52 in 6MWD (meters)	85	37	13.66 (7.564)	(-1.17, 28.48)	0.071
First key secondary endpoint [c]					
CHG to Week 52 in sitting % predicted FVC	84	37	2.66 (1.156)	(0.37, 4.95)	0.023
Additional key secondary endpoints [c]					
CHG to Week 52 in MMT lower extremity score	80	34	0.96 (0.727)	(-0.48, 2.40)	0.191
CHG to Week 26 in 6MWD (meters)	85	37	8.17 (6.261)	(-4.24, 20.57)	0.195
CHG to Week 52 in PROMIS-Physical Function total score [d]	84	37	1.87 (1.706)	(-1.51, 5.25)	0.276
CHG to Week 52 in PROMIS-Fatigue total score [d]	85	37	0.04 (1.092)	(-2.12, 2.20)	0.970
CHG to Week 52 in GSGC total score [e]	72	30	-1.41 (0.528)	(-2.46, -0.36)	0.009

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMT = manual muscle testing; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error
[a] Cipaglucosidase alfa/miglustat – alglucosidase alfa/placebo.
[b] Nonparametric ANCOVA compared between the treatment groups, adjusting for baseline 6MWD measurement, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT-status (ERT-naive versus ERT-experienced) as strata, and gender
[c] ANCOVA model was used for the primary analysis of the key secondary endpoints based on the ITT-LOCF population.
[d] The total score was calculated by summing scores (1 to 5) across all items.
[e] GSGC total score is the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.1.1.1.b1 and Table 14.2.2.4.1.b1

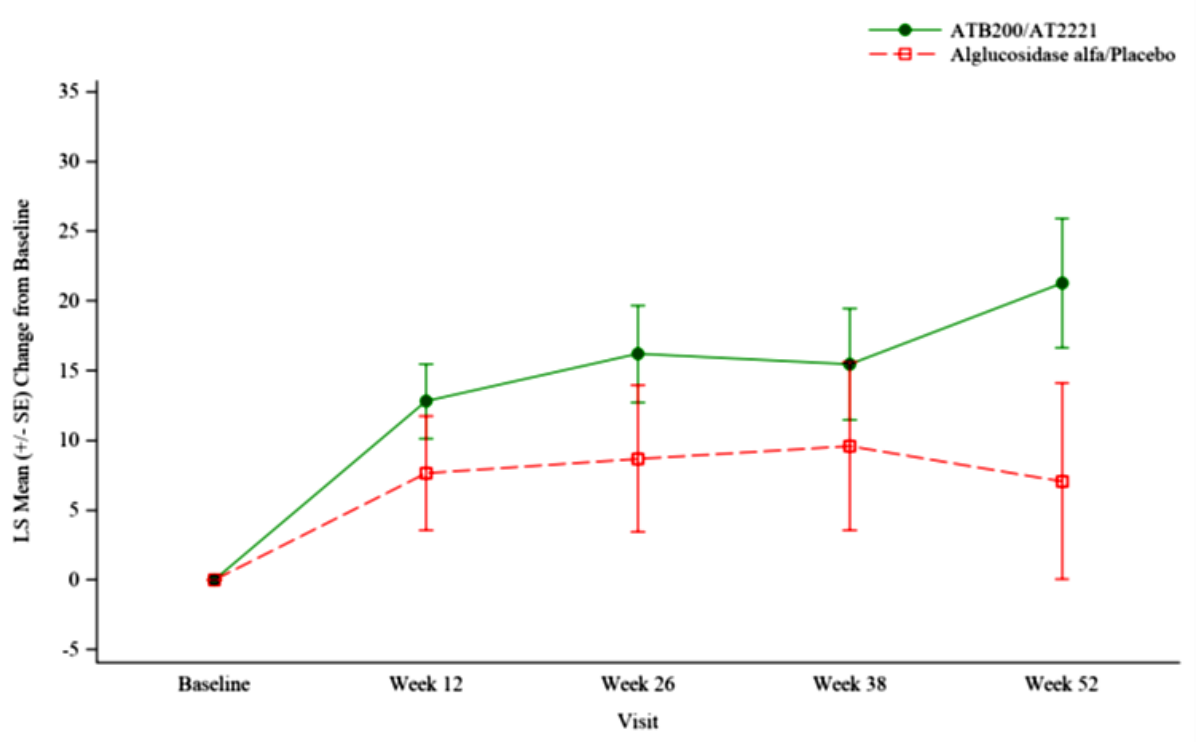
4.1.4　主要評価項目 6MWD－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）

ATB200-03 試験において、6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量［last observation carried forward（LOCF）］の平均値（SD）は、本併用群では 20.8（42.77）m、ALGLU/プラセボ

群では 7.2（40.28）m であり、本併用群では臨床的に意味のある改善がみられた。本併用群では Week 52 まで 6MWD の経時的改善がみられた（図 2.5-1）。

診断プロット及び Shapiro-Wilk 検定の結果によると、ITT 集団全体と同様、外れ値の被験者を除いた場合も MMRM 解析の前提となる正規分布に従っていなかった（Shapiro-Wilk 検定 p<0.0001）。したがって、外れ値の被験者を含む ITT 集団全体と同様に、ノンパラメトリック randomization-based ANCOVA を実施した。ノンパラメトリック randomization-based ANCOVA から得られた最小二乗平均値の群間差は 13.7 m であり（p=0.071）、Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値の群間差は 13.6 m であった（Module 2.7.3, Section 2.2.3.4.1）。

図 2.5-1　　6MWD（m）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



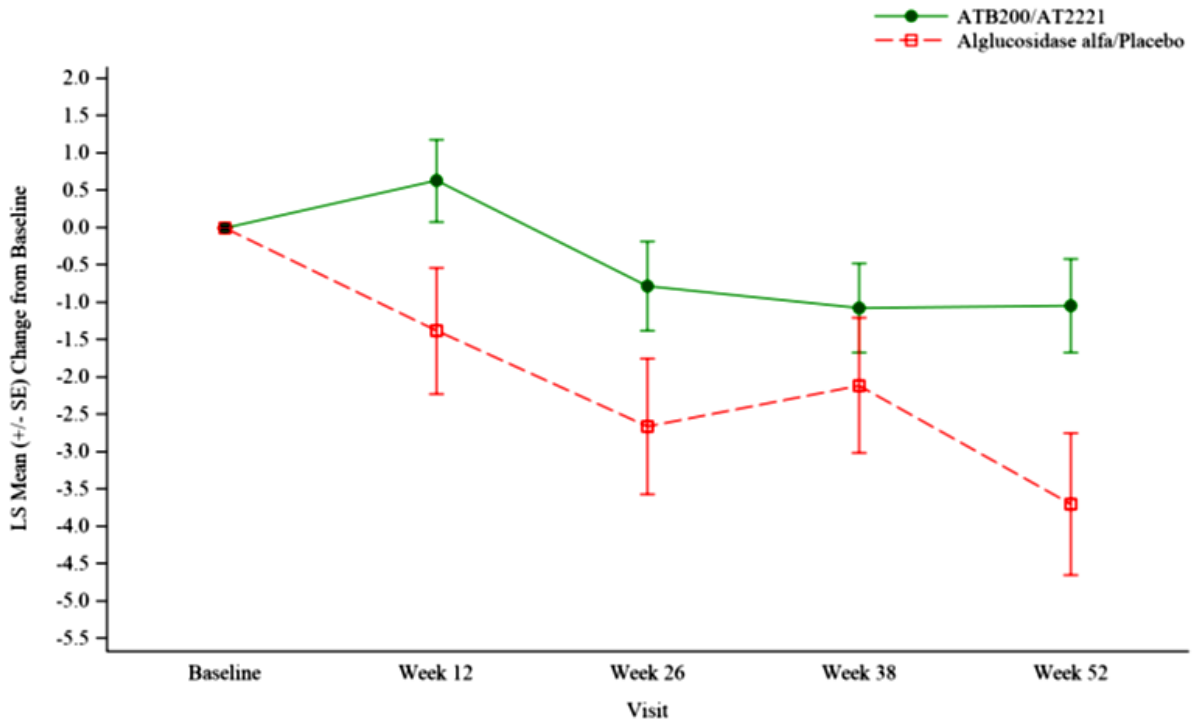
Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ITT-OBS = Intent-to-Treat population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model repeated measures; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the MMRM.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.2.1.b1

4.1.5　座位 FVC（予測値に対する%）－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）

最初の重要な副次評価項目は、座位 FVC（予測値に対する%）であった。全体集団において、本併用群は ALGLU/プラセボ群と比較して座位 FVC（予測値に対する%）を名目上統計学的に有意に改善し（p=0.023）、最小二乗平均値の群間差は 2.7%であった。Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）は、本併用群では−0.9%、ALGLU/プラセボ群では−4.0%であり、本併用は

呼吸機能の低下を著しく遅らせた（図 2.5-2）。平均値の群間差は 3.0%であり、この差は臨床的に意味のあるものであった（Module 2.7.3, Section 2.2.3.4.2）。

図 2.5-2　　座位 FVC（予測値に対する%）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ANCOVA = analysis of covariance; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.3.1.b1

4.1.6　MMT 下肢スコアーATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）

ATB200-03 試験において、MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 1.6（3.78）、ALGLU/プラセボ群では 0.9（2.58）であり、ALGLU/プラセボ群と比較して本併用群で数値上改善されたが、統計学的に有意ではなかった（p=0.191）（Module 2.7.3, Section 2.2.3.4.4）。

4.1.7　6MWD 及び FVC（予測値に対する%）改善の臨床的意義－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）

ポンペ病では、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の臨床的に意味のある変化量の反応閾値は特に確立されていないが、他の神経筋疾患や慢性呼吸器疾患、特に特発性肺線維症では多くのデータが存在する。それらのデータでは、anchor-based 及び distribution-based 手法に基づき、

6MWD における 6%超の増加及び FVC（予測値に対する%）における 3%超の変化は臨床的に意味があると考えられている。したがって、これらの反応閾値を ATB200-03 試験データの解析に用いた（Schrover et al. 2017; du Bois et al. 2011; Baschung Pfister et al. 2018; Lachmann and Schoser 2013）。

なお、外れ値の被験者が結果の解釈に与える影響を考慮し、以下では外れ値の被験者を除いた解析結果を用いて臨床的意義を考察した。

本併用群で Week 52 で認められた 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の結果（LOCF）は、臨床的に意味のある改善を示すものであった。全体集団の 6MWD（平均値）（LOCF）は、本併用群で 20.8 m の改善がみられ、これはベースラインの平均値である 358 m から約 6%増加しており、臨床的に意味のある改善であった。一方、ALGLU/プラセボ群での 7.2 m の改善は、この反応閾値に満たなかった（Module 2.7.3, Section 2.2.3.10）。FVC（予測値に対する%）（平均値）については、ALGLU/プラセボ群と比較して、本併用群で 3.0%高い結果が得られ、これは臨床的に意味のある平均値の群間差を示すものであり、ALGLU をプラセボと比較したピボタルな無作為化比較試験で認められた臨床的に意味のある改善と同程度であった（Module 2.7.3, Section 2.2.3.10）（van der Ploeg et al. 2010）。

事前に規定した解析として、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）ともに臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合を比較したところ、その割合は本併用群で有意に高かった（p=0.041）（Module 2.7.3, Section 2.2.3.10）。さらに、6MWD には±6%、FVC（予測値に対する%）には±3%の反応閾値を用い、評価項目ごと及び両評価項目を合わせて、被験者単位の事後解析を実施した（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 11.5.3.2.3）。これらの解析から、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低かった（6MWD：p=0.018、FVC：p=0.011、6MWD 及び FVC の両者：p=0.002）（Module 2.7.3, Section 2.2.3.10）。

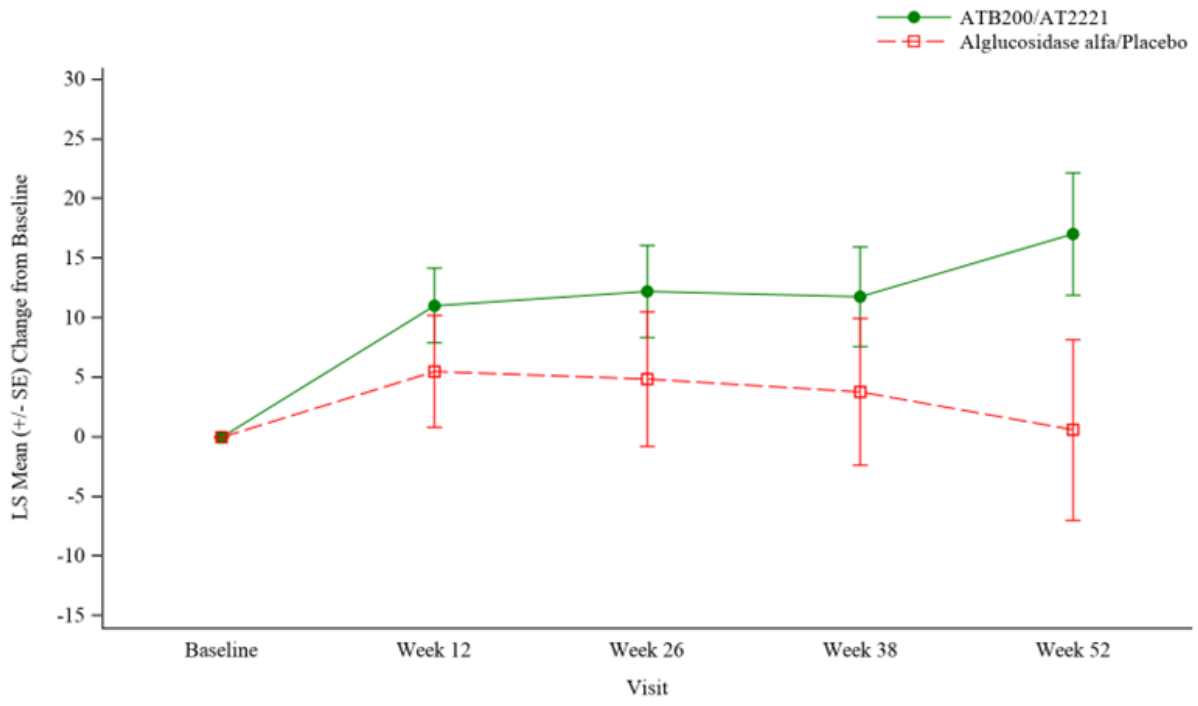
また、このような群レベルでの解析の臨床的意義は、6MWD、FVC（予測値に対する%）、及び MMT 下肢スコアを用いた事前に規定した被験者単位の複合的なレスポンダー解析によってさらに支持された。この解析では、上述の医学論文に基づき、6MWD、FVC（予測値に対する%）、及び MMT 下肢スコアの臨床的に意味のある反応閾値として±6%、±3%、及び±7%を用いた。この事前に規定した解析から、全体集団で、上記 3 つの評価項目いずれについても本併用群では臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低いことが示され、全体として ALGLU/プラセボに比べて本併用の結果は良好であった（p=0.012）（Module 2.7.3, Section 2.2.3.10）。

4.1.8　ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ITT 集団を対象に、ERT 治療歴別（ERT 既治療、ERT 未治療）で事前に規定した部分集団解析を実施した。なお、外れ値の被験者は ERT 未治療被験者であったため、ERT 既治療被験者集団の結果には影響しなかった。

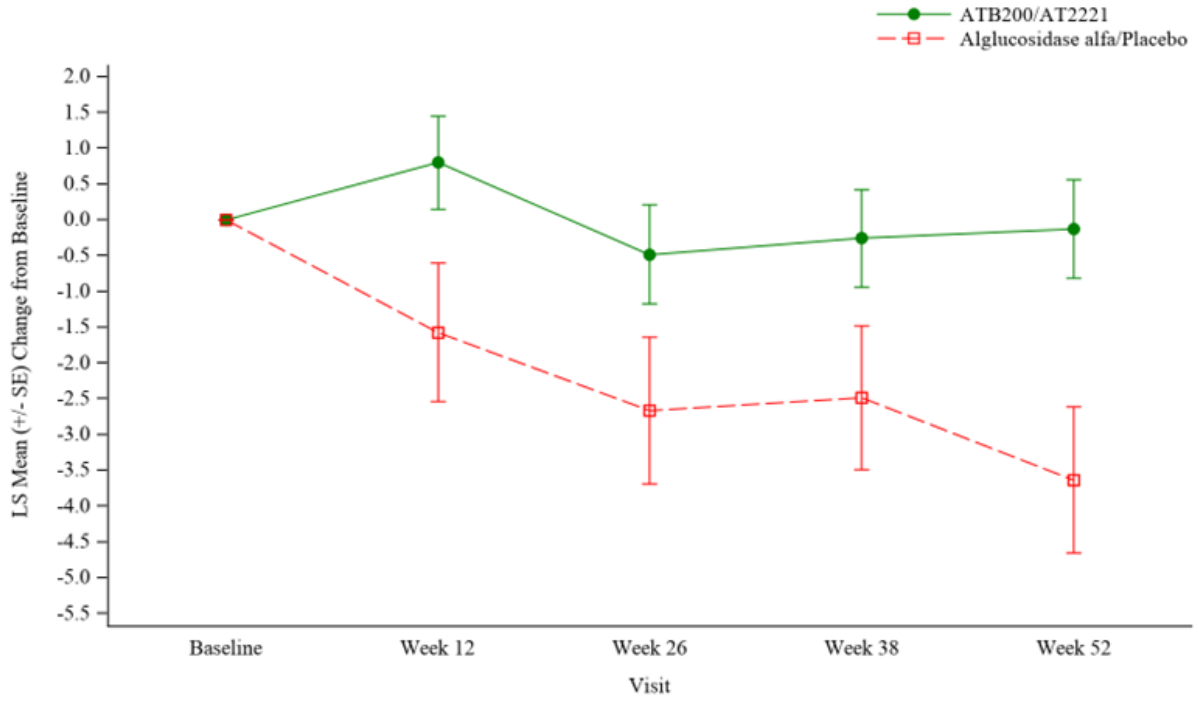
ERT 既治療被験者集団では、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）において、ALGLU/プラセボに対し、本併用で名目上統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ p=0.047 及び p=0.006）（図 2.5-3 及び図 2.5-4）。また、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目において本併用で改善がみられ、本併用の結果は ALGLU/プラセボと比べて良好な傾向が認められた。これは 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の結果を支持するものであった（Module 2.7.3, Section 2.2.3.5）。

図 2.5-3　　6MWD（m）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT 集団、ERT 既治療）–ATB200-03 試験



Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the MMRM.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.2.1.a1.b1

図 2.5-4　　座位 FVC（予測値に対する%）の変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、ERT 既治療）–ATB200-03 試験



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ANCOVA = analysis of covariance; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.3.1.a1.b1

被験者数の少ない ERT 未治療被験者集団（外れ値の被験者を除く）では、いずれの投与群でも主要評価項目及び重要な副次評価項目のほとんどで改善が認められ、どちらの群が数値上良好であるかは評価項目によって異なっていた（Module 2.7.3, Section 2.2.3.6）。外れ値の被験者を含むデータは Module 2.7.3, Section 2.2.3.6 及び Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR に示す。

4.1.9　主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の副次評価項目を通しての結果の要約 －ATB200-03 試験（外れ値の被験者を除く）

表 2.5-5 及び図 2.5-5 に、外れ値の被験者を除いた ITT 集団における主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の副次評価項目（運動機能、肺機能、筋力、及び PRO）並びにバイオマーカーの評価項目（CK 及び Hex4）に関するすべての結果を要約し、各評価項目について、各投与群内で Week 52 でのベースラインからの変化量に対する標準化エフェクトサイズを示す。評価項目の大半は、Week 52 で改善（バーが 0 より上であることで示される）が認められ、ALGLU/プラセボに比べて本併用でより改善する（黄色のバーよりも青色のバーが高いことで示される）傾向が認められた。本併用では多数のパラメータ［6MWD、6MWD（予測値に対する%）、下肢 MMT、上肢 MMT、総合 MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、CK、及び Hex4］でベースラインからの統計学的に有意な改善［95% CI の下限が 0 を超える。PROMIS

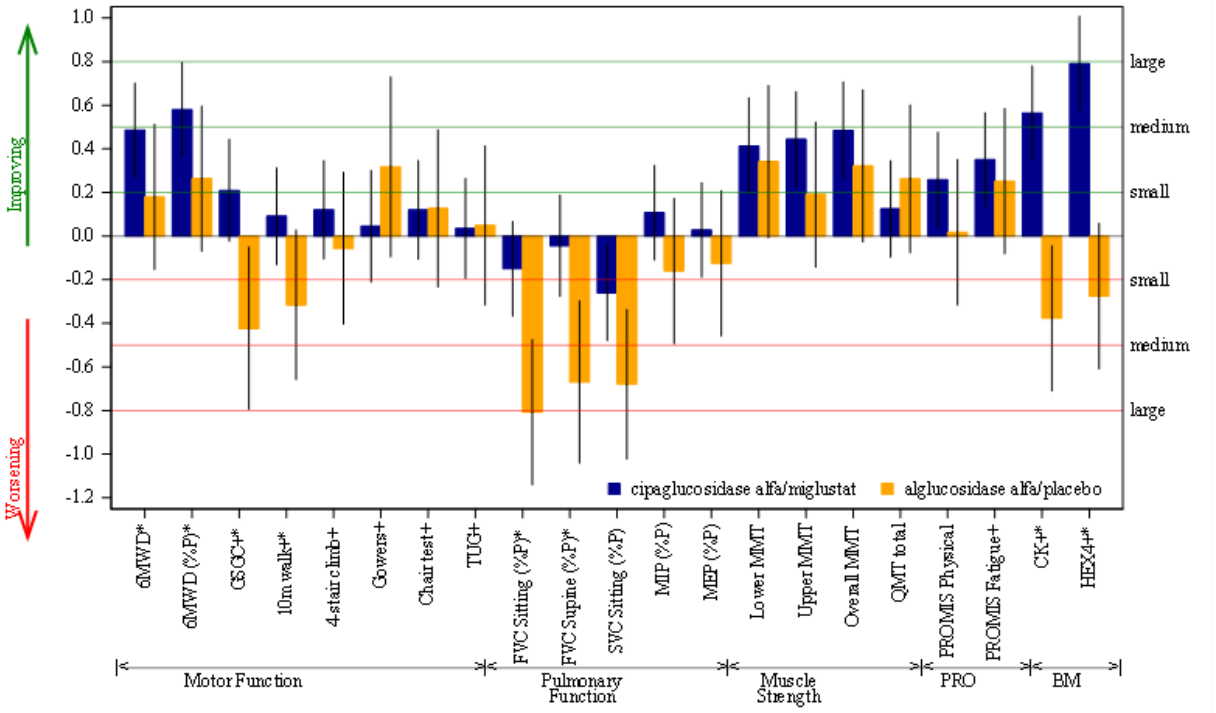
（疲労）、GSGC、CK 及び Hex4 については 95% CI の上限が 0 未満］が認められ、統計学的に有意な悪化が認められたのは、座位肺活量（SVC）（予測値に対する%）のみであった。対照的に、ALGLU/プラセボでは、いずれのパラメータについてもベースラインからの統計学的に有意な改善は認められず、統計学的に有意な悪化が認められたのは、GSGC、座位 FVC（予測値に対する%）、仰臥位 FVC（予測値に対する%）、座位 SVC（予測値に対する%）、及び CK であった。

表 2.5-5　　注目すべき評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験

Category	Endpoint	Endpoint Hierarchy	Overall Subjects				
			Cipaglucosidase alfa/miglustat		Alglucosidase alfa/placebo		2-sided P value
			BL Mean	CFBL Week 52 LOCF Mean (95%CI)	BL Mean	CFBL Week 52 LOCF Mean (95%CI)	
Motor Function	6MWD	Primary	357.93	20.79 (11.56, 30.01)	350.95	7.24 (-6.19, 20.67)	0.071
	6MWD week 26	Key Secondary	357.93	17.44 (9.80, 25.08)	350.95	9.19 (-0.20, 18.59)	0.195
	GSGC	Key Secondary	14.51	-0.53 (-1.13, 0.06)	14.50	0.77 (0.09, 1.44)	**0.009**
	% Predicted 6MWD	Secondary	57.82	4.07 (2.56, 5.59)	56.03	1.58 (-0.42, 3.58)	0.077
	10m walk (time in sec)	Secondary	9.68	-0.53 (-1.81, 0.76)	9.58	1.90 (-0.17, 3.96)	**0.025**
	4 stair climb (time in sec)	Secondary	14.09	-8.46 (-24.26, 7.34)	8.22	0.32 (-1.66, 2.29)	**0.050**
	Gowers' (time in sec)	Secondary	10.84	-0.26 (-1.74, 1.22)	19.82	-2.19 (-5.04, 0.66)	0.305
	Chair test (time in sec)	Secondary	13.58	-10.17 (-29.40, 9.06)	4.52	-0.50 (-1.92, 0.92)	0.290
	TUG (time in sec)	Secondary	12.88	-0.30 (-2.24, 1.65)	12.77	-0.13 (-1.11, 0.85)	0.748
Pulmonary Function	FVC (Sitting, % predicted)	First Key Secondary	70.74	-0.93 (-2.29, 0.42)	69.68	-3.95 (-5.58, -2.32)	**0.023**
	FVC (Supine, % predicted)	Secondary	54.78	-0.24 (-1.46, 0.99)	55.09	-3.00 (-4.67, -1.33)	**0.009**
	SVC (Sitting, % predicted)	Secondary	69.94	-2.32 (-4.25, -0.38)	68.59	-5.86 (-8.83, -2.90)	0.125
	MIP (% predicted)	Secondary	61.79	2.06 (-2.11, 6.23)	59.90	-2.70 (-8.32, 2.92)	0.278
	MEP (% predicted)	Secondary	70.72	0.62 (-4.14, 5.38)	65.08	-1.59 (-5.86, 2.67)	0.617
Muscle Strength	Lower MMT	Key Secondary	27.96	1.56 (0.72, 2.40)	27.65	0.88 (-0.02, 1.78)	0.191
	Upper MMT	Secondary	34.30	1.51 (0.76, 2.25)	34.70	0.68 (-0.51, 1.86)	0.117
	Overall MMT	Secondary	62.25	3.07 (1.66, 4.48)	62.35	1.41 (-0.12, 2.94)	0.059
	QMT total	Secondary	165.83	6.86 (-5.31, 19.04)	158.8	8.20 (-2.38, 18.77)	0.751
QOL	PROMIS-Physical	Key Secondary	66.86	1.94 (0.31, 3.57)	67.97	0.19 (-3.42, 3.80)	0.276
	PROMIS-Fatigue	Key Secondary	22.26	-2.02 (-3.26, -0.77)	21.08	-1.67 (-3.88, 0.54)	0.970
Biomarker	CK	Secondary	447.0	-130.5 (-180.4, -80.7)	527.8	60.2 (7.0, 113.3)	**<0.001**
	HEX4	Secondary	4.61	-1.88 (-2.40, -1.36)	6.92	1.22 (-0.26, 2.70)	**<0.001**

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; BL = baseline; CFBL = change from baseline; CI = confidence interval; CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and rising from a Chair test; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; MEP = maximum expiratory pressure; MIP = maximum inspiratory pressure; MMT = manual muscle testing; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; QMT = quantitative muscle testing; QOL = quality of life; sec = seconds; SVC = slow vital capacity; TUG = Timed Up and Go test
Note: Blue font = CFBL improved; red font = CFBL worsened.
Note: Green shading indicates treatment group favored.
Note: P-values are nominal and based on ANCOVA except for 6MWD, which is based on nonparametric randomization-based ANCOVA.
Note: Based on LOCF means.
Note: Bold p-values indicate the superiority test of the specified endpoint (eg, 6MWD) in that specified population (eg, overall, or ERT-experienced) was nominally significant.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 44

図 2.5-5　　全評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験



Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CFBL = change from baseline; CI = confidence interval; CK = creatine kinase; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; MIP = maximal inspiratory pressure; MMT = manual muscle testing; P = predicted; SVC = slow vital capacity; TUG = Timed Up and Go

Note: The original mean CFBL values and 95% CIs were scaled by dividing each value by the standard deviation to get the standardized effect sizes and 95% CIs, and then plotted.
A plot from the standardized mean value to the zero line is indicated by a solid bar; the error bars (standardized 95% CIs) are plotted by a black line.

Note: Results were reversed before plotting to reflect the fact that negative CFBL values indicate improvement.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.b1, Table 14.2.2.4.1.b1, Table 14.2.1.1.1.b1, Table 14.2.8.1.1.b1, Table 14.2.9.1.b1, Table 14.2.1.1.2.b1, Table 14.2.9.2.b1, Table 14.2.3.1.1.b1, Table 14.2.3.1.4.b1, Table 14.2.13.1.b1, Table 14.2.4.1.1.b1, Table 14.2.10.1.b1, Table 14.2.6.1.1.b1, Table 14.2.7.1.1.b1, Table 14.4.1.1.b1, and Table 14.4.1.2.b1

4.1.10　主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する実際の評価時点を用いた解析（MMRM）－ATB200-03 試験

事前に規定した解析（主要評価項目 6MWD に対するノンパラメトリック ANCOVA 及び重要な副次評価項目に対する ANCOVA）は申請者の中核的位置付けとなっており、企業中核データシート（CCDS）に含まれているが、治療効果の頑健性を示すため、追加の事後解析を実施した。背景として、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）及び様々な地域の規制当局による関連規制により、本試験ではすべての来院を許容範囲内に実施できたわけではなく、許容範囲外で実施された来院の結果は、SAP での事前の規定に従い、予定された来院の結果として置き換えられた後に主解析及びその他の解析が実施されていた。この追加の事後解析の結果は、EU での MAA の評価中にヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use）からの質問への回答として提出した。これらの解析では、実際の評価時点を用いた MMRM 法を用いた。これらの解析の結果は EU Summary of Product Characteristics（SmPC）に示されている。

6MWD については、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団を対象に、実際の評価時点を用いた MMRM モデルにより解析した（Module 2.7.3, 表 2.7.3-35）。6MWD は、本併用でベースラインから有意に改善し、ALGLU/プラセボに比べてより改善したが、統計学的に有意な差は認められなかった。Week 52 でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、本併用群では 20.0 m、ALGLU/プラセボ群では 8.3 m であった。最小二乗平均値の群間差は 11.7 m であった。

5 つの重要な副次評価項目［座位 FVC（予測値に対する%）、MMT 下肢スコア、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC 合計スコア］についても、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団を対象に、実際の評価時点を用いた MMRM モデルにより解析した（Module 2.7.3, 表 2.7.3-36）。FVC（予測値に対する%）については、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団全体で、ALGLU/プラセボ群に対して本併用群で名目上統計学的に有意な差［最小二乗平均値の群間差 2.3%（95% CI：0.2、4.4）］が認められた。運動機能（MMT 及び GSGC）及び PRO［PROMIS（身体機能）及び PROMIS（疲労）］の評価では、数値上は ALGLU/プラセボよりも本併用が良好であり、GSGC については名目上統計学的に有意な差が示された。MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC については、本併用でベースラインからの変化量の平均値で改善が認められた。総合すると、ポンペ病の複数の臨床的要素において一貫した結果が得られていることが、全体集団で ALGLU/プラセボと比べた本併用の臨床的なベネフィットを裏付けている。

ERT 治療歴別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析も実施した（Module 2.7.3, 表 2.7.3-37 and 表 2.7.3-38）。ERT 既治療被験者集団では、主要評価項目である 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量について、本併用群ではベースラインから有意な改善がみられ、ALGLU/プラセボ群と比べて名目上統計学的に有意［最小二乗平均値の群間差 14.9 m（95% CI：1.2、28.6）］かつ臨床的に意味のある改善が認められた。同様に、最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）については、本併用群では ALGLU/プラセボ群と比べ、名目上統計学的に有意（最小二乗平均値の群間差の 95% CI に 0 が含まれない）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。筋力、運動機能（下肢 MMT 及び GSGC）、及び PRO［PROMIS（身体機能）及び PROMIS（疲労）］の評価を含むその他の重要な副次評価項目の結果は、数値上は ALGLU/プラセボよりも本併用が良好であり、GSGC については名目上統計学的に有意な差が示された。MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC については、本併用でベースラインからの変化量の平均値で改善が認められた。総合すると、ポンペ病の臨床症状の複数の要素において一貫した結果が得られていることが、ERT 既治療被験者集団で ALGLU/プラセボと比べた本併用の有効性のベネフィットを裏付けている。

一方、ERT 未治療被験者集団では、最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）はいずれの投与群もベースラインから減少し、数値上良好であるのは ALGLU/プラセボ群であった。筋力及び運動機能に関する重要な副次評価項目（下肢 MMT 及び GSGC）については、本併用群でベースラインからの改善が示され、数値上 ALGLU/プラセボよりも本併用がより改善した。PRO に関する重要な副次評価項目［PROMIS（身体機能）及び PROMIS（疲労）］については、いずれの投与群も改善を示し、数値上良好であるのは ALGLU/プラセボ群であった。全体としては、ERT 未治療被験者集団において本併用が数値上良好な評価項目もあれば、ALGLU/プラセボ

が数値上良好な評価項目もあったが、いずれの評価項目も名目上の統計学的に有意な差は認められなかった。これらの結果から、ERT 未治療被験者集団における本併用の有効性は ALGLU/プラセボに劣るものではないことが示唆された。

ERT 未治療被験者集団では、少ない被験者数とベースラインからの経時的変化量が線形であると仮定したモデルに起因して共変量に不均衡が生じ、不安定な推定値となる。この不安定な推定値が ERT 未治療被験者集団を対象とした MMRM 解析の解釈の可否に影響を与える可能性が高い。したがって、本集団で 6MWD を評価するための第一の方法は、共変量の調整を行わない解析（ベースラインからの未調整平均変化量など）とすべきであると考える。

4.1.11　日本人集団における主要評価項目及び最初の重要な副次評価項目の要約－ATB200-03 試験

ATB200-03 試験における日本人被験者の主要評価項目及び最初の重要な副次評価項目の結果を Section 4.1.11.1 及び Section 4.1.11.2 に示す。

ATB200-03 試験には、日本人被験者 6 例（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例）が組み入れられ、全例が試験を完了した。

ATB200-03 試験に組み入れられた日本人被験者数が少なく、その評価結果はばらつきが大きいことから、全体集団と日本人集団の結果を統計学的に直接比較することは適切ではない。そのため、全体集団と日本人集団の結果を比較するため、(1) 個々の被験者で確認されたベースラインからの変化量と全体集団（ITT 集団）における各投与群の変化量の平均値の 95%CI との比較、及び（2）事前に規定された反応閾値をカットオフ値として用いた Week 52 でのレスポンダー解析を実施した。その結果、日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから予想されるばらつきはあるものの、全体集団（ITT 集団及び外れ値の被験者を除いた ITT 集団）の結果とおおむね一致していた。

詳細及び日本人集団における他の重要な副次評価項目の結果は Module 2.7.3, Section 2.2.3.11.3 に示す。

4.1.11.1　日本人集団における主要評価項目の要約－ATB200-03 試験

日本人被験者における 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値（SD）は、本併用群では 87.7（121.41）m であり、ALGLU/プラセボ群では 1.7（30.20）m であった（Module 2.7.3, 表 2.7.3-39）。

試験期間を通して、本併用群では、1 例の結果は一貫して全体集団の 95% CI を下回ったが、もう 1 例の結果はおおむね全体集団の 95% CI を上回った。ALGLU/プラセボ群では、2 例の結果はおおむね全体集団の 95% CI の範囲内であったが、1 例の結果は全体集団の 95% CI の範囲内又は上回っており、1 例の結果は一貫して全体集団の 95% CI を下回った。

Week 52 のレスポンダー解析においては、本併用群では 1 例が安定、もう 1 例が改善であった。ALGLU/プラセボ群では 1 例が悪化（ベースラインからの変化率として−9.6%）、2 例が安定、1 例が改善であった。

4.1.11.2　日本人集団における最初の重要な副次評価項目の要約－ATB200-03 試験

日本人被験者における座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値（SD）は、本併用群では 4.3（3.89）%であり、ALGLU/プラセボ群では −3.8（3.97）%であった（Module 2.7.3, 表 2.7.3-40）。

試験期間を通して、本併用群では、1 例の結果は一貫して全体集団の 95% CI を上回ったが、もう 1 例の結果はおおむね全体集団の 95% CI の範囲内であった。ALGLU/プラセボ群では、1 例の結果は一貫して全体集団の 95% CI を下回ったが、1 例の結果はおおむね全体集団の 95% CI を上回り、1 例の結果は一貫して全体集団の 95% CI の範囲内であった。残りの 1 例の結果は全体集団の 95% CI の範囲内又は下回った。

Week 52 のレスポンダー解析においては、本併用群では 1 例は改善、もう 1 例は安定であった。ALGLU/プラセボ群では 1 例は安定、他の 3 例は悪化であった（ベースラインからの変化量として−4.5%、−7%及び−5.5%）。

4.2　本併用の長期的効果－Pool 2

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を通しての長期データから、本併用の効果の持続性が裏付けられた。比較試験である ATB200-03 試験のデータにより、治療開始から Week 52 までの持続的な改善が示され、また全試験の併合解析データ［Pool 2（外れ値の被験者を含む）］から、24 ヵ月を超えて改善が持続することが示された。ATB200-02 試験では、48 ヵ月まで改善が持続することが示された。

歩行可能な成人被験者における本併用の長期有効性をさらに裏付けるために、成人 LOPD 患者を対象とした 3 つの臨床試験で得られた有効性データを併合し、解析を実施した。歩行不能な被験者（ATB200-02 試験、コホート 2）のデータは、6MWD や下肢 MMT のような歩行可能被験者での有効性評価項目を評価していなかったため、併合対象としなかった。

成人 LOPD 患者を対象とした 3 試験を以下のように併合した。

- 本併用群：
  - ATB200-02 試験のすべての歩行可能被験者（コホート 1、3、及び 4）
  - ATB200-03 試験で本併用群に無作為割付けされた全被験者
  - ATB200-07 試験に組み入れられた全被験者
- ALGLU/プラセボ群：
  - ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボ群に無作為割付けされた全被験者

ポンペ病で影響を受ける身体機能における本併用の長期有効性データは、ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験から得られた。詳細は、Module 2.7.3, Section 5 を参照のこと。

4.2.1　被験者の内訳及び曝露状況－Pool 2

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で計 151 例の LOPD 患者が本併用の投与を受けた（Pool 2）。曝露期間の平均値（SD）は 28.0（14.27）ヵ月であり、105 例の曝露期間は 24 ヵ月を超えていた（Module 2.7.3, Section 5.1）。本併用への曝露期間の最大値は 64.9 ヵ月であった（Module 2.7.4, Section 1.1.1）。なお、ATB200-03 試験を完了した被験者はすべて ATB200-07 試験に組み入れられ、本併用の投与を継続又は開始した。さらに、ATB200-03 試験を中止した 2 例が ATB200-07 試験に参加することを許可されたため、計 119 例が ATB200-07 試験に組み入れられた。この 119 例中 1 例は ATB200-07 試験で本併用の投与を受けなかった（Module 2.7.4, Section 1.1.1.2.4）。

4.2.2　有効性の統合解析－Pool 2

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を通しての有効性の併合解析から、本併用の効果が 24 ヵ月以降も持続していたことが示された。運動機能及び筋力の評価項目について、持続的な改善が認められた。Pool 2（外れ値の被験者を含む）における、投与 24 ヵ月以降の効果の持続性を検討した結果を Module 2.7.3, Section 3.2.2 に示す。外れ値の被験者を除いた有効性の併合解析結果（Pool 2A）も Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2)に示す。

4.2.3　ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験における長期有効性

全体として、ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験のデータは ATB200-03 試験と一致しており、改善及び安定化が 24 ヵ月以降も持続するという効果の持続性を示す強力なエビデンスが得られた。

ATB200-02 試験の長期データから、本併用の効果が 48 ヵ月まで持続することが裏付けられた。データカットオフ（2021 年 12 月 13 日）時点で、計 29 例が ATB200-02 試験に組み入れられており、大多数の被験者が 48 ヵ月以上投与を受けていた。ポンペ病で影響を受ける身体機能における有効性の結果を Module 2.7.3,表 2.7.3-8 に要約する。ERT 治療歴にかかわらず、歩行可能な被験者において最初の 1 年間で認められた臨床的に意味のある運動機能の改善は、全コホートを通して維持された。また本併用の投与により、歩行状態にかかわらず、FVC（予測値に対する%）、MIP、MEP、及び SNIP により測定した PFT が ERT 未治療被験者では改善され、ERT 既治療被験者では安定化又は改善された。同様に、歩行状態にかかわらず、MMT により測定した筋力が、検討したすべての部位で安定化又は改善された。48 ヵ月間にわたる曝露期間中、これらの改善が持続していた。これらの所見は、PRO［FSS、R-PAct、RHS、及び SGIC］の結果並びに PGIC の結果によってさらに裏付けられた。すなわち、これらの結果から、被験者が自覚した疲労感、日常生活動作を行う能力、及び全身の健康状態に意義のある改善があったことが示され、本併用の全体的なベネフィットが裏付けられた。

ATB200-03 試験の非盲検継続投与試験である ATB200-07 試験の長期データから、本併用の効果が 24 ヵ月以上持続したことが裏付けられる。データカットオフ（2022 年 1 月 11 日）時点で、計 118 例が ATB200-07 試験で本併用の投与を受けた。このうち、79 例が 24 ヵ月を超える本併用の投与を受けた。ATB200-07 試験におけるポンペ病で影響を受ける身体機能における有効性の結果を Module 2.7.3, 表 2.7.3-49 に要約する。いずれの投与群でも 6 つの主な評価項目の大半［6MWD、下肢 MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC スコア］は ATB200-03 試験期間を通して安定化又は改善し、ATB200-03 試験から ATB200-07 試験期間を通じて本併用を継続した被験者（以下、本併用−本併用群）では、本併用による治療のベネフィットが維持された。ATB200-07 試験で ALGLU/プラセボから本併用に切り替えた被験者（以下、切替え群）では、大半の評価項目で本併用への切替え後に安定化又は改善が認められた。座位 FVC（予測値に対する%）については、本併用−本併用群では、ATB200-03 試験期間を通じてわずかに低下したが、その後 ATB200-07 試験では安定していた。切替え群では、ATB200-03 試験での ALGLU 投与期間中に座位 FVC（予測値に対する%）は大きく低下したが、その後 ATB200-07 試験で本併用に切替えた後は、本併用−本併用群に比べると低い値ではあるものの、その推移はおおむね安定していた。

4.3　部分集団における有効性－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

Pool 2 のベースラインの疾患特性は、ATB200-03 試験と同様であった。Pool 2 の人口統計学的特性を Module 2.7.3, Section 3.1.2 に示す。

ATB200-03 試験でも、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者の部分集団解析を実施した。その結果を Section 4.1.8 に示す。また、その詳細については、ERT 既治療被験者集団の結果を Module 2.7.3, Section 2.2.3.5、ERT 未治療被験者集団の結果を Module 2.7.3, Section 2.2.3.6 に示す。

以下の部分集団において、有効性の併合データを曝露期間別（15 ヵ月以下、15 ヵ月超 24 ヵ月以下、24 ヵ月超）に解析した（Module 2.7.3, Section 3.2.3）。

- 性別：男性、女性
- ERT 治療歴：ERT 既治療、ERT 未治療
- 人種：白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、日本人を除くアジア人、日本人、その他（又は白人、非白人）
- ベースラインの 6MWD：75 m 以上 150 m 未満、150 m 以上 400 m 未満、400 m 以上
- 年齢：18 歳以上 35 歳未満、35 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上
- ERT 治療期間：2 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年未満、5 年以上 8 年未満、8 年以上
- IAR 既往歴：あり、なし

人種については、白人以外の被験者数が少なく、部分集団解析の結果を解釈できなかった。その他の部分集団の有効性の結果は Pool 2 全体の結果とおおむね一致した。しかし、多くの部分集団の被験者数が限られていることを考慮すると、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。これらの解析結果の詳細を Module 2.7.3, Section 3.2.3 に示す。

日本人集団としては、ATB200-03 試験に日本人被験者 6 例（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例）が組み入れられ、全例が完了し、ATB200-07 試験へ移行した。よって、Pool 2 には全 6 例の日本人被験者が含まれている。被験者数は限られているものの、Pool 2 において本併用の投与を受けた日本人被験者では 6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）のいずれも、ベースラインから 24 ヵ月を超えて改善が認められた。詳細を Module 2.7.3, Section 3.2.3.1 に示す。

4.4　有効性の結論

本併用のピボタル試験である ATB200-03 試験の全体集団において、運動機能、肺機能、及び筋力を評価する重要な評価項目にベースラインからの改善が認められ、本併用の結果は ALGLU/プラセボよりも良好であった。

ITT 集団において、主要評価項目である 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群で ALGLU/プラセボ群を上回る改善が認められたものの、主解析で優越性は検証されなかった（p=0.608）。最初の重要な副次評価項目である座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値では、本併用群は ALGLU/プラセボ群に対して名目上統計学的に有意（p=0.048）、かつ、臨床的に意味のある優越性を示した。

ATB200-03 試験の結果を解釈する上で重要な点として、外れ値の被験者の存在がある。被験者番号 [redacted]（ALGLU/プラセボ群、ERT 未治療）は、確実に選択基準を満たして本試験に参加するために、スクリーニング時の検査で意図的に低い成績を出していたことがデータベースロック後に判明した。この被験者がスクリーニング検査で意図的に低い成績を出していたことを認めていること、この被験者の結果が臨床上想定されないものであったこと、また事前に定めた外れ値の感度分析において、この被験者を含めた ITT 解析との間に大きな差が認められたことを考慮し、ITT 集団を対象としたすべての有効性解析は、この外れ値の被験者を含めない場合についても実施した。なお、この外れ値の被験者は ERT 未治療被験者であったため、ERT 既治療被験者集団の解析結果は影響を受けなかった。

Section 4.1.3 に述べたように、事前に規定した感度分析である、外れ値の被験者を除いたノンパラメトリック randomization-based ANCOVA は、本併用の有効性を反映するためにより適していると考える。全体集団を対象として、この外れ値の被験者を除いたノンパラメトリック ANCOVA を用いた結果、外れ値の被験者を除いた ITT 集団において、6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群で 20.8 m、ALGLU/プラセボ群で 7.2 m であり、最小二乗平均値の群間差は 13.7 m であったが、優越性を検証するには至らなかった（p=0.071）。これは、ポンペ病の特徴としての ERT 未治療被験者と ERT 既治療被験者における治療効果の不均一性、及び希少疾患における新たな治療法開発の困難性（少ない患者数、限られたデータに基づく例数設計など）が全体集団の試験成績に影響したものと考えられる。特に、ATB200-03 試験の ERT 未治療被験者は類薬の臨床試験に比べてより軽症であったことから（Module 2.7.3, Section 5.4 で詳述）、本併用のみならず ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療被験者でも 6MWD が想定以上に改善し、ERT 未治療被験者における投与群間差が試験計画時の推定値と大きく異なったことが、全体集団での優越性の検証に至らなかった理由であると考えられる。

全体集団において主要評価項目での既承認の ALGLU に対する優越性は検証されなかったものの、最初の重要な副次評価項目である座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群で−0.9%、ALGLU/プラセボ群で−4.0%であり、最小二乗平均値の群間差は 2.7%であった。この差は名目上統計学的に有意な差であった（p=0.023、外れ値の被験者を除いた ITT 集団）。また、ALGLU/プラセボと比較したときの FVC（予測値に対する%）の相対的ベネフィットである 3.0%（平均値の群間差）は、ALGLU の第 3 相プラセボ対照試験で認められたベネフィットとほぼ同程度であり、医学論文で報告された minimal clinically important difference（MCID）からも臨床的に意味のある改善であると考えられる（van der Ploeg et al. 2010）。

主要評価項目 6MWD 及び最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）を用いて事後解析として global test を実施したところ、ITT 集団及び外れ値の被験者を除いた ITT 集団全体のいずれでも本併用群と ALGLU/プラセボ群間で名目上統計学的に有意な差が認められたことから（それぞれ p=0.022 及び p=0.010）（Module 2.7.3, Sections 2.2.3.2 and 2.2.3.4.3）、検討した集団で認められたこれらの各評価項目の結果の有意性が裏付けられた。なお、外れ値の被験者が結果の解釈に与える影響を考慮し、以下に外れ値の被験者を除いた解析結果を用いて本併用の臨床的意義を考察する。

本併用群で認められた 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の結果は、ALGLU/プラセボと比較して臨床的に意味のある改善を示すものであった。FVC（予測値に対する%）については、ALGLU/プラセボ群と比較して、本併用群で平均値として 3.0%高い結果が得られたことは、臨床的に意味のある群間差を示すものであり、これは ALGLU をプラセボと比較したときに認められた臨床的に意味のある改善と同程度であった。また、追加解析として、外れ値の被験者を除いた ITT-LOCF 集団において、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の評価項目ごと、並びに 6MWD と FVC（予測値に対する%）の両者を合わせた被験者単位のレスポンダー解析を実施したところ、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低かった（6MWD：p=0.018、FVC：p=0.011、6MWD 及び FVC の両者：p=0.002）。さらに感度分析を実施したところ、外れ値の被験者を除いた ITT-LOCF 集団において、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）のそれぞれの反応閾値を通して、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低いことが示された。6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）で認められた改善は、運動機能、筋力、肺機能、及び PRO といったその他の重要な副次評価項目の結果によっても裏付けられた。これらの結果はすべて、本併用群で数値上良好であった。機能的自立の複合的尺度である GSGC については、外れ値の被験者を除いた ITT-LOCF 集団において、本併用群で ALGLU/プラセボ群よりも名目上有意な改善が認められた（p=0.009）。

特にアンメットニーズが高い集団である ERT 既治療被験者集団では、本併用は、6MWD（Week 52 で最小二乗平均値の群間差が 16.8 m、p=0.047）及び FVC（予測値に対する%）（Week 52 で最小二乗平均値の群間差が 3.5%、p=0.006）の両者について、ALGLU と比較して臨床的に意味のある名目上統計学的に有意な改善をもたらした。過去に ALGLU の治療歴があり、本試験

でも ALGLU を継続した被験者（ALGLU/プラセボ群の ERT 既治療被験者）では 6MWD には変化が認められず、FVC（予測値に対する%）は有意に低下したが、本併用に切り替えた被験者（本併用群の ERT 既治療被験者）では 6MWD の改善と FVC（予測値に対する%）の安定化が認められた。ERT 未治療被験者集団では、軽症被験者が組み入れられたことにより ALGLU/プラセボ群でも想定以上の臨床的反応が得られたことや被験者数が少なかったことから群間差の検出は困難であったものの、いずれの投与群の被験者でも同程度の臨床的に意味のある 6MWD の改善及び FVC（予測値に対する%）の変化が認められた。

これらを踏まえると、筋骨格系、並びに運動機能、筋力及び PRO を評価した他の副次評価項目の大半で改善が認められ、ALGLU/プラセボに比べて本併用で良好な結果を示す傾向がみられたことから、主要評価項目及び重要な副次評価項目で認められた結果が支持された。すなわち、本併用は、ポンペ病で影響を受ける身体機能を既承認治療である ALGLU よりも改善した。また、非臨床試験で認められた作用機序由来の強力な効果を裏付けるように、筋損傷及びグリコーゲン減少の重要なバイオマーカーである CK 及び Hex4 は、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で名目上統計学的に有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。バイオマーカーの改善は ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団のいずれにおいても認められ、これらのバイオマーカーの結果に基づくと、本併用の作用機序的ベネフィットは、ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団で類似していた。

効果の持続性として、ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験のデータは ATB200-03 試験と一致しており、改善及び安定化が 24 ヵ月以降も持続するという強力なエビデンスが得られた。

以上より、主要評価項目である 6MWD において事前に規定した主解析では本併用の ALGLU に対する期待された優越性は検証されなかったものの、本併用では 6MWD の臨床的に意味のある改善が認められ、また、最初の重要な副次評価項目である FVC（予測値に対する%）において名目上統計学的に有意な結果が得られた。また、事前に規定した ERT 既治療被験者での部分集団解析では、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）のいずれにおいても名目上統計学的に有意な結果が得られ、本併用で ALGLU よりも高い有効性がみられた。ERT 未治療被験者での部分集団解析では、被験者数が限られており、データの解釈が難しいものの、一般的に重度で治療が困難とされる ERT 既治療患者で認められるベネフィットは、ERT 未治療患者でも得られると考えるのが生物学的に妥当であることから、本併用は ERT 未治療患者においても同様に有効であると考える。臨床試験の結果を総合すると、本併用はポンペ病治療における重要なニーズに応える、より効果的な次世代の治療法であることが示された。

日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから想定されたばらつきはあるものの、全体集団（ITT 集団及び外れ値の被験者を除いた ITT 集団）の結果とおおむね一致していた。したがって、本併用は日本人ポンペ病患者に対しても有効な治療法になることが示唆された。

5　安全性の概括評価

ポンペ病治療を目的とする本併用の臨床データパッケージは、第 1 相試験、第 1/2 相試験、第 3 相比較試験、第 3 相非盲検長期継続投与試験各 1 試験の計 4 試験で構成される。AT2221-01 試験（第 1 相）は 2018 年に完了した。ATB200-03 試験（第 3 相）も完了しており、2021 年 1 月 20 日にデータベースロックした完全なデータを用いて本申請資料を作成した。ATB200-02 試験（第 1/2 相）及び ATB200-07 試験（第 3 相非盲検長期継続投与試験）の 2 試験は進行中である。ATB200-02 試験は、米国での申請［BLA／新薬承認申請（NDA）］及び EU での MAA のために 2020 年 6 月 19 日に中間データカットオフを実施し、2020 年 11 月 13 日に追加のデータカットオフを実施した。ATB200-07 試験は、米国での BLA/NDA 及び EU での MAA のために 2021 年 2 月 2 日にデータカットオフを実施した。本申請資料では、ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験について、その後のデータカットオフ時点の追加の安全性データを示す（それぞれ 2021 年 12 月 13 日及び 2022 年 1 月 11 日）。これらの安全性データカットオフの時点で、本併用は 151 例に申請用法用量で投与された。曝露期間の平均値（SD）は 28.0（14.27）ヵ月であり、最長曝露期間は 64.9 ヵ月であった。

安全性の全般的評価を行うため、必要に応じて第 1/2 相及び第 3 相試験の安全性データを併合した。安全性の併合データの要約及び解析方法は、Module 5.3.5.3, Statistical Analysis Plan for the Summary of Clinical Safety に示す。

本申請では 2 種類の併合データを解析した。

- Pool 1（ATB200-03 試験）：ATB200-03 試験で治験薬を投与された全被験者（123 例）
  Pool 1（ATB200-03 試験）では、本併用と ALGLU/プラセボを比較した安全性データが得られた。本 Pool には、有効性解析の外れ値とみなした ERT 未治療被験者 1 例（ALGLU/プラセボ群）が含まれる（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 11.5.2 参照）。
- Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）：本併用を投与されたすべての成人 LOPD 被験者（3 試験、151 例）［ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験の安全性データカットオフ（それぞれ 2021 年 12 月 13 日及び 2022 年 1 月 11 日）］
  Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）は ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の安全性データで構成されるが、申請用法用量で本併用を投与された被験者のみが含まれる。本 Pool には、Pool 1 で述べた外れ値の被験者（ATB200-07 試験に参加）と、ATB200-07 試験での当該被験者のデータも含まれる。

安全性解析はいずれも安全性解析対象集団に基づき実施した。安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与された全被験者とした。安全性解析では、本併用を申請用法用量（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与 ＋ ミグルスタットカプセル 195/260 mg 経口投与の隔週投与）で投与された被験者に焦点を当てる。

本併用の安全性データベースは、この希少疾患に対して頑健で、かつ成人 LOPD 患者を代表する多様な集団から構成されており、本併用の申請用量（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与 ＋ ミグルスタットカプセル 195/260 mg 経口投与）の隔週投与を含む、様々な用量及びレジメンを評価した。

5.1　安全性の結果を解釈する際の考慮事項

本申請資料に示す個々の試験データと併合データ間の安全性結果の比較は、被験者の ERT 治療歴、IAR 既往歴、及び過去の前投薬又は新たな前投薬を考慮して検討すべきである。

一部の部分集団は被験者数が少なかったため、部分集団データを解釈する際には注意が必要である。

5.2　被験者の内訳

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）に組み入れられた全被験者の内訳を Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 1.2 に要約する。本併用を投与された 151 例が、Pool 2 の安全性解析対象集団に含まれた。151 例の内訳を以下に示す。

- ATB200-02 試験の 29 例
- ATB200-03 試験のデータのみを有する 4 例（ATB200-03 試験を完了したが、ATB200-07 試験を継続しなかった被験者）
- ATB200-07 試験のデータのみを有する 37 例（ATB200-03 試験で ALGLU を投与された被験者）
- ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験ともに本併用を投与された 81 例

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、16 例（10.6%）が試験を中止し、そのうち 7 例は有害事象によるものであった（ATB200-02 試験 2 例、ATB200-03 試験 2 例、ATB200-07 試験 3 例）。有害事象による中止を Section 5.4.6 に示す。

5.3　曝露状況

Pool 1 及び Pool 2 における曝露状況を Module 2.7.4, Section 1.2 に要約する。

Pool 2 における曝露期間の平均値（SD）は 28.0（14.27）ヵ月であり、中央値は 26.3 ヵ月、最長期間は 64.9 ヵ月であった。本併用を 12 ヵ月以上投与された被験者は 143 例、24 ヵ月以上投与された被験者は 105 例であった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-7）。

5.4　有害事象

5.4.1　　有害事象の概要

Pool 1（ATB200-03 試験）における治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）の概要を表 2.5-6 に示す。本試験全体で被験者 118 例（95.9%）に有害事象が認められた。有害事象発現割合は本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった（それぞれ 95.3%、97.4%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本併用群と ALGLU/プラセボ群ともに低く（それぞれ 2.4%、2.6%）、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は本併用群 8 例（9.4%）、ALGLU/プラセボ群 1 例（2.6%）に認められた。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象の概要を表 2.5-7 に示す。本集団では 149 例（98.7%）に有害事象が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く（4.6%）、死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5-6　有害事象の概要－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)		
	Cipagluco sidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Alglucosi dase Alfa n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects who had any TEAE	NA	NA	81 (95.3)	NA	NA	37 (97.4)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	2 (2.4)	NA	NA	1 (2.6)
Subjects who had any treatment-related TEAE	24 (28.2)	18 (21.2)	26 (30.6)	10 (26.3)	11 (28.9)	14 (36.8)
Subjects who had any TESAE	NA	NA	8 (9.4)	NA	NA	1 (2.6)
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	1 (1.2)	NA	NA	1 (2.6)
Subjects who had any treatment-related TESAE	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Subjects who had any TEAE leading to death	NA	NA	0	NA	NA	0

Abbreviations:　N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: TEAE was defined as any event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug.
Note: Treatment-related TEAE (TEAE related to study drug) was defined as TEAE with the corresponding relationship to study drug marked as definite, probable, or possible. For the total column under each treatment, the subject was counted only once under the category according to the worst relationship for any component of the treatment. If relationship was missing, it was classified as “related.”
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.1.1

表 2.5-7　有害事象の概要－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)		
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Subjects who had any TEAE	NA	NA	149 (98.7)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	7 (4.6)
Subjects who had any treatment-related TEAE	65 (43.0)	61 (40.4)	72 (47.7)
Subjects who had any treatment-related TEAE leading to study drug discontinuation	6 (4.0)	2 (1.3)	6 (4.0)
Subjects who had any TESAE	NA	NA	32 (21.2)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)		
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	**Miglustat n (%)**	**Total n (%)**
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	5 (3.3)
Subjects who had any treatment-related TESAE	7 (4.6)	2 (1.3)	7 (4.6)
Subjects who had any treatment-related TESAE leading to study drug discontinuation	4 (2.6)	2 (1.3)	4 (2.6)
Subjects who had any TEAE leading to death	NA	NA	0

Abbreviations: IV = intravenous(ly); N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: TEAE was defined as any event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug. Study drug was defined as the intended regimen of cipaglucosidase alfa IV + miglustat oral capsules.
Note: TEAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: TESAE was defined as any serious event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug.
Note: Treatment-related TEAE (TEAE related to study drug) was defined as TEAE with the corresponding relationship to study drug marked as definite, probable, or possible.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.1.2

5.4.2　比較的頻度の高い有害事象

Pool 1（ATB200-03 試験）では、本併用群で頻度の高い有害事象は、転倒、頭痛、上咽頭炎及び筋肉痛であった。ALGLU/プラセボ群で頻度の高い有害事象は転倒、頭痛、悪心及び背部痛であった。基本語（PT）別の有害事象の発現割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同程度であったが、上咽頭炎と尿路感染の発現割合は本併用群が ALGLU/プラセボ群より高かった（上咽頭炎：22.4%及び 7.9%、尿路感染：14.1%及び 5.3%）（Module 2.7.4, Section 2.1.1.2）。

全被験者が本併用を投与された Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、頻度の高い有害事象（発現割合 20%以上）は転倒、頭痛、関節痛、上咽頭炎、筋肉痛、四肢痛、背部痛、下痢及び悪心であった（Module 2.7.4, Section 2.1.2.2）。

Pool 1（ATB200-03 試験）で治験薬と関連がある有害事象は、本併用群 26 例（30.6%）、ALGLU/プラセボ群 14 例（36.8%）に認められた（Module 2.7.4, 表 2.7.4-13）。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は、本併用群では頭痛（6 例、7.1%）であり、ALGLU/プラセボ群では悪心（5 例、13.2%）であった。Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、本併用を投与された 72 例（47.7%）に治験薬と関連がある有害事象が報告され、頻度の高い事象は頭痛（21 例、13.9%）であった。Pool 2 でその他の頻度の高い治験薬と関連がある有害事象（発現割合 5%超）は、下痢、疲労、悪心、発熱、腹痛（上腹部痛を含む）及び悪寒であった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-23）。

Pool 1 及び Pool 2 のいずれにおいても有害事象の大半は軽度から中等度であった（Module 2.7.4, Section 2.1.1.2 and Section 2.1.2.2）。

5.4.3　副作用

Pool 2 に含まれる 3 試験の成績を通して、本併用の副作用を包括的に検討した（ATB200-02 試験は 2021 年 12 月 13 日時点のデータ、ATB200-03 試験は完全なデータベース、ATB200-07 試験は 2022 年 1 月 11 日時点のデータに基づく）。確立された ERT である ALGLU に対する安全性の比較データを提示する ATB200-03 実薬対照試験を、副作用判断のための安全性の主要解析対象集団とみなした。

副作用を判断する目的で、治験責任医師が被験薬（本併用）のいずれか又は両剤の投与との関連ありと判断したすべての有害事象を、申請者が被験者レベルで検討し、薬剤と事象の因果関係を判断した。副作用判断方法の詳細を Module 2.7.4, Section 2.1.4 に要約する。

治験薬と関連がある有害事象の発現割合の分類は、very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）及び very rare（1/10,000 未満）に基づいて行った。臨床試験で認められた副作用を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）別に表 2.5-8 に示す。

表 2.5-8　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における副作用の概要－安全性解析対象集団

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction Preferred Term
免疫系障害	Common	アナフィラキシー反応 [a]
	Uncommon	過敏症
神経系障害	Very common	頭痛
	Common	浮動性めまい [b]、振戦、傾眠 [b]、味覚不全、錯感覚
	Uncommon	平衡障害、灼熱感 [b]、片頭痛 [c]、失神寸前の状態 [b]
心臓障害	Common	頻脈 [d]
血管障害	Common	潮紅 [b]、低血圧
	Uncommon	蒼白
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Common	呼吸困難、咳嗽 [b]
	Uncommon	喘息、口腔咽頭不快感 [b]、咽頭浮腫 [b]、喘鳴 [b]
胃腸障害	Common	下痢、悪心、腹痛 [e]、嘔吐、鼓腸、腹部膨満、便秘 [f]
	Uncommon	腹部不快感 [f]、消化不良 [b]、食道痛 [b]、食道痙攣、口腔内不快感 [b]、口腔内痛、舌腫脹 [b]
皮膚および皮下組織障害	Common	蕁麻疹 [g]、発疹 [h]、そう痒症、多汗症
	Uncommon	皮膚変色、皮膚浮腫 [b]
筋骨格系および結合組織障害	Common	筋痙縮、筋肉痛、関節痛、筋力低下
	Uncommon	側腹部痛、筋肉疲労、筋骨格硬直
一般・全身障害および投与部位の状態	Common	疲労、発熱、悪寒、胸部不快感 [b]、注入部位腫脹 [b]、疼痛 [b]、末梢腫脹

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction Preferred Term
	Uncommon	無力症、顔面痛、びくびく感 [f]、注入部位疼痛 [b]、倦怠感 [b]、非心臓性胸痛、顔面腫脹 [b]
臨床検査	Common	血圧上昇 [i]
	Uncommon	体温変動 [b]、リンパ球数減少、血小板数減少 [f]
傷害、中毒および処置合併症	Uncommon	皮膚擦過傷 [b]

[a] Anaphylaxis and anaphylactic reaction are grouped under anaphylactic reaction. Anaphylactoid reaction is manually coded to anaphylaxis.
[b] Related to cipaglucosidase alfa.
[c] Migraine and migraine with aura are grouped under migraine.
[d] Tachycardia and sinus tachycardia are grouped under tachycardia.
[e] Abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower are grouped under abdominal pain.
[f] Related to miglustat.
[g] Urticaria, mechanical urticaria, and urticaria rash are grouped under urticaria.
[h] Rash, rash erythematous, rash macular, and infusion site rash are grouped under rash.
[i] Hypertension and blood pressure increased are grouped under blood pressure increased.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.3.2

5.4.4　死亡

データカットオフ時点で、本併用の開発プログラムで死亡は認められていない（Module 2.7.4, Section 2.1.1.4 and Section 2.1.2.4）。

5.4.5　その他の重篤な有害事象

Pool 1（ATB200-03 試験）で重篤な有害事象が認められた被験者は、本併用群で 8 例（9.4%）、ALGLU/プラセボ群で 1 例（2.6%）であった（Module 2.7.4, Section 2.1.1.5）。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、本併用群で認められたアナフィラキシー様反応（IgE 介在状態を伴わない場合に提案している副作用用語の「アナフィラキシー」に相当）のみであった。

Pool 2 の申請用量で本併用を投与された全被験者のうち、32 例（21.2%）が 1 件以上の重篤な有害事象を発現した。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 7 例（4.6%）に 14 件認められた（蕁麻疹 3 例、悪寒、発熱、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、失神寸前の状態、咳嗽、呼吸困難、咽頭浮腫、喘鳴、潮紅及び低血圧各 1 例）（Module 2.7.4, Section 2.1.2.5）。

5.4.6　その他の重要な有害事象：中止に至った有害事象

Pool 1 では、本併用群の 3 例及び ALGLU/プラセボ群の 1 例が有害事象により試験を中止した。本併用群で中止に至った有害事象は COVID-19 肺炎（重篤な有害事象、治験薬と関連なし）、アナフィラキシー様反応（重篤な有害事象、IAR、治験薬とおそらく関連あり）、及び悪寒（IAR、治験薬と関連あるかもしれない）であった。ALGLU/プラセボ群で中止に至った有害事象は、脳血管発作（重篤な有害事象、治験薬と関連なし）であった。なお、COVID-19 肺炎は治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象であり、ATB200-03 試験で治験薬の最終投与後 30 日を

過ぎて発現したものであった。当該事象により、被験者番号 [redacted] は ATB200-03 試験を中止したが、その後 ATB200-07 試験に移行した。

これらの事象についての説明を Module 2.7.4, Section 2.1.1.6.2 に示す。CSR に有害事象の詳細な叙述が掲載されている被験者の一覧を Module 2.7.4, Section 9.1 に示す。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、試験の中止に至った有害事象が計 7 例に認められた（ATB200-02 試験 2 例、ATB200-03 試験 2 例、ATB200-07 試験 3 例）（Module 2.7.4, Section 2.1.2.6.1）。上記のとおり、被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）が治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象である COVID-19 肺炎のために ATB200-03 試験を中止したが、その後、ATB200-07 試験に移行した。当該被験者はデータカットオフ時点で継続中であったため、Pool 2 の有害事象による中止例 7 例には含めていない。

本併用で中止に至った有害事象の内訳は、Pool 1 の 2 件の IAR（アナフィラキシー事象及び悪寒）に加え、Pool 2 のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（重篤な有害事象、治験薬と関連なし）、蕁麻疹（重篤な有害事象、IAR、治験薬と関連あり）、蕁麻疹及び低血圧（2 事象ともに；重篤な有害事象、IAR、治験薬と関連あり）、アナフィラキシー反応（重篤な有害事象、IAR、治験薬と関連あり）、及び蕁麻疹（非重篤、IAR、治験薬と関連あり）であった。

Pool 2 で中止に至った有害事象の説明を Module 2.7.4, Section 2.1.2.6.1 に示す。CSR に有害事象の詳細な叙述が掲載されている被験者の一覧を Module 2.7.4, Section 9.1 に示す。

5.4.7　その他の注目すべき有害事象

5.4.7.1　特に注目すべき有害事象

開発プログラム中に認められた本併用の安全性リスク、並びに Zavesca 及び他の ERT に関して確立された安全性上の懸念に基づき、特に注目すべき有害事象として以下の事象を選択し、詳細に検討した。

5.4.7.1.1　過敏症／アナフィラキシー反応（シパグルコシダーゼ アルファに関連）

アナフィラキシーを含む過敏症は、添付文書に記載されているように、ALGLU による ERT の既知の安全性リスクである。ALGLU の注入中及び注入後に、アナフィラキシーショックを含む重篤かつ生命を脅かすアナフィラキシー反応が報告されている（Myozyme EU SmPC 2020; Lumizyme USPI 2020）。

ATB200-03 試験期間中、1 例（被験者番号 [redacted]）に重篤な有害事象であるアナフィラキシー様反応（全身性そう痒症、蕁麻疹、呼吸困難、浮動性めまい、徐脈、及び低血圧を特徴とする）が発現した。また、臨床試験データベースから、「過敏症」の MedDRA 標準検索式（SMQ）（狭域及び広域用語）及び「アナフィラキシー反応」の SMQ（狭域及び広域用語）に基づき、過敏症／アナフィラキシー反応を示唆する有害事象を Pool 1（ATB200-03 試験－安全性解析対象集団）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験－安全性解析対象集団）でそれぞれ特定した。

「過敏症」SMQ（狭域及び広域用語）及び「アナフィラキシー反応」SMQ（狭域及び広域用語）に基づき、Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の過敏症／アナフィラキシー反応を、投与群別（ALGLU/プラセボ及び本併用）及び ERT 治療歴別に表 2.5-9 に要約する。

表 2.5-9　注目すべき有害事象の要約：過敏症／アナフィラキシー反応［Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）］－安全性解析対象集団

SMQ	Pool 1 (Controlled Study ATB200-03)				Pool 2 (All Studies ATB200-02/03/07)		
	Alglucosidase Alfa/Placebo	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
	All (N = 38)	All (N = 85)	ERT-exp (N = 65)	ERT-naïve (N = 20)	All (N = 151)	ERT-exp (N = 117)	ERT-naïve (N = 34)
過敏症／アナフィラキシー反応, n (%)	15 (39.5)	22 (25.9)	16 (24.6)	6 (30.0)	70 (46.4)	49 (41.9)	21 (61.8)

Abbreviations: AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; exp = experienced; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: TEAE was defined as any event that started or changed in the intensity on or after the first dose of study drug. Study drug was defined as the intended regimen of cipaglucosidase alfa IV + miglustat oral capsules.
Note: TEAEs that occur more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.1 and Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.1

Pool 1 で頻度の高い（発現割合 2.0%以上）「過敏症／アナフィラキシー反応」の PT は、呼吸困難（6/85 例、7.1%）、咳嗽（4/85 例、4.7%）、並びに結膜炎、潮紅、口腔内潰瘍形成、そう痒症、及び発疹（各 2/85 例、2.4%）であった。本併用群で「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で同程度であり、それぞれ 16/65 例（24.6%）及び 6/20 例（30.0%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.1）。Pool 1 では、「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象のほとんどが非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。本併用群の 1 例は、重篤なアナフィラキシー反応の発現により、治験薬の投与中止に至った（Module 2.7.4, Section 9.1）。Pool 1 の本併用群の ERT 既治療被験者（65 例）では、「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者のほとんどが投与開始後 8 ヵ月以内に当該事象を発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.2）。同様に、Pool 1 の本併用群の ERT 未治療被験者（20 例）では、「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者のほとんどが、投与開始後 8 ヵ月以内に当該事象を発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.3）。

Pool 2 で頻度の高い（発現割合 2.0%以上）「過敏症／アナフィラキシー反応」の PT は、咳嗽（17/151 例、11.3%）、呼吸困難（13/151 例、8.6%）、発疹（11/151 例、7.3%）、そう痒症（9/151

例、6.0%）、蕁麻疹（8/151 例、5.3%）、胸部不快感（5/151 例、3.3%）、潮紅（4/151 例、2.6%）、並びに喘息、低血圧、口腔内潰瘍形成、紅斑性皮疹、及び季節性アレルギー（各 3/151 例、2.0%）であった。「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者が ERT 未治療被験者より低く、それぞれ 49/117 例（41.9%）及び 21/34 例（61.8%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.1）。「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象のほとんどが非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。本併用を投与された被験者 5 例に重篤な「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象が発現したが、いずれも回復した（症例の叙述は Module 2.7.4, Section 9.1 参照）。Pool 2 では、「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した被験者のほとんどが、ERT 治療歴を問わず、投与開始後 16 ヵ月以内に当該事象を発現した（Module 2.7.4, Section 2.1.3.1.1）。

「過敏症」SMQ 及び「アナフィラキシー反応」SMQ を用いて特定された有害事象の検討に加えて、申請者は累積的な医学的評価を実施し、アナフィラキシーの Sampson 基準（Sampson et al. 2006）に基づきアナフィラキシーの臨床診断に一致する症例を特定した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積では、Pool 2 においてアナフィラキシーと一致する有害事象又は一連の事象を有する計 4 例の症例が特定され、それら 4 例はアナフィラキシーの Sampson 基準を 1 つ以上満たし、アナフィラキシーと一致する病歴を有した。その内訳は ATB200-02 試験で咳嗽、悪寒、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難及び喘鳴を発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）、ATB200-03 試験でアナフィラキシー様反応として報告された 1 例（被験者番号 [redacted]）、ATB200-07 試験でアナフィラキシー反応として報告された 1 例（被験者番号 [redacted]）、並びに ATB200-07 試験で蕁麻疹及び低血圧を発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）であり、この 4 例で発現したこれらの事象はすべて重篤であった。

Section 3.9 で述べたように、免疫原性の解析では、「過敏症／アナフィラキシー反応」及び IAR と ADA、中和抗体、ALGLU に交差反応性を示す抗体、抗 rhGAA IgE の有無、及び当該事象発現時点の ADA の抗体価との間に明らかな関連は示されなかった。したがって、申請者は、本併用時の、ADA の有無及び抗体価と注目すべき過敏症の事象との間の相関は乏しいと判断した。

しかし、ALGLU 投与に伴う「過敏症／アナフィラキシー反応」の既知のリスク及びクラスエフェクト、並びに本併用の臨床試験で報告された「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象発現症例に基づき、「IgG 抗体及び IgE 抗体の発現を問わない過敏症／アナフィラキシー反応を含む IAR」はシパグルコシダーゼ アルファの重要な特定されたリスクと考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動だけでなく追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施し、当該事象の発現状況を把握するとともに、必要に応じて安全対策を実施する。

詳細は Module 2.7.4, Section 2.1.3.1.1 に示す。

5.4.7.1.2　　IAR（シパグルコシダーゼ アルファに関連）

IAR（注入中又は注入後数時間以内に発現する好ましくない反応と定義）は ALGLU では既知の副作用であり、時に生命を脅かすアナフィラキシーやその他の重度アレルギー反応がみられることがある。IOPD を対象とした臨床試験では ALGLU 群の被験者の約半数、また LOPD を対象とした臨床試験では ALGLU 群の被験者の 28%に IAR が認められた（Myozyme EU SmPC 2020）。

治験責任医師は各有害事象を評価し、IAR か否かを判断した。IAR に該当する有害事象は、PT に関わらず治験責任医師の判断に基づき、臨床試験データベースから、Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で特定した。

Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において治験責任医師により判断された IAR を、投与群別（ALGLU/プラセボは Pool 1 のみ、本併用は Pool 1 及び Pool 2）に全被験者、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者について表 2.5-10 に要約する。

表 2.5-10　　注目すべき有害事象の要約：IAR［Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）］－安全性解析対象集団

	Study ATB200-03 (Pool 1)				**Studies ATB200-02, ATB200-03, and ATB200-07 (Pool 2)**		
	Alglucosidase Alfa/Placebo	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**			**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**		
SMQ	**All (N = 38)**	**All (N = 85)**	**ERT-exp (N = 65)**	**ERT-naïve (N = 20)**	**All (N = 151)**	**ERT-exp (N = 117)**	**ERT-naïve (N = 34)**
IAR [a], n (%)	10 (26.3)	21 (24.7)	16 (24.6)	5 (25.0)	50 (33.1)	36 (30.8)	14 (41.2)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; exp = experienced; IAR = infusion associated reaction; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; TEAE = treatment emergent adverse event
[a] TEAEs identified by investigator to represent an IAR, regardless of PT.
Source: Module 2.7.4, 表 2.7.4-35

IAR に該当する有害事象の PT 別の要約を、Pool 1（ATB200-03 試験）については Module 2.7.4, 表 2.7.4-19（全被験者）及び Module 2.7.4, 表 2.7.4-60（ERT 治療歴別）に、Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）については Module 2.7.4, 表 2.7.4-30（全被験者）及び Module 2.7.4, 表 2.7.4-69（ERT 治療歴別）に示す。

ALGLU 投与に伴う IAR の既知のリスク及び本併用の臨床試験で報告された IAR に基づき、「IgG 抗体及び IgE 抗体の発現を問わない過敏症／アナフィラキシー反応を含む IAR」はシパグルコシダーゼ アルファの重要な特定されたリスクと考えられるため、臨床試験（治験責任医師による IAR の判断を使用）で継続的にモニタリングしていくとともに追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施し、当該事象の発現状況を把握するほか、必要に応じて安全対策を実施する。

詳細は Module 2.7.4, Section 2.1.3.1.2 に示す。

5.4.7.2　　シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの各リスクの評価

詳細は Module 2.7.4, Section 2.1.3.2 に示す。

5.4.7.2.1　　免疫複合体関連反応（シパグルコシダーゼ アルファに関連）

免疫複合体関連反応は ALGLU の既知の安全性リスクである。ALGLU の臨床試験では、ポンペ病患者の大半で ALGLU に対する IgG 抗体が発現し、その発現は通常、投与から 3 ヵ月以内であった（Myozyme EU SmPC 2020; Lumizyme USPI 2020）。LOPD を対象とした試験（ALGLU 群 60 例、プラセボ群 30 例）では、ALGLU が投与された全被験者で ALGLU に対する IgG 抗体が認められ、投与継続に伴い抗体価が低下する傾向がみられた（van der Ploeg et al. 2010）。

上記の ALGLU の試験では、これらの抗体が臨床反応又は安全性評価項目に影響することを示す一貫した結果は認められなかった（van der Ploeg et al. 2010）。しかし、ALGLU では、III 型免疫複合体関連反応の可能性を含む重度の皮膚及び慢性的な全身性の免疫複合体関連反応が認められている。ALGLU の投与に伴い皮膚、腎臓及び関節に影響を及ぼす免疫複合体関連反応が報告されており、壊死性皮膚病変、重度の炎症性関節障害、膜性糸球体腎炎に続発した蛋白尿及びネフローゼ症候群などが含まれていた。これらの患者では、抗 rhGAA IgG 抗体陽性及び免疫複合体沈着が持続的に認められている（Myozyme EU SmPC 2020; Lumizyme USPI 2020）。

潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象は、III 型免疫複合体関連反応を示唆する有害事象の PT に基づき、臨床試験データベースから、Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で特定した。この有害事象の PT には、関節痛、関節炎、関節障害、皮膚血管炎、多形紅斑、結節性紅斑、糸球体腎炎、血尿、溶血性貧血、インフルエンザ様疾患、リンパ節症、筋肉痛、心筋炎、腎炎、ネフローゼ症候群、蛋白尿、紫斑、漿膜炎、血清病、皮膚病変、皮膚壊死、III 型免疫複合体型反応及び血管炎が含まれていた。

Pool 1（ATB200-03 試験）では、前述の PT に基づく潜在的な免疫複合体関連反応は、本併用群 26 例（30.6%）、ALGLU/プラセボ群 12 例（31.6%）で発現した。潜在的な免疫複合体関連反応を発現した本併用群の被験者の割合は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で同程度であり、それぞれ 20/65 例（30.8%）及び 6/20 例（30.0%）であった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-36）。本併用群で頻度の高い（発現割合 2.0%以上）潜在的な免疫複合体関連反応の有害事象の PT は、筋肉痛（14/85 例、16.5%）、関節痛（13/85 例、15.3%）、インフルエンザ様疾患（4/85 例、4.7%）、及び血尿（3/85 例、3.5%）であった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-37）。潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象のうち、重篤、重度、又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。免疫複合体関連反応又は III 型免疫複合体型反応の PT で報告された有害事象を発現した被験者は認められなかった。上記の事象はすべて免疫複合体関連反応の潜在的症状であるが、その多くは非特異的で、被験者の基礎疾患である LOPD の既往歴を含む他の医学的状態に起因する可能性があった。また、ほとんどの被験者で認められた事象／症状は 1 件のみであり、免疫複合体関連反応を示唆するものではなかった。複数の事象／症状が併発した被験者は本併用群で 4 例認められた。

潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象を併発した被験者のうち、免疫複合体関連反応と一致する事象を発現した被験者はいずれの投与群にもいなかった。本併用群における併発事

象の PT は、関節痛、血尿、インフルエンザ様疾患及び筋肉痛であった。これらの事象のほとんどは持続期間が短く、いずれも非重篤で軽度／中等度であり、治験責任医師によりいずれの治験薬とも関連なしと判断された。

結論として、Pool 1 では、シパグルコシダーゼ アルファに対する免疫複合体関連反応を示唆する事象は報告されなかった。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では本併用を投与された被験者 151 例のうち、潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象が 77 例（51.0%）に認められた。潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象を発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で同程度であり、それぞれ 61/117 例（52.1%）及び 16/34 例（47.1%）であった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-36）。頻度の高い（発現割合 2.0%以上）潜在的な免疫複合体関連反応の PT は、関節痛（49/151 例、32.5%）、筋肉痛（39/151 例、25.8%）、インフルエンザ様疾患（8/151 例、5.3%）、血尿（6/151 例、4.0%）、関節炎（5/151 例、3.3%）、及びリンパ節症（4/151 例、2.6%）であった（Module 2.7.4, 表 2.7.4-38）。Pool 2 の潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象のうち、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象はほとんどが軽度であった（57/151 例、37.7%）。その他の事象はほとんどが中等度であった（19/151 例、12.6%）。重度の事象は関節痛 1 件であった（1/151 例、0.7%）。本事象はいずれの治験薬とも関連なしと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.16.4 and Listing 1.11.3）。全体では、治験責任医師によりシパグルコシダーゼ アルファと関連ありと判断された事象が 5 例に発現し、その内訳は筋肉痛（4/151 例、2.6%）及び関節痛（2/151 例、1.3%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.16.3）。これらの治験薬と関連がある有害事象は、いずれも免疫複合体関連の臨床的反応ではなく、被験者の基礎疾患であるポンペ病又はその他の併発疾患のいずれかに起因するものであった。

現在までのところ、本併用の臨床試験（Pool 2、ATB200-02/03/07 試験）で免疫複合体関連反応を示唆する事象は報告されていないため、免疫原性マーカーとの関連性は不明である（Section 3.9）。しかし、シパグルコシダーゼ アルファに対する IgG 抗体の形成は十分に立証されており、このような事象が ALGLU でみられていることから、シパグルコシダーゼ アルファ投与下でもこのような事象が発現する可能性はある。したがって、クラスエフェクト及び生物学的妥当性に基づき、免疫複合体関連反応をシパグルコシダーゼ アルファの重要な潜在的リスクとみなした。通常の医薬品安全性監視活動により免疫複合体関連反応の症例を継続的にモニタリングするとともに、追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査を実施し、当該事象の発現状況を把握するとともに、必要に応じて安全対策を実施する。

詳細は Module 2.7.4, Section 2.1.3.2.1 に示す。

5.4.7.2.2　　胃腸障害（シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット両剤に関連）

胃腸事象（主に下痢）は、ゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として Zavesca を最大 200 mg で 1 日 3 回投与したときに伴う既知のリスクである（Zavesca EU SmPC

2022)。特定の胃腸事象（腹痛、下痢、悪心、レッチング、嘔吐）は ALGLU の使用に伴う副作用であり、IAR である場合もある（Myozyme EU SmPC 2020; Lumizyme USPI 2020)。

胃腸障害に該当する有害事象は、SOC の「胃腸障害」に基づき、臨床試験データベースから、Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で特定した。

本併用の臨床試験の有害事象データのレビューに基づき、申請者は特定の胃腸事象をシパグルコシダーゼ アルファ及び／又はミグルスタットの副作用と特定した。実際、本併用の臨床試験で頻度の高い胃腸障害（表 2.5-8 に示した腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、便秘、下痢、消化不良、鼓腸、悪心及び嘔吐）は、便秘以外いずれもシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット両剤の副作用として判断された。便秘はシパグルコシダーゼ アルファとの関連なしとして報告されており、ミグルスタットの副作用として判断された。さらに、口腔内潰瘍形成（いずれの治験薬でも関連なしとして報告）を除き、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボ群よりも本併用群に高頻度で発現した胃腸障害（下腹部痛、下痢、嘔吐）はすべて両剤の副作用と判断された。

胃腸事象は Zavesca の既知の副作用であるが（Zavesca EU SmPC 2022)、胃腸障害は次の理由により Zavesca の重要なリスクではないと考えられている。1）この副作用は市販後数年間の使用経験、特にミグルスタットの市販後調査により、十分に特徴づけられている、2）下痢は既知でよくみられる事象であるが、通常は非重篤である、3）通常の医薬品安全性監視活動以外に追加の医薬品安全性監視活動は必要なく、通常のリスク最小化活動のみが求められる。Zavesca による胃腸事象は通常、患者ごとの食事内容の変更（スクロース、ラクトース及びその他の炭水化物摂取の制限など)、Zavesca の食間投与、及び／又はロペラミドなどの止瀉薬で奏効する。一部の患者では、一時的な減量が必要になることがある（Zavesca EU SmPC 2022)。注意すべき点として、ミグルスタットをポンペ病治療薬として投与する場合の用法用量（260 mg 隔週投与）は、Zavesca をゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として投与する場合の用法用量（最大 200 mg 1 日 3 回投与）とは大きく異なる。したがって、本併用の臨床試験データのレビューに基づき、現時点で申請者は胃腸障害をミグルスタットの重要なリスクではないと考えている。

5.4.7.2.3　　振戦（ミグルスタットに関連）

振戦は、ゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として Zavesca を最大 200 mg で 1 日 3 回投与したときに伴う既知の副作用である（Zavesca EU SmPC 2022)。

振戦に該当する有害事象は、PT の振戦に基づき、臨床試験データベースから Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で特定した。Section 5.4.3 で示したように、振戦は両剤の副作用であると考えている。

生物学的妥当性及び Zavesca との関連性が既知であること、並びに本併用の臨床試験で振戦が報告されたことを考慮すると、振戦はミグルスタットの潜在的リスク（非重要）である。振戦は、本併用の試験で報告された症例がいずれも非重篤、かつ、1 件の中等度を除き、いずれも軽度と判定されており、適応症であるポンペ病の重症度に比べて患者に対する臨床的影響が最小限

であると考えられる。そのため、安全性の懸念を検討する上で重要ではないと考える。申請者は、通常の医薬品安全性監視活動により振戦の症例を継続的にモニタリングしていく。

5.4.7.2.4　　末梢性ニューロパチー（ミグルスタットに関連）

末梢性ニューロパチーは、ゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として Zavesca を最大 200 mg で 1 日 3 回投与したときに伴う既知の副作用である。Zavesca を投与した患者では、ビタミン B12 欠乏や単クローン性免疫グロブリン血症などの併発疾患の有無にかかわらず、末梢性ニューロパチーの症例が報告されている。末梢性ニューロパチーは、一般集団と比較してゴーシェ病 1 型患者でより多く発現すると考えられる（Zavesca EU SmPC 2022）。

末梢性ニューロパチーに該当する有害事象は PT の末梢性ニューロパチーに基づき、臨床試験データベースから Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で特定した。

Zavesca と末梢性ニューロパチーとの関連性が認められているが、現在までのところ、本併用の臨床試験（Pool 2：ATB200-02/03/07 試験）で末梢性ニューロパチーは報告されていない。注意すべき点として、Zavesca のデータは異なる患者集団（ゴーシェ病 1 型とニーマン・ピック病 C 型）に関するものであり、ミグルスタットをポンペ病治療薬として投与する場合の用法用量（260 mg 隔週投与）は、Zavesca をゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として投与する場合の用法用量（最大 200 mg 1 日 3 回投与）とは大きく異なる。利用可能なデータに基づき、現時点で末梢性ニューロパチーをリスクとは考えていない。

5.4.7.2.5　　錯感覚（ミグルスタットに関連）

錯感覚は、ゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として Zavesca を最大 200 mg で 1 日 3 回投与したときに伴う既知の副作用である（Zavesca EU SmPC 2022）。

錯感覚に該当する有害事象は、PT の錯感覚に基づき、臨床試験データベースから Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で特定した。

Zavesca と錯感覚との関連性が認められているが、現在までのところ、本併用の臨床試験（Pool 2：ATB200-02/03/07 試験）で認められた錯感覚又は口の錯感覚は 4 例（2.6%）で 10 件のみであり、これらのうち治験責任医師により治験薬と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判断されたのは各 1 件であった。注意すべき点として、Zavesca のデータは異なる患者集団（ゴーシェ病 1 型とニーマン・ピック病 C 型）に関するものであり、ミグルスタットをポンペ病治療薬として投与する場合の用法用量（260 mg 隔週投与）は、Zavesca をゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として投与する場合の用法用量（最大 200 mg 1 日 3 回投与）とは大きく異なる。利用可能なデータに基づき、現時点で錯感覚をリスクとは考えないが、本併用の副作用とする。

5.4.7.2.6　　精子形成に及ぼす影響（ミグルスタットに関連）

ラット及びマウスを用いた Zavesca の非臨床データから、ゴーシェ病又はニーマン・ピック病 C 型の治療のために Zavesca（最大 200 mg 1 日 3 回）を服用した患者における曝露量と同程度の曝露量でミグルスタットが精巣の精上皮に影響を及ぼし、可逆的な受胎能の低下に至ることが示された（van der Spoel et al. 2002; Zavesca EU SmPC 2022）。

高位語「精子形成および精液障害」を用いた検索では、本併用の臨床開発プログラムでの受胎能への影響を示唆する有害事象は認められなかった。

ラットを用いた Zavesca の反復投与毒性試験では、精巣の精上皮への影響が認められた。ラットを用いた試験において、ミグルスタットは精子形成及び精子パラメータ（運動性及び形態）に有害な影響を及ぼし、受胎能を低下させることが示された。これらの作用は、ゴーシェ病又はニーマン・ピック病 C 型の治療薬として Zavesca（最大 200 mg 1 日 3 回）を投与した患者における曝露量と同程度の曝露量で発現したが、可逆性であった（Zavesca EU SmPC 2022）。マウスを用いた試験では、ミグルスタットと関連した受胎能低下の可逆性がさらに実証された（van der Spoel et al. 2002）。

しかし、ヒト以外の霊長類（サル）を用いた試験ではラットで認められた影響は示されなかったため、ラットを用いた受胎能試験は代表的なものではないと考えられる。さらに、健康成人男性 7 例にミグルスタット 100 mg を 1 日 2 回 6 週間経口投与したとき、精子の濃度、運動性及び形態に影響はみられなかった（Amory et al. 2007）。ヒトにおける本併用の使用経験は限られている。

雄性ラットに本併用を 6 週間以上投与した受胎能及び初期胚発生試験では、ミグルスタット 60 mg/kg 又はシパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg をそれぞれ単独又は併用で隔日投与したときに精子形成（精子の運動性及び濃度）に対する毒性作用は認められなかった。ミグルスタット単独投与群及び本併用群では雄受胎能の低下は認められなかった。

Zavesca の非臨床データに基づき、精子形成に対する影響は潜在的リスクと考える。Zavesca 投与ラットで観察された影響は、他の動物種やヒトでは認められず、ラットを用いた本併用の受胎能及び初期胚発生試験でもみられなかった。精子形成に対する影響はミグルスタット投与患者における一過性かつ可逆性の受胎能低下のリスクであり、確認されたとしても、妊娠を試みる男性のみに関連するものであることから、このリスクは安全性の懸念を検討する上で重要ではないと考える。注目すべき点として、Zavesca の用法用量とは異なり、ポンペ病に対するミグルスタットの推奨用量は 260 mg 隔週投与であるため、Zavesca 投与時と比較して実質的に低い曝露になる。そのため、男性生殖器に関連する影響が認められる可能性は低いと考えられる。

5.4.8　心イベント

本併用を成人のポンペ病治療薬として投与する際の 1 回あたりのミグルスタットの申請用量（260 mg）は、Zavesca のゴーシェ病 1 型の治療薬としての承認用量である 100 mg より多いが、ポンペ病に対する本併用におけるミグルスタットの投与量（260 mg 隔週投与）は、ゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型の治療における用法用量（最大 200 mg 1 日 3 回投与）よりもは

るかに少ない。この申請用量でのミグルスタットの影響を評価するため、申請者はミグルスタットを用いた *in vitro* ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）試験を実施した。本併用時の心イベントを把握するため、申請者は AT2221-01 試験、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験で心電図（ECG）及び心イベントのデータを綿密にレビューした。

申請者は GLP 適用 hERG 試験を完了し、顕著な阻害は認められなかった。100 及び 1,000 μM での hERG 阻害は、溶媒対照の値と比較して統計的に有意ではなく（$p<0.05$）、ミグルスタットには不整脈に関する問題を引き起こす可能性がある hERG チャネル阻害作用がないことが示された。この濃度は、ミグルスタットを申請用量で投与したときに得られる血漿中濃度の 10 倍超に相当する（AT2221 CTD Module 2.4, Nonclinical Overview）。

また、本併用と心イベントの関連性を深く検討するため、申請者は当初の米国での BLA/NDA 及び EU での MAA 時点で ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験から得られた ECG データについて独立したレビューを実施した（Module 5.3.5.4, Cardiac Safety of Cipaglucosidase alfa/Miglustat）。

ATB200-02 試験では、ECG を治験実施医療機関で測定し、データを収集した。コホート 1 のステージ 1 では、シパグルコシダーゼ アルファをピリオド 1 に 5 mg/kg、ピリオド 2 に 10 mg/kg、ピリオド 3 に 20 mg/kg をそれぞれ単回投与し、計 3 回投与した。コホート 1 のステージ 2 では、ピリオド 4 としてシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を 14 日ごとに 3 回投与し、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始の 1 時間前にミグルスタット 130 mg を投与した。その後ピリオド 5 として、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を 14 日ごとに 3 回投与し、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始の 1 時間前にミグルスタット 260 mg を投与した。コホート 2、3 及び 4 では、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 及びミグルスタット 260 mg を反復投与した。Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）及びその他の ECG パラメータには、シパグルコシダーゼ アルファの投与終了直後から最長 24 ヵ月後まで有意な変化は認められなかった［データカットオフ（2020 年 6 月 19 日）時点］。QTcF が 450 msec を超えた被験者及びベースラインからの QTcF 延長が 60 msec を超える被験者はおらず、ベースラインからの QTcF 延長が 30～40 msec であった被験者は 2 例のみであった。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ時点での利用可能な ECG データに基づき、ベースラインからの変化及び事前に規定した変化の許容限界（PDLC）基準に該当する被験者数を評価した。臨床的に意味のあるベースラインからの変化（平均値／中央値）は認められなかった。PDLC 基準（薬剤の潜在的作用との関連が最も強いものとして PR 延長、QRS 延長及び QTcF 延長に重点を置く）に該当する被験者で認められた異常値は、薬剤の作用とは無関係であった（ほとんどが単発的で一過性の異常値であり、ベースライン時付近で存在した異常値はデータカットオフまでのデータをとおして安定していた）。

ATB200-03 試験では、被験者に本併用又は ALGLU/プラセボを投与した。スクリーニング時、Day 1、並びに Week 12、26、38 及び 52（又は中止時）の投与前に 12 誘導 ECG を測定し、中央 ECG 解析機関に送付した。間隔持続時間（Interval duration）の測定は、global median beat measurement methodology を用いてデジタル送信された ECG ファイルで実施した。

ATB200-07 試験での ECG パラメータの推移について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化（平均値／中央値）は認められなかった。全般的に、PDLC 基準（薬剤の潜在的作用との関連が最も強いものとして PR 延長、QRS 延長及び QTcF 延長に重点を置く）に該当する被験者

の割合は ATB200-03 試験の投与群に関わらず低かった。これらのパラメータについて PDLC 基準に該当する被験者で認められた異常は、薬剤の作用とは無関係であった（単発的で一過性の異常、又はベースライン時付近で存在し、データカットオフまでのデータを通して安定していた異常のいずれか）。

現在までに実施された臨床試験では、本併用と関連する corrected QT（QTc）延長や他の ECG パラメータの変化は認められなかった。これまでに認められた QTc 延長や他の ECG パラメータの変化はすべて心疾患関連と判定された。新規分子化合物であるシパグルコシダーゼ アルファは高分子タンパク質であり、hERG でコードされた IKr チャネルや他の心筋イオンチャネルと直接相互作用する可能性はないと考えられる。したがって、シパグルコシダーゼ アルファが QTc や他の ECG パラメータに影響を及ぼすという懸念は非常に低く、QTc に大きく影響する可能性を除外するには、現在のデータで十分であると考える。

現在、ミグルスタットのゴーシェ病 1 型又はニーマン・ピック病 C 型に対する承認用量で QTc 延長やその他の ECG 異常の懸念はない。ただし、ポンペ病の治療薬としてのミグルスタットは、投与頻度は低いものの 1 回の用量が高用量のため、曝露量（C_{max}）が急激に増加する可能性がある。したがって、ポンペ病治療薬としてのミグルスタットの申請用法用量について、QTc 及びその他の ECG パラメータへの影響を評価することは適切である。現在の ECG データでは、申請用量 260 mg で QTc 延長やその他の ECG への影響を示すエビデンスは示されていないが、ミグルスタットが C_{max} 到達時点で ECG パラメータに及ぼす影響についての正式な評価はこれまで実施されていない。ミグルスタットはゴーシェ病 1 型に対して 20 年にわたり使用されているが、催不整脈リスクは確認されていないことから、ポンペ病治療の申請用量で QTc 延長のリスクを有する可能性は極めて低い。

5.5　臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本併用群及び ALGLU/プラセボ群では、臨床検査値（Module 2.7.4, Section 3）、バイタルサイン（Module 2.7.4, Section 4.1）及び ECG（Module 2.7.4, Section 4.2）に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.6　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.6.1　　内因性要因

年齢、性別、人種、及び ERT 治療歴が、有害事象プロファイル、並びに臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG の PDLC 基準に該当する影響を評価するため、以下の部分集団解析を実施した（Module 2.7.4, Section 5.1）。

- 年齢：18 歳以上 35 歳未満、35 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、日本人を除くアジア人、日本人、その他

- ERT 治療歴：ERT 既治療、ERT 未治療

Pool 1（ATB200-03 試験）では、2 投与群間、すなわち本併用群及び ALGLU/プラセボ群間を比較し、Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では比較対照が含まれないため、投与（本併用）内での部分集団間の比較を実施した。安全性に関する Pool 1 及び Pool 2 の人口統計学的特性を Module 2.7.4, Section 1.4 に示す。

部分集団解析では、性別、年齢又は ERT 治療歴に基づく意味のある傾向は示されなかった。白人以外の被験者数が少ないため、人種に関する交互作用の評価には限界がある。

5.6.1.1　日本人集団における安全性

日本人被験者 6 例の安全性については、Module 2.7.4, Section 5.1.2.1 に示す。Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で日本人被験者に認められた有害事象の多くは軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。日本人被験者 1 例が有害事象（アナフィラキシー反応）により ATB200-07 試験を中止した。このアナフィラキシー反応は重篤な有害事象であり、治験薬と関連ありと判断された IAR であった。本事象が中止基準に合致したため、当該被験者は試験を中止した。本事象が日本人被験者で認められた唯一の重篤な有害事象であり、唯一の試験中止に至った有害事象であった。被験者数が少ないため限定的な評価であるが、日本人特有の安全性に関する懸念は認められなかった。

5.6.2　外因性要因

部分集団解析を実施し、地域（北米／南米、欧州及びアジア太平洋地域）が有害事象プロファイル、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG に及ぼす影響を評価した（Module 2.7.4, Section 5.2）。

Pool 1（ATB200-03 試験）において、有害事象、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象の発現割合、臨床検査値の大半、バイタルサインの大半、並びに ECG に関して、地域間に意味のある差は認められなかった。治験薬と関連がある有害事象及び IAR の発現割合、CK 値、並びに体重に関しては、以下の差が認められた。

- 治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、北米／南米では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かったが（本併用群 26.9%、ALGLU/プラセボ群 46.7%、以下同順）、欧州（それぞれ 30.2%及び 25.0%）及びアジア太平洋地域（それぞれ 37.5%及び 36.4%）では投与群間で同程度であった。
- IAR の発現割合は、北米／南米では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かったが（本併用群 26.9%、ALGLU/プラセボ群 40.0%、以下同順）、欧州では投与群間で同程度であり（それぞれ 18.6%及び 16.7%）、アジア太平洋地域では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高かった（それぞれ 37.5%及び 18.2%）。

- 北米／南米では、体重がベースラインから 5%超増加した被験者の割合に投与群間で差が認められ、本併用群では 30.8%であったのに対し、ALGLU/プラセボ群では 6.7%であった。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、及び IAR の発現割合、臨床検査値、大部分のバイタルサイン、並びに ECG に関して、地域間で意味のある差は認められなかった。

5.6.3　薬物相互作用

ミグルスタットを用いた薬物相互作用試験は実施していない（Module 2.7.2, Section 3.3）。ミグルスタットが薬物トランスポーターの基質又は阻害薬となるかを確認するための *in vitro* 試験を実施したが、*in vivo* での薬物相互作用の可能性を示唆する結果は得られなかった。ミグルスタットは MATE1 を阻害したが、阻害の程度は *in vivo* で薬物相互作用が生じる可能性を示唆するほど強いものではなかった。ミグルスタットは OCT1 及び OCT2 の基質であり、排出トランスポーターである P-gp の弱い基質であることが確認された。しかし、ミグルスタットは主に未変化体として尿中に排泄されるため、OCT1 又は P-gp 阻害薬との併用による影響は無視できると予想される。シミュレーションでは、腎臓に発現する OCT2 の阻害薬との併用はシパグルコシダーゼ アルファの曝露量にほとんど又は全く影響を及ぼさないと予測された（Section 3.6）。

シパグルコシダーゼ アルファは主に肝臓でタンパク質加水分解により排泄されるため、薬物相互作用の可能性は低い。シパグルコシダーゼ アルファ及び／又はミグルスタットの用量調節を必要とする既知の薬物相互作用はない。いずれの薬剤も推奨用法用量に従うことが求められる。

5.6.4　妊婦及び授乳婦への投与

妊婦及び授乳婦への投与についての詳細な概要を Module 2.7.4, Section 5.4 に示す。この概要には、文献調査の結果（Module 2.7.4, Section 5.4.2）及び Global Safety Database のレビュー結果（Module 2.7.4, Section 5.4.3）が含まれる。これ以外の情報はマイオザイム及び Lumizyme の添付文書（Myozyme EU SmPC 2020; Lumizyme USPI 2020）及び Zavesca の添付文書（Zavesca EU SmPC 2022）で確認可能である。

5.6.4.1　妊婦への投与

シパグルコシダーゼ アルファ 175 mg/kg／ミグルスタット 25 mg/kg を隔日で併用投与したウサギでは、胎児での心臓及び血管の奇形の発現数が対照群及び各単独投与群と比較して増加した。ミグルスタットは胎盤を通過する。ヒトにおける潜在的リスクは不明である。

妊婦への投与はシパグルコシダーゼ アルファの不足情報である。ヒトに対する潜在的リスクは不明であるが、上述の生殖発生毒性所見に基づき、本併用は妊娠中及び避妊法を用いない妊娠

可能な女性には推奨されない。妊娠中の女性は、本併用の臨床試験への参加を不可とした。妊娠可能な女性は、試験期間中及び最終投与から 4 週間（又は治験実施計画書で規定されている期間）、治験実施計画書で規定される適切かつ信頼できる避妊対策を行う場合に試験に参加可能とした。男性被験者及びそのパートナーには、試験に参加している間は効果の高い避妊法を行い、投与終了後 90 日間は避妊法の使用を継続することを求めた。

文献調査結果には、妊娠中に ALGLU による ERT を受けた女性の良好な妊娠転帰の症例報告及び Zavesca が精子形成に及ぼす影響に関する非臨床所見についての既知の論文が含まれていた（Module 2.7.4, Section 5.4.2）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの文献調査において、妊婦への投与、授乳婦への投与、並びに男性及び女性の受胎能への影響に関する重要な新規安全性情報は特定されなかった。

本併用の臨床試験の Global Safety Database のレビューを、文献調査と同じデータカットオフで実施した（Module 2.7.4, Section 5.4.3.1）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに妊娠中の曝露に関連する症例が 1 件認められた。当該女性被験者は 6 回目の投与前に妊娠検査陽性となり、妊娠 5～6 週で妊娠中絶を選択した。当該被験者は 2 ヵ月間の治験薬投与中断後も試験を継続した。妊娠の詳細な叙述を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 14.5.3 に示す。

5.6.4.2　　授乳婦への投与

シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットのヒト乳汁中への移行に関して利用可能なデータはない。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、授乳婦の投与例は認められていない（Module 2.7.4, Section 5.4.3.2）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの文献調査において、授乳婦への投与に関する重要な新規安全性情報は特定されなかった（Module 2.7.4, Section 5.4.3.2）。

動物で得られた毒性データでは、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの乳汁中への移行が示されている。ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児に対するリスクは除外できないため、乳児への授乳のベネフィットと女性への治療のベネフィットを考慮して、授乳の中止又は本併用の中止／中断を判断する必要がある。

5.6.4.3　　男性及び女性の受胎能への影響

本併用が受胎能に及ぼす影響に関する臨床データはない。非臨床データでは、シパグルコシダーゼ アルファによる重要な毒性所見は認められなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、男性及び女性の受胎能への影響を示唆する症例は認められていない（Module 2.7.4, Section 5.4.3）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの文献調査において、男性及び女性の受胎能への影響に関する重要な新規安全性情報は特定されなかった（Module 2.7.4, Section 5.4.2）。

健康成人男性 7 例にミグルスタット 100 mg を 1 日 2 回 6 週間経口投与したとき、精子の濃度、運動性及び形態に影響はみられなかった（Amory et al. 2007）。ラットを用いた非臨床試験に基づき、ミグルスタット（Zavesca）は精子形成及び精子パラメータ（運動性及び形態）に有害

な影響を及ぼし、受胎能を低下させることが認められた。ラットにおける精子形成の減少は、6週間の休薬後に回復した。雌性ラットにミグルスタット 60 mg/kg を交配前の 14 日間にわたり隔日で単独又はシパグルコシダーゼ アルファと併用で経口投与したところ、着床前胚損失が認められた。親動物の無毒性量（NOAEL）（150 mg/kg/日）におけるシパグルコシダーゼ アルファの曝露量は、ヒトと比較して単回投与で 6 倍、隔週投与の臨床用法用量と比較して累積投与で 42 倍であった。

5.6.5　過量投与

シパグルコシダーゼ アルファの過量投与の報告はない。臨床試験では 20 mg/kg までの用量を使用した（Module 2.7.4, Section 5.5）。本併用においてミグルスタットの使用では、過量投与に関連した有害事象は報告されていない。

ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted] は、医療従事者側のヒューマンエラーにより、Day 71 * に 260 mg のミグルスタット／プラセボとシパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU 両方の投与を受けた。この過量投与による合併症は認められなかった。

ATB200-02 試験では、被験者番号 [redacted] が Day 1272 に誤ってミグルスタットを過量投与した。この過量投与による有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.11.5）。

5.6.6　離脱症状及び反跳現象

クラスエフェクトの作用機序に基づき、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットで、離脱症状及び反跳現象は予期されない。

5.7　市販後データ

5.7.1　シパグルコシダーゼ アルファ

シパグルコシダーゼ アルファの国際誕生日である 2023 年 3 月 20 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積販売数は [redacted],[redacted] バイアルであった。販売数に基づき、本期間の全世界での累積総曝露量は患者治療日数で [redacted],[redacted].[redacted] 日、患者治療年数で [redacted].[redacted] 年と推定された。

製造販売後累積期間で自発報告により認められた重篤な有害事象は 1 件（蕁麻疹）であり、本事象は治療により回復した。本事象は本併用の予期される副作用であった（Module 5.3.6.1, Pombiliti® PBRER APPENDIX 4 and Section 16.3.3.4）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、安全性及び有効性に関する潜在的に重要な知見は認められなかった。

本併用の市販後使用経験の詳細は Module 5.3.6.1, Pombiliti® PBRER に記載している。

5.7.2　ミグルスタット

ミグルスタットの国際誕生日である 2023 年 6 月 26 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累積販売数は、24 カプセル入りボトルが [redacted] ユニット（[redacted] カプセル）、4 カプセル入りボトルが [redacted] ユニット（[redacted] カプセル）であった。本期間の全世界での累積総曝露量は、合計 [redacted] カプセルの販売に基づき、患者治療年数で [redacted] 年と推定された。

製造販売後累積期間で自発報告により認められた重篤な有害事象は 1 件（蕁麻疹）であった（Module 5.3.6.2, Opfolda® PBRER APPENDIX 4）。本事象は Section 5.7.1 に述べた重篤な有害事象と同一である。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、安全性及び有効性に関する潜在的に重要な知見は認められなかった。

本併用の市販後使用経験の詳細は Module 5.3.6.2, Opfolda® PBRER に記載している。

5.8　安全性の結論

ポンペ病治療を目的とする本併用の臨床データパッケージは、第 1 相試験、第 1/2 相試験、第 3 相比較試験、第 3 相非盲検長期継続投与試験各 1 試験の計 4 試験で構成される。本併用の安全性データベースは、成人ポンペ病患者集団の特徴を反映するものである。これらの試験では、申請用法用量であるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与 + ミグルスタットカプセル 195/260 mg 経口投与の隔週投与を含む、様々な用量及びレジメンを評価した。

AT2221-01 試験（第 1 相）は 20[redacted] 年、ATB200-03 試験（第 3 相）は 2021 年に完了した。ATB200-02 試験（第 1/2 相）及び ATB200-07 試験（第 3 相非盲検長期継続投与試験）の 2 試験は進行中であり、米国での申請（BLA/NDA）及び EU での MAA のための各試験のデータカットオフはそれぞれ 2020 年 11 月 13 日及び 2021 年 2 月 2 日であった。ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験については、その後のデータカットオフ（それぞれ 2021 年 12 月 13 日及び 2022 年 1 月 11 日）時点の追加の安全性データを本申請資料に示した。ATB200-03 試験（第 3 相）は、2021 年 1 月 20 日のデータベースロック後の完全なデータとなっている。これらの安全性データカットオフ時点で、本併用は 151 例に申請用量で投与された。曝露期間の平均値（SD）は 28.0（14.27）ヵ月であり、曝露期間の最大値は 64.9 ヵ月であった。本併用を 12 ヵ月以上投与された被験者は 143 例、24 ヵ月以上投与された被験者は 105 例であった。

本併用の臨床試験で得られた主な安全性の結果を以下に要約する。

- 本併用の投与は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者のいずれにおいても、おおむね安全であり、忍容性も良好であることが示された。
- 欧米申請後のデータカットオフ時の Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）データにおいて、より長期にわたる本併用の投与による新たな安全性上の懸念や毒性は特定されなかった。
- Pool 1（ATB200-03 試験）で頻度の高い有害事象は、本併用群では転倒、頭痛、上咽頭炎及び筋肉痛であり、ALGLU/プラセボ群では転倒、頭痛、悪心及び背部痛であった。
  Pool 2 では、本併用被験者で頻度の高い有害事象は転倒、頭痛、関節痛、上咽頭炎、筋肉痛、四肢痛、背部痛、下痢及び悪心であった。有害事象の大半は軽度から中等度であった。

- Pool 1 で治験薬と関連がある有害事象が報告された被験者は、本併用群で 26 例（30.6%）、ALGLU/プラセボ群で 14 例（36.8%）であった。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は、本併用群では頭痛（6 例、7.1%）であり、ALGLU/プラセボ群では悪心（5 例、13.2%）であった。Pool 2 では、本併用被験者 72 例（47.7%）に治験薬と関連がある有害事象が報告され、頻度の高い事象は Pool 1 の本併用群と同様に頭痛（21 例、13.9%）であった。
- Pool 1 で 1 例の妊娠が報告された。当該被験者は妊娠の中絶を選択した。本件以外に Pool 2 で妊娠の報告はなかった。本併用については、ウサギを用いた毒性試験で心血管系に奇形がみられたこと、さらにラットを用いた試験では着床前胚損失のリスクが増大したことから、妊娠中の投与は推奨されない。
- 20■ 年 ■ 月 ■ 日までの文献調査において、妊婦への投与、授乳婦への投与、並びに男性及び女性の受胎能への影響に関する重要な新規安全性情報は特定されなかった。
- Pool 1 及び Pool 2 のいずれにおいても死亡の報告はなかった。
- Pool 1 において、重篤な有害事象は本併用群で 8 例（9.4%）、ALGLU/プラセボ群で 1 例（2.6%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、本併用群で認められたアナフィラキシー様反応（IgE 介在状態を伴わない場合に提案している副作用用語の「アナフィラキシー」に相当）のみであった。
- Pool 2 では、1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者が 32 例（21.2%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 7 例（4.6%）に計 14 件認められた（蕁麻疹 3 例、悪寒、発熱、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、失神寸前の状態、咳嗽、呼吸困難、咽頭浮腫、喘鳴、潮紅及び低血圧各 1 例）。
- Pool 1 では、本併用群の 3 例が有害事象により試験を中止した［COVID-19 肺炎（治験薬と関連なし）、IAR のアナフィラキシー様反応による同意撤回（治験薬と関連あり、同意撤回に分類）、IAR の悪寒による中止（治験薬と関連があるかもしれない、治験責任医師の判断に分類）］。ALGLU/プラセボ群の 1 例が有害事象（脳血管発作、治験薬と関連なし）を発現し、試験を中止した。
- Pool 2 では、中止に至った有害事象が本併用被験者 7 例に認められた。内訳は、前段で述べた Pool 1 の 3 例中 2 例［1 例（COVID-19 肺炎）は ATB200-03 試験を中止し、その後 ATB200-07 試験に移行した］、ATB200-02 試験の 2 例［びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（治験薬と関連なし）1 例及び蕁麻疹（治験薬と関連あり）1 例］、ATB200-07 試験の 3 例［蕁麻疹（治験薬と関連あり）及び低血圧（治験薬と関連あり）の併発 1 例、並びにアナフィラキシー反応（治験薬と関連あり）1 例及び蕁麻疹（治験薬と関連あり）1 例］であった。
- Pool 1 における IAR の発現割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であり（本併用群 24.7%及び ALGLU/プラセボ群 26.3%、以下同順）、軽度、中等度及び重度の IAR の発現割合は投与群間でおおむね同程度であった（軽度：14.1%及び 21.1%、中等度：7.1%及び 5.3%、重度：3.5%及び 0%）。1 例が 14 回目の投与中に発現したアナフィラキ

シー様反応の IAR により本併用の投与を中止した。別の被験者 1 例は、3 回目の投与中に悪寒の IAR が再発したため、治験責任医師の判断により試験を中止した。

- 本併用を投与された被験者を対象とした Pool 2 では、被験者の 50 例（33.1%）に IAR が発現した。ほとんどは軽度又は中等度であった。Pool 2 では治験薬と関連がある IAR によりさらに 4 例が中止した（蕁麻疹及び低血圧の併発 1 例、蕁麻疹 2 例、アナフィラキシー反応 1 例）。
- Pool 1 では、「過敏症」SMQ（狭域及び広域用語）及び「アナフィラキシー反応」SMQ（狭域及び広域用語）に基づく「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象が、本併用群では 22 例（25.9%）で発現したのに対し、ALGLU/プラセボ群では 15 例（39.5%）であった。「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象を発現した本併用群の被験者の割合は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で同程度であった［それぞれ 16/65 例（24.6%）及び 6/20 例（30.0%）］。
- Pool 1 で本併用を受けた ERT 既治療及び ERT 未治療被験者ともに、「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象の発現割合の推移はおおむね同様であり、事象の多くは投与開始後 8 ヵ月以内に発現していた。ERT 既治療被験者 1 例（1/60 例、1.7%）では 12 ヵ月超～16 ヵ月以内に過敏症／アナフィラキシー反応の有害事象が発現した。
- Pool 2 でも同様に、「過敏症／アナフィラキシー反応」の有害事象のほとんどが投与後 16 ヵ月以内に発現した。
- Pool 1 及び Pool 2 の本併用で認められた IAR のほとんどは軽度又は中等度であった。重篤な IAR はほとんどなく、いずれも生命を脅かすものでも致死的なものでもなかった。IAR は通常回復し、ほとんどが注入速度の減速又は投与の一時中断、副腎皮質ステロイドや抗ヒスタミン薬若しくはアセトアミノフェンの前投薬や対症療法により管理可能であった。IAR を発現した被験者の多くは、本併用を継続することができた。重篤な過敏症反応及びアナフィラキシーを含む IAR は、ERT のクラスエフェクト及び本併用の臨床試験で報告された IAR に基づき、引き続き本併用の重要な特定されたリスクとする。
- 免疫原性マーカーからは、有害事象及び IAR の過敏症の発現との関連性は示されなかった。
- 本併用群の被験者では、免疫複合体関連反応であることが確認された有害事象は報告されなかった。
- Pool 1 及び Pool 2 のいずれにおいても、本併用群及び ALGLU/プラセボ群でも、臨床検査結果、バイタルサイン測定値及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。QTc 延長の徴候は認められなかった。
- 部分集団解析では、性別、年齢、ERT 治療歴及び地域に基づく意味のある傾向は示されなかった。白人以外の被験者数が少ないため、人種に関する交互作用の評価には限界がある。

結論

本申請資料に示すデータから、申請用法用量、すなわち隔週でのシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg + ミグルスタットカプセル 195/260 mg の長期投与はおおむね安全で、忍容性も良好

であり、成人ポンペ病患者に対して用いられる他の既承認 ERT と安全性プロファイルは同様であることが示された。過敏症及び IAR を含む重要な特定された安全性リスクは、注入速度の変更、投与の一時中断、又は対症療法によっておおむね管理可能であった。

日本人被験者の本併用例は非常に限られているものの、申請用法用量での本併用で日本人特有の安全性に関する懸念は認められなかったことから、本併用は日本人集団でおおむね安全で忍容性も良好であると考える。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

ポンペ病は、ライソゾーム内のグリコーゲンの分解に関与する酵素である GAA をコードする遺伝子の変異によって引き起こされるまれな常染色体劣性遺伝子疾患である。この酵素の機能障害により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、特に心臓、骨格筋、及び肝臓において細胞機能が進行性に破壊され、筋機能、運動機能及び肺機能が次第に低下する。

すべてのサブタイプを含めたポンペ病の総有病率は、民族や地域によって異なり、出生児の 1/300,000～1/14,000 とされている。IOPD と LOPD の両者を併せたポンペ病の世界的有病率は、出生児の 1/40,000（10,000 人に 0.25 人）と推定される。日本では、2013 年から 2020 年に実施された新生児スクリーニングにおいてポンペ病の有病率は約 1/37,000 と報告されており、2021 年に報告された全国調査によると、日本におけるポンペ病の患者数は 124 人と推計されている。LOPD 患者の平均余命は、発症年齢、疾患の進行速度、呼吸筋損傷の程度、及び合併症の有無に応じて小児期早期から成人期後期にわたる。治療を実施した場合でも、成人ポンペ病患者の平均余命は非常に短い。

ポンペ病の治療選択肢は、rhGAA による ERT であり、ALGLU（マイオザイム）及びアバルグルコシダーゼ アルファ（ネクスビアザイム）の 2 つが承認されている。Section 1.2.2 に述べるように、過去 10 年間の臨床的エビデンスから、本疾患による患者への負担は依然として高く、ERT を実施しても実質的な病状が持続することが示されている。既承認 ERT を行っても、最大 30%の LOPD 患者では、初期に 6MWD の改善も安定化も認められず、また最大 24%の患者では、初期に FVC（予測値に対する%）の改善も安定化も得られない。これらの改善が認められた場合でも、通常、その持続期間は限られており、大半の患者では持続期間は約 2 年である。最近の公表論文によると、既承認 ERT による治療を 3 年以上受けているポンペ病患者では FVC（予測値に対する%）の著しい低下が認められ、ERT による治療を受けている 10 年間で 14.9%低下したことが示された。この公表論文では、検討した全 68 例において、既承認 ERT を受けていたにもかかわらず、非侵襲的又は侵襲的人工呼吸補助を受けている患者の割合が 33%増加したことも示された（Gutschmidt et al. 2021）。このように、15 年超にわたり全世界で既承認治療が使用されているにもかかわらず、ポンペ病患者の大半は次第に病状が悪化し、最終的には多くの患者が ERT 中に死亡する。

ALGLU の効果が十分でない主な原因は、疾患に関連する筋肉への ALGLU の不十分な標的指向性及び静脈内投与後の rhGAA の血中不安定性が考えられ、これらが重要な作用機序的アンメットニーズとなっている。ポンペ病患者、特に既存の ERT 中に悪化した患者、また ERT により初期のベネフィットが得られない患者には、新たな治療選択肢が必要である。次世代の ERT であるアバルグルコシダーゼ アルファが承認されてから 2 年が経ったものの、アバルグルコシダーゼ アルファのピボタル第 3 相試験では ERT 未治療患者のみを対象としていたため、ERT 既治療患者でのアバルグルコシダーゼ アルファの臨床試験データは限られている。

本併用の多くの *in vitro*、*in vivo*、及び臨床安全性／PK データから、本併用の作用機序は ALGLU の不十分な標的指向性を改善可能であることが裏付けられており、これにより標的組織に達する rhGAA の量が増大し、ライソゾーム内に蓄積したグリコーゲンが分解される。

6.2　推奨用法・用量

シパグルコシダーゼ アルファ：

剤形：1 バイアル中にシパグルコシダーゼ アルファ 105 mg を含有する滅菌凍結乾燥製剤であり、再溶解して使用する。

投与経路：静脈内投与

用法（投与頻度及び期間）：4 時間の点滴静注

- ミグルスタットとの併用において、通常、体重 40 kg 以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 20 mg を隔週点滴静脈内投与する。

ミグルスタット：

剤形：1 カプセル中にミグルスタット 65 mg を含有するカプセル剤。

投与経路：カプセル剤として経口投与

用法（投与頻度及び期間）：ミグルスタットは、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与開始の 1 時間前に経口投与する。

成人に対する推奨用量は、体重に応じて以下の用量とする。

- シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはミグルスタットとして体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合は 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合は 1 回 260 mg を隔週経口投与する。

なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。

6.3　ベネフィット

臨床試験の結果を総合すると、本併用は、より効果的な次世代のポンペ病治療に対する重要なニーズに応える薬剤であることが示される。

本併用により改善される 1 つ目の作用機序的アンメットニーズは、不十分な標的指向性である。外因性 rhGAA 酵素の標的細胞への取込み及びライソゾーム（細胞内の標的コンパートメント）への送達は、GAA 酵素上の M6P を有する *N*-結合型糖鎖を介した CI-MPR への結合に依存する。*In vitro* 試験、*in vivo* 試験及び臨床試験から、シパグルコシダーゼ アルファにおける M6P（特に bis-M6P）含有量の増加、それによる CI-MPR への結合の改善、組織への取込み及びグリコーゲン減少量の増大、並びに筋力の改善が明確に示された。rhGAA がより活性の高い成熟型となるために必要な糖鎖切断のプロセシングには影響せず、CI-MPR に対する結合親和性が改善された点は重要である。

本併用により改善される 2 つ目の作用機序的アンメットニーズは、静脈内投与後の rhGAA の血中不安定性である。ポンペ病患者に rhGAA 酵素を静脈内投与後、血中の中性 pH 環境（約 pH 7）下ではライソゾームに送達される前に酵素活性が著しく低下する（血中の酵素活性が 4 時間で約 70%低下）。*In vitro* 試験、*in vivo* 試験及び臨床試験から、ミグルスタットは血中でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、不可逆的な変性／不活性化から保護し、血漿中曝露量を増加させること、それにより筋肉への取込み、グリコーゲン減少作用及び筋力を改善することが明確に示された。

本併用のピボタル試験である ATB200-03 試験の全体集団において、運動機能、肺機能、及び筋力を評価する重要な評価項目でベースラインからの改善が認められ、ALGLU/プラセボよりも本併用の結果は良好であった。6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群で 20.8 m、ALGLU/プラセボ群で 7.2 m であり、最小二乗平均値の群間差は 13.7 m であった（p=0.071、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 4.1.4）。

最初の重要な副次評価項目である座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群で−0.9%、ALGLU/プラセボ群で−4.0%であり、最小二乗平均値の群間差は 2.7%であった。この差は名目上統計学的に有意な差であった（p=0.023、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 4.1.5）。また、この ALGLU と比較したときの FVC（予測値に対する%）での相対的ベネフィットである 3.0%（平均値の群間差）は、ALGLU の第 3 相プラセボ対照試験で認められたベネフィットとほぼ同程度であり、医学論文で報告された MCID からも臨床的に意味のある改善であると考えられる。

主要評価項目 6MWD 及び重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）に対する本併用の治療効果の意義及び一貫性をさらに裏付けるため、主要評価項目 6MWD 及び最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）を用いて事後解析として global test を実施し、ALGLU/プラセボに対する本併用の優越性を評価した。この global test により、本併用群の ALGLU/プラセボ群を上回る改善が示され［p=0.022（ITT 集団）及び p=0.010（外れ値の被験者を除いた ITT 集団）、Section 4.4］、検討した集団で認められたこれらの各評価項目の結果の有意性が裏付けられた。

本併用群で認められた 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の結果は、ALGLU/プラセボと比較して臨床的に意味のある改善を示すものであった。FVC（予測値に対する%）については、ALGLU/プラセボ群と比較して、本併用群で平均値として 3.0%高い結果が得られたことは、臨床的に意味のある群間差を示すものであり、これは ALGLU をプラセボと比較したときに認められた臨床的に意味のある改善と同程度であった。また、追加解析として、外れ値の被験者を除いた ITT-LOCF 集団において、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の評価項目ごと、並びに 6MWD と FVC（予測値に対する%）の両者を合わせた被験者単位のレスポンダー解析を実施したところ、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低かった（6MWD：p=0.018、FVC：p=0.011、6MWD 及び FVC の両者：p=0.002、Section 4.1.7）。さらに感度分析を実施したところ、外れ値の被験者を除いた ITT-LOCF 集団において、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）のそれぞれの反応閾値を通して、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて臨床的

に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低いことが示された。6MWD 及び FVC（予測値に対する%）で認められた改善は、運動機能、筋力、肺機能、及び PRO といったその他の重要な副次評価項目の結果によっても裏付けられた。これらの結果はすべて、本併用が数値上優れていた。機能的自立の複合的尺度である GSGC については、外れ値の被験者を除いた ITT-LOCF 集団において、本併用群で ALGLU/プラセボ群よりも名目上有意な改善が認められた（p=0.009、Section 4.1.9）。

筋骨格系の重要な副次評価項目並びに運動機能、筋力、及び PRO を評価するその他の重要な副次評価項目の大半で改善が認められ、ALGLU/プラセボに比べて本併用でより改善する傾向がみられたことから、主要評価項目 6MWD 及び最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）の所見が支持された。すなわち、主要評価項目である 6MWD において事前に規定した主解析では本併用の ALGLU に対する期待された優越性は検証されなかったものの、本併用では 6MWD の臨床的に意味のある改善が認められ、また、最初の重要な副次評価項目である FVC（予測値に対する%）において名目上統計学的に有意な結果が得られた。また、事前に規定した ERT 既治療被験者での部分集団解析においても名目上統計学的に有意な結果が 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）のいずれにおいても得られ、本併用で ALGLU よりも高い有効性がみられた。さらに、非臨床試験で認められた強力な機序による効果を裏付けるように、筋損傷及びグリコーゲン減少の重要なバイオマーカーである CK 及び Hex4 は、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で名目上統計学的に極めて有意に低下した（いずれも p<0.001、Section 4.1.9）。

ALGLU による治療では、わずか数年で治療効果のプラトーに達し、その後 ALGLU 投与を継続しても、運動性、呼吸機能、筋力及び生活の質が次第に低下することが報告されている（Wyatt et al. 2012; Toscano and Schoser 2013; van der Ploeg et al. 2017）。このようなアンメットニーズが高い ERT 既治療被験者集団（組入れ前の治療歴の平均値：7.4 年）において、本併用は、6MWD（Week 52 で最小二乗平均値の群間差が 16.8 m、p=0.047）及び FVC（予測値に対する%）（Week 52 で最小二乗平均値の群間差が 3.5%、p=0.006）の両者について、ALGLU と比較して臨床的に意味のある名目上統計学的に有意な改善をもたらした（Section 4.1.8）。ALGLU の投与を受けている患者の自然経過として 2～5 年後、肺機能又は全般的な運動機能がプラトーに達する、又は悪化することが最近の文献で示されている。そのため、ERT 既治療被験者集団における改善は意味のあるものであると考えられる（van der Ploeg et al. 2017; Schoser et al. 2017; Gutschmidt et al. 2021）。

ALGLU を継続した被験者では 6MWD には変化が認められず、FVC（予測値に対する%）は大きく低下したが、本併用に切り替えた被験者では 6MWD の改善と FVC（予測値に対する%）の安定化が認められた。ERT 未治療被験者集団では、いずれの投与群の被験者でも同程度の臨床的に意味のある 6MWD の改善及び FVC（予測値に対する%）の変化が認められた。

ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験のデータは ATB200-03 試験と一致しており、改善及び安定化が 24 ヵ月以降も持続するという効果の持続性を示す強力なエビデンスが得られた。臨床試験の結果を総合すると、本併用は、より効果的な次世代のポンペ病治療に対する重要なニーズに応える薬剤であることが示された。

6.4　リスク

臨床試験で特定された副作用の全一覧を Section 5.4.3 に示す。シパグルコシダーゼ アルファでは、過敏症／アナフィラキシー反応を含む IAR は重要な特定されたリスクであり、免疫複合体関連反応は重要な潜在的リスクである。過去に有効成分や添加物に対して生命を脅かす IAR（例：アナフィラキシー反応、重度の皮膚反応）を示した者、及び再投与時に再発した者に対してシパグルコシダーゼ アルファは禁忌である。

シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けたポンペ病患者において、免疫複合体関連反応を示唆する有害事象や臨床検査所見は認められなかった。しかし、シパグルコシダーゼ アルファに対する IgG 抗体の形成は十分に立証されており、ALGLU では免疫複合体関連反応が報告されていることから、免疫複合体関連反応がクラスエフェクトであり、生物学的に起こりうることを否定することはできない。したがって、免疫複合体関連反応を RMP の重要な潜在的リスクとして追跡する。

大半の被験者で免疫原性が認められたが、安全性及び有効性に重大な影響はなかったという結果は、ALGLU の投与を受けた LOPD 患者の大規模コホートでの文献報告と同様であった（van der Ploeg et al. 2010; Filosto et al. 2019）。全体として、シパグルコシダーゼ アルファに伴う免疫原性関連リスクは、ポンペ病患者の治療における本併用の臨床的ベネフィット・リスク評価に影響しなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity, Section 6, Integrated Summary of Immunogenicity Erratum）。

ミグルスタットについては、LOPD を適応とした場合に重要な特定された又は潜在的な安全性リスクはなく、ミグルスタット 260 mg 隔週投与に直接起因する有害事象は比較的少なかった。

全体として、本併用の長期投与はおおむね安全で、忍容性も良好であった。

6.5　ベネフィット・リスク評価

これまでの項で詳述したように、ポンペ病は重篤かつ生命を脅かす疾患であり、利用可能な治療選択肢が限られている。現時点で既承認の治療法は rhGAA を用いた ERT であり、体外から酵素を供給することにより酵素欠乏状態を改善する。15 年超にわたり全世界で既承認治療が利用されているにもかかわらず、ポンペ病患者の大半は次第に病状が悪化する。公表論文では、ERT が承認され、実際に使用されているにもかかわらず、すべての患者でベネフィットが得られるわけではなく、実質的にはすべての患者がわずか数年で治療効果のプラトーに達し、その後、治療効果が低下すること、また、多くの患者は、しばしば ALGLU を承認用量の 2 倍までの用量で投与又は頻度を増やして投与されているにもかかわらず、ポンペ病の合併症により死亡することが示されている。

本併用は、良好な標的指向性及び rhGAA 安定化に関する作用機序的アンメットニーズに応えるものである。ERT 治療歴を問わない全体集団において、運動機能、肺機能及び筋力を評価する重要な評価項目で本併用の有効性が示され、ERT 既治療被験者集団では臨床的に意味のある改善が、さらに ERT 未治療被験者集団では既承認薬と同程度の有効性が示された。臨床試験のデータから、改善及び安定化が 24 ヵ月以降も持続するという効果の持続性を示す強力なエビデンス

が得られた。臨床試験の結果を総合すると、本併用は、より効果的な次世代のポンペ病治療に対する重要なニーズに応える薬剤であることが示された。

本併用は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者のいずれにおいても、おおむね安全であり、忍容性も良好であった。本併用の長期投与による新たな安全性上の懸念及び毒性は特定されなかった。シパグルコシダーゼ アルファの重要な安全性リスクは他の ERT に共通するリスクと同様であった。LOPD を適応とした場合の用法用量において、ミグルスタットの重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクはなかった。

データを総合的に勘案すると、成人 LOPD 患者における本併用のベネフィット・リスクプロファイルは良好で、現行の治療に比べ優れた新たな治療選択肢であると考える。

7　参考文献

Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of α-glucosidases, but not β-galactosidases. J Inherit Metab Dis. 2012;35(6):949-54.

Amory JK, Muller CH, Page ST, Leifke E, Pagel ER, Bhandari A, et al. Miglustat has no apparent effect on spermatogenesis in normal men. Hum Reprod. 2007;22(3):702-7.

An Y, Young SP, Kishnani PS, Millington DS, Amalfitano A, Corz D, et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. Mol Genet Metab. 2005;85(4):247-54.

Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet. 1999;7(6):713-6.

Baschung Pfister P, de Bruin ED, Sterkele I, Maurer B, de Bie RA, Knols RH. Manual muscle testing and hand-held dynamometry in people with inflammatory myopathy: An intra- and interrater reliability and validity study. PLoS One. 2018;13(3):e0194531.

Chavez CA, Bohnsack RN, Kudo M, Gotschall RR, Canfield WM, Dahms NM. Domain 5 of the cation-independent mannose 6-phosphate receptor preferentially binds phosphodiesters (mannose 6-phosphate N-acetylglucosamine ester). Biochemistry. 2007;46(44):12604-17.

du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(12):1382-9.

Filosto M, Cotti Piccinelli S, Ravaglia S, Servidei S, Moggio M, Musumeci O, et al. Assessing the Role of Anti rh-GAA in Modulating Response to ERT in a Late-Onset Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. Adv Ther. 2019;36(5):1177-89.

Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1):34.

Guimarães MJ, Winck JC, Conde B, Mineiro A, Raposo M, Moita J, et al. Prevalence of late-onset pompe disease in Portuguese patients with diaphragmatic paralysis - DIPPER study. Rev Port Pneumol (2006). 2017;23(4):208-15.

Gutschmidt K, Musumeci O, Diaz-Manera J, Chien YH, Knop KC, Wenninger S, et al. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. J Neurol. 2021;268(7):2482-92.

Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA, Reuser AJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. Neurology. 2004;63(9):1688-92.

Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Neurology. 2005;64(12):2139-41.

Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen Storage Disease Type II: Acid a-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001:3389-420.

Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations. Pediatrics. 2007;120(5):e1327-e34.

Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmey S, Jones H, Crisp K, et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. Genet Med. 2020;22(5):898-907.

Khanna R, Flanagan JJ, Feng J, Soska R, Frascella M, Pellegrino LJ, et al. The pharmacological chaperone AT2220 increases recombinant human acid α-glucosidase uptake and glycogen reduction in a mouse model of Pompe disease. PLoS One. 2012;7(7):e40776.

Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8(5):267-88.

Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2021;133(3):277-88.

Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):160.

Leslie N, Bailey L. Pompe Disease.　GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): 1993-2017; Updated 11 May 2017.

LUMIZYME® (alglucosidase alfa), for injection, for intravenous use. US Prescribing Information: Genzyme Corporation; 2020 [updated 18 Feb 2020; cited 6 Apr 2021]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125291s151lbl.pdf

Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet. 1998;79(1):69-72.

McVie-Wylie AJ, Lee KL, Qiu H, Jin X, Do H, Gotschall R, et al. Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid alpha-glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. Mol Genet Metab. 2008;94(4):448-55.

Meena NK, Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. Biomolecules. 2020;10(9):1339.

Myozyme (alglucosidase alfa) 50 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Union Summary of Product Characteristics: Genzyme Europe B.V. ; 2020 [updated 04 Feb 2020; cited 07 Dec 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_en.pdf

Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acidα-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). Curr Mol Med. 2002;2(2):145-66.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

Sawada T, Kido J, Sugawara K, Momosaki K, Yoshida S, Kojima-Ishii K, et al. Current status of newborn screening for Pompe disease in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):516.

Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264(4):621-30.

Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, Bhattacharya K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):78.

Selvan N, Mehta N, Venkateswaran S, Brignol N, Graziano M, Sheikh MO, et al. Endolysosomal N-glycan processing is critical to attain the most active form of the enzyme acid alpha-glucosidase. J Biol Chem. 2021;296:100769.

Shayman JA, Larsen SD. The development and use of small molecule inhibitors of glycosphingolipid metabolism for lysosomal storage diseases. J Lipid Res. 2014;55(7):1215-25.

Tong PY, Kornfeld S. Ligand interactions of the cation-dependent mannose 6-phosphate receptor. Comparison with the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. J Biol Chem. 1989;264(14):7970-5.

Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2013;260(4):951-9.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Hopkin RJ, Kacena K, Sanson BJ, Lafôret P. Long-Term Efficacy of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe Disease. Poster presented at the 13th Annual WORLD Symposium™ 2017, February 13-17, 2017, San Diego, CA, USA.

van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1396-406.

van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforet P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. Eur J Neurol. 2017a;24(6):768-e31.

van der Spoel AC, Jeyakumar M, Butters TD, Charlton HM, Moore HD, Dwek RA, et al. Reversible infertility in male mice after oral administration of alkylated imino sugars: a nonhormonal approach to male contraception. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(26):17173-8.

Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Health Technol Assess. 2012;16(39):1-543.

Xu S, Lun Y, Frascella M, Garcia A, Soska R, Nair A, et al. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. JCI Insight. 2019;4(5):e125358.

Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. Genet Med. 2009;11(7):536-41.

Zavesca (miglustat) 100 mg capsules. European Union Summary of Product Characteristics: Janssen-Cilag International NV; 2022 [updated 2 Mar 2022; cited 7 Aug 2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavesca-epar-product-information_en.pdf

Zhou Q, Stefano JE, Harrahy J, Finn P, Avila L, Kyazike J, et al. Strategies for neoglycan conjugation to human acid α-glucosidase. Bioconjug Chem. 2011;22(4):741-51.