目次

1　医薬品への曝露 13
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
1.1.1　すべての臨床試験の説明及び安全性試験の記述 13
1.1.2　進行中の試験 29
1.1.3　安全性結果の評価 29
1.1.4　併合解析計画の説明 32
1.1.5　安全性の結果を解釈する際の考慮事項 33
1.2　全般的な曝露状況 33
1.2.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における曝露状況 33
1.2.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における曝露状況 34
1.3　被験者の内訳 34
1.3.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における被験者の内訳 34
1.3.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における被験者の内訳 36
1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37
1.4.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における人口統計学的特性 37
1.4.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における人口統計学的特性 39
1.5　既往歴 41
1.5.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における既往歴 41
1.5.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における既往歴 42
1.6　前治療薬及び併用薬 42
1.6.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における前治療薬及び併用薬 42
1.6.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における前治療薬及び併用薬 43
2　有害事象 45
2.1　有害事象の解析 45
2.1.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における有害事象 45
2.1.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象 73
2.1.3　その他の注目すべき有害事象 107
2.1.4　副作用 130
2.2　有害事象の叙述 134
3　臨床検査値の評価 136
3.1　Pool 1（ATB200-03 試験） 136
3.1.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における血液学的評価 136
3.1.2　Pool 1（ATB200-03 試験）における血液生化学的評価 136

3.1.3 Pool 1（ATB200-03 試験）における尿検査 138
3.2 Pool 2（ATB200-02/03/07 試験） 138
3.2.1 Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における血液学的評価 138
3.2.2 Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における血液生化学的評価 140
3.2.3 Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における尿検査 141
4 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 142
4.1 バイタルサイン 142
4.1.1 Pool 1（ATB200-03 試験）におけるバイタルサイン評価 142
4.1.2 Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）におけるバイタルサイン評価 143
4.2 心電図 144
4.2.1 Pool 1（ATB200-03 試験）における心電図評価 144
4.2.2 Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における心電図評価 145
4.3 免疫原性 146
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 148
5.1 内因性要因 148
5.1.1 性別 148
5.1.2 人種 153
5.1.3 年齢 172
5.1.4 酵素補充療法歴の有無 176
5.1.5 その他の集団 222
5.2 外因性要因 222
5.2.1 地域別の有害事象 223
5.2.2 地域別の臨床検査値の評価 226
5.2.3 地域別のバイタルサイン 227
5.2.4 地域別の心電図結果 227
5.3 薬物相互作用 227
5.4 妊婦及び授乳婦への投与 227
5.4.1 緒言 228
5.4.2 文献レビュー 233
5.4.3 症例検討 236
5.4.4 薬剤使用率の要約 237
5.4.5 継続中の妊娠レジストリの中間報告又は終了した妊娠レジストリの最終報告 237
5.4.6 全般的結論 237
5.5 過量投与 238
5.6 薬物乱用 238

5.7　離脱症状及び反跳現象 238
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 238

6　市販後データ 239
6.1　シパグルコシダーゼ アルファ 239
6.2　ミグルスタット 239

7　要約及び結論 241

8　参考文献 244

9　付録 247
9.1　有害事象の叙述 247
9.2　免疫原性と安全性 249

表目次

表 2.7.4-1　成人ポンペ病の安全性データベースに含まれる臨床試験 14

表 2.7.4-2　投与内容（ステージ 1～4）－ATB200-02 試験 18

表 2.7.4-3　有害事象の概要－ステージ 2 ピリオド 5 + ステージ 3 + ステージ 4（安全性解析対象集団）－ATB200-02 試験 20

表 2.7.4-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）－ATB200-07 試験 26

表 2.7.4-5　本併用の臨床開発プログラムにおける安全性データ収集方法 30

表 2.7.4-6　治験薬の全般的な曝露状況－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 33

表 2.7.4-7　治験薬の全般的な曝露状況– Pool 2（ATB200-02/03/07 試験） – 安全性解析対象集団 34

表 2.7.4-8　被験者の内訳－Pool 1（ATB200-03 試験） 35

表 2.7.4-9　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性－Pool 1（ATB200-03 試験）－ITT 集団 37

表 2.7.4-10　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 39

表 2.7.4-11　有害事象の概要－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 46

表 2.7.4-12　有害事象の発現割合（発現割合 10%以上）（PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 47

表 2.7.4-13　治験薬と関連がある有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別、Pooled Designation に基づく）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 49

表 2.7.4-14　重度の有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 53

表 2.7.4-15　有害事象（SOC）の発現割合－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 55

表 2.7.4-16 重篤な有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 57

表 2.7.4-17 重篤な有害事象を発現した被験者一覧－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 59

表 2.7.4-18 IAR 件数の要約－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 64

表 2.7.4-19 IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 65

表 2.7.4-20 治験薬と関連がある IAR の発現割合（SOC 及び PT 別、Pooled Designation に基づく）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 68

表 2.7.4-21 有害事象の概要－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 73

表 2.7.4-22 有害事象の発現割合（発現割合 10%以上）（PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 74

表 2.7.4-23 治験薬と関連がある有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 75

表 2.7.4-24 重度の有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 79

表 2.7.4-25 有害事象（SOC）の発現割合－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 82

表 2.7.4-26 重篤な有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 84

表 2.7.4-27 治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 86

表 2.7.4-28 重篤な有害事象を発現した被験者一覧－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 88

表 2.7.4-29 IAR 件数の要約－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 100

表 2.7.4-30 IAR として報告された有害事象の発現割合（2 例以上、SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 101

表 2.7.4-31 IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT、及び治験薬との因果関係別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 102

表 2.7.4-32 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 109

表 2.7.4-33 本併用被験者における注目すべき有害事象の推移の要約：過敏症／アナフィラキシー反応－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－ERT 既治療被験者 113

表 2.7.4-34 本併用被験者における注目すべき有害事象の推移の要約：過敏症／アナフィラキシー反応－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－ERT 未治療被験者 114

表 2.7.4-35 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 116

表 2.7.4-36 潜在的な免疫複合体関連反応－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 118

表 2.7.4-37 潜在的な免疫複合体関連反応の発現割合（PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 119

表 2.7.4-38 潜在的な免疫複合体関連反応の発現割合（PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 121

表 2.7.4-39 副作用の概要－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 131

表 2.7.4-40 臨床検査パラメータで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の割合：血液学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 136

表 2.7.4-41 臨床検査パラメータで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の割合：血液生化学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 137

表 2.7.4-42 臨床検査パラメータで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の割合：血液学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 139

表 2.7.4-43 臨床検査パラメータで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の割合：血液生化学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 140

表 2.7.4-44　バイタルサインで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の割合－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 142

表 2.7.4-45　バイタルサインで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の割合－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 143

表 2.7.4-46　心電図で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の割合－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 144

表 2.7.4-47　心電図で値が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の割合－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 145

表 2.7.4-48　治験薬の全般的な曝露状況（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団（日本人被験者） 155

表 2.7.4-49　治験薬の全般的な曝露状況（ATB200-03/07 試験）－安全性解析対象集団（日本人被験者） 156

表 2.7.4-50　被験者の内訳（ATB200-07 安全性解析対象集団－日本人被験者） 156

表 2.7.4-51　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（ATB200-03 試験）－ITT 集団（日本人被験者） 158

表 2.7.4-52　ポンペ病に関するベースライン特性（ATB200-03 ITT 集団－日本人被験者） 159

表 2.7.4-53　有害事象一覧（ATB200-03 安全性解析対象集団－日本人被験者） 161

表 2.7.4-54　有害事象一覧（ATB200-07 安全性解析対象集団－日本人被験者） 166

表 2.7.4-55　有害事象の概要（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 177

表 2.7.4-56　有害事象の発現割合（発現割合 15%以上）（PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 179

表 2.7.4-57　治験薬と関連がある有害事象（発現割合 5%以上）の発現割合（SOC、PT、及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 180

表 2.7.4-58　重篤な有害事象の発現割合（SOC、PT、及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 182

表 2.7.4-59 IAR として報告された有害事象の発現割合（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 183

表 2.7.4-60 IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 184

表 2.7.4-61 IAR と報告された治験薬と関連がある有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 188

表 2.7.4-62 有害事象の概要（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 193

表 2.7.4-63 有害事象（発現割合 10%以上）の発現割合（PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 195

表 2.7.4-64 治験薬と関連がある有害事象（発現割合 5%以上）の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 196

表 2.7.4-65 重度の有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 198

表 2.7.4-66 重篤な有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 200

表 2.7.4-67 治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 202

表 2.7.4-68 IAR 件数の要約（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 203

表 2.7.4-69 IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 204

表 2.7.4-70 治験薬と関連がある IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 207

表 2.7.4-71 臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 212

表 2.7.4-72　臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液生化学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 213

表 2.7.4-73　臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 216

表 2.7.4-74　臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液生化学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 216

表 2.7.4-75　バイタルサインで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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 218

表 2.7.4-76　バイタルサインで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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 219

表 2.7.4-77　心電図で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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団 220

表 2.7.4-78　心電図で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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団 221

表 2.7.4-79　妊婦及び授乳婦への投与、並びにシパグルコシダーゼ アルファ、アルグルコシダーゼ アルファ、ミグルスタット又は Zavesca の男性及び女性の受胎能への影響に関する文献レビューの検索方法 233

表 2.7.4-80　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群で発現した有害事象（抗体カテゴリー別） 249

表 2.7.4-81　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群で発現した有害事象（抗体産生有無別、抗体価別） 251

図目次

図 2.7.4-1　　試験デザイン（AT2221-01 試験）.....15

図 2.7.4-2　　試験デザイン（ATB200-02 試験）.....17

図 2.7.4-3　　試験デザイン（ATB200-03 試験）.....22

略号一覧

記号	日本語	英語
ACE	アンジオテンシン変換酵素	angiotensin converting enzyme
ALGLU	アルグルコシダーゼ アルファ	alglucosidase alfa
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
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)
ATC 分類	解剖治療化学分類	anatomical therapeutic chemical classification system
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve
BLA	—	Biologics License Application
BMI	体格指数	body mass index
CK	クレアチンキナーゼ	creatine kinase
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
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum observed concentration
CSR	治験総括報告書	clinical study report
ECG	心電図	electrocardiogram
ERT	酵素補充療法	enzyme replacement therapy
EU	欧州連合	European Union
FVC	努力性肺活量	forced vital capacity
GD	妊娠日数	gestation day
hERG	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子	human ether-à-go-go-related gene
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
ITT	—	Intent-to-Treat
LD	授乳日数	lactation day
LLN	基準値下限	lower limit of normal range
LOPD	遅発型ポンペ病	late-onset Pompe disease
MAA	販売承認申請	Marketing Authorization Application
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MOE	曝露量比	margin of exposure
MRHD	最大推奨臨床用量	maximum recommended human dose
NDA	—	New Drug Application
NOAEL	無毒性量	no-observed-adverse-effect level
OLE-ES	—	open-label extension-enrolled subjects
PD	薬力学	pharmacodynamic(s)

記号	日本語	英語
PDLC	事前に規定した変化の許容限界	predefined limits of change
PIC	原薬充填カプセル剤	powder in capsule
PK	薬物動態	pharmacokinetic(s)
PT	基本語	preferred term
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
SD	標準偏差	standard deviation
SMQ	MedDRA 標準検索式	standardized MedDRA query
SOC	器官別大分類	system organ class
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害薬	selective serotonin reuptake inhibitor
ULN	基準値上限	upper limit of normal range

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　　すべての臨床試験の説明及び安全性試験の記述

ポンペ病を対象とした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）とミグルスタット（AT2221、*N*-ブチルデオキシノジリマイシン）の併用投与の臨床開発プログラムには、健康被験者を対象にミグルスタットのバイオアベイラビリティを検討した AT2221-01 試験と、成人（18 歳以上）の遅発型ポンペ病（LOPD）患者を対象に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）の有効性及び安全性を検討した ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の 4 臨床試験が含まれる。ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験は進行中である。

AT2221-01 試験は 20■ 年、ATB200-03 試験は 2021 年に完了した。ATB200-02 試験は進行中であり、米国での承認申請［Biologics License Application（BLA）／New Drug Application（NDA）］及び欧州連合（EU）での販売承認申請（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 日に追補データカットオフを実施した。ATB200-07 試験は進行中であり、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。本モジュールでは、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［標準偏差（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（表 2.7.4-7）。

本申請で参照したすべての臨床試験の一覧を Module 5.2 に示す。

1.1.1.1　　臨床試験の概要

本モジュール中の安全性データが得られた試験は以下のとおりである。

- AT2221-01 試験：健康被験者を対象にミグルスタットの第 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）］（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（試験群）及び懸濁液として（試験群）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第 1 相無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験
- 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（静脈投与）及びミグルスタット（経口投与）を併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性及び免疫原性を評価する第 1/2 相非盲検固定順序用量漸増 first-in-human 試験
- ATB200-03 試験：成人 LOPD 患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ（静脈内投与）及びミグルスタット（経口投与）を併用投与したときの有効性及び安全性をアルグ

ルコシダーゼ アルファ（以下、ALGLU）/プラセボと比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験

- ATB200-07 試験：成人 LOPD 患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ（静脈内投与）とミグルスタット（経口投与）を併用投与したときの長期安全性及び有効性を評価する第 3 相非盲検継続投与試験

これら 4 試験について表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　　成人ポンペ病の安全性データベースに含まれる臨床試験

試験番号 (完了/進行中) 評価/参考	試験デザイン	試験の目的	被験者［被験者数、平均年齢（範囲）、実施施設数］	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 歳（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化して単回投与
成人（18 歳以上）LOPD 患者を対象とした試験				
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［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 歳（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	123 例［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 歳（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 - 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 第 3 相	安全性及び有効性	119 例（うち、日本人被験者 6 例）、47.9 歳（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

略号: ALGLU = アルグルコシダーゼ アルファ; ERT = 酵素補充療法; LOPD = 遅発型ポンペ病; PD = 薬力学; PIC = 原薬充填カプセル剤; PK = 薬物動態
注：ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験では、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 に調整した。

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; Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 1.2; Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.1

本文書中の安全性データは以下の順に示す。最初に、個々の試験の説明及び安全性データの要約を Section 1.1.1.2 に示す。次に、LOPD 被験者の安全性データを 2 種類の併合データに分けて示す。Pool 1（ATB200-03 試験）は ATB200-03 試験で治験薬を投与された全被験者からなり、Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）は ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用［シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内）+ミグルスタット 195/260 mg（経口）の隔週投与］を投与された被験者からなる。

併合解析の詳細を Section 1.1.4 に示す。2 種類の併合データの安全性の結果を Section 1.2 以降に示す。

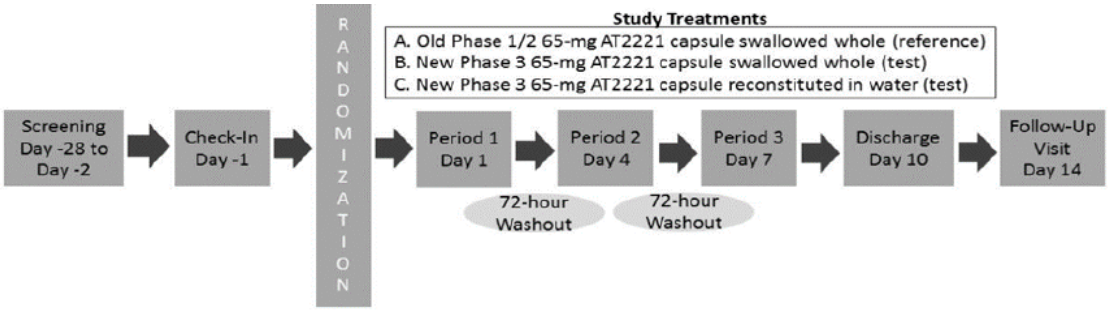
1.1.1.2　安全性試験の記述

個々の試験の安全性に関する評価結果について本項に簡潔に要約する。個々の試験の要約を Module 2.7.6 にまとめた。

1.1.1.2.1　AT2221-01 試験

AT2221-01 試験は第 1 相単施設無作為化非盲検 3 期クロスオーバー単回投与試験であり、健康被験者 18 例を対象に第 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（試験群）及び懸濁液として（試験群）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した（Module 5.3.1.2, Study AT2221-01 CSR）。被験者は、図 2.7.4-1 脚注に示す 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

図 2.7.4-1　試験デザイン（AT2221-01 試験）



被験者は Day −1 に入院し、Day 1 の投与前に 6 つの投与順序（ABC、BCA、CAB、ACB、BAC、CBA）のいずれかに無作為に割り付けられた。各投与順序は 3 つの期間で構成され、各期間において被験者は 3 つの治療法（A、B、C）のうち 1 つによりミグルスタットを含む 1 カプセルを単回経口投与された：1 期目の投与は Day 1 に、2 期目の投与は Day 4 に、3 期目の投与は Day 7 に行われた。
略号: AT2221 = ミグルスタット

組入れ後に無作為に割り付けられた 18 例のうち、17 例（94.4%）が第 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（対照群）、18 例（100.0%）が第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与（試験群）、18 例（100.0%）が第 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化し投与（試験群）された。

1 例が試験を中止した（同意撤回）。当該被験者は、Day 1 に第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を懸濁液として投与され、Day 4 に第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与された後、Day 5 に中止した。

被験者の性別による内訳は、女性 8 例（44.4%）、男性 10 例（55.6%）であり、人種による内訳は白人 4 例（22.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 14 例（77.8%）、ヒスパニック又はラテン系 1 例（5.6%）、非ヒスパニック又はラテン系 17 例（94.4%）であった。全被験者の年齢の平均値は 38.8 歳、身長の平均値は 172.73 cm、体重の平均値は 75.68 kg、体格指数（BMI）の平均値は 25.32 kg/m^2 であった。

AT2221-01 試験で報告された治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）は以下のとおりである。

- 第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）を投与した被験者では、2 例（11.8%）に有害事象が発現し、その内訳は 1 例（5.9%）がアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、1 例（5.9%）が頭痛であった。いずれも治験責任医師により軽度、治験薬と関連ありと判断された。
- 第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与した被験者では、1 例（5.6%）に頭痛が発現し、治験責任医師により軽度、治験薬と関連なしと判断された。
- 第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の懸濁液を投与した被験者では、1 例（5.6%）に背部痛が発現し、治験責任医師により軽度、治験薬と関連なしと判断された。

死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Module 5.3.1.2, AT2221-01 CSR, Table 11）。

第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）を投与した被験者にみられた治験薬と関連ありと判断された ALT 増加［1 例（5.9%）］を除き、試験期間をとおして、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査パラメータにベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

試験期間をとおして、バイタルサイン及び 12 誘導心電図（ECG）に臨床的に重要な異常は認められなかった。

全体として、健康被験者へのミグルスタット 65 mg の投与は安全であり、忍容性も良好であった。

1.1.1.2.2　ATB200-02 試験

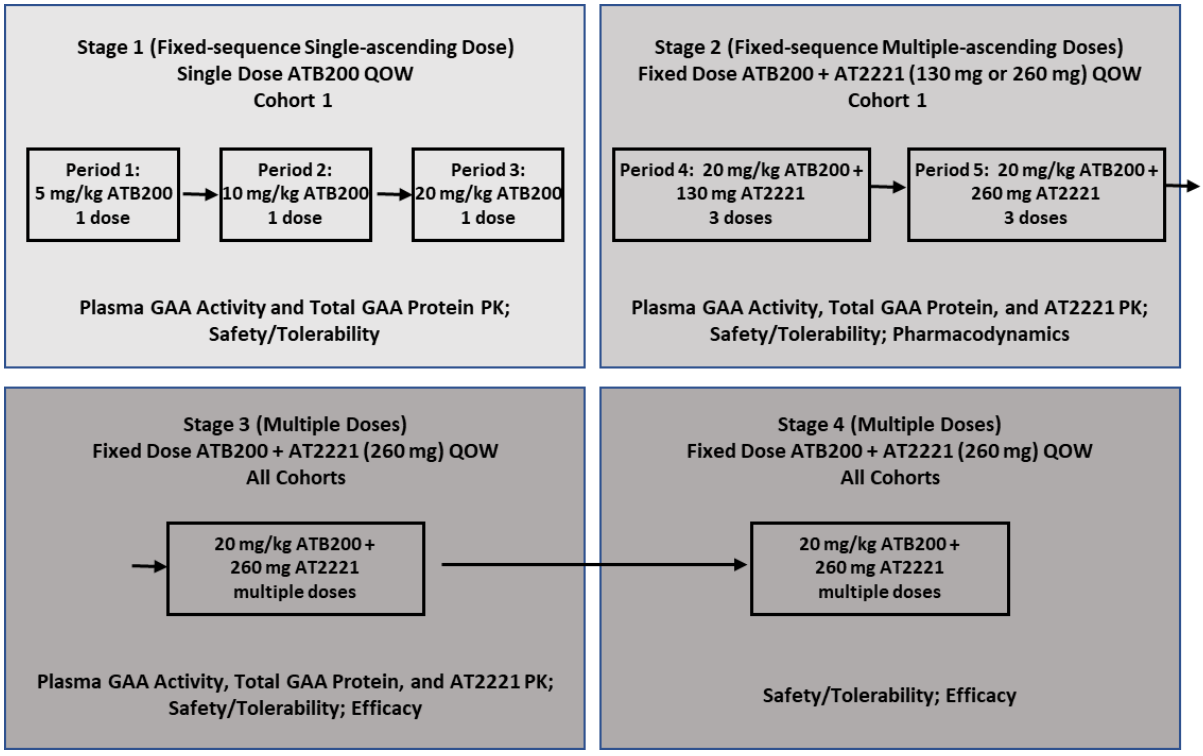
ATB200-02 試験は、成人ポンペ病患者を対象に、シパグルコシダーゼ アルファ単独又は本併用の安全性、忍容性、有効性、PK、PD、及び免疫原性を評価する、進行中の非盲検固定順序用

量漸増単回及び反復投与 first-in-human 試験である（Module 5.3.3.2, Study ATB200-02 interim Clinical Study Report [iCSR] Version 2）。本試験は、4 ステージ及び 4 コホートからなり、ステージ 1 及び 2 はコホート 1 のみ、ステージ 3 及び 4 は 4 コホートすべてで実施した（図 2.7.4-2）。投与内容を表 2.7.4-2 に示す。

本試験の 4 コホートを以下に示す。

- コホート 1：酵素補充療法（ERT）既治療（治療歴 2～6 年）の歩行可能な被験者（11 例）
- コホート 2：ERT 既治療（治療歴 2 年以上）の歩行不能な被験者（6 例）
- コホート 3：ERT 未治療の歩行可能な被験者（6 例）
- コホート 4：ERT 既治療（治療歴 7 年以上）の歩行可能な被験者（6 例）

図 2.7.4-2　　試験デザイン（ATB200-02 試験）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; GAA = human acid α-glucosidase; iCSR = interim CSR; PK = pharmacokinetic; QOW = every other week
Note: Efficacy was also evaluated in Stages 3 and 4.
Source: Module 5.3.3.2, Study ATB200-02 iCSR Version 2, Figure 1

表 2.7.4-2　　投与内容（ステージ 1～4）－ATB200-02 試験

Cohort	**Stage 1 (6 Weeks)**			**Stage 2 (12 Weeks)**		**Stage 3 (2 Years)**	**Stage 4 (Until Approval)**
	Period 1 Single-dose	**Period 2 Single-dose**	**Period 3 Single-dose**	**Period 4 3 Multiple Doses Co-administration**	**Period 5 3 Multiple Doses Co-administration**	**Multiple Dose, 24 Months, Extension Co-administration**	**Multiple Dose, Long-term, Extension Co-administration**
Cohort 1 (n = 11)	5 mg/kg cipaglucosidase alfa	10 mg/kg cipaglucosidase alfa	20 mg/kg cipaglucosidase alfa	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg miglustat	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat
Cohort 2 (n = 6)	NA					20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat
Cohort 3 (n = 6)	NA					20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat
Cohort 4 (n = 6)	NA					20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat

Abbreviations: iCSR = interim CSR; n = number of subjects in cohort; NA = not applicable; SSC = Safety Steering Committee
Note: When at least 1 of the 2 sentinel subjects completed Period 5, Stage 2 dosing, the safety data was reviewed by the SSC before any newly enrolled subjects in Cohorts 2 and 3 were dosed. The first 2 subjects in Cohorts 2 and 3 also served as sentinel subjects for their respective cohorts.
Source: Module 5.3.3.2, Study ATB200-02 iCSR Version 2, Table 3

2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ時点で、26 例が試験を継続中であった（コホート 1：9 例、コホート 2：5 例、コホート 3：6 例、コホート 4：6 例）。ステージ 3 において 3 例が試験を中止した。中止理由は、2 例が有害事象（蕁麻疹及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）、1 例が同意撤回（治験実施医療機関への通院時間が長いため）であった。ステージ 4 で試験を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.1.1.2.2）。

ATB200-02 試験に組み入れられた被験者の同意取得時の年齢の平均値（SD）は 46.0（14.16）歳であった。16 例（55.2%）が男性、13 例（44.8%）が女性であった。17 例（58.6%）が白人であったが、残りの被験者の人種は「不明」に分類された。BMI の平均値（SD）は 25.89（5.20）kg/m^2 であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.1.3.1）。

ポンペ病と診断されてから試験組入れまでの年数の平均値（SD）は 10.0（7.98）年であった。大多数（79.3%）は試験参加前の ERT の期間が 2 年を超えており、ERT 治療歴の平均値（SD）は 7.8（3.75）年であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.1.3.2）。

ステージ 1 及び 2 では、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（以下、重篤な有害事象）、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象は認められなかった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 1, Table 14.3.1.1.1）。

ステージ 1 及び 2 において頻度の高い器官別大分類（SOC）は「筋骨格系および結合組織障害」であり、頻度の高い有害事象は転倒及び頭痛であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 1, Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.3.1）。頻度の高い治験薬と関連がある（シパグルコシダーゼ アルファ、ミグルスタット、又はその両剤と関連があると判断された）有害事象は、SOC 別では「胃腸障害」であり、基本語（PT）別では便秘及び疲労であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 1, Table 14.3.1.5.1）。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 1, Table 14.3.1.4.1）。

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 の併用投与を受けた安全性解析対象集団の被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及びステージ 4）に発現した有害事象の概要を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3　　有害事象の概要－ステージ 2 ピリオド 5 + ステージ 3 + ステージ 4（安全性解析対象集団）－ATB200-02 試験

Category	Cipaglucosidase Alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg					
	Cohort 1 (N = 11) n (%)	Cohort 2 (N = 6) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)	Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 23) n (%)	Total (N = 29) n (%)
Subjects with TEAEs	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	29 (100.0)
Subjects with treatment-related TEAEs	7 (63.6)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	15 (65.2)	20 (69.0)
Subjects with TEAEs leading to study drug discontinuation	1 (9.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (6.9)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to study drug discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with TESAEs	4 (36.4)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	10 (43.5)	12 (41.4)
Subjects with treatment-related TESAEs	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
Subjects with TESAEs leading to study drug discontinuation	1 (9.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (6.9)
Subjects with treatment-related TESAEs leading to study drug discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with adverse events leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 23.0.
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: For each category of a parameter, each subject was counted once, even if a subject experienced multiple events in that category. Treatement-emergent AEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug. Adverse events that occur more than 30 days after the last dose of study drug were not considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date is considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study drug.
Note: Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = nonambulatory subjects.
Source: Module 5.3.3.2, iCSR Version 2, Table 14.3.1.1.2

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 の併用投与を受けた被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及びステージ 4）で頻度の高い有害事象は、SOC 別では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」であり（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.2.2）、PT 別では転倒（62.1%）及び上咽頭炎（55.2%）、下痢及び頭痛（各 44.8%）、並びに関節痛（41.4%）であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.3.2）。

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 の併用投与を受けた被験者で頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は、SOC 別では「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、及び「神経系障害」であり、頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は疲労及び頭痛（各 20.7%）、並びに下痢（17.2%）であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.5.2）。

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 の併用投与を受けた被験者では、有害事象の多く（69.0%）は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は 9 例（31.0%）に発現した。その内訳は、上室性頻脈、肺炎、鎖骨骨折、低血糖、デュプイトラン拘縮、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、咽頭浮腫、及び大腿ヘルニア（各 1 例）であり、その他同一症例で外傷性血腫及び四肢損傷が報告された（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.4.2）。

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 の併用投与を受けた被験者では、重篤な有害事象が 12 例（41.4%）に認められた。重篤な有害事象として蕁麻疹が 2 例で報告されたが、それ以外は各 1 例で報告された（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.8.2 and Table 14.3.2.2.2）。重篤な有害事象の多くは試験期間中に回復し、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の変更には至らなかった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 4 例（13.8%）に計 10 件報告され（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Listing 16.2.7.4.2）、その内訳は蕁麻疹、悪寒、発熱、失神寸前の状態、咳嗽、呼吸困難、咽頭浮腫、喘鳴、及び潮紅であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象では、蕁麻疹のみが 2 例に発現し、それ以外は各 1 例に発現した（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.9.2）。

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 の併用投与を受けた被験者では、2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。このうち 1 件は重度のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（重篤な有害事象）であり、治験薬と関連なしと判断された。もう 1 件は中等度の蕁麻疹（重篤な有害事象）であり、治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.10.2 and Listing 16.2.7.1.2）。蕁麻疹は注入関連反応（IAR）と判断された（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.6.3）。

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 の併用投与を受けた 13 例（44.8%）に IAR が認められたが、その多くは最初の 4 回目までの投与で発現した（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.13.1）。これらの事象の報告はまれであり（IAR 発現被験者における投与回数の 4.2%、全被験者における投与回数の 1.9%）、大半は軽度又は中等度であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.14.1 and

Table 14.3.1.4.3)。重篤な有害事象である IAR 又は治験薬の投与中止に至った IAR の発現割合はそれぞれ 13.8%及び 3.4%であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Table 14.3.1.1.4)。

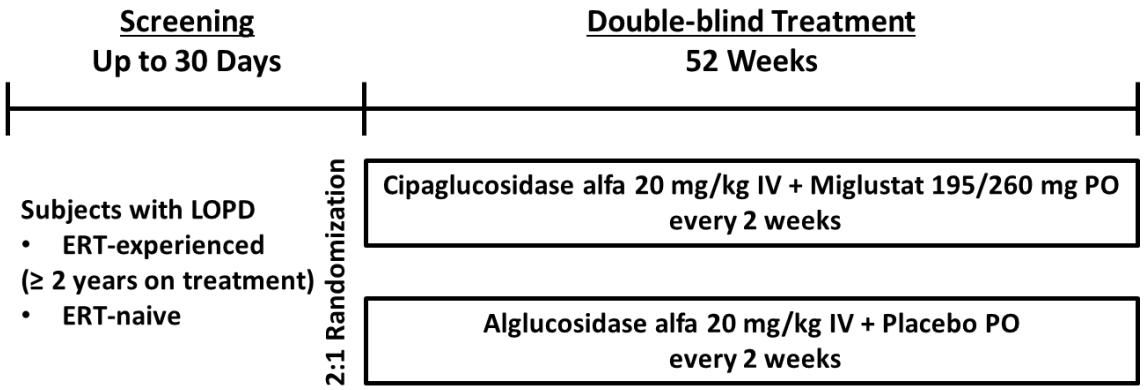
本試験期間中、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査の値は安定しており、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン、理学的検査所見、及び ECG にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。安全性の所見は用量間で一致していた（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR Version 2, Section 12)。

本試験で得られた PK、PD、安全性、及び有効性の結果から、成人 LOPD 患者を対象としたピボタル第 3 相試験で用いるレジメンとして、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 併用投与が適切であることが確認された。これまでのデータに基づく全体的なベネフィット・リスク評価は良好である。

1.1.1.2.3　ATB200-03 試験

ATB200-03 試験は、ALGLU による ERT を受けたことがある（ERT 既治療）又は ERT を受けたことがない（ERT 未治療）成人 LOPD 患者を対象とし、本併用と ALGLU/プラセボの有効性及び安全性を比較する二重盲検無作為化多施設共同国際共同試験であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR)。試験デザインを図 2.7.4-3 に示す。

図 2.7.4-3　試験デザイン（ATB200-03 試験）



Abbreviations: CSR = clinical study report; ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); LOPD = late-onset Pompe disease; PO = by mouth
Source: Module 5.3.5.1, Study ATB200-03 CSR, Figure 1

人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。全体として、被験者の大半は女性であった。被験者の年齢の平均値（SD）は 46.8（13.27）歳であり、ほとんどの被験者が白人であった（104 例、84.6%)。多くの被験者が ERT 既治療であり（95 例、77.2%)、ERT 治療歴の平均値（SD）は 7.38（3.446）年であった。

治験薬の総曝露期間はいずれの投与群も同程度であった。

52 週の投与期間中に有害事象を 1 件以上発現した被験者は 118 例（95.9%）であり、有害事象の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%)。試験

期間中に認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、本併用群では 8 例に 13 件、ALGLU/プラセボ群では 2 例に 3 件認められた。

治験薬と関連がある有害事象は、本併用群の約 31%、ALGLU/プラセボ群の約 37%に認められた。

試験中止に至った有害事象の発現割合は低かった。本併用群の 3 例が有害事象により中止した。被験者番号 [redacted] は治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象である COVID-19 肺炎により中止した（治験責任医師は中止理由を「その他」とした）。被験者番号 [redacted] は重篤な有害事象である IAR のアナフィラキシー様反応により同意を撤回した（治験責任医師は中止理由を「被験者による同意撤回」とした）。被験者番号 [redacted] は IAR の悪寒により試験を中止した（治験責任医師は中止理由を「治験責任医師の判断」とした）。ALGLU/プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、脳血管発作により試験を中止したが、本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

本試験で死亡は報告されなかった。

本併用群で認められた重篤な有害事象の大多数は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、ALGLU/プラセボ群では治験薬と関連がある重篤な有害事象は報告されなかった。

全体で 9 例に重篤な有害事象が発現し、内訳は本併用群に 8 例、ALGLU/プラセボ群に 1 例であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は本併用群の 1 件（アナフィラキシー様反応）のみであった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は 2 件であり、1 件は本併用群でみられた IAR のアナフィラキシー様反応、他の 1 件は ALGLU/プラセボ群でみられた重篤な有害事象である脳血管発作であった。

IAR の発現割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった。全体で 31 例に 128 件の IAR が報告され、内訳は本併用群 21 例（24.7%）、ALGLU/プラセボ群 10 例（26.3%）であった。2 例（各群 1 例）に 11～19 件の IAR が報告され、20 件以上の IAR がみられた被験者は本併用群に 1 例認められた。

頻度の高い IAR は、本併用群では、浮動性めまい（4 例、4.7%）、腹部膨満及び頭痛（各 3 例、3.5%）、並びに悪寒、下痢、味覚不全、呼吸困難、潮紅、そう痒症、発熱及び発疹（各 2 例、2.4%）であった。ALGLU/プラセボ群では、悪心、疲労、浮動性めまい及び頭痛（各 2 例、5.3%）であり、いずれも非重篤であった。

IAR として報告された有害事象の多くは、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。IAR の大半は、治験責任医師によって軽度又は中等度と判断された。重度の IAR は、全体で 3 例に 10 件が報告され、この 3 例はいずれも本併用群であった。

バイタルサインの一過性の変動は、体重の変動を除き、いずれも低頻度であった。体重は、事前に規定した「ベースラインから 5%を超える増加」のカテゴリで最も多く認められた［本併用群で 24 例（28.2%）、ALGLU/プラセボ群で 7 例（18.4%）］。

理学的検査及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

本併用はおおむね安全で、忍容性も良好であった。本併用の全般的な安全性プロファイルは ALGLU/プラセボと同様であり、新たな安全性の徴候は特定されなかった。

1.1.1.2.4　　ATB200-07 試験

ATB200-07 試験は、ATB200-03 試験を完了した成人 LOPD 患者を対象として本併用の長期安全性及び有効性を評価する進行中の多施設共同国際共同非盲検継続投与試験である。治験薬の用量及び投与スケジュールは ATB200-03 試験と同じであった（Module 5.3.5.2, Study ATB200-07 iCSR Version 2）。

本項では、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータの要約を示す。

ATB200-03 試験に組み入れられた 123 例（本併用群 85 例、ALGLU/プラセボ群 38 例）のうち、計 117 例が ATB200-03 試験を完了し、その後 ATB200-07 試験に移行した。ATB200-03 試験を完了しなかった別の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）も、ATB200-07 試験に組み入れられたため、ATB200-07 試験に組み入れられた被験者［open-label extension-enrolled subjects（OLE-ES）集団］は 119 例（ERT 既治療 91 例、ERT 未治療 28 例）となった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.1.1.1）。

ATB200-07 試験に組み入れられた被験者 119 例（OLE-ES 集団）のうち、ATB200-03 試験で本併用群であった被験者 85 例のうち 82 例（96.5%）が ATB200-07 試験に移行して本併用を継続し（以下、本併用－本併用群と表記）、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボ群であった被験者 38 例のうち 37 例（97.4%）が ATB200-07 試験に移行して本併用に切り替えた（以下、切替え群と表記）（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.1.1.1）。本併用群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックのため同意を撤回し、ATB200-07 試験で投与されなかった。したがって、OLE－安全性解析対象集団は 118 例で構成された。

データカットオフ（2022 年 1 月 11 日）時点で、ATB200-07 試験における OLE-ES 集団からの除外例数は少なく、試験を中止したのは 11 例（9.2%）であった。本併用－本併用群で試験を中止した 7 例の中止理由の内訳は、同意撤回が 5 例、有害事象が 1 例、追跡不能が 1 例であった。切替え群で試験を中止した 4 例の中止理由の内訳は、同意撤回が 1 例、有害事象が 2 例、状態の悪化が 1 例であった。

ATB200-07 試験に組み入れられた被験者の同意取得時の年齢の平均値（SD）は 47.9（13.48）歳であった。被験者のうち 53 例（44.5%）が男性、66 例（55.5%）が女性であり、被験者の多くが白人であった（101 例、84.9%）。BMI の平均値（SD）は 25.47（5.882）kg/m^2 であった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.1.3.1）。

ATB200-03 試験の Intent-to-Treat（ITT）集団のベースラインデータに基づくと、ポンペ病診断時の年齢の平均値（SD）は 38.9（14.30）歳であった。ERT 既治療被験者の大多数は試験参加前の ERT 治療歴が 7 年を超えており、平均値（SD）は 7.38（3.446）年であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.2）。

ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の安全性解析対象集団の被験者にみられた有害事象の概要を表 2.7.4-4 に示す。1 列目［Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (ATB200-03 and ATB200-07)］には、本併用－本併用群について、ATB200-03 試験のデータ及び ATB200-07 試験のデータカットオフまでのデータを含めて記載している。2 列目［Alglucosidase Alfa/Placebo (ATB200-03) – Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (ATB200-07)］には、切替え群に関する ATB200-07 試験のみのデータを記載してい

る。3 列目［Total Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (ATB200-03 and ATB200-07)］には、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用を投与された被験者から得られたすべてのデータ（最初の 2 列の合計）を記載している。4 列目［Alglucosidase Alfa/Placebo (ATB200-03)］には、参考までに ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群のデータを示す。

表 2.7.4-4　　有害事象の概要（安全性解析対象集団）－ATB200-07 試験

Subjects who had any:	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (ATB200-03 and ATB200-07) (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (ATB200-03) – Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (ATB200-07) (N = 37)			Total Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (ATB200-03 and ATB200-07) (N = 122)			Alglucosidase Alfa/Placebo (ATB200-03) (N = 38)		
	Cipa-gluco-sidase alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Cipa-gluco-sidase alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Cipa-gluco-sidase alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Algluco-sidase alfa n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
TEAE	—	—	84 (98.8)	—	—	36 (97.3)	—	—	120 (98.4)	—	—	37 (97.4)
TEAE leading to study drug discontinuation	—	—	3 (3.5)	—	—	2 (5.4)	—	—	5 (4.1)	—	—	1 (2.6)
Treatment-related TEAE	35 (41.2)	30 (35.3)	37 (43.5)	14 (37.8)	12 (32.4)	15 (40.5)	49 (40.2)	42 (34.4)	52 (42.6)	10 (26.3)	11 (28.9)	14 (36.8)
Treatment-related TEAE leading to study drug discontinuation	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	5 (4.1)	2 (1.6)	5 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TESAE	—	—	14 (16.5)	—	—	6 (16.2)	—	—	20 (16.4)	—	—	1 (2.6)
TESAE leading to study drug discontinuation	—	—	1 (1.2)	—	—	2 (5.4)	—	—	3 (2.5)	—	—	1 (2.6)
Treatment-related TESAE	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related TESAE leading to study drug discontinuation	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to death	—	—	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event

Note: TEAE was defined as any event that started on or after the first dose of study drug. Any AE that occurred after 30 days from the last dose of study drug in Study ATB200-03 and before the first dose of study drug in Study ATB200-07 was not counted as treatment-emergent.
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 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 are based on the number of subjects in each treatment group.
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.3.1.1.1

頻度の高い有害事象は本併用－本併用群では、PT 別で転倒（41.2%）、頭痛（35.3%）、及び関節痛（31.8%）であった。同様に、切替え群では、転倒（35.1%）、頭痛（29.7%）、及び関節痛（27.0%）であった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.3.1.2.1）。

本併用－本併用群において、いずれかの試験期間中に治験責任医師により治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ、ミグルスタット、又はその両剤）と関連ありと判断された有害事象が 37 例（43.5%）に認められた（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.3.1.2.6）。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は、SOC 別で「神経系障害」（22.4%）、「胃腸障害」（17.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（17.6%）であった。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は、PT 別で頭痛（12.9%）、下痢（8.2%）、発熱（7.1%）、疲労（5.9%）、及び悪心（5.9%）であった。

切替え群において、ATB200-07 試験期間中に治験責任医師により治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ、ミグルスタット、又はその両剤）と関連ありと判断された有害事象が 15 例（40.5%）に認められた（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.3.1.2.6）。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は、SOC 別で「神経系障害」（18.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（13.5%）、「胃腸障害」（10.8%）、及び「皮膚および皮下組織障害」（10.8%）であった。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は、PT 別で頭痛（10.8%）、蕁麻疹（8.1%）、下痢（5.4%）、悪心（5.4%）、腹痛（5.4%）、疲労（5.4%）、及び傾眠（5.4%）であった。

本併用－本併用群において、重度の有害事象が 13 例（15.3%）に 19 件認められた（腹痛、悪寒、アナフィラキシー様反応、COVID-19 肺炎、偶発的過量投与、足関節部骨折、転倒、大腿骨骨折、腓骨骨折、股関節部骨折、脛骨骨折、不整脈、関節痛、椎間板突出、呼吸困難、そう痒症、蕁麻疹、大動脈瘤、及び潮紅）。このうち 4 件（アナフィラキシー様反応、蕁麻疹、そう痒症、及び悪寒）が、治験薬と関連ありと判断され、いずれも IAR であった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Listing 16.2.7.1）。

切替え群において、重度の有害事象が 3 例（8.1%）に 9 件認められた［不整脈、膵炎、疲労、疼痛、胆管結石、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、関節腫脹、及び体重支持困難］。これらはいずれも治験薬と関連なしと判断され、IAR として報告された事象はなかった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Listing 16.2.7.1）。

重篤な有害事象は、本併用－本併用群の 14 例（16.5%）及び切替え群の 6 例（16.2%）に認められた。

本併用－本併用群又は切替え群のいずれにおいても 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（PT 別）はみられなかった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は、本併用－本併用群の 1 例（アナフィラキシー様反応、ATB200-03 試験で発現）、及び切替え群の 2 例［アナフィラキシー反応 1 例、蕁麻疹及び低血圧の併発 1 例）で報告された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本併用を投与された被験者計 5 例で認められた。内訳は、本併用－本併用群で ATB200-03 試験期間中に発現した 2 例（重度のアナフィラキシー様反応及び重度の悪寒）、本併用－本併用群で ATB200-07 試験期間中に発現した 1 例（軽度の蕁麻

疹)、及び切替え群の 2 例（中等度の蕁麻疹及び中等度の低血圧、中等度のアナフィラキシー反応）であった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 14.3.1.2.5 and Listing 16.2.7.5)。

本併用－本併用群において、IAR が 27 例（31.8%）に認められた。治験責任医師により重度と判断された IAR は 2 例（2.4%）に認められた。IAR により 3 例（3.5%）が試験を中止し、このうち 1 例では重篤な有害事象と判断された（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 59)。

切替え群において、IAR が 10 例（27.0%）に認められた。いずれの事象も軽度／中等度であった。IAR により 2 例（5.4%）が試験を中止し、いずれも重篤な有害事象と判断された（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Table 59)。

ATB200-07 試験期間のデータカットオフまでをとおして、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査値は安定しており、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。バイタルサイン、理学的検査所見、及び ECG に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

結論として、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータカットオフまでをとおして、死亡は認められず、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、本併用の忍容性はおおむね良好であった。新たな安全性の徴候は特定されなかった。

1.1.2　進行中の試験

本申請時点で、以下の臨床試験が進行中であった。

- 成人 LOPD 患者を対象とした試験
  - ATB200-02 試験：長期継続投与を含む第 1/2 相試験（データカットオフ：2021 年 12 月 13 日）：26 例が継続中
  - ATB200-07 試験：ATB200-03 試験の非盲検長期継続投与試験（データカットオフ：2022 年 1 月 11 日）：107 例が継続中

1.1.3　安全性結果の評価

1.1.3.1　有害事象のコード化

併合解析では、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.23.0 を用いて有害事象を読み替えた。個々の試験では以下の MedDRA バージョンを用いた。

- AT2221-01 試験：ver.[redacted]
- ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験：ver.23.0
- ATB200-07 試験：ver.23.0

1.1.3.2　安全性データの収集方法

本モジュールに要約した試験をとおして、人口統計学的特性及びベースライン特性、有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、理学的検査、ECG、並びに併用薬の収集及び報告に同等

の方法を使用した。安全性の評価は、報告された有害事象の種類、発現割合及び重症度、並びにバイタルサイン測定値、臨床検査値、ECG 及び理学的検査所見の変化に基づいて行った。個々の試験の有害事象は MedDRA ver.[redacted] 以上に従い、治験責任医師の報告語に最も密接に関連する用語として下層語（LLT）、PT 及び SOC を用いて読み替えた。

安全性データの収集方法を表 2.7.4-5 に示す。

表 2.7.4-5　　本併用の臨床開発プログラムにおける安全性データ収集方法

パラメータ	データ収集方法
有害事象の定義及び収集	有害事象とは、医薬品若しくは生物学的製剤（投与量を問わない）が投与された、又は医療機器が使用された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を指し、必ずしも当該医薬品の使用との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。したがって有害事象とは、医薬品の投与と時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は疾患のことであり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。有害事象には、新たな疾患の発現及び既存疾患の悪化が含まれる。 同意取得時点から治験薬の最終投与／試験終了の 1 ヵ月後まで、有害事象を CRF の該当ページに記録した。有害事象は各来院時に評価し、試験期間中に発現した有害事象を治験責任（分担）医師及び／又は看護師に知らせるよう被験者に指示した。治験責任（分担）医師又は指名を受けた者は、各有害事象の重症度及び治験薬との因果関係を評価した。 ATB200-03 試験で本併用を投与され、ATB200-07 試験で投与を継続した被験者では、ATB200-03 試験での治験薬の初回投与後に発現又は悪化したすべての有害事象と、ATB200-07 試験で報告されたすべての有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象とみなした。 ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボを投与され、ATB200-07 試験で本併用に切り替えた被験者では、ATB200-07 試験の本併用初回投与後に発現又は悪化した有害事象のみを治験薬投与下で発現した有害事象とみなした。 ATB200-03 試験で発現したすべての有害事象は、ATB200-07 試験の既往歴に追加した。 治験薬の最終投与後 30 日を超えてから発現した有害事象は集計しなかった。 ポンペ病患者を対象としたすべての試験において、治験責任医師又は資格を有する治験分担医師がポンペ病の症状の変化を確認し、被験者の原資料に「臨床的に重要」又は「臨床的に重要でない」として記録した。ポンペ病の症状の変化は有害事象としない場合があった。ただし、投与中のポンペ病の徴候又は症状に臨床的に意味のある悪化が認められ、転帰が有害事象の定義を満たす場合は、治験実施計画書の指示に従って報告することとした。

パラメータ	データ収集方法
治験薬との因果関係	治験責任医師又は資格を有する治験分担医師は、各事象を検討し、入手した情報に基づき、以下の基準に従って各事象と治験薬との因果関係を評価した。 ● 明らかに関連あり：治験薬投与との時間的関連が明確であり、治験薬が属する薬剤群又は化合物群に対する既知の反応であり、被験者の臨床状態又は他の要因で説明できない事象 ● おそらく関連あり:治験薬投与からの時間的経過は妥当であり、治験薬に対する既知又は予測可能な反応パターンを示し、被験者の臨床状態の特性では合理的な説明ができない事象 ● 関連あるかもしれない：治験薬投与からの時間的経過は妥当であり、治験薬に対する既知又は予測可能な反応パターンを示すが、他の多くの要因によって生じた可能性もある事象 ● おそらく関連なし：治験薬投与からの時間的経過は妥当でないが、治験薬との因果関係を否定できない事象 ● 関連なし：十分なデータによって原因は治験薬と関連がないことが示されている事象 治験責任（分担）医師に、生物学的妥当性／時間的妥当性に従ってシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの両剤との因果関係を判定するよう依頼し、因果関係評価を EDC システムに個別に記録した。
有害事象の重症度	以下の基準を用いて各有害事象の重症度を分類した。 ● 軽度：徴候、症状又は事象を認めるが、容易に耐えることができ、日常生活に支障がない程度の有害事象 ● 中等度：通常の生活に支障を来たす程度の不快感があり、処置を必要とする場合もあるが、被験者の機能は維持されている場合 ● 重度：通常の日常生活を行えない程度又は臨床状態に重大な影響を及ぼし医学的処置を必要とする場合
重篤な有害事象	重篤な有害事象とは、有害事象のうち、死に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・正常な生活機能能力の実質的な障害を来たすもの、先天異常を来すもの、又は治験責任（分担）医師が重篤と判断する、治験薬投与下で発現した重要な医学的状態と定義した。
理学的検査	全身の理学的検査には、HEENT、並びに呼吸器系、心血管系、リンパ系、胃腸系及び神経系の観察を含めた。簡易検査は、前回の来院及び／又は持続中の有害事象のレビュー時に認められた異常所見を対象とした。臨床的に重要な異常所見が認められた場合は、有害事象として報告することとした。
バイタルサイン	血圧（収縮期及び拡張期）は同じ腕で測定し、呼吸数、心拍数及び体温を評価した。測定は、被験者を 5 分間安静にさせた後、座位で行った。体重及び身長を記録した。
ECG／心エコー	標準的な 12 誘導 ECG を実施し、治験実施医療機関又は中央検査機関の判読者が判読した。投与開始前（又は ATB200-07 試験に移行した被験者については ATB200-03 試験の最終来院時）には存在しなかった重要な所見を有害事象として記録した。

パラメータ	データ収集方法
臨床検査	臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿妊娠検査）用の検体を採取し、分析した。分析には、ほとんどの来院時に実施した血液学的検査及び血液生化学的検査を含めた。AT2221-01 試験では血清妊娠検査はスクリーニング時に、尿 hCG 妊娠検査はそれ以外の来院時に実施した。ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験では、尿妊娠検査が陽性の場合にのみ血清妊娠検査を実施した。ATB200-02 試験では血清妊娠検査を実施しなかった。尿検体もほとんどの来院時に採取した。定期的な尿検査は中央検査機関で実施し、尿妊娠検査は治験実施医療機関で実施した。臨床的に重要な臨床検査値異常は有害事象として記録することとした。
IAR	ポンペ病患者を対象としたすべての試験において、IAR をモニタリングした。IAR は、薬理学的又は生物学的成分の注入に対する 1 つ又は複数の有害事象を示す障害と定義された。これらの反応は、注入から注入に関連する有害事象の発現までの時間により、即時型と遅発型の 2 つのサブタイプに分類された。反応は以下の 3 段階の重症度で分類した。 ● 軽度（観察のみを要す）：例 一過性の潮紅又は発疹 ● 中等度（最小限の、通常は経口での介入で管理可能）：例 蕁麻疹／筋肉痛／薬物性発熱 ● 重度（重要な臓器に影響を与えるが生命を脅かす形ではない、通常は非経口での薬物治療が必要となる）：例 気管支痙攣／血管浮腫／低血圧 他の明確な説明がない限り、注入中又は注入完了後 2 時間以内に発現した症状や徴候はすべて即時型 IAR として報告し、治験薬と関連がある有害事象とみなした。2～24 時間の間で発現した症状や徴候は、治験責任（分担）医師が IAR の範囲内であると判断した場合に IAR として記録し、即時型 IAR として報告し、治験薬と関連がある有害事象とみなした。症状や徴候が 24～96 時間の間で発現した場合は遅発型 IAR として報告し、治験薬と関連がある有害事象とみなした。

略号: ALGLU = アルグルコシダーゼ アルファ; CSR = 治験総括報告書; ECG = 心電図; EDC = Electronic Data Capture; hCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン; HEENT = 頭部、眼、耳、鼻及び喉頭; IAR = 注入関連反応

1.1.4　併合解析計画の説明

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 (SCS)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 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。特に明記しない限り、本併合データの要約は ATB200-03 試験の治験総括報告書（CSR）に基づく。
- 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）
  Pool 2 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。

– ATB200-02 試験で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 を投与されたすべての被験者。そのため、ステージ 1（シパグルコシダーゼ アルファの単回漸増投与のみ）及びステージ 2 ピリオド 4（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）のデータは含まれない。
– ATB200-03 試験で本併用を投与された全被験者
– ATB200-07 試験の全被験者

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。Pool 1（ATB200-03 試験）での治験薬とは、本併用又は ALGLU/プラセボのいずれかである。Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）での治験薬とは、申請用法用量での本併用である。

Pool 1（ATB200-03 試験）では、安全性データを投与群別に要約した（本併用群、ALGLU/プラセボ群）。Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、本併用を投与された被験者の安全性データを要約した。

1.1.5　安全性の結果を解釈する際の考慮事項

本モジュール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、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。

1.2　全般的な曝露状況

1.2.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における曝露状況

治験薬の全般的な曝露状況を表 2.7.4-6 に要約する。曝露期間はいずれの投与群も同程度であった。全体の曝露期間の平均値（SD）は 11.845（1.541）ヵ月であった。

表 2.7.4-6　治験薬の全般的な曝露状況－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)**	**Total (N = 123)**
Duration of treatment (months) [a]			
n	85	38	123
Mean (SD)	11.789 (1.795)	11.968 (0.705)	25.8 (3.34)
Median (Q1, Q3)	12.007 (11.974, 12.072)	12.039 (12.007, 12.072)	27.0 (25.0, 27.0)
Min, max	0.95, 14.80	7.86, 12.93	3, 30
Duration of treatment (Months) [a], n (%)			
≤ 3	1 (1.2)	0	1 (0.8)
> 3 to ≤ 6	1 (1.2)	0	1 (0.8)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
> 6 to ≤ 9	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
> 9 to ≤ 12	19 (22.4)	4 (10.5)	23 (18.7)
> 12	62 (72.9)	33 (86.8)	95 (77.32)

Abbreviations: CSR = clinical study report; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[a] Duration of treatment (months) = (date of last dose – date of first dose + 1) / 30.4.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.6.1

1.2.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における曝露状況

治験薬の全般的な曝露状況を表 2.7.4-7 に要約する。曝露期間の中央値は 26.3 ヵ月であり、本併用の曝露を 12 ヵ月以上受けた被験者は 143 例であった。

表 2.7.4-7　治験薬の全般的な曝露状況– Pool 2（ATB200-02/03/07 試験） – 安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat N = 151
Duration of treatment (months) [a]	
n	151
Mean (SD)	27.980 (14.274)
Median (Q1, Q3)	26.349 (20.329, 31.645)
Min, Max	0.03, 64.93
Duration of treatment (months) [a], n (%)	
≥ 6	145 (96.0)
≥ 12	143 (94.7)
≥ 18	116 (76.8)
≥ 24	105 (69.5)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: For subjects who took cipaglucosidase alfa/miglustat in Study ATB200-03 and then continued in Study ATB200-07, duration of treatment is calculated as the sum of durations in each study.
[a] Duration of treatment (months) = (date of last dose – date of first dose + 1) / 30.4.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 2.5.2

1.3　被験者の内訳

1.3.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における被験者の内訳

組み入れられた全被験者の内訳を表 2.7.4-8 に要約する。無作為に割り付けられ治験薬を投与された 123 例（ERT 既治療 95 例、ERT 未治療 28 例）のうち、117 例が試験を完了した。全体

で、本併用群の 5 例と ALGLU/プラセボ群の 1 例が試験を中止した（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.1.1 and Table 14.1.3.4、申請者社内資料）。

試験を中止した本併用群の 5 例のうち、以下の 3 例は有害事象による中止であった。

- 被験者番号 [redacted]：治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象である COVID-19 肺炎により試験を中止した（治験責任医師は中止理由を「その他」とした）。
- 被験者番号 [redacted]：重篤な有害事象で、かつ IAR であるアナフィラキシー様反応により同意を撤回した（治験責任医師は中止理由を「被験者による同意撤回」とした）。
- 被験者番号 [redacted] は IAR である悪寒により試験を中止した（治験責任医師は中止理由を「治験責任医師の判断」とした）。

被験者番号 [redacted] は COVID-19 パンデミックのため試験を中止し［COVID-19 パンデミックのため治験実施医療機関への投与来院を拒否した（申請者社内資料）］、被験者番号 [redacted] は治験実施医療機関への移動を望まないため同意を撤回した（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.1 and Listing 16.2.7.1）。

ALGLU/プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、脳血管発作により試験を中止したが、本事象は治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.1）。

ALGLU/プラセボ群に無作為に割り付けられた後、遺伝子型判定でポンペ病の診断が確定しなかった 2 例は、治験薬を投与されなかった。

本試験を完了した全被験者が、その後継続投与試験である ATB200-07 試験に移行した。本試験中に脱落した 6 例のうち 2 例が ATB200-07 試験に移行した。

表 2.7.4-8　　被験者の内訳－Pool 1（ATB200-03 試験）

Disposition Status	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	**Alglucosidase Alfa/Placebo**	**Total**
Randomized	85	40	125
Randomized but not dosed	0	2	2
Completed the study, n (%) [a]	80 (94.1)	37 (97.4)	117 (95.1)
Discontinued the study prematurely, n (%) [a]	5 (5.9)	1 (2.6)	6 (4.9)
Reason for premature study discontinuation, n (%) [a]			
Adverse event	0 [b]	1 (2.6)	1 (0.8)
Lost to follow-up	0	0	0
Persistent noncompliance	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Withdrawal of consent by subject	2 (2.4) [c]	0	2 (1.6)
Sponsor decision	0	0	0
Investigator’s decision	1 (1.2) [d]	0	1 (0.8)
Death	0	0	0
Worsening of condition	0	0	0
COVID-19 pandemic	1 (1.2) [e]	0	1 (0.8)

Disposition Status	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Alglucosidase Alfa/Placebo	Total
Other	1 (1.2) [f]	0	1 (0.8)

Abbreviations: AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; CSR = clinical study report; IAR = infusion-associated reaction; ICF = informed consent form; n = number of subjects in category indicated

Note: Screened subjects were defined as subjects who signed an ICF and participated in the study qualification process. Screen failures were defined as subjects who signed an ICF but failed to qualify for the study and were not randomized.

[a] Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Intent-to-Treat population, which consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug.

[b] Three subjects discontinued cipaglucosidase alfa/miglustat due to AEs: COVID-19–related pneumonia (“Other” was checked as reason), IAR (“Withdrawal of consent by subject” was checked as reason), and IAR (“Investigator’s decision” was checked as reason).

[c] Subject [redacted] withdrew consent due to an IAR that led to an anaphylactic event; Subject [redacted] withdrew consent due to not wanting to travel to the site.

[d] Subject [redacted] discontinued due to an IAR.

[e] Subject [redacted] withdrew, unwilling to travel to the site.

[f] Subject [redacted] discontinued due to COVID-19–related pneumonia.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 7

1.3.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における被験者の内訳

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。

ATB200-02 試験のステージ 3 では、2 例が有害事象により試験を中止し、1 例が同意を撤回した（Section 1.1.1.2.2）。

ATB200-03 試験期間中、2 例が同意を撤回し、1 例が治験責任医師の判断により試験を中止した（Pool 1 で詳述、Section 1.3.1）。被験者番号 [redacted] は有害事象により ATB200-03 試験を中止したが、その後 ATB200-07 試験に組み入れられた（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR）。被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted] の中止理由は、それぞれ同意撤回及び治験責任医師の判断と記載されたが、いずれの被験者も有害事象により試験を中止した。これらの有害事象については Section 2.1.1.6.2 で詳述する。

ATB200-07 試験期間中には、3 例が有害事象により試験を中止、1 例が追跡不能、6 例が同意撤回、1 例が状態の悪化により試験を中止した（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2）。有害事象により中止した 3 例の詳細は次のとおりである。被験者番号 [redacted] は切替え群であり（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.2.2 and Module 5.3.5.3, Summary of Clinical Efficacy (ver.1), Listing 9）、ATB200-07 試験の Day 1 に重篤な有害事象を 2 件発現し（蕁麻疹及び低血圧）、治験薬の投与を中断した。その後、治験責任医師が重篤な有害事象 2 件を理由として試験の中止を決定した。被験者番号 [redacted] は本併用－本併用群であり、非重篤な有害事象である蕁麻疹により試験を中止した。被験者番号 [redacted] は切替え群であり、重篤な有害事象であるアナフィラキシー反応により ATB200-07 試験を中止した（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2）。

1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.4.1　　Pool 1（ATB200-03 試験）における人口統計学的特性

人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった（表 2.7.4-9）。

全体として、被験者の大半は女性であった。被験者の年齢の平均値（SD）は 46.8（13.27）歳であり、ほとんどの被験者が白人であった（104 例、84.6%）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.1）。多くの被験者が ERT 既治療であり（95 例、77.2%）、ERT 治療歴の平均値（SD）は 7.38（3.446）年であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.2）。

いずれの投与群の被験者も大半は、ERT 治療歴が 5 年以上であった［本併用群 45 例（69.2%）、ALGLU/プラセボ群 19 例（63.3%）］。

61 例（49.6%）が転倒の既往歴を有し、24 例（19.5%）が IAR の既往歴を有していた（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.3）。転倒及び IAR の既往歴を有する被験者の割合はいずれの投与群でも同程度であった。

ERT 既治療被験者

ERT 既治療被験者 95 例では、大半が女性であり、年齢の平均値（SD）は 47.4（12.89）歳であり、ほとんどの被験者が白人であった（77 例、81.1%）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.5.1）。過去の ERT 治療歴（平均値）は、本併用群で 7.48 年、ALGLU/プラセボ群で 7.14 年であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.2）。

ERT 未治療被験者

ERT 未治療被験者 28 例では、男性と女性の割合は同じで、年齢の平均値（SD）は 44.9（14.55）歳であり、ほとんどの被験者が白人であった（27 例、96.4%）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.5.1）。

表 2.7.4-9　　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性－Pool 1（ATB200-03 試験）－ITT 集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Age at informed consent date (years)		
N	85	38
Mean (SD)	47.6 (13.25)	45.1 (13.30)
Median (Q1, Q3)	48.0 (38.0, 57.0)	46.0 (34.0, 55.0)
Min, max	19, 74	22, 66
Age (at informed consent date), n (%)		
≥ 18 to < 35 years	17 (20.0)	10 (26.3)
≥ 35 to < 50 years	27 (31.8)	13 (34.2)
≥ 50 to < 65 years	30 (35.3)	12 (31.6)
≥ 65 years	11 (12.9)	3 (7.9)
Gender, n (%)		

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Male	36 (42.4)	20 (52.6)
Female	49 (57.6)	18 (47.4)
Race group [a], n (%)		
Asian	3 (3.5)	1 (2.6)
Japanese	2 (2.4)	4 (10.5)
American Indian or Alaska Native	0	1 (2.6)
Black or African American	0	1 (2.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.2)	0
White	74 (87.1)	30 (78.9)
Other	5 (5.9)	1 (2.6)
Region, n (%)		
North/South America	26 (30.6)	15 (39.5)
Europe	43 (50.6)	12 (31.6)
Asia Pacific	16 (18.8)	11 (28.9)
Weight [b] (kg)		
n	85	38
Mean (SD)	72.77 (14.696)	79.04 (24.768)
Median (Q1, Q3)	72.00 (61.90, 82.50)	78.65 (56.60, 97.10)
Min, max	40.1, 108.6	40.5, 134.2
BMI (kg/m^2)		
n	85	38
Mean (SD)	24.745 (4.539)	26.664 (7.286
Median (Q1, Q3)	23.939 (21.445, 27.735)	23.920 (21.044, 30.864)
Min, max	13.40, 35.83	16.22, 46.99
Age at diagnosis (years)		
n	85	38
Mean (SD)	39.9 (13.82)	36.9 (15.30)
Median (Q1, Q3)	40.0 (30.0, 51.0)	40.0 (26.0, 49.0)
Min, max	1, 66	7, 63
Age (at diagnosis), n (%)		
< 18 years	5 (5.9)	5 (13.2)
≥ 18 to < 35 years	27 (31.8)	10 (26.3)
≥ 35 to < 50 years	29 (34.1)	14 (36.8)
≥ 50 years	24 (28.2)	9 (23.7)
ERT status, n (%)		
ERT-naïve	20 (23.5)	8 (21.1)
ERT-experienced	65 (76.5)	30 (78.9)
ERT duration [c] (years)		
n	65	30
Mean (SD)	7.48 (3.378)	7.14 (3.635)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)
Median (Q1, Q3)	7.60 (4.30, 10.20)	7.10 (3.80, 10.40)
Min, max	2.0, 13.7	2.1, 13.2
ERT duration [c], n (%)		
≥ 2 to < 3 years	4 (6.2)	5 (16.7)
≥ 3 to < 5 years	16 (24.6)	6 (20.0)
≥ 5 years	45 (69.2)	19 (63.3)
Prior pre-infusion medications		
Yes	16 (18.8)	12 (31.6)
History of falls, n (%)		
Yes	44 (51.8)	17 (44.7)
No	41 (48.2)	21 (55.3)
History of IARs, n (%)		
Yes	18 (21.2)	6 (15.8)
No	67 (78.8)	32 (84.2)

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; ITT = Intent-to-Treat; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation

[a] Subjects may have chosen more than 1 racial category.

[b] Baseline was the last nonmissing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[c] Enzyme replacement therapy duration was calculated as ROUND ([date of informed consent – date of first dose of ERT] / 365.25). For subjects who are ERT-experienced only, percentages were based on the number of ERT-experienced subjects.

Note: BMI was calculated as weight/height^2.

Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the ITT population.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2, and Table 14.1.3.3; Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 2.3.3

1.4.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における人口統計学的特性

全体として、被験者の過半数は女性であり、年齢の平均値（SD）は 46.9（13.42）歳であり、ほとんどの被験者が白人であった（121 例、80.1%）（表 2.7.4-10）。65 歳以上の被験者は 17 例（11.3%）であった。ATB200-02 試験又は ATB200-03 試験への組入れ時点でほとんどの被験者が ERT 治療歴を有しており（117 例、77.5%）、ERT 治療歴の平均値（SD）は 7.7（3.49）年であった。

71 例（47.0%）が転倒の既往歴を有しており、38 例（25.2%）が IAR の既往歴を有していた。

表 2.7.4-10　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)
Age at informed consent date (years)	
n	151
Mean (SD)	46.9 (13.42)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)
Median (Q1, Q3)	48.0 (38.0, 57.0)
Min, max	18, 74
Age (at informed consent date), n (%)	
≥ 18 to < 35 years	32 (21.2)
≥ 35 to < 50 years	49 (32.5)
≥ 50 to < 65 years	53 (35.1)
≥ 65 years	17 (11.3)
Gender, n (%)	
Male	71 (47.0)
Female	80 (53.0)
Race group [a], n (%)	
White	121 (80.1)
Black or African American	1 (0.7)
Asian, excluding Japanese	4 (2.6)
Japanese	6 (4.0)
Other	7 (4.6)
Missing	12 (7.9)
Region, n (%)	
North/South America	57 (37.7)
Europe	62 (41.1)
Asia Pacific	32 (21.2)
Weight (kg) [b]	
n	151
Mean (SD)	75.23 (19.477)
Median (Q1, Q3)	73.00 (60.00, 86.80)
Min, max	40.1, 135.9
BMI (kg/m^2)	
n	150
Mean (SD)	25.378 (5.589)
Median (Q1, Q3)	24.352 (21.441, 28.137)
Min, max	13.40, 46.01
Age at diagnosis (years)	
n	151
Mean (SD)	38.5 (14.87)
Median (Q1, Q3)	40.0 (29.0, 50.0)
Min, max	0, 66
Age (at diagnosis), n (%)	
< 6 years	3 (2.0)
≥ 6 to < 12 years	5 (3.3)
≥ 12 to < 18 years	7 (4.6)
≥ 18 to < 35 years	40 (26.5)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)
≥ 35 to < 50 years	57 (37.7)
≥ 50 years	39 (25.8)
ERT status, n (%)	
ERT-naïve	34 (22.5)
ERT-experienced	117 (77.5)
ERT duration [c] (years)	
n	117
Mean (SD)	7.72 (3.494)
Median (Q1, Q3)	7.50 (4.80, 10.80)
Min, max	2.1, 15.5
ERT duration [c], n (%)	
≥ 2 to < 3 years	4 (3.4)
≥ 3 to < 5 years	30 (25.6)
≥ 5 years	83 (70.9)
Prior pre-infusion medications	
Yes	33 (28.2)
No	84 (71.8)
History of falls, n (%)	
Yes	71 (47.0)
No	80 (53.0)
History of IARs [d], n (%)	
Yes	38 (25.2)
No	113 (74.8)

Abbreviations: BMI = body mass index; ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; IV = intravenous(ly); max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation

[a] Subjects may have chosen more than 1 racial category.

[b] Baseline was the last nonmissing value prior to the administration of the first dose of study drug. Study drug was defined as the intended regimen of cipaglucosidase alfa IV + miglustat oral capsules.

[c] ERT duration was calculated as ([date of randomization – date of first dose of ERT] / 365.25) for Study ATB200-03, and ([date of first dose of study drug – date of first dose of ERT] / 365.25) for Study ATB200-02. The result was rounded to 1 decimal place. For subjects who continued into Study ATB200-07, their ERT duration for Study ATB200-03 was used.

[d] History of IARs is Yes if a subject reported history of IARs prior to receiving the first dose of cipaglucosidase alfa + miglustat.

Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 2.1.2

1.5　既往歴

1.5.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における既往歴

Pool 1（ATB200-03 試験）において、被験者の 20%超にみられた既往歴は、本併用群では、高血圧（30.6%）、背部痛（24.7%）、うつ病（23.5%）、及び頭痛（22.4%）であり、ALGLU/プラセボ群では、高血圧（36.8%）、並びに疲労、背部痛及び筋力低下（各 21.1%）であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.4）。

1.5.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における既往歴

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、被験者の 20%を超えて認められた既往歴は、高血圧（32.5%）、背部痛及び頭痛（各 27.2%）、うつ病及び睡眠時無呼吸症候群（各 21.2%）、並びに転倒（20.5%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 2.2.2）。

1.6　前治療薬及び併用薬

1.6.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における前治療薬及び併用薬

全体集団における解剖治療化学（ATC）分類別の主な前治療薬（被験者の 10%以上）は、ビタミン D と類似体（29.3%）、アニリド（25.2%）、プロピオン酸誘導体（25.2%）、コード化されていない薬剤（17.1%）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、単剤（13.0%）、プロトンポンプ阻害薬（11.4%）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）（11.4%）、及びマルチビタミン、単剤（10.6%）であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.5.1）。

本併用群における ATC 分類別の主な前治療薬（被験者の 10%以上）は、ビタミン D と類似体（28.2%）、アニリド（25.9%）、プロピオン酸誘導体（20.0%）、コード化されていない薬剤（17.6%）、SSRI（14.1%）、ACE 阻害薬、単剤（11.8%）、及びその他の抗うつ薬（10.6%）であった。

ALGLU/プラセボ群における ATC 分類別の主な前治療薬（被験者の 10%以上）は、ビタミン D と類似体（31.6%）、プロピオン酸誘導体（36.8%）、アニリド（23.7%）、プロトンポンプ阻害薬（18.4%）、マルチビタミン、単剤（18.4%）、ACE 阻害薬、単剤（15.8%）、その他の全身用抗ヒスタミン薬（15.8%）、コード化されていない薬剤（15.8%）、ベータ遮断薬、選択型（13.2%）、ビタミン B12（シアノコバラミンと類似体）（13.2%）、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、単剤（10.5%）、プロゲストゲンとエストロゲン、抱合型（10.5%）、及び選択的ベータ 2 アドレナリン受容体作動薬（10.5%）であった。

前治療薬として点滴前投与薬を使用した被験者は、本併用群 18.8%及び ALGLU/プラセボ群 31.6%であった。ATC 分類別の前治療薬としての主な点滴前投与薬（被験者の 10%以上）は、本併用群ではグルココルチコイド（10.6%）、ALGLU/プラセボ群ではアニリド（18.4%）、アミノアルキルエーテル（15.8%）及びグルココルチコイド（15.8%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 2.3.3）。

全体集団における ATC 分類別の主な併用薬（被験者の 10%以上）は、アニリド（45.5%）、ビタミン D と類似体（34.1%）、インフルエンザワクチン（30.9%）、プロピオン酸誘導体（38.2%）、コード化されていない薬剤（24.4%）、プロトンポンプ阻害薬（15.4%）、その他の全身用抗ヒスタミン薬（14.6%）、ACE 阻害薬、単剤（13.8%）、SSRI（13.0%）、グルココルチコイド（11.4%）、オピオイドと非オピオイド鎮痛薬との配合（10.6%）、及びマルチビタミン、単剤（10.6%）であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.5.2）。

本併用群における ATC 分類別の主な併用薬（被験者の 10%以上）は、アニリド（47.1%）、プロピオン酸誘導体（35.3%）、インフルエンザワクチン（31.8%）、ビタミン D と類似体

（30.6%）、コード化されていない薬剤（22.4%）、プロトンポンプ阻害薬（15.3%）、SSRI（15.3%）、グルココルチコイド（12.9%）、ACE 阻害薬、単剤（11.8%）、その他の全身用抗ヒスタミン薬（11.8%）、及びその他の脂質修飾剤（10.6%）であった。

ALGLU/プラセボ群における ATC 分類別の主な併用薬（被験者の 10%以上）は、プロピオン酸誘導体（44.7%）、アニリド（42.1%）、ビタミン D と類似体（42.1%）、インフルエンザワクチン（28.9%）、コード化されていない薬剤（28.9%）、その他の全身用抗ヒスタミン薬（21.1%）、マルチビタミン、単剤（18.4%）、ACE 阻害薬、単剤（18.4%）、オピオイドと非オピオイド鎮痛薬との配合（18.4%）、プロトンポンプ阻害薬（15.8%）、ビタミン B12（シアノコバラミンと類似体）（15.8%）、ベータ遮断薬、選択型（13.2%）、選択的ベータ 2 アドレナリン受容体作動薬（13.2%）、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、単剤（10.5%）、副腎皮質ステロイドあるいは抗コリン薬を除くその他の薬と配合のアドレナリン作用薬（10.5%）、抗炎症製剤、局所用非ステロイド系（10.5%）、ベンゾジアゼピン誘導体（10.5%）、副腎皮質ステロイド、中（グループ II）（10.5%）、その他の鎮痛薬と解熱薬（10.5%）、ピペラジン誘導体（10.5%）、及びプロゲストゲンとエストロゲン、抱合型（10.5%）であった。

併用薬として点滴前投与薬を使用した被験者は、本併用群 16.5%及び ALGLU/プラセボ群 13.2%であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 2.4.3）。本併用群における ATC 分類別の主な点滴前投与薬は、アニリド（10.6%）及びグルココルチコイド（7.1%）であった。ALGLU/プラセボ群における ATC 分類別の主な前投薬は、アミノアルキルエーテル及びグルココルチコイド（各 5.3%）であった。

1.6.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における前治療薬及び併用薬

ATC 分類別の主な前治療薬（被験者の 10%以上）は、アニリド（32.5%）、ビタミン D と類似体（33.1%）、プロピオン酸誘導体（29.8%）、コード化されていない薬剤（18.5%、大部分が植物製剤やその他のサプリメント）、酵素（15.2%）、ACE 阻害薬、単剤（15.9%）、プロトンポンプ阻害薬（15.2%）、インフルエンザワクチン（13.2%）、マルチビタミン、単剤（13.2%）、及び選択的ベータ 2 アドレナリン受容体作動薬（11.9%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 2.3.2）。

前治療薬として点滴前投与薬を使用していた被験者は 34 例（22.5%）であった。ATC 分類別の主な点滴前投与薬（被験者の 5%以上）は、アニリド（10.6%）、グルココルチコイド（9.9%）、アミノアルキルエーテル（7.3%）、ピペラジン誘導体（8.6%）、及びその他の全身用抗ヒスタミン薬（5.3%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 2.3.4）。

ATC 分類別の主な併用薬（被験者の 10%以上）は、その他のウイルスワクチン（74.8%）、アニリド（60.3%）、プロピオン酸誘導体（52.3%）、ビタミン D と類似体（40.4%）、インフルエンザワクチン（41.1%）、グルココルチコイド（26.5%）、プロトンポンプ阻害薬（25.8%）、コード化されていない薬剤（23.2%、大部分が植物製剤やその他のサプリメント）、その他の全身用抗ヒスタミン薬（17.9%）、ACE 阻害薬、単剤（17.9%）、選択的ベータ 2 アドレナリン受容体作動薬（14.6%）、天然アヘンアルカロイド（14.6%）、ペニシリン、広域型（13.2%）、ピペラジン誘導体（13.9%）、マルチビタミン、単剤（13.2%）、ペニシリンの配合、ベータラクタマーゼ阻害薬を

含む（12.6%）、マクロライド（12.6%）、オピオイドと非オピオイド鎮痛薬との配合（12.6%）、SSRI（12.6%）、アスコルビン酸（ビタミン C）、単剤（11.9%）、その他の鎮痛薬と解熱薬（11.9%）、マグネシウム（11.9%）、アミド（11.3%）、副腎皮質ステロイド（11.3%）、その他の抗うつ薬（11.3%）、その他の脂質修飾剤（11.3%）、抗炎症製剤、局所用非ステロイド系（10.6%）、ベンゾジアゼピン誘導体（10.6%）、血小板凝集抑制薬、ヘパリンを除く（10.6%）、ベータ遮断薬、選択型（10.6%）、及び甲状腺ホルモン（10.6%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 2.4.2）。

併用薬として点滴前投与薬を使用した被験者は 31 例（20.5%）であった。ATC 分類別の併用薬としての主な点滴前投与薬（被験者の 5%以上）は、アニリド（11.3%）、グルココルチコイド（8.6%）、ピペラジン誘導体（7.9%）、及びアミノアルキルエーテル（5.3%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 2.4.4）。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

本モジュールに提示する個々の試験及び併合データの間で安全性の結果を比較する際は、被験者数及び全体的な曝露量の違いを考慮する必要がある。

2.1.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における有害事象

2.1.1.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における有害事象の概要

Pool 1（ATB200-03 試験）における有害事象の概要を表 2.7.4-11 に示す。有害事象の発現割合は、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%及び 97.4%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、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。

本併用群の 3 例（うち 1 例は治験薬非投与下で発現した有害事象による中止）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（Section 1.3.1 参照）。

表 2.7.4-11　　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)		
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Alglucosidase 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

2.1.1.2　Pool 1（ATB200-03 試験）における比較的頻度の高い有害事象

本併用群で頻度の高い有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（57.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（52.9%）、「傷害、中毒および処置合併症」（42.4%）、「神経系障害」（38.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（36.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（34.1%）であった。ALGLU/プラセボ群で頻度の高い有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（55.3%）、「傷害、中毒および処置合併症」（47.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」（47.4%）、及び「胃腸障害」（44.7%）であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

Pool 1（ATB200-03 試験）における主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）を PT 別に表 2.7.4-12 に要約する。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。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%）。

表 2.7.4-12　有害事象の発現割合（発現割合 10%以上）（PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Preferred Term - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Subjects with any TEAE		81 (95.3)	37 (97.4)
Fall	転倒	25 (29.4)	15 (39.5)
Headache	頭痛	20 (23.5)	9 (23.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	19 (22.4)	3 (7.9)
Myalgia	筋肉痛	14 (16.5)	5 (13.2)
Diarrhoea	下痢	11 (12.9)	4 (10.5)
Nausea	悪心	10 (11.8)	8 (21.1)
Arthralgia	関節痛	13 (15.3)	5 (13.2)
Back pain	背部痛	9 (10.6)	7 (18.4)
Urinary tract infection	尿路感染	12 (14.1)	2 (5.3)
Fatigue	疲労	8 (9.4)	5 (13.2)
Pain in extremity	四肢痛	11 (12.9)	2 (5.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	10 (11.8)	2 (5.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	10 (11.8)	2 (5.3)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: A subject who experienced the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC and PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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.1), Table 3.6.1

治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった［それぞれ 26 例（30.6%）及び 14 例（36.8%）］（表 2.7.4-13）。本併用群で頻度の高い治験薬と関連がある（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタットと関連があると判断された）有害事象の SOC は「神経系障害」（14 例、16.5%）であり、頻度の高い事象は頭痛（6 例、7.1%）であった。ALGLU/プラセボ群で頻度の高い治験薬と関連がある（ALGLU 又はプラセボと関連があると判断された）有害事象の SOC は「胃腸障害」（8 例、21.1%）であり、頻度の高い事象は悪心（5 例、13.2%）であった。

表 2.7.4-13　　治験薬と関連がある有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別、Pooled Designation に基づく）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term - n (%)	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**			**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**		
	Cipaglucosidase Alfa	**Miglustat**	**Total**	**Alglucosidase Alfa**	**Placebo**	**Total**
Subjects with any related TEAE	24 (28.2)	18 (21.2)	26 (30.6)	10 (26.3)	11 (28.9)	14 (36.8)
Cardiac disorders　心臓障害	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Palpitations　動悸	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Tachycardia　頻脈	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
Eye disorders　眼障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Blepharospasm　眼瞼痙攣	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Gastrointestinal disorders　胃腸障害	7 (8.2)	11 (12.9)	11 (12.9)	3 (7.9)	8 (21.1)	8 (21.1)
Abdominal discomfort　腹部不快感	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Abdominal distension　腹部膨満	3 (3.5)	3 (3.5)	3 (3.5)	0	2 (5.3)	2 (5.3)
Abdominal pain　腹痛	0	0	0	1 (2.6)	3 (7.9)	3 (7.9)
Abdominal pain lower　下腹部痛	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Abdominal pain upper　上腹部痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.3)
Constipation　便秘	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (2.6)	1 (2.6)
Diarrhoea　下痢	2 (2.4)	5 (5.9)	5 (5.9)	0	2 (5.3)	2 (5.3)
Dyspepsia　消化不良	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Flatulence　鼓腸	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (5.3)	2 (5.3)
Irritable bowel syndrome　過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
Nausea　悪心	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (5.3)	5 (13.2)	5 (13.2)
Oesophageal spasm　食道痙攣	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.4)	2 (2.4)	8 (9.4)	5 (13.2)	3 (7.9)	5 (13.2)
Asthenia	無力症	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Chills	悪寒	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Fatigue	疲労	1 (1.2)	0	1 (1.2)	4 (10.5)	3 (7.9)	4 (10.5)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Pain	疼痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Pyrexia	発熱	3 (3.5)	1 (1.2)	3 (3.5)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Investigations	臨床検査	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (3.5)	4 (4.7)	4 (4.7)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (16.5)	7 (8.2)	14 (16.5)	6 (15.8)	2 (5.3)	6 (15.8)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.7)	0	4 (4.7)	2 (5.3)	0	2 (5.3)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0
Headache	頭痛	6 (7.1)	2 (2.4)	6 (7.1)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Migraine	片頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Tremor	振戦	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.5)	1 (1.2)	3 (3.5)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (3.5)	1 (1.2)	3 (3.5)	0	0	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (5.9)	0	5 (5.9)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (2.4)	0	2 (2.4)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)
Rash	発疹	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (3.5)	0	3 (3.5)	0	0	0
Flushing	潮紅	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: “Related” included definite, probable, and possibly related; “not related” included unlikely and unrelated.
Note: If a subject experienced more than 1 TEAE with different relationship categories within the same SOC/PT, only the worst case (related TEAE) was reported.
Note: The pooled designation (in the total column) was considered “related” if the 2 categories of the individual relationships were discordant (ie, “related” to one and “not related” to the other); the pooled designation (in the total column) was concordant with the individual categories if the 2 categories of the individual relationships are concordant (ie, “related” to both, or “not related” to both).
Note: If relationship was missing, it was classified as “related.”
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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 14.3.1.4.1

Pool 1 の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR Table 14.3.1.3.1）。重度の有害事象は、本併用群の 8 例（9.4%）、ALGLU/プラセボ群の 2 例（5.3%）に認められた（表 2.7.4-14）。

重度の有害事象は本併用群に 13 件、ALGLU/プラセボ群に 3 件認められたが、いずれも 1 例にのみ認められた事象であった。

表 2.7.4-14　　重度の有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Subjects with any severe TEAE		8 (9.4)	2 (5.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.2)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.2)	0
Enteritis	小腸炎	1 (1.2)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.2)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	0
Chills	悪寒	1 (1.2)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (2.6)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4)	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (1.2)	0
Fall	転倒	1 (1.2)	0
Investigations	臨床検査	1 (1.2)	0
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (1.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (2.6)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (2.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (2.6)
Glycosuria	糖尿	0	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)	0
Pruritus	そう痒症	1 (1.2)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)
Vascular disorders	血管障害	2 (2.4)	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (1.2)	0
Flushing	潮紅	1 (1.2)	0

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: If a subject experienced more than 1 TEAE with different severity categories within the same SOC/PT, the subject was counted only once under the worst severity. If severity was missing, it was classified as “severe.”
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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 14.3.1.3.1

Pool 1 のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象の発現割合を、SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.5.1 に示す。

2.1.1.3　Pool 1（ATB200-03 試験）における器官別又は症候群別の有害事象の解析

Pool 1 の有害事象の SOC 別の発現分布及び発現割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった。頻度の高い SOC（いずれかの投与群で発現割合が 30%を超える）は、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」、「胃腸障害」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（表 2.7.4-15）。

「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は、本併用群 49 例（57.6%）、ALGLU/プラセボ群 21 例（55.3%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える）の発現割合について、上咽頭炎及び尿路感染では本併用群が ALGLU/プラセボ群より高かったが［上咽頭炎：19 例（22.4%）及び 3 例（7.9%）、尿路感染：12 例（14.1%）及び 2 例（5.3%）］、上気道感染では本併用群が ALGLU/プラセボ群より低かった［それぞれ 3 例（3.5%）及び 6 例（15.8%）］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は、本併用群 45 例（52.9%）、ALGLU/プラセボ群 18 例（47.4%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える）の発現割合について、筋肉痛及び関節痛では本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった［筋肉痛：14 例（16.5%）及び 5 例（13.2%）、関節痛：13 例（15.3%）及び 5 例（13.2%）］。四肢痛及び筋骨格痛では本併用群が ALGLU/プラセボ群より高かったが［四肢痛：11 例（12.9%）及び 2 例（5.3%）、筋骨格痛：10 例（11.8%）及び 2 例（5.3%）］、背部痛及び筋力低下では本併用群が ALGLU/プラセボ群より低かった［背部痛：9 例（10.6%）及び 7 例（18.4%）、筋力低下：3 例（3.5%）及び 5 例（13.2%）］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

「傷害、中毒および処置合併症」に分類される有害事象は、本併用群 36 例（42.4%）、ALGLU/プラセボ群 18 例（47.4%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合

が 10%を超える）は転倒であり、発現割合は本併用群が ALGLU/プラセボ群より低かった［それぞれ 25 例（29.4%）及び 15 例（39.5%）］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象は、本併用群 31 例（36.5%）、ALGLU/プラセボ群 14 例（36.8%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える）は疲労であり、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 8 例（9.4%）及び 5 例（13.2%）］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

「神経系障害」に分類される有害事象は、本併用群 33 例（38.8%）、ALGLU/プラセボ群 15 例（39.5%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える）は頭痛であり、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 20 例（23.5%）及び 9 例（23.7%）］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

「胃腸障害」に分類される有害事象は、本併用群 28 例（32.9%）、ALGLU/プラセボ群の 17 例（44.7%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える）の発現割合について、下痢では本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であり［それぞれ 11 例（12.9%）及び 4 例（10.5%）］、悪心では本併用群が ALGLU/プラセボ群より低かった［それぞれ 10 例（11.8%）及び 8 例（21.1%）］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象は、本併用群 29 例（34.1%）、ALGLU/プラセボ群 10 例（26.3%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える）は口腔咽頭痛であり、発現割合は本併用群が ALGLU/プラセボ群より高かった［それぞれ 10 例（11.8%）及び 2 例（5.3%）］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.1）。

表 2.7.4-15　　有害事象（SOC）の発現割合－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	49 (57.6)	21 (55.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	45 (52.9)	18 (47.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	36 (42.4)	18 (47.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	31 (36.5)	14 (36.8)
Nervous system disorders	神経系障害	33 (38.8)	15 (39.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28 (32.9)	17 (44.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (34.1)	10 (26.3)
Investigations	臨床検査	17 (20.0)	3 (7.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (10.6)	11 (28.9)

System Organ Class - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)
Vascular disorders	血管障害	13 (15.3)	4 (10.5)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (10.6)	4 (10.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (9.4)	3 (7.9)
Cardiac disorders	心臓障害	7 (8.2)	2 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (5.9)	4 (10.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	6 (7.1)	3 (7.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (4.7)	2 (5.3)
Eye disorders	眼障害	3 (3.5)	3 (7.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (4.7)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.4)	1 (2.6)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.2)	1 (2.6)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (2.4)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.2)	1 (2.6)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (2.6)

Abbreviations: CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC.
Note: SOCs were coded with MedDRA Version 23.0.
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 14.3.1.2.1

治験薬と関連がある有害事象の SOC 別の発現分布及び発現割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった。頻度の高い SOC（いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える）は、「神経系障害」、「胃腸障害」、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（表 2.7.4-13）。

「神経系障害」に分類される治験薬と関連がある有害事象は、本併用群 14 例（16.5%）、ALGLU/プラセボ群 6 例（15.8%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 3%を超える）は浮動性めまい及び頭痛であり、発現割合は本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった［浮動性めまい：4 例（4.7%）及び 2 例（5.3%）、頭痛：6 例（7.1%）及び 2 例（5.3%）］。

「胃腸障害」に分類される治験薬と関連がある有害事象は、本併用群 11 例（12.9%）、ALGLU/プラセボ群の 8 例（21.1%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える）の発現割合について、下痢及び腹部膨満では本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であり［下痢：5 例（5.9%）及び 2 例（5.3%）、腹部膨満：3 例（3.5%）及び 2 例

（5.3%）］、腹痛、悪心、上腹部痛及び鼓腸では本併用群が ALGLU/プラセボ群より低かった［腹痛：0 例及び 3 例（7.9%）、悪心：2 例（2.4%）及び 5 例（13.2%）、上腹部痛：1 例（1.2%）及び 2 例（5.3%）、鼓腸：1 例（1.2%）及び 2 例（5.3%）］。

「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される治験薬と関連がある有害事象は、本併用群 8 例（9.4%）、ALGLU/プラセボ群 5 例（13.2%）に認められた。頻度の高い PT（いずれかの投与群で発現割合が 5%を超える）は疲労であり、発現割合は本併用群が ALGLU/プラセボ群より低かった［それぞれ 1 例（1.2%）及び 4 例（10.5%）］。

2.1.1.4　Pool 1（ATB200-03 試験）における死亡

Pool 1（ATB200-03 試験）において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.1.1.5　Pool 1（ATB200-03 試験）におけるその他の重篤な有害事象

Pool 1（ATB200-03 試験）全体で、重篤な有害事象は 9 例（7.3%）に認められ、内訳は本併用群 8 例（9.4%）、ALGLU/プラセボ群 1 例（2.6%）であった（表 2.7.4-16）。

本併用群では、重篤な有害事象（PT）の発現例数が最も多かった SOC は「胃腸障害」（腹痛、小腸炎、嘔吐、各 1 例）及び「傷害、中毒および処置合併症」（挫傷、腸骨骨折、皮膚裂傷、各 1 例）であった。本併用群では、複数の被験者に認められた PT 別の重篤な有害事象はなかった。ALGLU/プラセボ群で認められた重篤な有害事象は脳血管発作のみであった。

本併用群で治験薬と関連がある重篤な有害事象はアナフィラキシー様反応のみであった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.2.11）。当該事象により、治験薬の投与は中止された（Section 2.1.1.6.2 参照）。

ALGLU/プラセボ群では、治験薬と関連がある重篤な有害事象は報告されなかった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.1.1）。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4-17 に示す。

表 2.7.4-16　重篤な有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Subjects with any TESAE		8 (9.4)	1 (2.6)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2)	0
Bradycardia	徐脈	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.2)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.2)	0
Enteritis	小腸炎	1 (1.2)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.2)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0

System Organ Class Preferred Term - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.2)	0
Viral myositis	ウイルス性筋炎	1 (1.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4)	0
Contusion	挫傷	1 (1.2)	0
Ilium fracture	腸骨骨折	1 (1.2)	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (1.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (2.6)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (2.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.2)	0
Removal of internal fixation	内固定除去	1 (1.2)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2)	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (1.2)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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 14.3.1.2.6

表 2.7.4-17 重篤な有害事象を発現した被験者一覧－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Treatment Group: ATB200/AT2221

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	IAR/ due to a fall?	AE Start		AE Stop		Duration (days)[2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200/ Alglucosidase alfa	Relationship to AT2221/ Placebo	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
			Date-Time	Day [1]	Date-Time	Day [1]							
[redacted]	感染症および寄生虫症／COVID-19 肺炎／INTERSTITIAL PNEUMONIA DUE TO COVID-19	No/No	20[redacted]-[redacted]	387	20[redacted]-[redacted]	400	14	No/Yes	Unrelated	Unrelated	Non-Drug Therapy, Atb200/Alglucosidase Alfa Interrupted, At2221/Placebo Oral Capsule Interrupted	Moderate: Grade 3	Recovered/ Resolved
[redacted]	血管障害／大動脈瘤／ABDOMINAL AORTA SACCIFORM ANEURYSM WORSENING	No/No	20[redacted]-[redacted]	344	20[redacted]-[redacted]	366	23	Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication, Atb200/Alglucosidase Alfa Interrupted, At2221/Placebo Oral Capsule Interrupted	Severe: Grade 3	Recovered/ Resolved
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症／腸骨骨折／FRACTURE OF THE LEFT OS ILIUM	No/No	20[redacted]-[redacted]	177	20[redacted]-[redacted]	267	91	Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered/ Resolved With Sequelae
[redacted]	外科および内科処置／内固定除去／REMOVAL OF INTERNAL FIXATION	No/No	20[redacted]-[redacted]	305	20[redacted]-[redacted]	307	3	Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild: Grade 1	Recovered/ Resolved
[redacted]	心臓障害／徐脈／EPISODIC BRADYCARDIA	No/No	20[redacted]-[redacted]	183				Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Moderate: Grade 3	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	免疫系障害／アナフィラキシー様反応／ANAPHYLACTOID REACTION	Yes/No	20[redacted]-[redacted]	184	20[redacted]-[redacted]	184	1	Yes/Yes	Probable	Unrelated	Concomitant Medication, Atb200/Alglucosidase Alfa Discontinued	Severe: Grade 3	Recovered/ Resolved

Treatment Group: ATB200/AT2221

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim	IAR/ due to a fall?	AE Start		AE Stop		Duration (days)[2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200/ Alglucosidase alfa	Relationship to AT2221/ Placebo	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
			Date-Time	Day [1]	Date-Time	Day [1]							
[redacted]	感染症および寄生虫症／ウイルス性筋炎／POST INFLUENZA COMPLICATION	No/No	20[redacted]-[redacted]-[redacted] - 23:38	279	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	426	148	Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered/ Resolved
[redacted]	胃腸障害／腹痛／ABDOMINAL PAIN	No/No	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	43	20[redacted]-[redacted]-[redacted] - 15:27	50	8	Yes/Yes	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered/ Resolved
[redacted]	胃腸障害／小腸炎／ILEITIS	No/No	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	43	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	50	8	Yes/Yes	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered/ Resolved
[redacted]	胃腸障害／嘔吐／VOMITING	No/No	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	43	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	50	8	Yes/Yes	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered/ Resolved
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症／挫傷／FACIAL CONTUSIONS	No/No	20[redacted]-[redacted]-[redacted] - 23:00	164	20[redacted]-[redacted]-[redacted] - 11:00	173	10	Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Moderate: Grade 2	Recovered/ Resolved
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症／皮膚裂傷／CHIN LACERATION	No/No	20[redacted]-[redacted]-[redacted] - 23:00	164	20[redacted]-[redacted]-[redacted] - 11:00	173	10	Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered/ Resolved

Treatment Group: Alglucosidase alfa/Placebo

Subject ID	System Organ Class/Preferred Term/Verbatim	IAR/ due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (days)[2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200/ Alglucosidase alfa	Relationship to AT2221/ Placebo	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	神経系障害／脳血管発作／STROKE	No/No	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	242	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	273	32	Yes/Yes	Unrelated	Unrelated	Non-Drug Therapy, Atb200/Alglucosidase Alfa Discontinued, At2221/Placebo Oral Capsule Discontinued	Severe: Grade 3	Recovered/ Resolved

IAR = infusion-associated reaction, TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA Version 23.0.
[1] AE Start/Stop Day is relative to the date of the first dose of study drug.
[2] Duration = AE Stop Date - AE Start Date + 1.
Program Source: t0ae0sae.sas Generated: [redacted]20[redacted] 15:18
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.2.2

2.1.1.6　Pool 1（ATB200-03 試験）におけるその他の重要な有害事象

2.1.1.6.1　妊娠

被験者番号 [redacted] は 2[redacted] 歳女性で（本併用群）、組入れ時に ERT 未治療であった。妊娠は、5 回目の投与から 15 日後の Day 72 に判明した。治験実施計画書に従い尿妊娠検査が実施され、結果は陽性であった。さらに 2 回の尿妊娠検査も陽性であった。同日、血清妊娠検査が指示され、結果は 1,116.90 mIU/mL と陽性であった（陰性の基準範囲：5.0 mIU/mL 未満）。同日に予定されていたシパグルコシダーゼ アルファの投与は中止された。

当該被験者は Day 73 に人工妊娠中絶を予定していた。しかし、ミフェプリストン／ミソプロストールによる人工妊娠中絶は 6 日後まで開始されなかった。Day 79 にミフェプリストン、翌 Day 80 にミソプロストールを経口投与した。多少の出血及び血塊を発現し、その後、多少の小出血が認められたが、痙攣はみられなかった。妊娠症状は認められず、食事量も十分で、めまいやふらつきはなかった。当該被験者の希望により中絶完了を確認するための超音波検査が実施された。超音波検査の結果、胎嚢は認められず、完全に中絶が完了したことが示された。貧血が認められた。1 ヵ月間の通常のケアと鉄剤による経過観察が行われた。被験者の避妊薬（エチニルエストラジオール）は継続された。妊娠は Day 80 に消失した。

被験者は Day 389 に治験を完了した。

妊娠の詳細な叙述を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 14.5.3.4 に示す。

2.1.1.6.2　Pool 1（ATB200-03 試験）における中止に至った有害事象

Pool 1 では、中止に至った有害事象が本併用群の 3 例及び ALGLU/プラセボ群の 1 例に認められた。

本併用群で発現した中止に至った有害事象を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted] は治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象である COVID-19 肺炎により試験を中止した（治験責任医師は中止理由を「その他」とした）。本事象は治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.1）。
- 被験者番号 [redacted] は重篤な有害事象である IAR のアナフィラキシー様反応により同意を撤回した（治験責任医師は中止理由を「被験者による同意撤回」とした）。本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.2）。
- 被験者番号 [redacted] は IAR の悪寒により試験を中止した（治験責任医師は中止理由を「治験責任医師の判断」とした）。本事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.2）。

ALGLU/プラセボ群で中止に至った有害事象は脳血管発作 1 例のみであり、治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.2.3）。

本併用群で中止に至った有害事象を発現した被験者のうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]）の中止に至った有害事象は IAR であった。当該 IAR 2 件（いずれも治験薬と関連あり）について叙述を以下に示す。詳細な叙述へのリンクは Section 9.1 に示す。

被験者番号 [redacted]（本併用群）は 4[redacted] 歳の白人男性で、組入れ時に ERT 既治療であった。最初の 12 回の治験薬静脈内投与では IAR は認められなかった。Day 167（13 回目の注入日）、非重篤な鼡径部のそう痒症が発現した（重症度は軽度であり、盲検下の経口治験薬と関連なし、盲検下の静脈内治験薬とおそらく関連がある IAR と判断された）。治験薬に対する措置はなく、治療は行われなかった。注入は中断せず、完了した。Day 184［14 回目の注入中（14 回目の経口治験薬投与から約 1 時間 50 分後）］、当該被験者はアナフィラキシー様反応を発現した。治験責任医師は本事象を IAR と判断した。注入開始から約 50 分後（注入速度を 25 mL/時から 75 mL/時に上げた 20 分後）、当該被験者には当初、顔面を除く全身に広がるそう痒症及び隆起した蕁麻疹様の全身性紅斑性病変の特徴を示す IAR が発現した（鼡径部及び下腹部が最も顕著であったが、胴体及び四肢でもみられた）。IAR 発現から 23 分後、アナフィラキシー様反応のためエピネフリンが静脈内投与され、酸素飽和度を維持しながらストレッチャーで緊急治療室に移送された。緊急治療室への移送中に生理食塩液がボーラス投与された。緊急治療室ではヒドロコルチゾン及びジフェンヒドラミンが静脈内投与された。26 分後（IAR 発現から 49 分後）、そう痒症、息切れ、蕁麻疹は回復し、バイタルサインは安定と報告された。アナフィラキシー様反応は発現当日の Day 184 に回復したと判断された。治験責任医師は、アナフィラキシー様反応の事象は重篤であり、盲検下の静脈内治験薬とおそらく関連あり、盲検下の経口治験薬とは関連なしと判断した。当該被験者の同意撤回により治験薬の投与は Day 188（IAR 発現の 4 日後）に中止され、最終投与は Day 184 であった。

被験者番号 [redacted] は 3[redacted] 歳の白人女性で（本併用群）、組入れ時に ERT 既治療であった。Day 1 及び Day 15 に、前投薬を受けたにもかかわらず複数の IAR が発現した。IAR に対する治療を行い、事象は回復した。Day 29 の 3 回目の注入中に、再び複数の IAR が発現した。注入は、経口アセトアミノフェン、経口セチリジン、静脈内ヒドロコルチゾン及び経口プレドニゾロンによる前投薬後に開始されていた。注入開始から約 1.5 時間後、全身に蕁麻疹様皮疹（重度）が発現し、その 7 分後に四肢のそう痒（重度）が発現した。注入は継続され、最初に 50 mL/時まで注入速度を上げ、その後 25 mL/時まで下げた。注入開始から約 2.5 時間後、重度の戦慄（悪寒）が発現したため注入を中止した。注入は再開されず、注入中止から 29 分後に四肢のそう痒及び戦慄は回復した。ヒドロコルチゾンの静脈内投与により、全身の蕁麻疹様皮疹が注入中止から約 3.5 時間後（発現から約 4.5 時間後）に回復した。治験責任医師は、すべての IAR 事象について、非重篤で、盲検下の静脈内治験薬と関連あり（関連あるかもしれない、おそらく関連あり、又は明らかに関連あり）、盲検下の経口治験薬とはおそらく関連なしと判断した。治験責任医師の判断により、当該被験者の試験は Day 43 に中止された。

2.1.1.7　　Pool 1（ATB200-03 試験）における IAR

全体として、両投与群で 31 例に 128 件の IAR が報告され（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.2）、IAR の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 24.7%及び 26.3%）。また、発現までの平均期間も本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった（それぞれ 8.0 週間及び 7.2 週間）。IAR が 11～19 件認められた被験者は 2 例（各群 1 例）、IAR が 20 件以上認められた被験者は本併用群に 1 例報告された（表 2.7.4-18）。

IAR は、本併用群のアナフィラキシー様反応 1 件（被験者番号 [redacted]）を除き、いずれも非重篤であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.3）。

全体で 2 例（1.6%）（いずれも本併用群）に治験薬と関連がある IAR が発現し、これにより治験薬の投与が中止された（1 例はアナフィラキシー様反応、1 例は悪寒で、いずれも重度）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Module 5.3.5.1, Table 14.3.2.3）。

表 2.7.4-18　　IAR 件数の要約－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)**
Subjects with IAR-TEAE [a], n (%)	21 (24.7)	10 (26.3)
Total number of IAR-TEAE	97	31
Number of IAR-TEAE (by category) [b], n (%)		
1	4 (19.0)	4 (40.0)
2	5 (23.8)	1 (10.0)
3	5 (23.8)	3 (30.0)
4	2 (9.5)	0
5 - 6	1 (4.8)	1 (10.0)
7 - 10	2 (9.5)	0
11 - 19	1 (4.8)	1 (10.0)
≥ 20	1 (4.8)	0
Time to first IAR-TEAE (weeks) [c]		
Mean (SD)	8.007 (13.171)	7.243 (15.104)
Median (Q1, Q3)	2.571 (0.143, 6.143)	1.143 (0.143, 4.286)
Min, max	0.14, 45.29	0.14, 48.86

Abbreviations: CSR = clinical study report; IAR = infusion-associated reaction; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: TEAE was defined as any event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug.
[a] Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[b] Percentages were based on the number of subjects with IAR-TEAE in each treatment group.
[c] Time to first IAR-TEAE (Weeks) = (date of the first IAR-TEAE - first dose of study drug + 1) / 7.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.5.1

Pool 1（ATB200-03 試験）における IAR の発現割合を表 2.7.4-19 に要約する。本併用群で頻度の高い IAR は、浮動性めまい（4 例、4.7%）、頭痛（3 例、3.5%）、及び腹部膨満（3 例、3.5%）

であった。ALGLU/プラセボ群において頻度の高い IAR は、悪心、疲労、浮動性めまい、及び頭痛であった（各 2 例、5.3%）。

表 2.7.4-19　　IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Subjects with any TEAE reported to be IAR		21 (24.7)	10 (26.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2)	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (8.2)	3 (7.9)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (3.5)	0
Diarrhoea	下痢	2 (2.4)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)	1 (2.6)
Flatulence	鼓腸	1 (1.2)	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.2)	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.6)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.6)
Nausea	悪心	0	2 (5.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.1)	4 (10.5)
Chills	悪寒	2 (2.4)	0
Pyrexia	発熱	2 (2.4)	1 (2.6)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)	0
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	0
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.2)	0
Malaise	倦怠感	1 (1.2)	0
Pain	疼痛	1 (1.2)	1 (2.6)
Asthenia	無力症	0	1 (2.6)
Fatigue	疲労	0	2 (5.3)
Feeling hot	熱感	0	1 (2.6)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	1 (2.6)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.2)	0
Investigations	臨床検査	2 (2.4)	0

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	0
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (2.6)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.2)	1 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (11.8)	5 (13.2)
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.7)	2 (5.3)
Headache	頭痛	3 (3.5)	2 (5.3)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	0
Migraine	片頭痛	1 (1.2)	1 (2.6)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	1 (2.6)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.2)	0
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	0
Tremor	振戦	1 (1.2)	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (2.4)	1 (2.6)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (1.2)	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	1 (2.6)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (2.4)	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (5.9)	2 (5.3)
Pruritus	そう痒症	2 (2.4)	1 (2.6)
Rash	発疹	2 (2.4)	0
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (2.6)
Vascular disorders	血管障害	3 (3.5)	0
Flushing	潮紅	2 (2.4)	0
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	0

Abbreviations: CSR = clinical study report; IAR = infusion-associated reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: A subject who experienced the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC and PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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 14.3.1.2.3

IAR を発現した被験者のほとんどが、治験薬と関連がある IAR を発現した（表 2.7.4-20）。本併用群及び ALGLU/プラセボ群で頻度の高い治験薬と関連がある IAR は「神経系障害」に分類される事象であった（それぞれ 11.8%及び 13.2%）。

表 2.7.4-20　　治験薬と関連がある IAR の発現割合（SOC 及び PT 別、Pooled Designation に基づく）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)**			**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**		
		Cipaglucosidase Alfa	**Miglustat**	**Total**	**Alglucosidase Alfa**	**Placebo**	**Total**
Subjects with any related TEAE reported to be IAR		20 (23.5)	10 (11.8)	20 (23.5)	9 (23.7)	5 (13.2)	9 (23.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (8.2)	7 (8.2)	7 (8.2)	3 (7.9)	3 (7.9)	3 (7.9)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (3.5)	3 (3.5)	3 (3.5)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Diarrhoea	下痢	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Flatulence	鼓腸	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (5.3)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.1)	1 (1.2)	6 (7.1)	4 (10.5)	2 (5.3)	4 (10.5)
Asthenia	無力症	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Chills	悪寒	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Pain	疼痛	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Pyrexia	発熱	2 (2.4)	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Investigations	臨床検査	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (11.8)	3 (3.5)	10 (11.8)	5 (13.2)	1 (2.6)	5 (13.2)
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.7)	0	4 (4.7)	2 (5.3)	0	2 (5.3)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0
Headache	頭痛	3 (3.5)	0	3 (3.5)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Migraine	片頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Tremor	振戦	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (5.9)	0	5 (5.9)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (2.4)	0	2 (2.4)	1 (2.6)	0	1 (2.6)
Rash	発疹	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (3.5)	0	3 (3.5)	0	0	0
Flushing	潮紅	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0

Abbreviations: CSR = clinical study report; IAR = infusion-associated reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: “Related” included definite, probable, and possibly related; “not related” included unlikely and unrelated.
Note: If a subject experienced more than 1 TEAE with different relationship categories within the same SOC/PT, only the worst case (related TEAE) was reported.
Note: The pooled designation (in the total column) was considered “related” if the 2 categories of the individual relationships were discordant (ie, “related” to 1 and “not related” to the other); the pooled designation (in the total column) was concordant with the individual categories if the 2 categories of the individual relationships are concordant (ie, “related” to both or “not related” to both).
Note: If relationship was missing, it was classified as “related.”
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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 14.3.1.4.3

本併用群の 2,182 回の投与のうち、58 回で 1 件以上の IAR が認められた。ALGLU/プラセボ群では、994 回の投与のうち 28 回で 1 件以上の IAR が認められた。全体として、本併用群での全投与の 2.7%及び ALGLU/プラセボ群での全投与の 2.8%で 1 件以上の IAR が認められた（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.5.2）。

重症度別の IAR 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［軽度：本併用群 14.1%及び ALGLU/プラセボ群 21.1%（以下同順）、中等度：7.1%及び 5.3%、重度：3.5%及び 0%］（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.1.3.2）。IAR の大半は軽度又は中等度であった。

全体として重度の IAR は 3 例に 10 件報告され、3 例すべてが本併用群であった。

- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-03 試験の Day 184 に重度の IAR のアナフィラキシー様反応を発現した。本事象は重篤な事象であった。本事象はシパグルコシダーゼ アルファとおそらく関連あり、ミグルスタットとは関連なしと判断され、同日に回復した。本事象に対して薬剤が投与され、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与は中止された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.2）。
- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-03 試験の Day 169 に重度の IAR を 2 件（呼吸困難及び潮紅）併発した。いずれの事象もシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットと関連なしと判断され、同日に回復した。本事象に対して薬剤が投与され、両事象によりシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与は中断された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.2）。
- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-03 試験の Day 1 に 2 件、Day 15 に 2 件、Day 29 に 1 件の重度の IAR である蕁麻疹を計 5 件発現した。いずれの事象もシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと判断され、各事象の発現日と同日に回復した。本事象に対して薬剤が投与され、事象ごとにシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与は中断された。Day 29 に悪寒及びそう痒症（いずれも重度の IAR）も発現した。いずれの事象もシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと判断され、同日に回復した。そう痒症を受けてシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与が中断された。悪寒に対して非薬物療法が行われ、悪寒によりシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与が中止された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.2）。

本併用群で重篤な IAR が 1 件報告された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.3）。

- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-03 試験の Day 184 に重篤な IAR であるアナフィラキシー様反応を発現した。本事象については、上述の重度の事象の項で詳述している。

IAR の発現割合は 35 歳以上 50 歳未満の被験者で最も高く、本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも発現割合が高かった（それぞれ 44.4%及び 15.4%）（Section 5.1.3.1.1 参照）。

Pool 1（ATB200-03 試験）において IAR として報告された有害事象の発現割合を、SOC、PT、治験薬との因果関係及び IAR の既往歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.11.1.6 に示す。

2.1.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象

2.1.2.1　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象の概要

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象の概要を表 2.7.4-21 に示す。149 例（98.7%）に 1 件以上の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報告されなかった。

有害事象により試験を中止した被験者は 7 例であった（ATB200-02 試験の 2 例、ATB200-03 試験の 2 例、ATB200-07 試験の 3 例）（Section 1.3.2 参照）。ATB200-03 試験の被験者 2 例の中止理由は、同意撤回（被験者番号 [redacted]）及び治験責任医師の判断（被験者番号 [redacted]）と記載されたが、その後、医学的評価で有害事象によるものと判断された。これらについては Section 1.3.1 で詳述した。また、1 例（被験者番号 [redacted]）は治験薬非投与下の重篤な有害事象である COVID-19 肺炎により ATB200-03 試験を中止したが、その後 ATB200-07 試験に移行した。本事象は ATB200-03 試験で治験薬の最終投与後 30 日を過ぎて発現した事象、つまり、治験薬非投与下で発現した事象であるため、本被験者は表 2.7.4-21 に示していない。

表 2.7.4-21　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)
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

2.1.2.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における比較的頻度の高い有害事象

頻度の高い有害事象の SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」（71.5%）、「感染症および寄生虫症」（68.2%）、「傷害、中毒および処置合併症」（60.3%）、「胃腸障害」（55.6%）、「神経系障害」（55.6%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（51.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（49.0%）、及び「臨床検査」（30.5%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における主な有害事象（発現割合 10%以上）を PT 別に表 2.7.4-22 に要約する。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。

表 2.7.4-22　有害事象の発現割合（発現割合 10%以上）（PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Subjects with any TEAE		149 (98.7)
Fall	転倒	66 (43.7)
Headache	頭痛	54 (35.8)
Arthralgia	関節痛	49 (32.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	41 (27.2)
Myalgia	筋肉痛	39 (25.8)
Pain in extremity	四肢痛	35 (23.2)
Back pain	背部痛	34 (22.5)
Diarrhoea	下痢	33 (21.9)
Nausea	悪心	32 (21.2)
Fatigue	疲労	30 (19.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	24 (15.9)
Urinary tract infection	尿路感染	23 (15.2)
Muscle spasms	筋痙縮	22 (14.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	20 (13.2)
Pyrexia	発熱	20 (13.2)
Abdominal pain	腹痛	19 (12.6)
Dizziness	浮動性めまい	19 (12.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	19 (12.6)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	19 (12.6)
Contusion	挫傷	18 (11.9)
COVID-19	COVID-19	18 (11.9)
Cough	咳嗽	17 (11.3)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent 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: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding PT.
Note: PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: PTs were sorted by descending order of frequency in the cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.6.2

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、治験薬と関連がある（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタットと関連があると判断された）有害事象は 72 例（47.7%）に認められた。治験薬と関連がある頻度の高い有害事象の SOC は、「神経系障害」であった（35 例、23.2%）。治験薬と関連がある頻度の高い有害事象は、頭痛、下痢、疲労、及び悪心であった（表 2.7.4-23）。

表 2.7.4-23　　治験薬と関連がある有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Subjects with any treatment-related TEAE		72 (47.7)
Nervous system disorders	神経系障害	35 (23.2)
Headache	頭痛	21 (13.9)
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.6)
Tremor	振戦	4 (2.6)
Somnolence	傾眠	3 (2.0)
Dysgeusia	味覚不全	2 (1.3)
Paraesthesia	錯感覚	2 (1.3)
Balance disorder	平衡障害	1 (0.7)
Burning sensation	灼熱感	1 (0.7)
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.7)
Dysarthria	構語障害	1 (0.7)
Migraine	片頭痛	1 (0.7)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (0.7)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	30 (19.9)
Fatigue	疲労	13 (8.6)
Pyrexia	発熱	10 (6.6)
Chills	悪寒	8 (5.3)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (1.3)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	2 (1.3)

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Pain	疼痛	2 (1.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.3)
Asthenia	無力症	1 (0.7)
Facial pain	顔面痛	1 (0.7)
Feeling hot	熱感	1 (0.7)
Feeling jittery	びくびく感	1 (0.7)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.7)
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.7)
Infusion site rash	注入部位発疹	1 (0.7)
Malaise	倦怠感	1 (0.7)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.7)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	29 (19.2)
Diarrhoea	下痢	14 (9.3)
Nausea	悪心	11 (7.3)
Abdominal pain	腹痛	5 (3.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3.3)
Vomiting	嘔吐	5 (3.3)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (2.6)
Flatulence	鼓腸	4 (2.6)
Constipation	便秘	2 (1.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.7)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.7)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.7)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.7)
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.7)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.7)
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (0.7)
Oral pain	口腔内痛	1 (0.7)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.7)
Swollen tongue	舌腫脹	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	19 (12.6)
Urticaria	蕁麻疹	7 (4.6)
Pruritus	そう痒症	6 (4.0)
Hyperhidrosis	多汗症	4 (2.6)

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Rash	発疹	4 (2.6)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (1.3)
Acne	ざ瘡	1 (0.7)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)
Erythema	紅斑	1 (0.7)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (0.7)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.7)
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.7)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (0.7)
Skin oedema	皮膚浮腫	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (7.9)
Dyspnoea	呼吸困難	7 (4.6)
Cough	咳嗽	2 (1.3)
Hypercapnia	高炭酸ガス血症	1 (0.7)
Hypoventilation	低換気	1 (0.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.7)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.7)
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (0.7)
Wheezing	喘鳴	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	11 (7.3)
Muscle spasms	筋痙縮	6 (4.0)
Myalgia	筋肉痛	4 (2.6)
Arthralgia	関節痛	2 (1.3)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.3)
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.7)
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (0.7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.7)
Neck pain	頚部痛	1 (0.7)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.7)
Investigations	臨床検査	7 (4.6)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	1 (0.7)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.7)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.7)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.7)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (0.7)

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (0.7)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.7)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (0.7)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.7)
Vascular disorders	血管障害	7 (4.6)
Flushing	潮紅	3 (2.0)
Hypertension	高血圧	2 (1.3)
Hypotension	低血圧	2 (1.3)
Pallor	蒼白	1 (0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.3)
Tachycardia	頻脈	3 (2.0)
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	1 (0.7)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.7)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (2.0)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.7)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.7)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.7)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.7)
Eye disorders	眼障害	1 (0.7)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.7)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.7)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.7)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.7)
Nightmare	悪夢	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.7)
Dysuria	排尿困難	1 (0.7)

Abbreviations: IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: 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: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.

Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.

Note: TEAEs were sorted in descending frequency by SOC, and within each SOC, the PTs were sorted by descending order of frequency.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.3.2

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の有害事象の大半は軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.4.2）。重度の有害事象は 25 例（16.6%）に認められた。重度の有害事象の SOC 別発現件数では、「傷害、中毒および処置合併症」が最も多く 7 例（4.6%）に 10 件報告された。その内訳は、偶発的過量投与、足関節部骨折、鎖骨骨折、転倒、大腿骨骨折、腓骨骨折、股関節部骨折、四肢損傷、脛骨骨折、及び外傷性血腫であった。

重度の有害事象は 40 件報告され、いずれも各 1 例での報告であった（表 2.7.4-24）。

表 2.7.4-24　　重度の有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Subjects with any severe TEAE		25 (16.6)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.3)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.7)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.0)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.7)
Femoral hernia	大腿ヘルニア	1 (0.7)
Pancreatitis	膵炎	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)
Chills	悪寒	1 (0.7)
Fatigue	疲労	1 (0.7)
Pain	疼痛	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.7)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.7)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.7)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (1.3)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (4.6)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.7)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.7)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.7)

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Fall	転倒	1 (0.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.7)
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.7)
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.7)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.7)
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (0.7)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (0.7)
Investigations	臨床検査	2 (1.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.7)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (2.0)
Arthralgia	関節痛	1 (0.7)
Dupuytren’s contracture	デュプイトラン拘縮	1 (0.7)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.7)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.7)
Weight bearing difficulty	体重支持困難	1 (0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.7)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)
Pruritus	そう痒症	1 (0.7)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.7)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.3)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (0.7)
Flushing	潮紅	1 (0.7)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: If a subject experienced more than 1 TEAE with different severity categories within the same SOC/PT, the subject was counted only once under the worst severity. If severity was missing, it was classified as “severe.”
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs were sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, the PTs also were sorted alphabetically.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.4.2

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象を、SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.5.2 に示す。

2.1.2.3　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における器官別又は症候群別の有害事象の解析

Pool 2 で頻度の高い SOC（発現割合が 30%を超える）は、「筋骨格系および結合組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、及び「臨床検査」であった（表 2.7.4-25）。

「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は 108 例（71.5%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 10%を超える）は、関節痛（49 例、32.5%）、筋肉痛（39 例、25.8%）、四肢痛（35 例、23.2%）、背部痛（34 例、22.5%）、筋痙縮（22 例、14.6%）、及び筋骨格痛（20 例、13.2%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象は 103 例（68.2%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 10%を超える）は上咽頭炎（41 例、27.2%）、尿路感染（23 例、15.2%）、上気道感染（19 例、12.6%）、及び COVID-19（18 例、11.9%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

「傷害、中毒および処置合併症」に分類される有害事象は 91 例（60.3%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 10%を超える）は転倒（66 例、43.7%）、ワクチン接種合併症（19 例、12.6%）、及び挫傷（18 例、11.9%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

「胃腸障害」に分類される有害事象は 84 例（55.6%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 10%を超える）は、下痢（33 例、21.9%）、悪心（32 例、21.2%）及び腹痛（19 例、12.6%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

「神経系障害」に分類される有害事象は 84 例（55.6%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 10%を超える）は、頭痛（54 例、35.8%）及び浮動性めまい（19 例、12.6%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象は 77 例（51.0%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 10%を超える）は、疲労（30 例、19.9%）及び発熱（20 例、13.2%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される有害事象は 74 例（49.0%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 10%を超える）は、口腔咽頭痛（24 例、15.9%）及び咳嗽（17 例、11.3%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

「臨床検査」に分類される有害事象は 46 例（30.5%）に認められた。発現割合が 10%を超える PT はなかった。頻度の高い PT は尿中血陽性、体温上昇、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 4 例、2.6%）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2）。

表 2.7.4-25　有害事象（SOC）の発現割合－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	108 (71.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	103 (68.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	91 (60.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	84 (55.6)
Nervous system disorders	神経系障害	84 (55.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	77 (51.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (49.0)
Investigations	臨床検査	46 (30.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	41 (27.2)
Vascular disorders	血管障害	31 (20.5)
Cardiac disorders	心臓障害	19 (12.6)
Psychiatric disorders	精神障害	19 (12.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	18 (11.9)
Eye disorders	眼障害	17 (11.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	17 (11.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	16 (10.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	13 (8.6)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	11 (7.3)
Immune system disorders	免疫系障害	7 (4.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (4.6)
Endocrine disorders	内分泌障害	6 (4.0)

System Organ Class		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (1.3)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.7)
Uncoded	未分類	1 (0.7)

Abbreviations: IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC.
Note: SOCs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs were sorted in descending frequency by SOC.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2

治験薬と関連がある有害事象のうち、頻度の高い SOC（発現割合が 10%を超える）は、「神経系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、及び「皮膚および皮下組織障害」であった（表 2.7.4-23）。

「神経系障害」に分類される治験薬と関連がある有害事象は 35 例（23.2%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 3%を超える）は頭痛（21 例、13.9%）であった。

「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される治験薬と関連がある有害事象は 30 例（19.9%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 3%を超える）は、疲労（13 例、8.6%）、発熱（10 例、6.6%）及び悪寒（8 例、5.3%）であった。

「胃腸障害」に分類される治験薬と関連がある有害事象は 29 例（19.2%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 3%を超える）は、下痢（14 例、9.3%）、悪心（11 例、7.3%）、腹痛（5 例、3.3%）、上腹部痛（5 例、3.3%）及び嘔吐（5 例、3.3%）であった。

「皮膚および皮下組織障害」に分類される治験薬と関連がある有害事象は 19 例（12.6%）に認められた。頻度の高い PT（発現割合が 3%を超える）は蕁麻疹（7 例、4.6%）及びそう痒症（6 例、4.0%）であった。

2.1.2.4　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における死亡

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、死亡に至った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 1.1.2）。

2.1.2.5　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）におけるその他の重篤な有害事象

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で、重篤な有害事象は 32 例（21.2%）に認められた（表 2.7.4-26）。重篤な有害事象の発現例数は、SOC 別では「傷害、中毒および処置合併症」が最も多く［8 例（5.3%）11 件］、当該 SOC で認められた PT は、足関節部骨折、鎖骨骨折、挫傷、大腿骨

骨折、腓骨骨折、股関節部骨折、腸骨骨折、肺挫傷、皮膚裂傷、脛骨骨折、及び外傷性血腫であった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は計 7 例（4.6%）に認められた（表 2.7.4-27）。複数例に発現した治験薬と関連がある重篤な有害事象は蕁麻疹（3 例、2.0%）及びアナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応（2 例、1.3%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象はすべて IAR であった。

重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4-28 に示す。

表 2.7.4-26　　重篤な有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Subjects with any TESAE		32 (21.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (5.3)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.7)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.7)
Contusion	挫傷	1 (0.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.7)
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.7)
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.7)
Ilium fracture	腸骨骨折	1 (0.7)
Pulmonary contusion	肺挫傷	1 (0.7)
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.7)
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (0.7)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (4.0)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	2 (1.3)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.7)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.7)
Pneumonia	肺炎	1 (0.7)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.7)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.7)
Viral myositis	ウイルス性筋炎	1 (0.7)
Vascular disorders	血管障害	4 (2.6)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (0.7)
Flushing	潮紅	1 (0.7)
Haemorrhage	出血	1 (0.7)
Hypotension	低血圧	1 (0.7)

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat** **(N = 151)** **n (%)**
Cardiac disorders	心臓障害	3 (2.0)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.7)
Bradycardia	徐脈	1 (0.7)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.0)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.7)
Femoral hernia	大腿ヘルニア	1 (0.7)
Pancreatitis	膵炎	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.0)
Chest pain	胸痛	1 (0.7)
Chills	悪寒	1 (0.7)
Pyrexia	発熱	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.0)
Lumbosacral radiculopathy	腰仙部神経根障害	1 (0.7)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7)
Syncope	失神	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.0)
Cough	咳嗽	1 (0.7)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.7)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.7)
Pneumothorax	気胸	1 (0.7)
Wheezing	喘鳴	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.0)
Urticaria	蕁麻疹	3 (2.0)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.3)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.7)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.7)
Eye disorders	眼障害	1 (0.7)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.7)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)
Dupuytren’s contracture	デュプイトラン拘縮	1 (0.7)

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.7)
Removal of internal fixation	内固定除去	1 (0.7)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: TESAE was defined as any serious 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: TESAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: A subject experiencing the same TESAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOC and PT terms were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TESAEs were sorted in descending frequency by SOC, and within each SOC, the PTs were sorted by descending order of frequency.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.7.2

表 2.7.4-27　　治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合（SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Subjects with any treatment-related TESAE		7 (4.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.0)
Urticaria	蕁麻疹	3 (2.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)
Chills	悪寒	1 (0.7)
Pyrexia	発熱	1 (0.7)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.3)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.7)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3)
Cough	咳嗽	1 (0.7)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.7)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.7)
Wheezing	喘鳴	1 (0.7)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.3)
Flushing	潮紅	1 (0.7)

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)** **n (%)**
Hypotension	低血圧	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.7)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7)

Abbreviations: IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event

Note: TESAE was defined as any serious 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: TESAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.

Note: Treatment-related TESAE (TESAE related to study drug) was defined as TESAE with the corresponding relationship to study drug marked as definite, probable, or possible.

Note: A subject experiencing the same TESAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.

Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.

Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.

Note: TESAEs were sorted in descending frequency by SOC, and within each SOC, the PTs were sorted by descending order of frequency.

Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.9.2

表 2.7.4-28 重篤な有害事象を発現した被験者一覧－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Study ID: ATB200-02

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Musculoskeletal and connective tissue disorders/ Dupuytren's contracture/ WORSENING OF DUPUYTREN'S CONTRACTURE D1/D3 LEFT HAND	筋骨格系および結合組織障害／ デュプイトラン拘縮／ 左手の D1/D3 のデュプイトラン拘縮の悪化	No/-	[redacted]2 0[redacted]	1240	[redacted]2 0[redacted]	1242	3	Yes	Unlikely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	Infections and infestations/ Pneumonia/ PNEUMONIA	感染症および寄生虫症／ 肺炎／ 肺炎	No/-	[redacted] 20[redacted]	374	[redacted] 20[redacted]	388	15	Yes	Not Related	Not Related	Not Applicable, Concomitant Medication, Non-Drug Therapy	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Diffuse large B-cell lymphoma/ DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, THICKENED LYMPH GLAND IN THE NECK ON THE LEFT SIDE	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）／ びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫／びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（左側頸部リンパ腺肥厚）	No/-	[redacted]2 0[redacted]- 15:26	519				Yes	Unlikely Related	Unlikely Related	ATB200 Drug Withdrawn, AT2221 Stopped Permanently, None	Severe: Grade 3	Not Recovered /Not Resolved
[redacted]	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pharyngeal oedema/ NASO-PHARYNGEAL EDEMA	呼吸器、胸郭および縦隔障害／ 咽頭浮腫／ 鼻咽頭浮腫	Yes/-	[redacted]2 0[redacted]- 11:05	71	[redacted]2 0[redacted]- 16:00	71	1	Yes	Probably Related	Unlikely Related	ATB200 Dose Reduced, AT2221 Dose Not Changed, None	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-02

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Urticaria/ URTICARIAL RASH	皮膚および皮下組織障害／蕁麻疹／蕁麻疹様皮疹	Yes/-	[redacted]2 0[redacted]- 13:00	85	[redacted]2 0[redacted]- 17:00	85	1	Yes	Probably Related	Unlikely Related	ATB200 Dose Reduced, AT2221 Dose Not Changed, None	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Urticaria/ URTICARIAL RASH	皮膚および皮下組織障害／蕁麻疹／蕁麻疹様皮疹	Yes/-	[redacted] 20[redacted]- 14:35	99	[redacted]2 0[redacted]- 19:35	99	1	Yes	Probably Related	Unlikely Related	ATB200 Drug Withdrawn, AT2221 Dose Not Changed, None	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
[redacted]	General disorders and administration site conditions/ Pyrexia/ FEVER	一般・全身障害および投与部位の状態／発熱／発熱	Yes/-	[redacted] 20[redacted]	1317	[redacted] 20[redacted]	1318	2	Yes	Possibly Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved
	Infections and infestations/ Urinary tract infection/ URINARY TRACK INFECTION	感染症および寄生虫症／尿路感染／尿路感染	No/-	[redacted] 20[redacted]	1317	[redacted] 20[redacted]	1328	12	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	General disorders and administration site conditions/ Chills/ CHILLS	一般・全身障害および投与部位の状態／悪寒／悪寒	Yes/-	[redacted] 20[redacted]- 11:36	321	[redacted] 20[redacted]- 13:00	321	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Dyspnoea/ SHORTNESS OF BREATH	呼吸器、胸郭および縦隔障害／呼吸困難／息切れ	Yes/-	[redacted] 20[redacted]- 11:36	321	[redacted] 20[redacted]- 13:00	321	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-02

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Wheezing/ WHEEZING	呼吸器、胸郭および縦隔障害／喘鳴／喘鳴	Yes/-	[redacted] 20[redacted]-11:36	321	[redacted] 20[redacted]-13:00	321	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Urticaria/ HIVES	皮膚および皮下組織障害／蕁麻疹／蕁麻疹	Yes/-	[redacted] 20[redacted]-11:36	321	[redacted] 20[redacted]-13:00	321	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Vascular disorders/ Flushing/ FLUSHING	血管障害／潮紅／潮紅	Yes/-	[redacted] 20[redacted]-11:36	321	[redacted] 20[redacted]-13:00	321	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Cough/ COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害／咳嗽／咳嗽	Yes/-	[redacted]2 0[redacted]-11:15	336	[redacted]2 0[redacted]-12:35	336	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Dyspnoea/ SHORTNESS OF BREATH	呼吸器、胸郭および縦隔障害／呼吸困難／息切れ	Yes/-	[redacted]2 0[redacted]-11:15	336	[redacted]2 0[redacted]-12:35	336	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Wheezing/ WHEEZING	呼吸器、胸郭および縦隔障害／喘鳴／喘鳴	Yes/-	[redacted]2 0[redacted]-11:15	336	[redacted]2 0[redacted]-12:35	336	1	Yes	Definitely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Clavicle fracture/ LEFT CLAVICLE FRACTURE	傷害、中毒および処置合併症／鎖骨骨折／左鎖骨骨折	No/-	[redacted] 20[redacted]-18:00	1919	[redacted]2 0[redacted]	2002	84	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication, Non-Drug Therapy	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-02

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Nervous system disorders/ Syncope/ VASOVAGAL SYNCOPE	神経系障害／ 失神／ 血管迷走神経性失神	No/-	[redacted]2 0[redacted]- 22:25	352	[redacted]2 0[redacted]- 15:08	353	2	Yes	Unlikely Related	Unlikely Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Traumatic haematoma/ TRAUMATIC HAEMATOMA	傷害、中毒および処置合併症／ 外傷性血腫／ 外傷性血腫	No/-	[redacted] 20[redacted]- 20:00	527	[redacted]20 [redacted]			Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication, Non-Drug Therapy	Severe: Grade 2	Recovered /Resolved
	Vascular disorders/ Haemorrhage/ PROLONGED HAEMORRHAGE	血管障害／ 出血／ 長時間の出血	No/-	[redacted]2 0[redacted]	567	[redacted]2 0[redacted]	567	1	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication, Non-Drug Therapy	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
[redacted]	Nervous system disorders/ Presyncope/ PRESYNCOPAL ATTACK	神経系障害／ 失神寸前の状態／ 失神前症状	Yes/-	[redacted]2 0[redacted]- 12:35	954	[redacted]2 0[redacted]- 13:00	954	1	Yes	Possibly Related	Unlikely Related	ATB200 Dose Reduced, AT2221 Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	Infections and infestations/ Lower respiratory tract infection/ LOWER RESPIRATORY TRACK INFECTION	感染症および寄生虫症／ 下気道感染／ 下気道感染	No/-	[redacted] 20[redacted]- 17:04	12	[redacted] 20[redacted]- 09:11	13	2	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication, Non-Drug Therapy	Mild: Grade 1	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-02

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
	Infections and infestations/ Diverticulitis/ SUSPECTED DIVERTICULITIS - NOT CONFIRMED	感染症および寄生虫症／憩室炎／憩室炎疑い - 未確認	No/-	[redacted]2 0[redacted]- 18:27	515	[redacted]2 0[redacted]- 14:35	517	3	Yes	Not Related	Not Related	Not Applicable, Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Infections and infestations/ Diverticulitis/ DIVERTICULITIS	感染症および寄生虫症／憩室炎／憩室炎	No/-	[redacted]2 0[redacted]- 16:00	934	[redacted]2 0[redacted]- 16:14	935	2	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Concomitant Medication	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved
	Gastrointestinal disorders/ Femoral hernia/ FEMORAL HERNIA	胃腸障害／大腿ヘルニア／大腿ヘルニア	No/-	[redacted]2 0[redacted]- 18:15	944	[redacted]2 0[redacted]- 10:26	957	14	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
	Infections and infestations/ Postoperative wound infection/ POST-OPERATIVE WOUND INFECTION	感染症および寄生虫症／術後創感染／術後創感染	No/-	[redacted] 20[redacted]- 11:24	971	[redacted]2 0[redacted]- 12:13	972	2	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, None	Mild: Grade 1	Recovered /Resolved
[redacted]	Cardiac disorders/ Supraventricular tachycardia/ SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	心臓障害／上室性頻脈／上室性頻脈	No/-	[redacted] 20[redacted]- 13:20	854	[redacted]2 0[redacted]- 16:04	854	1	Yes	Not Related	Not Related	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-03

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Immune system disorders/ Anaphylactoid reaction/ ANAPHYLACTOID REACTION	免疫系障害／アナフィラキシー様反応／アナフィラキシー様反応	Yes/No	[redacted] 20[redacted]	184	[redacted] 20[redacted]	184	1	Yes	Probable	Unrelated	Concomitant Medication, ATB200/Alglucosidase Alfa Discontinued	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-03/ATB200-07

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Vascular disorders/ Aortic aneurysm/ ABDOMINAL AORTA SACCIFORM ANEURYSM WORSENING	血管障害／大動脈瘤／腹部大動脈仙骨状動脈瘤の悪化	No/No	[redacted]2 0[redacted]	344	[redacted]2 0[redacted]	366	23	Yes	Unrelated	Unrelated	Drug Interrupted, Concomitant Medication, ATB200/Alglucosidase Alfa Interrupted, AT2221/Placebo Oral Capsule Interrupted	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
	Infections and infestations/ COVID-19 pneumonia/ INTERSTITIAL PNEUMONIA DUE TO COVID-19	感染症および寄生虫症／COVID-19 肺炎／COVID-19 による間質性肺炎	No/No	[redacted] 20[redacted]	387	[redacted] 20[redacted]	400	14	No	Unrelated	Unrelated	Non-Drug Therapy, ATB200/Alglucosidase Alfa Interrupted, AT2221/Placebo Oral Capsule Interrupted	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved
	Infections and infestations/ COVID-19 pneumonia/ INTERSTITIAL PNEUMONIA DUE TO COVID-19	感染症および寄生虫症／COVID-19 肺炎／COVID-19 による間質性肺炎	No/No	[redacted] 20[redacted]	388	[redacted] 20[redacted]	400	13	No	Unrelated	Unrelated	Drug Interrupted, ATB200/Alglucosidase Alfa Interrupted, AT2221/Placebo Oral Capsule Interrupted	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-03/ATB200-07

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Infections and infestations/ COVID-19 pneumonia/ PNEUMONIA TO COVID INFECTION	感染症および寄生虫症／ COVID-19 肺炎／ COVID-19 による肺炎	No/No	[redacted] 20[redacted]	738	[redacted] 20[redacted]	758	21	Yes	Unrelated	Unrelated	Drug Interrupted, Concomitant Medication, ATB200/Alglucosidase Alfa Interrupted	Severe	Recovered /Resolved
[redacted]	Eye disorders/ Conjunctival haemorrhage/ HYPOSPHAGMA RIGHT EYE	眼障害／ 結膜出血／ 右眼の結膜下出血	No/No	[redacted] 789 20[redacted]- 18:00		[redacted]2 791 0[redacted]		3	Yes	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed	Moderate: Grade 1	Recovered /Resolved
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Ilium fracture/ FRACTURE OF THE LEFT OS ILIUM	傷害、中毒および処置合併症／腸骨骨折 左腸骨骨折	No/No	[redacted] 177 20[redacted]		[redacted]2 267 0[redacted]		91	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved With Sequelae
[redacted]	Nervous system disorders/ Lumbosacral radiculopathy/ LUMBOSACRAL RADICULOPATHY	神経系障害／ 腰仙部神経根障害／ 腰仙部神経根障害	No/No	[redacted]2 581 0[redacted]		[redacted]2 608 0[redacted]		28	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved With Sequelae
[redacted]	Surgical and medical procedures/ Removal of internal fixation/ REMOVAL OF INTERNAL FIXATION	外科および内科処置／ 内固定除去／ 内固定除去	No/No	[redacted] 305 20[redacted]		[redacted] 307 20[redacted]		3	Yes	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed	Mild: Grade 1	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-03/ATB200-07

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Cardiac disorders/ Bradycardia/ EPISODIC BRADYCARDIA	心臓障害／ 徐脈／ 発作性徐脈	No/No	[redacted] 20[redacted]	183				Yes	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed	Moderate: Grade 3	Not Recovered /Not Resolved
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Fibula fracture/ FRACTURE OF LEFT FIBULA	傷害、中毒および処置合併症／ 腓骨骨折／ 左腓骨骨折	No/Yes	[redacted]2 0[redacted]	465	[redacted]2 0[redacted]	469	5	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved With Sequelae
	Injury, poisoning and procedural complications/ Tibia fracture/ FRACTURE OF LEFT TIBIA	傷害、中毒および処置合併症／ 脛骨骨折／ 左脛骨骨折	No/Yes	[redacted]2 0[redacted]	465	[redacted]2 0[redacted]	469	5	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved With Sequelae
	Injury, poisoning and procedural complications/ Femur fracture/ BROKEN FEMUR	傷害、中毒および処置合併症／ 大腿骨骨折／ 大腿骨骨折	No/Yes	[redacted] 20[redacted]	583				Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Not Recovered /Not Resolved
	Injury, poisoning and procedural complications/ Tibia fracture/ BROKEN TIBIA	傷害、中毒および処置合併症／ 脛骨骨折／ 脛骨骨折	No/Yes	[redacted] 20[redacted]	583				Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Not Recovered /Not Resolved
[redacted]	Infections and infestations/ Viral myositis/ POST INFLUENZA COMPLICATION	感染症および寄生虫症／ ウイルス性筋炎／ インフルエンザ後の合併症	No/No	[redacted]2 0[redacted]- 23:38	279	[redacted]2 0[redacted]	426	148	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-03/ATB200-07

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Hip fracture/ BROKEN HIP	傷害、中毒および処置合併症／ 股関節部骨折／ 股関節部骨折	No/Yes	[redacted] 20[redacted]	728	[redacted]2 0[redacted]	853	126	Yes	Unrelated	Unrelated	Drug Interrupted, Concomitant Medication, ATB200/Alglucosidase Alfa Interrupted, AT2221/Placebo Oral Capsule Interrupted	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Abdominal pain/ ABDOMINAL PAIN	胃腸障害／ 腹痛／ 腹痛	No/No	[redacted] 20[redacted]	43	[redacted]2 0[redacted]- 15:27	50	8	Yes	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Ankle fracture/ RIGHT ANKLE FRACTURE (TRANS SYNDESMOTIC FRACTURE OF THE RIGHT FIBULA)	傷害、中毒および処置合併症／ 足関節部骨折／ 右足首骨折（右腓骨の脛腓靭帯結合部骨折）	No/Yes	[redacted] 20[redacted]- 23:30	658	[redacted] 20[redacted]	729	72	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 2	Recovered /Resolved
[redacted]	Injury, poisoning and procedural complications/ Contusion/ FACIAL CONTUSIONS	傷害、中毒および処置合併症／ 挫傷／ 顔面の打撲傷	No/No	[redacted] 20[redacted]- 23:00	164	[redacted]2 0[redacted]- 11:00	173	10	Yes	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
	Injury, poisoning and procedural complications/ Skin laceration/ CHIN LACERATION	傷害、中毒および処置合併症／ 皮膚裂傷／ 顎の裂傷	No/No	[redacted] 20[redacted]- 23:00	164	[redacted]2 0[redacted]- 11:00	173	10	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-07

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders/ Urticaria/ URTICARIA OF UPPER LIMBS AND TRUNK	皮膚および皮下組織障害／蕁麻疹／上肢及び体幹の蕁麻疹	Yes/No	[redacted] 20[redacted]-15:00	1	[redacted] 20[redacted]	1	1	Yes	Definite	Definite	Drug Withdrawn, ATB200/Alglucosidase Alfa Discontinued, AT2221/Placebo Oral Capsule Discontinued	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved
	Vascular disorders/ Hypotension/ HYPOTENSION	血管障害／低血圧／低血圧	Yes/No	[redacted] 20[redacted]-15:00	1	[redacted] 20[redacted]	1	1	Yes	Definite	Definite	Drug Withdrawn, ATB200/Alglucosidase Alfa Discontinued, AT2221/Placebo Oral Capsule Discontinued	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	General disorders and administration site conditions/ Chest pain/ CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態／胸痛／胸痛	No/No	[redacted]2 472 0[redacted]		[redacted]2 490 0[redacted]		19	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 1	Recovered /Resolved
	Injury, poisoning and procedural complications/ Pulmonary contusion/ RIGHT LUNG CONTUSION	傷害、中毒および処置合併症／肺挫傷／右肺挫傷	No/No	[redacted]2 472 0[redacted]		[redacted]2 490 0[redacted]		19	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 1	Recovered /Resolved
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumothorax/ RIGHT PNEUMOTHORAX	呼吸器、胸郭および縦隔障害／気胸／右気胸	No/No	[redacted]2 472 0[redacted]		[redacted]2 490 0[redacted]		19	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate: Grade 1	Recovered /Resolved
[redacted]	Cardiac disorders/ Arrhythmia/ CARDIAC ARRHYTHMIA	心臓障害／不整脈／不整脈	No/No	[redacted]2 113 0[redacted]		[redacted]2 116 0[redacted]		4	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved

Study ID: ATB200-07

Subject ID	System Organ Class/ Preferred Term/ Verbatim		IAR/due to a fall?	AE Start Date-Time	AE Start Day [1]	AE Stop Date-Time	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity: Grade	Outcome
[redacted]	Gastrointestinal disorders/ Pancreatitis/ PANCREATITIS	胃腸障害／膵炎／膵炎	No/No	[redacted]2 0[redacted]	119	[redacted]2 0[redacted]	132	14	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
	Hepatobiliary disorders/ Bile duct stone/ CHOLEDOCHOLITHIASIS	肝胆道系障害／胆管結石／総胆管結石症	No/No	[redacted]2 0[redacted]	119	[redacted]2 0[redacted]	132	14	Yes	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Severe: Grade 3	Recovered /Resolved
[redacted]	Infections and infestations/ COVID-19 pneumonia/ COVID-19 PNEUMONIA	感染症および寄生虫症／COVID-19 肺炎／COVID-19 肺炎	No/No	[redacted] 20[redacted]	108	[redacted] 20[redacted]	137	30	Yes	Unrelated	Unrelated	Drug Interrupted, Concomitant Medication, ATB200/Alglucosidase Alfa Interrupted, AT2221/Placebo Oral Capsule Interrupted	Moderate: Grade 2	Recovered /Resolved
[redacted]	Immune system disorders/ Anaphylactic reaction/ ANAPHYLAXIS	免疫系障害／アナフィラキシー反応／アナフィラキシー	Yes/No	[redacted]2 0[redacted]- 13:00	57	[redacted]2 0[redacted]- 15:10	57	1	Yes	Definite	Possible	Drug Withdrawn, Concomitant Medication, ATB200/Alglucosidase Alfa Discontinued, AT2221/Placebo Oral Capsule Discontinued	Moderate: Grade 3	Recovered /Resolved

ATB200= Cipaglucosidase alfa; AT2221= Miglustat; IAR = Infusion-associated reaction; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
If the subject received ATB200/AT2221 in Study ATB200-03 but did not enroll in Study ATB200-07 the study ID is shown as ATB200-03. If the subject enrolled in Study ATB200-07 and received ATB200/AT2221 in Study ATB200-03 the study ID is shown as ATB200-03/ATB200-07. If the subject enrolled in Study ATB200-07 and received Alglucosidase alfa/Placebo in Study ATB200-03 the study ID is shown as ATB200-07.
TEAE is defined as any event that started or changed in the intensity on or after the first dose of study drug. Study drug is defined as the intended regimen of ATB200 IV + AT2221 oral capsules.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA Version 23.0.
[1] AE Start/Stop Day is relative to the date of the first dose of study drug. Study drug is defined as the intended regimen of cipaglucosidase alfa IV + miglustat oral capsules for Pool 2.
[2] Duration = AE Stop Date –AE Start Date + 1.
Program Source: l0ae0sae0p2.sas Generated: [redacted]20[redacted] 11:02
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (Ver. 2), Listing 1.2.2

2.1.2.6　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）におけるその他の重要な有害事象

2.1.2.6.1　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における中止に至った有害事象

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、中止に至った有害事象が 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）（Section 2.1.2.1）。また、1 例（被験者番号 [redacted]）が治験薬非投与下で発現した（ATB200-03 試験で治験薬の最終投与後 30 日を過ぎて発現）重篤な有害事象である COVID-19 肺炎により ATB200-03 試験を中止し、その後 ATB200-07 試験に移行した。ATB200-03 試験の中止に至った有害事象が認められた被験者については Pool 1 で述べている（Section 2.1.1.6.2）。ここでは Pool 2 で中止に至った有害事象が認められた別の 5 例について示す。

- ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted] は、有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）により中止した。本事象は重篤であり、治験薬と関連なしと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2 and Listing 1.3.2）。
- ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted] は、有害事象（蕁麻疹）により中止した。本事象は IAR であり、重篤で治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2 and Listing 1.3.2）。
- ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted] が 2 件の有害事象（蕁麻疹及び低血圧）により中止した。これらの事象は重篤であり、ATB200-07 試験の Day 1 に治験薬の投与中断に至り、その後、治験責任医師がこの 2 件の重篤な有害事象により被験者の中止を決定した。これらの事象は IAR であり、重篤で治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.3.2 and Module 5.3.5.3, Summary of Clinical Efficacy (ver.1), Listing 9）。
- ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted] は、有害事象（アナフィラキシー反応）により中止した。本事象は IAR であり、重篤で治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2 and Listing 1.3.2）。
- ATB200-03/ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted] は、有害事象（蕁麻疹）により中止した。本事象は IAR であり、非重篤で治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2 and Listing 1.3.2）。

Pool 2 で中止に至った有害事象が認められた上記 5 例のうち 4 例の事象はいずれも IAR であった（被験者番号 [redacted]、被験者番号 [redacted]、被験者番号 [redacted]、及び被験者番号 [redacted]）。中止に至った有害事象が認められた 5 例の詳細な叙述へのリンクは Section 9.1 に示す。

2.1.2.7　　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における IAR

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、IAR は 50 例（33.1%）に認められた。IAR が 11～19 件認められた被験者は 6 例（12.0%）、20 件以上認められた被験者は 4 例（8.0%）であった（表 2.7.4-29）。

IAR による死亡はなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.6.2）。

Pool 1 で治験薬と関連がある IAR により治験薬の投与中止に至った 2 例（1.6%）（Section 2.1.1.7）のほか、Pool 2 の 4 例（蕁麻疹及び低血圧 1 例、蕁麻疹 2 例、アナフィラキシー反応 1 例、いずれも軽度又は中等度）が治験薬と関連がある IAR により治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.7.2）。

表 2.7.4-29　　IAR 件数の要約－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)
Subjects with IAR-TEAE, n (%) [a]	50 (33.1)
Total number of IAR-TEAE	286
Number of IAR-TEAE (by category), n (%) [b]	
1	11 (22.0)
2	11 (22.0)
3	5 (10.0)
4 - 6	11 (22.0)
7 - 10	2 (4.0)
11 - 19	6 (12.0)
≥ 20	4 (8.0)
Time to first IAR-TEAE (Weeks) [c]	
n	50
Mean (SD)	34.040 (45.247)
Median (Q1, Q3)	9.214 (2.143, 45.286)
Min, Max	0.14, 188.14

Abbreviations: IAR = infusion-associated reaction, IV = intravenous(ly); N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; TEAE = treatment-emergent 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.

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Safety population.

[b] Percentages were based on the number of subjects with IAR-TEAE in the Safety population.

[c] Time to first IAR-TEAE (Weeks) = (date of the first IAR-TEAE – date of first dose of study drug + 1) / 7.

Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.12.2

頻度の高い IAR は、頭痛（15 例、9.9%）、発熱（9 例、6.0%）、悪寒（8 例、5.3%）、悪心及び蕁麻疹（各 7 例、4.6%）、並びにそう痒症（6 例、4.0%）であった（表 2.7.4-30）。

表 2.7.4-30 IAR として報告された有害事象の発現割合（2 例以上、SOC 及び PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat** **(N = 151)** **n (%)**
Subjects with any TEAE reported to be IAR		50 (33.1)
Nervous system disorders	神経系障害	23 (15.2)
Headache	頭痛	15 (9.9)
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.6)
Dysgeusia	味覚不全	2 (1.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	22 (14.6)
Pyrexia	発熱	9 (6.0)
Chills	悪寒	8 (5.3)
Fatigue	疲労	5 (3.3)
Pain	疼痛	2 (1.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18 (11.9)
Nausea	悪心	7 (4.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (2.6)
Diarrhoea	下痢	4 (2.6)
Vomiting	嘔吐	4 (2.6)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (2.0)
Abdominal pain	腹痛	3 (2.0)
Flatulence	鼓腸	2 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (10.6)
Urticaria	蕁麻疹	7 (4.6)
Pruritus	そう痒症	6 (4.0)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.0)
Rash	発疹	3 (2.0)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.0)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (3.3)
Cough	咳嗽	2 (1.3)
Vascular disorders	血管障害	6 (4.0)
Flushing	潮紅	2 (1.3)
Hypertension	高血圧	2 (1.3)
Hypotension	低血圧	2 (1.3)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (2.6)
Myalgia	筋肉痛	3 (2.0)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (2.0)
Tachycardia	頻脈	2 (1.3)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.3)
Investigations	臨床検査	2 (1.3)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.3)

Abbreviations: IAR = infusion-associated reaction; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs were sorted in descending frequency by SOC, and within each SOC, the PTs were sorted by descending order of frequency.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2

治験薬と関連がある IAR を発現した被験者は計 50 例（33.1%）であった。いずれの IAR も治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4-31）。頻度の高い治験薬と関連がある IAR の SOC は、「神経系障害」（23 例、15.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（22 例、14.6%）、「胃腸障害」（18 例、11.9%）、「皮膚および皮下組織障害」（16 例、10.6%）であった。

頻度の高い治験薬と関連がある IAR は、因果関係を問わない頻度の高い IAR と同じであった。

表 2.7.4-31　IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT、及び治験薬との因果関係別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Subjects with any unrelated TEAE		0	15 (9.9)	0
Subjects with any related TEAE		50 (33.1)	35 (23.2)	50 (33.1)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Tachycardia	頻脈	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18 (11.9)	14 (9.3)	18 (11.9)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)
Abdominal pain	腹痛	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (2.6)	2 (1.3)	4 (2.6)
Diarrhoea	下痢	4 (2.6)	3 (2.0)	4 (2.6)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Flatulence	鼓腸	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Nausea	悪心	7 (4.6)	5 (3.3)	7 (4.6)
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Swollen tongue	舌腫脹	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	4 (2.6)	3 (2.0)	4 (2.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	22 (14.6)	11 (7.3)	22 (14.6)
Asthenia	無力症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Chills	悪寒	8 (5.3)	2 (1.3)	8 (5.3)
Facial pain	顔面痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Fatigue	疲労	5 (3.3)	3 (2.0)	5 (3.3)
Feeling hot	熱感	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Infusion site rash	注入部位発疹	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Malaise	倦怠感	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pain	疼痛	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Pyrexia	発熱	9 (6.0)	2 (1.3)	9 (6.0)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Investigations	臨床検査	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (2.6)	4 (2.6)	4 (2.6)
Arthralgia	関節痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Myalgia	筋肉痛	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Neck pain	頚部痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	23 (15.2)	12 (7.9)	23 (15.2)
Burning sensation	灼熱感	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.6)	0	4 (2.6)
Dysgeusia	味覚不全	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Headache	頭痛	15 (9.9)	8 (5.3)	15 (9.9)
Migraine	片頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Somnolence	傾眠	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Tremor	振戦	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nightmare	悪夢	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Dysuria	排尿困難	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.0)	3 (2.0)	9 (6.0)
Cough	咳嗽	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (3.3)	1 (0.7)	5 (3.3)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Wheezing	喘鳴	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (10.6)	8 (5.3)	16 (10.6)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151)		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Erythema	紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hyperhidrosis	多汗症	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pruritus	そう痒症	6 (4.0)	2 (1.3)	6 (4.0)
Rash	発疹	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Urticaria	蕁麻疹	7 (4.6)	2 (1.3)	7 (4.6)
Vascular disorders	血管障害	6 (4.0)	4 (2.6)	6 (4.0)
Flushing	潮紅	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Hypertension	高血圧	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
Hypotension	低血圧	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
Pallor	蒼白	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)

Abbreviations: IAR = infusion-associated reaction; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: “Related” included definite, probable, and possibly related; “not related” included unlikely and unrelated.
Note: If a subject experienced more than 1 TEAE with different relationship categories within the same SOC/PT, only the worst case (related TEAE) was reported.
Note: The pooled designation (in the Total column) was considered “related” if the 2 categories of the individual relationships were discordant (ie, “related” to one and “not related” to the other); the pooled designation (in the Total column) was concordant with the individual categories if the 2 categories of the individual relationships were concordant (ie, “related” to both or “not related” to both).
Note: If relationship was missing, it was classified as “related.”
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs were sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, the PTs also were sorted alphabetically.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.11.2

Pool 2 の 9,185 回の投与のうち、155 回（1.7%）で IAR が認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.13.2）。Pool 2 で認められた全 IAR の大多数が、軽度又は中等度と判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.4.2）。Pool 2 の IAR 286 件（表 2.7.4-29）のうち、重度の IAR は 3 例に 9 件報告された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.4.2）。

- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-02 試験の Day 71 に重度の IAR の咽頭浮腫を発現した。本事象は重篤な事象であった。本事象はシパグルコシダーゼ アルファとおそらく関

連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと判断され、同日に回復した。シパグルコシダーゼ アルファを減量し、ミグルスタットの用量は変更しなかった。

- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-03 試験の Day 184 に重度の IAR のアナフィラキシー様反応を発現した。本事象は Pool 1 の IAR に関する項に記載した（Section 2.1.1.7）。
- 被験者番号 [redacted] は、重度の IAR である蕁麻疹 5 件（ATB200-03 試験の Day 1 に 2 件、Day 15 に 2 件、Day 29 に 1 件）を含む重度の IAR を 7 件発現した。Day 29 に重度の IAR である悪寒及びそう痒症（各 1 件）も発現した。これらの事象は Pool 1 の IAR に関する項に記載した（Section 2.1.1.7）。

Pool 2 において、7 例に 17 件の重篤な IAR が報告された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.5.2）。

- 被験者番号 [redacted] は、Day 1（ATB200-07 試験）に重篤な IAR を 2 件（蕁麻疹及び低血圧）併発した。いずれの事象もシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの両剤と明らかに関連ありと判断され、同日に回復した。蕁麻疹に対して薬剤が投与され、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与は中断された。その後、治験責任医師はこれら 2 事象による被験者の試験中止を決定した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.2.2）。
- 被験者番号 [redacted] は、3 件の重篤な IAR を発現した。1 件は ATB200-02 試験の Day 71 に発現した咽頭浮腫（重度の事象としても上述）であり、2 件は ATB200-02 試験の Day 85 及び Day 99 に発現した蕁麻疹であった。いずれの事象もシパグルコシダーゼ アルファとおそらく関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと判断され、いずれも事象の発現日と同日に回復した。咽頭浮腫及び 1 回目の蕁麻疹ではシパグルコシダーゼ アルファを減量し、2 回目の蕁麻疹ではシパグルコシダーゼ アルファの投与を中止した。いずれの事象についてもミグルスタットの用量は変更しなかった。
- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-02 試験の Day 1317 に、重篤な IAR として発熱を発現した。本事象はシパグルコシダーゼ アルファと関連あるかもしれない、ミグルスタットとおそらく関連なしと判断され、翌日に回復した。本事象に対して薬剤が投与され、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの用量に変更はなかった。
- 被験者番号 [redacted] に 8 件の重篤な IAR が発現した。ATB200-02 試験の Day 321 に悪寒、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、及び潮紅が発現した。ATB200-02 試験の Day 336 に咳嗽、呼吸困難、及び喘鳴が発現した。全 8 事象がシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと判断され、いずれも同日に回復した。本事象に対して薬剤が投与され、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの用量に変更はなかった。
- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-03 試験の Day 184 に重篤な IAR であるアナフィラキシー様反応を発現した。本事象は Pool 1 の IAR に関する項に記載した（Section 2.1.1.7）。
- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-02 試験の Day 954 に、重篤な IAR である失神寸前の状態を発現した。本事象はシパグルコシダーゼ アルファと関連あるかもしれない、ミグ

ルスタットとおそらく関連なしと判断され、同日に回復した。非薬物療法が実施され、シパグルコシダーゼ アルファは減量され、ミグルスタットの用量は変更されなかった。

- 被験者番号 [redacted] は、ATB200-07 試験の Day 57 に重篤な IAR であるアナフィラキシー反応を発現した。本事象はシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットと関連あるかもしれないと判断され、同日に回復した。事象に対して薬剤が投与され、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与は中止された。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において IAR として報告された有害事象の発現割合を、SOC、PT、及び IAR の既往歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2.6 に示す。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において IAR として報告された有害事象の発現割合を、SOC、PT、治験薬との因果関係及び IAR の既往歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.11.2.6 に示す。

IAR が発現した個々の被験者別の注入回数及び IAR の要約を Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.8.2 に示す。

2.1.3　その他の注目すべき有害事象

2.1.3.1　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®（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）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。

2.1.3.1.1　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（Section 2.1.1.6.2 参照）。また、臨床試験データベースから、「過敏症」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」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。

Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における過敏症／アナフィラキシー反応に該当する有害事象の要約を、PT 別及び ERT 治療歴別（全被験者、ERT 既治療被験

者、ERT 未治療被験者）にそれぞれ Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.1 及び Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.1 に示す。さらに、過敏症に該当する有害事象及びアナフィラキシー反応に該当する有害事象の経時的な要約を、Pool 1（ATB200-03 試験）については Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.2（ERT 既治療被験者）及び Table 3.15.1.3（ERT 未治療被験者）に、Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）については Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.2（ERT 既治療被験者）及び Table 3.15.2.3（ERT 未治療被験者）に示す。

「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に該当する有害事象を、投与群別（ALGLU/プラセボ及び本併用）及び ERT 治療歴別に表 2.7.4-32 に要約する。

表 2.7.4-32　　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 Preferred Term - n (%)		Pool 1 (Controlled Study ATB200-03)				Pool 2 (All Studies ATB200-02/03/07)		
		AA/ 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)
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction	過敏症／ アナフィラキシー反応	15 (39.5)	22 (25.9)	16 (24.6)	6 (30.0)	70 (46.4)	49 (41.9)	21 (61.8)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.6)	6 (7.1)	5 (7.7)	1 (5.0)	13 (8.6)	10 (8.5)	3 (8.8)
Cough	咳嗽	0	4 (4.7)	3 (4.6)	1 (5.0)	17 (11.3)	10 (8.5)	7 (20.6)
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (2.4)	2 (3.1)	0	2 (1.3)	2 (1.7)	0
Flushing	潮紅	0	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (5.0)	4 (2.6)	2 (1.7)	2 (5.9)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	2 (2.4)	0	2 (10.0)	3 (2.0)	0	3 (8.8)
Pruritus	そう痒症	3 (7.9)	2 (2.4)	2 (3.1)	0	9 (6.0)	7 (6.0)	2 (5.9)
Rash	発疹	3 (7.9)	2 (2.4)	2 (3.1)	0	11 (7.3)	7 (6.0)	4 (11.8)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	0	1 (1.2)	1 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Asthma	喘息	1 (2.6)	1 (1.2)	1 (1.5)	0	3 (2.0)	3 (2.6)	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.2)	1 (1.5)	0	5 (3.3)	3 (2.6)	2 (5.9)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (2.6)	1 (1.2)	0	1 (5.0)	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (2.9)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	0	1 (1.2)	1 (1.5)	0	1(0.7)	1(0.9)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (2.6)	1 (1.2)	1 (1.5)	0	3 (2.0)	2 (1.7)	1 (2.9)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (1.2)	1 (1.5)	0	3 (2.0)	2 (1.7)	1 (2.9)
Sneezing	くしゃみ	1 (2.6)	1 (1.2)	0	1 (5.0)	1 (0.7)	0	1 (2.9)

SMQ Preferred Term - n (%)		Pool 1 (Controlled Study ATB200-03)				Pool 2 (All Studies ATB200-02/03/07)		
		AA/ 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)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (1.2)	1 (1.5)	0	8 (5.3)	8 (6.8)	0
Application site eczema	適用部位湿疹	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0
Application site rash	適用部位発疹	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.6)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (2.9)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (2.6)	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (5.9)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (2.6)	0	0	0	1(0.7)	1(0.9)	0
Infusion site rash	注入部位発疹	1 (2.6)	0	0	0	1(0.7)	1(0.9)	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (2.6)	0	0	0	1(0.7)	1 (0.9)	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.7)	1 (2.9)
Blister	水疱	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.7)	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (2.9)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.7)	0
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.7)	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Bronchospasm	気管支痙攣	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Choking	息詰まり	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)
Cyanosis	チアノーゼ	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)

SMQ Preferred Term - n (%)		Pool 1 (Controlled Study ATB200-03)				Pool 2 (All Studies ATB200-02/03/07)		
		AA/ 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)
Eczema	湿疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Hyperventilation	過換気	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)
Lip swelling	口唇腫脹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Skin oedema	皮膚浮腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Swelling	腫脹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.9)
Swollen tongue	舌腫脹	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.9)	0

Abbreviations: AA = alglucosidase alfa; AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; exp = experienced; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SMQ = standardized MedDRA query; TEAE = treatment-emergent 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.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.1 and Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.1

Pool 1（ATB200-03 試験）

Pool 1 では 85 例が本併用を投与され、38 例が ALGLU/プラセボを投与されたが、「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はそれぞれ 22 例（25.9%）及び 15 例（39.5%）に発現した。本併用群で頻度の高い（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 例、7.1%）、咳嗽（4 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 例、2.4%）であった。ALGLU/プラセボ群で頻度の高い（2 例以上に発現）「過敏症／アナフィラキシー反応」の PT は、そう痒症及び発疹（各 3 例、7.9%）であった。本併用群では「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 例（24.6%）、6 例（30.0%）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.1）。ERT 未治療被験者 6 例で認められた「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象には、呼吸困難、咳嗽、潮紅、口腔内潰瘍形成、アレルギー性皮膚炎、及びくしゃみの事象が含まれたが、いずれも重篤又は重度の事象ではなかったことに注意すべきである（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.3, Listing 1.10.1, and Listing 1.11.1）。

Pool 1（ATB200-03 試験）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。「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象は、投与開始後 0 ヵ月超～4 ヵ月以内に 65 例中 7 例（10.8%）に、投与開始後 4 ヵ月超～8 ヵ月以内では 64 例中 6 例（9.4%）に、投与開始後 8 ヵ月超～12 ヵ月以内では 62 例中 4 例（6.5%）に、投与開始後 12 ヵ月超～16 ヵ月以内では 60 例中 1 例（1.7%）に発現した。本併用の投与開始後 16 ヵ月を超えて発現した「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.2）。

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。「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象は、投与開始後 0 ヵ月超～4 ヵ月以内に 20 例中 2 例（10.0%）に、投与開始後 4 ヵ月超～8 ヵ月以内では 20 例中 4 例（20.0%）に、投与開始後 8 ヵ月超～12 ヵ月以内では 20 例中 1 例（5.0%）に発現した。本併用の投与開始後 12 ヵ月を超えてから発現した「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.15.1.3）。

Pool 1（ATB200-03 試験）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を発現し、治験薬の投与中止に至った。被験者番号 [redacted]（Section 9.1）に全身性そう痒症、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重篤なアナフィラキシー様反応が認められたが、注入を中止し、適切な管理により回復した。当該被験者は ERT の治療歴を有しており、過去の ERT では前投薬は行われていなかった。過去の ERT で注入に伴う過敏症反応は認められなかった。当該被験者は、本有害事象を理由に試験を中止した（被験者の同意撤回）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

Pool 2 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は、本併用被験者 151 例中 70 例（46.4%）に認められた。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 例、11.3%）、呼吸困難（13 例、8.6%）、発疹（11 例、7.3%）、そう痒症（9 例、6.0%）、蕁麻疹（8 例、5.3%）、胸部不快感（5 例、3.3%）、潮紅（4 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 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かった［それぞれ 49 例（41.9%）及び 21 例（61.8%）］（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（経過は Section 9.1）（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.5）。この 5 例中 4 例がこれらの重篤な有害事象により試験を中止した。内訳は、ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted]［アナフィラキシー様反応（Pool 1 で上述）］、ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]（蕁麻疹）、並びに ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]（低血圧及び蕁麻疹）、及び被験者番号 [redacted]（アナフィラキシー反応）であった。5 例目の被験者（ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]）は、咳嗽、悪寒、呼吸困難、潮紅、蕁麻疹及び喘鳴を発現したが、問題なく管理され、治験を継続することができた。「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象により 5 例が試験を中止したが、4 例は上記の重篤な「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象により中止し、他の 1 例は非重篤な「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象により中止した。具体的には、ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted] が蕁麻疹により中止した。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の本併用被験者における「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象の経時的な要約を、Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.2（ERT 既治療被験者）及び Table 3.15.2.3（ERT 未治療被験者）に示す。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の本併用群の ERT 既治療被験者（117 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 16 ヵ月以内に当該事象を発現した（表 2.7.4-33）。

表 2.7.4-33　本併用被験者における注目すべき有害事象の推移の要約：過敏症／アナフィラキシー反応－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－ERT 既治療被験者

SMQ		ERT-experienced, n (%)						
		> 0 to 4 months (N = 117)	> 4 to 8 months (N = 113)	> 8 to 12 months (N = 110)	> 12 to 16 months (N = 109)	> 16 to 20 months (N = 94)	> 20 to 24 months (N = 87)	> 24 months (N = 80)
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction	過敏症／アナフィラキシー反応	17 (14.5)	8 (7.1)	7 (6.4)	13 (11.9)	7 (7.4)	4 (4.6)	10 (12.5)

Abbreviations: ERT = enzyme-replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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 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: Total duration for subjects with disposition event = (date of last dose – date of first dose + 1 + 30) / 30.4. For subjects who took cipaglucosidase alfa IV + miglustat in Study ATB200-03 and then continued in Study ATB200-07, duration was calculated as the sum of durations in each study plus 30 days.
Note: For subjects who were ongoing at study cutoff date (13 December 2021 for Study ATB200-02 and 11 January 2022 for Study ATB200-07), duration did not include the additional 30 days.
Note: Month for TEAE was calculated as (AE start date – first dose date of study drug + 1) / 30.4.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.2

Pool 2 の本併用群の ERT 未治療被験者（34 例）でも同様に、「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 16 ヵ月以内に当該事象を発現した（表 2.7.4-34）。

表 2.7.4-34　本併用被験者における注目すべき有害事象の推移の要約：過敏症／アナフィラキシー反応－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－ERT 未治療被験者

SMQ		ERT-naïve, n (%)						
		> 0 to 4 months (N = 34)	> 4 to 8 months (N = 34)	> 8 to 12 months (N = 34)	> 12 to 16 months (N = 34)	> 16 to 20 months (N = 29)	> 20 to 24 months (N = 27)	> 24 months (N = 25)
Hypersenstivity/ Anaphylactic reaction, n (%)	過敏症／アナフィラキシー反応	6 (17.6)	9 (26.5)	4 (11.8)	4 (11.8)	3 (10.3)	3 (11.1)	10 (40.0)

Abbreviations: ERT = enzyme-replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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 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: Total duration for subjects with disposition event = (date of last dose – date of first dose + 1 + 30) / 30.4. For subjects who took cipaglucosidase alfa IV + miglustat in Study ATB200-03 and then continued in Study ATB200-07, duration was calculated as the sum of durations in each study plus 30 days.
Note: For subjects who were ongoing at study cutoff date (13 December 2021 for Study ATB200-02 and 11 January 2022 for Study ATB200-07), duration did not include the additional 30 days.
Note: Month for TEAE was calculated as (AE start date – first dose date of study drug + 1) / 30.4.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.15.2.3

「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。ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の併合データセットで検索された 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの過敏症、アナフィラキシー、及び IAR（重篤及び非重篤）のすべてを検討し、アナフィラキシー（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応など）と一致する有害事象又はアナフィラキシーの Sampson 基準の 1 つ以上を満たす一連の事象を発現した被験者を特定した。特定後には、これらの症例のさらなる医学的評価を行い、当該事象をアナフィラキシー症例とみなすべきかを判断した。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が発現し、アナフィラキシーの Sampson 基準の少なくとも 1 つを満たし、ア

ナフィラキシーと一致する病歴を有する計 4 例の症例が特定された。4 例で認められた当該事象はいずれも重篤であった。これらの症例の内訳は ATB200-02 試験での咳嗽、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 試験での蕁麻疹及び低血圧を発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）であった。

結論

Pool 1 では、本併用被験者で報告された「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象の割合は、ALGLU/プラセボ群と同程度であった。Pool 1 では本併用群の ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で「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に顕著な差は認められなかったが、Pool 2 では非重篤な「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象の割合は ERT 未治療被験者が高かった。「過敏症／アナフィラキシー反応」に該当する有害事象の多くは、いずれの併合解析集団においても本併用開始後 16 ヵ月以内に発現し、新規の有害事象の発現割合は経時的に低下する傾向がみられた。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症例に基づき、「免疫グロブリン G（IgG）抗体及び免疫グロブリン E（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。

2.1.3.1.2　　IAR（シパグルコシダーゼ アルファに関連）

IAR 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。乳児型ポンペ病（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）。

臨床試験では、治験責任医師が各有害事象を評価し、注入開始との時間的関係及び事象の性質に基づいて IAR か否かを判断した。IAR 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/プラセボ及び本併用）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 2.7.4-35 に要約する。

表 2.7.4-35　　注目すべき有害事象の要約：IARー Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）ー安全性解析対象集団

	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-aïve (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: 表 2.7.4-19, 表 2.7.4-30, 表 2.7.4-60, and 表 2.7.4-69

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

Pool 1（ATB200-03 試験）

Pool 1 では、85 例が本併用を投与され、38 例が ALGLU/プラセボを投与されたが、それぞれ 21 例（24.7%）及び 10 例（26.3%）に IAR が発現した。本併用群で頻度の高い（発現割合 2.0%以上）IAR の PT は、浮動性めまい（4 例、4.7%）、腹部膨満、頭痛（各 3 例、3.5%）、並びに悪寒、下痢、味覚不全、呼吸困難、潮紅、そう痒症、発熱及び発疹（各 2 例、2.4%）であった。ALGLU/プラセボ群で頻度の高い（発現割合 2.0%以上）IAR（PT 別）は、浮動性めまい、疲労、頭痛、悪心（各 2 例、5.3%）、並びに上腹部痛、腹痛、無力症、消化不良、熱感、注入部位紅斑、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、筋肉痛、疼痛、そう痒症、丘疹性皮疹、発熱、落ち着きのなさ及び咽喉絞扼感（各 1 例、2.6%）であった（表 2.7.4-19）。本併用群において、IAR を発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で同じであった［それぞれ 16 例（24.6%）、5 例（25.0%）］（表 2.7.4-60）。

ATB200-03 試験で報告された IAR のほとんどは非重篤であった。本併用群では 1 例（1/85 例、1.2%）に重篤な IAR が認められたが、ALGLU/プラセボ群では認められなかった（0/38 例、0.0%）（表 2.7.4-17）。本併用群で認められた重篤な IAR は全身性そう痒症、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アナフィラキシー様反応であり（Section 2.1.3.1.1 に記載）、注入を中止し、適切な管理後に回復した。被験者番号 [redacted] は、当該 IAR により試験を中止した［被験者の同意撤回、（Section 9.1）］。別の本併用群の 1 例が、非重篤な IAR により試験を中止した。被験者番号 [redacted]（Section 9.1）は、悪寒、蕁麻疹及びそう痒症を含む複数の非重篤な IAR を発現し、その後、悪寒のために試験を中止した（治験責任医師の判断）。当該被験者は ERT の治療歴を有しており、過去の ERT では前投薬は受けていなかった。当該被験者は過去の ERT で IAR を発現していた。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

Pool 2 では 151 例に本併用が投与されたが、そのうち 50 例（33.1%）に IAR と判断された有害事象が発現した。頻度の高い（発現割合 2.0%以上）IAR の PT は、頭痛（15 例、9.9%）、発熱（9 例、6.0%）、悪寒（8 例、5.3%）、悪心、蕁麻疹（各 7 例、4.6%）、そう痒症（6 例、4.0%）、呼吸困難、疲労（各 5 例、3.3%）、上腹部痛、下痢、浮動性めまい、嘔吐（各 4 例、2.6%）、腹部膨満、腹痛、多汗症、筋肉痛、及び発疹（各 3 例、2.0%）であった（表 2.7.4-30）。IAR を発現した本併用被験者の割合は、ERT 既治療被験者が ERT 未治療被験者よりも低かった［それぞれ 36/117 例（30.8%）、14/34 例（41.2%）］（表 2.7.4-69）。

Pool 2 で報告された IAR のほとんどは非重篤であった。重篤な IAR は本併用被験者 7 例に認められた。内訳は、ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]（咽頭浮腫及び蕁麻疹）、ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]（発熱）、ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]（悪寒、咳嗽、呼吸困難、潮紅、蕁麻疹及び喘鳴）、ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]（失神寸前の状態）、ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted]（アナフィラキシー様反応）、ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]（低血圧及び蕁麻疹）、及び ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]（アナフィラキシー反応）であった。ほとんどの IAR は医学的に管理され、被験者はシパグルコシダーゼ アルファの投与を継続することができた。本併用被験者でシパグルコシダーゼ アルファの注入中又は注入後に治験薬の投与中止に至った IAR を発現した被験者は、6 例であった（ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]、ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted]、ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted]、ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]、ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]、及び ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]）（被験者の叙述へのリンクについては Section 9.1 を参照）。

結論

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 の判定を使用）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。

2.1.3.2　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

開発プログラムにおいて、申請者は、第一世代 ERT とミグルスタット（Zavesca）の以下の既知の安全性リスク及び副作用についても検討し、これらのリスクが本併用の投与にも該当するか否かを検討した。本項ではその評価結果を示す。

2.1.3.2.1　　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、申請者が選択した 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）で特定した。この有害事象の PT には、関節炎、皮膚血管炎、多形紅斑、結節性紅斑、糸球体腎炎、溶血性貧血、腎炎、ネフローゼ症候群、蛋白尿、紫斑、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。欧州医薬品庁（EMA）からの Day 120 の要請に基づき、Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、さらに関節痛、関節障害、血尿、インフルエンザ様疾患、リンパ節症、筋肉痛、心筋炎、漿膜炎、及び血清病の PT を含めた。

PT を拡大した検索に基づく Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の全体の潜在的な免疫複合体関連反応を、投与群別（ALGLU/プラセボ及び本併用）及び ERT 治療歴別に表 2.7.4-36 に要約する。

表 2.7.4-36　　潜在的な免疫複合体関連反応－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

Category	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) n (%)	All (N = 85) n (%)	ERT-exp (N = 65) n (%)	ERT-naïve (N = 20) n (%)	All (N = 151) n (%)	ERT-exp (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Potential immune complex related reaction TEAE [a]	12(31.6%)	26 (30.6%)	20 (30.8%)	6(30.0%)	77 (51.0%)	61 (52.1%)	16 (47.1%)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; exp = experienced; IV = intravenous(ly); N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent 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 is 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.

[a] Immune complex related reactions TEAEs include PTs of arthralgia, arthritis, arthropathy, cutaneous vasculitis, erythema multiforme, erythema nodosum, glomerulonephritis, haematuria, haemolytic anemia, influenza like illness lymphadenopathy, myalgia, myocarditis, nephritis, nephrotic syndrome, proteinuria, purpura, serositis, serum sickness, skin lesion, skin necrosis, Type III immune complex mediated reaction, and vasculitis.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.16.1.1.1 and Table 3.16.2.1

Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における潜在的な免疫複合体関連反応に該当する有害事象の要約を以下に示す。

Pool 1（ATB200-03 試験）

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った［それぞれ 20 例（30.8%）及び 6 例（30.0%）］（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 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。ALGLU/プラセボ群で頻度の高い（発現割合 2.0%以上かつ 2 例以上で発現）潜在的な免疫複合体関連反応の PT は、筋肉痛及び関節痛（各 5/38 例、13.2%）、並びに皮膚病変（2/38 例、5.3%）であった（表 2.7.4-37）。

表 2.7.4-37　潜在的な免疫複合体関連反応の発現割合（PT 別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85) n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38) n (%)**
Any potential immune complex related reaction TEAE [a]		26 (30.6%)	12 (31.6%)
Myalgia	筋肉痛	14 (16.5%)	5 (13.2%)
Arthralgia	関節痛	13 (15.3%)	5 (13.2%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	4 (4.7%)	0
Haematuria	血尿	3 (3.5%)	0
Arthritis	関節炎	1 (1.2%)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (1.2%)	0
Skin lesion	皮膚病変	0	2 (5.3%)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (2.6)

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: TEAE was defined as any event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug.
[a] Immune complex related reactions TEAEs include PTs of arthralgia, arthritis, arthropathy, cutaneous vasculitis, erythema multiforme, erythema nodosum, glomerulonephritis, haematuria, haemolytic anemia, influenza like illness lymphadenopathy, myalgia, myocarditis, nephritis, nephrotic syndrome, proteinuria, purpura, serositis, serum sickness, skin lesion, skin necrosis, Type III immune complex mediated reaction, and vasculitis.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.16.1.1.1

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。

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、2 件が治験責任医師により盲検下で静脈内投与された治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU）と関連ありと判断された。盲検解除後に、1 件の有害事象が本併用群に、もう 1 件の有害事象が ALGLU/プラセボ群に発現したことが判明した。いずれも IAR として報告された筋肉痛であり、その内訳は本併用群 1 例の全身性筋肉痛（初回投与に伴う IAR として報告、全身性筋肉痛の既往歴が交絡因子として評価された）と、ALGLU/プラセボ群 1 例の筋肉痛（13 回目の投与に伴う IAR として報告）であった。いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.16.1.3）。

なお、筋肉痛は、他の ERT 治療薬である 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／Nexviadyme）の主な副作用であり（Myozyme EU SmPC 2020; Nexviazyme USPI 2021; Nexviadyme EU SmPC 2022）、LOPD の一般的な症状でもある（Cleveland Clinic 2022; Müller-Felber et al. 2007）。

その他の事象は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。

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（ATB200-03 試験）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）

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。Pool 2 での発現割合（51.0%）が Pool 1 での発現割合（30.6%）よりも高いが、これは Pool 2 が被験者の曝露期間が長かったことによるものと考えられる。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（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（表 2.7.4-38）。

表 2.7.4-38　　潜在的な免疫複合体関連反応の発現割合（PT 別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Any potential immune complex related reaction TEAE [a]		77 (51.0%)
Arthralgia	関節痛	49 (32.5%)
Myalgia	筋肉痛	39 (25.8%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	8 (5.3%)
Haematuria	血尿	6 (4.0%)
Arthritis	関節炎	5 (3.3%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	4 (2.6%)
Proteinuria	蛋白尿	2 (1.3%)

Abbreviations: IV = intravenous(ly); N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent 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 occured more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
[a] Immune complex related reactions TEAEs include PTs of arthralgia, arthritis, arthropathy, cutaneous vasculitis, erythema multiforme, erythema nodosum, glomerulonephritis, haematuria, haemolytic anemia, influenza like illness lymphadenopathy, myalgia, myocarditis, nephritis, nephrotic syndrome, proteinuria, purpura, serositis, serum sickness, skin lesion, skin necrosis, Type III immune complex mediated reaction, and vasculitis.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.16.2.1

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 件であり（1/151 例、0.7%）、被験者番号 [redacted] は、Day 728 に転倒による重度の左足首の痛み（PT：関節痛）を発現した。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）。当該被験者は、ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]（筋肉痛）及び被験者番号 [redacted]（筋肉痛及び関節痛、いずれも IAR として報告）、ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted]（筋肉痛、IAR として報告）、並びに ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]（関節痛）及び被験者番号 [redacted]（筋肉痛、IAR として報告）であった。（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.11.3）。

これらの治験薬投与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。

結論

現在までのところ、本併用の臨床試験（Pool 2、ATB200-02/03/07 試験）の本併用被験者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。臨床試験でシパグルコシダーゼ アルファを投与した被験者において皮膚、腎臓又は関節に免疫複合体が沈着することを示唆するエビデンスは認められていない。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。利用可能なデータに基づくと、本併用では免疫複合体関連反応は認められていない。本併用の臨床試験では認められなかったが、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。

2.1.3.2.2　　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。

Pool 1（ATB200-03 試験）

Pool 1 では、85 例が本併用を投与され、38 例が ALGLU/プラセボを投与されたが、それぞれ 28 例（32.9%）及び 17 例（44.7%）に胃腸障害が発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.17.1.1）。本併用群で頻度の高い（発現割合 3.0%以上）胃腸障害の PT は、下痢（11/85 例、12.9%）、悪心（10/85 例、11.8%）、腹部膨満、嘔吐（各 5/85 例、5.9%）、上腹部痛（4/85 例、4.7%）、腹痛、及び鼓腸（各 3/85 例、3.5%）であった。ALGLU/プラセボ群で頻度の高い（発現割合 3.0%以上）胃腸障害の PT は、悪心（8/38 例、21.1%）、下痢（4/38 例、10.5%）、腹痛、上腹部痛、便秘（各 3/38 例、7.9%）、腹部膨満、消化不良、及び鼓腸（各 2/38 例、5.3%）であった。本併用群の発現割合が ALGLU/プラセボ群よりも高い胃腸障害の PT（差が 2%超）は、下腹部痛（2.4%、0.0%）、下痢（12.9%、10.5%）、口腔内潰瘍形成（2.4%、0.0%）、及び嘔吐（5.9%、2.6%）であった。胃腸障害を発現した本併用群の被験者の割合は、ERT 既治療被験者が ERT 未治療被験者よりも低かった［それぞれ 20/65 例（30.8%）、8/20 例（40.0%）］。

Pool 1（ATB200-03 試験）の本併用群における胃腸障害の経時的な要約を、Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.17.1.2（ERT 既治療被験者）及び Table 3.17.1.3（ERT 未治療被験者）に示す。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

Pool 2 では 151 例に本併用が投与されたが、そのうち 84 例（55.6%）に胃腸障害が発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.17.2.1）。頻度の高い（発現割合 4.0%以上）胃腸障害の PT は、下痢（33/151 例、21.9%）、悪心（32/151 例、21.2%）、腹痛（19/151 例（12.6%）、嘔吐（15/151 例、9.9%）、上腹部痛（14/151 例、9.3%）、腹部膨満（9/151 例、6.0%）、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、及び歯痛（各 6/151 例、4.0%）であった。胃腸障害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った［それぞれ 64/117 例（54.7%）対 20/34 例（58.8%）］。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の本併用被験者における胃腸障害の経時的な要約を、Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.17.2.2（ERT 既治療被験者）及び Table 3.17.2.3（ERT 未治療被験者）に示す。

3 試験（ATB200-02、ATB200-03 及び ATB200-07 試験）全体で、重篤な胃腸障害が本併用被験者 3 例に 3 件認められた。これら重篤な事象（腹痛、大腿ヘルニア、及び膵炎）はいずれも、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。内訳は ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted]（腹痛）、ATB200-02 試験の被験者番号 [redacted]（大腿ヘルニア）、及び ATB200-07 試験の被験者番号 [redacted]（膵炎）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.11.4）。その他の胃腸障害に重篤（表 2.7.4-26）又は重度（表 2.7.4-24）の事象は認められなかった。胃腸障害により試験を中止した被験者は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2 and Listing 1.3.2）。

考察

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発現した頻度の高い胃腸障害（上述した腹部膨満、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、Pool 1（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（上述の下腹部痛、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 による胃腸事象に対しては通常、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が奏効する。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、現時点では申請者は胃腸障害をミグルスタットの重要なリスクとは考えていない。

結論

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）から得られた治験薬と関連がある有害事象データに基づき、下痢、悪心、腹痛（腹痛、下腹部痛及び上腹部痛は「腹痛」に分類）、腹部膨満、嘔吐及び鼓腸をシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット両剤と関連がある主な副作用とし、便秘はミグルスタットのみと関連がある主な副作用とする（Section 2.1.4）。観察された胃腸障害が非重篤であったこと及び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は Zavesca の用法用量と異なることから、現時点では胃腸障害を重要なリスクではないと考える。

2.1.3.2.3　　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。

Pool 1（ATB200-03 試験）

Pool 1 では 85 例が本併用を投与され、38 例が ALGLU/プラセボを投与されたが、本併用群の 2 例（2.4%）に振戦が認められたのに対し、ALGLU/プラセボ群では認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.17.1.1）。振戦は、投与開始後 4 ヵ月以内に発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.17.1.2）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では 151 例が本併用を投与されたが、そのうち 8 例（5.3%）に振戦が認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.17.2.1）。振戦は、投与開始後 16 ヵ月以内の様々な時点で発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.17.2.2）。振戦はほとんどが軽度で、すべて非重篤であり（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.4.2 and 表 2.7.4-26）、ほとんどが部位特異的（手、脚）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.11.4）。本併用の投与中止に至った振戦の有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.3.2）。

結論

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、振戦は両剤の副作用であると考えている（Section 2.1.4）。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。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。

2.1.3.2.4　　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 型患者でより多いと考えられる（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。

Pool 1（ATB200-03 試験）

Pool 1（ATB200-03 試験）では、85 例が本併用を投与され、38 例が ALGLU/プラセボを投与されたが、いずれの投与群でも末梢性ニューロパチーは認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.17.1.1）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

Pool 2 では 151 例が本併用を投与されたが、末梢性ニューロパチーは認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.17.2.1）。

結論

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はリスクとは考えていない。

2.1.3.2.5　　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。

Pool 1（ATB200-03 試験）

Pool 1（ATB200-03 試験）では、85 例が本併用を投与され、38 例が ALGLU/プラセボを投与されたが、いずれの群でも錯感覚は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.17.1.1）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では 151 例が本併用を投与されたが、そのうち 4 例（2.6%）に錯感覚が発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.17.2.1）。錯感覚はすべて軽度かつ非重篤であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.11.4）。

- 被験者番号 [redacted]（ATB200-02 試験）では、軽度の錯感覚 1 件が認められたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は回復であった。
- 被験者番号 [redacted]（ATB200-07 試験）では、軽度の錯感覚 1 件が認められ、治験責任医師により治験薬とおそらく関連ありと判断された。本事象の転帰は回復であった。
- 被験者番号 [redacted]（ATB200-07 試験）で錯感覚が 5 件認められた。このうち 1 件は軽度で、治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。その他の事象は同時に発現し、軽度で、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も転帰は回復であった。
- 被験者番号 [redacted]（ATB200-07 試験）で錯感覚 2 件と口の錯感覚 1 件が認められた。いずれの事象も軽度で、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。いずれの事象も転帰は回復であった。

結論

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 件のみであった（Pool 2 の ATB200-02/03/07 試験）。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、現時点で錯感覚はリスクとは考えないが、本併用の副作用（common）とする（Section 2.1.4）。

2.1.3.2.6　　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（Zavesca EU SmPC 2022; van der Spoel et al. 2002）。

Pool 1 及び Pool 2 の両併合集団での高位語「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。

考察

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）を用いた試験ではげっ歯動物（ラット）で認められた影響は報告されなかったため、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 の毒性試験で認められた所見は、LOPD 治療のためのミグルスタットの用法用量とは異なる用法用量での曝露量で発現した。Zavesca の用法用量（最大 200 mg 1 日 3 回）とは異なり、ポンペ病患者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。

ラットを用いた Zavesca 毒性試験の所見とポンペ病患者に対するミグルスタット投与との関連性は不明である。ミグルスタット投与患者における一過性で可逆的な受胎能低下の潜在的リスクは、受胎を試みる男性にのみ関連する。

結論

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。本併用の臨床開発プログラムでは、有害事象として受胎能低下は報告されていない。しかし、申請者は、通常の医薬品安全性監視活動により精子形成に対する影響を継続的にモニタリングしていく。

2.1.3.3　　心イベント

本併用を成人のポンペ病治療として投与する際のミグルスタット隔週投与の申請用量（260 mg）は、Zavesca のゴーシェ病の治療薬としての承認用量である 100 mg（1 日 3 回）より多い。

申請者は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（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、本併用時の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行った（Module 5.3.5.4, Cardiac Safety of Cipaglucosidase alfa/Miglustat）。この独立したレビューの結果の要約を以下に示した後、申請者が実施した ATB200-02 試験のデータカットオフ（2021 年 12 月 13 日）時点まで及び ATB200-07 試験のデータカットオフ（2022 年 1 月 11 日）時点までのデータのレビュー結果を示す。

2.1.3.3.1　　ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験の心電図データの独立したレビュー

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 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。

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。

ATB200-03 試験の二重盲検投与期間から収集された ECG を検討した結果、以下のことが明らかになった。

- 心拍数、PR 間隔又は QRS 間隔が大幅に延長した被験者は認められなかった。
- 450 msec を上回る QTcF 値が 1 回以上認められた被験者は 7 例であり、このうち 2 例は完全右脚ブロック、1 例は完全左脚ブロック、1 例は非特異的心室内伝導障害（QRS 間隔 120～130 msec）の基礎疾患を有していた。その他 3 例の QRS 間隔は正常であり、QTcF の最大値は 450～460 msec であり、このうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]）では、スクリーニング時及びその後の来院時に QTcF が 450 msec を上回った（Module 5.3.5.1, Study ATB200-03 CSR, Listing 16.2.9.3.3）。
- 480 msec を上回る QTcF 値が 1 回以上認められた被験者は 2 例であり、このうち 1 例は左脚ブロックの基礎疾患を有しており（スクリーニング時の QTcF は 480 msec 超）、別の 1 例は非特異的心室内伝導障害の基礎疾患を有し、QRS 間隔は 120～130 msec（ただし、スクリーニング時の QTcF は 480 msec 以下）であった。そのため、新たに QTcF が 480 msec を上回ったのは 1 例であった。
- ALGLU/プラセボ群の 1 例では、500 msec を超える QTcF 値が認められた。当該被験者は完全左脚ブロックの基礎疾患を有し、スクリーニング時の QTcF は 490 msec であった。
- QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。
- QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 超～60 msec 以下であった被験者は 11 例であった（QTcF のベースラインからの最大変化量は 40 msec であった）。
- ALGLU/プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、Week 52 に新たな心房細動が発現した。
- 右脚ブロック、左脚ブロック、心筋梗塞又は ST 部分下降が新たに発現した被験者は認められなかった。
- 本併用群の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、Week 52 に I 及び aVL 誘導で新たな T 波逆転が生じた。

2.1.3.3.2　ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験の追加データの申請者によるレビュー

ATB200-02 試験ではデータカットオフ（2021 年 12 月 13 日）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）。同様に、ATB200-07 試験での ECG パラメータの推移については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

値は、薬剤の作用とは無関係であった（単発的で一過性の異常値、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とおして安定していた異常値のいずれか）。

ATB200-07 試験では、12 例（32.4%）に 1 件以上の ECG の臨床所見が認められた。頻度の高い ECG の臨床所見は、心室内・心房内伝導（13.5%）、並びに洞結節調律及び不整脈（8.1%）に分類された。

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［最高血漿中濃度（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。

2.1.4　副作用

Pool 2 に含まれる 3 試験の成績をとおして、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。

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。Pool 2 に含めた臨床試験 3 試験で認められた副作用を MedDRA の SOC 別に表 2.7.4-39 に示す。

表 2.7.4-39　　副作用の概要－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－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
	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

ATB200-03 試験では、IAR を注入中又は注入完了後 2 時間以内に発現する副作用として定義し、治験責任医師に対し、機械的要因による転倒（mechanical fall）などの他に明確な説明が可能でない限り、すべての有害事象に関し IAR であるか否か判断するよう依頼した。さらに、投与完了後 2～24 時間又は 24～96 時間に発現した症状又は徴候は、治験責任医師が IAR の症状又は

徴候の範囲内であると判断した場合に IAR として報告し（前者を即時型 IAR、後者を遅発型 IAR）、治験薬と関連がある有害事象とみなした。本併用群の 2 例（2.4%）以上に発現し、副作用とされた主な IAR は、腹部膨満、下痢、悪寒、発熱、浮動性めまい、頭痛、味覚不全、呼吸困難、そう痒症、発疹、潮紅であった（表 2.7.4-20）。

ATB200-03 試験の安全性の臨床データベースの限界を考慮し、また可能な限り包括的な安全性プロファイルを示すため、副作用の評価では本併用を投与された Pool 2 の全 151 例についても検討した（非盲検第 1/2 相 ATB200-02 試験：29 例、第 3 相 ATB200-03 試験の本併用群：85 例、非盲検継続投与 ATB200-07 試験：37 例の 3 試験）（Section 1.3.2）。総曝露期間の平均値は 28.0 ヵ月で、143 例が本併用の曝露を 12 ヵ月以上受けた（表 2.7.4-7）。

Pool 2 で本併用被験者に発現した副作用と判定される治験薬と関連がある主な有害事象（発現割合 5%以上）は、頭痛、下痢、悪心、疲労、発熱、悪寒、及び腹痛（グループ化した事象）であった（表 2.7.4-23）。

この一覧及び表 2.7.4-39 については、副作用の提示を臨床的に最も有用なものにするため、類似した医学的概念を表す用語を単一の副作用としてまとめたことにも注意する。

- 蕁麻疹、機械性蕁麻疹、蕁麻疹様皮疹は「蕁麻疹」に分類した。
- 頻脈及び洞性頻脈は「頻脈」に分類した。
- 高血圧及び血圧上昇は「血圧上昇」に分類した。
- 片頭痛及び前兆を伴う片頭痛は「片頭痛」に分類した。
- 腹痛、上腹部痛及び下腹部痛は「腹痛」に分類した。
- 発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、及び注入部位発疹は「発疹」に分類した。
- アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーは「アナフィラキシー反応」に分類した。アナフィラキシー様反応は、手動で「アナフィラキシー」に読み替えた。

以下に示す治験薬と関連がある有害事象は（ミグルスタット、シパグルコシダーゼ アルファ、又はその両剤の）副作用ではないと判定された。これらの事象については、治験薬との合理的な因果関係の有無があるか検討し判定した。

- **治験薬と関連があると報告された有害事象のうち、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に含めないこととした事象**
  - 咽頭炎：Pool 2 データによると、治験薬と関連がある事象として咽頭炎が認められた被験者は 1 例（0.7%）のみである。本事象と治験薬との合理的な因果関係の有無を判定するため、本症例の生物学的妥当性を検討した。本事象が ALGLU の副作用としてもミグルスタット（Zavesca）の副作用としても記載されていないことから、申請者は本事象と治験薬との関連性に生物学的妥当性はないとした。したがって、申請者は本用語を副作用の一覧から削除することとした。
  - ざ瘡：Pool 2 データによると、治験薬と関連がある事象としてざ瘡が認められた被験者は 1 例（0.7%）のみである。本事象と治験薬との合理的な因果関係の有無を判定するため、本症例の生物学的妥当性を検討した。本事象が ALGLU の副作用としてもミグルスタット（Zavesca）の副作用としても記載されていないことから、申請者は本

事象と治験薬との関連性に生物学的妥当性はないとした。したがって、申請者は本用語を副作用の一覧から削除することとした。

– 認知障害悪化に関連したレビー小体型認知症：Pool 2 データによると、本事象が認められた被験者は 1 例（0.7%）のみである。本事象と治験薬との合理的な因果関係の有無を判定するため、本症例の生物学的妥当性を検討した。本事象が ALGLU の副作用として記載されていないことから、申請者は本事象と治験薬との関連性に生物学的妥当性はないとした。また、被験者には 2017 年から記憶障害の現病歴があり、本事象は基礎疾患に起因する可能性があった。したがって、申請者は本用語を両剤の副作用の一覧に含めないこととした。
– 眼瞼痙攣、排尿困難、及び耳下腺炎：治験薬と関連ありと判断された眼瞼痙攣、排尿困難及び耳下腺炎の有害事象は、ALGLU の副作用としてもミグルスタット（Zavesca）の副作用としても記載されていないことから、生物学的妥当性は疑わしいと考えられる。したがって、これらの 3 用語（眼瞼痙攣、排尿困難、及び耳下腺炎）を副作用に含めないこととした。
– 血中尿素増加：1 例に 2 件の血中尿素増加が発現した（いずれも軽度、ATB200-03 試験期間中に 1 件、ATB200-07 試験期間中に 1 件）。本被験者には高血圧の既往歴があったが、腎機能障害は認められなかった。これらの事象は 19 回目の投与後に初めて発現し、本併用の投与を継続したにもかかわらず回復した。投与日と事象の間に時間的関連性はなく、治療は行われなかった。腎機能障害及び血中尿素増加は、ALGLU の副作用としてもミグルスタット（Zavesca）の副作用としても記載されていない。時間的関連性がなく、投与を継続しても回復したことから、本事象は両製剤の副作用ではないと判定された。
– 高炭酸ガス血症及び低換気：両事象とも 1 例に発現したが、時間的関連性が認められなかったため、いずれの製剤の副作用でもないと判定された。両事象とも、基礎疾患であるポンペ病の進行と持続しているチアノーゼが原因である可能性が最も高い［患者の努力性肺活量（FVC）（座位と仰臥位）が試験期間中に大きく低下（予測値は座位で 72%から 53%、仰臥位で 41%から 30%）］。
– 拡張機能障害：本事象は 1 例に発現し、時間的関連性が乏しいため、いずれの化合物の副作用でもないと判定された。本事象は右室拡大の既往歴による交絡を受けている可能性が最も高い。

- **シパグルコシダーゼ アルファのみの副作用に含めないこととした治験薬と関連がある有害事象**
  – 悪夢：生物学的妥当性がなく（ERT 又はシパグルコシダーゼ アルファの中枢神経系／精神医学的副作用ではない）、定期的な投与との時間的関連性のない単一の事象（3 ヵ月間持続し、投与継続中に回復）であることから、本事象をシパグルコシダーゼ アルファの副作用として追加しないこととした。
- **ミグルスタットのみの副作用に含めないこととした治験薬と関連がある有害事象**

- 舌腫脹及び灼熱感：これらの事象とミグルスタットとの間に関連性は認められなかった。これらの事象はそれぞれ 1 例に発現し、他の IAR との関連で IAR として報告された。1 例では、3 回目の注入時に発疹、そう痒症、及び末梢腫脹（手の腫脹）を伴う舌腫脹が発現した。1 例では、灼熱感が 2 回別々に発現した（両手及び頸背部の灼熱感及び手の灼熱感）。いずれの事象も、そう痒症と同時に発現した IAR として報告された。したがって申請者は、舌腫脹及び灼熱感をシパグルコシダーゼ アルファの副作用に含めるが、ミグルスタットの副作用には含めないこととした。
- 偶発的過量投与：本事象は治験実施医療機関で 1 回のみ発生した過誤である。したがって、申請者は本用語を副作用の一覧に含めないこととした。
- 血中ブドウ糖減少及び低血糖：Pool 2 データによると、治験薬と関連がある血中ブドウ糖減少又は低血糖の有害事象が認められた被験者は 2 例であった。これらの症例について検討し、事象とミグルスタットとの合理的な因果関係の有無を判定した。2 例中 1 例は糖尿病の既往歴を有していた。本事象がミグルスタット（Zavesca）の副作用として記載されていないことから、申請者は本事象とミグルスタットとの関連性に生物学的妥当性はないとした。したがって、申請者は本用語を副作用の一覧に含めないこととした。
- 口腔咽頭不快感、皮膚擦過傷、及び傾眠：これらの事象は 1 例以上でシパグルコシダーゼ アルファ投与時の IAR として報告された。したがって、これらの 3 用語はシパグルコシダーゼ アルファの副作用にのみ含めることとし、ミグルスタットの副作用に含めないこととした。
- 直腸出血：被験者には基礎疾患として胃腸事象の既往歴があり、また血小板異常を併発しておらず、時間的関連性もないため（投与継続中に回復）、本事象をミグルスタットの副作用に含めないこととした。
- びらん性胃炎：生物学的妥当性がないため、本事象をミグルスタットの副作用に含めないこととした。
- 胃食道逆流性疾患：ミグルスタットの投与開始から事象発現までの時間及び 2 週間に 1 回の投与を踏まえ、本事象をミグルスタットの副作用と判断するエビデンスは十分ではない。

2.2　有害事象の叙述

AT2221-01 試験、ATB200-02 試験［最初のデータカットオフ日（追補）2020 年 11 月 13 日］、ATB200-03 試験、及び ATB200-07 試験（最初のデータカットオフ日 2021 年 2 月 2 日）で死亡した被験者、並びに重篤な有害事象、IAR に起因する重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び補助機器又は運動補助に至った有害事象を発現した被験者の叙述は、個々の CSR に示した。後の ATB200-02 試験のデータカットオフ（2021 年 12 月 13 日）及び ATB200-07 試験のデータカットオフ（2022 年 1 月 11 日）時点では、重度の IAR を発現した被験者の叙述を含め、補助機器又は運動補助に至った有害事象を発現した被験者の叙述を除外するために叙述に含める有害事象の

基準を更新した。個々の被験者の叙述一覧を Section 9.1 に示す。なお、死亡例及び重篤例の叙述は Module 2.7.6 に示した。

3　臨床検査値の評価

3.1　Pool 1（ATB200-03 試験）

3.1.1　　Pool 1（ATB200-03 試験）における血液学的評価

PDLC 基準に該当する被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった（表 2.7.4-40）。

表 2.7.4-40　　臨床検査パラメータで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の割合：血液学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85) n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38) n (%)
Hemoglobin (g/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	5 (5.9)	3 (7.9)
Absolute value ≤ 115 g/L for male or ≤ 95 g/L for female	0	1 (2.6)
≥ 20 g/L decrease from baseline	2 (2.4)	1 (2.6)
≥ 20 g/L increase from baseline	3 (3.5)	1 (2.6)
Platelets (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (1.2)	3 (7.9)
Absolute value ≤ 75 × 109/L	0	0
Absolute value ≥ 75 × 109/L	0	0
< LLN and > 25% decrease from baseline	1 (1.2)	2 (5.3)
> ULN and > 25% decrease from baseline	0	1 (2.6)
Leukocytes (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	11 (12.9)	5 (13.2)
< LLN and > 25% decrease from baseline	10 (11.8)	5 (13.2)
> ULN and > 25% decrease from baseline	1 (1.2)	0
Eosinophils/leukocytes (%)		
Absolute values > 10%	3 (3.5)	1 (2.6)

Abbreviations: CSR = clinical study report; LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; ULN = upper limit of normal range
Note: All/the last postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.5.2.2

3.1.2　　Pool 1（ATB200-03 試験）における血液生化学的評価

クレアチンキナーゼ（CK）絶対値の変動を除き、一過性の変動が事前に規定した基準に該当した被験者の割合は低かった。CK 絶対値は、「基準値上限（ULN）の 2 倍以上又はベースライン値の 2 倍以上」のカテゴリで被験者の割合が高かった（本併用群で 54.1%、ALGLU/プラセボ群

で 78.9%）（表 2.7.4-41）。なお、CK の増加は筋損傷を示している可能性があるため、LOPD 患者では ULN を超える CK 値が予想される。

ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えかつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者は認められなかったため、Hy's Law の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超＋総ビリルビンが ULN の 2 倍超＋アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍以下）に該当した被験者はいなかった。

表 2.7.4-41　臨床検査パラメータで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の割合：血液生化学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85) n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38) n (%)**
Albumin (g/L)		
< LLN and > 25% decrease from baseline	1 (1.2)	0
Total Bilirubin (µmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	5 (5.9)	3 (7.9)
> ULN and > 25% decrease from baseline	4 (4.7)	3 (7.9)
Absolute value ≥ 2 × ULN	1 (1.2)	0
Bicarbonate (mmol/L)		
Absolute value < 16 mmol/L	0	0
Calcium (mmol/L)		
> ULN and > 10% decrease from baseline	1 (1.2)	0
Phosphate (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	9 (10.6)	1 (2.6)
< LLN and > 25% decrease from baseline	4 (4.7)	0
> ULN and > 25% decrease from baseline	5 (5.9)	1 (2.6)
Potassium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	7 (8.2)	2 (5.3)
< LLN and > 15% decrease from baseline	2 (2.4)	0
> ULN and > 15% decrease from baseline	6 (7.1)	2 (5.3)
Sodium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (1.2)	1 (2.6)
< LLN and > 5 mmol/L or more from baseline	1 (1.2)	0
> ULN and > 5 mmol/L or more from baseline	0	1 (2.6)
Urate (µmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	3 (3.5)	3 (7.9)
Absolute value ≥ 624.6 µmol/L for male or ≥ 505.6 µmol/L for female	0	2 (5.3)
> ULN and > 25% decrease from baseline	2 (2.4)	0
< LLN and > 25% decrease from baseline	1 (1.2)	1 (2.6)
ALT (U/L)		

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85) n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38) n (%)
Meet any predefined limits of change criteria	3 (3.5)	8 (21.1)
Absolute value > 3 × ULN	3 (3.5)	8 (21.1)
Absolute value > 5 × ULN	1 (1.2)	2 (5.3)
Absolute value > 8 × ULN	0	0
AST (U/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	2 (2.4)	7 (18.4)
Absolute value > 3 × ULN	2 (2.4)	7 (18.4)
Absolute value > 5 × ULN	0	2 (5.3)
Absolute value > 8 × ULN	0	0
Composite liver function test criteria		
Meet any predefined limits of change criteria	0	0
ALT > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
AST > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
CK (U/L)		
Absolute value ≥ 2 × ULN or ≥ 2 × baseline value	46 (54.1)	30 (78.9)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CK = creatine kinase; CSR = clinical study report; LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Tbili = total bilirubin; ULN = upper limit of normal range
Note: All/the last postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.5.1.2

3.1.3　Pool 1（ATB200-03 試験）における尿検査

尿検査項目の変化量の平均値に臨床的に意味のある経時的傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.5.3.1）。

3.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）

3.2.1　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における血液学的評価

データカットオフ［2021 年 12 月 13 日（ATB200-02 試験）及び 2022 年 1 月 11 日（ATB200-07 試験）］時点の血液学的検査の結果を、利用可能なあらゆるデータ及び血液学的検査の PDLC 基準に該当する被験者数に基づき、ベースラインからの変化量について評価した。血液学的検査項目のベースラインからの変化量の平均値／中央値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.2.1.2）。PDLC 基準に該当する被験者の割合を表 2.7.4-42 に示す。ミグルスタットの既知の安全性プロファイル（Zavesca EU SmPC 2022）に基づき、血小板数減少及び白血球数減少の PDLC 基準は特に注目すべきものであ

る。血小板数減少の PDLC 基準に該当する被験者は 7 例、白血球数減少の PDLC 基準に該当する被験者は 20 例であった。これらの被験者は一過性の異常値が認められたが、治験薬の投与継続中に回復した。ATB200-07 試験の 6[redacted] 歳女性被験者 1 例は、Day 444（Week 64）に血小板数減少及び白血球数減少（基準範囲はそれぞれ 4.5～11 × 10^9/L 及び 130～400 × 10^9/L）を発現したが、以降の来院時には血小板数及び白血球数は基準範囲内に回復していた。血小板数減少及び血小板減少症の有害事象は認められなかった。ATB200-07 試験の別の 5[redacted] 歳男性被験者 1 例は、Day 472（Week 68）に血小板数が減少し（91 × 10^9/L、基準範囲：130～400 × 10^9/L）、治験薬と関連あるかもしれない軽度の有害事象の血小板数減少として報告されたが、血小板数は次の来院時までに基準範囲内に回復していた。本事象は IAR でも重篤でもなかった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR Version 2, Listing 16.2.8.2.1）。

表 2.7.4-42　臨床検査パラメータで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の割合：血液学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Hemoglobin (g/L)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	16 (10.6)
Male: absolute value ≤ 115 g/L	2 (1.3)
Female: absolute value ≤ 95 g/L	1 (0.7)
Change: ≥ 20 g/L decrease from baseline	6 (4.0)
Change: ≥ 20 g/L increase from baseline	10 (6.6)
Platelets (10^9/L)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	8 (5.3)
Absolute value: ≤ 75 × 10^9/L	0
Absolute value: ≥ 700 × 10^9/L	0
Composite: > ULN and > 25% increase from baseline	1 (0.7)
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	7 (4.6)
Leukocytes (10^9/L)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	23 (15.2)
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	20 (13.2)
Composite: > ULN and > 50% increase from baseline	3 (2.0)
Eosinophils/Leukocytes (%)	
Absolute value: > 10%	7 (4.6)

Abbreviations: LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; ULN = upper limit of normal range
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.2.2.2

3.2.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における血液生化学的評価

ほとんどの血液生化学的検査項目について、ベースラインからの変化量の平均値に臨床的に意味のある経時的傾向は認められなかった。CK 絶対値の変動を除き、PDLC 基準に該当する被験者の割合は概して低かった。CK 絶対値は、「ULN の 2 倍以上又はベースライン値の 2 倍以上」のカテゴリで被験者の割合が高かった（本併用被験者の 55.0%）（表 2.7.4-43）。他のパラメータで PDLC 基準に該当するほとんどの被験者は一過性の異常を発現したが、治験薬の投与継続中にベースライン値まで回復した。ベースラインまで回復しなかったパラメータについては、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断され、一部は基礎疾患に起因していた。なお、CK 値、AST 値、及び ALT 値の上昇が筋損傷を示す可能性があるため、LOPD 集団ではこれらが ULN を超えることが予想される。Hy's Law の生化学的基準に該当した被験者はいなかった。

表 2.7.4-43　臨床検査パラメータで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の割合：血液生化学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Albumin (g/L)	
< LLN and > 25% decrease from baseline	1 (0.7)
Total Bilirubin (µmol/L)	
Meet any predefined limits of change criteria	10 (6.6)
> ULN and > 25% increase from baseline	9 (6.0)
Absolute value > 2 × ULN	2 (1.3)
Bicarbonate (mmol/L)	
Absolute value < 16 mmol/L	1 (0.7)
Calcium (mmol/L)	
> ULN and > 10 % increase from baseline	2 (1.3)
Phosphate (mmol/L)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	24 (15.9)
< LLN and > 25% decrease from baseline	7 (4.6)
> ULN and > 25% increase from baseline	19 (12.6)
Potassium (mmol/L)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	13 (8.6)
< LLN and > 15% decrease from baseline	5 (3.3)
> ULN and > 15% increase from baseline	9 (6.0)
Sodium (mmol/L)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	9 (6.0)
< LLN and decrease > 5 mmol/L or more from baseline	6 (4.0)
> ULN and increase > 5 mmol/L or more from baseline	3 (2.0)
Urate (µmol/L)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	15 (9.9)

Parameter **Category**	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat** **(N = 151)** **n (%)**
Absolute value ≥ 624.6 µM for male or ≥ 505.6 µM for female	3 (2.0)
> ULN and > 25% increase from baseline	9 (6.0)
< LLN and > 25% decrease from baseline	4 (2.6)
ALT (U/L)	
Meet any predefined limits of change criteria	12 (7.9)
Absolute value > 3 × ULN	12 (17.9)
Absolute value > 5 × ULN	2 (1.3)
Absolute value > 8 × ULN	0
AST (U/L)	
Meet any predefined limits of change criteria	11 (7.3)
Absolute value > 3 × ULN	11 (7.3)
Absolute value > 5 × ULN	3 (2.0)
Absolute value > 8 × ULN	0
Composite liver function test criteria	
Meet any predefined limits of change criteria	0
ALT > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0
AST > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0
CK (U/L)	
Absolute value ≥ 2 × ULN or ≥ 2 × baseline value	85 (55.0)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CK = creatine kinase; LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Tbili = total bilirubin; ULN = upper limit of normal range
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.1.2.2

3.2.3　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における尿検査

尿検査項目のベースラインからの変化量の平均値に臨床的に意味のある経時的傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.3.2）。

4　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

4.1　バイタルサイン

4.1.1　　Pool 1（ATB200-03 試験）におけるバイタルサイン評価

バイタルサインに臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.6.1.1）。体重の変動を除き、一過性の変動が事前に規定した基準に該当する被験者の割合は低かった。体重は、「ベースラインから 5%を超える増加」のカテゴリで被験者の割合が高かった［本併用群では 24 例（28.2%）、ALGLU/プラセボ群では 7 例（18.4%）］（表 2.7.4-44）。

表 2.7.4-44　　バイタルサインで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の割合－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85) n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38) n (%)**
Hear rate (bpm)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (1.2)	0
≥ 120 bpm and ≥ 15 bpm increase from baseline	0	0
≤ 50 bpm and ≤ 15 bpm decrease from baseline	1 (1.2)	0
Systolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	0	1 (2.6)
≥ 180 mmHg and ≥ 20 mmHg increase from baseline	0	0
≤ 90 mmHg and ≥ 20 mmHg decrease from baseline	0	1 (2.6)
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	3 (3.5)	0
≥ 105 mmHg and ≥ 15 mmHg increase from baseline	1 (1.2)	0
≤ 50 mmHg and ≤ 15 mmHg decrease from baseline	2 (2.4)	0
Weight (kg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	32 (37.6)	12 (31.6)
> 5% increase from baseline	24 (28.2)	7 (18.4)
> 5% decrease from baseline	8 (9.4)	5 (13.2)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CSR = clinical study report; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.6.1.2

4.1.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）におけるバイタルサイン評価

体重を除くバイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの経時的変化は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 5.1.2）。心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の PDLC 基準に該当する被験者の割合は低く、異常は一過性である、又はベースライン値ではなくスクリーニング値と一致していた。被験者の過半数（57.0%）が体重の PDLC 基準に該当し、ベースラインからの増加が 5%を超えた被験者は 57 例（37.7%）、ベースラインからの減少が 5%を超えた被験者は 33 例（21.9%）であった（表 2.7.4-45）。

被験者単位のデータをさらに検討した結果（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Listing 1.15）、本併用被験者のほぼ 3 分の 2 で認められた体重増加は一過性であった（体重はベースラインまで回復する、若しくはその後の来院で減少し始め、又は最終来院時にのみ体重が増加した）。また、本併用被験者では体重増加に伴う有害事象は認められなかった。COVID-19 パンデミックに関連する運動量の低下が交絡因子であった可能性がある。全体として、本併用被験者では PDLC 基準に該当する体重増加が認められた被験者の割合が PDLC 基準に該当する体重減少が認められた被験者より高かったが、被験者単位のデータの変動パターンの検討では、体重増加と本併用との因果関係は示唆されなかった。

表 2.7.4-45　バイタルサインで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の割合－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
Heart rate (bpm)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (0.7)
≥ 120 bpm and ≥ 15 bpm increase from baseline	0
≤ 50 bpm and ≥ 15 bpm decrease from baseline	1 (0.7)
Systolic blood pressure (mmHg)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (0.7)
≥ 180 mmHg and ≥ 20 mmHg increase from baseline	0
≤ 90 mmHg and ≥ 20 mmHg decrease from baseline	1 (0.7)
Diastolic blood pressure (mmHg)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	5 (3.3)
≥ 105 mmHg and ≥ 15 mmHg increase from baseline	2 (1.3)
≤ 50 mmHg and ≥ 15 mmHg decrease from baseline	3 (2.0)
Weight (kg)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	86 (57.0)
> 5% increase from baseline	57 (37.7)
> 5% decrease from baseline	33 (21.9)

Abbreviations: bpm = beats per minute; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 5.2.2

4.2　心電図

4.2.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における心電図評価

ECG に意味のある経時的変化は認められなかった（来院別の特定のパラメータ：Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.6.3.1、来院別の全体の結果：Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.6.3.2）。

ECG の結果に PDLC 基準に関連する意味のある変動は認められなかった。いずれの投与群においても QTcF の変化量が 30 msec を超えた被験者は少なく、60 msec を超えた被験者は認められなかった（表 2.7.4-46）。本併用群で QTcF 絶対値が 480 msec を超えた被験者はいなかった。ALGLU/プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）に 500 msec を超える QTcF 絶対値が認められた（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.9.3.2）。

表 2.7.4-46　心電図で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の割合－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85) n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38) n (%)**
PR interval (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	8 (9.4)	3 (7.9)
< 120 msec	6 (7.1)	2 (5.3)
≥ 210 msec	2 (2.4)	1 (2.6)
QRS duration (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	6 (7.1)	2 (5.3)
≤ 50 msec	0	0
> 120 msec	6 (7.1)	2 (5.3)
QTcF (msec)		
Change from baseline > 30	9 (10.6)	3 (7.9)
Change from baseline > 60	0	0
Absolute value > 450	3 (3.5)	2 (5.3)
Absolute value > 480	0	1 (2.6)
Absolute value > 500	0	1 (2.6)

Abbreviations: CSR = clinical study report; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula, calculated as $QT/(RR^{1/3})$
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.3.6.3.3

4.2.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における心電図評価

ベースラインからの変化量［心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔（QT/(RR$^{1/2}$)で算出、QTcB 間隔）、QTcF 間隔、RR 間隔］及び PDLC 基準に該当する被験者数について ECG 結果を評価した。

ECG パラメータに臨床的に意味のあるベースラインからの変化量の平均値／中央値の推移は認められなかった（来院別の特定のパラメータ：Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 6.1.2、来院別の全体の結果：Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 6.2.2）。

PDLC 基準［薬剤の潜在的影響との関連が最も強いものとして PR 延長、QRS 延長及び QTcF 延長に注目］に該当する被験者に、薬剤の影響と一致しない異常が認められた（ATB200-02 試験ではほとんどが単発的で一過性の異常であり、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とおして安定していた異常はほとんどなく、ATB200-07 試験では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とおして安定していた異常のいずれかであった）。QTcF の変化量が 60 msec を超えた被験者及び QTcF の絶対値が 500 msec を超えた被験者はいなかった（表 2.7.4-47）。

表 2.7.4-47　心電図で値が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の割合－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 151) n (%)**
PR interval (msec)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	21 (13.9)
< 120 msec	14 (9.3)
≥ 210 msec	8 (5.3)
QRS duration (msec)	
Meet any predefined limits of change criteria [a]	16 (10.6)
≤ 50 msec	4 (2.6)
> 120 msec	13 (8.6)
QTcF (msec)	
Change from baseline > 30	18 (11.9)
Change from baseline > 60	0
Absolute value > 450	10 (6.6)
Absolute value > 480	1 (0.7)
Absolute value > 500	0
QTcB (msec)	
Change from baseline > 30	31 (20.5)
Change from baseline > 60	0
Absolute value > 450	39 (25.8)
Absolute value > 480	6 (4.0)
Absolute value > 500	0

Parameter **Category**	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat** **(N = 151)** **n (%)**
Uncorrected QT interval (msec)	
Change from baseline > 30	41 (27.2)
Change from baseline > 60	9 (6.0)
Absolute value > 450	9 (6.0)
Absolute value > 480	2 (1.3)
Absolute value > 500	1 (0.7)

Abbreviations: N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; QTcB = QT interval corrected using Bazett's formula, calculated as QT/($RR^{1/2}$); QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula, calculated as QT/($RR^{1/3}$)
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in this summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 6.3.2

4.3　免疫原性

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータを用いて、安全性に対する免疫原性の影響を評価した。本併用被験者の大部分で抗薬物抗体及び中和抗体が認められた。表及びグラフによる要約では、免疫原性評価項目と安全性の転帰の間に明確な関連性は認められないことが示唆された。結果を Module 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。

さらに、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用を投与した全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団について、有害事象［すべての有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、IAR、過敏症（MedDRA 標準検索式；SMQ）及びアナフィラキシー反応（SMQ）（いずれも広域）並びに免疫複合体関連反応］を発現した被験者数及び発現割合を、抗体カテゴリー（ADA 陰性、ADA 陽性、グリコーゲン中和抗体陽性、4-MU 中和抗体陽性、CI-MPR 中和抗体陽性、いずれかの中和抗体陽性）別及び抗薬物抗体（ADA）価（以降、抗体価）別に検討した。これらの割合を 9.2 項 表 2.7.4-80 及び表 2.7.4-81 に示す。抗体カテゴリー別の有害事象の発現割合は、各抗体カテゴリーの総被験者数に対する有害事象を発現した被験者数の割合として示した。全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団それぞれの有害事象発現割合は各集団の総被験者数に対する有害事象発現被験者数の割合として示した。なお、安全性解析集団全体（151 例）に占める ADA 陰性の被験者数が非常に少ないことから（5 例）、ADA 陰性集団における有害事象発現割合の結果の信頼性には限界があることに留意する必要がある（Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]）。

安全性解析集団全体（151 例）では、ADA 陰性被験者数が非常に少なく（5 例）、有害事象発現割合に関する要約統計量の信頼性は限られている可能性があるものの、ADA 抗体陽性又は陰性、中和抗体カテゴリー、及び高抗体価及び低抗体価集団の解析により、全体集団、ERT 既治療集団、ERT 未治療集団を層別化しても、すべての抗体カテゴリー（ADA 陽性、ADA 陰性、中和抗体陽性）並びに高抗体価及び低抗体価の被験者で、大半の有害事象カテゴリーの発現がみられた。発現割合が比較的高かった有害事象カテゴリー（すべての有害事象、副作用等）は、集団全体で広くみられた一方、発現割合が比較的低かった有害事象カテゴリー（重篤な有害事象、投与

中止に至った有害事象）は稀にしか発現せず、抗体の有無又は抗体価レベルとの明確な関連性も認められなかった。これらのデータに基づき、免疫原性と安全性の結果との間に明確な関連性は示されなかった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　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。

- 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）内で部分集団間を比較する。

本モジュールの併合集団における人口統計学的特性は Section 1.4 に示した。

5.1.1　性別

Pool 1（ATB200-03 試験）において、有害事象、投与中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合、臨床検査値、大半のバイタルサイン、並びに ECG に関して、投与群間に性別による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、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、男性被験者では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かった［それぞれ 16.7%（6/36 例）、30.0%（6/20 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.2）。
- 重度の有害事象の発現割合は、女性被験者では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高かった［それぞれ 10.2%（5/49 例）、0%（0/18 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.4.1.2）。
- ベースラインから 5%を超える体重増加が認められた被験者の割合は、女性被験者では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高かった［30.6%（15/49 例）、0%（0/18 例）］。ベースラインから 5%を超える体重減少が認められた被験者の割合は、女性被験者では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かった［それぞれ 10.2%（5/49 例）、22.2%（4/18 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 5.2.1.2）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、特定の SOC 又は特定の PT の発現割合に性別で若干の差が認められたものの、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、又は IAR を発現した被験者の全体的な割合に関して、性別で臨床的に意味のある差は認められなかった。同様に、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG についても、ベースラインからの変化量及び PDLC 基準に該当する被験者の割合に関して、性別で臨床的に意味のある差は認められなかった。

5.1.1.1　有害事象

5.1.1.1.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における有害事象

Pool 1（ATB200-03 試験）では、1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、女性被験者及び男性被験者のいずれにおいても本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった［女性：本併用群 95.9%（47/49 例）及び ALGLU/プラセボ群 100.0%（18/18 例）（以下同順）、男性：94.4%（34/36 例）及び 95.0%（19/20 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.1.1.2）。

女性被験者では、頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）SOC の本併用群と ALGLU/プラセボ群における発現割合は、投与群間差が 15%を超えた「臨床検査」［24.5%（12/49 例）及び 5.6%（1/18 例）］、及び「皮膚および皮下組織障害」［12.2%（6/49 例）及び 33.3%（6/18 例）］を除き、おおむね同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.2.1.2）。

男性被験者では、頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）SOC の本併用群と ALGLU/プラセボ群における発現割合は、投与群間差が 15%を超えた「胃腸障害」［22.2%（8/36 例）及び 50.0%（10/20 例）］、及び「皮膚および皮下組織障害」［8.3%（3/36 例）及び 25.0%（5/20 例）］を除き、おおむね同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.2.1.2）。

女性被験者では、頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）PT の本併用群と ALGLU/プラセボ群における発現割合は、投与群間の差が 10%を超えた転倒［32.7%（16/49 例）及び 50.0%（9/18 例）］、上咽頭炎［22.4%（11/49 例）及び 5.6%（1/18 例）］、尿路感染［22.4%（11/49 例）及び 11.1%（2/18 例）］、筋肉痛［8.2%（4/49 例）及び 22.2%（4/18 例）］、及び上気道感染［2.0%（1/49 例）及び 22.2%（4/18 例）］を除き、おおむね同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.6.1.2）。

男性被験者では、頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）PT の本併用群と ALGLU/プラセボ群における発現割合は、投与群間差が 10%を超えた筋肉痛［27.8%（10/36 例）及び 5.0%（1/20 例）］及び上咽頭炎［22.2%（8/36 例）及び 10.0%（2/20 例）］を除き、おおむね同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.6.1.2）。

治験薬と関連がある有害事象を発現した女性被験者の割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった［40.8%（20/49 例）及び 44.4%（8/18 例）］。女性被験者で認められた治験薬と関連がある有害事象の SOC は、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.2）。

治験薬と関連がある有害事象を発現した男性被験者の割合は、本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かった［16.7%（6/36 例）及び 30.0%（6/20 例）］。男性被験者で認められた治験薬と関連がある有害事象の SOC は、「胃腸障害」［8.3%（3/36 例）及び 25.0%（5/20 例）］を除き、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.2）。

Pool 1（ATB200-03 試験）の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.4.1.2）。重度の有害事象の発現割合は、女性被験者では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高く［10.2%（5/49 例）及び 0%（0/18 例）］、男性被験者では投与群間で同程度であった［8.3%（3/36 例）及び 10%（2/20 例）］。

重篤な有害事象の発現割合は、女性被験者及び男性被験者のいずれにおいても本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高く［女性：8.2%（4/49 例）及び 0%（0/18 例）、男性：11.1%（4/36 例）及び 5.0%（1/20 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.7.1.2）、男性被験者に報告された 1 件の重篤な有害事象（アナフィラキシー反応）のみが治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.9.1.2）。

治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 例に発現した。その内訳は、本併用群の 2 例（男性 1 例、女性 1 例）と ALGLU/プラセボ群の男性 1 例であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.8.1.2）。

IAR の発現割合は、女性被験者及び男性被験者のいずれにおいても本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.12.1.2）。いずれの投与群及び性別でも IAR を発現した被験者数が少なかったため、IAR（PT 別）の性別に基づく群間比較は不可能であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.10.1.2）。女性及び男性被験者で報告された IAR の大多数は、本併用群と ALGLU/プラセボ群のいずれにおいても治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.11.1.2）。

Pool 1（ATB200-03 試験）のいずれかの投与群での発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象を、SOC、PT、並びに女性被験者及び男性被験者別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.5.1.2 に示す。

Pool 1 の静脈内投与回数と IAR の要約を女性被験者及び男性被験者別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.13.1.2 に示す。

Pool 1 の IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を女性被験者及び男性被験者別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.14.1.2 に要約する。

5.1.1.1.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は女性被験者と男性被験者との間で同程度であった［女性：100.0%（80/80 例）、男性：97.2%（69/71 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.1.2.2）。

頻度の高い（いずれかの性別で発現割合が 20%を超える）SOC は、女性被験者と男性被験者との間でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2.2）。

頻度の高い（いずれかの性別で発現割合が 20%を超える）有害事象の PT 別の発現割合は、差が 10%を超えた関節痛［女性 38.8%（31/80 例）及び男性 25.4%（18/71 例）（以下、同順）］、下痢［28.8%（23/80 例）及び 14.1%（10/71 例）］、疲労［27.5%（22/80 例）及び 11.3%（8/71

例)]、悪心［30.0%（24/80 例）及び 11.3%（8/71 例)]、及び尿路感染［25.0%（20/80 例）及び 4.2%（3/71 例)]］を除き、女性被験者及び男性被験者で同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.6.2.2)。

治験薬と関連がある（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタットと関連があると判断された）有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、女性被験者と男性被験者で同程度であった［51.3%（41/80 例）及び 43.7%（31/71 例)]。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」［26.3%（21/80 例）及び 12.7%（9/71 例)］を除き、女性被験者と男性被験者で同様であった。治験薬と関連がある主な有害事象は女性被験者と男性被験者でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.3.2.2)。

有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。女性被験者 17.5%（14/80 例）と男性被験者 15.5%（11/71 例）に重度の有害事象が認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.4.2.2)。これらの有害事象については Section 2.1.2.2 で詳述している。

重篤な有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、女性被験者と男性被験者で同程度であった［20.0%（16/80 例）及び 22.5%（16/71 例)]。ほとんどの重篤な有害事象は 1 例で報告されたが、COVID-19 肺炎は男性被験者 2 例に、蕁麻疹は女性被験者 3 例に認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.7.2.2)。蕁麻疹の 3 例は治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.9.2.2)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、女性被験者 3 例及び男性被験者 4 例に認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2.2)。

IAR の発現割合は女性被験者と男性被験者で同程度であった［33.8%（27/80 例）及び 32.4%（23/71 例)］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2.2)。女性被験者及び男性被験者で報告された IAR のほとんどは、治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.11.2.2)。

11～19 件の IAR を発現した被験者は女性 5 例及び男性 1 例、20 件以上の IAR を発現した被験者は女性 3 例及び男性 1 例であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.12.2.2)。

発現割合が 4%を超える IAR は、女性被験者で男性被験者より多く認められた。なお、頭痛及び発熱は女性被験者と男性被験者との間で同程度の発現割合であった。頻度の高い IAR は、女性被験者では頭痛［10.0%（8/80 例)]、悪寒、発熱及び悪心［各 7.5%（6/80 例)]、蕁麻疹［6.3%（5/80 例)]、並びに呼吸困難、疲労及びそう痒症［各 5.0%（4/80 例)]、男性被験者では頭痛［9.9%（7/71 例)］及び発熱［4.2%（3/71 例)］であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2.2)。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の静脈内投与回数及び IAR の要約を女性被験者及び男性被験者別に、Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.13.2.2 に示す。被験者全体では、IAR を伴った投与の割合は、女性被験者［1.9%（91/4,767 回)］と男性被験者［1.4%（64/4,418 回)］で同程度であった。同様に、IAR が認められた被験者では、IAR を伴った投与

の割合は、女性被験者［5.5%（91/1,653 回）］と男性被験者［4.2%（64/1,510 回）］で同程度であった。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を女性被験者及び男性被験者別に、Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.14.2.2 に要約する。発現間隔及び投与から発現までの時間別の IAR の発現割合のパターンは、女性被験者と男性被験者との間でおおむね同様であった。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象を、SOC、PT、並びに女性被験者及び男性被験者別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.5.2.2 に示す。

5.1.1.2　　臨床検査値の評価

Pool 1（ATB200-03 試験）では、血液学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.2.2.1.2）又は血液生化学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.1.2.1.2）について PDLC 基準に該当する被験者の割合は、本併用群と ALGLU/プラセボ群との間に性別に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、血液学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.2.2.2.2）又は血液生化学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.1.2.2.2）について PDLC 基準に該当する被験者の割合に、性別に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.1.1.3　　バイタルサイン

Pool 1（ATB200-03 試験）では、「ベースラインから 5%を超える増加」及び「ベースラインから 5%を超える減少」のカテゴリにおける体重の変動を除き、投与群間で臨床的に意味のある差及び傾向は認められなかった。ベースラインから 5%を超える体重増加が認められた女性被験者の割合は、本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高かった［それぞれ 30.6%（15/49 例）、0%（0/18 例）］。ベースラインから 5%を超える体重減少が認められた女性被験者の割合は、本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かった［それぞれ 10.2%（5/49 例）、22.2%（4/18 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 5.2.1.2）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、性別に関連した臨床的に意味のあるバイタルサインの差及び傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 5.2.2.2）。

5.1.1.4　　心電図結果

Pool 1（ATB200-03 試験）、及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、ECG に関して性別に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった（それぞれ Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 6.3.1.2 及び Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 6.3.2.2）。

5.1.2　　人種

Pool 1（ATB200-03 試験）の 123 例のうち、104 例が白人、1 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、4 例が日本人を除くアジア人、6 例が日本人、8 例がその他に分類された。同様に、Pool 2 では被験者の大多数（80.1%）が白人であり、その他の人種はそれぞれ安全性解析対象集団の 5%未満であった。白人以外のカテゴリの被験者数が少なかったため、人種に関して安全性を評価することはできなかった。人種の部分集団のデータを含む表を以下に示す。

Pool 1 (Controlled Study ATB200-03)

Table 3.1.1.3	Overall Summary of TEAEs by Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.2.1.3	Incidence of TEAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.3.1.3	Incidence of Treatment-related TEAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.4.1.3	Incidence of TEAEs by System Organ Class, Preferred Term, Severity and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.5.1.3	Incidence of Non-serious TEAEs Reported in >=5% of Subjects in Either Treatment Group by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.6.1.3	Incidence of TEAEs by Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.7.1.3	Incidence of TESAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.8.1.3	Incidence of TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.9.1.3	Incidence of Treatment-related TESAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.10.1.3	Incidence of TEAEs Reported to be IAR by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.11.1.3	Incidence of TEAEs Reported to be IAR by System Organ Class, Preferred Term, Relationship to Study Drug and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.12.1.3	Summary of Number of IAR-TEAEs by Subjects with IARs and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.13.1.3	Summary of Infusions and IARs by Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 3.14.1.3	Summary of Event Rates and Changes in Intensity of IAR-TEAEs Over Time by Subjects with IAR and Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 4.1.2.1.3	Proportion of Subjects Meeting Predefined Limits of Change Criteria in Laboratory Parameters by Race: Serum Chemistry (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 4.2.2.1.3	Proportion of Subjects Meeting Pre-defined Limits of Change Criteria in Laboratory Parameters by Race: Hematology (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)

Table 5.2.1.3	Proportion of Subjects with Post-baseline Value Meeting Pre-defined Limits of Change Criteria in Vital Signs by Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)
Table 6.3.1.3	Proportion of Subjects with Post-baseline Value Meeting Pre-defined Limits of Change Criteria in Electrocardiogram by Race (Pool 1: Study ATB200-03 - Safety Population)

Pool 2 (Studies ATB200-02/03/07)

Table 3.1.2.3	Overall Summary of TEAEs by Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.2.2.3	Incidence of TEAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.3.2.3	Incidence of Treatment-related TEAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.4.2.3	Incidence of TEAEs by System Organ Class, Preferred Term, Severity and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.5.2.3	Incidence of Non-serious TEAEs Reported in >=5% of Subjects by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.6.2.3	Incidence of TEAEs by Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.7.2.3	Incidence of TESAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.8.2.3	Incidence of TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.9.2.3	Incidence of Treatment-related TESAEs by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.10.2.3	Incidence of TEAEs Reported to be IAR by System Organ Class, Preferred Term and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.11.2.3	Incidence of TEAEs Reported to be IAR by System Organ Class, Preferred Term, Relationship to Study Drug and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.12.2.3	Summary of Number of IAR-TEAEs by Subjects with IARs and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.13.2.3	Summary of Infusions and IARs by Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 3.14.2.3	Summary of Event Rates and Changes in Intensity of IAR-TEAEs Over Time by Subjects with IAR and Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 4.1.2.2.3	Proportion of Subjects Meeting Pre-defined Limits of Change Criteria in Laboratory Parameters by Race: Serum Chemistry (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 4.2.2.2.3	Proportion of Subjects Meeting Pre-defined Limits of Change Criteria in Laboratory Parameters by Race: Hematology (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 5.2.2.3	Proportion of Subjects with Post-baseline Value Meeting Pre-defined Limits of Change Criteria in Vital Signs by Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)
Table 6.3.2.3	Proportion of Subjects with Post-baseline Value Meeting Predefined Limits of Change Criteria in Electrocardiogram by Race (Pool 2: Studies ATB200-02/03/07 - Safety Population)

5.1.2.1　日本人被験者における安全性

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（Module 5.3.5.1, ATB200-03, Additional Analysis, Table 14.1.1.1）。

日本人被験者全 6 例が ATB200-07 試験へ移行し、データカットオフ時点で 5 例は継続中であったが、1 例（被験者番号 [redacted]）は有害事象（アナフィラキシー反応）のために投与を中止した（Module 5.3.5.2, ATB200-07, iCSR Version 2, Listings 16.2.1 and 16.2.7.1）。アナフィラキシー反応は日本人被験者で認められた唯一の重篤な有害事象である。本事象は IAR であり、治験薬と関連があると判断された。当該被験者は ATB200-03 試験では ALGLU/プラセボ群に割り付けられており、本事象は本併用に切り替え後すぐに発現した（Day 57）（Module 5.3.5.2, ATB200-07, iCSR Version 2, Table 14.3.2.2）。

5.1.2.1.1　医薬品への曝露

日本人被験者における、ATB200-03 試験での曝露状況（平均値、中央値、個別値）を表 2.7.4-48 に、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験をとおしての曝露状況を表 2.7.4-49 に示す。

ATB200-03 試験での曝露期間は両投与群で同程度であった。ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験をとおしての本併用への曝露期間の中央値は 14.3 ヵ月で、本併用を 12 ヵ月以上投与した日本人被験者は 5 例であった。

表 2.7.4-48　治験薬の全般的な曝露状況（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団（日本人被験者）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			**Alglucosidase Alfa/Placebo**				
	[redacted]	[redacted]	**Mean (SD)** **Median (Q1, Q3)** **Min, Max**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	**Mean (SD)** Median (Q1, Q3) Min, Max
Number of administered doses	27	27	27.00 (0.000) 27.00 (27.00, 27.00) 27.0, 27.0	27	27	27	27	27.00 (0.000) 27.00 (27.00, 27.00) 27.0, 27.0
Duration of treatment (Months)	12.01	12.04	12.03 (0.021) 12.03 (12.01, 12.04) 12.0, 12.0	12.04	12.04	12.07	12.01	12.04 (0.024) 12.04 (12.03, 12.06) 12.0, 12.1

Duration of treatment (months) = (Date of Last Dose – Date of First Dose + 1) / 30.4
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03, Additional Analysis, Table 14.1.6.1

表 2.7.4-49　　治験薬の全般的な曝露状況（ATB200-03/07 試験）－安全性解析対象集団（日本人被験者）

	[redacted]	[redacted]	Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=2)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Alglucosidase alfa/ Placebo-Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=4)	Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=6)	Alglucosidase alfa/ Placebo (N=4)
Number of administered doses	57	57		32	30	5	32			
Mean (SD)			57.0 (0.00)					24.8 (13.20)	35.5 (19.54)	27.0 (0.00)
Median (Q1, Q3)			57.0 (57.0, 57.0)					31.0 (17.5, 32.0)	32.0 (30.0, 57.0)	27.0 (27.0, 27.0)
Min, Max			57, 57					5, 32	5, 57	27, 27
Duration of treatment (Months) [1]	25.4	25.3		14.3	13.4	1.9	14.3			
Mean (SD)			25.4 (0.05)					11.0 (6.09)	15.8 (8.80)	12.0 (0.03)
Median (Q1, Q3)			25.4 (25.3, 25.4)					13.8 (7.6, 14.3)	14.3 (13.4, 25.3)	12.0 (12.0, 12.1)
Min, Max			25, 25					2, 14	2, 25	12, 12

[1] For cipaglucosidase alfa/miglustat group: Duration of treatment (months) = [(date of last dose in ATB200-03 – date of first dose in ATB200-03 + 1) / 30.4] + [(date of last dose in ATB200-07 as of the data cut-off date – date of first dose in ATB200-07 + 1) / 30.4]. For alglucosidase alfa/placebo-cipaglucosidase alfa/miglustat group: Duration of treatment (months) = (date of last dose in ATB200-07 as of the data cut-off date - date of first dose in ATB200-07 + 1) / 30.4. For alglucosidase alfa/placebo group: Duration of treatment (months) = (date of last dose in ATB200-03 as of the data cut-off date - date of first dose in ATB200-03 + 1) / 30.4.
Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07, Additional Analysis, Table 14.1.6.1-J

5.1.2.1.2　　被験者の内訳

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（表 2.7.4-50）。日本人被験者全 6 例が ATB200-07 試験へ移行し、データカットオフ時点で 5 例は継続中であったが、1 例（被験者番号 [redacted]）は有害事象（アナフィラキシー反応）のために投与を中止した（Module 5.3.5.2, ATB200-07, iCSR Version 2, Listings 16.2.1 and 16.2.7.1）。この被験者は Day 57 に治験薬の投与を中止し、本事象は治験責任医師により本併用に関連ありと判断された。

表 2.7.4-50　　被験者の内訳（ATB200-07 安全性解析対象集団－日本人被験者）

	Cipaglucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/ Placebo	Total
ATB200-03 All Randomized Population	2	4	6
Randomized but not dosed	0	0	0
Analysis Population			
ATB200-03 ITT Population, n (%) [a]	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)

	Cipaglucosidase alfa/ Miglustat	Alglucosidase alfa/ Placebo	Total
Safety Population, n (%) [b]	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
OLE-ES Population, n (%) [b]	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Treatment Switched Population, n (%) [b]	N/A	4 (100.0)	4 (66.7)
ATB200-03 Study			
Completed study, n (%) [b]	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Discontinued study prematurely, n (%) [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for premature study discontinuation, n (%) [b]			
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persistent Non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19 Pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of Consent by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator's Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsening of Condition	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ATB200-07 Study			
OLE-ES Population, n (%) [c]	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
OLE Safety Population, n (%) [c]	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
OLE Full Analysis Population, n (%) [c]	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Completed study, n (%) [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued study prematurely, n (%) [c]	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (16.7)
Reason for premature study discontinuation, n (%) [c]			
Adverse Event	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (16.7)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persistent Non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19 Pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of Consent by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator's Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsening of Condition	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; ES = Enrolled Subjects; ITT = Intent-to-Treat; N/A = Not Applicable; n = number of subjects in category indicated; OLE = Open-label extension
ATB200-03 ITT Population includes all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug in ATB200-03.
Safety Japanese Population includes all subjects who took at least one dose of respective study drug. The open-label extension enrolled subjects (OLE-ES) includes all subjects who satisfied the eligibility requirements (based on the inclusion and exclusion criteria) and entered ATB200-07.
Treatment Switched Population includes all subjects who received alglucosidase alfa/placebo in ATB200-03 and subsequently received cipaglucosidase alfa/miglustat in ATB200-07.
Cipaglucosidase alfa/miglustat treatment group includes subjects treated with cipaglucosidase alfa/miglustat in Study ATB200-03 and may/or may not have continued cipaglucosidase alfa/miglustat treatment in Study ATB200-07.
Alglucosidase alfa/placebo treatment group includes subjects treated with alglucosidase alfa/placebo in Study ATB200-03 and switched to cipaglucosidase alfa/miglustat in Study ATB200-07.
[a] Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the All Randomized Population.
[b] Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the ATB200-03 ITT Population.
[c] Percentages are based on the number of subjects enrolled in ATB200-07.
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07, Additional Analysis, Table 14.1.1.1-J

5.1.2.1.3　人口統計学的及び他のベースライン特性

日本人被験者数は非常に少ないため、人口統計学的特性は投与群間でばらつきが認められた。本併用群の 2 例（100%）はいずれも男性であったが、ALGLU/プラセボ群では、男性 2 例（50%）及び女性 2 例（50%）であった。本併用群は ALGLU/プラセボ群に比べて、年齢は低く、身長は高く、体重は軽かった（表 2.7.4-51）。

日本人被験者はいずれも ERT 既治療であった（治療歴 6.2～13.2 年、表 2.7.4-52）。

日本人被験者の年齢（平均値）は、本併用群 32.5 歳、ALGLU/プラセボ群 43.0 歳であった。全体集団（本併用群 47.6 歳、ALGLU/プラセボ群 45.1 歳）と比較して、本併用群では日本人被験者の年齢はやや低かったが、ALGLU/プラセボ群では同程度であった。日本人被験者の体重（平均値）は、本併用群 52.3 kg、ALGLU/プラセボ群 61.1 kg であった。全体集団（本併用群 72.8 kg、ALGLU/プラセボ群 79.0 kg）に比べて、いずれの投与群においても日本人被験者は 10 kg 以上軽かった。日本人被験者の ERT 治療歴の平均値は 10 年以上であり、全体集団の既治療被験者（約 7 年）に比べて長かった（Module 5.3.5.1, ATB200-03, Table 14.1.3.1 and Table 14.1.3.2）。

表 2.7.4-51　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（ATB200-03 試験）－ITT 集団（日本人被験者）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Alglucosidase Alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Age at informed consent date (Years)	3[redacted]	3[redacted]	32.50 (3.536) 32.50 (3[redacted].00, 3[redacted].00) 3[redacted].0, 3[redacted].0	3[redacted]	6[redacted]	5[redacted]	2[redacted]	43.00 (17.701) 42.00 (28.00, 58.00) 2[redacted].0, 6[redacted].0
Gender	M	M		F	M	M	F	

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Alglucosidase Alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Height (cm) [1]	17[redacted]	18[redacted]	176.50 (4.950) 176.50 (17[redacted].00, 18[redacted].00) 17[redacted].0, 18[redacted].0	15[redacted]	16[redacted]	16[redacted]	15[redacted]	162.25 (4.425) 162.00 (158.50, 166.00) 15[redacted].0, 16[redacted].0
Weight (kg) [1]	4[redacted].10	6[redacted].50	52.30 (17.253) 52.30 (4[redacted].10, 6[redacted].50) 4[redacted].1, 6[redacted].5	4[redacted].70	6[redacted].00	8[redacted].10	4[redacted].50	61.08 (15.681) 56.75 (49.10, 73.05) 4[redacted].7, 8[redacted].1
BMI (kg/m^2)	13.39	19.90	16.65 (4.603) 16.65 (13.40, 19.91) 13.4, 19.9	19.26	23.50	29.43	19.82	23.01 (4.681) 21.67 (19.55, 26.47) 19.3, 29.4

Abbreviation: BMI = Body mass index, calculated as weight/height^2
[1] Baseline is the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03, Additional Analysis, Table 14.1.3.1

表 2.7.4-52　　ポンペ病に関するベースライン特性（ATB200-03 ITT 集団－日本人被験者）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Alglucosidase Alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
ERT-naive	N/A	N/A		N/A	N/A	N/A	N/A	
ERT-experienced	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes	Yes	
ERT Duration (Years) [1]	11.6	12.3	11.95 (0.495) 11.95 (11.60, 12.30) 11.6, 12.3	13.2	6.2	9.7	12.2	10.33 (3.119) 10.95 (7.95, 12.70) 6.2, 13.2
Age at diagnosis (Years) [2]	2[redacted]	1[redacted]	20.00 (4.243) 20.00 (1[redacted].00, 2[redacted].00) 1[redacted].0, 2[redacted].0	1[redacted]	5[redacted]	4[redacted]	1[redacted]	30.25 (22.202) 27.50 (11.50, 49.00) 1[redacted].0, 5[redacted].0
Age at first ERT dose (Years) [2]	2[redacted]	1[redacted]	21.00 (4.243) 21.00 (1[redacted].00, 2[redacted].00) 1[redacted].0, 2[redacted].0	1[redacted]	5[redacted]	4[redacted]	1[redacted]	32.25 (20.484) 30.50 (15.00, 49.50) 1[redacted].0, 5[redacted].0

Abbreviations: ERT = Enzyme replacement therapy; N/A: Not Applicable
[1] ERT duration is calculated as ROUND ([date of randomization - date of first dose of ERT]/365.25, 0.1).
[2] For partial dates of diagnosis and the first dose of ERT, missing Day is imputed as '01' and missing Month is imputed as 'JANUARY'.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03, Additional Analysis, Table 14.1.3.2

5.1.2.1.4　　有害事象

5.1.2.1.4.1　　ATB200-03 試験

ATB200-03 試験で日本人被験者に認められた有害事象一覧を表 2.7.4-53 に示す。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は日本人被験者では認められなかった。ほとんどの有害事象では、重症度は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、本併用群 1 例にみられた喘息のみであった。

治験薬と関連がある有害事象は、本併用群では認められず、ALGLU/プラセボ群で 2 例に認められた（腹痛／便秘／悪心／上腹部痛 1 例、悪心／上腹部痛／消化不良 1 例）。これら治験薬と関連があると判断された有害事象の転帰はいずれも回復であった。

IAR に関する有害事象は ALGLU/プラセボ群の 1 例に認められた（悪心／上腹部痛／消化不良）。IAR に関する有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された。

表 2.7.4-53　　有害事象一覧（ATB200-03 安全性解析対象集団－日本人被験者）

Subject ID	Preferred Term	IAR/ due to a fall?	AE Start Day[1]	AE Stop Day[1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200/ Alglucosidase alfa	Relationship to AT2221/Placebo	Action Taken	Intensity	Outcome
Treatment Group: ATB200/AT2221											
[redacted]	上咽頭炎	No/No	14	19	6	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	喘息	No/No	88	224	137	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Moderate	Recovered/ Resolved
	上咽頭炎	No/No	338	341	4	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	創傷	No/No	349	365	17	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
[redacted]	ノロウイルス性胃腸炎	No/No	88	90	3	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	呼吸困難	No/No	143	155	13	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved

Subject ID	Preferred Term	IAR/ due to a fall?	AE Start Day[1]	AE Stop Day[1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200/ Alglucosidase alfa	Relationship to AT2221/Placebo	Action Taken	Intensity	Outcome
Treatment Group: Alglucosidase alfa/Placebo											
[redacted]	腹痛	No/No	1	1	1	Yes/No	Unrelated	Possible	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	便秘	No/No	1	5	5	Yes/No	Unlikely	Possible	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	悪心	No/No	2	2	1	Yes/No	Unrelated	Possible	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	関節痛	No/No	2	2	1	Yes/No	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	上咽頭炎	No/No	32	35	4	Yes/No	Unlikely	Unlikely	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	消化不良	No/No	52	54	3	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	筋肉痛	No/No	76	.	.	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Not Recovered/ Not Resolved
	上腹部痛	No/No	99	100	2	Yes/No	Unrelated	Possible	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	悪心	No/No	99	100	2	Yes/No	Unrelated	Possible	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	筋肉痛	No/No	186	189	4	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	筋肉痛	No/No	268	270	3	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	転倒	No/No	300	300	1	Yes/No	Unlikely	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved

Subject ID	Preferred Term	IAR/ due to a fall?	AE Start Day[1]	AE Stop Day[1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200/ Alglucosidase alfa	Relationship to AT2221/Placebo	Action Taken	Intensity	Outcome
Treatment Group: Alglucosidase alfa/Placebo											
	挫傷	No/Yes	300	303	4	Yes/No	Unlikely	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	挫傷	No/Yes	300	303	4	Yes/No	Unlikely	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	筋肉痛	No/No	301	303	3	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
[redacted]	2 型糖尿病	No/No	15	.	.	Yes/No	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Mild	Not Recovered/ Not Resolved
	神経痛	No/No	16	.	.	Yes/No	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Mild	Not Recovered/ Not Resolved
	注射部位疼痛	No/No	85	85	1	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	硝子体浮遊物	No/No	294	.	.	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	悪心	Yes/No	1	1	1	Yes/No	Probable	Probable	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	上腹部痛	Yes/No	1	1	1	Yes/No	Probable	Probable	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	皮膚炎	No/No	72	.	.	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Not Recovered/ Not Resolved
	咽頭炎	No/No	114	237	124	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	傾眠	No/No	170	186	17	Yes/No	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved

Subject ID	Preferred Term	IAR/ due to a fall?	AE Start Day[1]	AE Stop Day[1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200/ Alglucosidase alfa	Relationship to AT2221/Placebo	Action Taken	Intensity	Outcome
Treatment Group: Alglucosidase alfa/Placebo											
	皮膚炎	No/No	218	289	72	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/Resolved
	下痢	No/No	254	.	.	Yes/No	Unlikely	Unlikely	Concomitant Medication	Mild	Not Recovered/ Not Resolved
	挫傷	No/No	280	286	7	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	消化不良	Yes/No	324	324	1	Yes/No	Possible	Possible	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved
	肺嚢胞	No/No	365	.	.	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	上気道感染	No/No	81	94	14	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Concomitant Medication	Mild	Recovered/ Resolved
	転倒	No/No	347	347	1	Yes/No	Unrelated	Unrelated	Dose Not Changed, Non-Drug Therapy	Mild	Recovered/ Resolved

Abbreviations: ATB200 = Cipaglucosidase alfa; AT2221 = Miglustat; IAR = infusion-associate reaction; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event
TEAE is defined as any event that started or changed in the intensity on or after the first dose of study drug.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA Version 23.0.
[1] AE Start/Stop Day is relative to the date of the first dose of study drug.
[2] Duration = AE Stop Date - AE Start Date + 1.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Listing 16.2.7.1

5.1.2.1.4.2　　ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験

ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用を投与された日本人被験者で認められた有害事象一覧を表 2.7.4-54 に示す。この一覧には 5.1.2.1.4.1 項で述べた ATB200-03 試験における有害事象も含む。

ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験をとおして、死亡に至った有害事象は日本人被験者で認められなかった。日本人被験者 1 例（被験者番号 [redacted]）がアナフィラキシー反応のために、ATB200-07 試験での投与を中止した。本事象は IAR と判定され、治験薬と関連があると判断された。また、本事象は日本人被験者で唯一認められた重篤な有害事象であった。当該被験者は ATB200-03 試験では ALGLU/プラセボ群であり、本事象は、本併用に切り替え後すぐに発現した（Day 57）。

日本人被験者に認められた有害事象のほとんどは重症度が軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。なお、中等度の有害事象は、本併用－本併用群 1 例（喘息及び胃腸の炎症）、切替え群 2 例（眼挫傷／転倒／皮膚裂傷／感覚鈍麻 1 例、アナフィラキシー反応 1 例）に認められた。

治験薬と関連がある有害事象は、本併用－本併用群では認められなかった。切替え群では、2 例（頭痛／蕁麻疹／酸素飽和度低下 1 例、消化不良／上腹部痛／アナフィラキシー反応 1 例）に認められた。治験薬と関連がある有害事象の転帰はいずれも回復であった。

IAR に関する有害事象は、切替え群の 2 例で認められた（蕁麻疹 1 例、消化不良／上部腹痛／アナフィラキシー反応 1 例）。これらの IAR に関する有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された。

表 2.7.4-54 有害事象一覧（ATB200-07 安全性解析対象集団－日本人被験者）

Treatment Group: Cipaglucosidase alfa/Miglustat

Study ID/ Subject ID/ ERT-Status	Preferred Term	IAR/ Due to a Fall?	AE Start Day [1]	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity	Outcome
ATB200-03_07/ [redacted]/ ERT-experienced	上咽頭炎	No/ No			6	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	喘息	No/ No			137	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MODERATE	RECOVERED/ RESOLVED
	上咽頭炎	No/ No			4	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	創傷	No/ No			17	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	悪心	No/ Yes			1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	挫傷	No/ Yes			2	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	転倒	No/ No			1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	口内炎	No/ No			8	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	胃腸炎	No/ No			7	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	上気道の炎症	No/ No			7	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	胃腸の炎症	No/ No			14	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MODERATE	RECOVERED/ RESOLVED
	上咽頭炎	No/ No			6	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED

Treatment Group: Cipaglucosidase alfa/Miglustat

Study ID/ Subject ID/ ERT-Status	Preferred Term	IAR/ Due to a Fall?	AE Start Day [1]	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity	Outcome
	関節痛	No/ No				Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	四肢痛	No/ No				Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	上咽頭炎	No/ No			31	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	湿疹	No/ No			3	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	気管支炎	No/ No			59	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
ATB200-03_07/ [redacted]/ ERT-experienced	ノロウイルス性胃腸炎	No/ No			3	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	呼吸困難	No/ No			13	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	胃炎	No/ No			19	Yes/ No	UNLIKELY	UNLIKELY	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	靭帯捻挫	No/ No			15	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	胃食道逆流性疾患	No/ No			2	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	関節痛	No/ No				Yes/ No	UNLIKELY	UNLIKELY		MILD	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Treatment Group: Cipaglucosidase alfa/Miglustat

Study ID/ Subject ID/ ERT-Status	Preferred Term	IAR/ Due to a Fall?	AE Start	AE Stop	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity	Outcome
			Day [1]	Day [1]							
	上気道の炎症	No/ No			19	Yes/ No	UNLIKELY	UNLIKELY	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED

Treatment group: Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidasealfa/Miglustat

Study ID/ Subject ID/ ERT-Status	Preferred Term	IAR/ Due to a Fall?	AE Start	AE Stop	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity	Outcome
			Day [1]	Day [1]							
ATB200-03_07/ [redacted]/ ERT-experienced	眼挫傷	No/ Yes	88	127	40	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MODERATE	RECOVERED/ RESOLVED
	転倒	No/ No	88	88	1	Yes/ No	UNLIKELY	UNLIKELY		MODERATE	RECOVERED/ RESOLVED
	皮膚擦過傷	No/ Yes	88	127	40	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	皮膚裂傷	No/ Yes	88	155	68	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MODERATE	RECOVERED/ RESOLVED
	感覚鈍麻	No/ Yes	88	183	96	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MODERATE	RECOVERED/ RESOLVED
	背部痛	No/ No	125	129	5	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	不眠症	No/ No	147	193	47	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED

Treatment group: Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidasealfa/Miglustat

Study ID/ Subject ID/ ERT-Status	Preferred Term	IAR/ Due to a Fall?	AE Start Day [1]	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity	Outcome
	疲労	No/ No	201	201	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	発熱	No/ No	201	201	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	下痢	No/ No	223	223	1	Yes/ No	UNRELATED	UNLIKELY		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	関節痛	No/ No	287	293	7	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	腺筋症	No/ No	401			Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
ATB200-03_07/ [redacted]/ ERT-experienced	頭痛	No/ No	15	15	1	Yes/ No	POSSIBLE	POSSIBLE		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	頭痛	No/ No	29	29	1	Yes/ No	POSSIBLE	POSSIBLE		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	蕁麻疹	Yes/ No	57	57	1	Yes/ No	PROBABLE	PROBABLE	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	蕁麻疹	Yes/ No	71	71	1	Yes/ No	PROBABLE	PROBABLE	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	傾眠	No/ No	71	71	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	傾眠	No/ No	85	85	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	傾眠	No/ No	100	100	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED

Treatment group: Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidasealfa/Miglustat

Study ID/ Subject ID/ ERT-Status	Preferred Term	IAR/ Due to a Fall?	AE Start Day [1]	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity	Outcome
	傾眠	No/ No	113	113	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	乳酸アシドーシス	No/ No	127			Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	傾眠	No/ No	127	127	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	倦怠感	No/ No	183	183	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	酸素飽和度低下	No/ No	183	183	1	Yes/ No	POSSIBLE	POSSIBLE		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	酸素飽和度低下	No/ No	197	197	1	Yes/ No	POSSIBLE	POSSIBLE		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	頭痛	No/ No	239	239	1	Yes/ No	UNLIKELY	UNLIKELY		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	誤嚥	No/ No	378	378	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
ATB200-03_07/ [redacted]/ ERT-experienced	消化不良	Yes/ No	1	1	1	Yes/ No	POSSIBLE	UNLIKELY		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	消化不良	Yes/ No	29	29	1	Yes/ No	POSSIBLE	UNLIKELY		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	上腹部痛	Yes/ No	44	44	1	Yes/ No	PROBABLE	UNLIKELY		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	消化不良	Yes/ No	44	44	1	Yes/ No	POSSIBLE	UNLIKELY		MILD	RECOVERED/ RESOLVED

Treatment group: Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidasealfa/Miglustat

Study ID/ Subject ID/ ERT-Status	Preferred Term	IAR/ Due to a Fall?	AE Start Day [1]	AE Stop Day [1]	Duration (Days) [2]	TEAE/ SAE	Relationship to ATB200	Relationship to AT2221	Action Taken	Intensity	Outcome
	アナフィラキシー反応	Yes/ No	57	57	1	Yes/ Yes	DEFINITE	POSSIBLE	Concomitant Medication, ATB200/Alglucosidase Alfa Discontinued, AT2221/Placebo Oral Capsule Discontinued	MODERATE	RECOVERED/ RESOLVED
ATB200-03_07/ [redacted]/ ERT-experienced	胃炎	No/ No				Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	胃腸炎	No/ No	24	26	3	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	貧血	No/ No	281	295	15	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	転倒	No/ No	362	362	1	Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED		MILD	RECOVERED/ RESOLVED
	筋骨格痛	No/ Yes	362			Yes/ No	UNRELATED	UNRELATED	Concomitant Medication	MILD	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Abbreviations: ATB200 = Cipaglucosidase alfa; AT2221 = Miglustat; ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associate reaction; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event
ERT status was based on Study ATB200-03 categorization.
TEAE is defined as any event that started or changed in the intensity on or after the first dose of study drug. Study drug is defined as the intended regimen of cipaglucosidase alfa + miglustat.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA Version 23.0.
[1] AE Start/Stop Day is relative to the date of the first dose of study drug.
[2] Duration = AE Stop Date - AE Start Date + 1.
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Listing 16.2.7.1

5.1.3　年齢

Pool 1（ATB200-03 試験）において、有害事象及び IAR の発現割合、ほとんどの臨床検査値、バイタルサイン、並びに ECG に関して、年齢層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、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び IAR の発現割合、ALT 値並びに AST 値については、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、35 歳以上 50 歳未満では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高く［本併用群 51.9%（14/27 例）及び ALGLU/プラセボ群 30.8%（4/13 例）、以下同順］、18 歳以上 35 歳未満では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かった［23.5%（4/17 例）及び 60.0%（6/10 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.1）。
- 重篤な有害事象の発現割合は、すべての年齢層で本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高く、最も発現割合が高かったのは 35 歳以上 50 歳未満であった［14.8%（2/27 例）及び 7.7%（1/13 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.7.1.1）。
- 治験薬の投与中止に至った事象は、35 歳以上 50 歳未満でのみ報告された［7.4%（2/27 例）及び 7.7%（1/13 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.8.1.1）。
- IAR の発現割合は 35 歳以上 50 歳未満の被験者で最も高く、本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高かった［44.4%（12/27 例）及び 15.4%（2/13 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.10.1.1）。
- 臨床検査値の PDLC 基準のカテゴリに該当する被験者はほとんどが 3 例以下であった。ただし、ULN の 3 倍を超える ALT 値及び AST 値が ALGLU/プラセボ群の 18 歳以上 35 歳未満で 60.0%（6/10 例）に、ULN を超えかつベースラインから 25%を超えるリン酸値増加が本併用群の 50 歳以上 65 歳未満で 16.7%（5/30 例）に（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.1.2.1.1）、基準値下限（LLN）未満かつベースラインから 25%を超える白血球減少が本併用群の 50 歳以上 65 歳未満で 13.3%（4/30 例）に認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.2.2.1.1）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現割合、ほとんどの臨床検査値、バイタルサイン、並びに ECG に関して、年齢層間で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、並びにリン酸値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、年齢層間で異なっており、18 歳以上 35 歳未満では 46.9%（15/32 例）、35 歳以上 50 歳未満では 55.1%（27/49 例）、50 歳以上 65 歳未満では 39.6%（21/53 例）、65 歳以上では 52.9%（9/17 例）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.1.2.6）。
- IAR の発現割合は、35 歳以上 50 歳未満で最も高く［40.8%（20/49 例）］、50 歳以上 65 歳未満で最も低かった［28.3%（15/53 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2.1）。

- ULN の 2 倍以上又はベースライン値の 2 倍以上の CK の変動を認めた被験者は、年齢層間で異なっており、18 歳以上 35 歳未満では 81.3%（26/32 例）、35 歳以上 50 歳未満では 69.4%（34/49 例）、50 歳以上 65 歳未満では 37.7%（20/53 例）、65 歳以上では 17.6%（3/17 例）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.1.2.2.1）。

5.1.3.1　有害事象

5.1.3.1.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における有害事象

Pool 1（ATB200-03 試験）では、1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、本併用群及び ALGLU/プラセボ群のいずれにおいても年齢層間で同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.1.1.1）。ALGLU/プラセボ群では 65 歳以上の被験者が 3 例であったため、本項ではこの年齢層は検討しない。

頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 50%を超える）SOC は、投与群間差が 25%を超えた「胃腸障害」［18 歳以上 35 歳未満：本併用群 29.4%（5/17 例）及び ALGLU/プラセボ群 70.0%（7/10 例）、以下同順］、「感染症および寄生虫症」［18 歳以上 35 歳未満：52.9%（9/17 例）及び 80.0%（8/10 例）］、及び「傷害、中毒および処置合併症」［18 歳以上 35 歳未満：17.6%（3/17 例）及び 60.0%（6/10 例）］を除き、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.2.1.1）。

頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 30%を超える）有害事象は、投与群間差が 20%を超えた悪心［18 歳以上 35 歳未満：17.6%（3/17 例）及び 40.0%（4/10 例）］、上咽頭炎［35 歳以上 50 歳未満：37.0%（10/27 例）及び 15.4%（2/13 例）］、及び転倒［18 歳以上 35 歳未満：0%（0/17 例）及び 60.0%（6/10 例）］を除き、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.6.1.1）。

治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、35 歳以上 50 歳未満では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高く［51.9%（14/27 例）及び 30.8%（4/13 例）］、18 歳以上 35 歳未満では本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも低かった［23.5%（4/17 例）及び 60.0%（6/10 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.1）。本併用群の 35 歳以上 50 歳未満で発現したアナフィラキシー様反応は重篤と判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.9.1.1）。それ以外の治験薬と関連がある有害事象の発現割合は年齢に関係なく投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.1）。

重篤な有害事象の発現割合は、すべての年齢層で本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高く、最も発現割合が高かったのは 35 歳以上 50 歳未満であった［14.8%（4/27 例）及び 7.7%（1/13 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.7.1.1）。

治験薬の投与中止に至った事象は、35 歳以上 50 歳未満でのみ報告された［7.4%（2/27 例）及び 7.7%（1/13 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.8.1.1）。

IAR の発現割合は、35 歳以上 50 歳未満を除き、すべての年齢層のいずれの投与群でも同程度であった。35 歳以上 50 歳未満では、本併用群 44.4%（12/27 例）と ALGLU/プラセボ群 15.4%

（2/13 例）の間に約 30%の大きな差が認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.10.1.1）。IAR の PT 別発現例数は、いずれの年齢層及び投与群でも 2 例以下であった。

Pool 1（ATB200-03 試験）の静脈内投与回数及び IAR の要約を年齢別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.13.1.1 に示す。

Pool 1（ATB200-03 試験）の IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を年齢別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.14.1.1 に要約する。

Pool 1（ATB200-03 試験）のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象を、SOC、PT、及び年齢別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.5.1.1 に示す。

5.1.3.1.2　　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象

各年齢層のほとんどの被験者（96.9%以上）で 1 件以上の有害事象が発現した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.1.2.1）。

頻度の高い（1 つ以上の年齢層で発現割合が 50%を超える）SOC は、年齢層間でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2.1）。

頻度の高い（いずれかの年齢層で発現割合が 20%を超える）PT 別の有害事象は、以下の年齢層間の差が 15%を超える事象を除き、年齢層間でおおむね同様であった。転倒は 18 歳以上 35 歳未満で発現割合が最も低かった。一方、頻度の高い他の有害事象（頭痛、上咽頭炎、下痢、悪心、腹痛、及びワクチン接種合併症）では 65 歳以上で発現割合が最も低かった。また、腹痛は 18 歳以上 35 歳未満で発現割合が最も高かった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.6.2.1）。

重篤な有害事象の発現割合は、その他の年齢層と比較して 65 歳以上で高かった［35.3%（6/17 例）］が、その他の年齢層間では同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.7.2.1）。

治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、35 歳以上 50 歳未満で最も高く［55.1%（27/49 例］、50 歳以上 65 歳未満で最も低かった［39.6%（21/53 例）］。年齢層間で治験薬と関連がある有害事象の発現割合に 10%を超える差が認められた SOC は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、及び「皮膚および皮下組織障害」であったが、いずれの年齢層でも、重篤と判断された事象はほとんどなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.3.2.1）。治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた被験者は、各年齢層で 1～2 例のみであった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.9.2.1）。

治験薬の投与中止に至った事象は、35 歳以上 50 歳未満［6.1%（3/49 例）］、50 歳以上 65 歳未満［5.7%（3/53 例）］、及び 65 歳以上［5.9%（1/17 例）］で報告され、発現割合は同程度であった。治験薬の投与中止に至った事象は、18 歳以上 35 歳未満では報告されなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2.1）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の IAR の発現割合は、35 歳以上 50 歳未満で最も高く［40.8%（20/49 例）］、50 歳以上 65 歳未満で最も低かった［28.3%（15/53 例）］。それ以外の年齢層の間では差は認められなかった。概して、IAR の発現はいずれの年齢層でも 6 例以下であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2.1）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の静脈内投与回数及び IAR の要約を年齢別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.13.2.1 に示す。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を年齢別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.14.2.1 に要約する。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象を、SOC、PT、及び年齢別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.5.2.1 に示す。

5.1.3.2　臨床検査値の評価

Pool 1（ATB200-03 試験）では、血液学的検査（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.2.2.1.1）又は血液生化学的検査（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.1.2.1.1）で PDLC 基準に該当する被験者の割合において、本併用群と ALGLU/プラセボ群との間に年齢に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。ただし、ULN の 3 倍を超える ALT 及び AST 値は ALGLU/プラセボ群の 18 歳以上 35 歳未満の 60.0%（6/10 例）に、ULN を超えかつベースラインから 25%を超えるリン酸値増加が本併用群の 50 歳以上 65 歳未満の 16.7%（5/30 例）に、LLN 未満かつベースラインから 25%を超える白血球減少が本併用群の 50 歳以上 65 歳未満の 13.3%（4/30 例）に認められ、その他の PDLC 基準に該当する被験者は 3 例以下であった。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、血液学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.2.2.2.1）又は血液生化学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.1.2.2.1）について PDLC 基準に該当する被験者の割合に、CK の変動を除き、年齢に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。ULN の 2 倍以上又はベースライン値の 2 倍以上への CK 値の変動は、年齢層間で異なっており、18 歳以上 35 歳未満では 81.3%（26/32 例）、35 歳以上 50 歳未満では 69.4%（34/49 例）、50 歳以上 65 歳未満では 37.7%（20/53 例）、65 歳以上では 17.6%（3/17 例）であった。

5.1.3.3　バイタルサイン

Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、バイタルサインに年齢に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった（それぞれ Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 5.2.1.1 及び Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 5.2.2.1）。

5.1.3.4　　ECG

Pool 1（ATB200-03 試験）及び Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、ECG に関して年齢に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった（それぞれ Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 6.3.1.1 及び Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 6.3.2.1）。

5.1.4　　酵素補充療法歴の有無

Pool 1（ATB200-03 試験）において、有害事象、投与中止に至った有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、及び IAR の発現割合、臨床検査値、バイタルサイン、並びに ECG に関して、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者間に意味のある差は認められなかった。体重については以下の差が認められた。

- 本併用群において、体重変動の「ベースラインから 5%を超える増加」の PDLC 基準に該当する被験者の割合は、ERT 既治療被験者が ERT 未治療被験者より低かった［ERT 既治療被験者 23.1%（15/65 例）及び ERT 未治療被験者 45.0%（9/20 例）］（表 2.7.4-75）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）において、ほとんどの有害事象、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び IAR の発現割合、臨床検査値、バイタルサイン、並びに ECG に関して、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者間に意味のある差は認められなかった。

5.1.4.1　　有害事象

5.1.4.1.1　　Pool 1（ATB200-03 試験）における有害事象

Pool 1（ATB200-03 試験）では、1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれにおいても、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった（表 2.7.4-55）。重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれにおいても、本併用群が ALGLU/プラセボ群より高かった［ERT 既治療被験者：本併用群 9.2%（6/65 例）及び ALGLU/プラセボ群 3.3%（1/30 例）、ERT 未治療被験者：本併用群 10.0%（2/20 例）及び ALGLU/プラセボ群 0%（0/8 例］。2 例に治験薬と関連がある有害事象が発現し、治験薬の投与中止に至った。いずれも本併用群の被験者であり、ERT 既治療であった。

表 2.7.4-55　　有害事象の概要（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Alglucosidase Alfa/Placebo		
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	**Miglustat n (%)**	**Total n (%)**	**Alglucosidase Alfa n (%)**	**Placebo n (%)**	**Total n (%)**
ERT-experienced	**N = 65**			**N = 30**		
Subjects who had any TEAE	NA	NA	62 (95.4)	NA	NA	29 (96.7)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	2 (3.1)	NA	NA	1 (3.3)
Subjects who had any treatment-related TEAE	18 (27.7)	14 (21.5)	19 (29.2)	9 (30.0)	9 (30.0)	12 (40.0)
Subjects who had any TESAE	NA	NA	6 (9.2)	NA	NA	1 (3.3)
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	1 (1.5)	NA	NA	1 (3.3)
Subjects who had any treatment-related TESAE	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Subjects who had any TEAE leading to death	NA	NA	0	NA	NA	0
ERT-naïve	**N = 20**			**N = 8**		
Subjects who had any TEAE	NA	NA	19 (95.0)	NA	NA	8 (100)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	0	NA	NA	0
Subjects who had any treatment-related TEAE	6 (30.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)
Subjects who had any TESAE	NA	NA	2 (10.0)	NA	NA	0
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	0	NA	NA	0
Subjects who had any treatment-related TESAE	0	0	0	0	0	0
Subjects who had any TEAE leading to death	NA	NA	0	NA	NA	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; 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 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.1.1.4

ERT 既治療被験者で頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）SOC は、投与群間差が 10%を超えた「傷害、中毒および処置合併症」［本併用群 43.1%（28/65 例）及び ALGLUAL/プラセボ群 56.7%（17/30 例）、以下同順］、及び「胃腸障害」［30.8%（20/65 例）及び 43.3%（13/30 例）］を除き、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.2.1.4）。

ERT 未治療被験者で頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）SOC は、投与群間差が 20%を超えた「筋骨格系および結合組織障害」［65.0%（13/20 例）及び 25.0%（2/8 例）］、「傷害、中毒および処置合併症」［40.0%（8/20 例）及び 12.5%（1/8 例）］、及び「皮膚および皮下組織障害」［10.0%（2/20 例）及び 37.5%（3/8 例）］を除き、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.2.1.4）。

ERT 既治療被験者で頻度の高い PT 別の有害事象は、投与群間差が 10%を超えた転倒［33.8%（22/65 例）及び 46.7%（14/30 例）］、上咽頭炎［21.5%（14/65 例）及び 6.7%（2/30 例）］、悪心［9.2%（6/65 例）及び 23.3%（7/30 例）］、背部痛［9.2%（6/65 例）及び 20.0%（6/30 例）］、上気道感染［3.1%（2/65 例）及び 20.0%（6/30 例）］、及び筋力低下［4.6%（3/65 例）及び 16.7%（5/30 例）］を除き、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同様であった（表 2.7.4-56）。

ERT 未治療被験者で頻度の高い PT 別の有害事象は、発疹を除き、いずれの事象も本併用群の発現割合が ALGLU/プラセボ群よりも高かった。

表 2.7.4-56　有害事象の発現割合（発現割合 15%以上）（PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
ERT-experienced		**N = 65**	**N = 30**
Subjects with any TEAE		62 (95.4)	29 (96.7)
Fall	転倒	22 (33.8)	14 (46.7)
Headache	頭痛	15 (23.1)	8 (26.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (21.5)	2 (6.7)
Myalgia	筋肉痛	11 (16.9)	4 (13.3)
Back pain	背部痛	6 (9.2)	6 (20.0)
Nausea	悪心	6 (9.2)	7 (23.3)
Muscular weakness	筋力低下	3 (4.6)	5 (16.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.1)	6 (20.0)
ERT-naïve		**N = 20**	**N = 8**
Subjects with any TEAE		19 (95.0)	8 (100)
Diarrhoea	下痢	5 (25.0)	1 (12.5)
Headache	頭痛	5 (25.0)	1 (12.5)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (25.0)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (25.0)	1 (12.5)

Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
Urinary tract infection	尿路感染	5 (25.0)	0
Arthralgia	関節痛	4 (20.0)	1 (12.5)
Nausea	悪心	4 (20.0)	1 (12.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (20.0)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (15.0)	0
Back pain	背部痛	3 (15.0)	1 (12.5)
Contusion	挫傷	3 (15.0)	0
Fall	転倒	3 (15.0)	1 (12.5)
Myalgia	筋肉痛	3 (15.0)	1 (12.5)
Pyrexia	発熱	3 (15.0)	0
Rash	発疹	0	2 (25.0)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: TEAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: A subject who experienced the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC and PT.
Note: PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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.1), Table 3.6.1.4

Pool 1（ATB200-03 試験）では、治験薬と関連がある有害事象は、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれにおいても、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった（表 2.7.4-57）。

表 2.7.4-57　治験薬と関連がある有害事象（発現割合 5%以上）の発現割合（SOC、PT、及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
ERT-experienced		**N = 65**	**N = 30**
Subjects with any treatment-related TEAE		19 (29.2)	12 (40.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (12.3)	7 (23.3)
Diarrhoea	下痢	2 (3.1)	2 (6.7)
Nausea	悪心	2 (3.1)	5 (16.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.5)	2 (6.7)
Abdominal pain	腹痛	0	3 (10.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.2)	4 (13.3)
Fatigue	疲労	0	3 (10.0)

System Organ Class Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
Nervous system disorders	神経系障害	9 (13.8)	5 (16.7)
Headache	頭痛	4 (6.2)	1 (3.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (4.6)	2 (6.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (7.7)	2 (6.7)
Pruritus	そう痒症	2 (3.1)	2 (6.7)
ERT-naïve		**N = 20**	**N = 8**
Subjects with any treatment-related TEAE		7 (35.0)	2 (25.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (15.0)	1 (12.5)
Diarrhoea	下痢	3 (15.0)	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (5.0)	1 (12.5)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (5.0)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (5.0)	0
Flatulence	鼓腸	0	1 (12.5)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (12.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	1 (12.5)
Fatigue	疲労	1 (5.0)	1 (12.5)
Malaise	倦怠感	1 (5.0)	0
Pyrexia	発熱	1 (5.0)	0
Asthenia	無力症	0	1 (12.5)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	1 (12.5)
Pain	疼痛	0	1 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (5.0)	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (25.0)	1 (12.5)
Headache	頭痛	2 (10.0)	1 (12.5)
Cognitive disorder	認知障害	1 (5.0)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.0)	0
Dysgeusia	味覚不全	1 (5.0)	0
Migraine	片頭痛	1 (5.0)	1 (12.5)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (5.0)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (5.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5.0)	0

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
Vascular disorders	血管障害	1 (5.0)	0
Flushing	潮紅	1 (5.0)	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE=treatment-emergent 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: TEAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: “Related” included definite, probable, and possibly related.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.4

重度の有害事象は、本併用群の ERT 既治療被験者 12.3%（8/65 例）、ALGLU/プラセボ群の ERT 既治療被験者 6.7%（2/30 例）に発現した。ERT 未治療被験者では重度の有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.4.1.4）。これらの有害事象については Section 2.1.1.2 で詳述している。

複数例に報告された重篤な有害事象はなかった（表 2.7.4-58）。ALGLU/プラセボ群では重篤な有害事象は 1 例にのみ報告された。この重篤な有害事象は ERT 既治療被験者に発現した。

表 2.7.4-58　　重篤な有害事象の発現割合（SOC、PT、及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
ERT-experienced		**N = 65**	**N = 30**
Subjects with any TESAE		6 (9.2)	1 (3.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.5)	0
Bradycardia	徐脈	1 (1.5)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.5)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.5)	0
Enteritis	小腸炎	1 (1.5)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.5)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.5)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.5)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.5)	0
Viral myositis	ウイルス性筋炎	1 (1.5)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (3.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (3.3)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.5)	0
Removal of internal fixation	内固定除去	1 (1.5)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.5)	0

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (1.5)	0
ERT-naïve		**N = 20**	**N = 8**
Subjects with any TESAE		2 (10.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (10.0)	0
Contusion	挫傷	1 (5.0)	0
Ilium fracture	腸骨骨折	1 (5.0)	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (5.0)	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: TESAE was defined as any serious event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug. Study drug is defined as the intended regimen of cipaglucosidase alfa IV + miglustat oral capsules.
Note: TESAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: A subject experiencing the same TESAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.7.1.4

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、本併用群の ERT 既治療被験者でみられたアナフィラキシー様反応 1 件のみであった。（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.9.1.4）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（本併用群 2 例及び ALGLU/プラセボ群 1 例）に認められた。3 例はいずれも ERT 既治療であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.8.1.4）。これらの有害事象については Section 2.1.1.6.2 で詳述している。

IAR の発現割合は、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれにおいても、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった。本併用群では、ERT 既治療被験者 1 例が 11～19 件の IAR を発現し、ERT 既治療被験者 1 例が 20 件以上の IAR を発現した。ALGLU/プラセボ群では、ERT 未治療被験者 1 例が 11～19 件の IAR を発現した（表 2.7.4-59）。

表 2.7.4-59　　IAR として報告された有害事象の発現割合（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
ERT-experienced	**N = 65**	**N = 30**
Subjects with IAR-TEAE, [a] n (%)	16 (24.6)	8 (26.7)
Total number of IAR-TEAE	79	19
Number of IAR-TEAE (by category), [b] n (%)		
1	3 (18.8)	3 (37.5)
2	3 (18.8)	1 (12.5)
3	4 (25.0)	3 (37.5)
4 – 6	3 (18.8)	1 (12.5)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
7 – 10	1 (6.3)	0
11 – 19	1 (6.3)	0
≥ 20	1 (6.3)	0
Time to first IAR-TEAE [c] (weeks)		
N	16	8
Mean (SD)	7.080 (12.048)	8.500 (16.824)
Median (Q1, Q3)	2.429 (0.143, 8.071)	1.143 (0.143, 8.214)
Min, Max	0.14, 45.29	0.14, 48.86
ERT-naïve	**N = 20**	**N = 8**
Subjects with IAR-TEAE, [a] n (%)	5 (25.0)	2 (25.0)
Total number of IAR-TEAE	18	12
Number of IAR-TEAE (by category), [b] n (%)		
1	1 (20.0)	1 (50.0)
2	2 (40.0)	0
3	1 (20.0)	0
4 - 6	0	0
7 - 10	1 (20.0)	0
11 - 19	0	1 (50.0)
≥ 20	0	0
Time to first IAR-TEAE [c] (weeks)		
n	5	2
Mean (SD)	10.971 (17.566)	2.214 (2.929)
Median (Q1, Q3)	4.143 (2.286, 6.143)	2.214 (0.143, 4.286)
Min, Max	0.14, 42.14	0.14, 4.29

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; TEAE = treatment-emergent 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: TEAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
[a] Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[b] Percentages were based on the number of subjects with IAR-TEAE in each treatment group.
[c] Time to first IAR-TEAE (weeks) = (date of the first IAR-TEAE – date of first dose of study drug + 1) / 7.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.12.1.4

IAR の発現割合は、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれにおいても投与群間でおおむね同程度であった（表 2.7.4-60）。

表 2.7.4-60　　IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
ERT-experienced	**N = 65**	**N = 30**

System Organ Class Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
Subjects with any TEAE reported to be IAR		16 (24.6)	8 (26.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.5)	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.5)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (7.7)	3 (10.0)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (3.1)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.5)	1 (3.3)
Diarrhoea	下痢	1 (1.5)	0
Flatulence	鼓腸	1 (1.5)	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.5)	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.3)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (3.3)
Nausea	悪心	0	2 (6.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.7)	3 (10.0)
Chills	悪寒	2 (3.1)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.5)	0
Facial pain	顔面痛	1 (1.5)	0
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.5)	0
Pain	疼痛	1 (1.5)	0
Pyrexia	発熱	1 (1.5)	1 (3.3)
Fatigue	疲労	0	2 (6.7)
Feeling hot	熱感	0	1 (3.3)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.5)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.5)	0
Investigations	臨床検査	2 (3.1)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.5)	0
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.5)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	1 (3.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.5)	1 (3.3)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (12.3)	4 (13.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (4.6)	2 (6.7)
Headache	頭痛	3 (4.6)	1 (3.3)

System Organ Class Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
Dysgeusia	味覚不全	1 (1.5)	0
Somnolence	傾眠	1 (1.5)	0
Tremor	振戦	1 (1.5)	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	1 (3.3)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.5)	1 (3.3)
Nightmare	悪夢	1 (1.5)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (3.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.5)	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (7.7)	1 (3.3)
Pruritus	そう痒症	2 (3.1)	1 (3.3)
Rash	発疹	2 (3.1)	0
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.5)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.5)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.5)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (3.1)	0
Flushing	潮紅	1 (1.5)	0
Hypertension	高血圧	1 (1.5)	0
ERT-naïve		**N = 20**	**N = 8**
Subjects with Any TEAE Reported to be IAR		5 (25.0)	2 (25.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (10.0)	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (5.0)	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.0)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	1 (12.5)
Malaise	倦怠感	1 (5.0)	0
Pyrexia	発熱	1 (5.0)	0
Asthenia	無力症	0	1 (12.5)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	1 (12.5)
Pain	疼痛	0	1 (12.5)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.0)	1 (12.5)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.0)	0
Dysgeusia	味覚不全	1 (5.0)	0
Migraine	片頭痛	1 (5.0)	1 (12.5)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (5.0)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (5.0)	0
Headache	頭痛	0	1 (12.5)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (5.0)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (5.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (12.5)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (12.5)
Vascular disorders	血管障害	1 (5.0)	0
Flushing	潮紅	1 (5.0)	0

Abbreviations: CSR = clinical study report; ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: A subject who experienced the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC and PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
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 14.3.1.2.5

治験薬と関連がある IAR の発現割合は、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれにおいても、本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同程度であった（表 2.7.4-61）。頭痛［本併用群の ERT 既治療被験者 4.6%（3/65 例）］及び浮動性めまい［本併用群の ERT 既治療被験者 4.6%（3/65 例）］を除き、治験薬と関連がある IAR のほとんどは各投与群で 1～2 例に報告された。

表 2.7.4-61　　IAR と報告された治験薬と関連がある有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term - n (%)		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**			**Alglucosidase Alfa/Placebo**		
		Cipaglucosidase Alfa	**Miglustat**	**Total**	**Alglucosidase Alfa**	**Placebo**	**Total**
ERT-experienced		**N = 65**			**N = 30**		
Subjects with any related TEAE reported to be IAR		16 (24.6)	8 (12.3)	16 (24.6)	8 (26.7)	4 (13.3)	8 (26.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (7.7)	5 (7.7)	5 (7.7)	3 (10.0)	3 (10.0)	3 (10.0)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
Diarrhoea	下痢	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
Flatulence	鼓腸	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.7)	1 (1.5)	5 (7.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	3 (10.0)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Chills	悪寒	2 (3.1)	0	2 (3.1)	0	0	0
Facial pain	顔面痛	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Alglucosidase Alfa/Placebo		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Pain	疼痛	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Investigations	臨床検査	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (12.3)	2 (3.1)	8 (12.3)	4 (13.3)	0	4 (13.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (4.6)	0	3 (4.6)	2 (6.7)	0	2 (6.7)
Dysgeusia	味覚不全	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
Headache	頭痛	3 (4.6)	0	3 (4.6)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Somnolence	傾眠	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Tremor	振戦	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (3.3)

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Alglucosidase Alfa/Placebo		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Nightmare	悪夢	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (7.7)	0	5 (7.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (3.1)	0	2 (3.1)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
Rash	発疹	2 (3.1)	0	2 (3.1)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (3.1)	0	2 (3.1)	0	0	0
Flushing	潮紅	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0	0
ERT-naïve		**N = 20**			**N = 8**		
Subjects with any related TEAE reported to be IAR		4 (20.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	0	1 (5.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)

System Organ Class Preferred Term - n (%)		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat			Alglucosidase Alfa/Placebo		
		Cipaglucosidase Alfa	Miglustat	Total	Alglucosidase Alfa	Placebo	Total
Asthenia	無力症	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Malaise	倦怠感	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Pyrexia	発熱	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Migraine	片頭痛	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0
Flushing	潮紅	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0	0	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: TEAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: “Related” included definite, probable, and possibly related; “not related” included unlikely and unrelated.
Note: If a subject experienced more than 1 TEAE with different relationship categories within the same SOC/PT, only the worst case (related TEAE) was reported.
Note: The pooled designation (in the Total column) was considered “related” if the 2 categories of the individual relationships were discordant (ie, “related” to one and “not related” to the other); the pooled designation (in the Total column) was concordant with the individual categories if the 2 categories of the individual relationships were concordant (ie, “related” to both or “not related” to both).
Note: If relationship is missing, it was classified as “Related.”
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs were sorted alphabetically by SOC, and within each SOC the PTs also were sorted alphabetically.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.11.1.4

Pool 1（ATB200-03 試験）の静脈内投与回数及び IAR の要約を ERT 治療歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.13.1.4 に示す。

Pool 1（ATB200-03 試験）の IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を ERT 治療歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.14.1.4 に要約する。

Pool 1（ATB200-03 試験）のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象を、SOC、PT 及び ERT 治療歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.5.1.4 に示す。

5.1.4.1.2　　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における有害事象

有害事象又は重篤な有害事象を 1 件以上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った。治験薬と関連がある有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者［44.4%（52/117 例）］が ERT 未治療被験者［58.8%（20/34 例）］よりも低かった（表 2.7.4-62）。

表 2.7.4-62　　有害事象の概要（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	**Miglustat n (%)**	**Total n (%)**
ERT-experienced	**N = 117**		
Subjects who had any TEAE	NA	NA	116 (99.1)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	7 (6.0)
Subjects who had any treatment-related TEAE	47 (40.2)	46 (39.3)	52 (44.4)
Subjects who had any treatment-related TEAE leading to study drug discontinuation	6 (5.1)	2 (1.7)	6 (5.1)
Subjects who had any TESAE	NA	NA	24 (20.5)
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	5 (4.3)
Subjects who had any treatment-related TESAE	5 (4.3)	2 (1.7)	5 (4.3)
Subjects who had any treatment-related TESAE leading to study drug discontinuation	4 (3.4)	2 (1.7)	4 (3.4)
Subjects who had any TEAE leading to death	NA	NA	0
ERT-naïve	**N = 34**		
Subjects who had any TEAE	NA	NA	33 (97.1)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	0
Subjects who had any treatment-related TEAE	18 (52.9)	15 (44.1)	20 (58.8)
Subjects who had any treatment-related TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	**Miglustat n (%)**	**Total n (%)**
Subjects who had any TESAE	NA	NA	8 (23.5)
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	NA	NA	0
Subjects who had any treatment-related TESAE	2 (5.9)	0	2 (5.9)
Subjects who had any treatment-related TESAE leading to study drug discontinuation	0	0	0
Subjects who had any TEAE leading to death	NA	NA	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; 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 alpha 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 3.1.2.4

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ERT 既治療被験者 7 例に認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2.4）。

頻度の高い（ERT 既治療被験者又は ERT 未治療被験者で発現割合が 20%を超える）SOC は、差が 10%を超えた「一般・全身障害および投与部位の状態」［ERT 既治療被験者 48.7%（57/117 例）及び ERT 未治療被験者 58.8%（20/34 例）、以下同順］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［46.2%（54/117 例）及び 58.8%（20/34 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［23.9%（28/117 例）及び 38.2%（13/34 例）］、「血管障害」［16.2%（19/117 例）及び 35.3%（12/34 例）］、及び「精神障害」［10.3%（12/117 例）及び 20.6%（7/34 例）］を除き、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者でおおむね同様であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2.4）。

頻度の高い有害事象の発現割合（ERT 既治療被験者又は ERT 未治療被験者で発現割合が 20%を超える）は、差が 10%を超えた転倒［47.0%（55/117 例）及び 32.4%（11/34 例）］、下痢［18.8%（22/117 例）及び 32.4%（11/34 例）］、尿路感染［12.8%（15/117 例）及び 23.5%（8/34 例）］、筋骨格痛［10.3%（12/117 例）及び 23.5%（8/34 例）］、発熱［8.5%（10/117 例）及び 29.4%（10/34 例）］、上気道感染［10.3%（12/117 例）及び 20.6%（7/34 例）］、COVID-19［8.5%（10/117 例）及び 23.5%（8/34 例）］、咳嗽［8.5%（10/117 例）及び 20.6%（7/34 例）］、上腹部痛［6.0%（7/117 例）及び 20.6%（7/34 例）］、及び肉離れ［2.6%（3/117 例）及び 23.5%（8/34 例）］を除き、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者でおおむね同程度であった（表 2.7.4-63）。

表 2.7.4-63　　有害事象（発現割合 10%以上）の発現割合（PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	**ERT-naïve (N = 34) n (%)**
Subjects with any TEAE		116 (99.1)	33 (97.1)
Fall	転倒	55 (47.0)	11 (32.4)
Headache	頭痛	42 (35.9)	12 (35.3)
Arthralgia	関節痛	40 (34.2)	9 (26.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	30 (25.6)	11 (32.4)
Myalgia	筋肉痛	30 (25.6)	9 (26.5)
Pain in extremity	四肢痛	26 (22.2)	9 (26.5)
Back pain	背部痛	26 (22.2)	8 (23.5)
Diarrhoea	下痢	22 (18.8)	11 (32.4)
Nausea	悪心	23 (19.7)	9 (26.5)
Fatigue	疲労	22 (18.8)	8 (23.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	16 (13.7)	8 (23.5)
Urinary tract infection	尿路感染	15 (12.8)	8 (23.5)
Muscle spasms	筋痙縮	15 (12.8)	7 (20.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	12 (10.3)	8 (23.5)
Pyrexia	発熱	10 (8.5)	10 (29.4)
Abdominal pain	腹痛	14 (12.0)	5 (14.7)
Dizziness	浮動性めまい	15 (12.8)	4 (11.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	12 (10.3)	7 (20.6)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	15 (12.8)	4 (11.8)
COVID-19	COVID-19	10 (8.5)	8 (23.5)
Contusion	挫傷	12 (10.3)	6 (17.6)
Cough	咳嗽	10 (8.5)	7 (20.6)
Sinusitis	副鼻腔炎	14 (12.0)	1 (2.9)
Vomiting	嘔吐	10 (8.5)	5 (14.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	7 (6.0)	7 (20.6)
Chills	悪寒	8 (6.8)	5 (14.7)
Hypertension	高血圧	6 (5.1)	6 (17.6)
Muscle weakness	筋力低下	6 (5.1)	6 (17.6)
Muscle strain	肉離れ	3 (2.6)	8 (23.5)
Pain	疼痛	7 (6.0)	4 (11.8)
Rash	発疹	7 (6.0)	4 (11.8)
Rhinitis	鼻炎	7 (6.0)	4 (11.8)
Neck pain	頚部痛	6 (5.1)	4 (11.8)

Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Skin laceration	皮膚裂傷	6 (5.1)	4 (11.8)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (3.4)	5 (14.7)
Migraine	片頭痛	4 (3.4)	4 (11.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (2.6)	4 (11.8)
Hot flush	ほてり	2 (1.7)	4 (11.8)
Thermal burn	熱傷	2 (1.7)	4 (11.8)
Viral infection	ウイルス感染	0	5 (14.7)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent 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: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding PT.
Note: PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: PTs were sorted by descending order of frequency within the general cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.6.2.4

治験薬と関連がある（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタットと関連があると判断された）有害事象が発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者が ERT 未治療被験者よりも低かった［ERT 既治療被験者 44.4%（52/117 例）及び ERT 未治療被験者 58.8%（20/34 例）、以下同順］。頻度の高い（ERT 既治療被験者又は ERT 未治療被験者で発現割合が 20%を超える）治験薬と関連がある有害事象の SOC は、「神経系障害」［19.7%（23/117 例）及び 35.3%（12/34 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［17.1%（20/117 例）及び 29.4%（10/34 例）］及び「胃腸障害」［18.8%（22/117 例）及び 20.6%（7/34 例）］であり、頻度の高い治験薬と関連がある有害事象は頭痛であった［12.0%（14/117 例）及び 20.6%（7/34 例）］。治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、発熱［3.4%（4/117 例）及び 17.6%（6/34 例）］を除き ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者でおおむね同程度であった（表 2.7.4-64）。

表 2.7.4-64　治験薬と関連がある有害事象（発現割合 5%以上）の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Subjects with any treatment-related TEAE		52 (44.4)	20 (58.8)
Nervous system disorders	神経系障害	23 (19.7)	12 (35.3)
Headache	頭痛	14 (12.0)	7 (20.6)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Tremor	振戦	2 (1.7)	2 (5.9)
Paraesthesia	錯感覚	0	2 (5.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	20 (17.1)	10 (29.4)
Fatigue	疲労	9 (7.7)	4 (11.8)
Pyrexia	発熱	4 (3.4)	6 (17.6)
Chills	悪寒	5 (4.3)	3 (8.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22 (18.8)	7 (20.6)
Diarrhoea	下痢	9 (7.7)	5 (14.7)
Nausea	悪心	8 (6.8)	3 (8.8)
Vomiting	嘔吐	3 (2.6)	2 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (12.8)	4 (11.8)
Urticaria	蕁麻疹	7 (6.0)	0
Hyperhidrosis	多汗症	2 (1.7)	2 (5.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.8)	4 (11.8)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (3.4)	3 (8.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (6.8)	3 (8.8)
Muscle spasms	筋痙縮	4 (3.4)	2 (5.9)
Investigations	臨床検査	4 (3.4)	3 (8.8)
Vascular disorders	血管障害	6 (5.1)	1 (2.9)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (2.6)	2 (5.9)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: 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: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs are sorted in descending frequency by system organ class for the general cipaglucosidase alfa/miglustat group, and within each SOC, the PTs are sorted by descending order of frequency within the general cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.3.2.4

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は ERT 既治療被験者 17.9%（21/117 例）及び ERT 未治療被験者 11.8%（4/34 例）に発現した（表 2.7.4-65）。複数例に発現した重度の有害事象はなかった。

表 2.7.4-65　　重度の有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Subjects with any severe TEAE		21 (17.9)	4 (11.8)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.9)	1 (2.9)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.9)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (2.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.9)	2 (5.9)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.9)	0
Femoral hernia	大腿ヘルニア	0	1 (2.9)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)	0
Chills	悪寒	1 (0.9)	0
Fatigue	疲労	1 (0.9)	0
Pain	疼痛	1 (0.9)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (2.9)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (2.9)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.9)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.9)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (1.7)	0
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	1 (0.9)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.9)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (6.0)	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (0.9)	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.9)	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.9)	0
Fall	転倒	1 (0.9)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.9)	0
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.9)	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.9)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.9)	0
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (0.9)	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (0.9)	0
Investigations	臨床検査	1 (0.9)	1 (2.9)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.9)
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (0.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (2.9)
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (2.6)	0
Arthralgia	関節痛	1 (0.9)	0
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	1 (0.9)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.9)	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.9)	0
Weight bearing difficulty	体重支持困難	1 (0.9)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9)	0
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.7)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.9)	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.9)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.9)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (1.7)	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (0.9)	0
Flushing	潮紅	1 (0.9)	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: If a subject experienced more than 1 TEAE with different severity categories within the same SOC/PT, the subject was counted only once under the worst severity. If severity was missing, it was classified as "severe."

Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.

Note: TEAEs were sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, the PTs also were sorted alphabetically.

Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.4.2.4

重篤な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 未治療被験者でおおむね同程度であった［それぞれ 20.5%（24/117 例）及び 23.5%（8/34 例）］。複数例に発現した重篤な有害事象は蕁麻疹のみであり、ERT 既治療被験者 3 例で発現した（表 2.7.4-66）。

表 2.7.4-66　　重篤な有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	
		ERT-experienced **(N = 117)** **n (%)**	**ERT-naïve** **(N = 34)** **n (%)**
Subjects with any TESAE		24 (20.5)	8 (23.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (5.1)	2 (5.9)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.9)	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.9)	0
Contusion	挫傷	0	1 (2.9)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.9)	0
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (0.9)	0
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.9)	0
Ilium fracture	腸骨骨折	0	1 (2.9)
Pulmonary contusion	肺挫傷	1 (0.9)	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (2.9)
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (0.9)	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (0.9)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (2.6)	3 (8.8)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	1 (0.9)	1 (2.9)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.9)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	1 (0.9)	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	1 (2.9)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.9)
Viral myositis	ウイルス性筋炎	1 (0.9)	0
Vascular disorders	血管障害	4 (3.4)	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (0.9)	0
Flushing	潮紅	1 (0.9)	0
Haemorrhage	出血	1 (0.9)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.9)	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.7)	1 (2.9)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.9)	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.9)	0

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (2.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.9)	2 (5.9)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.9)	0
Femoral hernia	大腿ヘルニア	0	1 (2.9)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)	1 (2.9)
Chest pain	胸痛	1 (0.9)	0
Chills	悪寒	1 (0.9)	0
Pyrexia	発熱	0	1 (2.9)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (1.7)	1 (2.9)
Lumbosacral radiculopathy	腰仙部神経根障害	1 (0.9)	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (2.9)
Syncope	失神	1 (0.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.6)	0
Cough	咳嗽	1 (0.9)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.9)	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.9)	0
Pneumothorax	気胸	1 (0.9)	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.6)	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (2.6)	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.7)	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.9)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.9)	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.9)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.9)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (2.9)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0
Dupuytren’s contracture	デュプイトラン拘縮	1 (0.9)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9)	0

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.9)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.9)	0
Removal of internal fixation	内固定除去	1 (0.9)	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: TESAE was defined as any serious 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: TESAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: A subject experiencing the same TESAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TESAEs were sorted in descending frequency by SOC for the general cipaglucosidase alfa/miglustat group, and within each SOC, the PTs were sorted alphabeticallywithin the general cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.7.2.4

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、ERT 既治療被験者 4.3%（5/117 例）及び ERT 未治療被験者 5.9%（2/34 例）に治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた。複数例に発現した治験薬と関連がある重篤な有害事象は蕁麻疹（ERT 既治療被験者 3 例）のみであった（表 2.7.4-67）。

表 2.7.4-67　治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Subjects with any treatment-related TESAE		5 (4.3)	2 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.6)	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (2.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9)	1 (2.9)
Chills	悪寒	1 (0.9)	0
Pyrexia	発熱	0	1 (2.9)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.7)	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.9)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.7)	0

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Cough	咳嗽	1 (0.9)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.9)	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.9)	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.9)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (1.7)	0
Flushing	潮紅	1 (0.9)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (2.9)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (2.9)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: TESAE was defined as any serious 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: TESAEs that occurred more than 30 days from the last dose of study drug were not counted.
Note: Treatment-related TESAE (TESAE related to study drug) was defined as TESAE with the corresponding relationship to study drug marked as definite, probable, or possible.
Note: A subject experiencing the same TESAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TESAEs were sorted in descending frequency by SOC for the general cipaglucosidase alfa/miglustat group, and within each SOC, the PTs were sorted alphabetically within the general cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.9.2.4

IAR の発現割合は、ERT 既治療被験者が ERT 未治療被験者よりも低かった［それぞれ 30.8%（36/117 例）及び 41.2%（14/34 例）］。ERT 既治療被験者 5 例及び ERT 未治療被験者 1 例が 11～19 件の IAR を発現し、ERT 既治療被験者 2 例及び ERT 未治療被験者 2 例が 20 件以上の IAR を発現した（表 2.7.4-68）。

表 2.7.4-68　IAR 件数の要約（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
	ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Subjects with IAR-TEAE, n (%) [a]	36 (30.8)	14 (41.2)
Total number of IAR-TEAE	197	89
Number of IAR-TEAE (by category), n (%) [b]		
1	7 (19.4)	4 (28.6)
2	9 (25.0)	2 (14.3)
3	4 (11.1)	1 (7.1)
4 - 6	7 (19.4)	4 (28.6)
7 - 10	2 (5.6)	0

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
	ERT-experienced (N = 117) n (%)	**ERT-naïve (N = 34) n (%)**
11 - 19	5 (13.9)	1 (7.1)
≥ 20	2 (5.6)	2 (14.3)
Time to first IAR-TEAE (Weeks) [c]		
n	36	14
Mean (SD)	25.778 (35.147)	55.286 (60.957)
Median (Q1, Q3)	8.214 (1.143, 38.000)	41.071 (2.571, 92.000)
Min, Max	0.14, 138.00	0.14, 188.14

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; IV = intravenous(ly); min = minimum; max = maximum; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; TEAE = treatment-emergent 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.
[a] Percentages were based on the number of subjects in each group under the Safety population.
[b] Percentages were based on the number of subjects with IAR-TEAE in each group.
[c] Time to first IAR-TEAE (Weeks) = (date of the first IAR-TEAE – date of first dose of study drug + 1) / 7.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.12.2.4

IAR の発現割合は、発熱［ERT 既治療被験者 2.6%（3/117 例）及び ERT 未治療被験者 17.6%（6/34 例）］を除き、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者でおおむね同程度であった（表 2.7.4-69）。

表 2.7.4-69　IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	**ERT-naïve (N = 34) n (%)**
Subjects with any TEAE reported to be IAR		36 (30.8)	14 (41.2)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (13.7)	7 (20.6)
Headache	頭痛	11 (9.4)	4 (11.8)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.6)	1 (2.9)
Dysgeusia	味覚不全	1 (0.9)	1 (2.9)
Burning sensation	灼熱感	0	1 (2.9)
Migraine	片頭痛	0	1 (2.9)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	1 (2.9)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (2.9)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (2.9)
Somnolence	傾眠	1 (0.9)	0
Tremor	振戦	1 (0.9)	0

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (11.1)	9 (26.5)
Pyrexia	発熱	3 (2.6)	6 (17.6)
Chills	悪寒	5 (4.3)	3 (8.8)
Fatigue	疲労	3 (2.6)	2 (5.9)
Pain	疼痛	1 (0.9)	1 (2.9)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.7)	0
Asthenia	無力症	1 (0.9)	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (2.9)
Facial pain	顔面痛	1 (0.9)	0
Feeling hot	熱感	1 (0.9)	0
Infusion site rash	注入部位発疹	1 (0.9)	0
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (0.9)	0
Malaise	倦怠感	0	1 (2.9)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.9)	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.9)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (11.1)	5 (14.7)
Nausea	悪心	4 (3.4)	3 (8.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (3.4)	0
Diarrhoea	下痢	2 (1.7)	2 (5.9)
Vomiting	嘔吐	3 (2.6)	1 (2.9)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (1.7)	1 (2.9)
Abdominal pain	腹痛	3 (2.6)	0
Flatulence	鼓腸	2 (1.7)	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.9)	0
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.9)	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.9)	0
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (0.9)	0
Swollen tongue	舌腫脹	1 (0.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	14 (12.0)	2 (5.9)
Urticaria	蕁麻疹	7 (6.0)	0
Pruritus	そう痒症	5 (4.3)	1 (2.9)
Hyperhidrosis	多汗症	2 (1.7)	1 (2.9)
Rash	発疹	3 (2.6)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (1.7)	0

System Organ Class **Preferred Term**		**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	
		ERT-experienced **(N = 117)** **n (%)**	**ERT-naïve** **(N = 34)** **n (%)**
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0
Erythema	紅斑	1 (0.9)	0
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (0.9)	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.9)	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.9)	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.3)	4 (11.8)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.7)	3 (8.8)
Cough	咳嗽	2 (1.7)	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.9)	0
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.9)	0
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (2.9)
Wheezing	喘鳴	1 (0.9)	0
Vascular disorders	血管障害	5 (4.3)	1 (2.9)
Flushing	潮紅	1 (0.9)	1 (2.9)
Hypertension	高血圧	2 (1.7)	0
Hypotension	低血圧	2 (1.7)	0
Pallor	蒼白	1 (0.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (2.6)	1 (2.9)
Myalgia	筋肉痛	3 (2.6)	0
Arthralgia	関節痛	1 (0.9)	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.9)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (2.9)
Neck pain	頚部痛	1 (0.9)	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.7)	1 (2.9)
Tachycardia	頻脈	1 (0.9)	1 (2.9)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.9)	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.7)	0
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.9)	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.9)	0
Investigations	臨床検査	2 (1.7)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.9)	0
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (0.9)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.9)	0

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
		ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.9)	1 (2.9)
Nightmare	悪夢	1 (0.9)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (2.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.9)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.9)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.9)	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: A subject experiencing the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC/PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs were sorted in descending frequency by SOC for the general cipaglucosidase alfa/miglustat group, and within each SOC, the PTs were sorted by descending order of frequency within the general cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2.4

治験薬と関連がある IAR を発現した被験者の割合は、ERT 既治療被験者［30.8%（36/117 例）］が ERT 未治療被験者［41.2%（14/34 例）］よりも低かった。頻度の高い IAR（ERT 既治療被験者又は ERT 未治療被験者で発現割合が 20%を超える）の PT 別発現割合は、発熱を除き、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者とで同程度であった。発熱は、ERT 既治療被験者［2.6%（3/117 例）］が ERT 未治療被験者［17.6%（6/34 例）］よりも低く、差が 10%を超えていた（表 2.7.4-70）。

治験薬と関連がある IAR のほとんどは、ERT 既治療被験者又は ERT 未治療被験者の 3 例以下で認められた。4 例以上に認められたのは、ERT 既治療被験者では頭痛（11/117 例、9.4%）、蕁麻疹（7/117 例、6.0%）、悪寒及びそう痒症（各 5/117 例、4.3%）、上腹部痛（4/117 例、3.4%）、並びに悪心（4/117 例、3.4%）であり、ERT 未治療被験者では発熱（6/34 例、17.6%）及び頭痛（4/34 例、11.8%）であった。

表 2.7.4-70　治験薬と関連がある IAR として報告された有害事象の発現割合（SOC、PT 及び ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
ERT-experienced	**N = 117**		

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Subjects with unrelated TEAE		0	9 (7.7)	0
Subjects with related TEAE		36 (30.8)	27 (23.1)	36 (30.8)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Tachycardia	頻脈	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (11.1)	11 (9.4)	13 (11.1)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)
Abdominal pain	腹痛	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (3.4)	2 (1.7)	4 (3.4)
Diarrhoea	下痢	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Flatulence	鼓腸	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)
Nausea	悪心	4 (3.4)	4 (3.4)	4 (3.4)
Oesophageal pain	食道痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Swollen tongue	舌腫脹	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Vomiting	嘔吐	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (11.1)	8 (6.8)	13 (1.1)14 (12.0)
Asthenia	無力症	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Chills	悪寒	5 (4.3)	1 (0.9)	5 (4.3)
Facial pain	顔面痛	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Fatigue	疲労	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.6)
Feeling hot	熱感	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Infusion site rash	注入部位発疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Pain	疼痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)
Pyrexia	発熱	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.6)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Investigations	臨床検査	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)
Arthralgia	関節痛	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Myalgia	筋肉痛	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.6)
Neck pain	頚部痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (13.7)	8 (6.8)	16 (13.7)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.6)	0	3 (2.6)
Dysgeusia	味覚不全	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Headache	頭痛	11 (9.4)	6 (5.1)	11 (9.4)
Somnolence	傾眠	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tremor	振戦	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nightmare	悪夢	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Dysuria	排尿困難	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.3)	1 (0.9)	5 (4.3)
Cough	咳嗽	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Wheezing	喘鳴	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	14 (12.0)	7 (6.0)	14 (12.0)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Erythema	紅斑	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hyperhidrosis	多汗症	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Pruritus	そう痒症	5 (4.3)	1 (0.9)	5 (4.3)
Rash	発疹	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.6)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
Urticaria	蕁麻疹	7 (6.0)	2 (1.7)	7 (6.0)
Vascular disorders	血管障害	5 (4.3)	4 (3.4)	5 (4.3)
Flushing	潮紅	1 (0.9)	0	1 (0.9)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Hypertension	高血圧	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)
Hypotension	低血圧	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)
Pallor	蒼白	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
ERT-naïve		**N = 34**		
Subjects with unrelated TEAE		0	6 (17.6)	0
Subjects with related TEAE		14 (41.2)	8 (23.5)	14 (41.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Tachycardia	頻脈	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (14.7)	3 (8.8)	5 (14.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Diarrhoea	下痢	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
Nausea	悪心	3 (8.8)	1 (2.9)	3 (8.8)
Vomiting	嘔吐	1 (2.9)	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (26.5)	3 (8.8)	9 (26.5)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Chills	悪寒	3 (8.8)	1 (2.9)	3 (8.8)
Fatigue	疲労	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
Malaise	倦怠感	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Pain	疼痛	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Pyrexia	発熱	6 (17.6)	1 (2.9)	6 (17.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (20.6)	4 (11.8)	7 (20.6)
Burning sensation	灼熱感	1 (2.9)	1 (2.9	1 (2.9)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Dysgeusia	味覚不全	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Headache	頭痛	4 (11.8)	2 (5.9)	4 (11.8)
Migraine	片頭痛	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Paraesthesia	錯感覚	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.8)	2 (5.9)	4 (11.8)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (8.8)	1 (2.9)	3 (8.8)
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat		
		Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (5.9)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Pruritus	そう痒症	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Flushing	潮紅	1 (2.9)	0	1 (2.9)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; IV = intravenous(ly); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent 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: “Related” included definite, probable, and possibly related; “not related” included unlikely and unrelated.
Note: If a subject experienced more than 1 TEAE with different relationship categories within the same SOC/PT, only the worst case (related TEAE) was reported.
Note: The pooled designation (in the Total column) was considered “related” if the 2 categories of the individual relationships were discordant (ie, “related” to one and “not related” to the other); the pooled designation (in the Total column) was concordant with the individual categories if the 2 categories of the individual relationships were concordant (ie, “related” to both or “not related” to both).
Note: If relationship was missing, it is classified as “related.”
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: TEAEs were sorted alphabetically by SOC, and within each SOC, the PTs also were sorted alphabetically.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.11.2.4

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の静脈内投与回数及び IAR の要約を ERT 治療歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.13.2.4 に示す。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を ERT 治療歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.14.2.4 に要約する。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象の発現割合を、SOC、PT、及び ERT 治療歴別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.5.2.4 に示す。

5.1.4.2　臨床検査値の評価

5.1.4.2.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における臨床検査値の評価

Pool 1 では、血液学的検査値（表 2.7.4-71）又は血液生化学的検査値（表 2.7.4-72）について PDLC 基準に該当する被験者の割合において、本併用群と ALGLU/プラセボ群との間に ERT 治療歴に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

表 2.7.4-71 臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
ERT-experienced	**N = 65**	**N = 30**
Hemoglobin (g/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	4 (6.2)	3 (10.0)
Male: absolute value ≤ 115 g/L	0	0
Female: absolute value ≤ 95 g/L	0	1 (3.3)
Change: ≥ 20 g/L decrease from baseline	2 (3.1)	1 (3.3)
Change: ≥ 20 g/L increase from baseline	2 (3.1)	1 (3.3)
Platelets (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (1.5)	3 (10.0)
Absolute value: ≤ 75 × 10^9/L	0	0
Absolute value: ≥ 700 × 10^9/L	0	0
Composite: > ULN and > 25% increase from baseline	0	1 (3.3)
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	1 (1.5)	2 (6.7)
Leukocytes (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	9 (13.8)	4 (13.3)
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	8 (12.3)	4 (13.3)
Composite: > ULN and > 50% increase from baseline	1 (1.5)	0
Eosinophils/Leukocytes (%)		
Absolute value: > 10%	2 (3.1)	0
ERT-naïve	**N = 20**	**N = 8**
Hemoglobin (g/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (5.0)	0
Male: absolute value ≤ 115 g/L	0	0
Female: absolute value ≤ 95 g/L	0	0
Change: ≥ 20 g/L decrease from baseline	0	0
Change: ≥ 20 g/L increase from baseline	1 (5.0)	0
Platelets (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	0	0
Absolute value: ≤ 75 × 10^9/L	0	0
Absolute value: ≥ 700 × 10^9/L	0	0
Composite: > ULN and > 25% increase from baseline	0	0
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	0	0
Leukocytes (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	2 (10.0)	1 (12.5)
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	2 (10.0)	1 (12.5)
Composite: > ULN and > 50% increase from baseline	0	0
Eosinophils/Leukocytes (%)		

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
Absolute value: > 10%	1 (5.0)	1 (12.5)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; ULN = upper limit of normal range
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.2.2.1.4

表 2.7.4-72　臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液生化学的検査－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
ERT-experienced	**N = 65**	**N = 30**
Albumin (g/L)		
< LLN and > 25% decrease from baseline	1 (1.5)	0
Total Bilirubin (µmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	4 (6.2)	2 (6.7)
> ULN and > 25% increase from baseline	3 (4.6)	2 (6.7)
Absolute value > 2 × ULN	1 (1.5)	0
Bicarbonate (mmol/L)		
Absolute value < 16 mmol/L	0	0
Calcium (mmol/L)		
> ULN and > 10% increase from baseline	1 (1.5)	0
Phosphate (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	7 (10.8)	1 (3.3)
< LLN and > 25% decrease from baseline	4 (6.2)	0
> ULN and > 25% increase from baseline	3 (4.6)	1 (3.3)
Potassium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	6 (9.2)	1 (3.3)
< LLN and > 15% decrease from baseline	2 (3.1)	0
> ULN and > 15% increase from baseline	5 (7.7)	1 (3.3)
Sodium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	0	1 (3.3)
< LLN and decrease > 5 mmol/L or more from baseline	0	0
> ULN and increase > 5 mmol/L or more from baseline	0	1 (3.3)
Urate (µmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria[a]	1 (1.5)	2 (6.7)
Absolute value ≥ 624.6 µM for male or ≥ 505.6 µM for female	0	1 (3.3)
> ULN and > 25% increase from baseline	1 (1.5)	0

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
< LLN and > 25% decrease from baseline	0	1 (3.3)
ALT (U/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	2 (3.1)	5 (16.7)
Absolute value > 3× ULN	2 (3.1)	5 (16.7)
Absolute value > 5 × ULN	1 (1.5)	0
Absolute value > 8 × ULN	0	0
AST (U/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	2 (3.1)	5 (16.7)
Absolute value > 3 × ULN	2 (3.1)	5 (16.7)
Absolute value > 5 × ULN	0	1 (3.3)
Absolute value > 8 × ULN	0	0
Composite liver function test criteria		
Meet any predefined limits of change criteria	0	0
ALT > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
AST > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
CK (U/L)		
Absolute value ≥ 2 × ULN or ≥ 2 × baseline value	36 (55.4)	22 (73.3)
ERT-naïve	**N = 20**	**N = 8**
Albumin (g/L)		
< LLN and > 25% decrease from baseline	0	0
Total Bilirubin (µmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	1 (5.0)	1 (12.5)
> ULN and > 25% increase from baseline	1 (5.0)	1 (12.5)
Absolute value > 2× ULN	0	0
Bicarbonate (mmol/L)		
Absolute value < 16 mmol/L	0	0
Calcium (mmol/L)		
> ULN and > 10 % increase from baseline	0	0
Phosphate (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	2 (10.0)	0
< LLN and > 25% decrease from baseline	0	0
> ULN and > 25% increase from baseline	2 (10.0)	0
Potassium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (5.0)	1 (12.5)
< LLN and > 15% decrease from baseline	0	0
> ULN and > 15% increase from baseline	1 (5.0)	1 (12.5)
Sodium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (5.0)	0
< LLN and decrease > 5 mmol/L or more from baseline	1 (5.0)	0

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
> ULN and increase > 5 mmol/L or more from baseline	0	0
Urate (µmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	2 (10.0)	1 (12.5)
Absolute value ≥ 624.6 µM for male or ≥ 505.6 µM for female	0	1 (12.5)
> ULN and > 25% increase from baseline	1 (5.0)	0
< LLN and > 25% decrease from baseline	1 (5.0)	0
ALT (U/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	1 (5.0)	3 (37.5)
Absolute value > 3× ULN	1 (5.0)	3 (37.5)
Absolute value > 5 × ULN	0	2 (25.0)
Absolute value > 8 × ULN	0	0
AST (U/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	0	2 (25.0)
Absolute value > 3 × ULN	0	2 (25.0)
Absolute value > 5 × ULN	0	1 (12.5)
Absolute value > 8 × ULN	0	0
Composite liver function test criteria		
Meet any predefined limits of change criteria	0	0
ALT > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
AST > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
CK (U/L)		
Absolute value ≥ 2 × ULN or ≥ 2 × baseline value	10 (50.0)	8 (100)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Tbili = total bilirubin; ULN = upper limit of normal range
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.1.2.1.4

5.1.4.2.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における臨床検査値の評価

Pool 2 では、血液学的検査値（表 2.7.4-73）又は血液生化学的検査値（表 2.7.4-74）について PDLC 基準に該当する被験者の割合において、ERT 治療歴に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

表 2.7.4-73　臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	
	ERT-experienced (N = 117) n (%)	**ERT-naïve (N = 34) n (%)**
Hemoglobin (g/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	15 (12.8)	1 (2.9)
Male: absolute value ≤ 115 g/L	2 (1.7)	0
Female: absolute value ≤ 95 g/L	1 (0.9)	0
Change: ≥ 20 g/L decrease from baseline	5 (4.3)	1 (2.9)
Change: ≥ 20 g/L increase from baseline	9 (7.7)	1 (2.9)
Platelets (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	7 (6.0)	1 (2.9)
Absolute value: ≤ 75 × 10^9/L	0	0
Absolute value: ≥ 700 × 10^9/L	0	0
Composite: > ULN and > 25% increase from baseline	1 (0.9)	0
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	6 (5.1)	1 (2.9)
Leukocytes (10^9/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	19 (16.2)	4 (11.8)
Composite: < LLN and > 25% decrease from baseline	16 (13.7)	4 (11.8)
Composite: > ULN and > 50% increase from baseline	3 (2.6)	0
Eosinophils/Leukocytes (%)		
Absolute value: > 10%	3 (2.6)	4 (11.8)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; ULN = upper limit of normal range
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.2.2.2.4

表 2.7.4-74　臨床検査パラメータで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の割合（ERT 治療歴別）：血液生化学的検査－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	
	ERT-experienced (N = 117) n (%)	**ERT-naïve (N = 34) n (%)**
Albumin (g/L)		
< LLN and > 25% decrease from baseline	1 (0.9)	0
Total Bilirubin (µmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	8 (6.8)	2 (5.9)
> ULN and > 25% increase from baseline	7 (6.0)	2 (5.9)

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
	ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Absolute value > 2 × ULN	1 (0.9)	1 (2.9)
Bicarbonate (mmol/L)		
Absolute value < 16 mmol/L	1 (0.9)	0
Calcium (mmol/L)		
> ULN and > 10% increase from baseline	2 (1.7)	0
Phosphate (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	19 (16.2)	5 (14.7)
< LLN and > 25% decrease from baseline	6 (5.1)	1 (2.9)
> ULN and > 25% increase from baseline	14 (12.0)	5 (14.7)
Potassium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	12 (10.3)	1 (2.9)
< LLN and > 15% decrease from baseline	5 (4.3)	0
> ULN and > 15% increase from baseline	8 (6.8)	1 (2.9)
Sodium (mmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	7 (6.0)	2 (5.9)
< LLN and decrease > 5 mmol/L or more from baseline	5 (4.3)	1 (2.9)
> ULN and increase > 5 mmol/L or more from baseline	2 (1.7)	1 (2.9)
Urate (μmol/L)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	8 (6.8)	7 (20.6)
Absolute value ≥ 624.6 μM for male or ≥ 505.6 μM for female	2 (1.7)	1 (2.9)
> ULN and > 25% increase from baseline	4 (3.4)	5 (14.7)
< LLN and > 25% decrease from baseline	3 (2.6)	1 (2.9)
ALT (U/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	7 (6.0)	5 (14.7)
Absolute value > 3 × ULN	7 (6.0)	5 (14.7)
Absolute value > 5 × ULN	1 (0.9)	1 (2.9)
Absolute value > 8 × ULN	0	0
AST (U/L)		
Meet any predefined limits of change criteria	7 (6.0)	4 (11.8)
Absolute value > 3 × ULN	7 (6.0)	4 (11.8)
Absolute value > 5 × ULN	1 (0.9)	2 (5.9)
Absolute value > 8 × ULN	0	0
Composite liver function test criteria		
Meet any predefined limits of change criteria	0	0
ALT > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
AST > 3 × ULN and Tbili > 2 × ULN	0	0
CK (U/L)		
Absolute value ≥ 2 × ULN or ≥ 2 × baseline value	62 (53.0)	21 (61.8)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; LLN = lower limit of normal range; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; Tbili = total bilirubin; ULN = upper limit of normal range
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter when the summary was based on all postbaseline assessments.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.1.2.2.4

5.1.4.3　バイタルサイン

Pool 1（ATB200-03 試験）では、体重の変動における「ベースラインから 5%を超える増加」のカテゴリを除き、一過性の変動が事前に規定した基準に該当した被験者の割合は低かった。体重の「ベースラインから 5%を超える増加」のカテゴリに該当した被験者の割合は、ERT 既治療被験者で本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも高かった［本併用群 15/65 例（23.1%）及び ALGLU/プラセボ群 3/30 例（10.0%）］（表 2.7.4-75）。

表 2.7.4-75　バイタルサインで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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)**
ERT-experienced	**N = 65**	**N = 30**
Heart rate (bpm)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (1.5)	0
≥ 120 bpm and ≥ 15 bpm increase from baseline	0	0
≤ 50 bpm and ≥ 15 bpm decrease from baseline	1 (1.5)	0
Systolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	0	1 (3.3)
≥ 180 mmHg and ≥ 20 mmHg increase from baseline	0	0
≤ 90 mmHg and ≥ 20 mmHg decrease from baseline	0	1 (3.3)
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	2 (3.1)	0
≥ 105 mmHg and ≥ 15 mmHg increase from baseline	1 (1.5)	0
≤ 50 mmHg and ≥ 15 mmHg decrease from baseline	1 (1.5)	0
Weight (Kg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	20 (30.8)	7 (23.3)
> 5% increase from baseline	15 (23.1)	3 (10.0)
> 5% decrease from baseline	5 (7.7)	4 (13.3)
ERT-naïve	**N = 20**	**N = 8**
Heart rate (bpm)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	0	0
≥ 120 bpm and ≥ 15 bpm increase from baseline	0	0
≤ 50 bpm and ≥ 15 bpm decrease from baseline	0	0

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
Systolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	0	0
≥ 180 mmHg and ≥ 20 mmHg increase from baseline	0	0
≤ 90 mmHg and ≥ 20 mmHg decrease from baseline	0	0
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (5.0)	0
≥ 105 mmHg and ≥ 15 mmHg increase from baseline	0	0
≤ 50 mmHg and ≥ 15 mmHg decrease from baseline	1 (5.0)	0
Weight (kg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	12 (60.0)	5 (62.5)
> 5% increase from baseline	9 (45.0)	4 (50.0)
> 5% decrease from baseline	3 (15.0)	1 (12.5)

Abbreviations: bpm = beats per minute; ERT = enzyme replacement therapy; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 5.2.1.4

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、「ベースラインから 5%を超える増加」のカテゴリにおける体重の変動を除き、一過性の変動が事前に規定した基準に該当した被験者の割合は低かった。体重の「ベースラインから 5%を超える増加」のカテゴリに該当した被験者の割合は、ERT 既治療被験者が ERT 未治療被験者よりも低かった［ERT 既治療被験者 42/117 例（35.9%）及び ERT 未治療被験者 15/34 例（44.1%）］（表 2.7.4-76）。

表 2.7.4-76　バイタルサインで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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
	ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
Heart rate (bpm)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (0.9)	0
≥ 120 bpm and ≥ 15 bpm increase from baseline	0	0
≤ 50 bpm and ≥ 15 bpm decrease from baseline	1 (0.9)	0
Systolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	1 (0.9)	0
≥ 180 mmHg and ≥ 20 mmHg increase from baseline	0	0
≤ 90 mmHg and ≥ 20 mmHg decrease from baseline	1 (0.9)	0
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	3 (2.6)	2 (5.9)

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
	ERT-experienced (N = 117) n (%)	ERT-naïve (N = 34) n (%)
≥ 105 mmHg and ≥ 15 mmHg increase from baseline	1 (0.9)	1 (2.9)
≤ 50 mmHg and ≥ 15 mmHg decrease from baseline	2 (1.7)	1 (2.9)
Weight (kg)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	64 (54.7)	22 (64.7)
> 5% increase from baseline	42 (35.9)	15 (44.1)
> 5% decrease from baseline	25 (21.4)	8 (23.5)

Abbreviations: bpm = beats per minute; ERT = enzyme replacement therapy; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in the summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 5.2.2.4

5.1.4.4　Pool 1（ATB200-03 試験）における心電図結果

Pool 1 では、本併用群と ALGLU/プラセボ群との間に、ERT 治療歴に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった（表 2.7.4-77）。

表 2.7.4-77　心電図で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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 1（ATB200-03 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
ERT-experienced	**N = 65**	**N = 30**
PR interval (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	4 (6.2)	3 (10.0)
< 120 msec	2 (3.1)	2 (6.7)
≥ 210 msec	2 (3.1)	1 (3.3)
QRS duration (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	2 (3.1)	2 (6.7)
≤ 50 msec	0	0
> 120 msec	2 (3.1)	2 (6.7)
QTcF (msec)		
Change from baseline > 30	6 (9.2)	2 (6.7)
Change from baseline > 60	0	0
Absolute value > 450	1 (1.5)	2 (6.7)
Absolute value > 480	0	1 (3.3)
Absolute value > 500	0	1 (3.3)
ERT-naïve	**N = 20**	**N = 8**
PR interval (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	4 (20.0)	0

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat n (%)	Alglucosidase Alfa/Placebo n (%)
< 120 msec	4 (20.0)	0
≥ 210 msec	0	0
QRS duration (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	4 (20.0)	0
≤ 50 msec	0	0
> 120 msec	4 (20.0)	0
QTcF (msec)		
Change from baseline > 30	3 (15.0)	1 (12.5)
Change from baseline > 60	0	0
Absolute value > 450	2 (10.0)	0
Absolute value > 480	0	0
Absolute value > 500	0	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula, calculated as $QT/(RR^{1/3})$
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in this summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 6.3.1.4

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、ERT 治療歴に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった（表 2.7.4-78）。

表 2.7.4-78　心電図で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の割合（ERT 治療歴別）－Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）－安全性解析対象集団

Parameter Category	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	
	ERT-experienced n (%) (N = 117)	ERT-naïve n (%) (N = 34)
PR interval (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	16 (13.7)	5 (14.7)
< 120 msec	10 (8.5)	4 (11.8)
≥ 210 msec	7 (6.0)	1 (2.9)
QRS duration (msec)		
Meet any predefined limits of change criteria [a]	8 (6.8)	8 (23.5)
≤ 50 msec	3 (2.6)	1 (2.9)
> 120 msec	6 (5.1)	7 (20.6)
QTcF (msec)		
Change from baseline > 30	12 (10.3)	6 (17.6)
Change from baseline > 60	0	0
Absolute value > 450	6 (5.1)	4 (11.8)
Absolute value > 480	1 (0.9)	0

Absolute value > 500	0	0
QTcB (msec)		
Change from baseline > 30	24 (20.5)	7 (20.6)
Change from baseline > 60	0	0
Absolute value > 450	26 (22.2)	13 (38.2)
Absolute value > 480	4 (3.4)	2 (5.9)
Absolute value > 500	0	0

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; N = total number of subjects; n = number of subjects in category indicated; QTcB = QT interval corrected using Bazett's formula, calculated as QT/($RR^{1/2}$); QTcF = QT interval corrected using Fridericia's formula, calculated as QT/($RR^{1/3}$)
Note: All postbaseline assessments, including unscheduled, were included in this summary.
[a] It was possible for subjects to appear in both directions of the predefined limits of change criteria for the parameter.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 6.3.2.4

5.1.5　その他の集団

高齢者及び腎機能障害又は肝機能障害を有する患者を対象に本併用を投与する試験は実施されていない。

5.2　外因性要因

部分集団解析を実施し、地域（北米／南米、欧州、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。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）内で部分集団間を比較した。

本モジュールの併合集団における人口統計学的特性は Section 1.4 に示した。

Pool 1（ATB200-03 試験）において、有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象の発現割合、臨床検査の大半、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%（7/26 例）及び ALGLU/プラセボ群 46.7%（7/15 例）、以下同順］、欧州［30.2%（13/43 例）及び 25.0%（3/12 例）］及びアジア太平洋地域［37.5%（6/16 例）及び 36.4%（4/11 例）］では投与群間で同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.1.1.5）。
- 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［26.9%（7/26 例）及び 40.0%（6/15 例）］、欧州では投与群間で同程度であり［18.6%（8/43 例）及び 16.7%（2/12 例）］、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［37.5%（6/16 例）及び 18.2%（2/11 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.10.1.5）。

- 北米／南米では、体重がベースラインから 5%を超えて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%（8/26 例）であったのに対し、ALGLU/プラセボ群では 6.7%（1/15 例）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 5.2.1.5）。

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、投与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。

5.2.1　地域別の有害事象

5.2.1.1　Pool 1（ATB200-03 試験）における地域別の有害事象

Pool 1（ATB200-03 試験）で、1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、各地域の本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった［北米／南米及びアジア太平洋地域の両投与群で 100%、欧州では本併用群 90.7%（39/43 例）及び ALGLU/プラセボ群 91.7%（11/12 例）、以下同順］。重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合は低かった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.1.1.5）。

頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）SOC は、以下に列挙する投与群間差が 15%を超えたものを除き、各地域の本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同様であった：北米／南米の「神経系障害」［30.8%（8/26 例）及び 53.3%（8/15 例）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［42.3%（11/26 例）及び 20.0%（3/15 例）］、及び「皮膚および皮下組織障害」［7.7%（2/26 例）及び 26.7%（4/15 例）］、欧州の「一般・全身障害および投与部位の状態」［34.9%（15/43 例）及び 50.0%（6/12 例）］、「感染症および寄生虫症」［58.1%（25/43 例）及び 41.7%（5/12 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［7.0%（3/43 例）及び 33.3%（4/12 例）］、及び「代謝および栄養障害」［2.3%（1/43 例）及び 25.0%（3/12 例）］、及びアジア太平洋地域の「胃腸障害」［31.3%（5/16 例）及び 63.6%（7/11 例）］、「傷害、中毒および処置合併症」［75.0%（12/16 例）及び 54.5%（6/11 例）］、及び「筋骨格系および結合組織障害」［56.3%（9/16 例）及び 36.4%（4/11 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.2.1.5）。

頻度の高い（いずれかの投与群で発現割合が 20%を超える）有害事象の発現割合は、以下に列挙する投与群間差が 10%を超えたものを除き、各地域の本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった：北米／南米の疲労［11.5%（3/26 例）及び 26.7%（4/15 例）］、背部痛［7.7%（2/26 例）及び 33.3%（5/15 例）］、頭痛［19.2%（5/26 例）及び 33.3%（5/15 例）］、及び転倒［23.1%（6/26 例）及び 40.0%（6/15 例）］、欧州の無力症［0%（0/43 例）及び 25.0%（3/12 例）］、上咽頭炎［30.2%（13/43 例）及び 16.7%（2/12 例）］、転倒［23.3%（10/43 例）及び 41.7%（5/12 例）］、及び高血圧［11.6%（5/43 例）及び 25.0%（3/12 例）］、及びアジア太平洋地域の鼻炎［25.0%（4/16 例）及び 0%（0/11 例）］、尿路感染［25.0%（4/16 例）及び 0%（0/11 例）］、上気道感染［6.3%（1/16 例）及び 27.3%（3/11 例）］、転倒［56.3%（9/16 例）及び 36.4%（4/11 例）］、挫傷

［12.5%（2/16 例）及び 27.3%（3/11 例）］、及び頭痛［37.5%（6/16 例）及び 18.2%（2/11 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.6.1.5）。

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［26.9%（7/26 例）及び 46.7%（7/15 例）］、欧州［30.2%（13/43 例）及び 25.0%（3/12 例）］及びアジア太平洋地域［37.5%（6/16 例）及び 36.4%（4/11 例）］では本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.5）。

治験薬と関連がある有害事象（SOC 別）のうち、いずれかの投与群で発現割合が 10%を超える SOC は、以下に列挙する投与群間差が 15%を超えたものを除き、各地域の本併用群と ALGLU/プラセボ群でおおむね同程度であった：北米／南米の「一般・全身障害および投与部位の状態」［15.4%（4/26 例）及び 33.3%（5/15 例）］及び「神経系障害」［11.5%（3/26 例）及び 26.7%（4/15 例）］、及びアジア太平洋地域の「胃腸障害」［18.8%（3/16 例）及び 36.4%（4/11 例）］及び「神経系障害」［31.3%（5/16 例）及び 0%（0/11 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.5）。

いずれの投与群及び地域でも治験薬と関連がある有害事象を発現した被験者数が少なかったため、治験薬と関連がある有害事象（PT 別）の地域に基づく群間比較は不可能であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.3.1.5）。

Pool 1（ATB200-03 試験）で認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。北米／南米では重度の有害事象の発現割合は本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度であったが（15.4%及び 13.3%）、欧州及びアジア太平洋地域では重度の有害事象が認められたのは本併用群のみであった（7.0%及び 6.3%）。複数例に報告された重度の有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.4.1.5）。

ほとんどの重篤な有害事象は、本併用群が ALGLU/プラセボ群よりも発現割合が高かった｛北米／南米［15.4%（4/26 例）及び 6.7%（1/15 例）］、欧州［7.0%（3/43 例）及び 0%（0/12 例）］、アジア太平洋地域［6.3%（1/16 例）及び 0%（0/11 例）］｝。複数例に報告された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.7.1.5）。治験薬と関連がある重篤な有害事象は北米／南米の本併用群におけるアナフィラキシー様反応 1 件のみであった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.9.1.5）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、北米／南米の 2 例（アナフィラキシー様反応及び脳血管発作）及びアジア太平洋地域の 1 例（悪寒）で報告された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.8.1.5）。

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［26.9%（7/26 例）及び 40.0%（6/15 例）］、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く［37.5%（6/16 例）及び 18.2%（2/11 例）］、また欧州では同程度であった［18.6%（8/43 例）及び 16.7%（2/12 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.12.1.5）。いずれの投与群及び地域でも IAR を発現した被験者数が少なかったため、IAR（PT 別）の地域に基づく群間比較は不可能であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.10.1.5）。

ほとんどの IAR は治験薬と関連ありと判断された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.11.1.5）。

静脈内投与回数及び IAR の要約を地域別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.13.1.5 に示す。

IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を地域別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.14.1.5 に要約する。

Pool 1（ATB200-03 試験）のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象を、SOC、PT、及び地域別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 3.5.1.5 に示す。

5.2.1.2　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における地域別の有害事象

本併用を受けた被験者の有害事象発現割合は、北米／南米で 100%、アジア太平洋地域で 100%、欧州で 96.8%と、すべての地域で同程度であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.1.2.5）。

頻度の高い（いずれかの地域で発現割合が 20%を超える）SOC は、以下に列挙する差が 15%を超えたものを除き、北米／南米、欧州、及びアジア太平洋地域でおおむね同様であった：「筋骨格系および結合組織障害」［北米／南米 77.2%（44/57 例）、欧州 61.3%（38/62 例）及びアジア太平洋地域 81.3%（26/32 例）、以下同順］、「傷害、中毒および処置合併症」［57.9%（33/57 例）、51.6%（32/62 例）及び 81.3%（26/32 例）］、「臨床検査」［42.1%（24/57 例）、25.8%（16/62 例）及び 18.8%（6/32 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［28.1%（16/57 例）、19.4%（12/62 例）及び 40.6%（13/32 例）］、及び「耳および迷路障害」［7.0%（4/57 例）、9.7%（6/62 例）及び 25.0%（8/32 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.2.2.5）。

頻度の高い（いずれかの地域で発現割合が 20%を超える）有害事象の発現割合は、以下に列挙する差が 15%を超えたものを除き、北米／南米、欧州及びアジア太平洋地域でおおむね同程度であった：転倒［47.4%（27/57 例）、32.3%（20/62 例）及び 59.4%（19/32 例）］、関節痛［38.6%（22/57 例）、17.7%（11/62 例）及び 50.0%（16/32 例）］、背部痛［21.1%（12/57 例）、16.1%（10/62 例）及び 37.5%（12/32 例）］、疲労［21.1%（12/57 例）、12.9%（8/62 例）及び 31.3%（10/32 例）］、尿路感染［15.8%（9/57 例）、9.7%（6/62 例）及び 25.0%（8/32 例）］、上気道感染［10.5%（6/57 例）、3.2%（2/62 例）及び 34.4%（11/32 例）］、ワクチン接種合併症［3.5%（2/57 例）、16.1%（10/62 例）及び 21.9%（7/32 例）］、肉離れ［1.8%（1/57 例）、4.8%（3/62 例）及び 21.9%（7/32 例）］、及び鼻炎［0%（0/57 例）、6.5%（4/62 例）及び 21.9%（7/32 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.6.2.5）。

治験薬と関連がある（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタットと関連があると判断された）有害事象の発現割合は、北米／南米、欧州、及びアジア太平洋地域でおおむね同程度であった［54.4%（31/57 例）、43.5%（27/62 例）及び 43.8%（14/32 例）］。頻度の高い（いずれかの地域で発現割合が 20%を超える）治験薬と関連がある有害事象の SOC は、3 地域でおおむね同様であった。治験薬と関連がある主な有害事象（いずれかの地域で発現割合が 10%を超える）は、以下に列挙する差が 10%を超えたものを除き、北米／南米、欧州、アジア太平洋地域でおお

むね同様であった：頭痛［21.1%（12/57 例）、8.1%（5/62 例）及び 12.5%（4/32 例）］、疲労［15.8%（9/57 例）、3.2%（2/62 例）及び 6.3%（2/32 例）］、発熱［5.3%（3/57 例）、3.2%（2/62 例）及び 15.6%（5/32 例）］、及び呼吸困難［10.5%（6/57 例）、0%（0/62 例）及び 3.1%（1/32 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.3.2.5）。

重度の有害事象の発現割合は、北米／南米、欧州、アジア太平洋地域でおおむね同程度であった［それぞれ 17.5%（10/57 例）、17.7%（11/62 例）及び 12.5%（4/32 例）］。複数例に報告された重度の有害事象はなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.4.2.5）。

重篤な有害事象の発現割合は低く、北米／南米、欧州、アジア太平洋の各地域でおおむね同程度であった［24.6%（14/57 例）、21.0%（13/62 例）及び 15.6%（5/32 例）］（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.7.2.5）。COVID-19 肺炎及び蕁麻疹が各 2 例で報告された欧州を除き、複数例に報告された重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、北米／南米の蕁麻疹、悪寒、発熱、アナフィラキシー様反応、咳嗽、呼吸困難、喘鳴、及び潮紅、欧州の蕁麻疹、咽頭浮腫、及び低血圧、及びアジア太平洋地域のアナフィラキシー反応及び失神寸前の状態であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.9.2.5）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、北米／南米で 1 例、欧州で 3 例、及びアジア太平洋地域で 3 例に認められた（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.8.2.5）。

北米／南米、欧州、アジア太平洋地域の IAR の発現割合はおおむね同程度であった（それぞれ 36.8%、25.8%及び 40.6%）（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.12.2.5）。ほとんどの IAR は以下に列挙するものを除き、1 例又は 2 例で報告された：北米／南米の頭痛（10 例）、呼吸困難（4 例）、悪寒（4 例）、疲労（4 例）、悪心（4 例）、下痢（3 例）、及び嘔吐（3 例）、欧州の頭痛（3 例）及び蕁麻疹（3 例）、及びアジア太平洋地域の発熱（5 例）、蕁麻疹（3 例）、及びそう痒症（3 例）（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.10.2.5）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の静脈内投与回数及び IAR の要約を地域別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.13.2.5 に示す。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）の IAR の発現割合及び重症度の経時的変化を地域別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.14.2.5 に要約する。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）で発現割合が 5%以上の非重篤な有害事象の発現割合を、SOC、PT、及び地域別に Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 3.5.2.5 に示す。

5.2.2　地域別の臨床検査値の評価

Pool 1（ATB200-03 試験）では、血液学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.2.2.1.5）又は血液生化学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 4.1.2.1.5）について PDLC 基準に該当する被験者の割合において、本併用群と ALGLU/プラセボ群との間に地域に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、血液学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.2.2.2.5）又は血液生化学的検査値（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 4.1.2.2.5）について PDLC 基準に該当する被験者の割合に、地域に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

5.2.3　地域別のバイタルサイン

Pool 1（ATB200-03 試験）では、体重の変動における「ベースラインから 5%を超える増加」のカテゴリを除き、一過性の変動が事前に規定された基準に該当した被験者の割合は低かった。投与群間の差は北米／南米のみに認められ、体重で「ベースラインからの 5%を超える増加」のカテゴリに該当する被験者は、本併用群では 30.8%（8/26 例）であったのに対し、ALGLU/プラセボ群では 6.7%（1/15 例）であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 5.2.1.5）。

Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、バイタルサインに関して地域に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 5.2.2.5）。

5.2.4　地域別の心電図結果

Pool 1（ATB200-03 試験）の本併用群及び ALGLU/プラセボ群、並びに Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）では、ECG に関して地域に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった（それぞれ Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Safety (ver.1), Table 6.3.1.5 及び Integrated Analysis of Safety (ver.2), Table 6.3.2.5）。

5.3　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。主要な溶質輸送体（SLC）トランスポーターの基質及び阻害剤としてのミグルスタットとヒト薬物トランスポーターとの相互作用を評価するための試験を実施した。結果からは、*in vivo* での薬物相互作用の可能性やシパグルコシダーゼ アルファの曝露量に対する影響は示唆されていない（ATB200 CTD Module 2.6.4, Section 7, AT2221 CTD Module 2.6.4, Section 7）。

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 アルファ又はミグルスタットの投与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量及び投与方法に従うこと。

5.4　妊婦及び授乳婦への投与

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。ウサギを用いた非臨床試験では、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用投与時に心血管系の変異及び奇形が報告された。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。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。

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。

被験者 1 例が妊娠した。本併用の投与中に授乳した被験者は認められなかった。ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted] は妊娠し、ミフェプリストン／ミソプロストールによる人工妊娠中絶を受けた。詳細については Section 2.1.1.6.1 を参照のこと。

5.4.1　緒言

5.4.1.1　妊婦への投与

シパグルコシダーゼ アルファ

ALGLU の動物試験では生殖発生毒性が認められている。器官形成期のマウス及びウサギに ALGLU を 40 mg/kg［ヒトに推奨隔週投与用量で投与したときの定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）のそれぞれ 0.4 倍及び 0.5 倍］まで連日静脈内投与したところ、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。器官形成期から授乳期までのマウスに 40 mg/kg（ヒトに推奨投与用量で隔週投与したときの定常状態における AUC の 0.4 倍）を隔日静脈内投与したとき、授乳期に児動物の死亡率が上昇した（Lumizyme USPI 2020）。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ALGLU（10～40 mg/kg/日）を投与したところ、投与に関連した流産及び早産の発生率が上昇した。摂餌量及び体重増加量の有意な減少が観察されたことから、母動物毒性が一因であると考えられた（Myozyme EU SmPC 2020）。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期［妊娠日数（GD）7～GD 19］の妊娠雌に、シパグルコシダーゼ アルファ（30、70 又は 175 mg/kg）を隔日で静脈内投与した。追加の試験群には、器官形成期に同じ投与頻度で、ミグルスタット 25 mg/kg を単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 175 mg/kg 静脈内投与と併用で経口投与した。血漿中 AUC に基づき、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを最大推奨臨床用量（MRHD）のそれぞれ 16 倍及び 3 倍の用量で併用投与した妊娠ウサギの児動物で、胎児での心血管系奇形の発現総数の増加が認められた。胎児の心血管系奇形の増加とともに、母動物の摂餌量減少及び体重増加量減少も認められた。併用投与の無毒性量（NOAEL）は算出できなかった（ATB200 CTD Module 2.6.6, AT2221 CTD Module 2.6.6）。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠雌に GD 6 から GD 18 まで、及び授乳日数（LD）1 から LD 19 まで、シパグルコシダーゼ アルファ（70、150 又は

400 mg/kg）を隔日で静脈内投与した。追加の試験群には、妊娠及び授乳期に同じ投与頻度で、ミグルスタット 60 mg/kg を単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg 静脈内投与と併用で経口投与した。併用投与により、母動物及び児動物の死亡率が上昇した。シパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg 及びミグルスタット 60 mg/kg を併用投与された動物で同腹児全死亡の発現頻度がわずかに上昇したが、これは母動物の哺育放棄によるものであり、母動物の死亡率の上昇、母動物の活動性低下及び剖検時に胃内に乳汁を認めなかった児動物の発生率がわずかに上昇したことと一致していた。母動物の所見は、身体の拘束に関連するストレスを伴う投与及び／又は異種タンパク投与に対する有害な母動物の免疫反応の組合せに起因するものであった。
400 mg/kg までの用量でシパグルコシダーゼ アルファを単独投与したところ母動物への有害作用は認められず、いずれの用量群においても生殖パラメータや出生後発達パラメータへの有害作用はみられなかった。シパグルコシダーゼ アルファの単独投与時及びミグルスタットとの併用投与時の母動物並びに出生前及び出生後の発生に関する NOAEL は、これらの所見に基づき 400 mg/kg であった。NOAEL における母動物並びに出生前及び出生後の発生に関する曝露量比（MOE）は、臨床用量（隔週投与）と比較して単回投与で 20 倍、隔週投与の臨床用法用量と比較して累積投与で 140 倍であった（ATB200 CTD Module 2.6.6, AT2221 CTD Module 2.6.6）。

妊婦を対象としたシパグルコシダーゼ アルファの試験は実施されていない。また、妊婦を対象とした ALGLU の試験は実施されていない（Myozyme EU SmPC 2020）。妊婦への ALGLU の投与に関する市販後報告及び公表された症例報告のデータでは、ALGLU に関連する重大な先天性欠損、流産、母体又は胎児の有害転帰のリスクは特定されていない（Lumizyme USPI 2020）。未治療のポンペ病では、妊婦の呼吸器症状や筋骨格系症状が悪化する場合がある（Lumizyme USPI 2020）。

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 週間は、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への参加を可能とした。治験実施計画書では、スクリーニング時及び追跡調査来院時に尿妊娠検査の実施が求められ、女性被験者が妊娠した場合はシパグルコシダーゼ アルファの投与を中止し、当該被験者の試験を中止することとした。

ミグルスタット

ミグルスタットは胎盤を通過する。ミグルスタットはラット及びウサギの胚・胎児の生存に影響を及ぼした。ウサギでは難産が報告され、着床後胚損失率が増加し、血管形成異常の発生率が増加した。これらの影響は、母動物毒性に一部関連している可能性がある（Zavesca EU SmPC 2022）。ウサギを用いたミグルスタット単独投与試験で認められたように、ミグルスタット投与により胎児に動脈弓の血管変異が発生している（NDA 21-348 Zavesca Pharmacology Review Part 6 2003）。Zavesca の非臨床生殖発生毒性試験では、ヒト治療用量での全身曝露量の 2 倍以上の曝露量でミグルスタットを交配前及び器官形成期に経口投与したラットにおいて、出生児数の減少及び胎児体重の減少が認められた。器官形成期にヒト治療用量での全身曝露量未満の曝露量でミグ

ルスタットを経口投与したウサギでは、母動物の死亡及び体重増加量減少が認められた（Zavesca USPI 2020）。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期［GD7～GD 19］の妊娠雌に、シパグルコシダーゼ アルファ（30、70 又は 175 mg/kg）を隔日で静脈内投与した。追加の試験群には、器官形成期に同じ投与頻度で、ミグルスタット 25 mg/kg を単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 175 mg/kg 静脈内投与と併用で経口投与した。血漿中 AUC に基づき、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを MRHD のそれぞれ 16 倍及び 3 倍の用量で併用投与した妊娠ウサギの児動物で、胎児での心臓及び血管の奇形の発現総数の増加が認められた。胎児の心血管系奇形の増加とともに、母動物の摂餌量減少及び体重増加量減少も認められた。併用投与の NOAEL は特定されなかった（ATB200 CTD Module 2.6.6, AT2221 CTD Module 2.6.6）。

ラットを用いた出生前後の発達に関する試験では、妊娠雌ラットに GD 6 から GD 18 まで、及び LD 1 から LD 19 まで、シパグルコシダーゼ アルファ（70、150、又は 400 mg/kg）を隔日で静脈内投与した。追加の試験群には、妊娠及び授乳中に同じ投与頻度で、ミグルスタット 60 mg/kg を単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg 静脈内投与と併用で経口投与した。併用投与により、母動物及び児動物の死亡率が上昇した。本併用 400/60 mg/kg を投与された動物で全腹児死亡の発現割合がわずかに上昇したが、これは母動物の哺育放棄によるものであり、母動物の死亡率の上昇、母動物の活動性低下及び剖検時に胃内に乳汁を認めなかった児動物の発生率がわずかに上昇したことと一致していた。母体所見は、投与と身体の拘束に関連するストレスの組合せ及び／又は異種タンパク投与に対する有害な母体免疫反応に起因するものであった。400 mg/kg までの用量でシパグルコシダーゼ アルファとジフェンヒドラミンのみを併用投与したところ母体への有害作用は認められず、いずれの用量群においても生殖パラメータや出生後発達パラメータへの有害作用はみられなかった。シパグルコシダーゼ アルファの単独投与時及びミグルスタットとの併用投与時の母体及び出生後発達に関する NOAEL は、これらの所見に基づき 400 mg/kg であった。NOAEL における母体及び出生後発達に関する MOE は、隔週投与の臨床用法用量と比較して、単回投与で 20 倍、累積投与で 140 倍であった（ATB200 CTD Module 2.6.6, AT2221 CTD Module 2.6.6）。

妊婦を対象としたミグルスタットの試験は実施されていない。妊婦へのミグルスタットの投与に関する十分なデータは得られていない（Zavesca EU SmPC 2022）。未治療のポンペ病では、妊婦の呼吸器症状や筋骨格系症状が悪化する場合がある（Lumizyme USPI 2020）。

妊婦への投与はミグルスタットの不足情報である。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 週間は、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への参加を可能とした。治験実施計画書では、スクリーニング時及び追跡調査来院時に尿妊娠検査の実施が求められ、女性被験者が妊娠した場合はミグルスタットの投与を中止し、当該被験者の試験を中止することとした。

5.4.1.2　　授乳婦への投与

シパグルコシダーゼ アルファ

ALGLU はヒト乳汁中に移行する。授乳婦において、投与終了後 24 時間まで乳汁中に酵素活性が検出された（Lumizyme USPI 2020）。ラットの LD 13 に、シパグルコシダーゼ アルファの乳汁移行を評価した。400 mg/kg 静脈内投与 2.5 時間後の乳汁移行率は低く、血漿中曝露量は乳汁中曝露量の約 26～27 倍であった。授乳中の乳児に対する ALGLU の有害作用の報告はない。ALGLU が乳汁産生に及ぼす影響に関する情報はない（Lumizyme USPI 2020）。授乳婦を対象としたシパグルコシダーゼ アルファの試験は実施されていない。

授乳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。新生児／乳児に対するリスクは除外できない。ミグルスタットの併用下でのシパグルコシダーゼ アルファ投与中は授乳を中止するよう患者に指導すること。授乳中の女性は、本併用の臨床試験への参加から除外する。授乳中は本併用を使用すべきではない。

ミグルスタット

Zavesca の 1 年間投与試験において、雌性ラットに授乳の変化が認められた。この作用の機序は不明である。ミグルスタットがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である（Zavesca EU SmPC 2022）。ラットの LD 13 に、ミグルスタットの乳汁移行を評価した。経口投与 3 時間後のミグルスタット（60 mg/kg）の乳汁中曝露量は血漿中曝露量の約 1.7 倍であったことから、ミグルスタットが乳汁中に能動的に分泌される可能性が示唆された。授乳婦を対象としたミグルスタットの試験は実施されていない。

授乳婦への投与はミグルスタットの不足情報である。ヒトに対する潜在的リスクは不明である。授乳中はミグルスタットを投与しないこと。授乳中の女性は、本併用の臨床試験への参加から除外する。授乳中は本併用を使用すべきではない。

5.4.1.3　　男性及び女性の受胎能への影響

シパグルコシダーゼ アルファ

男性及び女性の受胎能に対するシパグルコシダーゼ アルファの影響を示唆するエビデンスはない。受胎能に対する ALGLU の影響に関する臨床データはなく、非臨床データでは重大な有害所見は認められなかった（Myozyme EU SmPC 2020）。

ミグルスタット

女性の受胎能への影響について、Zavesca の添付文書に関連情報は記載されていない（Zavesca EU SmPC 2022）。しかし、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 アルファ静脈内投与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。

ラットを用いた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（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。これらの作用は、ゴーシェ病又

はニーマン・ピック病 C 型の治療のために Zavesca（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報告されなかったため、ラットを用いた受胎能に関する試験は代表的なものではないと考えられる。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 のラットを用いた毒性試験で認められた所見は、ポンペ病治療のためのミグルスタットの用法用量とは異なる用法用量に関連する曝露量で発現した。Zavesca の用法用量（最大 200 mg 1 日 3 回）とは異なり、LOPD 患者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、AUC に基づく曝露量は Zavesca 投与時と比較して実質的に低い結果となる。そのため、男性生殖器に関連する毒性作用が観察される可能性は低いと考えられる。

Zavesca の非臨床データに基づき、精子形成に対する影響はミグルスタットの潜在的リスクと考える。ラットを用いた Zavesca 毒性試験の所見と LOPD 患者に対するミグルスタット投与との関連性は不明である。ラットの非臨床データにおいて、ミグルスタットは精子パラメータ（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。しかし、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用投与したサルの精巣、精嚢及び精巣上体の病理組織学的検査に所見は認められなかった。

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。また、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。Zavesca の毒性試験で観察された種特異的な所見には可逆性が認められること、及び LOPD 男性患者でのミグルスタット曝露量は十分に低いことを考慮すると、ミグルスタットの精子形成に対する潜在的影響はヒトにおける重要な生殖リスクではないと考えられる。

5.4.2　文献レビュー

5.4.2.1　方法

Embase（19■ 年～20■ 年 ■ 月 ■ 日）及び Ovid MEDLINE® ALL（19■ 年～20■ 年 ■ 月 ■ 日）データベースを用い、以下の検索方法で検索した（検索方法及びヒット数の詳細は表 2.7.4-79 に示す）。

1. cipaglucosidase alfa/ or alglucosidase alfa/ or miglustat/ or Zavesca.ti,ab.
2. exp pregnancy/ or lactation/ or exp fertility/
3. #1 and #2
4. ((cipaglucosidase alfa or alglucosidase alfa or miglustat or Zavesca) and (pregnan* or fertil* or lactat*)).ti,ab.
5. #3 or #4
6. #5 and (2002:2021.(yr). or (20021101:20210331.(dt). or 20021101:20210331.(dc).))
7. remove duplicates from #6

表 2.7.4-79　妊婦及び授乳婦への投与、並びにシパグルコシダーゼ アルファ、アルグルコシダーゼ アルファ、ミグルスタット又は Zavesca の男性及び女性の受胎能への影響に関する文献レビューの検索方法

#	Searches	Results	Notes
1	cipaglucosidase alfa/ or alglucosidase alfa/ or miglustat/ or Zavesca.ti,ab.	1526	Product search in Embase thesaurus and brand name search in title/abstract fields
2	exp pregnancy/ or lactation/ or exp fertility/	1,746,811	Topics of interest search in Embase/Medline thesaurus
3	1 and 2	31	Product and Topic of interest terms combined
4	((cipaglucosidase alfa or alglucosidase alfa or miglustat or Zavesca) and (pregnan* or fertil* or lactat*)).ti,ab.	32	Product search and Topic of interest terms search in title/abstract fields
5	3 or 4	55	All searches combined
6	5 and (2002:2021.(yr). or (20021101:20210331.(dt). or 20021101:20210331.(dc).))	54	Combined search narrowed to publications available between 01 Nov 2002 and 31 Mar 2021
7	remove duplicates from 6	44	Total hit count with duplicate records removed

5.4.2.2　結果

表 2.7.4-79 に示すように、計 44 報の論文がヒットし、さらにレビューした。

このうち、妊婦／授乳婦への投与に関連すると特定された論文は 10 報であった。このうちの 8 報は妊娠中に ALGLU による ERT を受けて成功した女性患者の症例報告であり（一部は授乳中も ALGLU による ERT を受けた）、母体、胎児及び授乳児に合併症や副作用は認められなかった

（de Vries et al. 2011a; de Vries et al. 2011b; de Vries et al. 2011c; Grosz et al. 2020; Kłos et al. 2017; Oliveira Santos et al. 2018; Van Houtte and De Bleecker 2019; Zagnoli et al. 2011）。Oliveira-Santos らは既存文献のレビューから、妊娠中に ERT を継続することは LOPD 患者にとって極めて重要である可能性があり、胎児に明らかなリスクを付加することはないと結論付けた（Oliveira Santos et al. 2018）。Kłos らも同様に、自身の症例及び既存文献のレビューから、妊娠中の ALGLU による ERT は母親及び小児にとって安全であるとみられ、確かな結論を得るには情報が不十分であるものの、ポンペ病における妊娠中の ERT の継続は、特に補助人工呼吸を必要とする患者の筋機能及び肺機能を維持するための有益な選択肢である可能性があると結論付けた（Kłos et al. 2017）。最近の論文（Grosz et al. 2020）では、ポンペ病に対し ALGLU による ERT を受けていた妊婦 2 例の縦断的追跡調査の結果、いずれも妊娠期間をとおして安定した疾患経過が認められ、出産後の正常な発達が認められたことが報告された。母親が ERT を受けている間、両児とも授乳を受けた。著者らは、妊娠中及び授乳中のポンペ病治療のための ALGLU の継続投与は安全であると結論付けた。母体と胎児のいずれにも副作用は認められなかった。著者らは、利用可能な限られたデータから、ALGLU の投与は妊娠中及び授乳中も継続できることが示唆されると結論付けた（Grosz et al. 2020）。検索された論文 8 報中 3 報では、ALGLU の乳汁移行も報告された（de Vries et al. 2011a; de Vries et al. 2011b; de Vries et al. 2011c）。ALGLU は乳汁中に分泌した。乳汁中のアルファグルコシダーゼ活性レベルは注入終了 2.5 時間後でピークに達し、血漿中よりも 2 時間遅く、乳汁中の活性レベルの最高値は、血漿中の 80 µmol/mL-hr に対して 245 nmol/mL-hr であった。乳汁中のアルファグルコシダーゼ活性は注入 24 時間後に消失した。著者は、ALGLU による ERT は妊娠中及び授乳中に安全に投与できると結論付けた。ALGLU は少量が乳汁中に移行する。これらの所見に基づき、著者らは投与当日は授乳しないことを推奨している（de Vries et al. 2011a; de Vries et al. 2011b; de Vries et al. 2011c）。

9 報目及び 10 報目の論文（Anderson 2020; Belmatoug 2009）は、妊婦及び／又は授乳婦へのミグルスタットの投与に関連するものであった。学会抄録では、妊娠及び授乳中のミグルスタット投与は禁忌であることが Belmatoug により指摘されたが、それ以上の考察は行われなかった。本レビューでは、妊娠中及び授乳中のイミグルセラーゼの使用に焦点が当てられていた（Belmatoug 2009）。もう 1 報の論文は、授乳中に利用可能な複数の遺伝性疾患の薬物療法に関するレビュー（Anderson 2020）であり、ゴーシェ病におけるミグルスタットの要約が含まれていた。このレビューによると、授乳婦に対するミグルスタット及びエリグルスタット（別のグルコシルセラミド合成酵素の小分子阻害薬）についての情報は得られていないが、ミグルスタットが女性に禁忌であるのは、（ゴーシェ病に対するエリグルスタット及びファブリー病に対するミガーラスタットの場合のように）情報が不足しているためではなく、下痢、体重減少、末梢性ニューロパチー、振戦などの重度の副作用が高頻度に発現するためであることを著者は指摘した（Anderson 2020）。これらの副作用はミグルスタットの既知の副作用であるが、LOPD 患者を対象とした本併用の臨床試験では、治験薬と関連がある重度の事象としては認められていない。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。特に注目すべき事象として、

胃腸障害（Section 2.1.3.2.2）、振戦（Section 2.1.3.2.3）及び末梢性ニューロパチー（Section 2.1.3.2.4）をレビューした。情報が不足しているため、授乳婦への投与は引き続きミグルスタットの不足情報である。

検索された 44 報中 2 報の論文は、ヒト男性の生殖能に関連すると特定された（Amory et al. 2007; Bone et al. 2007）。Section 5.4.1.3 で述べたように、Amory らはマウスでの観察結果とは対照的に、ミグルスタットを経口投与した健康男性では精子形成に対する影響はみられなかったと報告した。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）。種差についてより多くの洞察を得るため、Bone らは非臨床遺伝薬理学試験を実施し、ウサギ、複数のマウス系統、及び系統間ハイブリッドマウスにおけるミグルスタットの生殖への影響を評価した。著者らは、マウスの精子形成に対するミグルスタットの影響は系統依存性であり、ウサギでは影響がないと結論付けた。系統間ハイブリッドマウスの評価から、ミグルスタットに対する精子形成の感受性が量的形質であることが示された。これらの試験は、ミグルスタットの作用における系統差／種差の基礎となる遺伝的要因を特定するための道を開くものである（Bone et al. 2007）。この 2 報目の論文（Bone et al. 2007）では、ラットを用いた Zavesca 毒性試験の所見とヒトへのミグルスタット投与との関連性について理解が不足していることが示されている。

2022 年 8 月に追加の文献検索を実施した。Embase（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び Ovid MEDLINE® ALL（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）データベースを、前述のものと同じ検索方法を用いて検索した。「Anaesthetic management of caesarean section in a patient with Pompe disease（ポンペ病患者における帝王切開の麻酔管理）」の 1 報の論文のみがヒットし、さらにレビューした。レビュー後、妊娠／授乳中の女性への本併用の投与に関連すると特定された新たな論文はなかった。

5.4.2.3　　まとめ

文献調査結果には、妊娠中に ALGLU による ERT を受けた女性における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ついての非臨床所見に関連する既知の論文が含まれていた。

1 本の論文では、ミグルスタットは下痢、体重減少、末梢性ニューロパチー、振戦など重度の副作用が高頻度に発現するため、授乳婦には禁忌であると記載されている。ミグルスタットではこれらの副作用が知られているが、本併用の臨床試験では治験薬と関連がある重度な事象としては認められていない。これはおそらく、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）が、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）と大きく異なるためである。この論文は、授乳婦へのミグルスタット投与についての申請者の評価には影響しない。情報が不足しているため、授乳婦への投与は引き続きミグルスタットの不足情報である。予定している製品情報に記載したとおり、授乳中は本併用を使用すべきではない。

要約すると、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。

5.4.3　症例検討

5.4.3.1　妊婦への投与

関連症例について、「先天性、家族性および遺伝性障害」SMQ、「胎児障害」SMQ、「新生児障害」SMQ、「正常妊娠の状態および転帰」SMQ、「妊娠、分娩合併症と危険因子（流産および死産を除く）」SMQ、「妊娠中絶および流産のリスク」SMQ の 6 つの SMQ の PT を用いて、Global Safety Database（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）を検索した。

2 件の症例が検索された。1 件は ERT 未治療の LOPD を有する 2[redacted]歳女性［ATB200-03 試験の被験者番号[redacted]（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 14.5.3.4）］で、経口避妊薬を服用しているにもかかわらず 6 回目の投与前に妊娠検査陽性となった。妊娠期間は約 5～6 週であった。注入を中止し、治験薬の投与を一時中断した。人工妊娠中絶が行われ、約 2 ヵ月間の中断後に治験薬の投与が再開された。2 件目は 3[redacted]歳男性被験者（ATB200-03 試験の被験者番号[redacted]）のパートナーの妊娠であった。被験者の精子は治験薬の投与開始前に精子バンクに送付されており、パートナーは凍結精子により妊娠した。当該被験者のパートナーは、妊娠 38 週齢で経腟分娩により正常新生児を出産した。

要約すると、関連する 1 症例が検索された。本症例は、妊婦への投与に関連する症例であった。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 週で人工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。その他に検索された症例は、パートナーが治験薬投与前に保存された精子を用いて妊娠したため、該当しない。

5.4.3.2　授乳婦への投与

関連症例について、「乳汁分泌関連トピック（新生児の母乳を介した曝露を含む）」SMQ の PT を用いて Global Safety Database（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）を検索した。

症例は検索されなかった。

5.4.3.3　男性及び女性の受胎能への影響

関連症例について、高位語の「性機能および生殖能障害 NEC」を用いて Global Safety Database（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）を検索した。

症例は検索されなかった。

5.4.3.4 まとめ

要約すると、20■ 年 ■ 月 ■ 日までに、本併用の臨床開発プログラムにおいて妊娠時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。20■ 年 ■ 月 ■ 日までに、授乳婦への投与に関連する症例は認められていない。20■ 年 ■ 月 ■ 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。

5.4.4 薬剤使用率の要約

妊婦は、本併用の臨床試験への参加から除外され、妊娠可能な女性は、治験参加期間中、適切で信頼性の高い避妊法（治験実施計画書に規定）を使用することとした。治験実施計画書では、スクリーニング時及び追跡調査来院時に尿妊娠検査を実施することが求められ、女性被験者が妊娠した場合はシパグルコシダーゼ アルファの投与を中止し、当該被験者の試験を中止する。上述したとおり、1 例は経口避妊薬を使用したにもかかわらず試験期間中に妊娠し、人工妊娠中絶を受け、試験を継続した。

5.4.5 継続中の妊娠レジストリの中間報告又は終了した妊娠レジストリの最終報告

該当しない。

5.4.6 全般的結論

文献調査結果には、妊娠中に ALGLU による ERT を受けた女性における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ついての非臨床所見に関連する既知の論文が含まれていた。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。

20■ 年 ■ 月 ■ 日までに、本併用の臨床開発プログラムにおいて妊娠時曝露に関連する症例が 1 件のみ認められた。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。20■ 年 ■ 月 ■ 日までに、授乳婦への投与に関連する症例も、男性及び女性の受胎能への影響を示唆する症例も認められていない。

非臨床所見及び妊婦及び授乳婦の限られたデータに基づき、「妊婦への投与」及び「授乳婦への投与」は、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットいずれについても不足情報である。ヒトでのデータは限られているが、シパグルコシダーゼ アルファをミグルスタットと併用投与した動物試験では生殖毒性が示されている。そのため、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。

5.5　過量投与

シパグルコシダーゼ アルファの過量投与の経験はない。臨床試験では 20 mg/kg 体重までの用量を使用した。この治療法におけるミグルスタットの使用に伴う過量投与が 1 件報告されている。

ATB200-03 試験の被験者番号 [redacted] は、医療専門家側のヒューマンエラーにより、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に 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 両剤を投与された。この ERT 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　薬物乱用

本併用による薬物乱用に関する情報は得られていない。

5.7　離脱症状及び反跳現象

シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタットの薬剤クラスの作用機序に基づくと、これらの薬剤では離脱症状及び反跳現象は起きないと考えられる。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施していない。ミグルスタット及び／又はシパグルコシダーゼ アルファは副作用として記載されている浮動性めまいを起こす可能性があるため、投与直後の自動車運転及び機械操作能力に軽微な影響を及ぼす可能性がある。

6　市販後データ

本併用は、LOPD を適応とし、欧州では 2023 年 3 月にシパグルコシダーゼ アルファ（販売名 Pombiliti®）、2023 年 6 月にミグルスタット（販売名 Opfolda®）、英国では 2023 年 6 月にシパグルコシダーゼ アルファ（販売名 Pombiliti®）、2023 年 8 月にミグルスタット（販売名 Opfolda®）及び米国では両製剤（販売名 Pombiliti™、Opfolda™）ともに 2023 年 9 月に承認された（Module 5.3.6.1, Pombiliti® PBRER and Module 5.3.6.2, Opfolda® PBRER）。現在（20[redacted] 年 [redacted] 月時点）、34 ヵ国で承認され、6 ヵ国で販売されている。

6.1　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。

患者への曝露量を推定するため、投与量は患者の体重（20 mg/kg）を基準とした。平均体重 75.3 kg[1]の患者の場合、1 回の投与量は 1,506 mg となる。

投与量及び患者治療日数は、1 バイアルあたりシパグルコシダーゼ アルファが 105 mg、平均投与量を 1 回 1,506 mg、投与頻度を 14 日ごとの投与とし、バイアル中のシパグルコシダーゼ アルファ全量（mg）を使用したものとして計算した。

製造販売後累積期間の売上単位は、バイアル販売数からミリグラム（mg）数に換算した。累積期間について、各バイアルの mg 数を合計して総 mg 数とし、これを平均投与用量で除して 14 日を乗じることで、患者治療日数を推定した。次に、患者治療日数の合計を 365 で除して、患者治療年数の合計を推定した。

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。

6.2　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],[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。

患者への曝露量を推定するため、患者の体重は 50 kg[1] 以上であり、かつ 14 日ごとに 4 カプセル投与するとの仮定に基づき、投与回数及び患者治療日数を算出した。

[1] 臨床試験（Pool 2）における体重（平均値）は 75.3 kg（範囲：40.1～135.9 kg）であった。

製造販売後累積期間の売上単位は、ボトル数からカプセル数に換算した。累積期間について、24 カプセル入りボトル数（1 ボトルあたり 24 カプセルを乗じた）及び 4 カプセル入りボトル数（1 ボトルあたり 4 カプセルを乗じた）の合計により、総カプセル数を算出した。総カプセル数を投与 1 回あたり 4 カプセルで除し、投与回数を算出した。患者治療日数は投与回数に 14 を乗じて算出した。次に、患者治療日数の合計を 365 で除して、患者治療年数の合計を推定した。

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 6.1 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。

7　要約及び結論

ポンペ病治療を目的としてシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用投与する臨床開発プログラムは、第 1 相試験、第 1/2 相試験、第 3 相試験、第 3 相非盲検長期継続投与試験の計 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 LOPD 患者集団を代表するものである。これらの試験では、申請用法用量である静脈内シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg + ミグルスタット 195/260 mg 経口カプセルの隔週投与を含む、様々な用法用量を評価した。

第 1 相 AT2221-01 試験は 20[redacted] 年、第 3 相 ATB200-03 試験は 2021 年に終了した。ATB200-02 試験は進行中であり、その当初の米国での BLA/NDA 及び EU での MAA のための中間データカットオフは 2020 年 6 月 19 日、追補データカットオフは 2020 年 11 月 13 日であった。ATB200-07 試験も進行中であり、当初の米国での BLA/NDA 及び EU での MAA のためのデータカットオフは 2021 年 2 月 2 日であった。ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験の、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モジュールに示した。第 3 相 ATB200-03 試験は、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の時点で、151 例が本併用の投与を申請用法用量で受けていた。総曝露期間の平均値（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。143 例が本併用の曝露を 1 年以上受けた。

本併用の臨床開発プログラムから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。
- データカットオフ時の Pool 2 データでは、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（ATB200-02/03/07 試験）では、本併用群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（ATB200-03 試験）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、頻度の高い事象はこちらでも頭痛（21 例、13.9%）であった。
- Pool 1 で 1 例の妊娠が報告された。妊娠は人工中絶された。このほか、Pool 2 で妊娠の報告はなかった。
- いずれの併合集団においても死亡の報告はなかった。
- Pool 1（ATB200-03 試験）で重篤な有害事象が報告された被験者は、本併用群で 8 例（9.4%）、ALGLU/プラセボ群で 1 例（2.6%）であった。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、32 例（21.2%）が少なくとも 1 件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%）に計 14 件認められ、その内訳は蕁麻疹が 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、潮紅及び低血圧が各 1 例であった。
- Pool 1 では、本併用群の 3 例［COVID-19 肺炎（治験薬非投与で発現、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（治験薬とおそらく関連あり、同意撤回に分類）、IAR の悪寒による中止（治験薬と関連あるかもしれない、治験責任医師の判断に分類）］、及び ALGLU/プラセボ群の 1 例（脳血管発作、治験薬と関連なし）に中止に至った有害事象が認められた。
- 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］、及び 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 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（ATB200-03 試験）で本併用を受けた ERT 既治療及び ERT 未治療被験者において、「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 ヵ月以内に発現した。

- Pool 2 でも同様に、「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。
- 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、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。
- Pool 1 及び Pool 2 のいずれにおいても部分集団解析で性別、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。
- 両併合集団全体において、本併用例では、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。
- いずれの併合集団においても、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。
- ATB200-03 試験において、日本人被験者に死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。日本人被験者に発現した有害事象のほとんどが、重症度は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。
- ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験をとおして、日本人被験者に死亡に至った有害事象は認められなかった。日本人被験者 1 例がアナフィラキシー反応のために、ATB200-07 試験で投与を中止したが、日本人被験者に認められた有害事象のほとんどは重症度が軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。
- 日本人被験者数は限られるものの、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験をとおして、日本人における安全性プロファイルは全体集団と比較して大きく変わるものではなく、本併用の忍容性は良好であった。

結論

本モジュールに示すデータから、成人 LOPD 患者に対し、本併用の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 の静脈内投与とミグルスタット経口カプセル 195/260 mg を隔週で長期併用投与したときの忍容性はおおむね良好であることが確認された。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。

8　参考文献

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.

Anderson PO. Drug Therapy of Genetic Diseases During Breastfeeding. Breastfeed Med. 2020;15(7):426-8.

Belmatoug N. Considerations for pregnant patients with Gaucher disease: Challenges for the patient and physician. Clin Ther. 2009;31(Suppl C):S192-S3.

Bone W, Walden CM, Fritsch M, Voigtmann U, Leifke E, Gottwald U, et al. The sensitivity of murine spermiogenesis to miglustat is a quantitative trait: a pharmacogenetic study. Reprod Biol Endocrinol. 2007;5:1.

Cleveland Clinic. Pompe disease. 2022 [updated 02 April 2019; cited 18 May 2023]. Available from: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15808-pompe-disease

de Vries JM, Brugma JC, Özkan L, Kroos MA, Steegers EAP, Reuser AJJ, et al. Enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease [Conference Abstract, P4.39]. Neuromuscul Disord. 2011a;21(9-10):639-751.

de Vries JM, Brugma JC, Özkan L, Kroos MA, Steegers EAP, Reuser AJJ, et al. Enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease [Conference Abstract, P-358]. J Inherit Metab Dis. 2011b;34(Suppl 3):S49–S286.

de Vries JM, Brugma JD, Özkan L, Steegers EA, Reuser AJ, van Doorn PA, et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. Mol Genet Metab. 2011c;104(4):552-5.

Grosz Z, Javor L, Molnar J. The safety of enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease-a longitudinal follow up [Conference Abstract, EPO1277]. Eur J Neurol. 2020;27(Suppl 1):697.

Kłos J, Kwasniak-Butowska M, Slawek J. Alglucosidase alfa therapy for Pompe disease in pregnancy - Case report. J Neurol Sci. 2017;375:167-9.

LUMIZYME® (alglucosidase alfa), for injection, for intravenous use. US Prescribing Information: Genzyme Corporation; 2020 [cited 28 Sep 2020]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125291s151lbl.pdf

Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):698-706.

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

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) 100 mg powder for concentrate for solution for infusion. European Union Summary of Product Characteristics.: Sanofi B.V.; 2022 [updated 24 June 2022; cited 25 Apr 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information_en.pdf

NEXVIAZYME (avalglucosidase alfa-ngpt) for injection, for intravenous. US Prescribing Information: Genzyme Corporation; 2021 [Revised Aug 2021]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761194s000lbl.pdf

Oliveira Santos M, Evangelista T, Conceição I. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in a late-onset Pompe disease patient during pregnancy. Neuromuscul Disord. 2018;28(11):965-8.

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.

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 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.

Van Houtte J, De Bleecker JL. Two successfully completed pregnancies in adult onset Pompe disease, under continued treatment with alglucosidase alfa. Acta Neurol Belg. 2019;119(1):147-9.

Zagnoli F, Leblanc A, Blanchard C, Philippe A, Lastennet M. Pregnancy in a Case of Pompe Disease Treated with Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase (Myozyme). Clin Ther. 2011;33(6):S22.

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

Zavesca (miglustat) capsules. Pharmacology Review Part 6, United States Food and Drug Administration. NDA No. 21-348 Actelion Pharmaceuticals: Actelion Pharmaceuticals US Inc; 2003 [cited 30 Sep 2020 approval date: 31 Jul 2003]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-348_Zavesca.cfm

ZAVESCA® (miglustat) 100 mg capsules. US Prescribing Information: Actelion Pharmaceuticals US Inc; 2020 [updated Dec 2020; cited 5 Apr 2021]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021348s016lbl.pdf

9　付録

9.1　有害事象の叙述

いずれの臨床試験でも死亡例は認められなかった。

Subject ID	Preferred Term		SAE	Infusion-associated Reaction SAE	AE Leading to Study Discontinuation	AE Leading to Assisted Device or Motor Support	Other
ATB200-02 Addendum							
[redacted]	Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	X				
[redacted]	Pneumonia	肺炎	X				
[redacted]	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	X		X		
[redacted]	Pharyngeal oedema Urticaria Urticaria	咽頭浮腫 蕁麻疹 蕁麻疹	X X X	X X X	 X		
[redacted]	Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス				X	
[redacted]	Uncoded (Verbatim: Left leg fibula malleolus fracture due to fall per podiatrist note)	未分類（医師記載用語：転倒による左脚腓骨踝骨折）				X	
[redacted]	Pyrexia Urinary tract infection	発熱 尿路感染	X X	X			
[redacted]	Chills Dyspnoea Wheezing Urticaria Flushing Cough Dyspnoea Wheezing	悪寒 呼吸困難 喘鳴 蕁麻疹 潮紅 咳嗽 呼吸困難 喘鳴	X X X X X X X X	X X X X X X X X			
[redacted]	Syncope	失神	X				
[redacted]	Limb injury Traumatic haematoma Haemorrhage	四肢損傷 外傷性血腫 出血	X X X				
[redacted]	Lower respiratory tract infection Diverticulitis Diverticulitis Femoral hernia repair Postoperative wound infection	下気道感染 憩室炎 憩室炎 大腿ヘルニア修復 術後創感染	X X X X X				
[redacted]	Presyncope	失神寸前の状態	X	X			

Subject ID	Preferred Term		SAE	Infusion-associated Reaction SAE	AE Leading to Study Discontinuation	AE Leading to Assisted Device or Motor Support	Other
ATB200-03							
[redacted]	Aortic aneurysm COVID-19 pneumonia Gait disturbance	大動脈瘤 COVID-19 肺炎 歩行障害	X X		X	X	
[redacted]	Fall	転倒				X	
[redacted]	Ilium fracture	腸骨骨折	X				
[redacted]	Removal of internal fixation	内固定除去	X			X	
[redacted]	Bradycardia	徐脈	X				
[redacted]	Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	X	X	X		
[redacted]	Cerebrovascular accident	脳血管発作	X		X		
[redacted]	Viral myositis	ウイルス性筋炎	X				
[redacted]	Abdominal pain Enteritis Vomiting	腹痛 小腸炎 嘔吐	X X X				
[redacted]	NA	該当なし					X
[redacted]	Chills	悪寒			X		
[redacted]	Contusion Skin laceration	挫傷 皮膚裂傷	X X				
ATB200-07							
[redacted]	Urticaria Hypotension	蕁麻疹 低血圧	X X	X X	X[a] X[a]		
[redacted]	Arrhythmia	不整脈	X				
[redacted]	Fibula fracture Tibia fracture Femur fracture Tibia fracture	腓骨骨折 脛骨骨折 大腿骨骨折 脛骨骨折	X X X X				
[redacted]	COVID-19[b] Pneumonia	COVID-19[b] 肺炎	X X				
[redacted]	Urticaria	蕁麻疹		X	X		
[redacted]	Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	X	X	X		

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-CoV-2 virus; ID = identification; NA = not applicable; SAE = serious adverse event

Note: If the subject enrolled in Study ATB200-03 but did not enroll in Study ATB200-07, the study ID is shown as ATB200-03. If the subject enrolled in Study ATB200-07 and received cipaglucosidase alfa/miglustat in Study ATB200-03, the study ID is shown as ATB200-03/ATB200-07. If the subject enrolled in Study ATB200-07 and received alglucosidase alfa/placebo in Study ATB200-03, the study ID is shown as ATB200-07.

[a] The event led to study drug interruption on Day 1 of Study ATB200 07, and subsequently the investigator decided to discontinue the subject due to the event.

[b] At the time of data cutoff, a preceding AE of COVID-19 for Subject [redacted] was captured in the clinical database as an SAE; this was incorrect and was corrected by the site (to a nonserious event) after the data cutoff.

Source: ATB200-02 iCSR Version 2, Section 14.6; ATB200-03 CSR, Section 14.5.3; ATB200-07 iCSR Version 2, Section 14.4.3

9.2 免疫原性と安全性

表 2.7.4-80 ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群で発現した有害事象（抗体カテゴリー別）

	AE type n (%)	**ADA negative**	**ADA positive**	**4-MU Nab positive**	**Glycogen Nab positive**	**CI-MPR Nab positive**	**Any Nab positive**
Type of AE	**N = 151**	**N = 5**	**N =146**	**N = 75**	**N = 66**	***N* = 122**	***N* = 133**
All (N = 151)							
Any TEAE	149 (98.7)	4 (80)	145 (99.3)	74 (98.7)	65 (98.5)	121 (99.2)	132 (99.2)
ADR	72 (47.7)	1 (20)	71 (48.6)	36 (48)	30 (45.5)	56 (45.9)	62 (46.6)
SAE	32 (21.2)	-	32 (21.9)	13 (17.3)	12 (18.2)	29 (23.8)	30 (22.6)
AE leading to discontinuation	7 (4.6)	-	7 (4.8)	2 (2.7)	2 (3)	4 (3.3)	4 (3)
IAR	50 (33.1)	1 (20)	49 (33.6)	24 (32)	23 (34.8)	38 (31.1)	43 (32.3)
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction (SMQ broad terms)	70 (46.4)	3 (60)	67 (45.9)	25 (33.3)	26 (39.4)	55 (45.1)	61 (45.9)
Immune complex related reactions	77 (51)	1 (20)	76 (52.1)	35 (46.7)	34 (51.5)	67 (54.9)	71 (53.4)
	AE type n (%)	**ADA negative**	**ADA positive**	**4-MU Nab positive**	**Glycogen Nab positive**	**CI-MPR Nab positive**	**Any Nab positive**
Type of AE	**N = 117**	**N = 5**	**N = 112**	**N = 62**	**N = 53**	***N* = 95**	***N* = 103**
ERT-Experienced (N = 117)							
Any TEAE	116 (99.1)	4 (80)	112 (100)	62 (100)	53 (100)	95 (100)	103 (100)
ADR	52 (44.4)	1 (20)	51 (45.5)	29 (46.8)	22 (41.5)	40 (42.1)	45 (43.7)
SAE	24 (20.5)	-	24 (21.4)	12 (19.4)	10 (18.9)	22 (23.2)	22 (21.4)
AE leading to discontinuation	7 (6)	-	7 (6.2)	2 (3.2)	2 (3.8)	4 (4.2)	4 (3.9)
IAR	36 (30.8)	1 (20)	35 (31.2)	20 (32.3)	18 (34)	27 (28.4)	31 (30.1)
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction (SMQ broad terms)	49 (41.9)	3 (60)	46 (41.1)	20 (32.3)	19 (35.8)	36 (37.9)	41 (39.8)
Immune complex related reactions	61 (52.1)	1 (20)	60 (53.6)	30 (48.4)	29 (54.7)	53 (55.8)	56 (54.4)
	AE type n (%)	**ADA negative**	**ADA positive**	**4-MU Nab positive**	**Glycogen Nab positive**	**CI-MPR Nab positive**	**Any Nab positive**
Type of AE	**N = 34**	**N =0**	**N =34**	**N =13**	**N =13**	***N* = 27**	***N* = 30**
ERT-Naïve (N=34)							

Any TEAE	33 (97.1)	-	33 (97.1)	12 (92.3)	12 (92.3)	26 (96.3)	29 (96.7)
ADR	20 (58.8)	-	20 (58.8)	7 (53.8)	8 (61.5)	16 (59.3)	17 (56.7)
SAE	8 (23.5)	-	8 (23.5)	1 (7.7)	2 (15.4)	7 (25.9)	8 (26.7)
AE leading to discontinuation	-	-	-	-	-	-	-
IAR	14 (41.2)	-	14 (41.2)	4 (30.8)	5 (38.5)	11 (40.7)	12 (40)
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction (SMQ broad terms)	21 (61.8)	-	21 (61.8)	5 (38.5)	7 (53.8)	19 (70.4)	20 (66.7)
Immune complex related reactions	16 (47.1)	-	16 (47.1)	5 (38.5)	5 (38.5)	14 (51.9)	15 (50)

Abbreviations: N = number of subjects in the population who received cipaglucosidase alfa/miglustat treatment at the intended regimen (20 mg/kg cipaglucosidase alfa IV + 195/260 mg miglustat oral capsules QOW) in Studies ATB200-02, ATB200-03, and ATB200-07; n (%) = number of subjects with the AE type (% = n/N*100); *N* = number of subjects in antibody category (note that this is an italicized capital N); The data presented in the ADA columns are the number of subjects (%) with the AE type and in the antibody category (% = n/*N*100); TEAE = treatment-emergent adverse event; ADR = adverse drug reaction; SAE = serious adverse event; IAR = infusion-associated reaction; ADA positive is if ADA was detected and confirmed positive at any time point in the study. ADA negative is if not confirmed positive at all time points in the study. Nab positive is if positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.4-81 ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群で発現した有害事象（抗体産生有無別、抗体価別）

	AE type n (%)	ADA negative	Low coincident titer (< 409600)	High coincident titer (≥409600)	ADA positive but no available coincident titer that met criteria*
Type of AE	**N = 151**	**N = 5**	**N = 84**	**N = 25**	**N = 37**
All (N = 151)					
Any TEAE	149 (98.7)	4 (80)	84 (100)	25 (100)	36 (97)
ADR	72 (47.7)	1 (20)	45 (54)	17 (68)	9 (24)
SAE	32 (21.2)	-	21 (25)	5 (20)	6 (16)
AE leading to discontinuation	7 (4.6)	-	3 (4)	4 (16)	-
IAR	50 (33.1)	1 (20)	34 (40)	15 (60)	-
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction (SMQ broad terms)	70 (46.4)	3 (60)	46 (55)	20 (80)	1 (3)
Immune complex related reactions	77 (51)	1 (20)	56 (67)	17 (68)	3 (8)
	AE type n (%)	**ADA negative**	**Low coincident titer (< 409600)**	**High coincident titer (≥ 409600)**	**ADA positive but no available coincident titer that met criteria***
Type of AE	**N = 117**	**N = 5**	**N = 62**	**N = 20**	**N = 30**
ERT-Experienced (N = 117)					
Any TEAE	116 (99.1)	4 (80)	62 (100)	20 (100)	30 (100)
ADR	52 (44.4)	1 (20)	31 (50)	13 (65)	7 (23)
SAE	24 (20.5)	-	15 (24)	3 (15)	6 (20)
AE leading to discontinuation	7 (6)	-	3 (5)	4 (20)	-
IAR	36 (30.8)	1 (20)	23 (37)	12 (60)	-
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction (SMQ broad terms)	49 (41.9)	3 (60)	30 (48)	15 (75)	1 (3)
Immune complex related reactions	61 (52.1)	1 (20)	42 (68)	15 (75)	3 (10)

Type of AE	AE type n (%) N = 34	ADA negative N = 0	Low coincident titer (< 409600) N = 22	High coincident titer (≥ 409600) N = 5	ADA positive but no available coincident titer that met criteria* N = 7
ERT-Naïve (N = 34)					
Any TEAE	33 (97.1)	-	22 (100)	5 (100)	6 (86)
ADR	20 (58.8)	-	14 (64)	4 (80)	2 (29)
SAE	8 (23.5)	-	6 (27)	2 (40)	-
AE leading to discontinuation	-	-	-	-	-
IAR	14 (41.2)	-	11 (50)	3 (60)	-
Hypersensitivity/ Anaphylactic reaction (SMQ broad terms)	21 (61.8)	-	16 (73)	5 (100)	-
Immune complex related reactions	16 (47.1)	-	14 (64)	2 (40)	-

Abbreviations: N = number of subjects in the population who received cipaglucosidase alfa/miglustat treatment at the intended regimen (20 mg/kg cipaglucosidase alfa IV + 195/260 mg miglustat oral capsules QOW) in Studies ATB200-02, ATB200-03, and ATB200-07; n (%) = number of subjects with the AE type (% = n/N*100); *N* = number of subjects in antibody category (note that this is an italicized capital N); The data presented in the ADA columns are the number of subjects (%) with the AE type and in the antibody category (% = n/*N*100); TEAE = treatment-emergent adverse event; ADR = adverse drug reaction; SAE = serious adverse event; IAR = infusion-associated reaction; ADA positive is if ADA was detected and confirmed positive at any time point in the study. ADA negative is if not confirmed positive at all time points in the study. Nab positive is if positive at any time point in the study.
*Coincident titer criteria: If subject has a titer value on the day of the AE, this value is selected as the coincident titer. If subject does not have a titer value on the day of the AE, the maximum value of the titer prior to the AE or after the AE (if within two months) is used. ≥ 409,600 is based on the 4th quartile of titer values in clinical studies. If a subject had multiple AEs, some with coincident titers above 409,600 and some below, then that subject is counted as having had an AE with a coincident titer ≥ 409,600.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

参考文献

2.7 臨床概要の参考文献を以下に示した。

Module 2.7.1 Section 4 参考文献

Module 2.7.2 Section 5 参考文献

Module 2.7.3 Section 7 参考文献

Module 2.7.4 Section 8 参考文献

目次

1　臨床試験一覧 10
2　AT2221-01 試験（Module 5.3.1.2） 12
2.1　被験者の内訳及び被験者背景 14
2.2　薬物動態 15
2.2.1　血漿中ミグルスタットの PK パラメータ 15
2.2.2　尿中ミグルスタットの PK パラメータ 16
2.2.3　ミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティ 17
2.3　安全性 19
2.3.1　治験薬の曝露状況 19
2.3.2　有害事象の簡潔な要約 19
2.3.3　有害事象の分析 20
2.3.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 21
2.3.5　臨床検査値 22
2.3.6　バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目 22
2.4　結論 22
2.5　叙述 22
3　ATB200-02 試験（Module 5.3.3.2） 23
3.1　被験者の内訳及び被験者背景 30
3.2　有効性 35
3.2.1　運動機能検査 35
3.2.2　肺機能検査 38
3.2.3　筋力検査 42
3.2.4　その他 45
3.3　薬物動態、薬力学、及び免疫原性の結果 45
3.3.1　薬物動態 45
3.3.2　薬力学 51

3.3.3 免疫原性 55
3.4 安全性 55
3.4.1 治験薬の曝露状況 55
3.4.2 有害事象の簡潔な要約 56
3.4.3 有害事象の分析 59
3.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 74
3.4.5 IAR 78
3.4.6 臨床検査値 79
3.4.7 バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目 80
3.5 結論 80
3.6 叙述 81
4 ATB200-03 試験（Module 5.3.5.1） 114
4.1 被験者の内訳及び被験者背景 119
4.2 有効性 123
4.2.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目（外れ値の被験者を含む ITT 集団） 123
4.2.2 外れ値の被験者を除いた ITT 集団における有効性 125
4.2.3 ERT 既治療被験者集団における有効性 126
4.2.4 外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における有効性 128
4.3 薬物動態、薬力学、及び免疫原性 130
4.3.1 薬物動態 130
4.3.2 薬力学 130
4.3.3 免疫原性 132
4.4 安全性 133
4.4.1 治験薬の曝露状況 133
4.4.2 有害事象の簡潔な要約 133
4.4.3 有害事象の分析 136
4.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 149

4.4.5 IAR....150
4.4.6 臨床検査値....152
4.4.7 バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目....152
4.5 結論....153
4.6 叙述....153
5 ATB200-07 試験（Module 5.3.5.2）....174
5.1 被験者の内訳及び被験者背景....178
5.2 有効性....183
5.2.1 主な有効性の評価項目....183
5.3 薬物動態、薬力学、及び免疫原性....186
5.3.1 薬物動態....186
5.3.2 薬力学....187
5.3.3 免疫原性....187
5.4 安全性....188
5.4.1 治験薬の曝露状況....188
5.4.2 有害事象の簡潔な要約....189
5.4.3 有害事象の分析....193
5.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....225
5.4.5 IAR....225
5.4.6 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目....225
5.5 結論....225
5.6 叙述....226

表目次

表 2.7.6 - 1　臨床試験一覧表 10

表 2.7.6 - 2　AT2221-01 試験：試験の概要 12

表 2.7.6 - 3　AT2221-01 試験：人口統計学的及びベースライン特性（無作為化された被験者） 14

表 2.7.6 - 4　AT2221-01 試験：血漿中ミグルスタットの PK パラメータ（PK 解析対象集団） 15

表 2.7.6 - 5　AT2221-01 試験：尿中ミグルスタットの PK パラメータ（PK 解析対象集団） 16

表 2.7.6 - 6　AT2221-01 試験：相対的バイオアベイラビリティ（投与 B vs 投与 A、PK 解析対象集団） 17

表 2.7.6 - 7　AT2221-01 試験：相対的バイオアベイラビリティ（投与 C vs 投与 A、PK 解析対象集団） 18

表 2.7.6 - 8　AT2221-01 試験：相対的バイオアベイラビリティ（投与 B vs 投与 C、PK 解析対象集団） 18

表 2.7.6 - 9　AT2221-01 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団） 19

表 2.7.6 - 10　AT2221-01 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団） 20

表 2.7.6 - 11　AT2221-01 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団） 21

表 2.7.6 - 12　ATB200-02 試験：試験の概要 23

表 2.7.6 - 13　ATB200-02 試験：コホート別ステージ別の治験薬の割り付け 31

表 2.7.6 - 14　ATB200-02 試験：被験者の内訳－ステージ 3 及び 4（組み入れた全被験者） 32

表 2.7.6 - 15　ATB200-02 試験：人口統計学的特性（組み入れた全被験者） 33

表 2.7.6 - 16　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 及び 48 までの 6MWD の変化量－ステージ 3 及び 4（有効性解析対象集団） 36

表 2.7.6 - 17　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 及び 48 までの座位及び仰臥位 FVC（予測値に対する%）の変化量－ステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団） 39

表 2.7.6 - 18　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 及び 48 までの MMT 合計スコアの変化量–ステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団） 43

表 2.7.6 - 19　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 までの MMT 合計スコアの変化量－ステージ 3 及び 4（歩行不能な被験者、有効性解析対象集団） 45

表 2.7.6 - 20　ATB200-02 試験：LOPD 被験者での血漿中総 GAA タンパク質（Signature Peptide T09 による測定）の PK パラメータの概要（コホート 1：歩行可能な ERT 既治療被験者集団）.....47

表 2.7.6 - 21　ATB200-02 試験：LOPD 被験者での血漿中総 GAA タンパク質（Signature Peptide T09 による測定）の PK パラメータの概要（コホート 3：歩行可能な ERT 未治療被験者集団）.....48

表 2.7.6 - 22　ATB200-02 試験：24 ヵ月時点の C_{max} 及び AUC の 1 回目及び 3 回目投与後との比較（幾何平均値：%CV）.....49

表 2.7.6 - 23　ATB200-02 試験：LOPD 被験者での血漿中ミグルスタットの PK パラメータの概要（コホート 1 及び 3）.....50

表 2.7.6 - 24　ATB200-02 試験：シパグルコシダーゼ アルファの曝露状況－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）.....56

表 2.7.6 - 25　ATB200-02 試験：有害事象の概要－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）.....58

表 2.7.6 - 26　ATB200-02 試験：有害事象の発現割合－コホート 1 ステージ 1 及び 2（安全性解析対象集団）.....59

表 2.7.6 - 27　ATB200-02 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合－コホート 1 ステージ 1 及び 2（安全性解析対象集団）.....61

表 2.7.6 - 28　ATB200-02 試験：有害事象の発現割合－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）.....62

表 2.7.6 - 29　ATB200-02 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）.....72

表 2.7.6 - 30　ATB200-02 試験：重篤な有害事象の発現割合－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）.....75

表 2.7.6 - 31　ATB200-02 試験：IAR の概要－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）.....79

表 2.7.6 - 32　ATB200-03 試験：試験の概要.....114

表 2.7.6 - 33　ATB200-03 試験：人口統計学的及びベースライン特性（ITT 集団）.....121

表 2.7.6 - 34　ATB200-03 試験：疾患特性（ITT 集団）.....121

表 2.7.6 - 35　ATB200-03 試験：他のベースライン特性（ITT 集団）.....122

表 2.7.6 - 36　ATB200-03 試験：主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT 集団）.....124

表 2.7.6 - 37　ATB200-03 試験：6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量の要約（外れ値の被験者を除いた ITT 集団）及び MMRM 解析（外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団） 125

表 2.7.6 - 38　ATB200-03 試験：ERT 既治療被験者集団における 6MWD の Week 52 のベースラインからの変化量（ITT 集団）及び MMRM 解析（ITT-OBS 集団） 127

表 2.7.6 - 39　ATB200-03 試験：ERT 未治療被験者集団における 6MWD の Week 52 のベースラインからの変化量（外れ値の被験者を除いた ITT 集団）及び MMRM 解析（外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団） 129

表 2.7.6 - 40　ATB200-03 試験：CK 及び Hex4 の実測値（ベースライン及び Week 52）（外れ値の被験者を除いた ITT 集団） 131

表 2.7.6 - 41　ATB200-03 試験：来院別、ERT 歴別の特異的抗薬物抗体陽性の被験者割合 132

表 2.7.6 - 42　ATB200-03 試験：治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 133

表 2.7.6 - 43　ATB200-03 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団） 135

表 2.7.6 - 44　ATB200-03 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団） 136

表 2.7.6 - 45　ATB200-03 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団） 147

表 2.7.6 - 46　ATB200-03 試験：重篤な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団） 150

表 2.7.6 - 47　ATB200-03 試験：IAR の発現割合（安全性解析対象集団） 151

表 2.7.6 - 48　ATB200-07 試験：試験の概要 175

表 2.7.6 - 49　ATB200-07 試験：被験者の内訳 181

表 2.7.6 - 50　ATB200-07 試験：人口統計学的及びベースライン特性（OLE-ES 集団） 182

表 2.7.6 - 51 ATB200-07 試験：ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験 Week 104 までの来院ごとの 6MWD の変化量（外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団） 186

表 2.7.6 - 52 ATB200-07 試験：治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団） 190

表 2.7.6 - 53 ATB200-07 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団） 192

表 2.7.6 - 54 ATB200-07 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団） 195

表 2.7.6 - 55 ATB200-07 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団） 220

図目次

図 2.7.6 - 1　ATB200-02 試験：血漿中 GAA 活性（歩行可能な ERT 既治療被験者集団）.....51

図 2.7.6 - 2　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1、有効性解析対象集団）.....52

図 2.7.6 - 3　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 3、有効性解析対象集団）.....52

図 2.7.6 - 4　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1 及び 4、有効性解析対象集団）.....53

図 2.7.6 - 5　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における CK 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1、有効性解析対象集団）.....54

図 2.7.6 - 6　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における CK 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 3、有効性解析対象集団）.....54

図 2.7.6 - 7　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における CK 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1 及び 4、有効性解析対象集団）.....55

図 2.7.6 - 8　ATB200-03 試験：被験者の内訳.....120

図 2.7.6 - 9　ATB200-07 試験：被験者の内訳.....181

図 2.7.6 - 10 ATB200-07 試験：ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験 Week 104 までの来院ごとの 6MWD の変化量（外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団）.....187

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ロン-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
10MWT	10 m 歩行試験	10-meter walk test
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
ANOVA	分散分析	analysis of variance
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 concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}inf}$	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	area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time
CK	クレアチンキナーゼ	creatine kinase
CLr	腎クリアランス	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
EQ-5D-5L	―	EuroQol 5 Dimensions-5 Levels Instrument
EOS	試験終了時	End of Study
ET	早期中止	Early Termination
ERT	酵素補充療法	enzyme replacement therapy
FSS	疲労重症度スケール	Fatigue Severity Scale
FVC	努力性肺活量	forced vital capacity
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
GSGC	―	Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test
Hex4	ヘキソース四糖	hexose tetrasaccharide

記号	日本語	英語
IAR	注入関連反応	infusion associated reaction
iCSR	中間治験総括報告書	interim CSR
IgE	免疫グロブリン E	Immunoglobulin E
ITT	－	Intent-to-Treat
ITT-OBS	－	Intent-to-Treat-Observed
ITT-LOCF	－	Intent-to-Treat-Last Observation Carried Forward
LOCF	－	last observation carried forward
LOPD	遅発型ポンペ病	late-onset Pompe disease
MEP	最大呼気圧	maximal expiratory pressure
MIP	最大吸気圧	maximal inspiratory pressure
MMRM	反復測定混合効果モデル	mixed-effect model for repeated measures
MMT	徒手筋力検査	manual muscle testing
OLE-ES	－	open-label extension-enrolled subjects
OLE-FAS	－	open-label extension-full analysis set
PD	薬力学	pharmacodynamic
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
PK	薬物動態	pharmacokinetic
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
QMT	定量的筋力検査	quantitative muscle testing
rhGAA	遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ	recombinant human acid α-glucosidase
RHS	－	Rotterdam Handicap Scale
R-PAct	－	Rasch-built Pompe-specific Activity
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
SNIP	鼻腔吸気圧	sniff nasal inspiratory pressure
SOC	器官別大分類	System Organ Class
SVC	－	slow vital capacity
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time to reach the maximum observed concentration
TUG	－	timed up and go
λz	速度定数	－

1　臨床試験一覧

表 2.7.6 - 1　臨床試験一覧表

試験の相	試験識別子	試験総括報告書（CSR）	目的	デザイン	治験薬、用法用量、投与経路	被験者数	被験者	投与期間	試験の状況；レポートの種類
第 1 相	AT2221-01	5.3.1.2	臨床試験用カプセル剤、市販用カプセル剤、水に懸濁したカプセル剤を比較する	無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー	ミグルタット経口投与：第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤、水に懸濁した第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤、投与第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC)	組入れ：18 例 完了：17 例	健康人（18 歳以上 60 歳以下）	単回投与	完了 最終 CSR
第 1/2 相	ATB200-02	5.3.3.2	ステージ 1：安全性、忍容性、薬物動態（PK）の評価（完了） ステージ 2：安全性、忍容性、PK、薬力学（PD）（完了） ステージ 3（完了；2 年間）及びステージ 4（継続中）：長期安全性、忍容性、有効性、PK、PD	シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与を経口ミグルスタットとの併用投与したときの安全性、忍容性、PK、PD、免疫原性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	ステージ 1：シパグルコシダーゼ アルファ 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg を単回漸増静脈内投与 ステージ 2：20 mg/kg シパグルコシダーゼ アルファ点滴静脈内投与 ＋ ミグルスタット 130 mg 経口カプセル 3 回隔週（QOW）投与後、20 mg/kg シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与 ＋ 260 mg ミグルスタット経口カプセル 3 回 QOW 投与 ステージ 3 及び 4：20 mg/kg シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与 ＋ 260 mg ミグルスタット経口カプセル QOW 投与	計画時：18～34 例	ポンペ病患者	ステージ 1：6 週間 ステージ 2：12 週間 ステージ 3：2 年間 ステージ 4：承認取得まで	継続中 中間 CSR（ver.2）

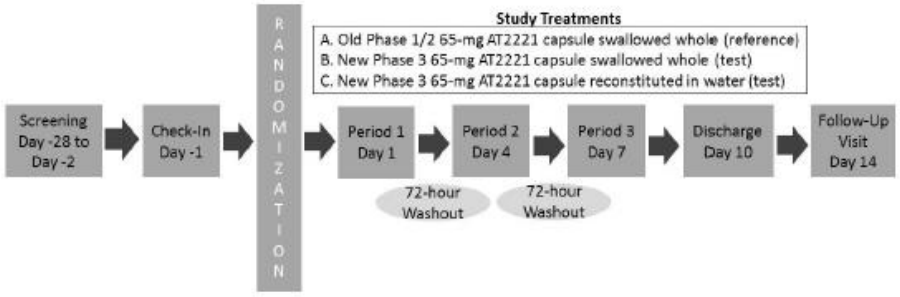
試験の相	試験識別子	試験総括報告書（CSR）	目的	デザイン	治験薬、用法用量、投与経路	被験者数	被験者	投与期間	試験の状況；レポートの種類
第 3 相	ATB200-03	5.3.5.1	有効性、安全性及び PK 主要評価項目：ベースラインから Week 52 までの 6 分間歩行試験（6MWT）（m）の変化	多施設共同、二重盲検、無作為化比較試験	シパグルコシダーゼ アルファ：20 mg/kg ミグルスタット：260 mg（体重 50 kg 以上）又は 195 mg（体重 40 kg 以上 50 kg 未満） アルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）：20 mg/kg 及びプラセボ	組入れ：125 例 投与：123 例 （シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット 85 例 ALGLU/プラセボ 38 例）	成人遅発型ポンペ病患者	52 週間	完了 最終 CSR
第 3 相	ATB200-07	5.3.5.2	長期有効性、長期安全性及び PK	ATB200-03 の非盲検継続投与試験	シパグルコシダーゼ アルファ：20 mg/kg ミグルスタット：195 mg（体重 40 kg 以上 50 kg 未満）又は 260 mg（体重 50 kg 以上）	計画時：110 例	成人遅発型ポンペ病患者	承認取得まで	継続中 中間 CSR（ver.2）

2　AT2221-01 試験（Module 5.3.1.2）

AT2221-01 試験の概要を表 2.7.6 - 2 に示す。

表 2.7.6 - 2　AT2221-01 試験：試験の概要

試験番号	AT2221-01
試験の標題	健康被験者を対象として、ミグルスタット（AT2221）の第 1/2 相試験用 65 mg カプセル剤（対照群）に対する第 3 相試験用 65 mg カプセル剤の経口投与（被験群）又はその懸濁液の経口投与（被験群）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
開発の相	第 1 相
目的	主目的： • 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（投与 A）に対する第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与（投与 B）又は第 3 相試験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（投与 C）したときの血漿中ミグルスタットのバイオアベイラビリティを評価する。 • 第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を水に懸濁して投与（投与 C）と第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与（投与 B）したときの血漿中ミグルスタットのバイオアベイラビリティを評価する。 副次目的： • 各投与後 72 時間のミグルスタットの尿中排泄率及び腎クリアランス（CLr）を評価する。 • 健康被験者におけるミグルスタットの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、健康被験者に第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を経口投与（投与 B）、第 3 相試験の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を水に懸濁して経口投与（投与 C）及び第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）を経口投与（投与 A）したときのミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相、単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー、単回投与試験であった。安全性及び忍容性も評価した。16 例以上が本試験を完了することを見込んで、18 歳以上 60 歳以下の健康被験者を約 18 例組み入れる計画とした。 Day –28～Day –2 に同意文書に署名を得た後、被験者の適格性をスクリーニングした。適格性基準を満たした被験者を Day –1 に治験実施医療機関に入院させ、ベースラインの安全性評価を実施した。Day 1 に 6 つの投与順（ABC、BCA、CAB、ACB、BAC、又は CBA）のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。 各投与順序は 3 つの投与期間で構成され、各投与期間に、以下の 3 つの投与内容のいずれかで、ミグルスタットを含有するカプセル剤 1 カプセルを被験者に単回経口投与した。 • 投与 A：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（対照群） • 投与 B：第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与（被験群） • 投与 C：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（被験群）

	 投与は一晩（8 時間以上）絶食後に行い、投与後も 4 時間以上絶食とした（投与前 1 時間まで及び投与後 1 時間以降は水の摂取を許可した）。各投与後に 72 時間の薬物動態（PK）用の検体採取期間を設け、同時にこれを投与間のウォッシュアウト期間とした。また、投与 C のみ、投与後にミグルスタットカプセル剤の懸濁液の味の評価を被験者に依頼した（無味、わずかに苦みあり、又はわずかに甘みありの中から選択）。
診断及び主な選択基準	本試験の対象集団として、18 歳以上 60 歳以下の健康な男女被験者を組み入れた。被験者の BMI は 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、推定糸球体濾過率は 90 mL/min/1.73 m^2 以上であった。
被験者数（計画時及び解析時）	計画時例数：18 例 スクリーニング例数：43 例 無作為化例数：18 例 完了例数：17 例 中止例数：1 例
被験薬及び対照治療、用法、用量及びロット番号	第 1/2 相試験用の旧カプセル剤（各 65 mg、ロット番号 [redacted]）又は 第 3 相試験用の新規カプセル剤（各 65 mg、ロット番号 [redacted]） 240 mL の水とともに経口投与した。又は、新規カプセル剤の内容物を 180 mL の水に懸濁し経口投与した。
投与期間	3 つの投与期間中（Day –1 を含めて約 11 日間）、被験者は入院管理とした。
評価基準	<u>薬物動態評価項目：</u> 血漿中 PK パラメータ： • 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-inf}） • 0 時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}） • 最高血漿中濃度（C_{max}） • 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}） • 消失半減期（$t_{1/2}$） • 血管外投与後の血漿中の見かけの全身クリアランス • 血管外投与後の終末消失相における分布容積 尿中 PK パラメータ： • 0 時間から最終採尿期間終了時までの未変化体の累積尿中排泄量 • 総尿中回収率=尿中薬物排泄率（%） • CLr <u>安全性評価項目：</u> 身体的所見、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、口腔温）、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、尿検査）、及び有害事象

解析方法	薬物動態解析： ノンコンパートメント解析で PK パラメータを算出した。PK データの評価には、実際の採取時間を使用した。Linear UP Log Down 法（WinNonlin® Professional の Linear Up/Log Down オプションに相当）を用いて血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）を算出した。 濃度 - 時間推移で終末消失相が認められなかった被験者については、終末消失相の速度定数（λ_z）を掲載しなかった。λ_z を推定するため、t_{max} 後の 3 点以上のデータポイントを用いて、ミグルスタット濃度（対数スケール）と時間の線形回帰を実施した。この λ_z を推定するための回帰分析では、均一な重み付けを選択した。 尿中 PK パラメータとして、0 時間から最終採尿期間終了時までの未変化体の累積尿中排泄量、尿中排泄率及び CL_r を算出し、記述統計量を要約した。 相対的バイオアベイラビリティを評価するため、C_{max} 及び AUC の自然対数変換値を用いた分散分析（ANOVA）モデルにより、投与 B におけるミグルスタットの C_{max} 及び AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）を投与 A と比較した。この ANOVA モデルには、固定効果として投与製剤、投与順、及び投与期間を、変量効果として投与順内でネストされた被験者を組み入れた。得られた点推定値（最小二乗平均）、その比（第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与 vs 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）、及び比の 90%信頼区間（CI）を示した。いずれの投与群でも PK パラメータが算出可能であった被験者のみを当該パラメータの解析に組み入れるものとした。 PK パラメータの解析は、PK 解析対象集団を対象として実施した。 同様に、C_{max} 及び AUC を用いて、投与 A に対する投与 C の相対的バイオアベイラビリティ及び投与 C に対する投与 B の相対的バイオアベイラビリティを比較した。 安全性解析： 安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性は、有害事象、12 誘導 ECG、バイタルサイン、身体的診察所見、及び臨床検査値の評価に基づき評価した。
実施医療機関	1 施設（米国）
試験実施期間	最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.1　被験者の内訳及び被験者背景

本試験に被験者 18 例が組み入れられ、6 つの投与順に無作為に割り付けられた。

CBA 群の被験者 1 例が試験を中止した。当該被験者は Day 1 に投与 C を、Day 4 に投与 B を受け、Day 5 に試験を中止した（同意撤回）。有害事象により中止した被験者はなかった。

人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6 - 3 に示す。

表 2.7.6 - 3　AT2221-01 試験：人口統計学的及びベースライン特性（無作為化された被験者）

Demographic/Baseline Characteristic Statistic/Category	ABC (N = 3)	BCA (N = 3)	CAB (N = 3)	ACB (N = 3)	BAC (N = 3)	CBA (N = 3)	Overall (N = 18)
Age at informed consent (y)							

Demographic/Baseline Characteristic Statistic/Category	ABC (N = 3)	BCA (N = 3)	CAB (N = 3)	ACB (N = 3)	BAC (N = 3)	CBA (N = 3)	Overall (N = 18)
n	3	3	3	3	3	3	18
Mean (SD)	48.3 (10.12)	42.3 (12.66)	27.0 (9.85)	40.7 (10.02)	40.0 (9.54)	34.3 (6.11)	38.8 (10.79)
Sex – n (%)							
Female	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	8 (44.4)
Male	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (55.6)
Race – n (%)							
White	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	4 (22.2)
Black or African American	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	14 (77.8)
Ethnicity – n (%)							
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	17 (94.4)
Height at the Screening Visit (cm)							
n	3	3	3	3	3	3	18
Mean (SD)	165.47 (11.044)	168.40 (3.470)	173.43 (16.197)	180.13 (3.424)	174.67 (13.532)	174.30 (7.203)	172.73 (9.956)
Baseline body weight (kg)							
n	3	3	3	3	3	3	18
Mean (SD)	70.63 (18.010)	76.77 (2.250)	74.17 (15.141)	81.97 (7.305)	75.57 (7.488)	74.97 (0.961)	75.68 (9.533)
Baseline BMI (kg/m^2)							
n	3	3	3	3	3	3	18
Mean (SD)	25.50 (3.316)	27.08 (0.858)	24.51 (1.609)	25.22 (1.305)	24.87 (2.467)	24.75 (1.808)	25.32 (1.936)

Abbreviations: A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); BMI = body mass index; C = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule reconstituted in water (test); N = total subjects in that treatment sequence; n = number; SD = standard deviation
Notes: Baseline was defined as the measurement on Day -1. If the reading on Day -1 was missing, the last reading before dosing was used as baseline.
BMI = 10,000 × weight (kg) / height $(cm)^2$.
% = 100 × n/N
Source: CSR Post-text Table 14.1.2.1

2.2　薬物動態

2.2.1　　血漿中ミグルスタットの PK パラメータ

血漿中ミグルスタットの PK パラメータを表 2.7.6 - 4 に示す。投与 A、B、C の血漿中 PK プロファイルは同様であった。

表 2.7.6 - 4　AT2221-01 試験：血漿中ミグルスタットの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Statistic	Treatment A	Treatment B	Treatment C
C_{max} (ng/mL)	n	17	18	18
	Mean (SD)	696.2 (200.42)	714.8 (189.45)	671.8 (232.08)
	Geom. Mean (%CV)	670.4 (28.8)	692.1 (26.5)	634.5 (36.1)

PK Parameter (Unit)	Statistic	Treatment A	Treatment B	Treatment C
t_{max} (h)	n	17	18	18
	Median (min, max)	2.000 (1.00, 4.00)	2.000 (1.00, 6.00)	2.000 (1.00, 4.10)
$t_{½}$ (h)	n	17	18	18
	Mean (SD)	9.675 (1.2155)	9.499 (1.4182)	9.651 (0.9289)
AUC_{0-t} (h•ng/mL)	n	17	18	18
	Mean (SD)	5800.0 (1105.05)	5946.5 (1099.60)	5839.0 (1210.01)
	Geom. Mean (%CV)	5704.9 (18.8)	5853.6 (18.4)	5710.4 (22.6)
AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	n	17	18	18
	Mean (SD)	5832.0 (1100.25)	5996.4 (1076.21)	5869.1 (1209.65)
	Geom. Mean (%CV)	5738.3 (18.6)	5908.3 (17.8)	5741.3 (22.5)
CL_T/F (L/h)	n	17	18	18
	Mean (SD)	11.51 (2.072)	11.16 (1.953)	11.60 (2.832)
V_z/F (L)	n	17	18	18
	Mean (SD)	162.07 (41.963)	153.73 (39.009)	163.03 (49.015)

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); C = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule reconstituted in water (test); CL_T/F = apparent total plasma, serum, or blood clearance of drug after extravascular administration; C_{max} = maximum observed plasma or serum concentration; Geom. = geometric; max = maximum; min = minimum; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{½}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = observed time to reach C_{max} concentration; V_z/F = volume of distribution during terminal elimination phase after extravascular administration
Note: Geometric %CV = 100 × $(\exp(SD^2) -1)^{0.5}$, where SD was the SD of the logarithm-transformed data.
Source: CSR Post-text Table 14.2.2.1

2.2.2　尿中ミグルスタットの PK パラメータ

尿中ミグルスタットの PK パラメータを表 2.7.6 - 5 に示す。投与 A、B、C の尿中 PK プロファイルは同様であった。ミグルスタットの尿中排泄率及び CLr は 3 つの投与すべてで同程度であり、それぞれ投与量の 63～66%及び 7.2～7.5 L/h であった。

表 2.7.6 - 5　AT2221-01 試験：尿中ミグルスタットの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Statistic	Treatment A	Treatment B	Treatment C
Ae_{0-t} (mg)	n	17	18	18
	Mean (SD)	43.15 (7.292)	43.07 (4.872)	41.17 (7.256)
	Geom. Mean (%CV)	42.47 (19.3)	42.80 (11.8)	40.45 (20.4)
% Fe (%)	n	17	18	18
	Mean (SD)	66.38 (11.219)	66.27 (7.496)	63.34 (11.164)
CL_r (L/h)	n	17	18	18
	Mean (SD)	7.53 (1.154)	7.38 (1.242)	7.22 (1.337)

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; % Fe = total urinary recovery after intravenous administration = fraction of drug excreted into urine in %; A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); Ae_{0-t} = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to the end of the last urine collection time interval; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); C = new Phase 3 65-mg

AT2221 capsule reconstituted in water (test); CL_r = renal clearance; Geom. = geometric; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation
Note: Geometric %CV $100 \times (\exp(SD^2) - 1)^{0.5}$, where SD was the SD of the logarithm-transformed data.
CL_r is calculated as a fraction of $Ae_{0\text{-}t}$ over $AUC_{0\text{-}t}$.
Source: CSR Post-text Table 14.2.2.2

2.2.3　ミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティ

ANOVA での C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値の比に基づき、投与 B（被験群）と投与 A（対照群）、投与 C（被験群）と投与 A（対照群）、投与 B（被験群）と投与 C（対照群）を比較したときのミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティを評価した（表 2.7.6 - 6、表 2.7.6 - 7、表 2.7.6 - 8）。

投与 B と投与 A でミグルスタットの血漿中 C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を比較したときの最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 104.1%（95.90%, 112.95%）、104.0%（98.98%, 109.30%）、及び 104.0%（99.02%, 109.24%）であった。以上の結果から、投与 B（第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与）と投与 A（第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与）の間で、ミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティは同程度であることが示された。

投与 C と投与 A でミグルスタットの血漿中 C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を比較したときの最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 98.1%（90.41%, 106.49%）、102.4%（97.45%, 107.61%）、及び 102.3%（97.44%, 107.51%）であった。以上の結果から、投与 C（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）と投与 A（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）の間で、ミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティは同程度であることが示された。

投与 B と投与 C でミグルスタットの血漿中 C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を比較したときの最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 109.1%（100.17%, 118.76%）、102.5%（97.65%, 107.61%）、及び 102.9%（97.96%, 108.11%）であった。以上の結果から、投与 B（第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与）と投与 C（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）の間で、ミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティは同程度であることが示された。

表 2.7.6 - 6　AT2221-01 試験：相対的バイオアベイラビリティ（投与 B vs 投与 A、PK 解析対象集団）

	Treatment A		Treatment B			
PK Parameter (Unit)	**n**	**Geom. LS Mean[a]**	**n**	**Geom. LS Mean[a]**	**Ratio Geom. LS Mean (B/A) (%)**	**90% CI for Ratio (%)[b]**
C_{max} (ng/mL)	17	664.79	17	691.88	104.1	(95.90, 112.95)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h･ng/mL)	17	5678.50	17	5906.41	104.0	(98.98, 109.30)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h･ng/mL)	17	5711.22	17	5939.91	104.0	(99.02, 109.24)

PK Parameter (Unit)	Treatment A n	Treatment A Geom. LS Mean[a]	Treatment B n	Treatment B Geom. LS Mean[a]	Ratio Geom. LS Mean (B/A) (%)	90% CI for Ratio (%)[b]

Abbreviations: A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma or serum concentration; Geom. = geometric; LS = least squares; PK = pharmacokinetic

Note: The ANOVA model included treatment, sequence, and period as fixed effects and subjects nested within sequence as a random effect. A subject must have had a calculable PK parameter for both treatments in order to be included in the analysis for that parameter.

a Geometric LS means are the LS means from the mixed model presented after back transformation to the original scale.

b The 90% CIs are presented after back transformation to the original scale.

Source: CSR Post-text Table 14.2.3.1

表 2.7.6 - 7　AT2221-01 試験：相対的バイオアベイラビリティ（投与 C vs 投与 A、PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Treatment A n	Treatment A Geom. LS Mean[a]	Treatment C n	Treatment C Geom. LS Mean[a]	Ratio Geom. LS Mean (C/A) (%)	90% CI for Ratio (%)[b]
C_{max} (ng/mL)	17	664.79	17	652.31	98.1	(90.41, 106.49)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	17	5678.50	17	5815.23	102.4	(97.45, 107.61)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	17	5711.22	17	5845.37	102.3	(97.44, 107.51)

Abbreviations: A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; C = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule reconstituted in water (test); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma or serum concentration; Geom. = geometric; LS = least squares; PK = pharmacokinetic

Note: The ANOVA model included treatment, sequence, and period as fixed effects and subjects nested within sequence as a random effect. A subject must have had a calculable PK parameter for both treatments in order to be included in the analysis for that parameter.

a Geometric LS means are the LS means from the mixed model presented after back-transformation to the original scale.

b The 90% CIs are presented after back-transformation to the original scale.

Source: CSR Post-text Table 14.2.3.2

表 2.7.6 - 8　AT2221-01 試験：相対的バイオアベイラビリティ（投与 B vs 投与 C、PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Treatment C n	Treatment C Geom. LS Mean[a]	Treatment B n	Treatment B Geom. LS Mean[a]	Ratio Geom. LS Mean (B/C) (%)	90% CI for Ratio (%)[b]
C_{max} (ng/mL)	18	634.50	18	692.06	109.1	(100.17, 118.76)
$AUC_{0\text{-}t}$ (h•ng/mL)	18	5710.36	18	5853.59	102.5	(97.65, 107.61)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	18	5741.32	18	5908.33	102.9	(97.96, 108.11)

PK Parameter (Unit)	Treatment C n	Treatment C Geom. LS Mean[a]	Treatment B n	Treatment B Geom. LS Mean[a]	Ratio Geom. LS Mean (B/C) (%)	90% CI for Ratio (%)[b]

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration- or activity-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); C = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule reconstituted in water (test); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma or serum concentration; Geom. = geometric; LS = least squares; PK = pharmacokinetic

Note: The ANOVA model included treatment, sequence, and period as fixed effects and subjects nested within sequence as a random effect. A subject must have had a calculable PK parameter for both treatments in order to be included in the analysis for that parameter.

a Geometric LS means are the least squares means from the mixed model presented after back-transformation to the original scale.

b The 90% CIs are presented after back-transformation to the original scale.

Source: CSR Post-text Table 14.2.3.3

2.3　安全性

2.3.1　治験薬の曝露状況

試験に組み入れられ、無作為に割り付けられた被験者 18 例のうち、投与 A（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）を受けたのは 17 例（94.4%）であり、投与 B（第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を投与）及び投与 C（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）を受けたのは全 18 例（100.0%）であった。

2.3.2　有害事象の簡潔な要約

本試験中に死亡例、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与 A において、治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）は 2 例（11.8%）に認められた。いずれも治験薬と関連ありとされた。これらの有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

投与 B 及び投与 C では、それぞれ 1 例（5.6%）に軽度の有害事象が認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。有害事象の概要を表 2.7.6 - 9 に示す。

表 2.7.6 - 9　AT2221-01 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	Treatment at Onset of AE A (N = 17) n (%)	B (N = 18) n (%)	C (N = 18) n (%)
Subjects with any TEAE	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)
Subjects with any TEAE by maximum severity			
Mild	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Category	Treatment at Onset of AE A (N = 17) n (%)	 B (N = 18) n (%)	 C (N = 18) n (%)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with any study drug-related TEAE	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with any study drug-related TEAE by maximum severity			
Mild	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with any SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject with any adverse event leading to withdrawal of study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); AE = adverse event; B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); C = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule reconstituted in water (test); N = total number of subjects who received specified treatment; n = number; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE was defined as an AE that emerged, having been absent prior to the study, or an AE that worsened in severity after the first dose of the study drug. Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology version [redacted].
% = 100 × n/N
Subject [redacted](Treatment Sequence CBA) did not complete the last treatment (Treatment A) resulting in N = 17 for Treatment A.
Source: CSR Post-text Table 14.3.1.1

2.3.3　有害事象の分析

全ての有害事象及び治験薬と関連があるすべての有害事象をそれぞれ表 2.7.6 - 10 及び表 2.7.6 - 11 に示す。

投与 A では、2 例（11.8%）に有害事象が認められ［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（5.9%）、頭痛 1 例（5.9%）］、これらはいずれも重症度は軽度、治験薬と関連ありとされた。

投与 B 及び投与 C では、有害事象が各 1 例（5.6%）に認められた（それぞれ頭痛及び背部痛）が、いずれも軽度で治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6 - 10　AT2221-01 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment at Onset of AE A (N = 17) n (%)	 B (N = 18) n (%)	 C (N = 18) n (%)
Subjects with a TEAE		2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)
Investigations	臨床検査	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)

System Organ Class Preferred Term		Treatment at Onset of AE A (N = 17) n (%)	 B (N = 18) n (%)	 C (N = 18) n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (5.9)	1 (5.6)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (5.9)	1 (5.6)	0 (0.0)

Abbreviations: A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); AE = adverse event; B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); C = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule reconstituted in water (test); N = total number of subjects who received specified treatment; n = number; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE was defined as an AE that emerged, having been absent prior to the study, or an AE that worsened in severity after the first dose of the study drug. Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology version [redacted].
% = 100 × n/N
Subject [redacted](CBA) did not complete the last treatment (Treatment A) resulting in N = 17 for Treatment A.
Source: CSR Post-text Table 14.3.1.2

表 2.7.6 - 11　AT2221-01 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Treatment at Onset of AE A (N = 17) n (%)	 B (N = 18) n (%)	 C (N = 18) n (%)
Subjects with any study drug-related TEAE		2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: A = old Phase 1/2 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (reference); AE = adverse event; B = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule swallowed whole (test); C = new Phase 3 65-mg AT2221 capsule reconstituted in water (test); N = total number of subjects who received specified treatment; n = number; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE was defined as an AE that emerged, having been absent prior to the study, or an AE that worsened in severity after the first dose of the study drug. Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology version [redacted].
% = 100 × n/N
Subject [redacted](CBA) did not complete the last treatment (Treatment A) resulting in N = 17 for Treatment A.
Source: CSR Post-text Table 14.3.1.3

2.3.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.3.5 臨床検査値

有害事象として報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例（投与 A）以外に生化学的検査値、血液学的検査値、尿検査値に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.3.6 バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見、及び ECG にベースラインからの意味のある変化は認められなかった。

2.4 結論

第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤（添加剤を含む）を投与したときのバイオアベイラビリティは、第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤(PIC)（添加剤を含まない）を投与したときと比較して、生物学的同等性の統計学的基準を満たした。

第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤（添加剤を含む）を水で懸濁して投与したときのバイオアベイラビリティは、第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）（添加剤を含まない）を投与したときと比較して、生物学的同等性の統計学的基準を満たした。

第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤（添加剤を含む）を投与したときのバイオアベイラビリティは、第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤（添加剤を含む）を水で懸濁して投与したときと比較して、生物学的同等性の統計学的基準を満たした。

ミグルスタットの尿中排泄率及び CLr は 3 つの投与すべてで同程度であった。

全体として、ミグルスタット 65 mg の投与は安全であり、忍容性も良好であった。

2.5 叙述

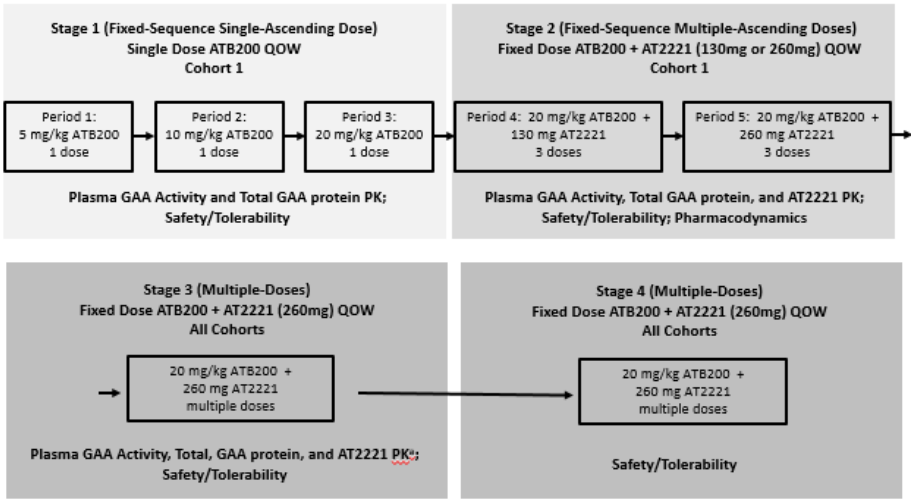
該当なし。

3　ATB200-02 試験（Module 5.3.3.2）

ATB200-02 試験の概要を表 2.7.6 - 12 に示す。本試験は現在も進行中である。有効性、PK、薬力学（PD）及び安全性は iCSR version 2（データカットオフ：コホート 4 以外のすべての被験者が追跡期間を 48 ヵ月以上経過している又は試験を中止していると予測された 2021 年 12 月 13 日）に基づいている。特に断りの無い限り、以下に述べる本試験の結果は 2021 年 12 月 13 日のカットオフデータに基づくものである。

表 2.7.6 - 12　ATB200-02 試験：試験の概要

試験番号	ATB200-02
試験の標題	ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、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 注）ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット
開発の相	第 1/2 相
目的	主目的： 以下をステージ 1 の主目的とした。 • シパグルコシダーゼ アルファの用量を漸増し、各用量を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • シパグルコシダーゼ アルファの用量を漸増し、各用量を単回静脈内投与したときの PK 特性を明らかにする。 以下をステージ 2 の主目的とした。 • シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 130 又は 260 mg 経口投与を単回併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • 酵素補充療法（ERT）既治療の遅発型ポンペ病（LOPD）患者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 130 又は 260 mg 経口投与を併用したときの血漿中総ヒト酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）タンパク質の PK 特性を明らかにする。 • ERT 既治療の LOPD 患者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 130 又は 260 mg 経口投与を併用したときの血漿中 GAA 活性の PD 特性を明らかにする。 • ERT 既治療の LOPD 患者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与とミグルスタット 130 又は 260 mg 経口投与を併用したときのミグルスタットの血漿中 PK 特性を明らかにする。 以下をステージ 3 及び 4 の主目的とした。 • ステージ 3 の全被験者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg 経口投与を併用したときの長期安全性及び忍容性を評価する。 • ステージ 3 の全被験者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg 経口投与を併用したときの長期有効性を評価する。 • ERT 未治療の LOPD 患者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg 経口投与を併用したときの血漿中総 GAA タンパク質の PK 特性を明らかにする。

	• ERT 未治療の LOPD 患者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg 経口投与を併用したときの血漿中 GAA 活性の PD 特性を明らかにする。 • ERT 未治療の LOPD 患者を対象として、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与とミグルスタット 260 mg 経口投与を併用したときのミグルスタットの血漿中 PK 特性を明らかにする。 副次目的： 本試験では副次目的は設けなかった。 探索的目的： 以下をステージ 1 の探索的目的とした。 • PD バイオマーカー［尿中ヘキソース四糖（Hex4）及び血清クレアチンキナーゼ（CK)］を評価する。 以下をステージ 2 の探索的目的とした。 • PD バイオマーカー（尿中 Hex4 及び血清 CK）を評価する。 以下をステージ 3 及び 4 の探索的目的とした。 • 抗薬物抗体（総抗体及び中和抗体）を評価する。 • 抗薬物抗体の ALGLU への交差反応性を評価する。 • 炎症性サイトカイン及びその他の免疫系活性化バイオマーカーを評価する。 • PD バイオマーカー（尿中 Hex4 及び血清 CK）を評価する。 • 抗薬物抗体又は中和抗体が、血漿中 GAA 総タンパク曝露量、安全性［有害事象及び注入関連反応（IAR)］、並びに有効性［6MWT 及び肺機能検査（PFT)］に及ぼす影響を評価する。
試験デザイン	 Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; AT2221 = miglustat; GAA = acid α-glucosidase; PK = pharmacokinetics; QOW = every other week Note: Efficacy was also evaluated in Stage 3 and Stage 4. a PK assessments for GAA activity, total GAA protein and miglustat in Stage 3 were only performed for the first and third doses for Cohort 3. Sparse blood sampling for total GAA protein was performed after at least 18 months of treatment in Cohorts 1 and 3. If the subject had completed Stage 3, sparse PK sampling was performed in Stage 4. 本試験は、成人ポンペ病患者を対象に、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与を単独投与したとき又はシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与とミグルスタット経口投与を併用したときの安全性、忍容性、有効性、PK、PD、及び免疫原性を評価する非盲検、固定順序、用量漸増投与、first-in-human 試験であった。本試験は、4 ステージ、4 コホートで実施し、ステージ 1 及び 2 ではコホート 1 のみ、ステージ 3 及び 4 では 4 コホートすべてを対象とした。

	• ステージ 1 は、シパグルコシダーゼ アルファ単独の 3 期、固定順序、用量漸増投与 PK 試験であった。 • ステージ 2 は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタットの用量漸増反復投与の併用投与を評価する 2 期、固定順序、単回投与及び反復投与 PK 試験であった。 • ステージ 3 は、ステージ 1 及び 2 を完了したコホート 1 の被験者が、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg 経口投与の併用を隔週で 2 年間継続投与する期間であった。 • ステージ 4 は、ステージ 3 の終了時に開始し、長期に投与を継続する期間であった。 本試験の 4 コホートを以下に示す。 • コホート 1：本コホートには、ERT 既治療の歩行可能な被験者 11 例を組み入れる予定であった（実際の組入れ：11 例）。本コホートの対象は、組入れ前 2～6 年間にわたり ERT を受けており、6MWT で 200 m 以上歩行可能な成人ポンペ病患者とした。 • コホート 2：本コホートには、ERT 既治療の歩行不能な被験者 4～6 例を組み入れる予定であった（実際の組入れ：6 例）。本コホートの対象は、組入れ前 2 年以上にわたり ERT を受けており、かつ車椅子を使用し補助なしでは歩行できない成人ポンペ病患者とした。 • コホート 3：本コホートには、ERT 未治療の歩行可能な被験者 5 例を組み入れる予定であった（実際の組入れ：6 例）。本コホートの対象は、ERT 未治療、又は ERT 歴が本試験のベースライン来院の 6 ヵ月以上前に 1 回のみであり（オーストリアのみ）、かつ 6MWT で 200 m 以上歩行可能な成人ポンペ病患者とした。 • コホート 4：本コホートには、ERT 既治療の歩行可能な被験者 6～8 例を組み入れる予定であった（実際の組入れ：6 例）。本コホートの対象は、組入れ前 7 年以上にわたり ERT を受けており、かつ 6MWT で 75 m 以上歩行可能な成人ポンペ病患者とした。本コホートは、治験実施計画書の改訂第 5 版（2018 年 2 月 16 日）で追加された。 コホート 1 の最初の 2 例は、ピリオド 1～5 のセンチネル被験者とした。コホート 1 のセンチネル被験者 2 例中 1 例以上がステージ 2 ピリオド 5 の投与を完了し、コホート 1 の被験者から得られたすべての安全性データが Safety Steering Committee により評価された後に、コホート 2 及び 3 の投与を開始できることとした。コホート 2 及び 3 の最初の 2 例は、各コホートのセンチネル被験者とした。 すべてのステージにおいて、シパグルコシダーゼ アルファは約 4 時間（±15 分間）かけて隔週で静脈内投与した。ステージ 2、3、4 では、ミグルスタット経口カプセル剤をシパグルコシダーゼ アルファの静脈内投与 1 時間前に投与することとし、治験責任医師又は指名された者が監督した。 ステージ 1（ERT 用量漸増ステージ）では、各静脈内投与の開始から 48 時間にわたり実施医療機関で被験者をモニタリングした。ステージ 2 及び 3 では、静脈内投与終了後 2～4 時間にわたり実施医療機関で被験者をモニタリングした。被験者がステージ 3 で 1 年間の投与を完了した時点で、過去 6 ヵ月間に IAR が認められなかった被験者は、それ以降は治験責任医師の判断で静脈内投与後のモニタリングを 1 時間とした。
診断及び主な選択基準	GAA 酵素活性欠損又はヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*GAA*）遺伝子型判定に基づきポンペ病と診断された 18～75 歳の者
被験者数（計画時及び解析時）	予定被験者数：約 18～34 例（内訳は以下） コホート 1：11 例 コホート 2：4～6 例

	コホート 3：5 例 コホート 4：6～8 例 解析被験者数：29 例（内訳は以下） コホート 1：11 例 コホート 2：6 例 コホート 3：6 例 コホート 4：6 例
被験薬、用法、用量及びロット番号	シパグルコシダーゼ アルファは、静脈投与用の製剤で 1 バイアルあたり 105 mg を含有する。ミグルスタットは、経口投与用の製剤で 1 カプセルあたり 65 mg を含有する。 ステージ 1 は、コホート 1 を対象としており、3 つの投与期間（ピリオド 1～3）で構成され、各期の間隔は 2 週間とした。ステージ 2 は、コホート 1 を対象としており、2 つの投与期間（ピリオド 4 及び 5）で構成され、各期では治験薬を 2 週間隔で 3 回投与した。ステージ 3 では、治験薬を 24 ヵ月間にわたり 2 週間隔で反復投与した。ステージ 4 では、承認されるまで又は開発が中止されるまで治験薬を 2 週間隔で反復投与することとした。ステージ 3 では、すべての被験者にミグルスタット 260 mg を経口投与し、約 1 時間後にシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単回静脈内投与した（最長 24 ヵ月間にわたり 2 週間隔で反復投与）。ミグルスタット経口投与の少なくとも 2 時間前から 2 時間後までは絶食とした。 シパグルコシダーゼ アルファのバッチ番号（iCSR version 2 のデータカットオフ時） [redacted] ミグルスタットのバッチ番号（iCSR version 2 のデータカットオフ時） [redacted]
対照治療、用法、用量及びロット番号	該当なし
投与期間	• スクリーニング：最長 4 週間 • ステージ 1 + ステージ 2：18 週間 • ステージ 3：24 ヵ月間 • ステージ 4：完了まで又は治験薬承認まで

評価基準	**薬物動態：** PK 評価には、血漿中 GAA 活性レベル、血漿中総 GAA タンパク質濃度、血漿中ミグルスタット濃度が含まれた。コホート 1 の被験者ではステージ 1 及び 2 で、コホート 3 の被験者ではステージ 3 で、血漿中 GAA 活性レベル、総 GAA タンパク質濃度及び血漿中ミグルスタット濃度を測定するための一連の血液検体を特定の時点で採取した。シパグルコシダーゼ アルファの 5、10、及び 20 mg/kg 投与時の血漿中総 GAA 活性レベルは、4-メチルウンベリフェロン-α-D-グルコピラノシド（4-MU-α-Glc）を基質としたバリデーション済みの酵素アッセイにより測定した。シパグルコシダーゼ アルファの 5、10、及び 20 mg/kg 投与時の血漿中総 GAA タンパク質濃度は、遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（rhGAA）特異的な signature peptide をバリデーション済み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。ミグルスタットの 130 及び 260 mg 投与時の血漿中ミグルスタット濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法により測定した。 **薬力学：** 以下の PD 評価を実施した。 • 血漿中 GAA 活性 • 尿中 Hex4 • 血清 CK **有効性：** 有効性は、ベースライン並びにステージ 3 及び 4 のみで評価した。 以下の有効性評価を実施した： 機能評価 歩行可能な被験者の機能評価： • 運動機能検査 • PFT • 筋力検査 歩行不能な被験者の機能評価： • PFT－侵襲的人工呼吸補助を受けていない被験者のみ • 筋力検査－上肢のみ 患者報告アウトカム（PRO）（ポンペ病関連スケールを含む） PRO 評価として Rasch-built Pompe-specific Activity（R-PAct）スケール、Rotterdam Handicap Scale（RHS）、及び疲労重症度スケール（FSS）を、ベースライン、ステージ 2 終了時（コホート 1 のみ）、ステージ 3 では 3 ヵ月ごと、ステージ 4 では 6 ヵ月ごとに実施した。 全般改善度の印象評価（被験者及び医師による評価） 被験者による全般改善度の印象評価（SGIC）及び医師による全般改善度の印象評価（PGIC）は、ステージ 3 及び 4 でのみ、評価スケジュールに従って実施した。SGIC 実施者が被験者に質問を読み上げた。 **安全性：** 安全性評価として、有害事象モニタリング、臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔温）測定、12 誘導 ECG、並びに身体的所見を実施した。 **免疫原性：**

	免疫原性評価として、抗薬物抗体（総抗体及び中和抗体）、抗薬物抗体のALGLU への交差反応性、IAR に関連する抗シパグルコシダーゼ アルファ特異的免疫グロブリン E（IgE）抗体濃度、並びに炎症性サイトカイン及びその他の免疫系活性化のバイオマーカーを検討した。
解析方法	連続変数は、被験者数（n）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値、及び最大値の記述統計量を用いて要約した。特に明記しない限り、生データ、ベースラインからの絶対変化量、及びベースライン値からの変化率についてこれらの要約を示した。適切な場合には、要約のために、ベースラインからの平均変化量（及び／又はベースラインからの変化量の中央値）の 95%CI を示した。カテゴリー変数は、頻度（数）及び割合を用いて要約した。 人口統計学的特性、ベースライン特性、病歴、前治療薬、及びその他の背景情報をコホート別に（及び合計として）まとめた。コホート 1、コホート 2、コホート 3、コホート 4、及び合計を示した。ステージ別の結果は別途示さなかった。 有効性及び安全性解析では、ステージ 3 及び 4 の結果をコホート別に要約した。コホート 2 の有効性データについて別途解析を行った。 **薬物動態、薬力学及び免疫原性解析：** Signature peptide T09 及び T50 により測定した血漿中総 GAA タンパク質（LC-MS/MS 法により測定）、血漿中 GAA 活性（PD 解析として 4-MUG アッセイにより測定）、及び血漿中ミグルスタットの PK パラメータをノンコンパートメント解析により求め、記述統計量（n、平均値、SD、%変動係数、中央値、最小値、及び最大値）を用いてステージ別に要約した。 ANOVA モデルを用いて、ミグルスタット併用下及び非併用下での signature peptide T09 により測定した血漿中総 GAA タンパク質の相対的バイオアベイラビリティを評価した。本試験は、初めて総 GAA タンパク質濃度分析法を用いた臨床試験であるため、別の signature peptide である T50 を測定することにより、総 GAA タンパク質濃度分析法の妥当性を確認した。 濃度データが得られたすべての被験者を対象に、片側 t 検定により、以下の平均血漿中総 GAA タンパク質濃度の比較を行った。 • すべての時点における signature peptide T09 と T50 で測定した総 GAA タンパク質濃度の比較 • シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg+ミグルスタット 130 及び 260 mg の 1 回目及び 3 回目投与後とシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与後の比較（静脈内投与後 12 及び 24 時間） ステージ 1 でシパグルコシダーゼ アルファ 5、10、及び 20 mg/kg を投与したとき並びにステージ 2 でミグルスタット 130 及び 260 mg 投与したときの用量比例性をべき乗法により評価した。 さらに、初期分布相（α相）の消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）及び消失相（β相）の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）を評価した。$t_{1/2\beta}$ は、signature peptide T09 により測定した血漿中総 GAA タンパク質濃度データセットに基づいて推定した。 PD/バイオマーカー解析のため、全コホートで尿中 Hex4 及び血清 CK 濃度を分析した。

	本試験では、抗薬物抗体の結果を分析した。シパグルコシダーゼ アルファを投与された ERT 既治療及び未治療被験者を、ベースライン時及び試験期間中の試験来院時に評価した。各来院日における抗薬物抗体の評価では、シパグルコシダーゼ アルファを投与された被験者のうち特異的な抗薬物抗体が陽性であった被験者数、ALGLU と交差反応性の抗体が陽性であった被験者数、投与に誘導された、投与により増強された、及び投与中の抗薬物抗体の割合が変化した被験者数、及び中和抗体の 1 種類以上が陽性であった被験者数を評価した。 **有効性解析：** すべての有効性解析は、有効性解析対象集団を対象として実施した。有効性解析はステージ 3 及び 4 で実施し、コホート別に示した。また ERT 既治療の歩行可能な被験者（コホート 1＋コホート 4）及びすべての歩行可能な被験者（コホート 1＋コホート 3＋コホート 4）でも実施した。 <u>運動機能検査</u> 運動機能検査は、歩行可能な全被験者（コホート 1、3、4）を対象に、ベースライン時、ステージ 3 では 3 ヵ月ごと、ステージ 4 では 6 ヵ月ごとに要約した。被験者が各課題［Gowers' maneuver、10 メートル歩行試験（10MWT）、4-Stair climb、Chairs test、Timed Up and Go（TUG）］を完了するのに要した時間（秒）を要約した。Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test（GSGC）、6MWD、及び 6MWD の予測値に対する%について、測定スコア、絶対変化量、及びベースラインからの変化率を、記述統計量を用いてコホート別に要約した。 <u>肺機能検査</u> PFT として、歩行可能な全被験者及び侵襲的な人工呼吸補助を受けていない歩行不能な被験者を対象に、座位及び仰臥位での努力性肺活量（FVC）及び FVC、最大吸気圧（MIP）、最大呼気圧（MEP）、並びに鼻腔吸気圧（SNIP）の予測値に対する%を評価し、ベースライン時、ステージ 3 では 3 ヵ月ごと、ステージ 4 では 6 ヵ月ごとに要約した。 <u>筋力検査</u> 徒手筋力検査（MMT）は、全被験者を対象に、ベースライン時、ステージ 3 では 3 ヵ月ごと、ステージ 4 では 6 ヵ月ごとに要約した。 以下について、MMT スコアの要約を示した。 • 近位筋（肩及び股関節） • 上肢 • 下肢 • MMT 合計スコア <u>PRO</u> PRO（R-PAct スケール、RHS、及び FSS）は、全被験者を対象に、ベースライン時、Visit 12 並びにステージ 3 では 3 ヵ月ごと、ステージ 4 では 6 ヵ月ごとに要約した。各スケールで、個々のスコアを合計することにより合計スコアを求めた。 <u>全般改善度の印象評価</u> SGIC 及び PGIC は、ステージ 3 及び 4 のベースライン後の来院時にのみ評価した。各回答は、当該来院におけるベースラインからの被験者の状態の変化を表す。 **安全性解析：**

	すべての安全性評価は、安全性解析対象集団を対象として実施した。規定の来院時に、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、及び簡易な身体的所見（詳細な身体的所見はスクリーニング時及び Visit 12 のみ）に基づき来院ごとに安全性を要約した。予定外の来院は、来院ごとの要約からは除外したが、事前に規定した範囲を超える変動（PDLC）を評価する際は要約に含めた。 治験薬投与下で発現した有害事象の要約には以下の事象を含めた。 • すべての有害事象 • 曝露期間ごとの有害事象 • 重篤な有害事象 • 治験薬の投与中止に至った有害事象 • 治験薬と関連がある有害事象 • 治験薬の投与中止に至った治験薬と関連がある有害事象 • 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象 • 治験薬と関連がある重篤な有害事象 • 治験薬の投与中止に至った治験薬と関連がある重篤な有害事象 • IAR • 死亡 安全性成績（臨床検査値、バイタルサイン、ECG データ、及び身体的所見を含む）は、コホート別に要約し、また歩行可能な被験者の併合データ（コホート 1＋コホート 3＋コホート 4）及び全体（全コホート）としても要約した。
実施医療機関	17 施設（6 ヵ国：オーストラリア、ドイツ、オランダ、ニュージーランド、英国、及び米国）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：2016 年 4 月 1 日 iCSR version 2 のデータカットオフ日：2021 年 12 月 13 日

3.1　被験者の内訳及び被験者背景

本試験は、4 つのステージ及び 4 コホートで構成されており、ステージ 1 及び 2 はコホート 1 のみ、ステージ 3 及び 4 は全てのコホートで実施された（表 2.7.6 - 13）。

iCSR version 2 のデータカットオフ時点（2021 年 12 月 13 日）で、被験者 26 例がステージ 4 を実施中であった（コホート 1：9 例、コホート 2：5 例、コホート 3：6 例、コホート 4：6 例；表 2.7.6 - 14）。

データカットオフ時点までに、被験者 3 例がステージ 3 で試験を中止した。中止理由は有害事象による中止が 2 例（蕁麻疹、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）、同意撤回が 1 例（治験実施医療機関への通院時間が長いため）であった。

各コホートの人口統計学的特性は概ね同様であった（表 2.7.6 - 15）。

表 2.7.6 - 13　ATB200-02 試験：コホート別ステージ別の治験薬の割り付け

Cohorts	Stage 1 (6 weeks)			Stage 2 (12 weeks)		Stage 3 (2 years)	Stage 4 (Until Approval)
	Period 1 Single-dose	Period 2 Single-dose	Period 3 Single-dose	Period 4 3 Multiple Doses Co-administration	Period 5 3 Multiple Doses Co-administration	Multiple Dose, 24 months, Extension Co-administration	Multiple Dose, Long-term, Extension Co-administration
Cohort 1 (n = 11)	5 mg/kg ATB200	10 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200 + 130 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
Cohort 2 (n = 6)				NA		20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
Cohort 3 (n = 6)				NA		20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
Cohort 4 (n = 6)				NA		20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; AT2221 = miglustat; n = number of subjects in cohort; NA = not applicable; SSC = Safety Steering Committee

Note: When at least one of the 2 sentinel subjects completed Period 5, Stage 2 dosing, the safety data was reviewed by the SSC before any newly enrolled subjects in Cohorts 2 and 3 were dosed. The first 2 subjects in Cohorts 2 and 3 also served as sentinel subjects for their respective cohorts.

Source: iCSR version 2, Table 3

表 2.7.6 - 14　ATB200-02 試験：被験者の内訳ーステージ 3 及び 4（組み入れた全被験者）

Disposition Status	**Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg**				
	Cohort 1 (N = 11)	**Cohort 2 (N = 6)**	**Cohort 3 (N = 6)**	**Cohort 4 (N = 6)**	**Total (N = 29)**
Stage 3					
Subjects Entered (n [%])	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	29 (100.0)
Subjects Ongoing (n [%])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Completed	9 (81.8)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	26 (89.7)
Subjects Who Discontinued Prematurely (n [%])	2 (18.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Reason for Study Discontinuation (n [%])					
Adverse Event	1 (9.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Withdrawal of Consent by Subject	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Stage 4					
Subjects Entered (n [%])	9 (81.8)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	26 (89.7)
Subjects Ongoing (n [%])	9 (81.8)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	26 (89.7)
Subjects Who Discontinued Prematurely (n [%])	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects enrolled under each column.
Note: Subject [redacted]met 1 exclusion criterion ; however, the subject was enrolled and took at least one dose of the study drug.
Note: Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = nonambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.1.1.2.2.

表 2.7.6 - 15　ATB200-02 試験：人口統計学的特性（組み入れた全被験者）

Characteristic	**Statistic**	**Cohort 1 (N = 11)**	**Cohort 2 (N = 6)**	**Cohort 3 (N = 6)**	**Cohort 4 (N = 6)**	**Total (N = 29)**
Age (Years)						
	n	11	6	6	6	29
	Mean (SD)	49.4 (9.53)	41.5 (18.12)	49.3 (15.11)	40.8 (17.03)	46.0 (14.16)
	Median (Q1, Q3)	50.0 (47.0, 53.0)	49.5 (19.0, 56.0)	51.0 (42.0, 63.0)	43.0 (23.0, 51.0)	49.0 (42.0, 53.0)
	Min, Max	28, 66	18, 57	24, 65	20, 65	18, 66
Age Group						
18 - 64 Years	n (%)	10 (90.9)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	26 (89.7)
≥ 65 Years	n (%)	1 (9.1)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (10.3)
Gender						
Male	n (%)	9 (81.8)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	16 (55.2)
Female	n (%)	2 (18.2)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	13 (44.8)
Race						
White	n (%)	8 (72.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	17 (58.6)
Missing	n (%)	3 (27.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	12 (41.4)
Ethnicity						
Not Hispanic or Latino	n (%)	8 (72.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	17 (58.6)
Missing	n (%)	3 (27.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	12 (41.4)
Height (cm)						
	n	11	6	6	6	29
	Mean (SD)	180.88 (6.340)	169.55 (15.515)	163.25 (14.744)	169.52 (7.841)	172.54 (12.524)
	Median (Q1, Q3)	182.80 (175.20, 186.00)	170.50 (152.40, 182.00)	162.75 (150.00, 169.00)	168.50 (162.00, 175.00)	175.00 (163.50, 182.80)

Characteristic	Statistic	Cohort 1 (N = 11)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Total (N = 29)
	Min, Max	168.0, 188.0	152.4, 189.5	147.0, 188.0	161.6, 181.5	147.0, 189.5
Weight (kg)						
	n	11	6	6	6	29
	Mean (SD)	89.99 (17.647)	70.37 (19.685)	68.43 (15.952)	72.45 (24.202)	77.84 (20.631)
	Median (Q1, Q3)	87.40 (75.60, 103.00)	77.95 (47.70, 86.40)	64.45 (58.50, 75.10)	58.40 (56.20, 97.50)	75.60 (60.50, 94.50)
	Min, Max	64.5, 117.3	44.7, 87.5	51.4, 96.7	55.2, 109.0	44.7, 117.3
BMI (kg/m^2)						
	n	11	6	6	6	29
	Mean (SD)	27.67 (6.164)	23.96 (3.370)	25.62 (4.035)	24.83 (6.377)	25.89 (5.298)
	Median (Q1, Q3)	28.00 (22.43, 34.37)	25.01 (20.54, 26.04)	26.68 (24.88, 28.62)	21.70 (21.14, 29.60)	25.66 (21.45, 28.62)
	Min, Max	19.9, 38.2	19.2, 27.9	18.0, 28.9	19.2, 35.6	18.0, 38.2

Abbreviations: BMI = body mass index; ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Race and ethnicity were only collected at United States sites.
Note: Percentages are calculated based on the number of subjects enrolled under each column.
Note: Subject [redacted]met 1 exclusion criterion; however, the subject was enrolled and took at least 1 dose of study drug.
Note: Baseline for weight, height, and BMI is the last nonmissing result on or prior to the first dose of the study drug (20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co-administration).
Note: Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = nonambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.1.3.1

3.2　有効性

有効性解析対象集団の定義は 2.7.3.2.1 項に記載した。

3.2.1　　運動機能検査

歩行可能な被験者（コホート 1、3 及び 4）を対象として、運動機能検査を実施した。

ベースラインから Month 36 及び 48 までの 6MWD の変化を表 2.7.6 - 16 に示す。

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg の併用（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）により、ERT 治療歴にかかわらず、6MWT、10MWT、GSGC、及び TUG により評価した運動機能は、ベースラインから Month 48 まで安定又は改善がみられた。

表 2.7.6 - 16　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 及び 48 までの 6MWD の変化量ーステージ 3 及び 4（有効性解析対象集団）

Visit **Statistic**	**Cohort 1** **(N = 10)**	**Cohort 3** **(N = 6)**	**Cohort 4** **(N = 6)**	**Cohort 1 + Cohort 4** **(N = 16)**	**Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4** **(N = 22)**
Baseline					
n	10	6	6	16	22
Mean (SD)	397.2 (96.80)	396.0 (75.20)	387.3 (161.28)	393.5 (119.66)	394.2 (107.59)
95% CI for Mean	327.9, 466.4	317.1, 474.9	218.1, 556.6	329.7, 457.2	346.5, 441.9
Median (Q1, Q3)	394.5 (332.0, 464.0)	395.2 (378.3, 460.0)	431.0 (322.0, 495.0)	394.5 (330.0, 491.5)	395.2 (332.0, 480.0)
Min, Max	220, 544	267, 480	104, 541	104, 544	104, 544
Change from Baseline to Month 36					
n	9	5	3	12	17
Mean (SD)	19.8 (97.85)	43.5 (45.19)	-20.0 (24.02)	9.8 (85.98)	19.7 (76.44)
95% CI for Mean	-55.4, 95.0	-12.6, 99.6	-79.7, 39.7	-44.8, 64.5	-19.6, 59.0
Median (Q1, Q3)	25.0 (-6.4, 56.1)	59.0 (20.5, 80.0)	-12.0 (-47.0, -1.0)	11.6 (-13.7, 51.5)	24.2 (-12.0, 59.0)
Min, Max	-204, 131	-24, 82	-47, -1	-204, 131	-204, 131
Change from Baseline to Month 48					
n	9	4	NA	9	13
Mean (SD)	20.7 (101.84)	52.2 (46.59)	NA	20.7 (101.84)	30.4 (87.67)
95% CI for Mean	-57.6, 99.0	-21.9, 126.3	NA	-57.6, 99.0	-22.6, 83.4
Median (Q1, Q3)	27.0 (-3.3, 83.7)	40.5 (16.3, 88.0)	NA	27.0 (-3.3, 83.7)	27.0 (13.7, 83.7)
Min, Max	-215, 138	14, 114	NA	-215, 138	-215, 138

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; NA = not applicable; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation
Note: The 6MWD is the distance in meters (m) walked in the 6-minute walk test. It was performed by only ambulatory subjects.
Note: Cohorts 1, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects.
Note: Baseline is the last nonmissing value on or prior to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co-administration.
Note: All post-baseline visits are relative to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co-administration. For Cohort 1, the visit labeled Week 6 corresponds to Visit 12, and it is 43 days relative to the start of Stage 2 Period 5.
Note: For the visit labels, please refer to Schedule of Assessments Tables 9 to 13 of the protocol (Appendix 16.1.1). For analysis visit windowing, please refer to the SAP Section 6.5 (Appendix 16.1.9).
Source: iCSR version 2, Table 14.2.1.1

3.2.2　　肺機能検査

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg の併用（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）により、FVC（座位及び仰臥位）、MIP、MEP、及び SNIP（予測値に対する%）で評価した肺機能は、歩行可能な ERT 未治療被験者集団では改善がみられ（コホート 3）、歩行可能な ERT 既治療被験者集団では安定化又は改善がみられた（コホート 1 及び 4）。来院ごとにばらつきはあるものの、Month 36（コホート 4）及び Month 48（コホート 1 及び 3）まで改善／安定は維持された。

Month 36 及び Month 48 の座位及び仰臥位における FVC（予測値に対する%）について表 2.7.6 - 17 に示す。

表 2.7.6 - 17　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 及び 48 までの座位及び仰臥位 FVC（予測値に対する%）の変化量－ステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団）

Visit/Statistic	**Cohort 1 (N = 10)**	**Cohort 3 (N = 6)**	**Cohort 4 (N = 6)**	**Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16)**	**Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 22)**
Sitting Percent Predicted FVC (%)					
Baseline					
n	10	6	6	16	22
Mean (SD)	52.6 (13.85)	57.2 (20.84)	65.3 (21.06)	57.4 (17.42)	57.3 (17.89)
95% CI for Mean	42.7, 62.5	35.3, 79.0	43.2, 87.4	48.1, 66.7	49.4, 65.3
Median (Q1, Q3)	53.0 (45.0, 67.0)	59.0 (38.0, 77.0)	66.0 (56.0, 85.0)	56.0 (46.0, 70.0)	56.0 (45.0, 70.0)
Min, Max	31, 70	31, 79	31, 88	31, 88	31, 88
Change from Baseline to Month 36					
n	9	5	1	10	15
Mean (SD)	-0.4 (7.07)	6.2 (3.35)	1.0 (NA)	-0.3, (6.68)	1.9 (6.48)
95% CI for Mean	-5.9, 5.0	2.0, 10.4	(NA, NA)	-5.1, 4.5	-1.7, 5.5
Median (Q1, Q3)	-2.0 (-3.0, 2.0)	5.0 (4.0, 6.0)	1.0 (1.0, 1.0)	-1.5 (-3.0, 2.0)	2.0 (-3.0, 6.0)
Min, Max	-11, 13	4, 12	1, 1	-11, 13	-11, 13
Change from Baseline to Month 48					
n	6	4	NA	6	10
Mean (SD)	1.0 (6.42)	8.3 (4.50)	NA	1.0 (6.42)	3.9 (6.61)
95% CI for Mean	-5.7, 7.7	1.1, 15.4	NA	-5.7, 7.7	-0.8, 8.6
Median (Q1, Q3)	3.5 (-7.0, 5.0)	9.5 (5.0, 11.5)	NA	3.5 (-7.0, 5.0)	4.5 (2.0, 8.0)
Min, Max	-7, 8	2, 12	NA	-7, 8	-7, 12
Supine Percent Predicted FVC (%)					

Visit/Statistic	**Cohort 1 (N = 10)**	**Cohort 3 (N = 6)**	**Cohort 4 (N = 6)**	**Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16)**	**Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 22)**
Baseline					
n	10	5	5	15	20
Mean (SD)	33.0 (18.57)	46.2 (25.33)	48.8 (33.16)	38.3 (24.40)	40.3 (24.21)
95% CI for Mean	19.7, 46.3	14.7, 77.7	7.6, 90.0	24.8, 51.8	28.9, 51.6
Median (Q1, Q3)	26.5 (19.0, 45.0)	48.0 (23.0, 71.0)	33.0 (26.0, 83.0)	27.0 (19.0, 61.0)	28.0 (19.5, 64.5)
Min, Max	16, 68	18, 71	16, 86	16, 86	16, 86
Change from Baseline to Month 36					
n	9	4	1	10	14
Mean (SD)	1.4 (5.88)	5.0 (4.55)	8.0 (NA)	2.1 (5.92)	2.9 (5.55)
95% CI for Mean	-3.1, 6.0	-2.2, 12.2	(NA, NA)	-2.1, 6.3	-0.3, 6.1
Median (Q1, Q3)	2.0 (-3.0, 6.0)	4.5 (2.0, 8.0)	8.0 (8.0, 8.0)	2.5 (-3.0, 8.0)	3.5 (-1.0, 8.0)
Min, Max	-7, 9	0, 11	8, 8	-7, 9	-7, 11
Change from Baseline to Month 48					
n	6	3	NA	6	9
Mean (SD)	0.5 (6.60)	4.3 (4.04)	NA	0.5 (6.60)	1.8 (5.91)
95% CI for Mean	-6.4, 7.4	-5.7, 14.4	NA	-6.4, 7.4	-2.8, 6.3
Median (Q1, Q3)	1.0 (-3.0, 2.0)	5.0 (0.0, 8.0)	NA	1.0 (-3.0, 2.0)	2.0 (0.0, 5.0)
Min, Max	-9, 11	0, 8	NA	-9, 11	-9, 11

Abbreviations: CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; iCSR = interim clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; NA = not applicable; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation
Note: Pulmonary function tests were to be summarized at Baseline, every 3 months in Stage 3, and every 6 months in Stage 4 for all ambulatory subjects and for nonambulatory subjects without invasive ventilatory support. Higher values indicate improving vital capacity.
Note: Cohorts 1, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects.
Note: Baseline is the last nonmissing value on or prior to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co-administration.

Note: All post-baseline visits are relative to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co-administration. For Cohort 1, the visit labeled Week 6 corresponds to Visit 12, and it is 43 days relative to the start of Stage 2 Period 5.
Note: For the visit labels, please refer to Schedule of Assessments Tables 9 to 13 in the study protocol (Appendix 16.1.1). For analysis visit windowing, please refer to SAP Section 6.5 (Appendix 16.1.9).
Source: iCSR version 2, Table 14.2.2.1

3.2.3　　筋力検査

MMT 及び定量的筋力検査（QMT）により評価した上肢、下肢及び近位筋の筋力は、すべてのコホートのステージ 3 及び 4 の大半の測定時点で、歩行可能な被験者では ERT 治療歴に関わらず安定化又は改善がみられ、ERT 既治療の歩行不能被験者では安定化がみられた（表 2.7.6 - 18 及び表 2.7.6 - 19）。Month 36（コホート 2）及び Month 48（コホート 1、3 及び 4）まで改善／安定化は維持された。

表 2.7.6 - 18　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 及び 48 までの MMT 合計スコアの変化量–ステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団）

Visit **Statistic**	**Cohort 1** **(N = 10)**	**Cohort 3** **(N = 6)**	**Cohort 4** **(N = 6)**	**Cohort 1 + Cohort 4** **(N = 16)**	**Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4** **(N = 22)**
Baseline					
n	9	5	6	15	20
Mean (SD)	68.7 (3.77)	67.2 (3.70)	59.7 (5.99)	65.1 (6.46)	65.6 (5.88)
95% CI for Mean	65.8, 71.6	62.6, 71.8	53.4, 66.0	61.5, 68.6	62.8, 68.4
Median (Q1, Q3)	70.0 (66.0, 71.0)	68.0 (67.0, 70.0)	61.0 (60.0, 64.0)	65.0 (62.0, 70.0)	66.5 (62.0, 70.0)
Min, Max	62, 74	61, 70	48, 64	48, 74	48, 74
Change from Baseline to Month 36					
n	7	4	3	10	14
Mean (SD)	2.1 (3.72)	3.5 (3.00)	7.0 (7.55)	3.6 (5.23)	3.6 (4.59)
95% CI for Mean	-1.3, 5.6	-1.3, 8.3	-11.8, 25.8	-0.1, 7.3	0.9, 6.2
Median (Q1, Q3)	3.0 (-1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 6.0)	6.0 (0.0, 15.0)	3.5 (0.0, 6.0)	3.5 (0.0, 6.0)
Min, Max	-3, 8	1, 7	0, 15	-3, 15	-3, 15
Change from Baseline to Month 48					
n	8	4	NA	8	12
Mean (SD)	4.0 (3.70)	-1.3 (4.99)	NA	4.0 (3.70)	2.3 (4.71)
95% CI for Mean	0.9, 7.1	-9.2, 6.7	NA	0.9, 7.1	-0.7, 5.2
Median (Q1, Q3)	3.5 (1.5, 6.5)	-1.5 (-5.5, 3.0)	NA	3.5 (1.5, 6.5)	3.0 (-0.5, 4.5)
Min, Max	-1, 10	-6, 4	NA	-1, 10	-6, 10

Abbreviations: CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; MMT = manual muscle test; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; NA = not applicable; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation
Note: The MMTs were to be summarized at Baseline, every 3 months in Stage 3, and every 6 months in Stage 4 for all subjects. The MMT total score at each visit was calculated only if the subject has the corresponding test scores for all applicable muscle groups.

Note: Total MMT score ranges from 0 to 80 based on all 16 muscle groups, which are right/left shoulder abduction, right/left shoulder adduction, right/left elbow flexion, right/left elbow extension, right/left hip flexion, right/left hip abduction, right/left knee flexion, and right/left knee extension. Higher scores indicate less disease impact on muscle functions.
Note: Cohorts 1, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects.
Note: Baseline is the last nonmissing value on or prior to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co administration. For analysis visit windowing, please refer to SAP Section 6.5 (Appendix 16.1.9). For the visit labels, please refer to Schedule of Assessments Tables 9 to 13 in the protocol (Appendix 16.1.1).
Note: All post-baseline visits are relative to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co administration. For Cohort 1, the visit labeled Week 6 corresponds to Visit 12, and it is 43 days relative to the start of Stage 2 Period 5.
Source: iCSR version 2, Table 14.2.3.1.1

表 2.7.6 - 19　ATB200-02 試験：ベースラインから Month 36 までの MMT 合計スコアの変化量－ステージ 3 及び 4（歩行不能な被験者、有効性解析対象集団）

Visit **Statistic**	**Cohort 2** **(N = 6)**
Baseline	
n	5
Mean (SD)	18.4 (13.96)
95% CI for Mean	1.1, 35.7
Median (Q1, Q3)	16.0 (14.0, 24.0)
Min, Max	0, 38
Change from Baseline to Month 36	
n	4
Mean (SD)	-0.8 (10.72)
95% CI for Mean	-17.8, 16.3
Median (Q1, Q3)	-1.0 (-9.0, 7.5)
Min, Max	-13, 12

Abbreviations: CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; MMT = manual muscle test; N = total number of subjects; n = subset of subjects; NA = not applicable; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: The MMTs were to be summarized at Baseline, every 3 months in Stage 3, and every 6 months in Stage 4 for all subjects. For the visit labels, please refer to Schedule of Assessments Tables 9 to 13 in the protocol (Appendix 16.1.1). The MMT score at each visit is calculated only if the subject has the corresponding test scores for all applicable muscle groups.
Note: Total MMT score ranges from 0 to 40 based on all 8 muscle groups, which include right/left shoulder abduction, right/left shoulder adduction, right /left elbow flexion, and right/left elbow extension. Higher scores indicate less disease impact on muscle functions.
Note: Cohort 2 = ERT-experienced and nonambulatory subjects.
Note: Baseline is the last nonmissing value on or prior to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co-administration.
Note: All post-baseline visits are relative to the first dose of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat co-administration.
Note: No data were available for Month 48.
Source: iCSR version 2, Table 14.2.3.1.2

3.2.4　その他

PRO の結果は、運動機能、筋力及び肺機能の結果を支持するものであった。また、PGIC の結果は、医師による全般改善度の印象が改善又は安定していたことを示しており、他の有効性パラメータで観察された結果を支持するものであった。

3.3　薬物動態、薬力学、及び免疫原性の結果

3.3.1　薬物動態

本試験では、ステージ 1 において ERT 既治療の歩行可能な LOPD 被験者（コホート 1）にシパグルコシダーゼ アルファの用量を 5、10、及び 20 mg/kg と漸増し投与したときの PK 評価用に経時採血を実施し、ステージ 2 において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 及び 260 mg 併用投与の 1 回目及び 3 回目投与後にも同様に採血した。ステージ 3 では、ERT 未治療の LOPD 被験者（コホート 3）を対象に、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 併用投与の 1 回目及び 3 回目投与後に PK 評価用に経時採血を実施した。本試験において、signature peptide を用いた LC-MS/MS 法により測定した総 GAA タンパク質濃度から求めたシパグルコシダーゼ アルファの PK 特性及び LC-MS/MS 法により測定したミグルスタットの PK 特性を明らかにした。

3.3.1.1　　シパグルコシダーゼ アルファ

コホート 1 及びコホート 3 を対象に signature peptide T09 を用いて測定した血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータの概要を表 2.7.6 - 20 及び表 2.7.6 - 21 に示す。総じて、signature peptide T09 の t_{max} の中央値は、すべての投与量及びコホートで類似しており、シパグルコシダーゼ アルファの投与期間中一貫して約 4 時間であった。ステージ 1 でシパグルコシダーゼ アルファを単独で用量 5、10、及び 20 mg/kg と漸増し、それぞれの用量で投与したとき、曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量依存的に増加した。

ステージ 1 では用量増加に伴って $t_{1/2\alpha}$ が延長し、それに応じて血漿クリアランス（CL）が低下したが、これは主に後の時点でも測定可能な濃度が得られたためである。

全体として、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併用投与すると、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg の単独投与に比べて AUC が増大したが、C_{max} への影響は認められなかった。血漿中 signature peptide T09 の推移の見た目と一致して、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（$AUC_{tmax-24h}$）は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 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与後の分布・終末相で最も増加しており（平均増加率 43.6%）、増加の程度は比較的小さいもののミグルスタット 130 mg 併用下でも増加が認められた。

分布相の半減期も併用投与後に顕著に延長し、1 回目の 130 mg 併用投与時に 26.7%、1 回目の 260 mg 併用投与時に 47.7%増加した。これに一致して、血漿 CL は 1 回目のミグルスタット 130 mg 併用投与時に 15.5%、1 回目の 260 mg 併用投与時に 26.8%減少した。投与間隔が隔週であり $t_{1/2}$ が短いことを考慮すれば、1 回目及び 3 回目投与後のミグルスタット 130 mg 又は 260 mg の併用下で曝露量に差がみられず、蓄積が認められないことは妥当である。Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質の曝露量は、コホート 1 とコホート 3 で類似していると考えられた（表 2.7.6 - 20 及び表 2.7.6 - 21）。

表 2.7.6 - 20　ATB200-02 試験：LOPD 被験者での血漿中総 GAA タンパク質（Signature Peptide T09 による測定）の PK パラメータの概要（コホート 1：歩行可能な ERT 既治療被験者集団）

	ATB200-02 Plasma Signature Peptide T09 PK Summary- Cohort 1							
Treatment Group (N)	**C_{max} [a]**	**t_{max} [b]**	**AUC_{0-t} [a]**	**$AUC_{Tmax-24h}$ [a]**	**AUC_{0-inf} [a]**	**$t_{½\alpha}$ [c]**	**$t_{½\beta}$ [c]**	**CL_T [c]**
	(µg/mL)	**(h)**	**(µg·h/mL)**	**(µg·h/mL)**	**(µg·h/mL)**	**(h)**	**(h)**	**(L/h)**
Cipaglucosidase alfa 5 mg/kg (10)	58.4 (19.1)	4.00 (3.00 - 4.10)	208 (18.1)	107 (27.1)	209 (18.0)	1.1 (11.3)	1.9 (19.3)	2.17 (17.0)
Cipaglucosidase alfa 10 mg/kg (11)	135 (18.3)	4.00 (3.50 - 4.00)	533 (23.7)	288 (25.3)	537 (23.9)	1.3 (9.10)	1.6 (42.1)	1.66 (22.4)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg (11)	325 (13.5)	4.00 (3.50 - 4.00)	1405 (16.2)	837 (19.4)	1410 (15.9)	1.52 (9.2)	2.3 (38.7)	1.27 (17.8)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 130 mg 1st Dose (11)	329 (14.3)	4.00 (3.40 - 4.10)	1633 (17.2)	1069 (19.3)	1640 (16.9)	1.9 (10.6)	2.3 (17.3)	1.09 (18.8)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 130 mg 3rd Dose (11)	335 (15.4)	4.00 (3.40 - 4.30)	1666 (19.1)	1080 (20.9)	1677 (18.6)	1.9 (22.0)	2.3 (21.1)	1.07 (18.6)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg 1st Dose (10)	339 (12.9)	4.00 (3.50 - 4.00)	1778 (17.6)	1202 (18.5)	1788 (17.2)	2.2 (19.1)	2.5 (21.6)	0.994 (21.8)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg 3rd Dose (11)	345 (18.5)	3.90 (3.40 - 4.00)	1801 (19.9)	1203 (23.4)	1812 (20.8)	2.1 (15.9)	2.6 (19.2)	0.991 (22.4)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to observed time (t); AUC_{0-inf} = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from the time to reach maximum observed plasma concentration to 24 hours after the start of infusion; CL_T = total clearance following intravenous administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = percentage coefficient of variation; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; iCSR = interim clinical study report; LOPD = late-onset Pompe disease; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; PK = pharmacokinetic(s); $t_{½\alpha}$ = alpha phase elimination half-life; $t_{½\beta}$ = beta phase elimination half-life; T_{max} = time to reach the maximum observed concentration

[a] Geometric mean (CV%)

[b] Median (Min - Max)

[c] Arithmetic mean (CV%)

Note: Subject [redacted]: All Visit 3 PK samples were lost; Subject [redacted] was mis-dosed at Visit 9 and subsequently excluded from the PK analysis.

Source: iCSR version 2, Table 14.4.4

表 2.7.6 - 21　ATB200-02 試験：LOPD 被験者での血漿中総 GAA タンパク質（Signature Peptide T09 による測定）の PK パラメータの概要（コホート 3：歩行可能な ERT 未治療被験者集団）

	ATB200-02 Plasma Signature Peptide T09 PK Summary- Cohort 3							
Treatment Group (N)	**C_{max}[a]**	**t_{max}[b]**	**AUC_{0-t}[a]**	**$AUC_{tmax-24h}$[a]**	**AUC_{0-inf}[a]**	**$t_{½\alpha}$[c]**	**$t_{½\beta}$[c]**	**CL_T[c]**
	(µg/mL)	**(h)**	**(µg·h/mL)**	**(µg·h/mL)**	**(µg·h/mL)**	**(h)**	**(h)**	**(L/h)**
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg 1st Dose (6)	342 (16.4)	4.00 (4.00 - 4.00)	1854 (18.2)	1235 (21.7)	1857 (18.3)	2.17 (14.5)	2.5 (4.9)	0.740 (25.0)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg 3rd Dose (6)	323 (12.8)	4.10 (4.00 - 4.50)	1772 (17.3)	1153 (18.7)	1774 (17.4)	2.2 (9.60)	2.5 (3.5)	0.768 (25.4)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to observed time (t); AUC_{0-inf} = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from the time to reach maximum observed plasma concentration to 24 hours after the start of infusion; CL_T = total clearance following intravenous administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = percentage coefficient of variation; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; iCSR = interim clinical study report; LOPD = late-onset Pompe disease; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; PK = pharmacokinetic(s); $t_{½\alpha}$ = alpha phase elimination half-life; $t_{½\beta}$ = beta phase elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

[a] Geometric mean (CV%)

[b] Median (Min - Max)

[c] Arithmetic mean (CV%)

Note: Subject [redacted]: All Visit 3 PK samples were lost; Subject [redacted] was mis-dosed at Visit 9 and subsequently excluded from the PK analysis.

Source: iCSR version 2, Table 14.4.4

24 ヵ月時点のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量の比較

コホート 1（11 例中 9 例）及びコホート 3（6 例中 5 例）の計 14 例を対象に、signature peptide T09 を用いた血漿中総 GAA タンパク質濃度を測定するためのスパースサンプリング採血を 24 ヵ月時点で実施した。母集団 PK 解析で C_{max} 及び AUC を推定した。なお、コホート 1 のうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は 24 ヵ月時点の採血前に試験を中止し、またコホート 3 のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は中間治験総括報告書（iCSR）のカットオフ時点までに 24 ヵ月に到達しなかったため、これらの被験者は本解析に組み入れなかった。

表 2.7.6 - 22 に示したように、24 ヵ月時点の血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 及び AUC 推定値は、Visit 9（1 回目の投与）及び Visit 11（3 回目の投与）と類似していた。

表 2.7.6 - 22　ATB200-02 試験：24 ヵ月時点の C_{max} 及び AUC の 1 回目及び 3 回目投与後との比較（幾何平均値：%CV）

Time of Dose[a]	N	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
Visit 9 (first dose)[b]	16	340 (13.9)	1813 (17.4)
Visit 11 (third dose)[c]	17	337 (17.1)	1798 (19.5)
24 Months[c]	14	329 (23.9)	1752 (30.9)

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics

[a] At clinical dose level, 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat

[b] Noncompartmental analysis

[c] Population PK analysis

Source: Module 5.3.3.2 ATB200-02 Interim CSR, Table 14.4.3 and Module 5.3.3.5, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2

3.3.1.2　　ミグルスタット

血漿中ミグルスタットの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は用量依存的に増加し、ミグルスタット 130 mg の 1 回目投与後と 3 回目投与後、及びミグルスタット 260 mg の 1 回目投与後と 3 回目投与後の PK パラメータは類似していた（表 2.7.6 - 23）。いずれの投与群でも投与後 1～5 時間で C_{max} に到達し（t_{max} の中央値は約 3 時間）、$t_{1/2\beta}$ は約 6 時間であった。いずれの投与群も血漿 CL が約 10 L/h で一致していた。ミグルスタットの組織への分布は良好であった（分布容積は約 90 L）。歩行可能な ERT 既治療被験者集団（コホート 1）と ERT 未治療被験者集団（コホート 3）では、血漿中ミグルスタットの曝露量と PK パラメータは概ね類似していた。両コホートのデータを統合したところ、PK パラメータの平均値に顕著な変化は認められなかった。

表 2.7.6 - 23　ATB200-02 試験：LOPD 被験者での血漿中ミグルスタットの PK パラメータの概要（コホート 1 及び 3）

Treatment Group (N)	**Cohort**	**C_{max}[a]**	**t_{max}[b]**	**AUC_{0-t}[a]**	**AUC_{0-inf}[a]**	**$t_{½\beta}$[c]**	**CL/F[c]**	**V_Z/F[c]**
	–	**(ng/mL)**	**(h)**	**(ng·h/mL)**	**(ng·h/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Miglustat 130 mg 1st Dose (11)	1	1527 (26.0)	3.47 (1.52 - 5.00)	11759 (29.9)	12611 (24.6)	6.13 (18.9)	10.5 (21.5)	93.4 (31.1)
Miglustat 130 mg 3rd Dose (11)	1	1505 (23.9)	3.00 (1.50 - 4.00)	11946 (24.6)	12880 (25.7)	6.41 (28.6)	10.3 (21.7)	96.3 (38.6)
Miglustat 260 mg 1st Dose (10)	1	2665 (31.8)	3.99 (1.98 - 5.00)	22860 (33.4)	24695 (33.8)	6.51 (16.2)	10.9 (27.5)	103.3 (31.9)
Miglustat 260 mg 3rd Dose (11)	1	3089 (28.8)	3.00 (0.92 - 4.05)	23492 (30.0)	24938 (30.6)	5.97 (18.1)	10.8 (18.1)	93.9 (35.2)
Miglustat 260 mg 1st Dose (6)	3	3632 (23.0)	2.01 (0.95 - 3.00)	25933 (11.6)	27203 (11.0)	5.61 (21.0)	9.61 (11.7)	78.1 (24.2)
Miglustat 260 mg 3rd Dose (6)	3	3000 (17.5)	2.60 (2.00 - 3.00)	24413 (18.8)	25735 (16.5)	5.77 (17.8)	10.2 (15.1)	86.3 (28.4)
Miglustat 260 mg 1st Dose (16)	Combined	2993 (30.6)	3.00 (0.95 - 5.00)	23967 (26.4)	25607 (26.6)	6.17 (18.6)	10.4 (24.0)	93.8 (32.5)
Miglustat 260 mg 3rd Dose (17)	Combined	3057 (29.1)	3.00 (0.92 - 4.05)	23813 (25.9)	25217 (25.8)	5.91 (17.5)	10.6 (22.4)	91.2 (32.6)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to observed time (t); AUC_{0-inf} = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CL/F = apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = percentage coefficient of variation; iCSR = interim clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic(s); $t_{½\beta}$ = terminal elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; Vz/F = terminal phase volume of distribution following oral administration

[a] Geometric mean (CV%)

[b] Median (Min - Max)

[c] Arithmetic mean (CV%)

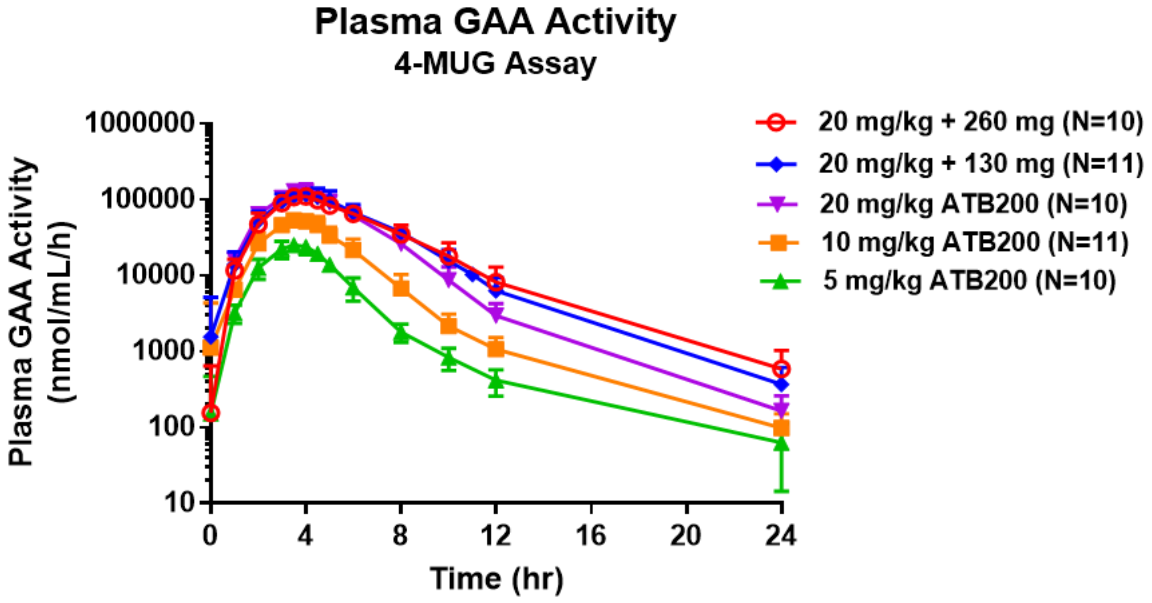
Source: iCSR version 1, Table 14.4.6

3.3.2　薬力学

3.3.2.1　血漿中 GAA 活性

総 GAA タンパク質濃度と同様に、ステージ 1（シパグルコシダーゼ アルファの用量を 5、10、及び 20 mg/kg と漸増し投与）及びステージ 2（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg をミグルスタットの用量を漸増し反復併用投与）の血漿中 GAA 活性は用量依存的に増加し、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比較して分布相から用量依存的な増加が認められた（図 2.7.6 - 1）。

図 2.7.6 - 1　ATB200-02 試験：血漿中 GAA 活性（歩行可能な ERT 既治療被験者集団）



Abbreviations: 4-MUG = 4-methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; LOPD = late onset Pompe disease; SD = standard deviation
Source: iCSR version 1, Table 14.4.2

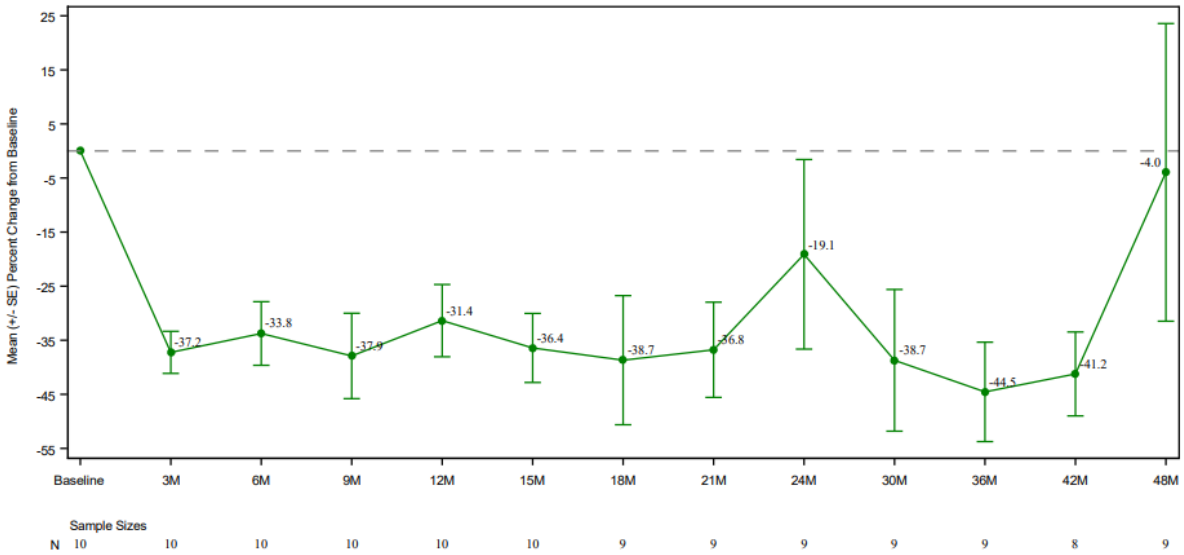
3.3.2.2　尿中 Hex4

Hex4（すなわち Glc4）は、損傷組織から放出されるグリコーゲンが血管内で分解されて産生される。通常は尿中排泄濃度は低濃度であるが、ポンペ病の患者では尿中排泄量が増加する。

尿中 Hex4 濃度の低下は有効性の評価で得られた結果を裏付けた。シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を投与した被験者では、ステージ 1 の治験薬初回投与以降、尿中 Hex4 濃度がベースラインから低下し、ステージ 3 及び 4 でもベースラインよりも全般的に低値を維持した（図 2.7.6 - 2、図 2.7.6 - 3、図 2.7.6 - 4）。ERT 既治療被験者集団［コホート 1（図 2.7.6 - 2）並びにコホート 1 及び 4（図 2.7.6 - 4）］については、尿中 Hex4 濃度はベースラインから低下し、Month 48 を除き概ねベースラインよりも低値で推移した。Month 48 でみられた上昇は、主に 1 例の被験者によるものであった（iCSR version 2, Section 11.5.2.1.1）。

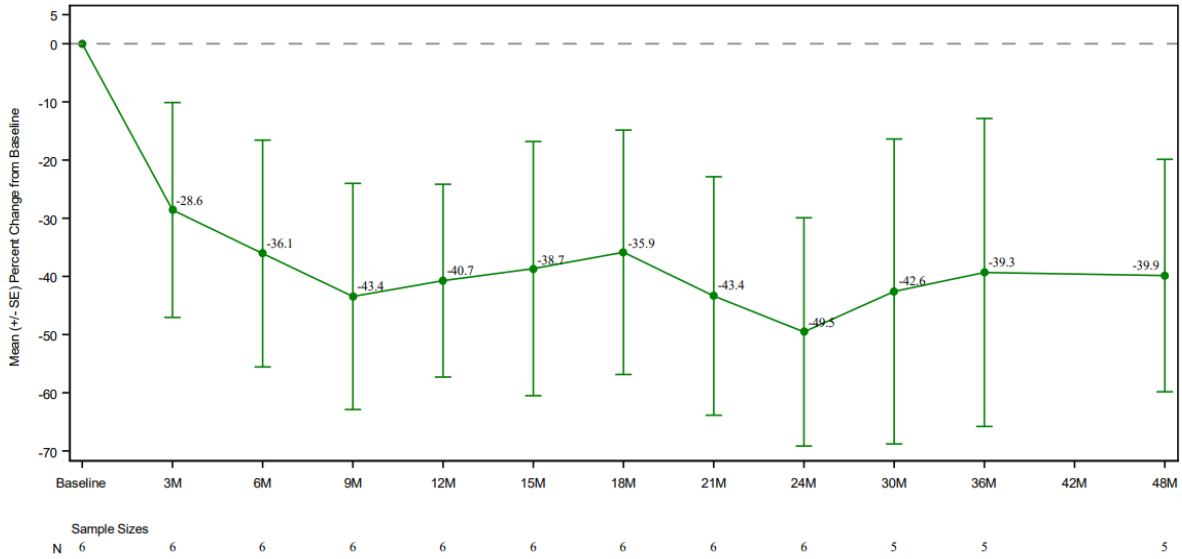
尿中 Hex4 濃度の低値での推移は ERT 未治療被験者集団［コホート 3（図 2.7.6 - 3）］でもみられ、48 ヵ月投与後の Hex4 濃度（平均値±SD）はベースラインから 39.9%±44.7%低下した。

図 2.7.6 - 2　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1、有効性解析対象集団）



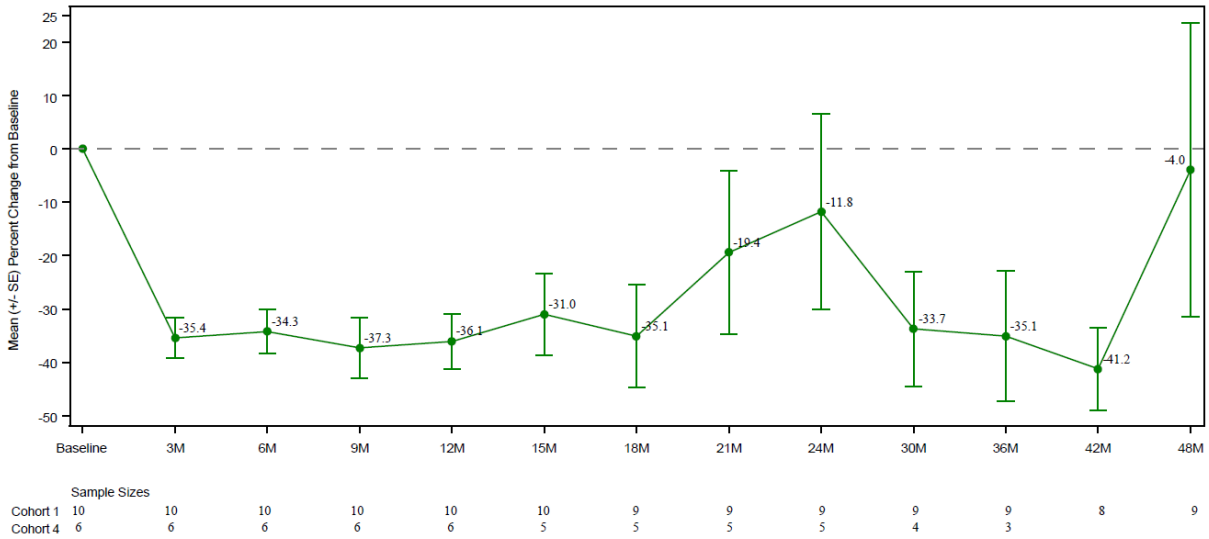
Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; M = month; SE = standard error
Note: Lower values are better. Negative change values indicate improvement (ie, reduction). Cohort 1 refers to ERT-experienced and ambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Figure 14.4.1.2.c1

図 2.7.6 - 3　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 3、有効性解析対象集団）



Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; M = month; SE = standard error
Note: Lower values are better. Negative change values indicate improvement (ie, reduction). Cohort 3 refers to ERT-naïve and ambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Figure 14.4.1.2.c3

図 2.7.6 - 4　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における尿中 Hex4 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1 及び 4、有効性解析対象集団）

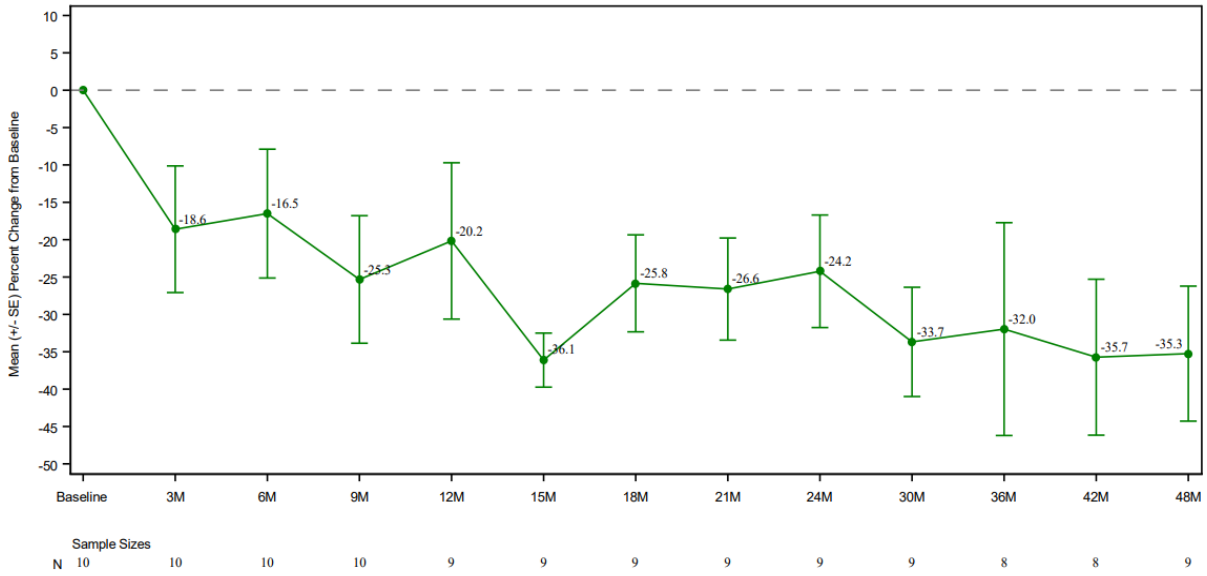


Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; M = month; SE = standard error
Note: Lower values are better. Negative change values indicate improvement (ie, reduction). Cohorts 1+4 refer to ERT-experienced and ambulatory subjects.
Note: After 30M, the majority of data are from Cohort 1 since few Cohort 4 subjects have reached 36M and 40M.
Source: iCSR version 2, Figure 14.4.1.2.c1c4

3.3.2.3　　血清クレアチニンキナーゼ

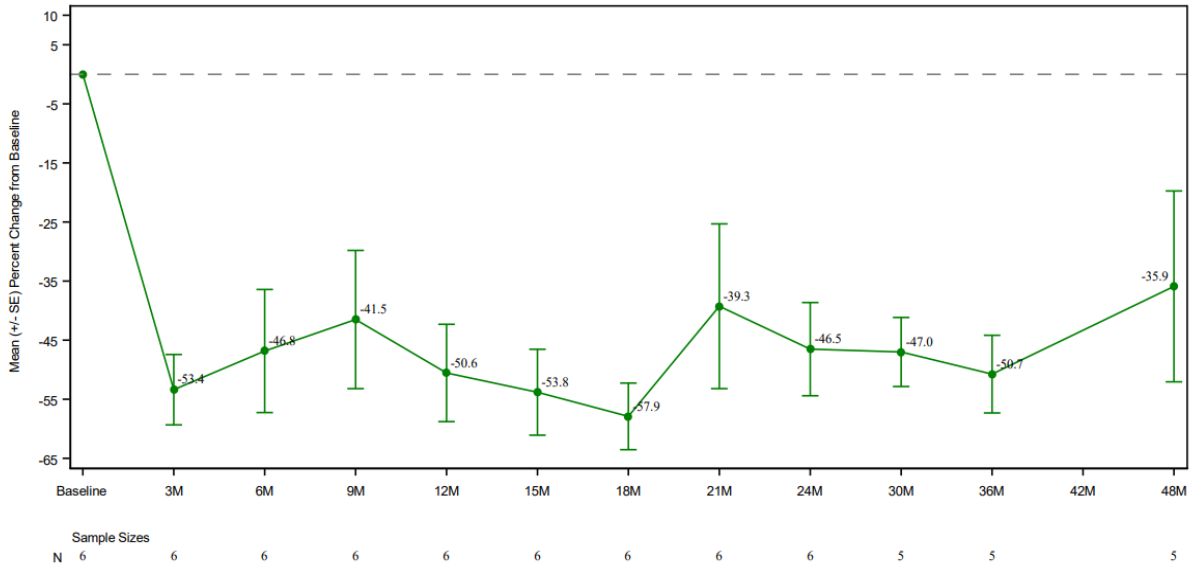
血清 CK 濃度の低下は、有効性評価項目で得られた結果を裏付けた。尿中 Hex4 濃度と同様に、ステージ 1 では特にベースラインから最初の 3 ヵ月間に CK 濃度が低下し、ステージ 3 及び 4 では、来院ごとのばらつきがあるものの、Month 48 まで概ね低い値で安定していた（図 2.7.6 - 5、図 2.7.6 - 6、図 2.7.6 - 7）。48 ヵ月投与後の CK の濃度（平均値±SD）は、ベースラインから 34.0%±28.2%低下した（iCSR version 2, Table 14.4.1.1）。CK 濃度の低下は特に ERT 未治療被験者集団（コホート 3）で顕著であった（図 2.7.6 - 6）。

図 2.7.6 - 5　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における CK 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1、有効性解析対象集団）



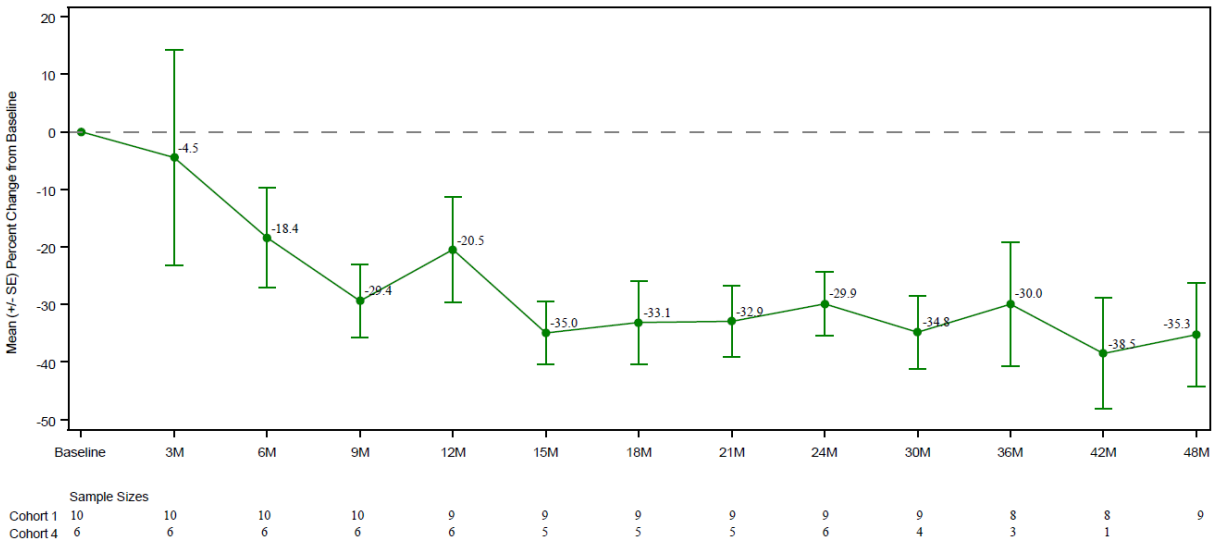
Abbreviations: CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; M = month; SE = standard error
Note: Lower values are better. Negative change values indicate improvement (ie, reduction). Cohort 1 refers to ERT-experienced and ambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Figure 14.4.1.1.c1

図 2.7.6 - 6　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における CK 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 3、有効性解析対象集団）



Abbreviations: CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; M = month; SE = standard error
Note: Lower values are better. Negative change values indicate improvement (ie, reduction). Cohort 3 refers to ERT-naïve and ambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Figure 14.4.1.1.c3

図 2.7.6 - 7　ATB200-02 試験：ステージ 3 及び 4 における CK 濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）（コホート 1 及び 4、有効性解析対象集団）



Abbreviations: CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; M = month; SE = standard error
Note: Lower values are better. Negative change values indicate improvement (ie, reduction). Cohorts 1+4 refer to ERT-experienced and ambulatory subjects.
Note: After 30M, the majority of data are from Cohort 1 since few Cohort 4 subjects have reached 36M and 40M.
Source: iCSR version 2, Figure 14.4.1.1.c1c4

3.3.3　免疫原性

シパグルコシダーゼ アルファを投与した ERT 既治療被験者集団の大部分が、ベースライン（Day 0）時に特異的抗薬物抗体陽性であり［23 例中 21 例（91.3%）］(IMG Summary-02 07252022, Table 1.1)、この陽性率は、試験期間を通じて概ね高値を維持した（iCSR version 2, Table 19）。

シパグルコシダーゼ アルファを投与した ERT 未治療被験者集団では、ベースライン（Day 0）時に 6 例中 1 例（16.7%）が特異的抗薬物抗体陽性であり（IMG Summary-02 07252022, Table 1.1）、この陽性率は、ベースラインから試験の最終来院時までの間に大幅に増加し、Month 3 に 100%に達し、Month 60 又は投与終了時まで維持した（iCSR version 2, Table 19）。

中間データに基づく解析から、免疫原性はシパグルコシダーゼ アルファの PK、安全性（有害事象及び IAR）、6MWT 及び座位 FVC により評価される有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

3.4　安全性

3.4.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間はコホート 1、2 及び 3 で同程度であった。他のコホートと比較してコホート 4 の被験者は後に組み入れたため、治験薬曝露期間はやや短かった（iCSR version 2, Table 14.1.6.3、Table 14.1.6.5）。

コホート 1、2、3 及び 4 で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 を併用投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）におけるシパグルコシダーゼ アルファの曝露状況を表 2.7.6 - 24 に示す。

表 2.7.6 - 24　ATB200-02 試験：シパグルコシダーゼ アルファの曝露状況－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg				
		Cohort 1 (N = 11)	Cohort 2 (N = 6)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 4 (N = 6)	Total (N = 29)
Duration on Treatment (Months)	n	11	6	6	6	29
	Mean (SD)	51.8 (21.46)	46.3 (22.86)	54.7 (12.14)	37.7 (4.13)	48.4 (18.04)
	Median (Q1, Q3)	61.0 (55.3, 62.6)	57.9 (37.7, 58.4)	58.5 (57.7, 61.6)	37.2 (34.4, 41.1)	57.8 (37.7, 61.6)
	Min, Max	1.4, 65.3	3.3, 62.8	30.2, 61.6	33.4, 43.1	1.4, 65.3
Exposure Categories						
< 6 months	n (%)	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	2 (6.9)
6 - < 12 months	n (%)	0	0	0	0	0
12 - < 18 months	n (%)	1 (9.1)	0	0	0	1 (3.4)
18 - < 24 months	n (%)	0	0	0	0	0
24 - < 36 months	n (%)	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (13.8)
36 - < 48 months	n (%)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	4 (13.8)
≥ 48 months	n (%)	9 (81.8)	4 (66.7)	5 (83.3)	0	18 (62.1)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Extent of exposure is calculated as Duration (months) = (date of last dose - date of first dose + 1) / 30.4
Note: Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = nonambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.1.6.3

3.4.2　有害事象の簡潔な要約

ステージ 1 では、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を投与された被験者で有害事象が 4 例（36.4%）に、治験薬と関連がある有害事象が 1 例（9.1%）に認められた（iCSR version 1, Table 14.3.1.1.1）。

ステージ 2 では、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 を併用投与された被験者で有害事象が 8 例（72.7%）に、治験薬と関連がある有害事象が 2 例（18.2%）に認められた。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった（iCSR version 1, Table 14.3.1.1.1）。

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 を併用投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）では、全 29 例（100%）に有害事象が認められ、治験薬と関連がある有害事象は 20 例（69.0%）にみられた（表 2.7.6 - 25）。重篤な有害事象は 12 例（41.4%）に 22 件発現し（iCSR version 2, Table 14.3.1.8.2）、うち治験薬と関連があると判断されたのは 4 例（13.8%）に発現した 10 件の事象であった（iCSR version 2, Table 14.3.1.9.2）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く［2 例（6.9%）］、死亡に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6 - 25）。

表 2.7.6 - 25　ATB200-02 試験：有害事象の概要ーシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）

Category	Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg					
	Cohort 1 (N = 11) n (%)	Cohort 2 (N = 6) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)	Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 23) n (%)	Total (N = 29) n (%)
Subjects with TEAEs	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	29 (100.0)
Subjects with Treatment-related TEAEs	7 (63.6)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	15 (65.2)	20 (69.0)
Subjects with TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (9.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (6.9)
Subjects with Treatment-related TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with TESAEs	4 (36.4)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	10 (43.5)	12 (41.4)
Subjects with Treatment-related TESAEs	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
Subjects with TESAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (9.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (6.9)
Subjects with Treatment-related TESAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: For each category of a parameter, each subject was counted once, even if a subject experienced multiple events in that category. Treatement-emergent AEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug. Adverse events that occur more than 30 days after the last dose of study drug were not considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date is considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study drug.
Note: Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = nonambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.1.2

3.4.3　有害事象の分析

3.4.3.1　ステージ 1 及び 2

全ての有害事象及び治験薬と関連があるすべての有害事象をそれぞれ表 2.7.6 - 26 及び表 2.7.6 - 27 に示す。ステージ 1 及び 2 において、頻度の高い器官別大分類（SOC）は「筋骨格系および結合組織障害」であった。頻度の高い有害事象は転倒及び頭痛であった（表 2.7.6 - 26）。

ステージ 1 及び 2 で発現したすべての有害事象は軽度又は中等度であった。

治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタット若しくは両剤）との関連があると判断された頻度の高い SOC は「胃腸障害」であった。関連があると判断された頻度の高い有害事象は便秘及び疲労であった（表 2.7.6 - 27）。

表 2.7.6 - 26　ATB200-02 試験：有害事象の発現割合－コホート 1 ステージ 1 及び 2（安全性解析対象集団）

		Stage 1			Stage 2	
System Organ Class Preferred Term		**ATB200 5 mg/kg (N=11) n (%)**	**ATB200 10 mg/kg (N=11) n (%)**	**ATB200 20 mg/kg (N=11) n (%)**	**ATB200 20 mg/kg + AT2221 130 mg (N=11) n (%)**	**ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg (N=11) n (%)**
Subjects with TEAEs		7 (63.6)	5 (45.5)	4 (36.4)	9 (81.8)	8 (72.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (9.1)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	0	1 (9.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (18.2)	0	0	2 (18.2)	2 (18.2)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	1 (9.1)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
Diarrhoea	下痢	1 (9.1)	0	0	0	2 (18.2)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	1 (9.1)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (9.1)	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	1 (9.1)
Fatigue	疲労	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (9.1)	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term		Stage 1 ATB200 5 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 1 ATB200 10 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 1 ATB200 20 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 2 ATB200 20 mg/kg + AT2221 130 mg (N=11) n (%)	Stage 2 ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg (N=11) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	3 (27.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (9.1)	0	0	2 (18.2)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	1 (9.1)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (9.1)	0	0	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (9.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	2 (18.2)	0	2 (18.2)	1 (9.1)
Contusion	挫傷	0	0	0	1 (9.1)	0
Fall	転倒	1 (9.1)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (9.1)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	1 (9.1)	0
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	0	1 (9.1)	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	0	0	0	1 (9.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	2 (18.2)
Muscle fatigue	筋肉疲労	0	0	0	1 (9.1)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (9.1)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	1 (9.1)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	1 (9.1)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (18.2)	1 (9.1)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (9.1)
Headache	頭痛	1 (9.1)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)
Tremor	振戦	0	0	0	1 (9.1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (18.2)	0
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (9.1)	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (9.1)	0	0

System Organ Class Preferred Term		Stage 1 ATB200 5 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 1 ATB200 10 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 1 ATB200 20 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 2 ATB200 20 mg/kg + AT2221 130 mg (N=11) n (%)	Stage 2 ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg (N=11) n (%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (9.1)	0	0	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	0	0	1 (9.1)	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (9.1)	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	1 (9.1)	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0
Percentages are based on the Safety population.
For each preferred term, subject is counted only once, even if a subject experienced multiple events in that preferred term.
Treatment emergent AEs (TEAEs) are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study medication. AEs which occured more than thirty days after the last dose of study medication will not be considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date was considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study medication.
Source: iCSR version 1, Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6 - 27　ATB200-02 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合－コホート 1 ステージ 1 及び 2（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term/		Stage 1 ATB200 5 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 1 ATB200 10 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 1 ATB200 20 mg/kg (N=11) n (%)	Stage 2 ATB200 20 mg/kg + AT2221 130 mg (N=11) n (%)	Stage 2 ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg (N=11) n (%)
Subjects with Any TEAEs		1 (9.1)	0	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	1 (9.1)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (9.1)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	1 (9.1)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (9.1)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	0
Fatigue	疲労	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (9.1)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	1 (9.1)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	2 (18.2)	0

System Organ Class/ Preferred Term/		Stage 1			Stage 2	
		ATB200 5 mg/kg (N=11) n (%)	ATB200 10 mg/kg (N=11) n (%)	ATB200 20 mg/kg (N=11) n (%)	ATB200 20 mg/kg + AT2221 130 mg (N=11) n (%)	ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg (N=11) n (%)
Headache	頭痛	0	0	0	1 (9.1)	0
Tremor	振戦	0	0	0	1 (9.1)	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0
Percentages are based on the Safety population. If relationship was missing, it was classified as 'Related'.
Related includes definite, probable and possible related. Not Related includes unlikely and unrelated.
If a subject experienced more than one TEAE with different relationship categories within the same System Organ Class/Preferred Term, only the worst case (related TEAE) is reported, the subject was counted only once under the highest relationship.
The pooled designation is considered 'related' as long as one of the two individual relationships is 'related'.
Treatment emergent AEs (TEAEs) are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study medication. AEs which occured more than thirty days after the last dose of study medication will not be considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date was considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study medication.
Source: iCSR version 1, Table 14.3.1.5.1

3.4.3.2　シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）

全ての有害事象及び治験薬と関連があるすべての有害事象をそれぞれ表 2.7.6 - 28 及び表 2.7.6 - 29 に示す。

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg の静脈内投与とミグルスタット 260 mg の併用投与時（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）で、頻度の高い SOC は「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」であった（表 2.7.6 - 28）。

頻度の高い有害事象（被験者の 40%超）は転倒、上咽頭炎、下痢、頭痛及び関節痛であった。転倒の既往歴を iCSR version 2, Table 14.1.4.3 に示す。過去 1 年間に転倒を経験した被験者は、1～3 回が 5 例（17.2%）、3 回以上が 6 例（20.7%）であった。

治験薬と関連があると判断された頻度の高い SOC は「胃腸障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」、及び「神経系障害」であった（表 2.7.6 - 29）。治験薬と関連があると判断された頻度の高い有害事象（被験者の 15%超）は疲労、頭痛及び下痢であった。

表 2.7.6 - 28　ATB200-02 試験：有害事象の発現割合－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
	Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Subjects with any TEAEs	11 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)	29 (100.0)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (13.0)	4 (13.8)
Anaemia	貧血	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Thrombocytosis	血小板増加症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (18.2)	0	4 (66.7)	0	6 (26.1)	6 (20.7)
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Bundle branch block right	右脚ブロック	2 (18.2)	0	0	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Cardiac flutter	心粗動	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Left atrial enlargement	左房拡大	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Palpitations	動悸	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Ventricular hypertrophy	心室肥大	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (27.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	6 (26.1)	8 (27.6)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Ear discomfort	耳不快感	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Vertigo	回転性めまい	1 (9.1)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	4 (17.4)	5 (17.2)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (18.2)	0	0	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Eye disorders	眼障害	1 (9.1)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (17.4)	5 (17.2)
Blepharitis	眼瞼炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Cataract	白内障	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Chalazion	霰粒腫	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Diplopia	複視	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Glaucoma	緑内障	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Vision blurred	霧視	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (90.9)	5 (83.3)	6 (100.0)	4 (66.7)	20 (87.0)	25 (86.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (9.1)	0	3 (50.0)	0	4 (17.4)	4 (13.8)
Abdominal pain	腹痛	2 (18.2)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (26.1)	7 (24.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (18.2)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (21.7)	5 (17.2)
Anal fissure	裂肛	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Constipation	便秘	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Diarrhoea	下痢	4 (36.4)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	10 (43.5)	13 (44.8)
Dyspepsia	消化不良	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Enteritis	小腸炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Femoral hernia	大腿ヘルニア	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Flatulence	鼓腸	2 (18.2)	1 (16.7)	0	0	2 (8.7)	3 (10.3)
Food poisoning	食中毒	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastritis	胃炎	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	0	2 (33.3)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Haemorrhoids	痔核	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (8.7)	3 (10.3)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	3 (27.3)	0	0	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Lip swelling	口唇腫脹	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Nausea	悪心	3 (27.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	10 (43.5)	11 (37.9)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Swollen tongue	舌腫脹	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Toothache	歯痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Vomiting	嘔吐	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (17.4)	5 (17.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	4 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	15 (65.2)	19 (65.5)
Asthenia	無力症	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.7)	2 (6.9)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (8.7)	3 (10.3)
Chest pain	胸痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Chills	悪寒	2 (18.2)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	6 (26.1)	6 (20.7)
Fatigue	疲労	2 (18.2)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (34.8)	9 (31.0)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Feeling abnormal	異常感	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Feeling jittery	びくびく感	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Feeling of body temperature change	体温変動感	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gait disturbance	歩行障害	2 (18.2)	0	0	1 (16.7)	3 (13.0)	3 (10.3)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.7)	2 (6.9)
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (9.1)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (13.0)	3 (10.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Pain	疼痛	0	0	3 (50.0)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Pyrexia	発熱	1 (9.1)	0	4 (66.7)	0	5 (21.7)	5 (17.2)
Swelling	腫脹	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (90.9)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	21 (91.3)	26 (89.7)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Ear infection	耳感染	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Folliculitis	毛包炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Graft infection	移植片感染	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Influenza	インフルエンザ	3 (27.3)	0	0	1 (16.7)	4 (17.4)	4 (13.8)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (9.1)	0	2 (33.3)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (72.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	13 (56.5)	16 (55.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Oral viral infection	口腔ウイルス感染	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Pneumonia	肺炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	3 (13.0)	4 (13.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (27.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (26.1)	7 (24.1)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tooth infection	歯感染	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (18.2)	0	4 (66.7)	0	6 (26.1)	6 (20.7)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (9.1)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (21.7)	6 (20.7)
Viral infection	ウイルス感染	0	0	3 (50.0)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (72.7)	2 (33.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	19 (82.6)	21 (72.4)
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Contusion	挫傷	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (17.4)	5 (17.2)
Fall	転倒	6 (54.5)	2 (33.3)	6 (100.0)	4 (66.7)	16 (69.6)	18 (62.1)
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Head injury	頭部損傷	1 (9.1)	0	0	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
Joint injury	関節損傷	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)
Muscle strain	肉離れ	0	0	4 (66.7)	0	4 (17.4)	4 (13.8)
Post procedural complication	処置後合併症	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Rib fracture	肋骨骨折	2 (18.2)	0	0	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Road traffic accident	交通事故	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
Skin laceration	皮膚裂傷	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Snake bite	蛇咬傷	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tendon rupture	腱断裂	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Thermal burn	熱傷	0	0	3 (50.0)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Tissue injury	組織損傷	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	1 (9.1)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (17.4)	4 (13.8)
Investigations	臨床検査	5 (45.5)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	9 (39.1)	12 (41.4)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Blood testosterone decreased	血中テストステロン減少	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Body temperature increased	体温上昇	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Culture wound positive	創傷培養陽性	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Forced expiratory volume decreased	努力呼気量減少	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Forced vital capacity decreased	努力肺活量減少	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Protein urine	尿蛋白	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Pseudomonas test positive	シュードモナス検査陽性	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
SARS-CoV-2 test positive	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Vitamin D decreased	ビタミンＤ減少	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (18.2)	2 (33.3)	4 (66.7)	0	6 (26.1)	8 (27.6)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Gout	痛風	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	3 (50.0)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (72.7)	3 (50.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	20 (87.0)	23 (79.3)
Arthralgia	関節痛	6 (54.5)	0	2 (33.3)	4 (66.7)	12 (52.2)	12 (41.4)
Back pain	背部痛	4 (36.4)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	9 (39.1)	10 (34.5)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Clubbing	ばち状指	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Dupuytren’s contracture	デュプイトラン拘縮	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Flank pain	側腹部痛	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Groin pain	鼠径部痛	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Joint noise	関節雑音	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Joint swelling	関節腫脹	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Medial tibial stress syndrome	脛骨内側過労性症候群	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (45.5)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	8 (34.8)	8 (27.6)
Muscle tightness	筋緊張	1 (9.1)	1 (16.7)	0	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Muscular weakness	筋力低下	3 (27.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	5 (21.7)	6 (20.7)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Myalgia	筋肉痛	4 (36.4)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	9 (39.1)	9 (31.0)
Neck mass	頚部腫瘤	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Neck pain	頚部痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Osteopenia	骨減少症	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Pain in extremity	四肢痛	4 (36.4)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	8 (34.8)	10 (34.5)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Spinal pain	脊椎痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tendonitis	腱炎	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (63.6)	2 (33.3)	5 (83.3)	6 (100.0)	18 (78.3)	20 (69.0)
Burning sensation	灼熱感	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Dizziness	浮動性めまい	3 (27.3)	0	2 (33.3)	0	5 (21.7)	5 (17.2)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Dysarthria	構語障害	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Dysstasia	起立障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Headache	頭痛	4 (36.4)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (100.0)	12 (52.2)	13 (44.8)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Migraine	片頭痛	0	0	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (21.7)	5 (17.2)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Radial nerve palsy	橈骨神経麻痺	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.7)	2 (6.9)
Syncope	失神	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tremor	振戦	1 (9.1)	0	2 (33.3)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (9.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (8.7)	3 (10.3)
Abnormal dreams	異常な夢	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Anxiety	不安	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)
Initial insomnia	初期不眠症	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Bilirubinuria	ビリルビン尿	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Dysuria	排尿困難	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Haematuria	血尿	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (9.1)	0	2 (33.3)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Amenorrhoea	無月経	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (81.8)	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	17 (73.9)	22 (75.9)
Atelectasis	無気肺	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Cough	咳嗽	2 (18.2)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (21.7)	5 (17.2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (17.4)	5 (17.2)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	2 (18.2)	0	1 (16.7)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Epistaxis	鼻出血	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Nasal congestion	鼻閉	2 (18.2)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (13.0)	5 (17.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (27.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	6 (26.1)	7 (24.1)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Respiratory acidosis	呼吸性アシドーシス	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	2 (18.2)	0	0	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Upper respiratory tract congestion	上気道うっ血	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Wheezing	喘鳴	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	2 (33.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	11 (47.8)	13 (44.8)
Acne	ざ瘡	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Blister	水疱	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Night sweats	寝汗	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Pruritus	そう痒症	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
Rash	発疹	0	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (21.7)	6 (20.7)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Skin mass	皮膚腫瘤	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Skin oedema	皮膚浮腫	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)
Vascular disorders	血管障害	4 (36.4)	0	5 (83.3)	3 (50.0)	12 (52.2)	12 (41.4)
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)

System Organ Class/ Preferred Term		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Flushing	潮紅	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Haemorrhage	出血	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Hot flush	ほてり	0	0	2 (33.3)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Hypertension	高血圧	1 (9.1)	0	4 (66.7)	0	5 (21.7)	5 (17.2)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Pallor	蒼白	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0. Percentages are based on the Safety population.
*SOC and PT coding are not available. Reported AE term is displayed instead of Preferred term.
For each preferred term, subject is counted only once, even if a subject experienced multiple events in that preferred term.
Treatment emergent AEs (TEAEs) are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study medication (20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221 co-administration dose). AEs which occured more than thirty days after the last dose of study medication will not be considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date was considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study medication(20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221 co-administration dose).
Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naive subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = non-ambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6 - 29　ATB200-02 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合－シパグルコシダーゼアルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）

		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
System Organ Class/ Preferred Term/ Relationship		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Subjects with Any Related TEAEs		7 (63.6)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	15 (65.2)	20 (69.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (27.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	8 (34.8)	10 (34.5)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Abdominal pain	腹痛	1 (9.1)	0	0	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Constipation	便秘	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Diarrhoea	下痢	2 (18.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (17.4)	5 (17.2)
Flatulence	鼓腸	2 (18.2)	1 (16.7)	0	0	2 (8.7)	3 (10.3)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Nausea	悪心	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (17.4)	4 (13.8)
Swollen tongue	舌腫脹	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (34.8)	10 (34.5)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Chills	悪寒	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
Fatigue	疲労	2 (18.2)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	5 (21.7)	6 (20.7)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Feeling jittery	びくびく感	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Pain	疼痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Pyrexia	発熱	0	0	3 (50.0)	0	3 (13.0)	3 (10.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)

		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
System Organ Class/ Preferred Term/ Relationship		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Investigations	臨床検査	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	0	0	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Muscle fatigue	筋肉疲労	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (9.1)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Myalgia	筋肉痛	1 (9.1)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (27.3)	0	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (39.1)	9 (31.0)
Burning sensation	灼熱感	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Headache	頭痛	2 (18.2)	0	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (26.1)	6 (20.7)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Tremor	振戦	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (17.4)	5 (17.2)
Cough	咳嗽	1 (9.1)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Wheezing	喘鳴	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (21.7)	7 (24.1)
Acne	ざ瘡	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (13.0)	3 (10.3)
Pruritus	そう痒症	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Rash	発疹	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (4.3)	2 (6.9)
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Skin oedema	皮膚浮腫	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)

System Organ Class/ Preferred Term/ Relationship		ATB200 20 mg/kg + AT2221 260 mg					
		Cohort 1 (N=11) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)	Cohort 3 (N=6) n (%)	Cohort 4 (N=6) n (%)	Cohort1 + Cohort3 +Cohort4 (N=23) n (%)	Total (N=29) n (%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.7)	2 (6.9)
Flushing	潮紅	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Pallor	蒼白	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0
*SOC and PT coding are not available. Reported AE term is displayed instead of Preferred term.
Percentages are based on the Safety population. If relationship was missing, it is classified as 'Related'.
Related includes definite, probable and possible related.
If a subject experienced more than one TEAE with different relationship categories within the same System Organ Class/Preferred Term, only the worst case (related TEAE) is reported, the subject was counted only once under the highest relationship.
The pooled designation is considered 'related' as long as one of the two individual relationships is 'related'.
Treatment emergent AEs (TEAEs) are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study medication(20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221 co-administration dose). AEs which occured more than thirty days after the last dose of study medication will not be considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date was considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study medication(20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221 co-administration dose).
Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naive subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = non-ambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.5.2

3.4.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 3.6 項に示す。

死亡

データカットオフ時点で、死亡に至った有害事象は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ステージ 1 及び 2 では認められなかった（iCSR version 1, Table 14.3.1.8.1、Table 14.3.2.1.2）。

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg の静脈内投与とミグルスタット 260 mg の併用投与時（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）には重篤な有害事象が 12 例（41.4%）に 22 件認められた（表 2.7.6 - 30、iCSR version 2, Table 14.3.2.2.2）。2 例に発現した蕁麻疹以外、複数例に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6 - 30　ATB200-02 試験：重篤な有害事象の発現割合－シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）

		Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg					
System Organ Class/ Preferred Term		**Cohort 1 (N = 11) n (%)**	**Cohort 2 (N = 6) n (%)**	**Cohort 3 (N = 6) n (%)**	**Cohort 4 (N = 6) n (%)**	**Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 23) n (%)**	**Total (N = 29) n (%)**
Subjects with any TESAEs		4 (36.4)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	10 (43.5)	12 (41.4)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Femoral hernia	大腿ヘルニア	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Chills	悪寒	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (8.7)	3 (10.3)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Pneumonia	肺炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)	2 (6.9)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Dupuytren’s contracture	デュプイトラン拘縮	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)

System Organ Class/ Preferred Term		Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg					
		Cohort 1 (N = 11) n (%)	Cohort 2 (N = 6) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)	Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 23) n (%)	Total (N = 29) n (%)
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (9.1)	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	2 (6.9)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Syncope	失神	1 (9.1)	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Pharyngeal oedema	咽頭浮腫	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)
Wheezing	喘鳴	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (6.9)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.7)	2 (6.9)
Flushing	潮紅	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)
Haemorrhage	出血	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)	1 (3.4)

Abbreviations: AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; iCSR = interim clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: For each preferred term, each subject was counted once, even if a subject experienced multiple events in that preferred term.
Note: Treatment-emergent AEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug. Adverse events that occur more than 30 days after the last dose of study drug were not considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date is considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study drug.
Note: Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = nonambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.8.2

治験薬との関連がある重篤な有害事象

治験薬との関連がある重篤な有害事象が 4 例（13.8%）に 10 件報告された（iCSR version 2, Listing 16.2.7.4.2）。治験薬との関連がある重篤な有害事象の発現割合が高かった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、及び「皮膚および皮下組織障害」であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象で高頻度に報告されたものは蕁麻疹であり、2 例（6.9%）で発現した（iCSR version 2, Table 14.3.1.9.2）。

本治験で報告された治験薬との関連がある重篤な有害事象は以下であった（詳細については、3.6 項の叙述を参照）。

- コホート 4 の被験者番号 [redacted] では、Day 321 及び Day 336 に悪寒、咳嗽、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹及び潮紅（いずれも重篤な有害事象）が複数回報告された。潮紅／蕁麻疹及び呼吸困難／喘鳴の合併は、Sampson のアナフィラキシー基準 1 及び 2 を満たした。重症度は中等度であり、発現と同日に回復した。前投薬として、Day 307 にジフェンヒドラミン、Day 336 にメチルプレドニゾロン及びアセトアミノフェンの投与を受けた（iCSR version 2, Listing 16.2.4.3.3）。いずれの事象も IAR と判断され、これらの事象による治験薬投与の変更はなかった（iCSR version 2, Listing 16.2.7.4.2）。
- コホート 3 の被験者番号 [redacted] では、Day 954 に失神寸前の状態（重篤な有害事象）が報告され、シパグルコシダーゼ アルファとの関連があると判断された。当該事象発現日、治験薬の静脈内投与前に、前投薬としてアセトアミノフェン、セチリジン、プレドニゾロンの投与を受けていた（iCSR version 2, Listing 16.2.4.3.3）。重症度は中等度であり、発現と同日に回復した。当該事象は IAR と判断され（臨床的にアナフィラキシーは否定され）、シパグルコシダーゼ アルファは早急に減量が行われた。ミグルスタットの用量は変更されなかった（iCSR version 2, Listing 16.2.7.4.2）。
- コホート 2 の被験者番号 [redacted] では、Day 29 に舌腫脹、そう痒症、発疹及び末梢腫脹（いずれも非重篤、中等度）の事象が発現したが、同日に回復した（iCSR version 2, Listing 16.2.4.3.3）。治験薬の用量は変更しなかった。その後、シパグルコシダーゼ アルファとの関連がある重篤な有害事象として咽頭浮腫（重度）が Day 71 に、蕁麻疹（中等度）が Day 85 及び Day 99 に報告された。同症例は、Day 57 に前投薬としてヒドロコルチゾン及びクレマスチンの投与、Day 85 にヒドロコルチゾン、クレマスチン及びキシロメタゾリン点鼻薬、Day 99 に前投薬としてクレマスチン及びプレドニゾロンの投与を受けていた（iCSR version 2, Listing 16.2.4.3.3）。咽頭浮腫、蕁麻疹はいずれも発現と同日に回復し、いずれも IAR と判断された。咽頭浮腫、蕁麻疹が発現したため、シパグルコシダーゼ アルファを減量したが、ミグルスタットの投与量は変更しなかった。Day 99 に蕁麻疹が発現したため、シパグルコシダーゼ アルファを中止し、本被験者は試験を中止した（iCSR version 2, Listing 16.2.7.4.2）。
- コホート 3 の被験者番号 [redacted] では、Day 1317 に発熱（中等度、シパグルコシダーゼ アルファとの関連がある重篤な有害事象）が発現したが、翌日までに回復した。Day 1317 にイブプロフェンと塩化ナトリウムが投与された（iCSR version 2, Listing 16.2.4.3.2）。当該事象は IAR と判断され、当該事象による治験薬の変更はなかった（iCSR version 2, Listing 16.2.7.4.2）。

治験薬の中止に至った有害事象

ステージ 1 及び 2 では、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（iCSR version 1, Table 14.3.1.6.1）。

本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 の静脈内投与及びミグルスタット 260 mg の併用投与（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）を受けた被験者のうち 2 例（6.9%）が以下の治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した：びまん性大細胞型Ｂ細胞性リ

ンパ腫（重度、重篤、治験薬と関連なし；被験者番号 [redacted]）及び蕁麻疹（中等度、重篤、治験薬と関連あり；被験者番号 [redacted]）（iCSR version 2, Listing 16.2.7.1.2）。うち、蕁麻疹はIAR と考えられた（iCSR version 2, Table 14.3.1.6.3）。

3.4.5　IAR

ステージ 1 及び 2 では IAR は報告されなかった（iCSR version 1, Table 14.3.1.1.3）。

シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）では、13 例（44.8%）に 92 件の IAR が報告された（表 2.7.6 - 31、iCSR version 2, Table 14.3.1.13.1、Listing 16.2.7.2.2）。92 件中 36 件は 3 例の被験者でみられた IAR であり、これらの被験者は試験組入れ前に IAR の既往があった（iCSR version 2, Listing 16.2.7.2.2）。さらに別の 4 例の被験者に IAR の既往があったが、この 4 例では本試験では IAR は認められなかった（iCSR version 2, Listing 16.2.7.2.2）。全体として、IAR の発現はまれであった（IAR 発現例での全静脈内投与回数のうち 4.2%、全被験者における静脈内投与回数のうち 1.9%）（iCSR version 2, Table 14.3.1.14.1）。

IAR は 92 件すべて、シパグルコシダーゼ アルファの投与と関連があると判断され、うち 49 件は、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの両剤と関連があると判断された。治験薬と関連がある IAR で頻度の高い SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。頻度の高い有害事象は頭痛であった［頭痛：4 例（13.8%）9 件］（iCSR version 2, Table 14.3.1.2.3、Table 14.3.1.3.3、Listing 16.2.7.2.2）。これら頭痛の事象のうち、3 件はシパグルコシダーゼ アルファのみと関連があると判断され、6 件はシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの両剤と関連があると判断された。IAR 全体で、ミグルスタットのみと関連があるとされた事象はなかった（iCSR version 2, Table 14.3.1.5.3、Listing 16.2.7.2.2）。

IAR による有害事象の大半は軽度又は中等度であった（iCSR version 2、Table 14.3.1.4.3）。重度の IAR は 1 件（咽頭浮腫、重篤な IAR）報告された（被験者番号 [redacted]、叙述は iCSR version 2, Section 14.6.3）。

重篤な IAR の発現割合は 13.8%であった（表 2.7.6 - 31、iCSR version 2, Table 14.3.1.1.4）。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連がある重篤な IAR は 1 件のみ報告された（蕁麻疹、被験者番号 [redacted]; iCSR version 2, Table 14.3.1.6.3）。本事象については、iCSR version 2 Section 12.3.2 及び Section 14.6.3 に詳細を記載した。

表 2.7.6 - 31　ATB200-02 試験：IAR の概要ーシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを申請用法用量で投与された被験者（ステージ 2 ピリオド 5、ステージ 3 及び 4）（安全性解析対象集団）

Category	Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + Miglustat 260 mg					
	Cohort 1 (N = 11) n (%)	Cohort 2 (N = 6) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Cohort 4 (N = 6) n (%)	Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 23) n (%)	Total (N = 29) n (%)
Subjects with IAR-TEAEs	5 (45.5)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	11 (47.8)	13 (44.8)
Subjects with IAR-Treatment-Related TEAEs	5 (45.5)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	11 (47.8)	13 (44.8)
Subjects with IAR-TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with IAR-Treatment-Related TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with IAR-TESAEs	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
Subjects with IAR-Treatment-Related TESAEs	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (13.0)	4 (13.8)
Subjects with IAR-TESAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with IAR-Treatment-Related TESAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Subjects with IAR-Adverse Events Leading to Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; iCSR = interim clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages are based on the Safety population.
Note: For each category of a parameter, each subject was counted once, even if a subject experienced multiple events in that category.
Note: Treatment-emergent AEs are defined as AEs with an onset date on or after the first dose of study drug. Adverse events that occur more than 30 days after the last dose of study drug were not considered treatment emergent. An AE with missing or partial start date was considered treatment-emergent if it cannot be determined whether the AE started before or after the first dose of study drug.
Note: Cohorts 1, 2, 4 = ERT-experienced subjects; Cohort 3 = ERT-naïve subjects; Cohorts 1, 3, 4 = ambulatory subjects; Cohort 2 = nonambulatory subjects.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.1.4

3.4.6　臨床検査値

本試験中、血液生化学的検査値、血液学的検査値、尿検査値、及びバイオマーカー検査値は安定しており、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

3.4.7　　バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見、及び ECG にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3.5　結論

本試験のステージ 1 及び 2 において、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 の併用投与の忍容性は良好であることが示された。本試験において評価したすべての用法用量について、ミグルスタット併用下及び非併用下でのシパグルコシダーゼ アルファの PK 特性が明らかになった。全体として、本試験で得られた PK、PD、安全性、及び有効性の結果から、LOPD を有する成人患者を対象としたピボタル第 3 相試験で用いる用法用量として、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 併用投与が適切であることが確認された。ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の大部分は、ベースライン時及びシパグルコシダーゼ アルファ投与開始後に、それぞれ特異的抗薬物抗体陽性を示した。しかし、抗薬物抗体は PK に影響せず、併用投与後の血漿中総 GAA タンパク質濃度は 24 ヵ月を通して同程度であった。

本試験のステージ 3 及び 4 で得られたデータから、ERT 未治療及び ERT 既治療被験者集団において、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 静脈内投与とミグルスタット 260 mg 併用投与により、運動機能の臨床的に意味のある改善、筋力の改善、及び PFT の安定化又は改善がみられた。これらの値は概ね 48 ヵ月間の投与期間を通じてベースライン値を上回っており、PRO、SGIC、及び PGIC の結果により裏付けられた。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの併用投与は、ポンペ病患者において安全であり、忍容性も良好であった。以上の中間データに基づき、全体的なベネフィット・リスク評価は良好であると考えられた。

3.6 叙述

被験者番号 [redacted] 左手 D1/D3 のデュプイトラン拘縮悪化

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	デュプイトラン拘縮（左手 D1/D3 のデュプイトラン拘縮悪化）	重度（グレード 3）	No	消失	なし	なし	おそらく関連なし	おそらく関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳白人男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。組入れ時は歩行可能で、ERT 既治療であり、約 3 年の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT はマイオザイム 20 mg/kg で、治験薬投与開始 11 日前に投与された。

関連する既往歴には、うつ病、横隔膜不全麻痺（両側）、下痢（間欠性）、呼吸困難、ヘルニア（再発）、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、筋力低下（近位）、筋肉痛（近位下肢）、乾癬、突発難聴（再発）、頻脈、テストステロン欠乏及び甲状腺癌（20[redacted] 年）があった。

関連併用薬にはブプレノルフィン、デュロキセチン、フロセミド、Iberogast（植物性医薬品）、イバブラジン、レボチロキシン、ロペラミド、メトプロロール、ミルタザピン、アヘンチンキ（モルヒネ）、pantoprazole、ロスバスタチン、スピロノラクトン及びテストステロンがあった。呼吸不全に対し 20[redacted] 年 [redacted] 月から夜間非侵襲性換気（NIV）を受けていた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）にシパグルコシダーゼ アルファの初回投与を受け、 Day 43* にミグルスタットの初回投与を受けた［シパグルコシダーゼ アルファを単剤投与する本試験の PK 相に参加した］。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 122 回のシパグルコシダーゼ アルファ（及びミグルスタット 119 回）の投与を受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は、ミグルスタットの 88 回目投与とシパグルコシダーゼ アルファの 91 回目投与であり、いずれも Day 1317（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月（41 ヵ月以内の不明日）、重篤な有害事象の前に左手 D1/D3（第 1 指及び第 3 指）のデュプイトラン拘縮の非重篤な有害事象が発現し、重症度は中等度で、治験責任医師により両治験薬とおそらく関連なしと評価された。切除が推奨されていたが、新型コロナウイルス感染症

（COVID-19）のパンデミックの状況により延期された。Day 1284（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、手の外科専門医の診察を受けた。診察したところ、D3 の可動域が 30 度低下していた。血液循環、運動機能、感受性は正常のままであった。本事象の結果として治験薬に対する措置はなかった。

Day 1324（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、非重篤な有害事象の発現から約 3 ヵ月後、ミグルスタットの 88 回目の投与及び 91 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与から 7 日後に、グレード 3 の左手 D1/D3 のデュプイトラン拘縮悪化が発現した。被験者は入院した。報告によると、左手 D1 及び D3 に疼痛を伴うデュプイトラン拘縮が発現した。本事象の原因は不明であった。手掌の第 1 及び第 3 指、及び中手骨に長期の結節形成が認められた。入院時の所見には、既述の両部位における有痛性の索の形成があり、中指は約 30 度までしか伸長できなかった。近位手掌から基節骨まで伸展していた。母指の橈側には、疼痛を伴い運転を妨げる索の形成も認められた。可動性に顕著な制限はなかった。その他の点では、潅流、運動機能及び感覚機能は損なわれていなかった。

Day 1325（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、入院 1 日後）に、標準的な術前処置を行った後に「chorda alligans」切除術が実施された。手術中及び手術後に投与された治療にはプロポフォール、レミフェンタニル、piritramide、ロクロニウム、parecoxib、アセトアミノフェン及びノバミン（15%アミノ酸注射液）があった。臨床経過として、第 1、第 5、及び第 6 神経血管束の動脈溶解／神経溶解を伴う外科的索切除があった。周術期に個別に調整した疼痛治療及び血栓症予防が実施された。定期的なドレッシング材交換中、創傷に炎症はなく、一次創傷治癒傾向が見られた。感染の徴候はなかった。末梢灌流、運動機能、感覚機能は損なわれていなかった。術後速やかに回復し、その後疼痛は軽減した。

Day 1326（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、重篤な有害事象の発現から 2 日後）、本事象は消失し、全身状態良好で、縫合糸が留置された状態で入院治療から退院外来治療に移行した。治療計画には、徒手リンパドレナージに加え、理学療法、局所凍結療法、及び四肢の挙上などがあった。被験者は、スプリントの装着を継続し（術後 5 日目まで）、フォローアップの予約をし、定期的な創傷検査を行い、創傷を清潔で乾燥した状態に保つよう助言された。術後 14 日目までに創部に炎症がない場合は縫合材料を除去する予定であった。

本事象の結果として治験薬に対する措置はなく、Day 1331（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の予定どおり、シパグルコシダーゼ アルファの 92 回目投与（及びミグルスタットの 89 回目投与）が行われた。

治験責任医師は、左手 D1/D3 のデュプイトラン拘縮悪化の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を両治験薬とおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者番号 [redacted]　肺炎

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行不能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	肺炎（肺炎）	重度（グレード 3）	No	消失	中断	中断	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行不能で、ERT 既治療であり、5 年半超の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT はマイオザイム 20 mg/kg で、治験薬投与開始 13 日前に投与された。

関連する既往歴には甲状腺機能低下症及び動脈性高血圧があった。

関連併用薬にはフルルビプロフェン（咽喉痛に対して）、Emser salt 吸入用液、ヒドロクロロチアジド、レボチロキシン及び ramipril があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬（ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 125 回の投与を受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 27 回目投与であり、Day 367（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

重篤な有害事象発現前に上気道感染及び下気道感染と一致する複数の有害事象が発現しており（いずれも非重篤、軽度、治験薬との関連なしと評価）、その内訳は気管支炎（Day 209～225）、鼻炎（Day 278～280）、感冒（Day 289～300）、及び咽喉痛（Day 289～297 及び Day 329～343）であった。この期間中、これらの事象に対して、アセチルシステイン、ベクロメタゾン、ホルモテロール、フルルビプロフェン、GeloMyrtol forte（植物性医薬品）、サルブタモール、Sinupret extract（植物性医薬品）及び Emser salt 吸入液など様々な治療を受けた。

Day 374（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、27 回目の投与／点滴静注から 7 日後に、グレード 3 の肺炎が発現した。2 日前より咽喉痛の先行症状があり、フルルビプロフェンを服用していた。咽喉痛は Day 377（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。肺炎の発現から 5 日後（Day 379、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、黄色痰の喀出の問題による分泌物除去及び呼吸困難の増加のため入院した。入院時、意識清明で見当識はあったが、全身状態は低下していた（疾患のため不動状態にあったが、介助により車椅子から立ち上がることができたと説明された）。身体的診察では、両側において、底部の呼吸音

及び打診音の減弱が認められた。胸部 X 線で右底部に浸潤が認められた。入院日に発熱（最高 38.2℃）が 1 回認められた。アンピシリン/スルバクタムによる抗生物質の静脈内投与が開始され、症状は速やかに改善した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 380、入院 1 日後）、臨床検査結果にて、C-反応性蛋白（CRP）112 mg/L（正常範囲：0～5 mg/L）、尿酸 7.6 mg/dL（正常範囲：3.5～7.2 mg/dL）、血沈（ESR）32 mm/h（正常範囲：3～7 mm/h）、酸素分圧 67.4 mmHg（正常範囲：70.0～100.0 mmHg）、過剰塩基 5.4 mmol/L（正常範囲：＜4.0 mmol/L）、及び pH 7.501（正常範囲：7.360～7.440）を確認した。尿検査ではケトン及び赤血球が陽性であった。

翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 381、入院 2 日後）に、臨床検査結果にて、好中球 77.5%（正常範囲：50.0%～65.0%）、リンパ球 13.8%（18.0%～42.0%）、血小板 168×10^3/μL（正常範囲：202～356×10^3/μL）、ヘモグロビン 13.3 g/dL（正常範囲：14.0～18.0 g/dL）、クレアチニン 0.31 mg/dL（正常範囲：0.81～1.44 mg/dL）、カルシウム 4.14 mEq/L（正常範囲：4.4～5.3 mEq/L）、カリウム 3.48 mEq/L（正常範囲：3.60～5.50 mEq/L）、CRP 103 mg/L を確認した。血液培養の結果、微生物の増殖は陰性であった。2 日後の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 383、入院から 5 日後）に、好中球 70.5%、白血球 4.0/nL（正常範囲：4.4～11.3/nL）、ヘモグロビン 13.4 g/dL、クレアチニン 0.34 mg/dL、カルシウム 4.39 mEq/L、CRP 26 mg/L であった。

本事象に対し、抗生物質（アンピシリン／スルバクタム、その後アモキシシリン／クラブラン酸）、アセチルシステイン、経口 GeloMyrtol、及び Emser salt 吸入液が投与された。被験者は分泌物を咳で吐き出すことができたため、気管支鏡による分泌物の吸引は行わなかった。症状は改善し、Day 383（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。肺炎は発現から 14 日後の Day 388（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。

重篤な有害事象のため治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット）を一時的に中断された（被験者は入院のため来院しなかった）。治験薬の投与は Day 395（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に再開され、28 回目の投与／点滴静注が 2 週間延期された。

治験責任医師は肺炎の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価し、被験者の基礎疾患（咳嗽を合併し、かなりの分泌物が生じ、呼吸困難が増加した呼吸筋の脱力）と関連ありと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者番号 [redacted]　発熱、尿路感染

試験：ATB200-02				診断：LOPD				
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW				組入れ時の疾患状態：ERT 未治療、歩行可能				
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW				記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	発熱（発熱）	中等度（グレード 3）	Yes	消失	なし	なし	関連あるかもしれない	おそらく関連なし
[redacted]	尿路感染（尿路感染）	中等度（グレード 3）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳白人男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行不能で、ERT 未治療であった。

関連する既往歴には、アルコール摂取、性腺機能低下、不眠症、脊柱前弯症（軽度）、閉塞性及び原発性中枢性睡眠時無呼吸があった。既知のアレルギーはなかった。

関連併用薬にはエピネフリン注射液［エピペン®、試験期間中、Day 368（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に開始、「予防」のため頓用。使用理由の詳細不明、有害事象に対してではない］、pantoprazole、ビタミン C、ゾルピデムがあった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬（ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 129 回の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月から、シパグルコシダーゼ アルファ注入はほとんど自宅で投与された（20[redacted] 年 [redacted] 月以降の 8 回の注入のみ自宅では投与されなかった）。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 95 回目投与であり、Day 1317（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に自宅で投与された。

最初の 94 回の投与に関連した IAR は認められなかった。Day 909（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、66 回目の投与／点滴静注の実施日）、投与後に軽度の体温上昇の有害事象が発現し、同日消失した。本事象に対する治療は不要であり、治験薬に対する措置もなかった。本非重篤な有害事象の発現時、被験者は歯感染に対してアモキシシリン及びイブプロフェンを服用していた。注入に関連する有害事象の正確な発現時期は提供されなかった。治験責任医師によると、この有害事象は IAR ではなく、非重篤、軽度、及び治験薬と関連なしと評価された。

Day 1317（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、95 回目の投与／点滴静注日に、グレード 3 の発熱及びグレード 3 の尿路感染が発現した［基本語（PT）：発熱及び尿路感染］。発熱は IAR と評価された。報

告によると、被験者は、通常、シパグルコシダーゼ アルファ投与後に頻脈を呈するが、投与後、心拍数は約 140 回／分（bpm）まで上昇しており、低下していなかった。また、投与中に微熱（101 F）が認められた。頻脈及び頻呼吸が認められ、いずれも治験責任医師により発熱によるものと評価された。高血圧も認められた。被験者は発熱、息切れ及び頻脈のため入院した。発熱に対する治療にはイブプロフェン及び静脈内生理食塩水などであった。呼吸器系及び心血管系のレビューでは、息切れ、胸痛及び動悸は認められたが、咳嗽及び喘鳴は認められなかった。身体的診察において、心拍数 140 bpm、呼吸数 24～30 回／分、血圧 157/84 mmHg、室内気での酸素飽和度（SpO 2）95%であった。心拍数と調律は規則的で、頻脈を伴っていた。心音は雑音も摩擦音もなかった。呼吸窮迫はなかった。呼吸音は正常で、喘鳴や低音性連続性ラ音は認められなかった。呼吸は清明であり、5 語文で話すことができた。ECG で洞性頻脈（142 bpm）が認められたが、ST 上昇及び T 波逆転は認められず、間隔は正常であった。虚血性変化は認められなかった。被験者は左肺尖部の非胸膜性胸痛を報告し、治験責任医師はこれを頻脈が原因であると評価した。造影剤を用いたコンピュータ断層血管撮影（CTA）で、両基底に依存する軽度の無気肺が認められ、肝嚢胞の可能性があり、肺塞栓症はなかった。胸部 X 線では、気腔浸潤や胸水は認められなかった。心臓の大きさ及び肺血管分布は正常であった。活動性の心肺疾患はなく、間隔の変化もなかった。

発熱及び頻脈の原因と考えられる何らかの泌尿器症状が認められたと報告された。被験者は排尿に伴う灼熱感を報告し、過去 2～3 日間はトイレに行く回数が多かったが、悪心、嘔吐、又は側腹部痛はなかった。被験者は精巣痛を否定した。医師は感染を疑った。尿検査及び培養による反射顕微鏡検査の結果は異常であり、微量ケトン体、少量の血液が認められ、亜硝酸塩が陽性、大量の白血球エステラーゼ及び中等度の細菌数が認められた。臨床検査データは、好中球絶対数 13,700/μL（正常範囲：1,800～7,700）、リンパ球絶対数 900/μL（正常範囲：1,000～4,000）、好酸球絶対数 0/μL（正常範囲：100～500）、白血球（WBC）数 15,400/μL（正常範囲：4,200～11,000）、赤血球（RBC）数 4.47×10^{6}/μL（正常範囲：4.5～5.9）、ブドウ糖 180 mg/dL（正常範囲：65～99）、クレアチニン 0.56 mg/dL（正常範囲：0.67～1.17）及びアルブミン 3.4 g/dL（正常範囲：3.6～5.1）であった。

Day 1318（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に発熱（101.5 F）が認められた。頻脈が持続し、テレメトリーによる入院が必要となった。尿検査では尿路感染（UTI）が陽性であった。尿検査及び培養による反射顕微鏡検査では、微量のケトン体、少量の血液が認められ、亜硝酸塩が陽性、多量の白血球エステラーゼが認められ、RBC 6～10／高倍率視野（hpf）（正常範囲：0～2）、WBC 26～100/hpf（正常範囲：0～5）、硝子円柱なし（正常範囲：0～5/hpf）、及び中等度の細菌数が認められた。Day 1318（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、重篤な有害事象である発熱は消失した。

入院中の治療はイブプロフェン、静脈内生理食塩水、アセトアミノフェン、IV セフトリアキソン及び経口アモキシシリン／クラブラン酸などであった。Day 1320（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、重篤な有害事象発現から 3 日後）に、経口抗生物質（アモキシシリン／クラブラン酸）を投与され退院した。UTI は 8 日後の Day 1328（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失し、同日に経口抗生物質の投与が完了した。治験薬に対する措置はなく、Day 1329（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に次回の投与（96 回目の

投与／点滴静注）が自宅で予定どおり実施された。20■ 年 ■ 月まで、これ以上の重篤な有害事象や IAR は認められなかった。

治験責任医師は、発熱及び UTI の事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■■］。治験責任医師は、発熱はシパグルコシダーゼ アルファと関連あるかもしれない、ミグルスタットとは関連なしと評価した。UTI は両治験薬と関連なしと評価した。

被験者番号 ■■■■■■　悪寒、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難、喘鳴、咳嗽

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置[a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
■■■■■	悪寒（悪寒）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中止）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし
■■■■■	潮紅（潮紅）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中止）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし
■■■■■	蕁麻疹（蕁麻疹）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中止）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし
■■■■■	息切れ（呼吸困難）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中止）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし
■■■■■	喘鳴（喘鳴）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中止）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし
■■■■■	咳嗽（咳嗽）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中断）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし
■■■■■	息切れ（呼吸困難）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中断）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし
■■■■■	喘鳴（喘鳴）	中等度（グレード 2）	Yes	消失	なし（投与中断）	なし	明らかに関連あり	おそらく関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 ■■■■■■ は 2■ 歳白人女性で、20■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。歩行可能で、ERT 既治療であり、8 年超の ERT があった。治験前の直近の ERT は Lumizyme 20 mg/kg で、治験薬投与開始 14 日前に投与された。被験者は以前の ERT 治療で IAR を発現せず、IAR を予防するための前投薬は受けていなかった。

被験者はその後治験実施医療機関 ■■■ に転院したため、被験者番号 ■■■■■■ とも呼ばれる。

関連する既往歴には、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、全収縮期心雑音、両側乳房腫瘤摘除があった。既知のアレルギーはなかった。

重篤な有害事象の初回発現時の関連併用薬は、エチニルエストラジオール／etonogestrel、ベンラファキシン、各種ビタミン、ミネラル及びサプリメント（ビオチン、コエンザイム Q10、エキナセア、マルチビタミン／ミネラル及びプロバイオティクス結腸サポート）であった。さらに、IAR 予防のため、各シパグルコシダーゼ アルファ投与前に前投薬を実施した。これにはジフェンヒドラミン静注（IV）（Day 307 の 22 回目投与から）、アセトアミノフェン（Day 336 の 24 回目投与）及びメチルプレドニゾロン IV（Day 336 の 24 回目投与から）が含まれた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬（ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 90 回の投与を受けた。シパグルコシダーゼ アルファはいずれも自宅で投与しなかった。

最初の 18 回のシパグルコシダーゼ アルファ投与中に IAR は認められなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月までに、53 回の投与のうち 6 回（19、20、21、23、24、25 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与）に伴う IAR の有害事象が複数回発現した。これらの IAR の重症度は軽度又は中等度であり、全身症状（悪寒、疲労、潮紅、関節痛、筋肉痛、蒼白及び／又は発汗）、胃腸症状（腹痛、胃痙攣、悪心及び／又は嘔吐）、呼吸器症状（咳嗽、息切れ及び／又は喘鳴）及び／又は皮膚症状（限局性蕁麻疹様皮疹／蕁麻疹）が認められた。23 回目及び 24 回目の投与時に発現した IAR 事象は重篤で、残りの IAR は非重篤であった。IAR により、シパグルコシダーゼ アルファ投与は 3 回中断、再開され、重篤な IAR により 1 回中止された。IAR を以下に要約する。

Day 267（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、19 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与中に腹痛、悪心、全身疲労及び関節痛が発現した。治験責任医師はこれらの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。点滴速度は 1 時間減速して継続された。腹痛及び悪心は発現から 30 分後に無処置で消失し、疲労及び関節痛はさらに 30 分後に無処置で消失した。これらの有害事象の結果としてミグルスタットに対して取られた措置はなかった。治験責任医師は、IAR を両治験薬とおそらく関連ありと評価した。

2 週間後の Day 281（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、20 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与中に悪心、筋肉痛、関節痛及び限局性蕁麻疹様皮疹が発現した。治験責任医師はこれらの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。点滴速度は減速され、その後一時中断された。これらの事象は、治療（経口ジフェンヒドラミン）により、発現から約 1 時間後に消失した。約 1 時間半の中断後、投与が再開された。これらの有害事象の結果としてミグルスタットに対して取られた処置はなかった。治験責任医師は、IAR をシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。

2 週間後の Day 295（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、21 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与中に嘔吐、発汗、蒼白及び胃痙攣が発現した。治験責任医師はこれらの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。IAR の事象により、投与が一時中断された。IAR 事象に対する治療は不要であった。嘔吐は発現から 1 分後に消失し、その他の IAR 事象（発汗、蒼白、及び胃痙攣）は 16 分後に消失した。17 分間の中断後、投与が再開された。ミグルスタットに対して取られた措置はなかった。治験責任医師は IAR を両治験薬とおそらく関連ありと評価した。

予防薬としてジフェンヒドラミンの静脈内投与が Day 307 の 22 回目の投与から開始された。22 回目の投与で IAR は発現しなかった。

次回の静注（23 回目）は、ジフェンヒドラミン（12.5 mg）の IV 投与から 2 週間後に行われた。25 mL／時（30 分間）で投与を開始した後、75 mL／時に増量された。Day 321（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の 23 回目の投与中（シパグルコシダーゼ アルファを 75 mL／時の速度で投与中）に、グレード 2 の悪寒、潮紅、蕁麻疹、息切れ、及び喘鳴（PT：悪寒、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難、及び喘鳴）が発現した。これらの事象は、予防投与にもかかわらず、23 回目のミグルスタット投与の 2 時間後で 23 回目の投与開始の 1 時間後に発現した。これらの事象は治験責任医師によって IAR と評価された。中止基準に該当し、直ちに投与中止となった。IAR の事象に対してメチルプレドニゾロンが IV 投与され、発現から約 1 時間半後の同日中に症状は消失した。Day 321（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の IgE の結果は 22 であった（単位の報告なし）。

治験責任医師は、悪寒、潮紅、蕁麻疹、息切れ、喘鳴の事象を重篤（重要な医学的事象）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、これらの事象はシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

ソル・メドロールの IV 投与が追加予防薬として（ジフェンヒドラミン IV 投与に加えて）、Day 336 の 24 回目の投与から開始された。

24 回目の投与は、ジフェンヒドラミン IV（12.5 mg）、メチルプレドニゾロン IV（100 mg）、及び経口アセトアミノフェン（650 mg）による前投薬後に行われた。25 mL／時で投与が開始された。Day 336（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、24 回目の投与中（シパグルコシダーゼ アルファを 25 mL／時の速度で投与中）に、グレード 2 の咳嗽、息切れ、及び喘鳴（PT：咳嗽、呼吸困難、及び喘鳴）が発現した。これらの事象は、予防投与にもかかわらず、24 回目のミグルスタット投与から約 1 時間半後、24 回目の IV 投与開始から 25 分後に発現した。これらの事象は治験責任医師によって IAR と評価された。中止基準に該当し、投与は中断された。喘鳴 IAR の事象に対し、ジフェンヒドラミン IV 及び albuterol ネブライザーにより治療が行われた。IAR は発現から約 1 時間半後に消失し、12.5 mL／時（120 分間）に減速して投与再開後、25 mL／時（30 分間）、75 mL／時（30 分間）、125 mL／時（30 分間）、及び 175 mL／時に加速した。175 mL／時の段階で不快感を認め、投与は 3 分間中断されたと報告された。投与は 175 mL／時で再開され、この速度で終了した。投与及び 2 時間のモニタリング期間終了後、退院した。報告された情報によると、被験者は 20 時間半入院した。投与前、投与開始後 1 時間、投与開始後 2 時間、投与終了時及び投与終了後 2 時間の時点で採血が実施された。スクリーニング時（治験薬の初回投与前）及びその後のすべての評価時（投与前、投与中及び投与直後に収集したすべての時点、その後は 36 ヵ月目まで評価したすべての時点）に抗 ATB200 総抗体陽性が確認された。

治験責任医師は、咳嗽、息切れ、喘鳴の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、これらの事象はシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は治験を継続し、その後、前投薬（ジフェンヒドラミン IV 及びメチルプレドニゾロン IV）後に投与を受けた。2021 年 12 月 13 日までに、合計 90 回の投与を受け、それ以上の重篤な

IAR は認められなかった。しかし、25 回目の投与中に、治療や注入速度の減速又は中断を必要としない非重篤な IAR（右腕の軽度の限局性蕁麻疹様発疹）が発現し、この事象は投与完了後に消失した。治験責任医師は、蕁麻疹様皮疹 IAR をシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。

被験者番号 [redacted]　血管迷走神経性失神

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	失神（血管迷走神経性失神）	中等度（グレード 2）	No	消失	なし	なし	おそらく関連なし	おそらく関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳白人男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行可能で、ERT 既治療であり、約 6 年の ERT があった。治験前の直近の ERT は Lumizyme 20 mg/kg で、治験薬投与開始 28 日前に投与された。被験者は以前の ERT 治療で IAR を発現せず、IAR を予防するための前投薬は受けていなかった。

被験者は治験実施医療機関 [redacted] でも治験薬の投与を受けたため、被験者番号 [redacted] とも呼ばれる。

関連する既往歴には、転倒、高脂血症、骨減少症、骨粗鬆症、呼吸不全／肺疾患制限、右眼水晶体挿入、頻脈及び尿失禁があった。被験者はうっ血性心不全の家族歴（母親）を有し、非喫煙者で、頻繁な飲酒者（週にワイン 3 本）であった。

関連併用薬には β-アラニン、カルシウム、コレカルシフェロール、グアイフェネシン、アセトアミノフェン及びサルブタモール硫酸塩があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）にシパグルコシダーゼ アルファの初回投与を受け、　Day 40*　にミグルスタットの初回投与を受けた［シパグルコシダーゼ アルファを単剤投与する本試験の PK 相に参加した］。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 142 回のシパグルコシダーゼ アルファ（及びミグルスタット 139 回）の投与を受けた。シパグルコシダーゼ アルファはいずれも自宅で投与しなかった。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は、ミグルスタットの 28 回目投与とシパグルコシダーゼ アルファの 31 回目投与であり、いずれも Day 419（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

重篤な有害事象発現前に 11 件の転倒の有害事象が発現していた。これらの有害事象はすべて非重篤で軽度であった。これらは、治験薬とおそらく関連なし／関連なし、IAR ではないと評価された。転倒の有害事象は発現日と同日に消失し、Day 9、21、123、124、170、173、203 及び Day 236 に発現し、さらに 3 件の転倒が 13 ヵ月目及び 14 ヵ月目（日付不明）に発現した。これらの有害事象に対する治療は不要であり、治験薬に対する措置もなかった。本試験中、全身脱力（非重篤かつ軽度）も発現した。発現は Day 92 であり、重篤な有害事象の発現時に持続していた。

Day 433（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、28 回目の投与／31 回目の注入から 14 日後に、グレード 2 の血管迷走神経性失神が発現した［PT：失神］。また、非重篤な事象である悪心、消化障害、及び便秘も同時に発現し、いずれも軽度と報告された。これらの事象のうち IAR と評価されたものはなかった。これらの事象は午後 10 時 55 分に発現した。被験者は、葬儀後の催しのためにバーにおり、ワインを数杯飲んだ。突然気分が悪くなり、ひどい発汗となり倒れた。家族は被験者が床に倒れるのを介助し、ベースライン時の肺機能不全のため被験者を壁にもたれさせた。チアノーゼが発現した。被験者の息子がグラス 1 杯の氷水を顔に浴びせ、その後被験者を目覚めさせると、被験者は呼吸を開始した。心拍数が回復した時、脈拍は 20 台であった。咬舌なし。退院時サマリーによると、軽微な尿失禁があった。救急車の到着時、血圧は 90/63 mmHg、心拍数は 90bpm、室内気での酸素飽和度（SaO_2）は 90%であった。

被験者は、過去にこの事象を経験したことはないが、過去数週間にわたり体調不良があったと報告した。通常よりも息切れが多く、錯乱の悪化及び疲労の悪化もあり、過去数日間にわたり食欲不振も増加しており、また、何らかの情緒的ストレス及び感情的拘束もあったと報告した。1 日中水分を摂取していなかったことも認めた。

救急科到着時、胸痛及び息切れの訴えはなかった。意識清明であり、苦痛はないようであった。頭部に外傷はなく、頭蓋は正常であった。眼、耳鼻及び咽喉は正常であり、強膜黄疸は認められなかった。心血管系検査は正常で、心拍数／調律は正常であった。腹部は柔らかく圧痛なし、反跳痛なし、皮膚は暖かく乾燥していた。神経学的検査及び精神医学的検査は正常であった。頭痛はなかったが、軽度の悪心を訴えた。臨床検査値は、二酸化炭素 21 mmol/L（正常範囲：22～30 mmol/L）、乳酸 3.4 mmol/L（正常範囲：0.7～2.1 mmol/L）、アルコール値 0.163 g/dL であった。その他の血液検査結果、電解質及び肝酵素はすべて正常であった。前後胸部 X 線では、肺容積は制限されていた。心陰影のほとんどは横隔膜により不明瞭となり、腹部が重なっていた。両側肺底部にわずかな濃度域を認めた。胸水及び気胸は認められなかった。両肺底部の混濁を伴う肺の顕著な拡張低下が認められ、これは軽度の無気肺又は浸潤を示している可能性があった。ECG は正常であり、不整脈のエビデンスは認められなかった。心拍数は 88 bpm で、正常洞調律で正常な間隔であり、肥大、虚血はなく、梗塞もなかった。

経過観察のため入院した（テレメトリーユニット）。脈拍は 84 bpm、呼吸数は 16 回／分、血圧は 129/88 mmHg、室内気で SaO_2 は 96%であった。胸郭可動域は両側で等しく、呼吸能力障害があった。9～10 語ほど話すと息を吸わなければならなかったが、肺音は清明であった。心拍は規則的で、心雑音、振戦、摩擦音、雑音を伴わないリズムであった。心窩部に若干の圧痛の可能性が認められた。その他の部位は圧痛なし。四肢は腫脹しており、圧痕は 0.5+であった。脳神経

2～12、精神機能及び運動感覚は損なわれていなかった。深部腱反射は正常と思われた。臨床検査結果は、トリグリセリド 163（高値）及び高比重リポ蛋白コレステロール 63（高値）であった。その他の結果はすべて正常であった。経胸壁心エコーでは、心腔は正常、左室収縮機能及び拡張機能は正常、推定左室駆出率は 65%で、重大な弁異常は認められず、構造的な心疾患も確認されなかった。その後、事象は認められず、血行動態は安定し、発熱は認められなかった。輸液蘇生後、乳酸は 0.8 mmol/L に低下した。連続トロポニンは 0.012 未満であった。全血球数は正常であった。被験者は飲食し、問題なく歩行していた。被験者は浮動性めまいを否定した。本事象に対し、イブプロフェン、アセトアミノフェン、水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム／simethicone、オンダンセトロン、トラゾドン、ファモチジン、生理食塩水、docusate sodium、及びエノキサパリンが投与された。

Day 434（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、発現から 1 日後（発現から約 17 時間後）、重篤な有害事象（血管迷走神経性失神）及び非重篤な事象（悪心、消化障害、及び便秘）は消失した。被験者は退院し、かかりつけ医による経過観察及び十分な水分補給を受けるよう指示された。退院時にイブプロフェンが処方された。治験薬に対する措置はなかった。有害事象消失から 1 日後の Day 435（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の次回の治験薬投与が予定どおり実施された。2021 年 12 月 13 日まで、IAR 又はそれ以上の重篤な有害事象は認められなかった。他に 5 件の非重篤な有害事象として転倒が発現し（Day 581、845、939、1891、及び Day 1952）、いずれも重症度は軽度であり、治験薬とおそらく関連なし／関連なしであった。

治験責任医師は血管迷走神経性失神の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を治験薬とおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者番号 [redacted]　左鎖骨骨折

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	鎖骨骨折（左鎖骨骨折）	重度（グレード 3）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 4[redacted] 歳白人女性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行可能で、ERT 既治療であり、5 年半の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT は Lumizyme 20 mg/kg で、治験薬投与開始 14 日前に投与された。

関連する既往歴には、甲状腺機能低下症、便秘、前糖尿病（耐糖能障害）、季節性アレルギー、睡眠時無呼吸があった。閉経後であり（20[redacted] 年に外科的に誘発）、転倒の既往歴はなかった。

関連併用薬には、コレカルシフェロール、ドキシサイクリン、エソメプラゾール、エストラジオール、アセトアミノフェン、パロキセチン、サルブタモール、スピロノラクトン、テストステロン及び Armour Thyroid（甲状腺ホルモンの自然型）があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）にシパグルコシダーゼ アルファの初回投与を受け、 Day 42* にミグルスタットの初回投与を受けた［シパグルコシダーゼ アルファを単剤投与する本試験の PK 相に参加した］。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 147 回のシパグルコシダーゼ アルファ（及びミグルスタット 144 回）の投与を受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は、ミグルスタットの 140 回目投与とシパグルコシダーゼ アルファの 143 回目投与であり、いずれも Day 1992（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

重篤な有害事象の発現前に 2 件の転倒（Day 655 及び Day 707）の有害事象が発現しており、これらは非重篤、軽度、及び治験薬とおそらく関連なしと評価された。転倒の有害事象は発現当日に消失した。これらの有害事象に対する治療は行われず、治験薬に対する措置もなかった。Day 1852（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）には、足関節捻挫を伴う腓骨腱断裂（非重篤、中等度）も発現し、重篤な有害事象発現時に持続していた。損傷が左右の腱／足首に関与していたかどうかに関して、矛盾する情報があった。治療は腱修復（Day 1972、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及びヒドロモルフォン（最終投与は重篤な有害事象発現の 12 日前であった）などであった。重篤な有害事象の発現時、腱損傷は治癒しつつあったが、免荷は持続していた。

Day 2003（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、140 回目の投与／143 回目の点滴から 11 日後に、グレード 3 の左鎖骨骨折［PT：鎖骨骨折］が発現した。トイレからの立ち上がり時にパキッという音がし、胸部及び肩の近くに重度の疼痛があった。転倒は報告されなかった。救急治療室（ER）を受診し、トイレからの立ち上がり時の緊張による左鎖骨骨折と診断された（足／足首への免荷を行っていたため）。被験者は入院し、リハビリテーション施設に移された。外科的修復は必要なく、スリングで固定された。疼痛に対してアセトアミノフェンが投与された。Day 2008（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、発現から 5 日後）に退院した。

治験薬に対する措置は取られなかった。Day 2020（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、被験者は次回の治験薬投与を受けた。2 週間の投与延期についての説明はなかった。

Day 2048（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、左鎖骨骨折及び腓骨裂傷に対する治療として理学療法（週 2 回）を開始した。左鎖骨骨折は発現から約 12 週間後の Day 2086［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日後）］に全可動域で消失した。

治験責任医師は、左鎖骨骨折の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なし、基礎疾患の腓骨腱断裂に関連する（基礎疾患の進行に関連しない）と評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者番号 [redacted]　外傷性血腫、出血遷延

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	外傷性血腫（外傷性血腫）	重度（グレード 2）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	出血（出血遷延）	中等度（グレード 2）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 4[redacted] 歳男性で、19[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行可能で、ERT 既治療であり、約 10 年の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT はマイオザイム 20 mg/kg で、治験薬投与開始 19 日前に投与された。

関連する既往歴には、転倒、背部痛、下肢浮腫、鼻の炎症、呼吸不全、睡眠時無呼吸、静脈瘤性湿疹及びビタミン D 欠乏があった。既知のアレルギーはなかった。

重篤な有害事象の初回発現時の関連併用薬は、bumetanide、炭酸カルシウム／コレカルシフェロール、Cetraben（皮膚軟化クリーム）、ジヒドロコデイン、葉酸、硫酸鉄、モメタゾン点鼻薬、ナプロキセン、ノルトリプチリン、オメプラゾール、アセトアミノフェン及びプレガバリンであった。被験者は、組入れ時点で、呼吸不全のために約 5 ヵ月夜間に間非侵襲的換気を使用していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬（ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 70 回の投与を受けた。最初の重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 38 回目投与であり、Day 522（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

重篤な有害事象発現前、Day 6、23、42、91、101、182、184、232、257、281、313 及び Day 398 に 14 件の転倒の有害事象が発現した（いずれも非重篤であり、治験薬と関連なしと評価された）（Day 182 及び Day 184 に 2 件の転倒の有害事象が発現）。5 件の転倒と共に転倒による損傷として、下肢裂傷（Day 6）、腕内出血（Day 91）、右股関節痛及び頭部外傷（Day 281）、胸部内出血及び脛擦過傷（Day 313）、並びに前額部擦過傷（Day 398）が報告された。転倒の有害

事象は 1 件を除きすべて軽度であり（Day 313 の転倒は中等度）、転倒に関連した損傷もすべて軽度であった。これらの有害事象はすべて消失し、いずれも治験薬と関連なしと評価された。

Day 528（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、38 回目の投与／点滴から 6 日後に、グレード 2 の外傷性血腫（PT：外傷性血腫）が発現した。5 日前（Day 523）、被験者は車から降りる際に脚をぶつけていた。当初は比較的軽微な損傷（非重篤有害事象の四肢損傷、重度）であったが、その後、左下腿の疼痛及び腫脹が発現した。腫脹及びそれに伴う疼痛を伴う左脛骨前部／腓腹部血腫のため入院した。被験者は車椅子を使用していた。検査時、左脛骨前部が腓腹の後ろに腫脹しており、触ると圧痛があり、漿液性分泌物を伴う水疱性の腫脹が認められた。毛細血管再充満時間（CRT）は 2 秒未満であった。足背動脈（DP）脈拍触知、深部腓骨神経（DPN）感覚、表在性腓骨神経（SPN）感覚及び脛骨神経感覚は損なわれていなかった。被験者は活発に足指を屈曲・伸展したが、不快感が増すことはほとんどなく、受動的伸展時に疼痛はなかった。血液検査ではヘモグロビン 137（単位及び基準範囲の報告なし）であった。病院で圧迫包帯、下肢の高度挙上、及びデブリードマンのためのコンパートメント症候群のモニタリングを受けるよう助言された。下肢の前外側に大きな血腫が認められた。挙上後に腫脹は改善した。血腫自体を覆っている皮膚は生きていたが、壊死してしまうのではないかという懸念があった。コンパートメントは柔らかく、コンパートメント症候群の特徴はなかった。退院時、非粘着性ドレッシング及び圧迫包帯を適用し、重篤な有害事象の発現から 1 日後の Day 529（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。自宅で高度挙上を維持するよう助言され、創傷の追跡検査が予定された。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染検査の結果はまだ出ていなかった。被験者には転倒のリスクがあったと記載されていた。

治験薬の投与は継続された。Day 536（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、予定どおり 39 回目の治験薬投与を受けた。

退院から 8 日後の Day 537（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、被験者の外傷性血腫を評価した。被験者の状態が悪化していることが認められた。症状は次第に悪化し、介入が必要となったため、治験責任医師は事象の重症度を中等度から重度に再評価した。翌日（Day 538、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、左下腿血腫のため再入院した。左腓腹部血腫の切除・除去を行った。Day 541（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、輸血を受けた。脊椎麻酔下で陰圧閉鎖療法（VAC）を行い、ドレッシングを交換した。左大腿部から分層植皮片を採取した。Day 544（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、創傷スワブ検体分析で黄色ブドウ球菌及びシュードモナス菌が検出された。移植部位感染の 3 件の有害事象（すなわち、移植部位感染から採取した黄色ブドウ球菌陽性のスワブ、外傷性下肢損傷に関連した移植部位感染、及びシュードモナス陽性のスワブ）は、非重篤、中等度、及び治験薬と関連なしと評価された。

これらの事象に対してシプロフロキサシン（皮膚裂傷予防のため 25 日間）、ピペラシリン／タゾバクタム、葉酸及びドキシサイクリンが投与された。

Day 549（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、医師との相談の予定と理学療法を手配の上退院した。左下肢の挙上維持と 2 週間の抗生物質服用を完了するよう指示された。退院時の新たな薬剤はリン酸コデインなどであった。この重篤な有害事象は、次の重篤な有害事象発現時に持続していた。

治験責任医師は、外傷性血腫の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

治験薬に対する措置はなかった。Day 564（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、40 回目の治験薬投与を受けた。39～40 回目の 4 週間の投与間隔について説明がなかった。

Day 568（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、40 回目の投与／点滴から 4 日後、グレード 2 の外傷性下肢損傷による出血遷延（PT：出血）が発現した。被験者は転倒（非重篤な有害事象、軽度、治験薬と関連なし）した。バランスを崩して転倒し、左下肢の皮膚裂傷が持続したため、入院が必要な長期の出血が生じた。被験者は台所で転倒し、両膝をついた。下肢の湿潤を感じ、床及び下肢に大量の血液が認められた。圧迫し、救急車を呼んだ。約 1～2 パイントの血液が失われたと考えた。浮動性めまい、息切れ、胸痛、及び頭部ふらふら感はなかった。救急車にて圧迫包帯をしたが、まだ止血されていなかった。被験者は入院した。身体的診察にて血圧 182/101 mmHg（失血により上昇）が認められた。両下肢の毛細血管再充満時間（CRT）は 3 秒であった。神経血管系に損傷はなく、足背動脈及び後脛骨脈拍は触知可能であった。グラスゴー昏睡尺度は 15/15 であった。腹部は軟で圧痛はなく、股関節及び膝関節の可動域は正常であった。転倒後に動けるようになった。左腓腹に皮膚損傷を伴う大きな両側血腫、両側の広範な腓腹静脈不全、及び脛骨前部（両端 2 cm 及び深さ 1 cm）に横断性の 7 cm の裂傷が認められ、腓腹周囲の血性ドレッシングを除去した際に依然として出血がみられた。ヘモグロビンは 119 であった（ベースラインは 139、単位及び基準範囲は提供されなかった）。その他の血液検査はすべて正常であった。脛骨、腓骨及び膝の X 線検査で骨折の徴候は認められなかった。出血点の裂傷にリドカイン及びアドレナリンを注入する試みは失敗した。出血部位及び遠位部の創傷に縫合を行った。止血し、切断部を洗浄し、創傷に圧迫包帯を貼付した。被験者は一晩観察病棟に滞在した。整形外科的経過観察が予定された。外傷性下肢損傷による出血遷延は Day 568（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、発現日と同日）に消失した。翌朝（Day 569）、退院し、感染のエビデンスが認められるか体調が悪くなった場合は再来院するよう指示された。

治験責任医師は、出血遷延の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価し、転倒はポンペ病による筋力低下が原因であると報告した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

8 ヵ月後（20[redacted]年[redacted]月の詳細不明の日）、早期の重篤な有害事象である外傷性血腫及び非重篤な有害事象である外傷性下肢損傷は、発現から約 9 ヵ月後に消失した。

これら 2 件の重篤な有害事象の結果として治験薬に対する措置はなかった。Day 578（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、41 回目の治験薬投与を受けた。2021 年 12 月 13 日まで、これ以上の重篤な有害事象は認められなかった。さらに 4 件の非重篤な有害事象として転倒が認められ（Day 888、895、896 及び Day 997）、このうち 3 件は中等度、1 件は軽度（軽度の左脚前方の脛の擦り傷を伴うもの、乾燥包帯で治療）であり、4 件すべてが治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された。

被験者番号 [redacted]　失神寸前の状態

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 未治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	失神寸前の状態の発作（失神寸前の状態）	中等度（グレード 3）	Yes	消失	なし（投与中止）	なし	関連あるかもしれない	おそらく関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 2[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行可能で、ERT 未治療であった。

被験者はその後実施医療機関 [redacted] に転院したため、被験者番号 [redacted] とも呼ばれる。

関連する既往歴には、血管神経性浮腫、特発性血管浮腫、不安（間欠性）、膀胱不安定、胃食道逆流性疾患（間欠性）、全身性身体痛、片頭痛、頚部痛、神経筋呼吸不全、近位筋力低下及び睡眠時無呼吸があった。結膜及び口唇の腫脹並びに顔面蕁麻疹を含む特発性アレルギーの既往歴があり、11 年前に診断されていた。

重篤な有害事象発現時の関連併用薬は、セチリジン（アレルギー用）、コデイン、フルチカゾン（アレルギー用）、イブプロフェン、アイリッシュモス・エキス、イブニングプリムローズ油、鉄サプリメント、ロペラミド、マグネシウム、キレートマグネシウム、Metamucil、メトクロプラミド、オメプラゾール、オンダンセトロン、oxazepam、アセトアミノフェン、プロプラノロール、リザトリプタンであった。

さらに、IAR を予防するため、シパグルコシダーゼ アルファ投与前に前投薬を受けた。これには経口アセトアミノフェン（1,000 mg、Day 1 の初回投与から）及びセチリジン経口薬（10 mg、Day 1 の初回投与から）が含まれる。さらに、プレドニゾロンを Day 224 から間欠的に服用し（17 回目～25 回目の投与前及び 37 回目～54 回目の投与前に 50 mg、55 回目～58 回目の投与前及び 60 回目の投与から 25 mg）、経口 prednisone を Day 857 から間欠的に服用した（63 回目～67 回目の投与前に 20 mg、92 回目の投与から開始されるすべての投与前に 15 mg）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、治験薬（ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 130 回の投与を受けた。シパグルコシダーゼ アルファの 6 回（90、98、112、123、124、125 回目）の投与は自宅で行った。

130 回のシパグルコシダーゼ アルファ投与中［すなわち、1、3、5、9、15、16、33、36、39、40、59 及び 69 回目の投与（いずれも自宅で投与されなかった)］、12 回の投与中に 1 件以上の IAR の有害事象が発現した。これらはすべて軽度又は中等度で、全身症状（身体痛、発汗、失神寸前の状態の発作、戦慄／悪寒)、心血管症状（頻脈、胸部絞扼感)、胃腸症状（悪心)、呼吸器症状（呼吸困難）及び／又は皮膚症状（灼熱感、そう痒症）であった。失神寸前の状態の発作（重篤な有害事象）を除き、IAR の事象は非重篤であった。シパグルコシダーゼ アルファの投与は非重篤な IAR により 2 回中断され、投与速度を下げて再開され、重篤な IAR により投与中止となった。IAR は、前投薬（アセトアミノフェン、セチリジン及び／又はプレドニゾロン)、注入速度の減速、投与の一時的中断、投与中止、及び／又は治療（セチリジン、ヒドロコルチゾン、イブプロフェン、オンダンセトロン、及び／又は生理食塩水）によって管理した。IAR の事象を以下に詳述する。

Day 1、29、及び Day 55（それぞれ 20■ 年 ■ 月 ■ 日、20■ 年 ■ 月 ■ 日、及び 20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、1 回目、3 回目、及び 5 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与に伴う頻脈が発現した。これらの投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口セチリジン（10 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師はこれらの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。最初の頻脈 IAR は、シパグルコシダーゼ アルファの投与から約 3 時間後に発現した。他の 2 回は投与中に発現した。3 件の頻脈の有害事象はすべて、無治療で発現から 1～2 時間以内に消失した。IAR の事象の結果として治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師は、この頻脈の 3 つの IAR を両治験薬と関連があるかもしれないと評価した。

Day 113（20■ 年 ■ 月 ■ 日)、9 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与完了時に悪心が発現した。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口セチリジン（10 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師はこの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。悪心はオンダンセトロンにより治療され、発現から 15 分後に消失した。IAR の結果として治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師は、悪心 IAR をシパグルコシダーゼ アルファと関連あるかもしれない、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。

約 3 ヵ月後の Day 197（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、15 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与から 26 分後に手の灼熱感と紅斑を伴わないそう痒が発現した。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口セチリジン（10 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師はこれらの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。IAR 事象はセチリジンの投与後に消失した。灼熱感は発現から 35 分後に消失し、そう痒症は約 1 時間後に消失した。IAR の結果として治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師は、IAR をシパグルコシダーゼ アルファとおそらく関連あり、ミグルスタットと関連があるかもしれないと評価した。

2 週間後の Day 211（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、16 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与から 5 分後に、両手と頚背部の灼熱感と両手と頚背部のそう痒症が発現した。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口セチリジン（10 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師はこれらの有害事象を IAR（非重篤）と評価した。重症度は中等度であった。そう痒症は発現 40 分後とその 25 分後に消失した。IAR の結果として治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師は、これらの IAR を両治験薬と関連があるかもしれないと評価した。

追加の予防薬としてプレドニゾロンの経口投与（セチリジンの経口投与及びアセトアミノフェンの経口投与に加えて）が開始され、Day 224 の 17 回目の投与から間欠的に投与された。

前回の IAR から約 8 ヵ月後の Day 449（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、悪心が発現した（33 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与中）。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口セチリジン（10 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師は、この有害事象を IAR（非重篤）と評価した。重症度は中等度であった。悪心は治療（オンダンセトロン）により発現から約 3 時間後に消失した。IAR の結果として治験薬に対する措置はなかった。投与は中止又は中断されなかった。治験責任医師は、IAR を両治験薬と関連があるかもしれないと評価した。

6 週間後の Day 491（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、36 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与中に胸部絞扼感、発汗及び息切れが発現した。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口セチリジン（10 mg）による前投薬を受けていた。投与は一時的に中断された。中断中、さらに悪心が発現した。治験責任医師はこの 4 件の有害事象を IAR（非重篤）と評価した。胸部絞扼感及び発汗は中等度と評価され、息切れ及び悪心は軽度と評価された。IAR の有害事象は投与（イブプロフェン及びオンダンセトロン）により同日中に消失した。発汗は発現から 2 時間後に消失し、胸部絞扼感及び息切れはほぼ 3 時間後に消失し、悪心はそれから 2 時間後に消失した。約 2 時間半の中断後、速度を下げて投与が再開された。IAR の結果としてミグルスタットに対して取られた措置はなかった。治験責任医師は、4 件の IAR 事象をシパグルコシダーゼ アルファとおそらく関連ありと評価した。悪心 IAR はミグルスタットと関連があるかもしれない、その他の IAR 事象（胸部絞扼感、発汗及び息切れ）はミグルスタットとおそらく関連なしと評価された。

6 週間後の Day 533（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、39 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与の 6 分後に両側手掌のそう痒感が発現した。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）、経口セチリジン（10 mg）及び経口プレドニゾロン（50 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師は、この有害事象を IAR（非重篤）と評価した。重症度は中等度であった。そう痒症は治療（セチリジン）により発現から 2 時間半後に消失した。IAR の結果として治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師は、IAR を両治験薬と関連があるかもしれないと評価した。

2 週間後の Day 547（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、両側の手掌のそう痒感が再び発現した。この時、40 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与から 42 分後であった。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）、経口セチリジン（10 mg）及び経口プレドニゾロン（50 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師はこの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。そう痒症は治療（セチリジン）により発現から約 2 時間後に消失した。IAR の結果として治験薬に対する措置はなかった。治験責任医師は、IAR をシパグルコシダーゼ アルファと関連があるかもしれない、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。

Day 813（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、59 回目のシパグルコシダーゼ アルファ投与中に戦慄、発汗及び身体痛が発現した。投与は一時的に中断された。本投与前に、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口セチリジン（10 mg）による前投薬を受けていた。治験責任医師はこの 3 つの有害事象を軽度 IAR（非重篤）と評価した。IAR の有害事象は治療（ヒドロコルチゾン及び生理食塩水の静脈内投与）により消失した。戦慄及び発汗は発現から 22 分後に消失し、身体痛

はその 31 分後に消失した。40 分間の中断後、注入速度を下げて投与が再開された。IAR の結果としてミグルスタットに対して取られた措置はなかった。治験責任医師は、IAR 事象をシパグルコシダーゼ アルファとおそらく関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。

すべての投与に対して追加予防薬として経口プレドニゾロンが開始され（経口セチリジン及び経口アセトアミノフェンに加えて）、Day 826 の 60 回目の投与から開始された。

Day 954（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、69 回目の投与のため治験実施医療機関に到着した。被験者は、前週に気分が悪かったと述べた。右こめかみの片頭痛が 2 週間悪化していたが、リザトリプタン又はプロプラノロールで改善せず、過去 4 日間に 2 回のほてりがあり、それぞれ 1 時間持続し、通常よりも長かった。その朝（Day 954）早朝、胸部絞扼感／胸痛及び動悸が発現した。心臓の拍動が「強い（hard)」と感じており、心拍が聞こえ、不規則な感じがしていた。間欠性の悪心及び胸やけも発現した。また、被験者の母親がインフルエンザに感染していたことが判明した。被験者の観察所見は安定しており、被験者の到着時に症状は消失していた。バイタルサインは、血圧（BP）92/58 mmHg、脈拍 88 回／分（bpm)、呼吸数 20、体温 35.5℃、パルスオキシメーターによる酸素飽和度（SpO_2）98 であった。

69 回目の投与はアセトアミノフェン（100 mg)、セチリジン（10 mg）及びプレドニゾロン（25 mg）の前投薬を服用後に行った。注入は 25 mL／時（1 時間）で開始し、その後 75 mL／時に加速した。投与 1 時間後のバイタルサインは、血圧 106/58 mmHg、脈拍 90 bpm、呼吸数 22 であった。

Day 954（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、69 回目の投与中（シパグルコシダーゼ アルファを 75 mL／時の速度で投与中）に、グレード 3 の失神寸前の状態の発作［PT：失神寸前の状態）が発現した。非重篤な事象として悪心及び悪寒が同時に発現し、いずれも軽度であった。これらの事象は、69 回目のミグルスタット投与から約 3 時間後、69 回目の投与開始から約 2 時間後に発生した。治験責任医師は 3 事象（失神寸前の状態、悪心、悪寒）を IAR と評価した。

被験者は、悪寒、頭部ふらふら感及び末梢冷感を初めて報告した。5 分後、悪心を訴え、シパグルコシダーゼ アルファの投与は中止された。5 分間かけて左手が冷たくなり、仰向けになって震え、その後傾眠状態となった。脈拍 86 bpm、正常、血圧 118/54 mmHg、呼吸数 22、SpO_2 98%、体温 35.8℃、指穿刺血糖値 4.7。蒼白で、脈拍は触知可能であり、強かったが、末梢部は冷たかった。発汗、浮動性めまい、皮膚そう痒、頭痛及び呼吸困難、並びに口腔及び舌の腫脹や症状は否定した。失神前症状が認められたが、胸部絞扼感は認められなかった。被験者は呼びかけに対して開眼し、言葉による指示に従っているように見え、全体を通じて指示に従っていた。治療には生理食塩水 100 mL の静脈内投与及び二相式気道陽圧機械が含まれた。アドレナリン及びヒドロコルチゾンは投与されなかった。投与を中止し、生理食塩水をボーラス投与したところ、被験者は速やかに改善した。悪心は発現 15 分後に消失した。失神寸前の状態の発作及び悪寒はその 10 分後（発現から 25 分後）に消失した。状態がさらに悪化するかどうか不明であったため、救急車で病院に搬送された。病院の救急科で観察されたが、入院しなかった。これ以上の介入（酸素、アドレナリン、ヒドロコルチゾン、抗ヒスタミン薬など）は不要であった。

治験責任医師は失神寸前の状態の発作の事象を重篤（医学的に重要）と評価した［■■■■■］。治験責任医師は、本事象をシパグルコシダーゼ アルファと関連があるかもしれな

いが、ミグルスタットとはおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は治験を継続し、その後、前投薬（アセトアミノフェン、セチリジン及びプレドニゾロン／prednisone）後にシパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた。Day 1316 日の 92 回目の投与から、すべての投与に対して、経口セチリジン 20 mg、経口アセトアミノフェン（1,000 mg）及び経口プレドニゾロン（25 mg）に加えて、経口 prednisone （20 mg）の前投薬が実施された。90 回目の投与から 6 回の投与（90、98、112、123、124 及び 125 回目の投与）が自宅で行われた。2021 年 12 月 13 日までに合計 130 回の投与を受け、それ以上の IAR や重篤な有害事象の報告はなかった。

被験者番号 [redacted]　下気道感染、憩室炎、大腿ヘルニア、術後創感染

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 未治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	下気道感染（下気道感染）	軽度（グレード 1）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	憩室炎（憩室炎の疑い - 未確定）	中等度（グレード 2）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	憩室炎（憩室炎）	中等度（グレード 3）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	大腿ヘルニア（大腿ヘルニア）	重度（グレード 3）	No	消失	中断	中断	関連なし	関連なし
[redacted]	術後創感染［術後創感染（左大腿ヘルニア修復部創感染）］	軽度（グレード 1）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳女性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行可能で、ERT 未治療であった。

被験者はその後実施医療機関 [redacted] に転院したため、被験者番号 [redacted] とも呼ばれる。

関連する既往歴には、憩室炎（20■ 年から）、呼吸不全（20■ 年から）、睡眠時呼吸障害を伴う横隔膜脱力及び軽度高炭酸ガス血症（20■ 年から）、不安、うつ病、高血圧、胃食道逆流、腰痛、骨粗鬆症、及び脊椎病変を伴う進行性四肢帯筋力低下があった。元喫煙者（0.4 パックを 3 年間、47 年前に禁煙）。アモキシシリン／クラブラン酸及びジクロフェナクに対してアレルギーがあった。治験組入れの約 1 年前の結腸内視鏡検査で、S 状結腸憩室症が認められたが、ポリープはなく、生検は正常であり、食道胃十二指腸内視鏡検査では異常な結果は認められなかった。

重篤な有害事象の初回発現時の関連する併用薬は、bendroflumethiazide、セチリジン（ERT 前の予防投与）、コデイン、コレカルシフェロール、ドンペリドン、エチドロン酸塩、オメプラゾール、アセトアミノフェン、パロキセチン、quinapril 及び ranitidine であった。呼吸不全のため、就寝時及び飛行時に可変気道陽圧（V-PAP）装置を使用した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）、治験薬（ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。これは、最初の重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与でもあった。2021 年 12 月 31 日のデータカットオフ日までに、合計 119 回の投与を受けた。

重篤な有害事象の発現前（Day 8～Day 10）に下気道感染が認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬とおそらく関連なしと評価された。治療は不要であり、治験薬に対する措置もなかった。

Day 12（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、初回投与／点滴から 11 日後、グレード 1 の下気道感染が発現した［PT：下気道感染］。Day 8 及び Day 9（20■ 年 ■ 月 ■ 日及び 20■ 年 ■ 月 ■ 日）の 2 日間の咳嗽が発現後、その日のうちに一般開業医を受診した。胸部 X 線で、左下葉肺炎が疑われると考えられていた左肺後部に明らかな硬化の増強が認められ（肺及び胸膜腔はその他の点では清明であった）、精査のために病院へ紹介された。下気道感染の可能性があるため、入院した。到着時、被験者の症状は消失し、体調は良好であった。発熱はなかった。心拍数は 70bpm、血圧は 116/78 mmHg、呼吸数は 18 回／分、酸素飽和度は 98%であった。呼吸窮迫はなかった。胸部は清明で、断続性ラ音はなかった。臨床検査では、ヘモグロビン 130、白血球数 6.4、好中球 3.1、C-反応性蛋白＜3、及びクレアチニン 37 であった（単位は不明）。レジオネラ及び肺炎球菌抗原は陰性であった。一晩入院し、肺炎の可能性があるためセフロキシムの投与が開始されたが、それ以外は臨床的に良好であり、炎症マーカーは正常であった。被験者は一晩安定しており、酸素飽和度は＞97%であった。翌日、一般内科及び呼吸器科の医師の診察を受け、被験者の検査結果及び胸部 X 線画像を確認した。認められた変化は、横隔膜の挙上による無気肺と一致していた。X 線検査で肺炎の所見はなかったが、下気道感染の診断に十分な臨床所見があったと結論された。発現から 1 日後の Day 13（20■ 年 ■ 月 ■ 日）（発現から約 14 時間後）に、本事象は消失した。被験者は抗生物質なしで退院し、通常の薬物療法に変更はなかった。治験薬に対する措置はなかった。有害事象消失から 2 日後の Day 15（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の次回の治験薬投与が予定どおり実施された。2021 年 12 月 13 日まで、呼吸器感染の重篤な有害事象は認められなかった。他に 8 件の非重篤な呼吸器感染の有害事象が発現し（Day 42、79、103、402、571、575、1135 及び Day 1333）、いずれも軽度／中等度で、治験薬とおそらく関連なし／関連なしであった。

治験責任医師は下気道感染の事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■］。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

憩室炎の重篤な有害事象が最初に発現する前に、腹痛（Day 61～Day 66）に続いて下痢（Day 66～Day 68）が発現した。本事象は非重篤で、重症度は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された。憩室炎に対してメトロニダゾール及びシプロフロキサシンがDay 64 から Day 66 まで投与された。治験薬に対する措置はなかった。

Day 515（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、37 回目の投与／点滴から 10 日後、グレード 2 の憩室炎の疑い（未確認）（PT：憩室炎）が発現した。本重篤な有害事象発現時の関連併用薬には、セチリジン（ERT 前の予防投与）、コデイン、エチドロン酸、フロセミド、オメプラゾール、アセトアミノフェン、パロキセチン、quinapril 及び ranitidine があった。重篤な有害事象発現時に 3 件の非重篤な有害事象が持続していた。これらは、左眼緑内障（Day 446 から）、甲状腺機能亢進（Day 468 から）（いずれも軽度）、及び鉄欠乏（Day 498 から）（中等度）であった。圧痛を伴う左腸骨窩痛及び左側腹部痛により救急治療室を受診した。腹膜症は認められなかった。腹痛は、非重篤な有害事象（中等度）の併発として報告された。被験者は、鼠径部にしこりが引き込まれる感覚を報告した。以前に鼠径部に腫瘤を認めており、最近尿路感染が認められたが、トリメトプリムの投与コースにより消失した。発熱、長期間の膣出血又は膣分泌物、泌尿器又は腸の不調はなかった。血圧は 143/93 mmHg、心拍数は 78 bpm、呼吸数は 20 回／分、酸素飽和度は 100%、体温は 37.1°C であった。身体的診察の結果、間接鼠径ヘルニアを伴う左腸骨窩の腹部圧痛及び弱い知覚可能な咳衝動を除き、正常であった。血液検査の結果、異常は認められなかった。C 反応性蛋白及び白血球数は正常であった。中間尿検体では、微量の白血球及び血尿のみが認められた。発熱や感染の全身徴候はなかったため、鼠径ヘルニア又は憩室炎の印象であった。翌日（Day 516）のカテーテル尿顕微鏡検査で、白血球＜10×10^6/L、赤血球 40×10^6/L、上皮細胞＜1×10^6/L であった。細菌、粘液又は酵母は認められなかった。

腹部 X 線では、閉塞を示唆する拡張ループを伴わない異常のない腸ガスパターンが認められた。病的石灰化は認められなかった。腹部及び骨盤のヘリカルコンピュータ断層撮影（CT）（造影剤なし）では、腎結石又は膀胱結石を認めなかった。両側尿管は拡張しておらず、その実体の可視化は困難であった。しかし、尿管の予想される位置に沿って結石は認められなかった。水腎症なし。腎周囲又は尿管周囲の脂肪組織浸潤は認められなかった。腎実質の外観に特記すべき所見はなかった。両側卵管クリップが認められた。右腸骨窩内に軽度の結腸周囲脂肪組織浸潤あり。これは非特異的であり、明らかな盲腸壁又は回腸末端壁の肥厚は認められなかったが、初期末端回腸炎によるものと考えられた。回腸末端はこの領域を通過していたが、異常はなかった。虫垂は描出されなかった。小腸及び大腸の内径は正常であり、その他の限局性脂肪組織浸潤は認められなかった。骨盤内に微量の遊離体液があり、それ以外の脂肪含有左鼠径ヘルニア内に少量の液体があった。ヘルニア嚢の頚部は約 24 mm で、腸は含まれていなかった。左鼠径部の小さい放射線学的所見は、軽度の非重篤な有害事象として認められた。腹腔内遊離ガスは認められなかった。脾臓、膵臓、副腎及び肝臓の画像を撮影したところ、予想通り異常所見は認められなかった。

エノキサパリン、塞栓症予防ストッキング、生理食塩水、モルヒネ及びアセトアミノフェンが投与された。疼痛は消失し、発現から 2 日後の Day 517（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に退院した。重篤な有害事象として憩室炎の疑いが認められ、非重篤な有害事象の腹痛は消失した。非重篤な事象の放射線学的な左側の小さな鼠径ヘルニアは持続していた。被験者は、予約のため、又は症状に変化又は悪化があった場合には、かかりつけ医に連絡するよう助言された。

本重篤な有害事象の結果として治験薬に対する措置はなかった。しかし、被験者は移動ができなかったため、Day 519（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に予定されていたシパグルコシダーゼ アルファの投与が受けられなかった。2 週間の休薬後、Day 533（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は、憩室炎の疑いの事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、重篤な事象である憩室炎の疑い（及び同時に発現した非重篤な事象である腹痛並びに X 線検査で確認された左側の小さい鼠径ヘルニア）を治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

Day 934（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、66 回目の投与／点滴から 11 日後、グレード 3 の憩室炎が発現した。本重篤な有害事象発現時の関連併用薬には、セチリジン（ERT 前の予防投与）、carbimazole、セファレキシン（尿路感染治療）、chlorthalidone、コデイン、エチドロン酸、オメプラゾール、アセトアミノフェン、パロキセチン、キナプリル及びラニチジンがあった。重篤な有害事象の発現時に持続していた非重篤な有害事象は、左眼緑内障［Day 446 から（軽度）］、甲状腺機能亢進［Day 468 から（軽度）］、鉄欠乏［Day 498 から（中等度）］、X 線検査で確認された左側の小さな鼠径ヘルニア［Day 516 から（軽度）］及び自己免疫性甲状腺炎［Day 537 から（中等度）］の 5 件であった。試験参加中、尿路感染の非重篤な有害事象が数件発現した。直近のエピソード（中等度）は Day 928 に発現し、Day 930 に消失した。

本事象により被験者は入院した。主訴は重度の腹痛であった。この重篤な有害事象の 3 年前、結腸内視鏡検査で S 状結腸憩室症が認められたが、ポリープはなく、生検は正常であり、食道胃十二指腸内視鏡検査では異常な結果は認められなかった。報告によると、過去 2 年間にわたって左下腹部に断続的な疼痛が発現し、前週に悪化した。この入院の 4 日前に救急科を受診し、膿尿であることが判明した。尿路感染の疑いでセファレキシンの投与を受けていた。しかし、尿培養は陰性であり、尿症状はなく、セファレキシン投与により症状は消失しなかった。

入院時、疼痛はかなり悪化し、動かすことで悪化したと記載された。熱感と冷感を訴え、食欲喪失がみられた。排便習慣に変化なし、悪心はあるが嘔吐なし、排尿困難なし、体重減少なし。血液検査スクリーニングは正常であり、中間尿検体は透明であった。検査時所見は正常で、腹部は柔らかく、膨満はなく、下腹部及び心窩部は圧痛があり、防御はなかった。臨床検査にて、C-反応性蛋白＜3（正常範囲：0～5）及び白血球数 6.8（正常範囲：4.0～11.0×10^9/L）を確認した。肝機能検査は正常であった。腎仙痛 CT では、腎路結石や特定された疼痛のその他の原因は認められなかった。翌日（Day 935）の腎臓、尿管及び膀胱の CT 検査で結石、胆石及び腸拡張は認められなかった。印象は憩室炎であった。治療には静脈内（IV）抗生物質、IV 輸液、忍容性に応じた自由な経口摂取、鎮痛薬治療（モルヒネを含む）、及び静脈血栓塞栓症予防があった。鎮痛薬と輸液で症状は落ち着いた。発熱はなく、気分は改善し、飲食は可能であった。Day 935

（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院し、本事象は発現から 1 日後に消失したと判断された。一次診断は「憩室炎の可能性あり／可能性大」と報告された。退院時、本事象に対してアセトアミノフェン、コデイン、docusate／センノシド B、セファクロル、メトロニダゾール及びセフロキシムが投与された。被験者は抗生物質及び緩下剤の継続を助言された。治験薬に対する措置はなかった。憩室炎の事象消失から 2 日後の Day 937（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、次回の治験薬（67 回目）が予定どおり投与された。

Day 944（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、67 回目の投与／点滴から 7 日後、グレード 3 の大腿ヘルニアが発現し、これは「左大腿ヘルニア修復」と詳述された。心窩部及び左上腹部に重度の腹痛が突然発現し、臍及び左下腹部に放散し、入院した。腹痛の治療に経口モルヒネが含まれた。翌日（Day 945）の腹部・骨盤 CT スキャンで、腹腔内液が認められた。入院から 9 日後の Day 953（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、左大腿ヘルニアの緊急開腹修復を受けた。発現から 13 日後の Day 957（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院し、本事象は消失した。退院後も腹痛に対する治療を継続し、退院後さらに 6 日間モルヒネの服用を継続し、2 日間ブチルスコポラミン臭化物も服用した。治験薬の投与は一時的に中断された。被験者は 1 サイクルの治験薬投与を受けず、2 週間の投与延期後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 68 回目の投与／点滴を受けた。

Day 966（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から、ヘルニア領域の左下腹部痛が持続していた。かかりつけ医は、左大腿ヘルニア修復創傷に創傷感染がある可能性を懸念した。Day 971（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、68 回目の投与／点滴から 5 日後に、グレード 1 の術後創感染が発現し、「左大腿ヘルニア修復部創感染」と詳述された。術後の経過観察のため入院した。被験者は退院後に創傷感染を報告し、抗生物質（過酸化水素クリーム）を併用せずに Crystaderm クリームを使用していた。被験者は熱感と冷感、及び過去 5 日間にわたり切開部位付近に鋭い持続的な疼痛があったことを報告した。前回の来院からの食欲減退も報告した。創周囲に発赤はないが、若干の分泌物が認められた。検査時、腸は正常であった。いくらかの軟便が認められ、ブチルスコポラミン臭化物が投与された。被験者は泌尿器症状を否定し、咳嗽及び鼻感冒症状はなかった。入院 1 日後の Day 967（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、超音波スキャンを実施したところ、ヘルニア修復部位の皮下脂肪組織内にエコー輝度上昇が認められたが、血腫、液貯留、又は再発性ヘルニアの所見はなかった。中間尿に異常は認められなかった。発熱は認められず、血液検査は好中球 1.7（単位の報告なし）と正常であった。腹部は柔らかく、鼠径部の創傷部にわずかに貯留を認めた。その日（Day 967、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のうちに、薬物治療を受けず、感染の懸念もなく退院し、本事象は消失と判断された。治験薬に対する措置はなかった。創傷感染の事象消失から 8 日後の Day 980（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、次回の治験薬（69 回目）が予定どおり投与された。

治験責任医師は、憩室炎、左大腿ヘルニア修復、及び術後創感染を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、これらの事象を治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

2021 年 12 月 13 日までに合計 119 回の投与を受け、それ以上の重篤な有害事象は報告されなかった。

被験者番号 [redacted]　上室性頻脈

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 未治療、歩行可能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	上室性頻脈（上室性頻脈）	重度（グレード 3）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 4[redacted] 歳女性、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。歩行可能で、ERT 未治療であった。

関連する既往歴には、心房中隔欠損症（20[redacted] 年 [redacted] 月から持続）、頻脈（20[redacted] 年～20[redacted] 年 [redacted] 月）、心臓アブレーション（20[redacted] 年 [redacted] 月）、転倒（複数回）、甲状腺機能低下症、下肢痙攣（時折）、過敏性腸症候群、片頭痛、睡眠困難があった。

関連併用薬にはカルシウム／コレカルシフェロール、セチリジン（前投薬）、コデイン／アセトアミノフェン、エストラジオール、レボチロキシン、マグネシウム、メトプロロール（20[redacted] 年 [redacted] 月～、片頭痛に対して 50 mg を 1 日 2 回）、アセトアミノフェン、プロゲステロン、リザトリプタン、スピロノラクトン、トピラマート、ubiquinol 及びビタミン D があった。

ベースライン時（Day −4）及び 4 日後（Day 1）の ECG、PK（Day 1 来院、投与前）は異常であったが、臨床的に重要ではなかった。Day −4 の間隔データは、呼吸数が 1,034 msec、PR が 171 msec、QRS が 141 msec、QT が 418 msec 及び Fridericia 式を用いて補正した QT（QTcF）が 413 msec であった。Day 1（投与前）の間隔データは、RR 923 msec、PR 168 msec、QRS 138 msec、QT 454 msec 及び QTcF 466 msec であった。ベースライン時及び Day 1 の血圧はそれぞれ 106/73 mmHg 及び 95/64 mmHg であり、心拍数はそれぞれ 63 bpm 及び 51 bpm であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの初回投与を受けた。2021 年 12 月 13 日のデータカットオフ日までに、合計 64 回の投与を受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は、Day 842（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与されたミグルスタット／シパグルコシダーゼ アルファの 60 回目の投与であった。

重篤な有害事象発現前に 2 件の非重篤な心臓関連の有害事象が認められていた。Day 698（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に上室性頻脈（SVT）（重度）が発現したが、同日、心臓除細動の後に消失した。約 4 ヵ月半後（Day 840、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、間欠性の心粗動（軽度）が発現し、2 週間

後の重篤な有害事象の発現と同日（Day 854、20■ 年 ■ 月 ■ 日）に消失した。治験薬に対する措置はなかった。これらの有害事象に対して新たな併用薬の投与は開始されなかった。心臓関連の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと評価された。被験者は、Day 840（20■ 年 ■ 月 ■ 日）から心房粗動（2 回）が持続していると報告された。

2021 年 12 月 13 日まで、試験期間を通してすべての ECG に異常が認められたが臨床的に重要ではなく、18 ヵ月目（Day 549、20■ 年 ■ 月 ■ 日）に「右脚ブロック（変化なし）」が認められ、24 ヵ月目（Day 718、20■ 年 ■ 月 ■ 日）に右脚ブロックが再び認められた。ベースライン後（Day 1 の投与前の後）の QTcF 値は 414～454 msec であり（Day 1 の値を超えることはなかった）、ベースライン後の RR は 592～1,140 msec であった。ベースライン後の心拍数は、24 ヵ月目（Day 717、20■ 年 ■ 月 ■ 日）の 66 bpm から 21 ヵ月目（Day 646、20■ 年 ■ 月 ■ 日）の 86 bpm までの範囲にあった。重篤な有害事象発現前の最後の ECG は、重篤な有害事象発現の 4 ヵ月半前の 24 ヵ月目（Day 718、20■ 年 ■ 月 ■ 日）に実施されており、右脚ブロックが認められ、QTcF は 435 msec、RR は 1,072 msec であった。本来院時（1 日前から）の血圧及び脈拍はそれぞれ 107/72 mmHg 及び 66 bpm であった。

Day 854（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、60 回目の投与／点滴から 12 日後、グレード 3 の上室性頻脈［PT：上室性頻脈］が発現した。被験者は職場におり、散歩に出かけ、昼食を摂取した。職場に戻った時に動悸を感じた。さらに、買い物中に、胸痛や失神を伴わない浮動性めまいを伴う急速で定期的な動悸が発現したと説明した。被験者によると、その他の点では最近は順調であり、感染症状はなかった。救急サービスが要請され、心拍数上昇（約 300 bpm）、呼吸数上昇（詳細不明）、収縮期血圧 70 mmHg が認められた。被験者は椅子に座っており、錯乱し（詳細不明）、時間、場所、人の見当識が保たれており、文章で話していた。浮動性めまいが発現し、胸痛はなかった。皮膚は蒼白、冷たく、乾燥していた。

救急車内で、被験者は気を失いそうになった。鼻マスク及び酸素を投与され、仰臥位になり、脚を挙上した。ECG モニタリングが実施された。心拍数は 130 bpm に低下したが、膝を伸ばした時の心拍数は 261 bpm まで増加した。心房細動時の心拍数は 263 bpm であることが判明した。血圧は 90 mmHg、心拍数は 100 bpm であった。ミダゾラム 3 mg 及び 0.9%生理食塩水 500 mL が静脈内（IV）投与された。SVT に対して電気的除細動（200 ジュール）が実施され、103 bpm の洞調律に転じたが、依然として低血圧であった。

救急治療室（ER）では、心房細動の既往歴が認められた（Day 840、20■ 年 ■ 月 ■ 日から、心房粗動）。頻拍性心房頻脈を呈し、救急サービスによる直流心臓除細動を必要とした。ER の診断には詳細不明の頻脈があった。呼吸窮迫の徴候は認められなかった。肺音に異常はなかった。

同日のその後の臨床検査及び診断結果は、血圧 130/90 mmHg、体温 36、グラスゴー昏睡尺度 15 であった。被験者の復帰後 ECG では、既知の右脚ブロック及び関連するストレイン型パターンを伴う洞調律（洞性頻脈）が認められた。ホルターECG 検査が実施された。バイタルサインは正常範囲内であり、心拍数は 90 bpm、酸素飽和度は 18 で、静脈血ガスに異常はなく、呼吸数は 18 回／分であった。IV 療法（塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化カリウム及び塩化カルシウム／水）によりモニターした。胸部は清明で、両側腓腹部は柔らかく圧痛なし、頚静脈圧は

上昇せず、過可動性スペクトラム障害はなく、末梢性浮腫もなかった。ECG 記録紙は、「1：2、1：3、及び 1：1 又は SVT」の variable block を伴う心房粗動を示唆していた。

同日（Day 854、20■ 年 ■ 月 ■ 日）、退院し、心臓専門医による経過観察が予定された。同日 16 時 4 分、重篤な有害事象である電気的心臓除細動を要する SVT は消失した。この時点で、非重篤な有害事象として疲労及び胸部重感（軽度、両治験薬と関連なし）が発現した。被験者は胸部が重い感じで疲れ切っており（疲労）、十分な呼吸ができないように感じた。

2 日後の Day 856（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、心臓専門医を受診し心エコーを受け、その 3 週間後にアブレーションが予定された。次回の投与日（2 日後に予定）に向けた計画も作成し、投与前及び投与後の 12 誘導 ECG、投与中の心臓モニタリング、洞調律外の心拍数のエビデンスがあれば再度 ECG を実施することとした。

治験薬に対する措置はなかった。Day 858（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、被験者の次回の治験薬投与（61 回目投与／点滴）が予定どおりに実施された。投与前 ECG で既知の右脚ブロックを伴う洞調律が認められた。心拍数は 70 bpm であった。3 日後（Day 861）、非重篤な有害事象である疲労及び胸部重感は消失した。

Day 875（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、重篤な有害事象の発現及び消失から 3 週間後、経胸壁心エコー像で左室サイズ及び収縮機能は正常で、左室駆出率は 58%であった。軽度の僧帽弁及び三尖弁逆流、正常な右室の大きさと機能、肺動脈圧は正常で、右室収縮期圧は 23 mmHg であった。SVT に対してフレカイニド（50 mg、1 日 2 回）の経口投与が開始された。フレカイニドは 8 日間投与された（フレカイニドに続発した片頭痛が増加し、フレカイニドの中止及びスマトリプタンによる治療後に消失したとの記録あり）。

重篤な有害事象の発現及び消失から約 5 週間後の Day 892（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、電気生理学的検査及びアブレーションのため入院した。標準的な右大腿静脈アプローチにより標準的なカテーテルを導入した。順行性伝導は正中線で減弱し、心房-His の安静間隔は正常で 110 msec、His-心室は 45 msec であった。slow pathway の長いゾーンを伴う二重房室結節生理機能がベースライン時に認められた。房室結節回帰性頻拍（AVNRT）をイソプレナリンで誘発し、心房エントレインメント法によって証明された。同日、slow pathway のアブレーションが行われ、abolition of slow pathway に成功し、症例終了時に non-inducible AVNRT が行われた。右鼡径部から手技成功。通常の一晩の観察及びモニタリングのために心臓治療施設に移された。収縮期血圧は 80～100 mmHg であり、生理食塩水を静脈内投与した。反復する調律は粗動ではなく AVNRT であった。血圧は被験者の正常範囲内であった。被験者は安定した状態で退院した。メトプロロールの用量は医師により 1 日 1 回に減量された。退院時の新規の又は変更された薬剤は高血圧に対するメトプロロール（50 mg 1 日 1 回）、片頭痛に対するメトプロロール（50 mg1 日 2 回）（投与中止の有無は不明）、疼痛に対するアセトアミノフェン及び tapentadol（頓用）、鎮静剤としての amitriptyline、適応症不明に対する temazepam（頓用）などであった。体液貯留のためスピロノラクトンが翌日に投与された（1 日間）。

要約すると、この重篤な有害事象に対する治療は、心臓除細動に加え、ミダゾラム IV 及び生理食塩水 IV（事象発現日）、電気生理学的検査及びアブレーション（重篤な有害事象の 5 週間

後)、フレカイニド（重篤な有害事象の 3 週間後に SVT に対し開始、8 日間投与)、及び高血圧に対するメトプロロール（重篤な有害事象の 5 週間後に開始、継続中）などであった。

2021 年 12 月 13 日までに、被験者は合計 64 回の投与を受け、それ以上の重篤な有害事象や心臓の有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象発現の 4 ヵ月半前である 24 ヵ月目の来院（Day 718、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から、試験中の ECG を入手していない。30 ヵ月来院時のバイタルサインは血圧 93/77 mmHg、心拍数 86 bpm であった。

治験責任医師は、SVT の事象を重篤（生命を脅かす）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと評価し、20[redacted] 年のアブレーションを伴う SVT の既往歴の基礎疾患と関連ありとした。治験責任医師によると、本事象は基礎疾患の進行ではなかった。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者番号 [redacted]　蕁麻疹

試験：ATB200-02	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行不能
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW	記述理由： ☒ SAE ☒ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
[redacted]	咽頭浮腫 [b]（鼻咽頭浮腫）[c]	重度（グレード 3）	Yes	消失	投与量減量 [d]（IV 投与中止）	なし	おそらく関連あり	おそらく関連なし
[redacted]	蕁麻疹 [b]（蕁麻疹様発疹）[c]	中等度（グレード 2）	Yes	消失	投与量減量 [d]（IV 投与中止）	なし	おそらく関連あり	おそらく関連なし
[redacted]	蕁麻疹 [b]（蕁麻疹様発疹）[c]	中等度（グレード 2）	Yes	消失	投与中止 [d]（IV 投与中止）	なし	おそらく関連あり	おそらく関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。

[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

[b] Global Safety Database において、この有害事象には「Infusion related reaction」の Preferred Term が追加されている。

[c] 重篤な有害事象。

[d] その後の投与の注入速度を減速した。

被験者番号 [redacted] は 4[redacted] 歳女性で、19[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は歩行不能であり、ERT 既治療であり、約 15 年間の ERT 歴があった。本試験前の直近の ERT

は日時不明、ALGLU 40 mg/kg であった。被験者は、以前の ERT で IAR を経験しておらず、IAR 予防のための前投薬を使用していなかった。

関連する過去の病歴は、脂質異常症、逆流性食道炎、及び全身疼痛であった。被験者は車椅子を使用し、夜間換気を行っており、胃チューブ、植え込み型除細動器、恥骨上カテーテルを装着していた。

被験者の最初の重篤な有害事象（咽頭浮腫）発現時の併用薬には、炭酸カルシウム、クエン酸/グルコノラクトン/炭酸マグネシウム/エデト酸ナトリウム（カテーテル洗浄）、エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル、フェンタニル（Day 57 まで経口、発現 14 日前、その後点鼻薬として）、ヒドロコルチゾン/オキシテトラサイクリン/ポリミキシン B 硫酸塩（耳介）、リドカイン/クロルヘキシジンゲル（局所）、マクロゴール（ポリエチレングリコール/電解質）、水酸化マグネシウム、オキシブチニン、オキシコドン、ラニチジン、ロスバスタチン、リン酸ナトリウム（直腸）、及びビタミン B 複合体であった。

さらに、被験者は IAR を予防するため、シパグルコシダーゼ アルファ点滴の前に以下の前投薬を受けた：クレマスチン静注（Day 29 の 3 回目の点滴以降）及びヒドロコルチゾン静注（試験 Day 43 の 5 回目の点滴以降）。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬（ミグルススタット及びシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。合計で 8 回の投与を受けた。いずれも在宅投与ではなかった。重篤な有害事象はすべて IAR として報告され、6 回目、7 回目、及び 8 回目の投与で発生した。これらの投与前に、シパグルコシダーゼ アルファは、3 回目の投与中（Day 29、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、IAR のため一時中断された（さらに後述）。被験者の最初の重篤な有害事象発現前の最後のシパグルコシダーゼ アルファ投与は、クレマスチン及びヒドロコルチゾンの前投薬とともに Day 57（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された 5 回目の投与であった。被験者の最初の重篤な有害事象発現前のミグルスタットの最終投与は、Day 71（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の 6 回目の投与であった。

被験者は、最初の 2 回のシパグルコシダーゼ アルファ点滴中に IAR を経験しなかった。3 回目（Day 29、点滴開始から 45 分後）の点滴中に、被験者は発疹、皮膚のかゆみ、舌の腫れ、手の腫れという非重篤の IAR を経験し、いずれも重症度は中等度であった。治験責任医師は、これらの事象に対するミグルスタットの因果関係は関連あるかもしれない、シパグルコシダーゼ アルファの因果関係はおそらく関連ありと評価した。IAR のためにシパグルコシダーゼ アルファの点滴は約 1.5 時間中断された。被験者はクレマスチン（2 mg）を静脈内投与された。事象は発症後約 1.5 時間で消失し、残りのシパグルコシダーゼ アルファの投与が行われた。次の 2 回のシパグルコシダーゼ アルファ点滴（4 回目、5 回目）は、クレマスチン（2 mg）及びヒドロコルチゾン（100 mg）の静脈内投与による前投薬後に行われ、IAR は発生しなかった。

クレマスチン（2 mg）及びヒドロコルチゾン（100 mg）の静脈内投与による前投薬後、次のシパグルコシダーゼ アルファ点滴（6 回目）を行った。

Day 71（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の 6 回目の点滴中、被験者はグレード 3 の鼻咽頭浮腫（PT：咽頭浮腫）を経験した。この事象は、予防的治療をしたにもかかわらず、6 回目のミグルスタット投与後約 2.5 時間、及び 6 回目の点滴開始後約 1.5 時間に発現した。この事象は治験責任医師によ

り IAR と評価された。中止基準を満たし、投与は直ちに中断された。この事象に対する治療は行われず、事象は発症から約 5 時間後の同日中に消失した。治験薬は継続投与された。この重篤な有害事象の結果、次回の点滴は開始速度を下げて投与された。

鼻咽頭浮腫の事象について、治験責任医師は重篤（入院、重要な医学的事象）[■■■■■]と評価した。治験責任医師は、この事象はシパグルコシダーゼ アルファにおそらく関連あり、ミグルスタットにおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

次の点滴（7 回目）は、クレマスチン静注（2 mg）、ヒドロコルチゾン静注（100 mg）及びキシロメタゾリン点鼻薬による前投薬後、2 週間後に行われた。前回の重篤な有害事象の結果、点滴速度は 15 mL/h（30 分間）と減速して開始され、その後 25 mL/h（30 分間）、50 mL/h（45 分間）、75 mL/h（30 分間）、125 mL/h（30 分間）と変更した。

Day 85（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の 7 回目（125 mL/時間の注入終了時、残りの注入速度を 175 mL/時間に上げる前）、被験者はグレード 2 の蕁麻疹性皮疹（PT：蕁麻疹）を経験した。被験者は不快感を感じ、皮疹と同時に両手のひらのかゆみ、右前腕及び左上腕の皮疹を経験した。この事象は、点滴速度を下げ、予防的治療をしたにもかかわらずミグルスタット 7 回目の投与の 3 時間 45 分後、7 回目の点滴開始の 2 時間 45 分後に発生した。この事象は治験責任医師により IAR と評価された。中止基準を満たし、点滴は直ちに中断された。IAR の症状は減弱した。この事象に対する治療は行われなかった。発症から 4 時間後に事象は消失した。被験者は症状なく同日退院した。治験薬は継続投与された。この重篤な有害事象の結果、次回の点滴は開始速度を下げて投与された。

次の点滴（8 回目の点滴）は、クレマスチン（2 mg）及びプレドニゾロン（25 mg）の静注による前投薬後、2 週間後に行われた。前回の重篤な有害事象の結果、点滴速度は 2.5 mL/時（30 分間）と減速して開始され、その後 5 mL/h（35 分間）、15 mL/h（33 分間）、25 mL/h（31 分間）、50 mL/h（35 分間）、75 mL/h（30 分間）、100 mL/h（40 分間）と変更した。

Day 99（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の 8 回目の点滴中（シパグルコシダーゼ アルファを 100 mL/時の速度で投与中、輸液を完了するために速度を 125 mL/時及び 175 mL/時に上げることができるまで）、被験者はグレード 2 の蕁麻疹様発疹（PT：蕁麻疹）を経験した。被験者は、右前腕に発疹及び蕁麻疹反応を発症し、また両手の掌に痒みを伴う赤い掌疹を発症した。この事象は、点滴速度を下げ、予防的治療をしたにもかかわらず 8 回目のミグルスタット投与後約 5 時間、8 回目の点滴開始後約 4 時間に発生した。この事象は治験責任医師により IAR と評価された。中止基準を満たし、点滴は直ちに中断された。被験者には事象に対する治療として 1,000 mg のアセトアミノフェンが投与された。発症 1 時間後、すべての症状が消失したため、点滴は 1 時間の中断の後、75 mL/時間で 30 分間再開され）、その後 100 mL/時間に増量された。その間、被験者はレストレスレッグスで不快感を感じた。100 mL/時の段階から 14 分後（すなわち、点滴再開から 44 分後）、蕁麻疹様発疹が再び出現したため、点滴は再び中断された。全ての症状は 71 分後に消失し、点滴は 100 mL/時の速度で再び開始された。1 時間後、被験者には同じ症状がみられたが、発疹は 1 回目及び 2 回目よりも重度で広範囲であった。点滴は中止された。被験者は重篤な有害事象発症から約 5 時間後、すべての症状が消失して退院した。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 99）、重篤な有害事象によりシパグルコシダーゼ アルファは永久的に中止され、被験者は試験を中止した。

治験責任医師は、蕁麻疹様皮疹の両方の事象を重篤（入院、重要な医学的事象）[■■■■■]と評価した。治験責任医師は、両事象ともシパグルコシダーゼ アルファとおそらく関連あり、ミグルスタットとおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者番号 ■■■■■■　びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫

試験：ATB200-02				診断：LOPD				
シパグルコシダーゼ アルファ投与： 20 mg/kg IV QOW				組入れ時の疾患状態：ERT 既治療、歩行可能				
ミグルスタット投与：260 mg 経口 QOW				記述理由： ☒ SAE ☒ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAE グレード）	IAR?	転帰	ATB200 に対する措置 [a]	AT2221 に対する措置	治験責任医師による ATB200 との関連	治験責任医師による AT2221 との関連
■■■■■	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、左頸リンパ腺の肥厚）	重度（グレード 3）	No	継続中	投与中止	投与中止	おそらく関連なし	おそらく関連なし

略語：AE = 有害事象、CTCAE = 有害事象共通用語規準、ERT = 酵素補充療法、IAR = 有害事象共通用語規準、IV = 静脈内、QOW = 隔週、SAE = 重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] ATB200 に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者 ■■■■■■ は 5■ 歳男性で、20■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は歩行可能であり、ERT 既治療であり 3.5 年超の ERT 歴があった。試験前の直近の ERT は、治験薬投与開始 18 日前に投与されたマイオザイム 20 mg/kg であった。

関連する過去の病歴は、高血圧及び勃起不全であった。

関連する併用薬には、アムロジピン、カルバサレートカルシウム、ヒドロクロロチアジド、フマル酸第一鉄、イブプロフェン、及びオメプラゾールがあった。

被験者は、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）にシパグルコシダーゼ アルファの初回投与を受け、及び　Day 43*　にミグルスタットの初回投与を受けた（被験者は、シパグルコシダーゼ アルファを単独投与された本試験の PK 相に参加した）。被験者はシパグルコシダーゼ アルファを合計 44 回投与された（ミグルスタットを 41 回投与された）。重篤な有害事象発症前の治験薬の最終投与は、Day 591（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に投与されたミグラスタット 40 回目の投与及びシパグルコシダーゼ アルファ 43 回目の点滴であった。

Day 162（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、被験者は縦隔腫瘤と診断された。6 日後の Day 168（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、コンピュータ断層撮影（CT）検査で縦隔リンパ節腫脹、鎖骨上リンパ節、及び両側肺結節が認められた。これらの非重篤な有害事象［縦隔リンパ節腫脹（Day 162 に発症）及び CT スキャンで甲状腺結節が正常病理所見（Day 168 に発症）］は継続中であった。その月の後半、Day 177（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、被験者の鎖骨上リンパ節からの「穿刺」（おそらく針生検）に十分な試料が含まれていなかった。翌月の Day 186（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、縦隔リンパ節の生検でリンパ組織が認められ、悪性腫瘍の証拠はなく、Day 197（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、血液細胞診で赤血球、単球、リンパ球の異常は認められず、血小板の形態異常は認められていなかった。約 1 年後の Day 549（20■ 年 ■ 月 ■ 日、40 回目のシパグルコシダーゼ アルファ点滴投与日）、被験者は左頸部腺の肥大に気づき、かかりつけ医を受診し、腺の摘出が決定された。

Day 603（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、被験者は右鎖骨上リンパ腺腫大の摘出術のため入院した（後に PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断された）。左側の頸部リンパ腺肥厚は Day 580 から継続していた。手術時間は約 20 分で、被験者は同日退院した。次の治験薬投与は Day 605（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に予定通り行われた。

退院から 2 週間後の 20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 616）、リンパ腺摘出術の病理結果は B 細胞-非ホジキンリンパ腫であった。翌週にかけて、骨髄吸引及び全身ポジトロン CT 検査が行われた。20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 624）の最終結果は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ステージ III であった。被験者は、翌日からリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン（R-CHOP）による化学療法を開始した。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の重篤な有害事象は継続中であった。

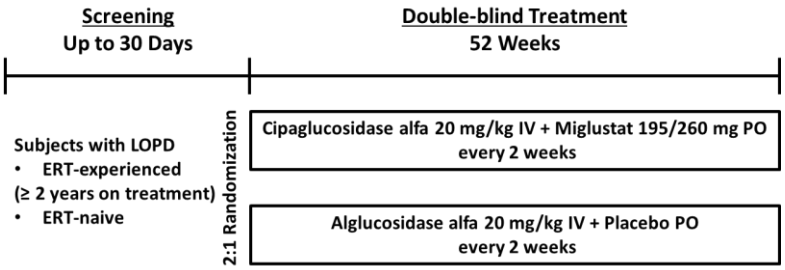
治験責任医師は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を重篤（生命を脅かす、重要な医学的事象）[■■■■■■]と評価した。治験責任医師は、この事象を治験薬とおそらく関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

治験責任医師はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療のため、追って通知があるまで治験薬の投与を中止していた。重篤な有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）の結果、治験薬は中止された。被験者は重篤な有害事象のため試験から離脱した。Day 605（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に被験者に治験薬を最終投与した。

4　ATB200-03 試験（Module 5.3.5.1）

ATB200-03 試験の概要を表 2.7.6 - 32 に示す。

表 2.7.6 - 32　ATB200-03 試験：試験の概要

試験番号	ATB200-03
試験の標題	遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファ静脈内投与とプラセボ経口投与と比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験 注）ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット
開発の相	第 3 相
目的	主目的： • 本併用の有効性について 6MWT による歩行機能を評価指標として ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 副次目的： • 本併用の有効性について座位での FVC（予測値に対する%）測定による肺機能を評価指標として ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 • 本併用の有効性について筋力を評価指標として ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 • 本併用の有効性について健康に関連する PRO を評価指標として ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 • 本併用の有効性について運動機能を評価指標として ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 • 本併用の有効性について PGIC 及び SGIC を指標として ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 • 本併用の安全性、忍容性及び免疫原性について ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 • 本併用の有効性について筋損傷及び疾患基質蓄積のバイオマーカーを評価指標として ALGLU/プラセボ併用投与と比較して評価する。 • ERT 既治療被験者集団での signature peptide を用いた分析法による血漿中 GAA タンパク質濃度（シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU）及び血漿中ミグルスタット濃度の母集団 PK 解析を実施する。 • ERT 未治療被験者集団を対象にシパグルコシダーゼ アルファ、ALGLU 及びミグルスタットの PK 特性を、ノンコンパートメント解析を用いて明らかにする。 • 本併用及び ALGLU/プラセボ併用投与の曝露量－反応関係を探索的に評価する。
試験デザイン	 Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); LOPD = late-onset Pompe disease; PO = by mouth

	本試験は ALGLU による ERT 治療歴を有する（ERT 既治療）又は ERT 治療歴のない（ERT 未治療）LOPD 患者を対象とし、本併用と ALGLU/プラセボを比較する二重盲検、無作為化、多施設共同、国際共同臨床試験であった。 本試験は 30 日間のスクリーニング期間、12 ヵ月間の二重盲検下治験薬投与期間及び 30 日間の追跡調査期間で構成された。適格例は ERT 治療歴（ERT 既治療又は ERT 未治療）及びベースライン時の 6MWD のカテゴリー（75 m 以上 150 m 未満、150 m 以上 400 m 未満又は 400 m 以上）で層別した上で本併用又は ALGLU/プラセボ併用のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割り付けられた。 ERT 既治療被験者集団には、スクリーニング期間は ALGLU 投与を継続し、同じ投与スケジュール（隔週）で中断なく治験薬（本併用又は ALGLU/プラセボ併用）へ切り替えた。 治験薬投与の来院は試験期間を通じて隔週とした。初期の安全性モニタリングの評価（臨床検査など）は、最初の 6 週間の投与来院時に実施した。被験者は治験参加 6 ヵ月後に、在宅での治験薬の投与が可能とされる場合があった。 スクリーニング時の来院は 6MWT（主要評価項目）及び PFT［FVC、slow vital capacity（SVC）、MIP、MEP 及び SNIP］を 2 度実施することを考慮し、2 日間以上にわたって実施した。6MWT 及び PFT は 1 度目の検査日と同日に 2 度目の検査を実施しないこととし、また、6MWT 及び PFT の 2 度目の検査日には、他の一切の評価を実施しないこととした。
診断及び主な選択基準	GAA 酵素活性欠損又は *GAA* 遺伝子型判定に基づき LOPD と診断された 18 歳以上の者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：約 110 例 解析時：123 例［無作為化され、投与された被験者（ERT 既治療：95 例、ERT 未治療：28 例）］
被験薬、用法、用量及びロット番号	シパグルコシダーゼ アルファは 20 mg/kg を約 4 時間かけて隔週点滴静脈内投与した。 ミグルスタットは、体重 50 kg 以上の被験者に対しては 260 mg（65 mg 経口カプセル×4）、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の被験者に対しては 195 mg（65 mg 経口カプセル×3）をシパグルコシダーゼ アルファ投与 1 時間前に経口投与した。 注：ミグルスタットの投与前 2 時間及び投与後 2 時間は絶食とした。 ロット番号（シパグルコシダーゼ アルファ）：[redacted] バッチ番号（ミグルスタット）：[redacted](powder in capsule)、[redacted](pill formulation)、[redacted](pill formulation)、[redacted](pill formulation)
対照治療、用法、用量及びロット番号	ALGLU は 20 mg/kg を約 4 時間かけて隔週点滴静脈内投与した。 プラセボは、体重 50 kg 以上の被験者に対しては 4 カプセル、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の被験者に対しては 3 カプセルを ALGLU 投与 1 時間前に経口投与した。 注：プラセボの投与前 2 時間及び投与後 2 時間は絶食とした。 バッチ番号（ALGLU）：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] バッチ番号（プラセボ）：[redacted]、[redacted]
投与期間	二重盲検投与期間：12 ヵ月 （スクリーニング期間：30 日、追跡調査期間：30 日）
評価基準	**有効性：**

	有効性評価はベースライン時及び Day 1 から 12 週ごとに実施された。機能評価及び PRO で有効性が評価された。 機能評価には以下が含まれる。 • PFT［MIP、MEP、SNIP、FVC、SVC］ • 運動機能検査［TUG、GSGC、6MWT］ • 筋力検査（MMT 及び QMT） PRO には以下が含まれる。 • R-PAct スケール • Patient-Reported Outcomes Measurement Information System（PROMIS®）の身体機能、疲労、呼吸困難及び上肢に関する尺度 • EuroQol 5 Dimensions-5 Levels Instrument（EQ-5D-5L） • PGIC • SGIG **薬物動態：** ERT 既治療被験者集団でのスパースサンプリング採血（Day 1 及び Week 52）及び ERT 未治療被験者集団の経時サンプリングによる母集団 PK 解析を実施した。総 GAA タンパク質及びミグルスタット濃度の母集団 PK 解析については別途、PK 解析計画書に記載した。また、ERT 未治療被験者集団における経時サンプリングで得られた検体は、signature peptide T09 により測定した血漿中総 GAA タンパク質及び血漿中ミグルスタットのノンコンパートメント解析にも使用した。パラメータには、C_{max}、AUC、$t_{1/2}$ 及び血漿中の全身クリアランスが含まれた。 **薬力学：** 以下を PD 評価項目とした。 • 尿中 Hex4 濃度（Week 52 でのベースラインからの変化量） • 血清 CK 濃度（Week 52 でのベースラインからの変化量） **安全性：** 以下を安全性の評価項目とした。 • 有害事象 • 臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、尿検査） • バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、体温） • 体重 • 12 誘導 ECG • 身体的所見 **免疫原性：** 本試験における免疫原性評価には、抗薬物抗体（総抗体及び中和抗体）、ALGLU に対する抗薬物抗体の交差反応性、抗 rhGAA 特異的 IgE 抗体濃度の測定が含まれた。抗薬物抗体の有無を検査するための採血は、Day 1 及び投与期間（52 週間）の各来院時に実施した。
解析方法	要約統計量については、連続変数は記述統計量（n、平均値、SD、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値、最大値）を用い、カテゴリカル変数は数及び割合を用いて要約した。ベースラインからの変化に関する基本的な要約については、平均値の差の 95%CI を示した。

	人口統計学的及びベースライン特性は、Intent-to-Treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団で要約し、既往歴、前治療薬及び非薬物療法は安全性解析対象集団で解析した。 **薬物動態及び薬力学解析：** 母集団 PK 解析及びノンコンパートメント解析の解析計画の詳細は、別途、解析計画書に記載した。PK 解析は PK 解析対象集団に対して実施した。PD バイオマーカーである CK 及び尿中 Hex4 について、各来院時のベースラインからの変化量及び変化率を投与群別に要約し、ベースラインからの変化量及び変化率の平均値±標準誤差（SE）の推移を投与群別に折れ線グラフで示し、投与 52 週後のベースラインからの変化量をノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（共分散分析）を用いて投与群間で比較した。PD バイオマーカーの解析は、ITT-Last Observation Carried Forward（LOCF）集団を対象として実施した。 **有効性解析：** <u>主要評価項目</u> • 6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化 <u>重要な副次評価項目</u> • 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 • MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化 • 6MWD（m）の Week 26 でのベースラインからの変化 • PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化 • PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化 • GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化 <u>その他の副次評価項目</u> • 6MWD（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化 • 6MWD（m）及び FVC（予測値に対する%）がともに改善した被験者の割合 • 運動機能に関連する評価の Week 52 でのベースラインからの変化 • 筋力に関連する評価の Week 52 でのベースラインからの変化 • PRO に関連する評価の Week 52 でのベースラインからの変化 • SGIC によって測定される Week 52 での治験薬の効果に関する被験者の機能状態の評価値（改善、不変又は低下） • PGIC によって測定される Week 52 での被験者の機能状態の評価値（改善、不変又は低下） • 肺機能尺度の Week 52 でのベースラインからの変化 <u>有効性の主要評価項目の解析</u> 主解析は、有効性の主要評価項目を本併用と ALGLU/プラセボの間で、片側有意水準 0.025 で群間比較することにより実施した。 ITT-observed（ITT-OBS）集団を対象に、有効性の主要評価項目（6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量）を反復測定混合効果モデル（MMRM）により解析し、本併用群と ALGLU/プラセボ群を比較した。各時点で最小二乗平均値、SE、最小二乗平均値の投与群間差、及び 95%CI を推定した。 <u>重要な副次評価項目の解析</u>

	本試験では、解析順序をつけた 6 つの重要な副次評価項目を設定した。最初に主要評価項目の検定を有意水準 0.025 で実施し、有意であれば、順位付けした重要な副次評価項目も同様に有意水準 0.025 で検定した。重要な副次評価項目の統計学的有意性は、それぞれ片側有意水準 0.025 で検定順序に従って解釈した。いずれかの段階で帰無仮説が棄却されなかった場合、それ以降の比較検定は優越性に関して統計学的に有意であると判定しないものとした。 重要な副次評価項目は、Intent-to-Treat-Last Observation Carried Forward（ITT-LOCF）集団を対象に、それぞれ ANCOVA を用いて解析した。ANCOVA の推定値（各投与群の最小二乗平均値、最小二乗平均値の差、推定値の SE、最小二乗平均値の差の 95% CI、及び 2 群間の比較についての p 値）を示した。 主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する追加解析 主要評価項目及び重要な副次評価項目の追加解析には、補足的解析及び感度分析、被験者レベルの複合的解析、サブグループ解析を含めた。 その他の副次評価項目の解析 その他の副次評価項目の仮説検定では多重性の調整を設定せず、それぞれ片側有意水準 0.025 で検定した。その他の副次評価項目については、補足的解析及び／又は感度分析を実施しなかった。 運動機能検査 運動機能評価項目は、投与群別及び来院別に要約した。ITT-LOCF 集団を対象として、ANCOVA を用いて Week 52 でのベースラインからの変化量を解析し、2 群間で比較した。 筋力検査 筋力評価項目は、下肢スコア、上肢スコア、MMT 合計スコア、及び近位筋スコアを投与群別及び来院別に要約した。また、ITT-LOCF 集団を対象として、ANCOVA を用いて各評価項目の Week 52 でのベースラインからの変化量を解析し、2 群間で比較した。 肺機能検査 肺機能評価項目は、投与群別及び来院別に要約した。また、ITT-LOCF 集団を対象として、ANCOVA を用いて各評価項目の Week 52 でのベースラインからの変化量を解析し、2 群間で比較した。 PRO R-PAct、EQ-5D-5L、及び PROMIS 評価尺度の合計スコア及び合計スコアのベースラインからの変化量を要約した。また、ITT-LOCF 集団を対象として、を用いて、合計スコア及び European Quality of Life-視覚的アナログ尺度の Week 52 でのベースラインからの変化量を解析した。PGIC 反応スコアの要約を投与群別及び来院別に示した。 6MWD と FVC（予測値に対する%）ともに改善した被験者の割合 ベースライン時の年齢、ERT 歴、性別、ベースライン時の身長及びベースライン時の体重で調整したロジスティック回帰モデルを用いて、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）ともに改善した被験者の割合を投与群間で比較した。各投与群の改善した被験者数及び割合を示し、投与群間での比較における p 値及び投与群間の差の 95%CI を算出した。 **安全性解析：** 安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。有害事象の要約は、投与群別及び投与された被験者全体について、被験者数と割合を用いて示した。すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象、治験薬と関連がある有害事象及び重篤な有害事象、治験薬と関連がある治験薬投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象、並びに死亡について要約した。

	有害事象を発現した被験者数及び割合は、各投与群について SOC 別及び SOC 内の PT 別に示した。有害事象を発現した被験者数及び割合は、各投与群について重症度別（軽度、中等度、重度）に、また各投与群について治験薬との関連性（関連あり、関連なし）別にまとめた。被験者が同一 SOC/PT 内で異なる重症度又は関連性で複数回発現した場合、最悪の事象（最大の重症度及び関連性）1 件のみが報告された。 IAR として報告された有害事象の要約表は、SOC 別及び PT 別の被験者数及び割合とともに示した。IAR の要約を、重症度別、各治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ、ミグルスタット、ALGLU、プラセボ）及び各併用投与との関連性別についても示した。投与群別の IAR の臨床的特徴を、追加の要約表／図で示した。臨床検査値の記述統計は、投与群別及び来院日別にベースラインからの変化及び変化率を示した。正式な統計的比較は行わなかった。バイタルサインと体重について記述統計量を算出し、ベースラインからの変化を示した。バイタルサインの PDLC 基準を満たした被験者について、投与群別に割合を示した。身体的所見（正常、異常、未実施に分類）について、被験者数及び割合を示した。ECG パラメータは、投与群別及び来院別に要約した。変化量と絶対値については正常、臨床的に重要でない異常、臨床的に重要である異常に分類して投与群別に頻度を示した。定量的 ECG データの PDLC 基準は、パラメータ及び投与群別に示し、試験期間中のいずれかの時点で PDLC を示した被験者数と割合を示した。 **免疫原性：** 免疫原性の結果が PK、有効性、安全性、PD に及ぼす影響を検討した。免疫原性解析の詳細については、Modeling and Simulation Plan に示した。
実施医療機関	62 施設（24 ヵ国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、カナダ、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、英国、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、スロベニア、スウェーデン、台湾、及び米国）
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：2018 年 12 月 3 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

4.1　被験者の内訳及び被験者背景

被験者の内訳を図 2.7.6 - 8 に、ITT 集団における人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6 - 33 に、疾患特性を表 2.7.6 - 34 に、他のベースライン特性を表 2.7.6 - 35 に示す。

被験者 123 例（ERT 既治療 95 例、ERT 未治療 28 例）を本併用群（85 例）又は ALGLU/プラセボ群（38 例）へ無作為に割り付けた。

試験中止例は 6 例であった（本併用群 5 例、ALGLU/プラセボ群 1 例）。本併用群 5 例のうち 3 例は有害事象による中止であり、中止に至った有害事象はそれぞれ、COVID-19 肺炎（治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象、治験責任医師は中止理由を「その他」とした）、IAR であるアナフィラキシー反応（重篤な有害事象、治験責任医師は中止理由を「被験者による同意撤回」とした）及び IAR である悪寒（非重篤な有害事象、治験責任医師は中止理由を「治験責任医師の判断」とした）であった。

本併用群の他の 2 例の中止理由は、それぞれ COVID-19 パンデミック（COVID-19 パンデミックのため治験実施医療機関への来院を拒否した）及び実施医療機関への通院を望まないための同意撤回であった。

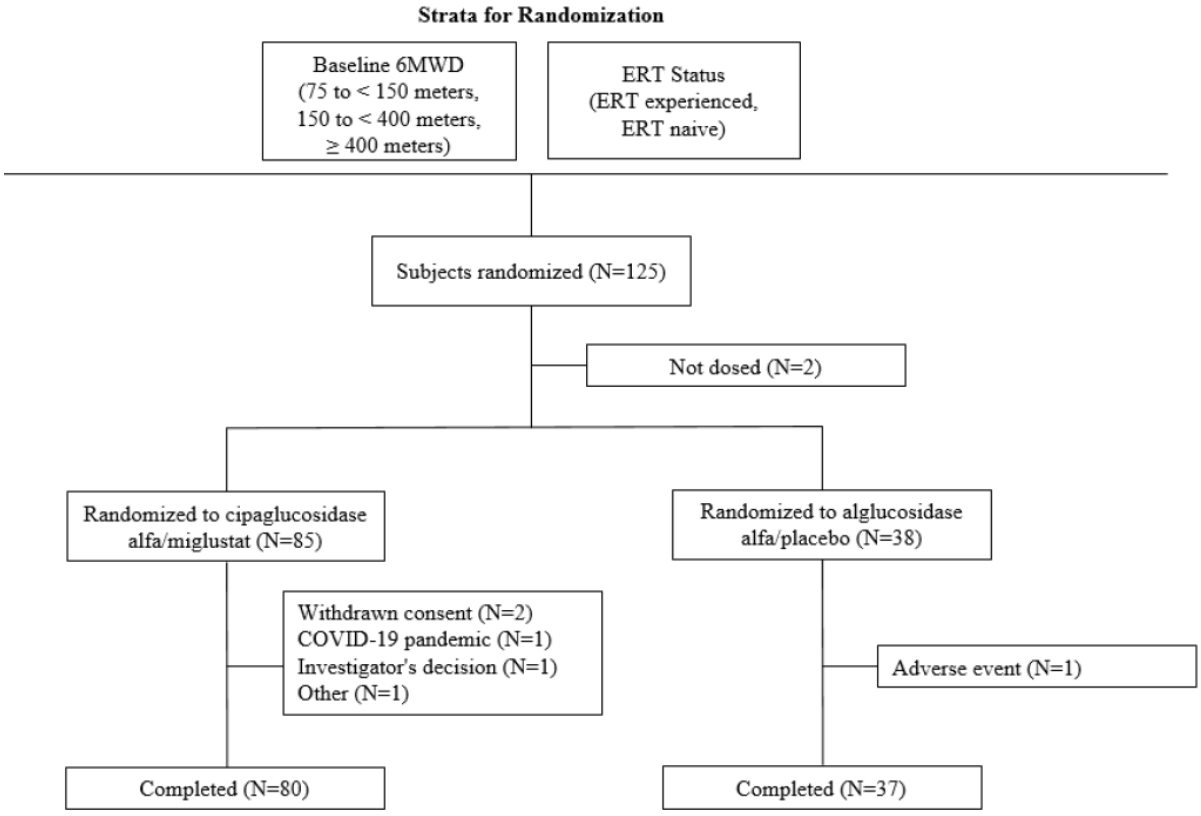
ALGLU/プラセボ群の 1 例は重篤な有害事象である脳血管発作による試験中止であった。

ITT 集団では、ベースライン時の 6MWD 及び FVC、MMT 及び GSGC スコアを含め、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で概ね類似しており、試験対象集団を代表するものであった。いずれの投与群においても、ERT による治療歴が 5 年を超える被験者が大半であった（本併用群 69.2%、ALGLU/プラセボ群 63.3%）。

投薬遵守率は高かった（全体の平均でシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU は 98.3%、ミグルスタット又はプラセボは 98%）。

データベースロック後、ERT 未治療被験者 1 例（被験者番号 [redacted]、以下、外れ値の被験者）が、本試験の適格基準を満たすためにスクリーニング来院時の 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。当該外れ値の被験者の結果の交絡因子として考えられるのは、試験開始前に開発中のタンパク質同化ステロイドである ostarine 粉末が使用されていたことであった。これらの理由から、ITT 集団及び ERT 未治療被験者集団の結果は、当該外れ値の被験者を含めた集団及び含めない集団の両集団で解析した。当該外れ値の被験者は ERT 未治療であったため、ERT 既治療被験者集団の結果に影響はなかった。

図 2.7.6 - 8　ATB200-03 試験：被験者の内訳



Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS Cov-2 virus; ERT = enzyme replacement therapy

Note: Five subjects in the cipaglucosidase alfa/miglustat group discontinued from the study as follows: 3 subjects discontinued due to an AE (Subject [redacted] discontinued due to COVID-19-related pneumonia [classified as other], Subject [redacted] withdrew consent due to an IAR [classified as withdrawn consent], and Subject [redacted] was withdrawn due to an IAR [classified as investigator's decision]); 1 subject withdrew due to the COVID-19 pandemic (Subject [redacted] did not want to visit site for infusion due to the COVID-19 pandemic [Amicus data on file]); and 1 subject (Subject [redacted]) withdrew consent due to not wanting to travel to the site.

Note: In the alglucosidase alfa/placebo group, 1 subject (Subject [redacted]) discontinued from the study due to a cerebrovascular accident AE that was considered by the investigator to be unrelated to study drug.
Source: CSR Figure 2

表 2.7.6 - 33　ATB200-03 試験：人口統計学的及びベースライン特性（ITT 集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Age at informed consent date (years)			
n	85	38	123
Mean (SD)	47.6 (13.25)	45.1 (13.30)	46.8 (13.27)
Median (Q1, Q3)	48.0 (38.0, 57.0)	46.0 (34.0, 55.0)	47.0 (37.0, 57.0)
Min, max	19, 74	22, 66	19, 74
Age (at informed consent date), n (%)			
≥ 18 to < 35 years	17 (20.0)	10 (26.3)	27 (22.0)
≥ 35 to < 50 years	27 (31.8)	13 (34.2)	40 (32.5)
≥ 50 to < 65 years	30 (35.3)	12 (31.6)	42 (34.1)
≥ 65 years	11 (12.9)	3 (7.9)	14 (11.4)
Gender, n (%)			
Male	36 (42.4)	20 (52.6)	56 (45.5)
Female	49 (57.6)	18 (47.4)	67 (54.5)
Race group[a]			
Asian	3 (3.5)	1 (2.6)	4 (3.3)
Japanese	2 (2.4)	4 (10.5)	6 (4.9)
American Indian or Alaska Native	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Black or African American	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.2)	0	1 (0.8)
White	74 (87.1)	30 (78.9)	104 (84.6)
Other	5 (5.9)	1 (2.6)	6 (4.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; ITT = Intent-to-Treat; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: CipaglucosidaseAlfa/Miglustat= ATB200/AT2221
Note: BMI was calculated as weight/height^2.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the ITT Population.
[a] Subjects may have chosen more than 1 racial category.
Source: CSR Table 14.1.3.1

表 2.7.6 - 34　ATB200-03 試験：疾患特性（ITT 集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
ERT status, n (%)			
ERT-naïve	20 (23.5)	8 (21.1)	28 (22.8)
ERT-experienced	65 (76.5)	30 (78.9)	95 (77.2)
ERT duration (years)[a]			
n	65	30	95
Mean (SD)	7.48 (3.378)	7.14 (3.635)	7.38 (3.446)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Median (Q1, Q3)	7.60 (4.30, 10.20)	7.10 (3.80, 10.40)	7.40 (4.00, 10.40)
Min, max	2.0, 13.7	2.1, 13.2	2.0, 13.7
ERT duration, n (%)[a]			
≥ 2 to < 3 years	4 (6.2)	5 (16.7)	9 (9.5)
≥ 3 to < 5 years	16 (24.6)	6 (20.0)	22 (23.2)
≥ 5 years	45 (69.2)	19 (63.3)	64 (67.4)
Age at diagnosis (years)			
n	85	38	123
Mean (SD)	39.9 (13.82)	36.9 (15.30)	38.9 (14.30)
Median (Q1, Q3)	40.0 (30.0, 51.0)	40.0 (26.0, 49.0)	40.0 (30.0, 51.0)
Min, max	1, 66	7, 63	1, 66
Age at first ERT dose (years)[b]			
n	65	30	95
Mean (SD)	40.8 (12.71)	38.7 (15.14)	40.2 (13.48)
Median (Q1, Q3)	41.0 (32.0, 52.0)	40.5 (26.0, 51.0)	41.0 (31.0, 52.0)
Min, max	9, 66	12, 62	9, 66

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; max = maximum; min = minimum; ITT = Intent-to-Treat; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: CipaglucosidaseAlfa/Miglustat= ATB200/AT2221
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the ITT Population.
[a] Enzyme replacement therapy duration was calculated as ROUND ([date of informed consent - date of first dose of ERT]/365.25, 0.1).
[b] For subjects who were ERT-experienced only.
Source: CSR Table 14.1.3.2 (t0dise0char.sas)

表 2.7.6 - 35　ATB200-03 試験：他のベースライン特性（ITT 集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Using assistive devices at Baseline, n (%)			
Yes	17 (20.0)	11 (28.9)	28 (22.8)
No	68 (80.0)	27 (71.1)	95 (77.2)
History of falls, n (%)			
Yes	44 (51.8)	17 (44.7)	61 (49.6)
No	41 (48.2)	21 (55.3)	62 (50.4)
History of IARs, n (%)			
Yes	18 (21.2)	6 (15.8)	24 (19.5)
No	67 (78.8)	32 (84.2)	99 (80.5)
Baseline 6MWD (meters)[a]			
n	85	38	123
Mean (SD)	357.931 (111.843)	350.142 (119.776)	355.524 (113.915)
Median (Q1, Q3)	359.500 (298.900, 418.500)	358.450 (285.500, 420.000)	359.500 (296.050, 420.000)
Min, max	79.00, 575.00	112.50, 623.00	79.00, 623.00
Baseline % predicted 6MWD(%)[a]			

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
n	85	38	123
Mean (SD)	57.819 (15.797)	55.693 (17.179)	57.162 (16.196)
Median (Q1, Q3)	59.200 (48.200, 69.450)	55.850 (46.550, 69.350)	57.950 (48.100, 69.450)
Min, max	11.10, 91.00	17.10, 83.20	11.10, 91.00
Baseline 6MWD category 1, n (%)[a]			
≥ 75 to < 150 m	4 (4.7)	4 (10.5)	8 (6.5)
≥ 150 to < 400 m	55 (64.7)	22 (57.9)	77 (62.6)
≥ 400 m	26 (30.6)	12 (31.6)	38 (30.9)
Baseline pulmonary function[b]			
Sitting % predicted FVC			
n	85	38	123
Mean (SD)	70.74 (19.573)	70.04 (21.301)	70.52 (20.037)
Median (Q1, Q3)	70.00 (56.00, 84.00)	71.25 (50.00, 89.00)	70.00 (55.00, 85.50)
Min, max	30.5, 132.5	31.5, 122.0	30.5, 132.5

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair; Hex4 = hexose tetrasaccharide; IAR = infusion-associated reaction; ITT = Intent-to-Treat; max = maximum; min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: CipaglucosidaseAlfa/Miglustat= ATB200/AT2221
Note: Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair total score ranged from 4 (normal performance) to 27 (worst performance); manual muscle test total score ranges from 0 to 80, with lower scores indicating lower overall muscle strength.
Note: Median in "< Median" and "≥ Median" was the median of the total group in the ITT Population.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the ITT Population.
[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.
[b] Baseline for FVC was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date for each parameter.
Source: CSR Table 14.1.3.3

4.2　有効性

本項の有効性解析に用いた解析対象集団の定義を以下に示す。

ITT 集団	治験薬を少なくとも 1 回投与された無作為化された被験者全員から構成される。
ITT-OBS 集団	すべての利用可能な観察データを用いて、ベースライン後の欠測データに対する補完を行わない ITT 集団。つまり、Week 52 を含むいずれの時点の欠測値も補完しない。
ITT-LOCF 集団	欠測データをベースライン後の最後の利用可能なデータに置き換えた ITT 集団

4.2.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目（外れ値の被験者を含む ITT 集団）

ITT 集団（ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団を含む）における主要評価項目及び重要な副次評価項目の 6 項目の結果を表 2.7.6 - 36 に示す。

ITT 集団では、主要評価項目である 6MWD はでは本併用群で ALGLU/プラセボ群を上回る改善が認められたものの、統計学的優越性は示されなかった（片側 p=0.304）。最初の重要な副次評

価項目である FVC（予測値に対する%）は、本併用群と ALGLU/プラセボ群との間に名目上統計学的に有意な差が認められ（片側 p=0.024）、これは臨床的に意味のある差であった。

統計解析計画書（SAP）に従い、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、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<0.01）。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、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（95% CI）は 6.61（−15.12, 28.35）であり、名目上の片側 p 値は 0.275 であった（CSR, Table 14.2.2.4.1）。

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裏付けるため、事後解析として global test を実施した。これにより ITT 集団で名目上の有意差（両側 p=0.022）が認められたことから、ITT 集団におけるこれらの評価項目の個々の結果が裏付けられた（CSR, Table 14.2.14.3）。

表 2.7.6 - 36　ATB200-03 試験：主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT 集団）

Level Endpoint	Number of Observations Used for Analysis in Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Number of Observations Used for Analysis in Alglucosidase Alfa/Placebo	LS Mean Treatment Difference (SE)[a]	95% CI of Difference	1-sided p-value
Primary endpoint[b]					
CHG to Week 52 in 6MWD (meters)	81	37	5.33 (10.367)	(-15.21, 25.88)	0.304
First key secondary endpoint[c]					
CHG to Week 52 in sitting % predicted FVC	84	38	2.32 (1.162)	(0.02, 4.62)	0.024
Additional key secondary endpoints[c]					
CHG to Week 52 in MMT lower extremity score[d]	80	35	0.99 (0.716)	(-0.43, 2.41)	0.084
CHG to Week 26 in 6MWD (meters)	85	38	5.46 (6.484)	(-7.39, 18.30)	0.201
CHG to Week 52 in PROMIS-Physical Function total score[e]	84	38	1.37 (1.714)	(-2.03, 4.77)	0.213
CHG to Week 52 in PROMIS-Fatigue total score[e]	85	38	0.13 (1.079)	(-2.00, 2.27)	0.549
CHG to Week 52 in GSGC total score[f]	72	31	-1.30 (0.524)	(-2.34, -0.26)	0.007

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair; ITT = Intent-to-Treat; ITT-LOCF = Intent-to-Treat-Last Observation Carried Forward; ITT-OBS = Intent-to-Treat–Observed; 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] Mixed-effect model for repeated measures approach was used for the primary analysis of the primary endpoint based on the ITT-OBS Population.

[c] Analysis of covariance model was used for the primary analysis of the key secondary endpoints based on the ITT-LOCF Population.

[d] The total score for the MMT lower extremity strength included the following 8 body parts: right/left hip flexion, right/left hip abduction, right/left knee flexion, and right/left knee extension. Total score ranged from 0 to 40, with the lower score indicating weaker muscle strength.
[e] The total score was calculated by summing scores (1 to 5) across all items.
[f] GSGC total score was the sum of 4 tests and ranged from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).
Source: CSR Table 14.2.1.1.1 (t0eff0sum2.sas)

4.2.2　外れ値の被験者を除いた ITT 集団における有効性

表 2.7.6 - 37 に外れ値の被験者を除いた ITT 集団における 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量、MMRM 解析（ITT-OBS 集団）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団）を示す。

6MWD の結果は、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群でより改善されたが、名目上統計学的優越性は示されなかった（片側 p=0.048）。Week 52 での実測値に基づく変化量（平均値）は、本併用群 20.6 m、ALGLU/プラセボ群 8.0 m であった。

座位 FVC（予測値に対する%）の結果については、本併用群は ALGLU/プラセボ群と比較して名目上統計学的に有意に改善し（片側 p=0.012）、臨床的に意味のある差が認められた（CSR, Table 14.2.3.2.1.b1）。Week 52 での LOCF 値に基づく変化量（平均値）は本併用群−0.9%、ALGLU/プラセボ群−4.0%であった（CSR, Table 14.2.3.1.1.b1）。

外れ値の被験者を除いた ITT 集団においても、主要評価項目及び最初の重要な副次評価項目［6MWD 及び FVC（予測値に対する%）］の global test を実施した。この結果から、外れ値の被験者を除いた ITT 集団における本併用の治療効果の意義及び一貫性がさらに裏付けられた（名目上、両側 p=0.010）（CSR, Table 14.2.14.3.b1）。

MMT 下肢スコアの結果から、運動機能の全体的改善が裏付けられた。Week 52 での LOCF 値に基づく変化量（平均値）は本併用群 1.6、ALGLU/プラセボ群 0.9 であった（CSR, Table 14.2.4.1.1.b1）。Week 26 での 6MWD の変化量（平均値）は、Week 52 での結果と概ね一致した。PROMIS（身体機能）の結果は、本併用群で ALGLU/プラセボ群に比べ数値上の改善がみられたが、これらの改善は臨床的に意味のあるものではなかった。PROMIS（疲労）スコアの改善は、いずれの投与群でも同程度であった。GSGC は、ALGLU/プラセボ群に比べ本併用群で名目上有意な改善が認められた（片側 p=0.004）（CSR, Table 14.2.8.2.1.b1）。

表 2.7.6 - 37　ATB200-03 試験：6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量の要約（外れ値の被験者を除いた ITT 集団）及び MMRM 解析（外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline[a]				
n	85	--	37	--
Mean (SD)	357.93 (111.843)	--	350.95 (121.322)	--
Median (Q1, Q3)	359.50 (298.90, 418.50)	--	365.50 (285.50, 420.00)	--

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Min, max	79.0, 575.0	--	112.5, 623.0	--
Week 52-Observed				
n	81	81	36	36
Mean (SD)	376.41 (122.925)	20.56 (42.266)	359.70 (137.361)	8.02 (40.564)
Median (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 465.00)	12.50 (-3.75, 43.50)	371.75 (262.50, 457.50)	3.15 (-21.75, 22.78)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
Week 52-LOCF				
n	85	85	37	37
Mean (SD)	378.72 (123.348)	20.79 (42.773)	358.19 (135.750)	7.24 (40.277)
Median (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 473.00)	12.50 (-6.90, 43.50)	370.00 (263.00, 446.50)	1.40 (-21.00, 20.00)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
MMRM parameter estimation and comparison at Week 52[b]				
n	81		36	
LS mean (SE)	21.31 (4.649)		7.10 (7.043)	
95% CI of LS means	(12.10, 30.53)		(-6.86, 21.06)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			14.21 (8.481)	
95% CI of difference			(-2.60, 31.02)	
1-sided p-value			0.048	
Parameter estimation and comparison from nonparametric ANCOVA[c]				
Difference in LS means (SE) (cipaglucosidase alfa - alglucosidase alfa/placebo)			13.66 (7.564)	
95% CI of difference			(-1.17, 28.48)	
1-sided p-value			0.036	

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat-Observed; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] The MMRM approach (using restricted maximum likelihood estimation) was used for analysis. The model included terms for treatment, baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced), gender, time, and treatment-by-time interaction. Time was used as a repeated measure, and an unstructured covariance approach was applied.

[c] Nonparametric ANCOVA compared between the treatment groups, adjusting for baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced) as strata, and gender.

Source: CSR Table 14.2.2.1.1.b1 (t06mwd0sum0exc.sas), CSR Table 14.2.2.2.1.b.1 (t06mwd0mmrm10exc.sas), CSR Table 14.2.2.4.1.b1 (t06mwd0itt0exc.sas)

4.2.3　ERT 既治療被験者集団における有効性

ERT 既治療被験者集団における 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）、MMRM 解析（ITT-OBS 集団）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団）を表 2.7.6 - 38 に示す。

外れ値の被験者は ERT 未治療であったため、ERT 既治療被験者集団の結果は影響を受けなかった。

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%）の両者に臨床的に意味のあるかつ名目上有意な改善が認められた［それぞれ、片側 p=0.023（ノンパラメトリック randomization-based ANCOVA に基づく）、及び片側 p=0.003（CSR, Table 14.2.3.5.3.b1）］。6MWD（予測値に対する%）の結果についても ALGLU/プラセボ群に比べ本併用群で名目上有意な改善が認められたことから、6MWD の改善がさらに裏付けられた（片側 p=0.02）（CSR, Table 14.2.9.2.a1.b1）。Week 52 での 6MWD の実測値に基づく変化量（平均値）は、本併用群 16.3 m、ALGLU/プラセボ群 0.7 m であった。Week 52 での 6MWD（予測値に対する%）の LOCF 値に基づく変化量（平均値）は、本併用群 3.2%、ALGLU/プラセボ群 0.3%であった（CSR, Table 14.2.9.1.a1.b1）。Week 52 での FVC（予測値に対する%）の LOCF 値に基づく変化量（平均値）は、本併用群 0.1%、ALGLU/プラセボ群−4.0%であった（CSR, Table 14.2.3.1.1.a1.b1）。

MMT 下肢スコアではいずれの投与群でも改善が認められ、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で良好な傾向が認められた。Week 26 での 6MWD の変化量（平均値）は、Week 52 での結果と概ね一致した。PROMIS（身体機能）スコアにおいても改善が認められ、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で良好な傾向が認められた。PROMIS（疲労）スコアの改善は、いずれの投与群でも同程度であった。全体集団と同様に、GSGC については、ALGLU/プラセボ群に比べ本併用群で名目上有意な改善が認められた（片側 p=0.025）（CSR, Table 14.2.8.2.1.a1.b1）。

表 2.7.6 - 38　ATB200-03 試験：ERT 既治療被験者集団における 6MWD の Week 52 のベースラインからの変化量（ITT 集団）及び MMRM 解析（ITT-OBS 集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline[a]				
n	65		30	
Mean (SD)	346.94 (110.213)		334.62 (114.023)	
Median (Q1, Q3)	352.50 (294.50, 403.00)		343.50 (260.60, 420.00)	
Min, max	79.0, 557.5		112.5, 532.3	
Week 52-Observed				
n	61	61	29	29
Mean (SD)	359.79 (122.494)	16.34 (39.462)	335.66 (131.666)	0.70 (39.841)
Median (Q1, Q3)	360.50 (296.00, 428.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	348.00 (250.40, 438.60)	-8.65 (-24.40, 17.35)
Min, max	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0
Week 52-LOCF				
n	65	65	30	30
Mean (SD)	363.83 (123.522)	16.89 (40.393)	334.60 (129.506)	-0.02 (39.345)
Median (Q1, Q3)	363.50 (296.00, 435.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	339.03 (250.40, 438.60)	-8.93 (-24.40, 17.35)
Min, max	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Parameter estimation and comparison from MMRM[b]				
n	61		29	
LS means (SE)	17.04 (5.151)		0.59 (7.569)	
95% CI of LS means	(6.79, 27.29)		(-14.5, 15.65)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			16.45 (9.209)	
95% CI of difference			(-1.86, 34.77)	
1-sided p-value			0.039	
Parameter estimation and comparison from nonparametric ANCOVA[c]				
Difference in LS means (SE) (cipaglucosidase alfa - alglucosidase alfa/placebo)			16.76 (8.433)	
95% CI of difference			(0.24, 33.29)	
1-sided p-value			0.023	

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat-Observed; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] The MMRM approach (using restricted maximum likelihood estimation) was used for analysis. The model includes terms for treatment, baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), gender, time, and treatment-by-time interaction. Time was used as a repeated measure and an unstructured covariance approach was applied.

[c] Nonparametric ANCOVA compared between the treatment groups, adjusting for baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source:CSR Table 14.2.2.1.1.a1.b1 (t06mwd0sum0exc0ert.sas), CSR Table 14.2.2.5.3.b1 (t0ert0mmrm0chg0exc.sas), CSR Table 14.2.2.4.1.a1.b1 (t06mwd0ert0ancova2.sas)

4.2.4　外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における有効性

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び MMRM 解析（ITT-OBS 集団）を表 2.7.6 - 39 に示す。

ERT 未治療被験者集団では、主要評価項目及び重要な副次評価項目すべてにおいて、いずれの投与群でも概ね同程度の改善が認められた。いずれの投与群でも、Week 52 での 6MWD、Week 26 での 6MWD、MMT 下肢スコア、PROMIS（身体機能）、及び PROMIS（疲労）に改善が認められた。数値上は、Week 52 での 6MWD、PROMIS（身体機能）、及び PROMIS（疲労）については、ALGLU/プラセボ群がより良好な結果であり、Week 26 での 6MWD 及び MMT 下肢スコアについては本併用群がより良好であった。本併用群では GSGC に改善がみられたが、ALGLU/プラセボ群では改善がみられなかった。しかし、この差は有意ではなかった。いずれの投与群でも FVC（予測値に対する%）の同程度の低下が認められたが、これは ERT 未治療被験者集団においてベースラインの FVC が比較的高かったことが影響した可能性がある。

表 2.7.6 - 39　ATB200-03 試験：ERT 未治療被験者集団における 6MWD の Week 52 のベースラインからの変化量（外れ値の被験者を除いた ITT 集団）及び MMRM 解析（外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline[a]				
n	20	–	7	–
Mean (SD)	393.64 (112.388)	–	420.94 (135.749)	–
Median (Q1, Q3)	375.15 (329.50, 498.75)	–	385.50 (351.40, 522.65)	–
Min, max	154.0, 575.0	–	201.0, 623.0	–
Week 52-Observed				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
Median (Q1, Q3)	452.58 (348.75, 505.65)	24.00 (-0.00, 69.73)	446.50 (370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
Min, max	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
Median (Q1, Q3)	452.58 (348.75, 505.65)	24.00 (-0.00, 69.73)	446.50 (370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
Min, max	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5
Parameter estimation and comparison from MMRM[b]				
n	20		7	
LS means (SE)	32.92 (9.912)		39.47 (17.150)	
95% CI of LS means	(12.40, 53.44)		(4.08, 74.87)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-6.55 (20.207)	
95% CI of difference			(-48.19, 35.08)	
1-sided p-value			0.626	

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat–Observed; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] The MMRM approach (using restricted maximum likelihood estimation) was used for analysis. The model includes terms for treatment, baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), gender, time, and treatment-by-time interaction. Time was used as a repeated measure and an unstructured covariance approach was applied.

Source:CSR Table 14.2.2.1.1.a1.b1 (t06mwd0sum0exc0ert.sas) and CSR Table 14.2.2.5.3.b1 (t0ert0mmrm0chg0exc.sas)

4.3　薬物動態、薬力学、及び免疫原性

4.3.1　　薬物動態

母集団 PK 解析の結果、シパグルコシダーゼ アルファ投与後の曝露量は、ALGLU 投与後に比べて低かった。これは主に、シパグルコシダーゼ アルファの消失には分布相での線形クリアランス（CL）に加えて、非線形 CL があるためと考える。このシパグルコシダーゼ アルファでの非線形 CL は、シパグルコシダーゼ アルファの組織への取込み増加に関連しているため、有効性の改善と関連している。この所見は、ミグルスタットによる循環血中での安定化及びマンノース-6-リン酸受容体によるシパグルコシダーゼ アルファの取込み改善と一致する。

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 を投与後の総 GAA タンパク質の曝露量は、ERT 既治療被験者集団と ERT 未治療被験者集団の間で生物学的同等性の基準を満たした。

ERT 未治療被験者集団からの経時採血による副次的なノンコンパートメント PK 解析において、シパグルコシダーゼ アルファ投与時の総 GAA タンパク質の曝露量の特徴が明らかになった。ERT 既治療被験者集団と同様に、ERT 未治療被験者集団でも非線形 CL によりシパグルコシダーゼ アルファの $t_{1/2\alpha}$ は短かったことから、組織への取込みが向上していることが示唆された。シパグルコシダーゼ アルファ投与時は、$AUC_{tmax\text{-}24h}$ が大きかったことから、酵素安定化剤ミグルスタットの追加による効果がさらに確認された。経時サンプリングを行った ERT 未治療被験者集団におけるミグルスタットの PK は、過去の ATB200-02 試験における ERT 未治療被験者集団の PK の結果と一致した。

4.3.2　　薬力学

ITT 集団（表 2.7.6 - 40）において、筋損傷バイオマーカーである CK（平均値）は本併用群では 22.4%減少、対照薬群では 15.6%上昇した（$p<0.001$）。疾患基質蓄積のバイオマーカーである Hex4 は本併用群では 31.5%減少、対照薬群では 11.0%上昇した（$p<0.001$）。
ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団（CSR Table 48 及び Table 49）のいずれの解析集団においても、CK 及び Hex4 は、本併用群で名目上有意に低下した（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.6 - 40　ATB200-03 試験：CK 及び Hex4 の実測値（ベースライン及び Week 52）（外れ値の被験者を除いた ITT 集団）

Parameter / Visit	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)		
	Absolute Value	CHG	Percent CHG	Absolute Value	CHG	Percent CHG
CK (U/L)						
Baseline						
n	85	–	–	37	–	–
Mean (SD)	447.0 (399.52)	–	–	527.8 (426.57)	–	–
Median (Q1, Q3)	312.0 (204.0, 539.0)	–	–	366.0 (284.0, 623.0)	–	–
Min, max	31,2273	–	–	84, 2215	–	–
Week 52-LOCF						
n	85	85	85	37	37	37
Mean (SD)	316.5 (277.20)	-130.5 (231.18)	-22.42 (26.142)	588.0 (482.23)	60.2 (159.49)	15.61 (36.310)
Median (Q1, Q3)	232.0 (154.0, 330.0)	-64.0 (-149.0, -24.0)	-24.79 (-38.87, -7.62)	441.0 (330.0, 688.0)	42.0 (-20.0, 131.0)	8.88 (-5.79, 33.33)
Min, max	30, 1381	-1028, 321	-71.2, 55.4	112, 2680	-377, 465	-44.3, 140.5
Hex4 (mmol/mol creatinine)						
Baseline						
n	84	–	–	37	–	–
Mean (SD)	4.61 (3.374)	–	–	6.92 (6.936)	–	–
Median (Q1, Q3)	3.60 (2.30, 6.05)	–	–	4.60 (3.20, 8.80)	–	–
Min, max	0.4, 18.1	–	–	1.5, 33.8	–	–
Week 52-LOCF						
n	85	84	84	37	37	37
Mean (SD)	2.74 (1.662)	-1.88 (2.380)	-31.52 (31.078)	8.14 (10.501)	1.22 (4.432)	10.96 (34.697)
Median (Q1, Q3)	2.30 (1.70, 3.50)	-1.10 (-2.75, -0.50)	-37.37 (-49.08, -18.23)	3.80 (3.20, 7.20)	0.30 (-0.80, 1.10)	12.50 (-14.29, 24.21)
Min, max	0.4, 10.2	-13.8, 2.9	-76.2, 138.1	2.0, 48.6	-5.0, 19.2	-56.8, 81.0

Abbreviations: CHG = change from baseline; CK = creatine kinase; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; max = maximum; min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation

Note: Percent change from baseline = (Value at a visit - Baseline value) / Baseline value *100.
Baseline was defined as the last available result on or prior to the first dose date.

Source: CSR Table 14.4.1.1.b1 (t0pp0sum0exc.sas)

4.3.3　免疫原性

ERT 既治療被験者集団において、シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU を投与された被験者の大半（それぞれ 84.6%及び 73.3%）は、ベースライン時に特異的抗薬物抗体が陽性であった。抗薬物抗体陽性の ERT 既治療被験者集団の割合は、ベースライン時から最終来院時まで概ね安定しており、最終来院時の抗薬物抗体陽性の割合は、シパグルコシダーゼ アルファ投与では 77.6%、ALGLU 投与では 81.5%であった（表 2.7.6 - 41）。

表 2.7.6 - 41　ATB200-03 試験：来院別、ERT 歴別の特異的抗薬物抗体陽性の被験者割合

		Positive Specific for rhGAA antibodies n (%) of N			
		Cipaglucosidase Alfa		Alglucosidase Alfa	
Visit	Visit Day	ERT-experienced	ERT-naïve	ERT-experienced	ERT-naïve
3	1	55 (84.6) of 65	3 (15) of 20	22 (73.3) of 30	0 (0) of 8
4	14	53 (82.8) of 64	3 (15) of 20 (15)	23 (76.7) of 30	0 (0) of 8
5	28	56 (86.2) of 65	3 (15) of 20	22 (73.3) of 30	2 (25) of 8
6	42	54 (84.4) of 64	8 (40) of 20	23 (76.7) of 30	5 (62.5) of 8
7	84	51 (79.7) of 64	16 (84.2) of 19	22 (73.3) of 30	8 (100) of 8
8	182	48 (82.8) of 58	18 (94.7) of 19	22 (73.3) of 30	7 (100) of 7
9	266	47 (79.7) of 59	18 (90) of 20	21 (75) of 28	7 (100) of 7
10	364	45 (77.6) of 58	15 (93.8) of 16	22 (81.5) of 27	6 (100) of 6

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; rhGAA = recombinant human acid α-glucosidase
Source: CSR Table 55

安全性に対する免疫原性の影響を、表及びグラフによる要約を用いて評価した。治験薬投与に伴う有害事象の発現割合は全体に低かった。SOC により層別化した有害事象に対して最大抗体価をプロットしたところ、有害事象と免疫原性の間に明らかな傾向は認められなかった。度数分布表を作成し、様々な免疫原性マーカー別（特異的抗薬物抗体陽性、3 種類の中和抗体分析、抗体の ALGLU への交差反応性、及び抗薬物 IgE 抗体）に SOC で層別化した有害事象発現割合を要約したが、有害事象と免疫原性の間に明らかな傾向は認められなかった。免疫原性と IAR の関係を解析したところ、IAR の発現と抗薬物 IgE 抗体又は総抗薬物抗体の発現割合との間に明らかな傾向は認められなかった。各免疫原性マーカー（特異的抗薬物抗体陽性、抗体の ALGLU への交差反応性、3 種類の中和抗体、及び抗薬物 IgE 抗体）の影響を、共変量プロットのグラフを検討することにより、また（a）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、（b）PD バイオマーカー（Hex4 及び CK）、並びに（c）有効性評価項目（6MWD 及び FVC）に対する免疫原性の共変量効果を推定することにより解析した。全体として、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 に明らかな影響を及ぼさなかった。また、全体として、免疫原性マーカーは、Hex4 及び CK に対するシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU による作用に影響を及ぼさなかった。全体として、免疫原性

マーカーは、6MWT 又は FVC に対するシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU の作用に明らかな影響を及ぼさなかった。

4.4　安全性

4.4.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6 - 42 に示す。治験薬の総曝露期間はいずれの投与群でも同程度であった。

表 2.7.6 - 42　ATB200-03 試験：治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Number of administered doses			
n	85	38	123
Mean (SD)	25.7 (3.79)	26.2 (1.99)	25.8 (3.34)
Median (Q1, Q3)	27.0 (25.0, 27.0)	27.0 (26.0, 27.0)	27.0 (25.0, 27.0)
Min, max	3, 30	17, 28	3, 30
Duration of treatment[a] (months)			
n	85	38	123
Mean (SD)	11.789 (1.795)	11.968 (0.705)	11.845 (1.541)
Median (Q1, Q3)	12.007 (11.974, 12.072)	12.039 (12.007, 12.072)	12.007 (12.007, 12.072)
Min, max	0.95, 14.80	7.86, 12.93	0.95, 14.80
Duration of treatment[a] (months) n (%)			
≤ 3	1 (1.2)	0	1 (0.8)
> 3 to ≤ 6	1 (1.2)	0	1 (0.8)
> 6 to ≤ 9	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
> 9 to ≤ 12	19 (22.4)	4 (10.5)	23 (18.7)
> 12	62 (72.9)	33 (86.8)	95 (77.2)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
[a] Duration of treatment (months) = (date of last dose - date of first dose + 1) / 30.4.
Source: CSR Table 14.1.6.1 (t0drgexp0ova.sas)

4.4.2　有害事象の簡潔な要約

有害事象の発現状況を表 2.7.6 - 43 に示す。本試験期間中に被験者 118 例（98.9%）に有害事象が認められた。有害事象の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%及び 97.4%）。治験薬と関連がある有害事象は 40 例（32.5%）に認められた（ぞれぞれ 30.6%及び 36.8%）。重篤な有害事象が被験者 9 例に発現したが（本併用群 8 例、ALGLU/プラセボ群 1 例）、このうち治験薬と関連がある有害事象は本併用群の 1 件（アナフィラキシー様反

応）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 1 例）、死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6 - 43　ATB200-03 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)			Total (N = 123) n (%)
	Cipaglucosidase Alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Alglucosidase Alfa n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)	
Subjects who had any TEAE			81 (95.3)			37 (97.4)	118 (95.9)
Subjects who had any TEAE leading to study drug discontinuation	–	–	2 (2.4)	–	–	1 (2.6)	3 (2.4)
Subjects who had any study drug-related TEAE	24 (28.2)	18 (21.2)	26 (30.6)	10 (26.3)	11 (28.9)	14 (36.8)	40 (32.5)
Subjects who had any study drug-related TEAE leading to study drug discontinuation	2 (2.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (1.6)
Subjects who had any TESAE			8 (9.4)			1 (2.6)	9 (7.3)
Subjects who had any TESAE leading to study drug discontinuation	–	–	1 (1.2)	–	–	1 (2.6)	2 (1.6)
Subjects who had any study drug-related TESAE	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.8)
Subjects who had any study drug-related TESAE leading to study drug discontinuation	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.8)
Subjects who had any TEAE leading to death	–	–	0	–	–	0	0

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Note: A TEAE was defined as any event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug.
Note: A study drug-related TEAE was defined as a 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: CSR Table 14.3.1.1.1 (t0teae0ova.sas)

4.4.3　有害事象の分析

全ての有害事象及び治験薬と関連があるすべての有害事象をそれぞれ表 2.7.6 - 44 及び表 2.7.6 - 45 に示す。

52 週間の投与期間中、有害事象は被験者 118 例（95.9%）に認められ、有害事象の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 81 例（95.3%）及び 37 例（97.4%）］。有害事象の重症度は、大半が軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、本併用群に 8 例 13 件（腹痛、小腸炎、嘔吐、悪寒、アナフィラキシー反応、偶発的過量投与、転倒、心拍数不整、呼吸困難、そう痒症、蕁麻疹、大動脈瘤、潮紅）、ALGLU/プラセボ群に 2 例 3 件（憩室炎、脳血管発作、糖尿）報告された。

頻度の高い SOC は、本併用群では「感染症および寄生虫症」49 例（57.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」45 例（52.9%）、「傷害、中毒および処置合併症」36 例（42.4%）、「神経系障害」33 例（38.8%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」31 例（36.5%）、「胃腸障害」28 例（32.9%）であり、ALGLU/プラセボ群では、「感染症および寄生虫症」21 例（55.3%）、「傷害、中毒および処置合併症」18 例（47.4%）、「筋骨格系および結合組織障害」18 例（47.4%）、「胃腸障害」17 例（44.7%）であった。

頻度の高い有害事象（本併用群及び ALGLU/プラセボ群の発現割合）は、転倒［それぞれ 25 例（29.4%）及び 15 例（39.5%）、以下同様］、頭痛［20 例（23.5%）及び 9 例（23.7%）］、上咽頭炎［19 例（22.4%）及び 3 例（7.9%）］等であった。

治験薬と関連がある有害事象は 40 例（32.5%）に認められ、投与群別では本併用群 26 例（30.6%）、ALGLU/プラセボ群 14 例（36.8%）であった。

治験薬との関連がある頻度の高い有害事象は、本併用群では頭痛 6 例（7.1%）及び下痢 5 例（5.9%）であり、ALGLU/プラセボ群では悪心 5 例（13.2%）及び疲労 4 例（10.5%）であった。

表 2.7.6 - 44　ATB200-03 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Subjects with Any TEAE		81 (95.3)	37 (97.4)	118 (95.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (4.7)	0	4 (3.3)
Anaemia	貧血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Cardiac disorders	心臓障害	7 (8.2)	2 (5.3)	9 (7.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Tachycardia	頻脈	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Bradycardia	徐脈	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Cardiac flutter	心粗動	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Palpitations	動悸	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Glycogen storage disease type II	２型糖原貯蔵障害	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (4.7)	2 (5.3)	6 (4.9)
Ear pain	耳痛	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Tinnitus	耳鳴	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Motion sickness	乗物酔い	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Eye disorders	眼障害	3 (3.5)	3 (7.9)	6 (4.9)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Retinal disorder	網膜障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28 (32.9)	17 (44.7)	45 (36.6)
Diarrhoea	下痢	11 (12.9)	4 (10.5)	15 (12.2)
Nausea	悪心	10 (11.8)	8 (21.1)	18 (14.6)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (5.9)	2 (5.3)	7 (5.7)
Vomiting	嘔吐	5 (5.9)	1 (2.6)	6 (4.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (4.7)	3 (7.9)	7 (5.7)
Abdominal pain	腹痛	3 (3.5)	3 (7.9)	6 (4.9)
Flatulence	鼓腸	3 (3.5)	2 (5.3)	5 (4.1)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Constipation	便秘	2 (2.4)	3 (7.9)	5 (4.1)
Dyspepsia	消化不良	2 (2.4)	2 (5.3)	4 (3.3)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Toothache	歯痛	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Anal incontinence	肛門失禁	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Enteritis	小腸炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Oral pain	口腔内痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Gastritis	胃炎	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	1 (2.6)	1 (0.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	31 (36.5)	14 (36.8)	45 (36.6)
Fatigue	疲労	8 (9.4)	5 (13.2)	13 (10.6)
Pain	疼痛	6 (7.1)	1 (2.6)	7 (5.7)
Pyrexia	発熱	6 (7.1)	1 (2.6)	7 (5.7)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	4 (4.7)	0	4 (3.3)
Chills	悪寒	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	3 (3.5)	1 (2.6)	4 (3.3)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Malaise	倦怠感	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Asthenia	無力症	1 (1.2)	4 (10.5)	5 (4.1)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Drug withdrawal syndrome	薬剤離脱症候群	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Feeling jittery	びくびく感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Gait disturbance	歩行障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Infusion site bruising	注入部位内出血	1 (1.2)	2 (5.3)	3 (2.4)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Thirst	口渇	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vaccination site erythema	ワクチン接種部位紅斑	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vaccination site swelling	ワクチン接種部位腫脹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Application site eczema	適用部位湿疹	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Application site rash	適用部位発疹	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Disease progression	疾患進行	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Feeling hot	熱感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	2 (5.3)	2 (1.6)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Infusion site rash	注入部位発疹	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Injection site pain	注射部位疼痛	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	49 (57.6)	21 (55.3)	70 (56.9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	19 (22.4)	3 (7.9)	22 (17.9)
Urinary tract infection	尿路感染	12 (14.1)	2 (5.3)	14 (11.4)
Rhinitis	鼻炎	6 (7.1)	2 (5.3)	8 (6.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (4.7)	3 (7.9)	7 (5.7)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	4 (4.7)	1 (2.6)	5 (4.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (3.5)	6 (15.8)	9 (7.3)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Otitis media	中耳炎	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Tooth infection	歯感染	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Viral rhinitis	ウイルス性鼻炎	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Cystitis	膀胱炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Fungal infection	真菌感染	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Labyrinthitis	迷路炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.2)	2 (5.3)	3 (2.4)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Pneumonia	肺炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Viral infection	ウイルス感染	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Viral myositis	ウイルス性筋炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Ear infection	耳感染	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	36 (42.4)	18 (47.4)	54 (43.9)
Fall	転倒	25 (29.4)	15 (39.5)	40 (32.5)
Contusion	挫傷	6 (7.1)	3 (7.9)	9 (7.3)
Muscle strain	肉離れ	4 (4.7)	0	4 (3.3)
Limb injury	四肢損傷	3 (3.5)	2 (5.3)	5 (4.1)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Skin laceration	皮膚裂傷	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Face injury	顔面損傷	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Joint injury	関節損傷	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Spinal column injury	脊柱損傷	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Back injury	背部損傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Head injury	頭部損傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Ilium fracture	腸骨骨折	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Incision site inflammation	切開部位炎症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Procedural anxiety	処置に対する不安	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Road traffic accident	交通事故	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Scratch	引っかき傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Splinter	表在性異物	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Thermal burn	熱傷	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Wound	創傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Eye burns	眼の熱傷	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Pelvic fracture	骨盤骨折	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Investigations	臨床検査	17 (20.0)	3 (7.9)	20 (16.3)
Blood urine present	尿中血陽性	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Weight decreased	体重減少	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Blood glucose fluctuation	血中ブドウ糖変動	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Blood phosphorus increased	血中リン増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Body temperature increased	体温上昇	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Computerised tomogram abnormal	コンピュータ断層撮影異常	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	0	1 (0.8)
SARS-CoV-2 test positive	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vitamin D decreased	ビタミンＤ減少	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (1.2)	0	1 (0.8)
White blood cells urine	尿中白血球	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (5.9)	4 (10.5)	9 (7.3)
Acid-base balance disorder mixed	混合型酸塩基平衡障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Fluid retention	体液貯留	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Hyperchloraemia	高クロール血症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Iron deficiency	鉄欠乏	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	45 (52.9)	18 (47.4)	63 (51.2)
Myalgia	筋肉痛	14 (16.5)	5 (13.2)	19 (15.4)
Arthralgia	関節痛	13 (15.3)	5 (13.2)	18 (14.6)
Pain in extremity	四肢痛	11 (12.9)	2 (5.3)	13 (10.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	10 (11.8)	2 (5.3)	12 (9.8)
Back pain	背部痛	9 (10.6)	7 (18.4)	16 (13.0)
Muscle spasms	筋痙縮	8 (9.4)	1 (2.6)	9 (7.3)
Muscle fatigue	筋肉疲労	4 (4.7)	0	4 (3.3)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Neck pain	頚部痛	4 (4.7)	1 (2.6)	5 (4.1)
Muscular weakness	筋力低下	3 (3.5)	5 (13.2)	8 (6.5)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Arthritis	関節炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Coccydynia	尾骨痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Groin pain	鼠径部痛	1 (1.2)	2 (5.3)	3 (2.4)
Mobility decreased	運動性低下	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Muscle tightness	筋緊張	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Myalgia intercostal	肋間筋肉痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Myositis	筋炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Spinal pain	脊椎痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Thyroid adenoma	甲状腺腺腫	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Nervous system disorders	神経系障害	33 (38.8)	15 (39.5)	48 (39.0)
Headache	頭痛	20 (23.5)	9 (23.7)	29 (23.6)
Dizziness	浮動性めまい	8 (9.4)	3 (7.9)	11 (8.9)
Migraine	片頭痛	3 (3.5)	1 (2.6)	4 (3.3)
Paraesthesia	錯感覚	3 (3.5)	1 (2.6)	4 (3.3)
Burning sensation	灼熱感	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Neuralgia	神経痛	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Presyncope	失神寸前の状態	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Tremor	振戦	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Amnesia	健忘	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.2)	2 (5.3)	3 (2.4)
Cognitive disorder	認知障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Retrograde amnesia	逆行性健忘	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Tinel's sign	ティネル徴候	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (10.6)	4 (10.5)	13 (10.6)
Insomnia	不眠症	4 (4.7)	0	4 (3.3)
Depression	うつ病	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Panic attack	パニック発作	2 (2.4)	2 (5.3)	4 (3.3)
Affective disorder	感情障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Anxiety	不安	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Stress	ストレス	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Bruxism	歯ぎしり	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (9.4)	3 (7.9)	11 (8.9)
Haematuria	血尿	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Dysuria	排尿困難	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Bladder pain	膀胱痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Myoglobinuria	ミオグロビン尿	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Glycosuria	糖尿	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	6 (7.1)	3 (7.9)	9 (7.3)
Bartholin's cyst	バルトリン嚢腫	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Breast tenderness	乳房圧痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Endometriosis	子宮内膜症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Genital hypoaesthesia	性器感覚鈍麻	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Menorrhagia	月経過多	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Testicular pain	精巣痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vaginal haemorrhage	膣出血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Erectile dysfunction	勃起不全	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Prostatitis	前立腺炎	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Testicular cyst	精巣嚢胞	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (34.1)	10 (26.3)	39 (31.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	10 (11.8)	2 (5.3)	12 (9.8)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (7.1)	1 (2.6)	7 (5.7)
Nasal congestion	鼻閉	5 (5.9)	2 (5.3)	7 (5.7)
Cough	咳嗽	4 (4.7)	0	4 (3.3)
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Asthma	喘息	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Epistaxis	鼻出血	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Painful respiration	呼吸時疼痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Sneezing	くしゃみ	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Lung cyst	肺嚢胞	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Pharyngeal swelling	咽頭腫脹	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (10.6)	11 (28.9)	20 (16.3)
Pruritus	そう痒症	2 (2.4)	3 (7.9)	5 (4.1)
Rash	発疹	2 (2.4)	3 (7.9)	5 (4.1)
Rosacea	酒さ	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Ecchymosis	斑状出血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (2.6)	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Ingrown hair	内方発育毛	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Skin lesion	皮膚病変	0	2 (5.3)	2 (1.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Removal of internal fixation	内固定除去	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Wisdom teeth removal	智歯抜歯	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Vascular disorders	血管障害	13 (15.3)	4 (10.5)	17 (13.8)
Hypertension	高血圧	5 (5.9)	3 (7.9)	8 (6.5)
Flushing	潮紅	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Hot flush	ほてり	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
TEAE is defined as any event that started or changed in the intensity on or after the first dose of study drug.
A subject experiencing the same TEAE multiple times is counted once for the corresponding system organ class/preferred term.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA Version 23.0.
Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
TEAEs are sorted alphabetically by system organ classes, and within each system organ classes the preferred terms are sorted by descending order of frequency in the ATB200/AT2221 group.
Source: Listing 16.2.7.1, CSR Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6 - 45　ATB200-03 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Subjects with Any Treatment-related TEAE		26 (30.6)	14 (36.8)	40 (32.5)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Tachycardia	頻脈	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Palpitations	動悸	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Eye disorders	眼障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (12.9)	8 (21.1)	19 (15.4)
Diarrhoea	下痢	5 (5.9)	2 (5.3)	7 (5.7)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (3.5)	2 (5.3)	5 (4.1)
Nausea	悪心	2 (2.4)	5 (13.2)	7 (5.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)	2 (5.3)	3 (2.4)
Constipation	便秘	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Flatulence	鼓腸	1 (1.2)	2 (5.3)	3 (2.4)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Abdominal pain	腹痛	0	3 (7.9)	3 (2.4)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (2.6)	1 (0.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.4)	5 (13.2)	13 (10.6)
Pyrexia	発熱	3 (3.5)	1 (2.6)	4 (3.3)
Chills	悪寒	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Fatigue	疲労	1 (1.2)	4 (10.5)	5 (4.1)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Malaise	倦怠感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Pain	疼痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Asthenia	無力症	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Feeling hot	熱感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Investigations	臨床検査	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (4.7)	2 (5.3)	6 (4.9)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (16.5)	6 (15.8)	20 (16.3)
Headache	頭痛	6 (7.1)	2 (5.3)	8 (6.5)
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.7)	2 (5.3)	6 (4.9)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Cognitive disorder	認知障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Migraine	片頭痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Tremor	振戦	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.5)	1 (2.6)	4 (3.3)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (5.9)	2 (5.3)	7 (5.7)
Pruritus	そう痒症	2 (2.4)	2 (5.3)	4 (3.3)
Rash	発疹	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vascular disorders	血管障害	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Flushing	潮紅	2 (2.4)	0	2 (1.6)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	ATB200/AT2221 (N=85) n (%)	Alglucosidase alfa/Placebo (N=38) n (%)	Total (N=123) n (%)
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	0	1 (0.8)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
TEAE is defined as any event that started or changed in the intensity on or after the first dose of study drug.
A subject experiencing the same TEAE multiple times is counted once for the corresponding system organ class/preferred term.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA version 23.0.
Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
TEAEs are sorted alphabetically by system organ classes, and within each system organ classes the preferred terms are sorted by descending order of frequency in the ATB200/AT2221 group.
Source: Listing 16.2.7.2, CSR Table 14.3.1.2.8

4.4.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 4.6 項に示す。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.6 - 46 に示す。重篤な有害事象が被験者 9 例に発現した（本併用群 8 例、ALGLU/プラセボ群 1 例）。本併用群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。ALGLU/プラセボ群で認められた重篤な有害事象は脳血管発作のみであった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は本併用群の 1 件（アナフィラキシー様反応）のみであった（Module 2.7.4 表 2.7.4-17）。

試験中止に至った有害事象は本併用群に 3 例、ALGLU/プラセボ群に 1 例認められた。試験中止に至った有害事象は、本併用群では IAR 2 例（アナフィラキシー様反応及び悪寒各 1 例）及び COVID-19 肺炎 1 例（治験薬非投与下で発現）であった。治験薬との因果関係は IAR はいずれも関連あり、COVID-19 肺炎は関連なしであった。ALGLU/プラセボ群で報告された中止に至った有害事象は脳血管発作であり、治験薬と関連なしと判断された。なお、本併用群のアナフィラキシー様反応及び COVID-19 肺炎、ALGLU/プラセボ群の脳血管発作は重篤な有害事象であった（CSR, Table 14.3.2.3）。

表 2.7.6 - 46　ATB200-03 試験：重篤な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term – n (%)	器官別大分類 基本語	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Subjects with any serious TEAE		8 (9.4)	1 (2.6)	9 (7.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Bradycardia	徐脈	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Enteritis	小腸炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vomiting	嘔吐	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)

Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Viral myositis	ウイルス性筋炎	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Contusion	挫傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Ilium fracture	腸骨骨折	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Removal of internal fixation	内固定除去	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (1.2)	0	1 (0.8)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A subject experiencing the same TEAE multiple times is counted once for the corresponding system organ class/preferred term.
Note: SOCs and preferred terms were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
Note: TEAEs are sorted alphabetically by system organ classes, and within each system organ classes the preferred terms are sorted by descending order of frequency in the cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: CSR Table 14.3.1.2.6 (t0teae0soc0pt0ser.sas)

4.4.5　IAR

IAR は被験者 31 例で 128 件報告され、その内訳は本併用群 21 例（24.7%）及び ALGLU/プラセボ群 10 例（26.3%）であり、発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。

IAR は本併用群で報告されたアナフィラキシー様反応を除き、すべて非重篤と判断された。

IAR の発現割合を表 2.7.6 - 47 に示す。頻度の高い IAR は、本併用群では浮動性めまい［4 例（4.7%）］、腹部膨満及び頭痛［各 3 例（3.5%）］、並びに悪寒、下痢、味覚不全、呼吸困難、潮紅、そう痒症、発熱、及び発疹［各 2 例（2.4%）］、ALGLU/プラセボ群では悪心、疲労、浮動性めまい、及び頭痛［各 2 例（5.3%）］であった。

IAR の大半は、軽度（本併用群 14.1%及び ALGLU/プラセボ群 21.1%）又は中等度（7.1%及び 5.3%）とみなされた。

全体として 3 例に 11 件の重度の IAR が報告され、いずれも本併用群の被験者であった。

表 2.7.6 - 47　ATB200-03 試験：IAR の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term - n (%)	器官別大分類 基本語	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Subjects with any TEAE reported to be IAR		21 (24.7)	10 (26.3)	31 (25.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term - n (%)	器官別大分類 基本語	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Tachycardia	頻脈	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (8.2)	3 (7.9)	10 (8.1)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Diarrhoea	下痢	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Flatulence	鼓腸	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Nausea	悪心	0	2 (5.3)	2 (1.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.1)	4 (10.5)	10 (8.1)
Chills	悪寒	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Pyrexia	発熱	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Malaise	倦怠感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Pain	疼痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Asthenia	無力症	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Fatigue	疲労	0	2 (5.3)	2 (1.6)
Feeling hot	熱感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Investigations	臨床検査	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Nervous system disorders	神経系障害	10 (11.8)	5 (13.2)	15 (12.2)
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.7)	2 (5.3)	6 (4.9)
Headache	頭痛	3 (3.5)	2 (5.3)	5 (4.1)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Migraine	片頭痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)

System Organ Class Preferred Term - n (%)	器官別大分類 基本語	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)	Total (N = 123)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Tremor	振戦	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (1.2)	1 (2.6)	2 (1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Throat tightness	咽喉絞扼感	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (5.9)	2 (5.3)	7 (5.7)
Pruritus	そう痒症	2 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.4)
Rash	発疹	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Vascular disorders	血管障害	3 (3.5)	0	3 (2.4)
Flushing	潮紅	2 (2.4)	0	2 (1.6)
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	0	1 (0.8)

Abbreviations: IAR = infusion-associated reaction; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: A TEAE was defined as any event that started or changed in intensity on or after the first dose of study drug.
Note: A subject who experienced the same TEAE multiple times was counted once for the corresponding SOC and PT.
Note: SOCs and PTs were coded with MedDRA Version 23.0.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
Note: TEAEs are sorted alphabetically by SOCs, and within each SOC the preferred terms are sorted by descending order of frequency in the cipaglucosidase alfa/miglustat group.
Source: CSR Table 14.3.1.2.3 (t0socpt.sas)

4.4.6　臨床検査値

生化学的検査の平均値の経時的変化に意味のある傾向は認められなかった。血液学的検査値のPDLC 基準に該当する被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった。尿検査値の平均値の経時的変化に意味のある傾向は認められなかった。

4.4.7　バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目

バイタルサインについては、体重変化を除くすべての評価項目で低頻度であるが、一過性の変化が認められた。体重変化は、事前に規定した「ベースラインからの 5%超の増加」のカテゴリ

ーが高頻度に認められた［本併用群 24 例（28.2%）、ALGLU/プラセボ群 7 例（18.4%）］。身体的所見又は ECG に意味のある変化は認められなかった。

4.5　結論

外れ値の被験者を含む／除いた ITT 集団において、主要評価項目である 6MWD の結果は ALGLU/プラセボに比べて本併用が良好であったが、その差は統計学的に有意ではなかった。最初の重要な副次評価項目である FVC（予測値に対する%）では、ALGLU/プラセボに比べて本併用により、臨床的に意味のある名目上統計学的に有意な改善が認められた。

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は概ね安全で、忍容性も良好であった。本併用の全般的な安全性プロファイルは ALGLU/プラセボと同様であった。新たな安全性の兆候は特定されなかった。

4.6　叙述

被験者番号 [redacted]　腹部大動脈嚢状動脈瘤悪化、COVID-19 による間質性肺炎

試験：ATB200-03				診断：LOPD				
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ								
実際の投与：本併用				組入れ時の疾患状態：ERT既治療				
経口投与：ミグルスタット260 mg QOW IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW				記述理由： ☒ SAE ☒試験中止に至った有害事象 ☒補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
該当なし	歩行障害（歩行障害）	中等度	No	継続中[b]	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	大動脈瘤（腹部大動脈嚢状動脈瘤悪化）[c]	重度	No	消失	中断[d]	中断[d]	関連なし	関連なし
[redacted]	COVID-19肺炎（COVID-19による間質性肺炎）[c]	中等度	No	消失	中断[d]	中断[d]	関連なし	関連なし

略語: AE =有害事象; COVID-19=SARS-Cov-2 ウイルスに起因するコロナウイルス疾患 2019; CTCAE =有害事象共通用語規準; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静脈内; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。
[a] 静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b] 有害事象により運動補助（結果被験者は試験組入れ時に 1 本の杖を使用しており、この有害事象により Month 4 に 2 本の杖を使用開始、7 ヵ月後に車椅子を使用した）に至った。
[c] 重篤な有害事象。
[d] 重篤な有害事象により治験薬の投与が中断されたが、事象の発現時期のため、被験者はそれ以上治験薬の投与を受けず、治験を中止した（治験責任医師の判断）。その後、継続投与試験 ATB200-07 に移行した。

被験者番号 [redacted] は 7[redacted] 歳の白人男性で、19[redacted] 年に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は ERT を受けていた。

被験者は ERT 経験があり、約 12.5 年前から ERT を受けていた。試験前の最後の ERT はマイオザイム 20 mg/kg であり、治験薬投与開始 15 日前に投与した。

関連する過去の既往歴として、腹部大動脈瘤、動脈性高血圧（20[redacted] 年以降）、頭蓋内動脈瘤（20[redacted] 年以降）、虚血性脳卒中（20[redacted] 年）、動脈硬化性拡張症、筋力低下、呼吸不全。被験者は杖（必要に応じて 20[redacted] 年以降）及び非侵襲的換気（就寝時、20[redacted] 年以降）を使用した。

関連する併用薬としては、アセチルサリチル酸リシン、コレカルシフェロール（ビタミン D）、インダパミド／ペリンドプリルアルギニン、レボカルニチンが挙げられた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬、ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬、ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では各治験薬を計 26 回投与された。運動補助に至った有害事象発現前の治験薬の最終投与は不明であったが（有害事象の正確な発現日は記載されていないため）、有害事象発現前の最終投与は早くて 6 回目の投与（Day 71 に投与［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）であり、又は遅くて 9 回目の投与（Day 113［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）と遅かった。最初の重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 25 回目の投与であり、Day 337 に投与した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

試験終了時、この被験者の治療は盲検解除され、本併用投与であった。

本試験の 4 ヵ月目（20[redacted] 年 [redacted] 月;正確な日付は不明）に、被験者は歩行困難（PT：歩行障害）を経験した。治験責任医師は、この事象を非重篤な中等度と評価し、いずれの治験薬とも関連なしと判断された。当該事象の結果、治験薬に対する措置は講じられなかった。被験者は 5 年以上、必要に応じて 1 本の杖を使用していたが、本試験の 4 ヵ月目（20[redacted] 年 [redacted] 月;正確な日付は不明）には、必要に応じて 2 本の杖の使用を開始した。7 ヵ月後（本試験の 11 ヵ月目［20[redacted] 年 [redacted] 月、正確な日付は不明］）、被験者は必要に応じて車椅子の使用を開始した。歩行障害の事例は継続中であった。スクリーニング時、被験者（ERT 既治療）は 257 メートル歩行しており、スクリーニング翌日の歩行距離は 300 メートルであった（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。また Day 85（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 302 メートル、Day 183（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 290 メートル、Day 264（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 258 メートルであった。注意すべきこととして、被験者はスクリーニング時及び試験期間中、すべての歩行検査に補助装置（2 本の杖）を使用した。

Day 344（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、25 回目の投与の 7 日後に、被験者は腹部大動脈嚢状動脈瘤の悪化（PT：大動脈瘤）を経験し、これは通常の心臓病学的来院時に検出された。腹部大動脈嚢状動脈瘤の悪化のために手術が必要であることが、スキャン（血管内視鏡血栓腹部及び腹部超音波）により示された。この日の被験者の心血管系の精密検査には、洞調律 58、PR 間隔 134 ms、左軸、肥大なし、虚血なし、右心室性期外収縮遅延を示す ECG が含まれ、要約には左心室機能満足、右心室機能満足、及び嚢状動脈瘤が含まれた。心エコー検査では弁疾患は認められず、被験者の僧帽弁及び大動脈弁は正常であった。左室（LV）は拡張しておらず（LV 47/33）、中隔 8、

後壁 8、駆出率（EF）は 60%であった。組織ドップラーの成績は、正常 LV S 波（10 cm/s;正常＞9)、左房非拡張（6 cm^2)、正常右腔;右房 6 cm^2、右室（RV）機能満足であり、RV S 波 12 cm/s であった。腹部大動脈は直径 48 mm の嚢状動脈瘤を有していた。内頸動脈のドップラー超音波ではプラークは確認されず、狭窄も認められなかった。被験者の高血圧は、継続中の治療により、血圧が 130/80 mmHg と良好に安定していることが認められた。手術はおよそ 3 週間後に予定された。次回投与／治験薬の点滴静注は Day 351 に予定通り実施された(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)。Day 356 に実施した腹部骨盤部大動脈スキャン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は、被験者の高血圧、ポンペ病、腹部大動脈瘤により、腹部腎下大動脈の二重焦点動脈瘤と結論された。Day 364（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、被験者は入院し、手術（血管内ステントグラフト）は予定通り実施された。3 日間入院した。治療は、大動脈内人工器官のために投与されたクロピドグレルを含んだ。

手術報告書によると、患者の診断は腎下大動脈の直径 53 mm の腎下大動脈瘤を含んでいた。実施した手順は、経皮的アプローチによる大動脈-二腸骨動脈内人工器官を含んだ。Day 366（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、発現から 22 日後、被験者は退院し、腹部大動脈嚢状動脈瘤悪化の事象は消失した。

Day 426（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の大動脈上幹部のドップラー超音波は、人工器官の良好な性能、漏出症候群なし、直径 20 mm、左右腸骨における満足のいく流れ、及び 5 週間前に実施されたスキャンとの満足のいく相関を明らかにした（Day 390［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日]）。被験者は狭心症のモニタリングを受けることとされ、血圧は 140/90 mmHg を超えないこととされ、1 年後のフォローアップ検査が提案された。

この重篤な有害事象により Day 362（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に治験薬の投与が中断され、被験者の 2 回目の重篤な有害事象（以下に記載）も認められた。

治験責任医師は、腹部大動脈嚢状動脈瘤が悪化した事象を重篤（入院、重要な医学的事象）［[redacted]］と評価した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

同症例は 11 日前（Day 376［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日]、26 回目の投与／点滴静注から 25 日後）に COVID-19 を発現しており、非重篤な中等度の有害事象として報告されていた。被験者は Day 377 に SARS-CoV-2 RNA 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）スクリーニングにより COVID-19 陽性であった（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)。11 日後、Day 386（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、被験者の胸部／胸郭のコンピュータ断層撮影（CT）で COVID-19 による間質性肺炎が示され、すりガラス陰影の領域、硬化の帯、胸膜下の全体的病変のトポグラフィー、下葉優勢を認めないなどの COVID-19 に一致する異常が示された。異常の程度に関しては、病変の程度はごくわずか（10%未満）と記載されていた。陰性徴候には、小葉中心性の微小結節形成がなく、さらに基礎となる肺実質の異常がないことが含まれていた。治験責任医師は、この結果を「COVID-19 の典型的な CT スキャン-最小限の状態」と結論付けていた。

同症例は COVID-19 陽性により持続性の発熱が認められ、COVID-19 による間質性肺炎のため Day 388（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に入院した。検査に供した（詳細不明)。間質性肺炎あり。同症例は軽度の尿路感染症（非重篤な有害事象、Day 386 から Day 395 まで）も発現し、同症例はシプロフロキサシンによる治療を 10 日間受けた。重篤な有害事象により治験薬の投与が中断され

た。被験者は Day 391（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に退院した。その 9 日後（Day 400［20■ 年 ■ 月 ■ 日］）に SARS-CoV-2 が陰性となり、COVID-19 による間質性肺炎の事象は回復し、重篤な有害事象発現から 13 日後に回復した。

治験責任医師は、COVID-19 による間質性肺炎事象を重篤（入院）［■■■■■■■］と評価した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

同症例は、本治験においてその後は治験薬の投与を受けなかった。治験責任医師の判断により、Day 394（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に試験を中止し、非盲検シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット投与の継続投与試験 ATB200-07 に移行した。

被験者番号 ■■■■■■■ 左腸骨骨折

試験：ATB200-03				診断：LOPD				
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ								
実際の投与：本併用				組入れ時の疾患状態：ERT未治療				
IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW 経口投与：ミグルスタット260 mg QOW				記述理由： ☒ SAE ☐治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■	腸骨骨折（左腸骨骨折）[b,c]	中等度	No	後遺症あり	なし	なし	関連なし	関連なし

略語: AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a]静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b]重篤な有害事象。

[c]自宅での転倒による。

被験者番号 ■■■■■■■ は 3■ 歳の白人男性で、20■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は ERT 未治療であった。

既往歴としてクレアチンキナーゼ上昇、頭痛があった。本被験者は転倒歴がなく、試験期間中に他の転倒を経験しなかった。

関連する併用薬はアセチルサリチル酸／カフェイン／アセトアミノフェンであった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬、ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬、ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では、各治験薬を計 25 回投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 12 回目の投与であり、Day 155（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に投与された。

試験終了時、この被験者の治療は盲検解除され、本併用投与であった。

被験者は、非重篤な事象である「回復にかかる時間が長く、持久力が低下」（Day 169）を経験したが、重症度は軽度であり、両治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と評価された。当該事象に対する処置は行わず、治験薬に対する処置も行わなかった。本事象は重篤な有害事象発現時に継続中であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日に実施すべきであった治験薬の 13 回目投与（Day 169）は 20■ 年 ■ 月 ■ 日まで投与されなかった。この 4 週間の治療の遅れの理由は示されなかった。

Day 177（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、12 回目投与の 22 日後に、被験者は左腸骨骨折（PT：腸骨骨折）を経験した。自宅で何らかの私的業務を行っている間に、被験者は約 1.5 メートルの高さのセルラー光に落ち、左の骨盤骨をセメントレッジにぶつけ、左寛骨臼の骨折を起こした。被験者は救急車を介して近隣の病院に搬送された。初期治療後、患者は入院し、綿密な臨床モニタリング、鎮痛薬の静注療法、及び関節授動術を行った。臨床検査で、被験者は意識があり、見当識があり、循環が安定しており、左腸骨前上方に大きな圧痛があることが明らかとなった。被験者の股関節と仙骨に痛みはなかった。脚を組む際に痛みはなかった。同日の左骨盤 X 線（骨盤概観、翼状骨盤標的像左）で左腸骨稜に孤立性骨構造を認め、腸骨骨折と一致した。

2 日後、Day 179 に造影剤を用いない骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）により、左側の腸骨翼骨折が確認され、それ以上の骨病変は認められなかった。骨折に対する病院での治療は、静注鎮痛薬（アセトアミノフェンとメタミゾールナトリウム）、皮下鎮痛剤（ピリトラミド）及び皮下抗血栓予防薬（セルトパリンナトリウム）であった。合併症もなく、神経学的モニタリングを行った。鎮痛剤投与後、患者の疼痛は改善し、患者は病棟内で移動した。Day 179（20■ 年 ■ 月 ■ 日、発症 2 日後）、経口鎮痛剤（アセトアミノフェン及びメタミゾール、いずれも必要に応じて）の投与中に退院し、症状の改善、可動性良好、全般的な健康状態が得られた。治験薬に対する処置は行わなかった。Day 225（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、「回復にかかる時間が長く、持久力が低下」という非重篤事象は消失した。Day 267（20■ 年 ■ 月 ■ 日、重篤な有害事象発現から約 3 ヵ月後）、被験者の Week 38 の来院時に、左腸骨骨折の重篤な有害事象は、左股関節の運動誘発性疼痛の後遺症を伴って消失したと判断された。

治験責任医師は、左腸骨骨折の事象を重篤（入院）［■■■■■］と評価した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

6MWT で測定した有効性の評価は、被験者の骨折及び運動誘発性股関節痛の後遺症によって影響を受けた可能性がある。スクリーニング時に、被験者（ERT 既治療）は 547 メートルを歩き、翌日には 561 メートルを歩いた。同程度の歩行距離（558 メートル）が Day 85（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に観察された。しかし、被験者の次回歩行試験時、Day 267（20■ 年 ■ 月 ■ 日、腸骨骨折発症から約 3 ヵ月後、及び左股関節の運動誘発疼痛の後遺症が認められた日）に、被験者の歩行距離が 521 メートルに悪化していた。約 3 ヵ月後の次の歩行試験では、最初の歩行距離は改善しなかったが（Day 364［20■ 年 ■ 月 ■ 日］に 523 m）、翌日は改善した（Day 365［20■ 年 ■ 月 ■ 日］に 559 メートル、ベースライン／骨折前の状態に戻った）。補助装置は、被験者の歩行試験のいずれにおいても使用されなかった。

被験者は Day 365（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に治験を完了し、非盲検シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受ける継続投与試験 ATB200-07 に移行した。

被験者番号 [redacted] 内固定除去

試験：ATB200-03	診断：LOPD
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ	
実際の投与：本併用	組入れ時の疾患状態：ERT既治療
IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW 経口投与：ミグルスタット260 mg QOW	記述理由： ☒ SAE ☐治験薬の投与中止に至った有害事象 ☒補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	内固定除去（内固定の除去）[b]	軽度	No	消失[c]	なし	なし	関連なし	関連なし

略語: AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a] 静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b] 重篤な有害事象。

[c] 有害事象により運動補助（既存の大腿骨頚部骨折に対して杖を使用していた被験者に杖を使用）を実施した。

被験者番号 [redacted] は 2[redacted] 歳の白人女性で、19[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は ERT 既治療であり、12.5 年前から ERT を受けていた。試験前の最後の ERT は、ALGLU 20 mg/kg （製品名不明）であり、試験治療開始 14 日前に投与された。

関連する既往歴としては、左大腿骨頸部骨折（20[redacted] 年 [redacted] 月）、転倒歴（過去 30 日間に転倒 4 件、過去 1 年間に転倒 12 件）、アキレス腱拘縮右脚（20[redacted] 年）、左足の神経原性内反尖足（20[redacted] 年以降）があった。

関連する併用薬は、アセトアミノフェン／トラマドールであった。試験組入れ時、大腿骨骨折の既往があるため、20[redacted] 年 [redacted] 月から左大腿骨頸部に対してリハビリテーション治療を受けており、杖を使用していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬、ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬、ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では、各治験薬を計 27 回投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 22 回目の投与であり、Day 294（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に投与された。

試験終了時、この被験者は盲検解除され、本併用投与であった。

Day 305（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、22 回目の投与の 11 日後に、被験者は内固定の抜去（PT：内固定除去）を経験した。被験者はあらかじめ計画されていた入院をし、2 年前に発生していた既存の治癒した骨折に対し、左大腿骨の内固定の除去を行った。翌日（Day 306）に手術を施行した。左大腿骨頸部からの内固定（3 本のスクリュー）の除去を含む手術は、抗生物質（詳細は明記されていない）及び抗凝固薬の予防投与後に実施した。

重篤な有害事象の治療として、7 日間の皮下投与による抗血栓薬の予防投与（ナドロパリンカルシウム）及びジクロフェナクナトリウム、ペントキシフィリン、エソメプラゾールマグネシウムの 5 日間の経口投与が行われた。Day 307（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、重篤な有害事象発現から 2 日後、被験者は全身状態及び局所状態が良好で自宅退院した。この日に重篤な有害事象は消失したと判断された。被験者には、手術から 10～14 日後に医師によるフォローアップ、手術から約 14 日後に縫合糸を抜去、整形外科クリニックへの紹介、ビタミン、果物、野菜を豊富に含む高蛋白食を 6 週間摂取するなど、更なるケアやその他の指示に関する情報が提供された。被験者には、歩行を補助するために松葉杖を使用し、患肢にかかる負荷を控えるように指示した。退院後、被験者は Day 307～Day 322（20■ 年 ■ 月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日）の 16 日間、杖を用いた。退院 3 ヵ月後（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、治験責任医師は、被験者に骨密度スキャンを実施しなかったと報告した。

重篤な有害事象が発現したため、治験薬に対する措置は講じられなかった。23 回目の投与は Day 308（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に予定通り投与された。

治験責任医師は、内固定除去の事象を重篤（入院）［■■■■■］と評価した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は Day 364（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に治験を完了し、非盲検シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受ける継続投与試験 ATB200-07 に移行した。

被験者番号 ■■■■■ 発作性徐脈

試験：ATB200-03				診断：LOPD				
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ								
実際の投与：本併用				組入れ時の疾患状態：ERT既治療				
IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW 経口投与：ミグルスタット260 mg QOW				記述理由： ☒ SAE ☐治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■	徐脈（発作性徐脈）[b]	中等度	No	進行中	なし	なし	関連なし	関連なし

略語: AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a] 静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b] 重篤な有害事象。

被験者番号 ■■■■■ は 4■ 歳の白人男性で、20■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は ERT 既治療であり、過去 2 年間 ERT を受けていた。試験前の最後の ERT は、ALGLU 20 mg/kg（製品名不明）であり、試験治療開始 14 日前に施行された。

関連する既往歴として、心粗動（20■年以降）、心血管障害の家族歴（母親側の伝導異常）、食欲減退、クレアチンキナーゼ上昇、うつ病（軽度）、嚥下障害、肝機能検査値上昇、頭痛、悪心（間欠性）、拘束性肺疾患、季節性アレルギー、睡眠時無呼吸、ビタミン D 欠乏症などがあった。スクリーニング時及びベースライン時の ECG は正常であった。

関連する併用薬は、コレカルシフェロール（ビタミン D）、イブプロフェン、ロラタジンなどであった。20■年より閉塞性睡眠時無呼吸に対して就寝時持続陽圧呼吸（CPAP）装置を使用していたが、20■年より不特定日にバイレベル気道内陽圧（BIPAP）装置に切り替えた。

20■年■月■日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬、ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬、ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では、各治験薬を計 25 回投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 14 回目の投与であり、Day 183（20■年■月■日）に投与された。

試験終了時、この被験者の治療は盲検解除され、本併用投与であった。重篤な有害事象発現前の両来院時の ECG は正常であった：第 12 週の来院時（Day 84、20■年■月■日）、第 26 週の来院時（Day 182、20■年■月■日、被験者の重篤な有害事象発現前の最終来院時）。Day 182 の PFT では呼気が短すぎ（6 秒未満）、呼気の最初の部分に咳が検出された。

Day 183 夕方（20■年■月■日）、14 回目点滴静注 6 時間後、同症例は発作性徐脈（PT：徐脈）を発現した。被験者は、彼のアップルウォッチの心拍数が 37 bpm であることに気づき、その後、80 bpm に回復した。同被験者は、過去 1 ヵ月間、心拍数が 40 台まで低下し、回復し、明らかな症状も認められなかったことを報告した。被験者は、彼の心拍数は通常、50 台から 60 台と低く、その後 80 台から 100 台までであると述べた。浮動性めまい、胸痛、発熱、寒冷症状、発汗、悪心、回転性めまい、頭痛は否定された。翌日、Day 184（20■年■月■日）、被験者は疲労を発現した。

重篤な有害事象発現から 13 日後、Day 196（20■年■月■日）に、被験者は無症候性の徐脈（43 bpm）の別のエピソードを発現した。

発作性徐脈の重篤な有害事象は継続中であった。投薬や治療は行わなかった。重篤な有害事象である発作性徐脈は、入院には至らなかった。重篤な有害事象の発現に伴う治験薬に対する措置は講じず、、Day 197（20■年■月■日）に次回の投与／点滴静注が予定された。

同被験者は、発作性徐脈の事象の前後に薬剤又は新規治療薬を一切服用していなかったと報告された。治験責任医師は、発作性徐脈は LOPD では典型的にみられるものではなかったと述べ、心臓専門医によるさらなる評価が必要であり、持続性の場合は介入が必要となる可能性があると述べた。

被験者は 20■年■月■日（Day 199）に心臓病学的検査により評価されたが、この検査結果は提供されなかった。

被験者の次回の ECG［Day 269（20■年■月■日）］は正常であった。Day 330（20■年■月■日）、患者の ECG に異常が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。

治験責任医師は、発作性徐脈の事象を重篤（重要な医学的事象）［■■■■■］と評価した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は Day 330（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に治験を完了し、非盲検シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受ける継続投与試験 ATB200-07 に移行した。

被験者番号 ■■■■■■■■ アナフィラキシー様反応

試験：ATB200-03	診断：LOPD
盲検投与：シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット又はALGLU/プラセボ	
実際の投与：シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット	組入れ時の疾患状態：ERT既治療
IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW 経口投与：ミグルスタット260 mg QOW	記述理由： ☒ SAE ☒治験薬投与中止に至った有害事象[a] ☐補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■■	アナフィラキシー様反応（アナフィラキシー様反応）[c]	重度	Yes	消失	なし（投与中止）	なし	おそらく関連あり	関連なし

略語：AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a]被験者は重篤な有害事象であるアナフィラキシー様症状のため、同意を撤回した。

[b]静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[c]重篤な有害事象。

被験者番号 ■■■■■■■■ は 4■ 歳の白人男性で、19■ 年に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は ERT 既治療であり、約 12 年前から ERT を受けていた。試験前の最後の ERT 治療は、ALGLU 20 mg/kg（製品名不明）であり、試験治療開始の 13 日前に施行された。事前の ERT とともに前投薬は行われず、被験者は以前の ERT 治療で IAR を発現しなかった。

関連する既往歴として、不安全般（19■ 年以降）、パニック発作（19■ 年以降）、クレアチンホスホキナーゼ上昇、疲労、胃食道逆流、頭痛、高コレステロール血症（軽度）、高トリグリセリド血症、腰痛、拘束性及び閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸（軽度）、トランスアミナーゼ上昇などがあった。

関連する併用薬は、アルプラゾラム、炭酸カルシウム、臭化水素酸デキストロメトルファン／コハク酸ドキシラミン／アセトアミノフェン、イブプロフェン、ビタミン C であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬：ミグルスタット又はプラセボ、静注治験薬：ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では各治験薬を計 14 回投与された。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 13 回目の投与であり、Day 167（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に投与された。

試験終了時、この被験者の治療は盲検解除され、本併用投与であった。

治験薬の最初の 12 回の点滴静注では、被験者は IAR を全く経験しなかった。

13 回目の治験薬の点滴静注は、前投薬なしで、開始速度 25 mL/時、終了速度 175 mL/時で、6 時間未満の期間にわたって実施された。Day 167（13 回目点滴静注当日）に、被験者は鼠径部そう痒症の非重篤事象を経験した（重症度は軽度であり、盲検経口治験薬とは関連なし、盲検静注治験薬とおそらく関連ありと判断された IAR）。治験薬に対する処置は行わず、有害事象の治療も行わなかった。点滴を中断せず終了した。

Day 184（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、14 回目の点滴静注中（及び 14 回目の経口治験薬投与から約 1 時間 50 分後）にアナフィラキシー様反応が発現した（PT：アナフィラキシー様反応）。治験責任医師は、当該事象を IAR と判定した。

点滴開始から約 50 分後（点滴速度が 25 mL/時から 75 mL/時に増速された 20 分後）に、被験者は、最初にそう痒症及び全身性の紅斑性隆起性蕁麻疹様病変とされた IAR を顔面を除く全身に認めた（鼠径部及び下腹部で最も顕著であるが、胴部及び四肢でも顕著）。バイタルサインは、血圧（BP）129/68 mmHg、HR110 bpm、呼吸数（RR）20、O_2 飽和度 98%、体温 36.2ºC であった。直ちに点滴を中止した。IAR 発現から 5 分後、息切れが認められ（O_2 飽和度は 95%超）、2 分後、ジフェンヒドラミン（25 mg）の静注が行われた。IAR 発現から 10 分後、被験者は浮動性めまいを報告し、失神を感じた。意識があり、会話を続けた。その時点でのバイタルサインは、血圧 96/55 mmHg、HR 50 bpm、RR 20、O_2 飽和度 99%であった。迅速対応チームは、被験者に鼻カニューレを介して酸素（2～3L/分）を投与した。IAR 発現 12 分後、被験者の ECG は正常であり、正常洞調律、心室拍数 70 bpm、PR 146 ms、QRS 88 ms、QT 398 ms、HR で補正した QT（QTc）429 ms が認められた。被験者は覚醒したままであったが、衰弱していた。被験者はそう痒が改善し、気分が良くなったが、それでもわずかな息切れがあると報告した。IAR 発症 16 分後のバイタルサインは改善を示し、BP 114/73 mmHg、HR 80 bpm、RR 18、O_2 飽和度 100%であった。

IAR 発現から 23 分後、アナフィラキシー様反応（全身のそう痒、呼吸困難、徐脈、ベースラインからの低心拍の持続による低血圧を特徴とする）によりエピネフリン（100 μg）を静注し、酸素飽和度を維持したストレッチャーを介して救急室（ER）に搬送された。心拍数 70～80 bpm で室内空気で酸素飽和度は 96%を超えていた。被験者は ER への経路（途中）で生理食塩水ボーラス投与された。ER で、ヒドロコルチゾン（150 mg）とジフェンヒドラミン（25 mg）を静注した。

26 分後（IAR 発現から 49 分後）にそう痒、息切れ、蕁麻疹は消失し、バイタルサインは安定と記載された。被験者はジフェンヒドラミンからの眠気があり、症状の再発のため救急治療室で観察された。被験者は覚醒しており、ER で時刻、場所、人物を認識した。被験者のバイタルサインは安定しており、胸部聴診には異常なかった。4:41PM の ER において、抗体（IgE）及び総酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）濃度評価のため被験者の血液を採取した。被験者は当初、入院する予定であったが、その夕方（IAR 発現から約 9 時間後）に、自宅へ帰宅し翌日に追跡調査のため来院するよう要請した。ER 医師とチームは、被験者の帰宅に同意した。

アナフィラキシー様反応は、同日の Day 184（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に回復と判断された。

翌日（Day 185［20■ 年 ■ 月 ■ 日］）、抗体（IgE）及び総 GAA 濃度の 24 時間採血のため、被験者は医療機関に来院した。同症例は健康であり、一晩症状の再発は認められなかったと報告した。

2 日後（Day 187［20■ 年 ■ 月 ■ 日］）、抗体（IgE）試験及び総 GAA 濃度評価のため被験者の血液を再度採取した。

被験者は治験責任医師に、以前に他の薬剤や食物に対してこのような反応を起こしたことがないことを報告した。被験者は過去 2 週間以内に、最近の新たな食品又はサプリメント、ならびに新たな薬剤又はワクチンを投与されたことはなかった。治験責任医師によると、この事象はエピネフリン投与前に HR 及び血圧が回復していたことから生命を脅かすものではないと判断され、被験者は ER での観察期間後に入院を必要としなかった。

治験責任医師は、アナフィラキシー様反応の事象を重篤（重要な医学的事象）［■■■■■］と評価した。治験責任医師は、この事象を盲検化された IV 治験薬とおそらく関連あり、盲検化された経口治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

Day 188（20■ 年 ■ 月 ■ 日、IAR の 4 日後）、被験者は追跡調査のために施設に来院した。この時点で、被験者は試験の中止を求め、終了来院を行った。治験薬は永久的に中止され（被験者による同意撤回のため）、最終投与は Day 184 に実施された（20■ 年 ■ 月 ■ 日）。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（IAR の 19 日後）、抗体（IgE）検査及び総 GAA 濃度評価のため被験者の血液を再度採取した。

被験者の抗体（IgE）検査及び総 GAA 濃度の結果は以下のとおりであった。

- Day 1（ベースライン）、13、27、44、85、183、187 及び Day 216（中止後の追跡調査）に、総組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（抗 rhGAA;シパグルコシダーゼ アルファ）抗体、ALGLU との交差反応抗体、及び中和抗体が評価された。その後、被験者は同意を撤回し、その後の免疫学的検査のための 6 ヵ月間又は 12 ヵ月間の追跡調査のために再来院しなかった。
  - 陽性の特異的総抗薬物抗体（検出及び確認と定義）が、いずれの検査日にも観察された。ベースラインの抗体価は 819,200 であり、投与後の最高抗体価は 6,553,600（Day 183、187 及び 216）であり、ベースラインの 8 倍の増加であった。
  - 4-メチルウンベリフェロン（4-MU）-グルコシドとグリコーゲンの rhGAA 媒介加水分解の阻害について評価した中和抗体は、毎日の検査で陰性であった。カチオン非依存性マンノース 6-リン酸受容体（CI-MPR）への rhGAA 結合阻害について評価した中和抗体は、ベースライン及び Day 27 では陽性であったが、その他の検査日ではいずれも陰性であった。
  - ALGLUと交差反応性を示す抗体は、Day 1からDay 183まで特異的に陽性であった。これらの抗体はDay 187及びDay 216には特異的な陽性は認められなかった（確認できず）。
- 抗薬物 IgE 抗体は Day 1（20■ 年 ■ 月 ■ 日）で陰性であった。Day 184（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に重度のアナフィラキシー様反応の IAR が認められた後、点滴静注後に抗薬物 IgE 測定用の検体を以下の時点で採取した：6～8 時間（Day 184［20■ 年 ■ 月 ■ 日］）、24 時間後（Day 185［20■ 年 ■ 月 ■ 日］）、及び次の点滴静注前（20■ 年 ■ 月 ■ 日）。結果は、すべての時点で陰性であった。これは 1 例の被験者のみの事

象であるため、比較的高い抗薬物抗体価がこの被験者の IAR に関連していたかどうかを決定的に判断することは不可能であった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（IAR から 19 日後）、ジフェンヒドラミンによる前投薬後に標準治療の ERT（ALGLU）を再開した。ALGLU 点滴中（点滴開始から 45 分後）、鼠径部そう痒感（発疹）が発現した。鼠径部や体の他の部位に蕁麻疹や発赤を認めなかった。点滴を中断し、ジフェンヒドラミン（25 mg）の静脈内投与を行った。30 分後に掻痒感がおさまり、点滴を再開し完了した。被験者は胸痛、息切れ、浮動性めまいを訴えなかった。自宅に到着後、被験者はその後、悪心、不安、及び冷感を 1 日中発現した。これらの症状は翌日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に鎮静化した。

被験者番号 ■■■■■■■■ 脳卒中

試験：ATB200-03				診断： LOPD				
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ								
実際の投与：ALGLU/プラセボ				組入れ時の疾患状態：ERT既治療				
IV投与：ALGLU 20 mg/kg IV QOW 経口投与：経口プラセボQOW				記述理由： ☒ SAE ☒ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■■	脳血管発作（脳卒中）[b]	重度	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語: AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a]静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b]重篤な有害事象。

被験者番号 ■■■■■■■■ は 4■ 歳の■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■男性で、19■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。組入れ時に、被験者は ERT 既治療、約 10 年間の治療歴があった。治験前の ERT 治療に関する詳細は、製品名、用法用量、及び治験前の最終治療日を含めて提供されなかった。

関連する既往歴として、アルコール摂取（現時点ではない）、うつ病性障害、憩室炎、勃起不全、グリコーゲン症、頭痛、高脂血症、筋ジストロフィー、閉塞性睡眠時無呼吸があった。被験者は非喫煙者であり、既知のアレルギーはなく、関連する手術歴もなく、脳卒中、脳血管発作、糖尿病、高血圧、高脂血症の家族歴もなかった。

関連する併用薬には、コハク酸ソリフェナシン（重篤な有害事象発現の 4 日前から開始）が含まれた。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬、ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬、ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験で

は、各治験薬を計 17 回投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 17 回目の投与であり、Day 239（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に投与された。

試験終了時、この被験者の治療は盲検解除され、ALGLU/プラセボであった。

重篤な有害事象の発現前に、被験者は非重篤な有害事象を数件経験した（いずれも両試験薬と関連なしと判定された）：勃起不全（中等度、Day 205 以降継続中）、ソファ等の家具から起き上がること、毛髪のブラッシング、下肢の洗浄、及び急な坂の歩行における困難の増加（軽度、継続中、Day 183 以降）、ストレス性頭痛（中等度、Day 205 以降継続）。これらの事象は、被験者の治験参加期間を通じて継続中であった。

Day 239（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、同被験者は 17 回目の点滴静注後に頭痛が発現し、週末にかけて持続し、その後浮動性めまいが認められた。

2 日後の Day 241（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、被験者は両下肢の脱力及び協調運動障害を経験し、また両眼を開眼しているときのみの霧視を訴えた。右眼が見えず、めまいを感じたとの報告がある。被験者はシャワーで立つことができず、地面に倒れ、立ち上がることができなかった。被験者は通院を拒否した。被験者とその家族は、当初、症状が過活動膀胱症状のために 3 日前（Day 238［20■ 年 ■ 月 ■ 日］）に被験者が開始していたコハク酸ソリフェナシンの新薬と一致していると考えていた。

Day 242（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、17 回目の投与／点滴静注の 3 日後に同症例は脳卒中（PT：脳血管発作）を発現した。前述のように、被験者は 1 日前から下肢の先行症状、脱力、協調運動障害、霧視が認められた。被験者の家族が持続する症状（両側下肢脱力、協調運動困難、不均衡歩行）により救急車を呼び、被験者は病院に搬送された。ER で、頭部のコンピュータ断層撮影（CT）により両側小脳梗塞が明らかとなった。被験者は、症状発現から 36 時間以上経過した後、さらなる評価及びケアのため、より大規模な病院に転院した。彼は虚血性脳卒中プロトコルで神経内科集中治療室に入院し、理学療法、作業療法、言語療法を含む脳卒中チームによって診察を受けた。治療には塩酸セルトラリン（欲求不満及び妄想のため）も含めた。脳の CT（造影剤なし）では、左よりも右に大きい両側小脳半球の低吸収域が示され、小脳葉の消失が認められ、急性対亜急性虚血性梗塞が疑われた。心エコー図では、心臓の塞栓源は認められなかった。脳の磁気共鳴画像（MRI）は、左に中等度梗塞を伴う右完全小脳半球梗塞を明らかにした。左視床と内側側頭葉にも、全て後部塞栓源と一致する小さな梗塞があった。左側頭葉及び左視床の小さな点状梗塞も認められた。胸部 X 線では急性所見を認めなかった。

詳細不明の日に、被験者は頸動脈画像検査及びテレメトリー検査を受けたが、その結果は報告されなかった。頭部 CT では脳水腫と第 4 脳室の消失を認めたが、水頭症はなかった。被験者は脳浮腫の懸念のためにマンニトール静注療法のコースを受けた。

Day 243（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、事象発現から 1 日後、同症例は脳幹圧迫を伴う悪性虚血性小脳卒中を発症した。頭頸部（造影剤を含む）の CT 血管造影では腫瘤やリンパ節腫脹は認められなかった。内頸動脈は有意な狭窄を示さなかった。椎骨動脈は両側に開存しており、いずれの椎骨動脈にも有意な狭窄は認められなかった。脳画像では、腫瘤は認められず、水頭症もなく、異常なコントラスト増強も示されなかった。前方循環において動脈瘤や大血管閉塞の証拠は示されなかった。Willis 輪は正常範囲内であった。

後方循環において動脈瘤や大血管閉塞の証拠は示されなかった。マイクロバブル心エコーでは、推定駆出率は 65%であった。左室壁運動異常はなく、左室拡張機能は正常であった。軽度の求心性左室肥大と下大静脈の拡張を認め、マイクロバブル心エコーは陰性であった。Day 243（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の脳 MRI では、限局性の質量影響と第 4 脳室及び扁桃の転位消失を伴う両側性の小脳梗塞に一致する所見が認められ、左側頭葉及び左視床にも小さな点状梗塞が認められた。被験者は、頭蓋圧及び腫脹を緩和するために緊急開頭術を受けた。外部心室（EV）ドレーンを留置した。被験者は、悪心及び嘔吐に関連する体温 101.5 ºF の原因不明の間欠性の発熱があり、不特定の静注抗菌薬を開始したが、血中及び脳脊髄液（CSF）培養では増殖は認められなかった。被験者の CK は 647 U/L（正常範囲≦225 U/L）であり、クレアチニンは 0.67 mg/dL（正常範囲：0.72～1.25 mg/dL）であった。

Day 244（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、頭頸部の CT 血管造影で有意な小脳失調が認められたが、有意な内頸動脈疾患又は大血管閉塞は認められなかった。頭部 CT（造影剤なし）では、右側の後頭蓋窩開頭術の術後変化、右側小脳半球の低吸収域の残留、及び程度の低い左側小脳半球の残留が認められ、これは残留又は術後の変化を表していた可能性がある。

Day 245（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、閉塞性水頭症に対して脳室外瘻造設術が施行された。被験者は EV ドレーンの除去とともに脳室腹膜（VP）シャント留置を必要とした。シャントを外部心室に設置し、液体を排出した。被験者は集中治療室に留まった。同日、ECG で洞性頻脈が認められ、左室肥大の最小電位基準は正常変異体である可能性があり、ECG は境界域であった。頭部 CT（造影剤なし）で、最近の右傍矢状頭後頭開頭術の変化が明らかになった。副鼻腔、乳突蜂巣、中耳腔は目立たないようであった。最近の検査で梗塞に相当する低吸収域の後頭蓋窩は右が左より大きかった。後頭蓋窩浮腫の程度は、前日の CT でみられたものと著明な変化はなく、同程度であった。左より右の第 4 脳室に腫瘤が再び認められた。第 3 脳室と側脳室は軽度に拡張していた。横径第 3 脳室は軽度に拡張していた。第 3 脳室横径は前日の 8.3 mm と比較して 8.6 mm であった。急性頭蓋内出血はなかった。大脳灰白質分化は保たれていた。

Day 246（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、同症例は本態性高血圧症であった。被験者は極めて混乱し、高血圧状態が続いたため、ニカルジピン点滴を間欠的に投与した。被験者は最終的に改善し、ニカルジピン点滴を中止し、被験者を神経学モニタリングベッドに移動した。ループレコーダーを留置し、潜在的な原因として基礎にある発作性心房細動を評価した。頭部 CT（造影剤なし）では急性頭蓋内出血は認められなかった。副鼻腔、乳突蜂巣、中耳腔は著明でなかった。胸部 X 線は、肺炎を示唆する臨床的証拠があるため、おそらく無気肺に続発すると考えられる非特異的な両肺底部肺浸潤を伴う肺容量の減少を示した。

被験者はその後の精神状態の改善に伴い緩徐に改善した。

Day 249（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、頭部 CT（造影剤なし）により、術後に後頭蓋窩に変化が認められ、浮腫が若干軽減し、乳頭上池の圧迫が軽減された。

Day 258（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、被験者は大きな後頭蓋窩脳卒中を発症した。被験者は右外脳室ドレーン（EVD）を必要としたが、ドレーンを離脱できず手術を施行した。胸部 X 線では、心臓及び縦隔シルエットは不変で、正常上限であった。浅い呼吸により両脳無気肺が疑われた。気胸は見られなかった。

Day 259（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、胸部 X 線で肺の含気の改善と左肺底部無気肺の分離度を伴うより深い吸気が明らかとなった。胸水、気胸はなかった。頭部 CT（造影剤なし）では、右側頭角に小さな脳室内空気が認められ、CT 像では後頭蓋窩所見は不変であった。

Day 265（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、頭部 CT（造影剤なし）で、気頭症の分離度を除いて、手術後の安定した右後頭蓋窩変更が明らかとなった。

Day 267（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、植込み型イベントレコーダーを留置した。

Day 272（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、頭部 CT（造影剤なし）で、小脳半球の脳軟化症面積を伴う後頭下開頭術の不変が明らかとなった。

Day 273（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、神経学的検査により、完全な言語、完全な脳神経 II 及び XII、聴力の改善、両側及び上下肢の運動、及び両側上肢に沿った微細な運動運動の困難が明らかになった。

Day 273（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、事象発現から 31 日後、同事象は消失したと判断され、被験者は安定した状態で入院リハビリテーションに退院した。脳卒中による被験者の残存効果は、リハビリテーションの継続とともに、可動性及び日常生活動作のために介護者の介助を必要とする構音障害及び不全麻痺であった。退院時の治療は、アセチルサリチル酸、アミロジピン、アトルバスタチン、ビサコジル、リシノプリル、水酸化マグネシウム、メトプロロール、アセトアミノフェン、ポリエチレングリコール、プロメタジン、クエチアピンであった。

重篤な有害事象のため、治験薬の投与は中止され、最終投与は Day 239（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に行われた。

治験責任医師は、脳卒中の事象を重篤（入院）［■■■■■］と評価した。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと判定した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者番号 ■■■■■ インフルエンザ後合併症

試験：ATB200-03				診断：LOPD				
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ								
実際の投与：本併用				組入れ時の疾患状態：ERT既治療				
IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW 経口投与：ミグルスタット260 mg QOW				記述理由： ☒ SAE ☐治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■	ウイルス性筋炎（インフルエンザ後合併症）[b]	中等度	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語: AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a]静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b]重篤な有害事象。

被験者番号 [redacted] は3[redacted]歳のヒスパニック系女性で、20[redacted]年に LOPD と診断された。組入れ時に、被験者は ERT 既治療であり、約 10 年間 ERT の治療歴があった。試験前の最終の ERT 施行は ALGLU 1,200 mg であった。ALGLU の最終施行日は提供されなかった。

関連する既往歴として、無月経、難聴、筋力低下があった。

関連する併用薬は、総合ビタミン剤及びビタミン D2 であった。重篤な有害事象の直前に完了した最近の投薬には、A 型インフルエンザの治療のためのオセルタミビルリン酸塩とプレドニゾン、及び咳の治療のためのマレイン酸ブロムフェニラミン／臭化水素酸デキストロメトルファン／塩酸プソイドエフェドリンアジスロマイシンが含まれていた（以下にタイミングに関する詳細を示す）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬、ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬、ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では、各治験薬を計 30 回投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 20 回目の投与であり、Day 267（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に投与された。

試験終了時、この被験者の治療は盲検解除され、本併用投与であった。

重篤な有害事象発現の前月に、被験者は 4 件の非重篤な有害事象（有害事象：インフルエンザ A、咳嗽、転倒及び筋力低下の悪化）を発現したが、いずれも軽度であり、治験薬と関連なしと判定された。Day 260（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者はインフルエンザ A と診断された（有害事象発現日は 3 日前の Day 257）。翌日（Day 258）に咳嗽発現あり。同症例はインフルエンザ B 型陰性であり、オセルタミビルとプレドニゾンによる治療が 5 日間行われ、治療は Day 264 に終了した。Day 266（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者は症状が持続するため主治医を受診し、咳嗽に対する治療を開始した:ブロムフェニラミン／デキストロメトルファン／プソイドエフェドリンを 6 日間投与（Day 271 に終了）及びアジスロマイシンを 12 日間投与（Day 277 に終了）した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 267）、被験者は予定されていた点滴静注のため受診し、その時点で同被験者は肺症状の改善を報告したが、神経筋症状の悪化が継続していた。被験者は Day 271 に転倒し（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Day 272 に筋力低下が悪化した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。重篤な有害事象の発現日に、転倒は 8 日前に消失し、咳嗽及び筋力低下の悪化は継続していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 279）の重篤な有害事象の発現と同日にインフルエンザの有害事象は消失した。

Day 279（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、20 回目の投与／点滴静注から 12 日後に同症例はインフルエンザ後合併症（PT：ウイルス性筋炎）を発現した。被験者は咳嗽の悪化を伴って ER に来院した。被験者は、生理食塩水によるさらなる管理及び水分補給のために入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 280）の臨床検査で、グルコース上昇（112 mg/dL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇（515 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇（547 U/L）、CK 上昇（12.638 U/L）、クレアチニン低値（0.33 mg/dL）であった。同症例は尿中ミオグロビン陽性であった。胸部 X 線上、軽度の両側肺底部無気肺を認めた。非重篤な有害事象である血尿、尿中白血球エステラーゼ陽性、ミオグロビン尿、高血糖、CK 上昇、ALT 上

昇、AST 上昇が Day 280 に発現したと報告された。これらの有害事象は軽度と評価され、両治験薬と関連なしと判断された。いずれも是正治療を必要としなかった。

インフルエンザ感染後合併症（筋炎）に対する治療は、0.9%生理食塩水、経口イブプロフェン、経口ベンゾナテート、イプラトロピウム／アルブテロール吸入ネブライザー液、ブデソニド吸入、経口グアイフェネシンであった。また、咳嗽に対する内服薬（デキストロメトルファン／グアイフェネシン、臭化水素酸デキストロメトルファン／アセトアミノフェン／フェニレフリン塩酸塩、臭化水素酸デキストロメトルファン／コハク酸ドキシルアミン／アセトアミノフェン）が投与された。その他、インフルエンザワクチンの筋肉内投与（インフルエンザの予防）及びヘパリンの皮下投与（深部静脈血栓症の予防）が行われた。

Day 282（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、被験者は貧血、白血球減少症、高クロール血症を経験した。これらの有害事象は、非重篤、軽度、治験薬との関連なしと判断された。治療を必要とした有害事象はなかった。

Day 283（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、重篤な有害事象発現から 4 日後に同症例は退院し、インフルエンザ後合併症の重篤な有害事象は進行中と判断された。非重篤な有害事象である血尿、尿中白血球エステラーゼ陽性、及びミオグロビン尿は消失し、その他の非重篤な有害事象は退院時にも継続中であった。

重篤な有害事象又は非重篤な有害事象の結果として、治験薬に対する措置は講じられなかった。治験薬の投与は中断せず、Day 285（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に予定通り 21 回目の投与／点滴静注した。

Day 285（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、Week 40 の点滴静注当日（21 回目の投与）に、被験者は全般的に体調良好と報告したが、依然として連日の介助を必要とする意義のある筋力低下が認められた。複数回の臨床検査値は異常と報告された（詳細不明）。非重篤な高血糖及び高クロール血症の有害事象は、この日に消失したものとみなした。3 日後の Day 288（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、被験者は全症状は日々改善していると報告し、咳の非重篤な有害事象は消失した。

Day 285（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、Week 42 の点滴静注当日（22 回目の投与）に、被験者は筋力低下が依然としてあり、日常活動に介助が必要であったことが報告された。

Day 322（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、被験者は治験責任医師の診察室で診察を受けた。被験者は次第に改善していたが、日常活動に介助を必要とした。非重篤な有害事象である CK 上昇、ALT 上昇、AST 上昇はこの日に消失した。Day 322（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に発現した筋炎の有害事象により、約 2 ヵ月間の理学療法を受けた。

Day 384（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、同症例は COVID-19 検査陽性（非重篤な有害事象、軽度、治験薬と関連なし）を発現した。治験薬に対する処置は行わず、治療は行わなかった。

Day 426（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、発現から約 5 ヵ月後に、重篤な有害事象であるインフルエンザ感染後合併症及び非重篤な有害事象である筋炎は消失し、非重篤な有害事象である COVID-19 試験陽性、貧血、白血球減少も消失した。

治験責任医師は、インフルエンザ後合併症の事象を重篤（入院）［■■■■■］と評価した。治験責任医師は、本事象を治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は Day 429（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に治験を完了し、非盲検で本併用投与する継続投与試験 ATB200-07 試験に組み入れられた。非重篤な有害事象である筋力低下の悪化は依然として継続していた。

被験者番号 ■■■■■■■■ 腹痛、小腸炎、嘔吐

試験：ATB200-03				診断：LOPD				
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ								
実際の投与：本併用				組入れ時の疾患状態：ERT既治療				
IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW 経口投与：ミグルスタット260 mg QOW				記述理由： ☒ SAE ☐治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■■■■	腹痛（腹痛）[b]	重度	No	消失	なし	なし	おそらく関連なし	おそらく関連なし
■■■■■■■■	小腸炎（回腸炎）[b]	重度	No	消失	なし	なし	おそらく関連なし	おそらく関連なし
■■■■■■■■	嘔吐（嘔吐）[b]	重度	No	消失	なし	なし	おそらく関連なし	おそらく関連なし

略語: AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a] 静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b] 重篤な有害事象。

被験者番号 ■■■■■■■■ は 5■ 歳の白人女性で、20■■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。組入れ時、被験者は ERT 既治療であり、ALGLU 20 mg/kg を約 4.5 年にわたり受けていた（経口アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンの前投薬あり）。同症例は、過去の ERT により IAR を発現したことはなかった。ALGLU 最終施行を受けた日は提供されなかった。

関連する既往歴として、胆嚢摘出術（20■■ 年）、便秘（20■■ 年以降）、肥満（20■■ 年 ■ 月以降）、背部痛、心拍数の速さ、高脂血症、高血圧、睡眠時無呼吸、ビタミン D 欠乏症などがあった。

関連する併用薬は、ナプロキセンナトリウム（重篤な有害事象の 3 日前に開始）、炭酸カルシウム／ビタミン D、ヒドロクロロチアジド／ロサルタンカリウム、メタムシル（オオバコ繊維サプリメント）、メチルプレドニゾロン、シンバスタチン、ビタミン D であった。重篤な有害事象の直前に完了した最近の投薬は、尿路感染に対する経口抗生物質（スルファメトキサゾール／トリメトプリム 7 日間、Day 34 から Day 40 まで）及び背部痛の悪化に対する筋肉内ステロイド（Day 40 にデキサメタゾン及び酢酸メチルプレドニゾロン）であった。

20■年■月■日（Day 1）に盲検投与（経口治験薬、ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬、ALGLU 又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では、各治験薬を計 27 回投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は 4 回目の投与であり、Day 42 であった（20■年■月■日）。

試験終了時、この被験者の治療は盲検解除され、本併用投与であった。

4 回目の投与／点滴静注の 1 日後の Day 43（20■年■月■日）に、腹痛、回腸炎及び嘔吐（PT：腹痛、小腸炎及び嘔吐）が発現した。被験者は低カリウム血症であった。その後 2 日間にわたり、被験者の腹痛は悪化した。被験者の心窩部痛は Day 44 に上腹部の残りの部位に進行し（20■年■月■日）、Day 45 に腹部全体に進行した（20■年■月■日）。痛みは一定であるが、スパイクがあると表現された。同被験者は 99.8 ºF の発熱も認めた。Day 45 の夜間に、被験者は 3 回嘔吐し、最初は茶色、その後は黄色、量は少なかった。翌日の Day 46（20■年■月■日）には、被験者は当初、とても気分が良かったが、心窩部痛は夕方に下痢を伴って再発し、一晩続いた。腹痛は排便とともに悪化した。食欲減退も認められた。Day 48 の早朝（午前 1:00、20■年■月■日）、被験者は腹痛及び嘔吐を呈して地域の ER に来院した。

Day 48 の腹部及び骨盤部（造影剤を含む）の CT 検査（20■年■月■日）、回腸の粘膜肥厚と血管の充血を認め、感染性と炎症性の病因の回腸炎に関与していた。被験者は「回腸炎を伴う腸閉塞を除外するための腹痛」の診断で入院し、腹痛に対する治療はモルヒネ（IV）、アセトアミノフェン、オキシコドン、炭酸カルシウム／シメチコン、メトロニダゾールであった。また、低カリウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症に対して電解質による積極的治療を受けた。深部静脈血栓症予防のためエノキサパリンナトリウムを皮下投与した。入院中、尿路感染症及び尿検査値異常のため、セフトリアキソンの静注を 3 コース終了した。被験者は良好な尿量を維持した。Day 49 にロペラミドを開始した。重度の下痢、腹痛、ウイルス性胃腸炎の疑いは改善した。被験者のバイタルサインは安定しており、頻脈は最初から認められていたが、これは体液によって改善した。胃腸病原体パネル（GPP）は陰性であった。*Clostridium difficile* は陰性で、糞便白血球は陰性であった。

Day 50（20■年■月■日）、重篤な有害事象発現から 7 日後に同症例は退院し、ロペラミドは必要に応じて継続投与され、腹痛及び嘔吐の重篤な有害事象は回腸炎とともに消失した。

重篤な有害事象の結果、治験薬に対する措置は講じられなかった。5 回目の投与として Day 57（20■年■月■日）に予定通り治験薬投与された。

治験責任医師は、腹痛、回腸炎、嘔吐の事象を重篤（入院）［■■■■■］と評価した。治験責任医師は、両治験薬とおそらく関連なしと判断した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は Day 365（20■年■月■日）に試験を完了し、非盲検で本併用投与を受ける継続投与試験 ATB200-07 に移行した。

被験者番号 ■■■■■■ 顔面挫傷、顎裂傷

試験：ATB200-03	診断：LOPD
盲検投与：本併用又はALGLU/プラセボ	
実際の投与：本併用	組入れ時の疾患状態：ERT未治療

IV投与：シパグルコシダーゼ アルファ20 mg/kg IV QOW 経口投与：ミグルスタット260 mg QOW	記述理由： ☒ SAE ☐治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐補助装置又は運動補助に至った有害事象 ☐その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	挫傷（顔面挫傷）[b]	中等度	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	皮膚裂傷（顎裂傷）[b]	中等度	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語: AE =有害事象; ERT =酵素補充療法; IAR =注入関連反応; IV =静注; PO =経口; QOW =隔週; SAE =重篤な有害事象。

[a] 静注用治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はALGLU）の全般的な処置を指し、特定の点滴静注時の処置ではない。該当する場合は、点滴静注時の処置を括弧で示した。

[b] 重篤な有害事象。

[c] 自転車からの転倒による。

被験者番号 [redacted] は3[redacted]歳の白人女性で、20[redacted]年[redacted]月にLOPDと診断された。組入れ時、被験者はERT未治療であった。

被験者はその後、医療機関 [redacted] に転院したため、被験者番号 [redacted] とも記載される。

関連する既往歴として、膀胱尿意切迫感、腓腹部痙攣（間欠性、両側性）、胃食道逆流症、片頭痛（間欠性）、鉄欠乏性貧血、過敏性腸症候群、動悸、扁桃炎（再発性）があった。

関連する併用薬として、制酸薬（炭酸カルシウム／炭酸マグネシウム水酸化物）、セチリジン、臭化ヒヨスチンブチル、レボノルゲストレル、マグネシウム及びアセトアミノフェンがあった。

本被験者は転倒歴がなく、本試験中に他の転倒を経験しなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に盲検治療（経口治験薬：ミグルスタット又はプラセボ、静注［IV］治験薬：ALGLU又はシパグルコシダーゼ アルファ）の初回投与を受けた。本治験では、治験薬を計27回投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与は12回目であり、Day 155（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

試験終了時、被験者の治療は盲検解除され、本併用投与であった。

Day 164（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、12回目の投与／点滴静注の9日後に、自転車から転落した後、制御不能のため顔面挫傷及び顎裂傷（PT：挫傷、皮膚裂傷）が発現した。転倒により、顎、左頬、口唇、前胸部、左肘、膝、手を含む顔面の挫傷と擦過傷が生じた。また、右上臼歯の破折を経験した。左膝に軟部組織損傷を認めた。

また、被験者は逆行性健忘（持続時間3分）を経験したことが報告された。被験者の自転車事故に関連したその他の有害事象は、中等度であった破折歯及び逆行性健忘を除き、いずれも重篤ではなく軽度であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。被験者は評価のため救急車を介して病院に搬送され、一晩のモニタリングのため同日入院した。Day 165（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施したところ、左頬骨体部／弓を覆う挫傷が検出

され、基底部の頬骨側頭縫合の非常に微妙な拡大が認められ、拡張症の疑いが生じた。顎顔面チームは、このために外来患者のフォローアップを手配するよう助言し、その後要請された。

追加の偶発的所見は、4 mm の胸膜下左下葉結節（軽度の非重篤事象）であり、矯正治療を必要とせず、結節ガイドラインに従ったフォローアップを必要としなかった。局所麻酔下で、裂創を洗浄し、5.0 断続縫合で閉鎖した。Day 165、被験者は血管迷走神経性（同日消失した非重篤な中等度の事象）であることが認められた。被験者は血管迷走神経に対する治療を受けずに疼痛管理を受けた。皮膚裂傷に対する治療は、IV フェンタニル（1 日）、経口イブプロフェン（1 日）及び経口アセトアミノフェン（1 日）を含んだ。顔面挫傷に対する治療は提供されなかった。血液検査では異常は見られなかった。胸部、骨盤、左膝の X 線では異常を認めなかった。被験者の再検査では新たな損傷は認められず、オキシコドン塩酸塩の経口投与を 4 日間必要に応じて行い、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 165）に退院した。

重篤な有害事象又は非重篤な有害事象の結果として、治験薬に対する措置は講じられなかった。Day 173（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 13 回目の投与／点滴静注が予定通り投与された。

退院 5 日後（自転車事故 6 日後）に、手、胸、左肘の擦過傷は消失した。口唇の擦過傷は 2 日後、Day 172（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に消失した。翌日の Day 173（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に縫合糸を抜去し、挫傷、皮膚裂傷の事象は消失した。

3 日後、Day 176（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、歯の治療（充填）が行われ、破折歯は消失した。左膝軟部組織損傷は治療を必要とせず、Day 179 に消失した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。左頬骨側頭縫合骨折は治療を必要とせず、3 ヵ月後の Day 267（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に回復した。

治験責任医師は、顔面挫傷及び皮膚裂傷の事象を重篤（入院）［[redacted]］と評価した。治験責任医師は、事象を治験薬と関連なしと評価し、また、事故がポンペ病とは無関係であると判断した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

同症例は Day 373（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に試験を完了し、非盲検で本併用投与を受ける継続投与試験 ATB200-07 に移行した。

5　ATB200-07 試験（Module 5.3.5.2）

ATB200-07 試験の概要を表 2.7.6 - 48 に示す。

表 2.7.6 - 48　ATB200-07 試験：試験の概要

試験番号	ATB200-07
試験の標題	遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの長期安全性及び長期有効性を評価する第 3 相、非盲検、継続投与試験 注）ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット
開発の相	第 3 相
目的	主目的： • 本併用の長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 本併用の 6MWT により測定した歩行機能に対する長期有効性を評価する。 • 本併用の FVC（予測値に対する%）測定により評価した肺機能に対する長期有効性を評価する。 • 本併用の筋力に対する長期有効性を評価する。 • 本併用の健康関連の PRO に対する長期有効性を評価する。 • 本併用の運動機能に対する長期有効性を評価する。 • 本併用の PGIC 及び SGIC に対する長期有効性を評価する。 • 本併用の FVC（予測値に対する%）以外の肺機能尺度に対する長期有効性を評価する。 • 本併用の筋損傷及び疾患基質蓄積のバイオマーカーに対する長期影響を評価する。 • 本併用の免疫原性を評価する。 • 日本の治験実施医療機関の被験者のみを対象として、血漿中総 GAA タンパク質濃度（signature peptide による）及び血漿中ミグルスタット濃度の測定を用い、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK の特性を明らかにする。
試験デザイン	本試験は、ピボタル試験（ATB200-03 試験）を完了した成人 LOPD 患者を対象として本併用の長期安全性及び忍容性を評価する進行中の多施設共同、国際共同、非盲検継続投与試験である。ATB200-03 試験は、成人 LOPD 患者を対象に、本併用（被験薬群）の有効性、PD、PK、免疫原性、並びに安全性及び忍容性を、ALGLU とプラセボの併用投与（対照治療群）との比較で評価した二重盲検無作為化試験であった。 ATB200-03 試験に参加した被験者の本試験における初回投与来院は、ATB200-03 試験の最終来院の約 2 週間後に予定した。治験薬投与来院は、試験期間を通して 2 週間ごとに予定した。試験開始後最初の 6 週間は、投与来院時に初期の安全性のモニタリング評価（臨床検査等）を実施した。被験者は、Week 12 の完了前に治験薬の在宅投与に適格かどうか判断された。有効性、安全性及びその他の評価を含む来院を、最初の 6 ヵ月間は約 3 ヵ月ごと、その後は 6 ヵ月ごとに予定した。これらの来院は、評価及び手順がすべて（PK 評価用検体採取を除く）治験薬投与前に実施できるよう、2 日間にわたって実施した。 有効性評価（機能評価）には、歩行機能、運動機能、筋力、肺機能及び PRO の評価を含めた。

	PD 評価には、筋損傷のバイオマーカー（CK）及び疾患基質蓄積のバイオマーカー（Hex4）の測定を含めた。血漿中総 GAA タンパク質濃度及び血漿中ミグルスタット濃度の PK 評価用の血液検体は、日本の治験実施医療機関の被験者のみから採取した。 安全性の評価には、有害事象（IAR を含む）のモニタリング、臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（体重を含む）、身体的所見、12 誘導 ECG、及び免疫原性を含めた。
診断及び主な選択基準	GAA 酵素活性欠損及び／又は *GAA* 遺伝子型判定に基づき LOPD と診断された 18 歳以上の者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：約 110 例 解析時：投与例数 118 例（ERT 既治療 90 例、ERT 未治療 28 例）
被験薬、用法、用量及びロット番号	シパグルコシダーゼ アルファの用量は体重 1 kg あたり 20 mg で、4 時間かけて隔週点滴静脈内投与した。 ミグルスタットの用量は、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の被験者では 195 mg（65 mg 経口カプセルを 3 カプセル）、体重 50 kg 以上の被験者では 260 mg（65 mg 経口カプセルを 4 カプセル）であった。ミグルスタットは、シパグルコシダーゼ アルファの各投与の 1 時間前に経口投与した。 注：ミグルスタットの投与前 2 時間及び投与後 2 時間は絶食とした。 シパグルコシダーゼ アルファのロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。 ミグルスタットのロット番号は [redacted] 及び [redacted] であった。
対照治療、用法、用量及びロット番号	該当なし。
投与期間	• 非盲検継続投与試験：予定期間は 24 ヵ月間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）又は治験依頼者による試験終了まで。なお、データカットオフを 2022 年 1 月 11 日（2022 年 1 月 11 日を含む）とし ATB200-07 試験で収集された被験者のデータを含めた。 • 追跡調査期間：30 日間
評価基準	**有効性：** 有効性評価は、ベースライン、Week 12 及び 26、その後は Day 1 から 26 週間に 1 回、及び試験終了時（EOS）/早期中止（ET）時に実施した。本試験中に有効性評価として機能評価及び PRO を実施した。 有効性の解析では、6MWD、GSGC 合計スコア、MMT、FVC（予測値に対する%）、並びに身体機能及び疲労に関する PROMIS®ツールを含む 6 つの有効性の主な評価項目に焦点を当てた。その他の有効性評価項目として、運動機能検査［(GSGC)、TUG 検査、及び 6MWD（予測値に対する%)］、筋力検査（下肢の QMT、上肢の MMT 及び QMT、上下肢を組み合わせた MMT 及び QMT)、PRO 尺度［PROMIS（呼吸困難)、PROMIS（上肢)、R-Pact スケール合計スコア、及び EQ-5D-5L 視覚的アナログ尺度（VAS)］、SGIC、PGIC、及び肺機能［仰臥位 FVC（予測値に対する%)、座位 SVC（予測値に対する%)、最大肺活量（予測値に対する%)、MIP、MEP、MEP（予測値に対する%)、及び SNIP］を含めた。

	薬物動態： 製造販売承認申請に利用するため、日本の治験実施医療機関でのみ PK 評価を実施した。ATB200-03 試験に参加したこれらの治験実施医療機関の被験者では、signature peptide T09 による血漿中総 GAA タンパク質濃度及び血漿中ミグルスタット濃度の測定用に、シパグルコシダーゼ アルファの投与開始直前及び投与後の規定の時点でスパースサンプリング採血を実施した。 **薬力学：** PD 評価として、疾患基質である尿中 Hex4（ベースラインからの変化量）の測定及び筋損傷のバイオマーカーである血清 CK（ベースラインからの変化量）の測定を実施した。 **安全性：** 本試験では安全性評価として、有害事象（治験薬投与下で発現した有害事象を含む）モニタリング、重篤な有害事象、IAR、臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、及び体温）、体重、12 誘導 ECG、身体的所見、及び免疫原性の評価を実施した。 免疫原性： 本試験の免疫原性評価には、抗薬物抗体（総抗体及び中和抗体）、ALGLU に対する抗薬物抗体の交差反応性、及び抗 rhGAA 特異的 IgE 抗体濃度の測定（採血はベースライン時、Week 2、4 又は 6、Week 12、Week 26、その後は 26 週間に 1 回、EOS/ET、及び追跡調査時）を含めた。
解析方法	基本的な要約統計量を報告する場合には、原則として、連続変数では記述統計量（n、平均値、SD、中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値、及び最大値）を用い、カテゴリー変数では数及び割合を用いて要約した。ベースラインからの変化量に関する基本的な要約量では、平均値の差の 95%CI を示した。 **薬力学解析：** PD バイオマーカーである CK 及び尿中 Hex4 について、各来院時のベースラインからの変化量及び変化率を投与群別及び全体で要約した。ベースラインからの変化量及び変化率の平均値±標準誤差の推移を投与群別の折れ線グラフで示した。PD バイオマーカーの解析は、ATB200-03 試験の ITT 集団、open-label extension-enrolled subjects（OLE-ES）集団、及び open-label extension-full analysis set（OLE-FAS）集団を対象に実施した。 **有効性解析：** この iCSR では、1）OLE-ES 集団（ATB200-03 試験と ATB200-07 試験の全体集団）、2）OLE-FAS 集団（ATB200-07 試験の集団）、及び 3）切替え群（ATB200-03 試験で 52 週間の ALGLU/プラセボの投与を受け、ATB200-07 試験で 52 週間の本併用に切り替えた集団のデータ）の有効性解析について示す。 OLE-ES 集団、OLE-FAS 集団、及び切替え群については、すべての有効性評価項目（レスポンダー解析を除く）を解析し、来院別、投与群別、及び全体で示した。この iCSR では、以下の 6 つの有効性の主な評価項目に焦点を当てる。 • 6MWD（m）のベースラインからの変化 • 座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化 • MMT 下肢スコアのベースラインからの変化

	• PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化 • PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化 • GSGC 合計スコアのベースラインからの変化 これらは、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を用い、それぞれ連続変数として要約した。ベースライン値からの変化量の要約には、変化量の平均値及び 95%CI を含めた。6 つの有効性の主な評価項目並びに CK 及び Hex4 の 2 つの PD バイオマーカーについて、OLE-ES 集団に関しては ATB200-03 試験と ATB200-07 試験の併合データを示し、OLE-FAS 集団に関しては ATB200-07 試験のみのデータを示した。切替え群については、6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）データのみを要約した。さらに、その他のすべての有効性評価項目（運動機能検査、筋力検査、PFT 及び PRO）に関する ATB200-03 試験と ATB200-07 試験の併合データを OLE-ES 集団を対象として要約し、6 つの有効性の主な評価項目及び 2 つの PD バイオマーカーに関する ATB200-03 試験と ATB200-07 試験の併合データを ATB200-03 試験の ITT 集団を対象として要約した。 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）が改善した被験者の割合： 6MWD、FVC（予測値に対する%）、及び 6MWD と FVC（予測値に対する%）の両者が改善した被験者の数及び割合を 2 つの投与群間で比較し、棒グラフで示した。 **安全性解析：** 安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。治験薬投与下で発現した有害事象の要約を、被験者の数及び割合を用いて投与群別及び投与を受けた全被験者について示した。要約した事象は、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連がある有害事象、治験薬の投与中止に至った治験薬と関連がある有害事象、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象、治験薬と関連がある重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った治験薬と関連がある重篤な有害事象、及び死亡であった。 有害事象を発現した被験者の数及び割合を、各投与群について SOC 別、SOC 内では PT 別に示した。有害事象が認められた被験者の累積数及び割合を、各投与群について重症度別（軽度、中等度、又は重度）、さらに各投与群について治験薬との因果関係別（関連あり又は関連なし）に要約した。有害事象のうち、同一 SOC/PT 内で重症度又は因果関係分類が異なる複数の事象を発現した被験者については、最も重い事象（重症度が最も高い、治験薬と関連がある有害事象）を 1 件報告した。 IAR として報告された有害事象について、被験者の数及び割合を SOC 別及び PT 別に要約表に示した。IAR も、重症度別、並びに治験薬の各併用薬（シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット）及び併用投与との因果関係別に要約を示した。発現割合、重症度の経時的変化、IAR の初発までの時間などの、投与群別の IAR の臨床的特徴を別の要約表に示した。IAR の要約も、IAR 既往歴（あり／なし）及び ERT 治療歴（既治療／未治療）別に示した。 安全性に関する臨床検査データの記述統計量を、ベースラインからの変化量及び変化率とともに、投与群別及び来院別に示した。正式な統計学的検定は実施しなかった。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、及び体温）及び体重の記述統計量を算出し、ベースラインからの変化量を示した。バイタルサインについて、PDLC の基準を満たすものの発現割合の要約を投与群別に示した。 身体的所見結果（正常、異常、又は未実施に分類）を被験者の数及び割合で要約した。ECG は投与群別及び来院別に要約した。変化量及び絶対値について、投与別に頻度を示し、変化量を正常、臨床的に重要ではない異常、又は臨床的に重要な異常に分類した。

	定量的 ECG に関する PDLC 基準について、試験中のいずれかの時点で PDLC が認められた被験者の数及び割合を用い、パラメータ別及び投与群別に要約した。 **免疫原性：** 本試験では、本併用を受けた被験者を対象として、抗薬物抗体及び中和抗体を評価した。非盲検継続投与試験である ATB200-07 試験で本併用を受けた被験者及び ATB200-03 試験と ATB200-07 試験の併合データについて入手可能な免疫原性の結果の要約を示した。この要約には、総抗薬物抗体、中和抗体、ALGLU に対する抗薬物抗体の交差反応性、及び抗 rhGAA IgE（入手可能なもの）の結果を含めた。 ATB200-03 試験と ATB200-07 試験の併合データに関し、安全性（有害事象及び IAR）に対する免疫原性の影響を評価する解析を実施した。iCSR version 2 では、有効性、PK、又は PD に対する免疫原性の影響を評価する解析を実施しなかった。
実施医療機関	23 ヵ国（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ボスニア・ヘルツェゴビナ、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、スロベニア、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、及び米国）の 60 施設
試験実施期間	最初の被験者の組入れ日：2019 年 12 月 18 日 データカットオフ日：2022 年 1 月 11 日

5.1　被験者の内訳及び被験者背景

ATB200-07 試験に組み入れられたすべての被験者の内訳を図 2.7.6 - 9 及び表 2.7.6 - 49 に示す。ATB200-03 試験に組み入れられた 123 例（本併用群 85 例及び ALGLU/プラセボ群 38 例）のうち、117 例が試験を完了し、その後 ATB200-07 試験に組み入れられた。この他に、2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は ATB200-03 試験を完了しなかったが ATB200-07 試験に組み入れられたため、OLE-ES 集団は 119 例［うち ERT 既治療 91 例及び ERT 未治療 28 例（iCSR version 2, Table 14.1.1.1）］となった。なお、これら 2 例の被験者は、ATB200-03 試験において本併用の有効性及び安全性に関連しない通院上の理由により試験中止したため（Section 4.1 参照）、ATB200-07 試験に参加可能とされた。

OLE-ES 集団 119 例のうち、ATB200-03 試験で本併用を投与された 85 例の被験者のうち 82 例（96.5%）が ATB200-07 試験に組み入れられた（以降、本併用－本併用群）。ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボを投与された 38 例の被験者のうち 37 例（97.4%）が ATB200-07 試験に組み入れられた（以降、切替え群）（iCSR version 2, Table 14.1.1.1）。ATB200-03 試験で本併用群であった 1 例（被験者番号 [redacted]）は COVID-19 のパンデミックのため同意を撤回し、ATB200-07 試験では投与を受けることはなかった。したがって、OLE-安全性解析対象集団は 118 例であった。この 118 例のうち 2 例の被験者では有効なベースラインが得られず、6 つの主要有効性評価項目のうち少なくとも 1 つについてベースライン後の評価が 1 回以上得られなかったため、OLE-FAS 集団は 116 例であった。なお、安全性は、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を併合

した安全性解析対象集団（いずれかの試験で本併用投与された 122 例及び ALGLU/プラセボ群 38 例の計 160 例）を対象として解析した。

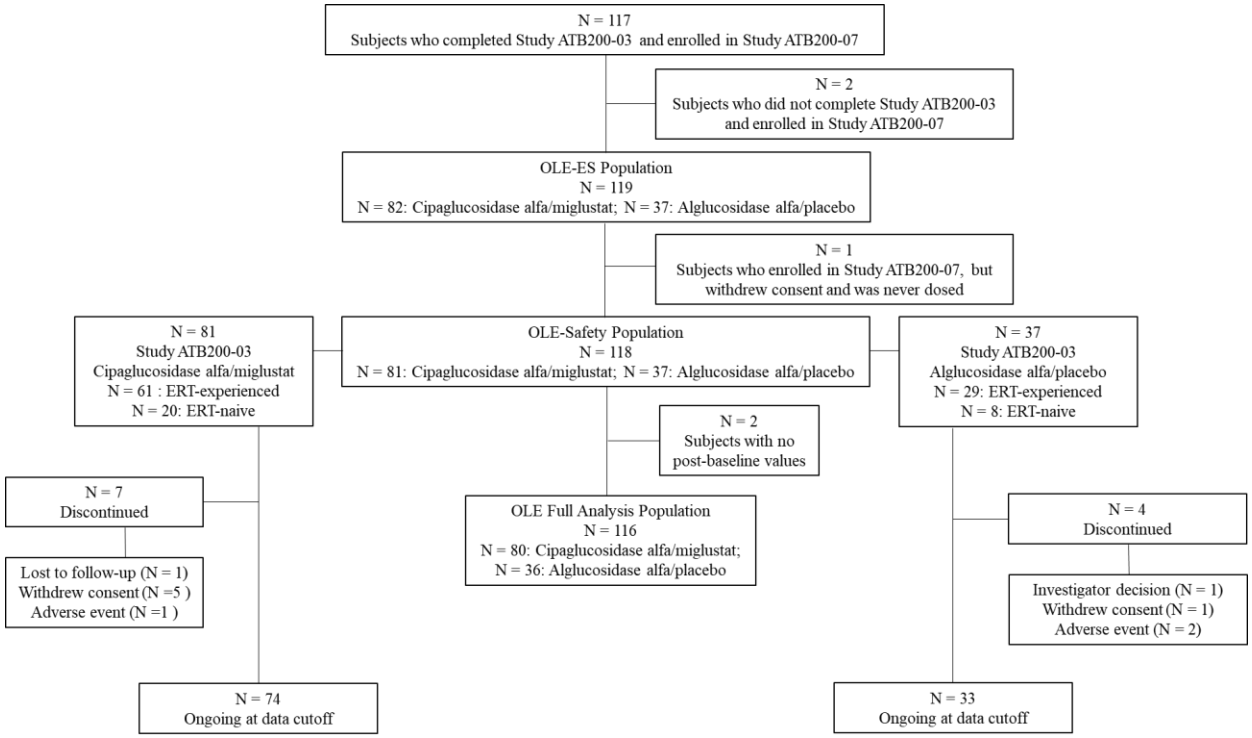
ATB200-07 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性は、ATB200-03 試験の Week 52（ATB200-07 試験の組入れ前）に評価した。一部の被験者については、ATB200-03 試験の Week 52 と ATB200-07 試験のベースライン来院との間に期間があいたため、ATB200-07 試験のベースライン評価を再び実施した。ATB200-03 試験から ATB200-07 試験に継続されなかったのは 4 例のみであったことから、ATB200-07 試験の被験者は ATB200-03 試験の ITT 集団を代表している。

ベースライン時の 6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）、並びに MMT 及び GSGC スコアを含め、人口統計学的特性及びベースライン特性は、OLE-ES 集団のいずれの投与群でも概ね同様であった（表 2.7.6 - 50）。年齢は、本併用－本併用群では、ATB200-03 試験のベースライン時に 49.0 歳であり、切替え群では ATB200-07 試験のベースライン時に 47.0 歳であった（いずれも中央値）。本併用－本併用群では被験者の大半は女性であり（58.5%）、切替え群では性別比は同程度であった（男性 51.4%及び女性 48.6%）。ほとんどの被験者は白人であった（本併用－本併用群で 86.6%、切替え群で 81.1%）。

いずれの投与群でも被験者の多く（67.4%）は、ERT 治療期間が 5 年を超えていた（本併用－本併用群の 69.2%、切替え群の 63.3%）。

ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を通して治験薬の静脈内投与（回数）の遵守率は高く、全体の平均値は 98.5%であった。用量に基づく遵守率も高く、全体の平均値はシパグルコシダーゼ アルファが 98.6%、ミグルスタットが 98.2%であった。ATB200-07 試験のみでも治験薬の静脈内投与（回数）の遵守率は高く、平均値は 98.6%であった。用量に基づく遵守率も高く、平均値はシパグルコシダーゼ アルファが 98.5%、ミグルスタットが 98.4%であった。全体での治験薬投与の遵守率は、本併用－本併用群と切替え群で同程度であった。

図 2.7.6 - 9　ATB200-07 試験：被験者の内訳



Abbreviation: ERT = enzyme replacement therapy
Source: iCSR version 2, Table 14.1.1.1 and Table 14.1.6.2.d2

表 2.7.6 - 49　ATB200-07 試験：被験者の内訳

	Cipaglucosidase alfa/Miglustat – Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 85)	**Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 40)**	**Total**
ATB200-03/ATB200-07 Analysis Populations			
OLE-ES Population, n (%) [a]	82 (96.5)	37 (97.4)	119 (96.7)
Treatment Switched Population, n (%) [a]	N/A	37 (97.4)	37 (30.1)
ATB200-07 Standalone Analysis Populations			
OLE Safety Population, n (%) [b]	81 (98.8)	37 (100.0)	118 (99.2)
OLE Full Analysis Population, n (%) [b]	80 (97.6)	36 (97.3)	116 (97.5)
ATB200-07 Study			
Completed study, n (%) [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued study prematurely, n (%) [b]	7 (8.5)	4 (10.8)	11 (9.2)
Reason for premature study discontinuation, n (%)			
Adverse event	1 (1.2)	2 (5.4)	3 (2.5)
Lost to follow-up	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)
Persistent non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Cipaglucosidase alfa/Miglustat – Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 85)	Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 40)	Total
COVID-19 pandemic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of consent by subject	5 (6.1)	1 (2.7)	6 (5.0)
Sponsor decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigator's decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsening of condition	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-Cov-2 virus; ES = enrolled subjects; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects; N/A = not applicable; OLE = Open-label extension
Note: The OLE Safety population includes all subjects who took at least one dose of cipaglucosidase alfa/miglustat co-administration in Study ATB200-07.
Note: The OLE-ES includes all subjects who satisfied the eligibility requirements (based on the inclusion and exclusion criteria) and entered ATB200-07.
Note: Treatment Switched population includes all subjects who received alglucosidase alfa/placebo in ATB200-03 and subsequently received cipaglucosidase alfa/miglustat in ATB200-07.
Note: The cipaglucosidase alfa/miglustat – cipaglucosidase alfa/miglustat treatment group includes subjects treated with cipaglucosidase alfa/miglustat in Study ATB200-03 and have continued cipaglucosidase alfa/miglustat treatment in Study ATB200-07.
Note: The alglucosidase alfa/placebo – cipaglucosidase alfa/miglustat treatment group includes subjects treated with alglucosidase alfa/placebo in Study ATB200-03 and switched to cipaglucosidase alfa/miglustat in Study ATB200-07.
[a] Percentages are based on the number of subjects in each treatment group from the ATB200-03 ITT population.
[b] Percentages are based on the number of subjects enrolled in Study ATB200-07.
Source: iCSR version 2, Table 14.1.1.1

表 2.7.6 - 50　ATB200-07 試験：人口統計学的及びベースライン特性（OLE-ES 集団）

	OLE-ES Population		
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat – Cipaglucosidase alfa/Miglustat[a] (N = 82)[b]	Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat[c] (N = 37)	Total (N = 119)
Age at informed consent date (years)			
n	82	37	119
Mean (SD)	48.8 (13.47)	46.0 (13.47)	47.9 (13.48)
Median (Q1, Q3)	49.0 (38.0, 59.0)	47.0 (35.0, 56.0)	49.0 (38.0, 58.0)
Min, max	20, 75	23, 67	20, 75
Age (at informed consent date), n (%)			
≥ 18 to < 35 years	15 (18.3)	9 (24.3)	24 (20.2)
≥ 35 to < 50 years	27 (32.9)	13 (35.1)	40 (33.6)
≥ 50 to < 65 years	28 (34.1)	12 (32.4)	40 (33.6)

	OLE-ES Population		
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat – Cipaglucosidase alfa/Miglustat[a] (N = 82)[b]	**Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat[c] (N = 37)**	**Total (N = 119)**
≥ 65 years	12 (14.6)	3 (8.1)	15 (12.6)
Gender, n (%)			
Male	34 (41.5)	19 (51.4)	53 (44.5)
Female	48 (58.5)	18 (48.6)	66 (55.5)
Race group, n (%)[d]			
Asian	3 (3.7)	1 (2.7)	4 (3.4)
Japanese	2 (2.4)	4 (10.8)	6 (5.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (0.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	71 (86.6)	30 (81.1)	101 (84.9)
Other	6 (7.3)	1 (2.7)	7 (5.9)
Region, n (%)			
North/South America	25 (30.5)	14 (37.8)	39 (32.8)
Europe	42 (51.2)	12 (32.4)	54 (45.4)
Asia Pacific	15 (18.3)	11 (29.7)	26 (21.8)
Height (cm)[e]			
n	81	36	117
Mean (SD)	171.2 (9.74)	171.2 (11.32)	171.2 (10.20)
Median (Q1, Q3)	172.0 (164.0, 178.0)	167.5 (162.5, 181.0)	171.0 (164.0, 178.0)
Min, max	138, 196	157, 196	138, 196
Weight (kg)[a]			
n	81	37	118
Mean (SD)	73.31 (15.258)	78.87 (26.801)	75.06 (19.670)
Median (Q1, Q3)	71.60 (61.50, 83.20)	73.00 (57.20, 93.00)	72.30 (60.50, 85.00)
Min, max	40.1, 111.3	40.5, 135.9	40.1, 135.9

	OLE-ES Population		
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat – Cipaglucosidase alfa/Miglustat[a] (N = 82)[b]	**Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat[c] (N = 37)**	**Total (N = 119)**
BMI (kg/m^2)			
n	81	36	117
Mean (SD)	25.02 (4.847)	26.48 (7.710)	25.47 (5.882)
Median (Q1, Q3)	24.62 (21.60, 29.09)	23.11 (21.01, 30.72)	24.41 (21.55, 29.41)
Min, max	13.4, 37.6	16.2, 46.0	13.4, 46.0

Abbreviations: BMI = body mass index; ES = enrolled subjects; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects; OLE = open-label extension; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Age (years) = integer part of ([date of informed consent in ATB200-07 – date of birth] / 365.25).
Note: BMI was calculated as weight(kg)/height(m^2).
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the OLE Safety population.
[a] Includes subjects who were assigned to cipaglucosidase alfa/miglustat treatment in ATB200-03 and continued to receive the same treatment.
[b] Includes one subject who enrolled in Study ATB200-07 but was never dosed.
[c] Includes subjects who were assigned to alglucosidase alfa/placebo treatment in ATB200-03 and switched to cipaglucosidase alfa/miglustat.
[d] Subjects may choose more than one racial category.
[e] Baseline is the last non-missing value on or prior to the administration of the first dose of study drug in ATB200-07.
Source: iCSR version 2, Table 14.1.3.1

5.2　有効性

5.2.1　　主な有効性の評価項目

OLE-ES 集団及び OLE-FAS 集団を対象に、有効性の結果を解析した。本中間報告の時点で、Week 104（ATB200-07 試験の Week 52）までのデータが得られている。

本試験で本併用の投与を受けた 118 例（ERT 既治療 90 例、ERT 未治療 28 例）を、本併用－本併用群（81 例）及び切替え群（37 例）ごとに解析した。

OLE-ES 集団：

外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団における、ATB200-03 試験のベースラインから Week 104 までの来院ごとの 6MWD の変化量（平均値）を表 2.7.6 - 51 に、また推移図を図 2.7.6 - 10 に示した。

OLE-ES 集団［ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団を含む（外れ値の被験者を除く）］において、本併用－本併用群の被験者では、6MWD の結果の平均値（SD）は ATB200-03 試験のベースラインで 354.9（112.39）m であり、ベースラインからの変化量の平均値は、Week 26 で 17.4（32.97）m、Week 52 で 20.6（42.27）m、Week 104 で 20.2（53.58）m であった。6MWD を含め、MMT 下肢スコア、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC いずれの結果も、ATB200-03 試験期間を通して安定又は改善し、その後 ATB200-07 試験では安定して

いた。座位 FVC（予測値に対する%）については、ATB200-03 試験期間を通し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。

切替え群の被験者では、6MWD、MMT 下肢スコア及び PROMIS（疲労）が ATB200-03 試験のベースラインからわずかに改善し、その後 Week 104 までさらに改善又は安定していた。座位 FVC（予測値に対する%）については、大きく低下したが、その後 ATB200-07 試験では更なる低下はなく安定していた。PROMIS（身体機能）及び GSGC は、ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験を通して、概ね安定していた。

OLE-FAS 集団：

ATB200-07 試験のみでの OLE-FAS 集団の結果（外れ値の被験者は除外）は、OLE-ES 集団で Week 52 から Week 104 までに認められた結果と概ね一致していた。いずれの投与群においても、6MWD、座位 FVC（予測値に対する%）、MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC は、ATB200-07 試験のベースラインから Week 52 まで来院ごとにばらつきがみられるものの、概ね安定していた。

ERT 既治療被験者集団：

本併用－本併用群の ERT 既治療被験者集団では、6MWD、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 は ATB200-03 試験期間を通して安定又は改善し、その後 ATB200-07 試験では安定していた。これらの結果は全体で認められた結果と概ね一致していた。

切替え群の ERT 既治療被験者集団では、6MWD、座位 FVC（予測値に対する%）、PROMIS（身体機能）、及び GSGC が ATB200-03 試験中に概ね安定又はベースラインから悪化したが、その後 ATB200-07 試験移行後は安定していた。MMT 下肢スコア及び PROMIS（疲労）は、ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験を通してわずかに改善又は安定していた。

ERT 未治療被験者集団：

本併用－本併用群の ERT 未治療被験者集団では、6MWD、PROMIS（身体機能）、及び GSGC は ATB200-03 試験期間を通して安定又は改善し、その後 ATB200-07 試験では安定していた。これらの被験者における MMT 下肢スコア及び PROMIS（疲労）スコアは ATB200-03 試験期間を通して改善し、その後 ATB200-07 試験では持続して改善するか、又は安定していた。座位 FVC（予測値に対する%）は、ATB200-03 試験期間を通し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。

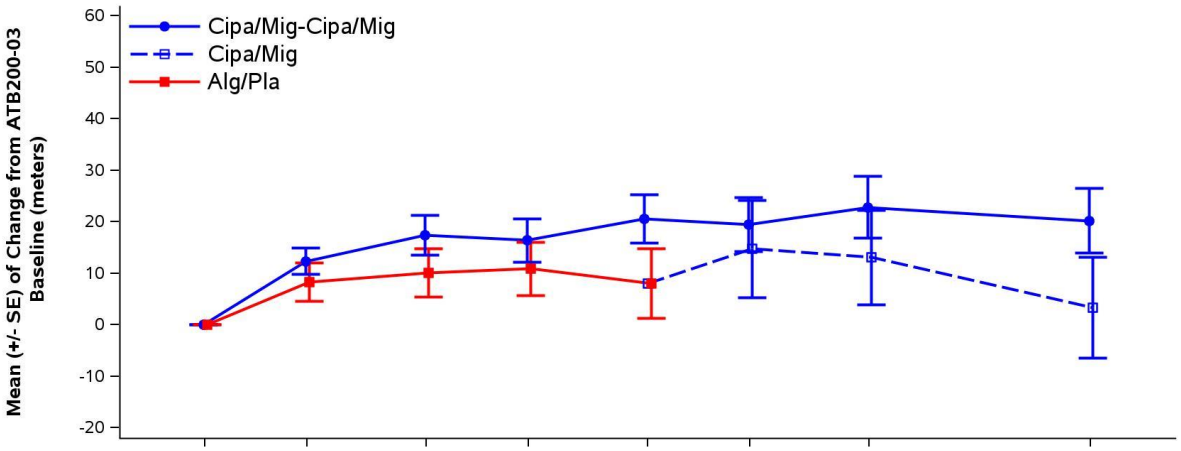
切替え群の ERT 未治療被験者集団では、6MWD、MMT 下肢スコア、PROMIS（身体機能）、及び PROMIS（疲労）は ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験まで改善又は概ね安定していたが、GSGC は ATB200-03 試験のベースラインから悪化し、その後 ATB200-07 試験ではわずかに改善した。本併用－本併用群と同様に、座位 FVC（予測値に対する%）は、ATB200-03 試験期間を通して低下したが、その後 ATB200-07 試験では安定していた。

表 2.7.6 - 51 ATB200-07 試験：ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験 Week 104 までの来院ごとの 6MWD の変化量（外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団）

	Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 82)		Alglucosidase alfa/Placebo (N = 36)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	82	–	36	–
Mean (SD)	354.9 (112.39)	–	351.7 (122.96)	–
Median (Q1, Q3)	355.5 (296.1, 405.0)	–	368.8 (273.1, 425.8)	–
Min, max	79, 575	–	113, 623	–
Week 26				
n	72	72	33	33
Mean (SD)	374.6 (114.93)	17.4 (32.97)	368.6 (132.67)	10.1 (26.81)
95% CI of Mean	–	(9.7, 25.2)	–	(0.6, 19.6)
Median (Q1, Q3)	379.5 (308.2, 445.3)	12.0 (-3.8, 39.3)	380.0 (298.7, 432.0)	10.9 (-11.5, 28.0)
Min, max	40, 673	-65, 119	97, 678	-46, 74
Week 52				
n	81	81	36	36
Mean (SD)	376.4 (122.93)	20.6 (42.27)	359.7 (137.36)	8.0 (40.56)
95% CI of Mean	–	(11.2, 29.9)	–	(-5.7, 21.7)
Median (Q1, Q3)	380.5 (300.0, 465.0)	12.5 (-3.8, 43.5)	371.8 (262.5, 457.5)	3.1 (-21.8, 22.8)
Min, max	80, 602	-60, 174	67, 649	-56, 127
Week 64				
n	73	73	32	32
Mean (SD)	371.6 (122.09)	19.5 (45.01)	370.4 (142.62)	14.7 (53.38)
95% CI of Mean	–	(9.0, 30.0)	–	(-4.5, 33.9)
Median (Q1, Q3)	366.0 (300.0, 456.0)	12.0 (-7.0, 35.5)	370.5 (287.0, 480.5)	10.6 (-16.0, 40.3)
Min, max	88, 690	-49, 180	60, 640	-72, 135
Week 78				
n	75	75	32	32
Mean (SD)	379.4 (126.50)	22.8 (51.82)	362.2 (146.43)	13.1 (51.88)
95% CI of Mean	–	(10.9, 34.7)	–	(-5.6, 31.8)
Median (Q1, Q3)	380.0 (300.0, 463.0)	13.2 (-6.5, 47.5)	382.0 (269.1, 454.5)	7.3 (-26.5, 29.3)
Min, max	80, 713	-99, 186	59, 660	-64, 139
Week 104				
n	74	74	33	33
Mean (SD)	381.9 (126.30)	20.2 (53.58)	360.0 (145.97)	3.3 (56.24)
95% CI of Mean	–	(7.8, 32.6)	–	(-16.6, 23.3)
Median (Q1, Q3)	390.8 (282.6, 465.0)	12.0 (-14.0, 44.0)	367.5 (278.5, 454.7)	-7.5 (-35.5, 38.1)
Min, max	91, 724	-76, 180	47, 616	-81, 171

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
[a] Baseline is the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose of study drug in ATB200-03.
Source: iCSR version 2, Table 14.2.1.1.1.a1

図 2.7.6 - 10　　ATB200-07 試験：ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験 Week 104 までの来院ごとの 6MWD の変化量（外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団）



Number of Subjects (n)								
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	80	72	78	81	73	75	74
Cipa/Mig					36	32	32	33
Alg/Pla	36	36	33	35	36			

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; Alg/Pla = Alglucosidase alfa/Placebo; Cipa/Mig = Cipaglucosidase alfa/Miglustat; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; SE = standard error
Source: iCSR version 2, Figure 14.2.1.1.1.a1

5.3　薬物動態、薬力学、及び免疫原性

5.3.1　　薬物動態

日本人被験者を含む PK パラメータの推定値は、過去の母集団 PK 解析の推定値と概ね同程度であった。シパグルコシダーゼ アルファの曝露量は日本人被験者が非日本人の被験者よりもわずかに少なかった。このわずかな差は、臨床的に意味のある影響を及ぼさないと予想される。例えば、6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）の曝露量－反応関係は、低体重集団全体の被験者と同様であった。人種（日本人）はミグルスタットのクリアランスに影響を与えず、血漿中ミグルスタットの予測曝露量は日本人と非日本人で同程度であった。これらの結果に基づき、日本人被験者に対する用量調節は不要である。

5.3.2　薬力学

本併用－本併用群（OLE-ES 集団）の被験者では、CK 及び Hex4 は Week 52 まで大きく低下し、その後 Week 52 から Week 104 まで安定していた。

切替え群の被験者では、Week 52 まで CK は ATB200-03 試験のベースライン値で概ね安定していたか、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 まで大きく低下し、Hex4 は ATB200-03 試験のベースラインから Week 52 まで上昇したが、その後、本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく低下した。

ATB200-07 試験で本併用の投与を受けた OLE-FAS 集団の被験者では、CK 及び Hex4 は ATB200-07 試験のベースラインから Week 52 まで概ね安定していた。切替え群の被験者では、CK 及び Hex4 が ATB200-07 試験のベースラインから Week 52 にかけて低下した。

本併用－本併用群の ERT 既治療被験者集団では、CK は Week 52 まで低下し、その後 Week 52 から Week 104 まで安定していたが、Hex4 値は Week 104 までわずかに低下した。切替え群の被験者では、CK 及び Hex4 は Week 52 までわずかに上昇し、その後本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく低下した。

本併用－本併用群の ERT 未治療被験者集団では、CK 値及び Hex4 値が最初に大きく低下した後、Week 104 までいずれも低い値で概ね安定していた。切替え群の ERT 未治療被験者集団では、本併用に切り替えた後に CK 及び Hex4 ともに Week 104 まで低下し、来院ごとにばらつきがみられる場合もあった。

5.3.3　免疫原性

ATB200-07 試験の結果から、ERT 既治療であり、ATB200-03 試験での最長 1 年間の投与後に抗薬物抗体が認められた被験者の大部分は、ATB200-07 試験の Week 52 又は Week 78 まで抗薬物抗体を持続的に保有していたことが示されている。治験薬投与により誘導された、治験薬投与により増強された、又は治験薬投与下に発現した抗薬物抗体の解析により、一部の被験者で ATB200-07 試験中に既存の抗薬物抗体のセロコンバージョン又は増強が生じたことが示されている。抗薬物抗体陽性被験者の半数で、Week 52 又は Week 78 までに 1 種類以上の酵素活性中和抗体が認められた。

抗薬物抗体陰性の被験者数が少なかったこと、及び有害事象が認められた被験者数が少なかったことにより、免疫原性評価項目と安全性の関連についての解析には限界があった。しかし、安全性の転帰［有害事象（SOC 別に層別化）及び IAR］又は有効性と免疫原性評価項目（抗薬物抗体、中和抗体、ALGLU に対する抗薬物抗体の抗体交差反応性、及び抗 rhGAA IgE）の間に明らかな関連は認められなかった。免疫原性と有害事象（IAR を含む）との潜在的な関連を、進行中の本試験中に継続的にモニタリングしていく。

5.4　安全性

本項では、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験における安全性解析対象集団の被験者の累積的な安全性データを要約する。曝露状況、有害事象、臨床検査値及び安全性に関連するその他の観察を含む統合安全性データを、以下の 4 集団について要約した。

- 本併用－本併用群（Cipaglucosidase alfa/Miglustat）：ATB200-03 試験で本併用を投与され、ATB200-07 試験でも引き続き本併用を投与された被験者（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータを示す）
- 切替え群（Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat）：ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボを投与され、ATB200-07 試験で本併用に切り替えた被験者（ATB200-07 試験のみのデータを示す）
- 本併用を投与された被験者（Total Cipaglucosidase alfa/Miglustat）：ATB200-03 試験又は ATB200-07 試験の少なくともいずれかで本併用を投与された全被験者（ATB200-03 試験で本併用を受けた被験者のデータと ATB200-07 試験の全データを含む。本併用－本併用群及び切替え群の全データを示す）。
- ALGLU/プラセボ群（Alglucosidase alfa/Placebo）：ATB200-03 試験において ALGLU/プラセボを投与された被験者（ATB200-03 試験のみのデータを示す）。

5.4.1　治験薬の曝露状況

データカットオフ日時点で、本併用－本併用群の被験者では 78 例（91.8%）が 24 ヵ月間にわたる投与を受けており（平均値：26.6 ヵ月）、最長投与期間は 35 ヵ月であった（表 2.7.6 - 52）。

表 2.7.6 - 52　　ATB200-07 試験：治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 85)	**Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 37)**	**Total Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 122)**	**Alglucosidase alfa/Placebo (N = 38)**
Number of administered doses				
n	85	37	122	38
Mean (SD)	57.9 (12.90)	33.8 (10.80)	50.6 (16.57)	26.2 (1.99)
Median (Q1, Q3)	58.0 (55.0, 64.0)	33.0 (29.0, 41.0)	55.0 (38.0, 62.0)	27.0 (26.0, 27.0)
Min, max	3, 78	1, 53	1, 78	17, 28
Duration of treatment [a] (months)				
n	85	37	122	38
Mean (SD)	26.6 (5.85)	15.4 (5.01)	23.2 (7.61)	12.0 (0.71)
Median (Q1, Q3)	26.8 (25.3, 29.9)	15.1 (13.3, 18.7)	25.4 (17.5, 28.2)	12.0 (12.0, 12.1)
Min, max	1, 35	0, 24	0, 35	8, 13
Duration of treatment [a] (months), n (%)				
≤ 3	1 (1.2)	2 (5.4)	3 (2.5)	0 (0.0)
> 3 to ≤ 6	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
> 6 to ≤ 9	1 (1.2)	1 (2.7)	2 (1.6)	1 (2.6)
> 9 to ≤ 12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)
> 12 to ≤ 18	2 (2.4)	24 (64.9)	26 (21.3)	33 (86.8)
> 18 to ≤ 24	2 (2.4)	9 (24.3)	11 (9.0)	0 (0.0)
> 24	78 (91.8)	1 (2.7)	79 (64.8)	0 (0.0)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the Safety population.
[a] For cipaglucosidase alfa/miglustat group: Duration of treatment (months) = [(date of last dose in ATB200-03 – date of first dose in ATB200-03 + 1) / 30.4] + [(date of last dose in ATB200-07 as of the data cut-off date – date of first dose in ATB200-07 + 1) / 30.4].
For alglucosidase alfa/placebo – cipaglucosidase alfa/miglustat group: Duration of treatment (months) = (date of last dose in ATB200-07 as of the data cut-off date – date of first dose in ATB200-07 + 1) / 30.4.
For alglucosidase alfa/placebo group: Duration of treatment (months) = (date of last dose in ATB200-03 as of the data cut-off date – date of first dose in ATB200-03 + 1) / 30.4.
Source: iCSR version 2, Table 14.1.6.1

5.4.2　有害事象の簡潔な要約

ATB200-07 試験における本併用投与の忍容性は、データカットオフ日 2022 年 1 月 11 日まで概ね良好であった。新たな安全性の兆候は特定されなかった。死亡は報告されなかった。

本併用－本併用群の 84 例（98.8%）、切替え群の 36 例（97.3%）が有害事象を 1 件以上発現した（表 2.7.6 - 53）。有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重度の有害事象は本併用

－本併用群の 13 例（15.3%）及び切替え群の 3 例（8.1%）に発現し、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群では 1 例（2.6%）に発現した。

治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、本併用－本併用群で 37 例（43.5%）、切替え群で 15 例（40.5%）であり、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群で 14 例（36.8%）であった。

表 2.7.6 - 53　　ATB200-07 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Subjects who had any:	Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 85)			Alglucosidase alfa/Placebo – Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 37)			Total Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 122)			Alglucosidase alfa/Placebo (N = 38)		
	Cipa-gluco-sidase alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Cipa-gluco-sidase alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Cipa-gluco-sidase alfa n (%)	Miglustat n (%)	Total n (%)	Algluco-sidase alfa n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
TEAE	—	—	84 (98.8)	—	—	36 (97.3)	—	—	120 (98.4)	—	—	37 (97.4)
TEAE leading to study drug discontinuation	—	—	3 (3.5)	—	—	2 (5.4)	—	—	5 (4.1)	—	—	1 (2.6)
Treatment-related TEAE	35 (41.2)	30 (35.3)	37 (43.5)	14 (37.8)	12 (32.4)	15 (40.5)	49 (40.2)	42 (34.4)	52 (42.6)	10 (26.3)	11 (28.9)	14 (36.8)
Treatment-related TEAE leading to study drug discontinuation	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	5 (4.1)	2 (1.6)	5 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TESAE	—	—	14 (16.5)	—	—	6 (16.2)	—	—	20 (16.4)	—	—	1 (2.6)
TESAE leading to study drug discontinuation	—	—	1 (1.2)	—	—	2 (5.4)	—	—	3 (2.5)	—	—	1 (2.6)
Treatment-related TESAE	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related TESAE leading to study drug discontinuation	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE leading to death	—	—	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event

Note: TEAE was defined as any event that started on or after the first dose of study drug. Any AE that occurred after 30 days from last dose of study drug in ATB200-03 and before the first dose of study drug in ATB200-07 was not counted as treatment-emergent.
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 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 are based on the number of subjects in each treatment group.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.1.1

5.4.3　　有害事象の分析

全ての有害事象及び治験薬と関連があるすべての有害事象をそれぞれ表 2.7.6 - 54 及び表 2.7.6 - 55 に示す。本併用－本併用群の 84 例（98.8%）、切替え群の 36 例（97.3%）が有害事象を発現した。本併用－本併用群で頻度の高い有害事象の PT は、転倒 35 例（41.2%）、頭痛 30 例（35.3%）、関節痛 27 例（31.8%）であった（表 2.7.6 - 54）。切替え群で頻度の高い有害事象の PT は、転倒 13 例（35.1%）、頭痛 11 例（29.7%）、関節痛 10 例（27.0%）であった。

本併用－本併用群では、37 例（43.5%）が治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタット、又はその両剤）と関連がある有害事象を発現した（表 2.7.6 - 55）。本併用－本併用群で頻度の高い治験薬と関連がある有害事象の SOC は、神経系障害 19 例（22.4%）、胃腸障害 15 例（17.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態 15 例（17.6%）であった。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象の PT は、頭痛 11 例（12.9%）、下痢 7 例（8.2%）、発熱 6 例（7.1%）、疲労 5 例（5.9%）、悪心 5 例（5.9%）であった。

切替え群では、ATB200-07 試験中に 15 例（40.5%）が治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタット、又は両剤）と関連がある有害事象を発現した。切替え群で頻度の高い治験薬と関連がある有害事象の SOC は、神経系障害 7 例（18.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態 5 例（13.5%）、胃腸障害 4 例（10.8%）、皮膚および皮下組織障害 4 例（10.8%）であった。頻度の高い治験薬と関連がある有害事象の PT は、頭痛 4 例（10.8%）、蕁麻疹 3 例（8.1%）並びに下痢、悪心、腹痛、疲労及び傾眠が各 2 例（5.4%）であった。

表 2.7.6 - 54　　ATB200-07 試験：有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Any TEAE		84 (98.8)	1547 (8.22)	36 (97.3)	365 (7.69)	120 (98.4)	1912 (8.11)	37 (97.4)	313 (8.27)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (8.2)	9 (0.05)	2 (5.4)	2 (0.04)	9 (7.4)	11 (0.05)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lymphadenopathy	リンパ節症	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Anaemia	貧血	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lymph node pain	リンパ節痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Cardiac disorders	心臓障害	10 (11.8)	14 (0.07)	3 (8.1)	3 (0.06)	13 (10.7)	17 (0.07)	2 (5.3)	4 (0.11)
Tachycardia	頻脈	5 (5.9)	5 (0.03)	1 (2.7)	1 (0.02)	6 (4.9)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bradycardia	徐脈	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Cardiac flutter	心粗動	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Arrhythmia	不整脈	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Right ventricular hypertrophy	右室肥大	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	8 (9.4)	14 (0.07)	2 (5.4)	2 (0.04)	10 (8.2)	16 (0.07)	2 (5.3)	2 (0.05)
Ear pain	耳痛	3 (3.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tinnitus	耳鳴	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vertigo	回転性めまい	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ear discomfort	耳不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ear pruritus	耳そう痒症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tympanic membrane hyperaemia	鼓膜充血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ear haemorrhage	耳出血	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Motion sickness	乗物酔い	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Endocrine disorders	内分泌障害	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypogonadism	性腺機能低下	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Eye disorders	眼障害	7 (8.2)	12 (0.06)	5 (13.5)	7 (0.15)	12 (9.8)	19 (0.08)	3 (7.9)	3 (0.08)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Dry eye	ドライアイ	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Eye movement disorder	眼運動障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Retinal disorder	網膜障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vision blurred	霧視	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Eye haemorrhage	眼出血	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	2 (0.04)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Eye pain	眼痛	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ocular hyperaemia	眼充血	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Photophobia	羞明	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	45 (52.9)	155 (0.82)	14 (37.8)	57 (1.20)	59 (48.4)	212 (0.90)	17 (44.7)	39 (1.03)
Diarrhoea	下痢	17 (20.0)	28 (0.15)	3 (8.1)	6 (0.13)	20 (16.4)	34 (0.14)	5 (13.2)	5 (0.13)
Nausea	悪心	16 (18.8)	31 (0.16)	5 (13.5)	16 (0.34)	21 (17.2)	47 (0.20)	8 (21.1)	9 (0.24)
Abdominal pain	腹痛	8 (9.4)	11 (0.06)	4 (10.8)	16 (0.34)	12 (9.8)	27 (0.11)	3 (7.9)	3 (0.08)
Vomiting	嘔吐	8 (9.4)	9 (0.05)	2 (5.4)	6 (0.13)	10 (8.2)	15 (0.06)	1 (2.6)	1 (0.03)
Abdominal pain upper	上腹部痛	6 (7.1)	15 (0.08)	3 (8.1)	3 (0.06)	9 (7.4)	18 (0.08)	4 (10.5)	5 (0.13)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (5.9)	7 (0.04)	0 (0.0)	0 (0.00)	5 (4.1)	7 (0.03)	2 (5.3)	2 (0.05)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Toothache	歯痛	5 (5.9)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	5 (4.1)	5 (0.02)	1 (2.6)	1 (0.03)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (4.7)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	4 (3.3)	5 (0.02)	1 (2.6)	1 (0.03)
Abdominal pain lower	下腹部痛	3 (3.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dental caries	齲歯	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Flatulence	鼓腸	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	2 (5.3)	2 (0.05)
Constipation	便秘	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	3 (7.9)	3 (0.08)
Dyspepsia	消化不良	2 (2.4)	4 (0.02)	1 (2.7)	3 (0.06)	3 (2.5)	7 (0.03)	2 (5.3)	2 (0.05)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oral pain	口腔内痛	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Anal incontinence	肛門失禁	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Enteritis	小腸炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Food poisoning	食中毒	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Gastritis	胃炎	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oesophageal pain	食道痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.2)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oral mucosal discolouration	口腔粘膜変色	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Salivary gland cyst	唾液腺嚢胞	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Haematochezia	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (5.4)	2 (0.04)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Pancreatitis	膵炎	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Retching	レッチング	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	44 (51.8)	121 (0.64)	14 (37.8)	38 (0.80)	58 (47.5)	159 (0.67)	14 (36.8)	35 (0.92)
Fatigue	疲労	15 (17.6)	22 (0.12)	6 (16.2)	6 (0.13)	21 (17.2)	28 (0.12)	5 (13.2)	7 (0.18)
Pyrexia	発熱	13 (15.3)	19 (0.10)	2 (5.4)	8 (0.17)	15 (12.3)	27 (0.11)	1 (2.6)	1 (0.03)
Pain	疼痛	7 (8.2)	8 (0.04)	1 (2.7)	1 (0.02)	8 (6.6)	9 (0.04)	1 (2.6)	1 (0.03)
Chills	悪寒	6 (7.1)	13 (0.07)	1 (2.7)	6 (0.13)	7 (5.7)	19 (0.08)	0 (0.0)	0 (0.00)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	6 (7.1)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	6 (4.9)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (4.7)	8 (0.04)	2 (5.4)	3 (0.06)	6 (4.9)	11 (0.05)	0 (0.0)	0 (0.00)
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	3 (3.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	4 (0.02)	1 (2.6)	1 (0.03)
Malaise	倦怠感	3 (3.5)	5 (0.03)	1 (2.7)	1 (0.02)	4 (3.3)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (3.5)	3 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	4 (3.3)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Asthenia	無力症	2 (2.4)	5 (0.03)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	6 (0.03)	4 (10.5)	4 (0.11)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Chest pain	胸痛	2 (2.4)	3 (0.02)	2 (5.4)	2 (0.04)	4 (3.3)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Swelling face	顔面腫脹	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Disease progression	疾患進行	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	2 (5.3)	2 (0.05)
Drug withdrawal syndrome	薬剤離脱症候群	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Feeling hot	熱感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Feeling jittery	びくびく感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Gait disturbance	歩行障害	1 (1.2)	1 (0.01)	2 (5.4)	2 (0.04)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Infusion site bruising	注入部位内出血	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	2 (5.3)	2 (0.05)
Infusion site discomfort	注入部位不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Oedema	浮腫	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Thirst	口渇	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Adverse drug reaction	医薬品副作用	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	2 (0.04)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Application site eczema	適用部位湿疹	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	9 (0.24)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Application site rash	適用部位発疹	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (5.3)	2 (0.05)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Infusion site rash	注入部位発疹	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Nodule	小結節	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bile duct stone	胆管結石	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (4.7)	6 (0.03)	2 (5.4)	2 (0.04)	6 (4.9)	8 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (2.4)	3 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypersensitivity	過敏症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Mite allergy	ダニアレルギー	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	62 (72.9)	187 (0.99)	15 (40.5)	24 (0.51)	77 (63.1)	211 (0.90)	22 (57.9)	41 (1.08)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	24 (28.2)	45 (0.24)	1 (2.7)	1 (0.02)	25 (20.5)	46 (0.20)	3 (7.9)	3 (0.08)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	14 (16.5)	15 (0.08)	3 (8.1)	4 (0.08)	17 (13.9)	19 (0.08)	0 (0.0)	0 (0.00)
Urinary tract infection	尿路感染	14 (16.5)	26 (0.14)	3 (8.1)	3 (0.06)	17 (13.9)	29 (0.12)	2 (5.3)	2 (0.05)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (11.8)	12 (0.06)	3 (8.1)	4 (0.08)	13 (10.7)	16 (0.07)	6 (15.8)	6 (0.16)
Rhinitis	鼻炎	6 (7.1)	8 (0.04)	1 (2.7)	1 (0.02)	7 (5.7)	9 (0.04)	2 (5.3)	3 (0.08)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Sinusitis	副鼻腔炎	6 (7.1)	9 (0.05)	2 (5.4)	2 (0.04)	8 (6.6)	11 (0.05)	3 (7.9)	3 (0.08)
Gastroenteritis	胃腸炎	5 (5.9)	6 (0.03)	1 (2.7)	1 (0.02)	6 (4.9)	7 (0.03)	1 (2.6)	1 (0.03)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	5 (5.9)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	5 (4.1)	5 (0.02)	1 (2.6)	2 (0.05)
Cystitis	膀胱炎	3 (3.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Influenza	インフルエンザ	3 (3.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tooth infection	歯感染	3 (3.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bronchitis	気管支炎	2 (2.4)	3 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Labyrinthitis	迷路炎	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Otitis media	中耳炎	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Pneumonia	肺炎	2 (2.4)	5 (0.03)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pyuria	膿尿	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tonsillitis	扁桃炎	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Viral infection	ウイルス感染	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Viral rhinitis	ウイルス性鼻炎	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Abscess oral	口腔膿瘍	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Fungal infection	真菌感染	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Impetigo	膿痂疹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Localised infection	限局性感染	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Mastitis	乳腺炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Otitis externa	外耳炎	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Parotitis	耳下腺炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	2 (5.3)	2 (0.05)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Viral myositis	ウイルス性筋炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Acne pustular	膿疱性ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Candida infection	カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Diverticulitis	憩室炎	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Ear infection	耳感染	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	6 (0.16)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Hordeolum	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Laryngitis	喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	2 (0.05)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tinea infection	白癬感染	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	49 (57.6)	318 (1.69)	21 (56.8)	63 (1.33)	70 (57.4)	381 (1.62)	18 (47.4)	50 (1.32)
Fall	転倒	35 (41.2)	193 (1.03)	13 (35.1)	29 (0.61)	48 (39.3)	222 (0.94)	15 (39.5)	30 (0.79)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	11 (12.9)	25 (0.13)	4 (10.8)	12 (0.25)	15 (12.3)	37 (0.16)	0 (0.0)	0 (0.00)
Contusion	挫傷	7 (8.2)	18 (0.10)	6 (16.2)	6 (0.13)	13 (10.7)	24 (0.10)	3 (7.9)	6 (0.16)
Muscle strain	肉離れ	6 (7.1)	14 (0.07)	1 (2.7)	1 (0.02)	7 (5.7)	15 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.00)
Limb injury	四肢損傷	5 (5.9)	6 (0.03)	1 (2.7)	1 (0.02)	6 (4.9)	7 (0.03)	2 (5.3)	2 (0.05)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	5 (5.9)	10 (0.05)	2 (5.4)	2 (0.04)	7 (5.7)	12 (0.05)	0 (0.0)	0 (0.00)
Skin laceration	皮膚裂傷	4 (4.7)	6 (0.03)	2 (5.4)	2 (0.04)	6 (4.9)	8 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Head injury	頭部損傷	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (3.5)	3 (0.02)	2 (5.4)	2 (0.04)	5 (4.1)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Joint injury	関節損傷	2 (2.4)	3 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	4 (0.02)	1 (2.6)	2 (0.05)
Procedural pain	処置による疼痛	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	1 (2.6)	2 (0.05)
Spinal column injury	脊柱損傷	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Thermal burn	熱傷	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	2 (0.04)	3 (2.5)	4 (0.02)	1 (2.6)	1 (0.03)
Tooth fracture	歯牙破折	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Wound	創傷	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Accidental overdose	偶発的過量投与	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Back injury	背部損傷	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Corneal abrasion	角膜擦過傷	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Epicondylitis	上顆炎	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Face injury	顔面損傷	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Foot fracture	足骨折	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hip fracture	股関節部骨折	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ilium fracture	腸骨骨折	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Post procedural discomfort	処置後不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Post procedural inflammation	処置後炎症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Procedural anxiety	処置に対する不安	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Road traffic accident	交通事故	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Scratch	引っかき傷	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Splinter	表在性異物	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bone contusion	骨挫傷	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Eye burns	眼の熱傷	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Eye contusion	眼挫傷	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Incision site pain	切開部位痛	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pelvic fracture	骨盤骨折	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Pulmonary contusion	肺挫傷	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Scapula fracture	肩甲骨骨折	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	2 (0.05)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Investigations	臨床検査	27 (31.8)	60 (0.32)	8 (21.6)	20 (0.42)	35 (28.7)	80 (0.34)	3 (7.9)	4 (0.11)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood urine present	尿中血陽性	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	3 (0.02)	1 (2.7)	2 (0.04)	3 (2.5)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	3 (0.02)	1 (2.7)	2 (0.04)	3 (2.5)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood iron decreased	血中鉄減少	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Body temperature increased	体温上昇	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Heart rate irregular	心拍数不整	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	2 (0.04)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vitamin D decreased	ビタミンD減少	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Weight decreased	体重減少	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
White blood cells urine	尿中白血球	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood creatinine decreased	血中クレアチニン減少	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood glucose fluctuation	血中ブドウ糖変動	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood phosphorus increased	血中リン増加	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Computerised tomogram abnormal	コンピュータ断層撮影異常	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Influenza A virus test positive	A 型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	2 (0.04)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Protein total decreased	総蛋白減少	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
SARS-CoV-2 test positive	SARS-CoV-2 検査陽性	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Smear cervix abnormal	子宮頚部スミア異常	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vitamin B12 decreased	ビタミン B12 減少	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Walking distance test abnormal	歩行距離テスト異常	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Occult blood positive	便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Weight increased	体重増加	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (9.4)	12 (0.06)	1 (2.7)	1 (0.02)	9 (7.4)	13 (0.06)	5 (13.2)	5 (0.13)
Acid-base balance disorder mixed	混合型酸塩基平衡障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Fluid retention	体液貯留	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Gout	痛風	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hyperchloraemia	高クロール血症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vitamin D deficiency	ビタミン D 欠乏	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Iron deficiency	鉄欠乏	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	63 (74.1)	219 (1.16)	22 (59.5)	67 (1.41)	85 (69.7)	286 (1.21)	18 (47.4)	42 (1.11)
Arthralgia	関節痛	27 (31.8)	37 (0.20)	10 (27.0)	16 (0.34)	37 (30.3)	53 (0.22)	5 (13.2)	6 (0.16)
Myalgia	筋肉痛	23 (27.1)	30 (0.16)	7 (18.9)	13 (0.27)	30 (24.6)	43 (0.18)	5 (13.2)	9 (0.24)
Back pain	背部痛	19 (22.4)	28 (0.15)	5 (13.5)	8 (0.17)	24 (19.7)	36 (0.15)	7 (18.4)	9 (0.24)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Pain in extremity	四肢痛	17 (20.0)	22 (0.12)	8 (21.6)	8 (0.17)	25 (20.5)	30 (0.13)	3 (7.9)	3 (0.08)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	14 (16.5)	17 (0.09)	3 (8.1)	3 (0.06)	17 (13.9)	20 (0.08)	2 (5.3)	2 (0.05)
Muscle spasms	筋痙縮	12 (14.1)	19 (0.10)	2 (5.4)	2 (0.04)	14 (11.5)	21 (0.09)	1 (2.6)	1 (0.03)
Neck pain	頚部痛	8 (9.4)	9 (0.05)	1 (2.7)	1 (0.02)	9 (7.4)	10 (0.04)	1 (2.6)	1 (0.03)
Muscle fatigue	筋肉疲労	5 (5.9)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	5 (4.1)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Muscular weakness	筋力低下	5 (5.9)	6 (0.03)	1 (2.7)	1 (0.02)	6 (4.9)	7 (0.03)	5 (13.2)	5 (0.13)
Osteoarthritis	変形性関節症	5 (5.9)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	5 (4.1)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	4 (4.7)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	4 (3.3)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4 (4.7)	5 (0.03)	2 (5.4)	2 (0.04)	6 (4.9)	7 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Arthritis	関節炎	3 (3.5)	3 (0.02)	2 (5.4)	2 (0.04)	5 (4.1)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Muscle tightness	筋緊張	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	2 (2.4)	3 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Osteoporosis	骨粗鬆症	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Clubbing	ばち状指	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Coccydynia	尾骨痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Flank pain	側腹部痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Groin pain	鼠径部痛	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	2 (5.3)	2 (0.05)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Joint stiffness	関節硬直	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Joint swelling	関節腫脹	1 (1.2)	1 (0.01)	2 (5.4)	4 (0.08)	3 (2.5)	5 (0.02)	1 (2.6)	1 (0.03)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Mobility decreased	運動性低下	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Myalgia intercostal	肋間筋肉痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Myopathy	ミオパチー	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Myositis	筋炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Osteopenia	骨減少症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Spinal pain	脊椎痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tendon disorder	腱障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bone pain	骨痛	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Metatarsalgia	中足骨痛	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Musculoskeletal disorder	筋骨格障害	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Weight bearing difficulty	体重支持困難	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (5.9)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	5 (4.1)	6 (0.03)	1 (2.6)	1 (0.03)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lipoma	脂肪腫	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Thyroid adenoma	甲状腺腺腫	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Malignant melanoma	悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Nervous system disorders	神経系障害	47 (55.3)	199 (1.06)	17 (45.9)	42 (0.88)	64 (52.5)	241 (1.02)	16 (42.1)	34 (0.90)
Headache	頭痛	30 (35.3)	112 (0.60)	11 (29.7)	24 (0.51)	41 (33.6)	136 (0.58)	10 (26.3)	16 (0.42)
Dizziness	浮動性めまい	12 (14.1)	14 (0.07)	2 (5.4)	2 (0.04)	14 (11.5)	16 (0.07)	3 (7.9)	4 (0.11)
Tremor	振戦	4 (4.7)	4 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	5 (4.1)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Balance disorder	平衡障害	3 (3.5)	3 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	4 (3.3)	4 (0.02)	2 (5.3)	3 (0.08)
Migraine	片頭痛	3 (3.5)	21 (0.11)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	21 (0.09)	1 (2.6)	1 (0.03)
Paraesthesia	錯感覚	3 (3.5)	8 (0.04)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	8 (0.03)	1 (2.6)	1 (0.03)
Presyncope	失神寸前の状態	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Burning sensation	灼熱感	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	1 (2.6)	2 (0.05)
Lumbosacral radiculopathy	腰仙部神経根障害	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Neuralgia	神経痛	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Amnesia	健忘	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Cognitive disorder	認知障害	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lethargy	嗜眠	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Retrograde amnesia	逆行性健忘	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	1 (0.01)	3 (8.1)	7 (0.15)	4 (3.3)	8 (0.03)	1 (2.6)	1 (0.03)
Taste disorder	味覚障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Drooling	よだれ	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Memory impairment	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Nerve compression	神経圧迫	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Syncope	失神	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tension headache	緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Tinel's sign	ティネル徴候	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Psychiatric disorders	精神障害	14 (16.5)	22 (0.12)	2 (5.4)	2 (0.04)	16 (13.1)	24 (0.10)	4 (10.5)	4 (0.11)
Insomnia	不眠症	5 (5.9)	5 (0.03)	2 (5.4)	2 (0.04)	7 (5.7)	7 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Depression	うつ病	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Panic attack	パニック発作	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	2 (5.3)	2 (0.05)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Anxiety	不安	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Affect lability	感情不安定	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Affective disorder	感情障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Attention deficit hyperactivity disorder	注意欠如・多動性障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bruxism	歯ぎしり	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Stress	ストレス	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	12 (14.1)	14 (0.07)	2 (5.4)	2 (0.04)	14 (11.5)	16 (0.07)	3 (7.9)	3 (0.08)
Haematuria	血尿	5 (5.9)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	5 (4.1)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dysuria	排尿困難	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bladder pain	膀胱痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Myoglobinuria	ミオグロビン尿	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.2)	1 (0.01)	2 (5.4)	2 (0.04)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Proteinuria	蛋白尿	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Urinary retention	尿閉	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Glycosuria	糖尿	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (8.2)	14 (0.07)	1 (2.7)	1 (0.02)	8 (6.6)	15 (0.06)	3 (7.9)	3 (0.08)
Bartholin's cyst	バルトリン嚢腫	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Breast mass	乳房腫瘤	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Breast tenderness	乳房圧痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Endometriosis	子宮内膜症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Genital hypoaesthesia	性器感覚鈍麻	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Menorrhagia	月経過多	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Testicular pain	精巣痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vaginal haemorrhage	膣出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Adenomyosis	腺筋症	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Erectile dysfunction	勃起不全	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Prostatitis	前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Testicular cyst	精巣嚢胞	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (49.4)	82 (0.44)	10 (27.0)	17 (0.36)	52 (42.6)	99 (0.42)	10 (26.3)	16 (0.42)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	15 (17.6)	23 (0.12)	2 (5.4)	2 (0.04)	17 (13.9)	25 (0.11)	2 (5.3)	2 (0.05)
Cough	咳嗽	11 (12.9)	13 (0.07)	1 (2.7)	1 (0.02)	12 (9.8)	14 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dyspnoea	呼吸困難	8 (9.4)	15 (0.08)	0 (0.0)	0 (0.00)	8 (6.6)	15 (0.06)	1 (2.6)	1 (0.03)
Nasal congestion	鼻閉	6 (7.1)	7 (0.04)	0 (0.0)	0 (0.00)	6 (4.9)	7 (0.03)	2 (5.3)	2 (0.05)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Asthma	喘息	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	6 (0.13)	3 (2.5)	8 (0.03)	1 (2.6)	2 (0.05)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Epistaxis	鼻出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	3 (0.08)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Painful respiration	呼吸時疼痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pharyngeal ulceration	咽頭潰瘍	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Sneezing	くしゃみ	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Aspiration	誤嚥	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Choking	息詰まり	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypercapnia	高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hyperventilation	過換気	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Hypoventilation	低換気	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lung cyst	肺嚢胞	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Nasal dryness	鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Pharyngeal swelling	咽頭腫脹	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Pneumothorax	気胸	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Rales	ラ音	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	20 (23.5)	51 (0.27)	8 (21.6)	10 (0.21)	28 (23.0)	61 (0.26)	12 (31.6)	19 (0.50)
Pruritus	そう痒症	4 (4.7)	8 (0.04)	1 (2.7)	1 (0.02)	5 (4.1)	9 (0.04)	3 (7.9)	4 (0.11)
Rash	発疹	4 (4.7)	11 (0.06)	1 (2.7)	1 (0.02)	5 (4.1)	12 (0.05)	3 (7.9)	3 (0.08)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	3 (3.5)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Urticaria	蕁麻疹	3 (3.5)	11 (0.06)	3 (　8.1)	4 (0.08)	6 (　4.9)	15 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.00)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Rosacea	酒さ	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	2 (0.05)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	2 (5.3)	2 (0.05)
Ecchymosis	斑状出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Eczema	湿疹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Erythema	紅斑	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Rash macular	斑状皮疹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (1.2)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blister	水疱	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Ingrown hair	内方発育毛	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Rash papular	丘疹性皮疹	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Skin lesion	皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (5.3)	2 (0.05)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	3 (0.08)
Removal of internal fixation	内固定除去	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Wisdom teeth removal	智歯抜歯	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	2 (0.05)
Vascular disorders	血管障害	15 (17.6)	26 (0.14)	4 (10.8)	4 (0.08)	19 (15.6)	30 (0.13)	4 (10.5)	4 (0.11)
Hypertension	高血圧	7 (8.2)	13 (0.07)	0 (0.0)	0 (0.00)	7 (5.7)	13 (0.06)	3 (7.9)	3 (0.08)
Hot flush	ほてり	4 (4.7)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	4 (3.3)	5 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Flushing	潮紅	3 (3.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Haematoma	血腫	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Uncoded class	未分類	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Sore throat	咽喉痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

TEAE is defined as any event that started on or after the first dose of respective study drug. Any AE that occurred after 30 days from last dose of study drug in ATB200-03 and before the first dose of study drug in ATB200-07 will not be counted as treatment-emergent.
A subject experiencing the same TEAE multiple times is counted once for the corresponding system organ class/preferred term.
Total events = Total number of TEAEs; Person years = the sum of exposure duration. For cipaglucosidase alfa/miglustat group i t is (last dose date in ATB200-03 – first dose date in ATB200-03 + 1)/365.25 + (last dose date in ATB200-07 – first dose date in ATB200-07 + 1)/365.25.
For alglucosidase alfa/placebo-cipaglucosidase alfa/miglustat group it is (last dose date in ATB200-07 – first dose date in ATB200-07 + 1)/365.25. For alglucosidase alfa/placebo group, it is (last dose date in ATB200-03 – first dose date in ATB200-03 +1)/365.25; Rate = Total number of TEAEs divided by person years.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA Version 23.0.
Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
TEAEs are sorted alphabetically by system organ classes, and within each system organ classes the preferred terms are sorted by descending order of frequency in the Cipaglucosidase alfa/Miglustat group.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6 - 55　　ATB200-07 試験：治験薬と関連がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/ Placebo- Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Any Treatment-related TEAE		37 (43.5)	211 (1.12)	15 (40.5)	88 (1.85)	52 (42.6)	299 (1.27)	14 (36.8)	53 (1.40)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (3.5)	3 (0.02)	1 (2.7)	1 (0.02)	4 (3.3)	4 (0.02)	1 (2.6)	1 (0.03)
Tachycardia	頻脈	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Eye disorders	眼障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (17.6)	47 (0.25)	4 (10.8)	40 (0.84)	19 (15.6)	87 (0.37)	8 (21.1)	22 (0.58)
Diarrhoea	下痢	7 (8.2)	9 (0.05)	2 (5.4)	4 (0.08)	9 (7.4)	13 (0.06)	3 (7.9)	3 (0.08)
Nausea	悪心	5 (5.9)	8 (0.04)	2 (5.4)	13 (0.27)	7 (5.7)	21 (0.09)	5 (13.2)	6 (0.16)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (3.5)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	3 (2.5)	5 (0.02)	2 (5.3)	2 (0.05)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.4)	11 (0.06)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	12 (0.05)	3 (7.9)	3 (0.08)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Constipation	便秘	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Flatulence	鼓腸	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	2 (5.3)	2 (0.05)
Oesophageal pain	食道痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (1.2)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	4 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oral discomfort	口腔内不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/ Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Oral pain	口腔内痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vomiting	嘔吐	1 (1.2)	2 (0.01)	1 (2.7)	5 (0.11)	2 (1.6)	7 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (5.4)	14 (0.29)	2 (1.6)	14 (0.06)	3 (7.9)	3 (0.08)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	3 (0.06)	1 (0.8)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (17.6)	40 (0.21)	5 (13.5)	16 (0.34)	20 (16.4)	56 (0.24)	5 (13.2)	10 (0.26)
Pyrexia	発熱	6 (7.1)	10 (0.05)	1 (2.7)	6 (0.13)	7 (5.7)	16 (0.07)	1 (2.6)	1 (0.03)
Fatigue	疲労	5 (5.9)	6 (0.03)	2 (5.4)	2 (0.04)	7 (5.7)	8 (0.03)	4 (10.5)	5 (0.13)
Chills	悪寒	4 (4.7)	11 (0.06)	1 (2.7)	6 (0.13)	5 (4.1)	17 (0.07)	0 (0.0)	0 (0.00)
Asthenia	無力症	1 (1.2)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Facial pain	顔面痛	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Malaise	倦怠感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pain	疼痛	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Swelling face	顔面腫脹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Feeling hot	熱感	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Gait disturbance	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Infusion site erythema	注入部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/ Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Infusion site rash	注入部位発疹	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (2.4)	2 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypersensitivity	過敏症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Investigations	臨床検査	3 (3.5)	6 (0.03)	2 (5.4)	3 (0.06)	5 (4.1)	9 (0.04)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Body temperature fluctuation	体温変動	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	2 (0.04)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (8.2)	16 (0.09)	1 (2.7)	3 (0.06)	8 (6.6)	19 (0.08)	2 (5.3)	2 (0.05)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (3.5)	7 (0.04)	1 (2.7)	1 (0.02)	4 (3.3)	8 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Arthralgia	関節痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Joint stiffness	関節硬直	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/ Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Muscular weakness	筋力低下	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Neck pain	頚部痛	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Nervous system disorders	神経系障害	19 (22.4)	42 (0.22)	7 (18.9)	15 (0.32)	26 (21.3)	57 (0.24)	6 (15.8)	14 (0.37)
Headache	頭痛	11 (12.9)	24 (0.13)	4 (10.8)	11 (0.23)	15 (12.3)	35 (0.15)	2 (5.3)	8 (0.21)
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.7)	5 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	4 (3.3)	5 (0.02)	2 (5.3)	3 (0.08)
Dysgeusia	味覚不全	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Paraesthesia	錯感覚	2 (2.4)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Balance disorder	平衡障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Cognitive disorder	認知障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Migraine	片頭痛	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	1 (2.6)	1 (0.03)
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	1 (0.01)	2 (5.4)	2 (0.04)	3 (2.5)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Tremor	振戦	1 (1.2)	1 (0.01)	1 (2.7)	1 (0.02)	2 (1.6)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Nightmare	悪夢	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Restlessness	落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/ Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Dysuria	排尿困難	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.1)	8 (0.04)	1 (2.7)	2 (0.04)	7 (5.7)	10 (0.04)	1 (2.6)	1 (0.03)
Dyspnoea	呼吸困難	4 (4.7)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	4 (3.3)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Throat tightness	咽喉絞扼感	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	1 (2.6)	1 (0.03)
Hypercapnia	高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypoventilation	低換気	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (9.4)	34 (0.18)	4 (10.8)	6 (0.13)	12 (9.8)	40 (0.17)	2 (5.3)	2 (0.05)
Pruritus	そう痒症	3 (3.5)	7 (0.04)	1 (2.7)	1 (0.02)	4 (3.3)	8 (0.03)	2 (5.3)	2 (0.05)
Rash	発疹	2 (2.4)	8 (0.04)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	8 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Urticaria	蕁麻疹	2 (2.4)	10 (0.05)	3 (8.1)	4 (0.08)	5 (4.1)	14 (0.06)	0 (0.0)	0 (0.00)
Erythema	紅斑	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Mechanical urticaria	機械性蕁麻疹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Rash macular	斑状皮疹	1 (1.2)	1 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (1.2)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (0.8)	2 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)
Vascular disorders	血管障害	4 (4.7)	9 (0.05)	1 (2.7)	1 (0.02)	5 (4.1)	10 (0.04)	0 (0.0)	0 (0.00)
Flushing	潮紅	2 (2.4)	3 (0.02)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	3 (0.01)	0 (0.0)	0 (0.00)
Hypertension	高血圧	2 (2.4)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)	2 (1.6)	6 (0.03)	0 (0.0)	0 (0.00)

System Organ Class Preferred Term		Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=85) Person Years=188.2		Alglucosidase alfa/ Placebo-Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N=37) Person Years=47.5		Total Cipaglucosidase alfa/ Miglustat (N=122) Person Years=235.6		Alglucosidase alfa/ Placebo (N=38) Person Years=37.9	
		n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)	n (%)	Events (rate)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	0 (0.00)	1 (2.7)	1 (0.02)	1 (0.8)	1 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.00)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
TEAE is defined as any event that started on or after the first dose of respective study drug. Any AE that occurred after 30 days from last dose of study drug in ATB200-03 and before the first dose of study drug in ATB200-07 will not be counted as treatment-emergent.
A subject experiencing the same TEAE multiple times is counted once for the corresponding system organ class/preferred term.
Total events = Total number of TEAEs; Person years = the sum of exposure duration. For cipaglucosidase alfa/miglustat group i t is (last dose date in ATB200-03 – first dose date in ATB200-03 + 1)/365.25 + (last dose date in ATB200-07 – first dose date in ATB200-07 + 1)/365.25.
For alglucosidase alfa/placebo-cipaglucosidase alfa/miglustat group it is (last dose date in ATB200-07 – first dose date in ATB200- 07 + 1)/365.25. For alglucosidase alfa/placebo group, it is (last dose date in ATB200-03 – first dose date in ATB200-03 +1)/365.25; Rate = Total number of TEAEs divided by person years.
System organ classes and preferred terms are coded with MedDRA Version 23.0.
Percentages are based on the number of subjects in each treatment group for the Safety Population.
TEAEs are sorted alphabetically by system organ classes, and within each system organ classes the preferred terms are sorted by descending order of frequency in the Cipaglucosidase alfa/Miglustat group.
Source: iCSR version 2, Table 14.3.1.2.6

5.4.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 5.6 項に示す。

データカットオフまでに、死亡に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、本併用投与被験者に 14 例（16.5%）、切替え群で 6 例（16.2%）であった。ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群では、1 例に重篤な有害事象が発現した。本併用－本併用群、切替え群、又は ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群で、2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、本併用－本併用群の 1 例及び切替え群の 2 例に発現した。ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群では、治験薬と関連がある重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。本併用投与被験者に 5 例（ATB200-03 試験 2 例、ATB200-07 試験の本併用－本併用群 1 例及び切替え群 2 例）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。

5.4.5　IAR

全体で IAR を発現した被験者の割合は、本併用－本併用群で 27 例（31.8%）、切替え群で 10 例（27.0%）であった。重篤な IAR は、本併用－本併用群 1 例、及び切替え群の 2 例で報告された。本併用投与被験者で、治験薬の投与中止に至った IAR が 5 例に発現した。ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群では IAR により治験薬の投与が中止された被験者はなかった。

5.4.6　臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見、安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、臨床検査値及び ECG に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.5　結論

いずれの投与群でも、6 つの主な評価項目［6MWD、MMT 下肢スコア、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC スコア］の大部分で、ATB200-03 試験期間を通して安定又は改善がみられた。本併用－本併用群の被験者では、本併用による治療のベネフィットが維持された。切替え群の被験者では、大部分の評価項目で安定又は改善がみられた。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る。

ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団の部分集団解析は、集団全体の結果を裏付ける結果であった。

OLE-ES 集団において、本併用－本併用群の被験者では、CK 及び Hex4 が Week 52 まで大きく低下し、その後 Week 104 まで安定していた。切替え群の被験者では、ATB200-03 試験中は CK が Week 52 までベースライン値で概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 Week 104 まで大きく低下した。切替え群の被験者では、ATB200-03 試験のベースライン

から Week 52 まで Hex4 が上昇したが、その後、本併用に切り替えた後 Week 104 まで大きく低下した。ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団ともに同様の結果であった。

ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験における本併用投与の忍容性は概ね良好であった。新たな安全性の兆候は特定されなかった。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は低かった。

5.6 叙述

被験者番号 [redacted] COVID-19 肺炎

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由：
ATB200-03試験における投与：本併用	☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	COVID-19肺炎（COVID感染による肺炎）	重度（グレードの報告なし）	No	消失	中断	中断	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、COVID-19=2019年コロナウイルス病、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳白人男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 13 年の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT はマイオザイム 20 mg/kg で、治験薬投与開始 14 日前に投与された。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には、肺気腫（20[redacted] 年 [redacted] 月から）、レジオネラ感染（20[redacted] 年）、肺腫瘤（右上葉、20[redacted] 年 [redacted] 月から）、呼吸不全（20[redacted] 年から）、背部痛、冠動脈石灰化、下痢（間欠性）、頭痛（間欠性）、心小結節、老視、アレルギー性鼻炎及び側弯症があった。喫煙歴があり（40 年間の喫煙後、20[redacted] 年 [redacted] 月に禁煙）、スクリーニング時の体重は 47.5 kg であった。

関連併用薬には肺炎球菌ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月）、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型（SARS-COV-2）ワクチン（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）、エノキサパリン（表在性静脈血栓症予防）、蛋白サプリメント（栄養障害予防）、チオトロピウム（呼吸不全）があった。20[redacted] 年から呼吸不全のため持続的気道陽圧（CPAP）装置を使用していた。

ATB200-03 試験で本併用の投与を合計 24 回受けた。Day 367（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

ATB200-03 試験への参加中、Day 40 に軽度の有害事象であるウイルス性鼻炎（非重篤、両治験薬と関連なし）が発現し、アセトアミノフェン及び鼻腔内生理食塩水を投与後、7 日後に消失した。治験薬に対する措置はなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、本試験で治験薬の投与を 30 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 26 回目投与であり、Day 353（20■ 年 ■ 月 ■ 日）であった。

ATB200-07 試験の Day 360（20■ 年 ■ 月 ■ 日、本併用の投与 Day 738）、ATB200-07 試験の 26 回目の投与／点滴から 7 日後に、COVID 感染による肺炎が発現した［PT：COVID-19 肺炎］。事象のグレードは提供されなかった。被験者は本事象により入院した。アモキシシリン／クラブラン酸及びプレドニゾロンによる治療を受けた。臨床検査結果又は診断検査結果は提供されなかった。本事象は、発現から 20 日後の Day 380（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に消失した。

重篤な有害事象である COVID 感染による肺炎により治験薬の投与が中断された。次回の投与（ATB200-07 試験の 27 回目の投与）は 2 週間の投与延期後の Day 380（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に実施された。

治験責任医師は、COVID による感染による肺炎の事象は重篤（入院、重要な医学的事象）と評価した［■■■■■］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師はさらに、本事象は基礎疾患又は基礎疾患の進行とは関連がないと述べた。

被験者番号 ■■■■■　結膜出血

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由：
ATB200-03試験における投与：本併用	☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■	結膜出血（右眼結膜下出血）	中等度（グレード1）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 ■■■■■■■■ は 3■ 歳白人女性で、20■■ 年（月の報告なし）に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 12 年の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT は ALGLU 20 mg/kg で、治験薬投与開始 14 日前に投与された。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には、左総腸骨静脈の深部静脈血栓症（DVT）（既往歴：20■■ 年■ 月）、頭痛（間欠性）、低換気（夜間）、片頭痛（既往歴：20■■ 年～20■■ 年）、骨粗鬆症、拘束性肺疾患があった。

関連併用薬には新規経口抗凝固薬（NOAC）アピキサバン（DVT の病歴による血栓症予防のため 20■■ 年■ 月から継続、5 mg1 日 2 回を 20■■ 年■ 月■ 日まで、その後 2.5 mg1 日 2 回に切り替え）、カルシウム、イブプロフェン、pantoprazole、アセトアミノフェン及びリザトリプタンがあった。重篤な有害事象の 30 日以内に投与されたその他の前治療薬は、Sinupret（ハーブエキス配合剤）、アセトアミノフェン及びアセトアミノフェン／プソイドエフェドリンであり、すべて感冒の治療薬として投与された。20■■ 年■ 月から、夜間低換気と高炭酸ガス血症を伴う拘束性換気障害に対して就寝時に二相式気道陽圧（BIPAP）装置を使用していた。

ATB200-03 試験で本併用の投与を合計 25 回受けた。ATB200-03 試験参加中、重篤な有害事象又は眼障害の事象は認められなかった。

Day 365（20■■ 年■■ 月■ 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

20■■ 年■■ 月■■ 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、本試験で治験薬の投与を 33 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 30 回目投与であり、Day 407（20■■ 年■■ 月■■ 日）であった。

重篤な有害事象発現前に 2 件の関連する非重篤な有害事象が発現し、いずれも治験薬と関連なしと評価された。治験薬に対する措置は取られなかった。Day 390（20■■ 年■■ 月■ 日）に、感冒（非重篤、軽度）が発現した。本事象に対して Sinupret™（ハーブ抽出物、1 日間摂取）、アセトアミノフェン（必要に応じて 2 日間摂取）及びアセトアミノフェン／プソイドエフェドリン（1 回摂取）が投与され、有害事象は発現から 4 日後の Day 394（20■■ 年■■ 月■■ 日）に消失した。Day 393（20■■ 年■■ 月■■ 日）に、右眼球偏位（非重篤、中等度）が発現した。有害事象に対する治療は行われなかった。この有害事象は重篤な有害事象発現時に持続していた。

ATB200-07 試験の Day 411（20■■ 年■■ 月■■ 日、本併用の投与 Day 789）、ATB200-07 試験の 30 回目の投与／点滴から 4 日後に、グレード 1 の右眼の結膜下出血が発現した［PT：結膜出血］。耳圧迫感のため緊急治療室（ER）を受診し、同日観察のため入院した。新たな局所神経障害は認められなかった。3 週間にわたる霧視及び右側で顕著な軽度の圧迫性頭痛の既往を報告した。上述のとおり、3 週間前（Day 390、20■■ 年■■ 月■ 日）にはインフルエンザ様症状（感冒の有害事象）が認められた。感冒の有害事象は発現 4 日後に消失したと報告されていたが、その後、右耳、右こめかみ及び右前頭葉に圧痛を伴う頚部痛及び主に右眼の霧視が発現していた。右球の側方眼位が早期に認められたため（「最終投与の範囲内」）、右眼の運動機能不全麻痺が考えられた。

治験責任医師は被験者に臨床的悪化が認められた場合、追跡調査を受けるよう勧めた。被験者のクイック試験の結果は 100%超（正常範囲：70～100）であり、国際標準比（INR）は 1.06（単位及び範囲の記載なし）、プロトロンビン時間は 25 秒（正常範囲：25～40）、頭部コンピュータ断層撮影（CT）は正常であった。神経学的検査により、被験者は意識清明で、全ての質について見当識があることが判明した。髄膜症、失語症、複視はなかった。瞳孔は中等度に散大しており、同等であり、光に対して迅速かつ確実に反応した。眼運動機能不全麻痺の徴候はなかった。輻輳反応はを保たれていた。霧視があり、左よりも右に多かったが、小さな印字は判読可能であった。過敏症や顔面欠損はなかった。尾側脳神経は清明であった。運動機能検査にて両下肢麻痺あり、筋伸展反射は下肢では認められず、上肢では減弱していた。病的反射、間代はなかった。接触に対する感受性は損なわれていなかった。

新たな障害は認められなかったため、治験責任医師は翌日、Day 412（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に被験者を退院させ、全身状態は良好であった。重篤な有害事象に対する外科的又は内科的治療は行われなかった。退院時、被験者は右側頭部の軽度の圧迫感を報告した。右眼の結膜下出血は発現から 2 日後の Day 413（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。

非重篤な有害事象である右眼の球偏位の評価には、Day 417（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の頭蓋骨の MRI（造影剤を用いた頭部 MRI 及び血管造影）及び Day 431（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の眼科医外来受診が含まれた。これらの検査の結果は提供されなかった。非重篤事象の右眼球偏位は持続していた。

治験薬に対する措置はなかった。ATB200-07 試験の 31 回目の投与／点滴は、Day 420（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に予定どおり実施された。

治験責任医師は、右眼の結膜下出血の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師はさらに、本事象は基礎疾患又は基礎疾患の進行とは関連がないと述べた。治験責任医師は、最も可能性の高い病因は新規経口抗凝固薬投与下の自然出血であると評価した。本事象発現時の治療薬には NOAC、アピキサバン（2.5 mg 1 日 2 回）が含まれた。

被験者番号[redacted]　腰仙部神経根障害

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他
ATB200-03試験における投与：本併用	

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	腰仙部神経根障害（腰仙部神経根障害）	中等度（グレード2）	No	消失したが後遺症あり[b]	なし	なし	関連なし	関連なし

試験：ATB200-07					診断：LOPD			
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW					組入れ時の疾患状態：ERT 既治療			
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW					記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他			
ATB200-03試験における投与：本併用								
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。
[b] 非重篤な AE の腰仙部神経根障害による慢性疼痛（重症度は中等度）は持続していた。

被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳白人女性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 11 年半の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT はマイオザイム 20 mg/kg で、治験薬投与開始 16 日前に投与された。被験者は IAR を予防するための前投薬を受けておらず、過去の ERT 治療で IAR は発現しなかった。

ATB200-03 試験の組入れ時、被験者に関連する既往歴はなかった。

併用薬の報告はなかった。

ATB200-03 試験で本併用の投与を合計 27 回受けた。Day 365（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、本試験で治験薬の投与を 40 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は、15 回目投与であり、Day 201（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

重篤な有害事象の発現前、ATB200-07 試験の Day 174（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、軽度の変形性股関節症（両側）［非重篤な有害事象、両治験薬と関連なし］を報告し、7 日後（Day 181）の股関節 X 線検査で確認され、重篤な有害事象の発現時に持続していた。

ATB200-07 試験の Day 203（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、本併用の投与 Day 581）、ATB200-07 試験の 15 回目の投与／点滴から 2 日後に、グレード 2 の腰仙部神経根障害［PT：腰仙部神経根障害］が発現した。右股関節痛に対して、必要に応じて etoricoxib の経口投与が開始された。右股関節痛の悪化により、静脈内療法のための入院が予定された。

Day 226（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、右股関節及び右大腿骨上部と内側領域の鼠径部痛により入院した。治療薬は、グアイフェネシン（4 日間投与）、メチルプレドニゾロンの静脈内投与（3 日間投与）、metamizole の IV 投与及び生理食塩液の IV 投与（4 日間投与）などであった。Day 229 の筋電図検査／神経電図検査では、右腰椎 V 神経根圧迫下で腰仙部神経根障害が認められ、腰部 IV に刺激がみられた。大腿神経の圧迫は証明できなかった。治験責任医師は、根底にあるポン

ペ病（筋肉量の減少）により、観察可能な筋肉組織の負荷は低いと述べた。Day 230（20■年■月■日）、整形外科の診察を受け、重篤な有害事象である腰仙部神経根障害は消失したが、後遺症があった（慢性疼痛）。腰仙部神経根障害による慢性疼痛は、Day 231 に発現した非重篤な有害事象、重症度は中等度であり、両治験薬と関連なしととして報告された。腰仙部神経根障害による慢性疼痛の治療としてプレガバリンの経口投与が開始された。最終報告時、非重篤な有害事象である腰仙部神経根障害による慢性疼痛及び以前の非重篤な有害事象である変形性股関節症（Day 174 に発現）は持続しており、プレガバリンの投与は継続されていた。

治験薬に対する措置はなかった。ATB200-07 試験では、Day 211（20■年■月■日）、Day 225（20■年■月■日）及び Day 237（20■年■月■日）に 16 回目、17 回目及び 18 回目の投与が予定どおり実施された。

治験責任医師は、腰仙部神経根障害の事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師はさらに、本事象は変形性股関節症の悪化という基礎疾患の進行と関連していると述べた。

被験者は ATB200-07 試験への参加を継続した。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、治験薬の投与／点滴をさらに 22 回受け、それ以上の重篤な有害事象又は神経系及び筋骨格系の有害事象は発現しなかった。

被験者番号■■■■■　胸痛、肺挫傷、気胸

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他
ATB200-03試験における投与：ALGLU/プラセボ	

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■	胸痛（胸痛）[b]	中等度（グレード1）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
■■■■■	肺挫傷（右肺挫傷）[b]	中等度（グレード1）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
■■■■■	気胸（右気胸）[b]	中等度（グレード1）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。
[b] 自動車事故に続発。

被験者番号 ■■■■■■■■ は 2■ 歳黒人女性で、20■■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 3 年の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT は Lumizyme 20 mg/kg で、治験薬投与開始 13 日前に投与された。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には、不安、食欲減退、骨密度減少、横隔膜脱力、呼吸困難、湿疹、疲労、B 型肝炎、高血圧、甲状腺機能低下症、失禁（膀胱及び腸）、不眠症、腰部捻挫、記憶喪失、僧帽弁逆流、筋痙攣（間欠性）、筋力低下（下肢及び上肢）、筋肉痛、しびれ感（下肢）、季節性アレルギー、睡眠時無呼吸、心室圧排（左）、ビタミン D 減少があった。

関連併用薬にはアレンドロン酸、アモキシシリン／クラブラン酸、ビスマス、カルシウム、セチリジン、デソゲストレル／エチニルエストラジオール、ジクロフェナク、フルチカゾン／サルメテロール、グアイフェネシン、hydrocodone／アセトアミノフェン、メロキシカム、メトプロロール、ミルタザピン、オンダンセトロン、pantoprazole、プロメタジン、サルブタモール、便軟化薬（詳細不明）、チアマゾール、トリアムシノロンクリーム、ビタミン B12 及びビタミン D があった。さらに、被験者は睡眠時無呼吸のため 20■■ 年から就寝時に二相式気道陽圧（BIPAP）装置を、筋力低下のため 20■■ 年から必要に応じて車椅子を使用していた。

ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボの投与を合計 27 回受けた。Day 366（20■■ 年 ■ 月 ■■ 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

20■■ 年 ■ 月 ■■ 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、本試験で治験薬の投与を 48 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 34 回目投与であり、Day 464（20■■ 年 ■ 月 ■■ 日）であった。

ATB200-07 試験の Day 472（20■■ 年 ■ 月 ■■ 日、本併用の投与 Day 472、ATB200-07 試験の 34 回目の投与／点滴から 8 日後）、グレード 1 の胸痛、グレード 1 の右肺挫傷、グレード 1 の右気胸が発現した［PT：胸痛、肺挫傷及び気胸］。被験者は車を運転しており、一時停止標識で停止できなかったため、別の車に衝突した。被験者は、軽度の頭痛、意識消失の可能性、霧視を伴う左母趾並びに左股関節及び左胸部全体の疼痛を報告した。経過観察のため入院した。これらの事象はすべて自動車事故に続発したものと報告された。霧視、足指痛、左股関節痛、頚部擦過傷及び頭痛の事象は非重篤、軽度及び両治験薬と関連なしと評価された。頭痛及び霧視は入院前に消失した。病院では、身体系のレビューは陰性であった。身体的診察で認められた唯一の異常は、左頚部の擦過傷、触診時の圧痛であり、可動域に変化はなかった。左股関節の X 線検査では、急性所見は認められなかった（骨／関節及び軟部組織に特記すべき所見はなく、急性骨折はなかった）。胸部 X 線で急性異常はなかった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）血管造影では、右肺底部に吸収域が認められ、非常に小さな肺底部内側気胸を伴う肺挫傷と考えられた。心嚢液貯留や胸水のエビデンスはなかった。非造影頭部 CT では、急性頭蓋内異常は認められなかった。頚部の CT 血管造影により、微小な右心尖部気胸が認められた。血行動態的に重大な血流を制限する病変は明確に特定されなかった。右足の X 線で扁平足の変形が認められたが、それ以外は陰性であった。12 誘導 ECG では正常洞調律であった。本事象に対して経口 hydrocodone／アセト

アミノフェン（胸痛、頚部擦過傷、及び右気胸に対して）、モルヒネ硫酸塩（疼痛に対して）、及び静脈内塩化ナトリウム液（全身の健康状態に対して）が投与された。

Day 473（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に退院し、翌週の安静と激しい運動の禁止を指示された。疼痛に対して必要に応じて hydrocodone／アセトアミノフェンの服用を継続することなった。霧視及び頭痛（発現日と同日に消失）を除き、すべての事象は発現から 19 日後の Day 490（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に消失した。治験薬に対する措置はなかった。ATB200-07 試験の 35 回目及び 36 回目の投与は Day 478（20■ 年 ■ 月 ■ 日）及び Day 492（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の予定どおり実施された。

治験責任医師は、自動車事故に関連する胸痛、右肺挫傷、外傷性右気胸の事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■■］。治験責任医師は、これらの事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験責任医師は別の原因（自動車事故）を提供し、事象は基礎疾患又は基礎疾患の進行と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は ATB200-07 試験への参加を継続した。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、治験薬の投与／点滴をさらに 12 回受け、それ以上の重篤な有害事象又は傷害の有害事象は発現しなかった。

被験者番号 ■■■■■■　不整脈

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW ATB200-03試験における投与：ALGLU/プラセボ	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象[a] ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[b]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■■	不整脈（心不整脈）	重度（グレード3）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] 前回のカットオフ日（2021 年 8 月 3 日）の時点で入手した過去のデータから、パニック発作の AE により本併用の投与が中止されたことが示唆されている。しかし、新たなカットオフ日（2022 年 1 月 11 日）の時点で入手可能であった新たな情報に基づくと、被験者は AE とは関係なく同意を撤回した［基礎にある不安（病歴の一部）及びその他の社会的要因に基づき中止を決定した］。中止に至った AE はなかった。ATB200-07 試験におけるパニック発作の AE を削除した。
[b] IV 治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU）に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 ■■■■■■ は 3■ 歳白人女性で、20■ 年 ■ 月に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 7 年の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT は Lumizyme 20 mg/kg で、治験薬投与開始 40 日前に投与された。前治療薬として、経口ア

セトアミノフェン及び静脈内ジフェンヒドラミンが ERT 全体を通じて投与された。以前の ERT 治療により IAR は発現しなかった。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には、洞性頻脈、高血圧（BP）、アレルギー（綿毛、ペニシリン、セファロスポリン、ゾルミトリプタン、ヒドロモルフォン、メトクロプラミド、プロポフォール）、反射消失（膝蓋腱反射なし）、喘息（運動誘発性）、CK 増加、胃排出遅延、疲労、胃食道逆流性疾患、頭痛／片頭痛、顎痛、不眠症、筋力低下、悪心、肥満、パニック発作、末梢性ニューロパチー、ビタミン B 欠乏、嘔吐があった。伝導障害の家族歴（家族の両側）があった。スクリーニング時及びベースライン時の ECG は正常であった。

関連併用薬にはジルチアゼム（洞性頻脈に対して）、プロプラノロール（血圧及び心臓に対して）、アミトリプチリン（顎痛に対して 20[redacted] 年から継続中）、ビスマス（Pepto-Bismol）、カルシウム、cyclobenzaprine、デュロキセチン（末梢性ニューロパチーに対して 20[redacted] 年から継続中）、エスゾピクロン［不眠症に対して ATB200-07Day 160（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から継続中］、フレマネズマブ-vfrm、ヒドロキシジン（不眠症に対して 20[redacted] 年から継続中）、ロラゼパム（パニック発作に対して 20[redacted] 年 [redacted] 月から継続中）、メラトニン、マルチビタミン、プロメタジン、トピラマート、ビタミン B12（注射及び舌下）及びビタミン D があった。ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験期間中、前投薬としてアセトアミノフェンの経口投与及びジフェンヒドラミンの静脈内投与を実施した。

ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボの投与を合計 27 回受けた。Day 372（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシバグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

ATB200-03 試験への参加中、心臓の有害事象は認められなかった。本試験期間中（Day 83、Day 183 及び Day 290）、ECG は正常であった。過去に非重篤な事象として悪心悪化（ATB200-03 試験の Day 182）が発現し、重篤な有害事象の発現時に持続していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。本治験において、被験者は治験薬の投与を 18 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 8 回目投与であり、Day 106（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

ATB200-07 試験（Day 92 及び Day 197）を通じて、ECG は正常であった。

ATB200-07 試験の Day 113（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、本併用の投与 Day 113、ATB200-07 試験の 8 回目の投与／点滴から 7 日後）、グレード 3 の不整脈［PT：不整脈］が発現した。

被験者は ATB200-07 試験（20[redacted] 年 [redacted] 月）の最初の 1 ヵ月間、不明日から毎日心臓発作を発現していた。被験者によると、心臓発作により時々1 時間意識を失っており、直近の発現は本試験の 4 ヵ月目（20[redacted] 年 [redacted] 月）の不明日であった。失神発作と一貫して関連する活動はなかった。被験者は、これらのエピソードの前に悪心があったと述べた。心臓エピソードはストレスによるものと考えており、報告する必要はないと考えていた。その後、本試験の 5 ヵ月目から、心臓発作は 1 日 2 回発現し始めた。被験者は心臓専門医による綿密な追跡調査を受けていた。

Day 113（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、動悸の訴えの悪化、浮動性めまい及び失神寸前の状態を伴う重度の症状により救急外来を受診した。エピソード中、息切れを感じたが、胸痛及び起坐呼吸は否定した。発作性夜間呼吸困難及び足浮腫はなかった。運動耐容能は動悸及び息切れによって制限

された。同日、入院した。覚醒しており、意識清明で、見当識があり、苦痛を感じていた。両肺の聴診は清明であった。心臓 S1-S2 は正常範囲内であり、雑音はなかった。腹部は柔軟で圧痛はなく、腸音は陽性であった。四肢に浮腫はなく、非対称性はなかった。被験者の神経学的状態は肉眼的に無傷であり、局所障害は認められなかった。

Day 113 の臨床検査値異常は以下のとおりであった：クロール 111 mmol/L（高値、正常範囲：100～108）、カルシウム 8.0 mg/dL（低値、正常範囲：8.5～10.1）、総蛋白：5.9 g/dL（低値、正常範囲：6.4～8.2）、アルブミン 3.3 g/dL（低値、正常範囲：3.4～5）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）52 U/L（高値、正常範囲：15～37）、アラニントランスアミナーゼ（ALT）90 U/L（高値、正常範囲：12～78）、赤血球（RBC）3.9×10^{6}/μL（低値、正常範囲：4～5.9）、ヘモグロビン 11.1 g/dL（低値、正常範囲：12～16）、ヘマトクリット 33.3%（低値、正常範囲：36～46）、平均血小板容積（MPV）10.7 fL（高値、正常範囲：7.4～10.4）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）5.613 mIU/mL（高値、正常範囲：0.358～3.740）。コロナウイルス病 2019（COVID-19）抗原検査の結果は陰性であった。

Day 114（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、入院 1 日後）の臨床検査値異常は、クロール 111 mmol/L（高値）、カルシウム 8.4 mmol/L（高値）、総蛋白 5.8 g/dL（低値）、アルブミン 3.2 g/dL（低値）、AST 47 U/L（高値）、ALT 79 U/L（高値）、RBC 3.9×10^{6}/μL（低値）、ヘモグロビン 11.3 g/dL（低値）、ヘマトクリット 33.8%（低値）及び TSH 5.056 mIU/mL（高値）であった。

同日（Day 114、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ECG で洞性頻脈及び非特異的 ST-T 変化が認められ、超音波検査（経胸壁心エコー像）で、左室腔の大きさは正常、壁厚及び壁運動は正常であった。推定駆出率は 55～65%であった。局所壁運動異常はなく、被験者の年齢に応じた左室拡張機能パラメータは正常であった。僧帽弁及び肺動脈弁に軽微な逆流が認められ、三尖弁に中等度の逆流が認められた。ウィンドウは最適ではなく、心房中隔欠損症を除外できなかった。治験責任医師は、詳細な評価のために、経食道心エコー像（TEE）と比較したバブルテストを考慮する予定である。

Day 115（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、入院 2 日後）の臨床検査値異常は、クレアチニン 0.51 mg/dL（低値、正常範囲：0.6～1.3）、クロール 111 mmol/L（高値）、カルシウム 8.1 mmol/L（高値）、アルブミン 2.8 g/dL（低値）、AST 41 U/L（高値）、白血球（WBC）4.3×10^{3}/μL（低値、正常範囲：4.5～11）、RBC 3.8×10^{6}/μL（低値）、ヘモグロビン 11.2 g/dL（低値）、ヘマトクリット 33%（低値）、有核赤血球 0.1/100 WBC（高値、正常範囲：0/100）及び TSH 4.556 mIU/mL（高値）。非侵襲的血圧（NIBP）は 132/74 mmHg、心拍数は 102 bpm であった。

同日（Day 115）、待機的心臓アブレーションを受けた。手術報告には、術前の動悸及び上室性頻脈（SVT）の診断が含まれていた。実施した手技は電気生理学的検査、3D マッピング、左房ペーシングによる薬剤負荷、及び SVT／房室結節リエントリー性頻拍（AVNRT）のアブレーションであり、最大耐量の薬物療法中に重度症候性 SVT に合併症を生じることはなかった。要約には、AH ジャンプ及びエコー波を伴う AVNRT 誘発、及び slow pathway の修正成功が含まれた。最大 120 bpm の不適切な洞性頻脈が残留していたが、これは当面は医学的管理が予定された。

Day 116（20■ 年 ■ 月 ■ 日、入院 3 日後）の臨床検査値異常は、クレアチニン 0.42 mg/dL（低値）、カリウム 3.0 mmol/L（低値、正常範囲：3.6～5.2）、クロール 112 mmol/L（高値）、カルシウム 7.4 mg/dL（低値）、補正カルシウム 8.68（低値、単位は未提供、正常範囲：8.8～10.5）、総蛋白 4.7 g/dL（低値）、アルブミン 2.4 g/dL（低値）、RBC $3.5\times10^6/\mu L$（低値）、ヘモグロビン 9.9 g/dL（低値）、ヘマトクリット 30.3%（低値）であった。

入院中の治療は、シクロベンザプリン、ジルチアゼム、デュロキセチン、エノキサパリン、静脈内塩化ナトリウム及び塩化カリウム、疼痛に対するモルヒネ、経口カリウム、プロメタジン及びオンダンセトロン（悪心／嘔吐に対する）、プロプラノロール、トピラマート及びゾルピデムなどであった。

Day 116（20■ 年 ■ 月 ■ 日、入院及び事象発現の 3 日後）、処置後にかなり気分が良くなり退院し、本事象は消失した。退院時の新たな薬剤（当初の併用薬に追加）はメトプロロール及び hydrocodone／アセトアミノフェンなどであった。

治験薬に対する措置はなかった。ATB200-07 試験の 9 回目の投与／点滴は、Day 120（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に予定どおりに実施された。

治験責任医師は、不整脈の事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■■］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師はさらに、不整脈の事象は基礎疾患に関連したものではなく、伝導障害の両側の家族における家族歴の基礎疾患の進行であると述べた。本事象の別の原因は心伝導異常であった。

被験者は ATB200-07 試験への参加を継続し、治験薬の投与／点滴を 10 回受けた。その後、重篤な有害事象又は心臓の有害事象は発現しなかった。Day 263（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、重篤な有害事象の消失から約 6 ヵ月後、被験者が同意を撤回したため、ATB200-07 試験を中止した。この同意の撤回は有害事象とは関連がなかった。被験者は基礎にある不安及びその他の社会的要因に基づいて中止を決定した。本併用の最終投与日は Day 263（20■ 年 ■ 月 ■ 日）であった。

被験者番号 ■■■■■■　胆管結石、膵炎

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 未治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他
ATB200-03試験における投与：ALGLU/プラセボ	

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■■	胆管結石（総胆管結石症）	重度（グレード3）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし
■■■■■■	膵炎（膵炎）	重度（グレード3）	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

試験：ATB200-07				診断：LOPD				
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW				組入れ時の疾患状態：ERT 未治療				
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW				記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他				
ATB200-03試験における投与：ALGLU/プラセボ								
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 [redacted] は 4[redacted] 歳の白人男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 未治療であった。

被験者はその後実施医療機関 [redacted] に転院したため、被験者番号 [redacted] とも呼ばれる。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には胆石（不明日から持続）、痛風、肝機能検査異常、不安、心房中隔欠損症、皮膚炎、薬物アレルギー（ペニシリン、サルファ剤）、胃食道逆流性疾患、高血圧、不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸、呼吸不全、季節性アレルギーがあった。ATB200-03 試験への組入れの約 2 年半前（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、腹部超音波検査で急性胆嚢炎、びまん性脂肪肝、右腎内側尿細管構造が認められ、これらは腸管ループなどの正常な構造を示している可能性があったが、判定不能であった。

関連併用薬にはアセチルサリチル酸、β-アラニン、カルシウム／ビタミン D、カルベジロール、クロベタゾール（局所）、エソメプラゾール、ファモチジン（胸痛及び心窩部痛に対して Day 119 に開始）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（鼻腔内）、リシノプリル、マルチビタミン、アセトアミノフェン、プロバイオティック処方、サルブタモール（吸入）、トリアムシノロン（局所）、ビタミン D3 及びゾルピデムがあった。さらに、被験者は 20[redacted] 年から就寝時にポンペ病に対して二相式気道陽圧（BIPAP）装置を使用していた。

ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボの投与を合計 27 回受けた。Day 365（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

ATB200-03 試験中に関連する有害事象の報告はなく、本試験中に非重篤な有害事象として副鼻腔感染（軽度、両治験薬とおそらく関連なし）のみが報告された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、本試験で治験薬の投与を 45 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 9 回目投与であり、Day 111（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

ATB200-07 試験において重篤な有害事象の発現前に、非重篤な有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が

発現し、これらは Day 15 から持続していた。これらの有害事象は重度であり、両治験薬と関連なしと報告された。これらの有害事象の結果として治験薬に対する措置はなかった。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（ATB200-07 試験の Day 119）に、胸骨下部（中等度）の胸痛が発現し、さらに、昼食後すぐの（食事のたびに疼痛が認められる）鋭い刺すような疼痛で、発汗を伴う（「少し発汗」を感じた）と報告された。被験者は以前には経験しておらず、救急治療室（ER）を受診した。心臓の精密検査は問題なかった。エソメプラゾールの用量は 2 倍となり、ファモチジンの投与が開始された。被験者は多量の水を摂取しており、尿が濃縮しているようであった。その他の臨床検査結果は良好であった。4 日後（Day 123）、心窩部痛（中等度）が発現した。バイタルサインには、摩擦音や雑音やギャロップを伴わない規則的な心拍数があった。胸骨下部にわずかに圧痛があり、腹部は心窩部及び右上腹部に圧痛があった。腹膜の徴候はなく、腸音は良好で、大腿脈拍も良好であった。胸部 X 線で、慢性の右片側横隔膜の上昇が認められた。腫瘤やヘルニアは確認されなかった。被験者は翌日（Day 124）医師の診察を受け、逆流があると告げられた。エソメプラゾール及びファモチジンを服用していたが、症状は軽減せず、持続時間は 20～30 分であった。呼吸困難を否定したが、前日（Day 123）に嘔吐した。超音波検査が予定された。

同日のその後、ATB200-07 試験の Day 124（20■ 年 ■ 月 ■ 日、本併用の投与 Day 124）、ATB200-07 試験の 9 回目の投与／点滴から 13 日後に、グレード 3 の総胆管結石症及びグレード 3 の膵炎［PT：胆管結石、膵炎］が発現した。1 週間前に始まった間欠的な心窩部痛を訴えて ER を受診したが、その際に、悪心及び嘔吐（非血性及び非胆汁性）を伴う背部への激しい疼痛（10 中 10 と評価）を報告した。便秘、下痢、排尿困難及び血尿を否定した。意識清明で見当識があり、急性の苦痛はなかった。コロナウイルス病 2019（COVID-19）検査は陰性であった。血圧（BP）は高値（154/95 mmHg）であった。

臨床検査値には以下が含まれた（正常範囲は未提供、単位は未記載）：カリウム 3.7、クロール 101（低値）、二酸化炭素 33.5（高値）、クレアチニン 0.72 及び 0.83（低値）、糸球体濾過率（GFR）＞60、総蛋白 5.4 及び 6.9（低値）、カルシウム 8.5 及び 8.3（低値）、コレステロール 139（低値）、トリグリセリド 181（高値）、低比重リポ蛋白（HDL）22（低値）、血小板数 142（低値）、トロポニン 0.0、血中尿素窒素（BUN）7 mg/dL、10 mg/dL 及び 12 mg/dL（低値）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）720 U/L 及び 532 U/L（高値）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）493 U/L、411 U/L 及び 52 U/L（高値）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）744 U/L、735 U/L 及び 88 U/L（高値）、アルカリホスファターゼ 139 U/L 及び 136 U/L（高値）、血清リパーゼ 1,381 U/L 及び 162 U/L（高値）、総ビリルビン 2.10 mg/dL、1.80 mg/dL 及び 6.9 mg/dL（高値）、平均血小板容積（MVP）8.9 fL 及び 8.8 fL（低値）。

併発した有害事象は、ALT 増加、AST 増加、ビリルビン増加、リパーゼ増加（いずれも非重篤、中等度、治験薬と関連なしと評価された）であった。

腹部超音波検査で急性胆嚢炎が認められたが、胆管拡張及び胆石性膵炎は認められなかった。胸部 X 線では著しい変化は認められなかった。両肺は清明であった、心臓の大きさは正常範囲内であり、気胸や胸水はなく、右片側横隔膜弛緩症は安定していた。被験者は ER で気分が良くなり、疼痛は軽快した。疼痛はそれほど重度ではなかったが、モルヒネが投与された。活動性胸

痛や新たな息切れはなかった。追加処置はスペーサー使用による定量吸入器（MDI）、塩化ナトリウム静脈内投与、及びオンダンセトロンによる継続治療であった。胆石性膵炎及び胆嚢炎疑いと診断された。医師は、臨床検査（肝機能検査、アミラーゼ及びリパーゼ）を繰り返した結果が出るまで、胆嚢切除の保留を勧めた。翌朝の臨床検査で改善が認められた場合、医師は手術を検討し、肝機能検査値が上昇している場合、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）の可能性について胃腸科専門医に相談することとした。

翌日（Day 125、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、新たな訴えはなく、疼痛は十分にコントロールされていた（疼痛強度／スコアは「3 から 10」と報告された）。臨床検査データは提供されなかった。血圧は高く、収縮期血圧は 143～148 mmHg（高値）、拡張期血圧は 73～87（高値）であった。腹腔鏡下、全身及び局所麻酔下に胆嚢摘出術を行った。処置後診断は胆石性膵炎であった。非重篤な有害事象として切開創痛が報告され、重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。

切開に伴う疼痛に対してフェンタニル、ketorolac、アセトアミノフェン、及びヒドロモルフォンが投与された。

非重篤な有害事象である ALT 増加、AST 増加、ビリルビン増加、及び切開痛は Day 131（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。ただし、これまでに報告された有害事象である ALT 増加及び AST 増加（Day 15 からの重度の有害事象）は持続していた。総胆管結石症及び膵炎の重篤な有害事象は、発現 8 日後の Day 132（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。非重篤な有害事象であるリパーゼ増加は約 7 週間半後の Day 184（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に消失した。

治験薬に対する措置はなかった。ATB200-07 試験の 10 回目の投与／点滴は、Day 140（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に実施された。

治験責任医師は、総胆管結石症及び膵炎の両事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、これらの事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師は、本事象は基礎疾患である胆石と関連があることを確認した。

被験者は ATB200-07 試験への参加を継続した。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、治験薬の投与／点滴を 10 回受け、それ以上の重篤な有害事象や関連する肝胆道系又は胃腸系の有害事象は認められなかった。

被験者番号 [redacted]　左腓骨骨折、左脛骨骨折、大腿骨骨折、脛骨骨折

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由：
ATB200-03試験における投与：本併用	☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	腓骨骨折（左腓骨骨折）[b]	重度（グレード3）	No	消失したが後遺症あり	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	脛骨骨折（左脛骨骨折）[b]	重度（グレード3）	No	消失したが後遺症あり	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	大腿骨骨折（大腿骨骨折）[b]	重度（グレード3）	No	未消失	なし	なし	関連なし	関連なし
[redacted]	脛骨骨折（脛骨骨折）[b]	重度（グレード3）	No	未消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] IV 治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU）に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。
[b] 骨折は 2 回の転倒の結果として生じた。

被験者番号 [redacted] は 7[redacted] 歳白人男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 8 年半の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT は Lumizyme 20 mg/kg で、治験薬投与開始 14 日前に投与された。

被験者はその後実施医療機関 [redacted] に転院したため、被験者番号 [redacted] とも呼ばれる。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には、反射消失（下肢の反射消失）、下肢遠位部の感覚低下及び振動覚低下、腕及び脚の近位脱力、心房細動、呼吸困難（仰臥位）、湿疹、高脂血症、高血圧、反射低下（上肢の反射低下）、下肢体温低下、肩甲骨翼状片があった。

関連併用薬にはアムロジピン／ベナゼプリル、プラスグレル（血栓性心血管イベントの発生率低下のため）及びシンバスタチンがあった。下肢の脱力増強のため 20[redacted] 年 [redacted] 月から必要に応じて歩行器を使用していた。

転倒の既往歴はなく、ATB200-03 試験中に転倒有害事象はなかったが、ATB200-03 試験中に持久力の低下（Day 77 から持続中）及び右股関節痛（Day 81 から Day 84 まで）が発現した。いずれの有害事象も軽度であり、治験薬と関連なしと評価された。これらの有害事象の結果として治験薬に対する措置はなく、薬物治療及びその他の治療は行われなかった。

ATB200-03 試験で本併用の投与を合計 27 回受けた。Day 367（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。本治験において、被験者は治験薬の投与を合計 11 回受けた。最初の重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 6 回目投与であり、Day 84（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

ATB200-07 試験の Day 86（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、本併用の投与 Day 465）、ATB200-07 試験の 6 回目の投与から 2 日後に、グレード 3 の左腓骨骨折及びグレード 3 の左脛骨骨折［PT：腓骨骨折、脛骨骨折］が発現した。転倒による左脛骨の重度骨折及び左腓骨の重度骨折のため入院した。翌日（Day 87）、疼痛のため左脛骨及び左腓骨の X 線検査が実施された。その結果、脛骨プラトーから約 10 cm の近位脛骨骨幹の粉砕骨折、「01 cm」の外側後方転位と軽度の前尖屈曲（anterior apex angulation）、及び腓骨頚部の粉砕骨折（転位はないがわずかに嵌入し、腓骨頭及び関節面に至る可能性がある）が認められた。頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより、非増強外傷が認められた。同日、手術を受けた。治療として報告された薬剤はなかった。3 日後の Day 90（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、退院した。本事象は消失したが後遺症があった。最終報告時、骨折前のベースラインまで回復しておらず、立位又は体重を支えることができなかった。治験薬に対する措置はなかった。Day 140（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 7 回目の投与が実施された。6 週間の投与延期の理由は提供されなかった。

治験責任医師は、腓骨骨折及び脛骨骨折の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、これらの事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

4 ヵ月後の Day 204（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、本併用の投与 Day 583）、ATB200-07 試験の 10 回目の投与から 8 日後に、被験者は転倒してグレード 3 の大腿骨骨折及びグレード 3 の脛骨骨折（PT：大腿骨骨折、脛骨骨折）が発現した。同日、右大腿骨骨折及び左脛骨骨折のため入院した。治療として報告された薬剤はなかった。これらの事象に対する治療として、詳細不明の非薬物療法が実施された。最終報告時、被験者は軽快しており、事象は持続していた。被験者は骨折前のベースラインに戻っておらず、立位や体重を支えることができなかった。治験薬に対する措置はなかった。Day 252（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に 11 回目の投与が実施された。6 週間の投与延期の理由は提供されなかった。これが治験薬の最終投与であった。Day 335（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、ATB200-07 試験を中止した（中止理由は追跡不能）。

治験責任医師は大腿骨骨折及び脛骨骨折の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、これらの事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師によると、これらの事象は筋力低下を引き起こす筋疾患の基礎疾患と関連しており、進行性ミオパチーの基礎疾患の進行であった。

被験者番号 [redacted]　股関節骨折

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由：
ATB200-03試験における投与：本併用	☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	股関節部骨折（股関節骨折）[b]	重度（グレード3）	No	消失	中断	中断	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。
[b] 転倒によるもの

被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳白人男性で、20[redacted] 年 [redacted] 月に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 8 年半の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT は ALGLU（商品名不明）20 mg/kg で、治験薬投与開始 14 日前に投与された。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には慢性閉塞性肺疾患（COPD）、冠動脈疾患、下痢（間欠性）、高脂血症、高血圧があった。転倒（前年に 3 回）の既往歴があった。

関連併用薬にはアセチルサリチル酸、ブデソニド／ホルモテロール、ドルゾラミド／チモロール点眼液、カルベジロール、ジルチアゼム、エプレレノン、フロセミド、鉄補給、三硝酸グリセリン、リシノプリル、ロペラミド、プラバスタチン、サルブタモール及びチオトロピウムがあった。また、被験者は、COPD に対して 20[redacted] 年から就寝時に二相式気道陽圧（BIPAP）装置を、ポンペ病に対して 20[redacted] 年から必要に応じて歩行器を使用していた。

ATB200-03 試験で本併用の投与を合計 27 回受けた。Day 421（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

ATB200-03 試験の期間中、転倒の有害事象は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、本試験で治験薬の投与を 33 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 19 回目投与であり、Day 281（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

ATB200-07 試験の Day 294（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、本併用の投与 Day 728）、ATB200-07 試験の 19 回目の投与／点滴から 13 日後に、転倒によりグレード 3 の股関節骨折［PT：股関節部骨折）が発現し、入院した。同時に認められた転倒の有害事象は発現と同日に消失し、非重篤、中等度、

両治験薬と関連なしと評価された。治療は報告されなかった。Day 296（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、重篤な有害事象発現から 2 日後、退院した。

重篤な有害事象の股関節骨折及び非重篤な有害事象の転倒により治験薬の投与は中断された。次回の投与（ATB200-07 試験の 20 回目の投与）は 8 週間の投与延期後の Day 351（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に実施された。

Day 419（20■ 年 ■ 月 ■ 日、重篤な有害事象発現から 4 ヵ月後）に、重篤な有害事象である股関節骨折は消失した。

治験責任医師は、股関節骨折の事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■■］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師によると、本事象は基礎疾患と関連しており、それが脚の脱力を引き起こしており、転倒の一因となった可能性がある。事象は治験対象疾患の進行ではなかった。

被験者は ATB200-07 試験への参加を継続した。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、重篤な有害事象の消失後に治験薬の投与／点滴をさらに 8 回受け、それ以上の重篤な有害事象又は骨折の有害事象は発現しなかった。ATB200-07 試験の Day 372（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、非重篤な転倒が発現し、同時に左外側前腕及び右三頭筋の非重篤な裂傷も発現した。治療は hydrocodone（1 日）などであった。転倒は発現当日に消失し、裂傷の有害事象は 2 週間後に消失した。これらの有害事象の結果として治験薬に対する措置はなかった。転倒及び裂傷の有害事象は軽度であり、両治験薬と関連なしと評価された。

被験者番号 ■■■■■■　COVID-19 肺炎

試験：ATB200-07				診断：LOPD				
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW				組入れ時の疾患状態：ERT 未治療				
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW ATB200-03試験における投与：ALGLU/プラセボ				記述理由： ☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他				
症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
■■■■■■	COVID-19肺炎（COVID-19肺炎）	中等度（グレード2）	No	消失	中断	中断	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、COVID-19=2019 年コロナウイルス病、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] IV 治験薬（シパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU）に対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。

被験者番号 ■■■■■■ は 5■ 歳白人男性で、20■ 年（月の報告なし）に LOPD と診断された。ATB200-03 試験組入れ時、ERT 未治療であった。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には、心房細動（20■ 年～20■ 年）、アルコール性心筋症（20■ 年～20■ 年）、心室性期外収縮、高血圧（動脈性）、高血圧性心筋症、肝損傷（アルコール性）、僧帽弁逸脱、肥満があった。

関連併用薬にはビソプロロール及びインダパミド／ペリンドプリルがあった。

ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボの投与を合計 27 回受けた。Day 366（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に ATB200-03 試験を完了し、継続投与試験（ATB200-07）に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、本試験で治験薬の投与を合計 37 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 8 回目投与であり、Day 96（20■ 年 ■ 月 ■ 日）であった。

ATB200-07 試験の Day 103（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、8 回目の投与／点滴から 7 日後に、中等度コロナウイルス病 2019（COVID-19）感染［非重篤な有害事象］が発現した。発熱あり。この非重篤な事象は、治験責任医師により両治験薬と関連なしと評価された。

Day 104（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に被験者の家庭医が実施した臨床検査の結果（単位及び正常範囲は一部欠測）は、白血球（WBC）数 5.2（正常範囲：3.4～9.7）、赤血球（RBC）数 5.27（正常範囲：4.34～5.72）、リンパ球 29.8%、好中球 66.3%、ヘモグロビン 155（正常範囲：138～175）、ヘマトクリット 0.47（正常範囲：0.41～0.53）、血小板数 204（正常範囲：158～424）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）49.6 U/L（正常範囲：0～50）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）65.8 U/L（高値）であった。正常範囲：0～50）、血糖値 5.62（正常範囲：4.1～5.9）、C-反応性蛋白（CRP）41.76（正常範囲：0～5）、血中尿素窒素（BUN）5.73（正常範囲：2.8～7.2）、クレアチニン 95.59（正常範囲：59～104）。

Day 106（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、軽度の咳嗽が発現した。

非重篤な有害事象の COVID-19 感染に対してアジスロマイシン、アモキシシリン／クラブラン酸、ビタミン C、亜鉛、ビタミン D 3、アセトアミノフェン及びイブプロフェンが投与された。

ATB200-07 試験の Day 108（20■ 年 ■ 月 ■ 日、本併用の投与 Day 489）、ATB200-07 試験の 8 回目の投与／点滴から 12 日後に、グレード 2 の COVID-19 肺炎が発現した（PT：COVID-19 肺炎）。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS CoV2）関連肺炎の疑いで入院した。入院理由は発熱、咳嗽及び疲労であった。入院 8 日前より疾患が始まり、体温は 38.5°C に上昇し、乾性咳嗽、深呼吸時の胸部痛、疲労が認められた。意識及び見当識があり、運動可能で、安静時の呼吸は正常であった。体温は 36.7°C であった。酸素飽和度（SpO_2）は 94%であった。心拍数は 97 回／分（bpm）で、律動的で音は明瞭で心雑音はなかった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）により両側の肺炎浸潤が明らかになった。SARS CoV2 抗原検査は陰性であった。入院時の臨床検査の結果は以下のとおりであった：血中ブドウ糖 6.2 mmol/L（正常範囲：4.1～5.9）、AST 64 U/L（高値、正常範囲：0～50）、ALT：65 U/L（高値、正常範囲：0～50）、乳酸脱水素酵素（LDH）376 U/L（高値、正常範囲：0～248）、CK430 U/L（高値、正常範囲：0～190）、BUN 3.4 mmol/L（正常範囲：2.8～7.2）、クレアチニン 73 μmol/L（正常範囲：59～104）、カリウム 4.8 mmol/L（正常範囲：3.5～5.1）、ナトリウム 138 mmol/L（正常範囲：136～146）、クロール

96 mmol/L（低値、正常範囲：98～106）、CRP 110 mg/L（高値、正常範囲：0～5）、RBC 数 5.32×10^{12}/L（正常範囲：4.34～5.72）、WBC 数 8.05×10^{9}/L（正常範囲：3.4～9.7）、ヘモグロビン 160 g/L（正常範囲：138～175）、ヘマトクリット 0.48%（正常範囲：0.41～0.53）、血小板数 257×10^{9}/L（正常範囲：158～424）、フィブリン D ダイマー0.70 mg/L（高値、正常範囲：0～0.50）、平均赤血球容積（MCV）89.5 fL（正常範囲：83.0～97.2）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）30.1 pg（正常範囲：27.4～33.9）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）336 g/L（正常範囲：320～345）、平均血小板容積（MPV）10.1 fL（正常範囲：6.8～10.4）。同日の非造影肺 CT スキャン（COVID プロトコル）で、両側肺実質に多葉性及び多巣性の部分的に融合性のすりガラス様陰影が認められた。診断はコロナウイルス感染疑い、肺炎（両側）、ポンペ病、不全対麻痺などであった。被験者は、COVID 陽性患者との接触を否定した。

Day 109（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、鼻腔拭い液検体は逆転写（RT）ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査で SARS CoV-2 陽性であった。

Day 111（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の臨床検査の結果は以下のとおりであった：CRP 122.2 mg/L（高値）、リンパ球 7.2%（低値、20.0～47.0）、WBC 数 19.07×10^{9}/L（高値）、未熟顆粒球数 0.62×10^{9}/L（高値、正常範囲：0.00～0.06）、好中球数 16.48×10^{9}/L（高値、正常範囲：2.06～6.49）、好中球 86.4%（高値、正常範囲：44.0～72.0）、単球数 1.10×10^{9}/L（高値、正常範囲：0.12～0.84）、赤血球数 4.85、酸素分圧（pO2）6.5 kPa 及び 6.8 kPa（低値、正常範囲：11.07～14.40）、SpO_2 84.0%、86%（低値、正常範囲：それぞれ 94～99、95～99）、オキシヘモグロビン 84.9%（低値）、カルボキシヘモグロビン 0.9%（高値、正常範囲：0.0～0.8）、カリウム 6.6 mmol/L（高値）、グルコース 6.6 mmol/L（高値）、乳酸 5.6 mmol/L（高値、正常範囲：0.5～1.6）、標準塩基過剰［cBase（ecf）］0.6 mmol/L（低値）、フィブリン D ダイマー0.51 mg/L（高値）。

Day 112（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、胸部 X 線検査で両肺の肺実質に散在性の不均質な硬化帯が認められ、右肺の実質でより顕著であった。右下葉の外側胸壁に対する肺無気肺、気胸や気縦隔症はなかった。両側の肺門構造は正常な構造及び大きさであった。片側横隔膜のドームはいずれも通常の位置及び輪郭の中にあり、外側横隔肋骨洞は X 線写真上で完全に視認できた。心陰影は拡大していた。脊椎の可視部に変性変化が認められた。X 線画像上で視認可能な骨格要素に関して、外傷性病変や病理学的プロセスの徴候は認められなかった。4 日後の胸部 X 線検査（Day 116、20■ 年 ■ 月 ■ 日）では、肺実質に胸壁側面部と対比して不連続な瘢痕性の線状変化が認められたが、前回の検査時と比較して顕著な変化は認められなかった。いずれの肺門も血管構造を有し、判別可能であった。横隔膜ドームは正常な位置（normal location and position）にあり、右ドームが隆起していた。横隔肋骨洞は異常なく、右側は短縮していた。

Day 114（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の臨床検査値異常は、CRP 14.1 mg/L（高値）、リンパ球 15.1%（低値）、リンパ球数 3.38×10^{9}/L（高値、正常範囲：1.19～3.35）、WBC 数 22.44×10^{9}/L（高値）、未熟顆粒球数 1.81×10^{9}/L（高値）、好中球数 17.18×10^{9}/L（高値）、好中球 76.6%（高値）、単球数 1.15×10^{9}/L（高値）、血小板数 467×10^{9}/L（高値）であった。

Day 116（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に発熱は消失した。

Day 117（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の臨床検査値異常は、リンパ球 17.4%（低値）、リンパ球数 4.13×10^9/L（高値）、WBC 数 23.80×10^9/L（高値）、未熟顆粒球数 2.08×10^9/L（高値）、好中球数 18.19×10^9/L（高値）、好中球 76.4%（高値）、単球数 1.38×10^9/L（高値）、及び血小板数 747×10^9/L（高値）であった。

Day 118（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、咳嗽は消失した。

Day 120（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、鼻腔拭い液検体は RT PCR 検査で SARS CoV-2 陰性であった。Day 120（20■ 年 ■ 月 ■ 日）の臨床検査値異常は、リンパ球数 3.83×10^9/L（高値）、WBC 数 17.47×10^9/L（高値）、未熟顆粒球数 0.38×10^9/L（高値）、好中球数 12.32×10^9/L（高値）、好塩基球数 0.08×10^9/L（高値、0.00–0.06）、単球数 1.22×10^9/L（高値）、血小板数 609×10^9/L（高値）であった。

治験責任医師は、X 線検査により COVID-19 ウイルスに起因する両側性肺炎が確認され、RT PCR 検査により炎症パラメータの上昇が確認されたため、被験者は入院したと結論付けた。入院中、対症療法を含め、抗生物質、コルチコステロイド、抗血小板薬が投与された。具体的な治療にはアセチルサリチル酸、セフトリアキソン、ドキシサイクリン、ピペラシリン／タゾバクタム、pantoprazole、乳酸リンゲル液、エノキサパリン、プロバイオティクス、ビタミン D 3、及びビタミン C があった。客観的及び主観的な改善が認められ、炎症パラメータが低下した結果、全身状態は良好で、PCR 検査は陰性で、酸素飽和度は良好であった。

14 日間の入院後、Day 122（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に退院した。Day 137（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に、COVID-19 感染（非重篤）及び COVID-19 肺炎（重篤）は消失した。

重篤な有害事象により治験薬の投与が中断された。Day 138（20■ 年 ■ 月 ■ 日）、4 週間の投与延期後に治験薬が再開された（ATB200-07 試験の 9 回目の投与／点滴）。

治験責任医師は、COVID-19 肺炎の事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■■］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

被験者は ATB200-07 試験への参加を継続した。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに、治験薬の投与／点滴をさらに 28 回受け、それ以上の重篤な有害事象又は感染の有害事象は発現しなかった。

被験者番号 [redacted]　足関節骨折

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由：
ATB200-03試験における投与：本併用	☒ SAE ☐ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	足関節部骨折［右足首骨折（右腓骨のトランスシンデスモティック骨折）］[bc]	重度（グレード2）[d]	No	消失	なし	なし	関連なし	関連なし

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。
[b] この SAE の MedDRA コーディングは、臨床データベース（PT=足関節部骨折）とグローバル安全性データベース（PT=腓骨骨折）との間で一致していなかった。
[c] 転倒の結果生じた事象である。
[d] AE 症例報告書（臨床データベースに記録）にでグレード 2、SAE 報告書でグレード 3 とされている（グローバル安全性データベースに記録されている）。

被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳ヒスパニック系女性で、19[redacted] 年（月の報告なし）に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療であり、約 13 年半の ERT 歴があった。治験前の直近の ERT は ALGLU 20 mg/kg で、直近の投与日は不明である。

関連する既往歴（ATB200-03 試験の組入れ時）には筋ジストロフィー、慢性肝炎、不眠症、睡眠時無呼吸があった。ATB200-03 試験への組入れ前に転倒の既往歴はなく、ATB200-03 試験の期間中にも転倒は認められなかった。

関連併用薬にはアラニン、クロナゼパム、エスシタロプラム及びレボカルニチンがあった。歩行困難のために必要に応じて杖を使用し、睡眠時無呼吸のために就寝時に持続気道陽圧（CPAP）装置を使用していた（20[redacted] 年から）。日常生活動作には介助を伴う 5～6 回の歩行が含まれた。

ATB200-03 試験で本併用の投与を合計 26 回受けた。ATB200-03 試験中に重篤な有害事象の発現はなく、Day 365（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に試験を完了し、継続投与試験 ATB200-07 に参加して、非盲検のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、ATB200-07 試験（本併用）で非盲検治療の初回投与を受けた。2022 年 1 月 11 日のデータカットオフ日までに本試験で治験薬の投与を合計 30 回受けた。重篤な有害事象発現前の治験薬の直近の投与は 21 回目投与であり、Day 280（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

重篤な有害事象発現前、ATB200-07 試験中に転倒は認められなかった。先行試験中（ATB200-03 試験、Day 344）、非重篤な有害事象として気分障害が発現し、重篤な有害事象の発現時に持続していた。

ATB200-07 試験の Day 280（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、本併用の投与 Day 658）、ATB200-07 試験の 21 回目の投与完了から 3 時間半後（及びミグルスタットの 21 回目の投与から 8 時間後）、グレード 2（グローバル安全性データベースでグレード 3）の右足首骨折（右腓骨のトランスシンデスモティック骨折）［PT：足関節部骨折（臨床データベース）、腓骨骨折（グローバル安全性データベース）］が発現した。深夜（23 時 30 分）の直前、ベッドから起き上がった後に自宅で転倒し、主な原因は「家具に左足が挟まってしまった」とのこと。直ちに右足首に激しい疼痛を感じ、救急治療室（ER）に搬送された。X 線で右足の腓骨骨折が確認された。

Day 281（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、「足首の骨接合及び整復を要する右遠位脛骨骨折」により入院した。 また、肉眼的血尿も認められた。発熱はなく、意識清明で、神経学的病巣は認められなかった。入院時の身体的診察にて、血圧（BP）112/70 mmHg、HR 86 bpm、呼吸数（RR）17 回／分、標準凝集試験（SAT）98%を確認した。肺胞呼吸音が認められたが、追加の音又は陥没はなく、律動的な心音、柔らかく、抑制性があり、腹膜刺激の徴候は認められなかった。膀胱チューブに血尿は認められなかった。前述の血尿は認められなかった。入院中に合併症は認められなかった。膀胱チューブが抜去され、自然利尿が認められた。尿検査では、1 視野あたり白血球 20～30、大量の白血球及び赤血球が認められ、ヘモグロビンはなかった。

Day 282（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に、外科手術（骨折の観血的整復）が実施された。重篤な有害事象の治療として、ketorolac が 16 日間投与された（Day 281、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～Day 296、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。他の薬剤名及び用量不明の、麻酔薬、鎮痛薬、抗炎症薬も投与された。有害事象に対して投与されなかった治療には、便秘に対するビサコジル（Day 281 に開始、約 1 ヵ月半投与）、便秘に対するラクツロース（Day 281 から継続中）及び予防的抗凝固薬としてのリバーロキサバン（Day 287 に開始、1 ヵ月半投与）があった。Day 286（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、入院から 5 日後）、経過は良好であり、退院して自宅に戻り、投薬の継続及び運動療法科による経過観察を勧められた。Day 288（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に理学療法（週 3 回）が開始された。

これらの重篤な有害事象の結果として治験薬に対する措置はなかった。ATB200-07 試験の 22 回目の投与／点滴は、Day 294（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に予定どおりに実施された。

Day 351（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、右足首骨折（右腓骨のトランスシンデスモティック骨折）が消失した。

治験責任医師は、右足首骨折（右腓骨のトランスシンデスモティック骨折）の事象を重篤（入院）と評価した［[redacted]］。治験責任医師は、本事象を両治験薬と関連なしと評価した。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。治験責任医師は、本事象は偶発的転倒によるものであり、基礎疾患の進行によるものではないと評価した。

被験者番号 [redacted] 蕁麻疹；低血圧

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由：
ATB200-03 試験における投与：ALGLU/プラセボ	☒ SAE ☒ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	蕁麻疹（上肢および体幹の蕁麻疹）[b]	中等度（グレード3）	Yes	消失	中止	中止	明らかに関連あり	明らかに関連あり
[redacted]	低血圧（低血圧）[b]	中等度（グレード3）	Yes	消失	中止	中止	明らかに関連あり	明らかに関連あり

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。該当する場合、投与に関して講じられた措置を括弧内に示す。
[b] 重篤な有害事象。

被験者番号 [redacted] は 6[redacted] 歳の白人女性で、20[redacted] 年に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、ERT 既治療で、約 11 年間 ERT を受けていた。本試験前の直近の ERT はマイオザイム 20 mg/kg で、投与期間は不明であった。被験者は、以前の ERT 治療で IAR を経験しておらず、IAR を予防するための前投薬も受けていなかった。

関連する過去の病歴（ATB200-03 試験組入れ時）には、軸性骨減少症、手根管症候群（両側）、横隔膜障害、及び骨粗鬆症が含まれた。被験者は閉経後であった。

併用薬の報告はなかった。対象者は、ポンペ病のため、20[redacted] 年 [redacted] 月（ATB200-03 試験組入れの約 8 ヵ月前）より杖（屋外での長距離歩行用）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月（ATB200-03 試験組入れの約 5 ヵ月前）より夜間の非侵襲的換気を使用していた。

被験者は、ATB200-03 試験において合計 23 回の ALGLU/プラセボ投与を受けた。12 回目の点滴（Day 199［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）以降、本試験における ALGLU 点滴はすべて被験者の自宅で投与された（本試験の最後の点滴である 23 回目の点滴（Day 368［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］）を除く。23 回目の点滴は被験者の自宅では投与されなかった）。

ATB200-03 試験参加中、被験者は ALGLU の点滴に関連して IAR を経験した。この IAR（「視力障害-眼性片頭痛」）は ATB200-03 試験の Day 342（被験者の 21 回目の点滴の 3 日後）に発現した。IAR は非重篤、軽度、ATB200 に関連あるかもしれないと評価された。IAR はアセトアミノフェンによる治療後、発症と同日に消失した。この IAR に先立ち、21 回目の点滴の当日（最後の点滴の穿刺部位）に紅斑及び痒み（いずれも非重篤、重症度中等度）が認められ、翌日（21 回目の点滴の 1 日後）に悪心及び頭痛（いずれも非重篤、軽度）が認められた。これらの非重篤な有害事象はいずれも IAR として評価されておらず（治験責任医師によりいずれも両治験薬と

関連なしと評価)、アセトアミノフェンによる治療後、すべて視力障害の IAR の前に消失していた。ATB200-03 試験において、被験者には IAR を予防するための前投薬は行われなかった。

被験者は Day 369（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に ATB200-03 試験を終了し、継続投与試験である ATB200-07 試験に参加し、非盲検でシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを投与された。

被験者は、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）に ATB200-07 試験（シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット）の初回投与を受けた。被験者は本試験で治験薬を 1 回投与された。このシパグルコシダーゼ アルファの点滴は、被験者の自宅では投与されなかった。

ATB200-07 試験 Day 1（20■ 年 ■ 月 ■ 日、シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット投与 Day 1)、1 回目の点滴中（ミグルスタット 1 回目の投与 2 時間 45 分後)、被験者はグレード 3 の上肢及び体幹の蕁麻疹及びグレード 3 の低血圧を経験した（PT：蕁麻疹、低血圧)。点滴前のバイタルサイン測定では、心拍数 86 bpm、血圧（BP）127/82 mmHg、及び酸素飽和度 93%であった。点滴は 25 mL/h で開始され、30 分後に 75 mL/h に増量され、更に 30 分後に 125 mL/h に増量された。点滴開始から 90 分後、被験者は足及び手にかゆみを伴う熱感を訴えた。腕に発赤及びびまん性丘疹状病変が出現し、腕及び体幹の巨大蕁麻疹が示唆された。中止基準を満たし、点滴は直ちに中止された。びまん性紅斑は腕及び腹部が主であり、顔面にはみられなかった。呼吸障害、脱飽和、舌の腫脹はみられなかった。デキスクロルフェニラミンの静脈内投与が行われた。被験者は低血圧（血圧 77/49 mmHg）のエピソードを経験し、平均血圧は 69 mmHg であった。上肢及び体幹の蕁麻疹及び低血圧はいずれも IAR と評価された。症状はあったが意識消失はなかった。心電図は規則正しい洞調律を示した。脚を挙上する機械的操作により、症状発現から 1 時間後、血圧は徐々に良好に戻った。被験者の血圧は改善し、数時間後（5 時間超）に蕁麻疹の改善がみられた。イベントは発症当日に消失した。被験者は経過観察のため一晩入院した。臨床検査では、アルカリホスファターゼ 116 U/L（高値、正常範囲：42-98）及びクレアチニン 39 µmol/L（低値、正常範囲：44-97)、尿検査では微量の蛋白（異常、正常：陰性）が認められた。治験責任医師は、蕁麻疹は低血圧によるものではなく、低血圧の前に発症していたと報告した。Day 2（20■ 年 ■ 月 ■ 日)、被験者は退院した。Day 1 及び Day 2 の輸液反応サンプルの結果が得られた。IAR 後に得られた血液サンプルは抗 rhGAA IgE 抗体陽性であったが、この被験者はベースライン時（ATB200-03 試験における治験薬投与前）にも抗 rhGAA IgE 抗体陽性であった。これらの抗体の存在と IAR の発生との間に因果関係があったかどうかを評価することはできない。

シパグルコシダーゼ アルファの点滴は IAR のため中止された。治験薬は ATB200-07 試験 Day 2 に中止された。被験者は IAR のため、以後治験薬は投与されず、試験を中止した。

治験責任医師は、上肢及び体幹の蕁麻疹及び低血圧の事象を重篤（入院）と評価した[■■■■■■■■]。治験責任医師は、これらの事象をシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットと明らかに関連ありと評価した。治験依頼者は、蕁麻疹及び低血圧の事象はシパグルコシダーゼ アルファと関連あり、ミグルスタットとはおそらく関連なしと評価した。

被験者番号 [redacted]　アナフィラキシー反応

試験：ATB200-07	診断：LOPD
シパグルコシダーゼ アルファ投与：20 mg/kg IV QOW	組入れ時の疾患状態：ERT 既治療
ミグルスタット投与：260 mg経口QOW	記述理由：
ATB200-03 試験における投与：アルグルコシダーゼ アルファ/プラセボ	☒ SAE ☒ 治験薬の投与中止に至った有害事象 ☐ その他

症例番号	基本語（医師記載用語）	重症度（CTCAEグレード）	IAR?	転帰	ATB200に対する措置[a]	AT2221に対する措置	治験責任医師によるATB200との関連	治験責任医師によるAT2221との関連
[redacted]	アナフィラキシー反応（アナフィラキシー）	中等度（グレード3）	Yes	消失	中止	中止	明らかに関連あり	関連あるかもしれない

略語：AE=有害事象、CTCAE=有害事象共通用語規準、ERT=酵素補充療法、IAR=注入関連反応、IV=静脈内、QOW=隔週、SAE=重篤な有害事象。
ATB200：シパグルコシダーゼ アルファ、AT2221：ミグルスタット。
[a] シパグルコシダーゼ アルファに対して取られた措置全般を指す（特定の投与に対して取られた措置ではない）。

被験者番号 [redacted] は 5[redacted] 歳のアジア人（日本人）男性で、20[redacted] 年（月は不明）に LOPD と診断された。

ATB200-03 試験組入れ時、被験者は約 9.5 年間 ERT を受けており ERT 既治療であった。試験前の直近の ERT 治療は、試験治療開始 14 日前に投与されたマイオザイム 20 mg/kg であった。被験者は、IAR を予防するため、前治療の ERT と同時に経口前投薬（クロルフェニラミン、プレドニゾロン、プロメタジン及びアルギン酸ナトリウム）を受けた。前投薬の使用にもかかわらず、対象者は過去の ERT で心窩部痛、胸やけ及び悪心（重症度は軽度、20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）の IAR を経験した。

関連する過去の病歴（ATB200-03 試験組入れ時）には、皮膚のアレルギー反応（継続中、詳細不明）、アレルギー性鼻炎、アレルギー（蜂刺され、特定不能の食物）、喘息、迷路性難聴（両側）、胃食道逆流症、大腸ポリープ、及び睡眠時無呼吸症候群が含まれた。

関連する併用薬には、アンブロキソール、クロストリジウム、フルチカゾン/ホルモテロール、ヒドロコルチゾン（皮膚炎用）、ケトプロフェン、グアレン酸ナトリウム水和物、及びチオトロピウムがあった。さらに、IAR を予防するため、試験点滴前の前投薬としてフェキソフェナジン、プレドニゾロン、アルギン酸ナトリウムが投与されていた（プレドニゾロンとアルギン酸ナトリウムは ATB200-03 試験の 2 回目の点滴から、フェキソフェナジンは ATB200-03 試験の 15 回目の点滴から継続されていた）。被験者は 20[redacted] 年からポンペ病のために持続陽圧呼吸器（CPAP）装置を使用していた。

被験者は ATB200-03 試験で合計 27 回の ALGLU/プラセボ投与を受けた。ALGLU の点滴はいずれも被験者の自宅での投与ではなかった。被験者は Day 368（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に試験 ATB200-03 を終了し、継続投与試験である ATB200-07 試験に参加し、非盲検下でシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを投与された。

ATB200-03 試験中、被験者は ALGLU の注入に関連して非重篤な IAR を経験した。1 回目の（Day 1）の点滴中に心窩部痛及び悪心が発生し、24 回目（Day 324）の点滴中に胸焼けが発生した。これらの IAR の有害事象は軽度であり、発現後数時間以内に点滴終了時に消失した。これらの有害事象に対して、治験薬に対する処置及び投薬治療は行われなかった。

被験者は、20■ 年 ■ 月 ■ 日（Day 1）に ATB200-07 試験（シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット）の非盲検治療の初回投与を受けた。被験者は本試験で 5 回の治験薬の投与を受けた。シパグルコシダーゼ アルファの点滴はいずれも自宅では投与されなかった。重篤な有害事象発症前の最後の治験薬投与は、Day 44（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に投与されたシパグルコシダーゼ アルファの 4 回目の投与及び Day 57（20■ 年 ■ 月 ■ 日）に投与されたミグルスタットの 5 回目の投与であった。

ATB200-07 試験において、被験者は前投薬にもかかわらず、胸やけ（1、3、4 回目の投与、シパグルコシダーゼ アルファの点滴中）及び心窩部痛（4 回目の投与、時刻不明）の軽度の非重篤な IAR を経験した。これらの有害事象は、発症当日中、通常は 2、3 時間以内に治療することなく消失し、1 回目の投与（胸やけのため注入速度を減らした）を除き、これらの IAR に対して治験薬に対する措置はとられなかった。

ATB200-07 試験の Day 57（20■ 年 ■ 月 ■ 日、シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット投与 Day 57）、ATB200-07 試験の 5 回目の点滴中（ミグルスタット 5 回目の投与開始約 2 時間後）に、被験者はグレード 3 のアナフィラキシー（PT：アナフィラキシー反応）を経験した。被験者はプレドニゾロン（10 mg）、フェキソフェナジン（60 mg）及びアルギン酸ナトリウム（20 mg）の前投薬を受けた。点滴前のバイタルサインは、心拍数 91 回／分（bpm）及び血圧 134/91 mmHg であった。点滴は 25 mL/h で開始され、30 分後に 75 mL/h に変更された。アナフィラキシーの症状は、皮疹（全身）、アレルギー性浮腫（顔面）、呼吸困難、胸やけ、頻脈（心拍数 120）及び喘鳴であった。症状はシパグルコシダーゼ アルファ点滴開始 55 分後に発現した。喘鳴の症状は重度であった。血圧は 135/82 mmHg、酸素飽和度は 88%であった。点滴は中断された。その後 50 分間、酸素投与、メチルプレドニゾロン静注、アドレナリン筋肉内投与、プロカテロール吸入、及びクロモグリク酸ナトリウム吸入が行われた。発症 40 分後、被験者の心拍数は 112 bpm、及び酸素飽和度は 97%であった。すべての症状は発症から約 2 時間後に消失したが、被験者は経過観察及び安全性監視のため入院した。

翌日（Day 58［20■ 年 ■ 月 ■ 日］）、被験者の状態は安定しており、心拍数 74 bpm、血圧 103/62 mmHg、酸素飽和度 100%であった。被験者は退院した。

IgE 検査のため Day 57 及び Day 58 に血液を採取した。両日ともに抗 rhGAA 抗体陽性であった。

IAR のためシパグルコシダーゼ アルファの点滴は中止された。被験者は、アナフィラキシーの IAR により、以後治験薬は投与されず、試験を中止した。

治験責任医師はアナフィラキシーの事象を重篤（入院）と評価した［■■■■■］。治験責任医師は、この事象はシパグルコシダーゼ アルファと明らかに関連あり、ミグルスタットと関連あるかもしれないと評価した。治験依頼者の評価は治験責任医師の評価と同様であった。