

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] オプフォルダカプセル65mg
[一 般 名] ミグルスタット
[申 請 者 名] アミカス・セラピューティクス株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 6 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 7 年 5 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] オブフォルダカプセル 65 mg
- [一 般 名] ミグルスタット
- [申 請 者] アミカス・セラピューティクス株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 9 月 27 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にミグルスタット 65 mg を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 499 号、令和 2 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 16 号）
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用療法の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用療法

[用法及び用量]

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはミグルスタットとして体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合は 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合は 1 回 260 mg を隔週経口投与する。なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 4 月 1 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ボンビリティ点滴静注用 105 mg (ポムビリティ点滴静注用 105 mg に変更予定)、
②オプフォルダカプセル 65 mg
- [一 般 名] ①シパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)、②ミグルスタット
- [申 請 者] アミカス・セラピューティクス株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 9 月 27 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にシパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 109.5 mg を含有する用時溶解注射剤
②1 カプセル中にミグルスタット 65 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

- ①遅発型ボンペ病に対するミグルスタットとの併用療法
②遅発型ボンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) との併用療法

[申請時の用法・用量]

- ① ミグルスタットとの併用において、通常、体重 40 kg 以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 20 mg を約 4 時間かけて隔週点滴静脈内投与する。シパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の投与 1 時間前にミグルスタットを経口投与する。
- ② シパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合はミグルスタットとして 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合はミグルスタットとして 1 回 260 mg を隔週経口投与する。ミグルスタット経口投与 1 時間後にシパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) を点滴静脈内投与する。なお、ミグルスタットは食事の前後 2 時間を避けて投与すること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 17
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 23
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 27

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	40
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	65
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	65

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ポンペ病は、糖原病 II 型ともよばれる常染色体潜性遺伝性疾患であり、ライソゾーム中のグリコーゲン分解酵素である酸性 α -グルコシダーゼ (GAA) の遺伝的な欠損又は活性低下に起因したライソゾーム内でのグリコーゲン蓄積により、心臓、骨格筋、肝臓等の細胞機能に障害を生じる進行性で致死的な疾患である。ポンペ病は、発症年齢により乳児型ポンペ病 (IOPD) と遅発型ポンペ病 (LOPD) に大別される (Genet in Med 2006; 8: 267-88)。IOPD では、全身の筋緊張低下、心肥大等を認め、自然経過においては呼吸不全、心不全により多くの症例は 1 歳未満に死亡する (J Pediatr 2004; 144: S35-43)。LOPD では、発症年齢、疾患の進行速度、合併症の有無等に応じて、死亡時期が小児期早期から成人期後期までと多岐にわたり (Neurology 2004; 63: 1688-92)、IOPD と比較して病態の進行は遅いものの、近位下肢及び上肢、傍脊柱筋、並びに横隔膜の筋損傷により進行性の肢帯の筋力低下及び呼吸不全を生じ、歩行補助や侵襲的人工呼吸補助が必要となる場合もある。

本邦におけるポンペ病の有病率は、2013 年から 2020 年に実施された新生児スクリーニングの研究結果では約 1/37,000 であり (Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 516)、2021 年に報告された全国調査によると本邦におけるポンペ病患者数は 124 人と推計されている (Mol Genet Metab 2021; 133: 277-88)。

現在、本邦におけるポンペ病に対する治療薬は酵素補充療法 (ERT) が使用されており、ライソゾーム中のグリコーゲン分解酵素であるヒト GAA の遺伝子組換え製剤として 2007 年にアルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (ALGLU) が、2021 年にアバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (AVAL) が承認されている。今回承認申請された 2 つの製剤は、新規のヒト GAA 遺伝子組換え製剤であるシパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) (Cipa) を有効成分とする点滴静注用製剤、及び本邦で「ニーマン・ピック病 C 型」の効能・効果で承認されているミグルスタット (Mig) を有効成分とした新規の経口カプセル製剤であり、2 週間隔で投与する 2 剤併用療法として用いられる。Cipa は、GAA の細胞内取込み及びライソゾームへの送達に関与する M6P 受容体との結合親和性が既知の糖鎖の中で最も高い bis-M6P を ALGLU より多く構造に含むことから、ALGLU と比較してライソゾームへより多く送達されると考えられる。また、Cipa は中性 pH では不安定で静脈内投与後に循環血中で不活性化されやすいが、Mig は Cipa の GAA 活性部位に結合することで循環血中での Cipa の GAA 活性の失活を防ぐことから、Mig と併用することにより、Mig と併用しない場合に比較して、活性を維持した GAA のライソゾーム内への取込みが増大する可能性がある。

申請者は、LOPD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ATB200-03 試験) 等により LOPD に対する Cipa 及び Mig の併用 (本併用) の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、製造販売承認申請を行った。

海外では、本併用は LOPD に係る効能・効果で 2023 年 3 月に欧州連合 (EU) で初めて承認されて以降、2025 年 3 月現在、米国及び英国を含む 35 の国又は地域で承認されている。

なお、Cipa 及び Mig は、糖原病 II 型に対する併用療法を予定する効能・効果としてそれぞれ希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R2 薬) 第 498 号及び (R2 薬) 第 499 号、令和 2 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第 16 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 Cipa

2.1.1 原薬

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

天然型ヒト GAA から増幅したヒト GAA をコードする遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、Cipa の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、ヒト GAA 活性が高く、N-結合型糖鎖構造が最適なクローンから Cipa の製造に最適なクローンが選択され、当該クローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.1.2 製造方法

原薬は、WCB 融解、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXX ウイルス不活化・XXXXXXろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルスろ過、XXXXXXろ過・XXXXXXろ過、調製・充填及び保管・試験からなる工程により製造される。なお、生産培養からXXXXXXXXXXクロマトグラフィーまではXXXXXXXXXX製造される。

重要工程は、XXXXXX、XXXXXX ウイルス不活化・XXXXXXろ過及びウイルスろ過工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC については純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、MVM 試験、*in vitro* ウイルス試験、レトロウイルス試験、マイコプラズマ否定試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対して実施された試験のうちレトロウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察以外の試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■ ^{a)}	■	■
ウイルスろ過	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	>21.69	>20.26	>10.79	>15.21

a) ■ クロマトグラフィーを実施しなかった ■ であったため、■ とされた。申請者は、■ クロマトグラフィー工程の ■ が低いことにより、■ されたため、■ されなかったと説明している。

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、第 III 相試験（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）では、それぞれ申請製法より前の製法及び申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（酸化体、脱アミド体、異性化体）、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N-結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、単糖組成
生物学的性質	CI-MPR に対する結合親和性、細胞内取込み

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- を用いた細胞内取込みアッセイにより、Cipa の細胞内取込みが確認された。
- Cipa は、ALGLU と比較して CI-MPR に対する結合親和性及び細胞内取込み能が高いことが *in vitro* 試験において示された（「3.1.1.1.1 Cipa の CI-MPR に対する結合作用」及び「3.1.1.1.2 Cipa の細胞内取込み作用」の項を参照）。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.1.5.1 における特性解析結果等に基づき、類縁物質 A* 及び 類縁物質 B* が目的物質関連物質とされた。高分子量種及び低分子量種が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物 A*、不純物 B* 及び不純物 C* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。宿主細胞由来 DNA 及び HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF 及びウエスタンブロット）、浸透圧、
 ■■■■■、■■■■■、■■■■■、pH、純度試験（SEC、CE-SDS（非還元）、HCP 及び宿主細胞由来 DNA）、
 エンドトキシン、微生物限度、生物活性（細胞内取込み活性及び比活性）、ポリソルベート 80 及び定量
 法（UV 法）が設定されている。また、■■■■■までに■■■■■
 ための■■■■■が行われる予定である。

2.1.1.7 原薬の安定性

原薬で実施された主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	11	-80±10℃	36 カ月	■■■■■製容器及び ■■■■■キャップ
加速試験	申請製法	11	5±3℃	6 カ月 ^{a)}	
苛酷試験	申請製法	11	25±2℃/60±5%RH	3 カ月	

a) 1 ロットは ■ カ月まで実施

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における■■■■■の減少及び■■■■■の増加、CE-SDS（非還元）の■■■■■の
 減少傾向並びに■■■■■の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、SEC における■■■■■の減少及び■■■■■の増加並びに■■■■■の減少傾
 向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■■■■■製容器及び■■■■■キャップを用いて、遮光下、
 ■■■±■■℃で保存するとき、■ カ月とされた。

2.1.2 製剤

2.1.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）に、Cipa 109.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、
 クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、D-マンニトール及びポリソルベート 80 が添加剤として
 含まれる。なお、注射用水 7.2 mL を用いて溶解した際に Cipa を 105 mg を採取できるよう、表示量に対
 して過量充填されている。

2.1.2.2 製造方法

製剤は、融解・プール・混合・無菌ろ過・無菌充填・半打栓、凍結乾燥・全打栓、巻締め、外観検査
 及び表示・試験・包装・保管からなる工程により製造される。

重要工程は、■■■■■、■■■■■及び■■■■■工程とされている。
 製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の
 同源性／同質性が確認されている。なお、第 III 相試験（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）には、
 申請製法で製造された製剤が使用された。

2.1.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ウエスタンブロット及び ████████）、浸透圧、pH、純度試験（SEC 及び CE-SDS（非還元））、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再溶解時間、生物活性（細胞内取込み活性及び比活性）、ポリソルベート 80 及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.1.2.5 製剤の安定性

製剤で実施された主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験	製剤製法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	10	5±3℃	36 カ月	██████ バイアル 及び ████████ ゴム栓
加速試験	申請製法	10	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
光安定性	申請製法	3	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、██████±██℃/██████±██%RH		

a) 原薬の製法は申請製法である。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、SEC における ████████ の減少傾向及び ████████ の増加傾向、CE-SDS（非還元）の ████████ の減少傾向並びに ████████ の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として ████████ バイアル及び ████████ ゴム栓を用い、紙箱で遮光下、5±3℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.1.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる Cipa の品質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.1.5.2 及び 2.1.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

Cipa の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：高分子量種、低分子量種、粒子物質、pH、バイオバーデン、エンドトキシン、同一性、タンパク質濃度、██████、██████、██████、比活性、浸透圧、HCP、宿主細胞由来 DNA、ウイルス、マイコプラズマ、ポリソルベート 80 及び細胞内取込み活性

製剤の CQA：性状、再溶解時間、粒子物質、エンドトキシン、無菌、容器完全性、製剤均一性、浸透圧、pH、水分、ポリソルベート 80、高分子量種、低分子量種、同一性、タンパク質濃度、比活性及び細胞内取込み活性

- 工程の特性解析

工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析により、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす工程パラメータが特定され、当該パラメータを含む工程パラメータの操作管理範囲が設定された。

2.2 Mig

2.2.1 原薬

原薬のミグルスタットは、[REDACTED]により MF 登録番号 [REDACTED] として MF に登録されている。

2.2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、pH、光学異性体、融点、結晶形、吸湿性、粒子径及び比旋光度について検討されている。

原薬の化学構造は、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、粉末 X 線回折、LC-MS 及び示差走査熱量測定により確認されている。

2.2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、旋光度、純度試験 [不純物 D* (ICP-MS)、類縁物質 (HPLC)、不純物 E* (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、乾燥減量、水分、強熱残分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主要な安定性試験は表 5 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 5 原薬の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	[REDACTED] 袋 ([REDACTED])	60 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	[REDACTED] 袋 ([REDACTED]) + [REDACTED] [REDACTED] ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、[REDACTED] 袋 ([REDACTED]) に入れ、これを [REDACTED] 袋に入れて [REDACTED] し、[REDACTED] 製ドラムに入れて [REDACTED] するとき、[REDACTED] カ月とされた。

2.2.2 製剤

2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 65 mg を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、スクラロース、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2.2.2.2 製造方法

製剤は [REDACTED]、混合、カプセル充てん、包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。[REDACTED] 工程が重要工程とされ、[REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表6）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表6 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
純度試験（類縁物質）	規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法

2.2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔TLC、HPLC〕、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主要な安定性試験は表 7 のとおりであり、長期保存試験及び加速試験の結果、経時的な████の増加傾向が認められ、████の █████ カプセル/ボトルの █████ カ月時点で████の規格逸脱が認められた。████カプセル/ボトルについては、████法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 7 製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	充てん量	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット ^{a)}	30℃	75%RH	製ボトル、	■ カプセル	■ カ月
加速試験		40℃			■ カプセル	■ カ月 ^{b)}
				付きの 製 キャップ	■ カプセル	6 カ月
				■ カプセル		

a) [REDACTED]

b) ■ カ月まで安定性試験継続中

以上より、製剤の有効期間は、 製ボトルに充てんし、
 付きの 製キャップで施栓して室温保存するとき、
4 カプセル/ボトルは 30 カ月、24 カプセル/ボトルは 36 カ月とされた。なお、■カプセル/ボトルの長期
保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 Cipa について

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.2 Mig について

機構は、提出された資料から、Mig の原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目については、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、Cipa の CI-MPR に対する結合作用、細胞内取込み能、*Gaa KO* マウスを用いた筋肉内グリコーゲン減少作用等が検討され、また、Mig による Cipa の血中での安定化作用、Cipa/Mig 併用投与の *Gaa KO* マウスにおける筋肉内グリコーゲン減少作用等が検討された。安全性薬理試験として、Cipa 若しくは Mig 単独投与時、又は Cipa/Mig 併用投与時の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を示す。

3.1 Cipa

3.1.1 効力を裏付ける試験

3.1.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1.1 Cipa の CI-MPR に対する結合作用 (CTD C4.2.1.1.2)

Cipa (1 µg) 又は ALGLU (1 µg) を CI-MPR 結合アガロースアフィニティークロマトグラフィーに添加した後、M6P (1~5 mmol/L) を添加して Cipa 又は ALGLU を溶出させたとき、Cipa の約 95%、ALGLU の約 27% が CI-MPR に結合した。

3.1.1.1.2 Cipa の細胞内取込み作用 (CTD C4.2.1.1.3)

ラット筋芽細胞及びポンペ病患者由来皮膚線維芽細胞株に Cipa 又は ALGLU を添加 (いずれもラット筋芽細胞には 1.9~250 nmol/L、ポンペ病患者由来皮膚線維芽細胞株には 1.9~500 nmol/L) し、16~18 時間培養後に細胞を溶解し、細胞内における GAA 活性の増加の推移を生化学的に評価することで Cipa 及び ALGLU の各細胞内への取込み量を測定した。その結果は、図 1 のとおりであった。

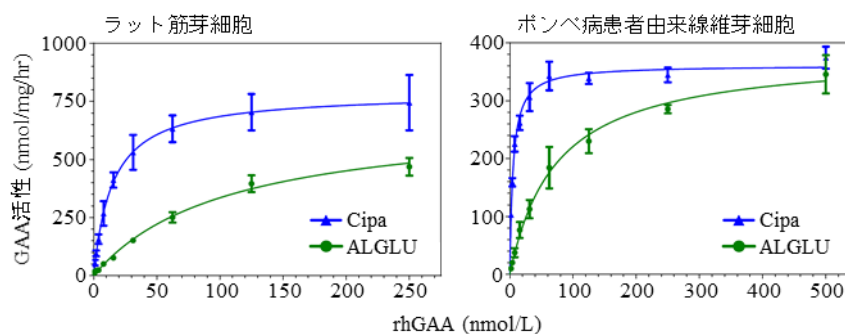


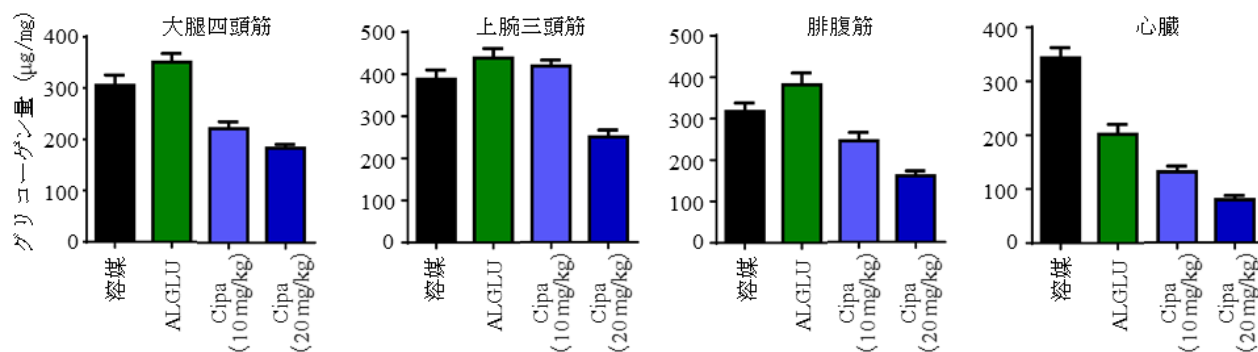
図1 ラット筋芽細胞及びポンペ病患者由来線維芽細胞株に取り込まれた rhGAA の GAA 活性の推移

3.1.1.2 *in vivo* 試験

3.1.1.2.1 *Gaa KO* マウスにおける Cipa 投与時の筋肉内グリコーゲン減少作用 (CTD C4.2.1.1.4)

Gaa KO マウス (雄、約 16 週齢、各群 10 例) に溶媒¹⁾、ALGLU (20 mg/kg) 又は Cipa (10 又は 20 mg/kg) を隔週で 2 回静脈内投与した。溶媒又は Cipa の 2 回目投与から 14 日後に組織を採取し、大腿四頭筋、上腕三頭筋、腓腹筋及び心臓のグリコーゲン量を生化学的アッセイにより測定した結果、図 2 のとおりであった。

1) 溶媒として 100 mmol/L 塩化ナトリウム、2% (w/v) マンニトール及び 0.02% (v/v) ポリソルベート 80 を含む 50 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.0) を用いた。

図2 *Gaa* KO マウスに Cipa を投与した際の各組織におけるグリコーゲン量

3.1.2 安全性薬理試験

Cipa の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）において評価され、表 8 のとおりであった。

表 8 Cipa の安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌雄各 30 例/群)	FOB 法	0 ^{a)} 、30、70、200 mg/kg 隔週 1 回、26 週間	静脈内	なし	C4.2.3.2.1
心血管系 及び呼吸系	カニクイザル (雌雄各 6 例/群)	心電図、血圧 パラメータ、 呼吸数	0 ^{a)} 、30、60、200 mg/kg 隔週 1 回、26 週間	静脈内	なし	C4.2.3.2.2

a) 溶媒として 2.92 mg/mL 塩化ナトリウム、20 mg/mL マンニトール及び 0.5 mg/mL ポリソルベート 80 を含む 25 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6) を用いた。

3.2 Mig

3.2.1 効力を裏付ける試験

3.2.1.1 *in vitro* 試験

3.2.1.1.1 酸性及び中性条件下における Mig の GAA 阻害活性 (CTD M4.2.1.1.16)

pH 4.0 又は pH 7.4 の条件下で Mig (15 nmol/L～1 mmol/L) 及び ALGLU (pH 4.0 の条件下: 0.44 nmol/L、pH 7.4 の条件下: 6.49 nmol/L) を 37°C で 60 分間 4-MU- α -Glc と反応させ、生じた 4-MU の蛍光強度を指標に、ALGLU の酵素活性を測定した。その結果、Mig による ALGLU の阻害活性 (IC₅₀ 値 [95%信頼区間]) は、pH 4.0 では 7.2 [6.7, 7.7] μ mol/L、pH 7.4 では 1.1 [1.0, 1.1] μ mol/L であった。

3.2.1.2 *in vivo* 試験

3.2.1.2.1 *Gaa* KO マウスにおける Mig 投与時のグリコーゲン減少作用 (CTD M4.2.1.1.5)

Gaa KO マウス (雄、16 週齢、各群 7 例) に溶媒²⁾ (静脈内投与) 又は Mig (10 mg/kg、経口投与) を隔週で 2 回反復投与した。溶媒又は Mig の 2 回目投与から 14 日後の大腿四頭筋における、生化学的アッセイにより検討したグリコーゲン量 (平均値±標準誤差) は、溶媒群で 313.7±15 μ g/mg、Mig 群で 313.6±9 μ g/mg であった。

3.2.2 安全性薬理試験

2) 溶媒として生理食塩水を用いた。

Mig の心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表 9 のとおりであった。なお、*in vivo* における検討は反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）において評価された。

表 9 Mig の安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	HEK293 細胞 (3 標本/群)	hERG 電流	0 ^{a)} 、100、1000 µmol/L	<i>in vitro</i>	なし	M4.2.1.3.1
心血管系 及び呼吸系	カニクイザル (雌雄各 4 例/群)	心拍数、心電図、 呼吸数（麻酔下）	0 ^{b)} 、175 mg/kg 隔週 1 回、13 週間	経鼻胃管	なし	M4.2.3.2.1

a) 溶媒として HEPES 緩衝生理食塩水を用いた。

b) 溶媒として滅菌注射用水を用いた。

3.3 Cipa/Mig 併用

3.3.1 効力を裏付ける試験

3.3.1.1 *in vitro* 試験

3.3.1.1.1 ヒト血中での Mig による Cipa の GAA 活性に対する安定化作用 (CTD C4.2.1.1.6、M4.2.1.1.3)

10 例の男女ドナーから採取した血液中で、Mig (0、17 又は 170 µmol/L) とともに Cipa (3 µmol/L) を 4 時間インキュベーションした後、4-MU- α -Glc と反応させ、生じた 4-MU の蛍光強度を指標に、Cipa の GAA 活性を測定した。その結果、インキュベーション後の Cipa の GAA 活性は、インキュベーション前に比較して Mig 非存在下では約 70%低下し、17 µmol/L Mig 存在下では約 30%低下したが、170 µmol/L Mig 存在下ではほとんど低下しなかった。

3.3.1.1.2 酸性及び中性条件下における Cipa と Mig の結合 (CTD M4.2.1.1.17)

pH 4.5 のクエン酸ナトリウム緩衝液、pH 7.4 のリン酸緩衝液、ヒト血漿又はヒト全血中における Mig (0.5～300 µmol/L) と Cipa (3 µmol/L) の結合を平衡透析法で検討した結果、Mig と Cipa の K_D 値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 62.35±80.65 µmol/L、12.52±1.56 µmol/L、10.51±2.25 µmol/L 及び 15.05±7.05 µmol/L であった。

3.3.1.2 *in vivo* 試験

3.3.1.2.1 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の組織中の GAA 活性の増加作用及びグリコーゲン減少作用 (CTD C4.2.1.1.7、C4.2.1.1.8、M4.2.1.1.4 及び M4.2.1.1.5)

Gaa KO マウス（雄、約 16 週齢、各群 5～6 例）に溶媒³⁾、ALGLU (20 mg/kg) 又は Cipa (10 又は 20 mg/kg) を隔週で 6 回反復静脈内投与し、Cipa 投与群では Cipa の投与 30 分前に Mig (0、10 又は 30 mg/kg) を経口投与した。無処置の野生型マウスを対照とし、溶媒、ALGLU 又は Cipa の 6 回目投与から 14 日後の大腿四頭筋、上腕三頭筋及び心臓における GAA 活性及びグリコーゲン量を生化学的アッセイにより検討した結果は図 3 のとおりであった。

3) 溶媒として脱イオン水を用いた。

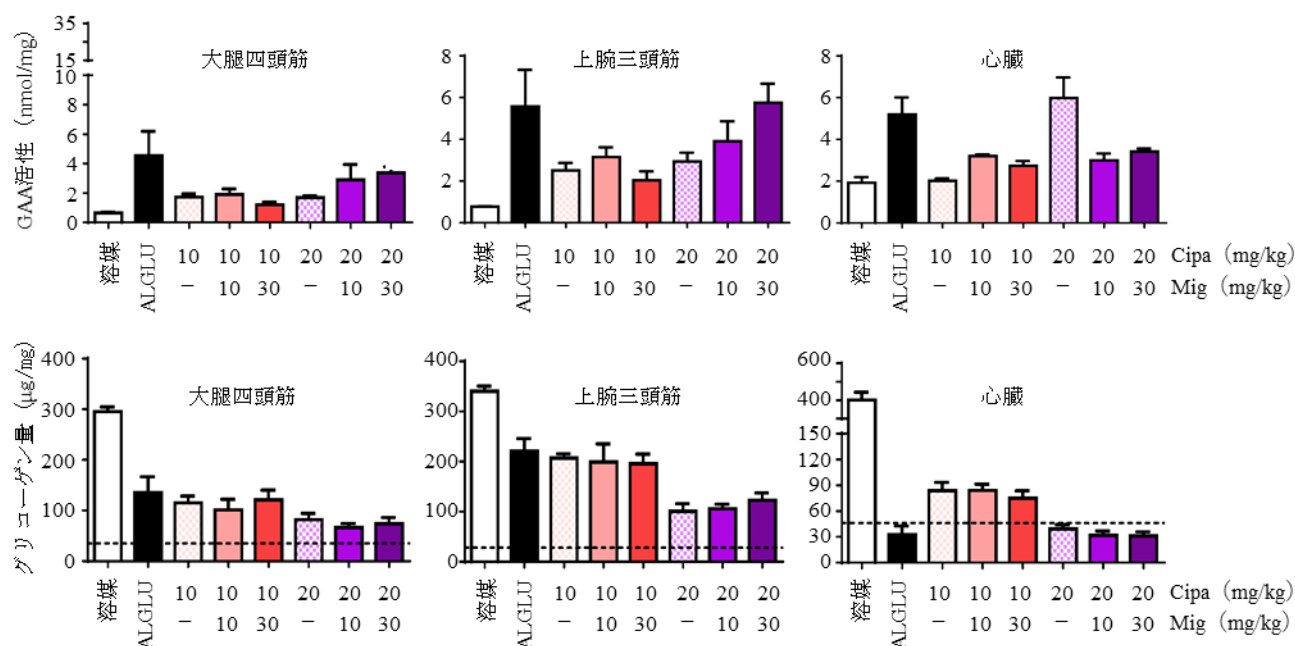


図3 *Gaa* KO マウスに ALGLU 又は Cipa/Mig を併用投与したときの各組織における GAA 活性及びグリコゲン量 (点線は野生型マウスにおけるグリコゲン量を示す)

Gaa KO マウス (雄、約 16 週齢、各群 4~21 例) に溶媒²⁾、ALGLU (20 mg/kg) 又は Cipa (20 mg/kg) を隔週で 2 回反復静脈内投与し、Cipa 投与群では Cipa の投与 30 分前に Mig (0、1、3、5、10、20 又は 30 mg/kg) を経口投与した。溶媒、ALGLU 又は Cipa の 2 回目投与から 14 日後の大腿四頭筋におけるグリコゲン量を生化学的アッセイにより検討した結果は図 4 のとおりであった。

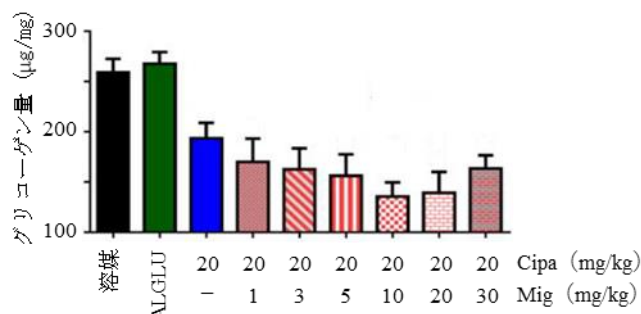


図4 *Gaa* KO マウスに Cipa/Mig を併用投与したときの大腿四頭筋におけるグリコゲン量

3.3.1.2.2 *Gaa* KO マウスにおける Cipa のライソゾームへの標的指向性 (CTD C4.2.1.1.10、M4.2.1.1.7)

Gaa KO マウス (雄、約 22 週齢、各群 5 例) に溶媒⁴⁾、ALGLU (20 mg/kg) 又は Cipa (20 mg/kg) を単回静脈内投与した。Cipa 投与群では Cipa の投与 30 分前に Mig (0、10 又は 30 mg/kg) を経口投与した。溶媒、ALGLU 又は Cipa の投与 72 時間後に採取した大腿四頭筋からライセートを調製し、当該ライセートに対してウェスタンブロットによりライソゾームでプロセッシングを受けた成熟型 GAA を検出した結果、Cipa 単独群では溶媒群及び ALGLU 群に比べて成熟型 GAA が多く認められ、Cipa/Mig 群では、Cipa 単独群に比べて成熟型 GAA がさらに多く認められた。Cipa/Mig 群では、併用する Mig の用量 (10 又は 30 mg/kg) による成熟型 GAA 量に、明らかな差異は認められなかった。

4) 溶媒として 2.92 mg/mL 塩化ナトリウム、20 mg/mL マンニトール及び 0.5 mg/mL ポリソルベート 80 を含む 25 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.0) を用いた。

3.3.1.2.3 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時のライソゾームに対する作用 (CTD C4.2.1.1.11、M4.2.1.1.8)

Gaa KO マウス (雄、約 12 週齢、各群 5 例) に ALGLU (20 mg/kg) 又は Cipa (20 mg/kg) を隔週で 2 回反復静脈内投与し、Cipa 投与群では Cipa の投与 30 分前に Mig (0 又は 10 mg/kg) を経口投与した。ALGLU 又は Cipa の 2 回目投与から 14 日後に大腿四頭筋、ヒラメ筋、横隔膜筋及び心臓から採取した標本に、LAMP1⁵⁾ に対する抗体を用いて免疫染色を行い、無処置の野生型マウスを対照に評価した結果、すべての組織において、野生型マウスに比べて *Gaa* KO マウス (無処置) で LAMP1 陽性の小胞の数が多かったが、*Gaa* KO マウス (無処置) に比較して Cipa 単独群では LAMP1 陽性の小胞の数が少なく、Cipa/Mig 群ではさらに少なかった。また、LC3 II⁶⁾ 及び p62⁶⁾ に対する抗体を用いて大腿四頭筋の標本に免疫染色を行い、無処置の野生型マウスを対照に評価した結果、野生型マウスに比べて *Gaa* KO マウス (無処置) では LC3 II 及び p62 陽性の筋線維数が多かったが、*Gaa* KO マウス (無処置) に比較して Cipa 単独群では LC3 II 及び p62 陽性の筋線維数が少なく、Cipa/Mig 群ではさらに少なかった。一方、ALGLU 群では *Gaa* KO マウス (無処置) に比較して LAMP1 陽性の小胞の数並びに LC3 II 及び p62 陽性の筋線維数は同程度であった。

3.3.1.2.4 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の筋機能の改善 (CTD C4.2.1.1.15、M4.2.1.1.12)

Gaa KO マウス (雄、3~4 カ月齢、各群 15 例) に溶媒⁴⁾、ALGLU (20 mg/kg) 又は Cipa (20 mg/kg) を隔週で 12 回反復静脈内投与し、Cipa 投与群では Cipa の投与 30 分前に Mig (0 又は 10 mg/kg) を経口投与した。無処置の野生型マウスを対照とした。投与期間中は、ワイヤーハング試験及び握力試験により月 1 回、計 6 回筋機能を測定した。また、溶媒、ALGLU 又は Cipa の 12 回目投与から 14 日後に大腿四頭筋、上腕三頭筋、腓腹筋及び心臓を採取し、組織内のグリコーゲン量及び GAA 活性を測定した。

ベースライン時及び投与 5 カ月時点のワイヤーハング試験の結果 (平均値±標準誤差) は、それぞれ野生型マウス群で 119.9±0.1 秒 (15 例) 及び 94.8±13.6 秒 (8 例)、溶媒群で 81.0±13.2 秒 (15 例) 及び 9.6±4.0 秒 (7 例)、ALGLU 群で 79.9±13.1 秒 (15 例) 及び 53.1±20.0 秒 (6 例)、Cipa 単独群で 85.4±11.6 秒 (15 例) 及び 50.3±12.5 秒 (8 例)、Cipa/Mig 群で 80.4±10.4 秒 (15 例) 及び 67.8±14.7 秒 (6 例) であった。また、ベースライン時及び投与 5 カ月時点の握力試験の結果はそれぞれ野生型マウス群で 152.5±4.9 g (15 例) 及び 142.8±4.2 g (8 例)、溶媒群で 110.1±2.7 g (15 例) 及び 85.0±1.8 g (7 例)、ALGLU 群で 112.3±3.5 g (15 例) 及び 102.8±6.5 g (6 例)、Cipa 単独群で 106.9±2.2 g (15 例) 及び 122.0±4.4 g (8 例)、Cipa/Mig 群で 103.9±4.0 g (15 例) 及び 139.0±2.9 g (6 例) であった。

各組織における GAA 活性及びグリコーゲン量は図 5 のとおりであった。

5) ライソゾーム膜に存在するタンパク質

6) オートファジーに特徴的なタンパク質

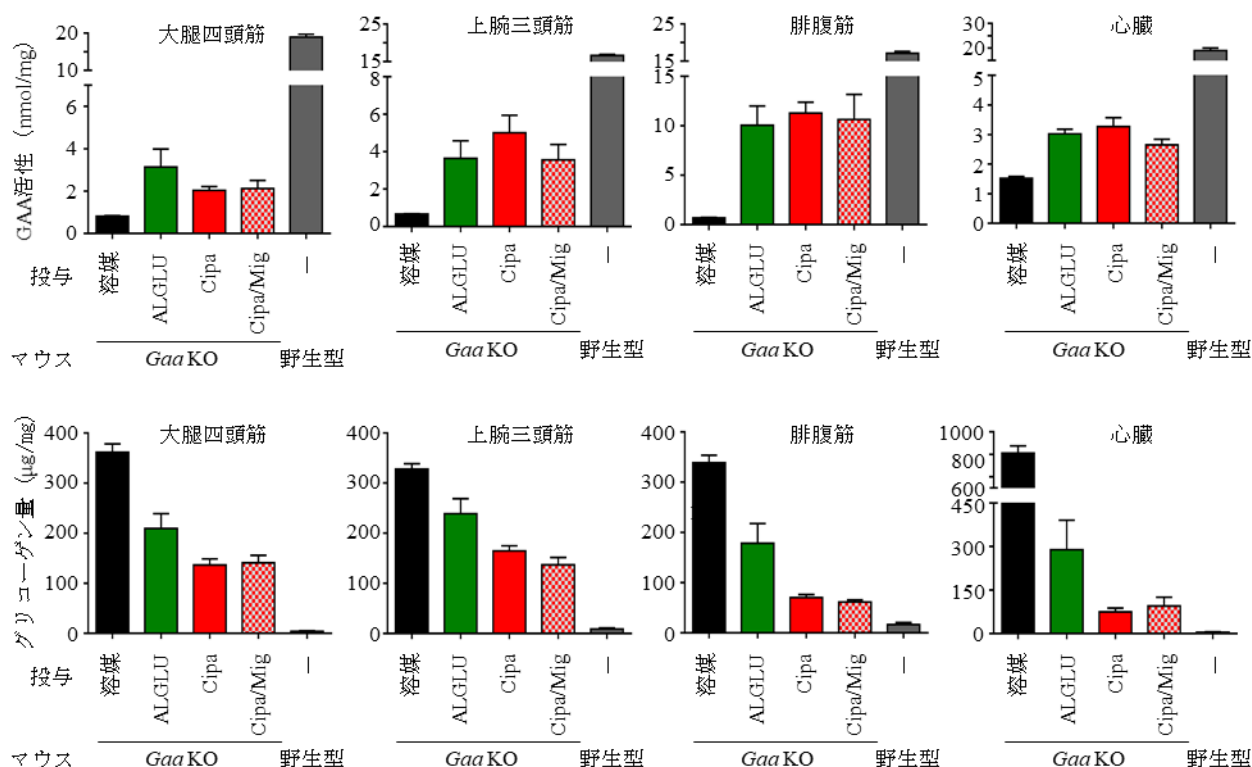


図5 各組織における GAA 活性及びグリコゲン量

3.3.2 安全性薬理試験

Cipa と Mig を併用した際の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）において評価され、表 10 のとおりであった。

表 10 Cipa/Mig 併用時の安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系、心血管系及び呼吸系	カンクイザル (雌雄各 4 例/群)	一般状態観察、心拍数、心電図、呼吸数 (麻酔下)	Cipa/Mig ^{a)} : 0 ^{b)} /0 ^{c)} 、50/25、100/175 mg/kg 隔週 1 回、13 週間	Cipa : 静脈内 Mig : 経鼻胃管	なし	C4.2.3.2.3 M4.2.3.2.1

a) Mig の投与 30 分後に Cipa を投与した。

b) 溶媒として 2.92 mg/mL 塩化ナトリウム、20 mg/mL マンニトール、0.5 mg/mL ポリソルベート 80 を含む 25 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6) を用いた。

c) 溶媒として滅菌注射用水を用いた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 Cipa を Mig と併用する意義について

申請者は、以下のように説明している。ライソゾーム内で作用を示す rhGAA は、ライソゾーム内の酸性 pH で最も安定化する一方、中性 pH である血液内では不安定であり、ライソゾームに rhGAA が送達される前に酵素活性が失われることから (PLoS One 2012; 7: e40776)、rhGAA 製剤の単独投与ではポンペ病患者に対して十分な治療効果が得られない可能性があると考える。一方で、イミノ糖である 1-デオキシノジリマイシンは水素結合により rhGAA の活性部位に結合し、rhGAA の構造を安定化するとされており (Nat Commun 2017; 8: 1111)、1-デオキシノジリマイシンの類縁体 (N-ブチル-デオキシノジリマイシン) である Mig も、rhGAA である Cipa と水素結合で結合し、Cipa を安定化させることが期待される。以上を踏まえ、Mig 存在下での Cipa の作用について薬理試験において検討した。in vitro 試験におい

て、37°Cのヒト血液中で Cipa 又は Cipa/Mig を 4 時間インキュベーションした結果、インキュベーション前と比較した Cipa の GAA 活性は、Cipa 単独では約 70%低下したのに対し、17 $\mu\text{mol/L}$ Mig 存在下では約 30%の低下に留まり、170 $\mu\text{mol/L}$ Mig 存在下ではほとんど低下しなかった（「3.3.1.1.1 ヒト血中の Mig による Cipa の GAA 活性に対する安定化作用」の項を参照）。*in vivo* 試験において、*Gaa* KO マウスを用いて筋細胞等における GAA 活性及びグリコーゲン減少作用を検討した結果、ALGLU 又は Cipa の単独と比較して Cipa と Mig の併用によりグリコーゲン減少作用等は増強され、Cipa 20 mg/kg 及び Mig 10 mg/kg の併用時に最も強い作用が認められた（「3.3.1.2.1 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の組織中の GAA 活性の増加作用及びグリコーゲン減少作用」の項を参照）。さらに、*Gaa* KO マウスの筋機能をワイヤーハング試験及び握力試験により検討した結果、いずれの検討においても ALGLU 又は Cipa の単独と比較して Cipa と Mig の併用投与時に、より強い改善傾向が認められた（「3.3.1.2.4 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の筋機能の改善」の項を参照）。

以上より、実施した薬理試験において、Cipa 単独のグリコーゲン分解作用が示され、更に Cipa と Mig を併用することにより、Cipa 単独と比較してグリコーゲン減少作用が増強されると考える。ただし、*Gaa* KO マウスを用いた検討において Cipa 20 mg/kg に併用する Mig の用量を 10 mg/kg から 20 又は 30 mg/kg に増量しても、グリコーゲン分解作用及び GAA 活性の更なる増強は得られなかったことから、組織における Mig への曝露が過剰となる場合、Cipa の GAA 活性が阻害される可能性がある。

なお、安全性薬理試験に関して、本併用の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響をカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価した結果、Cipa 又は Mig の影響を示唆する結果は認められなかった。

機構は、以下のように考える。実施された効力を裏付ける試験の結果を踏まえると、Cipa は単独投与時にライソゾーム内にて GAA 活性を示し、グリコーゲン分解作用を発揮するが、Mig 存在下で Cipa を投与すると、Cipa が血中で Mig と結合して安定化してライソゾームに効率的に取り込まれることで GAA 活性は Cipa 単独投与時よりも増強する可能性が示されている。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の結果から、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する安全性上の懸念は示されていないことも考慮すると、薬理的観点から、本併用がポンペ病に有用であることが期待される。一方、*Gaa* KO マウスを用いた *in vivo* 試験では、Mig を高用量（30 mg/kg）で Cipa と併用した場合、グリコーゲン減少作用等は Cipa 単独と同程度まで減弱した結果も得られていることを踏まえると、臨床使用においては、併用に用いる過不足のない適切な Cipa 及び Mig の用量を選択する必要があることが推察される。ヒトにおける Cipa/Mig 併用投与の有効性及び用法・用量の妥当性については、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き議論する。

3.R.2 長期投与時の有効性について

申請者は、以下のように説明している。外因性 GAA の細胞内取込み及びライソゾームへの輸送は、GAA の CI-MPR への結合に依存する (Biochemistry 2007; 46: 12604-17, Bioconjug Chem 2011; 22: 741-51)。しかしながら、ポンペ病患者の線維芽細胞では、細胞膜における CI-MPR の発現が低下していること、エンドサイトーシスによる CI-MPR の再利用が障害されていること、及びこれらの現象はポンペ病の重症度と相関している (Pathogenetics 2008; 1: 6)。さらに、重症及び中等症のポンペ病患者の線維芽細胞では、正常な線維芽細胞と比較して rhGAA の取込み等が低下していた (Pathogenetics 2008; 1: 6)。実際に、ALGLU を用いた治療では、治療開始初期には筋機能、運動機能及び呼吸機能は改善されるものの、

治療を継続することでこれらの改善効果は徐々に低下する (Neurotherapeutics 2018; 15: 928-42)。以上から、ALGLU は軽症例に対しては有効性を示すものの、疾患が進行するにつれて細胞膜上の CI-MPR の発現が低下し、ALGLU の細胞内取込みが減少することにより有効性が低下すると考える。一方、Cipa は bis-M6P 含有 N-結合型糖鎖⁷⁾を ALGLU の約 10 倍含有するため、ALGLU に比較して CI-MPR に対する結合親和性が高く (「3.1.1.1.1 Cipa の CI-MPR に対する結合作用」の項を参照)、また、*Gaa* KO マウスを用いた検討では ALGLU よりも強いグリコーゲン減少作用及び筋機能の改善作用が認められている (「3.3.1.2.1 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の組織中の GAA 活性の増加作用及びグリコーゲン減少作用」の項、及び「3.3.1.2.4 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の筋機能の改善」の項を参照)。さらに、Cipa は Mig と併用することにより、血液中で安定化されたまま細胞内のライソゾーム内へ送達されることが可能となる (「3.R.1 Cipa を Mig と併用する意義について」の項を参照)。以上を踏まえると、Cipa と Mig の併用は、ALGLU と比較して筋細胞等におけるライソゾーム内への GAA の送達が改善されることにより、長期投与により有効性が低下する可能性はより低いものと考ええる。

機構は、以下のように考える。非臨床薬理試験の結果を踏まえると、申請者の開発意図のとおり Cipa は、その構造に bis-M6P 含有 N-結合型糖鎖を ALGLU よりも多く含有させることで細胞への取込み能が ALGLU と比較して改善されていることは示されているものと判断する。ただし、LOPD 患者において、ALGLU と比較して経時的な有効性の減弱の程度が小さいことが期待できるとまでは得られた情報からはいえない。Cipa/Mig 投与時の長期有効性については、臨床試験成績も踏まえ、「7.R.1 有効性について」の項で検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット又はサルに、Cipa 若しくは Mig を単独、又は Cipa/Mig を併用で単回投与 (Cipa : 静脈内投与、Mig : 経口投与、以下同様) したときの Cipa 及び Mig の PK が検討された。また、ラット、サル、妊娠ラット又は妊娠ウサギを用いた毒性試験において、Cipa 若しくは Mig を単独、又は Cipa/Mig を併用で反復投与したときの Cipa 及び Mig の PK が検討された。

ラット、ウサギ及びサルの血漿中 Cipa 濃度の測定には LC-MS/MS 法 (定量下限 : 0.5 µg/mL) 又は酵素活性測定法⁸⁾ (4-MU の定量下限 : 50 nmol/L) が用いられた。血漿中 Mig 濃度の測定には LC-MS/MS 法 (定量下限 : 0.5 ng/mL) が用いられた。ラット及びサルの血漿中抗 Cipa 抗体は MSD 法で測定され、中和抗体の検出は酵素活性測定法が用いられた。以下に、主な試験の成績を示す。

7) bis-M6P 含有糖鎖は CI-MPR への結合親和性がすべての既知の糖鎖の中で最も高いとされる (J Biol Chem 1989; 264: 7970-5)。

8) Cipa の GAA 活性により合成基質である 4-MU- α -Glc が加水分解されて生成される蛍光基質 (4-MU) を定量することにより、Cipa の GAA 活性が測定された。また、血漿中の Cipa の比活性を用いて、定量された GAA 活性から Cipa 濃度が算出された。なお、試料中に Mig が存在すると、Mig が Cipa の GAA 活性を阻害し、GAA 活性が低下すると考えられることから (「3.2.1.1.1 酸性及び中性条件下における Mig の GAA 阻害活性」の項を参照)、GAA 活性に基づき Cipa の PK パラメータ (C_{max} 、AUC 等) を算出する場合、Mig の併用は PK パラメータに影響を及ぼす可能性がある。

4.1 Cipa

4.1.1 吸収

4.1.1.1 単回投与 (CTD C4.2.2.2.3、C4.2.3.1.2)

雄性 *Gaa* KO マウス又は雄性ラットに、Cipa を単独又は Mig (経口投与) 併用下で単回静脈内投与、若しくは雌性サルに Cipa を単回静脈内投与したときの Cipa の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 Cipa (静脈内投与) を単独又は Mig (経口投与) 併用下で単回投与したときの Cipa の PK パラメータ

動物種	Cipa 用量 (mg/kg)	Mig 用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ^{d)} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)
<i>Gaa</i> KO マウス	5 ^{a)}	—	雄	5/時点	60	98	0.5	0.62	—	—
	10 ^{a)}	—	雄	5/時点	131	214	0.5	0.61	—	—
	20 ^{a)}	—	雄	5/時点	248	615	0.5	0.79	—	—
	20 ^{a)}	10 ^{c)}	雄	5/時点	212	597	0.5	0.81	—	—
ラット	5	—	雄	4/時点	106	94	—	0.64	—	—
	10	—	雄	4/時点	186	185	—	0.52	—	—
	20	—	雄	4/時点	281	425	—	0.77	—	—
	20	10 ^{c)}	雄	4/時点	348	527	—	0.87	—	—
サル	10 ^{b)}	—	雌	2	91.4, 91.9	183, 201	2.0, 2.0	0.8, 1.3	146, 168	145, 176
	20 ^{b)}	—	雌	2	241, 243	543, 607	2.0, 2.0	0.8, 1.0	108, 123	130, 162
	50 ^{b)}	—	雌	2	681, 775	1790, 2270	2.0, 2.3	0.9, 1.0	77.7, 84.7	108, 128
	100 ^{b)}	—	雌	2	1730, 2020	4700, 5970	2.0, 2.0	0.9, 1.0	56.7, 66.1	105, 109
	200 ^{b)}	—	雌	2	2930, 4110	9080, 13700	2.0, 2.3	1.1, 1.9	51.6, 63.9	114, 118

酵素活性測定法による測定値に基づく結果、—：該当なし、

マウス及びラット：平均値 (各測定時点毎の平均値から算出)、サル：個別値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：終末相の消失半減期

CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態時の分布容積

a) 30 分かけて単回静脈内投与、b) 2 時間かけて単回静脈内投与、c) Cipa 投与 30 分前に経口投与

d) マウス及びラット：AUC_{0-24 h}、サル：AUC_{0-26 h}

4.1.1.2 反復投与 (CTD C4.2.3.2.1、C4.2.3.2.3、C4.2.3.5.2.2、C4.2.3.5.2.4)

雌雄ラットに隔週で Cipa を反復静脈内投与、雌雄サルに隔週で Cipa を単独又は Mig (経口投与) 併用下で反復静脈内投与、及び妊娠ラット若しくは妊娠ウサギに隔日で Cipa を単独又は Mig (経口投与) 併用下で反復静脈内投与したときの Cipa の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 Cipa (静脈内投与) を単独又は Mig (経口投与) 併用下で反復投与したときの Cipa の PK パラメータ

動物種	Cipa 用量 (mg/kg)	Mig 用量 (mg/kg)	性別	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{g)} (µg·h/mL)	t _{max} (h)
ラット ^{a)}	30 (隔週) ^{d)}	—	雄	1 日目	3～5/時点	669	926	0.250
				85 日目	4～5/時点	814	1380	0.250
				169 日目	4～5/時点	753	1660	0.250
			雌	1 日目	4～6/時点	517	692	0.250
				85 日目	2～5/時点	684	1030	0.250
				169 日目	3～5/時点	591	1150	0.250
	70 (隔週) ^{d)}	—	雄	1 日目	4～5/時点	1300	2620	0.250
				85 日目	5/時点	2030	5530	0.250
				169 日目	3～5/時点	1810	6340	0.250
			雌	1 日目	4～5/時点	1390	2090	0.250
				85 日目	4～5/時点	1620	3090	0.250
				169 日目	4～5/時点	1680	3660	0.250
	200 (隔週) ^{d)}	—	雄	1 日目	2 又は 5/時点	4150	11600	0.250
				85 日目	5/時点	5730	23200	0.250
				169 日目	5/時点	5750	26100	0.250
			雌	1 日目	4～5/時点	4300	10900	0.250
				85 日目	5/時点	5050	16400	0.250
				169 日目	5/時点	5140	16500	0.250
サル	50 (隔週) ^{e)}	25 (隔週) ^{f)}	雄	1 日目	4	890±145	3280±831	2.00 [2.00, 2.00]
				85 日目	4	966±196	4150±994	2.00 [2.00, 2.00]
			雌	1 日目	4	890±81.5	2830±291	2.00 [2.00, 2.00]
				85 日目	4	888±160	3240±713	2.00 [2.00, 2.00]
	100 (隔週) ^{e)}	—	雄	1 日目	4	1570±556	4940±3400	2.00 [1.00, 2.00]
				85 日目	4	2100±200	8710±1980	2.00 [2.00, 3.00]
			雌	1 日目	4	1810±164	6040±1330	2.00 [2.00, 2.00]
				85 日目	4	1940±197	6940±1260	2.00 [2.00, 2.00]
		175 (隔週) ^{g)}	雄	1 日目	4	2140±345	12600±1580	2.00 [2.00, 2.00]
				85 日目	4	2560±652	16100±5540	2.00 [2.00, 2.50]
			雌	1 日目	4	1780±285	8180±1740	2.00 [2.00, 2.00]
				85 日目	4	1980±242	11700±2530	2.00 [2.00, 2.50]
妊娠 ラット ^{b)}	70 (隔日) ^{d)}	—	雌	1 日目	3/時点	1240	2780	0.417
				13 日目	3/時点	1110	1850	0.417
	150 (隔日) ^{d)}	—	雌	1 日目	3/時点	3040	7750	0.417
				13 日目	3/時点	2600	6090	0.417
	400 (隔日) ^{d)}	—	雌	1 日目	3/時点	6130	21700	0.417
				13 日目	3/時点	7500	27300	0.417
		60 (隔日) ^{g)}	雌	1 日目	3/時点	6630	29500	1.17
				13 日目	3/時点	6760	28700	0.417
妊娠 ウサギ ^{c)}	30 (隔日) ^{d)}	—	雌	1 日目	2	663, 676	1630, 1640	0.417, 0.500
				13 日目	2	610, 685	1150, 1430	0.417, 0.467
	70 (隔日) ^{d)}	—	雌	1 日目	3	1740±127	4640±453	0.417 [0.417, 0.417]
				13 日目	3	1430±171	3640±261	0.417 [0.417, 0.417]
	175 (隔日) ^{d)}	—	雌	1 日目	3	4200±177	19900±5570	0.417 [0.417, 0.467]
				13 日目	3	3500±188	11500±2340	0.417 [0.417, 0.417]
		25 (隔日) ^{g)}	雌	1 日目	3	4900±536	27300±3480	0.417 [0.417, 0.417]
				13 日目	3	3820±240	22700±1370	0.417 [0.417, 0.450]

LC-MS/MS による測定値に基づく結果、—：該当なし、2 例以下は個別値

ラット及び妊娠ラット：平均値（各測定時点毎の平均値から算出）、サル及び妊娠ウサギ：平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a) 検出限界未満の個体は、PK の評価例数には含めず、PK パラメータの算出からも除かれた。

b) 妊娠 6 日目から 18 日目まで Cipa 又は Mig が投与された

c) 妊娠 7 日目から 19 日目まで Cipa 又は Mig が投与された

d) 10 分間かけて静脈内投与

e) 2 時間かけて静脈内投与

f) Cipa 投与 30 分前に経口投与

g) 妊娠ラット及び妊娠ウサギ：AUC_{0-24 h}、ラット及びサル：AUC_{0-t}

ラットでは、抗 Cipa 抗体は投与開始後 183 日目には全例で認められ、このうち中和抗体⁹⁾は、30 mg/kg 群で 94.7% (18/19 例)、70 mg/kg 群で 80.0% (16/20 例)、200 mg/kg 群で 65.0% (13/20 例) に認められた。サルでは、抗 Cipa 抗体は投与開始後 85 日目には全例で認められ、このうち、中和抗体⁹⁾は、Cipa/Mig 50/25 mg/kg 群で 62.5% (5/8 例)、Cipa/Mig 100/175 mg/kg 群で 25.0% (2/8 例)、Cipa 100 mg/kg 群で 25.0% (2/8 例) に認められた。なお、妊娠ラット及び妊娠ウサギでは血漿中抗 Cipa 抗体及び中和抗体は評価されなかった。

4.1.2 分布 (CTD C4.2.1.1.1)

雄性 *Gaa* KO マウス (4 例/時点) に Cipa 20 mg/kg を隔週で反復静脈内投与したときの血漿、上腕三頭筋、大腿四頭筋及び腓腹筋における Cipa 濃度の $t_{1/2}$ [95%信頼区間]¹⁰⁾は、それぞれ 0.6 [0.5, 0.7]、87.3 [42.3, 272.2]、58.1 [39.1, 90.0] 及び 68.8 [19.9, 5288.0] 時間であった。

4.1.3 代謝

Cipa は遺伝子組換えタンパク質であり、主に肝臓でペプチド及びアミノ酸に加水分解されると考えられることから、代謝に関する試験は実施されていない。

4.1.4 排泄 (CTD C4.2.3.5.3.1)

授乳ラット (3 例) に Mig 60 mg/kg (経口投与) 併用下で Cipa 400 mg/kg を分娩後 1 日目から 13 日目まで隔日で反復静脈内投与したとき、分娩後 13 日目における Cipa 投与 2.5 時間後の血漿中及び乳汁中 Cipa 濃度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 4820±137 及び 184±35.0 µg/mL であった。

4.2 Mig

4.2.1 吸収

4.2.1.1 単回投与 (CTD M4.2.2.2.1~2)

雄性マウスに Mig を単独又は Cipa (静脈内投与) 併用下で単回経口投与、及び雌性サルに Mig を単回経口投与したときの Mig の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 Mig (経口投与) を単独又は Cipa (静脈内投与) 併用下で単回投与したときの Mig の PK パラメータ

動物種	Cipa 用量 (mg/kg)	Mig 用量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
マウス	—	1	雄	5/時点	430	322	0.4	0.2	—	—
	—	3	雄	5/時点	2596	1553	0.3	0.3	—	—
	—	10	雄	5/時点	6738	4700	0.35	0.4	—	—
	—	30	雄	5/時点	16600	15095	0.3	0.5	—	—
<i>Gaa</i> KO マウス	20	10 ^{a)}	雄	4/時点	—	3518	—	0.5	—	—
	20	30 ^{a)}	雄	4/時点	—	10938	—	0.6	—	—
サル	—	25	雌	2	12700, 16300	63458, 67170	1.0, 1.0	3.7, 5.5	1.21, 1.35	7.20, 9.61
	—	250	雌	2	53200, 98600	196029, 384361	1.0, 1.0	3.5, 4.3	2.30, 3.95	14.2, 19.8
	—	1000	雌	2	162000, 190000	803015, 922835	1.0, 2.0	4.2, 6.7	3.39, 4.15	20.5, 40.0

マウス：平均値 (各測定時点の平均値から算出)、サル：個別値、—：該当なし

C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} ：投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度—時間曲線下面積

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V/F：見かけの分布容積

a) Cipa 投与 30 分前に経口投与

9) 4-MU- α -Glc の加水分解反応を阻害する中和抗体が測定された。

10) 半減期及び 95%信頼区間は、ラット (4 例/時点) から得られたすべての血中又は組織中濃度データに対して、最小二乗法を用いて指数関数的な減少を仮定した曲線を当てはめることにより算出された。

4.2.1.2 反復投与（CTD M4.2.3.2.1、M4.2.3.5.2.2、M4.2.3.5.2.4）

雌雄サルに隔週で Mig を単独若しくは Cipa（静脈内投与）併用下で反復経口投与、又は妊娠ラット若しくは妊娠ウサギに隔日で Mig を単独若しくは Cipa（静脈内投与）併用下で反復経口投与したときの Mig の PK パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 Mig（経口投与）を単独又は Cipa（静脈内投与）併用下で反復投与したときの Mig の PK パラメータ

動物種	Cipa 用量 (mg/kg)	Mig 用量 (mg/kg)	性別	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
サル	50（隔週） ^{c)}	25（隔週） ^{e)}	雄	1 日目	4	7010±1770	51400±5330	2.50 [1.00, 2.50]
				85 日目	4	6080±538	50400±7370	3.50 [2.50, 4.50]
			雌	1 日目	4	7850±1450	43200±7840	2.00 [1.50, 2.50]
				85 日目	4	8950±2610	47700±5930	2.00 [0.50, 4.50]
	—	175（隔週）	雄	1 日目	3	17700±4130	184000±32200	1.50 [1.00, 4.50]
				85 日目	4	14200±2880	205000±39600	4.50 [4.50, 4.50]
			雌	1 日目	4	15400±2770	165000±21900	3.50 [2.50, 4.50]
				85 日目	4	15200±2340	203000±22700	3.50 [1.50, 6.50]
	100（隔週） ^{c)}	175（隔週） ^{e)}	雄	1 日目	4	16400±1040	190000±22000	3.50 [0.50, 4.50]
				85 日目	4	13000±3260	183000±58700	4.50 [4.50, 4.50]
			雌	1 日目	4	24500±9410	174000±42900	2.00 [1.00, 4.50]
				85 日目	4	31000±22100	248000±71300	2.50 [1.00, 4.50]
妊娠ラット ^{a)}	—	60（隔日）	雌	1 日目	3/時点	3980	29700	1.00
				13 日目	3/時点	6160	41100	1.00
	400（隔日） ^{d)}	60（隔日） ^{e)}	雌	1 日目	3/時点	15900	75200	1.00
				13 日目	3/時点	13200	84300	1.00
妊娠ウサギ ^{b)}	—	25	雌	1 日目	3	10100±205	34700±3270	1.00 [1.00, 1.00]
				13 日目	3	9740±1370	39100±7120	1.00 [1.00, 1.00]
	175（隔日） ^{d)}	25（隔日） ^{e)}	雌	1 日目	3	14500±2320	58400±4850	1.00 [1.00, 1.00]
				13 日目	3	13100±1670	66100±11400	1.00 [1.00, 1.08]

妊娠ラット：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル及び妊娠ウサギ：平均値±標準偏差、

t_{max} は中央値 [範囲]、—：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

a) 妊娠 6 日目から 18 日目まで Cipa 又は Mig が投与された

b) 妊娠 7 日目から 19 日目まで Cipa 又は Mig が投与された

c) 2 時間かけて静脈内投与

d) 10 分間かけて静脈内投与

e) Cipa 投与 30 分前に経口投与

f) サル：AUC₀₋₁、妊娠ラット及び妊娠ウサギ：AUC_{0-24h}

4.2.2 分布（CTD M4.2.1.1.1）

マウス（4 例/時点）に Mig 100 mg/kg を単回経口投与したときの血漿、上腕三頭筋、大腿四頭筋及び腓腹筋における Mig 濃度の t_{1/2} [95%信頼区間]¹⁰⁾は、それぞれ 1.0 [0.8, 1.0]、1.5 [1.1, 2.1]、1.8 [1.4, 2.6] 及び 1.9 [1.3, 3.0] 時間であった。

4.2.3 代謝

Mig の申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

4.2.4 排泄（CTD M4.2.3.5.3.1）

授乳ラット（3 例）に Cipa 400 mg/kg（静脈内投与）併用下で Mig 60 mg/kg を分娩後 1 日目から 13 日目まで隔日で反復経口投与したとき、分娩後 13 日目における Mig 投与 3 時間後の血漿中及び乳汁中 Mig い濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 8960±622 及び 15400±5790 ng/mL であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績と、4.R.1 の検討結果も踏まえると、Cipa/Mig 併用時の Cipa 及び Mig の非臨床薬物動態は適切に評価されており、申請者の意図のとおり Cipa 単独投与時と比較して、Mig を併用投与することで Cipa の曝露量は増加することも示唆されていると判断する。

4.R.1 Cipa の組織分布について

申請者は、以下のように説明している。Cipa は、ALGLU と同様に、rhGAA に付加している M6P の CI-MPR への結合を介してライソゾーム中へ送達されることでグリコーゲンの分解作用を発揮するが、Cipa は ALGLU に比較して M6P を多く含み、特に CI-MPR との結合親和性が既知の糖鎖の中で最も高い bis-M6P が Cipa の糖鎖構造中に付加されていることで、骨格筋での rhGAA の細胞内取込み及びライソゾームへの送達が改善すると考える（「3.R.1 Cipa を Mig と併用する意義について」の項を参照）。ポンペ病に関連する標的組織の分布の評価として、Cipa 又は Mig 投与時の心臓、上腕三頭筋及び大腿四頭筋及における GAA 活性及びグリコーゲン量を評価した結果、溶媒投与時と比較して Cipa 単独投与及び Cipa/Mig 併用投与により当該組織中の GAA 活性の増加、及びグリコーゲン量の低下が認められたことから（「3.3.1.2.1 Gaa KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の組織中の GAA 活性の増加作用及びグリコーゲン減少作用」の項を参照）、評価した組織（心臓、上腕三頭筋及び大腿四頭筋）において Cipa が分布することが確認されたものとする。

また、CI-MPR は生体内組織で広範に発現していることから¹¹⁾、Cipa は様々な組織に分布する可能性がある。一般的に、ERT は、酵素と組織との親和性、組織における受容体の有無、組織における血流量等の影響を受けることが知られている。投与された酵素は各組織に様々な量で分布し（Ital J Pediatr. 2018; 44 (Suppl 2): 120）、特に、肝臓、脾臓及び腎臓等では血管が多く、血流量も多いことから、酵素の取込み量が多くなる傾向があり（Ann Transl Med. 2019; 7: 291）、また、上記の組織（肝臓、脾臓及び腎臓等）では、CI-MPR タンパクの発現が認められている¹¹⁾。したがって、肝臓、脾臓及び腎臓における Cipa の分布量は、その他の組織と比較して高いと予想される。

Cipa が分布する組織での安全性について、ラット及びサルを用いた Cipa の 26 週間反復投与毒性試験並びにサルを用いた Cipa/Mig 併用の 13 週間反復投与毒性試験における血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査の結果、いずれの毒性試験でも、最高用量の投与まで、Cipa の組織への取込み量が多いと考えられる組織である肝臓、脾臓及び腎臓に関連する所見は認められなかった。

また、臨床試験における安全性の併合解析（151 例）において、腎および尿路障害（SOC）に属する有害事象は 10.6%（16/151 例）に認められ、副作用は 1 例（排尿困難）に認められたが、軽度の事象であり、転帰は回復であった。肝胆道系障害（SOC）に属する有害事象は 1.3%（2/151 例）に認められたが、いずれも本併用との因果関係は否定された。脾臓又は造血事象に関連する有害事象¹²⁾は 3.3%（5/151 例）に認められたが、いずれも本併用との因果関係は否定された。

以上より、Cipa が比較的多く分布する可能性がある組織（肝臓、脾臓及び腎臓）について、非臨床試験においては当該組織に関連して懸念される所見は認められず、臨床試験においても当該組織に関する有害事象の発現に明確な傾向は認められなかったことから、これらの組織における安全性に臨床的に重大な問題はないと考える。

11) https://www.proteinatlas.org/ENSG00000197081-IGF2R/tissue#expression_cluster（最終確認日：令和 7 年 3 月 24 日）

12) MedDRA HLGT「脾臓、リンパ節および細網内皮系障害」に該当する事象

機構は、以下のように考える。実施された非臨床試験成績を踏まえ、ポンペ病に関連する標的組織（心臓、上腕三頭筋及び大腿四頭筋）に Cipa が分布することは示唆されている。また、Cipa が多く分布する可能性のある組織として、肝臓、脾臓及び腎臓が考えられるとの申請者の考察は妥当であり、当該組織における安全性については、非臨床毒性試験及び臨床試験成績等に関する申請者の説明を見る限り、臨床上大きな問題にはならないと判断した。なお、Mig の組織分布については、Mig 単独投与時と比較して Cipa 併用時では、Mig が Cipa と結合することに伴い Cipa の分布する組織中の Mig の量は増加すると考えられるものの、Cipa/Mig 併用時に Mig が分布する組織での安全性は、上記の Cipa の分布する組織での安全性に関する考察と同様の理由から、臨床上大きな問題にはならないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

Cipa 及び Mig の毒性試験として、Cipa 若しくは Mig 単独投与、又は Cipa/Mig 併用投与による、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験（溶血性及び凝集能）が実施された。なお、Mig を単独で投与したときの単回投与毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験は、Mig の初回承認時に評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

以下に、主な試験の成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた Cipa の単回静脈内投与毒性試験が実施された。その結果、静脈内投与による Cipa の概略の致死量は表 15 のとおりであった。

表 15 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与薬物 及び投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌 ラット (SD)	Cipa 静脈内 ^{a)}	10、20、50、100、200	なし	>200	GLP 非適用 C4.2.3.1.1
雌 カニクイザル	Cipa 静脈内 ^{a)}	10、20、50、100、200	なし	>200	GLP 非適用 C4.2.3.1.2

a) 溶媒として 2.92 mg/mL 塩化ナトリウム、20 mg/mL マンニトール及び 0.5 mg/mL ポリソルベート 80 を含む 25 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6) を用いた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた Cipa の 26 週間反復静脈内投与毒性試験、並びにサルを用いた Cipa（静脈内投与）及び Mig（経口投与）の単独又は併用投与による 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 16）。その結果、いずれの試験においても毒性所見は認められなかった。

表 16 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与薬物 及び投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/隔週)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	Cipa 静脈内 ^{a)}	26 週 (1 回/隔週) + 休薬 4 週	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、30 ^{b)} 、70 ^{b)} 、 200 ^{b)}	なし	200	C4.2.3.2.1
雌雄 カニクイザル	Cipa 静脈内 ^{a)}	26 週 (1 回/隔週) + 休薬 4 週	0、30、60、200	なし	200	C4.2.3.2.2
雌雄 カニクイザル	Cipa 静脈内 ^{a)} 及び Mig 経鼻胃管 ^{d)}	13 週 (1 回/隔週)	0、Cipa 100、Mig 175、 Cipa/Mig 50/25 ^{e)} 、 Cipa/Mig 100/175 ^{e)}	なし	Cipa : 100 Mig : 175 Cipa/Mig 併用投与 : 100/175	C4.2.3.2.3 M4.2.3.2.1

a) 溶媒として 2.92 mg/mL 塩化ナトリウム、20 mg/mL マンニトール及び 0.5 mg/mL ポリソルベート 80 を含む 25 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6) を用いた。

b) ヒトタンパク質に対するアナフィラキシー反応及び過敏反応を防ぐため、2 回目投与から Cipa 又は溶媒の投与開始前にジフェンヒドラミン塩酸塩を腹腔内投与した。

c) ジフェンヒドラミン塩酸塩を投与しない代わりに等量の滅菌注射用水を腹腔内投与した。

d) 溶媒として滅菌注射用水を用いた。

e) Cipa の投与開始 30 分前に Mig を経口投与した。

5.3 遺伝毒性試験

Cipa は遺伝子組換えタンパク質であり、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

Cipa は酵素補充療法に使用される遺伝子組換えタンパク質であり、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

Cipa (静脈内投与) 又は Mig (経口投与) の単独、若しくは併用投与によるラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 17)。

その結果、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、Mig 投与による着床前胚損失率の高値 (Mig 単独投与及び Cipa/Mig 併用投与での Mig 60 mg/kg/隔日投与時)、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、Mig 投与による摂餌量及び体重増加量の低値 (Mig 単独投与及び Cipa/Mig 併用投与での Mig 25 mg/kg/隔日投与時)、並びに Cipa/Mig 併用投与による心血管系奇形及び内臓変異 (Cipa/Mig 175/25 mg/kg/隔日投与時) が認められた。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の Cipa/Mig 併用投与での初期胚発生に対する NOAEL (Cipa : 400 mg/kg/隔日、Mig : 60 mg/kg/隔日未満) における妊娠 7 日の雌の Cipa 及び Mig の AUC_{0-24h} (Cipa : 38050 µg・h/mL、Mig : 87600 ng・h/mL) は、Cipa 及び Mig をヒトに臨床用量で投与したときの推定 AUC と比較すると、それぞれ 188 倍¹³⁾及び 30 倍未満¹³⁾であった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の Cipa/Mig 併用投与での胚・胎児発生に対する NOAEL (Cipa : 175 mg/kg/隔日未満、Mig : 25 mg/kg/隔日未満) における Cipa 及び Mig の AUC_{0-24h} (Cipa : 22550 µg・h/mL、Mig : 66100 ng・h/mL) は、臨床用量で投与したときのヒト推定 AUC と比較すると、それぞれ 111 倍未満¹³⁾及び 23 倍未満¹³⁾であった。

13) 血中曝露量比は、ラットに Cipa/Mig 400/60 mg/kg 又はウサギに Cipa/Mig 175/25 mg/kg を併用で隔日反復投与したときの定常状態における Cipa 及び Mig の AUC_{0-24h} をそれぞれ 7 倍した値を、PPK 解析 (「6.2.2.1 LOPD 患者での PPK 解析」の項を参照) から推定された、LOPD 患者に Cipa 及び Mig を臨床推奨用法・用量で反復投与したときの定常状態における Cipa の AUC_{inf} (1419 µg・h/mL) 又は Mig の AUC_{0-24h} (20216 ng・h/mL) で除することで算出された。

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与薬物 及び投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/隔日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄 ラット (SD) ^{a)}	Cipa 静脈内 ^{b)} 及び Mig 経口 ^{c)}	雄: 交配前 28 日から 6 週間 (1 回/隔日)	0、0 ^{d)} 、 Cipa/Mig 0 ^{d)} /60 ^{e)} 、 Cipa 70 ^{d)} 、 Cipa 150 ^{d)} 、 Cipa 400 ^{d)} 、 Cipa/Mig 400 ^{d)} /60 ^{e)}	雄： 毒性所見なし 雌（無処置）： 毒性変化なし	Cipa 一般毒性：400 生殖機能：400 初期胚発生：400 Mig 一般毒性：60 生殖機能：60 初期胚発生：60 Cipa/Mig 併用投与 一般毒性：400/60 生殖機能：400/60 初期胚発生：400/60	C4.2.3.5.1.1 M4.2.3.5.1.1
			雌: 交配前 14 日～妊娠 7 日 (1 回/隔日)		Cipa/Mig 0/60： 着床前胚損失率の高 値 Cipa/Mig 400/60： 着床前胚損失率の高 値	Cipa 一般毒性：400 生殖機能：400 初期胚発生：400 Mig 一般毒性：60 生殖機能：60 初期胚発生：＜60 Cipa/Mig 併用投与 一般毒性：400/60 生殖機能：400/60 初期胚発生：400/＜ 60	
胚・胎児 発生試験	雌 ラット (SD)	Cipa 静脈内 ^{b)} 及び Mig 経口 ^{c)}	妊娠 6～18 日 (1 回/隔日)	0、0 ^{d)} 、 Cipa/Mig 0 ^{d)} /60 ^{e)} 、 Cipa 70 ^{d)} 、 Cipa 150 ^{d)} 、 Cipa 400 ^{d)} 、 Cipa/Mig 400 ^{d)} /60 ^{e)}	毒性所見なし	Cipa 母動物の一般毒 性：400 胚・胎児発生：400 Mig 母動物の一般毒 性：60 胚・胎児発生：60 Cipa/Mig 併用投与 母動物の一般毒 性：400/60 胚・胎児発生： 400/60	C4.2.3.5.2.2 M4.2.3.5.2.2
	雌 ウサギ (NZW)	Cipa 静脈内 ^{b)} 及び Mig 経口 ^{c)}	妊娠 7～19 日 (1 回/隔日)	0、0 ^{d)} 、 Cipa/Mig 0 ^{d)} /25 ^{e)} 、 Cipa 30 ^{d)} 、 Cipa 70 ^{d)} 、 Cipa 175 ^{d)} 、 Cipa/Mig 175 ^{d)} /25 ^{e)}	母動物： Cipa/Mig 0/25： 摂餌量の低値、体重増 加量の低値 Cipa/Mig 175/25 ^{d)} ： 摂餌量の低値、体重増 加量の低値 胎児： Cipa/Mig 175/25： 心血管系奇形（肺動脈 幹閉鎖、心室中隔欠損 及び大動脈弓拡張）及 び内臓変異（肺動脈幹 狭窄）	Cipa 母動物の一般毒 性：175 胚・胎児発生：175 Mig 母動物の一般毒 性：＜25 胚・胎児発生：25 Cipa/Mig 併用投与 母動物の一般毒 性：175/＜25 胚・胎児発生：＜ 175/＜25	C4.2.3.5.2.4 M4.2.3.5.2.4

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略 (続き)

試験の種類	試験系	投与薬物 及び投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/隔日)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	Cipa 静脈内 ^{b)} 及び Mig 経口 ^{c)}	妊娠 6 日～授乳 19 日 (1 回/隔日)	0、0 ^{d)} 、 Cipa/Mig 0 ^{d)} /60 ^{e)} 、 Cipa 70 ^{d)} 、 Cipa 150 ^{d)} 、 Cipa 400 ^{d)} 、 Cipa/Mig 400 ^{d)} /60 ^{e)}	毒性所見なし	Cipa 母動物の一般毒性： 400 F1 出生児の発生及び発育：400 Mig 母動物の一般毒性： 60 F1 出生児の発生及び発育：60 Cipa/Mig 併用投与 母動物の一般毒性： 400/60 F1 出生児の発生及び発育：400/60	C4.2.3.5.3.1 M4.2.3.5.3.1

a) 雌雄それぞれの投与動物と無処置動物にて交配を行った。

b) 溶媒として 0.9%塩化ナトリウム溶液を用いた。

c) 溶媒として滅菌注射用水を用いた。

d) ヒトタンパク質に対するアナフィラキシー反応及び過敏反応を防ぐため、2 回目投与から Cipa 又は溶媒 (0.9%塩化ナトリウム溶液) 投与前にジフェンヒドラミン塩酸塩を経口投与した。

e) Cipa 又は溶媒 (0.9%塩化ナトリウム溶液) の投与開始 30 分前に Mig を投与した。

f) 摂餌量低値に関連する流産が 1 例に認められた。

5.6 その他の毒性試験

Cipa を用いた溶血性及び凝集能試験が実施された結果、毒性学的に問題となる所見は認められなかった (表 18)。

表 18 その他の毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
溶血性	ヒト全血	1000 µg/mL までの Cipa をヒト血液基質と混和して 37℃で 1 時間インキュベートし、遠心分離した各試料の上清中のヘモグロビン量を分光光度法により分析	溶血なし	C4.2.3.7.7.1
凝集能	ヒト血清及び血漿	1000 µg/mL までの Cipa をヒト血清又は血漿と混合して室温で 30 分間インキュベートし、肉眼的及び顕微鏡的に沈殿又は凝固の有無、さらに遠心分離によって沈降物 (ペレット) の有無を検査	沈殿及びペレットなし	C4.2.3.7.7.2

5.R 機構における審査の概略

機構は、非臨床毒性試験の成績、及び 5.R.1 の検討結果を踏まえると、Cipa 及び Mig の非臨床毒性は適切に評価されていると判断する。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように説明している。

ウサギを用いた胚・胎児発生試験において、Cipa/Mig 併用投与時に、心血管系奇形の増加が認められた。本奇形は、併用の単回投与後の曝露により引き起こされる可能性があり、妊娠初期の限られた曝露で発生毒性が認められる可能性があることも踏まえ、添付文書においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては既存の Mig 製剤と同様に使用しない旨を注意喚起することとし、また、妊娠可

能な女性には本併用の投与中及び最終投与後少なくとも 2 週間¹⁴⁾は避妊の必要があること及び適切な避妊法について注意喚起する。

機構は、以下のように考える。ウサギを用いた胚・胎児発生試験における Cipa/Mig 併用投与時の心血管系奇形については安全域が求められていないこと、当該奇形の種特異性は不明でヒトにおいても発現する可能性があることも踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性における本併用は禁忌と設定することが適切であり、また、妊娠可能な女性に対しては、本併用の投与中及び最終投与後 2 週間は避妊の必要があること及び適切な避妊法について注意喚起するとして申請者の方針は妥当である。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Cipa について、製剤の開発過程で複数の製法変更が実施されたものの、Cipa の開発過程で実施された原薬及び製剤のいずれの製造方法の変更前後でも ICH Q5E ガイドラインに従った同等性/同質性が確認された（「2.1.1.4 製造工程の開発の経緯」及び「2.1.2.3 製造工程の開発の経緯」の項を参照）。

Mig について、臨床試験で用いられた製剤はカプセル剤であり、国際共同第 III 相試験（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）では市販予定製剤と同一のカプセル剤が使用された。

血漿中総 GAA タンパク質濃度の測定¹⁵⁾には UHPLC-MS/MS 法が用いられた。血漿中総 GAA タンパク質濃度の定量下限は 0.5 µg/mL であった。血漿中 Mig 濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は血漿中で 0.5 ng/mL であった。血漿中抗 rhGAA 抗体は ECL 法、4-MU-α-Glc に対する中和抗体は酵素活性測定法、グリコーゲンに対する中和抗体は高性能アニオン交換クロマトグラフィー及びパルスドアンペロメトリック法、CI-MPR に対する中和抗体は LC-MS/MS 法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ERT で既治療又は未治療の LOPD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（ATB200-02 試験）、国際共同第 III 相試験（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）の成績、PPK 解析の結果等が提出された。以下に、主な試験の成績を示す。

なお、以降において、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験については、「ATB200-」を省略して記載する。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I/II 相試験（CTD5.3.3.2.1 : 02 試験<2016 年 4 月～継続中（データカットオフ日：2021 年 12 月 13 日）>）

ERT で既治療又は未治療の外国人 LOPD 患者（目標被験者数、コホート 1（ERT 既治療）：11 例、コホート 2（ERT 既治療）：4～6 例、コホート 3（ERT 未治療）：5 例、コホート 4（ERT 既治療）：6～8 例）を対象に、Cipa/Mig 併用投与時の安全性、有効性、PK 及び PD を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

14) 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）においては、血中の消失期間（半減期の 5 倍の期間）から避妊期間を設定することとされているが、既存の rhGAA 製剤の有効成分である ALGLU のヒト筋肉中における半減期（最大 51.8 時間）の 5 倍を超える期間も考慮され、避妊期間が設定された。

15) Cipa に関する評価として、Cipa 投与後の Cipa 及び内因性の GAA を含めた総 GAA 濃度が用いられた。

本試験は4つのステージ（ステージ1～4）から構成され、各ステージ及び各コホートにおける用法・用量は表19のとおりであった。（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.1.1 海外第I/II相試験」の項を参照）。なお、薬物動態はコホート1及び3において評価された。

表19 各コホート及び各ステージにおける用法・用量^{a)}

コホート	ステージ 1			ステージ 2		ステージ 3	ステージ 4
	第 1 期 (2 週間)	第 2 期 (2 週間)	第 3 期 (2 週間)	第 4 期 (6 週間)	第 5 期 (6 週間)	24 カ月間	延長投与期間 ^{b)}
コホート 1 (11 例)	Cipa 5 mg/kg 単回投与	Cipa 10 mg/kg 単回投与	Cipa 20 mg/kg 単回投与	Cipa 20 mg/kg 及び Mig 130 mg を隔週 3 回投与	Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg を隔週 3 回投与	Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg を 隔週反復投与	Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg を 隔週反復投与
コホート 2 (6 例)							
コホート 3 (6 例)							
コホート 4 (6 例)							

a) すべてのステージにおいて、Cipaは約4時間かけて隔週で静脈内投与し、ステージ2、3及び4では、MigをCipaの静脈内投与1時間前に経口投与することとされた。Migは投与時点を起点として、少なくとも前後2時間は絶食とされた。

b) 投与期間はCipa及びMigが承認されるまで又は開発が中止されるまでとされた。

PKについて、コホート1（ERT既治療）及びコホート3（ERT未治療）においてCipaを単独又はMigと併用投与したときのGAAのPKパラメータは表20、MigのPKパラメータは表21のとおりであった。

表20 Cipaを単独又はMigと併用投与したときのGAAのPKパラメータ

コホート	Cipa用量 (mg/kg)	Mig用量 (mg)	各用量 投与回数	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (L/h)
コホート1	5	—	1	10	58.4 (19.4)	208 (17.7)	4.00 [3.00, 4.10]	1.09 (10.1)	1.87 (20.2)	2.15 (16.0)
	10	—	1	11	135 (17.9)	533 (23.7)	4.00 [3.50, 4.00]	1.30 (9.6)	1.55 (30.7)	1.62 (21.6)
	20	—	1	11	325 (13.8)	1405 (15.8)	4.00 [3.50, 4.00]	1.51 (8.7)	2.18 (41.1)	1.25 (17.7)
	20	130	1	11	329 (13.8)	1633 (16.1)	4.00 [3.40, 4.10]	1.85 (10.7)	2.23 (19.2)	1.07 (17.8)
	20	130	3	11	335 (15.5)	1666 (19.1)	4.00 [3.40, 4.30]	1.83 (24.0)	2.27 (23.5)	1.05 (18.6)
	20	260	1	10	339 (12.4)	1778 (16.8)	4.00 [3.50, 4.00]	2.20 (19.4)	2.45 (24.0)	0.973 (21.8)
	20	260	3	11	345 (17.5)	1800 (18.5)	3.90 [3.40, 4.00]	2.07 (16.6)	2.54 (19.9)	0.970 (21.6)
コホート3	20	260	1	6	342 (16.9)	1854 (19.5)	4.00 [4.00, 4.00]	2.15 (14.5)	2.50 (4.8)	0.723 (23.3)
	20	260	3	6	323 (13.9)	1772 (19.4)	4.10 [4.00, 4.50]	2.14 (9.4)	2.47 (3.6)	0.750 (24.3)

幾何平均値（幾何CV%）、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中濃度、

AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2α}：初期分布相の消失半減期、t_{1/2β}：終末相の消失半減期、CL：全身クリアランス

表21 Cipa/Mig併用投与時のMigのPKパラメータ

コホート	Cipa用量 (mg/kg)	Mig用量 (mg)	各用量 投与回数	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2β} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
コホート1	20	130	1	11	1527 (27.8)	11759 (22.9)	3.47 [1.52, 5.00]	6.03 (17.8)	10.3 (23.1)	89.7 (29.7)
	20	130	3	11	1505 (26.0)	11947 (23.6)	3.00 [1.50, 4.00]	6.07 (40.8)	10.1 (23.6)	88.3 (49.8)
	20	260	1	10	2665 (35.0)	22860 (31.1)	3.99 [1.98, 5.00]	6.41 (18.5)	10.5 (30.9)	97.5 (39.4)
	20	260	3	11	3089 (29.1)	23492 (28.5)	3.00 [0.92, 4.05]	5.89 (18.4)	10.4 (28.4)	88.5 (37.8)
コホート3	20	260	1	6	3632 (22.4)	25933 (11.9)	2.01 [0.95, 3.00]	5.51 (22.7)	9.56 (11.4)	75.9 (28.1)
	20	260	3	6	3000 (30.8)	24413 (17.9)	2.60 [2.00, 3.00]	5.69 (18.5)	10.1 (15.9)	82.9 (33.2)

幾何平均値（幾何CV%）、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2β}：終末相の消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：見かけの分布容積

PDについて、Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg の併用投与開始時点からの血清CK及び尿中HEX4濃度推移は表22のとおりであった。

表 22 Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg を併用投与したときの PD パラメータの変化率の推移

コホート	ベースライン ^{a)}	投与 3 カ月時	投与 6 カ月時	投与 12 カ月時	投与 24 カ月時	投与 36 カ月時	投与 48 カ月時
血清 CK							
コホート 1 (10 例)	473.6±365.39 ^{b)} (10 例)	-18.6±26.79 (10 例)	-16.5±27.26 (10 例)	-20.2±31.38 (9 例)	-24.2±22.58 (9 例)	-32.0±40.28 (8 例)	-35.3±27.11 (9 例)
コホート 2 (6 例)	134.2±44.67 (5 例)	-4.1±17.35 (4 例)	-16.8±16.02 (5 例)	-20.8±8.84 (5 例)	-25.3±16.83 (5 例)	-27.1±32.43 (4 例)	-41, -7 (2 例)
コホート 3 (6 例)	491.7±362.85 (6 例)	-53.4±14.60 (6 例)	-46.8±25.52 (6 例)	-50.6±20.18 (6 例)	-46.5±19.32 (6 例)	-50.7±14.70 (5 例)	-35.9±36.12 (5 例)
コホート 4 (6 例)	383.3±186.14 (6 例)	19.1±120.25 (6 例)	-21.5±47.54 (6 例)	-20.9±43.93 (6 例)	-38.4±18.81 (6 例)	-24.6±24.45 (3 例)	—
尿中 HEX4 濃度							
コホート 1 (10 例)	3.59±1.78 ^{b)} (10 例)	-37.24±12.30 (10 例)	-33.75±18.59 (10 例)	-31.37±21.12 (10 例)	-19.11±52.59 (9 例)	-44.55±27.58 (9 例)	-3.96±82.57 (9 例)
コホート 2 (6 例)	21.58±23.52 (5 例)	-28.19±39.32 (5 例)	-27.02±19.10 (5 例)	-15.59±16.67 (5 例)	-34.09±14.08 (5 例)	-36.45±23.13 (4 例)	-10.60, -8.18 (2 例)
コホート 3 (6 例)	9.16±9.36 (6 例)	-28.58±45.25 (6 例)	-36.07±47.76 (6 例)	-40.73±40.59 (6 例)	-49.54±48.06 (6 例)	-39.33±59.19 (5 例)	-39.86±44.68 (5 例)
コホート 4 (6 例)	3.70±1.39 (6 例)	-32.41±19.63 (6 例)	-35.09±13.71 (6 例)	-44.00±18.04 (6 例)	1.50±97.01 (5 例)	-6.74±71.73 (3 例)	—

ベースラインの単位：血清 CK は IU/L、尿中 HEX4 濃度は mmol/mol Creatinine、変化率の単位：%、
 平均値±標準偏差（例数）、2 例以下は個別値、—：該当なし

a) Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg の初回投与前の測定値、

b) Cipa 20 mg/kg 及び Mig 130 mg を隔週で 3 回投与後の測定値

抗 rhGAA 抗体について、コホート 3（ERT 未治療）の被験者集団では、ベースライン時に 16.7%（1/6 例）が陽性であり、投与 3 カ月時には、100%（6/6 例）が陽性であった。コホート 1、2 及び 4（ERT 既治療）の被験者集団では、ベースライン時に 91.3%（21/23 例）が陽性であり、投与 3 カ月時には、100%（22/22 例）が陽性であった。

中和抗体¹⁶⁾について、コホート 3（ERT 未治療）の被験者集団では、ベースライン時には陽性例は認められず、投与開始後 1 回以上陽性となった被験者の割合は 100%（6/6 例）であった。コホート 1、2 及び 4（ERT 既治療）の被験者集団では、ベースライン時に 30.4%（7/23 例）が陽性であり、投与開始後 1 回以上陽性であった被験者の割合は、95.7%（22/23 例）であった。

6.2.1.2 国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1.1：03 試験＜2018 年 12 月～2020 年 12 月＞）

ERT で既治療又は未治療の LOPD 患者（目標被験者数 110 例）を対象に、Cipa 及び Mig 併用（以下、「本併用」）投与、又は ALGLU 及びプラセボ（以下、「ALGLU/プラセボ」）を投与したときの有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.2.1 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

用法・用量は、本併用群は Mig 260 mg（体重 50 kg 以上）又は 195 mg（体重 40 kg 以上 50 kg 未満）を経口投与（投与前後少なくとも 2 時間は絶食）し、その 1 時間後から Cipa 20 mg/kg を約 4 時間かけて静脈内投与することとされた。ALGLU/プラセボ群はプラセボを経口投与し（投与前後少なくとも 2 時間は絶食）、その 1 時間後から ALGLU 20 mg/kg を約 4 時間かけて静脈内投与することとされた。いずれの投与群も治験薬は 52 週間隔週投与することとされた。

PK について、ERT 未治療被験者に本併用を反復投与、又は ALGLU/プラセボを反復投与したときの PK パラメータが算出された被験者における投与 1 回目の GAA の PK パラメータは、表 23 のとおりで

16) 4-MU- α -Glc の加水分解反応、グリコーゲンの加水分解反応又は CI-MPR への Cipa の結合を阻害する中和抗体がそれぞれ測定された。
 本項では測定された中和抗体のうち、少なくとも 1 種類が陽性であった場合に「陽性」とした。

あった。また、本併用を反復投与したときの投与 1 回目の Mig の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} (幾何平均値 (幾何 CV%)) はそれぞれ、2768 (28.9) ng/mL 及び 20590 (33.3) ng·h/mL であった。

表 23 ERT 未治療被験者に治験薬を投与したときの投与 1 回目の GAA の PK パラメータ

投与群	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	CL (L/h)
本併用群	12	260.5 (19.3)	1264 (29.9)	3.99 [3.00, 5.67]	2.104 (28.0)	1.066 (19.4)
ALGLU/プラセボ群	4	364.0 (63.7)	1656 (38.4)	3.00 [2.00, 4.00]	3.648 (3.5)	0.799 (25.1)

幾何平均値 (幾何 CV%)、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

$C_{\max}$: 最高血漿中濃度、 AUC_{0-t} : 濃度測定が可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積、

$t_{\max}$: 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2\alpha}$: 初期分布相の消失半減期、CL : 全身クリアランス

PD について、本併用を反復投与、又は ALGLU/プラセボを反復投与したときの血清 CK 及び尿中 HEX4 濃度推移は表 24 のとおりであった。

表 24 Cipa/Mig を併用反復投与、又は ALGLU/プラセボを反復投与したときの PD パラメータの変化率の推移

投与群	ベースライン	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 26 週時	投与 38 週時	投与 52 週時
血清 CK							
本併用群 (85 例)	447.0±399.52 (85 例)	-12.0±19.40 (85 例)	-19.4±15.85 (84 例)	-18.6±34.55 (82 例)	-21.2±31.01 (78 例)	-23.6±25.99 (77 例)	-22.6±25.84 (77 例)
ALGLU/プラセボ群 (38 例)	541.9±429.60 (38 例)	9.7±38.07 (38 例)	6.4±30.06 (37 例)	12.4±33.85 (37 例)	8.5±30.18 (38 例)	7.3±31.83 (36 例)	14.6±36.08 (36 例)
尿中 HEX4 濃度							
本併用群 (85 例)	4.6±3.37 (84 例)	-6.8±24.61 (84 例)	-12.0±27.05 (83 例)	-22.5±27.17 (82 例)	-27.1±45.24 (76 例)	-29.8±26.93 (76 例)	-31.8±32.66 (72 例)
ALGLU/プラセボ群 (38 例)	6.9±6.85 (38 例)	-1.2±21.35 (38 例)	3.8±24.93 (38 例)	3.2±26.18 (38 例)	12.6±44.57 (37 例)	9.4±38.09 (36 例)	14.2±35.55 (34 例)

ベースラインの単位 : 血清 CK は IU/L、尿中 HEX4 濃度は mmol/mol Creatinine、変化率の単位 : %、
平均値±標準偏差 (例数)

抗 rhGAA 抗体について、ERT 未治療の被験者では、本併用群及び ALGLU/プラセボ群でそれぞれ、ベースライン時に 15.0% (3/20 例) 及び 0% (0/8 例) が陽性であり、投与 52 週時には 93.8% (15/16 例) 及び 100% (6/6 例) が陽性であった。ERT 既治療の被験者では、本併用群及び ALGLU/プラセボ群でそれぞれ、ベースライン時に 84.6% (55/65 例) 及び 73.3% (22/30 例) が陽性であり、投与 52 週時には 77.6% (45/58 例) 及び 81.5% (22/27 例) が陽性であった。

中和抗体¹⁷⁾について、ERT 未治療の被験者では、ベースライン時には本併用群及び ALGLU/プラセボ群のいずれでも陽性であった被験者は認められず、投与開始後 1 回以上陽性となった被験者は本併用群で 70% (14/20 例)、ALGLU/プラセボ群では認められなかった。ERT 既治療の被験者では、本併用群及び ALGLU/プラセボ群でそれぞれ、ベースライン時に 46.2% (30/65 例) 及び 3.3% (1/30 例) が陽性であり、投与開始後 1 回以上陽性となった被験者の割合は 81.5% (53/65 例) 及び 3.3% (1/30 例) であった。

17) Cipa については 4-MU- α -Glc の加水分解反応、グリコーゲンの加水分解反応又は CI-MPR への Cipa の結合を阻害する中和抗体がそれぞれ測定され、ALGLU については 4-MU- α -Glc の加水分解反応又はグリコーゲンの加水分解反応を阻害する中和抗体がそれぞれ測定された。本項では測定された中和抗体のうち、少なくとも 1 種類が陽性であった場合に「陽性」とした。

6.2.1.3 国際共同第 III 相継続試験 (CTD5.3.5.2.1 : 07 試験<2019 年 12 月～継続中 (データカットオフ日 : 2022 年 1 月) >)

03 試験を完了した LOPD 患者を対象として、本併用の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (試験デザインの詳細、安全性及び有効性の試験成績については、「7.2.2 国際共同第 III 相継続試験」の項を参照)。

用法・用量は、Mig 260 mg (体重 50 kg 以上) 又は 195 mg (体重 40 kg 以上 50 kg 未満) を経口投与 (投与前後 2 時間は絶食) し、その 1 時間後から Cipa 20 mg/kg を約 4 時間かけて静脈内投与することとされた。本併用は、隔週投与することとされた。

PD について、03 試験から継続して Cipa/Mig を併用反復投与した集団 (本併用継続例)、又は 03 試験では ALGLU/プラセボ群であったが 07 試験から Cipa/Mig 併用投与に切り替えて反復投与した集団 (本併用切替例) における血清 CK 及び尿中 HEX4 濃度推移は表 25 のとおりであった。

表 25 Cipa/Mig を併用反復投与したときの PD パラメータの変化率の推移^{a)}

投与群	ベースライン	投与 52 週時	投与 54 週時	投与 56 週時	投与 58 週時	投与 78 週時	投与 104 週時
血清 CK							
本併用継続例 (82 例)	447.0±399.52 (85 例)	-22.6±25.84 (77 例)	-31.4±21.21 (73 例)	-28.6±24.73 (71 例)	-34.7±21.20 (69 例)	-28.4±26.36 (76 例)	-26.3±24.64 (67 例)
本併用切替例 (36 例)	541.9±429.60 (38 例)	14.6±36.08 (36 例)	-3.0±33.71 (36 例)	-8.6±32.48 (32 例)	-14.2±36.77 (35 例)	-16.3±40.89 (34 例)	-21.4±44.61 (33 例)
尿中 HEX4 濃度							
本併用継続例 (85 例)	4.6±3.37 (84 例)	-31.8±32.66 (72 例)	-24.2±32.44 (72 例)	-19.3±64.67 (70 例)	-20.5±48.38 (72 例)	-29.7±30.17 (74 例)	-33.3±39.51 (73 例)
本併用切替例 (38 例)	6.9±6.85 (38 例)	14.2±35.55 (34 例)	-0.4±26.94 (35 例)	-0.1±33.17 (32 例)	-8.7±33.16 (36 例)	-22.3±28.94 (34 例)	-33.5±24.38 (33 例)

ベースラインの単位 : 血清 CK は IU/L、尿中 HEX4 濃度は mmol/mol Creatinine、変化率の単位 : %。

a) 03 試験開始時から起算した投与期間での表記。本併用切替例では投与 52 週時に ALGLU/プラセボから本併用に切り替えられた。

抗 rhGAA 抗体について、ERT 未治療の被験者では、本併用継続例及び本併用切替例でそれぞれ、投与 52 週時 (03 試験から起算、以下同様) で 94.7% (18/19 例) 及び 100% (8/8 例) が陽性であり、投与 104 週時で 94.1% (16/17 例) 及び 100% (6/6 例) が陽性であった。ERT 既治療の被験者では、07 試験の本併用継続例及び本併用切替例でそれぞれ、投与 52 週時で 78.3% (47/60 例) 及び 78.6% (22/28 例) が陽性であり、投与 104 週時で 85.7% (48/56 例) 及び 80.8% (21/26 例) が陽性であった。

中和抗体¹⁸⁾について、ERT 未治療の被験者集団では、07 試験の本併用継続例及び本併用切替例でそれぞれ、07 試験の開始時点で 5.3% (1/19 例) 及び 0% (0/8 例) が陽性であり、07 試験開始後 1 回以上陽性となった被験者の割合は 57.9% (11/19 例) 及び 37.5% (3/8 例) であった。ERT 既治療の被験者集団では、07 試験の本併用継続例及び本併用切替例でそれぞれ、投与 52 週時で 12.3% (7/57 例) 及び 3.6% (1/28 例) が陽性であり、07 試験開始後 1 回以上陽性となった被験者の割合は 47.4% (27/57 例) 及び 35.7% (10/28 例) であった。

6.2.2 PPK 解析

6.2.2.1 LOPD 患者での PPK 解析 (CTD5.3.3.5.4)

LOPD 患者を対象に実施された 3 試験 (02 試験、03 試験及び 07 試験) に組み入れられた 100 例 (性別 : 男性 47 例、女性 53 例、人種 : アジア人 9 例 (うち、日本人 6 例)、非アジア人 91 例、ALGLU 治

18) 4-MU- α -Glc の加水分解反応又はグリコーゲンの加水分解反応を阻害する中和抗体がそれぞれ測定された。本項では測定された中和抗体のうち、少なくとも 1 種類が陽性であった場合に「陽性」とした。

療歴：有 75 例、無 25 例）から得られた 1780 点の血漿中総 GAA タンパク質濃度及び 1373 点の血漿中 Mig 濃度を用いて、PPK 解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.4））。

PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値〔範囲〕）は、年齢が 48 [19, 74] 歳、体重が 72.6 [40.1, 116] kg であった。

Cipa の基本モデルとして、0 次吸収過程並びに非線形のカエリス・メンテン消失過程及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルが構築され、中心コンパートメントからのクリアランス (CL)、中心と末梢のコンパートメント間の見かけのクリアランス (Q)、中心コンパートメントにおける分布容積 (V1)、末梢コンパートメントにおける分布容積 (V2) 及び最大消失速度 ($V_{\max}$) に対する共変量として体重が、線形 CL に対する共変量として Mig の投与量がそれぞれ予め組み込まれた。共変量として、年齢、体重、性別、人種、ERT 治療歴、免疫原性¹⁹⁾が検討され、体重に加え、CL に年齢、性別、人種及び ERT 治療歴が組み込まれ、最終モデルとされた。

Mig の基本モデルとして、0 次及び 1 次吸収過程並びに 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルが構築され、中心コンパートメントからの見かけのクリアランス (CL/F)、中心と末梢のコンパートメント間の見かけのクリアランス (Q/F)、中心コンパートメントにおける見かけの分布容積 (V1/F) 及び末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積 (V2/F) に対する共変量として体重が予め組み込まれた。共変量として、体重に加え、年齢、性別、人種、ERT 治療歴、免疫原性¹⁹⁾が検討され、CL/F に年齢、性別、人種及び ERT 治療歴が体重に加えて組み込まれ、最終モデルとされた。

PPK 解析の結果、体重 70 kg の被験者と比較して、体重 51 kg の被験者では、 $C_{\max}$ が Cipa 及び Mig のそれぞれで 0.85 倍及び 1.21 倍、 $AUC_{0-336\text{ h}}$ がそれぞれ 0.83 倍及び 1.22 倍と推定され、体重 104 kg の被験者では $C_{\max}$ がそれぞれ 1.23 倍及び 0.79 倍、 $AUC_{0-336\text{ h}}$ がそれぞれ 1.26 倍及び 0.78 倍と推定された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。提出された資料及び 6.R.1～4 での検討結果を踏まえると、本併用のヒトにおける薬物動態は概ね適切に評価されていると判断する。ただし、腎機能障害の程度が Mig の曝露量に及ぼす影響に関するデータ及び臨床試験における中等度以上の腎機能障害を有する LOPD 患者への投与経験は限られていることから、製造販売後においても中等度以上の腎機能障害患者で本併用投与を実施したときの安全性及び有効性について情報収集し、本併用のリスクベネフィットバランスへの影響を判断した上で、得られた情報に基づき速やかに医療現場に必要な情報を提供することが適切である。

6.R.1 Cipa 及び Mig の国内外の PK の比較について

申請者は、以下のように説明している。成人 LOPD 患者を対象とした 02 試験、03 試験及び 07 試験において、PPK 解析（6.2.2.1 項）に基づき推定した、Cipa 20 mg/kg と Mig 195 mg（体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合）又は 260 mg（体重 50 kg 以上の場合）を隔週で併用反復投与したときの日本人及び外国人の Cipa 及び Mig の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

19) 総 rhGAA 抗体の有無、総 rhGAA 抗体価、ALGLU との交差反応性、4-MU- α -Glc の加水分解反応、グリコーゲンの加水分解反応又は CI-MPR への Cipa の結合を阻害するそれぞれの中和抗体の有無、抗 rhGAA IgE の有無が共変量として検討された。

表 26 日本人及び外国人の Cipa 及び Mig の PK パラメータの推定値

体重	人種	例数	Cipa		Mig	
			C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24 h} (μg·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)
40 kg 以上	日本人	3 例	207.6 (19.6)	980.5 (24.9)	2648.6 (19.0)	21311.0 (9.0)
50 kg 未満	外国人	2 例	203.4, 238.3	881.0, 1111.2	1696.4, 1929.7	14758.0, 21008.5
50 kg 以上	日本人	3 例	265.9 (29.7)	1587.2 (57.4)	2473.6 (7.3)	22611.8 (12.6)
	外国人	92 例	289.5 (18.9)	1431.9 (25.0)	2417.7 (29.1)	20721.6 (24.5)

幾何平均値（幾何 CV%）、2 例以下は個別値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24 h}：投与 0 時間から 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積

その結果、日本人例数は限られるものの、Cipa の PK については国内外で大きな違いは認められなかった。Mig の PK について、体重 50 kg 以上の患者（Mig 260 mg）では国内外で大きな違いは認められなかった。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者（Mig 195 mg）では日本人患者では外国人患者と比較してわずかに高値を示したものの、ばらつきも考慮すると大きな違いは認められなかったものと判断した。以上より、得られている情報は限られるものの、本併用投与時の Cipa 及び Mig の PK に国内外で大きな違いはないと考える。

機構は、Cipa 及び Mig 併用時の PK が評価された日本人患者数が限られているものの、既承認の Mig 経口剤では日本人と外国人の PK に類似性が認められていること（プレーザベスカプセル 100 mg 審査報告書（平成 23 年 12 月 22 日付け））等も踏まえ、得られている試験成績等からは Cipa 及び Mig の PK に大きな国内外差は認められていないと判断した。

6.R.2 臨床試験（02/03/07 試験）における Cipa 及び Mig の用法・用量について

申請者は、臨床試験（02/03/07 試験）における Cipa 及び Mig の用法・用量の設定根拠について、6.R.2.1～4 のとおり説明している。

6.R.2.1 Cipa の用法・用量について

Gaa KO マウスに Cipa（5、10 又は 20 mg/kg）を隔週で反復静脈内投与したとき、大腿四頭筋におけるグリコーゲン量を用量依存的に減少させ、20 mg/kg 投与時に最大の減少効果を示し、ALGLU 20 mg/kg 隔週投与群と比較してグリコーゲン減少の改善が示された（CTD C4.2.1.1.8）。当該試験成績に加え、ALGLU の承認用法・用量が 20 mg/kg 隔週投与であることも考慮し、ヒトにおいても Cipa 20 mg/kg 隔週投与により筋組織中のグリコーゲンの減少作用が期待できるものと考えた。

6.R.2.2 Mig の用法・用量について

Mig は、rhGAA である Cipa と水素結合することで Cipa の構造を安定化させ、構造が安定化された状態でライソゾームに送達される Cipa の量を増加させることで、Cipa は Mig 非存在下と比較してライソゾーム内のグリコーゲンのグルコースへの加水分解反応が増強すると考える（「3.R.1 Cipa を Mig と併用する意義について」の項を参照）。したがって、Cipa 20 mg/kg（「6.R.2.1 Cipa の用法・用量について」の項を参照）の点滴静脈内投与中に十分な血中 Mig 濃度が得られるような、Mig の投与量及び投与タイミングを設定することが重要である。一方で、Mig は rhGAA の活性部位に結合するため、rhGAA の活性の阻害作用が認められることから（CTD M4.2.1.1.16）、Mig 濃度が高い状態が維持されると、Mig の Cipa への結合による GAA 活性の阻害によりライソゾーム中に蓄積したグリコーゲンの分解が抑制される可能性があると考ええる。以上より、Mig の投与量及び投与タイミングの設定にあたっては、Cipa と Mig の結合は中性 pH では保持される一方で pH の低下に伴って乖離することも踏まえ、血中（pH 7 付

近)では Mig が Cipa を安定化させつつ、標的組織のライソゾーム中 (pH 5 付近) では Mig の Cipa への結合による GAA 活性の阻害の影響が最小となる Mig の用法・用量を探索することとした。

最適な Mig の用量を検討するために、*Gaa* KO マウスに Cipa を単独 (20 mg/kg) 又は Mig (1~30 mg/kg) と併用投与したときの血漿中 Cipa 及び Mig 濃度、並びに筋組織中のグリコーゲンの減少の程度を評価した結果 (「3.3.1.2.1 *Gaa* KO マウスにおける Cipa/Mig 併用投与時の組織中の GAA 活性の増加作用及びグリコーゲン減少作用」の項を参照) から、各検討用量における Cipa の AUC に対する Mig の AUC の比 (AUC_{Mig}/AUC_{Cipa}) と、Cipa 単独投与時に対する Cipa/Mig 併用時の筋組織中のグリコーゲン減少効果の関係を検討した結果は、図 6 のとおりであった。Mig 併用時のグリコーゲン減少作用が最大となる AUC_{Mig}/AUC_{Cipa} は 0.01~0.02 であり、非臨床 PK データからヒトにおける Cipa 及び Mig の血中濃度推移を推定するための非臨床 PK モデルに基づけば、ヒトにおいて AUC_{Mig}/AUC_{Cipa} は 0.01~0.02 に相当する Mig の用量は 233~466 mg と推定された (CTD 5.3.3.5.1)。

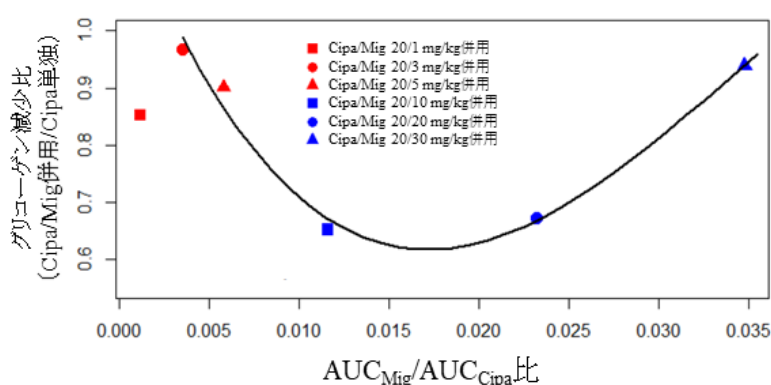


図 6 Cipa 単独投与時に対する Cipa/Mig 併用投与時の筋組織中のグリコーゲン減少効果
黒線：回帰曲線

次に、Mig の rhGAA に対する阻害作用に関する検討 (IC_{50}) を踏まえ、血漿中及びライソゾーム中の Mig 濃度が IC_{50} を超えている時間が、Mig が rhGAA 活性を抑制して安定化に寄与している時間と考え、Mig 濃度が IC_{50} を超えている時間が血漿中では長く、ライソゾーム中では短くなるような Mig 用量を、シミュレーションにより推定²⁰⁾した。その結果、Mig の用量が 270 mg を超える場合では、ライソゾーム中での GAA 活性が阻害される時間が著しく増加すると推定されたことから、臨床試験において検討する Mig の用量は最大で 270 mg までとした。以上の検討に加え、Mig は 65 mg のカプセル剤として開発したことから、02 試験において、Mig 130 mg 及び 260 mg の 2 用量を選択することとした。また、両剤の投与タイミングについては、Mig 260 mg 投与後の血漿中 Mig の t_{max} は 2~3 時間であることから、既存の ERT である ALGLU と同様に約 4 時間にわたり Cipa を静脈内投与とした場合、Cipa の投与開始 1 時間前に Mig を経口投与とすると、血漿中 Mig 濃度は静脈内投与開始後約 1~2 時間でピークに達すると考え、臨床試験において Cipa の投与開始 1 時間前に Mig を経口投与とすることとした。

6.R.2.3 Mig の食事の規定について

食事の規定について、Mig を有効成分とする他の製剤である Mig カプセル 100 mg における食事の影響試験 (OGT918-014 試験) の結果、食事により C_{max} が低下し、 t_{max} が 2 時間程度遅延 (中央値で 2.5 時

20) 02 試験計画時には、標的となる筋組織におけるライソゾーム内での Mig 濃度データが得られていなかったため、ライソゾーム中の Mig 濃度については、Mig と構造が類似し、外側広筋生検による筋組織中濃度推移に関する情報が得られている *duvoglustat* の情報を using 推定された。

間から 4.5 時間) したこと (ブレーザベスカプセル 100 mg 審査報告書 (平成 23 年 12 月 22 日付け)) を考慮すると、本併用療法でも、食事による Mig の t_{max} の遅延に伴う C_{max} の低下が懸念される。Cipa の 4 時間の静脈内投与中に Cipa との結合及び安定化を最適化するためには、Mig を Cipa 静脈内投与開始の 1 時間前に投与することに加え、Mig の投与前後は約 2 時間絶食状態であることが重要と考えた。また、Mig のニーマン・ピック病を対象とした臨床試験での最も頻度が高い副作用として、下痢、腹痛、鼓腸を含む胃腸障害が報告されている。Mig による胃腸障害は、消化管におけるスクロース/イソマルターゼ等の腸内二糖類分解酵素の阻害により、小腸における食事由来の二糖類の吸収が低下するため発生するとされ、Mig 投与後に下痢が認められた場合には、食事内容の変更、投与タイミングを食事時間から離す等の内容が注意喚起されている (ブレーザベスカプセル 100 mg 添付文書)。以上に加え、Mig の投与前後の絶食時間として 2 時間以上を規定とすることは、実際に投与される患者への負担が大きくなる可能性も考慮し、臨床試験において Mig の投与前後 2 時間は絶食することとした。

6.R.2.4 02 試験成績を踏まえた 03/07 試験における Cipa 及び Mig の用法・用量の設定について

6.R.2.1～3 における検討を踏まえ、LOPD 患者を対象とした 02 試験において、Mig 130 mg 又は 260 mg を Cipa 20 mg/kg 投与開始 1 時間前に投与 (Mig 投与前後 2 時間は絶食) したときの総 GAA タンパク質の曝露量を評価した結果、Mig 130 mg 又は 260 mg の併用は、Cipa 単独投与時と比較して、総 GAA タンパク質の AUC_{0-4} を増加させた (表 20)。また、Mig 260 mg 併用下で Cipa 20 mg/kg を隔週で反復投与することで、Mig 130 mg 併用下で Cipa 20 mg/kg を隔週で反復投与併用投与したときと比較してポンペ病に係る PD パラメータ (血清 CK 及び尿中 HEX4 濃度) の維持又は改善も確認され (表 22)、安全性についても忍容可能と考えた (「7.1.1 海外第 I/II 相試験」の項を参照)。

また、体重 50 kg 未満の被験者では 50 kg 以上の被験者と比較して血漿中 Mig の曝露量が高くなる傾向が認められ、PPK 解析の結果、Mig の曝露量に影響を及ぼす因子として体重が特定された。体重 50 kg 未満の LOPD 患者では、260 mg (4 カプセル) から 195 mg (3 カプセル) へ減量することで、50 kg 以上の患者に Mig 260 mg を経口投与したときの曝露量 ($AUC_{0-24 h}$) と同程度になると推測されたことから、03 試験及び 07 試験においては、40 kg 以上 50 kg 未満の被験者では Mig の投与量は 195 mg と設定することとした。なお、03 試験及び 07 試験も含めた PPK 解析の結果、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の被験者に 195 mg 投与したときの曝露量は、50 kg 以上の被験者に 260 mg の本剤を投与したときの曝露量と同様であった (表 26: 国内外差の表)。

以上より、03 試験における Mig の投与量及び投与タイミングとして、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合は Mig として 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合は Mig として 1 回 260 mg を経口投与し、Mig 経口投与 1 時間後に Cipa を点滴静脈内投与することとした。また、食事のタイミングとして、Mig は食事の前後 2 時間を避けて投与することと設定した。

機構は、6.R.2.1～4 における 03 試験の Cipa 及び Mig の用法・用量の設定の妥当性に関する申請者の説明について、以下のように考える。

Cipa の用法・用量について、非臨床薬理試験の結果及び既存の ERT の用法・用量を考慮し、02 試験において 20 mg/kg の隔週投与を選択したこと、及び 02 試験の結果、Cipa 20 mg/kg の隔週投与によりベースライン時に比較して PD の改善傾向が認められたことから、03 試験において 20 mg/kg の隔週投与を設定したことは妥当である。

Mig の用量について、血中での GAA 活性が阻害される時間を担保しつつ、ライソゾーム中で GAA 活性が得られる時間も確保できるように設定したとの申請者の方針は適切と考える。一方で、実際に Mig をヒトに投与したときの筋組織内での Mig の動態は評価されておらず、また、Mig の rhGAA に対する阻害時間を血中又はライソゾーム中の濃度が IC_{50} を超える時間と結論づけることの適切性も不明であること等から、02 試験計画時に Cipa 20 mg/kg に対する Mig の検討用量として 260 mg 及び 130 mg を選択した根拠が必ずしも適切とはいえない。しかしながら、02 試験の結果、Mig 130 mg の併用時と比較して 260 mg の併用時において総 GAA タンパク質の AUC_{0-t} が高かったこと、及び PD の結果、Mig 130 mg から 260 mg の併用時に移行した後に維持する傾向が認められたこと（表 22）を考慮すると、03 試験において Mig 260 mg を設定したことは、薬物動態及び薬力学の観点から問題はないと判断する。

また、Mig の投与タイミングについて、Cipa の投与に要する時間及び Mig の t_{max} 等を踏まえると、Cipa の投与開始 1 時間前とすることは妥当である。Mig の食事の規定について、既存の Mig カプセル剤（ブレーザベスカプセル）の食事の影響を評価した試験成績やブレーザベスカプセルの注意喚起等に基づき、Mig 投与前後 2 時間絶食する必要がある旨説明していることについて、Mig 投与時に食事の影響が認められる可能性があること等から、本併用療法において絶食条件下で Mig を投与する規定とすることは適切と考える。一方で、Mig 投与前後にどの程度の時間を絶食すれば Mig の PK に影響を及ぼさないかについての検討はされておらず、絶食時間を Mig 投与前後 2 時間とする妥当性は不明である。03 試験において、実際患者に Mig が投与される状況を考慮し、絶食時間を Mig 投与前後 2 時間と設定したことはやむを得ないものと考ええる。

Mig の体重別の用量の設定に関して、体重 50 kg 未満の被験者では 50 kg 以上の被験者と比較して血漿中 Mig の曝露量が高くなる傾向が認められ、PPK 解析の結果、Mig の曝露量に対して体重が影響を及ぼす因子として特定されたことから、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者には、体重 50 kg 以上の患者に Mig 260 mg を経口投与したときの曝露量と同程度になると予測される Mig 195 mg に減量する規定としたことは、薬物動態の観点からは妥当であったと考える。

最終的な Cipa 及び Mig の用法・用量の適切性については、以上の設定に基づき実施された 03/07 試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、引き続き検討する。

6.R.3 腎機能障害患者における用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。Cipa は遺伝子組換えタンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸に加水分解されて消失するため、腎機能障害により Cipa の PK に大きな影響は生じないとする。

一方で、Mig は腎排泄型の薬剤であり、正常又は軽度から重度の腎機能障害を有するファブリー病患者を対象とした OGT918-002 試験において、Mig を有効成分とする他の製剤である Mig カプセル 100 mg を投与したとき、軽度（3 例、 CL_{cr} (mL/min/1.73 m²) : 50 以上 80 未満）、中等度（3 例、 CL_{cr} (mL/min/1.73 m²) : 30 以上 50 未満）及び重度（2 例、 CL_{cr} (mL/min/1.73 m²) : 30 未満）腎機能障害患者では腎機能正常患者（8 例、 CL_{cr} (mL/min/1.73 m²) : 80 以上）と比較して見かけのクリアランスがそれぞれ 41、59 及び 72%低下することが示された（ブレーザベスカプセル 100 mg 審査報告書（平成 23 年 12 月 22 日付け））。LOPD 患者を対象とした 02、03 及び 07 試験において、中等度以上の腎機能障害を有する患者（ CL_{cr} (mL/min) : 60 未満）は組み入れられなかったことから、LOPD 患者を対象とした臨床試験データを用いて構築した PPK モデル（「6.2.2.1 LOPD 患者での PPK 解析」の項を参照）に上記の他の Mig 製剤を用いた腎機能障害を有する又は腎機能が正常なファブリー病患者を対象とした臨床試験（OGT918-002 試

験) から得られた Mig の PK データを追加して更新された PPK 解析 (CTD5.3.3.5.7)²¹⁾に基づき、LOPD 患者 (体重 50 kg 以上) に Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg を併用下において隔週で反復投与したときの、腎機能の程度別 (CL_{cr} (mL/min)) が正常: 90 以上、軽度: 60 以上 90 未満、中等度: 30 以上 60 未満、重度: 15 以上 30 未満) の Mig の定常状態の PK パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$) をシミュレーション²²⁾したところ、表 27 のとおり推定された。

表 27 体重 50 kg 以上の腎機能障害患者及び腎機能正常患者に Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg を併用反復投与したときの Mig の PK パラメータ (推定値)

腎機能障害の程度	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-24 h}$ (ng·h/mL)	中央値の比 (腎機能障害/腎機能正常)	
			C_{max}	$AUC_{0-24 h}$
正常	3180 [1950, 4500]	24700 [18300, 30300]	—	—
軽度	3710 [2470, 4930]	29800 [24900, 33100]	1.17	1.21
中等度	4040 [2840, 5300]	32500 [28900, 35000]	1.27	1.32
重度	4250 [3010, 5490]	34800 [31800, 36400]	1.34	1.41

中央値 [5%タイル, 95%タイル]、—: 算出せず

上記のとおり、腎機能の低下に伴い、特に中等度以上の腎機能障害患者では Mig の血漿中曝露量が上昇する傾向が認められたこと、Mig の曝露量が過剰となることで、標的組織内での GAA 活性が持続的に阻害されることにより Cipa の有効性が減弱する可能性を考慮して 03 試験における Mig の用量を設定したこと (「6.R.2.2 Mig の用法・用量について」の項を参照)、及び中等度以上の腎機能障害患者への投与実績はないことを踏まえ、体重 50 kg 以上の腎機能障害患者について、腎機能正常患者での Mig の曝露量と同程度の曝露量を得ることができる Mig の用量を検討した。軽度腎機能障害患者では、腎機能正常患者における Mig の曝露量と同程度と考えられ、Mig の減量は不要と考えた。中等度及び重度の腎機能障害患者について、Mig 195 mg を隔週反復投与したときの PK パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$) を上記の PPK 解析²¹⁾を用いてシミュレーションにより推定したところ、表 28 のとおりであり、腎機能正常患者に Mig 260 mg を併用投与したときの Mig の血漿中曝露量と同程度となると考えた。

表 28 腎機能が正常又は腎機能障害患者 (体重 50 kg 以上) に Cipa 及び Mig を併用反復投与したときの Mig の PK パラメータの推定値

腎機能障害の程度	Mig 用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-24 h}$ (ng·h/mL)	中央値の比 (腎機能障害/腎機能正常)	
				C_{max}	$AUC_{0-24 h}$
正常	260	3180 [1950, 4500]	24700 [18300, 30300]	—	—
中等度	195	3020 [1960, 4010]	24100 [20600, 26000]	0.95	0.98
重度	195	3220 [2210, 4170]	25900 [23700, 27100]	1.01	1.05

中央値 [5%タイル, 95%タイル]、—: 算出せず

また、Mig の血漿中曝露量は体重の低下に伴い曝露量が増加することから、国際共同第 III 相試験 (03 試験及び 07 試験) において体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者では Mig の臨床推奨用量は 195 mg と設定した (「6.R.2.4 02 試験成績を踏まえた 03/07 試験における Cipa 及び Mig の用法・用量の設定について」の項を参照)。以上を踏まえ、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の中等度及び重度の腎機能障害患者に対して、Mig を 130 mg 及び Cipa 20 mg/kg を隔週で併用反復投与した際の、腎機能正常患者に対する中等度及び重度の腎機能障害患者における Mig の PK パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$) の比 (腎機能障害/腎機能正常) を推定したところ、 C_{max} はそれぞれ 0.85 倍及び 0.90 倍、 $AUC_{0-24 h}$ はそれぞれ 0.87 倍及び 0.94

21) LOPD 患者での PPK 解析 (6.2.2.1 項) で構築された Cipa 及び Mig の PPK モデルの基本モデルに、Cipa と Mig の結合 (Kon/Koff) が組み込まれた。PK パラメータの変動に影響する共変量については、Mig の見かけのクリアランス (CL/F) に対して CL_{cr} のみが組み込まれた。なお、Cipa や Mig の共変量として体重を含めなかった理由について、LOPD 患者での PPK 解析 (6.2.2.1 項) では体重 50 kg 以上の患者に Mig 260 mg を投与した場合と、体重 50 kg 未満の患者に Mig 195 mg を投与した場合で血漿中 Mig 曝露量が類似しており (表 26 参照)、腎機能障害による血漿中 Mig 曝露への影響は 2 つの体重区分において同様であると考えられたためと申請者は説明している。

22) CL_{cr} に基づく各腎機能障害の程度別 (正常: 90 mL/min 以上、軽度: 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、中等度: 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満、重度: 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) に、一様分布を仮定して各 1000 例の患者を発生させて、シミュレーションが行われた。

倍と推定され、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者においても同様に、Mig を 130 mg とすることで腎機能正常患者と中等度及び重度の腎機能障害患者とで概ね同程度の Mig の血漿中曝露量となると考えた。

以上より、中等度及び重度の腎機能障害患者では、腎機能正常患者と同程度の Mig の血漿中曝露量が得られるように、体重 50 kg 以上の中等度及び重度の腎機能障害患者では Mig 195 mg、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の中等度及び重度の腎機能障害患者では Mig 130 mg に用量調節することで、03 試験で認められた本併用時の有効性及び安全性が得られることが期待される。

機構は、以下のように考える。本併用による十分な有効性を得るためには、血中 Mig 濃度が適切な範囲内に収まるよう Mig の用量設定が必要であることから、申請者の説明に基づく、中等度及び重度の腎機能障害患者 (CL_{cr} が 15 mL/min 以上 60 mL/min 未満) に対しては Mig の用量を減量し、195 mg とすること、及び体重 40 kg 以上 50 kg 未満の中等度及び重度の腎機能障害患者に対しては更に減量し、130 mg と設定するとした申請者の対応は妥当である。ただし、腎機能障害患者における Mig の曝露量の推定に用いられた PPK 解析に含まれる中等度以上の腎機能障害を有する患者における Mig の PK 情報も限定的であることに加え、LOPD 患者を対象とした 02 試験、03 試験及び 07 試験では中等度以上の腎機能障害患者は組み入れられておらず、中等度又は重度の腎機能障害患者における有効性及び安全性は、本併用のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす可能性があるため、製造販売後において関連する情報を収集し（「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項を参照）、得られた情報に基づき速やかに医療現場に必要な情報を提供することが適切である。また、末期腎機能障害患者 (CL_{cr} が 15 mL/min 未満) に対して Mig が投与されたときの PK の情報は得られておらず、中等度及び重度腎機能障害患者 (CL_{cr} が 15 mL/min 以上 60 mL/min 未満) と比較して Mig の曝露量がさらに増加する可能性があり、末期腎機能障害患者に対して適切な Mig の曝露量が得られる Mig 投与量が提示できず、有効性が担保できないこと等から、末期腎機能障害患者に対しては投与を推奨しない旨を添付文書等において注意喚起することが適切である。腎機能障害患者における Mig の用法・用量については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断する。

6.R.4 PK 及び PD に及ぼす ADA の影響について

申請者は、以下のように説明している。LOPD 患者を対象とした臨床試験の併合データ (02 試験、03 試験及び 07 試験) に基づいて、Cipa/Mig を併用投与したときの Cipa の PK パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h})、並びに CK 及び尿中 HEX4 のベースラインからの変化量を抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の有無別で検討したところ、表 29 及び表 30 のとおりであり、抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の有無別で PK パラメータ及び PD パラメータに大きな違いは認められなかった。

表 29 LOPD 患者における抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の陽性^{a)}又は陰性別における Cipa の PK パラメータ

対象集団	項目	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
全集団	抗 rhGAA 抗体	陽性	126	278.1 (29.4)
		陰性	5	274.5 (24.2)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	66	286.8 (21.1)
		陰性	60	268.9 (36.5)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	58	286.0 (21.0)
		陰性	68	271.6 (35.1)
ERT 既治療	抗 rhGAA 抗体	陽性	104	282.6 (24.6)
		陰性	22	258.1 (46.6)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	93	272.8 (30.8)
		陰性	5	274.5 (24.2)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	53	291.0 (21.1)
		陰性	40	250.5 (39.2)
ERT 未治療	抗 rhGAA 抗体	陽性	45	290.1 (20.3)
		陰性	48	257.5 (37.7)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	78	279.4 (24.0)
		陰性	15	241.1 (55.7)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	33	293.8 (24.4)
		陰性	0	—
ERT 未治療	抗 rhGAA 抗体	陽性	13	270.5 (20.9)
		陰性	20	309.9 (25.5)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	13	272.1 (23.5)
		陰性	20	308.8 (24.2)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	26	292.4 (26.7)
		陰性	7	298.8 (14.7)

幾何平均値 (幾何 CV%)、—：該当なし

a) ベースラインを含む試験期間中のいずれかの時点で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

b) 4-MU-α-Glc の加水分解反応を阻害する中和抗体

c) グリコーゲンの加水分解反応を阻害する中和抗体

d) CI-MPR への Cipa の結合を阻害する中和抗体

表 30 LOPD 患者における抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の陽性^{a)}又は陰性別における CK 及び尿中 HEX4 のベースラインからの変化率

対象集団	項目		CK		HEX4	
			52 週時	104 週時	52 週時	104 週時
全集団	抗 rhGAA 抗体	陽性	−24.8±27.4 (95 例)	−28.9±24.1 (85 例)	−33.5±31.6 (91 例)	−31.7±46.4 (90 例)
		陰性	3.75±30.3 (3 例)	−13.3±24.4 (3 例)	−22.1±19.0 (3 例)	−13.2±16.2 (3 例)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	−24.1±22.8 (53 例)	−24.6±23.0 (46 例)	−31.3±25.6 (49 例)	−30.0±33.4 (53 例)
		陰性	−25.8±32.6 (42 例)	−33.9±24.7 (39 例)	−36.0±37.6 (42 例)	−34.1±60.7 (37 例)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	−22.7±23.5 (47 例)	−23.5±24.3 (42 例)	−30.9±26.9 (42 例)	−29.1±34.2 (47 例)
		陰性	−26.9±30.9 (48 例)	−34.1±23.1 (43 例)	−35.7±35.2 (49 例)	−34.5±57.1 (43 例)
ERT 既治療	抗 rhGAA 抗体	陽性	−25.1±26.9 (82 例)	−28.8±24.1 (73 例)	−34.7±26.3 (79 例)	−30.7±48.4 (79 例)
		陰性	−22.9±31.8 (13 例)	−29.2±25.5 (12 例)	−25.6±56.2 (12 例)	−38.8±28.1 (11 例)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	−20.3±27.0 (71 例)	−25.3±23.9 (61 例)	−31.0±30.2 (68 例)	−24.7±49.1 (67 例)
		陰性	3.75±30.3 (3 例)	−13.3±24.4 (3 例)	−22.1±19.0 (3 例)	−13.2±16.2 (3 例)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	−22.8±23.2 (44 例)	−23.5±24.0 (37 例)	−30.7±20.7 (40 例)	−25.0±34.0 (43 例)
		陰性	−16.3±32.4 (27 例)	−28.0±24.1 (24 例)	−31.4±40.5 (28 例)	−24.0±69.4 (24 例)
ERT 未治療	抗 rhGAA 抗体	陽性	−20.7±23.0 (39 例)	−20.1±23.4 (33 例)	−31.2±21.9 (35 例)	−25.0±35.0 (39 例)
		陰性	−19.8±31.6 (32 例)	−31.4±23.5 (28 例)	−30.8±37.4 (33 例)	−24.2±64.6 (28 例)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	−20.6±25.2 (64 例)	−24.3±23.9 (55 例)	−33.8±22.1 (61 例)	−24.4±50.7 (61 例)
		陰性	−17.8±43.0 (7 例)	−34.7±24.4 (6 例)	−6.3±67.2 (7 例)	−27.7±30.9 (6 例)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	−38.3±24.5 (24 例)	−37.9±22.7 (24 例)	−41.0±35.0 (23 例)	−52.2±29.3 (23 例)
		陰性	—	—	—	—
ERT 未治療	抗 rhGAA 抗体	陽性	−30.6±20.6 (9 例)	−29.0±18.9 (9 例)	−34.2±42.6 (9 例)	−51.5±20.3 (10 例)
		陰性	−42.8±26.2 (15 例)	−43.3±23.6 (15 例)	−45.3±30.2 (14 例)	−52.8±35.6 (13 例)
	中和抗体 (4-MU-α-Glc) ^{b)}	陽性	−32.3±25.0 (8 例)	−35.8±24.8 (9 例)	−29.5±47.4 (7 例)	−49.4±21.8 (8 例)
		陰性	−41.2±24.5 (16 例)	−39.2±22.1 (15 例)	−46.0±28.5 (16 例)	−53.7±33.3 (15 例)
	中和抗体 (Glycogen) ^{c)}	陽性	−41.4±27.1 (18 例)	−42.6±19.4 (18 例)	−37.7±38.1 (18 例)	−52.2±32.0 (18 例)
		陰性	−28.9±11.2 (6 例)	−23.8±27.6 (6 例)	−52.7±18.8 (5 例)	−52.1±19.4 (5 例)

変化率の単位：%、平均値±標準偏差（例数）、—：該当なし

a) ベースラインを含む試験期間中のいずれかの時点で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

b～d) 表 29 の脚注 b)～d) と同一

以上の結果から、抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の産生は、本併用における Cipa の PK 及び PD に対して大きな影響は及ぼさないものと考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明に基づき、本併用が投与された 02 試験、03 試験及び 07 試験を併合したデータから、抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の有無で Cipa の PK 及び PD に対して大きな影響は及ぼさないと判断する。抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の有無が本併用の安全性及び有効性に及ぼす影響については、「7.R.2.2 抗体産生による影響」の項において引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、表 31 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 31 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	02	I/II	LOPD 患者	29	コホート 1 : ステージ 1 : Cipa 5、10 及び 20 mg/kg を単回漸増静脈内投与 ステージ 2 : Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 130 mg (経口) を隔週で 3 回投与後、Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 260 mg (経口) を隔週で 3 回投与 ステージ 3 : Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 260 mg (経口) を隔週で 2 年間投与 ステージ 4 : Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 260 mg (経口) を隔週で継続投与 コホート 2~4 : ステージ 3 : Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 260 mg (経口) を隔週で 2 年間投与 ステージ 4 : Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 260 mg (経口) を隔週で継続投与	安全性 有効性 PK PD
	国際共同	03	III	LOPD 患者	123	本併用群 : 一 体重 50 kg 以上 Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 260 mg (経口) を隔週で 52 週間投与 一 体重 40 kg 以上 50 kg 未満 Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 195 mg (経口) を隔週で 52 週間投与 ALGLU/プラセボ群 : ALGLU 20 mg/kg (静脈内) + プラセボ (経口) を隔週で 52 週間投与	有効性 安全性 PK PD
	国際共同	07	III	LOPD 患者	119	本併用群 : 一 体重 50 kg 以上 Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 260 mg (経口) を隔週で 24 カ月間反復投与 一 体重 40 kg 以上 50 kg 未満 Cipa 20 mg/kg (静脈内) 及び Mig 195 mg (経口) を隔週で 24 カ月間反復投与	有効性 安全性 PK PD

7.1 第 I/II 相試験

7.1.1 海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : 02 試験<2016 年 4 月～継続中 (データカットオフ日 : 2021 年 12 月 13 日) >)

LOPD 患者 (目標被験者数、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) を対象に、Cipa と Mig を併用投与したときの安全性、有効性、PK 及び PD を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (PK 及び PD の結果については「6.2.1.1 海外第 I/II 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、GAA 活性又は GAA 遺伝子解析によりポンペ病と診断され、表 32 の基準を満たす LOPD 患者とされた。

表 32 主な選択基準

項目	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
年齢	18 歳以上 65 歳以下	18 歳以上 65 歳以下	18 歳以上 65 歳以下	18 歳以上 75 歳以下
ERT 治療歴	2～6 年間	2 年間以上	なし	7 年間以上
6MWD	200～500 m	車椅子使用（独歩不可能）	200～500 m	75～600 m
座位%FEV	30～80%	規定なし	30～80%	30～85%

本試験は 4 つのステージ（ステージ 1～4）から構成され、各ステージの対象となるコホートと用法・用量は表 19 のとおりとされた。

投与例数 29 例（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）が安全性解析対象集団とされ、うち Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg の併用を少なくとも 1 回投与され、有効なベースライン評価結果を有し、かつベースライン後に少なくとも 1 回、いずれかの有効性評価項目の結果が得られた 28 例が有効性解析対象集団とされた。データカットオフ時点までに治験中止例はステージ 3 において 3 例（コホート 1：2 例、コホート 2：1 例）認められ、中止理由は有害事象 2 例（蕁麻疹、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、各 1 例）、同意撤回 1 例であった。

有効性について、歩行可能な LOPD 患者を対象としたコホート 1 及び 4（ERT 治療歴あり）、コホート 3（ERT 治療歴なし）、並びに歩行不可能な LOPD 患者を対象としたコホート 2 における主な有効性評価項目の結果は表 33 のとおりであった。

表 33 6MWD 及び座位%FVC のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

評価項目	測定時点	歩行可能な患者を対象としたコホート		歩行不可能な患者を対象としたコホート
		コホート 1 及び 4 (16 例)	コホート 3 (6 例)	コホート 2 (6 例)
6MWD (m)	ベースライン	393.5±119.66 (16 例)	396.0±75.20 (6 例)	—
	投与 12 カ月時の変化量	33.5±49.62 (16 例)	57.0±29.96 (6 例)	—
	投与 24 カ月時の変化量	25.2±63.30 (13 例)	54.4±36.18 (6 例)	—
	投与 36 カ月時の変化量	9.8±85.98 (12 例)	43.5±45.19 (5 例)	—
	投与 48 カ月時の変化量	20.7±101.84 (9 例)	52.2±46.59 (4 例)	—
座位%FVC (%)	ベースライン	57.4±17.42 (16 例)	57.2±20.84 (6 例)	42.3±28.15 (3 例)
	投与 12 カ月時の変化量	−1.2±5.95 (16 例)	3.2±8.42 (6 例)	−4.0、9.0 (2 例)
	投与 24 カ月時の変化量	1.0±7.96 (13 例)	4.7±5.09 (6 例)	2.0 (1 例)
	投与 36 カ月時の変化量	−0.3±6.68 (10 例)	6.2±3.35 (5 例)	−7.0、3.0 (2 例)
	投与 48 カ月時の変化量	1.0±6.42 (6 例)	8.3±4.50 (4 例)	−1.0 (1 例)

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下の場合は個別値、—：評価せず

ステージ 1 及び 2 における安全性について、ステージ 1 では、有害事象及び副作用の発現割合は、Cipa 5 mg/kg 投与時で 63.6%（7/11 例）及び 9.1%（1/11 例）、Cipa 10 mg/kg 投与時で 45.5%（5/11 例）及び 0%（0/11 例）、Cipa 20 mg/kg 投与時で 36.4%（4/11 例）及び 9.1%（1/11 例）であり、2 例以上に認められた有害事象はなかった。ステージ 2（Cipa 20 mg/kg 及び Mig 130 mg 併用投与時）では、有害事象及び副作用の発現割合は 81.8%（9/11 例）及び 36.4%（4/11 例）であり、2 例以上に認められた有害事象はなかった。ステージ 1 及び 2（Cipa 20 mg/kg 及び Mig 130 mg 併用投与時）では、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ステージ 2、3 及び 4（Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg 併用投与時）における安全性について、データカットオフ時点までの有害事象及び副作用の発現割合は 100.0%（29/29 例）及び 69.0%（20/29 例）であった。10%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(ステージ2、3及び4 : Cipa 20 mg/kg 及び Mig 260 mg 併用投与集団)

事象名	有害事象	副作用	事象名	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (29)	69.0 (20)	高血圧	17.2 (5)	0 (0)
転倒	62.1 (18)	0 (0)	腹部膨満	13.8 (4)	3.4 (1)
上咽頭炎	55.2 (16)	0 (0)	気管支炎	13.8 (4)	0 (0)
下痢	44.8 (13)	17.2 (5)	インフルエンザ	13.8 (4)	0 (0)
頭痛	44.8 (13)	20.7 (6)	鼻炎	13.8 (4)	0 (0)
関節痛	41.4 (12)	3.4 (1)	肉離れ	13.8 (4)	0 (0)
悪心	37.9 (11)	13.8 (4)	皮膚擦過傷	13.8 (4)	0 (0)
背部痛	34.5 (10)	0 (0)	皮膚裂傷	13.8 (4)	0 (0)
四肢痛	34.5 (10)	0 (0)	ワクチン接種合併症	13.8 (4)	0 (0)
疲労	31.0 (9)	20.7 (6)	そう痒症	13.8 (4)	6.9 (2)
筋肉痛	31.0 (9)	6.9 (2)	便秘	10.3 (3)	3.4 (1)
筋痙縮	27.6 (8)	6.9 (2)	消化不良	10.3 (3)	0 (0)
腹痛	24.1 (7)	10.3 (3)	鼓腸	10.3 (3)	10.3 (3)
副鼻腔炎	24.1 (7)	0 (0)	胃炎	10.3 (3)	0 (0)
口腔咽頭痛	24.1 (7)	0 (0)	胃食道逆流症	10.3 (3)	3.4 (1)
悪寒	20.7 (6)	10.3 (3)	痔核	10.3 (3)	0 (0)
上気道感染	20.7 (6)	0 (0)	大腸ポリープ	10.3 (3)	0 (0)
尿路感染	20.7 (6)	0 (0)	胸部不快感	10.3 (3)	3.4 (1)
筋力低下	20.7 (6)	0 (0)	歩行障害	10.3 (3)	0 (0)
発疹	20.7 (6)	6.9 (2)	非心臓性胸痛	10.3 (3)	3.4 (1)
回転性めまい	17.2 (5)	0 (0)	疼痛	10.3 (3)	3.4 (1)
嘔吐	17.2 (5)	10.3 (3)	下気道感染	10.3 (3)	0 (0)
上腹部痛	17.2 (5)	6.9 (2)	ウイルス感染	10.3 (3)	0 (0)
発熱	17.2 (5)	10.3 (3)	頭部損傷	10.3 (3)	0 (0)
浮動性めまい	17.2 (5)	0 (0)	熱傷	10.3 (3)	0 (0)
挫傷	17.2 (5)	0 (0)	鉄欠乏	10.3 (3)	0 (0)
片頭痛	17.2 (5)	0 (0)	筋骨格痛	10.3 (3)	0 (0)
咳嗽	17.2 (5)	6.9 (2)	振戦	10.3 (3)	6.9 (2)
呼吸困難	17.2 (5)	10.3 (3)	労作性呼吸困難	10.3 (3)	0 (0)
鼻閉	17.2 (5)	0 (0)	多汗症	10.3 (3)	10.3 (3)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.23.0

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、41.4% (12/29 例 : デュピイトラン拘縮、肺炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、咽頭浮腫/蕁麻疹、尿路感染/発熱、喘鳴/蕁麻疹/潮紅/呼吸困難/悪寒/咳嗽、鎖骨骨折、失神、外傷性血腫/出血、失神寸前の状態、下気道感染/憩室炎/大腿ヘルニア/術後創合併症、頻脈、各 1 例) に認められ、4 例 (咽頭浮腫/蕁麻疹、発熱、悪寒/喘鳴/蕁麻疹/咳嗽/呼吸困難/潮紅、失神寸前の状態、各 1 例) は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は 6.9% (2/29 例 : びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、蕁麻疹、各 1 例) に認められ、1 例 (蕁麻疹) は副作用とされた。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 03 試験<2018 年 12 月~2020 年 12 月>)

日本人を含む成人の LOPD 患者²³⁾ (目標被験者数 110 例²⁴⁾ : Cipa/Mig 併用 (本併用) 群又は ALGLU/

23) 日本、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、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

24) ALGLU のポンペ病患者を対象とした検証試験 (「Long-Term Efficacy of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe Disease.」 (Poster presented at the 13th Annual WORLD Symposium™ 2017, February 13-17, 2017, San Diego, CA, USA. 等) 及び海外第 I/II 相試験 (02 試験) に基づき、ベースラインから投与 52 週時の %predicted 6MWD の変化量について、本併用群と ALGLU/プラセボ群での比較におけるエフェクトサイズ (平均値の差/標準偏差) を全体で 1.31 (ERT 未治療 : 4.65, ERT 既治療 : 0.94) と算出した上で、算出における不確実性を踏まえて、全体のエフェクトサイズを保守的に 0.7 と見積もることとされた。主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの 6MWD の変化量でも 0.7 のエフェクトサイズが期待できると仮定し、本併用群と ALGLU 群の割付比を 2 : 1、脱落率を 10%、有意水準片側を 2.5% としたもとの t 検定を適用したときに、検出力をおよそ 90% 担保することができる目標症例数は 110 例と算出された。なお、エフェクトサイズ 0.7 は、%predicted 6MWD の変化量に換算すると群間差 5.0%、6MWD の変化量に換算すると群間差 20~40 m と想定される。

プラセボ群に 2 : 1 の比率で割付) を対象に、本併用の有効性、安全性、PK 及び PD を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (PK 及び PD については「6.2.1.2 国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、①～④の基準を満たす 18 歳以上の GAA 酵素活性欠損又は GAA 遺伝子型に基づき診断された LOPD 患者とされた (①体重 40 kg 以上、②ERT (ALGLU の投与) を 24 カ月以上実施 (ERT 既治療) 又は ERT 治療歴なし (ERT 未治療)、③座位%FVC 30%以上、④スクリーニング時に 2 回実施された 6MWD が、a) ～c) のいずれも満たす (a) 2 回とも 75 m 以上、b) 2 回とも健康成人の予測値の 90% 以下、c) 2 回の測定値のうち、低値が高値の 20%以内))。

本試験は、スクリーニング期間 (最長 30 日間)、治験薬投与期間 (52 週間) から構成された。

用法・用量は、本併用群は Mig 260 mg (体重 50 kg 以上) 又は 195 mg (体重 40 kg 以上 50 kg 未満) を経口投与 (投与前後 2 時間は絶食) し、その 1 時間後から Cipa 20 mg/kg を約 4 時間かけて静脈内投与することとされた。ALGLU/プラセボ群はプラセボを経口投与し (投与前後 2 時間は絶食)、その 1 時間後から ALGLU 20 mg/kg を約 4 時間かけて静脈内投与することとされた。いずれの投与群も治験薬は 52 週間隔週投与することとされた。なお、ERT 既治療の場合は、ALGLU の投与スケジュールにあわせて治療を中断せずに治験薬 (本併用又は ALGLU/プラセボ) の投与に切り替えられた。

無作為化された 123 例 (本併用群 85 例 (うち日本人 2 例) 及び ALGLU/プラセボ群 38 例 (うち日本人 4 例)) 全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 6 例であり、その内訳は、本併用群 5 例 (有害事象 3 例、COVID-19 パンデミックによる来院拒否 1 例及び同意撤回 1 例)、ALGLU/プラセボ群 1 例 (有害事象 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの 6MWD (m) の変化量は表 35 のとおりであり、本併用の ALGLU/プラセボに対する優越性は示されなかった。

表 35 ベースラインから投与 52 週時までの 6MWD の変化量 (03 試験 : ITT 集団)

評価項目	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)
ベースライン	357.93 ± 111.84 (85 例)	350.14 ± 119.78 (38 例)
投与 52 週時	376.41 ± 122.93 (81 例)	368.23 ± 145.04 (37 例)
投与 52 週時の変化量	20.56 ± 42.27 (81 例)	17.40 ± 69.70 (37 例)
ALGLU 群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	5.33 [-15.21, 25.88]	
片側 p 値 ^{a)b)}	p=0.304	

単位 : m、平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、群間差は最小二乗平均値の差

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ERT 治療歴の有無、性別、ベースラインの 6MWD、ベースライン時の年齢、ベースライン時の体重及びベースライン時の身長を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造に無構造を用いた MMRM により算出

b) 有意水準片側 2.5%

副次評価項目である座位%FVC のベースラインから投与 52 週時までの変化量の結果は表 36 のとおりであった。

表 36 ベースラインから投与 52 週時までの主な副次評価項目 (03 試験 : ITT 集団)

評価項目	測定時点	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)
座位%FVC (%)	ベースライン	70.74 ± 19.57 (85 例)	70.04 ± 21.30 (38 例)
	投与 52 週時の変化量	-1.14 ± 6.32 (74 例)	-3.29 ± 5.02 (33 例)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

日本人部分集団における、主な有効性評価項目の結果は、表 37 のとおりであった。

表 37 主な有効性評価項目の結果 (03 試験：日本人部分集団)

評価項目	測定時点	本併用群		ALGLU/プラセボ群			
		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
6MWD (m)	ベースライン	299.5	384.5	123	260	312.7	345.5
	投与 52 週時の変化量	1.8	173.5	34.7	-12.4	17.35	-33
座位%FVC (%)	ベースライン	56	79.5	80.5	38	53	58.5
	投与 52 週時の変化量	7	1.5	-4.5	2	-7	-5.5

安全性について、いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (03 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本併用群 (85 例)		ALGLU/プラセボ群 (38 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	95.3 (81)	30.6 (26)	97.4 (37)	36.8 (14)
転倒	29.4 (25)	0 (0)	39.5 (15)	0 (0)
頭痛	23.5 (20)	7.1 (6)	23.7 (9)	5.3 (2)
上咽頭炎	22.4 (19)	0 (0)	7.9 (3)	0 (0)
筋肉痛	16.5 (14)	1.2 (1)	13.2 (5)	2.6 (1)
関節痛	15.3 (13)	0 (0)	13.2 (5)	0 (0)
尿路感染	14.1 (12)	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)
下痢	12.9 (11)	5.9 (5)	10.5 (4)	5.3 (2)
四肢痛	12.9 (11)	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)
悪心	11.8 (10)	2.4 (2)	21.1 (8)	13.2 (5)
筋骨格痛	11.8 (10)	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	11.8 (10)	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)
背部痛	10.6 (9)	0 (0)	18.4 (7)	0 (0)
疲労	9.4 (8)	1.2 (1)	13.2 (5)	10.5 (4)
無力症	1.2 (1)	0 (0)	10.5 (4)	2.6 (1)
上気道感染	3.5 (3)	0 (0)	15.8 (6)	0 (0)
筋力低下	3 (3.5)	1.2 (1)	13.2 (5)	2.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

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、本併用群で 9.4% (8/85 例：腹痛/小腸炎/嘔吐、挫傷/皮膚裂傷、徐脈、アナフィラキシー様反応、ウイルス性筋炎、腸骨骨折、内固定除去、大動脈瘤、各 1 例)、ALGLU/プラセボ群で 2.6% (1/38 例：脳血管発作) に認められ、本併用群の 1 例 (アナフィラキシー様反応) は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、本併用群で 2.4% (2/85 例：アナフィラキシー様反応、悪寒、各 1 例)、ALGLU/プラセボ群で 2.6% (1/38 例：脳血管発作) に認められ、本併用群の 2 例 (アナフィラキシー様反応、悪寒) は副作用とされた。

日本人部分集団 6 例 (本併用群 2 例及び ALGLU/プラセボ群 4 例) における安全性について、有害事象は 6/6 例に認められ、副作用は本併用群では認められず、ALGLU/プラセボ群で 2 例 (腹痛/便秘/悪心/上腹部痛、悪心/上腹部痛/消化不良、各 1 例) に認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国際共同第 III 相継続試験 (CTD5.3.5.2 : 07 試験<2019 年 12 月～継続中 (データカットオフ日：2022 年 1 月 11 日) >)

03 試験の継続試験として、LOPD 患者を対象に、本併用の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、03 試験を完了した LOPD 患者²⁵⁾とされた。

本試験は、03 試験に引き続く継続投与期間 (24 カ月又は治験依頼者による試験終了まで) 及び追跡調査期間 (30 日間) から構成された。

用法・用量は、Mig 260 mg (体重 50 kg 以上) 又は 195 mg (体重 40 kg 以上 50 kg 未満) を経口投与 (投与前後 2 時間は絶食) し、その 1 時間後から Cipa 20 mg/kg を約 4 時間かけて静脈内投与することとされた。本併用は、試験終了時まで隔週投与することとされた。

本試験には、03 試験を完了した 117 例、並びに 03 試験において本併用の有効性又は安全性に関連しない理由で投与中止となった 2 例の合計 119 例が組み入れられ、OLE-ES 集団 (本併用継続例 82 例 (うち日本人 2 例) 及び本併用への切替例 37 例 (うち日本人 4 例)) とされた。OLE-ES 集団のうち治験薬投与前に中止した 1 例 (同意撤回) を除く 118 例 (本併用継続例 81 例及び本併用切替例 37 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースライン後の有効性評価項目の結果が 1 回も得られなされなかった 2 例を除く 116 例が OLE-FAS 集団 (本併用継続例 80 例及び本併用切替例 36 例) とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 11 例であり、その内訳は、本併用継続例 7 例 (同意撤回 5 例、有害事象 1 例、追跡不能 1 例)、本併用切替例 4 例 (有害事象 2 例、同意撤回 1 例、状態の悪化 1 例) であった。

主な有効性評価項目の結果は、表 39 のとおりであった。

表 39 主な有効性評価項目の結果 (ベースラインから投与 52 週時までの変化量、07 試験 : OLE-FAS 集団)

評価項目	6MWD (m)		座位%FVC (%)	
投与群	本併用継続例 (80 例)	本併用切替例 (36 例)	本併用継続例 (80 例)	本併用切替例 (36 例)
ベースライン ^{a)}	373.1±124.23 (80 例)	372.2±145.04 (36 例)	69.1±19.41 (73 例)	64.7±19.90 (32 例)
投与 12 週時の変化量	-2.4±21.74 (73 例)	6.9±24.47 (33 例)	-0.3±6.18 (65 例)	1.6±4.73 (28 例)
投与 26 週時の変化量	0.7±31.70 (75 例)	7.0±23.25 (33 例)	0.6±6.70 (66 例)	1.1±3.87 (29 例)
投与 52 週時の変化量	-2.0±30.79 (74 例)	0.7±36.87 (34 例)	-0.2±6.94 (66 例)	0.0±4.66 (28 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 07 試験におけるベースライン値

日本人部分集団の結果について、主な有効性評価項目の結果は、表 40 のとおりであった。

表 40 主な有効性評価項目の結果 (07 試験 : 日本人部分集団)

評価項目	測定時点	本併用継続例		本併用切替例			
		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
6MWD (m)	ベースライン ^{a)}	301.3	558.0	157.7	247.6	330.05	312.5
	投与 12 週時の変化量	-7.6	6	11.8	7.4	-14.55	-18.5
	投与 26 週時の変化量	-1.3	12	10.8	-14.5	-	-0.5
	投与 52 週時の変化量	-18.7	6	20.8	8.7	-	11.5
座位%FVC (%)	ベースライン ^{a)}	63	81	76	40	46	53
	投与 12 週時の変化量	-2	4	-1	-4	-4	2
	投与 26 週時の変化量	2	1	-1	-1	-	4
	投与 52 週時の変化量	-2	4	5	-3	-	4

- : データなし

a) 07 試験におけるベースライン値

安全性について、03 試験と 07 試験の併合データにおいて、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 41 のとおりであった。

²⁵⁾ 治験薬の有効性又は安全性に関連しない理由 (交通事故、COVID-19 パンデミック、緊急手術等) で 03 試験を中止せざるを得なかった患者も本試験に参加可能とされた。

表 41 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (03 試験及び 07 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本併用継続例 (85 例)		本併用切替例 (37 例) ^{a)}	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	98.8 (84)	43.5 (37)	97.3 (36)	40.5 (15)
転倒	41.2 (35)	0 (0)	35.1 (13)	0 (0)
頭痛	35.3 (30)	12.9 (11)	29.7 (11)	10.8 (4)
関節痛	31.8 (27)	1.2 (1)	27.0 (10)	0 (0)
上咽頭炎	28.2 (24)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
筋肉痛	27.1 (23)	2.4 (2)	18.9 (7)	0 (0)
背部痛	22.4 (19)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)
下痢	20.0 (17)	8.2 (7)	8.1 (3)	5.4 (2)
四肢痛	20.0 (17)	0 (0)	21.6 (8)	2.7 (1)
悪心	18.8 (16)	5.9 (5)	13.5 (5)	5.4 (2)
疲労	17.6 (15)	5.9 (5)	16.2 (6)	5.4 (2)
口腔咽頭痛	17.6 (15)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
COVID-19	16.5 (14)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
尿路感染	16.5 (14)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
筋骨格痛	16.5 (14)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
発熱	15.3 (13)	7.1 (6)	5.4 (2)	2.7 (1)
浮動性めまい	14.1 (12)	4.7 (4)	5.4 (2)	0 (0)
筋痙攣	14.1 (12)	3.5 (3)	5.4 (2)	2.7 (1)
ワクチン接種合併症	12.9 (11)	0 (0)	10.8 (4)	0 (0)
咳嗽	12.9 (11)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
上気道感染	11.8 (10)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)
腹痛	9.4 (8)	0 (0)	10.8 (4)	5.4 (2)
挫傷	8.2 (7)	0 (0)	16.2 (6)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.23.0

a) 本併用投与に切り替えた後に発現した事象のみを集計

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、本併用継続例で 16.5% (14/85 例：挫傷/皮膚裂傷、徐脈、アナフィラキシー様反応、ウイルス性筋炎、腸骨骨折、内固定除去、大動脈瘤/COVID-19 肺炎、腓骨骨折/脛骨骨折/大腿骨骨折、COVID-19 肺炎、結膜出血、腰仙部神経根障害、股関節部骨折、腹痛、足関節部骨折、各 1 例)、本併用切替例で 16.2% (6/37 例：胸痛/肺挫傷/気胸、蕁麻疹/低血圧、胆管結石/脾炎、不整脈、COVID-19 肺炎、アナフィラキシー反応、各 1 例) に認められ、本併用継続例の 1 例 (アナフィラキシー様反応) 及び本併用切替例の 2 例 (蕁麻疹/低血圧、アナフィラキシー反応) は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、本併用継続例で 3.5% (3/85 例：アナフィラキシー様反応、悪寒、蕁麻疹、各 1 例)、本併用切替例で 5.4% (2/37 例：蕁麻疹/低血圧、アナフィラキシー反応、各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされた。

日本人部分集団 (本併用継続例 2 例及び本併用切替例 4 例) における安全性について、有害事象は 6/6 例に認められ、副作用は本併用継続例では認められず、本併用切替例では 2 例 (頭痛/蕁麻疹/酸素飽和度低下、消化不良/上腹部痛/アナフィラキシー反応) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は本併用切替例で 1 例 (アナフィラキシー反応) に認められ、副作用とされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.1.1～7.R.1.2 の検討を踏まえると、成人の LOPD に対して本併用の臨床的に意義のある有効性を示すことが期待できるものとする。

7.R.1.1 国際共同第 III 相試験について

7.R.1.1.1 試験デザインについて

申請者は、以下のように説明した。ポンペ病に対する rhGAA を用いた ERT として、現時点では、IOPD と LOPD のいずれにも投与可能な 2 剤 (ALGLU 及び AVAL) が承認されている。本併用は LOPD を対象とする開発から開始し、IOPD に対する開発は LOPD の試験成績も踏まえて検討することとした。AVAL が本邦で承認されたのは 2021 年 9 月であり、本併用の LOPD を対象とした臨床試験開始時 (2018 年 12 月) に承認されていた薬剤は ALGLU のみであった。LOPD に対する ALGLU の治療効果は数年で低下するとの報告があるが (J Neurol 2021; 267: 2482-92)、これは疾患の進行に伴い CI-MPR の細胞膜上での発現が低下することにより (Pathogenetics 2008; 6: 1-22)、rhGAA の標的組織への取込みが次第に減少することが一因と考える。Cipa の作用機序は ALGLU と同様に、rhGAA に付加している M6P の CI-MPR への結合を介したライソゾーム中への送達によるグリコーゲンの分解であるが、ALGLU では効率よく GAA が骨格筋の細胞内に送達されない (Biomolecules 2020 10:1339) 一方で、Cipa は M6P を ALGLU より多く構造に含み、特に CI-MPR との結合親和性が既知の糖鎖の中で最も高い bis-M6P が Cipa の糖鎖構造中に含まれることで、骨格筋での rhGAA の細胞内取込み及びライソゾームへの送達が ALGLU よりも改善すると考える。また、02 試験の結果から、Cipa と Mig を併用することで、血中で rhGAA と結合して Cipa の失活を抑制し、Mig の非併用時に比較して血漿中総 GAA タンパク質濃度を高めることが確認され (「6.2.1.1 海外第 I/II 相試験」の項を参照)、本併用では ALGLU による治療の問題点を改善することが期待された。これらの結果を踏まえ、検証的試験の対象は LOPD 患者とし、ALGLU を比較対照として本併用の優越性を検証する計画とした。また、02 試験の結果、本併用の効果は ERT の治療歴によらず期待できると考え (「7.1.1 海外第 I/II 相試験」の項を参照)、03 試験は ERT 治療歴を有する患者及び有さない患者のいずれも組み入れることとした。

有効性評価について、ポンペ病の進行により影響を受ける身体機能 (運動機能、肺機能、筋力等) を総合的に評価するため、主要評価項目は 6MWD とし、重要な副次評価項目には肺機能の評価として汎用されている座位 FVC (予測値に対する%) 等を設定し、それぞれ投与 52 週後のベースラインからの変化量を評価することとした。

国際共同試験である 03 試験への日本人患者の参加の適否について、内因性及び外因性民族的要因の異同から検討した。その結果、本邦と海外でポンペ病の診断及び治療法に差はないこと (ポンペ病診療ガイドライン 2017、Genet Med. 2006; 8: 267-88)、本併用の作用機序から得られる有効性の程度に差はないと想定されること、PK プロファイルに民族差はないと考えたこと (「6.R.1 Cipa 及び Mig の国内外の PK の比較について」の項を参照)、02 試験の結果から本併用の安全性プロファイルは良好であり、日本人においても安全性プロファイルは異ならないと予測されたこと等から、国際共同試験に参加する上で問題となるような内因性及び外因性民族的要因の国内外差はないと考え、日本人 LOPD 患者も 03 試験への参加は可能と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の開発方針や、03 試験の計画時に得られていた情報に基づく申請者の説明を踏まえると、検証的試験である 03 試験の対象患者、比較対照群、有効性評価項目等の試験デザインの設定は妥当であり、本併用は ALGLU による治療の課題を改善するという開発目標を考慮すると、本併用の ALGLU に対する優越性を示す計画としたことも妥当である。また、内因性及び外因性民族的要因の国内外差に関する申請者の説明を踏まえると、03 試験に日本人患者が参加したことに問題はない。

7.R.1.1.2 解析対象集団（外れ値の取扱い）について

申請者は、以下のように説明した。検証的試験である 03 試験の盲検解除後に、ALGLU/プラセボ群の 1 例がスクリーニング時の 6MWD 及び呼吸機能検査で適格基準を満たすために意図的に低い成績を出していたことが判明したため、本症例を除外し事後的に設定した有効性解析対象集団である事後 ITT 集団（ITT 集団から ALGLU/プラセボ群の 1 例を除外した集団）も対象に解析を行うこととした。外れ値の取扱いの詳細は、以下のとおりである。

有効性の主要評価項目の指標である 6MWD は、被験者の意思にも影響される評価項目であることを考慮し、03 試験の統計解析計画書において、6MWD については外部スチューデント化残差（externally studentized residuals）が 3 を超えるものを外れ値とし、外れ値を除外した集団を対象に ANCOVA を用いた感度分析を実施することを試験計画時に規定していた。03 試験の結果、上記の外れ値の基準に該当した被験者が ALGLU/プラセボ群の 1 例（被験者 A）に認められ、データベースロック後に当該被験者に対するレビューを実施したところ、以下の内容を確認できたことから、各群の治療効果をより適切に評価する観点から、有効性は被験者 A を含めない事後 ITT 集団での結果に基づき評価することとした。なお、03 試験の盲検性が破綻するリスクを考慮し、被験者 A における詳細なレビューは、データベースロック前には行わなかった。

- ① 被験者 A は、規定された選択基準を満たして確実に 03 試験へ参加するために、スクリーニング時の 6MWD 等の評価時に意図的に低い成績を出していたことを被験者 A 本人が認めたこと。
- ② 実際に被験者 A において認められた、主要評価項目である 6MWD の投与 52 週時におけるベースラインからの変化量（355 m（スクリーニング時：320 m、投与 52 週時：675 m））は、臨床的に想定され難いこと。

機構は、以下のように考える。外れ値の取扱いについて、03 試験の盲検解除前に外れ値の可能性がある症例の解析対象集団への採否を検討しておくことが望ましかったと考える。しかしながら、主要評価項目とされた 6MWD は被験者の意思により変動し得ること、被験者 A における主要評価項目の結果は臨床的に想定され難いことを踏まえると、実際に被験者 A 本人が 03 試験へ参加するために意図的に結果を操作したのであれば、事後的な措置であったとしても本併用の有効性については、外れ値を除外した事後 ITT 集団の結果も考慮して評価することは重要と考える。

以上より、本併用の有効性については、被験者 A のデータも含む ITT 集団を対象とした主解析に加え、主要評価項目や主な副次評価項目の事後 ITT 集団における結果を確認した上で、判断することとする。

7.R.1.1.3 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、03 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、以下のように説明した。03 試験での事後 ITT 集団における、主要評価項目（6MWD）及び主な副次評価項目（座位%FVC）の結果は以下の表 42 及び表 43 のとおりであった。

表 42 ベースラインから投与 52 週時までの 6MWD の変化量 (03 試験：事後 ITT 集団)

評価項目	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (37 例)
ベースライン	357.93±111.84 (85 例)	350.95±121.32 (37 例)
投与 52 週時	376.41±122.93 (81 例)	359.70±137.36 (36 例)
投与 52 週時の変化量	20.56±42.27 (81 例)	8.02±40.56 (36 例)
ALGLU/プラセボ群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	14.21 [-2.60, 31.02]	
片側 p 値 ^{a)b)}	p=0.048	

単位：m、平均値±標準偏差（評価例数）、群間差は最小二乗平均値の差

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ERT 治療歴の有無、性別、ベースラインの 6MWD、ベースライン時の年齢、ベースライン時の体重及びベースライン時の身長を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造に無構造を用いた MMRM により算出

b) 有意水準片側 2.5%

表 43 ベースラインから投与 52 週時までの主な副次評価項目 (03 試験：事後 ITT 集団)

評価項目	測定時点	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (37 例)
座位%FVC (%)	ベースライン	70.74±19.57 (85 例)	69.68±21.48 (37 例)
	投与 52 週時の変化量	-1.14±6.32 (74 例)	-3.63±4.70 (32 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

03 試験の主要評価項目である投与 52 週時までの 6MWD のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（ITT 集団）は、本併用群で 20.56±42.27 m（81 例）、ALGLU/プラセボ群で 17.40±69.70 m（37 例）、群間差（m）（最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]）は 5.33 [-15.21, 25.88] m であり（表 35）、本併用の ALGLU/プラセボに対する優越性は示されず、表 42 で示したとおり、事後 ITT 集団を対象とした解析においても本併用の ALGLU/プラセボに対する優越性は示されなかった。

本併用の ALGLU/プラセボに対する優越性が検証されなかった原因を検討するため、03 試験の主要評価項目を ERT 治療歴の有無別で検討したところ、表 44 のとおりであった。6MWD のベースラインから投与 52 週時までの変化量は、ERT 既治療例では、試験計画時に想定していたとおり ALGLU/プラセボ群と比較して本併用群でより改善する傾向が認められたが、ERT 未治療例では、本併用群と ALGLU/プラセボ群の群間で大きな違いは認められなかった。また、いずれの群でも ERT 既治療例と比較して、ERT 未治療例において変化量は大きい傾向が認められた。

表 44 ERT 治療歴の有無別の 6MWD の投与 52 週時のベースラインからの変化量 (03 試験：事後 ITT 集団)

測定時点	ERT 治療歴あり		ERT 治療歴なし	
	本併用群 (65 例)	ALGLU/プラセボ群 (30 例)	本併用群 (20 例)	ALGLU/プラセボ群 (7 例)
ベースライン	346.94±110.21 (65 例)	334.62±114.02 (30 例)	393.64±112.39 (20 例)	420.94±135.75 (7 例)
投与 52 週時の変化量	16.34±39.46 (61 例)	0.70±39.84 (29 例)	33.44±48.70 (20 例)	38.34±29.32 (7 例)

単位：m、平均値±標準偏差（評価例数）

上記の結果を受け、ERT 未治療例において本併用群と ALGLU/プラセボ群との間で大きな違いが認められなかった理由について、以下のとおり更に検討した。03 試験計画時には、本併用群と ALGLU/プラセボ群での比較におけるエフェクトサイズから症例数を設定したが、その設定の際に用いた情報に基づく、ALGLU/プラセボ群における ERT 未治療例での 6MWD のベースラインからの変化量は -1.7 m と

算出²⁶⁾される。しかしながら、03 試験における ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療集団での実際の結果（平均値 [95%信頼区間]）は 38.3 [11.2, 65.5] m であった。また、ERT 未治療の LOPD 患者を対象とした類薬（ALGLU、AVAL）での臨床試験の ALGLU 群における 6MWD のベースラインからの変化量は、ALGLU（LOTS 試験、N Engl J Med 2010; 362: 1396-406）で 25.13 m（60 例、投与 78 週時、平均値）、及び AVAL（COMET 試験、Lancet Neurol 2021; 20: 1012-16）で 2.2 m（49 例、投与 49 週時、最小二乗平均値）であった。試験間での比較には注意を要するが、03 試験における ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療例の有効性は、試験計画時の想定や類薬の臨床試験の結果と比較して高い傾向が認められた。

上記の結果が得られた理由として、類薬の臨床試験に組み入れられた ERT 未治療の LOPD 患者と比較して、03 試験の ERT 未治療の LOPD 患者は、より軽症であったことが影響した可能性がある（表 45）。LOTS 試験において、ベースライン時の臨床状態が良好である被験者ほど、ALGLU 投与による治療効果が高い傾向が示されており（N Engl J Med 2010; 362: 1396-406）、筋損傷が進行していない、LOPD 発症後比較的早期の段階においては、ALGLU による ERT であっても臨床的に十分な有効性が得られた可能性があると考えた。

表 45 各臨床試験における ALGLU/プラセボ群のベースラインの被験者背景（ERT 未治療例）

項目	03 試験 ^{a)}	LOTS 試験 ^{b)}	COMET 試験 ^{c)}
6MWD (m)	420.9±135.7 (7 例)	332.2±126.7 (60 例)	378.1±116.2 (49 例)
座位%FVC (%)	79.1±22.6 (7 例)	55.4±14.4 (60 例)	61.6±12.4 (49 例)
罹患期間	0.7±1.11 (7 例)	9.0±6.3 (60 例)	2.21±4.99 (49 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 事後 ITT 集団

b) N Engl J Med 2010; 362: 1396-406

c) Lancet Neurol 2021; 20:1012-16

一方、本併用群における主要評価項目の結果については、試験計画時に得られていた情報から推定された値（ERT 既治療：14.9 m、ERT 未治療：32.1 m）²⁷⁾と、03 試験の実際の結果（ERT 既治療：16.34 m（61 例）、ERT 未治療 33.44 m（20 例））はほぼ同様であったことから、本併用群においては概ね試験計画時の想定どおりの結果が得られたものと考えた。

以上より、03 試験に組み入れられた ERT 未治療集団については、本併用及び既存の類薬のいずれによっても十分な有効性が認められる集団であったために、本併用群と ALGLU/プラセボ群との群間差が推定よりも小さくなり、本併用の ALGLU/プラセボに対する優越性が示されなかったものと考えた。

次に、03 試験において実際に得られた結果に基づき、本併用の有効性について以下のとおり考察した。03 試験（事後 ITT 集団）における本併用群の 6MWD のベースラインからの変化量の平均値 20.56 m（平均変化率 5.74%）は ALGLU/プラセボ群の変化量の平均値 8.02 m（平均変化率 2.29%）よりも大きく（表 42）、異なる疾患ではあるものの慢性閉塞性肺疾患や特発性肺線維症等で報告された臨床的に意味のある 6MWD の変化量（平均 7～9%）（Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 78）に近い値を示しており、臨床的に

26) 03 試験計画時に症例数設計において ALGLU を用いた臨床試験成績結果から推定された、ERT 未治療例における ALGLU 投与による 6MWD のベースラインからの変化量（「Long-Term Efficacy of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe Disease.」（Poster presented at the 13th Annual WORLD Symposium™ 2017, February 13-17, 2017, San Diego, CA, USA 等）の %predicted 6MWD（-0.65%）を利用し、実際の症例数算出に用いたエフェクトサイズに従い保守的に補正（0.7/1.31）して adjusted %predicted 6MWD（-0.35%）を算出。その後、症例数設計時に検討された、02 試験に組み入れられた ERT 既治療及び未治療患者の結果から %predicted 6MWD と 6MWD (m) との相関を単純線形回帰により評価して算出した %predicted 6MWD 1%あたりの 6MWD の増加量（4.76 m）を用いて、6MWD の投与開始 52 週時のベースラインからの変化量を推定（ERT 未治療：-1.7 m）。

27) 03 試験の症例数設計時に 02 試験から推定された、6MWD のベースラインからの投与 52 週時の変化量の %predicted 6MWD（ERT 既治療：5.87%、ERT 未治療：12.61%）を利用し、実際の症例数算出に用いたエフェクトサイズに従い補正（0.7/1.31）して adjusted %predicted 6MWD（ERT 既治療：3.14%、ERT 未治療：6.74%）を算出。その後、症例数設計時に検討された、02 試験に組み入れられた ERT 既治療及び未治療患者の結果から %predicted 6MWD と 6MWD (m) との相関を単純線形回帰により評価して算出した %predicted 6MWD 1%あたりの 6MWD の増加量（4.76 m）を用いて、6MWD の投与 52 週時のベースラインからの変化量を推定（ERT 既治療：14.9 m、ERT 未治療：32.1 m）。

意味がある結果であったと考える。また、重要な副次評価項目である座位%FVC について、ベースラインから投与 52 週時までの座位%FVC のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本併用群で $-1.14 \pm 6.32\%$ 、ALGLU/プラセボ群で $-3.63 \pm 4.70\%$ であり（表 43）、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群はベースラインからの変化量が小さく、呼吸機能が維持される傾向が認められた。

ERT 治療歴の有無別での主な副次評価項目の結果は表 46 のとおりであり、ERT 既治療例では、6MWD（表 44）及び座位%FVC について、本併用群で ALGLU/プラセボ群に比べて改善する傾向が示されている。ERT 未治療例では、6MWD や座位%FVC の変化量は本併用群と ALGLU/プラセボ群で大きな違いは認められなかった。

表 46 ERT 治療歴の有無別の座位%FVC の投与 52 週時のベースラインからの変化量（03 試験：事後 ITT 集団）

項目	ERT 既治療例		ERT 未治療例	
	本併用群 (65 例)	ALGLU/プラセボ群 (30 例)	本併用群 (20 例)	ALGLU/プラセボ群 (7 例)
ベースライン	67.85±19.05 (65 例)	67.48±20.99 (30 例)	80.15±18.69 (20 例)	79.07±22.58 (7 例)
投与 52 週時の変化量	0.07±5.94 (55 例)	-3.54±4.72 (26 例)	-4.66±6.20 (19 例)	-4.00±5.05 (6 例)

単位：％、平均値±標準偏差（評価例数）

その他の主な背景因子別の 6MWD 及び座位%FVC は表 47 のとおりであり、被験者数が少ない集団が多く結果の解釈に限界はあるが、各部分集団別の有効性の結果は全体集団の結果と概ね一致し、本併用の効果が ALGLU/プラセボに比べて大きく劣る集団は特定されなかった。

表 47 被験者背景別の 6MWD と座位%FVC の投与 52 週時のベースラインからの変化量（03 試験：事後 ITT 集団）

項目		6MWD (m)		座位%FVC (%)	
		本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (37 例)	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (37 例)
性別	男性	20.11±47.77 (33 例)	10.94±35.80 (18 例)	-1.97±6.24 (30 例)	-3.71±5.92 (17 例)
	女性	20.88±38.56 (48 例)	5.09±45.70 (18 例)	-0.58±6.39 (44 例)	-3.53±2.99 (15 例)
年齢 (歳)	18 以上 35 未満	39.37±47.00 (17 例)	24.22±50.64 (9 例)	0.53±7.02 (16 例)	-3.00±3.11 (6 例)
	35 以上 50 未満	17.24±41.54 (25 例)	-4.25±45.19 (12 例)	-0.72±4.85 (23 例)	-3.92±5.68 (12 例)
	50 以上 65 未満	20.09±34.31 (29 例)	10.72±29.35 (12 例)	-1.30±6.32 (27 例)	-3.73±4.78 (11 例)
	65 以上	-1.71±49.38 (10 例)	-2.33±16.75 (3 例)	-5.19±7.93 (8 例)	-3.33±5.01 (3 例)
体重 (kg)	40 以上 50 未満	2.77±27.76 (3 例)	-9.60±38.39 (3 例)	1.50±5.07 (3 例)	-4.33±1.26 (3 例)
	50 以上	21.25±42.70 (78 例)	9.62±40.94 (33 例)	-1.25±6.37 (71 例)	-3.55±4.93 (29 例)
6MWD (m)	75 以上 150 未満	-7.93±14.86 (4 例)	-14.41±40.27 (4 例)	4.50±7.99 (4 例)	-8.00±8.05 (4 例)
	150 以上 400 未満	23.38±49.38 (53 例)	7.93±42.56 (20 例)	-1.20±6.18 (49 例)	-3.69±4.24 (18 例)
	400 以上	19.10±22.60 (24 例)	15.65±37.66 (12 例)	-2.07±6.09 (21 例)	-1.75±2.85 (10 例)
座位%FVC (%)	中央値 (70) 未満	14.03±40.04 (41 例)	-6.90±18.74 (17 例)	-0.50±6.61 (36 例)	-3.78±3.33 (16 例)
	中央値 (70) 以上	27.27±43.92 (40 例)	21.36±49.89 (19 例)	-1.75±6.06 (38 例)	-3.47±5.88 (16 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

日本人部分集団での有効性について、症例数は 6 例（本併用群 2 例及び ALGLU/プラセボ群 4 例、全例 ERT 治療歴あり）と限られており、症例ごとの結果にばらつきが認められたものの、全体集団の結果と概ね一致していたことから（表 37、表 42 及び表 43）、日本人部分集団においても本併用の有効性は期待できると考える。

以上の検討から、主要評価項目について本併用の ALGLU/プラセボに対する優越性は検証されなかったものの、6MWD について全体集団の結果では本併用群は ALGLU/プラセボ群を上回る傾向があり、成人 LOPD に対する本併用の有効性は、ALGLU/プラセボ群での結果等との比較に基づけば、臨床的に意義があるものとする。

機構は、以下のように考える。03 試験の結果、主要評価項目である投与 52 週時における 6MWD のベースラインからの変化量について、ALGLU/プラセボに対する本併用の優越性は、ITT 及び事後 ITT の

いずれの集団においても示されなかった。優越性が検証されなかった理由として、ERT 未治療例の ALGLU/プラセボ群の有効性が想定を上回ったことが要因とする申請者の説明については、03 試験の主要評価項目の本併用群と ALGLU/プラセボ群の群間差は推定エフェクトサイズより小さく、03 試験計画時の効果の見積もりが不十分であったと判断せざるを得ないが、一方で、03 試験計画時の限られた情報からは精度高くエフェクトサイズを推定することが困難であったとも考える。また、LOPD の病態、本併用や類薬の臨床試験に実際に組み入れられた患者背景及び各試験の結果を考慮すると、03 試験において ALGLU/プラセボに対する本併用の統計学的な優越性が示されなかった理由に関する申請者の説明は妥当である。非臨床試験で得られた有効性の群間差の臨床的意義は 03 試験においては認められず、03 試験の成績を踏まえると、本併用と ALGLU とで同等の有効性を示すものと推測されることから、本来であれば LOPD を対象に本併用の有効性を評価するのであれば、既承認薬に対する非劣性を検証する試験を実施することが適切であったと考える。しかしながら、海外では LOPD に係る効能・効果で本併用が米国、英国を含む多くの国又は地域で承認されており、かつ国内の LOPD 患者数は非常に限られていることから(「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等」の項を参照)、ALGLU/プラセボを対照として本併用の有効性を統計学的に検証する臨床試験を再度実施することは困難と考えられる。また、03 試験で得られた有効性をみると、全体集団での本併用群における運動機能(6MWD)及び呼吸機能(座位%FVC)に関する結果(表 42 及び表 43)は、ALGLU/プラセボ群と比較して点推定値では上回っており、特に臨床的に ALGLU での治療に課題が生じていると想定される ERT 既治療例では ALGLU/プラセボ群と比較してより効果が大きい傾向が本併用群において示されている(表 44 及び表 46)。さらに、ERT 未治療例において、事後 ITT 集団の結果からは ALGLU/プラセボ群と比較して大きく劣る結果ではなく、6MWD についてはベースラインに比較して改善する傾向が認められたこと等を踏まえると、本併用の有効性が既承認薬より劣ることを示す結果ではない。これらの状況に鑑み LOPD 患者を対象として本併用と既承認薬の有効性に臨床的差がないことを検証する試験を改めて実施することなく、得られている 03 試験成績を踏まえ、現時点で ALGLU 等に並ぶ LOPD に対する治療選択肢の一つとして本併用を医療現場に提供することは可能と判断した。加えて、日本人の有効性について、症例数が少なく結果の解釈には限界があるものの、主要評価項目及び副次評価項目について全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。以上より、日本人の成人 LOPD 患者における本併用の有効性は期待できると判断する。

以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.2 長期投与時の有効性について

申請者は、本併用の長期投与時の有効性について、03 試験及び 07 試験の結果から、以下のように説明した。

03 試験及び 07 試験(OLE-ES 集団(外れ値の被験者を除く))における、6MWD の 03 試験のベースラインからの変化量の推移は、図 7 のとおりであり、本併用継続例では 07 試験の開始(投与 52 週時)以降も投与 104 週時まで維持された。本併用切替例では、6MWD (m) のベースラインからの変化量は 07 試験の開始(投与 52 週時)から投与 104 週時までの推移は概ね維持する傾向であった。

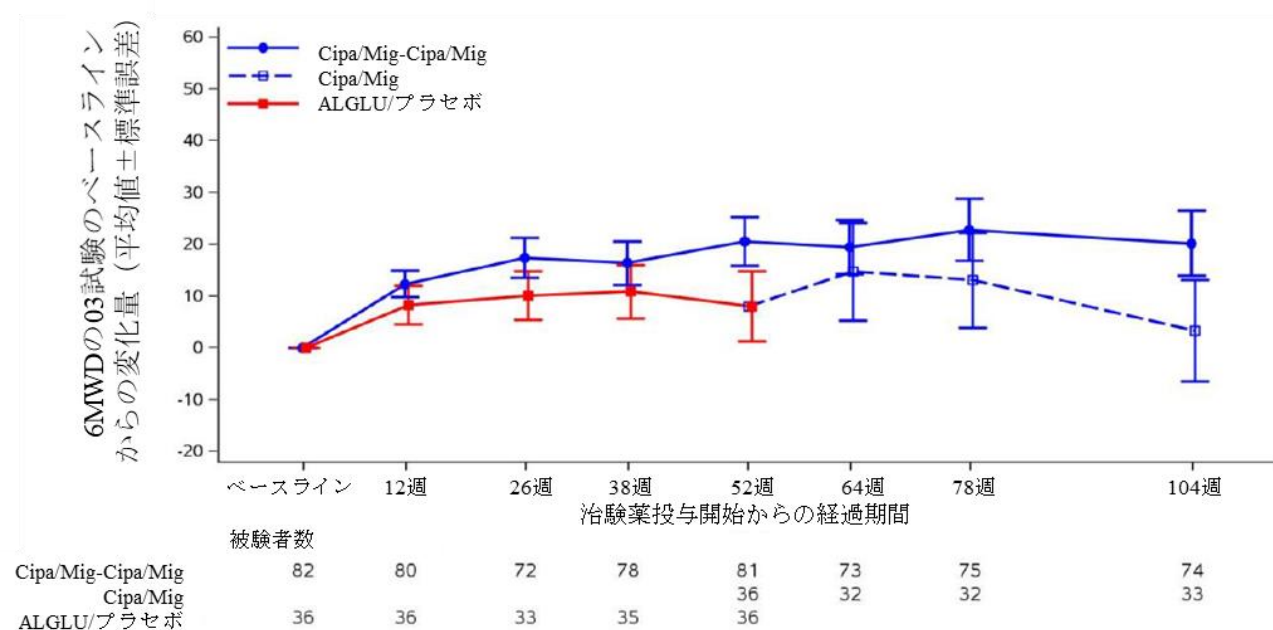


図7 6MWDの03試験のベースラインからの変化量 (平均値±標準誤差) (07試験: OLE-ES (外れ値の被験者を除く))

03試験及び07試験 (OLE-ES 集団 (外れ値の被験者を除く)) における座位%FVC の03試験のベースラインからの変化量の推移は、図8のとおりであり、本併用継続例では07試験の開始 (投与52週時) 以降、投与104週時まで概ね維持された。本併用切替例では、座位%FVC のベースラインからの変化量は07試験の開始 (投与52週時) 以降、変動はあるものの、投与104週時は投与52週時と同程度であった。

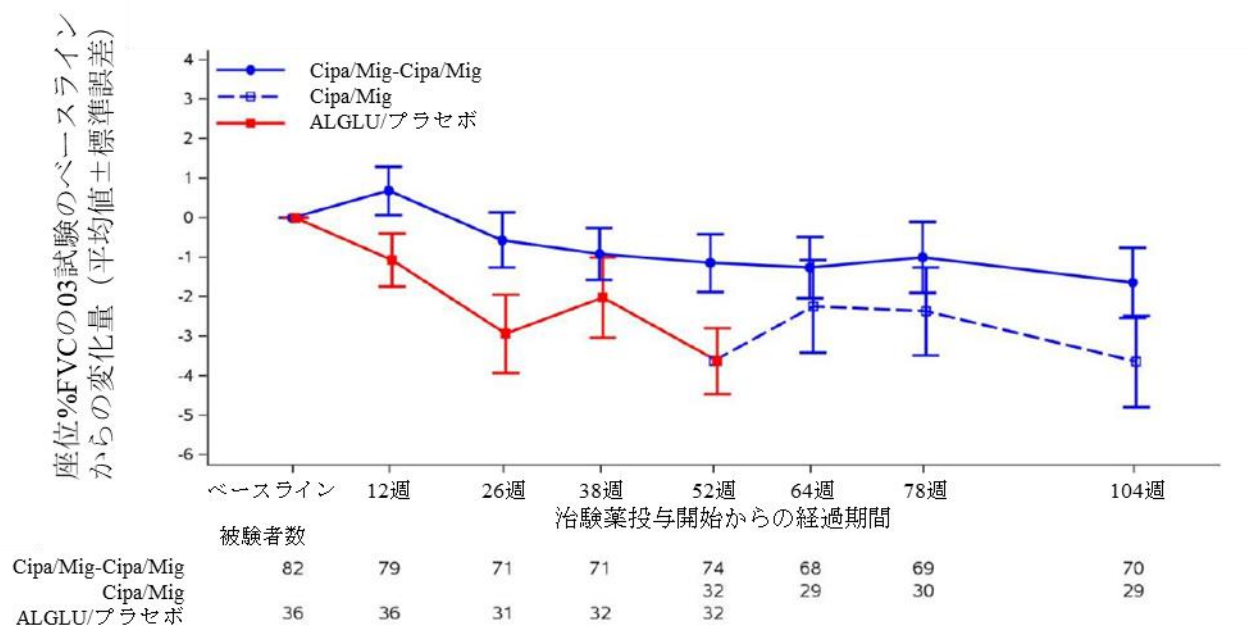


図8 座位%FVC の03試験のベースラインからの変化量 (平均値±標準誤差) (07試験: OLE-ES (外れ値の被験者を除く))

日本人部分集団について、症例別の 6MWD と座位%FVC の 03 試験のベースラインからの変化量（投与 52 週時以降の推移）は、表 48 のとおりであった。症例によりばらつきが認められたものの、6MWD と座位%FVC のいずれも、本併用継続例と本併用切替例ともに投与 104 週時まで、概ね維持されていた。

表 48 日本人の症例別の 6MWD と%FVC の 03 試験のベースラインからの変化量（07 試験、日本人部分集団）

評価項目	測定時点	本併用継続例		本併用切替例			
		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
6MWD (m)	投与 52 週時の変化量	1.8	173.5	34.7	-12.4	17.35	-33
	投与 64 週時の変化量	-5.8	179.5	46.5	-5	2.8	-51.5
	投与 78 週時の変化量	0.5	185.5	45.5	-26.9	-	-33.5
	投与 104 週時の変化量	-16.9	179.5	55.5	-3.7	-	-21.5
	測定時点	本併用継続例		本併用切替例			
		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
座位%FVC (%)	投与 52 週時の変化量	7	1.5	-4.5	2	-7	-5.5
	投与 64 週時の変化量	5	5.5	-5.5	-2	-11	-3.5
	投与 78 週時の変化量	9	2.5	-5.5	1	-	-1.5
	投与 104 週時の変化量	5	5.5	0.5	-1	-	-1.5

- : 該当なし

以上の 03 試験及び 07 試験の結果に加え、PD（CK 及び尿中 HEX4 のベースラインからの変化量）については、本併用により長期間に亘って作用が維持していること（「6.2.1.3 国際共同第 III 相継続試験」の項を参照）等も考慮すると、本併用による長期に亘る有効性が示されたものと考えられる。

機構は、以下のように考える。本併用が 104 週を超えて投与された場合の十分な情報は得られておらず、また、既存の ERT 療法を継続した際には LOPD の疾患の進行に伴い有効性が減弱する傾向があることから、本併用を 104 週を超えて長期間継続した場合にどの程度の期間臨床的意義がある有効性が維持されるかについては不明であるものの、少なくとも投与開始後 2 年間は概ね有効性が維持することが示唆されているものと考えられる。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明した。LOPD 患者を対象とした 03 試験における有害事象の発現状況は表 49 のとおりであり、本併用群と ALGLU/プラセボ群で有害事象の発現割合は同程度で、認められた事象も ALGLU 投与時に認められる事象と同様であった（表 38）。発現した大部分の有害事象は軽度又は中等度であり、重症度別の有害事象の発現割合に群間で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は ALGLU/プラセボ群 2.6%（1/38 例：脳血管発作）に比較して本併用群 9.4%（8/85 例：アナフィラキシー様反応、大動脈瘤、腸骨骨折、内固定除去、徐脈、ウイルス性筋炎、腹痛/小腸炎/嘔吐、挫傷/皮膚裂傷、各 1 例）で高く、重篤な副作用は本併用群 1 例（アナフィラキシー様反応）に認められ、投与が中止されたが、適切な処置等により回復した。ALGLU/プラセボ群において重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本併用群で 2.4%（2/85 例：アナフィラキシー様反応、悪寒、各 1 例）及び ALGLU/プラセボ群で 2.6%（1/38 例：脳血管発作）に認められ、本併用群の 2 例（アナフィラキシー様反応、悪寒）は副作用とされたが、いずれも転帰は回復であった。ALGLU/プラセボ群で認められた投与中止に至った有害事象である脳血管発作 1 例については、上記の重篤な有害事象として記載した症例であり、因果関係は否定されている。なお、いずれの群においても死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 49 有害事象の発現状況 (03 試験：安全性解析対象集団)

事象名		本併用群 (85 例)	ALGLU 群 (38 例)
すべての有害事象		95.3 (81)	97.4 (37)
すべての副作用		30.6 (26)	36.8 (14)
重篤な有害事象		9.4 (8)	2.6 (1)
投与中止に至った有害事象		2.4 (2)	2.6 (1)
重症度	軽度	42.4 (36)	42.1 (16)
	中等度	43.5 (37)	50.0 (19)
	重度	9.4 (8)	5.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

既存の Mig 製剤 (ブレーザベスカプセル 100 mg) の既知の副作用として知られている胃腸障害、振戦及び末梢性ニューロパチーの有害事象の発現状況を検討したところ、表 50 のとおりであった。胃腸障害 (SOC) について、本併用群と ALGLU/プラセボ群で発現状況に大きな違いは認められなかった。認められた大部分の事象は軽度又は中等度であり、重篤な事象は、本併用群 1 例 (腹痛/小腸炎/嘔吐) に認められたが、副作用は認められなかった。ALGLU/プラセボ群に重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。振戦 (PT) が本併用群においてのみ 2 例に認められ、うち 1 例は副作用とされたが、軽度の事象かつ転帰は回復であった。末梢性ニューロパチー (PT) はいずれの群でも認められなかった。以上を踏まえると、既存の Mig 製剤における既知のリスクについて、03 試験では本併用と ALGLU/プラセボ群で大きな違いは認められなかった。なお、ALGLU の既知の副作用として知られている IAR、過敏症及び免疫複合体関連反応については、「7.R.2.1 IAR 及び過敏症」及び「7.R.2.2 抗体産生による影響」の項で議論する。

表 50 既存の Mig 製剤での既知のリスク (胃腸障害、振戦、末梢性ニューロパチー) の有害事象の発現状況 (03 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)
胃腸障害 (SOC)	32.9 (28)	44.7 (17)
下痢	12.9 (11)	10.5 (4)
悪心	11.8 (10)	21.1 (8)
腹部膨満	5.9 (5)	5.3 (2)
嘔吐	5.9 (5)	2.6 (1)
上腹部痛	4.7 (4)	7.9 (3)
腹痛	3.5 (3)	7.9 (3)
鼓腸	3.5 (3)	5.3 (2)
振戦 (PT)	2.4 (2)	0 (0)
末梢性ニューロパチー (PT)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

日本人部分集団 (本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例) に発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

被験者背景別の安全性に関して、02 試験、03 試験及び 07 試験において本併用が投与された全被験者での併合解析 (151 例) における ERT 治療歴の有無別の有害事象の発現状況を検討した結果、表 51 のとおりであった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、ERT 既治療例で ERT 未治療例と比較して高く、ERT 既治療例で認められた 7 例中 6 例 (蕁麻疹 2 例、アナフィラキシー様反応、悪寒、蕁麻疹/低血圧、アナフィラキシー反応、各 1 例) が副作用とされ、うち 4 例 (蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、蕁麻疹/低血圧、アナフィラキシー反応) は重篤であったが、いずれの副作用も転帰は回復であった。併合解析における ERT 治療歴の有無別の個別の有害事象の発現状況及び 10%以上に認められた有害事象は表 51 及び表 52 のとおりであり、両集団間で発現状況に大きな違いは認められなかった。なお、性別、

年齢及び体重別の有害事象の発現状況についても検討したが、特段リスクが高い集団は特定されなかった。

表 51 本併用が投与された全被験者における有害事象の発現状況
(併合解析対象集団、データカットオフ日：2020年11月15日)

事象名		ERT 既治療例 (117 例)	ERT 未治療例 (34 例)	本併用全被験者 (151 例)
すべての有害事象		99.1 (116)	97.1 (33)	98.7 (149)
すべての副作用		44.4 (52)	58.8 (20)	47.7 (72)
重篤な有害事象		20.5 (24)	23.5 (8)	21.2 (32)
投与中止に至った有害事象		6.0 (7)	0 (0)	4.6 (7)
重症度	軽度	29.9 (35)	26.5 (9)	29.1 (44)
	中等度	51.3 (60)	58.8 (20)	53.0 (80)
	重度	17.9 (21)	11.8 (4)	16.6 (25)
IAR ^{a)}		30.8 (36)	41.2 (14)	33.1 (50)
過敏症/アナフィラキシー ^{b)}		41.9 (49)	61.8 (21)	46.4 (70)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

a) 治験責任医師が注入開始との時間的関係及び事象の性質に基づいて infusion reaction と判断した事象

b) MedDRA SMQ 過敏症 (広域)、アナフィラキシー反応 (広域) 及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック (広域) に該当する事象

表 52 本併用が投与された被験者の 10%以上に認められた有害事象
(併合解析対象集団、データカットオフ日：2020年11月15日)

事象名	ERT 治療歴あり (117 例)		ERT 治療歴なし (34 例)		本併用全被験者 (151 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	99.1 (116)	44.4 (52)	97.1 (33)	58.8 (20)	98.7 (149)	47.7 (72)
転倒	47.0 (55)	0 (0)	32.4 (11)	0 (0)	43.7 (66)	0 (0)
頭痛	35.9 (42)	12.0 (14)	35.3 (12)	20.6 (7)	35.8 (54)	13.9 (21)
関節痛	34.2 (40)	0.9 (1)	26.5 (9)	2.9 (1)	32.5 (49)	1.3 (2)
上咽頭炎	25.6 (30)	0 (0)	32.4 (11)	0 (0)	27.2 (41)	0 (0)
筋肉痛	25.6 (30)	3.4 (4)	26.5 (9)	0 (0)	25.8 (39)	2.6 (4)
四肢痛	22.2 (26)	0.9 (1)	26.5 (9)	0 (0)	23.2 (35)	0.7 (1)
背部痛	22.2 (26)	0 (0)	23.5 (8)	0 (0)	22.5 (34)	0 (0)
下痢	18.8 (22)	7.7 (9)	32.4 (11)	14.7 (5)	21.9 (33)	9.3 (14)
悪心	19.7 (23)	6.8 (8)	26.5 (9)	8.8 (3)	21.2 (32)	7.3 (11)
疲労	18.8 (22)	7.7 (9)	23.5 (8)	11.8 (4)	19.9 (30)	8.6 (13)
口腔咽頭痛	13.7 (16)	0 (0)	23.5 (8)	0 (0)	15.9 (24)	0 (0)
尿路感染	12.8 (15)	0 (0)	23.5 (8)	0 (0)	15.2 (23)	0 (0)
筋痙攣	12.8 (15)	3.4 (4)	20.6 (7)	5.9 (2)	14.6 (22)	4.0 (6)
筋骨格痛	10.3 (12)	0 (0)	23.5 (8)	0 (0)	13.2 (20)	0 (0)
発熱	8.5 (10)	3.4 (4)	29.4 (10)	17.6 (6)	13.2 (20)	6.6 (10)
腹痛	12.0 (14)	4.3 (5)	14.7 (5)	0 (0)	12.6 (19)	3.3 (5)
浮動性めまい	12.8 (15)	2.6 (3)	11.8 (4)	2.9 (1)	12.6 (19)	2.6 (4)
上気道感染	10.3 (12)	0 (0)	20.6 (7)	0 (0)	12.6 (19)	0 (0)
ワクチン接種合併症	12.8 (15)	0 (0)	11.8 (4)	0 (0)	12.6 (19)	0 (0)
COVID-19	8.5 (10)	0 (0)	23.5 (8)	0 (0)	11.9 (18)	0 (0)
挫傷	10.3 (12)	0 (0)	17.6 (6)	0 (0)	11.9 (18)	0 (0)
咳嗽	8.5 (10)	1.7 (2)	20.6 (7)	0 (0)	11.3 (17)	1.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

本併用の長期投与時の安全性について、02 試験、03 試験及び 07 試験で本併用が実施された全被験者 (151 例) での併合解析における発現時期別の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、有害事象、副作用及び IAR の発現割合は投与開始後 6 カ月間が最も高く、投与期間が長期になるにつれて有害事象及び副作用が多く発現するようになる傾向は認められなかった。

表 53 本併用投与された被験者の発現時期別の有害事象の発現状況
(併合解析対象集団、データカットオフ日：20 年 月 日)

事象名	0～6 カ月 (151 例)	6～12 カ月 (145 例)	12～18 カ月 (142 例)	18～24 カ月 (116 例)	24 カ月以上 (105 例)
すべての有害事象	86.8 (131)	84.8 (123)	76.1 (108)	70.7 (82)	72.4 (76)
すべての副作用	33.1 (50)	17.9 (26)	15.5 (22)	9.5 (11)	14.3 (15)
重篤な有害事象	6.6 (10)	4.8 (7)	4.2 (6)	4.3 (5)	7.6 (8)
投与中止に至った有害事象	2.6 (4)	0.7 (1)	0.7 (1)	0	1.0 (1)
IAR ^{a)}	19.9 (30)	12.4 (18)	7.7 (11)	7.8 (9)	10.5 (11)
過敏症/アナフィラキシー ^{b)}	18.5 (28)	13.8 (20)	16.2 (23)	6.9 (8)	19.0 (20)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

a) 治験責任医師が注入開始との時間的關係及び事象の性質に基づいて infusion reaction と判断した事象

b) MedDRA SMQ 過敏症 (広域)、アナフィラキシー反応 (広域) 及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック (広域) に該当する事象

以上より、臨床試験の本併用で認められた有害事象は、ALGLU と比較して大きく異なるものではなく、本併用の安全性は忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験 (02 試験、03 試験及び 07 試験) において発現した主な有害事象は、ALGLU で既知の事象であり、03 試験の結果から本併用群と ALGLU/プラセボ群とで有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。併合解析の結果から、本併用例の ERT 既治療例では ERT 未治療例と比較して投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、重篤な副作用も含まれていたが、投与中止に至った副作用はアナフィラキシー反応を含む IAR の症状として既知の事象であり、いずれも適切な処置を行うことで回復した症例であった。日本人部分集団の安全性について、症例数は限られてはいるが、03 試験の日本人部分集団と全体集団との間には、有害事象の発現状況に臨床的に大きな問題となる違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念は認められていない。以上の検討に加え、本併用投与時に注目すべき有害事象として、IAR 及び過敏症、並びに抗体産生による影響について 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 で個別に検討した結果、既承認薬の ALGLU の使用方法と同様に使用することで、臨床的に本併用の安全性は管理可能である。

以上を踏まえ、認められた有効性を考慮すると、適切な注意喚起をした上であれば本併用の安全性は許容可能と判断した。

7.R.2.1 IAR 及び過敏症

申請者は、以下のように説明した。03 試験及び本併用例での併合解析で認められた IAR²⁸⁾の発現状況は表 54 及び表 55 のとおりであった。03 試験について、本併用群と ALGLU/プラセボ群で、IAR の発現割合に大きな違いはなかった。認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象は本併用群で 3.5% (3/85 例：呼吸困難/潮紅、アナフィラキシー様反応、蕁麻疹/そう痒症/悪寒) に認められたが、いずれも転帰は回復であった。ALGLU/プラセボ群において重度の事象は認められなかった。重篤な IAR は、03 試験では本併用群で 1.2% (1/85 例：アナフィラキシー様反応) に認められ、ALGLU/プラセボ群では認められなかった。本併用群での 1 例 (アナフィラキシー様反応) は、全身性そう痒症、蕁麻疹、呼吸困難、浮動性めまい、徐脈及び低血圧を伴い、投与を中止し適切な処置により回復したが、その後試験を中止した。投与中止に至った IAR は、03 試験では本併用群で 2 例 (アナフィラキシー様反応、悪寒) 認められ、ALGLU/プラセボ群では認められなかった。本併用群で認められた 2 例のうち 1 例 (アナフィラキシー様反応) は重篤な事象であったが、いずれの事象も適切な処置等により回復した。

28) 治験責任医師による、PT に関わらず、注入開始との時間的關係及び事象の性質に基づき infusion reaction と判断された事象。

本併用例での併合解析について、重篤な IAR の発現割合は 4.6% (7/151 例：咽頭浮腫/蕁麻疹、発熱、悪寒/呼吸困難/喘鳴/蕁麻疹/潮紅/咳嗽、失神寸前の状態、アナフィラキシー様反応、蕁麻疹/低血圧、アナフィラキシー反応) であり、うち 3 例 (蕁麻疹、アナフィラキシー様反応及びアナフィラキシー反応各 1 例) は投与中止、1 例 (失神寸前の状態) は Cipa の減量に至ったが、いずれも適切な処置等により回復した。投与中止に至った IAR は 4.0% (6/151 例：蕁麻疹 2 例、アナフィラキシー様反応、悪寒、蕁麻疹/低血圧、アナフィラキシー反応) に認められたが、いずれも適切な処置等により回復した。また、ERT の治療歴の有無別の IAR の発現状況に、臨床的に問題となるような大きな違いは認められなかった。

表 54 IAR の発現状況 (03 試験及び併合解析：安全性解析対象集団)

項目	03 試験		併合解析		
	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)	ERT 既治療 (117 例)	ERT 未治療 (34 例)	全症例 (151 例)
すべての IAR	24.7 (21)	26.3 (10)	30.8 (36)	41.2 (14)	33.1 (50)
重篤な IAR	1.2 (1)	0 (0)	4.3 (5)	5.9 (2)	4.6 (7)
投与中止に至った IAR	2.4 (2)	0 (0)	5.1 (6)	0 (0)	4.0 (6)
IAR の重症度	軽度	14.1 (12)	21.1 (8)	14.5 (17)	17.9 (27)
	中等度	7.1 (6)	5.3 (2)	13.7 (16)	11.8 (4)
	重度	3.5 (3)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

表 55 主な IAR の発現状況 (03 試験及び併合解析：安全性解析対象集団)

事象名	03 試験		併合解析		
	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)	ERT 治療歴あり (117 例)	ERT 治療歴なし (34 例)	本併用 (151 例)
すべての IAR	24.7 (21)	26.3 (10)	30.8 (36)	41.2 (14)	33.1 (50)
頭痛	3.5 (3)	5.3 (2)	9.4 (11)	11.8 (4)	9.9 (15)
発熱	2.4 (2)	2.6 (1)	2.6 (3)	17.6 (6)	6.0 (9)
悪寒	2.4 (2)	0 (0)	4.3 (5)	8.8 (3)	5.3 (8)
悪心	0 (0)	5.3 (2)	3.4 (4)	8.8 (3)	4.6 (7)
蕁麻疹	1.2 (1)	0 (0)	6.0 (7)	0 (0)	4.6 (7)
そう痒症	2.4 (2)	2.6 (1)	4.3 (5)	2.9 (1)	4.0 (6)
疲労	0 (0)	5.3 (2)	2.6 (3)	5.9 (2)	3.3 (5)
呼吸困難	2.4 (2)	0 (0)	1.7 (2)	8.8 (3)	3.3 (5)
浮動性めまい	4.7 (4)	5.3 (2)	2.6 (3)	2.9 (1)	2.6 (4)
上腹部痛	1.2 (1)	2.6 (1)	3.4 (4)	0 (0)	2.6 (4)
下痢	2.4 (2)	0 (0)	1.7 (2)	5.9 (2)	2.6 (4)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	2.9 (1)	2.6 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.23.0

03 試験及び本併用例での併合解析で認められた過敏症関連事象²⁹⁾の発現状況は表 56 及び表 57 のとおりであった。03 試験について、過敏症関連事象の発現割合は本併用群で 25.9% (22/85 例)、ALGLU/プラセボ群で 39.5% (15/38 例) であり、本併用群と ALGLU/プラセボ群で、過敏症関連事象の発現割合に大きな違いはなかった。認められた主な過敏症関連事象は、咳嗽、呼吸困難、発疹、そう痒症及び蕁麻疹であった。発現した事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象は本併用群で 3.5% (3/85 例：アナフィラキシー様反応、呼吸困難/潮紅、そう痒症/蕁麻疹、各 1 例) に認められたが、いずれも転帰は回復であった。重篤な過敏症関連事象として、本併用群で 1.2% (1/85 例：アナフィラキシー様反応) に認められ、投与中止に至ったが、適切な処置により回復した。投与中止に至った過敏症関連事象は、本併用群での上記の 1 例 (アナフィラキシー様反応) であった。ALUGU/プラセボ群で重度、重篤及び投与中止に至った過敏症関連事象は認められなかった。

本併用例での併合解析について、重篤な過敏症関連事象は 3.3% (5/151 例：咽頭浮腫/蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、蕁麻疹/低血圧、アナフィラキシー反応、呼吸困難/喘鳴/蕁麻疹/潮紅/咳嗽/悪寒) に認め

29) MedDRA SMQ 過敏症 (狭域及び広域) 及びアナフィラキシー反応 (狭域及び広域) に該当する事象。

られ、1 例（呼吸困難/喘鳴/蕁麻疹/潮紅/咳嗽）を除き投与中止に至ったが、いずれの事象も適切な処置により回復した。投与中止に至った過敏症関連事象は 3.3%（5/151 例：蕁麻疹 2 例、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー反応、蕁麻疹/低血圧各 1 例）に認められたが、いずれも転帰は回復であった。また、ERT の治療歴の有無別の過敏症関連事象の発現状況に、臨床的に問題となるような大きな違いは認められなかった。

表 56 過敏症関連事象の発現状況（03 試験及び併合解析：安全性解析対象集団）

項目		03 試験		併合解析		
		本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)	ERT 既治療 (117 例)	ERT 未治療 (34 例)	全症例 (151 例)
すべての過敏症関連事象		25.9 (22)	39.5 (15)	41.9 (49)	61.8 (21)	46.4 (70)
過敏症関連事象の副作用		10.6 (9)	7.9 (3)	16.2 (19)	17.6 (6)	16.6 (25)
重篤な過敏症関連事象		1.2 (1)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)	3.3 (5)
投与中止に至った過敏症関連事象		1.2 (1)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)	3.3 (5)
重症度	軽度	17.6 (15)	34.2 (13)	23.9 (28)	47.1 (16)	29.1 (44)
	中等度	4.7 (4)	5.3 (2)	14.5 (17)	14.7 (5)	14.6 (22)
	重度	3.5 (3)	0 (0)	3.4 (4)	0 (0)	2.6 (4)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.23.0

表 57 主な過敏症関連事象の発現状況（03 試験及び併合解析：安全性解析対象集団）

事象名	03 試験		併合解析		
	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)	ERT 既治療 (117 例)	ERT 未治療 (34 例)	全症例 (151 例)
すべての過敏症関連事象	25.9 (22)	39.5 (15)	41.9 (49)	61.8 (21)	46.4 (70)
咳嗽	4.7 (4)	0 (0)	8.5 (10)	20.6 (7)	11.3 (17)
呼吸困難	7.1 (6)	2.6 (1)	8.5 (10)	8.8 (3)	8.6 (13)
発疹	2.4 (2)	7.9 (3)	6.0 (7)	11.8 (4)	7.3 (11)
そう痒症	2.4 (2)	7.9 (3)	6.0 (7)	5.9 (2)	6.0 (9)
蕁麻疹	1.2 (1)	0 (0)	6.8 (8)	0 (0)	5.3 (8)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.23.0

以上のとおり、IAR 及びアナフィラキシーを含む過敏症について、03 試験においては、本併用群で重篤な事象としてアナフィラキシー様反応が発現したが、適切な処置により回復していることも考慮すると、本併用と ALGLU とで臨床的に問題となるようなリスクの違いは認められず、本併用の忍容性はあると考える。添付文書等においては、ALGLU と同様に IAR 及び過敏症について注意喚起する。

機構は、以下のように考える。IAR 及び過敏症関連事象について、03 試験の結果から、ALGLU/プラセボ群に比較して本併用群で IAR 及び過敏症の発現割合が高い傾向は認められず、認められた IAR 及び過敏症は概ね軽度又は中等度であった（表 54～表 57）。また、本併用群のみで重篤な事象及び投与中止に至った事象が認められたものの、いずれも適切な処置等により回復している。したがって、IAR 及び過敏症のリスクについては、既存の ALGLU の注意喚起と同様に、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うことや、重篤な IAR 及びアナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと等を添付文書等で注意喚起することにより管理可能と考える。

7.R.2.2 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明した。03 試験及び本併用の併合解析における抗 rhGAA 抗体が陽性の被験者の割合、及び各中和抗体が陽性の被験者の割合は表 58 のとおりであり、本併用群及び ALGLU/プラセボ群で抗 rhGAA 抗体の発現割合に大きな違いは認められなかった。中和抗体について、4-MU- α -Glc 及びグリコーゲンの加水分解反応を阻害する中和抗体の陽性例は、本併用群で ALGLU/プラセボ群に比

較して高い傾向が認められた。本併用及び ALGLU/プラセボ投与のいずれであっても、ERT 既治療例においては、ベースライン時には ERT 未治療例と比較して抗 rhGAA 抗体及び中和抗体が陽性の被験者の割合が高かったが、投与開始後の各抗体陽性の被験者の割合に ERT 未治療と ERT 既治療例の間で大きな違いは認められなかった。

表 58 抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の陽性の被験者の割合（安全性解析対象集団）

項目	測定時点	03 試験				併合解析	
		本併用群		ALGLU/プラセボ群			
		ERT 既治療例	ERT 未治療例	ERT 既治療例	ERT 未治療例	ERT 既治療例	ERT 未治療例
抗 rhGAA 抗体	ベースライン時	84.6 (55/65)	15.0 (3/20)	73.3 (22/30)	0 (0/8)	83.8 (98/117)	11.8 (4/34)
	投与開始後 ^{a)}	89.2 (58/65)	95.0 (19/20)	83.3 (25/30)	100 (8/8)	95.7 (112/117)	100 (34/34)
中和抗体 (4-MU- α -Glc) ^{b)}	ベースライン時	14.5 (8/55)	0 (0/3)	0 (0/22)	—	10.3 (12/117)	0 (0/34)
	投与開始後 ^{a)}	44.8 (26/58)	21.1 (4/19)	4.0 (1/25)	0 (0/8)	53.0 (62/117)	38.2 (13/34)
中和抗体 (グリコーゲン) ^{c)}	ベースライン時	14.5 (8/55)	0 (0/3)	4.5 (1/22)	—	8.6 (10/117)	0 (0/34)
	投与開始後 ^{a)}	39.7 (23/58)	26.3 (5/19)	4.0 (1/25)	0 (0/8)	45.3 (53/117)	38.2 (13/34)
中和抗体 (CI-MPR) ^{d)}	ベースライン時	45.5 (25/55)	0 (0/3)	50.0 (11/22)	—	34.2 (40/117)	0 (0/34)
	投与開始後 ^{a)}	87.9 (51/58)	68.4 (13/19)	80.0 (20/25)	50.0 (4/8)	81.2 (95/117)	79.4 (27/34)

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) 03 試験は投与開始後いずれかの時点で陽性となった被験者、併合解析はベースラインを含むいずれかの時点で陽性となった被験者の結果

b) 4-MU- α -Glc の加水分解反応を阻害する中和抗体

c) グリコーゲンの加水分解反応を阻害する中和抗体

d) CI-MPR への Cipa 又は ALGLU の結合を阻害する中和抗体

抗 rhGAA 抗体と、IAR、過敏症等の免疫原性に関連する有害事象との関連について、抗 rhGAA 抗体陰性例が少なく抗 rhGAA 抗体の有無別での結果の解釈は困難であったため、抗 rhGAA 抗体のピーク抗体価との関連について検討した。本併用例での併合解析において、抗 rhGAA 抗体のピーク抗体価別の有害事象の発現状況については表 59 のとおりであり、ERT の治療歴の有無に関わらず、ピーク抗体価により有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 59 抗 rhGAA 抗体の有無別及びピーク抗体価別の有害事象の発現状況（02 試験、03 試験及び 07 試験の併合解析）

事象名	ERT 既治療（117 例）		ERT 未治療（34 例）		全被験者（151 例）	
	ピーク抗体価 <409600	ピーク抗体価 >409600	ピーク抗体価 <409600	ピーク抗体価 >409600	ピーク抗体価 <409600	ピーク抗体価 >409600
すべての有害事象	100 (62)	100 (20)	100 (22)	100 (5)	100 (84)	100 (25)
副作用	50.0 (31)	65.0 (13)	63.6 (14)	80.0 (4)	53.6 (45)	68.0 (17)
重篤な有害事象	24.2 (15)	15.0 (3)	27.3 (6)	40.0 (2)	25.0 (21)	20.0 (5)
投与中止に至った有害事象	4.8 (3)	20.0 (4)	0 (0)	0 (0)	3.6 (3)	16.0 (4)
IAR ^{a)}	37.1 (23)	60.0 (12)	50.0 (11)	60.0 (3)	40.5 (34)	60.0 (15)
過敏症関連事象 ^{b)}	48.4 (30)	75.0 (15)	72.7 (16)	100 (5)	54.8 (46)	80.0 (20)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.23.0

a) 治験責任医師が注入開始との時間的関係及び事象の性質に基づいて infusion reaction と判断した事象

b) MedDRA SMQ 過敏症（広域）、アナフィラキシー反応（広域）及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック（広域）

また、ALGLUにおいて免疫複合体関連反応（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）の発現が報告されており、当該事象を発現した患者では、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ことから（マイオザイム点滴静注用50mg添付文書）、本併用における免疫複合体関連反応が発現する可能性について検討した。03試験及び併合解析における免疫複合体関連反応を示唆する有害事象³⁰⁾の発現状況は、表60のとおりであった。

30) 以下に該当する PT：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、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

表 60 免疫複合体関連反応を示唆する有害事象 (03 試験及び併合解析：安全性解析対象集団)

事象名	03 試験		併合解析		
	本併用群 (85 例)	ALGLU/プラセボ群 (38 例)	ERT 既治療 (117 例)	ERT 未治療 (34 例)	全被験者 (151 例)
免疫複合体関連反応を示唆する有害事象	30.6 (26)	31.6 (12)	52.1 (61)	47.1 (16)	51.0 (77)
上記のうち、副作用	1.2 (1)	2.6 (1)	3.4 (4)	2.9 (1)	3.3 (5)
関節痛	15.3 (13)	13.2 (5)	34.2 (40)	26.5 (9)	32.5 (49)
筋肉痛	16.5 (14)	13.2 (5)	25.6 (30)	26.5 (9)	25.8 (39)
インフルエンザ様疾患	4.7 (4)	0 (0)	6.0 (7)	2.9 (1)	5.3 (8)
血尿	3.5 (3)	0 (0)	4.3 (5)	2.9 (1)	4.0 (6)
関節炎	1.2 (1)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)	3.3 (5)
リンパ節症	1.2 (1)	0 (0)	0.9 (1)	8.8 (3)	2.6 (4)
蛋白尿	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)	5.9 (2)	1.3 (2)
皮膚病変	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.23.0

03 試験において認められた免疫複合体関連反応を示唆する有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、重度の事象は認められなかった。本併用群と ALGLU/プラセボ群で免疫複合体関連反応を示唆する有害事象の発現状況に大きな違いは認められず、各群 1 例 (いずれも筋肉痛) が副作用と判断されたが、いずれも転帰は回復であった。免疫複合体関連反応を示唆する有害事象では、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。併合解析において、認められた事象のうち重度の事象は 0.7% (1/151 例：関節痛) であり、転帰は未回復であったが、重度の副作用は認められなかった。

有効性について、6MWD や座位%FVC のベースラインからの変化量の結果に対し、抗 rhGAA 抗体及び中和抗体の発現は臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった (表 61)。

表 61 抗 rhGAA 抗体又は中和抗体の陽性^{a)}又は陰性別における 6MWD 及び座位%FVC のベースラインからの変化量 (02 試験、03 試験及び 07 試験の併合データ)

項目		6MWD (m)			
		投与 52 週時のベースラインからの変化量		投与 104 週時のベースラインからの変化量	
		ERT 既治療	ERT 未治療	ERT 既治療	ERT 未治療
抗 rhGAA 抗体	陽性	19.63±42.34 (74 例)	38.89±45.66 (26 例)	16.93±55.58 (66 例)	42.70±47.5 (24 例)
	陰性	26.65±39.03 (3 例)	—	2.32±50.19 (3 例)	—
中和抗体 (4-MU- α -Glc) ^{b)}	陽性	23.42±41.69 (45 例)	57.30±49.23 (11 例)	16.81±51.78 (44 例)	55.87±62.1 (10 例)
	陰性	13.74±43.4 (29 例)	25.38±39.12 (15 例)	17.19±63.81 (22 例)	33.29±33.08 (14 例)
中和抗体 (グリコーゲン) ^{c)}	陽性	23.13±43.56 (40 例)	48.59±49.62 (10 例)	14.98±51.04 (39 例)	46.58±63.89 (9 例)
	陰性	15.51±41.13 (34 例)	32.82±43.54 (16 例)	19.76±62.46 (27 例)	40.37±36.86 (15 例)
中和抗体 (CI-MPR) ^{d)}	陽性	21.02±42.77 (66 例)	43.95±41.17 (20 例)	16.31±57.17 (59 例)	50.47±42.96 (19 例)
	陰性	8.09±39.31 (8 例)	22.00±59.48 (6 例)	22.23±42.87 (7 例)	13.15±57.36 (5 例)
項目		座位%FVC (%)			
		投与 52 週時のベースラインからの変化量		投与 104 週時のベースラインからの変化量	
		ERT 既治療 (117 例)	ERT 未治療 (34 例)	ERT 既治療 (117 例)	ERT 未治療 (34 例)
抗 rhGAA 抗体	陽性	−0.17±6.05 (68 例)	−2.78±7.43 (25 例)	−0.20±7.66 (63 例)	−2.35±7.38 (23 例)
	陰性	−1.17±0.76 (3 例)	—	−2.50±5.68 (3 例)	—
中和抗体 (4-MU- α -Glc) ^{b)}	陽性	0.62±6.12 (41 例)	−3.85±7.19 (10 例)	0.73±8.74 (39 例)	−5.11±6.18 (9 例)
	陰性	−1.37±5.85 (27 例)	−2.07±7.75 (15 例)	−1.71±5.29 (24 例)	−0.57±7.75 (14 例)
中和抗体 (グリコーゲン) ^{c)}	陽性	0.49±6.34 (36 例)	−4.17±6.95 (9 例)	1.60±8.39 (35 例)	−4.12±6.23 (8 例)
	陰性	−0.91±5.71 (32 例)	−2.00±7.8 (16 例)	−2.45±6.05 (28 例)	−1.40±7.97 (15 例)
中和抗体 (CI-MPR) ^{d)}	陽性	0.02±6.15 (60 例)	−1.30±7.42 (20 例)	−0.43±7.77 (57 例)	−0.78±6.31 (18 例)
	陰性	−1.56±5.37 (8 例)	−8.70±3.85 (5 例)	2.00±6.70 (6 例)	−8.00±8.92 (5 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) ベースラインを含む試験期間中のいずれかの時点で採取された検体が陽性であった場合に陽性と定義

b) 4-MU- α -Glc の加水分解反応を阻害する中和抗体

c) グリコーゲンの加水分解反応を阻害する中和抗体

d) CI-MPR への Cipa 又は ALGLU の結合を阻害する中和抗体

以上より、抗 rhGAA 抗体や中和抗体の発現と、本併用投与時の IAR 及び過敏症等の有害事象の発現状況、並びに有効性の結果との間には明確な関連性は認められなかった。

機構は、以下のように考える。併合解析の結果から、本併用が投与された被験者のほとんどで抗 rhGAA 抗体陽性を示し、抗 rhGAA 抗体のピーク抗体価が高い集団においては、IAR や過敏症関連事象の発現割合が高い傾向が認められたが、これらのリスクに対しては、「7.R.2.1 IAR 及び過敏症」の項での議論のとおり、適切な処置を行うこと等を添付文書等で注意喚起することにより本剤の IAR 及び過敏症のリスクは管理可能と考えられ、現時点では抗 rhGAA 抗体産生による安全性上の明らかな懸念は認められていないものとする。また、特に抗体陰性例の症例数は限られているが、中和抗体の有無別の有効性に特段の懸念は示されていない。したがって、現時点では添付文書等において抗体産生に関連する注意喚起は不要と判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明した。ポンペ病に対する現在の治療法として、rhGAA 製剤である ALGLU 及び AVAL が本邦において既に承認されている。ALGLU は多くの LOPD 患者で有効であり、運動機能、筋力及び肺機能が改善するが、2～3 割の患者では改善が得られないとの報告がある (Eur J Neurol 2017; 24: 768-e31.)。AVAL は Cipa と同様に、ALGLU と比較して高い M6P 含量を有するが、AVAL の開発では、ERT 未治療の患者を対象とした第 III 相試験において ALGLU に対する非劣性が検証されている (ネクスピアザイム点滴静注用 100 mg 審査報告書 (令和 3 年 8 月 6 日付け)) を参照)。

03 試験の結果、主要評価項目である投与 52 週時における 6MWD のベースラインからの変化量では優越性は検証されなかったが、点推定値での比較からは ALGLU 群と比較して本併用群ではより改善する傾向を示し、重要な副次評価項目である投与 52 週時における座位%FVC のベースラインからの変化量では、ALGLU 群ではベースラインから減少していたのに対し、本併用群ではベースラインが維持された (「7.R.1.1.3 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について」の項を参照)。また、実施された試験結果からは、本併用の安全性プロファイルは ALGLU と同様に、既存の Mig 製剤及び ALGLU とは異なる新たな安全性の懸念は特定されなかった (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。

既存の ERT で治療歴がある LOPD 患者では、疾患の進行に伴う治療抵抗性が生じており、未治療の LOPD 患者と比較してよりアンメット・メディカルニーズが高いと考えるが、03 試験での ERT 既治療の集団において、本併用群は、6MWD と座位%FVC の投与 52 週時のベースラインからの変化量について、ALGLU/プラセボ群と比較してより効果が大きい傾向が示されている (表 44 及び表 46)。ERT 未治療例では、ALGLU/プラセボ群で想定以上の臨床的反応が得られたこと等の理由により、群間では大きな差は認められなかったが、いずれの群でも同程度の臨床的に意味のある 6MWD の改善及び座位%FVC の変化が認められた (「7.R.1.1.3 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について」の項を参照)。また、長期投与時の有効性について、07 試験の結果等から、本併用の効果が 24 カ月以上維持されたことが示され (「7.R.1.2 長期投与時の有効性について」の項を参照)、長期投与に伴う新たな安全性の懸念は特定されなかった (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。

本併用は、他の ERT とは異なり、Mig を併用する必要があるが、Mig の投与頻度も Cipa と同じ 2 週間に 1 回であり、投与は Cipa 投与の 1 時間前の単回のみであることから、大きな患者負担が生じることは想定していない。

以上より、本併用は ERT 未治療の患者に対する治療として ALGLU と同様に有効性が期待でき、また、ALGLU による ERT を実施中の患者で十分な効果が得られない患者に対しては、本併用へ切り変えることで、ALGLU 治療時と比較してより大きな有効性が得られると考える。AVAL との使い分けにつ

いては、直接比較した臨床試験は実施していないことから、有効性の観点から明確に結論づけることは困難であるが、AVAL で十分な効果が得られない場合に、本併用へ切り替えることも可能と考える。

機構は、以下のように考える。成人の LOPD 患者を対象とした 03 試験の結果、本併用は ALGLU/プラセボに対する優越性は検証されなかったが、事後 ITT 集団での主要評価項目及び副次評価項目の結果(表 44 及び表 46)等を踏まえると、ERT の治療歴の有無によらず本併用は ALGLU と同程度の有効性は期待でき(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性も ALGLU と比較して大きく異なる傾向はない(「7.R.2 安全性について」の項を参照)。以上を踏まえると、本併用と AVAL の有効性及び安全性の違いは明確ではなく、また、本併用では既存の ERT と異なり Mig 投与を要するものの、ポンペ病の ERT 未治療例と ERT 既治療例のいずれに対しても使用可能な治療と位置付けることは可能である。以上より、本併用を LOPD に対する新たな治療として医療現場に提供する意義はあり、本併用は既存の治療法に並ぶ、LOPD に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。本併用の臨床的位置付けについては、本治療は 2 剤併用療法であることも考慮した実際の医療現場での投与経験も踏まえて今後判断されるものとする。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明した。LOPD 患者を対象とした検証的試験である 03 試験において、ERT 既治療例及び ERT 未治療例のいずれについても本併用の有効性が示され、認められた有効性を考慮すると安全性も許容可能であった。継続試験である 07 試験において、長期投与時の有効性も維持され(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、長期投与による新たな安全性上の懸念は特定されなかった(「7.R.2 安全性について」の項を参照)。以上を踏まえ、本併用の適応症は、LOPD とすることが適切である。

機構は、以下のように考える。LOPD 患者を対象とした 03 試験の結果等から、LOPD に対する本併用の有効性が示唆され、期待される有効性の大きさを考慮すれば、安全性も許容可能と判断されたことから、本併用の適応症を遅発型ポンペ病とすることは適切である。ただし、03 試験及び 07 試験で得られた有効性及び安全性の結果は、Cipa 及び Mig を併用したときの結果であること、及び Mig 単剤では LOPD に対する治療効果は期待できないことから、効能・効果として、Cipa 及び Mig の併用が必要である旨が明らかとなるよう、設定する必要があると考える。本併用の具体的な効能・効果については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明した。03 試験における Cipa 及び Mig の用法・用量については、非臨床試験及び 02 試験の結果等に基づき、Cipa は 20 mg/kg (静脈内投与)、Mig は 260 mg (経口投与)を Cipa 投与開始 1 時間前(Mig 投与前後 2 時間は絶食)に隔週で併用投与することとし、体重が 40 kg 以上 50 kg 未満の場合、Mig は 195 mg (経口投与)とした(「6.R.2 臨床試験(02/03/07 試験)における Cipa 及び Mig の用法・用量について」の項を参照)。

03 試験及び 07 試験の結果、本併用の有効性(「7.R.1 有効性について」の項を参照)及び安全性(「7.R.2 安全性について」の項を参照)が確認されたことから、本併用の用法・用量は、03 試験及び 07 試験のとおりを設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。03 試験や 07 試験で示された本併用の有効性及び安全性を実臨床で得るために、本併用の用法・用量は、臨床試験に準じて Cipa は 20 mg/kg（静脈内投与）、Mig は 260 mg（経口投与）を Cipa 投与開始 1 時間前（Mig 投与前後 2 時間は絶食）に隔週で併用投与と設定することは適切と判断する。ただし、本併用は Cipa の点滴静注に加え Mig の適切なタイミングでの経口投与が必須であるため、2 剤併用療法であることや投与手順については、添付文書や資材等を用いて適切に情報提供する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明した。LOPD 患者に対して本併用の長期投与の経験は限られており、市販後においても本併用療法を受ける LOPD 患者数は限られると考えられることから、本併用投与時の安全性及び有効性を長期的に評価することを目的として、一般使用成績調査を実施する予定である。登録期間は 5 年、観察期間は最終登録症例の投与開始から 3 年間の観察終了までとし、最長 8 年とする。安全性については IAR を含む副作用の発現状況等を、有効性については 6MWD、呼吸機能検査及び心機能検査等を情報収集する。

機構は、以下のように考える。申請者は、中等度以上の腎機能障害を有する LOPD 患者において、Mig の用量調整を提案しているが（「6.R.3 腎機能障害患者における用法・用量について」の項を参照）、国際共同第 III 相試験において、中等度以上の腎機能障害患者は組み入れられておらず、提案された Mig の用量で本併用適用時の安全性及び有効性については、使用成績調査を実施することにより情報収集する必要があると考える。また、本併用の長期投与時の安全性及び有効性について、臨床試験及び非臨床試験等からは、長期投与に伴う具体的な懸念は認められていないことから、本併用の製造販売後調査は、本併用のリスクベネフィットバランスに影響を与える可能性がある中等度以上の腎機能障害患者に対する本併用適用時の情報が得られる調査とすることが適切と考える。

製造販売後の検討事項及び製造販売後調査の実施計画の適切性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断する。

7.R.7 小児開発について

申請者は、小児 LOPD 患者に対する本併用の開発については、18 歳未満の小児 LOPD 患者を対象とした国際共同治験（ATB200-04 試験³¹⁾）が実施中であり、当該試験に日本人小児患者も組み入れる計画である旨を説明している。

機構は、LOPD の発症年齢を踏まえると、小児患者を対象とする本併用の開発は必要と判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、申請者から提示された本併用の小児 LOPD に対する開発計画を確認した。

31) 主な試験デザインは、以下のとおり。

- ・ ERT 未治療又は ERT 既治療の 0 歳以上 18 歳未満の LOPD 患者を対象とした非盲検非対照試験（主目的：本併用投与時の安全性及び忍容性の評価）
- ・ 主要解析の評価可能症例数として 22 例以上を組入れ予定（12 歳以上 18 歳未満：■ 例以上、0 歳以上 12 歳未満：■ 例以上）
- ・ 用法・用量は、Cipa は ■ mg/kg（静脈内投与）とし、Mig は体重 ■ kg 以上は ■ mg、■ kg 未満は ■ mg（経口投与）を Cipa 投与開始 1 時間前（Mig 投与前後 2 時間は絶食）に隔週で投与。ただし、年齢、体重等、患者の状況に応じて適宜調整する。
- ・ 投与期間：12 カ月以上

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、Cipa/Mig 併用投与の遅発型ポンペ病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、Cipa の原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、Mig の原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。Mig を併用することで、既存の ERT 製剤と比較して細胞への取込みが促進する Cipa は、遅発型ポンペ病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 21 日

申請品目

- [販 売 名] ①ポムビリティ点滴静注用 105 mg、②オブフォルダカプセル 65 mg
[一 般 名] ①シパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
②ミグルスタット
[申 請 者] アミカス・セラピューティクス株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性及び安全性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員により支持された。他に以下の意見が出された。

- ・ 03 試験の結果、ERT 未治療の LOPD 患者における本併用の有効性が ALGLU と同様であると推測できることや、本邦の医療現場においては、LOPD 患者の多くに AVAL が投与されていると考えられる現状において LOPD に対して複数の治療選択肢があることは臨床的に意義があることから、ERT 未治療及び既治療のいずれの LOPD 患者に対しても本併用を使用可能とすることが望ましい。

機構は、以上の「7.R.3 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能・効果を以下のとおり設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

- ① ポムビリティ点滴静注用 105 mg
遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法
- ② オブフォルダカプセル 65 mg
遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) との併用療法

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「6.R.3 腎機能障害患者における用法・用量について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上を踏まえ、用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意等を以下のよう
に設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

① ポムビリティ点滴静注用 105 mg

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

② オプフォルダカプセル 65 mg

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはミグルスタットとして体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合は 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合は 1 回 260 mg を隔週経口投与する。なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。

[用法及び用量に関連する注意]（関連する内容のみ抜粋）

① ポムビリティ点滴静注用 105 mg

- ・ ミグルスタットを投与してから 1 時間後にシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。
- ・ 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20 mg/kg を約 4 時間かけて投与する。初回点滴速度は 1 mg/kg/時以下とし、患者の忍容性が十分に確認された場合は、最大 7 mg/kg/時に達するまで、30 分ごとに 2 mg/kg/時ずつ投与速度を上げることができる。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。総点滴量及び点滴速度は下表を参照すること。

体重範囲 (kg)	総点滴量 (mL)	点滴速度 (mL/時)			
		第 1 段階 (1 mg/kg/時)	第 2 段階 (3 mg/kg/時)	第 3 段階 (5 mg/kg/時)	第 4 段階 (7 mg/kg/時)
40-50	250	13	38	63	88
50.1-60	300	15	45	75	105
60.1-100	500	25	75	125	175
100.1-120	600	30	90	150	210

② オプフォルダカプセル 65 mg

- ・ ミグルスタットを投与してから 1 時間後にシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。
- ・ ミグルスタットの曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。
- ・ 中等度以上の腎機能障害患者においては、ミグルスタットの排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度及び体重に応じて、下表を参考に用量を調整すること。末期腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 15 mL/min 未満) に対してはミグルスタットの投与は推奨されない。

体重範囲	腎機能障害の程度 (CL _{cr} : mL/min)	
	中等度	重度
	30 以上 60 未満	15 以上 30 未満
50 kg 以上	195 mg	195 mg
40 kg 以上 50 kg 未満	130 mg	130 mg

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に以下の意見が出された。

- ・ 本邦における LOPD 患者は少なく、中等度以上の腎機能障害を合併する LOPD 患者数はさらに少ないと想定されるため、製造販売後調査において当該患者に本併用療法を行った際の安全性及び有効性に関する情報を収集することは重要である。
- ・ 03 試験では、その試験計画時の医療環境から本併用に対する対照は ALGLU とされたが、現在、本邦の医療現場においては、LOPD 患者の多くに AVAL が投与されていると考えられる。したがって、製造販売後調査においては、本併用と AVAL の臨床的位置付けの異同の検討に資する情報も収集することが望ましい。

機構は、以上の専門委員からの意見も踏まえると、本調査においては申請者が提案するとおり、本併用療法が実施された全例を対象に情報収集することが適切と判断した。

以上の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本併用の医薬品リスク管理計画（案）について、表 62 及び表 63 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 64 及び表 65 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（ポムビリティ）

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応	・ 免疫原性	・ 長期投与時の安全性 ・ 中等度以上の腎機能障害のある患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 中等度以上の腎機能障害のある患者への投与時の有効性		

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（オブフォルダ）

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	該当なし	・ 長期投与時の安全性 ・ 中等度以上の腎機能障害のある患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 中等度以上の腎機能障害のある患者への投与時の有効性		

表 64 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要（ポムビリティ、オブフォルダ）

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査（全例調査）	・ 一般使用成績調査（全例調査）	・ 市販直後調査による情報提供

表 65 使用成績調査計画の骨子（案）（ポムビリティ、オブフォルダ）

目 的	使用実態下における本併用の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	LOPD 患者
観察期間	本併用療法の開始から調査期間終了まで（少なくとも3年間（最長8年間））
予定症例数	本併用療法が実施された全症例
主な調査項目	患者背景（ERT の治療歴の有無、ERT の内容等）、本併用の実施状況、安全性（過敏症（infusion reaction、アナフィラキシーを含む）等）、有効性（6MWD、座位%FVC 等）

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
6	5-6	██████までに██████ ██████予定である。	██████までに██████ ██████ための██████ ██████が行われる予定である。
9	表 7	██████製ボトル、██████製キャップ	██████製ボトル、██████ ██████付きの██████製キャップ
9	22	以上より、製剤の有効期間は、██████製ボトルに充てんし、██████製キャップで施栓して室温保存するとき、4 カプセル/ボトルは 30 カ月、24 カプセル/ボトルは 36 カ月とされた。	以上より、製剤の有効期間は、██████製ボトルに充てんし、██████付きの██████製キャップで施栓して室温保存するとき、4 カプセル/ボトルは 30 カ月、24 カプセル/ボトルは 36 カ月とされた。
60	表 58	併合解析の ERT 既治療例 中和抗体（4-MU-α-Glc）：投与開始後 <u>49.6</u> (58/117) 中和抗体（グリコーゲン）：投与開始後 <u>41.9</u> (49/117) 中和抗体（CI-MPR）：投与開始後 <u>77.8</u> (91/117) 併合解析の ERT 未治療例 中和抗体（CI-MPR）：投与開始後 <u>76.5</u> (26/34)	併合解析の ERT 既治療例 中和抗体（4-MU-α-Glc）：投与開始後 <u>53.0</u> (62/117) 中和抗体（グリコーゲン）：投与開始後 <u>45.3</u> (53/117) 中和抗体（CI-MPR）：投与開始後 <u>81.2</u> (95/117) 併合解析の ERT 未治療例 中和抗体（CI-MPR）：投与開始後 <u>79.4</u> (27/34)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、Cipa 及び Mig にそれぞれ以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認して差し支えないと判断する。また、Cipa 及び Mig はそれぞれ希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

① ポムビリティ点滴静注用 105 mg

[効能・効果]

遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

② オプフォルダカプセル 65 mg

[効能・効果]

遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用療法

[用法・用量]

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはミグルスタットとして体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合は 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合は 1 回 260 mg を隔週経口投与する。なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ALGLU	Alglucosidase alfa (Genetical Recombination)	アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AVAL	Avalglucosidase alfa (Genetical Recombination)	アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
Bis-M6P	Bis mannose-6-phosphate	ビス-マンノース-6-リン酸
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CI-MPR	Cation-independent mannose 6-phosphate receptor	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体
Cipa	Cipaglusidase alfa (genetical recombination)	シパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CTD C	CTD of cipaglusidase alfa (genetical recombination)	シパグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) の CTD
CTD M	CTD of miglustat	ミグルスタットの CTD
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
EOPC	End of production cells bank	製造終了時のセルバンク
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
Gaa	Gene encoding mouse acid α -glucosidase	マウス酸性 α -グルコシダーゼをコードする遺伝子
GAA	Acid α -glucosidase	酸性 α -グルコシダーゼ
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEX4	Hexose tetrasaccharide	ヘキソース四糖
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IAR	Infusion-associated reaction	注入関連反応
ICH	International council for harmonisation of technical	医薬品規制調和国際会議

	requirements for pharmaceuticals for human Use	
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にとまなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IOPD	Infantile-onset pompe disease	乳児型ポンペ病
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
KO	Knock-out	ノックアウト
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LOPD	Late-onset pompe disease	遅発型ポンペ病
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MF	Master file	原薬等登録原簿
Mig	Miglustat	ミグルスタット
mITT	Modified intent-to-treat	—
MMRM	Mixed-effect model for repeated measures	—
MMT	Manual muscle testing	徒手筋力検査
M6P	Mannose 6-phosphate	マンノース-6-リン酸
MSD	Meso scale discovery	—
MVM	Minute Virus of Mice	マウスマイニ्यूトウイルス
4-MU	4-methylumbelliferone	4-メチルウンベリフェロン
4-MU- α -Glc	4-methylumbelliferyl- α -D-glucopyranoside	4-メチルウンベリフェリル- α -D-グルコピラノシド
6MWD	6-minute walk distance	6 分間歩行距離
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量

NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色
OLE-ES	Open-label extension-enrolled subjects	—
OLE-FAS	Open-label extension-full analysis set	—
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
rhGAA	Recombinant human acid α -glucosidase	遺伝子組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼ
SD	Sprague Dawley	—
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
TLC	Thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UHPLC-MS/MS	Ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
UV	Ultraviolet	紫外線
V	Volume of distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本併用	—	シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）及びミグルスタットの併用