目次

1 背景及び概観 8
1.1 ポンペ病 8
1.2 シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット 8
1.2.1 作用機序 8
1.2.2 シパグルコシダーゼ アルファ 9
1.2.3 ミグルスタット 9
1.3 用量設定及び適応患者集団 11
1.4 シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタットの臨床開発プログラム 11
1.5 生物薬剤学プログラム 11
1.6 製剤開発 12
1.7 *In vitro* 溶出データ 15
1.8 分析法 20
1.8.1 Signature peptide を用いた超高速 LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（K_2EDTA）総 GAA タンパク質濃度分析法のバリデーション（報告書番号 AMH209EL-152093-B） 20
1.8.2 ヒト血漿中（K_2EDTA）GAA 活性分析法のバリデーション（報告書番号 3800176） 20
1.8.3 ヒト血漿中（K_2EDTA）ミグルスタット濃度分析法のバリデーション（報告書番号 RPT03721） 21
1.8.4 ヒト尿中ミグルスタット濃度分析法のバリデーション（報告書番号 RPT04648） 21
1.8.5 ヒト血漿中炎症誘発性サイトカイン分析法のバリデーション（報告書番号 [redacted]-13-001-052.01-REP） 21
1.8.6 尿中ヘキソース四糖分析法のバリデーション（報告書番号 V013-Glc4 Separation Method-Validation Report-updated_082520） 22
1.8.7 *GAA* 遺伝子型の確認方法 22
1.8.8 QC 22
1.9 生物薬剤学試験 23

2 個々の試験結果の要約 24
2.1 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 25
2.1.1 ATB200-02 試験：ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する非盲検、固定順序、用量漸増、first in human 試験 25
2.1.2 ATB200-03 試験：遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）静脈内投与とプラセボ経口投与と比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験 26

2.1.3 ATB200-07 試験：遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの長期安全性及び長期有効性を評価する第 3 相、非盲検、継続投与試験 26
2.1.4 AT2221-01 試験：健康被験者を対象として、ミグルスタット（AT2221）の第 1/2 相試験用 65 mg カプセル剤（対照群）に対する第 3 相試験用 65 mg カプセル剤の経口投与（被験群）又はその懸濁液の経口投与（被験群）の相対的バイオアベイラビリティを評価する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験 26
2.2 ミグルスタットのバイオアベイラビリティに対する食事の影響 29
2.2.1 Zavesca の PK 試験 30
2.3 ミグルスタットのマスバランス試験 31
3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
3.1 ミグルスタットの *in vitro* 溶出試験及びバイオアベイラビリティ 32
3.2 ERT 既治療及び ERT 未治療成人ポンペ病患者で推奨される投与法 32
3.3 シパグルコシダーゼ アルファ製剤の類似性 33
3.4 ミグルスタットの生物学的同等性 34
3.5 Zavesca に対するミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティ 35
3.6 食事に関連するミグルスタット投与の推奨事項 39
3.7 結論 39
4 参考文献 41
5 付録 42
付録 1 要約 43
付録 2 生体試料中濃度分析法及びそのライフサイクル情報 48
付録 3 分析法の性能 58
付録 4 クロスバリデーション試験 75
付録 5 抗薬物抗体（ADA）及び各中和抗体の分析法の概要 78

表目次

表 2.7.1-1　臨床試験で使用したミグルスタット原薬及び製剤 13

表 2.7.1-2　臨床試験で使用したシパグルコシダーゼ アルファ原薬及び凍結乾燥製剤 14

表 2.7.1-3　臨床試験で使用したミグルスタット 65 mg カプセル剤 15

表 2.7.1-4　旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）の溶出試験結果：ロット [redacted] 16

表 2.7.1-5　新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出試験結果：ロット [redacted] 16

表 2.7.1-6　溶出試験に使用したロット 17

表 2.7.1-7　溶出試験結果：ロット [redacted] 18

表 2.7.1-8　溶出試験結果：ロット [redacted] 18

表 2.7.1-9　溶出試験結果：ロット [redacted] 19

表 2.7.1-10　血漿中ミグルスタットの PK パラメータ 28

表 2.7.1-11　血漿中ミグルスタットの PK パラメータの ANOVA 29

表 2.7.1-12　尿中ミグルスタットの PK パラメータ 29

表 2.7.1-13　食事の影響試験の PK パラメータ 30

表 2.7.1-14　血漿中ミグルスタットの PK パラメータの ANOVA 31

表 2.7.1-15　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の ANOVA 33

表 2.7.1-16　ERT 未治療被験者にシパグルコシダーゼ アルファの [redacted] 及び [redacted] L スケール製剤投与後 12 ヵ月での尿中 Hex4 のベースラインからの変化（標準偏差） 34

表 2.7.1-17　本申請にあたり実施した臨床試験及び Zavesca での臨床試験で得られたミグルスタットの PK パラメータの比較 35

表 2.7.1-18　本申請にあたり実施した臨床試験及び Zavesca での臨床試験で得られたミグルスタットの PK パラメータの比較（260 mg で用量補正後） 36

表 2.7.1-19　ミグルスタット及び Zavesca を投与したときの用量補正後の血漿中ミグルスタットの C_{max} 及び AUC の ANOVA 38

表 2.7.1-20　バイオアベイラビリティ試験の要約 43

表 2.7.1-21　*In vitro* 溶出試験の要約 47

表 2.7.1-22　尿中ミグルスタット濃度分析法 48

表 2.7.1-23　血漿中ミグルスタット濃度分析法 49

表 2.7.1-24　ヒト血漿中総 GAA タンパク質濃度分析法 52

表 2.7.1-25　ヒト血漿中 GAA 活性分析法 55

表 2.7.1-26　尿中ミグルスタット濃度分析法 58

表 2.7.1-27　ヒト血漿（K_2EDTA）中ミグルスタット濃度分析法 61

表 2.7.1-28　ヒト血漿中総 GAA タンパク質濃度分析法 66

表 2.7.1-29　尿中 Glc4 分析法 72

表 2.7.1-30　ヒト血漿中（K_2EDTA）ミグルスタット濃度分析法 75

表 2.7.1-31　ヒト血漿中総 GAA タンパク質濃度分析法 76

図目次

図 2.7.1-1　旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出プロファイル 17

図 2.7.1-2　新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出プロファイル：ロット [redacted]、[redacted] 及び [redacted] 19

図 2.7.1-3　血漿中ミグルスタット濃度推移（平均値±標準偏差、n=17 又は 18、線形及び対数スケール) 27

図 2.7.1-4　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の血漿中総 GAA タンパク質の AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図 32

図 2.7.1-5　ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファの [redacted] 及び [redacted] L スケール製剤を投与したときの血漿中総 GAA タンパク質の AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図（体重補正後） 34

図 2.7.1-6　用量補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値、95%CI 及び個別値の散布図 37

図 2.7.1-7　ミグルスタット及び Zavesca を単回投与したときの血漿中ミグルスタットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の線形性解析 38

略号一覧

記号	日本語	英語
4-MU	4-メチルウンベリフェロン	4-methylumbelliferone
4-MU-α-Glc	4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコピラノシド	4-methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside
ADA	抗薬物抗体	anti-drug antibodies
ALGLU	アルグルコシダーゼ アルファ	alglucosidase alfa
ANOVA	分散分析	analysis of variance
AT2221	ミグルスタット	miglustat
ATB200	シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	cipaglucosidase alfa (genetical recombination)
AUC	血漿中濃度‐時間曲線下面積	area under the concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度‐時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度‐時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time
bis-M6P	ビスマンノース-6-リン酸	bis-phosphorylated high mannose 6-phosphate
BMI	体格指数	body mass index
CCP	確認アッセイのカットポイント	confirmatory assay cut point
CI	信頼区間	confidence interval
CI-MPR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体	cation independent mannose 6-phosphate receptor
CL/F	見かけのクリアランス	apparent clearance following oral dosing
CLr	腎クリアランス	renal clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum observed concentration
CMC	化学、製造及び品質管理	Chemistry, Manufacturing and Control
CP	カットポイント	cut point
CV	変動係数	coefficient of variation
DNA	デオキシリボ核酸	deoxyribonucleic acid
ECL	電気化学発光	electrochemiluminescence
ERT	酵素補充療法	enzyme replacement therapy
FIH	―	first-in-human
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼ	human acid α-glucosidase
Gaa	マウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene encoding mouse acid α-glucosidase

記号	日本語	英語
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene encoding human acid α-glucosidase
Glc4	グルコース四糖	Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc, glucose tetrasaccharide
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good Laboratory Practice
Hex4	ヘキソース四糖	hexose tetrasaccharide
iCSR	中間治験総括報告書	interim Clinical Study Report
IgE	免疫グロブリン E	immunoglobulin E
IL	インターロイキン	interleukin
INF	インターフェロン	interferon
K_2EDTA	エチレンジアミン四酢酸二カリウム	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid
KO	ノックアウト	knock-out
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	lower limit of quantification
LSM	最小二乗平均値	least square mean
M6P	マンノース-6-リン酸	mannose 6-phosphate
PC	陽性対照	positive control
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応	polymerase chain reaction
PD	薬力学	pharmacodynamic
PIC	原薬充填カプセル剤	powder in capsule
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PopPK	母集団 PK	population pharmacokinetic
QC	－	quality control
R^2	決定係数	coefficient of determination
rhGAA	遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ	recombinant human acid α-glucosidase
S/N	シグナル／ノイズ比	signal/noise
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
$t_{1/2\beta}$	消失相（β相）の消失半減期	beta half-life, terminal phase half-life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time to reach the maximum observed concentration
TNF	腫瘍壊死因子	tumor necrosis factor
UHPLC-MS/MS	超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	Ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry
Vd/F	見かけの分布容積	apparent volume of distribution

1　背景及び概観

1.1　ポンペ病

ポンペ病は、ライソゾーム内のグリコーゲン分解に関与する酵素であるヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*GAA*）の変異によって引き起こされるまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。この酵素の機能障害により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、特に心臓、骨格筋及び肝臓で細胞機能の破壊が進行する。約 15 年以上にわたり使用されてきたアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）を用いた酵素補充療法（ERT）では、体外から酵素を補充することにより酵素欠乏を改善する。ALGLU による治療では、初期には疾患の進行が改善／安定化されるが、その後は筋力が徐々に低下する。ALGLU による治療での骨格筋の治療抵抗性の最重要因子は、筋肉への標的化が不十分であることと考えられており（Kohler et al. 2018）、筋肉への標的化を向上させた新たな ERT が求められている。

1.2　シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット

1.2.1　　作用機序

シパグルコシダーゼ アルファ［遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（rhGAA）］／ミグルスタット（以下、本併用）は、ポンペ病患者の治療を目的として開発中の新規次世代製剤である。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットは 2 剤併用療法として開発された。本申請では本併用の対象を成人とするが、小児を対象とした臨床開発も行っている。(1) シパグルコシダーゼ アルファは、酵素欠乏の影響を受けたグリコーゲン蓄積部位である筋細胞ライソゾームへの標的指向性が最適化された薬理活性物質（酵素）である。シパグルコシダーゼ アルファは、約 4 時間の点滴静注により隔週投与される。シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病の原因となる蓄積物質、すなわちライソゾーム中に蓄積する筋肉内グリコーゲンを特に減少させる。(2) ミグルスタット（*N*-ブチルデオキシノジリマイシン）は経口剤であり、シパグルコシダーゼ アルファ点滴静注の約 1 時間前に投与される。

他のライソゾーム酵素と同様に、シパグルコシダーゼ アルファは中性 pH では不安定であり、静脈内投与後に血中で変性及び不活性化される。ミグルスタットは血中のシパグルコシダーゼ アルファと結合し、シパグルコシダーゼ アルファの不活化を防止する低分子酵素安定化剤である。ミグルスタットは、中性 pH でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、活性を維持した酵素を筋肉内のライソゾームへ確実に送達するため、シパグルコシダーゼ アルファと併用する経口剤として開発された。ミグルスタット単独ではポンペ病におけるグリコーゲンの減少には効果を示さない。非臨床試験の結果から、ミグルスタットは *in vitro* でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、*in vivo* で曝露量を増加させることが確認された。このシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットとの選択的な結合は一過性のものであり、ライソゾームの酸性環境下においてはシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの解離が促進される。また、非臨床試験の結果から、ミグルスタットの筋肉中での消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.5～1.9 時間である一方、シパグ

ルコシダーゼ アルファの筋肉中での $t_{1/2}$ は 58.1～87.3 時間であった（ATB200 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.5, AT2221 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.5）。マウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*Gaa*）ノックアウト（KO）マウスでは、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量が増加し、より多くの活性酵素が標的組織へ移行することでライソゾーム中のグリコーゲンが除去され、筋機能及び筋力が改善する。成人ポンペ病患者でミグルスタットが循環血中のシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、分布相での曝露量を増加させることが示されている。その結果、障害を受けた組織への取込みが増加する。ミグルスタットは、多くの国でゴーシェ病 1 型又は／及びニーマン・ピック病 C 型の治療薬として承認されている Zavesca®又はブレーザベス®カプセルの有効成分である

ミグルスタットは低分子医薬品であり、薬物動態（PK）プロファイルは十分に検討されている。成人ポンペ病患者を対象としたすべての臨床試験において、ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの酵素安定化剤として投与された。

1.2.2　シパグルコシダーゼ アルファ

シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病の次世代 ERT として開発された新規の生物学的製剤である。シパグルコシダーゼ アルファは、ALGLU と同じ作用機序を持つが、*N*-結合型糖鎖構造が ALGLU と異なる。すなわち、可溶性ライソゾーム酵素を識別してライソゾームに輸送する天然構造のマンノース-6-リン酸（M6P）を ALGLU よりも多く含む。また、重要な点として、シパグルコシダーゼ アルファには、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）に対して最も高い結合親和性を有するビスマンノース-6-リン酸（bis-M6P）構造が含まれている（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.2, Study Report RRB200-043)。このような特殊なグリコシル化により、特に投与直後の筋肉中酵素濃度が低いときに、外因性の rhGAA の細胞内内在化及びライソゾームへの輸送に寄与する細胞表面の CI-MPR に対し、非常に良好に結合する（Tong and Kornfeld 1989）。このため、ポンペ病のモデル動物に同一の実験条件下で投与したとき、ALGLU と比較してシパグルコシダーゼ アルファでは筋肉細胞内への取込み及びグリコーゲンの減少が大幅に改善されることが示されている。

1.2.3　ミグルスタット

ミグルスタットは、血中のシパグルコシダーゼ アルファと結合し、不活化を防止する低分子酵素安定化剤である。ミグルスタットは、中性 pH でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、活性を維持した酵素を筋肉内のライソゾームへ確実に送達するため、シパグルコシダーゼ アルファと併用する経口剤として開発された。ミグルスタット単独ではポンペ病でのグリコーゲンの減少には効果を示さない。非臨床試験の結果から、ミグルスタットは *in vitro* でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、*in vivo* で曝露量を増加させることが確認された。*Gaa* KO マウスでは、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量が増加し、より多くの活性酵素が標的組織へ移行することでライソゾーム中のグリコーゲンが除去され、筋機能及び筋力が改善する。成人ポン

ペ病患者でミグルスタットが循環血中のシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、分布相での曝露量を増加させることが示されている。その結果、障害を受けた組織への取込みが増加する。ミグルスタットは、ゴーシェ病 1 型（欧州及び米国）及びニーマン・ピック病 C 型（欧州及び日本）の治療薬として承認されている有効成分である。なお、申請者は、[redacted]。

ラットの骨格筋細胞（標的組織）及びポンペ病患者由来線維芽細胞を用いた *in vitro* での効力を裏付ける試験では、シパグルコシダーゼ アルファは ALGLU よりも細胞内への取込みが優れていることが確認された（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.3, Report RRB200-009）。*In vitro* 試験では、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファとの相互作用により、血中の中性 pH 環境でシパグルコシダーゼ アルファの変性が防止され、安定性が向上し、シパグルコシダーゼ アルファ活性が維持されることが示されている（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.5, Reports RRB200-010, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.2, Reports RRB200-010; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.6, RRB200-040, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.3, RRB200-040）。

Gaa KO マウス（Raben et al. 2005）で、*in vivo* での効力を裏づける試験を複数実施した。KO マウスを用いて得られたデータでは、本併用投与により血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度が上昇し（ATB200 CTD, Module 4.2.2.2.3, Report RRB200-003, AT2221 CTD, Module 4.2.2.2.3, Report RRB200-003; ATB200 CTD, Module 2.6.4 and 2.6.5, AT2221 CTD, Module 2.6.4 and 2.6.5）、筋肉への取り込みが増加した結果、筋肉中のライソゾームのヒト酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）活性の増加、グリコーゲンの減少並びに筋構造及び筋病変の改善が認められ、最終的に筋機能の改善がみられた（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.7, Report RRB200-004, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.4, Report RRB200-004; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.8, Report RRB200-005, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.5, Report RRB200-005; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.9, Report RRB200-025, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.6, Report RRB200-025; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.10, Report RRB200-039, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.7, Report RRB200-039; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.11, Report RRB200-006, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.8, Report RRB200-006; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.12, Report RRB200-055, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.9, Report RRB200-055; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.16, Report RRB200-056, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.13, Report RRB200-056; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.15, Report RRB200-017, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.12, Report RRB200-017）。本併用投与は、疾患の表現型に対して ALGLU よりも優れた効果を示した。これらのデータにより、本併用投与でライソゾーム中のグリコーゲンの蓄積を低下させ、疾患カスケードに関連する複数の障害を修正又は改善できることが示された（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.17, Meena 2020, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.14, Meena 2020）。

1.3　用量設定及び適応患者集団

ERT 既治療及び未治療の遅発型ポンペ病（LOPD）患者を対象とした本併用の有効性及び安全性を評価したピボタル試験である ATB200-03 試験での用量には、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 及びミグルスタット 260 mg を選択した。

本試験での用量設定は、第 1/2 相試験である ATB200-02 試験の PK／薬力学（PD）、有効性及び安全性データ、*Gaa* KO マウスで実施した非臨床 PK／PD データ、ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化作用を示す *in vitro* データに基づいている。用量設定根拠の詳細は Module 2.7.2, Section 1.4.4 に記載した。

1.4　シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタットの臨床開発プログラム

成人 LOPD 患者を対象とした本併用の臨床開発プログラムは、以下の 3 試験で構成されている。

- ATB200-02 試験：成人ポンペ病患者を対象にシパグルコシダーゼ アルファ単独及び本併用の安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価する非盲検固定順序用量漸増 first-in-human（FIH）試験
- ATB200-03 試験：成人 LOPD 患者を対象とした本併用の有効性及び安全性を ALGLU/プラセボ投与と比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験
- ATB200-07 試験（ATB200-03 試験の継続投与試験）：成人 LOPD 患者を対象とした本併用の長期安全性及び長期有効性を評価する第 3 相、非盲検、継続投与試験

1.5　生物薬剤学プログラム

本項では、ミグルスタットカプセル剤の開発並びに *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を示す。

以下の評価により、ヒトでのミグルスタットの生物薬剤学的特性を明らかにした。

- ミグルスタット 130 及び 260 mg を投与したときの相対的バイオアベイラビリティ
- 第 1/2 相試験用の旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（原薬充填カプセル剤、PIC）及び第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤並びに第 3 相試験用の新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を水に懸濁したときの相対的バイオアベイラビリティ（AT2221-01 試験）
- 高脂肪食を摂取したときのミグルスタットのバイオアベイラビリティに対する食事の影響（Zavesca OGT918-014 試験）
- ミグルスタットの第 1 相マスバランス試験（Zavesca OGT918-019 試験）

本併用の生物薬剤学的評価は、化学、製造及び品質管理（CMC）並びに生体試料中薬物濃度分析法のデータとともに、臨床生物薬剤学試験である AT2221-01 試験及び ATB200-02 試験から得られたデータに基づくものである。

ミグルスタットの生物薬剤学的特性及び関連する分析法を以下に示す。

- 臨床試験で使用したミグルスタットの溶出速度はロット間で同等であり、同等の溶出性性能が示された。
- ヒト血漿及び尿中ミグルスタット濃度の測定に使用した生体試料中薬物濃度分析法の感度、選択性、真度及び再現性は良好であった。試料の前処理及び長期保存中における分析対象物質の安定性が示された。
- 単回投与後のミグルスタットカプセル剤及び懸濁液は生物学的に同等であった。

市販予定製剤は、65 mg カプセル剤であり、総投与量 260 mg（4×65 mg カプセル剤）を隔週投与する。ミグルスタット 65 mg カプセルは、第 1/2 相試験では原薬充填カプセル剤（PIC）として、第 3 相試験では第 3 相試験用製剤（市販予定製剤）として投与され、ポンペ病患者におけるミグルスタット併用による安全性及び有効性が示された。第 1/2 相及び第 3 相試験用製剤は、ロット分析データ（AT2221 CTD Module 3.2.P.5.4）から同程度の品質及び性能を示した。

1.6　製剤開発

第 1/2 相試験で使用した製剤は旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤であり（PIC）、有効成分であるミグルスタットのみを含有し他の添加剤を含まない。

市販予定製剤では、スケールアップ及び自動カプセル充填を可能にするため、流動性の高い添加剤を用いてミグルスタットの混合処方を開発した。添加剤の適合性試験を行い、[redacted]を評価した。ミグルスタット原薬の配合について、有効成分と添加剤を[redacted]対[redacted]又は[redacted]対[redacted]の異なる比率で評価した。配合成分は、それらの広範な医薬品としての[redacted]の改善及び許容できる[redacted]試験結果に基づき選択した。カプセルの嚥下が困難な患者に対して、カプセル内の粉末を溶液／分散溶液として経口投与する際の[redacted]を向上させるために[redacted]を使用した。初期の組成では[redacted]が含まれていたが、[redacted]は吸湿性が認められたため、最終的な処方には使用しなかった。

新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤は、[redacted]混合により製造した。最終的な混合末は、[redacted]（[redacted] mm）からの[redacted]で測定した良好な[redacted]性及び許容可能な[redacted]（[redacted]%）が示された。許容できる[redacted]試験結果、[redacted]及び[redacted]の結果に基づき、以降の開発では新規製剤（新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤）を選択した。

表 2.7.1-1　　臨床試験で使用したミグルスタット原薬及び製剤

Study Ref. No.	Drug Product Batch No.	Dosage Form	Input Drug Substance Batch No.	Study Report Location
AT2221-01	Powder in Capsule: [redacted] Formulated Capsule: [redacted]	Powder in capsule 65-mg capsule; Phase 3 commercial 65-mg capsule; Oral solution prepared from Phase 3 commercial 65-mg capsule	Powder in Capsule: [redacted] Formulated Capsule: [redacted]	5.3.1.2
ATB200-02	Powder in Capsule: [redacted] Formulated Capsule: [redacted]	Powder in capsule 65-mg capsule; Phase 3 commercial 65-mg capsule	Powder in Capsule: [redacted] Formulated Capsule: [redacted] and [redacted] and [redacted] and [redacted]	5.3.3.2
ATB200-03	Formulated Capsule (Active): [redacted] Placebo Capsule: [redacted]	Phase 3 commercial 65-mg capsule	[redacted] and [redacted] and [redacted] Not applicable	5.3.5.1
ATB200-07	Formulated Capsule (Active): [redacted] Placebo Capsule: [redacted] and [redacted]	Phase 3 commercial 65-mg capsule	[redacted] and [redacted] and [redacted] and [redacted] Not applicable	5.3.5.2

Abbreviation: Ref. No. = reference number
Source: Amicus data on file

表 2.7.1-2　　臨床試験で使用したシパグルコシダーゼ アルファ原薬及び凍結乾燥製剤

Study Number	Cipaglucosidase Alfa DP	Scale of DS (L)	DS Lot
ATB200-02	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ATB200-03	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ATB200-07	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Study Number	Cipaglucosidase Alfa DP	Scale of DS (L)	DS Lot
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: DP = drug product; DS = drug substance
Source: Amicus data on file

表 2.7.1-3　　臨床試験で使用したミグルスタット 65 mg カプセル剤

Strength (mg)	**65**	**65**
Use	Clinical	Clinical/Proposed commercial
Clinical phase	1/2	3
Study reference (batch numbers)	AT2221-01: [redacted], [redacted]* ATB200-02: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]*, [redacted]*, [redacted]*, [redacted]*	ATB200-02: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] ATB200-03: [redacted], [redacted], [redacted] ATB200-07: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
Drug substance manufacturer	[redacted]	[redacted]**
Total fill weight (mg)	65 mg for powder in capsule; * denotes [redacted] mg for formulated capsule	[redacted] mg (formulated capsule)
Size	2	2
Color	White opaque	White opaque body/gray opaque cap
Printing	None	Miglustat

** Commercial formulation will use drug substance manufactured by [redacted].
Source: Amicus data on file

1.7　*In vitro* 溶出データ

旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の同等性を評価するため、溶出試験で溶出速度を比較した。

溶出データ及び比較プロファイルを表 2.7.1-4、表 2.7.1-5 及び図 2.7.1-1 に示す。

旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出性には差がなく、同等性が確認された。

表 2.7.1-4　　旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）の溶出試験結果：ロット [redacted]

Vessel	[redacted]Minutes (% Dissolved)	[redacted] Minutes (% Dissolved)	[redacted] Minutes (% Dissolved)
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
% RSD	[redacted]	[redacted]	[redacted]

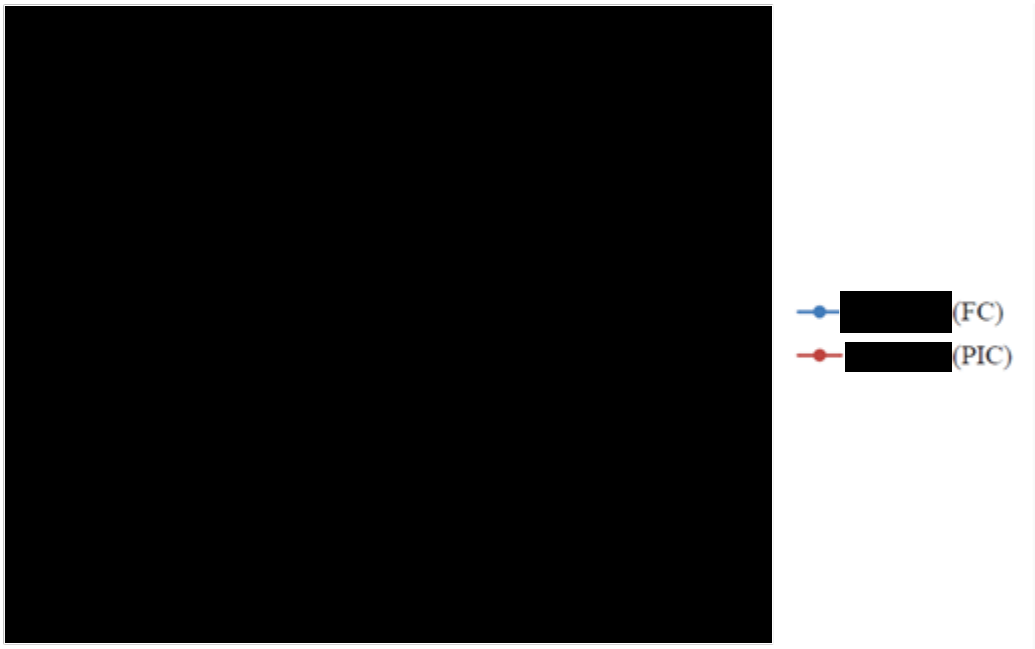
Abbreviation: RSD = relative standard deviation
Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

表 2.7.1-5　　新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出試験結果：ロット [redacted]

Vessel	[redacted]Minutes (% Dissolved)	[redacted]Minutes (% Dissolved)	[redacted]Minutes (% Dissolved)
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
% RSD	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviation: RSD = relative standard deviation
Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

図 2.7.1-1　　旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出プロファイル



Abbreviation: FC = formulated capsules (commercial formulation); PIC = powder in capsule
Note: Lot [redacted] = formulated capsule; Lot [redacted] = PIC
Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

上市に向けた準備として、[redacted]と[redacted]が採用されている。[redacted]と[redacted]の違いがミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出性に影響しないことを確認するために、溶出比較試験を行った。試験に使用したロットを表 2.7.1-6 に、溶出試験結果を表 2.7.1-7～表 2.7.1-9 に示す。また、3 ロットの溶出プロファイルを図 2.7.1-2 に示す。3 ロットでの溶出速度の同等性が示され、[redacted]及び[redacted]の違いは溶出プロファイルに影響を与えないと考えられた。

表 2.7.1-6　　溶出試験に使用したロット

Bulk Product Batch Number	Packaged Product Batch Number	Use	Capsule Shell	Drug Substance Source
[redacted]	[redacted]	Clinical/Stability	White opaque capsule/White opaque body	[redacted]
[redacted]	[redacted]	Clinical/Primary Stability	White opaque body and gray opaque cap, “AT2221” printed on the body in black ink	[redacted]
[redacted]	[redacted]	Primary Stability	White opaque body and gray opaque cap, “AT2221” printed on the body in black ink	[redacted].

Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

表 2.7.1-7　　溶出試験結果：ロット [redacted]

Vessel	[redacted]Minutes (% Dissolved)	[redacted] Minutes (% Dissolved)	[redacted]Minutes (% Dissolved)
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
% RSD	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: RSD = relative standard deviation
Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

表 2.7.1-8　　溶出試験結果：ロット [redacted]

Vessel	[redacted]Minutes (% Dissolved)	[redacted] Minutes (% Dissolved)	[redacted] Minutes (% Dissolved)
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
% RSD	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: RSD = relative standard deviation
Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

表 2.7.1-9　　溶出試験結果：ロット [redacted]

Vessel	[redacted] Minutes (% Dissolved)	[redacted] Minutes (% Dissolved)	[redacted]Minutes (% Dissolved)
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mean	[redacted]	[redacted]	[redacted]
% RSD	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: RSD = relative standard deviation
Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

図 2.7.1-2　　新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の溶出プロファイル：ロット [redacted]、[redacted] 及び [redacted]



Note: Lot [redacted] = white opaque capsule and body; [redacted]
Lot [redacted] = White opaque body and gray opaque capsule with black printing; [redacted]
Lot [redacted] = White opaque body and gray opaque capsule with black printing; [redacted].
Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

1.8　分析法

シパグルコシダーゼ アルファ単独及び本併用の臨床試験における PK 及び免疫原性を評価するための分析法について、以下の項に示すとおり、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合している委託施設でバリデーション試験を実施した。本モジュールの Section 2 及び Module 2.7.2 に記載した臨床薬理試験では、バリデートされた分析法を用いて血漿中総 GAA タンパク質濃度（signature peptide T09 及び T50 を用いた分析法）、血漿中 GAA 活性及び血漿中ミグルスタット濃度を測定した。バリデートされた各分析法の詳細を付録 2、付録 3 及び付録 4 に、バリデートされた免疫原性分析法については Module 5.3.5.3.4, AMC0206-IMG-v1.0-Final, Section 3 に示す。

1.8.1　Signature peptide を用いた超高速 LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（K_2EDTA）総 GAA タンパク質濃度分析法のバリデーション（報告書番号 AMH209EL-152093-B）

ヒト血漿中［エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）］総 GAA タンパク質濃度を測定するための分析法を開発しバリデートした。本分析法では、試料を除タンパク後のペレットを分解し、GAA に特異的な signature peptide を用いて超高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（UHPLC-MS/MS）で測定した。T09（TTPTFFPK）及び T50（VTSEGAGLQLQK）の 2 つの signature peptide を用いて定量し、T09 を用いた測定結果を臨床での評価に使用した。T50 を用いた結果は探索的とした。

バリデーション試験の結果、いずれの signature peptide でも定量範囲は 0.500～500 µg/mL であった。真度（-8.6%～3.1%）及び精度（≤ 8.2%）は許容基準に適合した。血漿中総 GAA タンパク質は室温で 25 時間、約-70°C で 552 日間、5 回の凍結融解サイクル（-20°C 及び-70°C）で安定であった。バリデーション試験及び試料測定は、GLP 適合施設である [redacted] - [redacted]（[redacted], the Netherlands）（現在は [redacted]）で実施した。

1.8.2　ヒト血漿中（K_2EDTA）GAA 活性分析法のバリデーション（報告書番号 3800176）

ヒト血漿中 GAA 活性を測定するための分析法は GLP 下で [redacted]（[redacted]; [redacted]）でバリデートした。本分析法では、蛍光基質である 4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコピラノシド（4-MU-α-Glc）を使用した。4-MU-α-Glc は GAA によって加水分解され、反応生成物質として蛍光物質である 4-メチルウンベリフェロン（4-MU）を生成する。本分析法での測定対象は 4-MU となる。4-MU で検量線及び quality control（QC）試料を調製し、血漿にシパグルコシダーゼ アルファを添加した陽性対照とともにバリデーション及び試料測定の分析ランに含めた。検量線の範囲は 50～30000 nmol/L 4-MU であった。酵素反応後の蛍光強度を 4-MU の検量線にあてはめて算出される 4-MU 濃度（pmol/mL）から GAA 活性を算出した。GAA 活性の探索的な濃度は、各試料に含めで測定したシパグルコシダーゼ アルファ活性及び [redacted] でバリデートされた比活性を用いて算出することができる。

血漿中 GAA 活性は、4°C で 7 時間（原液）及び 24 時間（希釈液）、約-80°C で 371 日間及び -20°C で 40 日間、4 回の凍結融解サイクル（-80ºC）、1 回の凍結融解サイクル（-20ºC）で安定であった。

1.8.3　ヒト血漿中（K_2EDTA）ミグルスタット濃度分析法のバリデーション（報告書番号 RPT03721）

ヒト血漿中（抗凝固剤：K_2EDTA）ミグルスタット濃度分析法をバリデートした。本分析法では、試料を固相抽出後、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。

血漿中ミグルスタットの定量範囲は 0.500～250 ng/mL であった。真度（-4.0%～3.5%）及び精度（≤3.1%）は許容基準に適合した。血漿中ミグルスタットは室温で 21 時間、-70°C で 1641 日間、-20°C で 1626 日間、6 回の凍結融解サイクル（-70ºC）で安定であった。バリデーション試験及び試料測定は、GLP 適合施設である [redacted]（[redacted], [redacted]）で実施した。

1.8.4　ヒト尿中ミグルスタット濃度分析法のバリデーション（報告書番号 RPT04648）

ヒト尿中ミグルスタット濃度分析法をバリデートした。本分析法では、試料を除タンパク後、LC-MS/MS 法で測定した。

尿中ミグルスタットの定量範囲は 10～10000 ng/mL であった。真度（-3.67%～2.40%）及び精度（≤6.21%）は許容基準に適合した。尿中ミグルスタットは室温で 24 時間、約-20°C で 92 日間、4 回の凍結融解サイクル（-20ºC）で安定であった。バリデーション試験及び試料測定は、GLP 適合施設である [redacted]（[redacted], [redacted]）で実施した。

1.8.5　ヒト血漿中炎症誘発性サイトカイン分析法のバリデーション（報告書番号 [redacted]-13-001-052.01-REP）

10 種の炎症誘発性サイトカイン［インターフェロン（IFN）-γ、インターロイキン（IL）-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL12p70、IL-13 及び腫瘍壊死因子（TNF）-α）］の測定には、Meso Scale Discovery 社の分析法を用いた。

バリデーション試験及び試料測定は、GLP 適合施設である [redacted]（[redacted], [redacted]）で実施した。

1.8.6　尿中ヘキソース四糖分析法のバリデーション（報告書番号 V013-Glc4 Separation Method-Validation Report-updated_082520）

グルコース四糖である Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc（Glc4）は、グリコーゲンの限界デキストリンであり、尿中に排泄される主なヘキソース四糖（Hex4）の異性体である。健常人での尿中濃度は低いが、ポンペ病患者では尿中排泄が増加する。

尿中の中性オリゴ糖を p-アミノ安息香酸ブチル誘導体で誘導体化し、標的バイオマーカーである Glc4 を親水性相互作用である UHPLC で他の Hex4 から分離し、内標準物質に[$^{13}C_6$]標識体を用いて UHPLC-MS/MS（エレクトロスプレーイオン化法）で検出した。測定には Xevo TQD 又は Xevo TQ MS（Waters Corp, Milford, MA）を用いた。定量下限（LLOQ）での S/N 比は 1400 以上と高く、高感度な分析法であった。

LLOQ は 1.9 µmol/L であり、真度及び精度は許容基準（RSD < 20%）に適合した。低濃度、中濃度、高濃度の QC 試料からから算出した日間精度は、10 ヵ月間にわたり 6%以下であった。定量範囲である 2～230 µmol/L での平均誤差は–8%～4%（n = 6）であった。検量線は線形を示し［決定係数（R^2）≥ 0.990］、傾きにも再現性が認められた［変動係数（CV）%：15 ヵ月間にわたり 3%］。希釈再現性試験で、2～600 µmol/L の試料を分析した。他施設とのクロスバリデーション試験も実施し、良好な結果が得られた。尿中 Glc4 は室温で 2 週間、4°C で 20 日、–20°C で 2 年、7 回の凍結融解サイクルで安定であった。正常な有機酸及びアミノ酸の参照値は匿名化された臨床検体から得た。

本分析は、[redacted]で実施した。

1.8.7　*GAA* 遺伝子型の確認方法

患者のゲノムデオキシリボ核酸（DNA）について、*GAA* 遺伝子コーディング領域に含まれる 20 個のエクソンのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）測定を行った。増幅後のダイレクトシークエンスは、自動解析の蛍光ジデオキシ法を用いて、順方向と逆方向の両方で実施した。患者と健常人との遺伝子配列を比較し、配列変異を病的変異、疾患とは無関係の良性変異又は臨床的意義が不明な変異に分類した。臨床的意義が不明な変異については、患者及び／又は家族についてのさらなる研究が必要となる場合がある。本分析法は、プロモーター領域、深部イントロン領域、その他の制御因子を調べるものではなく、大きな欠損は検出されない。解析結果は、患者の臨床的及び／又は表現型との関連で解釈する必要がある。Clinical Laboratory Improvement Amendments の認定及び College of American Pathologists の認定を受けたこの検査は、[redacted]州の[redacted]社で実施した。

1.8.8　QC

上記のすべての測定において、試料測定中に、すべての QC がバリデーションで設定された許容基準に適合する必要があった。QC が許容基準を満たさなかった場合には再測定を実施し、す

べての許容基準が満たされた分析ランの結果のみを採用とした。そのため、上記のいずれの測定法においても、正式な QC の傾向分析は実施していない。

1.9　生物薬剤学試験

ポンペ病患者（ATB200-02 試験）及び健康被験者［AT2221-01 試験及び Zavesca を用いた食事の影響試験（Zavesca OGT 918-014 試験）］を対象に実施した臨床試験で、以下に示す血漿中総 GAA タンパク質濃度、血漿中 GAA 活性及び血漿中ミグルスタット濃度を評価した。

- ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの LC-MS/MS 法で測定した経時的な血漿中総 GAA タンパク質濃度（signature peptide T09 及び T50 による測定）
- ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの 4-MU-α-Glc 分析法で測定した経時的な血漿中 GAA 活性
- ポンペ病患者にミグルスタット 130 及び 260 mg 併用下でシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの LC-MS/MS 法で測定した経時的な血漿中総 GAA タンパク質濃度（signature peptide T09 及び T50 による測定）及びミグルスタット濃度
- ポンペ病患者にミグルスタット 130 及び 260 mg 併用下でシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単回及び反復静脈内投与したときの 4-MU-α-Glc 分析法で測定した経時的な血漿中 GAA 活性
- ポンペ病患者にミグルスタット 130 及び 260 mg を単回及び反復経口投与したときの経時的な血漿中ミグルスタット濃度
- 健康被験者にミグルスタット 65 mg を単回経口投与したときの経時的な血漿中ミグルスタット濃度
- 健康被験者にミグルスタット 65 mg を単回経口投与したときの尿中ミグルスタット濃度
- 健康被験者に高脂肪食摂取後及び空腹時に Zavesca 100 mg を単回経口投与したときの経時的な血漿中ミグルスタット濃度
- 健康被験者に ^{14}C-ミグルスタット 100 mg を単回経口投与したときの経時的な血漿中、尿中及び糞中放射能濃度

2　個々の試験結果の要約

臨床試験では以下の PK/PD 評価を実施した。

- ATB200-02 試験では、歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）及び ERT 未治療被験者（コホート 3）から血漿中総 GAA タンパク質濃度、血漿中 GAA 活性及び血漿中ミグルスタット濃度を測定するための投与後 24 時間までの経時採血を実施した。以下に示す PK パラメータ、相対的バイオアベイラビリティ及び用量比例性を評価した。
  - Signature peptide T09 及び T50 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度の投与群及びポンペ病患者集団別のノンコンパートメント PK 解析
  - Signature peptide T09 及び T50 で評価した血漿中 GAA 活性の投与群及びポンペ病患者集団別のノンコンパートメント PK 解析
  - 血漿中ミグルスタット濃度の投与群及びポンペ病患者集団別のノンコンパートメント PK 解析
  - Signature peptide T09 及び T50 で評価した総 GAA タンパク質濃度の片側 t 検定
  - シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg を併用投与したときの 1 回目及び 3 回目投与、本併用（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg）投与の 1 回目及び 3 回目投与並びにシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与の投与開始から 12 時間及び 24 時間後に signature peptide T09 で評価した総 GAA タンパク質濃度の片側 t 検定
  - シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 又は 260 mg 併用とシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与を比較する相対的バイオアベイラビリティ
  - シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg の 1 回目及び 3 回目投与後を比較する相対的バイオアベイラビリティ
  - コホート 1 での本併用（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg）の 1 回目及び 3 回目投与を比較する相対的バイオアベイラビリティ
  - コホート 3 での本併用（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg）の 1 回目及び 3 回目投与を比較する相対的バイオアベイラビリティ
  - コホート 1 とコホート 3 の本併用（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg）の 1 回目及び 3 回目投与を比較する相対的バイオアベイラビリティ
  - シパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を単回漸増投与したときの用量比例性
  - シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 又は 260 mg を単回及び反復漸増投与したときのミグルスタットの用量比例性

- ATB200-03 試験では、ERT 未治療被験者から血漿中総 GAA タンパク質濃度及び血漿中ミグルスタット濃度を測定するための投与後 24 時間までの経時採血を実施した。以下の PK パラメータ及び相対的バイオアベイラビリティを評価した。

  - Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度のノンコンパートメント PK 解析
  - 血漿中ミグルスタット濃度のノンコンパートメント PK 解析
  - ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験を統合した ERT 未治療被験者と ATB200-02 試験の ERT 既治療被験者を比較した signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度の相対的バイオアベイラビリティ

- AT2221-01 試験では、健康成人被験者から血漿及び尿中ミグルスタット濃度を測定するための投与後 72 時間までの経時採血及び採尿を実施した。以下の PK パラメータ及び相対的バイオアベイラビリティについて、Section 2.1.4 に記載する。
  - 血漿中及び尿中ミグルスタット濃度の投与群別のノンコンパートメント PK 解析
  - 新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を 65 mg カプセル剤として投与又は水に懸濁して単回投与したときと旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）を単回投与したときの PK の比較

- 血漿中ミグルスタット曝露量に対する高脂肪食の影響を明らかにするため、成人健康被験者を対象とした Zavesca の第 1 相試験で投与後 36 時間までの経時採血を実施した。結果を Section 2.2 に記載する。
  - 血漿中ミグルスタット濃度の投与群別のノンコンパートメント PK 解析
  - 高脂肪食摂取後及び空腹時に Zavesca 100 mg を単回投与したときの PK の比較

- 成人健康被験者を対象とした Zavesca 100 mg（^{14}C-ミグルスタット）を投与する第 1 相マスバランス試験で、血液、尿及び糞中ミグルスタット濃度を測定するための試料を採取し、投与放射能に対する回収率を算出した。結果を Section 2.3 に記載する。

2.1　相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

2.1.1　ATB200-02 試験：ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する非盲検、固定順序、用量漸増、first in human 試験

試験デザイン、被験者の内訳及び PK 試験の結果については Module 2.7.2, Section 2.2.1.1.1 に記載した。

2.1.2　ATB200-03 試験：遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）静脈内投与とプラセボ経口投与と比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験

試験デザイン、被験者の内訳及び PK 試験の結果については Module 2.7.2, Section 2.2.1.2.1 に記載した。

2.1.3　ATB200-07 試験：遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの長期安全性及び長期有効性を評価する第 3 相、非盲検、継続投与試験

試験デザイン及び被験者の内訳については Module 2.7.2, Section 2.2.1.2.2 に、本試験の PK データを含めた母集団 PK（PopPK）解析の結果については Module 2.7.2, Section 1.4.5.3 に記載した。

2.1.4　AT2221-01 試験：健康被験者を対象として、ミグルスタット（AT2221）の第 1/2 相試験用 65 mg カプセル剤（対照群）に対する第 3 相試験用 65 mg カプセル剤の経口投与（被験群）又はその懸濁液の経口投与（被験群）の相対的バイオアベイラビリティを評価する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験

試験デザイン

本試験は第 1 相、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー単回投与試験であり、健康被験者に新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤として投与する群（投与 B：被験群）、新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤を水に懸濁して投与する群（投与 C：被験群）及び旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）を投与する群（投与 A：対照群）でミグルスタット経口投与後の相対的バイオアベイラビリティを評価した。また、安全性及び忍容性についても評価した。18～60 歳の約 18 例の被験者が登録され、少なくとも 16 例が試験を完了する計画であった。投与前 8 時間以上、投与後 4 時間の絶食とした（投与前後 1 時間の飲水は可能とした）。各投与後 72 時間までの採血及び採尿を実施し、この期間を休薬期間とした。自然対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）について分散分析（ANOVA）を実施し、投与 B 及び C と投与 A との相対的バイオアベイラビリティを評価した。ANOVA では、治療、順序及び期間を固定効果とし、順序にネストされた被験者をランダム効果とした。結果として得られた点推定値（幾何平均値比）、比率（新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤と旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）として投与したときの比較）及び比率の 90%信頼区間（CI）を示した。パラメータ解析に含めるためには、被験者は両投与群で算出可能な PK パラメータが得られている必要があった。

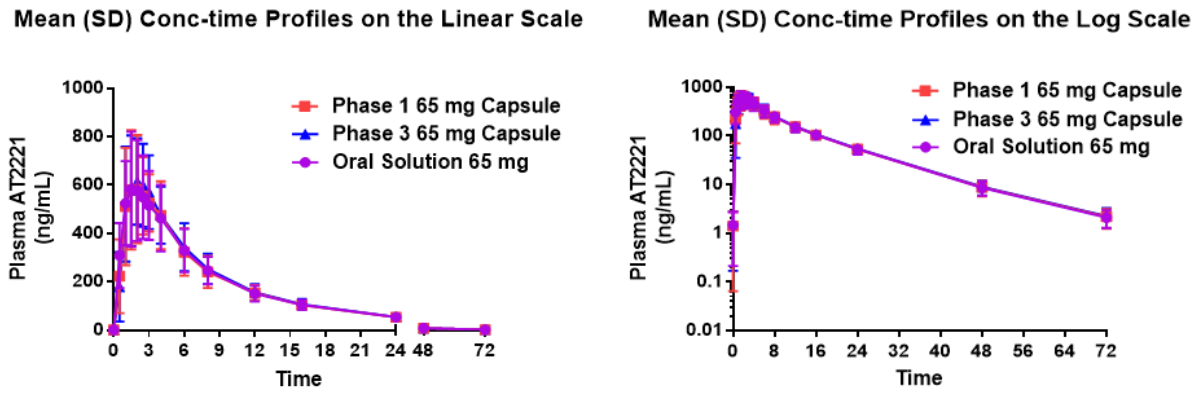
被験者の内訳

18 例（男性 10 例、女性 8 例）が登録され、17 例が 3 期の投与 72 時間までの採血を完了した。被験者の平均年齢は 38.8 歳、平均体重は 75.7 kg、平均体格指数（BMI）は 25.3 kg/m^2 で、非喫煙健康成人であった。PK データは 18 例から得られた。

2.1.4.1　　血漿中ミグルスタットの PK

経口投与後の血漿中ミグルスタットは速やかに吸収され、投与約 2 時間後 C_{max} に達し、その後二相性の消失を示した。平均血漿中ミグルスタット濃度推移は 3 つの投与群で同様であった（図 2.7.1-3）。

図 2.7.1-3　　血漿中ミグルスタット濃度推移（平均値±標準偏差、n=17 又は 18、線形及び対数スケール）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; Conc = concentration; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR, Figure 14.2.1.1

投与 B 及び C の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）は投与 A と類似していた。消失相（β相）の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）及び見かけのクリアランス（CL/F）は、それぞれ 9.5～9.7 時間及び 11.2～11.6 L/h であり、投与群間で類似していた。見かけの分布容積（Vd/F）は 154～163 L であり、体内水分量（42 L）より大きく、投与群間で類似していた。PK パラメータの要約を表 2.7.1-10 に示す。

表 2.7.1-10　　血漿中ミグルスタットの PK パラメータ

PK Parameter (Unit)	Statistic	Treatment A	Treatment B	Treatment C
C_{max} (ng/mL)	n	17	18	18
	Mean (SD)	696.2 (200.42)	714.8 (189.45)	671.8 (232.08)
	Geom. Mean (%CV)	670.4 (28.8)	692.1 (26.5)	634.5 (36.1)
t_{max} (h)	n	17	18	18
	Median (min, max)	2.000 (1.00, 4.00)	2.000 (1.00, 6.00)	2.000 (1.00, 4.10)
$t_{1/2\beta}$ (h)	n	17	18	18
	Mean (SD)	9.675 (1.2155)	9.499 (1.4182)	9.651 (0.9289)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	n	17	18	18
	Mean (SD)	5800.0 (1105.05)	5946.5 (1099.60)	5839.0 (1210.01)
	Geom. Mean (%CV)	5704.9 (18.8)	5853.6 (18.4)	5710.4 (22.6)
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	n	17	18	18
	Mean (SD)	5832.0 (1100.25)	5996.4 (1076.21)	5869.1 (1209.65)
	Geom. Mean (%CV)	5738.3 (18.6)	5908.3 (17.8)	5741.3 (22.5)
CL/F (L/h)	n	17	18	18
	Mean (SD)	11.51 (2.072)	11.16 (1.953)	11.60 (2.832)
Vd/F (L)	n	17	18	18
	Mean (SD)	162.07 (41.963)	153.73 (39.009)	163.03 (49.015)

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; CL/F = apparent clearance following oral dosing; C_{max} = maximum observed concentration; Geom. = geometric; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects; SD = standard deviation; $t_{1/2\beta}$ = beta half-life, elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; Vd/F = volume of distribution during terminal elimination phase after extravascular administration
Note:
Treatment A = old Phase 1/2 65-mg miglustat capsule swallowed whole (reference)
Treatment B = new Phase 3 65-mg miglustat capsule swallowed whole (test)
Treatment C = new Phase 3 65-mg miglustat capsule reconstituted in water (test)
Source: Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR, Table 6

ANOVA の結果を表 2.7.1-11 に要約する。新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤として投与する群（投与 B）、水に懸濁して経口投与する群（投与 C）ともに、旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）として投与する群（投与 A）と生物学的に同等であった。また、新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤は、65 mg カプセル剤として投与する群（投与 B）と水に懸濁して投与する群（投与 C）で生物学的に同等であった。

表 2.7.1-11　　血漿中ミグルスタットの PK パラメータの ANOVA

Comparison of Interest Test/Reference	**Miglustat PK Parameter Point Estimate (Lower 90% CI, Upper 90% CI)**		
	C_{max} (ng/mL)	**AUC_{0-t} (ng·h/mL)**	**AUC_{0-inf} (ng·h/mL)**
B/A	104.1 (95.9, 113.0)	104.0 (99.0, 109.3)	104.0 (99.0, 109.2)
C/A	98.1 (90.4, 106.5)	102.4 (97.5, 107.6)	102.3 (97.4, 107.5)
B/C	109.1 (100.2, 118.8)	102.5 (97.7, 107.6)	102.9 (98.0, 108.1)

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic
Note:
Treatment A = old Phase 1/2 65-mg miglustat capsule swallowed whole (reference)
Treatment B = new Phase 3 65-mg miglustat capsule swallowed whole (test)
Treatment C = new Phase 3 65-mg miglustat capsule reconstituted in water (test)
Source: Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2, and Table 14.2.3.3

2.1.4.2　　尿中ミグルスタットの PK

ミグルスタットを経口投与後、約 43 mg（投与量の 66%）が尿中に回収された。腎クリアランス（CL_r）は約 7.4 L/h であった。尿中ミグルスタットのパラメータの要約を、投与群別に表 2.7.1-12 に示す。

表 2.7.1-12　　尿中ミグルスタットの PK パラメータ

PK Parameter (Unit)	**Statistic**	**Treatment A**	**Treatment B**	**Treatment C**
Ae_{0-t} (mg)	n	17	18	18
	Mean (SD)	43.15 (7.292)	43.07 (4.872)	41.17 (7.256)
	Geom. Mean (%CV)	42.47 (19.3)	42.80 (11.8)	40.45 (20.4)
%Fe	n	17	18	18
	Mean (SD)	66.38 (11.219)	66.27 (7.496)	63.34 (11.164)
CL_r (L/h)	n	17	18	18
	Mean (SD)	7.53 (1.154)	7.38 (1.242)	7.22 (1.337)

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; % Fe = total urinary recovery = fraction of drug excreted into urine in %; A = old Phase 1/2 65-mg miglustat capsule swallowed whole (reference); Ae_{0-t} = cumulative amount of unchanged drug excreted into urine from time zero to the end of the last urine collection time interval; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; B = new Phase 3 65-mg miglustat capsule swallowed whole (test); C = new Phase 3 65-mg miglustat capsule reconstituted in water (test); CL_r = renal clearance; Geom. = geometric; n = number of subjects; SD = standard deviation
Note: CL_r is calculated as a fraction of Ae_{0-t} over AUC_{0-t}.
Source: Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR, Table 7

2.2　ミグルスタットのバイオアベイラビリティに対する食事の影響

ミグルスタットのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を、Zavesca 100 mg を用いた第 1 相試験で評価している。

2.2.1　Zavesca の PK 試験

無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー単回投与試験において、健康被験者 24 例を対象に、Zavesca 100 mg カプセル剤を標準的な高脂肪食摂取下及び空腹時に投与したときの PK を比較した。空腹時に Zavesca を水に懸濁して経口投与したときとカプセル剤を投与したときの相対的バイオアベイラビリティも評価した。血漿中ミグルスタット濃度を測定するための経時的採血を投与後 36 時間まで実施した。各投与の間には 6 日間の休薬期間を設けた。高脂肪食摂取下では、血漿中ミグルスタットの C_{max} は 36%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 14%低下した。t_{max} は約 2 時間遅延した。空腹時に Zavesca を水に懸濁して経口投与したときとカプセル剤を投与したとき、吸収の速度及び程度ともに類似していた。3 投与群すべての $t_{1/2}$ は約 8 時間であり類似していた。試験結果を表 2.7.1-13 に要約する。

表 2.7.1-13　　食事の影響試験の PK パラメータ

PK Parameter	**Geometric Mean (n = 24)**		
	Capsule Fed Condition	**Capsule Fasted Condition**	**Solution Fasted Condition**
C_{max} (ng/mL)	843	1328	1442
t_{max} (h)	4.4	2.1	1.8
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	8723	10382	10777
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	9320	10868	11255
$t_{1/2}$ (h)	8.0	7.8	7.8

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; C_{max} = maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: Zavesca Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (NDA 21-348), Table XII

ANOVA により、高脂肪食摂取下での C_{max} の 36%の低下は、90%CI の下限・上限（0.57、0.71）が食事の影響はないと判断される 90%CI の範囲（0.80～1.25）から外れていたことから、統計学的に有意であることが示された。一方、高脂肪食摂取下での $AUC_{0\text{-}inf}$ の 14%の低下は、90%CI の下限・上限ともに食事の影響はないと判断される 90%CI の範囲内（0.80～1.25）であったことから、統計学的に有意ではないと考えられた。カプセル剤及び水に懸濁して投与したときの曝露量は、生物学的同等性の基準を満たした。ANOVA の結果を表 2.7.1-14 に示す。

表 2.7.1-14　　血漿中ミグルスタットの PK パラメータの ANOVA

PK Parameter	Geometric LSM and 90% CIs (n = 24)		
	Comparison	Point Estimate	90% CI
C_{max} (ng/mL)	Fed capsule versus fasted capsule	0.64	0.57, 0.71
	Fasted capsule versus fasted solution	0.92	0.82, 1.03
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	Fed capsule versus fasted capsule	0.86	0.81, 0.91
	Fasted capsule versus fasted solution	0.97	0.91, 1.02

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LSM = least square mean
Source: Zavesca Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review (NDA 21-348), Table I

2.3　ミグルスタットのマスバランス試験

Zavesca で実施したマスバランス試験（Zavesca OGT918-019 試験）から、ミグルスタットは主に腎排泄により消失することが示唆された。

健康被験者に ^{14}C-ミグルスタット 100 mg を単回投与したとき、放射能の 83%が尿中に、12%が糞中に排泄された。いくつかの代謝物が尿及び糞中で確認された。尿中で最も多かった代謝物は、ミグルスタットのグルクロン酸抱合体であり、投与量の 5%であった。血漿中放射能の $t_{1/2}$ は 150 時間であり、$t_{1/2}$ が非常に長い代謝物が 1 つ以上存在することが示唆された。この代謝物は同定されていないが、定常状態では蓄積が起こり、ミグルスタット濃度を超える可能性がある。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　ミグルスタットの *in vitro* 溶出試験及びバイオアベイラビリティ

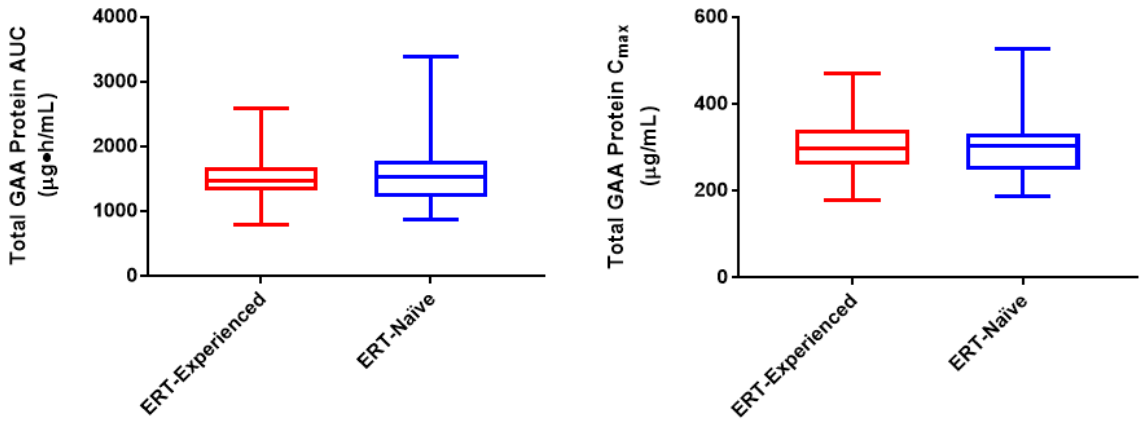
ミグルスタットの溶出試験データ及び比較プロファイルを表 2.7.1-4、表 2.7.1-5 及び図 2.7.1-1 に示す。これらの結果から旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤からの溶出に差がないことが示され（AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2）、両製剤は同等であると考えられた。

新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤として投与したときのバイオアベイラビリティは、旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）を投与したときと生物学的に同等であった。

3.2　ERT 既治療及び ERT 未治療成人ポンペ病患者で推奨される投与法

ATB200-02 試験（n = 17）及び ATB200-03 試験（n = 79）の計 96 例を併合解析の対象とした。本解析は、成人での標準的な投与レジメン（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg）で本併用の投与を受けた被験者のみを対象とした。多くの被験者で PK 測定用採血を繰り返し実施し、ATB200-02 試験では最大 3 回、ATB200-03 試験では 1～2 回実施した。ERT 既治療被験者（被験者 71 例、測定 131 回）及び ERT 未治療被験者（被験者 25 例、測定 52 回）の血漿中総 GAA タンパク質の曝露量の併合データを図 2.7.1-4 に示す。ERT 未治療被験者の方が変動は大きかったが、中央値並びに第 1 及び第 3 四分位数は両群で類似していた。

図 2.7.1-4　　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の血漿中総 GAA タンパク質の AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図



Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, prepared from Table A2

AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値（LSM）の比（点推定値）は両集団間でほぼ一致し、90%CI の下限・上限は 80%～125%の範囲内であることから、ERT 既治療及び ERT 未治療被験者

の AUC 及び C_{max} は生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1-15）。したがって、ERT 未治療の成人ポンペ病患者での投与レジメンを、臨床試験で成人用に確立した投与レジメンであるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg とすることとした。

表 2.7.1-15　　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の ANOVA

PK Parameter	ANOVA (n = 183 Total Measurements)		
	Comparison	Point Estimate	90% CIs
C_{max} (µg/mL)	ERT-naïve versus ERT-experienced adults with Pompe disease	99.1	91.9, 107.0
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)		100.1	90.9, 110.3

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; PK = pharmacokinetic
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2

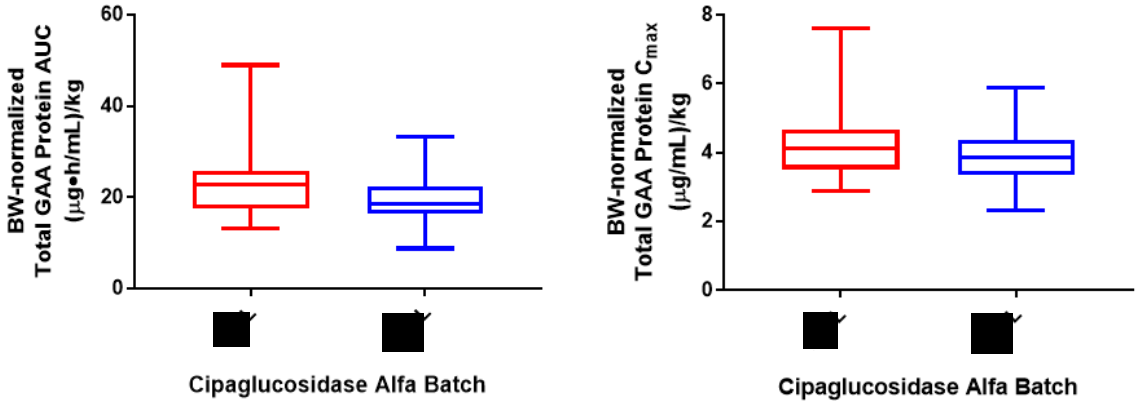
3.3　シパグルコシダーゼ アルファ製剤の類似性

FIH 試験である第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）で最初に使用したロット（[redacted] L スケール製剤）と第 3 相試験（ATB200-03 試験）で使用したロット（[redacted] L スケール製剤）の同等性を、構造の解明、ロット分析、曝露量に関する PopPK 解析及び尿中 Hex4 のベースラインからの 12 ヵ月間の変化量を指標とした PD を基に評価した。ATB200-02 試験では試験開始から 24 ヵ月後にすべての被験者が [redacted] L スケール製剤（実生産スケール）に切り替えられ、[redacted] L スケール製剤は廃止された。成人の投与レジメンであるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg での PK/PD の評価を実施した。

CMC での評価の結果、シパグルコシダーゼ アルファの 2 つの製造スケール（[redacted]及び [redacted] L）間の同等性／同質性が確認された（ATB200 CTD Module 3.2.S.3.1 及び ATB200 CTD Module 3.2.S.4.4）。

ATB200-02 試験（被験者 17 例、測定 49 回）及び ATB200-03 試験（被験者 79 例、測定 134 回）で得られた計 96 例（測定 183 回）を併合解析の対象とした。PopPK 解析では、体重の増加が血漿中総 GAA タンパク質の CL に逆の共変量効果を及ぼすことが明らかになった。その結果、C_{max} 及び AUC に有意な体重による影響がみられた。ATB200-02 試験の平均体重は 82.3 kg で、ATB200-03 試験の 72.8 kg よりも重く、ATB200-02 試験の 17 例中 6 例の体重が 90 kg を超えていた。しかし、PK/PD 評価では体重の曝露量に対する影響は臨床的に意義のあるものではなく、体重補正後の血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 及び AUC は、[redacted] 及び [redacted] L スケール製剤間で同程度であった（図 2.7.1-5）。

図 2.7.1-5　　ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファの[redacted]及び[redacted] L スケール製剤を投与したときの血漿中総 GAA タンパク質の AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図（体重補正後）



Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; BW = body weight; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, prepared from Table A2

[redacted]及び[redacted] L スケール製剤の投与を受けた ERT 未治療被験者での尿中 Hex4 の要約統計量を表 2.7.1-16 に示す。ベースラインからの 12 ヵ月間の変化率は両群でほぼ同じであり、グリコーゲンの減少及び PD 作用に対する同様の効果が示された。曝露量及び PD データが同様であることから、成人の投与レジメンであるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg 併用投与における[redacted]及び[redacted] L スケール製剤の類似性が確認された。

表 2.7.1-16　　ERT 未治療被験者にシパグルコシダーゼ アルファの[redacted]及び[redacted]L スケール製剤投与後 12 ヵ月での尿中 Hex4 のベースラインからの変化（標準偏差）

Study (n)	Batch	Baseline	Absolute Change from Baseline	Percent Change from Baseline
ATB200-02 (6)	[redacted]-liter	9.16 (9.36)	-5.54 (9.80)	-40.7 (40.6)
ATB200-03 (20)	[redacted]-liter	4.81 (3.00)	-2.48 (2.25)	-40.6 (33.3)

Abbreviations: ERT= enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.3.5.6.2; Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Table 14.4.2.1

3.4　ミグルスタットの生物学的同等性

AT2221-01 試験の結果から、旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）と新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤の生物学的同等性が確認された。さらに、新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤として投与したときと、その内容物を水に懸濁して投与したときの生物学的同等性も得られた。これらの結果から、新規カプセル剤を用いた第 3 相臨床試験に移行することが可能となり、臨床試験でカプセル剤を飲み込むことができない小児患者及び成人患者でも投与可能な方法が確立された。

3.5　Zavesca に対するミグルスタットの相対的バイオアベイラビリティ

Zavesca とミグルスタットを投与したときの曝露量を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験は実施していないため、すでに得られている臨床試験での PK パラメータを比較することで評価した。本申請にあたり実施した臨床試験でポンペ病患者者及び健康被験者にミグルスタットを投与したときの PK パラメータと Zavesca の臨床試験でゴーシェ病 1 型患者及び健康被験者に Zavesca を投与したときの PK パラメータを表 2.7.1-17 に示す。

表 2.7.1-17　本申請にあたり実施した臨床試験及び Zavesca での臨床試験で得られたミグルスタットの PK パラメータの比較

Miglustat Administration	Population (n)	SD Dose Regimen	C_{max}[a]	t_{max}[b]	AUC_{0-t}[a]	AUC_{0-inf}[a]	$t_{1/2\beta}$[c]
			(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)		(h)
AT2221 in ATB200-02	PD (16)	260 mg	2993	3.0	23967	25607	6.2
AT2221 in ATB200-02	PD (11)	130 mg	1527	3.5	11759	12611	6.1
Zavesca in OGT918-014	HV (24)	100 mg	1328	2.1	10382	10868	7.8
Zavesca in OGT918-001	Gaucher (5)	100 mg	862	2.5	7683	9502	7.3
AT2221 in AT2221-01	HV (18)	65 mg	692	2.0	5854	5908	9.5

Abbreviations: AT2221 = miglustat; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; C_{max} = maximum observed concentration; HV = healthy volunteers; n = number of subjects; PD = Pompe disease; SD = standard dose; $t_{1/2\beta}$ = beta half-life, terminal phase half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
[a] Geometric mean
[b] Median
[c] Arithmetic mean
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 16; Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR, Table 14.2.3.3 and Section 11.1.3; Zavesca Module 5, OGT918-001 CSR and OGT918-014 CSR

各試験での投与量が異なるため、ミグルスタットの曝露量を 260 mg で補正した。表 2.7.1-18 に示すとおり、用量補整後のミグルスタット及び Zavesca 投与後の C_{max} 及び AUC は同様であった。

表 2.7.1-18　　本申請にあたり実施した臨床試験及び Zavesca での臨床試験で得られたミグルスタットの PK パラメータの比較（260 mg で用量補正後）

Miglustat as	Population (n)	Dose	Dose-normalized to 260 mg Geometric Mean (Range) [95% CIs]	
			C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)
AT2221 in ATB200-02	LOPD (31[a])	260 mg	3012 (1310 – 5190) [1277 – 5069]	25501 (16716 – 46434) [12242 – 40279]
AT2221 in ATB200-02	LOPD (22[b])	130 mg	3031 (1650 – 4420) [1539 – 4711]	25633 (17988 – 43724) [12873 – 39722]
Zavesca in OGT 918-014 OGT 918-001	HV + Gaucher (28[c])	100 mg	3200 (1921 – 5270) [1386 – 5271]	27650 (16435 – 43181) [16304 – 40142]
AT2221 in AT2221-01	HV (18[d])	65 mg	2768 (1756 – 4560) [1260 – 4458]	23633 (17224 – 34520) [14904 – 33067]

Abbreviations: AT2221 = Opfolda/miglustat; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; CI = confidence intervals; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; HV = healthy volunteers; LOPD = late-onset Pompe disease; PK = pharmacokinetic

[a] A total of 11 ERT-experienced + 5 ERT-naïve subjects received 260 mg miglustat (4 X 65 mg AT2221 capsules) on 2 occasions; 1 subject was incorrectly dosed with miglustat on 1 occasion and was excluded from PK analysis

[b] A total of 11 ERT-experienced subjects received 130 mg miglustat (2 X 65 mg AT2221 capsules) on 2 occasions

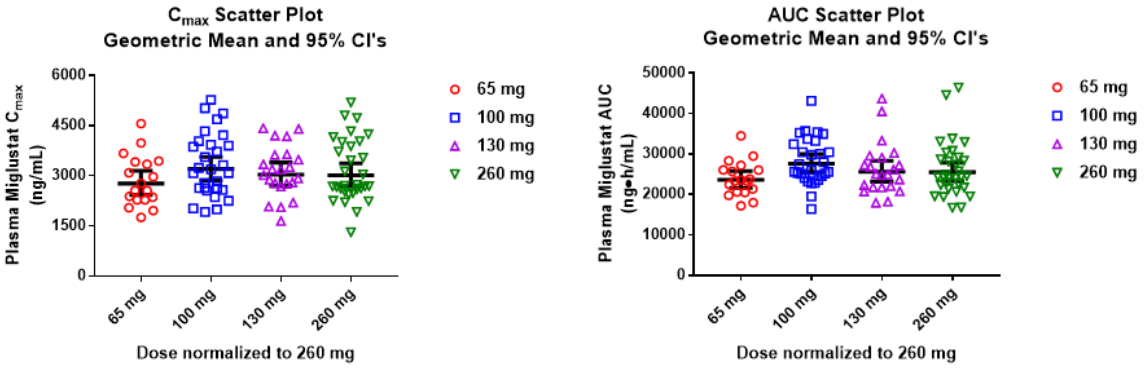
[c] A total of 24 HVs received a 100 mg Zavesca capsule in the fasted condition in Study OGT918-014 and a total of 4 subjects with Gaucher disease received a 100 mg Zavesca capsule in Study OGT918-001

[d] A total of 18 HVs received a single 65 mg AT2221 capsule in the fasted condition

Source: Data on file; ATB200-02 iCSR, Table 14.4.6; Reference Medicinal Product MAA for Zavesca (EMEA/H/C/000435) – OGT 918-014 CSR, Table 5 and OGT 918-001 CSR, Table 3; AT2221-01 CSR, Table 14.2.2.1

ミグルスタット及び Zavesca を投与したときの用量補正後の C_{max} 及び AUC の個別値（幾何平均値及び 95%CI）を図 2.7.1-6 に示す。表 2.7.1-18 に示した結果と一致して、用量補正した C_{max} 及び AUC の幾何平均値、95%CI 及び個別値は製剤・用量間で類似していた。

図 2.7.1-6　　用量補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値、95%CI 及び個別値の散布図



Abbreviations: $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration
Source: Data on file; ATB200-02 iCSR, Table 14.4.6; Reference Medicinal Product MAA for Zavesca (EMEA/H/C/000435) – OGT 918-014 CSR, Table 5 and OGT 918-001, CSR Table 3; AT2221-01 CSR, Table 14.2.2.1

さらに、用量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について ANOVA を実施した。対照群（ミグルスタット 260 mg）に対する各試験群（ミグルスタット 65 mg、Zavesca 100 mg、ミグルスタット 130 mg）の LSM 及び 90%CI を算出した。ANOVA の結果から、各試験群が生物学的に同等である（90%CI の下限及び上限が 80%～125%に含まれる）ことが確認された（表 2.7.1-19）。ANOVA の結果から用量補正後の Zavesca 100 mg はミグルスタット 260 mg と生物学的に同等であることが示された。

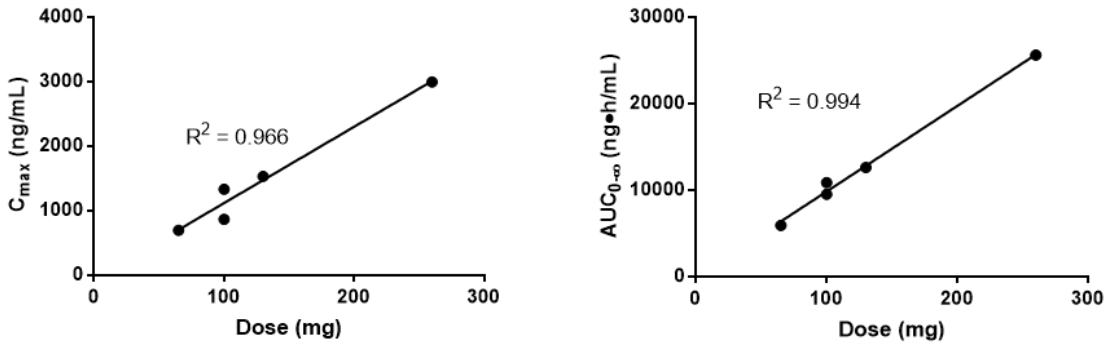
表 2.7.1-19　　ミグルスタット及び Zavesca を投与したときの用量補正後の血漿中ミグルスタットの C_{max} 及び AUC の ANOVA

Dose-normalized Parameter	Reference Dose/ Formulation	Reference Geometric LSM	Test Dose/ Formulation	Test Geometric LSM	Point Estimate (%Reference Ratio)	Lower 90% CI	Upper 90% CI
C_{max}	260 mg/ AT2221	3012	65 mg/ AT2221	2768	91.9	80.14	105.38
$AUC_{0\text{-}inf}$	260 mg/ AT2221	25501	65 mg/ AT2221	23633	92.7	83.34	103.06
C_{max}	260 mg/ AT2221	3012	100 mg/ Zavesca	3200	106.2	94.16	119.86
$AUC_{0\text{-}inf}$	260 mg/ AT2221	25501	100 mg/ Zavesca	27650	108.4	98.76	119.04
C_{max}	260 mg/ AT2221	3012	130 mg/ AT2221	3031	100.6	88.47	114.47
$AUC_{0\text{-}inf}$	260 mg/ AT2221	25501	130 mg/ AT2221	25633	100.5	90.97	111.07

Abbreviations: AT2221 = miglustat; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LSM = least squares mean
Source: Data on file; ATB200-02 iCSR, Table 14.4.6; Reference Medicinal Product MAA for Zavesca (EMEA/H/C/000435) – OGT 918-014 CSR, Table 5 and OGT 918-001 CSR, Table 3; AT2221-01 CSR, Table 14.2.2.1

第 2 の解析では、ミグルスタット及び Zavesca を投与したときの用量補正していない C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の線形性解析を実施した（図 2.7.1-7）C_{max} 及び AUC ともに R^2 はほぼ 1 に近く、ミグルスタット（65、130 及び 260 mg）及び Zavesca（100 mg）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は検討された投与量で用量比例性を示すと考えられた。

図 2.7.1-7　　ミグルスタット及び Zavesca を単回投与したときの血漿中ミグルスタットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の線形性解析



Abbreviations: AT2221 = miglustat; AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; C_{max} = maximum observed concentration; R = correlation coefficient
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 17; Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR, Table 14.2.3.3; Zavesca Module 5, OGT918-001 CSR and OGT918-014 CSR

これらの結果から、ミグルスタット 65 及び 130 mg 並びに Zavesca 100 mg を投与したときの用量補正後の血漿中ミグルスタット曝露量はミグルスタット 260 mg を投与したときと生物学的に同等であり、用量比例性も示された。さらに、用量補正しない場合でも検討した投与量での用量比例性が示された。

3.6　食事に関連するミグルスタット投与の推奨事項

Zavesca 100 mg を用いた食事の影響試験で、高脂肪食摂取により C_{max} が 36%低下し、t_{max} が 2 時間遅延することが示された。ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファへの結合及び安定化作用は濃度依存的であることから、食事による曝露量低下を避けるため、ミグルスタット投与の少なくとも前後 2 時間は絶食する必要がある。

3.7　結論

FIH 試験（ATB200-02 試験）では、シパグルコシダーゼ アルファの PK の特徴が十分に明らかにされ、シパグルコシダーゼ アルファの臨床用量 20 mg/kg は概して忍容性及び有効性ともに良好であることが確認された。酵素安定剤であるミグルスタットを臨床用量である 260 mg で歩行可能な ERT 既治療患者（コホート 1）に投与すると、初期分布相（t_{max} から投与 24 時間後までの分布相）のシパグルコシダーゼ アルファの曝露量が 43.6%増加することが示された。シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独又はミグルスタット 260 mg と併用投与したときの投与開始 12 時間後及び 24 時間後の血漿中総 GAA タンパク濃度（signature peptide T09 による測定）を比較すると、これらの部分的な曝露量の増加は統計学的に有意であった。また、本併用投与したときの血漿中総 GAA タンパク質の初期分布相の $t_{1/2}$ はシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときと比較して 47.7%延長した。曝露の上昇及び $t_{1/2}$ の延長から、シパグルコシダーゼ アルファの血中濃度及び組織への取込みの増加が可能となることが確認された。

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

血漿中総 GAA タンパク質濃度（signature peptide T09 による測定）及びミグルスタット濃度はいずれも投与後 24 時間までにほぼ消失し、1 回目と 3 回目投与後の曝露量に統計学的に有意な差はみられなかった。Signature peptide T09 及び T50 で測定した総 GAA タンパク質濃度に有意差はなかったことから、以降の臨床試験での総 GAA タンパク質濃度測定では signature peptide T09 を用いる分析法を主要な分析法とした。血漿中 GAA 活性は、総 GAA タンパク質濃度と同様の推移を示した。

ATB200-02 試験のデータに基づくと、本併用投与したときの ERT 既治療被験者（コホート 1）及び ERT 未治療被験者（コホート 3）での曝露量に有意差はみられなかった。また、ATB200-03 試験の ERT 未治療被験者から得られた曝露量のノンコンパートメント PK 解析の結果も、

ATB200-02 試験の ERT 既治療被験者と類似していた。PopPK 解析でのコホート間の比較において、曝露量の生物学的同等性が認められた。

構造の解明及びロット分析、PopPK 解析に基づく血漿中総 GAA タンパク質の曝露量、PD マーカーである尿中 Hex4 のベースラインから 12 ヵ月間の変化量に基づき、FIH 試験である第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）で用いられたシパグルコシダーゼ アルファの [redacted]L スケール製剤と、第 3 相試験（ATB200-03 試験）で用いられた [redacted] L スケール製剤の類似性が示された。

ミグルスタット 65、130 及び 260 mg カプセル剤並びに Zavesca 100 mg を投与したときの曝露量に線形性が示された。用量補正後の C_{max} 及び AUC はミグルスタットカプセルと Zavesca で同程度であった。ミグルスタットと Zavesca の t_{max} も同程度（2.5 時間）であった。解析により、ミグルスタットと Zavesca の間に PK の類似性が認められることが示された。

新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤と旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）は生物学的同等性に関する統計学的基準を満たした。さらに、新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤から調製した懸濁液は、旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤（PIC）及び新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤と生物学的に同等であることが示された。

ミグルスタットに関する食事の影響試験（Zavesca OGT 918-014 試験）は Zavesca の申請時に実施しており、Zavesca 100 mg を高脂肪食とともに投与すると、C_{max} が 36%低下し、吸収が約 2 時間遅延することが示されている。したがって、ミグルスタット投与前後 2 時間以上は絶食する必要がある。

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

4　参考文献

Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-42.

Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, de Jong D, Thurberg BL, Mattaliano RJ, et al. Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers. Mol Ther. 2005;11(1):48-56.

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

Wakshull E, Hendricks R, Amaya C, Coleman D. Proposal for a new protein therapeutic immunogenicity titer assay cutpoint. Bioanalysis. 2011;3(23):2627-36.

5　付録

付録 1　　要約

表 2.7.1-20　　バイオアベイラビリティ試験の要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	No. Subjects (M/F) Type, Age: Mean (range)	PK Parameters C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%) t_{max}: Median (Min-Max) $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)								Study Report Location
					C_{max} cipa alfa (µg/mL) miglustat (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ cipa alfa (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)	Cipa alfa CL (L/h) miglustat CL/F (L/h)	Miglustat Vd/F (L)	
ATB200-02	FIH to characterize PK of SADs of cipaglucosidase alfa	Fixed sequence, open-label SADs of 5, 10, and 20 mg/kg cipaglucosidase alfa	5 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa]	11 (9/2) ambulatory, ERT-experienced adults with Pompe disease 50 y (28-66)	58.4 (19.1)	4.0 (3.0-4.1)	208 (18.1)	107 (27.1)	209 (18.0)	1.1 (11.3)	2.17 (17.0)	N/A	5.3.3.2.1
			10 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa]		135 (18.3)	4.0 (3.5-4.0)	533 (23.7)	288 (25.3)	537 (23.9)	1.3 (9.1)	1.66 (22.4)		
			20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa]		325 (13.5)	4.0 (3.5-4.0)	1405 (16.2)	837 (19.4)	1410 (15.9)	1.5 (9.2)	1.27 (17.8)		
ATB200-02	FIH to characterize PK of MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg and 260 mg miglustat	Fixed sequence, open-label MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa+ 130 mg and 260 mg miglustat	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 130 mg miglustat first dose	11 (9/2) ambulatory, ERT-experienced adults with Pompe disease 50 y (28-66)	329 (14.3)	4.0 (3.4-4.1)	1633 (17.2)	1069 (19.3)	1640 (16.9)	1.9 (10.6)	1.09 (18.8)	N/A	5.3.3.2.1
			20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 130 mg miglustat third dose		335 (15.4)	4.0 (3.4-4.3)	1666 (19.1)	1080 (20.9)	1677 (18.6)	1.9 (22.0)	1.07 (18.6)		
			20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat first dose		339 (12.9)	4.0 (3.5-4.0)	1778 (17.6)	1202 (18.5)	1788 (17.2)	2.2 (19.1)	0.994 (21.8)		

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	No. Subjects (M/F) Type, Age: Mean (range)	PK Parameters C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%) t_{max}: Median (Min-Max) $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)								Study Report Location
					C_{max} cipa alfa (µg/mL) miglustat (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ cipa alfa (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)	Cipa alfa CL (L/h) miglustat CL/F (L/h)	Miglustat Vd/F (L)	
			20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat third dose		345 (18.5)	4.0 (3.4-3.9)	1801 (19.9)	1203 (23.4)	1812 (20.8)	2.1 (15.9)	0.991 (22.4)		
ATB200-02	FIH to characterize PK of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat in ERT-naïve subjects	Fixed sequence, open-label MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat first dose	6 (1/5) ambulatory, ERT-naïve adults with Pompe disease 49 y (24-65)	342 (16.4)	4.0 (4.0-4.0)	1854 (18.2)	1235 (21.7)	1857 (18.3)	2.2 (14.5)	0.740 (25.0)	N/A	5.3.3.2.1
			20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat third dose		323 (12.8)	4.1 (4.0-4.5)	1772 (17.3)	1153 (18.7)	1774 (17.4)	2.2 (9.6)	0.768 (25.4)		
ATB200-02	FIH to characterize PK of 130 mg and 260 mg miglustat	Fixed sequence, open-label MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa+ 130 mg and 260 mg miglustat	130 mg [miglustat] first dose	11 (9/2) ambulatory, ERT-experienced adults with Pompe disease 50 y (28-66)	1527 (26.0)	3.5 (1.5-5.0)	11759 (29.9)	N/A	12611 (24.6)	6.1 (18.9)	10.5 (21.5)	93.4 (31.1)	5.3.3.2.1
			130 mg [miglustat] third dose		1505 (23.9)	3.0 (1.5-4.0)	11946 (24.6)	N/A	12880 (25.7)	6.4 (28.6)	10.3 (21.7)	96.3 (38.6)	
			260 mg [miglustat] first dose		2665 (31.8)	4.0 (2.0-5.0)	22860 (33.4)	N/A	24695 (33.8)	6.5 (16.2)	10.9 (27.5)	103.3 (31.9)	
			260 mg [miglustat] third dose		3089 (28.8)	3.0 (0.9-4.1)	23492 (30.0)	N/A	24938 (30.6)	6.0 (18.1)	10.8 (18.1)	93.9 (35.2)	
ATB200-03	Phase 3 study to characterize PK in a sub-population of ERT-naïve subjects with Pompe disease		20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg [miglustat] 20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [aluglucosidase alfa] + placebo	79 (35/44) 47.4 y (19-74) ambulatory, ERT-experienced and ERT-naïve adults with Pompe disease	Day 1 Cipa 280 (18.5) Day 1 Alg 289 (13.2) Day 364 Cipa 296 (19.9)	N/A	N/A	N/A	Day 1 Cipa 1395 (21.5) Day 1 Alg 1700 (17.6) Day 364 Cipa 1476 (21.8)	N/A	N/A	N/A	5.3.5.1.1

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	No. Subjects (M/F) Type, Age: Mean (range)	PK Parameters C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%) t_{max}: Median (Min-Max) $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%) C_{max} cipa alfa (µg/mL) miglustat (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ cipa alfa (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)	Cipa alfa CL (L/h) miglustat CL/F (L/h)	Miglustat Vd/F (L)	Study Report Location
		Randomized, double-blind, comparative study of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat and 20 mg/kg aluglucosidase alfa + placebo		35 (18/17) 44.7 y (22 to 66) ambulatory, ERT-experienced and ERT-naïve adults with Pompe disease	Day 364 Alg 283 (17.6) Day 1 Cipa 273 (18.1) Day 1 Alg 342 (31.0) Day 364 Cipa 290 (17.4) Day 364 Alg 359 (28.1)				Day 364 Alg 1688 (23.9) Day 1 Cipa 1343 (25.7) Day 1 Alg 1859 (22.4) Day 364 Cipa 1457 (19.2) Day 364 Alg 1964 (26.8)				
			260 mg [miglustat] (4 X 65 mg Phase 3 Capsules)		Day 1 2468 (28.3) Day 364 2341 (32.1)	N/A	N/A	N/A	Day 1 20901 (24.4) Day 364 20631 (25.8)	N/A	N/A	N/A	
AT2221-01	Relative BA study to assess Phase 1/2 vs. Phase 3 formulations	Randomized, open-label, 3-way crossover study	65 mg Phase 1/2 Capsule	18 (10/8) Healthy subjects 38.8 y (19-60)	670 (28.8)	2.0 (1-4)	5705 (18.8)	N/A	5738 (18.6)	9.7 (12.6)	11.5 (18.0)	162 (25.9)	5.3.1.2.1
			65 mg Phase 3 Capsule		692 (26.5)	2.0 (1-6)	5854 (18.4)	N/A	5908 (17.8)	9.5 (14.9)	11.2 (17.5)	154 (25.4)	
			65 mg Phase 3 Capsule in solution		635 (36.1)	2.0 (1-4)	5710 (22.6)	N/A	5741 (22.5)	9.7 (9.6)	11.6 (24.4)	163 (30.1)	
ATB200-02/ ATB200-03/ ATB200-07	Pooled analysis	Pooled analysis	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat by PPK	94 Non-Japanese and 6 Japanese	Non-Japanese 293.6 (55.6) Japanese 242.5 (64.5)	N/A	Non-Japanese 1466.6 (369.2) Japanese 1362.6 (672.1)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	5.3.3.5.5

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	No. Subjects (M/F) Type, Age: Mean (range)	PK Parameters C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%) t_{max}: Median (Min-Max) $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)								Study Report Location
					C_{max} cipa alfa (µg/mL) miglustat (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ cipa alfa (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} cipa alfa (µg·h/mL) miglustat (ng·h/mL)	Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)	Cipa alfa CL (L/h) miglustat CL/F (L/h)	Miglustat Vd/F (L)	
			20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, cipaglucosidase alfa + 260 mg [miglustat] by PPK		Non-Japanese 2499.5 (701.8) Japanese 2578.5 (341.3)	N/A	Non-Japanese 21257.9 (5272.9) Japanese 22049.2 (2291.5)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; Alg = alglucosidase alfa; AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the concentration-time curve to t_{max} to 24 hours postdose; cipa and cipa alfa = cipaglucosidase alfa; BA = bioavailability; CL = total clearance following IV administration; CL/F = apparent clearance of drug; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; F = female; FIH = first-in-human; GeoMean = geometric mean; ID = identification; IV = intravenous; LOPD = Late-onset Pompe Disease; M = male; MAD = multiple-ascending dose; Max = maximum; Min = minimum; N/A = not applicable; PK = pharmacokinetic; PPK = population PK; Ref no = reference number; SAD = single-ascending dose; $t_{1/2\alpha}$ = alpha half-life, early distribution terminal elimination phase; $t_{1/2\beta}$ = beta half-life, terminal phase half-life; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; vs = versus; Vd/F = apparent volume of distribution
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR; Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR; Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR; Module 5.3.5.2.1, ATB200-07 iCSR

表 2.7.1-21　　*In vitro* 溶出試験の要約

Study Ref. No.	Product ID/ Batch No.	Dosage Form	Conditions	No. of Dosage Units	Collection Times Mean % Dissolved (Range)			Study Report Location
RPT72851	[redacted]	65 mg capsule (powder in capsule)	Dissolution: [redacted] Speed of rotation: [redacted] rpm Medium/temperature: [redacted]/[redacted]°C	12	[redacted]min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted]min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted]min [redacted] ([redacted]-[redacted])	AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2
RPT72851	[redacted]	65 mg formulated capsule	Dissolution: [redacted] Speed of rotation: [redacted] rpm Medium/temperature: [redacted]/[redacted]°C	12	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2
RPT101237	[redacted] (white opaque capsule)	65 mg formulated capsule	Dissolution: [redacted] Speed of rotation: [redacted] rpm Medium/temperature: [redacted]/[redacted]°C	12	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2
RPT101237	[redacted] (white opaque body/gray opaque cap with “AT2221” marking)	65 mg formulated capsule	Dissolution: [redacted] Speed of rotation: [redacted] rpm Medium/temperature: [redacted]/[redacted]°C	12	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2
RPT101237	[redacted] (white opaque body/gray opaque cap with “AT2221” marking; [redacted].)	65 mg formulated capsule	Dissolution: [redacted] Speed of rotation: [redacted] rpm Medium/temperature: [redacted]/[redacted]°C	12	[redacted]min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	[redacted] min [redacted] ([redacted]-[redacted])	AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

Abbreviations: API = active pharmaceutical ingredient; [redacted]; ID = identification; min = minute; no = number; Ref = reference; rpm = revolutions per minute; [redacted]

Source: AT2221 CTD Module 3.2.P.2.2

付録 2　　生体試料中濃度分析法及びそのライフサイクル情報

表 2.7.1-22　　尿中ミグルスタット濃度分析法

	Method Validation No. 1	**Clinical Study No. 1 (AT2221-01)**
Analyte	AT2221 (miglustat hydrochloride; *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride)	AT2221 (miglustat hydrochloride; *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride)
Validation Type	Full	In-study
Method ID	[redacted] 18010-M01	[redacted] 18010-M01
Duration of Time Method Is in Use	[redacted] 20[redacted] to present	[redacted]20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical Site	[redacted]/ [redacted] [redacted] [redacted], [redacted]	[redacted]/ [redacted] [redacted] [redacted], [redacted]
Matrix	Human urine	
Platform	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)	
Format	A validated multiple reaction monitoring (MRM) format for quantitative determination of AT2221 purified from urine by methanol and ammonium acetate extraction and HPLC	
Stock Reference, Lot Number, Expiration Date	AT2221 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] [redacted]20[redacted]	AT2221 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] [redacted] 20[redacted]
Calibration Range from the Lower Limit of Quantitation (LLOQ) to the Upper Limit of Quantitation (ULOQ)	10.0 ng/mL to 10000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10000 ng/mL
Matrix Study Population	Normal	Normal
Link to Reports and Applicable Amendments	[redacted] 18010 - RPT04648	[redacted] 18053 - RPT04728
Synopsis of Amendment History	Not applicable	Not applicable

Abbreviations: AT2221 = miglustat; HPLC = high-performance liquid chromatography; ID = identification

表 2.7.1-23　　血漿中ミグルスタット濃度分析法

	Method Validation No. 1	**Clinical Study AT2221-01**	**Clinical Study ATB200-02**	**Clinical Study ATB200-03**	**Clinical Study ATB200-07**
Analyte	AT2221 (miglustat hydrochloride; *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride)	AT2221 (miglustat hydrochloride; *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride)	AT2221 (miglustat hydrochloride; *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride)	AT2221 (miglustat hydrochloride; *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride)	AT2221 (miglustat hydrochloride; *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride)
Validation Type	Full	In-study	In-study	In-study	In-study
Method ID	[redacted] 15075-M01 [redacted] 15075-M02 (minor changes)	[redacted] 15075-M01	[redacted] 15075-M01	[redacted] 15075-M01 [redacted] 15075-M02 (minor changes)	[redacted] 15075-M02
Duration of Time Method Is in Use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (method 01) [redacted] 20[redacted] to present (method 02)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (method 01)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (method 01)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (method 01) [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (method 02)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (method 02)
Bioanalytical Site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human plasma (K_2EDTA)				
Platform	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)				
Format	A validated multiple reaction monitoring (MRM) format for quantitative determination of AT2221 that is captured by a solid phase extraction and HPLC separation				

	Method Validation No. 1	**Clinical Study AT2221-01**	**Clinical Study ATB200-02**	**Clinical Study ATB200-03**	**Clinical Study ATB200-07**
Stock Reference, Lot Number, Expiration Date	Analyte: AT2221 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted]; [redacted] 20[redacted] Internal standard: AT2221-d9 (miglustat hydrochloride-d9); *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride-d9 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted]	Analyte: AT2221 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted] Internal standard: AT2221-d_9 (miglustat hydrochloride-d9); *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride-d9 Lot no.:[redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted]	Analyte: AT2221 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted] Lot No: [redacted][a] Recertification: [redacted] 20[redacted] Internal standard: AT2221-d9 (miglustat hydrochloride-d9); *N*-butyldeoxynojirimycin hydrochloride-d9 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted]	Analyte: AT2221[a] Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted] Internal standard: AT2221-d9 (miglustat hydrochloride-d9); *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride-d9 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted]	Analyte: AT2221[a] Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted] Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted] Internal standard: AT2221-d9 (miglustat hydrochloride-d9); *N*-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride-d9 Lot no.: [redacted] Recertification: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted]
Calibration Range from the Lower Limit of Quantitation (LLOQ) to the Upper Limit of Quantitation (ULOQ)	0.500 ng/mL to 250 ng/mL	0.500 ng/mL to 250 ng/mL	0.500 ng/mL to 250 ng/mL	0.500 ng/mL to 250 ng/mL	0.500 ng/mL to 250 ng/mL
Matrix Study Population	Normal	Normal	Diseased	Diseased	Diseased
Link to Reports and Applicable Amendments	[redacted] 15075 - RPT03721; [redacted] 15075 - RPT03721 Amendment 1	[redacted] 18053 - RPT04728	[redacted] 16087 - RPT04404	Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.10, [redacted] 19056 - RPT05305	[redacted] 20123-RPT05460

	Method Validation No. 1	Clinical Study AT2221-01	Clinical Study ATB200-02	Clinical Study ATB200-03	Clinical Study ATB200-07
Synopsis of Amendment History	Amendment 1: Personnel changes, new lots of AT2221 and AT2221-d9, changes to the analysis period, additional experiments (long-term storage stability, hemolysis, hyperlipidemia, extraction recovery at 3 levels for analyte and IS, processed sample stability at ambient and refrigerator conditions, and whole blood stability), changes in tables for standards and QCs for noncore runs	Not applicable	Not applicable	Sample analysis alteration: Study monitor update due to change in Amicus personnel	Not applicable

Abbreviations: AT2221 = miglustat; HCl = hydrochloride; HPLC = high-performance liquid chromatography; ID = identification; IS = internal standard; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; QC = quality control

[a] This lot is the non-HCl form of miglustat. It was used for the last run of Study ATB200-02, ATB200-03 and ATB200-07. The HCl and non-HCl forms of miglustat were found equivalent in the assay during method development. On the expiration date, all compounds were retested and recertified for continual use without changes in lot numbers.

表 2.7.1-24　　ヒト血漿中総 GAA タンパク質濃度分析法

	Method Validation No. 1	**Method Validation No. 2**	**Clinical Study ATB200-02**	**Clinical Study ATB200-03**	**Clinical Study ATB200-07**
Analyte	ATB200 (rhGAA)	ATB200 (rhGAA)	ATB200 (rhGAA)	ATB200 (rhGAA)	ATB200 (rhGAA)
Validation Type	Full	Additional	In-study	In-study	In-study
Method ID	[redacted]-NL-SML-1706 (version 2 and version 3[a])	[redacted]-NL-SML-1706 (version 3 and version 4)	[redacted]-NL-SML-1706 (version 3 and version 4)	[redacted]-NL-SML-1706 (version 3 and version 4)	[redacted]-NL-SML-1706 (version 4)
Duration of Time Method Is in Use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (version 2) [redacted] 20[redacted]to [redacted] 20[redacted] (version 3)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (version 3) [redacted] 20[redacted] to present (version 4)	[redacted]20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (version 3) [redacted] 20[redacted] to present (version 4)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (version 3) [redacted]20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (version 4)	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted] (version 4)
Bioanalytical Site	[redacted] The Netherlands	[redacted] The Netherlands	[redacted] The Netherlands	[redacted] The Netherlands	[redacted] The Netherlands
Matrix	Human plasma (K_2EDTA)				
Platform	Ultra-performance LC-MS/MS detection				
Format	A validated tandem mass spectrometry method using multiple reaction monitoring (MRM) for quantitative determination of GAA signature peptides: TTPTFFPK and VTSEGAGLQLQK are separated from other peptides and endogenous compounds by UHPLC after protein precipitation and trypsin digestion of the biological sample				

	Method Validation No. 1	**Method Validation No. 2**	**Clinical Study ATB200-02**	**Clinical Study ATB200-03**	**Clinical Study ATB200-07**
Stock Reference, Lot Number, Expiration Date	Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Retest date: [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.:[redacted] Expiration date: [redacted] 20[redacted] Recertification date: [redacted] 20[redacted]	Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Recertification date: [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Expiration date: [redacted] 20[redacted] Recertification date: [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Expiration date: [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Expiry date: [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Expiry date [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Recertification date: [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Expiration date: [redacted] 20[redacted]	Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Recertification date: [redacted] 20[redacted] Reference drug: ATB200DS Lot no.: [redacted] Recertification date: [redacted] 20[redacted]
Calibration Range from the Lower Limit of Quantitation (LLOQ) to the Upper Limit of Quantitation (ULOQ)	0.500 µg/mL to 500 µg/mL	0.500 µg/mL to 500 µg/mL	0.500 µg/mL to 500 µg/mL	0.500 µg/mL to 500 µg/mL	0.500 µg/mL to 500 µg/mL

	Method Validation No. 1	Method Validation No. 2	Clinical Study ATB200-02	Clinical Study ATB200-03	Clinical Study ATB200-07
Matrix Study Population	Normal	Normal	Diseased	Diseased	Diseased
Link to Reports and Applicable Amendments	AMH209EL-152093-B; AMH209EL-152093-B Amendment 01	AMH106EL-181063-A	Study ongoing AMH826EL-158263-A Interim Bioanalytical Report No. 01	Study ATB200-03, Appendix 16.1.10, AMH106EL-181063-B	Study ongoing AMH20912-20912X Interim Bioanalytical Report
Synopsis of Amendment History	**Amendment 01** Stability assessments: ATB200 stock up to 24 hours at RT and up to 63 days at -70°C Plasma stability: Up to 562 days at -20°C at 1.50 µg/mL and up to 552 days at -20°C at 400 µg/mL and at both concentrations at -70°C Also included in this amendment, new ATB200 reference material (Lot no. [redacted]) bridged successfully to the previously used lot ([redacted])	This is additional method validation performed under a different [redacted] study number. Stability of ATB200 in plasma from separate aliquots was demonstrated for up to 23 hours at RT and up to 560 days at -20°C and -70°C for up to 5 freeze-thaw cycles. In addition, a new batch of reference material ([redacted]) was successfully bridged with the previous batch ([redacted]). Alglucosidase alfa method suitability test results determined that the method for ATB200 can also be used for the determination of alglucosidase alfa.	Not applicable	Not applicable	Not applicable

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; DS = drug substance; GAA= human acid α-glucosidase; ID = identification; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; rhGAA = recombinant human acid α-glucosidase; RT = room temperature; UHPLC = ultra-high-performance liquid chromatography

[a] Version 1 was replaced by version 2 before the experimental start of method validation ([redacted] 20[redacted]) and, therefore, is not applicable.

表 2.7.1-25　　ヒト血漿中 GAA 活性分析法

	Method Validation No. 1	**Clinical Study ATB200-02**
Analyte	4-methylumbelliferone (4-MU) GAA activity assessed by 4-MU fluorescence measurement.	4-methylumbelliferone (4-MU) GAA activity assessed by 4-MU fluorescence measurement.
Validation Type	Full Validation	N/A
Method ID	3800176 (Final Amendment Report No. 02)	3800176 (Final Amendment Report No. 02)
Duration of Time Method Is in Use	[redacted]/20[redacted] to Present	[redacted]/20[redacted] to Present
Bioanalytical Site	[redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted], [redacted] Canada	[redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted], [redacted] Canada
Matrix	Human Plasma	
Platform	Microplate spectrophotometer (fluorimetric detection)	
Format	GAA hydrolyzes the fluorogenic substrate, 4-methylumbelliferyl-α-D-Glucopyranoside (4-MU-Glc) yielding a fluorescent product molecule 4-methylumbelliferone (4-MU). The enzymatic activity is measured by using 4-methylumbelliferone (4-MU) reference material.	

	Method Validation No. 1	**Clinical Study ATB200-02**
Stock Reference, Lot Number, Expiration Date	**Positive Control:** [redacted] (ATB200) (Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase) (rhGAA) Lot: [redacted] and [redacted] Retest Date: [redacted] 20[redacted] for Lot no. [redacted]; [redacted] 20[redacted] for Lot no. [redacted] **Reference Standard:** 4-Methylumbelliferone (4-MU) Lot: [redacted] and [redacted] Retest Date: [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted] **Substrate**: 4-Mu-α-D-Glucopyranoside Lot: [redacted] ([redacted]) and [redacted] ([redacted]) Retest/Exp. Date: [redacted] 20[redacted] ([redacted]) and [redacted] 20[redacted] ([redacted])	**Positive Control:** [redacted] (ATB200) (Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase) (rhGAA) Lot: [redacted] Retest Date: [redacted] 20[redacted] for Lot no. [redacted] **Reference Standard:** 4-Methylumbelliferone (4-MU) Lot: [redacted], [redacted], and [redacted] Retest Date: [redacted] 20[redacted], [redacted] 20[redacted], and [redacted] 20[redacted], respectively **Substrate:** 4-Mu-α-D-Glucopyranoside Lot: [redacted] ([redacted]), and [redacted] and [redacted]-[redacted] ([redacted]) Retest/Exp. Date: [redacted] 20[redacted] ([redacted]), and [redacted] 20[redacted]and [redacted] [redacted] 20[redacted] ([redacted])
Calibration Range from the Lower Limit of Quantitation (LLOQ) to the Upper Limit of Quantitation (ULOQ)	50 nmol/L to 30,000 nmol/L	50 nmol/L to 30,000 nmol/L
Matrix Study Population	Normal	Diseased
Link to Reports and Applicable Amendments	3800176 (Final Amendment Report No. 02)	3800272

	Method Validation No. 1	**Clinical Study ATB200-02**
Synopsis of Amendment History	Final Amended Validation Report No. 02: Changes are described under the “Summary of Changes and Justifications” section on page 2 of the amended validation report. The original report was amended to include additional validation assessments. Administrative updates and corrections include: additional details and references were added for clarity and consistency with the validation study plan and an updated Certificate(s) of Analyses.	Amended Final Report: Changes are described under the “Summary of Changes and Justifications” section on page 2 of the amended report. Administrative changes were made, and the report was updated for clarity. The report was updated to incorporate results from additional sample analyses.

Abbreviations: 4-MU = 4-methylumbelliferone; 4-MU-Glc = 4- methylumbelliferyl-α-D-Glucopyranoside; ATB200 = cipaglucosidase alfa; [redacted] = [redacted]; DS = drug substance; GAA = human acid α-glucosidase; N/A = not applicable; No. = number; QC = quality control; [redacted] = [redacted]; rhGAA = recombinant human acid α-glucosidase

付録 3　　分析法の性能

表 2.7.1-26　　尿中ミグルスタット濃度分析法

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments	**Method Title:** Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in Human Urine		
Method Description	A methanol and ammonium extraction followed by high-performance LC-MS/MS detection		
Materials Used for Standard Calibration Curve and Concentration	AT2221 (miglustat hydrochloride; N-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride) Standard calibration curve concentrations: 10.0, 20.0, 80.0, 400, 1000, 2000, 9000, and 10000 ng/mL		
Validated Assay Range	10.0 ng/mL to 10000 ng/mL		
Material Used for Quality Controls (QCs) and Concentration	AT2221 (miglustat hydrochloride; N-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride) QC concentrations: 8000 (QCH), 500 (QCM), and 30.0 (QCL) ng/mL		
Minimum Required Dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and Lot of Reagents	**Analyte:** AT2221 (miglustat hydrochloride; N-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride) Lot no.: [redacted] Source: [redacted]. **Internal standard:** AT2221-d_9 (miglustat hydrochloride-d9; N-butyldeoxynojirimycin hydrochloride-d9) Lot no.: [redacted] Source: [redacted]. **Biological matrix:** Human urine Source: [redacted], [redacted], [redacted]		
Regression Model and Weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	[redacted] 18010 - RPT04648, Table 5
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ AT2221	-5.20% to 2.50%	[redacted] 18010 - RPT04648, Table 5
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ AT2221	≤ 4.37%	[redacted] 18010 - RPT04648, Table 5
Performance of QCs During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs AT2221	-2.80% to 1.20%	[redacted] 18010 - RPT04648, Table 8
	Inter-batch %CV AT2221	≤ 8.46%	[redacted] 18010 - RPT04648, Table 8

	Total error (TE)	Not applicable	
Selectivity & Matrix Effect	**6 lots of matrix blanks (without IS):** The response at the retention time of the analyte in 5 out of 6 matrix blanks must be ≤ 20% of the mean analyte peak response of the LLOQ. The response at the retention time of the IS in 5 out of 6 matrix blanks must be ≤ 5% of the mean peak response of the IS of the LLOQ. **6 lots of matrix blanks with IS:** The response at the retention time of the analyte in 5 out of 6 matrix blanks with IS must be ≤ 20% of the mean analyte response of the LLOQ. **Pooled matrix blanks with IS:** If there is a peak area response at the analyte retention time, the peak area ratio must be ≤ 20% of the peak area ratio of the LLOQ. **ULOQ pooled:** The response at the retention time of the IS must be ≤ 5% of the mean IS peak area of the LLOQ. There was no interference observed at the retention time of the analyte. **Matrix effect:** %CV ≤ 15%		[redacted] 18010 - RPT04648 for selectivity, Table 12; [redacted] 18010 - RPT04648 for matrix effect, Table 13 and Table 14
Interference & Specificity	There was no interference observed at the retention time of the analyte.		[redacted] 18010 - RPT04648, Table 12
Hemolysis Effect	Not applicable		
Lipemic Effect	Not applicable		
Dilution Linearity & Hook Effect	Dilution integrity was tested at the highest concentration of 20000 ng/mL. %RE ranged from -8.00 to 6.00 at 10-fold, -12.00 to 3.00 at 100-fold.		[redacted] 18010 - RPT04648, Table 10
Bench-top/Process Stability	24 hours at room temperature QCL: %CV 2.92; %RE: -4.00 QCH: %CV 0.93; %RE: 0.38		[redacted] 18010 - RPT04648, Table 16
Freeze-thaw Stability	4 cycles at approximately -20ºC QCL: %CV 1.82; %RE: -4.00 QCH: %CV 1.88; %RE: -1.13		[redacted] 18010 - RPT04648, Table 17
Long-term Storage	92 days at -20ºC		[redacted] 18010 - RPT04648, Table 18
Parallelism	Not applicable		
Carryover	**Acceptance criteria:** The response at the analyte retention time must be ≤ 20% of the analyte response of STDs at LLOQ level. The impact of the carryover is assessed using carryover peak area in the blank sample injected immediately after ULOQ divided by mean peak area at LLOQ concentration x100%. The carryover factor is assessed using carryover peak area in the blank divided by the peak area of the ULOQ sample immediately before the blank sample. The response at the IS retention time must be ≤ 5% of the mean IS peak area in the batch.		[redacted] 18010 - RPT04648, Table 15

	Result: The response of AT2221 after injection of 1 blank sample following injection of the ULOQ was ≤ 20% of the mean analyte response of STDs at LLOQ level, and the response at the IS retention time was ≤ 5% of the mean IS peak area in the batch.	
Method Performance in Study AT2221-01 Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in Human Urine		
Assay Passing Rate	100%	
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: -5.50% to 4.00% Cumulative precision: ≤ 6.45% CV	[redacted]18053-RPT04728, Table 5
QC Performance	Cumulative bias range: -1.00% to -0.75% Cumulative precision: ≤ 6.60% CV	[redacted]18053-RPT04728, Table 7
Method Reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 11% of study samples, and 100% of the samples met the prespecified criteria.	[redacted]18053-RPT04728, Table 17
Study Sample Analysis/Stability	AT2221 in human urine is stable for 92 days in a freezer set to -20ºC. All samples were analyzed within sample storage stability. The earliest sample collection date for urine analysis occurred on [redacted] 20[redacted]. The sample storage time from this date to completion of urine sample analysis on [redacted] 20[redacted] is 24 days.	[redacted] 18053-RPT04728, Pages 11 to 12
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Seven standard calibration curves were run with 8 calibration standards each. Four calibrators were rejected among the total of 56 from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: %RE = percent relative error; AT2221 = miglustat; CV = coefficient of variation; IS = internal standard; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control; QCH = quality control high; QCL = quality control low; QCM = quality control mid; STD = standard curve; ULOQ = upper limit of quantification

表 2.7.1-27　　ヒト血漿（K_2EDTA）中ミグルスタット濃度分析法

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments	**Method Title:** Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Human Plasma		
Method Description	An LC-MS/MS method for the determination of AT2221 in K_2EDTA human plasma		
Materials Used for Standard Calibration Curve and Concentration	AT2221 (miglustat hydrochloride; N-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride) Standard calibration curve concentrations: 0.500, 1.00, 4.00, 10.0, 50.0, 100, 225, and 250 ng/mL		
Validated Assay Range	0.500 ng/mL to 250 ng/mL		
Material Used for Quality Controls (QCs) and Concentration	AT2221(miglustat hydrochloride; N-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride) QC concentrations: 1.50 (QCL), 20.0 (QCM), and 200 (QCH) ng/mL		
Minimum Required Dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and Lot of Reagents	**Analyte:** AT2221 (miglustat hydrochloride; N-butyl-deoxynojirimycin hydrochloride) Batch no.: [redacted] Source: [redacted]. **Internal standard:** AT2221-d9 (miglustat hydrochloride-d9; N-butyldeoxynojirimycin hydrochloride-d9) Batch no.: [redacted] Source:[redacted].		
Regression Model and Weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 4
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ AT2221	-2.00% to 2.00%	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 4
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ AT2221	≤ 4.44%	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 4
Performance of QCs During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs AT2221	-2.67% to 2.50%	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 6
	Interbatch %CV AT2221	≤ 8.02%	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 6
	Total error (TE)	Not applicable	

Selectivity & Matrix Effect	**6 lots of matrix blanks:** The response at the retention time of the analyte in 5 out of 6 matrix blanks must be ≤ 20% of the mean analyte peak response of the LLOQ. The response at the retention time of the IS in 5 out of 6 matrix blanks must be ≤ 5% of the mean peak response of the IS of the LLOQ. **6 lots of matrix blanks with IS:** The response at the retention time of the analyte in 5 out of 6 matrix blanks with IS must be ≤ 20% of the mean analyte response of the LLOQ. **Pooled matrix blanks with IS:** If there is a peak area response at the analyte retention time, the peak area ratio must be ≤ 20% of the peak area ratio of the LLOQ. **ULOQ pooled matrix with analyte only:** The response at the retention time of the IS must be ≤ 5% of the mean IS peak area of the LLOQ. There was no interference observed at the retention time of the analyte.	[redacted] 15075 - RPT03721 for selectivity, Table 10; [redacted] 15075 - RPT03721 for matrix effect, Table 11 and Table 12
Interference & Specificity	Analytical performance of AT2221 low quality control (1.50 ng/mL) was tested in human plasma spiked with ATB200 (1500 µg/mL). Overall %RE was -12.67. No interference was observed at the retention time of the analyte with co-administered drug ATB200.	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 33
Hemolysis Effect	Two concentrations of QCs (QCL: 1.50 ng/mL and QCH: 200 ng/mL) were tested at 2% hemolysis. The cumulative %RE was 0.67 (for QCL), and -4.00 (for QCH) of nominal in the samples tested, which met the acceptance criteria (%RE within ± 15% of nominal).	[redacted] 15075 - RPT03721 Amendment 1, Table 38
Lipemic Effect	Hyperlipidemia was tested in 2 concentrations of QCs (QCL: 1.50 ng/mL; QCH: 200 ng/mL). The cumulative %RE was 5.33 (for QCL) and -2.00 (for QCH) of nominal in the samples tested, which met the acceptance criteria (%RE within ± 15% of nominal).	[redacted] 15075 - RPT03721 Amendment 1, Table 39
Dilution Linearity & Hook Effect	Dilution integrity of AT2221 in human plasma quality control samples (1000 ng/mL) was tested at 10-fold and 100-fold dilutions. %RE ranged from -9.60 to -2.80 at 10-fold dilution and -15.50 to -7.70 at 100-fold dilution.	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 7 and Table 8
Bench-top/Process Stability	Bench-top Stability: Stored at room temperature (21 hr) Processed Sample Stability: Stored at 4°C (104 hr) Stored at room temperature (64 hr)	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 14 and [redacted] 15075 - RPT03721 Amendment 1, Table 42 and Table 43
Freeze-thaw Stability	Six cycles of freeze (-70ºC)-thaw stability were tested at 2 concentrations (QCL and QCH) (mean RE% was 6.00% for QCL and -4.5% for QCH).	[redacted] 15075 - RPT03721 Amendment 1, Table 34

	The results for both the stability assessments met the acceptance criteria (the %RE of the QC samples should be ± 15% of nominal; %CV of the QC samples should be ≤ 15%)	
Long-term Storage	1641 days at -70ºC 1626 days at -20ºC	[redacted] 15075 - RPT03721 Amendment 1, Table 35 and Table 36
Parallelism	Not applicable	
Carryover	0% carry over Blank samples had peak area of 0 in all injections.	[redacted] 15075 - RPT03721, Table 13
Method Performance in Study AT2221-01 Bioanalytical Sample Analysis Report for Human Plasma and Human Urine Samples in Support of the Study Entitled, "A Randomized, Open-label, 3-way Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Miglustat (AT2221) Orally Administered as a Phase 3 65-mg Capsule Swallowed Whole (Test) and a Phase 3 65-mg Capsule in Solution (Test) Compared to the Phase 1/2 65-mg Capsule Swallowed Whole (Reference) in Healthy Subjects"		
Assay Passing Rate	100%	[redacted] 18053 - RPT04728, Table 1
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: -3.60% to 4.75% Cumulative precision: ≤ 9.08%	[redacted] 18053 - RPT04728, Table 3
QC Performance	Cumulative bias range: -4.00% to 8.67% Cumulative precision: ≤ 37.79% CV (1 outlier in the QCL run); all other (QCM and QCH) %CV ≤ 2.16	[redacted] 18053 - RPT04728, Table 6
Method Reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10% of study samples, and 93.51% of the samples met the prespecified criteria.	[redacted] 18053 - RPT04728, Table 16
Study Sample Analysis/Stability	All samples were analyzed within sample storage stability. The earliest sample collection date occurred on [redacted] 20[redacted]. The sample storage time from this date to completion of plasma sample analysis on [redacted] 20[redacted] is 23 days.	[redacted] 18053 - RPT04728, Page 11
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Fifteen standard calibration curves were run with 8 calibration standards each. Only 2 calibrators were rejected among the total of 120 from LLOQ to ULOQ.	
Method Performance in Study ATB200-02 Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, "An Open-label, Fixed-Sequence, Ascending-Dose, First-in-Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Intravenous Infusions of ATB200 Co-administered with Oral AT2221 in Adult Subjects with Pompe Disease"		
Assay Passing Rate	96.2%	[redacted] 16087 - RPT04404, Table 1
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: -2.75% to 2.00% Cumulative precision: ≤ 4.51%	[redacted] 16087 - RPT04404, Table 3
QC Performance	Cumulative bias range: 0.67% to 8.00% Cumulative precision: ≤ 4.72%	[redacted] 16087 - RPT04404, Table 4

Method Reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 11% of study samples, and 98.75% of the samples met the prespecified criteria.	[redacted] 16087 - RPT04404, Table 9
Study Sample Analysis/Stability	AT2221 in human plasma is stable for 1641 days in a freezer set to -70°C. All samples were analyzed within sample storage stability. The longest storage time from sample collection to extraction is 431 days for 1 subject sample that was collected on [redacted] 20[redacted] and extracted to run on [redacted] 20[redacted].	[redacted] 16087 - RPT04404, Page 12
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Twenty-three standard calibration curves were run with 8 calibration standards each. Only 2 were rejected among the total of 184 calibrators from LLOQ to ULOQ.	
Method Performance in Study ATB200-03 Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “Phase 3 Double-blind Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Intravenous ATB200 Co-administered with Oral AT2221 in Adult Subjects with Late-onset Pompe Disease Compared with Alglucosidase Alfa/Placebo”		
Assay Passing Rate	93.75%	Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.10, [redacted] 19056 - RPT05305, Table 1
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: -0.90% to 2.00% Cumulative precision: ≤ 8.25% CV	Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.10, [redacted] 19056 - RPT05305, Table 3
QC Performance	Cumulative bias range: -0.50% to 7.00% Cumulative precision: ≤ 39.81% CV (QCM precision is 39.81%, all other (QCL and QCH) %CV ≤ 7.43%)	Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.10, [redacted] 19056 - RPT05305, Table 4
Method Reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 105 samples (11% of study samples), and 95 out of 105 samples (90.48%) met the acceptance criteria	Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.10, [redacted] 19056 - RPT05305, Table 7
Study Sample Analysis/Stability	AT2221 in human plasma is stable for 1641 days in a freezer set to -70°C. All samples were analyzed within sample storage stability. The longest actual sample storage time prior to analysis is 546 days for a subject sample which was collected on [redacted] 20[redacted] and extracted on [redacted] 20[redacted] in Run 19.	Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.10, [redacted] 19056 - RPT05305, Page 11
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Thirty standard calibration curves were run with 8 calibration standards each. Ten calibrators were rejected among the total of 240 from LLOQ to ULOQ.	

Method Performance in Study ATB200-07 Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, "A Phase 3 Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Intravenous ATB200 Co-Administered with Oral AT2221 in Adult Subjects with Late-Onset Pompe Disease"		
Assay Passing Rate	100%	[redacted] 20123 – RPT05460, Table 1
Standard Curve Performance	Cumulative bias range: -2.00% to 2.00% Cumulative precision: ≤ 4.46% CV	[redacted] 20123 – RPT05460, Table 3
QC Performance	Cumulative bias range: -2.00% to 4.00% Cumulative precision: ≤ 3.09% CV	[redacted] 20123 – RPT05460, Table 4
Method Reproducibility	A total of 61 human plasma samples were analyzed. Incurred sample re-analysis was performed in 22 samples (36% of study samples), and all samples met the acceptance criteria.	[redacted] 20123 – RPT05460, Table 6
Study Sample Analysis/Stability	AT2221 in human plasma is stable for 1641 days in a freezer set to -70°C. All samples were analyzed within sample storage stability. The longest actual sample storage time prior to analysis was 448 days for a subject sample which was collected on [redacted] 20[redacted] and extracted on [redacted] 20[redacted] in Run 4.	[redacted] 20123 – RPT05460, Page 12
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Four calibration curves were run with 8 calibration standards each. No calibrators were rejected among the total of 32 from LLOQ to ULOQ.	

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; %RE = percent of relative error; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; IS = internal standard; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; QCH = high quality control sample; QCL = quality control low; QCM = middle quality control sample; ULOQ = upper limit of quantification

表 2.7.1-28　　ヒト血漿中総 GAA タンパク質濃度分析法

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments	**Method Title:** Validation of a Method for the Determination of ATB200 in Human Plasma Samples, AMH209EL-152093-B **Amendment No. 01 to the Method Validation Report** Additional Validation of a Method for the Determination of ATB200 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500) – Stabilities from Separate Aliquots, AMH106EL-181063-A[a]		
Method Description	Plasma protein precipitation followed by pellet digestion and ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection of GAA-specific signature peptide(s). Two ATB200 signature peptides were measured: (T50) VTSEGAGLQLQK and (T09) TTPTFFFPK. The validation results for both signature peptides were reported. The results for the T09 peptide were regarded as the validation results for the protein ATB200.		
Materials Used for Standard Calibration Curve and Concentration	ATB200 Calibration curve concentrations: 0.500, 1.00, 2.50, 10.0, 25.0, 100, 250, 400, and 500 µg/mL		
Validated Assay Range	0.500 µg/mL to 500 µg/mL		
Material Used for Quality Controls (QCs) and Concentration	ATB200 QC concentrations: 1.50, 25.0, 400 µg/mL		
Minimum Required Dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and Lot of Reagents	**Reference standard:** ATB200 [redacted], [redacted], China Amicus Therapeutics, Cranbury, USA Batches [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] **Signature peptides:** [redacted] for VTSEGAGLQLQK and [redacted] for TTPTFFPK **Internal standard:** VTSEGAGLQLQK-$^{13}C_6$-$^{15}N_2$ (Batch [redacted]); TTPTFFPK-$^{13}C_6$-$^{15}N_2$ (Batch [redacted]) [redacted], [redacted], [redacted], USA		
Regression Model and Weighting	Linear, $1/x^2$		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	AMH209EL-152093-B, Table 2 and Table 3
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ		AMH209EL-152093-B, Table 2 and Table 3
	T09 (TTPTFFPK)	-3.8% to 2.0%	
	T50 (VTSEGAGLQLQK)	-4.9% to 2.8%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		AMH209EL-152093-B, Table 2 and Table 3
	T09 (TTPTFFPK)	≤ 4.8%	
	T50 (VTSEGAGLQLQK)	≤ 4.3%	
	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs		

Performance of QCs During Accuracy and Precision Runs	T09 (TTPTFFPK)	-3.2% to 0.5%	AMH209EL-152093-B, Table 8 and Table 9
	T50 (VTSEGAGLQLQK)	-3.2% to -0.1%	
	Inter-batch %CV		AMH209EL-152093-B, Table 8 and Table 9
	T09 (TTPTFFPK)	≤ 4.2%	
	T50 (VTSEGAGLQLQK)	≤ 2.5%	
	Total error (TE)	Not applicable	
Selectivity & Matrix Effect	Selectivity: Six samples spiked at 0.500 µg/mL; response at the retention time of each signature peptide was acceptable (< 25.0% of the mean response for each signature peptide) in the 6 samples. Matrix effect: Six relative matrix factors were calculated by dividing the signature peptide response (peak area ratio over internal standard) for plasma by the response for the corresponding test sample. Results were acceptable (CV of ≤ 20%), with mean %CV of ≤ 5.2% for T50 and ≤ 2.4% for T09 at both concentrations tested.		AMH209EL-152093-B, Table 12 and Table 13; Table 32 and Table 33
Interference & Specificity	Effect of miglustat: Blank and human plasma samples spiked at 3 concentrations of ATB200 plus 200 µM miglustat. Effect of anti-rhGAA antibodies: Blank and 3 concentrations of spiked human plasma samples tested with 0.500 and 50.0 µg/mL anti-rhGAA antibodies (tested both goat anti-rhGAA and rabbit anti-ATB200 antibodies). Both interference tests met acceptance criteria (absolute bias from the nominal concentration of ≤ 20% for at least 4 of 6 spiked samples and at least 1 spiked sample at each concentration).		AMH209EL-152093-B, Table 20 to Table 31
Hemolysis Effect	One source of human plasma at a concentration of 0.500 µg/mL was spiked with 2% (v/v) lysed human whole blood and tested in triplicate. Calculation was done in relation to a calibration curve in nonhemolytic plasma. Selectivity was found to be within the criteria (absolute bias of ≤ 25% from the nominal concentration for at least 2 out of 3 results).		AMH209EL-152093-B, Table 16 and Table 17
Lipemic Effect	Lipemic plasma at a concentration of 0.500 µg/mL was tested in triplicate. Calculation was done in relation to a calibration curve in nonlipemic plasma. Selectivity was found to be within the criteria (absolute bias of ≤ 25% from the nominal concentration for at least 2 out of 3 results).		AMH209EL-152093-B, Table 18 and Table 19
Dilution Linearity & Hook Effect	Spiked human plasma samples were tested at a concentration of 1500 µg/mL at 10-fold dilution. The range of observed bias was 0.7% to 1.8% for T09 and T50, respectively.		AMH209EL-152093-B, Table 10 and Table 11
Bench-top/Process Stability	Autosampler stability was tested at 2 concentrations for 121 hours (mean bias of ≤ 18.4%) Bench-top stability was tested at 2 concentrations for 25 hours (mean bias of ≤ 4.5%). The results for both the stability assessments met the acceptance criteria (the absolute bias of the mean concentration in samples following storage of ≤ 20% of the nominal concentration; CV of the 3 results was ≤ 20%).		AMH209EL-152093-B, Table 42 to Table 45 AMH106EL-181063-A, Table 8 and Table 9

	Plasma stability of ATB200 from separate aliquots was tested up to 23 hours at RT at 2 concentrations. The results for both the stability assessments met the acceptance criteria (the absolute bias of the mean concentration in samples following storage of ≤ 20% of the nominal concentration; CV of the 3 results was ≤ 20%).	
Freeze-thaw Stability	Five cycles of freeze-thaw stability were tested at 2 concentrations of 1.5 and 400 µg/mL at -20°C and at -70°C. All measurement bias of ≤ 19.5%. The results met the acceptance criteria (the absolute bias of the mean concentration in samples following storage of ≤ 20% of the nominal concentration; CV of the 3 results was ≤ 20%). Plasma freeze-thaw stability from separate aliquots was tested at 2 concentrations up to 5 cycles in plasma at -20°C and at -70°C.	AMH209EL-152093-B, Table 46 and Table 47 AMH106EL-181063-A, Table 10 to Table 13
Long-term Storage	Spiked human plasma sample stability was assessed at 2 concentrations. The results demonstrated that both signature peptides were stable up to 562 days at -20°C at 1.50 µg/mL and up to 552 days at -20°C at 400 µg/mL and at -70°C at both concentrations. Plasma long-term storage from separate aliquots was tested up to 560 days at -20°C and -70°C.	AMH209EL-152093-B Amendment 01, Table 12 and Table 13 AMH106EL-181063-A, Table 14 to Table 17
Parallelism	Not applicable	
Carryover	Three blank plasma samples were analyzed directly following the sample at the highest calibration level and directly following the last validation sample at the highest level. All responses were ≤ 11.8%. All acceptance criteria were met (response of < 25.0% of the mean analyte response found for the validation samples at the LLOQ level analyzed in the same run).	AMH209EL-152093-B, Table 38 to Table 41
Method Performance in Study ATB200-02 Determination of ATB200 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (API 6500)		
Assay Passing Rate	Thirty-three analytical runs passed acceptance criteria out of a total of 33 runs. Two qualification runs were performed.	AMH826EL-158263-A Interim Bioanalytical Report No. 01, Table 2
Standard Curve Performance	**Standard curve performance for VTSEGAGLQLQK:** Cumulative bias range: -2.8% to 2.2% Cumulative precision: ≤ 4.6% CV **Standard curve performance for TTPTFFPK:** Cumulative bias range: -3.2% to 2.3% Cumulative precision: ≤ 4.9% CV	AMH826EL-158263-A Interim Bioanalytical Report No. 01, Table 3 and Table 4
Method Performance in Study ATB200-02 (Continued) Determination of ATB200 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)		

QC Performance	**QC performance for VTSEGAGLQLQK:** Cumulative bias range: 3.0% to 5.3% Cumulative precision: ≤ 6.5% CV **QC performance for TTPTFFPK:** Cumulative bias range: 3.3% to 6.0% Cumulative precision: ≤ 6.3% CV	AMH826EL-158263-A Interim Bioanalytical Report No. 01, Table 7 and Table 8
Method Reproducibility	Incurred sample reproducibility was performed in 115/1251 (9.2%) of the study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria for VTSEGAGLQLQK, and 100% of the samples met the pre-specified criteria for TTPTFFPK.	AMH826EL-158263-A Interim Bioanalytical Report No. 01, Table 11 and Table 12
Study Sample Analysis/Stability	One thousand two hundred and fifty-one human plasma samples were analyzed for ATB200 (rhGAA) by ultra-performance LC-MS/MS detection within the validated stability period of 560 days at -70°C. The maximum frozen storage duration for study samples between collection and analysis was 182 days. Data on the performance of the method and stability indicate that the plasma concentration results of VTSEGAGLQLQK and TTPTFFPK as reported are reliable.	AMH826EL-158263-A Interim Bioanalytical Report No. 01, Table 1 and Section 5.1
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	For this interim report, thirty-three standard calibration curves were run during sample analysis with 9 calibrators each. For VTSEGAGLQLQK, all calibrators from LLOQ to ULOQ met the acceptance criteria except for two analytical runs where individual calibrators failed to meet acceptance criteria and were rejected (two calibrators in total). These rejected calibrators are the 1 ng/mL calibrator in analytical run 29 and 0.5 ng/mL calibrator in analytical run 31. For TTPTFFPK, all calibrators from LLOQ to ULOQ met the acceptance criteria except for analytical run 29, where the 1 ng/mL calibrator failed to meet acceptance criteria and was rejected.	
Method Performance in Study ATB200-03 Determination of rhGAA (ATB200 or Alglucosidase Alfa) in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)		
Assay Passing Rate	Eighteen analytical runs passed acceptance criteria out of a total of 18 runs. One qualification run was performed.	AMH106EL-181063-B, Table 2
Standard Curve Performance	**Standard curve performance for VTSEGAGLQLQK:** Cumulative bias range: -1.2% to 1.2% Cumulative precision: ≤ 4.2% CV **Standard curve performance for TTPTFFPK:** Cumulative bias range: -0.9% to 1.2% Cumulative precision: ≤ 4.4% CV	AMH106EL-181063-B, Table 3 and Table 4
QC Performance	**QC performance for VTSEGAGLQLQK:** Cumulative bias range: 2.0% to 6.0% Cumulative precision: ≤ 6.2% CV **QC performance for TTPTFFPK:** Cumulative bias range: 2.3% to 6.0% Cumulative precision: ≤ 7.2% CV	AMH106EL-181063-B, Table 7 and Table 8
Method Reproducibility	No incurred sample reproducibility was assessed in this study and was performed in ATB200-02.	N/A

Study Sample Analysis/Stability	One thousand, one hundred and one human plasma samples were analyzed for ATB200 (rhGAA) by ultra-performance LC-MS/MS detection within the validated stability period of 560 days at -70°C. Data on the performance of the method and stability indicate that the plasma concentration results of VTSEGAGLQLQK and TTPTFFPK as reported are reliable.	AMH106EL-181063-B, Section 5.1 and Table 1
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Eighteen standard calibration curves were run during sample analysis with 9 calibrators each. All calibrators from LLOQ to ULOQ met the acceptance criteria.	
Method Performance in Study ATB200-07 Determination of ATB200 in Human EDTA Plasma Samples Originating from Clinical Trial ATB200-07 by LC-MS/MS (Triple Quad 6500)		
Assay Passing Rate	Seven analytical runs passed acceptance criteria out of a total of 7 runs. Additional stock evaluation and qualification runs were performed.	AMH20912-20912X-A Interim Bioanalytical Report, Table 2
Standard Curve Performance	**Standard curve performance for VTSEGAGLQLQK:** Cumulative bias range: -2.0% to 2.6% Cumulative precision: ≤ 3.4% CV **Standard curve performance for TTPTFFPK:** Cumulative bias range: -3.0% to 2.2% Cumulative precision: ≤ 3.9% CV	AMH20912-20912X-A Interim Bioanalytical Report, Tables 3 and 4
QC Performance	**QC performance for VTSEGAGLQLQK:** Cumulative bias range: 1.3% to 1.6% Cumulative precision: ≤ 5.6% CV **QC performance for TTPTFFPK:** Cumulative bias range: 0.8% to 2.0% Cumulative precision: ≤ 3.9% CV	AMH20912-20912X-A Interim Bioanalytical Report, Tables 7 and 8
Method Reproducibility	Incurred sample reproducibility was performed in 24/127 (18.9%) of the study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria for VTSEGAGLQLQK, and 100% of the samples met the pre-specified criteria for TTPTFFPK.	AMH20912-20912X-A Interim Bioanalytical Report, Tables 9 and 10
Study Sample Analysis/Stability	One hundred twenty-seven human plasma samples were analyzed for ATB200 (rhGAA) by ultra-performance LC-MS/MS detection within the validated stability period of 560 days at -70°C. The maximum frozen storage duration for study samples between collection and analysis was 378 days. Data on the performance of the method and stability indicate that the plasma concentration results of VTSEGAGLQLQK and TTPTFFPK as reported are reliable.	AMH20912-20912X-A Interim Bioanalytical Report, Table 1, Sections 5.1 and 11
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	For this interim report, seven standard calibration curves were run during sample analysis with 9 calibrators each. For VTSEGAGLQLQK, all calibrators from LLOQ to ULOQ met the acceptance criteria. For TTPTFFPK, all calibrators from LLOQ to ULOQ met the acceptance criteria except for analytical run 4, where the 10.0 ng/mL calibrator failed to meet acceptance criteria and was rejected.	

Abbreviations: %CV = percent of coefficient of variation; ATB200 = cipaglucosidase alfa; CV = coefficient of variation; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; GAA = human acid α-glucosidase; LC-MS/MS = liquid chromatography with

tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; rhGAA = recombinant human acid α-glucosidase; QC = quality control; RT = room temperature; ULOQ = upper limit of quantification

[a] This is an additional method validation where only stability was further analyzed. No other method performance was assessed in this method validation. Therefore, results from method validation no. 1 were used for applicable rows.

表 2.7.1-29　　尿中 Glc4 分析法

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments	**Method Title:** Analytical determination of the glucose tetrasaccharide, Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc, Glc4 in urine using UPLC-electrospray tandem mass spectrometry, V013-Glc4 Validation Report (LTR129990)		
Method Description	Urinary neutral oligosaccharides were derivatized to butyl-p-aminobenzoic derivatives and the target biomarker Glc4 (Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc) separated from other hexose tetrasaccharides by hydrophilic interaction ultra-performance liquid chromatography and detected by electrospray ionization tandem mass spectrometry. Additional selectivity is achieved by detection using selected reaction monitoring of 2 transitions each for Glc4 and the [$^{13}C_6$]-labeled internal standard. This methodology has sufficient sensitivity, with a high signal to noise ratio (≥ 1400 to 1) at the lower limit of quantification using a Xevo TQD or Xevo TQ MS mass spectrometer (Waters Corp, Milford, MA).		
Materials Used for Standard Calibration Curve and Concentration	Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc (Glc4) Calibration curve concentrations: 1.9, 3.8, 7.7, 19.1, 38.3, 76.6, 153.1, 191.4, and 229.7 µM		
Validated Assay Range	**Dynamic range:** 1.6 µM to 600 µM Analytical Measurement Range (AMR), (85% of the lowest calibrator and extended beyond the highest calibrator to 600µM)		
Material Used for Quality Controls (QCs) and Concentration	Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc (Glc4) QC concentrations: 8, 125, 540 µM (Intra-day QC; daily quality control samples) QC concentrations: 8.6, 117.6, 159.8 µM (Inter-day QC; prepared from patient samples within the AMR)		
Minimum Required Dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and Lot of Reagents	**Reference standard:** Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc (Glc4) Cat No: [redacted] Source: [redacted] **Internal standard:** Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4-[$^{13}C_6$]-Glc ([$^{13}C_6$]-Glc4) Source: In house preparation by [redacted]		
Regression Model and Weighting	Linear, no weighting factor applied		
Validation Parameters	**Method Validation Summary**		**Source Location**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	V013-Glc4 Validation Report (LTR129990), Table 2 and Table 3b
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-8% to 4%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 17%	
Performance of QCs During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs	Not reported	
	Inter-batch %CV	≤ 6%	V013-Glc4 Validation Report (LTR129990), Section 1.1 and Table 3c
	Total error (TE)	Not applicable	

Selectivity & Matrix Effect	The selectivity of the assay, defined as the ability to detect specifically the target analyte and its added internal standard (IS), was assessed by the method of ion ratios. In this method, the glucose tetrasaccharide fraction and IS are detected using selected reaction monitoring (SRM) for the transitions m/z 844>358 for Glc4 and m/z 850>364 for the IS derivative. Secondary transitions m/z 844>520 for Glc4 and m/z 850>526 are monitored to detect interfering substances. The ratios of the intensities for the primary and secondary transitions (ion ratios) are calculated for each injection (sample or QC) and compared with pre-established means. The target ion ratio of the primary to secondary transition for 75 injections over 3 days showed an imprecision of 10.9% or less.	V013-Glc4 Validation Report (LTR129990), Table 5
Interference & Specificity	Not applicable	
Hemolysis Effect	Not applicable	
Lipemic Effect	Not applicable	
Dilution Linearity & Hook Effect	Samples analyzed undiluted and diluted (maximum dilution factor of 20-fold) showed consistent results with percent differences of 11% or less. Analysis of a 20-fold dilution of a sample with a concentration significantly above the AMR showed good agreement (1.2%) with the measurement of the undiluted sample.	V013-Glc4 Validation Report (LTR129990), Table 9
Bench-top/Process Stability	The stability of Hex4 concentrations in urine was assessed by analysis of patient samples at low and high concentrations after 2 weeks of storage at ambient temperature (22-25°C). The data show that instability was < ±15% and demonstrated stability for up to 13 days at ambient storage. The stability of samples stored in the refrigerator at 4°C was assessed using medium and high QC samples. The QCs (stored at -20°C) were removed from the freezer and relocated to a refrigerator maintained at 4°C once a day for up to 3 weeks. The results show that there was no significant change for the medium and high concentration samples after 20 days.	V013-Glc4 Validation Report (LTR129990), Table 7a and Table 7b
Freeze-thaw Stability	Freeze-thaw stability for samples maintained at -20°C was assessed by analyzing low and high concentration patient samples. Samples were analyzed after each freeze-thaw cycle (up to the 7th cycle). The results show that samples were stable over 6 freeze-thaw cycles (instability ≤ ±10% for the low and high concentration samples).	V013-Glc4 Validation Report (LTR129990), Table 7d
Long-term Storage	The -20°C storage stability was evaluated by reanalyzing patient samples and comparing to the original results. The results show that samples were stable for at least 2 years with a mean % difference of 12.	V013-Glc4 Validation Report (LTR129990), Table 7c
Parallelism	Not applicable	
Carryover	Not applicable	
Method Performance in Clinical Studies ATB200-02 and ATB200-03		
Assay Passing Rate	In general, results from an assay batch are accepted only if 75% of the quality control (QC) results are within 15% of their nominal values. Since sample analysis was performed along with other samples unrelated to the Applicant's clinical studies using the vendor's proprietary assay, the method performance and bioanalytical reports for each individual study are not available.	

	For Study ATB200-03, clinical samples were analyzed between [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]; 100 analytical batches were performed with a failure rate of 2%. For the ATB200-02 clinical study, analysis is still ongoing. For the analysis conducted between [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted], 188 analytical batches have been performed with no failed runs (data on file at vendor).	
Standard Curve Performance	Not applicable	
QC Performance	Not applicable	
Method Reproducibility	Not applicable	
Study Sample Analysis/Stability	Not applicable	
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Not applicable	

Abbreviations: AMR = analytical measurement range; CV = coefficient of variation; GLC4 = glucose tetrasaccharide; IS = internal standard; LCMS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; RT = room temperature; ULOQ = upper limit of quantification

付録 4　　クロスバリデーション試験

表 2.7.1-30　　ヒト血漿中（K_2EDTA）ミグルスタット濃度分析法

Bioanalytical Method Validation Report Name	**Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Human Plasma** **Report Number:** [redacted] 15075 - RPT03721 Amendment 01		
Changes in Method	Additional validation experiments (long-term storage stability, hemolysis, hyperlipidemia, extraction recovery at 3 levels for analyte and IS, processed sample stability at ambient and refrigerator conditions, and whole blood stability) Operational and document format changes in report and method Addition of new lots of AT2221 and AT2221-d9		
New Validated Assay Range if Any	Not applicable		
Validation Parameters	**Cross-validation performance**		**Source Location**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N/A	N/A
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	N/A	N/A
Performance of Qcs During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	N/A	N/A
	Inter-batch %CV	N/A	N/A
	Percent TE	N/A	N/A
Cross-validation	If applicable, provide the number of spiked or incurred samples analyzed and results.		N/A
List of Other Parameters	Long-term storage stability Hemolysis Hyperlipidemia Extraction recovery at 3 levels for analyte and IS Processed sample stability at ambient and refrigerator conditions Whole blood stability		表 2.7.1-27

Abbreviations: %CV = percent coefficient of variation; AT2221 = miglustat; IS = internal standard; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantification

表 2.7.1-31　　ヒト血漿中総 GAA タンパク質濃度分析法

Bioanalytical Method Validation Report Name	**Validation of a Method for the Determination of ATB200 in Human Plasma Samples** **Report Number:** AMH209EL-152093-B Amendment 01 **Additional Validation of a Method for the Determination of ATB200 in Human EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500) – Stabilities from Separate Aliquots** **Report Number:** AMH106EL-181063-A		
Changes in Method	**AMH209EL-152093-B**, **Amendment No. 01:** Inclusion of stock stability and long-term plasma stability for both signature peptides. **AMH106EL-181063-A:** In this additional validation study, only plasma stability parameters (bench-top stability, freeze-thaw stability, and long-term frozen stability) were reassessed from separate aliquots, and an Alglucosidase Alfa Method Suitability Test was conducted. Other parameters (such as accuracy and precision, selectivity, matrix variability, matrix effect, digestion recovery, carry over, and autosampler stability) were assessed in study AMH209EL-152093-B and were not repeated in this study.		
New Validated Assay Range if Any	Not applicable		
Validation Parameters	**Cross-validation performance**		**Source Location**
Standard Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N/A	N/A
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	N/A	N/A
Performance of Qcs During Accuracy and Precision Runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	N/A	N/A
	Inter-batch %CV	N/A	N/A
	Percent TE	N/A	N/A
Cross-validation	Both ATB200 signature peptides can be used for the determination of Alglucosidase Alfa using this methodology.		AMH106EL-181063-A, Table 18 and Table 19
List of Other Parameters	**AMH209EL-152093-B**, **Amendment No. 01:** Stability of both ATB200 peptides in stock solution was demonstrated up to 24 hours at room temperature and up to 63 days at -70°C. Stability of both ATB200 signature peptides in human EDTA plasma was demonstrated up to 562 days at -20°C at 1.50 µg/mL and up to 552 days at -20°C at 400 µg/mL. Stability of both ATB200 signature peptides in human EDTA plasma was demonstrated up to 552 days at -70°C at 1.50 µg/mL and 400 µg/mL. The reference material for ATB200 with [redacted] ID [redacted] (batch [redacted]) was successfully bridged with the previously used reference material with [redacted] ID [redacted] (batch [redacted]). **AMH106EL-181063-A:** Both ATB200 signature peptides can be used for the determination of Alglucosidase Alfa using this methodology. Plasma stability of ATB200 from separate aliquots was demonstrated for up to 23 hours at room temperature, up to 560 days at -20°C and at -70°C, and up to 5 freeze-thaw cycles at -20°C and at -70°C.		AMH209EL-152093-B Amendment 01, Table 8 to Table 15 AMH106EL-181063-A, Table 8 to Table 21

	The new batch of reference material for ATB200 (batch [redacted]) was successfully bridged with the previously received reference material (batch [redacted]).	

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; %CV = percent coefficient of variation; EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; ID = identification; LC-MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantification

付録 5　　抗薬物抗体（ADA）及び各中和抗体の分析法の概要

抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体分析法

スクリーニングアッセイ

ヒト血漿（抗凝固剤： K_2EDTA）中の抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体分析法をバリデートし分析に用いた。本分析法では、ビオチン標識及びルテニウム標識したシパグルコシダーゼ アルファを捕捉及び検出試薬として用い、電気化学発光（ECL）法により検出するブリッジングイムノアッセイを用いた（報告書番号 [redacted]-15-176-006.04-REP、[redacted]-15-176-006.05-REP 及び [redacted]-15-176-006.06-REP）。本分析法では、2 つの標識体で標識（捕捉試薬：ビオチン、検出試薬：スルホタグ）したシパグルコシダーゼ アルファと ADA の結合は溶液相で行った。ADA 複合体はストレプトアビジンでコートした Meso Scale Discovery プレートで捕捉される。スクリーニングアッセイ、確認アッセイ及び力価測定に必要な最小希釈係数は 100 であった。スクリーニングアッセイのカットポイント（CP）は、正常（ERT 未治療）ヒト血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）75 試料を 2 名の分析者が 3 回にわたって計 6 回測定することで決定した。スクリーニングアッセイの感度は 8.07 ng/mL、drug tolerance は陽性対照（PC）の低濃度（325 ng/mL）、中濃度（2000 ng/mL）、高濃度（20000 ng/mL）で、それぞれ 52.1、208 及び 1667 µg/mL であった。なお、バリデーション中にシパグルコシダーゼ アルファと ALGLU 分析法のブリッジングを実施した。各薬剤を用いて、CP、アッセイ感度及び drug tolerance を評価した。あらかじめ設定された基準には、2 つの rhGAA 間での感度の差が 2 倍以内及び drug tolerance の差が 2 倍以内であることが含まれていた。

確認アッセイ

ビオチン標識及びルテニウム標識したシパグルコシダーゼ アルファを捕捉及び検出試薬として用いた ECL 法によるスクリーニングアッセイ（報告書番号 [redacted]-15-176-006-REP）と同様の方法で ADA の確認アッセイを行った。スクリーニングで陽性と判定された試料は、非標識シパグルコシダーゼ アルファを用いた競合アッセイにより確認した。正常（ERT 未治療）ヒト血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）75 試料を 2 名の分析者が 3 回にわたって計 6 回測定することで、確認アッセイのカットポイント（CCP）を設定した。以下のように、シパグルコシダーゼ アルファを添加した試料と添加していない試料の変化率（外れ値除外後の阻害率）を CCP 判定に使用した：

CCP = 平均阻害率 + 2.33 × 阻害率の標準偏差

CCP 以上の阻害率を示した試料を ADA 陽性とした。

力価測定

確認アッセイで ADA 陽性であった全試料について、シパグルコシダーゼ アルファに対する抗体の力価を測定した。

シパグルコシダーゼ アルファに対する抗体の力価の CP は、バリデーション時のプレート陰性コントロールのばらつきに基づいて設定した。この値は、Wakshull の式（Wakshull et al. 2011）に基づき、プレート陰性コントロールの平均値 + 6 × 3.96 として算出した。この「6」という係数は、測定値が力価曲線の直線範囲内に入るポイントを反映するよう経験的に決定されたものである。また、精度については、3 つの PC 濃度により、希釈倍率の中央値に対して±1 倍の範囲内に力価が収まることが確認された。力価は最小必要希釈倍率（100）を掛けた値として報告される。その他のバリデーションパラメータは、ADA アッセイの各階層に適用可能であり、詳細は試験報告書（報告書番号 [redacted]-15-176-006.04-REP, Section 11.7.3 及び Table 46）に記載されている。

抗 rhGAA 抗体交差反応性アッセイ

ALGLU による治療歴があり、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験に組み入れられた被験者は、ベースライン時に抗 ALGLU 抗体を有している可能性があり、これらがシパグルコシダーゼ アルファに交差反応する可能性がある。スクリーニングアッセイで陽性と判定された試料は、確認アッセイで特異的抗体の陽性判定を行う。ALGLU に対する交差反応性のスクリーニング及び CCP は、シパグルコシダーゼ アルファのスクリーニング及び確認アッセイの評価時と同じ正常ヒト試料及び手法を用いて決定した。スクリーニングアッセイの感度は 3.32 ng/mL、確認アッセイの感度は 6.61 ng/mL であった。ALGLU の drug tolerance は PC の低濃度（325 ng/mL）、中濃度（2000 ng/mL）、高濃度（20000 ng/mL）で、それぞれ 78.1、208 及び 2500 µg/mL であった。

抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体による 4-MU-α-Glc 加水分解阻害

抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体による蛍光性基質 4-MU-α-Glc の加水分解阻害を測定するための分析法をバリデートした（報告書番号 [redacted]-15-176-008-REP、[redacted]-15-176-008.01-REP、[redacted]-15-176-008.02-REP、[redacted]-15-176-008.03-REP 及び [redacted]-15-176-031.01-REP）。シパグルコシダーゼ アルファは 4-MU-α-Glc から蛍光物質である 4-MU への加水分解を触媒する。遊離した 4-MU は蛍光分光法によって検出される。このアッセイはエンドポイントアッセイであり、4-MU の増加に伴って相対蛍光強度が増加する。中和抗体が存在すると酵素活性が低下し、相対蛍光強度が減少する。CP は正常（ERT 未治療）ヒト血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）50 試料を 2 名の分析者が 3 回にわたって計 6 回測定することで決定した。陰性対照の平均値を用いて、ERT 未治療試料の相対蛍光単位（normRFU）の応答を補正し、CP を設定した。アッセイシグナルが CP を下回る場合を中和抗体陽性とした。なお、アッセイ感度は 5.4 µg/mL、drug tolerance は 2.45 µg/mL（22.27 nmol/L）であった。

抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体によるシパグルコシダーゼ アルファ介在性のグリコーゲン加水分解の阻害

抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体による、シパグルコシダーゼ アルファを介したグリコーゲン加水分解阻害を測定するための分析法をバリデートした（報告書番号[redacted]-15-176-012、[redacted]-15-176-012.01-REP、[redacted]-15-176-012.02-REP、[redacted]-15-176-012.03-REP、[redacted]-15-176-012.04-REP、[redacted]-15-176-032.01-REP）。遊離したグルコースは、高性能アニオン交換クロマトグラフィーとパルスドアンペロメトリックによって検出した。シパグルコシダーゼ アルファは、その天然基質であるグリコーゲンを個々のサブユニットであるグルコースへと加水分解する酵素である。中和抗体が存在すると酵素活性が低下するためグリコーゲンからグルコースへの分解が減少し、この変化はグルコースのピーク面積の変化として測定される。CP は正常（ERT 未治療）ヒト血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）50 試料を 2 名の分析者が 6 日間かけて計 8 回測定することで決定した。陰性対照の平均値を使用し、ERT 未治療試料の相対蛍光単位（normRFU）の応答を正規化し、CP を設定した。遊離グルコースが CP を下回る場合を中和抗体陽性とした。なお、アッセイ感度は 7.91 µg/mL、PC の低濃度（5 µg/mL）、中濃度（10 µg/mL）、高濃度（15 µg/mL）で、drug tolerance は 3.30 µg/mL（30 nmol/L）であった。

抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体による固定化した可溶性 CI-MPR 受容体へのシパグルコシダーゼ アルファの結合阻害

抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体によるシパグルコシダーゼ アルファの CI-MPR への結合阻害を測定するための分析法をバリデートした（報告書番号 RPT04117、RPT04117 Amendment1 及び RPT04117 Amendment2）。シパグルコシダーゼ アルファを血漿試料とインキュベーションし、その後、CI-MPR との結合を測定した。次に、CI-MPR に結合したシパグルコシダーゼ アルファをトリプシン消化し、LC-MS/MS を用いて GAA に特異的な signature peptide T09 を検出した。この分析法で検出された GAA に特異的な signature peptide 量が、事前に設定された CP を下回る場合、シパグルコシダーゼ アルファの CI-MPR への結合を阻害する中和抗体が陽性とした。この CI-MPR 中和抗体アッセイでは、シパグルコシダーゼ アルファを最小必要希釈倍率（10 倍）で調製した血漿試料とインキュベーションし、その阻害を評価した。CP は正常（ERT 未治療）ヒト血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）50 試料を 2 名の分析者が 3 日間で計 4 回測定することで決定した。陰性対照の平均値を基準とし、ERT 未治療試料のシグナル／ノイズ比（S/N）で補正することで、CP を設定した。本アッセイの感度は 1.22 µg/mL、drug tolerance は PC の低濃度（2 µg/mL）及び高濃度（5 µg/mL）でそれぞれ 0.639 µg/mL（5.81 nmol/L）及び 1.32 µg/mL（12.4 nmol/L）であった。

抗 rhGAA 免疫グロブリン E（IgE）抗体分析法

抗 rhGAA IgE 抗体を測定するためのサンドイッチ免疫アッセイをバリデートした。プラットフォームには、ストレプトアビジンをプレコートした Immuno CAP セルロース固相が用いられ、ここにビオチン化抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体を結合させることで、IgE に特異的に結合で

きる環境を構築した。本試験の詳細は、報告書番号 [redacted]-AMC-2016-05、[redacted]-AMC-2016-05 Amendment1 及び [redacted]-AMC-2016-05 Amendment 2、[redacted]-18-176-054-REP、[redacted]-20-176-090-REP 及び [redacted]-21-176-121-REP に記載されている。非特異的な IgE を洗浄して除去した後に、β-ガラクトシダーゼ標識抗 IgE 抗体を添加し、抗体複合体を形成させた。結合していないβ-ガラクトシダーゼ標識抗 IgE 抗体を洗浄した後、発色試薬を添加してシグナルを増幅した。反応を停止し、Phadia 100 を用いて蛍光測定を行った。IgE 量に基づいてシグナルが検出される。本アッセイでは、サンプルを無希釈のまま測定できるため、最小必要希釈は不要であった。CP は正常（ERT 未治療）ヒト血漿（抗凝固剤：K_2EDTA）30 試料を 2 名の分析者が 2 日間で計 6 回測定することで決定した。陰性対照の平均値を基準とし、ERT 未治療試料の S/N で補正することで、CP を設定した。アッセイの感度は 0.046 ng/mL、drug tolerance の上限（PC、LPC2）はシパルグコシダーゼ アルファ 195.31 ng/mL（10 µg/mL のミグルスタット存在下）及び 97.66 ng/mL（ミグルスタット非存在下）で 0.061 ng/mL であることが確認された。

目次

1　背景及び概観 13
1.1　ポンペ病の背景及び概要 13
1.2　シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット 13
1.2.1　概要 13
1.2.2　シパグルコシダーゼ アルファ 13
1.2.3　ミグルスタット 14
1.3　臨床薬理学プログラム 15
1.4　全体の結果及び結論 16
1.4.1　作用機序 16
1.4.2　本併用の有用性を裏付けるデータの要約 16
1.4.3　シパグルコシダーゼ アルファの PK の概要 17
1.4.4　用量設定 20
1.4.5　ポンペ病患者の PopPK 解析 24

2　個々の試験結果の要約 36
2.1　要約 36
2.2　個々の試験の要約 43
2.2.1　対象集団におけるシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの薬物動態 43
2.2.2　健康被験者及び Zavesca の対象集団でのミグルスタットの薬物動態 73

3　全試験を通しての結果の比較と解析 89
3.1　ポンペ病患者及び健康被験者における薬物動態 89
3.1.1　シパグルコシダーゼ アルファの吸収、分布、代謝及び排泄 89
3.1.2　ミグルスタットの吸収、分布、代謝及び排泄 89
3.1.3　対象患者集団でのシパグルコシダーゼ アルファ単回投与後の PK 90
3.1.4　対象患者集団及び健康被験者でのミグルスタット単回投与後の PK 90
3.1.5　対象患者集団でのシパグルコシダーゼ アルファ反復投与後の PK 90
3.1.6　対象患者集団でのミグルスタット反復投与後の PK 91
3.1.7　シパグルコシダーゼ アルファの PK 91
3.1.8　ミグルスタットのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性 91
3.2　人口統計学的特性の相互作用 92
3.2.1　共変量：体重 92
3.2.2　共変量：年齢 93
3.2.3　共変量：性別 94

3.2.4 共変量：人種差／民族差 95
3.3 薬物-薬物相互作用 95
3.3.1 シパグルコシダーゼ アルファ 95
3.3.2 ミグルスタット 95
3.4 薬物-疾患相互作用 95
3.4.1 腎機能障害 95
3.4.2 肝機能障害 96
3.5 PopPK 解析 96
3.5.1 PopPK 解析の対象試験 97
3.5.2 方法 99
3.5.3 結果 100
3.5.4 結論 100
3.6 薬力学 101
3.6.1 曝露-反応解析 106
4 特別な試験 107
4.1 薬物動態、安全性及び有効性に対する免疫原性の影響 107
4.1.1 免疫原性の結論 107
4.1.2 免疫原性と PK、PD 及び有効性との関係性に関する結論 108
4.1.3 免疫原性と安全性との関係性に関する結論 110
4.1.4 免疫原性 全体の結論とリスク軽減 111
4.2 臨床試験の QT の結果 111
5 参考文献 113
6 付録 115
付録 1 ATB200-02 試験のモデリング＆シミュレーション計画（Module 5.3.3.5.8） 116
付録 2 ATB200-03 試験のモデリング＆シミュレーション計画（Module 5.3.3.5.9） 117
付録 3 PopPK 解析で得られた総 GAA タンパク質の PK パラメータ 118
付録 4 ERT 未治療及び ERT 既治療被験者の PopPK 解析で得られた PK パラメータの比較 119
付録 5 PopPK 解析で得られたミグルスタットの PK パラメータ 121
付録 6 免疫原性と PK パラメータ 122
付録 7 免疫原性と PD パラメータ 130

表目次

表 2.7.2-1　KO マウスにシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタットをヒトと同程度の曝露になるように投与したときの PK パラメータ 22

表 2.7.2-2　血漿及びライソゾームで GAA 活性が IC_{50} を超えている時間 23

表 2.7.2-3　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の ANOVA 26

表 2.7.2-4　ERT 未治療被験者にシパグルコシダーゼ アルファの [redacted] 及び [redacted] L スケール製剤投与後 12 ヵ月での尿中 Hex4 のベースラインからの変化（標準偏差） 27

表 2.7.2-5　日本人及び非日本人でのシパグルコシダーゼ アルファの曝露量の比較 30

表 2.7.2-6　日本人及び非日本人でのミグルスタットの曝露量の比較 30

表 2.7.2-7　臨床薬理試験及び PK パラメータの要約 37

表 2.7.2-8　ERT 既治療被験者（コホート 1）にシパグルコシダーゼ アルファ単独又はミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファを併用投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度の PK パラメーターATB200-02 試験 50

表 2.7.2-9　ERT 未治療被験者（コホート 3）に本併用投与したときの signature peptide T09 を用いて測定した血漿中総 GAA タンパク質濃度の PK パラメーターATB200-02 試験 51

表 2.7.2-10　シパグルコシダーゼ アルファを 5、10 及び 20 mg/kg で単回漸増投与したときの用量比例性のパワー分析 52

表 2.7.2-11　Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータを用いた各投与レジメンの比較（ANOVA） 53

表 2.7.2-12　24 ヵ月時点の C_{max} 及び AUC の 1 回目及び 3 回目投与後との比較（幾何平均値：%CV） 55

表 2.7.2-13　血漿中ミグルスタットの PK パラメーターコホート 1、3 及びそれらを併合 58

表 2.7.2-14　ミグルスタット 130 及び 260 mg を反復漸増投与したときの用量比例性（パワー分析） 59

表 2.7.2-15　血漿中 GAA 活性の要約（コホート 1 及び 3）.....61

表 2.7.2-16　PopPK 解析に含めた被験者の内訳及び人口統計学的特性.....64

表 2.7.2-17　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者にシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU を投与したときの Day 1 及び Day 364 の C_{max} 及び AUC［平均値（CV%）］.....68

表 2.7.2-18　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の ANOVA の結果.....69

表 2.7.2-19　Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータ.....70

表 2.7.2-20　血漿中ミグルスタットの PK パラメータ.....71

表 2.7.2-21　PopPK 解析に含めた被験者の内訳及び人口統計学的特性.....73

表 2.7.2-22　OGT918-002 試験の患者情報.....75

表 2.7.2-23　腎機能の程度別の PK パラメータ.....76

表 2.7.2-24　腎機能障害の程度別の LOPD 患者での投与 1、5 時間後のミグルスタット濃度、C_{max} 及び AUC_{0-24h}［中央値（5 及び 95 パーセンタイル）］.....80

表 2.7.2-25　腎機能障害の程度別の LOPD 患者での投与 1、5 時間後のシパグルコシダーゼ アルファ濃度、C_{max} 及び AUC_{0-24h}［中央値（5 及び 95 パーセンタイル）］.....82

表 2.7.2-26　試験番号及び被験者番号別の投与された免疫抑制剤.....87

表 2.7.2-27　PopPK 解析に含めた試験の要約.....98

表 2.7.2-28　ERT 既治療被験者でのベースライン時及び Week 52 での CK 及び Hex4 濃度（ITT 対象集団）.....103

表 2.7.2-29　ERT 未治療被験者でのベースライン時及び Week 52 での CK 及び Hex4 濃度（ITT 対象集団、被検者 [redacted] を除く）.....105

表 2.7.2-30　最終モデルでの 6MWT 及び FVC への効果（推定値の要約）.....106

表 2.7.2-31　シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU 投与後の血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータ.....118

表 2.7.2-32　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量の ANOVA 解析 119

表 2.7.2-33　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量の ANOVA 解析－ATB200-03 試験 120

表 2.7.2-34　ミグルスタットの PK パラメータ 121

表 2.7.2-35　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のシパグルコシダーゼ アルファの $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL、抗体カテゴリー別） 122

表 2.7.2-36　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のシパグルコシダーゼ アルファの C_{max}（μg/mL、抗体カテゴリー別） 124

表 2.7.2-37　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のミグルスタットの $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL、抗体カテゴリー別） 126

表 2.7.2-38　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のミグルスタットの C_{max}（μg/mL、抗体カテゴリー別） 128

表 2.7.2-39　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 26 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別） 130

表 2.7.2-40　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 26 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別） 132

表 2.7.2-41　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 52 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別） 134

表 2.7.2-42　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 52 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別） 136

表 2.7.2-43　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 78 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別） 138

表 2.7.2-44　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 78 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別） 140

表 2.7.2-45　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 104 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....142

表 2.7.2-46　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 104 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....144

表 2.7.2-47　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 26 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....146

表 2.7.2-48　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 26 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....148

表 2.7.2-49　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 52 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....150

表 2.7.2-50　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 52 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....152

表 2.7.2-51　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 78 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....154

表 2.7.2-52　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 78 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....156

表 2.7.2-53　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用－本併用群における Week 104 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....158

表 2.7.2-54　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 104 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）.....160

図目次

図 2.7.2-1　ヒト血中でのミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化.....21

図 2.7.2-2　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の血漿中総 GAA タンパク質の AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図.....25

図 2.7.2-3　ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファの ■ 及び ■ L スケール製剤投与後の血漿中総 GAA タンパクの AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図（体重補正後）.....27

図 2.7.2-4　日本人及び非日本人での血漿中総 GAA タンパク濃度推移.....29

図 2.7.2-5　日本人及び非日本人での血漿中ミグルスタット濃度推移.....29

図 2.7.2-6　日本人及び非日本人での併用投与後の血漿中総 GAA タンパク質の AUC 及び C_{max}.....31

図 2.7.2-7　日本人及び非日本人での併用投与後の血漿中ミグルスタットの AUC 及び C_{max}.....32

図 2.7.2-8　日本人患者での体重別の血漿中シパグルコシダーゼ アルファの AUC 予測値.....33

図 2.7.2-9　日本人患者での体重別の血漿中シパグルコシダーゼ アルファの C_{max} 予測値.....34

図 2.7.2-10　日本人患者での体重別の血漿中ミグルスタットの AUC 予測値.....34

図 2.7.2-11　日本人患者での体重別の血漿中ミグルスタットの C_{max} 予測値.....35

図 2.7.2-12　ATB200-02 試験の概略.....44

図 2.7.2-13　ERT 既治療被験者（ステージ 1）にシパグルコシダーゼ アルファを単独投与したときの signature peptide T09 を用いて測定した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル.....46

図 2.7.2-14　ERT 既治療被験者（ステージ 1 及び 2）にミグルスタット併用及び非併用でシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル.....47

図 2.7.2-15　ERT 既治療被験者（ステージ 2）にシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタットを 130 又は 260 mg/kg で単回（1 回目）及び反復（3 回目）併用投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル 48

図 2.7.2-16　ERT 既治療及び未治療被験者（ステージ 2 及び 3、コホート 1 及び 3）にシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を単回（1 回目）及び反復（3 回目）併用投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル 49

図 2.7.2-17　シパグルコシダーゼ アルファ投与開始 12 及び 24 時間後の血漿中総 GAA タンパク質濃度 55

図 2.7.2-18　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 及び AUC の箱ひげ図及び散布図 56

図 2.7.2-19　ミグルスタットを 130 及び 260 mg で投与したときの 1 回目及び 3 回目投与後の平均血漿中ミグルスタット濃度（標準偏差） 57

図 2.7.2-20　ERT 既治療被験者での血漿中 GAA 活性（平均値±標準偏差） 60

図 2.7.2-21　Signature peptide T09 で評価した Day 1 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数） 65

図 2.7.2-22　Signature peptide T09 で評価した Day 364 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数） 65

図 2.7.2-23　ERT 治療歴別の signature peptide T09 で評価した Day 1 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数） 66

図 2.7.2-24　ERT 治療歴別の signature peptide T09 で評価した Day 364 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数） 67

図 2.7.2-25　ERT 未治療及び ERT 既治療被験者での Day 1 及び Day 364 の C_{max} 及び AUC 69

図 2.7.2-26　ミグルスタット 260 mg を 14 日間隔で 5 回投与したときの血中ミグルスタット濃度のシミュレーション 76

図 2.7.2-27　重度腎機能障害患者でのシミュレーション（対数プロット）.....77

図 2.7.2-28　腎機能の程度別の血漿中ミグルスタットのシミュレーション（中央値）.....79

図 2.7.2-29　腎機能の程度別の血漿中シパグルコシダーゼ アルファのシミュレーション（中央値）.....81

図 2.7.2-30　血漿中シパグルコシダーゼ アルファの AUC の腎機能の程度別の分布.....82

図 2.7.2-31　主要な消化管内二糖類分解酵素活性に対するミグルスタットの影響.....85

図 2.7.2-32　血漿中総 GAA タンパク質に対する免疫抑制剤の影響（左：AUC、右：C_{max}）.....88

図 2.7.2-33　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と体重との関係.....92

図 2.7.2-34　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と体重との関係（左：AUC、右：C_{max}）.....93

図 2.7.2-35　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と年齢との関係.....94

図 2.7.2-36　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と性別との関係.....94

図 2.7.2-37　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と人種との関係.....95

図 2.7.2-38　ERT 既治療被験者での CK の推移（U/L、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団）.....101

図 2.7.2-39　ERT 既治療被験者での Hex4 の推移（mmol/mol Creatinine、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団）.....102

図 2.7.2-40　ERT 未治療被験者での CK の推移（U/L、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団、被検者 [redacted] を除く）.....104

図 2.7.2-41　ERT 未治療被験者での Hex4 の推移（mmol/mol Creatinine、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団、被検者 [redacted] を除く）.....104

略号一覧

記号	日本語	英語
4-MU-α-Glc	4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコピラノシド	4-methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside
6MWD	6 分間歩行距離	6-minute walk distance
6MWT	6 分間歩行試験	6-minute walk test
ADA	抗薬物抗体	anti-drug antibodies
ALGLU	アルグルコシダーゼ アルファ	alglucosidase alfa
ANCOVA	共分散分析	analysis of covariance
ANOVA	分散分析	analysis of variance
AT2221	ミグルスタット	miglustat
ATB200	シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	cipaglucosidase alfa (genetical recombination)
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from time zero (predose) to 24 hours postdose
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time
$AUC_{tmax\text{-}24h}$	t_{max} から投与 24 時間後までの部分的な血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from t_{max} to 24 hours postdose
BCRP	－	breast cancer resistance protein
bis-M6P	ビスマンノース-6-リン酸	bis-phosphorylated high mannose 6-phosphate
BSEP	－	bile salt export pump
CI	信頼区間	confidence interval
CI-MPR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体	cation independent mannose 6-phosphate receptor
CK	クレアチンキナーゼ	creatine kinase
CL	クリアランス	clearance
CL_{CR}	クレアチニンクリアランス	creatinine clearance
CL/F	見かけのクリアランス	apparent clearance following oral dosing
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum observed concentration
CV	変動係数	coefficient of variation
D1	吸収の持続時間	duration of zero-order absorption
ERT	酵素補充療法	enzyme replacement therapy
FIH	－	first-in-human

記号	日本語	英語
FOCEI	条件付一次近似	First order conditional estimation with interaction
FVC	努力性肺活量	forced vital capacity
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼ	human acid α-glucosidase
Gaa	マウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene encoding mouse acid α-glucosidase
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene encoding human acid α-glucosidase
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子	human ether-a-go-go related gene
Hex4	ヘキソース四糖	hexose tetrasaccharide
IAR	注入関連反応	infusion-associated reaction
IC_{50}	50%阻害濃度	50% inhibitory concentration
iCSR	中間治験総括報告書	interim Clinical Study Report
IgE	免疫グロブリン E	immunoglobulin E
I_{MAX}	最大阻害率	maximal treatment effect on a given biomarker
ka	吸収速度定数	first-order absorption rate constant
Km	ミカエリス・メンテン定数	Michaelis‐Menten constant
KO	ノックアウト	knock-out
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LLOQ	定量下限	lower limit of quantification
LOPD	遅発型ポンペ病	late-onset Pompe disease
LSM	最小二乗平均値	least square mean
M6P	マンノース-6-リン酸	mannose 6-phosphate
MATE	－	multidrug and toxin extrusion
MPR	マンノース-6-リン酸受容体	mannose 6-phosphate receptor
NONMEM	非線形混合効果モデル	Nonliner Mixed Effect Model
OAT	－	organic anion transporter
OATP	－	organic anion transporting polypeptide
OCT	－	organic cation transporter
OLE-ES	－	open-label extension enrolled subjects
ppFVC	FVC の予測値に対する%	percent predicted forced vital capacity
PD	薬力学	pharmacodynamic
P-gp	P-糖蛋白質	P-glycoprotein
PIC	原薬充填カプセル剤	powder in capsule
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PopPK	母集団 PK	population pharmacokinetic
Q	コンパートメント間クリアランス	intercompartmental clearance
Q/F	見かけのコンパートメント間クリアランス	apparent intercompartmental clearance

記号	日本語	英語
RE	相対誤差	relative error
rhGAA	遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ	recombinant human acid α-glucosidase
SD	標準偏差	standard deviation
SE	標準誤差	standard error
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
$t_{1/2\alpha}$	初期分布相（α 相）の消失半減期	alpha half-life, early distribution terminal elimination phase
$t_{1/2\beta}$	消失相（β相）の消失半減期	beta half-life, terminal phase half-life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time to reach the maximum observed concentration
V1	中心コンパートメントの分布容積	central volume of distribution
V2	末梢コンパートメントの分布容積	peripheral volume of distribution
V2/F	中心コンパートメントの見かけの分布容積	apparent central volume of distribution
V3/F	末梢コンパートメントの見かけの分布容積	apparent peripheral volume of distribution
Vd/F	見かけの分布容積	apparent volume of distribution
V_{max}	最大反応速度	maximum elimination rate

1　背景及び概観

1.1　ポンペ病の背景及び概要

ポンペ病は、ライソゾーム内のグリコーゲン分解に関与する酵素であるヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*GAA*）の変異によって引き起こされるまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。この酵素の機能障害により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、特に心臓、骨格筋及び肝臓で細胞機能の破壊が進行する。約 15 年以上にわたり使用されてきたアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）を用いた酵素補充療法（ERT）では、体外から酵素を補充することにより酵素欠乏を改善する。ALGLU による治療では、初期には疾患の進行が改善／安定化されるが、その後は筋力が徐々に低下する。ALGLU による治療での骨格筋の治療抵抗性の最重要因子は、筋肉への標的化が不十分であることと考えられており（Kohler et al. 2018）、筋肉への標的化を向上させた新たな ERT が求められている。

1.2　シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット

1.2.1　概要

シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット（以下、本併用）は、ポンペ病患者の治療を目的として開発中の新規次世代製剤である。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットは 2 剤併用療法として開発された。

1. シパグルコシダーゼ アルファ［遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（rhGAA）］は、酵素欠乏の影響を受けたグリコーゲン蓄積部位である筋細胞ライソゾームへの標的指向性が最適化された薬理活性物質（酵素）である。シパグルコシダーゼ アルファは、約 4 時間かけて隔週で点滴静脈内投与される。シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病の原因となる貯蔵物質、すなわちライソゾーム中に蓄積する筋肉内グリコーゲンを特に減少させる。
2. ミグルスタット（*N*-ブチルデオキシノジリマイシン）は経口製剤であり、シパグルコシダーゼ アルファ点滴静脈内投与前に投与される。ミグルスタットは、薬理活性物質であるシパグルコシダーゼ アルファに対する低分子酵素安定化剤であり、循環血中でのシパグルコシダーゼ アルファの変性を抑制して安定化させ、活性を維持した酵素の筋肉及び筋細胞内のライソゾームへの送達を向上させる。ミグルスタット単独では、ポンペ病での内因性のヒト酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）又はグリコーゲンの減少に対する作用はない。

1.2.2　シパグルコシダーゼ アルファ

シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病の次世代 ERT として開発された新規の生物学的製剤である。シパグルコシダーゼ アルファは、ALGLU と同じ作用機序を持つが、*N*-結合型糖鎖構

造が ALGLU と異なる。すなわち、可溶性ライソゾーム酵素を識別してライソゾームに輸送する天然構造のマンノース-6-リン酸（M6P）を ALGLU よりも多く含む。また、重要な点として、シパグルコシダーゼ アルファには、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）に対して最も高い結合親和性を有するビスマンノース-6-リン酸（bis-M6P）構造が含まれている（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.2, Report RRB200-043）。このような特殊なグリコシル化により、特に投与直後の筋肉中酵素濃度が低いときに、外因性の rhGAA の細胞内内在化及びライソゾームへの輸送に寄与する細胞表面の CI-MPR に対し、非常に良好に結合する（Tong and Kornfeld 1989）。このため、ポンペ病のモデル動物に同一の実験条件下で投与したとき、ALGLU と比較してシパグルコシダーゼ アルファでは筋肉細胞内への取込み及びグリコーゲンの減少が大幅に改善されることが示されている。

1.2.3　ミグルスタット

ミグルスタットは、血中のシパグルコシダーゼ アルファと結合し、シパグルコシダーゼ アルファの不活化を抑制する低分子酵素安定化剤であり、その薬物動態（PK）は十分に評価されている。ミグルスタットは、中性 pH においてシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、活性を維持した酵素を筋肉内のライソゾームへ確実に送達するため、シパグルコシダーゼ アルファと併用する経口剤として開発された。ミグルスタット単独ではポンペ病におけるグリコーゲンの減少には効果を示さない。非臨床試験の結果から、ミグルスタットは *in vitro* でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、*in vivo* では曝露量を増加させることが確認された。マウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*Gaa*）のノックアウト（KO）マウスでは、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量の増加によって、より多くの活性酵素が標的組織へ移行し、ライソゾーム中のグリコーゲンが除去され、筋機能及び筋力が改善する。成人ポンペ病患者でミグルスタットが循環血中のシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、分布相での曝露量を増加させることが示されている。その結果、障害を受けた組織への取込みが増加する。ミグルスタットは、ゴーシェ病 1 型（欧州及び米国）及びニーマン・ピック病 C 型（欧州及び日本）の治療薬の有効成分として承認されている。なお、申請者は、[redacted]。

ラットの骨格筋細胞（標的組織）及びポンペ病患者由来線維芽細胞を用いた *in vitro* での効力を裏付ける試験では、シパグルコシダーゼ アルファは ALGLU よりも細胞内への取込みが優れていることが確認された（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.3, Report RRB200-009）。*In vitro* 試験では、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファとの相互作用により、血液中の中性 pH 環境でシパグルコシダーゼ アルファの変性が抑制され、安定性が向上し、シパグルコシダーゼ アルファ活性が維持されることが示されている（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.5, Report RRB200-010, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.2, Report RRB200-010; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.6, Report RRB200-040, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.3, Report RRB200-040）。

Gaa KO マウス（Raben et al. 2005）で、*in vivo* での効力を裏づける試験を複数実施した。KO マウスを用いて得られたデータでは、本併用投与により血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度

が上昇し（ATB200 CTD, Module 4.2.2.2.3, Report RRB200-003, AT2221 CTD, Module 4.2.2.2.3, Report RRB200-003; ATB200 CTD, Module 2.6.4 and 2.6.5, AT2221 CTD, Module 2.6.4 and 2.6.5）、筋肉への取り込みが増加した結果、筋肉中のライソゾームの GAA 活性の増加、グリコーゲンの減少並びに筋構造及び筋病変の改善が認められ、最終的に筋機能の改善がみられた（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.7, Report RRB200-004, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.4, Report RRB200-004; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.8, Report RRB200-005, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.5, Report RRB200-005; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.9, Report RRB200-025, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.6, Report RRB200-025; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.10, Report RRB200-039, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.7, Report RRB200-039; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.11, Report RRB200-006, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.8, Report RRB200-006; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.12, Report RRB200-055, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.9, Report RRB200-055; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.16, Report RRB200-056, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.13, Report RRB200-056; ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.15, Report RRB200-017, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.12, Report RRB200-017）。本併用投与は、疾患の表現型に対して ALGLU よりも優れた効果を示した。これらのデータにより、本併用投与でライソゾーム中のグリコーゲンの蓄積を低下させ、疾患カスケードに関連する複数の障害を是正又は改善できることが示された（ATB200 CTD, Module 4.2.1.1.17, Meena 2020, AT2221 CTD, Module 4.2.1.1.14, Meena 2020）。

1.3　臨床薬理学プログラム

成人ポンペ病患者を対象とした本併用の臨床開発プログラムは、以下の 4 試験で構成されている。ポンペ病患者を対象とした臨床試験 3 試験及び健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験を実施した。

ポンペ病患者を対象とした臨床試験

成人ポンペ病患者を対象とした試験

- ATB200-02 試験：成人ポンペ病患者を対象にシパグルコシダーゼ アルファ単独及び本併用の安全性、忍容性、PK、薬力学（PD）及び有効性を評価する非盲検固定順序用量漸増 first-in-human（FIH）試験
- ATB200-03 試験：成人遅発型ポンペ病（LOPD）患者を対象とした本併用の有効性及び安全性を ALGLU/プラセボ投与と比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験
- ATB200-07 試験（ATB200-03 試験の継続試験）：成人 LOPD 患者を対象とした本併用の長期安全性及び長期有効性を評価する第 3 相、非盲検、継続投与試験

健康被験者を対象とした臨床薬理試験

生物学的同等性試験

- AT2221-01 試験：健康被験者を対象として、ミグルスタット（AT2221）の第 1/2 相試験用 65 mg カプセル剤（対照群）に対する第 3 相試験用 65 mg カプセル剤の経口投与（被験群）又はその懸濁液の経口投与（被験群）の相対的バイオアベイラビリティを評価する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験

1.4　全体の結果及び結論

1.4.1　　作用機序

本併用は、ポンペ病患者の治療を目的として開発中の新規次世代製剤である。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットは 2 剤併用療法として開発された。(1) シパグルコシダーゼ アルファ（rhGAA）は、酵素欠乏の影響を受けたグリコーゲン蓄積部位である筋細胞ライソゾームへの標的指向性が最適化された薬理活性物質（酵素）である。シパグルコシダーゼ アルファは、約 4 時間かけて隔週で点滴静脈内投与される。シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病の原因となるライソゾーム中に蓄積する筋肉内グリコーゲンを特に減少させる。(2) ミグルスタット（*N*-ブチルデオキシノジリマイシン）は経口剤であり、シパグルコシダーゼ アルファを点滴静脈内投与する約 1 時間前に投与される。

他のライソゾーム酵素と同様に、シパグルコシダーゼ アルファは中性 pH では不安定であり、静脈内投与後に血中で変性及び不活性化される。ミグルスタットは血中のシパグルコシダーゼ アルファと結合し、シパグルコシダーゼ アルファの不活化を抑制する低分子酵素安定化剤である。ミグルスタットは、中性 pH でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、活性を維持した酵素を筋肉内のライソゾームへ確実に送達するため、シパグルコシダーゼ アルファと併用する経口剤として開発された。ミグルスタット単独ではポンペ病におけるグリコーゲン減少効果は示さない。非臨床試験の結果から、ミグルスタットは *in vitro* でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、*in vivo* では曝露量を増加させることが確認された。このシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットとの選択的な結合は一過性のものであり、ライソゾームの酸性環境下においてはシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの解離が促進される。また、非臨床試験の結果から、マウスでのミグルスタットの筋肉中での消失半減期（$t_{1/2}$）は 1.5～1.9 時間である一方、シパグルコシダーゼ アルファの筋肉中での $t_{1/2}$ は 58.1～87.3 時間であった（ATB200 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.5, AT2221 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.5）。*Gaa* KO マウスでは、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量の増加によって、より多くの活性酵素が標的組織へ移行することでライソゾーム中のグリコーゲンが除去され、筋機能及び筋力が改善する。成人ポンペ病患者でミグルスタットが循環血中のシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、分布相での曝露量を増加させることが臨床試験の結果から示されている。その結果、障害を受けた組織への取込みが増加する。成人ポンペ病患者を対象としたすべての臨床試験で、ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの酵素安定化剤として投与された。

1.4.2　　本併用の有用性を裏付けるデータの要約

ミグルスタットは、血中の中性 pH でのシパグルコシダーゼ アルファを安定化させるために、シパグルコシダーゼ アルファと併用される。安定化されていない場合、シパグルコシダーゼ アルファは血中で変性し、酵素活性は不可逆的に失活する。*In vitro* 試験では、37°C の条件下では最大 70%の活性が 4 時間後に失活した（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.2）。シパグルコシダーゼ アルファ点滴静脈内投与の 1 時間前に経口投

与されるミグルスタットは、血中でシパグルコシダーゼ アルファに結合し、安定化させることで曝露量を増加させ、より多くの活性を維持した酵素が組織に取り込まれることを可能にする。ミグルスタットは、シパグルコシダーゼ アルファを安定化させた後、血漿中から 24 時間以内に消失する（Section 2.2.1.1.1）。ミグルスタットは次のシパグルコシダーゼ アルファ投与までの 2 週間、投与する必要はない。非臨床データから、ミグルスタット単独ではポンペ病での内因性 GAA やグリコーゲンの減少にはほとんど影響を与えず（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.2, 図 2.6.2-20, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.2, 図 2.6.2-15）、シパグルコシダーゼ アルファを安定化させることでその効果を高めることが確認されている。非臨床 *in vitro* データから、ミグルスタットが血中の中性 pH でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させることが示されている（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.2）。さらに、ミグルスタットがマウス及びサルでシパグルコシダーゼ アルファの血漿中曝露量を増加させ（ATB200 CTD Module 2.4, Section 3.2, AT2221 CTD Module 2.4, Section 3.2; ATB200 CTD Module 2.6.4, Section 3.2）、組織への取り込みが増加し、組織に蓄積したグリコーゲンの減少をもたらすことが確認された（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.1 and Section 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.1 and Section 2.1.2.2）。非臨床での長期投与データから、ミグルスタットをシパグルコシダーゼ アルファと併用投与した動物で、握力試験及びワイヤーハング試験での筋機能が経時的に改善することが確認された（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.7, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.7）。また、安全性薬理試験で、ミグルスタット単独及びシパグルコシダーゼ アルファと併用投与したときの安全性が確認されている（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 4, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 4）。

臨床試験の結果より、成人ポンペ病患者においてもミグルスタットがシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与時の安定化に同様の効果を示すことが確認されている。ミグルスタット 260 mg を併用することで、シパグルコシダーゼ アルファの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）から投与 24 時間後までの部分的な血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{tmax-24h}$）を 43.6%増加させた（Section 2.2.1.1.1）。この増加の割合は、非臨床試験で長期にわたる筋力増加が認められたときと同程度である。重要なことに、これらの血漿中曝露の増加は、24 ヵ月後まで維持された（表 2.7.2-12）。本併用の臨床での長期安全性及び有効性は、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の個別及び併合データから確認されている。シパグルコシダーゼ アルファは血中では本質的に不安定であるため、ミグルスタットによる持続的な安定化作用による組織への取り込みの増大は、治療の持続性及びグリコーゲンの再蓄積を抑制するうえで有益であると期待される。

1.4.3　シパグルコシダーゼ アルファの PK の概要

シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの血漿中 PK の概要を以下に示す。

ATB200-02 試験では、歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）及び ERT 未治療被験者（コホート 3）を対象に、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK を検討した。コホート 1 の患者を対象に、シパグルコシダーゼ アルファを 5、10 及び 20 mg/kg で単回漸増投

与したときの血漿中シパグルコシダーゼ アルファを測定するため、経時採血を行った（ステージ 1）。また、併用投与（ステージ 2）では、血漿中シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを測定するための経時採血を 2 回ずつ実施した［シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg 及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用したときの 1 回目（単回投与）及び 3 回目（反復投与）投与後］。加えて、コホート 3 の患者を対象に、最高用量であるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与時の血漿中シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを測定するための経時採血を 2 回実施した（1 回目及び 3 回目投与後）（ステージ 3）。ノンコンパートメント PK 解析の結果は、歩行可能な ERT 既治療（コホート 1）11 例及び ERT 未治療（コホート 3）被験者 6 例から得られている（Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 Clinical Study Report）。

また、歩行可能な患者を組み入れた全コホートを対象に、スパースサンプリングを 24 ヵ月後に実施し、血漿中シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを測定し、母集団 PK（PopPK）解析を実施した。

ステージ 1 では、血漿中シパグルコシダーゼ アルファ曝露量は用量比例性を上回った。

ステージ 2 では、ミグルスタットの併用により、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与に比べて、血漿中シパグルコシダーゼ アルファ曝露量はミグルスタットの用量に依存して増加した。初期分布相の AUC が増加したことから、ミグルスタットによる循環血中シパグルコシダーゼ アルファへの結合及び安定化作用が示された。分散分析（ANOVA）を用いて、本併用をシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比較したところ、血漿中シパグルコシダーゼ アルファの AUC に有意な増加が認められたが、最高血漿中濃度（C_{max}）には有意な増加が認められなかった。さらに、ミグルスタット 130 及び 260 mg の併用により、投与開始 12 及び 24 時間後の血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度に有意（$p < 0.05$）又は非常に有意な（$p < 0.01$）増加が認められた。

ミグルスタット 130 及び 260 mg をシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg と併用投与したときの血漿中シパグルコシダーゼ アルファの C_{max} 及び AUC の幾何平均値について、ステージ 2 の 1 回目と 3 回目投与を ANOVA により比較した結果、生物学的同等性の基準を満たし、蓄積は生じないことが示された。

本試験での 1 回目投与時と、ステージ 3 での最終投与である 2 年後の投与時のシパグルコシダーゼ アルファのクリアランス（CL）及び AUC は同等であり、投与後の免疫原性の発現はシパグルコシダーゼ アルファの初期分布に影響を及ぼさないことも示された。

シパグルコシダーゼ アルファの C_{max} 及び AUC の幾何平均値について、歩行可能な ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者を ANOVA により比較した結果、生物学的同等性の基準を満たし、血漿中シパグルコシダーゼ アルファの曝露量は 2 つの被験者集団で同程度であることが示された。

ミグルスタット

吸収

- ミグルスタットの PK は、臨床試験 3 試験（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び AT2221-01 試験）及び Zavesca の申請時に十分に検討されている。ミグルスタットの吸収は良好（投与放射能の約 95%が回収）であり、投与約 2～3 時間後に t_{max} に達する。
- ミグルスタット 130 及び 260 mg の 1 回目及び 3 回目投与後の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）及び C_{max} は、約 12611～27203 ng·hr/mL 及び 1505～3632 ng/mL であった。ポンペ病患者に隔週で 3 回投与したときに蓄積はみられなかった。
- 高脂肪食により、ミグルスタットの吸収が約 2 時間遅延し、C_{max} の有意な減少がみられた（36%）（Zavesca OGT918-014 試験）。
- ミグルスタットは、65～260 mg で用量比例性を示した。
- ミグルスタットは、血漿中から速やかに消失し［経口投与後の見かけのクリアランス（CL/F）］は約 10～11 L/hr］、消失相（β相）の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）の平均値は約 6 時間であった。
- PopPK 解析で、ミグルスタット曝露量に対する年齢、性別及び人種の影響は認められなかった。
- 健康被験者及びポンペ病患者の曝露量は同様であった。
- 重度の腎機能障害（推算糸球体濾過量が 30 mL/min×1.73 m^2 未満）を有するポンペ病患者と対象としたミグルスタット 260 mg 隔週投与は検討されていない。しかし、Zavesca 100 mg の投与を受けた重度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）25～≤30 mL/min］を有するファブリー病患者を対象とした試験から得られた曝露量データにより、ポンペ病患者への 260 mg 隔週投与をシミュレーションした結果、ミグルスタットは 2 週間の投与間隔では顕著には蓄積しないことが示された。

分布

- ミグルスタット経口投与後の見かけの分布容積（Vd/F）は 78.1～103.3 L で、体内水分量（42 L）よりも大きく、組織分布が良好であることが示唆された。
- 臨床データで、定常状態の脳脊髄液中ミグルスタット濃度は血漿中の 31.4%～67.2%であったことから、ミグルスタットは血液脳関門を通過すると考えられた。（Zavesca SmPC 2022）。
- ミグルスタットは血漿タンパク質と結合しない（Zavesca SmPC 2022）。
- ポンペ病患者で観察された初期分布相（α 相）の消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）及び $AUC_{tmax\text{-}24h}$ が増加したことから、ミグルスタットによる循環血中のシパグルコシダーゼ アルファへの結合及び安定化が認められ、酵素安定化剤としてのミグルスタットがシパグルコシダーゼ アルファの組織への分布を向上させることが確認された。

代謝

- 健康被験者を対象とした ^{14}C-ミグルスタットを用いた試験では、投与量の 5%のミグルスタットのグルクロン酸抱合代謝物が尿中から回収された（Zavesca SmPC 2022）。

- 血漿中放射能の $t_{1/2}$ は 150 時間であり、$t_{1/2}$ の長い未同定の代謝物が 1 つ以上存在することが示唆された。$t_{1/2}$ が 150 時間であることから、隔週投与では代謝物が蓄積する可能性がある（Zavesca SmPC 2022）。

消失

- 投与放射能は 83%が尿中、12%が糞中に回収された（Zavesca SmPC 2022）。

1.4.4　用量設定

1.4.4.1　シパグルコシダーゼ アルファの用量設定

シパグルコシダーゼ アルファ（20 mg/kg）の総タンパク質量は、分光光度分析（紫外線吸光度 280 nm、A_{280}）で測定した。ALGLU の比活性［GAA 酵素活性/タンパク質量（mg）/時間］は 129171 nmol/mg/hr であり、シパグルコシダーゼ アルファの比活性（127712～133523 nmol/mg/hr）と同様であった。*Gaa* KO マウス及びヒトともにミグルスタットとの併用によりシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 投与後の血漿中曝露量は増加し、ALGLU と比較して疾患により影響を受ける筋肉内のグリコーゲン減少の改善が示されている。これは、安定した活性の高いシパグルコシダーゼ アルファが筋肉を標的として取り込まれることによる。さらに、ミグルスタットとの併用の有無にかかわらず、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg は、*Gaa* KO マウスの大腿四頭筋のグリコーゲン濃度を統計学的に有意に低下させ、疾患に関連する骨格筋に対してより高いライソゾーム標的指向性を示すことが示唆された（ATB200 CTD Module 4.2.1.1.9, Report RRB200-025, AT2221 CTD Module 4.2.1.1.6, Report RRB200-025; ATB200 CTD Module 4.2.1.1.10, Report RRB200-039, AT2221 CTD Module 4.2.1.1.7, Report RRB200-039）。KO マウス及びカニクイザルでの結果を基に初期のモデリング解析を実施した。その結果、ヒトで効果の得られる $AUC_{0\text{-}inf}$ の予測値は 1822 mg·h/mL であった（Module 5.3.3.5.1, AMIC-PCS-102）。

本併用の用量設定は、第 1/2 相 ATB200-02 試験の臨床 PK/PD、有効性及び安全性データ、マウス *Gaa* KO モデルで実施した非臨床 PK/PD データ、並びにミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファ酵素安定化作用を示す *in vitro* データに基づいている。ミグルスタット 10 mg/kg（ヒトでの 260 mg と同等）とシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg の併用投与は、シパグルコシダーゼ アルファ単独投与又は ALGLU と比較してグリコーゲン減少に最も効果を示した（ATB200 CTD Module 4.2.1.1.8, Report RRB200-005, AT2221 CTD Module 4.2.1.1.5, Report RRB200-005）。さらに、ミグルスタット 270 mg が、血漿中でシパグルコシダーゼ アルファと結合し安定化させる時間は最大 18 時間である一方、組織中での阻害時間は 4 時間以内であることが示された（FIH 試験の LOPD 患者でのシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの用量設定の根拠となるモデリング解析、AMIC-PCS-102）。

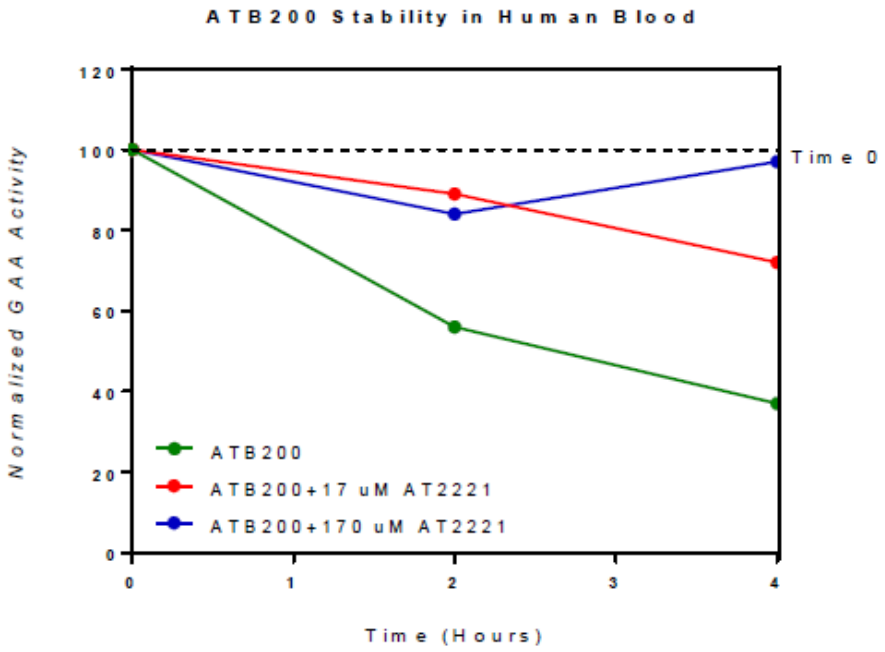
FIH 試験である ATB200-02 試験では、シパグルコシダーゼ アルファを 5、10 及び 20 mg/kg で単回漸増投与したときの血漿中総 GAA タンパク質濃度測定のための経時採血により、シパグルコシダーゼ アルファの PK 特性が明らかになった（Section 2.2.1）。シパグルコシダーゼ アルファ

の単回漸増投与では、0 時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）（208、533 及び 1405 µg·h/mL）の用量依存的な増加がみられた。なお、非臨床試験の結果を用いた PK/PD モデリングでは、曝露量がやや過大に見積もられたが、これはヒトでの血漿からの消失が予測よりも速かったことに起因すると考える。

1.4.4.2　　ミグルスタットの用量設定

In vitro 試験、非臨床及び臨床試験でミグルスタット 260 mg 併用下での血中シパグルコシダーゼ アルファ安定化作用が確認されている。シパグルコシダーゼ アルファに対する酵素安定化剤としてのミグルスタットの作用を裏付けるため、ヒト血中でのシパグルコシダーゼ アルファ酵素活性の安定性を検討する *in vitro* 試験を実施した。シパグルコシダーゼ アルファは、pH 5.2（ライソゾームの微小環境）で最も安定である。シパグルコシダーゼ アルファは投与後に血中の中性 pH（約 pH 7.4）に曝露されるため、ライソゾームに輸送される前に GAA 活性が大幅に低下し、血中では投与 4 時間後には約 70%の GAA 活性が失われる（ATB200 CTD Module 4.2.1.1.6, Report RRB200-040, AT2221 CTD Module 4.2.1.1.3, Report RRB200-040）。図 2.7.2-1 に示すとおり、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファとの相互作用を検討した *in vitro* データから、ミグルスタット濃度が 17 及び 170 µmol/L のときに血中のような中性 pH でもシパグルコシダーゼ アルファの GAA 活性を安定化することが示されている。

図 2.7.2-1　　ヒト血中でのミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化



Abbreviation: AT2221 = miglustat, ATB200 = cipaglucosidase alfa
Note: Cipaglucosidase alfa enzyme activity in blood at 37°C was monitored in the presence or absence of miglustat. Cipaglucosidase alfa was shown to progressively and irreversibly lose enzyme activity in whole blood at 37°C in the absence of miglustat over a 4-hr time course.
Source: ATB200 CTD Module 4.2.1.1.6, AT2221 CTD Module 4.2.1.1.3, Report RRB200-040, Figure 1

KO マウスを用いた非臨床試験では、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 10 mg/kg（ヒトでの 260 mg と同用量）併用投与時に曝露量の増加が示されたが、10 及び 30 mg/kg での増加は同程度であった。KO マウスでミグルスタット投与量を検討したときの PK パラメータを表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1　　KO マウスにシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタットをヒトと同程度の曝露になるように投与したときの PK パラメータ

Cipaglucosidase Alfa	**5 mg/kg**			**10 mg/kg**			**20 mg/kg**		
+ mg/kg Miglustat	**0**	**10**	**30**	**0**	**10**	**30**	**0**	**10**	**30**
PK Parameters									
AUC [x10^4 h (nmol/mL/h)]	3.2	3.9	3.3	5.9	7.4	6.8	14.6	15.5	16.1
$t_{1/2}$ (h)	0.55	0.82	0.81	0.62	0.85	0.85	0.73	0.93	0.97
	Alglucosidase alfa (20 mg/kg)								
AUC [x10^4 h (nmol/mL/h)]	NA						15.6	NA	
$t_{1/2}$ (h)	NA						0.99	NA	

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; KO = knock-out; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life
Source: ATB200 CTD Module 4.2.2.2.4, AT2221 CTD Module 4.2.2.2.4, Report RRB200-024

KO マウスのデータを用いた初期のモデル解析では、目標とする安定化作用はミグルスタット 233～466 mg で得られることが示され、標準的な 70 kg の被験者での至適用量は 270 mg であった。また、ミグルスタットのシパグルコシダーゼ アルファへの結合の強さの指標を阻害作用で評価し、50%阻害濃度（IC_{50}）を算出した。血漿（pH 約 7.4）及びライソゾーム（pH = 5.2）で IC_{50} を超えている時間を求めるため、濃度-時間プロファイルをシミュレートした（表 2.7.2-2）。なお、ミグルスタットの IC_{50} の算出結果については報告書 RRB200-061（AT2221 CTD Module 4.2.1.1.16）に示す。

表 2.7.2-2　　血漿及びライソゾームで GAA 活性が IC_{50} を超えている時間

Miglustat Dose (mg)	Time > IC_{50} (h)	
	Plasma	Lysosome
100	13.1	0
150	15.0	0
200	16.4	1.19
233	**17.2**	**2.96**
250	17.5	3.58
270	**17.9**	**4.15**
300	18.4	4.92
466	**20.7**	**8.04**
600	22.0	9.96
699	22.8	11.2

Abbreviations: GAA = human acid α-glucosidase; IC_{50} = half maximum inhibitory effect
Source: Module 5.3.3.5.1, AMIC-PCS-102 (Pharsight Corp.)

ミグルスタット 270 mg で血漿中シパグルコシダーゼ アルファを約 18 時間安定化させる。一方、ライソゾーム中での GAA 活性阻害の持続時間は約 4 時間であることが示唆された。18 時間の安定化持続時間は、シパグルコシダーゼ アルファの血漿中滞留時間とおおよそ一致する。すなわち、シパグルコシダーゼ アルファは循環血中から速やかに消失し、投与後 18～24 時間で定量下限（LLOQ）に近い濃度にまで減少する。シパグルコシダーゼ アルファ投与終了時に対するミグルスタットの投与の最適なタイミングは、ミグルスタットの t_{max} に基づき決定することが可能である（シパグルコシダーゼ アルファ投与開始約 1 時間前）。なお、至適用量である 270 mg を超える投与は、ライソゾーム中の阻害持続時間を大幅に増加させる可能性があるため、臨床評価の対象から除外した。

FIH 試験である ATB200-02 試験の PK 及び有効性データから、本モデル解析の妥当性を確認した。初期分布相で曝露量の増加が確認され（Section 2.2.1）、コホート 1（歩行可能な ERT 既治療被験者）でミグルスタット 130 及び 260 mg を併用投与したとき、シパグルコシダーゼ アルファの総曝露量がそれぞれ 16.3%及び 28.5%増加した。初期分布相での曝露量増加は、血中シパグルコシダーゼ アルファの安定化が改善されたことを示唆する。部分的な AUC（$AUC_{tmax-24h}$）は、ミグルスタット 130 及び 260 mg を併用投与したときにそれぞれ 27.7%及び 43.6%増加した。さらに、$t_{1/2\alpha}$はミグルスタット 130 及び 260 mg を併用投与したときにそれぞれ 26.7%及び 47.7%延長した。KO マウスでも、ミグルスタットと併用投与したときに同様に曝露量が増加し、グリコーゲン減少の改善及び筋力の改善との関連がみられている。

血中シパグルコシダーゼ アルファの安定化に最適な時間は、初期のモデル解析（AMIC-PCS-102）及び血中シパグルコシダーゼ アルファの消失時間に基づき、17.9 時間と考えられた。*In vitro* 試験では、ミグルスタット 17 及び 170 µmol/L（3727.76 及び 37277.6 ng/mL に相当）でシパグルコシダーゼ アルファの安定化作用が認められた。ポンペ病患者にミグルスタット 260 mg を投与したところ、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始から 24 時間後までの血漿中ミグルスタット濃度の平均値［標準偏差（SD）］の範囲は、約 179（94.9）ng/mL（投与 24 時間後の平均最

低濃度）～2922（916）ng/mL（投与 3 時間後又はシパグルコシダーゼ アルファ投与開始 2 時間後の平均 C_{max}）であった。これらのデータにより、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始 18～24 時間の血中に滞留する間（循環血中濃度が定量可能なおおよその時間）、シパグルコシダーゼ アルファが良好に安定化されることが示唆された。

同様に、コホート 3 のポンペ病患者（ERT 未治療）でも、コホート 1 のシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比較して主に初期分布相で曝露量の増加が認められた（Section 2.2.1）。

ATB200-02 試験の全コホートにおける PK/PD バイオマーカーの改善、有効性及び安全性データにより、本併用投与の妥当性が示された（Module 2.7.3 and Module 2.7.4）。

初期のモデル解析、*in vitro* 試験、非臨床及び臨床試験データに基づき、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg（シパグルコシダーゼ アルファ投与開始 1 時間前に投与）を投与レジメンとした。

体重が 50 kg 未満の被験者では血漿中ミグルスタットの曝露量が高くなる傾向がみられた。PopPK 解析で、40 kg 以上 50 kg 未満の日本人被験者の血漿中ミグルスタット濃度をシミュレーションした結果、50 kg 以上の被験者にミグルスタット 260 mg を投与した場合と同程度の AUC を得るためには、195 mg（65 mg カプセル×3）の投与量が妥当であると考えられた。体重別のミグルスタットの AUC 予測値及び C_{max} 予測値を図 2.7.2-10 及び図 2.7.2-11 にそれぞれ示す。

1.4.5　ポンペ病患者の PopPK 解析

PopPK 解析の方法及び結果を、Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final に記載する。日本人と非日本人を比較した PopPK 解析については、Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final に記載する。ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験に組み入れられた成人ポンペ病患者におけるシパグルコシダーゼ アルファ（signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質、以降、総 GAA タンパク質）及び血漿中ミグルスタットの分布を説明するため、PopPK モデルを構築した。Signature peptide T09（TTPTFFPK）及び T50（VTSEGAGALQLQK）による血漿中総 GAA タンパク質濃度の測定のために用いた分析法については、Bioanalytical Report RPT05305（Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.10）に記載する。

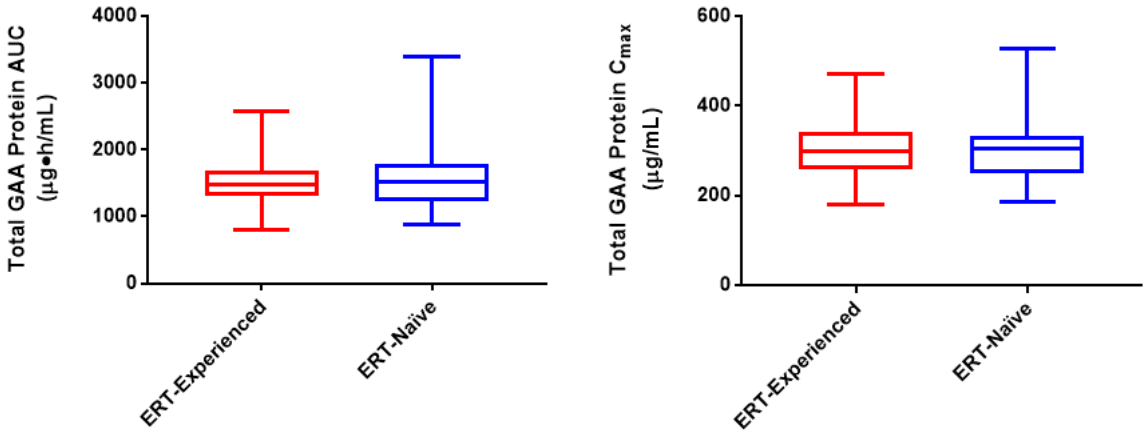
線形及び非線形 CL を並行して組み込む 2 コンパートメントモデルにより、シパグルコシダーゼ アルファの血中濃度を記述した。また、0 次及び 1 次吸収並びに線形の消失を組み込んだ 2 コンパートメントモデルにより、ミグルスタットの血中濃度を記述した。ミグルスタットとの併用投与は、シパグルコシダーゼ アルファの線形 CL を 130 mg では約 26%、130 mg を超える投与量（主に 260 mg）では 37%低下させ、シパグルコシダーゼ アルファの AUC を 130 mg では約 22%、130 mg を超える投与量では 35%増加させた。体重、年齢、人種、ERT 治療歴及び性別は、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと判断された。

最終 PopPK 解析及び PK/PD 解析の方法及び結果についての詳細は、Section 3.5 及び Section 3.6 に記載する。ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験のモデリング及びシミュレーション計画については、それぞれ付録 1 及び付録 2 に記載する。

1.4.5.1　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の PopPK 解析による比較

臨床用量であるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg について、ATB200-02 試験（n = 17）及び ATB200-03 試験（n = 79）の計 96 例の被験者を併合解析の対象とした PopPK 解析を実施した。多くの被験者が PK 測定用の採血を繰り返し受け、ATB200-02 試験では最大 3 回、ATB200-03 試験では 1～2 回実施した。ERT 既治療被験者（被験者 71 例、測定 131 回）及び ERT 未治療被験者（被験者 25 例、測定 52 回）での血漿中総 GAA タンパク質の曝露量の併合データを図 2.7.2-2 に示す。ERT 未治療被験者でばらつきがわずかに大きかったが、中央値並びに第 1 及び第 3 四分位数は両群で類似していた。

図 2.7.2-2　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の血漿中総 GAA タンパク質の AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図



Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, prepared from Table A2

AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値（LSM）の比（点推定値）は両集団間でほぼ一致し、90%信頼区間（CI）の下限・上限は 80%～125%の範囲内であることから、両集団は生物学的に同等であると考えられた（表 2.7.2-3）。

したがって、ERT 未治療被験者の投与レジメンも、臨床試験で確認され、確立したレジメンであるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg とすることとした。

表 2.7.2-3　　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の ANOVA

PK Parameter	ANOVA (n = 183 Total Measurements)		
	Comparison	Point Estimate	90% CI
C_{max} (µg/mL)	ERT-naïve versus ERT-experienced adults with Pompe disease	99.1	91.9, 107.0
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)		100.1	90.9, 110.3

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; PK = pharmacokinetic
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2; 付録 4

1.4.5.2　シパグルコシダーゼ アルファ [redacted] 及び [redacted] L スケール製剤の PopPK 解析による比較

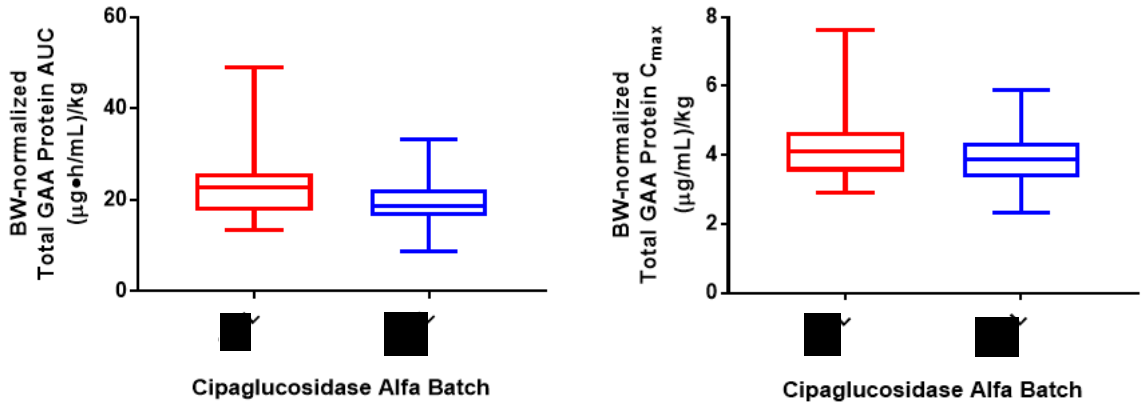
FIH 試験である第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）で最初に使用したロット（[redacted] L スケール製剤）と第 3 相試験（ATB200-03 試験）で使用したロット（[redacted] L スケール製剤）の同等性を、構造の解明、ロット分析、曝露量に関する PopPK 解析及び尿中ヘキソース四糖（Hex4）のベースラインからの 12 ヵ月間の変化量を指標とした PD を基に評価した。ATB200-02 試験では試験開始から 24 ヵ月後にすべての被験者が [redacted] L スケール製剤（実生産スケール）に切り替えられ、[redacted] L スケール製剤は廃止された。

成人の投与レジメンであるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg での PK/PD の評価を実施した。

化学、製造及び品質管理（CMC）での評価の結果、シパグルコシダーゼ アルファの 2 つの製造スケール（[redacted] 及び [redacted] L）間の同等性／同質性が確認された（ATB200 CTD Module 3.2.S.3.1 及び ATB200 CTD Module 3.2.S.4.4）。

ATB200-02 試験（被験者 17 例、測定 49 回）及び ATB200-03 試験（被験者 76 例、測定 134 回）で得られた計 93 例（測定 183 回）を併合解析の対象とした。PopPK 解析では、体重の増加が血漿中総 GAA タンパク質の CL に逆の共変量効果を及ぼすことが明らかになった。その結果、C_{max} 及び AUC に有意な体重による影響がみられた。ATB200-02 試験の平均体重は 82.3 kg で、ATB200-03 試験の 72.8 kg よりも重く、ATB200-02 試験の 17 例中 6 例の体重が 90 kg を超えていた。しかし、PK/PD 評価では体重の曝露量に対する影響は臨床的に意義のあるものではなく、体重補正後の血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 及び AUC は、[redacted] 及び [redacted] L スケール製剤間で同程度であった（図 2.7.2-3）。

図 2.7.2-3　　ポンペ病患者にシパグルコシダーゼ アルファの[redacted]及び[redacted] L スケール製剤投与後の血漿中総 GAA タンパクの AUC（左）及び C_{max}（右）の箱ひげ図（体重補正後）



Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; BW = body weight; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, prepared from Table A2

[redacted]及び[redacted] L スケール製剤の投与を受けた ERT 未治療被験者での尿中 Hex4 の要約統計量を表 2.7.2-4 に示す。ベースラインからの 12 ヵ月間の変化率は両群でほぼ同じであり、グリコーゲンの減少及び PD 作用に同様の効果があることが示唆された。曝露量及び PD データが同様であることから、成人の投与レジメンである本併用投与での[redacted]及び[redacted] L スケール製剤の類似性が確認された。

表 2.7.2-4　　ERT 未治療被験者にシパグルコシダーゼ アルファの[redacted]及び[redacted] L スケール製剤投与後 12 ヵ月での尿中 Hex4 のベースラインからの変化（標準偏差）

Study (n)	Batch	Baseline	Absolute Change from Baseline	Percent Change from Baseline
ATB200-02 (6)	[redacted]-liter	9.16 (9.36)	-5.54 (9.80)	-40.7 (40.6)
ATB200-03 (20)	[redacted]-liter	4.81 (3.00)	-2.48 (2.25)	-40.6 (33.3)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.3.5.6.2 and Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Table 14.4.2.1

1.4.5.3　　日本人被験者と非日本人被験者との比較

日本人被験者と非日本人被験者との曝露量を比較するため、ATB200-07 試験から得られた日本人被験者の PK データを追加して PopPK モデルを更新した。日本人被験者 6 例［平均体重（標準偏差）：57.6（15.3）kg)］と非日本人被験者 94 例［平均体重（標準偏差）：75.0（16.0）kg］が PopPK 解析に含まれた。日本人被験者には、評価可能な本併用投与例として ATB200-03 試験から本併用投与を受けた 2 例と ATB200-07 試験から本併用投与を受けた 4 例が含まれた。非日本人被験者には、ATB200-02 及び ATB200-03 試験からの評価可能な 94 例が含まれた。

方法

本項では反復投与後の測定エンドポイントに対する PopPK 解析について述べる。解析は、NONMEM®Version 7.4（ICON Development Solutions, Hanover, MD）を用いて非線形混合効果モデル（NONMEM）で実施した。条件付一次近似（FOCEI）で解析した。モデルの入力／出力処理及び解析後の分析には R（Version 3.6.3）を使用した。

モデルの適切性の評価については、データに基づく適合度の基準（例えば、診断プロットや予測チェックなど）によって決定した。すべてのパラメータ推定値は、点推定値として共分散行列から得られた漸近正規標準誤差に基づいて算出された 95%CI と共に報告した（NONMEM の COVARANCE ステップから得られる）。

最終モデル及びモデル評価

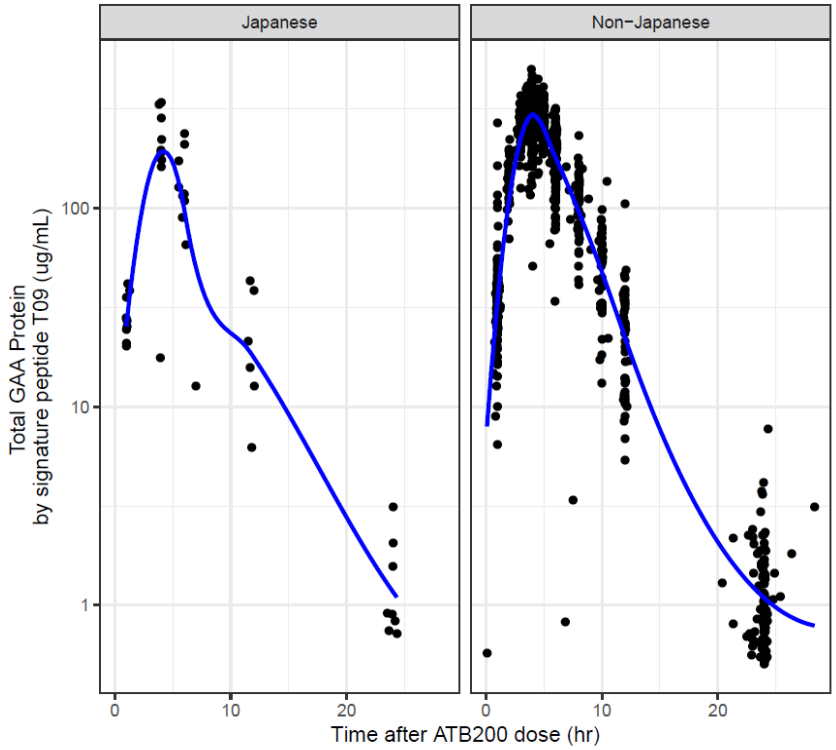
モデル診断プロットによる視覚的評価により、更新された PopPK モデルの妥当性が確認された。パラメータ推定値及び 95%CI は、PopPK 解析報告書（Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Table S3～S6）に示されている。日本人被験者でのシパグルコシダーゼ アルファの CL は非日本人被験者の 84.8%（95% CI：62.6%, 115%）、ミグルスタットの CL/F は 86.3%（95% CI：63.0%, 118%）と推定された。一部の個体間変動の分布が日本人と非日本人被験者で異なるが、日本人被験者数が少ないため、人種の影響によるものかどうかは判断できない。

補正視覚的事後予測性能評価（pcVPCs）は、予測されたシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット濃度が、日本人及び非日本人被験者ともに実測値と一致していることを示している（Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S18～S21）。いずれの投与群においても実測値の中央値、5 及び 95 パーセンタイルは、500 回のシミュレーションの分布とほぼ一致していた。

血中濃度推移

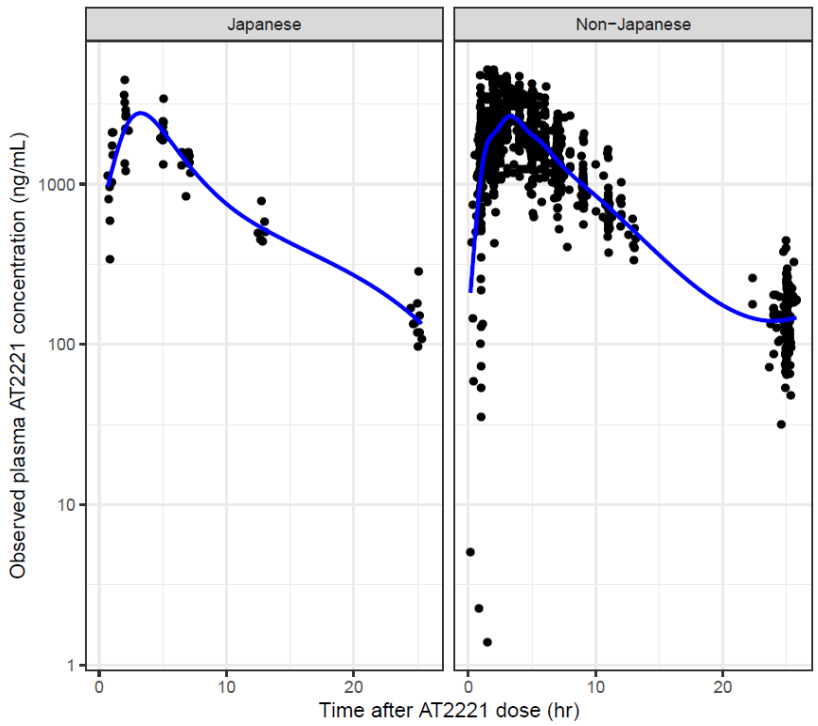
日本人及び非日本人被験者のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの実測値（黒丸）と重み付けされた散布図平滑化（青線）を図 2.7.2-4 及び図 2.7.2-5 に示す。シパグルコシダーゼ アルファの血中濃度プロファイルは、投与期、投与終了時及び 24 時間までの消失相に人種差はみられなかった。ミグルスタットの血中濃度プロファイルも、吸収相、ピーク濃度及び消失相に人種差はみられなかった。なお、シパグルコシダーゼ アルファの中心コンパートメントの Vd は 3.23 L と推定された。

図 2.7.2-4　　日本人及び非日本人での血漿中総 GAA タンパク濃度推移



Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S5

図 2.7.2-5　　日本人及び非日本人での血漿中ミグルスタット濃度推移



AT2221 = miglustat
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S2

個体値の予測

最終 PopPK モデルから、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの経験的ベイズ推定による個々のパラメータが生成され、これらのパラメータを用いて各被験者の投与後 24 時間までの曝露量（初回投与後の C_{max} 及び AUC）を算出した。日本人及び非日本人被験者にシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg（又は 195 mg）を併用投与したときの曝露量を表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6 に示す。日本人被験者は非日本人被験者に比べてシパグルコシダーゼ アルファの曝露がやや低く、AUC の平均値は日本人被験者では非日本人被験者と比較して約 7.0%低かった。ミグルスタットの曝露は、日本人及び非日本人被験者で類似していた。

表 2.7.2-5　　日本人及び非日本人でのシパグルコシダーゼ アルファの曝露量の比較

PK Parameter	Race	N	Mean (SD)	Median (5th – 95th Percentile)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	Japanese	6	1362.6 (672.1)	1095.8 (837.6 - 2335.6)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	Non-Japanese	94	1466.6 (369.2)	1403.4 (918.6 – 2122.7)
C_{max} (µg/mL)	Japanese	6	242.5 (64.5)	225.8 (182.6 – 325.5)
C_{max} (µg/mL)	Non-Japanese	94	293.6 (55.6)	291.8 (208.5 – 386.2)

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of patients; SD = Standard Deviation
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Table S8

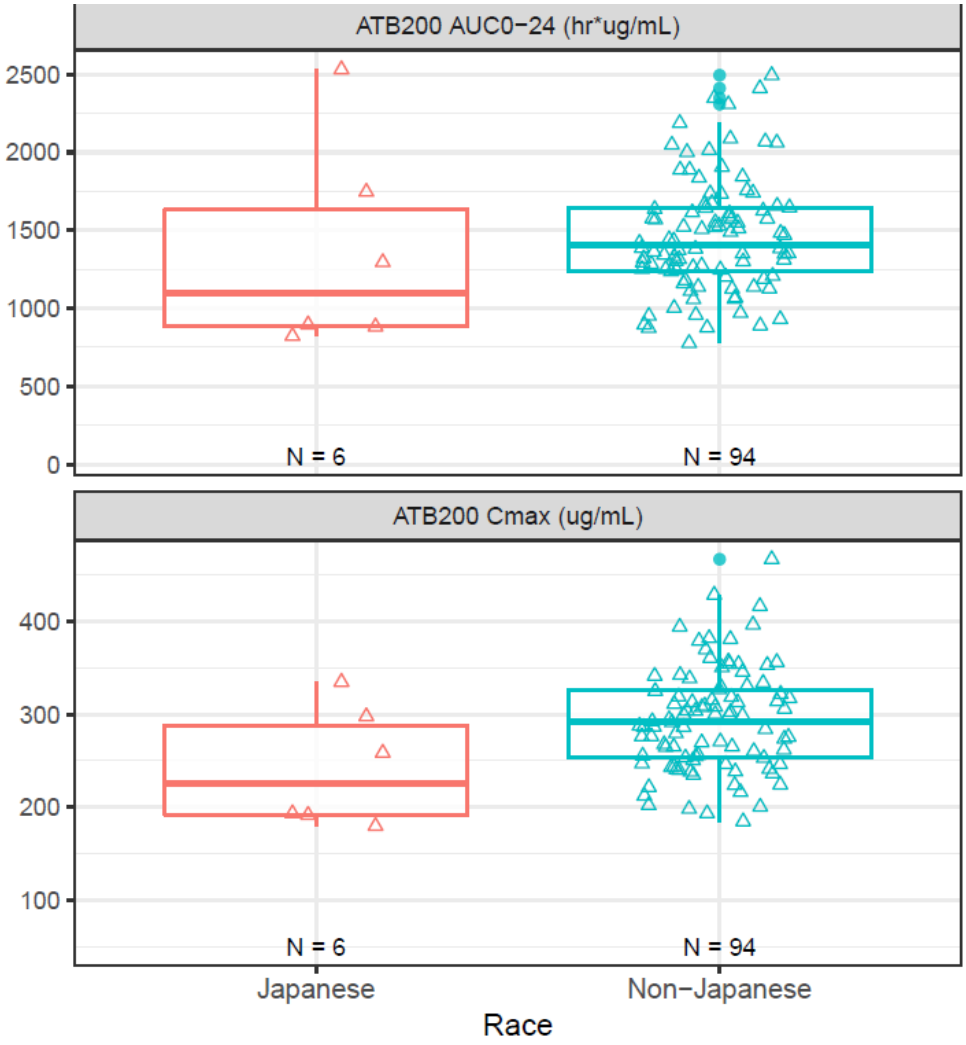
表 2.7.2-6　　日本人及び非日本人でのミグルスタットの曝露量の比較

PK Parameter	Race	N	Mean (SD)	Median (5th – 95th Percentile)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Japanese	6	22049.2 (2291.5)	22202.8 (19460.6 – 25035.1)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Non-Japanese	94	21257.9 (5272.9)	20305.8 (14506.4 – 30407.7)
C_{max} (ng/mL)	Japanese	6	2578.5 (341.3)	2564.1 (2178.6 – 2991.1)
C_{max} (ng/mL)	Non-Japanese	94	2499.5 (701.8)	2447.4 (1522.9 – 3754.1)

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of patients; SD = Standard Deviation
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Table S7

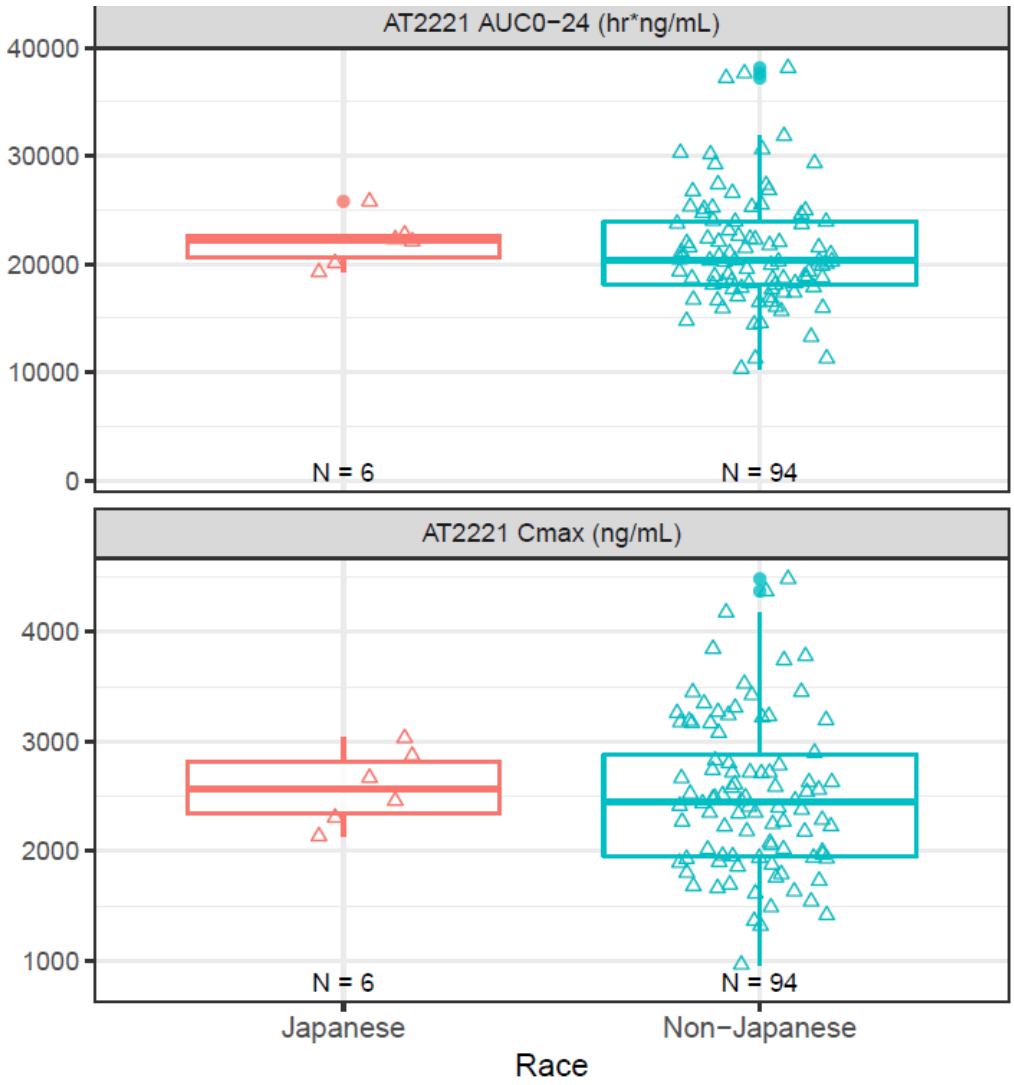
シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの C_{max} 及び AUC の予測値を図 2.7.2-6 及び図 2.7.2-7 に示す。シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を投与したときの曝露量に体重の影響がみられ、体重の低い日本人被験者で C_{max} 及び 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の中央値が低かった。一方、体重が 50 kg 未満の日本人被験者のミグルスタットの投与量は 195 mg であったため、ミグルスタットの曝露量は類似していた。

図 2.7.2-6　　日本人及び非日本人での併用投与後の血漿中総 GAA タンパク質の AUC 及び C_{max}



Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to 24 hours ; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of subjects; boxes depicted the 25th, 50th, and 75th percentiles; vertical lines from the boxes show the 25th percentile – 1.5 X IQR and the 75th percentile + 1.5 IQR; IQR = interquartile range; closed circles = outliers are marked outside of the vertical whisker lines; and triangles indicate individual exposure values
Note: AUC units are µg·h/mL; C_{max} units are µg/mL
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S23

図 2.7.2-7　　日本人及び非日本人での併用投与後の血漿中ミグルスタットの AUC 及び C_{max}



Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to 24 hours ; C_{max} = maximum observed concentration; N = number of subjects; boxes depicted the 25th, 50th, and 75th percentiles; vertical lines from the boxes show the 25th percentile – 1.5 X IQR and the 75th percentile + 1.5 IQR; IQR = interquartile range; closed circles = outliers are marked outside of the vertical whisker lines; and triangles indicate individual exposure values
Note: AUC units are µg·h/mL; C_{max} units are µg/mL
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S22
.

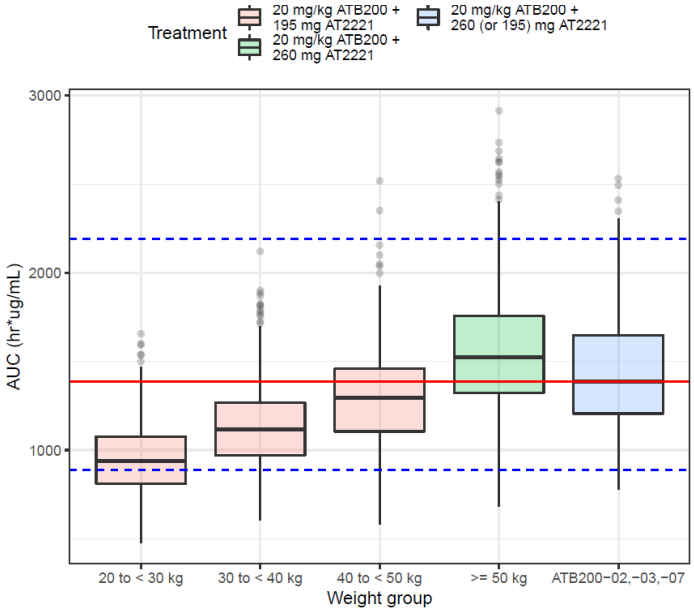
日本人患者のシミュレーション

日本人患者について体重別のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット濃度のシミュレーションを実施した。シミュレーションは、定義された体重グループ（20 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上 50 kg 未満及び 50 kg 以上）ごとにランダムに抽出された 500 名の被験者で実施した。他の共変量は参照値（例：ERT 未治療、男性、50 歳）に設定した。

投与はシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg（体重が 50 kg 未満の患者の場合は 195 mg）の併用投与とした。体重別のシパグルコシダーゼ アルファの AUC 及び C_{max} の予測値を図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9 に示す。また、体重別のミグルスタットの AUC 及び C_{max} の予測値を図 2.7.2-10 及び図 2.7.2-11 に示す。シパグルコシダーゼ アルファの曝露量は、体重の

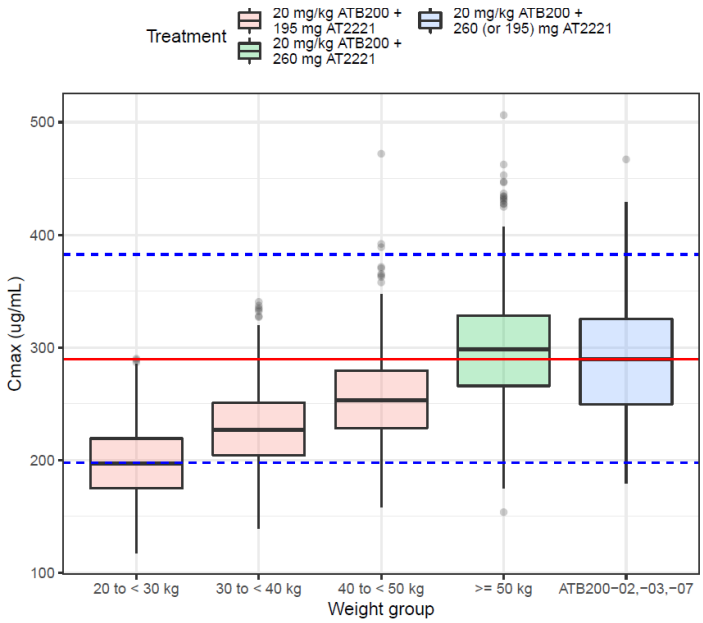
低い日本人患者では低くなる傾向がみられたが、ミグルスタットの曝露量は体重の低い日本人患者で高くなる傾向がみられた。

図 2.7.2-8　　日本人患者での体重別の血漿中シパグルコシダーゼ アルファの AUC 予測値



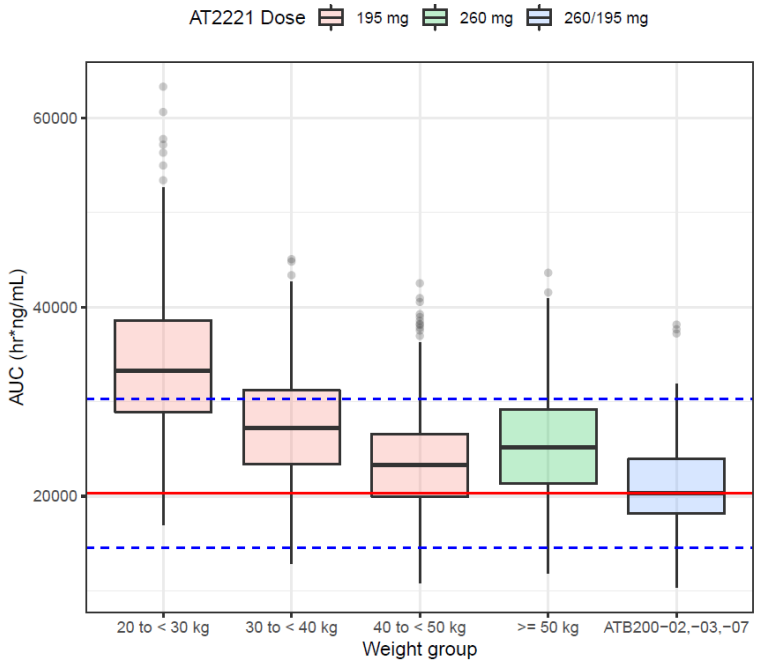
ATB200 = cipaglucosidase alfa, N = number of subjects, boxes depict the 25th, 50th, and 75th percentiles, vertical lines below the box indicate the 25th percentile – 1.5 X the interquartile range (IQR) and above the box indicate the 75th percentile + 1.5 X IQR, outliers are solid circles, blue dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the individual predicted exposure and the red line represents the 50th percentile of the individual predicted exposure of the pooled population from ATB200-02/03/07.
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S25

図 2.7.2-9　　日本人患者での体重別の血漿中シパグルコシダーゼ アルファの C_{max} 予測値



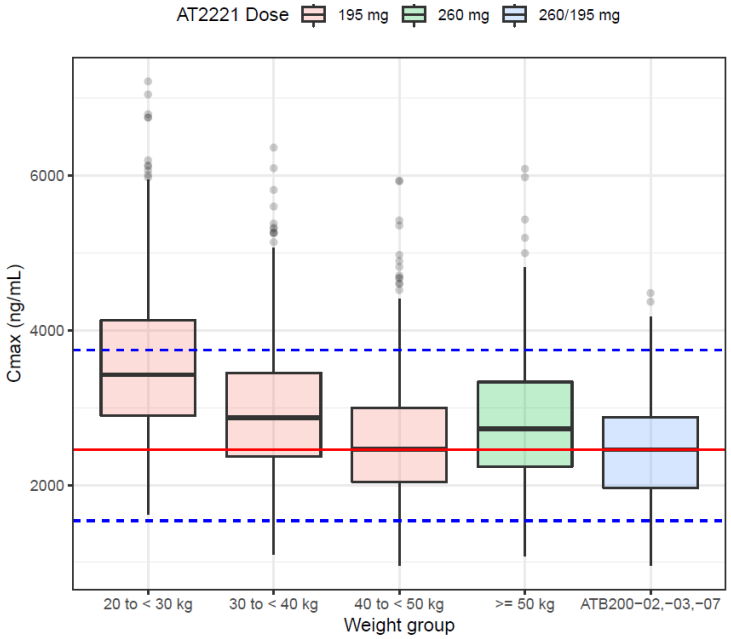
ATB200 = cipaglucosidase alfa, N = number of subjects, boxes depict the 25th, 50th, and 75th percentiles, vertical lines below the box indicate the 25th percentile – 1.5 X the interquartile range (IQR) and above the box indicate the 75th percentile + 1.5 X IQR, outliers are solid circles, blue dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the individual predicted exposure and the red line represents the 50th percentile of the individual predicted exposure of the pooled population from ATB200-02/03/07.
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S26

図 2.7.2-10　　日本人患者での体重別の血漿中ミグルスタットの AUC 予測値



AT2221 = miglustat, N = number of subjects, boxes depict the 25th, 50th, and 75th percentiles, vertical lines below the box indicate the 25th percentile – 1.5 X the interquartile range (IQR) and above the box indicate the 75th percentile + 1.5 X IQR, outliers are solid circles, blue dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the individual predicted exposure and the red line represents the 50th percentile of the individual predicted exposure of the pooled population from ATB200-02/03/07.
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S27

図 2.7.2-11　　日本人患者での体重別の血漿中ミグルスタットの C_{max} 予測値



AT2221 = miglustat, N = number of subjects, boxes depict the 25th, 50th, and 75th percentiles, vertical lines below the box indicate the 25th percentile – 1.5 X the interquartile range (IQR) and above the box indicate the 75th percentile + 1.5 X IQR, outliers are solid circles, blue dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the individual predicted exposure and the red line represents the 50th percentile of the individual predicted exposure of the pooled population from ATB200-02/03/07.
Source: Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final, Figure S28

2　個々の試験結果の要約

2.1　要約

臨床薬理試験の要約（目的、試験デザイン、試験治療及び対象）並びにポンペ病患者及び健康被験者でのシパグルコシダーゼ アルファ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{tmax-24h}$、AUC_{0-inf}、$t_{1/2\alpha}$及び CL）及びミグルスタット（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$t_{1/2\beta}$、CL/F 及び Vd/F）の PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7　　臨床薬理試験及び PK パラメータの要約

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	No. Subjects (M/F), Type, and Age: Mean (range)	Study Report Location
ATB200-02	FIH to characterize PK of SADs of cipaglucosidase alfa	Fixed sequence, open-label SADs of 5, 10, and 20 mg/kg cipaglucosidase alfa	11 (9/2) ambulatory, ERT-experienced adults with Pompe disease 50 y (28 to 66)	5.3.3.2.1
	FIH to characterize PK of MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg and 260 mg miglustat	Fixed sequence, open-label MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg and 260 mg miglustat	11 (9/2) ambulatory, ERT-experienced adults with Pompe disease 50 y (28 to 66)	
	FIH to characterize PK of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat in ERT-naïve subjects	Fixed sequence, open-label MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	6 (1/5) ambulatory, ERT-naïve adults with Pompe disease 50 y (24 to 65)	
	FIH to characterize PK of 130 mg and 260 mg miglustat	Fixed sequence, open-label MADs of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg and 260 mg miglustat	11 (9/2) ambulatory, ERT-experienced adults with Pompe disease 50 y (28 to 66) 6 (1/5) ambulatory, ERT-naïve adults with Pompe disease 50 y (24 to 65) 17 (10/7) ambulatory, ERT-experienced and ERT-naïve adults with Pompe disease 50 y (24 to 66)	
ATB200-03	Phase 3 study to characterize population PK of cipaglucosidase alfa, miglustat, alglucosidase alfa in ERT-experienced and, by noncompartmental analysis, in a sub-population of ERT-naïve subjects with Pompe disease	Randomized, double-blind, comparative study of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat and 20 mg/kg alglucosidase alfa + placebo	79 ambulatory, ERT-experienced and ERT-naïve adults with Pompe disease treated with 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat 47.4 y (19 to74) 35 ambulatory, ERT-experienced and ERT-naïve adults with Pompe disease treated with 20 mg/kg alglucosidase alfa 44.7 y (22 to 66)	5.3.5.1.1
ATB200-07	Phase 3 open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of intravenous cipaglucosidase alfa co-administered with oral miglustat in adult subjects with Late-onset Pompe Disease	Open-label extension study of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	118 subjects were dosed. Ninety ERT-experienced and 28 ERT naïve with Pompe disease (52/66) 48 y (20 to 75). Six Japanese subjects (4/2) 39.5 y (26 to 62) are switched to Study ATB200-07.	5.3.5.2.1
AT2221-01	Relative BA study to assess Phase 1/2 versus Phase 3 formulations	Randomized, open-label, 3-way crossover study	18 (10/8) healthy subjects 38.8 y (19 to 60)	5.3.1.2.1

Study Ref. No.	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	PK Parameters C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%) t_{max}: Median (Min-Max) $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)							
		C_{max} Cipa alfa (µg/mL) Miglustat (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ Cipa alfa (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)	Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) Miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)	Cipa alfa CL (L/h) Miglustat CL/F (L/h)	Miglustat Vd/F (L)
ATB200-02	5 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa], Cohort 1	58.4 (19.1)	4.0 (3-4)	208 (18.1)	107 (27.1)	209 (18.0)	1.1 (11.3)	2.17 (17.0)	N/A
	10 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa], Cohort 1	135 (18.3)	4.0 (3.5-4)	533 (23.7)	288 (25.3)	537 (23.9)	1.3 (9.1)	1.66 (22.4)	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa], Cohort 1	325 (13.5)	4.0 (3.5-4)	1405 (16.2)	837 (19.4)	1410 (15.9)	1.5 (9.2)	1.27 (17.8)	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 130 mg miglustat first dose, Cohort 1	329 (14.3)	4.0 (3.4-4.1)	1633 (17.2)	1069 (19.3)	1640 (16.9)	1.9 (10.6)	1.09 (18.8)	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 130 mg miglustat third dose, Cohort 1	335 (15.4)	4.0 (3.4-4.3)	1666 (19.1)	1080 (20.9)	1677 (18.6)	1.9 (22.0)	1.07 (18.6)	N/A

Study Ref. No.	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	PK Parameters C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%) t_{max}: Median (Min-Max) $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)							
		C_{max} Cipa alfa (µg/mL) Miglustat (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ Cipa alfa (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)	Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) Miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)	Cipa alfa CL (L/h) Miglustat CL/F (L/h)	Miglustat Vd/F (L)
ATB200-02	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat first dose, Cohort 1	339 (12.9)	4.0 (3.5-4)	1778 (17.6)	1202 (18.5)	1788 (17.2)	2.2 (19.1)	0.994 (21.8)	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat third dose, Cohort 1	345 (18.5)	3.9 (3.4-4)	1801 (19.9)	1203 (23.4)	1812 (20.8)	2.1 (15.9)	0.991 (22.4)	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat first dose, Cohort 3	342 (16.4)	4.0 (4-4)	1854 (18.2)	1235 (21.7)	1857 (18.3)	2.2 (14.5)	0.740 (25.0)	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat third dose, Cohort 3	323 (12.8)	4.1 (4-4.5)	1772 (17.3)	1153 (18.7)	1774 (17.4)	2.2 (9.6)	0.768 (25.4)	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat 24-month PopPK, all cohorts	329 (23.9)	N/A	N/A	N/A	1752 (30.9)	N/A	N/A	N/A

Study Ref. No.	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	PK Parameters C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%) t_{max}: Median (Min-Max) $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)							
		C_{max} Cipa alfa (µg/mL) Miglustat (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ Cipa alfa (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)	Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) Miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)	Cipa alfa CL (L/h) Miglustat CL/F (L/h)	Miglustat Vd/F (L)
ATB200-02	130 mg [miglustat] first dose	1527 (26.0)	3.5 (1.5-5)	11759 (29.9)	N/A	12611 (24.6)	6.1 (18.9)	10.5 (21.5)	93.4 (31.1)
	130 mg [miglustat] third dose	1505 (23.9)	3.0 (1.5-4)	11946 (24.6)	N/A	12880 (25.7)	6.4 (28.6)	10.3 (21.7)	96.3 (38.6)
	260 mg [miglustat] first dose	2665 (31.8)	4.0 (2-5)	22860 (33.4)	N/A	24695 (33.8)	6.5 (16.2)	10.9 (27.5)	103.3 (31.9)
	260 mg [miglustat] third dose	3089 (28.8)	3.0 (0.9-4)	23492 (30.0)	N/A	24938 (30.6)	6.0 (18.1)	10.8 (18.1)	93.9 (35.2)
ATB200-03	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat in ERT-experienced by PopPK	280 (18.5)	N/A	N/A	N/A	1395 (21.5)	N/A	N/A	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [alglucosidase alfa] + placebo in ERT-experienced by PopPK	289 (13.2)	N/A	N/A	N/A	1700 (17.6)	N/A	N/A	N/A
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat in ERT-naïve by NCA	260 (18.4)	3.99 (3-5.7)	1264 (28.9)	1115 (28.0)	1293 (26.8)	1.9 (19.6)	1.08 (18.4)	N/A

Study Ref. No.	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**PK Parameters** **C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%)** **t_{max}: Median (Min-Max)** **$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)**							
		C_{max} **Cipa alfa (µg/mL)** **Miglustat (ng/mL)**	**t_{max} (h)**	**AUC_{0-t}** **Cipa alfa (µg·h/mL)** **Miglustat (ng·h/mL)**	**$AUC_{tmax-24h}$** **Cipa alfa (µg·h/mL)**	**AUC_{0-inf}** **Cipa alfa (µg·h/mL)** **Miglustat (ng·h/mL)**	**Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h)** **Miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)**	**Cipa alfa CL (L/h)** **Miglustat CL/F (L/h)**	**Miglustat Vd/F (L)**
ATB200-03	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [alglucosidase alfa] + placebo in ERT-naïve by NCA	364 (66.7)	3.00 (2-4)	1656 (38.6)	969 (25.4)	1661 (38.5)	2.5 (20.9)	0.82 (24.6)	N/A
	260 mg [miglustat] (4 x 65 mg Phase 3 Capsules) in ERT-experienced by PopPK	2468 (28.3)	N/A	N/A	N/A	20901 (24.4)	N/A	N/A	N/A
	260 mg [miglustat] (4 x 65 mg Phase 3 Capsules) in ERT-experienced by NCA	2768 (30.8)	3.04 (2-6.6)	20588 (36.8)	N/A	23061 (34.8)	6.0 (23.7)	11.7 (25.9)	101 (36.7)
ATB200-02/ ATB200-03/ ATB200-07 Pooled analysis	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, [cipaglucosidase alfa] + 260 mg miglustat by PopPK	Non-Japanese: 2936 (55.6) Japanese: 242.5 (64.5)	N/A	Non-Japanese: 1466.6 (369.2) Japanese: 1362.6 (672.1)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Study Ref. No.	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**PK Parameters** **C_{max}, AUCs: GeoMean (CV%)** **t_{max}: Median (Min-Max)** **$t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, CL, CL/F, Vd/F: Mean (CV%)**							
		C_{max} Cipa alfa (µg/mL) Miglustat (ng/mL)	**t_{max} (h)**	**AUC_{0-t} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)**	**$AUC_{tmax-24h}$ Cipa alfa (µg·h/mL)**	**AUC_{0-inf} Cipa alfa (µg·h/mL) Miglustat (ng·h/mL)**	**Cipa alfa $t_{1/2\alpha}$ (h) Miglustat $t_{1/2\beta}$ (h)**	**Cipa alfa CL (L/h) Miglustat CL/F (L/h)**	**Miglustat Vd/F (L)**
	20 mg/kg, solution, 4-h IV infusion, cipaglucosidase alfa+ 260 mg [miglustat] by PopPK	Non-Japanese: 2499.5 (701.8) Japanese: 2578.5 (341.3)	N/A	Non-Japanese: 21257.9 (5272.9) Japanese: 22049.2 (2291.5)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AT2221-01	65 mg Phase 1/2 Capsule	670 (28.8)	2.0 (1-4)	5705 (18.8)	N/A	5738 (18.6)	9.7 (12.6)	11.5 (18.0)	162 (25.9)
	65 mg Phase 3 Capsule	692 (26.5)	2.0 (1-6)	5854 (18.4)	N/A	5908 (17.8)	9.5 (14.9)	11.2 (17.5)	154 (25.4)
	65 mg Phase 3 Capsule in solution	635 (36.1)	2.0 (1-4)	5710 (22.6)	N/A	5741 (22.5)	9.7 (9.6)	11.6 (24.4)	163 (30.1)

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the concentration-time curve from t_{max} to 24 hours postdose; BA = bioavailability; Cipa alfa = cipaglucosidase alfa; CL/F = apparent clearance following oral dosing; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; ERT = enzyme replacement therapy; F = female; FIH = first-in-human; GeoMean = geometric mean; ID = identification; IV = intravenous; M = male; MAD = multiple ascending dose; Max = maximum; Min = minimum; N/A = not applicable; NCA = noncompartmental analysis; PK = pharmacokinetic; PopPK = population pharmacokinetics; SAD = single ascending dose; $t_{1/2\alpha}$ = alpha half-life, early distribution terminal elimination phas; $t_{1/2\beta}$ = beta half-life, terminal phase half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; Vd/F = apparent volume of distribution
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR; Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR; Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final; Module 5.3.1.2.1, AT2221-01 CSR; and Module 5.3.3.5.5, AMC0206-JapanPKrpt-v1.0-Final

2.2　個々の試験の要約

2.2.1　対象集団におけるシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの薬物動態

2.2.1.1　非対照試験での薬物動態（用量の決定）

2.2.1.1.1　ATB200-02 試験

試験の標題：

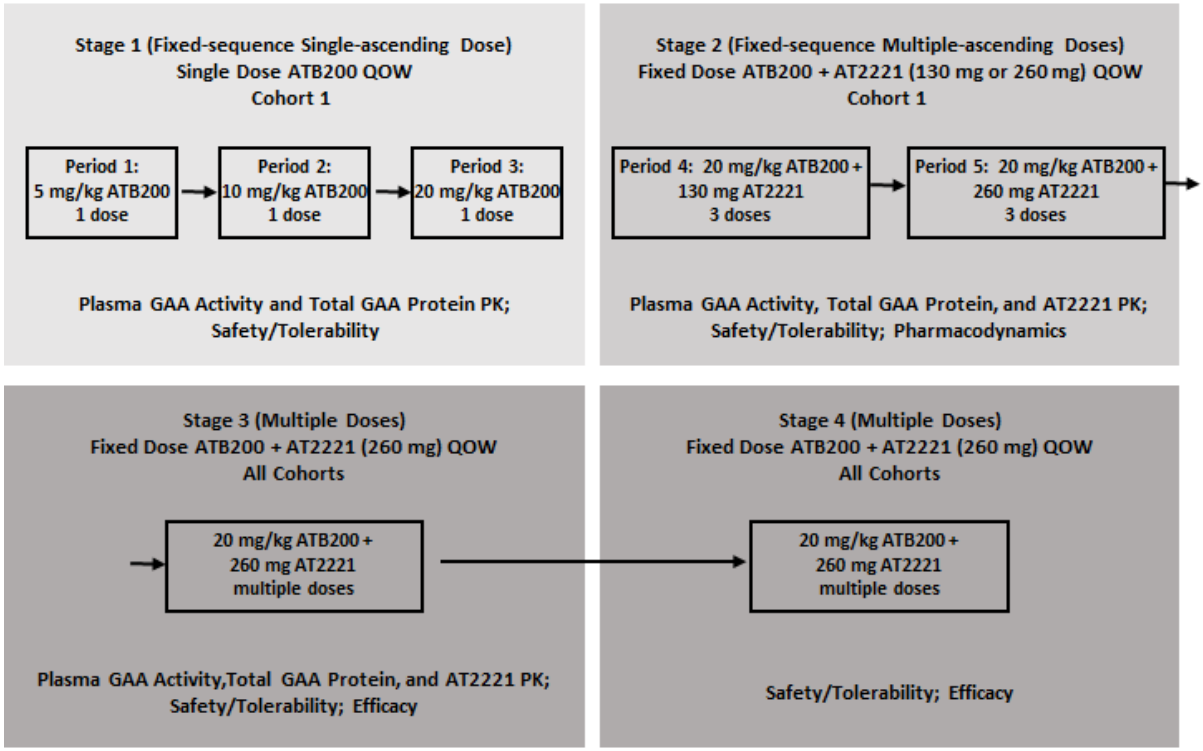
ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する非盲検、固定順序、用量漸増、first in human 試験

試験デザイン：

本試験は、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与を単独投与したとき又はシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与とミグルスタット経口投与を併用したときの安全性、忍容性、有効性、PK、PD 及び免疫原性を評価する非盲検、固定順序、単回及び反復用量漸増、3 期、FIH 試験である。本試験は 4 つのステージから構成されており、スクリーニング来院、ベースライン来院、ステージ 1（シパグルコシダーゼ アルファを単独投する 3 期、固定順序、単回用量漸増投与の PK 試験）、ステージ 2（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタットを併用漸増投与する 2 期、固定順序、単回及び反復投与の PK 試験）、ステージ 3（24 ヵ月の継続投与期間）及びステージ 4（長期継続投与期間）から成る。現在、ステージ 3 及びステージ 4 を実施中である。

ステージ 1 では、シパグルコシダーゼ アルファを 5、10 及び 20 mg/kg の 3 用量で漸増静脈内投与したときの安全性、忍容性及び PK を評価した。ステージ 2 では、図 2.7.2-12 に示すように、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg をミグルスタット 130 mg との併用で 14 日（±3 日）ごとに 3 回投与後、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg をミグルスタット 260 mg との併用で 3 回投与したときの単回及び反復漸増投与後の安全性、忍容性及び PK を評価した。14 日間の投与間隔は、ALGLU の投与間隔に基づいており、シパグルコシダーゼ アルファ（$t_{1/2}$ が 2～3 時間）及びミグルスタット（$t_{1/2}$ が 6～7 時間）の完全な消失（$t_{1/2}$ の 5 倍以上）に十分な期間である。

図 2.7.2-12　　ATB200-02 試験の概略



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; GAA = human acid α-glucosidase; PK = pharmacokinetic; QOW = every other week
Note: PK assessments for GAA activity, total GAA protein and miglustat in Stage 3 will only be performed for the first and third doses for Cohort 3. Sparse blood sampling for total GAA protein will be performed after at least 18 months of treatment in Cohorts 1 and 3. If the subject has completed Stage 3, sparse PK sampling will be performed in Stage 4.
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Figure 1

ステージ 1 及び 2 の完了後、歩行可能な ERT 既治療被験者は本試験の 24 ヵ月間の継続投与ステージ（ステージ 3）を開始し、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの長期併用下での安全性、忍容性及び有効性の評価を継続した。

すべてのステージで、シパグルコシダーゼ アルファの静脈内投与の時間は 4 時間（± 15 分）であった。

コホート 1 の歩行可能な ERT 既治療被験者は、本試験への組入れ前 2～6 年間にわたり ERT を受けており、6 分間歩行試験（6MWT）で 200 m 以上歩行可能な成人ポンペ病患者とした。

コホート 2 の歩行不能な ERT 既治療被験者は、本試験への組入れ前 2 年以上にわたり ERT を受けており、かつ車椅子を使用し、補助なしでは歩行ができない成人ポンペ病患者とした。

コホート 3 の歩行可能な ERT 未治療被験者は、6MWT で 200 m 以上歩行可能な成人ポンペ病患者とした。

患者の内訳及び人口統計学的特性

ステージ 1 及び 2 において、11 例の歩行可能な ERT 既治療被験者が組み入れられ、両ステージを完了した。この試験対象集団において、9 例が男性、2 例が女性であり、平均年齢は 49.4 歳

（範囲 28～66 歳）、平均身長は 181 cm（範囲 168～188 cm）及び平均体重は 90.0 kg（範囲 64.5～117.3 kg）であった。

ステージ 3 では、歩行不能な ERT 既治療被験者（PK 解析の採血なし）6 例及び歩行可能な ERT 未治療被験者 6 例を追加で組み入れた。ERT 未治療被験者は男性 1 例及び女性は 5 例であり、平均年齢は 49.3 歳（範囲 24～65 歳）、平均身長は 163 cm（範囲 147～188 cm）及び平均体重は 68.4 kg（範囲 51.4～96.7 kg）であった。歩行可能な ERT 未治療被験者を対象に、有効性の評価並びに単回及び反復投与時の経時採血を実施した。

歩行不能被験者（コホート 2）の多くにおいて、末梢静脈硬化により対側の静脈の確保が不可能になっていた。加えて、本試験の集中的な採血は、歩行不能被験者にとって過度な負担となる可能性が高かった。これらの理由から、歩行不能被験者を対象とした PK 評価は実施しなかった。

コホート 1 又はコホート 3 において、すべての経時採血完了前に試験を中止した被験者はいなかった。被験者 2 例（[redacted] 及び [redacted]）は、24 ヵ月目のスパースサンプリングを完了する前に試験を中止した。

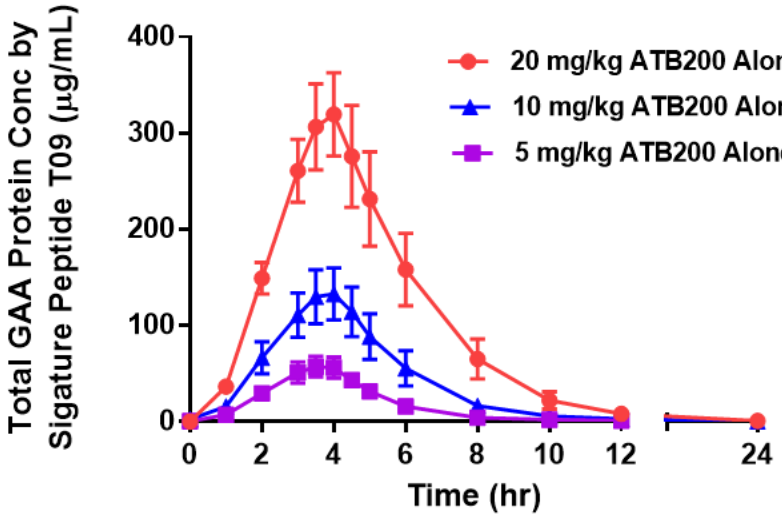
結果

<u>シパグルコシダーゼ アルファの PK</u>

本試験の 2 つのポンペ病患者集団［歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）及び ERT 未治療被験者（コホート 3)］を対象に、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK を評価した。コホート 1 の患者を対象に、シパグルコシダーゼ アルファを 5、10 及び 20 mg/kg で単回漸増投与したときの血漿中シパグルコシダーゼ アルファを測定するため、経時採血を行った（ステージ 1)。また、併用投与（ステージ 2）では、血漿中シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを測定するための経時採血を 2 回ずつ実施した［シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg の併用投与及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用したときの 1 回目（単回投与）及び 3 回目（反復投与）投与後］。加えて、コホート 3 の患者を対象に、最高用量であるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与時の血漿中シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットを測定するための経時採血を 2 回実施した（1 回目及び 3 回目投与後）（ステージ 3)。ERT 既治療被験者（コホート 1）11 例及び ERT 未治療被験者（コホート 3）6 例の歩行可能な成人ポンペ病患者のノンコンパートメント解析結果が得られている。また、本試験では、歩行可能な全コホートを対象に 24 ヵ月後に血漿中シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット測定のためのスパースサンプリングを実施した。これらの結果を用いた PopPK 解析については、モデリング及びシミュレーション報告書に記載する（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final)。本試験の血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度についてはバイオアナリシス中間報告書に記載する（Module 5.3.1.4.32, AMH826EL-158263-A Interim Bioanalytical Report No. 01)。試験は継続中であり、最終報告書は試験終了後に作成される。血漿中ミグルスタットの濃度についてはバイオアナリシス報告書に記載する（Module 5.3.1.4.27, [redacted]-16087-RPT04404)。

Signature peptide T09 で評価したシパグルコシダーゼ アルファを単回漸増投与したときの血漿中総 GAA タンパク質の平均血漿中濃度プロファイルは、投与開始 4 時間後（静脈内投与終了時）に C_{max} に達した後、二相性に消失し、投与 24 時間後までに LLOQ 付近又は LLOQ 未満となった。（Module 2.7.1, Section 1.8.1）。ステージ 1 でシパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を単回漸増投与したときの血漿中総 GAA タンパク質の曝露量は用量依存的に増加した（図 2.7.2-13）。

図 2.7.2-13　ERT 既治療被験者（ステージ 1）にシパグルコシダーゼ アルファを単独投与したときの signature peptide T09 を用いて測定した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル

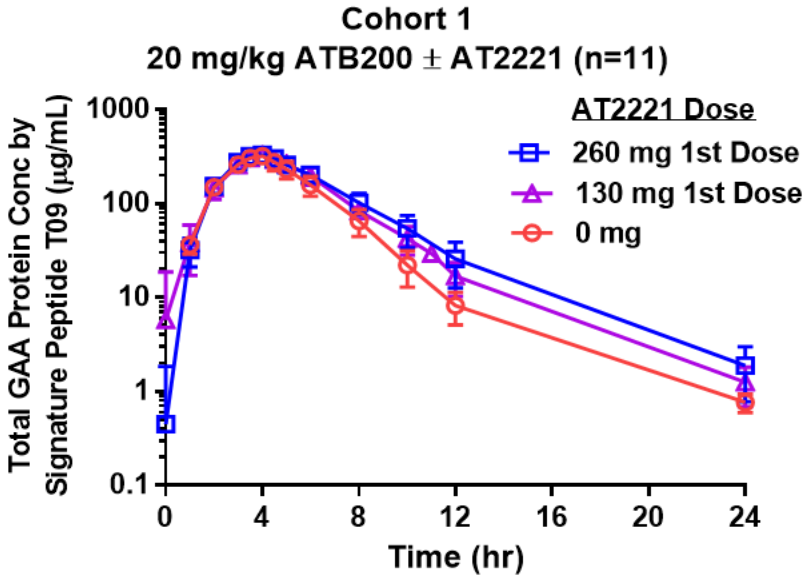


Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Figure 3 and Table 14.4.1

Signature peptide T09 で評価したコホート 1 及びコホート 3 の血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータの概要を表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に示す。t_{max} の中央値は、すべての投与量及びコホートで同様であり、シパグルコシダーゼ アルファの投与に要する時間に一致して約 4 時間であった。ステージ 1 でシパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg を単独で単回漸増投与した時の曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量依存的に増加した。ステージ 1 では用量増加に伴って $t_{1/2\alpha}$ が延長し、それに応じて血漿 CL が低下した。この主な原因としては後半の時点でも測定可能な濃度が検出されたためと考えられた（図 2.7.2-13）。

ステージ 2 で、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg 併用及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg 併用を単回投与したとき、signature peptide T09 を用いて測定した血漿中総 GAA タンパク質濃度はミグルスタットの用量依存的に増加した（図 2.7.2-14）。すなわち、ミグルスタット併用下で、初期分布相に用量依存的な総 GAA タンパク質濃度の増加が認められた。

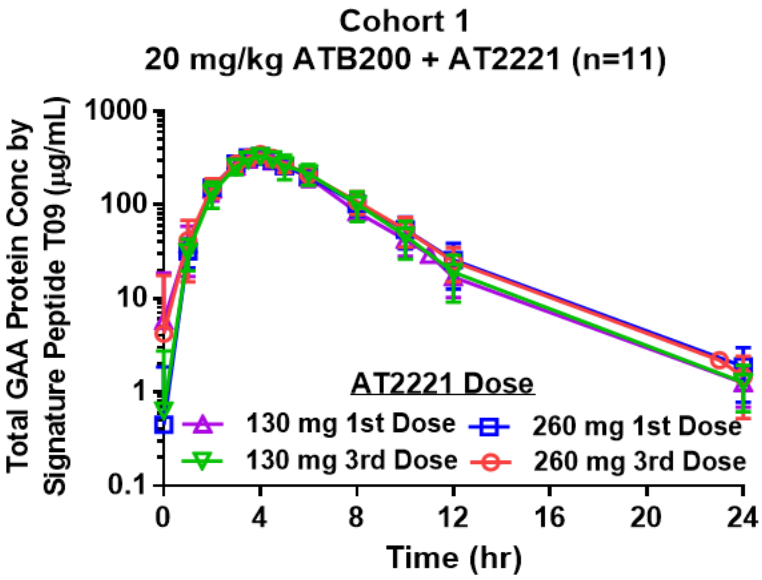
図 2.7.2-14　　ERT 既治療被験者（ステージ 1 及び 2）にミグルスタット併用及び非併用でシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; n = number of subjects
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Figure 4 and Table 14.4.1

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg 併用及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg 併用投与では、単回（1 回目）及び反復（3 回目）いずれにおいても signature peptide T09 を用いて測定した血漿中総 GAA タンパク質濃度はミグルスタットの用量依存的に増加することが示された（図 2.7.2-15）。

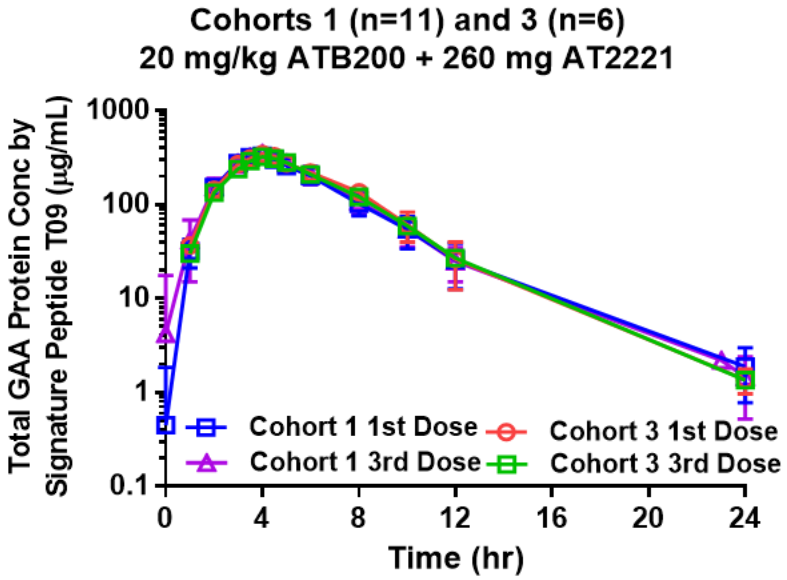
図 2.7.2-15　ERT 既治療被験者（ステージ 2）にシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタットを 130 又は 260 mg/kg で単回（1 回目）及び反復（3 回目）併用投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; n = number of subjects
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Figure 5 and Table 14.4.1

歩行可能な ERT 既治療及び ERT 未治療被験者に、臨床用量であるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与したときの signature peptide T09 で評価した総 GAA タンパク質濃度のプロファイルは類似していた（図 2.7.2-16）。

図 2.7.2-16　ERT 既治療及び未治療被験者（ステージ 2 及び 3、コホート 1 及び 3）にシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を単回（1 回目）及び反復（3 回目）併用投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度プロファイル



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; n = number of subjects
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Figure 6 and Table 14.4.1

シパグルコシダーゼ アルファの投与開始 1 時間前にミグルスタットを投与すると、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg の単独投与に比べて AUC が増大したが、C_{max} に影響は認められなかった（表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9）。図 2.7.2-14 に示すとおり、signature peptide T09 を用いて測定した部分的な曝露量の指標である $AUC_{tmax\text{-}24h}$ は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比較して、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与で最大となり（$AUC_{tmax\text{-}24h}$ の幾何平均の増加量：43.6%、表 2.7.2-8）、増加の程度は比較的小さいもののミグルスタット 130 mg 併用下でも増加が認められた（27.7%の増加）。$t_{1/2}$ も併用投与後に顕著に延長し、1 回目の 130 mg 併用投与時に 26.7%、1 回目の 260 mg 投与時に 47.7%増加した（表 2.7.2-8）。この結果に一致して、血漿 CL はミグルスタット 130 及び 260 mg 併用投与時の 1 回目でそれぞれ 15.5%及び 26.8%減少した。（表 2.7.2-8）。投与間隔が隔週であり、$t_{1/2}$ が短いことを考慮すれば、ミグルスタット 130 又は 260 mg の併用下での 1 回目及び 3 回目投与後の曝露量に差がみられず、蓄積性がみられないことは妥当である。コホート 1 とコホート 3 での曝露量は類似していた（表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9）。

表 2.7.2-8　　ERT 既治療被験者（コホート 1）にシパグルコシダーゼ アルファ単独又はミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファを併用投与したときの signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度の PK パラメーターATB200-02 試験

Treatment Group (N)	**C_{max} [a] (µg/mL)**	**t_{max} [b] (h)**	**AUC_{0-t} [a] (µg·h/mL)**	**$AUC_{tmax-24h}$ [a] (µg·h/mL)**	**AUC_{0-inf} [a] (µg·h/mL)**	**$t_{1/2\alpha}$ [c] (h)**	**CL_T [c] (L/h)**
Cipaglucosidase alfa 5 mg/kg (10)	58.4 (19.1)	4.00 (3.00 - 4.10)	208 (18.1)	107 (27.1)	209 (18.0)	1.1 (11.3)	2.17 (17.0)
Cipaglucosidase alfa 10 mg/kg (11)	135 (18.3)	4.00 (3.50 - 4.00)	533 (23.7)	288 (25.3)	537 (23.9)	1.3 (9.10)	1.66 (22.4)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg (11)	325 (13.5)	4.00 (3.50 - 4.00)	1405 (16.2)	837 (19.4)	1410 (15.9)	1.5 (9.2)	1.27 (17.8)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 130 mg 1st Dose (11)	329 (14.3)	4.00 (3.40 - 4.10)	1633 (17.2)	1069 (19.3)	1640 (16.9)	1.9 (10.6)	1.09 (18.8)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 130 mg 3rd Dose (11)	335 (15.4)	4.00 (3.40 - 4.30)	1666 (19.1)	1080 (20.9)	1677 (18.6)	1.9 (22.0)	1.07 (18.6)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 1st Dose (10)	339 (12.9)	4.00 (3.50 - 4.00)	1778 (17.6)	1202 (18.5)	1788 (17.2)	2.2 (19.1)	0.994 (21.8)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 3rd Dose (11)	345 (18.5)	3.90 (3.40 - 4.00)	1801 (19.9)	1203 (23.4)	1812 (20.8)	2.1 (15.9)	0.991 (22.4)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the concentration-time curve from t_{max} to 24 hours postdose; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = percentage coefficient of variation; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2\alpha}$ = alpha half-life, early distribution terminal elimination phase; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

[a] Geometric mean (CV%)
[b] Median (Minimum - Maximum)
[c] Arithmetic mean (CV%)

Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 12

表 2.7.2-9　　ERT 未治療被験者（コホート 3）に本併用投与したときの signature peptide T09 を用いて測定した血漿中総 GAA タンパク質濃度の PK パラメーターATB200-02 試験

Treatment Group (N)	**C_{max}[a] (µg/mL)**	**t_{max}[b] (h)**	**AUC_{0-t}[a] (µg·h/mL)**	**$AUC_{tmax-24h}$[a] (µg·h/mL)**	**AUC_{0-inf}[a] (µg·h/mL)**	**$t_{1/2\alpha}$[c] (h)**	**CL[c] (L/h)**
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 1st Dose (6)	342 (16.4)	4.00 (4.00 - 4.00)	1854 (18.2)	1235 (21.7)	1857 (18.3)	2.17 (14.5)	0.740 (25.0)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 3rd Dose (6)	323 (12.8)	4.10 (4.00 - 4.50)	1772 (17.3)	1153 (18.7)	1774 (17.4)	2.2 (9.60)	0.768 (25.4)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the concentration-time curve from t_{max} to 24 hours postdose; CL = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = percentage coefficient of variation; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2\alpha}$ = alpha half-life, early distribution terminal elimination phase; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

[a] Geometric mean (CV%)
[b] Median (Min - Max)
[c] Arithmetic mean (CV%)

Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 13

シパグルコシダーゼ アルファの PK の統計解析

Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度を、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量を評価するための主要な測定項目とした。Signature peptide T50 で評価した血漿中総 GAA タンパク質を、本 FIH 試験（ATB200-02 試験）で新たな高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を確認するための副次的な測定項目とした。血漿中総タンパク質濃度（n = 1067）について、signature peptide T50 と T09 との平均濃度の差は 2.29 ± 5.49 µg/mL、p = 0.675 であった（Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.10a）。この signature peptide T09 と T50 の濃度のわずかな差は有意ではなく、signature peptide T09 による総タンパク質濃度測定法に問題のないことが確認された。

シパグルコシダーゼ アルファの用量比例性を評価するため、5、10 及び 20 mg/kg で単回投与後（ステージ 1）の PK パラメータを用いてパワー分析（Hummel et al. 2009）を実施した。C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{tmax\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何 LSM に基づき、傾き及びその 90% CI の上限・下限を推定した。全パラメータで 90% CI の下限が 1 よりも大きかったことから、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量は用量の増加比を上回って増加することが示唆された（表 2.7.2-10）。

表 2.7.2-10　　シパグルコシダーゼ アルファを 5、10 及び 20 mg/kg で単回漸増投与したときの用量比例性のパワー分析

PK Parameter	Slope	Lower 90% CI	Upper 90% CI
C_{max} (µg/mL)	1.24	1.15	1.33
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	1.38	1.28	1.48
$AUC_{tmax\text{-}24h}$ (µg·h/mL)	1.48	1.36	1.61
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	1.38	1.28	1.48

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time, $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from time to reach the maximum observed concentration to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.9a

ステージ 2 で signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg を併用及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用投与したとき、ミグルスタットの用量増加にともない増加した（図 2.7.2-15）。ミグルスタット併用下で初期分布相での用量依存的な総 GAA タンパク質濃度の増加がみられた。

ANOVA の結果を表 2.7.2-11 に示す。ANOVA により、signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{tmax\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について、各投与レジメンでの LSM 比（推定値）を算出した。90%CI の上限及び下限の 80%～125%については許容可能な変動範囲内であると考えられる。

表 2.7.2-11　Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータを用いた各投与レジメンの比較（ANOVA）

Comparison of Interest	Signature Peptide PK Parameter Point Estimate (Lower 90% CI, Upper 90% CI)			
Test/Reference [a]	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·h/mL)	$AUC_{tmax-24h}$ (µg·h/mL)	AUC_{0-inf} (µg·h/mL)
B/A	101.3 (96.9, 105.9)	116.2 (111.6, 121.1)	127.7 (120.6, 135.2)	116.3 (111.9, 120.9)
D/A	106.1 (101.4, 111.1)	128.9 (123.5, 134.5)	146.0 (137.6, 154.9)	129.1 (124.0, 134.4)
F/A	105.3 (91.0, 121.7)	132.0 (111.0, 156.9)	147.5 (120.0, 181.4)	131.7 (110.9, 156.3)
C/B	101.8 (96.6, 107.4)	102.0 (97.9, 106.4)	101.0 (97.7, 104.4)	102.2 (98.4, 106.2)
D/B	105.0 (100.7, 109.5)	110.8 (104.6, 117.3)	114.1 (107.5, 121.1)	110.9 (105.2, 116.9)
E/C	103.0 (97.9, 108.4)	108.0 (101.3, 115.3)	111.4 (103.2, 120.3)	108.1 (101.9, 114.7)
E/D	98.2 (95.3, 101.1)	97.7 (93.8, 101.7)	96.5 (92.3, 100.9)	97.8 (94.4, 101.3)
F/D	100.8 (88.6, 114.6)	104.3 (88.8, 122.5)	102.8 (85.9, 122.9)	103.9 (88.6, 121.8)
G/E	93.4 (80.8, 108.0)	98.4 (83.4, 116.2)	95.8 (79.4, 115.7)	97.9 (82.5, 116.1)
G/F	94.4 (87.7, 101.5)	95.5 (92.7, 98.4)	93.4 (90.7, 96.1)	95.5 (92.7, 98.5)

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time); AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the concentration-time curve fromtime to reach the maximum observed concentration to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase; PK = pharmacokinetic; SP = signature peptide

[a] Test/Reference:
A = 20 mg/kg cipaglucosidase alfa alone, SP T09, Cohort 1
B = 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg miglustat, 1st Dose, SP T09, Cohort 1
C = 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg miglustat, 3rd Dose, SP T09, Cohort 1
D = 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat, 1st Dose, SP T09, Cohort 1
E = 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat, 3rd Dose, SP T09, Cohort 1
F = 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat, 1st Dose, SP T09, Cohort 3
G = 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat, 3rd Dose, SP T09, Cohort 3

Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.8

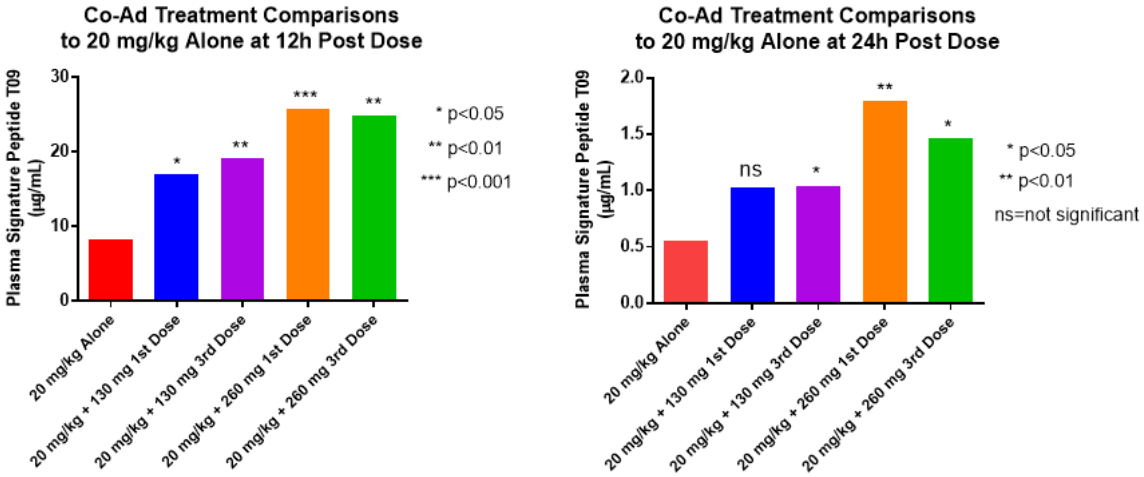
主な比較をそれぞれ以下に要約する。

- B/A：コホート 1 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 130 mg を併用投与したときの $AUC_{tmax-24h}$ はシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比較して有意に増加した。C_{max} 及びその他の AUC に有意差は認められなかった。
- D/A：コホート 1 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 260 mg を併用投与したときの AUC はシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比較して有意に増加した。C_{max} に有意差は認められなかった。
- F/A：コホート 3 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 260 mg を併用投与したときの AUC はコホート 1 のシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比較して有意に増加した。C_{max} に有意差は認められなかった。
- C/B：コホート 1 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 130 mg を併用投与したときの 1 回目及び 3 回目投与後の C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった。
- D/B：コホート 1 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 260 mg を併用投与したとき、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 130 mg の併用投与と比較して、1 回目投与後の C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった。

- E/C：コホート 1 でシパグルコシダーゼ アルファをミグルスタット 260 mg を併用投与したとき、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 130 mg の併用投与と比較して、3 回目投与後の C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった。
- E/D：コホート 1 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 260 mg を併用投与したときの 1 回目及び 3 回目投与後の C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった。
- F/D：コホート 1 及びコホート 3 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 260 mg を併用投与したとき、1 回目投与後の C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった。
- G/E：コホート 1 及びコホート 3 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 260 mg を併用投与したとき、3 回目投与後の C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった（CI の下限値が 79.4%であった $AUC_{tmax-24h}$ を除く）。
- G/F：コホート 3 でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 260 mg を併用投与したときの 1 回目及び 3 回目投与後の C_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった。

ミグルスタット併用時の血漿中総 GAA タンパク質の初期分布相における増加についてさらに検証するため、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始 12 及び 24 時間後の signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度の副次的解析を行った。シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg を併用投与したとき、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときに比べて投与開始 12 時間後に有意（$p < 0.05$ 又は $p < 0.01$）な血漿中総 GAA タンパク質濃度の増加が認められた。投与開始から 24 時間後でも、signature peptide T09 で評価したミグルスタット 130 mg 併用下で 3 回目投与後の血漿中総 GAA タンパク質濃度に統計学的に有意な増加が認められた（図 2.7.2-17）。ミグルスタット 260 mg 併用下では、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与と比べて、投与開始から 12 時間後に統計学的に非常に有意な（$p < 0.001$ 又は $p < 0.01$）血漿中総 GAA タンパク質濃度の増加が認められた。ミグルスタット 260 mg 併用時の投与開始から 24 時間後の血漿中総 GAA タンパク質濃度は、1 回目投与後では統計学的に非常に有意な増加（$p < 0.01$）が、3 回目投与後では有意な増加（$p < 0.05$）が認められた（図 2.7.2-17）。

図 2.7.2-17　　シパグルコシダーゼ アルファ投与開始 12 及び 24 時間後の血漿中総 GAA タンパク質濃度



Abbreviation: Co-Ad = co-administration; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.10b

24 ヵ月時点のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量の比較

24 ヵ月時点でコホート 1（11 例中 9 例）及びコホート 3（6 例中 5 例）の計 14 例を対象に、signature peptide T09 を用いた血漿中総 GAA タンパク質濃度を測定するためのスパースサンプリング採血を実施した。PopPK 解析で C_{max} 及び AUC を推定した。コホート 1 の 2 例（[redacted] 及び [redacted]）が 24 ヵ月時点の採血前に試験を中止し、コホート 3 の 1 例（[redacted]）は中間治験総括報告書のカットオフ時点までに 24 ヵ月に到達しなかったため、本解析に組み入れなかった。

表 2.7.2-12 に示したように、24 ヵ月時点の血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 及び AUC 推定値は、Visit 9（1 回目の本併用投与）及び Visit 11（3 回目の本併用投与）と類似していた。

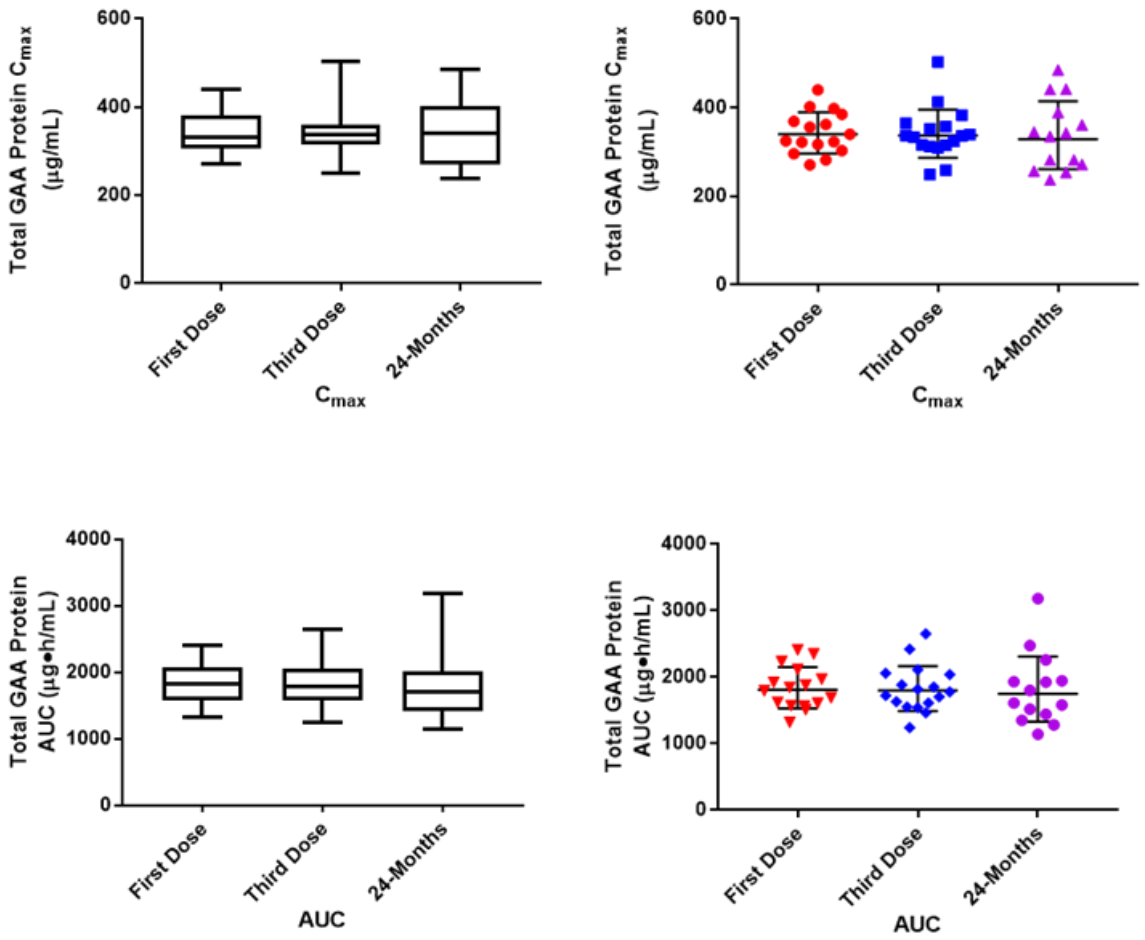
表 2.7.2-12　　24 ヵ月時点の C_{max} 及び AUC の 1 回目及び 3 回目投与後との比較（幾何平均値：%CV）

Time of Dose [a]	N	C_{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
Visit 9 (first dose) [b]	16	340 (13.9)	1813 (17.4)
Visit 11 (third dose) [b]	17	337 (17.1)	1798 (19.5)
24 Months [c]	14	329 (23.9)	1752 (30.9)

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics
[a] At clinical dose level, 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat
[b] Noncompartmental analysis
[c] Population PK analysis
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.3 and Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2

また、視覚的にも経時的な総 GAA タンパク質曝露量の類似性が確認できる（図 2.7.2-18）。

図 2.7.2-18　　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 及び AUC の箱ひげ図及び散布図

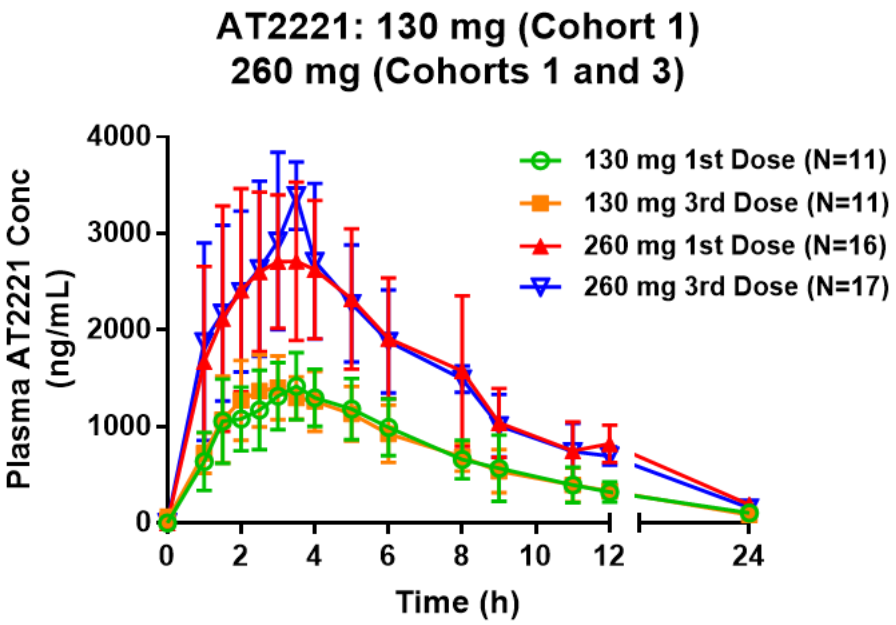


Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase; max = maximum; min = minimum
Note: Box plot provides median, first and third quartiles, and min-max.
Note: Scatter plot provides geometric mean, standard deviation, and individual subject values.
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.3; Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR; and Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2

ミグルスタットの PK

血漿中ミグルスタット濃度は用量依存的に増加した。130 及び 260 mg ともに 1 回目及び 3 回目（4 週間間隔）経口投与後のミグルスタット濃度推移は類似していた（図 2.7.2-19）。ミグルスタットの吸収は二相性であり、投与後 1.5 時間は速やかな吸収を示し、以降はより緩やかに吸収され、投与 4 時間後までに C_{max} に達した。また、血漿中ミグルスタット濃度は二相性の消失を示した。

図 2.7.2-19　　ミグルスタットを 130 及び 260 mg で投与したときの 1 回目及び 3 回目投与後の平均血漿中ミグルスタット濃度（標準偏差）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; N = number of subjects
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Figure 9 and Table 14.4.3

PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は用量依存的に増加し、ミグルスタット 130 mg の 1 回目及び 3 回目投与後、並びにミグルスタット 260 mg の 1 回目及び 3 回目投与後の PK パラメータは類似していた。いずれの投与でも投与後 1～5 時間で C_{max} に達し（t_{max} の中央値は約 3 時間）、$t_{1/2\beta}$ は約 6 時間であった。どの投与でも CL/F は約 10 L/h で一致していた。ミグルスタットは組織コンパートメントに良好に分布していた（Vz/F は約 90 L）。歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）と ERT 未治療被験者（コホート 3）では、血漿中ミグルスタット曝露量及びその他の PK パラメータは概ね類似していた。両コホートのデータを併合しても PK パラメータの平均値に顕著な差は認められなかった（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-13　　血漿中ミグルスタットの PK パラメーターコホート 1、3 及びそれらを併合

Treatment Group (N)	Cohort	C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	AUC_{0-t}[a] (ng·h/mL)	AUC_{0-inf}[a] (ng·h/mL)	$t_{1/2\beta}$[c] (h)	CL/F[c] (L/h)	Vz/F[c] (L)
Miglustat 130 mg 1st Dose (11)	1	1527 (26.0)	3.47 (1.52 - 5.00)	11759 (29.9)	12611 (24.6)	6.13 (18.9)	10.5 (21.5)	93.4 (31.1)
Miglustat 130 mg 3rd Dose (11)	1	1505 (23.9)	3.00 (1.50 - 4.00)	11946 (24.6)	12880 (25.7)	6.41 (28.6)	10.3 (21.7)	96.3 (38.6)
Miglustat 260 mg 1st Dose (10)	1	2665 (31.8)	3.99 (1.98 - 5.00)	22860 (33.4)	24695 (33.8)	6.51 (16.2)	10.9 (27.5)	103.3 (31.9)
Miglustat 260 mg 3rd Dose (11)	1	3089 (28.8)	3.00 (0.92 - 4.05)	23492 (30.0)	24938 (30.6)	5.97 (18.1)	10.8 (18.1)	93.9 (35.2)
Miglustat 260 mg 1st Dose (6)	3	3632 (23.0)	2.01 (0.95 - 3.00)	25933 (11.6)	27203 (11.0)	5.61 (21.0)	9.61 (11.7)	78.1 (24.2)
Miglustat 260 mg 3rd Dose (6)	3	3000 (17.5)	2.60 (2.00 - 3.00)	24413 (18.8)	25735 (16.5)	5.77 (17.8)	10.2 (15.1)	86.3 (28.4)
Miglustat 260 mg 1st Dose (16)	Combined	2993 (30.6)	3.00 (0.95 - 5.00)	23967 (26.4)	25607 (26.6)	6.17 (18.6)	10.4 (24.0)	93.8 (32.5)
Miglustat 260 mg 3rd Dose (17)	Combined	3057 (29.1)	3.00 (0.92 - 4.05)	23813 (25.9)	25217 (25.8)	5.91 (17.5)	10.6 (22.4)	91.2 (32.6)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; CL/F = apparent clearance following oral dosing; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2\beta}$ = beta half-life, terminal phase half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; Vz/F = terminal phase volume of distribution following oral administration

[a] Geometric mean (CV%)
[b] Median (Min - Max)
[c] Arithmetic mean (CV%)

Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 16

ミグルスタットの PK の統計解析

ミグルスタットの用量比例性を評価するため、ステージ 2 の 130 及び 260 mg を反復漸増投与したときのパラメータのパワー分析（Hummel et al. 2009）を実施した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何 LSM に基づき、傾き及び 90% CI の上限・下限を推定した。全パラメータで 90%CI は 1 を含んでおり、ミグルスタットの用量比例的な曝露の増加が示された（表 2.7.2-14）。

表 2.7.2-14　　ミグルスタット 130 及び 260 mg を反復漸増投与したときの用量比例性（パワー分析）

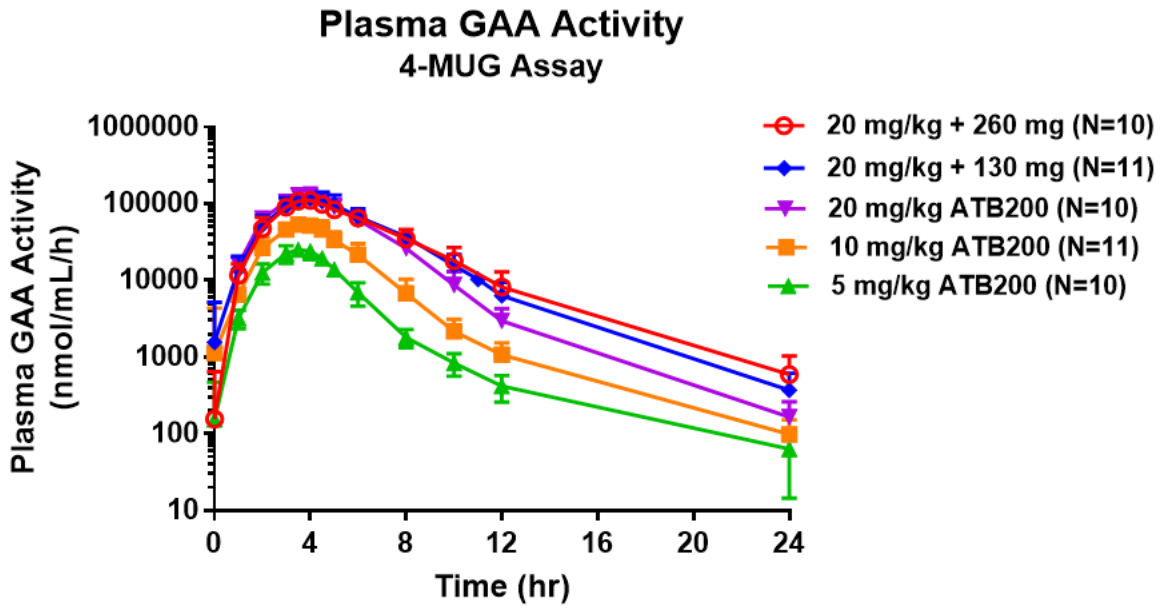
PK Parameter	Slope	Lower 90% CI	Upper 90% CI
C_{max} (ng/mL)	0.926	0.71	1.14
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	0.968	0.78	1.16
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	0.962	0.77	1.15

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; PK = pharmacokinetic
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.9b

シパグルコシダーゼ アルファの GAA 活性

血漿中総 GAA タンパク質濃度と同様に、ステージ 1（シパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg 単回漸増投与）及びステージ 2（シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg をミグルスタットの用量を漸増し反復併用投与）で、血漿中 GAA 活性は用量依存的に増加し、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与に比して、ミグルスタットの併用により初期分布相から用量依存的な増加が認められた（図 2.7.2-20）。

図 2.7.2-20　　ERT 既治療被験者での血漿中 GAA 活性（平均値±標準偏差）



Abbreviations: 4-MUG = 4-methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; N = number of subjects
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 14.4.2

GAA 活性についても総 GAA タンパク質濃度と類似の傾向が示され、ステージ 1 のシパグルコシダーゼ アルファ単回漸増投与後の GAA 活性は、C_{max} 及び AUC ともに用量依存的に増加した。また、ミグルスタット 130 及び 260 mg の併用により、ステージ 2 での分布相で用量依存的な増加が認められた。ミグルスタット 260 mg 併用では、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与に比して $AUC_{tmax\text{-}24h}$ 及び $t_{1/2\alpha}$ がそれぞれ 30.1%及び 42.9%増加した。本併用投与したときの ERT 未治療被験者（コホート 3）での GAA 活性のプロファイルは、歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）と類似していた。GAA 活性の要約を表 2.7.2-15 に示す。また、PD 解析の結果を Section 3.6 に示す。

表 2.7.2-15　　血漿中 GAA 活性の要約（コホート 1 及び 3）

Treatment Group (N)	C_{max}[a] (nmol/mL/h)	t_{max}[b] (h)	$AUC_{0\text{-}t}$[a] (h·nmol/mL/h)	$AUC_{tmax\text{-}24h}$[a] (h·nmol/mL/h)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (h·nmol/mL/h)	$t_{1/2\alpha}$[c] (h)
Cipaglucosidase alfa 5 mg/kg (10)	25579 (15.2)	3.50 (3.00 - 3.98)	96811 (20.0)	56770 (27.8)	96823 (20.0)	1.1 (8.6)
Cipaglucosidase alfa 10 mg/kg (11)	54818 (22.2)	3.50 (2.97 - 4.00)	230925 (29.6)	142355 (31.3)	230928 (29.6)	1.3 (11.4)
cipaglucosidase alfa 20 mg/kg (10)	131460 (21.3)	3.50 (3.47 - 4.00)	586201 (20.9)	363213 (20.4)	586230 (20.9)	1.4 (9.8)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 130 mg 1st Dose (11)	109678 (23.5)	3.48 (2.97 - 4.00)	627892 (24.9)	450324 (25.6)	628151 (24.9)	1.8 (13.9)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 130 mg 3rd Dose (11)	110810 (17.2)	3.52 (3.20 - 4.00)	611982 (25.7)	429849 (30.7)	612274 (25.7)	1.8 (18.5)
cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 1st Dose (10)	108836 (20.5)	3.49 (3.47 - 4.00)	608180 (23.7)	440823 (25.3)	608985 (23.8)	2.0 (21.6)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 3rd Dose (11)	119624 (25.7)	3.57 (3.35 - 4.00)	670754 (29.4)	472479 (30.3)	671575 (29.4)	2.1 (16.9)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 1st Dose (5)	132400 (14.3)	3.97 (3.47 - 4.00)	762484 (22.0)	547740 (24.6)	763146 (22.0)	2.0 (10.2)
Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg + miglustat 260 mg 3rd Dose (6)	105842 (15.4)	3.66 (3.50 - 3.98)	638984 (18.1)	467598 (21.8)	639644 (18.1)	2.1 (11.3)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from t_{max} to 24 hours postdose; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = percentage of coefficient of variation; GAA = human acid α-glucosidase; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects enrolled; $t_{1/2\alpha}$ = alpha half-life, early distribution terminal elimination phase; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

[a] Geometric mean (CV%)
[b] Median (Min - Max)
[c] Arithmetic mean (CV%)

Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Table 18

本試験の結論：

- FIH 試験である ATB200-02 試験で、シパグルコシダーゼ アルファの PK は十分に明らかにされ、20 mg/kg の臨床用量が安全かつ有効であることが確認された。

- 歩行可能な ERT 既治療被験者で、酵素安定化剤であるミグルスタットは、臨床用量の 260 mg でシパグルコシダーゼ アルファの初期分布相（t_{max} から投与後 24 時間）での曝露量を 43.6%増加させた。さらに、signature peptide T09 で評価した投与開始から 12 及び 24 時間後までの血漿中総 GAA タンパク質濃度の平均値を、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与を比較したところ、部分的な曝露量の増加は統計学的に非常に有意であった。さらに、本併用投与したときの $t_{1/2\alpha}$ は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 単独投与に比べて 47.7%増加した。この増加により酵素安定化剤であるミグルスタットによりシパグルコシダーゼ アルファの濃度が増加し、組織コンパートメントへの取り込みが改善することが確認された。これらの結果は、グリコーゲン減少及び筋力の改善を示した非臨床試験結果と一致している。
- Signature peptide T09 で評価した 5、10 及び 20 mg/kg 投与後の血漿中総 GAA タンパク質の曝露量は用量比例性をやや上回って増加した。平均ミグルスタット曝露量は 130～260 mg で用量比例的に増加した。
- Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度及びミグルスタット濃度はいずれも投与 24 時間後までにほぼ消失したことから、1 回目及び 3 回目投与後の平均曝露量の差は統計学的に有意ではなく、蓄積性のないことが示された。
- Signature peptide T09 及び T50 で評価した総 GAA タンパク質濃度は統計学的に有意な差はなく、今後の臨床試験では signature peptide T09 での分析法をシパグルコシダーゼ アルファの分析法とした。
- シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用投与について、ERT 未治療被験者と ERT 既治療被験者で類似の PK が得られた。
- ミグルスタット 130 及び 260 mg 投与後の血漿中ミグルスタット濃度は用量比例性を示した。
- 血漿中 GAA 活性の曝露量は、総 GAA タンパク質濃度の曝露量と同様の傾向を示した。
- 24 ヵ月時点の血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 及び AUC 推定値は、Visit 9（1 回目の本併用投与）及び Visit 11（3 回目の本併用投与）と類似していた。

2.2.1.2　対照試験での薬物動態

2.2.1.2.1　ATB200-03 試験

試験の標題：

遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）静脈内投与とプラセボ経口投与と比較する第 3 相無作為化二重盲検比較試験

試験のデザイン：

本試験は、ALGLU による ERT 既治療又は ERT 未治療被験者を対象とした本併用を ALGLU/プラセボ投与と比較する二重盲検、無作為化、多施設共同、国際共同試験であった。

シパグルコシダーゼ アルファの用量は 20 mg/kg で、4 時間かけて隔週で点滴静脈内投与した。ミグルスタットの用量は、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の被験者では 195 mg（65 mg 経口カプセルを 3 カプセル）、体重 50 kg 以上の被験者では 260 mg（65 mg 経口カプセルを 4 カプセル）であった。ミグルスタットは、シパグルコシダーゼ アルファの各投与の 1 時間前に経口投与した。

本試験には、最長 30 日間のスクリーニング期間、12 ヵ月間の投与期間及び 30 日間の安全性追跡調査期間が含まれた。SARS-CoV-2（COVID-19）に関連する隔離、移動制限及び感染リスクのため来院できなかった被験者は、12 ヵ月を超えて本試験に参加した。本試験を完了した被験者は、別のプロトコルである ATB200-07 試験で本併用の非盲検下継続投与試験を選択できた。組み入れ基準に合致した被験者は、2：1 の比で本併用又は ALGLU/プラセボのいずれかに無作為に割り付けられ、ERT 治療歴（ERT 既治療及び ERT 未治療）及びベースライン時の 6 分間歩行距離（6MWD）（75 m 以上 150 m 未満、150 m 以上 400 m 未満及び 400 m 以上）で層別化された。

治験薬投与の来院は試験期間を通じて隔週とした。初期の安全性モニタリングの評価（臨床検査）は、最初の 6 週間の投与来院時に実施した。有効性、安全性及びその他の評価のための来院を約 3 ヵ月ごとに設定し、これらの評価は 2 日以上にわたる場合もあった。PK 測定のための試料採取を除くすべての評価及び手順は、治験薬投与前に実施した。試験実施中に COVID-19 のパンデミックが発生し、隔離、移動制限及び感染リスクにより来院及び臨床検査の実施に支障が出た。定期的な投与を継続するために、可能な被験者にはできる限り自宅での投与が認められた。Week 26、38 又は 52 の評価予定日付近で投与できなかった場合、試験評価実施前におけるキャッチアップの投与の要否及び必要投与回数を判断するため、個別に申請者と協議した。COVID-19 を含むいずれかの理由により 5 回以上連続して投与できなかった場合、当該被験者は治験実施計画書からの逸脱例とした。COVID-19 のため中止した被験者は、申請者の承認の上で ATB200-07 試験の適格例とした。

有効性の評価には、筋損傷（CK）及び疾患基質（尿中 Hex4）のバイオマーカーの測定を含めた。ERT 既治療被験者を対象に、PopPK 解析用の血漿中総 GAA タンパク質濃度及びミグルスタット濃度を測定するためのスパースサンプリングを実施した。また、総 GAA タンパク質及びミグルスタットの PK プロファイルを明らかにするため、ERT 未治療被験者を対象に経時採血を実施した。全被験者（ERT 既治療及び ERT 未治療被験者）を対象に、消失相の GAA 活性を評価した。安全性の評価では、注入に伴う反応を含む有害事象、臨床検査（血液生化学的、血液学的及び尿検査）、バイタルサイン、体重測定を含む理学的検査、心電図及び免疫原性のモニタリングを実施した。また、併用薬及び非薬物療法についても記録した。

被験者の内訳及び人口統計学的特性

本併用投与を受けた被験者の PK/PD 解析には、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験の成人ポンペ病患者から得られた併合データを含めた。すなわち、ATB200-02 試験の 17 例及び ATB200-

03 試験の 79 例（合計 96 例）を PK/PD 解析に含めた。人口統計学的データの要約を表 2.7.2-16 に示す。

表 2.7.2-16　　PopPK 解析に含めた被験者の内訳及び人口統計学的特性

Demographic Measurement	**Study ATB200-02 (n = 17)**	**Study ATB200-03 (n = 79)**	**Combined (n = 96)**
Age: Mean (range) yrs	49.4 (24.0-66.0)	47.4 (19.0-74.0)	47.8 (19.0-74.0)
Weight: Mean (range) kg	82.3 (51.4-116)	72.8 (40.1-109)	74.5 (40.1-116)
Sex: F/M (%)	7 (41.2)/10 (58.8)	44 (55.7)/35 (44.3)	51 (53.1)/45 (46.9)
Race: W/B/A/Missing (%)	9 (52.9)/0 (0.0)/0 (0.0)/8 (47.1)	70 (88.6)/0 (0.0)/5 (6.3)/4 (5.1)	79 (82.3)/0 (0.0)/5 (5.2)/12 (12.5)
ERT-experienced (%)	11 (64.7)	60 (75.9)	71 (74.0)
ERT-naïve (%)	6 (35.3)	19 (24.1)	25 (26.0)

Abbreviations: A=Asian; B=Black or African American; ERT = enzyme replacement therapy; F=Female; M=Male; n = number of subjects; PK = pharmacokinetic; W=White
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table S3 and Table S4

また、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボ投与を受けた成人ポンペ病患者 35 例（女性 17 例及び男性 18 例）も PK/PD 解析の対象に含めた。平均年齢（範囲）及び体重（範囲）はそれぞれ 44.7（22.0～66.0）歳及び 78.3（40.5～134）kg であった。35 例中 29 例（82.9%）が白人であり、1 例（2.9%）が黒人、5 例（14.3%）がアジア人であった。27 例（77.1%）が ERT 既治療であり、8 例（22.9%）が ERT 未治療であった（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table S5 and Table S6）。

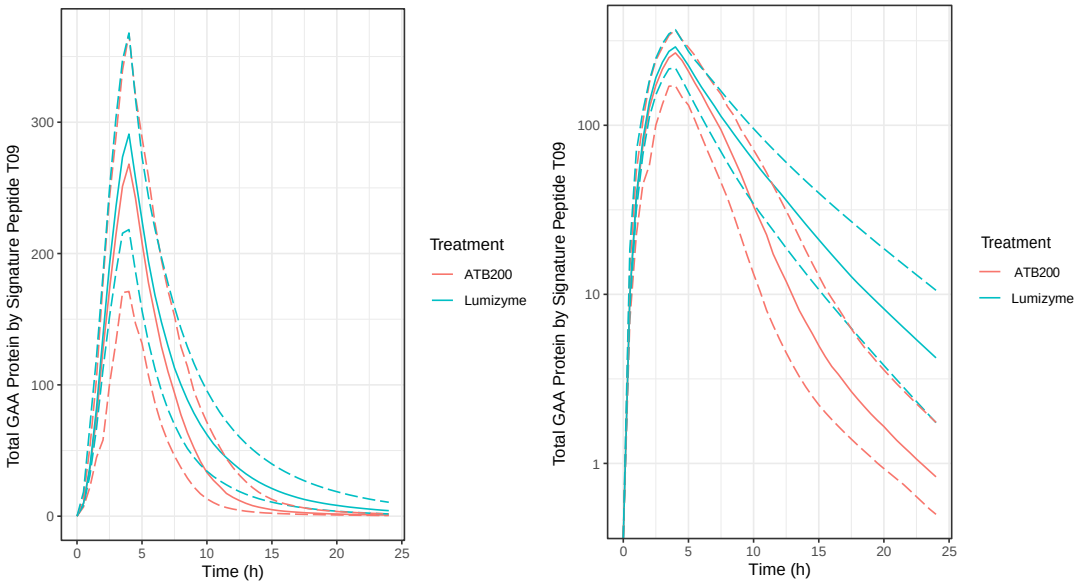
結果

PopPK 解析－ERT

シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU について、Day 1 及び Day 364 のスパースサンプリングで得た signature peptide T09 濃度で評価した血漿中総 GAA タンパク質濃度の予測値の中央値（5 及び 95 パーセンタイル）をそれぞれ図 2.7.2-21 及び図 2.7.2-22 に示す。投与時期が異なることによる曝露量のばらつきを考慮し、CL に時期間変動を組み込んだ。PopPK モデルから得た個々のパラメータの推定値を用いて、曝露量をシミュレートした。Day 1 において、線形スケール（図 2.7.2-21 の左パネル）では、血漿中総 GAA タンパク質濃度は両薬剤ともおおよそ投与終了時（4 時間）に C_{max} に達し、投与後 24 時間までには LLOQ 付近まで消失した。両薬剤の消失相は、対数スケールで比較可能である（図 2.7.2-21 の右パネル）。総 GAA タンパク質濃度の予測値の中央値は、初期分布相でシパグルコシダーゼ アルファの方が ALGLU よりも速やかな消失を示した。5 及び 95 パーセンタイルで示されるように、ばらつきは少ないか中程度であった。

図 2.7.2-22 に示すように Day 364 のプロファイルから、蓄積のないことが示された。

図 2.7.2-21　Signature peptide T09 で評価した Day 1 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数）

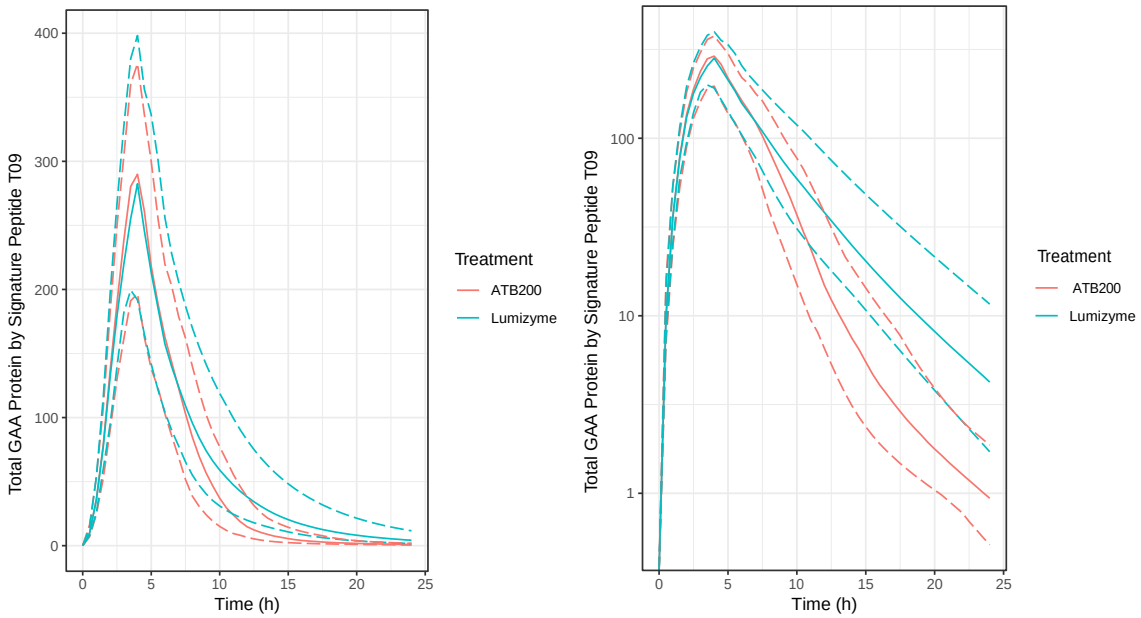


Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_Day1_Pooled.pdf

Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_Day1_Pooled_LogScale.pdf

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; GAA = human acid α-glucosidase; Lumizyme = alglucosidase alfa
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A1

図 2.7.2-22　Signature peptide T09 で評価した Day 364 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数）



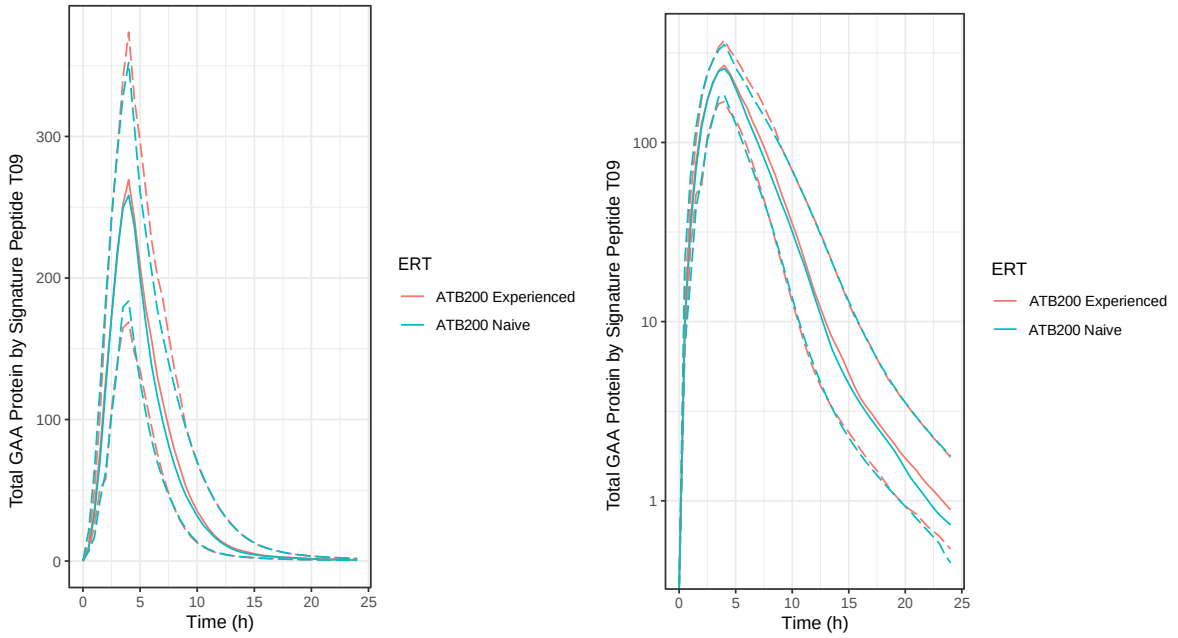
Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_OneYear_Pooled.pdf

Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_OneYear_Pooled_LogScale.pdf

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; GAA = human acid α-glucosidase; Lumizyme = alglucosidase alfa
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A2

シパグルコシダーゼ アルファについて、ERT 治療歴（既治療と未治療）ごとに Day 1 及び Day 364 のスパースサンプリングでの血漿中総 GAA タンパク質濃度の予測値の中央値（5 及び 95 パーセンタイル）を図 2.7.2-23 及び図 2.7.2-24 に示す。Day 1 の線形及び対数スケール（図 2.7.2-23）では両集団における 24 時間のプロファイルはほぼ同じであった。上記の治療群間の比較で観察されたように、5 及び 95 パーセンタイルに基づくと、両集団におけるばらつきは少ないか中程度であった。

図 2.7.2-23　ERT 治療歴別の signature peptide T09 で評価した Day 1 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数）



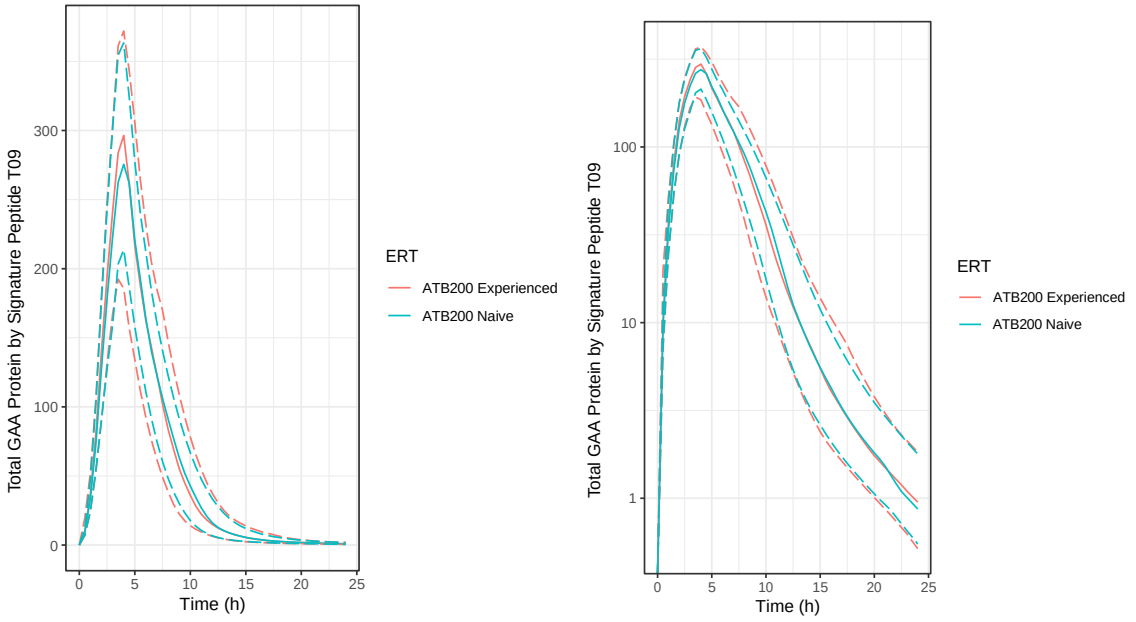
Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_Day1_ATB200_ERT.pdf

Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_Day1_ATB200_ERT_LogScale.pdf

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A3

ERT 既治療被験者で中央値のピークがわずかに高かったことを除き、図 2.7.2-24 に示すとおり、Day 364 でも治療歴の有無によらず血漿中総 GAA タンパク質濃度は類似していた。

図 2.7.2-24　ERT 治療歴別の signature peptide T09 で評価した Day 364 の血漿中総 GAA タンパク質濃度推移［中央値（実線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル（点線）］（左：線形、右：対数）



Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_OneYear_ATB200_ERT.pdf

Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/Exposures_OneYear_ATB200_ERT_LogScale.pdf

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A4

ERT 既治療及び ERT 未治療被験者にシパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU を投与したときの Day 1 及び Day 364 の AUC 及び C_{max} の平均値［変動係数の比（CV%）］を表 2.7.2-17 に示す。ERT 既治療被験者の平均 AUC は、ALGLU の投与を受けた被験者の方がシパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた被験者よりも Day 1 で 22%高く、Day 364 では 14%高かった。一方、C_{max} の平均値は両投与群間で同程度であった。ERT 未治療被験者では、平均 AUC は ALGLU の方が Day 1 では 38%、Day 364 では 35%高く、C_{max} の平均値も ALGLU の方が Day 1 では 25%、Day 364 では 24%高かった。ALGLU の平均 AUC は総じて高く、これは血漿からの消失が遅いために消失相の濃度が高くなっていることによると考えられる。また、シパグルコシダーゼ アルファは ALGLU に比べて組織への取り込みが多い可能性が考えられ、シパグルコシダーゼ アルファの分布を説明するには、線形 CL に加えて非線形 CL が必要であると考えられた。PopPK 解析では ALGLU のモデルについても非線形 CL を検討したがモデルは改善されなかったため、最終モデルには含めなかった。ATB200-03 試験で、ALGLU に比べてシパグルコシダーゼ アルファでは明らかな組織への取り込みの向上を示唆する結果が得られ、有効性の改善もみられたことから、シパグルコシダーゼ アルファの方が組織への取り込みが多いとする仮説が支持された。シパグルコシダーゼ アルファの全身曝露量は ALGLU よりもわずかに低いものの、筋組織内ではシパグルコシダーゼ アルファ曝露量の方が高いと考えることは妥当である。

ALGLU の C_{max} の平均値が ERT 未治療被験者で高くなったが、症例数が少なかったため（n = 7）ばらつきの大きいことが影響している可能性がある。投与群内及び ERT 被験者内における C_{max} 及び AUC の平均値は、Day 1 及び Day 364 で同程度であった。

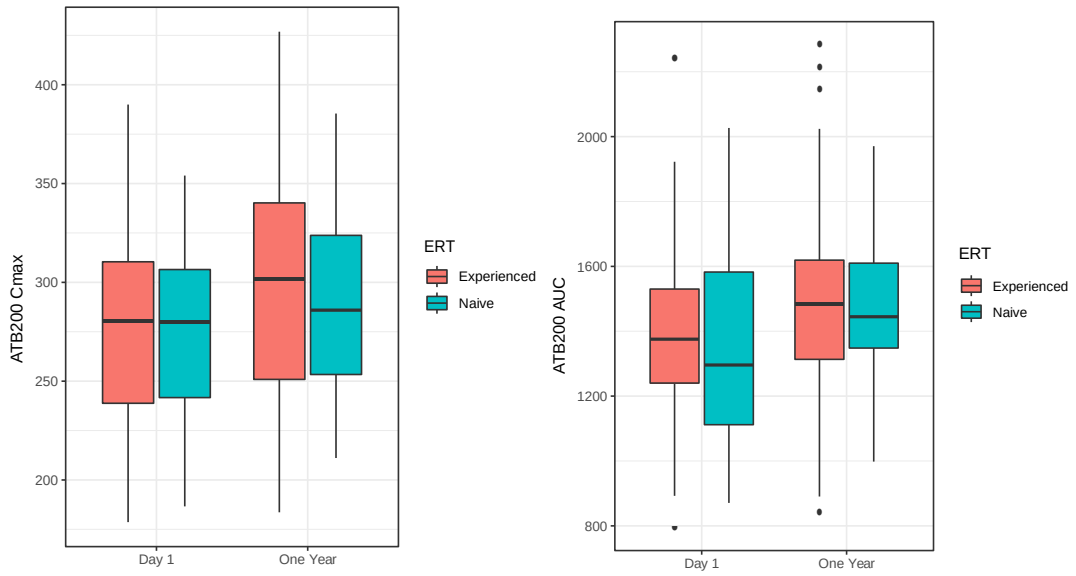
表 2.7.2-17　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者にシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU を投与したときの Day 1 及び Day 364 の C_{max} 及び AUC［平均値（CV%）］

Treatment	ERT Population (n [a])	Visit (Day)	AUC (µg·h/mL)	C_{max} (µg/mL)
Cipaglucosidase alfa	Experienced (56)	1	1395 (21.5)	280 (18.5)
Alglucosidase alfa	Experienced (26)	1	1700 (17.6)	289 (13.2)
Cipaglucosidase alfa	Experienced (44)	364	1476 (21.8)	296 (19.9)
Alglucosidase alfa	Experienced (21)	364	1688 (23.9)	283 (17.6)
Cipaglucosidase alfa	Naïve (18)	1	1343 (25.7)	273 (18.1)
Alglucosidase alfa	Naïve (7)	1	1859 (22.4)	342 (31.0)
Cipaglucosidase alfa	Naïve (16)	364	1457 (19.2)	290 (17.4)
Alglucosidase alfa	Naïve (7)	364	1964 (26.8)	359 (28.1)

Abbreviations: AUC = the area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation percentage; ERT = enzyme replacement therapy; PK = pharmacokinetics
[a] Total number of subjects with evaluable data for population PK analysis at study visit.
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2

シパグルコシダーゼ アルファに無作為割付けされた被験者を対象に、ERT 治療歴間（既治療対未治療）の曝露量を比較するための解析を実施した。ERT 治療歴別の C_{max} 及び AUC を図 2.7.2-25 に、ANOVA の結果を表 2.7.2-18 に示す。図 2.7.2-25 に示すとおり、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者での C_{max} 及び AUC の中央値は Day 1 及び Day 364 で同程度であった。

図 2.7.2-25　　ERT 未治療及び ERT 既治療被験者での Day 1 及び Day 364 の C_{max} 及び AUC



Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/ATB200_CMAX_Visit.pdf

Source code: exposuresIOV.R
Source graphic: ./deliv/figure/ATB200_AUC_Visit.pdf

Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy
Note: solid horizontal line = median; upper and lower ends of boxes = 1st and 3rd quartiles; vertical lines = one standard deviation; solid circles = outliers
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A5

C_{max} 及び AUC について、Day 1 及び Day 364 並びに両日を合わせた ERT 既治療被験者に対する ERT 未治療被験者での点推定値は 100%付近であり、90% CI の上限・下限は 80%～125%の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たした（表 2.7.2-18）。したがって、血漿中総 GAA タンパク質の曝露量は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で同等であると考えられた。

表 2.7.2-18　　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者の ANOVA の結果

Visit	PK Parameter	N [a]	Reference GeoLSM	Test GeoLSM	Point Estimate (%)	Lower 90% CI	Upper 90% CI
Day 1	C_{max} (µg/mL)	74	275	268	97.6	89.6	106.3
Day 364	C_{max} (µg/mL)	60	290	286	98.6	89.5	108.7
Combined	C_{max} (µg/mL)	134	280	274	98.0	90.5	106.2
Day 1	AUC (µg·h/mL)	74	1363	1301	95.5	86.0	106.1
Day 364	AUC (µg·h/mL)	60	1441	1431	99.3	89.3	110.4
Combined	AUC (µg·h/mL)	134	1381	1344	97.3	88.1	107.4

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; GeoLSM = geometric least squares mean; PK = pharmacokinetic(s)
[a] Total number of observations for each visit day: Day 1 = ERT-experienced (56) + ERT-naïve (18); Day 364 = ERT-experienced (44) + ERT-naïve (16); Combined = Day 1 (74) + Day 364 (60)
Source: 付録 4, 表 2.7.2-33

PopPK 解析－ミグルスタット

血漿中ミグルスタット曝露量について、Day 1 及び Day 364 の C_{max}（Day 1 は 2468 ng/mL、Day 364 は 2341 ng/mL）及び AUC（Day 1 は 20901 ng·h/mL、Day 364 は 20631 ng·h/mL）は同程度であった。0 次及び 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルでの PopPK 解析を実施した結果とこれまでに得られた結果との一貫性が認められた（付録 5、表 2.7.2-34）。

ERT 未治療被験者を対象とした部分的な PK の解析

ALGLU では、症例数が少なく、投与期の曝露量のばらつきが大きかったことから、ERT 未治療被験者での ALGLU の C_{max} 及び AUC を適切に特徴づけることは困難であった。しかし、シパグルコシダーゼ アルファの方が分布相の $t_{1/2}$ は 31%短く、CL は 32%大きかった。加えて、酵素安定化剤であるミグルスタットの影響により、シパグルコシダーゼ アルファでは部分的な $AUC_{tmax-24h}$ の平均値が 15%高くなった（表 2.7.2-19）。

表 2.7.2-19　Signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータ

PK Parameter	Cipaglucosidase Alfa (n = 12)	Alglucosidase Alfa (n = 4)
C_{max}[a] (µg/mL)	260 (18.4)	364 (66.7)
t_{max}[b] (h)	3.99 (3.00 - 5.67)	3.00 (2.00 - 4.00)
$AUC_{tmax-24h}$[a] (µg·h/mL)	1115 (28.0)	969 (25.4)
AUC_{0-t}[a] (µg·h/mL)	1264 (28.9)	1656 (38.6)
AUC_{0-inf}[a] (µg·h/mL)	1293 (26.8)	1661 (38.5)
$t_{1/2\alpha}$[c] (h)	1.9 (19.6)	2.5 (20.9)
CL[c] (L/h)	1.08 (18.4)	0.82 (24.6)
Body Weight[c] (kg)	74.7 (24.2)	71.9 (31.3)
Total Dose[c] (mg)	1489 (24.6)	1437 (31.3)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; $AUC_{tmax-24h}$ = area under the concentration-time curve from t_{max} to 24 hours postdose; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; GAA = human acid α-glucosidase; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects in the group; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2\alpha}$ = alpha half-life, early distribution terminal elimination phase; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration

[a] Geometric mean (CV%)
[b] Median (min - max)
[c] Arithmetic mean (CV%)

Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Table 53

ミグルスタットの吸収は良好であり、ほとんどの被験者で投与約 2～3 時間後に C_{max} に達した。ミグルスタットは循環血中から速やかに消失し、組織分布は良好であった（表 2.7.2-20）。$t_{1/2\beta}$ は 3.4～8.7 時間であった。

表 2.7.2-20　　血漿中ミグルスタットの PK パラメータ

PK Parameter	Miglustat (n = 12)
C_{max}[a] (ng/mL)	2768 (30.8)
t_{max}[b] (h)	3.04 (1.95 - 6.58)
AUC_{0-t}[a] (ng·h/mL)	20588 (36.8)
AUC_{0-inf}[a] (ng·h/mL)	23061 (34.8)
$t_{1/2\beta}$[c] (h)	6.0 (23.7)
CL/F[c] (L/h)	11.7 (25.9)
Vz/F[c] (L)	101.3 (36.7)
Body Weight[c] (kg)	74.7 (24.2)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; CL/F = total clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects in group; PK = pharmacokinetics; $t_{1/2\beta}$ = beta half-life, terminal phase half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration; Vz/F = apparent volume of distribution

[a] Geometric mean (CV%)
[b] Median (min - max)
[c] Arithmetic mean (CV%)

Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Table 54

本試験の結論：

- PopPK 解析
  - 初期分布相の曝露量は、シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた被験者で ALGLU の投与を受けた被験者よりも全体的に低かった。これは、ALGLU の PopPK モデルには標的組織における非線形 CL の組み込みが不要であったことにも関連する。
  - この結果は、循環血中でのミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化及び M6P 受容体を介したシパグルコシダーゼ アルファの細胞内への取り込みの改善と一貫性がある。
  - シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用投与したときの血漿中総 GAA タンパク質の曝露量は、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者で生物学的同等性の基準を満たした。
- ERT 未治療被験者を対象とした部分的な PK の解析
  - ERT 未治療被験者におけるシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK は十分に特徴づけられた。
  - 症例数が少なく、血漿中総 GAA タンパク質濃度のばらつきが非常に大きかったことから、ERT 未治療被験者での経時採血による ALGLU の曝露量（C_{max} 及び AUC）は十分に検討することができなかった。
  - ALGLU の $t_{1/2}$ はシパグルコシダーゼ アルファと比較可能であり、シパグルコシダーゼ アルファは $t_{1/2}$ が顕著に短く、血漿からの消失が速いことから、シパグルコシダーゼ アルファでの組織への取り込みの改善が示唆された。
  - シパグルコシダーゼ アルファは $AUC_{tmax-24h}$ が大きく、酵素安定化剤であるミグルスタ

ット併用による効果が確認された。
– 経時採血を実施した ERT 未治療被験者でのミグルスタットの PK と、ATB200-02 試験で得られた ERT 未治療被験者での PK との一貫性が認められた。

2.2.1.2.2 ATB200-07 試験

試験の標題：
遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした ATB200 静脈内投与と AT2221 経口投与を併用したときの長期安全性及び長期有効性を評価する第 3 相、非盲検、継続投与試験

試験のデザイン：
本試験は、ピボタル試験（ATB200-03 試験）を完了した成人 LOPD 患者を対象として本併用の長期安全性及び長期有効性を評価する進行中の多施設共同、国際共同、非盲検継続投与試験である。ATB200-03 試験は、成人 LOPD 患者を対象に、本併用投与の有効性、PD、PK、免疫原性、並びに安全性及び忍容性を、ALGLU/プラセボ併用投与との比較で評価する二重盲検無作為化試験であった。

シパグルコシダーゼ アルファの用量は 20 mg/kg で、4 時間かけて隔週で点滴静脈内投与した。ミグルスタットの用量は、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の被験者では 195 mg（65 mg 経口カプセルを 3 カプセル）、体重 50 kg 以上の被験者では 260 mg（65 mg 経口カプセルを 4 カプセル）であった。ミグルスタットは、シパグルコシダーゼ アルファの各投与の 1 時間前に経口投与した。ATB200-03 試験に参加した被験者の本試験における初回投与来院は、ATB200-03 試験の最終来院の約 2 週間後に予定した。治験薬投与来院は、試験期間を通して 2 週間ごとに予定した。試験開始後最初の 6 週間は、投与来院時に初期の安全性のモニタリング評価（臨床検査等）を実施した。被験者は、Week 12 の完了前に治験薬の在宅投与に適格かどうか判断された。有効性、安全性及びその他の評価を含む来院を、最初の 6 ヵ月間は約 3 ヵ月ごと、その後は 6 ヵ月ごとに予定した。これらの来院は、評価及び手順がすべて（PK 評価用検体採取を除く）治験薬投与前に実施できるよう、2 日間にわたって実施した。

有効性の評価には、歩行機能、運動機能、筋力、肺機能及び患者報告アウトカムの評価を含めた。また、PD 評価には、筋損傷のバイオマーカー（CK）及び疾患基質蓄積のバイオマーカー（Hex4）の測定を含めた。血漿中総 GAA タンパク濃度及び血漿中ミグルスタット濃度の PK 評価用の血液検体は、日本の治験実施医療機関の被験者のみから採取した。

安全性の評価には、有害事象［注入関連反応（IAR）を含む］のモニタリング、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（体重を含む）、理学的検査、12 誘導心電図及び免疫原性を含めた。

結果：
<u>被験者の内訳及び人口統計学的特性</u>

中間データカットオフ日（2022 年 1 月 11 日）時点で ATB200-03 試験に登録された 123 例（本併用群 85 例及び ALGLU/プラセボ群 38 例）のうち、117 例が試験を完了し、その後 ATB200-07 試験に登録した。この他に、ATB200-03 試験を完了しなかったが ATB200-07 試験に組み入れられた 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）がいたため、open-label extension enrolled subjects（OLE-ES）は 119 例（ERT 既治療 91 例及び ERT 未治療 28 例）であった。

ATB200-03 試験で本併用を投与された被験者の 82 例が ATB200-07 試験に組み入れられた。また、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボを投与された被験者のうち 37 例が ATB200-07 試験に組み入れられ、本併用投与を受けた。ATB200-03 試験で本併用群であった 1 例（被験者番号 [redacted]）は COVID-19 のパンデミックのため同意を撤回し、ATB200-07 試験では投与されなかった。したがって、安全性解析対象集団は 118 例であった。

ATB200-03 試験には、日本人被験者 6 例（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例）が組み入れられ、全例が完了した。日本人被験者全 6 例が ATB200-07 試験へ移行し、データカットオフ時点で 5 例は継続中であったが、1 例（被験者番号 [redacted]）は有害事象のために Day 57 に投与を中止した。PopPK/PD 解析に含めた被験者の人口統計学的データの要約を表 2.7.2-21 に示す。

表 2.7.2-21　　PopPK 解析に含めた被験者の内訳及び人口統計学的特性

Demographic Measurement	**Study ATB200-02 (n = 17)**	**Study ATB200-03 (n = 79)**	**Study ATB200-07 (n = 6)**	**Combined (n = 100)**
Age: Mean (range) yrs	49.4 (24.0-66.0)	47.4 (19.0-74.0)	39.5 (26.0-62.0)	47.3 (19.0-74.0)
Weight: Mean (range) kg	82.3 (51.4-116)	72.8 (40.1-109)	57.6 (40.1-82.1)	73.5 (40.1-116)
Sex: F/M (%)	7 (41.2)/10 (58.8)	44 (55.7)/35 (44.3)	2 (33.3)/4 (66.7)	53 (52.0)/49 (48.0)
Race: W/B/A/Missing (%)	9 (52.9)/0 (0.0)/0 (0.0)/8 (47.1)	70 (88.6)/0 (0.0)/5 (6.3)/4 (5.1)	0 (0.0)/0 (0.0)/ 6 (100.0)/0 (0.0)	79 (77.5)/0 (0.0)/11 (10.8)/12 (11.8)
ERT-experienced (%)	11 (64.7)	60 (75.9)	6 (100.0)	77 (75.5)
ERT-naïve (%)	6 (35.3)	19 (24.1)	0 (0.0)	25 (24.5)

Abbreviations: A=Asian; B=Black or African American; ERT = enzyme replacement therapy; F=Female; M=Male; n = number of subjects; PK = pharmacokinetic; W=White
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table S3 and S4

PopPK 解析

ATB200-07 試験に登録された被検者も含めた PopPK 解析の結果について Section 1.4.5.3 に示す。

2.2.2　健康被験者及び Zavesca の対象集団でのミグルスタットの薬物動態

2.2.2.1　AT2221-01 試験：健康被験者を対象として、ミグルスタット（AT2221）の第 1/2 相試験用 65 mg カプセル剤（対照群）に対する第 3 相試験用 65 mg カプセル剤の経口

投与（被験群）又はその懸濁液の経口投与（被験群）の相対的バイオアベイラビリティを評価する無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験

本試験の詳細については Module 2.7.1, Section 2.1.3 に記載した。

2.2.2.2　OGT098-014 試験：健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティを評価する Zavesca の無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー単回投与試験

本試験の詳細については Module 2.7.1, Section 2.2.1 に記載した。

2.2.2.3　PK に対する内因性因子の影響

腎機能障害又は肝機能障害が総 GAA タンパク質及びミグルスタットの曝露量に及ぼす影響を評価するためのシパグルコシダーゼ アルファでの試験は実施していない。また、肝機能障害患者を対象としたミグルスタットでの試験も実施していない。しかし、ファブリー病患者を対象に Zavesca 100 mg を 1 日 3 回投与する腎機能患者を対象とした試験が実施されている。さらに、腎機能障害の影響を評価するために、本併用投与の PopPK 解析を実施した。シミュレーションの結果、腎機能障害はミグルスタットの CL を減少させ、ミグルスタットの曝露量が増加するものの、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量には大きな影響を与えず、シパグルコシダーゼ アルファの有効性や安全性にも影響を与えないと予測された。また、ミグルスタットについては、中等度及び重度腎機能障害患者に体重で層別化した調整用量を投与することで、腎機能正常患者に臨床用量を投与したときと曝露量が同程度になることが示された。

2.2.2.3.1　症候性ファブリー病患者を対象とした第 1/2 相非盲検 OGT918 試験

試験のデザイン：

本試験は、16 例の成人男性ファブリー病患者を対象に OGT918（Zavesca）を投与する 12 ヵ月間の非対照非盲検試験であった。試験には、腎機能に対するミグルスタットの影響について、有効性、安全性及び PK の評価を含めた。

方法：

本試験では、16 例の成人男性ファブリー病患者に Zavesca 100 mg を 1 日 3 回投与した。血漿中ミグルスタット濃度を測定するため、Day 1 並びに Month 1、3、6 の投与前及び投与 0.25、0.5、1、2.5、4、6、8、12、24 時間後に採血した。Day 1 の血漿中ミグルスタット濃度を用いて、PK 解析及びシミュレーションを実施した。OGT918-002 試験から得た年齢、体重、血清クレアチニン及び血漿中ミグルスタット濃度データを用いて、本試験に組み入れた 16 例のファブリー病患者の CL_{CR} を FDA Guidance for Renal Impairment Studies に準じて Cockcroft-Gault 式により算出した。表 2.7.2-22 に記載したように、16 例中 6 例は CL_{CR} が 60 mL/min 未満であった。Phoenix WinNonlin version 7.2 を用いて 1 コンパートメントモデルで血漿中ミグルスタット濃度を記述

し、2 週間間隔で 260 mg を投与するシミュレーションを実施した。さらに、ノンコンパートメント解析を行い、PK パラメータの特性を評価した。

結果：

CL_{CR} を含めた人口統計学的特性を表 2.7.2-22 に示す。16 例の被験者のうち、10 例は CL_{CR} が 60 mL/min 以上であり、4 例に中等度の腎機能障害が、2 例に重度（CL_{CR} が 30 mL/min 未満）の腎機能障害が認められた。

表 2.7.2-22　　OGT918-002 試験の患者情報

Subject ID	Gender	Age (yrs)	Weight (kg)	Serum Creatinine (µmol/L)	CL_{CR} (mL/min)
[redacted]	M	5[redacted]	6[redacted].3	97.0	77.1
[redacted]	M	4[redacted]	6[redacted].0	256	29.4
[redacted]	M	5[redacted]	5[redacted].6	133	49.2
[redacted]	M	5[redacted]	9[redacted].6	124	88.4
[redacted]	M	4[redacted]	6[redacted].6	88.0	89.5
[redacted]	M	4[redacted]	9[redacted].3	80.0	129.6
[redacted]	M	3[redacted]	8[redacted].0	105	104.5
[redacted]	M	3[redacted]	6[redacted].5	76.0	114.9
[redacted]	M	5[redacted]	7[redacted].5	104	76.9
[redacted]	M	4[redacted]	8[redacted].0	238	40.7
[redacted]	M	4[redacted]	8[redacted].0	386	25.0
[redacted]	M	5[redacted]	8[redacted].0	79.0	112.5
[redacted]	M	5[redacted]	5[redacted].5	148	43.9
[redacted]	M	3[redacted]	6[redacted].0	109	79.0
[redacted]	M	2[redacted]	5[redacted].0	263	31.0
[redacted]	M	4[redacted]	8[redacted].0	87.0	110.1

Abbreviations: CL_{CR} = creatinine clearance; ID = identification; M = male
Source: Module 5.3.3.5.2, ATB200-02-PK01, Table 12

CL_{CR} が 60 mL/min 以上のファブリー病患者での Day 1 の曝露量は、ゴーシェ病患者、健康被験者及びポンペ病患者と類似していた（Section 2.2.1）。しかし、CL_{CR} が 60 mL/min 未満の 6 例は、60 mL/min 以上の被験者よりも $AUC_{0\text{-inf}}$ が約 3.6 倍高かった（表 2.7.2-23）。

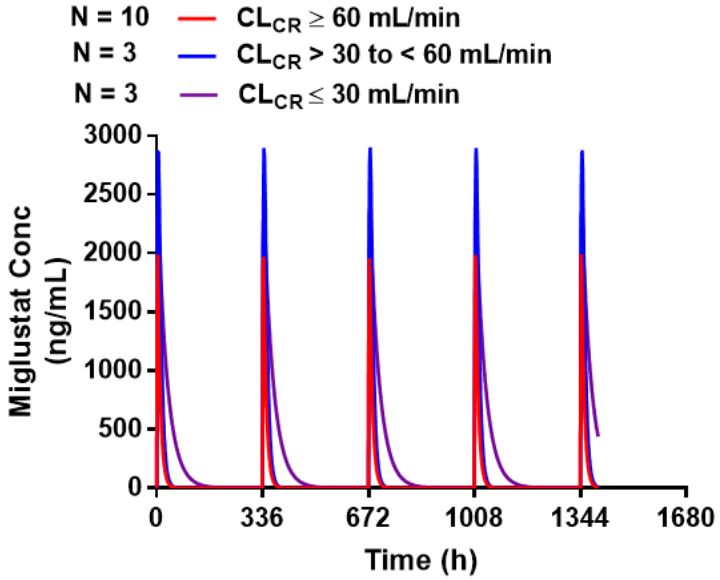
表 2.7.2-23　　腎機能の程度別の PK パラメータ

Renal Function Group (CL_{CR})	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{last} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
≥ 60 mL/min	826	2.5	119	7518	9104	8.8	11.3
< 60 mL/min	878	3.3	446	13310	33017	29.4	3.20

Abbreviations: AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) extrapolated to infinite time; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero (predose) to observed time; CL_{CR} = creatinine clearance; CL/F = apparent clearance following oral dosing; C_{last} = last observed concentration; C_{max} = maximum observed concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; t_{max} = time to reach the maximum observed concentration
Source: Module 5.3.3.5.2, ATB200-02-PK01, Table 13

ミグルスタット 260 mg に用量補正して、1 コンパートメントモデルで 14 日間隔×5 回投与するシミュレーション結果から、CL_{CR} が 25～30 mL/min の重度腎機能障害患者で蓄積は認められないことが示された（図 2.7.2-26）。

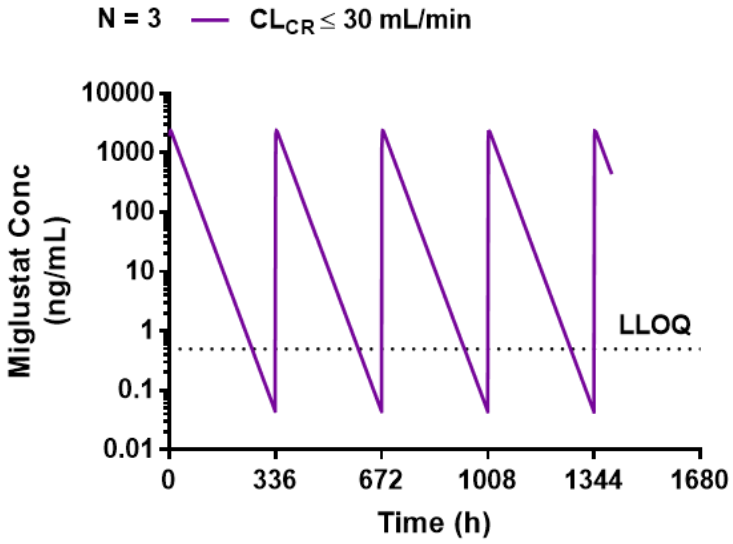
図 2.7.2-26　　ミグルスタット 260 mg を 14 日間隔で 5 回投与したときの血中ミグルスタット濃度のシミュレーション



Abbreviations: CL_{CR} = creatinine clearance; Conc = concentration; N = number of subjects
Source: Module 5.3.3.5.2, ATB200-02-PK01, Figure 10

重度腎機能障害患者について対数スケールでプロットしたとき、投与後約 10 日で血漿中ミグルスタット濃度が LLOQ（0.5 ng/mL）未満まで低下することが確認された（図 2.7.2-27）。

図 2.7.2-27　　重度腎機能障害患者でのシミュレーション（対数プロット）



Abbreviations: CL_{CR} = creatinine clearance; Conc = concentration; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of subjects
Source: Module 5.3.3.5.2, ATB200-02-PK01, Figure 11

なお、Zavesca では 1 日 3 回投与では蓄積により定常状態での曝露量が非常に高くなったため、腎機能障害患者では以下のとおり用量調整を要すると判断した：軽度腎機能障害では 100 mg を 1 日 2 回、中等度腎機能障害では 100 mg を 1 日 1 回投与する。一方、ミグルスタット 260 mg を 2 週間間隔で投与したシミュレーションでは蓄積は認められなかった。

結論：

Zavesca は 1 日 3 回投与のため、重度腎機能障害及び末期腎疾患患者には推奨されない。本併用での投与レジメンであるミグルスタット 260 mg を 2 週間に 1 回投与するシミュレーションの結果、CL_{CR} が 25 mL/min 以上の患者ではミグルスタットの蓄積はないことが示唆された。

2.2.2.3.2　腎障害への影響を評価するシパグルコシダーゼ アルファとミグルタットの PopPK 解析

試験のデザイン：

OGT918-002 試験（Zavesca）のデータを使用してポンペ病患者に Zavesca を投与したときの腎機能障害の影響をシミュレートした。ポンペ病が腎機能に影響を与えることは知られておらず、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験に登録された被験者の大多数は腎機能が正常又は軽度であったため、ミグルスタットの PK に対する腎機能の影響は、当初の PopPK モデルでは検討しなかった。

方法：

腎機能障害患者におけるミグルスタット曝露量の変化がシパグルコシダーゼ アルファの有効性に及ぼす影響を評価するために、腎機能障害がミグルスタットの体内動態に及ぼす影響と、ミグルスタット濃度が上昇したときのシパグルコシダーゼ アルファ曝露量への影響を明らかにする必要がある。腎機能の程度は、Cockcroft-Gault 式により算出された CL_{CR} に基づいて、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）及び重度（30 mL/min 未満）で評価した。

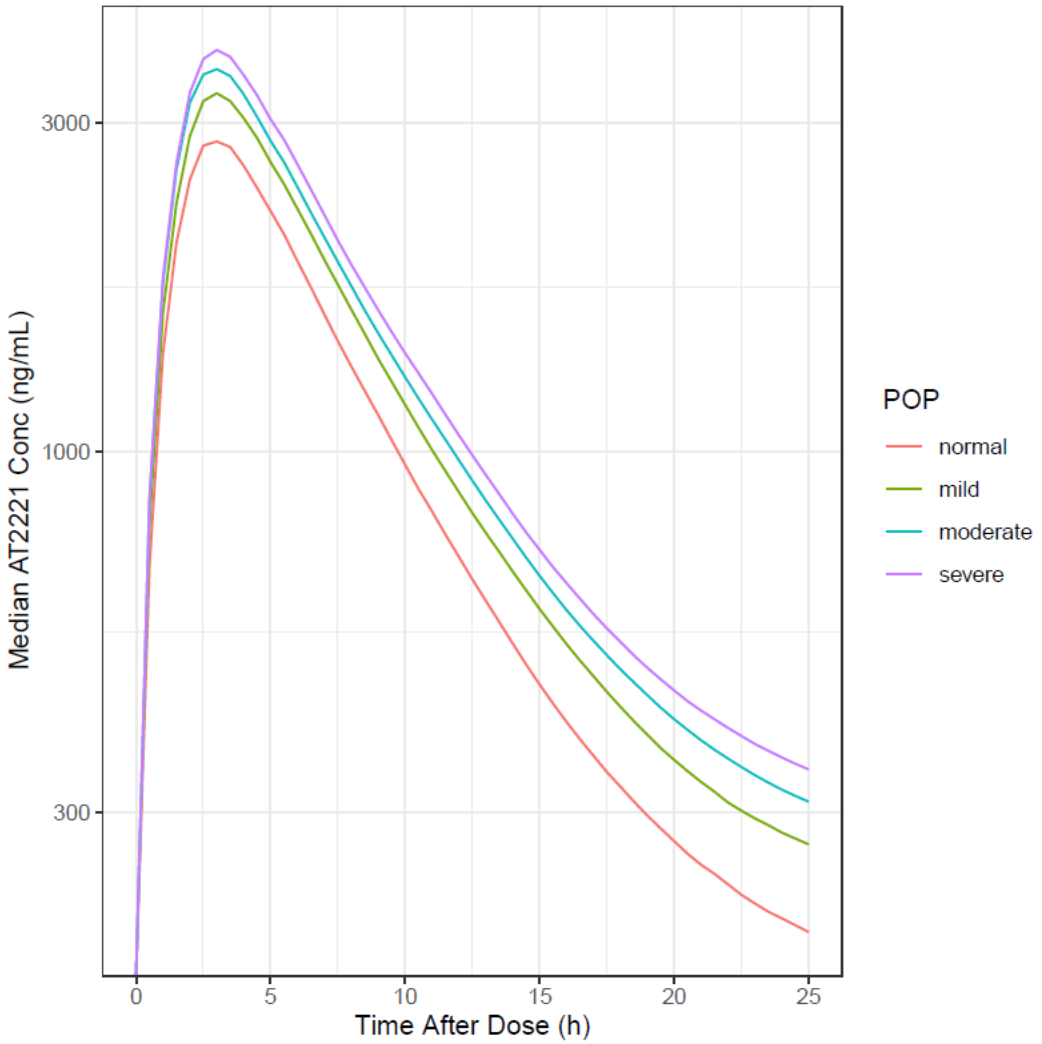
初期の PopPK 解析では、シパグルコシダーゼ アルファの曝露に対するミグルスタットの影響を評価するためにシパグルコシダーゼ アルファの CL に関する共変量としてミグルスタットの用量を検討した。

さらに、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの結合を評価するため、PopPK モデルを追加構築した。ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの構造モデルは、初期の PopPK 解析モデルと同様である［(1) シパグルコシダーゼ アルファ：線形及び非線形 CL を並行して組み込む 2 コンパートメントモデル；(2) ミグルスタット：0 次及び 1 次吸収並びに線形の消失を組み込んだ 2 コンパートメントモデル］。追加で構築したモデルではシパグルコシダーゼ アルファの CL に対するミグルスタットの影響を、共変量用いて推定する代わりに、両薬剤の可逆的結合及びそれに続く結合複合体の消失を考慮した。追加構築したモデルで、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの体内動態を合理的に記述することができた。本モデルを用いて、腎障害によるミグルスタット濃度の変化がシパグルコシダーゼ アルファの曝露に及ぼす影響を検討した。各腎障害の程度別に 1000 人の被験者をシミュレーションした。

結果：

腎機能正常、並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する被験者にミグルスタット 260 mg を投与したときの血漿中ミグルスタット濃度のシミュレーション結果を図 2.7.2-28 に示す。血漿中ミグルスタット濃度の終末相は、腎障害の重症度が高くなるにつれて増加すると予測された。

図 2.7.2-28　　腎機能の程度別の血漿中ミグルスタットのシミュレーション（中央値）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; Conc. = concentration; POP = renal function population
Source: Module 5.3.5.3.7, AMC0206-BriefComm-v1.0-Final, Figure 26

LOPD 患者での血漿中ミグルスタット濃度の投与後 1 及び 5 時間値、C_{max}（投与後約 3 時間）及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の予測値を表 2.7.2-24 に示す。ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の PopPK 解析から得られた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ 2458（965, 4483）ng/mL 及び 20336（10336, 38136）ng·h/mL であり、腎機能正常患者でのシミュレーション結果と顕著な差はなかった。シミュレーションの結果、軽度腎機能障害患者の曝露は腎機能正常患者と同程度であったが、中等度及び重度腎機能障害患者でのミグルスタットの C_{max} は腎機能正常患者と比べて、いずれも 1.3 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 1.3 及び 1.4 倍に増加した。

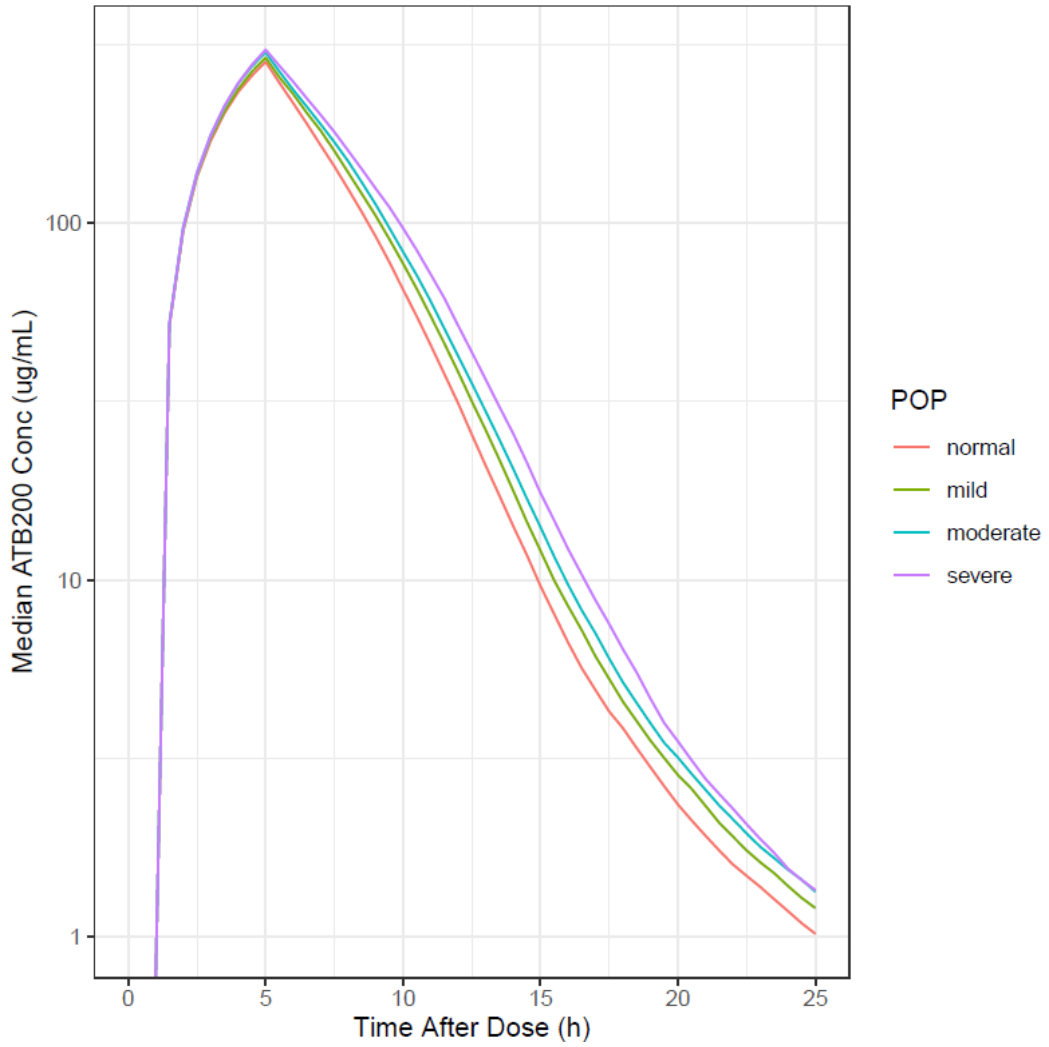
表 2.7.2-24　　腎機能障害の程度別の LOPD 患者での投与 1、5 時間後のミグルスタット濃度、C_{max} 及び AUC_{0-24h}［中央値（5 及び 95 パーセンタイル）］

Renal Function Group	**1h Postdose (ng/mL)**	**5h Postdose (ng/mL)**	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-24h} (ng·h/mL)**
Normal	1390 (627 - 2470)	2230 (1490 - 3250)	3180 (1950 - 4500)	24700 (18300 - 30300)
Mild Impairment	1590 (626 - 2750)	2630 (1930 - 3680)	3710 (2470 - 4930)	29800 (24900 - 33100)
Moderate Impairment	1760 (775 - 3100)	2820 (2180 - 3890)	4040 (2840 - 5300)	32500 (28900 - 35000)
Severe Impairment	1790 (710 - 3150)	3040 (2340 - 4140)	4250 (3010 - 5490)	34800 (31800 - 36400)

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the concentration time-concentration curve from time zero (predose) to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; h = hours; LOPD = late-onset Pompe disease
Source: Module 5.3.5.3.7, AMC0206-BriefComm-v1.0-Final, Table 3

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 投与時における、血漿中ミグルスタット濃度上昇に伴う血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度に対する腎機能の程度による影響のシミュレーションを図 2.7.2-29 に示す。血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度の終末相は、腎障害の重症度が高くなるにつれて増加すると予測された。

図 2.7.2-29　　腎機能の程度別の血漿中シパグルコシダーゼ アルファのシミュレーション（中央値）



Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; Conc = concentration; POP = renal function population
Source: Module 5.3.5.3.7, AMC0206-BriefComm-v1.0-Final, Figure 28

LOPD 患者での血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度の投与後 1 及び 5 時間値、C_{max}（投与後約 3 時間）及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の予測値を表 2.7.2-25 に示す。ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の PopPK 解析から得られた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ 289（46, 467）µg/mL 及び 1384（122, 2566）µg·h/mL である。PopPK 解析から予測されるシパグルコシダーゼ アルファの曝露量範囲は、腎機能の程度別のシミュレーション結果と顕著な差はなかった。

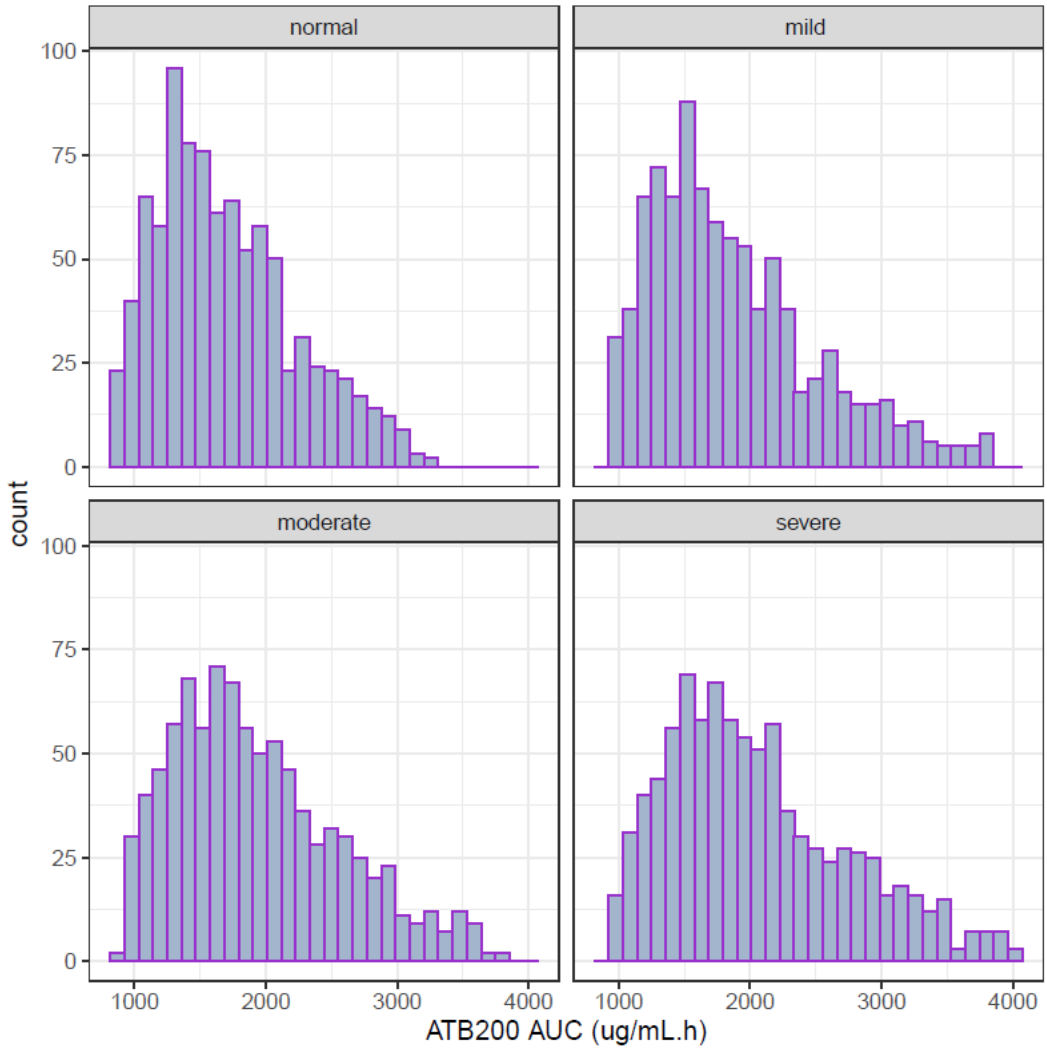
表 2.7.2-25　　腎機能障害の程度別の LOPD 患者での投与 1、5 時間後のシパグルコシダーゼ アルファ濃度、C_{max} 及び AUC_{0-24h}［中央値（5 及び 95 パーセンタイル）］

Renal Function Group	1h Postdose (µg/mL)	5h Postdose (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL)
Normal	95.4 (60.4 - 134)	217 (114 - 369)	283 (179 - 432)	1610 (867 - 3260)
Mild Impairment	95.5 (62.7 - 141)	230 (122 - 400)	290 (186 - 460)	1730 (923 - 3850)
Moderate Impairment	97.6 (63.4 - 138)	236 (124 - 395)	300 (185 - 453)	1810 (919 - 3770)
Severe Impairment	96.7 (63.7 - 138)	249 (133 - 409)	306 (192 - 458)	1930 (962 - 4020)

Abbreviations: AUC_{0-24h} = area under the concentration time-concentration curve from time zero (predose) to 24 hours; C_{max} = maximum observed concentration; h = hours; LOPD = late-onset Pompe disease
Source: Module 5.3.5.3.7, AMC0206-BriefComm-v1.0-Final, Table 4

腎障害の程度別の血漿中シパグルコシダーゼ アルファのシミュレーションによる AUC の分布を図 2.7.2-30 に示す。腎機能障害の程度による曝露量に対する明確な傾向は認められなかった。

図 2.7.2-30　　血漿中シパグルコシダーゼ アルファの AUC の腎機能の程度別の分布



Abbreviations: ATB200 = cipaglucosidase alfa; AUC = area under the concentration-time curve
Source: Module 5.3.5.3.7, AMC0206-BriefComm-v1.0-Final, Figure 29

本試験の結論：

ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験からの併合データによる PopPK 解析から予測されるシパグルコシダーゼ アルファの曝露量の範囲は、腎障害の程度を変化させたときの曝露量のシミュレーションと大きく異なるものではなかった。一方、ミグルスタットについては、中等度及び重度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比べてミグルスタットの曝露量が上昇した。ミグルスタットの曝露量は体重の影響も受けることから、体重及び腎機能の程度を考慮して以下の用量とする。

	中等度腎機能障害患者 （CLcr = 30～59 mL/min）	重度腎機能障害患者 （CLcr = 15～29 mL/min）
体重 50 kg 以上	195 mg	195 mg
体重 40 kg 以上 50 kg 未満	130 mg	130 mg

体重 50 kg 以上の中等度及び重度の腎機能障害患者に対して、ミグルスタットを 195 mg 及びシパグルコシダーゼ アルファ 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ミグルスタットの PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）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 0.94 倍及び 1.01 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 0.98 倍及び 1.05 倍と推定された。また、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ミグルスタットを 130 mg 及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を隔週で併用反復投与した場合、ミグルスタットの PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）の比（腎機能障害/腎機能正常）の推定値はそれぞれ 0.85 倍及び 0.90 倍（C_{max}）、0.87 倍及び 0.94 倍（$AUC_{0\text{-}24h}$）と推定され、ミグルスタットを 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ミグルスタットの血漿中曝露量となると考えられた。

2.2.2.4　PK に対する外因性因子の影響

食事の影響

Zavesca 100 mg で食事の影響を検討した単回投与試験（Zavesca OGT918-014 試験）では、標準的な高脂肪食を摂取後 30 分以内に Zavesca を投与すると、C_{max} が 36%有意に低下したが［点推定値（90% CI）、0.64（0.57, 0.71）］、$AUC_{0\text{-}inf}$ の低下は 14%であり、有意な影響は認められなかった［点推定値（90% CI）、0.86（0.81, 0.91）］。さらに、高脂肪食の摂取に伴い、t_{max} が絶食条件下（2.1 時間）よりも 2 時間遅延した（4.4 時間）。C_{max} が有意に低下し、t_{max} が 2 時間遅延したことから、本併用の臨床試験においてミグルスタット投与の少なくとも前後 2 時間は絶食とした。

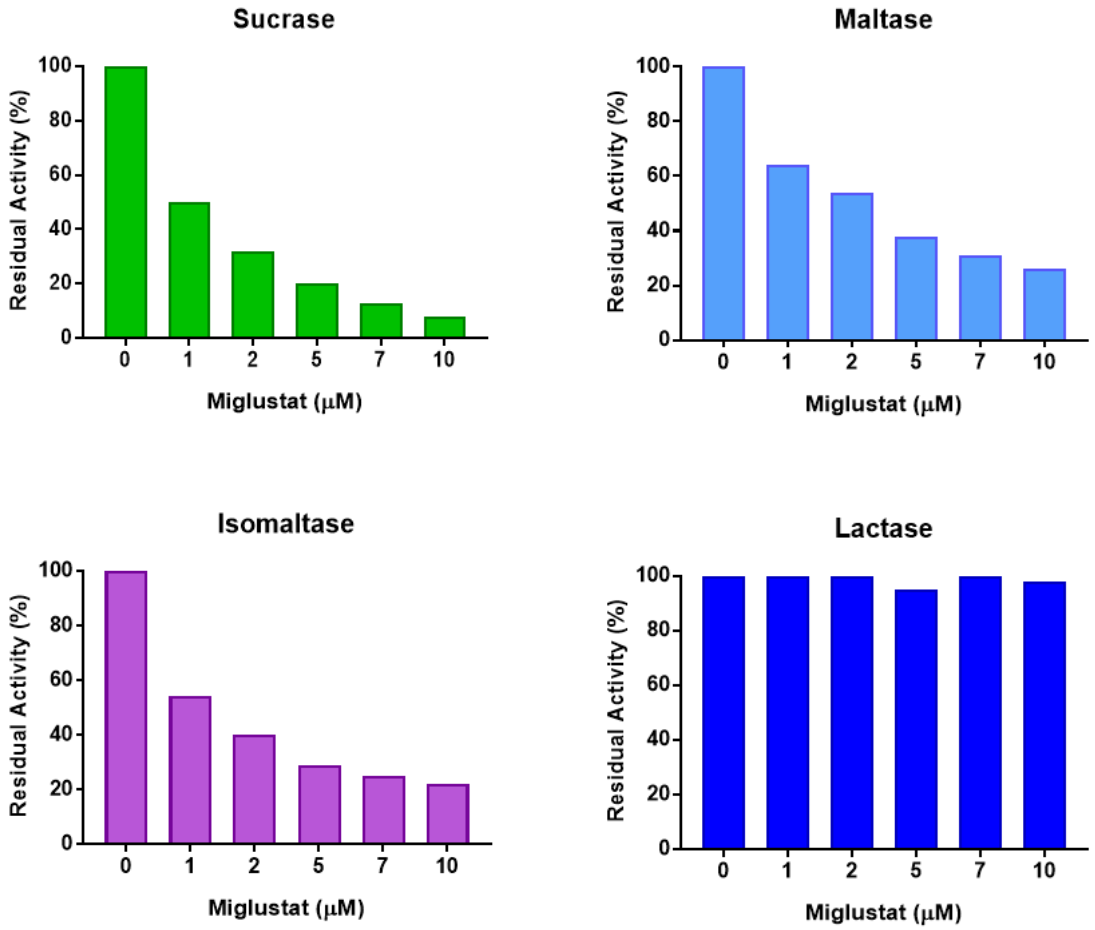
ミグルスタットと二糖類分解酵素の相互作用

ミグルスタットでは消化管の有害事象が知られており、水分による浸透圧性下痢、腸発酵亢進による鼓腸、刺激性の代謝産物の産生など、炭水化物の消化不良による症状がみられる。ミグルスタットの消化管腔での炭水化物消化に対する作用については、Amiri and Naim らの試験で評価が行われた（Amiri and Naim 2012）。この試験結果から、α-グリコシド結合に対する二糖類分解酵素の作用がミグルスタットによって可逆的かつ競合的に阻害されることが明らかとなった。ただし、二糖類分解酵素であるラクターゼのβ-グリコシド結合に対する作用は、ミグルスタットによって阻害されない。したがって、哺乳類の母乳に含まれ、乳児の主要な食事源である必須の炭水化物ラクトースは影響を受けない。

この *in vitro* 試験では、ミグルスタットが主要な消化管内二糖類分解酵素の活性に与える影響を評価した。ヒト腸組織から調製した刷子縁膜小胞の酵素活性を測定した。Bradford 法により、標準物質としてウシ血清アルブミンを使用して懸濁液の総タンパク質含量を推定した。方法の詳細は Amiri らの文献に記載されている。

図 2.7.2-31 に示すとおり、スクラーゼ、マルターゼ、イソマルターゼ及びラクターゼをミグルスタット 1、2、5、7、10 µmol/L で処理したところ、残存活性が認められた。スクラーゼ、マルターゼ、イソマルターゼをミグルスタット 10 µmol/L で処理した場合の最大阻害率は、それぞれ 92%、74%及び 78%であった。しかし、ラクターゼは 10 µmol/L までの濃度による阻害作用を受けなかった。

図 2.7.2-31　　主要な消化管内二糖類分解酵素活性に対するミグルスタットの影響



Source: Amiri and Naim 2012

ミグルスタット 260 mg 投与後、消化管内におけるミグルスタットの最高濃度は 18.5 μmol/L に達する可能性がある。しかし、Amiri and Naim らの報告では、ミグルスタット 50 μmol/L を超える探索的な濃度において、ラクターゼに対する阻害はわずかであった。一般的に、ポンペ病患者は、ミグルスタット投与の少なくとも前後 2 時間は α-グリコシド結合を有する二糖類（スクロース、マルトース、イソマルトース）の摂取を避けるべきである。

その他のオフターゲット効果

ゴーシェ病に対するミグルスタットの作用機序は、グルコシルセラミド合成酵素（スフィンゴ糖脂質生成の第一段階に関与する酵素）を阻害することによるグルコシルセラミドの生成抑制であることから、ポンペ病には関係しない。したがって、ミグルスタットはポンペ病には直接薬理活性を示さないと考えられる。

ミグルスタットには多くのオフターゲット効果の報告がある（Shayman and Larsen 2014）。マイクロモルオーダーの濃度で阻害される酵素には、ライソゾーム内に存在するグルコセレブロシダーゼ、非ライソゾーム性の β-グルコシダーゼ 2（Ridley et al. 2013）、グリコーゲン脱分枝酵素及

びスクラーゼが含まれる。さらに、ミグルスタットは野生型マウスのリンパ系器官の細胞枯渇も引き起こす（Platt et al. 1997）。

ミグルスタットは、高濃度ではグルコシルセラミド合成酵素を阻害し、グルコシルセラミド及びグルコシルセラミド由来のスフィンゴ糖脂質［グロボシド（GL3 及び GL2）／ガングリオシド（GM3、GM2、GM1）］の産生に影響を及ぼす可能性が高い。しかし、シパグルコシダーゼ アルファと併用する場合、ミグルスタットは隔週投与される。ミグルスタットの $t_{1/2}$ が 6～7 時間であり、血漿中濃度は投与 24 時間以内に LLOQ まで低下することから、13 日間はオフターゲット作用が生じず、その効果は一過性であると考えられる（Section 3.1.2）。ポンペ病患者ではグルコシルセラミド合成経路は正常であり、一過性のオフターゲット作用よりも、シパグルコシダーゼ アルファと併用することで得られる有用性の方が大きいと考える。ゴーシェ病患者から得られた安全性データは、ポンペ病に対する本併用の隔週投与ではオフターゲット作用の可能性はほとんどないと考える。

Zavesca の用法・用量は以下の通りである：

- ゴーシェ病 1 型（成人）：ミグルスタット 100 mg（100 mg カプセル×1）を 1 日 3 回投与＝300 mg/日
- ニーマン・ピック病 C 型（成人および 12 歳以上の小児患者）：ミグルスタット 200 mg（100 mg カプセル×2）を 1 日 3 回投与 = 600 mg/日

本併用投与では隔週単回投与であるため、オフターゲット作用はみられない可能性が高い。一方、ゴーシェ病及びニーマン・ピック病 C 型を対象とした Zavesca のように定常状態濃度を長期間維持するための 1 日 3 回の投与レジメンではオフターゲット作用の可能性がある。

本併用での投与量及び投与頻度（260 mg 経口カプセルを隔週投与；1 日あたり 20 mg 未満に相当）、ミグルスタットがライソゾーム中でシパグルコシダーゼ アルファから解離した後、細胞から比較的速やかに消失すること（ライソゾーム中での高濃度のグリコーゲンの存在及び酸性 pH のため）から、オフターゲット作用は一過性のものであり、ポンペ病患者では持続的又は重大な影響を及ぼすことはないと考える。

2.2.2.5　　シパグルコシダーゼ アルファの PK に対する免疫抑制剤の影響

ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験で、血漿中総 GAA タンパク質の曝露量に対する免疫抑制剤の影響を評価した。ATB200-02 試験の 5 例（29.4%）及び ATB200-03 試験の 23 例（31.5%）、計 28 例の被験者が各試験において、臨床用量レジメンであるシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の投与期間中に免疫抑制剤の投与を受けた。試験番号及び被験者番号別の免疫抑制剤を表 2.7.2-26 に示す。

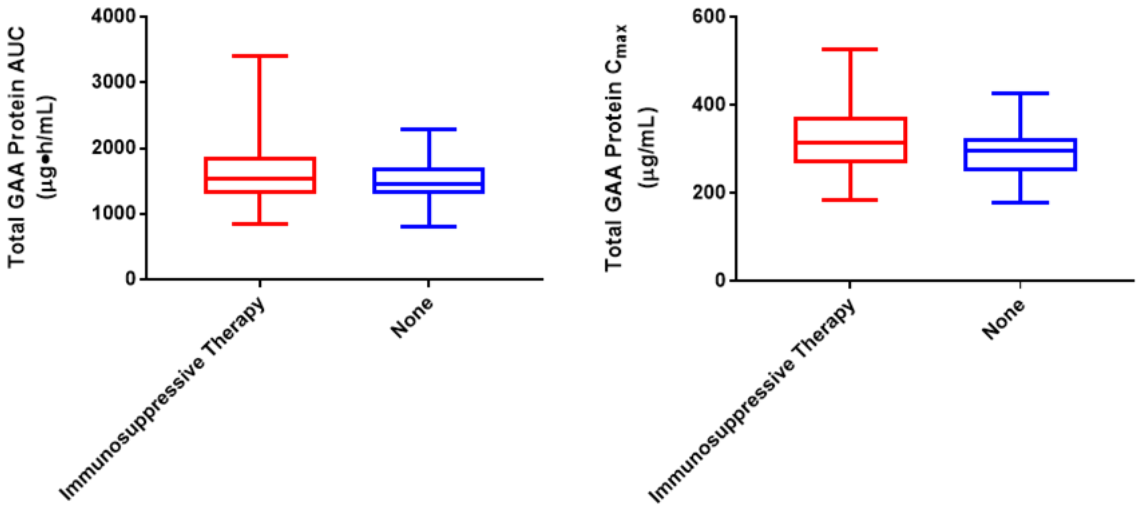
表 2.7.2-26　　試験番号及び被験者番号別の投与された免疫抑制剤

Study Number	Subject ID	Immunosuppressive
ATB200-02	[redacted]	Methylprednisolone
ATB200-02	[redacted]	Fluticasone Propionate
ATB200-02	[redacted]	Fluticasone Propionate
ATB200-02	[redacted]	Methylprednisolone
ATB200-02	[redacted]	Fluticasone Propionate
ATB200-03	[redacted]	Tixocortol Pivalate, Prednisone
ATB200-03	[redacted]	Methylprednisolone
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Methotrexate Sodium
ATB200-03	[redacted]	Hydrocortisone
ATB200-03	[redacted]	Fluticasone Propionate
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Methylprednisolone
ATB200-03	[redacted]	Hydrocortisone
ATB200-03	[redacted]	Hydroxychloroquine
ATB200-03	[redacted]	Dexamethasone
ATB200-03	[redacted]	Hydrocortisone, Cortisone, Methylprednisolone
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Hydrocortisone, Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Hydrocortisone, Metronidazole
ATB200-03	[redacted]	Mometasone Furoate, Hydrocortisone
ATB200-03	[redacted]	Dexamethasone
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone
ATB200-03	[redacted]	Beclomethasone Dipropionate
ATB200-03	[redacted]	Prednisolone

Abbreviation: ID = identification
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Appendix 16.2.4 and Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Appendix 16.1.9.1

目視により、免疫抑制療法は概して血漿中総 GAA タンパク質の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが確認された（図 2.7.2-32）。

図 2.7.2-32　　血漿中総 GAA タンパク質に対する免疫抑制剤の影響（左：AUC、右：C_{max}）



Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, prepared from Table A2

2.2.2.6　　ミグルスタットと Zavesca の相対的バイオアベイラビリティ

ミグルスタットと Zavesca の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験は実施していないため、Module 2.7.1, Section 3.5 では全身曝露を比較するための 2 つの解析結果を示した。その結果、ミグルスタット 65 及び 130 mg、並びに Zavesca 100 mg の用量補正後の血漿中ミグルスタット曝露量は、ミグルスタットの臨床用量である 260 mg に対して生物学的同等性の基準を満たし、用量比例性も示した。また、用量補正していないミグルスタット及び Zavesca の曝露量は検討した用量で用量比例性を示した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　ポンペ病患者及び健康被験者における薬物動態

Section 2.2 に記載したように、ポンペ病患者を対象とした 3 試験（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）ではシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK が、健康被験者を対象とした 1 試験（AT2221-01 試験）ではミグルスタット単独投与の PK が、ゴーシェ病、ファブリー病及び健康被験者を対象とした Zavesca の 4 試験では Zavesca 単独投与後の PK が検討された。これらの試験では単回及び／又は反復投与した。

3.1.1　シパグルコシダーゼ アルファの吸収、分布、代謝及び排泄

シパグルコシダーゼ アルファは 4 時間の静脈内投与終了時付近で C_{max} に達した。ライソゾーム酵素のライソゾームへの標的化は、M6P の糖鎖構造モチーフとマンノース-6-リン酸受容体（MPR）の主要な分子相互作用に基づいている（Kornfeld 1987）。内因性のライソゾーム酵素及び分泌タンパク質は粗面小胞体で合成され、内腔に移動して選択されたアミノ酸残基に共翻訳的にグリコシル化されるという共通のシグナルペプチド機構を有する。これらの糖タンパク質はゴルジ体に輸送され、さらに糖鎖が加工され、ライソゾーム、分泌顆粒、膜関連の糖タンパク質に選別される。ゴルジ体では、ライソゾーム酵素（ヒト GAA を含む）が、MPR との高親和性の相互作用及びライソゾームへの小胞体輸送の標的に必要な主要 M6P エステルモチーフを獲得する。MPR には CI-MPR とカチオン依存性 MPR の 2 種類があり、類似してはいるものの同一ではなく、CI-MPR の方が、2 箇所がリン酸化された bis-M6P に対する親和性が高い。主要な M6P のエステルモチーフ（bis-M6P を含む）を介した GAA 及び CI-MPR の高親和性の結合は、rhGAA をライソゾームに効果的に送達するために必要である。現在の標準治療である ERT（ALGLU）の糖鎖構造では、組織への標的化や主要な筋細胞への取り込みが制限され、その結果として投与された ERT の有効性は持続しない（van der Ploeg et al. 2017）。シパグルコシダーゼ アルファは、等用量の ALGLU と比較して特殊な糖鎖構造を非常に多く含み、CI-MPR との親和性が高く（*in vitro*）、細胞内への取り込み、細胞内ライソゾームへの標的化と、それに伴うグリコーゲンの減少が促進される（非臨床 *in vivo* での KO マウス）。

シパグルコシダーゼ アルファの代謝及び排泄は、主に肝臓内での加水分解によるものである。また、細胞を介した免疫反応によっても消失する可能性が想定される。

3.1.2　ミグルスタットの吸収、分布、代謝及び排泄

OGT918-001 試験において、ゴーシェ病被験者 5 例を対象にミグルスタットの吸収を検討した。Zavesca 100 mg を経口投与後、吸収速度（t_{max}）は 2～2.5 時間であった。血漿中濃度は二相性の消失を示し、分布相は短く消失相は長かった。$t_{1/2}$ は約 6～7 時間であった。Zavesca を投与したときのミグルスタットの PK は、ゴーシェ病 1 型成人患者と健康成人被験者で類似していた。ミグルスタットカプセル剤投与後のミグルスタットの PK は、成人及び青年ポンペ病患者と健康

成人被験者で類似していた。さらに、Zavesca 100 mg とミグルスタット 65、130 及び 260 mg 投与後のミグルスタットの PK は用量比例性を示し、類似していた（Section 2.2.1.2）。

ミグルスタットは血漿中タンパク質と結合しない。ゴーシェ病患者に Zavesca を投与したときの Vd の平均値は、83 L であり、ポンペ病患者にミグルスタットを投与したときの Vd は 78.1～103.3 L であった（Zavesca SmPC 2022 及び表 2.7.2-13）。ゴーシェ病患者では、脳脊髄液中の定常状態のミグルスタット濃度は血漿中の 31.4%～67.2%であったため、ミグルスタットが血液脳関門を通過することが示された。

ミグルスタットの主要な排泄経路は腎臓である。健康被験者に[^{14}C]で標識したミグルスタット 100 mg を単回経口投与したとき、放射能の 83%が尿中、12%が糞中から回収された。また、投与量の 67%が未変化体として投与 72 時間後まで尿中に排泄された。尿中で最も多かった代謝物は、ミグルスタットのグルクロン酸抱合体であり、投与量の 5%を占めた。血漿中放射能の $t_{1/2}$ は 150 時間であり、$t_{1/2}$ の長い未同定の代謝物が 1 つ以上存在することが示唆された（Zavesca PI 及び OGT918-019 試験）。

3.1.3　対象患者集団でのシパグルコシダーゼ アルファ単回投与後の PK

シパグルコシダーゼ アルファ単回投与時の PK パラメータを表 2.7.2-7 に要約する。曝露量（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の幾何平均値は、シパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg で用量比例性を上回って増加した。

シパグルコシダーゼ アルファ 5、10 及び 20 mg/kg での $t_{1/2}$ の平均値は 1.1～1.5 時間であった。この用量範囲内での t_{max} の中央値は約 4.0 時間であり、静脈内投与終了時と一致していた。血漿中総 GAA タンパク質の CL は、投与量の増加にともない 2.17 L/h から 1.26 L/h に減少した。

3.1.4　対象患者集団及び健康被験者でのミグルスタット単回投与後の PK

ATB200-02 試験では、ポンペ病患者にミグルスタット 130 及び 260 mg を単回漸増経口投与したとき、用量比例的に血漿中ミグルスタットの曝露量が増加した。

AT2221-01 試験で、ミグルスタットを 65 mg カプセル剤として投与又はその内容物を水に懸濁して健康被験者に単回経口投与したときの曝露量は生物学的に同等であった（Module 2.7.1, 表 2.7.1-11）。したがって、臨床試験で固形剤を飲み込むことができない患者に、65 mg カプセル剤を懸濁して経口投与することが可能である。

3.1.5　対象患者集団でのシパグルコシダーゼ アルファ反復投与後の PK

ATB200-02 試験では、歩行可能な ERT 既治療被験者 11 例にシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg 及びシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg を併用投与、歩行可能な ERT 未治療被験者 6 例に本併用投与し、総 GAA タンパク質の PK を評価した。結果を表 2.7.2-7 に要約する。

各被験者での単回及び反復投与後の血漿中総 GAA タンパク質の PK は類似していた。C_{max} 及び AUC の平均値に、単回と反復投与後で有意差はみられなかった。

3.1.6　対象患者集団でのミグルスタット反復投与後の PK

ミグルスタット反復投与後の C_{max} 及び AUC の平均値は、130 及び 260 mg で用量に比例して増加した（表 2.7.2-14）。各被験者での 1 回目及び 3 回目投与後の血漿中ミグルスタットの PK は類似していた。ミグルスタット 130 及び 260 mg を反復投与したときに、C_{max} 及び AUC の平均値に同一用量では単回投与後との有意差はみられなかった。130 及び 260 mg で投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は、単回投与後及び反復投与後で同程度であった（表 2.7.2-13）。

3.1.7　シパグルコシダーゼ アルファの PK

本併用とシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときの総 GAA タンパク質濃度を ANOVA で解析した結果、本併用により $AUC_{0\text{-}t}$ で 28.9%、$AUC_{tmax\text{-}24h}$ で 46.0%及び $AUC_{0\text{-}inf}$ で 29.1%の有意な増加がみられた（表 2.7.2-11）。C_{max} に対してはミグルスタット併用による有意な影響はみられなかった。シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 130 mg を併用したとき、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投与したときと比較して、$AUC_{tmax\text{-}24h}$ のみが有意に増加した。

本併用投与したとき、1 回目及び 3 回目投与後の総 GAA タンパク質濃度は、コホート 1 及び 3 で有意な差はなかった。C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{tmax\text{-}24h}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の点推定値（CI）は 93%以上 98%未満（範囲 88%～102%）であり、本併用の隔週投与による蓄積はないと考えられた。

歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1）と ERT 未治療被験者（コホート 3）ともに、単回及び反復投与後の総 GAA タンパク質濃度に有意な差はなかった（表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9）。

片側 t 検定の結果、signature peptide T09 及び T50 で評価した総 GAA タンパク質濃度に統計学的に有意な差はなく（n = 1067、平均濃度の差は 2.29 ± 5.49 µg/mL、p = 0.675）、signature peptide T09 で評価した総 GAA タンパク質濃度を臨床試験での評価に用いることに問題はないと考えられた。[redacted] L 及び [redacted] L スケール製剤を投与しときの曝露は類似していた。

3.1.8　ミグルスタットのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

AT2221-01 試験では、18 例の健康被験者を対象として 3 期クロスオーバーで空腹時にミグルスタットを 3 回投与した。休薬期間は 4 日間であった。各投与期に、旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤、新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤をカプセル剤として、又はその内容物を水に懸濁して投与した。結果は、Module 2.7.1, Section 2.1.4 に要約されている。

対数変換した PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の最小二乗平均の比率及び 90%CI は、旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤と新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤との比較及び新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤をカプセル剤として投与したときとその内容物を水に懸濁して投

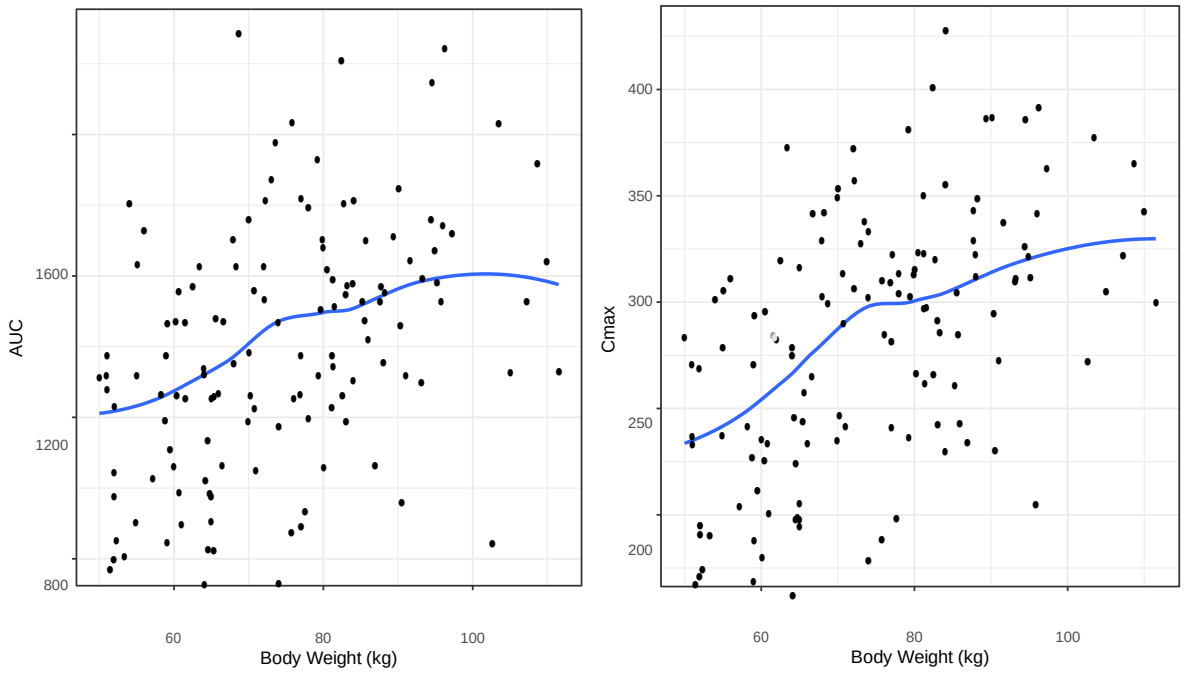
与したときとの比較について、生物学的同等性の範囲である 80%～125%の範囲内であった。したがって、空腹時に旧ミグルスタット 65 mg カプセル剤、新規ミグルスタット 65 mg カプセル剤をカプセル剤として又はその内容物を水に懸濁して投与したときの吸収速度、C_{max} 及び AUC は類似していた。3 つの投与法での t_{max} の中央値は 2.00 時間であった。

3.2　人口統計学的特性の相互作用

3.2.1　　共変量：体重

ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験から得た成人ポンペ病被験者の併合データを用いて、PopPK 解析で体重の影響を検討した結果、体重の増加に伴い血漿中総 GAA タンパク質の曝露量が増加する傾向が示唆された（図 2.7.2-33）。

図 2.7.2-33　　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と体重との関係

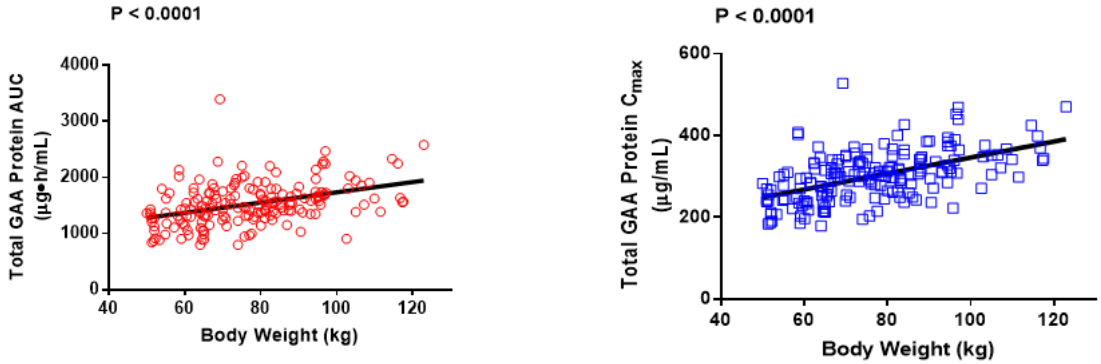


Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration, GAA = human acid α-glucosidase
Note: AUC units are μg·h/mL; C_{max} units are μg/mL
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A6 and prepared from Table A2

また、線形回帰分析を用いてさらにこの傾向を評価したところ、AUC 及び C_{max} ともに有意な原点を通らない勾配（$p < 0.0001$）が認められ、体重の増加に伴い血漿中総 GAA タンパク質の曝露量が増加した（図 2.7.2-34）。ただし、臨床データに基づく PopPK/PD 解析によると、51～104 kg の体重範囲での曝露に対する体重の影響は臨床的に重要ではないと考えられる。しかし、51 kg 以下では AUC が臨床的に意味のある減少、104 kg 以上の被験者では AUC が臨床的に意味

のある増加を示す可能性がある。体重に対する C_{max} の共変量効果は、51 kg 未満では臨床的に意味はないが、104 kg 超では C_{max} に臨床的に意味のある影響を与える可能性がある。

図 2.7.2-34　　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と体重との関係（左：AUC、右：C_{max}）

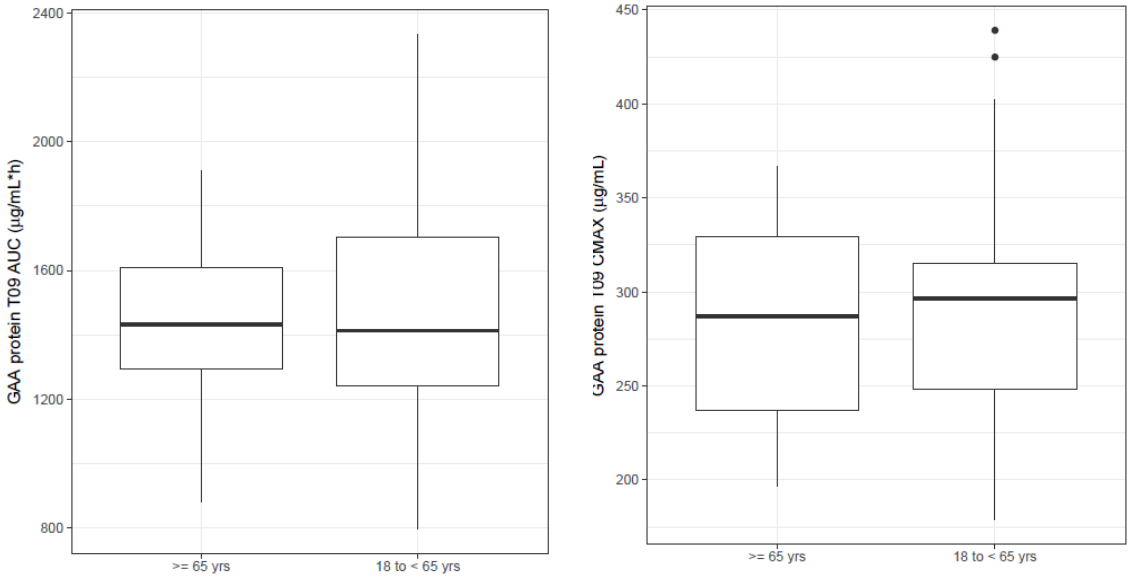


Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, prepared from Table A2

3.2.2　　共変量：年齢

年齢の影響を検討した結果、本併用投与後の血漿中総 GAA タンパク質の曝露量に対する年齢の影響は示されなかった（図 2.7.2-35）。

図 2.7.2-35　　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と年齢との関係

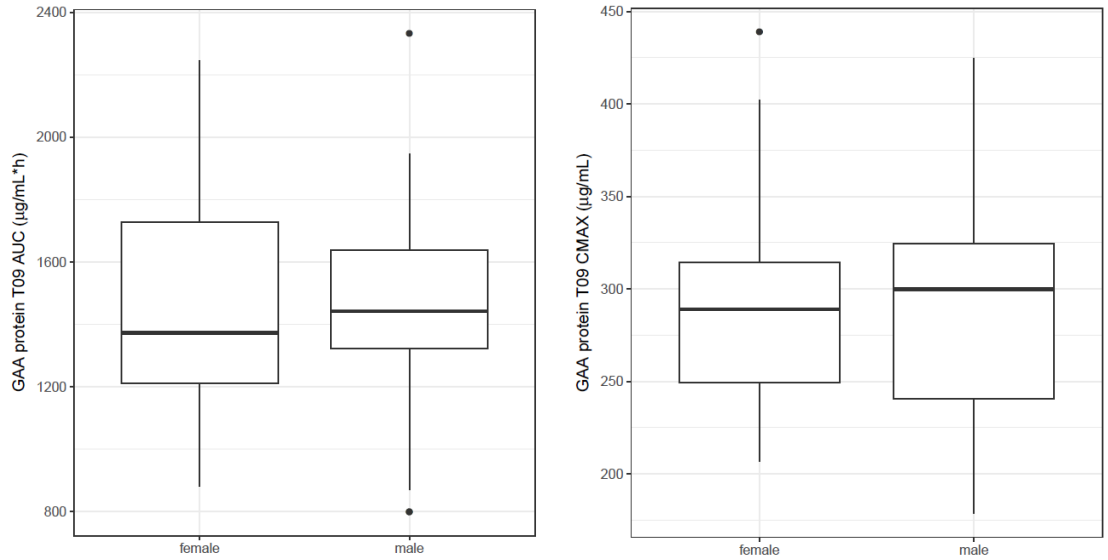


Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase
Note: AUC units are µg·h/mL; C_{max} units are µg/mL
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A7 and prepared from Table A2

3.2.3　　共変量：性別

性別の影響を検討した結果、本併用投与後の血漿中総 GAA タンパク質の曝露量に対する性別の影響は示されなかった（図 2.7.2-36）。

図 2.7.2-36　　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と性別との関係

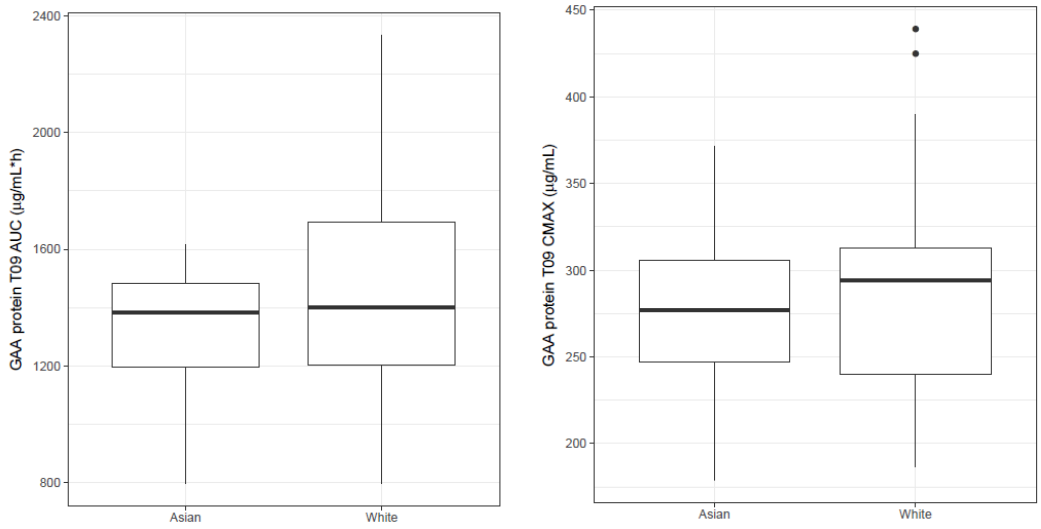


Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; GAA = human acid α-glucosidase
Note: AUC units are µg·h/mL; C_{max} units are µg/mL
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A8 and prepared from Table A2

3.2.4　　共変量：人種差／民族差

人種差／民族差の影響を検討した結果、本併用投与後の血漿中総 GAA タンパク質の曝露量はアジア人と非アジア人で同程度であった（図 2.7.2-37）。

図 2.7.2-37　　血漿中総 GAA タンパク質の C_{max} 又は AUC と人種との関係



Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration GAA = human acid α-glucosidase
Note: AUC units are µg·h/mL; C_{max} units are µg/mL
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Figure A9 and prepared from Table A2

3.3　薬物-薬物相互作用

3.3.1　　シパグルコシダーゼ アルファ

代謝に関する rhGAA との既知の薬物相互作用はない。

3.3.2　　ミグルスタット

ミグルスタットは大部分が未変化体として排泄され、投与放射能の 5%がグルクロン酸抱合代謝物として回収されたため、薬物相互作用の可能性は低い。

3.4　薬物-疾患相互作用

3.4.1　　腎機能障害

ポンペ病が腎機能に影響を与えることは知られていないため、腎機能障害がシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの曝露に対する影響を評価する試験は実施していない。ファブリー病患者を対象とした Zavesca 100 mg を 1 日 3 回投与する腎機能障害患者での試験が実施され

た。本試験データを用いてシミュレーションを実施した結果、ミグルスタット 260 mg の 2 週間間隔での投与では蓄積は認められなかった（Section 2.2.2.3）。

腎機能障害を有する患者で、ミグルスタットの曝露量の変化がシパグルコシダーゼ アルファの曝露量に与える影響を評価するために、追加のシミュレーションを実施した。腎機能の程度を Cockcroft-Gault 式により算出された CL_{CR} に基づいて、正常（≧90 mL/min）、軽度（≧60～＜90 mL/min）、中等度（≧30～＜60 mL/min）及び重度（＜30 mL/min）とし、シミュレーションを実施した。ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験の併合データを用いた PopPK 解析から予測されたミグルスタットの曝露量範囲は、腎機能正常患者のシミュレーション結果と顕著な差はなかった。しかし、中等度及び重度腎機能障害患者でのミグルスタットの C_{max} は腎機能正常患者と比べて、いずれも 1.3 倍、$AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 1.3 及び 1.4 倍に増加した。中等度及び重度腎機能障害患者では、体重で層別化した調整用量のミグルスタットを投与することで、腎機能正常患者に臨床用量を投与したときと曝露量が同程度になることが示された。本試験のデザイン、方法、結果及び結論の詳細については、Section 2.2.2.3 に記載した。

3.4.2　肝機能障害

現在までに、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK に対する肝機能障害の影響を評価する試験は実施されていない。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK、代謝及び消失プロファイル並びに肝機能障害がポンペ病の臨床プロファイルの特徴ではないことから、肝機能障害に関する試験を実施する予定はない。

3.5　PopPK 解析

シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PopPK 解析の目的は以下のとおりである。

- シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK 並びにシパグルコシダーゼ アルファに対するミグルスタットの結合及び安定化作用を明らかにする PopPK 解析モデルを構築する。
- 特定の共変量が PK に及ぼす影響を評価する。
- ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験での曝露-反応解析に用いる各被験者の PK 及び曝露量のパラメータを推定する。
- organic cation transporter（OCT）2 阻害薬によるミグルスタットの曝露の変化に伴うシパグルコシダーゼ アルファの曝露の変化をシミュレートする。
- 日本人と非日本人での人種差を評価するために、ATB200-07 試験で得られたデータを追加して、PopPK 解析モデルを更新する（Section 1.4.5.3）。

3.5.1　PopPK 解析の対象試験

PopPK 解析の対象とした試験の概要を表 2.7.2-27 に示す。

表 2.7.2-27　　PopPK 解析に含めた試験の要約

Study	Phase	Study Description	Dose and Administration	PK Population	PK Sampling
ATB200-02	1/2	Single- and multiple-ascending dose, proof of concept	Single dose of 5 mg/kg, 10 mg/kg, and 20 mg/kg cipaglucosidase alfa, multiple doses of 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 130 mg miglustat, 20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg miglustat	17 subjects with Pompe disease, 11 ambulatory, ERT-experienced adults with Pompe disease, 6 ambulatory, ERT-naïve adults with Pompe disease	Blood samples for plasma total GAA protein concentration and GAA activity levels were collected at Hour 0 (predose) and at 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 9, 10, 12, and 24 hours postdose Blood samples for plasma miglustat concentration were collected at Hour 0 (predose) and at 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 9, 11, and 25 hours postdose
ATB200-03	3	Randomized, double-blind, active-controlled	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg or 195 mg miglustat, 20 mg/kg alglucosidase alfa + placebo	96 subjects with evaluable PK data, 79 subjects (60 ERT-experienced, 19 ERT-naïve) received cipaglucosidase alfa and 17 subjects (11 ERT-experienced, 6 ERT-naïve) received alglucosidase alfa	Sparse blood samples for plasma total GAA protein concentration and miglustat concentration were collected at Hour 0 (predose) and at 1, 4, 6, 12, and 24 hours after start of infusion in all subjects Serial blood samples for plasma total GAA protein concentration and miglustat concentration were collected at Hour 0 (predose) and at 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 6, 8, 10, 12, and 24 hours after start of infusion in ERT-naïve subjects
ATB200-07	3	Open-label extension study	20 mg/kg cipaglucosidase alfa + 260 mg or 195 mg miglustat	6 Japanese subjects with ERT-experienced (4 subjects are alglucosidase alfa and 2 subjects are cipaglucosidase alpha)	Japanese subjects who participated in Study ATB200-03 had sparse blood samples collected just prior to initiation of cipaglucosidase alpha infusion (time 0) and at 1, 4, 6, 12, and 24 hours after the start of infusion at either Week 2, 4, or 6, and at Week 52. Collection of the 12-hour sample was optional.
8496647	NA	Evaluation of AT2221 as a substrate and inhibitor of a panel of human drug transporters	Inhibition: 1X and 10X concentrations of miglustat C_{max} Substrate:0.1X and 1X concentrations of miglustat C_{max}	NA	In vitro study (NA)

Abbreviations: AT2221 = miglustat; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic
Source: Module 5.3.3.2.1, ATB200-02 iCSR, Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Module 5.3.5.2.1, ATB200-07 CSR

3.5.2　方法

PopPK 解析の方法及び結果を Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final に記載する。 PopPK 解析モデルは、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験に組み入れられた成人ポンペ病患者のシパグルコシダーゼ アルファ（signature peptide T09 で評価した血漿中総 GAA タンパク質）及び血漿中ミグルスタットの PK を説明するために以前に構築している。

血漿中シパグルコシダーゼ アルファについては、線形及び非線形（標的臓器への分布）CL を含む 2 コンパートメントモデルが最適であった。基本モデルとしてサブルーチンに ADVAN13 を用いて NONMEM で解析した。基本及び最終モデルでは、CL、コンパートメント間クリアランス（Q）、中心コンパートメントの分布容積（V1）、末梢コンパートメントの分布容積（V2）、最大消失速度（V_{max}）及びミカエリス定数（Km）を解析対象パラメータとした。また、CL 及び V1 に対する体重の推定効果、Q、V2 及び V_{max} に対する体重の固定効果並びにミグルスタット（酵素安定化剤）の CL に対する変量効果を含めた（Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Section 6.1.2.3）。シパグルコシダーゼ アルファの最終モデルでは、基本モデルに共変量効果を加えた。基本モデルと同様に、シパグルコシダーゼ アルファの消失は線形及び非線形 CL コンパートメントを並列して記述した。非線形 CL は Michaelis-Menten 式を用いて記述した。最終モデルには、CL 及び V1 に対する体重の変量効果、Q、V2 及び V_{max} に対する体重の固定効果並びに線形 CL に対するミグルスタットの変量効果を含めた。さらに、線形 CL に対して年齢、人種（アジア人対非アジア人）、性別及び ERT 治療歴が及ぼす影響を推定した（Module 5.3.3.5.4, AMC0206 PopPK-v1.0- Final, Section 6.1.2.4）。

血漿中ミグルスタットには 2 コンパートメントモデルが最適であった。基本モデルとしてサブルーチンに ADVAN4 TRANS4 を用いて NONMEM で解析した。基本（及び最終）モデルには、CL/F、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）、見かけの中心コンパートメントの分布容積（V2/F）及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V3/F）を含めた。吸収には連続する 0 次及び 1 次モデルを用いた。0 次を投与コンパートメントとし、次に 1 次を中心コンパートメントとした。基本モデルでは、吸収速度定数（ka）と 0 次の吸収の持続時間（D1）をパラメータ化した。基本（及び最終）モデルには、CL/F 及び Q/F に対する共通の変量効果及び V2/F 及び V3/F に対する共通の変量効果を含めた（Module 5.3.3.5.4, AMC0206 PopPK-v1.0-Final, Section 6.1.2.1）。最終モデルでは、基本モデルに共変量効果を加えた。基本モデルと同様に、CL/F 及び Q/F に対する共通の変量効果及び V2/F 及び V3/F に対する共通の変量効果を含めた。さらに、CL/F に対して年齢、人種（アジア人対非アジア人）、性別及び ERT 治療歴が及ぼす影響を推定した（Module 5.3.3.5.4, AMC0206 PopPK-v1.0-Final, Section 6.1.2.2）。

線形及び非線形 CL を含む 2 コンパートメントモデルを用いた解析により、血中シパグルコシダーゼ アルファ濃度を記述することができた。また、連続する 0 次及び 1 次吸収並びに線形消失を含む 2 コンパートメントモデルにより血中ミグルスタット濃度を記述することができた。ミグルスタットとの併用投与により、シパグルコシダーゼ アルファの線形性の消失を 130 mg の投与量では約 26%、130 mg を超える投与量（主に 260 mg）では 37%低下させた。ミグルスタットとの併用投与は、シパグルコシダーゼ アルファの AUC を 130 mg の投与量では約 22%、130 mg を

超える投与量では35%増加させた。体重、年齢、人種、ERT治療歴及び性別は、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと判断された。

ATB200-02試験及びATB200-03試験のデータセットを用いて、*in vitro*試験で明らかとなったトランスポーター阻害の影響を評価するためのシミュレーションを実施した。投与量、共変量及びびPKデータを統合、PopPK解析用にフォーマットし、規制された環境での使用に適したデータ分析言語であるR（Version 3.6以上）でASCIIテキストファイルとして保存した。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの投与量及び濃度をモル量に変換し、得られた濃度の予測値を再変換した。すべての操作プログラムは監査証跡を残すために文書化され、保存された。データ構築プロセスのQCチェックも実施された。

3.5.3　結果

PopPK解析結果の詳細をSection 1.4.5及び3.2に記載する。

3.5.4　結論

ALGLUと比較してシパグルコシダーゼ アルファを投与した被験者でみられた低い曝露量は、主にシパグルコシダーゼ アルファの分布相で観察された線形CL及び非線形CLによるものと考えられた。シパグルコシダーゼ アルファの非線形CLは、組織へのより大きな取り込みと関連しており、その結果、有効性が向上した。これは、血中のミグルスタットによる安定化及びMPRを介したシパグルコシダーゼ アルファの取り込みの改善と一致している。本併用投与後の総GAAタンパク質の曝露量は、ERT既治療被験者とERT未治療被験者で生物学的同等性の基準を満たした。

ミグルスタットは、OCT1（肝臓で発現）とOCT2（腎臓で発現）の基質であるが阻害薬ではないことが知られている。また、ミグルスタットはorganic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、multidrug and toxin extrusion（MATE）2-K、P-糖蛋白質（P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、bile salt export pump（BSEP）の基質または阻害薬ではないことが示された（AT2221 CTD Module 4.2.2.6.1, Report 8496647）。OCT2阻害によるミグルスタットの曝露への影響と、それに続くシパグルコシダーゼ アルファ曝露への影響を評価するためにシミュレーションを実施した。また、ミグルスタット曝露量の10%～90%が阻害されたときの感度分析を行った。ミグルスタットは主に未変化体として尿中に排泄されるため、OCT1阻害薬がミグルスタットの体内動態に与える影響は無視できると予想されたため、シミュレーションは実施しなかった。OCT2を90%阻害したときのミグルスタットのC_{max}は4470 ng/mL（5及び95パーセンタイルは3390及び5630 ng/mL）、AUCは36100 ng·h/mL（5及び95パーセンタイルは33000及び37900 ng·h/mL）と予測され、健康被験者に安全に投与される単回投与の4倍量（1040 mg）を投与したときの曝露量（C_{max}：9824 ng/mL、AUC：92720 ng·h/mL）を大きく下回った（約2倍）。シミュレーションに基づくと、ミグルスタットのCLに対するOCT2の阻害率が10%～90%の場合、シパグルコシダーゼ ア

ルファの曝露量の変化は限定的であり、臨床的に意味のある有効性及び安全性への影響はないと予想される（Module 5.3.3.5.6, AMC0206-BriefComm-transport-v1.0-Final）。

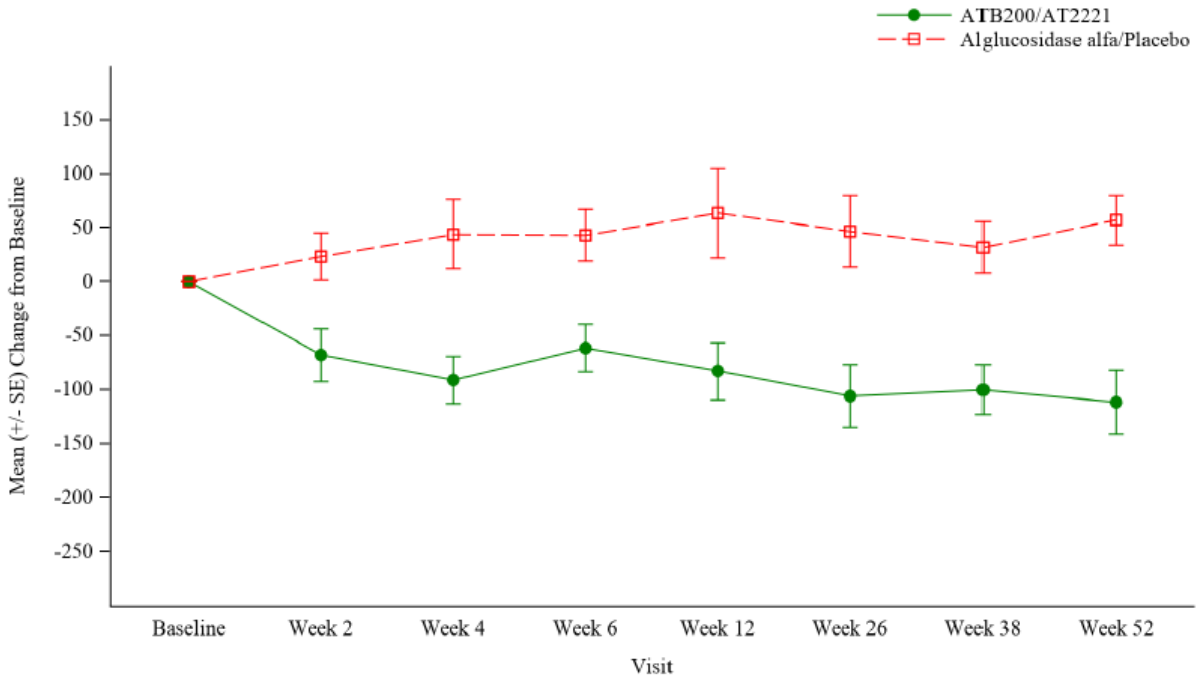
3.6　薬力学

ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験で 2 種類のバイオマーカーを評価した。ポンペ病で筋損傷の指標となる CK 及び疾患基質である尿中 Hex4 を全来院時に測定した。本項では第 3 相試験（ATB200-03 試験）のデータを示す。

ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれについても、CK 及び Hex4 の低下は ALGLU/プラセボよりも本併用の方が有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$）。

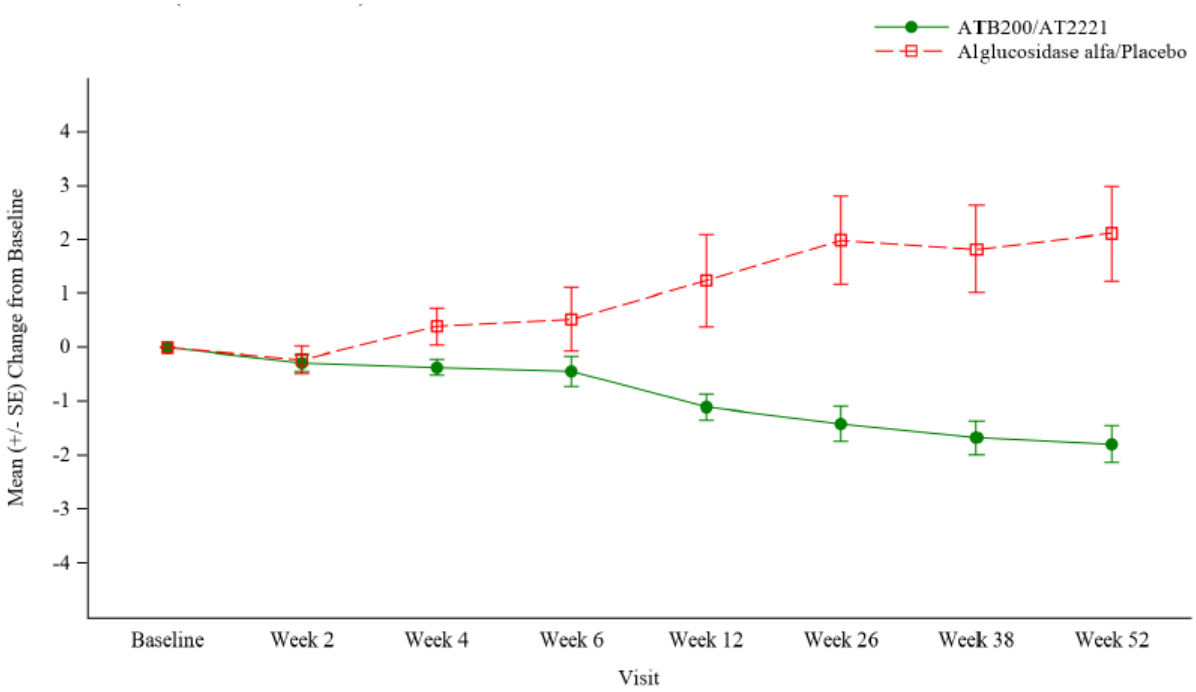
ERT 既治療被験者について、各来院時の各投与群におけるベースラインから Week 52 までの CK 及び Hex4 の平均［標準誤差（SE）］変化量を、それぞれ図 2.7.2-38 及び図 2.7.2-39 に示す。本併用ではいずれのバイオマーカーにおいても ALGLU よりも大きな低下が認められた一方で、ALGLU では 1 年間で増加した。

図 2.7.2-38　　ERT 既治療被験者での CK の推移（U/L、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; OBS = observational data; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.4.1.1.a1.b1

図 2.7.2-39　　ERT 既治療被験者での Hex4 の推移（mmol/mol Creatinine、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; OBS = observational data; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.4.1.1.a1.b1

共分散分析（ANCOVA）では、CK の治療による差（LSM の 95% CI）は-179.7 U/L（-253.9, -105.5）であり、$p < 0.001$ であった。Hex4 の治療による差（LSM の 95% CI）は-2.68 mmol/mol creatinine（-4.03, -1.33）であり、$p < 0.001$ であった（表 2.7.2-28）。

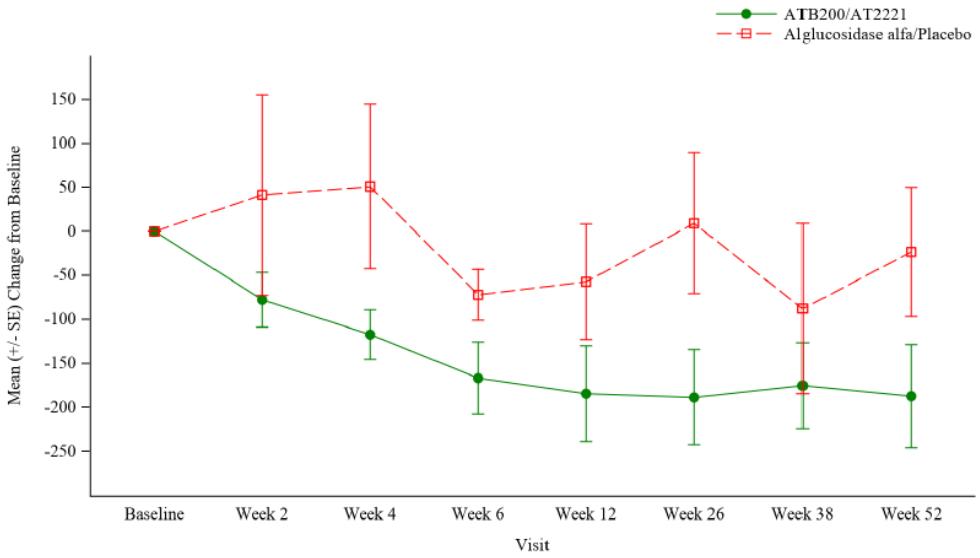
表 2.7.2-28　　ERT 既治療被験者でのベースライン時及び Week 52 での CK 及び Hex4 濃度（ITT 対象集団）

	Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 65)	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)**
CK (U/L)		
Baseline		
n	65	30
Mean (SD)	441.8 (402.90)	492.3 (442.73)
Median (Q1, Q3)	289.0 (205.0, 539.0)	322.0 (259.0, 542.0)
Min, max	31, 2273	84, 2215
CFBL at Week 52 (LOCF)		
n	65	30
Mean (SD)	-118.0 (228.79)	79.6 (147.46)
Median (Q1, Q3)	-59.0 (-128.0, -21.0)	48.0 (-20.0, 137.0)
Min, max	-1028, 321	-127, 465
Comparison with alglucosidase alfa/placebo at Week 52 [a]		
Difference in LS Means (SE)		-179.7 (37.85)
95% CI of Difference in LS Means		(-253.9, -105.5)
p-value		< 0.001
Hex4 (mmol/mol creatinine)		
Baseline		
n	64	30
Mean (SD)	4.55 (3.504)	7.17 (7.621)
Median (Q1, Q3)	3.45 (2.25, 5.85)	3.55 (2.80, 9.50)
Min, max	0.5, 18.1	1.5, 33.8
CFBL at Week 52 (LOCF)		
n	64	30
Mean (SD)	-1.69 (2.406)	1.89 (4.608)
Median (Q1, Q3)	-1.05 (-2.40, -0.50)	0.55 (-0.10, 2.00)
Min, max	-13.8, 2.9	-2.7, 19.2
Comparison with alglucosidase alfa/placebo at Week 52 [a]		
Difference in LS Means (SE)		-2.68 (0.689)
95% CI of Difference in LS Means		(-4.03, -1.33)
p-value		< 0.001

Abbreviations: CFBL = change from baseline; CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in group; n = number of subjects; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Baseline is defined as the last available result on or prior to the first dose date.
[a] Using a nonparametric randomization-based ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Table 14.4.2.1.b1 and Table 14.4.2.2.b1

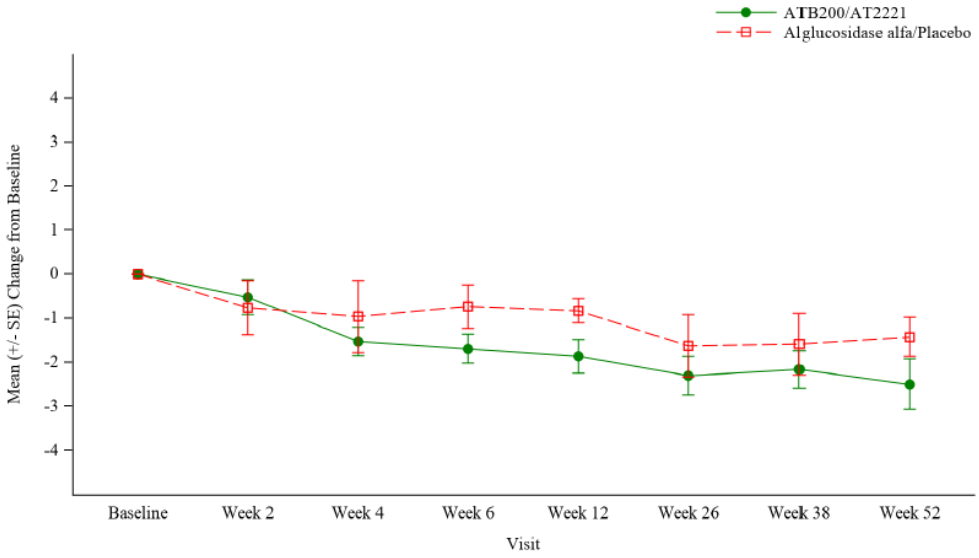
ERT 未治療被験者について、各来院時の各投与群におけるベースラインから Week 52 までの CK 及び Hex4 の平均（SE）変化量を、それぞれ図 2.7.2-40 及び図 2.7.2-41 に示す。本併用はいずれのバイオマーカーについても、一貫して ALGLU より大きな低下が認められた。

図 2.7.2-40　　ERT 未治療被験者での CK の推移（U/L、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団、被検者 [redacted] を除く）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; OBS = observational data; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.4.1.1.a1.b1

図 2.7.2-41　　ERT 未治療被験者での Hex4 の推移（mmol/mol Creatinine、平均値±SE、ITT-OBS 対象集団、被検者 [redacted] を除く）



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; OBS = observational data; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.4.1.1.a1.b1

ANCOVA において、CK の治療による差（95% CI）は -209.3 U/L（-311.9, -106.6）であり（p <0.001）、Hex4 の治療による差（95% CI）は -1.93 mmol/mol creatinine（-2.58, -1.29）であった（p < 0.001）（表 2.7.2-29）。

表 2.7.2-29　　ERT 未治療被験者でのベースライン時及び Week 52 での CK 及び Hex4 濃度（ITT 対象集団、被検者 [redacted] を除く）

	Cipaglucosidase alfa/Miglustat (N = 20)	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)**
CK (U/L)		
Baseline		
n	20	7
Mean (SD)	464.1 (398.11)	680.3 (333.13)
Median (Q1, Q3)	326.0 (166.0, 681.5)	575.0 (386.0, 1048.0)
Min, max	99, 1427	302, 1078
CFBL at Week 52 (LOCF)		
n	20	7
Mean (SD)	-171.3 (240.17)	-23.1 (193.76)
Median (Q1, Q3)	-94.0 (-206.0, -37.5)	-14.0 (-160.0, 131.0)
Min, max	-698, 227	-377, 194
Comparison with alglucosidase alfa/placebo at Week 52 [a]		
Difference in LS Means (SE)	-209.3 (52.37)	
95% CI of Difference in LS Means	(-311.9, -106.6)	
p-value	< 0.001	
Hex4 (mmol/mol creatinine)		
Baseline		
n	20	7
Mean (SD)	4.81 (2.997)	5.84 (2.501)
Median (Q1, Q3)	4.65 (2.40, 6.35)	5.70 (3.30, 8.80)
Min, max	0.4, 11.7	2.7, 9.0
CFBL at Week 52 (LOCF)		
n	20	7
Mean (SD)	-2.48 (2.251)	-1.64 (1.850)
Median (Q1, Q3)	-2.20 (-3.95, -0.55)	-1.70 (-2.70, -0.10)
Min, max	-7.5, 0.7	-5.0, 0.6
Comparison with alglucosidase alfa/placebo at Week 52 [a]		
Difference in LS Means (SE)	-1.93 (0.329)	
95% CI of Difference in LS Means	(-2.58, -1.29)	
p-value	< 0.001	

Abbreviations: CFBL = change from baseline; CK = creatine kinase; ERT = enzyme replacement therapy; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in group; n = number of subjects; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: Baseline is defined as the last available result on or prior to the first dose date.
[a] Using a nonparametric randomization-based ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1.1, ATB200-03 CSR, Table 14.4.2.1.b1 and Table 14.4.2.2.b1

3.6.1　曝露-反応解析

曝露量-反応解析の結果を Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final に示す。曝露量-反応モデルの 4 種類の主な評価項目には、CK 及び尿中 Hex4 の 2 種類のバイオマーカー並びに 6MWT 及び FVC の 2 つの機能検査を含めた。シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU の曝露量に対し、尿中 Hex4 及び血漿中 CK の 2 種類のバイオマーカーの有効性評価項目の反応は、Emax モデルを用いて薬剤の影響を組み込んだ間接的な PK/PD モデルを用いることで最もよく記述できた。シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU の血漿中の $t_{1/2}$ が短いことから、PopPK 解析から得た個々の PK パラメータの推定値に基づき個々の 24 時間の AUC を得た。この AUC を用いて、モデル内の薬剤の影響を検討した。各バイオマーカーのモデルには、本併用又は ALGLU の投与を受けた患者を含めたが、シパグルコシダーゼ アルファと ALGLU では異なる最大阻害率（I_{MAX}）の値を推定した。

最終 PK/PD モデルでは、いずれのバイオマーカーともに人種、年齢及び治療歴が I_{MAX} に対する共変量であった。

本併用投与を受けた患者では、ALGLU 投与を受けた患者よりも尿中 Hex4 が低く、ベースラインからの最大変化量が大きい傾向が示された。本併用では、C_{max} 又は AUC の増加に伴い尿中 Hex4 は低下する傾向にあった。

本併用投与を受けた患者は、ALGLU 投与を受けた患者よりも血漿中 CK が低く、ベースラインからの最大変化量が大きい傾向が示された。血漿中 CK のベースラインからの最大変化量と C_{max} 又は AUC との間には、明確な傾向は認められなかった。本併用では、C_{max} 又は AUC の増加に伴い CK は低下する傾向にあった。

シパグルコシダーゼ アルファは、ALGLU よりも 6MWT 及び FVC に対して良好な効果が認められた。6MWT について、シパグルコシダーゼ アルファの点推定値は、ALGLU の約 2 倍であった（表 2.7.2-30）。

表 2.7.2-30　最終モデルでの 6MWT 及び FVC への効果（推定値の要約）

Efficacy Measurement	**Structural Model Parameters**	**Point Estimate**	**95% CI**
6MWD	$DEFF_{ATB200}$ (m/µg·h/mL)	0.0277	0.0187, 0.0367
	$DEFF_{Lumizyme}$ (m/µg·h/mL)	0.0156	0.00181, 0.0293
Predicted % FVC	$DEFF_{ATB200}$ (%)	0.0953	-0.865, 1.06
	$DEFF_{Lumizyme}$ (%)	-1.14	-2.66, 0.387

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ATB200 = cipaglucosidase alfa; CI = confidence interval; DEFF = drug effect; FVC = forced vital capacity; Lumizyme = alglucosidase alfa
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table S40 and Table S41

4　特別な試験

4.1　薬物動態、安全性及び有効性に対する免疫原性の影響

免疫原性の結論について Section 4.1.1 から 4.1.4 に要約する。詳細については Module 5.3.5.3.4, AMC-0206-IMG-v2.0-Final 及び Module 5.3.5.3.3 ISI に示す。

4.1.1　免疫原性の結論

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で、本併用投与を受けた 151 名の被験者［ERT 既治療被験者（n＝117）及び ERT 未治療被験者（n＝34）］で ADA の評価が可能であった。ERT 既治療被験者では、ベースライン時の ADA 発現割合は 83.8%であり、本併用投与後は 91.5%であった。ERT 未治療被験者では、ベースライン時の ADA 発現割合は 11.8%で、本併用投与後は 100%であった。4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコピラノシド（4-MU-α-Glc）、グリコーゲン及び CI-MPR に対する中和抗体の発現割合は、ERT 既治療被験者では、それぞれ 42.7%（117 例中 50 例）、36.8%（117 例中 43 例）、70.1%（117 例中 82 例）であった。また、ERT 未治療被験者では、それぞれ 23.5%（34 例中 8 例）、20.6%（34 例中 7 例）及び 64.7%（34 例中 22 例）であった。

ATB200-02 試験で、治療により抗体発現が誘導（treatment-induced antibody：ベースライン時陰性）、治療により抗体発現が増強（treatment-boosted antibody：ベースライン時陽性）及び治療により抗体発現が転換又は増強（treatment-emergent antibody）した割合は、ERT 既治療被験者でそれぞれ 9.1%、77.3%、86.4%であった。ERT 未治療被験者ではそれぞれ 83.3%、16.7%、100%であった。本併用投与後に中和抗体が少なくとも 1 種類（3 種類中）陽性であった割合は ERT 既治療被験者では 95.7%、ERT 未治療被験者では 100%であった。ATB200-02 試験の全被験者において、幅広い ADA 力価（100 未満～6553600）が観察された。

ATB200-03 試験と ATB200-07 試験を合わせると、ATB200-03 試験で本併用投与を受けた ERT 既治療被験者のうち、treatment-induced antibody、treatment-boosted antibody、treatment-emergent antibody の発現割合は、それぞれ 10.8%、50.8%、61.5%であった。ALGLU/プラセボ投与を受けた ERT 既治療被験者ではそれぞれ 16.7%、46.7%、63.3%であった。本併用投与を受けた ERT 未治療被験者ではそれぞれ 85%、10%、95%であった。ALGLU/プラセボ投与を受けた ERT 未治療被験者ではそれぞれ 100%、0%、100%であった。少なくとも 1 種類の中和抗体が陽性（3 種類中）であった被験者の割合は以下の通りであった：ATB200-03 試験で本併用投与を受けた ERT 既治療被験者では 86.2%、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボを受けた ERT 既治療被験者では 80%、ATB200-03 試験で本併用投与を受けた ERT 未治療被験者では 85%、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボを受けた ERT 未治療被験者では 87.5%であった。ATB200-03 試験と ATB200-07 試験を合わせた全被験者において、幅広い ADA 力価（100 未満～52428800）が観察された。

4.1.2　免疫原性と PK、PD 及び有効性との関係性に関する結論

ファーマコメトリクス解析に基づく、(i) ミグルスタット、シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU の PK、(ii) PD マーカーである Hex4 及び CK、(iii) 有効性評価項目である 6MWD 及び FVC の予測値に対する%（ppFVC）に対する免疫原性の影響の要約を以下に示す：

- 免疫原性はミグルスタット、シパグルコシダーゼ アルファ、ALGLU の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 免疫原性はシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU による PD（Hex4 及び CK）に影響を及ぼさなかった。
- 免疫原性はシパグルコシダーゼ アルファ又は ALGLU による 6MWD や ppFVC に対する効果に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

4.1.2.1　免疫原性と PK との関係性

本併用投与の全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団について、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータを基に算出したシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の要約統計量を抗体産生の有無及び中和抗体のカテゴリー別に付録 6 に示す。

本併用投与後、全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団ともに、いずれの抗体カテゴリー（ADA 陰性、グリコーゲン中和抗体陰性、4-MU 中和抗体陰性、CI-MPR 中和抗体陰性、すべての中和抗体陰性、ADA 陽性、グリコーゲン中和抗体陽性、4-MU 中和抗体陽性、CI-MPR 中和抗体陽性、いずれかの中和抗体陽性）でもシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の平均値、中央値及び幾何平均値は類似していた（ERT 未治療集団では ADA 陰性に該当する被験者はいなかった）。また、平均値の 95% CI と第 1 及び第 3 四分位数の範囲も抗体カテゴリー間で重なっていたことから、ADA 及び中和抗体がシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK に影響を与えないことが示唆された。

4.1.2.2　免疫原性と PD との関係性

本併用投与の全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団について、ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験のデータを基に算出した CK 及び Hex4 のベースラインからの変化量（Week 26、52、78、104）の要約統計量を抗体産生の有無及び中和抗体のカテゴリー別に付録 7 に示す。なお、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験については、本併用群は本併用の 24 ヵ月投与を受けたデータ、ALGLU/プラセボ群では最初の 12 ヵ月は ALGLU/プラセボ投与を受け、その後 12 ヵ月は本併用投与を受けたデータ（以下、切替え群）を示している。一方、ATB200-02 試験では、すべての被験者が全期間にわたって本併用投与を受けたため、各時点のデータは、本併用群（ATB200-02 試験）及び本併用－本併用群（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）を併合した表と、切替え群（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）の表の 2 つに分けて示した。

ATB200-02 試験、ATB200-03 及び ATB200-07 試験の全期間にわたって本併用を投与した集団（本併用群及び本併用－本併用群）の全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団では、いずれの抗体カテゴリー（ADA 陰性、グリコーゲン中和抗体陰性、4-MU 中和抗体陰性、CI-MPR 中和抗体陰性、すべての中和抗体陰性、ADA 陽性、グリコーゲン中和抗体陽性、4-MU 中和抗体陽性、CI-MPR 中和抗体陽性、いずれかの中和抗体陽性）でも CK 及び Hex4 のベースラインからの変化率の平均値及び中央値が 4 時点すべてで減少した（ERT 未治療集団では ADA 陰性に該当する被験者はいなかった）。平均値の 95% CI と第 1 及び第 3 四分位数の範囲は抗体カテゴリー間で重なっており、ADA 及び中和抗体が PD に明らかな影響を与えないことが示唆された。

切替え群の全体集団及び ERT 既治療集団では、CK 及び Hex4 のベースラインからの変化率は、抗体の有無に関わらず、ALGLU/プラセボ投与中（Week 26 及び Week 52）には平均値及び中央値の減少がほとんどみられなかった。本併用投与に切替え後（Week 78 及び Week 104）では、いずれの抗体カテゴリーでも CK 及び Hex4 の平均値及び中央値の減少がみられた。切替え群の ERT 未治療集団では、ALGLU/プラセボ投与中（Week 26 及び Week 52）には、CK のベースラインからの変化率の平均値及び中央値の減少がほとんどみられなかったが、Hex4 のベースラインからの変化率についてはすべての抗体カテゴリーで一貫した減少がみられた。ERT 未治療集団では全被験者が ADA 陽性であったため ADA 陰性被験者はいなかった。本併用投与に切り替え後（Week 78 及び Week 104）では、すべての抗体カテゴリーで CK 及び Hex4 の変化率の平均値及び中央値の減少がみられた。すべての測定時点での平均値の 95% CI と第 1 及び第 3 四分位数の範囲は、抗体カテゴリー間で重なっていた。

以上をまとめると、全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団について、全期間にわたって本併用を投与した集団（ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の本併用－本併用群）では、いずれの抗体カテゴリーでも CK 及び Hex4 のベースラインからの変化率に期待される減少がみられた。また、切替え群では、Week 78 及び Week 104 まで CK 及び Hex4 の変化率に一貫した減少がみられた。さらに、平均値の 95% CI と第 1 及び第 3 四分位数の範囲が抗体カテゴリー間で重なっていたことから、免疫原性が PD に顕著な影響を与えないことが示唆された。

4.1.2.3　　免疫原性と有効性との関係性

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で全期間にわたり本併用を投与した集団では、全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団ともに、6MWD のベースラインからの変化量は概ね一貫して増加した。切り替え群では、6MWD のベースラインからの変化量は、全体集団、ERT 未治療集団及び ERT 既治療集団ともに、一部の抗体カテゴリーでは、変化量はいくつかの時点において一貫しないわずかな増加又は減少がみられたが、概ね安定していた。6MWD の平均値の 95% CI と第 1 及び第 3 四分位数の範囲は、各 4 時点で抗体カテゴリー及び抗体価四分位群間で概ね重なっており、免疫原性が 6MWD に明らかな影響を及ぼしていないことが示唆された。

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で全期間にわたり本併用を投与した集団では、全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団ともに、FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量は、一部の抗体カテゴリーでは、一貫しないわずかな増加又は減少がみられたが、概ね安定していた。切替え群では、FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量は、全体集団、ERT 未治療集団及び ERT 既治療集団ともに、4 時点すべてでばらつきはあるものの概ね減少した。FVC（予測値に対する%）の平均値の 95% CI と第 1 及び第 3 四分位数の範囲は、各時点で抗体カテゴリー及び抗体価四分位群間で概ね重なっており、免疫原性が FVC（予測値に対する%）に明らかな影響を与えないことが示唆された。

免疫原性と有効性の詳細については Module 2.7.3, Section 3.3 に示す。

4.1.3　免疫原性と安全性との関係性に関する結論

ADA と、過敏症／アナフィラキシー、IAR などの免疫原性に関連する有害事象との関連は、被験者ごとに ADA の有無及び ADA 力価（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を併合：Pool 2）により評価した。免疫複合体関連反応は、Pool 2（全試験：ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）のデータセットでは確認されなかったため、関心のある免疫介在反応として正式には解析しなかった。ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の頻度の比較は、ADA 陰性被験者の数が少ないため、結論付けられなかった。力価又は中和抗体との関連に焦点を当てた追加解析を実施した。

- ADA 陽性の被験者の半数以下（34%～46%）が過敏症／アナフィラキシー又は IAR を発現し、ADA 陰性の被験者でも同程度の割合（20%～60%）で同様の反応がみられた。
- ADA、中和抗体、ALGLU との交差反応性、抗 rhGAA IgE 抗体が陽性であった過敏症／アナフィラキシー又は IAR を発症した被験者の割合は、IAR を発症していない被験者でこれらの抗体が陽性であった割合と同様であった。
- ADA 陽性の場合、ADA 抗体価の低い被験者（409600 未満：第 4 四分位値以下の抗体価を有する被験者が最大 60%）の割合が高く、免疫介在性反応を発現した。これらの事象を報告した被験者では、幅広い力価（100 未満から 409600 以上）を示した。
- ADA、力価、中和抗体について、被験者間、被験者内、力価の四分位比較を用いて、被験者 1 人当たりの IAR 発現頻度、又は 1 ヵ月当たりの IAR 発現率を解析した結果、免疫原性マーカーとの相関はほとんど認められなかった。
- 本併用により、平均 IAR 発生率（6 ヵ月間隔）及び 1 回以上の IAR を発現した被験者の割合の減少が経時的に観察された。最初の IAR を発現した被験者の割合および 1 回以上の IAR を発現した被験者の割合は、本併用により経時的に減少した。被験者の 98%が ADA 陽性であったため、経時的な IAR の減少と ADA の有無との明確な関連は認められなかった。また、経時的な IAR の減少と ADA 力価との明確な関連は認められなかった。

全体として、過敏症／アナフィラキシー又は IAR と、ADA、中和抗体、ALGLU と交差反応性の抗体、抗 rhGAA IgE 抗体及び ADA 力価との間には、明確な関連性はみられなかった。したがって、本併用後の ADA 及び力価の値と、関心のある免疫介在性免疫反応との間には関連性が乏

しいと結論付けた。これは、このような反応を予測又は管理する目的での ADA 検査は、臨床的有用性がほとんどないことを意味する。

シパグルコシダーゼ アルファを投与した LOPD 患者で、治療上緊急性のある有害事象や免疫複合体関連反応を示唆する所見は認められなかったが、シパグルコシダーゼ アルファに対する IgG 抗体は十分に形成されており、このような反応は ALGLU でも報告されていることから、クラス効果と生物学的妥当性を否定することはできない。したがって、免疫複合体関連反応はシパグルコシダーゼ アルファのリスク管理計画で重要な潜在的リスクとみなされ、今後の安全性監視活動で追跡する。なお、免疫原性と安全性の詳細については Module 2.7.4, Section 4.3 に示す。

4.1.4　免疫原性 全体の結論とリスク軽減

多くの被験者で免疫原性が観察されたが、安全性又は有効性に意味のある影響は認められなかったことは、ALGLU 投与を受けた LOPD 患者での大規模コホートにおける報告と同様である（van der Ploeg et al. 2010; Filosto et al. 2019）。入手可能なデータに基づくと、成人 LOPD 患者の治療に対する本併用の臨床的ベネフィット・リスク評価は、シパグルコシダーゼ アルファによる免疫原性リスクの影響を受けない。

4.2　臨床試験の QT の結果

現在までに、ミグルスタットを用いた thorough QT 試験は実施していないが、非臨床でのヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）試験（AT2221 CTD Module 4.2.1.3.1, Study 201027.BIJ）を実施している。本試験の目的は、*in vitro* で hERG チャネル電流（急速に活性化する遅延整流カリウムイオン電流である I_{Kr} の代替）に対するミグルスタットの影響を、生理条件に近い温度で検討することであった。

分析法バリデーション試験では、被験薬の製剤安定性を確認した。被験薬の濃度を試験システムに適用し、試験液の分析をバリデート済みの安定性の時間枠内で実施した。

均質性を判定するための試料は、製剤タンクから採取した。試料分析の結果、試験開始時にすべての製剤が均質であることが示された。濃度確認のため、灌流装置の流出口から採取した試験品の製剤溶液の試料を分析した。試料の分析結果により、試験対象としたすべての濃度においてミグルスタットの測定濃度は名目上の濃度の ± 15.0%の相対誤差（RE）の範囲内（% RE ± 15.0%）であることが示されたため、判定基準に適合した。

ミグルスタットは、hERG チャネル電流を 100 µmol/L では-3.1 ± 1.1%、1000 µmol/L では-3.4 ± 2.2%阻害した（平均値 ± SEM、n = 3）。対照溶媒での阻害は 1.1 ± 1.2%であった。バリデートされた分析法の限界により、より高い濃度での試験は実施しなかった。100 及び 1000 µmol/L における hERG 阻害作用には、対照溶媒の値と比較して統計学的有意差（$p < 0.05$）はなかった。ミグルスタットによる hERG カリウムイオン電流阻害作用の IC_{50} は算出していないが、1000 µmol/L 超であることと推定された。臨床用量であるミグルスタット 260 mg の平均 C_{max} は、約 3000 ng/mL（13.7 µmol/L）であり、IC_{50} の少なくとも 1/73 倍未満であった。

陽性対照であるテルフェナジンは、60 nmol/L で hERG カリウムイオン電流を 88.9 ± 2.4%（平均値 ± SD、n = 2）阻害したことから、試験系の妥当性が確認された。

ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験から得た QTc データを対象に、独立した解析を実施した（Module 5.3.5.4.1, Cardiac Safety Report）。その結果、シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタットに関連する QTc 延長又はその他の心電図パラメータの変化を示すエビデンスは示されなかった。ミグルスタットはゴーシェ病 1 型やニーマン・ピック病 C 型に対して長年使用されており、不整脈リスクの報告がないことから、予定するポンペ病治療であるミグルスタットが QTc 延長を生じる可能性は低い。

5　参考文献

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

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

Hummel J, McKendrick S, Brindley C, French R. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion. Pharm Stat. 2009;8(1):38-49.

Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-42.

Kornfeld S. Trafficking of lysosomal enzymes. FASEB J. 1987;1(6):462-8.

Platt FM, Reinkensmeier G, Dwek RA, Butters TD. Extensive glycosphingolipid depletion in the liver and lymphoid organs of mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. J Biol Chem. 1997;272(31):19365-72.

Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, de Jong D, Thurberg BL, Mattaliano RJ, et al. Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers. Mol Ther. 2005;11(1):48-56.

Ridley CM, Thur KE, Shanahan J, Thillaiappan NB, Shen A, Uhl K, et al. β-Glucosidase 2 (GBA2) activity and imino sugar pharmacology. J Biol Chem. 2013;288(36):26052-66.

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

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

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

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

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

Zavesca (miglustat) 100 mg capsules prescribing information. Actelion Pharmaceuticals US, Inc., a Janssen Pharmaceutical Company of Johnson & Johnson South San Francisco, CA 94080, USA. Last updated December 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021348s016lbl.pdf Accessed 8 August 2024.

6　付録

付録 1　　ATB200-02 試験のモデリング＆シミュレーション計画（Module 5.3.3.5.8）

付録 2　　ATB200-03 試験のモデリング＆シミュレーション計画（Module 5.3.3.5.9）

付録 3　　PopPK 解析で得られた総 GAA タンパク質の PK パラメータ

表 2.7.2-31　　シパグルコシダーゼ アルファ及び ALGLU 投与後の血漿中総 GAA タンパク質の PK パラメータ

Cipaglucosidase alfa												
ERT	**VISIT**	**n**	**Mean AUC**	**SD AUC**	**Median AUC**	**Min AUC**	**Max AUC**	**Mean C_{max}**	**SD C_{max}**	**Median C_{max}**	**Min C_{max}**	**Max C_{max}**
			µg·h/mL					**µg/mL**				
Experienced	Day 1	56	1395.032	299.7145	1375.51271	797.8378	2238.016	279.87584	51.89849	280.3985616	178.6728	389.9867
Experienced	Day 364	44	1476.117	321.8639	1485.27417	842.9351	2280.235	296.198023	58.82678	301.4633833	183.6435	426.839
Naïve	Day 1	18	1343.107	344.6559	1295.78373	870.7863	2026.717	272.835146	49.26636	280.0211627	186.6251	354.0322
Naïve	Day 364	16	1457.137	279.7606	1444.76519	998.1273	1970.463	290.391727	50.43904	285.9464998	211.1005	385.4531
Alglucosidase Alfa												
Experienced	Day 1	26	1699.93	300.4445	1705.95761	1128.97	2360.525	288.532199	38.11153	289.5796893	225.6207	362.2309
Experienced	Day 364	21	1688.01	404.225	1596.04573	1069.99	2669.726	283.385317	49.7371	272.5047365	196.2595	403.8649
Naïve	Day 1	7	1858.909	417.3495	2041.54211	1288.794	2325.977	341.788451	105.9724	336.6096834	221.3182	551.8589
Naïve	Day 364	7	1963.741	526.2742	2015.50553	1091.54	2724.418	358.908205	101.481	350.4659752	227.3311	496.3906

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; ERT = enzyme replacement therapy; GAA = human acid α-glucosidase; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2 and Table A3

付録 4　　ERT 未治療及び ERT 既治療被験者の PopPK 解析で得られた PK パラメータの比較

表 2.7.2-32　　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量の ANOVA 解析

Dependent	**Units**	**Form Var**	**Form Ref**	**Ref LSM**	**Ref LSM SE**	**Ref GeoLSM**	**Test**	**Test LSM**	**Test LSM SE**	**Test GeoLSM**
Ln(C_{max})	µg/mL	ERT_History	Experienced	5.667360372	0.023957058	289.2699607	Naïve	5.658803471	0.039536877	286.8052663
Ln(AUC)	µg·h/mL	ERT_History	Experienced	7.271060876	0.027231428	1438.075264	Naïve	7.272315134	0.052144953	1439.880113
Dependent	**Difference**	**Diff SE**	**Diff DF**	**Ratio %Ref**	**CI 80 Lower**	**CI 80 Upper**	**CI 90 Lower**	**CI 90 Upper**	**CI 95 Lower**	**CI 95 Upper**
Ln(C_{max})	-0.0085569	0.046228836	929.257249	99.14796048	93.44065245	105.203868	91.88131918	106.9893005	90.5487395	108.5638312
Ln(AUC)	0.00125426	0.058827262	1371.15832	100.1255045	92.85117432	107.9697347	90.88516518	110.3053137	89.21268708	112.3732171
Dependent	**t1TOST**	**t2TOST**	**Prob 80%**	**Prob 125%**	**MaxProb**	**TotalProb**	**Power TOST**	**AHpval**	**Power 80 20**	**Prob Eq Var**
Ln(C_{max})	4.64183549	-5.01203306	0.00000197	0.00000032	0.00000197	0.0000023	0.9982367	0.00000165	0.99924041	0.73148753
Ln(AUC)	3.8145207	-3.77187862	0.00007126	0.00008446	0.00008446	0.00015572	0.96812592	0.0000132	0.98402527	0.16251682

Abbreviations: AHpval = Anderson-Hauck test statistic; ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; DF = degrees of freedom; Eq = equal; ERT = enzyme replacement therapy; GeoLSM = geometric least square mean; Ln = natural log transformed; LSM = least square mean; Max = maximum; Prob = probability; Ref = reference; SE = standard error; t1TOST = left-tail test result; t2TOST = right-tail test result; TOST = two 1-sided t-test; Var = variable

表 2.7.2-33　　ERT 既治療及び ERT 未治療被験者のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量の ANOVA 解析－ATB200-03 試験

Visit	Dependent	Units	Form Var	Form Ref	Ref LSM	Ref LSM SE	Ref GeoLSM	Test	Test LSM	Test LSM SE	Test GeoLSM
Day 1	Ln(C_{max})	µg/mL	ERT	Experienced	5.617087	0.0251852	275.0867951	Naïve	5.592799	0.044422582	268.4861659
1-Year	Ln(C_{max})	µg/mL	ERT	Experienced	5.670702	0.0301222	290.2382621	Naïve	5.656787	0.049951955	286.2273775
Combined	Ln(C_{max})	µg/mL	ERT	Experienced	5.634541	0.0248135	279.9302925	Naïve	5.614372	0.041711046	274.3411755
Day 1	Ln(AUC)	µg·h/mL	ERT	Experienced	7.217099	0.030994	1362.530667	Naïve	7.171192	0.054668342	1301.395305
1-Year	Ln(AUC)	µg·h/mL	ERT	Experienced	7.273264	0.0328485	1441.247008	Naïve	7.266243	0.054473082	1431.163056
Combined	Ln(AUC)	µg·h/mL	ERT	Experienced	7.230923	0.0279259	1381.497676	Naïve	7.203276	0.05342949	1343.82555
Visit	**Dependent**	**Difference**	**Diff SE**	**Diff DF**	**Ratio %Ref**	**CI 80 Lower**	**CI 80 Upper**	**CI 90 Lower**	**CI 90 Upper**	**CI 95 Lower**	**CI 95 Upper**
Day 1	Ln(C_{max})	-0.02428728	0.051065	72	97.60053	91.362402	104.2645874	89.63924	106.2689	88.15407619	108.0592478
1-Year	Ln(C_{max})	-0.01391566	0.058331	58	98.61807	91.435933	106.3643554	89.45634	108.7181	87.74998673	110.8321999
Combined	Ln(C_{max})	-0.02016812	0.048534	812.499596	98.00339	92.088772	104.2978878	90.47559	106.1575	89.0979085	107.7989883
Day 1	Ln(AUC)	-0.04590675	0.062843	72	95.5131	88.056693	103.6008995	86.01729	106.0572	84.26680019	108.2603424
1-Year	Ln(AUC)	-0.00702128	0.063611	58	99.30033	91.440543	107.8357097	89.2838	110.4406	87.42820532	112.7846075
Combined	Ln(AUC)	-0.02764775	0.060287	1106.95108	97.2731	90.036481	105.0913464	88.08264	107.4225	86.42111531	109.4877684
Visit	**Dependent**	**t1TOST**	**t2TOST**	**Prob 80%**	**Prob 125%**	**MaxProb**	**TotalProb**	**Power TOST**	**AHpval**	**Power 80 20**	**Prob Eq Var**
Day 1	Ln(C_{max})	3.89415874	-4.84538	0.00010909	3.52E-06	0.0001091	0.00011261	0.985724	0.000106	0.99572242	0.88644658
1-Year	Ln(C_{max})	3.5868879	-4.06401	0.0003439	7.35E-05	0.0003439	0.00041737	0.962399	0.00027	0.98229249	0.42567752
Combined	Ln(C_{max})	4.18215499	-5.01325	0.00001601	3.3E-07	1.601E-05	0.00001634	0.993975	1.57E-05	0.9983706	0.63265958
Day 1	Ln(AUC)	2.82030545	-4.2813	0.00309713	2.82E-05	0.0030971	0.00312535	0.86996	0.003069	0.96823447	0.18992814
1-Year	Ln(AUC)	3.39756904	-3.61833	0.00061706	0.000312	0.0006171	0.00092865	0.92986	0.000305	0.9642885	0.66219252
Combined	Ln(AUC)	3.24273265	-4.15993	0.00060962	1.72E-05	0.0006096	0.00062677	0.938751	0.000592	0.9799483	0.3923464

Abbreviations: AHpval = Anderson-Hauck test statistic; ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; DF = degrees of freedom; Diff = difference; Eq = equal; ERT = enzyme replacement therapy; GeoLSM = geometric least square mean; Ln = natural log transformed; LSM = least square mean; Prob = probability; Ref = reference; SE = standard error; t1TOST = left-tail test result; t2TOST = right-tail test result; TOST = two 1-sided t-test; Var = variable
Source: Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A2

付録 5　　PopPK 解析で得られたミグルスタットの PK パラメータ

表 2.7.2-34　　ミグルスタットの PK パラメータ

Visit	n	Mean AUC	SD AUC	Median AUC	Min AUC	Max AUC	Mean C_{max}	SD C_{max}	Median C_{max}	Min C_{max}	Max C_{max}
		ng·h/mL					ng/mL				
Day 1	73	20901.24	5104.317	20058.362	10432.4	38331.92	2467.63579	699.2098	2400.714873	966.5463	4473.741
Day 364	60	20631.01	5313.164	20476.7199	11376.48	36225.65	2341.0141	751.5476	2251.009669	1119.393	4343.605

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects; SD = standard deviation
Module 5.3.3.5.4, AMC0206-PopPK-v1.0-Final, Table A4

付録 6　　免疫原性と PK パラメータ

表 2.7.2-35　　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のシパグルコシダーゼ アルファの $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MUNab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	5	68	60	22	13	126	58	66	104	113
Min	1156.67	143.65	143.65	143.65	143.65	143.65	802.08	802.08	775.17	775.17
Mean	1442.17	1466.99	1465.95	1352.15	1325.44	1477.58	1490	1488.16	1504.12	1495.09
[Lower Limit, Upper Limit]	[1051.42, 1832.91]	[1338.86, 1595.13]	[1326.18, 1605.71]	[1181.71, 1522.6]	[1070.19, 1580.7]	[1395.73, 1559.44]	[1393.7, 1586.3]	[1396.16, 1580.16]	[1412.21, 1596.03]	[1408.87, 1581.3]
Max	2229.74	3722.24	3722.24	2085.95	2085.95	3722.24	2496.6	2496.6	3722.24	3722.24
Median	1272.97	1333.02	1318.08	1275.05	1266.29	1426.62	1479.26	1479.26	1457.21	1443.01
(Q1, Q3)	(1208.38, 1343.08)	(1136.4, 1690.62)	(1136.4, 1675.4)	(1130.7, 1648.17)	(1129, 1655.7)	(1180.45, 1673.92)	(1263.22, 1660.89)	(1200.44, 1669.13)	(1197.78, 1734.91)	(1180.72, 1675.98)
SD	445.78	539.09	552.36	407.89	469.55	468.77	374.18	381.34	478.22	467.58
SEM	199.36	65.37	71.31	86.96	130.23	41.76	49.13	46.94	46.89	43.99
Geometric Mean	1397.39	1365.82	1359.3	1243.85	1169.41	1401.07	1443.56	1440.15	1436.79	1430.51
Geometric CV%	27.2	43.65	45.33	56.4	74.38	36.39	26.12	26.51	30.85	30.22
ERT-Experienced										
n	5	48	40	15	9	93	45	53	78	84
Min	1156.67	143.65	143.65	143.65	143.65	143.65	802.08	802.08	775.17	775.17
Mean	1442.17	1408.32	1390.38	1258.25	1258.72	1460.08	1515.28	1512.68	1498.89	1481.65
[Lower Limit, Upper Limit]	[1051.42, 1832.91]	[1267.97, 1548.67]	[1235.56, 1545.19]	[1040.12, 1476.37]	[907.7, 1609.75]	[1370.57, 1549.58]	[1407.31, 1623.25]	[1408.61, 1616.74]	[1402.54, 1595.24]	[1390.35, 1572.95]
Max	2229.74	2900.11	2900.11	2085.95	2085.95	2900.11	2496.6	2496.6	2900.11	2900.11

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MUNab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
Median	1272.97	1303.1	1303.1	1172.71	1266.29	1419.85	1488.47	1488.47	1457.21	1438.2
(Q1, Q3)	(1208.38, 1343.08)	(1076.61, 1647.54)	(1074.08, 1630.4)	(1074.31, 1529.48)	(1078.9, 1625.59)	(1172.71, 1655.7)	(1311.44, 1666.26)	(1245.94, 1670.08)	(1251.31, 1735.19)	(1180.63, 1667.22)
SD	445.78	496.12	499.55	431.01	537.28	440.39	369.55	386.53	434.15	426.95
SEM	199.36	71.61	78.99	111.29	179.09	45.67	55.09	53.09	49.16	46.58
Geometric Mean	1397.39	1305.76	1283.01	1128.69	1060.19	1383.61	1471.76	1464.72	1438.87	1423.65
Geometric CV%	27.2	46.92	49.27	66.75	92.02	37.9	24.97	26.27	29.55	29.07
ERT-Naïve										
n	-	20	20	7	4	33	13	13	26	29
Min	-	951.48	874.48	1237.54	1237.54	874.48	874.48	876.14	874.48	874.48
Mean	-	1607.81	1617.09	1553.37	1475.57	1526.93	1402.48	1388.21	1519.8	1534.01
[Lower Limit, Upper Limit]		[1335.39, 1880.24]	[1340.22, 1893.96]	[1344.44, 1762.31]	[1218.65, 1732.48]	[1340.86, 1712.99]	[1189.43, 1615.54]	[1194.67, 1581.76]	[1288.75, 1750.86]	[1324.27, 1743.75]
Max	-	3722.24	3722.24	2002.3	1743.31	3722.24	2002.3	2002.3	3722.24	3722.24
Median	-	1652.24	1652.24	1618.43	1460.71	1523.13	1350.61	1350.61	1422.32	1523.13
(Q1, Q3)		(1220.49, 1734.91)	(1220.49, 1736.72)	(1307.3, 1700.37)	(1257.38, 1678.9)	(1201.94, 1734.53)	(1185.27, 1618.43)	(1185.27, 1618.43)	(1150.46, 1719.89)	(1185.27, 1734.53)
SD	-	621.59	631.74	282.04	262.16	545.34	391.93	356.04	601.11	576.27
SEM	-	138.99	141.26	106.6	131.08	94.93	108.7	98.75	117.89	107.01
Geometric Mean	-	1521.46	1525.76	1531.73	1458.07	1451.47	1350.04	1344.19	1430.59	1450.56
Geometric CV%	-	33.37	34.61	18.22	18	32.12	29.85	27.38	35.21	33.91

Abbreviations: n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval; Geometric mean is only defined for positive numbers. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-36　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のシパグルコシダーゼ アルファの C_{max}（μg/mL、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MUNab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	5	68	60	22	13	126	58	66	104	113
Min	227.2	42.22	42.22	42.22	42.22	42.22	157.94	157.94	157.94	157.94
Mean	281.32	285.01	283.03	275.11	268.5	288.2	291.93	292.89	290.97	290.46
[Lower Limit, Upper Limit]	[215.28, 347.35]	[265.16, 304.87]	[261.34, 304.73]	[243.49, 306.74]	[221.27, 315.73]	[275.45, 300.95]	[276.8, 307.07]	[278.56, 307.23]	[277.03, 304.9]	[277.31, 303.62]
Max	412.38	579.59	579.59	425.16	384.29	579.59	453.99	453.99	579.59	579.59
Median	261.96	277.32	276.83	276.62	276.13	286.39	294.34	294.34	290.7	289.24
(Q1, Q3)	(235.72, 269.34)	(234.41, 331.48)	(234.41, 319.9)	(240.85, 300.35)	(233.79, 313.61)	(241.79, 326.5)	(254.27, 322.44)	(254.27, 329.53)	(242.69, 330.69)	(243.01, 326.65)
SD	75.34	83.54	85.74	75.68	86.88	73	58.8	59.41	72.5	71.34
SEM	33.69	10.13	11.07	16.14	24.1	6.5	7.72	7.31	7.11	6.71
Geometric Mean	274.49	271.63	268.89	258.12	244.06	278.14	285.98	286.83	282.58	282.36
Geometric CV%	24.17	35.13	36.48	46.6	60.46	29.36	21	21.12	24.62	24.16
ERT-Experienced										
n	5	48	40	15	9	93	45	53	78	84
Min	227.2	42.22	42.22	42.22	42.22	42.22	157.94	157.94	157.94	157.94
Mean	281.32	271.41	264.72	262.77	251.46	283.18	295.74	297.12	287.11	286.58
[Lower Limit, Upper Limit]	[215.28, 347.35]	[248.59, 294.22]	[239.76, 289.67]	[219.75, 305.8]	[190.09, 312.83]	[268.7, 297.66]	[278.82, 312.67]	[280.83, 313.4]	[271.97, 302.25]	[271.99, 301.17]
Max	412.38	562.72	562.72	425.16	380.94	562.72	453.99	453.99	562.72	562.72
Median	261.96	274.25	265.65	263.59	264.81	279.83	293.81	293.81	286.39	282.61
(Q1, Q3)	(235.72, 269.34)	(221.38, 305.23)	(216.78, 299.51)	(234.45, 277.32)	(228.42, 277.52)	(239.16, 323.13)	(261.57, 326.05)	(261.57, 335.45)	(240.12, 325.32)	(240.15, 323.86)

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MUNab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SD	75.34	80.65	80.52	85.02	93.93	71.25	57.92	60.49	68.22	68.23
SEM	33.69	11.64	12.73	21.95	31.31	7.39	8.63	8.31	7.72	7.44
Geometric Mean	274.49	257.51	250.46	241.07	221.98	272.8	290.12	290.98	279.37	278.9
Geometric CV%	24.17	37.71	39.19	55.67	72.12	30.83	20.28	21.12	23.97	23.82
ERT-Naïve										
n	-	20	20	7	4	33	13	13	26	29
Min	-	206.08	192.02	233.79	233.79	185.43	185.43	185.43	185.43	185.43
Mean	-	317.67	319.66	301.56	306.83	302.33	278.74	275.68	302.54	301.71
[Lower Limit, Upper Limit]		[281.18, 354.15]	[281.96, 357.36]	[268.56, 334.57]	[246.14, 367.52]	[276.03, 328.64]	[244.88, 312.61]	[246.59, 304.76]	[270.08, 335]	[272.65, 330.78]
Max	-	579.59	579.59	384.29	384.29	579.59	397.09	355.95	579.59	579.59
Median	-	301.9	301.9	297.17	304.63	299.59	297.17	297.17	299.77	299.59
(Q1, Q3)		(254.25, 351.24)	(254.25, 360.27)	(290.33, 307.51)	(280.18, 331.28)	(247.67, 343.18)	(247.67, 301.41)	(247.67, 301.41)	(246.23, 348.27)	(247.67, 343.18)
SD	-	83.25	86.02	44.55	61.93	77.09	62.3	53.51	84.45	79.86
SEM	-	18.62	19.23	16.84	30.96	13.42	17.28	14.84	16.56	14.83
Geometric Mean	-	308.76	309.92	298.8	302.1	293.76	272.1	270.53	292.42	292.63
Geometric CV%	-	24.18	25.47	14.7	20.67	24.4	23.5	20.87	26.69	25.19

Abbreviations: n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval; Geometric mean is only defined for positive numbers. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-37　　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のミグルスタットの $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	49	42	15	9	97	48	55	82	88
Min	12772.67	12903.42	12903.42	14485.28	14485.28	12903.42	15361.23	15959.84	12903.42	12903.42
Mean	21049.01	20548.61	20304.84	19992.84	19272.47	20896.79	21252.23	21348.82	21062.15	21062.92
[Lower Limit, Upper Limit]	[12802.02, 29295.99]	[19539.58, 21557.65]	[19186.91, 21422.78]	[18067.78, 21917.9]	[17376.31, 21168.62]	[20151.68, 21641.91]	[20152.34, 22352.11]	[20357.59, 22340.06]	[20254.18, 21870.13]	[20270.24, 21855.59]
Max	26506.08	29407	29407	28982.7	23053.61	32500.7	32500.7	32500.7	32500.7	32500.7
Median	23868.27	20621.82	20402.29	18928.13	20188.42	20621.82	20653.41	20861.95	20853.51	20828.25
(Q1, Q3)	(18320.47, 25187.18)	(18203.65, 23002.13)	(18092.93, 22946.08)	(18352.88, 21424.38)	(18555.6, 21349.13)	(18203.65, 23346)	(18324.1, 23415.9)	(18289.88, 23405.42)	(18213.19, 23399.61)	(18194.76, 23428.93)
SD	7287.85	3603.69	3696.46	3803.94	2902.28	3744.15	3887.86	3750.6	3732.92	3793.87
SEM	4207.64	514.81	570.38	982.17	967.43	380.16	561.16	505.73	412.23	404.43
Geometric Mean	20067.01	20235.64	19971.15	19673.53	19064.08	20573.73	20924.69	21046.1	20742.8	20734.71
Geometric CV%	41.06	17.99	18.75	18.57	16.05	17.86	17.76	16.96	17.72	17.93
ERT-Experienced										
n	3	34	28	9	6	72	38	44	63	66
Min	12772.67	12903.42	12903.42	14485.28	14485.28	12903.42	15562.99	15959.84	12903.42	12903.42
Mean	21049.01	20211.02	20170.18	19023.93	18415.64	20784.23	21297.11	21174.99	21035.71	20999.56
[Lower Limit, Upper Limit]	[12802.02, 29295.99]	[18877.22, 21544.82]	[18651.11, 21689.25]	[16776.51, 21271.34]	[16045.82, 20785.47]	[19895.67, 21672.79]	[20116.8, 22477.42]	[20090.5, 22259.49]	[20082.36, 21989.05]	[20067.54, 21931.58]
Max	26506.08	29407	29407	25455.38	21499.62	32500.7	32500.7	32500.7	32500.7	32500.7
Median	23868.27	20402.29	20402.29	18928.13	19388.12	20618.99	20853.51	20853.51	20845.08	20828.25
(Q1, Q3)	(18320.47, 25187.18)	(17360.71, 22418.68)	(17397.99, 22553.05)	(16337.96, 20616.16)	(15984.38, 20509.22)	(18136.91, 22885.04)	(18455.42, 23311.1)	(18332.99, 23241.31)	(18185.88, 23276.21)	(18177, 23311.1)

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SD	7287.85	3968.04	4101.09	3439.92	2961.66	3846.78	3712.2	3670.28	3860.68	3863.16
SEM	4207.64	680.51	775.03	1146.64	1209.09	453.35	602.2	553.32	486.4	475.52
Geometric Mean	20067.01	19837.29	19766.52	18752.03	18206.43	20444	21002.55	20887.15	20697.86	20660.57
Geometric CV%	41.06	19.86	20.83	18.13	16.92	18.42	16.83	16.6	18.26	18.29
ERT-Naïve										
n	-	15	14	6	3	25	10	11	19	22
Min	-	16823.81	15361.23	18150.15	18555.6	15361.23	15361.23	17052.37	15361.23	15361.23
Mean	-	21313.82	20574.17	21446.2	20986.11	21220.96	21081.67	22044.15	21149.83	21252.99
[Lower Limit, Upper Limit]		[20022.85, 22604.79]	[19088.41, 22059.93]	[18112.43, 24779.97]	[18416.38, 23555.85]	[19854.55, 22587.38]	[18158.53, 24004.82]	[19581.04, 24507.25]	[19634.52, 22665.15]	[19724.11, 22781.87]
Max	-	25032.53	24721.17	28982.7	23053.61	28982.7	28982.7	28982.7	27890.7	28982.7
Median	-	21553.11	20496.74	19967.58	21349.13	21349.13	19270.93	21997.57	21553.11	20754.47
(Q1, Q3)		(19080.33, 23235.42)	(18676.77, 23040.74)	(18563.2, 22627.49)	(19952.36, 22201.37)	(18555.6, 23417.22)	(17666.93, 23825.51)	(18368.08, 24508.81)	(18783.42, 23643.54)	(18541.42, 23756.7)
SD	-	2550.96	2836.33	4166.35	2270.87	3485.75	4716.22	4167.96	3369.96	3658.71
SEM	-	658.66	758.04	1700.91	1311.09	697.15	1491.4	1256.69	773.12	780.04
Geometric Mean	-	21168.44	20386.77	21141.38	20902.49	20951.99	20631.45	21694.07	20892.53	20958.74
Geometric CV%	-	12.23	14.25	18.26	11.04	16.37	21.94	18.87	16.27	17.18

Abbreviations: n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval; Geometric mean is only defined for positive numbers. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-38　ATB200-02/03/07 試験で本併用投与後のミグルスタットの C_{max}（μg/mL、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	49	42	15	9	97	48	55	82	88
Min	1411.7	1641.08	1641.08	1641.08	1641.08	1641.08	1681.86	1681.86	1681.86	1681.86
Mean	2086.73	2374.18	2397.58	2313.29	2169.95	2420.54	2467.86	2438.07	2440.16	2446.17
[Lower Limit, Upper Limit]	[1419.11, 2754.35]	[2245.73, 2502.64]	[2249.03, 2546.13]	[2051.68, 2574.91]	[1869.4, 2470.49]	[2328.61, 2512.47]	[2336.26, 2599.46]	[2321.23, 2554.91]	[2342.35, 2537.96]	[2350.68, 2541.65]
Max	2503.76	3366.19	3366.19	3358.6	2913.39	3430.47	3430.47	3430.47	3430.47	3430.47
Median	2344.73	2387.78	2430.99	2405.64	1970.36	2405.05	2413.48	2402.99	2404.02	2413.48
(Q1, Q3)	(1878.22, 2424.24)	(1970.36, 2633.11)	(1935.43, 2689.89)	(1888.42, 2581.09)	(1853.05, 2526.27)	(2081.15, 2710.99)	(2189.01, 2781.18)	(2172.73, 2748.91)	(2103.43, 2733.94)	(2128.89, 2745.25)
SD	589.98	458.76	491.17	516.96	460.02	461.94	465.17	442.11	451.87	456.99
SEM	340.63	65.54	75.79	133.48	153.34	46.9	67.14	59.61	49.9	48.72
Geometric Mean	2023.68	2331.46	2348.76	2260.51	2127.53	2377.36	2425.16	2399.44	2399.38	2404.51
Geometric CV%	32.15	19.44	20.8	22.5	21.25	19.28	19.1	18.17	18.64	18.82
ERT-Experienced										
n	3	34	28	9	6	72	38	44	63	66
Min	1411.7	1641.08	1641.08	1641.08	1641.08	1641.08	1681.86	1681.86	1681.86	1681.86
Mean	2086.73	2333.33	2374.85	2260.94	2186.13	2393.51	2447.36	2405.39	2412.45	2412.36
[Lower Limit, Upper Limit]	[1419.11, 2754.35]	[2177.67, 2488.99]	[2188.14, 2561.56]	[1924.95, 2596.93]	[1776.05,2596.2]	[2288.46, 2498.57]	[2305.39, 2589.32]	[2279.46, 2531.32]	[2302.06, 2522.84]	[2304.09, 2520.64]
Max	2503.76	3337.51	3337.51	2942.78	2913.39	3430.47	3430.47	3430.47	3430.47	3430.47
Median	2344.73	2332.01	2430.99	2405.64	2188	2395.39	2412.45	2337.94	2387.78	2395.39
(Q1, Q3)	(1878.22, 2424.24)	(1931.22, 2601.14)	(1911.21, 2708.66)	(1772.31, 2526.27)	(1737.61, 2496.11)	(2026.91, 2708.66)	(2204.72, 2758.14)	(2128.89, 2700.33)	(2082.65, 2709.43)	(2081.9, 2710.21)

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SD	589.98	463.09	504.07	514.27	512.48	454.81	446.49	426.18	447.03	448.79
SEM	340.63	79.42	95.26	171.42	209.22	53.6	72.43	64.25	56.32	55.24
Geometric Mean	2023.68	2289.53	2323.16	2208.01	2136.24	2351.18	2407.75	2369.19	2372.37	2371.76
Geometric CV%	32.15	19.95	21.71	23.57	23.92	19.25	18.53	17.74	18.6	18.74
ERT-Naïve										
n	-	15	14	6	3	25	10	11	19	22
Min	-	1853.05	1853.05	1853.05	1853.05	1750.26	1750.26	1750.26	1750.26	1750.26
Mean	-	2466.79	2443.04	2391.82	2137.58	2498.37	2545.76	2568.8	2532.02	2547.57
[Lower Limit, Upper Limit]		[2238.86, 2694.71]	[2191.93, 2694.15]	[1944.3, 2839.34]	[1647.59, 2627.58]	[2309.11, 2687.64]	[2205.2, 2886.32]	[2272.75, 2864.85]	[2321.63, 2742.42]	[2348.3, 2746.85]
Max	-	3366.19	3366.19	3358.6	2635.91	3366.19	3358.6	3358.6	3366.19	3366.19
Median	-	2464.51	2407.63	2289.8	1923.79	2430.53	2417.79	2430.53	2464.51	2447.52
(Q1, Q3)		(2173.38, 2634.51)	(2019.44, 2635.21)	(1980.11, 2584.57)	(1888.42, 2279.85)	(2150.34, 2756.24)	(2185.22, 2985.15)	(2245.05, 2908.84)	(2243.46, 2870.25)	(2219.93, 2927.26)
SD	-	450.39	479.38	559.29	433.01	482.81	549.46	500.96	467.91	476.88
SEM	-	116.29	128.12	228.33	250	96.56	173.75	151.05	107.35	101.67
Geometric Mean	-	2429.37	2400.83	2341.61	2110.21	2454.42	2492.48	2524.37	2491.16	2505.52
Geometric CV%	-	18.2	19.46	22.47	19.54	19.39	22.01	19.87	18.75	18.85

Abbreviations: n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval; Geometric mean is only defined for positive numbers. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

付録 7　　免疫原性と PD パラメータ

表 2.7.2-39　　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 26 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	47	41	12	7	97	50	56	85	90
Min	-41.67	-79.39	-79.39	-59.1	-37.08	-79.39	-66.87	-61.04	-79.39	-79.39
Mean	-12.89	-26.25	-25.33	-24.88	-16.42	-22.34	-18.67	-20.16	-21.99	-22.81
[Lower Limit, Upper Limit]	[-69.29, 43.51]	[-35.31, -17.19]	[-35.2, -15.47]	[-39.08, -10.68]	[-33.6, 0.77]	[-28.68, -16.01]	[-27.5, -9.85]	[-28.44, -11.87]	[-28.95, -15.02]	[-29.51, -16.1]
Max	15.88	63.97	63.97	31.92	31.92	132.32	132.32	132.32	132.32	132.32
Median	-12.89	-33.71	-27.09	-28.51	-26.6	-26.98	-18.66	-26.72	-26.73	-27
(Q1, Q3)	(-27.28, 1.5)	(-46.61, -10.93)	(-48.56, -7.73)	(-39.51, -13.02)	(-29.09, -12.5)	(-43.32, -4.94)	(-39.8, -3.65)	(-40.87, -4.51)	(-43.32, -4.31)	(-44.54, -4.47)
SD	40.69	31.68	32.23	25.1	23.2	31.82	31.83	31.63	32.77	32.45
SEM	28.77	4.62	5.03	7.25	8.77	3.23	4.5	4.23	3.55	3.42
ERT-Experienced										
n	2	31	26	7	4	72	41	46	65	68
Min	-41.67	-70.33	-70.33	-59.1	-31.08	-70.33	-61.04	-61.04	-70.33	-70.33
Mean	-12.89	-17.77	-14.19	-20.29	-9.95	-17.97	-18.12	-20.11	-17.72	-18.44
[Lower Limit, Upper Limit]	[-69.29, 43.51]	[-29.56, -5.98]	[-26.65, -1.72]	[-43.15, 2.58]	[-38.27, 18.38]	[-24.29, -11.65]	[-24.88, -11.36]	[-27.09, -13.12]	[-24.34, -11.1]	[-24.96, -11.92]
Max	15.88	63.97	63.97	31.92	31.92	63.97	30.33	30.33	63.97	63.97
Median	-12.89	-26.98	-19.09	-27.09	-20.31	-18.66	-15.7	-18.66	-18.62	-18.66
(Q1, Q3)	(-27.28, 1.5)	(-44.08, 5.22)	(-37.45, 6.25)	(-38.94, -4.93)	(-28.09, -2.17)	(-39.17, -2.32)	(-32.71, -3.23)	(-39.88, -3.65)	(-38.81, -2.45)	(-40.3, -2.32)

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SD	40.69	33.49	32.43	30.87	28.91	27.37	22.09	24.17	27.22	27.43
SEM	28.77	6.01	6.36	11.67	14.46	3.23	3.45	3.56	3.38	3.33
ERT-Naïve										
n	-	16	15	5	3	25	9	10	20	22
Min	-	-79.39	-79.39	-51.47	-37.08	-79.39	-66.87	-60.66	-79.39	-79.39
Mean	-	-42.67	-44.65	-31.31	-25.05	-34.94	-21.2	-20.39	-35.85	-36.29
[Lower Limit, Upper Limit]		[-52.46, -32.88]	[-55.49, -33.81]	[-44.14, -18.48]	[-39.62, -10.48]	[-50.68, -19.2]	[-61.24, 18.84]	[-55.41, 14.63]	[-55.39, -16.32]	[-54.07, -18.51]
Max	-	-10.39	-10.39	-11.47	-11.47	132.32	132.32	132.32	132.32	132.32
Median	-	-41.09	-42.75	-29.94	-26.6	-40.51	-40.51	-38.84	-42.74	-42.74
(Q1, Q3)		(-56.82, -28.19)	(-62.34, -27.66)	(-37.08, -26.6)	(-31.84, -19.03)	(-56.42, -28.72)	(-51.47, -29.94)	(-45.35, -30.88)	(-58.67, -32.47)	(-57.62, -30.88)
SD	-	19.98	21.42	14.64	12.88	40.15	61.28	56.51	44.57	42.55
SEM	-	5	5.53	6.55	7.44	8.03	20.43	17.87	9.97	9.07

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-40　　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 26 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	23	22	8	4	34	11	12	26	30
Min	-16.67	-39.88	-39.88	-39.88	-39.88	-39.88	-36.75	-36.75	-34.83	-36.75
Mean	9.79	5.42	6.82	-1.32	3.37	6.92	10.04	7.1	9.45	7.39
[Lower Limit, Upper Limit]	[-42.07, 61.65]	[-6.71, 17.56]	[-5.64, 19.28]	[-22.08, 19.43]	[-33.56, 40.3]	[-3.14, 16.97]	[-8.63, 28.72]	[-10.68, 24.89]	[-2.09, 21]	[-3.16, 17.94]
Max	36.25	66.05	66.05	41.06	41.06	83.45	83.45	83.45	83.45	83.45
Median	9.79	-5.84	-0.24	-4.15	6.15	-0.24	4.85	0.41	-0.24	-0.24
(Q1, Q3)	(-3.44, 23.02)	(-15.35, 32.87)	(-15.52, 34.01)	(-20.95, 22.74)	(-21.73, 31.25)	(-14.9, 29.95)	(-4.63, 21.29)	(-13.5, 21.14)	(-13.36, 31.56)	(-14.19, 28.36)
SD	37.42	29.69	29.81	29.95	37.68	29.92	31.6	31.43	30.03	29.49
SEM	26.46	6.19	6.36	10.59	18.84	5.13	9.53	9.07	5.89	5.38
ERT-Experienced										
n	2	18	16	7	3	27	9	11	20	24
Min	-16.67	-39.88	-39.88	-39.88	-39.88	-39.88	-36.75	-36.75	-21.63	-36.75
Mean	9.79	2.48	4.52	-7.38	-9.19	5.98	12.99	8.11	10.66	7.88
[Lower Limit, Upper Limit]	[-42.07, 61.65]	[-9.4, 14.36]	[-8.53, 17.57]	[-27.04, 12.29]	[-48.12, 29.73]	[-4.85, 16.82]	[-9.58, 35.57]	[-11.25, 27.47]	[-1.87, 23.19]	[-3.41, 19.17]
Max	36.25	47.62	47.62	27.99	27.99	83.45	83.45	83.45	83.45	83.45
Median	9.79	-5.98	-1.96	-13.15	-15.68	1.93	17.77	4.85	3.09	3.09
(Q1, Q3)	(-3.44, 23.02)	(-14.9, 22.16)	(-15.19, 29.77)	(-26.22, 12.92)	(-27.78, 6.15)	(-14.78, 24.79)	(-5.23, 21.59)	(-13.84, 21.29)	(-11.02, 32.69)	(-13.5, 24.16)
SD	37.42	25.71	26.63	26.54	34.4	28.72	34.56	32.76	28.6	28.21
SEM	26.46	6.06	6.66	10.03	19.86	5.53	11.52	9.88	6.4	5.76

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	7	2	1	6	6
Min	-	-34.83	-34.83	41.06	41.06	-34.83	-4.03	-4.03	-34.83	-34.83
Mean	-	16.02	12.95	41.06	41.06	10.52	-3.22	-4.03	5.43	5.43
[Lower Limit, Upper Limit]		[-21.77, 53.81]	[-18.49, 44.38]	[41.06, 41.06]	[41.06, 41.06]	[-16.47, 37.51]	[-4.81, -1.64]	[-4.03, -4.03]	[-24.24, 35.11]	[-24.24, 35.11]
Max	-	66.05	66.05	41.06	41.06	66.05	-2.41	-4.03	66.05	66.05
Median	-	30.61	14.1	41.06	41.06	-2.41	-3.22	-4.03	-3.22	-3.22
(Q1, Q3)		(-22.8, 41.06)	(-17.7, 38.45)	(41.06, 41.06)	(41.06, 41.06)	(-13.41, 35.83)	(-3.63, -2.82)	(-4.03, -4.03)	(-18.11, 22.35)	(-18.11, 22.35)
SD	-	43.11	39.29	-	-	36.43	1.14	-	37.09	37.09
SEM	-	19.28	16.04	-	-	13.77	0.81	-	15.14	15.14

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-41　　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 52 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	48	42	13	7	95	47	53	82	88
Min	-23.33	-82.44	-82.44	-69.18	-42.82	-82.44	-68.18	-69.18	-82.44	-82.44
Mean	3.75	-26.93	-25.77	-22.9	-9.09	-24.83	-22.68	-24.08	-25.13	-26.08
[Lower Limit, Upper Limit]	[-30.53, 38.04]	[-35.68, -18.19]	[-35.63, -15.9]	[-40.18, -5.63]	[-35.71, 17.52]	[-30.34, -19.31]	[-29.39, -15.97]	[-30.22, -17.95]	[-30.95, -19.32]	[-31.61, -20.54]
Max	36.47	55.87	55.87	43.19	43.19	55.87	55.44	55.44	55.87	55.87
Median	-1.87	-29.93	-27.78	-29.36	-22.34	-25.48	-24.79	-24.86	-25.24	-27.63
(Q1, Q3)	(-12.6, 17.3)	(-43.65, -14.67)	(-42.6, -10.18)	(-41.21, -19.75)	(-32.5, 11.67)	(-41.21, -11.32)	(-37.26, -11.32)	(-38.87, -11.91)	(-40.23, -9.53)	(-41.37, -11.62)
SD	30.3	30.91	32.61	31.77	35.93	27.42	23.48	22.79	26.88	26.49
SEM	17.49	4.46	5.03	8.81	13.58	2.81	3.42	3.13	2.97	2.82
ERT-Experienced										
n	3	32	27	7	4	71	39	44	64	67
Min	-23.33	-74.54	-74.54	-69.18	-41.2	-74.54	-68.18	-69.18	-74.54	-74.54
Mean	3.75	-19.78	-16.29	-17.79	4.51	-20.29	-20.71	-22.75	-20.57	-21.77
[Lower Limit, Upper Limit]	[-30.53, 38.04]	[-30.73, -8.83]	[-28.49, -4.09]	[-49.64, 14.06]	[-37.97, 46.99]	[-26.58, -14.01]	[-27.93, -13.5]	[-29.61, -15.89]	[-26.73, -14.4]	[-27.87, -15.67]
Max	36.47	55.87	55.87	43.19	43.19	55.87	55.44	55.44	55.87	55.87
Median	-1.87	-23.36	-21.83	-29.36	8.03	-23.8	-24.12	-24.19	-23.35	-24.12
(Q1, Q3)	(-12.6, 17.3)	(-37.76, -5.8)	(-35.79, -3.79)	(-42.62, 8.03)	(-28.15, 40.69)	(-35.5, -5.77)	(-31.92, -7.78)	(-35.44, -9.95)	(-34.68, -5.8)	(-35.5, -6.73)
SD	30.3	31.6	32.35	42.99	43.35	27.01	23	23.21	25.18	25.47

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SEM	17.49	5.59	6.23	16.25	21.68	3.21	3.68	3.5	3.15	3.11
ERT-Naïve										
n	-	16	15	6	3	24	8	9	18	21
Min	-	-82.44	-82.44	-42.82	-42.82	-82.44	-67.66	-49.09	-82.44	-82.44
Mean	-	-41.24	-42.82	-28.87	-27.23	-38.25	-32.25	-30.63	-41.37	-39.82
[Lower Limit, Upper Limit]		[-53.27, -29.22]	[-56.08, -29.56]	[-37.84, -19.9]	[-42.86, -11.59]	[-48.05, -28.44]	[-49.55, -14.95]	[-44.05, -17.2]	[-53.9, -28.85]	[-50.74, -28.9]
Max	-	22.68	22.68	-16.51	-16.51	22.68	17.17	17.17	22.68	22.68
Median	-	-41.18	-41.94	-26.46	-22.34	-40.82	-35.9	-36.57	-41.91	-41.21
(Q1, Q3)		(-57.88, -33.11)	(-61.49, -31.3)	(-38.55, -20.39)	(-32.58, -19.43)	(-51.02, -26.99)	(-43.67, -23.69)	(-41.87, -25)	(-59.98, -35.34)	(-56.82, -30.59)
SD	-	24.54	26.2	11.21	13.82	24.52	24.97	20.55	27.11	25.52
SEM	-	6.13	6.76	4.58	7.98	5.01	8.83	6.85	6.39	5.57

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-42　　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 52 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	23	22	7	4	33	10	11	26	29
Min	-7.05	-44.25	-44.25	-44.25	-44.25	-44.25	-40.15	-40.15	-40.15	-40.15
Mean	13.35	13.83	14.23	4.52	3.98	14.23	15.16	14.23	16.85	15.64
[Lower Limit, Upper Limit]	[-26.64, 53.33]	[0.34, 27.31]	[0.2, 28.26]	[-16.53, 25.56]	[-34.87, 42.83]	[1.5, 26.96]	[-14.47, 44.79]	[-12.76, 41.22]	[1.69, 32]	[2, 29.29]
Max	33.75	74.61	74.61	43.38	43.38	140.49	140.49	140.49	140.49	140.49
Median	13.35	4.33	5.78	8.88	8.4	7.24	8.06	8.88	5.78	7.24
(Q1, Q3)	(3.15, 23.55)	(-6.58, 38.36)	(-7.89, 40.87)	(-7.71, 19.52)	(-19.73, 32.11)	(-5.79, 28.36)	(-3.27, 17.12)	(-4.82, 17.61)	(-5.25, 30.92)	(-3.85, 23.69)
SD	28.85	32.99	33.57	28.41	39.64	37.3	47.81	45.67	39.42	37.48
SEM	20.4	6.88	7.16	10.74	19.82	6.49	15.12	13.77	7.73	6.96
ERT-Experienced										
n	2	18	16	6	3	26	8	10	20	23
Min	-7.05	-44.25	-44.25	-44.25	-44.25	-44.25	-40.15	-40.15	-40.15	-40.15
Mean	13.35	15.08	16.21	-1.96	-9.15	16.65	20.17	17.35	22.23	20.01
[Lower Limit, Upper Limit]	[-26.64, 53.33]	[-0.37, 30.54]	[-1.06, 33.49]	[-21.82, 17.9]	[-50.3, 32]	[1.58, 31.72]	[-16.19, 56.53]	[-11.72, 46.41]	[4.06, 40.4]	[4.06, 35.97]
Max	33.75	74.61	74.61	28.36	28.36	140.49	140.49	140.49	140.49	140.49
Median	13.35	6.84	6.84	2.51	-11.56	9.11	9.78	9.78	12.65	9.34
(Q1, Q3)	(3.15, 23.55)	(-7.95, 32.09)	(-9.48, 36.93)	(-9.63, 10.23)	(-27.91, 8.4)	(-5.3, 27.19)	(1.76, 20.37)	(-1.82, 18.44)	(-1.04, 36.93)	(-1.65, 28.51)
SD	28.85	33.45	35.25	24.82	36.36	39.21	52.47	46.89	41.46	39.04
SEM	20.4	7.88	8.81	10.13	20.99	7.69	18.55	14.83	9.27	8.14

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	7	2	1	6	6
Min	-	-35.97	-35.97	43.38	43.38	-35.97	-16.97	-16.97	-35.97	-35.97
Mean	-	9.29	8.95	43.38	43.38	5.25	-4.87	-16.97	-1.11	-1.11
[Lower Limit, Upper Limit]		[-21.07, 39.65]	[-15.85, 33.75]	[43.38, 43.38]	[43.38, 43.38]	[-16.93, 27.43]	[-28.58, 18.85]	[-16.97, -16.97]	[-22.82, 20.6]	[-22.82, 20.6]
Max	-	45.12	45.12	43.38	43.38	45.12	7.24	-16.97	45.12	45.12
Median	-	-2.43	2.4	43.38	43.38	-2.43	-4.87	-16.97	-3.03	-3.03
(Q1, Q3)		(-3.63, 43.38)	(-3.33, 34.34)	(43.38, 43.38)	(43.38, 43.38)	(-10.3, 25.31)	(-10.92, 1.18)	(-16.97, -16.97)	(-13.63, 4.82)	(-13.63, 4.82)
SD	-	34.64	30.99	-	-	29.94	17.11	-	27.13	27.13
SEM	-	15.49	12.65	-	-	11.32	12.1	-	11.08	11.08

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-43　　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 78 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	43	38	12	6	93	50	55	81	87
Min	-42.5	-79.33	-79.33	-63.77	-55.37	-79.33	-77.08	-63.77	-79.33	-79.33
Mean	-16.81	-37.02	-37.02	-33.75	-24.67	-31.41	-26.58	-27.52	-31.06	-31.87
[Lower Limit, Upper Limit]	[-42.18, 8.57]	[-45.42, -28.62]	[-46.42, -27.63]	[-48.35, -19.16]	[-50.84, 1.5]	[-36.85, -25.96]	[-33.46, -19.69]	[-33.92, -21.13]	[-36.95, -25.17]	[-37.43, -26.31]
Max	-1.18	44.06	44.06	32.33	32.33	44.06	41.94	41.94	44.06	44.06
Median	-6.74	-43.78	-42.91	-43.65	-33.46	-36.5	-30.92	-32.96	-36.17	-36.5
(Q1, Q3)	(-24.62, -3.96)	(-55.29, -22.68)	(-55.47, -21.07)	(-48.23, -23.94)	(-47.27, -13.01)	(-50.37, -16.74)	(-43.6, -12.74)	(-44.75, -10.98)	(-50.78, -15.31)	(-50.58, -16.92)
SD	22.42	28.1	29.54	25.8	32.71	26.77	24.84	24.19	27.05	26.48
SEM	12.94	4.29	4.79	7.45	13.35	2.78	3.51	3.26	3.01	2.84
ERT-Experienced										
n	3	27	23	6	3	68	41	45	62	65
Min	-42.5	-79.33	-79.33	-63.77	-55.37	-79.33	-58.82	-63.77	-79.33	-79.33
Mean	-16.81	-33.68	-31.77	-38.37	-23.82	-28.18	-24.56	-26.35	-27.2	-28.38
[Lower Limit, Upper Limit]	[-42.18, 8.57]	[-44.03, -23.32]	[-43.08, -20.46]	[-66.54, -10.19]	[-78.99, 31.35]	[-34.31, -22.06]	[-31.99, -17.13]	[-33.61, -19.08]	[-33.38, -21.01]	[-34.44, -22.33]
Max	-1.18	32.33	32.33	32.33	32.33	41.94	41.94	41.94	41.94	41.94
Median	-6.74	-42.04	-35.34	-48.3	-48.43	-32.53	-26.59	-32.11	-31.29	-32.11
(Q1, Q3)	(-24.62, -3.96)	(-53.83, -15.28)	(-52.79, -16.02)	(-53.63, -47.13)	(-51.9, -8.05)	(-47.13, -10.03)	(-42.71, -10.08)	(-43.79, -8.87)	(-43.75, -9.92)	(-46.13, -10.08)
SD	22.42	27.45	27.68	35.22	48.75	25.77	24.27	24.87	24.84	24.9

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SEM	12.94	5.28	5.77	14.38	28.15	3.13	3.79	3.71	3.15	3.09
ERT-Naïve										
n	-	16	15	6	3	25	9	10	19	22
Min	-	-77.26	-77.26	-43.78	-43.78	-77.26	-77.08	-56.36	-77.26	-77.26
Mean	-	-42.66	-45.08	-29.14	-25.52	-40.17	-35.75	-32.82	-43.66	-42.17
[Lower Limit, Upper Limit]		[-56.96, -28.37]	[-60.98, -29.17]	[-39.66, -18.62]	[-44.98, -6.06]	[-51.14, -29.21]	[-53.27, -18.24]	[-45.99, -19.66]	[-57.46, -29.86]	[-54.22, -30.12]
Max	-	44.06	44.06	-9.63	-9.63	44.06	18.6	18.6	44.06	44.06
Median	-	-46.15	-52.32	-27.38	-23.14	-43.78	-41.67	-39.74	-47.58	-46.15
(Q1, Q3)		(-63.03, -36.42)	(-63.54, -36.34)	(-40.29, -23.4)	(-33.46, -16.39)	(-56.36, -30.55)	(-47.58, -24.2)	(-45.17, -25.79)	(-63.06, -37.16)	(-61.34, -36.25)
SD	-	29.17	31.43	13.15	17.2	27.98	26.81	21.24	30.7	28.84
SEM	-	7.29	8.12	5.37	9.93	5.6	8.94	6.72	7.04	6.15

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-44　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 78 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	21	20	7	3	31	10	11	24	28
Min	-29.49	-58.97	-58.97	-54.36	-54.36	-58.97	-49.03	-49.43	-58.97	-58.97
Mean	-15.37	-16.36	-14.48	-24	0.5	-17.05	-18.5	-21.73	-15.02	-18.93
[Lower Limit, Upper Limit]	[-43.04, 12.3]	[-32.06, -0.67]	[-30.54, 1.58]	[-50.93, 2.93]	[-53.31, 54.32]	[-32.02, -2.08]	[-52.65, 15.65]	[-53.22, 9.76]	[-32.9, 2.85]	[-34.67, -3.19]
Max	-1.25	89.35	89.35	30.04	30.04	135.92	135.92	135.92	135.92	135.92
Median	-15.37	-25.32	-24.88	-41.26	25.83	-29.8	-37.73	-41.26	-25.87	-32.13
(Q1, Q3)	(-22.43, -8.31)	(-44.62, 4.42)	(-41.7, 7.17)	(-49.23, -1.98)	(-14.26, 27.93)	(-42.65, -7.15)	(-41.32, -25.82)	(-44.07, -27.15)	(-41.66, -9.53)	(-42.61, -15.07)
SD	19.97	36.7	36.65	36.35	47.56	42.54	55.1	53.28	44.68	42.49
SEM	14.12	8.01	8.2	13.74	27.46	7.64	17.42	16.06	9.12	8.03
ERT-Experienced										
n	2	16	14	6	2	24	8	10	18	22
Min	-29.49	-54.36	-54.36	-54.36	-54.36	-54.36	-49.03	-49.43	-45.58	-49.43
Mean	-15.37	-13.97	-9.18	-32.31	-12.16	-14.29	-14.93	-21.45	-8.29	-14.49
[Lower Limit, Upper Limit]	[-43.04, 12.3]	[-32.34, 4.4]	[-28.95, 10.58]	[-57.69, -6.92]	[-94.86, 70.55]	[-32.53, 3.94]	[-57.71, 27.84]	[-56.26, 13.36]	[-30.74, 14.16]	[-33.66, 4.68]
Max	-1.25	89.35	89.35	30.04	30.04	135.92	135.92	135.92	135.92	135.92
Median	-15.37	-24.88	-20.27	-45.14	-12.16	-28.11	-37.86	-41.3	-24.88	-28.11
(Q1, Q3)	(-22.43, -8.31)	(-42.17, 2.06)	(-32.81, 10.98)	(-49.33, -32.66)	(-33.26, 8.94)	(-41.66, -9.53)	(-41.65, -26.58)	(-44.83, -30.96)	(-39.74, -4.77)	(-41.35, -12.96)
SD	19.97	37.49	37.73	31.72	59.67	45.57	61.73	56.16	48.59	45.88
SEM	14.12	9.37	10.08	12.95	42.19	9.3	21.82	17.76	11.45	9.78

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	7	2	1	6	6
Min	-	-58.97	-58.97	25.83	25.83	-58.97	-41	-24.5	-58.97	-58.97
Mean	-	-24	-26.83	25.83	25.83	-26.5	-32.75	-24.5	-35.22	-35.22
[Lower Limit, Upper Limit]		[-56.4, 8.4]	[-53.87, 0.2]	[25.83, 25.83]	[25.83, 25.83]	[-49.36, -3.64]	[-48.92, -16.57]	[-24.5, -24.5]	[-53.17, -17.27]	[-53.17, -17.27]
Max	-	25.83	25.83	25.83	25.83	25.83	-24.5	-24.5	4.42	4.42
Median	-	-42.75	-41.87	25.83	25.83	-41	-32.75	-24.5	-41.87	-41.87
(Q1, Q3)		(-48.52, 4.42)	(-47.08, -6.94)	(25.83, 25.83)	(25.83, 25.83)	(-45.63, -10.04)	(-36.88, -28.62)	(-24.5, -24.5)	(-47.08, -28.62)	(-47.08, -28.62)
SD	-	36.97	33.78	-	-	30.85	11.67	-	22.44	22.44
SEM	-	16.53	13.79	-	-	11.66	8.25	-	9.16	9.16

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-45　　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 104 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	43	39	12	6	85	42	46	73	79
Min	-41.25	-76.35	-79.66	-60	-47.61	-79.66	-79.66	-60	-79.66	-79.66
Mean	-13.32	-34.14	-33.89	-29.24	-22.23	-28.86	-23.45	-24.6	-28.8	-29.36
[Lower Limit, Upper Limit]	[-40.89, 14.24]	[-41.04, -27.25]	[-41.65, -26.13]	[-43.65, -14.83]	[-42.59, -1.87]	[-33.99, -23.73]	[-30.79, -16.12]	[-31.25, -17.95]	[-34.32, -23.27]	[-34.68, -24.05]
Max	3.53	20.65	20.65	10.19	9.63	25.81	25.81	25.81	25.81	25.81
Median	-2.25	-38.57	-37.78	-39.54	-29.76	-29.93	-24.5	-25.51	-26.21	-29.93
(Q1, Q3)	(-21.75, 0.64)	(-50.92, -21.24)	(-50.92, -21.24)	(-47.43, -15.58)	(-41.85, 0.06)	(-47.61, -14.25)	(-43.97, -4.3)	(-45.07, -8.69)	(-47.97, -14.25)	(-48.07, -15.81)
SD	24.36	23.08	24.73	25.47	25.44	24.13	24.25	23.02	24.09	24.12
SEM	14.06	3.52	3.96	7.35	10.39	2.62	3.74	3.39	2.82	2.71
ERT-Experienced										
n	3	28	24	6	3	61	33	37	55	58
Min	-41.25	-65.9	-65.9	-60	-34.94	-65.9	-57.14	-60	-65.9	-65.9
Mean	-13.32	-31.44	-28.03	-34.67	-17.08	-25.3	-20.08	-23.52	-24.27	-25.72
[Lower Limit, Upper Limit]	[-40.89, 14.24]	[-40.16, -22.73]	[-37.65, -18.4]	[-54.18, -15.16]	[-42.61, 8.45]	[-31.3, -19.29]	[-28.05, -12.11]	[-31.26, -15.79]	[-30.59, -17.96]	[-31.93, -19.52]
Max	3.53	20.65	20.65	8.27	8.27	25.81	25.81	25.81	25.81	25.81
Median	-2.25	-36.75	-27.87	-40.63	-24.58	-25.81	-22.44	-25.28	-25.28	-25.89
(Q1, Q3)	(-21.75, 0.64)	(-48.21, -21.16)	(-43.82, -18.53)	(-49.43, -27.17)	(-29.76, -8.15)	(-44.11, -7.98)	(-41.6, -2.97)	(-44.11, -4.91)	(-43.39, -6.45)	(-45.16, -8.69)
SD	24.36	23.53	24.05	24.38	22.56	23.93	23.36	24.01	23.88	24.11

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SEM	14.06	4.45	4.91	9.95	13.03	3.06	4.07	3.95	3.22	3.17
ERT-Naïve										
n	-	15	15	6	3	24	9	9	18	21
Min	-	-76.35	-79.66	-47.61	-47.61	-79.66	-79.66	-51.36	-79.66	-79.66
Mean	-	-39.19	-43.27	-23.81	-27.37	-37.92	-35.8	-29.01	-42.62	-39.43
[Lower Limit, Upper Limit]		[-50.37, -28.01]	[-55.21, -31.33]	[-45.89, -1.72]	[-63.69, 8.95]	[-46.98, -28.86]	[-51.98, -19.63]	[-41.37, -16.64]	[-51.59, -33.66]	[-48.68, -30.17]
Max	-	9.63	9.63	10.19	9.63	10.19	10.19	10.19	-14.25	10.19
Median	-	-44.15	-47.61	-33.84	-44.15	-40.97	-35.66	-25.74	-41.58	-37.78
(Q1, Q3)		(-53.71, -23.48)	(-56.22, -30.39)	(-46.57, 1.34)	(-45.88, -17.26)	(-51.47, -23.67)	(-47.37, -23.72)	(-45.38, -23.53)	(-54.67, -25.69)	(-51.79, -23.72)
SD	-	22.09	23.59	27.6	32.1	22.65	24.76	18.93	19.4	21.63
SEM	-	5.7	6.09	11.27	18.53	4.62	8.25	6.31	4.57	4.72

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-46　　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 104 での CK のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	20	19	7	3	30	10	11	23	27
Min	-35.26	-66.79	-66.79	-57.28	-52.26	-66.79	-57.28	-57.28	-66.79	-66.79
Mean	-14.5	-22.31	-19.72	-36.94	-20.07	-21.41	-19.62	-24.33	-16.68	-21.56
[Lower Limit, Upper Limit]	[-55.18, 26.17]	[-34.75, -9.86]	[-32.15, -7.29]	[-54.23, -19.65]	[-51.84, 11.71]	[-38.03, -4.79]	[-64.49, 25.25]	[-65.55, 16.88]	[-37.5, 4.13]	[-39.82, -3.3]
Max	6.25	56.74	56.74	-0.66	-0.66	181.69	181.69	181.69	181.69	181.69
Median	-14.5	-24.63	-23.06	-50.68	-7.28	-27.81	-44.82	-48.15	-26.2	-28.25
(Q1, Q3)	(-24.88, -4.13)	(-46.15, -6.38)	(-31.35, -6.02)	(-52.23, -22.74)	(-29.77, -3.97)	(-50.05, -6.73)	(-52.46, -30.07)	(-52.37, -41.14)	(-45.52, -6.44)	(-49.41, -6.74)
SD	29.35	28.4	27.64	23.34	28.08	46.44	72.39	69.74	50.93	48.42
SEM	20.75	6.35	6.34	8.82	16.21	8.48	22.89	21.03	10.62	9.32
ERT-Experienced										
n	2	15	13	6	2	23	8	10	17	21
Min	-35.26	-57.62	-57.62	-57.28	-52.26	-57.62	-57.28	-57.28	-57.62	-57.62
Mean	-14.5	-25.22	-21.5	-42.98	-29.77	-21.42	-14.29	-21.32	-13.81	-20.63
[Lower Limit, Upper Limit]	[-55.18, 26.17]	[-36.01, -14.44]	[-32.6, -10.4]	[-57.88, -28.09]	[-73.86, 14.32]	[-41.41, -1.43]	[-70.26, 41.68]	[-66.41, 23.78]	[-39.61, 11.99]	[-42.32, 1.07]
Max	6.25	3.05	3.05	-7.28	-7.28	181.69	181.69	181.69	181.69	181.69
Median	-14.5	-26.19	-23.06	-51.44	-29.77	-28.25	-44.82	-46.85	-26.19	-28.25
(Q1, Q3)	(-24.88, -4.13)	(-46.82, -6.74)	(-28.25, -6.73)	(-52.25, -41.32)	(-41.02, -18.52)	(-49.41, -6.74)	(-52.29, -30.18)	(-51.82, -39.66)	(-45.49, -6.15)	(-48.15, -6.73)
SD	29.35	21.31	20.42	18.62	31.81	48.92	80.76	72.75	54.27	50.73
SEM	20.75	5.5	5.66	7.6	22.49	10.2	28.55	23.01	13.16	11.07

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	7	2	1	6	6
Min	-	-66.79	-66.79	-0.66	-0.66	-66.79	-54.51	-54.51	-66.79	-66.79
Mean	-	-13.56	-15.86	-0.66	-0.66	-21.38	-40.94	-54.51	-24.83	-24.83
[Lower Limit, Upper Limit]		[-53.87, 26.76]	[-49.08, 17.37]	[-0.66, -0.66]	[-0.66, -0.66]	[-51.47, 8.71]	[-67.53, -14.34]	[-54.51, -54.51]	[-59.53, 9.86]	[-59.53, 9.86]
Max	-	56.74	56.74	-0.66	-0.66	56.74	-27.37	-54.51	56.74	56.74
Median	-	-22.61	-24.99	-0.66	-0.66	-27.37	-40.94	-54.51	-30.91	-30.91
(Q1, Q3)		(-34.46, -0.66)	(-32.68, -6.15)	(-0.66, -0.66)	(-0.66, -0.66)	(-44.48, -11.64)	(-47.72, -34.15)	(-54.51, -54.51)	(-49.49, -23.8)	(-49.49, -23.8)
SD	-	45.99	41.52	-	-	40.62	19.19	-	43.36	43.36
SEM	-	20.57	16.95	-	-	15.35	13.57	-	17.7	17.7

Abbreviations: CK = creatine kinase; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-47　　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 26 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	46	40	11	6	95	49	55	84	89
Min	-43.75	-88.47	-88.47	-47.37	-47.37	-88.47	-76.24	-76.24	-88.47	-88.47
Mean	-42.71	-38.32	-39.92	-25.4	-30.02	-28.25	-18.79	-19.75	-28.62	-28.13
[Lower Limit, Upper Limit]	[-44.75, -40.67]	[-45.49, -31.16]	[-47.46, -32.38]	[-36.8, -14]	[-42.08, -17.96]	[-36.77, -19.72]	[-33.48, -4.09]	[-33.04, -6.47]	[-38.16, -19.08]	[-37.2, -19.05]
Max	-41.67	50.58	50.58	21.43	-14.29	294.44	294.44	294.44	294.44	294.44
Median	-42.71	-38.92	-41.42	-25.42	-28.37	-31.71	-26.67	-25	-31.98	-31.71
(Q1, Q3)	(-43.23, -42.19)	(-58.38, -24.43)	(-57.71, -29.26)	(-37.26, -18.4)	(-43.64, -16.83)	(-51.72, -16.25)	(-47.62, 0)	(-47.7, -4.24)	(-52.25, -16.26)	(-51.98, -16.28)
SD	1.47	24.79	24.32	19.29	15.07	42.39	52.48	50.27	44.6	43.66
SEM	1.04	3.66	3.85	5.82	6.15	4.35	7.5	6.78	4.87	4.63
ERT-Experienced										
n	2	31	26	7	4	71	40	45	64	67
Min	-43.75	-68.63	-68.63	-46.46	-46.46	-76.24	-76.24	-76.24	-76.24	-76.24
Mean	-42.71	-34.47	-38.5	-20.59	-29.37	-24.04	-15.95	-15.68	-24.41	-23.72
[Lower Limit, Upper Limit]	[-44.75, -40.67]	[-41.21, -27.73]	[-45.53, -31.46]	[-36.36, -4.83]	[-43.4, -15.34]	[-34.58, -13.5]	[-33.62, 1.71]	[-31.37, 0]	[-36, -12.83]	[-34.87, -12.57]
Max	-41.67	5.77	5.77	21.43	-14.29	294.44	294.44	294.44	294.44	294.44
Median	-42.71	-31.71	-38.92	-22.68	-28.37	-29.79	-24.2	-22.73	-31.15	-29.79
(Q1, Q3)	(-43.23, -42.19)	(-51.72, -22.13)	(-51.92, -27.5)	(-30.31, -17.91)	(-38.01, -19.73)	(-48.16, -13.96)	(-47.66, 0)	(-47.22, 0)	(-49.09, -12.63)	(-48.65, -11.63)
SD	1.47	19.14	18.31	21.28	14.32	45.31	57.01	53.68	47.3	46.55

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SEM	1.04	3.44	3.59	8.04	7.16	5.38	9.01	8	5.91	5.69
ERT-Naïve										
n	-	15	14	4	2	24	9	10	20	22
Min	-	-88.47	-88.47	-47.37	-47.37	-88.47	-66.67	-66.67	-88.47	-88.47
Mean	-	-46.29	-42.57	-33.82	-31.31	-40.69	-31.37	-38.07	-42.07	-41.55
[Lower Limit, Upper Limit]		[-62.99, -29.58]	[-60.08, -25.05]	[-47.19, -20.44]	[-62.78, 0.16]	[-52.55, -28.83]	[-45.43, -17.31]	[-53.47, -22.67]	[-56.08, -28.05]	[-54.28, -28.81]
Max	-	50.58	50.58	-15.25	-15.25	50.58	0	0	50.58	50.58
Median	-	-59.66	-53.04	-36.32	-31.31	-43.34	-32.26	-36.32	-58.26	-48.56
(Q1, Q3)		(-65.08, -31.11)	(-60.77, -30.4)	(-41.33, -28.81)	(-39.34, -23.28)	(-61.89, -27.43)	(-39.32, -16.28)	(-63.37, -18.88)	(-65.01, -27.43)	(-63.92, -28.21)
SD	-	33.01	33.43	13.65	22.71	29.64	21.52	24.85	31.97	30.47
SEM	-	8.52	8.93	6.83	16.06	6.05	7.17	7.86	7.15	6.5

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-48　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 26 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	22	21	7	3	33	11	12	26	30
Min	-30.43	-59.09	-59.09	-36.51	19.15	-59.09	-36.51	-39.13	-59.09	-59.09
Mean	5.84	12.69	13.89	8.27	27.03	12.89	13.29	11.13	14.13	11.48
[Lower Limit, Upper Limit]	[-65.25, 76.92]	[-7.92, 33.29]	[-7.41, 35.2]	[-13.68, 30.23]	[19.16, 34.9]	[-2.91, 28.69]	[-11.45, 38.04]	[-12.32, 34.58]	[-5.18, 33.45]	[-5.83, 28.78]
Max	42.11	161.26	161.26	37.97	32.31	161.26	93.33	93.33	161.26	161.26
Median	5.84	12.6	19.15	19.15	29.63	6.06	3.12	2.31	5.89	4.42
(Q1, Q3)	(-12.3, 23.97)	(-20.9, 29.14)	(-21.43, 29.63)	(-12.32, 30.97)	(24.39, 30.97)	(-21.43, 30)	(-20.83, 36.59)	(-19.03, 35.9)	(-20.9, 29.95)	(-24.11, 29.95)
SD	51.29	49.31	49.82	29.63	6.95	46.3	41.87	41.45	50.25	48.37
SEM	36.27	10.51	10.87	11.2	4.01	8.06	12.62	11.97	9.85	8.83
ERT-Experienced										
n	2	17	15	6	2	26	9	11	20	24
Min	-30.43	-42.42	-42.42	-36.51	19.15	-42.42	-36.51	-39.13	-42.42	-42.42
Mean	5.84	22.88	28.44	4.71	25.73	22.05	20.47	13.33	27.25	21.74
[Lower Limit, Upper Limit]	[-65.25, 76.92]	[-0.61, 46.37]	[3.39, 53.49]	[-19.91, 29.34]	[12.83, 38.62]	[4.18, 39.92]	[-7.73, 48.68]	[-11.92, 38.58]	[5.47, 49.03]	[2.37, 41.11]
Max	42.11	161.26	161.26	37.97	32.31	161.26	93.33	93.33	161.26	161.26
Median	5.84	20	21.74	10.32	25.73	20.87	30	3.12	23.37	20.87
(Q1, Q3)	(-12.3, 23.97)	(1.49, 29.79)	(5.89, 31.05)	(-19.22, 29.02)	(22.44, 29.02)	(-12.13, 34.48)	(-16.67, 37.97)	(-21.4, 36.59)	(-1.82, 41.88)	(-16.79, 35.9)
SD	51.29	49.42	49.5	30.78	9.3	46.48	43.17	42.73	49.7	48.41
SEM	36.27	11.99	12.78	12.57	6.58	9.12	14.39	12.88	11.11	9.88

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	7	2	1	6	6
Min	-	-59.09	-59.09	29.63	29.63	-59.09	-25	-13.04	-59.09	-59.09
Mean	-	-21.97	-22.48	29.63	29.63	-21.13	-19.02	-13.04	-29.59	-29.59
[Lower Limit, Upper Limit]		[-50.41, 6.46]	[-45.72, 0.76]	[29.63, 29.63]	[29.63, 29.63]	[-40.95, -1.31]	[-30.74, -7.3]	[-13.04, -13.04]	[-42.44, -16.75]	[-42.44, -16.75]
Max	-	29.63	29.63	29.63	29.63	29.63	-13.04	-13.04	-13.04	-13.04
Median	-	-27.78	-26.39	29.63	29.63	-25	-19.02	-13.04	-26.39	-26.39
(Q1, Q3)		(-33.33, -19.3)	(-31.94, -20.72)	(29.63, 29.63)	(29.63, 29.63)	(-30.56, -16.17)	(-22.01, -16.03)	(-13.04, -13.04)	(-31.94, -20.72)	(-31.94, -20.72)
SD	-	32.44	29.05	-	-	26.75	8.45	-	16.05	16.05
SEM	-	14.51	11.86	-	-	10.11	5.98	-	6.55	6.55

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-49　　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 52 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	49	42	12	7	91	42	49	79	84
Min	-43.75	-89.91	-89.91	-70.18	-70.18	-89.91	-76.24	-76.24	-89.91	-89.91
Mean	-22.12	-35.72	-36.03	-25.6	-14.38	-33.5	-30.91	-31.33	-34.7	-35.09
[Lower Limit, Upper Limit]	[-43.58, -0.66]	[-45.57, -25.87]	[-47.39, -24.67]	[-57.4, 6.21]	[-66.29, 37.54]	[-39.98, -27.01]	[-39.05, -22.76]	[-38.49, -24.17]	[-40.5, -28.89]	[-40.72, -29.46]
Max	-8.33	138.1	138.1	138.1	138.1	138.1	70	70	70	70
Median	-14.29	-42.62	-44.69	-41.08	-36	-39.15	-34.53	-34.85	-39.15	-39.57
(Q1, Q3)	(-29.02, -11.31)	(-56.36, -22.58)	(-58.76, -23.67)	(-57.97, -14.99)	(-48.67, -17.61)	(-52.7, -20.42)	(-46.9, -14.93)	(-46.43, -18.09)	(-50.95, -21.37)	(-53.74, -20.62)
SD	18.96	35.18	37.56	56.21	70.08	31.57	26.94	25.56	26.33	26.31
SEM	10.95	5.03	5.8	16.23	26.49	3.31	4.16	3.65	2.96	2.87
ERT-Experienced										
n	3	33	28	7	4	68	35	40	61	64
Min	-43.75	-66.67	-66.67	-55.93	-51.18	-76.24	-76.24	-76.24	-76.24	-76.24
Mean	-22.12	-30.75	-31.4	-6.26	8.59	-30.97	-31.19	-30.68	-33.81	-33.45
[Lower Limit, Upper Limit]	[-43.58, -0.66]	[-43.51, -17.99]	[-46.39, -16.41]	[-56, 43.49]	[-78.27, 95.45]	[-38.14, -23.8]	[-38.43, -23.94]	[-37.1, -24.25]	[-39.34, -28.28]	[-38.86, -28.03]
Max	-8.33	138.1	138.1	138.1	138.1	138.1	22.22	22.22	22.22	22.22
Median	-14.29	-41.38	-43.2	-17.86	-26.28	-37.09	-34.21	-33.77	-37.15	-37.09
(Q1, Q3)	(-29.02, -11.31)	(-51.18, -21.95)	(-53.94, -20.37)	(-48.67, -5.39)	(-47.41, 29.72)	(-47.25, -18.03)	(-46.39, -15.66)	(-46.25, -18.03)	(-47.06, -20.83)	(-47.25, -19.52)
SD	18.96	37.39	40.47	67.15	88.63	30.17	21.87	20.74	22.05	22.1

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SEM	10.95	6.51	7.65	25.38	44.31	3.66	3.7	3.28	2.82	2.76
ERT-Naïve										
n	-	16	14	5	3	23	7	9	18	20
Min	-	-89.91	-89.91	-70.18	-70.18	-89.91	-64.29	-64.29	-89.91	-89.91
Mean	-	-45.97	-45.29	-52.68	-45	-40.96	-29.51	-34.23	-37.71	-40.36
[Lower Limit, Upper Limit]		[-59.94, -32]	[-61.09, -29.49]	[-69.19, -36.17]	[-70, -19.99]	[-55.28, -26.64]	[-64.64, 5.62]	[-62.04, -6.42]	[-55.32, -20.1]	[-56.56, -24.15]
Max	-	26.95	26.95	-28.81	-28.81	70	70	70	70	70
Median	-	-50.05	-50.05	-64.1	-36	-47.83	-45.31	-45.31	-46.57	-50.05
(Q1, Q3)		(-64.75, -34.2)	(-66.99, -30.61)	(-64.29, -36)	(-53.09, -32.41)	(-63.87, -31.07)	(-59.83, -23.64)	(-63.04, -33.33)	(-62.4, -24.76)	(-63.75, -30.48)
SD	-	28.5	30.17	18.84	22.1	35.03	47.42	42.57	38.12	36.97
SEM	-	7.12	8.06	8.43	12.76	7.3	17.92	14.19	8.98	8.27

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-50　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 52 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	21	20	6	3	31	10	11	25	28
Min	-4.35	-47.37	-47.37	-33.33	-4.1	-47.37	-33.33	-33.33	-47.37	-47.37
Mean	24.14	11.11	8.48	22.82	22.64	13.25	17.73	21.9	10.95	12.24
[Lower Limit, Upper Limit]	[-31.7, 79.98]	[-2.25, 24.47]	[-5.92, 22.89]	[-10.19, 55.82]	[-12.83, 58.12]	[1.18, 25.31]	[-7.92, 43.37]	[0.27, 43.54]	[-1.96, 23.86]	[-0.7, 25.18]
Max	52.63	67.65	67.65	81.01	57.14	81.01	81.01	81.01	73.33	81.01
Median	24.14	14.89	8.57	18.09	14.89	14.29	8.75	17.39	12.5	13.39
(Q1, Q3)	(9.9, 38.39)	(-4.1, 21.29)	(-15.71, 21.96)	(0.65, 48.18)	(5.4, 36.02)	(-12.7, 33.38)	(-15.82, 47.29)	(-3.06, 46.12)	(-14.29, 24.21)	(-15.06, 28.8)
SD	40.29	31.23	32.87	41.25	31.35	34.26	41.38	36.61	32.93	34.94
SEM	28.49	6.81	7.35	16.84	18.1	6.15	13.09	11.04	6.59	6.6
ERT-Experienced										
n	2	18	16	6	3	26	8	10	20	23
Min	-4.35	-39.39	-39.39	-33.33	-4.1	-39.39	-33.33	-33.33	-39.39	-39.39
Mean	24.14	16.88	16.57	22.82	22.64	20.13	27.46	25.83	19.32	19.8
[Lower Limit, Upper Limit]	[-31.7, 79.98]	[3.47, 30.29]	[1.44, 31.7]	[-10.19, 55.82]	[-12.83, 58.12]	[7.61, 32.65]	[-0.74, 55.65]	[3.48, 48.18]	[5.85, 32.8]	[6.15, 33.45]
Max	52.63	67.65	67.65	81.01	57.14	81.01	81.01	81.01	73.33	81.01
Median	24.14	17.29	16.04	18.09	14.89	17.29	28.14	19.34	17.29	17.39
(Q1, Q3)	(9.9, 38.39)	(-1.43, 23.48)	(-3.17, 28.8)	(0.65, 48.18)	(5.4, 36.02)	(-1.43, 43.48)	(0.97, 54.67)	(6.88, 47.29)	(1.43, 42.86)	(0, 43.17)
SD	40.29	29.03	30.88	41.25	31.35	32.58	40.69	36.06	30.76	33.4
SEM	28.49	6.84	7.72	16.84	18.1	6.39	14.39	11.4	6.88	6.96

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	3	4	-	-	5	2	1	5	5
Min	-	-47.37	-47.37	-	-	-47.37	-25	-17.39	-47.37	-47.37
Mean	-	-23.47	-23.85	-	-	-22.56	-21.2	-17.39	-22.56	-22.56
[Lower Limit, Upper Limit]		[-48.78, 1.85]	[-41.77, -5.93]			[-36.67, -8.45]	[-28.65, -13.74]	[-17.39, -17.39]	[-36.67, -8.45]	[-36.67, -8.45]
Max	-	-3.03	-3.03	-	-	-3.03	-17.39	-17.39	-3.03	-3.03
Median	-	-20	-22.5	-	-	-20	-21.2	-17.39	-20	-20
(Q1, Q3)		(-33.68, -11.52)	(-30.59, -15.76)			(-25, -17.39)	(-23.1, -19.29)	(-17.39, -17.39)	(-25, -17.39)	(-25, -17.39)
SD	-	22.37	18.28	-	-	16.09	5.38	-	16.09	16.09
SEM	-	12.92	9.14	-	-	7.2	3.8	-	7.2	7.2

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-51　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 78 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	44	39	12	6	91	47	52	79	85
Min	-37.5	-84.56	-84.56	-71.93	-71.93	-84.56	-77.42	-71.43	-84.56	-84.56
Mean	-26.69	-38.98	-39.44	-33.4	-26.49	-31.01	-23.55	-24.69	-30.65	-31.33
[Lower Limit, Upper Limit]	[-37.66, -15.71]	[-48.2, -29.76]	[-49.83, -29.06]	[-55.84, -10.97]	[-68.77, 15.78]	[-37.75, -24.28]	[-32.93, -14.18]	[-33.22, -16.16]	[-37.68, -23.61]	[-38, -24.66]
Max	-18.75	76.19	76.19	76.19	76.19	76.19	60	60	60	60
Median	-23.81	-42.97	-44.36	-39.8	-39.8	-35.59	-29.17	-30.88	-34.38	-34.38
(Q1, Q3)	(-30.65, -21.28)	(-64.03, -27.63)	(-64.81, -27.14)	(-58.19, -24.67)	(-54.11, -28.51)	(-54.79, -19.15)	(-42.93, -9.55)	(-43.2, -10)	(-52.64, -17.47)	(-53.85, -19.15)
SD	9.7	31.19	33.1	39.65	52.84	32.78	32.8	31.39	31.9	31.36
SEM	5.6	4.7	5.3	11.45	21.57	3.44	4.78	4.35	3.59	3.4
ERT-Experienced										
n	3	28	24	6	3	66	38	42	60	63
Min	-37.5	-67.05	-67.05	-57.48	-57.48	-68.6	-68.6	-68.6	-68.6	-68.6
Mean	-26.69	-34.11	-34.17	-11.76	-2.48	-25.93	-19.9	-21.22	-27.35	-27.05
[Lower Limit, Upper Limit]	[-37.66, -15.71]	[-44.83, -23.39]	[-46.53, -21.8]	[-48.47, 24.95]	[-81.59, 76.63]	[-33.5, -18.36]	[-30.11, -9.69]	[-30.61, -11.84]	[-34.87, -19.82]	[-34.23, -19.86]
Max	-18.75	76.19	76.19	76.19	76.19	76.19	60	60	60	60
Median	-23.81	-38.52	-40.59	-23.19	-26.15	-32.84	-27.92	-29.86	-33.81	-33.33
(Q1, Q3)	(-30.65, -21.28)	(-51.43, -25.3)	(-51.87, -24.42)	(-30.69, -13.09)	(-41.82, 25.02)	(-45.02, -14.83)	(-39.13, -9.32)	(-39.13, -10.18)	(-45.4, -15.47)	(-44.8, -15.15)
SD	9.7	28.95	30.9	45.88	69.91	31.39	32.11	31.04	29.74	29.11

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SEM	5.6	5.47	6.31	18.73	40.36	3.86	5.21	4.79	3.84	3.67
ERT-Naïve										
n	-	16	15	6	3	25	9	10	19	22
Min	-	-84.56	-84.56	-71.93	-71.93	-84.56	-77.42	-71.43	-84.56	-84.56
Mean	-	-47.5	-47.89	-55.05	-50.51	-44.43	-38.97	-39.24	-41.07	-43.6
[Lower Limit, Upper Limit]		[-64.18, -30.82]	[-66, -29.78]	[-67.16, -42.93]	[-72.03, -28.98]	[-57.45, -31.4]	[-60.5, -17.44]	[-57.85, -20.62]	[-57.65, -24.5]	[-58.2, -29]
Max	-	57.06	57.06	-35.59	-35.59	57.06	9.3	9.3	57.06	57.06
Median	-	-59.53	-65.22	-53.66	-44	-53.85	-47.01	-50.43	-53.85	-57.08
(Q1, Q3)		(-68.51, -35.17)	(-70.27, -34.74)	(-68.65, -44.75)	(-57.96, -39.8)	(-68.48, -26.67)	(-67.19, -10)	(-63.99, -14.17)	(-67.83, -19.31)	(-68.16, -21.26)
SD	-	34.04	35.78	15.14	19.02	33.22	32.95	30.04	36.86	34.94
SEM	-	8.51	9.24	6.18	10.98	6.64	10.98	9.5	8.46	7.45

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-52　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 78 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	21	20	7	3	31	10	11	24	28
Min	-34.78	-65.91	-65.91	-60.36	-18.52	-65.91	-60.36	-60.36	-65.91	-65.91
Mean	-9.5	-21.62	-25.63	-22.09	-2.4	-22.77	-25.19	-17.58	-22.98	-24.96
[Lower Limit, Upper Limit]	[-59.06, 40.06]	[-35.02, -8.22]	[-36.85, -14.41]	[-42.93, -1.24]	[-21.35, 16.54]	[-33.12, -12.43]	[-41.42, -8.96]	[-38.87, 3.71]	[-35.1, -10.85]	[-35.99, -13.93]
Max	15.79	60.87	33.33	14.89	14.89	60.87	26.67	60.87	60.87	60.87
Median	-9.5	-23.44	-23.62	-18.52	-3.59	-23.81	-28.6	-24.85	-24.33	-28.6
(Q1, Q3)	(-22.14, 3.15)	(-39.39, -11.43)	(-39.87, -13.89)	(-43.52, -1.79)	(-11.05, 5.65)	(-40.65, -9.84)	(-41.25, -10.87)	(-40.83, -4.12)	(-40.33, -13.89)	(-41.39, -13.89)
SD	35.76	31.33	25.59	28.14	16.74	29.37	26.18	36.03	30.31	29.78
SEM	25.29	6.84	5.72	10.64	9.66	5.28	8.28	10.86	6.19	5.63
ERT-Experienced										
n	2	16	14	6	2	25	9	11	19	23
Min	-34.78	-42.42	-42.42	-60.36	-3.59	-60.36	-60.36	-60.36	-42.42	-60.36
Mean	-9.5	-12.69	-16.38	-22.68	5.65	-16.91	-24.4	-17.58	-15.08	-18.87
[Lower Limit, Upper Limit]	[-59.06, 40.06]	[-26.86, 1.47]	[-28.06, -4.7]	[-47.31, 1.94]	[-12.46, 23.77]	[-28.07, -5.75]	[-42.46, -6.34]	[-38.87, 3.71]	[-27.82, -2.35]	[-30.61, -7.13]
Max	15.79	60.87	33.33	14.89	14.89	60.87	26.67	60.87	60.87	60.87
Median	-9.5	-20.21	-20.21	-19.12	5.65	-23.4	-24.85	-24.85	-23.4	-23.44
(Q1, Q3)	(-22.14, 3.15)	(-35.73, -2.24)	(-35.16, -5.55)	(-47.95, -0.9)	(1.03, 10.27)	(-39.29, -3.59)	(-41.67, -8.25)	(-40.83, -4.12)	(-39.12, -9.84)	(-39.64, -9.84)
SD	35.76	28.92	22.29	30.78	13.07	28.46	27.64	36.03	28.33	28.74
SEM	25.29	7.23	5.96	12.57	9.24	5.69	9.21	10.86	6.5	5.99

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	6	1	-	5	5
Min	-	-65.91	-65.91	-18.52	-18.52	-65.91	-32.35	-	-65.91	-65.91
Mean	-	-50.19	-47.22	-18.52	-18.52	-47.22	-32.35	-	-52.96	-52.96
[Lower Limit, Upper Limit]		[-68.41, -31.97]	[-63.2, -31.24]	[-18.52, -18.52]	[-18.52, -18.52]	[-63.2, -31.24]	[-32.35, -32.35]		[-66.85, -39.06]	[-66.85, -39.06]
Max	-	-18.52	-18.52	-18.52	-18.52	-18.52	-32.35	-	-32.35	-32.35
Median	-	-62.22	-50.81	-18.52	-18.52	-50.81	-32.35	-	-62.22	-62.22
(Q1, Q3)		(-64.91, -39.39)	(-64.24, -34.11)	(-18.52, -18.52)	(-18.52, -18.52)	(-64.24, -34.11)	(-32.35, -32.35)		(-64.91, -39.39)	(-64.91, -39.39)
SD	-	20.79	19.97	-	-	19.97	-	-	15.85	15.85
SEM	-	9.3	8.15	-	-	8.15	-	-	7.09	7.09

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-53　ATB200-02 試験の本併用群、ATB200-03/07 試験の本併用ー本併用群における Week 104 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	43	37	11	5	90	47	53	79	85
Min	-31.25	-86.36	-86.36	-70.08	-70.08	-93.37	-93.37	-93.37	-93.37	-93.37
Mean	-13.19	-34.51	-34.12	-38.8	-36.73	-31.7	-29.12	-30	-30.71	-31.4
[Lower Limit, Upper Limit]	[-31.51, 5.12]	[-51.57, -17.46]	[-53.69, -14.55]	[-55.42, -22.19]	[-62.71, -10.75]	[-41.27, -22.12]	[-38.9, -19.34]	[-39, -21.01]	[-41.38, -20.04]	[-41.45, -21.36]
Max	0	206.9	206.9	10.71	4.76	206.9	104.78	104.78	206.9	206.9
Median	-8.33	-51.75	-52	-47.69	-47.69	-42.57	-33.33	-33.33	-41.67	-41.67
(Q1, Q3)	(-19.79, -4.17)	(-65.31, -26.24)	(-65.89, -29.79)	(-62.48, -24.58)	(-52, -18.64)	(-61.5, -15.91)	(-53.37, -10.7)	(-55.17, -12.12)	(-59.8, -14.32)	(-61.77, -15)
SD	16.18	57.05	60.73	28.12	29.64	46.35	34.2	33.4	48.39	47.25
SEM	9.34	8.7	9.98	8.48	13.26	4.89	4.99	4.59	5.44	5.12
ERT-Experienced										
n	3	28	24	6	3	67	39	43	61	64
Min	-31.25	-76.69	-76.69	-70.08	-70.08	-93.37	-93.37	-93.37	-93.37	-93.37
Mean	-13.19	-24.24	-24.03	-27.69	-37.67	-24.65	-24.95	-25.01	-24.36	-24.04
[Lower Limit, Upper Limit]	[-31.51, 5.12]	[-48.17, -0.3]	[-51.77, 3.72]	[-52.39, -2.99]	[-81.14, 5.8]	[-36.42, -12.89]	[-35.93, -13.98]	[-35.18, -14.84]	[-37.09, -11.62]	[-36.23, -11.86]
Max	0	206.9	206.9	10.71	4.76	206.9	104.78	104.78	206.9	206.9
Median	-8.33	-42.03	-47.88	-31.92	-47.69	-34.55	-33.33	-33.33	-35.19	-34.29
(Q1, Q3)	(-19.79, -4.17)	(-57.91, -18.91)	(-57.96, -17.55)	(-44.1, -4.06)	(-58.89, -21.47)	(-52.35, -7.76)	(-44.96, -6.07)	(-44.29, -6.07)	(-52.94, -9.27)	(-52.05, -8.52)
SD	16.18	64.62	69.35	30.87	38.41	49.12	34.98	34.03	50.73	49.73

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
SEM	9.34	12.21	14.16	12.6	22.18	6	5.6	5.19	6.5	6.22
ERT-Naïve										
n	-	15	13	5	2	23	8	10	18	21
Min	-	-86.36	-86.36	-65.08	-52	-86.36	-68.75	-69.57	-86.36	-86.36
Mean	-	-53.7	-52.77	-52.14	-35.32	-52.21	-49.42	-51.5	-52.23	-53.82
[Lower Limit, Upper Limit]		[-70.53, -36.88]	[-72.11, -33.42]	[-69.17, -35.11]	[-68.01, -2.63]	[-64.19, -40.23]	[-64.54, -34.3]	[-64.05, -38.94]	[-67.01, -37.46]	[-66.55, -41.09]
Max	-	45.82	45.82	-18.64	-18.64	45.82	-20	-20	45.82	45.82
Median	-	-61.97	-61.97	-60.68	-35.32	-61.97	-62.48	-62.48	-63.35	-64.29
(Q1, Q3)		(-73.01, -51)	(-75.88, -52)	(-64.29, -52)	(-43.66, -26.98)	(-69.16, -39.89)	(-65.48, -25.81)	(-66.27, -32.5)	(-69.99, -34.84)	(-69.57, -50)
SD	-	33.25	35.59	19.43	23.59	29.31	21.82	20.26	31.99	29.77
SEM	-	8.59	9.87	8.69	16.68	6.11	7.71	6.41	7.54	6.5

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.2-54　　ATB200-03/07 試験の切替え群における Week 104 での Hex4 のベースラインからの変化率（%、抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	19	18	7	3	30	11	12	23	27
Min	-47.83	-75.56	-75.56	-70.27	-25.13	-75.56	-70.27	-70.27	-75.56	-75.56
Mean	-26.54	-35.37	-34.68	-36.09	-11.71	-32.91	-28.65	-30.25	-31.94	-35.26
[Lower Limit, Upper Limit]	[-68.26, 15.17]	[-45.05, -25.69]	[-44.28, -25.07]	[-56.88, -15.3]	[-31.88, 8.46]	[-41.59, -24.23]	[-45.78, -11.52]	[-46.94, -13.57]	[-41.58, -22.3]	[-44.3, -26.22]
Max	-5.26	8.51	8.51	8.51	8.51	21.65	21.65	21.65	21.65	21.65
Median	-26.54	-34.23	-33.78	-28.69	-18.52	-33.78	-30.88	-33.72	-34.23	-35.71
(Q1, Q3)	(-37.19, -15.9)	(-50, -20.08)	(-47, -21.72)	(-59.26, -21.82)	(-21.82, -5)	(-50.76, -19.82)	(-45.53, -20)	(-53.42, -16.79)	(-45.52, -20.08)	(-51.84, -22.79)
SD	30.1	21.53	20.8	28.06	17.82	24.26	28.99	29.49	23.59	23.96
SEM	21.28	4.94	4.9	10.61	10.29	4.43	8.74	8.51	4.92	4.61
ERT-Experienced										
n	2	15	13	6	2	24	9	11	18	22
Min	-47.83	-61.39	-53.68	-70.27	-25.13	-70.27	-70.27	-70.27	-53.68	-70.27
Mean	-26.54	-30.3	-28.9	-39.02	-8.31	-28.61	-25.79	-28.26	-25.14	-30.46
[Lower Limit, Upper Limit]	[-68.26, 15.17]	[-39.34, -21.27]	[-37.92, -19.88]	[-62.66, -15.38]	[-41.27, 24.66]	[-37.88, -19.34]	[-46.16, -5.42]	[-46.03, -10.49]	[-34.59, -15.69]	[-39.97, -20.94]
Max	-5.26	8.51	8.51	8.51	8.51	21.65	21.65	21.65	21.65	21.65
Median	-26.54	-33.33	-33.33	-42.92	-8.31	-31.01	-28.69	-28.69	-29.52	-33.78
(Q1, Q3)	(-37.19, -15.9)	(-39.36, -20.08)	(-36.17, -20.59)	(-60.33, -26.02)	(-16.72, 0.1)	(-39.8, -19.02)	(-38.89, -15)	(-48.02, -16.2)	(-38.11, -17.93)	(-41.64, -19.82)
SD	30.1	17.85	16.59	29.54	23.79	23.17	31.17	30.07	20.47	22.77
SEM	21.28	4.61	4.6	12.06	16.82	4.73	10.39	9.07	4.82	4.85

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	4	5	1	1	6	2	1	5	5
Min	-	-75.56	-75.56	-18.52	-18.52	-75.56	-52.17	-52.17	-75.56	-75.56
Mean	-	-54.38	-49.68	-18.52	-18.52	-50.1	-41.53	-52.17	-56.41	-56.41
[Lower Limit, Upper Limit]		[-80, -28.76]	[-71.56, -27.8]	[-18.52, -18.52]	[-18.52, -18.52]	[-67.98, -32.21]	[-62.39, -20.66]	[-52.17, -52.17]	[-72.22, -40.6]	[-72.22, -40.6]
Max	-	-18.52	-18.52	-18.52	-18.52	-18.52	-30.88	-52.17	-30.88	-30.88
Median	-	-61.72	-51.52	-18.52	-18.52	-51.84	-41.53	-52.17	-52.17	-52.17
(Q1, Q3)		(-72.84, -43.27)	(-71.93, -30.88)	(-18.52, -18.52)	(-18.52, -18.52)	(-66.99, -36.04)	(-46.85, -36.21)	(-52.17, -52.17)	(-71.93, -51.52)	(-71.93, -51.52)
SD	-	26.14	24.96	-	-	22.35	15.06	-	18.03	18.03
SEM	-	13.07	11.16	-	-	9.12	10.65	-	8.06	8.06

Abbreviations: Hex4 = hexose tetrasaccharide; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

目次

1　臨床的有効性の背景及び概観 18
1.1　ポンペ病の背景 18
1.2　ポンペ病の治療とアンメットニーズ 19
1.3　本併用の背景及び概要 20
1.3.1　シパグルコシダーゼ アルファ 20
1.3.2　ミグルスタット 20
1.3.3　本併用がポンペ病における作用機序的及び臨床的アンメットニーズを解消する薬剤であることを示す非臨床エビデンス 21
1.3.4　本併用がポンペ病における作用機序的及び臨床的アンメットニーズを解消する薬剤であることを示す臨床エビデンス 23
1.4　臨床開発プログラム 26
1.4.1　第 1/2 相 ATB200-02 試験 28
1.4.2　第 3 相 ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験 31
1.4.2.1　ATB200-03 試験 31
1.4.2.2　ATB200-07 試験 32
1.4.3　拡大アクセスプログラム 32
1.4.4　個々の試験結果及び併合データの提示 32
1.5　有効性の評価及び評価項目の概要 33
1.5.1　有効性評価の手順 33
1.5.1.1　運動機能検査及び筋力検査 34
1.5.1.2　肺機能検査 35
1.5.1.3　その他の肺機能検査 35
1.5.2　有効性評価項目 35
1.5.2.1　個々の試験 35
1.5.2.2　併合解析 36
2　個々の試験結果の要約 37
2.1　ATB200-02 試験 37
2.1.1　被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-02 試験 37
2.1.2　人口統計学的特性－ATB200-02 試験 37
2.1.3　運動機能、肺機能及び筋力に対する本併用の作用－ATB200-02 試験 38
2.1.3.1　運動機能－ATB200-02 試験 38
2.1.3.2　肺機能－ATB200-02 試験 40
2.1.3.3　筋力－ATB200-02 試験 43
2.1.4　その他の副次評価項目に対する本併用の作用－ATB200-02 試験 45

2.1.5 結論－ATB200-02 試験 45
2.2 ATB200-03 試験 47
2.2.1 被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-03 試験 47
2.2.2 人口統計学的特性－ATB200-03 試験 48
2.2.3 有効性の結果－ATB200-03 試験 49
2.2.3.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約－ATB200-03 試験 49
2.2.3.2 Global Test－ATB200-03 試験 51
2.2.3.3 外れ値の被験者（被験者番号 [redacted]）の説明－ATB200-03 試験 52
2.2.3.4 外れ値の被験者を除いた ITT 集団における有効性の結果－ATB200-03 試験 52
2.2.3.5 ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 64
2.2.3.6 ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 75
2.2.3.7 主要評価項目、重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目を通しての結果の要約（外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 89
2.2.3.8 主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する実際の評価時点を用いた解析（MMRM）－ATB200-03 試験 91
2.2.3.9 患者報告アウトカム及び医師による全般改善度の印象評価－ATB200-03 試験 96
2.2.3.10 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）改善の臨床的意義－ATB200-03 試験 97
2.2.3.11 日本人集団における結果－ATB200-03 試験 99
2.2.4 結論－ATB200-03 試験 119
2.3 ATB200-07 試験 120
2.3.1 被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-07 試験 121
2.3.2 人口統計学的特性－ATB200-07 試験 122
2.3.3 有効性の結果－ATB200-07 試験 122
2.3.3.1 6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）－OLE-ES 集団 123
2.3.3.2 6MWD－OLE-ES 集団（外れ値の被験者を除く） 124
2.3.3.3 座位 FVC（予測値に対する%）－OLE-ES 集団（外れ値の被験者を除く） 125
2.3.3.4 その他の主な有効性評価項目－OLE-ES 集団（外れ値の被験者を除く） 126
2.3.4 薬力学－OLE-ES 集団 126
2.3.5 日本人集団における結果－ATB200-07 試験 128
2.3.5.1 日本人集団の内訳及び曝露状況－ATB200-07 試験 128
2.3.5.2 日本人集団の人口統計学的特性－ATB200-07 試験 128
2.3.5.3 日本人集団における有効性の結果－ATB200-07 試験 128
2.3.5.4 日本人集団における薬力学－ATB200-07 試験 139
2.3.6 結論－ATB200-07 試験 153
3 全試験を通しての結果の比較と解析 155

3.1 試験対象集団 155
3.1.1 被験者の内訳及び曝露状況 155
3.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 158
3.2 全試験を通しての有効性の結果の比較 159
3.2.1 個々の試験を通しての有効性の比較 159
3.2.2 外れ値の被験者を含む有効性の統合解析 160
3.2.2.1 6MWD 160
3.2.2.2 肺機能 161
3.2.2.3 MMT 162
3.2.2.4 GSGC 162
3.2.3 外れ値の被験者を含む有効性の統合解析における部分集団解析 163
3.2.3.1 外れ値の被験者を含む有効性の統合解析における日本人集団の部分集団解析 166
3.3 全試験を通しての免疫原性と有効性 166

4 推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析 168
4.1 申請する適応症 168
4.2 推奨用法・用量 168
4.3 用法用量の設定根拠 168
4.3.1 用量設定 168
4.3.2 用法設定 169

5 効果の持続性及び／又は耐薬性 171
5.1 被験者の内訳及び曝露状況 171
5.2 ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験における長期有効性 171
5.3 有効性の統合データ 172
5.4 考察及び結論 172

6 付録 178
付録 A 臨床試験の要約 179
付録 B 有効性に対する免疫原性の影響 181
付録 C ATB200-03 試験計画時における被験者数の算出過程及びエフェクトサイズの仮定方法 229

7 参考文献 232

表目次

表 2.7.3-1　LOPD を対象とした比較臨床試験の要約 25

表 2.7.3-2　成人被験者を対象とした臨床試験の要約 27

表 2.7.3-3　ステージ 1、2、3 及び 4 の投与内容－ATB200-02 試験 30

表 2.7.3-4　有効性解析の併合データの定義 33

表 2.7.3-5　ベースラインから Month 48 までの 6MWD（m）の変化量－ステージ 3 及び 4（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 38

表 2.7.3-6　ベースラインから Month 48 までの座位 FVC（予測値に対する%）の変化量－ステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 41

表 2.7.3-7　ベースラインから Month 48 までの MMT 下肢スコアの要約－ステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 43

表 2.7.3-8　歩行可能な被験者における有効性評価の要約－ステージ 3 及び 4 の Month 24 及び Month 48 でのベースラインからの変化量－ATB200-02 試験 46

表 2.7.3-9　ベースラインの 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）（ITT 集団）－ATB200-03 試験 48

表 2.7.3-10　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約（ITT 集団）－ATB200-03 試験 49

表 2.7.3-11　主要評価項目の感度分析：6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量の ANCOVA［外部スチューデント化残差（externally studentized residuals）が 3 を超える外れ値を除いた ITT-LOCF 集団］－ATB200-03 試験 51

表 2.7.3-12　6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の順位の合計に基づく Wilcoxon 順位和検定（ITT 集団）－ATB200-03 試験 52

表 2.7.3-13　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）、MMRM 解析（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験 53

表 2.7.3-14　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験.....55

表 2.7.3-15　6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の順位の合計に基づく Wilcoxon 順位和検定（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験.....57

表 2.7.3-16　MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験 57

表 2.7.3-17　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験.....59

表 2.7.3-18　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験.....61

表 2.7.3-19　GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験.....63

表 2.7.3-20　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）、MMRM 解析（ITT-OBS 集団）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 65

表 2.7.3-21　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 67

表 2.7.3-22　MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 69

表 2.7.3-23　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 71

表 2.7.3-24　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）合計スコアの Week 52 時点でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 72

表 2.7.3-25　GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 74

表 2.7.3-26　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約（ITT 集団）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 76

表 2.7.3-27　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び MMRM 解析（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験..... 77

表 2.7.3-28　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量のノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 79

表 2.7.3-29　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 80

表 2.7.3-30　MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験..... 82

表 2.7.3-31　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 84

表 2.7.3-32　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 86

表 2.7.3-33　GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験..... 88

表 2.7.3-34　注目すべき評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 90

表 2.7.3-35　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく 6MWD の結果の要約（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 92

表 2.7.3-36　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく重要な副次評価項目の結果の要約（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 93

表 2.7.3-37　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約（ITT-OBS 集団）－ERT 既治療被験者－ATB200-03 試験 94

表 2.7.3-38　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する結果の要約（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 95

表 2.7.3-39　6MWD（m）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験 102

表 2.7.3-40　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験 105

表 2.7.3-41　MMT 下肢スコアの Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験 108

表 2.7.3-42　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験 111

表 2.7.3-43　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験 114

表 2.7.3-44　GSGC 合計スコアの Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験 117

表 2.7.3-45　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の 6MWD（m）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験 130

表 2.7.3-46　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の座位 FVC（予測値に対する%）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験 135

表 2.7.3-47　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の CK（U/L）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験 140

表 2.7.3-48　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の Hex4（mmol/mol クレアチニン）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験 146

表 2.7.3-49　有効性評価項目の要約－Week 52 及び Week 104 での ATB200-03 試験のベースラインからの変化量（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-07 試験 153

表 2.7.3-50　被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-02/03/07 試験 156

表 2.7.3-51　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における被験者の内訳－有効性解析対象集団 157

表 2.7.3-52　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）におけるベースラインの疾患特性－有効性解析対象集団 158

表 2.7.3-53　ATB200-03/07 試験（外れ値の被験者を除く）及び ATB200-02 試験を通しての 6MWD の結果の比較 159

表 2.7.3-54　ATB200-03/07 試験（外れ値の被験者を除く）及び ATB200-02 試験を通しての FVC（予測値に対する%）の結果の比較 160

表 2.7.3-55　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における 6MWD（m）の曝露期間別の要約－有効性解析対象集団、外れ値の被験者を含む 161

表 2.7.3-56　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における座位 FVC（予測値に対する%）の曝露期間別の要約－有効性解析対象集団、外れ値の被験者を含む 162

表 2.7.3-57　無作為化比較試験における ERT 未治療被験者での 6MWD の試験終了時のベースラインからの変化量 174

表 2.7.3-58　無作為化比較試験における ERT 未治療被験者での 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）のベースライン値 175

表 2.7.3-59　臨床試験の要約 179

表 2.7.3-60　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別） 181

表 2.7.3-61 ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインから変化量（抗体カテゴリー別） 183

表 2.7.3-62 ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別） 185

表 2.7.3-63 ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別） 187

表 2.7.3-64 ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別） 189

表 2.7.3-65 ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別） 191

表 2.7.3-66 ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別） 193

表 2.7.3-67 ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別） 195

表 2.7.3-68 ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別） 197

表 2.7.3-69 ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別） 198

表 2.7.3-70 ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別） 199

表 2.7.3-71 ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別） 200

表 2.7.3-72　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....201

表 2.7.3-73　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....202

表 2.7.3-74　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....203

表 2.7.3-75　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....204

表 2.7.3-76　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....205

表 2.7.3-77　ATB200-03/07 試験での ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....207

表 2.7.3-78　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....209

表 2.7.3-79　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....211

表 2.7.3-80　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....213

表 2.7.3-81　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....215

表 2.7.3-82　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....217

表 2.7.3-83　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）.....219

表 2.7.3-84　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....221

表 2.7.3-85　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....222

表 2.7.3-86　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....223

表 2.7.3-87　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....224

表 2.7.3-88　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....225

表 2.7.3-89　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....226

表 2.7.3-90　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....227

表 2.7.3-91　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）.....228

図目次

図 2.7.3-1　ATB200-02 試験のデザイン概略図 28

図 2.7.3-2　ATB200-03 試験のデザイン概略図 31

図 2.7.3-3　ステージ 3 及び 4 の来院別の 6MWD（m）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 1 及び 4（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 39

図 2.7.3-4　ステージ 3 及び 4 の来院別の 6MWD（m）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 3（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 40

図 2.7.3-5　ステージ 3 及び 4 の来院別の座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 1 及び 4（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 42

図 2.7.3-6　ステージ 3 及び 4 の来院別の座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 3（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 42

図 2.7.3-7　ステージ 3 及び 4 の来院別の MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 1 及び 4（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 44

図 2.7.3-8　ステージ 3 及び 4 の来院別の MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 3（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験 45

図 2.7.3-9　6MWD（m）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験 54

図 2.7.3-10　座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験 56

図 2.7.3-11　MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験 58

図 2.7.3-12　PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験 60

図 2.7.3-13　PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験 62

図 2.7.3-14　GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験..... 64

図 2.7.3-15　6MWD（m）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験..... 66

図 2.7.3-16　座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 68

図 2.7.3-17　MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 70

図 2.7.3-18　PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 72

図 2.7.3-19　PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 73

図 2.7.3-20　GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験 75

図 2.7.3-21　6MWD（m）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 78

図 2.7.3-22　座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 81

図 2.7.3-23 MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 83

図 2.7.3-24 PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 85

図 2.7.3-25 PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 87

図 2.7.3-26 GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験 89

図 2.7.3-27 全評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 91

図 2.7.3-28 ベースラインと比較した SGIC における全体的な身体の健康に関する項目の Week 52 での結果（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 96

図 2.7.3-29 6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量を反応閾値で分類した被験者の割合（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 98

図 2.7.3-30 座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量を反応閾値で分類した被験者の割合（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 98

図 2.7.3-31 6MWD と座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量を反応閾値で分類した結果を統合した被験者の割合（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験 99

図 2.7.3-32 有効性解析のための試験対象集団の説明－ATB200-07 試験 121

図 2.7.3-33 6MWD（m）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団）–ATB200-07 試験 123

図 2.7.3-34 座位 FVC（予測値に対する%）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団）–ATB200-07 試験 124

図 2.7.3-35　6MWD（m）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-07 試験..... 125

図 2.7.3-36　座位 FVC（予測値に対する%）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-07 試験 126

図 2.7.3-37　CK（U/L）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-07 試験..... 127

図 2.7.3-38　Hex4（mmol/mol クレアチニン）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-07 試験 127

略号一覧

記号	日本語	英語
6MWD	6 分間歩行距離	6-minute walk distance
6MWT	6 分間歩行試験	6-minute walk test
10MWT	10 m 歩行テスト	10-meter walk test
ALGLU	アルグルコシダーゼ アルファ	alglucosidase alfa
ANCOVA	共分散分析	analysis of covariance
AT2221	ミグルスタット	miglustat
ATB200	シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	cipaglucosidase alfa (genetical recombination)
$AUC_{tmax\text{-}24h}$	t_{max} から投与 24 時間後までの部分的な血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the concentration-time curve from the time to reach maximum observed concentration to 24 hours after the start of infusion
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積	area under concentration-time curve
bis-M6P	ビスマンノース-6-リン酸	bis-phosphorylated high mannose 6-phosphate
BLA	―	Biologics License Application
CCDS	企業中核データシート	Company Core Data Sheet
CI	信頼区間	confidence interval
CI-MPR	カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体	cation independent mannose 6-phosphate receptor
CK	クレアチンキナーゼ	creatine kinase
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum observed concentration
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-Cov-2 virus
CSR	治験総括報告書	clinical study report
EQ-5D-5L	―	EuroQol 5-dimensions 5-levels
ERT	酵素補充療法	enzyme replacement therapy
EU	欧州連合	European Union
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
FSS	疲労重症度スケール	Fatigue Severity Scale
FVC	努力性肺活量	forced vital capacity
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼ	human acid α-glucosidase
GAA	ヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene encoding human acid α-glucosidase
Gaa	マウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子	gene that encodes nonhuman acid α-glucosidase
GSGC	―	Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and rising from a Chair test
Hex4	ヘキソース四糖	hexose tetrasaccharide
IAR	注入関連反応	infusion associated reaction
iCSR	中間治験総括報告書	interim Clinical Study Report

記号	日本語	英語
IOPD	乳児型ポンペ病	infantile-onset Pompe disease
ITT	－	Intent-to-Treat
ITT-OBS	－	Intent-to-Treat-Observed
ITT-LOCF	－	Intent-to-Treat-Last Observation Carried Forward
KO	ノックアウト	knock-out
LOCF	－	last observation carried forward
LOPD	遅発型ポンペ病	late-onset Pompe disease
M6P	マンノース-6-リン酸	mannose 6-phosphate
MCID	－	minimal clinically important difference
MEP	最大呼気圧	maximal expiratory pressure
MIP	最大吸気圧	maximal inspiratory pressure
MMRM	－	mixed-effect model for repeated measures
MMT	徒手筋力検査	manual muscle testing
OLE-ES	－	open-label extension-enrolled subjects
OLE-FAS	－	open-label extension-full analysis set
PD	薬力学	Pharmacodynamic(s)
PFT	肺機能検査	pulmonary function test
PGIC	医師による全般改善度の印象評価	Physician’s Global Impression of Change
PK	薬物動態	Pharmacokinetic(s)
PRO	患者報告アウトカム	patient-reported outcome
PROMIS®	－	Patient-reported Outcomes Measurement Information System
QMT	定量的筋力検査	quantitative muscle testing
rhGAA	遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ	recombinant human acid α-glucosidase
RHS	－	Rotterdam Handicap Scale
R-PAct	－	Rasch-built Pompe-specific Activity
SAP	統計解析計画書	statistical analysis plan
SD	標準偏差	standard deviation
SGIC	被験者による全般改善度の印象評価	Subject’s Global Impression of Change
SmPC	－	Summary of Product Characteristics
SNIP	鼻腔吸気圧	sniff nasal inspiratory pressure
SVC	－	slow vital capacity
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time to reach the maximum observed concentration
TUG	－	timed up and go

1　臨床的有効性の背景及び概観

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）［ATB200、遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（rhGAA）］（以下、シパグルコシダーゼ アルファ）はミグルスタット（AT2221、*N*-ブチルデオキシノジリマイシン）との併用投与でポンペ病患者の治療を目的として開発中の新規次世代製剤であり、本申請では成人を対象とする。シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット（以下、本併用）において、ミグルスタットは酵素安定化剤としての役割を有する。

1.1　ポンペ病の背景

ポンペ病は、ライソゾーム内のグリコーゲンの分解に関与する酵素であるヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*GAA*）の変異によって引き起こされるまれな常染色体劣性遺伝子疾患である。この酵素の機能障害により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、特に心臓、骨格筋、及び肝臓において細胞機能の破壊が進行する。15 年以上にわたり、治療にはアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）を用いた酵素補充療法（ERT）が用いられ、体外から酵素を供給することにより酵素欠乏状態を改善する。ALGLU を用いた治療により、初期には疾患の進行が改善／安定化されるが、その後は筋機能、運動機能、及び肺機能が持続的に低下する。骨格筋の ALGLU 抵抗性は、不十分な筋肉への標的指向性が最も重要な要因であると考えられており（Meena and Raben 2020）、筋肉への標的指向性特性が改善された新たな ERT に対するアンメットニーズが存在する。

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

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

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

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

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

1.2　ポンペ病の治療とアンメットニーズ

rhGAA である ALGLU を用いた ERT は、IOPD の治療薬として 2006 年に欧州連合（EU）と米国で承認され［Myozyme®（EU/1/06/333）、Myozyme（BLA 125141）］、その後 2009 年に LOPD 患者に対する使用が欧州で承認された。米国では 2010 年に 8 歳以上の LOPD 患者への ALGLU の使用が初めて承認され（Lumizyme®、BLA 125291）、その後 IOPD 患者及び 8 歳未満の LOPD 患者を含むすべてのポンペ病患者への適応拡大が認められた。

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

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

ポンペ病患者にとっては、15 年以上にわたり、治療選択肢は ALGLU のみであった。ALGLU は、多くの LOPD 患者にとって最初は有効であり、運動機能、筋力及び肺機能の指標を改善するが、必ずしもすべての患者でこの初期のベネフィットが得られるわけではない。ALGLU により、初期のベネフィットとして 6 分間歩行距離（6MWD）の改善も安定化も得られない割合は LOPD 患者の最大 30%、努力性肺活量（FVC）の改善も安定化も得られない割合は最大 24%と報告されている（van der Ploeg et al. 2017a）。また、ALGLU が承認され、実際に使用されているにもかかわらず、実質的にはすべての患者がわずか数年で治療効果のプラトーに達することが複数の公表論文で示されており、患者や医師の多くの経験からもそのことは裏付けられている。プラトーに達した患者では、ALGLU 投与を継続しても、運動性、呼吸機能、筋力及び生活の質が次第に低下することが避けられない（Wyatt et al. 2012; Toscano and Schoser 2013; van der Ploeg et al.

2017）。しばしばALGLUを承認用量の2倍までの用量で投与又は頻度を増やして投与されているにもかかわらず、多くの患者はポンペ病の合併症により死亡する。ALGLU投与を受けているLOPD患者では、通常、疾患が次第に進行し、歩行器や人工呼吸器による補助が必要となる（van der Ploeg et al. 2017; Schoser et al. 2017）。

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

1.3　本併用の背景及び概要

1.3.1　　シパグルコシダーゼ アルファ

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

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

1.3.2　　ミグルスタット

他のライソゾーム酵素と同様に、シパグルコシダーゼ アルファは中性pHで不安定であり、静脈内投与後に循環血中で変性／不活性化されやすい。ミグルスタットは、低分子酵素安定化剤として機能し、血中でrhGAAと結合してその不活化を抑制する。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットとの特異的結合は一過性であり、ライソゾーム内の酸性環境下で解離する。非臨床試験結果から、ミグルスタットの筋肉中での消失半減期（$t_{1/2}$）は1.5～1.9時間である一方、シパグルコシダーゼ アルファの筋肉中での$t_{1/2}$は58.1～87.3時間であった（ATB200 CTD Module

2.6.4, Section 3.2.5, AT2221 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.5）。ミグルスタットにより中性 pH でシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、筋肉及びライソゾームへの活性酵素の送達を促進させる目的で、ミグルスタット（経口投与）とシパグルコシダーゼ アルファの併用療法が開発された。なお、ミグルスタット単独ではポンペ病マウスモデルに対してグリコーゲン減少作用を示さないことから（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.2）、本併用でのグリコーゲン減少作用という観点では、ミグルスタットは非活性成分である。

非臨床試験では、ミグルスタットは *in vitro* でシパグルコシダーゼ アルファを安定化し（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1）、*in vivo* で血中及び筋肉中のシパグルコシダーゼ アルファの曝露量を増加させた（ATB200 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.2, and 3.2.3, AT2221 CTD Module 2.6.4, Section 3.2.2, and 3.2.3）。ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファの併用投与により、血中及び筋肉中のシパグルコシダーゼ アルファ曝露量が増加してより多くの活性酵素がライソゾームへ送達された結果、ポンペ病モデルであるマウス酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子（*Gaa*）を欠損したノックアウト（KO）マウスで筋組織のグリコーゲン減少作用が促進され（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.1, and 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.1, and 2.1.2.2）、筋機能及び筋力が改善した（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.7, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.7）。成人ポンペ病患者で、ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの分布相の曝露量を増加させることが示されている。これにより、血中のシパグルコシダーゼ アルファを安定化させ、罹患組織への取込みを増加させてバイオアベイラビリティを改善する（Module 2.7.2, Section 2.2.1.1.1; Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2）。ミグルスタットの短期的及び長期的ベネフィットを裏付けるエビデンスの要約を Module 2.7.2, Section 1.4.2 に示す。

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットは相乗効果を発揮し、治療効果を有する酵素を疾患影響下にある細胞により多く確実に到達させる。

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

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

ALGLU の効果が不十分であることの主な原因として、疾患関連組織である筋肉への取込みが非効率的であること及び静脈内投与後に血中で不安定であることが考えられ、これらが重要な作用機序的アンメットニーズとなっている。一連の *in vitro* 試験、*in vivo* 試験及び臨床安全性／薬物動態（PK）データから、ALGLU では不十分であった標的指向性が改善された結果、本併用で

はより多くの rhGAA が標的組織に送達され、蓄積したライソゾーム内のグリコーゲン減少作用が促進されることが示されている。

本併用により改善される 1 つ目の作用機序的アンメットニーズは、不十分な標的指向性である。外因性 rhGAA の標的細胞への取込み及びライソゾーム（細胞内の標的コンパートメント）への送達は、GAA 酵素上の M6P を有する *N*-結合型糖鎖を介した CI-MPR への結合に依存する（Chavez et al. 2007; McVie-Wylie et al. 2008; Zhou et al. 2011）。*In vitro* 試験で、糖鎖構造の最適化によりシパグルコシダーゼ アルファがポンペ病患者由来細胞内へ効率的に取り込まれることが示された。シパグルコシダーゼ アルファは標的とする CI-MPR に対して ALGLU よりも高い親和性で結合し（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.1）、効率的にラット筋芽細胞及びポンペ病患者由来線維芽細胞に取り込まれた（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.2）。rhGAA がより活性の高い成熟型となるために必要な糖鎖切断のプロセシングには影響せず、CI-MPR に対する結合親和性が改善された点は重要である（Selvan et al. 2021）。

本併用により改善される 2 つ目の作用機序的アンメットニーズは、静脈内投与後の rhGAA の血中不安定性である。rhGAA は静脈内投与中に血液の中性 pH（約 pH 7）に曝されると、ライソゾーム送達前に酵素活性が著しく失われ（血中で 4 時間後には約 70%の活性が失われる）、ポンペ病患者で十分な効果が得られない可能性がある（Xu et al. 2019; Khanna et al. 2012）。ミグルスタットが中性 pH（緩衝液）でシパグルコシダーゼ アルファを安定化することが *in vitro* 試験で示され、シパグルコシダーゼ アルファがライソゾーム内（酸性 pH）へ送達される前に、ミグルスタットが生理的 pH 下での不可逆的な変性／不活性化を最小限に抑えることが示唆された（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1.1, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.1）。予想通り、ヒト血中でのシパグルコシダーゼ アルファの経時的な活性低下は、ミグルスタットの併用により改善された（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.1.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.1.2）。ミグルスタットは *Gaa* KO マウスに対して、単独ではグリコーゲン減少作用を示さず（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.2）、シパグルコシダーゼ アルファに結合して不可逆的な変性／不活性化を抑制することにより、グリコーゲン減少作用を促進することが示唆された。*Gaa* KO マウスにおいて、各用量のミグルスタット併用によりシパグルコシダーゼ アルファ（20 mg/kg）の血漿中曝露量が増加する傾向が認められ（ATB200 CTD Module 2.6.4, Sections 3.2.2 and 3.2.3, AT2221 CTD Module 2.6.4, Sections 3.2.2 and 3.2.3）、シパグルコシダーゼ アルファのグリコーゲン減少作用が増強した（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.2, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.2）。併用による増強作用は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 及びミグルスタット 10 mg/kg の併用投与で最も顕著であり、シパグルコシダーゼ アルファ単独又は ALGLU のグリコーゲン減少作用よりも優れていた（ATB200 CTD Module 2.6.2, Sections 2.2.2.1, 2.2.2.2, and 2.2.2.4, AT2221 CTD Module 2.6.2, Sections 2.1.2.1, 2.1.2.2, and 2.1.2.4）。

生化学的及び組織学的解析結果と一致して、本併用により *Gaa* KO マウスの筋機能（ワイヤーハング及び握力）に対する長期的な改善が認められた（*in vivo*）。ワイヤーハング試験及び握力試験は、疾患の自然経過及び治療効果を判定するのに適切な評価法である（Aartsma-Rus and van Putten 2014; Zhu et al. 2009）。筋機能の長期評価（6 ヵ月以上）を、*Gaa* KO マウスの握力試験及

びワイヤーハング試験を用いて月 1 回実施した。握力試験では、本併用投与により、ALGLU 投与と比較して統計学的に有意な改善が投与開始後 2 ヵ月という早期から認められた。ワイヤーハング試験でも、すべての時点で ALGLU 投与と比較して本併用投与による改善傾向が認められた（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.7, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.7）。

また、*Gaa* KO マウスを用いた *in vivo* 試験で、本併用はオートファジー障害を改善する可能性が示された（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.5, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.5）。これらの所見は ALGLU による長期 ERT では認められていない（Prater et al. 2013; Raben et al. 2003）。シパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットとの併用で隔週 2 回投与後、*Gaa* KO マウスの大腿四頭筋、横隔膜、ヒラメ筋及び心臓でのライソゾーム拡張が著しく改善し、大腿四頭筋でオートファジー残屑の蓄積が減少した（ATB200 CTD Module 2.6.2, Section 2.2.2.4, 2.2.2.5, AT2221 CTD Module 2.6.2, Section 2.1.2.4, 2.1.2.5）。これらの試験結果から、ポンペ病患者のオートファジー障害は回復可能であることを示す最初のエビデンスが得られた（Xu et al. 2019）。オートファジー障害は、ポンペ病患者における ERT の治療効果に悪影響を及ぼす可能性があるため（Fukuda et al. 2006; Raben et al. 2007）、これらの結果は本併用の ALGLU に対する優位性をさらに支持するものである。以上の *in vivo* でみられた本併用による運動機能及び筋力の改善並びにオートファジー障害の改善は ALGLU と比較して優れた作用であること、本併用はライソゾーム内のグリコーゲン蓄積を減少させ、発症カスケードに沿った複数の機能障害を抑制又は改善できることが示唆された（Meena and Raben 2020）。

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

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

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

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

第 3 相ピボタル、無作為化比較試験（ATB200-03 試験）では、ポンペ病で影響を受ける身体機能（運動機能、肺機能及び筋力）において、本併用は ALGLU/プラセボに比べて一貫した臨床的ベネフィットを示した（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR）。本試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対し、ゲートキーピング法で解析を実施した。本試験の ALGLU/プラセボ群には臨床上想定されない検査結果を示した ERT 未治療被験者（外れ値の被験者）が含まれていた（Section 2.2.3.3 で詳述）。主要評価項目の 6MWD では、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者を含む全体集団において、本併用群では歩行距離がベースラインから平均値として 20.8 m 増加したのに対し、ALGLU/プラセボ群の増加は 7.2 m であり、最小二乗平均値の群間差は 13.7 m であったが、この重要な運動機能の評価項目では、既承認治療の ALGLU との比較において統計学的な優越性は検証されなかった［両側 p=0.071、外れ値の被験者を除いた Intent-to-Treat（ITT）集団、Section 2.2.3.4.1］（なお、本申請資料でデータを示すにあたり、特に明記しない限り、以降は両側 p 値を記載する）。重要な点として、最初の重要な副次評価項目かつポンペ病患者における重要な肺機能尺度である FVC（予測値に対する%）では、全体集団において本併用群では変化量が−0.9%、ALGLU/プラセボ群では−4.0%であり、最小二乗平均値の群間差は 2.7%であった。この差は ALGLU/プラセボ群に対して名目上統計学的に有意であった（p=0.023、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 2.2.3.4.2）。また、FVC（予測値に対する%）における ALGLU/プラセボに対する本併用の相対的ベネフィットである 3.0%（平均値の群間差）は、

ALGLU の第 3 相プラセボ対照試験で認められたベネフィットと同程度であり（van der Ploeg et al. 2010）、医学論文からも、患者にとって臨床的に意味があると考えられる差である（Lachmann and Schoser 2013）。

この集団単位の解析で認められた臨床的な意義は、事前に規定した被験者単位のレスポンダー解析により裏付けられた。この被験者単位の解析によると、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べ、6MWD、FVC（予測値に対する%）、及び下肢の MMT で改善又は安定化がみられた被験者の割合が高かった。事前に規定した解析として、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の両者に臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合を比較したところ、その割合は本併用群で有意に高かった（p=0.041、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 2.2.3.10）。

また、全体集団では、筋骨格系の副次評価項目並びに運動機能、筋力、及び PRO を評価するその他の副次評価項目の多くで改善が認められ、ALGLU/プラセボと比べて本併用で良好な傾向がみられたことから、主要評価項目及び重要な副次評価項目での良好な結果が裏付けられた。さらに重要な点として、最も重大な喫緊のアンメットニーズが存在する集団である ERT 既治療被験者集団に対し実施した事前に規定した部分集団解析では、本併用群では、ALGLU/プラセボ群に比べて、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の両者に名目上統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（それぞれ、p=0.047 及び p=0.006、Sections 2.2.3.5.1, 2.2.3.5.2）。加えて、非臨床試験で認められた作用機序由来の強力な効果を裏付けるように、筋損傷及びグリコーゲン減少の重要なバイオマーカーである CK 及び Hex4 は、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で名目上統計学的有意に低下した（いずれも p<0.001、外れ値の被験者を除いた ITT 集団、Section 2.2.3.7）。総合すると、ATB200-03 試験の結果は、より有効で作用持続時間の長い次世代のポンペ病治療に対する重要なニーズに応えるものであった。

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

表 2.7.3-1　　LOPD を対象とした比較臨床試験の要約

Study (Sponsor)/NCT	Treatments Assessed	Population Studied
PROPEL (Amicus) NCT03729362	• Cipaglucosidase alfa/miglustat Alglucosidase alfa/placebo	• ERT-naïve (n = 28) • ERT-experienced (n = 95)
LOTS (Genzyme) NCT00158600	• Alglucosidase alfa • Placebo	• ERT-naïve (n = 90)
COMET (Sanofi) NCT02782741	• Avalglucosidase alfa • Alglucosidase alfa	• ERT-naïve (n = 100)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; LOPD = late-onset Pompe disease
Note: The only other comparative trial in patients with LOPD (a Phase 3 Study conducted by Biomarin in LOPD ERT-experienced patients [INSPIRE; NCT01924845]) was terminated.

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

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

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

1.4　臨床開発プログラム

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の 3 試験が実施されており、うち ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験は ERT 既治療及び ERT 未治療の成人ポンペ病患者（18 歳以上）を対象とした試験、ATB200-07 試験は ATB200-03 試験の継続投与試験である。本モジュールはこれらの試験について記載する。各試験の要約を表 2.7.3-2 に示す。本併用の臨床開発プログラムには成人被験者が計 152 例組み入れられた。このうち進行中の第 1/2 相 ATB200-02 試験では成人被験者 29 例が本併用を投与され、完了した第 3 相 ATB200-03 試験では成人被験者 123 例が治験薬を投与された（本併用群 85 例又は ALGLU/プラセボ群 38 例）。ATB200-03 試験に組み入れられた 123 例のうち、117 例が試験を完了し、その後 ATB200-07 試験に組み入れられた。さらに、ATB200-03 試験を中止した 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が ATB200-07 試験に参加することを許可されたため、計 119 例が ATB200-07 試験の open-label extension-enrolled subjects（OLE-ES）集団に組み入れられた（ERT 既治療 91 例、ERT 未治療 28 例）。

表 2.7.3-2　　成人被験者を対象とした臨床試験の要約

試験番号 (完了/進行中) 評価/参考	試験デザイン	試験の目的	被験者 ［例数、平均年齢（範囲）、施設数］	治験薬（用法、剤型、用量、投与経路）	重要な評価項目
ATB200-02 （進行中） 評価資料	非盲検、 固定順序、 用量漸増、 first-in-human 第 1/2 相	- ステージ 1：安全性、忍容性、及び PK（完了） - ステージ 2：安全性、忍容性、PK、及び PD（完了） - ステージ 3（進行中、2 年）及びステージ 4（進行中）：長期安全性、忍容性、有効性、PK、PD 及び免疫原性	29 例 [a] ［コホート 1：11 例（ERT 既治療、歩行可能）、コホート 2：6 例（ERT 既治療、歩行不能）、コホート 3：6 例（ERT 未治療、歩行可能）、コホート 4：6 例（ERT 既治療、歩行可能）］、 46.0（18～66）歳、17 施設	- ステージ 1：シパグルコシダーゼ アルファ 5、10、及び 20 mg/kg（静脈内投与製剤）を単回漸増投与 - ステージ 2：シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 130 mg（カプセル剤）の隔週投与 3 回の後、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 260 mg（カプセル剤）の隔週投与 3 回 - ステージ 3 及び 4：シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 260 mg（カプセル剤）の隔週投与	- 全ステージ（全コホート）：安全性評価 - ステージ 1 及び 2（コホート 1）：血漿中シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの PK - ステージ 3 及び 4（コホート 2）：筋力及び PRO - ステージ 3 及び 4（コホート 1、3、及び 4）：機能評価（運動機能、筋力、肺機能）及び PRO
ATB200-03 （完了） 評価資料	多施設共同、二重盲検、 無作為化、 実薬対照 第 3 相	有効性及び安全性 主要評価項目：6MWD（単位：m、6MWT の歩行距離）の Week 52 でのベースラインからの変化量	123 例 [b] ［本併用群 85 例（うち、日本人被験者 2 例）、ALGLU/プラセボ群 38 例（うち、日本人被験者 4 例）］、 46.8（19～74）歳 62 施設	- シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 195/260 mg（カプセル剤）の隔週投与 - ALGLU 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ プラセボ（カプセル剤）隔週投与	主要評価項目：Week 52 での 6MWD 最初の重要な副次評価項目： FVC（予測値に対する%） その他の重要な副次評価項目（重要度順）： • 下肢 MMT • Week 26 での 6MWD • PROMIS（身体機能） • PROMIS（疲労） • GSGC
ATB200-07 （進行中） 評価資料	ATB200-03 試験の継続投与試験、 多施設共同、 非盲検 第 3 相	安全性及び有効性	119 例 [c] （うち、日本人被験者 6 例）、47.9 歳（20～75 歳）、60 施設	- シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg（静脈内投与製剤）+ ミグルスタット 195/260 mg（カプセル剤）の隔週投与	長期安全性、有効性、PD、PK、PRO

略号：6MWD=6 分間歩行距離；6MWT=6 分間歩行試験；ALGLU = アルグルコシダーゼ アルファ；ERT = 酵素補充療法； GSGC=Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and rising from a Chair test；ITT=Intent-to-Treat；LOPD=遅発型ポンペ病；MMT=徒手筋力検査；OLE-ES= open-label extension-enrolled subjects；PD=薬力学；PK=薬物動態；PRO=患者報告アウトカム；PROMIS=Patient-reported Outcomes Measurement Information System

[a] 組み入れられた全被験者集団

[b] ITT 集団

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

注：ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験では、50 kg 未満の被験者に対するミグルスタットの用量を 195 mg に調整した。

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

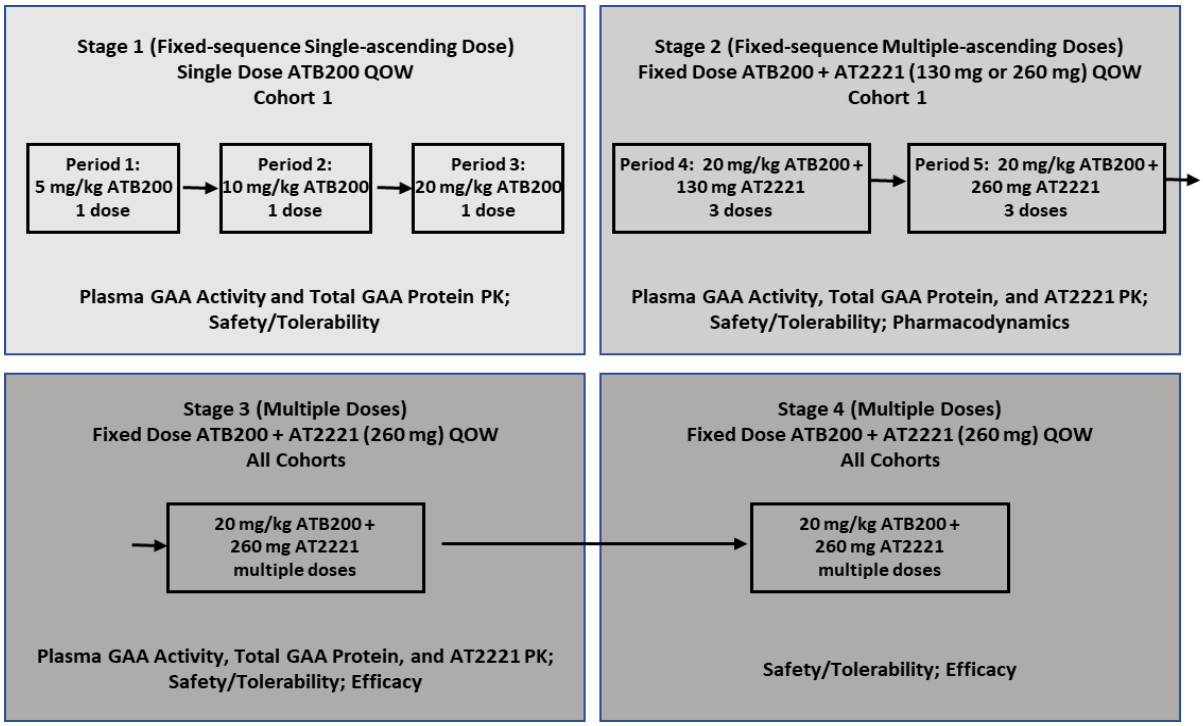
1.4.1　　第 1/2 相 ATB200-02 試験

ATB200-02 試験は、成人ポンペ病患者を対象に、シパグルコシダーゼ アルファ単独又は本併用の安全性、忍容性、有効性、PK、PD、及び免疫原性を評価する、進行中の非盲検、固定順序、用量漸増、単回及び反復投与、first-in-human 試験である。本治験は、4 ステージ、4 コホートから構成されており、ステージ 1 及び 2 はコホート 1 のみ、ステージ 3 及び 4 は 4 コホートすべてで実施した（図 2.7.3-1）。本モジュールに要約する本併用の有効性データは、ステージ 3 及び 4 で得られたデータである。

本試験の 4 コホートを以下に示す。

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

図 2.7.3-1　　ATB200-02 試験のデザイン概略図



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; GAA = human acid α-glucosidase; PK = pharmacokinetics; QOW = every other week; rhGAA = recombinant human acid α-glucosidase

Note: PK assessments for GAA activity, total GAA protein, and AT2221 in Stage 3 were only performed for the first and third doses for Cohort 3. Sparse blood sampling for total GAA protein was performed after at least 18 months of treatment in Cohorts 1 and 3. If the subject had completed Stage 3, sparse PK sampling was performed in Stage 4.

Note: GAA activity represents both endogenous GAA and exogenous rhGAA; refers to the acid Alfa-glucosidase activity measured using the artificial substrate 4 MU-α-Glc in a fluorometric assay.

Note: Efficacy was also evaluated in Stage 3 and 4.

Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Figure 1

表 2.7.3-3 に示す投与内容に従って、シパグルコシダーゼ アルファを単独投与又はシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用投与した。

表 2.7.3-3　　ステージ 1、2、3 及び 4 の投与内容－ATB200-02 試験

Cohort	Stage 1 (6 weeks)			Stage 2 (12 weeks)		Stage 3 (2 years)	Stage 4 (until approval)
	Period 1 Single Dose	**Period 2 Single Dose**	**Period 3 Single dose**	**Period 4 3 Multiple Doses Co-administration**	**Period 5 3 Multiple Doses Co-administration**	**Multiple Dose, 24 months, Extension Co-administration**	**Multiple Dose, Long-term, Extension Co-administration**
Cohort 1 (n = 11)	5 mg/kg ATB200	10 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200	20 mg/kg ATB200 + 130 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
Cohort 2 (n = 6)	NA					20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
Cohort 3 (n = 6)	NA					20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221
Cohort 4 (n = 6)	NA					20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221	20 mg/kg ATB200 + 260 mg AT2221

Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; NA = not applicable; n = number of subjects; SSC = Safety Steering Committee
Note: At least 1 of the 2 sentinel subjects will complete Period 5, Stage 2 dosing and the safety data will be reviewed by the SSC before any newly enrolled subjects in Cohorts 2 and 3 can be dosed. The first 2 subjects in Cohorts 2 and 3 will also serve as sentinel subjects for their respective cohorts.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 3

第 1/2 相 ATB200-02 試験の主目的は、シパグルコシダーゼ アルファ単独投与又はミグルスタット経口投与併用時の安全性、忍容性、PK、PD、及び有効性を評価することであった。

Section 4.3 に示すように、ピボタル第 3 相試験である ATB200-03 試験の用量は、ATB200-02 試験の PK、PD／バイオマーカー、有効性、及び安全性のデータに基づき選択された。詳細は Module 2.7.2 に記載する。ATB200-02 試験のステージ 1 及び 2 においてシパグルコシダーゼ アルファの PK の特徴が明らかになり、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量が用量依存的に増加すること、またミグルスタットの追加によりさらに曝露量が増加することが示された。ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの血漿中曝露量の増加の程度は、非臨床試験データと一致していた。非臨床試験では、曝露量の増加に伴い、グリコーゲンの減少量が増加し、筋力が改善された。

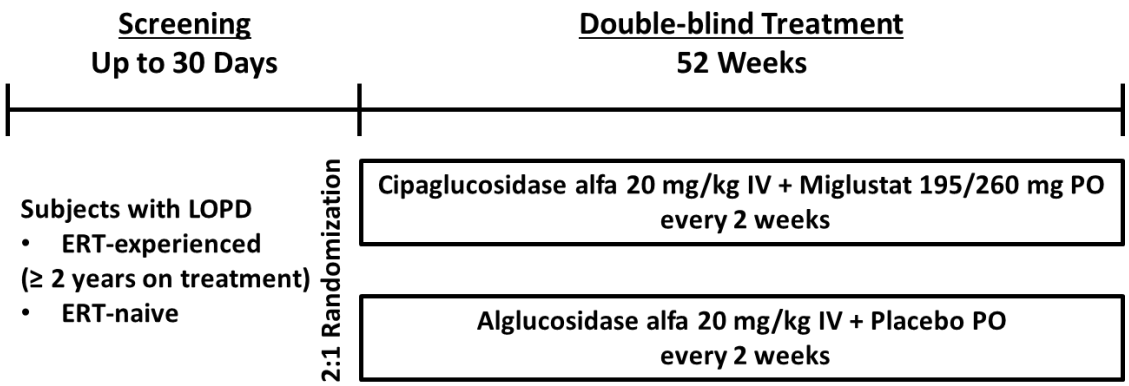
ATB200-02 試験のステージ 3 及び 4 から得られた補助的な有効性データ（Section 2.1.3）から、ステージ 1 及び 2 で認められた曝露量の増加が、ステージ 3 及び 4 で認められた本併用投与後の幅広い評価項目での臨床的に意味のある改善につながることが示された。このような有効性の改善は、データが得られている範囲において、投与後 48 ヵ月まで認められており、本併用の長期有効性が裏付けられた。

1.4.2　第 3 相 ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験

1.4.2.1　ATB200-03 試験

ピボタル第 3 相試験である ATB200-03 試験は完了している。ATB200-03 試験は、ALGLU による治療歴を有する（ERT 既治療）又は ERT の治療歴がない（ERT 未治療）成人 LOPD 患者を対象とし、既承認治療である ALGLU/プラセボと比較した本併用の有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、多施設共同、国際共同試験であった。ALGLU は第三者業務受託機関を介して Sanofi Genzyme 社から入手した。被験者を本併用又は ALGLU/プラセボに 2:1 の比率で無作為割付けし、52 週間隔週で投与した（図 2.7.3-2）。

図 2.7.3-2　ATB200-03 試験のデザイン概略図



Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IV = intravenous(ly); LOPD = late-onset Pompe disease; PO = by mouth

本試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目に対し、ゲートキーピング法で解析を実施した。ATB200-03 試験の主要評価項目は 6MWD であり、運動機能に対する本併用の有効性を ALGLU/プラセボと比較し、評価した。最初の重要な副次評価項目は座位 FVC（予測値に対する%）であり、肺機能に対する本併用の有効性を ALGLU/プラセボと比較し、評価した。その他の重要な副次評価項目は、MMT 下肢スコア、Week 26 での 6MWD、PROMIS®（身体機能 20 項目短縮版）合計スコア、PROMIS（疲労 8 項目短縮版）合計スコア、及び GSGC 合計スコアであった。その他の副次評価項目では、運動機能、肺機能、筋力、及び PRO のさらなる評価を実施した。筋損傷のバイオマーカー（CK）及び疾患基質蓄積のバイオマーカー（Hex4）も評価した。

1.4.2.2 ATB200-07 試験

ATB200-07 試験は、ATB200-03 試験を完了した成人 LOPD 患者を対象として本併用の長期安全性及び有効性を評価する進行中の非盲検継続投与試験である。ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボを投与された被験者は、ATB200-07 試験で本併用に切り替えた。治験薬の用量及び投与スケジュールは ATB200-03 試験と同じである。

1.4.3 拡大アクセスプログラム

申請者は、参加可能な適切な臨床試験がなく、臨床試験に参加できない患者を対象に、拡大アクセスプログラムを実施している。20■年■月■日時点で、IOPD 患者 10 例及び LOPD 患者 58 例がこの拡大アクセスプログラムに組み入れられ、本併用の投与を受けている。日本でも拡大治験として ATB200-19 試験を実施しており、20■年■月■日時点で成人 LOPD 患者 4 例が本併用の投与を受けている。これらの患者は臨床試験の総投与例数には含めておらず、そのデータは本モジュールに記載しない。

1.4.4 個々の試験結果及び併合データの提示

本併用の有効性は、主にピボタル第 3 相試験である ATB200-03 試験で得られた主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（ATB200-03 試験のデータベースロック：2021 年 1 月 20 日）に基づいている。特に明記しない限り、ATB200-03 試験の結果は、治験総括報告書（CSR）から直接引用する。ATB200-02 試験も個別の試験データとして示す（データカットオフ：2021 年 12 月 13 日）。ATB200-02 試験については、本併用の長期有効性を裏付けるため、ステージ 3 及び 4 に組み入れられた被験者に基づく特定の有効性解析結果を示す。これらの解析結果は、中間治験総括報告書（iCSR）第 2 版から直接引用する。また、ATB200-07 試験から、本併用の長期有効性をさらに裏付ける有効性データ（データカットオフ：2022 年 1 月 11 日）を示す。本試験の結果は、iCSR（第 2 版）から直接引用する。

個々の試験の有効性解析に加え、歩行可能な成人被験者における本併用の長期有効性をさらに裏付けるために、成人を対象とした 3 試験（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）の有効性の併合解析を実施した。歩行不能な被験者（ATB200-02 試験、コホート 2）では

6MWD や MMT 下肢スコアが測定できず、有効性評価項目が歩行可能な被験者とは異なっていたため、併合データに含めなかった。

成人 LOPD 患者を対象とした 3 試験を併合し、以下の 2 群に分けて報告した。

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

有効性解析の併合データの定義を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-4　　有効性解析の併合データの定義

併合データ	含まれる試験	総投与例数	説明
Pool 1（外れ値の被験者を含む）	第 3 相 ATB200-03 試験	ATB200-03 試験の被験者 123 例	ATB200-03 試験で無作為化され、本併用又は ALGLU/プラセボの投与を 1 回以上受けた被験者
Pool 2（外れ値の被験者を含む）	第 1/2 相 ATB200-02 試験 第 3 相 ATB200-03 試験 第 3 相 ATB200-07 試験	ATB200-02 試験の歩行可能な被験者 23 例 ATB200-03 試験の被験者 123 例 ATB200-03 試験から移行した ATB200-07 試験の被験者 118 例	ATB200-02 試験、ATB200-03 試験、及び ATB200-07 試験に組み入れられ、本併用又は ALGLU/プラセボの投与を 1 回以上受けた被験者
Pool 2A（外れ値の被験者を除外）	第 1/2 相 ATB200-02 試験 第 3 相 ATB200-03 試験 第 3 相 ATB200-07 試験	ATB200-02 試験の歩行可能な被験者 23 例 ATB200-03 試験の被験者 122 例 ATB200-03 試験から移行した ATB200-07 試験の被験者 117 例	ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験に組み入れられ、本併用又は ALGLU/プラセボの投与を 1 回以上受けた被験者（ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験では外れ値の被験者の 1 例を除く）

Source：Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.1; Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.1.1.1; Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.1.1; Module 5.3.3.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.1.1.1

1.5　有効性の評価及び評価項目の概要

1.5.1　　有効性評価の手順

本併用の有効性を評価するため、ポンペ病で影響を受ける身体機能（運動機能、肺機能、筋力など）に対する検査を実施した。

1.5.1.1　運動機能検査及び筋力検査

1.5.1.1.1　6 分間歩行試験

6MWT では、運動に関わるすべての器官系、すなわち肺及び心血管系、全身循環、末梢循環、血液、神経筋単位、並びに筋代謝などの全身の総合的な反応を評価する（ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002）。6MWT は走ったりジョギングしたりせずに 6 分間にできるだけ遠くまで歩くという試験である。この歩行試験は、平坦な場所でウォーキングシューズを履いて実施した。6MWT では、補助器具（杖、歩行器、キャスター付き歩行器など）を使用可能とした。スクリーニング来院時に補助器具を使用した場合は、以降のすべての来院時の検査で同じ補助器具を使用するものとした。

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験では、治験実施医療機関に対する 6MWT 及びその他の機能評価のトレーニングを ATOM International 社に委託した。6MWT の評価手順は、ポンペ病又はその他の神経筋症状を有する患者の対応経験があり、申請者が認定した各試験用のトレーニングに参加し、署名入りの参加証明書を受領した者が実施した。

治験実施医療機関が検査を正しく実施できるよう、トレーニング当日に臨床試験担当者が各トレーニング受講者に対して確認テストを実施した。

文書で同意を示した被験者に対しては、6MWT をビデオ撮影した。このビデオテープを ATOM International 社の理学療法士長が確認し、評価の質に関する報告を適切な時期に治験実施医療機関と申請者の両者に対して実施した。必要と判断された場合や、治験実施医療機関に新たな評価担当者が加わった場合は再トレーニングを実施した。

1.5.1.1.2　徒手筋力検査

検査の対象となる筋肉群は、上肢（肩外転筋、肩内転筋、肘伸筋、肘屈筋）及び下肢［股関節屈筋、股関節外転筋、股関節内転筋（ハンドヘルドダイナモメーターによる測定のみ）、膝伸筋、膝屈筋］とした。徒手筋力は、診察の一環として、Medical Research Council 尺度（0～5 ポイント、5 は正常機能を示す）を用いた神経学的評価により実施した。定量的筋力測定は、ハンドヘルドダイナモメーターを用いて実施した。MMT は、成人を対象とした ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で実施した。なお、ATB200-02 試験の歩行不能な被験者では上肢のみで実施した。

MMT 下肢筋力合計スコアには、左右股間節屈筋、左右股関節外転筋、左右膝屈筋及び左右膝伸筋の 8 部位を含めた。合計スコアの範囲は 0～40 であり、スコアが低いほど筋力が弱いことを示す。

1.5.1.1.3　GSGC

GSGC は、Gait（10 m の歩行による歩き方の評価）、Stairs（4 段の階段昇降）、Gowers' maneuver（床から立ち上がる）、及び Chair（椅子から立ち上がる）の 4 項目で構成される。GSGC の結果は、個々の検査を完了するのに要した時間、各検査のスコア（Gait、Stairs、及び Gowers' maneuver は、それぞれ 1～7 ポイント、Chair は 1～6 ポイント）、並びに合計スコア

で表される。合計スコアは、最低 4 ポイント（正常な能力）から最高 27 ポイント（最も重症である場合）までの範囲である。この評価は補助器具（杖、歩行器など）を使用せずに実施した。

GSGC スコアは、ポンペ病患者及びその他の筋障害患者の臨床的追跡調査で検証されたものである。この調査から、GSGC は様々な病期の患者に使用可能であり、日常生活における活動レベルと良好な関連性を示し、既治療患者と未治療患者の臨床経過のわずかな差を検出できる感度があることが示された（Angelini et al. 2012）。

1.5.1.2　　肺機能検査

FVC（予測値に対する%）は、ATB200-03 試験における最初の重要な副次評価項目であり、ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験でも評価した。FVC（予測値に対する%）は、ポンペ病患者の肺機能評価に用いられる重要なパラメータである。

ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験では、eResearch Technology 社に PFT に関する業務を委託した。FVC 測定機器として MasterScope®を選択した。eResearch Technology 社は、標準化された手順により、肺機能測定値、FVC 及び slow vital capacity（SVC）に対する品質管理及び Best Test Review（BTR）を実施した。eResearch Technology 社が受領した治験実施医療機関の測定値に関し、測定値の品質に関する報告を治験責任医師、モニター及び治験依頼者に提供することで、個々の治験実施医療機関での品質を管理できるよう、品質管理プロセスを設計した。品質管理プロセスにおいて、トレーニングを受け認定された臨床専門家が各測定について提出されたすべての測定条件を確認し、データが許容基準を満たしていることを確認した。

PFT を実施する担当者は、使用する機器についてトレーニングを受けた。また、機器の設定後、臨床試験において PFT を実施する治験実施医療機関スタッフは、被験者の評価を実施する前に、健康志願者を対象に習熟度を確認するための FVC 及び SVC の測定を実施した。トレーニングを受け、習熟度確認のための測定に合格した治験実施医療機関スタッフには、習熟度証明書が発行された。被験者での PFT は、スタッフがトレーニングを受け、認定された後にのみ実施された。また、MasterScope を用いてトレーニングを受け、認定されたスタッフのみが臨床試験において PFT の実施を許可された。

1.5.1.3　　その他の肺機能検査

成人被験者を対象とした ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験において、その他の PFT［SVC（ATB200-02 試験以外）、MIP、MEP 及び SNIP など］を実施した。

1.5.2　有効性評価項目

1.5.2.1　　個々の試験

ATB200-02 試験では、以下を有効性の評価項目とした。

- 歩行可能な被験者（コホート 1、3 及び 4）
  - 6MWD（m）のベースラインからの変化量
  - 6MWD（予測値に対する%）のベースラインからの変化量

  - 座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量
  - MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量
  - GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量
- 歩行不能な被験者（コホート 2）
  - 座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量
  - MMT 上肢スコアのベースラインからの変化量

ATB200-03 試験では、以下を有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目とした。

- 主要評価項目：6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量
- 最初の重要な副次評価項目：座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量
- その他の重要な副次評価項目（以下、重要度順に示す）
  - MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量
  - 6MWD（m）の Week 26 でのベースラインからの変化量
  - PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量
  - PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量
  - GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量

ATB200-07 試験では、以下を有効性の主な評価項目とした。

- 6MWD（m）のベースラインからの変化量
- 座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量
- MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量
- PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化量
- PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化量
- GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量

1.5.2.2　　併合解析

本モジュールでは、併合データについて以下の要約を示した。

- 投与群別の被験者の内訳
- 投与群別の人口統計学的特性及びベースライン特性
- 以下の有効性評価項目の投与群別の解析結果：
  - 6MWD（m）のベースラインからの変化量
  - 6MWD（予測値に対する%）のベースラインからの変化量
  - 座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量
  - MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量
  - GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量

2　個々の試験結果の要約

本項では、進行中の第 1/2 相非盲検試験である ATB200-02 試験、完了した第 3 相ピボタル試験である ATB200-03 試験、第 3 相長期継続投与試験である ATB200-07 試験の結果を要約する。これらの試験のデータを個々に Section 2 に示し、併合データを Section 3 及び Section 5 に示す。

2.1　ATB200-02 試験

ATB200-02 試験は第 1/2 相試験であり、本試験における本併用の有効性は、主にステージ 3 及び 4 の結果に基づいている。

本概要に示す解析対象集団の定義を以下に示す。

組み入れられた全被験者集団	組み入れられた被験者のうち、治験参加時の手順を完了し、適格性基準（選択基準及び除外基準）を満たした被験者から構成される。
有効性解析対象集団	組み入れられた被験者のうち、ステージ 3 においてシパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用を少なくとも 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（PFT、筋力検査、運動機能検査、PRO を含む）の評価を受けた被験者から構成される。コホート 1 の被験者については、ステージ 2 ピリオド 5 に移行し、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用を少なくとも 1 回投与された被験者を含める。

2.1.1　被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-02 試験

ATB200-02 試験の iCSR 第 2 版のデータカットオフ（2021 年 12 月 13 日）時点で、29 例が本併用の投与を受け、3 例が治験を中止し、26 例がステージ 4 に参加中である。中止した被験者 3 例（10.3%）はいずれもステージ 3 で中止した（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Section 10.1）。曝露期間の平均値［標準偏差（SD）］は 48.4（18.04）ヵ月であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.1.6.3）。

2.1.2　人口統計学的特性－ATB200-02 試験

ATB200-02 試験では、ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者のいずれもポンペ病による影響を大きく受けていたことがベースライン特性から示されている（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.1.3.2）。コホート 1 及び 4（ERT 既治療の歩行可能な被験者 16 例）では、ベースライン時における 6MWD（予測値に対する%）の平均値（SD）は 60.2（16.20）%であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.1.2）。コホート 3（ERT 未治療の歩行可能な被験者 6 例）では、ベースライン時における 6MWD（予測値に対する%）の平均値（SD）は 67.8（12.61）%であった。

ERT 既治療被験者における試験組入れ前の ERT 治療期間は 2 年超であり、用量の中央値は 20 mg/kg であった。ERT 治療期間の平均値（SD）は、コホート 1 は 5.1（1.27）年、コホート 4 は 10.6（2.06）年であった（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.1.3.2）。

2.1.3　運動機能、肺機能及び筋力に対する本併用の作用－ATB200-02 試験

長期有効性を裏付ける 48 ヵ月までの ATB200-02 試験の結果（Section 2.1.3.1, Section 2.1.3.2, and Section 2.1.3.3）は、データカットオフ（2021 年 12 月 13 日）時点に基づくものであり、コホート 4 の被験者を除くすべての被験者が 48 ヵ月以上の追跡調査を完了又は中止していた。また、このデータは Section 3 に示す併合解析にも含まれている。ATB200-02 試験においてポンペ病で影響を受ける主な臨床領域（運動機能、肺機能及び筋力など）を評価したデータは、ATB200-03 試験の結果を裏付けるものであった。

2.1.3.1　運動機能－ATB200-02 試験

ATB200-02 試験では、すべての歩行可能な被験者（コホート 1、3 及び 4）において運動機能を評価した（表 2.7.3-5、図 2.7.3-3 及び図 2.7.3-4）。ステージ 3 及び 4 では、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用により、ERT 既治療被験者（コホート 1 及び 4）、ERT 未治療被験者（コホート 3）、及び全体（コホート 1、3 及び 4）において、Month 48 での 6MWT により測定した運動機能で臨床的に意味のある改善が認められた（表 2.7.3-5）。初期の改善は 1～2 年後に認められ、Month 48 までベースラインを上回る改善が維持された（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.1.1）。

ステージ 3 及び 4 における 6MWD（予測値に対する%）の要約を Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.1.2 に示す。

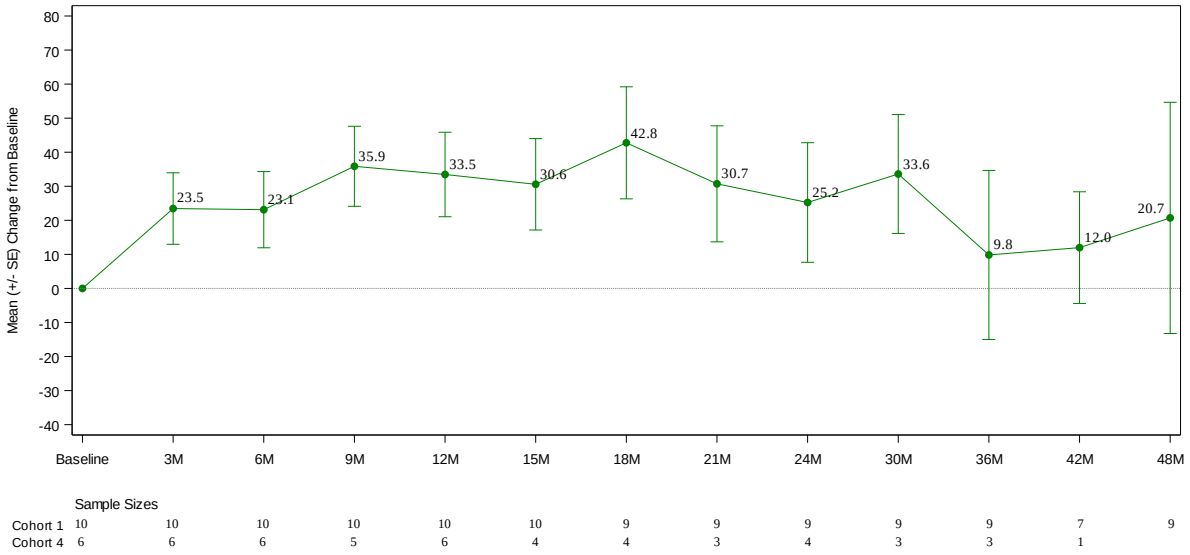
表 2.7.3-5　ベースラインから Month 48 までの 6MWD（m）の変化量－ステージ 3 及び 4（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験

Visit/Statistic	**Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16)**	**Cohort 3 (N = 6)**	**Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 22)**
Baseline			
n	16	6	22
Mean (SD)	393.5 (119.66)	396.0 (75.20)	394.2 (107.59)
95% CI for mean	329.7, 457.2	317.1, 474.9	346.5, 441.9
Median (Q1, Q3)	394.5 (330.0, 491.5)	395.2 (378.3, 460.0)	395.2 (332.0, 480.0)
Min, max	104, 544	267, 480	104, 544
Change from baseline to Month 12			
n	16	6	22
Mean (SD)	33.5 (49.62)	57.0 (29.96)	39.9 (45.69)
95% CI for mean	7.0, 59.9	25.6, 88.5	19.6, 60.1
Median (Q1, Q3)	20.6 (8.3, 51.9)	55.6 (30.8, 78.9)	27.4 (12.0, 77.8)
Min, max	-44, 135	27, 95	-44, 135
Change from baseline to Month 24			
n	13	6	19
Mean (SD)	25.2 (63.30)	54.4 (36.18)	34.4 (56.82)

Visit/Statistic	Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 22)
95% CI for mean	-13.0, 63.5	16.4, 92.4	7.1, 61.8
Median (Q1, Q3)	18.5 (-7.0, 58.0)	49.0 (22.6, 78.2)	22.6 (5.2, 78.2)
Min, max	-98, 135	21, 107	-98, 135
Change from baseline to Month 36			
n	12	5	17
Mean (SD)	9.8 (85.98)	43.5 (45.19)	19.7 (76.44)
95% CI for mean	-44.8, 64.5	-12.6, 99.6	-19.6, 59.0
Median (Q1, Q3)	11.6 (-13.7, 51.5)	59.0 (20.5, 80.0)	24.2 (-12.0, 59.0)
Min, max	-204, 131	-24, 82	-204, 131
Change from baseline to Month 48			
n	9	4	13
Mean (SD)	20.7 (101.84)	52.2 (46.59)	30.4 (87.67)
95% CI for mean	-57.6, 99.0	-21.9, 126.3	-22.6, 83.4
Median (Q1, Q3)	27.0 (-3.3, 83.7)	40.5 (16.3, 88.0)	27.0 (13.7, 83.7)
Min, max	-215, 138	14, 114	-215, 138

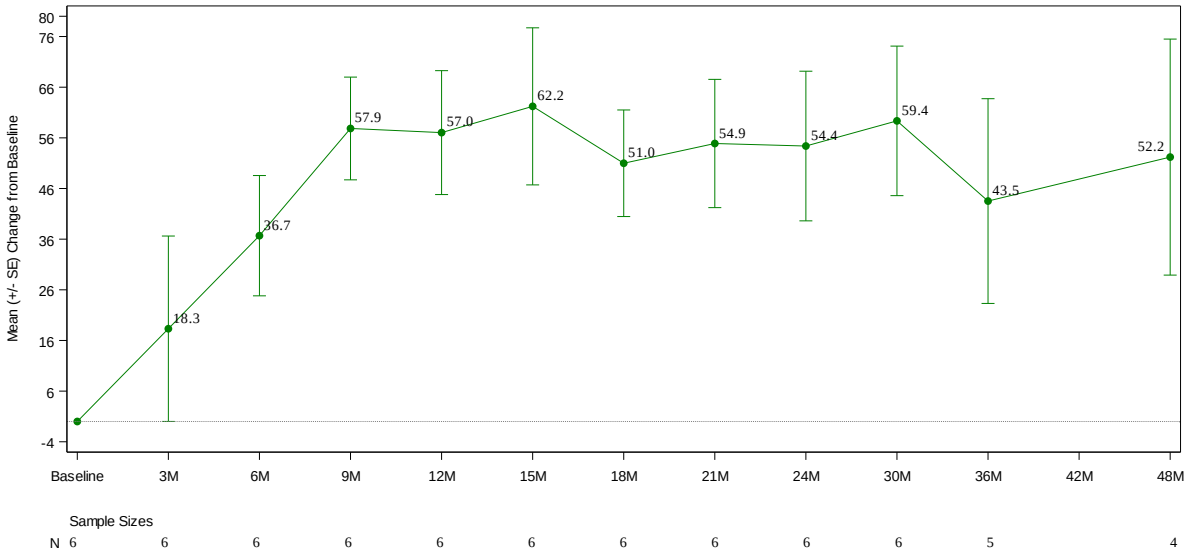
Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: 6-minute walk distance (6MWD) is the distance in meters walked in the 6-minute walk test. It was performed by ambulatory subjects only.
Note: For the visit labels, please refer to Schedule of Assessments Tables 9 to 13 of the protocol (Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Appendix 16.1.1).
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.1.1

図 2.7.3-3　ステージ 3 及び 4 の来院別の 6MWD（m）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）ーコホート 1 及び 4（有効性解析対象集団）ーATB200-02 試験



Abbreviations: M = months; SE = standard error
Note: Positive change values indicate improvement in motor function.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Figure 14.2.1.1.c1c4

図 2.7.3-4　　ステージ 3 及び 4 の来院別の 6MWD（m）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 3（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験



Abbreviations: M = months; N = number of subjects; SE = standard error
Note: Positive change values indicate improvement in motor function.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Figure 14.2.1.1.c3

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用（すなわち、ステージ 2 のピリオド 5、ステージ 3 及び 4）により、歩行可能な ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者において他の運動機能の指標（10MWT、GSGC 及び TUG など）も改善された（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.1.3）。初期の改善は 1～2 年後に認められ、Month 48 までベースラインを上回る改善が維持された。

2.1.3.2　　肺機能－ATB200-02 試験

ステージ 3 及び 4 では、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用（すなわち、ステージ 2 のピリオド 5、ステージ 3 及び 4）により、ERT 既治療被験者（コホート 1 及び 4）、ERT 未治療被験者（コホート 3）、及び全体（コホート 1、3 及び 4）において、Month 48 での座位 FVC（予測値に対する%）が安定化又は改善された（表 2.7.3-6、図 2.7.3-5 及び図 2.7.3-6）。座位 FVC（予測値に対する%）は Month 48 までベースライン以上で維持された（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.2.1）。コホート 2（歩行不能な被験者）では、Monoth 36 までのデータが得られた 2 例において、座位 FVC（予測値に対する%）が安定していた（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.2.2）。

表 2.7.3-6　　ベースラインから Month 48 までの座位 FVC（予測値に対する%）の変化量ーステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団）ーATB200-02 試験

Visit/Statistic	Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 22)
Baseline			
n	16	6	22
Mean (SD)	57.4 (17.42)	57.2 (20.84)	57.3 (17.89)
95% CI for mean	48.1, 66.7	35.3, 79.0	49.4, 65.3
Median (Q1, Q3)	56.0 (46.0, 70.0)	59.0 (38.0, 77.0)	56.0 (45.0, 70.0)
Min, max	31, 88	31, 79	31, 88
Change from baseline to Month 12			
n	16	6	22
Mean (SD)	-1.2 (5.95)	3.2 (8.42)	0.0 (6.79)
95% CI for mean	-4.4, 2.0	-5.7, 12.0	-3.0, 3.0
Median (Q1, Q3)	-1.0 (-5.5, 4.0)	4.5 (-4.0, 11.0)	-0.5 (-5.0, 5.0)
Min, max	-12, 8	-9, 12	-12, 12
Change from baseline to Month 24			
n	13	6	19
Mean (SD)	1.0 (7.96)	4.7 (5.09)	2.2 (7.24)
95% CI for mean	-3.8, 5.8	-0.7, 10.0	-1.3, 5.6
Median (Q1, Q3)	1.0 (-2.0, 6.0)	4.0 (0.0, 9.0)	2.0 (-2.0, 6.0)
Min, max	-14, 15	-1, 12	-14, 15
Change from baseline to Month 36			
n	10	5	15
Mean (SD)	-0.3 (6.68)	6.2 (3.35)	1.9 (6.48)
95% CI for mean	-5.1, 4.5	2.0, 10.4	-1.7, 5.5
Median (Q1, Q3)	-1.5 (-3.0, 2.0)	5.0 (4.0, 6.0)	2.0 (-3.0, 6.0)
Min, max	-11, 13	4, 12	-11, 13
Change from baseline to Month 48			
n	6	4	10
Mean (SD)	1.0 (6.42)	8.3 (4.50)	3.9 (6.61)
95% CI for mean	-5.7, 7.7	1.1, 15.4	-0.8, 8.6
Median (Q1, Q3)	3.5 (-7.0, 5.0)	9.5 (5.0, 11.5)	4.5 (2.0, 8.0)
Min, max	-7, 8	2, 12	-7, 12

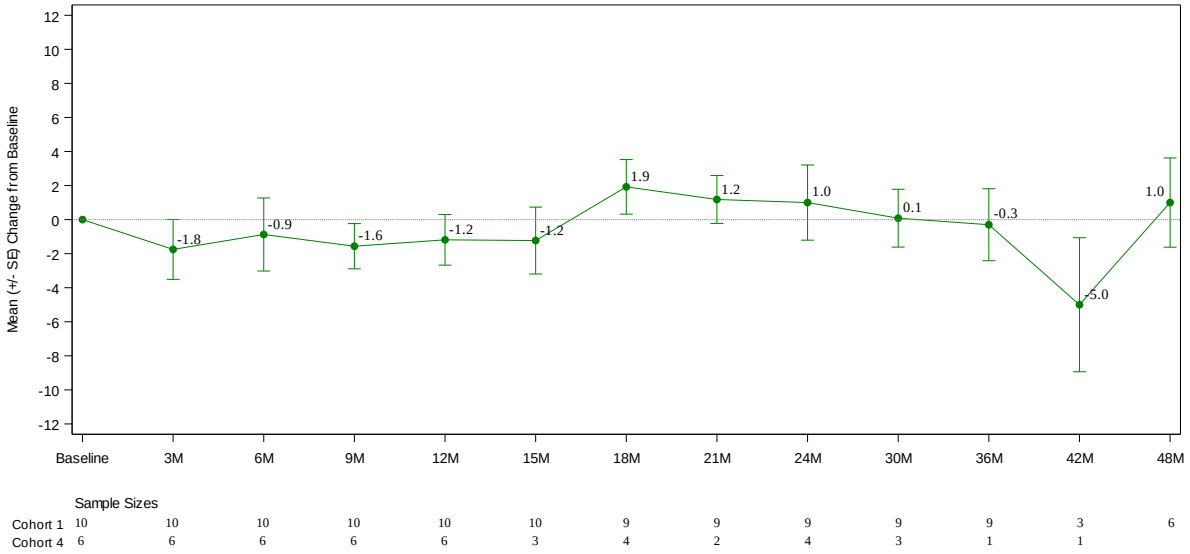
Abbreviations: CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; PFT = pulmonary function test; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation

Note: PFTs were to be summarized at baseline, every 3 months in Stage 3, and every 6 months in Stage 4 for all ambulatory subjects and for non-ambulatory subjects without invasive ventilatory support. Higher values indicate improving vital capacity.

Note: For the visit labels, please refer to Schedule of Assessments Tables 9 to 13 of the protocol (Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Appendix 16.1.1).

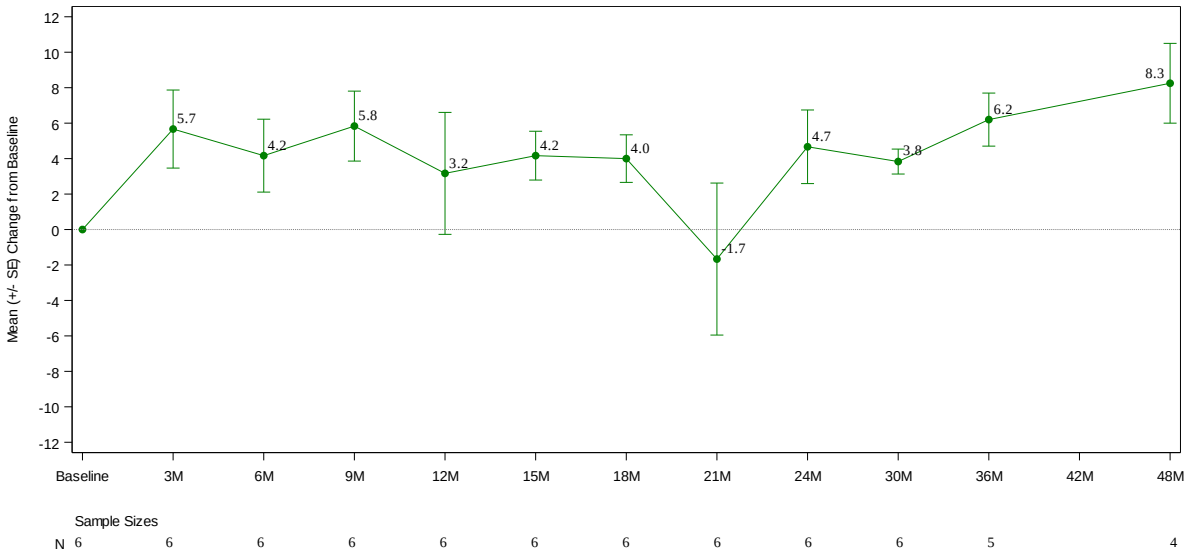
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.2.1

図 2.7.3-5　ステージ 3 及び 4 の来院別の座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）ーコホート 1 及び 4（有効性解析対象集団）ーATB200-02 試験



Abbreviations: M = months; SE = standard error
Note: Positive change values indicate improvement in pulmonary function.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Figure 14.2.2.1.c1c4

図 2.7.3-6　ステージ 3 及び 4 の来院別の座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の平均値（± SE）ーコホート 3（有効性解析対象集団）ーATB200-02 試験



Abbreviations: M = months; N = number of subjects; SE = standard error
Note: Positive change values indicate improvement in pulmonary function.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Figure 14.2.2.1.c3

2.1.3.3　　筋力－ATB200-02 試験

ステージ 3 及び 4 では、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用（すなわち、ステージ 2 のピリオド 5、ステージ 3 及び 4）により、歩行可能な ERT 既治療被験者（コホート 1 及び 4）及び ERT 未治療被験者（コホート 3）において、Month 48 での下肢及び上肢、並びに近位筋群の MMT 及び QMT により測定した筋力は安定化又は改善された。歩行不能な被験者では安定した結果が認められた（コホート 2、上肢のみ）（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.3.1.1 and Table 14.2.3.3.2）。下肢 MMT の結果を表 2.7.3-7、図 2.7.3-7 及び図 2.7.3-8 に示す。

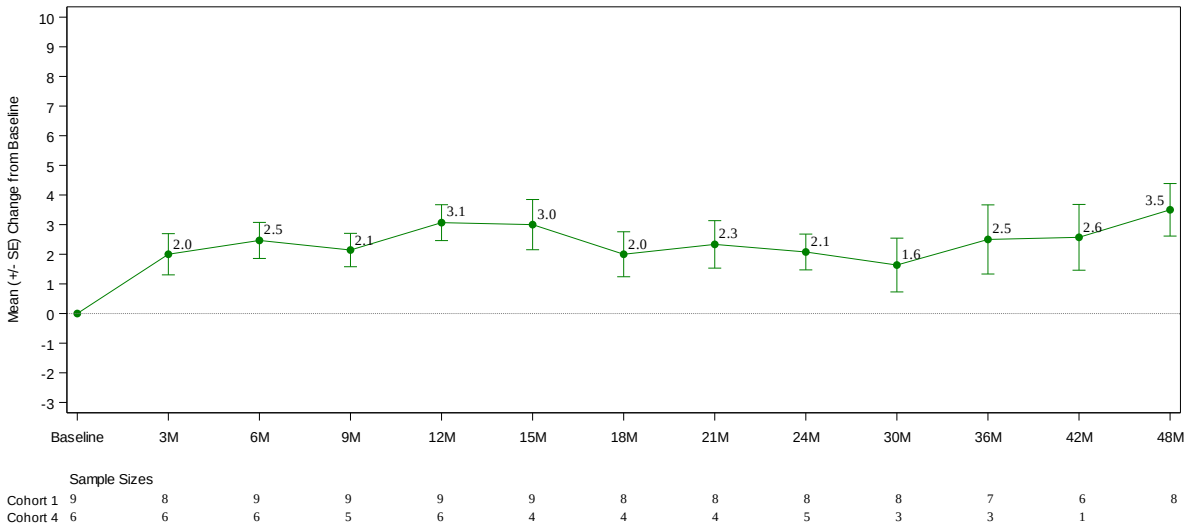
表 2.7.3-7　　ベースラインから Month 48 までの MMT 下肢スコアの要約－ステージ 3 及び 4（歩行可能な被験者、有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験

Visit/Statistic	**Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16)**	**Cohort 3 (N = 6)**	**Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 22)**
Baseline			
n	15	5	20
Mean (SD)	30.0 (3.44)	29.0 (1.73)	29.8 (3.09)
95% CI for mean	28.1, 31.9	26.8, 31.2	28.3, 31.2
Median (Q1, Q3)	30.0 (28.0, 32.0)	30.0 (29.0, 30.0)	30.0 (28.5, 32.0)
Min, max	21, 34	26, 30	21, 34
Change from baseline to Month 12			
n	15	5	20
Mean (SD)	3.1 (2.34)	2.8 (4.97)	3.0 (3.04)
95% CI for mean	1.8, 4.4	-3.4, 9.0	1.6, 4.4
Median (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 5.0)	4.0 (0.0, 5.0)	3.0 (2.0, 5.0)
Min, max	-2, 6	-4, 9	-4, 9
Change from baseline to Month 24			
n	13	5	18
Mean (SD)	2.1 (2.18)	3.0 (3.94)	2.3 (2.68)
95% CI for mean	0.8, 3.4	-1.9, 7.9	1.0, 3.7
Median (Q1, Q3)	2.0 (1.0, 4.0)	3.0 (2.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)
Min, max	-2, 6	-2, 9	-2, 9
Change from baseline to Month 36			
n	10	4	14
Mean (SD)	2.5 (3.69)	3.3 (2.75)	2.7 (3.36)
95% CI for mean	-0.1, 5.1	-1.1, 7.6	0.8, 4.7
Median (Q1, Q3)	1.5 (0.0, 4.0)	3.5 (1.0, 5.5)	2.0 (0.0, 4.0)
Min, max	0, 12	0, 6	0, 12
Change from baseline to Month 48			
n	8	4	12
Mean (SD)	3.5 (2.51)	1.0 (3.83)	2.7 (3.08)

Visit/Statistic	Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16)	Cohort 3 (N = 6)	Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (N = 22)
95% CI for mean	1.4, 5.6	-5.1, 7.1	0.7, 4.6
Median (Q1, Q3)	3.0 (2.0, 5.0)	2.0 (-2.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)
Min, max	0, 8	-4, 4	-4, 8

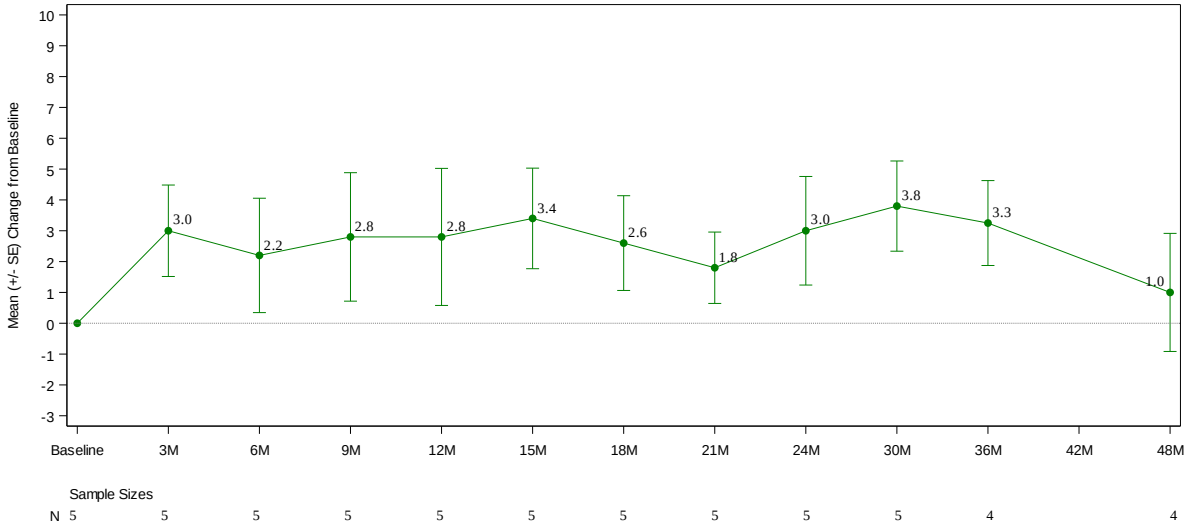
Abbreviations: CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects enrolled; n = subset of subjects; PFT = pulmonary function test; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Note: MMTs were to be summarized at baseline, every 3 months in Stage 3, and every 6 months in Stage 4 for all subjects. Higher values indicate less disease impact on muscle functions.
Note: For the visit labels, please refer to Schedule of Assessments Tables 9 to 13 of the protocol (Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Appendix 16.1.1).
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.3.3.1

図 2.7.3-7　ステージ 3 及び 4 の来院別の MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の平均値（± SE）ーコホート 1 及び 4（有効性解析対象集団）ーATB200-02 試験



Abbreviations: M = months; MMT = manual muscle test; SE = standard error
Note: MMT lower extremity score ranges from 0 to 40, with higher scores indicating higher muscle strength. Positive change values indicate improvement in muscle strength.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Figure 14.2.3.3.1.c1c4

図 2.7.3-8　　ステージ 3 及び 4 の来院別の MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の平均値（± SE）－コホート 3（有効性解析対象集団）－ATB200-02 試験



Abbreviations: M = months; N = number of subjects; SE = standard error
Note: MMT lower extremity score ranges from 0 to 40, with higher scores indicating higher muscle strength. Positive change values indicate improvement in muscle strength.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Figure14.2.3.3.1.c3

2.1.4　その他の副次評価項目に対する本併用の作用－ATB200-02 試験

48 ヵ月間の投与期間を通して 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）で良好な結果が認められ、さらに、筋力、運動機能及び呼吸機能に関するその他の複数の副次評価項目でも良好な傾向が認められた。また、これらの所見は、PRO（FSS、R-PAct、RHS 及び SGIC）の結果並びに PGIC の結果によってさらに裏付けられた。これらの結果から、被験者が自覚した疲労感、日常生活動作を行う能力、及び全体的な身体の健康に意味のある改善があったことが示され、本併用の総合的なベネフィットが裏付けられた（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, Table 14.2.5.3, Table 14.2.5.4, Table 14.4.1.1）。

2.1.5　結論－ATB200-02 試験

ポンペ病で影響を受ける身体機能における有効性データから、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用により、運動機能、PFT 及び筋力に臨床的に意味のある改善が示された。歩行可能な被験者における改善が様々な有効性評価指標に関して示され、表 2.7.3-8 及び Section 5 に示すエビデンスにより、データが得られている範囲において、Month 48 までおおむね改善が維持されることが裏付けられた。

表 2.7.3-8　　歩行可能な被験者における有効性評価の要約－ステージ 3 及び 4 の Month 24 及び Month 48 でのベースラインからの変化量－ATB200-02 試験

Clinical Response Assessments (Selected Pharmacodynamic and Efficacy)	Mean (SD) Baseline and Change from Baseline at 24 and 48 Months								
	ERT-experienced Cohort 1 + Cohort 4 (N = 16) [a]			ERT-naïve Cohort 3 (N = 6) [a]			Overall Cohort 1 + Cohort 3 + Cohort 4 (n = 22) [a]		
	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB	BSL	24-mo CFB	48-mo CFB
6MWD (m)	393.5 (119.66) (n = 16)	25.2 (63.30) (n = 13)	20.7 (101.84) (n = 9)	396.0 (75.20) (n = 6)	54.4 (36.18) (n = 6)	52.2 (46.59) (n = 4)	394.2 (107.59) (n = 22)	34.4 (56.82) (n = 19)	30.4 (87.67) (n = 13)
Sitting FVC (% predicted)	57.4 (17.42) (n = 16)	1.0 (7.96) (n = 13)	1.0 (6.42) (n = 6)	57.2 (20.84) (n = 6)	4.7 (5.09) (n = 6)	8.3 (4.50) (n = 4)	57.3 (17.89) (n = 22)	2.2 (7.24) (n = 19)	3.9 (6.61) (n = 10)
MMT (total score)	65.1 (6.46) (n = 15)	2.5 (3.45) (n = 13)	4.0 (3.70) (n = 8)	67.2 (3.70) (n = 5)	2.0 (5.70) (n = 5)	-1.3 (4.99) (n = 4)	65.6 (5.88) (n = 20)	2.4 (4.02) (n = 18)	2.3 (4.71) (n = 12)
GSGC	14.3 (5.22) (n = 16)	-1.6 (5.20) (n = 14)	-1.0 (6.02) (n = 9)	12.8 (3.54) (n = 6)	-1.7 (2.07) (n = 6)	-2.4 (2.70) (n = 5)	13.9 (4.79) (n = 22)	-1.7 (4.43) (n = 20)	-1.5 (5.00) (n = 14)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; BSL = baseline; CFB = change from baseline; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stair, Gowers' maneuver, and Chair test; MMT = manual muscle testing; mo = month(s); N = number of subjects
Note: For GSGC, a negative number indicates an improvement.
[a] N at baseline. Any differences in the n at baseline are indicated in parentheses.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.3, Table 14.2.2.1, and Table 14.2.3.1.1

歩行不能な被験者（コホート 2、5 例）では、36 ヵ月間の本併用投与により、MMT（上肢）及び QMT により測定した筋力の安定化が認められた。コホート 2 の被験者については Month 48 でのデータが得られなかったため、Month 36 でのデータを示す。歩行不能な被験者に本併用を投与することにより、FVC（予測値に対する%）、MIP、MEP 及び SNIP により測定した PFT も安定化又は改善された。この改善及び／又は安定化は、データが得られている範囲において、48 ヵ月まで持続した（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2）。PRO 及び全般改善度の印象評価（SGIC 及び PGIC）の結果から、有効性の結果が裏付けられた。歩行不能な被験者では、日常生活（R-PAct）及び疲労（FSS）に改善が認められ、被験者の機能（RHS）に安定が認められた。加えて、バイオマーカーである CK 及び Hex4 から、ベースラインから 48 ヵ月までの持続的な改善が示された。データが得られた 2 例では、この改善及び／又は安定化が 48 ヵ月まで持続した（Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2）。

全体的な有効性データから、本併用はポンペ病患者に対する有効な新規治療法である可能性が示唆された。

2.2　ATB200-03 試験

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

本概要に示す解析対象集団の定義を以下に示す。

ITT 集団	治験薬を少なくとも 1 回投与された無作為化された被験者全員から構成される。
ITT-OBS 集団	すべての利用可能な観察データを用いて、ベースライン後の欠測データに対する補完を行わない ITT 集団。つまり、Week 52 を含むいずれの時点の欠測値も補完しない。
ITT-LOCF 集団	欠測データをベースライン後の最後の利用可能なデータで補完した ITT 集団。

なお、ATB200-03 CSR の正誤表（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Erratum）では、治験実施計画書からの逸脱の記載が訂正されており、また、不足していた安全性の叙述が含まれている。

2.2.1　被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-03 試験

ATB200-03 試験では 24 ヵ国の 62 施設で計 123 例が無作為化され、全例が治験薬の投与を受けた（ERT 既治療被験者 95 例、ERT 未治療被験者 28 例）。このうち、117 例が本試験を完了し、6 例（ERT 既治療被験者）が中止に至った（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.1.1）。曝露期間の平均値（SD）は、本併用群及び ALGLU/プラセボ群でそれぞれ 11.8（1.80）ヵ月及び 12.0（0.71）ヵ月と同程度であり、曝露期間の最大値は、それぞれ 14.8 ヵ月及び 12.9 ヵ月であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.6.1）。脱落率は非常に低く、試験を完了した全 117

例が、その後、非盲検継続投与試験である ATB200-07 試験に組み入れられた。データベースロックは 2021 年 1 月 20 日であった。

2.2.2　人口統計学的特性－ATB200-03 試験

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

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

表 2.7.3-9　ベースラインの 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）（ITT 集団）－ATB200-03 試験

Endpoint	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**		**Alglucosidase Alfa**	
6MWD, m	**(N = 85)**		**(N = 38)**	
Mean (SD)	357.93 (111.843)		350.14 (119.776)	
Median (min, max)	359.50 (79.0, 575.0)		358.45 (112.5, 623.0)	
	ERT-experienced	**ERT-naïve**	**ERT-experienced**	**ERT-naïve**
n	65	20	30	8
Mean (SD)	346.94 (110.213)	393.64 (112.388)	334.62 (114.023)	408.34 (130.628)
Median (min, max)	352.50 (79.0, 557.5)	375.15 (154.0, 575.0)	343.50 (112.5, 532.3)	384.25 (201.0, 623.0)
% Predicted FVC, Sitting	**N = 85**		**N = 38**	
Mean (SD)	70.74 (19.573)		70.04 (21.301)	
Median (min, max)	70.00 (30.5, 132.5)		71.25 (31.5, 122.0)	
	ERT-experienced	**ERT-naïve**	**ERT-experienced**	**ERT-naïve**
n	65	20	30	8
Mean (SD)	67.85 (19.052)	80.15 (18.689)	67.48 (20.993)	79.63 (20.962)
Median (min, max)	68.00 (30.5, 132.5)	82.25 (48.0, 111.0)	69.00 (31.5,122.0)	88.50 (46.5, 98.0)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each population; n = number of subjects analyzed at baseline; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.3 and Table 14.1.3.5.3

2.2.3　有効性の結果－ATB200-03 試験

2.2.3.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目の要約－ATB200-03 試験

最初に主要評価項目の検定を片側有意水準 0.025 で実施し、有意であれば、順位付けした重要な副次評価項目も同じ有意水準で同様に検定した。重要な副次評価項目の統計学的有意性は、それぞれ片側有意水準 0.025 の階層的検定順序に従って解釈した。いずれかの時点で帰無仮説が棄却されなかった場合、その比較及びそれ以降の他の比較は、統計学的な優越性を主張できないものとし、以降の解析では優越性に関する名目上の有意性を評価するものとした。有効性の主解析として、6MWD については得られた全実測データを含め、欠測値の補完を行わない Intent-to-Treat-Observed（ITT-OBS）集団を対象に mixed-effect model for repeated measures（MMRM）を用い、他のすべての評価項目については、ITT-Last Observation Carried Forward（ITT-LOCF）集団を対象に共分散分析（ANCOVA）を用いた。6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の最初の感度分析はノンパラメトリック randomization-based ANCOVA とし、主要なパラメトリック解析で正規分布の仮定から外れた場合に正式に実施することとした。

表 2.7.3-10 に、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者の両者を含む ITT 集団全体における主要評価項目及び 6 つの重要な副次評価項目の結果を要約する。6MWD では本併用群で ALGLU/プラセボ群を上回る改善が認められたものの（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1）、優越性は検証されなかった（p=0.608）。FVC（予測値に対する%）において、本併用群は ALGLU/プラセボ群に対して名目上統計学的に有意（p=0.048）、かつ、臨床的に意味のある優越性を示した。

運動機能、筋力、及び PRO を評価するその他の重要な副次評価項目でも、本併用群は ALGLU/プラセボ群よりも数値上良好な結果を示し、GSGC では本併用群において ALGLU/プラセボ群を名目上統計学的に有意に上回る改善を示した（p=0.015）。

表 2.7.3-10　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約（ITT 集団）－ATB200-03 試験

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

Level Endpoint	Number of Observations Used for Analysis in Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Number of Observations Used for Analysis in Alglucosidase Alfa/Placebo	LS Mean Treatment Difference (SE) [a]	95% CI of Difference	2-sided p-value
CHG to Week 52 in MMT lower extremity score	80	35	0.99 (0.716)	(-0.43, 2.41)	0.168
CHG to Week 26 in 6MWD (m)	85	38	5.46 (6.484)	(-7.39, 18.30)	0.402
CHG to Week 52 in PROMIS-Physical Function total score [d]	84	38	1.37 (1.714)	(-2.03, 4.77)	0.426
CHG to Week 52 in PROMIS-Fatigue total score [d]	85	38	0.13 (1.079)	(-2.00, 2.27)	0.903
CHG to Week 52 in GSGC total score [e]	72	31	-1.30 (0.524)	(-2.34, -0.26)	0.015

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model repeated measures; MMT = manual muscle testing; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error

[a] Cipaglucosidase alfa/miglustat – alglucosidase alfa/placebo.
[b] MMRM approach was used for the primary analysis of the primary endpoint based on ITT-OBS Population.
[c] ANCOVA model was used for the primary analysis of the key secondary endpoints based on the ITT-LOCF Population.
[d] The total score was calculated by summing scores (1 to 5) across all items.
[e] GSGC total score is the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.1.1.1

なお、ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療被験者（被験者番号 [redacted]）において異常なデータが認められ、これが非常に影響の大きな外れ値となり、測定データから算出された変化量の平均値の推定に歪みをもたらした。特に 6MWD については、この 1 例のデータは ALGLU/プラセボ群の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値の約 56%を占め、ALGLU/プラセボ群のばらつきを本併用群の約 6 倍に増大させていた。

6MWD については、事前に規定されているように、外部スチューデント化残差（externally studentized residuals）が 3 を超えるものを外れ値とし、該当する外れ値を除いた ITT-LOCF 集団を対象とした感度分析を実施したところ、本併用群と ALGLU/プラセボ群の最小二乗平均値の群間差は 14.0 m であった（p=0.100）（表 2.7.3-11）。この結果は、被験者番号 [redacted] を除いた ITT 集団の結果と一致していた（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.3.1.b1）。

表 2.7.3-11　主要評価項目の感度分析：6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量の ANCOVA［外部スチューデント化残差（externally studentized residuals）が 3 を超える外れ値を除いた ITT-LOCF 集団］－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)**
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [a]		
n	85	37
LS Mean (SE)	20.91 (4.519)	6.95 (6.951)
95% CI of LS Mean	(11.96, 29.86)	(-6.82, 20.72)
Difference in LS Mean (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)		13.96 (8.421)
95% CI of Difference		(-2.72, 30.64)
2-sided p-value		0.100

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT-LOCF = Intent-to-Treat–Last Observation Carried Forward; LS = least squares; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; SE = standard error
Note: ANCOVA was based on ITT-LOCF excluding outliers with externally studentized residuals > 3 in magnitude (absolute value).
[a] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT-status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.4.5

正規分布の仮定を含め、6MWD の MMRM 解析の仮定を検証したところ、診断プロット及び Shapiro-Wilk 検定の結果から（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.8.1）、6MWD のデータが MMRM 解析の前提となる正規分布に従っていないことは明らかであった（Shapiro-Wilk 検定 $p< 0.0001$）。そのため、治療効果をより適切に推定するために、事前の規定に従い、ITT-LOCF 集団を対象としたノンパラメトリック randomization-based ANCOVA を実施した。ノンパラメトリック randomization-based ANCOVA から得られた最小二乗平均値の群間差は 6.6 m であった（$p=0.551$）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.4.1）。

2.2.3.2　Global Test－ATB200-03 試験

主要評価項目の 6MWD 及び重要な副次評価項目の FVC（予測値に対する%）（いずれもポンペ病患者が影響を受ける重要な領域）に対する本併用の治療効果の臨床的意義及び一貫性を裏付けるため、事後解析として global test を実施した（表 2.7.3-12）。この global test では、個々の被験者における上記 2 つの評価項目への効果をそれぞれ改善の程度に応じて順位付けし、各被験者における 2 つの順位の合計を Wilcoxon 順位和検定で解析することにより、ALGLU/プラセボに対する本併用の優越性を評価した（Wang 2019）。この global test により、本併用群では 6MWD 又は FVC（予測値に対する%）のいずれかで ALGLU/プラセボ群を上回る改善が認められることが示された（$p=0.022$）。この global test から、ITT 集団におけるこれらの評価項目の個々の結果が裏付けられた。

表 2.7.3-12　　6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の順位の合計に基づく Wilcoxon 順位和検定（ITT 集団）－ATB200-03 試験

Treatment	N	Sum of Scores	Mean Score	Statistic	Z-statistic	2-sided p-value [a]
Alglucosidase alfa/placebo	38	1915.5	50.4	1916	-2.3	0.022
Cipaglucosidase alfa/miglustat	84 [b]	5587.5	66.5			

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; FVC = forced vital capacity; ITT = Intent-to-Treat; N = number of subjects
Note: This global test was conducted by ranking individual subject response (ie, change from baseline to Week 52) separately for each endpoint from least improvement to greatest improvement, summing the 2 ranks for each subject, and analyzing the summed ranks using the Wilcoxon rank sum test.
[a] P-values are from the Wilcoxon 2-sample test with t-approximation.
[b] For % predicted FVC (N = 84), Subject [redacted] had baseline result of 70.5% but subsequently withdrew from the study due to not wanting to travel to the site and was therefore excluded from analysis.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.14.3

2.2.3.3　　外れ値の被験者（被験者番号 [redacted]）の説明－ATB200-03 試験

データベースロック後、Section 2.2.3.1 で述べた感度分析において、外れ値の基準に該当するデータポイントとして、唯一、被験者番号 [redacted] のデータポイントが特定された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 11.5.1）。この外れ値の被験者を担当した治験責任医師と協議した結果、この被験者が確実に選択基準を満たして本試験に参加するために、スクリーニング時の 6MWT 及び PFT で意図的に低い成績を出していたことが判明した。この被験者がスクリーニング検査で意図的に低い成績を出していたことを認めていること、この被験者の結果が臨床上想定されないものであったこと、また事前に定めた外れ値の感度分析において、この被験者を組み入れた ITT 解析との間に大きな差が認められたことを考慮し、治療効果をより適切に推定するため、ITT 集団を対象としたすべての有効性解析は、この被験者を含めない場合についても実施した。外れ値の被験者の詳細並びに外れ値の被験者を全体集団に含めた副次解析の結果は、ATB200-03 試験の CSR に示す（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Sections 11.5.1 and 11.5.2）。なお、この外れ値の被験者は ERT 未治療被験者であったため、ERT 既治療被験者集団の解析結果は影響を受けなかった。

2.2.3.4　　外れ値の被験者を除いた ITT 集団における有効性の結果－ATB200-03 試験

2.2.3.4.1　　主要評価項目：Week 52 での 6MWD（外れ値の被験者を除く）

ATB200-03 試験において、6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量［last observation carried forward（LOCF）］の平均値（SD）は、本併用群では 20.8（42.77）m、ALGLU/プラセボ群では 7.2（40.28）m であり、本併用群では Week 52 まで 6MWD の経時的改善がみられた。

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

の変化量（LOCF）の平均値の群間差は 13.6 m であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.b1）。

表 2.7.3-13 に、6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）、MMRM 解析（ITT-OBS 集団）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。

図 2.7.3-9 に来院別の 6MWD（m）の変化量の推移を示す。

表 2.7.3-13　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）、MMRM 解析（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	85	-	37	-
Mean (SD)	357.93 (111.843)	-	350.95 (121.322)	-
Median (Q1, Q3)	359.50 (298.90, 418.50)	-	365.50 (285.50, 420.00)	-
Min, max	79.0, 575.0	-	112.5, 623.0	-
Week 52-Observed				
n	81	81	36	36
Mean (SD)	376.41 (122.925)	20.56 (42.266)	359.70 (137.361)	8.02 (40.564)
Median (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 465.00)	12.50 (-3.75, 43.50)	371.75 (262.50, 457.50)	3.15 (-21.75, 22.78)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
Week 52-LOCF				
n	85	85	37	37
Mean (SD)	378.72 (123.348)	20.79 (42.773)	358.19 (135.750)	7.24 (40.277)
Median (Q1, Q3)	380.50 (300.00, 473.00)	12.50 (-6.90, 43.50)	370.00 (263.00, 446.50)	1.40 (-21.00, 20.00)
Min, max	79.6, 601.5	-59.5, 173.5	67.0, 648.6	-55.6, 127.0
MMRM parameter estimation and comparison at Week 52 [b]				
n	81		36	
LS mean (SE)	21.31 (4.649)		7.10 (7.043)	
95% CI of LS mean	(12.10, 30.53)		(-6.86, 21.06)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			14.21 (8.481)	
95% CI of difference			(-2.60, 31.02)	
2-sided p-value			0.097	
Parameter estimation and comparison from nonparametric ANCOVA [c]				

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Difference in LS mean (SE) (cipaglucosidase alfa - alglucosidase alfa/placebo)			13.66 (7.564)	
95% CI of difference			(-1.17, 28.48)	
2-sided p-value			0.071	

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

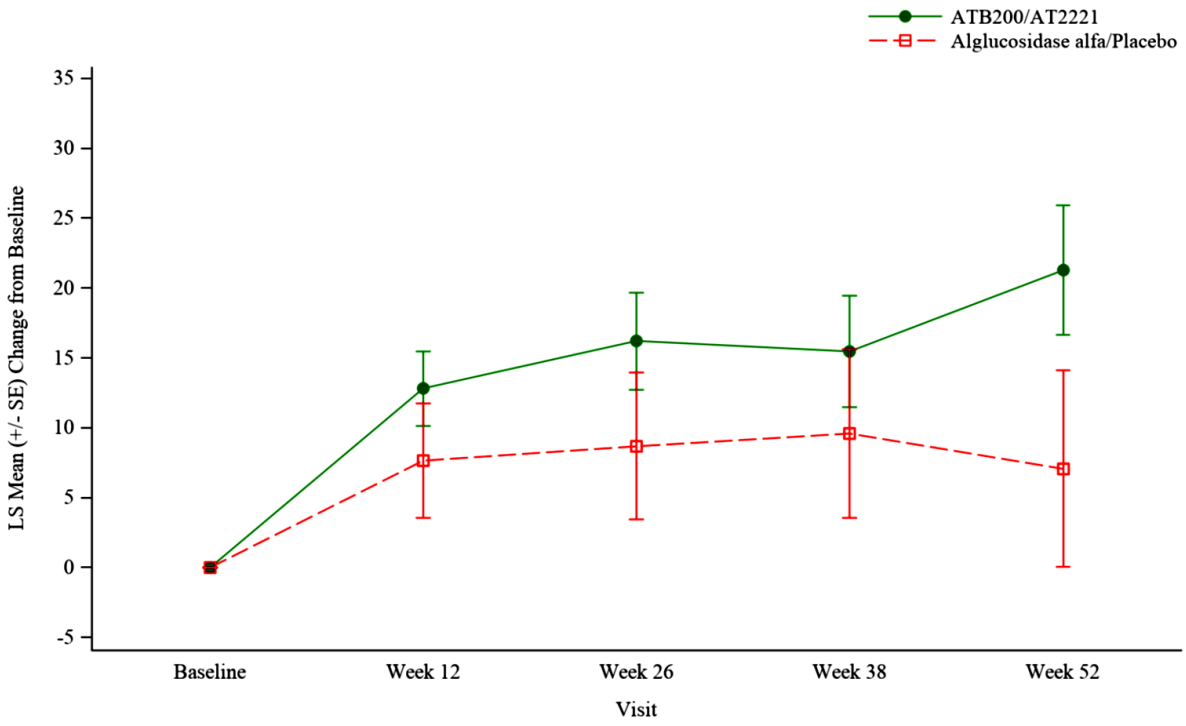
[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] The MMRM approach (using restricted maximum likelihood estimation) was used for analysis. The model included terms for treatment, baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced), gender, time, and treatment-by-time interaction. Time was used as a repeated measure, and an unstructured covariance approach was applied.

[c] Nonparametric ANCOVA compared between the treatment groups, adjusting for baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced) as strata, and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.b1, Table 14.2.2.2.1.b1, Table 14.2.2.4.1.b1, and Table 14.2.1.1.1.b1

図 2.7.3-9　　6MWD（m）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; SE = standard error

Note: LS mean and SE were obtained from the MMRM model.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.2.1.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ITT 集団における 6MWD の結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.4.1, Table 14.2.1.1.1 及び Figure 14.2.2.1 に示す。

2.2.3.4.2　　座位 FVC（予測値に対する%）（外れ値の被験者を除く）

最初の重要な副次評価項目は、座位 FVC（予測値に対する%）であった。全体集団において、本併用群は ALGLU/プラセボ群と比較して座位 FVC（予測値に対する%）を名目上統計学的に有意に改善し（p=0.023）、最小二乗平均値の群間差は 2.7%であった。Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）は、本併用群では−0.9%、ALGLU/プラセボ群では−4.0%であり、本併用は呼吸機能の低下を著しく遅らせた。平均値の群間差は 3.0%であり、この差は臨床的に意味のあるものであった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.3.1.1.b1）。

表 2.7.3-14 に、座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-10 に来院別の座位 FVC（予測値に対する%）の推移を示す。

表 2.7.3-14　　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	85	-	37	-
Mean (SD)	70.74 (19.573)	-	69.68 (21.475)	-
Median (Q1, Q3)	70.00 (56.00, 84.00)	-	71.00 (50.00, 89.00)	-
Min, max	30.5, 132.5	-	31.5, 122.0	-
Week 52-LOCF				
n	84 [b]	84	37	37
Mean (SD)	69.81 (19.861)	-0.93 (6.231)	65.73 (21.109)	-3.95 (4.892)
Median (Q1, Q3)	69.00 (57.00, 82.00)	-1.00 (-5.00, 4.00)	69.00 (49.00, 80.00)	-3.00 (-6.50, 0.00)
Min, max	30.0, 137.0	-17.0, 14.0	28.0, 108.0	-19.5, 2.0
ANCOVA parameter estimation and comparison at Week 52 [c]				
n	84		37	
LS means (SE)	-1.04 (0.624)		-3.70 (0.953)	
95% CI of LS means	(-2.28, 0.19)		(-5.59, -1.81)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			2.66 (1.156)	
95% CI of difference			(0.37, 4.95)	
2-sided p-value			0.023	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least

squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

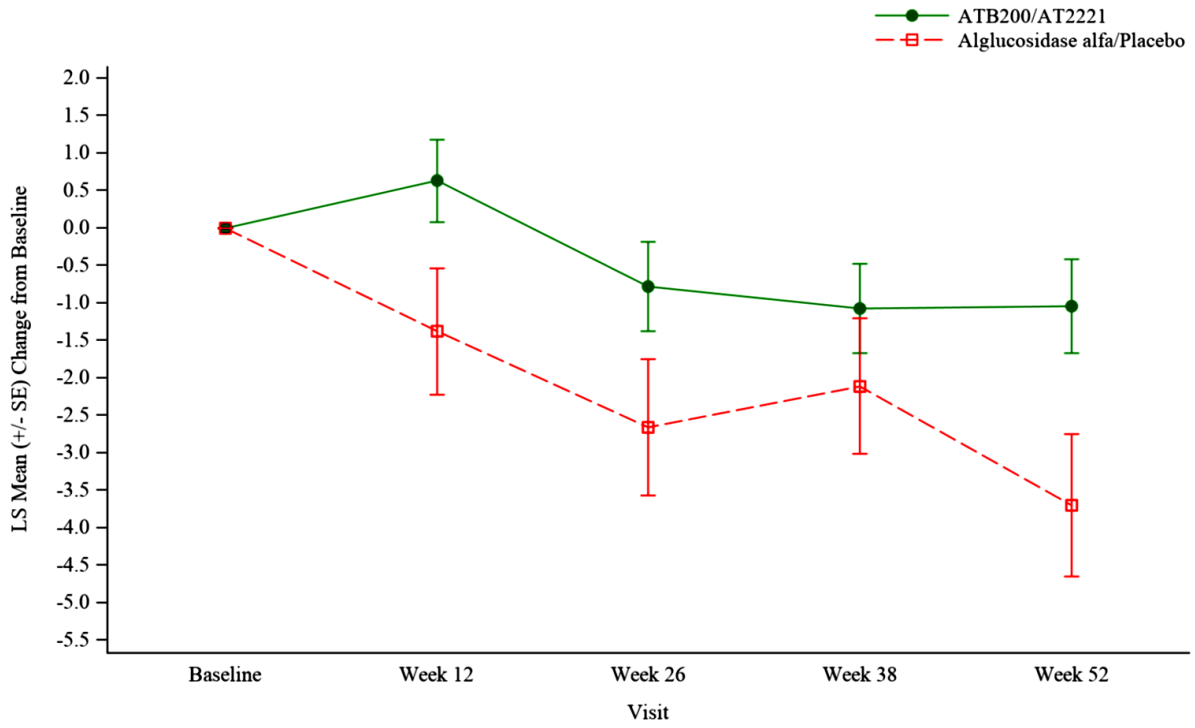
[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] For % predicted FVC (N = 84), Subject [redacted] had baseline result of 70.5% but subsequently withdrew from the study due to not wanting to travel to the site and was therefore excluded from analysis.

[c] All estimates were obtained from the ANCOVA model based on the observed data including terms for treatment, baseline sitting % predicted FVC, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.3.1.1.b1, Table 14.2.3.2.1.b1, and Table 14.2.1.1.1.b1

図 2.7.3-10　座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; FVC = forced vital capacity; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; SE = standard error

Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.3.1.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ITT 集団における座位 FVC（予測値に対する%）の結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.2.1, Table 14.2.1.1.1 及び Figure 14.2.3.1 に示す。

2.2.3.4.3　Global Test（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた場合についても、主要評価項目の 6MWD 及び重要な副次評価項目の座位 FVC（予測値に対する%）についての global test を実施した（表 2.7.3-15）。この事後解析の結果から、ITT 集団で認められた 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）に対する本併用の治療効果の臨床的意義及び一貫性がさらに裏付けられた。

表 2.7.3-15　　6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の順位の合計に基づく Wilcoxon 順位和検定（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験

Treatment	N	Sum of Scores	Mean Score	Statistic	Z-statistic	2-sided p-value [a]
Alglucosidase alfa/placebo	37	1793.5	48.5	1794	-2.6	0.010
Cipaglucosidase alfa/miglustat	84 [b]	5587.5	66.5			

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; FVC = forced vital capacity; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data
Note: This global test was conducted by ranking individual subject response (ie, change from baseline to Week 52) separately for each endpoint from least improvement to greatest improvement, summing the 2 ranks for each subject, and analyzing the summed ranks using the Wilcoxon rank sum test.
[a] P-values are from the Wilcoxon 2-sample test with t-approximation.
[b] For % predicted FVC (N = 84), Subject [redacted] had baseline result of 70.5% but subsequently withdrew from the study due to not wanting to travel to the site and was therefore excluded from analysis.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.14.3.b1

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

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

表 2.7.3-16 に、MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-11 に来院別の MMT 下肢スコアの推移を示す。

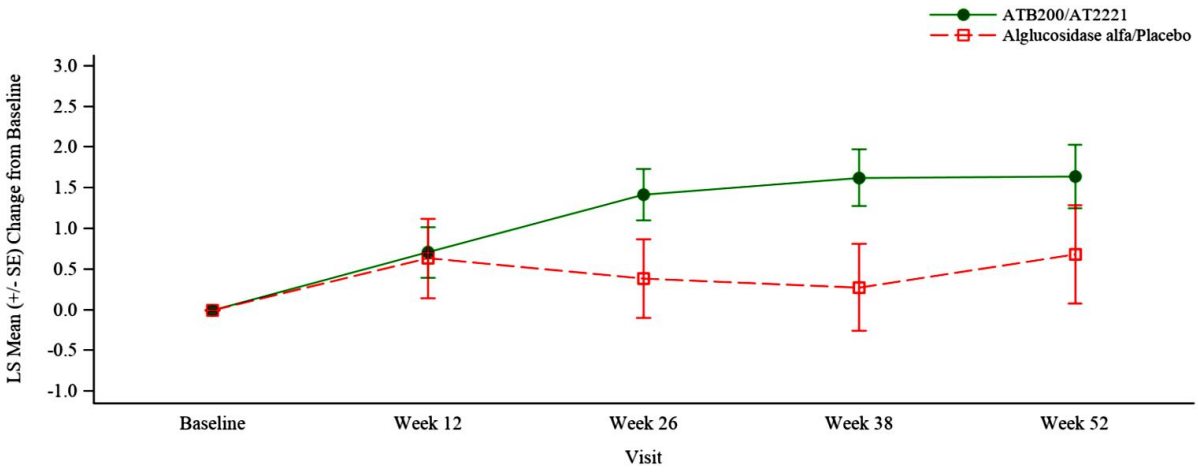
表 2.7.3-16　　MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
Baseline [a]				
n	84	-	34	-
Mean (SD)	27.96 (5.757)	-	27.65 (6.169)	-
Median (Q1, Q3)	28.00 (24.00, 32.00)	-	28.00 (24.00, 32.00)	-
Min, max	15.0, 39.0	-	14.0, 40.0	-
Week 52-LOCF				
n	80	80	34	34
Mean (SD)	29.73 (6.042)	1.56 (3.783)	28.53 (6.999)	0.88 (2.579)
Median (Q1, Q3)	30.00 (25.00, 35.00)	1.00 (0.00, 4.00)	29.00 (24.00, 34.00)	1.00 (0.00, 2.00)
Min, max	14.0, 40.0	-10.0, 18.0	10.0, 40.0	-5.0, 7.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
n	80		34	
LS means (SE)	1.64 (0.388)		0.68 (0.603)	
95% CI of LS means	(0.87, 2.41)		(-0.51, 1.88)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			0.96 (0.727)	
95% CI of difference			(-0.48, 2.40)	
2-sided p-value			0.191	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMT = manual muscle testing; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error
Note: The total score for the MMT lower extremity strength includes the following 8 body parts: right/left hip flexion, right/left hip abduction, right/left knee flexion, and right/left knee extension. The MMT score ranges from 0 to 40, with lower scores indicating weaker muscle strength.
[a] Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline MMT lower extremity score, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.4.1.1.b1, Table 14.2.4.2.1.b1, and Table 14.2.1.1.1.b1

図 2.7.3-11　MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMT = manual muscle testing; SE = standard error
Note: The total score for the MMT lower extremity includes the following 8 body parts: right/left hip flexion, right/left hip abduction, right/left knee flexion, and right/left knee extension. The score ranges from 0 to 40, with lower scores indicating weaker muscle strength.
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.4.1.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ITT 集団における MMT 下肢スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.4.2.1, Table 14.2.1.1.1 及び Figure 14.2.4.1 に示す。

2.2.3.4.5　　Week 26 での 6MWD（外れ値の被験者を除く）

6MWD の Week 26 でのベースラインからの変化量の平均値を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.b1 に示す。Week 26 での結果は Week 52 での結果とおおむね一致していた。ANCOVA では、最小二乗平均値の群間差は 8.2 m であった（p=0.195）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.5.2.1.b1 and Table 14.2.1.1.1.b1）。

なお、外れ値の被験者を含めた ITT 集団における Week 26 での 6MWD の結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.5.2.1 及び Table 14.2.1.1.1 に示す。

2.2.3.4.6　　PROMIS（身体機能）（外れ値の被験者を除く）

ATB200-03 試験において、PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 1.9（7.50）、ALGLU/プラセボ群では 0.2（10.82）であり、ALGLU/プラセボ群と比較して本併用群で数値上改善されたが、統計学的に有意ではなかった（p=0.276）。

表 2.7.3-17 に、PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-12 に来院別の PROMIS（身体機能）合計スコアの推移を示す。

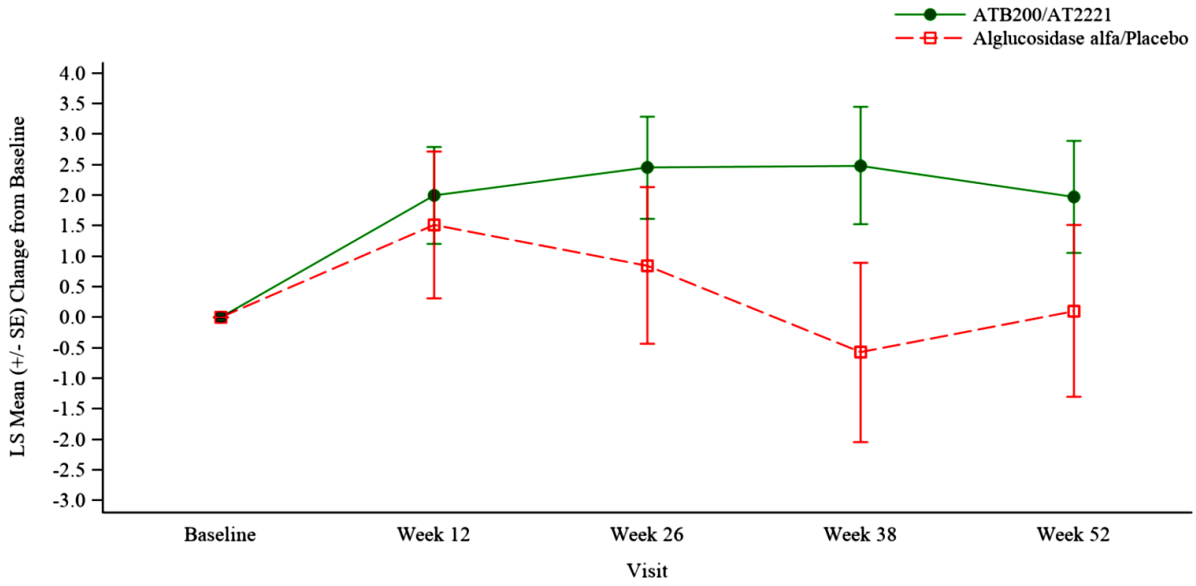
表 2.7.3-17　　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	84	-	37	-
Mean (SD)	66.86 (12.261)	-	67.97 (13.090)	-
Median (Q1, Q3)	67.00 (60.00, 75.50)	-	67.00 (59.00, 74.00)	-
Min, max	37.0, 96.0	-	44.0, 97.0	-
Week 52-LOCF				
n	84	84	37	37
Mean (SD)	68.80 (12.954)	1.94 (7.498)	68.16 (16.269)	0.19 (10.819)
Median (Q1, Q3)	68.00 (59.50, 77.00)	0.00 (-2.50, 6.00)	69.00 (56.00, 79.00)	-1.00 (-6.00, 4.00)
Min, max	36.0, 99.0	-14.0, 28.0	37.0, 97.0	-30.0, 30.0
ANCOVA parameter estimation and comparison at Week 52 [b]				
n	84		37	
LS means (SE)	1.98 (0.921)		0.11 (1.406)	
95% CI of LS means	(0.15, 3.80)		(-2.68, 2.89)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			1.87 (1.706)	

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
95% CI of difference			(-1.51, 5.25)	
2-sided p-value			0.276	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CHG = change from baseline; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error
Note: The total score ranged from 20 to 100, with higher score indicating less impact on physical function.
[a] Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline PROMIS-Physical Function total score, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.6.1.1.b1, Table 14.2.6.2.1.b1, and Table 14.2.1.1.1.b1

図 2.7.3-12　PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error
Note: LS mean and SE are obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.6.3.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ITT 集団における PROMIS（身体機能）合計スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.6.1.1, Table 14.2.6.2.1, Table 14.2.1.1.1 及び Figure 14.2.6.3 に示す。

2.2.3.4.7　　PROMIS（疲労）（外れ値の被験者を除く）

ATB200-03 試験において、PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では–2.0（5.76）、ALGLU/プラセボ群では–1.7（6.62）であり、本併用群と ALGLU/プラセボ群で同程度の改善であった（p=0.970）。

表 2.7.3-18 に、PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-13 に来院別の PROMIS（疲労）合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-18　　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	85	-	37	-
Mean (SD)	22.26 (8.304)	-	21.08 (6.098)	-
Median (Q1, Q3)	22.00 (16.00, 29.00)	-	21.00 (17.00, 24.00)	-
Min, max	8.0, 40.0	-	8.0, 34.0	-
Week 52-LOCF				
n	85	85	37	37
Mean (SD)	20.24 (7.492)	-2.02 (5.763)	19.41 (6.735)	-1.67 (6.623)
Median (Q1, Q3)	19.00 (16.00, 26.00)	-1.00 (-5.00, 2.00)	18.00 (15.00, 24.00)	-1.00 (-5.00, 3.00)
Min, max	8.0, 40.0	-19.0, 12.0	8.0, 37.0	-21.0, 10.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	85		37	
LS means (SE)	-1.90 (0.585)		-1.94 (0.901)	
95% CI of LS means	(-3.06, -0.74)		(-3.73, -0.15)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			0.04 (1.092)	
95% CI of difference			(-2.12, 2.20)	
2-sided p-value			0.970	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

Note: If post-baseline scores were partially missing but ≥ 50% of items were available, the total score was calculated as the average of non-missing items multiplied by the total number of items expected.

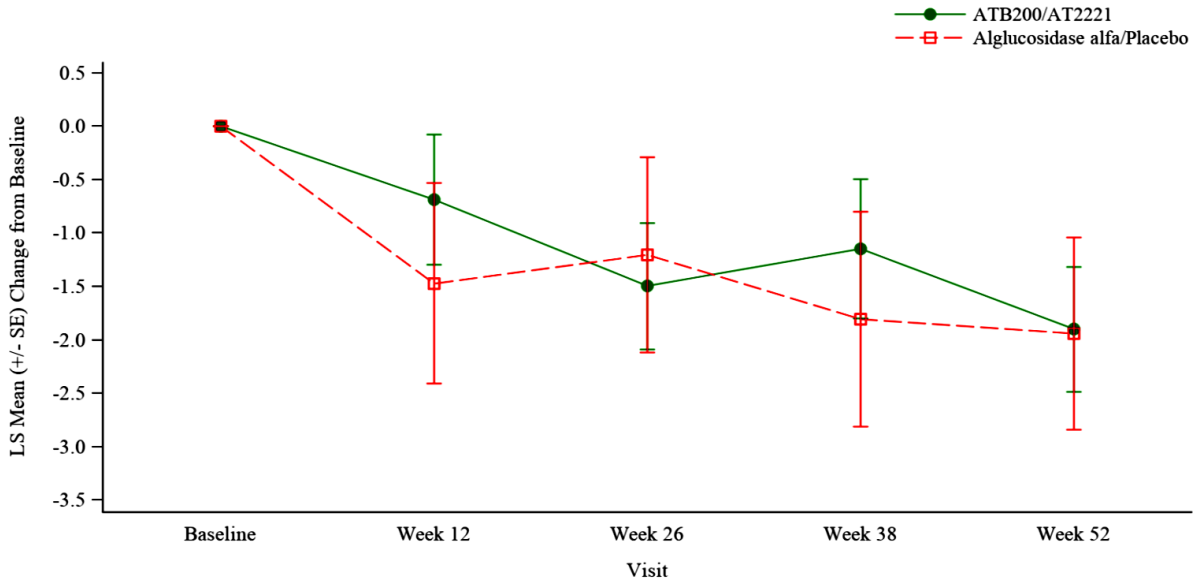
Note: The total score ranged from 8 to 40, with lower score indicating less impact by fatigue, and it was calculated by summing scores (1 to 5) across all 8 items.

[a] Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline PROMIS-Fatigue total score, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.7.1.1.b1, Table 14.2.7.2.1.b1, and Table 14.2.1.1.1.b1

図 2.7.3-13　　PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error
Note: LS mean and SE are obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.6.3.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ITT 集団における PROMIS（疲労）合計スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.7.1.1, Table 14.2.7.2.1, Table 14.2.1.1.1 及び Figure 14.2.6.3 に示す。

2.2.3.4.8　　GSGC（外れ値の被験者を除く）

ATB200-03 試験において、GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では–0.53（2.54）、ALGLU/プラセボ群では 0.77（1.81）であり、ALGLU/プラセボ群と比較して本併用群で名目上統計学的に有意な改善が認められた（p=0.009）。

表 2.7.3-19 に、GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-14 に来院別の GSGC 合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-19　GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 85)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 37)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	74	-	32	-
Mean (SD)	14.51 (5.171)	-	14.50 (4.718)	-
Median (Q1, Q3)	16.00 (12.00, 18.00)	-	16.00 (10.50, 18.00)	-
Min, max	4.0, 24.0	-	4.0, 22.0	-
Week 52-LOCF				
n	72	72	30	30
Mean (SD)	13.74 (5.371)	-0.53 (2.542)	15.00 (4.488)	0.77 (1.813)
Median (Q1, Q3)	15.00 (9.50, 18.00)	0.00 (-2.00, 1.00)	16.00 (13.00, 18.00)	0.50 (0.00, 2.00)
Min, max	4.0, 24.0	-8.0, 4.0	5.0, 22.0	-4.0, 5.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	72		30	
LS means (SE)	-0.567 (0.280)		0.847 (0.440)	
95% CI of LS means	(-1.123, -0.010)		(-0.026, 1.720)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-1.414 (0.528)	
95% CI of difference			(-2.463, -0.364)	
2-sided p-value			0.009	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

Note: Gait score was based on the 10-m walk test; Stairs score was based on the subject climbing stairs; Gowers' maneuver score was based on the subject lying down on the floor, then rising from the floor to get to a standing position; Chair score was based on the subject arising from a sitting position in a chair to a standing position.

Note: GSGC total score was the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).

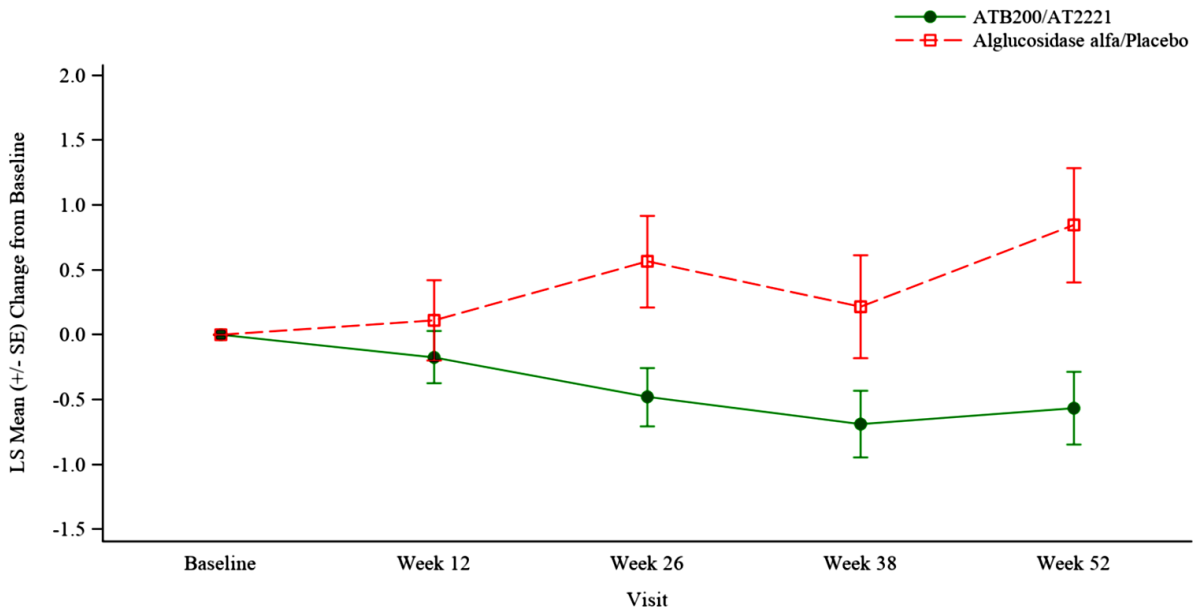
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.

[a] Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline GSGC total score, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.8.1.1.b1, Table 14.2.8.2.1.b1, and Table 14.2.1.1.1.b1

図 2.7.3-14　　GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; SE = standard error
Note: Gait score was based on the 10-meter walk test; Stairs score was based on the subject climbing stairs; Gowers' maneuver score was based on the subject lying down on the floor, then rising from the floor to get to a standing position; Chair score was based on the subject arising from a sitting position in a chair to a standing position. GSGC total score was the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.5.1.b1

外れ値の被験者を除いた ITT 集団において、GSGC のうち、測定時間が規定された検査のベースラインからの Week 52 までのスコアは、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群が明らかに上回っていた（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.9.1.b1 and Table 14.2.9.2.b1）。

なお、外れ値の被験者を含めた ITT 集団における GSGC 合計スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.8.1.1, Table 14.2.8.2.1, Table 14.2.1.1.1, Figure 14.2.5.1, Table 14.2.9.1 及び Table 14.2.9.2 に示す。

2.2.3.5　　ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験

外れ値の被験者は ERT 未治療被験者であった。したがって、ERT 既治療被験者集団の結果は影響を受けなかった。

2.2.3.5.1　　主要評価項目：Week 52 での 6MWD

ERT 既治療被験者集団（95 例）において、6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 16.9（40.39）m、ALGLU/プラセボ群では 0.0

（39.35）m であり、本併用群の ERT 既治療被験者では、Week 52 まで 6MWD の経時的改善がみられた。

制限付き最尤推定法による MMRM 解析では、最小二乗平均値の群間差は 16.5 m であった（p=0.078）（表 2.7.3-20）。

診断プロット及び Shapiro-Wilk 検定の結果によると、外れ値の被験者を除いた ITT 集団と同様、MMRM 解析の前提となる正規分布に従っていなかった（Shapiro-Wilk 検定 p< 0.0001）。したがって、事前の計画に従い、ノンパラメトリック randomization-based ANCOVA を実施したところ、名目上の p 値は 0.047 であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.4.1.a1）。

表 2.7.3-20 に、ERT 既治療被験者集団における 6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）、MMRM 解析（ITT-OBS 集団）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。

図 2.7.3-15 に来院別の 6MWD（m）の変化量の推移を示す。

表 2.7.3-20　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）、MMRM 解析（ITT-OBS 集団）及びノンパラメトリック randomization-based ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	65	-	30	-
Mean (SD)	346.94 (110.213)	-	334.62 (114.023)	-
Median (Q1, Q3)	352.50 (294.50, 403.00)	-	343.50 (260.60, 420.00)	-
Min, max	79.0, 557.5	-	112.5, 532.3	-
Week 52-Observed				
n	61	61	29	29
Mean (SD)	359.79 (122.494)	16.34 (39.462)	335.66 (131.666)	0.70 (39.841)
Median (Q1, Q3)	360.50 (296.00, 428.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	348.00 (250.40, 438.60)	-8.65 (-24.40, 17.35)
Min, max	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0
Week 52-LOCF				
n	65	65	30	30
Mean (SD)	363.83 (123.522)	16.89 (40.393)	334.60 (129.506)	-0.02 (39.345)
Median (Q1, Q3)	363.50 (296.00, 435.00)	9.65 (-7.90, 41.00)	339.03 (250.40, 438.60)	-8.93 (-24.40, 17.35)
Min, max	79.6, 601.5	-57.1, 173.5	67.0, 576.0	-55.6, 127.0
Parameter estimation and comparison from MMRM [b]				
n	61		29	
LS means (SE)	17.04 (5.151)		0.59 (7.569)	

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
95% CI of LS means	(6.79, 27.29)		(-14.5, 15.65)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			16.45 (9.209)	
95% CI of difference			(-1.86, 34.77)	
2-sided p-value			0.078	
Parameter estimation and comparison from nonparametric ANCOVA [c]				
Difference in LS means (SE) (cipaglucosidase alfa - alglucosidase alfa/placebo)			16.76 (8.433)	
95% CI of difference			(0.24, 33.29)	
2-sided p-value			0.047	

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

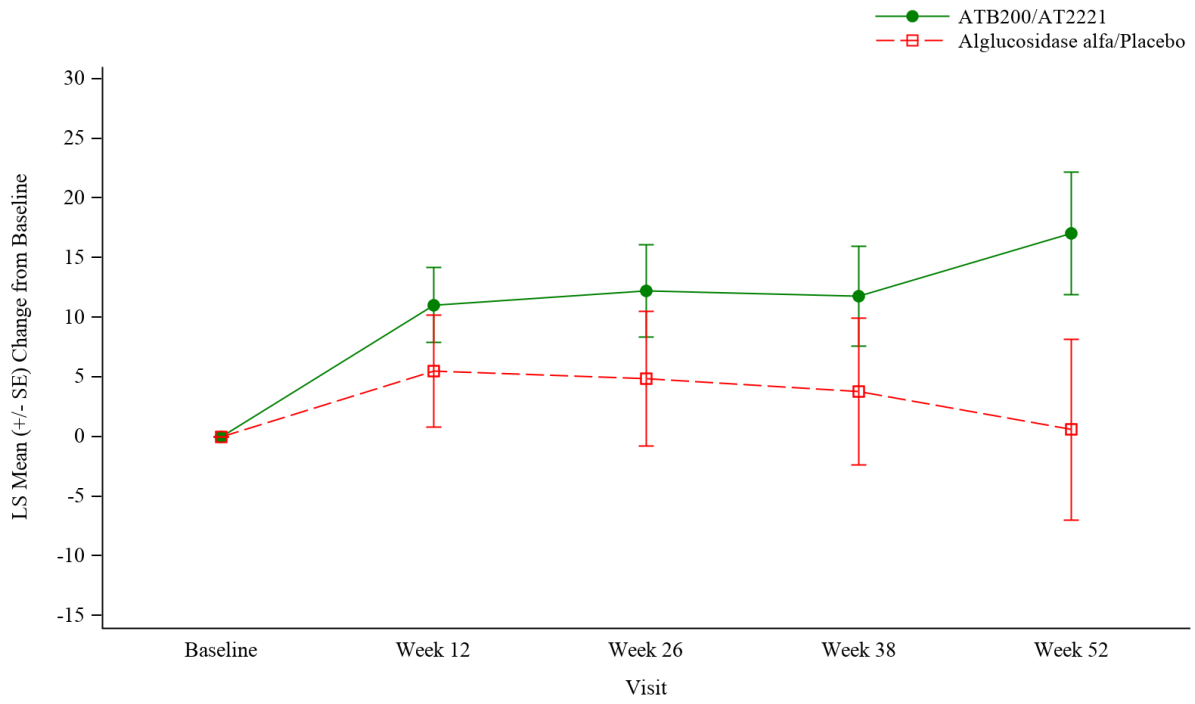
[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] The MMRM approach (using restricted maximum likelihood estimation) was used for analysis. The model includes terms for treatment, baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), gender, time, and treatment-by-time interaction. Time was used as a repeated measure and an unstructured covariance approach was applied.

[c] Nonparametric ANCOVA compared between the treatment groups, adjusting for baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.a1.b1, Table 14.2.2.5.3.b1, Table 14.2.2.4.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-15　　6MWD（m）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験



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

2.2.3.5.2　　座位 FVC（予測値に対する%）

ERT 既治療被験者集団において、本併用群は ALGLU/プラセボ群と比較して座位 FVC（予測値に対する%）を名目上統計学的に有意に改善し（p=0.006）、臨床的に意味のある差が認められた。Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）は、本併用群では 0.1%、ALGLU/プラセボ群では−4.0%であり、本併用は呼吸機能をわずかに改善した。

表 2.7.3-21 に、ERT 既治療被験者集団における FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。
図 2.7.3-16 に来院別の座位 FVC（予測値に対する%）の推移を示す。

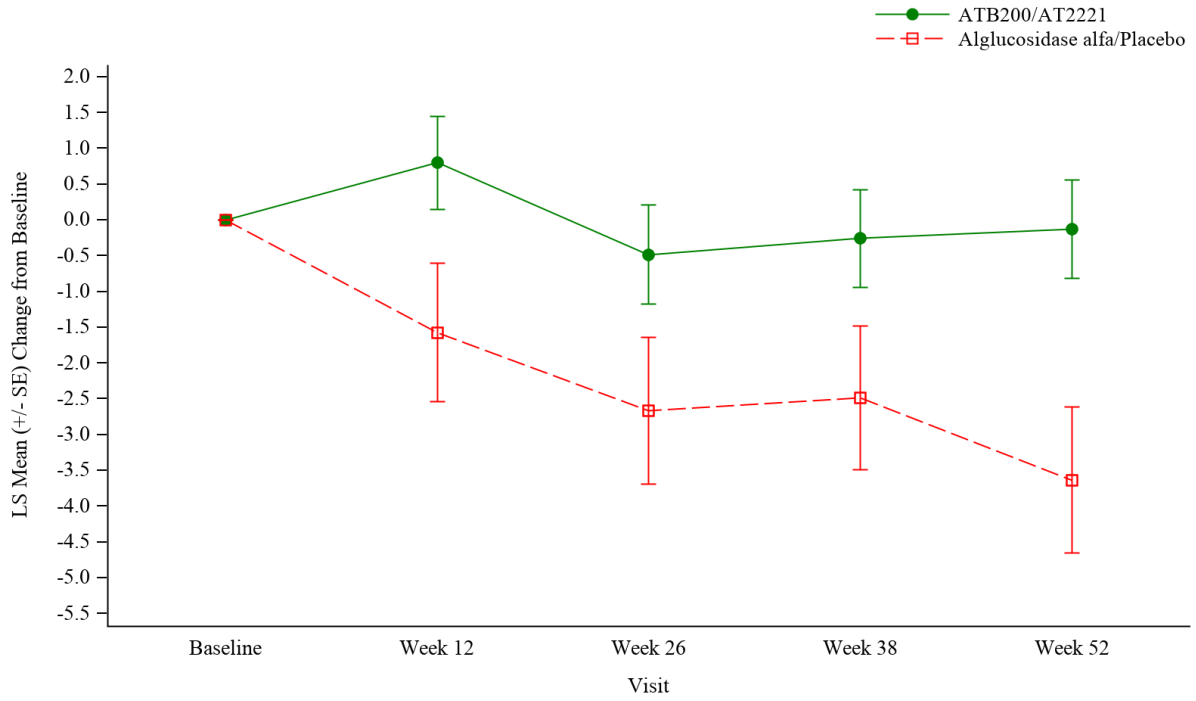
表 2.7.3-21　　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	65	-	30	-
Mean (SD)	67.85 (19.052)	-	67.48 (20.993)	-
Median (Q1, Q3)	68.00 (54.50, 81.00)	-	69.00 (50.00, 81.50)	-
Min, max	30.5, 132.5	-	31.5, 122.0	-
Week 52-LOCF				
n	64	64	30	30
Mean (SD)	67.86 (19.777)	0.05 (5.843)	63.47 (20.480)	-4.02 (5.009)
Median (Q1, Q3)	67.50 (54.50, 79.50)	0.50 (-4.50, 4.00)	62.00 (49.00, 76.00)	-3.25 (-7.00, 0.00)
Min, max	30.0, 137.0	-17.0, 14.0	28.0, 108.0	-19.5, 2.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA				
n	64		30	
LS means (SE)	-0.12 (0.688)		-3.64 (1.019)	
95% CI of LS means	(-1.49, 1.24)		(-5.66, -1.61)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			3.51 (1.250)	
95% CI of difference			(1.03, 5.99)	
2-sided p-value			0.006	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

Note: All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline sitting % predicted FVC, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.
[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.3.1.1.a1.b1, Table 14.2.3.5.3.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-16　座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験



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

2.2.3.5.3　MMT 下肢スコア

ERT 既治療被験者集団において、MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 1.6（4.13）、ALGLU/プラセボ群の改善は 0.9（2.81）であり、いずれの投与群でも改善が認められたものの、本併用の結果は ALGLU/プラセボと比べて良好な傾向が認められた（p=0.436）。

表 2.7.3-22 に、ERT 既治療被験者集団における MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-17 に来院別の MMT 下肢スコアの推移を示す。

表 2.7.3-22　MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	64	-	27	-
Mean (SD)	26.38 (5.144)	-	26.11 (5.813)	-
Median (Q1, Q3)	26.00 (23.50, 30.00)	-	26.00 (23.00, 29.00)	-
Min, max	15.0, 39.0	-	14.0, 40.0	-
Week 52-LOCF				
n	60	60	27	27
Mean (SD)	28.18 (5.589)	1.63 (4.129)	26.96 (6.802)	0.85 (2.811)
Median (Q1, Q3)	28.00 (24.00, 32.50)	1.00 (0.00, 4.00)	28.00 (22.00, 32.00)	1.00 (0.00, 3.00)
Min, max	14.0, 40.0	-10.0, 18.0	10.0, 40.0	-5.0, 7.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	60		27	
LS means (SE)	1.60 (0.486)		0.90 (0.735)	
95% CI of LS means	(0.64, 2.57)		(-0.56, 2.36)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			0.70 (0.896)	
95% CI of difference			(-1.08, 2.49)	
2-sided p-value			0.436	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMT = manual muscle testing; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

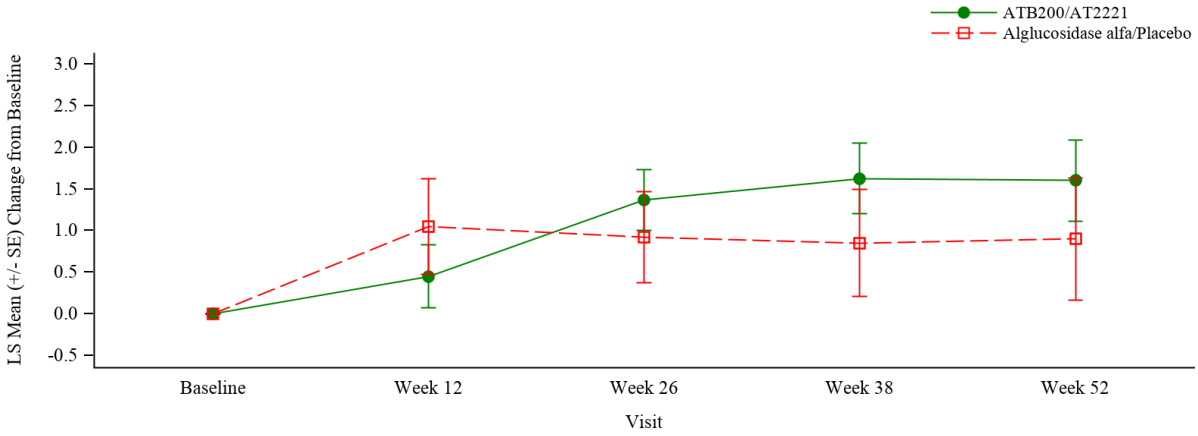
Note: Total score for the lower extremity included the following 8 body parts: right/left hip flexion, right/left hip abduction, right/left knee flexion, and right/left knee extension. The score ranged from 0 to 40 with lower scores indicating weaker muscle strength.

[a] Baseline is the non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline MMT lower extremity score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.4.1.1.a1.b1, Table 14.2.4.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-17　　MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LS = least squares; MMT = manual muscle testing; SE = standard error
Note: Total score for the lower extremity included the following 8 body parts: right/left hip flexion, right/left hip abduction, right/left knee flexion, and right/left knee extension. The score ranged from 0 to 40 with lower scores indicating weaker muscle strength.
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.4.1.a1.b1

2.2.3.5.4　　Week 26 での 6MWD

ERT 既治療被験者集団における 6MWD のベースラインからの変化量の Week 26 での結果は、Week 52 での結果とおおむね一致していた。ANCOVA では、最小二乗平均値の群間差は 9.6 m であった（p=0.158）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.5.2.1.a1.b1 and Table 14.2.1.1.1.a1.b1）。

2.2.3.5.5　　PROMIS（身体機能）

ERT 既治療被験者集団において、PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 1.8（7.18）、ALGLU/プラセボ群では 1.0（11.20）であり、いずれの投与群でも改善が認められたものの、本併用の結果は ALGLU/プラセボと比べて良好な傾向が認められた（p=0.110）。

表 2.7.3-23 に、ERT 既治療被験者集団における PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-18 に来院別の PROMIS（身体機能）合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-23　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	64	-	30	-
Mean (SD)	64.43 (11.379)	-	66.87 (12.286)	-
Median (Q1, Q3)	64.50 (58.00, 71.00)	-	67.00 (59.00, 73.00)	-
Min, max	37.0, 94.0	-	44.0, 97.0	-
Week 52-LOCF				
n	64	64	30	30
Mean (SD)	66.19 (12.325)	1.76 (7.179)	65.90 (15.790)	-0.97 (11.196)
Median (Q1, Q3)	66.00 (58.00, 74.00)	0.50 (-2.00, 6.00)	66.00 (56.00, 75.00)	-2.00 (-6.00, 3.00)
Min, max	36.0, 99.0	-14.0, 26.0	37.0, 97.0	-30.0, 30.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	64		30	
LS means (SE)	1.90 (1.071)		-1.25 (1.587)	
95% CI of LS means	(-0.23, 4.02)		(-4.40, 1.91)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			3.14 (1.948)	
95% CI of difference			(-0.73, 7.02)	
2-sided p-value			0.110	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

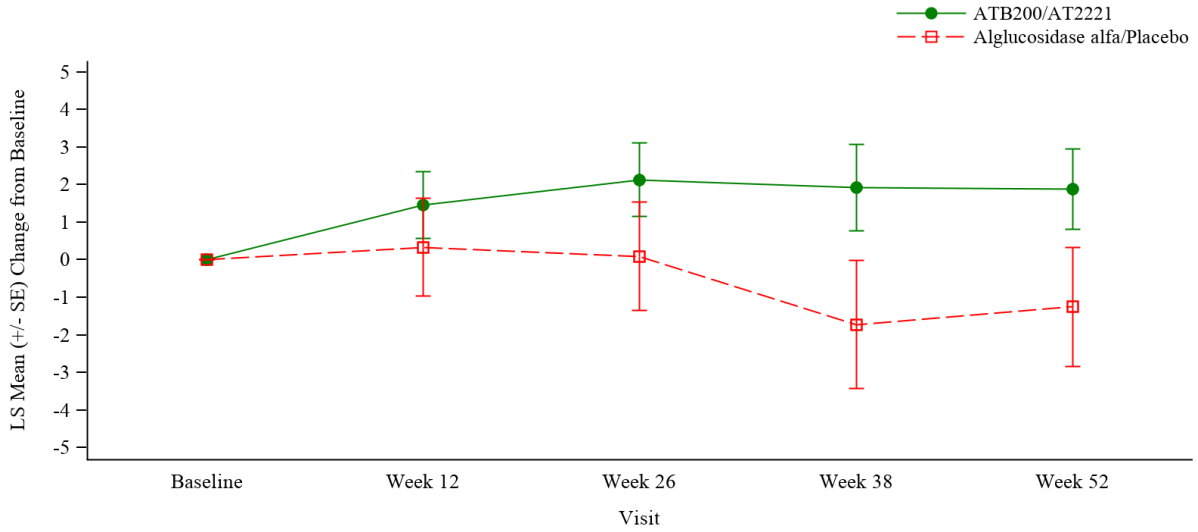
Note: The total score ranges from 20 to 100, with a higher score indicating less impact on physical function.

[a] Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline PROMIS-Physical Function total score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.6.1.1.a1.b1, Table 14.2.6.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-18　PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.6.3.a1.b1

2.2.3.5.6　PROMIS（疲労）

ERT 既治療被験者集団において、PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では–0.1（5.99）、ALGLU/プラセボ群では–0.5（5.72）であり、いずれの投与群でも改善が認められたものの、本併用の結果は ALGLU/プラセボと同程度であった（p=0.476）。

表 2.7.3-24 に、ERT 既治療被験者集団における PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。
図 2.7.3-19 に来院別の PROMIS（疲労）合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-24　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）合計スコアの Week 52 時点でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)	
	Absolute Value	CHG	Absolute Value	CHG
Baseline [a]				
n	65	-	30	-
Mean (SD)	22.00 (7.924)	-	20.37 (5.379)	-
Median (Q1, Q3)	23.00 (16.00, 29.00)	-	20.00 (17.00, 23.00)	-

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 65)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 30)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Min, max	8.0, 39.0	-	8.0, 32.0	-
Week 52-LOCF				
n	65	65	30	30
Mean (SD)	20.13 (6.767)	-1.87 (5.838)	20.10 (6.546)	-0.27 (5.265)
Median (Q1, Q3)	20.00 (16.00, 26.00)	-1.00 (-6.00, 3.00)	18.00 (16.00, 24.00)	0.00 (-4.00, 3.00)
Min, max	8.0, 33.0	-16.0, 12.0	8.0, 37.0	-15.0, 10.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	65		30	
LS means (SE)	-1.63 (0.637)		-0.79 (0.953)	
95% CI of LS means	(-2.89, -0.36)		(-2.68, 1.10)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-0.84 (1.169)	
95% CI of difference			(-3.16, 1.49)	
2-sided p-value			0.476	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

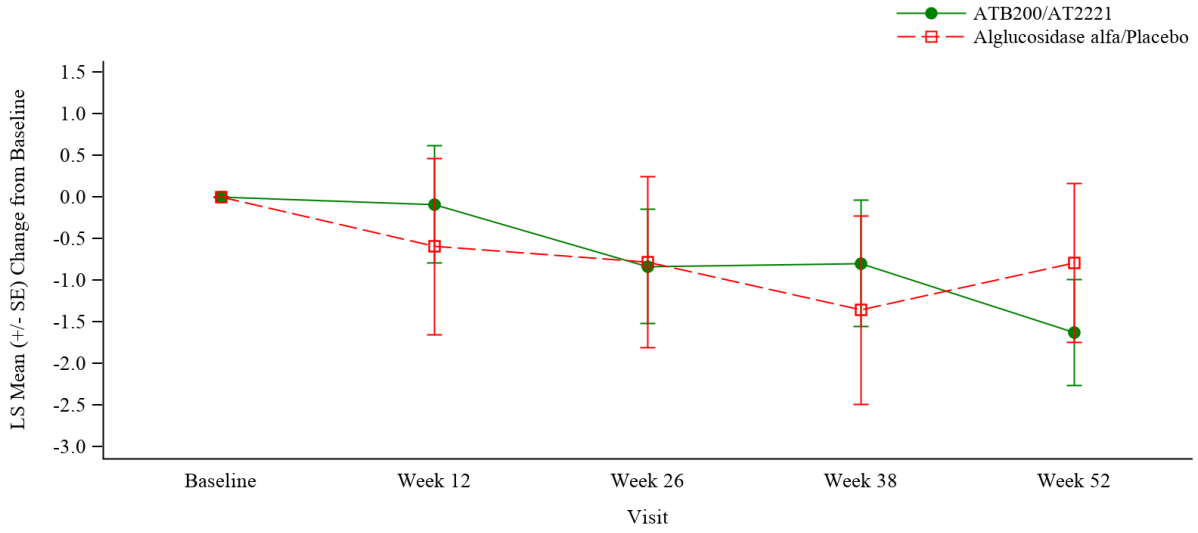
Note: The total score ranges from 8 to 40, with a lower score indicating less impact by fatigue, and it is calculated by summing up the scores (1 to 5) across all 8 items.

[a] Baseline is the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline PROMIS-Fatigue total score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.7.1.1.a1.b1, Table 14.2.7.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-19　PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.6.3.a1.b1

2.2.3.5.7　GSGC

ERT 既治療被験者集団において、GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では–0.5（2.53）、ALGLU/プラセボ群では 0.6（1.83）であり、全体集団と同様に、ALGLU/プラセボ群と比較して本併用群で名目上統計学的に有意な改善が認められた（p=0.050）。

表 2.7.3-25 に、ERT 既治療被験者集団における GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-20 に来院別の GSGC 合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-25　GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の要約－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験

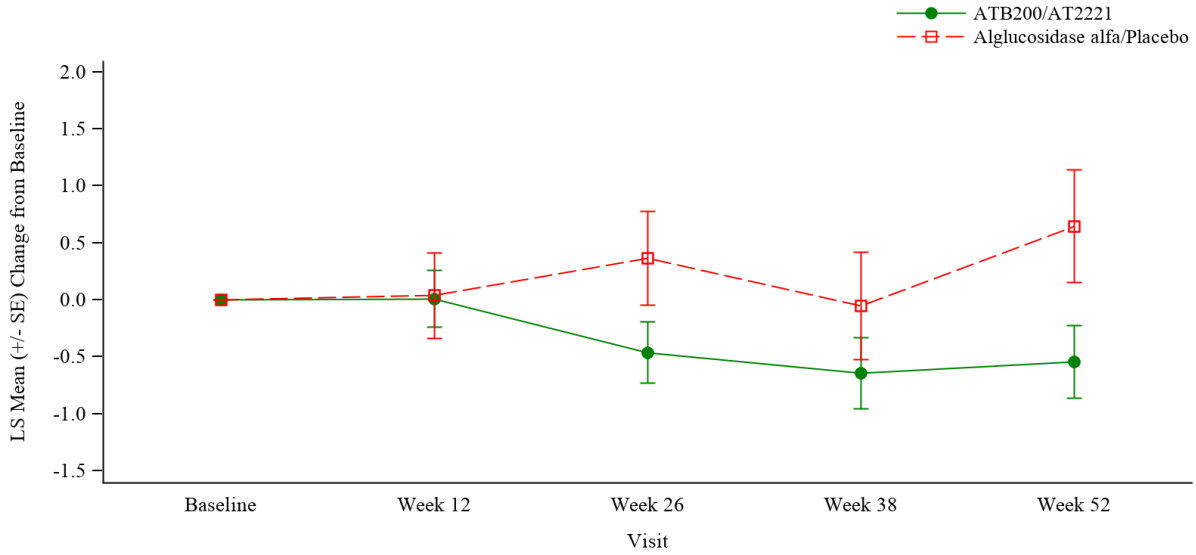
	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 55)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 25)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	55	-	25	-
Mean (SD)	15.61 (4.073)	-	15.52 (4.350)	-
Median (Q1, Q3)	16.00 (13.00, 18.00)	-	17.00 (14.00, 18.00)	-
Min, max	6.0, 24.0	-	4.0, 22.0	-
Week 52-LOCF				
n	54	54	23	23
Mean (SD)	14.96 (4.809)	-0.53 (2.534)	15.87 (4.170)	0.61 (1.828)
Median (Q1, Q3)	17.00 (11.00, 19.00)	0.00 (-2.00, 1.00)	17.00 (14.00, 18.00)	0.00 (0.00, 2.00)
Min, max	4.0, 24.0	-7.0, 4.0	5.0, 22.0	-4.0, 5.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	54		23	
LS means (SE)	-0.54 (0.318)		0.65 (0.494)	
95% CI of LS means	(-1.18, 0.09)		(-0.34, 1.63)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-1.19 (0.596)	
95% CI of difference			(-2.38, -0.00)	
2-sided p-value			0.050	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each

treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error
Note: Gait score was based on the 10-m walk test; Stairs score was based on the subject climbing stairs; Gowers' maneuver score was based on the subject lying down on the floor, then rising from the floor to get to a standing position; Chair score was based on the subject arising from a sitting position in a chair to a standing position. GSGC total score was the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).
[a] Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline GSGC total score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.8.1.1.a1.b1, Table 14.2.8.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

ERT 既治療被験者集団において、GSGC のうち、測定時間が規定された検査のスコアは、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群が明らかに良好であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.9.1.a1.b1 and Table 14.2.9.2.a1.b1）。

図 2.7.3-20　GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団）－ERT 既治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; LS = least squares; SE = standard error
Note: Gait score was based on the 10-m walk test; Stairs score was based on the subject climbing stairs; Gowers' maneuver score was based on the subject lying down on the floor, then rising from the floor to get to a standing position; Chair score was based on the subject arising from a sitting position in a chair to a standing position. GSGC total score was the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.5.1.a1.b1

2.2.3.6　ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

外れ値の被験者は ERT 未治療被験者であった。表 2.7.3-26 に、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団での主要評価項目及び 6 つの重要な副次評価項目の結果を要約する。

外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団では、6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値は、本併用群で 33.4 m、ALGLU/プラセボ群で 78.0 m であった

（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.a1）。座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値は、本併用群で−4.1%、ALGLU/プラセボ群で−2.3%であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.3.1.1.a1）。本併用群と比較して ALGLU/プラセボ群で 6MWD が数値上大きく改善し、座位 FVC（予測値に対する%）の低下の程度が少なかったが、その差は統計学的に有意ではなかった（p=0.14 及び p=0.23）。

表 2.7.3-26　主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約（ITT 集団）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

Level Endpoint	Number of Observations Used for Analysis in Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Number of Observations Used for Analysis in Alglucosidase Alfa/Placebo	LS Mean Treatment Difference (SE) [a]	95% CI of Difference	2-sided p-value
Primary endpoint [b]					
CHG to Week 52 in 6MWD (m)	20	8	-44.09 (29.172)	(-104.18, 15.99)	0.143
First key secondary endpoint [c]					
CHG to Week 52 in sitting % predicted FVC	20	8	-3.92 (3.170)	(-10.51, 2.68)	0.230
Additional key secondary endpoints [c]					
CHG to Week 52 in MMT lower extremity score	20	8	1.19 (1.128)	(-1.16, 3.53)	0.305
CHG to Week 26 in 6MWD (m)	20	8	-24.10 (17.713)	(-60.93, 12.74)	0.188
CHG to Week 52 in PROMIS-Physical Function total score [d]	20	8	-7.05 (3.995)	(-15.36, 1.26)	0.092
CHG to Week 52 in PROMIS-Fatigue total score [d]	20	8	3.32 (3.013)	(-2.95, 9.58)	0.283
CHG to Week 52 in GSGC total score [e]	18	8	-0.6 (1.20)	(-3.1, 1.9)	0.619

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model repeated measures; MMT = manual muscle testing; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error

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

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

[c] ANCOVA model was used for the primary analysis of the key secondary endpoints based on the ITT-LOCF Population.

[d] The total score was calculated by summing scores (1 to 5) across all items.

[e] GSGC total score is the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.1.1.1.a1

以降は外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における結果を記載する。

2.2.3.6.1　　主要評価項目：Week 52 での 6MWD（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団（27 例）において、6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 33.4（48.70）m、ALGLU/プラセボ群では 38.3（29.32）m であり、いずれの投与群においても、Week 52 で 6MWD の改善が認められた（p=0.748）。

表 2.7.3-27 に、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における 6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び MMRM 解析（ITT-OBS 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-21 に来院別の 6MWD（m）の変化量の推移を示す。

表 2.7.3-27　　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び MMRM 解析（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	20	-	7	-
Mean (SD)	393.64 (112.388)	-	420.94 (135.749)	-
Median (Q1, Q3)	375.15 (329.50, 498.75)	-	385.50 (351.40, 522.65)	-
Min, max	154.0, 575.0	-	201.0, 623.0	-
Week 52-Observed				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
Median (Q1, Q3)	452 (348.75, 505.65)	24.00 (-0.00, 69.73)	446.50 (370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
Min, max	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	427.09 (112.473)	33.44 (48.704)	459.28 (121.657)	38.34 (29.315)
Median (Q1, Q3)	452.58 (348.75, 505.65)	24.00 (-0.00, 69.73)	446.50 (370.00, 570.65)	33.50 (18.60, 63.50)
Min, max	166.5, 599.3	-59.5, 120.0	284.5, 648.6	-4.3, 83.5
Parameter estimation and comparison from MMRM [b]				
n	20		7	
LS means (SE)	32.92 (9.912)		39.47 (17.15)	
95% CI of LS means	(12.40, 53.44)		(4.08, 74.87)	

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-6.55 (20.207)	
95% CI of difference			(-48.19, 35.08)	
2-sided p-value			0.748	

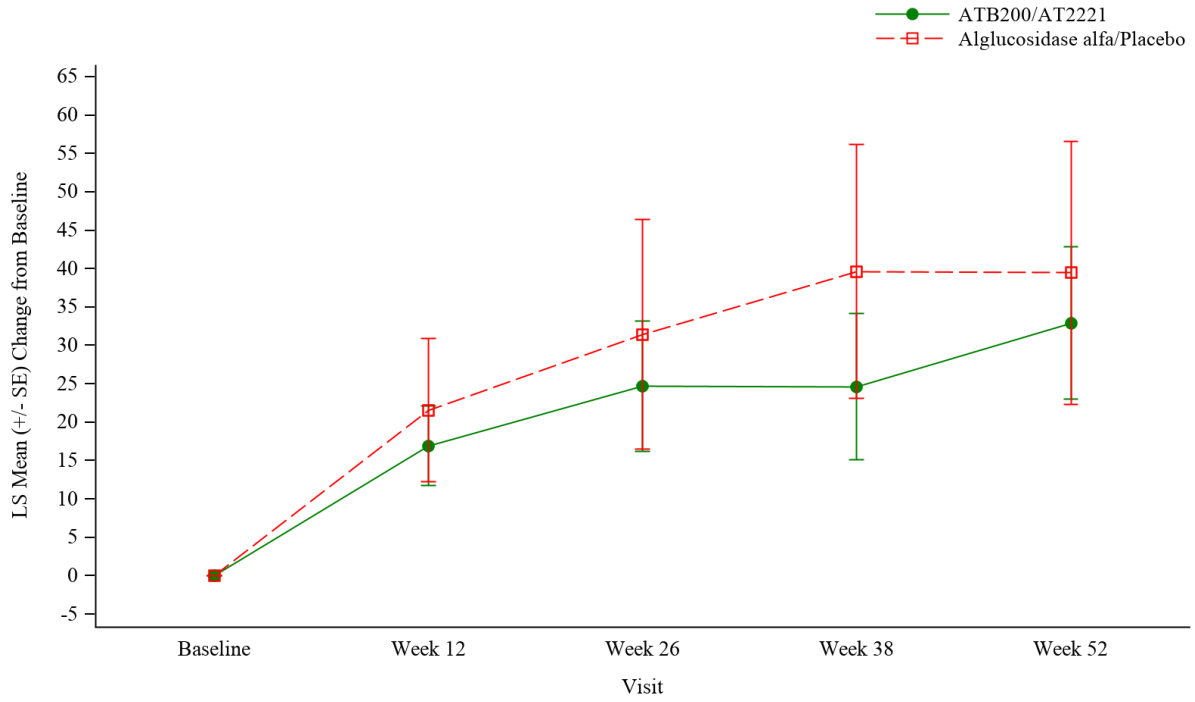
Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] The MMRM approach (using restricted maximum likelihood estimation) was used for analysis. The model includes terms for treatment, baseline 6MWD, age, height, weight (all as continuous covariates), gender, time, and treatment-by-time interaction. Time was used as a repeated measure and an unstructured covariance approach was applied.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.a1.b1, Table 14.2.2.5.3.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-21　6MWD（m）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; SE = standard error

Note: LS mean and SE were obtained from the MMRM model.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.2.1.a1.b1

診断プロット及び Shapiro-Wilk 検定の結果によると、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団では、MMRM 解析の前提となる正規分布に従っていなかった（Shapiro-Wilk 検定 p<

0.0001）。症例数が少なく、投与群間でベースライン特性（性別など）に差がみられたことを考慮し、事後解析としてノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定を実施した。

表 2.7.3-28 に、ITT-LOCF 集団を用いた、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量についてのノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定の結果を示す。この検定において、順位変動は–9.0 であった（p=0.604）。

表 2.7.3-28　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量のノンパラメトリック Wilcoxon 順位和検定（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

Parameter Estimation and Comparison from Nonparametric Wilcoxon Rank Sum Test [a]	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)**	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)**
n	20	7
Location shift (asymptotic SE)		-9.00 (20.778)
95% CI of location shift		(-46.50, 34.95)
2-sided p-value		0.604

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; SE = standard error

[a] Location shift, asymptotic SE, and 95% CI are from Hodges-Lehmann estimation. P-value is from Wilcoxon 2-sample test with t-approximation.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.4.1.a7

なお、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団における 6MWD の結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.a1, Table 14.2.2.5.3, Table 14.2.1.1.1.a1, Figure 14.2.2.1.a1 及び Table 14.2.2.4.1.a5 に示す。

2.2.3.6.2　座位 FVC（予測値に対する%）（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団において、座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では–4.1（6.53）%、ALGLU/プラセボ群では–3.6（4.71）%であった。正規分布データに対して用いた ANCOVA から得られた最小二乗平均値の群間差は–2.0%であった（p=0.566）。

表 2.7.3-29 に、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-22 に来院別の座位 FVC（予測値に対する%）の推移を示す。

表 2.7.3-29　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	20	-	7	-
Mean (SD)	80.15 (18.689)	-	79.07 (22.578)	-
Median (Q1, Q3)	82.25 (62.00, 94.75)	-	93.50 (49.50, 96.00)	-
Min, max	48.0, 111.0	-	46.5, 98.0	-
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	76.05 (19.300)	-4.10 (6.526)	75.43 (22.604)	-3.64 (4.706)
Median (Q1, Q3)	77.00 (61.50, 91.00)	-4.50 (-9.25, -1.00)	85.00 (45.00, 93.00)	-3.00 (-4.50, -1.00)
Min, max	36.0, 104.0	-12.5, 10.0	42.0, 94.0	-13.0, 2.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	20		7	
LS means (SE)	-4.49 (1.490)		-2.54 (2.758)	
95% CI of LS means	(-7.59, -1.38)		(-8.29, 3.22)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-1.95 (3.346)	
95% CI of difference			(-8.93, 5.03)	
2-sided p-value			0.566	

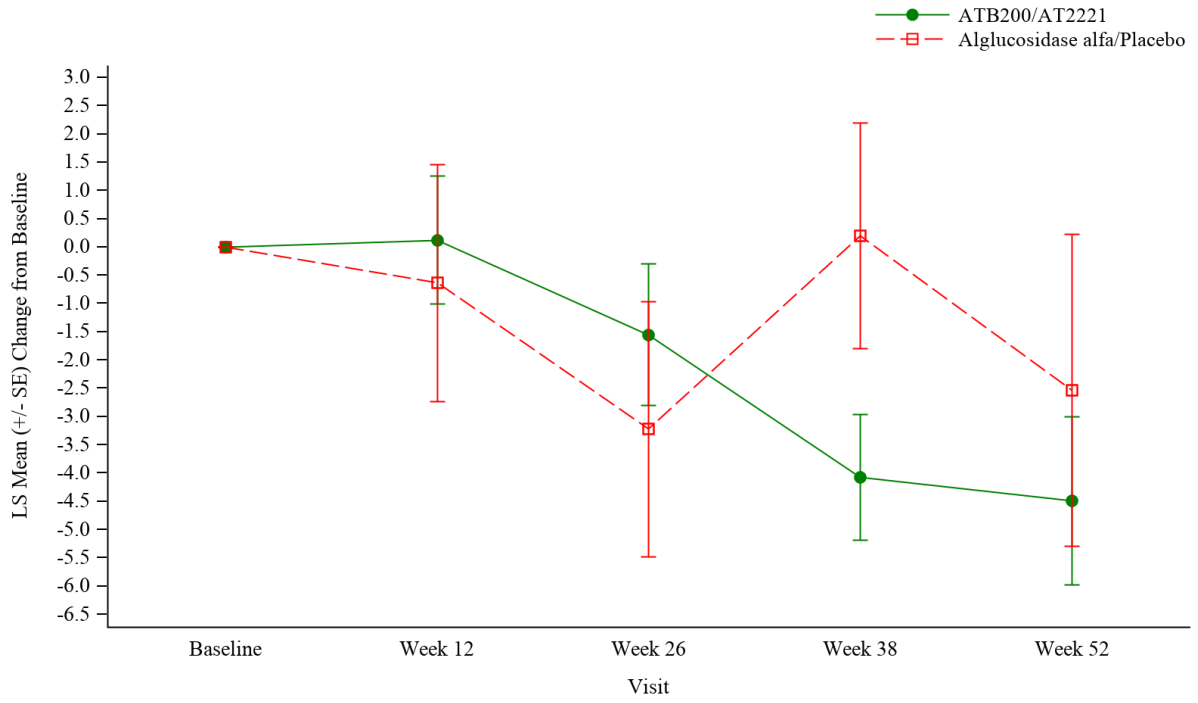
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

[a] Baseline was the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline sitting % predicted FVC, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.3.1.1.a1.b1, Table 14.2.3.5.3.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-22　　座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験



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

なお、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団における座位 FVC（予測値に対する%）の結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.3.1.1.a1, Table 14.2.3.5.3, Table 14.2.1.1.1.a1 及び Figure 14.2.3.1.a1 に示す。

2.2.3.6.3　　MMT 下肢スコア（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団において、MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 1.4（2.55）、ALGLU/プラセボ群では 1.0（1.53）であり、いずれの投与群でも改善が認められた（p=0.534）。

表 2.7.3-30 に、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-23 に来院別の MMT 下肢スコアの推移を示す。

表 2.7.3-30　MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	20	-	7	-
Mean (SD)	33.00 (4.686)	-	33.57 (3.359)	-
Median (Q1, Q3)	34.50 (30.00, 36.00)	-	32.00 (30.00, 37.00)	-
Min, max	22.0, 39.0	-	30.0, 38.0	-
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	34.35 (4.977)	1.36 (2.554)	34.57 (3.910)	1.00 (1.528)
Median (Q1, Q3)	36.00 (30.00, 38.00)	1.00 (0.00, 2.00)	34.00 (32.00, 37.00)	2.00 (0.00, 2.00)
Min, max	25.0, 40.0	-2.0, 7.0	28.0, 40.0	-2.0, 2.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	20		7	
LS means (SE)	1.46 (0.547)		0.69 (1.013)	
95% CI of LS means	(0.32, 2.61)		(-1.43, 2.80)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			0.78 (1.230)	
95% CI of difference			(-1.79, 3.34)	
2-sided p-value			0.534	

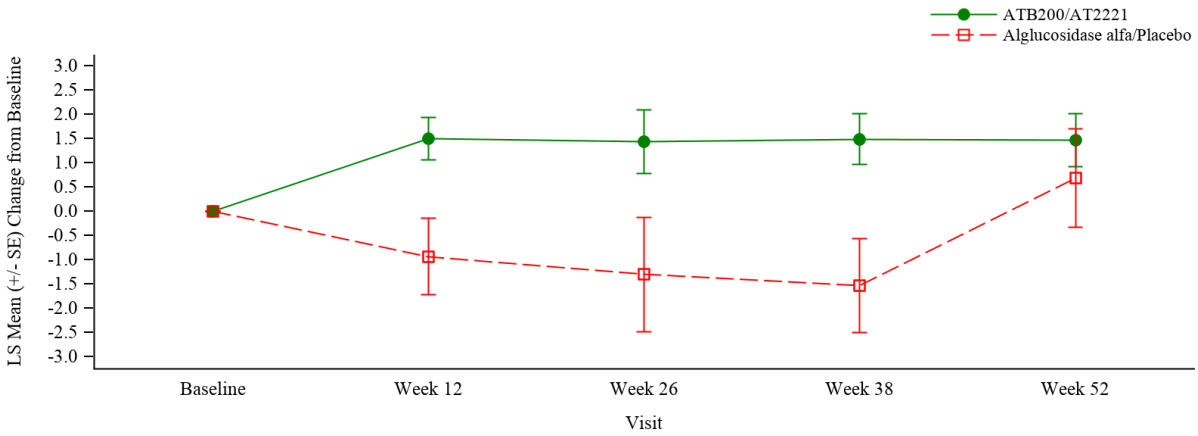
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; MMT = manual muscle testing; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

[a] Baseline was the last non-missing value prior to the first dose date.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline MMT lower extremity score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.4.1.1.a1.b1, Table 14.2.4.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-23　　MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMT = manual muscle testing; SE = standard error
Note: LS mean and SE are obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.4.1.a1.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団における MMT 下肢スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.4.1.1.a1, Table 14.2.4.2.1.a1, Table 14.2.1.1.1.a1 及び Figure 14.2.4.1.a1 に示す。

2.2.3.6.4　　Week 26 での 6MWD（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団におけるベースラインからの変化量の Week 26 での結果は、Week 52 での結果とおおむね一致していた。ANCOVA では、最小二乗平均値の群間差は–10.4 m であった（p=0.584）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.5.2.1.a1.b1 and Table 14.2.1.1.1.a1.b1）。

なお、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団における Week 26 での 6MWD の結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.5.2.1.a1 及び Table 14.2.1.1.1.a1 に示す。

2.2.3.6.5　　PROMIS（身体機能）（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団において、PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では 2.5（8.62）、ALGLU/プラセボ群では 5.1（7.82）であり、いずれの投与群でも改善が認められた（p=0.249）。

表 2.7.3-31 に、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-24 に来院別の PROMIS（身体機能）合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-31　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）の Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	20	-	7	-
Mean (SD)	74.65 (11.984)	-	72.71 (16.317)	-
Median (Q1, Q3)	76.00 (67.00, 83.00)	-	67.00 (56.00, 91.00)	-
Min, max	50.0, 96.0	-	53.0, 93.0	-
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	77.15 (11.536)	2.50 (8.618)	77.86 (15.742)	5.14 (7.819)
Median (Q1, Q3)	77.50 (68.50, 87.50)	0.00 (-3.00, 7.50)	80.00 (69.00, 91.00)	5.00 (-1.00, 13.00)
Min, max	56.0, 95.0	-8.0, 28.0	50.0, 94.0	-6.0, 16.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	20		7	
LS means (SE)	1.87 (1.917)		6.96 (3.539)	
95% CI of LS means	(-2.13, 5.86)		(-0.43, 14.34)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-5.09 (4.288)	
95% CI of difference			(-14.04, 3.85)	
2-sided p-value			0.249	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

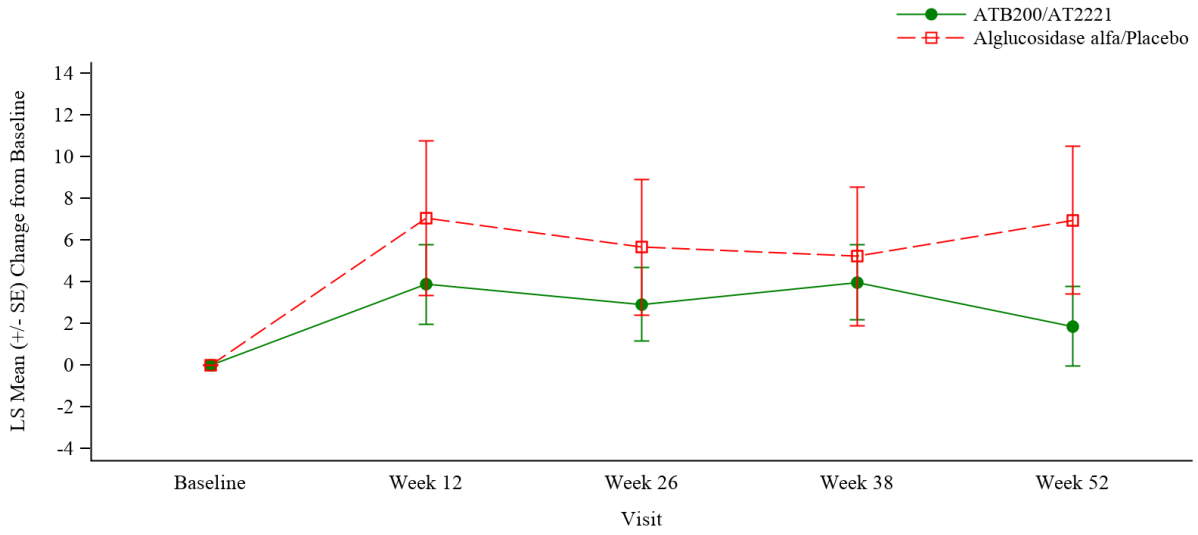
Note: The total score ranges from 20 to 100, with a higher score indicating less impact on physical function, and it is calculated by summing the scores (1 to 5) across all 20 items.

[a] Baseline is the last non-missing value prior to the first dose date.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline PROMIS-Physical Function total score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.6.1.1.a1.b1, Table 14.2.6.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-24　　PROMIS（身体機能）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.6.3.a1.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団における PROMIS（身体機能）合計スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.6.1.1.a1, Table 14.2.6.2.1.a1, Table 14.2.1.1.1.a1 及び Figure 14.2.6.3.a1 に示す。

2.2.3.6.6　　PROMIS（疲労）（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団において、PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では–2.50（5.63）、ALGLU/プラセボ群では–7.7（8.77）であり、いずれの投与群でも改善が認められた（p=0.338）。

表 2.7.3-32 に、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-25 に来院別の PROMIS（疲労）合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-32　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 20)		**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)**	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	20	-	7	-
Mean (SD)	23.10 (9.614)	-	24.13 (8.360)	-
Median (Q1, Q3)	20.95 (15.00, 29.50)	-	24.00 (20.00, 31.00)	-
Min, max	10.0, 40.0	-	9.0, 34.0	-
Week 52-LOCF				
n	20	20	7	7
Mean (SD)	20.60 (9.681)	-2.50 (5.630)	16.43 (7.231)	-7.70 (8.771)
Median (Q1, Q3)	16.50 (15.00, 27.50)	-2.00 (-4.50, 0.00)	15.00 (8.00, 25.00)	-6.90 (-16.00, -1.00)
Min, max	8.0, 40.0	-19.0, 9.0	8.0, 26.0	-21.0, 5.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	20		7	
LS means (SE)	-2.99 (1.487)		-6.28 (2.757)	
95% CI of LS means	(-6.09, 0.11)		(-12.03, -0.53)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			3.29 (3.346)	
95% CI of difference			(-3.69, 10.27)	
2-sided p-value			0.338	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

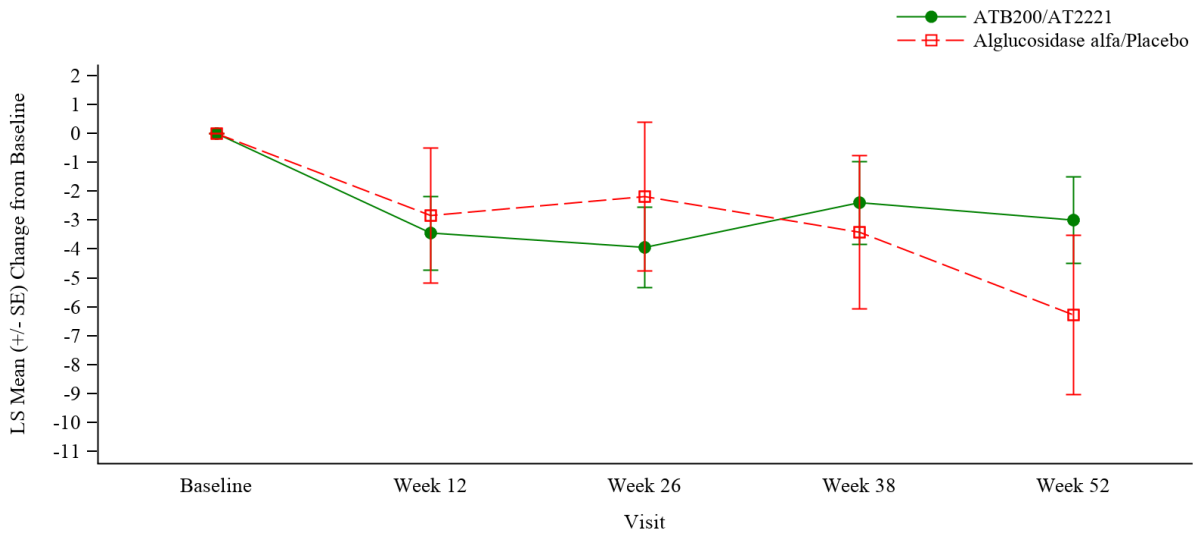
Note: The total score ranges from 8 to 40, with a lower score indicating less impact by fatigue, and it is calculated by summing up the scores (1 to 5) across all 8 items.

[a] Baseline is the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline PROMIS-Fatigue total score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.7.1.1.a1.b1, Table 14.2.7.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

図 2.7.3-25　　PROMIS（疲労）合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; SE = standard error
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.6.3.a1.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団における PROMIS（疲労）合計スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.7.1.1.a1, Table 14.2.7.2.1.a1, Table 14.2.1.1.1.a1 及び Figure 14.2.6.3.a1 に示す。

2.2.3.6.7　　GSGC（外れ値の被験者を除く）

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団において、GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（LOCF）の平均値（SD）は、本併用群では–0.6（2.64）、ALGLU/プラセボ群では 1.3（1.80）であった。ANCOVA から得られた最小二乗平均値の群間差は–1.3 であった（p=0.320）。

表 2.7.3-33 に、外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団における GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団）の結果を要約する。図 2.7.3-26 に来院別の GSGC 合計スコアの推移を示す。

表 2.7.3-33　GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）及び ANCOVA（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）の要約－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 19)		Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 7)	
	Absolute Value	**CHG**	**Absolute Value**	**CHG**
Baseline [a]				
n	19	-	7	-
Mean (SD)	11.32 (6.650)	-	10.86 (4.413)	-
Median (Q1, Q3)	12.00 (5.00, 18.00)	-	9.00 (8.00, 16.00)	-
Min, max	4.0, 24.0	-	6.0, 18.0	-
Week 52-LOCF				
n	18	18	7	7
Mean (SD)	10.06 (5.407)	-0.56 (2.640)	12.14 (4.598)	1.29 (1.799)
Median (Q1, Q3)	8.50 (5.00, 13.00)	-0.50 (-1.00, 1.00)	10.00 (9.00, 16.00)	1.00 (0.00, 2.00)
Min, max	4.0, 20.0	-8.0, 4.0	6.0, 19.0	0.0, 5.0
Parameter estimation and comparison from ANCOVA [b]				
n	18		7	
LS means (SE)	-0.41 (0.595)		0.91 (1.042)	
95% CI of LS means	(-1.66, 0.84)		(-1.28, 3.10)	
Difference of LS means (SE) (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)			-1.32 (1.289)	
95% CI of difference			(-4.03, 1.39)	
2-sided p-value			0.320	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SE = standard error

Note: Gait score was based on the 10-m walk test; Stairs score was based on the subject climbing stairs; Gowers' maneuver score was based on the subject lying down on the floor, then rising from the floor to get to a standing position; Chair score was based on the subject arising from a sitting position in a chair to a standing position. GSGC total score was the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).

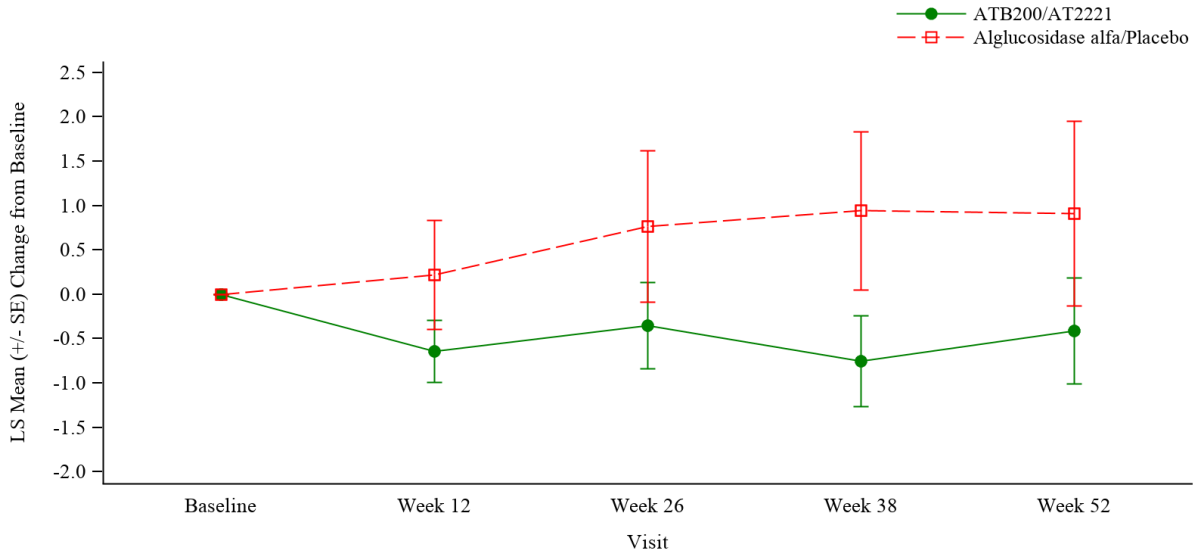
[a] Baseline was the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.

[b] All estimates were obtained from the ANCOVA model including terms for treatment, baseline GSGC total score, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.8.1.1.a1.b1, Table 14.2.8.2.1.a1.b1, and Table 14.2.1.1.1.a1.b1

外れ値の被験者を除いた ERT 未治療被験者集団において、GSGC のうち、測定時間が規定された検査のスコアは、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群が良好であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.9.1.a1.b1 and Table 14.2.9.2.a1.b1）。

図 2.7.3-26　　GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）の推移（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; ERT = enzyme replacement therapy; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT = Intent-to-Treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; SE = standard error
Note: Gait score was based on the 10-m walk test; Stairs score was based on the subject climbing stairs; Gowers' maneuver score was based on the subject lying down on the floor, then rising from the floor to get to a standing position; Chair score was based on the subject arising from a sitting position in a chair to a standing position. GSGC total score was the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).
Note: LS mean and SE were obtained from the ANCOVA model.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.5.1.a1.b1

なお、外れ値の被験者を含めた ERT 未治療被験者集団における GSGC 合計スコアの結果を Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.8.1.1.a1, Table 14.2.8.2.1.a1, Table 14.2.1.1.1.a1 及び Figure 14.2.5.1.a1 に示す。

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

表 2.7.3-34 及び図 2.7.3-27 に、外れ値の被験者を除いた ITT 集団における主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の複数の副次評価項目（運動機能、肺機能、筋力、及び PRO）並びにバイオマーカーの評価項目（Hex4 及び CK）に関するすべての結果を要約し、各評価項目について、各投与群内で Week 52 でのベースラインからの変化量に対する標準化エフェクトサイズを示す。図 2.7.3-27 に示すように、評価項目の大半は、Week 52 で改善（バーが 0 より上であることで示される）が認められ、ALGLU/プラセボに比べて本併用でより改善する（黄色のバーよりも青色のバーが高いことで示される）傾向が認められた。本併用では多数のパラメータ［6MWD、6MWD（予測値に対する%）、下肢 MMT、上肢 MMT、総合 MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、CK、及び Hex4］でベースラインからの統計学的に有意な改善［値の増加が改善を示すパラメータについては 95%信頼区間（CI）の下限が 0 を超える場合。値の減

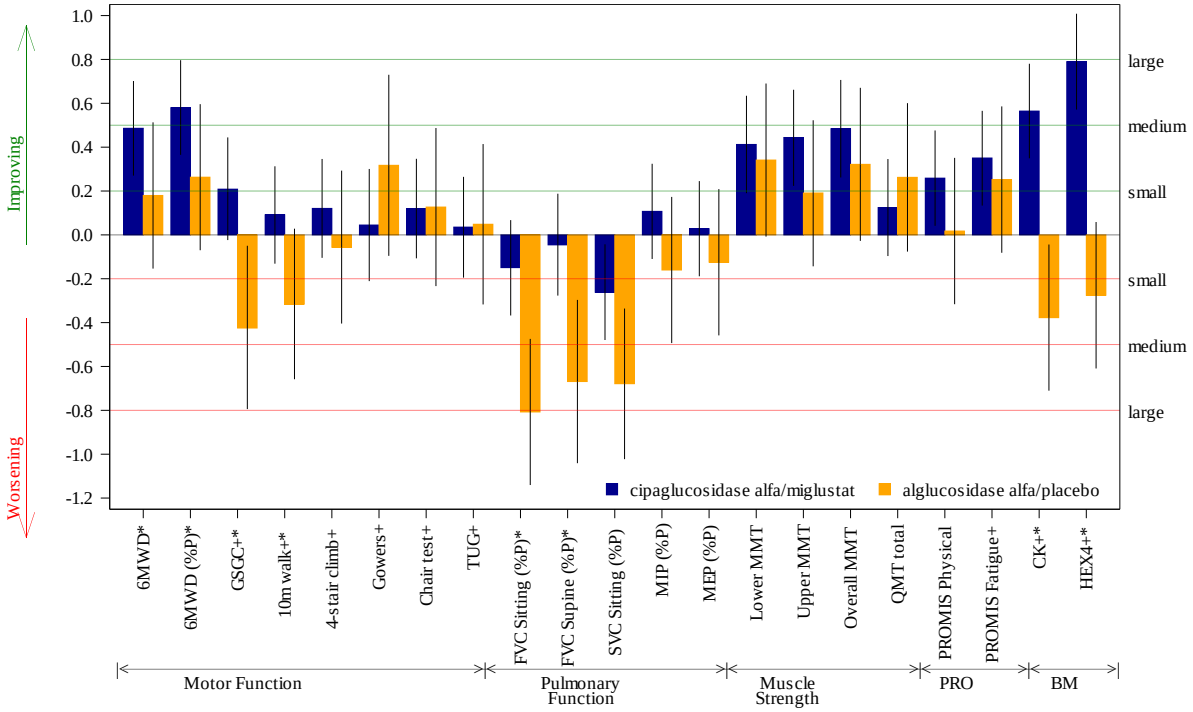
少が改善を示すパラメータについては 95% CI の上限が 0 未満の場合］が認められ、統計学的に有意な悪化が認められたのは、座位肺活量（SVC）（予測値に対する%）のみであった。対照的に、ALGLU/プラセボでは、いずれのパラメータについてもベースラインからの統計学的に有意な改善は認められず、統計学的に有意な悪化が認められたのは、GSGC、座位 FVC（予測値に対する%）、仰臥位 FVC（予測値に対する%）、座位 SVC（予測値に対する%）、及び CK であった。

表 2.7.3-34　　注目すべき評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験

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

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

図 2.7.3-27　　全評価項目の要約（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験



Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; BM = biomarkers; CFBL = change from baseline; CI = confidence interval; CK = creatine kinase; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; Hex4 = hexose tetrasaccharide; ITT = Intent-to-Treat; MEP = maximum expiratory pressure; MIP = maximal inspiratory pressure; MMT = manual muscle testing; P = predicted; PRO = patient-reported outcomes; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; QMT = quantitative muscle testing; SVC = slow vital capacity; TUG = Timed Up and Go
Note: The original mean CFBL values and 95% CIs were scaled by dividing each value by the standard deviation to get the standardized effect sizes and 95% CIs, and then plotted.
Note: A plot from the standardized mean value to the zero line is indicated by a solid bar; the error bars (standardized 95% CIs) are plotted by a black line.
Note: Results were reversed before plotting to reflect the fact that negative CFBL values indicate improvement.
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.b1, Table 14.2.2.4.1.b1, Table 14.2.1.1.1.b1, Table 14.2.8.1.1.b1, Table 14.2.9.1.b1, Table 14.2.1.1.2.b1, Table 14.2.9.2.b1, Table 14.2.3.1.1.b1, Table 14.2.3.1.4.b1, Table 14.2.13.1.b1, Table 14.2.4.1.1.b1, Table 14.2.10.1.b1, Table 14.2.6.1.1.b1, Table 14.2.7.1.1.b1, Table 14.4.1.1.b1, and Table 14.4.1.2.b1

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

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

らの解析では、実際の評価時点を用いた MMRM 法を用いた（Section 2.2.3.8.1, Section 2.2.3.8.2）。これらの解析の結果は EU Summary of Product Characteristics（SmPC）に示されている。

2.2.3.8.1　　ITT 集団を対象とした MMRM 解析

6MWD については、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団を対象に、実際の評価時点を用いた MMRM モデルにより解析した。具体的には、本解析では従属変数をベースラインからの変化量とし、独立変数には、カテゴリ変数の固定効果として投与群、ERT 治療歴及び性別、さらに連続変数の固定共変量として評価時点（日数）、ベースラインの 6MWD、ベースラインの年齢、ベースラインの体重、ベースラインの身長、及び投与群と評価時期の交互作用を含めた。被験者のランダム切片もモデルに含めた。表 2.7.3-35 に各投与群の Week 52 でのベースラインからの変化量及び投与群間差として、Day 364 での最小二乗平均値とその 95% CI を推定した結果を要約する。6MWD は、本併用でベースラインから有意に改善し、ALGLU/プラセボに比べてより改善したが、統計学的に有意な差は認められなかった。Week 52 でのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、本併用群では 20.0 m、ALGLU/プラセボ群では 8.3 m であった。最小二乗平均値の群間差は 11.7 m であった。

表 2.7.3-35　　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく 6MWD の結果の要約（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験

Endpoint	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat LS Mean (95% CI)	Alglucosidase Alfa/Placebo LS Mean (95% CI)	LS Mean Treatment Difference [a]	95% CI of Difference [b]
CHG to week 52 in 6MWD	20.0 (13.1, 26.9)	8.3 (-2.2, 18.8)	11.7	(-1.0, 24.4)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures

[a] difference = cipaglucosidase alfa/miglustat – alglucosidase alfa/placebo

[b] MMRM model is used for the analysis based on the ITT-OBS population. The model includes terms for treatment, assessment time, treatment by assessment time interaction, baseline 6MWD value, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT-status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender.

Source: Module 5.3.5.1, Study ATB200-03 Additional Analyses, Table 124.c.i.1

重要な副次評価項目［座位 FVC（予測値に対する%）、MMT 下肢スコア、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC 合計スコア］についても、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団を対象に、実際の評価時点を用いた MMRM モデルにより解析した。表 2.7.3-36 に、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団における 5 つの重要な副次評価項目の結果を要約する。FVC（予測値に対する%）については、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団全体で、ALGLU/プラセボ群に対して本併用群で名目上統計学的に有意な差（最小二乗平均値の群間差の 95% CI に 0 が含まれない）が認められた。運動機能（MMT 及び GSGC）及び PRO［PROMIS（身体機能）及び PROMIS（疲労）］の評価を含むその他の重要な副次評価項目の結果は、数値上は ALGLU/プラセボ群よりも本併用群が良好であり、GSGC については名目上統計学的に有意な差が示され

た。MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC については、本併用でベースラインからの変化量の平均値で改善が認められた。総合すると、ポンペ病の複数の臨床的要素において一貫した結果が得られていることが、全体集団で ALGLU/プラセボと比べた本併用の臨床的なベネフィットを裏付けている。

表 2.7.3-36　　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく重要な副次評価項目の結果の要約（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験

Endpoint	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat LS Mean (95% CI)	Alglucosidase Alfa/Placebo LS Mean (95% CI)	LS Mean Treatment Difference [a]	95% CI of Difference [b]
CHG to Week 52 in sitting % predicted FVC	-1.4 (-2.5, -0.3)	-3.7 (-5.4, -2.0)	2.3	(0.2, 4.4)
CHG to Week 52 in MMT lower extremity score	1.7 (1.1, 2.4)	0.7 (-0.4, 1.7)	1.1	(-0.1, 2.3)
CHG to Week 52 in PROMIS-Physical Function total score [c]	2.2 (0.5, 3.9)	-0.3 (-2.9, 2.3)	2.5	(-0.6, 5.7)
CHG to Week 52 in PROMIS-Fatigue total score [c]	-2.0 (-3.2, -0.9)	-1.7 (-3.4, 0.0)	-0.3	(-2.4, 1.8)
CHG to Week 52 in GSGC total score	-0.7 (-1.2, -0.2)	0.8 (0.0, 1.5)	-1.5	(-2.4, -0.6)

Abbreviations: CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; MMT = manual muscle testing; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System

[a] difference = cipaglucosidase alfa/miglustat – alglucosidase alfa/placebo. For both PROMIS-Fatigue and GSGC, decrease indicates improvement.

[b] MMRM model is used for the analysis of the key secondary endpoints based on the ITT-OBS Population. The model includes terms for treatment, assessment time, treatment by assessment time interaction, baseline of response variable, age, height, weight (all as continuous covariates), ERT-status (ERT-naïve versus ERT-experienced), and gender.

[c] The total score was calculated by summing scores (1 to 5) across all items.

Source: Module 5.3.5.1, Study ATB200-03 Additional Analyses, Table 126

2.2.3.8.2　　ERT 治療歴別の MMRM 解析

前述と同じモデルにより、ERT 治療歴別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析も実施した。表 2.7.3-37 に、ITT-OBS 集団における ERT 既治療被験者集団での主要評価項目及び 5 つの重要な副次評価項目の結果を要約する。ERT 既治療被験者集団では、主要評価項目である 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量について、本併用群ではベースラインから有意な改善がみられ、ALGLU/プラセボ群と比べて名目上統計学的に有意（最小二乗平均値の群間差の 95% CI に 0 が含まれない）かつ臨床的に意味のある改善が認められた。同様に、最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）については、本併用群では ALGLU/プラセボ群と比べ、名目上統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。筋力、運動機能（下肢 MMT 及び GSGC）、及び PRO［PROMIS（身体機能）及び PROMIS（疲労）］の評価を含むその他の重要な副次評価項目の結果は、数値上は ALGLU/プラセボよりも本併用が良好であり、

GSGC については名目上統計学的に有意な差が示された。MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）、及び GSGC については、本併用でベースラインからの変化量の平均値で改善が認められた。総合すると、ポンペ病の臨床症状の複数の要素において一貫した結果が得られていることが、ERT 既治療被験者集団で ALGLU/プラセボと比べた本併用の臨床的なベネフィットを裏付けている。

表 2.7.3-37　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約（ITT-OBS 集団）－ERT 既治療被験者－ATB200-03 試験

Level Endpoint	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat LS Mean (95% CI)	Alglucosidase Alfa/Placebo LS Mean (95% CI)	LS Mean Treatment Difference [a]	95% CI of Difference [b]
Primary endpoint				
CHG to Week 52 in 6MWD	15.8 (8.3, 23.4)	0.9 (-10.2, 12.1)	14.9	(1.2, 28.6)
Key secondary endpoints				
CHG to Week 52 in sitting % predicted FVC	-0.2 (-1.5, 1.1)	-3.8 (-5.7, -1.9)	3.6	(1.3, 5.9)
CHG to Week 52 in MMT lower extremity score	1.8 (1.0, 2.6)	0.9 (-0.3, 2.1)	0.9	(-0.6, 2.3)
CHG to Week 52 in PROMIS-Physical Function total score [c]	2.0 (-0.0, 4.0)	-1.6 (-4.5, 1.4)	3.5	(-0.1, 7.1)
CHG to Week 52 in PROMIS-Fatigue total score [c]	-1.9 (-3.2, -0.6)	-0.7 (-2.6, 1.2)	-1.2	(-3.5, 1.1)
CHG to Week 52 in GSGC total score	-0.7 (-1.3, -0.1)	0.5 (-0.4, 1.4)	-1.2	(-2.2, -0.1)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; MMT = manual muscle testing; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System

[a] difference = cipaglucosidase alfa/miglustat – alglucosidase alfa/placebo. For both PROMIS-Fatigue and GSGC, decrease indicates improvement.

[b] MMRM model is used for the analysis of the primary and key secondary endpoints based on the ITT-OBS Population. The model includes terms for treatment, assessment time, treatment by assessment time interaction, baseline of response variable, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

[c] The total score was calculated by summing scores (1 to 5) across all items.

Source: Module 5.3.5.1, Study ATB200-03 Additional Analyses, Table 127

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

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

表 2.7.3-38 に、外れ値の被験者を除いた ITT-OBS 集団における ERT 未治療被験者集団での主要評価項目及び 5 つの重要な副次評価項目の結果を要約する。主要評価項目である 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量について、いずれの投与群でも臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められ、数値上良好であるのは ALGLU/プラセボ群であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.2.1.1.a1.b1）。ERT 未治療被験者集団では、少ない被験者数とベースラインからの経時的変化量が線形であると仮定したモデルに起因して共変量に不均衡が生じ、不安定な推定値となる。この不安定な推定値が ERT 未治療被験者集団を対象とした MMRM 解析の解釈の可否に影響を与える可能性が高い。したがって、本集団で 6MWD を評価するための第一の方法は、共変量の調整を行わない解析（ベースラインからの未調整平均変化量など）とすべきであると考える。

表 2.7.3-38　MMRM モデル（実際の評価時点）に基づく主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する結果の要約（ITT-OBS 集団、外れ値の被験者を除く）－ERT 未治療被験者集団－ATB200-03 試験

Level Endpoint	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat LS Mean (95% CI)	Alglucosidase Alfa/Placebo LS Mean (95% CI)	LS Mean Treatment Difference [a]	95% CI of Difference [b]
Primary endpoint				
CHG to Week 52 in 6MWD	28.5 (12.4, 44.7)	52.7 (23.2, 82.3)	-24.2	(-60.0, 11.7)
Key secondary endpoints				
CHG to Week 52 in sitting % predicted FVC	-5.2 (-7.5, -2.9)	-2.4 (-6.7, 1.8)	-2.8	(-7.8, 2.3)
CHG to Week 52 in MMT lower extremity score	1.4 (0.4, 2.5)	-0.0 (-1.9, 1.9)	1.5	(-0.8, 3.7)
CHG to Week 52 in PROMIS-Physical Function total score [c]	2.6 (-1.0, 6.3)	5.8 (-0.9, 12.4)	-3.1	(-11.2, 4.9)
CHG to Week 52 in PROMIS-Fatigue total score [c]	-3.0 (-5.7, -0.2)	-4.9 (-9.9, 0.0)	2.0	(-4.1, 8.0)
CHG to Week 52 in GSGC total score	-0.6 (-1.6, 0.4)	1.3 (-0.4, 3.1)	-1.9	(-4.1, 0.2)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair test; ITT-OBS = Intent-to-Treat Population that includes all available, observed data without any missing data imputation at Week 52; LS = least squares; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; MMT = manual muscle testing; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System

[a] difference = cipaglucosidase alfa/miglustat – alglucosidase alfa/placebo. For both PROMIS-Fatigue and GSGC, decrease indicates improvement.

[b] MMRM model is used for the analysis of the primary and key secondary endpoints based on ITT-OBS Population. The model includes terms for treatment, assessment time, treatment by assessment time interaction, baseline of response variable, age, height, weight (all as continuous covariates), and gender.

[c] The total score was calculated by summing scores (1 to 5) across all items.

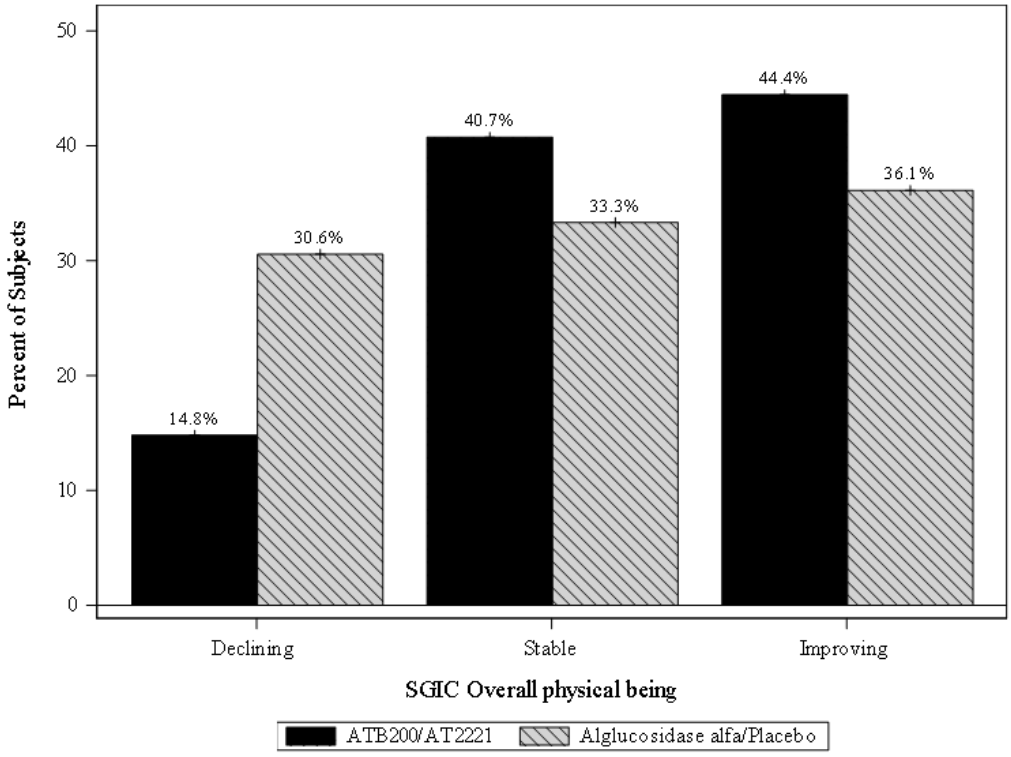
Source: Module 5.3.5.1, Study ATB200-03 Additional Analyses, Table 127

2.2.3.9　患者報告アウトカム及び医師による全般改善度の印象評価－ATB200-03 試験

その他の PRO として、PROMIS（呼吸困難）、PROMIS（上肢）、R-PAct、EuroQol 5-dimensions 5-levels（EQ-5D-5L）、及び SGIC を評価した。PGIC も評価した。PROMIS、R-PAct、及び EQ-5D-5L の結果では、いずれの投与群でも同程度の改善が認められた。SGIC 及び PGIC は、本併用群では一貫して ALGLU/プラセボ群より改善していた（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.6.1.b1, Figure 14.2.6.2.b1, and Figure 14.2.6.3.b1）。

異なる 8 つの SGIC 項目（全体的な身体の健康、呼吸努力、筋力、筋機能、移動能力、日常生活動作、活力の程度、及び筋肉痛の程度）を評価した。全体集団では、これらの領域すべてにおいて、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で改善した被験者の割合が高く、悪化した割合が低かった。PGIC についても同様の結果が認められた。これらの尺度全体で報告されたベネフィットを代表する項目として、SGIC のうち、全体的な身体の健康の評価結果を図 2.7.3-28 に示す。

図 2.7.3-28　ベースラインと比較した SGIC における全体的な身体の健康に関する項目の Week 52 での結果（ITT 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; SGIC = Subject's Global Impression of Change
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.12.3.b1

2.2.3.10　6MWD 及び FVC（予測値に対する%）改善の臨床的意義－ATB200-03 試験

ポンペ病では、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の臨床的に意味のある変化量の反応閾値は特に確立されていないが、他の神経筋疾患や慢性呼吸器疾患、特に特発性肺線維症では多くのデータが存在する。それらのデータでは、anchor-based 及び distribution-based 手法に基づき、6MWD における 6%超（範囲 3%～11%）の増加及び FVC（予測値に対する%）における 3%超（範囲 2%～6%）の変化は臨床的に意味があると考えられている。したがって、これらの反応閾値を ATB200-03 試験データの解析に用いた（Schrover et al. 2017; du Bois et al. 2011; Baschung Pfister et al. 2018; Lachmann and Schoser 2013）。

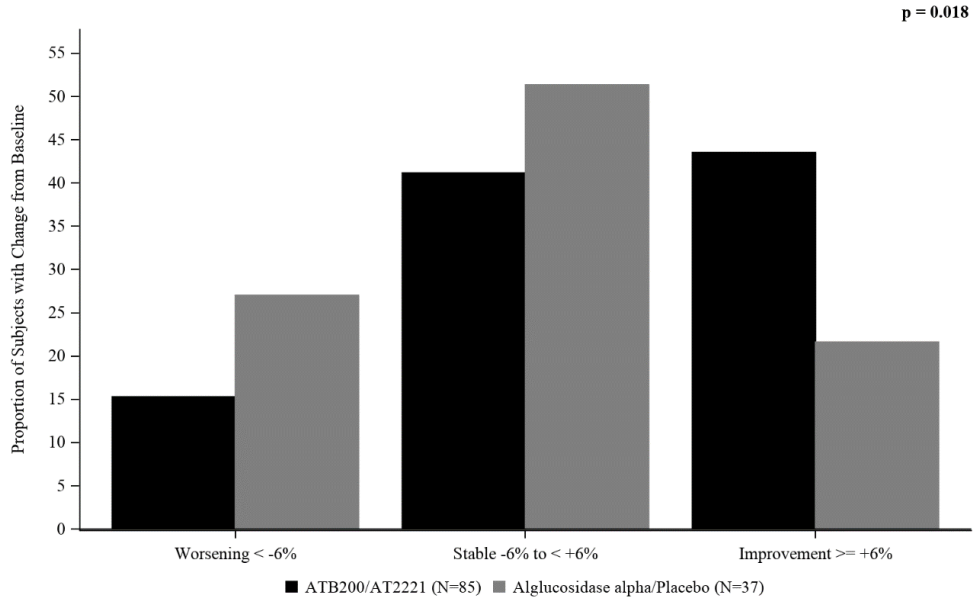
なお、外れ値の被験者が結果の解釈に与える影響を考慮し、以下では外れ値の被験者を除いた解析結果を用いて臨床的意義を考察した。

本併用群で Week 52 で認められた 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の結果（LOCF）は、臨床的に意味のある改善を示すものであった。全体集団の 6MWD の平均値（LOCF）は、本併用群で 20.8 m の改善がみられ、これはベースラインの平均値である 358 m から約 6%増加しており、臨床的に意味のある改善であった。一方、ALGLU/プラセボ群での 7.2 m の改善は、この反応閾値に満たなかった（表 2.7.3-13）。FVC（予測値に対する%）（平均値）については、ALGLU/プラセボ群と比較して、本併用群で 3.0%高い結果が得られ、これは臨床的に意味のある群間差を示すものであり、ALGLU をプラセボと比較したピボタルな無作為化比較試験で認められた臨床的に意味のある改善と同程度であった（表 2.7.3-14）（van der Ploeg et al. 2010）。

このような群レベルでの解析の臨床的意義は、6MWD、FVC（予測値に対する%）、及び MMT 下肢スコアを用いた事前に規定した被験者単位の複合的なレスポンダー解析によってさらに支持された。この解析では、上述の医学論文に基づき、6MWD、FVC（予測値に対する%）、及び MMT 下肢スコアの臨床的に意味のある反応閾値としてそれぞれ±6%、±3%、及び±7%を用いた。この事前に規定した解析から、全体集団で、上記 3 つの評価項目いずれについても本併用群では臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低いことが示され、全体として ALGLU/プラセボに比べて本併用の結果は良好であった（p=0.012、外れ値の被験者を除く）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.14.2.b1）。

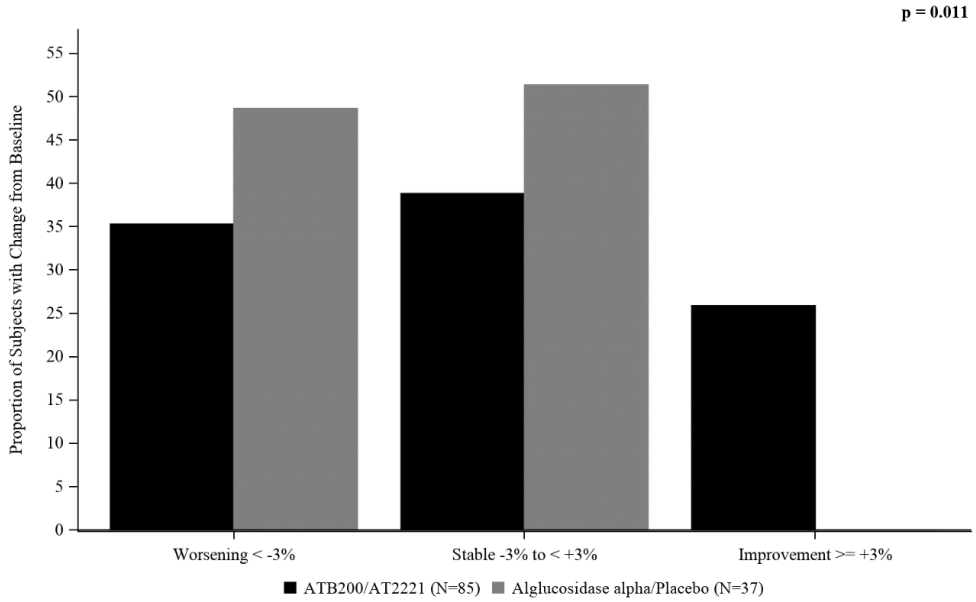
事前に規定した解析として、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）ともに臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合を比較したところ、その割合は本併用群で有意に高かった（p=0.041、外れ値の被験者を除く）（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.2.14.1.b1）。さらに、6MWD には±6%、FVC（予測値に対する%）には±3%の反応閾値を用い、評価項目ごと又は両評価項目を合わせて、被験者単位の事後解析を実施した（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Section 11.5.3.2.3）。これらの解析から、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低かった［6MWD：p=0.018（図 2.7.3-29）、FVC（予測値に対する%）：p=0.011（図 2.7.3-30）、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の両者：p=0.002（図 2.7.3-31）、いずれも外れ値の被験者を除く］。

図 2.7.3-29　6MWD（m）の Week 52 でのベースラインからの変化量を反応閾値で分類した被験者の割合（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験



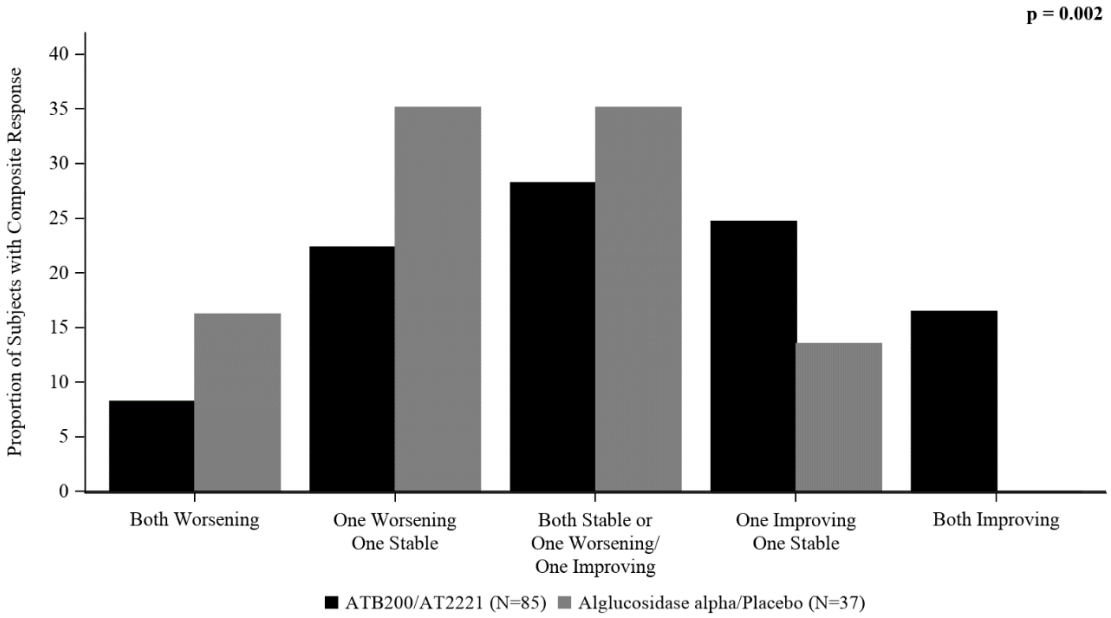
Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; N = number of subjects
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.2.3.b1

図 2.7.3-30　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量を反応閾値で分類した被験者の割合（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; N = number of subjects
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.3.4.b1

図 2.7.3-31　　6MWD と座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量を反応閾値で分類した結果を統合した被験者の割合（ITT-LOCF 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-03 試験



Abbreviations: AT2221 = miglustat; ATB200 = cipaglucosidase alfa; N = number of subjects
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.9.1.b1

さらに感度分析を実施したところ、一連の反応閾値（例、6MWD ±30 m、±20 m、±10 m、FVC（予測値に対する%） ±9%、±6%、±3%）を通して、本併用群では ALGLU/プラセボ群に比べて臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合が低いことが示された（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Figure 14.2.2.2.b1 and Figure 14.2.3.3.b1）。

2.2.3.11　　日本人集団における結果－ATB200-03 試験

日本人集団で得られた結果を全体集団と比較した。日本人集団における結果は Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis に示す。

2.2.3.11.1　　日本人集団の内訳及び曝露状況－ATB200-03 試験

ATB200-03 試験には、日本人被験者 6 例（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例）が組み入れられ、全例が完了し、ATB200-07 試験に移行した（Module 5.3.5.2, ATB200-07 Additional analysis, Table 14.1.1.1-J）。

ATB200-03 試験での曝露期間は全体集団と日本人集団で同程度であった。

曝露期間の平均値（SD）は本併用群で 12.0（0.02）ヵ月、ALGLU/プラセボ群で 12.0（0.02）ヵ月であり、最大値はそれぞれ 12.0 ヵ月及び 12.1 ヵ月であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.1.6.1）。

2.2.3.11.2　　日本人集団の人口統計学的特性－ATB200-03 試験

日本人被験者数は非常に少ないため、人口統計学的特性は投与群間でばらつきが認められた。本併用群の 2 例（100%）はいずれも男性であったが、ALGLU/プラセボ群では、男性 2 例（50%）及び女性 2 例（50%）であった。本併用群は ALGLU/プラセボ群に比べて、年齢は低く、身長は高く、体重は軽かった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.1.3.1, Table 14.1.3.2 and Table 14.1.3.3）。

日本人被験者はいずれも ERT 既治療であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.1.3.2）。

2.2.3.11.3　　日本人集団における有効性の結果－ATB200-03 試験

日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから想定されたばらつきはあるものの、全体集団（ITT 集団及び外れ値の被験者を除く ITT 集団）の結果とおおむね一致していた。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は、投与群及び来院別に平均値、SD（該当する場合）、中央値、第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）、最小値及び最大値を要約し、個々の日本人被験者データも示した。さらに、日本人集団と全体集団の比較のため、ITT 集団の投与群及び来院別にベースラインからの変化量の平均値の 95%CI を示した。ATB200-03 試験に組み入れられた日本人被験者数が非常に少なく（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例）、その評価結果はばらつきが大きいことから、全体集団と日本人集団の結果を統計学的に直接比較することは適切ではない。そのため、全体集団と日本人集団の結果を比較するため、以下の 2 種類の比較を行うことが適切であると考える。

1) 個々の被験者で確認されたベースラインからの変化量の結果が、ITT 集団における各投与群の変化量の平均値の 95%CI を下回る、上回る、又はその範囲内であるか（すなわち、ITT 集団と一貫しているか）を比較評価する。
2) 加えて、6MWD、座位 FVC（予測値に対する%）及び MMT 下肢スコアについては、事前に規定された反応閾値を用いて Week 52 のレスポンダー解析を実施した。これらの反応閾値をカットオフ値として使用し、各被験者の悪化／安定／改善を判定した。
   6MWD は個々の変化として、ベースラインからの変化率が<−6%の場合を悪化、−6%≤～<6%の場合を安定、6%≤の場合を改善とした。座位 FVC（予測値に対する%）は個々の変化として、ベースラインからの変化量が＜−3%の場合を悪化、−3%≤～<3%の場合を安定、3%≤の場合を改善とした。MMT 下肢スコアは個々の変化として、ベースラインからの変化率が<−7%の場合を悪化、−7%≤～<7%の場合を安定、7%≤の場合を改善とした。なお、その他の評価項目については、カットオフ値を設定していない。

2.2.3.11.3.1　　日本人集団における主要評価項目 Week 52 での 6MWD

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

表 2.7.3-39 に日本人集団における来院別の 6MWD（m）の変化量の要約を示す。

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

Week 52 のレスポンダー解析においては、本併用群では 1 例が安定、もう 1 例が改善であった。ALGLU/プラセボ群では 1 例が悪化（ベースラインからの変化率として−9.6%）、2 例が安定、1 例が改善であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.2.1.1.b2）。

表 2.7.3-39　　6MWD（m）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験

		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	Visit	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Absolute Value	Baseline	299.5	384.5	342.00 (60.104) 342.00 (299.50, 384.50) 299.5, 384.5		123	260	312.7	345.5	260.30 (98.075) 286.35 (191.50, 329.10) 123.0, 345.5	
	Week 12	295	440	367.50 (102.530) 367.50 (295.00, 440.00) 295.0, 440.0		139.4	263.9	343	284	257.58 (85.637) 273.95 (201.65, 313.50) 139.4, 343.0	
	Week 26	307.3	403	355.15 (67.670) 355.15 (307.30, 403.00) 307.3, 403.0		156.7	270.9	329.7	300	264.33 (75.659) 285.45 (213.80, 314.85) 156.7, 329.7	
	Week 38	294.4	552	423.20 (182.151) 423.20 (294.40, 552.00) 294.4, 552.0		160	260	314	320	263.50 (74.088) 287.00 (210.00, 317.00) 160.0, 320.0	
	Week 52-Observed	301.3	558	429.65 (181.514) 429.65 (301.30, 558.00) 301.3, 558.0		157.7	247.6	330.05	312.5	261.96 (78.032) 280.05 (202.65, 321.28) 157.7, 330.1	
CHG	Week 12	-4.5	55.5	25.50 (42.426) 25.50 (-4.50, 55.50) -4.5, 55.5	83 (7.76, 18.65)	16.4	3.9	30.3	-61.5	-2.73 (40.640) 10.15 (-28.80, 23.35) -61.5, 30.3	38 (1.04, 15.92)
	Week 26	7.8	18.5	13.15 (7.566) 13.15 (7.80, 18.50) 7.8, 18.5	73 (9.80, 25.08)	33.7	10.9	17	-45.5	4.02 (34.395) 13.95 (-17.30, 25.35) -45.5, 33.7	35 (1.11, 24.45)

Visit	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Week 38	-5.1	167.5	81.20 (122.047) 81.20 (-5.10, 167.50) -5.1, 167.5	78 (8.08, 24.67)	37	0	1.3	-25.5	3.20 (25.690) 0.65 (-12.75, 19.15) -25.5, 37.0	36 (-0.46, 38.65)
Week 52-Observed	1.8	173.5	87.65 (121.410) 87.65 (1.80, 173.50) 1.8, 173.5	81 (11.22, 29.91)	34.7	-12.4	17.35	-33	1.66 (30.204) 2.47 (-22.70, 26.02) -33.0, 34.7	37 (-5.84, 40.64)

6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline.
Baseline is the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.
[a]: the number of subjects (N) and 95% CI for the mean change from baseline in the treatment group for the overall population
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.2.1.1

2.2.3.11.3.2　　日本人集団における座位 FVC（予測値に対する%）

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

表 2.7.3-40 に日本人集団における来院別の座位 FVC（予測値に対する%）の変化量の要約を示す。

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

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

表 2.7.3-40　　座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験

		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	Visit	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Absolute Value	Baseline	56	79.5	67.75 (16.617) 67.75 (56.00, 79.50) 56.0, 79.5		80.5	38	53	58.5	57.50 (17.612) 55.75 (45.50, 69.50) 38.0, 80.5	
	Week 12	59	79	69.00 (14.142) 69.00 (59.00, 79.00) 59.0, 79.0		79	41	50	53	55.75 (16.317) 51.50 (45.50, 66.00) 41.0, 79.0	
	Week 26	64	77	70.50 (9.192) 70.50 (64.00, 77.00) 64.0, 77.0		77	41	41	56	53.75 (17.037) 48.50 (41.00, 66.50) 41.0, 77.0	
	Week 38	60	78	69.00 (12.728) 69.00 (60.00, 78.00) 60.0, 78.0		78	38	43	55	53.50 (17.823) 49.00 (40.50, 66.50) 38.0, 78.0	
	Week 52-Observed	63	81	72.00 (12.728) 72.00 (63.00, 81.00) 63.0, 81.0		76	40	46	53	53.75 (15.756) 49.50 (43.00, 64.50) 40.0, 76.0	
CHG	Week 12	3	-0.5	1.25 (2.475) 1.25 (-0.50, 3.00) -0.5, 3.0	81 (-0.64, 1.78)	-1.5	3	-3	-5.5	-1.75 (3.571) -2.25 (-4.25, 0.75) -5.5, 3.0	38 (-2.34, 0.53)
	Week 26	8	-2.5	2.75 (7.425) 2.75 (-2.50, 8.00) -2.5, 8.0	72 (-1.94, 0.80)	-3.5	3	-12	-2.5	-3.75 (6.198) -3.00 (-7.75, 0.25) -12.0, 3.0	33 (-4.61, -0.54)

Visit	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Week 38	4	-1.5	1.25 (3.889) 1.25 (-1.50, 4.00) -1.5, 4.0	71 (-2.21, 0.39)	-2.5	0	-10	-3.5	-4.00 (4.262) -3.00 (-6.75, -1.25) -10.0, 0.0	33 (-3.79, 0.45)
Week 52-Observed	7	1.5	4.25 (3.889) 4.25 (1.50, 7.00) 1.5, 7.0	74 (-2.61, 0.32)	-4.5	2	-7	-5.5	-3.75 (3.969) -5.00 (-6.25, -1.25) -7.0, 2.0	33 (-5.07, -1.51)

FVC = forced vital capacity; CHG = change from baseline.
Baseline is the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date.
[a]: the number of subjects (N) and 95% CI for the mean change from baseline in the treatment group for the overall population
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.3.1.1

2.2.3.11.3.3　　日本人集団における MMT 下肢スコアーATB200-03 試験

日本人集団における MMT 下肢スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値（SD）は、本併用群では−3.0（2.83）であり、ALGLU/プラセボ群では 0.50（0.58）であった。

表 2.7.3-41 に日本人集団における来院別の MMT 下肢スコアの変化量の要約を示す。

試験期間を通して、本併用群の被験者の結果はおおむね全体集団の 95%CI を下回った。ALGLU/プラセボ群の被験者の結果はおおむね全体集団の 95%CI の範囲内であったが、1 例の結果は全体集団の 95%CI の範囲内又は下回った。

Week 52 のレスポンダー解析においては、本併用群では 1 例が悪化（ベースラインからの変化率として−16.7%）、もう 1 例が安定であった。ALGLU/プラセボ群では 4 例とも安定であった（Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.4.1.1.b2）。

表 2.7.3-41 MMT 下肢スコアの Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験

		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	Visit	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Absolute Value	Baseline	30	24	27.00 (4.243) 27.00 (24.00, 30.00) 24.0, 30.0		18	27	40	17	25.50 (10.661) 22.50 (17.50, 33.50) 17.0, 40.0	
	Week 12	24	24	24.00 (0.000) 24.00 (24.00, 24.00) 24.0, 24.0		18	28	40	17	25.75 (10.720) 23.00 (17.50, 34.00) 17.0, 40.0	
	Week 26	26	25	25.50 (0.707) 25.50 (25.00, 26.00) 25.0, 26.0		16	23	40	21	25.00 (10.424) 22.00 (18.50, 31.50) 16.0, 40.0	
	Week 38	26	24	25.00 (1.414) 25.00 (24.00, 26.00) 24.0, 26.0		18	26	40	18	25.50 (10.376) 22.00 (18.00, 33.00) 18.0, 40.0	
	Week 52-Observed	25	23	24.00 (1.414) 24.00 (23.00, 25.00) 23.0, 25.0		19	28	40	17	26.00 (10.488) 23.50 (18.00, 34.00) 17.0, 40.0	
CHG	Week 12	-6	0	-3.00 (4.243) -3.00 (-6.00, 0.00) -6.0, 0.0	73 (0.09, 1.46)	0	1	0	0	0.25 (0.500) 0.00 (0.00, 0.50) 0.0, 1.0	35 (-0.40, 1.37)
	Week 26	-4	1	-1.50 (3.536) -1.50 (-4.00, 1.00) -4.0, 1.0	68 (0.69, 2.11)	-2	-4	0	4	-0.50 (3.416) -1.00 (-3.00, 2.00) -4.0, 4.0	31 (-0.55, 1.58)

Visit	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat [redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	Alglucosidase Alfa/Placebo [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Week 38	-4	0	-2.00 (2.828) -2.00 (-4.00, 0.00) -4.0, 0.0	72 (0.88, 2.47)	0	-1	0	1	0.00 (0.816) 0.00 (-0.50, 0.50) -1.0, 1.0	33 (-0.38, 1.59)
Week 52-Observed	-5	-1	-3.00 (2.828) -3.00 (-5.00, -1.00) -5.0, -1.0	73 (0.69, 2.52)	1	1	0	0	0.50 (0.577) 0.50 (0.00, 1.00) 0.0, 1.0	33 (-0.05, 1.81)

MMT = manual muscle test; CHG = change from baseline.
The total score for the MMT lower extremity strength includes the following 8 body parts: right/left hip flexion, right/left hip abduction, right/left knee flexion, and right/left knee extension. Ranges from 0 to 40, with lower scores indicating weaker muscle strength.
If baseline scores are partially missing (missing only specific items), the missing item scores are imputed with the average of all non-missing values for the specific items (from both treatment groups combined). The item scores (both observed and imputed) are then summed up as the baseline total score.
If baseline scores are completely missing, baseline total score is imputed with the average of all observed baseline total scores (from both treatment groups combined), provided there is at least one post-baseline total score. Item scores are not imputed in this case.
Baseline is the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
[a]: the number of subjects (N) and 95% CI for the mean change from baseline in the treatment group for the overall population
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.4.1.1

2.2.3.11.3.4　　日本人集団における Week 26 での 6MWD

全体集団と同様、日本人集団における Week 26 での結果は Week 52 での結果とおおむね一致していた（表 2.7.3-39）。

2.2.3.11.3.5　　日本人集団における PROMIS（身体機能）

日本人集団における PROMIS（身体機能）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値（SD）は、本併用群では 12.0（7.07）であり、ALGLU/プラセボ群は−11.3（13.00）であった。

表 2.7.3-42 に日本人集団における来院別の PROMIS（身体機能）合計スコアの変化量の要約を示す。

PROMIS（身体機能）については、スコアが高いほど、また変化量がプラスであるほど良好であり、疾患の影響が少ないことを示す。試験期間を通して、本併用群の被験者の結果は一貫して全体集団の 95%CI を上回った。ALGLU/プラセボ群では、3 例の結果は一貫して全体集団の 95%CI を下回ったが、1 例の結果は全体集団の 95%CI の範囲内又は下回った。

表 2.7.3-42　PROMIS（身体機能 20 項目短縮版）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験

		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	Visit	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Absolute Value	Baseline	67	67	67.00 (0.000) 67.00 (67.00, 67.00) 67.0, 67.0		67	67	67	67	67.00 (0.000) 67.00 (67.00, 67.00) 67.0, 67.0	
	Week 12	78	76	77.00 (1.414) 77.00 (76.00, 78.00) 76.0, 78.0		59	56	66	56	59.25 (4.717) 57.50 (56.00, 62.50) 56.0, 66.0	
	Week 26	77	83	80.00 (4.243) 80.00 (77.00, 83.00) 77.0, 83.0		71	49	57	64	60.25 (9.430) 60.50 (53.00, 67.50) 49.0, 71.0	
	Week 38	75	82	78.50 (4.950) 78.50 (75.00, 82.00) 75.0, 82.0		58	45	62	47	53.00 (8.287) 52.50 (46.00, 60.00) 45.0, 62.0	
	Week 52-Observed	74	84	79.00 (7.071) 79.00 (74.00, 84.00) 74.0, 84.0		67	37	59	60	55.75 (12.997) 59.50 (48.00, 63.50) 37.0, 67.0	
CHG	Week 12	11	9	10.00 (1.414) 10.00 (9.00, 11.00) 9.0, 11.0	80 (0.40, 3.59)	-8	-11	-1	-11	-7.75 (4.717) -9.50 (-11.00, -4.50) -11.0, -1.0	37 (-0.71, 4.87)

Visit	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Week 26	10	16	13.00 (4.243) 13.00 (10.00, 16.00) 10.0, 16.0	74 (0.88, 4.41)	4	-18	-10	-3	-6.75 (9.430) -6.50 (-14.00, 0.50) -18.0, 4.0	35 (-1.84, 4.69)
Week 38	8	15	11.50 (4.950) 11.50 (8.00, 15.00) 8.0, 15.0	77 (0.32, 4.33)	-9	-22	-5	-20	-14.00 (8.287) -14.50 (-21.00, -7.00) -22.0, -5.0	36 (-3.73, 3.34)
Week 52-Observed	7	17	12.00 (7.071) 12.00 (7.00, 17.00) 7.0, 17.0	80 (0.53, 3.85)	0	-30	-8	-7	-11.25 (12.997) -7.50 (-19.00, -3.50) -30.0, 0.0	37 (-2.97, 4.59)

PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; CHG = change from baseline.
The total score ranges from 20 to 100, with higher score indicating less impact on physical function, and it is calculated by summing up scores (1 to 5) across all 20 items.
If baseline scores are partially missing (missing only specific items), the missing item scores are imputed with the average of all non-missing values for the specific items (from both treatment groups combined). The item scores (both observed and imputed) are then summed up as the baseline total score.
If baseline scores are completely missing, baseline total score is imputed with the average of all observed baseline total scores (from both treatment groups combined), provided there is at least one post-baseline total score. Item scores are not imputed in this case.
If post-baseline scores are partially missing but >= 50% of items are available, the total score is calculated as the average of non-missing items multiplied by the total number of items expected.
Baseline is the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
[a]: the number of subjects (N) and 95% CI for the mean change from baseline in the treatment group for the overall population
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.6.1.1

2.2.3.11.3.6　　日本人集団における PROMIS（疲労）

日本人集団における PROMIS（疲労）合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値（SD）は、本併用群では−5.0（7.07）であり、ALGLU/プラセボ群では−2.0（10.42）であった。

表 2.7.3-43 に日本人集団における来院別の PROMIS（疲労）合計スコアの変化量の要約を示す。

PROMIS（疲労）については、スコアが低いほど、また変化量がマイナスであるほど良好であり、疾患の影響が少ないことを示す。試験期間を通して、本併用群では、1 例の結果はおおむね全体集団の 95%CI を下回り（良好）、もう 1 例の結果はおおむね全体集団の 95%CI を上回った（不良）。ALGLU/プラセボ群では、1 例の結果は一貫して全体集団の 95%CI を下回り（良好）、1 例の結果は全体集団の 95%CI の範囲内又は上回った（不良）。他の 2 例の結果はおおむね全体集団の 95%CI を上回った（不良）。

表 2.7.3-43　　PROMIS（疲労 8 項目短縮版）の Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験

		Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
	Visit	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Absolute Value	Baseline	10	29	19.50 (13.435) 19.50 (10.00, 29.00) 10.0, 29.0		29	15	25	27	24.00 (6.218) 26.00 (20.00, 28.00) 15.0, 29.0	
	Week 12	15	32	23.50 (12.021) 23.50 (15.00, 32.00) 15.0, 32.0		18	23	30	38	27.25 (8.694) 26.50 (20.50, 34.00) 18.0, 38.0	
	Week 26	9	23	16.00 (9.899) 16.00 (9.00, 23.00) 9.0, 23.0		14	15	26	33	22.00 (9.129) 20.50 (14.50, 29.50) 14.0, 33.0	
	Week 38	11	24	17.50 (9.192) 17.50 (11.00, 24.00) 11.0, 24.0		15	19	24	35	23.25 (8.655) 21.50 (17.00, 29.50) 15.0, 35.0	
	Week 52-Observed	10	19	14.50 (6.364) 14.50 (10.00, 19.00) 10.0, 19.0		14	16	21	37	22.00 (10.424) 18.50 (15.00, 29.00) 14.0, 37.0	
CHG	Week 12	5	3	4.00 (1.414) 4.00 (3.00, 5.00) 3.0, 5.0	84 (-1.99, 0.57)	-11	8	5	11	3.25 (9.811) 6.50 (-3.00, 9.50) -11.0, 11.0	38 (-3.58, 0.43)

Visit	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat [redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	Alglucosidase Alfa/Placebo [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
Week 26	-1	-6	-3.50 (3.536) -3.50 (-6.00, -1.00) -6.0, -1.0	75 (-3.42, -0.63)	-15	0	1	6	-2.00 (9.055) 0.50 (-7.50, 3.50) -15.0, 6.0	35 (-3.26, 0.86)
Week 38	1	-5	-2.00 (4.243) -2.00 (-5.00, 1.00) -5.0, 1.0	78 (-2.87, 0.04)	-14	4	-1	8	-0.75 (9.570) 1.50 (-7.50, 6.00) -14.0, 8.0	36 (-4.15, 0.93)
Week 52-Observed	0	-10	-5.00 (7.071) -5.00 (-10.00, 0.00) -10.0, 0.0	80 (-3.55, -0.97)	-15	1	-4	10	-2.00 (10.424) -1.50 (-9.50, 5.50) -15.0, 10.0	37 (-4.06, 0.39)

PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; CHG = change from baseline.
The total score ranges from 8 to 40, with lower score indicating less impact by fatigue, and it is calculated by summing up scores (1 to 5) across all 8 items.
If baseline scores are partially missing (missing only specific items), the missing item scores are imputed with the average of all non-missing values for the specific items (from both treatment groups combined). The item scores (both observed and imputed) are then summed up as the baseline total score.
If baseline scores are completely missing, baseline total score is imputed with the average of all observed baseline total scores (from both treatment groups combined), provided there is at least one post-baseline total score. Item scores are not imputed in this case.
If post-baseline scores are partially missing but >= 50% of items are available, the total score is calculated as the average of non-missing items multiplied by the total number of items expected.
Baseline is the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
[a]: the number of subjects (N) and 95% CI for the mean change from baseline in the treatment group for the overall population
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.7.1.1

2.2.3.11.3.7　　日本人集団における GSGC

日本人集団における GSGC 合計スコアの Week 52 でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値（SD）は、本併用群では−5.0（not applicable）であり、ALGLU/プラセボ群では−0.5（0.71）であった。

表 2.7.3-44 に日本人集団における来院別の GSGC 合計スコアの変化量の要約を示す。

GSGC 合計スコアでは、変化量がマイナスであるほど良好であり、疾患の影響が少ないことを示す。GSGC 合計スコアは 3 例の被験者についてのみ算出した。他の被験者はデータが欠測していたため、スコアの変化量を算出することができなかった。

試験期間を通して、本併用群の 1 例の結果はおおむね全体集団の 95%CI を下回った（良好）。ALGLU/プラセボ群では、1 例の結果はおおむね全体集団の 95%CI の範囲内であったが、もう 1 例の結果はおおむね全体集団の 95%CI を上回った（不良）。

表 2.7.3-44 GSGC 合計スコアの Week 52 までの来院別のベースラインからの変化量の要約－日本人集団－ATB200-03 試験

			Cipaglucosidase Alfa/Miglustat				Alglucosidase Alfa/Placebo					
Parameter		Visit	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
GSGC Total Score	Absolute Value	Baseline		11	11.00 (-) 11.00 (11.00, 11.00) 11.0, 11.0			19	15	14	16.00 (2.646) 15.00 (14.00, 19.00) 14.0, 19.0	
		Week 12		8	8.00 (-) 8.00 (8.00, 8.00) 8.0, 8.0			19		16	17.50 (2.121) 17.50 (16.00, 19.00) 16.0, 19.0	
		Week 26		8	8.00 (-) 8.00 (8.00, 8.00) 8.0, 8.0			19		19	19.00 (0.000) 19.00 (19.00, 19.00) 19.0, 19.0	
		Week 38		12	12.00 (-) 12.00 (12.00, 12.00) 12.0, 12.0			19		17	18.00 (1.414) 18.00 (17.00, 19.00) 17.0, 19.0	
		Week 52-Observed		6	6.00 (-) 6.00 (6.00, 6.00) 6.0, 6.0			19		13	16.00 (4.243) 16.00 (13.00, 19.00) 13.0, 19.0	
GSGC Total Score	CHG	Week 12		-3	-3.00 (-) -3.00 (-3.00, -3.00) -3.0, -3.0	68 (-0.61, 0.27)		0		2	1.00 (1.414) 1.00 (0.00, 2.00) 0.0, 2.0	30 (-0.41, 0.61)
		Week 26		-3	-3.00 (-) -3.00 (-3.00, -3.00) -3.0, -3.0	58 (-1.25, -0.21)		0		5	2.50 (3.536) 2.50 (0.00, 5.00) 0.0, 5.0	27 (-0.18, 1.29)

Parameter	Visit	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat [redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])	Alglucosidase Alfa/Placebo [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	N (95% CI of Mean[a])
	Week 38		1	1.00 (-) 1.00 (1.00, 1.00) 1.0, 1.0	56 (-1.44, -0.24)		0		3	1.50 (2.121) 1.50 (0.00, 3.00) 0.0, 3.0	24 (-0.70, 1.04)
	Week 52-Observed		-5	-5.00 (-) -5.00 (-5.00, -5.00) -5.0, -5.0	59 (-1.33, 0.05)		0		-1	-0.50 (0.707) -0.50 (-1.00, 0.00) -1.0, 0.0	26 (0.01, 1.61)

GSGC = Gait, Stairs, Gowers' maneuver, and Chair; CHG = change from baseline
Gait score is based on the 10-meter walk test; Stairs score is based on the subject climbing stairs; Gowers' maneuver score is based on the subject lying down on the floor, then rising from the floor to get to a standing position; Chair score is based on the subject arising from a sitting position in a chair to a standing position.
GSGC total score is the sum of 4 tests and ranges from a minimum of 4 points (normal performance) to a maximum of 27 points (worst score).
If baseline scores are partially missing (missing only specific items), the missing item scores are imputed with the average of all non-missing values for the specific items (from both treatment groups combined). The item scores (both observed and imputed) are then summed up as the baseline total score.
If baseline scores are completely missing, baseline total score is imputed with the average of all observed baseline total scores (from both treatment groups combined), provided there is at least one post-baseline total score. Item scores are not imputed in this case.
Baseline is the last non-missing value prior to the administration of the first dose of study drug.
[a]: the number of subjects (N) and 95% CI for the mean change from baseline in the treatment group for the overall population
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 Additional Analysis, Table 14.2.8.1.1

2.2.3.11.3.8　　日本人集団におけるバイオマーカー（CK 及び Hex4）

日本人集団における CK の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、本併用群では−381.0（59.40） U/L、ALGLU/プラセボ群では 1.3（47.77） U/L であり、Hex4 の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、本併用群では−7.1（2.40） mmol/mol クレアチニン、ALGLU/プラセボ群では 6.1（6.59） mmol/mol クレアチニンであった。バイオマーカー（CK 及び Hex4）では、変化量がマイナスであるほど良好であり、疾患による影響が改善していることを示す。日本人集団において、本併用群では CK 及び Hex4 の減少がみられた一方（それぞれベースラインから 42.71%及び 48.97%の減少）、ALGLU/プラセボ群では変化なし又は増加した（それぞれベースラインから 0.00%の減少及び 45.86%の増加）（表 2.7.3-47 及び表 2.7.3-48）。

本併用群では、CK は Week 12 以降、2 例の結果ともおおむね全体集団の 95%CI を下回った。ALGLU/プラセボ群では、1 例は一貫して全体集団の 95%CI を下回り、2 例はおおむね全体集団の 95%CI の範囲内であり、1 例は全体集団の 95%CI の範囲内又は上回った。Hex4 についても同様に、本併用群では Week 12 以降、2 例の結果ともおおむね全体集団の 95%CI を下回った。ALGLU/プラセボ群では、2 例は一貫して全体集団の 95%CI の範囲内であったが、2 例はおおむね全体集団の 95%CI を上回った。

2.2.4　　結論－ATB200-03 試験

- 全体集団において、主要評価項目である 6MWD では、本併用群は ALGLU/プラセボ群と比較して数値上は上回っていたものの、優越性を検証するには至らなかった（p=0.608）（表 2.7.3-10）。
- 全体集団において、最初の重要な副次評価項目である FVC（予測値に対する%）では、本併用群は ALGLU/プラセボ群に対して名目上統計学的に有意（p=0.048）、かつ、臨床的に意味のある優越性を示した（表 2.7.3-10）。
- 外れ値の被験者（ERT 未治療被験者、ALGLU/プラセボ群、Section 2.2.3.3 参照）を除いた全体集団において、主要評価項目である 6MWD では、本併用群は ALGLU/プラセボ群と比較して数値上は上回っていたものの、優越性を検証するには至らなかった（p=0.071）（表 2.7.3-13）。
- 外れ値の被験者を除いた全体集団において、最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）では、本併用群は ALGLU/プラセボ群に対して名目上統計学的に有意（p=0.023）、かつ、臨床的に意味のある優越性を示した（表 2.7.3-14）。ALGLU/プラセボ群と比較したときの FVC（予測値に対する%）の変化量の平均値の群間差（3.0%）は、ALGLU の第 3 相プラセボ対照試験で認められたベネフィットとほぼ同程度であり（van der Ploeg et al. 2010）、医学論文からも、患者にとって臨床的に意味があると考えられる改善であった（Lachmann and Schoser 2013）。

- 外れ値の被験者を除いた全体集団において、臨床的に意味のある変化量と考えられる反応閾値に基づく被験者単位のレスポンダー解析を実施したところ、本併用群ではALGLU/プラセボ群に比べて臨床的に意味のある改善がみられた被験者の割合が高く、一方で臨床的に意味のある悪化がみられた被験者の割合は低かった（図 2.7.3-29、図 2.7.3-30 及び図 2.7.3-31）。
- ERT 既治療被験者集団では、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目において本併用で改善がみられ、本併用群の結果は ALGLU/プラセボ群と比べて良好な傾向が認められた。これは 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）における ALGLU/プラセボ群と比べた本併用群の有意な結果を支持するものであった（6MWD：p=0.047、FVC（予測値に対する%）：p=0.006）（表 2.7.3-20 及び表 2.7.3-21）。
- 被験者数の少ない ERT 未治療被験者集団（外れ値の被験者を除く）では、いずれの投与群でも主要評価項目及び重要な副次評価項目のほとんどで改善が認められ、どちらの群が数値上良好であるかは評価項目によって異なっていた（Section 2.2.3.6）。
- 主要評価項目である 6MWD 及び最初の重要な副次評価項目である FVC（予測値に対する%）を用いて事後解析として global test を実施したところ、全体集団で本併用とALGLU/プラセボ群間で名目上統計学的に有意な差が認められたことから（p=0.022）、検討した集団で認められたこれらの各評価項目の結果の有意性が裏付けられた（表 2.7.3-12）。
- 全体集団、ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団のいずれの集団においても、筋損傷及び疾患基質のバイオマーカーである CK 及び Hex4 は、ALGLU/プラセボ群に比べて本併用群で名目上統計学的に有意な低下を示した（いずれも p<0.001）（表 2.7.3-34）。
- 日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから想定されたばらつきはあるものの、全体集団（ITT 集団及び外れ値の被験者を除いた ITT 集団のいずれも）の結果とおおむね一致していた（Section 2.2.3.11.3）。

要約すると、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 195/260 mg の併用により、筋力、肺機能、運動機能、及び PRO といったポンペ病で影響を受ける身体機能において、ベースラインに比べ臨床的に重要で意味のある改善がみられた。また、全体集団においてポンペ病で影響を受ける身体機能を総合的に評価すると、ALGLU/プラセボに比べて本併用が優れている傾向が認められた。

2.3　ATB200-07 試験

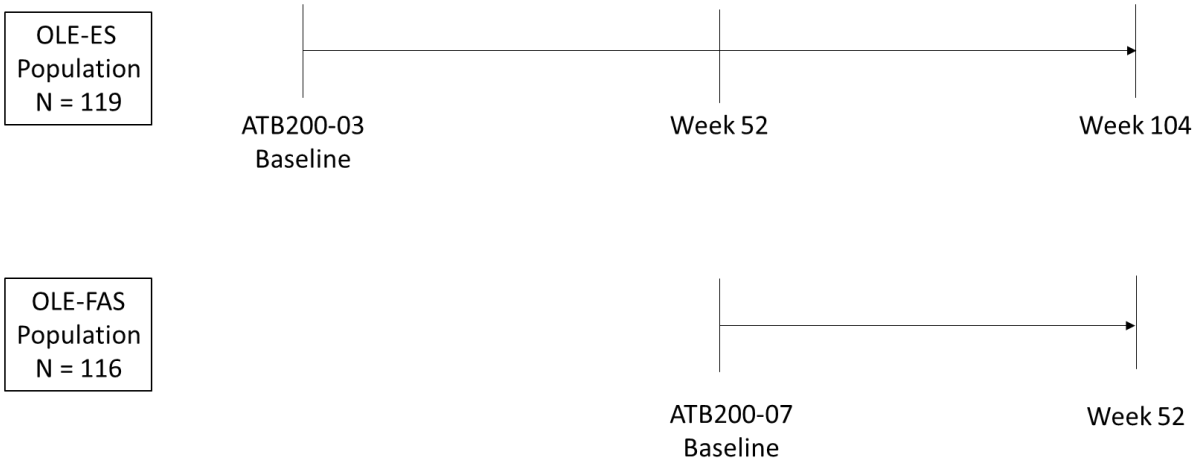
本概要に示す解析対象集団の定義を以下に示す。

OLE-ES 集団	適格性基準（選択基準及び除外基準）を満たし、文書で同意を示した、ATB200-07 試験に組み入れられた被験者全例（ATB200-07 試験で治験薬を投与されたかは問わない）から構成される。この集団は ATB200-03 試験の ITT 集団のサブセットである。

OLE-FAS 集団	ATB200-07 試験開始時に有効なベースラインを有し、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［6MWD、座位 FVC（予測値に対する%）、MMT 下肢スコア、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC］の評価を受けた、ATB200-07 試験に組み入れられた被験者全例から構成される。

6 つの有効性の主な評価項目について、1）外れ値の被験者（Section 2.2.3.3 参照）を除いた OLE-ES 集団の ATB200-03 試験のベースラインからのデータ、及び 2）open-label extension-full analysis set（OLE-FAS）集団（図 2.7.3-32 参照）の ATB200-07 試験のベースラインからのデータを示す。すべての有効性評価項目のデータを Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2 に示す。

図 2.7.3-32　　有効性解析のための試験対象集団の説明－ATB200-07 試験



Abbreviations: N = number of subjects; OLE = open-label extension-full analysis set; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects

2.3.1　被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-07 試験

本試験は、ATB200-03 試験を完了した成人 LOPD 患者を対象として本併用の長期安全性及び有効性を評価する進行中の非盲検継続投与試験である。

中間データカットオフ（2022 年 1 月 11 日）時点で、ATB200-03 試験に組み入れられた 123 例（本併用群 85 例、ALGLU 群 38 例）のうち、計 117 例が ATB200-03 試験を完了し、その後 ATB200-07 試験に組み入れられた。この他に、ATB200-03 試験を中止したが ATB200-07 試験に組み入れられた被験者が 2 例（被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]）いたため、ATB200-07 試験に組み入れられた被験者数は 119 例［OLE-ES 集団。ERT 既治療被験者 91 例、ERT 未治療被験者 28 例（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.1.1.1）］となった。

上記のとおり、ATB200-03 試験を中止した 2 例が ATB200-07 試験に移行した。被験者番号 [redacted] は、COVID-19 肺炎により ATB200-03 試験で本併用を中止したが、その後 ATB200-07 試験に移行した。被験者番号 [redacted] は、COVID-19 への懸念により来院を望まなかったため ATB200-03 試験を中止したが、その後 ATB200-07 試験に移行した。

ATB200-07 試験に組み入れられた被験者 119 例（OLE-ES 集団）のうち、ATB200-03 試験で本併用群であった 85 例中 82 例（96.5%）が ATB200-07 試験に移行して本併用の投与を継続し（以下、本併用−本併用群）、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボ群であった 38 例中 37 例（97.4%）が ATB200-07 試験に移行して本併用に切り替えた（以下、切替え群）（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.1.1.1）。本併用群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は COVID-19 パンデミックにより同意を撤回し、ATB200-07 試験で投与を受けることはなかった。したがって、計 118 例が ATB200-07 試験で本併用の投与を受けた。また、2 例で有効なベースラインを有し、かつベースライン後に少なくとも 1 回、6 つの有効性の主な評価項目のうち、いずれかの有効性評価項目の評価を受けたという条件が満たされなかったため、OLE-FAS 集団は最終的に 116 例で構成された。

データカットオフ（2022 年 1 月 11 日）時点で、ATB200-07 試験における OLE-ES 集団から除外された被験者は少なく、投与を受けた被験者のうち治験を中止した被験者は計 11 例（9.2%）であった。本併用−本併用群で中止した 7 例の内訳は、5 例が同意撤回、1 例が有害事象、1 例が追跡不能であった。切替え群で中止した 4 例の内訳は、1 例が同意撤回、2 例が有害事象、1 例が状態の悪化であった。中止及び有害事象の詳細な説明を、Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Listing 16.2.1 及び Listing 16.2.7.1 に示す。

本併用−本併用群における ATB200-03 試験の初回投与からの曝露期間の平均値（SD）は 26.6（5.85）ヵ月であり、切替え群における ATB200-07 試験の初回投与からの曝露期間の平均値（SD）は 15.4（5.01）ヵ月であった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.1.6.1）。

2.3.2　人口統計学的特性－ATB200-07 試験

ベースラインの人口統計学的特性は、本併用−本併用群と切替え群でおおむね同様であった。ATB200-07 試験での各被験者の ERT 治療歴は、ATB200-03 試験のベースライン時に記録された ERT 治療歴を使用した。ATB200-07 試験の OLE-FAS 集団の 116 例のうち、23.3%（27 例）が ERT 未治療、76.7%（89 例）が ERT 既治療であった。ATB200-03 試験の各投与群における ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者の割合は同程度であった。いずれの投与群でも被験者の大半（67.4%）は、ERT による過去の治療期間が 5 年以上であった（ATB200-03 試験の本併用群の 69.2%、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群の 63.3%）（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14）。

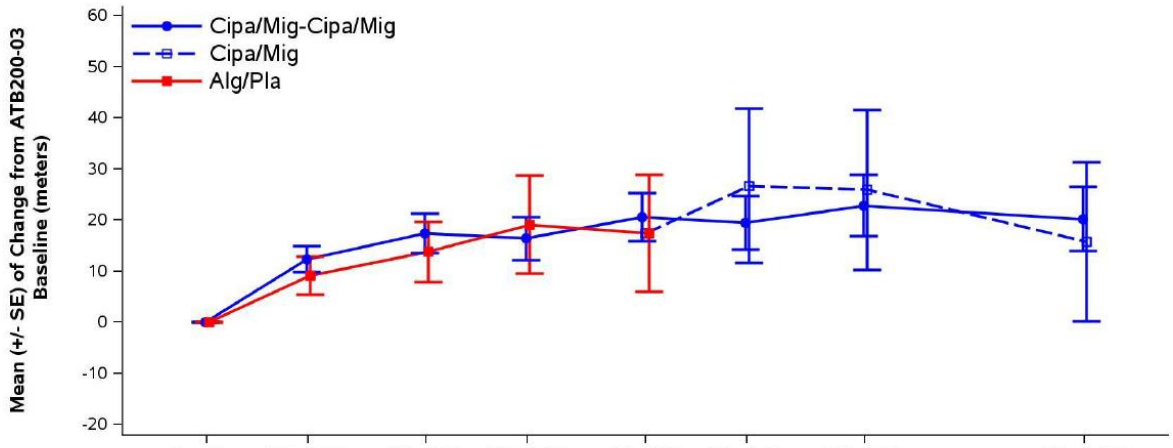
2.3.3　有効性の結果－ATB200-07 試験

OLE-ES 集団及び外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団における 6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）に関する有効性データは、ATB200-03 試験のベースラインからの変化量として本概要に示す。OLE-FAS 集団における ATB200-07 試験のベースラインからのデータ、並びに ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団におけるデータは、OLE-ES 集団全体のデータと一致していた（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2）。

2.3.3.1　　6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）－OLE-ES 集団

6MWD については、本併用−本併用群では ATB200-03 試験期間を通して改善が認められ、その後、Week 104 までその改善が維持された。切替え群では、ALGLU 投与中の Week 52 までの改善は本併用−本併用群よりもおおむね小さかったが、その後、本併用に切り替えた後は改善し、Week 78 まで安定していたが、Week 104 にかけて悪化が認められた（図 2.7.3-33）。

図 2.7.3-33　　6MWD（m）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団）–ATB200-07 試験

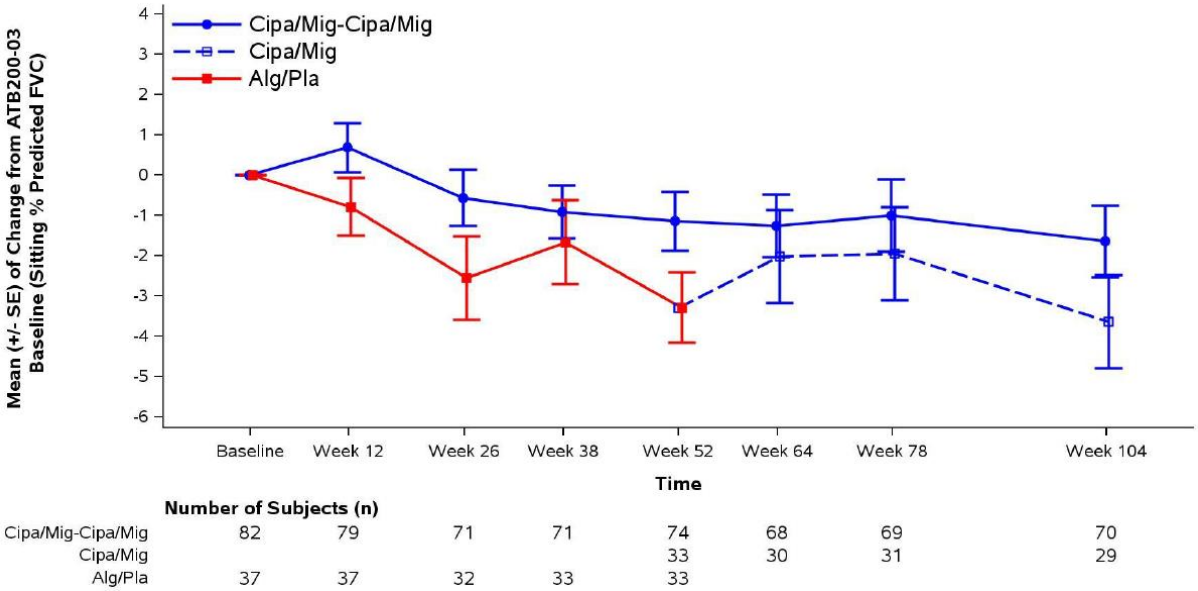


Number of Subjects (n)								
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	80	72	78	81	73	75	74
Cipa/Mig					37	33	33	34
Alg/Pla	37	37	34	36	37			

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; Alg/Pla = Alglucosidase alfa/Placebo; Cipa/Mig = Cipaglucosidase alfa/Miglustat; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Figure 14.2.1.1.1.b1

座位 FVC（予測値に対する%）については、本併用−本併用群では ATB200-03 試験期間を通してベースラインからわずかに低下したが、その後 Week 104 まで安定していた。ATB200-07 試験中の来院ごとにばらつきがみられるものの、切替え群では ALGLU 投与中の Week 52 までの低下は本併用−本併用群よりも大きく、その後本併用に切り替えた後は Week 104 まで本併用−本併用群より低い値ではあるがおおむね安定していた（図 2.7.3-34）。

図 2.7.3-34　　座位 FVC（予測値に対する%）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団）–ATB200-07 試験



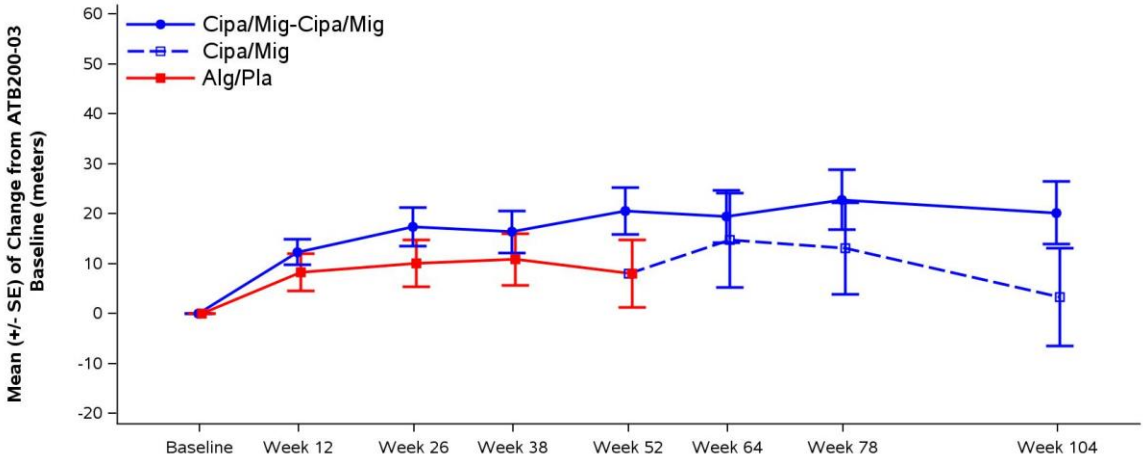
Number of Subjects (n)								
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	79	71	71	74	68	69	70
Cipa/Mig					33	30	31	29
Alg/Pla	37	37	32	33	33			

Abbreviations: Alg/Pla = Alglucosidase alfa/Placebo; Cipa/Mig = Cipaglucosidase alfa/Miglustat; FVC = forced vital capacity; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Figure 14.2.2.1.1.b1

2.3.3.2　　6MWD－OLE-ES 集団（外れ値の被験者を除く）

図 2.7.3-35 に示すように、本併用–本併用群では ATB200-03 試験期間を通して改善が認められ、その後、Week 104 までその改善が維持された。切替え群では、ALGLU 投与中の Week 52 までの改善は本併用–本併用群よりも小さかったが、その後、本併用に切り替えた後は本併用–本併用群よりも低い値ではあるものの Week 104 までおおむね安定していた。

図 2.7.3-35　　6MWD（m）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）–ATB200-07 試験



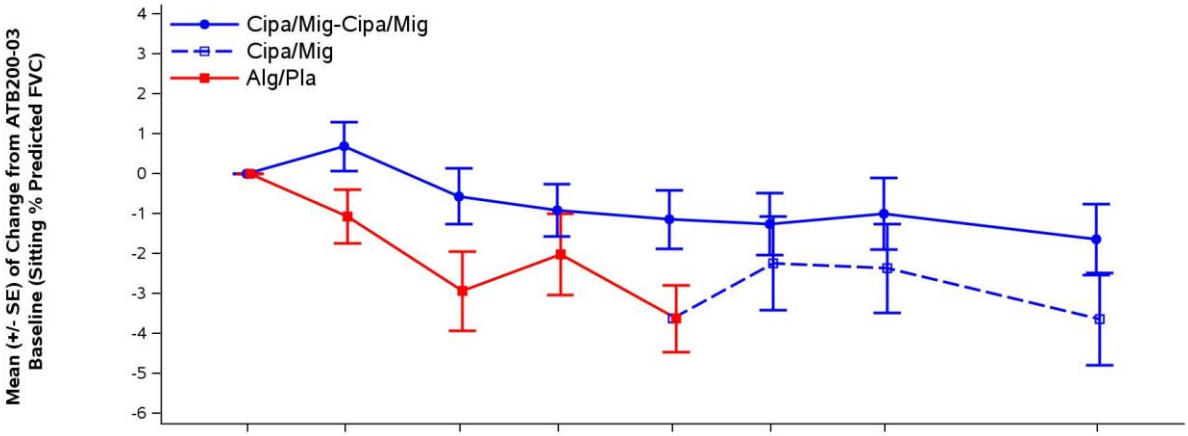
Number of Subjects (n)								
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	80	72	78	81	73	75	74
Cipa/Mig					36	32	32	33
Alg/Pla	36	36	33	35	36			

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; Alg/Pla = Alglucosidase alfa/Placebo; Cipa/Mig = Cipaglucosidase alfa/Miglustat; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Figure 14.2.1.1.1.a1

2.3.3.3　　座位 FVC（予測値に対する%）－OLE-ES 集団（外れ値の被験者を除く）

図 2.7.3-36 に示すように、本併用−本併用群では ATB200-03 試験期間を通してベースラインからわずかに低下したが、その後 Week 104 まで安定していた。ATB200-07 試験中の来院ごとにばらつきがみられるものの、切替え群では ALGLU 投与中の Week 52 までの低下は本併用−本併用群よりも大きく、その後本併用に切り替えた後は、本併用−本併用群よりも低い値ではあるものの Week 104 までおおむね安定していた。

図 2.7.3-36　　座位 FVC（予測値に対する%）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）– ATB200-07 試験



Number of Subjects (n)								
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	79	71	71	74	68	69	70
Cipa/Mig					32	29	30	29
Alg/Pla	36	36	31	32	32			

Abbreviations: Alg/Pla = Alglucosidase alfa/Placebo; Cipa/Mig = Cipaglucosidase alfa/Miglustat; FVC = forced vital capacity; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Figure 14.2.2.1.1.a1

2.3.3.4　　その他の主な有効性評価項目－OLE-ES 集団（外れ値の被験者を除く）

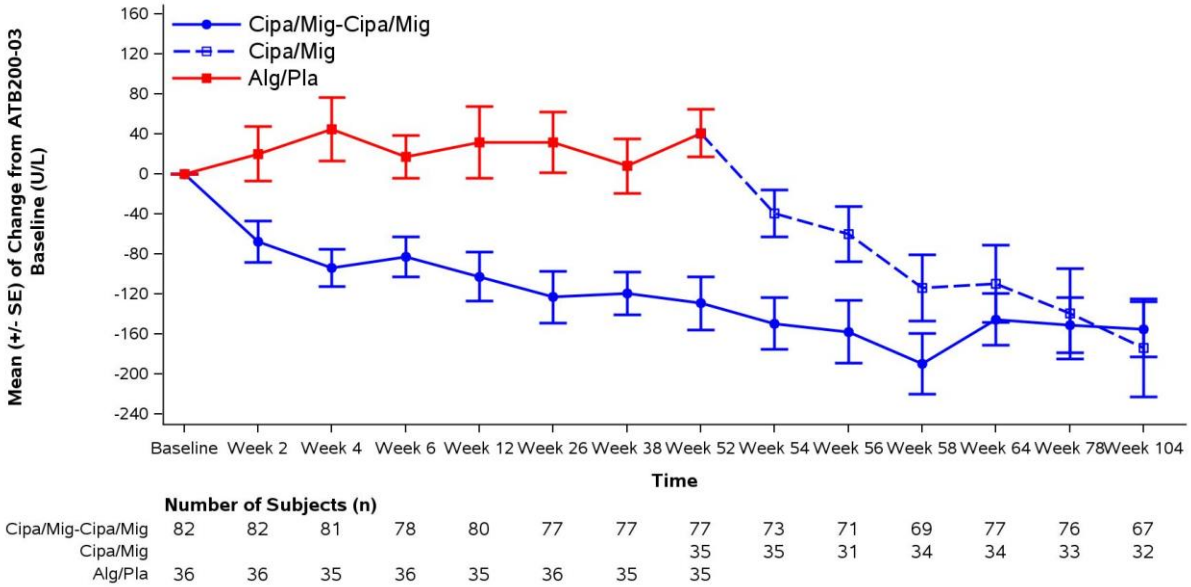
その他の主な評価項目である下肢 MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC の結果は、6MWD で認められた結果とおおむね一致していた（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.2.3.1.1.a1, Table 14.2.4.1.1.a1, Table 14.2.5.1.1.a1, and Table 14.2.6.1.1.a1）。本併用–本併用群では、下肢 MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC が ATB200-03 試験期間を通して改善又は安定がみられ、その後 ATB200-07 試験では安定していた。切替え群では、下肢 MMT 及び PROMIS（疲労）が ATB200-03 試験のベースラインからわずかに改善し、その後 Week 104 までさらに改善又は安定していた。PROMIS（身体機能）及び GSGC は、ATB200-03 試験のベースラインから ATB200-07 試験を通しておおむね安定していた。

2.3.4　　薬力学－OLE-ES 集団

外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団において、PD マーカーである CK 及び Hex4 の Week 104 での ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値の解析により、6 つの有効性の主な評価項目で示された結果が裏付けられた（図 2.7.3-37 及び図 2.7.3-38）。本併用–本併用群では、CK（女性の基準範囲：34～145 U/L、男性の基準範囲：46～171 U/L）及び Hex4（基準範囲：≤3.0 mmol/mol クレアチニン）がいずれも Week 52 まで大きく低下し、その後 Week 52 から Week 104 まで安定していた。切替え群では、CK が Week 52 まで ATB200-03 試験のベースラインでおおむね安定又はそれをわずかに上回っていたが、その後 Week 52 で本併用に切り替えた後に

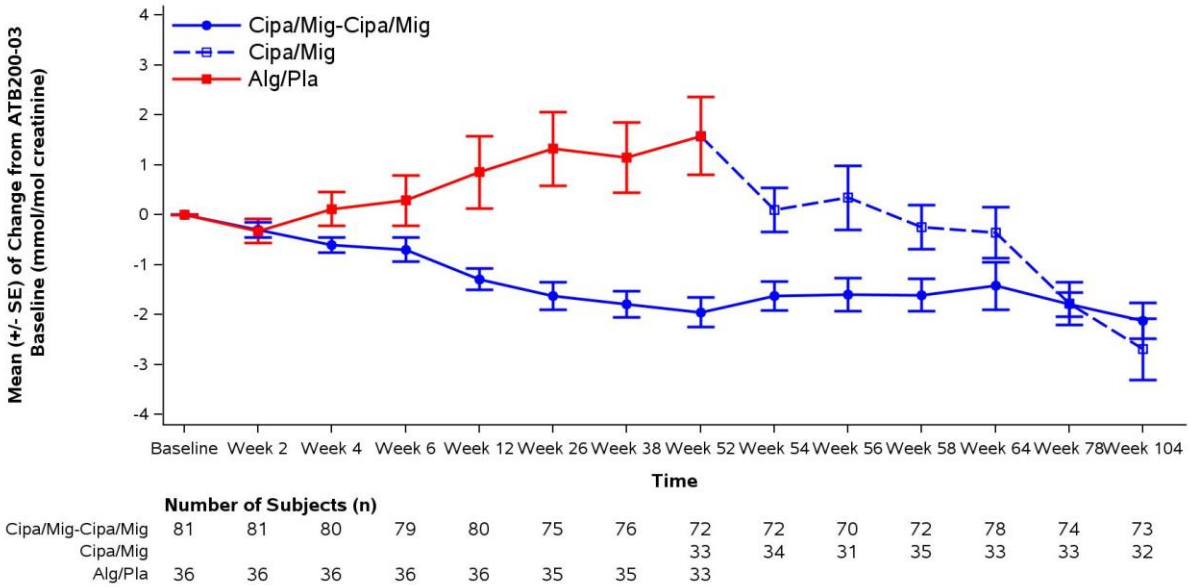
Week 104 まで大きく低下した。切替え群では、Hex4 は ATB200-03 試験のベースラインから Week 52 まで上昇したが、その後、本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく低下した。

図 2.7.3-37　CK（U/L）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-07 試験



Abbreviations: Alg/Pla = Alglucosidase alfa/Placebo; Cipa/Mig = Cipaglucosidase alfa/Miglustat; CK = creatine kinase; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Figure 14.4.1.1.a.1

図 2.7.3-38　Hex4（mmol/mol クレアチニン）の ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-07 試験



Abbreviations: Alg/Pla = Alglucosidase alfa/Placebo; Cipa/Mig = Cipaglucosidase alfa/Miglustat; Hex4 = hexose tetrasaccharide; OLE-ES = open-label extension-enrolled subjects; SE = standard error

Source: Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Figure 14.4.1.1.a.1

なお、外れ値の被験者を含めた OLE-ES 集団における CK 及び Hex4 の結果を Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.4.1.1.b1 及び Table 14.4.2.1.b1 に示す。

2.3.5　日本人集団における結果－ATB200-07 試験

日本人集団で得られた結果を全体集団と比較した。日本人集団における結果は Module 5.3.5.2, ATB200-07 Additional Analysis に示す。

2.3.5.1　日本人集団の内訳及び曝露状況－ATB200-07 試験

ATB200-03 試験には、日本人被験者 6 例（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例）が組み入れられ、全例が ATB200-03 試験を完了した（Section 2.2.3.11.1）。日本人被験者 6 例全例が ATB200-07 試験へ移行し、データカットオフ時点で 5 例は継続中であったが、1 例（被験者番号 [redacted]）は有害事象（アナフィラキシー反応）のために Day 57 に治験薬投与を中止した。本事象は治験責任医師により本併用と関連ありと判断された（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Listing 16.2.1 and Listing 16.2.7.1）。

全体集団と日本人集団の曝露期間は同程度であった。ATB200-03 試験のベースラインからの曝露期間の平均値（SD）は本併用−本併用群で 25.4（0.05）ヵ月、切替え群で 11.0（6.09）ヵ月であった（Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.1.6.1-J）。

2.3.5.2　日本人集団の人口統計学的特性－ATB200-07 試験

日本人集団の人口統計学的特性は全体集団と類似していた。日本人被験者はいずれも ERT 既治療であった（Section 2.2.3.11.2）。

2.3.5.3　日本人集団における有効性の結果－ATB200-07 試験

本項では、有効性データを ATB200-03 試験のベースラインからの変化量として示した。日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから想定されたばらつきはあるものの、全体集団（OLE-ES 集団及び外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団）の結果とおおむね一致していた。

なお、被験者番号 [redacted] は ATB200-07 試験の Day 57 に治験を中止し、他の被験者と比較して投与期間が短いため、当該被験者に関する結果は特記しない。

2.3.5.3.1　日本人集団における 6MWD

表 2.7.3-45 に日本人集団における来院別の 6MWD（m）の変化量の要約を示す。

本併用−本併用群では、1 例は ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験期間を通して来院ごとにばらつきが見られたものの安定しており、もう 1 例は ATB200-03 試験期間を通して改善が認められ、Week 104 までその改善が維持された。切替え群の被験者では、1 例は ATB200-03 試験及び

ATB200-07 試験期間を通して改善が認められ、2 例は ATB200-03 試験では悪化していたが、その後、本併用に切り替えた後は Week 104 にかけておおむね改善が認められた。

表 2.7.3-45　　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の 6MWD（m）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Absolute Value	Baseline								
		299.5	384.5	2 342.0 (60.10) 342.0 (299.5, 384.5) 300, 385	123	260	312.7	345.5	4 260.3 (98.08) 286.4 (191.5, 329.1) 123, 346
	Week 12								
		295	440	2 367.5 (102.53) 367.5 (295.0, 440.0) 295, 440	139.4	263.9	343	284	4 257.6 (85.64) 274.0 (201.7, 313.5) 139, 343
	Week 26								
		307.3	403	2 355.2 (67.67) 355.2 (307.3, 403.0) 307, 403	156.7	270.9	329.7	300	4 264.3 (75.66) 285.5 (213.8, 314.9) 157, 330
	Week 38								
		294.4	552	2 423.2 (182.15) 423.2 (294.4, 552.0) 294, 552	160	260	314	320	4 263.5 (74.09) 287.0 (210.0, 317.0) 160, 320

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
	Week 52								
		301.3	558	2 429.7 (181.51) 429.7 (301.3, 558.0) 301, 558	157.7	247.6	330.05	312.5	4 262.0 (78.03) 280.1 (202.7, 321.3) 158, 330
	Week 64								
		293.7	564	2 428.9 (191.13) 428.9 (293.7, 564.0) 294, 564	169.5	255	315.5	294	4 258.5 (64.40) 274.5 (212.3, 304.8) 170, 316
	Week 78								
		300	570	2 435.0 (190.92) 435.0 (300.0, 570.0) 300, 570	168.5	233.1		312	3 237.9 (71.87) 233.1 (168.5, 312.0) 169, 312
	Week 104								
		282.6	564	2 423.3 (198.98) 423.3 (282.6, 564.0) 283, 564	178.5	256.3		324	3 252.9 (72.81) 256.3 (178.5, 324.0) 179, 324
CHG	Week 12								
		-4.5	55.5	2	16.4	3.9	30.3	-61.5	4

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			25.5 (42.43) 25.5 (-4.5, 55.5) -5, 56					-2.7 (40.64) 10.1 (-28.8, 23.4) -62, 30
Week 26								
	7.8	18.5	2 13.2 (7.57) 13.2 (7.8, 18.5) 8, 19	33.7	10.9	17	-45.5	4 4.0 (34.39) 13.9 (-17.3, 25.4) -46, 34
Week 38								
	-5.1	167.5	2 81.2 (122.05) 81.2 (-5.1, 167.5) -5, 168	37	0	1.3	-25.5	4 3.2 (25.69) 0.7 (-12.8, 19.2) -26, 37
Week 52								
	1.8	173.5	2 87.7 (121.41) 87.7 (1.8, 173.5) 2, 174	34.7	-12.4	17.35	-33	4 1.7 (30.20) 2.5 (-22.7, 26.0) -33, 35
Week 64								
	-5.8	179.5	2 86.9 (131.03) 86.9 (-5.8, 179.5)	46.5	-5	2.8	-51.5	4 -1.8 (40.14) -1.1 (-28.3, 24.7)

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			-6, 180					-52, 47
Week 78								
	0.5	185.5	2	45.5	-26.9		-33.5	3
			93.0 (130.81)					-5.0 (43.83)
			93.0 (0.5, 185.5)					-26.9 (-33.5, 45.5)
			1, 186					-34, 46
Week 104								
	-16.9	179.5	2	55.5	-3.7		-21.5	3
			81.3 (138.88)					10.1 (40.31)
			81.3 (-16.9, 179.5)					-3.7 (-21.5, 55.5)
			-17, 180					-22, 56

6MWD = 6-minute walk distance; CHG = change from baseline
[1] Baseline is the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date in ATB200-03.
Module 5.3.5.2, ATB200-07 Additional Analysis, Table 14.2.1.1.1.a1-J

2.3.5.3.2　　日本人集団における座位 FVC（予測値に対する%）

表 2.7.3-46 に日本人集団における来院別の座位 FVC（予測値に対する%）の変化量の要約を示す。

本併用−本併用群では、1 例は ATB200-03 試験で改善が見られ、ATB200-07 試験ではその改善が維持された。もう 1 例は ATB200-03 試験では安定しており、ATB200-07 試験移行後は改善が認められた。切替え群では、2 例は ATB200-03 試験で悪化が認められたが、その後、本併用に切り替えた後は改善した。もう 1 例は ATB200-03 試験では安定していたが、ATB200-07 試験では悪化が認められた。

表 2.7.3-46　　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の座位 FVC（予測値に対する%）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Absolute Value	Baseline								
		56	79.5	2 67.8 (16.62) 67.8 (56.0, 79.5) 56, 80	80.5	38	53	58.5	4 57.5 (17.61) 55.8 (45.5, 69.5) 38, 81
	Week 12								
		59	79	2 69.0 (14.14) 69.0 (59.0, 79.0) 59, 79	79	41	50	53	4 55.8 (16.32) 51.5 (45.5, 66.0) 41, 79
	Week 26								
		64	77	2 70.5 (9.19) 70.5 (64.0, 77.0) 64, 77	77	41	41	56	4 53.8 (17.04) 48.5 (41.0, 66.5) 41, 77
	Week 38								
		60	78	2 69.0 (12.73) 69.0 (60.0, 78.0) 60, 78	78	38	43	55	4 53.5 (17.82) 49.0 (40.5, 66.5) 38, 78

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
	Week 52								
		63	81	2 72.0 (12.73) 72.0 (63.0, 81.0) 63, 81	76	40	46	53	4 53.8 (15.76) 49.5 (43.0, 64.5) 40, 76
	Week 64								
		61	85	2 73.0 (16.97) 73.0 (61.0, 85.0) 61, 85	75	36	42	55	4 52.0 (17.26) 48.5 (39.0, 65.0) 36, 75
	Week 78								
		65	82	2 73.5 (12.02) 73.5 (65.0, 82.0) 65, 82	75	39		57	3 57.0 (18.00) 57.0 (39.0, 75.0) 39, 75
	Week 104								
		61	85	2 73.0 (16.97) 73.0 (61.0, 85.0) 61, 85	81	37		57	3 58.3 (22.03) 57.0 (37.0, 81.0) 37, 81
CHG	Week 12								
		3	-0.5	2	-1.5	3	-3	-5.5	4

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			1.3 (2.47) 1.3 (-0.5, 3.0) -1, 3					-1.8 (3.57) -2.3 (-4.3, 0.8) -6, 3
Week 26								
	8	-2.5	2 2.8 (7.42) 2.8 (-2.5, 8.0) -3, 8	-3.5	3	-12	-2.5	4 -3.8 (6.20) -3.0 (-7.8, 0.3) -12, 3
Week 38								
	4	-1.5	2 1.3 (3.89) 1.3 (-1.5, 4.0) -2, 4	-2.5	0	-10	-3.5	4 -4.0 (4.26) -3.0 (-6.8, -1.3) -10, 0
Week 52								
	7	1.5	2 4.3 (3.89) 4.3 (1.5, 7.0) 2, 7	-4.5	2	-7	-5.5	4 -3.8 (3.97) -5.0 (-6.3, -1.3) -7, 2
Week 64								
	5	5.5	2 5.3 (0.35) 5.3 (5.0, 5.5)	-5.5	-2	-11	-3.5	4 -5.5 (3.94) -4.5 (-8.3, -2.8)

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			5, 6					-11, -2
Week 78								
	9	2.5	2	-5.5	1		-1.5	3
			5.8 (4.60)					-2.0 (3.28)
			5.8 (2.5, 9.0)					-1.5 (-5.5, 1.0)
			3, 9					-6, 1
Week 104								
	5	5.5	2	0.5	-1		-1.5	3
			5.3 (0.35)					-0.7 (1.04)
			5.3 (5.0, 5.5)					-1.0 (-1.5, 0.5)
			5, 6					-2, 1

FVC = forced vital capacity; CHG = change from baseline
[1] Baseline is the average of the last 2 values obtained on or prior to the first dose date in ATB200-03.
Module 5.3.5.2, ATB200-07 Additional Analysis, Table 14.2.2.1.1.a1-J

2.3.5.3.3　　日本人集団におけるその他の主な副次評価項目

日本人集団におけるその他の主な副次評価項目［下肢 MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC］の結果は、本併用−本併用群では、ATB200-03 試験ではおおむね改善又は安定がみられ、その後 ATB200-07 試験ではおおむね安定していた。切替え群では、これらの評価項目は ATB200-03 試験ではおおむね悪化又は安定しており、その後 ATB200-07 試験ではおおむね改善又は安定した（Module 5.3.5.2, ATB200-07 Additional Analysis, Table 14.2.3.1.1.a1-J, Table 14.2.4.1.1.a1-J, Table 14.2.5.1.1.a1-J, and Table 14.2.6.1.1.a1-J）。

2.3.5.4　　日本人集団における薬力学－ATB200-07 試験

日本人集団における CK 及び Hex4 のベースラインから Week 104 までの変化量の平均値は、全体集団（OLE-ES 集団及び外れ値の被験者を除く OLE-ES 集団）の結果とおおむね一致していた。

表 2.7.3-47 及び表 2.7.3-48 に日本人集団における来院別の CK 及び Hex4 の変化量の要約を示す。

本併用−本併用群では、CK 及び Hex4 はいずれも Week 104 まで低下した。切替え群では、CK 及び Hex4 が Week 52 までおおむねわずかに増加又は安定していたが、その後、本併用に切り替えた後に Week 104 まで低下した。

表 2.7.3-47　　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の CK（U/L）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Absolute Value	Baseline								
		1228	556	2 892.0 (475.18) 892.0 (556.0, 1228.0) 556, 1228	623	266	366	982	4 559.3 (319.44) 494.5 (316.0, 802.5) 266, 982
	Week 2								
		1268	583	2 925.5 (484.37) 925.5 (583.0, 1268.0) 583, 1268	698	211	315	1125	4 587.3 (415.18) 506.5 (263.0, 911.5) 211, 1125
	Week 4								
		1141	436	2 788.5 (498.51) 788.5 (436.0, 1141.0) 436, 1141	608	199	322	969	4 524.5 (342.30) 465.0 (260.5, 788.5) 199, 969
	Week 6								
		1279	369	2 824.0 (643.47) 824.0 (369.0, 1279.0) 369, 1279	598	205	308	1246	4 589.3 (468.38) 453.0 (256.5, 922.0) 205, 1246

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Week 12								
	1801	284	2 1042.5 (1072.68) 1042.5 (284.0, 1801.0) 284, 1801	599	204	354	960	4 529.3 (330.11) 476.5 (279.0, 779.5) 204, 960
Week 26								
	696	286	2 491.0 (289.91) 491.0 (286.0, 696.0) 286, 696	635	215	311	1295	4 614.0 (488.27) 473.0 (263.0, 965.0) 215, 1295
Week 38								
	832	325	2 578.5 (358.50) 578.5 (325.0, 832.0) 325, 832	600	212	361	1071	4 561.0 (375.69) 480.5 (286.5, 835.5) 212, 1071
Week 52								
	805	217	2 511.0 (415.78) 511.0 (217.0, 805.0) 217, 805	650	200	368	1024	4 560.5 (360.49) 509.0 (284.0, 837.0) 200, 1024
Week 54								
		413	1	596	173	235	880	4

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			413.0 (-) 413.0 (413.0, 413.0) 413, 413					471.0 (330.36) 415.5 (204.0, 738.0) 173, 880
Week 56								
	636		1 636.0 (-) 636.0 (636.0, 636.0) 636, 636	530	317	207	823	4 469.3 (271.28) 423.5 (262.0, 676.5) 207, 823
Week 58								
	631		1 631.0 (-) 631.0 (631.0, 631.0) 631, 631	502	139	207	853	4 425.3 (325.80) 354.5 (173.0, 677.5) 139, 853
Week 64								
	633	324	2 478.5 (218.50) 478.5 (324.0, 633.0) 324, 633	383	223	207	874	4 421.8 (311.80) 303.0 (215.0, 628.5) 207, 874
Week 78								
	550	382	2 466.0 (118.79) 466.0 (382.0, 550.0)	345	156		576	3 359.0 (210.35) 345.0 (156.0, 576.0)

	Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
		[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
				382, 550					156, 576
	Week 104								
		546	303	2 424.5 (171.83) 424.5 (303.0, 546.0) 303, 546	264	145		466	3 291.7 (162.28) 264.0 (145.0, 466.0) 145, 466
CHG	Week 2								
		40	27	2 33.5 (9.19) 33.5 (27.0, 40.0) 27, 40	75	-55	-51	143	4 28.0 (97.58) 12.0 (-53.0, 109.0) -55, 143
	Week 4								
		-87	-120	2 -103.5 (23.33) -103.5 (-120.0, -87.0) -120, -87	-15	-67	-44	-13	4 -34.8 (25.75) -29.5 (-55.5, -14.0) -67, -13
	Week 6								
		51	-187	2 -68.0 (168.29) -68.0 (-187.0, 51.0) -187, 51	-25	-61	-58	264	4 30.0 (156.85) -41.5 (-59.5, 119.5) -61, 264

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Week 12								
	573	-272	2 150.5 (597.51) 150.5 (-272.0, 573.0) -272, 573	-24	-62	-12	-22	4 -30.0 (21.97) -23.0 (-43.0, -17.0) -62, -12
Week 26								
	-532	-270	2 -401.0 (185.26) -401.0 (-532.0, -270.0) -532, -270	12	-51	-55	313	4 54.8 (174.88) -19.5 (-53.0, 162.5) -55, 313
Week 38								
	-396	-231	2 -313.5 (116.67) -313.5 (-396.0, -231.0) -396, -231	-23	-54	-5	89	4 1.8 (61.59) -14.0 (-38.5, 42.0) -54, 89
Week 52								
	-423	-339	2 -381.0 (59.40) -381.0 (-423.0, -339.0) -423, -339	27	-66	2	42	4 1.3 (47.77) 14.5 (-32.0, 34.5) -66, 42
Week 54								
		-143	1	-27	-93	-131	-102	4

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			-143.0 (-) -143.0 (-143.0, -143.0) -143, -143					-88.3 (43.93) -97.5 (-116.5, -60.0) -131, -27
Week 56								
	-592		1 -592.0 (-) -592.0 (-592.0, -592.0) -592, -592	-93	51	-159	-159	4 -90.0 (99.02) -126.0 (-159.0, -21.0) -159, 51
Week 58								
	-597		1 -597.0 (-) -597.0 (-597.0, -597.0) -597, -597	-121	-127	-159	-129	4 -134.0 (17.01) -128.0 (-144.0, -124.0) -159, -121
Week 64								
	-595	-232	2 -413.5 (256.68) -413.5 (-595.0, -232.0) -595, -232	-240	-43	-159	-108	4 -137.5 (83.20) -133.5 (-199.5, -75.5) -240, -43
Week 78								
	-678	-174	2 -426.0 (356.38) -426.0 (-678.0, -174.0)	-278	-110		-406	3 -264.7 (148.45) -278.0 (-406.0, -110.0)

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
				-678, -174					-406, -110
	Week 104								
		-682	-253	2	-359	-121		-516	3
				-467.5 (303.35)					-332.0 (198.88)
				-467.5 (-682.0, -253.0)					-359.0 (-516.0, -121.0)
				-682, -253					-516, -121

CHG = change from baseline
Baseline is the last non-missing value on or prior to the administration of the first dose of study drug in ATB200-03.
Module 5.3.5.2, ATB200-07 Additional Analysis, Table 14.4.1.1.a1-J

表 2.7.3-48　　ATB200-03 試験のベースライン以降の来院別の Hex4（mmol/mol クレアチニン）の要約－日本人集団－ATB200-07 試験

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Absolute Value	Baseline								
		15.6	13.3	2	11.1	4.7	3.5	33.8	4
				14.5 (1.63)					13.3 (14.08)
				14.5 (13.3, 15.6)					7.9 (4.1, 22.5)
				13, 16					4, 34
	Week 2								
		21.5	10.2	2	10.6	4.6	3	33.4	4

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			15.9 (7.99) 15.9 (10.2, 21.5) 10, 22					12.9 (14.05) 7.6 (3.8, 22.0) 3, 33
Week 4								
	18.7	9.9	2 14.3 (6.22) 14.3 (9.9, 18.7) 10, 19	13.5	4.7	5.8	29.6	4 13.4 (11.49) 9.7 (5.3, 21.6) 5, 30
Week 6								
	30.6	10.6	2 20.6 (14.14) 20.6 (10.6, 30.6) 11, 31	12.5	4.9	1.6	47	4 16.5 (20.84) 8.7 (3.3, 29.8) 2, 47
Week 12								
	11.1	7	2 9.1 (2.90) 9.1 (7.0, 11.1) 7, 11	7.6	4.8	3.4	56.2	4 18.0 (25.53) 6.2 (4.1, 31.9) 3, 56
Week 26								
	14.1	6.2	2 10.2 (5.59) 10.2 (6.2, 14.1)	29	6	3.7	45.7	4 21.1 (19.99) 17.5 (4.9, 37.4)

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			6, 14					4, 46
Week 38								
	9.1	6	2 7.6 (2.19) 7.6 (6.0, 9.1) 6, 9	16.9	5.2	3.5	40.5	4 16.5 (17.06) 11.1 (4.4, 28.7) 4, 41
Week 52								
	10.2	4.5	2 7.4 (4.03) 7.4 (4.5, 10.2) 5, 10	18.6	6.7	3.6	48.6	4 19.4 (20.53) 12.7 (5.2, 33.6) 4, 49
Week 54								
	7	5.1	2 6.1 (1.34) 6.1 (5.1, 7.0) 5, 7	13.1	4.9	2.7	35.5	4 14.1 (14.98) 9.0 (3.8, 24.3) 3, 36
Week 56								
	9.2		1 9.2 (-) 9.2 (9.2, 9.2) 9, 9	15.8	4.1	2.7	28.2	4 12.7 (11.89) 10.0 (3.4, 22.0) 3, 28

		Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	Visit	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
	Week 58								
		8.1		1 8.1 (-) 8.1 (8.1, 8.1) 8, 8	13.3	4.4	2.2	43.8	4 15.9 (19.19) 8.9 (3.3, 28.6) 2, 44
	Week 64								
		8.4	5.4	2 6.9 (2.12) 6.9 (5.4, 8.4) 5, 8	12.3	4	3	39.7	4 14.8 (17.15) 8.2 (3.5, 26.0) 3, 40
	Week 78								
		8.2	4.8	2 6.5 (2.40) 6.5 (4.8, 8.2) 5, 8	11.3	3.6		25.4	3 13.4 (11.06) 11.3 (3.6, 25.4) 4, 25
	Week 104								
		8.1	3.1	2 5.6 (3.54) 5.6 (3.1, 8.1) 3, 8	7.3	3		20.7	3 10.3 (9.23) 7.3 (3.0, 20.7) 3, 21
CHG	Week 2								
		5.9	-3.1	2	-0.5	-0.1	-0.5	-0.4	4

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			1.4 (6.36) 1.4 (-3.1, 5.9) -3, 6					-0.4 (0.19) -0.4 (-0.5, -0.2) -1, -0
Week 4								
	3.1	-3.4	2 -0.2 (4.60) -0.2 (-3.4, 3.1) -3, 3	2.4	0	2.3	-4.2	4 0.1 (3.09) 1.2 (-2.1, 2.4) -4, 2
Week 6								
	15	-2.7	2 6.2 (12.52) 6.2 (-2.7, 15.0) -3, 15	1.4	0.2	-1.9	13.2	4 3.2 (6.79) 0.8 (-0.9, 7.3) -2, 13
Week 12								
	-4.5	-6.3	2 -5.4 (1.27) -5.4 (-6.3, -4.5) -6, -5	-3.5	0.1	-0.1	22.4	4 4.7 (11.90) -0.0 (-1.8, 11.3) -4, 22
Week 26								
	-1.5	-7.1	2 -4.3 (3.96) -4.3 (-7.1, -1.5)	17.9	1.3	0.2	11.9	4 7.8 (8.54) 6.6 (0.8, 14.9)

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
			-7, -2					0, 18
Week 38								
	-6.5	-7.3	2	5.8	0.5	0	6.7	4
			-6.9 (0.57)					3.3 (3.49)
			-6.9 (-7.3, -6.5)					3.2 (0.3, 6.3)
			-7, -7					0, 7
Week 52								
	-5.4	-8.8	2	7.5	2	0.1	14.8	4
			-7.1 (2.40)					6.1 (6.59)
			-7.1 (-8.8, -5.4)					4.8 (1.1, 11.2)
			-9, -5					0, 15
Week 54								
	-8.6	-8.2	2	2	0.2	-0.8	1.7	4
			-8.4 (0.28)					0.8 (1.31)
			-8.4 (-8.6, -8.2)					1.0 (-0.3, 1.9)
			-9, -8					-1, 2
Week 56								
	-6.4		1	4.7	-0.6	-0.8	-5.6	4
			-6.4 (-)					-0.6 (4.21)
			-6.4 (-6.4, -6.4)					-0.7 (-3.2, 2.1)
			-6, -6					-6, 5

Visit	Cipaglucosidase alfa/Miglustat			Alglucosidase alfa/Placebo				
	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	n Mean (SD) Median (Q1, Q3) Min, Max
Week 58								
	-7.5		1 -7.5 (-) -7.5 (-7.5, -7.5) -8, -8	2.2	-0.3	-1.3	10	4 2.7 (5.12) 1.0 (-0.8, 6.1) -1, 10
Week 64								
	-7.2	-7.9	2 -7.6 (0.49) -7.6 (-7.9, -7.2) -8, -7	1.2	-0.7	-0.5	5.9	4 1.5 (3.07) 0.4 (-0.6, 3.6) -1, 6
Week 78								
	-7.4	-8.5	2 -8.0 (0.78) -8.0 (-8.5, -7.4) -9, -7	0.2	-1.1		-8.4	3 -3.1 (4.64) -1.1 (-8.4, 0.2) -8, 0
Week 104								
	-7.5	-10.2	2 -8.9 (1.91) -8.9 (-10.2, -7.5) -10, -8	-3.8	-1.7		-13.1	3 -6.2 (6.07) -3.8 (-13.1, -1.7) -13, -2

CHG = change from baseline
Baseline is the last non-missing value on or prior to the administration of the first dose of study drug in ATB200-03.
Module 5.3.5.2, ATB200-07 Additional Analysis, Table 14.4.2.1.a1-J

2.3.6　結論－ATB200-07 試験

ATB200-07 試験のデータは、ATB200-02 試験の有効性データとともに本併用の効果の持続性を裏付けるものであった。Week 52（ATB200-07 試験のベースライン）及び Week 104（ATB200-07 試験の Week 52）での ATB200-03 試験のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.3-49 に示す。

いずれの投与群でも 6 つの主な評価項目の大半、すなわち 6MWD、下肢 MMT、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及び GSGC スコアは、ATB200-03 試験期間を通して安定化又は改善がみられた。本併用−本併用群では、本併用による治療のベネフィットが維持された。切替え群では、大多数の評価項目で安定又は改善がみられた。本併用−本併用群では、座位 FVC（予測値に対する%）が ATB200-03 試験期間を通してベースラインからわずかに低下したが、その後 ATB200-07 試験では安定していた。切替え群では、座位 FVC（予測値に対する%）が ATB200-03 試験期間で大きく低下したが、その後本併用に切り替えた後は、本併用−本併用群よりも低い値ではあるものの安定していた。概して、LOPD 患者における本併用のベネフィットが裏付けられた。

OLE-ES 集団の本併用−本併用群では、CK 及び Hex4 が ATB200-03 試験期間を通して大きく低下し、その後 ATB200-07 試験では安定していた。切替え群では、CK が Week 52 までの ALGLU/プラセボの投与中は ATB200-03 試験のベースラインでおおむね安定又はそれをわずかに上回っていたが、その後、本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく低下した。切替え群では、Hex4 が Week 52 までの ALGLU/プラセボの投与中は ATB200-03 試験のベースラインから上昇したが、その後、本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく低下した。

ERT 既治療被験者集団及び ERT 未治療被験者集団の解析では、全体集団の結果が裏付けられた。

日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから想定されたばらつきはあるものの、全体集団（OLE-ES 集団及び外れ値の被験者を除いた OLE-ES 集団）の結果とおおむね一致していた。

表 2.7.3-49　有効性評価項目の要約－Week 52 及び Week 104 での ATB200-03 試験のベースラインからの変化量（OLE-ES 集団、外れ値の被験者を除く）－ATB200-07 試験

Clinical Response Assessments (Selected Efficacy and Pharmacodynamic)	**Mean (SD) Baseline and Change from ATB200-03 Baseline at Week 52 and Week 104**					
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat (n = 82) [a]			**Alglucosidase alfa/Placebo (n = 36) [a]**		
	BSL	**52-wk CFB**	**104-wk CFB**	**BSL**	**52-wk CFB**	**104-wk CFB**
6MWD (m)	354.9 (112.39) (n = 82)	20.6 (42.27) (n = 81)	20.2 (53.58) (n = 74)	351.7 (122.96) (n = 36)	8.0 (40.56) (n = 36)	3.3 (56.24) (n = 33)
Sitting FVC (% predicted)	70.7 (19.92) (n = 82)	-1.1 (6.32) (n = 74)	-1.6 (7.45) (n = 70)	69.5 (21.75) (n = 36)	-3.6 (4.70) (n = 32)	-3.6 (6.18) (n = 29)

Clinical Response Assessments (Selected Efficacy and Pharmacodynamic)	Mean (SD) Baseline and Change from ATB200-03 Baseline at Week 52 and Week 104					
	Cipaglucosidase alfa/Miglustat (n = 82) [a]			Alglucosidase alfa/Placebo (n = 36) [a]		
	BSL	52-wk CFB	104-wk CFB	BSL	52-wk CFB	104-wk CFB
MMT (lower extremity score)	27.9 (5.85) (n = 81)	1.6 (3.91) (n = 73)	1.8 (4.16) (n = 68)	27.8 (6.23) (n = 33)	0.9 (2.65) (n = 32)	1.1 (2.91) (n = 27)
PROMIS-Physical Function	67.0 (12.41) (n = 81)	2.2 (7.46) (n = 80)	2.3 (9.11) (n = 75)	67.9 (13.27) (n = 36)	0.3 (10.97) (n = 36)	-0.4 (10.52) (n = 33)
PROMIS-Fatigue	22.1 (8.40) (n = 82)	-2.3 (5.79) (n = 80)	-1.6 (5.88) (n = 74)	21.2 (6.12) (n = 36)	-1.7 (6.72) (n = 36)	-0.1 (7.94) (n = 33)
GSGC	14.4 (5.25) (n = 71)	-0.6 (2.65) (n = 59)	-1.0 (2.72) (n = 58)	14.3 (4.69) (n = 31)	0.9 (1.93) (n = 25)	0.3 (2.75) (n = 25)
CK	440.6 (403.15) (n = 82)	-129.1 (234.12) (n = 77)	-154.9 (224.89) (n = 67)	527.4 (432.62) (n = 36)	41.0 (140.15) (n = 35)	-173.6 (276.06) (n = 32)
Hex4	4.6 (3.36) (n = 81)	-2.0 (2.52) (n = 72)	-2.1 (3.07) (n = 73)	7.0 (7.01) (n = 36)	1.6 (4.50) (n = 33)	-2.7 (3.48) (n = 32)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; BSL = baseline; CFB = change from baseline; CK = creatine kinase; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stair, Gowers' maneuver, and Chair test; Hex4 = hexose tetrasaccharide; MMT = manual muscle testing; n = number of subjects; PROMIS = Patient-reported Outcomes Measurement Information System; wk = week

Note: Week 52 = Study ATB200-07 baseline.

Note: For both PROMIS-Fatigue and GSGC, decrease indicates improvement.

[a] n at Study ATB200-03 baseline. Any differences in the n at baseline are indicated in parentheses.

Source: Module 5.3.3.2, ATB200-07 iCSR version 2, Tables 14.2.1.1.1.a1, 14.2.2.1.1.a1, 14.2.3.1.1.a1, 14.2.4.1.1.a1, 14.2.5.1.1.a1, 14.2.6.1.1.a1, 14.4.1.1.a1, and 14.4.2.1.a1

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、個々の試験全体での有効性の比較を示す。ただし、試験デザイン及び方法が異なるため、成人 LOPD 患者を対象とした 3 試験（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）全体での有効性の比較は、6MWD 及び FVC（予測値に対する%）に限定する。最初に、本併用の臨床開発プログラムにおけるピボタル試験として、ATB200-03 試験に焦点をあてる。有効性の結果及び効果の持続性を裏付けるために ATB200-02 試験を追加し、また ATB200-07 試験から、ポンペ病で影響を受ける主な身体機能に対する本併用の効果の持続性についての裏付けデータを追加した。

また、成人被験者における本併用の長期有効性をさらに裏付けるため、成人 LOPD 患者を対象とした 3 試験（ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験）から得られたポンペ病で影響を受ける身体機能（運動機能、肺機能及び筋力）における 24 ヵ月超の有効性データを併合し、解析を実施した（併合の詳細は Section 1.4.4 を参照）。

併合解析では、以下の有効性評価項目を要約した。

- 6MWD（m）
- 6MWD（予測値に対する%）
- 座位 FVC（予測値に対する%）
- MMT 下肢スコア
- GSGC 合計スコア

すべての有効性評価項目をベースライン及び以下の治験薬曝露期間別に要約した。

- 15 ヵ月以下
- 15 ヵ月超 24 ヵ月以下
- 24 ヵ月超

なお、ATB200-03 試験において、COVID-19 による来院制限のために特定の被験者で曝露期間が若干延長したことから、解析する曝露期間のカテゴリを 12 ヵ月以下から 15 ヵ月以下に変更した。

3.1　試験対象集団

3.1.1　被験者の内訳及び曝露状況

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験における被験者の内訳及び曝露状況を表 2.7.3-50 に要約する。

表 2.7.3-50　被験者の内訳及び曝露状況－ATB200-02/03/07 試験

Parameter	ATB200-02	ATB200-03		ATB200-07	
	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Alglucosidase Alfa/Placebo	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat - Cipaglucosidase Alfa/Miglustat	Alglucosidase Alfa/Placebo - Cipaglucosidase Alfa/Miglustat
Randomized/enrolled	29	85	40	82	37
Dosed	29	85	38	81	37
Completed study, n (%)	26 (89.7) completed Stage 3 and entered Stage 4	80 (94.1)	37 (97.4)	0	0
Discontinued, n (%)	3 (10.3)	5 (5.9)	1 (2.6)	7 (8.5)	4 (10.8)
Duration of exposure, months					
n	29	85	38	81	37
Mean (SD)	48.4 (18.04)	11.789 (1.795)	11.968 (0.705)	15.5 (3.36)	15.4 (5.01)
Min, Max	1.4, 65.3	0.95, 14.80	7.86, 12.93	1, 23	0, 24
Exposure categorization, months, n (%)					
≤ 6	2 (6.9)	2 (2.4)	0	1 (1.2)	2 (5.4)
> 6 - ≤ 9	0	2 (2.4)	1 (2.6)	1 (1.2)	1 (2.7)
> 9 - ≤ 12	0	19 (22.4)	4 (10.5)	1 (1.2)	0
> 12 - < 18 [a]	1 (3.4)	62 (72.9)	33 (86.8)	62 (76.5)	24 (64.9)
18 - < 24	0	-	-	16 (19.8)	9 (24.3)
≥ 24	26 (89.7)	-	-	0	1 (2.7)

Abbreviations: CSR = clinical study report; max = maximum; min = minimum; n = number of subjects ; SD = standard deviation
Note: The data for Study ATB200-03 are presented from the CSR; the data for Study ATB200-02 are presented from the iCSR version 2 with an interim data cutoff of 13 December 2021; the data for Study ATB200-07 are presented from the iCSR version 2 with an interim data cutoff of 11 January 2022, and the exposure data (dosed and duration of exposure) are for the Efficacy Population.
[a] For Study ATB200-02, this category is 12 - < 18; for Study ATB200-03, this category is > 12; for Study ATB200-07, this category is > 12 - ≤ 18.
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2.2, and Table 14.1.6.3; Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.1.1 and Table 14.1.6.1; Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.1.1.1 and Table 14.1.6.1.d2

Pool 2 では、成人 LOPD 患者を対象とした 3 試験を併合し、解析結果を投与群別に示した。本併用群（本併用を投与された総被験者）は、ATB200-02 試験に組み入れられた歩行可能な被験者 23 例、ATB200-03 試験で本併用の投与を受け、ATB200-07 試験で本併用を継続した被験者 81 例、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボの投与を受け、ATB200-07 試験で本併用に切り替えた被験者 37 例、及び ATB200-03 試験で本併用の投与を受けたが ATB200-07 試験に移行しなかった被験者 4 例で構成された。したがって、本併用群は 145 例であった。Pool 2（外れ値の被験者を含む）のうち、ATB200-02 試験の 1 例及び ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボの投与を受け、ATB200-07 試験で本併用に切り替えた 1 例は、ベースライン後の有効性データが得られなかった。そのため、当該 2 例を除く 143 例（98.6%）が本併用群の有効性解析対象集団に含まれた。

ALGLU/プラセボ群（ALGLU/プラセボを投与された総被験者）は、ATB200-03 試験で ALGLU/プラセボ群に無作為割付けされた被験者 40 例であった。ALGLU/プラセボ群では、2 例が投与を受けなかったため、38 例（95.0%）が有効性解析対象集団に含まれた。

本併用群の 13 例（9.1%）及び ALGLU/プラセボ群の 1 例（2.6%）が中止に至り、Pool 2 全体の主な中止理由は有害事象（4 例）及び被験者による同意撤回（7 例）であった（表 2.7.3-51）。

表 2.7.3-51　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における被験者の内訳－有効性解析対象集団

Disposition Status	**Cipaglucosidase Alfa/Miglustat**	**Alglucosidase Alfa/Placebo**
All Enrolled Population	145	40
Efficacy Population, n (%) [a]	143 (98.6)	38 (95.0)
Discontinued the study prematurely, n (%) [b]	13 (9.1)	1 (2.6)
Ongoing, n (%) [b]	129 (90.2)	0
Reason for premature study discontinuation, n (%) [b]		
Adverse event	3 (2.1)	1 (2.6)
Lost to follow-up	1 (0.7)	0
Persistent noncompliance	0	0
Pregnancy	0	0
Protocol violation	0	0
COVID-19 pandemic	0	0
Withdrawal of consent by subject	7 (4.9)	0
Sponsor decision	0	0
Investigator’s decision	1 (0.7)	0
Death	0	0
Worsening of condition	1 (0.7)	0
Other	0	0

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; COVID-19 = coronavirus disease 2019 that is caused by the SARS-Cov-2 virus; FVC = forced vital capacity; GSGC = Gait, Stair, Gowers’ maneuver, and Chair test; MMT = manual muscle testing; n = number of subjects

Note: The cipaglucosidase alfa/miglustat treatment group consisted of (a) all ambulatory subjects in Study ATB200-02 (Cohorts 1, 3, and 4), (b) all subjects randomized to the cipaglucosidase alfa/miglustat treatment group in Study ATB200-03, and (c) all subjects enrolled in Study ATB200-07. The alglucosidase alfa/placebo group consisted of all subjects randomized to the alglucosidase alfa/placebo treatment group in Study ATB200-03. All Enrolled Population was defined as subjects who were enrolled, regardless of whether they took a dose of study drug. Efficacy Population was defined as all enrolled subjects

who took at least 1 dose of study drug and had both baseline and at least 1 post-baseline assessment for any of the selected efficacy endpoints: 6MWD, % predicted 6MWD, sitting % predicted FVC, MMT lower extremity score, and GSGC total score.

[a] Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the All Enrolled Population.

[b] Percentages were based on the number of subjects in each treatment group for the Efficacy Population. Studies ATB200-02 and ATB200-07 data are based on cutoff dates 13 December 2021 and 11 January 2022, respectively. Study ATB002-03 data are based on final locked database.

Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.1

3.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

Pool 2 における診断時年齢は投与群間で同程度であり、年齢の中央値は本併用群が 40 歳（範囲：1～66 歳）、ALGLU/プラセボ群が 40 歳（範囲：7～63 歳）であった。本併用群及び ALGLU/プラセボ群のいずれも、ERT 既治療被験者の大多数は、ALGLU による治療歴が 5 年以上であった［それぞれ 74 例（67.9%）及び 19 例（63.3%）、表 2.7.3-52］。

表 2.7.3-52　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）におけるベースラインの疾患特性－有効性解析対象集団

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 143)	**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
Age at diagnosis, years		
n	143	38
Mean (SD)	38.9 (14.26)	36.9 (15.30)
Median (Q1, Q3)	40.0 (30.0, 50.0)	40.0 (26.0, 49.0)
Min, max	1, 66	7, 63
Age (at diagnosis), years, n (%)		
< 18	12 (8.4)	5 (13.2)
≥ 18 to < 35	40 (28.0)	10 (26.3)
≥ 35 to < 50	55 (38.5)	14 (36.8)
≥ 50	36 (25.2)	9 (23.7)
ERT status, n (%)		
ERT-naïve	34 (23.8)	8 (21.1)
ERT-experienced	109 (76.2)	30 (78.9)
ERT duration, years [a]		
n	109	30
Mean (SD)	7.50 (3.414)	7.14 (3.635)
Median (min, max)	7.40 (2.0, 14.2)	7.10 (2.1, 13.2)
ERT duration, years, n (%) [a, b]		
≥ 2 to < 3	4 (3.7)	5 (16.7)
≥ 3 to < 5	31 (28.4)	6 (20.0)
≥ 5 to < 8	27 (24.8)	8 (26.7)
≥ 8	47 (43.1)	11 (36.7)
History of IARs, n (%)		
Yes	28 (19.6)	6 (15.8)

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 143)	Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)
No	115 (80.4)	32 (84.2)

Abbreviations: ERT = enzyme replacement therapy; IAR = infusion-associated reaction; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
[a] ERT duration is calculated as [date of informed consent - date of first dose of ERT]/365.25.
[b] For subjects who are ERT-experienced only. Percentages are based on the number of ERT-experienced subjects.
Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.2.2

3.2　全試験を通しての有効性の結果の比較

3.2.1　個々の試験を通しての有効性の比較

本申請資料に含まれる個々の 3 試験の有効性の結果の詳細は Section 2 に示す。元の試験デザイン及び方法が異なるため、有効性の比較は、ATB200-03/07 試験及び ATB200-02 試験における 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）に限定した（表 2.7.3-53 及び表 2.7.3-54）。これらの表に示した ATB200-03/07 試験のデータは外れ値の被験者を除いたものである。なお、切替え群のデータは、初めの 12 ヵ月間は ALGLU/プラセボ投与、次の 12 ヵ月間は本併用投与時のデータである。ATB200-03 試験において 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）で認められたベネフィットは ATB200-07 試験において維持されたが、このことは ATB200-02 試験で認められた傾向と一致していることにより裏付けられた。なお、ATB200-02 試験で認められた FVC（予測値に対する%）の改善は、ATB200-03 試験の被験者よりもベースライン値が低い被験者で認められたものである。

表 2.7.3-53　ATB200-03/07 試験（外れ値の被験者を除く）及び ATB200-02 試験を通しての 6MWD の結果の比較

Population	Study	Treatment	N (at Baseline)	Baseline Mean (SD)	CFBL M12 (W52) Mean (SD)	CFBL M24 (W104) Mean (SD)
ERT-experienced	ATB200-03/07	Alglucosidase alfa/ Cipaglucosidase alfa	29	335.0 (116.03)	0.7 (39.84)	-8.8 (46.19)
		Cipaglucosidase alfa	62	342.4 (110.40)	16.3 (39.46)	14.2 (53.44)
	ATB200-02	Cipaglucosidase alfa	16 [a]	393.5 (119.66)	33.5 (49.62)	25.2 (63.30)
ERT-naïve	ATB200-03/07	Alglucosidase alfa/ Cipaglucosidase alfa	7	420.9 (135.75)	38.3 (29.32)	48.3 (70.56)
		Cipaglucosidase alfa	20	393.6 (112.39)	33.4 (48.70)	38.8 (51.03)
	ATB200-02	Cipaglucosidase alfa	6 [b]	396.0 (75.20)	57.0 (29.96)	54.4 (36.18)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; CFBL = change from baseline; ERT = enzyme replacement therapy; M = month; N = number of subjects in each treatment group; SD = standard deviation; W = week
[a] Cohort 1 and 4 combined
[b] Cohort 3
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.1.1; Module 5.3.5.1, ATB200-07, iCSR version 2, Table 14.2.1.1.1.a2

表 2.7.3-54　　ATB200-03/07 試験（外れ値の被験者を除く）及び ATB200-02 試験を通しての FVC（予測値に対する%）の結果の比較

Population	Study	Treatment	N (at Baseline)	Baseline Mean (SD)	CFBL M12 (W52) Mean (SD)	CFBL M24 (W104) Mean (SD)
ERT-experienced	ATB200-03/07	Alglucosidase alfa/ Cipaglucosidase alfa	29	67.2 (21.29	-3.5 (4.72)	-3.8 (6.23)
		Cipaglucosidase alfa	62	67.7 (19.48)	0.1 (5.94)	-0.6 (7.50)
	ATB200-02	Cipaglucosidase alfa	16 [a]	57.4 (17.42)	-1.2 (5.95)	1.0 (7.96)
ERT-naïve	ATB200-03/07	Alglucosidase alfa/ Cipaglucosidase alfa	7	79.1 (22.58)	-4.0 (5.05)	-3.1 (6.66)
		Cipaglucosidase alfa	20	80.2 (18.69)	-4.7 (6.20)	-4.8 (6.48)
	ATB200-02	Cipaglucosidase alfa	6 [b]	57.2 (20.84)	3.2 (8.42)	4.7 (5.09)

Abbreviations: CFBL = change from baseline; ERT = enzyme replacement therapy; FVC = forced vital capacity; M = month; N = number of subjects in treatment group; SD = standard deviation; W = week
[a] Cohort 1 and 4 combined
[b] Cohort 3
Source: Module 5.3.3.2, ATB200-02 iCSR version 2, Table 14.2.2.1; Module 5.3.5.2, ATB200-07 iCSR version 2, Table 14.2.2.1.1.a2

3.2.2　外れ値の被験者を含む有効性の統合解析

本項に示す有効性の併合解析には外れ値の被験者を含めた（Pool 2）。これらの併合解析の結果は ATB200-03 試験の結果と一致していた。

外れ値の被験者を除いた有効性の併合解析（Pool 2A）も実施し、Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2)に示した。これらの解析から、本併用群では 6MWD の改善及び FVC（予測値に対する%）の安定化が 24 ヵ月超持続することが示された。

3.2.2.1　6MWD

データから、本併用群において 6MWD のベースラインを上回る初期の改善が 24 ヵ月超持続することが示された。本併用群における 6MWD のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、曝露期間 15 ヵ月以下の被験者 143 例では 17.1（44.92）m、15 ヵ月超 24 ヵ月以下の被験者 108 例では 17.7（55.61）m、24 ヵ月超の被験者 70 例では 9.7（67.13）m であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.1, Pool 2）。ALGLU/プラセボ群については、すべての被験者が ATB200-07 試験で本併用に切り替えたため、長期データは得られていない。

6MWD（予測値に対する%）のデータから、本併用群において、少なくとも曝露期間 24 ヵ月まで同様の傾向がみられることが示された。本併用群における 6MWD（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、曝露期間 24 ヵ月超の被験者 70 例で 3.3（10.84）m であった（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.2, Pool 2）。

6MWD 及び 6MWD（予測値に対する%）のベースラインを上回る改善は、外れ値の被験者を含めた場合及び除いた場合のいずれも、24 ヵ月超持続した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.1, Table 2.3.2, Pool 2, and Table 2a.3.1, Table 2a.3.2, Pool 2A）。

有効性の併合データを用いた 6MWD の曝露期間別の要約（外れ値の被験者を含む）を表 2.7.3-55 に示す。

表 2.7.3-55　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における 6MWD（m）の曝露期間別の要約－有効性解析対象集団、外れ値の被験者を含む

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 143)			**Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)**
	≤ 15 months (N = 143)	**> 15 to ≤ 24 months (N = 121)**	**> 24 months (N = 100)**	**≤ 15 months (N = 38)**
Baseline [a]				
n	143	108	70	38
Mean (SD)	367.10 (120.278)	366.33 (105.788)	367.77 (105.001)	350.14 (119.776)
Median (min, max)	373.75 (67.0, 675.4)	369.25 (79.0, 575.0)	376.43 (105.0, 575.0)	358.45 (112.5, 623.0)
Change from baseline [b]				
n	143	108	70	38
Mean (SD)	17.13 (44.916)	17.67 (55.609)	9.67 (67.129)	16.40 (69.027)
Median (min, max)	12.00 (-78.0, 179.5)	11.75 (-173.1, 185.5)	5.23 (-260.0, 179.5)	3.15 (-55.6, 355.2)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; SAP = statistical analysis plan; SCE = Summary of Clinical Efficacy; SD = standard deviation

[a] For Studies ATB200-02 and ATB200-03, baseline was the same as the study baseline. For Study ATB200-07, the extension to Study ATB200-03, baseline depended on the treatment group the subject was randomized to in Study ATB200-03. Refer to the SCE SAP for detailed definition.

[b] Change from baseline = the last available post-baseline value - baseline value, with no imputation for missing value

Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.1

3.2.2.2　肺機能

本併用群において FVC（予測値に対する%）がわずかに低下し、その低下は曝露期間 24 ヵ月超ではわずかに大きくなっていることが示された。本併用群における FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量の平均値（SD）は、曝露期間 15 ヵ月以下の被験者（139 例）では–0.74（6.121）%、15 ヵ月超 24 ヵ月以下の被験者（97 例）では–0.88（7.103）%、24 ヵ月超の被験者（68 例）では–2.55（8.393）%であった。ALGLU/プラセボ群については、すべての被験者が ATB200-07 試験で本併用に切り替えたため、長期データは得られていない。このような FVC（予測値に対する%）のわずかな低下は、外れ値の被験者を含めた場合及び除いた場合のいずれも、24 ヵ月超持続した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.3, Pool 2 and Table 2a.3.3, Pool 2A）。

外れ値の被験者を含む有効性の併合データを用いた座位 FVC（予測値に対する%）の曝露期間別の要約を表 2.7.3-56 に示す。

表 2.7.3-56　　Pool 2（ATB200-02/03/07 試験）における座位 FVC（予測値に対する%）の曝露期間別の要約－有効性解析対象集団、外れ値の被験者を含む

	Cipaglucosidase Alfa/Miglustat (N = 143)			Alglucosidase Alfa/Placebo (N = 38)
	≤ 15 months (N = 143)	> 15 to ≤ 24 months (N = 121)	> 24 months (N = 100)	≤ 15 months (N = 38)
Baseline [a]				
n	139	97	68	38
Mean (SD)	67.51 (19.836)	66.89 (20.174)	67.15 (19.174)	70.04 (21.301)
Median (min, max)	68.00 (30.5, 132.5)	67.50 (30.5, 132.5)	69.00 (31.0, 107.0)	71.25 (31.5, 122.0)
Change from baseline [b]				
n	139	97	68	38
Mean (SD)	-0.74 (6.121)	-0.88 (7.103)	-2.55 (8.393)	-3.64 (5.170)
Median (min, max)	-1.00 (-16.0, 22.5)	-1.00 (-24.0, 17.0)	-2.25 - (-25.0, 17.0)	-3.00 (-19.5, 7.5)

Abbreviations: FVC = forced vital capacity; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in each treatment group; n = number of subjects with available data; SAP = statistical analysis plan; SCE = Summary of Clinical Efficacy; SD = standard deviation

[a] For Studies ATB200-02 and ATB200-03, baseline is the same as the study baseline. For Study ATB200-07, the extension to Study ATB200-03, baseline depends on the treatment group the subject was randomized to in Study ATB200-03. Refer to the SCE SAP for detailed definition.

[b] Change from baseline = the last available post-baseline value - baseline value, with no imputation for missing value

Source: Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.3

3.2.2.3　MMT

本併用群において MMT 下肢スコアのベースラインからの初期の改善が 24 ヵ月超持続することが示された。本併用群における MMT 下肢スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、曝露期間 15 ヵ月以下の被験者（135 例）では 1.36（3.807）、15 ヵ月超 24 ヵ月以下の被験者（101 例）では 1.73（3.675）、24 ヵ月超の被験者（65 例）では 1.98（4.527）であった。このような MMT の改善は、外れ値の被験者を含めた場合及び除いた場合のいずれも、24 ヵ月超持続した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.4, Pool 2 and Table 2a.3.4, Pool 2A）。

3.2.2.4　GSGC

本併用群において GSGC 合計スコアのベースラインからの初期の改善が 24 ヵ月超持続し、さらに改善することが示された。本併用群における GSGC 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は、曝露期間 15 ヵ月以下の被験者（123 例）では–0.51（2.947）、15 ヵ月超 24 ヵ月以下の被験者（87 例）では–0.86（3.086）、24 ヵ月超の被験者（56 例）では−1.12（3.586）であった。なお、負のスコアは改善を意味する。このような GSGC の改善は、外れ値の被験者を含めた場合及び除いた場合のいずれも、24 ヵ月超持続した（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.3.5, Pool 2 and Table 2a.3.5, Pool 2A）。

3.2.3　外れ値の被験者を含む有効性の統合解析における部分集団解析

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

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

部分集団別の有効性の結果は全体集団の結果とおおむね一致した。多くの部分集団では被験者数が少なかったため、結果の解釈には注意が必要であるが、以下に示すように、6MWD のベースラインからの変化量に差がみられた部分集団は少なかった。人種については、白人以外の被験者が少ないことにより、これらの部分集団解析の結果を解釈できなかった。

6MWD のベースラインからの変化量については、男性と女性で結果に顕著な差は認められず、また、過去の ERT 治療期間別又は IAR 既往歴別（ERT 既治療被験者を対象）で、結果に顕著な差は認められなかった。CI は重複していたが、ERT 未治療被験者では 6MWD のベースラインからの変化量の平均値が ERT 既治療被験者よりも一貫して高く、本併用又は ALGLU/プラセボの曝露期間が 15 ヵ月未満の被験者では ERT 治療歴別の部分集団間で顕著な差が認められた。同様に、ベースラインの 6MWD が 75 m 以上 150 m 未満の被験者の数はかなり少なかったが、ベースラインの 6MWD が 150 m 以上 400 m 未満、及び 400 m 以上の被験者では、ベースラインからの改善度がベースラインの 6MWD が 75 m 以上 150 m 未満の被験者よりも一貫して大きかった。年齢別の部分集団全体の結果においても、加齢に伴う改善度の低下が顕著であり、被験者数は少なかったものの、65 歳以上の被験者で最も顕著な差が認められた。

FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量については、男性と女性、ERT 既治療と ERT 未治療、ベースラインの 6MWD、及び年齢層で結果に顕著な差は認められず、また、ERT 既治療被験者において過去の ERT 治療期間別及び IAR 既往歴別で、結果に顕著な差は認められなかった。

Pool 2 及び Pool 2A における 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の部分集団別の有効性解析を Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2)に示す。

Pool 2（外れ値の被験者を含む有効性の併合解析）：

Table 2.4.1 (ver.2)	Subgroup Analysis by Gender for 6MWD by Exposure Interval
Table 2.4.2 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Status for 6MWD by Exposure Interval
Table 2.4.3 (ver.2)	Subgroup Analysis by Race for 6MWD by Exposure Interval
Table 2.4.4 (ver.2)	Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for 6MWD by Exposure Interval
Table 2.4.5 (ver.2)	Subgroup Analysis by Age Group for 6MWD by Exposure Interval
Table 2.4.6 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Duration Group for 6MWD by Exposure Interval

Table 2.4.7 (ver.2)	Subgroup Analysis by History of IARs for 6MWD by Exposure Interval
Table 2.5.1 (ver.2)	Subgroup Analysis by Gender for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2.5.2 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Status for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2.5.3 (ver.2)	Subgroup Analysis by Race for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2.5.4 (ver.2)	Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for % Predicted 6MWD for by Exposure Interval
Table 2.5.5 (ver.2)	Subgroup Analysis by Age Group for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2.5.6 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Duration Group for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2.5.7 (ver.2)	Subgroup Analysis by History of IARs for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2.6.1 (ver.2)	Subgroup Analysis by Gender for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2.6.2 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Status for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2.6.3 (ver.2)	Subgroup Analysis by Race for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2.6.4 (ver.2)	Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2.6.5 (ver.2)	Subgroup Analysis by Age Group for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2.6.6 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Duration Group for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2.6.7 (ver.2)	Subgroup Analysis by History of IARs for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2.7.1 (ver.2)	Subgroup Analysis by Gender for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2.7.2 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Status for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2.7.3 (ver.2)	Subgroup Analysis by Race for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2.7.4 (ver.2)	Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2.7.5 (ver.2)	Subgroup Analysis by Age Group for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2.7.6 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Duration Group for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2.7.7 (ver.2)	Subgroup Analysis by History of IARs for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2.8.1 (ver.2)	Subgroup Analysis by Gender for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2.8.2 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Status for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2.8.3 (ver.2)	Subgroup Analysis by Race for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2.8.4 (ver.2)	Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2.8.5 (ver.2)	Subgroup Analysis by Age Group for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2.8.6 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Duration Group for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2.8.7 (ver.2)	Subgroup Analysis by History of IARs for GSGC Total Score by Exposure Interval

Pool 2A（外れ値の被験者を除いた有効性の併合解析）：

Table 2a.4.1 (ver.2)	Subgroup Analysis by Gender for 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.4.2 (ver.2)	Subgroup Analysis by ERT Status for 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.4.3 (ver.2)	Subgroup Analysis by Race for 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.4.4 (ver.2)	Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.4.5 (ver.2)	Subgroup Analysis by Age Group for 6MWD by Exposure Interval

Table 2a.4.6 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Duration Group for 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.4.7 (ver.2)　Subgroup Analysis by History of IARs for 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.5.1 (ver.2)　Subgroup Analysis by Gender for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.5.2 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Status for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.5.3 (ver.2)　Subgroup Analysis by Race for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.5.4 (ver.2)　Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for % Predicted 6MWD for by Exposure Interval
Table 2a.5.5 (ver.2)　Subgroup Analysis by Age Group for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.5.6 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Duration Group for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.5.7 (ver.2)　Subgroup Analysis by History of IARs for % Predicted 6MWD by Exposure Interval
Table 2a.6.1 (ver.2)　Subgroup Analysis by Gender for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2a.6.2 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Status for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2a.6.3 (ver.2)　Subgroup Analysis by Race for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2a.6.4 (ver.2)　Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2a.6.5 (ver.2)　Subgroup Analysis by Age Group for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2a.6.6 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Duration Group for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2a.6.7 (ver.2)　Subgroup Analysis by History of IARs for Sitting % Predicted FVC by Exposure Interval
Table 2a.7.1 (ver.2)　Subgroup Analysis by Gender for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2a.7.2 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Status for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2a.7.3 (ver.2)　Subgroup Analysis by Race for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2a.7.4 (ver.2)　Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2a.7.5 (ver.2)　Subgroup Analysis by Age Group for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2a.7.6 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Duration Group for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2a.7.7 (ver.2)　Subgroup Analysis by History of IARs for MMT Lower Extremity Score by Exposure Interval
Table 2a.8.1 (ver.2)　Subgroup Analysis by Gender for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2a.8.2 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Status for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2a.8.3 (ver.2)　Subgroup Analysis by Race for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2a.8.4 (ver.2)　Subgroup Analysis by Baseline 6MWD Group for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2a.8.5 (ver.2)　Subgroup Analysis by Age Group for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2a.8.6 (ver.2)　Subgroup Analysis by ERT Duration Group for GSGC Total Score by Exposure Interval
Table 2a.8.7 (ver.2)　Subgroup Analysis by History of IARs for GSGC Total Score by Exposure Interval

3.2.3.1　　外れ値の被験者を含む有効性の統合解析における日本人集団の部分集団解析

3.2.3.1.1　　日本人集団における 6MWD

本併用を投与された日本人被験者において、6MWD のベースラインを上回る初期の改善が 24 ヵ月超持続することが示された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.4.3, Pool 2）。

日本人集団における曝露期間別の 6MWD の結果は全体集団（Pool 2）と一致していた。

3.2.3.1.2　　日本人集団における肺機能

本併用を投与された日本人被験者において、座位 FVC（予測値に対する%）のベースラインを上回る初期の改善が 24 ヵ月超持続することが示された（Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2), Table 2.6.3, Pool 2）。

日本人集団における曝露期間別の座位 FVC（予測値に対する%）の結果は全体集団（Pool 2）と一致していた。

3.3　全試験を通しての免疫原性と有効性

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験の個々の試験及び全試験を通しての抗 rhGAA 抗体の発現割合及び本併用の PK、PD 及び有効性［6MWD、FVC（予測値に対する%）］に及ぼす免疫原性の影響を評価した。結果を Module 5.3.5.3, Integrated Summary of Immunogenicity に示す。この結果から、有効性に対する免疫原性の影響は示唆されなかった。

さらに、ATB200-02、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用を投与した全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団について、抗体カテゴリー（ADA 陰性、グリコーゲン中和抗体陰性、4-MU 中和抗体陰性、CI-MPR 中和抗体陰性、すべての中和抗体陰性、ADA 陽性、グリコーゲン中和抗体陽性、4-MU 中和抗体陽性、CI-MPR 中和抗体陽性、いずれかの中和抗体陽性）別及び抗薬物抗体（ADA）価の四分位群（以降、抗体価四分位群）別に 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）の Week 26、52、78、104 でのベースラインからの変化量を検討した。これらの要約統計量を、付録 B（表 2.7.3-60～表 2.7.3-91）に示す。抗体価の四分位数は、全体集団における ADA 陽性被験者のピーク時抗体価に基づいた（Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]）。

6MWD のベースラインからの変化量は、ATB200-02、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用を投与した全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団において、本併用を継続投与した被験者では、概ね一貫して増加した。切替え群では、6MWD のベースラインからの変化量は、全体集団、ERT 未治療集団及び ERT 既治療集団のいずれにおいても、一部の抗体カテゴリーでは、いくつかの時点において一貫しないわずかな増加又は減少がみられたが、概ね安定していた。6MWD の平均値の 95%CI 及び Q1 と Q3 の範囲は、各 4 時点で抗体カテゴリー及び抗体価四分位群間で概ね重なっており、免疫原性が 6MWD に明らかな影響を及ぼしていないことを示唆している。

FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量は、ATB200-02、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で本併用を投与した全体集団、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団において、本併用を継続投与した被験者では、一部の抗体カテゴリーでは、一貫しないわずかな増加又は減少がみられたが、概ね安定していた。切替え群では、FVC（予測値に対する%）のベースラインからの変化量は、全体集団、ERT 未治療集団及び ERT 既治療集団いずれにおいても、4 時点すべてでばらつきはあるものの概ね減少した。FVC（予測値に対する%）の平均値の 95%CI 及び Q1 と Q3 の範囲は、各時点で抗体カテゴリー及び抗体価四分位群間で概ね重なっており、免疫原性が FVC（予測値に対する%）に明らかな影響を及ぼしていないことを示唆している。

4　推奨用法・用量に関連する臨床情報の解析

4.1　申請する適応症

ERT として長期に使用するシパグルコシダーゼ アルファ及び酵素安定化剤のミグルスタットの併用は、成人 LOPD（GAA 欠損）を適応症として申請予定である。IOPD に対する本併用の安全性及び有効性は、十分に検討されていない。

4.2　推奨用法・用量

シパグルコシダーゼ アルファ：

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

投与経路：静脈内投与

用法（投与頻度及び期間）：4 時間の点滴静注

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

ミグルスタット：

剤形：1 カプセル中にミグルスタット 65 mg を含有するカプセル剤。

投与経路：カプセル剤として経口投与

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

成人に対する推奨用量は、体重に応じて以下の用量とする。

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

なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。

4.3　用法用量の設定根拠

4.3.1　　用量設定

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

ATB200-02 試験では、シパグルコシダーゼ アルファの用量を 5、10 及び 20 mg/kg と漸増し、それぞれの用量の単回投与後に経時的採血を行って血漿中総 GAA タンパク濃度を測定すること

により、シパグルコシダーゼ アルファの PK の特徴を明らかにした。シパグルコシダーゼ アルファの用量を漸増投与したとき、用量依存的な曝露量の増加（208、533、及び 1,405 µg h/mL）が認められた（Module 2.7.2, Section 1.4.4.1）。ミグルスタットを 260 mg で投与することにより循環血中でのシパグルコシダーゼ アルファ安定化作用を得られることが、*in vitro*、非臨床、及び臨床試験より支持される（Module 2.7.2, Section 1.4.4.2）。

ATB200-02 試験のコホート 1（ERT 既治療の歩行可能なポンペ病患者）において、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット 130 及び 260 mg を併用投与することで、シパグルコシダーゼ アルファの総曝露量がそれぞれ 16.3%及び 26.1%増加した。曝露量の増加は、初期分布相及びその $t_{1/2}$ で認められた。消失相に着目した AUC である t_{max} から投与 24 時間後までの部分的な血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{tmax-24h}$）は、ミグルスタット 130 及び 260 mg を併用したときに、それぞれ 27.7%及び 43.6%増加した。また、初期分布相の $t_{1/2}$ は、ミグルスタット 130 及び 260 mg を併用したときに、それぞれ 26.7%及び 47.7%延長した。初期分布相の曝露量が増加したことから、循環血中でのシパグルコシダーゼ アルファの安定化が改善されたことが示唆され、これは非臨床試験の結果と一致した。非臨床試験では、ミグルスタットによる血漿中 GAA 曝露量の増加に伴い、グリコーゲンの減少量が大きくなり、筋力が増大した。前述のトランスレーショナルモデリング及び循環血中からシパグルコシダーゼ アルファが消失する時間に基づき、血漿中における最適なシパグルコシダーゼ アルファ安定化時間は 17.9 時間と推定された。ATB200-02 試験のデータから、24 ヵ月時点でもシパグルコシダーゼ アルファの曝露量が維持されていることが示され、また当該試験の早期に得た曝露量と一致していた（Module 2.7.2, Section 1.4.2）。

4.3.2　用法設定

シパグルコシダーゼ アルファは血液中などの中性又は塩基性条件下で不安定であるが、シパグルコシダーゼ アルファにミグルスタットが結合することで、循環血中でシパグルコシダーゼ アルファが安定化され、酵素の変性及び不可逆的な不活性化が抑制される。これにより、活性を保った状態で種々の筋肉中のライソゾームに到達することが可能となる。したがって、シパグルコシダーゼ アルファの点滴投与中に十分な血中ミグルスタット濃度が得られるよう、ミグルスタットの投与タイミングが重要となる。ミグルスタット 260 mg 投与後の血漿中ミグルスタットの最高血漿中濃度（C_{max}）は約 3,000 ng/mL（約 14 µmol/L、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 3～4 時間であった。この C_{max} は、*in vitro* 試験で得られたシパグルコシダーゼ アルファの GAA 活性を中性条件下である血液中で 4 時間まで安定化（70%の活性を保持）させる濃度（17 µmol/L）に近似する濃度である。ミグルスタットの投与タイミング（約 4 時間にわたるシパグルコシダーゼ アルファの投与開始 1 時間前にミグルスタットを経口投与）は、このようなミグルスタットの PK データに基づいて設定されている。なお、体重が 50 kg 未満の被験者では血漿中ミグルスタットの曝露量が高くなる傾向がみられた。母集団 PK 解析で、40～50 kg 未満の日本人被験者の血漿中ミグルスタット濃度をシミュレーションした結果、50 kg 以上の被験者に 260 mg のミグルスタットを投与した場合と同様の AUC を得るための用量として、195 mg（65 mg カプセル×3）の投与量が妥当であると考えられた。

同じくミグルスタットを有効成分とするZavescaでは、食事によりC_{max}が低下しt_{max}が2時間遅延するため（Zavesca、OGT918-014試験）、本併用でも食事によりミグルスタットのC_{max}が低下し、それにより血中でのシパグルコシダーゼ アルファの安定性が低下することが懸念される。そのため、ATB200-03試験ではミグルスタットを食事の前後2時間を避けて投与することとした。

ATB200-03試験では、当該用法用量で本併用の有効性が示され、絶食に起因する事象も含めて安全性にも問題がないことが確認された。また、本併用は製造販売後も病院などの施設で投与されることが想定されるが、例えば、朝食後に患者が施設へ移動する場合には施設で投薬可能となる時点までに2時間以上の絶食時間が経過しているものと考えられるため、特に利便性に大きな問題があるとは考えられない。したがって、当該用法用量はLOPD患者への申請用法用量として妥当であると考える。

5　効果の持続性及び／又は耐薬性

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

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

成人 LOPD 患者を対象とした 3 試験を以下のように併合した。

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

5.1　被験者の内訳及び曝露状況

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験で計 151 例の LOPD 患者が本併用の投与を受けた（Pool 2）。曝露期間の平均値（SD）は 28.0（14.27）ヵ月であり、105 例の曝露期間は 24 ヵ月を超えていた（Module 2.7.4, Section 1.2.2）。本併用への曝露期間の最大値は 64.9 ヵ月であった（Module 2.7.4, Section 1.1.1）。なお、ATB200-03 試験を完了した被験者はすべて ATB200-07 試験に組み入れられ、本併用の投与を継続又は開始した。さらに、ATB200-03 試験を中止した 2 例が ATB200-07 試験に参加することを許可されたため、計 119 例が ATB200-07 試験に組み入れられた。この 119 例中 1 例は ATB200-07 試験で本併用の投与を受けなかった（Section 2.3.1）。

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

ATB200-02 試験の長期データから、本併用の効果が 48 ヵ月まで持続することが裏付けられた。データカットオフ（2021 年 12 月 13 日）時点で、計 29 例が ATB200-02 試験で投与を受け、大多数の被験者の投与期間は 48 ヵ月以上であった。ATB200-02 試験における、ポンペ病で影響を受ける身体機能に対する有効性の結果を表 2.7.3-8 に要約する。ERT 治療歴にかかわらず、歩行可能な被験者において最初の 1 年間で認められた運動機能の改善は、全コホートを通して維持された。また本併用の投与により、歩行状態にかかわらず、FVC（予測値に対する%）、MIP、MEP、及び SNIP により測定した PFT が ERT 未治療被験者では改善され、ERT 既治療被験者では安定化又は改善された。同様に、歩行状態にかかわらず、MMT により測定した筋力が、検討したすべての部位で安定化又は改善された。48 ヵ月間にわたる曝露期間中、これらの改善が持続していた。

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

OLE-ES 集団の本併用−本併用群では、CK 及び Hex4 が ATB200-03 試験期間を通して大きく低下し、その後 ATB200-07 試験では安定していた。切替え群では、ALGLU/プラセボの投与中は、CK が Week 52 まで ATB200-03 試験のベースラインでおおむね安定又はそれをわずかに上回っていたが、その後本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく低下した。切替え群では、ALGLU/プラセボの投与中は、Hex4 が ATB200-03 試験のベースラインから Week 52 まで上昇したが、その後、本併用に切り替えた後に Week 104 まで大きく低下した。

5.3　有効性の統合データ

ATB200-02 試験、ATB200-03 試験及び ATB200-07 試験を通しての有効性の併合解析から、本併用の効果が 24 ヵ月以降も持続していたことが示された。運動機能及び筋力の評価項目について、持続的な改善が認められた。Pool 1 は ATB200-03 試験のみで構成され、この個別試験のデータは Section 2.2 に示す。Pool 2（外れ値の被験者を含む）における、投与 24 ヵ月以降の効果の持続性を検討した結果を Section 3.2.2 に示す。外れ値の被験者を除いた有効性の併合解析結果（Pool 2A）も Module 5.3.5.3, Integrated Analysis of Efficacy (ver.2)に示す。

5.4　考察及び結論

ポンペ病は、GAA をコードする遺伝子の変異に直接起因する単一遺伝子疾患であり、その変異により主に心臓、骨格筋及び肝臓で GAA が欠乏することで、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、関連する病態生理が生じる。ポンペ病患者において、rhGAA 静脈内投与による ERT が臨床的に有益であることが ALGLU により示されており、投与初期には FVC（予測値に対する%）やその他のパラメータが改善される。しかし、前述のように、過去十数年間の臨床的エビデンスから、本疾患による患者への負担は依然として高く、ERT を実施しても実質的な病状が持続することが示されている。ALGLU 投与を受けている LOPD 患者では、通常、初期の改善が認められた後、疾患が次第に進行し、歩行器や人工呼吸器による補助が必要となる。本併用は、よ

り効果的なポンペ病治療法に対する重要な作用機序的及び臨床的アンメットニーズに応える薬剤である。

本併用のピボタル試験である ATB200-03 試験の全体集団において、運動機能、肺機能、及び筋力を評価する重要な評価項目にベースラインからの改善が認められ、本併用の結果は ALGLU/プラセボよりも良好であった。ITT 集団において、主要評価項目である 6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群で ALGLU/プラセボ群を上回る改善が認められたものの、主解析で優越性は検証されなかった（p=0.608）。最初の重要な副次評価項目である座位 FVC（予測値に対する%）の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値では、本併用群は ALGLU/プラセボ群に対して、名目上統計学的に有意（p=0.048）かつ、臨床的に意味のある優越性を示した。

ATB200-03 試験の結果を解釈する上で重要な点として、外れ値の被験者の存在がある。

SAP では 6MWD について、外部スチューデント化残差（externally studentized residuals）が 3 を超えるものを外れ値とみなすことを規定していた。そして、該当する外れ値を除外した ITT-LOCF 集団を対象とした ANCOVA を用いて感度分析を実施することを規定していた。Week 52 の 6MWD について、この事前に規定した外れ値の基準に該当した被験者は被験者番号 [redacted]（ALGLU/プラセボ群、ERT 未治療）のみであり、この被験者は有効性の主解析に非常に大きな影響を及ぼしていた。そこで、主解析及び感度分析実施後に臨床データの精査を行い、関連データについてこの被験者を担当した治験責任医師と協議した結果、この被験者が確実に選択基準を満たして本試験に参加するために、スクリーニング時の検査で意図的に低い成績を出していたことが判明した。

この被験者がスクリーニング検査で意図的に低い成績を出していたことを認めていること、この被験者の結果が臨床上想定されないものであったこと、また事前に定めた外れ値の感度分析において、この被験者を組み入れた ITT 解析との間に大きな差が認められたことを考慮し、治療効果をより適切に推定するため、ITT 集団を対象としたすべての有効性解析は、この外れ値の被験者を含めない場合についても実施した。

また、診断プロット及び Shapiro-Wilk 検定の結果から、本試験の 6MWD データは MMRM の前提である正規分布に従っていないことが明らかであった（Shapiro-Wilkk 検定：$p < 0.0001$）。そのため、感度分析として、SAP に事前に規定した ITT 集団に対するノンパラメトリック randomization-based ANCOVA を、この外れ値の被験者を除外した ITT 集団に対しても実施した。

これらを踏まえ、本併用の治療効果の推定にあたっては、外れ値を除いた、ノンパラメトリック randomization-based ANCOVA の解析結果がより適切であると考えられる。

この外れ値の被験者を除いたノンパラメトリック ANCOVA を用いた結果、外れ値の被験者を除いた ITT 集団において、6MWD の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群で 20.8 m、ALGLU/プラセボ群で 7.2 m であり、最小二乗平均値の群間差は 13.7 m であったが、優越性を検証するには至らなかった（p=0.071）。これは、ポンペ病の特徴としての ERT 未治療被験者と ERT 既治療被験者における治療効果の不均一性、及び希少疾患における新たな治療法開発の困難性（少ない患者数、限られたデータに基づく例数設計など）が全体集団の試験成績に影響したものと考えられる。

特に、ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療被験者で 6MWD が過去の類薬の試験を基にした想定をはるかに上回る改善を示し、ERT 未治療被験者における投与群間差が推定値と大きく異なったことが、全体集団での優越性の検証に至らなかった理由であると考える。ATB200-03 試験の症例数算出にあたり、ALGLU/プラセボ群の予測データは試験計画時点で利用可能であった ALGLU の文献データ（van der Ploeg et al. 2017a）を参照したが、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療被験者での 6MWD のベースラインからの変化量は、ERT 未治療被験者を対象とした既報の類薬の臨床試験（LOTS 試験及び COMET 試験、表 2.7.3-1）との乖離していた。試験間の比較には慎重を期すべきではあるが、LOTS 試験では ALGLU 群 60 例における Week 78 のベースラインからの変化量（平均値）は 25.1 m であった一方、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療被験者では Week 52 のベースラインからの変化量（平均値）は、外れ値の被験者を含めた場合は 78.0 m、外れ値の被験者を除外した場合は 38.3 m であり、ATB200-03 試験での 6MWD の変化量が大きかった。さらに、ATB200-03 試験と試験実施時期、有効性評価時点などの特徴が類似した COMET 試験における ALGLU 群の Week 49 での変化量（平均値）である 2.2 m と比較し、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群の変化量は非常に大きかった（表 2.7.3-57）。したがって、ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療被験者では、6MWD が想定をはるかに上回る改善を示した可能性が高いと考えられる（ATB200-03 試験計画時における被験者数の算出過程及びエフェクトサイズの仮定方法について、付録 C に示す）。

表 2.7.3-57　　無作為化比較試験における ERT 未治療被験者での 6MWD の試験終了時のベースラインからの変化量

Study **Study design / Study duration / Target population / Time period[a]**	**Treatment group**	**n**	**Change from Baseline[b]**	
			Mean	**95% CI**
ATB200-03 Double-blind, active-controlled (Cipaglucosidase alfa/miglustat vs Alglucosidase alfa/placebo), randomized study / 52 weeks / LOPD patients (ERT experienced + ERT naive) / 2018-2020	Cipaglucosidase alfa/miglustat	20	33.4	(10.7, 56.2)
	Alglucosidase alfa/placebo (including outlier)	8	78.0	(-18.4, 174.3)
	Alglucosidase alfa/placebo (excluding outlier)	7	38.3	(11.2, 65.5)
LOTS Double-blind, placebo-controlled (Alglucosidase alfa vs placebo), randomized study / 78 weeks / LOPD patients (ERT-naïve) / 2005-2007	Alglucosidase alfa	60	25.1	(10.1, 40.2)
COMET Double-blined, active-cotrolled (Avalglucosidase alfa vs Alglucosidase alfa), randomized study / 49 weeks / LOPD patients (ERT-naïve) / 2016-2020	Alglucosidase alfa	49	2.2	(-18.2, 22.6)

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ERT = enzyme replacement therapy; LOPD = late-onset Pompe disease; SE = standard error; MMRM = mixed-effect model for repeated measures

[a] From “Study Start (Actual)” to “Study Completion (Actual)” on the clinical trials.gov. (NCT03729362, NCT00158600,and NCT02782741)

[b] Study ATB200-03 data were based on changes from baseline to Week 52 (observed).
Unadjusted data are not available from LOTS and COMET, therefore adjusted data were used as follows:
LOTS study data were based on estimated change from baseline to Week 78 using ANCOVA with last-observation-carried-forward method.
COMET study data were based on estimated change from baseline to Week 49 using MMRM; 95% CI was calculated as mean ± 1.96* SE.

Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, synopsis, Table 14.2.2.1.1.a1, Table 14.2.2.1.1.a1.b1; van der Ploeg et al. 2010; Diaz-Manera et al. 2021

ATB200-03 試験の ALGLU/プラセボ群の ERT 未治療被験者で 6MWD が想定をはるかに上回る改善を示した理由として、類薬の試験よりも軽症の ERT 未治療患者が多く組み入れられた可能性が考えられる。筋損傷がそれほど顕著ではない場合、いずれかの ERT を開始し、グリコーゲンをわずかでも減少させることができれば、初期の臨床的ベネフィットを示す可能性が高い。これは LOTS 試験での部分集団解析で、ベースラインの臨床状態が良好である被験者ほど治療効果が顕著であったことからも支持される（van der Ploeg et al. 2010）。ATB200-03 試験では、LOTS 試験及び COMET 試験に比べ、ERT 未治療被験者の 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）のベースライン値（平均値）が高く、特に FVC（予測値に対する%）のベースライン値（平均値）は約 80%と健康成人の正常値に近い値であった（表 2.7.3-58）。また、ポンペ病の罹患歴も ATB200-03 試験の ERT 未治療被験者では平均 0.8 年であり（Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Tables 14.1.3.5.1 and 14.1.3.5.2）、LOTS 試験及び COMET 試験での平均 9.0 及び 2.1 年よりも短かった（van der Ploeg et al. 2010; Diaz-Manera et al. 2021）。これらのことから、ATB200-03 試験の ERT 未治療被験者では重症度がより軽度であった可能性が示唆される。前述のとおり、軽症の患者では本併用と ALGLU/プラセボのいずれでも初期の臨床的ベネフィットを示す可能性が高い。このため、ATB200-03 試験の ERT 未治療被験者では類薬の試験と比較してより軽症の患者が多く組み入れられた結果、本併用のみならず ALGLU/プラセボに対しても臨床的反応を示し、ERT 未治療被験者における投与群間差が試験計画時の推定値と大きく異なる結果となったことが、優越性の検証に至らなかった一因であると考える。

表 2.7.3-58　無作為化比較試験における ERT 未治療被験者での 6MWD 及び FVC（予測値に対する%）のベースライン値

Study	Treatment group	Baseline			
		n	Mean (SD)	Median	Range
6MWD					
ATB200-03	Cipaglucosidase alfa/miglustat	20	393.6 (112.4)	375.2	154.0 -575.0
	Alglucosidase alfa/placebo (including outlier)	8	408.3 (130.6)	384.3	201.0 -623.0
	Alglucosidase alfa/placebo (excluding outlier)	7	420.9 (135.7)	385.5	201.0-623.0
LOTS	Alglucosidase alfa	60	332.2 (126.7)	NA	77.0-626.0
COMET	Alglucosidase alfa	49	378.1 (116.2)	387.0	138.0 – 592.0
Sitting/upright % predicted FVC					
ATB200-03	Cipaglucosidase alfa/miglustat	20	80.2 (18.7)	82.3	48.0 -111.0
	Alglucosidase alfa/placebo (including outlier)	8	79.6 (21.0)	88.5	46.5 -98.0
	Alglucosidase alfa/placebo (excluding outlier)	7	79.1 (22.6)	93.5	46.5-98.0
LOTS	Alglucosidase alfa	60	55.4 (14.4)	NA	31.0-78.0

COMET	Alglucosidase alfa	49	61.6 (12.4)	60.8	39.3 – 84.5

Abbreviations: MWD = 6-minute walk distance; FVC = forced vital capacity; ERT = enzyme replacement therapy; n = number of subjects; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1, ATB200-03 CSR, Table 14.1.3.5.3, Table 14.2.2.1.1.a1.b1, Table 14.2.3.1.1.a1.b1;van der Ploeg et al. 2010; US FDA Integrated Review for Nexviazyme Table 9 and Table 10

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

主要評価項目 6MWD 及び最初の重要な副次評価項目 FVC（予測値に対する%）をそれぞれ用いて事後解析として global test を実施したところ、ITT 集団及び外れ値の被験者を除いた ITT 集団全体のいずれも名目上の統計学的有意性が認められたことから（それぞれ p=0.022 及び p=0.010）、検討した集団で認められたこれらの各評価項目の結果の有意性及び一貫性が裏付けられた。

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

特にアンメットニーズが高い集団である ERT 既治療被験者集団では、本併用は、6MWD（Week 52 で最小二乗平均値の群間差として 16.8 m、p=0.047）及び FVC（予測値に対する%）（Week 52 で最小二乗平均値の群間差として 3.5%、p=0.006）の両者について、ALGLU と比較し

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

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

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

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

6　付録

付録 A　臨床試験の要約

表 2.7.3-59　　臨床試験の要約

試験番号 試験の相 （試験の状態）	実施国	試験デザイン	用量	対象集団	予定被験者数（n）	FPFV	本併用投与被験者数（n）[a]	ALGLU/プラセボ投与被験者数（n）[a]
成人 LOPD 患者（18 歳以上）を対象とした試験								
ATB200-02 第 1/2 相 （進行中）	AUS、DEU、NLD、GBR、NZ、USA	ミグルスタット経口投与の併用下でのシパグルコシダーゼ アルファ IV 投与の安全性、忍容性、PK、PD、免疫原性、及び有効性を評価する非盲検固定順序用量漸増 first-in-human 試験	ステージ 1（コホート 1）： シパグルコシダーゼ アルファ：5、10、及び 20 mg/kg を単回漸増投与 ステージ 2（コホート 1）： シパグルコシダーゼ アルファ：20 mg/kg ミグルスタット：130 及び 260 mg の反復投与 ステージ 3 及び 4（全コホート）： シパグルコシダーゼ アルファ：20 mg/kg ミグルスタット：260 mg	18～65 歳の成人ポンペ病患者 コホート 1：ERT 既治療（ERT 治療期間 2～6 年）の歩行可能な患者 コホート 2：ERT 既治療（ERT 治療期間 2 年以上）の歩行不能な患者 コホート 3：ERT 未治療の歩行可能な患者 コホート 4：ERT 既治療（ERT 治療期間 7 年以上）の歩行可能な患者	18～34	2016 年 4 月 1 日	29	N/A

試験番号 試験の相 （試験の状態）	実施国	試験デザイン	用量	対象集団	予定被験者数（n）	FPFV	本併用投与被験者数（n）[a]	ALGLU/プラセボ投与被験者数（n）[a]
ATB200-03 第 3 相 （完了）	ARG、AUS、AUT、BEL、BIH、BGR、CAN、DEU、DNK、ESP、FRA、GBR、GRC、HUN、ITA、JPN、KOR、NLD、NZ、POL、ROU、SVK、SVN、SWE、TWN、USA	シパグルコシダーゼ アルファ IV 投与とミグルスタット経口投与の併用時の有効性及び安全性を ALGLU/プラセボ投与と比較する無作為化二重盲検比較試験	シパグルコシダーゼ アルファ：20 mg/kg ミグルスタット：260 mg（体重 50 kg 以上）又は 195 mg（体重 40 kg 以上 50 kg 未満） ALGLU 20 mg/kg とプラセボ	18 歳以上の ERT 既治療及び ERT 未治療の成人 LOPD 患者	110	2018 年 12 月	85	38
ATB200-07 第 3 相 （進行中）	ARG、AUS、AUT、BEL、BIH、CAN、DEU、DNK、ESP、FRA、GBR、GRC、HUN、ITA、JPN、KOR、NLD、NZL、POL、SVN、SWE、TWN、USA	成人 LOPD 患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ IV 投与とミグルスタット経口投与の併用時の長期安全性及び有効性を評価する非盲検継続投与試験	シパグルコシダーゼ アルファ：20 mg/kg ミグルスタット：260 mg（体重 50 kg 以上）又は 195 mg（体重 40 kg 以上 50 kg 未満）	18 歳以上の ERT 既治療及び ERT 未治療の成人 LOPD 患者	110	2019 年 12 月	118	0

略号：ARG=アルゼンチン；AUS=オーストラリア；AUT=オーストリア；BEL=ベルギー；BIH=ボスニア；CAN=カナダ；DEU=ドイツ；DNK=デンマーク；ERT=酵素補充療法；ESP=スペイン；FPFV=最初の被験者の初回来院；FRA=フランス；GBR=英国；GRC=ギリシャ；HUN=ハンガリー；ITA=イタリア；IV=静脈内；JPN=日本；KOR=韓国；LOPD=遅発型ポンペ病；n=被験者数；NLD=オランダ； NZL=ニュージーランド；PD=薬力学；PK=薬物動態；POL=ポーランド；ROU=ルーマニア；SVK=スロバキア；SVN=スロベニア；SWE=スウェーデン；TWN=台湾；USA=米国

[a]　20■年■月■日現在のデータ

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

付録 B　有効性に対する免疫原性の影響

表 2.7.3-60　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	44	39	10	5	91	47	52	81	86
Min	-30.55	-65	-39.1	-39.1	-39.1	-65	-43	-65	-65	-65
Mean	8.82	15.45	14.03	25.18	11.35	19.98	24.23	24.45	19.34	20.49
[Lower Limit, Upper Limit]	[-29.83, 47.46]	[4.58, 26.32]	[2.97, 25.09]	[1.47, 48.88]	[-21.78, 44.48]	[12.77, 27.2]	[14.7, 33.75]	[15.02, 33.88]	[11.74, 26.95]	[13.06, 27.91]
Max	30.5	118.5	118.5	100	49.25	118.5	110.4	110.4	118.5	118.5
Median	26.5	10.65	8.1	18.75	8.1	12.7	16.5	19.05	12.5	13.2
(Q1, Q3)	(-2.02, 28.5)	(-9, 32.6)	(-9, 22)	(8.33, 48.25)	(-9, 47.5)	(-2.75, 42.95)	(2.12, 46.75)	(4.86, 49.12)	(-3.5, 40.2)	(-1.81, 40.72)
SD	34.15	36.79	35.25	38.25	37.79	35.12	33.32	34.7	34.92	35.13
SEM	19.72	5.55	5.64	12.1	16.9	3.68	4.86	4.81	3.88	3.79
ERT-Experienced										
n	3	30	26	7	4	68	38	42	61	64
Min	-30.55	-65	-39.1	-39.1	-39.1	-65	-43	-65	-65	-65
Mean	8.82	10.59	10.94	12.29	1.88	15.45	19.29	18.24	15.81	16.3
[Lower Limit, Upper Limit]	[-29.83, 47.46]	[-2.82, 24]	[-3.15, 25.03]	[-10.65, 35.22]	[-33.54, 37.29]	[7.26, 23.64]	[9.15, 29.42]	[8.21, 28.28]	[7.01, 24.61]	[7.85, 24.74]
Max	30.5	118.5	118.5	48.5	47.5	118.5	110.4	110.4	118.5	118.5
Median	26.5	7.65	2.57	9	-0.45	9.75	11.25	11.25	10	10.25
(Q1, Q3)	(-2.02, 28.5)	(-9, 19.86)	(-9, 19.21)	(-0.45, 34.25)	(-16.53, 17.95)	(-5, 32.88)	(-3.5, 43.8)	(-1.25, 43.8)	(-4.5, 31)	(-4.12, 32.88)
SD	34.15	37.46	36.66	30.96	36.14	34.46	31.88	33.18	35.06	34.48
SEM	19.72	6.84	7.19	11.7	18.07	4.18	5.17	5.12	4.49	4.31

Summary statistic	ADA negative Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve								
n	- 14	13	3	1	23	9	10	20	22
Min	- -36	-36	16.5	49.25	-36	7.5	7.5	-36	-36
Mean	- 25.87	20.21	55.25	49.25	33.39	45.08	50.52	30.11	32.67
[Lower Limit, Upper Limit]	[7.91, 43.84]	[2.41, 38.02]	[7.64, 102.86]	[49.25, 49.25]	[19.36, 47.42]	[23.64, 66.52]	[32.21, 68.83]	[15.63, 44.59]	[18.06, 47.28]
Max	- 79.2	79.2	100	49.25	100	100	100	88.5	100
Median	- 25.55	13.7	49.25	49.25	37.4	39	53	31.83	31.83
(Q1, Q3)	(6.58, 51.31)	(5, 40.9)	(32.88, 74.62)	(49.25, 49.25)	(12, 56)	(16.5, 58)	(29.44, 62.09)	(10.35, 55)	(11.65, 57)
SD	- 34.29	32.76	42.07	-	34.33	32.81	29.55	33.04	34.96
SEM	- 9.16	9.09	24.29	-	7.16	10.94	9.34	7.39	7.45

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-61　　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインから変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA Negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	20	19	6	2	31	11	12	25	29
Min	-11.45	-30.5	-22.5	-25.75	4.5	-45.5	-45.5	-45.5	-45.5	-45.5
Mean	-7.23	12.27	16	6.97	8.35	11.22	9.31	3.65	12.24	11.42
[Lower Limit, Upper Limit]	[-15.51, 1.06]	[0.41, 24.13]	[5.16, 26.84]	[-12.75, 26.68]	[0.8, 15.9]	[1.62, 20.82]	[-7.78, 26.39]	[-14.03, 21.33]	[1.17, 23.31]	[1.15, 21.68]
Max	-3	73.5	73.5	43	12.2	73.5	53	53	73.5	73.5
Median	-7.23	12.1	12.2	8.35	8.35	12	7.4	3.2	12	12
(Q1, Q3)	(-9.34, -5.11)	(-3.34, 28.15)	(1.93, 28.3)	(-9.08, 19.14)	(6.42, 10.27)	(-7.3, 28.3)	(-7.3, 29.4)	(-18.81, 25.42)	(-1, 28.6)	(-13.6, 28.6)
SD	5.98	27.05	24.11	24.64	5.44	27.28	28.91	31.25	28.25	28.21
SEM	4.23	6.05	5.53	10.06	3.85	4.9	8.72	9.02	5.65	5.24
ERT-Experienced										
n	2	16	14	6	2	25	9	11	19	23
Min	-11.45	-30.5	-22.5	-25.75	4.5	-45.5	-45.5	-45.5	-45.5	-45.5
Mean	-7.23	6.45	11.39	6.97	8.35	6.64	6.97	0.59	6.53	6.49
[Lower Limit, Upper Limit]	[-15.51, 1.06]	[-6.53, 19.43]	[-1.43, 24.21]	[-12.75, 26.68]	[0.8, 15.9]	[-4.1, 17.37]	[-13, 26.94]	[-17.62, 18.81]	[-6.43, 19.5]	[-5.19, 18.17]
Max	-3	73.5	73.5	43	12.2	73.5	53	53	73.5	73.5
Median	-7.23	7.7	11.45	8.35	8.35	7.4	7.4	-1	7.4	7.4
(Q1, Q3)	(-9.34, -5.11)	(-16.1, 18.19)	(0.88, 20.56)	(-9.08, 19.14)	(6.42, 10.27)	(-15.3, 21.45)	(-13.6, 21.45)	(-21.12, 17.97)	(-15.9, 19.38)	(-15.9, 21.6)
SD	5.98	26.49	24.47	24.64	5.44	27.39	30.57	30.82	28.84	28.58
SEM	4.23	6.62	6.54	10.06	3.85	5.48	10.19	9.29	6.62	5.96

Summary statistic	ADA Negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	4	5	-	-	6	2	1	6	6
Min	-	20	2.3	-	-	2.3	2.3	37.35	2.3	2.3
Mean	-	35.55	28.9	-	-	30.31	19.83	37.35	30.31	30.31
[Lower Limit, Upper Limit]		[20.96, 50.14]	[11.65, 46.15]			[15.95, 44.66]	[-14.52, 54.17]	[37.35, 37.35]	[15.95, 44.66]	[15.95, 44.66]
Max	-	54.6	54.6	-	-	54.6	37.35	37.35	54.6	54.6
Median	-	33.8	28.6	-	-	32.98	19.83	37.35	32.98	32.98
(Q1, Q3)		(26.45, 42.9)	(20, 39)			(22.15, 38.59)	(11.06, 28.59)	(37.35, 37.35)	(22.15, 38.59)	(22.15, 38.59)
SD	-	14.89	19.68	-	-	17.94	24.78	-	17.94	17.94
SEM	-	7.45	8.8	-	-	7.32	17.52	-	7.32	7.32

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-62　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	50	44	14	8	100	50	56	86	92
Min	-18.05	-59.5	-59.5	-59.5	-59.5	-59.5	-50	-50	-57.05	-57.05
Mean	26.65	21.05	17.71	14.05	-3.03	24.63	28.22	30.07	26.36	27.04
[Lower Limit, Upper Limit]	[-17.52, 70.82]	[9.33, 32.76]	[5.33, 30.09]	[-10.76, 38.87]	[-32.54, 26.47]	[16.04, 33.22]	[15.61, 40.83]	[18.31, 41.83]	[17.21, 35.5]	[18.19, 35.89]
Max	54	173.5	173.5	120	67.5	173.5	135	135	173.5	173.5
Median	44	15.25	12.4	17.75	-0.12	18.6	21	23.75	18.6	19.6
(Q1, Q3)	(12.98, 49)	(-0.15, 32.75)	(-2.75, 27.72)	(-12.75, 36.88)	(-38, 23.88)	(-2.62, 43.75)	(-3.56, 53.8)	(-2.62, 55.92)	(-2.08, 45.25)	(-2.5, 44.75)
SD	39.03	42.26	41.91	47.37	42.58	43.83	45.48	44.9	43.27	43.32
SEM	22.53	5.98	6.32	12.66	15.05	4.38	6.43	6	4.67	4.52
ERT-Experienced										
n	3	34	29	8	5	74	40	45	66	69
Min	-18.05	-57.05	-57.05	-44	-44	-57.05	-50	-50	-57.05	-57.05
Mean	26.65	15.51	13.74	8.09	-2.55	19.63	23.13	23.42	21.02	21.23
[Lower Limit, Upper Limit]	[-17.52, 70.82]	[1.68, 29.33]	[-2.06, 29.54]	[-19.15, 35.33]	[-41.84, 36.74]	[9.98, 29.27]	[9.63, 36.63]	[11.24, 35.6]	[10.71, 31.34]	[11.31, 31.15]
Max	54	173.5	173.5	67.5	67.5	173.5	135	135	173.5	173.5
Median	44	11.62	9.65	4.38	-12	11.88	15.92	20	12.15	12.3
(Q1, Q3)	(12.98, 49)	(-2.08, 26.58)	(-6.9, 22)	(-18, 38.62)	(-36, 11.75)	(-5.92, 39.33)	(-7.15, 51.62)	(-3, 44.5)	(-2.5, 38.83)	(-2.5, 40.1)
SD	39.03	41.13	43.4	39.31	44.83	42.34	43.56	41.69	42.77	42.05
SEM	22.53	7.05	8.06	13.9	20.05	4.92	6.89	6.21	5.26	5.06

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	16	15	6	3	26	10	11	20	23
Min	-	-59.5	-59.5	-59.5	-59.5	-59.5	-13	-13	-25	-25
Mean	-	32.82	25.38	22	-3.83	38.89	48.59	57.3	43.95	44.46
[Lower Limit, Upper Limit]		[11.49, 54.16]	[5.58, 45.18]	[-25.59, 69.59]	[-58.39, 50.72]	[21.33, 56.44]	[17.84, 79.34]	[28.21, 86.39]	[25.91, 62]	[26.75, 62.16]
Max	-	96.5	94.6	120	24.25	120	120	120	115	120
Median	-	25.47	24.25	24	23.75	30.9	33.82	60.5	31.07	31.15
(Q1, Q3)		(13.62, 78.07)	(13.25, 32.2)	(-3.81, 33.44)	(-17.88, 24)	(12.88, 78.62)	(10.38, 93.88)	(17.32, 100.75)	(13.62, 78.91)	(13.25, 78.92)
SD	-	43.54	39.12	59.48	48.21	45.66	49.62	49.23	41.17	43.32
SEM	-	10.88	10.1	24.28	27.83	8.95	15.69	14.84	9.21	9.03

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-63　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	23	22	8	4	34	11	12	26	30
Min	-51.6	-55.55	-42	-55.55	-37.5	-55.55	-33	-55.55	-42	-55.55
Mean	-38	9.35	13.13	-0.44	-3.95	10.72	13.6	6.32	14.16	12.68
[Lower Limit, Upper Limit]	[-64.66, -11.34]	[-7.56, 26.25]	[-3.26, 29.51]	[-24.38, 23.49]	[-32.93, 25.03]	[-2.71, 24.16]	[-9.25, 36.46]	[-17.86, 30.5]	[-1.8, 30.12]	[-2.05, 27.41]
Max	-24.4	127	127	46.9	33.5	127	96	96	127	127
Median	-38	4.9	6.45	1.05	-5.9	6.45	8	4.7	8	8
(Q1, Q3)	(-44.8, -31.2)	(-12.45, 22.77)	(-10.92, 24.16)	(-18.75, 23)	(-18.75, 8.9)	(-12.48, 24.16)	(-12.62, 33.2)	(-24.5, 26.35)	(-12.18, 24.16)	(-12.18, 24.16)
SD	19.23	41.37	39.21	34.54	29.57	39.98	38.67	42.73	41.51	41.16
SEM	13.6	8.63	8.36	12.21	14.79	6.86	11.66	12.34	8.14	7.51
ERT-Experienced										
n	2	18	16	7	3	27	9	11	20	24
Min	-51.6	-55.55	-42	-55.55	-37.5	-55.55	-33	-55.55	-42	-55.55
Mean	-38	-0.54	4.27	-5.29	-16.43	3.56	11.77	2.53	6.66	6.06
[Lower Limit, Upper Limit]	[-64.66, -11.34]	[-18.79, 17.71]	[-14.76, 23.31]	[-30.66, 20.07]	[-38.39, 5.52]	[-11.39, 18.52]	[-14.99, 38.53]	[-22.67, 27.74]	[-11.62, 24.95]	[-10.36, 22.49]
Max	-24.4	127	127	46.9	0.7	127	96	96	127	127
Median	-38	-8.92	-3.97	0.7	-12.5	0.7	8	1.4	-1.88	3.15
(Q1, Q3)	(-44.8, -31.2)	(-20, 14.75)	(-12.43, 17.09)	(-25, 10.45)	(-25, -5.9)	(-21.75, 17.97)	(-21, 19.5)	(-26.5, 19.05)	(-21.38, 17.66)	(-21.38, 18.83)
SD	19.23	39.5	38.86	34.24	19.4	39.64	40.96	42.65	41.73	41.05
SEM	13.6	9.31	9.71	12.94	11.2	7.63	13.65	12.86	9.33	8.38

Summary statistic	ADA negative Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve								
n	- 5	6	1	1	7 2	1	6	6
Min	- 18.6	-4.25	33.5	33.5	-4.25 -4.25	48	-4.25	-4.25
Mean	- 44.93	36.73	33.5	33.5	38.34 21.88	48	39.15	39.15
[Lower Limit, Upper Limit]	[20.8, 69.06]	[11.31, 62.16]	[33.5, 33.5]	[33.5, 33.5]	[16.63, 60.06] [-29.33, 73.08]	[48, 48]	[13.52, 64.78]	[13.52, 64.78]
Max	- 83.5	83.5	33.5	33.5	83.5 48	48	83.5	83.5
Median	- 33.5	29.52	33.5	33.5	33.5 21.88	48	36.77	36.77
(Q1, Q3)	(25.55, 63.5)	(20.34, 56)	(33.5, 33.5)	(33.5, 33.5)	(22.07, 55.75) (8.81, 34.94)	(48, 48)	(20.34, 59.62)	(20.34, 59.62)
SD	- 27.53	31.77	-	-	29.32 36.95	-	32.03	32.03
SEM	- 12.31	12.97	-	-	11.08 26.13	-	13.08	13.08

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-64　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	44	39	13	7	91	47	52	78	84
Min	-46.55	-79.5	-79.5	-79.5	-79.5	-99.45	-99.45	-99.45	-99.45	-99.45
Mean	10.48	26.77	21.41	13.72	1.19	27.94	29.03	32.84	30.31	30.17
[Lower Limit, Upper Limit]	[-45.48, 66.45]	[12.37, 41.18]	[5.7, 37.11]	[-11.23, 38.67]	[-31.71, 34.09]	[17.19, 38.69]	[13.03, 45.03]	[18.18, 47.5]	[18.5, 42.12]	[18.93, 41.4]
Max	41.5	185.5	185.5	102	44.5	185.5	157	157	185.5	185.5
Median	36.5	13.93	13.2	13.1	13.1	18	18.5	21.5	19	18.25
(Q1, Q3)	(-5.02, 39)	(0.88, 45.92)	(-0.25, 38.5)	(2, 42)	(-16, 31.12)	(-1.72, 58.12)	(-8.5, 67.1)	(-2.87, 67.17)	(-2.09, 60.09)	(-1.36, 61.77)
SD	49.46	48.76	50.03	45.9	44.41	52.33	55.97	53.94	53.22	52.55
SEM	28.56	7.35	8.01	12.73	16.79	5.49	8.16	7.48	6.03	5.73
ERT-Experienced										
n	3	28	24	7	4	66	38	42	59	62
Min	-46.55	-52.05	-52.05	-34.5	-34.5	-99.45	-99.45	-99.45	-99.45	-99.45
Mean	10.48	24.85	18.58	16.01	6.4	24.73	24.63	28.24	25.76	25.91
[Lower Limit, Upper Limit]	[-45.48, 66.45]	[4.86, 44.85]	[-4.06, 41.23]	[-8, 40.03]	[-25.53, 38.33]	[11.42, 38.04]	[6.59, 42.67]	[11.7, 44.78]	[11.12, 40.4]	[11.9, 39.92]
Max	41.5	185.5	185.5	66.5	44.5	185.5	157	157	185.5	185.5
Median	36.5	8.18	4.57	13.1	7.8	8.18	11.72	19	7.35	8.18
(Q1, Q3)	(-5.02, 39)	(-1.79, 44.62)	(-6.5, 16.76)	(2.25, 31.25)	(-6.75, 20.95)	(-5.16, 46.88)	(-10, 55.38)	(-3.73, 64.38)	(-6, 48.1)	(-5.16, 48.4)
SD	49.46	53.98	56.61	32.41	32.58	55.16	56.74	54.69	57.37	56.27
SEM	28.56	10.2	11.56	12.25	16.29	6.79	9.2	8.44	7.47	7.15

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	16	15	6	3	25	9	10	19	22
Min	-	-79.5	-79.5	-79.5	-79.5	-79.5	-26	-26	-19	-26
Mean	-	30.13	25.92	11.04	-5.75	36.41	47.58	52.15	44.43	42.16
[Lower Limit, Upper Limit]		[10.83, 49.43]	[6.36, 45.49]	[-38.15, 60.24]	[-79.07, 67.57]	[19.22, 53.61]	[13.98, 81.18]	[22.12, 82.18]	[28.64, 60.22]	[25.92, 58.41]
Max	-	81.5	81.5	102	42	113	113	113	113	113
Median	-	34	31	13.88	20.25	35	51.5	61.62	43	39
(Q1, Q3)		(13.95, 58.86)	(13.9, 42.5)	(-17.62, 36.56)	(-29.62, 31.12)	(13.8, 65)	(7.5, 98)	(18.5, 90)	(20, 65.5)	(13.85, 65.75)
SD	-	39.38	38.66	61.48	64.79	43.86	51.43	48.45	35.12	38.87
SEM	-	9.85	9.98	25.1	37.41	8.77	17.14	15.32	8.06	8.29

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-65　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	21	19	6	3	30	9	11	24	27
Min	-43.9	-64.05	-50.5	-64.05	-50.5	-64.05	-33.5	-64.05	-50.5	-64.05
Mean	-17.68	10.83	18	-4.57	-10.93	15.11	25.1	10.12	20.03	18
[Lower Limit, Upper Limit]	[-69.08, 33.73]	[-13.33, 34.99]	[-6.51, 42.51]	[-39.68, 30.55]	[-50.23, 28.37]	[-3.69, 33.91]	[-3.13, 53.33]	[-20.09, 40.33]	[-1.65, 41.7]	[-2.31, 38.31]
Max	8.55	139	139	50.05	14.5	139	93	93	139	139
Median	-17.68	6.6	8	8.85	3.2	7.3	10	5.5	7.3	8
(Q1, Q3)	(-30.79, -4.56)	(-26.9, 21.6)	(-14.53, 29.3)	(-37.08, 18.17)	(-23.65, 8.85)	(-21.83, 33.15)	(2.5, 50.05)	(-21.25, 34.72)	(-13.28, 39.12)	(-17.55, 41.25)
SD	37.09	56.49	54.51	43.88	34.73	52.54	43.21	51.12	54.18	53.84
SEM	26.23	12.33	12.51	17.91	20.05	9.59	14.4	15.41	11.06	10.36
ERT-Experienced										
n	2	16	14	5	2	24	8	10	19	22
Min	-43.9	-64.05	-50.5	-64.05	-50.5	-64.05	-33.5	-64.05	-50.5	-64.05
Mean	-17.68	-5.11	2.35	-8.38	-23.65	2.34	17.24	2.34	5.17	4.71
[Lower Limit, Upper Limit]	[-69.08, 33.73]	[-28.81, 18.59]	[-22.3, 26.99]	[-50.4, 33.64]	[-76.28, 28.98]	[-15.98, 20.67]	[-9.58, 44.07]	[-26.49, 31.17]	[-15.58, 25.92]	[-14.71, 24.12]
Max	8.55	136.5	136.5	50.05	3.2	136.5	93	93	136.5	136.5
Median	-17.68	-2.1	0.97	3.2	-23.65	2.85	7.75	4	2.5	4
(Q1, Q3)	(-30.79, -4.56)	(-42.25, 8.75)	(-26.7, 10.25)	(-50.5, 19.4)	(-37.08, -10.23)	(-28.55, 12.19)	(-0.38, 27.06)	(-27.38, 17.05)	(-26.5, 10.5)	(-26.7, 14.56)
SD	37.09	48.37	47.05	47.94	37.97	45.8	38.71	46.51	46.15	46.46
SEM	26.23	12.09	12.57	21.44	26.85	9.35	13.69	14.71	10.59	9.91

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	5	1	1	6	1	1	5	5
Min	-	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	87.95	87.95	21.6	21.6
Mean	-	61.82	61.82	14.5	14.5	66.18	87.95	87.95	76.51	76.51
[Lower Limit, Upper Limit]		[14.48, 109.16]	[14.48, 109.16]	[14.5, 14.5]	[14.5, 14.5]	[26.59, 105.76]	[87.95, 87.95]	[87.95, 87.95]	[34.86, 118.16]	[34.86, 118.16]
Max	-	139	139	14.5	14.5	139	87.95	87.95	139	139
Median	-	37	37	14.5	14.5	62.48	87.95	87.95	87.95	87.95
(Q1, Q3)		(21.6, 97)	(21.6, 97)	(14.5, 14.5)	(14.5, 14.5)	(25.45, 94.74)	(87.95, 87.95)	(87.95, 87.95)	(37, 97)	(37, 97)
SD	-	54.01	54.01	-	-	49.47	-	-	47.52	47.52
SEM	-	24.15	24.15	-	-	20.2	-	-	21.25	21.25

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-66　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	42	36	12	6	90	48	54	78	84
Min	-55.55	-66.5	-56.05	-54	-37.5	-98	-98	-98	-98	-98
Mean	2.32	27.12	23.45	18.45	0.89	23.8	20.91	24.04	24.63	25.44
[Lower Limit, Upper Limit]	[-54.48, 59.11]	[10.45, 43.79]	[5.82, 41.08]	[-8.22, 45.11]	[-20.33, 22.11]	[12.54, 35.07]	[5.52, 36.29]	[9.28, 38.81]	[12.25, 37.01]	[13.53, 37.35]
Max	34	179.5	179.5	103.5	36.5	179.5	129.5	129.5	179.5	179.5
Median	28.5	19.5	14.03	16	0.62	16.52	11.75	18.52	16.52	17.77
(Q1, Q3)	(-13.52, 31.25)	(-5, 45.5)	(-6.21, 30)	(-5, 36.75)	(-13, 17.14)	(-9.62, 46.27)	(-11.12, 49.22)	(-9.62, 65.5)	(-9.62, 52.07)	(-7.88, 55)
SD	50.19	55.12	53.97	47.12	26.52	54.5	54.38	55.36	55.78	55.7
SEM	28.98	8.51	8.99	13.6	10.83	5.74	7.85	7.53	6.32	6.08
ERT-Experienced										
n	3	27	22	7	4	66	39	44	59	62
Min	-55.55	-66.5	-56.05	-37.5	-37.5	-98	-98	-98	-98	-98
Mean	2.32	19.76	17.19	22.23	5.03	16.93	14.98	16.81	16.31	17.7
[Lower Limit, Upper Limit]	[-54.48, 59.11]	[-3.8, 43.31]	[-9.48, 43.85]	[-9.53, 53.98]	[-26.61, 36.66]	[3.53, 30.34]	[-1.04, 31]	[1.51, 32.11]	[1.72, 30.89]	[3.56, 31.85]
Max	34	179.5	179.5	103.5	36.5	179.5	129.5	129.5	179.5	179.5
Median	28.5	3.05	2.28	20	10.55	5.65	6.1	9	3.65	5.65
(Q1, Q3)	(-13.52, 31.25)	(-15.45, 36.25)	(-19.3, 21.2)	(5.5, 29.3)	(-10.12, 25.7)	(-13.75, 36.84)	(-11.75, 41.57)	(-11.12, 46.05)	(-15.45, 40.47)	(-13.75, 42.24)
SD	50.19	62.46	63.81	42.87	32.28	55.58	51.04	51.78	57.17	56.84
SEM	28.98	12.02	13.6	16.2	16.14	6.84	8.17	7.81	7.44	7.22

Summary statistic	ADA negative Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve								
n	- 15	14	5	2	24	9	10	19	22
Min	- -17	-17	-54	-17	-54	-54	-54	-36.75	-54
Mean	- 40.37	33.29	13.15	-7.38	42.7	46.58	55.87	50.47	47.25
[Lower Limit, Upper Limit]	[21.71, 59.02]	[15.96, 50.62]	[-37.13, 63.43]	[-26.24, 11.49]	[23.69, 61.7]	[4.84, 88.33]	[17.38, 94.36]	[31.15, 69.79]	[27.64, 66.86]
Max	- 106.9	106.9	97	2.25	129	129	129	129	129
Median	- 26	24.3	2.25	-7.38	27.75	37.5	72.5	28	32.75
(Q1, Q3)	(18.25, 69.75)	(17.12, 47.5)	(-17, 37.5)	(-12.19, -2.56)	(19.37, 77.3)	(27.5, 97)	(30, 98.84)	(21.65, 77.6)	(21.17, 77.9)
SD	- 36.86	33.08	57.36	13.61	47.5	63.89	62.1	42.96	46.93
SEM	- 9.52	8.84	25.65	9.62	9.7	21.3	19.64	9.86	10.01

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-67　　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	20	19	7	3	31	11	12	24	28
Min	-50.6	-81.1	-81.1	-66.05	-65.5	-81.1	-21.5	-72.5	-81.1	-81.1
Mean	-34.78	-5.31	2.2	-9.54	-30.93	5.79	25.96	11.48	10.26	9.73
[Lower Limit, Upper Limit]	[-65.79, -3.76]	[-32.78, 22.17]	[-24.95, 29.35]	[-48.96, 29.87]	[-79.58, 17.71]	[-14.29, 25.87]	[2.33, 49.6]	[-18.73, 41.69]	[-13.11, 33.64]	[-11.59, 31.04]
Max	-18.95	171	171	69.65	17.2	171	87.7	87.7	171	171
Median	-34.78	-12.88	-6.5	-17	-44.5	-6.5	34.5	13.25	-5.1	-5.1
(Q1, Q3)	(-42.69, -26.86)	(-49.75, 24.54)	(-38.75, 29.07)	(-55, 28.3)	(-55, -13.65)	(-33.22, 38.77)	(-12.5, 54.52)	(-19.25, 46.96)	(-23.86, 42.49)	(-23.86, 43.42)
SD	22.38	62.69	60.37	53.2	42.99	57.04	39.99	53.4	58.42	57.55
SEM	15.83	14.02	13.85	20.11	24.82	10.24	12.06	15.42	11.92	10.88
ERT-Experienced										
n	2	15	13	6	2	24	9	11	18	22
Min	-50.6	-81.1	-81.1	-66.05	-65.5	-81.1	-21.5	-72.5	-81.1	-81.1
Mean	-34.78	-23.98	-17.01	-3.72	-24.15	-6.61	22.33	5.67	-7.58	-5.02
[Lower Limit, Upper Limit]	[-65.79, -3.76]	[-45.85, -2.11]	[-39.97, 5.94]	[-48.35, 40.92]	[-105.2, 56.9]	[-25.52, 12.29]	[-4.17, 48.83]	[-24.98, 36.33]	[-28.77, 13.61]	[-24.85, 14.81]
Max	-18.95	55.5	55.5	69.65	17.2	87.7	87.7	87.7	87.7	87.7
Median	-34.78	-30.95	-18.25	0.1	-24.15	-12.5	34.5	-8	-13.12	-12.5
(Q1, Q3)	(-42.69, -26.86)	(-65.78, 6.75)	(-42, 17.2)	(-53.38, 33.85)	(-44.83, -3.48)	(-37.12, 34.55)	(-17, 39.4)	(-20, 37.05)	(-34.36, 30.88)	(-34.36, 34.65)
SD	22.38	43.22	42.23	55.78	58.48	47.26	40.56	51.88	45.86	47.45
SEM	15.83	11.16	11.71	22.77	41.35	9.65	13.52	15.64	10.81	10.12

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	7	2	1	6	6
Min	-	-44.5	-44.5	-44.5	-44.5	-44.5	9.3	75.35	-7.5	-7.5
Mean	-	50.72	43.82	-44.5	-44.5	48.32	42.33	75.35	63.79	63.79
[Lower Limit, Upper Limit]		[-22.08, 123.52]	[-17.15, 104.78]	[-44.5, -44.5]	[-44.5, -44.5]	[-3.95, 100.59]	[-22.4, 107.05]	[75.35, 75.35]	[13.41, 114.17]	[13.41, 114.17]
Max	-	171	171	-44.5	-44.5	171	75.35	75.35	171	171
Median	-	59.6	34.45	-44.5	-44.5	59.6	42.33	75.35	67.3	67.3
(Q1, Q3)		(-7.5, 75)	(-3.3, 71.15)	(-44.5, -44.5)	(-44.5, -44.5)	(0.9, 75.18)	(25.81, 58.84)	(75.35, 75.35)	(21.88, 75.26)	(21.88, 75.26)
SD	-	83.05	76.19	-	-	70.56	46.7	-	62.96	62.96
SEM	-	37.14	31.1	-	-	26.67	33.02	-	25.7	25.7

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-68　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	18	34	17	19
Min	-65	-43	-17	-25.4
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	11.72 [-6.48, 29.92]	20.03 [6.94, 33.11]	22.06 [11.59, 32.54]	27.93 [12.48, 43.39]
Max	100	115	58	118.5
Median (Q1, Q3)	7.95 (-3.88, 19.21)	12.6 (-10.12, 44.35)	17.6 (7.5, 39.5)	17.85 (6.45, 48.25)
SD	39.41	38.91	22.04	34.38
SEM	9.29	6.67	5.35	7.89
ERT-Experienced				
n	16	21	11	17
Min	-65	-43	-17	-25.4
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	1.4 [-11.87, 14.68]	17.1 [-1, 35.2]	22.1 [7.02, 37.18]	23.82 [7.64, 40.01]
Max	59.5	115	58	118.5
Median (Q1, Q3)	4.97 (-5.75, 12.12)	11.5 (-12, 38.5)	26 (0.5, 42.25)	11 (5.4, 40.2)
SD	27.09	42.31	25.51	34.04
SEM	6.77	9.23	7.69	8.26
ERT-Naïve				
n	2	13	6	2
Min	88.5	-36	7.5	62.3
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	94.25 [82.98, 105.52]	24.75 [6.38, 43.12]	21.99 [9.27, 34.71]	62.87 [61.75, 64]
Max	100	79.2	52	63.45
Median (Q1, Q3)	94.25 (91.38, 97.12)	37.4 (5, 49.25)	16.25 (14.27, 23.81)	62.87 (62.59, 63.16)
SD	8.13	33.79	15.9	0.81
SEM	5.75	9.37	6.49	0.57

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-69　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	9	8	8	3
Min	-25.75	-30.5	0.65	-45.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	11.16 [-8.39, 30.7]	13.69 [-8.52, 35.91]	23.9 [13.97, 33.83]	-18.93 [-46.48, 8.61]
Max	73.5	54.6	43	2.3
Median (Q1, Q3)	7.4 (-1, 12.2)	18.12 (-15.6, 34.25)	24.3 (15.47, 34.61)	-13.6 (-29.55, -5.65)
SD	29.92	32.06	14.32	24.34
SEM	9.97	11.33	5.06	14.05
ERT-Experienced				
n	8	7	5	2
Min	-25.75	-30.5	0.65	-45.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	7.67 [-13.09, 28.44]	7.85 [-14.13, 29.83]	21.05 [6.01, 36.09]	-29.55 [-60.81, 1.71]
Max	73.5	53	43	-13.6
Median (Q1, Q3)	4.47 (-5.38, 12.05)	14.5 (-15.9, 24.88)	17 (10.9, 33.7)	-29.55 (-37.53, -21.58)
SD	29.97	29.67	17.16	22.56
SEM	10.6	11.21	7.67	15.95
ERT-Naïve				
n	1	1	3	1
Min	39	54.6	20	2.3
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	39 [39, 39]	54.6 [54.6, 54.6]	28.65 [18.83, 38.47]	2.3 [2.3, 2.3]
Max	39	54.6	37.35	2.3
Median (Q1, Q3)	39 (39, 39)	54.6 (54.6, 54.6)	28.6 (24.3, 32.98)	2.3 (2.3, 2.3)
SD	-	-	8.68	-
SEM	-	-	5.01	-

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-70　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	19	40	9	25
Min	-50	-46	3	-35
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	27.18 [3.6, 50.77]	30.24 [15.78, 44.71]	35.37 [22.89, 47.86]	22 [9.12, 34.89]
Max	173.5	135	66.7	96.5
Median (Q1, Q3)	12.3 (2.15, 35.62)	22 (-3.56, 61.88)	35 (27.75, 44.5)	11.5 (-0.8, 36.5)
SD	52.46	46.68	19.11	32.87
SEM	12.04	7.38	6.37	6.57
ERT-Experienced				
n	17	21	9	21
Min	-50	-46	3	-35
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	21.49 [-2.38, 45.36]	25.5 [3.41, 47.6]	35.37 [22.89, 47.86]	14.51 [2.56, 26.47]
Max	173.5	135	66.7	93.1
Median (Q1, Q3)	11.75 (1.8, 23.05)	12.65 (-11, 52)	35 (27.75, 44.5)	9.05 (-2.5, 22.5)
SD	50.22	51.65	19.11	27.95
SEM	12.18	11.27	6.37	6.1
ERT-Naïve				
n	2	19	-	4
Min	31.15	-25	-	33.4
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	75.57 [-11.5, 162.65]	35.48 [16.93, 54.03]	-	61.32 [30.63, 92.02]
Max	120	115	-	96.5
Median (Q1, Q3)	75.57 (53.36, 97.79)	24.25 (8, 69.15)	-	57.7 (35.72, 83.3)
SD	62.83	41.25	-	31.32
SEM	44.43	9.46	-	15.66

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-71　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	13	12	2	2
Min	-27.5	-33	19.5	-11.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	26.77 [0.21, 53.33]	5.1 [-10.42, 20.61]	26.5 [12.78, 40.22]	-5.05 [-17.69, 7.59]
Max	127	63.5	33.5	1.4
Median (Q1, Q3)	18.6 (-12.5, 48)	1.88 (-10, 17.66)	26.5 (23, 30)	-5.05 (-8.28, -1.83)
SD	48.86	27.43	9.9	9.12
SEM	13.55	7.92	7	6.45
ERT-Experienced				
n	10	9	1	2
Min	-27.5	-33	19.5	-11.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	19.1 [-13.17, 51.37]	-1.86 [-16.75, 13.04]	19.5 [19.5, 19.5]	-5.05 [-17.69, 7.59]
Max	127	34.7	19.5	1.4
Median (Q1, Q3)	6.45 (-18.88, 19.65)	-8.65 (-12.4, 17)	19.5 (19.5, 19.5)	-5.05 (-8.28, -1.83)
SD	52.06	22.8	-	9.12
SEM	16.46	7.6	-	6.45
ERT-Naïve				
n	3	3	1	-
Min	25.55	-4.25	33.5	-
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	52.35 [19.29, 85.41]	25.95 [-13.05, 64.95]	33.5 [33.5, 33.5]	-
Max	83.5	63.5	33.5	-
Median (Q1, Q3)	48 (36.77, 65.75)	18.6 (7.18, 41.05)	33.5 (33.5, 33.5)	-
SD	29.22	34.47	-	-
SEM	16.87	19.9	-	-

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-72　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	16	36	8	24
Min	-99.45	-53	-1	-28.8
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	30.97 [-3.44, 65.38]	28.39 [12.86, 43.92]	34.38 [12.26, 56.49]	35.81 [15.41, 56.22]
Max	185.5	157	91.2	158.5
Median (Q1, Q3)	13.48 (0.5, 80.62)	19.38 (-3.21, 50.19)	32.25 (8.7, 51.02)	18.6 (0.46, 67.17)
SD	70.23	47.53	31.91	51
SEM	17.56	7.92	11.28	10.41
ERT-Experienced				
n	14	18	8	20
Min	-99.45	-53	-1	-28.8
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	24.43 [-13.43, 62.29]	20.33 [-5.13, 45.8]	34.38 [12.26, 56.49]	33.95 [10.03, 57.87]
Max	185.5	157	91.2	158.5
Median (Q1, Q3)	9.43 (0.5, 62.25)	5.47 (-6.25, 25.5)	32.25 (8.7, 51.02)	8.18 (-4.74, 67.17)
SD	72.28	55.12	31.91	54.57
SEM	19.32	12.99	11.28	12.2
ERT-Naïve				
n	2	18	-	4
Min	51.5	-26	-	7.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	76.75 [27.26, 126.24]	36.44 [18.7, 54.19]	-	45.1 [15.02, 75.18]
Max	102	113	-	73.9
Median (Q1, Q3)	76.75 (64.12, 89.38)	33 (13.85, 60.09)	-	49.5 (26.62, 67.97)
SD	35.71	38.41	-	30.69
SEM	25.25	9.05	-	15.35

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-73　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	12	10	1	2
Min	-50.5	-33.5	14.5	-44.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	36.95 [1.53, 72.37]	12.34 [-10.69, 35.36]	14.5 [14.5, 14.5]	-12.55 [-75.17, 50.07]
Max	139	97	14.5	19.4
Median (Q1, Q3)	13.38 (-3.19, 89.21)	6.05 (-1.59, 18.2)	14.5 (14.5, 14.5)	-12.55 (-28.53, 3.42)
SD	62.6	37.15	-	45.18
SEM	18.07	11.75	-	31.95
ERT-Experienced				
n	9	8	-	2
Min	-50.5	-33.5	-	-44.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	19.93 [-18.36, 58.23]	0.59 [-16.11, 17.29]	-	-12.55 [-75.17, 50.07]
Max	136.5	45.5	-	19.4
Median (Q1, Q3)	10 (-9, 15.75)	4 (-8.94, 6.95)	-	-12.55 (-28.53, 3.42)
SD	58.62	24.1	-	45.18
SEM	19.54	8.52	-	31.95
ERT-Naïve				
n	3	2	1	-
Min	37	21.6	14.5	-
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	87.98 [30.27, 145.7]	59.3 [-14.59, 133.19]	14.5 [14.5, 14.5]	-
Max	139	97	14.5	-
Median (Q1, Q3)	87.95 (62.48, 113.48)	59.3 (40.45, 78.15)	14.5 (14.5, 14.5)	-
SD	51	53.32	-	-
SEM	29.44	37.7	-	-

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-74　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	20	33	14	20
Min	-76	-98	-36.75	-66.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	19.78 [-7.82, 47.38]	25.57 [7.24, 43.89]	22.17 [1.68, 42.65]	30.67 [4.4, 56.94]
Max	179.5	135	108	169.5
Median (Q1, Q3)	4.78 (-16.92, 31.62)	20.5 (-2.15, 58)	27.2 (-6.5, 37.12)	11.75 (-2.16, 88.53)
SD	62.98	53.7	39.11	59.95
SEM	14.08	9.35	10.45	13.41
ERT-Experienced				
n	17	19	9	18
Min	-76	-98	-32.5	-66.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	16.95 [-14.01, 47.9]	13.47 [-11.47, 38.41]	20.8 [-6.54, 48.14]	22.61 [-4.04, 49.27]
Max	179.5	135	108	169.5
Median (Q1, Q3)	3.05 (-16.9, 24)	3.5 (-23, 41.62)	23.5 (-7, 36)	8.8 (-4.29, 37.66)
SD	65.12	55.47	41.84	57.69
SEM	15.79	12.73	13.95	13.6
ERT-Naïve				
n	3	14	5	2
Min	-17	-54	-36.75	99.45
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	35.83 [-29.18, 100.85]	41.98 [16.67, 67.29]	24.63 [-8.83, 58.09]	103.17 [95.87, 110.48]
Max	97	129	68	106.9
Median (Q1, Q3)	27.5 (5.25, 62.25)	24.3 (17.12, 75.62)	28 (26.4, 37.5)	103.17 (101.31, 105.04)
SD	57.46	48.32	38.17	5.27
SEM	33.17	12.91	17.07	3.73

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-75　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での 6MWD のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	8	8	7	5
Min	-81.1	-72.5	-30.95	-68.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	8.69 [-44.91, 62.28]	-1.96 [-38.04, 34.13]	30.54 [-3.49, 64.58]	-17.16 [-54.61, 20.29]
Max	171	87.7	75.35	39.4
Median (Q1, Q3)	4.6 (-30.2, 23.67)	-13 (-37.12, 35.41)	55.5 (-10.35, 67.3)	-21.5 (-44.5, 9.3)
SD	77.34	52.08	45.94	42.72
SEM	27.34	18.41	17.36	19.1
ERT-Experienced				
n	7	7	4	3
Min	-81.1	-72.5	-30.95	-68.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-14.5 [-47.3, 18.3]	-1.16 [-42.8, 40.47]	0.96 [-36.3, 38.22]	-16.87 [-78.09, 44.35]
Max	34.7	87.7	55.5	39.4
Median (Q1, Q3)	-8 (-42.15, 18.6)	-18.5 (-38.75, 36.32)	-10.35 (-20.49, 11.1)	-21.5 (-45, 8.95)
SD	44.28	56.2	38.02	54.1
SEM	16.74	21.24	19.01	31.23
ERT-Naïve				
n	1	1	3	2
Min	171	-7.5	59.6	-44.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	171 [171, 171]	-7.5 [-7.5, -7.5]	69.98 [59.81, 80.16]	-17.6 [-70.32, 35.12]
Max	171	-7.5	75.35	9.3
Median (Q1, Q3)	171 (171, 171)	-7.5 (-7.5, -7.5)	75 (67.3, 75.18)	-17.6 (-31.05, -4.15)
SD	-	-	8.99	38.04
SEM	-	-	5.19	26.9

Abbreviations: 6MWD = 6-minute walk distance; n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-76　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	44	40	10	5	90	46	50	80	85
Min	0	-26	-23.5	-8	-8	-26	-8.5	-26	-26	-26
Mean	2.17	-1.11	-0.29	0.05	-2.3	-0.39	0.29	-0.48	-0.45	-0.28
[Lower Limit, Upper Limit]	[-0.38, 4.72]	[-3.38, 1.15]	[-2.45, 1.88]	[-3.64, 3.74]	[-5.88, 1.28]	[-1.74, 0.95]	[-1.18, 1.77]	[-2.18, 1.22]	[-1.89, 0.99]	[-1.69, 1.12]
Max	4.5	14	14	13.5	1.5	15.5	15.5	15.5	15.5	15.5
Median	2	0	0.75	-0.5	-1	0	0	-0.25	0	0
(Q1, Q3)	(1, 3.25)	(-4.62, 3)	(-4.25, 3.62)	(-3.75, 1.38)	(-5, 1)	(-4, 3)	(-3.5, 3)	(-4, 2.88)	(-4, 3)	(-4, 3)
SD	2.25	7.67	6.98	5.95	4.09	6.49	5.11	6.14	6.59	6.6
SEM	1.3	1.16	1.1	1.88	1.83	0.68	0.75	0.87	0.74	0.72
ERT-Experienced										
n	3	30	27	6	4	66	36	39	60	62
Min	0	-26	-23.5	-5	-5	-26	-8.5	-26	-26	-26
Mean	2.17	-1.75	-0.67	0.17	-0.88	-0.5	0.54	-0.38	-0.57	-0.48
[Lower Limit, Upper Limit]	[-0.38, 4.72]	[-4.74, 1.24]	[-3.48, 2.15]	[-2.35, 2.68]	[-3.77, 2.02]	[-2.12, 1.12]	[-1.03, 2.12]	[-2.34, 1.57]	[-2.33, 1.2]	[-2.19, 1.24]
Max	4.5	12	12	4.5	1.5	15.5	15.5	15.5	15.5	15.5
Median	2	-0.25	0.5	0.5	0	0.25	0.5	0	0.25	0.25
(Q1, Q3)	(1, 3.25)	(-4.88, 2.75)	(-4.5, 4.25)	(-0.75, 1.38)	(-2, 1.12)	(-3.88, 3)	(-3, 3.25)	(-3, 2.75)	(-4, 3.12)	(-3.88, 3.38)
SD	2.25	8.35	7.46	3.14	2.95	6.7	4.82	6.23	6.97	6.89
SEM	1.3	1.52	1.44	1.28	1.48	0.82	0.8	1	0.9	0.88

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	14	13	4	1	24	10	11	20	23
Min	-	-8	-8	-8	-8	-8	-7	-7	-7.5	-7.5
Mean	-	0.25	0.5	-0.12	-8	-0.1	-0.6	-0.82	-0.1	0.24
[Lower Limit, Upper Limit]		[-2.88, 3.38]	[-2.8, 3.8]	[-9.4, 9.15]	[-8, -8]	[-2.5, 2.29]	[-4.49, 3.29]	[-4.42, 2.78]	[-2.47, 2.27]	[-2.16, 2.64]
Max	-	14	14	13.5	-8	14	13.5	13.5	14	14
Median	-	0.5	1	-3	-8	-1.25	-2.5	-3.5	-0.5	-1
(Q1, Q3)		(-3.75, 3)	(-3, 3)	(-5.38, 2.25)	(-8, -8)	(-4.5, 3)	(-4.5, 1.25)	(-4.5, 1)	(-4.12, 3)	(-4.25, 3)
SD	-	5.98	6.07	9.46	-	5.98	6.27	6.09	5.4	5.87
SEM	-	1.6	1.68	4.73	-	1.22	1.98	1.84	1.21	1.22

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval; Geometric mean is only defined for positive numbers. ADA positive is if ADA was detected and confirmed positive at any time point in the study. ADA negative is if not confirmed positive at all time points in the study. Nab positive is if positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-77　　ATB200-03/07 試験での ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	19	19	5	2	29	10	10	24	27
Min	-2.5	-14	-14	-12	-12	-14	-10	-10	-14	-14
Mean	-1.5	-3.66	-3.47	-3	-2	-3.03	-1.85	-2.2	-3.04	-3.11
[Lower Limit, Upper Limit]	[-3.46, 0.46]	[-6.43, -0.89]	[-6.28, -0.67]	[-10.64, 4.64]	[-21.6, 17.6]	[-5.1, -0.97]	[-4.73, 1.03]	[-5.04, 0.64]	[-5.08, -1.01]	[-5.07, -1.16]
Max	-0.5	8	8	8	8	8	4	4	4	4
Median	-1.5	-3	-3	-5	-2	-2.5	-1	-2.25	-2.5	-2.5
(Q1, Q3)	(-2, -1)	(-8.25, 0.5)	(-8.25, 0.75)	(-10, 4)	(-7, 3)	(-7, 1)	(-4.38, 0.88)	(-4.5, 0.75)	(-6.62, 0.62)	(-6.75, 0.75)
SD	1.41	6.16	6.24	8.72	14.14	5.67	4.65	4.58	5.09	5.18
SEM	1	1.41	1.43	3.9	10	1.05	1.47	1.45	1.04	1
ERT-Experienced										
n	2	15	14	5	2	24	9	10	19	22
Min	-2.5	-14	-14	-12	-12	-14	-10	-10	-14	-14
Mean	-1.5	-3.13	-3.14	-3	-2	-2.75	-2.11	-2.2	-2.68	-2.82
[Lower Limit, Upper Limit]	[-3.46, 0.46]	[-6.49, 0.22]	[-6.74, 0.46]	[-10.64, 4.64]	[-21.6, 17.6]	[-5.12, -0.38]	[-5.28, 1.06]	[-5.04, 0.64]	[-5.06, -0.3]	[-5.07, -0.57]
Max	-0.5	8	8	8	8	8	4	4	4	4
Median	-1.5	-3	-2.75	-5	-2	-2.5	-2	-2.25	-2.5	-2.5
(Q1, Q3)	(-2, -1)	(-8.25, 2)	(-8.88, 2.5)	(-10, 4)	(-7, 3)	(-7.25, 1.5)	(-5, 1)	(-4.5, 0.75)	(-5.25, 1)	(-6.5, 1)
SD	1.41	6.63	6.88	8.72	14.14	5.93	4.85	4.58	5.29	5.38
SEM	1	1.71	1.84	3.9	10	1.21	1.62	1.45	1.21	1.15

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	4	5	-	-	5	1	-	5	5
Min	-	-11	-11	-	-	-11	0.5	-	-11	-11
Mean	-	-5.62	-4.4	-	-	-4.4	0.5	-	-4.4	-4.4
[Lower Limit, Upper Limit]		[-9.61, -1.64]	[-8.31, -0.49]			[-8.31, -0.49]	[0.5, 0.5]		[-8.31, -0.49]	[-8.31, -0.49]
Max	-	-2	0.5	-	-	0.5	0.5	-	0.5	0.5
Median	-	-4.75	-3	-	-	-3	0.5	-	-3	-3
(Q1, Q3)		(-7.62, -2.75)	(-6.5, -2)			(-6.5, -2)	(0.5, 0.5)		(-6.5, -2)	(-6.5, -2)
SD	-	4.07	4.46	-	-	4.46	-	-	4.46	4.46
SEM	-	2.04	1.99	-	-	1.99	-	-	1.99	1.99

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-78　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	48	42	13	8	93	45	51	80	85
Min	-2	-12	-12	-12	-12	-17	-17	-17	-17	-17
Mean	-1.17	-1.27	-1.62	-4.31	-5.88	-0.87	-0.44	-0.25	-0.31	-0.4
[Lower Limit, Upper Limit]	[-2.03, -0.3]	[-3.09, 0.55]	[-3.59, 0.35]	[-7.52, -1.1]	[-9.65, -2.1]	[-2.19, 0.45]	[-2.39, 1.5]	[-2.04, 1.53]	[-1.73, 1.11]	[-1.77, 0.97]
Max	-0.5	14	14	7.5	1	14	12.5	12.5	14	14
Median	-1	-1	-2.5	-5	-7	-1	0.5	0.5	-0.25	-0.5
(Q1, Q3)	(-1.5, -0.75)	(-5.62, 2.12)	(-5.75, 1.5)	(-9, 0.5)	(-10.62, -0.62)	(-5, 4)	(-5, 4.5)	(-5, 4.5)	(-4.62, 4.5)	(-5, 4.5)
SD	0.76	6.42	6.5	5.9	5.44	6.51	6.66	6.52	6.47	6.43
SEM	0.44	0.93	1	1.64	1.92	0.68	0.99	0.91	0.72	0.7
ERT-Experienced										
n	3	32	27	8	5	68	36	41	60	63
Min	-2	-12	-12	-9	-9	-17	-17	-17	-17	-17
Mean	-1.17	-0.91	-1.37	-1.56	-2.7	-0.17	0.49	0.62	0.02	0.03
[Lower Limit, Upper Limit]	[-2.03, -0.3]	[-2.89, 1.07]	[-3.58, 0.84]	[-5.29, 2.16]	[-6.41, 1.01]	[-1.61, 1.27]	[-1.59, 2.56]	[-1.25, 2.5]	[-1.54, 1.57]	[-1.49, 1.55]
Max	-0.5	14	14	7.5	1	14	12.5	12.5	14	14
Median	-1	-1	-1	-0.25	-1	0.5	1.25	1	0.5	0.5
(Q1, Q3)	(-1.5, -0.75)	(-5, 1.5)	(-5, 1.5)	(-5.62, 1)	(-5, 0.5)	(-4.62, 4.12)	(-4.5, 5)	(-4.5, 5)	(-4.5, 4.5)	(-4.5, 4.5)
SD	0.76	5.71	5.85	5.37	4.24	6.05	6.34	6.12	6.15	6.15
SEM	0.44	1.01	1.13	1.9	1.9	0.73	1.06	0.96	0.79	0.77

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	16	15	5	3	25	9	10	20	22
Min	-	-12	-12	-12	-12	-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	-12.5
Mean	-	-2	-2.07	-8.7	-11.17	-2.78	-4.17	-3.85	-1.3	-1.64
[Lower Limit, Upper Limit]		[-5.82, 1.82]	[-5.99, 1.86]	[-12.07, -5.33]	[-12.03, -10.3]	[-5.69, 0.13]	[-8.7, 0.37]	[-8.31, 0.61]	[-4.55, 1.95]	[-4.64, 1.37]
Max	-	12	12	-2.5	-10.5	12	10	10	12	12
Median	-	-4.25	-4	-10.5	-11	-4	-3	-5	-3	-3
(Q1, Q3)		(-8.25, 4.12)	(-7.5, 3.25)	(-11, -7.5)	(-11.5, -10.75)	(-8, 2)	(-8, -2.5)	(-8, -0.25)	(-6.5, 4.12)	(-7.12, 3.5)
SD	-	7.8	7.75	3.85	0.76	7.43	6.95	7.19	7.42	7.18
SEM	-	1.95	2	1.72	0.44	1.49	2.32	2.27	1.66	1.53

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-79　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	21	21	7	4	30	9	9	23	26
Min	-6.5	-19.5	-13	-19.5	-9	-19.5	-6	-19.5	-13	-19.5
Mean	-2.5	-4.17	-3.45	-5.64	-3.75	-3.7	-2.61	-4.28	-3.11	-3.69
[Lower Limit, Upper Limit]	[-10.34, 5.34]	[-6.46, -1.87]	[-5.19, -1.72]	[-11.13, -0.15]	[-8.77, 1.27]	[-5.4, -2]	[-4.41, -0.82]	[-8.39, -0.16]	[-4.58, -1.63]	[-5.53, -1.85]
Max	1.5	2	2	2	2	2	1	1	2	2
Median	-2.5	-3	-3	-6	-4	-3	-3	-3	-3	-3
(Q1, Q3)	(-4.5, -0.5)	(-7, -1)	(-7, -1)	(-8, 0)	(-7.5, -0.25)	(-6.38, -0.25)	(-4.5, 0)	(-5.5, 0)	(-5, -0.5)	(-5.88, -0.25)
SD	5.66	5.36	4.06	7.41	5.12	4.74	2.75	6.3	3.61	4.78
SEM	4	1.17	0.89	2.8	2.56	0.87	0.92	2.1	0.75	0.94
ERT-Experienced										
n	2	16	15	6	3	24	8	9	18	21
Min	-6.5	-19.5	-9	-19.5	-9	-19.5	-6	-19.5	-7	-19.5
Mean	-2.5	-4.25	-3.23	-6.92	-5.67	-3.62	-2.38	-4.28	-2.53	-3.33
[Lower Limit, Upper Limit]	[-10.34, 5.34]	[-6.93, -1.57]	[-5.14, -1.32]	[-12.7, -1.13]	[-10.38, -0.96]	[-5.53, -1.72]	[-4.34, -0.41]	[-8.39, -0.16]	[-4.01, -1.05]	[-5.41, -1.25]
Max	1.5	2	2	1	-1	2	1	1	2	2
Median	-2.5	-3.25	-2	-6.5	-7	-2.5	-2.5	-3	-2	-2
(Q1, Q3)	(-4.5, -0.5)	(-7, -0.62)	(-7, -0.25)	(-8.5, -2.25)	(-8, -4)	(-6.62, 0.12)	(-4.75, 0.25)	(-5.5, 0)	(-5.25, 0.38)	(-6, 0.5)
SD	5.66	5.46	3.77	7.23	4.16	4.77	2.84	6.3	3.21	4.87
SEM	4	1.36	0.97	2.95	2.4	0.97	1	2.1	0.76	1.06

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	5	6	1	1	6	1	-	5	5
Min	-	-13	-13	2	2	-13	-4.5	-	-13	-13
Mean	-	-3.9	-4	2	2	-4	-4.5	-	-5.2	-5.2
[Lower Limit, Upper Limit]		[-8.84, 1.04]	[-8.04, 0.04]	[2, 2]	[2, 2]	[-8.04, 0.04]	[-4.5, -4.5]		[-9.22, -1.18]	[-9.22, -1.18]
Max	-	2	2	2	2	2	-4.5	-	-1	-1
Median	-	-3	-3.75	2	2	-3.75	-4.5	-	-4.5	-4.5
(Q1, Q3)		(-4.5, -1)	(-4.5, -1.5)	(2, 2)	(2, 2)	(-4.5, -1.5)	(-4.5, -4.5)		(-4.5, -3)	(-4.5, -3)
SD	-	5.64	5.05	-	-	5.05	-	-	4.59	4.59
SEM	-	2.52	2.06	-	-	2.06	-	-	2.05	2.05

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-80　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	43	38	11	7	85	42	47	74	78
Min	-1	-16	-16	-11.5	-11	-22	-22	-22	-22	-22
Mean	3.5	-1.35	-0.84	-3.32	-4	-0.36	0.65	0.03	0.08	-0.03
[Lower Limit, Upper Limit]	[-0.99, 7.99]	[-3.11, 0.41]	[-2.65, 0.97]	[-7.3, 0.66]	[-8.38, 0.38]	[-1.88, 1.16]	[-1.83, 3.14]	[-2.31, 2.38]	[-1.55, 1.71]	[-1.63, 1.57]
Max	6.5	10	10	9.5	5.5	22.5	22.5	22.5	22.5	22.5
Median	5	0	0	-4.5	-4.5	0	0	-1.5	0	0
(Q1, Q3)	(2, 5.75)	(-4.5, 3)	(-4.5, 3)	(-8.5, 0)	(-8.5, -0.5)	(-4.5, 4)	(-4.25, 5.88)	(-5.25, 4.75)	(-4.25, 4)	(-4.5, 4)
SD	3.97	5.9	5.69	6.74	5.91	7.16	8.21	8.21	7.16	7.21
SEM	2.29	0.9	0.92	2.03	2.23	0.78	1.27	1.2	0.83	0.82
ERT-Experienced										
n	3	27	23	6	4	61	34	38	55	57
Min	-1	-16	-16	-8	-8	-22	-22	-22	-22	-22
Mean	3.5	-0.7	-0.57	0.83	-0.88	0.69	1.79	1.45	0.67	0.8
[Lower Limit, Upper Limit]	[-0.99, 7.99]	[-2.8, 1.39]	[-2.94, 1.81]	[-4.05, 5.72]	[-6.42, 4.67]	[-1.18, 2.55]	[-1.08, 4.67]	[-1.17, 4.07]	[-1.34, 2.68]	[-1.17, 2.76]
Max	6.5	9	9	9.5	5.5	22.5	22.5	22.5	22.5	22.5
Median	5	0	0.5	0	-0.5	1	1.25	1.25	1	1
(Q1, Q3)	(2, 5.75)	(-3.5, 3)	(-3.5, 3.25)	(-1.75, 4.38)	(-3.5, 2.12)	(-2.5, 4)	(-2.5, 8.5)	(-2.5, 6.75)	(-2.75, 4)	(-2.5, 4)
SD	3.97	5.56	5.82	6.1	5.66	7.43	8.55	8.23	7.61	7.56
SEM	2.29	1.07	1.21	2.49	2.83	0.95	1.47	1.34	1.03	1

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	16	15	5	3	24	8	9	19	21
Min	-	-15	-11	-11.5	-11	-15	-11.5	-15	-15	-15
Mean	-	-2.44	-1.27	-8.3	-8.17	-3.02	-4.19	-5.94	-1.63	-2.29
[Lower Limit, Upper Limit]		[-5.61, 0.73]	[-4.13, 1.6]	[-11.08, -5.52]	[-11.93, -4.4]	[-5.33, -0.71]	[-7.06, -1.32]	[-9.15, -2.74]	[-4.11, 0.85]	[-4.73, 0.16]
Max	-	10	10	-4.5	-4.5	10	2	2	10	10
Median	-	-3.25	0	-9	-9	-3.5	-4	-5	-3	-3.5
(Q1, Q3)		(-5.88, 3)	(-5, 3)	(-11, -5.5)	(-10, -6.75)	(-5.88, 0.88)	(-5.88, -2.62)	(-7, -3.5)	(-4.75, 2.5)	(-5.5, 2)
SD	-	6.47	5.66	3.17	3.33	5.76	4.14	4.9	5.52	5.71
SEM	-	1.62	1.46	1.42	1.92	1.18	1.46	1.63	1.27	1.25

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-81　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	20	18	6	3	28	8	10	22	25
Min	-1.5	-19.5	-13	-19.5	-5	-19.5	-8	-19.5	-13	-19.5
Mean	0	-3.05	-1.86	-3.92	0	-2.54	-1.25	-3.75	-2.16	-2.84
[Lower Limit, Upper Limit]	[-2.94, 2.94]	[-6.14, 0.04]	[-4.66, 0.93]	[-10.57, 2.74]	[-5.19, 5.19]	[-4.86, -0.21]	[-3.88, 1.38]	[-7.97, 0.47]	[-4.57, 0.26]	[-5.37, -0.31]
Max	1.5	9	9	4	4	9	4.5	4.5	9	9
Median	0	-2.75	-1	-2	1	-1.25	-0.75	-2.25	-1.25	-1.5
(Q1, Q3)	(-0.75, 0.75)	(-6.12, 1.5)	(-5.88, 2.5)	(-4.75, 0.75)	(-2, 2.5)	(-6, 1)	(-3.25, 1)	(-7, 0.75)	(-6, 1)	(-6, 1)
SD	2.12	7.04	6.05	8.32	4.58	6.27	3.8	6.81	5.78	6.45
SEM	1.5	1.57	1.43	3.4	2.64	1.18	1.34	2.15	1.23	1.29
ERT-Experienced										
n	2	16	14	5	2	24	8	10	19	22
Min	-1.5	-19.5	-13	-19.5	-5	-19.5	-8	-19.5	-13	-19.5
Mean	0	-2.62	-1.04	-4.9	-0.5	-2.17	-1.25	-3.75	-1.45	-2.32
[Lower Limit, Upper Limit]	[-2.94, 2.94]	[-6.23, 0.98]	[-4.16, 2.09]	[-12.71, 2.91]	[-9.32, 8.32]	[-4.7, 0.37]	[-3.88, 1.38]	[-7.97, 0.47]	[-3.95, 1.06]	[-5.02, 0.38]
Max	1.5	9	9	4	4	9	4.5	4.5	9	9
Median	0	-2.75	-0.25	-4	-0.5	-1.25	-0.75	-2.25	-1	-1.25
(Q1, Q3)	(-0.75, 0.75)	(-6.12, 3.25)	(-5.38, 3.75)	(-5, 0)	(-2.75, 1.75)	(-5.62, 1.5)	(-3.25, 1)	(-7, 0.75)	(-5.75, 2)	(-5.88, 1)
SD	2.12	7.35	5.96	8.91	6.36	6.33	3.8	6.81	5.57	6.46
SEM	1.5	1.84	1.59	3.98	4.5	1.29	1.34	2.15	1.28	1.38

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	4	4	1	1	4	-	-	3	3
Min	-	-13	-13	1	1	-13	-	-	-13	-13
Mean	-	-4.75	-4.75	1	1	-4.75	-	-	-6.67	-6.67
[Lower Limit, Upper Limit]		[-10.86, 1.36]	[-10.86, 1.36]	[1, 1]	[1, 1]	[-10.86, 1.36]			[-13.49, 0.15]	[-13.49, 0.15]
Max	-	1	1	1	1	1	-	-	-1	-1
Median	-	-3.5	-3.5	1	1	-3.5	-	-	-6	-6
(Q1, Q3)		(-7.75, -0.5)	(-7.75, -0.5)	(1, 1)	(1, 1)	(-7.75, -0.5)			(-9.5, -3.5)	(-9.5, -3.5)
SD	-	6.24	6.24	-	-	6.24	-	-	6.03	6.03
SEM	-	3.12	3.12	-	-	3.12	-	-	3.48	3.48

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-82　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	3	43	38	11	6	86	43	48	75	80
Min	-9	-15	-15	-16.5	-15	-16.5	-16.5	-16.5	-14	-16.5
Mean	-2.5	-2.08	-1.29	-2.55	-4.5	-0.77	0.53	-0.36	-0.51	-0.49
[Lower Limit, Upper Limit]	[-8.93, 3.93]	[-4.09, -0.08]	[-3.27, 0.69]	[-7.88, 2.79]	[-10.26, 1.26]	[-2.38, 0.83]	[-1.94, 3.01]	[-2.79, 2.06]	[-2.19, 1.16]	[-2.16, 1.17]
Max	1.5	12	12	13.5	4.5	17	17	17	17	17
Median	0	-1	-1	-4	-4.5	-1	-0.5	-1	-1	-0.75
(Q1, Q3)	(-4.5, 0.75)	(-6.75, 2.5)	(-5.38, 2.88)	(-7.25, 3.25)	(-8.38, 0.5)	(-6.38, 4.5)	(-5.75, 6)	(-7.62, 5.62)	(-6.25, 4.75)	(-6.12, 5)
SD	5.68	6.7	6.23	9.03	7.2	7.6	8.28	8.58	7.41	7.6
SEM	3.28	1.02	1.01	2.72	2.94	0.82	1.26	1.24	0.86	0.85
ERT-Experienced										
n	3	28	24	6	4	63	35	39	57	59
Min	-9	-14	-14	-5	-5	-14	-14	-14	-14	-14
Mean	-2.5	-2.45	-1.71	2	-0.62	-0.2	1.6	0.73	-0.43	-0.17
[Lower Limit, Upper Limit]	[-8.93, 3.93]	[-4.69, -0.21]	[-3.82, 0.41]	[-3.36, 7.36]	[-5.14, 3.89]	[-2.09, 1.69]	[-1.18, 4.38]	[-2.01, 3.47]	[-2.45, 1.59]	[-2.17, 1.83]
Max	1.5	5.5	5.5	13.5	4.5	17	17	17	17	17
Median	0	-1.25	-1.25	1.5	-1	0.5	3	2	0	0.5
(Q1, Q3)	(-4.5, 0.75)	(-5.5, 2.12)	(-5.12, 2.12)	(-2.75, 3.88)	(-4.25, 2.62)	(-5.5, 4.75)	(-5.5, 8.25)	(-7.75, 7)	(-6.5, 5)	(-6, 5)
SD	5.68	6.05	5.29	6.7	4.61	7.66	8.39	8.74	7.77	7.85
SEM	3.28	1.14	1.08	2.74	2.31	0.97	1.42	1.4	1.03	1.02

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve										
n	-	15	14	5	2	23	8	9	18	21
Min	-	-15	-15	-16.5	-15	-16.5	-16.5	-16.5	-10	-16.5
Mean	-	-1.4	-0.57	-8	-12.25	-2.35	-4.12	-5.11	-0.78	-1.4
[Lower Limit, Upper Limit]		[-5.43, 2.63]	[-4.63, 3.49]	[-15.82, -0.18]	[-17.64, -6.86]	[-5.37, 0.67]	[-8.44, 0.19]	[-9.15, -1.07]	[-3.69, 2.14]	[-4.38, 1.57]
Max	-	12	12	5.5	-9.5	12	5.5	5.5	12	12
Median	-	-1	-0.5	-9.5	-12.25	-4	-4.25	-5.5	-1.25	-1.5
(Q1, Q3)		(-7, 4)	(-6, 4.5)	(-15, -4.5)	(-13.62, -10.88)	(-6.75, 2.25)	(-5.62, -1.25)	(-7, -1.5)	(-5.88, 2.62)	(-6, 3)
SD	-	7.97	7.75	8.92	3.89	7.38	6.23	6.18	6.31	6.96
SEM	-	2.06	2.07	3.99	2.75	1.54	2.2	2.06	1.49	1.52

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-83　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（抗体カテゴリー別）

Summary statistic	ADA negative	Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive	Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
All										
n	2	19	18	6	3	27	8	9	21	24
Min	-8.5	-18.5	-14	-18.5	-7	-18.5	-6	-18.5	-14	-18.5
Mean	-3.5	-4.16	-3.11	-4.92	-2	-3.65	-2.44	-4.72	-3.29	-3.85
[Lower Limit, Upper Limit]	[-13.3, 6.3]	[-7.44, -0.88]	[-6.17, -0.05]	[-11.12, 1.28]	[-9.07, 5.07]	[-6.01, -1.28]	[-4.22, -0.66]	[-8.45, -1]	[-5.83, -0.74]	[-6.4, -1.3]
Max	1.5	10	10	5	5	10	1.5	1.5	10	10
Median	-3.5	-4	-1.5	-3.5	-4	-2	-2	-3	-2	-2
(Q1, Q3)	(-6, -1)	(-10, 0.25)	(-9.62, 0.38)	(-6.25, -2.25)	(-5.5, 0.5)	(-7.75, 0)	(-3.75, -1.25)	(-6, -2)	(-8.5, 0)	(-8.88, 0)
SD	7.07	7.3	6.62	7.75	6.24	6.27	2.57	5.7	5.95	6.37
SEM	5	1.67	1.56	3.16	3.6	1.21	0.91	1.9	1.3	1.3
ERT-Experienced										
n	2	15	13	5	2	22	7	9	17	20
Min	-8.5	-18.5	-14	-18.5	-7	-18.5	-6	-18.5	-14	-18.5
Mean	-3.5	-4.27	-3.12	-6.9	-5.5	-3.77	-2.71	-4.72	-2.85	-3.6
[Lower Limit, Upper Limit]	[-13.3, 6.3]	[-8.06, -0.47]	[-6.86, 0.62]	[-12.82, -0.98]	[-8.44, -2.56]	[-6.42, -1.13]	[-4.67, -0.76]	[-8.45, -1]	[-5.76, 0.05]	[-6.5, -0.7]
Max	1.5	10	10	-2	-4	10	1.5	1.5	10	10
Median	-3.5	-4	-2	-4	-5.5	-2.5	-2	-3	-2	-2
(Q1, Q3)	(-6, -1)	(-9.5, 0.25)	(-8.5, 0.5)	(-7, -3)	(-6.25, -4.75)	(-6.75, -0.25)	(-4.5, -1.75)	(-6, -2)	(-6, 0.5)	(-6.62, 0.12)
SD	7.07	7.5	6.88	6.75	2.12	6.33	2.64	5.7	6.11	6.61
SEM	5	1.94	1.91	3.02	1.5	1.35	1	1.9	1.48	1.48

Summary statistic	ADA negative Glycogen Nab negative	4-MU Nab negative	CI-MPR Nab negative	All Nab negative	ADA positive Glycogen Nab positive	4-MU Nab positive	CI-MPR Nab positive	Any Nab positive
ERT-Naïve								
n	- 4	5	1	1	5	1	-	4	4
Min	- -10	-10	5	5	-10	-0.5	-	-10	-10
Mean	- -3.75	-3.1	5	5	-3.1	-0.5	-	-5.12	-5.12
[Lower Limit, Upper Limit]	[-11.1, 3.6]	[-8.93, 2.73]	[5, 5]	[5, 5]	[-8.93, 2.73]	[-0.5, -0.5]		[-10.65, 0.4]	[-10.65, 0.4]
Max	- 5	5	5	5	5	-0.5	-	0	0
Median	- -5	-0.5	5	5	-0.5	-0.5	-	-5.25	-5.25
(Q1, Q3)	(-10, 1.25)	(-10, 0)	(5, 5)	(5, 5)	(-10, 0)	(-0.5, -0.5)		(-10, -0.38)	(-10, -0.38)
SD	- 7.5	6.66	-	-	6.66	-	-	5.63	5.63
SEM	- 3.75	2.98	-	-	2.98	-	-	2.82	2.82

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; CV = coefficient of variation; Q = quartile; Baseline refers to Study ATB200-03 baseline for subjects in Studies ATB200-03 and ATB200-07; Baseline refers to Study ATB200-02 baseline for subjects in Study ATB200-02; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval. A subject is categorized as ADA positive if ADA result was detected and confirmed positive at any time point in the study. A subject is categorized as ADA negative if ADA results were not confirmed positive at all analyzed time points in the study. A subject is categorized as Nab positive if Nab assay result was positive at any time point in the study.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-84　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	18	34	17	18
Min	-23.5	-8	-26	-8
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-2.92 [-6.39, 0.56]	0.85 [-1.15, 2.86]	-1.09 [-5.02, 2.84]	0.81 [-0.96, 2.57]
Max	8	15.5	13.5	6
Median (Q1, Q3)	-2.5 (-5.25, 1.88)	0 (-3.88, 3.88)	-0.5 (-4, 2)	1.75 (-0.75, 3)
SD	7.52	5.97	8.27	3.81
SEM	1.77	1.02	2.01	0.9
ERT-Experienced				
n	16	20	11	16
Min	-23.5	-6.5	-26	-8
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-2.66 [-6.56, 1.25]	1.65 [-0.92, 4.22]	-2.09 [-7.42, 3.24]	0.47 [-1.45, 2.39]
Max	8	15.5	7	6
Median (Q1, Q3)	-1.75 (-4.88, 2)	0.75 (-3.25, 4.38)	-0.5 (-4, 2.25)	1.5 (-1.62, 3)
SD	7.96	5.86	9.02	3.92
SEM	1.99	1.31	2.72	0.98
ERT-Naïve				
n	2	14	6	2
Min	-5.5	-8	-7	3
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-5 [-5.98, -4.02]	-0.29 [-3.51, 2.94]	0.75 [-4.91, 6.41]	3.5 [2.52, 4.48]
Max	-4.5	14	13.5	4
Median (Q1, Q3)	-5 (-5.25, -4.75)	-1.5 (-4.25, 3)	0 (-3.25, 1.75)	3.5 (3.25, 3.75)
SD	0.71	6.16	7.07	0.71
SEM	0.5	1.65	2.89	0.5

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval.
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-85　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 26 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	8	8	7	3
Min	-14	-8	-12	-5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-1.5 [-7.08, 4.08]	-2.06 [-3.99, -0.13]	-5.93 [-9.76, -2.09]	-2.33 [-5.45, 0.78]
Max	8	1	3	0.5
Median (Q1, Q3)	2.25 (-8, 3.62)	-2 (-2.62, 0)	-6.5 (-9.75, -3.25)	-2.5 (-3.75, -1)
SD	8.05	2.78	5.18	2.75
SEM	2.85	0.98	1.96	1.59
ERT-Experienced				
n	7	7	5	2
Min	-14	-8	-12	-5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-0.14 [-5.8, 5.52]	-2.07 [-4.3, 0.16]	-6.4 [-11.78, -1.02]	-3.75 [-6.2, -1.3]
Max	8	1	3	-2.5
Median (Q1, Q3)	3.5 (-3, 3.75)	-2 (-2.75, 0)	-9.5 (-10, -3.5)	-3.75 (-4.38, -3.12)
SD	7.64	3.01	6.14	1.77
SEM	2.89	1.14	2.75	1.25
ERT-Naïve				
n	1	1	2	1
Min	-11	-2	-6.5	0.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-11 [-11, -11]	-2 [-2, -2]	-4.75 [-8.18, -1.32]	0.5 [0.5, 0.5]
Max	-11	-2	-3	0.5
Median (Q1, Q3)	-11 (-11, -11)	-2 (-2, -2)	-4.75 (-5.62, -3.88)	0.5 (0.5, 0.5)
SD	-	-	2.47	-
SEM	-	-	1.75	-

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-86　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	17	39	8	23
Min	-12.5	-17	-5	-11
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-0.21 [-3.74, 3.33]	-1.77 [-4.03, 0.49]	1.38 [-1.18, 3.93]	-0.57 [-2.78, 1.65]
Max	14	12.5	8	7.5
Median (Q1, Q3)	0.5 (-5.5, 6)	-2.5 (-6, 3.25)	1 (0.38, 2.12)	0.5 (-5, 4.25)
SD	7.44	7.21	3.68	5.42
SEM	1.8	1.15	1.3	1.13
ERT-Experienced				
n	15	20	8	20
Min	-12	-17	-5	-11
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	1.1 [-2.36, 4.56]	-1.48 [-4.63, 1.68]	1.38 [-1.18, 3.93]	-0.7 [-3.01, 1.61]
Max	14	12.5	8	7.5
Median (Q1, Q3)	1.5 (-4.25, 6.25)	-1 (-6, 3)	1 (0.38, 2.12)	-0.75 (-5, 4.12)
SD	6.84	7.2	3.68	5.26
SEM	1.77	1.61	1.3	1.18
ERT-Naïve				
n	2	19	-	3
Min	-12.5	-12	-	-8
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-10 [-14.9, -5.1]	-2.08 [-5.41, 1.25]	-	0.33 [-8.31, 8.98]
Max	-7.5	12	-	7
Median (Q1, Q3)	-10 (-11.25, -8.75)	-3 (-7, 2.25)	-	2 (-3, 4.5)
SD	3.54	7.4	-	7.64
SEM	2.5	1.7	-	4.41

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-87　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 52 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	10	12	1	2
Min	-13	-7	2	-6
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-3.6 [-6.54, -0.66]	-3 [-4.69, -1.31]	2 [2, 2]	-3.75 [-8.16, 0.66]
Max	2	2	2	-1.5
Median (Q1, Q3)	-2 (-6.38, -0.25)	-3.75 (-4.75, -0.62)	2 (2, 2)	-3.75 (-4.88, -2.62)
SD	4.75	2.99	-	3.18
SEM	1.5	0.86	-	2.25
ERT-Experienced				
n	8	9	-	2
Min	-9	-7	-	-6
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-2.75 [-5.4, -0.1]	-2.67 [-4.89, -0.44]	-	-3.75 [-8.16, 0.66]
Max	2	2	-	-1.5
Median (Q1, Q3)	-2 (-5.12, 0.12)	-3 (-5.5, 0.5)	-	-3.75 (-4.88, -2.62)
SD	3.82	3.41	-	3.18
SEM	1.35	1.14	-	2.25
ERT-Naïve				
n	2	3	1	-
Min	-13	-4.5	2	-
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-7 [-18.76, 4.76]	-4 [-4.98, -3.02]	2 [2, 2]	-
Max	-1	-3	2	-
Median (Q1, Q3)	-7 (-10, -4)	-4.5 (-4.5, -3.75)	2 (2, 2)	-
SD	8.49	0.87	-	-
SEM	6	0.5	-	-

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-88　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	15	34	8	21
Min	-22	-12	-7	-15
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-1.6 [-6.22, 3.02]	-1.47 [-3.41, 0.47]	-1.75 [-4.41, 0.91]	3.5 [0.43, 6.57]
Max	9.5	12.5	4	22.5
Median (Q1, Q3)	0 (-4, 4)	-3.25 (-5.5, 2)	-2 (-3.88, 1.12)	4 (-1.5, 6)
SD	9.14	5.78	3.85	7.19
SEM	2.36	0.99	1.36	1.57
ERT-Experienced				
n	13	16	8	18
Min	-22	-12	-7	-2.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-0.69 [-5.79, 4.41]	-0.66 [-4.03, 2.71]	-1.75 [-4.41, 0.91]	4.47 [1.56, 7.38]
Max	9.5	12.5	4	22.5
Median (Q1, Q3)	1 (-2.5, 5.5)	-0.5 (-6, 3.62)	-2 (-3.88, 1.12)	3.5 (-1, 6.75)
SD	9.38	6.88	3.85	6.3
SEM	2.6	1.72	1.36	1.48
ERT-Naïve				
n	2	18	-	3
Min	-11.5	-9	-	-15
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-7.5 [-15.34, 0.34]	-2.19 [-4.36, -0.03]	-	-2.33 [-14.75, 10.08]
Max	-3.5	10	-	4
Median (Q1, Q3)	-7.5 (-9.5, -5.5)	-3.5 (-5.38, 0.38)	-	4 (-5.5, 4)
SD	5.66	4.69	-	10.97
SEM	4	1.11	-	6.33

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-89　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 78 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	11	9	1	2
Min	-13	-6.5	1	-4.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-0.82 [-4.93, 3.29]	-2.33 [-4.32, -0.35]	1 [1, 1]	-4.25 [-4.74, -3.76]
Max	9	1	1	-4
Median (Q1, Q3)	1 (-7, 4.25)	-1.5 (-5.5, 0.5)	1 (1, 1)	-4.25 (-4.38, -4.12)
SD	6.96	3.04	-	0.35
SEM	2.1	1.01	-	0.25
ERT-Experienced				
n	9	8	-	2
Min	-8	-6.5	-	-4.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	0.56 [-3.57, 4.68]	-1.88 [-3.88, 0.13]	-	-4.25 [-4.74, -3.76]
Max	9	1	-	-4
Median (Q1, Q3)	3 (-6, 4.5)	-1.25 (-3.62, 0.62)	-	-4.25 (-4.38, -4.12)
SD	6.31	2.9	-	0.35
SEM	2.1	1.03	-	0.25
ERT-Naïve				
n	2	1	1	-
Min	-13	-6	1	-
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-7 [-18.76, 4.76]	-6 [-6, -6]	1 [1, 1]	-
Max	-1	-6	1	-
Median (Q1, Q3)	-7 (-10, -4)	-6 (-6, -6)	1 (1, 1)	-
SD	8.49	-	-	-
SEM	6	-	-	-

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-90　ATB200-02 試験の Cipa/Mig 群、ATB200-03/07 試験の Cipa/Mig-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	19	31	14	19
Min	-16.5	-15	-11	-13.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-0.58 [-4.8, 3.64]	-0.79 [-3.26, 1.68]	0.07 [-3.94, 4.09]	-0.55 [-3.75, 2.64]
Max	17	12	15	13.5
Median (Q1, Q3)	1 (-8.5, 5)	0 (-5.5, 3)	0.5 (-5.5, 5.38)	-1.5 (-6, 4.5)
SD	9.39	7.01	7.66	7.11
SEM	2.15	1.26	2.05	1.63
ERT-Experienced				
n	16	18	9	17
Min	-14	-14	-11	-13.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	0.97 [-3.44, 5.38]	-0.81 [-3.93, 2.31]	1.17 [-4.22, 6.55]	-0.15 [-3.64, 3.35]
Max	17	11	15	13.5
Median (Q1, Q3)	1.75 (-3.38, 5.12)	0.5 (-5.25, 3)	2.5 (-2.5, 6)	-1.5 (-5.5, 4.5)
SD	9.01	6.75	8.25	7.35
SEM	2.25	1.59	2.75	1.78
ERT-Naïve				
n	3	13	5	2
Min	-16.5	-15	-10	-7
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-8.83 [-17.91, 0.24]	-0.77 [-4.92, 3.38]	-1.9 [-7.93, 4.13]	-4 [-9.88, 1.88]
Max	-0.5	12	5.5	-1
Median (Q1, Q3)	-9.5 (-13, -5)	-1.5 (-5.5, 3)	-4 (-6, 5)	-4 (-5.5, -2.5)
SD	8.02	7.63	6.88	4.24
SEM	4.63	2.12	3.08	3

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

表 2.7.3-91　ATB200-03/07 試験の ALGLU/プラセボ-Cipa/Mig 群における Week 104 での%FVC のベースラインからの変化量（ピーク時抗体価の四分位群別）

Summary statistic	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
All				
n	7	8	4	5
Min	-18.5	-6	-10.5	-8.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-4.5 [-11.81, 2.81]	-2.19 [-4.51, 0.14]	-5.25 [-10.94, 0.44]	-1.7 [-5.96, 2.56]
Max	10	3.5	0.5	5
Median (Q1, Q3)	-7 (-10.5, 2.5)	-2 (-5.25, 0)	-5.5 (-10.12, -0.62)	-1.5 (-3, -0.5)
SD	9.87	3.36	5.81	4.86
SEM	3.73	1.19	2.9	2.17
ERT-Experienced				
n	6	7	3	3
Min	-18.5	-6	-10.5	-8.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-3.58 [-11.97, 4.81]	-2.5 [-5.09, 0.09]	-3.67 [-10.42, 3.08]	-4.33 [-8.5, -0.16]
Max	10	3.5	0.5	-1.5
Median (Q1, Q3)	-2.75 (-10, 3)	-2 (-5.5, -1)	-1 (-5.75, -0.25)	-3 (-5.75, -2.25)
SD	10.49	3.5	5.97	3.69
SEM	4.28	1.32	3.45	2.13
ERT-Naïve				
n	1	1	1	2
Min	-10	0	-10	-0.5
Mean [Lower Limit, Upper Limit]	-10 [-10, -10]	0 [0, 0]	-10 [-10, -10]	2.25 [-3.14, 7.64]
Max	-10	0	-10	5
Median (Q1, Q3)	-10 (-10, -10)	0 (0, 0)	-10 (-10, -10)	2.25 (0.88, 3.62)
SD	-	-	-	3.89
SEM	-	-	-	2.75

Abbreviations: FVC = sitting forced vital capacity (% predicted); n = number of subjects; SD = standard deviation; SEM = standard error of the mean; Mean [Lower Limit, Upper Limit] represents the mean and 95% confidence interval
Source: Module 5.3.5.3 IMG-Regulatory-Request-20[redacted]

付録 C　ATB200-03 試験計画時における被験者数の算出過程及びエフェクトサイズの仮定方法

6 分間歩行距離（6MWD）は、多くの疾患領域において、患者の機能状態、治療に対する反応、及び予後の評価に用いられている。Enright 及び Sherrill（Enright and Sherrill 1998）により、性別、身長、体重、年齢に基づいて健康な成人の 6MWD を予測する性別特異的な計算式が開発された。これらの式を用いて、健康な成人において期待される距離である predicted 6MWD を求めることができる。%predicted 6MWD は、「（6MWD 実測値／predicted 6MWD）×100」で計算される。6MWD 及び%predicted 6MWD は共に臨床試験で使用するのに適している。

ATB200-03 試験の目標症例数の算出（CTD5.3.5.1.1 ATB200-03 CSR Appendix 16.1.9.1, Appendix 1）には、当時利用可能であった ATB200-02 試験及び LOTS 継続試験のデータを用いた。LOTS 継続試験のデータは%predicted 6MWD に基づいていたため、申請者は目標症例数の算出に同様の指標、つまり%predicted 6MWD 値を用いる必要があった。

目標症例数の算出におけるエフェクトサイズは、各集団（ERT 既治療集団、ERT 未治療集団、及び ERT 未治療及び ERT 既治療の両集団を含む全体集団）について個別に計算された。

エフェクトサイズは「平均値の群間差／群間差の SD」と定義される。これらの値は、以下に示す 2 つの情報から得た%predicted 6MWD のデータを用いて算出した。

a. ALGLU のデータは、標準治療の ERT（ALGLU）を最長 9 年間投与した長期継続試験である LOTS 継続試験（NCT00455195）から得た。データに含まれた被験者は 22 例であった。
b. Cipa/Mig のデータは、申請者が現在実施中の臨床試験（ATB200-02 試験）から得た。目標症例数の算出には、以下 2 コホートの 15 例のデータを用いた。
   - コホート 1：ERT 治療歴 2 年以上 6 年以下の歩行可能な被験者（10 例）
   - コホート 3：ERT 治療歴のない（すなわち、ERT 未治療の）歩行可能な被験者（5 例）。

<u>ATB200-02 試験の被験者における 12 ヵ月間データの取得</u>

ATB200-02 試験の各被験者は、ベースライン及び Months 3、6、9、12 に 6MWD の評価を受けた。これらに基づき、予測式（Enright and Sherrill 1998）を用いて%predicted 6MWD を算出した。次に、単純線形回帰分析を各被験者の%predicted データに対して実施し、12 ヵ月間の変化の傾きを求めた。これらを 3 つの集団（ERT 既治療集団 10 例、ERT 未治療集団 5 例、及び全体集団 15 例）別に解析した。

<u>LOTS 継続試験の被験者における 12 ヵ月間データの取得</u>

LOTS 継続試験の被験者は、ベースライン及び Months 3、6、9、12 を含め 9 年間にわたり 6MWD 評価を受けた。LOTS 試験の縦断的%predicted 6MWD データを既報（van der Ploeg et al.

2017）から抽出し、ATB200-02 試験の被験者を、過去の ERT 治療期間及びベースラインの%predicted 6MWD に基づいて、LOTS 継続試験の被験者と 1：1 でマッチングさせた。

ベースライン%predicted 6MWD 値が最も近い LOTS 継続試験の被験者と ATB200-02 試験の被験者がマッチングされると、その被験者はプールから除外され、残りの被験者がマッチングされた。この順次マッチングを各集団［ERT 既治療集団（コホート 1）、ERT 未治療集団（コホート 3）、及び全体集団（コホート 1＋コホート 3）］の被験者について実施した。各集団のマッチングされた LOTS 継続試験の被験者について、対応する 12 ヵ月の投与期間ウィンドウ±6 ヵ月の範囲で 3 ヵ月ごとに抽出された三次スプライン値に基づいて、%predicted 6MWD の変化の 12 ヵ月間の傾きを算出した。

12 ヵ月間の平均変化の傾きの算出

各集団（ERT 既治療集団、ERT 未治療集団、及び全体集団）及び各試験（ATB200-02 試験及び LOTS 継続試験）において、特定の部分集団における被験者の対応する 12 ヵ月間の変化の傾きを平均することにより、12 ヵ月間の平均変化の傾きを算出した。これらの解析に基づき、推定エフェクトサイズは、各群について以下のように算出された：

- コホート 1（ERT 既治療集団）：
  エフェクトサイズ＝（平均値の群間差／群間差の SD）＝8.01 / 8.49＝0.94
- コホート 3（ERT 未治療集団）：
  エフェクトサイズ＝（平均値の群間差／群間差の SDD）＝13.26 / 2.85＝4.65
- 全体集団：
  エフェクトサイズ＝（平均値の群間差／群間差の SD）＝9.76 / 7.43 = 1.31

目標症例数の算出時に使用した保守的なエフェクトサイズの推定値について

ATB200-03 試験の目標症例数は、ERT 既治療集団及び ERT 未治療集団を合わせた全体集団の群間解析において、標準エフェクトサイズを 1.31 ではなく、保守的に設定した 0.7 に基づき算出した。これは、目標症例数が比較的小さいこと、ATB200-02 試験と LOTS 継続試験のデータの比較における選択バイアスの可能性、ERT 既治療被験者と ERT 未治療被験者の両者を対象とする場合の時期効果に他のバイアスが生じる可能性、既知及び未知のリスク因子の不均衡、外れ値、欠測データ及び脱落パターンによるエフェクトサイズ推定の不確実性を考慮するためである。なお、%predicted 6MWD の未知の変化量の平均値を X とすると、標準エフェクトサイズ 0.7 に相当する%predicted 6MWD は、X%（平均変化量）＝7.43%（変化量の SD）×0.7（標準エフェクトサイズ）＝5.2%（約 5%）であり、これは予想される被験者の年齢、体重、身長の範囲では、6MWD 実測値の 20～40 m に相当する（%predicted 6MWD の算出に Enright and Sherrill 1998 の予測式を使用した場合）。

症例数の算出

6MWD の変化量で 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/プラセボ群の割付比を 2：1、脱落率 10%、有意水準片側を 2.5%としたもとでの 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［評価可能症例として 99 例（本併用群 66 例、ALGLU/プラセボ群 33 例）］と算出された。

7　参考文献

Aartsma-Rus A, van Putten M. Assessing functional performance in the mdx mouse model. J Vis Exp. 2014(85):e51303.

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

Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. Muscle Nerve. 2012;45(6):831-4.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.

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

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

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

Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. Lancet Neurol. 2021;20(12):1012-26.

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

Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.

FDA. BLA 761194 FDA Integrated Review (Nexviazyme). 2021. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761194Orig1s000IntegratedR.pdf

Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. Mol Ther. 2006;14(6):831-9.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prater SN, Patel TT, Buckley AF, Mandel H, Vlodavski E, Banugaria SG, et al. Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):90.

Raben N, Danon M, Gilbert A, Dwivedi S, Collins B, Thurberg B, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. Mol Genet Metab. 2003;80(1-2):159-69.

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

Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SK, Roberts A, et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand. Autophagy. 2007;3(6):546-52.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wang Y. Trial Design and Statistical Considerations in Rare Disease Clinical Trials. FDA. Mitochondrial Symposium September 6, 2019.

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

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

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

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

Zhu Y, Jiang JL, Gumlaw NK, Zhang J, Bercury SD, Ziegler RJ, et al. Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. Mol Ther. 2009;17(6):954-63.