

## 審議結果報告書

令和 3 年 9 月 7 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ネクスピアザイム点滴静注用100mg  
[一 般 名]      アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名]    サノフィ株式会社  
[申請年月日]    令和 3 年 1 月 19 日

### [審 議 結 果]

令和 3 年 8 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和3年8月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] ネクスビアザイム点滴静注用 100 mg  
[一般名] アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月19日  
[剤形・含量] 1バイアル中にアバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 103 mg を含有する凍結乾燥注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[本質] アバルグルコシダーゼ アルファはアルグルコシダーゼ アルファの糖鎖改変体 (分子量: 約 124,000) であり、アルグルコシダーゼ アルファが酸化され、糖鎖の平均 5~9 個の *N*-アセチルノイラミン酸部分が 5-アセトアミド-3,5,7-トリデオキシ-7-[(*E*)-(2-オキソ-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-ホスホノ- $\alpha$ -D-マンノピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\alpha$ -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*-[*O*-(6-*O*-ホスホノ- $\alpha$ -D-マンノピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)]- $\beta$ -D-マンノピラノシル}オキシ)ブタノイル]ヒドラジニル}エトキシ)イミノ]- $\beta$ -L-arabino-2-へプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている。

Avalglucosidase alfa is a glycoengineered alglucosidase alfa analog (molecular weight: ca. 124,000) which is oxidized and its average of 5-9 *N*-acetylneuraminic acid portions are chemically modified to 5-acetamido-3,5,7-trideoxy-7-[(*E*)-(2-oxo-2-{2-[4-({*O*-(6-*O*-phosphono- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -D-mannopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- $\alpha$ -D-mannopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*-[*O*-(6-*O*-phosphono- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- $\alpha$ -D-mannopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]- $\beta$ -D-mannopyranosyl}oxy)butanoyl]hydrazinyl}ethoxy)imino]- $\beta$ -L-arabino-2-heptulo-2,6-pyranosylonic acid groups.

[構造]

アミノ酸配列：

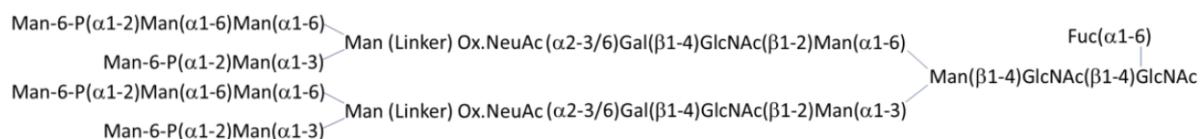
QQGASRPGPR DAQAHPGRPR AVPTQCDVPP NSRFDCAPDK AITQEQCEAR  
GCCYIPAKQG LQGAQMGQPW CFFPPSYPSY KLENLSSEM GYTATLTRTT  
PTFFPKDILT LRLDVMMETE NRLHFTIKDP ANRRYEVPLE TPRVHSRAPS  
PLYSVEFSEE PFGVIVHRQL DGRVLLNTTV APLFFADQFL QLSTSLPSQY  
ITGLAEHLSP LMLSTSWTRI TLWNRDLAPT PGANLYGSHF FYLALEDGGS  
AHGVFLLNSN AMDVVLQPSP ALSWRSTGGI LDVYIFLGPE PKS~~V~~VQQYLD  
VVGYPFMPY WGLGFHLCRW GYSSTAITRQ VVENMTRAHF PLDVQWNDLD  
YMDSRRDFTF NKDGRDFPA MVQELHQGR RYMMIVDPAI SSSGPAGSYR  
PYDEGLRRGV FITNETGQPL IGKVWPGSTA FPDFTNPTAL AWWEDMVAEF  
HDQVPFDGMW IDMNEPSNFI RGS~~E~~DGCPNN ELENPPYVPG VVG~~G~~TLQAAT  
ICASSHQFLS THYNLHNL~~Y~~G LTEAIASHRA LVKARGTRPF VISRSTFAGH  
GRYAGHWTGD VWSSWEQLAS SVPEILQFNL LGVPLVGADV CGFLGNTSEE  
LCVRWTQLGA FYPFMRNHNS LLSLPQEPYS FSEPAQQAMR KALLTRYALL  
PHLYTLFHQA HVAGETVARP LFLEFPKDSS TWTVDHQLLW GEALLITPVL  
QAGKAEVTGY FPLGTWYDLQ TVPIEALGSL PPPAAPREP AIHSEGQWVT  
LPAPLDTINV HLRAGYI~~I~~PL QGPGLTTTES RQQPMALAVA LTKGGEARGE  
LFWDDGESLE VLERGAYTQV IFLARNNTIV NELVRVTSEG AGLQLQKVTV  
LGVATAPQQV LSNGVPVSNF TYS~~P~~DTKVLD ICVSLLMGEQ FLVSWC

N：糖鎖結合部位

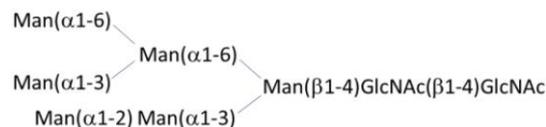
ジスルフィド結合：C26-C53、C36-C52、C47-C71、C477-C502、C591-C602、C882-C896

主な糖鎖構造：

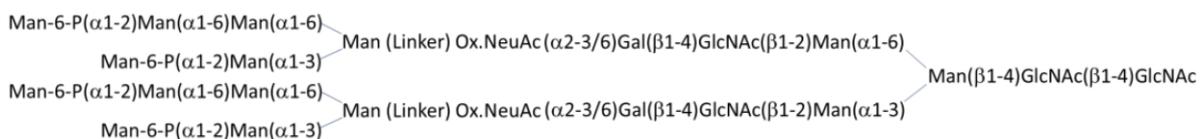
N84



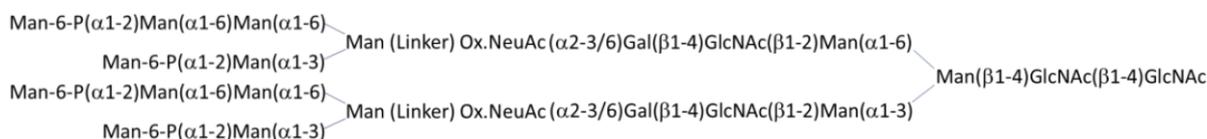
N177



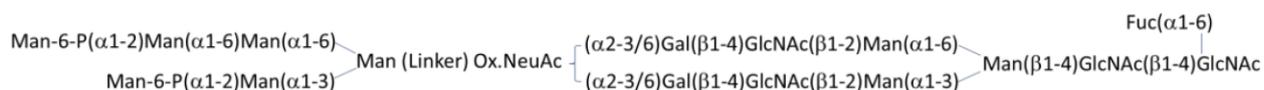
N334



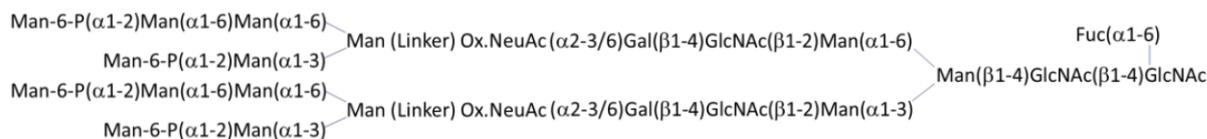
N414



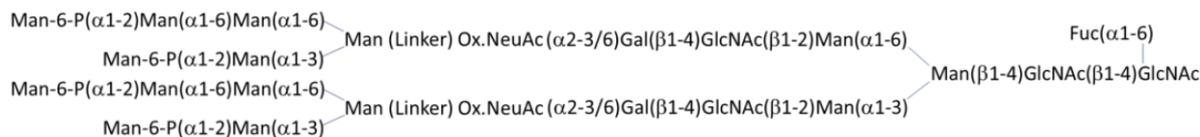
N596



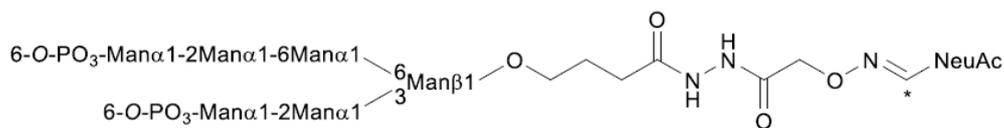
N826



N869



改変糖鎖の構造：



\* NeuAc の 7 位炭素原子

Man：マンノース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、

NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、Fuc：フコース

分子式：C<sub>4490</sub>H<sub>6818</sub>N<sub>1197</sub>O<sub>1299</sub>S<sub>32</sub>（タンパク質部分）

分子量：99,371（タンパク質部分）

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号（R2 薬）第 492 号、令和 2 年 11 月 25 日付薬生薬審発 1125 第 9 号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のポンペ病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

ポンペ病

[用法及び用量]

通常、アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には 1 回体重 1 kg あたり 20 mg を、乳児型の患者には 1 回体重 1 kg あたり 40 mg を隔週点滴静脈内投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和3年7月2日

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

## 申請品目

- [販売名] ネクスピアザイム点滴静注用 100 mg  
[一般名] アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和3年1月19日  
[剤形・含量] 1バイアル中にアバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 103 mg を含有する凍結乾燥注射剤

## [申請時の効能・効果]

ポンペ病 (糖原病 II 型)

## [申請時の用法・用量]

通常、ポンペ病患者 (乳児型を除く) においては、アバルグルコシダーゼ 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。なお、乳児型の場合には、アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 40 mg を隔週点滴静脈内投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	24
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	47
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	47

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、本邦で「糖原病Ⅱ型」を効能・効果として承認されている ALGLU（アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（販売名：マイオザイム点滴静注用 50 mg））の糖鎖改変体であるアパルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を有効成分とする注射剤である。

ポンペ病は、糖原病Ⅱ型とも呼ばれる常染色体劣性遺伝性疾患であり、リソソーム中のグリコーゲン分解酵素である GAA の遺伝的欠損又は活性低下に起因し、グリコーゲンが心筋、肝、骨格筋等のリソソーム内に蓄積する。ポンペ病では、乳児期早期（生後数カ月以内）に発症する乳児型ポンペ病（IOPD）と乳児期以降に発症する遅発型ポンペ病（LOPD）に分類される。IOPD では心肥大、肝腫大、筋力低下を呈し、無治療の場合は生後 1 年以内に死に至ることが報告されている（Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 65）。LOPD では症例毎に多様な経過をたどり、典型的な初期症状は下肢の筋力低下であり、また、呼吸機能障害、運動不耐性等も認められる（Muscle Nerve 2008; 38: 1236-45）。さらに、疾患の進行に伴う筋力の喪失は、可動性を低下させ、日常生活における自立した活動を妨げ、生活の質の低下をもたらす（Neurology 2005; 63: 1688-92、Brain 2005; 128: 671-7）。

本邦におけるポンペ病の推定発生頻度について、新生児スクリーニングの研究結果では、IOPD は約 103,000 出生のうち 1 人未満、LOPD は約 34,000 出生のうち 1 人未満と報告されており（J Hum Genet 2019; 64: 741-55）、2013 年から 2016 年に実施された全国疫学調査では、本邦におけるポンペ病の患者は 134 人と推計されている（日臨 2019; 77: 1245-8）。

現在、本邦におけるポンペ病に対する治療薬は、酵素補充療法として用いられる ALGLU が 2007 年 4 月に承認されている。本剤は、ALGLU と比較して酵素の細胞内への取込みを向上させた製剤であり、ヘキサマンノース構造を ALGLU 上の複数の酸化シアル酸残基に結合させ酵素分子の M6P レベルを高めることにより、M6P 受容体を介した横隔膜及び他の骨格筋への取込みが増大すると考えられている。

今般、申請者は、IOPD 及び LOPD 患者を対象とした国際共同試験（ACT14132 試験及び EFC14028 試験）等によりポンペ病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、米国及び欧州において 年 月に、 において 年 月に本剤の承認申請が行われ、審査中である。2021 年 6 月時点において、本剤が承認されている国又は地域はない。

なお、本薬は、「糖原病Ⅱ型」を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R2 薬）第 492 号）されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬生産用の MCB 及び WCB は、ALGLU と同一である。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、①重要中間体である ALGLU 酸化前中間体の生産及び精製、②重要中間体である

グリカン E13<sup>1)</sup>の製造、並びに③ALGLU とグリカン E13 との結合による本薬の生産及び精製工程からなる。ALGLU 酸化前中間体の製造工程は、ALGLU の原薬の [ ] 工程以前の製造工程と同一である。

#### ① ALGLU 酸化前中間体

ALGLU 酸化前中間体の製造工程は、WCB の融解、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、 [ ]、 [ ] クロマトグラフィー、 [ ] クロマトグラフィー、 [ ] クロマトグラフィー / [ ] ウイルス不活化処理、 [ ]、 [ ] クロマトグラフィー、 [ ] 工程からなる。

重要工程は、 [ ]、 [ ]、 [ ] クロマトグラフィー、 [ ] クロマトグラフィー / [ ] ウイルス不活化処理、 [ ]、 [ ]、 [ ] クロマトグラフィー、 [ ] 工程とされている。

ALGLU 酸化前中間体の管理項目として、 [ ]、 [ ]、 [ ] 及び [ ] が設定されている。

#### ② グリカン E13

グリカン E13 は、 [ ]<sup>2)</sup> 及び [ ]<sup>3)</sup> を出発物質として合成される。

#### ③ アバルグルコシダーゼ アルファ

本薬の製造工程は、ALGLU 酸化前中間体の酸化及び [ ]、グリカン E13 の結合、 [ ] クロマトグラフィー、 [ ] ウイルス除去ろ過、処方化、充填、試験・保管工程からなる。

重要工程は、 [ ] 及び [ ]、 [ ] の [ ]、 [ ] ウイルス除去ろ過及び [ ] 工程とされている。

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

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、生物由来原料等として、宿主細胞である CHO 細胞、ニュージーランド産ウシ血清及び米国・カナダ産ブタ膵臓由来トリプシンが使用されており、これらの原料等は生物由来原料基準に適合している。

MCB、WCB 及び生産培養終了後 (EOP) の細胞について、純度試験が実施され、評価済みである (「マイオザイム点滴静注用 50mg」 (平成 19 年 4 月) に係る審査報告書参照)。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及びベシウイルス試験が工程内管理試験として設定されている。

1)

2)

3)

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

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )							
	マウス微小ウイルス		レオウイルス 3 型		異種指向性マウス白血球ウイルス		仮性狂犬病ウイルス	
製造工程	■	■	■	■	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■ <sup>a)</sup>	■ <sup>b)</sup>	■	■	■	■	■	■
クロマトグラフィー/ウイルス不活化処理	■	■	■	■	≥■	≥■	≥■	≥■
クロマトグラフィー <sup>b)</sup>	■	■	■	■	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	≥■	≥■	≥■	≥■	≥■	≥■	≥■	≥■
総ウイルスクリアランス指数	≥16.17	≥15.85	≥17.14	≥17.28	≥15.45	≥16.35	≥18.16	≥18.11

a) ■

b) ■

#### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C1、製法 C2A 及び製法 C2B（申請製法）とする）。なお、第 II 相試験（ACT14132 試験）及び第 III 相試験（EFC14028 試験）では製法 C1、C2A 及び C2B の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

- ・ 製法 A から製法 B : ■
- ・ 製法 B から製法 C1 : ■ の ■ 工程、■、■ の変更
- ・ 製法 C1 から製法 C2A : ■、■ 工程の追加
- ・ 製法 C2A から製法 C2B : ■

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

#### 2.1.5 特性

##### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、脱アミド体、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、遊離チオール
物理的・化学的性質	分子量、■、分子変化体（■、高分子量種/凝集体、脱アミド体、酸化体）
糖鎖構造	M6P 含量、オリゴ糖プロファイル、■、単糖組成
生物学的性質	酵素活性、細胞内取込み活性、M6P 受容体親和性

生物学的性質に関する検討の結果、以下のとおりであった。

- ・ 酵素活性は ■ 及び ■ を基質として測定された。  
■ において ■ は ■ ~ ■ mmol/L ■ は ■ ~ ■ U/mg、

■■■■■■■■■■において、■■■は■■■～■■■mg/mL、■■■は■■■～■■■nmol/mg/minであった。

- 細胞内取込み活性は■■■■■■■■■■を用いて測定された。M6P 含量の異なる複数種類の本薬を用いて M6P 含量と細胞取込みの関係性を評価した結果、本薬は M6P 含量依存的に細胞内へ取り込まれ、M6P 含量<sup>4)</sup>が■■■mol/mol でプラトーに達することが確認された。
- M6P 受容体親和性は SPR 及び M6P 受容体結合カラムを用いた HPLC により評価された。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果に基づき、不純物A\*、高分子量体／凝集体、脱アミド体及び酸化体が目的物質由来不純物とされた。

目的物質由来不純物のうち、不純物A\*、不純物B\* / 不純物C\* 及び不純物D\* は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。不純物E\* は不純物C\* の管理によって間接的に管理可能とされ、規格及び試験方法による管理は設定されていない。目的物質関連物質とされた分子種はない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、ウシ血清由来タンパク質 (BSA、ウシ IgG)、宿主細胞由来 DNA、不純物F\*、不純物G\*、不純物H\*、不純物I\*、不純物J\*、不純物K\*、不純物L\*、不純物M\*、不純物N\*、不純物O\*、不純物P\*、不純物Q\*、不純物R\* 及び不純物S\* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物K\* 及び不純物P\* は、原薬の規格及び試験方法により管理される。また、不純物N\* 及び不純物O\* は、不純物T\* において管理される。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ、SDS-PAGE)、pH、純度試験 (SE-HPLC、SDS-PAGE、不純物K\* (SPR)、残留 E11 (HPLC))、エンドトキシン、バイオバーデン、■■■■■■■■■■ (酵素活性)、M6P 受容体親和性 (SPR) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

なお、M6P 受容体親和性は審査の過程において設定された (「2.R.1 生物活性試験について」の項を参照)。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主な安定性試験の概略

試験項目	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	■■■	3	■■■±■■■℃	■■■カ月	■■■■■■■■■■製 バッグ
加速試験	■■■	3	■■■±■■■℃/ ■■■±■■■%RH	■■■週	
光安定性試験	■■■	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		密栓した ■■■■■■■■■■

長期保存試験では、不純物K\* 及び不純物U\* の増加が認められた。

加速試験では、長期保存試験で認められた上記の変化がより顕著であった。

4) ■■■■■■■■■■

光安定性試験の結果、光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、██████████製バッグを用いて、遮光下、 $\pm$ ℃で保存するとき、 $\square$ カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル（20 mL）あたり本薬 103 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、グリシン、D-マンニトール及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、製剤は、注射用水 10 mL を用いて溶解した際に本薬表示量 100 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の混合、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻き締め、検査、表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、██████████、██████████、██████████、██████████工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、██████████、██████████、██████████工程の██████████の変更が行われた。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（██████████）、浸透圧、pH、純度試験（SE-HPLC、SDS-PAGE、不純物K\*（SPR）、残留 E11（HPLC））、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、M6P 受容体親和性（SPR）、██████████、██████████（酵素活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

なお、M6P 受容体親和性は審査の過程において設定された（「2.R.1 生物活性試験について」の項を参照）。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 4 のとおりである。なお、安定性試験には、申請製法により製造された製剤が用いられた。



ものであることから、原薬及び製剤の規格及び試験方法として細胞内取込み活性を設定すること、又は細胞内取込み活性との相関性を示す代替的な評価指標を管理する試験を設定することを求めた。

申請者は、細胞内取込みと M6P 受容体親和性に関する検討結果から両者に相関性が認められたことから、細胞内取込み活性の指標として、原薬及び製剤の規格及び試験方法に M6P 受容体親和性を設定する旨を回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2.R.2 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤であるグリシンが含有されている。

### 2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

グリシンは、日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

### 2.R.2.2 安全性について

グリシンについて、提出された資料からみて、機構は、今回の使用量における安全性上の問題はないものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vivo* で GAAKO マウスを用いてグリコーゲン低下作用が検討された。安全性薬理試験について、毒性試験において中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が評価された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に主な試験の成績を示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 GAAKO マウスにおけるグリコーゲン低下作用に関する検討 (CTD4.2.1.1-2)

GAAKO マウス (3~6 カ月齢、11~12 例/群) に、本薬 (4、12、20 mg/kg)、ALGLU (20、60、100 mg/kg) 又は溶媒<sup>5)</sup>が週に 1 回、4 週間静脈内投与された。なお、2~4 回目の投与 10~20 分前に、過敏症を予防するために DPH 5.0 mg/kg が腹腔内投与された。

生化学的グリコーゲンアッセイにより、心臓、三頭筋、四頭筋、腰筋及び横隔膜中のグリコーゲン量が測定された結果、心臓及び四頭筋において、本薬群及び ALGLU 群のいずれでも用量依存的にグリコーゲン量は低下し、グリコーゲン量の低下は、本薬群及び ALGLU 群の各用量間<sup>6)</sup>で同程度であった。三頭筋、腰筋及び横隔膜においても、本薬群及び ALGLU 群でのグリコーゲンの低下は心臓及び四頭筋と概ね同様の傾向を示したが、本薬 20 mg/kg 群でのグリコーゲン量は本薬 12 mg/kg 群と同程度であり、三頭筋及び腰筋では ALGLU 100 mg/kg 投与群より高値であった。

### 3.2 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」

<sup>5)</sup> 10 mmol/L L-ヒスチジン、2% w/v グリシン、2% w/v マンニトール、0.01%ポリソルベート 80 (pH6.5)

<sup>6)</sup> 本薬 4 mg/kg と ALGLU 20 mg/kg、本薬 12 mg/kg と ALGLU 60 mg/kg、本薬 20 mg/kg と ALGLU 100 mg/kg を比較。

の項を参照) において評価され、その結果は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の用法・用量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄 6 例/群)	CNS 評価、深部体温	0、50、200 mg/kg 26 週間 (1 回/2 週)	静脈内	所見なし	4.2.3.2-4
心血管系	カニクイザル (雌雄 6 例/群)	心電図、心拍数	0、50、200 mg/kg 26 週間 (1 回/2 週)	静脈内	所見なし	4.2.3.2-4
呼吸系	カニクイザル (雌雄 6 例/群)	呼吸数	0、50、200 mg/kg 26 週間 (1 回/2 週)	静脈内	所見なし	4.2.3.2-4

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。GAA は、リソソーム内でグリコーゲンを分解する酵素である。本薬は、GAA の遺伝子組換え製剤である ALGLU の酸化シアル酸残基に bis-M6P を結合させたものであり、細胞内への取込み増強により ALGLU より高い効果を示すことが期待される。

GAAKO マウスに、本薬又は ALGLU を 4 週間投与し、心臓、三頭筋、四頭筋、腰筋及び横隔膜中のグリコーゲン量を測定した試験 (CTD4.2.1.1-2) においては、いずれの組織においても本薬又は ALGLU 投与時にグリコーゲン量が低下し、投与量を基準とすると、本薬は ALGLU よりグリコーゲン低下作用が強いことが示唆された。なお、心臓及び四頭筋では本薬投与時に用量依存的にグリコーゲン量が低下した一方、三頭筋、腰筋及び横隔膜では 12 mg/kg 群と 20 mg/kg 群でグリコーゲン量の低下は同程度であり、組織によりグリコーゲンの低下作用に異なる傾向が認められた。本薬は、ALGLU と比較して CIMPR への結合を増加させることにより、細胞取込み及びその後のリソソームへの輸送を増加させるように設計されたが、CIMPR の発現は、骨格筋と比較して心臓で高いことが示されている (Mol Genet Metab 2011; 103: 107-12)。一方、主に II 型筋線維で構成される三頭筋線維及び腰筋は CIMPR の発現レベルが低く、高用量の本薬及び ALGLU を投与した場合、CIMPR への結合が飽和状態になっている可能性がある。また、横隔膜では 12 mg/kg 及び 20 mg/kg 投与時においていずれも定量下限値付近までのグリコーゲンの低下が認められた。

機構は、以下のように考える。本薬は ALGLU に bis-M6P を結合させたものであり、GAAKO マウスに本薬又は ALGLU を 4 週間静脈内投与し、各組織における本薬と ALGLU のグリコーゲン低下作用を比較した試験の結果を踏まえると、本薬は各臓器においてグリコーゲン低下作用を有するものと考えられ、かつ ALGLU よりも当該作用が強い可能性はあるものとする。ただし、*in vivo* の検討においては明らかな筋力低下の兆候がみられない 6 カ月齢未満の GAAKO マウスが用いられ、本薬による臨床表現型の回復及び安定化作用は評価されていないことから、ヒトにおける本薬のポンペ病に対する有効性は、「7.R.1 有効性について」の項で議論する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬をマウスに単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態が検討された。血清中及び生体試料中本薬濃度は、酵素活性測定法<sup>7)</sup>を用いて測定され、血清中本薬濃度の定量下限はマウスで 320~2200 ng/mL、サルで 100~125 ng/mL であった。抗本薬抗体は ELISA 法で測定された。

<sup>7)</sup> 本薬が 4-MUG を基質として 4-MU を生成することを利用した蛍光分析法。

以下に、主な試験の成績を記述する。

## 4.1 吸収

### 4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄 GAAKO マウスに本薬又は ALGLU を単回静脈内投与したときの血清中本薬又は ALGLU の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬又は ALGLU を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	用量 (mg/kg)	性別	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>d</sub> (mL/kg)
本薬	20 mg/kg	雄	5	646±46	671±46	0.70±0.09	30.0±1.9	30.2±2.7
		雌	5	494±53	554±75	0.53±0.09	36.6±4.8	27.8±5.0
ALGLU	20 mg/kg	雄	5	446±35	723±19	2.24±0.31	27.7±0.8	89.6±12.9
		雌	5	447±19	672±81	2.60±0.51	30.1±3.2	111.1±8.7

平均値±標準偏差

C<sub>max</sub> : 最高血清中濃度、AUC<sub>0-inf</sub> : 投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、

t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、CL : 全身クリアランス、V<sub>d</sub> : 分布容積

### 4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.5.4-1)

雌雄マウスに本薬を週 1 回反復静脈内投与又は雌雄サルに本薬を 2 週に 1 回反復静脈内投与<sup>8)</sup>したときの血清中本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。血清中抗本薬抗体は、マウスでは 4 回目投与時、サルでは 7 回目投与時及び 13 回目投与時に測定され、いずれの測定時点でも本薬が投与された全例で認められた。

表 7 本薬を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	評価時点	性別	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h)	V <sub>z</sub> (mL)
マウス	4	初回投与	雄	2	81.3, 87.8	48.8, 66.5	0.316, 0.420	82.0, 60.1	37.4, 36.5
			雌	3	89.7±9.66	71.8±8.0	0.513±0.049	56.2±6.5	41.3±0.95
		4 回目投与	雄	2	68.8 <sup>a)</sup>	50.0 <sup>a)</sup>	0.315 <sup>a)</sup>	80.0 <sup>a)</sup>	36.3 <sup>a)</sup>
			雌	3	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>
	40	初回投与	雄	3	1005±101.6	1309±49.0	0.715±0.124	30.6±1.16	31.5±5.44
			雌	3	880±28.7	1304±51.8	0.820±0.049	30.7±1.21	36.3±2.70
		4 回目投与	雄	3	841±42	1737±228	0.778±0.344	23.3±2.87	25.2±7.60
			雌	3	1056±168	1259±339	0.725±0.163	33.6±10.30	34.2±7.80
	120	初回投与	雄	3	2505±122	5106±249	1.25±0.026	23.5±1.2	42.5±3.0
			雌	2	2277, 2793	4332, 5984	1.11, 1.29	27.7, 20.1	44.4, 37.4
		4 回目投与	雄	2	2282, 2185	4960, 4762	1.13, 1.01	24.2, 25.2	39.4, 36.7
			雌	3	3287±439	4282±695	0.852±0.018	28.5±4.51	35.0±5.14
サル <sup>o)</sup>	50	初回投与	雄	6	610±201	2603±845	0.526±0.086	21.2±8.04	15.5±3.80
			雌	6	523±96.6	2244±481	0.523±0.106	23.3±5.95	17.0±2.34
		7 回目投与	雄	5	880±174	3646±643	0.648±0.107	14.1±2.59	13.0±2.75
			雌	6	767±177	3087±786	0.518±0.089	17.1±4.34	12.4±2.15
		13 回目投与	雄	6	884±217	3870±1087	0.830±0.250	14.1±5.18	15.7±2.90
			雌	4	825±162	3473±876	0.598±0.095	15.0±3.13	12.8±3.00
	200	初回投与	雄	6	3944±592	19208±3770	1.49±0.181	10.7±2.07	22.9±3.83
			雌	6	3840±456	18248±1818	1.30±0.204	11.1±1.11	20.6±2.73
		7 回目投与	雄	6	4452±1210	24272±8061	1.71±0.137	8.79±2.04	21.4±4.23
			雌	5	4221±365	20291±2486	1.73±0.035	10.0±1.23	24.9±3.12
		13 回目投与	雄	4	6177±1457	29105±13468	2.02±0.310	7.90±3.13	22.3±7.23
			雌	4	4392±769	27218±9115	1.96±0.182	7.86±2.03	22.0±5.22

平均値±標準偏差、2 例以下は個別値、— : 未算出

C<sub>max</sub> : 最高血清中濃度、AUC<sub>0-inf</sub> : 投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、

CL : 全身クリアランス、V<sub>z</sub> : 分布容積

a) 1 例、b) 3 例すべてで PK パラメータを算出できる血清中濃度が得られなかった、c) 持続静脈内投与

8) 持続静脈内投与とした。

雌雄幼若マウス（雌雄各 9 例、3 例/時点）に、本薬 20、50 又は 100 mg/kg を生後 21 日から生後 77 日まで 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの生後 77 日における血清中本薬の AUC<sub>0-24 h</sub>（平均値）は、雄で 550、2730 及び 8140 µg・h/mL、雌で 469、1490 及び 5400 µg・h/mL であった。血清中抗本薬抗体は生後 76 日目に全例で認められた。

#### 4.2 分布（CTD4.2.2.3-1～2）

雌雄 GAAKO マウスに本薬又は ALGLU をそれぞれ 20 mg/kg 単回静脈内投与したときの投与後 1、6 及び 24 時間における肝臓、心臓、四頭筋及び三頭筋中の本薬及び ALGLU 濃度は表 8 のとおりであった。

表 8 本薬又は ALGLU を単回静脈内投与したときの組織中濃度

測定組織	測定時点	本薬	ALGLU
肝臓	投与後 1 時間	99.25±19.098 <sup>a)</sup>	133.89±11.470
	投与後 6 時間	215.58±43.583	159.87±9.237
	投与後 24 時間	184.75±51.447	178.95±11.403
心臓	投与後 1 時間	7.11±2.087	6.90±2.037
	投与後 6 時間	5.58±0.909	4.07±0.622
	投与後 24 時間	5.99±1.248	3.74±0.430
四頭筋	投与後 1 時間	1.32±0.382	0.90±0.375
	投与後 6 時間	1.36±0.418	0.94±0.238
	投与後 24 時間	0.72±0.127	0.87±0.430
三頭筋	投与後 1 時間	0.86±0.425	1.17±0.611
	投与後 6 時間	0.97±0.429	0.80±0.122
	投与後 24 時間	0.86±0.289	0.68±0.134

36 例（6 例/時点）、平均値±標準偏差、単位：µg/g

a) 5 例

雌雄 GAAKO マウス（雌雄各 4 例/時点）に本薬 50 mg/kg を静脈内投与後 6 時間及び 24 時間、並びに 4 時間間隔で 2 及び 3 回投与後、いずれも 1 回目投与後 24 時間における骨髄中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 87.1±33.9、121.2±27.9、218.9±58.2 及び 369.1±70.5 µg/g であった。

#### 4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

#### 4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

### 4.R 機構における審査の概略

#### 4.R.1 本薬の組織分布について

申請者は、以下のように説明している。GAAKO マウスを用いた組織分布試験において、本薬及び ALGLU を同用量で投与した結果、本薬及び ALGLU はいずれも主に肝臓に分布し、肝臓と比べると少量であるが心臓及び骨格筋にも分布したが、本薬と ALGLU の組織分布の程度に大きな違いは認められなかった（CTD4.2.2.3-1）。本薬は、ALGLU 上の酸化シアル酸残基に bis-M6P を結合させたものであり、細胞内への取込み増強により ALGLU より高い効果を示すことが期待されるが、組織分布の程度に大きな違いが認められなかった要因の詳細は不明である。一方で、GAAKO マウスを用いた本薬及び ALGLU の薬力学的作用を比較した非臨床薬理試験（CTD4.2.1.1-2）の結果、ALGLU よりも低用量の本薬投与により、ALGLU と同程度のグリコーゲン低下作用が認められた。本薬及び ALGLU がリソソーム内に取り

込まれると両者の活性は同様と予想され、リソソーム内のこれらの酵素量が増加することでグリコーゲン低下作用は強まると考えられることから、GAAGO マウスを用いた組織分布試験において評価された組織への分布は本薬と ALGLU で類似しているが、ALGLU と比較して本薬では CIMPR を介した細胞取込み及びリソソーム内への移行が増加し、ALGLU よりも本薬の効力が増加すると考えられる（「3.R.1 本薬の作用機序について」の項参照）。

また、組織分布試験の結果から、本薬が主に分布する組織は肝臓（本薬投与後 1～24 時間において本薬投与量の 37.91～82.35%）であることが示されていることについて（CTD4.2.2.3-1）、毒性試験において本薬と関連性のある肝臓に関する所見は認められていないことから、安全性上の懸念となる可能性は低いと考えられる。

機構は、本薬の組織分布に関する申請者の説明を了承するが、ALGLU と比較したときの本薬の有効性及び安全性については、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（本薬に含有される不純物の毒性試験）が実施された。なお、対照群には溶媒（10 mmol/L L-ヒスチジン、2% w/v グリシン、2% w/v マンニトール、0.01% ポリソルベート 80（pH6.2±0.5））が投与された。

### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、マウス（非 GLP）及びサルを用いた反復投与毒性試験における初回投与時の結果から本薬の急性毒性が評価された（表 9）。死亡及び急性毒性の兆候は認められず、本薬の概略の致死量は、マウスで 120 mg/kg 超、カニクイザルで 200 mg/kg 超と判断された。

表 9 反復投与毒性試験における初回投与時の成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	0、4、40、120	なし	>120	参考資料 4.2.3.2-2
雌雄カニクイザル	静脈内 <sup>a)</sup>	0、50、200	なし	>200	4.2.3.2-4

a) 持続静脈内投与

### 5.2 反復投与毒性試験

マウス及びカニクイザルを用いた探索的反復投与毒性試験（非 GLP）を実施した結果、マウスでは本薬投与に起因する過敏症の発現が認められたため、GLP 条件下における反復投与試験はカニクイザルのみを用いて実施された（表 10）。

本薬投与に起因する抗本薬抗体が全例の動物で認められたが、特段の毒性所見は認められなかった。カニクイザルに本薬を 2 週間に 1 回、26 週間投与したときの無毒性量（200 mg/kg）における本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ）は、それぞれ 5284  $\mu\text{g/mL}$  及び 28162  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、臨床最大用量（40 mg/kg）を投与した際の曝露量<sup>9)</sup>と比較してそれぞれ 13.1 倍及び 10.7 倍であった。

<sup>9)</sup> IOPD 患者に本薬 40 mg/kg を隔週で静脈内投与したときの曝露量（ $C_{max}$  : 403  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-2w}$  : 2630  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、平均値）。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/2週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/2週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 <sup>a)</sup>	26週間(1回/2週) +休薬4週間	0、50、200	毒性所見なし	200	4.2.3.2-4

a) 持続静脈内投与

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。申請者は、本薬のがん原性リスクについて、以下のように説明している。

実施した本薬の毒性試験結果において、がん原性を示唆する所見は認められておらず、本薬に含有される██████に関する検討においても、がん原性に影響する可能性は低いものと判断している。また、ALGLU の臨床使用においてもがん原性を示唆する事象は報告されていない。以上を踏まえると、本薬のがん原性リスクは低いと考える。

### 5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験及びマウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された(表 11)。なお、動物における本薬の曝露量(AUC)をヒト曝露量と比較するにあたっては、非臨床試験と臨床試験での投与間隔が大幅に異なることから、ヒトでの投与頻度に合わせた曝露量(AUC<sub>0-2w</sub>)と比較するため、2週間の曝露量が推定(1日曝露量×2週間あたりの投与回数)して用いられた。マウス胚・胎児発生試験では、親動物の一般毒性に対する無毒性量(50 mg/kg)における本薬の曝露量(C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-2w</sub>)は、それぞれ1440 µg/mL及び20800 µg・h/mLであり、臨床曝露量<sup>10)</sup>と比較した安全域はそれぞれ5.3倍及び17倍、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量(20 mg/kg)における本薬の曝露量(C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-2w</sub>)は、それぞれ454 µg/mL及び5820 µg・h/mLであり、臨床曝露量<sup>10)</sup>と比較した安全域はそれぞれ1.7倍及び4.8倍であった。ウサギ胚・胎児試験では、親動物の一般毒性に対する無毒性量(30 mg/kg)における本薬の曝露量(C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-2w</sub>)は、それぞれ772 µg/mL及び17640 µg・h/mLであり、臨床曝露量<sup>10)</sup>と比較した安全域はそれぞれ2.8倍及び14.5倍、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量(100 mg/kg)における本薬の曝露量(C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-2w</sub>)は、それぞれ2530 µg/mL及び110740 µg・h/mLであり、臨床曝露量<sup>10)</sup>と比較した安全域はそれぞれ9.3倍及び91倍であった。なお、認められた毒性所見の大部分は異種タンパク投与に起因した免疫反応によるもの、又はそれに起因して二次的に生じたものと考えられ、ヒトへの外挿性は低いものと判断された。

また、幼若動物を用いた試験も実施されたが、毒性プロファイルに成熟動物との差は生じないことが推察された。

<sup>10)</sup> LOPD 患者の血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析により算出された、本薬 20 mg/kg を隔週で静脈内投与したときの曝露量の推定値 (C<sub>max</sub>: 273 µg/mL、AUC<sub>0-2w</sub>: 1220 µg・h/mL、平均値)。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄性マウス (CD-1)	静脈内	交配前10週間～交配中(安楽死まで)	0、0 <sup>a)</sup> 、10、20、50 1回/2日投与	親動物： 死亡 <sup>b)</sup> ：10 (4/22 例)、20 (7/22 例)、50 (3/22 例) 自発運動低下、平伏歩行、振戦、運動失調、努力性呼吸、触覚過敏、円背位	親動物 (一般毒性)：50 親動物 (生殖能)：50	4.2.3.5.1-1
	雌性マウス (CD-1)		交配前2週間～妊娠7日	0、0 <sup>a)</sup> 、10、20、50 1回/1日投与	親動物： 死亡・瀕死屠殺 <sup>b)</sup> ：10 (2/22 例)、20 (4/22 例)、50 (1/22 例) 自発運動低下、運動失調、努力性呼吸、正向反射消失  胚・胎児：毒性所見なし	親動物 (一般毒性)：50 親動物 (生殖能)：50 初期胚発生：50	
胚・胎児発生試験	雌性マウス (CD-1)	静脈内	妊娠6日～15日	0、0 <sup>a)</sup> 、10、20、50 1回/1日投与	親動物： 死亡 <sup>b)</sup> ：50 (2/22 例) ≥10：活動性低下 <sup>c)</sup> 胎児： 50：着床後胚損失率の高値 <sup>c)</sup> 、後期吸収胚数の高値 <sup>c)</sup>	親動物 (一般毒性)：50 親動物 (生殖能)：20 胚・胎児：20	4.2.3.5.2-1
	雌性ウサギ (NZW)	静脈内 <sup>d)</sup>	妊娠6日～19日	0、30、60、100 1回/1日投与	親動物： 死亡 <sup>b)</sup> ：30 (1/24 例) 100：体重低値 ≥60：体重増加抑制、摂餌量低値 胎児：毒性所見なし	親動物 (一般毒性)：30 親動物 (生殖能)：100 胚・胎児：100	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌性マウス (CD-1)	静脈内	妊娠6日～分娩後20日	0、0 <sup>a)</sup> 、10、20、50 1回/2日投与	親動物： 死亡・瀕死屠殺 <sup>b)</sup> ：10 (2/25 例)、20 (1/22 例)、50 (1/22 例) 毒性所見なし F1 出生児： 死亡・瀕死屠殺 <sup>b)</sup> ：0 (雌 1/25 例)、0 <sup>a)</sup> (雄 1/25 例)、20 (雌 1/25 例) 毒性所見なし	親動物 (一般毒性)：50 親動物 (生殖能)：50 F1 出生児：50	4.2.3.5.3-1
幼若動物を用いた試験	雌雄幼若マウス (CD-1)	静脈内	生後21日から生後77日又は91日＋休薬4週間	0、0 <sup>a)</sup> 、25/20 <sup>d)</sup> 、50、100 1回/2週投与	死亡・瀕死屠殺 <sup>b)</sup> ：0 (雄 1/35 例、雌 1/35 例)、20/25 (雄 6/35 例、雌 5/35 例)、50 (雄 2/35 例、雌 1/35 例) ≥50：白血球系パラメータの高値 <sup>c)</sup>	100	4.2.3.5.4-1

a) 溶媒+DPH (5 mg/kg)

b) 本薬投与に関連しない、又は本薬投与によるアナフィラキシー等の免疫反応に起因する死亡・瀕死屠殺例と考えられる

c) 免疫反応に起因する所見、又は免疫反応に起因して二次的に生じた所見と考えられる

d) 持続静脈内投与

e) 流産に伴う安楽殺

f) 主試験群の雄のみ 25 mg/kg 投与、休薬群、受胎能評価群、TK 群については 20 mg/kg 投与

## 5.6 局所刺激性試験

本薬の静脈内投与による局所刺激性は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として評価され、投与部位に本薬に起因する刺激性を示唆する所見は認められなかったことから、静脈内投与において本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 潜在的変異原性不純物の評価

原薬の潜在的な不純物として、ICH M7 ガイドラインに基づき 13 種類が特定されたが、毒性学的懸念の閾値を上回らないように規格値を設定して適切に管理する旨を申請者は説明している。なお、*in silico* 評価により警告構造が認められた 不純物U\* については、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、陰性の結果が得られた (表 12)。

表 12 不純物U\* の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102	S9-	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1600、5000	陰性	4.2.3.7.6-1
		S9+	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1600、5000		

a) 注射用水

### 5.7.2 不純物/分解物の評価

製剤中に含有される不純物である 不純物T\* を用いて、サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (表 13)、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験が実施され (表 14)、本剤の臨床使用において、安全性上に特段の懸念を示す結果は得られなかった。

表 13 不純物T\* の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量：本薬 + 不純物T* (mg/kg/2 週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/2 週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内 <sup>a)</sup>	13 週間 + 休薬 4 週間	0、50+3、50+6、50+12.55	本薬投与に起因する過敏症関連の所見以外に毒性所見なし	50+12.55	4.2.3.7.6-2

a) 持続静脈内投与

表 14 不純物T\* の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	添付資料 CTD
細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102	S9-	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1600、5000	陰性	4.2.3.7.7-1
		S9+	0 <sup>a)</sup> 、5、16、50、160、500、1600、5000		
ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	S9- (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、1~500	陰性	4.2.3.7.7-2
		S9- (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、3~500		
		S9+ (3 時間)	0 <sup>a)</sup> 、1~500 又は 10~500		

a) 注射用水

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の主な臨床試験で使用された製剤の内訳は表 15 のとおりであった。開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われたが、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、各変更前後の

原薬又は製剤の同等性/同質性が確認されている（「2.1.4 製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項を参照）。

表 15 主な臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	開発の相（試験名）	
	国際共同試験	海外試験
製法 A	—	第 I/II 相試験 (TDR12857 試験)
製法 B	—	継続投与試験 (LTS13769 試験)
製法 C1	第 II 相試験 (ACT14132 試験) 第 III 相試験 (EFC14028 試験)	継続投与試験 (LTS13769 試験)
製法 C2A	第 II 相試験 (ACT14132 試験) 第 III 相試験 (EFC14028 試験)	継続投与試験 (LTS13769 試験)
製法 C2B <sup>a)</sup>	第 II 相試験 (ACT14132 試験) 第 III 相試験 (EFC14028 試験)	継続投与試験 (LTS13769 試験)

—：該当なし

a) 申請製法

血漿中の本薬の定量には、酵素活性測定法<sup>7)</sup>を用いて測定され、本薬の定量下限は 0.012~0.0125 µg/mL であった。血清中の抗本薬抗体及び抗 ALGLU 抗体はいずれも ELISA 及び RIP 法で測定された。中和抗体の検出は酵素活性測定法又はセルベースアッセイ法が用いられた。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国際共同第 II 相試験 (ACT14132 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (EFC14028 試験) の成績並びに母集団薬物動態解析の結果が提出された。参考資料として、海外第 I/II 相試験 (TDR12857 試験) 及びその継続投与試験 (LTS13769 試験<sup>11)</sup>) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 6.2.1 患者における検討ヒト生体試料を用いた試験 (CTD5.3.2.2-1 (参考資料))

ヒト肝細胞に本薬 (4 µmol/L) 又は製剤中に含有される不純物である T\* (40 µmol/L) を 48 時間まで、又はヒト血漿に本薬 (0.4 又は 4 µmol/L) を 24 時間までインキュベーションし、不純物 T\* の [ ] 及びヒドラジン構造を含む化合物 ([ ]、[ ]、[ ] 及び [ ]) の放出の有無を評価した結果、不純物 T\* の [ ]、[ ]、[ ] 及び [ ] はいずれも定量下限未満であった。

### 6.2.2 患者における検討

#### 6.2.2.1 LOPD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.3.2-1: TDR12857 試験<2013 年 8 月~2015 年 2 月>)

ALGLU で未治療又は既治療の外国人 LOPD 患者<sup>12)</sup> (目標被験者数 21 例、グループ 1 (未治療例) : 5、10 及び 20 mg/kg 群各 3 例、グループ 2 (既治療例) : 5 及び 10 mg/kg 群各 3 例、20 mg/kg 群 6 例) を対象に、本剤を反復静脈内投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、グループ 1 では ALGLU で未治療、グループ 2 では ALGLU で 9 カ月以上治療して

<sup>11)</sup> TDR12857 試験を完了した LOPD 患者を対象として、隔週で本剤を反復静脈内持続投与したときの長期安全性及び薬物動態を検討する非盲検継続投与試験

<sup>12)</sup> 米国、フランス、ベルギー、デンマーク、オランダ、英国、ドイツ

いる 18 歳以上の LOPD 患者で、次の①～④の基準を満たすものとされた（①組織検査で GAA の酵素欠損及び GAA 遺伝子変異、又はその一方が確認されている、②心肥大の既往なし、③50 m を歩行補助具なしで立ち止まらずに歩行可能、④直立座位での FVC が予測値の 50%以上の患者）。

本試験は、スクリーニング期（最大 90 日間）、治験薬投与期（24 週間）、治験薬投与終了後評価期（2 週間）及び試験終了時評価期（2 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 5、10 又は 20 mg/kg を隔週で反復静脈内投与とされた。なお、投与速度は 1 mg/kg/h から開始し、IAR の徴候が生じなければ徐々に投与速度を上げ、最大 7 mg/kg/h まで可能とされた。

総投与例数 24 例（グループ 1: 5 mg/kg 群 4 例、10 及び 20 mg/kg 群各 3 例、グループ 2: 5 及び 10 mg/kg 群各 4 例、20 mg/kg 群 6 例）全例が FAS、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

本剤 5、10 又は 20 mg/kg を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

ALGLU 治療歴	投与量	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
未治療	5 mg/kg	初回投与時	4	82.3±6.69	259±37.6	1.71 [1.47, 2.58]	0.784±0.369	1.26±0.203	2.62±0.396
		投与 13 週時	4	98.7±38.9	285±82.9	1.60 [1.50, 1.80]	1.34±1.05	1.22±0.307	2.65±0.803
		投与 25 週時	3	89.1±11.0	264±50.2	1.43 [1.43, 1.62]	0.777±0.0455	1.23±0.229	2.40±0.316
	10 mg/kg	初回投与時	3	190±40.1	529±79.6	2.30 [2.23, 2.30]	0.833±0.493	1.24±0.386	2.48±0.626
		投与 13 週時	3	151±29.7	529±41.8	2.33 [1.48, 2.35]	0.738±0.133	1.28±0.261	3.02±0.766
		投与 25 週時	3	162±26.5	565±89.8	2.35 [2.35, 2.45]	0.856±0.235	1.18±0.176	2.67±0.109
	20 mg/kg	初回投与時	3	302±107	1520±806	3.83 [3.75, 4.00]	0.778±0.217	0.989±0.278	2.90±0.439
		投与 13 週時	3	357±185	1660±1030	3.92 [3.75, 4.00]	1.34±0.753	0.954±0.335	2.91±0.661
		投与 25 週時	3	350±105	1560±637	3.92 [3.75, 4.50]	1.03±0.242	0.917±0.214	2.93±0.233
既治療	5 mg/kg	初回投与時	4	77.4±22.4	246±81.5	1.84 [1.38, 2.60]	0.668±0.299	1.57±0.362	3.71±1.52
		投与 13 週時	4	103±42.8	296±84.2	1.64 [1.52, 2.58]	0.656±0.253	1.29±0.319	2.83±0.762
		投与 25 週時	4	97.1±36.4	306±79.9	1.97 [1.50, 2.62]	1.53±0.520	1.24±0.342	2.88±0.704
	10 mg/kg	初回投与時	4	168±36.8	631±118	2.27 [1.75, 2.43]	1.03±0.628	1.28±0.246	3.21±0.839
		投与 13 週時	4	171±45.1	668±186	2.44 [2.28, 2.72]	0.838±0.214	1.28±0.448	3.28±1.08
		投与 25 週時	4	164±19.1	642±46.9	2.51 [2.25, 3.35]	0.712±0.103	1.23±0.0563	3.06±0.114
	20 mg/kg	初回投与時	6	321±125	1500±502	3.83 [3.68, 4.73]	0.876±0.232	1.06±0.198	3.31±0.731
		投与 13 週時	6	327±90.2	1430±529	3.86 [3.58, 4.23]	0.849±0.254	1.16±0.321	3.51±0.952
		投与 25 週時	5	299±47.5	1530±434	3.83 [3.68, 5.58]	1.06±0.435	0.998±0.204	3.29±0.755

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub> : 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub> : 終末相の消失半減期、CL : 全身クリアランス、V<sub>ss</sub> : 定常状態における分布容積

本剤 5、10 又は 20 mg/kg を反復静脈内投与したときの薬力学的作用について、尿中 HEX4 濃度及び大腿四頭筋中グリコーゲン量のベースラインからの変化率は表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を反復静脈内持続投与したときの尿中 HEX4 濃度及び大腿四頭筋中グリコーゲン量のベースライン値及びベースラインからの変化率

評価項目	ALGLU 治療歴	投与量	ベースライン	投与 13 週時	投与 25 又は 27 週時 <sup>a)</sup>
尿中 HEX4 濃度	未治療	5 mg/kg	7.0±3.92 (4 例)	-16.0±19.19 (4 例)	-30.3±18.63 (3 例)
		10 mg/kg	13.0±4.75 (3 例)	-34.3±16.37 (3 例)	-36.0±6.87 (3 例)
		20 mg/kg	5.4±4.30 (3 例)	-27.0±8.63 (3 例)	-13.2±40.63 (3 例)
	既治療	5 mg/kg	7.0±3.77 (4 例)	4.3±8.82 (4 例)	-7.5±38.77 (4 例)
		10 mg/kg	3.9±1.87 (4 例)	-9.9±21.13 (4 例)	-12.0±29.72 (4 例)
		20 mg/kg	7.5±8.31 (6 例)	-31.0±9.70 (6 例)	-20.5±27.77 (5 例)
大腿四頭筋中グリコーゲン量	未治療	5 mg/kg	7.0±11.41 (4 例)	-	38.5±77.79 (4 例)
		10 mg/kg	7.6±3.72 (3 例)	-	-16.0, 14.3 (2 例)
		20 mg/kg	3.1±0.81 (3 例)	-	13.6±39.56 (3 例)
	既治療	5 mg/kg	8.6±10.89 (4 例)	-	-18.9±26.03 (3 例)
		10 mg/kg	3.0±2.23 (3 例)	-	47.7±10.14 (3 例)
		20 mg/kg	6.7±8.16 (6 例)	-	-28.5±30.78 (3 例)

ベースラインの単位 : 尿中 HEX4 濃度は mmol/mol、大腿四頭筋中グリコーゲン量は%、変化率の単位 : %、

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合には個別値、- : 該当なし

a) 尿中 HEX4 濃度は投与 25 週時、大腿四頭筋中グリコーゲン量は投与 27 週時

安全性について、有害事象及び副作用は、グループ 1 では、5 mg/kg 群 4/4 例及び 3/4 例、10 mg/kg 群 3/3 例及び 2/3 例、20 mg/kg 群 1/3 例及び 1/3 例、グループ 2 では、5 mg/kg 群 4/4 例及び 3/4 例、10 mg/kg 群 2/4 例及び 1/4 例、20 mg/kg 群 6/6 例及び 3/6 例に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、グループ 1 の 5 mg/kg 群で 1 例（呼吸窮迫/胸部不快感）、グループ 2 の 5 mg/kg 群で 1 例（胃腸出血）に認められ、このうちグループ 1 の 5 mg/kg 群の 1 例（呼吸窮迫/胸部不快感）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、グループ 1 の 5 mg/kg 群の 1 例（呼吸窮迫/胸部不快感）に認められた。

抗薬物抗体について、本剤投与開始前に抗本薬抗体陽性であった被験者は、グループ 1 では認められず、グループ 2 では、5 mg/kg 群 1/4 例、10 mg/kg 群 3/4 例、20 mg/kg 群 1/6 例であり、投与開始後 29 週時までに抗本薬抗体陽性となった被験者は、グループ 1 では、5 mg/kg 群 4/4 例、10 mg/kg 群 2/3 例、20 mg/kg 群 3/3 例、グループ 2 では、5 mg/kg 群 2/4 例、10 mg/kg 群 3/4 例、20 mg/kg 群 2/6 例であった。本薬に対する中和抗体陽性となった被験者がグループ 1 の 5 mg/kg 群で 1 例<sup>13)</sup>に認められた。グループ 2 では投与開始後 29 週までに抗 ALGLU 抗体陽性となった被験者は、5 mg/kg 群 3/4 例、10 mg/kg 群 4/4 例、20 mg/kg 群 3/6 例であった。

### 6.2.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2: EFC14028 試験<2016 年 11 月～継続中 (2020 年 3 月データカットオフ)>)

ALGLU で未治療の日本人及び外国人 LOPD 患者（目標被験者数 96 例）を対象に、本剤又は ALGLU を隔週で反復静脈内投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、実薬対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.1 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

本剤 20 mg/kg を隔週で反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

測定時点	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
初回投与時	49	259±72.3	1290±420	4.02 [2.53, 6.33]	1.34±0.561 <sup>a)</sup>	1.22±0.332 <sup>a)</sup>	6.66±1.87 <sup>a)</sup>
投与 49 週時	48	242±81.4	1250±433	4.03 [2.20, 7.33]	1.55±0.887	1.38±0.522 <sup>a)</sup>	7.63±2.33 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>: 終末相の消失半減期、CL: 全身クリアランス、V<sub>ss</sub>: 定常状態における分布容積

a) 47 例

本剤又は ALGLU 20 mg/kg を隔週で反復静脈内投与したときの薬力学的作用について、尿中 HEX4 濃度のベースラインからの変化率は、表 19 のとおりであった。

表 19 本剤又は ALGLU を反復静脈内投与したときの尿中 HEX4 濃度のベースライン値及びベースラインからの変化率

投与群	ベースライン	投与 25 週時	投与 49 週時	投与 73 週時	投与 97 週時	投与 145 週時
本剤継続群	12.71±10.10 (51 例)	-53.56±17.47 (51 例)	-53.90±24.03 (51 例)	-57.25±20.79 (37 例)	-65.00±17.85 (21 例)	-56.99±29.90 (11 例)
ALGLU/本剤群 <sup>a)</sup>	8.74±5.04 (49 例)	-24.22±18.04 (45 例)	-10.76±32.33 (41 例)	-49.66±21.46 (30 例)	-58.34±11.97 (21 例)	-29.39±75.55 (8 例)

ベースラインの単位: mmol/mol、変化率の単位: %、平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与 49 週時から本剤 20 mg/kg を隔週投与に切替え

<sup>13)</sup> 投与開始後 27 週において中和抗体（細胞取込みを阻害する中和抗体）陽性となった。

抗薬物抗体について、本剤又は ALGLU 投与開始前に抗本薬抗体陽性又は抗 ALGLU 抗体陽性であった被験者は、それぞれ 2/51 例及び 2/48 例、投与開始後 49 週時までに抗本薬抗体陽性又は抗 ALGLU 抗体陽性となった被験者は、それぞれ 49/51 例及び 46/48 例であった。そのうち、本薬に対する中和抗体陽性<sup>14)</sup>であった被験者は、本薬群で 13 例、ALGLU に対する中和抗体陽性<sup>14)</sup>であった被験者は、ALGLU 群で 21 例に認められた。

### 6.2.2.3 国際共同第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1: ACT14132 試験<2017 年 10 月～継続中 (2019 年 9 月データカットオフ)>)

ALGLU で既治療の日本人及び外国人 IOPD 患者 (目標被験者数 20 例以上) を対象に、本剤を隔週で反復静脈内投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.2 国際共同第 II 相試験」の項を参照)。

本剤 20 又は 40 mg/kg を隔週で反復静脈内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与群	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
コホート 1 <sup>a)</sup> 本剤 20 mg/kg	初回投与時	5	189±56.7	923±352	4.43 [3.90, 5.33]	0.703±0.291	0.673±0.222	3.55±0.927
	投与 25 週時	5	175±65.9	805±295	3.97 [3.77, 4.75]	0.601±0.256	0.696±0.203	3.52±1.18
コホート 2 <sup>a)</sup> 本剤 40 mg/kg	初回投与時	4	403±171	2630±972	7.00 [6.00, 7.25]	1.15±0.523	0.562±0.152	4.50±0.882
	投与 25 週時	5	297±60.1	1930±348	7.13 [5.67, 7.98]	1.04±0.248	0.683±0.345	5.35±2.27
コホート 3 <sup>b)</sup> 本剤 40 mg/kg	初回投与時	4	250±45.1	1720±255	6.83 [6.65, 7.22]	0.806±0.248	0.529±0.150	4.30±1.42
	投与 25 週時	5	356±84.7	2200±533	6.87 [5.03, 7.43]	1.19±0.472	0.526±0.125	4.02±1.39

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値 [範囲]

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>: 終末相の消失半減期、CL: 全身クリアランス、V<sub>ss</sub>: 定常状態における分布容積

a) 少なくとも 6 カ月間にわたって ALGLU が一定の用量で投与されていたにも関わらず、臨床的悪化を示す患者

b) 少なくとも 6 カ月間にわたって ALGLU が一定の用量で投与されていたにも関わらず、不十分な臨床反応を示す患者

本剤 20 mg/kg 若しくは 40 mg/kg を隔週又は ALGLU 20 mg/kg を隔週で投与から 40 mg/kg を 1 週間に 1 回投与までの範囲で反復静脈内投与したときの薬力学的作用について、尿中 HEX4 濃度のベースラインからの変化率は、表 21 のとおりであった。

表 21 本剤又は ALGLU を反復静脈内投与したときの尿中 HEX4 濃度のベースライン値及びベースラインからの変化率

投与群	ベースライン	投与 25 週時	投与 49 週時	投与 73 週時	投与 97 週時
コホート 1 <sup>a)</sup> 本剤 20 mg/kg 群	80.25±48.38 (6 例)	0.34±42.09 (6 例)	-22.98±22.75 (6 例)	-20.01±25.13 (6 例)	-31.41±19.33 (3 例)
コホート 2 <sup>a)</sup> 本剤 40 mg/kg 群	63.43±30.71 (5 例)	-40.95±16.72 (5 例)	-19.19±78.01 (5 例)	-68.9, -80.3 (2 例)	-
コホート 3 <sup>b)</sup> 本剤 40 mg/kg 群	54.81±50.41 (5 例)	-37.48±17.16 (5 例)	-	-	-
コホート 3 <sup>b)</sup> ALGLU 群	52.16±33.93 (6 例)	15.65±87.20 (5 例)	-	-	-

ベースラインの単位: mmol/mol、変化率の単位: %、平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値、-: 該当なし

a) 少なくとも 6 カ月間にわたって ALGLU が一定の用量で投与されていたにも関わらず、臨床的悪化を示す患者

b) 少なくとも 6 カ月間にわたって ALGLU が一定の用量で投与されていたにも関わらず、不十分な臨床反応を示す患者

抗薬物抗体について、本剤又は ALGLU 投与開始前に抗本薬抗体陽性又は抗 ALGLU 抗体陽性であった被験者は、コホート 1 で 1/6 例及び 4/6 例、コホート 2 で 0/5 例及び 1/5 例、コホート 3 の本剤群で 1/5 例及び 3/5 例、ALGLU 群で 1/6 例及び 3/6 例、投与開始後 25 週までに抗本薬抗体陽性又は抗 ALGLU 抗

14) 「酵素活性を阻害する中和抗体」又は「細胞取込みを阻害する中和抗体」のいずれかが陽性と判定された被験者

体陽性となった被験者は、コホート 1 で 1/6 例及び 6/6 例、コホート 2 で 1/5 例及び 1/5 例、コホート 3 の本剤群で 4/5 例及び 4/5 例、ALGLU 群で 2/6 例及び 4/6 例であった。そのうち、本薬に対する中和抗体は認められず、ALGLU に対する中和抗体陽性<sup>14)</sup>であった被験者は、コホート 3 の本剤群で 3 例、ALGLU 群で 2 例に認められた。

### 6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1)

LOPD 患者を対象に実施された 3 試験 (TDR12857 試験、LTS13769 試験<sup>11)</sup>、EFC14028 試験) の 75 例 (性別: 男性 39 例、女性 36 例、人種: コーカシアン 68 例、黒人 2 例、アジア人 3 例、その他 2 例、ALGLU 治療歴: 有 14 例、無 61 例、抗本薬抗体の有無 (ベースライン時): 有 7 例、無 67 例、不明 1 例、抗本薬抗体の有無 (試験期間中<sup>15)</sup>): 有 69 例、無: 6 例) から得られた 2057 点の血漿中本薬濃度を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用したソフトウェア: NONMEM (ver.7.4.1))。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目 (平均値 [95%信頼区間]、以下同様) は、年齢が 46.0 [19.5, 78.3] 歳、体重が 75.9 [43.4, 126] kg、血中アルブミン濃度が 44.2 [35.9, 50.0] g/L、ALP が 69.0 [40.6, 115] IU/L、ALT が 71.6 [19.9, 245] IU/L、AST が 72.1 [26.6, 226] IU/L、総ビリルビンが 8.98 [3.36, 22.3]  $\mu$ mol/L、クレアチンキナーゼが 676 [123, 2400] IU/L、クレアチニンクリアランスが 164 [62.5, 287] mL/min、GFR が 143 [66.3, 268] mL/min であった。

基本モデルとして、0 次吸収過程並びに非線形のカエリス・メンテン消失過程及び線形の消失過程を伴い、中心コンパートメント及び末梢コンパートメント C2 間の移行 (Q2)、末梢コンパートメント C2 から末梢コンパートメント C3 への移行 (Q3)、末梢コンパートメント C3 から中心コンパートメントへの移行 (Q4) を含む 3-コンパートメントモデルが構築された。末梢コンパートメントにおける分布容積 (V2 及び V3)、Q2 及び Q3 は TDR12857 試験の血漿中本薬濃度データを用いて検討された値がモデルに用いられた。すべてのパラメータに対する共変量として、性別、人種、年齢、体重、血中アルブミン、ALP、ALT、AST、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、クレアチニンクリアランス、eGFR 及び抗本薬抗体の有無がステップワイズ法により検討されたが、いずれも最終モデルに組み込まれなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、日本人及び外国人の薬物動態について、以下のように説明している。日本人患者が組み入れられた EFC14028 試験及び ACT14132 試験において、日本人又は外国人患者に本剤を隔週で反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであり、日本及び外国人患者における薬物動態に大きな違いは認められなかった。

<sup>15)</sup> 試験期間中 1 度でも抗本薬抗体陽性と判定された被験者を「有」として集計した。

表 22 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

試験	投与量	測定時点	対象	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
EFC14028 試験 (LOPD)	20 mg/kg	初回投与時	日本人	1	262	1330	4.12	1.17
			外国人	48	259±73.1	1290±425	4.01 [2.53, 6.33]	1.34±0.566 <sup>a)</sup>
		投与 49 週時	日本人	1	251	1270	4.02	1.02
			外国人	47	242±82.3	1250±438	4.03 [2.20, 7.33]	1.56±0.893
ACT14132 試験 (IOPD)	20 mg/kg	投与 25 週時	日本人	1	182	783	3.97	0.569
			外国人	4	174±76	810±340	4.06 [3.77, 4.75]	0.609±0.295
	40 mg/kg	初回投与時	日本人	1	212	1580	7.25	0.818
			外国人	3	467±140	2980±820	6.97 [6.00, 7.02]	1.26±0.582
		投与 25 週時	日本人	1	237	1630	7.43	0.974
			外国人	4	312±57.5	2000±352	6.96 [5.67, 7.98]	1.06±0.283

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値 [範囲]、1 例の場合は個別値

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、

t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期

a) 46 例

また、本剤の薬力学的作用の指標の一つである尿中 HEX4 濃度のベースラインからの変化率は、表 23 のとおりであり、日本人及び外国人患者で同様の傾向であった。

表 23 本剤を反復静脈内持続投与したときの尿中 HEX4 濃度のベースライン値及びベースラインからの変化率

試験	投与量	対象	例数	ベースライン	投与 13 週時	投与 25 週時	投与 49 週時	投与 73 週時
EFC14028 試験 (LOPD)	20 mg/kg	日本人	1	14.44	-53.88	-74.17	-68.42	-74.58
		外国人	50	12.68±10.20	-35.65±56.22 <sup>a)</sup>	-53.15±17.40	-53.61±24.18	-56.77±20.87 <sup>b)</sup>
ACT14132 試験 (IOPD)	20 mg/kg	日本人	1	124.30	-17.38	-4.10	-47.18	-
		外国人	5	71.43±48.41	-9.59±26.23	1.22±46.99	-18.14±21.71	-
	40 mg/kg	日本人	1	71.31	-39.71	-54.75	-63.44	-
		外国人	4	61.46±35.10	-28.59±24.74	-37.50±17.13	-8.13±85.43	-

ベースラインの単位：mmol/mol、変化率の単位：%、平均値±標準偏差、1 例の場合は個別値、-：該当なし

a) 49 例、b) 36 例

機構は、本剤が投与された日本人患者数は限られているものの、提出された試験成績からは、日本人と外国人患者における薬物動態及び薬力学的作用について大きく異なる傾向は認められていないことを確認した。

## 6.R.2 薬物動態に及ぼす抗薬物抗体の影響について

申請者は、以下のように説明している。ALGLU で未治療の LOPD 患者（TDR12857 試験のグループ 1 及び EFC14028 試験）に本剤を投与したとき、各時点における抗本薬抗体又は中和抗体の有無別の血漿中本薬濃度の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub>）は、表 24 のとおりであった。抗本薬抗体又は中和抗体の有無別で薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

表 24 ALGLU で未治療の LOPD 患者における抗本薬抗体陰性及び陽性（中和抗体陰性及び陽性）例における薬物動態パラメータ

試験	投与量	測定時点	C <sub>max</sub> (µg/mL)			AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)		
			抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性		抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性	
				中和抗体陰性	中和抗体陽性 <sup>a)</sup>		中和抗体陰性	中和抗体陽性 <sup>a)</sup>
TDR12857 試験 (LOPD、 未治療)	5 mg/kg <sup>b)</sup>	初回投与時	82.3±6.69 (4 例)	—	—	259±37.6 (4 例)	—	—
		投与 13 週時	—	98.7±38.9 (4 例)	—	—	285±82.9 (4 例)	—
		投与 25 週時	—	89.1±11.0 (3 例)	—	—	264±50.2 (3 例)	—
	10 mg/kg	初回投与時	190±40.1 (3 例)	—	—	529±79.6 (3 例)	—	—
		投与 13 週時	158 (1 例)	118, 176 (2 例)	—	484 (1 例)	535, 567 (2 例)	—
		投与 25 週時	139 (1 例)	156, 191 (2 例)	—	462 (1 例)	612, 622 (2 例)	—
	20 mg/kg	初回投与時	302±107 (3 例)	—	—	1520±806 (3 例)	—	—
		投与 13 週時	—	357±185 (3 例)	—	—	1660±1030 (3 例)	—
		投与 25 週時	—	350±105 (3 例)	—	—	1560±637 (3 例)	—
EFC14028 試験 (LOPD、 未治療)	20 mg/kg	初回投与時	258±73.7 (47 例)	293 (1 例)	271 (1 例)	1290±428 (47 例)	1070 (1 例)	1360 (1 例)
		投与 49 週時	256±82.7 (6 例)	241±84.1 (40 例)	226, 236 (2 例)	1380±510 (6 例)	1230±435 (40 例)	1180, 1260 (2 例)

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下は個別値

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

a) 「酵素活性を阻害する中和抗体」又は「細胞取込みを阻害する中和抗体」のいずれか陽性と判定された被験者

b) 1 例について本薬投与後 27 週時に中和抗体陽性と判定されたが、薬物動態パラメータの測定は投与後 25 週時点であり、当該時点においては中和抗体陰性と判定されている。

ALGLU で既治療の LOPD 患者（TDR12857 試験のグループ 2）及び IOPD 患者（ACT14132 試験）において、本剤を投与したときの各時点における抗本薬抗体の有無別の血漿中本薬濃度の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub>）は、表 25 のとおりであった。TDR12857 試験のグループ 2 及び ACT14132 試験において中和抗体陽性例は認められなかった。抗本薬抗体陰性例と抗本薬抗体陽性例（かつ中和抗体陰性例）における本薬の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

表 25 ALGLU で既治療の患者における抗本薬抗体陰性及び陽性例における薬物動態パラメータ

試験	投与量	測定時点	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	
			抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性 (中和抗体陰性)	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性 (中和抗体陰性)
TDR12857 試験 (LOPD、 既治療)	5 mg/kg	初回投与時	86.8±15.1 (3 例)	49.3 (1 例)	274±72.3 (3 例)	162 (1 例)
		投与 13 週時	108, 157 (2 例)	53.0, 95.8 (2 例)	300, 414 (2 例)	228, 243 (2 例)
		投与 25 週時	111, 135 (2 例)	48.7, 93.5 (2 例)	353, 393 (2 例)	227, 250 (2 例)
	10 mg/kg	初回投与時	169 (1 例)	168±45.1 (3 例)	623 (1 例)	633±144 (3 例)
		投与 13 週時	185 (1 例)	166±54 (3 例)	668 (1 例)	667±228 (3 例)
		投与 25 週時	184 (1 例)	157±16.5 (3 例)	597 (1 例)	657±44.4 (3 例)
	20 mg/kg	初回投与時	336±133 (5 例)	242 (1 例)	1590±508 (5 例)	1070 (1 例)
		投与 13 週時	324±104 (4 例)	270, 398 (2 例)	1460±630 (4 例)	1050, 1680 (2 例)
		投与 25 週時	309±60.4 (3 例)	262, 309 (2 例)	1520±539 (3 例)	1240, 1830 (2 例)
ACT14132 試験 (IOPD、 既治療)	コホート 1 <sup>a)</sup> 20 mg/kg	初回投与時	205±52.0 (4 例)	128 (1 例)	1010±343 (4 例)	587 (1 例)
		投与 25 週時	175±65.9 (5 例)	—	805±295 (5 例)	—
	コホート 2 <sup>a)</sup> 40 mg/kg	初回投与時	403±171 (4 例)	—	2630±972 (4 例)	—
		投与 25 週時	306±65.3 (4 例)	261 (1 例)	1990±362 (4 例)	1660 (1 例)
	コホート 3 <sup>b)</sup> 40 mg/kg	初回投与時	248±55.0 (3 例)	256 (1 例)	1750±302 (3 例)	1620 (1 例)
		投与 25 週時	443 (1 例)	334±80.0 (4 例)	2680 (1 例)	2080±533 (4 例)

平均値±標準偏差（例数）、2 例以下は個別値

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

a) 少なくとも 6 カ月間にわたって安定用量の ALGLU の投与を定期的に受けていたにも関わらず、臨床的悪化を示す患者

b) 少なくとも 6 カ月間にわたって安定用量の ALGLU の投与を定期的に受けていたにも関わらず、不十分な臨床反応を示す患者

以上より、抗本薬抗体又は中和抗体の産生により本薬の薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験等の結果からは、本剤投与により抗本薬抗体及び中和抗体が産生する可能性はある。一方で、抗本薬抗体陽性例かつ中和抗体陽性例であった患者は限られていることから厳密な比較は困難であるが、抗本薬抗体陽性例（中和抗体陰性例、中和抗体陽性例）では、抗本薬抗体陰性例と比較して薬物動態パラメータに大きな違いは認められていないことを確認した。なお、本剤投与により多くの LOPD 及び IOPD 患者において抗本薬抗体が産生したことから、抗本薬抗体産生が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響については、「7.R.2.2 抗体産生による影響」の項において引き続き検討する。

### 6.R.3 本剤の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす体重の影響について

申請者は、以下のように説明している。母集団薬物動態解析に基づき、LOPD 患者に本剤 20 mg/kg を投与したときの定常状態における体重別（50 kg 未満、50 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）の血漿中本薬の曝露量を推定したところ、表 26 のとおりであり、体重が低い患者では体重が高い患者と比較して本薬の曝露量が低い傾向を示した。

表 26 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

体重	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-2w</sub> (µg·h/mL)
50 kg 未満	5	174 [135, 196]	790 [582, 820]
50 以上 100 kg 未満	55	261 [157, 370]	1160 [667, 2100]
100 kg 以上	10	387 [318, 432]	1640 [1150, 2370]

中央値 [範囲]

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>0-2w</sub> : 投与後 0 時間～2 週間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

LOPD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（EFC14028 試験）において、ベースライン時における体重に基づく四分位別（59.0 kg 以下、59.0 kg 超 75.9 kg 以下、75.9 kg 超 91.8 kg 以下、91.8 kg 超）の薬力学的作用の指標の 1 つである尿中 HEX4 濃度のベースラインからの変化率は表 27 のとおりであり、体重別で大きな違いは認められていない。

表 27 本剤又は ALGLU を反復静脈内投与したときの尿中 HEX4 濃度のベースライン値及びベースラインからの変化率

投与群	体重	ベースライン	投与 25 週時	投与 49 週時	投与 73 週時	投与 97 週時	投与 145 週時
本剤継続群	59.0 kg 以下	16.97±12.05 (13 例)	-52.89±13.77 (13 例)	-54.67±19.03 (13 例)	-55.36±25.56 (8 例)	-69.93±10.31 (5 例)	-61.87±21.12 (3 例)
	59.0 kg 超 75.9 kg 以下	12.06±12.01 (13 例)	-55.85±14.70 (13 例)	-46.22±33.31 (13 例)	-49.71±22.73 (11 例)	-61.81±14.08 (6 例)	-55.12 (1 例)
	75.9 kg 超 91.8 kg 以下	12.11±8.64 (13 例)	-54.37±18.74 (13 例)	-55.70±20.60 (13 例)	-65.63±16.98 (9 例)	-57.04±42.57 (3 例)	-53.81±56.52 (3 例)
	91.8 kg 超	9.47±5.69 (12 例)	-50.92±23.39 (12 例)	-59.45±21.18 (12 例)	-59.76±16.47 (9 例)	-67.62±12.31 (7 例)	-56.16±22.73 (4 例)
	ALGLU/本剤群 <sup>a)</sup>	59.0 kg 以下	9.57±5.86 (6 例)	-24.15±22.07 (5 例)	-26.79±14.24 (6 例)	-64.81±7.34 (3 例)	-63.47±11.82 (3 例)
	59.0 kg 超 75.9 kg 以下	9.92±6.89 (16 例)	-24.42±21.68 (14 例)	0.42±31.41 (13 例)	-51.17±12.25 (9 例)	-55.05±8.31 (5 例)	-51.67±28.02 (3 例)
	75.9 kg 超 91.8 kg 以下	8.32±3.64 (16 例)	-24.03±16.59 (15 例)	-3.20±35.29 (13 例)	-47.76±22.08 (9 例)	-60.43±14.89 (7 例)	-48.0, 151.7 (2 例)
	91.8 kg 超	7.18±2.83 (11 例)	-24.28±15.51 (11 例)	-27.14±31.00 (9 例)	-45.01±30.01 (9 例)	-56.06±12.53 (6 例)	-64.7, -41.3 (2 例)

ベースラインの単位：mmol/mol、変化率の単位：%、平均値±標準偏差（例数）、2 例以下は個別値

a) 投与 49 週時から本剤 20 mg/kg を隔週投与に切替え

なお、IOPD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（ACT14132 試験）においても、LOPD 患者と同様に体重が低い IOPD 患者では本薬の曝露量は低値を示す傾向が認められ、また、LOPD 患者及び IOPD 患者の定常状態における血漿中本薬の曝露量は表 28 のとおりであり、IOPD 患者に本剤 20 mg/kg 投与したときの個々の値は、概ね LOPD 患者で認められた曝露量の分布の範囲内であったものの、LOPD 患者よりも低い傾向が認められた。LOPD 患者に比較して IOPD 患者での曝露量が低い傾向が認められたことの要因の一つとして、LOPD 及び IOPD 患者集団間での体重の差が考えられた。

表 28 本剤を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

試験	投与量	測定時点	例数	体重 (kg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)
EFC14028 試験 (LOPD)	20 mg/kg	投与 49 週時	48	77.7 [42, 132]	240.5 [95, 467]	1226.4 [314, 2444]
ACT14132 試験 (IOPD)	20 mg/kg <sup>b)</sup>	投与 25 週時	5	18.2 [14, 50]	182 [72.3, 241]	783 [383, 1110]
	40 mg/kg <sup>b)</sup>	投与 25 週時	5	25.8 [13, 69]	275 [237, 388]	1740 [1630, 2340]
	40 mg/kg <sup>c)</sup>	投与 25 週時	5	31.5 [15, 46]	352 [252, 443]	2470 [1480, 2680]

中央値 [範囲]

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>last</sub>: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積

a) 少なくとも 6 カ月間にわたって安定用量の ALGLU の投与を定期的に受けていたにも関わらず、臨床的悪化を示す患者

b) 少なくとも 6 カ月間にわたって安定用量の ALGLU の投与を定期的に受けていたにも関わらず、不十分な臨床反応を示す患者

機構は、以下のように考える。検討例数が少ないこと等から必ずしも要因は明らかではないが、体重が小さい患者ほど本剤を投与したときの本薬の曝露量は低い傾向を示したものの、LOPD 患者において薬力学的作用の指標の 1 つである尿中 HEX4 濃度のベースラインからの変化率は体重に関わらず大きな違いは認められていないことを確認した。IOPD 患者では LOPD 患者と比較して体重の差異に起因すると考えられる曝露量の差異が認められることも踏まえ、本剤の用法・用量については、「7.R.4 用法・用量について」の項で引き続き検討したい。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 29 に示す国際共同試験 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 2 試験の成績が提出された。

表 29 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	EFC14028	III	LOPD 患者	100 例	主要解析期間： 本剤又は ALGLU 20 mg/kg を隔週で静脈内投与 継続投与期間： 本剤 20 mg/kg を隔週で静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
		ACT14132	II	IOPD 患者	第 1 期：11 例 第 2 期：11 例	第 1 期： 本剤 20 mg/kg (コホート 1) 又は 40 mg/kg (コホート 2) を隔週で 25 週間静脈内投与 第 2 期： 本剤 40 mg/kg を隔週又は ALGLU を一定用量で 25 週間静脈内投与 (コホート 3) 継続投与期間： 本剤 20 mg/kg (コホート 1) 又は 40 mg/kg (コホート 2 及び 3) を隔週で静脈内投与	安全性 有効性 薬物動態 薬力学

以下に、主な試験の成績を記述する。

## 7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : EFC14028 試験<2016 年 11 月～現在継続中 (2020 年 3 月 19 日データカットオフ) >)

ALGLU で未治療の日本人を含む LOPD 患者<sup>16)</sup> (目標被験者数 96 例<sup>17)</sup> : 本剤群 48 例、ALGLU 群 48 例) を対象に、本剤又は ALGLU を静脈内投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、実薬対照二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態及び薬力学的作用については「6.2.2.2 国際共同第 III 相試験」の項を参照)。

主な選択基準は、組織検査での GAA 酵素欠損又は 2 つの GAA 遺伝子の両方の変異により LOPD と診断され、ALGLU 又は他のポンペ病に対する治療を受けたことがない 3 歳以上の患者とされた。ポンペ病に特異的な心筋症を合併した患者、車いすを常時使用する患者、歩行補助具なしで立ち止まらずに 40 m 歩行できない患者、侵襲的換気療法が必要な患者、立位で繰り返し測定した努力肺活量 (FVC) の性別、人種、年齢及び身長から算出された予測値に対する比率 (%FVC) について 30%以上 85%以下の値が得られない患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期間 (2 週間)、二重盲検の主要解析期間 (49 週間) 及び継続投与期間 (最長 144 週間) から構成された。

用法・用量は、主要解析期間では本剤 20 mg/kg 又は ALGLU 20 mg/kg を隔週で静脈内投与することとされ、継続投与期間ではいずれの投与群でも本剤 20 mg/kg を投与することとされた。なお、投与速度は 1 mg/kg/h から開始し、IAR の徴候が生じなければ徐々に投与速度を上げ、最大 7 mg/kg/h まで可能とされた。

無作為に割り付けられた被験者 100 例 (本剤群 51 例 (日本人 1 例)、ALGLU 群 49 例) 全例に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び mITT 集団とされ、mITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。そのうち、95 例 (うち日本人 1 例) が継続投与期間に移行した。治験中止例は、主要解析期間では 5 例であり、その内訳は、ALGLU 群 5 例 (有害事象 4 例、その他 1 例) であった。継続投与期間では治験中止例は 4 例であり、その内訳は、本剤継続群 3 例 (有害事象 2 例、その他 1 例)、ALGLU/本剤群 1 例 (有害事象 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 49 週までの %FVC の変化量は表 30 のとおりであり、本剤群と ALGLU 群の群間差の両側 95%信頼区間の下限値が -1.1%<sup>18)</sup>を上回ったことから、ALGLU 群に対する本剤群の非劣性が示された。Per protocol population (本剤群 46 例、ALGLU 群 39 例) を対象に同様の解析を行った結果、ベースラインから投与 49 週時までの %FVC の変化量の群間差 [95%信頼区間] は 2.69 [-0.06, 5.44] %であり、mITT を対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

<sup>16)</sup> 日本、英国、米国、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、韓国、台湾、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、スイス、中国、トルコ

<sup>17)</sup> %FVC の変化量の群間差を 2.0%、共通する標準偏差を 5.1%と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 80%、欠測値が認められる患者の割合を 10%と想定した場合、ALGLU に対する本剤の非劣性を検証するために必要な症例数は 96 例と算出された。

<sup>18)</sup> 対照薬である ALGLU の試験成績に基づき、プラセボに対する ALGLU の治療効果の 80%信頼区間の下限値の約 50%として設定された。

表 30 ベースラインから投与 49 週までの%FVC の結果 (EFC14028 試験 (主要解析期間) : mITT)

投与群	ベースライン	投与 49 週時	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	本剤群と ALGLU 群の群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a), b)</sup>
本剤群	62.55±14.39 (51 例)	65.49±17.42 (49 例)	2.89±0.88	2.43 [-0.13, 4.99]	0.0074
ALGLU 群	61.56±12.40 (49 例)	61.16±13.49 (43 例)	0.46±0.93		

単位：%、平均値±標準偏差、変化量：最小二乗平均±標準誤差、群間差：最小二乗平均 [95%信頼区間]、

a) 年齢、性別、投与群、来院、並びに投与群と来院との交互作用を固定効果、%FVC のベースライン値を共変量とした mixed model for repeated measures (MMRM)

b) 有意水準両側 5%

ベースラインから投与 49 週までの主な副次評価項目の結果は、表 31 のとおりであった。

表 31 ベースラインから投与 49 週までの主な副次評価項目の結果 (EFC14028 試験 (主要解析期間) : mITT)

評価項目	測定時点	本剤群 (51 例)	ALGLU 群 (49 例)
6MWT (m)	ベースライン	399.30±110.93 (51 例)	378.09±116.22 (49 例)
	投与 49 週時の変化量 <sup>a)</sup>	32.21±9.93	2.19±10.40
%MIP	ベースライン	59.88±47.10 (50 例)	60.65±41.05 (49 例)
	投与 49 週時の変化量 <sup>a)</sup>	-0.29±3.84	-2.87±4.04
%MEP	ベースライン	65.77±38.97 (50 例)	74.83±35.22 (49 例)
	投与 49 週時の変化量 <sup>a)</sup>	2.39±4.00	5.00±4.20
下肢 HHD 複合スコア <sup>19)</sup>	ベースライン	1330.45±625.44 (50 例)	1466.16±604.91 (46 例)
	投与 49 週時の変化量 <sup>a)</sup>	260.69±46.07	153.72±48.54
QMFT 総スコア <sup>20)</sup>	ベースライン	41.29±10.15 (51 例)	42.30±10.58 (46 例)
	投与 49 週時の変化量 <sup>a)</sup>	3.98±0.63	1.89±0.69

ベースライン値：平均値±標準偏差 (例数)、変化量：最小二乗平均±標準誤差

a) 年齢、性別、投与群、来院、並びに投与群と来院との交互作用を固定効果、調整した各評価項目のベースライン値及び%FVC のベースライン値 (%MIP 及び%MEP を除く) を共変量とした mixed model for repeated measures (MMRM)

主要解析期間及び継続投与期間 (投与 145 週時まで) における主な有効性評価項目の結果は、表 32 のとおりであった。

19) 股関節の屈曲、伸展、外転及び内転、膝関節の屈曲及び伸展、足関節の背屈並びに底屈について、各両側 2 回ずつ測定された値のうち、筋力の強い方の値を合計したスコア

20) ポンペ病患者にとって困難である動作を評価するための 16 項目について評価者がそれぞれ 5 段階で点数化したスコア

表 32 主な有効性評価項目の結果（ベースラインからの変化量、EFC14028 試験（主要解析期間及び継続投与期間）：mITT）

評価項目	%FVC		6MWT (m)	
	本剤継続群 (51 例)	ALGLU/本剤群 (49 例)	本剤継続群 (51 例)	ALGLU/本剤群 (49 例)
ベースライン	62.55±14.39 (51 例)	61.56±12.40 (49 例)	399.30±110.93 (51 例)	378.09±116.22 (49 例)
投与 25 週時の変化量	3.27±6.30 (51 例)	0.22±5.23 (45 例)	29.19±51.56 (49 例)	9.22±100.66 (45 例)
投与 49 週時の変化量	3.02±6.83 (49 例)	-0.03±5.83 (43 例)	37.86±52.81 (48 例)	-1.73±85.16 (43 例)
投与 61 週時の変化量	1.97±6.58 (41 例)	1.05±6.14 (35 例)	27.22±69.99 (42 例)	-2.38±88.56 (36 例)
投与 73 週時の変化量	1.66±7.18 (36 例)	0.62±7.78 (29 例)	35.59±62.03 (38 例)	-1.56±95.26 (29 例)
投与 97 週時の変化量	1.60±7.72 (24 例)	1.64±8.97 (21 例)	37.34±68.41 (24 例)	25.71±71.31 (22 例)
投与 121 週時の変化量	-0.45±8.54 (17 例)	0.00±7.54 (15 例)	34.51±85.54 (17 例)	14.14±63.54 (13 例)
投与 145 週時の変化量	-1.27±8.08 (11 例)	-4.90±8.14 (9 例)	2.67±42.84 (10 例)	40.46±56.43 (9 例)
評価項目	%MIP <sup>a)</sup>		%MEP <sup>a)</sup>	
投与群	本剤継続群 (51 例)	ALGLU/本剤群 (49 例)	本剤継続群 (51 例)	ALGLU/本剤群 (49 例)
ベースライン	51.74±24.85 (48 例)	53.71±23.47 (47 例)	59.17±21.60 (48 例)	70.21±27.32 (47 例)
投与 25 週時の変化量	7.46±13.81 (48 例)	1.65±18.40 (43 例)	9.09±15.61 (48 例)	4.44±14.30 (43 例)
投与 49 週時の変化量	9.21±18.11 (46 例)	3.70±10.86 (41 例)	11.30±17.84 (46 例)	8.11±21.65 (41 例)
投与 61 週時の変化量	12.14±16.49 (39 例)	5.32±11.30 (31 例)	15.72±17.30 (39 例)	7.07±11.68 (31 例)
投与 73 週時の変化量	11.77±21.28 (34 例)	4.31±11.84 (27 例)	17.43±23.29 (34 例)	10.32±14.58 (27 例)
投与 97 週時の変化量	15.12±24.72 (22 例)	5.08±15.32 (19 例)	20.21±25.86 (22 例)	8.85±15.17 (19 例)
投与 121 週時の変化量	14.23±26.59 (15 例)	5.52±11.27 (13 例)	17.98±25.80 (15 例)	13.49±17.98 (13 例)
投与 145 週時の変化量	6.51±18.31 (9 例)	9.17±7.56 (7 例)	9.64±21.23 (9 例)	12.18±14.14 (7 例)
評価項目	下肢 HHD 複合スコア		QMFT 総スコア	
投与群	本剤継続群 (51 例)	ALGLU/本剤群 (49 例)	本剤継続群 (51 例)	ALGLU/本剤群 (49 例)
ベースライン	1330.45±625.44 (50 例)	1466.16±604.91 (46 例)	41.29±10.15 (51 例)	42.30±10.58 (46 例)
投与 25 週時の変化量	219.67±336.35 (47 例)	98.80±229.60 (41 例)	3.44±4.31 (50 例)	1.86±4.00 (42 例)
投与 49 週時の変化量	275.41±361.93 (46 例)	145.77±279.34 (40 例)	4.41±4.88 (49 例)	1.77±3.98 (39 例)
投与 61 週時の変化量	272.04±384.79 (39 例)	180.22±290.23 (34 例)	4.33±6.17 (43 例)	1.39±6.02 (33 例)
投与 73 週時の変化量	159.63±500.50 (35 例)	207.06±295.98 (28 例)	4.37±5.14 (38 例)	2.89±5.31 (27 例)
投与 97 週時の変化量	177.20±520.02 (25 例)	218.78±371.96 (21 例)	4.80±5.91 (25 例)	2.95±5.92 (20 例)
投与 121 週時の変化量	126.31±557.10 (17 例)	256.97±307.35 (13 例)	5.29±6.45 (17 例)	1.67±5.47 (12 例)
投与 145 週時の変化量	345.71±469.01 (11 例)	270.73±440.93 (9 例)	5.36±5.30 (11 例)	2.22±4.94 (9 例)

平均値±標準偏差

a) ベースライン時に MIP 及び MEP が 200 cmH<sub>2</sub>O を超えた本剤群 2 例及び ALGLU 群 2 例については、測定機器の誤使用又はデータの誤入力として除外された。

日本人被験者 1 例（本剤群）の被験者背景は表 33、主な有効性評価項目の推移（投与 121 週時まで）は表 34 のとおりであった。

表 33 被験者背景（EFC14028 試験：日本人）

	被験者 1
性別	男性
年齢（歳）	6
体重（kg）	8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.4
罹病期間（カ月）	3.6

表 34 主な有効性評価項目の結果の推移（EFC14028 試験（主要解析期間及び継続投与期間）：日本人）

測定時点	%FVC	6MWT (m)	%MIP	%MEP	下肢 HHD 複合スコア	QMFT 総スコア
ベースライン	48.04	365	28.40	54.23	1140	35
投与 25 週時の変化量	-4.786	16.0	2.168	14.797	-27.0	5.0
投与 49 週時の変化量	0.432	55.0	0.117	15.012	-91.0	4.0
投与 61 週時の変化量	-1.387	53.0	13.892	11.049	-174.0	10.0
投与 73 週時の変化量	7.666	96.0	1.232	-1.116	-169.0	3.0
投与 97 週時の変化量	7.263	56.0	4.472	12.166	-195.0	9.0
投与 121 週時の変化量	-0.439	55.0	4.540	11.557	-51.0	2.0

安全性について、主要解析期間において、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 35 のとおりであった。また、日本人 1 例において、本剤群として上咽頭炎/四肢痛の有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 35 3 例以上に認められた有害事象 (EFC14028 試験 (主要解析期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (51例)		ALGLU群 (49例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	86.3 (44)	45.1 (23)	91.8 (45)	49.0 (24)
上咽頭炎	23.5 (12)	2.0 (1)	24.5 (12)	0 (0)
背部痛	23.5 (12)	0 (0)	10.2 (5)	0 (0)
頭痛	21.6 (11)	5.9 (3)	32.7 (16)	12.2 (6)
疲労	17.6 (9)	5.9 (3)	14.3 (7)	6.1 (3)
インフルエンザ	17.6 (9)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)
四肢痛	15.7 (8)	0 (0)	14.3 (7)	0 (0)
転倒	13.7 (7)	0 (0)	20.4 (10)	2.0 (1)
悪心	11.8 (6)	5.9 (3)	14.3 (7)	10.2 (5)
下痢	11.8 (6)	3.9 (2)	16.3 (8)	0 (0)
浮動性めまい	9.8 (5)	2.0 (1)	8.2 (4)	4.1 (2)
筋肉痛	9.8 (5)	2.0 (1)	14.3 (7)	0 (0)
挫傷	9.8 (5)	2.0 (1)	8.2 (4)	0 (0)
関節痛	9.8 (5)	0 (0)	16.3 (8)	2.0 (1)
そう痒症	7.8 (4)	7.8 (4)	8.2 (4)	8.2 (4)
嘔吐	7.8 (4)	3.9 (2)	6.1 (3)	0 (0)
上気道感染	7.8 (4)	0 (0)	4.1 (2)	0 (0)
蕁麻疹	5.9 (3)	5.9 (3)	2.0 (1)	2.0 (1)
呼吸困難	5.9 (3)	2.0 (1)	8.2 (4)	4.1 (2)
消化不良	5.9 (3)	2.0 (1)	6.1 (3)	0 (0)
紅斑	5.9 (3)	2.0 (1)	6.1 (3)	4.1 (2)
筋痙縮	5.9 (3)	2.0 (1)	10.2 (5)	2.0 (1)
インフルエンザ様疾患	5.9 (3)	2.0 (1)	2.0 (1)	0 (0)
末梢性浮腫	5.9 (3)	2.0 (1)	6.1 (3)	2.0 (1)
膀胱炎	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
錯感覚	5.9 (3)	0 (0)	4.1 (2)	2.0 (1)
非心臓性胸痛	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	3.9 (2)	3.9 (2)	8.2 (4)	6.1 (3)
咳嗽	3.9 (2)	2.0 (1)	8.2 (4)	0 (0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3.9 (2)	2.0 (1)	6.1 (3)	2.0 (1)
口腔咽頭痛	3.9 (2)	0 (0)	10.2 (5)	0 (0)
上腹部痛	3.9 (2)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)
疼痛	3.9 (2)	0 (0)	10.2 (5)	2.0 (1)
発熱	3.9 (2)	0 (0)	8.2 (4)	2.0 (1)
悪寒	2.0 (1)	2.0 (1)	6.1 (3)	4.1 (2)
鼻閉	2.0 (1)	0 (0)	10.2 (5)	0 (0)
高血圧	2.0 (1)	0 (0)	6.1 (3)	4.1 (2)
潮紅	0 (0)	0 (0)	6.1 (3)	6.1 (3)
筋力低下	0 (0)	0 (0)	6.1 (3)	2.0 (1)
注入部位血管外漏出	0 (0)	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.1

死亡例は ALGLU 群で 1 例 (急性心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群で 8 例 (低換気、呼吸不全、失神、乳房嚢胞、尿路結石/水腎症、腎仙痛、呼吸困難、肺炎)、ALGLU 群で 12 例 (呼吸困難 2 例、肺炎、脳幹卒中/小脳虚血、急性心筋梗塞、横隔膜麻痺/上腹部痛、浮動性めまい/視力障害/低血圧/冷汗/悪寒、肺塞栓症/胃腸出血/ヘモグロビン減少、敗血症/腎結石症、狭心症、抗利尿ホルモン不適合分泌、上室性頻脈、各 1 例) に認められ、このうち本剤群の 1 例 (呼吸困難)、ALGLU 群の 3 例 (呼吸困難 2 例、浮動性めまい/視力障害/低血圧/冷汗/悪寒 1 例) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は ALGLU 群で 4 例 (呼吸困難、急性心筋梗塞、蕁麻疹、関節炎) に認められ、このうち 2 例 (呼吸困難、蕁麻疹) は副作用と判断された。

主要解析期間及び継続投与期間において、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は表 36 のとおりであった。また、日本人 1 例において、本剤継続群として上咽頭炎/四肢痛/脂質異常症/高尿酸血症/齧歯/皮膚乳頭腫の有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 36 3 例以上に認められた有害事象 (EFC14028 試験 (主要解析期間及び継続投与期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤継続群 (51例)		ALGLU/本剤群 <sup>a)</sup> (44例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	94.1 (48)	49.0 (25)	79.5 (35)	43.2 (19)
上咽頭炎	31.4 (16)	2.0 (1)	22.7 (10)	2.3 (1)
背部痛	29.4 (15)	0 (0)	13.6 (6)	0 (0)
頭痛	25.5 (13)	7.8 (4)	25.0 (11)	6.8 (3)
インフルエンザ	25.5 (13)	0 (0)	6.8 (3)	0 (0)
悪心	23.5 (12)	9.8 (5)	11.4 (5)	2.3 (1)
下痢	19.6 (10)	3.9 (2)	22.7 (10)	0 (0)
四肢痛	19.6 (10)	2.0 (1)	11.4 (5)	2.3 (1)
関節痛	19.6 (10)	0 (0)	11.4 (5)	0 (0)
疲労	17.6 (9)	5.9 (3)	11.4 (5)	6.8 (3)
浮動性めまい	17.6 (9)	2.0 (1)	4.5 (2)	2.3 (1)
転倒	15.7 (8)	0 (0)	11.4 (5)	0 (0)
筋肉痛	13.7 (7)	2.0 (1)	6.8 (3)	2.3 (1)
挫傷	13.7 (7)	2.0 (1)	2.3 (1)	0 (0)
嘔吐	11.8 (6)	3.9 (2)	13.6 (6)	2.3 (1)
筋痙縮	11.8 (6)	3.9 (2)	6.8 (3)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	11.8 (6)	3.9 (2)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	11.8 (6)	0 (0)	13.6 (6)	0 (0)
そう痒症	9.8 (5)	9.8 (5)	15.9 (7)	13.6 (6)
発疹	9.8 (5)	3.9 (2)	11.4 (5)	4.5 (2)
発熱	9.8 (5)	0 (0)	4.5 (2)	0 (0)
蕁麻疹	7.8 (4)	7.8 (4)	9.1 (4)	9.1 (4)
悪寒	7.8 (4)	7.8 (4)	4.5 (2)	4.5 (2)
紅斑	7.8 (4)	3.9 (2)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	7.8 (4)	2.0 (1)	2.3 (1)	0 (0)
末梢性浮腫	7.8 (4)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格痛	7.8 (4)	0 (0)	11.4 (5)	0 (0)
尿路感染	7.8 (4)	0 (0)	4.5 (2)	0 (0)
ビタミンD欠乏	7.8 (4)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)
腹痛	7.8 (4)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)
咳嗽	5.9 (3)	2.0 (1)	6.8 (3)	2.3 (1)
呼吸困難	5.9 (3)	2.0 (1)	4.5 (2)	0 (0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5.9 (3)	2.0 (1)	4.5 (2)	0 (0)
消化不良	5.9 (3)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	5.9 (3)	0 (0)	4.5 (2)	0 (0)
末梢腫脹	5.9 (3)	0 (0)	4.5 (2)	2.3 (1)
錯感覚	5.9 (3)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)
失神	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血圧	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膀胱炎	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎仙痛	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
非心臓性胸痛	5.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疼痛	3.9 (2)	0 (0)	13.6 (6)	4.5 (2)
結膜出血	0 (0)	0 (0)	6.8 (3)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	6.8 (3)	0 (0)
注入部位血管外漏出	0 (0)	0 (0)	6.8 (3)	2.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.1

a) 継続投与期間の本剤投与中に発現した事象のみ

継続投与期間において、死亡例は ALGLU/本剤群の 1 例 (膵腺癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤継続群で 8 例 (胆嚢炎/胆石症、呼吸不全、第 8 神経障害、もやもや病/くも膜下出血、悪心、腎膨大細胞腫/頭痛/皮膚変色/骨盤部尿管閉塞/悪寒/血圧上昇/体温上昇/心拍数増加/酸素飽和度低下、低ナトリウム血症/急性心筋梗塞、菌血症/肺炎/呼吸性アシドーシス)、ALGLU/本剤群で 5 例 (回転性めまい、狭心症、双極性障害、股関節部骨折、膵腺癌) に認められ、本剤継続群の 2 例 (悪心、頭痛/皮膚変色/悪寒/血圧上昇/体温上昇/心拍数増加/酸素飽和度低下) は副作用と

判断された。投与中止に至った有害事象は本剤継続群で2例（眼充血/紅斑、急性心筋梗塞）に認められ、このうち1例（眼充血/紅斑）は副作用と判断された。

## 7.2 国際共同第II相試験（CTD5.3.5.1-1：ACT14132試験<2017年10月～継続中（2019年9月データカットオフ）>）

ALGLUを投与しても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示す日本人を含むIOPD患者<sup>21)</sup>（目標被験者数20例（第1期及び第2期：各10例）を対象に、本剤を静脈内投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲検試験が実施された（薬物動態及び薬力学的作用については、「6.2.2.3 国際共同第II相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、GAA欠損の確定診断として血液、皮膚又は筋組織においてGAA欠損が確認され、ポンペ病診断時に心筋症を有し、少なくとも6カ月間にわたってALGLUが一定の用量で投与された18歳未満の患者とされた。さらに、第1期及び第2期のそれぞれにおいて、治験参加前に2週間以上の間隔をあけて行う連続2回以上の治験責任医師による直近の評価で以下の①～③（表37）のうち1つ以上の臨床的悪化（第1期）又は不十分な臨床反応（第2期）を示した患者とされた。持続的に抗ALGLU抗体の抗体価が高い患者<sup>22)</sup>は除外された。

表37 主な選択基準（ACT14132試験 第1期及び第2期）

第1期：臨床的悪化を示した患者	第2期：不十分な臨床反応を示した患者
① 呼吸機能 人工呼吸器（侵襲的又は非侵襲的）の使用を必要とする又は使用頻度を高める必要がある呼吸不全の新規発症又は悪化（人工呼吸器の使用期間は4週間以上）	① 呼吸機能 %FVCの相対的な変化が持続的に15%以上低下、又は非侵襲的人工呼吸器の新規使用（人工呼吸器の使用期間は4週間以上）。
② 運動能力 ・2歳以下の場合 本治験登録の6カ月以上前に年齢に応じた新規の粗大運動のマイルストーンが2個以上に達していないこと。 ・2歳超の場合 以下の動作のいずれかの喪失による筋力低下が認められること。 一人で走る、一人で階段の上り下り、一人で歩く、歩行補助具を使用して歩く、床から立位への移行、腹這い、一人で座る、坐位への移行及び坐位からの移行、坐位姿勢で首がすわる、上肢の機能を使用する。	② 運動能力 GMFM-88 <sup>23)</sup> 及び/又はPompe-PEDI <sup>24)</sup> の機能的スキル尺度の移動ドメイン、又はその他の運動機能の評価スケール及び/又は臨床的発達評価ツールにおいて、発達遅滞又は退行が認められること。
③ 心臓パラメータ 左室心筋重量（LVM）Zスコアが6以上又は左室心筋重量係数が150 g/m <sup>2</sup> 以上	③ 眼瞼下垂の新規発症 眼瞼下垂（瞼が下がり、開きにくい状態）の発現が確認されること。

本試験は、第1期及び第2期いずれもスクリーニング期（14日間）、主要解析期間（25週間）及び継続投与期間（最大226週間）から構成された。

用法・用量は、第1期の主要解析期間では、本剤20 mg/kg（コホート1）又は40 mg/kg（コホート2）を隔週で静脈内投与することとされた。第2期（コホート3）の主要解析期間では、第1期で本剤の最大耐用量が40 mg/kgと決定されたことから、本剤40 mg/kgを隔週又はALGLUを登録前に投与されていた一定の用法・用量<sup>25)</sup>で静脈内投与することとされた。第1期及び第2期のいずれの患者についても

21) 日本、フランス、台湾、英国及び米国

22) 1カ月以上の間隔をおいた2連続の時点において高抗体価（抗ALGLU抗体の抗体価25600倍以上）が認められた患者。

23) 健康的な身体発達の一部とされる5尺度（仰臥位と寝返り、坐位、四つ這いと膝立ち、立位、歩行・走行とジャンプ）、88項目の運動課題の質から粗大運動能力の定量的変化を検出することを目的としたスコア。

24) 小児から青年期のポンペ病患者の機能的な能力と動作を評価することを目的とし、セルフケア、移動及び社会生活機能の3ドメインについて機能的スキル尺度及び介護者による援助尺度から構成されるスコア。

25) 本試験において実際に投与された各被験者における用法・用量は20 mg/kgを隔週投与、20 mg/kgを1週間に1回投与、40 mg/kgを隔週投与、30 mg/kgを1週間に1回投与、40 mg/kgを1週間に1回投与であった。

継続投与期間に参加可能とされ、継続投与期間においては、コホート1の被験者は本剤20 mg/kgを継続投与することとされ、2回の連続する評価において表37に示す臨床的悪化が認められ場合は40 mg/kgを投与可能とされた。コホート2及び3の被験者は本剤40 mg/kgを投与することとされた。なお、投与速度は1 mg/kg/hから開始し、IARの徴候が生じなければ徐々に投与速度を上げ、本剤20 mg/kg群及びALGLU群では最大7 mg/kg/hまで、本剤40 mg/kg群では最大10 mg/kg/hまで可能とされた。

総投与例数22例（第1期：本剤20 mg/kg群6例（うち日本人1例）及び本剤40 mg/kg群5例（うち日本人1例）、第2期：本剤40 mg/kg群5例及びALGLU群6例）全例が安全性解析対象集団及びmITTとされ、mITTが主たる有効性解析対象集団とされた。全例が主要解析期間（第1期又は第2期）を終了し、継続投与期間に移行した。データカットオフ時において、治験中止例は認められなかった。

有効性について、主要解析期間における主な有効性評価項目の結果は表38のとおりであった。

表38 ベースラインから各測定時点までの主な有効性の評価項目の結果（ACT14132試験（主要解析期間）：mITT）

項目	測定時点	第1期 (臨床的悪化を示す患者)		第2期 (不十分な臨床反応を示す患者)	
		本剤20 mg/kg群 (6例)	本剤40 mg/kg群 (5例)	本剤40 mg/kg群 (5例)	ALGLU群 (6例)
GMFM-88 総%スコア	ベースライン	56.25 [0.8, 86.2] (6例)	86.63 [19.1, 96.3] (5例)	82.76 [52.6, 96.6] (4例)	59.63 [5.1, 73.4] (6例)
	投与25週時 の変化量	1.68 [-7.7, 19.4] (6例)	0.83 [-0.8, 12.8] (5例)	3.55 [0.1, 9.6] (4例)	7.68 [0.8, 9.9] (6例)
QMFT 総スコア	ベースライン	25.00 [1.0, 41.0] (6例)	38.00 [10.0, 52.0] (5例)	33.00 [11.0, 46.0] (4例)	24.00 [3.0, 36.0] (6例)
	投与25週時 の変化量	-0.50 [-7.0, 6.0] (6例)	2.00 [-2.0, 10.0] (5例)	4.50 [0.0, 8.0] (4例)	4.00 [1.0, 13.0] (6例)
Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の 移動ドメイン	ベースライン	49.83 [0.0, 61.8] (6例)	57.93 [35.1, 78.1] (5例)	57.93 [0.0, 64.8] (5例)	39.44 [18.4, 57.3] (6例)
	投与25週時 の変化量	1.97 [-2.1, 25.9] (6例)	0.00 [0.0, 9.3] (5例)	3.09 [0.7, 4.0] (3例)	1.77 [1.0, 12.9] (6例)
左室心筋重量係数 (g/m <sup>2</sup> )	ベースライン	55.31 [52.5, 77.1] (6例)	64.53 [64.3, 108.5] (3例)	64.40 [52.9, 71.8] (5例)	64.80 [52.9, 73.5] (5例)
	投与25週時 の変化量	3.01 [-29.1, 26.3] (5例)	-19.2, 0.4 (2例)	-5.63 [-15.1, 4.6] (5例)	11.77 [-16.7, 28.1] (5例)
LVMのZスコア	ベースライン	-1.30 [-2.0, 0.9] (6例)	-0.60 [-1.8, 2.8] (3例)	-0.70 [-1.8, -0.1] (5例)	0.00 [-1.8, 0.1] (4例)
	投与25週時 の変化量	0.20 [-3.2, 1.9] (5例)	-1.1, -0.1 (2例)	-0.70 [-1.3, 0.3] (5例)	0.70 [-1.4, 2.1] (3例)
IPFD left non-flash (mm)	ベースライン	9.50 [5.5, 10.0] (6例)	7.50 [6.0, 8.5] (5例)	8.00 [5.5, 9.0] (5例)	8.00 [6.5, 10.0] (6例)
	投与25週時 の変化量	-0.50 [-3.0, 1.5] (6例)	1.50 [-0.5, 3.5] (5例)	1.00 [0.5, 2.5] (5例)	-0.50 [-1.5, 0.5] (6例)
MRD-1 left (mm)	ベースライン	2.75 [0.0, 4.5] (6例)	2.50 [0.5, 3.0] (4例)	2.50 [1.0, 4.5] (4例)	2.00 [0.5, 3.5] (6例)
	投与25週時 の変化量	0.75 [-2.5, 1.0] (6例)	-0.25 [-1.5, 0.5] (4例)	1.00 [-0.5, 2.0] (4例)	0.00 [-0.5, 1.5] (6例)
6MWT <sup>a)</sup> (m)	ベースライン	259.50 [105.8, 364.7] (4例)	420.00 [315.8, 452.0] (3例)	370.00 [253.0, 397.6] (3例)	213.00 [180.0, 253.0] (3例)
	投与25週時 の変化量	-25.45 [-119.6, 27.0] (3例)	38.92 [30.0, 59.0] (3例)	39.42 [-33.0, 96.0] (3例)	-13.00 [-17.8, -0.9] (3例)

中央値 [範囲] (評価例数)、2例の場合は個別の値

a) 歩行補助具なしで立ち止まらずに40 m以上歩行できる場合のみ評価することとした。

主要解析期間及び継続投与期間（投与97週時まで）における主な有効性評価項目の結果は、表39のとおりであった。

表 39 ベースラインから各測定時点までの主な有効性評価項目の結果 (ACT14132 試験 (主要解析期間及び継続投与期間) : mITT)

項目	測定時点	第 1 期 (臨床的悪化を示す患者)	
		本剤 20 mg/kg 群 (6 例)	本剤 40 mg/kg 群 (5 例)
GMFM-88 総%スコア	ベースライン	56.25 [0.8, 86.2] (6 例)	86.63 [19.1, 96.3] (5 例)
	投与 25 週時の変化量	1.68 [-7.7, 19.4] (6 例)	0.83 [-0.8, 12.8] (5 例)
	投与 49 週時の変化量	1.20 [-7.2, 30.5] (6 例)	3.54 [-1.4, 22.1] (4 例)
	投与 73 週時の変化量	-1.07 [-6.8, 35.3] (6 例)	-2.6, 3.4 (2 例)
	投与 97 週時の変化量	0.00 [-2.1, 6.0] (3 例)	-
QMFT 総スコア	ベースライン	25.00 [1.0, 41.0] (6 例)	38.00 [10.0, 52.0] (5 例)
	投与 25 週時の変化量	-0.50 [-7.0, 6.0] (6 例)	2.00 [-2.0, 10.0] (5 例)
	投与 49 週時の変化量	1.00 [-8.0, 7.0] (6 例)	6.50 [-6.0, 12.0] (4 例)
	投与 73 週時の変化量	-1.00 [-12.0, 8.0] (6 例)	-1.0, 10.0 (2 例)
	投与 97 週時の変化量	0.00 [-2.0, 3.0] (3 例)	-
Pompe-PEDI 機能的スキル尺度の 移動ドメイン	ベースライン	49.83 [0.0, 61.8] (6 例)	57.93 [35.1, 78.1] (5 例)
	投与 25 週時の変化量	1.97 [-2.1, 25.9] (6 例)	0.00 [0.0, 9.3] (5 例)
	投与 49 週時の変化量	2.60 [-1.8, 22.2] (6 例)	1.74 [0.7, 6.5] (4 例)
	投与 73 週時の変化量	2.49 [-4.2, 26.7] (6 例)	1.1, 6.9 (2 例)
	投与 97 週時の変化量	6.31 [-1.7, 27.5] (3 例)	-
左室心筋重量係数 (g/m <sup>2</sup> )	ベースライン	55.31 [52.5, 77.1] (6 例)	64.53 [64.3, 108.5] (3 例)
	投与 25 週時の変化量	3.01 [-29.1, 26.3] (5 例)	-19.2, 0.4 (2 例)
	投与 49 週時の変化量	12.25 [-5.2, 19.4] (5 例)	-12.81 [-30.4, 57.5] (3 例)
	投与 73 週時の変化量	3.98 [-14.1, 14.8] (6 例)	-3.12 (1 例)
	投与 97 週時の変化量	-4.48 [-4.7, 12.9] (3 例)	-
LVM の Z スコア	ベースライン	-1.30 [-2.0, 0.9] (6 例)	-0.60 [-1.8, 2.8] (3 例)
	投与 25 週時の変化量	0.20 [-3.2, 1.9] (5 例)	-1.1, -0.1 (2 例)
	投与 49 週時の変化量	0.60 [-0.8, 1.4] (5 例)	-1.30 [-1.9, 3.1] (3 例)
	投与 73 週時の変化量	0.20 [-1.3, 1.1] (6 例)	-0.50 (1 例)
	投与 97 週時の変化量	-0.60 [-0.7, 0.9] (3 例)	-
6MWT <sup>a)</sup> (m)	ベースライン	50.87 [19.2, 60.3] (4 例)	63.72 [55.5, 71.1] (3 例)
	投与 25 週時の変化量	-4.47 [-18.5, 2.9] (3 例)	5.09 [3.5, 8.2] (3 例)
	投与 49 週時の変化量	-11.2, -2.9 (2 例)	6.82 [-7.2, 15.6] (3 例)
	投与 73 週時の変化量	-6.91 [-19.0, -6.0] (3 例)	11.43 (1 例)
	投与 97 週時の変化量	-6.08 (1 例)	-

中央値 [範囲] (例数)、第 2 期の患者については未集計

a) 表 38 の注釈 a) と同様

日本人被験者 2 例の被験者背景は表 40、主な有効性評価項目の推移 (投与 145 週まで) は表 41 のとおりであった。

表 40 被験者背景 (ACT14132 試験 : 日本人)

	被験者 1	被験者 2
性別	男	女
年齢 (歳)	■	1■
体重 (kg)	1■	2■
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	13.2	12.0
罹病期間 (年)	6.5	9.8

表 41 主な有効性評価項目の結果の推移 (ACT14132 試験 (主要解析期間及び継続投与期間): 日本人)

測定時点	GMFM-88 総%スコア	QMFT 総スコア	Pompe-PEDI 機能的スキル尺度 の移動ドメイン	左室心筋 重量係数 (g/m <sup>2</sup> )	LVM の Z スコア	IPFD left non-flash (mm)	MRD-1 left (mm)	6MWT (m)
被験者 1 (第 1 期、本剤 20 mg/kg 群)								
ベースライン	57.56	19	49.83	52.451	-1.4	5.5	0	105.84 <sup>a)</sup>
投与 25 週時の変化量	2.96	-2	0.3	7.635	0.6	0	1	-
投与 49 週時の変化量	2.39	2	-0.3	12.829	1	0	1	-
投与 73 週時の変化量	-2.14	-2	-2.97	14.783	1.1	1.5	0.5	-
投与 97 週時の変化量	-2.99	-1	-2.97	12.585	0.9	-	-	-
投与 121 週時の変化量	-0.69	-2	0	2.045	0	-	-	-
投与 145 週時の変化量	-1.18	1	-0.57	7.215	0.4	-	-	-
被験者 2 (第 1 期、本剤 40 mg/kg 群)								
ベースライン	96.29	52	78.14	64.266	-0.6	6	2.5	452
投与 25 週時の変化量	0.83	2	0	0.417	-0.1	1.5	-1.5	59
投与 49 週時の変化量	1.46	5	1.98	-12.811	-1.3	0.5	-1.5	113
投与 73 週時の変化量	3.43	10	6.93	-3.117	-0.5	1.5	0	89
投与 97 週時の変化量	2.36	12	5.64	-7.902	-1.1	1.5	-1.5	78
投与 121 週時の変化量	2.64	8	2.76	-	-	2	-0.5	59
投与 145 週時の変化量	3.2	10	4.56	-	-	-	-	96

-: 未測定

a) 歩行補助具を使用している症例であり、歩行の安定を目的とした歩行補助具を用いてベースライン時のみに測定された。

安全性について、主要解析期間にいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 42 のとおりであった。また、日本人投与例 2 例のうち、本剤 40 mg/kg 群で皮膚擦過傷/靱帯捻挫/節足動物刺傷/サンバーン/関節痛/筋骨格痛/紅斑/注射部位腫脹/腹痛/熱傷/挫傷/口腔咽頭痛の有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 42 2 例以上に認められた有害事象 (ACT14132 試験 (主要解析期間): 安全性解析対象集団)

事象名	第1期				第2期			
	本剤20 mg/kg群 (6例)		本剤40 mg/kg群 (5例)		本剤40 mg/kg群 (5例)		ALGLU群 (6例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	83.3 (5)	0 (0)	100 (5)	40.0 (2)	100 (5)	20.0 (1)	83.3 (5)	16.7 (1)
発疹	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	20.0 (1)	40.0 (2)	20.0 (1)	16.7 (1)	20.0 (1)
発熱	33.3 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
咳嗽	16.7 (1)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	50.0 (3)	0 (0)
上気道感染	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
頭痛	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼刺激	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
医療機器閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼瞼下垂	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
転倒	33.3 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
ウイルス感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、第 1 期の本剤 20 mg/kg 群で 1 例 (ウイルス性気道感染)、本剤 40 mg/kg 群で 3 例 (眼瞼下垂 2 例、呼吸窮迫/発熱 1 例)、第 2 期の ALGLU 群で 2 例 (肺炎/肺硬化/尿路感染、シュードモナス菌性肺感染/関節脱臼) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

主要解析期間及び継続投与期間において、いずれかの集団で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 43 のとおりであった。日本人投与例 2 例のいずれも有害事象 (本剤 20 mg/kg 開始例: 齲歯/筋肉痛/失神寸前の状態/リンパ節痛/円形脱毛症、本剤 40 mg/kg 開始例: 皮膚擦過傷/靱帯捻

挫/節足動物刺傷/サンバーン/関節痛/筋骨格痛/紅斑/注射部位腫脹/腹痛/熱傷/挫傷/口腔咽頭痛/嘔吐/背部痛/頭痛/足変形/鼻出血) が発現したが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 43 2 例以上に認められた有害事象 (ACT14132 試験 (主要解析期間及び継続投与期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤20 mg/kg開始例 <sup>a)</sup> (6例)		本剤40 mg/kg開始例 <sup>b)</sup> (13例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (6)	16.7 (1)	100 (13)	38.5 (5)
発疹	16.7 (1)	16.7 (1)	38.5 (5)	23.1 (3)
嘔吐	16.7 (1)	0 (0)	30.8 (4)	0 (0)
発熱	33.3 (2)	0 (0)	30.8 (4)	0 (0)
上気道感染	33.3 (2)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
転倒	33.3 (2)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
咳嗽	16.7 (1)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
腹痛	16.7 (1)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
下痢	16.7 (1)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
頻呼吸	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)
鼻出血	16.7 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
四肢痛	16.7 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
眼刺激	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
眼瞼下垂	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
医療機器閉塞	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
肺炎	50.0 (3)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
中耳炎	33.3 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
尿路感染	33.3 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
気管支炎	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.0

a) コホート 1 に組み入れられた被験者における主要解析期間及び継続投与期間の結果

b) コホート 2 及びコホート 3 の本剤群に組み入れられた被験者における主要解析期間及び継続投与期間の結果並びにコホート 3 の ALGLU 群に組み入れられた被験者のうち、継続投与期間に本剤が投与された 3 例における継続投与期間の結果

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 20 mg/kg 開始例で 4 例 (インフルエンザ/肺炎/鼓膜穿孔、肺炎、ウイルス性気道感染/アデノイド肥大/扁桃肥大/中耳炎/医療機器機能不良/心房血栓症、処置後出血)、本剤 40 mg/kg 開始例で 4 例 (斜視/肺炎、眼瞼下垂、呼吸窮迫/発熱/胃腸炎、関節脱臼/シュードモナス性肺感染/大腿骨骨折) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 LOPD 患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。LOPD は横隔膜及びその他の呼吸補助筋の衰弱による呼吸機能の進行性障害を呈し、LOPD 患者の主な死因は呼吸不全である (Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 34, J Neurol 2005; 252: 875-84 等)。LOPD 患者における呼吸機能について、努力肺活量を性別、人種、年齢及び身長から算出された予測値に対する比率 (%FVC) で評価した場合、未治療患者では 12 カ月間で平均 2.3%、4 年間で平均 6.2%減少することが報告されている (J Neurol 2017; 264: 621-30)。ALGLU 未治療の LOPD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (EFC14028 試験) を実施した結果、主要評価項目としたベースラインから投与 49 週までの %FVC の変化量 (最小二乗平均 ± 標準誤差) は、本剤群で  $2.89 \pm 0.88\%$ 、ALGLU 群で  $0.46 \pm 0.93\%$ 、その群間差 (最小二乗平均 [95%信頼区間]) は  $2.43 [-0.13, 4.99] \%$  であり、両側 95%信頼区間の下限値が事前に規定された非劣性の基準である  $-1.1\%$  を上回ったことから、ALGLU 群に対する本剤群の非劣性が示された (表 30)。死亡率が呼吸機能に依存する進行性拘束性肺

疾患である特発性肺線維症の患者 1156 例で報告された臨床的に意味のある最小変化量 2%～6% (Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 160) を参考とすると、本剤群で認められた%FVC のベースラインからの変化量は臨床的に意味のある改善と考えられた。継続投与期間においても、本剤の投与が継続された集団では%FVC の改善は維持され、投与 49 週以降に ALGLU から本剤に切り替えた集団では、本剤への切替え後に%FVC の改善が認められた (表 32)。

また、LOPD 患者では骨格筋の筋力低下が進行することで、徐々に運動機能の低下及び日常生活への支障をきたし、最終的に歩行に際しては歩行補助具の使用が必要とされる。EFC14028 試験においては運動機能に関する評価項目として 6MWT が設定され、ベースラインから投与 49 週までの 6MWT の変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群で 37.86±52.81 m、ALGLU 群で-1.73±85.16 m であり、ALGLU 群と比較して本剤群で改善が認められた (表 31)。前述の特発性肺線維症患者を対象とした大規模試験では 6MWT の臨床的に意味のある最小変化量は 24 m～54 m と考えられ (Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 160)、本試験で認められた変化量及び群間差は臨床的に意味のある差と考えられる。また、他の運動機能に関する評価項目について、下肢 HHD 複合スコア及び QMFT 総スコアのベースラインから投与 49 週までの変化量は、ALGLU 群と比較して本剤群で改善が認められた (表 31)。継続投与期間においても、本剤の投与が継続された集団では 6MWT、下肢 HHD 複合スコア及び QMFT 総スコアの改善は維持され、投与 49 週以降に ALGLU から本剤に切り替えた集団では、6MWT は投与 61 週及び 73 週の時点ではベースラインと同程度であったが、97 週以降は改善傾向を示し、下肢 HHD 複合スコア及び QMFT 総スコアについては切替え後に改善傾向が認められた (表 32)。

全集団と日本人における有効性の比較について、EFC14028 試験における全集団と日本人被験者 1 例の被験者背景は表 44 のとおりであった。

表 44 EFC14028 試験における全集団と日本人被験者の被験者背景 (mITT)

		本剤群 (51 例)	ALGLU 群 (49 例)	日本人 (1 例、本剤群)
性別	男性	52.9% (27 例)	51.0% (25 例)	男性
	女性	47.1% (24 例)	49.0% (24 例)	
年齢 (歳)		46.0±14.5	50.3±13.7	6
体重 (kg)		77.8±22.1	79.3±18.2	8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		26.39±6.79	26.69±5.42	30.4
罹病期間 (カ月)		15.60±32.06	26.52±59.86	3.6

平均値±標準偏差、性別は割合、日本人は個別値

主要評価項目である投与 49 週時までの%FVC の変化量について、日本人被験者では 0.432% (表 34) であり、全集団 (最小二乗平均 [95%信頼区間] は 2.89 [1.13, 4.65] %) と比較して小さい傾向が認められたが、投与 37 週時では 3.64%、投与 73 週時では 7.67%の改善を認め、評価時点間で変動が認められた。なお、当該被験者はスクリーニング来院の約 4 カ月前に肺炎及び気管切開術の既往歴があり、呼吸機能に重大な障害を呈している症例 (ベースライン時の%FVC、%MIP 及び%MEP はそれぞれ 48.04%、28.40%及び 54.23%) であった。副次評価項目である投与 49 週時までの 6MWT の変化量は、日本人被験者では全集団と同様に改善が認められ、QMFT 総スコアについても改善が認められている (表 31)。地域間で本疾患の病態生理や酵素補充療法に対する反応性に意味のある差があるとする報告はなされておらず (Aging 2020; 12: 15856-74、Hum Mutat 2021; 42: 119-34)、また、ALGLU による酵素補充療法の有効性は、日本人ボンペ病患者においても確認されている。以上を踏まえると、日本人患者及び外国人患者で本剤の有効性が異なる可能性は認められていないものと判断した。

機構は、以下のように考える。ALGLU 未治療の LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験について、呼吸機能に関する評価項目である%FVCを主要評価項目とすることは理解可能であり、ベースラインから投与 49 週までの%FVC の変化量について ALGLU 群に対する本剤群の非劣性が示されている。また、当該評価項目に加え、6MWT 等の運動機能に関する評価項目についても ALGLU 群に比較して有効性が大きい傾向が示されており、継続投与期間において ALGLU から本剤に切り替えた集団においても切替え後に呼吸機能及び運動機能の改善傾向が認められている。以上より、ALGLU 未治療例及び ALGLU からの切替え例のいずれについても、本剤の有効性は期待できるものと判断した。ただし、EFC14028 試験に組み入れられた日本人症例数は限られることから、製造販売後において引き続き有効性に関する情報収集することが適切と考える。

### 7.R.1.2 IOPD 患者における有効性

申請者は、以下のように説明している。IOPD患者は生後数カ月以内に発症し、重度の心筋症及び呼吸不全を特徴とし、未治療の場合は生後1年以内に死に至る（Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 65）。ALGLUで臨床的悪化（第1期）又は不十分な臨床反応（第2期）を示したIOPD患者を対象とした国際共同第II相試験（ACT14132試験）において、心機能について、LVMのZスコアがベースラインで異常値（2を超える）であった被験者1例（第1期、本剤40 mg/kg群）では、投与25週までに正常範囲内に改善した。その他の心エコー検査が可能であったすべての被験者は、LVMのZスコアがベースラインで正常であり、投与25週まで安定して推移した。呼吸機能については、呼吸機能検査が正確に実施できない被験者及び侵襲的呼吸補助具を使用している被験者に対しては呼吸機能検査は実施せず、確実に呼吸機能検査が実施可能な被験者に対して%FVCを評価した結果、当該評価が可能であった被験者は少数（投与25週時に評価可能であった症例はコホート1で2例、コホート2で2例、コホート3の本剤群で2例及びALGLU群で1例）であり、第1期及び第2期のいずれの集団においても一定の傾向は認められなかった。運動機能については、GMFM-88の総%スコア及びQMFTの総スコアから評価した。GMFM-88の総%スコアはベースラインから投与25週までに第1期及び第2期のいずれの集団でも改善傾向を示したが、ALGLUで不十分な臨床反応を示した患者（第2期）においては、ALGLU群に比較して本剤群でベースラインからの変化量は小さかった（表38）。QMFTの総スコアは、ALGLUで臨床的悪化を示した患者（第1期）においては、本剤20 mg/kg群ではベースラインから投与25週までにわずかに悪化し、本剤40 mg/kg群では改善傾向を示した。ALGLUで不十分な臨床反応を示した患者（第2期）においては、本剤40 mg/kg群及びALGLU群のいずれでも改善傾向を示した。第2期においてALGLU群に比較して本剤群でGMFM-88の総%スコア改善の程度が小さかった要因としては、ALGLU群では組み入れられた被験者がより低年齢であったこと、眼瞼下垂の新規発症に基づいて組み入れられた被験者が多く、運動機能について不十分な臨床反応を示していた被験者の割合が低かったことが考えられた。Pompe-PEDIの機能的スキル尺度の移動ドメインの換算点は、いずれのコホートでも概ねベースラインから投与25週までに個々の患者で増加傾向を示し、習得された移動に関する機能的スキルの数が増加したことが示唆された。6MWTについては被験者が歩行補助具なしで立ち止まらずに40m以上歩行できる場合のみ評価することとし、患者間の変動が大きかったものの、第1期及び第2期の本剤40 mg/kg群で第1期の本剤20 mg/kg群又は第2期のALGLU群と比較して数値上大きな改善を認めた。眼瞼挙筋機能に関する評価項目（IPFD、MRD-1）では、第1期の本剤20 mg/kg群及び第2期のALGLU群では不変又は低下した一方、第1期及び第2期の本剤40 mg/kg群で改善傾向が認められた。継続投与期間については、データカットオフ時点では第1期に組み入れられた被験者の結果が得られ、当該患者集団においてはGMFM-88総%スコア、QMFTの総スコア等について維持される傾向が認められた。

全集団と日本人における有効性の比較について、ACT14132 試験における全集団と日本人被験者 2 例の被験者背景は表 45 のとおりであった。有効性の結果は表 41 のとおりであり、40 mg/kg 群に組み入れられた 1 例では、GMFM-88 の総%スコア、QMFT の総スコア、6MWT 等について改善が認められた。

表 45 被験者背景 (ACT14132 試験：全集団及び日本人部分集団)

被験者背景		第 1 期 (ALGLU を投与しても臨床的悪化を示す患者)			
		コホート 1 (本剤 20 mg/kg) (6 例)		コホート 2 (本剤 40 mg/kg) (5 例)	
		全集団	日本人 (1 例)	全集団	日本人 (1 例)
性別	男性	83.3% (5)	男性	60.0% (3)	女性
	女性	16.7% (1)		40.0% (2)	
年齢 (歳)		8.2 [2, 11]	■	9.8 [1, 12]	1 ■
体重 (kg)		24.5 [13, 50]	1 ■	23.4 [10, 64]	2 ■
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		17.02 [13.0, 22.8]	13.2	16.52 [12.0, 26.9]	12.0
診断時月齢 (カ月)		1.10 [0.3, 5.5]	1.6	4.47 [0.3, 8.7]	7.2
初発症状発現月齢 (カ月)		0.34 [0.0, 4.4]	0.0	4.40 [0.1, 6.5]	6.5
ALGLU 開始月齢 (カ月)		2.41 [0.4, 5.7]	1.7	4.63 [0.5, 10.4]	10.4
罹病期間 (年)		7.92 [2.1, 10.8]	6.5	9.44 [0.7, 11.9]	9.8

中央値 [範囲]、性別は割合% (被験者数)、日本人被験者は個別値

機構は、以下のように考える。IOPD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (ACT14132 試験) の結果、症例数が限られることから検討には限界があるものの、ALGLU により臨床的悪化を示す患者においては本剤 40 mg/kg の投与により運動機能に関する評価項目について改善する傾向が認められている。ALGLU では不十分な臨床反応を示す患者においても、本剤 40 mg/kg 投与時に運動機能に関する評価項目について改善する傾向が認められ、6MWT、眼瞼挙筋機能に関する評価項目 (IPFD、MRD-1) 等については ALGLU 群と比較して有効性が大きい傾向が認められている。GMFM-88 総%スコアの変化量は ALGLU 群に比較して小さかったことについては、申請者の考察のとおり ALGLU 群では、組み入れられた被験者の年齢が本剤群よりも低く、運動機能について不十分な臨床反応を示す被験者の割合が少なかったこと等が影響した可能性がある。心機能について、LVM の Z スコアは本剤群で正常化又は正常域で安定していた。また、継続投与期間においても、運動機能に関する評価項目等について有効性が減弱する傾向は認められていない。以上の結果を踏まえると、ALGLU を投与しても臨床的悪化又は効果不十分を示す IOPD 患者に対して本剤の有効性は期待できると判断して差し支えないが、IOPD 患者の検討例数は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。未治療の LOPD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (EFC14028 試験) 及び ALGLU により臨床的悪化又は効果不十分の IOPD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (ACT14132 試験) における有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、各試験の主要解析期間において本剤群で ALGLU 群と比較して発現割合が高い傾向は認められなかった。大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重症度別の有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。ACT14132 試験において、本剤 20 mg/kg 投与と比較して本剤 40 mg/kg 投与で有害事象の発現割合に大きな違いは認められず、重篤な有害事象についてはコホート間で発現割合にばらつきが認められたものの、重度の事象及び重篤な副作用は認められなかった。また、ACT14132 試験では安全性の理由で減量を必要とした患者は認められず、20 mg/kg 投与で臨床反応が不十分であったために継続投与期間に 20 mg/kg から 40 mg/kg 投与に増量した 2 例において、増量後に有害事象の発現件数が大きく増加する傾向は認められなかった。なお、日本人被験者 (EFC14028 試験 1 例、ACT14132 試験 2 例) において発現した有害

事象はいずれも軽度であり、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 46 EFC14028 試験及び ACT14132 試験における有害事象の発現状況（主要解析期間：安全性解析対象集団）

事象名	EFC14028 試験		ACT14132 試験				
	本剤群 (51 例)	ALGLU 群 (49 例)	第 1 期 (ALGLU に対して臨床的悪化)		第 2 期 (コホート 3) (ALGLU に対して効果不十分)		
			コホート 1 (本剤 20 mg/kg) (6 例)	コホート 2 (本剤 40 mg/kg) (5 例)	本剤 40 mg/kg 群 (5 例)	ALGLU 群 (6 例)	
すべての有害事象	86.3 (44)	91.8 (45)	83.3 (5)	100 (5)	100 (5)	83.3 (5)	
すべての副作用	45.1 (23)	49.0 (24)	0 (0)	40.0 (2)	20.0 (1)	16.7 (1)	
重篤な有害事象	15.7 (8)	24.5 (12)	16.7 (1)	60.0 (3)	0 (0)	33.3 (2)	
死亡	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	8.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
重症度	軽度	29.4 (15)	22.4 (11)	33.3 (2)	40.0 (2)	40.0 (2)	33.3 (2)
	中等度	45.1 (23)	55.1 (27)	50.0 (3)	20.0 (1)	60.0 (3)	33.3 (2)
	重度	11.8 (6)	14.3 (7)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)	16.7 (1)

発現割合% (発現例数)

EFC14028 試験、ACT14132 試験、未治療及び ALGLU 既治療の LOPD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験 (TDR12857 試験)、TDR12857 試験の継続投与試験 (LTS13769 試験) において本剤を投与された全被験者での併合解析 (141 例) における有害事象の発現状況は、表 47 のとおりであった。小児及び成人別、並びに未治療及び既治療例別の有害事象の発現状況について、重篤な有害事象は小児集団で成人集団に比較して発現割合が高かったが、小児集団で発現したいずれの事象も本剤との因果関係は否定された。その他、患者集団によって有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。当該併合解析における個別の有害事象及び副作用の発現状況は表 48 のとおりであり、認められた事象は ALGLU 投与時に認められる事象と同様であった (表 35、表 42)。

表 47 本剤を投与された被験者における有害事象の概要  
(主要解析期間及び継続投与期間：安全性解析対象集団、データカットオフ日：2020 年 7 月 17 日)

事象名	未治療 (61 例)	既治療 (80 例) <sup>a)</sup>	成人 (118 例)	小児 (23 例) <sup>a)</sup>	本剤が投与された全被験者 (141 例) <sup>a)</sup>	
すべての有害事象	96.7 (59)	95.0 (76)	94.9 (112)	100 (23)	95.7 (135)	
すべての副作用	52.5 (32)	47.5 (38)	52.5 (62)	34.8 (8)	49.6 (70)	
重篤な有害事象	34.4 (21)	26.3 (21)	27.1 (32)	43.5 (10)	29.8 (42)	
死亡	0 (0)	1.3 (1)	0.8 (1)	0 (0)	0.7 (1)	
投与中止に至った有害事象	6.6 (4)	1.3 (1)	4.2 (5)	0 (0)	3.5 (5)	
重症度	軽度	93.4 (57)	87.5 (70)	89.0 (105)	95.7 (22)	90.1 (127)
	中等度	78.7 (48)	66.3 (53)	72.0 (85)	69.6 (16)	71.6 (101)
	重度	24.6 (15)	23.8 (19)	23.7 (28)	26.1 (6)	24.1 (34)
IAR	34.4 (21)	33.8 (27)	34.7 (41)	30.4 (7)	34.0 (48)	
本剤投与で誘発 <sup>b)</sup>	94.9 (56)	50.0 (16)	87.7 (64)	44.4 (8)	79.1 (72)	
本剤投与で増強 <sup>c)</sup>	100 (2)	50.0 (23)	55.6 (25)	0 (0)	52.1 (25)	
抗本薬抗体発現 <sup>d)</sup>	95.1 (58)	50.0 (39)	75.4 (89)	38.1 (8)	69.8 (97)	

発現割合% (発現例数)

a) 抗本薬抗体に関する評価では、免疫寛容導入療法を受けた CRIM 陰性の小児被験者 2 例は除外された

b) 誘発：本剤投与下で新たに抗本薬抗体陽性と判定されたことを示す。発現割合 = (本剤投与で誘発された症例数/ベースラインで抗本薬抗体陰性であった症例数) × 100

c) 増強：ベースライン時点で抗本薬抗体が陽性であり、本剤投与下で抗本薬抗体の抗体価が 4 倍以上に上昇が認められたことを示す。発現割合 = (本剤投与で増強された症例数/ベースラインで抗本薬抗体陽性であった症例数) × 100

d) 発現割合 = (本剤投与下で誘発又は増強が認められた症例数/評価可能な症例数) × 100

表 48 本剤が投与された全被験者の 10%以上に認められた有害事象  
(主要解析期間及び継続投与期間：安全性解析対象集団、データカットオフ日：2020年7月17日)

事象名	未治療 (61 例)		既治療 (80 例)		成人 (118 例)		小児 (23 例)		本剤が投与された全被験者 (141 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	96.7 (59)	52.5 (32)	95.0 (76)	47.5 (38)	94.9 (112)	52.5 (62)	100 (23)	34.8 (8)	95.7 (135)	49.6 (70)
頭痛	32.8 (20)	8.2 (5)	28.8 (23)	7.5 (6)	31.4 (37)	8.5 (10)	26.1 (6)	4.3 (1)	30.5 (43)	7.8 (11)
上咽頭炎	36.1 (22)	0 (0)	26.3 (21)	0 (0)	34.7 (41)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	30.5 (43)	0 (0)
下痢	27.9 (17)	3.3 (2)	23.8 (19)	1.3 (1)	26.3 (31)	2.5 (3)	21.7 (5)	0 (0)	25.5 (36)	2.1 (3)
背部痛	32.8 (20)	0 (0)	18.8 (15)	1.3 (1)	26.3 (31)	0 (0)	17.4 (4)	4.3 (1)	24.8 (35)	0.7 (1)
転倒	21.3 (13)	0 (0)	23.8 (19)	0 (0)	22.0 (26)	0 (0)	26.1 (6)	0 (0)	22.7 (32)	0 (0)
悪心	29.5 (18)	11.5 (7)	15.0 (12)	5.0 (4)	22.9 (27)	8.5 (10)	13.0 (3)	4.3 (1)	21.3 (30)	7.8 (11)
関節痛	26.2 (16)	0 (0)	17.5 (14)	0 (0)	23.7 (28)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	21.3 (30)	0 (0)
発疹	14.8 (9)	4.9 (3)	22.5 (18)	11.3 (9)	16.1 (19)	6.8 (8)	34.8 (8)	17.4 (4)	19.1 (27)	8.5 (12)
四肢痛	23.0 (14)	1.6 (1)	16.3 (13)	2.5 (2)	19.5 (23)	1.7 (2)	17.4 (4)	4.3 (1)	19.1 (27)	2.1 (3)
上気道感染	14.8 (9)	0 (0)	22.5 (18)	0 (0)	16.1 (19)	0 (0)	34.8 (8)	0 (0)	19.1 (27)	0 (0)
インフルエンザ	26.2 (16)	0 (0)	10.0 (8)	0 (0)	17.8 (21)	0 (0)	13.0 (3)	0 (0)	17.0 (24)	0 (0)
疲労	21.3 (13)	8.2 (5)	12.5 (10)	6.3 (5)	17.8 (21)	7.6 (9)	8.7 (2)	4.3 (1)	16.3 (23)	7.1 (10)
発熱	18.0 (11)	1.6 (1)	15.0 (12)	0 (0)	13.6 (16)	0.8 (1)	30.4 (7)	0 (0)	16.3 (23)	0.7 (1)
筋肉痛	19.7 (12)	3.3 (2)	12.5 (10)	2.5 (2)	17.8 (21)	3.4 (4)	4.3 (1)	0 (0)	15.6 (22)	2.8 (4)
嘔吐	14.8 (9)	1.6 (1)	16.3 (13)	2.5 (2)	13.6 (16)	1.7 (2)	26.1 (6)	4.3 (1)	15.6 (22)	2.1 (3)
筋痙縮	21.3 (13)	4.9 (3)	10.0 (8)	1.3 (1)	17.8 (21)	3.4 (4)	0 (0)	0 (0)	14.9 (21)	2.8 (4)
筋骨格痛	11.5 (7)	0 (0)	16.3 (13)	0 (0)	15.3 (18)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	14.2 (20)	0 (0)
そう痒症	13.1 (8)	13.1 (8)	13.8 (11)	10.0 (8)	16.1 (19)	13.6 (16)	0 (0)	0 (0)	13.5 (19)	11.3 (16)
浮動性めまい	19.7 (12)	3.3 (2)	7.5 (6)	2.5 (2)	15.3 (18)	3.4 (4)	0 (0)	0 (0)	12.8 (18)	2.8 (4)
挫傷	18.0 (11)	1.6 (1)	8.8 (7)	0 (0)	13.6 (16)	0.8 (1)	8.7 (2)	0 (0)	12.8 (18)	0.7 (1)
尿路感染	18.0 (11)	0 (0)	8.8 (7)	0 (0)	12.7 (15)	0 (0)	13.0 (3)	0 (0)	12.8 (18)	0 (0)
腹痛	13.1 (8)	0 (0)	11.3 (9)	0 (0)	10.2 (12)	0 (0)	21.7 (5)	0 (0)	12.1 (17)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

本剤投与例において死亡例は1例(膵腺癌)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。なお、LTS13769試験の1例が本剤20 mg/kg投与終了後に急性呼吸不全で死亡したが、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は29.8% (42/141例) に認められ、そのうち8例(悪寒/発熱、呼吸窮迫/胸部不快感、悪心、呼吸困難、頭痛/皮膚変色/悪寒/血圧上昇/体温上昇/心拍数増加/酸素飽和度低下、蕁麻疹、呼吸窮迫/舌浮腫、掻痒症)が副作用と判断され、処置が必要とされた症例もあったが、全ての事象は発現が認められた同日中に軽快した。投与中止に至った有害事象は5例(妊娠2例、眼充血/紅斑、急性心筋梗塞、呼吸窮迫/胸部不快感/悪心/咳嗽/潮紅、各1例)であり、そのうち2例(眼充血/紅斑、呼吸窮迫/胸部不快感)は副作用と判断された。ACT14132試験における本剤の用量別での有害事象の発現割合は、本剤20 mg/kgを投与された被験者及び40 mg/kgを投与された被験者で同程度であった(表46)。重篤な有害事象及び重症度が重度の有害事象については、第1期の本剤40 mg/kg群及び第2期の本剤40 mg/kg群で発現割合が異なり、用量間で一定の傾向は認められなかった(表46)。

長期投与時の安全性について、EFC14028試験、ACT14132試験、TDR12857試験及びLTS13769試験の本剤投与例での併合解析における発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況は、表49のとおりであった。36カ月以上投与した患者で報告された重度及び重篤な有害事象は、多くが併発疾患又は基礎疾患に関連した事象であり、いずれも本剤投与に関連した事象ではないと判断された。その他、投与期間が長期になるにつれて大きく発現割合が変わるような傾向は認められなかった。

表 49 本剤が投与された全被験者の発現時期別の有害事象の発現状況  
(主要解析期間及び継続投与期間：安全性解析対象集団、データカットオフ日：2020年7月17日)

発現時期	全被験者 (141例)	0～6カ月 (141例)	6～12カ月 (139例)	12～18カ月 (135例)	18～24カ月 (107例)	24～30カ月 (80例)	30～36カ月 (58例)	36カ月～ (36例)	
すべての有害事象	95.7 (135)	52.5 (74)	66.2 (92)	80.7 (109)	69.2 (74)	76.3 (61)	69.0 (40)	77.8 (28)	
すべての副作用	49.6 (70)	22.0 (31)	15.1 (21)	25.2 (34)	12.1 (13)	12.5 (10)	3.4 (2)	11.1 (4)	
重篤な有害事象	29.8 (42)	7.1 (10)	10.8 (15)	11.1 (15)	9.3 (10)	3.8 (3)	5.2 (3)	22.2 (8)	
投与中止に至った有害事象	3.5 (5)	1.4 (2)	0 (0)	1.5 (2)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
重症度	軽度	90.1 (127)	51.1 (72)	59.0 (82)	65.9 (89)	56.1 (60)	67.5 (54)	55.2 (32)	69.4 (25)
	中等度	71.6 (101)	24.8 (35)	33.8 (47)	44.4 (60)	34.6 (37)	33.8 (27)	32.8 (19)	61.1 (22)
	重度	24.1 (34)	5.7 (8)	7.9 (11)	8.9 (12)	7.5 (8)	2.5 (2)	6.9 (4)	22.2 (8)
IAR <sup>a)</sup>	34.0 (48)	12.1 (17)	8.6 (12)	20.0 (27)	9.3 (10)	10.0 (8)	3.4 (2)	2.8 (1)	

発現割合% (発現例数)

a) 静脈内投与の最中又は静脈内投与後の観察期間 (2時間) 中に発現した有害事象のうち、治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」とみなされた事象。ただし、治験責任医師の判断に基づき、静脈内投与後の観察期間が終了した事象も含めることができる。

以上より、臨床試験において認められた有害事象は ALGLU の投与により認められる事象と類似しており、本剤の安全性プロファイルは、ALGLU と大きく異なるものではないと考える。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、後述する事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、LOPD 患者に本剤 20 mg/kg を隔週投与、及び IOPD 患者に本剤 40 mg/kg を隔週投与した際の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。個別の事象については、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 項においてさらに検討した。

### 7.R.2.1 IAR (アナフィラキシーを含む)

申請者は、以下のように説明している。IAR<sup>26)</sup>の発現割合は、EFC14028 試験の主要評価期間において、本剤群で 25.5% (13/51 例)、ALGLU 群で 32.7% (16/49 例) であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。ACT14132 試験の主要評価期間においては、第 1 期では本剤 20 mg/kg 群で 0/6 例、40 mg/kg 群では 2/5 例であり、本剤 40 mg/kg 群で高かったが、発現した被験者数は少数であり、用量間での明確な関連性までは認められていないものとする。また、ACT14132 試験の第 2 期において、本剤群で 20.0% (1/5 例)、ALGLU 群で 16.7% (1/6 例) であり、群間で大きな違いは認められなかった。

EFC14028 試験、ACT14132 試験、TDR12857 試験及び LTS13769 試験の本剤投与例での併合解析において、IAR の発現割合は 34.0% (48/141 例) であり、小児及び成人別、並びに未治療及び既治療例別の患者集団間で類似していた (表 47)。発現割合の高かった IAR は、そう痒症 11.3% (16/141 例)、発疹 7.8% (11/141 例)、蕁麻疹 7.1% (10/141 例)、頭痛、悪心各 6.4% (9/141 例)、悪寒、紅斑各 5.7% (8/141 例) であった。投与中止に至った IAR は EFC14028 試験の 1 例 (眼充血/紅斑)、TDR12857 試験の 1 例 (浮動性めまい/潮紅/発疹/咳嗽/呼吸窮迫/悪心/胸部不快感) に、本剤の減量に至った IAR は EFC14028 試験の 2 例 (発疹、そう痒症/発疹) に認められたが、いずれも適切な処置等により回復した。

アナフィラキシー<sup>27)</sup>の発現割合は、EFC14028 試験の主要解析期間において、本剤群で 3.9% (2/51 例)、ALGLU 群で 4.1% (2/49 例) であり、重篤な事象は ALGLU 群の 1 例 (呼吸困難) であった。継続投与期間においては、4 例にアナフィラキシーが発現した。ACT14132 試験においては、アナフィラキシーは

<sup>26)</sup> 静脈内投与の最中又は静脈内投与後の観察期間 (2時間) 中に発現した有害事象のうち、治験薬と「関連あり」又は「関連があるかもしれない」とみなされた事象。ただし、治験責任医師の判断に基づき、静脈内投与後の観察期間が終了した事象も含めることができる。

<sup>27)</sup> MedDRA SMQ アナフィラキシー反応 (広域) 及びアナフィラキシー反応 (狭域) に該当する事象。

認められなかった。EFC14028 試験、ACT14132 試験、TDR12857 試験及び LTS13769 試験の本剤投与例での併合解析において、アナフィラキシーは 9 例に認められ、そのうち Sampson 分類 (J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7)、事象の重症度及び重篤性、並びに処置内容からアナフィラキシーと判断した症例は 3 例であった。当該 3 例について、TDR12857 試験の 1 例は、ALGLU 未治療例であり、本剤 5 mg/kg で投与中の 109 日目 (16 週) に呼吸窮迫、胸部不快感、潮紅、咳嗽、浮動性めまい及び悪心が発現した。本剤の投与中止及び処置により症状は改善したが、試験中止となった。当該症例はベースライン時に抗本薬抗体陰性で、本剤投与中に抗本薬抗体を発現し、中和抗体は陰性であった。LTS13769 試験の 1 例は、ALGLU 既治療例であり、本剤 20 mg/kg で投与中の 351 日目 (51 週) に紅斑、手掌紅斑、舌腫脹、口唇腫脹、呼吸音異常、心室性期外収縮が発現し、本剤の投与中断及び処置により回復した。その後、373 日目 (54 週) にも口唇腫脹、そう痒症、手掌紅斑、酸素飽和度低下、舌腫脹が発現し、本剤の投与中断及び処置により回復した。以降の本剤投与において同様の事象は認められなかった。当該症例はベースライン時に抗本薬抗体陽性で、本剤投与下にその抗体価は増強<sup>28)</sup>され、中和抗体は陰性であった。EFC14028 試験の 1 例は、ALGLU 未治療例であり、本剤 20 mg/kg で投与中の 665 日目 (95 週) に紅斑、舌浮腫、呼吸窮迫、悪心、嚥下障害、胸部不快感が発現し、本剤の投与中止及び処置により症状は改善した。当該症例はベースライン時に抗本薬抗体陽性で、本剤投与下にその抗体価は増強され、中和抗体は陰性であった。アナフィラキシーとは判定されなかったその他の 6 例については、いずれも非重篤であり、処置が必要とされた症例も存在したが、全て回復した。

以上、臨床試験において、本剤投与時に IAR 及びアナフィラキシーが認められたが、いずれも適切な処置等により管理可能であった。しかしながら、アナフィラキシーを含む IAR の発現については添付文書で注意喚起を行うとともに、引き続き製造販売後において情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。臨床試験において認められた IAR 及びアナフィラキシーについて、EFC14028 試験及び ACT14132 試験の結果、ALGLU 投与時と発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。実施した臨床試験で発現したいずれの IAR 及びアナフィラキシーについても処置等により管理可能であったことを踏まえ、当該リスクは許容可能と判断するが、本剤投与時には IAR 及びアナフィラキシーの発現に対して注意する必要があるとあり、添付文書において、当該事象に対する適切な注意喚起を行う必要があると考える。

### 7.R.2.2 抗体産生による影響

申請者は、以下のように説明している。EFC14028 試験では、ALGLU による治療歴がない患者を対象としており、本剤群 (51 例) でベースライン時に抗本薬抗体が陰性であったのは 49 例で、うち 47 例 (95.9%) が本剤投与中 (主要評価期間) に陽性となった。ベースライン時に抗本薬抗体陽性であった症例は 2 例であり、いずれも本剤投与中 (主要評価期間) にその抗体価は増強された。ALGLU 群 (48 例) ではベースライン時に抗 ALGLU 抗体が陰性であったのは 46 例で、うち 44 例 (95.7%) が投与中に陽性となった。ACT14132 試験では、ALGLU による治療歴がある患者を対象としており、抗本薬抗体について評価可能であった 20 例のうちベースライン時に抗本薬抗体が陰性であった被験者は 17 例であり、うち 7 例が本剤投与中 (主要評価期間) に陽性となった。ベースライン時に抗本薬抗体陽性であった症例は 3 例であり、本剤投与中 (主要評価期間) にその抗体価の増強は認められなかった。

28) ベースライン時点で抗本薬抗体が陽性で、投与中に抗体価が 4 倍以上上昇した場合を増強とした。

EFC14028 試験、ACT14132 試験、TDR12857 試験及び LTS13769 試験の本剤投与例での併合解析において、抗薬物抗体評価対象集団の 69.8% (97/139 例) に、抗本薬抗体の発現を認めた。当該併合解析における抗本薬抗体の有無別の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであり、被験者数が少ないことから解釈に限界はあるものの、抗本薬抗体陰性の被験者と陽性の被験者ですべての有害事象及び重篤な有害事象については、発現割合は大きくは変わらなかった。

表 50 抗本薬抗体の有無別の有害事象の発現状況 (EFC14028 試験、ACT14132 試験、TDR12857 試験及び LTS13769 試験の併合解析、抗本薬抗体評価対象集団、データカットオフ日：2020 年 7 月 17 日)

抗本薬抗体 (陽性/陰性)	未治療 (61 例)		既治療 (78 例)		成人 (118 例)		小児 (21 例)	
	陽性 (58 例)	陰性 (3 例)	陽性 (62 例)	陰性 (16 例)	陽性 (109 例)	陰性 (9 例)	陽性 (11 例)	陰性 (10 例)
すべての有害事象	96.6 (56)	100 (3)	93.5 (58)	100 (16)	94.5 (103)	100 (9)	100 (11)	100 (10)
すべての重篤な有害事象	34.5 (20)	33.3 (1)	21.0 (13)	43.8 (7)	27.5 (30)	22.2 (2)	27.3 (3)	60.0 (6)
IAR <sup>a)</sup>	34.5 (20)	33.3 (1)	37.1 (23)	25.0 (4)	36.7 (40)	11.1 (1)	27.3 (3)	40.0 (4)
アナフィラキシー	5.2 (3)	33.3 (1)	8.1 (5)	0 (0)	6.4 (7)	11.1 (1)	9.1 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、陽性：ベースライン以降、いずれかの時点で抗本薬抗体が陽性となった被験者、陰性：ベースライン以降、いずれの時点でも抗本薬抗体が認められなかった被験者

a) 表 49 の注釈 a) と同様

また、抗本薬抗体のピーク抗体価別に有効性評価項目 (%FVC、%MIP、%MEP、6MWT) について解析したところ、抗本薬抗体の影響は認められないものとする (表 51)。

表 51 ALGLU による治療歴のない被験者における抗本薬抗体のピーク抗体価別の有効性評価項目の結果 (ベースラインから投与 49 週<sup>a)</sup>までの変化量)

評価項目	陰性 (3 例)	ピーク抗体価 100-800 (14 例)	ピーク抗体価 1600-6400 (29 例)	ピーク抗体価 $\geq$ 12800 (13 例)
%FVC	1.1, 4.1 (2 例)	3.93 $\pm$ 10.87 (13 例)	2.49 $\pm$ 5.89 (27 例)	2.77 $\pm$ 5.43 (13 例)
%MIP	6.1, 21.5 (2 例)	12.26 $\pm$ 19.08 (13 例)	-9.98 $\pm$ 58.83 (26 例)	8.76 $\pm$ 13.88 (13 例)
%MEP	-6.4, 41.8 (2 例)	7.84 $\pm$ 18.45 (13 例)	-2.36 $\pm$ 48.69 (26 例)	9.03 $\pm$ 11.64 (13 例)
6MWT (m)	-20.0, -3.0 (2 例)	44.07 $\pm$ 52.95 (13 例)	33.16 $\pm$ 60.96 (27 例)	34.73 $\pm$ 43.26 (12 例)

平均値  $\pm$  標準偏差、2 例以下の場合は個別値

a) LTS13769 試験はベースラインから投与 52 週までの変化量を示した

以上のとおり、抗本薬抗体の発現は本剤の治療効果に影響を及ぼさないと考えられ、また、IAR や過敏症の発現に関連する可能性があるものの、認められた事象は管理可能であり治療の継続を妨げるものではなかった。

機構は、以下のように考える。実施された国内外の臨床試験において本剤投与時に抗本薬抗体の産生が認められており、また、ALGLU による治療歴のある患者集団においては、抗本薬抗体が陽性の被験者と陰性の被験者と比較して IAR の発現割合は高かったが、症例数が限られることに加え、認められた IAR は処置等により管理可能であったことを考慮すると、現時点では抗本薬抗体産生による安全性上の明らかな懸念は認められていないものとする。また、抗体価別の有効性について、同様に症例数は限られるものの、現時点で特段の影響は認められていないことを確認した。ただし、製造販売後においても引き続き抗本薬抗体検査が実施された場合には当該検査の結果を情報収集し、抗本薬抗体産生による安全性及び有効性への影響に関して情報収集する必要がある。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。ポンペ病は糖原病Ⅱ型とも呼称され、リソソーム中のグリコーゲン分解酵素である GAA の遺伝子変異によって生じる常染色体劣性遺伝性疾患である。GAA の酵素活性の低下又は欠損により、GAA の基質であるグリコーゲンがリソソーム内に蓄積し、筋力低下、心筋症等を生じ、呼吸不全を呈する。IOPD は生後数カ月以内に発症し、重度の心筋症、全身のミオパチー及び呼吸不全を呈し、未治療の場合は生後 1 年以内に死に至る。LOPD は乳児期以降に発症し、骨格筋及び呼吸筋の進行性の筋力低下を呈する。ポンペ病の症状には個人差があるが、最も多い死因は呼吸不全である。

ポンペ病に対する治療法として、遺伝子組換えヒト GAA 製剤である ALGLU が本邦において既に承認されているものの、筋力低下及び呼吸機能低下の進行を完全には抑制できておらず、これは ALGLU の骨格筋への取込みが不十分であることに起因すると考えられている。本剤は ALGLU の酸化シアル酸残基に bis-M6P を結合させることによって酵素の細胞内への取込みを増強させ、筋力低下及び呼吸機能低下をより改善させることが期待される。

LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験において、%FVC 等を評価項目として呼吸機能を評価した結果、本剤投与によりベースライン時に比較して改善が認められ、主要評価項目としたベースラインから投与 49 週時までの %FVC の変化量について本剤群の ALGLU 群に対する非劣性が示された。6MWT 等の運動機能についてもベースライン時に比較して改善傾向が認められた。IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験においては、LVM の Z スコアの正常化又は安定化が認められ、GMFM-88 の総 % スコア及び QMFT の総スコア等の運動機能についても改善が認められた。ALGLU との比較については、LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験では、複数の有効性評価項目で ALGLU 群に比較して本剤群で各臨床症状の改善傾向が大きく、ACT14132 試験では、ALGLU で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した IOPD 患者において、本剤の特に 40 mg/kg の隔週投与で臨床症状の安定化又は改善が認められた。また、本剤の安全性プロファイルは、EFC14028 試験及び ACT14132 試験の結果、ALGLU と大きく異なるものではないと考えられる。治療歴のない IOPD 患者及び ALGLU で安定している IOPD 患者を対象とした臨床試験は実施していないが、ALGLU の使用経験並びに治療歴のない LOPD 患者及び治療歴のある LOPD 患者を対象とした臨床試験成績を踏まえると、治療歴のない IOPD 患者及び ALGLU で安定している IOPD 患者に対しても本剤の有効性は期待できると考える。したがって、本剤はポンペ病患者の多様な症状に対して幅広く有用であると考え。なお、本剤の上市後には、将来的に ALGLU による治療を本剤による治療に置き替えることを想定している。

本剤の効能・効果については、ALGLU が承認された 2007 年時点においては「糖原病Ⅱ型」の呼称が広く用いられていたが、ALGLU の販売開始以降、本邦におけるガイドライン及び医療現場において「ポンペ病」の呼称がより一般的になってきたことを踏まえ、本剤の効能・効果は「ポンペ病(糖原病Ⅱ型)」とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。実施された EFC14028 試験及び ACT14132 試験に基づく本剤の有効性評価について、特に IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験について組み入れられた症例数が少ないこと等から一定の限界はあるものの、LOPD 患者及び IOPD 患者のいずれに対しても本剤の呼吸機能、運動機能及び心肥大に対する一定の有効性は期待できると解釈して差し支えない。また、ALGLU との比較について、LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験においては、点推定値の比較ではあるが、呼吸機能及び運動機能に関する評価項目について ALGLU 群に比較して本剤群で有効性が大きい傾向が認めら

れている。IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験での第 1 期においては、ALGLU により臨床的悪化を示す被験者に本剤 40 mg/kg を投与した結果、ベースライン時に比較して運動機能に関する評価項目について改善傾向が認められており、ALGLU により不十分な臨床反応を示す患者を対象とした第 2 期においても、ALGLU 群に比較して本剤 40 mg/kg 群で有効性が大きいことを示唆する傾向も認められている（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。以上に加え、本剤の安全性プロファイルは、ALGLU と大きく異なるものではなく、許容可能であること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）等も踏まえると、ポンペ病に対する ALGLU に代わる治療選択肢として、本剤を医療現場に提供することは可能と考える。本剤の効能・効果について、近年の本邦における医療環境を踏まえると「ポンペ病」と表記することは可能と考えるが、効能・効果の表記等については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の LOPD 患者に対する用法・用量について、未治療又は ALGLU で既治療の LOPD 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（TDR12857 試験）の主な有効性評価項目の結果は表 52 のとおりであった。%FVC 及び 6MWT は未治療及び ALGLU で既治療被験者のいずれの群でも概してベースライン時に比較して大きな変化は認められない又はわずかに増加し、用量（5 mg/kg、10 mg/kg 又は 20 mg/kg の隔週投与）間での明らかな傾向は認められなかったが、未治療の被験者では、本剤 20 mg/kg 群で他の投与群と比較して %FVC 及び 6MWT の改善がやや大きかった。

表 52 主な有効性評価項目の結果（TDR12857 試験、FAS）

項目		測定時点	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
グループ 1 (未治療)	%FVC	ベースライン	57.5 [50.7, 80.0] (4 例)	81.1 [56.4, 109.8] (3 例)	53.3 [52.8, 84.0] (3 例)
		投与 25 週時の 変化量	-0.8 [-12.3, 5.1] (3 例)	4.0 [-0.5, 9.3] (3 例)	6.1 [3.0, 9.3] (3 例)
	6MWT (m)	ベースライン	374.5 [208.0, 507.0] (4 例)	510.0 [470.0, 540.0] (3 例)	555.0 [360.0, 593.0] (3 例)
		投与 25 週時の 変化量	12.0 [-9.0, 33.0] (3 例)	-15.0 [-31.0, 0.0] (3 例)	25.0 [1.0, 47.0] (3 例)
グループ 2 (既治療)	%FVC	ベースライン	72.9 [65.3, 92.0] (4 例)	73.3 [65.5, 117.2] (4 例)	70.3 [49.6, 95.1] (6 例)
		投与 25 週時の 変化量	-2.3 [-3.3, 5.9] (4 例)	-2.9 [-3.5, 1.3] (4 例)	0.3 [-4.3, 10.1] (5 例)
	6MWT (m)	ベースライン	350.5 [201.0, 428.0] (4 例)	542.5 [260.0, 591.0] (4 例)	482.5 [331.0, 657.0] (6 例)
		投与 25 週時の 変化量	3.0 [-47.0, 25.0] (4 例)	4.0 [-4.0, 13.0] (4 例)	16.0 [-104.0, 56.0] (5 例)

中央値 [範囲]

これらの成績に基づき、LOPD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（EFC14028 試験）では用法・用量を 20 mg/kg の隔週投与とした。EFC14028 試験において、本剤 20 mg/kg の隔週投与により呼吸機能、運動機能等の有効性評価項目についてベースライン時からの改善が認められ、また、ALGLU 20 mg/kg 隔週投与と比較し改善が大きい傾向であった。本剤 20 mg/kg の隔週投与の安全性プロファイルは ALGLU 20 mg/kg 隔週投与と大きく変わるものではなかった（「7.1 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。以上の検討より、本剤の LOPD 患者に対する臨床推奨用量は 20 mg/kg の隔週投与と判断した。

IOPD 患者に対する用法・用量に関して、IOPD 患者では LOPD 患者に比較して GAA の欠損の程度が重度であり、医療現場においては、IOPD 患者に対して ALGLU は承認用量の 20 mg/kg の隔週投与を超える用量（最高 40 mg/kg の週 1 回投与を含む）で投与されている実態がある。IOPD 患者における ALGLU 40 mg/kg の隔週投与は、20 mg/kg の隔週投与に比べて高い抗体反応を示し、IAR の発現が多い傾向が認

められるが (Neurology 2007; 68: 99-109、Genet Med 2009; 11: 210-9)、安全性は管理可能であり、承認用法・用量で効果不十分又は臨床的悪化を示した IOPD 患者で増量して投与する、又は頻回に投与した結果、粗大運動能力、肺機能の指標、生化学マーカーが改善したことが報告されている (Genet Med 2020; 22: 898-907、J Inherit Metab Dis 2020; 43: 1243-53 等)。また、IOPD 患者が成人の患者で見られる遺伝子組換えヒト GAA の血中濃度を得るには、より高用量が必要であることも示されている (Genet Med 2020; 22: 898-907)。以上の ALGLU に関する使用実績や報告等を踏まえ、ALGLU の投与 (20 mg/kg 隔週投与 ~ 40 mg/kg 週 1 回投与の範囲) で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した IOPD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (ACT14132 試験) では、本剤の用量として 20 mg/kg 隔週投与に加えて 40 mg/kg 隔週投与の用量を検討した。その結果、ALGLU で不十分な臨床反応を示した本剤 40 mg/kg 群及び ALGLU 群のいずれにおいても運動機能の改善が認められたが、GMFM-88 の変化量の点推定値は、本剤群に比べて ALGLU 群で大きかった。その理由として、本剤群に比較して ALGLU 群に組み入れられた患者集団の方が、年齢が低く、ベースラインのスコアが低かったことが影響した可能性が考えられた。GMFM-88 の総%スコアのベースラインから投与 25 週までの変化量について、予め定義した臨床的に意味のある最小変化量を用いて「改善」、「変化なし」及び「悪化」に分類して評価した結果、本剤 20 mg/kg 投与例 6 例では「改善」3 例、「変化なし」1 例、「悪化」2 例、本剤 40 mg/kg 投与例 9 例では「改善」4 例、「変化なし」5 例、「悪化」0 例であり、本剤 20 mg/kg の隔週投与に比べて本剤 40 mg/kg の隔週投与の方が運動機能の改善又は安定化を示した患者が多く、悪化した患者が少なかった。6MWT を評価した患者では、本剤 40 mg/kg 投与群では改善を示したのに対し、本剤 20 mg/kg 投与及び ALGLU 群では安定化又は悪化を示した。Pompe-PEDI では、用量依存的な特定の傾向は認められなかった。眼瞼挙筋機能に関する評価項目 (IPFD、MRD-1) は、本剤 40 mg/kg 投与群で改善傾向が認められたのに対し、本剤 20 mg/kg 投与群及び ALGLU 群では不変又は悪化であった。

安全性について、本剤 40 mg/kg を投与した場合、20 mg/kg の投与と比較して IAR の発現割合及び抗本薬抗体の陽性割合が高かったが、重症度が重度又は因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められず、投与量にかかわらず本剤投与による中和抗体はほとんど認められていないことから、本剤 40 mg/kg 隔週投与の安全性プロファイルは許容可能であると判断した。

IOPD の重症患者では筋骨格系の病変が急速に進行することから、不可逆的な変化により筋組織が広範囲に損傷されて機能を失う前のより早期の段階から、より高用量で酵素補充療法を実施することが推奨されるものとする。本剤の臨床試験において、40 mg/kg の隔週投与で 20 mg/kg と比較して有効性はより良好な結果が認められ、安全性は許容可能と考えることから、本剤の IOPD 患者に対する臨床推奨用量は 40 mg/kg の隔週投与と判断した。

本剤の投与速度については、臨床試験において段階的に 1 mg/kg/h から投与を開始し、7 又は 10 mg/kg/h まで上昇させることとした。その結果、安全性上の理由により規定された投与速度から変更された症例は、EFC14028 試験では 31.6% (30/95 例、総投与回数 4407 回中 57 回)、ACT14132 試験では 31.8% (7/22 例、総投与回数 1057 回中 21 回) であった。本剤が投与された全被験者において有害事象により投与を中止した被験者は 5/141 例 (3.5%) のみであり、ほとんどの患者で本剤の投与を継続することが可能であったことから、臨床試験で規定した投与速度に特段の問題はないと考えた。また、実施した臨床試験では、過敏症反応を繰り返す 3 例 (EFC14028 試験の 1 例、ACT14132 試験の 2 例) において本剤の一時的な休薬、減量又は投与速度の減速を行った結果、IAR を軽減でき、その後、通常用量での投与が可能となった。以上の検討を踏まえ、添付文書においては、重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと、本剤による治療を再開する場合には、危険性

と有益性を考慮した上で通常用量よりも低い用量かつ点滴速度を下げた投与を考慮する旨等を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績における本剤投与時の有効性及び安全性の結果（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）を踏まえ、本剤の用法・用量を、LOPD 患者に対しては EFC14028 試験で設定された用法・用量のとおり 20 mg/kg を隔週点滴静脈内投与することは可能と考える。IOPD 患者に対しては、GAA の欠損の程度に加え、体重が低いほど本剤の曝露量が低い傾向が示されていること（「6.R.3 本剤の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす体重の影響について」の項を参照）を考慮すると、より早期から高用量を投与することが重要との申請者の説明は理解可能であり、IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の結果、20 mg/kg の隔週点滴静脈内投与と比較して 40 mg/kg の隔週点滴静脈内投与の方が有効性が大きい傾向が示されている。安全性についても 20 mg/kg の投与と比較して特段の懸念は認められていないことから、IOPD 患者に対する用法・用量を 40 mg/kg を隔週点滴静脈内投与と設定することは可能と考える。ただし、IOPD 患者に本剤 40 mg/kg を隔週投与した際の臨床試験における検討例数は特に限られていること等を踏まえ、製造販売後も病型別や用量別での安全性情報等の収集を行う必要があると考える。また、本剤の投与速度について、安全性上の理由から投与速度が変更された症例も認められたものの、概ね規定された投与速度での投与が可能であったこと、有害事象の発現により本剤の投与が中止された症例も限られていたことから、臨床試験で規定された投与速度に基づき添付文書において本剤の投与速度を注意喚起することは適切と考える。重度の過敏症又はアナフィラキシーが生じた患者に対して本剤による治療を再開する場合に通常用量よりも低い用量かつ点滴速度を下げる旨を注意喚起することについては、実際に臨床試験において、安全性上の理由から休薬、投与量の減量又は投与速度の減速を行った患者が存在しており、安全性に大きな問題はなく通常用量の投与が可能であったことを踏まえると、当該注意喚起を行うことは可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き減量及び通常用量の再投与時の安全性について情報収集することが適切と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。ポンペ病患者に対して本剤が投与された症例数は限られていることから、本剤投与時の安全性及び有効性を長期的に評価することを目的とし、特定使用成績調査を実施する。観察期間は、患者毎に本調査への登録後から調査終了時まで（最低 1 年間、最長で 6 年間（見込み））とし、登録期間は調査予定症例数（50 例）の登録が完了するまでとする。安全性については過敏症（アナフィラキシー、IAR を含む）、抗本薬抗体産生による安全性及び有効性への影響、その他の副作用の発現状況等を、有効性については、%FVC、6MWT 等を情報収集する。また、ポンペ病患者に対する本剤の使用実態下における有効性について、ALGLU で実施した使用成績調査の経験から、本疾患領域を専門とする医師によって構築されるレジストリを活用することで、より正確に本剤の使用実態下における有効性を評価できると考え、レジストリを活用したデータベース研究を実施する。当該研究は厚生労働省難治性疾患政策研究事業による「ライソゾーム病・ペルオキシソーム病における良質かつ適切な医療の実現に向けた体制の構築とその実装に関する研究班」が有するレジストリを活用する予定であり、%FVC、6MWT について情報収集し、ALGLU からの切替え前後における有効性の比較を行うこと等を検討する。

機構は、以下のように考える。本剤が投与された症例数は限られていること等から、製造販売後においても可能な限り多くの症例及び長期間の情報収集をした上で、病型別や用量別での検討も含めて本剤の安全性及び有効性を引き続き検討することが必要であり、相談者の計画する特定使用成績調査を実施することが適切と考える。また、申請者が提示するレジストリを活用したデータベース調査についても有用と考える。製造販売後に実施する各調査の詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

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

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目のポンペ病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。既存の製剤に比較して細胞への取込みを促進させた製剤である本剤は、ポンペ病における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年8月5日

### 申請品目

[販売名]	ネクスビアザイム点滴静注用 100 mg
[一般名]	アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和3年1月19日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

##### 1.1.1 LOPD 患者における有効性について

機構は、以下のように考えた。LOPD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (EFC14028 試験) において、主要評価項目であるベースラインから投与 49 週までの %FVC の変化量について ALGLU 群に対する本剤群の非劣性が示されており、6MWT 等の運動機能に関する評価項目についても ALGLU 群に比較して有効性が大きい傾向が示されている。また、継続投与期間において ALGLU から本剤に切り替えた集団においても切替え後に呼吸機能及び運動機能の改善傾向が認められている。以上より、本剤の LOPD 患者に対する有効性は期待できるものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

##### 1.1.2 IOPD 患者における有効性について

機構は、以下のように考えた。IOPD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (ACT14132 試験) の結果、主要解析期間において ALGLU により臨床的悪化を示す患者では本剤 40 mg/kg の投与により運動機能に関する評価項目について改善傾向が認められている。ALGLU では臨床反応が不十分な患者においても、本剤 40 mg/kg 投与時に運動機能に関する評価項目について改善傾向が認められ、各評価項目について ALGLU 群と比較して概ね有効性が大きい傾向が認められている。心機能に関する結果や、継続投与期間においても有効性が減弱する傾向は認められていないことも踏まえると、IOPD 患者に対して本剤の有効性は期待できると判断して差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、本剤の安全性プロファイルは ALGLU の安全性プロファイルと大きく変わるものではないと考えられ、本剤投与時に特に注目すべき事象であるアナフィラキシーを含む IAR 及び抗体産生等について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、LOPD 患者に本剤 20 mg/kg を隔週投与、及び IOPD 患者に本剤 40 mg/kg を隔週投与した際の安全性は許容可能と考える。ただし、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後も引き続き本剤投与時の安全性情報等の収集を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。実施された EFC14028 試験及び ACT14132 試験に基づく本剤の有効性評価について、LOPD 患者及び IOPD 患者のいずれに対しても本剤の呼吸機能、運動機能及び心肥大に対する一定の有効性は期待できると解釈して差し支えない。また、ALGLU との比較について、LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験においては、呼吸機能及び運動機能に関する評価項目について ALGLU 群に比較して本剤群で有効性が大きい傾向が認められている。IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では、ALGLU により臨床的悪化を示す被験者に本剤 40 mg/kg を投与した結果、ベースライン時に比較して運動機能に関する評価項目について改善傾向が認められており、ALGLU により不十分な臨床反応を示す患者においても、ALGLU 群に比較して本剤 40 mg/kg 群で有効性が大きいことを示唆する傾向も認められている。以上に加え、本剤の安全性プロファイルは、ALGLU と大きく異なるものではなく、許容可能であること等も踏まえると、ポンペ病に対する ALGLU に代わる治療選択肢として、本剤を医療現場に提供することは可能と考える。また、本剤の効能・効果については、近年の本邦における医療環境を踏まえるとポンペ病と記載することは可能と考える。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- 今後も医療現場において ALGLU と比較した本剤の有効性について継続して情報収集することが適切である。
- 効能・効果の表現について、本疾患は、指定難病では「筋型糖原病」の II 型とされており、ALGLU の効能・効果である「糖原病 II 型」との記載を併記する方針も考えられるが、日本先天代謝異常学会による「ポンペ病診療ガイドライン 2018」で使用されている「ポンペ病」と単独で表記することでも、医療現場では大きな混乱は生じないものと考えられる。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のように変更することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

ポンペ病

## 1.4 用法及び用量について

機構は、以下のように考えた。提出された臨床試験成績における本剤投与時の有効性及び安全性の結果を踏まえ、本剤の用法・用量を、LOPD 患者に対しては EFC14028 試験で設定された用法・用量のとおり 20 mg/kg を隔週点滴静脈内投与することは可能と考える。IOPD 患者に対しては、GAA の欠損の程

度が LOPD 患者に比較して大きいことに加え、体重が低いほど本剤の曝露量が低い傾向が示されていること、IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の結果、20 mg/kg の隔週点滴静脈内投与に比較して 40 mg/kg の隔週点滴静脈内投与の方が有効性が大きい傾向が示されていること、及び安全性についても 20 mg/kg の投与と比較して特段の懸念は認められていないことから、IOPD 患者に対する用法・用量を 40 mg/kg を隔週点滴静脈内投与と設定することは可能と考える。ただし、IOPD 患者に本剤 40 mg/kg を隔週投与した際の臨床試験における検討例数は特に限られていること等を踏まえ、製造販売後も病型別や用量別の安全性情報等の収集を行う必要があると考える。また、本剤の投与速度について、臨床試験で規定された投与速度に基づき添付文書において本剤の投与速度を注意喚起することは適切と考える。重度の過敏症又はアナフィラキシーが生じた患者に対して本剤による治療を再開する場合に通常用量よりも低い用量かつ点滴速度を下げる旨を注意喚起することについては、実際に臨床試験において、安全性上の理由から休薬、投与量の減量又は投与速度の減速を行った患者が存在しており、安全性に大きな問題はなく通常用量の投与が可能であったことを踏まえると、当該注意喚起を行うことは可能と考えるが、製造販売後調査において引き続き減量及び通常用量の再投与時の安全性について情報収集することが適切と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験では 12 歳未満の患者が対象とされていたこと等に関して、より成長した IOPD 患者に対しても 40 mg/kg の投与が適切であるのかについては今後の検討課題である。
- 重度の過敏症又はアナフィラキシーが生じた患者に対して治療を再開する場合に通常用量よりも低い用量かつ投与速度を下げる旨の注意喚起について、治療再開時の具体的な投与量及び投与速度の目処について情報提供することが望ましい。

以上を踏まえ、機構は、申請者に重度の過敏症又はアナフィラキシーが生じた患者に対して治療を再開する際の投与量及び投与速度に関して情報提供することを検討するよう指示したところ、申請者より、情報提供資材等を用いて当該情報を提供する旨が回答され、機構はこれを了承した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 53 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 54、55 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 53 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ Infusion reaction ・ アナフィラキシーを含む過敏症反応	・ 免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> <li>・製造販売後臨床試験<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査</li> <li>・ライソゾーム病・ペルオキシソーム病レジストリを活用したデータベース調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

a) 本剤の承認取得後に EFC14028 試験及び ACT14132 試験（いずれも継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関に本剤が納入されるまで実施

表 55 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	ポンペ病患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（最短 1 年間、最長約 6 年間（見込み））
予定症例数	50 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、過敏症（アナフィラキシー、IAR を含む）、抗本薬抗体産生による安全性及び有効性への影響、有効性評価（%FVC、6MWT）

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ポンペ病

[用法・用量]

通常、アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、遅発型の患者には 1 回体重 1 kg あたり 20 mg を、乳児型の患者には 1 回体重 1 kg あたり 40 mg を隔週点滴静脈内投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
4-MU	4-methylumbelliferon	4-メチルウンベリフェロン
4-MUG	4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -glucoside	4-メチルウンベリフェロン- $\alpha$ -D-グリコピラノシド
6MWT	6-minute walk test	6分間歩行試験
ALGLU	Alglucosidase alfa	アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CIMPR	Cation-independent mannose-6-phosphate	カチオン非依存性マンノース 6 リン酸
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CRIM	Cross-reacting immunologic material	交差反応性免疫物質
DPH	Diphenhydramine	ジフェンヒドラミン
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GAA	Acid alpha-glucosidase	酸性 $\alpha$ -グルコシダーゼ
GAAGO	GAA knockout	GAA ノックアウト
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GMFM-88	Gross motor function measure-88	粗大運動能力尺度-88
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEX4	Glucose tetrasaccharide	グルコース四糖類
HHD	Hand-held dynamometry	ハンドヘルドダイナモメトリー検査
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IAR	Infusion associated reaction	注入関連反応
ICH M7 ガイドライン	— (該当なし)	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」 (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号)
IOPD	Infantile-onset Pompe disease	乳児型ポンペ病
IPFD	Interpalpebral fissure distance	眼裂縦径
$K_m$	Michaelis constant	ミカエリス定数
LOPD	Late-onset Pompe disease	遅発型ポンペ病
LVM	Left ventricular mass	左室心筋重量
M6P	Mannose-6-phosphate	マンノース-6-リン酸
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical dictionary for regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEP	Maximal expiratory pressure	最大呼気圧
MIP	Maximal inspiratory pressure	最大吸気圧

mITT	Modified intent-to-treat	—
MRD-1	Margin reflex distance-1	眼瞼縁角膜反射間距離
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
Pompe-PEDI	Pompe pediatric evaluation of disability inventory	—
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QMFT	Quick motor function test	簡易運動機能検査
RIP	Radioimmunoprecipitation assay	放射性免疫沈降法
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SE-HPLC	Size exclusion-high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
V <sub>max</sub>	Maximum rate of reaction	最大反応速度
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	ネクスピアザイム点滴静注用
本薬	— (該当なし)	アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)