

 **Nexviazyme**[®]
(avalglucosidase alfa)

総合製品情報概要

総合製品情報概要



遺伝子組換えポンペ病治療剤

薬価基準収載

ネクスビアザイム[®] 点滴静注用
100mgNexviazyme[®]

アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1} 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与によりinfusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。重篤なinfusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.2 心肥大を併発するポンペ病患者に本剤を投与する場合は急性心肺不全を発症する危険性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [1.1、8.1、11.1.1 参照]

CONTENTS

開発の経緯	2
特徴(特性)	3
製品情報 (Drug Information)	4
1. 警告	4
2. 禁忌	4
3. 組成・性状	4
4. 効能又は効果	5
6. 用法及び用量	5
7. 用法及び用量に関連する注意	5
8. 重要な基本的注意	6
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	6
11. 副作用	7
14. 適用上の注意	7
15. その他の注意	8
臨床成績	9
臨床試験の概要	9
国際共同第Ⅲ相試験 (COMET試験、EFC14028試験)	11
国際共同第Ⅱ相試験 (Mini-COMET試験、ACT14132試験)	21
海外第Ⅰ / Ⅱ相試験 (NEO1試験、TDR12857試験)	27
海外継続投与試験 (NEO-EXT試験、LTS13769試験)	33
薬物動態	37
血中濃度	37
分布	39
代謝	39
排泄	39
薬効薬理	40
作用機序	40
臨床薬理試験	41
非臨床試験	43
安全性薬理試験及び毒性試験	47
安全性薬理試験	47
毒性試験	47
有効成分に関する理化学的知見	51
製剤学的事項	51
取扱い上の注意	52
包装	52
関連情報	53
主要文献	53
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	54

開発の経緯

ネクスビアザイム [一般名:アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)]は、ポンペ病 (糖原病Ⅱ型) 治療薬のアルグルコシダーゼ アルファを改変し細胞内への取り込みを高めた、酸性 α -グルコシダーゼ (GAA)の遺伝子組換え製剤である。

ポンペ病は、ライソゾーム中のグリコーゲン分解酵素であるGAAの先天的な遺伝子異常による欠損又は酵素活性の低下により、ライソゾーム内にグリコーゲンが徐々に蓄積する結果、特に筋組織の損傷が引き起こされる常染色体劣性遺伝形式の代謝性筋疾患である。発症年齢から、乳児型と遅発型 (小児型及び成人型)に分類される。乳児型は生後数ヵ月以内に発症し、重度の心筋症及び呼吸不全を呈し無治療の場合は生後1年以内に死に至る。ポンペ病患者の大多数は乳児期を過ぎて発症する遅発型である。遅発型は、発症年齢が幅広く乳児型に比べて多様な経過をたどる。

1960年代よりポンペ病に対する酵素補充療法の研究が行われ、唯一臨床応用に至ったのが遺伝子組換えヒトGAAのアルグルコシダーゼ アルファであり、2006年に欧州及び米国、2007年に本邦 (製品名:マイオザイム)において承認された。アルグルコシダーゼ アルファが登場したことで、乳児型ポンペ病患者が生存可能となり、遅発型ポンペ病患者では生活の質 (QOL)が向上するなど、ポンペ病の臨床経過が著明に変化した。その一方で、ポンペ病患者における進行性の筋機能及び呼吸機能低下は、アルグルコシダーゼ アルファによる酵素補充療法では完全に抑制できないことが課題であった。これは、アルグルコシダーゼ アルファの細胞内への取り込みが不十分であることに起因すると考えられた。そこで、GAAの細胞内への取り込みを高め、ポンペ病患者に対する酵素補充療法の有用性を可能な限り増大させるため、ネクスビアザイムが開発された。ネクスビアザイムは、アルグルコシダーゼ アルファ上の複数の酸化シアル酸残基に、細胞内への取り込みに必要なマンノース-6-リン酸 (M6P) 基を2個含むヘキサマンノース構造が約7個共有結合したものである。アルグルコシダーゼ アルファに比して1分子あたりのM6P含有量を増加させることにより、細胞内への取り込みが向上した¹⁾。

海外では、2013年より未治療又はアルグルコシダーゼ アルファ既治療の遅発型ポンペ病患者を対象としたネクスビアザイムの第Ⅰ/Ⅱ相試験 (NEO1/TDR12857試験)が開始された。その後、2016年より未治療の遅発型ポンペ病患者を対象にネクスビアザイムの有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファと比較する国際共同第Ⅲ相試験 (COMET/EFC14028試験)、2017年よりアルグルコシダーゼ アルファによる治療で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した乳児型ポンペ病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (Mini-COMET/ACT14132試験)が実施された。これらの試験において、ネクスビアザイムの有効性及び安全性が検討され、2021年8月に米国で承認を取得した。本邦では、2020年11月に希少疾病用医薬品に指定され、2021年9月に「ポンペ病」を効能又は効果として承認を取得した。

特徴（特性）

1

ネクスビアザイムは、「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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。」を用法及び用量とする酵素補充療法製剤です。(5ページ参照)

2

ネクスビアザイムは、マンノース-6-リン酸(M6P)受容体を介して細胞内に取り込まれる薬剤であり、1分子あたり15カ所のM6P受容体結合部位を持ちます²⁾。(40ページ参照)

3

ネクスビアザイムの投与により、心筋、横隔膜及び骨格筋へのグリコーゲンの蓄積が減少する傾向がみられました。(マウス)(43～45ページ参照)

4

遅発型ポンペ病患者を対象としたCOMET試験(国際共同第Ⅲ相検証試験)において、投与49週時の%FVC*の変化量は、ネクスビアザイム群2.89%、マイオザイム群0.46%であり、マイオザイムに対する非劣性は検証されましたが、優越性は検証されませんでした³⁾。(13ページ参照)

*予測値に対する比率を%で表した努力肺活量

5

ネクスビアザイム点滴静注用100mgの容量は、1バイアルあたり100mgであり、マイオザイム点滴静注用50mgの2倍です。(4ページ参照)

6

・重大な副作用として、infusion reaction(悪寒、頭痛、悪心、そう痒症、発疹、蕁麻疹等)、アナフィラキシーが報告されています。(承認時)

・主な副作用として、頭痛、浮動性めまい、咳嗽、呼吸困難、悪心、下痢、そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑、筋痙縮、筋肉痛、疲労、悪寒、胸部不快感、疼痛、振戦、呼吸窮迫、口唇腫脹、舌腫脹、嘔吐、皮膚変色、紅斑性皮疹、手掌紅斑、多汗症、四肢痛、インフルエンザ様疾患、発熱、血圧上昇、酸素飽和度低下、体温上昇、心拍数増加、眼充血、頻脈が報告されています。(承認時)(7ページ参照)

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報 (Drug Information)

※ 2021年11月改訂 (第2版) の電子添文に基づき作成

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

1. 警告

1. 警告

- 1.1 本剤の投与によりinfusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。重篤なinfusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.2 心肥大を併発するポンペ病患者に本剤を投与する場合は急性心肺不全を発症する危険性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシーショックの既往歴のある患者 [1.1、8.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成 分		1バイアル中 ^{注1)}
有 効 成 分	アバलगルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) ^{注2)}	103mg
添 加 剤	L-ヒスチジン	11.021mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	6.695mg
	グリシン	206mg
	D-マンニトール	206mg
	ポリソルベート80	1.03mg

注1) 調製時の損失を考慮し、1バイアルからアバलगルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 100mgが投与できるよう、過量充填されている。

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。本剤は製造工程でウシ血清及びブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

3.2 製剤の性状

性 状	白色～淡黄色の固体
pH	5.8-6.5 ^{注3)}
浸 透 圧 比	約1 ^{注3)} (生理食塩水に対する比)

注3) 1バイアルを日局注射用水10.0mLで溶解した時

4. 効能又は効果

ポンペ病

6. 用法及び用量

通常、アバलग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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

日局注射用水で溶解し、日局ブドウ糖注射液5%を用いて希釈した後に投与すること。初回点滴速度は1mg/kg/時で開始し、infusion reactionの発現がない場合は表1に従い、30分ごとに点滴速度を上げること。なお、乳児型の患者は状態に応じて5段階投与とすることも可能である。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。患者の体重に基づく総点滴量は表2を参照すること。

表1 点滴速度及び総点滴時間

		点滴速度 (mg/kg/時)					総点滴時間 (時間)
		第1段階	第2段階	第3段階	第4段階	第5段階	
遅発型の患者		1	3	5 ^{注1)}	7 ^{注1)}		4~5
乳児型 の患者	4段階投与	1	3	5	7		7
	5段階投与 ^{注2)}	1	3	6	8	10 ^{注2)}	5

注1) 体重範囲1.25-5kgの遅発型の患者において最終点滴速度は4.8mg/kg/時を超えないこと。

注2) 体重範囲1.25-5kgの乳児型の患者において最終点滴速度は9.6mg/kg/時を超えないこと。

表2 投与量20mg/kg及び40mg/kgに対する総点滴量

体重範囲 (kg)	投与量20mg/kgに対する総点滴量 (mL)	投与量40mg/kgに対する総点滴量 (mL)
1.25-5	50	50
5.1-10	50	100
10.1-20	100	200
20.1-30	150	300
30.1-35	200	400
35.1-50	250	500
50.1-60	300	600
60.1-100	500	1000
100.1-120	600	1200

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められ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。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合には、低用量で投与速度を下げた上で、忍容性を確認しながら投与すること。[1.1、2.、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤投与中又は投与後数時間以内にinfusion reactionが発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reactionが発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。また、本剤投与によるinfusion reactionを予防又は軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。[1.1、9.1.3、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
[1.1、8.1、11.1.1参照]
- 9.1.2 アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者
過敏症の発現に注意すること。[15.1.1参照]
- 9.1.3 Infusion reactionの既往のある患者
[8.2、11.1.1参照]
- 9.1.4 心機能又は呼吸機能の低下した患者
重度のinfusion reactionを引き起こす可能性がある。
また、水分制限の適応となる患者では、本剤投与中は、適切な医学的処置とモニタリング手段がとれるように準備しておくこと。点滴投与中に水分過負荷により心機能又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性がある。
- 9.1.5 非代償性心不全患者又は急性疾患（急性感染症、熱性疾患、喘鳴又は気管支痙攣等）を有する患者
本剤投与時にinfusion reactionが発現する危険性が高くなる可能性がある。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。
- 9.7 小児等
6ヵ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (30.4%)、アナフィラキシー (1.4%)

本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、悪寒、頭痛、悪心、そう痒症、発疹、蕁麻疹等のinfusion reactionがあらわれることがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。[1.1、2、8.1、8.2、9.1.1、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	2%以上	2%未満
神経系	頭痛、浮動性めまい	振戦
呼吸器	咳嗽、呼吸困難	呼吸窮迫
消化器	悪心、下痢	口唇腫脹、舌腫脹、嘔吐
皮膚	そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑	皮膚変色、紅斑性皮疹、手掌紅斑、多汗症
骨格筋系	筋痙縮、筋肉痛	四肢痛
全身及び局所反応	疲労、悪寒、胸部不快感、疼痛	インフルエンザ様疾患、発熱
臨床検査		血圧上昇、酸素飽和度低下、体温上昇、心拍数増加
眼		眼充血
心臓		頻脈

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重及び投与量（遅発型の患者には体重1kgあたり20mg、乳児型の患者には体重1kgあたり40mg）に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定すること。

14.1.2 冷蔵庫より投与に必要なバイアル数を取り出し、室温になるまで放置すること。

14.1.3 調製前に目視にてバイアルを確認し、変色又は異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 1バイアルに日局注射用水10.0mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、静かに溶解する（アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）濃度10mg/mL）。バイアルの振とう等は避けること。

14.1.5 溶解後に目視にてバイアル内を確認し、異物や変色が認められる場合は使用しないこと。溶解後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長24時間保存できる。

14.1.6 最終濃度が0.5mg/mL～4mg/mLになるよう、日局ブドウ糖注射液5%の量を決定すること。予め日局ブドウ糖注射液5%点滴バックから、注入する溶解液分のブドウ糖注射液を抜き取っておくこと。溶解したバイアルから必要量の溶液（10mg/mL）を抜き取り、日局ブドウ糖注射液5%点滴バック内に静かに注入すること。点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和し、振とうしないこと。

14.1.7 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後、直ちに使用できない場合は、2～8℃で最長24時間保存できるが、その後25℃以下で9時間以内に使用すること。

14.1.8 他剤との混合を行わないこと。

14.1.9 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 タンパク質を吸着しにくい0.2 μ mのインラインフィルターを用いて投与すること。

14.2.2 他剤との混注を行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対するIgG抗体が産生される可能性がある。実施した臨床試験において、アバルグルコシダーゼ アルファ (ALGLU) の治療歴のない患者では95.1% (58/61例) に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち4例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、11例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、13例でその両方が認められた。ALGLUの治療歴のある患者では43.8% (32/73例) に抗アバルグルコシダーゼ アルファ抗体の産生が認められ、そのうち8例で酵素活性を阻害する中和抗体のみが、8例で細胞取込みを阻害する中和抗体のみが、2例でその両方が認められた。[9.1.2参照]

15.1.2 心肥大を併発する乳児型ポンペ病患者において、中心静脈カテーテル留置やその他の外科的処置の際に全身麻酔を実施する場合に、心停止又は死亡に繋がる心室細動、心室性頻脈、徐脈等の不整脈が発現するとの報告がある。

臨床成績

本項では一部承認外の成績を含む臨床成績を記載しています。ネクスピアザイムの開発過程では、用量漸増試験として実施された国際共同第Ⅱ相試験 (Mini-COMET試験)、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (NEO1試験) 及び海外継続投与試験 (NEO-EXT試験) において、承認された用法及び用量と異なる投与方法が一部用いられました。ネクスピアザイムの承認時には、これらの試験を含む臨床成績が評価及び参考にされました。

臨床試験の概要

ネクスピアザイムの臨床開発プログラムは、小児及び成人のポンペ病患者を対象とし、酵素補充療法の標準治療薬であるアルグルコシダーゼ アルファと比較して、ネクスピアザイムによる疾患の負担軽減を示すために計画された。ポンペ病患者集団の不均一性に合わせて、幅広い患者を対象にネクスピアザイムを評価した。臨床データパッケージは、承認時評価資料である第Ⅲ相COMET試験 (日本を含む国際共同試験)、第Ⅱ相Mini-COMET試験 (日本を含む国際共同試験)、及び承認時参考資料である第Ⅰ/Ⅱ相NEO1試験 (海外試験)、継続投与試験NEO-EXT試験 (海外試験) の4試験で構成される。

評価資料

試験	概要	対象	症例数	投与方法
国際共同第Ⅲ相COMET試験 (EFC14028)	未治療の遅発型ポンペ病患者を対象にネクスピアザイム隔週投与の有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファと比較した多施設・国際共同、ランダム化、二重盲検試験	未治療の3歳以上の遅発型ポンペ病患者	100例 (男性52例、女性48例) (日本人1例)	主要解析期間 (49週間): ネクスピアザイム20mg/kg又はアルグルコシダーゼ アルファ20mg/kg隔週投与 継続投与期間: ネクスピアザイム20mg/kg隔週投与
国際共同第Ⅱ相Mini-COMET試験 (ACT14132)	アルグルコシダーゼ アルファを投与しても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した乳児型ポンペ病患者を対象にネクスピアザイムの安全性、PK及び予備的有効性を評価した多施設・国際共同、非盲検、多段階、用量漸増コホート試験	アルグルコシダーゼ アルファ既治療で臨床的悪化を示した (第1期) 又は不十分な臨床反応を示した (第2期) 18歳未満の乳児型ポンペ病患者	22例 (男性12例、女性10例) (日本人2例)	主要解析期間 (25週間): •第1期:ネクスピアザイム20mg/kg又は40mg/kg隔週投与 •第2期:ネクスピアザイム40mg/kg隔週投与又は安定用量のアルグルコシダーゼ アルファ隔週投与 継続投与期間: ネクスピアザイム20mg/kg又は40mg/kg隔週投与

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

参考資料

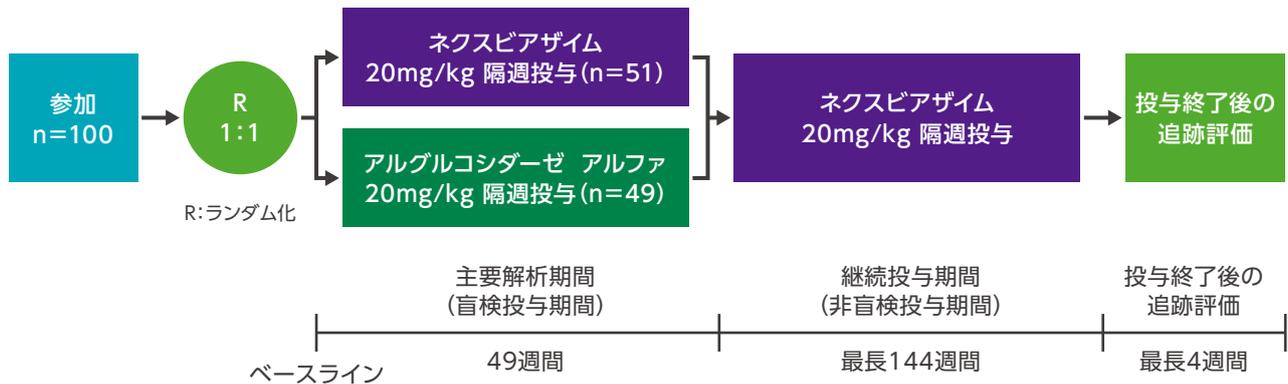
試験	概要	対象	症例数	投与方法
海外第I/II相 NEO1試験 (TDR12857)	未治療又はアルグルコシ ダーゼ アルファ既治療の 遅発型ポンペ病患者を対 象に、ネクスピアザイム隔 週投与の安全性、忍容性、 PK、PD及び探索的有効性 を検討した海外、多施設、 非盲検、用量探索試験	未治療又は9ヵ月間 以上のアルグルコ シダーゼ アルファ 既治療の18歳以上 の遅発型ポンペ病 患者	24例 (男性12例、 女性12例)	ネクスピアザイム5、10又は20mg/kg隔 週投与
海外継続投与試験 NEO-EXT試験 (LTS13769)	NEO1(TDR12857)試験 を完了した患者を対象に、 ネクスピアザイム隔週投与 の長期の安全性及びPKを 検討した海外、多施設、非 盲検、継続投与試験	NEO1(TDR12857) 試験を完了した遅発 型ポンペ病患者	19例 (男性9例、 女性10例)	ネクスピアザイム20mg/kg隔週投与(開始 用量が5、10mg/kg隔週投与であった患者 は、104～156週の間20mg/kgに切り 替えた)

国際共同第Ⅲ相試験 (COMET試験、EFC14028試験)

[未治療の遅発型ポンペ病患者を対象とした二重盲検比較試験 (酵素補充療法との比較) (検証試験)]³⁾

3) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (EFC14028試験) [承認時評価資料]

(1) 試験概要



試験デザイン: 多施設・国際共同、第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験

- 目的:** 未治療の遅発型ポンペ病患者を対象に、ベースラインから49週時までの予測値に対する比率を%で表した努力肺活量 (%FVC) の変化量について、アルグルコシダーゼ アルファに対するネクスピアザイムの非劣性ならびに優越性を検証する。
- 対象:** 未治療の3歳以上の遅発型ポンペ病患者100例 (ネクスピアザイム群: 51例、アルグルコシダーゼ アルファ群: 49例) (うち、日本人患者はネクスピアザイム群1例)
- 方法:** 患者をネクスピアザイム群又はアルグルコシダーゼ アルファ群に1:1でランダムに割り付け、ネクスピアザイム20mg/kg又はアルグルコシダーゼ アルファ20mg/kgを隔週1回点滴静脈内投与した。ランダム化は、ベースラインのFVC、性別、年齢及び国で層別して行った。アルグルコシダーゼ アルファ群の患者は49週間の主要解析期間終了時にネクスピアザイム投与に切り替えた。投与期間は、49週間の主要解析期間 (盲検投与期間) 及び最長144週間の継続投与期間 (非盲検投与期間) とした。患者は、主要解析が完了するまで盲検性を維持した。

主要評価項目: ベースラインから49週時までの%FVCの変化量

副次評価項目: 以下の項目のベースラインから49週時までの変化量

6分間歩行試験 (6MWT) での歩行距離 (m) の変化量、最大吸気圧 (MIP) 及び最大呼気圧 (MEP) の予測値に対する比率 (%予測値)、ハンドヘルドダイナモメトリー (HHD) による下肢筋力複合スコア、簡易運動機能検査 (QMFT) 総スコア、SF-12身体的側面QOLサマリースコア (PCS) 及びSF-12精神的側面QOLサマリースコア (MCS)

安全性: 主要解析期間 (49週間) における安全性 [有害事象及び副作用、治験責任医師によって判定された infusion reaction (治験実施計画書で規定)、抗薬物抗体 (ADA) など]

解析計画: 有効性解析はmodified intent-to-treat (mITT) 集団を対象に行った。mITT集団は、ランダム化され治験薬の投与を1回以上受けた全ての患者とした。

主要評価項目であるベースラインから49週時までの%FVCの変化量は、mixed model for repeated measures (MMRM) を用いて解析した。MMRMモデルには、%FVCのベースライン値を共変量とし、年齢、性別、投与群、来院、ならびに投与群と来院との交互作用を固定効果として含めた。投与群間で共通の非構造化共分散行列を用いて被験者内誤差をモデル化し、Kenward-Roger法を用い自由度を推定し、制限付き最尤法により同モデルの当てはめを行った。欠測データの補完は行わず、missing at random とみなした。両群間の調整平均値の差の両側95%信頼区間 (CI) の下限値が-1.1% (事前に定義した非劣性限界値) を上回った場合に、本試験の主要解析の目的であるアルグルコシダーゼ アルファに対するネク

スピアザイムの非劣性が検証されることとした(全体の有意水準5%)。非劣性が検証された場合、アルグルコシダーゼ アルファに対するネクスピアザイムの優越性を検定した(全体の有意水準5%)。6MWT、MIP(%予測値)及びMEP(%予測値)、HHDによる下肢筋力複合スコア、QMFT総スコア、及びSF-12を含めた副次評価項目については、主要評価項目と同様のMMRMモデルを用いて解析した。MMRMモデルには、該当パラメータのベースライン値を共変量とし、%FVC(MIP、MEPでは含まれない)、年齢、性別、投与群、来院、ならびに投与群と来院との交互作用を固定効果として含めた。SF-12については、質問票を使用できない18歳未満の患者を除外したmITT集団を対象として行った。各評価項目の投与群間差を、MMRMモデルで推定された49週時の調整平均の差を用いて評価し、p値及びそれに対応する両側95%CIを算出した。ベースライン時、13週時、25週時、37週時、49週時、61週時、73週時及び97週時における%FVC、6MWTでの歩行距離、MIP(%予測値)、MEP(%予測値)、HHD下肢筋力複合スコア、QMFT総スコア、SF-12(PCSスコア)及びSF-12(MCSスコア)の変化量の経時推移は記述的に解析した。主要評価項目についてアルグルコシダーゼ アルファに対するネクスピアザイムの優越性が検証された場合、事前に規定した副次評価項目(下記*1~4)について、閉手順の原則に従い段階的に検定を行った(*1→*2→*3→*4の順)。有意水準5%が達成されなかった場合、以降の評価項目の検定を中止した。

- *1. ベースラインから49週時までの6MWTでの歩行距離(m)の変化量(優越性の検証)
- *2. ベースラインから49週時までのMIP(%予測値)の変化量(優越性の検証)
- *3. ベースラインから49週時までのMEP(%予測値)の変化量(優越性の検証)
- *4. ベースラインから49週時までのHHD下肢筋力複合スコアの変化量(優越性の検証)

主要解析期間(49週間)における安全性[有害事象及び副作用、治験責任医師によって判定されたinfusion reaction(治験実施計画書で規定)、抗薬物抗体(ADA)など]の解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的にを行った。安全性解析対象集団は、ランダム化され、投与量にかかわらず治験薬を1回以上投与された全ての患者の集団とした。

(2) 患者背景

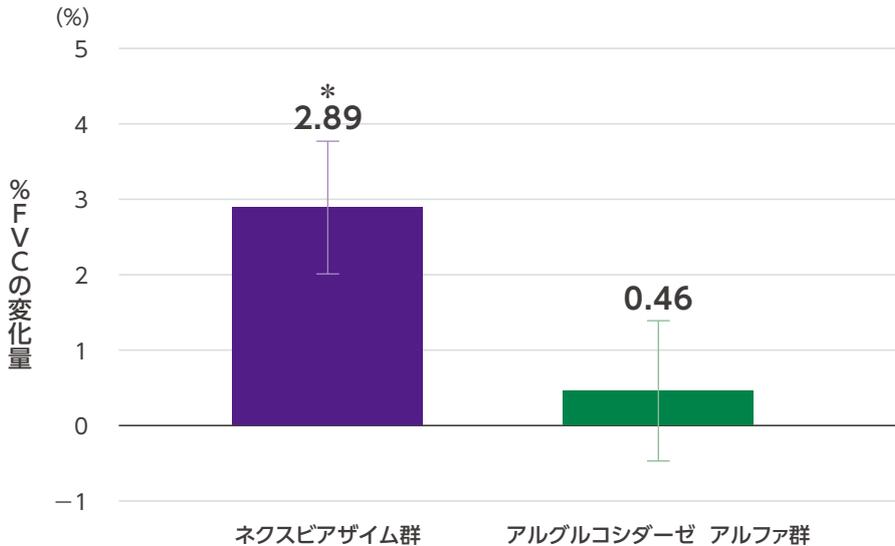
	ネクスピアザイム群 (n=51)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=49)
性別		
男性、例(%)	27(52.9)	25(51.0)
女性、例(%)	24(47.1)	24(49.0)
年齢(歳)		
中央値(範囲)	47.7(16~78)	48.9(20~78)
18歳未満、例(%)	1(2.0)	0
人種、例(%)		
白人	47(92.2)	47(95.9)
アジア人	3(5.9)	0
そのうち日本人	1(2.0)	0
黒人又はアフリカ系米国人	1(2.0)	2(4.1)
体重(kg)、中央値(範囲)	75.9(38~129)	78.6(46~139)
診断時年齢(歳)、平均値±標準偏差	44.73±14.74	48.16±14.64
発症年齢(歳)、平均値±標準偏差	32.94±16.58	37.73±15.74
発症から初回投与までの期間(月)、平均値±標準偏差	160.36±131.71	151.78±120.90
6MWT時の歩行器具の使用、例(%)	7(13.7)	10(20.4)
人工呼吸器使用、例(%)	1(2.0)	0
%FVC(%)		
平均値±標準偏差	62.5±14.4	61.6±12.4
中央値(範囲)	65.5(32~85)	60.8(39~85)
6MWTでの歩行距離(m)		
平均値±標準偏差	399.3±110.9	378.1±116.2
中央値(範囲)	415.7(118~630)	387.0(138~592)

(3) 有効性

ベースラインから49週時までの%FVCの変化量 [主要評価項目: 検証的な解析結果]

ベースラインから49週時までの%FVCの変化量 (調整平均±標準誤差)は、ネクスピアザイム群で2.89±0.88%、アルグルコシダーゼ アルファ群で0.46±0.93%であり、ネクスピアザイムのアルグルコシダーゼ アルファに対する非劣性が検証された (群間差2.43%、95%CI: -0.13~4.99、非劣性限界値: 両側95%CIの下限值が-1.1%)。優越性については統計学的な有意差が認められず、検証されなかった。

ベースラインから49週時までの%FVCの変化量



調整平均±標準誤差
 【群間差】2.43%
 95%CI: -0.13~4.99
 * p=0.0074 (非劣性検定)、MMRM*1
 * p=0.0626 (優越性検定)、MMRM*1
 mITT集団

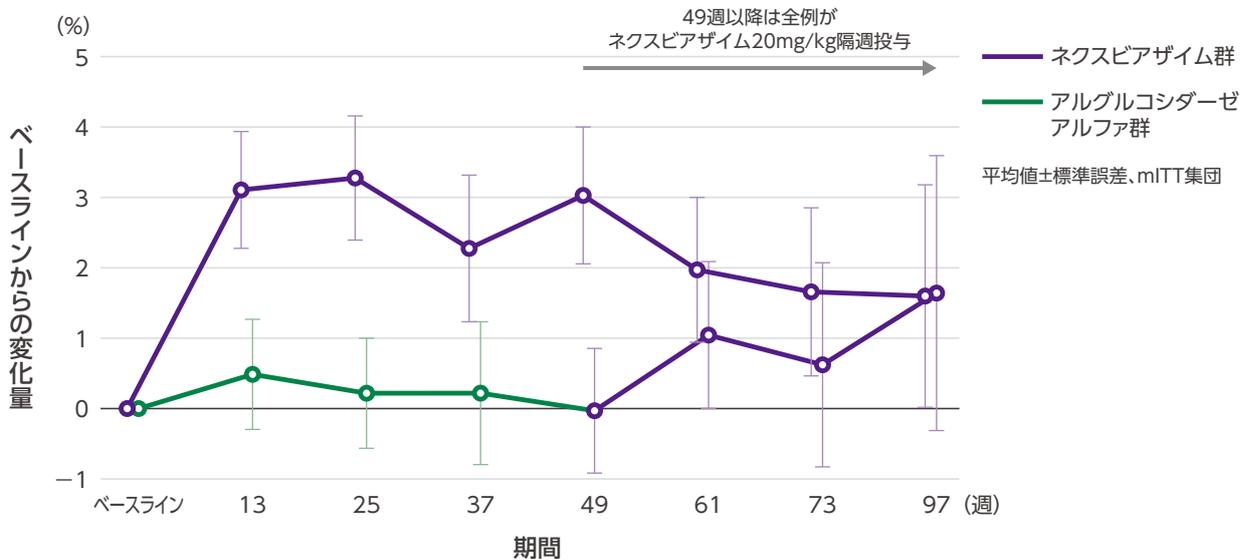
(非劣性限界値)
 両群間の調整平均値の差の両側95%CI
 の下限値: -1.1%

※1 %FVCのベースライン値を共変量とし、年齢、性別、投与群、来院、ならびに投与群と来院との交互作用を固定効果として含めた。

%FVCの変化量の経時推移

%FVCのベースラインから97週時までの変化量の経時推移は以下のとおりであった。

%FVCのベースラインからの変化量の経時推移

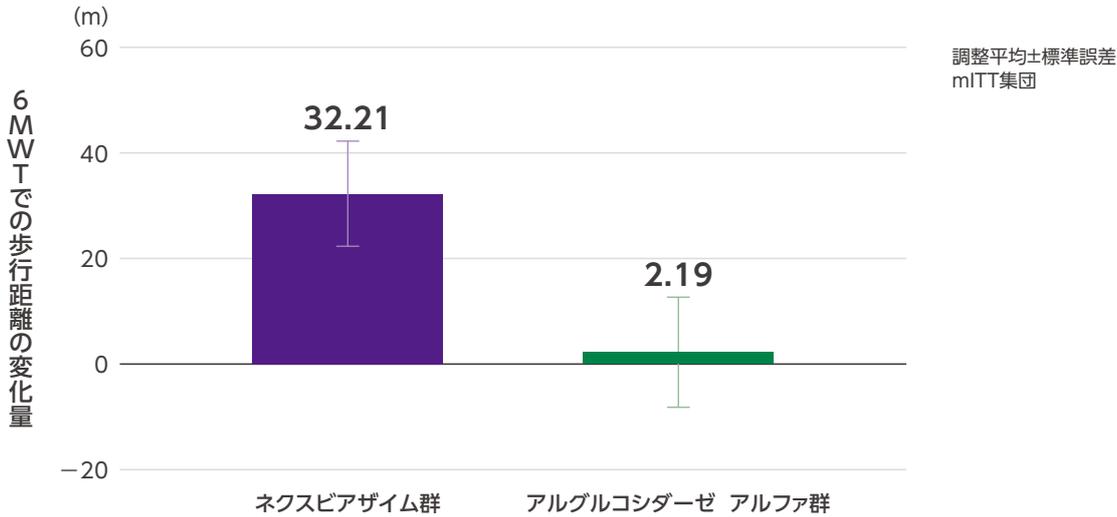


ネクスピアザイム群	51	51	51	51	49	41	36	24
アルグルコシダーゼ アルファ群	49	47	45	44	43	35	29	21

ベースラインから49週時までの6分間歩行試験 (6MWT) での歩行距離の変化量 [副次評価項目]

ベースラインから49週時までの6MWTでの歩行距離の変化量 (調整平均±標準誤差) は、ネクスピアザイム群で32.21±9.93m、アルグルコシダーゼ アルファ群で2.19±10.40mであった。

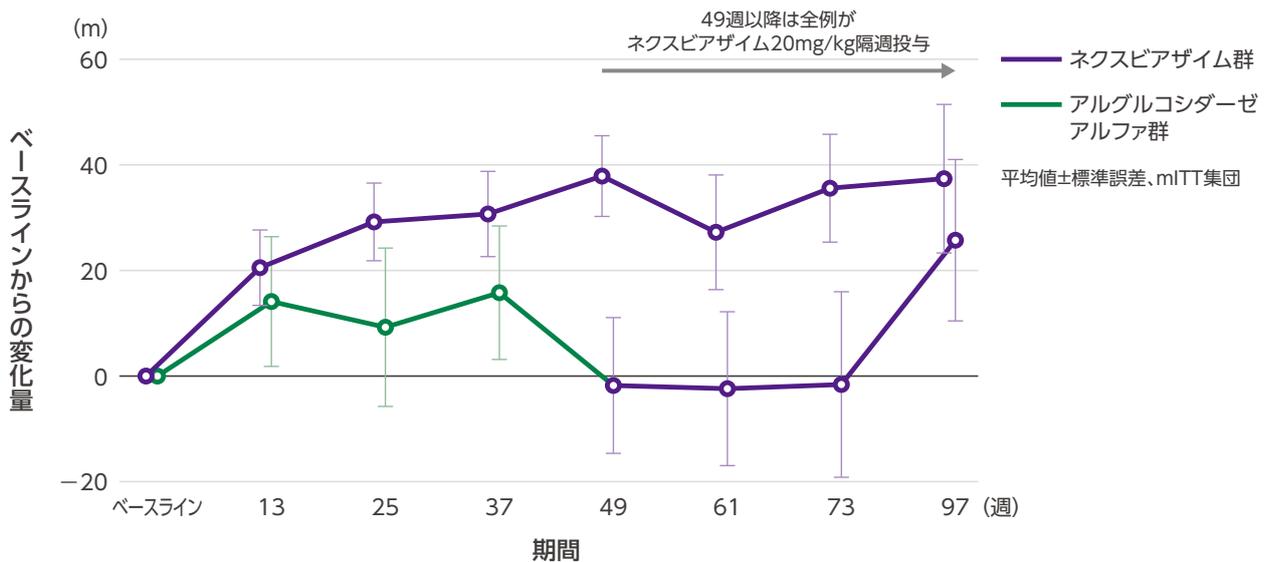
ベースラインから49週時までの6MWTでの歩行距離の変化量



6MWTでの歩行距離の変化量の経時推移

6MWTでの歩行距離のベースラインから97週時までの変化量の経時推移は以下のとおりであった。

6MWTでの歩行距離のベースラインからの変化量の経時推移

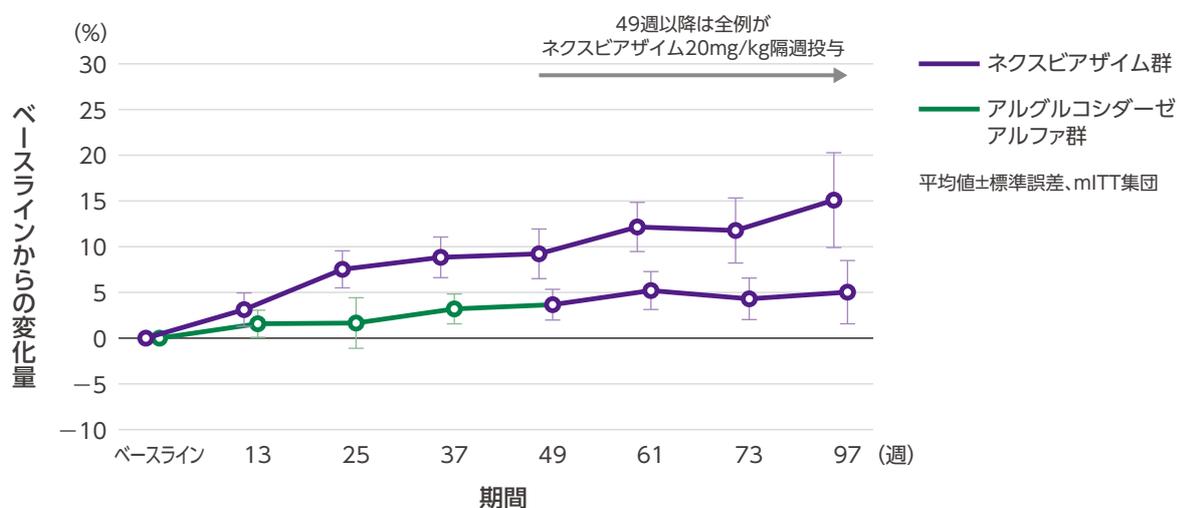


ネクスピアザイム群	51	51	49	50	48	42	38	24
アルグルコシダーゼ アルファ群	49	47	45	45	43	36	29	22

ベースラインから49週時までの最大吸気圧 (MIP) 及び最大呼気圧 (MEP) の変化量 [副次評価項目]

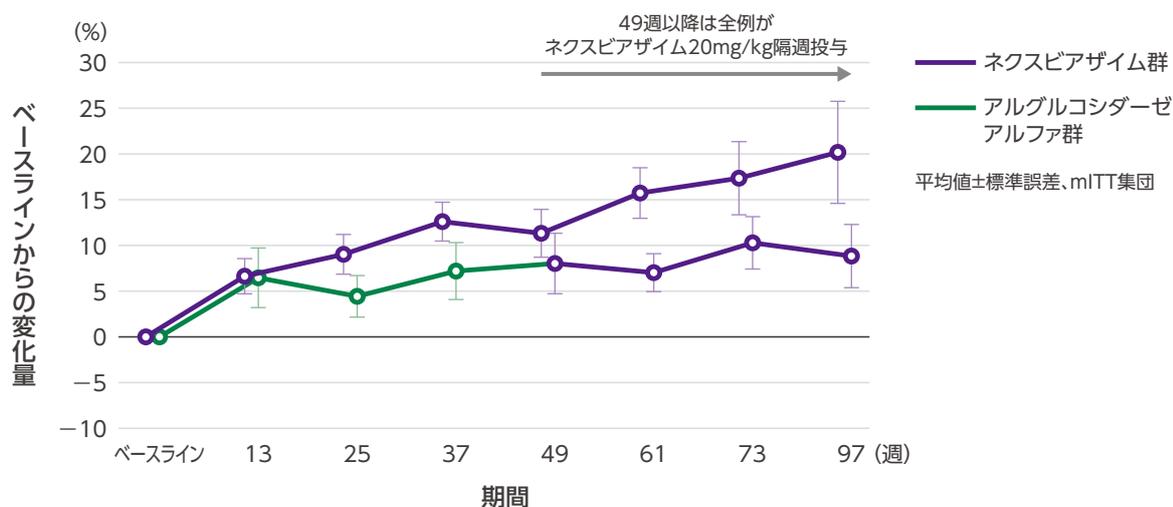
ベースラインから49週時までのMIP(%予測値)の変化量(調整平均±標準誤差)は、ネクスピアザイム群で $-0.29 \pm 3.84\%$ 、アルグルコシダーゼ アルファ群で $-2.87 \pm 4.04\%$ であった。また、ベースラインから49週時までのMEP(%予測値)の変化量(調整平均±標準誤差)は、ネクスピアザイム群で $2.39 \pm 4.00\%$ 、アルグルコシダーゼ アルファ群で $5.00 \pm 4.20\%$ であった。データベース固定後、呼吸圧測定器具の誤使用又はデータの入力ミスによる非生理学的なベースライン値(200cmH₂O以上)が4例に認められたため、これらの4例を除外した感度分析を実施した。感度分析において、ベースラインから49週時までのMIP(%予測値)の変化量(調整平均±標準誤差)は、ネクスピアザイム群で $8.70 \pm 2.09\%$ 、アルグルコシダーゼ アルファ群で $4.29 \pm 2.19\%$ であった。また、ベースラインから49週時までのMEP(%予測値)の変化量(調整平均±標準誤差)は、ネクスピアザイム群で $10.89 \pm 2.84\%$ 、アルグルコシダーゼ アルファ群で $8.38 \pm 2.96\%$ であった。

MIP (%予測値)のベースラインからの変化量の経時推移 (感度分析) ※



ネクスピアザイム群	48	46	48	48	46	39	34	22
アルグルコシダーゼ アルファ群	47	43	43	42	41	31	27	19

MEP (%予測値)のベースラインからの変化量の経時推移 (感度分析) ※



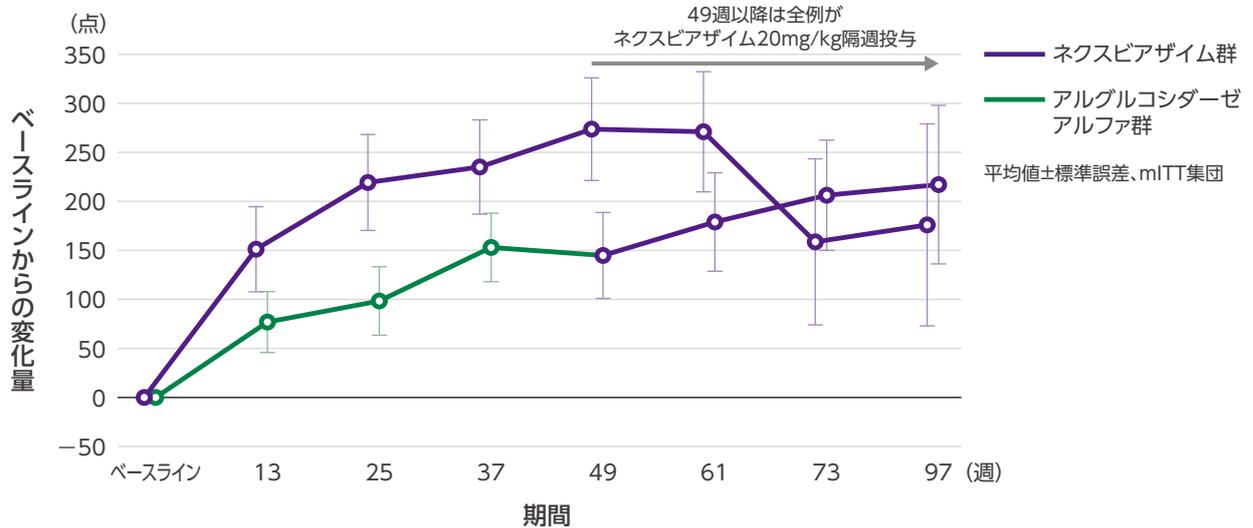
ネクスピアザイム群	48	46	48	48	46	39	34	22
アルグルコシダーゼ アルファ群	47	43	43	42	41	31	27	19

※呼吸圧測定器具の誤使用又はデータの入力ミスによると考えられる非生理学的なベースライン値(200cmH₂O以上)が認められた4例を除外した感度分析

ベースラインから49週時までのハンドヘルドダイナモメトリー (HHD) による下肢筋力の変化量 [副次評価項目]

ベースラインから49週時までのHHD下肢筋力複合スコアの変化量 (調整平均±標準誤差) は、ネクスピアザイム群で260.69±46.07点、アルグルコシダーゼ アルファ群で153.72±48.54点であった。

HHD下肢筋力複合スコアのベースラインからの変化量の経時推移

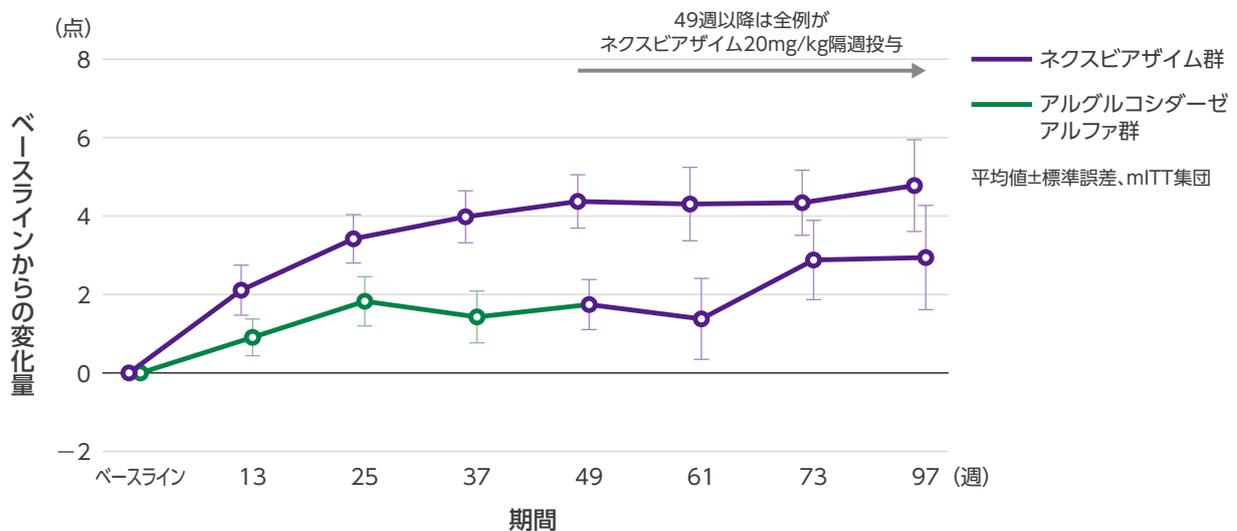


ネクスピアザイム群	50	49	47	47	46	39	35	25
アルグルコシダーゼアルファ群	46	44	41	42	40	34	28	21

ベースラインから49週時までの簡易運動機能検査 (QMFT) 総スコアの変化量 [副次評価項目]

ベースラインから49週時までのQMFT総スコアの変化量 (調整平均±標準誤差) は、ネクスピアザイム群で3.98±0.63点、アルグルコシダーゼ アルファ群で1.89±0.69点であった。

QMFT総スコアのベースラインからの変化量の経時推移

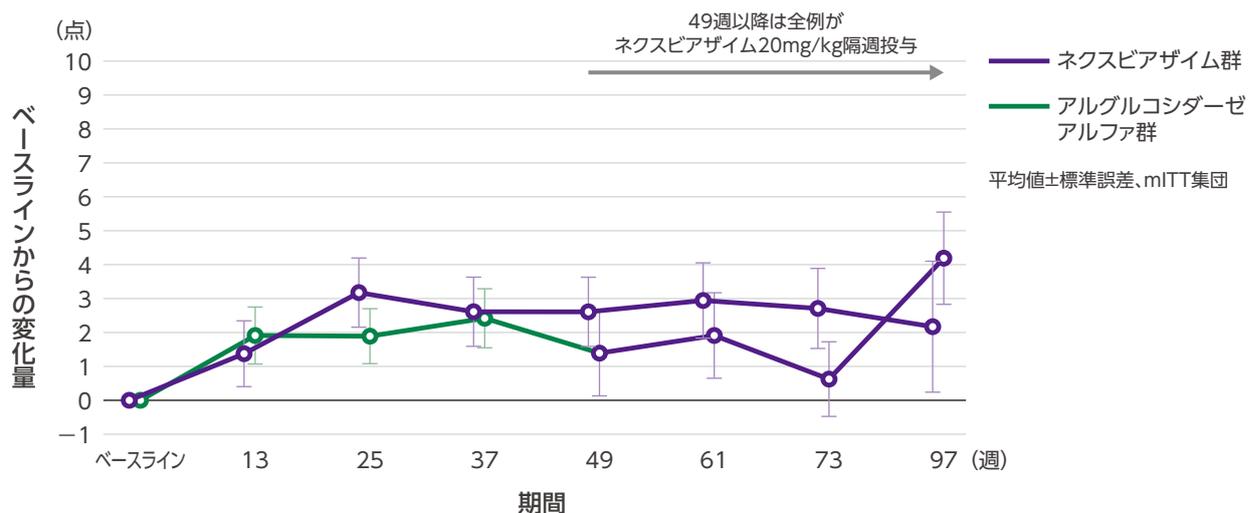


ネクスピアザイム群	51	51	50	49	49	43	38	25
アルグルコシダーゼアルファ群	46	44	42	42	39	33	27	20

【参考情報】ベースラインから49週までのSF-12（健康関連QOL）の変化量
【副次評価項目】

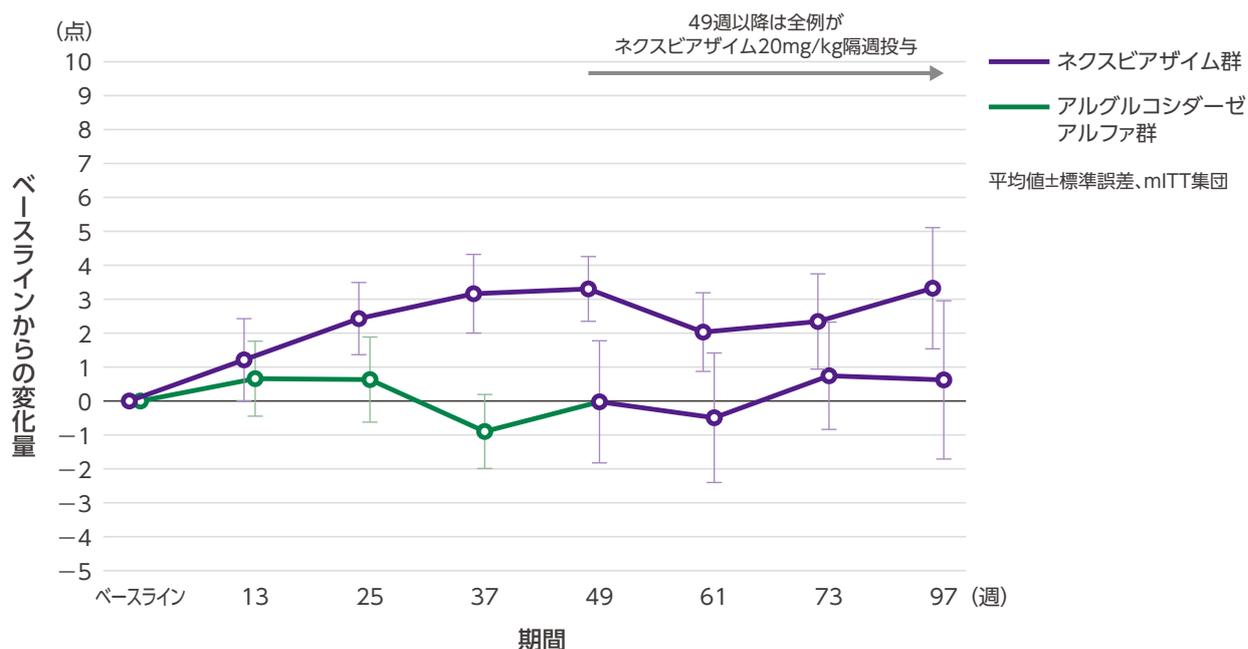
SF-12による健康関連QOLの評価は、18歳以上の患者のみを対象に実施した。ベースラインから49週までの身体的側面QOLサマリースコア（PCS）の変化量（調整平均±標準誤差）は、ネクスピアザイム群で 2.37 ± 0.99 点、アルブルコシダーゼ アルファ群で 1.60 ± 1.07 点であった。ベースラインから49週までの精神的側面QOLサマリースコア（MCS）の変化量（調整平均±標準誤差）はネクスピアザイム群で 2.88 ± 1.22 点、アルブルコシダーゼ アルファ群で 0.76 ± 1.32 点であった。

SF-12（PCSスコア）のベースラインからの変化量の経時推移



ネクスピアザイム群	50	48	50	50	50	40	38	24
アルブルコシダーゼ アルファ群	48	46	45	44	42	34	31	22

SF-12（MCSスコア）のベースラインからの変化量の経時推移



ネクスピアザイム群	50	48	50	50	50	40	38	24
アルブルコシダーゼ アルファ群	48	46	45	44	42	34	31	22

(4) 安全性

有害事象及び副作用

主要解析期間における有害事象は、ネクスピアザイム群86.3% (44/51例)、アルグルコシダーゼ アルファ群91.8% (45/49例)に認められた。ネクスピアザイム群の主な有害事象は、上咽頭炎及び背部痛が各12例 (23.5%)、頭痛11例 (21.6%)であった。アルグルコシダーゼ アルファ群の主な有害事象は、頭痛16例 (32.7%)、上咽頭炎12例 (24.5%)、転倒10例 (20.4%)であった。

重篤な有害事象は、ネクスピアザイム群8例、アルグルコシダーゼ アルファ群12例に認められた。ネクスピアザイム群での重篤な有害事象は、肺炎、失神、呼吸困難、低換気、呼吸不全、尿路結石、水腎症、腎疝痛及び乳房嚢胞が各1例であった。アルグルコシダーゼ アルファ群での重篤な有害事象は、呼吸困難2例、肺炎、敗血症、抗利尿ホルモン不適合分泌、脳幹卒中、小脳虚血、浮動性めまい、視力障害、急性心筋梗塞、狭心症、上室性頻脈、低血圧、横隔膜麻痺、肺塞栓症、上腹部痛、胃腸出血、冷汗、腎結石症、悪寒及びヘモグロビン減少が各1例であった。投与中止に至った有害事象は、ネクスピアザイム群では認められなかった。アルグルコシダーゼ アルファ群では4例に認められ、急性心筋梗塞、関節炎、呼吸困難及び蕁麻疹が各1例であった。死亡に至った有害事象は、主要解析期間中にアルグルコシダーゼ アルファ群で1例に認められ、急性心筋梗塞が1例であった (治験薬との関連なし)。また、継続投与期間中にアルグルコシダーゼ アルファからネクスピアザイムに切り替えた1例が膵腺癌により死亡した (治験薬との関連なし)。

副作用は、ネクスピアザイム群45.1% (23/51例)、アルグルコシダーゼ アルファ群49.0% (24/49例)に認められた。ネクスピアザイム群の主な副作用は、そう痒症4例 (7.8%)、頭痛、悪心、蕁麻疹及び疲労が各3例 (5.9%)であった。アルグルコシダーゼ アルファ群の主な副作用は、頭痛6例 (12.2%)、悪心5例 (10.2%)、そう痒症4例 (8.2%)であった。重篤な副作用は、ネクスピアザイム群で1例に認められ、呼吸困難1例であった。アルグルコシダーゼ アルファ群では3例に認められ、呼吸困難2例、浮動性めまい、視力障害、低血圧、冷汗及び悪寒が各1例であった。投与中止に至った副作用は、ネクスピアザイム群では認められなかった。アルグルコシダーゼ アルファ群では1例に認められ、呼吸困難及び蕁麻疹が各1例であった。死亡に至った副作用は、ネクスピアザイム群及びアルグルコシダーゼ アルファ群とも認められなかった。

有害事象及び副作用の概要

	ネクスピアザイム群 (n=51)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=49)
有害事象	44 (86.3)	45 (91.8)
副作用	23 (45.1)	24 (49.0)
重篤な有害事象	8 (15.7)	12 (24.5)
重篤な副作用	1 (2.0)	3 (6.1)
投与中止に至った有害事象	0	4 (8.2)
投与中止に至った副作用	0	1 (2.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (2.0)
死亡に至った副作用	0	0
治験実施計画書で規定したinfusion reaction	13 (25.5)	16 (32.7)

発現例数 (発現割合%)

主要解析期間における副作用発現状況

副作用 器官大分類/基本語	ネクスピアザイム群 (n=51)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=49)	副作用 器官大分類/基本語	ネクスピアザイム群 (n=51)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=49)
全副作用	23 (45.1)	24 (49.0)	胃腸障害	7 (13.7)	7 (14.3)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	1 (2.0)	下痢	2 (3.9)	0
上咽頭炎	1 (2.0)	0	悪心	3 (5.9)	5 (10.2)
鼻炎	0	1 (2.0)	嘔吐	2 (3.9)	0
代謝および栄養障害	2 (3.9)	0	消化不良	1 (2.0)	0
食欲減退	1 (2.0)	0	腹部不快感	0	1 (2.0)
糖尿病	1 (2.0)	0	腹部膨満	0	1 (2.0)
精神障害	0	1 (2.0)	皮膚および皮下組織障害	7 (13.7)	10 (20.4)
錯乱状態	0	1 (2.0)	そう痒症	4 (7.8)	4 (8.2)
神経系障害	4 (7.8)	9 (18.4)	紅斑	1 (2.0)	2 (4.1)
頭痛	3 (5.9)	6 (12.2)	蕁麻疹	3 (5.9)	1 (2.0)
浮動性めまい	1 (2.0)	2 (4.1)	発疹	2 (3.9)	3 (6.1)
錯感覚	0	1 (2.0)	血管浮腫	1 (2.0)	0
灼熱感	0	1 (2.0)	皮膚症	1 (2.0)	0
眼障害	1 (2.0)	1 (2.0)	紅斑性皮疹	1 (2.0)	1 (2.0)
結膜充血	1 (2.0)	0	冷汗	0	1 (2.0)
眼充血	1 (2.0)	0	皮膚乾燥	0	1 (2.0)
視力障害	0	1 (2.0)	多汗症	0	1 (2.0)
耳および迷路障害	1 (2.0)	0	皮膚灼熱感	0	1 (2.0)
耳そう痒症	1 (2.0)	0	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.9)	3 (6.1)
心臓障害	1 (2.0)	0	関節痛	0	1 (2.0)
頻脈	1 (2.0)	0	筋肉痛	1 (2.0)	0
血管障害	0	7 (14.3)	筋痙縮	1 (2.0)	1 (2.0)
高血圧	0	2 (4.1)	筋力低下	0	1 (2.0)
潮紅	0	3 (6.1)	生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (2.0)
ほてり	0	1 (2.0)	陰部そう痒症	1 (2.0)	0
充血	0	1 (2.0)	月経過多	0	1 (2.0)
低血圧	0	1 (2.0)	一般・全身障害および 投与部位の状態	9 (17.6)	11 (22.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9)	3 (6.1)	疲労	3 (5.9)	3 (6.1)
呼吸困難	1 (2.0)	2 (4.1)	インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	0
咳嗽	1 (2.0)	0	末梢性浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)
咽喉刺激感	1 (2.0)	0	無力症	1 (2.0)	0
咽喉絞扼感	0	1 (2.0)			

副作用 器官大分類/基本語	ネクスピアザイム群 (n=51)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=49)	副作用 器官大分類/基本語	ネクスピアザイム群 (n=51)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=49)
疼痛	0	1 (2.0)	腫脹	0	1 (2.0)
末梢腫脹	0	1 (2.0)	血管穿刺部位反応	0	1 (2.0)
発熱	0	1 (2.0)	臨床検査	1 (2.0)	2 (4.1)
悪寒	1 (2.0)	2 (4.1)	ALT増加	1 (2.0)	1 (2.0)
注入部位関節痛	1 (2.0)	0	肝酵素上昇	0	1 (2.0)
注入部位疼痛	1 (2.0)	0	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	2 (4.1)
異物感	1 (2.0)	0	転倒	0	1 (2.0)
熱感	0	2 (4.1)	挫傷	1 (2.0)	0
注入部位そう痒感	0	1 (2.0)	処置による頭痛	0	1 (2.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.22.0

infusion reaction

主要解析期間において、ネクスピアザイム群25.5% (13/51例)、アルグルコシダーゼ アルファ群32.7% (16/49例) に治験実施計画書で規定したinfusion reactionが発現した。主なinfusion reactionは、ネクスピアザイム群でそう痒症4例 (7.8%) 及び蕁麻疹3例 (5.9%)、アルグルコシダーゼ アルファ群で悪心及びそう痒症が各4例 (8.2%)、潮紅3例 (6.1%) であった。

抗薬物抗体 (ADA)

ネクスピアザイム又はアルグルコシダーゼ アルファ投与開始前に、抗ネクスピアザイム抗体陽性又は抗アルグルコシダーゼ アルファ抗体陽性であった患者は、それぞれ3.9% (2/51例) 及び4.2% (2/48例) であった。投与開始後49週時までに抗ネクスピアザイム抗体陽性又は抗アルグルコシダーゼ アルファ抗体陽性であった患者は、それぞれ96.1% (49/51例) 及び95.8% (46/48例) であった。そのうち、ネクスピアザイムに対する中和抗体陽性*であった患者はネクスピアザイム群で13例 (25.5%)、アルグルコシダーゼ アルファに対する中和抗体陽性*であった患者はアルグルコシダーゼ アルファ群で21例 (43.8%) であった。

*「酵素活性を阻害する中和抗体」又は「細胞取り込みを阻害する中和抗体」のいずれか陽性と判定された患者

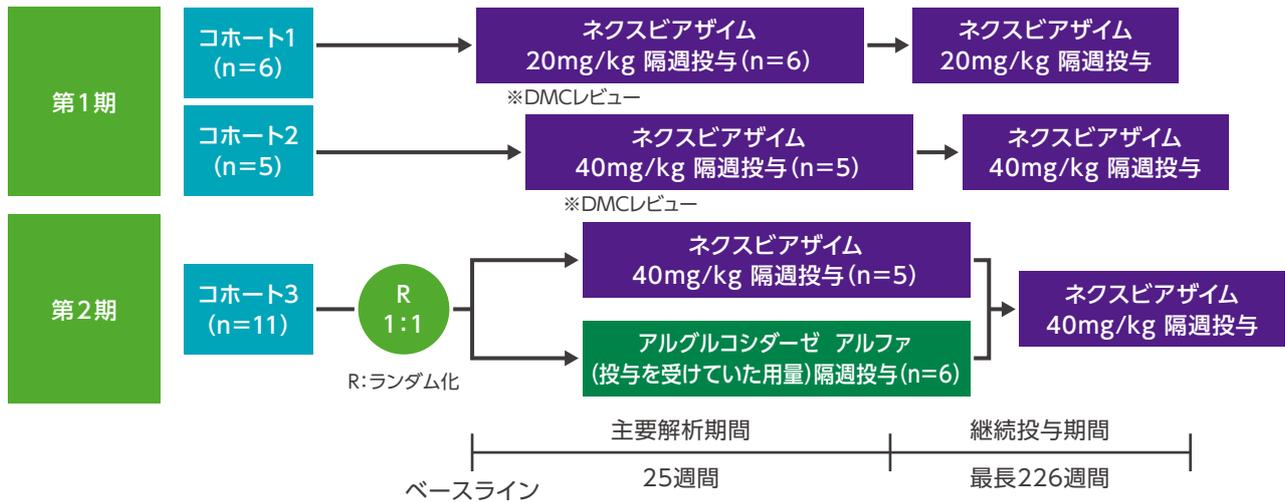
本剤は国内外の臨床試験から得られた有効性及び安全性の結果に基づいて審査・承認されたため、本臨床試験では国内で承認された用法及び用量と異なる内容を含んでいます。

国際共同第Ⅱ相試験 (Mini-COMET試験、ACT14132試験)

[酵素補充療法既治療の乳児型ポンペ病患者を対象とした非盲検用量漸増試験]⁴⁾

4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験 (ACT14132試験) [承認時評価資料]

(1) 試験概要



※DMC (データモニタリング委員会)の安全性レビューに基づいて、コホート2の投与はコホート1での安全性が確認された後に開始した。また、第2期は、第1期での最大耐用量が決定された後に開始した。

試験デザイン: 多施設・国際共同、第Ⅱ相、非盲検、多段階、用量漸増コホート試験

- 目的:** アルグルコシダーゼ アルファ既治療の乳児型ポンペ病患者を対象にネクスピアザイムの安全性を評価するとともに、アルグルコシダーゼ アルファとの比較によりネクスピアザイムの予備の有効性を評価する。
- 対象:** 18歳未満で、診断時に心筋症を有し、少なくとも6ヵ月間にわたって安定用量のアルグルコシダーゼ アルファの投与を定期的を受けていたにもかかわらず、臨床的悪化を示した(第1期)又は不十分な臨床反応を示した(第2期)乳児型ポンペ病患者22例(日本人患者2例を含む)
- 方法:** 第1期においては、ネクスピアザイム20mg/kg(コホート1)又は40mg/kg(コホート2)を25週間、隔週1回点滴静脈内投与した。コホート2での投与は、コホート1で安全性が確認された後に実施した。第2期(コホート3)においては、患者をネクスピアザイム群(40mg/kg)又はアルグルコシダーゼ アルファ群(直前に少なくとも6ヵ月間にわたって定期的に投与を受けていた用量)に1:1でランダムに割り付け、25週間、隔週1回点滴静脈内投与した。第2期は、第1期でネクスピアザイムの最大耐用量が決定(40mg/kg)された後に開始した。投与期間は、25週間の主要解析期間及び最長226週間の継続投与期間とした。主要解析期間終了後、全例が継続投与期間に移行し、コホート1ではネクスピアザイム20mg/kg隔週投与、コホート2及びコホート3ではネクスピアザイム40mg/kg隔週投与を継続した。

主要評価項目: 安全性[有害事象及び副作用、治験責任医師によって判定されたinfusion reaction(治験実施計画書で規定)、抗薬物抗体(ADA)など]

副次評価項目: 以下の項目のベースラインから25週時までの変化量
粗大運動能力尺度-88(GMFM-88)、簡易運動機能検査(QMFT)総スコア、Pompe-Pediatric Evaluation of Disability Inventory(Pompe-PEDI機能的スキル尺度 Mobilityドメイン)、眼瞼挙筋機能検査[眼裂縦径(IPFD)]など

解析計画: 主要解析期間における最後の患者の最終来院時(2019年9月30日)での中間解析を行った。解析には主要解析期間及び継続投与期間における全てのデータを用いた。主要評価項目である安全性は、主要解析期間ではコホート及び投与群別、継続投与期間ではネクスピアザイムの用量別(20mg/kg及び40mg/kg)に記述的に要約した。副次評価項目については、全ての有効性評価項目の測定値及びベースラインから各来院までの経時的変化を用量コホート及び投与群別に記述的に要約した。

(2) 患者背景

	コホート1 (20mg/kg) (n=6)	コホート2 (40mg/kg) (n=5)	コホート3	
			ネクスピアザイム群 (n=5)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=6)
性別				
男性、例 (%)	5 (83.3)	3 (60.0)	2 (40.0)	2 (33.3)
女性、例 (%)	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (60.0)	4 (66.7)
年齢 (歳)				
中央値 (範囲)	8.2 (2~11)	9.8 (1~12)	8.0 (4~10)	3.6 (1~10)
6歳未満、例 (%)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (66.7)
6歳以上12歳未満、例 (%)	5 (83.3)	4 (80.0)	3 (60.0)	2 (33.3)
人種、例 (%)				
白人	3 (50.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	4 (66.7)
アジア人	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	0
そのうち日本人	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0
黒人又はアフリカ系米国人	0	0	0	2 (33.3)
体重 (kg)、中央値 (範囲)	24.5 (13~50)	23.4 (10~64)	27.3 (14~43)	17.4 (10~29)
診断時月齢 (月)、平均値±標準偏差	1.93±2.07	4.29±3.75	1.54±1.49	5.12±5.46
発症月齢 (月)、平均値±標準偏差	1.23±1.70	3.33±2.93	0.18±0.41	1.79±1.72
発症から アルグルコシダーゼ アルファの 初回投与までの期間 (月)、 平均値±標準偏差	1.65±1.35	2.02±2.17	1.94±2.27	4.46±5.73
人工呼吸器使用、例 (%)	1 (16.7)	0	1 (20.0)	2 (33.3)

(3) 安全性 [主要評価項目]

主要解析期間

①有害事象及び副作用

主要解析期間における有害事象は、コホート1で83.3% (5/6例) に認められ、主な有害事象は、上気道感染、尿路感染、発熱及び転倒が各2例 (33.3%) であった。コホート2では100% (5/5例) に認められ、主な有害事象は、眼瞼下垂及び口腔咽頭痛が各2例 (40.0%) であった。コホート3では、ネクスピアザイム群で100% (5/5例) に認められ、主な有害事象は、上気道感染、頭痛、眼刺激、咳嗽、鼻漏、下痢、嘔吐、発疹、発熱及び医療機器閉塞が各2例 (40.0%) であった。アルグルコシダーゼ アルファ群では83.3% (5/6例) に認められ、主な有害事象は、嘔吐3例 (50.0%) 及びウイルス感染2例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、コホート1で1例に認められ、ウイルス性気道感染1例であった。コホート2では3例に認められ、眼瞼下垂2例、呼吸窮迫及び発熱が各1例であった。コホート3のネクスピアザイム群では認められなかった。アルグルコシダーゼ アルファ群では2例に認められ、シェードモナス菌性肺炎、肺炎、尿路感染、肺硬化及び関節脱臼が各1例であった。投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、コホート1では認められなかった。コホート2では40.0% (2/5例) に認められ、発疹及び蕁麻疹が各1例 (20.0%) であった。コホート3のネクスピアザイム群では20.0% (1/5例) に認められ、発疹1例 (20.0%) であった。また、アルグルコシダーゼ アルファ群では16.7% (1/6例) に認められ、発疹及びそう痒症が各1例 (16.7%) であった。いずれの群においても、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

通常、アバグルコシダーゼ 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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

主要解析期間における有害事象及び副作用の概要

	コホート1 (20mg/kg) (n=6)	コホート2 (40mg/kg) (n=5)	コホート3	
			ネクスピアザイム群 (n=5)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=6)
有害事象	5 (83.3)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (83.3)
副作用	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
重篤な有害事象	1 (16.7)	3 (60.0)	0	2 (33.3)
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0
治験実施計画書で規定したinfusion reaction	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)

発現例数 (発現割合%)

主要解析期間における副作用発現状況

副作用 器官大分類/基本語	コホート1 (20mg/kg) (n=6)	コホート2 (40mg/kg) (n=5)	コホート3	
			ネクスピアザイム群 (n=5)	アルグルコシダーゼ アルファ群 (n=6)
全副作用	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
発疹	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (16.7)
蕁麻疹	0	1 (20.0)	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (16.7)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.22.0

②infusion reaction

主要解析期間において、治験実施計画書で規定したinfusion reactionが4例 (18.1%)に発現した。内訳は、発疹3例 (13.6%) [コホート2:1例 (20.0%)、コホート3のネクスピアザイム群:1例 (20.0%)、アルグルコシダーゼ アルファ群:1例 (16.7%)]、蕁麻疹1例 (4.5%) [コホート2:1例 (20.0%)]、そう痒症1例 (4.5%) [コホート3のアルグルコシダーゼ アルファ群:1例 (16.7%)]であった。

③抗薬物抗体 (ADA)

ネクスピアザイム又はアルグルコシダーゼ アルファ投与開始前に、抗ネクスピアザイム抗体陽性又は抗アルグルコシダーゼ アルファ抗体陽性であった患者は、コホート1で16.7% (1/6例) 及び66.7% (4/6例)、コホート2で0% (0/5例) 及び20.0% (1/5例)、コホート3のネクスピアザイム群で20.0% (1/5例) 及び60.0% (3/5例)、アルグルコシダーゼ アルファ群で16.7% (1/6例) 及び50.0% (3/6例) であった。投与開始後25週時までに抗ネクスピアザイム抗体陽性又は抗アルグルコシダーゼ アルファ抗体陽性となった患者は、コホート1で16.7% (1/6例) 及び100.0% (6/6例)、コホート2で20.0% (1/5例) 及び20.0% (1/5例)、コホート3のネクスピアザイム群で80.0% (4/5例) 及び80.0% (4/5例)、アルグルコシダーゼ アルファ群で33.3% (2/6例) 及び66.7% (4/6例) であった。そのうち、ネクスピアザイムに対する中和抗体陽性*であった患者は認められず、アルグルコシダーゼ アルファに対する中和抗体陽性*であった患者は、コホート3のネクスピアザイム群で3例 (60.0%)、アルグルコシダーゼ アルファ群で2例 (33.3%) であった。

*「酵素活性を阻害する中和抗体」又は「細胞取り込みを阻害する中和抗体」のいずれか陽性と判定された患者

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

通常、アバグルコシダーゼ 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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

継続投与期間を含む全投与期間 (カットオフ日: 2019年9月30日)

①有害事象及び副作用

全投与期間における有害事象は、ネクスピアザイム20mg/kg投与例100% (6/6例)、ネクスピアザイム40mg/kg投与例100% (13/13例)に認められた。主な有害事象は、ネクスピアザイム20mg/kg投与例では、肺炎3例 (50.0%)、上気道感染、中耳炎、尿路感染、気管支炎、発熱及び転倒が各2例 (33.3%)であった。ネクスピアザイム40mg/kg投与例では、発疹5例 (38.5%)、嘔吐及び発熱が各4例 (30.8%)であった。

重篤な有害事象は、ネクスピアザイム20mg/kg投与例で4例に認められ、肺炎2例、インフルエンザ、中耳炎、ウイルス性気道感染、鼓膜穿孔、心房血栓症、アデノイド肥大、扁桃肥大、処置後出血及び医療機器機能不良が各1例であった。ネクスピアザイム40mg/kg投与例では4例に認められ、眼瞼下垂2例、肺炎、胃腸炎、斜視、呼吸窮迫、発熱及び大腿骨骨折が各1例であった。投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、ネクスピアザイム20mg/kg投与例で16.7% (1/6例)に認められ、発疹及び湿疹が各1例 (16.7%)であった。ネクスピアザイム40mg/kg投与例では38.5% (5/13例)に認められ、発疹3例 (23.1%)、爪感染、頻呼吸、喉頭浮腫及び蕁麻疹が各1例 (7.7%)であった。

いずれの群においても、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。

全投与期間における有害事象及び副作用の概要

	ネクスピアザイム20mg/kg投与例 (n=6)	ネクスピアザイム40mg/kg投与例 (n=13)
有害事象	6 (100.0)	13 (100.0)
副作用	1 (16.7)	5 (38.5)
重篤な有害事象	4 (66.7)	4 (30.8)
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
投与中止に至った副作用	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
死亡に至った副作用	0	0
治験実施計画書で規定したinfusion reaction	1 (16.7)	4 (30.8)

発現例数 (発現割合%)

全投与期間における副作用発現状況

副作用 器官大分類/基本語	ネクスピアザイム20mg/kg投与例 (n=6)	ネクスピアザイム40mg/kg投与例 (n=13)
全副作用	1 (16.7)	5 (38.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (7.7)
爪感染	0	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (15.4)
頻呼吸	0	1 (7.7)
喉頭浮腫	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	3 (23.1)
発疹	1 (16.7)	3 (23.1)
湿疹	1 (16.7)	0
蕁麻疹	0	1 (7.7)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.22.0

②infusion reaction

全投与期間において、治験実施計画書で規定したinfusion reactionが5例(26.3%)に発現した。内訳は、ネクスピアザイム20mg/kg投与例で1例(16.7%)、ネクスピアザイム40mg/kg投与例で4例(30.8%)であった。

③抗薬物抗体(ADA)

全投与期間において、主要解析期間での発現に加え、継続投与期間にネクスピアザイム20mg/kg投与例の1例(16.7%)で抗体価が100の一過性のADAが発現した。

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

(4) 有効性 [副次評価項目]

粗大運動能力尺度-88 (GMFM-88) の変化量

ベースラインから25週時までのGMFM-88 (総%スコア) の変化量は以下のとおりであった。

	コホート1 (20mg/kg)	コホート2 (40mg/kg)	コホート3	
			ネクスピアザイム群	アルグルコシダーゼ アルファ群
評価例数	6	5	4	6
ベースライン	56.25 (0.8, 86.2)	86.63 (19.1, 96.3)	82.76 (52.6, 96.6)	59.63 (5.1, 73.4)
ベースラインからの変化量	1.68 (-7.7, 19.4)	0.83 (-0.8, 12.8)	3.55 (0.1, 9.6)	7.68 (0.8, 9.9)

中央値 (範囲)

簡易運動機能検査 (QMFT) 総スコアの変化量

ベースラインから25週時までのQMFT総スコアの変化量は以下のとおりであった。

	コホート1 (20mg/kg)	コホート2 (40mg/kg)	コホート3	
			ネクスピアザイム群	アルグルコシダーゼ アルファ群
評価例数	6	5	4	6
ベースライン	25.00 (1.0, 41.0)	38.00 (10.0, 52.0)	33.00 (11.0, 46.0)	24.00 (3.0, 36.0)
ベースラインからの変化量	-0.50 (-7.0, 6.0)	2.00 (-2.0, 10.0)	4.50 (0.0, 8.0)	4.00 (1.0, 13.0)

中央値 (範囲)

Pompe-PEDI機能的スキル尺度 (Mobilityドメイン) の変化量

ベースラインから25週時までのPompe-PEDI機能的スキル尺度のMobilityドメインスコアの変化量は以下のとおりであった。

	コホート1 (20mg/kg)	コホート2 (40mg/kg)	コホート3	
			ネクスピアザイム群	アルグルコシダーゼ アルファ群
評価例数	6	5	5	6
ベースライン	49.83 (0.0, 61.8)	57.93 (35.1, 78.1)	57.93 (0.0, 64.8)	39.44 (18.4, 57.3)
ベースラインからの変化量	1.97 (-2.1, 25.9)	0.00 (0.0, 9.3)	3.09* (0.7, 4.0)	1.77 (1.0, 12.9)

中央値 (範囲) ※n=3

眼瞼挙筋機能検査 [眼裂縦径] の変化量

ベースラインから25週時までの眼瞼挙筋機能検査 (眼裂縦径) の変化量は以下のとおりであった。

	コホート1 (20mg/kg)	コホート2 (40mg/kg)	コホート3	
			ネクスピアザイム群	アルグルコシダーゼ アルファ群
評価例数	6	5	5	6
ベースライン (mm)	9.50 (5.5, 10.0)	7.50 (6.0, 8.5)	8.00 (5.5, 9.0)	8.00 (6.5, 10.0)
ベースラインからの変化量 (mm)	-0.50 (-3.0, 1.5)	1.50 (-0.5, 3.5)	1.00 (0.5, 2.5)	-0.50 (-1.5, 0.5)

中央値 (範囲)

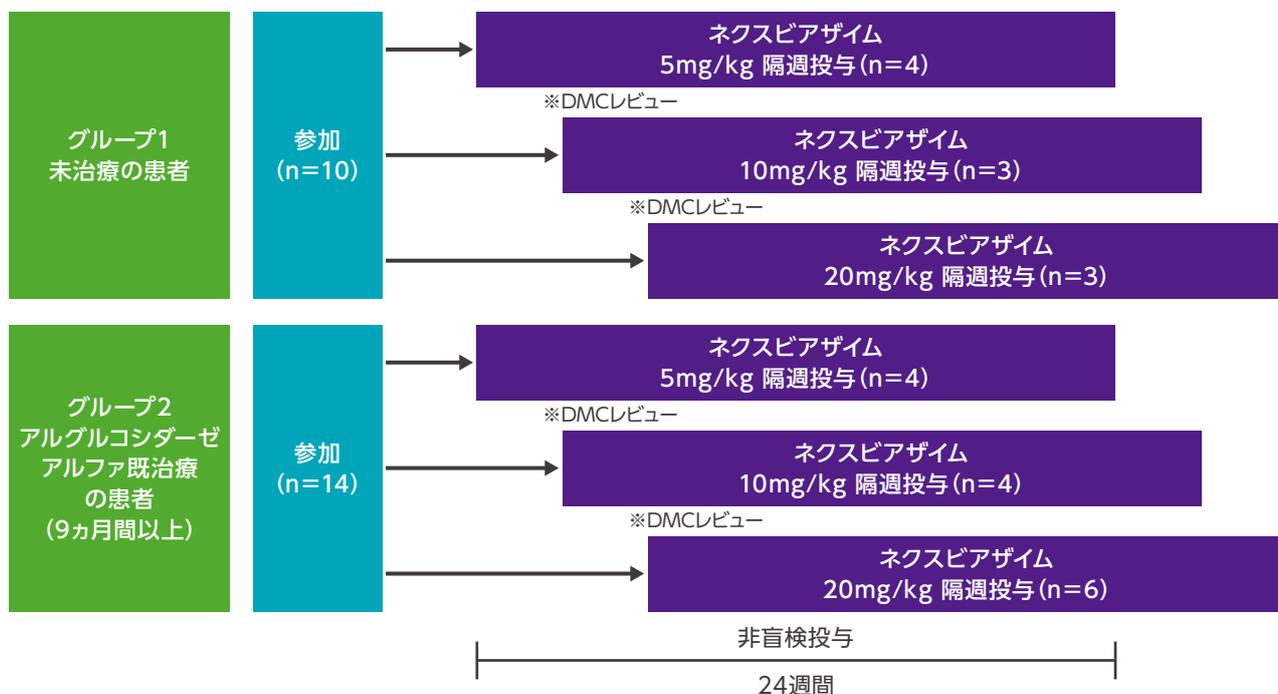
海外第I/II相試験 (NEO1試験、TDR12857試験)

[未治療又は酵素補充療法既治療の遅発型ポンペ病患者を対象とした非盲検用量探索試験] (海外データ)^{5,6)}

5) 社内資料: 海外第I/II相試験 (TDR12857試験) [承認時参考資料]

6) Pena, LDM. et al. Neuromuscul Disord 2019; 29 (3): 167-186. 本試験はサノフィ株式会社の資金提供により行われた。

(1) 試験概要



※用量増量の決定は、DMC (データモニタリング委員会)による安全性レビューに基づいて行われた。

試験デザイン: 海外、多施設共同、第I/II相、非盲検、用量探索試験

目的: 未治療及びアルグルコシダーゼ アルファ既治療の遅発型ポンペ病患者を対象に、ネクスピアザイムの安全性及び忍容性、薬物動態、骨格筋に対する薬力学的作用、ならびにその他の探索的バイオマーカー及び探索的有効性評価項目に対する作用を検討する。

対象: 18歳以上で、心肥大の既往がなく、50mを補助器具なしで立ち止まらずに歩行でき、直立座位での%FVCが50%以上の、未治療の遅発型ポンペ病患者10例 (グループ1) 及び9ヵ月間以上のアルグルコシダーゼ アルファ既治療の遅発型ポンペ病患者14例 (グループ2)。

方法: 患者にネクスピアザイムを5、10又は20mg/kgの用量で、隔週1回24週間、計13回点滴静脈内投与した (グループ1及びグループ2は、同時に試験を開始した)。各グループにおける用量増量の決定は、DMC (データモニタリング委員会)による安全性レビューに基づいて行われた。

評価項目: 25週時における安全性 [有害事象及び副作用、治験責任医師によって判定されたinfusion reaction (治験実施計画書で規定)、抗薬物抗体 (ADA) など]

探索的有効性評価項目: 以下の項目のベースラインから25週時までの変化量
6分間歩行試験 (6MWT) での歩行距離、%FVC、最大吸気圧 (MIP)、最大呼気圧 (MEP) など

解析計画: 安全性及び有効性を含む全ての解析は、ネクスピアザイムの投与を1回以上受けた全ての患者 (FAS) を対象とした。安全性は、記述統計量 (集計表) 及び個別データに基づいて評価した。探索的有効性評価項目のそれぞれについて、ベースラインから25週時までの変化量又は変化率を算出し、各グループについて実測値及びベースラインからの変化量又は変化率の平均値及び95%信頼区間を示した。

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

(2) 患者背景

	グループ1 (未治療の患者) (n=10)	グループ2 (既治療の患者) (n=14)
性別		
男性、例 (%)	3 (30.0)	9 (64.3)
女性、例 (%)	7 (70.0)	5 (35.7)
年齢 (歳)		
中央値 (範囲)	38.3 (19.8~78.3)	46.2 (20.5~67.5)
人種、例 (%)		
白人	8 (80.0)	13 (92.9)
黒人又はアフリカ系米国人	0	1 (7.1)
複数	1 (10.0)	0
その他	1 (10.0)	0
体重 (kg)、中央値 (範囲)	62.9 (48.5~82.0)	77.4 (49.0~112.6)
診断時年齢 (歳)、平均値±標準偏差	43.3±23.79 ^{*1}	36.3±16.39 ^{*2}
発症年齢 (歳)	38.3 ^{*3}	30.0 ^{*4}

※1 n=8、※2 n=9、※3 n=1、※4 n=1

(3) 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は、グループ1 (未治療の患者) では80.0% (8/10例) に認められ、主な有害事象は、頭痛4例 (40.0%)、下痢、浮動性めまい、悪心及び発疹が各3例 (30.0%) であった。グループ2 (既治療の患者) では85.7% (12/14例) に認められ、主な有害事象は、頭痛、筋骨格痛及び上咽頭炎が各3例 (21.4%) であった。

重篤な有害事象は、グループ1 では1例 (5mg/kg投与群) に認められ、呼吸窮迫及び胸部不快感が各1例であった。グループ2 では1例 (5mg/kg投与群) に認められ、胃腸出血が1例であった。投与中止に至った有害事象は、グループ1 で1例 (5mg/kg投与群) に認められ、呼吸窮迫及び胸部不快感が各1例であった。グループ1 及びグループ2 のいずれにおいても死亡に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、グループ1 では60.0% (6/10例)、グループ2 では50.0% (7/14例) に認められた。主な副作用は疲労 [グループ1 : 2例 (20.0%)、グループ2 : 1例 (7.1%)] 及び悪心 [グループ1 : 2例 (20.0%)、グループ2 : 0例] であった。

重篤な副作用は、グループ1 で1例 (5mg/kg投与群) に認められ、呼吸窮迫及び胸部不快感が各1例であった。投与中止に至った副作用は、グループ1 で1例 (5mg/kg投与群) に認められ、呼吸窮迫及び胸部不快感が各1例であった。グループ1 及びグループ2 のいずれにおいても死亡に至った副作用は認められなかった。

グループ1 (未治療の患者) における有害事象及び副作用の概要

	5mg/kg 隔週投与 (n=4)	10mg/kg 隔週投与 (n=3)	20mg/kg 隔週投与 (n=3)	合計 (n=10)
有害事象	4 (100.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	8 (80.0)
副作用	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (60.0)
重篤な有害事象	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
重篤な副作用	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
投与中止に至った有害事象	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
投与中止に至った副作用	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0

発現例数 (発現割合%)

グループ1 (未治療の患者) における副作用発現状況

副作用 基本語	5mg/kg 隔週投与 (n=4)	10mg/kg 隔週投与 (n=3)	20mg/kg 隔週投与 (n=3)	合計 (n=10)
全副作用	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (60.0)
疲労	0	2 (66.7)	0	2 (20.0)
悪心	2 (50.0)	0	0	2 (20.0)
胸部不快感	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
咳嗽	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
浮動性めまい	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
呼吸困難	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
紅斑	0	0	1 (33.3)	1 (10.0)
潮紅	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
胃食道逆流性疾患	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
頭痛	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)
筋肉痛	0	1 (33.3)	0	1 (10.0)
発疹	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)
呼吸窮迫	1 (25.0)	0	0	1 (10.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.17.1

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

グループ2 (既治療の患者) における有害事象及び副作用の概要

	5mg/kg 隔週投与 (n=4)	10mg/kg 隔週投与 (n=4)	20mg/kg 隔週投与 (n=6)	合計 (n=14)
有害事象	4 (100.0)	2 (50.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
副作用	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	7 (50.0)
重篤な有害事象	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0

発現例数 (発現割合%)

グループ2 (既治療の患者) における副作用発現状況

副作用 基本語	5mg/kg 隔週投与 (n=4)	10mg/kg 隔週投与 (n=4)	20mg/kg 隔週投与 (n=6)	合計 (n=14)
全副作用	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	7 (50.0)
腹痛	0	1 (25.0)	0	1 (7.1)
無力症	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
亀頭包皮炎	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
下痢	0	1 (25.0)	0	1 (7.1)
浮動性めまい	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
呼吸困難	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
顔面痛	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
疲労	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
頭痛	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
過敏症	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
低血圧	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
注入部位反応	0	1 (25.0)	0	1 (7.1)
筋痙縮	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
筋肉痛	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
そう痒症	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
肺機能検査値低下	1 (25.0)	0	0	1 (7.1)
全身性皮疹	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)
傾眠	0	0	1 (16.7)	1 (7.1)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.17.1

infusion reaction

グループ1 (未治療の患者) では、治験実施計画書で規定したinfusion reactionが2例 (20.0%) に認められ、悪心、胸部不快感、浮動性めまい、咳嗽、呼吸窮迫、紅斑、発疹及び潮紅が各1例 (10.0%) であった。グループ2 (既治療の患者) では2例 (14.3%) に認められ、過敏症、浮動性めまい、そう痒症、全身の発疹及び低血圧が各1例 (7.1%) であった。

抗薬物抗体 (ADA)

ネクスピアザイム投与開始前に抗ネクスピアザイム抗体陽性であった患者は、グループ1では認められず、グループ2では、5mg/kg投与群で25.0% (1/4例)、10mg/kg投与群で75.0% (3/4例)、20mg/kg投与群で16.7% (1/6例) であった。投与開始後29週時までに抗ネクスピアザイム抗体陽性となった患者は、グループ1では、5mg/kg投与群で100.0% (4/4例)、10mg/kg投与群で66.7% (2/3例)、20mg/kg投与群で100.0% (3/3例)、グループ2では、5mg/kg投与群で50.0% (2/4例)、10mg/kg投与群で75.0% (3/4例)、20mg/kg投与群で33.3% (2/6例) であった。ネクスピアザイムに対する中和抗体陽性となった患者は、グループ1の5mg/kg投与群で1例 (25.0%)^{*}に認められた。グループ2では、投与開始後29週時までに抗アルグルコシダーゼ アルファ抗体陽性となった患者は、5mg/kg投与群で75.0% (3/4例)、10mg/kg投与群で100.0% (4/4例)、20mg/kg投与群で50.0% (3/6例) であった。

^{*}投与開始後27週において中和抗体 (細胞取り込みを阻害する中和抗体) 陽性となった。

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

(4) 有効性 [探索的有效性評価項目]

(ネクシアザイムの5mg/kg及び10mg/kg隔週投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。)

6分間歩行試験 (6MWT) での歩行距離の変化量

ベースラインから25週時までの6MWTでの歩行距離 (%予測値) の変化量は以下のとおりであった。

		20mg/kg 隔週投与
グループ1 (未治療の患者)	評価例数	3
	ベースライン	75.2±9.80
	ベースラインからの変化量	3.9±3.45
グループ2 (既治療の患者)	評価例数	6
	ベースライン	72.8±20.59
	ベースラインからの変化量	-1.3±8.94

平均値±標準偏差

%FVCの変化量

ベースラインから25週時までの%FVCの変化量は以下のとおりであった。

		20mg/kg 隔週投与
グループ1 (未治療の患者)	評価例数	3
	ベースライン	63.4±17.84
	ベースラインからの変化量	6.2±3.15
グループ2 (既治療の患者)	評価例数	6
	ベースライン	70.4±16.40
	ベースラインからの変化量	1.4±5.71

平均値±標準偏差

最大吸気圧 (MIP) の変化量

ベースラインから25週時までのMIP (%予測値) の変化量は以下のとおりであった。

		20mg/kg 隔週投与
グループ1 (未治療の患者)	評価例数	3
	ベースライン	50.2±19.89
	ベースラインからの変化量	7.9±15.73
グループ2 (既治療の患者)	評価例数	6
	ベースライン	74.2±17.01
	ベースラインからの変化量	-0.2±6.85

平均値±標準偏差

最大呼気圧 (MEP) の変化量

ベースラインから25週時までのMEP (%予測値) の変化量は以下のとおりであった。

		20mg/kg 隔週投与
グループ1 (未治療の患者)	評価例数	3
	ベースライン	66.1±18.51
	ベースラインからの変化量	12.0±4.05
グループ2 (既治療の患者)	評価例数	6
	ベースライン	84.9±25.21
	ベースラインからの変化量	6.0±21.80

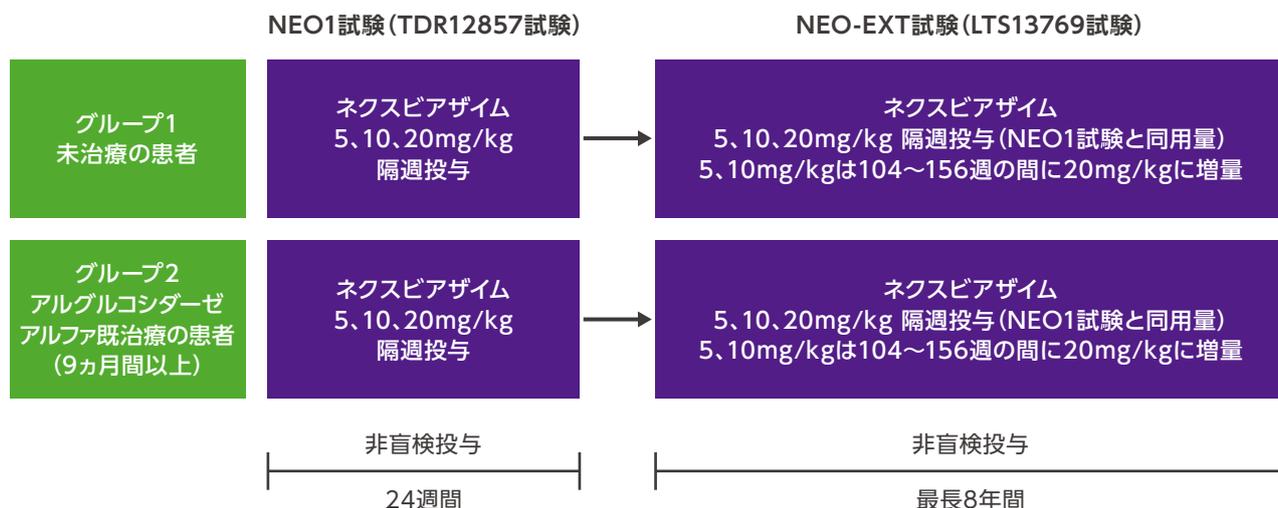
平均値±標準偏差

海外継続投与試験 (NEO-EXT試験、LTS13769試験)

[NEO1試験 (TDR12857試験)を完了した未治療又は酵素補充療法既治療の遅発型ポンペ病患者を対象とした継続投与試験] (海外データ)⁷⁾

7) 社内資料: 海外継続投与試験 (LTS13769試験) [承認時参考資料]

(1) 試験概要



試験デザイン: 海外、多施設共同、非盲検、継続投与試験

- 目的:** ネクスピアザイムの長期投与の安全性及び薬物動態を評価するとともに、薬力学マーカーの活性及び探索的有効性評価項目に対する長期的作用を検討する。
- 対象:** 未治療又はアルグルコシダーゼ アルファ既治療の遅発型ポンペ病患者を対象とした非盲検用量探索試験であるNEO1試験 (TDR12857試験)を完了したポンペ病患者24例
- 方法:** NEO1試験 (TDR12857試験)と同じ用量を継続して投与した。開始用量が5mg/kg又は10mg/kg隔週投与であった患者は、104~156週の間20mg/kg隔週投与に増量した。
- 評価項目:** 安全性 [中間解析のカットオフ日である2020年2月27日時点における有害事象及び副作用、治験責任医師によって判定されたinfusion reaction (治験実施計画書で規定)、抗薬物抗体 (ADA) など]
- 解析計画:** 安全性は、記述統計量 (集計表) 及び個別データに基づいて評価した。解析のためのベースライン値はTDR12857試験での初回投与前の直近の値と定義した。中間解析のカットオフ日である2020年2月27日時点で、TDR12857試験の患者24例中21例が試験を完了し、そのうちの19例はLTS13769試験に登録され、2例は試験への参加を中止した。

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

(2) NEO-EXT試験 (LTS13769試験) に登録された患者

	グループ1 (未治療の患者)	グループ2 (既治療の患者)
NEO1試験で試験薬の投与を受けた患者、例数	10	14
NEO1試験を完了した患者、例数 (%)	9 (90.0)	12 (85.7)
NEO1試験を中止した患者、例数 (%)	1 (10.0)	2 (14.3)
試験を中止した理由 有害事象 患者の希望による	1 (100.0) 0	0 2 (100.0)
NEO-EXT試験で試験薬の投与を受けた患者、例数	8	11
NEO-EXT試験への参加を中止した患者、例数 (%)	1 (12.5)	1 (9.1)
試験への参加を中止した理由 患者の希望による その他	1 (100.0) 0	0 1 (100.0)

例数 (割合%)

(3) 安全性 (TDR12857及びLTS13769試験の全投与期間)**有害事象及び副作用**

有害事象は、100.0% (24/24例) に認められた。主な有害事象は、上咽頭炎15例 (62.5%)、転倒12例 (50.0%)、下痢11例 (45.8%) であった。

重篤な有害事象は9例に認められ、動脈炎、虚血性脳卒中、直腸出血、心筋虚血、末梢動脈狭窄、筋肉痛、胸部不快感、呼吸窮迫、陣痛、基底細胞癌、感染、低血圧、大動脈瘤、大動脈拡張、植込み後症候群、悪寒、発熱、膀胱炎、胃潰瘍、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、胃腸出血、腸の軸捻転、非心臓性胸痛、深部静脈血栓症、肺癌、腎細胞癌、心電図異常Q波、憩室炎、腰椎骨折、仙骨骨折、転倒、血液溢出、呼吸不全が各1例であった。投与中止に至った有害事象は1例に認められ、浮動性めまい、潮紅、咳嗽、呼吸窮迫、悪心及び胸部不快感が各1例であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、75.0% (18/24例) に認められた。主な副作用は、頭痛、悪心、発疹及び疲労が各3例 (12.5%) であった。重篤な副作用は2例に認められ、呼吸窮迫、胸部不快感、悪寒及び発熱が各1例であった。投与中止に至った副作用は1例に認められ、呼吸窮迫及び胸部不快感であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

有害事象及び副作用の概要

	5mg/kg 隔週投与* (n=8)	10mg/kg 隔週投与* (n=7)	20mg/kg 隔週投与 (n=9)	合計 (n=24)
有害事象	8 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	24 (100.0)
副作用	8 (100.0)	4 (57.1)	6 (66.7)	18 (75.0)
重篤な有害事象	4 (50.0)	2 (28.6)	3 (33.3)	9 (37.5)
重篤な副作用	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (8.3)
投与中止に至った有害事象	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
投与中止に至った副作用	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0
治験実施計画書で規定した infusion reaction	3 (37.5)	0	3 (33.3)	6 (25.0)

発現例数 (発現割合%)

* 104~156週の間、20mg/kg隔週投与に増量した。

副作用発現状況

副作用 器官大分類/基本語	5mg/kg 隔週投与* (n=8)	10mg/kg 隔週投与* (n=7)	20mg/kg 隔週投与 (n=9)	合計 (n=24)
全副作用	8 (100.0)	4 (57.1)	6 (66.7)	18 (75.0)
免疫系障害	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
過敏症	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
神経系障害	4 (50.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	6 (25.0)
浮動性めまい	2 (25.0)	0	0	2 (8.3)
体位性めまい	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
頭痛	2 (25.0)	1 (14.3)	0	3 (12.5)
錯感覚	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
傾眠	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
振戦	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
眼障害	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
流涙増加	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
心臓障害	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
心室性期外収縮	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
血管障害	3 (37.5)	0	1 (11.1)	4 (16.7)
潮紅	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
高血圧	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (8.3)
低血圧	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (37.5)	0	0	3 (12.5)
咳嗽	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
呼吸困難	2 (25.0)	0	0	2 (8.3)
呼吸窮迫	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
胃腸障害	4 (50.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	6 (25.0)
腹痛	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
下痢	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
胃食道逆流性疾患	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
口唇腫脹	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
悪心	3 (37.5)	0	0	3 (12.5)
舌腫脹	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (37.5)	1 (14.3)	2 (22.2)	6 (25.0)
紅斑	0	0	2 (22.2)	2 (8.3)
多汗症	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
手掌紅斑	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
そう痒症	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (8.3)
発疹	1 (12.5)	1 (14.3)	1 (11.1)	3 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0)	1 (14.3)	1 (11.1)	4 (16.7)
側腹部痛	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
筋痙縮	2 (25.0)	0	0	2 (8.3)
筋肉痛	1 (12.5)	1 (14.3)	0	2 (8.3)

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

副作用 器官大分類/基本語	5mg/kg 隔週投与* (n=8)	10mg/kg 隔週投与* (n=7)	20mg/kg 隔週投与 (n=9)	合計 (n=24)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
亀頭包皮炎	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の 状態	4 (50.0)	3 (42.9)	2 (22.2)	9 (37.5)
無力症	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
胸部不快感	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
悪寒	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
顔面痛	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
疲労	1 (12.5)	2 (28.6)	0	3 (12.5)
注入部位疼痛	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
注入部位反応	0	1 (14.3)	0	1 (4.2)
疼痛	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
発熱	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
臨床検査	1 (12.5)	0	2 (22.2)	3 (12.5)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
呼吸音異常	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
酸素飽和度低下	0	0	1 (11.1)	1 (4.2)
肺機能検査値低下	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)

発現例数 (発現割合)、MedDRA/J ver.22.1

※ 104~156週間に20mg/kg隔週投与に増量した。

infusion reaction

治験実施計画書で規定したinfusion reactionが6例 (25.0%) に認められた。よくみられたinfusion reactionは、頭痛が3例 (12.5%)、浮動性めまい、高血圧、悪心、紅斑、そう痒症及び発疹が各1例 (4.2%) であった。1件は生命を脅かす事象であった。この事象 (深部静脈血栓症) は治験薬との因果関係がないと判断された。

抗薬物抗体 (ADA)

グループ1では、90.0% (9/10例) に治験薬投与下で発現したADAが認められ、80.0% (8/10例) が持続的な反応であった。1例 (10.0%) は免疫寛容となり、以降はADA陰性となった。グループ2では、42.9% (6/14例) に治験薬投与下で発現したADAが認められ、28.6% (4/14例) は治験薬投与下で誘発したADAが発現し、14.3% (2/14例) では治験薬投与下で増強した反応が認められた。ピーク抗体価の中央値は、グループ1では1600 (範囲: 100~51200)、グループ2では400 (範囲: 100~12800) であった。

薬物動態

血中濃度

(1) 遅発型ポンペ病患者 (外国人データ、日本人を含む)³⁾

酵素補充療法 (アルグルコシダーゼ アルファ) の治療歴のない遅発型ポンペ病患者 (16歳~78歳) にネクスビアザイム 20mg/kg 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以下のとおりであった。

ネクスビアザイム 20mg/kg 隔週反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

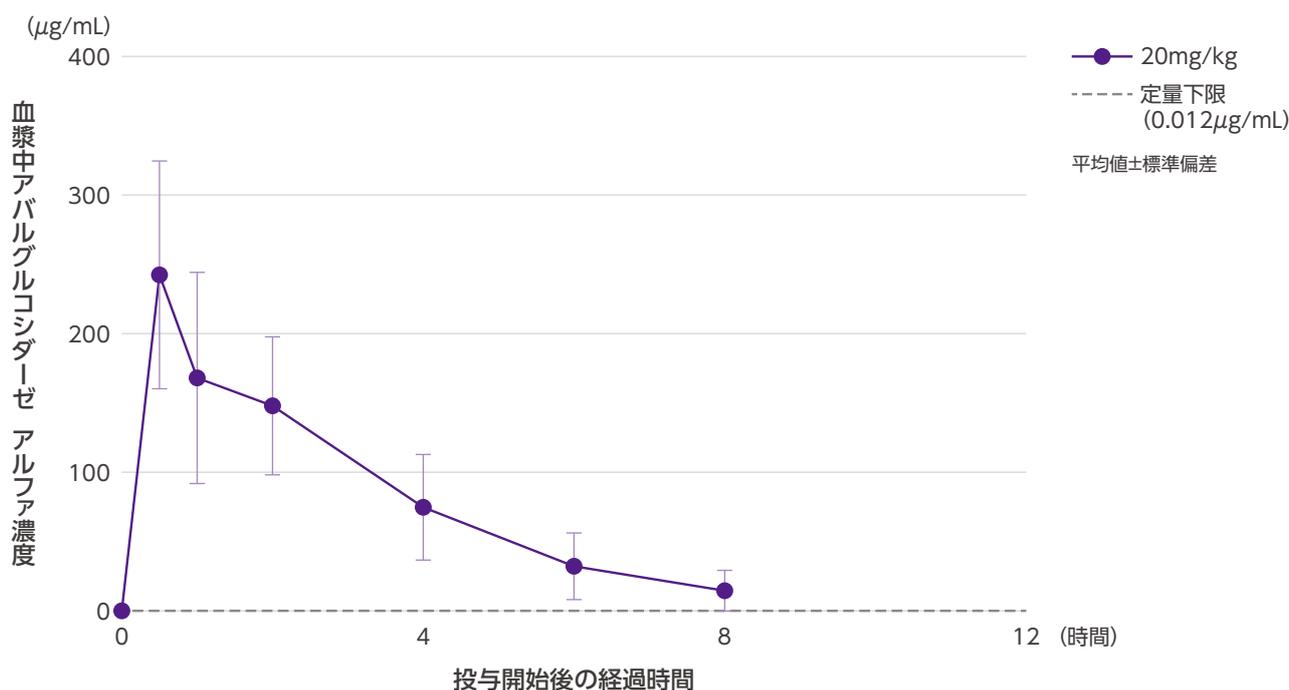
測定時点	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{*1} (h)
初回投与時	49	259 \pm 72.3	1290 \pm 420	4.02 (2.53、6.33)	1.34 \pm 0.561 ^{*2}
投与49週時	48	242 \pm 81.4	1250 \pm 433	4.03 (2.20、7.33)	1.55 \pm 0.887

平均値 \pm 標準偏差、t_{max}は中央値 (範囲)

※1 最終相の消失半減期

※2 n=47

ネクスビアザイム 20mg/kg 隔週反復静脈内投与時の血漿中濃度推移 (49週時)



(2) 乳児型ポンペ病患者 (外国人データ、日本人を含む) ⁴⁾

酵素補充療法(アバグルコシダーゼ アルファ)既治療の乳児型ポンペ病患者(1歳~12歳)にネクスビアザイム20mg/kg又は40mg/kg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以下のとおりであった。

ネクスビアザイム20mg/kg又は40mg/kg隔週反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与群	測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{**3} (h)
コホート1 ^{**4} 20mg/kg	初回投与時	5	189±56.7	923±352	4.43 (3.90, 5.33)	0.703±0.291
	投与25週時	5	175±65.9	805±295	3.97 (3.77, 4.75)	0.601±0.256
コホート2 ^{**4} 40mg/kg	初回投与時	4	403±171	2630±972	7.00 (6.00, 7.25)	1.15±0.523
	投与25週時	5	297±60.1	1930±348	7.13 (5.67, 7.98)	1.04±0.248
コホート3 ^{**5} 40mg/kg	初回投与時	4	250±45.1	1720±255	6.83 (6.65, 7.22)	0.806±0.248
	投与25週時	5	356±84.7	2200±533	6.87 (5.03, 7.43)	1.19±0.472

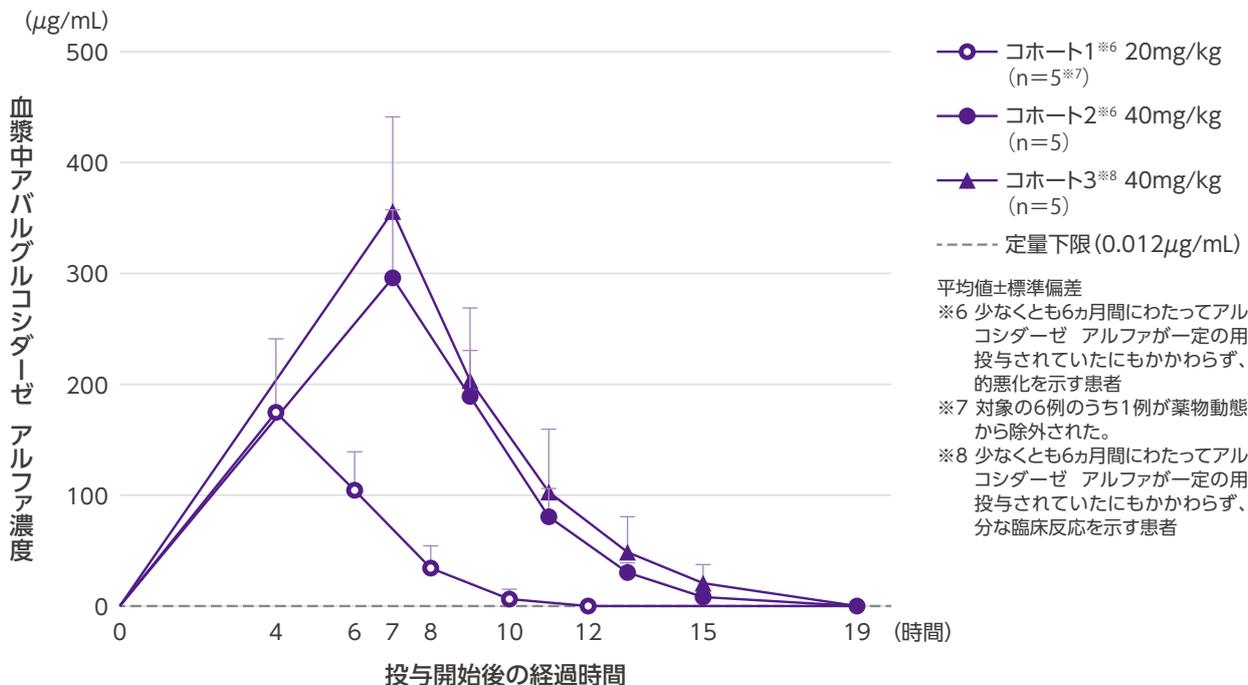
平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

※3 最終相の消失半減期

※4 少なくとも6ヵ月間にわたってアバグルコシダーゼ アルファが一定の用量で投与されていたにもかかわらず、臨床的悪化を示す患者

※5 少なくとも6ヵ月間にわたってアバグルコシダーゼ アルファが一定の用量で投与されていたにもかかわらず、不十分な臨床反応を示す患者

ネクスビアザイム20mg/kg又は40mg/kg隔週反復静脈内投与時の血漿中濃度推移(25週時)



ネクスビアザイムの承認された用法及び用量

通常、アバグルコシダーゼ 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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

分布

(1) 分布容積⁸⁾

遅発型ポンペ病患者75例から得られた血漿中濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、ネクスピアザイムの見かけの中心コンパートメントにおける分布容積は3.4Lと推定された。また、ネクスピアザイム20mg/kg又は40mg/kgを隔週静脈内投与したときの乳児型ポンペ病患者における定常状態での平均分布容積は3.5～5.4Lであった。

(2) 組織分布 (マウス)⁹⁾

酸性 α -グルコシダーゼノックアウトマウスへアバルグルコシダーゼ アルファを投与したところ、肝臓で最も高く分布し、肝臓と比較すると少量であるが心臓及び骨格筋にも分布した。

代謝⁸⁾

本剤の代謝経路の特徴は明らかになっていない。糖タンパク質として、本剤は不飽和異化経路を介して低分子のペプチド又はアミノ酸に分解されることが考えられる。

【参考】(in vitroデータ)⁹⁾

アバルグルコシダーゼ アルファは、2つの末端マンノース-6-リン酸 (M6P) 基を持つヘキサマンノース構造を含む合成グリカン、アミノオキシ部分を持つ合成リンカーを介してアルグルコシダーゼ アルファに結合させた薬剤である。合成リンカー部分 (Genz-669342リンカー) は、アミノオキシ/オキシム基とヒドラジド部分で構成されており、Genz-669342リンカーから放出される可能性のある分解生成物として、ヒドラジン構造含有物質 (4-ヒドロキシ酪酸ヒドラジド [HBH] 及びアミノオキシアセチルヒドラジド [AOAH]) とヒドラジンが特定されている。放出される可能性があるGenz-669342リンカー及びその他のヒドラジン構造含有化合物 (HBH、AOAH、ヒドラジン) について評価した結果、ヒト血漿を用いた*in vitro*試験では、アバルグルコシダーゼ アルファからの直接、又はGenz-669342リンカーの中間体の開裂を介してのヒドラジン含有化合物はほとんど生成しないことが示された。また、細胞培養培地での肝細胞添加、又は未添加でのアバルグルコシダーゼ アルファ又はGenz-669342のインキュベーションでは、ヒト肝細胞でのアバルグルコシダーゼ アルファ又はGenz-669342からの直接、又はGenz-669342リンカーの中間体の開裂を介したヒドラジン含有化合物はほとんど生成しないことが示された。

排泄⁸⁾

母集団薬物動態モデルから、典型的な遅発型ポンペ病患者の線形クリアランスが0.87L/hと予測された。20mg/kg隔週投与後の平均血漿中消失半減期は1.55時間であった。

本剤20mg/kg及び40mg/kgを隔週投与した乳児型ポンペ病患者における平均血漿クリアランスは0.53～0.70L/h、平均血漿中消失半減期は0.60～1.19時間であった。

ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

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1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

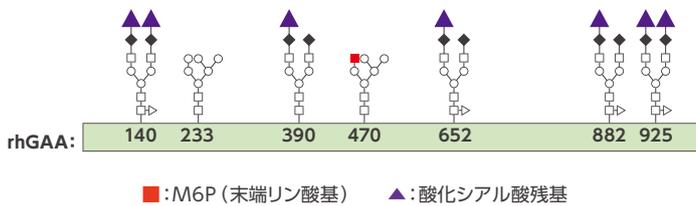
薬効薬理

作用機序

ネクスビアザイムは、アルグルコシダーゼ アルファを改変した遺伝子組換えヒト酸性 α -グルコシダーゼであり、マンノース-6-リン酸 (M6P) 受容体を介した横隔膜及び他の骨格筋への取り込みの増大を目的として、アルグルコシダーゼ アルファ上の酸化シアル酸残基にM6Pを結合させたものである。細胞内に取り込まれた本剤は、ライソゾーム中グリコーゲンの α -1,4-及び α -1,6-グリコシド結合を加水分解することにより、グリコーゲンを分解し、組織損傷を改善する。

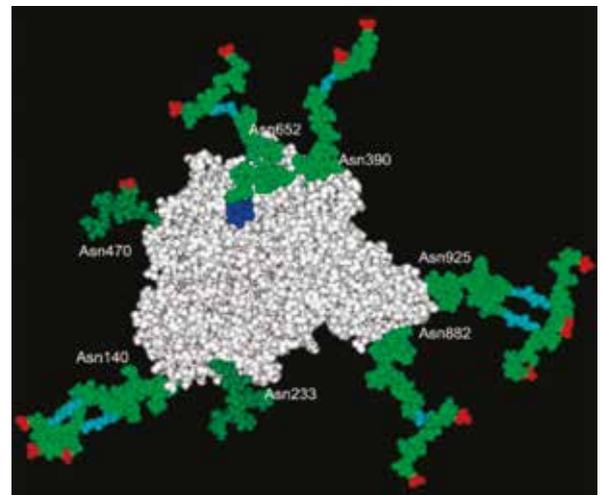
ネクスビアザイムの構造

酵素分子におけるシアル酸残基



アルグルコシダーゼ アルファ(rhGAA)は1個のM6P(■)を持ち、また、7カ所の酸化シアル酸残基(▲)がある。ネクスビアザイムは、M6Pを2個含むヘキサマンノース構造をアルグルコシダーゼ アルファの7カ所のシアル酸残基に結合させており、1分子あたりのM6P含有量を増加させている²⁾。

ネクスビアザイムの分子構造モデル



■: 複合型N-グリカン及びbis-マンノース-6-リン酸ネオグリカン
■: M6P (末端リン酸基)
■: アミノキシリンカー

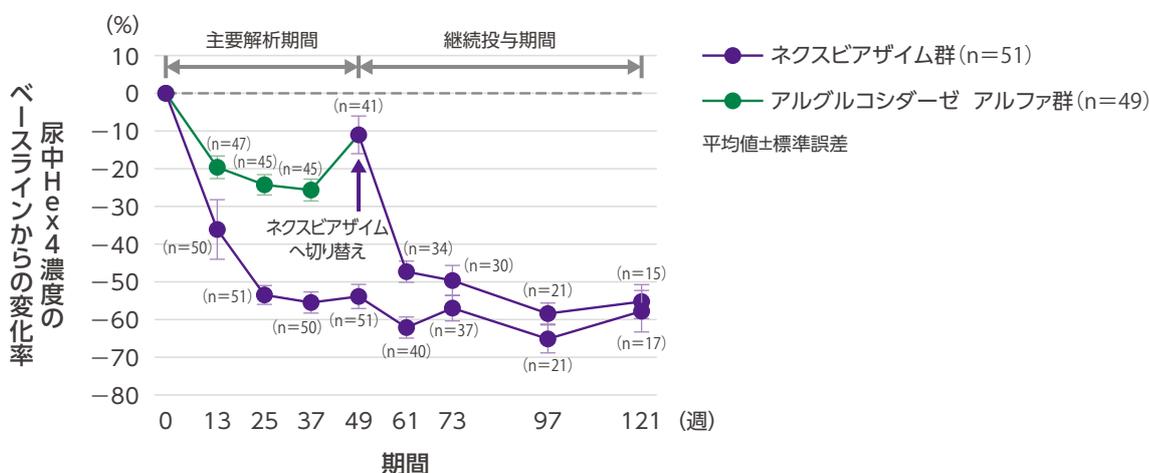
臨床薬理試験

(1) 尿中グルコース四糖類

ポンペ病患者では、過剰なグリコーゲンがグルコース四糖類を含むヘキサース四糖類(Hex4)に分解され尿中に排泄される。健康被験者と比較してポンペ病患者では、尿中Hex4濃度が高く、Hex4濃度の低下は酵素補充療法による臨床状態の改善と相関することが示されていることから、酵素補充療法を受けているポンペ病患者に対する治療効果のバイオマーカーとして尿中Hex4濃度を測定した。

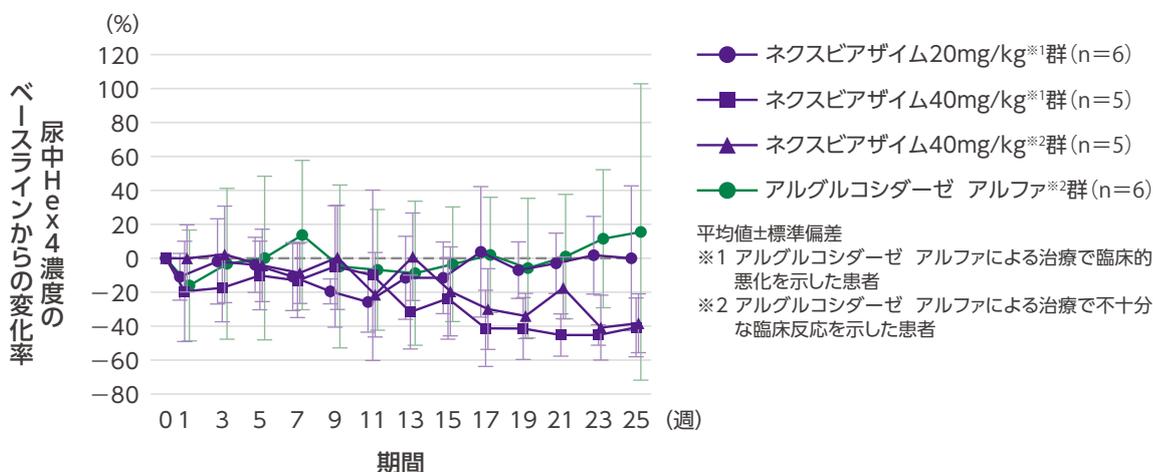
遅発型ポンペ病患者³⁾(日本人を含む海外データ)

国際共同第Ⅲ相COMET試験(EFC14028試験)において、ネクスピアザイム又はアルグルコシダーゼ アルファを20mg/kg隔週投与したとき、主要解析期間の49週時における尿中Hex4濃度のベースラインからの平均変化率はネクスピアザイム群-53.9%、アルグルコシダーゼ アルファ群-10.8%であった。



乳児型ポンペ病患者⁴⁾(日本人を含む海外データ)

国際共同第Ⅱ相Mini-COMET試験(ACT14132試験)において、主要解析期間の25週時における尿中Hex4濃度のベースラインからの平均低下率は、ネクスピアザイム20mg/kg隔週投与時で0.34%、40mg/kg隔週投与時で37~41%であった。



ネクスピアザイムの承認された用法及び用量

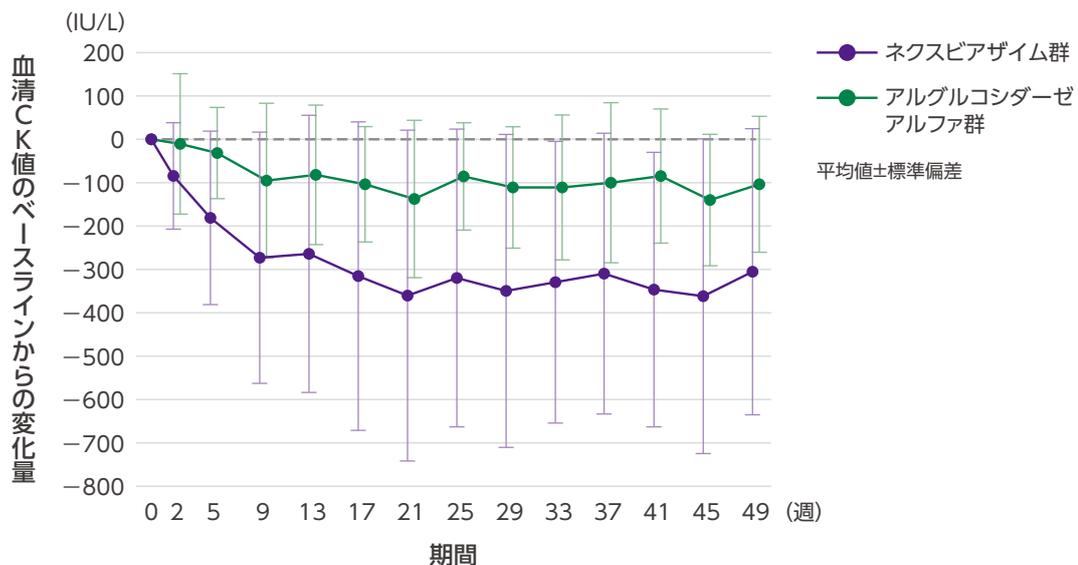
通常、アバアルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、遅発型の患者には1回体重1kgあたり20mgを、乳児型の患者には1回体重1kgあたり40mgを隔週点滴静脈内投与する。

(2) クレアチンキナーゼ

血清クレアチンキナーゼ (CK) 値の上昇は筋肉損傷のバイオマーカーである。ポンペ病患者では疾患早期から血清CK値上昇を伴っており、血清CK値の減少は治療効果の有用なバイオマーカーと考えられることから、安全性パラメータの一部として測定した血清CK値について解析した。

遅発型ポンペ病患者³⁾ (日本人を含む海外データ)

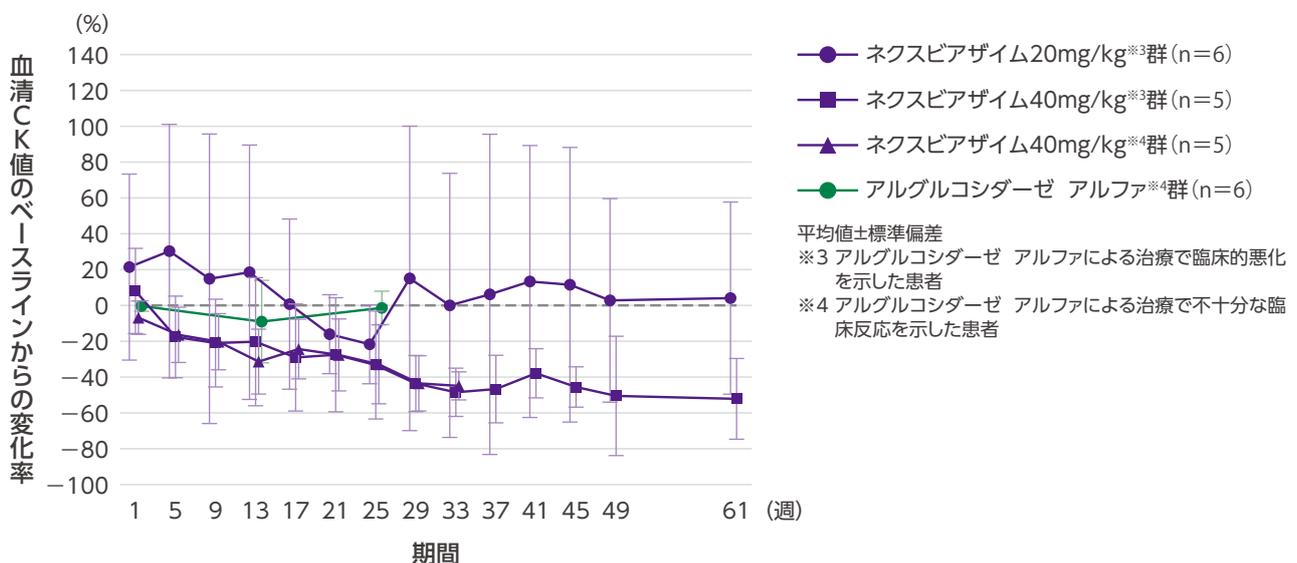
国際共同第Ⅲ相COMET試験 (EFC14028試験) において、ネクスピアザイム又はアルグルコシダーゼ アルファを20mg/kg隔週投与したとき、主要解析期間の49週時における血清CK値のベースラインからの平均変化量はネクスピアザイム群-307IU/L、アルグルコシダーゼ アルファ群-104IU/Lであった。



ネクスピアザイム群	5047	48	49	49	48	45	46	50	48	49	46	49	49
アルグルコシダーゼ アルファ群	4847	43	44	45	45	43	44	42	40	44	41	41	38

乳児型ポンペ病患者⁴⁾ (日本人を含む海外データ)

国際共同第Ⅱ相Mini-COMET試験 (ACT14132試験) において、ネクスピアザイム40mg/kg隔週投与では血清CK値の減少が認められた。平均変化率は25週時で-33%、投与1年時で-50%であった。



非臨床試験

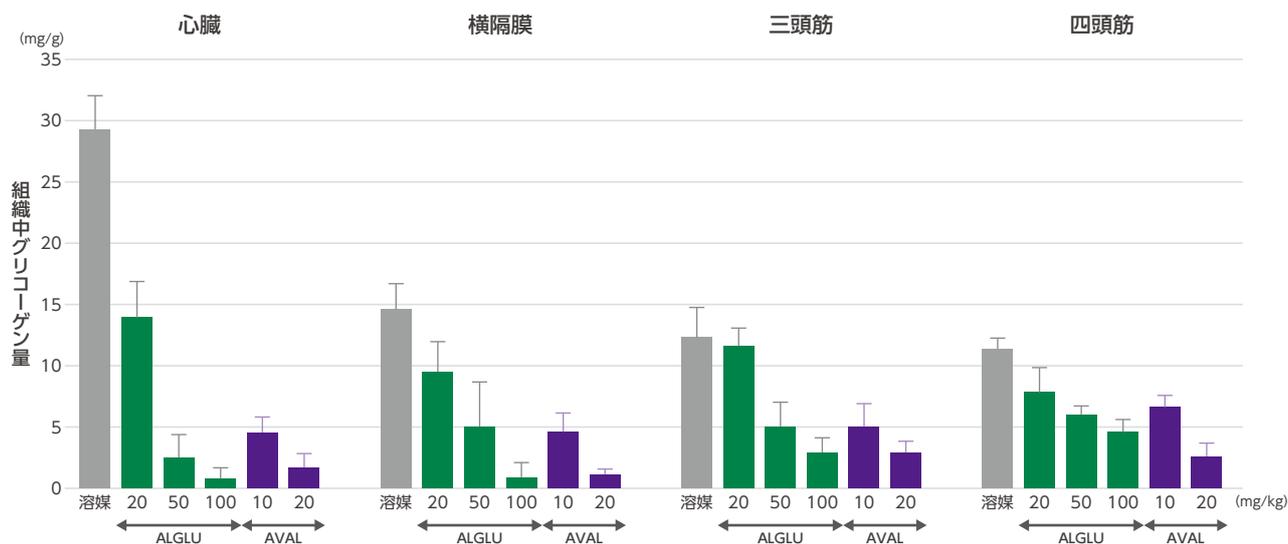
(1) 組織中グリコーゲン量に対する作用 (マウス)

ポンペ病の病態モデルである酸性 α -グルコシダーゼノックアウト (GAAKO) マウスを用い、標的組織におけるグリコーゲン低下を指標としてアバルグルコシダーゼ アルファの薬理作用を評価した。標的組織は心臓、骨格筋 (三頭筋、四頭筋)、横隔膜などとし、組織中グリコーゲン量は生化学的及び組織形態学的に測定した。

組織中グリコーゲン量の生化学的検討及び組織形態学的検討¹⁰⁾

GAAKOマウスに溶媒、アバルグルコシダーゼ アルファ10、20mg/kg及びアルグルコシダーゼ アルファ20、50、100mg/kgを、週1回、計4回、静脈内投与した。最終投与14日後に心臓、横隔膜、三頭筋及び四頭筋の各組織中グリコーゲン量をAmplex Redを用いて測定した。心臓及び四頭筋の組織形態学的検討は、アルグルコシダーゼ アルファ20mg/kg及びアバルグルコシダーゼ アルファ20mg/kg投与のマウスにおいて、3%グルタルアルデヒドで固定したエポン包埋組織切片を、過ヨウ素酸シッフ (PAS) で染色後、高解像度の光学顕微鏡で評価した。アバルグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファいずれの投与でも、複数の組織で組織中グリコーゲン量の低下傾向がみられた。

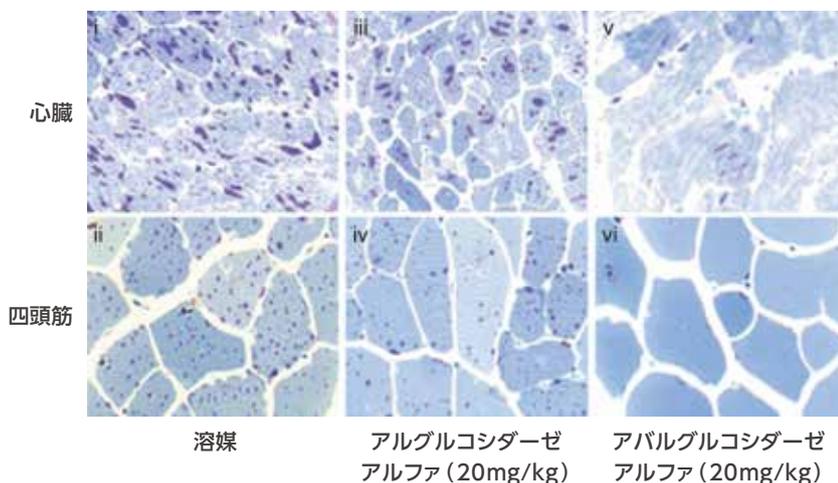
生化学的検討



平均値±標準偏差、各群n=8

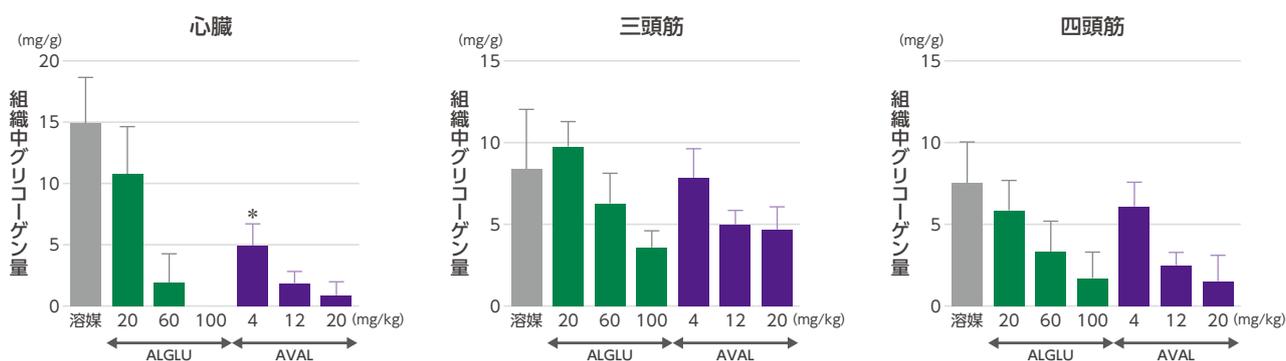
ALGLU:アルグルコシダーゼ アルファ、AVAL:アバルグルコシダーゼ アルファ

組織学的検討



反復投与後の用量反応性の検討¹¹⁾

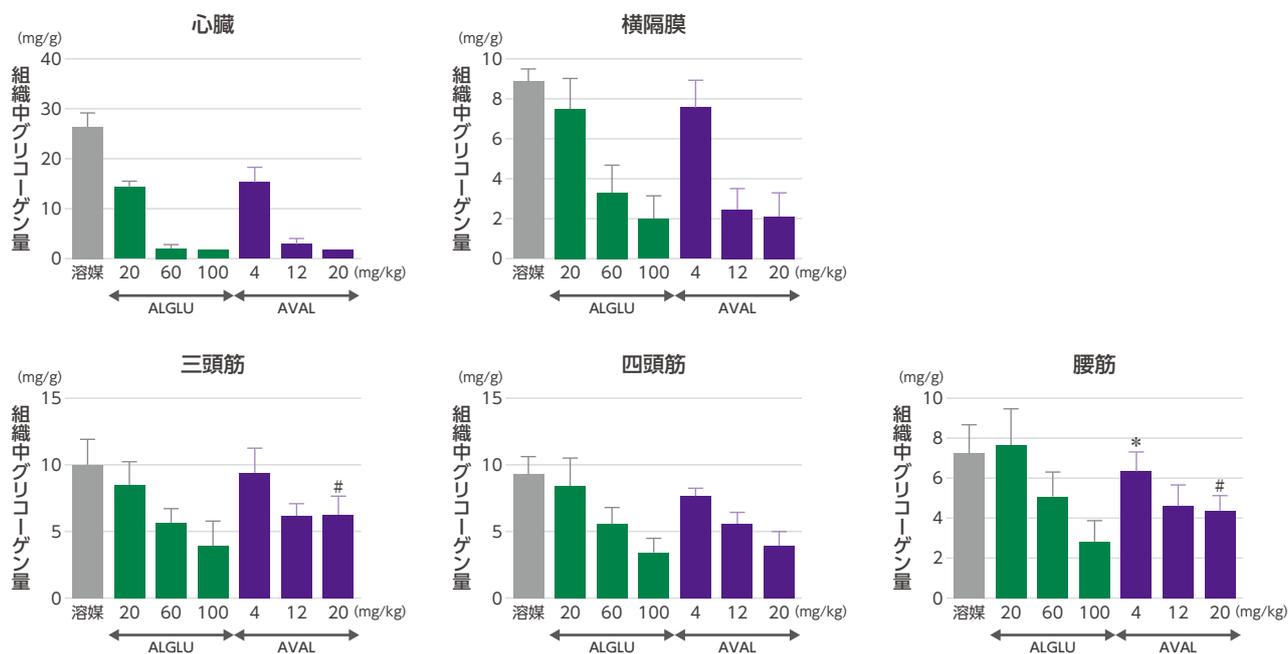
GAAGOマウスに溶媒、アバルグルコシダーゼ アルファ4、12、20mg/kg及びアルグルコシダーゼ アルファ20、60、100mg/kgを、週1回、計4回、静脈内投与し、最終投与7日後に各組織中グリコーゲン量を測定した。組織ホモジネート中のグリコーゲンをアミログルコシダーゼによりグルコースへ酵素的に加水分解し、生じたグルコースについてTrinder試薬を用いた比色法により測定し、標準曲線からグルコース量 (mg/dL) を求めた。アバルグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファいずれの投与でも、複数の組織で組織中グリコーゲン量の低下傾向がみられた。心臓において、アバルグルコシダーゼ アルファ4mg/kg投与群の組織中グリコーゲン量は、アルグルコシダーゼ アルファ20mg/kg投与群と有意差が認められたが、アバルグルコシダーゼ アルファ12、20mg/kg投与群では、それぞれアルグルコシダーゼ アルファ60、100mg/kg投与群と有意差は認められなかった。また、三頭筋及び四頭筋において、アバルグルコシダーゼ アルファ4、12、20mg/kg投与群の組織中グリコーゲン量は、それぞれアルグルコシダーゼ アルファ20、60、100mg/kg投与群と有意差は認められなかった。



平均値±標準偏差、各群n=6、* p≤0.01 vs ALGLU 20mg/kg (一元配置分散分析後のBonferroni検定)
ALGLU:アルグルコシダーゼ アルファ、AVAL:アバルグルコシダーゼ アルファ

各組織中におけるグリコーゲン低下の評価¹¹⁾

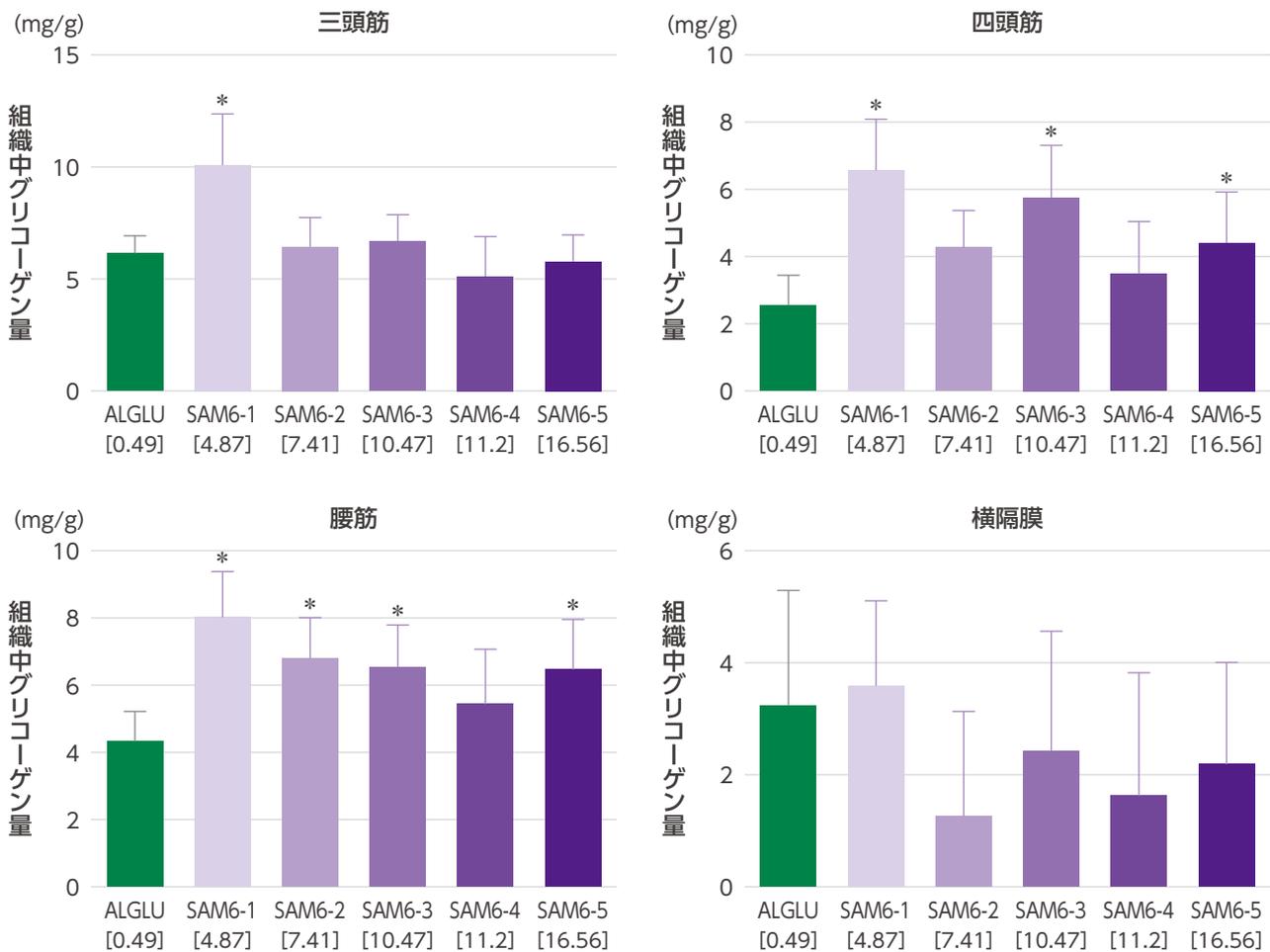
GAAGOマウスに溶媒、アバルグルコシダーゼ アルファ4、12、20mg/kg及びアルグルコシダーゼ アルファ20、60、100mg/kgを、週1回、計4回、静脈内投与し、最終投与7日後に各組織中グリコーゲン量を測定した。組織ホモジネート中のグリコーゲンをアミログルコシダーゼによりグルコースへ酵素的に加水分解し、生じたグルコースについてTrinder試薬を用いた比色法により測定し、標準曲線からグルコース量 (mg/dL) を求めた。心臓、横隔膜及び四頭筋において、アバルグルコシダーゼ アルファ4、12、20mg/kg投与群の組織中グリコーゲン量は、それぞれアルグルコシダーゼ アルファ20、60、100mg/kg投与群と有意差は認められなかった。三頭筋において、アバルグルコシダーゼ アルファ20mg/kg投与群ではアルグルコシダーゼ アルファ100mg/kg投与群と有意差が認められたが、アバルグルコシダーゼ アルファ4、12mg/kg投与群では、それぞれアルグルコシダーゼ アルファ20、60mg/kg投与群と有意差は認められなかった。腰筋において、アバルグルコシダーゼ アルファ4、20mg/kg投与群では、それぞれアルグルコシダーゼ アルファ20、100mg/kg投与群と有意差が認められたが、アバルグルコシダーゼ アルファ12mg/kg投与群では、アルグルコシダーゼ アルファ60mg/kg投与群と有意差は認められなかった。



平均値±標準偏差、各群n=12、* p≤0.05 vs ALGLU 20mg/kg、# p≤0.05 vs ALGLU 100mg/kg (t検定)
ALGLU:アルグルコシダーゼ アルファ、AVAL:アバルグルコシダーゼ アルファ

(2) M6P含有量とグリコーゲン低下作用¹⁾ (マウス)

アルグルコシダーゼ アルファの組織中グリコーゲン低下作用を増強させるために必要なM6P含有量(グリカンの数)を検討する目的で、GAAKOマウスにM6P含有量の異なる5種のアバルグルコシダーゼ アルファ(SAM6-1~SAM6-5)を20mg/kg又はアルグルコシダーゼ アルファ100mg/kgを週1回、計4回、静脈内投与し、最終投与7日後に種々の組織中グリコーゲン量を生化学的方法により測定した。SAM6-1(グリカン数2個、M6Pのモル分率:4.87)20mg/kg投与群では、三頭筋、四頭筋及び腰筋において、アルグルコシダーゼ アルファ100mg/kg投与群と比較してグリコーゲン低下作用が弱かった。SAM6-2(グリカン数3個、M6Pのモル分率:7.41)20mg/kg投与群の組織中グリコーゲン量は、三頭筋、四頭筋及び横隔膜において、アルグルコシダーゼ アルファ100mg/kg群と有意差は認められなかった。これらの結果から、組織中グリコーゲン低下作用をアルグルコシダーゼ アルファよりも増強させるグリカン数は3個(M6Pのモル分率:7.41 mol/mol)以上であることが示唆された。



平均値±標準偏差、各群n=12、* p<0.05 vs ALGLU (分散分析後のBonferroni検定)、[]:M6Pのモル分率 (mol/mol)
ALGLU:アルグルコシダーゼ アルファ

※M6Pの含有量が異なるアバルグルコシダーゼ アルファの作製

アバルグルコシダーゼ アルファSAM6-1、SAM6-2、SAM6-3及びSAM6-4は、アルグルコシダーゼ アルファを2.0mmol/Lの過ヨウ素酸塩中で酸化し、各反応液でグリカン/タンパク質比を漸増させることによりM6Pの含有量が異なる結合体として製造した。アバルグルコシダーゼ アルファSAM6-5は、酸化及び結合が最大の結合体として、22.5mmol/Lの過ヨウ素酸塩で酸化して製造した。

	アルグルコシダーゼ アルファ	アバルグルコシダーゼ アルファ				
		SAM6-1	SAM6-2	SAM6-3	SAM6-4	SAM6-5
グリカン/タンパク質比	0	4.2	8.3	12.5	33	16.6
M6Pのモル分率 (mol/mol)	0.49	4.87	7.41	10.47	11.2	16.56
アルグルコシダーゼ アルファ 1molあたりのグリカン数	0	2	3	4	5	7

安全性薬理試験及び毒性試験^{12,13)}

安全性薬理試験 (サル)

カニクイザルを用いた26週間反復静脈内投与毒性試験(0658-11097試験)の一部として行った。その結果、200mg/kgまでの用量で静脈内投与したとき、中枢神経系(CNS)、心血管系及び呼吸系パラメータに、アバルグルコシダーゼ アルファに関連する変化は認められなかった。

毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。急性毒性については、反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量	無毒性量
マウス	静脈内	14日間	0、50mg/kg、2日に1回	算出せず
	静脈内	28日間	0、4、40、120mg/kg/週	120mg/kg/週
サル	静脈内 6時間持続注入	28日間	0、4、40、120mg/kg/週	120mg/kg/週
	静脈内 6時間持続注入	26週間	0、50又は200mg/kg、2週に1回	200mg/kg、 2週に1回

マウスにおける探索的14日間反復静脈内投与毒性試験 (マウス)

マウスに50mg/kg又は溶媒を2日に1回、14日間静脈内投与した(各群は雌雄各10匹)。死亡例はなく、一般状態、体重における変化は認められなかった。脾臓重量の増加がみられた。関連する病理組織学的変化は認められなかった。精巢、精巢上体及び肝臓で所見が観察されたが、その後のより長期の試験では、マウス及びサルのいずれにおいても同様の所見は認められなかったことから、探索的14日間試験におけるこれらの変化がアバルグルコシダーゼ アルファと関連する可能性は低いと考えられる。

マウスにおける探索的28日間反復静脈内投与毒性試験 (マウス)

マウスに4、40、120mg/kg/週又は溶媒を週1回28日間静脈内投与した(各群は雌雄各9匹、溶媒群は雌雄各3匹)。3回目投与後に過敏症に一致する嗜眠が観察されたことから、その後は、ジフェンヒドラミン10又は20mg/kgを前投与(腹腔内投与)した。過敏症に起因すると考えられる死亡が4mg/kg/週群(4回目投与後に3匹)に認められた。他の群では死亡は認められなかった。いずれの群も体重、臨床検査、器官重量、剖検所見及び病理組織学的所見にアバルグルコシダーゼ アルファに関連した変化は認められなかった。以上の結果から、マウスに週1回28日間静脈内投与したときの無毒性量は120mg/kg/週であった。

サルにおける探索的28日間反復点滴静注毒性試験（サル）

カニクイザルに4、40、120mg/kg/週又は溶媒を週1回28日間、点滴静脈内投与（6時間持続注入）した（各群は雌雄各2匹）。生死、一般状態、身体検査、体温、体重、摂餌量、臨床検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査のいずれにおいてもアバグルコシダーゼ アルファに起因する変化は認められなかった。全てのサルで、抗アバグルコシダーゼ アルファ抗体産生が認められた。以上の結果から、カニクイザルに週1回4週間静脈内投与したときの無毒性量は120mg/kg/週であった。

サルにおける26週間反復点滴静注毒性試験及び4週間回復性試験（サル）

カニクイザルに50、200mg/kg又は溶媒を2週に1回26週間、点滴静脈内投与（6時間持続注入）した（各群は雌雄各6匹）。生死、一般状態、身体検査、眼科学的検査、心電図（ECG）検査、神経学的検査、呼吸数、体温、体重、摂餌量、臨床検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、アバグルコシダーゼ アルファに起因する変化は認められなかった。全てのサルで、抗アバグルコシダーゼ アルファ抗体産生が認められた。以上の結果より、カニクイザルに2週に1回、26週間点滴静脈内投与したときの無毒性量は200mg/kgであった。

（3）生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（マウス）

マウスに10、20、50mg/kg又は溶媒、溶媒/ジフェンヒドラミンを、雄には交配前10週間、交配期間中及び安楽死まで、雌には交配前2週間、交配期間中（最長13日間）及び妊娠7日まで、隔日静脈内投与した（各群は雌雄各22匹）。雄では、10、20及び50mg/kg群でそれぞれ4、7及び3匹が死亡した。これらは免疫応答（アナフィラキシー様反応を含む）に起因したものと考えられた。雄の交尾率、受胎率、器官重量、剖検所見、病理組織学的所見及び精子パラメータ（精子の運動能及び密度）には変化が認められなかった。雌では、10、20及び50mg/kg群でそれぞれ2、3及び1匹が死亡した。免疫応答（アナフィラキシー様反応を含む）に起因したものと考えられた。また、20mg/kg群の1匹で9日目の投与後に一般状態の毒性変化がみられたため安楽死させた。雌の交尾率、受胎率、器官重量、卵巣及び子宮のパラメータならびに病理組織学的所見には変化が認められなかった。以上の結果から、親動物の無毒性量は50mg/kg、雌雄の受胎能に関する無毒性量は50mg/kgであった。

胚・胎児発生に関する試験(マウス、ウサギ)

①マウス

妊娠マウスに、10、20、50mg/kg/日又は溶媒を、妊娠6日から15日まで1日1回静脈内投与した(各群22匹)。妊娠18日に、母動物の肝臓及び胎盤におけるアバルグルコシダーゼ アルファ濃度の用量依存的な増加がみられた。胎児肝臓ではこれに伴う増加は認められなかったことから、母動物から胎児血液循環への移行はないと思われる。免疫応答(アナフィラキシー様反応を含む)に関連した死亡が50mg/kg群で2匹(妊娠14日の投与後)、血液検体採取に起因すると考えられる瀕死が10mg/kg/日群で2匹認められた。母動物の体重、剖検、妊娠率、平均黄体数、着床数、雌雄の生存胎児数、死亡胎児数、総胎児数ならびに胎児の外表、内臓及び骨格検査において、50mg/kg/日までの用量でアバルグルコシダーゼ アルファに関連した変化は認められなかった。着床後胚損失率の増加(2匹で62.5%及び78.6%)及び後期吸収胚数の増加(背景対照の0.2と比較して1.4)が、50mg/kg/日で見られた。以上の結果から、妊娠6日から15日まで1日1回静脈内投与したときの母動物に関する無毒性量は50mg/kg/日、発生に関する無毒性量は20mg/kg/日であった。

②ウサギ

適時交配した雌のウサギに、30、60、100mg/kg/日及び溶媒を、妊娠6～19日に点滴静脈内投与した(各群24匹)。30mg/kg群でのみ1匹(妊娠16日)死亡した。死因は不明であった。60及び100mg/kg/日で平均母動物体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。子宮内成長及び生存には、母動物への影響はみられなかった。また、アバルグルコシダーゼ アルファに関連する奇形及び発生変異は認められなかった。以上の結果から、母動物毒性に関する無毒性量は30mg/kg/日、胚・胎児の無作用量は100mg/kg/日であった。

③出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験(マウス)

妊娠マウスに、10、20、50mg/kg又は溶媒、溶媒/ジフェンヒドラミンを、妊娠6日から分娩後20日まで、隔日静脈内投与した(各群25匹)。母動物に、投与に関連した一般状態、体重及び剖検において、アバルグルコシダーゼ アルファに関連する変化はなく、死亡も認められなかった。F1世代において死亡はなく、離乳後、交配前及び妊娠期間中の一般状態、体重及び摂餌量、性成熟、神経行動パラメータ(自発運動量、聴覚性驚愕馴化又は受動回避パラダイムの成績)、交尾能及び受胎能パラメータ、剖検、精巣及び精巣上体の重量、帝王切開及び同腹児パラメータならびに胚外表検査に影響は認められなかった。以上の結果から、母動物に関する無毒性量は50mg/kg、母動物の生殖ならびに出生児の生存及び成長に関する無毒性量は50mg/kgであった。

④幼若動物を用いた試験

幼若マウスに、20(主コホート*の雄のみ25)、50、100mg/kg、溶媒又は溶媒/ジフェンヒドラミンを、生後21日から生後77日まで(受胎能コホート*の雄のみについては生後91日まで)、2週に1回、約9週間(合計5又は6回)、静脈内投与したとき、忍容性は良好であり、発育への影響は認められなかった。幼若マウスに2週に1回静脈内投与したときの無毒性量は100mg/kgであった。

*本試験におけるコホート:主コホート(雌雄各10匹)、回復コホート(雌雄各5匹)、受胎能コホート(雌雄各20匹)及びTK(トキシコキネティクス)コホート(アバルグルコシダーゼ アルファ投与群雌雄各9匹、対照群雌雄各3匹)

(4) その他の毒性試験

遺伝毒性試験 (マウス)

GAAGOマウスを用いた探索的*in vivo*小核試験 [0 (溶媒)、50、100 (50mg/kgを1日目に2回)、150 (50mg/kgを1日目に3回) mg/kg、静脈内投与、各群は雌雄各5匹]において、遺伝毒性は認められなかった。

がん原性試験

ICH S6 (R1) 及びCDERガイドライン案に基づき、がん原性試験は実施しなかった。

なお、Genz-669342のリンカー部分及びその他のヒドラジン含有化合物放出の有無、探索的*in vivo*小核試験、文献検索等に関する証拠の重み付け (weight of evidence) に基づく評価の結果、がん原性を評価するためのさらなる非臨床試験の実施は必要ないと考えられた。

局所刺激性試験 (サル)

局所刺激性の評価は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験に組み込んで、点滴静注部位の肉眼的及び病理組織学的検査により実施した。アバルグルコシダーゼ アルファ投与に関連する所見は認められなかった。

その他の毒性試験 (*in silico*、*in vitro*、サル)

- 変異原性不純物及び潜在的変異原性不純物についての変異原性リスク評価を、ICH M7ガイドライン (2017年3月31日) に従って実施した結果、ヒトへの明らかな変異原性リスクは認められなかった。
- 潜在的な不純物の*in silico*評価により、予備的にクラス3 (原薬の構造と無関係の警告構造) の不純物に特定されたN-ヒドロキシスクシンイミドは、細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性であり、クラス5の不純物に分類された。
- 製剤中におけるGenz-669342の毒性について、カニクイザルを用いたGenz-669342添加アバルグルコシダーゼ アルファ13週間反復投与毒性試験を行った。その結果、無毒性量は検討した最高用量であるアバルグルコシダーゼ アルファ50mg/kg/Genz-669342 12.55mg/kgであった。
- 製剤中におけるGenz-669342の突然変異誘導能について、細菌 (ネズミチフス菌TA1535、TA1537、TA98、TA100及びTA102) を用いた復帰突然変異試験を行った。その結果、Genz-669342による増殖抑制、復帰変異コロニー数の減少又は増加は認められず、5000µg/プレートまでの濃度において陰性であった。
- 製剤中におけるGenz-669342の染色体構造異常誘発能について、培養ヒト末梢血リンパ球を用いる*in vitro*染色体異常試験によって評価した。その結果、Genz-669342による染色体の構造異常及び数的異常の増加は認められず、500µg/mLまでの濃度において陰性であった。
- アバルグルコシダーゼ アルファは、化学構造、薬理作用、作用機序、非臨床及び臨床データから、乱用が知られる既知の薬剤との類似性はみられなかった。乱用及びその結果としての公衆衛生へのリスクはないと予想され、薬物乱用性に関する試験は実施しなかった。

有効成分に関する理化学的知見／ 製剤学的事項

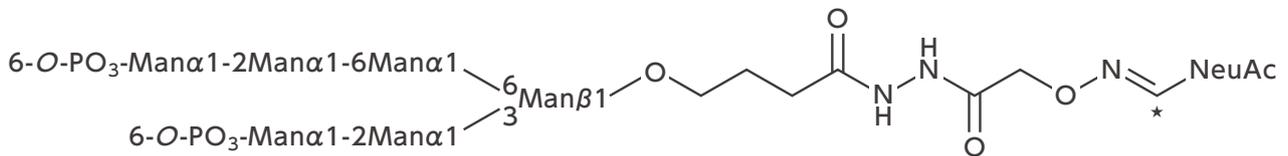
有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アバルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
Avalglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

化学名 (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-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-O-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-O-α-D-マンノピラノシル-(1→6)-O-[O-(6-O-ホスホノ-α-D-マンノピラノシル)-(1→2)-O-α-D-マンノピラノシル-(1→3)]-β-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]-β-L-arabino-2-ヘプツロ-2,6-ピラノシロン酸基に化学的に変換されている。

化学構造式 (改変糖鎖の構造)：



★NeuAcの7位炭素原子

製剤学的事項¹⁴⁾

製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存容器	結果
長期保存試験	5±3°C	48ヵ月	一次包装：クロロブチルゴム栓及び ガラスバイアル 二次包装：紙箱	規格内
加速試験	25±2°C/60±5%RH	6ヵ月		規格内
光安定性試験	120万lx・hr以上、200W・h/m ² 以上		クロロブチルゴム栓及びガラスバイアル	規格内

主な試験項目：含量、性状、確認試験、浸透圧、pH等

取扱い上の注意／包装

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：48箇月

包装

1バイアル

関連情報／主要文献

関連情報

承認番号:30300AMX00451000

承認年月:2021年9月

薬価基準収載年月:2021年11月

販売開始年月:2021年11月

再審査期間満了年月:2031年9月(10年)

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。

主要文献

- 1) Zhou, Q. et al. Bioconjug Chem 2013;24(12):2025-2035. 著者にGenzyme社(現サノフィ株式会社)の社員が含まれる。
- 2) Zhou, Q. et al. Bioconjug Chem 2011;22(4):741-751. 著者にGenzyme社(現サノフィ株式会社)の社員が含まれる。
- 3) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(EFC14028試験)[承認時評価資料]
- 4) 社内資料:国際共同第Ⅱ相試験(ACT14132試験)[承認時評価資料]
- 5) 社内資料:海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(TDR12857試験)[承認時参考資料]
- 6) Pena, LDM. et al. Neuromuscul Disord 2019;29(3):167-186. 本試験はサノフィ株式会社の資金提供により行われた。
- 7) 社内資料:海外継続投与試験(LTS13769試験)[承認時参考資料]
- 8) 社内資料:臨床薬物動態試験[承認時評価資料]
- 9) 社内資料:非臨床薬物動態試験[承認時評価資料]
- 10) Zhu, Y. et al. Mol Ther 2009;17(6):954-963. 著者にGenzyme社(現サノフィ株式会社)の社員が含まれる。
- 11) 社内資料:非臨床薬理試験[承認時評価資料]
- 12) 社内資料:安全性薬理試験[承認時評価資料]
- 13) 社内資料:毒性試験[承認時評価資料]
- 14) 社内資料:安定性試験[承認時評価資料]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

製品に関するお問い合わせ(文献請求先)

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
TEL 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010