

2022年1月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号 873959

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えポンペ病治療剤

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

ネクスビアザイム[®] 点滴静注用 100mgNEXVIAZYME[®] for I.V. Infusion

剤 形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^注 注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	1バイアル中 アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）103mg含有
一 般 名	和名：アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 洋名：Avalglucosidase Alfa（Genetical Recombination）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年（令和3年）9月27日 薬価基準収載年月日：2021年（令和3年）11月25日 販売開始年月日：2021年（令和3年）11月26日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ 

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的特性 2
- 3. 製品の製剤学的特性 2
- 4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
- 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
 - (1) 承認条件 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項 3
- 6. RMPの概要 3

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 4
 - (1) 和名 4
 - (2) 洋名 4
 - (3) 名称の由来 4
- 2. 一般名 4
 - (1) 和名（命名法） 4
 - (2) 洋名（命名法） 4
 - (3) ステム 4
- 3. 構造式又は示性式 5
- 4. 分子式及び分子量 5
- 5. 化学名（命名法）又は本質 6
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 7
 - (1) 外観・性状 7
 - (2) 溶解性 7
 - (3) 吸湿性 7
 - (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 7
 - (5) 酸塩基解離定数 7
 - (6) 分配係数 7
 - (7) その他の主な示性値 7
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
- 3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 8
 - (1) 剤形の区別 8
 - (2) 製剤の外観及び性状 8
 - (3) 識別コード 8
 - (4) 製剤の物性 8
 - (5) その他 8
- 2. 製剤の組成 9
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 9
 - (2) 電解質等の濃度 9
 - (3) 熱量 9
- 3. 添付溶解液の組成及び容量 9
- 4. 力価 9
- 5. 混入する可能性のある夾雑物 9
- 6. 製剤の各種条件下における安定性 10

- 7. 調製法及び溶解後の安定性 10
- 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 11
- 9. 溶出性 11
- 10. 容器・包装 11
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 11
 - (2) 包装 11
 - (3) 予備容量 11
 - (4) 容器の材質 11
- 11. 別途提供される資材類 11
- 12. その他 11

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 12
- 2. 効能又は効果に関連する注意 12
- 3. 用法及び用量 12
 - (1) 用法及び用量の解説 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 12
- 4. 用法及び用量に関連する注意 13
- 5. 臨床成績 14
 - (1) 臨床データパッケージ 14
 - (2) 臨床薬理試験 15
 - (3) 用量反応探索試験 21
 - (4) 検証的試験 28
 - 1) 有効性検証試験 28
 - 2) 安全性試験 37
 - (5) 患者・病態別試験 39
 - (6) 治療的使用 39
 - 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 39
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 40
 - (7) その他 40

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 41
- 2. 薬理作用 41
 - (1) 作用部位・作用機序 41
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 42
 - (3) 作用発現時間・持続時間 44

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移 45
 - (1) 治療上有効な血中濃度 45
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 45
 - (3) 中毒域 47
 - (4) 食事・併用薬の影響 47
- 2. 薬物速度論的パラメータ 47
 - (1) 解析方法 47

(2) 吸収速度定数	47
(3) 消失速度定数	47
(4) クリアランス	47
(5) 分布容積	47
(6) その他	47
3. 母集団（ポピュレーション）解析	48
(1) 解析方法	48
(2) パラメータ変動要因	48
4. 吸収	48
5. 分布	48
(1) 血液－脳関門通過性	48
(2) 血液－胎盤関門通過性	48
(3) 乳汁への移行性	48
(4) 髄液への移行性	48
(5) その他の組織への移行性	48
(6) 血漿蛋白結合率	48
6. 代謝	49
(1) 代謝部位及び代謝経路	49
(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率	49
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	49
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	49
7. 排泄	49
8. トランスポーターに関する情報	49
9. 透析等による除去率	49
10. 特定の背景を有する患者	49
11. その他	49

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	50
2. 禁忌内容とその理由	50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
5. 重要な基本的注意とその理由	51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
(1) 合併症・既往歴等のある患者	51
(2) 腎機能障害患者	52
(3) 肝機能障害患者	52
(4) 生殖能を有する者	52
(5) 妊婦	52
(6) 授乳婦	53
(7) 小児等	53
(8) 高齢者	53
7. 相互作用	53
(1) 併用禁忌とその理由	53
(2) 併用注意とその理由	53
8. 副作用	54
(1) 重大な副作用と初期症状	54
(2) その他の副作用	54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55

10. 過量投与	55
11. 適用上の注意	55
12. その他の注意	56
(1) 臨床使用に基づく情報	56
(2) 非臨床試験に基づく情報	56

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	57
(1) 薬効薬理試験	57
(2) 安全性薬理試験	57
(3) その他の薬理試験	57
2. 毒性試験	57
(1) 単回投与毒性試験	57
(2) 反復投与毒性試験	57
(3) 遺伝毒性試験	58
(4) がん原性試験	58
(5) 生殖発生毒性試験	58
(6) 局所刺激性試験	60
(7) その他の特殊毒性	60

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	62
2. 有効期間	62
3. 包装状態での貯法	62
4. 取扱い上の注意	62
5. 患者向け資材	62
6. 同一成分・同効薬	62
7. 国際誕生年月日	62
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	62
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	63
11. 再審査期間	63
12. 投薬期間制限に関する情報	63
13. 各種コード	63
14. 保険給付上の注意	63

XI. 文献

1. 引用文献	64
2. その他の参考文献	64

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	65

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
(1) 粉碎	68
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	68
2. その他の関連資料	68

略語表

略語	英語	日本語
6MWT	six minute walk test	6 分間歩行試験
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALGLU	alglucosidase alfa	アルグルコシダーゼ アルファ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{2W}	area under the curve over the dosing interval (2 weeks)	2 週間の投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the curve to the last time point	最終測定時点までの血漿中濃度
AVAL	avalglucosidase alfa	アバルグルコシダーゼ アルファ
bis-M6P	bis-mannose-6-phosphate	ビス・マンノース・6・リン酸
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	plasma clearance	血漿クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV%	coefficient of variation shown in percentage	総変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
EQ-5D-5L	European Quality of Life Working Group EQ-5D-5L Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels	欧州 QOL ワーキンググループの健康アンケート、5 項目、5 段階
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GAA	Acid α -glucosidase	酸性 α -グルコシダーゼ
GMFCS-E&R	Gross Motor Function Classification System - Expanded and Revised	粗大運動能力分類システム拡張改訂版
GMFM-88	Gross Motor Function Measure-88	粗大運動能力尺度-88
GSGC	Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair	
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
IOPD	infantile-onset Pompe disease	乳児型ポンペ病
IPFD	interpapillary fissure distance	眼裂縦径
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOPD	late-onset Pompe disease	遅発型ポンペ病
LVM	left ventricular mass	左室心筋重量
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
M6P	mannose-6-phosphate	マンノース・6・リン酸

MCS	mental component summary	精神的側面の QOL サマリースコア
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	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
MMRM	mixed model for repeated measures	
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無作用量
PCS	physical composite score	身体的側面の QOL サマリースコア
PDIS	Pompe Disease Impact Scale	
PDSS	Pompe Disease Symptom Scale	
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
Pompe-PEDI	Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory	
QMFT	Quick Motor Function Test	簡易運動機能検査
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2z}$	terminal half-life	最終相の消失半減期
ULN	upper limit of normal range	基準範囲上限

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネクスピアザイム〔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（小児型又は成人型）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、アバルグルコシダーゼ アルファ（ネクスピアザイム）が開発された。ネクスピアザイムは、アルグルコシダーゼ アルファ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。

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ピアザイムの第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ピ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、ネクスピ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、11 月にカナダ、オーストラリア、スイスで承認を取得した。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。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) ネクスピアザイムは、「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ある。

（V. 治療に関する項目－3. 用法及び用量の項参照）

- (2) ネクスピアザイムは、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 ヲ所の M6P 受容体結合部位を持つ。

（VI. 薬効薬理に関する項目－2. (1) 作用部位・作用機序の項参照）

- (3) ネクスピ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量が減少する傾向がみられた。（マウス）

（VI. 薬効薬理に関する項目－2. (2) 薬効を裏付ける試験成績の項参照）

- (4) 遅発型ポンペ病患者を対象とした EFC14028 試験（COMET 試験）において、投与 49 週時の %FVC の変化量は、ネクスピアザイム群 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が示された。

（V. 治療に関する項目－5. (4) 検証的試験の項参照）

- (5) 安全性

- ・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る。（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る。（承認時）

（VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目－8. 副作用の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ネクスピアザイム点滴静注用 100mg は1バイアルあたりの容量をマイオザイム点滴静注用 50mg の約 2 倍としている（ネクスピアザイムの有効成分量は1バイアルあたり 103mg、マイオザイムは 52.5mg）。

（IV. 製剤に関する項目－1. 剤形の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「ポンペ病（糖原病Ⅱ型）」を予定効能・効果として 2020 年 11 月 25 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R2 薬）第 492 号）を受けている。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析による安全性対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査
製造販売後臨床試験（EFC14028）
製造販売後臨床試験（ACT14132）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査
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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書による情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

ネクスビアザイム®点滴静注用 100mg

(2) 洋名

NEXVIAZYME® for I.V. Infusion

(3) 名称の由来

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Avalglucosidase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）

avalglucosidase alfa（INN）

(3) ステム

酵素：-ase

Ⅱ. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

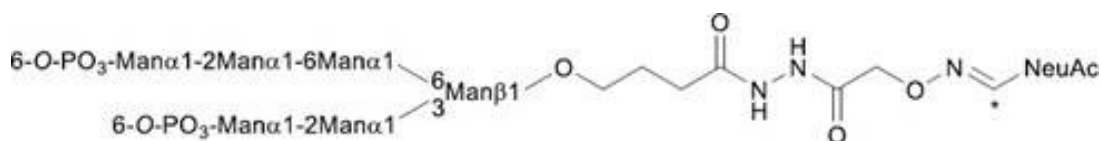
アミノ酸配列

QQGASRPGPR DAQAHPGRPR AVPTQCDVPP NSRFDCAPDK AITQEQCEAR
GCCYIPAKQG LQGAQMGQPW CFFPPSYPSY KLENLSSSEM GYTATLTRTT
PTFFPKDILT LRLDVMMETE NRLHFTIKDP ANRRYEVPLE TPRVHSRAPS
PLYSVEFSEE PFGVIVHRQL DGRVLLNTTV APLFFADQFL QLSTSLPSQY
ITGLAEHLSP LMLSTSWTRI TLWNRDLAPT PGANLYGSHF FYLALEDGGS
AHGVFLLSN AMDVVLQPSP ALSWRSTGGI LDVYIFLGPE PKSVVQQYLD
VVGYPFMPY WGLGFHLCRW GYSSTAITRQ VVENMTRAHF PLDVQWNDLD
YMDSRRDFTF NKDGFRDFPA MVQELHQGGR RYMMIVDPAI SSSGPAGSYR
PYDEGLRRGV FITNETGQPL IGKVPWGSTA FPDFTNPTAL AWWEDMVAEF
HDQVPFDGMW IDMNEPSNFI RGSEDGCPNN ELENPPYVPG VVGGLQAAT
ICASSHQFLS THYNLHNLYG LTEAIASHRA LVKARGTRPF VISRSTFAGH
GRYAGHWTGD VWSSWEQLAS SVPEILQFNL LGVPLVGADV CGFLGNTSEE
LCVRWTQLGA FYPFMRNHNS LLSLPQEPYS FSEPAQQAMR KALTLRYALL
PHLYTLFHQA HVAGETVARP LFLEFPKDSS TWTVDHQLLW GEALLITPVL
QAGKAEVTGY FPLGTWYDLQ TVPIEALGSL PPPPAAPREP AIHSEGQWVT
LPAPLDTINV HLRAGYIIPL QGPGLTTTES RQQPMALAVA LTKGGEGARGE
LFWDDGESLE VLERGAYTQV IFLARNNTIV NELVRVTSEG AGLQLQKVTV
LGVATAPQQV LSNGVPVSNF TYSPDTKVLD 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

改変糖鎖の構造：



* NeuAc の 7 位炭素原子

Man：マンノース

NeuAc：N-アセチルノイラミン酸

4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₄₉₀H₆₈₁₈N₁₁₉₇O₁₂₉₉S₃₂

分子量：約 124,000

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

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 $\rightarrow$ 2)-*O*- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*[(*O*-(6-*O*-ホスホノ- α -D-マンノピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: GZ402666

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の固体

(2) 溶解性

該当しない。

(3) 吸湿性

該当しない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない。

(6) 分配係数

該当しない。

(7) その他の主な示性値

pH : 5.8～6.5

2．有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ－6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ドットプロット法

定量法

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

ネクスピアザイム点滴静注用 100mg

販売名	ネクスピアザイム®点滴静注用 100mg
有効成分	1 バイアル中 ^{注1)} アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え） ^{注2)} 103mg
性状	白色～淡黄色の固体

注 1) 調製時の損失を考慮し、1 バイアルからアバルグルコシダーゼ 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脾臓由来トリプシンを使用している。

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

pH : 5.8～6.5^{注)}

浸透圧比 : 約 1^{注)}（生理食塩水に対する比）

注) 1 バイアルを日局注射用水 10.0mL で溶解した時

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素による置換が行われている。

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量及び添加剤		
販売名	ネクスビアザイム®点滴静注用 100mg	
	成分	1 バイアル中 ^{注 1)}
有効成分	アバルグルコシダーゼ 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 バイアルからアバルグルコシダーゼ 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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	48 ヶ月	ガラスバイアルを紙箱 に入れたもの	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH	6 ヶ月		規格内
光安定性試験	120 万 lx・hr 以上、200W・h/m ² 以上		ガラスバイアル	規格内

試験項目：含量、性状、確認試験、浸透圧、pH 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

1) 調製前

- ・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。
- ・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。
- ・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。

2) 調製時

- ①1 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（アバクルコシダーゼ 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。
- ②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。
- ③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。
- ④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。
- ⑤他剤との混合を行わないこと。
- ⑥各バイアルは一回限りの使用とすること。

（「Ⅷ. 安全性に関する項目－11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 溶解後の安定性

「Ⅷ-11.適用上の注意」の項参照

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との混合は行わない。

（「Ⅷ. 安全性に関する項目－11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

ネクスピアザイム®点滴静注用 100mg : 1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

バイアル：ガラスバイアル

栓：クロロブチルゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

調製後注射液のフィルター通過性：

本剤はタンパク質を吸着しにくい $0.2\mu\text{m}$ のインラインフィルターを用いて投与すること。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ポンペ病

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

遅発型ポンペ病患者

遅発型ポンペ病患者を対象とした海外第 I / II 相用量漸増試験（TDR12857 試験）において、本剤 5mg/kg では 6 分間歩行試験（6MWT）及び呼吸機能の評価項目（FVC、MIP、MEP）の変化はわずかであったが、本剤 20mg/kg では特に未治療患者でこれらの改善が認められた。また、TDR12857 試験の 5 又は 10mg/kg 群の患者は、継続投与試験である LTS13769 試験において 20mg/kg へ増量したところ、一部の有効性評価項目に改善が認められた。これらの結果から、遅発型ポンペ病患者を対象とする国際共同第 III 相試験 EFC14028 試験の用量として、20mg/kg を選択した。

EFC14028 試験では、本剤 20mg/kg 投与により有効性評価項目の改善又は安定化がみられ、主要有効性評価項目である%FVC についてアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）20mg/kg に対する非劣性が検証された。また、安全性プロファイルは良好であることが確認された。

以上より、遅発型の患者に対する本剤の用法・用量を、1 回体重 1kg あたり 20mg を隔週点滴静脈内投与と設定した。

乳児型ポンペ病患者

臨床現場において、ALGLU は乳児型ポンペ病患者に対し、しばしば承認用量の 20mg/kg 隔週投与を超える用量で投与されており、ALGLU 40mg/kg 隔週投与のベネフィット・リスクバランスは良好であることが報告されている¹⁾。そこで、乳児型ポンペ病患者を対象とした ACT14132 試験では本剤 20 及び 40mg/kg 投与について評価した。その結果、いずれの用量も ALGLU による前治療で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した患者において有効性評価項目の安定化又は改善を示し、特に 40mg/kg 投与で顕著であった。また、薬力学的バイオマーカー並びに免疫原性を含む安全性プロファイルからもベネフィットが認められた。

以上より、乳児型の患者に対する本剤の用法・用量を、1 回体重 1kg あたり 40mg を隔週点滴静脈内投与と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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

(解説)

本剤投与時の目安とする総投与時間及び投与速度を企業中核データシート (CCDS) に基づいて設定した。また、本剤投与開始後に infusion reaction 等の発現が想定されることから、投与後の観察について注意喚起するために設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ポンペ病患者を対象とした本剤の有効性及び安全性は、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 2 試験及び参考資料 2 試験に基づき評価した。

評価資料の 2 試験は、3 歳以上の未治療の遅発型ポンペ病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び酵素補充療法（アルグルコシダーゼ アルファ）による前治療で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した 18 歳未満の乳児型ポンペ病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験であった。また、未治療又は既治療の 18 歳以上の遅発型ポンペ病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験及びその継続投与試験の 2 試験を参考資料とした。

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料			
EFC14028 (COMET) 日本及び海外 計 26 カ国	第Ⅲ相： 国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較 49 週間投与 (その後、最長 144 週間の非盲検継続投与試験)	未治療の 3 歳以上の遅発型ポンペ病患者 (100/1)： 本剤群 (51/1) ALGLU 群 (49/0)	本剤 20mg/kg 隔週投与時の有効性及び安全性の ALGLU との比較検討
ACT14132 (Mini-COMET) 日本及び海外 計 5 カ国	第Ⅱ相： 国際共同、多施設、非盲検、多段階、用量漸増試験 25 週間投与 (その後、最長 226 週間の継続投与試験)	酵素補充療法の治療中で臨床的悪化 (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 (22/2)： <u>第 1 期 (11/2)</u> コホート 1：本剤 20mg/kg (6/1) コホート 2：本剤 40mg/kg (5/1) <u>第 2 期 (11/0)</u> コホート 3： 本剤群 40mg/kg 群 (5) ALGLU 群 (6)	本剤 20mg/kg 又は 40mg/kg 隔週投与時の安全性及び薬物動態の検討 (第 1 期)、並びに本剤 40mg/kg 隔週投与時の有効性の ALGLU との比較検討 (第 2 期)
参考資料			
TDR12857 (NEO1) 米国及び欧州 計 7 カ国	第Ⅰ/Ⅱ相： 海外、多施設、非盲検、用量漸増試験 24 週間投与	未治療 (グループ 1) 又は 9 ヶ月以上の ALGLU 既治療 (グループ 2) の、18 歳以上の遅発型ポンペ病患者 (24)： <u>グループ 1 (10)</u> 5mg/kg 群 (4) 10mg/kg 群 (3) 20 mg/kg 群 (3) <u>グループ 2 (14)</u> 5mg/kg 群 (4) 10mg/kg 群 (4) 20mg/kg 群 (6)	本剤 5mg/kg、10mg/kg 又は 20 mg/kg 隔週投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び探索的有効性の検討
LTS13769 (NEO-EXT) 米国及び欧州 計 7 カ国	海外、多施設、非盲検、継続投与試験 6 年間投与	TDR12857 試験を完了した遅発型ポンペ病患者 (19)： <u>グループ 1 (8)</u> 5mg/kg→20 mg/kg 群 (3) 10mg/kg→20 mg/kg 群 (2) 20 mg/kg 群 (3) <u>グループ 2 (11)</u> 5mg/kg→20 mg/kg 群 (3) 10mg/kg→20 mg/kg 群 (3) 20mg/kg 群 (5)	本剤 (20mg/kg [*] 隔週投与) の長期投与での安全性及び薬物動態、並びに薬力学及び有効性の検討 ※5mg/kg 群及び 10mg/kg 群の患者は、104～156 週の間に 20 mg/kg へ切り替え

<略語>ALGLU：アルグルコシダーゼ アルファ

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①遅発型ポンペ病患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (TDR12857 試験)²⁾

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、%FVC が 50%以上の、ALGLU 未治療の遅発型ポンペ病患者 10 例（グループ 1）及び 9 ヶ月間以上の ALGLU 既治療の遅発型ポンペ病患者 14 例（グループ 2）

方 法：多施設共同、非盲検、用量漸増試験

本剤を 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）。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：安全性、薬物動態、薬力学、探索的有効性

結 果：安全性；

グループ 1（未治療の遅発型ポンペ病患者）

有害事象が 8 例（80.0%）に発現した。主な有害事象は、頭痛が 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。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、6 例（60.0%）に認められた。重篤な副作用が 1 例（5mg/kg 群）に 2 件（呼吸窮迫及び胸部不快感）発現し、この 1 例は重篤な副作用により投与を中止した。死亡の報告はなかった。

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）は 2 例に 9 件発現した。主な infusion reaction（2 件以上）は潮紅であった。1 例に発現した 2 件の infusion reaction（呼吸窮迫及び胸部不快感）は重篤な有害事象であった。臨床検査値の異常及び心電図評価に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。抗アパルグルコシダーゼ アルファ（AVAL）抗体は、投与期間中に 9 例（90.0%）で認められ、抗体価の最大値は 25600 であった。1 例（5mg/kg 群）のみが酵素の取り込みを阻害する中和抗体が陽性となった。

グループ 2（既治療の遅発型ポンペ病患者）

有害事象は 12 例（85.7%）に発現した。主な有害事象は、頭痛、筋骨格痛及び鼻咽頭炎が各 3 例（21.4%）であった。副作用は 7 例（50.0%）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。死亡の報告はなかった。

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）は 2 例に 5 件認められ、過敏症、浮動性めまい、そう痒症、全身の発疹及び低血圧が 1 例に 1 件であった。臨床検査値の異常及び心電図評価に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。抗 AVAL 抗体については、ベースラインで抗 AVAL 抗体が陰性であった 9 例中 2 例（22.2%）で抗体陽性となり、抗体価の最大値は 1600 であった。酵素活性を阻害する中和抗体活性が陽性となった患者の報告はなかった。

V. 治療に関する項目

海外第 I / II 相 TDR12857 試験 副作用発現状況一覧

グループ 1：未治療の成人遅発型ボンベ病患者				
	5mg/kg 群 (n=4)	10mg/kg 群 (n=3)	20mg/kg 群 (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)

例数 (%), MedDRA-J 17.1

グループ 2：既治療の成人遅発型ボンベ病患者				
	5mg/kg 群 (n=4)	10mg/kg 群 (n=4)	20mg/kg 群 (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)

例数 (%), MedDRA-J 17.1

V. 治療に関する項目

2) 薬力学的検討³⁾

本剤の薬力学的活性は、尿中グルコース四糖類（Hex4）※¹、血清クレアチンキナーゼ（CK）※²、骨格筋の磁気共鳴画像法（MRI）※³、大腿四頭筋のグリコーゲン含有量※⁴の測定により評価した。

※1 尿中 Hex4：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（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関連することが示されていることから、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（EFC14028試験、ACT14132試験、TDR12857試験、LTS13769試験）。尿中 Hex4濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定し、定量下限は0.5 μ g/mL であった。

※2 血清 CK：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（EFC14028試験、ACT14132試験、TDR12857試験、LTS13769試験）。

※3 骨格筋 MRI：疾患の重症度を評価し治療効果を検出することを目的に、骨格筋 MRI を用いて各患者の大腿部と下腿部のそれぞれについて定性的及び定量的測定を行った（TDR12857試験、LTS13769試験）。

※4 大腿四頭筋のグリコーゲン含有量：大腿四頭筋の生検の後、組織形態計測分析又は重症度の判定を行い、組織内のグリコーゲン含有量を測定した（ACT14132試験、TDR12857試験、LTS13769試験）。グリコーゲン含有量は、組織面積のうちグリコーゲンが占める割合を示した。

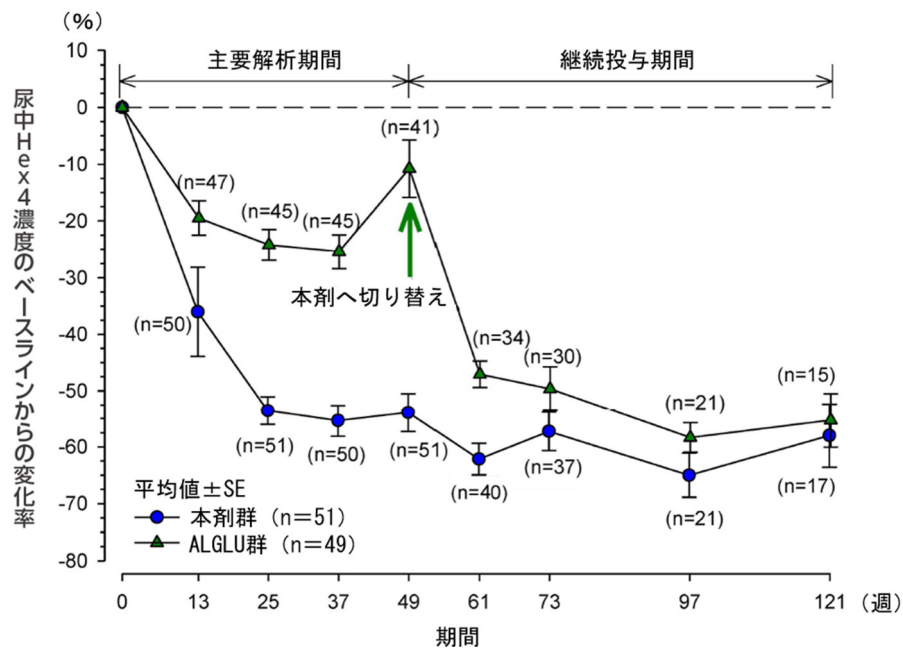
① 遅発型ポンペ病患者を対象とした尿中 Hex4 濃度及び血清 CK の評価（EFC14028 試験）

酵素補充療法未治療の3歳以上の遅発型ポンペ病患者を対象とした EFC14028試験において、本剤20mg/kg 又は ALGLU20mg/kg を49週間隔週投与（主要解析期間）し、尿中 Hex4濃度を3ヵ月ごとに、血清 CK を毎月評価した。その後の継続投与期間では、主要解析期間で ALGLU を投与した患者は本剤20mg/kg 隔週投与に変更し、尿中 Hex4濃度を6ヵ月間は3ヵ月ごとに、それ以降は6ヵ月ごとに評価した。

i) 尿中 Hex4濃度

主要解析期間及び継続投与期間での尿中 Hex4濃度のベースラインからの変化率（平均値±SE）を図に示す。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低下率は本剤群-53.9%、ALGLU 群-10.8%であった。継続投与期間中の121週時までのデータが得られた患者では、ALGLU から本剤20mg/kg 隔週投与に切り替えた患者で、主要解析期間中に本剤を投与した患者と同程度の尿中 Hex4濃度の低下が6ヵ月以内に認められた。

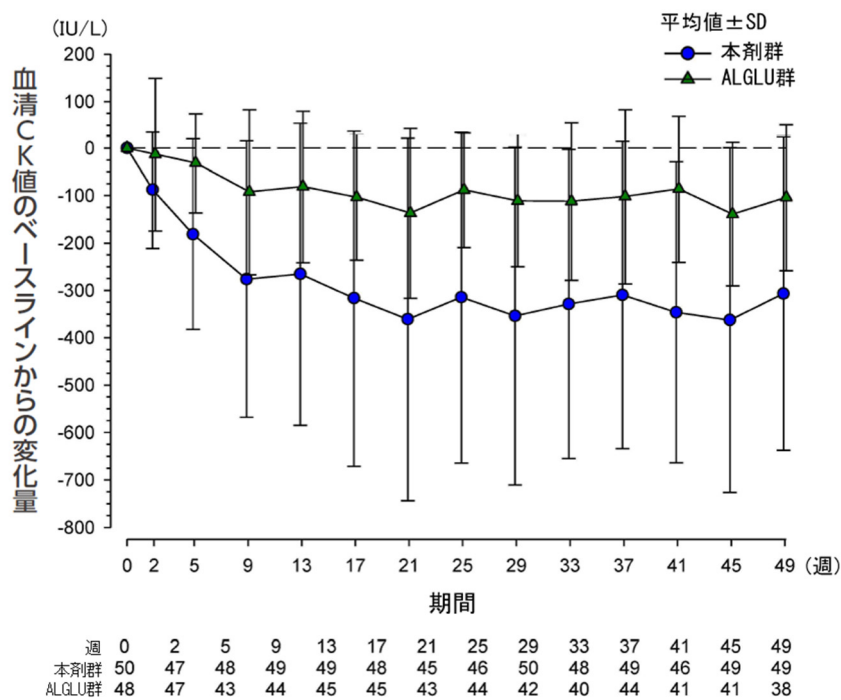
V. 治療に関する項目



尿中 Hex4濃度のベースラインからの変化率

ii) 血清 CK

主要解析期間における CK のベースラインからの変化量（平均値±SD）を図に示す。49週時における CK のベースラインからの変化量（平均値）は本剤群-307IU/L、ALGLU 群-104IU/Lであり、本剤群が ALGLU 群より約3倍大きかった。



血清 CK のベースラインからの変化量（主要解析期間）

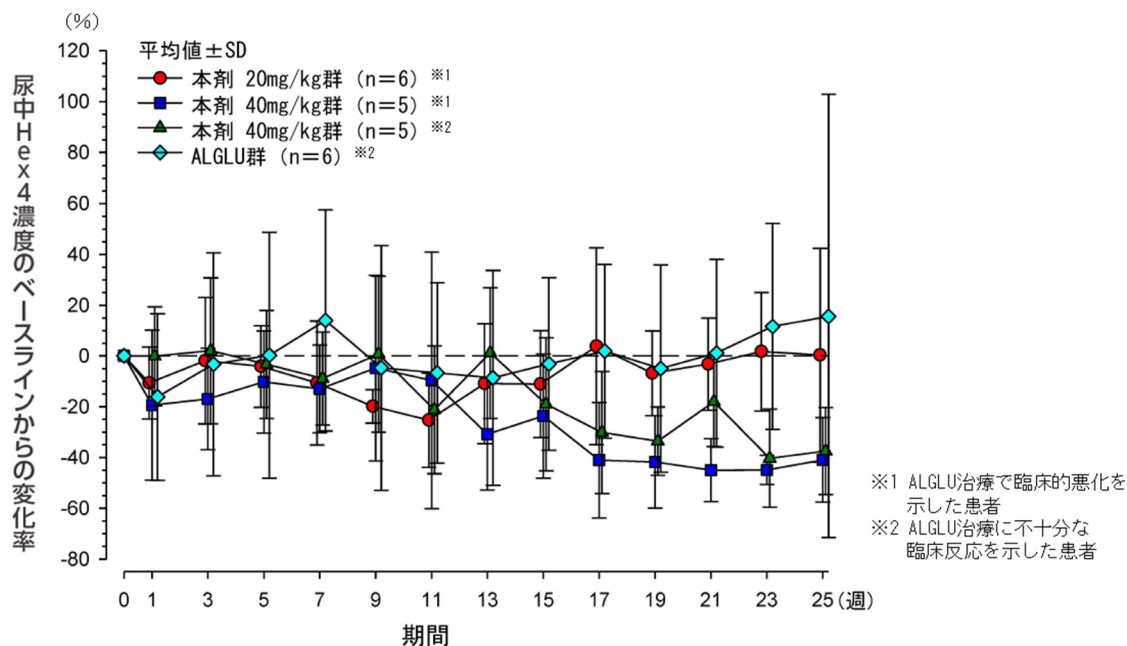
V. 治療に関する項目

②乳児型ポンペ病患者を対象とした尿中 Hex4 濃度及び血清 CK の評価 (ACT14132 試験)

酵素補充療法の治療中で臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した18歳未満の乳児型ポンペ病患者を対象とした ACT14132試験において、本剤20mg/kg 又は40 mg/kg を隔週投与、又は前治療で投与していた一定用法・用量の ALGLU (範囲：20mg/kg 隔週投与～40mg/kg 週1回投与) を投与し、尿中 Hex4濃度を25週間 (主要解析期間) は隔月、継続投与期間中は6ヵ月ごとに評価した。また、血清 CK を投与開始後最初の1年間は毎月、以降は3ヵ月ごとに評価した。

i) 尿中 Hex4濃度

主要解析期間における尿中 Hex4濃度のベースラインからの変化率 (平均値±SD) を図に示す。本剤40mg/kg 群では尿中 Hex4濃度の持続的な減少が認められ、25週時の変化率は ALGLU 治療で臨床的悪化を示した患者群で $-40.95 \pm 16.72\%$ 、ALGLU 治療に不十分な臨床反応を示した患者群で $-37.48 \pm 17.16\%$ であった。一方、本剤20mg/kg 群はばらつきが大きく、25週時の変化率は0.34%であり、ベースラインから変化しなかった。

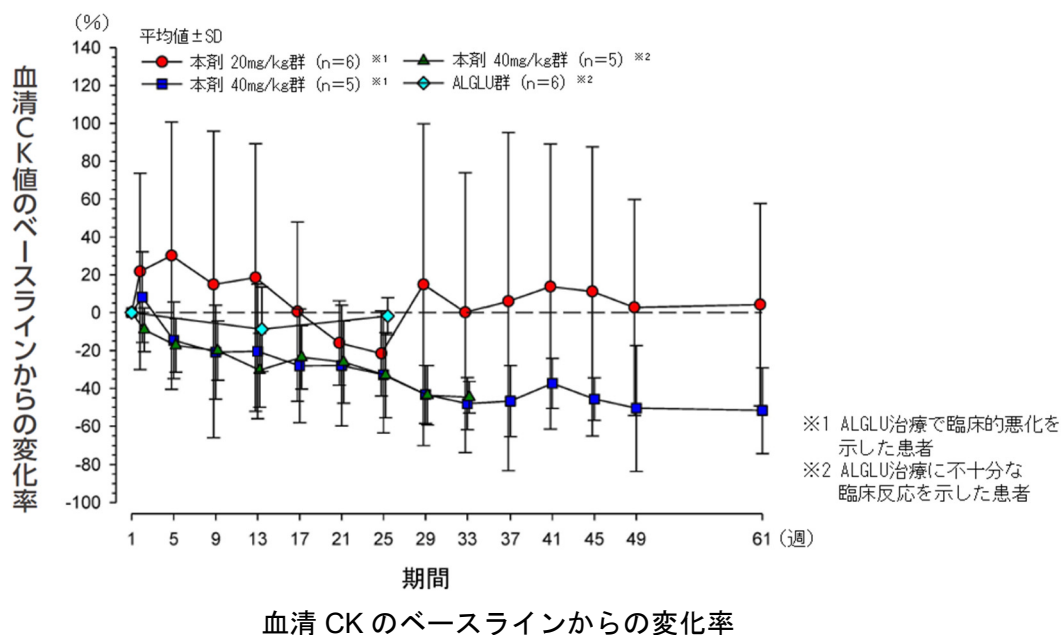


尿中 Hex4濃度のベースラインからの変化率

ii) 血清 CK

全投与期間における血清 CK のベースラインからの変化量 (平均値±SD) を図に示す。本剤40mg/kg 群では血清 CK の持続的な低下が認められ、平均変化率は25週時で -33% であった。この低下は継続投与期間においてより顕著になり、投与1年後には -50% となった。一方、本剤20mg/kg 群ではばらつきが大きく、投与1年後にはベースラインからの変化はなかった。

V. 治療に関する項目



③遅発型ポンペ病患者を対象とした骨格筋 MRI 及び大腿四頭筋グリコーゲン含有量の評価 (TDR12857 試験、LTS13769 試験)

未治療（グループ1）、又は9ヵ月以上の ALGLU 既治療の（グループ2）遅発型ポンペ病を対象とした TDR12857試験において、本剤5、10又は20mg/kg を隔週1回24週間、計13回点滴静脈内投与し、ベースライン（21日以内）及び治験薬投与終了後（27週時）に MRI 検査及び骨格筋生検を行った。その後、継続投与試験（LTS13769試験）では、5又は10mg/kg 群の患者は104～156週の間20mg/kg 隔週投与に切り替え、20mg/kg 群の患者は継続し、2年ごとに MRI 検査及び骨格筋生検を行った。なお、骨格筋生検に関しては、TDR12857試験でグリコーゲン含有量が5%未満であった患者は、重大な臨床的悪化がない限り不要とした。

i) 骨格筋 MRI

全体として、筋肉量指数、断面解析、Dixon 法による脂肪含有量、及び水・T2強調画像（B1マッピングあり／なし）の結果は、5年間にわたってほとんど変化しなかった。通常、この集団の典型的な患者では疾患の進行によりこれらの悪化がみられると考えられることから、本剤の投与は筋肉の保持に効果があることが示唆された。

ii) 大腿四頭筋グリコーゲン含有量

TDR12857試験において、大腿四頭筋の生検標本中のグリコーゲン含有量は ALGLU 未治療又は既治療いずれのグループともベースラインで少なく、試験終了時にほとんど変化はなかった。未治療患者（グループ1、n=9）での大腿四頭筋グリコーゲン含有量（平均値±SD）は、ベースラインで6.0±7.13%であり、27週時では4例でわずかに減少した（5mg/kg 群：2例；-5.34%及び-0.57%、10mg/kg 群：1例；-0.55%、20mg/kg 群：1例；-1.12%）。ALGLU 既治療患者（グループ2、n=9）での大腿四頭筋グリコーゲン含有量（平均値±SD）は、ベースラインで6.5±7.92%であり、27週時では5例でわずかに減少した（5mg/kg 群の2例で-0.34%及び-11.03%、20mg/kg 群の3例で-0.01%、-0.39%及び-0.77%）。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

① 乳児型ポンペ病患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (ACT14132試験)⁴⁾

目的：

主要目的：

アルグルコシダーゼ (ALGLU) 既治療の乳児型ポンペ病患者を対象に、本剤の安全性を評価する。

副次目的：

ALGLU 既治療の乳児型ポンペ病患者において、本剤の薬物動態を評価するとともに、本剤の予備的有効性を ALGLU と比較し評価する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、多段階、用量漸増コホート試験

対象：ALGLU 既治療の 18 歳未満の乳児型ポンペ病患者 22 例（うち、日本人患者 2 例）

主な選択基準：

1. 18 歳未満の患者
2. 血液、皮膚又は筋肉組織検査で酸性 α -グルコシダーゼ酵素欠損が確認された患者
3. ポンペ病診断時に心筋症を有する患者
4. 少なくとも 6 ヶ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かかわらず、呼吸機能、運動機能又は眼瞼下垂の新規発症のいずれかで臨床的悪化、又は不十分な臨床反応を示した患者

主な除外基準：

1. 1 ヶ月以上の間隔をあけた 2 回の連続した検査で高抗体価（抗 ALGLU 抗体価 $\geq 1:25600$ ）の患者
2. 臨床的に重大な心血管疾患、肝胆道疾患、肺疾患、神経疾患、腎疾患、又はその他の臨床的に重大な器質的疾患を有する患者（ポンペ病に関連する症状を除く）
3. ALGLU に対する重度のアレルギー反応のリスクが高い患者

試験方法：

本試験は、ALGLU 治療中で臨床的悪化を示した患者を対象とした第 1 期、及び ALGLU 治療への臨床反応が不十分な患者を対象とした第 2 期より構成された。第 2 期は第 1 期で本剤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、試験開始から 25 週間の主要解析期間、及び最長 226 週間の継続投与期間を設定した（カットオフ日 2019 年 9 月 30 日）。

第 1 期：対象患者に本剤 20mg/kg（コホート 1：6 例）又は 40mg/kg（コホート 2：5 例）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：対象患者を本剤群 (40mg/kg 隔週投与) 又は ALGLU 群（直前に少なくとも 6 ヶ月間にわたって定期的に投与を受けていた用量；20mg/kg 隔週 1 回から最大 40mg/kg 毎週 1 回投与）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（コホート 3：本剤群 5 例、ALGLU 群 6 例）。

両ステージとも、主要解析期間（25 週間）終了後は、全例、継続投与期間に移行し、コホート 1 は本剤 20mg/kg 隔週投与、コホート 2 及びコホート 3 は本剤 40mg/kg 隔週投与を継続した。

評価項目：

<主要評価項目>

安全性：有害事象、infusion reaction、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図、免疫原性（抗薬物抗体）

V. 治療に関する項目

＜副次評価項目＞

薬物動態：単回及び反復投与後の血漿中濃度及び薬物動態（PK）パラメータ

有効性：粗大運動能力尺度-88（GMFM-88）、簡易運動機能検査（QMFT）、Pompe-PEDI 機能的スキル尺度 Mobility ドメイン、心エコー評価項目（左室心筋重量係数 [LVMI]、左室心筋重量 [LVM] の Z スコア）、眼瞼挙筋機能検査（眼裂縦径 [IPFD] 等）の 25 週時までの変化量

薬力学：クレアチンキナーゼ

＜探索的/三次/その他の評価項目＞

有効性：6 分間歩行試験（6MWT）など

薬力学：尿中 Hex4 濃度

統計解析：

主要解析期間での最後の患者の最後の来院までの全てのデータ（主要解析期間及び継続投与期間）での中間解析を行った（カットオフ日：2019 年 9 月 30 日）。

安全性はそれぞれのステージで、コホート／投与群別、本剤投与量別（20mg/kg、40mg/kg）に記述的に要約した。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ベースライン後の来院までの経時的変化をコホート別及び投与群別に記述的に要約した。

試験成績：

＜対象集団＞

ALGLU 治療中で臨床的悪化を示した最も重度の患者を第 1 期のコホート 1（本剤 20mg/kg）及びコホート 2（本剤 40mg/kg）に組み入れた。一方、ALGLU 治療への臨床反応が不十分な患者を対象とした第 2 期（コホート 3）では、眼瞼下垂を新規に発症する、年齢が比較的低い患者の多くを ALGLU 群に組み入れたのに対し、運動機能又は呼吸機能で不十分な臨床反応を示した、年齢が比較的高い患者の多くを本剤群に組み入れたため、群間の不均衡が認められた。

登録時の年齢中央値（範囲）は、コホート 1 が 8.2 歳（2～11 歳）、コホート 2 が 9.8 歳（1～12 歳）、コホート 3 の全体 4.5 歳（1～10 歳）、本剤群 8.0 歳（4～10 歳）、ALGLU 群 3.6 歳（1～10 歳）であった。また、体重の中央値（範囲）はコホート 1 が 24.5kg（13～50kg）、コホート 2 が 23.4kg（10～64kg）、コホート 3 は全体が 20.5kg（10～43kg）、本剤群が 27.3kg（14～43kg）、ALGLU 群が 17.4kg（10～29kg）であった。

全体として発症年齢が低く（生後 6.5 ヶ月以下）、診断時の年齢中央値は生後 1.10～4.47 ヶ月、ALGLU 治療開始時の年齢中央値は生後 1.94～4.63 ヶ月であった。ほとんどの患者は聴力喪失、心臓異常、並びに上肢及び下肢の筋力低下を有しており、半分以上の患者は肺炎の既往を有していた。

＜有効性の結果＞

副次評価項目：

GMFM-88：

25 週時における GMFM-88（総%スコア）は全てのコホートで改善した。コホート 1（本剤 20mg/kg 群）の 6 例中 2 例が「悪化」、1 例は「不変」、3 例は「改善」であった。コホート 2 及びコホート 3 の本剤 40mg/kg 群 9 例中、5 例は「不変」、4 例は「改善」で、「悪化」はいなかった。

QMFT：

コホート 1 を除く全てのコホートで、QMFT 総スコアの改善が認められたが、コホート 1（本剤 20mg/kg 群）では変化は認められなかった。コホート 1（本剤 20 mg/kg 群）の 6 例中 3 例が「悪化」、1 例が「不変」、2 例が「改善」であった。一方、コホート 2 及びコホート 3 の本剤 40mg/kg 群 9 例のうち、「悪化」は 1 例、「不変」が 1 例で、7 例は「改善」であった。

Pompe-PEDI 機能的スキル尺度（Mobility ドメイン）：

個々の患者において改善又は安定化を示した。ベースラインから 25 週までの間で、コホート 1（本剤 20mg/kg 群）の 6 例中 4 例は増加、2 例は減少した。また、コホート 2 及びコホート 3 の本剤 40mg/kg 群 8 例中 5 例は増加、3 例は不変であった。

V. 治療に関する項目

心エコー評価項目：

コホート 2（本剤 40mg/kg 群）の 1 例のみ、ベースラインで LVMI 及び LVM の Z スコアが異常値を示したが、25 週時では基準範囲内まで改善し、その後も改善が維持された。その他のベースラインの心エコーデータが利用可能な患者は、LVMI 及び LVM の Z スコアがベースラインから正常で、最終評価時まで維持されていた。

眼瞼挙筋機能検査：

本剤 40mg/kg 群では改善傾向がみられたのに対して、本剤 20mg/kg 群及び ALGLU 群は不変又は低下を示した。

主な有効性の結果の要約

	第 1 期		第 2 期	
	コホート 1	コホート 2	コホート 3	
	本剤 20mg/kg 群	本剤 40mg/kg 群	本剤 40mg/kg 群	ALGLU 群
GMFM-88（総%スコア）	n=6	n=5	n=4	n=6
ベースライン	54.81±31.44	67.43±33.84	78.69±20.99	50.44±26.45
ベースラインからの変化量	2.62±9.33	3.54±5.46	4.20±4.32	6.82±3.34
QMFT（総スコア）	n=6	n=5	n=4	n=6
ベースライン	23.33±14.76	31.20±19.98	30.75±17.52	20.67±12.03
ベースラインからの変化量	-0.17±4.45	3.20±4.55	4.25±3.30	5.17±4.54
Pompe-PEDI 機能的スキル尺度（Mobility ドメイン）	n=6	n=5	n=3	n=6
ベースライン	44.27±22.79	55.8±117.02	46.19±27.17	40.76±14.11
ベースラインからの変化量	6.19±10.55	2.12±4.04	2.60±1.72	5.20±5.95
LVM Z スコア M モード	n=5	n=2	n=5	n=3
ベースライン	-1.10±1.07	0.13±2.39	-0.78±0.70	-0.43±0.92
ベースラインからの変化量	-0.60±2.16	-0.60±0.71	-0.58±0.76	0.47±1.76
IPFD（mm）	n=6	n=5	n=5	n=6
ベースライン	8.50±1.97	7.30±1.04	7.50±1.66	8.17±1.40
ベースラインからの変化量	-0.67±1.54	1.30±1.48	1.30±0.76	-0.50±0.77

平均値±SD

<安全性の結果>

主要評価項目：

●有害事象

主要解析期間：

- ・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、本剤群で 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。ALGLU 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 の本剤群では認められなかった。ALGLU 群では 2 例に認められ、シュードモナス菌性肺感染、肺炎、尿路感染、肺硬化及び関節脱臼が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発疹、蕁麻疹及びそう痒症）が AVAL 群で 3 名及び ALGLU 群で 1 例に認められたが、いずれも重篤ではなかった。

V. 治療に関する項目

- ・ 治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

全投与期間（カットオフ日：2019年9月30日）

- ・ 全投与期間における有害事象は、本剤 20mg/kg 投与例 100%（6/6 例）、本剤 40mg/kg 投与例 100%（13/13 例）に認められた。主な有害事象は、本剤 20mg/kg 投与例では、肺炎が 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。本剤 40mg/kg 投与例では、発疹が 5 例（38.5%）、嘔吐及び発熱が 4 例（30.8%）、上気道感染、頭痛、咳嗽、腹痛、下痢及び転倒が各 3 例（23.1%）であった。
- ・ 重篤な有害事象は、本剤 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。本剤 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。

●infusion reaction：

主要解析期間

主要解析期間中、4 例に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）が発現した。発疹が 3 例（コホート 2：1 例、コホート 3 の本剤群：1 例、コホート 3 の ALGLU 群：1 例）、蕁麻疹が 1 例（コホート 2：1 例）、そう痒症が 1 例（コホート 3 の ALGLU 群：1 例）であった。

全投与期間

全投与期間では、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）が本剤 20mg/kg 投与 1 例、本剤 40mg/kg 投与 4 例に発現した。

●抗薬物抗体

ベースラインにおいて、3 例は抗 AVAL 抗体陽性であった。このうち 1 例（コホート 1：本剤 20mg/kg 群）は主要解析期間中、全ての時点で陰性、1 例（コホート 3 の ALGLU 群）は 25 週時に陰性となった。1 例（コホート 3 の本剤 40mg/kg 群）は、本剤投与下で抗 AVAL 抗体が増強した（ピーク抗体価 6400）。

ベースラインで抗 AVAL 抗体陰性であった 19 例において、8～24 週時に 5 例が抗 AVAL 抗体陽性となった。用量にかかわらず、本剤に対する中和抗体が発現した患者はいなかった。

<薬物動態の結果>

副次評価項目：

本剤 20mg/kg 及び 40mg/kg 隔週投与後の C_{max} 及び AUC_{2w} には、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった。薬物動態パラメータは 1 週時と 25 週時で同様であり、隔週投与での蓄積はないことが示唆された。本剤 40 mg/kg 隔週投与時の薬物動態パラメータは、前治療で臨床的悪化を示した乳児型ポンペ病患者（コホート 2）と不十分な臨床反応を示した乳児型ポンペ病患者（コホート 3）との間で明確な差は認められなかった。

「VII. 薬物動態に関する項目－1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<薬力学の結果>

「V. 治療に関する項目－5. (2) 2) 薬力学的検討」の項参照

V. 治療に関する項目

②遅発型ポンペ病患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (TDR12857試験)²⁾

目的：

未治療又はアルグルコシダーゼ アルファ (ALGLU) 既治療の遅発型ポンペ病患者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価する。また、本剤の薬物動態及び薬力学を評価するとともに、本剤の有効性を探索的に評価する。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、用量漸増試験

対象： 未治療の遅発型ポンペ病患者 10 例 (グループ 1)

ALGLU 既治療の遅発型ポンペ病患者 14 例 (グループ 2)

主な選択基準：

(グループ 1 及びグループ 2)

1. 18 歳以上の患者
2. 組織検査で酸性 α -グルコシダーゼ酵素欠損及び酸性 α -グルコシダーゼの遺伝子変異又はその一方が確認された患者
3. 心肥大の既往がない
4. 50m を補助器具なしで立ち止まらずに歩行できる患者
5. %FVC が 50%以上の患者
(グループ 2 のみ)
5. 少なくとも 9 ヶ月間 ALGLU で治療されていた患者

主な除外基準：

(グループ 1 のみ)

1. ALGLU 又は他の酵素補充療法を受けたことのある患者
(グループ 2 のみ)
2. 本剤に対する重度のアレルギー反応のリスクが高い患者
(グループ 1 及びグループ 2)
3. 車いすを使用している患者
4. 侵襲的換気が必要とする患者
5. 臨床的に重大な心血管疾患、肝疾患、肺疾患、神経疾患、腎疾患、又はその他の臨床的に重大な器質的疾患を有する患者 (ポンペ病に関連する症状を除く)
6. MRI 検査が禁忌の患者

試験方法：

本試験は、未治療の遅発型ポンペ病患者 (グループ 1) と ALGLU 既治療の遅発型ポンペ病患者 (グループ 2) の 2 グループからなり、両グループは同時に試験を開始した。両グループにおいて本剤 5mg/kg 群、10mg/kg 群、20mg/kg 群の 3 用量を設け、各用量を隔週 1 回 24 週間、計 13 回点滴静脈内投与した。

各用量群には 3~6 例を組み入れ、5mg/kg 群で 3 例が 3 回投与終了後に独立データモニタリング委員会が安全性を評価した後、10mg/kg 群の投与を開始し、同様に 20mg/kg 群に漸増した。

投与期間は 24 週間で、最終投与から 2 週間後 (27 週時) に治験薬投与終了時評価、4 週間後 (29 週時) に試験終了時評価を行った。本試験を完了した患者は、継続投与試験 (LTS13769 試験) に移行できることとした。

評価項目：

安全性：有害事象、infusion reaction、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図、抗薬物抗体

薬物動態：単回及び反復投与後の血漿中濃度及び PK パラメータ

薬力学：大腿四頭筋グリコーゲン含有量、骨格筋 MRI、尿中 Hex4 濃度

探索的有効性：6MWT、肺機能検査 (%FVC、最大吸気圧 [MIP]、最大呼気圧 [MEP])、GMFM-88、QMFT、ハンドヘルドダイナモメトリー検査 (HHD) など

V. 治療に関する項目

統計解析：

安全性、薬物動態、薬力学及び有効性を含む全ての解析は、本剤の 1 回以上の完全な投与を受けた全ての患者（Full Analysis Set : FAS）を対象とした。

安全性は、グループ及び用量別に記述統計量及び個別データに基づいて評価した。

有効性は、各評価項目のそれぞれについて、ベースラインから 13 週時及び 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%CI を示した。各評価項目について、全体、グループ及び用量別に結果を提示した。

試験成績：

<対象集団>

グループ 1：

登録時の平均年齢は 44.8 歳で、3 例（30.0%）が男性であった。ポンペ病診断時の平均年齢は 43.3 歳で、患者の 20.0%がベースラインで何らかの歩行補助具を使用していた。

登録され治験薬の投与を開始した 10 例中 9 例（各用量群 3 例）が試験を完了し、1 例（5mg/kg 群）は 9 回目の本剤投与中に発現した重篤な有害事象のために試験を中止した。

グループ 2：

登録時の平均年齢は 46.7 歳で、9 例（64.3%）が男性であった。ポンペ病診断時の平均年齢は 36.3 歳で、患者の 21.4%がベースラインで何らかの歩行補助具を使用していた。

登録され治験薬の投与を開始した 14 例中、12 例（5mg/kg 3 例、10mg/kg 群 4 例、20mg/kg 5 例）が試験を完了し、2 例は有害事象以外の理由で同意を撤回した（このうち 5mg/kg 群の 1 例が本剤最終投与後、20mg/kg 群で 1 例が 8 回目の本剤投与後）。

<有効性の結果>

探索的評価項目：

6MWT：

グループ又は用量レベルを問わず、全体的に安定又は本剤投与でわずかに増加した。

肺機能検査：

グループ 1 では、FVC に変化が認められなかった 5mg/kg 群を除き、全ての投与群で 25 週時の %FVC、MEP（%予測値）及び MIP（%予測値）は、ベースラインより増加した。

グループ 2 では、%FVC は投与期間を通して全ての用量群で変化は認められなかったが、10mg/kg 群及び 20mg/kg 群では MEP（%予測値）はベースラインより増加し、5mg/kg 及び 10mg/kg 群では MIP（%予測値）もベースラインより増加した。

GMFM-88：

両グループとも、全ての投与群でベースラインからの変化は認められなかった。

QMFT：

グループ 1 では、全ての投与群で 25 週時の QMFT スコア（64 点尺度）がベースラインよりわずかに増加した（5、10 及び 20mg/kg 群でそれぞれ 0.7 ± 4.93 点、 1.7 ± 2.31 点及び 3.0 ± 2.65 点増加、平均値 $\pm$ SD）。

グループ 2 では、10mg/kg 群及び 20mg/kg 群で 25 週時の QMFT スコア（平均値 $\pm$ SD）がベースラインよりわずかに増加したが（それぞれ 3.0 ± 1.63 点及び 1.2 ± 1.92 点）、5mg/kg 群では減少した（ -1.5 ± 2.65 点）。

HHD：

HHD を用いて評価した下肢及び上肢筋力は、グループ 1 では用量と関係のない増加が認められたが、グループ 2 では増加、減少又は変化なしと様々であった。

グループ 1 では、下肢筋力（平均値 $\pm$ SD）は全ての投与群で 25 週時にベースラインより増加した（5、10 及び 20 mg/kg 群でそれぞれ $11.6 \pm 4.69\%$ 、 $21.4 \pm 10.31\%$ 及び $14.2 \pm 15.90\%$ 増加）。

上肢筋力は、5 及び 10mg/kg 群でそれぞれ $8.2 \pm 25.88\%$ 及び $19.0 \pm 7.49\%$ 増加したが、20mg/kg 群では $-9.9 \pm 16.92\%$ 減少した。

V. 治療に関する項目

グループ 2 では、下肢筋力の 25 週時における変化量は、5 mg/kg 群で $-0.5 \pm 13.07\%$ 、10 mg/kg 群で $14.3 \pm 27.32\%$ 、20 mg/kg 群で $-14.5 \pm 42.23\%$ 、上肢筋力はそれぞれ $-8.1 \pm 24.46\%$ 、 $10.8 \pm 17.79\%$ 、 $-15.3 \pm 27.69\%$ であった。

主な有効性の結果の要約

	グループ 1			グループ 2		
	5mg/kg 群 (n=4)	10mg/kg 群 (n=3)	20mg/kg 群 (n=3)	5mg/kg 群 (n=4)	10mg/kg 群 (n=4)	20mg/kg 群 (n=6)
6MWT (%予測値)						
ベースライン	65.8±16.58	69.2±6.88	75.2±9.80	54.1±18.03	71.9±21.36	72.8±20.59
25 週時	61.4±12.28	67.1±7.49	79.1±12.55	52.9±16.61	72.6±20.92	65.6±12.03
変化量	2.6±3.89	-2.1±2.19	3.9±3.45	-1.2±5.80	0.7±1.25	-1.3±8.94
%FVC						
ベースライン	61.4±13.19	82.4±26.74	63.4±17.84	75.8±11.66	82.3±23.69	70.4±16.40
25 週時	52.5±10.16	86.7±31.64	69.5±20.63	75.3±9.35	80.3±22.79	69.9±16.92
変化量	-2.7±8.81	4.3±4.90	6.2±3.15	-0.5±4.31	-2.0±2.24	1.4±5.71
MIP (%予測値)						
ベースライン	76.9±31.90	75.7±39.84	50.2±19.89	47.0±25.41	79.6±23.19	74.2±17.01
25 週時	63.0±18.26	86.3±35.16	58.1±17.97	57.5±22.66	84.4±8.81	72.8±19.00
変化量	6.1±0.73	10.6±4.91	7.9±15.73	10.5±7.26	4.2±12.58	-0.2±6.85
MEP (%予測値)						
ベースライン	88.0±20.23	72.0±12.20	66.1±18.51	57.9±34.05	99.2±16.31	84.9±25.21
25 週時	76.9±12.97	88.4±4.59	78.1±22.26	54.4±36.80	98.1±42.91	85.6±17.71
変化量	8.1±2.79	16.5±7.95	12.0±4.05	-3.5±10.81	15.7±38.35	6.0±21.80

平均値±SD

注) 本剤の承認されている用法および用量

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。

<安全性の結果>

「V. 治療に関する項目－5. (2) 1) 忍容性試験」の項参照

<薬物動態の結果>

副次評価項目：

アバルグルコシダーゼ アルファ 血漿中濃度はグループ 1 及びグループ 2 とともに、静脈内投与の終了後に単指数関数的に減少し、平均 $t_{1/2\alpha}$ は 1.0 時間であった。両グループともに曝露量は投与量とともに増加し、1 週時、13 及び 25 週時での薬物動態パラメータは同様と考えられ、本剤隔週投与による薬物動態への明らかな影響はなく、薬物動態は全般的に未治療の遅発型ポンペ病患者 (グループ 1) と ALGLU 既治療の遅発型ポンペ病患者 (グループ 2) とで概して同様であると考えられた。

「VII. 薬物動態に関する項目－1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

<薬力学の結果>

「V. 治療に関する項目－5. (2) 2) 薬力学的検討」の項参照

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

遅発型ポンペ病患者を対象とした海外第I/II相試験（TDR12857 試験）の成績等に基づき、遅発型ポンペ病に対する本剤の臨床推奨用量として 20mg/kg を設定し、国際共同第III相試験である EFC14028 試験を実施した。

酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者を対象とした国際共同第III相試験（EFC14028試験）⁵⁾

目的：

主要目的：

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%FVC の変化量について、アルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）に対する本剤の非劣性並びに優越性を検証する。

副次目的：

未治療の遅発型ポンペ病患者を対象に、本剤投与による機能的持久力（6 分間歩行試験 [6MWT]）、吸気筋力（最大吸気圧 [MIP]）、呼気筋力（最大呼気圧 [MEP]）、下肢筋力（ハンドヘルドダイナモメトリー検査 [HHD]）、運動機能（簡易運動機能検査 [QMFT]）及び健康関連 QOL（Short Form-12 [SF-12]）に及ぼす効果、並びに安全性を評価する。

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験

対象：未治療の 3 歳以上の遅発型ポンペ病患者

主な選択基準：

1. 3 歳以上の患者
 2. 組織検査で酸性 α -グルコシダーゼ酵素欠損が確認された又は 2 つの酸性 α -グルコシダーゼ酵素の遺伝子変異が確認された患者
-

主な除外基準：

1. 既知のポンペ病に特異的な心肥大を有している患者
 2. 車いすを使用している患者
 3. 40m 以上の歩行（補助具の使用可）ができない患者
 4. 侵襲的換気が必要とする患者
 5. 直立座位で繰り返し測定した FVC が予測値の 30%以上 85%以下の値が得られない患者
 6. ALGLU の治験又は治療を受けたことがある患者
-

試験方法：

本試験は主要解析期間〔盲検投与期間〕（49 週間）、継続投与期間〔非盲検投与期間〕（最長 144 週間）より構成された。適格性の基準を満たした患者を本剤群又は ALGLU 群に、ベースラインの FVC、性別、年齢及び国で層別し 1:1 の割合でランダムに割り付けた。

治験薬及び投与方法：

本剤群：本剤 20mg/kg を隔週 1 回点滴静脈内投与した。

ALGLU 群：ALGLU20mg/kg を隔週 1 回点滴静脈内投与し、49 週間の盲検投与期終了時に本剤投与に切り替えた。主要解析が完了するまで、患者はランダム化された投与群について盲検性を維持した。

有効性は、FVC（%予測値）、6MWT、MIP（%予測値）及び MEP（%予測値）、HHD による下肢筋力、QMFT 及び SF-12 により評価し、安全性は有害事象及び臨床検査により評価した。

評価項目：

<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

V. 治療に関する項目

＜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 (m) の変化量
- ・ ベースラインから 49 週時までの MIP (%予測値) 及び MEP (%予測値) の変化量
- ・ 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
- ・ ベースラインから 49 週時までの QMFT 総スコアの変化量
- ・ ベースラインから 49 週時までの SF-12 身体的側面 QOL サマリースコア (PCS) の変化量
- ・ ベースラインから 49 週時までの SF-12 精神的側面 QOL サマリースコア (MCS) の変化量

＜その他の有効性評価項目＞

- ・ 粗大運動能力尺度-88 (GMFM-88) 及び粗大運動能力分類システム拡張改訂版 (GMFCS-E&R)
- ・ Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair (GSGC) の複合機能評価
- ・ HHD (上肢筋力)
- ・ 健康関連 QOL (EQ-5D-5L, PedsQL)
- ・ 患者報告アウトカム

＜安全性＞

有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査

＜薬物動態及び薬力学＞

- ・ 血漿中アバルグルコシダーゼ アルファ濃度
- ・ 尿中 Hex4、血清 CK など

＜抗薬物抗体 (ADA) ＞

抗薬物抗体陽性又は陰性の状態及び抗体価

統計解析：

＜有効性＞

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、並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%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 ALGLU に対する本剤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、ALGLU に対する本剤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、QMFT 総スコア及び SF-12 を含めた副次評価項目は、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、並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、検査機器を使用できない 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。

主要評価項目について ALGLU に対する本剤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。

V. 治療に関する項目

- *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 (下肢サマリースコア) の変化量 (優越性の検証)

治験実施計画書に定義した多重性を調整するための統計学的検定手順に従い、副次評価項目に対する p 値は多重性の調整を行わず名目上の値として算出した。

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に記述的に行った。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。

試験成績：

＜対象集団＞

無作為化された 100 例 (本剤群：51 例、ALGLU 群：49 例) 全例が mITT 及び安全性解析対象集団とされた。日本人患者が 1 例、小児患者が 1 例登録され、いずれも本剤群であった。

100 例中 95 例 (95.0%) (本剤群：51 例 [100%]、ALGLU 群：44 例 [89.8%]) が主要解析期間を完了した。主要解析期間を完了した 95 例全員が継続投与期間に移行した。主要解析期間、継続投与期間で、それぞれ 5 例 (5.0%) 及び 4 例 (4.0%) が試験を中止し、カットオフ日 (2020 年 3 月 19 日) 時点で 91 例が本試験を継続中である。

全般的に人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で類似していた。ベースラインでの年齢中央値 (範囲) は本剤群で 47.7 歳 (16～78 歳)、ALGLU 群で 48.9 歳 (20～78 歳) であった。各投与群で男性患者が約半分を占めた。体重の中央値 (範囲) は、本剤群で 75.9kg (38～129kg)、ALGLU 群で 78.6kg (46～139kg) であった。多くの患者は白人 (本剤群 92.2%、ALGLU 群 95.9%) であった。ヒスパニック系又はラテン系の比率が ALGLU 群 (24.5%) で本剤群 (5.9%) に比べて高かった。これは、中南米 (ALGLU 群：14.3%、本剤群：3.9%) 及び北米 (ALGLU 群：40.8%、本剤群：27.5%) の施設で登録された患者が多かったことに関連していると考えられた。

継続投与期間に移行した 95 例中 51 例 (53.7%) が男性、44 例 (46.3%) が女性であった。男性と女性の割合は主要解析期間での割合と同様であった。日本人患者、小児患者はいずれも継続投与期間で本剤の投与を継続した。年齢、性別、人種、民族、体重、身長及び BMI は、継続投与期間で本剤の投与を継続した患者と、主要解析期間に ALGLU の投与を受け継続投与期間に本剤投与へ切り替えた患者で同程度であった。

V. 治療に関する項目

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 (mITT)

	本剤群 (n=51)	ALGLU群 (n=49)	全例 (n=100)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	46.0 (14.5)	50.3 (13.7)	48.1 (14.2)
中央値 (範囲)	47.7 (16~78)	48.9 (20~78)	48.5 (16~78)
年齢 例数 (%)			
18歳未満	1 (2.0)	0	1 (1.0)
18歳以上45歳未満	23 (45.1)	19 (38.8)	42 (42.0)
45歳以上	27 (52.9)	30 (61.2)	57 (57.0)
性別 例数 (%)			
男性	27 (52.9)	25 (51.0)	52 (52.0)
女性	24 (47.1)	24 (49.0)	48 (48.0)
人種 例数 (%)			
白人	47 (92.2)	47 (95.9)	94 (94.0)
黒人、アフリカ系米国人	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (3.0)
アジア人	3 (5.9)	0	3 (3.0)
体重 (kg)			
平均値 (SD)	77.8 (22.1)	79.3 (18.2)	78.5 (20.2)
中央値 (範囲)	75.9 (38~129)	78.6 (46~139)	76.4 (38~139)
BMI (kg/m ²)			
平均値 (SD)	26.39 (6.79)	26.69 (5.42)	26.54 (6.13)
中央値 (範囲)	25.40 (14.0~42.7)	27.40 (16.9~44.6)	26.45 (14.0~44.6)
診断時年齢 (歳)			
平均値 (SD)	44.73 (14.74)	48.16 (14.64)	46.41 (14.72)
中央値 (範囲)	10.8 (47.05~77.7)	17.1 (47.34~76.7)	10.8 (47.14~77.7)
発症年齢 (歳)			
平均値 (SD)	32.94 (16.58)	37.73 (15.74)	35.31 (16.27)
中央値	32.3532.35	39.4239.42	38.8938.89
発症から初回投与までの期間 (月)			
平均値 (SD)	160.36 (131.71)	151.78 (120.90)	156.11 (125.91)
中央値 (範囲)	10.5 (137.91~698.9)	5.0 (124.91~458.4)	5.0 (128.92~698.9)
%FVC			
平均値 (SD)	62.5 (14.4)	61.6 (12.4)	62.1 (13.4)
中央値 (範囲)	65.5 (32~85)	60.8 (39~85)	63.2 (32~85)
6MWT (m)			
平均値 (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)	388.9 (113.5)
中央値 (範囲)	415.7 (118~630)	387.0 (138~592)	403.5 (118~630)
MIP (%予測値)			
例数	50	49	99
平均値 (SD)	59.9 (47.1)	60.6 (41.0)	60.3 (44.0)
中央値 (範囲)	47.6 (9~263)	51.1 (18~234)	48.1 (9~263)
MEP (%予測値)			
例数	50	49	99
平均値 (SD)	65.77 (38.97)	74.83 (35.22)	70.25 (37.25)
中央値 (範囲)	54.21 (28.7~232.5)	68.00 (19.7~201.1)	59.56 (19.7~232.5)
HHD下肢筋力複合スコア			
例数	50	46	96
平均値 (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	1395.48 (616.23)
中央値 (範囲)	1193.50 (323.0~3522.0)	1427.50 (329.0~3218.0)	1290.00 (323.0~3522.0)
QMFT総スコア			
例数	51	46	97
平均値 (SD)	41.29 (10.15)	42.30 (10.58)	41.77 (10.32)
中央値 (範囲)	41.00 (17.0~63.0)	43.50 (19.0~63.0)	41.00 (17.0~63.0)
SF-12 (PCS) スコア			
例数	50	48	98
平均値 (SD)	35.95 (7.82)	36.76 (9.40)	36.35 (8.60)
中央値 (範囲)	35.01 (17.8~55.9)	36.04 (16.3~57.3)	35.40 (16.3~57.3)
SF-12 (MCS) スコア			
例数	50	48	98
平均値 (SD)	48.31 (10.11)	50.58 (8.69)	49.42 (9.46)
中央値 (範囲)	47.53 (24.2~70.8)	52.24 (30.4~65.0)	50.21 (24.2~70.8)

V. 治療に関する項目

<有効性の結果>

主要評価項目：

ベースラインから 49 週時までの%FVC の変化量について、本剤群の ALGLU 群に対する非劣性が検証された（群間差 2.43%、95%CI：-0.13~4.99）。優越性については統計学的な有意差は示されなかった。結果を以下の表に示す。

%FVC のベースラインから 49 週時までの変化量 (mITT)

	本剤群 (n=51)	ALGLU群 (n=49)
ベースライン 平均値 (SD)	62.55 (14.39)	61.56 (12.40)
49週時 平均値 (SD)	65.49 (17.42)	61.16 (13.49)
ベースラインから49週時までの変化量 調整平均 (SE)	2.89 (0.88)	0.46 (0.93)
ALGLU群との差 調整平均 (SE) [95%CI]	2.43 (1.29) [-0.13, 4.99]	
非劣性のp値 ^{a)}	0.0074	
優越性のp値 ^{a)}	0.0626	

a) ベースラインの%FVCを共変量、性別、年齢、投与群、来院及び投与群と来院との交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measures (MMRM)

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について、ALGLU 群と比較して本剤群で歩行機能が改善し、名目上の有意差が認められた（群間差 30.01m、95%CI：1.33~58.69）。

6MWT のベースラインから 49 週時までの変化量 (mITT)

	本剤群 (n=51)	ALGLU群 (n=49)
ベースライン 平均値 (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)
49週時 平均値 (SD)	441.31 (109.77)	383.56 (141.09)
ベースラインから49週時までの変化量 調整平均 (SE)	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)
ALGLU群との差 調整平均 (SE) [95%CI]	30.01 (14.43) [1.33, 58.69]	
名目上のp値	0.0405	

V. 治療に関する項目

ベースラインから 49 週時までのその他の副次評価項目の変化量は以下のとおりであった。

49 週時までのその他の副次評価項目の結果 (mITT)

評価項目	本剤群 (n=51)	ALGLU 群 (n=49)	本剤群 vs ALGLU 群
MIP (%予測値) ベースライン 平均値 (SD) 変化量 調整平均 (SE) ALGLU 群との差 調整平均 (SE) [95%CI] 名目上の p 値	59.88 (47.10) -0.29 (3.84)	60.65 (41.05) -2.87 (4.04)	2.58 (5.59) [-8.54, 13.71] 0.6451
MEP (%予測値) ベースライン 平均値 (SD) 変化量 調整平均 (SE) ALGLU 群との差 調整平均 (SE) [95%CI] 名目上の p 値	65.77 (38.97) 2.39 (4.00)	74.83 (35.22) 5.00 (4.20)	-2.61 (5.83) [-14.22, 9.00] 0.6557
HHD 下肢複合スコア ベースライン 平均値 (SD) 変化量 調整平均 (SE) ALGLU 群との差 調整平均 (SE) [95%CI] 名目上の p 値	1330.45 (625.44) 260.69 (46.07)	1466.16 (604.91) 153.72 (48.54)	106.97 (67.17) [-26.56, 240.50] 0.1150
QMFT 総スコア ベースライン 平均値 (SD) 変化量 調整平均 (SE) ALGLU 群との差 調整平均 (SE) [95%CI] 名目上の p 値	41.29 (10.15) 3.98 (0.63)	42.30 (10.58) 1.89 (0.69)	2.08 (0.94) [0.22, 3.95] 0.0288
SF-12 (PCS) ベースライン 平均値 (SD) 調整平均 (SE) ALGLU 群との差 調整平均 (SE) [95%CI] 名目上の p 値	35.95 (7.82) 2.37 (0.99)	36.76 (9.40) 1.60 (1.07)	0.77 (1.46) [-2.13, 3.67] 0.5996
SF-12 (MCS) ベースライン 平均値 (SD) 調整平均 (SE) ALGLU 群との差 調整平均 (SE) [95%CI] 名目上の p 値	48.31 (10.11) 2.88 (1.22)	50.58 (8.69) 0.76 (1.32)	2.12 (1.80) [-1.46, 5.69] 0.2427

<安全性の結果>

有害事象：

主要解析期間において、有害事象は本剤群 86.3% (44/51 例)、ALGLU 群 91.8% (45/49 例) に認められた。本剤群の主な有害事象は、上咽頭炎及び背部痛が 12 例 (23.5%)、頭痛 11 例 (21.6%) であった。ALGLU 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、本剤群 15.7% (8/51 例)、ALGLU 群 24.5% (12/49 例) に認められた。本剤群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、腎仙痛及び乳房嚢胞が各 1 例であった。ALGLU 群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。主要解析期間中に、本剤群で 1 例が重篤な有害事象である急性心筋梗塞 (因果関係は否定された) により死亡した。継続投与期間中に、ALGLU から本剤に切り替えた 1 例が膵腺癌 (因果関係は否定された) により死亡した。主要解析期間中に投与中止に至った有害事象は、本剤群では認められなかった。ALGLU 群では 8.2% (4/49 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。このうち 2 例 (呼吸困難及び蕁麻疹) は因果関係が否定されなかった。

V. 治療に関する項目

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、本剤群 45.1% (23/51 例)、ALGLU 群 49.0% (24/49 例) に認められた。本剤群での主な副作用は、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。ALGLU 群での主な副作用は、頭痛 6 例 (12.2%)、悪心 5 例 (10.2%)、そう痒症 4 例 (8.2%) であった。また、重篤な副作用は、本剤群で 1 例 (2.0%) に認められ、呼吸困難 1 例であった。ALGLU 群では 3 例 (6.1%) に認められ、浮動性めまい、視力障害、低血圧、呼吸困難、冷汗及び悪寒が各 1 例であった。

特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団、主要評価期間）

器官大分類/基本語	本剤群 (n=51)	ALGLU 群 (n=49)	器官大分類/基本語	本剤群 (n=51)	ALGLU 群 (n=49)
有害事象発現症例数	13 (25.5)	18 (36.7)	血管浮腫	1 (2.0)	0
精神障害	0	1 (2.0)	皮膚症	1 (2.0)	0
錯乱状態	0	1 (2.0)	紅斑	1 (2.0)	2 (4.1)
神経系障害	2 (3.9)	4 (8.2)	紅斑性皮疹	1 (2.0)	1 (2.0)
頭痛	2 (3.9)	1 (2.0)	冷汗	0	1 (2.0)
浮動性めまい	0	2 (4.1)	皮膚灼熱感	0	1 (2.0)
錯感覚	0	1 (2.0)	筋骨格および結合組織障害	0	1 (2.0)
眼障害	1 (2.0)	1 (2.0)	筋力低下	0	1 (2.0)
結膜充血	1 (2.0)	0	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9.8)	7 (14.3)
眼充血	1 (2.0)	0	悪寒	1 (2.0)	2 (4.1)
視力障害	0	1 (2.0)	疲労	1 (2.0)	1 (2.0)
耳および迷路障害	1 (2.0)	0	インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	0
耳そう痒症	1 (2.0)	0	注入部位関節痛	1 (2.0)	0
心臓障害	1 (2.0)	0	注入部位疼痛	1 (2.0)	0
頻脈	1 (2.0)	0	非心臓性胸痛	1 (2.0)	0
血管障害	0	6 (12.2)	異物感	1 (2.0)	0
潮紅	0	3 (6.1)	適応部位紅斑	0	1 (2.0)
ほてり	0	1 (2.0)	適応部位疼痛	0	1 (2.0)
充血	0	1 (2.0)	適応部位そう痒症	0	1 (2.0)
高血圧	0	1 (2.0)	適応部位腫脹	0	1 (2.0)
低血圧	0	1 (2.0)	熱感	0	2 (4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9)	3 (6.1)	注入部位そう痒症	0	1 (2.0)
咳嗽	1 (2.0)	0	末梢性浮腫	0	1 (2.0)
呼吸困難	1 (2.0)	2 (4.1)	疼痛	0	1 (2.0)
咽喉刺激感	1 (2.0)	0	発熱	0	1 (2.0)
咽喉絞扼感	0	1 (2.0)	腫脹	0	1 (2.0)
胃腸障害	4 (7.8)	4 (8.2)	臨床検査	1 (2.0)	3 (6.1)
下痢	2 (3.9)	0	ALT 増加	1 (2.0)	3 (6.1)
消化不良	1 (2.0)	0	AST 増加	0	1 (2.0)
悪心	1 (2.0)	4 (8.2)	肝酵素上昇	0	1 (2.0)
嘔吐	1 (2.0)	0	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (13.7)	7 (14.3)	処置による頭痛	0	1 (2.0)
そう痒症	4 (7.8)	4 (8.2)	製品の問題	0	1 (2.0)
蕁麻疹	3 (5.9)	1 (2.0)	医療機器機能不良	0	1 (2.0)
発疹	2 (3.9)	2 (4.1)			

例数 (%)、MedDRA-J 22.1

投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団、主要評価期間）

有害事象名	本剤群 (n=51)	ALGLU 群 (n=49)
投与中止に至った有害事象	0	4 (8.2)
急性心筋梗塞	0	1 (2.0)
関節炎	0	1 (2.0)
呼吸困難	0	1 (2.0)
蕁麻疹	0	1 (2.0)

例数 (%)、MedDRA-J 22.1

V. 治療に関する項目

副作用一覧（安全性解析対象集団、主要評価期間）

器官大分類/基本語	本剤群 (n=51)	ALGLU 群 (n=49)	器官大分類/基本語	本剤群 (n=51)	ALGLU 群 (n=49)
副作用発現症例数	23 (45.1)	24 (49.0)	紅斑	1 (2.0)	2 (4.1)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	1 (2.0)	蕁麻疹	3 (5.9)	1 (2.0)
上咽頭炎	1 (2.0)	0	発疹	2 (3.9)	3 (6.1)
鼻炎	0	1 (2.0)	血管浮腫	1 (2.0)	0
代謝および栄養障害	2 (3.9)	0	皮膚症	1 (2.0)	0
食欲減退	1 (2.0)	0	紅斑性皮疹	1 (2.0)	1 (2.0)
糖尿病	1 (2.0)	0	冷汗	0	1 (2.0)
精神障害	0	1 (2.0)	皮膚乾燥	0	1 (2.0)
錯乱状態	0	1 (2.0)	多汗症	0	1 (2.0)
神経系障害	4 (7.8)	9 (18.4)	皮膚灼熱感	0	1 (2.0)
頭痛	3 (5.9)	6 (12.2)	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.9)	3 (6.1)
浮動性めまい	1 (2.0)	2 (4.1)	関節痛	0	1 (2.0)
錯感覚	0	1 (2.0)	筋肉痛	1 (2.0)	0
灼熱感	0	1 (2.0)	筋痙攣	1 (2.0)	1 (2.0)
眼障害	1 (2.0)	1 (2.0)	筋力低下	0	1 (2.0)
結膜充血	1 (2.0)	0	生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (2.0)
眼充血	1 (2.0)	0	陰部そう痒症	1 (2.0)	0
視力障害	0	1 (2.0)	月経過多	0	1 (2.0)
耳および迷路障害	1 (2.0)	0	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (17.6)	11 (22.4)
耳そう痒症	1 (2.0)	0	疲労	3 (5.9)	3 (6.1)
心臓障害	1 (2.0)	0	インフルエンザ様疾患	1 (2.0)	0
頻脈	1 (2.0)	0	末梢性浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)
血管障害	0	7 (14.3)	無力症	1 (2.0)	0
高血圧	0	2 (4.1)	疼痛	0	1 (2.0)
潮紅	0	3 (6.1)	末梢腫脹	0	1 (2.0)
ほてり	0	1 (2.0)	発熱	0	1 (2.0)
充血	0	1 (2.0)	悪寒	1 (2.0)	2 (4.1)
低血圧	0	1 (2.0)	注入部位関節痛	1 (2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.9)	3 (6.1)	注入部位疼痛	1 (2.0)	0
呼吸困難	1 (2.0)	2 (4.1)	異物感	1 (2.0)	0
咳嗽	1 (2.0)	0	熱感	0	2 (4.1)
咽喉刺激感	1 (2.0)	0	注入部位そう痒感	0	1 (2.0)
咽喉絞扼感	0	1 (2.0)	腫脹	0	1 (2.0)
胃腸障害	7 (13.7)	7 (14.3)	血管穿刺部位反応	0	1 (2.0)
下痢	2 (3.9)	0	臨床検査	1 (2.0)	2 (4.1)
悪心	3 (5.9)	5 (10.2)	ALT 増加	1 (2.0)	1 (2.0)
嘔吐	2 (3.9)	0	肝酵素上昇	0	1 (2.0)
消化不良	1 (2.0)	0	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0)	2 (4.1)
腹部不快感	0	1 (2.0)	転倒	0	1 (2.0)
腹部膨満	0	1 (2.0)	挫傷	1 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (13.7)	10 (20.4)	処置による頭痛	0	1 (2.0)
そう痒症	4 (7.8)	4 (8.2)			

例数 (%), MedDRA-J 22.1

infusion reaction :

主要解析期間中に、本剤群 25.5% (13/51 例)、ALGLU 群 32.7% (16/49 例) に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) が発現した。主な infusion reaction は、本剤群でそう痒症 4 例 (7.8%) 及び蕁麻疹 3 例 (5.9%)、ALGLU 群で悪心 4 例 (8.2%)、そう痒症 4 例 (8.2%) 及び潮紅 3 例 (6.1%) であった。

<薬物動態の結果>

本剤の薬物動態パラメータは 1 週時及び 49 週時で同様であり、20mg/kg 隔週投与後の明確な蓄積効果は認められなかった。最終相の消失半減期の平均値の範囲は 1.3~1.6 時間であった。血漿中全身クリアランスの平均値の範囲は 1.22~1.37L/h、定常状態における分布容積の平均値の範囲は、6.7~7.6L であった。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目－1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

V. 治療に関する項目

＜薬力学の結果＞

尿中 Hex4 濃度の平均値±SD は、ベースラインで本剤群 $12.71 \pm 10.10 \text{ mmol/mol}$ 、ALGLU 群 $8.74 \pm 5.04 \text{ mmol/mol}$ 、49 週時でそれぞれ $4.85 \pm 3.38 \text{ mmol/mol}$ 、 $7.82 \pm 6.15 \text{ mmol/mol}$ であった。尿中 Hex4 濃度のベースラインから 49 週時までの変化率の平均値は、本剤群で -53.9% であり ALGLU 群の -10.8% よりも大きかった。

継続投与期間の 121 週時までの利用可能なデータがある患者で、49 週時に本剤に変更した ALGLU 群の患者は、主要解析期間中の本剤群と同じ程度の尿中 Hex4 濃度の低下が 6 ヶ月以内に認められた。

「V. 治療に関する項目－5. (2) 2) 薬力学的検討」の項参照

＜抗薬物抗体＞

主要解析期間中に、本剤群 92.2% (47/51 例)、ALGLU 群 91.7% (44/48 例) に ADA が発現した。各群で 2 例は常に ADA 陰性であり、各群で 2 例はベースラインで ADA 陽性であった。持続的な ADA が本剤群で 87.8% (43/49 例)、ALGLU 群で 84.8% (39/46 例) に認められた。本剤群 20 例 (39.2%)、ALGLU 群 20 例 (41.7%) は、ピーク抗体価が 1600～6400 であり、本剤群 10 例 (19.6%) 及び ALGLU 群 16 例 (33.3%) ではピーク抗体価が 12800 以上であった。infusion reaction の発現割合は、ピーク抗体価のカテゴリーが高いほど増加した。

ベースラインで ADA 陽性であった各群 2 例において、治験薬投与下で ADA 増加（ベースラインから 2 段階以上抗体価 [抗体価として 4 倍] が増加と定義）が認められた。

治験薬の初回投与から抗体陽性となるまでの期間の平均値±SD は、本剤群 8.9 ± 3.5 週間、ALGLU 群 8.4 ± 6.4 週間であった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

遅発型ポンペ病患者を対象とした海外第I/II相試験（TDR12857 試験）の継続投与試験において、長期投与での安全性が検討された。

TDR12857 試験を完了した遅発型ポンペ病患者を対象とした海外継続投与試験（LTS13769 試験）⁶⁾

対 象：未治療又はアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）既治療の遅発型ポンペ病患者を対象とした海外第 I/II 相非盲検用量漸増試験（TDR12857 試験）を完了した遅発型ポンペ病患者 19 例

※TDR12857 試験の 24 例中 21 例が試験を完了し、そのうち 19 例が LTS13769 試験に登録された。2 例は試験への参加を中止し、中間解析のカットオフ日である 2020 年 2 月 27 日時点で 17 例が試験を継続中である。

方 法：LTS13769 試験登録時は、TDR12857 試験と同じ用量を継続して投与した。その後、5mg/kg 群又は 10mg/kg 群の患者は、104～156 週の間 20mg/kg 隔週投与に切り替え、本試験の残りの期間は同用量を継続して投与した。20mg/kg 群の患者は、本試験期間中その用量を継続した。

評価項目：安全性、薬物動態、薬力学、探索的有効性：6MWT、肺機能に関する評価項目〔努力肺活量（FVC）、努力呼気量（FEV）、最大呼気圧（MEP）、最大吸気圧（MIP）、最大呼気流量（PEF）〕

結 果：安全性；

カットオフ日（2020 年 2 月 27 日）において、本剤投与期間中央値は未治療遅発型ポンペ病患者（TDR12857 試験のグループ 1）で 293.3 週間、既治療遅発型ポンペ病患者（TDR12857 試験のグループ 2）で 304.4 週間であった（TDR12857 試験及び LTS13769 試験での全投与期間）。

全投与期間において、有害事象は全 24 例（100%）に発現した。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%）、頭痛 10 例（41.7%）及び筋痙縮 10 例（41.7%）であった。

重篤な有害事象は、9 例（37.5%）に 33 件発現した（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、血管溢出、呼吸不全が各 1 件）。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、胸部不快感、呼吸窮迫、基底細胞癌、感染、低血圧、悪寒及び発熱が各 1 件であった。

TDR12857 試験中に 1 例が重篤な有害事象（呼吸窮迫及び胸部不快感）により投与中止となった。

全投与期間中に死亡の報告はなかった。

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）は全体で 6 例（25.0%）に 40 件発現した。主な infusion reaction は、頭痛（3 例）、浮動性めまい、高血圧、悪心、紅斑、そう痒症及び発疹（各 1 例）であった。抗薬物

V. 治療に関する項目

抗体 (ADA) は、全体として、24 例中 15 例 (62.5%) に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、うち 13 例は治験薬投与下で誘発した ADA が発現し、そのうち 5 例はベースラインで ADA 陽性であり、2 例は治験薬投与下で ADA が増強した。治験薬投与下で誘発した ADA が認められた 13 例中、2 例は一過性の陽性と判断され、9 例は陽性が持続し、2 例は免疫寛容となりその後 ADA 陰性となった。ピーク抗体価の中央値は、グループ 1 の未治療患者では 1600 (範囲 : 200~51200) 、グループ 2 の既治療患者では 400 (範囲 : 100~12800) であった。未治療患者での初回投与から抗体陽性となるまでの期間の中央値は 8.1 週間、平均値±SD は 8.3 ± 2.1 週間、ADA 陽性持続期間中央値は 280.1 週間であった。

探索的有効性 ;

6MWT

6MWT での歩行距離 (%予測値) の平均値は、20mg/kg 継続群では 286 週間 (5.5 年間) にわたってベースラインと同程度に維持されていた。5mg/kg 又は 10mg/kg 群から 20mg/kg 隔週投与に切り替え、その後 20mg/kg 隔週投与を 130 週間 (2.5 年間) 受けた患者でも、平均値はほぼ同程度で維持していた。

%FVC

20mg/kg 継続群、5mg/kg 又は 10mg/kg 群から 20mg/kg 隔週投与に切り替えた群のいずれも、%FVC は 20mg/kg 隔週投与を継続中の最長 6 年間にわたって安定していた。

最大吸気圧 (MIP) 及び最大呼気圧 (MEP)

20mg/kg 継続群、5mg/kg 又は 10mg/kg 群から 20mg/kg 隔週投与に切り替えた群のいずれも、MIP (%予測値) 及び MEP (%予測値) は 286 週 (約 5.5 年間) まで一定していた。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

医薬品リスク管理計画書に基づき実施する。

【特定使用成績調査】

・目的

ポンペ病患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として特定使用成績調査を実施する。

(1) Infusion reaction・アナフィラキシーを含む過敏症反応、免疫原性、並びに、その他の副作用の発現状況の把握

(2) 安全性に影響をおよぼすと考えられる要因

(3) 有効性

・実施計画

目標症例数：50 例（安全性解析対象症例として）

調査期間：50 例到達後、1 年後まで（2028 年 2 月予定）

登録期間：目標症例数の登録が完了するまで（2027 年 2 月予定）

観察期間：販売開始から最終登録症例の投与開始より 1 年間

実施方法：中央登録方式

【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】

・目的

希少疾患レジストリデータを活用し、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を確認する。

・実施計画

使用予定のレジストリ概要：

「ライソゾーム病、ペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーを含む）における良質か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」研究班及びライソゾーム病レジストリ主任研究者による希少疾患の研究事業の一環として整備予定の疾患レジストリであり、複数のライソゾーム病・ペルオキシソーム病を含む

調査デザイン：検討中

対象集団：ポンペ病患者

目標症例数：検討中

実施期間：検討中

アウトカム定義に用いるデータ項目：努力肺活量の対正常予測値、6分間歩行試験（詳細について検討中）

V. 治療に関する項目

【製造販売後臨床試験（EFC14028）】

- ・ 目的

未治療の遅発型ポンペ病患者においてアバルグルコシダーゼ アルファ（neoGAA、GZ402666）隔週反復投与の有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファと比較する第 III 相、ランダム化、多施設、国際共同、二重盲検試験の長期延長試験における安全性及び有効性評価

- ・ 実施計画

試験期間：151 週間（最長）

登録期間：最長 14 日間のスクリーニング期間を設定（終了済）

観察期間：49 週間の盲検投与期間（主要解析期間）と最長 96 週間の非盲検アバルグルコシダーゼ アルファ長期追跡調査期からなる 145 週間。更に延長非盲検アバルグルコシダーゼ アルファ長期追跡調査期間（147 週又はアバルグルコシダーゼ アルファが承認される時点かどちらか早い方）と最長 4 週間の投与後観察期間が設定されている。

（このうち、製造販売後臨床試験として実施されるのは延長非盲検アバルグルコシダーゼ アルファ長期追跡調査期）

目標症例数：当該試験の第 III 相国際共同試験を継続した全症例（日本人症例 1 例を含む）

【製造販売後臨床試験（ACT14132）】

- ・ 目的

未治療の遅発型ポンペ病患者においてアバルグルコシダーゼ アルファ（neoGAA、GZ402666）隔週反復投与の有効性及び安全性をアルグルコシダーゼ アルファと比較する第 III 相、ランダム化、多施設、国際共同、二重盲検試験の長期延長試験における安全性及び有効性評価

- ・ 実施計画

試験期間：230 週間（最長）

登録期間：最長 14 日間のスクリーニング期間を設定（終了済）

観察期間：25 週間の投与期と 120 週間の延長期からなる 145 週間。更に長期投与期（最長 226 週間又はアバルグルコシダーゼ アルファが被験者の国で承認されるまでのいずれか早い方）

と最長 4 週間の投与後観察期間が設定されている。

（このうち、製造販売後臨床試験として実施されるのは長期投与期）

目標症例数：当該試験の第 II 相国際共同試験を継続した全症例（日本人症例 2 例を含む）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

酸性 α -グルコシダーゼ (GAA)

アルグルコシダーゼ アルファ

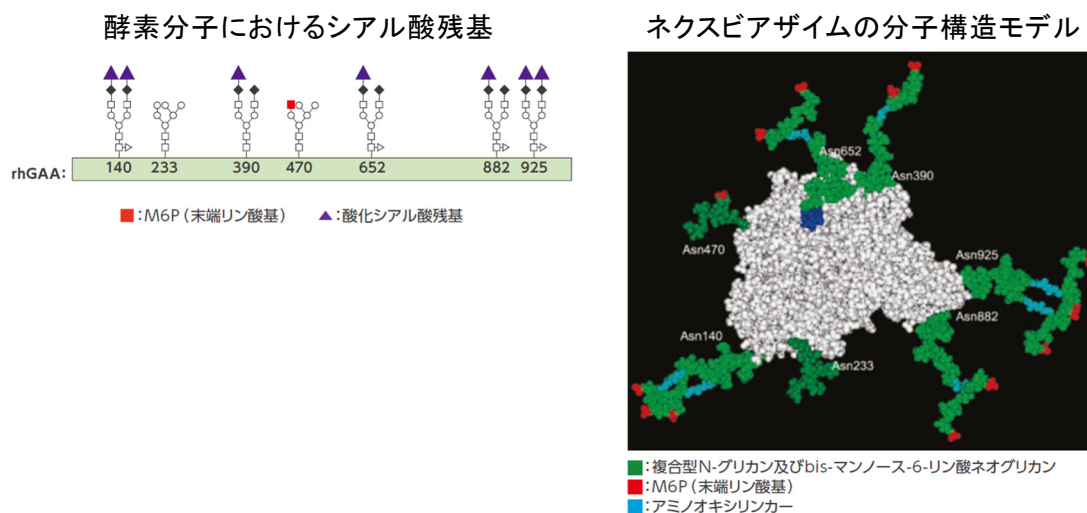
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はALGLU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込みの増大を目的として、ALGLU 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。

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¹⁾。

ネクスビアザイムの構造⁷⁾



VI. 薬効薬理に関する項目

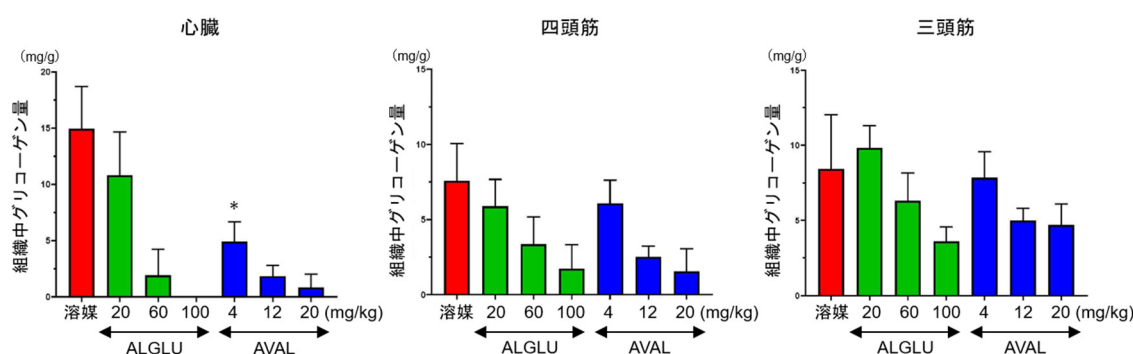
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 組織中グリコーゲン量に対する作用

ポンペ病の病態モデルである GAA ノックアウト (KO) 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本剤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化学的測定法的に測定した。

i) 反復投与後の用量反応性の検討（マウス）⁸⁾

GAAGO マウスに溶媒、本剤4、12、20mg/kg 及び ALGLU20、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。生化学的測定法では、本剤及び ALGLU いずれの投与でも、複数の組織で用量依存的な組織中グリコーゲン量の低下が認められた。心臓の組織中グリコーゲン量の低下は、本剤4mg/kg 群では ALGLU20mg/kg 群と比較して有意に大きかった。組織化学的測定法においても、心臓及び四頭筋で生化学的測定法と同様の結果が得られた。

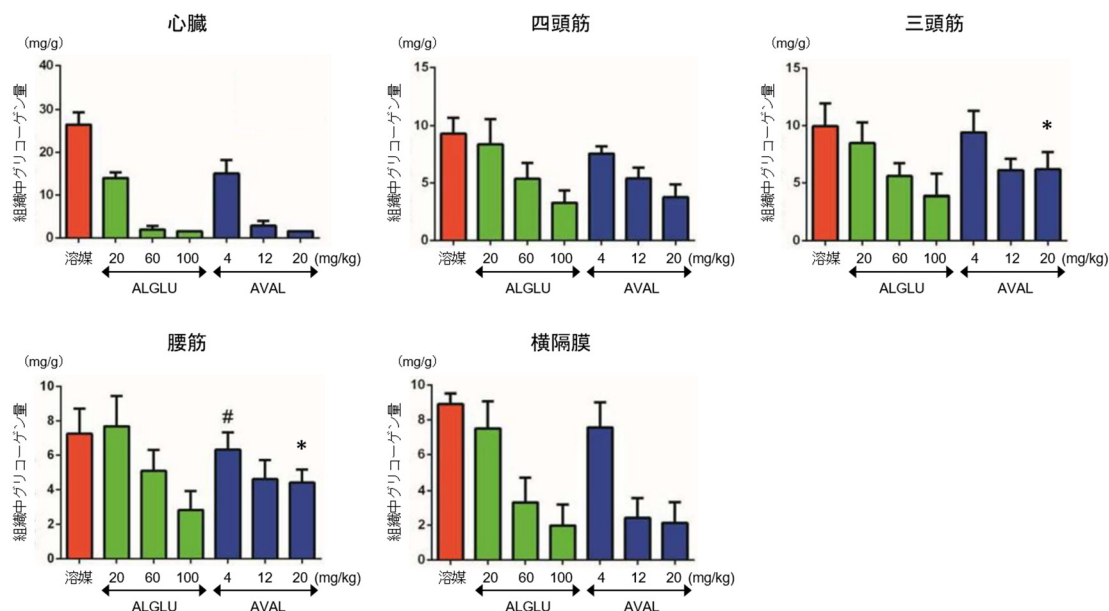


平均値±標準偏差、各群 n=6、* p<0.01 vs ALGLU 20mg/kg (一元配置分散分析後の Bonferroni 検定)
ALGLU: アルグルコシダーゼ アルファ、AVAL: アバルグルコシダーゼ アルファ

VI. 薬効薬理に関する項目

ii) 各組織中グリコーゲン量低下の評価⁹⁾

GAAGO マウスに溶媒、本剤4、12、20mg/kg 及び ALGLU 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生化学的に測定した。本剤は、心臓、四頭筋及び横隔膜では ALGLU の1/5の用量で、三頭筋及び腰筋では ALGLU の1/3の用量で、それぞれ組織中グリコーゲン量を同程度低下させることが示された。



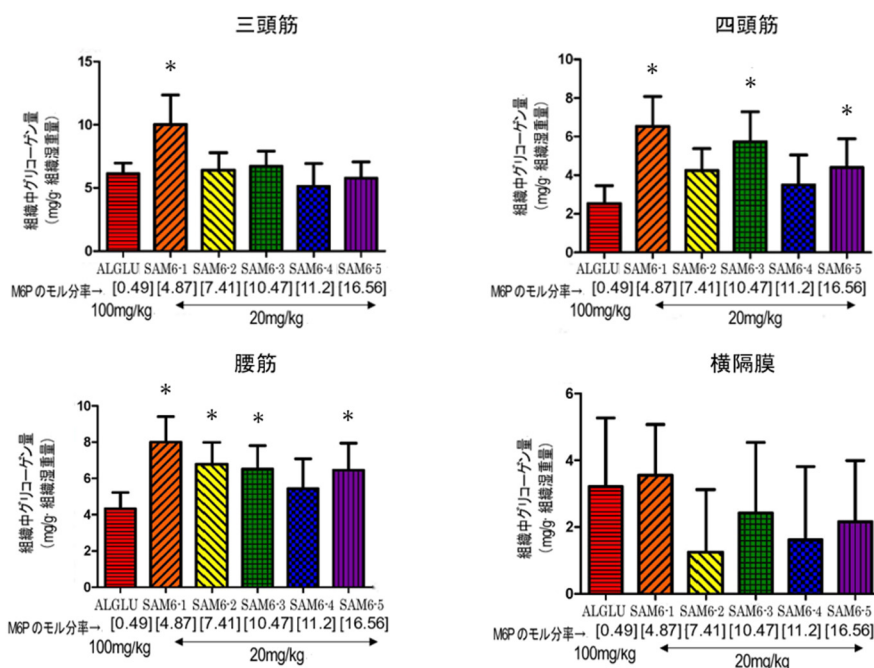
平均値±標準偏差、各群 n=12、# p<0.05 vs ALGLU20mg/kg、* p<0.05 vs ALGLU100mg/kg (t 検定)
ALGLU : アルグルコシダーゼ アルファ、AVAL : アパルグルコシダーゼ アルファ

VI. 薬効薬理に関する項目

2) M6P 含有量とグリコーゲン低下作用¹⁰⁾

ALGLU の組織中グリコーゲン低下作用を増強させるのに必要な 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 種の本剤（SAM6-1～SAM6-5）※を 20mg/kg 又は ALGLU100mg/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。

その結果、グリカン数 2 個（M6P のモル分率 4.87mol/mol）の本剤は、ALGLU100mg/kg に比べ組織中グリコーゲン低下作用が一貫して弱かった。本剤の組織中グリコーゲン低下作用を ALGLU より増強させるには、グリカン数が 3 個以上（M6P のモル分率が 7.41mol/mol 以上）必要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）
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

	ALGLU	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
ALGLU 1mol あたりのグリカン数	0	2	3	4	5	7

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

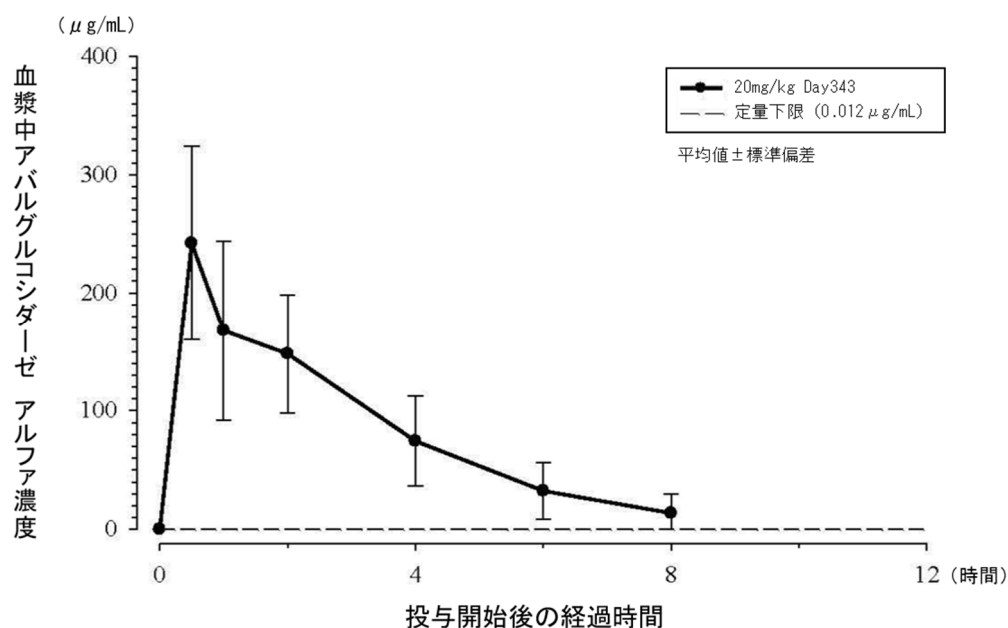
1) 遅発型ポンペ病患者（EFC14028 試験）¹¹⁾

国際共同第Ⅲ相 EFC14028試験において、酵素補充療法（ALGLU）の治療歴のない遅発型ポンペ病患者（16歳～78歳）に本剤20mg/kg を隔週で反復静脈内投与した時の本薬の薬物動態プロファイル及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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

測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{※1} (h)
初回投与時	49	259±72.3	1290±420	4.02 [2.53, 6.33]	1.34±0.561 ^{※2}
投与49週時	48	242±81.4	1250±433	4.03 [2.20, 7.33]	1.55±0.887

平均値±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



本剤 20mg/kg 投与時の薬物動態プロファイル

VII. 薬物動態に関する項目

2) 乳児型ポンペ病患者（ACT14132 試験）¹²⁾

国際共同第Ⅱ相 ACT14132 試験において、酵素補充療法（ALGLU）既治療の乳児型ポンペ病患者（1 歳～12 歳）に本剤 20 又は 40mg/kg を隔週で反復静脈内投与した時の薬物動態プロファイル及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

本剤 20mg/kg 又は 40mg/kg 投与時の本薬の薬物動態パラメータ

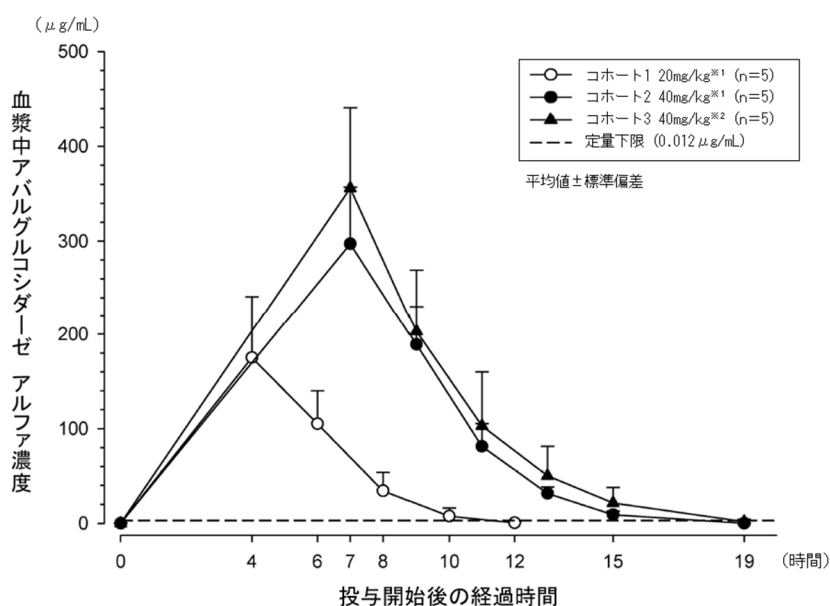
投与群	測定時点	例数	C _{max} (μ g/mL)	AUC _{last} (μ g $\cdot$ h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{※3} (h)
コホート 1 ^{※1} 本剤 20mg/kg	初回 投与時	5	189 $\pm$ 56.7	923 $\pm$ 352	4.43 [3.90, 5.33]	0.703 $\pm$ 0.291
	投与 25週時	5	175 $\pm$ 65.9	805 $\pm$ 295	3.97 [3.77, 4.75]	0.601 $\pm$ 0.256
コホート 2 ^{※1} 本剤 40mg/kg	初回 投与時	4	403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

平均値 $\pm$ 標準偏差、t_{max} は中央値[範囲]

※1 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かかわらず、臨床的悪化を示す患者

※2 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かかわらず、不十分な臨床反応を示す患者

※3 最終相の消失半減期



本剤 20mg/kg 又は 40mg/kg 投与時の血漿中濃度推移（25 週時）

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

本剤は静脈内投与用であり、該当しない。

2) 併用薬の影響

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 薬物動態に関する項目－3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

該当しない。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

本剤 20mg/kg を隔週投与した遅発型ポンペ病患者の典型的な母集団薬物動態モデルでの線形の血漿クリアランスは 0.869L/h で、ノンコンパートメント解析を用いたときの血漿中消失半減期は 1.34～1.55 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 0.673～0.696L/h 及び 0.526～0.683L/h、平均血漿中消失半減期は 20mg/kg で 0.60～0.70 時間、40mg/kg で 0.81～1.19 時間であった。

(5) 分布容積

遅発型ポンペ病 75 例から得られた本剤の血漿中濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、本剤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、本剤 20 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。

(6) その他

該当しない。

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析には、3 試験（TDR12857 試験、LTS13769 試験及び EFC14028 試験）の遅発型ポンペ病患者 75 例から得られた計 2057 点のアバルグルコシダーゼ アルファ血中濃度のデータを用いた。母集団薬物動態解析は、NONMEM（バージョン 7.4.1）により実施し、相互作用を考慮した条件付一次近似法を用い、母集団薬物動態解析モデルは線形及び非線形のミカエリス・メンテン消失過程を伴う 3 コンパートメントモデルを基に構築した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析により特定された重要な PK 変動要因はなかった。

4. 吸収

該当しない。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

酸性 α -グルコシダーゼノックアウトマウスへ本剤を投与したところ、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¹³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない。

7. 排泄

排泄及び消失試験は実施しなかった。アパルグルコシダーゼ アルファは、細胞への取り込みにより血漿中から消失すると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし。

11. その他

該当しない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。循環血流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。

(解説)

- 1.1 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、注意喚起のため CCDS に基づき設定した。
- 1.2 本剤は点滴投与される薬剤であることから、水分過負荷の影響を受けやすい患者、急性の呼吸器基礎疾患を有する患者、あるいは水分制限の適応となる心機能及び／又は呼吸機能の低下した患者においては、点滴投与中に心臓及び／又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性があるため、注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

一般的な注意事項として、CCDS 並びにアルグルコシダーゼ アルファ (ALGLU) 添付文書における禁忌に基づき設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

(解説)

- 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、注意喚起のため CCDS に基づき設定した。
- 8.2 本剤投与中及び／又は投与後数時間以内に infusion reaction が起こる可能性があることから、注意喚起のため CCDS に基づき設定した。また、ALGLU と本剤の臨床試験では過敏症又は infusion reaction の予防又は重症度を軽減させるための前投与の実施が認められており、一部の被験者が前投与を受けていた。これは本剤を安全に投与する上での必要な措置であることから、CCDS に基づいて設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

9.1.1 1.1、8.1、11.1.1 の設定根拠を参照。

9.1.2 本剤の臨床試験では、ALGLU に対するアナフィラキシー反応の既往がある及び／又は ALGLU に対する免疫グロブリン E [IgE] 抗体を有する及び／又は ALGLU に対する持続的に高い免疫グロブリン G [IgG] 抗体価の既往歴がある患者は、本剤の重度アレルギー反応のリスクが高い患者と考え、注意喚起を設定した。

9.1.3 8.2、11.1.1 の設定根拠を参照。

9.1.4 本剤は点滴投与される薬剤であることから、水分過負荷の影響を受けやすい患者、急性の呼吸器基礎疾患を有する患者、あるいは水分制限の適応となる心機能及び／又は呼吸機能の低下した患者においては、点滴投与中に心臓及び／又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性があるため、注意喚起として、CCDS に基づき設定した。

9.1.5 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の注意喚起として、CCDS 及び ALGLU の添付文書に基づき設定した。ALGLU 添付文書を参照し、非代償性心不全患者又は急性疾患を有する患者は、本剤投与時に infusion reaction を発現する可能性が高くなるため、注意喚起として CCDS に基づき設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

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。

（解説）

妊婦に対する投与経験について、臨床試験に基づき情報提供した。また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与について、注意喚起として、生殖発生毒性試験並びに CCDS に基づき設定した。

【参考】

生殖・発生毒性試験

雌雄マウスでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（最高 50mg/kg の隔日静脈内投与）、妊娠マウスでの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（最高 50mg/kg、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

妊娠 6 日～分娩後 20 日まで隔日静脈内投与）、及び妊娠ウサギでの胚・胎児毒性試験（最高 100mg/kg/日を妊娠 6～19 日に静脈内投与）における胎児に、本剤の最高用量で毒性変化は認められなかった。

妊娠マウスでの胚・胎児毒性試験（最高 50mg/kg/日を妊娠 6～15 日に 1 日 1 回静脈内投与）では、50mg/kg/日で着床後の胚喪失と後期吸収死亡胚の増加が認められたが、胎盤移行試験により本剤はマウスにおいて母動物から胎児の血液循環に移行しないことが判明したことから、胚・胎児の変化は母動物におけるヒト化タンパク質の投与に起因する免疫応答に起因したものと考えられた。静脈内投与で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。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

授乳婦への投与について、注意喚起として、生殖発生毒性試験並びに CCDS に基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

6 ヶ月未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床開発プログラムでは、6 ヶ月未満の患者を対象とした臨床試験を実施していないため、CCDS に基づき情報提供した。

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者への投与に対する、一般的な注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意とその理由

該当しない。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

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。

（解説）

副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

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、適切な薬物治療（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]

（解説）

本剤で特に注意を要する副作用として CCDS に基づき設定した。

(2) その他の副作用

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

（解説）

本剤の臨床試験 4 試験で認められた副作用について、安全性併合解析から 3 例以上（2%以上）で報告された副作用、2 例以下（2%未満）で報告された重篤な副作用及び 2 例以上（1%以上）で報告された infusion reaction を CCDS に基づき示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重および投与量（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 0.2μm 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。

（解説）

14.1 本剤の調製時に必要な注意について、ALGLU の添付文書及び CCDS に基づき設定した。

14.2 本剤の投与時に必要な注意について、ALGLU の添付文書及び CCDS に基づき設定した。

14.1.7 希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず保存が必要な場合には、2～8℃で最長 24 時間保存できる。その後、25℃以下で 9 時間以内に投与を完了すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

- 15.1.1 臨床試験における抗薬物抗体の発現状況及び有効性に及ぼす影響について情報提供するため、CCDS に基づき設定した。
- 15.1.2 本剤の臨床試験において、本剤投与患者には心肺不全は認められなかったが、ALGLU の添付文書において警告に設定されていることから、CCDS 及び ALGLU 添付文書を参照し注意喚起として設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験の一部として行った。その結果、本剤を 200mg/kg（隔週投与）までの用量で静脈内投与したとき、中枢神経系、心血管系及び呼吸系パラメータに、被験物質に関連する変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 副次的薬理試験

該当資料なし。

2. 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¹⁴⁾

反復投与毒性試験の概要

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、50 mg/kg、2 日に 1 回	算出せず
	静脈内	28 日間	0、4、40、120 mg/kg/週	120 mg/kg/週
サル	静脈内 持続注入	28 日間	0、4、40、120 mg/kg/週	120 mg/kg/週
	静脈内 持続注入	26 週間	0、50 又は 200 mg/kg、2 週に 1 回	200 mg/kg、2 週に 1 回

1) マウスにおける探索的 14 日間反復静脈内投与毒性試験

マウスに本剤 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）。本剤による死亡例はなく、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が、関連する病理組織学的変化は認められなかった。精巣、精巣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本剤と関連する可能性は低いと考えられる。

2) マウスにおける探索的 28 日間反復静脈内投与毒性試験

マウスに本剤（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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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。過敏反応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）に認められたが、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本剤に関連した変化は認められなかった。以上の結果より、マウスに本剤を週 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。

3) サルにおける探索的 28 日間反復点滴静注毒性試験

カニクイザルに本剤（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）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本剤に起因する変化は認められなかった。全ての本剤投与群のサルで、抗 AVAL 抗体産生が認められた。以上の結果より、カニクイザルに本剤を週 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。

4) 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

カニクイザルに本剤（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）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、本剤に起因する変化は認められなかった。全ての本剤投与群のサルで、抗 AVAL 抗体産生が認められた。以上の結果より、カニクイザルに本剤を 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) 遺伝毒性試験¹⁵⁾

マウスを用いた探索的 *in vivo* 小核試験（本剤 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。

(4) がん原性試験

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

すなわち、本剤の非臨床安全性試験結果、本剤中の製造工程由来不純物等の有無、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、本剤の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。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁶⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（マウス）

マウスに本剤（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。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、雄では 10、20 及び 50mg/kg 群でそれぞれ 4、7 及び 3 匹に、雌では 10、20 及び 50mg/kg 群でそれぞれ 2、3 及び 1 匹にみられた。また、20mg/kg 群の雌 1 匹で 9 日目の投与後に一般

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

状態の毒性変化がみられたため安楽死させた。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。また、雌の交尾率、受胎率、器官重量、卵巣及び子宮のパラメータ並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。

2) 胚・胎児発生に関する試験（マウス、ウサギ）

i) マウス

妊娠マウスに、本剤（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）。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/日群で 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、総胎児数並びに胎児の外表、内臓及び骨格検査において、50mg/kg/日までの用量で本剤投与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/日でみられた。胎盤移行試験により、本剤はマウスにおいて母動物から胎児の血液循環に移行しないことが判明したことから、胚・胎児の変化は免疫応答に関連する母動物毒性に起因したものと考えられた。以上の結果から、本剤を妊娠 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。

ii) ウサギ

適時交配した雌のウサギに、本剤（30、60、100 mg/kg/日）又は溶媒を、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）死亡したが、用量依存性の観点から本剤関連の死亡ではないと考えられた。60 及び 100 mg/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、母動物への本剤投与の影響はみられなかった。また、本剤関連の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 30 mg/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並びに母体の機能に関する試験（マウス）

妊娠マウスに、本剤（10、20、50mg/kg）又は溶媒、溶媒／DPH 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、本剤関連の変化はなく、本剤関連死亡も認められなかった。F1 世代において、本剤関連の死亡はなく、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並びに胚外表検査には、本剤の影響は認められなかった。以上の結果から、母動物に関する本剤の無毒性量は 50mg/kg、母動物の生殖並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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

4) 幼若動物を用いた試験（マウス）

幼若マウスに、本剤〔20（主コホート※雄のみ 25）、50、100mg/kg〕、溶媒又は溶媒／DPH を、生後 21 日から生後 77 日まで（受胎能コホート※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（緩やかなボーラス投与）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。以上の結果から、幼若マウスに本剤を 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（本剤投与群雌雄各 9 匹、対照群雌雄各 3 匹）

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性の評価は、カン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。本剤投与に関連する所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性¹⁷⁾

1) 潜在の変異原性不純物の評価

- ・本剤の変異原性不純物及び潜在の変異原性不純物についての変異原性リスク評価を、ICHM7 ガイドライン（2017 年 3 月 31 日）に従って実施した。クラス 1、2 及び 3 の変異原性不純物の管理方針に基づく評価の結果、ヒトへの明らかな変異原性リスクは認められなかった。
- ・本剤における潜在的不純物の *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）に特定された不純物は、細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性であった。

2) 原薬又は製剤中の不純物／分解物の評価

製剤中における不純物 T の毒性について、カンクイザルを用いて不純物 T（3、6、12.55mg/kg）を添加した本剤 50mg/kg 又は溶媒を 2 週に 1 回 13 週間、点滴静脈内投与（6 時間）する反復投与毒性試験を行った（各群は雌雄各 5 匹）。その結果、いずれの投与日においても本剤の平均血清中 TK パラメータは同程度であり、種々の量の不純物 T を添加した本剤の投与群間で差は認められなかった。いずれの投与群においても過敏症に一致する一般状態の変化以外の変化は認められなかったことから、無毒性量は検討した最高用量である本剤 50mg/kg・不純物 T 12.55mg/kg であった。

3) 細菌を用いる復帰突然変異試験

製剤中における不純物 T2 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、不純物 T 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、5000 µg/プレートまでの濃度において陰性であった。

4) ヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験

製剤中における不純物 T 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、不純物 T による染色体の構造異常及び数

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

的異常の増加は認められず、500 μ g/mL までの濃度において陰性であった。

5) 薬物乱用性の評価

本剤は、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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤： ネクスピアザイム®点滴静注用 100mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分： アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：48 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存。

（「X. 管理的事項に関する項目－4. 取扱い上の注意」の項参照）

4. 取扱い上の注意

該当しない。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：マイオザイム点滴静注用 50 mg

7. 国際誕生年月日

2021 年 8 月 6 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始日
2021 年 9 月 27 日	30300AMX00451000	2021 年 11 月 25 日	2021 年 11 月 26 日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査期間

10年：2021年9月27日～2031年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ネクスピアザイム® 点滴静注用 100mg	3959425D1028	3959425D1028	1991666010101	629916601

14. 保険給付上の注意

ポンペ病は、小児慢性特定疾患治療研究事業の対象疾患である先天性代謝異常及び特定疾患治療研究事業の対象疾患であるライソゾーム病に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

資料請求番号

- 1) Aleena A. et al: Genet Med. 2020 May ; 22(5): 898–907 (PMID: 31904026) [AVA-1]
- 2) 社内資料：海外第 I / II 相試験 (TDR12857) (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6.2) [AVA-2]
- 3) 社内資料：臨床薬理試験 薬力学 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.2.3.3) [AVA-3]
- 4) 社内資料：国際共同第 II 相試験 (ACT14132) (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6.2) [AVA-4]
- 5) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (EFC14028) (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6.2) [AVA-5]
- 6) 社内資料：海外継続投与試験 (LTS13769) (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.6.2) [AVA-6]
- 7) Zhou, Q. et al. Bioconjug Chem 2011 ; 22(4) : 741-751. (PMID : 21417264) [AVA-7]
- 8) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 1 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.2) [AVA-8]
- 9) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 2 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.2) [AVA-9]
- 10) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 3 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.2) [AVA-10]
- 11) 社内資料：臨床薬理試験 患者での薬物動態 (EFC14028) (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.2) [AVA-11]
- 12) 社内資料：臨床薬理試験 患者での薬物動態 (ACT14132) (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.7.2) [AVA-12]
- 13) 社内資料：非臨床薬物動態試験 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.4.5) [AVA-13]
- 14) 社内資料：毒性試験 反復投与毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.6) [AVA-14]
- 15) 社内資料：毒性試験 遺伝毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.6) [AVA-15]
- 16) 社内資料：毒性試験 生殖発生毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.6) [AVA-16]
- 17) 社内資料：毒性試験 その他の毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認, CTD2.6.6) [AVA-17]

2. その他の参考文献

該当資料なし。

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アバलगルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、本剤）は米国で 2021 年 8 月に、11 月にはカナダ、オーストラリア、スイスで承認されている。

外国における承認状況（2021 年 9 月現在）

地域	米国
販売名	Nexviazyme
規格・含量	注射剤。1 バイアル中にアバलगルコシダーゼ アルファ 100mg を含有する。 本剤は注射用水で溶解する凍結乾燥粉末である。
効能・効果	アバलगルコシダーゼ アルファは、1 歳以上の遅発型ポンペ病（酸性 α -グルコシダーゼ欠損症）の患者における酵素補充療法を適応とする。
用法・用量 （要約）	本剤は静脈内投与すること。 ≥体重 30kg の場合は 2 週間ごとに 20mg/kg（実体重）である <体重 30kg の場合は 2 週間ごとに 40mg/kg（実体重）である 最初に推奨される注入速度は 1mg/kg/時である。注入に伴う反応（IR）の徴候がなければ、30 分毎に注入速度を徐々に増加させる

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	ポンペ病
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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

・オーストラリア分類

オーストラリア分類	B1（2021 年 11 月オーストラリア添付文書）
-----------	----------------------------

< 参考 >

Use in pregnancy – Category B1 There are no available data on the use of Nexviazyme in pregnant women. In an embryofetal toxicity study in mice, administration of avalglucosidase alfa during the period of organogenesis produced maternal toxicity related to an immunological response (including an anaphylactoid response) at the highest dose of 50 mg/kg/day (17 times the human steadystate AUC at the recommended biweekly dose of 20 mg/kg for patients with LOPD). This dose also

XII. 参考資料

produced increased fetal loss. Avalglucosidase alfa does not cross the placenta in mice, suggesting that the embryofetal effects were related to maternal toxicity from the immunological response. No malformations or developmental variations were observed. The developmental no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in mice was 20 mg/kg/day (4.8 times the human steady-state AUC at the recommended biweekly dose of 20 mg/kg for patients with LOPD). No adverse effects were observed in an embryofetal toxicity study in rabbits administered avalglucosidase alfa during the period of organogenesis up to 100 mg/kg/day IV (91 times the human steady-state AUC at the recommended biweekly dose of 20 mg/kg for patients with LOPD). The potential risk for humans is unknown. No conclusions can be drawn regarding whether or not Nexviazyme is safe for use during pregnancy. Nexviazyme should be used during pregnancy only if the potential benefits to the mother outweigh the potential risks, including those to the fetus

- ・米国の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。
米国添付文書（2021年9月現在）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from case reports of NEXVIAZYME use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. However, available data from postmarketing reports and published case reports on alglucosidase alfa (another hydrolytic lysosomal glycogen-specific enzyme replacement therapy) use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of adverse pregnancy outcomes. The continuation of treatment for Pompe disease during pregnancy should be individualized to the pregnant woman. Untreated Pompe disease may result in worsening disease symptoms in pregnant women.

Embryo-fetal toxicity studies performed in pregnant mice resulted in maternal toxicity related to an immunologic response (including an anaphylactoid response) and embryo-fetal loss at 17 times the human steady-state AUC at the recommended biweekly dose of 20 mg/kg for LOPD patients weighing ≥ 30 kg or 10 times the human steady-state AUC at the recommended biweekly dose of 40 mg/kg for LOPD patients weighing < 30 kg. Avalglucosidase alfa-ngpt did not cross the placenta in mice, therefore, the adverse effects were likely related to the immunologic response in the mothers. Embryo-fetal toxicity studies performed in pregnant rabbits showed no adverse effects on the fetuses at exposure up to 91 times the human steady-state AUC at the recommended biweekly dosage of 20 mg/kg for LOPD patients weighing ≥ 30 kg or 50 times the human steady-state AUC at the recommended biweekly dose of 40 mg/kg for LOPD patients weighing < 30 kg. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, miscarriage, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

XII. 参考資料

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of α -glucosidase in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Available published literature suggests the presence of α -glucosidase (another hydrolytic lysosomal glycogen-specific enzyme replacement therapy) in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NEXVIAZYME and any potential adverse effects on the breastfed child from NEXVIAZYME or from the underlying maternal condition.

本邦における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of NEXVIAZYME for the treatment of late-onset Pompe disease have been established in pediatric patients 1 year of age and older. Use of NEXVIAZYME for this indication is supported by evidence from two clinical studies which included adults with LOPD, and 1 pediatric patient with LOPD (16 years of age) and from safety experience in 19 pediatric patients with infantile-onset Pompe disease (IOPD) (1 to 12 years of age) treated with NEXVIAZYME. NEXVIAZYME is not approved for the treatment of IOPD. The safety profile of NEXVIAZYME in pediatric patients 1 to 12 years old with Pompe disease was similar to the safety profile of NEXVIAZYME in older pediatric and adult patients with LOPD. The safety and effectiveness of NEXVIAZYME have not been established in pediatric patients younger than 1 year of age.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

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。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

該当資料なし。

