ポムビリティ®点滴静注用 105mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアミカス・セラピューティクス株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アミカス・セラピューティクス株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　　本申請に関する起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本申請に関する起原又は発見の経緯及び開発の経緯については「2.5　臨床に関する概括評価」を参照すること。以下に開発の経緯図を示す（図 1.5- 1）。

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目			実施時期
品質	物理化学的性質 規格	原薬	20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
		製剤	20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
	安定性試験	原薬	20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
		製剤	20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
薬理	効力を裏付ける試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
動態	薬物動態試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
毒性	単回投与毒性試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
	反復投与毒性試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
	生殖発生毒性試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
	その他の毒性試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
臨床	第 1/2 相 ATB200-02 試験		2016 年 4 月～ 実施中
	第 3 相 ATB200-03 試験		2018 年 12 月～ 2021 年 5 月
	第 3 相継続投与 ATB200-07 試験		2019 年 12 月～ 実施中

1.5.2　　小児開発計画

本製造販売承認申請の根拠となる成人遅発型ポンペ病（LOPD）患者におけるシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下、シパグルコシダーゼ アルファ）／ミグルスタット併用療法の開発と並行して、小児 LOPD 患者や乳児型ポンペ病（IOPD）患者に対しても、より効果的な治療法の高いニーズが存在することから、本治療を提供するための開発を進めている。

この計画は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（［一部改正］令和 6 年 3 月 29 日付、医薬薬審発 0329 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）の基本的な考え方にも一致している。

シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の小児開発計画では、全ての小児年齢群にわたってベネフィット／リスクを評価することを目的としている。

また、小児集団に対して早急に本併用療法を提供できるように、成人から小児の LOPD 患者及び IOPD 患者への有効性の外挿を計画している。

「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定についての質疑応答集（Q&A）について」（令和 6 年 3 月 29 日付、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課事務連絡）を踏まえ、小児開発計画の概要を表 1.5- 1 に示す。この小児開発計画は、欧州連合（EU）における Paediatric Investigation Plan として EMA と合意している。

現在、小児 LOPD を対象とした試験（ATB200-04 試験）、小児 IOPD を対象とした試験（ATB200-08 試験）が実施されており、試験終了後に米国及び EU において、出生から 18 歳未満に対する適応拡大のための承認申請を行うことが予定されている。

本邦では、12 歳以上 18 歳未満の LOPD 患者におけるシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の評価を行うため、ATB200-04 試験の治験計画届を 2021 年 1 月に提出した。また、同年 5 月に出生から 12 歳未満を対象とするコホートを追加する治験計画変更届を提出した。

本邦における小児 LOPD 及び小児 IOPD への適応を可能とするための承認申請は、EU 及び米国と同一のデータパッケージに基づき、EU 及び米国での申請の後に行う予定である。

表 1.5-1　小児開発計画の概要

	試験番号	目的	試験デザイン
非臨床試験	20201984	シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用時の生殖発生毒性を評価するラット幼若動物毒性試験	・ 投与開始時に生後 10 日の Sprague Dawley 幼若ラット ・ シパグルコシダーゼ アルファ：静脈内（IV）隔日投与 ・ ミグルスタット：シパグルコシダーゼ アルファ投与前強制経口投与 ・ 投与期間：生後 10～80 日（10 週間） ・ 回復期間：4 週間
臨床試験	ATB200-04	出生から 18 歳未満の遅発型ポンペ病小児患者を対象としてシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の安全性、PK、有効性、PD 及び免疫原性を評価する非盲検非対照試験	・ ERT 未治療又は ERT 既治療（過去に ERT 投与を少なくとも一度は受けたことがある）の 0 歳以上 18 歳未満の遅発型ポンペ病患者 ・ 主要解析の評価可能症例数として 22 例以上 - Cohort 1：組入れ時に 12 歳以上 18 歳未満の患者を ■ 例以上 - Cohort 2：組入れ時に 0 歳以上 12 歳未満の患者を ■ 例以上 ・ 投与期間：12 ヵ月以上
	ATB200-08	出生から 18 歳未満の古典型乳児型ポンペ病小児患者を対象としてシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の安全性、有効性、PK、PD 及び免疫原性を評価する非盲検非対照試験	・ 出生から 18 歳未満の ERT 未治療又は ERT 既治療で、交差反応性免疫物質（CRIM）陽性又は陰性の古典型乳児型ポンペ病患者 ・ 主要解析の評価可能症例数として ■ 例以上 - Cohort 1：組入れ時に 18 歳未満であり、ERT 既治療で臨床効果の減弱を来した患者を ■ 例以上 - Cohort 2：組入れ時に 6 ヵ月齢未満であり、ERT 未治療の患者を ■ 例以上 ・ 投与期間：12 ヵ月以上

	試験番号	目的	試験デザイン
外挿のためのモデリング&シミュレーション	遅発型ポンペ病小児患者におけるシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の母集団 PK 及びモデリング&シミュレーション解析	出生から 18 歳未満の遅発型ポンペ病患者におけるシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット投与を評価するためのモデリング&シミュレーション	用量設定のための母集団 PK モデル モデル構築に使用するデータ 成人データ ・ ATB200-02 試験： 遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価する第 1/2 相試験 - 対象データ：PK - 対象データの年齢範囲：18～65 歳 - 例数：15 例 ・ ATB200-03 試験： 遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の有効性、安全性、忍容性、免疫原性、PD 及び PK をアルグルコシダーゼ アルファと比較する第 3 相試験 - 対象データ：PK - 対象データの年齢範囲：18 歳以上 - 例数：80 例以上 ・ ATB200-07 試験： 遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の長期安全性及び有効性を評価する第 3 相非盲検継続投与試験 - 対象データ：PK - 対象データの年齢範囲：18 歳以上 - 例数：100 例以上

	試験番号	目的	試験デザイン
			小児データ： ・　ATB200-04 試験： 遅発型ポンペ病小児患者を対象としてシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の安全性、PK、有効性、PD 及び免疫原性を評価する非盲検非対照試験 - 対象データ：PK - 対象データの年齢範囲：0 歳以上 18 歳未満 - 例数：22 例以上 Expanded Access Programme (EAP) ・　ATB200-11 試験： ・　Individual patient protocol：ポンペ病患者（遅発型、乳児型を問わない） - 対象データ：PK 及び安全性 - 対象データの年齢範囲：指定なし ・　ATB200-15 試験： ・　Intermediate size EAP：ERT 既治療の 0 歳以上 18 歳未満の乳児型ポンペ病患者 - 対象データ：PK 及び安全性 - 対象データの年齢範囲：0 歳以上 18 歳未満
	古典型乳児型ポンペ病小児患者におけるシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の母集団 PK 及びモデリング&シミュレーション解析	出生から 18 歳未満の古典型乳児型ポンペ病患者におけるシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット投与を評価するためのモデリング&シミュレーション	用量設定のための母集団 PK モデル モデル構築に使用するデータ 成人データ ・　ATB200-02 試験： 遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を評価する第 1/2 相試験 - 対象データ：PK - 対象データの年齢範囲：18～65 歳 - 例数：15 例

	試験番号	目的	試験デザイン
			・ ATB200-03 試験 遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の有効性、安全性、忍容性、免疫原性、PD 及び PK をアルグルコシダーゼ アルファと比較する第 3 相試験 - 対象データ：PK - 対象データの年齢範囲：18 歳以上 - 例数：80 例以上 小児データ ・ ATB200-04 試験： 遅発型ポンペ病小児患者を対象としてシパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用療法の安全性、PK、有効性、PD 及び免疫原性を評価する非盲検非対照試験 - 対象データ：PK - 対象データの年齢範囲：0 歳以上 18 歳未満 - 例数：22 例以上 Expanded Access Programme (EAP) ・ ATB200-11 試験： Individual patient protocol：ポンペ病患者（遅発型、乳児型を問わない） - 対象データ：PK 及び安全性 - 対象データの年齢範囲：指定なし ・ ATB200-15 試験： Intermediate size EAP：ERT 既治療の 0 歳以上 18 歳未満の乳児型ポンペ病患者 - 対象データ：PK 及び安全性 - 対象データの年齢範囲：0 歳以上 18 歳未満

	試験番号	目的	試験デザイン
	ATB200-04 試験（外挿）	出生から 18 歳未満の遅発型ポンペ病小児患者におけるシパグルコシダーゼアルファ／ミグルスタット併用療法に関する既存データの解析	成人 PK、PD、臨床評価データを統合したファーマコメトリクスモデル 成人データ ・　ATB200-02 試験 ・　ATB200-03 試験 例数：95 例 小児データ ・　ATB200-04 試験 例数：22 例

EAP=Expanded Access Programme；ERT=酵素補充療法；PD=薬力学；PK=薬物動態

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　　外国における使用状況等

本剤は、2023 年 3 月 20 日に世界で初めて EU で承認された。その後、2024 年 7 月現在、米国及び英国を含む 34 の国又は地域で承認されている。

1.6.2　　外国の添付文書等の概要

米国及び EU における販売名、剤型・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6- 1 に示す。また、最新の米国添付文書及び欧州製品概要の写しと和訳、並びに CCDS を添付する。

表 1.6- 1　欧米の販売名、効能・効果及び用法・用量

国名	米国	EU
販売名	POMBILITI	Pombiliti
剤形・含量	注射剤：白色～微黄色のケーキ状の外観のシパグルコシダーゼ アルファ 105 mg（凍結乾燥粉末）を含有する溶解用単回投与バイアル	点滴静注用の濃縮液用粉末（濃縮液用粉末） 白色～微黄色の凍結乾燥粉末 1 バイアル中にシパグルコシダーゼ アルファ 105 mg を含有する。
効能・効果	POMBILITI は Opfolda との併用において、既存の酵素補充療法（ERT）で改善がみられない体重 40 kg 以上の遅発型ポンペ病（ライソゾーム酸性 α-グルコシダーゼ［GAA］欠損）の成人患者の治療に適応される。	Pombiliti（シパグルコシダーゼ アルファ）は、遅発型ポンペ病（酸性 α-グルコシダーゼ［GAA］欠損）の成人患者の治療において、酵素安定化剤ミグルスタットと併用する長期酵素補充療法である。
用法・用量	POMBILITI の推奨用量は 20 mg/kg（実際の体重に基づく）であり、隔週で約 4 時間かけて点滴静注する。 Opfolda の経口投与から約 1 時間後に POMBILITI の投与を開始する。Opfolda の経口投与から 3 時間以内に POMBILITI の投与を開始できない場合は、Opfolda の最終投与から 24 時間以上経過した後に、POMBILITI と Opfolda の併用投与を再度計画すること。POMBILITI と Opfolda のいずれも投与しなかった場合は、できるだけ早く投与を再開すること。	シパグルコシダーゼ アルファとして、1 回体重 1 kg あたり 20 mg を隔週点滴静脈内投与する。Pombiliti の投与は、ミグルスタットカプセルの服用から 1 時間後に開始すること。投与開始が遅れた場合、ミグルスタットの服用から 3 時間を超えて投与開始しないこと。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use POMBILITI® safely and effectively. See full prescribing information for POMBILITI.

POMBILITI (cipaglucosidase alfa-atga) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: SEVERE HYPERSENSITIVITY REACTIONS, INFUSION-ASSOCIATED REACTIONS, and RISK OF ACUTE CARDIORESPIRATORY FAILURE IN SUSCEPTIBLE PATIENTS
See full prescribing information for complete boxed warning

Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

Appropriate medical support measures, including cardiopulmonary resuscitation equipment, should be readily available. If a severe hypersensitivity reaction occurs, POMBILITI should be discontinued immediately and appropriate medical treatment should be initiated. (5.1)

Infusion-Associated Reactions (IARs)

If severe IARs occur, immediately discontinue POMBILITI and initiate appropriate medical treatment. (5.2)

Risk of Acute Cardiorespiratory Failure in Susceptible Patients

Patients susceptible to fluid volume overload, or those with acute underlying respiratory illness or compromised cardiac or respiratory function, may be at risk of serious exacerbation of their cardiac or respiratory status during POMBILITI infusion. (5.3)

----------INDICATIONS AND USAGE----------

POMBILITI is a hydrolytic lysosomal glycogen-specific enzyme indicated, in combination with Opfolda, an enzyme stabilizer, for the treatment of adult patients with late-onset Pompe disease (lysosomal acid alpha-glucosidase [GAA] deficiency) weighing ≥40 kg and who are not improving on their current enzyme replacement therapy (ERT). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating treatment. (2.1)
- Administer POMBILITI in combination with Opfolda. (2.2)
- Consider administering antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids prior to POMBILITI administration. (2.2)
- Recommended POMBILITI dosage is 20 mg/kg (of actual body weight) administered every other week as an intravenous infusion over approximately 4 hours. (2.2)
- Start POMBILITI in combination with Opfolda 2 weeks after the last ERT dose. (2.2)
- Initiate the POMBILITI infusion approximately 1 hour after oral administration of Opfolda. If the POMBILITI infusion cannot be started within 3 hours of oral administration of Opfolda, reschedule POMBILITI in combination with Opfolda at least 24 hours after Opfolda was last taken. If POMBILITI in combination with Opfolda are both missed, re-start treatment as soon as possible. (2.2)
- See the full prescribing information for dosage modifications due to hypersensitivity reactions or IARs. (2.3)
- Must be reconstituted and diluted prior to use. (2.4)
- See the full prescribing information for administration instructions. (2.6)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

For injection: 105 mg of cipaglucosidase alfa-atga as a lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Pregnancy (4, 5.4, 8.1)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- *Embryo-Fetal Toxicity:* May cause embryo-fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during treatment and for at least 60 days after the last dose. (4, 5.4, 8.1, 8.3)
- *Risks Associated with Opfolda:* Refer to the Opfolda Prescribing Information for a description of additional risks for Opfolda. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions ≥ 5% are headache, diarrhea, fatigue, nausea, abdominal pain, and pyrexia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amicus Therapeutics at 1-877-4AMICUS or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Breastfeeding not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 7/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SEVERE HYPERSENSITIVITY REACTIONS, INFUSION-ASSOCIATED REACTIONS, and RISK OF ACUTE CARDIORESPIRATORY FAILURE IN SUSCEPTIBLE PATIENTS

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Pregnancy Evaluation Prior to Initiating Treatment
- 2.2 Recommended Dosage and Administration
- 2.3 Dosage and Administration Modifications Due to Hypersensitivity Reactions and/or Infusion-Associated Reactions
- 2.4 Reconstitution and Dilution Instructions
- 2.5 Storage Instructions for the Reconstituted and Diluted Product
- 2.6 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis
- 5.2 Infusion-Associated Reactions
- 5.3 Risk of Acute Cardiorespiratory Failure in Susceptible Patients
- 5.4 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.5 Risks Associated with Opfolda

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***** Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SEVERE HYPERSENSITIVITY REACTIONS, INFUSION-ASSOCIATED REACTIONS, and RISK OF ACUTE CARDIORESPIRATORY FAILURE IN SUSCEPTIBLE PATIENTS

Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis
Patients treated with POMBILITI have experienced life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis. Appropriate medical support measures, including cardiopulmonary resuscitation equipment, should be readily available during POMBILITI administration. If a severe hypersensitivity reaction (e.g., anaphylaxis) occurs, POMBILITI should be discontinued immediately, and appropriate medical treatment should be initiated. In patients with severe hypersensitivity reaction, desensitization measures to POMBILITI may be considered *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infusion-Associated Reactions (IARs)
Patients treated with POMBILITI have experienced severe IARs. If severe IARs occur, immediately discontinue the POMBILITI infusion, initiate appropriate medical treatment, and assess the benefits and risks of readministering POMBILITI following severe IARs. Patients with an acute underlying illness at the time of POMBILITI infusion may be at greater risk for IARs. Patients with advanced Pompe disease may have compromised cardiac and respiratory function, which may predispose them to a higher risk of severe complications from IARs *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Risk of Acute Cardiorespiratory Failure in Susceptible Patients
Patients susceptible to fluid volume overload, or those with acute underlying respiratory illness or compromised cardiac or respiratory function for whom fluid restriction is indicated may be at risk of serious exacerbation of their cardiac or respiratory status during POMBILITI infusion. More frequent monitoring of vitals should be performed during POMBILITI infusion in such patients *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

POMBILITI is indicated, in combination with Opfolda, for the treatment of adult patients with late-onset Pompe disease (lysosomal acid alpha-glucosidase [GAA] deficiency) weighing ≥40 kg and who are not improving on their current enzyme replacement therapy (ERT).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Pregnancy Evaluation Prior to Initiating Treatment

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating POMBILITI in combination with Opfolda *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

2.2 Recommended Dosage and Administration

POMBILITI must be administered in combination with Opfolda (see Figure 1 for the dosing timeline). If the Opfolda dose is missed, POMBILITI should not be administered. Refer to the Opfolda Prescribing Information for Opfolda dosage and administration recommendations.

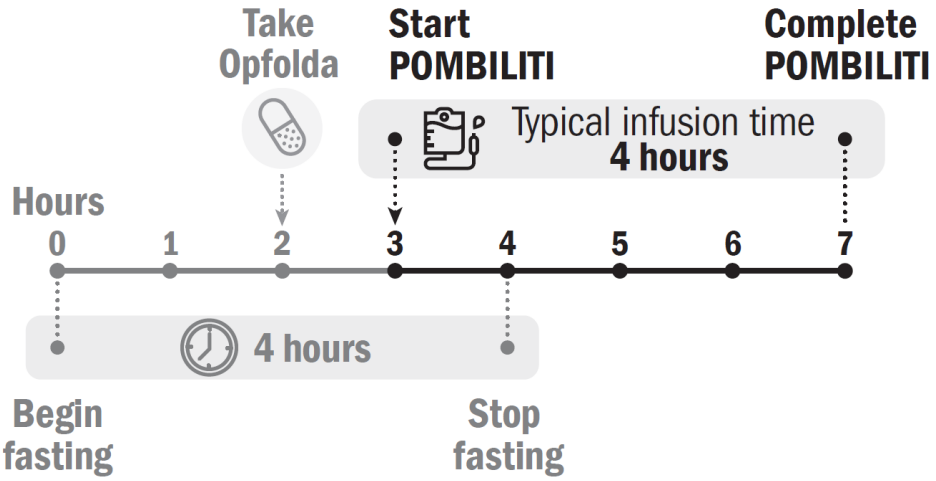
Prior to POMBILITI administration, consider pretreating with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*. If premedication was used with previous enzyme replacement therapy (ERT), prior to POMBILITI administration, pretreat with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids.

The recommended dosage of POMBILITI is 20 mg/kg (of actual body weight) administered every other week as an intravenous infusion over approximately 4 hours (see Table 1 for the recommended total infusion volume based on the patient's weight).

Start POMBILITI in combination with Opfolda 2 weeks after the last ERT dose.

Initiate the POMBILITI infusion approximately 1 hour after oral administration of Opfolda. If the POMBILITI infusion cannot be started within 3 hours of oral administration of Opfolda, reschedule POMBILITI in combination with Opfolda at least 24 hours after Opfolda was last taken. If POMBILITI in combination with Opfolda are both missed, re-start treatment as soon as possible.

Figure 1. Dosing Timeline



2.3 Dosage and Administration Modifications Due to Hypersensitivity Reactions and/or Infusion-Associated Reactions

In the event of a *severe* hypersensitivity reaction (including anaphylaxis) or a *severe* infusion-associated reaction (IAR), immediately discontinue the POMBILITI infusion, and initiate appropriate medical treatment. For additional recommendations in the event of a severe hypersensitivity reaction, *see Warnings and Precautions (5.1, 5.2).*

In the event of a *mild to moderate* hypersensitivity reaction or *moderate* IAR, consider temporarily holding or slowing the infusion rate and initiating appropriate medical treatment *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*. If symptoms:

- Persist despite temporarily holding or slowing the infusion, stop the infusion for 30 to 60 minutes, monitor the patient, and consider resuming the infusion at a reduced rate if symptoms have improved. If symptoms continue to persist, discontinue the infusion, and consider re-initiating the infusion within 7 to 14 days with appropriate premedication.
- Subside following holding or slowing the infusion, increase the infusion rate to the rate at which the reaction occurred and consider continuing to increase the rate (every 30 minutes) in a stepwise manner up to the target infusion rate. Closely monitor the patient.

2.4 Reconstitution and Dilution Instructions

Use aseptic technique during preparation. Reconstitute and dilute POMBILITI in the following manner:

<u>Reconstitute the Lyophilized Powder</u>

- Determine the number of POMBILITI vials to be reconstituted based on the calculated dose (based on patient's actual body weight in kg) *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

- Remove vials from the refrigerator and set aside for approximately 30 minutes to allow vials to come to room temperature.

- Reconstitute each vial by slowly injecting 7.2 mL of Sterile Water for Injection, down the inside wall of each vial to avoid foaming. Avoid forceful impact of Sterile Water for Injection on the lyophilized powder and avoid foaming.

- Roll and tilt each vial to allow the lyophilized powder to dissolve completely which typically takes 2 minutes. Each vial will yield a concentration of 15 mg/mL. Do not invert, swirl, or shake.

- Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and discoloration. The reconstituted solution appears as a clear to opalescent, colorless to yellowish solution essentially particle free. Discard if foreign matter is observed or the solution is discolored.

Dilute the Reconstituted Solution

- Remove airspace within a bag of 0.9% Sodium Chloride Injection. Remove an equal volume of 0.9% Sodium Chloride Injection from the bag that will be replaced by the total volume (mL) of reconstituted POMBILITI (see Table 1 for the recommended total infusion volume based on the patient's weight).

- Slowly withdraw 7 mL of reconstituted solution from each of the vials until the patient's dose is obtained. Discard any remaining reconstituted solution in the last vial.

- Add the reconstituted solution slowly and directly into the infusion bag.

- To prevent foaming, gently invert infusion bag to mix the solution and avoid vigorous shaking or agitation. After dilution, the solution will have a final concentration of 0.5 to 4 mg/mL of cipaglucosidase alfa-atga. Do not use a pneumatic tube to transport the infusion bag.

- Administer the diluted solution at room temperature without delay *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

2.5 Storage Instructions for the Reconstituted and Diluted Product

Storage of the Reconstituted Solution

If the reconstituted POMBILITI vials are not used immediately, store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 24 hours. Do not freeze.

Storage of the Diluted Solution

If the diluted solution is not administered immediately, store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 16 hours. Storage at room temperature is not recommended. Do not freeze.

After removal of the diluted solution from the refrigerator:

- Completely infuse within 6 hours.
- Do not restore in the refrigerator.

Discard the diluted solution if refrigerated more than 16 hours or if the diluted solution is not able to be completely infused within 6 hours after removal from the refrigerator.

2.6 Administration Instructions

Prior to administration, inspect the infusion bag for foaming. If foaming is present, let foam dissipate before administering POMBILITI. If the diluted solution has been refrigerated, allow solution to equilibrate to room temperature for 30 minutes prior to infusion.

Use an administration set with an inline low protein binding 0.2-micron filter to administer POMBILITI. Change filter if the filter becomes blocked.

Initiate the POMBILITI infusion approximately 1 hour after oral administration of Opfolda. In the event of POMBILITI infusion delay, the starting infusion time should not exceed 3 hours from the oral administration of Opfolda *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

The initial recommended infusion rate is 1 mg/kg/hour (see Table 1). Gradually increase the infusion rate by 2 mg/kg/hour every 30 minutes if there are no signs of hypersensitivity or infusion-associated reactions (IARs) until a maximum rate of 7 mg/kg/hour is reached; then, maintain the infusion rate at 7 mg/kg/hour until the infusion is complete. The approximate total infusion duration is 4 hours.

See Table 1 for the rate of infusion at each step, expressed as mL/hour based on the recommended infusion volume by patient weight.

Do not infuse POMBILITI in the same intravenous line with other products.

Table 1. Recommended POMBILITI Infusion Volumes and Rates by Patient Weight

Patient Weight Range	**Total Infusion Volume**	**Step 1 1 mg/kg/hour**	**Step 2 3 mg/kg/hour**	**Step 3 5 mg/kg/hour**	**Step 4 7 mg/kg/hour**
		Infusion Rate in mL/hour			
40–50 kg	250 mL	13	38	63	88
50.1–60 kg	300 mL	15	45	75	105
60.1–100 kg	500 mL	25	75	125	175
100.1–120 kg	600 mL	30	90	150	210
120.1–140 kg	700 mL	35	105	175	245

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 105 mg of cipaglucosidase alfa-atga as a white to slightly yellowish lyophilized powder with a cake-like appearance in a single-dose vial for reconstitution

4 CONTRAINDICATIONS

POMBILITI in combination with Opfolda is contraindicated in pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

Life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in POMBILITI-treated patients. In clinical trials, 41 (27%) POMBILITI-treated patients experienced hypersensitivity reactions, including 4 (3%) patients who reported severe hypersensitivity reactions and 4 (3%) additional patients who experienced anaphylaxis (fulfilling at least one of the Sampson criteria). Three of the 4 (2%) patients experiencing anaphylaxis discontinued from the trial *[see Clinical Studies (14)]*. Two of the 4 patients who experienced anaphylaxis developed high anti-cipaglucosidase alfa-atga antibody titers *[see Clinical Pharmacology (12.6)]*. Anaphylaxis signs and symptoms included dyspnea, rash, hypotension, bronchospasm, edema, pharyngeal edema, and tongue swelling. Symptoms of severe hypersensitivity reactions included urticaria, pruritus, and flushing.

Prior to POMBILITI administration, consider pretreating with antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids. Appropriate medical support measures, including cardiopulmonary resuscitation equipment, should be readily available during POMBILITI administration.

- If a *severe* hypersensitivity reaction (e.g., anaphylaxis) occurs, POMBILITI should be discontinued immediately, and appropriate medical treatment should be initiated. The risks and benefits of readministering POMBILITI following severe hypersensitivity reaction (including anaphylaxis) should be considered. Patients may be rechallenged using slower infusion rates. In patients with severe hypersensitivity reaction, desensitization measures to POMBILITI may be considered. If the decision is made to readminister POMBILITI, ensure the patient tolerates the infusion. If the patient tolerates the infusion, the dosage (dose and/or the rate) may be increased to reach the approved recommended dosage.

- If a *mild or moderate* hypersensitivity reaction occurs, the infusion rate may be slowed or temporarily stopped *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Infusion-Associated Reactions

In clinical trials, IARs were reported to occur at any time during and/or within a few hours after the POMBILITI infusion and were more likely to occur with higher infusion rates. IARs were reported in 48 (32%) POMBILITI-treated patients in clinical trials. In these trials, 4 (3%) POMBILITI-treated patients reported 11 severe IARs including symptoms of pharyngeal edema, anaphylactic reaction, urticaria, pruritus, chills, dyspnea, and flushing. The majority of IARs were assessed as mild to moderate. IARs that led to treatment discontinuation were urticaria, anaphylactic reaction, chills, and hypotension.

Antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids can be given prior to POMBILITI administration to reduce the risk of infusion-associated reactions (IARs). However, IARs may still occur in patients after receiving pretreatment.

- If *severe* IARs occur, immediately discontinue the POMBILITI infusion, initiate appropriate medical treatment, and assess the benefits and risks of readministering POMBILITI following severe IARs. Patients may be rechallenged using slower infusion rates. Once a patient tolerates the infusion, the infusion rate may be increased to reach the recommended infusion rate.

- If *mild or moderate* IARs occur regardless of pretreatment, decreasing the infusion rate or temporarily stopping the infusion may ameliorate the symptoms *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Patients with an acute underlying illness at the time of POMBILITI infusion may be at greater risk for IARs. Patients with advanced Pompe disease may have compromised cardiac and respiratory function, which may predispose them to a higher risk of severe complications from IARs.

5.3 Risk of Acute Cardiorespiratory Failure in Susceptible Patients

Patients susceptible to fluid volume overload, or those with acute underlying respiratory illness or compromised cardiac or respiratory function for whom fluid restriction is indicated may be at risk of serious exacerbation of their cardiac or respiratory status during the POMBILITI infusion. More frequent monitoring of vitals should be performed during POMBILITI infusion in these patients. Some patients may require prolonged observation times.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproduction studies, POMBILITI in combination with Opfolda may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy. In a rabbit embryo-fetal development study, great vessel and cardiac malformations were increased in offspring of pregnant rabbits treated with cipaglucosidase alfa-atga in combination with oral miglustat at 16-fold and 3-fold, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) based on plasma AUC exposure.

Verify the pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating treatment with POMBILITI in combination with Opfolda. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with POMBILITI in combination with Opfolda and for at least 60 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.5 Risks Associated with Opfolda

POMBILITI must be administered in combination with Opfolda. Refer to the Opfolda Prescribing Information for a description of additional risks for Opfolda including, but not limited to, the warnings and precautions for Opfolda.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infusion-Associated Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions from the Pooled Clinical Trials Including Trial 1

The pooled safety analysis from 3 clinical trials included 151 adult patients with late-onset Pompe disease (LOPD) treated with POMBILITI in combination with Opfolda including:

- 85 patients in the randomized, double-blind, active-controlled trial in adults (Trial 1) *[see Clinical Studies (14)]*,
- 37 patients in the open-label extension trial where patients switched from a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product *[see Clinical Studies (14)]* to POMBILITI in combination with Opfolda,
- 29 patients in an open-label trial.

The total median duration of exposure in these trials was 21 months, with 120 patients having at least 12 months exposure to POMBILITI in combination with Opfolda. In these trials, 78% (n=117) of the patients received previous ERT (ERT-experienced) with a mean treatment duration of 7.7 years.

In these trials, serious adverse reactions reported in 2 or more patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda were anaphylaxis and urticaria. A total of 5 patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda in these trials permanently discontinued POMBILITI due to adverse reactions, including 4 of these patients who discontinued the treatment because of a serious adverse reaction.

The most common adverse reactions (≥5%) reported in the pooled safety population of patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda in the 3 clinical trials were headache, diarrhea, fatigue, nausea, abdominal pain, and pyrexia.

In these trials, IARs were reported in 48 (32%) patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda. IARs reported in more than 1 patient included headache, myalgia, diarrhea, nausea, fatigue, muscle spasms, pyrexia, dizziness, cough, chills, rash, vomiting, dyspnea, pain, abdominal distension, tachycardia, urticaria, flatulence, pruritus, abdominal pain, chest

discomfort, flushing, hyperhidrosis, dysgeusia, hypotension, and hypertension *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Adverse Reactions from Trial 1

Trial 1 (a randomized, double-blind, active-controlled trial) included 123 adult patients with LOPD who were randomized in a 2:1 ratio to receive treatment with POMBILITI in combination with Opfolda or a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo *[see Clinical Studies (14)]*.

The duration of exposure was similar for both treatment groups (overall mean exposure of 12 months). Most patients (77%) were ERT-experienced, and a majority of patients in both treatment groups had >5 years of prior treatment with ERT (69% and 63% of patients in the POMBILITI in combination with Opfolda group and the non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo group, respectively).

The most common adverse reactions (≥5%) reported in the patients who received POMBILITI in combination with Opfolda in Trial 1 were headache and diarrhea.

Table 2 summarizes frequent adverse reactions that occurred in patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda in Trial 1. Trial 1 was not designed to demonstrate a statistically significant difference in the incidence of adverse reactions in the POMBILITI in combination with Opfolda and the non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo groups.

Table 2. Adverse Reactions that Occurred in Adults with LOPD at an Incidence of ≥2% in Trial 1

Adverse Reaction	**POMBILITI in Combination with Opfolda (n=85) N (%)**	**A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product with Placebo (n=38) N (%)**
Headache*	7 (8.2)	3 (7.9)
Diarrhea	5 (5.9)	2 (5.3)
Dizziness	4 (4.7)	2 (5.3)
Dyspnea	3 (3.5)	0
Abdominal distention	3 (3.5)	2 (5.3)
Pyrexia	3 (3.5)	1 (2.6)
Rash†	3 (3.5)	0
Abdominal pain‡	2 (2.4)	4 (10.5)
Nausea	2 (2.4)	5 (13.2)
Chills	2 (2.4)	0

Adverse Reaction	POMBILITI in Combination with Opfolda (n=85) N (%)	A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product with Placebo (n=38) N (%)
Dysgeusia	2 (2.4)	0
Flushing	2 (2.4)	0
Muscle spasms	2 (2.4)	0
Pruritus	2 (2.4)	2 (5.3)
Tachycardia[§]	2 (2.4)	0
Urticaria[¶]	2 (2.4)	0

LOPD: late-onset Pompe disease
[*] Headache included migraine and migraine with aura.
[†] Rash included erythematous rash and macular rash.
[‡] Abdominal pain included upper and lower abdominal pain.
[§] Tachycardia included sinus tachycardia.
[¶] Urticaria included mechanical urticaria and urticarial rash.

Additional adverse reactions reported in at least 2% of patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda across the 3 clinical trials include: myalgia, arthralgia, increased blood pressure, pain, tremor, dyspepsia, asthenia, constipation, infusion site swelling, flank pain, malaise, paresthesia, somnolence, and decreased platelet count.

Immunogenicity: Anti-Drug Antibody-Associated Adverse Reactions in Trial 1

Anaphylaxis or serious infusion-associated reactions (IARs) occurred in 1 (1.5%) POMBILITI-treated patient (who previously received U.S.-approved alglucosidase alfa or a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product) who had peak anti-cipaglucosidase alfa-atga antibody titer of 6,553,600 during the 52-week treatment period *[see Clinical Pharmacology (12.6)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal reproduction studies, POMBILITI in combination with Opfolda may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy. In a rabbit embryo-fetal development study, great vessel and cardiac malformations were increased in offspring of pregnant rabbits treated with cipaglucosidase alfa-atga in combination with miglustat at 16-fold and 3-fold, respectively, the MRHD of POMBILITI and Opfolda based on plasma AUC exposure. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified for the combination. In a pre- and post-natal development study in

rats, increases in pup mortality were seen following maternal treatment with cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg) in combination with miglustat, or with cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg) alone. The NOAEL for cipaglucosidase alfa-atga alone is 150 mg/kg (5-fold the POMBILITI MRHD margin). A NOAEL for the combination was not identified. Margins at the lowest observed adverse effect level (LOAEL), relative to exposures at the MRHD of POMBILITI and Opfolda were 20-fold and 4-fold, respectively, based on plasma AUC exposure *(see Data).*

There are no available human data on POMBILITI in combination with Opfolda use in pregnant females to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes.

Data

Animal Data
Reproductive toxicity studies of cipaglucosidase alfa-atga in rats and rabbits included pretreatment with diphenhydramine (DPH) to prevent or minimize hypersensitivity reactions.

In a rabbit embryo-fetal development study, cipaglucosidase alfa-atga (30, 70, or 175 mg/kg) was administered intravenously every other day to pregnant females during organogenesis (Gestation Day [GD] 7 through GD 19). Additional experimental groups received 25 mg/kg oral miglustat alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga 175 mg/kg, with the same dosing frequency during organogenesis. Clusters of great vessel and cardiac malformations were increased in offspring of pregnant rabbits treated with the combination of cipaglucosidase alfa-atga and miglustat at 16-fold and 3-fold the MRHD of POMBILITI and Opfolda, respectively, based on plasma AUC exposure. A NOAEL for the combination was not identified. One fetus treated with cipaglucosidase alfa-atga alone (175 mg/kg) and one fetus treated with miglustat alone (25 mg/kg), each showed a similar cluster of these great vessel and cardiac malformations.

In a rat embryo-fetal development study, cipaglucosidase alfa-atga (75, 150, or 400 mg/kg) was administered intravenously every other day to pregnant rats during organogenesis (GD 6 through GD 18). Additional experimental groups received 60 mg/kg oral miglustat alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga 400 mg/kg, with the same dosing frequency during organogenesis. No evidence of adverse effects was noted in pregnant rats or their offspring in any experimental group. The margin at the NOAEL for cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg) was 20-fold the POMBILITI MRHD based on plasma AUC exposure. The margin at the NOAEL for miglustat (60 mg/kg) was 4-fold the Opfolda MRHD based on plasma AUC exposure.

In a pre-and post-natal development study in rats, cipaglucosidase alfa-atga (75, 150, or 400 mg/kg) was administered intravenously every other day to pregnant females from GD 6 through GD 18, and from Lactation Day (LD) 1 through LD 19. Additional experimental groups received 60 mg/kg oral miglustat alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga 400 mg/kg, with the same dosing frequency during pregnancy and lactation. Maternal and pup mortality were increased with the combination, and pup mortality was also increased

with cipaglucosidase alfa-atga 400 mg/kg alone. The NOAEL for cipaglucosidase alfa-atga alone is 150 mg/kg (5-fold the POMBILITI MRHD margin). A NOAEL was not identified for the combination, for which LOAEL margins at the MRHD of POMBILITI and Opfolda were 20-fold and 4-fold, respectively, based on plasma AUC exposure.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of cipaglucosidase alfa-atga, alone or in combination with miglustat, in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Cipaglucosidase alfa-atga is present in animal milk *(see Data)*. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Based on findings in animal studies, the use of POMBILITI in combination with Opfolda may lead to serious adverse reactions in breastfed infants. Advise females that breastfeeding is not recommended while on treatment with POMBILITI in combination with Opfolda.

Data

Evaluation of milk in rats from the pre- and post-natal development study of cipaglucosidase alfa-atga in combination with miglustat (400 mg/kg and 60 mg/kg, respectively) showed excretion of cipaglucosidase alfa-atga and secretion of miglustat in rat milk. In this study, the ratio of cipaglucosidase alfa-atga exposure in rat milk to cipaglucosidase alfa-atga exposure in rat plasma was <4%, and the ratio of miglustat exposure in rat milk to the miglustat exposure in rat plasma was 1.7.
The concentration of drug in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

POMBILITI in combination with Opfolda may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating treatment with POMBILITI in combination with Opfolda.

Contraception

Females
Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with POMBILITI in combination with Opfolda and for at least 60 days after the last dose.

Infertility

Females
Based on preimplantation loss observed in female rats treated with intravenous cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg) in combination with oral miglustat (60 mg/kg) every other day for 14 days prior to mating, and continuing through GD 7, POMBILITI in combination with Opfolda may impair human female fertility. A NOAEL for the combination was not identified. The LOAEL margins are 27-fold and 4-fold the MRHD for POMBILITI and Opfolda, respectively. It is not known whether this preimplantation loss in female rats would be sustained if dosing with the combination were discontinued prior to mating *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Males
Based on reversible increases in preimplantation loss in male rats treated with the combination every other day for 28 days prior to mating, POMBILITI in combination with Opfolda may impair human male fertility. A NOAEL for the combination was not identified. The LOAEL margins are 27-fold and 4-fold the MRHD for POMBILITI and Opfolda, respectively *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

For additional information about male fertility with the use of Opfolda, see the Opfolda Prescribing Information.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of POMBILITI in combination with Opfolda have not been established in pediatric patients with late-onset Pompe disease.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda in clinical trials for LOPD, 17 (11%) were 65 to 74 years of age, and none were 75 years of age and older *[see Clinical Studies (14)]*.

Clinical trials of POMBILITI in combination with Opfolda did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Cipaglucosidase alfa-atga is a hydrolytic lysosomal glycogen-specific recombinant human α-glucosidase (rhGAA) enzyme derived from a Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line using perfusion methodology, resulting in cellularly (CHO)-derived N-glycans. Cipaglucosidase alfa-atga is a glycoprotein with 1.3 mols of bis-mannose-6-phosphate (bis-M6P) per mol of enzyme. Cipaglucosidase alfa-atga has a molecular weight of approximately 110 kDa.

POMBILITI (cipaglucosidase alfa-atga) for injection is a sterile, white to slightly yellowish lyophilized powder with a cake-like appearance for intravenous use after reconstitution and

dilution. Each single-dose vial contains 105 mg of cipaglucosidase alfa-atga and the inactive ingredients citric acid monohydrate (4.57 mg), mannitol (140 mg), polysorbate 80 (3.5 mg), and sodium citrate (39 mg). After reconstitution with Sterile Water for Injection, USP, the resultant concentration is 15 mg/mL with a pH of between 5.7 to 6.3.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pompe disease (also known as glycogen storage disease type II, acid maltase deficiency, and glycogenosis type II) is an inherited disorder of glycogen metabolism caused by a deficiency of lysosomal acid alpha-glucosidase (GAA) that degrades glycogen to glucose in the lysosome. GAA deficiency results in intra-lysosomal accumulation of glycogen in various tissues.

Cipaglucosidase alfa-atga provides an exogenous source of GAA. The bis-M6P on cipaglucosidase alfa-atga mediates binding to M6P receptors on the cell surface with high affinity. After binding, it is internalized and transported into lysosomes where it undergoes proteolytic cleavage and N-glycans trimming which are both required to yield the most mature and active form of GAA. Cipaglucosidase alfa-atga then exerts enzymatic activity in cleaving glycogen.

Miglustat binds with, stabilizes, and reduces inactivation of cipaglucosidase alfa-atga in the blood after infusion.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with LOPD, excess of glycogen is degraded to hexose tetrasaccharide (Hex4) which is then excreted in urine. The urinary Hex4 assay measures its major component, glucose tetrasaccharide (Glc4). Treatment with POMBILITI in combination with Opfolda resulted in reductions of urinary Glc4 concentrations (normalized by urine creatinine and reported as mmol Glc4/mol creatinine) in adult patients with LOPD.

In ERT-experienced patients in Trial 1 *[see Clinical Studies (14)]*, the baseline mean urinary Glc4 concentration was 4.6 mmol/mol and 7.2 mmol/mol in the POMBILITI in combination with Opfolda and the non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo groups, respectively. The mean percentage (SD) change in urinary Glc4 concentration from baseline to Week 52 was -29% (32) and +20% (32) in the POMBILITI in combination with Opfolda and the non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo groups, respectively.

12.3 Pharmacokinetics

The maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) of cipaglucosidase alfa-atga following administration with 20 mg/kg of cipaglucosidase alfa-atga in combination with a single oral dose of 260 mg of Opfolda in adult patients with LOPD are summarized in Table 3.

Table 3. Geometric Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of Cipaglucosidase alfa-atga in ERT-experienced Adult Patients with LOPD

PK Parameter	Cipaglucosidase alfa-atga 20 mg/kg in Combination with Opfolda 260 mg	Cipaglucosidase alfa-atga 20 mg/kg†
C_{max} (mcg/mL)	345 (18.5)	325 (13.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (mcg*h/mL)	1812 (20.8)	1410 (15.9)

CV: coefficient of variation; ERT: enzyme replacement therapy; LOPD: late-onset Pompe disease; PK: pharmacokinetic parameters; C_{max}: maximum plasma concentration; AUC: plasma concentration-time curve

† POMBILITI in combination with Opfolda is not approved for use without Opfolda *[see Indications and Usage (1)]*.

Distribution
The volume of distribution of cipaglucosidase alfa-atga ranged from 2.0 to 4.7 L.

Elimination
When cipaglucosidase alfa-atga was administered with Opfolda, the mean total body clearance (CL) of cipaglucosidase alfa-atga was 0.8 L/hour and the mean half-life of cipaglucosidase alfa-atga was 2.1 hours in ERT-experienced patients.

Metabolism
The metabolic pathway of cipaglucosidase alfa-atga has not been characterized. Cipaglucosidase alfa-atga is expected to be metabolized into small peptides and amino acid via catabolic pathways.

Specific Populations
Age (18 to 74 years) and sex did not have clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of cipaglucosidase alfa-atga.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of antidrug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of antidrug antibodies (ADA) in the trials described below with the incidence of antidrug antibodies in other trials, including those of cipaglucosidase alfa-atga or of other cipaglucosidase alfa products.

Table 4 presents the incidence of ADA and neutralizing antibodies against cipaglucosidase alfa-atga in adult patients with LOPD treated with POMBILITI in combination with Opfolda (who previously received U.S.-approved alglucosidase alfa or a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product) during the 52-week treatment period in Trial 1 *[see Clinical Studies (14)]*.

Antibodies against cipaglucosidase alfa-atga (anti-cipaglucosidase alfa-atga antibodies) were cross-reactive to alglucosidase alfa.

Patients who had an IAR post-treatment were tested for anti-cipaglucosidase alfa-atga IgE antibodies after the occurrence of the IAR. For ERT-experienced patients, 25% of POMBILITI-treated patients had IARs, with 1 patient having positive results for anti-cipaglucosidase alfa-atga IgE antibodies *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Overall, there was no clear trend in IAR occurrence with the development of anti-cipaglucosidase alfa-atga IgE antibodies.

There was no identified clinically significant effect of ADA on pharmacokinetics or pharmacodynamics of POMBILITI in combination with Opfolda over the treatment duration of 52 weeks. Because of the small number of patients with negative ADA, the effect of ADA on the effectiveness of POMBILITI in combination with Opfolda is unknown.

Table 4. Incidence of Anti-Cipaglucosidase alfa-atga IgG Antibodies in ERT-experienced POMBILITI-treated Adult Patients with LOPD (Trial 1)[*]

Antidrug Antibodies	ERT-experienced Patients[¶] (N=65)
ADA at Baseline	n=55 (85%)
ADA at Week 52	n=58 (89%)
Inhibition of enzyme activity[†]	n=26 (40%)
Inhibition of enzyme activity[‡]	n=24 (37%)
Inhibition of CI-MPR binding[§]	n=53 (82%)

ERT: enzyme replacement therapy; LOPD: late-onset Pompe disease
[*] In this table, ADAs (antidrug antibodies) are anti-cipaglucosidase alfa-atga IgG antibodies, and neutralizing IgG antibodies are against cipaglucosidase alfa-atga.
[†] Enzyme activity measured as 4-methylumbelliferone-α-D-glucopyranoside (4-MU-α-Glc) hydrolysis
[‡] Enzyme activity measured as glycogen hydrolysis
§ Inhibition of cation independent mannose-6-phosphate receptor (CI-MPR) binding
[¶] ERT-experienced patients received U.S.-approved alglucosidase alfa or a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product before they received POMBILITI.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
Studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of cipaglucosidase alfa-atga have not been conducted. For information on an evaluation of carcinogenicity of miglustat in animals, see the Opfolda Prescribing Information.

Mutagenesis

Studies to evaluate the mutagenic or genotoxic potential of cipaglucosidase alfa-atga have not been conducted. For information regarding the mutagenesis of miglustat, see the Opfolda Prescribing Information.

Impairment of Fertility

In a fertility study in rats, cipaglucosidase alfa-atga (75, 150, or 400 mg/kg) was administered intravenously to male and female rats every other day. Dosing in males was initiated 28 days prior to cohabitation with untreated females. Dosing in females was initiated 14 days prior to cohabitation with untreated males and continued through GD 7. Additional experimental groups received 60 mg/kg oral miglustat alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga 400 mg/kg, with the same frequency over the same pre-mating interval (males) or pre-mating and pregnancy interval (females).

There was no effect on male or female rat fertility in any experimental group. Treatment of male rats with the combination was associated with increased preimplantation loss that was reversible. Treatment of female rats with the combination, or with miglustat alone, resulted in preimplantation loss; whether this would be reversible if treatment were discontinued prior to cohabitation is unknown. NOAELs were not identified for the combination in either male or female rats. The LOAEL margins for these doses represent 27-fold and 4-fold the MRHD of POMBILITI and Opfolda, respectively, based on plasma AUC exposure.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

For additional animal toxicology findings for miglustat, see the Opfolda Prescribing Information.

14 CLINICAL STUDIES

Trial 1 was a randomized, double-blind, active-controlled, international, multi-center clinical trial (NCT#03729362) in patients ≥18 years old diagnosed with LOPD. Patients were randomized 2:1 to receive POMBILITI (20 mg/kg by intravenous infusion) in combination with Opfolda (260 mg orally for those ≥50 kg or 195 mg orally for those ≥40 kg to <50 kg) or a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo every other week for 52 weeks. The efficacy population included a total of 123 patients of whom 95 (77%) had received prior treatment with U.S.-approved alglucosidase alfa or a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product (ERT-experienced) and 28 (23%) were ERT-naïve. More than two thirds (n=64, 67%) of ERT-experienced patients had been on ERT treatment for more than 5 years prior to entering Trial 1 (mean of 7.4 years).

Demographics, baseline sitting forced vital capacity (FVC) (% predicted), and 6-minute walk distance (6MWD) were generally similar between the 2 treatment groups (see Table 5 for baseline sitting FVC [percent predicted] values). Of the 123 randomized patients, 56 were males, baseline mean age was 47 years old (range from 19 to 74 years old), and mean age at diagnosis was 39 years old (range from 1 to 66). The racial groups for the patients consisted of 104 White (85%), 6 Japanese (5%), 6 Other racial group (5%), 4 Asian (3%), 1 Native Hawaiian or other

Pacific Islander (1%), 1 American Indian or Alaska Native (1%), and 1 Black or African American (1%).

Key efficacy endpoints included assessment of sitting FVC (% predicted) and 6MWD (Table 5 and Table 6).

Sitting FVC (Percent-predicted) at 52 Weeks

Patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda showed a mean change in sitting FVC from baseline at Week 52 of -1.1% as compared with patients treated with a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo of -3.3%; the estimated treatment difference was 2.3% (95% CI: 0.02, 4.62).

The ERT-experienced patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda showed a numerically favorable change in sitting FVC from baseline at Week 52 (Table 5 and Figure 2).

Table 5. Summary of Sitting FVC in Adults with LOPD by ERT Status at 52 Weeks in Trial 1

Efficacy Endpoint	**ERT-experienced**		**ERT-naïve***	
Sitting FVC (% predicted)	**POMBILITI in Combination with Opfolda**	**A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product† with Placebo**	**POMBILITI in Combination with Opfolda**	**A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product† with Placebo**
Baseline				
n	n=65	n=30	n=20	n=8
Mean (SD)	67.9 (19.1)	67.5 (21.0)	80.2 (18.7)	79.6 (21.0)
Median	68.0	69.0	82.3	88.5
Change from baseline at Week 52				
n	n=55	n=26	n=19	n=7
Mean (SD)	0.1 (5.9)	-3.5 (4.7)	-4.7 (6.2)	-2.4 (6.3)
Median	0.5	-2.5	-4.5	-3.0
Change to Week 52				
Diff. of means (SE)	3.5 (1.3)		-1.9 (2.7)	
(95% CI)	(1.0, 6.0)‡		(-7.3, 3.6)	

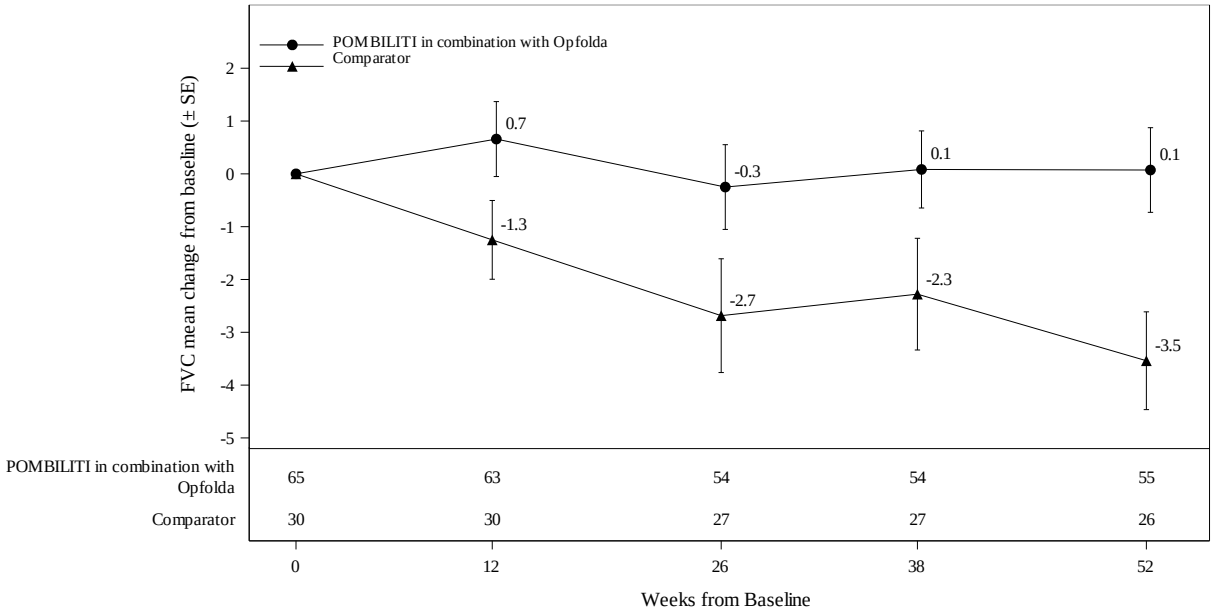
FVC: forced vital capacity; LOPD: late-onset Pompe disease; ERT: enzyme replacement therapy; SD: standard deviation; Diff.: difference; SE: standard error; CI: confidence interval

* POMBILITI in combination with Opfolda is not approved for use in ERT-naïve patients with LOPD *[see Indications and Usage (1)]*. The ERT-naïve patient subgroup enrolled too few patients to conclusively interpret the data. For the ERT-naïve group, the treatment difference was estimated using a 2-sample t-test.

† A U.S.-approved alglucosidase alfa product was not used in this clinical trial. Conclusions cannot be drawn from this clinical trial regarding comparative effectiveness between a U.S.-approved alglucosidase alfa product and POMBILITI in combination with Opfolda for the treatment of adult patients with LOPD weighing ≥40 kg and who are not improving on their current ERT.

‡ For the ERT-experienced group, the treatment difference of the mean was estimated by analysis of covariance which included treatment, gender, baseline FVC, age, weight, and height in the model. Nominal p=0.006. Missing data at Week 52 was imputed using last observed values.

Figure 2. Mean Change (± SE) in Sitting FVC (% predicted) from Baseline to Week 52 in ERT-experienced Adults with LOPD in Trial 1*



SE: standard error; FVC: forced vital capacity; ERT: enzyme replacement therapy; LOPD: late-onset Pompe disease
* A U.S.-approved alglucosidase alfa product was not used in this clinical trial. Conclusions cannot be drawn from this clinical trial regarding comparative effectiveness between a U.S.-approved alglucosidase alfa product and POMBILITI in combination with Opfolda for the treatment of adult patients with LOPD weighing ≥40 kg and who are not improving on their current ERT.

6-Minute Walk Distance (6MWD) at 52 Weeks

Patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda walked on average 21 meters farther from baseline as compared to those treated with a non-U.S.-approved alglucosidase alfa product with placebo who walked 8 meters farther from baseline; the estimated treatment difference was 14 meters (95% CI: -1, 28).

The ERT-experienced patients treated with POMBILITI in combination with Opfolda showed a numerically favorable change in 6MWD from baseline at Week 52 (Table 6 and Figure 3).

Table 6. Summary of 6MWD in Adults with LOPD by ERT Status at 52 Weeks in Trial 1

Efficacy Endpoint	ERT-experienced		ERT-naïve*	
6MWD	**POMBILITI in Combination with Opfolda**	**A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product† with Placebo**	**POMBILITI in Combination with Opfolda**	**A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product† with Placebo**
Baseline				
n	n=65	n=30	n=20	n=7
Mean (SD)	347 (110)	335 (114)	394 (112)	421 (136)
Median	353	344	375	386
Change from baseline at Week 52				
n	n=61	n=29	n=20	n=7
Mean (SD)	16 (39)	1 (40)	33 (49)	38 (29)
Median	10	-9	24	34
Change to Week 52				
Diff. of means (SE)	17 (8)		-5 (20)	
(95% CI)	(0.2, 33)‡		(-45, 36)	

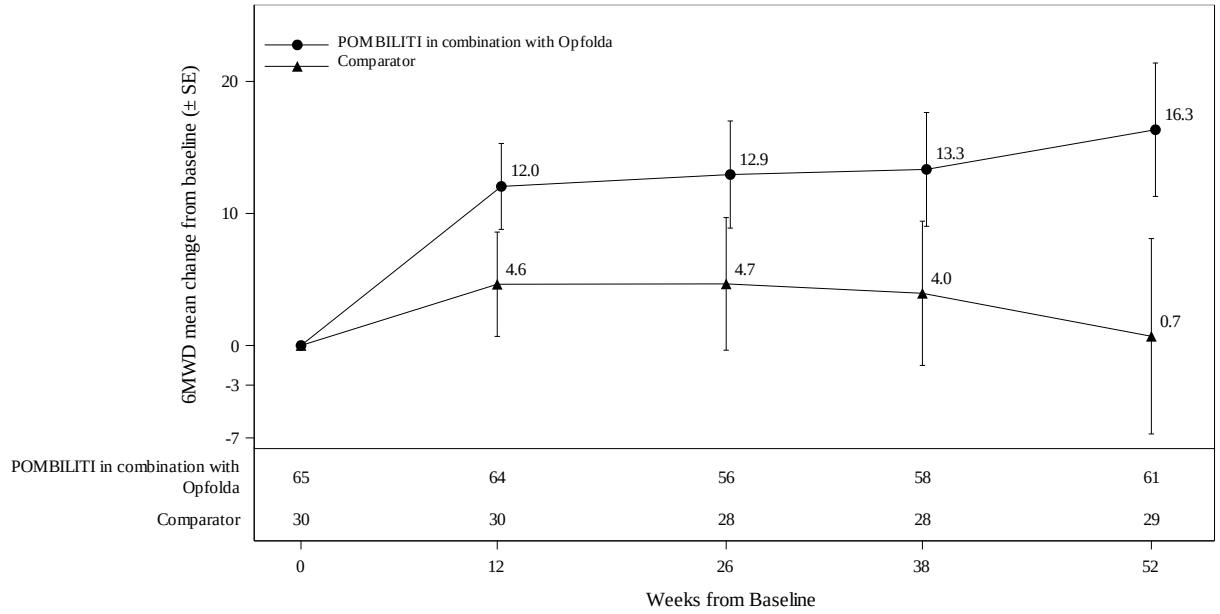
6MWD: 6-minute walk distance; LOPD: late-onset Pompe disease; ERT: enzyme replacement therapy; SD: standard deviation; Diff.: difference; SE: standard error; CI: confidence interval

* POMBILITI in combination with Opfolda is not approved for use in ERT-naïve patients with LOPD *[see Indications and Usage (1)]*. The ERT-naïve patient subgroup enrolled too few patients to conclusively interpret the data. For the ERT-naïve group, the treatment difference was estimated using a 2-sample t-test. One ERT-naïve subject in the control arm was excluded from this table because their change of 355 meters in 6MWD from baseline at Week 52 was a statistical outlier and not considered clinically plausible.

† A U.S.-approved alglucosidase alfa product was not used in this clinical trial. Conclusions cannot be drawn from this clinical trial regarding comparative effectiveness between a U.S.-approved alglucosidase alfa product and POMBILITI in combination with Opfolda for the treatment of adult patients with LOPD weighing ≥40 kg and who are not improving on their current ERT.

‡ For the ERT-experienced group, the treatment difference of the mean was estimated by nonparametric analysis of covariance which included treatment, gender, baseline 6MWD, age, weight, and height in the model. Nominal p=0.047. Missing data at Week 52 was imputed using last observed values.

Figure 3. Mean Change (± SE) of 6MWD from Baseline to Week 52 in ERT-experienced Adults with LOPD in Trial 1*



SE: standard error; 6MWD: 6-minute walk distance; ERT: enzyme replacement therapy; LOPD: late-onset Pompe disease
* A U.S.-approved alglucosidase alfa product was not used in this clinical trial. Conclusions cannot be drawn from this clinical trial regarding comparative effectiveness between a U.S.-approved alglucosidase alfa product and POMBILITI in combination with Opfolda for the treatment of adult patients with LOPD weighing ≥40 kg and who are not improving on their current ERT.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

POMBILITI (cipaglucosidase alfa-atga) for injection is supplied as a sterile, white to slightly yellowish lyophilized powder with a cake-like appearance in a single-dose vial. POMBILITI does not contain any preservatives. See Table 7 for the available POMBILITI packages.

Table 7. POMBILITI Cartons

Carton	NDC
Contains one (1) 105 mg single-dose vial	71904-200-01
Contains ten (10) 105 mg single-dose vials	71904-200-02
Contains twenty-five (25) 105 mg single-dose vials	71904-200-03

Storage and Handling

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze.

For storage of the reconstituted solution and diluted solution *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

POMBILITI must be administered in combination with Opfolda. Refer to the Opfolda Prescribing Information for Opfolda patient counseling information.

Administration
Advise the patient and caregiver to follow the timeline recommendations for taking Opfolda prior to the intravenous infusion with POMBILITI *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Hypersensitivity Reactions (Including Anaphylaxis) and Infusion-Associated Reactions (IARs)
Advise the patient and caregiver that reactions related to the infusion may occur during and after POMBILITI in combination with Opfolda treatment, including life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, and IARs. Inform the patient and caregiver of the signs and symptoms of hypersensitivity reactions and IARs and to seek medical care should signs and symptoms occur *[see Warnings and Precaution (5.1, 5.2)]*.

Risk of Acute Cardiorespiratory Failure
Advise the patient and caregiver that a patient with underlying respiratory illness or compromised cardiac or respiratory function may be at risk of acute cardiorespiratory failure from volume overload during POMBILITI infusion and to seek medical care should signs and symptoms occur *[see Warnings and Precaution (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity
POMBILITI in combination with Opfolda may cause embryo-fetal harm. Advise a female patient and caregiver to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise a female of reproductive potential to use effective contraception during treatment with POMBILITI in combination with Opfolda and for at least 60 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation
Advise a lactating female not to breastfeed during treatment with POMBILITI in combination with Opfolda *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility
Advise the male or female of reproductive potential that POMBILITI in combination with Opfolda may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by:
Amicus Therapeutics US, LLC
3675 Market Street
Philadelphia, PA 19104

U.S. License No. 2224

POMBILITI and Opfolda are registered trademarks of Amicus Therapeutics, Inc.
For more information, go to pombilitiopfoldahcp.com.

添付文書のハイライト
これらのハイライトには、POMBILITI®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。POMBILITI の添付文書全文を参照のこと。

POMBILITI（シパグルコシダーゼ アルファ）静注用
米国における初回承認：2023 年

警告：重度の過敏症反応、注入関連反応及び影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク
枠組み警告の全文については添付文書全文を参照のこと

アナフィラキシーを含む過敏症反応
心肺蘇生装置を含む適切な医療支援措置をすぐに利用できるようにしておく必要がある。重度の過敏症反応が発現した場合は、直ちに POMBILITI の投与を中止し、適切な治療を開始すること。（5.1）

注入関連反応（IAR）
重度の IAR が発現した場合は、直ちに POMBILITI の投与を中止し、適切な治療を開始すること。（5.2）

影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク
水分過負荷の影響を受けやすい患者、急性呼吸器疾患を有する患者又は心機能・呼吸機能が低下している患者では、POMBILITI 投与中に心機能又は呼吸機能の重篤化のリスクがある。（5.3）

効能・効果

POMBILITI はライソゾーム内のグリコーゲン特異的な加水分解酵素であり、酵素安定化剤である Opfolda との併用において、既存の酵素補充療法（ERT）で改善がみられない体重 40 kg 以上の遅発型ポンペ病（ライソゾーム酸性 α-グルコシダーゼ［GAA］欠損）の成人患者の治療に適応される。（1）

用法・用量

- 投与開始前に妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること。（2.1）
- POMBILITI は Opfolda と併用投与すること。（2.2）
- POMBILITI の投与前に、抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコステロイドの投与を検討すること。（2.2）
- 推奨される POMBILITI の用量は 20 mg/kg（実際の体重に基づく）であり、隔週で約 4 時間かけて点滴静注する。（2.2）
- ERT の最終投与から 2 週間後に、POMBILITI と Opfolda の併用投与を開始すること。（2.2）
- Opfolda の経口投与から約 1 時間後に POMBILITI の投与を開始する。Opfolda の経口投与から 3 時間以内に POMBILITI の投与を開始できない場合は、Opfolda の最終投与から 24 時間以上経過した後に、POMBILITI と Opfolda の併用投与を再度計画すること。POMBILITI と Opfolda のいずれも投与しなかった場合は、できるだけ早く投与を再開すること。（2.2）
- 過敏症反応又は IAR による用量調節については、添付文書全文を参照のこと。（2.3）
- 使用前に溶解及び希釈すること。（2.4）
- 投与方法については添付文書全文を参照のこと。（2.6）

剤形及び含量

注射剤：溶解用単回投与バイアル入りのシパグルコシダーゼ アルファ 105 mg（凍結乾燥粉末）。（3）

禁忌

妊婦（4、5.4、8.1）

警告及び使用上の注意

- *胚・胎児毒性*：胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的リスクについて説明し、投与中及び最終投与後少なくとも 60 日間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。（4、5.4、8.1、8.3）
- *Opfolda に伴うリスク*：Opfolda のその他のリスクについては、Opfolda の添付文書を参照のこと。（5.5）

副作用

主な副作用（5%以上）は、頭痛、下痢、疲労、悪心、腹痛及び発熱である。（6.1）

副作用が疑われる場合は、Amicus Therapeutics（1-877-4AMICUS）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

特別な集団への投与

授乳：授乳しないことが望ましい。（8.2）

患者カウンセリング情報については 17 項を参照のこと。

改訂：2024 年 7 月

添付文書全文：目次*

警告：重度の過敏症反応、注入関連反応、及び影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 投与開始前の妊娠評価
2.2 推奨用法・用量
2.3 過敏症反応及び／又は注入関連反応による用法・用量の変更
2.4 溶解及び希釈方法
2.5 溶解液及び希釈液の保存
2.6 投与に関する指示
3 剤型及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 アナフィラキシーを含む過敏症反応
5.2 注入関連反応
5.3 影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク

5.4 胚・胎児毒性
5.5 Opfoldaに伴うリスク
6 副作用
6.1 臨床試験の経験
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 生殖能を有する者
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性
13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害
13.2 動物における毒性及び／又は薬効薬理
14 臨床成績
16 包装／貯法及び取扱い
17 患者カウンセリング情報
* 添付文書全文から省略された項又は小項目は記載していない。

添付文書全文

警告：重度の過敏症反応、注入関連反応、及び影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク

アナフィラキシーを含む過敏症反応
POMBILITI を投与した患者において、アナフィラキシーを含む生命を脅かす過敏症反応が認められている。POMBILITI 投与中は、心肺蘇生装置を含む適切な医療支援措置をすぐに利用できるようにしておく必要がある。重度の過敏症反応（例：アナフィラキシー）が発現した場合は、直ちに POMBILITI の投与を中止し、適切な治療を開始すること。重度の過敏症反応を発現した患者では、POMBILITI に対する脱感作療法を検討する *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

注入関連反応（IAR）
POMBILITI 投与を受けた患者で重度の IAR が発現している。重度の IAR が発現した場合、直ちに POMBILITI の投与を中止して適切な治療を開始し、重度の IAR 発現後に POMBILITI を再投与した場合のベネフィットとリスクを評価すること。急性基礎疾患を有する患者では、POMBILITI 投与時に IAR のリスクが上昇する可能性がある。ポンペ病が進行した患者では、心機能及び呼吸機能が低下している可能性があり、IAR による重度合併症のリスクが高まる可能性がある *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク
水分過負荷の影響を受けやすい患者、急性の呼吸器疾患又は心機能・呼吸機能障害を有し、水分制限の適応となる患者では、POMBILITI 投与中に心機能又は呼吸機能の重篤化のリスクがある。このような患者では、POMBILITI 投与中にバイタルサインのモニタリングをより頻回に実施する必要がある *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

1　効能・効果

POMBILITI は、Opfolda との併用において、既存の酵素補充療法（ERT）で改善が見られない体重 40 kg 以上の遅発型ポンペ病（ライソゾーム酸性 α-グルコシダーゼ［GAA］欠損）の成人患者の治療に適応される。

2　用法・用量

2.1　投与開始前の妊娠評価

POMBILITI と Opfolda の併用投与を開始する前に、妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること *［特別な集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

2.2　推奨用法・用量

POMBILITI は Opfolda と併用投与しなければならない（投与スケジュールについては図 1 を参照）。Opfolda の投与を忘れた場合は、POMBILITI を投与しないこと。Opfolda の用法・用量に関する推奨事項については、Opfolda の添付文書を参照のこと。

POMBILITI の投与前に、抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコステロイドによる前投薬を検討すること *［警告及び使用上の注意（5.1、5.2）参照］*。以前の酵素補充療法（ERT）で前投薬を行っていた患者には、POMBILITI 投与前に抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコ

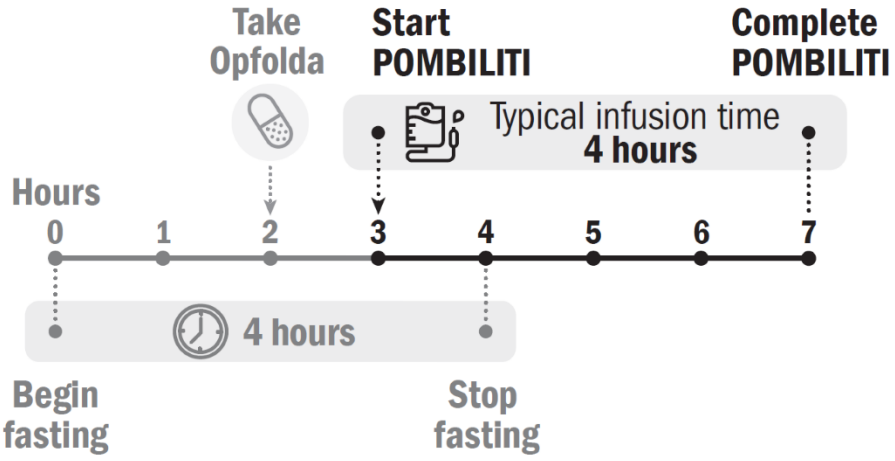
ステロイドによる前投薬を行うこと。

POMBILITI の推奨用量は 20 mg/kg（実際の体重に基づく）であり、隔週で約 4 時間かけて点滴静注する（患者の体重に基づく推奨総投与量は表 1 参照）。

ERT の最終投与から 2 週間後に、POMBILITI と Opfolda の併用投与を開始する。

Opfolda の経口投与から約 1 時間後に POMBILITI の投与を開始する。Opfolda の経口投与から 3 時間以内に POMBILITI の投与を開始できない場合は、Opfolda の最終投与から 24 時間以上経過した後に、POMBILITI と Opfolda の併用投与を再度計画すること。POMBILITI と Opfolda のいずれも投与しなかった場合は、できるだけ早く投与を再開すること。

図 1.　　投与スケジュール



2.3　過敏症反応及び／又は注入関連反応による用法・用量の変更

*重度*の過敏症反応（アナフィラキシーを含む）又は*重度*の注入関連反応（IAR）が発現した場合は、直ちに POMBILITI の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の過敏症反応発現時のその他の推奨事項については、*警告及び使用上の注意（5.1、5.2）*を参照のこと。

*軽度～中等度*の過敏症反応又は*中等度*の IAR が発現した場合は、投与を中断するか投与速度を減速し、適切な処置を開始することを検討すること*［警告及び使用上の注意（5.1、5.2）参照］*。

- 一時的に投与を中断するか投与速度を減速しても症状が持続する場合、30～60 分間投与を中断し、患者の観察を行い、症状が改善した場合は投与速度を下げて再開することを検討する。症状が持続する場合は投与を中止し、適切な前投薬を行いながら 7～14 日以内に投与を再開することを検討する。
- 投与の中断又は減速後に症状が落ち着いた場合は、投与速度を IAR が発現した速度まで上げ、さらに、目標投与速度まで（30 分ごとに）段階的に上げることを検討する。患者を注意深く観察すること。

2.4　溶解及び希釈方法

調製は無菌操作で行うこと。以下の方法で POMBILITI を溶解及び希釈する。

凍結乾燥粉末の溶解

- 算出した投与量［患者の実際の体重（kg）に基づく］に基づいて、溶解すべき POMBILITI のバイアル数を決定する*［用法・用量（2.2）参照］*。

- バイアルを冷蔵庫から取り出し、約 30 分間放置してバイアルを室温に戻す。

- 泡が立たないように、バイアル内壁に沿って注射用水 7.2 mL をゆっくりと注入し、各バイアルを溶解する。凍結乾燥粉末に注射用水を強く当てないようにし、泡立たないようにする。

- 各バイアルを転がしたり傾けたりして、凍結乾燥粉末を完全に溶解させる。溶解には通常 2 分を要する。各バイアルから 15 mg/mL の濃度が得られる。バイアルをひっくり返したり、激しく回転させたり、振とうしないこと。

- 溶解液に粒子状物質や変色がないか目視で確認する。溶解後の液は、無色～微黄色の澄明又は乳濁した液で、ほとんど粒子を認めない。異物や変色が認められた場合は廃棄すること。

溶解液の希釈

- 0.9%塩化ナトリウム注射液のバッグ内の空隙を除去する。注入する溶解液分の 0.9%塩化ナトリウム注射液をバッグから抜き取る（患者の体重に基づく推奨総注入量については表 1 を参照）。

- 投与量が得られるまで、各バイアルから溶解液 7 mL をゆっくり抜き取る。最後のバイアルに残った溶解液は廃棄する。

- 溶解液を点滴バッグに直接ゆっくりと加える。

- 泡立ちを防ぐため、点滴バッグを静かに転倒混和し、激しく振とうしたり、撹拌したりしないこと。希釈後の溶液の最終濃度はシパグルコシダーゼ アルファ 0.5～4 mg/mL である。輸液バッグの輸送に気送管を使用しないこと。

- 希釈液を室温で速やかに投与すること*［用法・用量（2.6）参照］*。

2.5 溶解液及び希釈液の保存

溶解後の溶液の保存

溶解後のバイアルをすぐに使用しない場合は、2°C～8°C（36°F～46°F）で最長 24 時間冷蔵保存すること。凍結しないこと。

希釈液の保管

希釈した溶液を直ちに投与しない場合は、2°C～8°C（36°F～46°F）で最長 16 時間冷蔵保存する。室温での保管は推奨されない。凍結しないこと。

希釈液を冷蔵庫から取り出した後は以下のとおりとする。

- 6 時間以内に完全に投与すること。
- 冷蔵庫に戻してはならない。

冷蔵時間が 16 時間を超える場合又は冷蔵庫から取り出した後 6 時間以内に希釈液を投与完了できない場合は、希釈液を廃棄すること。

2.6　投与に関する指示

投与前に、点滴バッグに気泡がないか確認すること。気泡が認められる場合は、気泡を消散させてから投与すること。希釈した溶液を冷蔵した場合、投与前に 30 分間放置して室温に戻すこと。

タンパク質を吸着しにくい 0.2 μm のインラインフィルター付き輸液セットを用いて POMBILITI を投与すること。フィルターが詰まった場合は、フィルターを交換すること。

Opfolda の経口投与から約 1 時間後に POMBILITI の投与を開始する。POMBILITI の投与が遅れた場合、投与開始時間は Opfolda の経口投与から 3 時間を超えないこと*［用法・用量（2.2）参照］*。

初回推奨投与速度は 1 mg/kg/時である（表 1 参照）。過敏症又は注入関連反応（IAR）の徴候がなければ、30 分ごとに 2 mg/kg/時ずつ、最大速度 7 mg/kg/時に達するまで投与速度を徐々に上昇させる。その後、投与が完了するまで投与速度を 7 mg/kg/時に維持する。総投与時間は約 4 時間である。

各段階の投与速度については表 1 を参照のこと。患者の体重別の推奨投与量に基づいて mL/時で表した。

POMBILITI を他の薬剤と同じ点滴ラインで投与しないこと。

表 1.　　患者の体重別の推奨される POMBILITI の投与量及び投与速度

患者の体重範囲	**総投与量**	**段階 1** **1 mg/kg/時**	**段階 2** **3 mg/kg/時**	**段階 3** **5 mg/kg/時**	**段階 4** **7 mg/kg/時**
		投与速度（mL/時）			
40～50 kg	250 mL	13	38	63	88
50.1～60 kg	300 mL	15	45	75	105
60.1～100 kg	500 mL	25	75	125	175
100.1～120 kg	600 mL	30	90	150	210
120.1～140 kg	700 mL	35	105	175	245

3　剤型及び含量

注射剤：白色～微黄色のケーキ状の外観のシパグルコシダーゼ アルファ 105 mg（凍結乾燥粉末）を含有する溶解用単回投与バイアル

4　禁忌

POMBILITI と Opfolda の併用投与は妊娠中は禁忌である*［警告及び使用上の注意（5.4）及び特別な集団への投与（8.1）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　アナフィラキシーを含む過敏症反応

POMBILITI を投与した患者において、アナフィラキシーを含む生命を脅かす過敏症反応が報告されている。臨床試験では、POMBILITI 群の 41 例（27%）に過敏症反応が認められた。このうち 4 例（3%）は重度の過敏症反応、4 例（3%）はアナフィラキシー（Sampson 基準の 1 つ以上を満たす）であった。アナフィラキシーが発現した患者 4 例中 3 例（2%）は試験を中止した*［臨床試験（14）参照］*。アナフィラキシーが発現した 4 例中 2 例で、抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体価が高値であった*［臨床薬理（12.6）参照］*。アナフィラキシーの徴候及び症状には、呼吸困難、発疹、低血圧、気管支痙攣、浮腫、咽頭浮腫、及び舌腫脹があった。重度の過敏症反応の症状は、蕁麻疹、そう痒症及び潮紅であった。

POMBILITI の投与前に、抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコステロイドによる前投薬を検討すること。POMBILITI 投与中は、心肺蘇生装置を含む適切な医療支援措置をすぐに利用できるようにしておく必要がある。

- *重度の*過敏症反応（例：アナフィラキシー）が発現した場合は、直ちに POMBILITI の投与を中止し、適切な治療を開始すること。重度の過敏症反応（アナフィラキシーを含む）発現後に POMBILITI の投与を再開する場合、リスクとベネフィットを考慮すること。投与速度を減速して患者への投与を再開してもよい。重度の過敏症反応を発現した患者では、POMBILITI に対する脱感作療法を検討する。POMBILITI の再投与を決定した場合、患者が投与に耐えられることを確認する。患者が投与に忍容性を示す場合、承認された推奨用量に達するまで用量（用量及び／又は速度）を増量してもよい。

- *軽度又は中等度の*過敏症反応が発現した場合は、投与速度を減速するか、又は投与を中断する*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.2　注入関連反応

臨床試験において、IAR は POMBILITI 投与中及び／又は投与数時間以内に発現すること、点滴速度が速いほど発現する可能性が高いことが報告されている。臨床試験では、POMBILITI の投与を受けた 48 例（32%）に IAR が発現した。これらの試験では、POMBILITI の投与を受けた患者 4 例（3%）が咽頭浮腫、アナフィラキシー反応、蕁麻疹、そう痒症、悪寒、呼吸困難及び潮紅の症状を含む 11 件の重度の IAR を報告した。IAR の大半は軽度から中等度であった。投与中止に至った IAR は、蕁麻疹、アナフィラキシー反応、悪寒及び低血圧であった。

注入関連反応（IAR）のリスクを低減するため、POMBILITI 投与前に抗ヒスタミン剤、解熱剤及び／又はコルチコステロイドを投与してもよい。しかし、IAR は、前投薬を受けた患者でも発現する可能性がある。

- *重度の* IAR が発現した場合、直ちに POMBILITI の投与を中止し、適切な治療を開始すること。また、重度の IAR 発現後に POMBILITI を再投与した場合のベネフィットとリスクを評価すること。投与速度を減速して患者への投与を再開することができる。患者が投与に忍容性を示した後は、推奨投与速度に達するまで投与速度を上げることができる。

- 前投薬に関係なく、*軽度又は中等度の* IAR が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止により症状が改善する可能性がある*［用法・用量（2.3）参照］*。

急性基礎疾患を有する患者では、POMBILITI 投与時に IAR のリスクが上昇する可能性がある。ポンペ病が進行した患者では、心機能及び呼吸機能が低下している可能性があり、IAR による重度合併症のリスクが高まる可能性がある。

5.3　影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク

水分過負荷の影響を受けやすい患者、急性呼吸器疾患又は心機能・呼吸機能が低下しており水分制限の適応となる患者では、POMBILITI 投与中に心機能又は呼吸機能の重篤化のリスクがある。このような患者では、POMBILITI 投与中にバイタルサインのモニタリングをより頻回に実施する必要がある。より長時間の観察が必要となることもある。

5.4　胚・胎児毒性

動物での生殖発生毒性試験の所見に基づき、妊婦に対して POMBILITI を Opfolda と併用投与すると、胚・胎児に害を及ぼす可能性があるため、妊娠中は禁忌である。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、シパグルコシダーゼ アルファと経口ミグルスタットを併用投与した妊娠ウサギの出生児では、ヒト最大推奨用量（MRHD）での血漿中曝露量（AUC）に基づくとそれぞれ 16 倍及び 3 倍の曝露量で大血管奇形及び心臓奇形が増加した。

POMBILITI と Opfolda の併用投与を開始する前に、妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること。妊娠可能な女性には、POMBILITI と Opfolda の併用投与中及び最終投与後少なくとも 60 日間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

5.5　Opfolda に伴うリスク

POMBILITI は Opfolda と併用投与しなければならない。Opfolda に関するリスクについては、Opfolda の添付文書に記載されている警告及び使用上の注意等を参照のこと。

6　副作用

以下の重大な副作用は、添付文書の別の箇所に記載されている。

- アナフィラキシーを含む過敏症反応*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 注入関連反応*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

6.1　臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また実際の診療で認められる発現率を反映していない可能性がある。

副作用（試験 1 を含む臨床試験の併合解析）

臨床試験 3 試験の安全性併合解析では、POMBILITI を Opfolda と併用投与した遅発型ポンペ病（LOPD）の成人患者 151 例を解析対象とした。内訳は以下のとおり：

- 成人を対象とする無作為化二重盲検実薬対照試験（試験 1）の 85 例*［臨床試験（14）参照］*。
- 患者が米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤*［臨床試験（14）参照］*から POMBILITI と Opfolda の併用投与に切り替えた非盲検継続投与試験の 37 例。
- 非盲検試験の 29 例。

これらの試験における総曝露期間の中央値は 21 ヵ月であり、120 例が POMBILITI と Opfolda の併用投与を 12 ヵ月以上受けた。これらの試験では、78%（117 例）の患者が過去に ERT を受けており（ERT 既治療）、過去の ERT 治療歴は平均 7.7 年であった。

これらの試験で、POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者の 2 例以上に報告された重篤な副作用は、アナフィラキシー及び蕁麻疹であった。これらの試験では、POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者のうち、重篤な副作用のために投与を中止した 4 例を含む、計 5 例が副作用のために POMBILITI 投与を中止した。

これらの試験の安全性併行解析対象集団のうち、POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者でみられた主な副作用（5%以上）は、頭痛、下痢、疲労、悪心、腹痛及び発熱であった。

これらの試験では、POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者 48 例（32%）において IAR が報告された。2 例以上の患者で報告された IAR は、頭痛、筋肉痛、下痢、悪心、疲労、筋痙縮、発熱、浮動性めまい、咳嗽、悪寒、発疹、嘔吐、呼吸困難、疼痛、腹部膨満、頻脈、蕁麻疹、鼓腸、そう痒症、腹痛、胸部不快感、潮紅、多汗症、味覚不全、低血圧及び高血圧であった*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

試験 1 における副作用

試験 1（無作為化、二重盲検、実薬対照試験）は、成人 LOPD 患者 123 例を対象とした試験であり、対象患者は POMBILITI と Opfolda の併用群又は米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤とプラセボの併用群に 2:1 の割合で無作為化された*［臨床試験（14）参照］*。

両投与群の曝露期間は同程度であった（全体の平均曝露期間は 12 ヵ月）。多くの患者（77%）は ERT 既治療であり、両投与群の大半の患者は ERT による治療歴が 5 年を超えていた（POMBILITI と Opfolda 併用群 69%、米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤とプラセボ併用群 63%）。

試験 1 で POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者における主な副作用（5%以上）は、頭痛及び下痢であった。

試験 1 で POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者認められた主な副作用を表 2 に要約する。試験 1 は、POMBILITI と Opfolda の併用投与群と、米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤とプラセボの併用投与群の副作用の発現率に統計的有意差があることを立証するためにデザインされたものではなかった。

表 2.　成人 LOPD 患者に 2%以上の発現率で認められた副作用（試験 1）

副作用	**POMBILITI と Opfolda の併用群（85 例）N（%）**	**米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤とプラセボの併用群（38 例）N（%）**
頭痛*	7 (8.2)	3 (7.9)
下痢	5 (5.9)	2 (5.3)
浮動性めまい	4 (4.7)	2 (5.3)
呼吸困難	3 (3.5)	0
腹部膨満	3 (3.5)	2 (5.3)
発熱	3 (3.5)	1 (2.6)
発疹†	3 (3.5)	0
腹痛‡	2 (2.4)	4 (10.5)
悪心	2 (2.4)	5 (13.2)
悪寒	2 (2.4)	0

副作用	POMBILITI と Opfolda の併用群 （85 例） N（%）	米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤とプラセボの併用群 （38 例） N（%）
味覚不全	2 (2.4)	0
潮紅	2 (2.4)	0
筋痙縮	2 (2.4)	0
そう痒症	2 (2.4)	2 (5.3)
頻脈§	2 (2.4)	0
蕁麻疹¶	2 (2.4)	0

LOPD：遅発型ポンペ病
*頭痛には片頭痛及び前兆を伴う片頭痛が含まれた。
†発疹には紅斑性皮疹及び斑状皮疹が含まれた。
‡腹痛には上腹部痛及び下腹部痛が含まれた。
§頻脈には洞性頻脈が含まれた。
¶蕁麻疹には機械性蕁麻疹及び蕁麻疹様皮疹が含まれた。

上記以外に、3 試験を通じて POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者の 2%以上に報告された副作用は、筋肉痛、関節痛、血圧上昇、疼痛、振戦、消化不良、無力症、便秘、注入部位腫脹、側腹部痛、倦怠感、錯感覚、傾眠及び血小板数減少であった。

免疫原性：試験 1 における抗薬物抗体関連の副作用

アナフィラキシー又は重篤な注入関連反応（IAR）は POMBILITI 投与を受けた患者 1 例（1.5%）（以前に米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ又は米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤の投与歴のある患者）において発現し、52 週間の投与期間中の抗薬物抗体価の最大値は 6,553,600 であった*［臨床薬理（12.6）参照］*。

8　特別な集団への投与

8.1　妊娠

リスクの概要

動物での生殖発生毒性試験の所見に基づき、妊婦に対して POMBILITI を Opfolda と併用投与すると、胚・胎児に害を及ぼす可能性があるため、妊娠中は禁忌である。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用投与した妊娠ウサギの出生児では、POMBILITI 及び Opfolda の MRHD での血漿中曝露量（AUC）に基づくと、それぞれ 16 倍及び 3 倍の用量で大血管奇形及び心臓奇形が増加した。併用投与の無毒性量（NOAEL）は特定されなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、母動物にシパグルコシダーゼ アルファ（400 mg/kg）とミグルスタットを併用投与又はシパグルコシダーゼ アルファ（400 mg/kg）を単独投与したとき、出生児の死亡率が上昇した。シパグル

コシダーゼ アルファ単独投与時の NOAEL は 150 mg/kg（POMBILITI MRHD の 5 倍）である。併用投与の NOAEL は特定されなかった。POMBILITI 及び Opfolda の MRHD での血漿中曝露量（AUC）に基づくと、最小毒性量（LOAEL）での曝露量は、それぞれ 20 倍及び 4 倍であった*（データ参照）*。

重大な先天異常、流産、又はその他の母体若しくは胎児の有害な転帰に関する薬物関連リスクを評価するために利用可能な、POMBILITI を Opfold と併用投与した妊娠中の女性の臨床データはない。

データ

動物データ
ラット及びウサギにおけるシパグルコシダーゼ アルファの生殖発生毒性試験では、過敏症反応の予防又は最小化のためにジフェンヒドラミン（DPH）を前投与した。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期［妊娠日数（GD）7～19］の妊娠雌にシパグルコシダーゼ アルファ（30、70 又は 175 mg/kg）を隔日静脈内投与した。その他の群の動物には、器官形成期に同じ投与頻度で経口ミグルスタット 25 mg/kg を単独又は静脈内シパグルコシダーゼ アルファ 175 mg/kg と併用投与した。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用投与した妊娠ウサギの出生児では、POMBILITI 及び Opfolda の MRHD での血漿中曝露量（AUC）に基づくと、それぞれ 16 倍及び 3 倍の曝露量で大血管奇形及び心臓奇形が増加した。併用投与の NOAEL は特定されなかった。シパグルコシダーゼ アルファ（175 mg/kg）単独投与を受けた胎児 1 例とミグルスタット（25 mg/kg）単独投与を受けた胎児 1 例では、それぞれ同様に大血管及び心臓奇形が認められた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期（GD 6～18）の妊娠ラットにシパグルコシダーゼ アルファ（75、150 又は 400 mg/kg）を隔日静脈内投与した。その他の群の動物には、器官形成期に同じ投与頻度で経口ミグルスタット 60 mg/kg を単独又は静脈内シパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg と併用投与した。いずれの群でも、妊娠ラット又はその出生児に有害作用のエビデンスは認められなかった。血漿中曝露量（AUC）に基づくと、シパグルコシダーゼ アルファの NOAEL（400 mg/kg）での曝露量は、POMBILITI の MRHD に対して 20 倍であった。血漿中曝露量（AUC）に基づくミグルスタットの NOAEL（60 mg/kg）での曝露量は、Opfolda の MRHD に対して 4 倍であった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠雌の GD 6～18 及び授乳日数（LD）1～19 にシパグルコシダーゼ アルファ（75、150 又は 400 mg/kg）を隔日静脈内投与した。その他の群の動物には、妊娠及び授乳期に同じ投与頻度で経口ミグルスタット 60 mg/kg を単独又は静脈内シパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg と併用投与した。母動物及び児動物の死亡率は併用群で上昇し、児動物の死亡率はシパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg 単独群でも上昇した。シパグルコシダーゼ アルファ単独投与時の NOAEL は 150 mg/kg（POMBILITI MRHD の 5 倍）である。併用投与では NOAEL は特定されず、MRHD での血漿中曝露量（AUC）に基づく POMBILITI 及び Opfolda の LOAEL での曝露量はそれぞれ 20 倍及び 4 倍であった。

8.2　授乳

リスクの概要

シパグルコシダーゼ アルファを単剤又はミグルスタットと併用したときのヒト乳汁中への移行、哺乳児への影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。シパグルコシダーゼ アルファは動物の乳汁中に移行する*（データ参照）*。動物の乳汁中に薬物が移行する場合、その薬物はヒトの乳汁中に移行する可能性が高い。動物試験の所見に基づくと、POMBILITI と Opfolda の併用投与は、哺乳児に重篤な副作用を引き起こす可能性がある。女性には、POMBILITI と Opfolda の併用投与中は授乳は推奨されない旨を説明すること。

データ

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット（それぞれ 400 mg/kg 及び 60 mg/kg）を併用投与した出生前及び出生後の発生に関する試験から得られたラットの乳汁を評価した結果、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットがラットの乳汁中に排泄されることが示された。この試験では、ラット血漿中シパグルコシダーゼ アルファ曝露量に対するラット乳汁中シパグルコシダーゼ アルファ曝露量の比は 4%未満であり、ラット血漿中ミグルスタット曝露量に対するラット乳汁中ミグルスタット曝露量の比は 1.7 であった。
動物の乳汁中の薬物濃度は必ずしもヒトの乳汁中の薬物濃度を予測するものではない。

8.3　生殖能を有する者

妊婦に対して POMBILITI を Opfolda と併用投与した場合、胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある*［特別な集団への投与（8.1）参照］*。

妊娠検査

POMBILITI と Opfolda の併用投与を開始する前に、妊娠可能な女性の妊娠の有無を確認すること。

避妊法

女性
妊娠可能な女性には、POMBILITI と Opfolda の併用投与中及び最終投与後少なくとも 60 日間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

不妊

女性
シパグルコシダーゼ アルファ（400 mg/kg）の静脈内投与とミグルスタット（60 mg/kg）の経口投与を交配 14 日前から GD 7 まで隔日で併用した雌ラットで着床前胚損失が認められたことから、POMBILITI を Opfolda と併用するとヒトの女性において受胎能が低下する可能性がある。併用投与の NOAEL は特定されなかった。POMBILITI 及び Opfolda の MRHD に対する LOAEL での曝露量比は、それぞれ 27 倍及び 4 倍である。交配前に併用投与を中止した場合、雌ラットにおけるこの着床前胚損失が持続するかどうかは不明である*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

男性
交配前 28 日間にわたり隔日併用投与した雄ラットにおいて着床前胚損失の可逆的な増加が認められたことから、POMBILITI を Opfolda と併用するとヒトの男性において生殖能が低下する可能性がある。併用投与の NOAEL は特定されなかった。POMBILITI 及び Opfolda の MRHD に対する LOAEL での曝露量比は、それぞれ 27 倍及び 4 倍である*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

Opfolda 使用時の男性の受胎能に関するその他の情報については、Opfolda の添付文書を参照のこと。

8.4　小児等への投与

遅発型ポンペ病の小児患者において、POMBILITI を Opfolda と併用した場合の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

LOPD を対象とした臨床試験で POMBILITI を Opfolda と併用投与した患者のうち、17 例（11%）が 65～74 歳であり、75 歳以上の患者はいなかった*［臨床試験（14）参照］*。

POMBILITI を Opfolda と併用投与した臨床試験には、若年成人患者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な例数の 65 歳以上の患者は含まれていなかった。

11　性状

シパグルコシダーゼ アルファは、潅流培養法によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株から得られるライソゾーム内のグリコーゲンに特異的な加水分解酵素である遺伝子組換えヒト α-グルコシダーゼ（rhGAA）であり、CHO 由来 N-結合型糖鎖を有する。本薬は、酵素 1 mol 当たりビス-マンノース-6-リン酸（Bis-M6P）1.3 mol を含有する糖タンパク質であり、分子量は約 110 kDa である。

POMBILITI（シパグルコシダーゼ アルファ）静注用は白色～微黄色のケーキ状の外観の無菌の凍結乾燥粉末であり、溶解及び希釈後、静脈内投与する。単回投与用の各バイアルには、シパグルコシダーゼ アルファ 105 mg 及び添加剤としてクエン酸水和物（4.57 mg）、D-マンニトール（140 mg）、ポリソルベート 80（3.5 mg）及びクエン酸ナトリウム水和物（39 mg）を含む。注射用水（USP）で溶解後の濃度は 15 mg/mL となり、pH は 5.7～6.3 である。

12　臨床薬理

12.1 作用機序

ポンペ病（II 型糖原貯蔵障害、酸性マルターゼ欠損症、及び糖原病 II 型とも呼ばれる）は、ライソゾーム内でグリコーゲンをグルコースに分解する酵素である酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）の欠損により生じる先天代謝異常症である。GAA 欠損により、様々な組織のライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積する。

シパグルコシダーゼ アルファは外因性 GAA として機能する。シパグルコシダーゼ アルファに含まれる bis-M6P は、高い親和性で細胞表面の M6P 受容体へ結合する。シパグルコシダーゼ アルファは、M6P 受容体結合後に細胞内に取り込まれてライソゾームに送達され、N-結合型糖鎖切断及びタンパク質分解によるプロセシングを受ける。これらはいずれも活性を示す成熟型 GAA の生成に必要である。シパグルコシダーゼ アルファは成熟型 GAA となった後、グリコーゲン分解酵素活性を発揮する。

ミグルスタットは、静脈内投与後の血中シパグルコシダーゼアルファに結合して安定化させ、酵素不活化を抑制する。

12.2 薬力学

LOPD 患者では、過剰なグリコーゲンはヘキソース四糖（Hex4）に分解され、その後尿中に排泄される。尿中 Hex4 アッセイでは、その主要成分であるグルコース四糖（Glc4）を測定した。本併用により、成人 LOPD 患者での尿中 Glc4 濃度が低下した（尿中クレアチニンで補正し、mmol Glc4/mol クレアチニンとして報告した）。

試験 1 *［臨床成績（14）参照］* の ERT 既治療患者では、ベースライン時の平均尿中 Glc4 濃度は、POMBILITI と Opfolda の併用及び米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ／プラセボ併用でそれぞれ 4.6 mmol/mol 及び 7.2 mmol/mol であった。ベースラインから 52 週目までの尿中 Glc4 濃度の平均変化率（SD）は、本併用で-29%（32）、米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ／プラセボ併用で 20%（32）であった。

12.3 薬物動態

成人 LOPD 患者に POMBILITI 20 mg/kg と Opfolda 260mg を単回投与したときのシパグルコシダーゼ アルファの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）を表 3 に要約する。

表 3.　ERT 既治療の成人 LOPD 患者でのシパグルコシダーゼ アルファの薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）

PK パラメータ	POMBILITI 20 mg/kg と Opfolda 260 mg 併用	POMBILITI 20 mg/kg†
C_{max} (µg/mL)	345 (18.5)	325 (13.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg·h/mL)	1812 (20.8)	1410 (15.9)

CV：変動係数、ERT：酵素補充療法、LOPD：遅発型ポンペ病、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度-時間曲線
†POMBILITI は Opfolda と併用投与する。Opfolda なしでの使用は承認されていない*［効能・効果（1）参照］*。

分布
シパグルコシダーゼ アルファの分布容積は 2.0～4.7 L であった。

排泄
ERT 既治療患者に POMBILITI を Opfolda と併用したとき、シパグルコシダーゼ アルファの平均全身クリアランス（CL）は 0.8 L/h、平均消失半減期は 2.1 時間であった。

代謝
シパグルコシダーゼ アルファの代謝経路は明らかになっていない。シパグルコシダーゼ アルファは、異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸に代謝されると予想される。

特別な集団
年齢（18 歳～74 歳）及び性別は、シパグルコシダーゼ アルファの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

12.6 免疫原性

抗薬物抗体の発現率は、分析法の感度及び特異度に大きく依存する。分析法の相違から、以下に示す試験での抗薬物抗体（ADA）の発現率と、他の試験（POMBILITI 又は他のシパグルコシダーゼ アルファ製剤を含む）での抗薬物抗体の発現率について意味のある比較を行うことはできない。

表 4 に、試験 1 で 52 週間の投与期間中に本併と Opfolda の併用投与を受けた LOPD 患者（米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ又は米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤の投与歴を有する）のシパグルコシダーゼ アルファに対する ADA 及び中和抗体の発現率を示す*［臨床試験（14）参照］*。

シパグルコシダーゼ アルファに対する抗体（抗シパグルコシダーゼ アルファ抗体）はアルグルコシダーゼ アルファと交差反応性を示した。

投与後に IAR が発現した患者については、IAR 発現後に抗シパグルコシダーゼ アルファ IgE 抗体の検査を行った。ERT 既治療患者では、POMBILITI 投与を受けた患者の 25%に IAR が認められ、1 例で抗シパグルコシダーゼ アルファ IgE 抗体が陽性であった*［副作用（6.1）参照］*。全体として、抗シパグルコシダーゼ アルファ IgE 抗体の産生を伴う IAR 発現に明らかな傾向はなかった。

52 週間の投与期間中、ADA は本併用投与の薬物動態及び薬力学に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ADA 陰性の患者は少数であるため、ADA が POMBILITI と Opfolda 併用投与の有効性に及ぼす影響は不明である。

表 4.　ERT 既治療 LOPD 患者に POMBILITI を投与したときの抗シパグルコシダーゼ アルファに対する IgG 抗体の発現率（試験 1）*

抗薬物抗体	ERT 既治療患者¶ （65 例）
ベースライン時の ADA	55 例（85%）
Week 52 での ADA	58 例（89%）
酵素活性の阻害†	26 例（40%）
酵素活性の阻害‡	24 例（37%）
CI-MPR 結合の阻害§	53 例（82%）

ERT：酵素補充療法、LOPD：遅発型ポンペ病
* 本表では、ADA（抗薬物抗体）は抗シパグルコシダーゼ アルファに対する IgG 抗体であり、中和 IgG 抗体はシパグルコシダーゼ アルファに対するものである。
† 4-メチルウンベリフェロン-α-D-グルコピラノシド（4-MU-α-Glc）加水分解により測定した酵素活性
‡ グリコーゲン加水分解により測定した酵素活性
§ カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）結合の阻害
¶ ERT 既治療患者は、POMBILITI 投与を受ける前に、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ又は米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤の投与を受けた。

13　非臨床毒性

13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害

<u>発がん性</u>
動物を用いたシパグルコシダーゼ アルファのがん原性を評価する試験は実施していない。動物におけるミグルスタットのがん原性評価に関する情報については、Opfolda の添付文書を参照のこと。

変異原性
シパグルコシダーゼ アルファの変異原性又は遺伝毒性を評価する試験は実施していない。ミグルスタットの突然変異誘発性に関する情報については、Opfolda の添付文書を参照のこと。

受胎能障害
ラットにおける受胎能試験では、雌雄ラットにシパグルコシダーゼ アルファ（75、150 又は 400 mg/kg）を隔日で静脈内投与した。雄への投与は未投与の雌との交配 28 日前に開始した。雌への投与は未投与の雄との交配 14 日前に開始し、GD 7 まで継続した。その他の群の動物には、経口ミグルスタット 60 mg/kg 単独又は静脈内シパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg を同じ交配前期間（雄）、又は交配前期間と妊娠期間（雌）に同じ頻度で併用投与した。

いずれの試験群でも雌雄ラットの受胎能に対する影響は認められなかった。雄ラットへの併用投与により、可逆的な着床前胚損失の増加が認められた。雌ラットにミグルスタットを併用投与又は単独投与したとき、着床前胚損失が認められた。交配前に投与を中止した場合、これが可逆的であるかどうかは不明である。雄ラット及び雌ラットのいずれにおいても、併用投与の NOAEL は特定されなかった。これらの用量の LOAELでの曝露量は、血漿中曝露量（AUC）に基づく POMBILITI 及び Opfolda の MRHD のそれぞれ 27 倍及び 4 倍である。

13.2 動物における毒性及び／又は薬効薬理

ミグルスタットのその他の動物での毒性所見については、Opfolda の添付文書を参照のこと。

14 臨床成績

試験 1 は、LOPD と診断された 18 歳以上の患者を対象とした無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同、多施設共同臨床試験（NCT#03729362）であった。POMBILITI（20 mg/kg を静脈内投与）及び Opfolda（50 kg 以上は 260 mg を経口投与、40 kg 以上 50 kg 未満は 195 mg を経口投与）併用群又は米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤及びプラセボ併用群に患者を 2:1 の割合で無作為化し、52 週間隔週投与した。有効性解析対象集団には合計 123 例が含まれ、このうち 95 例（77%）は米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ又は米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤による治療歴があり（ERT 既治療）、28 例（23%）は ERT 未治療であった。ERT 治療歴のある患者の 2/3 超（64 例、67%）が、試験 1 への組入れ前に 5 年以上の ERT 治療を受けていた（平均 7.4 年）。

人口統計学的特性、ベースライン時の座位努力性肺活量（FVC）（予測値に対する%）及び 6 分間歩行距離（6MWD）は、2 つの投与群間で概して同程度であった［ベースライン時の座位 FVC（予測値に対する%）については表 5 を参照］。無作為化された 123 例のうち、56 例は男性であり、ベースライン時の平均年齢は 47 歳（範囲：19～74 歳）、診断時の平均年齢は 39 歳（範囲：1～66 歳）であった。人種は、白人 104 例（85%）、日本人 6 例（5%）、その他の人種 6 例（5%）、アジア人 4 例（3%）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系 1 例（1%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 1 例（1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例（1%）であった。

重要な有効性評価項目として、座位 FVC（予測値に対する%）及び 6MWD を評価した（表 5 及び表 6）。

投与 52 週時での座位 FVC（予測値に対する%）

POMBILITI を Opfolda と併用投与した患者では、座位 FVC の投与 52 週時のベースラインからの平均変化量が−1.1%であり、米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤をプラセボと併用投与した患者では−3.3%であった。投与群間差の推定値は 2.3%（95% CI：0.02、4.62）であった。

POMBILITI を Opfolda と併用投与した ERT 既治療患者では、座位 FVC においてベースラインから比較し、投与 52 週時で数値的に好ましい変化が認められた（表 5 及び図 2）。

表 5.　試験 1 における成人 LOPD 患者での投与 52 週時の座位 FVC の ERT 治療歴の有無別での要約

有効性評価項目	ERT 既治療		ERT 未治療*	
座位 FVC（予測値に対する%）	POMBILITI と Opfolda の併用群	米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤†とプラセボの併用群	POMBILITI と Opfolda の併用群	米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤†とプラセボの併用群
ベースライン				
n	65 例	30 例	20 例	8 例
平均値（SD）	67.9 (19.1)	67.5 (21.0)	80.2 (18.7)	79.6 (21.0)
中央値	68.0	69.0	82.3	88.5
投与 52 週時のベースラインからの変化量				
n	55 例	26 例	19 例	7 例
平均値（SD）	0.1 (5.9)	-3.5 (4.7)	-4.7 (6.2)	-2.4 (6.3)
中央値	0.5	-2.5	-4.5	-3.0
投与 52 週時の変化量 平均値（SE）の差（95%CI）	3.5 (1.3) (1.0, 6.0)‡		-1.9 (2.7) (-7.3, 3.6)	

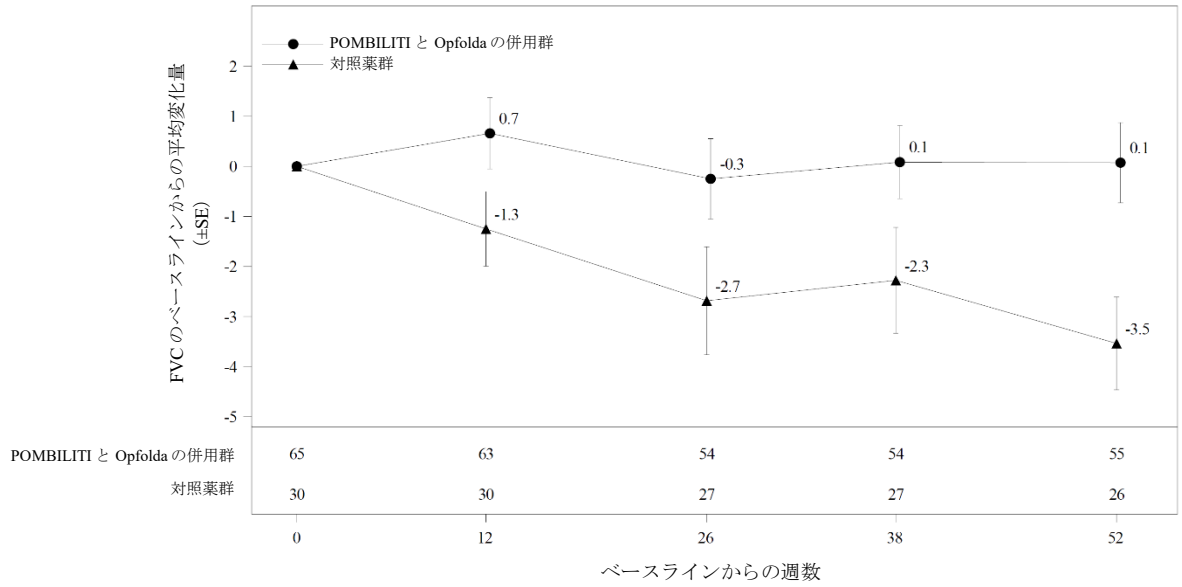
FVC：努力性肺活量、LOPD：遅発型ポンペ病、ERT：酵素補充療法、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

* POMBILITI と Opfolda の併用投与は、ERT 未治療の LOPD 患者に対しては承認されていない*［効能・効果（1）参照］*。ERT 未治療患者の部分集団は患者数が少なすぎるため、データの最終的な解釈が困難であった。ERT 未治療患者については、2 標本 t 検定を用いて投与群間差を推定した。

† 本臨床試験では、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤は使用しなかった。現在の ERT で改善がみられない体重 40 kg 以上の成人 LOPD 患者の治療として、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤を投与した場合と POMBILITI を Opfolda と併用した場合の有効性の比較に関して、本臨床試験から結論を導くことはできない。

‡ ERT 既治療患者については、治療、性別、ベースライン FVC、年齢、体重及び身長をモデルに含めた共分散分析により、平均値の投与群間差を推定した（名目上 p=0.006）。投与 52 週時の欠測値は最終観測値で補完した。

図 2.　試験 1 の ERT 既治療の成人 LOPD 患者におけるベースラインから投与 52 週時までの座位 FVC（予測値に対する%）の平均変化量（±SE）*



SE：標準誤差、FVC：努力性肺活量、ERT：酵素補充療法、LOPD：遅発型ポンペ病
* 本臨床試験では、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤は使用しなかった。現在の ERT で改善がみられない体重 40 kg 以上の成人 LOPD 患者の治療として、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤を投与した場合と POMBILITI を Opfolda と併用した場合の有効性の比較に関して、本臨床試験から結論を導くことはできない。

<u>投与 52 週時の 6 分間歩行距離（6MWD）</u>

POMBILITI と Opfolda を併用投与した患者では、ベースラインからの歩行距離は平均 21 m 延長し、米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤をプラセボと併用投与した患者では、ベースラインからの歩行距離は 8 m 延長した。投与群間差の推定値は 14 m（95% CI：−1、28）であった。

POMBILITI を Opfolda と併用投与した ERT 既治療患者では、6MWD のベースラインから比較し、投与 52 週時で数値的に好ましい変化が認められた（表 6 及び図 3）。

表 6.　試験 1 における成人 LOPD 患者での投与 52 週時の 6MWD の ERT 治療歴の有無別での要約

有効性評価項目	ERT 既治療		ERT 未治療*	
6MWD	**POMBILITI と Opfolda の併用群**	**米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤†とプラセボの併用群**	**POMBILITI と Opfolda の併用群**	**米国未承認のアルグルコシダーゼ アルファ製剤†とプラセボの併用群**
ベースライン n 平均値（SD） 中央値	 65 例 347 (110) 353	 30 例 335 (114) 344	 20 例 394 (112) 375	 7 例 421 (136) 386
投与 52 週時のベースラインからの変化量 n 平均値（SD） 中央値	 61 例 16 (39) 10	 29 例 1 (40) -9	 20 例 33 (49) 24	 7 例 38 (29) 34
投与 52 週時の変化量 平均値（SE）の差 （95%CI）	17 (8) (0.2, 33)‡		-5 (20) (-45, 36)	

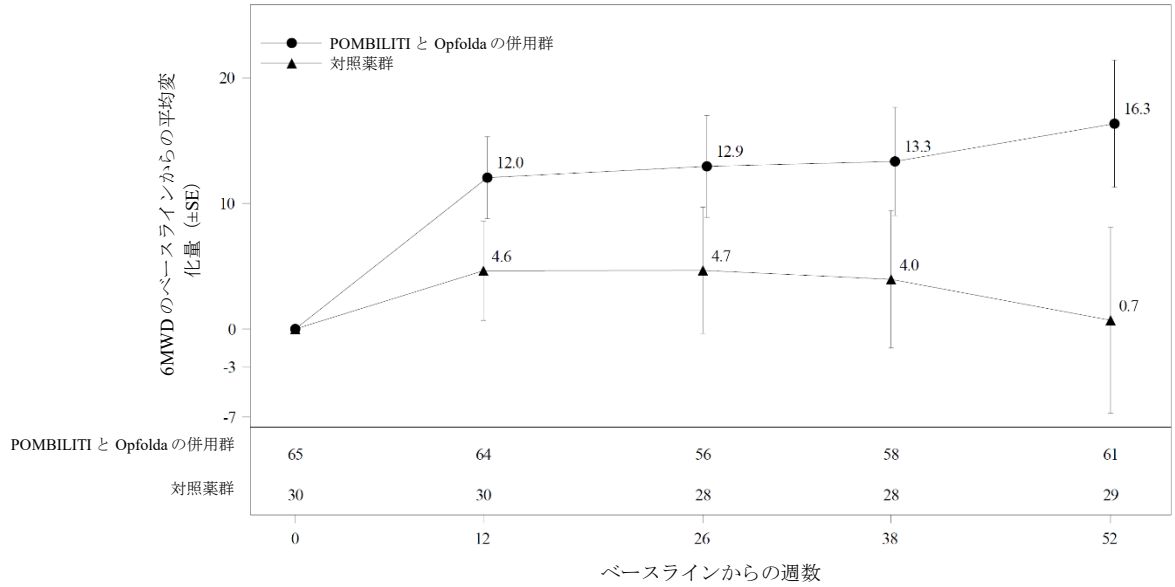
6 MWD：6 分間歩行距離、LOPD：遅発型ポンペ病、ERT：酵素補充療法、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

* POMBILITI と Opfolda の併用投与は、ERT 未治療の LOPD 患者に対しては承認されていない*［効能・効果（1）参照］*。ERT 未治療患者の部分集団は患者数が少なすぎるため、データの最終的な解釈が困難であった。ERT 未治療患者については、2 標本 t 検定を用いて投与群間差を推定した。対照群の ERT 未治療被験者 1 例は、投与 52 週時の 6 MWD のベースラインからの変化量である 355 m が統計的に外れ値であり、臨床上想定されない値であると考えられたため、この表から除外した。

† 本臨床試験では、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤は使用しなかった。現在の ERT で改善がみられない体重 40 kg 以上の成人 LOPD 患者の治療として、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤を投与した場合と POMBILITI を Opfolda と併用した場合の有効性の比較に関して、本臨床試験から結論を導くことはできない。

‡ ERT 既治療患者については、治療、性別、ベースライン 6MWD、年齢、体重及び身長をモデルに含めたノンパラメトリック共分散分析により、平均値の投与群間差を推定した（名目上 p=0.047）。投与 52 週時の欠測値は最終観測値で補完した。

図 3.　　試験 1 の ERT 既治療の成人 LOPD 患者におけるベースラインから投与 52 週時までの 6MWD の平均変化量（±SE）*



SE：標準誤差、6MWD：6 分間歩行距離、ERT：酵素補充療法、LOPD：遅発型ポンペ病
* 本臨床試験では、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤は使用しなかった。現在の ERT で改善がみられない体重 40 kg 以上の成人 LOPD 患者の治療として、米国で承認されたアルグルコシダーゼ アルファ製剤を投与した場合と POMBILITI を Opfolda と併用した場合の有効性の比較に関して、本臨床試験から結論を導くことはできない。

16　包装／貯法及び取扱い

包装

POMBILITI（シパグルコシダーゼ アルファ）静注用は、白色～微黄色のケーキ状の外観の無菌の凍結乾燥粉末として、単回投与用バイアルに充填して供給する。POMBILITI には防腐剤は含まれていない。販売する POMBILITI の包装形態については表 7 を参照のこと。

表 7.　　POMBILITI の包装形態

包装形態	NDC
105 mg 単回投与用バイアル 1 本入り	71904-200-01
105 mg 単回投与用バイアル 10 本入り	71904-200-02
105 mg 単回投与用バイアル 25 本入り	71904-200-03

貯法及び取扱い

遮光のため、外箱に入れて 2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存する。凍結しないこと。

溶解後及び希釈後の液の保存方法*［用法・用量（2.5）参照］*。

17　患者カウンセリング情報

POMBILITI は Opfolda と併用投与しなければならない。Opfolda の患者カウンセリング情報については、Opfolda の添付文書を参照のこと。

投与
患者及び介護者には、POMBILITI の静脈内投与前に Opfolda を服用するための推奨スケジュールに従うよう指導すること*［用法・用量（2.2）参照］*。

過敏症反応（アナフィラキシーを含む）及び注入関連反応（IAR）
患者及び介護者に、アナフィラキシー等の生命を脅かす過敏症反応及び IAR を含め、POMBILITI と Opfolda の併用中及び併用後に注入に伴う反応が生じる可能性がある旨を説明すること。患者及び介護者に、過敏症反応及び IAR の徴候及び症状について説明し、徴候及び症状が現れたら医師の診察を受けるよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1, 5.2）参照］*。

急性呼吸不全のリスク
患者及び介護者に、呼吸器の基礎疾患を有する又は心機能若しくは呼吸機能が低下している患者では、POMBILITI 投与中に水分過負荷による急性呼吸不全が生じるリスクがある旨、並びにその徴候や症状が現れたら医師の診察を受ける必要があること説明すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

胚・胎児毒性
POMBILITI を Opfolda と併用すると、胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。女性患者及び介護者に対して、妊娠が判明した又は疑われる場合には担当の医療従事者に知らせるよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.4）及び特別な集団への投与（8.1）参照］*。

妊娠可能な女性には、POMBILITI と Opfolda の併用投与中及び最終投与後少なくとも 60 日間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な集団への投与（8.1, 8.3）参照］*。

授乳
授乳中の女性には、POMBILITI と Opfolda の併用投与中は授乳しないよう指導すること*［特別な集団への投与（8.2）参照］*。

不妊
生殖能力を有する者には、POMBILITI と Opfolda の併用により受胎能が低下する可能性がある旨を説明すること*［特別な集団への投与（8.3）参照］*。

製造業者：
Amicus Therapeutics US, LLC
3675 Market Street
Philadelphia, PA 19104

米国許可番号第 2224 号

POMBILITI 及び Opfolda は Amicus Therapeutics, Inc.の登録商標である。
詳細については、pombilitiopfoldahcp.com を参照のこと。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pombiliti 105 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 105 mg of cipaglucosidase alfa.

After reconstitution of each vial (see section 6.6), the concentrated solution contains 15 mg of cipaglucosidase alfa* per mL.

*Human acid α-glucosidase with bis-phosphorylated N-glycans (bis-M6P) is produced in Chinese hamster ovary cells (CHO) by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect

Each vial contains 10.5 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate)

White to slightly yellowish lyophilised powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Pombiliti (cipaglucosidase alfa) is a long-term enzyme replacement therapy used in combination with the enzyme stabiliser miglustat for the treatment of adults with late-onset Pompe disease (acid α-glucosidase [GAA] deficiency).

4.2 Posology and method of administration

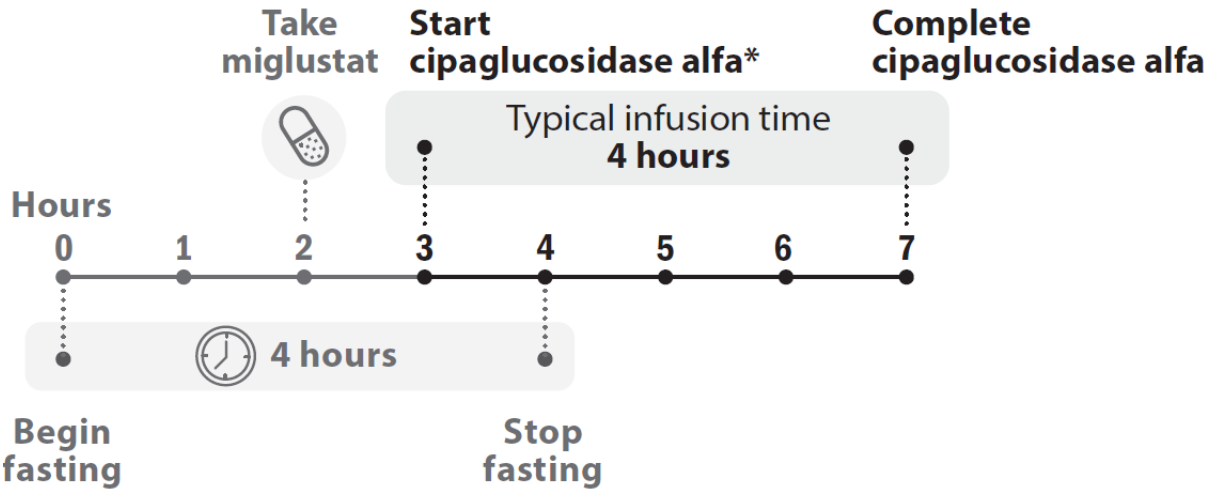
Treatment should be supervised by a physician experienced in the management of patients with Pompe disease or other inherited metabolic or neuromuscular diseases.

Cipaglucosidase alfa must be used in combination with miglustat 65 mg hard capsules. Because of this, the summary of product characteristics (SmPC) for miglustat 65 mg hard capsules should be consulted before taking cipaglucosidase alfa concerning number of capsules (based on body weight), dose time, and fasting.

Posology

The recommended dose of cipaglucosidase alfa is 20 mg/kg of body weight every other week. The Pombiliti infusion should start 1 hour after taking miglustat capsules. In the event of infusion delay, the start of infusion should not exceed 3 hours from taking miglustat.

Figure 1. Dose timeline



* The cipaglucosidase alfa infusion should start 1 hour after taking miglustat capsules. In the event of infusion delay, the start of infusion should not exceed 3 hours from taking miglustat.

Patient response to treatment should be routinely evaluated based on a comprehensive evaluation of all clinical manifestations of the disease. In case of an insufficient response or intolerable safety risks, discontinuation of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat treatment should be considered, see section 4.4. Both medicinal products should either be continued or discontinued.

Switching patients from another enzyme replacement therapy (ERT)
If the patient is switching from another ERT to cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy, the patient can be started with cipaglucosidase alfa-miglustat therapy at the next scheduled dosing time (i.e. approximately 2 weeks after the last ERT administration).

Patients who have switched from another ERT to cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy should be advised to continue with any premedications used with the previous ERT therapy to minimise infusion-associated reactions (IARs). Depending on tolerability, premedication may be modified (see section 4.4).

Missed dose
If the cipaglucosidase alfa infusion cannot be started within 3 hours of oral administration of miglustat, reschedule treatment of cipaglucosidase alfa and miglustat at least 24 hours after taking miglustat. If cipaglucosidase alfa and miglustat are both missed, treatment should occur as soon as possible.

Special populations

Elderly
There is limited experience with the use of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy in patients above the age of 65 years old. There is no dose adjustment required in elderly patients (see section 5.2).

Renal and hepatic impairment
The safety and efficacy of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy have not been evaluated in patients with renal and/or hepatic impairment. When administering every other week, increased plasma miglustat exposure as a result of moderate or severe renal or hepatic impairment is not expected to appreciably impact cipaglucosidase alfa exposures and is not anticipated to affect efficacy and safety of cipaglucosidase alfa in a clinically meaningful manner. No dose adjustment is required in patients with renal impairment. The safety and efficacy of cipaglucosidase alfa in patients with hepatic impairment have not been evaluated and no specific dose regimen can be recommended for these patients.

Paediatric population
The safety and efficacy of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy in paediatric patients less than 18 years old have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Cipaglucosidase alfa is to be administered by intravenous infusion.

Infusion of the 20 mg/kg dose is normally administered over the course of 4 hours if tolerated. Infusion should be administered in a stepwise manner. An initial cipaglucosidase alfa infusion rate of 1 mg/kg/hr is recommended. This infusion rate may be gradually increased by 2 mg/kg/hr approximately every 30 minutes if there are no signs of IARs until a maximum infusion rate of 7 mg/kg/hr is reached. The rate of infusion should be guided by the patient's previous experience during infusion. The infusion rate may be slowed or temporarily stopped in the event of mild to moderate IARs. In the event of severe allergic, anaphylaxis, serious or severe IARs, the administration should immediately be discontinued, and appropriate medical treatment should be initiated (see sections 4.3 and 4.4).

Home infusion
Infusion of cipaglucosidase alfa at home may be considered for patients who are tolerating their infusions well and have no history of moderate or severe IARs for a few months. The decision to have a patient move to home infusion should be made after evaluation and upon recommendation by the treating physician. A patient's underlying co-morbidities and ability to adhere to the home infusion requirements need to be taken into account when evaluating the patient for eligibility to receive home infusion. The following criteria should be considered:
- The patient must have no ongoing concurrent condition that, in the opinion of the physician, may affect patient's ability to tolerate the infusion.
- The patient is considered medically stable. A comprehensive evaluation must be completed before the initiation of home infusion.
- The patient must have received cipaglucosidase alfa infusions supervised by a physician with expertise in management of Pompe patients for a few months that could be in a hospital or in another appropriate setting of outpatient care. Documentation of a pattern of well-tolerated infusions is a prerequisite for the initiation of home infusion.
- The patient must be willing and able to comply with home infusion procedures.
- Home infusion infrastructure, resources, and procedures, including training, must be established and available to the healthcare professional. The healthcare professional should be always available during the home infusion and for a specified time after infusion, depending on patient's tolerance prior to starting home infusion.

If the patient experiences adverse reactions during the home infusion, the infusion process should be stopped immediately, and appropriate medical treatment should be initiated (see section 4.4). Subsequent infusions may need to occur in a hospital or in an appropriate setting of outpatient care until no such adverse reaction is present. Dose and infusion rate must not be changed without consulting the responsible physician.

The reconstituted product prior to dilution appears as a clear to opalescent colourless to slightly yellow solution. For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Life-threatening hypersensitivity to the active substance, or to any of the excipients listed in section 6.1, when rechallenge was unsuccessful (see sections 4.4 and 4.8).

Contraindication to miglustat.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Anaphylaxis and infusion-associated reactions

Serious anaphylaxis and IARs have occurred in some patients during infusion and following infusion with cipaglucosidase alfa, see section 4.8. Premedication with oral antihistamine, antipyretics, and/or corticosteroids may be administered to assist with signs and symptoms related to IARs experienced with prior ERT treatment. Reduction of the infusion rate, temporary interruption of the infusion, symptomatic treatment with oral antihistamine, or antipyretics, and appropriate resuscitation measures should be considered to manage serious IARs. Mild to moderate and transient IARs may be adequately managed by slowing the infusion rate or interrupting the infusion; medical treatment or discontinuation of cipaglucosidase alfa may not be required.

If anaphylaxis or severe allergic reactions occur, infusion should be immediately paused, and appropriate medical treatment should be initiated. The current medical standards for emergency treatment of anaphylactic reactions are to be observed and cardiopulmonary resuscitation equipment should be readily available. The risks and benefits of re-administering cipaglucosidase alfa following anaphylaxis or severe allergic reaction should be carefully considered, and appropriate resuscitation measures made available if the decision is made to readminister the medicinal product. If a patient experiences anaphylaxis or severe allergic reactions in the home setting, and if the patient continues therapy, their next infusions must occur in a clinical setting, equipped to deal with such medical emergencies.

Risk of acute cardiorespiratory failure in susceptible patients

Patients with acute underlying respiratory illness or compromised cardiac and/or respiratory function may be at risk of serious exacerbation of their cardiac or respiratory compromise during infusions. Appropriate medical support and monitoring measures should be readily available during cipaglucosidase alfa infusion.

Immune complex-related reactions

Immune complex-related reactions have been reported with other ERTs in patients who had high IgG antibody titres, including severe cutaneous reactions and nephrotic syndrome. A potential class effect cannot be excluded. Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of systemic immune complex-related reactions while receiving cipaglucosidase alfa with miglustat. If immune complex-related reactions occur, discontinuation of the administration of cipaglucosidase alfa should be considered and appropriate medical treatment should be initiated. The risks and benefits of re-

administering cipaglucosidase alfa following an immune complex-related reaction should be reconsidered for each individual patient.

Sodium

This medicinal product contains 10.5 mg sodium per vial. This is equivalent to 0.52% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed related to the use of cipaglucosidase alfa or with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat. As cipaglucosidase alfa is a recombinant human protein, it is an unlikely candidate for cytochrome P450 or P-gP mediated interactions with other medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in females

Reliable contraceptive measures must be used by women of childbearing potential during treatment with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat, and for 4 weeks after discontinuing treatment (see section 5.3). The medicinal product is not recommended in women of childbearing potential not using reliable contraception.

Pregnancy

There are no clinical data from the use of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat in pregnant women. Animal studies with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat as well as with miglustat alone have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known if cipaglucosidase alfa and miglustat are secreted in human breast milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown secretion of miglustat and excretion of cipaglucosidase alfa in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no clinical data on the effects of cipaglucosidase alfa alone or in combination with miglustat on fertility.

In male rats, no effect on spermatogenesis was observed following administration of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat or cipaglucosidase alfa alone (see section 5.3).

In female rats, increase in pre-implantation loss was noted with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat and with miglustat alone (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cipaglucosidase alfa has minor influence on the ability to drive and to use machines since dizziness, hypotension, and somnolence have been reported as adverse reactions. Caution is required when driving or using any tools or machines after receiving cipaglucosidase alfa.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions only attributable to cipaglucosidase alfa were chills (4.0%), dizziness (2.6%), flushing (2.0%), somnolence (2.0%), chest discomfort (1.3%), cough, (1.3%), infusion site swelling (1.3%), and pain (1.3%).

Reported serious adverse reactions only attributable to cipaglucosidase alfa were urticaria (2.0%), anaphylaxis (1.3%), pyrexia (0.7%), presyncope (0.7%), dyspnoea (0.7%), pharyngeal oedema (0.7%), wheezing (0.7%), and hypotension (0.7%).

Tabulated list of adverse reactions

The assessment of adverse reactions was informed by subjects treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy from the pooled safety analysis of the 3 clinical trials. The total mean duration of exposure was 17.2 months.

Adverse reactions from the clinical trials are listed by MedDRA system organ class in Table 1. The corresponding frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), and not known (cannot be estimated from available data).

Table 1: Summary of adverse reactions from clinical trials with cipaglucosidase alfa-treated subjects

System organ class (SOC)	Frequency	Adverse reaction (preferred term)
Immune system disorders	Common	Anaphylactic reaction[‡1]
	Uncommon	Hypersensitivity
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness*, tremor, somnolence*, dysgeusia
	Uncommon	Balance disorder, burning sensation*, migraine[4], paraesthesia*, presyncope*
Cardiac disorders	Common	Tachycardia[6]
Vascular disorders	Common	Flushing*
	Uncommon	Hypotension, pallor
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea, cough*
	Uncommon	Asthma, oropharyngeal discomfort*, pharyngeal oedema*, wheezing*
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, nausea, abdominal pain[7], flatulence, abdominal distension, vomiting
	Uncommon	Dyspepsia*, oesophageal pain*, oesophageal spasm, oral discomfort*, oral pain, swollen tongue*
Skin and subcutaneous tissue disorder	Common	Urticaria[3], rash[2], pruritus, hyperhidrosis
	Uncommon	Skin discolouration, skin oedema*
	Common	Muscle spasms, myalgia, muscular weakness

System organ class (SOC)	Frequency	Adverse reaction (preferred term)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Arthralgia, flank pain, muscle fatigue, musculoskeletal stiffness
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue, pyrexia, chills, chest discomfort*, infusion site swelling*, pain*
	Uncommon	Asthenia, facial pain, infusion site pain*, malaise*, non-cardiac chest pain, peripheral swelling
Investigations	Common	Blood pressure increased[5]
	Uncommon	Body temperature fluctuation*, lymphocyte count decreased
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon	Skin abrasion*

* Reported with cipaglucosidase alfa only
‡ See below "Infusion-associated reactions".
[1] Anaphylaxis, anaphylactic reaction, and anaphylactoid reaction are grouped under anaphylaxis.
[2] Rash, rash erythematous, and rash macular are grouped under rash.
[3] Urticaria, urticaria rash, and mechanical urticaria are grouped under urticaria.
[4] Migraine and migraine with aura are grouped under migraine.
[5] Hypertension and blood pressure increased are grouped under blood pressure increased.
[6] Tachycardia and sinus tachycardia are grouped under tachycardia.
[7] Abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower are grouped under abdominal pain.

Description of selected adverse reactions

Infusion-associated reactions (IARs)
The following IARs were reported in the phase 3 study during the cipaglucosidase alfa infusion or within 2 hours after completion of this infusion: abdominal distension, chills, pyrexia, dizziness, dysgeusia, dyspnoea, pruritus, rash, and flushing.

0.7% of patients experienced a serious adverse reaction of anaphylaxis (characterised by generalised pruritus, dyspnoea, and hypotension) during the phase 3 trial receiving cipaglucosidase alfa and miglustat. 1.3% of patients receiving cipaglucosidase alfa and miglustat discontinued treatment due to IARs (anaphylaxis and chills). Most IARs were mild or moderate in severity and transient in nature.

Immunogenicity
In the phase 3 trial, the percent of ERT-naïve subjects treated with cipaglucosidase alfa with positive specific anti-rhGAA antibodies and detectable titres increased from 0% at baseline to 87.5% at the last study visit; the percent of ERT-experienced subjects with positive specific anti-rhGAA antibodies and detectable titres remained stable for subjects treated with cipaglucosidase alfa (83.1% at baseline to 74.1% at last trial visit).

The majority of ERT-experienced and ERT-naïve subjects treated with cipaglucosidase alfa were positive post-treatment for neutralising antibodies (Nabs). The incidence of enzyme activity inhibition Nabs was similar between subjects treated with either cipaglucosidase alfa or with alglucosidase alfa.

Subjects who had an IAR post-treatment were tested for anti-rhGAA IgE (immunoglobulin E) after the occurrence of the IAR; there was no clear trend in IAR occurrence with the incidence of anti-rhGAA IgE or with total anti-rhGAA antibodies.

Overall, there was no apparent association between immunogenicity and safety, pharmacokinetics, or pharmacodynamic effects. However, patients should be monitored for signs and symptoms of systemic immune complex-related reactions, see section 4.4.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No doses of cipaglucosidase alfa in excess of 20 mg/kg body weight have been studied and no experience with accidental overdose have been observed to inform management of overdose. For management of adverse reactions, see sections 4.4 and 4.8.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, enzymes.
ATC Code: A16Ab23

Mechanism of action

Pompe disease is caused by a deficiency of acid-alpha-glucosidase (GAA) that degrades glycogen to glucose in the lysosome. Cipaglucosidase alfa is intended to replace the absent or impaired endogenous enzyme.

Cipaglucosidase alfa is stabilised by miglustat minimising the loss of enzyme activity in the blood during infusion of this hydrolytic glycogen-specific enzyme enriched with bis-M6P N-glycans for high affinity cation-independent mannose-6-phosphate receptor (CI-MPR) binding. After binding, it is internalised in the lysosome where it undergoes proteolytic cleavage and N-glycan trimming which are both required to yield the most mature and active form of the GAA enzyme. Cipaglucosidase alfa then exerts enzymatic activity in cleaving glycogen and reducing intramuscular glycogen, and ameliorating tissue damage.

Clinical efficacy and safety

A 52-week phase 3 randomised, double-blind, active-controlled, international, multi-centre clinical trial was conducted in adult subjects (≥ 18 years) diagnosed with Pompe disease. Subjects were randomised 2:1 to receive 20 mg/kg cipaglucosidase alfa in combination with 195 mg or 260 mg miglustat based on the subject's weight, or 20 mg/kg alglucosidase alfa in combination with placebo every other week for 52 weeks. The efficacy population included a total of 122 subjects of which 95 subjects had received prior ERT with alglucosidase alfa (ERT-experienced) and 27 subjects had never received ERT (ERT-naïve).

Demographics, baseline 6-Minute Walk Distance (6MWD), and sitting percent predicted Forced Vital Capacity (FVC) were generally similar in the 2 treatment arms, see Table 2. More than two thirds (67%) of ERT-experienced subjects had been on ERT treatment for more than 5 years prior to entering the phase 3 trial (mean of 7.4 years).

Table 2: Subject demographics and baseline characteristics

Baseline characteristics	Cipaglucosidase alfa in combination with miglustat n = 85	Alglucosidase alfa in combination with placebo n = 37
Age at informed consent (years), mean (SD)	47.6 (13.3)	45.4 (13.4)
Male gender, n %	36 (42.4)	19 (51.4)
Weight (kg), mean (SD)	72.8 (14.7)	79.4 (25.0)
ERT-experienced, n (%)	65 (76.5)	30 (81.1)
Age at first ERT dose (years), mean (SD)	40.8 (12.7)	38.7 (15.1)
6MWD (m), mean (SD)	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)
Sitting % FVC, mean (SD)	70.7 (19.6)	69.7 (21.5)

6MWD: 6-minute walk distance; ERT: enzyme replacement therapy; FVC: sitting percent predicted forced vital capacity; SD: standard deviation

Key efficacy endpoints included assessment of 6MWD (primary endpoint), and the sitting percent predicted FVC. Key pharmacodynamic endpoints included serum creatine kinase (CK) and urinary glucose tetrasaccharides (Hex-4).

Motor function

6-Minute Walk Distance (6MWD) at 52 weeks
All subjects (ERT-experienced and ERT-naïve) treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy had a mean improvement in walk distance from baseline of 20.0 meters as compared to those treated with alglucosidase alfa-placebo with a mean of 8.3 meters, indicating a cipaglucosidase alfa in combination with miglustat treatment effect of 11.7 meters (95% CI [-1.0, 24.4]; p = 0.07) (Table 3).

The ERT-experienced subjects treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy (n = 65) had a mean improvement in walk distance from baseline of 15.8 meters as compared to a mean of 0.9 meter for alglucosidase alfa in combination with placebo (n = 30), indicating a cipaglucosidase alfa/miglustat treatment effect of 14.9 meters (95% CI [1.2, 28.6]).

The ERT-naïve subjects treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy (n = 20) had a mean improvement in walk distance from baseline of 28.5 meters as compared to 52.7 meters for alglucosidase alfa in combination with placebo (n = 7), indicating a cipaglucosidase alfa/miglustat treatment effect of -24.2 meters (95% CI [-60.0, 11.7]).

Table 3: Summary of 6MWD in all subjects at 52 weeks

6MWD (meters)	Cipaglucosidase alfa in combination with miglustat	Alglucosidase alfa in combination with placebo
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Mean (SD)	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)
Median	359.5	365.5
Change from baseline at week 52	n = 85 20.0 (3.5)	n = 37 8.3 (5.3)

n Mean (SD) (95% CI)	(13.1, 26.9)	(-2.2, 18.8)
Change to week 52 Diff. of means (SE) (95% CI) 2-sided p value	11.7 (6.4) (-1.0, 24.4) p = 0.07*	

CI: confidence interval; Diff.: difference; SD: standard deviation; SE: standard error
Reported data based on mixed model for repeated measures (MMRM) analysis with actual time point of assessments (ITT-OBS population) excluding outlier in the ITT population.
* Primary endpoint did not achieve superiority.

Pulmonary function

Sitting percent predicted FVC at 52 weeks
All subjects (ERT-experienced and ERT-naïve) treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy showed a mean change in FVC from baseline of -1.4% as compared with subjects treated with alglucosidase alfa-placebo of -3.7%, indicating a cipaglucosidase alfa-miglustat treatment effect of 2.3% (95% CI [0.2, 4.4]) (Table 4).

The ERT-experienced subjects treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy (n = 65) showed a mean change in FVC from baseline of -0.2% as compared with subjects treated with alglucosidase alfa in combination with placebo (n = 30) of -3.8%, indicating a cipaglucosidase alfa-miglustat treatment effect of 3.6% (95% CI [1.3, 5.9]).

The ERT-naïve subjects treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy (n = 20) showed a mean change in FVC from baseline of -5.2% as compared with subjects treated with alglucosidase alfa-placebo (n = 7) of -2.4%, indicating similar rates of decline of -2.8% difference with a 95% CI (-7.8, 2.3).

Table 4: Summary of percent predicted FVC in all subjects at 52 weeks

Sitting percent predicted FVC	**Cipaglucosidase alfa in combination with miglustat**	**Alglucosidase alfa in combination with placebo**
Baseline n Mean (SD) Median	 n = 85 70.7 (19.6) 70.0	 n = 37 69.7 (21.5) 71.0
Change from baseline at week 52 n Mean (SD) (95% CI)	 n = 85 -1.4 (0.6) (-2.5, -0.3)	 n = 37 -3.7 (0.9) (-5.4, -2.0)
Change to week 52 Diff. of means (SE) (95% CI)	2.3 (1.1) (0.2, 4.4)	

CI: confidence interval; Diff.: difference; SD: standard deviation; SE: standard error
Reported data based on mixed model for repeated measures (MMRM) analysis with actual time point of assessments (ITT-OBS population) excluding outlier in the ITT population.

Secondary endpoints

The observed effects for the secondary endpoints supported the conclusions drawn from the 6MWD and sitting % predicted FVC.

Subjects who were treated with 20 mg/kg cipaglucosidase alfa in combination with the enzyme stabiliser miglustat every other week showed a mean reduction of -22.4% in CK compared to a mean increase of +15.6% in the alglucosidase alfa and placebo treated subjects, and a mean reduction of -31.5% in Hex-4 compared to a mean increase of +11.0% in subjects who were treated with alglucosidase alfa and placebo after 52 weeks.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with cipaglucosidase alfa in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of glycogen storage disease Type II (Pompe disease) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Cipaglucosidase alfa was evaluated with and without miglustat in 11 ambulatory ERT-experienced subjects with LOPD, reached peak concentrations at approximately the end of the 4-hour duration of IV infusion, and declined in a biphasic manner to 24 hours from the start of infusion.

Table 5: Pharmacokinetic summary at clinical dose

PK Parameter	Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg in combination with miglustat 260 mg	Cipaglucosidase alfa 20 mg/kg
C_{max} (mcg/mL)	345 (18.5)	325 (13.5)
$AUC_{0-\infty}$ (mcg*h/mL)	1812 (20.8)	1410 (15.9)

$AUC_{0-\infty}$ = area under the curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed plasma concentration

Distribution

Cipaglucosidase alfa is not expected to bind to plasma proteins. The mean volume of distribution of cipaglucosidase alfa ranged from 2.0 to 4.7 L. The distribution half-life was increased by 48% following usage of both cipaglucosidase alfa and miglustat. Correspondingly, plasma clearance decreased by 27%.

Following the administration of a single dose of miglustat 260 mg in combination with cipaglucosidase alfa 20 mg/kg in fasting adults with Pompe disease in a phase 1/2 trial, total GAA protein partial $AUC_{tmax-24h}$ (time of maximum concentration at the end of infusion to 24 hours post-start of infusion) increased by 44% relative to cipaglucosidase alfa 20 mg/kg alone.

Cipaglucosidase alfa does not cross the blood-brain barrier.

Elimination

Cipaglucosidase alfa is eliminated primarily in the liver by proteolytic hydrolysis. The mean terminal elimination half-life for cipaglucosidase alfa ranged from 1.6 to 2.6 hours.

Special populations

Gender, elderly, and race/ethnicity

Based on pooled population pharmacokinetic analysis, gender, age (18 to 74 years old), and race/ethnicity did not have clinically meaningful effect on the exposure to cipaglucosidase alfa in combination with miglustat. Of the total number of patients treated with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat in clinical trials for LOPD, 17 (11%) were 65 to 74 years of age, and none were 75 years of age and older.

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy have not been evaluated in patients with hepatic impairment.

Renal impairment
No studies with cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy have been carried out in subjects with impaired renal function. The disposition of cipaglucosidase alfa is not expected to be impacted by renal impairment.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data for cipaglucosidase alfa revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity.

Reproductive and developmental toxicology

In a segment I study in male rats, there was no effect of cipaglucosidase alfa in combination with miglustat therapy or cipaglucosidase alfa alone on spermatogenesis.

In a segment I fertility and early embryonic development study in rats, pre-implantation loss was observed in the female fertility component of the study in both miglustat alone and the combination treatment group and was considered miglustat-related. For the combination treatment, margins at the maximum recommended human dose (MRHD) of cipaglucosidase alfa and miglustat were 27-fold and 4-fold, respectively, based on plasma AUC exposure.

In a segment II embryo-foetal development study, no adverse findings directly attributed to cipaglucosidase alfa or miglustat were observed in pregnant rats or their offspring.

In an embryo-foetal development study in rabbits, maternal effects including decreased food consumption and body weight gains were evident for the combination group and miglustat alone. The combination of cipaglucosidase alfa with miglustat (but not cipaglucosidase alfa without miglustat) resulted in increased cardiovascular malformations (atretic pulmonary trunk, ventricular septum defect, and dilated aortic arch) in rabbits at 16-fold and 3-fold the exposure at the MRHD of cipaglucosidase alfa and miglustat, respectively, based upon a single dose, or 112-fold and 21-fold, respectively, based on cumulative dosing. However, it is not possible to exclude that the embryo-foetal adverse effects observed in the rabbits could have occurred following a single exposure to the combination. A no observed adverse effect level (NOAEL) could not be established for the combination group since only one combination dose was tested.

In a segment III pre-and post-natal development study in rats, no adverse maternal or post-natal development effects directly attributed to cipaglucosidase alfa or miglustat were observed. Evaluation of milk in rats from the combination treatment group showed secretion of miglustat and excretion of cipaglucosidase alfa in rat milk. At 2.5 hours post dose, the ratio of cipaglucosidase alfa exposure in rat milk to plasma was 0.038.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate dihydrate (E331)
Citric acid monohydrate (E330)
Mannitol (E421)
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened container

3 years

Reconstituted medicinal product

After reconstitution, chemical, physical, and microbiological in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C.

From a microbiological point of view, the reconstituted product should be used immediately. If not used for dilution immediately, in-use storage times and conditions prior to dilution are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C.

Diluted medicinal product

After dilution after reconstitution, chemical, physical, and microbiological in-use stability has been demonstrated between 0.5 mg/mL and 4 mg/mL for 24 hours at 2°C to 8°C, followed by 6 hours at room temperature (up to 25°C) to allow for infusion.

Use of aseptic techniques

From a microbiological point of view, the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C, followed by 6 hours at room temperature (up to 25°C) to allow for infusion.

Do not freeze the reconstituted vial or the diluted cipaglucosidase alfa solution in the bag for infusion.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

105 mg of powder for concentrate for solution for infusion in a 20 mL neutral borosilicate clear Type I glass vial sealed with 20 mm chlorobutyl rubber stopper and with an aluminium over seal with dark grey plastic button.

Packs containing 1, 10, and 25 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation before the infusion

Use aseptic technique.

Each vial of Pombiliti is for single-use only.

Calculating the dose

Determine the number of Pombiliti vials to be reconstituted based on patient's body weight.

1. Patient's body weight (kg) x dose (mg/kg) = Patient dose (mg)
2. Patient's dose (in mg) divided by 105 (mg per vial) = Number of vials to reconstitute
    - If the number of vials includes a fraction, round up to the next whole number.

Example: in a 65 kg patient dosed at 20 mg/kg

- Patient dose (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1300 mg total dose
- Number of vials to reconstitute: 1300 divided by 105 mg per vial = 12.38 vials and **round up** to 13 vials.
- Remove 7.0 mL from each of the first 12 vials; 0.38 vial x 7.0 mL = 2.66 mL rounded to 2.7 mL from the 13th vial.

Items needed for reconstitution and dilution

- Pombiliti 105 mg vials
- Sterile water for injections at room temperature of 20°C to 25°C
- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection at room temperature of 20°C to 25°C
  Note: Choose a bag size based on the patient's body weight.
- A needle of **18 gauge or lesser diameter**

Activities before reconstitution

- Pombiliti vials should be removed from the refrigerator (2° to 8°C) and allowed to come to room temperature (i.e. approximately 30 minutes at 20°C to 25°C).
- Do not use if the lyophilised powder is discoloured, or if the closure is damaged or the button of overseal is removed.

Reconstituting the lyophilised powder

1. Reconstitute each vial by slowly adding 7.2 mL sterile water for injections dropwise down the inside of the vial rather than directly onto the lyophilised powder. Avoid forceful impact of sterile water for injections on the lyophilised powder and avoid foaming.
2. Tilt and roll each vial gently to dissolve the powder. Do not invert, swirl, or shake. Reconstitution of the lyophilised powder typically takes 2 minutes.
3. Perform an inspection of the reconstituted vials for particulate matter and discolouration. The reconstituted volume appears as a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution, free of foreign particles, and practically free of particles in the form of white to translucent particles. If upon immediate inspection foreign matter is observed or if the solution is discoloured, do not use.
4. Repeat above steps for the number of vials needed for dilution.

Dilution and preparation of the infusion bag

1. Select an intravenous (IV) bag with sufficient volume to achieve a final target concentration range of 0.5 mg/mL to 4 mg/mL for the diluted cipaglucosidase alfa solution for IV infusion.
2. Remove airspace within the infusion bag. Remove an equal volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injections that will be replaced by the total volume (mL) of reconstituted cipaglucosidase alfa.
3. The reconstituted volume allows accurate withdrawal of 7.0 mL (equal to 105 mg) from each vial. Using a syringe with a needle diameter not larger than 18 gauge, slowly withdraw the reconstituted solution from the vials, including less than the 7.0 mL for the partial vial, until the patient's dose is obtained. Avoid foaming in the syringe. Discard any remaining reconstituted solution in the last vial.
4. Slowly inject the reconstituted cipaglucosidase alfa solution directly into the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection bag. Do not add directly into the air space that may remain within the infusion bag.
5. Gently invert or massage the bag to mix the diluted solution. Do not shake or excessively agitate the bag for infusion. Do not use a pneumatic tube to transport the infusion bag.
6. Repeat steps on remaining infusion bag(s) to achieve the total volume (mL) of reconstituted cipaglucosidase alfa required for the patient's dose.

The infusion solution should be administered as close to after dilution preparation as possible at room temperature, see section 4.2.

Preparing for administration

If it is not possible to start the infusion following dilution, the diluted solution is stable for up to 24 hours refrigerated at 2°C to 8°C. Storage at room temperature is not recommended, refer to the in-use stability storage conditions. Do not freeze or shake.

The sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injections bag containing the diluted cipaglucosidase alfa is administered using an infusion pump.

Prior to infusion, inspect the infusion bag for foaming and if foaming is present, let foaming dissipate. Avoid shaking and handle infusion bag gently to prevent foaming.

An intravenous administration set should be used with an inline low protein binding 0.2-micron filter. If the IV-line blocks during infusion, change the filter.

Other medicinal products should not be infused in the same IV line as the diluted cipaglucosidase alfa solution.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Ireland

e-mail: info@amicusrx.co.uk

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1714/001
EU/1/22/1714/002
EU/1/22/1714/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 March 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance
WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District, WuXi, 214092, China

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.
The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.
An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Educational materials for home infusion

The MAH must agree on the content and format of the educational materials for use of Pombiliti in home infusion, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational materials for the use of Pombiliti in home infusion are aimed at providing guidance on how to manage the risk of infusion-related reactions including allergic-type hypersensitivity reactions in a home setting.

The MAH shall ensure that in each Member State where Pombiliti is marketed, all healthcare professionals and patients/caregivers who are expected to prescribe, dispense, or use Pombiliti have access to/are provided with the following educational package:
- Home infusion guide for healthcare professionals
- Patient/caregiver's guide including an infusion diary

The home infusion guide should contain the following key elements:
- Details on the preparation and administration of Pombiliti, including all the steps of preparation, reconstitution, dilution, and administration;
- Guidance on the medical evaluation of the patient prior to administration of the infusion at home;
- Information on signs and symptoms related to IARs and recommended actions for the management of the adverse drug reactions (ADRs) when symptoms occur.

The patient/caregiver's guide should contain the following key elements:
- Information on signs and symptoms related to IARs and recommended actions for the management of the ADRs when symptoms occur.
- An Infusion Diary that can be used to record the infusions and document any product-related IARs, including allergic-type hypersensitivity reactions before, during or after the infusion.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pombiliti 105 mg powder for concentrate for solution for infusion
cipaglucosidase alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 105 mg of cipaglucosidase alfa.
After reconstitution, the solution contains 15 mg of cipaglucosidase alfa per mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients:
Sodium citrate dihydrate (E331)
Citric acid monohydrate (E330)
Mannitol (E421)
Polysorbate 80 (E433)
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder for concentrate for solution for infusion

1 vial
10 vials
25 vials

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

For single-use only

Intravenous use after reconstitution and dilution

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

ATTENTION: Only use Pombiliti with miglustat 65 mg hard capsules.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amicus Therapeutics Europe Limited,
Block 1, Blanchardstown Corporate Park,
Ballycoolin Road, Blanchardstown,
Dublin D15 AKK1, Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1714/001 1 vial
EU/1/22/1714/002 10 vials
EU/1/22/1714/003 25 vials

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL INTERMEDIATE PACKAGING

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pombiliti 105 mg
powder for concentrate
cipaglucosidase alfa

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

For single-use only.
IV use after reconstitution and dilution

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

ATTENTION: Only use Pombiliti with miglustat 65 mg hard capsules.

Store in a refrigerator. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Pombiliti 105 mg powder for concentrate for solution for infusion
cipaglucosidase alfa

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet
1. What Pombiliti is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Pombiliti
3. How Pombiliti is given
4. Possible side effects
5. How to store Pombiliti
6. Contents of the pack and other information

1. What Pombiliti is and what it is used for

What Pombiliti is
Pombiliti is a type of 'enzyme-replacement therapy' (ERT) that is used in the treatment of late-onset Pompe disease in adults. It contains the active substance 'cipaglucosidase alfa'.

What it is used for
Pombiliti is always used with another medicine called miglustat 65 mg hard capsules. It is very important that you also read the package leaflet of miglustat 65 mg hard capsules.

If you have any questions about your medicines, please ask your doctor or pharmacist.

How Pombiliti works
People with Pompe disease have low levels of the enzyme acid alpha-glucosidase (GAA). This enzyme helps control levels of glycogen (a type of carbohydrate) in the body.

In Pompe disease, high levels of glycogen build up in the muscles of the body. This keeps muscles, such as the muscles that help you walk, the muscles under the lungs that help you breathe, and the heart muscle, from working properly.

Pombiliti enters the muscle cells that are affected by Pompe disease. When in the cells, the medicine works like GAA to help break down glycogen and control its levels.

2. What you need to know before you are given Pombiliti

You must not be given Pombiliti
- If you have ever had life-threatening hypersensitivity reactions to:
  - cipaglucosidase alfa
  - miglustat
  - any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

- If a previous infusion had to be stopped and could not be restarted due to life threatening hypersensitivity reactions.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before using Pombiliti.

Speak to your doctor or nurse immediately if these apply to you, if you think it might apply to you or if you have ever had any such reactions with another enzyme replacement therapy (ERT):
- allergic reactions, including anaphylaxis (a severe allergic reaction) – see section 4 under 'Possible side effects', below for symptoms of life-threatening reactions.
- infusion-associated reaction while you are receiving the medicine or in the few hours afterwards - see section 4 under 'Possible side effects', below for symptoms of life-threatening reactions.

Inform your doctor if you have a history of heart or lung disease. These conditions may worsen during or immediately after your infusion with Pombiliti. Tell a doctor or nurse immediately if you are experiencing shortness of breath, cough, rapid or irregular heartbeat or any other effects from these conditions.

Also tell your doctor if you have swelling in your legs or widespread swelling of your body, severe skin rash or frothy urine when passing water. Your doctor will decide if your Pombiliti infusion should stop, and the doctor will give you appropriate medical treatment. Your doctor will also decide if you can continue receiving Pombiliti.

Pre-treatment medications
Your doctor may give you other medicines before you have Pombiliti. These medicines include:
- antihistamines and corticosteroids to prevent or help reduce infusion-related reactions.
- antipyretics to reduce fever.

Children and adolescents
This medicine should not be given to patients under the age of 18 years old. This is because the effects of Pombiliti in conjunction with miglustat in this age group are not known.

Other medicines and Pombiliti
Tell a doctor or nurse if you are using, have recently used, or will be using any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, including herbal medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, do not take this medicine but talk to your doctor or pharmacist immediately for advice before using this medicine.

There is no experience with the use of Pombiliti in combination with miglustat during pregnancy.

- You should not receive Pombiliti and / or take miglustat 65 mg hard capsules if you are pregnant. Be sure to tell your doctor immediately if you get pregnant, think that you may be pregnant, or if you are planning to become pregnant. There may be risks to the unborn baby.
- Pombiliti in combination with miglustat should not be given to women who are breast-feeding. A decision will need to be made whether to stop treatment or to stop breast-feeding.

Contraception and fertility
Female patients of childbearing potential must use reliable birth control methods during and for 4 weeks after stopping both medicines.

Driving and using machines
You may feel dizzy, sleepy, or have low blood pressure (hypotensive) after having Pombiliti or pre-treatment medicines. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

Pombiliti contains sodium
This medicinal product contains 10.5 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each vial. This is equivalent to 0.52% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How Pombiliti is given

Pombiliti is given to you by a doctor or nurse. It is given through a drip into a vein. This is called an intravenous infusion.

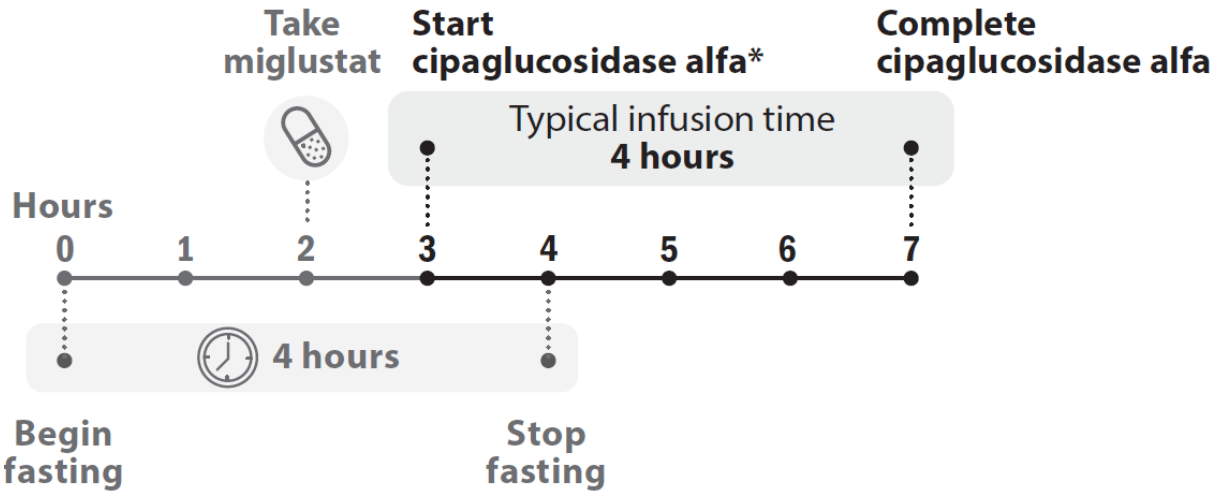
Talk to your doctor if you would like to be treated at home. Your doctor will decide upon evaluation if it is safe for you to have home infusion of Pombiliti. If you get any side effects during an infusion of Pombiliti, your home infusion staff member may stop the infusion and start appropriate medical treatment.

Pombiliti should be used in conjunction with miglustat. You can only use miglustat 65 mg capsules with cipaglucosidase alfa. Do **NOT** use miglustat 100 mg capsules (different product). Follow your doctor's instructions and read the package leaflet of miglustat 65 mg hard capsules for their recommended dose.

How much Pombiliti is given
The amount of medicine that you will be given is based on your weight. The recommended dose is 20 mg for each kg of body weight.

When and for how long Pombiliti is given
- You will be treated with Pombiliti once every other week. Miglustat 65 mg capsules are taken on the same day as Pombiliti. Refer to the package leaflet of miglustat 65 mg hard capsules for information on how to take miglustat.
- The cipaglucosidase alfa infusion should start 1 hour after taking miglustat 65 mg hard capsules.
  - In the event of a delay, the start of infusion should not exceed 3 hours from taking miglustat.
- The infusion of cipaglucosidase alfa lasts approximately 4 hours.

Figure 1. Dose timeline



* The cipaglucosidase alfa infusion should start 1 hour after taking miglustat capsules. In the event of infusion delay, the start of infusion should not exceed 3 hours from taking miglustat.

Switching from another enzyme replacement therapy (ERT)
If you are currently being treated with another ERT:
- Your doctor will tell you when to stop the other ERT before starting Pombiliti.
- Tell your doctor when you completed your last dose.

If you are given more Pombiliti than you should
If you have difficulty breathing, feel swollen or bloated, or your heart is racing, you may have been given too much Pombiliti; tell your doctor straight away. Excessive rate of infusion of Pombiliti could result in symptoms related to too much fluid in the body, such as shortness of breath, rapid heart rate, or widespread swelling of the body.

If you miss your dose of Pombiliti
If you have missed an infusion, please contact your doctor or nurse as soon as possible to reschedule Pombiliti in combination with miglustat 24 hours after miglustat was last taken.

If you stop receiving Pombiliti
Speak to your doctor if you wish to stop Pombiliti treatment. The symptoms of your disease may worsen if you stop treatment.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Pombiliti is used with miglustat, and side effects can occur with either of these medicines. Side effects were mainly seen while patients were being infused with Pombiliti (infusion-related effects) or shortly after. You must tell your doctor immediately if you get an infusion-associated reaction or an allergic reaction. Some of these reactions may become serious and life-threatening. Your doctor may give you medicines before your infusion to prevent these reactions.

Infusion-associated reactions
Most infusion-associated reactions are mild or moderate. Symptoms of infusion-associated reaction may include difficulty breathing, bloating, fever, chills, dizziness, skin redness, itchy skin, and rash.

Allergic reactions
Allergic reactions may include symptoms such as rash anywhere on the body, puffy eyes, prolonged difficulty breathing, cough, swelling of the lip, tongue, or throat, itchy skin, and hives.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Headache

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Cough
- Sudden reddening of the face, neck, or upper chest
- Pain in chest
- Rash, itching
- Rise in blood pressure
- Sweating
- Bloating
- Passing gas or wind
- Loose, runny stools
- Vomiting
- Nausea
- Fever or chills
- Hives
- Swelling or pain in the body area where needle was inserted
- Muscle cramps, muscle pain, muscle weakness
- Involuntary shaking of one or more parts of the body
- Increased sweating

- Pain
- Altered sense of taste
- Feeling tired all the time, or feeling sleepy
- Shortness of breath

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Breathing difficult and triggers coughing, a whistling sound (wheezing) when you breathe out, and shortness of breath (asthma)
- Allergic reaction
- Swelling in the hands, feet, ankles, legs
- Swelling of the skin
- Indigestion
- Belly pain
- Constant feeling of being tired
- Sore or irritated throat
- Painful and abnormal contractions of the throat
- Mouth irritation
- Mouth pain or discomfort in the back of the mouth
- Pain in the cheek, gums, lips, chin
- Loss of strength and energy, feeling weak
- Feeling of uneasiness, overall feeling of being sluggish
- Burning sensation
- Scratch or damage to the skin
- Changes in body temperature
- Decrease in a type of white blood cell – shown in tests
- Feeling drowsy
- Feeling dizzy
- Pain in joints
- Pain in the area between the hip and rib
- Muscle fatigue
- Increased rigidity of muscles
- Cannot hold or maintain balance
- Low blood pressure
- Feeling of near fainting
- Pain in one or both sides of the head, throbbing pain, aura, eye pain, sensitivity to light (migraine)
- Skin discolouration

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Pombiliti

Your doctor, pharmacist, or nurse is responsible for storing this medicine and disposing of any opened vials correctly. The following information is intended for healthcare professionals.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle and carton after the letters "EXP". The expiry date refers to the last date of that month.

Unopened vials: Store in the refrigerator (2°C - 8°C). Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

After dilution, an immediate use is recommended. However, storage of the intravenous bag with Pombiliti has been demonstrated for 6 hours at 20°C - 25°C and 24 hours at 2°C - 8°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines that you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Pombiliti contains
The active substance is cipaglucosidase alfa. One vial contains 105 mg of cipaglucosidase alfa. After reconstitution, the solution in the vial contains 15 mg of cipaglucosidase alfa per mL. The recommended final concentration of cipaglucosidase alfa diluted into the intravenous bag ranges from 0.5 mg/mL to 4 mg/mL.

The other ingredients are:
- Sodium citrate dihydrate (E331)
- Citric acid monohydrate (E330)
- Mannitol (E421)
- Polysorbate 80 (E433)

What Pombiliti looks like and contents of the pack

Pombiliti is a white to slightly yellowish powder. After reconstitution, it appears as a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution, free of foreign particles, practically free of particles in the form of white to translucent particles. The reconstituted solution must be further diluted into an intravenous bag for infusion.

Pombiliti is a powder for concentrate for solution for infusion in a vial

Packs of 1 vial, 10 vials, or 25 vials

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Ireland
Tel: +353 (0) 1 588 0836
Fax: +353 (0) 1 588 6851
e-mail: info@amicusrx.co.uk

Manufacturer

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+32) 0800 89172
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

България
Amicus Therapeutics Europe Limited
Тел.: (+359) 00800 111 3214
имейл: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+420) 800 142 207
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Danmark
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf.: (+45) 80 253 262
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland
Amicus Therapeutics GmbH
Tel: (+49) 0800 000 2038
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Eesti
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+372) 800 0111 911
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα
Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+30) 00800 126 169
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

España
Amicus Therapeutics S.L.U.
Tel: (+34) 900 941 616
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

France
Amicus Therapeutics SAS
Tél: (+33) 0 800 906 788
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+358) 0800 222 452
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+370) 8800 33167
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+352) 800 27003
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+36) 06 800 21202
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Malta
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+356) 800 62674
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Nederland
Amicus Therapeutics BV
Tel: (+31) 20 235 8510 / (+31) 0800 022 8399
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf: (+47) 800 13837
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Österreich
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+43) 0800 909 639
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Polska
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+48) 0080 012 15475
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Portugal
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+351) 800 812 531
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

România
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+40) 0808 034 288
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ireland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+353) 1800 936 230
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ísland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Sími: (+354) 800 7634
Netfang: MedInfo@amicusrx.com

Italia
Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: (+39) 800 795 572
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος
Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+357) 800 97595
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Latvija
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+371) 800 05391
e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Slovenija
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+386) 0800 81794
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+421) 0800 002 437
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Puh/Tel: (+358) 0800 917 780
sähköposti/e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Sverige
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tfn: (+46) 020 795 493
e-post: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Amicus Therapeutics, UK Limited
Tel: (+44) 08 0823 46864
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for use – reconstitution, dilution, and administration

Pombiliti must be reconstituted with water for injection, then diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injections and then administered by intravenous infusion. Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practice rules, particularly for the respect of asepsis.

Because this medicine is a protein, particle formation may occur in the reconstituted solution and final diluted infusion bags. Therefore, a 0.2-micron low protein binding in-line filter should be used for administration. It was demonstrated that the use of a 0.2 micron in-line filter removes visible particles and does not result in an apparent loss of protein or activity.

Determine the number of vials to be reconstituted based on the individual patient's dose regimen (mg/kg) and remove the required vials from the refrigerator in order to allow them to reach room temperature (approximately 30 minutes). Each vial of Pombiliti is for single use only.

Use aseptic technique.

Reconstitution

Reconstitute each 105 mg per vial of Pombiliti with 7.2 mL water for injections using a syringe with a needle diameter not larger than 18 gauge. Add the water for injections by slow drop-wise addition down the side of the vial and not directly onto the lyophilised powder. Tilt and roll each vial gently. Do not invert, swirl, or shake the vial. The extraction volume appears as a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution, free of foreign particles, and practically free of particles in the form of white to translucent particles. Perform an immediate inspection of the reconstituted vials for particulate matter and discolouration. Do not use if upon immediate inspection foreign particles other than those described above are observed, or if the reconstituted solution is discoloured. The pH of the reconstituted solution is approximately 6.0.

After reconstitution it is recommended to promptly dilute the vials (see below).

Dilution

When reconstituted as above, the reconstituted solution in the vial contains 15 mg cipaglucosidase alfa per mL. The reconstituted volume allows accurate withdrawal of 7.0 mL (equal to 105 mg) from each vial. This should then be further diluted as follows: Slowly withdraw the reconstituted solution from each vial, including less than the 7.0 mL for the partial vial, until the volume for the patient's dose is obtained using a syringe with a needle diameter not larger than 18 gauge. The recommended final concentration of cipaglucosidase alfa in the infusion bags ranges from 0.5 mg/mL to 4 mg/mL. Remove airspace within the infusion bag. Also remove an equal volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injections, that will be replaced with reconstituted Pombiliti. Slowly inject the reconstituted Pombiliti directly into the sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injections. Gently invert or massage the infusion bag to mix the diluted solution. Do not shake or excessively agitate the infusion bag.

The final infusion solution should be administered as close to preparation time as possible.

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Administration

The Pombiliti infusion should start 1 hour after taking miglustat capsules. In the event of infusion delay, the start of infusion should not exceed 3 hours from taking miglustat.

The recommended dose regimen of Pombiliti is 20 mg/kg of body weight administered once every other week as an intravenous infusion.

Infusions should be administered incrementally. It is recommended that the infusion begin at an initial rate of 1 mg/kg/hr and be gradually increased by 2 mg/kg/hr every 30 minutes if there are no signs of IARs (infusion-associated reactions) until a maximum rate of 7 mg/kg/hr is reached.

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができる。医療従事者は副作用が疑われる事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については、4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

Pombiliti 105 mg 点滴静注用濃縮粉末

2. 組成・性状

1 バイアル中にシパグルコシダーゼ アルファ 105 mg を含有する。

各バイアルの再溶解後（6.6 項参照）の液（濃縮液）は、1 mL あたり 15 mg のシパグルコシダーゼ アルファ*を含有する。

* ビス-リン酸化 N-結合型糖鎖（Bis-M6P）を有するヒト酸性 α-グルコシダーゼは、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される。

既知の作用を有する添加剤

1 バイアル中にナトリウム 10.5 mg を含有する。

添加剤一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

点滴静注用の濃縮液用粉末（濃縮液用粉末）

白色～微黄色の凍結乾燥粉末

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

Pombiliti（シパグルコシダーゼ アルファ）は、遅発型ポンペ病（酸性 α-グルコシダーゼ［GAA］欠損）の成人患者の治療において、酵素安定化剤ミグルスタットと併用する長期酵素補充療法である。

4.2 用法・用量

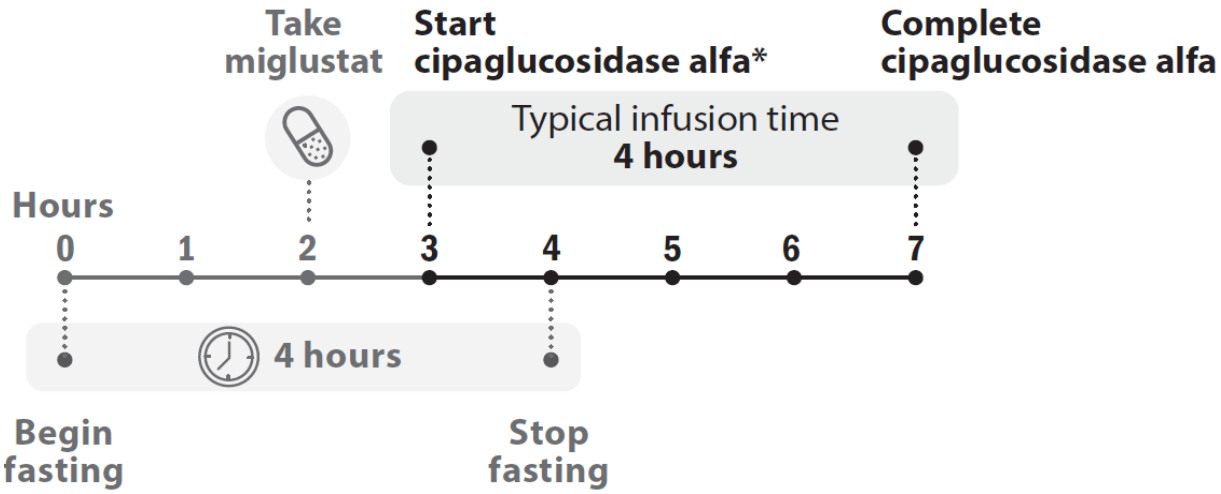
ポンペ病又はその他の遺伝性代謝疾患若しくは神経筋疾患の患者の管理経験がある医師が、治療を監督すること。

シパグルコシダーゼ アルファは、ミグルスタット 65 mg 硬カプセルと併用しなければならない。そのため、シパグルコシダーゼ アルファを服用する前にミグルスタット 65 mg 硬カプセルの製品概要（SmPC）を参照し、カプセル数（体重に基づく）、投与時間及び絶食について確認すること。

用量

シパグルコシダーゼ アルファとして、1 回体重 1 kg あたり 20 mg を隔週点滴静脈内投与する。Pombiliti の投与は、ミグルスタットカプセルの服用から 1 時間後に開始すること。投与開始が遅れた場合、ミグルスタットの服用から 3 時間を超えて投与開始しないこと。

図 1.　　投与スケジュール



* シパグルコシダーゼ アルファの投与は、ミグルスタットのカプセル服用から 1 時間後に開始すること。投与開始が遅れた場合、ミグルスタットの服用から 3 時間を超えて投与開始しないこと。

治療に対する患者の反応は、疾患に関するすべての臨床症状の包括的評価に基づいて定期的に評価する必要がある。効果が不十分な場合や忍容できない安全性上のリスクがある場合は、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の中止を検討すること（4.4 項参照）。両剤の投与を継続するか中止すること。

他の酵素補充療法（ERT）からの切替え
患者が他の ERT からシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与へ切り替える場合、次の投与予定日（すなわち最終 ERT 投与の約 2 週間後）にシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットによる治療を開始することができる。

他の ERT からシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与に切り替えた患者には、infusion associated reaction（IAR）を最小限に抑えるために、前回の ERT 治療で使用したすべての前投薬を継続するよう指導すること。忍容性に応じて、前投薬を変更してもよい（4.4 項参照）。

投与忘れ
ミグルスタットの経口投与から 3 時間以内にシパグルコシダーゼ アルファの投与を開始できない場合は、ミグルスタット服用から 24 時間以上経過後にシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与スケジュールを組み直すこと。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの両方の投与を忘れた場合は、可能な限り速やかに投与を行うこと。

特別な集団

高齢者
65 歳を超える患者におけるシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の経験は限られている。高齢患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害及び肝機能障害
シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の安全性及び有効性は、腎機能障害患者及び／又は肝機能障害患者を対象に検討されていない。隔週投与では、中等度又は重度の腎機能障害又は肝機能障害によるミグルスタットの血漿中曝露量の増加は、シパグルコシダーゼ アルファの曝露量に大きく影響することはないと考えられる。また、シパグルコシダーゼ アルファの有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響はないと考えられる。腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。肝機能障害患者におけるシパグルコシダーゼ アルファの安全性及び有効性は検討されておらず、これらの患者に推奨可能な特定の投与レジメンはない。

小児集団
18 歳未満の小児患者におけるシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法

シパグルコシダーゼ アルファは点滴静注により投与する。

忍容性が認められた場合、通常用量 20 mg/kg を 4 時間かけて点滴投与する。点滴投与は段階的に実施する。最初のシパグルコシダーゼ アルファの投与速度は 1 mg/kg/時が推奨される。IAR の徴候がなければ、最大投与速度 7 mg/kg/時に達するまで、約 30 分ごとに 2 mg/kg/時ずつこの投与速度を徐々に上げることができる。投与速度は、投与中の患者のこれまでの投与経験に基づいて決定すること。軽度から中等度の IAR が発現した場合は、注入速度を遅くするか、一時的に中止することができる。重度のアレルギー反応、アナフィラキシー反応、重篤又は重度の IAR が発現した場合は、直ちに投与を中止し、適切な治療を開始すること（4.3 項及び 4.4 項参照）。

在宅投与
自宅でのシパグルコシダーゼ アルファ投与は、投与に対する忍容性が良好で、数ヵ月間に中等度又は重度の IAR の既往歴がない患者に検討される場合がある。患者を在宅投与に移行させるかどうかの決定は、評価後、担当医の推奨に基づいて行う。在宅投与の適格性を評価する際には、患者の基礎疾患及び在宅投与の要件を遵守する能力を考慮する必要がある。以下の基準を考慮すること。
- 投与に対する忍容性に影響を及ぼす可能性があると医師が判断する進行中の合併症がないこと。
- 患者が医学的に安定していると考えられること。在宅投与の開始前に包括的な評価を完了すること。
- ポンペ病患者の管理の専門知識を有する医師の監督下で、病院又は他の適切な外来診療で数ヵ月間、シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けていること。在宅投与開始には、忍容性の良好な投与パターンの記録が必須である。
- 患者に自宅での投与手順を遵守する意思及び能力があること。
- 在宅投与のインフラ、リソース、及びトレーニングを含む手順を確立し、医療従事者が利用できるようにすること。在宅投与を開始する前に、患者の忍容性に応じて、在宅投与中及び投与後一定時間、医療従事者が常に対応できるようにしておくこと。

在宅投与中に副作用が生じた場合は、直ちに投与を中止し、適切な治療を開始すること（4.4 項参照）。
その後の投与は、このような副作用が認められなくなるまで、病院又は適切な外来診療下で行う必要がある。担当医に相談せずに用量及び投与速度を変更しないこと。

希釈前の溶解液は、無色～微黄色の澄明又は乳濁した液である。投与前の本剤の溶解及び希釈に関する指示については、6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

- 有効成分又は 6.1 項に記載された添加物のいずれかに対する生命を脅かす過敏症で、再投与に失敗した場合。（4.4 項及び 4.8 項参照）。
- ミグルスタットに対する禁忌。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上するために、投与した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

アナフィラキシー及び infusion associated reaction

重篤なアナフィラキシー及び IAR がシパグルコシダーゼ アルファ投与中及び投与後の一部の患者に認められた（4.8 項参照）。ERT による前治療で発現した IAR に関連する徴候及び症状を軽減するために経口抗ヒスタミン薬、解熱薬及び／又はコルチコステロイドによる前投薬を行うことができる。重篤な IAR を管理するため、投与速度の減速、投与の一時的中断、経口抗ヒスタミン薬又は解熱薬による対症療法、及び適切な蘇生措置を考慮すること。軽度から中等度の一過性の IAR は、内科的治療やシパグルコシダーゼ アルファの投与中止は必要なく、投与速度の減速又は投与中断によって適切に管理できる可能性がある。

アナフィラキシー又は重度のアレルギー反応が発現した場合は、直ちに投与を中断し、適切な治療を開始すること。アナフィラキシー反応の緊急処置に関する現行の医学的基準を遵守し、心肺蘇生装置をすぐに利用できるようにすること。アナフィラキシー又は重度のアレルギー反応後にシパグルコシダーゼ アルファを再投与する場合は、そのリスクとベネフィットを慎重に検討し、再投与が決定された場合には適切な蘇生法を利用できるようにすること。自宅でアナフィラキシー又は重度のアレルギー反応が発現し、患者が治療を継続する場合は、そのような医学的緊急事態に対応できる設備のある臨床現場で次の投与を行わなければならない。

影響を受けやすい患者における急性呼吸不全のリスク

急性呼吸器疾患を有する患者又は心機能・呼吸機能が低下している患者では、投与中に心機能又は呼吸機能の重篤化のリスクがある。
シパグルコシダーゼ アルファの投与中は、適切な医学的サポート及びモニタリングの手段を直ちに利用できるようにしておくこと。

免疫複合体関連反応

他の ERT を受けた IgG 抗体価が高い患者において、重度の皮膚反応及びネフローゼ症候群を含む免疫複合体関連反応が報告されている。クラスエフェクトの可能性は除外できない。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与中は、全身性免疫複合体関連反応の臨床徴候及び症状について患者を観察する必要がある。免疫複合体関連反応が発現した場合は、シパグルコシダーゼ アルファの投与中止を検討し、適切な治療を開始する。免疫複合体関連反応後にシパグルコシダーゼ アルファを再投与する場合は、個々の患者ごとにリスクとベネフィットを再検討すること。

ナトリウム

本剤は 1 バイアル中にナトリウム 10.5 mg を含有する。これは、WHO が成人に推奨するナトリウムの 1 日最大摂取量 2 g の 0.52%に相当する。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

シパグルコシダーゼ アルファの使用又はミグルスタットとの併用に関する相互作用試験は実施していない。シパグルコシダーゼ アルファは遺伝子組換えヒトタンパク質であるため、シトクロム P450 又は P-gp を介した他の医薬品との相互作用の候補となる可能性は低い。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

女性の避妊

妊娠可能な女性は、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与中及び投与中止後 4 週間は、確実な避妊法を使用しなければならない（5.3 項参照）。本剤は、確実な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には推奨されない。

妊娠

妊婦におけるシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与に関する臨床データは得られていない。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与並びにミグルスタット単独投与による動物試験では、生殖器毒性が示されている（5.3 項参照）。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与は妊娠中は推奨されない。

授乳

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットがヒト乳汁中に分泌されるか否かは不明である。動物で得られた薬力学／毒性データでは、ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファの乳汁中への移行が示されている（5.3 項参照）。新生児及び乳児に対するリスクは除外できないため、乳児への授乳のベネフィットと女性への治療のベネフィットを考慮して、授乳の中止又は本併用の中止／中断を判断する必要がある。

受胎能

シパグルコシダーゼ アルファ単独又はミグルスタットとの併用における受胎能に及ぼす影響に関する臨床データはない。

雄ラットでは、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットとの併用投与並びにシパグルコシダーゼ アルファ単独投与による精子形成に影響を及ぼさなかった（5.3 項参照）。

雌ラットでは、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与並びにミグルスタット単独投与において着床前損失率の増加が認められた（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

浮動性めまい、低血圧及び傾眠が副作用として報告されており、シパグルコシダーゼ アルファは自動車の運転や機械の操作に軽微な影響がある。シパグルコシダーゼ アルファの投与後、自動車の運転又は道具や機械の使用には注意が必要である。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

シパグルコシダーゼ アルファのみに起因すると報告された主な副作用は、悪寒（4.0%）、浮動性めまい（2.6%）、潮紅（2.0%）、傾眠（2.0%）、胸部不快感（1.3%）、咳嗽（1.3%）、注入部位腫脹（1.3%）及び疼痛（1.3%）であった。

報告された重篤な副作用のうち、シパグルコシダーゼ アルファのみに起因するものは、蕁麻疹（2.0%）、アナフィラキシー（1.3%）、発熱（0.7%）、失神寸前の状態（0.7%）、呼吸困難（0.7%）、咽頭浮腫（0.7%）、喘鳴（0.7%）及び低血圧（0.7%）であった。

副作用一覧表

副作用の評価は、臨床試験 3 試験の安全性併合解析から、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用投与した被験者から情報を得た。曝露期間の平均値は 17.2 ヵ月であった。

臨床試験で報告された副作用を MedDRA の器官別大分類別に表 1 に示す。副作用の発現割合の分類は、very common（1/10 以上）、common（1/100 以上～1/10 未満）、uncommon（1/1000 以上～1/100 未満）、rare（1/10000 以上～1/1000 未満）、very rare（1/10000 未満）、not known（利用可能なデータから推定不能）と定義する。

表 1：　シパグルコシダーゼ アルファ投与被験者を対象とした臨床試験から得られた副作用の要約

器官別大分類（SOC）	**頻度**	**副作用（基本語）**
免疫系障害	common	アナフィラキシー反応‡[1]
	uncommon	過敏症
神経系障害	very common	頭痛
	common	浮動性めまい*、振戦、傾眠*、味覚不全
	uncommon	平衡障害、灼熱感*、片頭痛 [4]、錯感覚*、失神寸前の状態*
心臓障害	common	頻脈 [6]
血管障害	common	潮紅*
	uncommon	低血圧、蒼白
呼吸器、胸郭および縦隔障害	common	呼吸困難、咳嗽*
	uncommon	喘息、口腔咽頭不快感*、咽頭浮腫*、喘鳴*
胃腸障害	common	下痢、悪心、腹痛 [7]、鼓腸、腹部膨満、嘔吐
	uncommon	消化不良*、食道痛*、食道痙攣、口腔内不快感*、口腔内痛、舌腫脹*
皮膚および皮下組織障害	common	蕁麻疹 [3]、発疹 [2]、そう痒症、多汗症
	uncommon	皮膚変色、皮膚浮腫*
筋骨格系および結合組織障害	common	筋痙縮、筋肉痛、筋力低下
	uncommon	関節痛、側腹部痛、筋肉疲労、筋骨格硬直
一般・全身障害および投与部位の状態	common	疲労、発熱、悪寒、胸部不快感*、注入部位腫脹*、疼痛*

器官別大分類（SOC）	頻度	副作用（基本語）
	uncommon	無力症、顔面痛、注入部位疼痛*、倦怠感*、非心臓性胸痛、末梢腫脹
臨床検査	common	血圧上昇 [5]
	uncommon	体温変動*、リンパ球数減少
傷害、中毒および処置合併症	uncommon	皮膚擦過傷*

* シパグルコシダーゼ アルファでのみ報告された
‡ 「infusion associated reaction」を参照のこと。
[1] アナフィラキシー、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応はアナフィラキシーに分類される。
[2] 発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹は発疹に分類される。
[3] 蕁麻疹、蕁麻疹様皮疹、機械性蕁麻疹は蕁麻疹に分類される。
[4] 片頭痛と前兆を伴う片頭痛は片頭痛に分類される。
[5] 高血圧及び血圧上昇は血圧上昇に分類される。
[6] 頻脈及び洞性頻脈は頻脈に分類される。
[7] 腹痛、上腹部痛及び下腹部痛は、腹痛に分類される。

特定の副作用の説明

Infusion associated reaction (IAR)
第 3 相試験ではシパグルコシダーゼ アルファ投与中又は投与完了後 2 時間以内に以下の IAR が報告された。腹部膨満、悪寒、発熱、浮動性めまい、味覚不全、呼吸困難、そう痒症、発疹、潮紅。

第 3 相試験でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた被験者の 0.7%に、重篤な副作用としてアナフィラキシー（全身性そう痒症、呼吸困難、低血圧を特徴とする）が発現した。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた被験者の 1.3%が IAR（アナフィラキシー及び悪寒）により投与を中止した。ほとんどの IAR は軽度又は中等度で、一過性であった。

免疫原性
第 3 相試験では、シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた ERT 未治療被験者において、特異的抗 rhGAA 抗体陽性かつ検出可能な力価を示した被験者の割合は、ベースライン時の 0%から最終治験来院時の 87.5%に上昇した。シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた ERT 既治療被験者では、特異的抗 rhGAA 抗体が陽性かつ検出可能な力価を示した被験者の割合はベースラインから変化はみられなかった（ベースライン時 83.1%～最終治験来院時 74.1%）。

シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた ERT 既治療被験者及び ERT 未治療被験者の大半では、投与後の中和抗体が陽性であった。酵素活性阻害中和抗体の発現率は、シパグルコシダーゼ アルファの投与を受けた被験者とアルグルコシダーゼ アルファの投与を受けた被験者の間で同程度であった。

投与後に IAR が発現した被験者については、IAR 発現後に抗 rhGAA IgE 抗体（免疫グロブリン E）の検査を行った。抗 rhGAA IgE 抗体又は総抗 rhGAA 抗体の発現に伴う IAR 発現に明確な傾向は認められなかった。

全体として、免疫原性と安全性、薬物動態又は薬力学的作用との間に明らかな関連性は認められなかった。ただし、全身性の免疫複合体関連反応の徴候及び症状について患者をモニタリングすること（4.4 項参照）。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。副作用が疑われる場合、医療従

事者は、付録Ⅴに記載された国内報告システムを介して、その事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

20 mg/kg 体重を超えるシパグルコシダーゼ アルファの投与は検討されておらず、過量投与の管理に役立つような偶発的過量投与の経験はみられていない。副作用の管理については、4.4 項及び 4.8 項を参照のこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の消化管及び代謝用製剤、酵素。ATC コード：A16Ab23

作用機序

ポンペ病は、ライソゾーム内でグリコーゲンをグルコースに分解する酵素である酸性 α グルコシダーゼ（GAA）の欠損により生じる。シパグルコシダーゼ アルファは、欠損又は機能低下した GAA の酵素補充療法として用いられる。

シパグルコシダーゼ アルファは、ミグルスタットにより安定化され、血中での不活化が最小限に抑制される。グリコーゲン加水分解酵素であるシパグルコシダーゼ アルファは、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）に高親和性で結合する bis-M6P を含有する N-結合型糖鎖構造を多く含む。シパグルコシダーゼ アルファは、CI-MPR に結合後、ライソゾームに送達されて、N-結合型糖鎖切断及びタンパク質分解によるプロセシングを受ける。これらはいずれも活性を示す成熟型 GAA の生成に必要である。シパグルコシダーゼ アルファは成熟型 GAA となった後、グリコーゲン分解酵素活性を発揮して組織障害を改善する。

臨床的有効性及び安全性

ポンペ病と診断された成人被験者（18 歳以上）を対象に、52 週間の第 3 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同、多施設共同臨床試験を実施した。シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 195 mg 若しくは 260 mg（被験者の体重に応じて）の併用群又はアルグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とプラセボの併用群に被験者を 2:1 の割合で無作為し、52 週間隔週投与した。有効性解析対象集団には合計 122 例が含まれ、このうち 95 例はアルグルコシダーゼ アルファによる ERT 治療歴があり（ERT 既治療）、27 例は ERT 治療歴がなかった（ERT 未治療）。

人口統計学的特性、ベースライン時の 6 分間歩行距離（6MWD）及び座位努力性肺活量（FVC）（予測値に対する%）は、2 つの投与群間で概して同程度であった（表 2 参照）。ERT 既治療被験者の 2/3 超（67%）が、第 3 相試験への組入れ前に 5 年以上の ERT 治療を受けていた（平均 7.4 年）。

表 2： 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

ベースライン特性	ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用群 85 例	アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用群 37 例
同意取得時の年齢（歳）、平均値（SD）	47.6 (13.3)	45.4 (13.4)

ベースライン特性	ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用群 **85 例**	アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用群 **37 例**
男性、n%	36 (42.4)	19 (51.4)
体重（kg）、平均値（SD）	72.8 (14.7)	79.4 (25.0)
ERT 既治療、n（%）	65 (76.5)	30 (81.1)
ERT 初回投与時の年齢（歳）、平均値（SD）	40.8 (12.7)	38.7 (15.1)
6MWD（m）、平均値（SD）	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)
座位 FVC（%）、平均値（SD）	70.7 (19.6)	69.7 (21.5)

6MWD：6 分間歩行距離、ERT：酵素補充療法、FVC：座位努力性肺活量（予測値に対する%）、SD：標準偏差

重要な有効性評価項目として、6MWD（主要評価項目）及び座位 FVC（予測値に対する%）を評価した。主な薬力学的評価項目は、血清クレアチンキナーゼ（CK）及び尿中グルコース四糖類（Hex4）とした。

運動機能

投与 52 週時の 6 分間歩行距離（6MWD）

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた全被験者（ERT 既治療及び ERT 未治療）では、ベースラインからの歩行距離が平均 20.0 m 改善し、アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用投与を受けた被験者では平均 8.3 m 改善した。これは、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の治療効果が 11.7 m であることを示唆している［95% CI（−1.0、24.4）、p=0.07］（表 3）。

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた ERT 既治療被験者（65 例）では、ベースラインからの歩行距離が平均 15.8 m 改善し、アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用投与を受けた被験者（30 例）では平均 0.9 m 改善した。これは、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の治療効果が 14.9 m であることを示唆している［95% CI（1.2、28.6）］。

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた ERT 未治療被験者（20 例）では、ベースラインからの歩行距離が平均 28.5 m 改善し、アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用投与を受けた被験者（7 例）では 52.7 m 改善した。これは、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の治療効果が−24.2 m であることを示唆している［95% CI（−60.0、11.7）］。

表 3：　全被験者での投与 52 週時の 6MWD の要約

6MWD（m）	ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用群	アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用群
ベースライン		
n	85 例	37 例
平均値（SD）	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)
中央値	359.5	365.5
投与 52 週時のベースラインからの変化量		
n	85 例	37 例
平均値（SD）	20.0 (3.5)	8.3 (5.3)
（95%CI）	(13.1, 26.9)	(-2.2, 18.8)

投与 52 週時の変化量 　平均値（SE）の差 　（95%CI） 　両側 p 値	 11.7 (6.4) (-1.0, 24.4) p = 0.07*

CI：信頼区間、Diff：差、SD：標準偏差、SE：標準誤差
実際の評価時点を用いた反復測定混合モデル（MMRM）解析に基づいた報告データ（ITT-OBS 集団、外れ値を除く）。
* 主要評価項目では優越性が示されなかった。

肺機能

投与 52 週時の座位 FVC（予測値に対する%）

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた全被験者（ERT 既治療及び ERT 未治療）では、FVC のベースラインからの平均変化量が−1.4%であり、アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用投与を受けた被験者では−3.7%であった。これは、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の治療効果が 2.3%であることを示唆している［95% CI（0.2、4.4）］（表 4）。

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた ERT 既治療被験者（65 例）では、FVC のベースラインからの平均変化量が−0.2%であり、アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用投与を受けた被験者（30 例）では−3.8%であった。これは、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与の治療効果が 3.6%であることを示唆している［95% CI（1.3、5.9）］。

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与を受けた ERT 未治療被験者（20 例）では、FVC のベースラインからの平均変化量が−5.2%であり、アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用投与を受けた被験者（7 例）では−2.4%であった。これは、−2.8%と同程度の減少であることを示唆している［95% CI（−7.8、2.3）］。

表 4：　全被験者における 52 週時の FVC（予測値に対する%）の要約

座位 FVC（予測値に対する%）	**ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用群**	**アルグルコシダーゼ アルファとプラセボの併用群**
ベースライン 　n 　平均値（SD） 　中央値	 85 例 70.7 (19.6) 70.0	 37 例 69.7 (21.5) 71.0
投与 52 週時のベースラインからの変化量 　n 　平均値（SD） 　（95%CI）	 85 例 -1.4 (0.6) (-2.5, -0.3)	 37 例 -3.7 (0.9) (-5.4, -2.0)
投与 52 週時の変化量 　平均値（SE）の差 　（95%CI）	 2.3 (1.1) (0.2, 4.4)	

CI：信頼区間、Diff：差、SD：標準偏差、SE：標準誤差
実際の評価時点を用いた反復測定混合モデル（MMRM）解析に基づいた報告データ（ITT-OBS 集団、外れ値を除く）。

副次評価項目
副次評価項目で観察された効果は、6MWD 及び座位 FVC（予測値に対する%）から導き出された結論を裏付けるものであった。

投与 52 週時の CK の平均変化率は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg 及び酵素安定剤ミグルスタット併用の隔週投与を受けた被験者では−22.4%であり、アルグルコシダーゼ アルファ及びプラセボ併用投与を受けた被験者では+15.6%であった。投与 52 週時の Hex4 の平均変化率はシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの投与を受けた被験者では−31.5%であり、アルグルコシダーゼ アルファ及びプラセボの投与を受けた被験者では+11.0%であった。

小児集団

欧州医薬品庁は、II 型糖原病（ポンペ病）の治療における小児集団の複数のサブセットを対象としたシパグルコシダーゼ アルファによる試験結果の提出義務を延期している（小児への投与に関する情報については 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

歩行可能な ERT 既治療患者 11 例を対象に、ミグルスタットとの併用及び非併用下でシパグルコシダーゼ アルファの薬物動態を評価したところ、4 時間の点滴静脈内投与終了時付近で最高濃度に達し、投与開始 24 時間後までに二相性の消失を示した。

表 5： 臨床用量における薬物動態の要約

PK パラメータ	シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg とミグルスタット 260 mg の併用	シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg
C_{max}（µg/mL）	345 (18.5)	325 (13.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ （µg·h/mL）	1812 (20.8)	1410 (15.9)

$AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間までの曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

分布

シパグルコシダーゼ アルファは血漿タンパク質に結合しないと考えられる。シパグルコシダーゼ アルファの平均分布容積は 2.0～4.7 L であった。分布相の消失半減期はミグルスタット併用で 48%延長した。これに対応して、血漿クリアランスは 27%低下した。

ポンペ病成人患者を対象とした第 1/2 相試験で、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg をミグルスタット 260 mg と絶食後単回投与したときの総 GAA タンパク質の $AUC_{tmax\text{-}24h}$（t_{max} から投与 24 時間後までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積）は、シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg を単独投したときと比較して 44%増加した。

シパグルコシダーゼ アルファは血液脳関門を通過しない。

排泄

シパグルコシダーゼ アルファは主に肝臓でタンパク質分解により消失する。シパグルコシダーゼ アルファの平均終末相消失半減期は 1.6～2.6 時間であった。

特別な集団

性別、高齢者及び人種/民族
母集団薬物動態解析の結果、性別、年齢（18～74 歳）及び人種/民族は、シパグルコシダーゼ ア

ルファとミグルスタット併用投与時の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
LOPD 患者を対象とした臨床試験でシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットを併用投与した患者のうち、17 例（11%）が 65～74 歳であり、75 歳以上の患者はいなかった。

肝機能障害
肝機能障害患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタット併用投与時の薬物動態は検討されていない。

腎機能障害
腎機能障害患者を対象としたシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与試験は実施していない。シパグルコシダーゼ アルファの薬物動態は腎機能障害の影響を受けないと考えられる。

5.3 非臨床安全性データ

従来の安全性薬理試験、単回及び反復投与毒性試験に基づくシパグルコシダーゼ アルファに関する非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。

生殖発生毒性試験
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の雄では、シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与及びシパグルコシダーゼ アルファ単独投与は、ラットの精子形成に影響を及ぼさなかった。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、ミグルスタット単独投与及びシパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与において、雌の生殖能に関して着床前胚損失率の増加が認められ、ミグルスタット投与に関連すると考えられた。血漿中曝露量（AUC）に基づく最大推奨臨床用量（MRHD）に対する併用投与時のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの曝露量比はそれぞれ 27 倍及び 4 倍であった。

胚・胎児発生に関する試験では、妊娠ラット及びその出生児において、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット投与に直接起因した有害所見は認められなかった。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、ミグルスタット単独投与及び併用投与において、母動物への影響として摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの併用投与において、心血管系奇形（肺動脈幹閉鎖、心室中隔欠損及び大動脈弓拡張）が認められた（シパグルコシダーゼ アルファ単独投与では認められなかった）。このときのシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットの曝露量は、単回投与に基づくと、MRHD（mg/kg に基づく）での曝露量と比較して、それぞれ 16 倍及び 3 倍、累積曝露量に基づくと、それぞれ 112 倍及び 21 倍であった。しかし、ウサギで認められた胚・胎児への有害作用が、併用投与での単回曝露で発生する可能性を除外できない。併用投与群は 1 用量のみの試験であったため、無毒性量（NOAEL）は算出できなかった。

ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、母動物及び出生後の発生において、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット投与に直接起因した有害所見は認められなかった。併用投与群のラットの乳汁を評価したところ、ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファがラット乳汁中に排泄されることが示された。投与後 2.5 時間におけるラット乳汁／血漿中シパグルコシダーゼ アルファ曝露量比は 0.038 であった。

6. 製剤学的特性

6.1　添加剤一覧

クエン酸ナトリウム水和物（E331）
クエン酸水和物（E330）
D-マンニトール（E421）
ポリソルベート 80（E433）

6.2　配合禁忌

適合性に関する試験が実施されていないため、本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3　有効期間

未開封

3 年

再溶解後

再溶解後の化学的、物理的及び微生物学的安定性は、2～8℃で 24 時間まで実証されている。

微生物学的観点から、再溶解後の製剤は直ちに使用すること。直ちに希釈しない場合、希釈前の保存時間及び保存条件は使用者の責任であり、通常は 2～8℃で 24 時間までとする。

希釈後

再溶解、希釈後（0.5～4 mg/mL）の化学的、物理的及び微生物学的安定性につき、2～8℃で 24 時間、その後室温（25℃以下）で 6 時間、点滴静注に用いることが可能であると実証されている。

無菌操作

微生物学的観点から、本剤は直ちに使用すること。直ちに使用しない場合、使用中の保存時間及び保存条件は使用者の責任であり、通常、2～8℃で 24 時間以内、その後室温（25℃以下）で 6 時間以内であれば、点滴静注に用いることが可能である。

再溶解したバイアルや希釈後のシパグルコシダーゼ アルファ溶液を点滴バッグ内で凍結しないこと。

6.4　保管上の特別な注意

冷蔵庫（2～8℃）で保存する。
遮光のため、バイアルは外箱に入れて保存すること。

本剤の溶解及び希釈後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器及び内容物

点滴静注用の濃縮液用粉末 105 mg は、20 mm クロロブチルゴム栓と濃い灰色のプラスチックボタンが付いたアルミキャップで密封された、透明の 20 mL 中性ホウケイ酸 Type I ガラスバイアルに充填されている。

バイアル 1 本、10 本、25 本入り包装。

すべての包装形態が市販されているわけではない。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

点滴前の準備

無菌操作を実施する。

Pombiliti の各バイアルは単回使用専用である。

投与量の計算方法

患者の体重に基づいて溶解する Pombiliti のバイアル数を決定する。

1. 患者の体重（kg）×用量（mg/kg）＝患者への投与量（mg）
2. 患者への投与量（mg）÷105（バイアル当たりの mg）＝溶解するバイアルの数
    - バイアル数が整数とならない場合は、次の整数に切り上げる。

例：体重 65 kg の患者に 20 mg/kg を投与

- 患者への投与量（mg）：65 kg×20 mg/kg＝総投与量 1300 mg
- 溶解するバイアルの数：1300÷105 mg＝バイアル 12.38 本
  バイアル 13 本に**切り上げる**。
- 最初の 12 本のバイアルからそれぞれ 7.0 mL を抜き取る。
  0.38 バイアル×7.0 mL＝2.66 mL（2.7 mL に切り上げた量を 13 本目のバイアルから抜き取る）。

溶解及び希釈に必要なもの

- Pombiliti 105 mg バイアル
- 室温 20～25℃の注射用水
- 室温 20～25℃の塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）注射液
  注：患者の体重に基づいてバッグの大きさを選択すること。
- **18 ゲージ以下**の針

溶解前の作業

- Pombiliti バイアルを冷蔵庫（2～8℃）から取り出し、室温に戻す（20～25℃で約 30 分間）。
- 凍結乾燥粉末が変色している、施栓系が損傷している、又はアルミキャップのボタンが外れている場合は使用しないこと。

凍結乾燥粉末の溶解

1. 注射用水 7.2 mL を、凍結乾燥粉末に直接ではなく、バイアルの内側にゆっくりと滴下して、各バイアルを溶解する。凍結乾燥粉末に注射用水を強く当てないようにし、泡立たないようにする。
2. 各バイアルを静かに傾けて転がし、粉末を溶解する。ひっくり返したり、回転、振とうしないこと。凍結乾燥粉末の溶解には通常 2 分間を要する。
3. 溶解したバイアルに粒子状物質や変色がないか確認する。溶解液は、無色～微黄色の澄明又は乳濁した液で、異物がなく、白色～半透明の粒子状物質をほとんど認めない。目視検査で異物が認められた場合や溶解液が変色している場合は使用しないこと。

4. 希釈に必要なバイアル分、上記の手順を繰り返す。

希釈及び輸液バッグの準備

1. 希釈後のシパグルコシダーゼ アルファ静注液の最終目標濃度範囲を 0.5～4 mg/mL とするのに十分な量の静注（IV）バッグを選択する。
2. 輸液バッグ内の空隙を除去する。後で加える溶解後のシパグルコシダーゼ アルファ全量（mL）と等量の塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）注射液を取り除く。
3. 溶解後の各バイアルからは 7.0 mL（105 mg に相当）を正確に抜き取ることができる。18 ゲージ以下の注射針を装着したシリンジを用いて、7.0 mL 未満を抜き取るバイアルも含め、患者への投与量が得られるまでバイアルから溶解後の液をゆっくりと抜き取る。シリンジ内の泡立ちを避ける。バイアルに残っている溶解後の液は廃棄する。
4. 溶解したシパグルコシダーゼ アルファを塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）注射液バッグに直接ゆっくり注入する。輸液バッグ内に残っている可能性がある空隙に直接添加しないこと。
5. バッグを静かに反転又は揉んで希釈溶液を混合する。輸液バッグを振ったり、過度に撹拌したりしないこと。輸液バッグの輸送に気送管を使用しないこと。
6. 患者に必要な量の溶解したシパグルコシダーゼ アルファ全量（mL）を希釈できるまで、残りのバッグで上記手順を繰り返す。

点滴静注液は、希釈調製後できるだけ速やかに室温で投与すること（4.2 項参照）。

投与の準備

希釈後に点滴を開始できない場合、希釈した溶液は 2～8℃で 24 時間まで安定である。室温での保存は推奨されない。使用中の安定性の保存条件を参照すること。凍結しないこと。振とうしないこと。

希釈したシパグルコシダーゼ アルファを含む注射用バッグの塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）液は、輸液ポンプを用いて投与する。

点滴前に点滴バッグに気泡がないか確認し、気泡がある場合は消散させる。点滴バッグは振とうしないようにし、泡立たないよう静かに取り扱うこと。

タンパク質が吸着しにくい 0.2 μm のインラインフィルター付きの静脈内投与セットを用いること。輸液中に静脈ラインが閉塞した場合はフィルターを交換すること。

希釈したシパグルコシダーゼ アルファ溶液と同じ静脈ラインで他の医薬品を投与しないこと。

廃棄

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Ireland

電子メール：info@amicusrx.co.uk

8. 販売承認番号

EU/1/22/1714/001
EU/1/22/1714/002
EU/1/22/1714/003

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：

10. 本文改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

TABLE OF CONTENTS

[redacted]

2～39頁は新薬承認情報提供時に削除した

1.7　同種同効品一覧表

本剤、並びに本剤の同種同効品として、マイオザイム点滴静注用 50mg 及びネクスビアザイム点滴静注用 100mg の効能・効果等を表 1.7-1 に示す。また、それらの電子添文を添付する。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ポムビリティ点滴静注用 105mg	マイオザイム点滴静注用 50mg	ネクスビアザイム点滴静注用 100mg
一般的名称	シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）	アバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
会社名	アミカス・セラピューティクス株式会社	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
効能・効果	遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法	糖原病 II 型	ポンペ病
添付文書改訂年月	―	2024 年 3 月	2021 年 11 月

最新の添付文書を参照すること

＊2024年３月改訂（第２版）
2023年７月改訂（第１版）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	21900AMX00911
販売開始	2007年６月

MZIeL02

遺伝子組換え糖原病Ⅱ型治療剤
アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）製剤
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

マイオザイム® 点滴静注用 50mg
MYOZYME® 50mg for IV Infusion

Myozyme®
sanofi

1. 警告

1.1 本剤の投与によりinfusion reactionのうちアナフィラキシー反応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。また、本剤の使用中に免疫複合体を介すると考えられる反応（免疫関連反応）が報告されている。［7.、8.1、11.1.1、11.1.2 参照］

1.2 心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型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。［9.1.4、15.1 参照］

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［8.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		1バイアル中
有効成分	アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注）	52.5mg
添加剤	D-マンニトール	210mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	9.9mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	31.2mg
	ポリソルベート80	0.5mg

注）チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。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・剤形	本品は白色～灰白色の凍結乾燥ケーキ又は粉末である。本品１バイアルを日局注射用水10.3mLで溶かすとき、無色～微黄色の澄明又はわずかに微粒子を認める液である
pH	5.9～6.4（１バイアルを注射用水10.3mLで溶解した時）

4. 効能又は効果

糖原病Ⅱ型

6. 用法及び用量

通常、アルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、１回体重１kgあたり20mg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生理食塩液で希釈した後に投与すること。本剤20mg/kgをおおよそ４時間にわたり投与する。初回点滴速度は、１mg/kg/時を超えないこと。最大点滴速度７mg/kg/時に達するまで、患者の状態を確認しながら、30分毎に２mg/kg/時ずつ点滴速度を上げる（下表を参照）。［1.1、8.2、11.1.1 参照］

体重範囲（kg）	総点滴量（mL）	第１段階	第２段階	第３段階	第４段階
		1 mg/kg/時	3 mg/kg/時	5 mg/kg/時	7 mg/kg/時
1.25-10	50	3 mL/時	8 mL/時	13mL/時	18mL/時
10.1 -20	100	5	15	25	35
20.1 -30	150	8	23	38	53
30.1 -35	200	10	30	50	70
35.1 -50	250	13	38	63	88
50.1 -60	300	15	45	75	105
60.1 -100	500	25	75	125	175
100.1 -120	600	30	90	150	210

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はたん白質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーショック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。承認時までに本剤を投与した患者のうちアルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する特異的IgE抗体を測定した35例中３例が特異的IgE抗体陽性と判定され、そのうち１例にアナフィラキシー反応が発現した。［1.1、2.、9.1.1 参照］

8.2 本剤投与中又は投与終了後数時間以内にinfusion reactionが発現することがあるので、投与終了後も患者の状態を観察すること。なお、投与速度が速い場合にはinfusion reactionが起こりやすい傾向がある。［7.、11.1.1 参照］

8.3 ほとんどの患者にIgG抗体の産生が予測されるため、定期的にアルグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。［17.3.1 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

［8.1 参照］

9.1.2 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

本剤投与前に患者の臨床症状を慎重に検討すること。外国での臨床試験の結果より、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）を有する患者に本剤を投与した場合、infusion reactionの発現頻度が高いとの報告がある。［11.1.1 参照］

9.1.3 重症の糖原病Ⅱ型患者

重症患者では心機能低下及び呼吸機能低下を合併する傾向があり、これらは重度のinfusion reactionを発現するリスクを増大すると考えられる。［11.1.1 参照］

9.1.4 乳児型糖原病Ⅱ型患者

肥大型心筋症の罹患率が高いことから、β-アドレナリン作動薬の使用を検討している場合には注意すること。なお、心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者については、患者の状態

を十分観察し、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。心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者に本剤投与後、挿管及び強心薬投与を要する急性心肺不全が認められたとの報告があり、本剤の投与による水分過負荷との関連性が疑われたため、急性心肺不全を発症する危険性がある。[1.2、15.1 参照]

9.1.5 Infusion reactionの既往のある患者

[11.1.1 参照]

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のみ投与すること。ウサギの胚・胎児発生に関する試験で10及び40mg/kg投与群の少数で流産又は早産がみられている。

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。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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（頻度不明）

本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、蕁麻疹、発疹、潮紅、発熱、頻脈、咳嗽、酸素飽和度低下、頻呼吸、喘鳴、低血圧、失神等が発現することがある。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、7.、8.2、9.1.2、9.1.3、9.1.5 参照]

11.1.2 免疫関連反応（頻度不明）

本剤の使用中に、免疫複合体を介すると考えられる反応により皮膚壊死、皮膚潰瘍、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、蛋白尿、血尿等が発現することがある。患者の状態を十分に観察するとともに必要に応じ尿検査等を実施すること。[1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5％未満	頻度不明
皮　膚	蕁麻疹	発疹、多汗症	斑状皮疹、紅斑、斑状丘疹状皮疹､そう痒症、丘疹、紅斑性皮疹、網状皮疹､眼窩周囲浮腫、手掌紅斑、血管浮腫	
血　管	潮紅		高血圧、蒼白、低血圧	
臨床検査		酸素飽和度低下、血圧上昇	CK-MB上昇、AST上昇、ALT上昇、血中Ca上昇、CK上昇、尿素上昇、ヘモグロビン減少、心拍数増加、血小板数減少､呼吸数増加、体温上昇、血圧低下、心拍数減少	
全身及び局所反応	発熱		悪寒、注射部位反応、嗜眠、低体温、疲労、胸部不快感､局所腫脹、末梢性浮腫、熱感、非心臓性胸痛	インフルエンザ症状
呼吸器		咳嗽、頻呼吸	気管支痙攣、ラ音、咽喉絞扼感	
消化器		嘔吐、悪心	便秘、胃食道逆流性疾患、下痢	
循環器			頻脈、チアノーゼ、上室性頻脈	
精神系			激越、易刺激性、不眠症、落ち着きのなさ	
神経系		頭痛	振戦、浮動性めまい、錯感覚	
筋骨格系			筋攣縮、筋肉痛、筋痙縮	

注）発現頻度は、外国における乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者を対象とした承認時までの臨床試験（39例）と、外国における小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者を対象とした二重盲検比較試験（60例）の結果をあわせて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

(1) 患者の体重に基づき本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決める。

(2) 日局生理食塩液による最終希釈液の薬剤濃度が0.5～4 mg/mLとなるよう日局生理食塩液の量を決定する。

(3) 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（約30分間）。

(4) 調製前に本剤を目視検査し、変色又は異物を認めたバイアルは使用しないこと。

(5) 日局注射用水10.3mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、本剤を静かに溶解し、1バイアルにつき10mLの溶液とする。振盪しないこと。

(6) 予め日局生理食塩液含有点滴バックから、注入する薬剤溶解量分の生理食塩液を抜き取っておく。溶解したバイアルから必要量の溶液（5 mg/mL）を抜き取り、日局生理食塩液含有点滴バック内に静かに注入し、希釈する。注入後、点滴バックを静かに回転させ、気泡ができないよう、ゆっくりと混和する。

14.1.2 本剤は保存剤を含有していないので、溶解・希釈後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は希釈後2～8℃で保存し、かつ24時間以内に使用すること。

14.1.3 他剤との混注を行わないこと。

14.1.4 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

0.2ミクロンの親水性ポリエーテルスルフォン製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用すること。微小異物除去用のろ過網が組込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与と明らかに関連性はないが、乳児型糖原病Ⅱ型患者に全身麻酔を実施する場合には十分な注意が必要である。心肥大を併発する乳児型糖原病Ⅱ型患者における本剤投与のための中心静脈カテーテル留置の際の全身麻酔に関連して、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、あるいは心蘇生又は除細動を要する不整脈が認められた。すべての患者で本剤との関連性はなかった。心肥大を併発した乳児型糖原病Ⅱ型患者では、全身麻酔に関する合併症発現のリスクが高くなる[1)]。[1.2、9.1.4 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 乳児型糖原病Ⅱ型患者における血中濃度

乳児型糖原病Ⅱ型患者18例に本剤20mg/kg又は40mg/kg[注)]を隔週点滴静注し、血液検体が得られた15例について薬物動態を検討した。初回及び投与12週時における平均最大血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ178.2及び263.7μg/mL、平均血中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は977.5及び1,872.5μg・時/mLであり、

平均血漿クリアランス（CL）は21.9mL/時/kg、定常状態時平均分布容積（V_{ss}）は66.2mL/kg、平均血中消失半減期（$T_{1/2}$）は2.75時間であった[2]（外国人データ）。

16.1.2 乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者における血中濃度

乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者21例を対象に本剤20mg/kg投与後の薬物動態を検討した。血液検体が得られた12例の成績より、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は他の乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象にした試験での20mg/kg群の成績と同様であった。$T_{1/2}$は2～3時間であり、他の乳児型糖原病Ⅱ型患者を対象にした試験の成績と同様であった[3]（外国人データ）。

16.3 分布

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、肝臓でもっとも高く、心臓、脾臓及び腎臓等には少なく、骨格筋でも微量であった[4]。

注）国内で承認された本剤の用法及び用量は20mg/kg隔週点滴静注である。

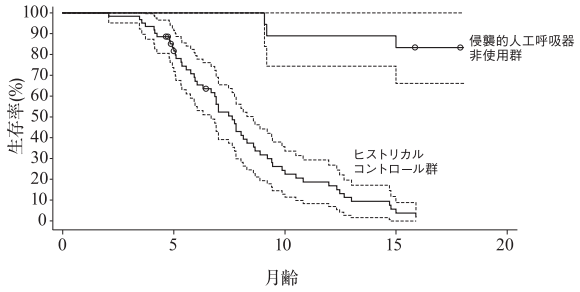
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第2/3相臨床試験

生後6ヵ月以下の乳児型糖原病Ⅱ型患者18例を対象とし、本剤20mg/kg又は40mg/kg（承認外用量）を隔週、52週間投与した。無治療のヒストリカルコントロール群の患者では、生後18ヵ月での生存率が1.9%（95%信頼区間0.0～5.5）であったのに対し、本剤を投与した患者では、生後18ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率が88.9%（95%信頼区間74.4～100）であった（下図参照）。また、ベースライン時の平均左室心筋重量係数（LVMI）は193.4g/m^2（n=15；59.3～301.8g/m^2）であったのに対し、52週目の平均LVMIは86.8g/m^2（n=15；44.9～157.3g/m^2）に低下した[5]。

本剤の副作用の発現率は、本剤20mg/kg群及び40mg/kg群共に66.7%（6/9例）であり、本剤20mg/kg群の副作用は、infusion reactionが5例（55.6%）、血中カルシウム増加及び血中クレアチンホスホキナーゼMB増加が各1例（11.1%）であった。



図：侵襲的人工呼吸器非使用群並びにヒストリカルコントロール群の生存期間
実線は生存率又は侵襲的人工呼吸器非使用での生存率を示し、破線は95%信頼区間を示す。○印は打ち切り症例を示す。

また、18例中16例に対し、本剤20mg/kg又は40mg/kg（承認外用量）を隔週、最長150週間投与した。試験終了時、16例中13例（81.3%）が生存し、無治療のヒストリカルコントロール群の患者では、生後24～36ヵ月での生存率が1.9%（95%信頼区間0～5.5）に対し、本剤を投与した患者では、生後36ヵ月における侵襲的人工呼吸器非使用での生存率が49.4%（95%信頼区間26.0～72.8）であった。

また、18例中13例（72.2%）においては最終評価時（64～130週時）に左室心筋重量（LVM）Zスコアの低下が認められた。本剤20mg/kg群が62.5%（5/8例）、40mg/kg群が75.0%（6/8例）であった[6]。

17.1.2 海外第1/2相臨床試験

生後3ヵ月から3.5歳までの乳児型及び小児型糖原病Ⅱ型患者21例に対し、20mg/kgを隔週、52週間投与した。52週投与後における有効性評価対象21例中において、生存率は76.2%（95%信頼区間52.8～91.8）であった。試験開始時に侵襲的人工呼吸器非使用であった患者16例中10例（62.5%）は、投与52週間後も侵襲的人工呼吸器非使用であった。また、52週目の平均LVMIはベースラインと比べて42%低下した[3]。副作用の発現率は52.4%（11/21例）で、主な副作用は、蕁麻疹、潮紅、血圧上昇、咳嗽、頻呼吸及び発熱が各2例（9.5%）であった。

また、本剤20mg/kg又は40mg/kg（承認外用量）を隔週、最長168週間投与した。最終評価時（104週目）における有効性評価対象20例中において、生存率は71.1%（95%信頼区間51.6～90.6）であった。試験開始時に侵襲的人工呼吸器非使用であった患者16例中7例（43.8%）は、試験期間終了時にも侵襲的人工呼吸器非使用であった。また、最終評価時（104週目）における平均LVMIはベースラインと比べて63%低下した。副作用の発現率は52.4%（11/21例）で、主な副作用は、紅潮が4例（19.0%）、酸素飽和度低下が3例（14.3%）、蕁麻疹、発熱、咳嗽および頻呼吸が各2例（9.5%）であった[7]。

17.1.3 海外臨床試験

10歳から70歳までの小児型及び成人型糖原病Ⅱ型患者90例を対象とし、本剤20mg/kg又はプラセボを隔週、78週間投与した。78週時点において、プラセボ投与群では、6分間歩行が平均2.99m減少したのに対し、本剤投与群では平均25.13m増加した（p=0.0347）。

また、プラセボ投与群では、%努力肺活量（予測正常値に対する努力肺活量の比率%）が平均2.20%減少したのに対し、本剤投与群では1.20%増加した（p=0.0055）。本剤の副作用の発現率は28%であった[8]。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内特定使用成績調査（全例調査）

特定使用成績調査（全例調査）において、安全性集計対象症例92例中33例（35.9%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、蕁麻疹17例（18.5%）、発熱5例（5.4%）、咳嗽、喘鳴、紅斑、発疹各4例（4.3%）、血圧低下、酸素飽和度低下各3例（3.3%）、喘息、下痢、そう痒症各2例（2.2%）であった。

17.3 その他

17.3.1 免疫原性に及ぼす影響

2試験において免疫原性の評価が行われた38例中35例（92.1%）で、アルグルコシダーゼ　アルファに対するIgG抗体が産生された。大部分の症例で投与開始3ヵ月以内に抗体陽性を示した。また、抗体価が高い患者ほどinfusion reactionが発現しやすいと考えられる。臨床試験において、1例で52週時及び64週時に阻害抗体反応が陽性であった[9]。［8.3 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、糖原病Ⅱ型患者における組織中の蓄積グリコーゲンを低下させる。

18.2 薬理作用

本剤の静脈内投与により、糖原病Ⅱ型動物モデルである酸性α-グルコシダーゼノックアウトマウスにおける心臓、横隔膜、骨格筋等のグリコーゲンが低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

本　　質：ヒト酸性α-グルコシダーゼをコードするcDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される896個のアミノ酸残基（$C_{4490}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$；分子量：99358.49）からなる糖タンパク質（分子量：約110,000）

20. 取扱い上の注意

凍結、振盪を避け、外箱に記載された使用期限を過ぎた製剤は使用しないこと。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）R J Ing, et al.：Paediatr Anaesth. 2004;14:514-9
2）社内資料：隔週投与時の血中濃度（外国試験）
3）社内資料：臨床第1/2相オープンラベル試験（外国試験）
4）社内資料：マウスにおける分布・代謝
5）P S Kishnani, et al.：Neurology. 2007;68:99-109
6）P S Kishnani, et al.：Pediatr Res. 2009;66:329-35
7）M Nicolino, et al.：Genetics IN Medicine. 2009;11:210-9
8）A T van der Ploeg, et al.：NEJM. 2010;362:1396-406
9）社内資料：隔週投与時の免疫原性（外国試験）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 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

最新の添付文書を参照すること

2021年11月改訂（第２版）
2021年９月作成（第１版）

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：48箇月

日本標準商品分類番号
873959

承認番号	30300AMX00451
販売開始	2021年11月

NVZIeL01

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
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

ネクスビアザイム® 点滴静注用 100mg
NEXVIAZYME® for I.V. Infusion

Nexviazyme®
sanofi

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］

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。

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。

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0.2μm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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

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ときの本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

表3 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

測定時点	例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg·h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$[注1)]（h）
初回投与時	49	259±72.3	1290±420	4.02［2.53, 6.33］	1.34±0.561[注2)]
投与49週時	48	242±81.4	1250±433	4.03［2.20, 7.33］	1.55±0.887

平均±SD、t_{max}は中央値［範囲］
注1）最終相の消失半減期、注2）47例

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ときの本薬の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。

表4 本剤を隔週で反復静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与群	測定時点	例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg·h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$[注5)]（h）
コホート1[注3)] 本剤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[注3)] 本剤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[注4)] 本剤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±SD、t_{max}は中央値［範囲］
注3）少なくとも6カ月間にわたってALGLUが一定の用量で投与されていたにも関わらず、臨床的悪化を示す患者
注4）少なくとも6カ月間にわたってALGLUが一定の用量で投与されていたにも関わらず、不十分な臨床反応を示す患者
注5）最終相の消失半減期

16.3 分布

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[3)]。

遅発型ポンペ病患者75例から得られた血漿中本薬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[4)]。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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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試験

酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者（16歳～78歳）を対象に、本剤（51例、日本人1例を含む）又はALGLU（49例）20mg/kgを隔週に1回、49週間点滴静脈内投与した。主要評価項目である努力肺活量の予測正常値に対する割合（以下、%予測努力肺活量）の投与前から投与49週時までの変化量は表5のとおりであり、ALGLU群に対する本剤群の非劣性が示された（非劣性マージン：-1.1%）。

表5 有効性の主要評価項目：%予測努力肺活量の結果（ベースラインから投与49週時までの変化量）

項目	本剤群（51例）	ALGLU群（49例）
投与前[注1)]	62.55±14.39	61.56±12.40
投与49週時[注1)]	65.49±17.42	61.16±13.49
投与前からの変化量[注2)]	2.89±0.88	0.46±0.93
群間差[注3)]	2.43［-0.13, 4.99］	
非劣性のp値	p=0.0074	

注1）平均±SD、注2）調整平均±SE、注3）調整平均、両側95%信頼区間

副次評価項目である6分間歩行距離、最大吸気圧、最大呼気圧、ハンドヘルドダイナモメトリー検査複合スコア及び簡易運動機能検査総スコアの結果は表6のとおりであった。

表6 有効性の副次評価項目の結果（ベースラインから投与49週時までの変化量）

評価項目	本剤群（51例）	ALGLU群（49例）
6分間歩行距離（m）	32.21±9.93	2.19±10.40
%予測最大吸気圧[注4)]	8.70±2.09	4.29±2.19
%予測最大呼気圧[注4)]	10.89±2.84	8.38±2.96
ハンドヘルドダイナモメトリー検査複合スコア	260.69±46.07	153.72±48.54
簡易運動機能検査総スコア	3.98±0.63	1.89±0.69

調整平均±SE
注4）非生理学的ベースライン値（200cmH_2O以上）を有する患者4例を除く事後感度分析

本剤群での副作用は投与49週時までに45.1%（23/51例）に認められ、主な副作用はそう痒症7.8%（4/51例）、頭痛5.9%（3/51例）、悪心5.9%（3/51例）、蕁麻疹5.9%（3/51例）及び疲労5.9%（3/51例）であった。ALGLU群での副作用は投与49週時までに49.0%（24/49例）に認められ、主な副作用は頭痛12.2%（6/49例）、悪心10.2%（5/49例）、そう痒症8.2%（4/49例）、発疹6.1%（3/49例）及び疲労6.1%（3/49例）であった[1)]。

17.1.2 酵素補充療法から切り替えた乳児型ポンペ病患者を対象とした国際共同試験

酵素補充療法（ALGLU）で治療中の乳児型ポンペ病患者（1歳～12歳）を対象とした非盲検試験が実施された。酵素補充療法で臨床的悪化を示した患者を対象に、本剤20mg/kg（6例、日本人1例を含む）又は40mg/kg（5例、日本人1例を含む）を隔週に1回25週間点滴静脈内投与した。また、酵素補充療法で不十分な臨床反応を示した患者を対象に、本剤40mg/kgを隔週に1回25週間点滴静脈内投与又は本試験に参加する前に投与されていた用量（20mg/kgを隔週に1回から40mg/kgを毎週1回の範囲）でALGLUを25週間点滴静脈内投与した（本剤群5例、ALGLU群6例）。その結果、有効性評価項目である粗大運動能力尺度-88、簡易運動機能検査、Pompe-Pediatric Evaluation of Disability Inventory及び眼瞼位置測定（IPFD left non-flash）の結果は、表7のとおりであった。

表7 主な有効性の評価項目の結果（ベースラインから投与25週時までの変化量）

	評価項目	本剤20mg/kg群（6例）	本剤40mg/kg群（5例）
第1期 臨床的悪化を示した患者	粗大運動能力尺度-88総%スコア	1.68［-7.7, 19.4］（6例）	0.83［-0.8, 12.8］（5例）
	簡易運動機能検査総スコア	-0.50［-7.0, 6.0］（6例）	2.00［-2.0, 10.0］（5例）
	Pompe-PEDI機能的スキル尺度の移動ドメイン	1.97［-2.1, 25.9］（6例）	0.00［0.0, 9.3］（5例）
	IPFD left non-flash（mm）	-0.50［-3.0, 1.5］（6例）	1.50［-0.5, 3.5］（5例）
	評価項目	本剤40mg/kg群（5例）	ALGLU群（6例）
第2期 不十分な臨床反応を示した患者	粗大運動能力尺度-88総%スコア	3.55［0.1, 9.6］（4例）	7.68［0.8, 9.9］（6例）
	簡易運動機能検査総スコア	4.50［0.0, 8.0］（4例）	4.00［1.0, 13.0］（6例）
	Pompe-PEDI機能的スキル尺度の移動ドメイン	3.09［0.7, 4.0］（3例）	1.77［1.0, 12.9］（6例）
	IPFD left non-flash（mm）	1.00［0.5, 2.5］（5例）	-0.50［-1.5, 0.5］（6例）

中央値［範囲］

酵素補充療法で臨床的悪化を示した患者を対象に投与25週時以降も継続して本剤40mg/kgを隔週に1回投与した結果、

GMFM-88総%スコアのベースラインから投与49週時までの変化量（中央値［範囲］）は3.54［-1.4, 22.1］（4例）であった。本剤40mg/kgを隔週に1回投与での副作用は投与25週時までに30.0%（3/10例）に認められ、主な副作用は発疹20.0%（2/10例）であった[2)]。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 薬理作用

本剤の静脈内投与により、ポンペ病動物モデルである酸性α-グルコシダーゼノックアウトマウスにおける心臓、横隔膜、骨格筋等のグリコーゲン量が低下した[5)]。

19. 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)

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。

21. 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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：酵素補充療法の治療歴のない遅発型ポンペ病患者における国際共同試験［第Ⅲ相試験］総括報告書
2）社内資料：酵素補充療法から切り替えた乳児型ポンペ病患者における国際共同試験［第Ⅱ相試験］総括報告書
3）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）
4）社内資料：臨床薬物動態（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3）
5）社内資料：非臨床薬理試験（2021年9月27日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 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

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成　（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873959

遺伝子組換えポンペ病治療剤

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤

貯法：2～8℃で保存

有効期間：36 箇月

ポムビリティ®点滴静注用 105mg

POMBILITI® for I.V. Infusion 105mg

承認番号	
販売開始	

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

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。［2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1 参照］

1.2 急性呼吸器疾患のある患者、又は心機能もしくは呼吸機能が低下している患者に本剤を投与する場合、症状の急性増悪が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。［9.1.4 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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］

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ポムビリティ点滴静注用105mg
有効成分	1 バイアル中 a シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）b 109.5mg
添加剤	1バイアル中a クエン酸ナトリウム水和物　46.4mg クエン酸水和物　5.2mg D-マンニトール　146.0mg ポリソルベート80　3.65mg

a 調製時の損失を考慮し、1 バイアルからシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）105mg が投与できるよう、過量充填されている。
b 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。

3.2 製剤の性状

性状	白色～微黄色の粉末又はケーキ状の塊
pH	5.7～6.3a
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 0.7a

a 1 バイアルを日局注射用水 7.2mL で溶解したとき。

4. 効能又は効果

遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は 2 剤併用療法として用いるため、本剤の適用にあたっては、ミグルスタット（オプフォルダカプセル 65mg）の電子添文も参照すること。

6. 用法及び用量

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

7.1 ミグルスタットを投与してから 1 時間後に本剤の投与を開始すること。

7.2 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。本剤 20mg/kg を約 4 時間かけて投与する。初回点滴速度は 1mg/kg/時以下とし、患者の忍容性が十分に確認された場合は、最大 7mg/kg/時に達するまで、30 分ごとに 2mg/kg/時ずつ投与速度を上げることができる。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。総点滴量及び点滴速度は下表を参照すること。［14.1.2 参照］

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

7.3 ミグルスタットの投与後 3 時間以内に本剤の投与を開始できない場合は、最後にミグルスタットを投与してから 24 時間以上経過後に改めて本併用療法を開始すること。

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、点滴速度を下げ、忍容性を確認しながら投与すること。［1.1、2.1、9.1.1、9.1.2、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）製剤又はアバルグルコシダーゼ 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。［1.1、8.1、11.1.1 参照］

9.1.3 infusion reaction の既往のある患者

［1.1、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

infusion reaction が発現した場合、状態が悪化する可能性がある。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。［1.2 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度（クレアチニンクリアランス 15mL/min 以上 60mL/min 未満）の腎機能障害患者

腎機能の程度及び体重に応じて、本剤に併用されるミグルスタットの用量を適宜減量すること。

9.2.2 末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）

投与は推奨されない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤及びミグルスタットの併用投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験において、ウサギに本剤 175mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 111 倍に相当）及びミグルスタット 25mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 23 倍に相当）を併用投与した時に心血管系奇形が報告されている[1)]。［2.2、9.4 参照］

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が、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

18 歳未満の患者を対象とした臨床試験成績は得られていない。

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（23.5%）、アナフィラキシー（1.2%）

本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、頭痛、発熱、悪寒、悪心、蕁麻疹、そう痒症等の 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（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。［1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.3 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満
神経系	頭痛	浮動性めまい、味覚不全、片頭痛、平衡障害、認知障害、錯感覚、傾眠、振戦
心臓		頻脈
精神		悪夢
血管		潮紅、高血圧
呼吸器		呼吸困難
消化器		腹部膨満、下痢、腹痛、鼓腸、食道痙攣
皮膚		そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹
筋骨格系		筋痙縮、筋力低下、筋骨格硬直、筋肉痛
全身及び局所反応		発熱、悪寒、胸部不快感、顔面痛、疲労、注入部位腫脹、倦怠感、疼痛
臨床検査		血中尿素増加、体温変動、リンパ球数減少
眼		眼瞼痙攣
傷害		皮膚擦過傷

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数（小数点以下は切り上げる）及び本剤の必要量を決定する。

- 患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）×20mg/kg（体重あたりの投与量）
- 必要なバイアル数＝患者あたりの投与量（mg）÷105mg（1 バイアルあたりの含量）
- 本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）÷15mg/mL（溶解液の濃度）

(2) 必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。

(3) 溶解前に目視にてバイアルを確認し、異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

(4) 1 バイアルに日局注射用水 7.2mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、溶液が泡立たないように静かに溶解する（シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）濃度 15mg/mL）。溶解する際にバイアルの振とう等は避けること。

(5) 溶解液は無色～微黄色の澄明又は乳濁した液で、肉眼で確認できる半透明～白色の微粒子はない。目視による確認で異物や変色が認められた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、遮光した上で、2～8℃（凍結させないこと）で最長 24 時間保存できる。

14.1.2 希釈

(1) 体重範囲に対応した総点滴量となるように、日局生理食塩液の量を決定すること。予め日局生理食塩液点滴バッグから、“14.1.1”で算出した本剤の必要量と等量の生理食塩液を抜き取っておく。バイアルから“14.1.1”で算出した本剤の必要量をゆっくりと抜き取り、日局生理食塩液点滴バッグ内に静かに注入する（最終濃度は 2.4～4.0mg/mL）。点滴バッグを静かに回転させ、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。［7.2 参照］

(2) 希釈後は室温で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、遮光した上で、2～8℃（凍結させないこと）で最長 24 時間保存できるが、その後 25℃以下で 6 時間以内に使用すること。

(3) 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 希釈後に冷蔵していた場合は、点滴バッグを室温に戻してから使用すること。

14.2.2 輸液ポンプ及び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使用して本剤を投与すること。

14.2.3 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

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、本併用投与を受けた 151 例で抗薬物抗体を評価した（酵素補充療法既治療患者 117 例、酵素補充療法未治療患者 34 例）。酵素補充療法既治療患者の抗薬物抗体発現割合は、ベースライン時が 83.8%（98/117）、本併用投与後が 95.7%（112/117 例）であった。酵素補充療法未治療患者の抗薬物抗体発現割合は、ベースライン時が 11.8%（4/34 例）、本併用投与後が 100%（34/34 例）であった。酵素補充療法既治療患者における投与後の中和抗体の発現割合は 88.0%（103/117 例）であった。同様に酵素補充療法未治療患者における投与後の中和抗体の発現割合は、88.2%（30/34 例）であった [3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 遅発型ポンペ病患者を対象とした投与

酵素補充療法の治療歴のある遅発型ポンペ病患者に本剤単独又は本剤とミグルスタットを隔週で反復併用投与したときの投与 1 回目及び 3 回目の本剤の薬物動態パラメータを表 1 に示す [4]。（外国人データ）

表 1 薬物動態パラメータ［幾何平均値（CV%）］

本剤用量 [a] (mg/kg)	5	10	20	20	20
ミグルスタット用量 [b] (mg)	－	－	－	260	260
投与回数	1	1	1	1	3
例数	10	11	11	10	11
C_{max} (μg/mL)	58.4 (19.1)	135 (18.3)	325 (13.5)	339 (12.9)	345 (18.5)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	208 (18.1)	533 (23.7)	1405 (16.2)	1778 (17.6)	1800 (19.9)
$t_{1/2\alpha}$ (h)	1.09 (11.3)	1.30 (9.10)	1.51 (9.20)	2.20 (19.1)	2.07 (15.9)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1.87 (19.3)	1.55 (42.1)	2.18 (38.7)	2.45 (21.6)	2.54 (19.2)
CL (L/h)	2.15 (17.0)	1.62 (22.4)	1.25 (17.8)	0.973 (21.8)	0.970 (22.4)

a　本剤は 4 時間かけて点滴静脈内投与された。
b　ミグルスタットは本剤の 1 時間前に経口投与された。
C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：濃度測定が可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2\alpha}$：初期分布相の消失半減期、$t_{1/2\beta}$：終末相の消失半減期、CL：クリアランス

16.3 分布

遅発型ポンペ病患者 100 例（日本人 6 例を含む）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、本剤の中心コンパートメントの分布容積は 3.23L と推定された [5]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析から、本剤 20mg/kg とミグルスタット 260mg の隔週併用投与時の本剤の曝露量に対して、腎機能障害は大きな影響を及ぼさないと考えられた [6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした二重盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験

酵素補充療法の治療歴のある及び治療歴のない遅発型ポンペ病患者を対象として、本剤（1 回体重 1kg あたり 20mg を隔週点滴静脈内投与）とミグルスタット（体重 40kg 以上 50kg 未満の場合は 1 回 195mg、体重 50kg 以上の場合は 1 回 260mg を隔週経口投与）（本併用群）又はアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）とプラセボ（対照群）を 52 週間投与し、有効性及び安全性を比較した。主要評価項目である 6 分間歩行距離（以下、「6MWD」）（m）のベースラインから投与 52 週時までの変化量は表 1 のとおりであり、本併用の対照に対する優越性は示されなかった。また、副次評価項目である座位努力性肺活量の予測正常値に対する割合（%）のベースラインから投与 52 週時までの変化量の平均値±標準偏差（評価例数）は、本併用群で−1.14±6.32（74 例）、対照群で−3.63±4.70（32 例）であった [7]。

表 1 ベースラインから投与 52 週時までの 6MWD の変化量

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

単位：m、平均値±標準偏差（評価例数）、群間差は最小二乗平均値の差
a　対照群には 38 例が組み入れられたが、臨床試験に参加できるよう、被験者によりベースライン時の結果を意図的に低値とした 1 例を事後的に除いた結果を示す
b　投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、酵素補充療法の 治療歴の有無、性別、ベースラインの 6MWD、ベースライン時の年齢、ベースライン時の体重及びベースライン時の身長を固定効果、被験者を変量効果とし、相関構造に無構造を用いた MMRM（Mixed-effect model for repeated measures）により算出
c　有意水準片側 2.5%

本併用群での副作用は投与 52 週時までに 30.6%（26/85 例）に認められ、主な副作用は頭痛 7.1%（6/85 例）、下痢 5.9%（5/85 例）であった [7]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼであり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体を介した細胞内取込みの増大を目的として、ビスマンノース-6-リン酸を有する糖鎖を含む [8]。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、ポンペ病患者の組織中に蓄積したグリコーゲンを低下させる。

18.2 薬理作用

ポンペ病動物モデルである酸性 α-グルコシダーゼノックアウトマウスに本剤を投与することにより、心臓、骨格筋等でのグリコーゲン低下、筋機能の回復等が認められた。また、ミグルスタットの併用により、いずれの作用も本剤単独投与時に比較して大きい傾向が認められた [9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
Cipaglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

本質：シパグルコシダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ（EC 3.2.1.20）前駆体であり、CHO 細胞により産生される。シパグルコシダーゼ アルファは、896 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 114,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。

20.2 凍結を避けて保存すること。

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（8371931）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.6.6.1.2.4）
2) 社内資料：非臨床薬物動態試験（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.4.3.2.10）
3) 社内資料：免疫原性の影響（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.4.1）
4) 社内資料：ポンペ病患者における薬物動態試験（ATB200-02）
5) 社内資料：母集団薬物動態解析（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.1.4.5.3）
6) 社内資料：内因性要因の検討（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.2.2.3）
7) 社内資料：ポンペ病患者における臨床試験（ATB200-03）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.4、CTD2.7.3.2.2.3.4）
8) 社内資料：非臨床薬理試験（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
9) 社内資料：非臨床薬理試験（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アミカス・セラピューティクス株式会社
コールセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目 6 番 2 号
新丸の内センタービルディング 19 階
フリーダイヤル 0120-907-477
受付時間：9：00～17：00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アミカス・セラピューティクス株式会社
〒100-0005　東京都千代田区丸の内一丁目 6 番 2 号
新丸の内センタービルディング 19 階

目次

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠.....2
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠.....4
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....5

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法

1.8.2.2　効能・効果の設定根拠

ポンペ病は、ライソゾーム内のグリコーゲンの分解に関与する酵素であるヒト酸性 α-グルコシダーゼをコードする遺伝子の突然変異によって引き起こされるまれな常染色体劣性遺伝子疾患である。この酵素の機能障害により、ライソゾーム内にグリコーゲンが蓄積し、特に心臓、骨格筋、及び肝臓において細胞機能の破壊が進行する。治療にはアルグルコシダーゼ アルファ（ALGLU）を用いた酵素補充療法が用いられ、体外から酵素を供給することにより酵素欠乏状態を改善する。しかし、ALGLU による治療は、多くの患者では初期には疾患の進行が改善／安定化されるが、その後は筋機能、運動機能、及び肺機能が持続的に低下する。これは、ALGLU の筋肉への標的指向性が不十分であることが最も重要な要因であると考えられている。

本剤は、ポンペ病患者に対する次世代酵素補充療法として開発された新規生物学的製剤である。本剤の作用機序は ALGLU と同じであるが、翻訳後の *N*-結合型糖鎖構造が ALGLU と異なる。本剤は可溶性ライソゾーム酵素を識別してヒト酸性 α-グルコシダーゼをライソゾームに送達するための天然構造であるマンノース-6-リン酸を ALGLU よりも多く含む。特に、本剤には、2 箇所がリン酸化されたビスマンノース-6-リン酸を有する糖鎖が付加されているため、細胞表面のカチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体に対する結合が大幅に改善され、特に投与直後の酵素濃度が低い骨格筋で、遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼの細胞内取込み及びライソゾームへの送達、つまり標的指向性が改善される。

また、遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼは静脈内投与中に血液の中性 pH に曝されると、ライソゾーム送達前に酵素活性が著しく失われる特性をもつ。血中の遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ酵素に結合して本剤の不活化を阻害する低分子酵素安定化剤であるミグルスタットとの併用により、中性 pH で本剤を安定化することが in vitro 試験で示され、本剤が酸性 pH であるライソゾーム内へ送達される前に、ミグルスタットが生理的 pH 下での不可逆的な変性／不活性化を最小限に抑えることが示唆された。したがって、本剤とミグルスタットの併用療法（本併用）は、良好な標的指向性及び遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ安定化に関する作用機序的アンメットニーズに応えるものである。

ポンペ病は連続的な一連の表現型と考えられており、臨床的に最も重度で急速に進行する表現型が古典型乳児型ポンペ病、比較的重症度が低く進行が遅い表現型が遅発型ポンペ病である。遅発型ポンペ病は古典型乳児型ポンペ病と比較して進行が遅いものの、大多数の患者では、近位下肢及び上肢、傍脊柱筋、並びに横隔膜の筋損傷により進行性の肢帯の筋力低下及び呼吸不全を来す。臨床症状には、歩行や階段昇降の困難及び日常生活に必要な運動機能の進行性の低下があり、進行に伴い歩行補助が必要となり、車椅子に依存する状態になる。また、この疾患の臨床症状は、呼吸機能障害によって悪化する。初期には睡眠時の呼吸障害及び起座呼吸（仰臥位での息

切れ）が認められるが、ポンペ病は進行性であるため、多くの場合はやがて侵襲的人工呼吸補助が必要となる。

本併用の効能・効果は、遅発型ポンペ病患者を対象とした第 1/2 相試験（ATB200-02 試験）、ピボタル第 3 相試験（ATB200-03 試験）及び第 3 相長期継続投与試験（ATB200-07 試験）における有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

ATB200-03 試験は、ALGLU による治療歴を有する（酵素補充療法既治療）又は酵素補充療法の治療歴がない（酵素補充療法未治療）成人遅発型ポンペ病患者を対象とし、既承認の ALGLU/プラセボと比較した本併用の有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、多施設共同、国際共同試験であり、日本人被験者が 6 例組み入れられた（本併用群 2 例、ALGLU/プラセボ群 4 例）。ATB200-03 試験では、主要評価項目である 6 分間歩行距離において主解析では既承認の ALGLU に対する優越性は検証されなかったが、事前に規定した外れ値を除いた集団を対象とした感度分析において、6 分間歩行距離の Week 52 でのベースラインからの変化量の平均値は本併用群で 20.8 m、ALGLU/プラセボ群で 7.2 m であり、本併用群で ALGLU/プラセボ群を上回る改善が認められた。また、、運動機能、肺機能及び筋力を評価する重要な評価項目において、酵素補充療法治療歴を問わない全体集団での本併用の有効性が示され、酵素補充療法既治療被験者集団では臨床的に意味のある改善を、さらに酵素補充療法未治療被験者集団では既承認薬に劣るものではないことが示唆された。

ATB200-02 試験は、成人ポンペ病患者を対象に、本剤単独又は本併用の安全性、忍容性、有効性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）、及び免疫原性を評価する、進行中の非盲検、固定順序、用量漸増、単回及び反復投与、first-in-human 試験である。また、ATB200-07 試験は、ATB200-03 試験を完了した成人遅発型ポンペ病患者を対象として本併用の長期安全性及び有効性を評価する進行中の非盲検継続投与試験であり、ATB200-03 試験を完了した日本人被験者が 6 例組み入れられている。これら ATB200-02 試験及び ATB200-07 試験の中間解析時の成績は ATB200-03 試験の成績と同様であり、各有効性評価項目の改善及び安定化が 24 ヵ月以降も持続するという効果の持続性を示す強力なエビデンスが得られた。

本併用は、酵素補充療法既治療被験者と酵素補充療法未治療被験者のいずれにおいても、概ね安全であり、忍容性も良好であった。本併用の長期投与による新たな安全性上の懸念及び毒性は特定されなかった。

データを総合的に勘案すると、成人遅発型ポンペ病患者における本併用のベネフィット・リスクプロファイルは良好で、現行の治療よりも優れた点を有する新たな重要な治療選択肢であると言える。また、日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから想定されたばらつきはあるものの、全体集団の結果と概ね一致していた。

したがって、「遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法」を本剤の効能・効果と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

本剤 20 mg/kg の静脈内投与とミグルスタット 260 又は 195 mg の経口投与の併用はピボタル試験である ATB200-03 試験における用量である。この用量は、筋組織におけるグリコーゲン減少を最適化した非臨床 PK/PD トランスレーショナルモデルと同程度の血漿中曝露量であり、in vitro 試験データ（酵素安定化剤ミグルスタットによる本剤の安定化）、並びにバイオマーカーの有意な低下、ALGLU と比較したときの有効性の改善及び ALGLU と同様の安全性プロファイル得られる用量として設定した。

ATB200-02 試験では、本剤の用量を 5、10 及び 20 mg/kg と漸増し、それぞれの用量の単回投与後に経時的採血を行って血漿中総ヒト酸性 α-グルコシダーゼタンパク濃度を測定することにより、本剤の PK の特徴を明らかにした。本剤の用量を漸増投与したとき、用量依存的な曝露量の増加（208、533、及び 1,405 µg h/mL）が認められた。ミグルスタットを 260 mg で投与することにより循環血中での本剤の安定化作用を得られることが、in vitro、非臨床、及び臨床試験より支持される。

ATB200-02 試験のコホート 1（酵素補充療法既治療の歩行可能なポンペ病患者）において、本剤とミグルスタット 130 及び 260 mg を併用投与することで、本剤の総曝露量がそれぞれ 16.3% 及び 26.1%増加した。曝露量の増加は、初期分布相及びその消失半減期（$t_{1/2}$）で認められた。消失相に着目した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）である、t_{max} から投与 24 時間後までの部分的な血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{tmax-24h}$）は、ミグルスタット 130 及び 260 mg を併用したときに、それぞれ 27.7%及び 43.6%増加した。また、初期分布相の t1/2 は、ミグルスタット 130 及び 260 mg を併用したときに、それぞれ 26.7%及び 47.7%延長した。初期分布相の曝露量が増加したことから、循環血中での本剤の安定化が改善されたことが示唆され、これは非臨床試験の結果と一致した。非臨床試験では、ミグルスタットによる血漿中ヒト酸性 α-グルコシダーゼ曝露量の増加に伴い、グリコーゲンの減少量が大きくなり、筋力が増大した。前述のトランスレーショナルモデリング及び循環血中から本剤が消失する時間に基づき、血漿中における最適な本剤の安定化時間は 17.9 時間と推定された。ATB200-02 試験のデータから、24 ヵ月時点でも本剤の曝露量が維持されていることが示され、また当該試験の早期に得た曝露量と一致していた。

本剤は血液中などの中性又は塩基性条件下で不安定であるが、本剤にミグルスタットが結合することで、循環血中で本剤が安定化され、酵素の変性及び不可逆的な不活性化が抑制される。これにより、活性を保った状態で種々の筋肉中のライソゾームに到達することが可能となる。したがって、本剤の点滴投与中に十分な血中ミグルスタット濃度が得られるよう、ミグルスタットの投与タイミングが重要となる。ミグルスタット 260 mg 投与後の血漿中ミグルスタットの最高血漿中濃度（C_{max}）は約 3,000 ng/mL（約 14 µmol/L、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験）、最高

血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 3～4 時間であった。この C_{max} は、in vitro 試験で得られた本剤を中性条件下である血液中で 4 時間まで安定化（70%の活性を保持）させる濃度（17 μmol/L）に近似する濃度である。ミグルスタットの投与タイミング（約 4 時間にわたる本剤の投与開始 1 時間前にミグルスタットを経口投与）は、このようなミグルスタットの PK データに基づいて設定されている。

ATB200-03 試験では、当該用法用量で本併用の有効性が示され、概ね安全で忍容性も良好であることが確認された。また、日本人集団の有効性の結果は、評価対象被験者数が少ないことから想定されたばらつきはあるものの、全体集団の結果と概ね一致しており、日本人特有の安全性に関する懸念は認められなかった。したがって、本併用療法の用法用量を上記のとおりに設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	本剤の投与により重篤な infusion reaction 及びアナフィラキシーがあらわれることがあるため、企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。アナフィラキシーを含む infusion reaction はピボタルな臨床試験で報告されており、RMP における重要な特定されたリスクとしている。
1.2 急性呼吸器疾患のある患者、又は心機能もしくは呼吸機能が低下している患者に本剤を投与する場合、症状の急性増悪が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。	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急性呼吸器疾患を有する患者又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では、点滴投与中に心機能又は呼吸機能が重篤化するおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 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	アナフィラキシーを繰り返すおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性	本剤とミグルスタットとの併用における動物実験で心血管系奇形（ウサギ）が報告されていることから、設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は 2 剤併用療法として用いるため、本剤の適用にあたっては、ミグルスタット（オプフォルダカプセル 65mg）の電子添文も参照すること。</td><td>本剤は必ずオプフォルダと併用する必要があり、ミグルスタットを有効成分とするブレーザベスとは併用できないため、CCDS に基づきオプフォルダの電子添文を参照することを設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 ミグルスタットを投与してから 1 時間後に本剤の投与を開始すること。</td><td>本剤の点滴投与中に十分な血中ミグルスタット濃度が得られるよう、ミグルスタットの PK データに基づいて設定した。</td></tr>
<tr><td>7.2 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。本剤 20 mg/kg を約 4 時間かけて投与する。初回点滴速度は 1 mg/kg/時以下とし、患者の忍容性が十分に確認された場合は、最大 7 mg/kg/時に達するまで、30 分ごとに 2 mg/kg/時ずつ投与速度を上げることができる。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。総点滴量及び点滴速度は下表を参照すること。
<table>
<tr><th rowspan="2">体重範囲
(kg)</th><th rowspan="2">総点滴量
(mL)</th><th colspan="4">点滴速度(mL/時)</th></tr>
<tr><th>第 1 段階
(1mg/kg/時)</th><th>第 2 段階
(3mg/kg/時)</th><th>第 3 段階
(5mg/kg/時)</th><th>第 4 段階
(7mg/kg/時)</th></tr>
<tr><td>40-50</td><td>250</td><td>13</td><td>38</td><td>63</td><td>88</td></tr>
<tr><td>50.1-60</td><td>300</td><td>15</td><td>45</td><td>75</td><td>105</td></tr>
<tr><td>60.1-100</td><td>500</td><td>25</td><td>75</td><td>125</td><td>175</td></tr>
<tr><td>100.1-120</td><td>600</td><td>30</td><td>90</td><td>150</td><td>210</td></tr>
</table></td><td>本剤投与時の目安とする投与速度を CCDS に基づき設定した。また、本剤投与開始後に infusion reaction 等が発現するおそれがあることから、投与中のモニタリングについて注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>7.3 ミグルスタットの投与後 3 時間以内に本剤の投与を開始できない場合は、最後にミグルスタットを投与してから 24 時間以上経過後に改めて本併用療法を開始すること。</td><td>本剤はミグルスタットと併用する必要があるため、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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、点滴速度を下げ、忍容性を確認しながら投与すること。</td><td>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 及び類薬の電子添文に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤投与中又は投与後数時間以内に infusion reaction が発現するおそれがあるため、CCDS 及び類薬の電子添文に基づき設定した。また、臨床試験において infusion reaction の予防又はリスクの軽減のために前投薬は有用であると考えられた。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重度の過敏症状を発現するおそれがあるため設定した。
9.1.2 アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤又はアバルグルコシダーゼ 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。	本剤の臨床試験では酵素補充療法既治療患者では酵素補充療法未治療患者より抗薬物抗体発現割合が高かった。抗体の発現と過敏症の発現の関係は不明であるが、類薬の電子添文に準じて設定した。
9.1.3 infusion reaction の既往のある患者	Infusion reaction の既往のある患者では、本剤の投与により、さらに重度の症状を発現するおそれがあるため設定した。
9.1.4 心機能又は呼吸機能の低下した患者 infusion reaction が発現した場合、状態が悪化する可能性がある。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。	本剤は点滴投与される薬剤であることから、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では、点滴投与中に心機能又は呼吸機能が重篤化するおそれがあるため、CCDS に基づき設定した。
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 中等度又は重度（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 以上 60 mL/min 未満）の腎機能障害患者 腎機能の程度及び体重に応じて、本剤に併用されるミグルスタットの用量を適宜減量すること。	中等度以上の腎機能障害患者は臨床試験に組み入れられていない。これらの患者ではミグルスタットの血中濃度が上昇するおそれがあるため、慎重を期してミグルスタットの用量調整を設定した。
9.2.2 末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 未満） 投与は推奨されない。	末期腎不全患者に対するミグルスタットの使用経験はないため、設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤及びミグルスタットの併用投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。	本剤とミグルスタットとの併用における動物実験で心血管系奇形（ウサギ）が報告されていることから、CCDS に基づき設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験において、ウサギに本剤 175 mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 111 倍に相当）及びミグルスタット 25 mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 23 倍に相当）を併用投与した時に心血管系奇形が報告されている。	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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が、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。</td><td>動物実験で乳汁中への移行が報告されていることから、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
18 歳未満の患者を対象とした臨床試験成績は得られていない。</td><td>小児を対象とした臨床試験は実施中であることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>高齢者に対する一般的な注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 infusion reaction（23.5%）、アナフィラキシー（1.2%）
本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、頭痛、発熱、悪寒、悪心、蕁麻疹、そう痒症等の 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（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。</td><td>本剤で特に注意が必要な副作用として、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上 10%未満</th><th>1%以上 5%未満</th></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、味覚不全、片頭痛、平衡障害、認知障害、錯感覚、傾眠、振戦</td></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td>頻脈</td></tr>
<tr><td>精神</td><td></td><td>悪夢</td></tr>
<tr><td>血管</td><td></td><td>潮紅、高血圧</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部膨満、下痢、腹痛、鼓腸、食道痙攣</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>筋痙縮、筋力低下、筋骨格硬直、筋肉痛</td></tr>
<tr><td>全身及び局所反応</td><td></td><td>発熱、悪寒、胸部不快感、顔面痛、疲労、注入部位腫脹、倦怠感、疼痛</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血中尿素増加、体温変動、リンパ球数減少</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>眼瞼痙攣</td></tr>
<tr><td>傷害</td><td></td><td>皮膚擦過傷</td></tr>
</table></td><td>ATB200-03 試験で報告された副作用に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 溶解 (1) 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数（小数点以下は切り上げる）及び本剤の必要量を決定する。 ・ 患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）× 20mg/kg（体重あたりの投与量） ・ 必要なバイアル数＝患者あたりの投与量（mg）÷105mg（1バイアルあたりの含量） ・ 本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）÷15mg/mL（溶解液の濃度） (2) 必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。 (3) 溶解前に目視にてバイアルを確認し、異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。 (4) 1 バイアルに日局注射用水 7.2mL をバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、溶液が泡立たないように静かに溶解する（シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）濃度 15mg/mL）。溶解する際にバイアルの振とう等は避けること。 (5) 溶解液は無色～微黄色の澄明又は乳濁した液で、肉眼で確認できる半透明～白色の微粒子はない。目視による確認で異物や変色が認められた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、遮光した上で、2～8℃（凍結させないこと）で最長 24 時間保存できる。	本剤を注射用水に溶解する際の注意事項として、CCDS に基づき設定した。
14.1.2 希釈 (1) 体重範囲に対応した総点滴量となるように、日局生理食塩液の量を決定すること。予め日局生理食塩液点滴バッグから、“14.1.1”で算出した本剤の必要量と等量の生理食塩液を抜き取っておく。バイアルから“14.1.1”で算出した本剤の必要量をゆっくりと抜き取り、日局生理食塩液点滴バッグ内に静かに注入する（最終濃度は 2.4～4.0 mg/mL）。点滴バッグを静かに回転させ、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。 (2) 希釈後は室温で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、遮光した上で、2～8℃（凍結させないこと）で最長 24 時間保存できるが、その後 25℃以下で 6 時間以内に使用すること。 (3) 各バイアルは一回限りの使用とすること。	本剤の生理食塩液による希釈時の注意事項として、CCDS に基づき設定した。
14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 希釈後に冷蔵していた場合は、点滴バッグを室温に戻してから使用すること。 14.2.2 輸液ポンプ及びタンパク質を吸着しにくい 0.2 μm のインラインフィルターを使用して本剤を投与すること。 14.2.3 他剤との混注を行わないこと。	本剤投与時に必要な注意事項を CCDS に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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、本併用投与を受けた 151 例で抗薬物抗体を評価した（酵素補充療法既治療患者 117 例、酵素補充療法未治療患者 34 例）。酵素補充療法既治療患者の抗薬物抗体発現割合は、ベースライン時が 83.8%（98/117）、本併用投与後が 95.7%（112/117 例）であった。酵素補充療法未治療患者の抗薬物抗体発現割合は、ベースライン時が 11.8%（4/34 例）、本併用投与後が 100%（34/34 例）であった。酵素補充療法既治療患者における投与後の中和抗体の発現割合は 88.0%（103/117 例）であった。同様に酵素補充療法未治療患者における投与後の中和抗体の発現割合は、88.2%（30/34 例）であった。	臨床試験における抗薬物抗体の発現状況について情報提供するため、類薬の電子添文に準じて設定した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　　JAN

令和 5 年 3 月 9 日付薬生薬審発 0309 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）シパグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

（英　名）Cipaglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

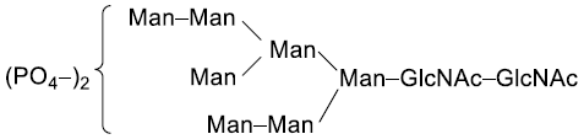
（アミノ酸配列及びジスルフィド結合）

QQGASRPGPR	DAQAHPGRPR	AVPTQCDVPP	NSRFDCAPDK	AITQEQCEAR	50
GCCYIPAKQG	LQGAQMGQPW	CFFPPSYPSY	KLENLSSSEM	GYTATLTRTT	100
PTFFPKDILT	LRLDVMMETE	NRLHFTIKDP	ANRRYEVPLE	TPHVHSRAPS	150
PLYSVEFSEE	PFGVIVRRQL	DGRVLLNTTV	APLFFADQFL	QLSTSLPSQY	200
ITGLAEHLSP	LMLSTSWTRI	TLWNRDLAPT	PGANLYGSHP	FYLALEDGGS	250
AHGVFLLNSN	AMDVVLQPSP	ALSWRSTGGI	LDVYIFLGPE	PKSVVQQYLD	300
VVGYPFMPPY	WGLGFHLCRW	GYSSTAITRQ	VVENMTRAHF	PLDVQWNDLD	350
YMDSRRDFTF	NKDGFRDFPA	MVQELHQGGR	RYMMIVDPAI	SSSGPAGSYR	400
PYDEGLRRGV	FITNETGQPL	IGKVWPGSTA	FPDFTNPTAL	AWWEDMVAEF	450
HDQVPFDGMW	IDMNEPSNFI	RGSEDGCPNN	ELENPPYVPG	VVGGTLQAAT	500
ICASSHQFLS	THYNLHNLYG	LTEAIASHRA	LVKARGTRPF	VISRSTFAGH	550
GRYAGHWTGD	VWSSWEQLAS	SVPEILQFNL	LGVPLVGADV	CGFLGNTSEE	600
LCVRWTQLGA	FYPFMRNHNS	LLSLPQEPYS	FSEPAQQAMR	KALTLRYALL	650
PHLYTLFHQA	HVAGETVARP	LFLEFPKDSS	TWTVDHQLLW	GEALLITPVL	700
QAGKAEVTGY	FPLGTWYDLQ	TVPVEALGSL	PPPPAAPREP	AIHSEGQWVT	750
LPAPLDTINV	HLRAGYIIPL	QGPGLTTTES	RQQPMALAVA	LTKGGEARGE	800
LFWDDGESLE	VLERGAYTQV	IFLARNNTIV	NELVRVTSEG	AGLQLQKVTV	850
LGVATAPQQV	LSNGVPVSNF	TYSPDTKVLD	ICVSLLMGEQ	FLVSWC	896

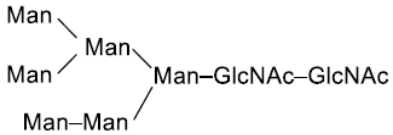
Q1：部分的ピログルタミン酸；N84，N177，N334，N414，N596，N826，N869：糖鎖結合

（主な糖鎖の推定構造）

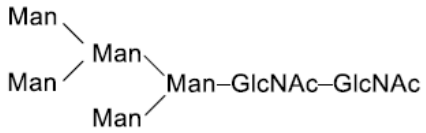
N84，N414



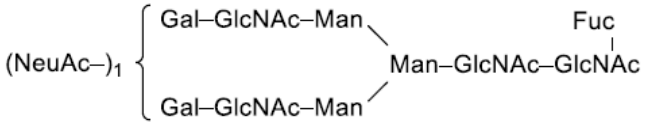
N177



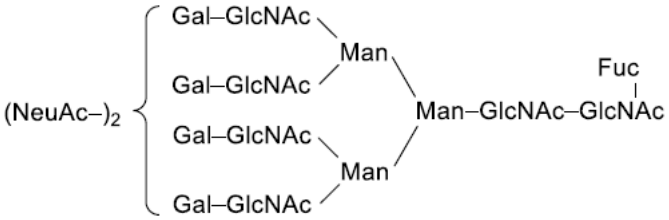
N334



N596，N826



N869



$C_{4489}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$（タンパク質部分）

シパグルコシダーゼ アルファは，遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（EC 3.2.1.20）前駆体であり，CHO 細胞により産生される．シパグルコシダーゼ アルファは，896 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 114,000）である．

Cipaglucosidase Alfa is a recombinant human acid α-glucosidase (EC 3.2.1.20) precursor, which is produced in CHO cells. Cipaglucosidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 114,000) consisting of 896 amino acid residues.

1.9.2　INN

WHO Drug Information, Vol.35, No.1, 2021: Recommended INN List 85 により、cipaglucosidase alfa として掲載されている。

薬生薬審発 0309 第１号
令 和 ５ 年 ３ 月 ９ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　304-1-B6

JAN（日本名）：シパグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cipaglucosidase Alfa (Genetical Recombination)

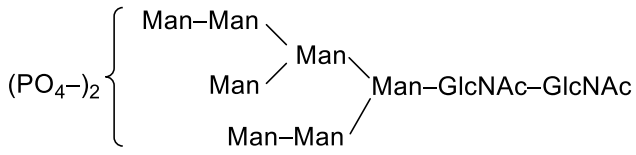
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

QQGASRPGPR	DAQAHPGRPR	AVPTQCDVPP	NSRFDCAPDK	AITQEQCEAR	50
GCCYIPAKQG	LQGAQMGQPW	CFFPPSYPSY	KLENLSSSEM	GYTATLTRTT	100
PTFFPKDILT	LRLDVMMETE	NRLHFTIKDP	ANRRYEVPLE	TPHVHSRAPS	150
PLYSVEFSEE	PFGVIVRRQL	DGRVLLNTTV	APLFFADQFL	QLSTSLPSQY	200
ITGLAEHLSP	LMLSTSWTRI	TLWNRDLAPT	PGANLYGSHP	FYLALEDGGS	250
AHGVFLLNSN	AMDVVLQPSP	ALSWRSTGGI	LDVYIFLGPE	PKSVVQQYLD	300
VVGYPFMPPY	WGLGFHLCRW	GYSSTAITRQ	VVENMTRAHF	PLDVQWNDLD	350
YMDSRRDFTF	NKDGFRDFPA	MVQELHQGGR	RYMMIVDPAI	SSSGPAGSYR	400
PYDEGLRRGV	FITNETGQPL	IGKVWPGSTA	FPDFTNPTAL	AWWEDMVAEF	450
HDQVPFDGMW	IDMNEPSNFI	RGSEDGCPNN	ELENPPYVPG	VVGGTLQAAT	500
ICASSHQFLS	THYNLHNLYG	LTEAIASHRA	LVKARGTRPF	VISRSTFAGH	550
GRYAGHWTGD	VWSSWEQLAS	SVPEILQFNL	LGVPLVGADV	CGFLGNTSEE	600
LCVRWTQLGA	FYPFMRNHNS	LLSLPQEPYS	FSEPAQQAMR	KALTLRYALL	650
PHLYTLFHQA	HVAGETVARP	LFLEFPKDSS	TWTVDHQLLW	GEALLITPVL	700
QAGKAEVTGY	FPLGTWYDLQ	TVPVEALGSL	PPPPAAPREP	AIHSEGQWVT	750
LPAPLDTINV	HLRAGYIIPL	QGPGLTTTES	RQQPMALAVA	LTKGGEARGE	800
LFWDDGESLE	VLERGAYTQV	IFLARNNTIV	NELVRVTSEG	AGLQLQKVTV	850
LGVATAPQQV	LSNGVPVSNF	TYSPDTKVLD	ICVSLLMGEQ	FLVSWC	896

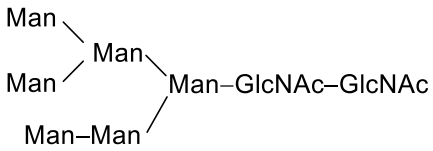
Q1：部分的ピログルタミン酸；N84，N177，N334，N414，N596，N826，N869：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

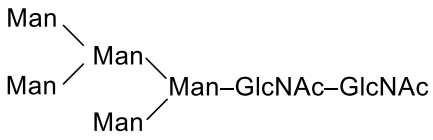
N84，N414



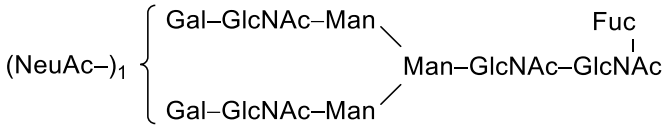
N177



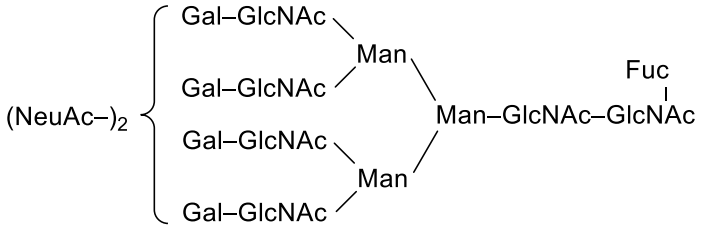
N334



N596，N826



N869



$C_{4489}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$（タンパク質部分）

シパグルコシダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒト酸性 α-グルコシダーゼ（EC 3.2.1.20）前駆体であり，CHO 細胞により産生される．シパグルコシダーゼ　アルファは，896 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 114,000）である．

Cipaglucosidase Alfa is a recombinant human acid α-glucosidase (EC 3.2.1.20) precursor, which is produced in CHO cells. Cipaglucosidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 114,000) consisting of 896 amino acid residues.

登録番号　304-2-B9

JAN（日本名）：アパダムターゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Apadamtase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

```
AAGGILHLEL LVAVGPDVFQ AHQEDTERYV LTNLNIGAEL LRDPSLGAQF       50

RVHLVKMVIL TEPEGAPNIT ANLTSSLLSV CGWSQTINPE DDTDPGHADL       100

VLYITRFDLE LPDGNRQVRG VTQLGGACSP TWSCLITEDT GFDLGVTIAH       150

EIGHSFGLEH DGAPGSGCGP SGHVMASDGA APRAGLAWSP CSRRQLLSLL       200

SAGRARCVWD PPRPQPGSAG HPPDAQPGLY YSANEQCRVA FGPKAVACTF       250

AREHLDMCQA LSCHTDPLDQ SSCSRLLVPL LDGTECGVEK WCSKGRCRSL       300

VELTPIAAVH GRWSSWGPRS PCSRSCGGGV VTRRRQCNNP RPAFGGRACV       350

GADLQAEMCN TQACEKTQLE FMSQQCARTD GQPLRSSPGG ASFYHWGAAV       400

PHSQGDALCR HMCRAIGESF IMKRGDSFLD GTRCMPSGPR EDGTLSLCVS       450

GSCRTFGCDG RMDSQQVWDR CQVCGGDNST CSPRKGSFTA GRAREYVTFL       500

TVTPNLTSVY IANHRPLFTH LAVRIGGRYV VAGKMSISPN TTYPSLLEDG       550

RVEYRVALTE DRLPRLEEIR IWGPLQEDAD IQVYRRYGEE YGNLTRPDIT       600

FTYFQPKPRQ AWVWAAVRGP CSVSCGAGLR WVNYSCLDQA RKELVETVQC       650

QGSQQPPAWP EACVLEPCPP YWAVGDFGPC SASCGGGLRE RPVRCVEAQG       700

SLLKTLPPAR CRAGAQQPAV ALETCNPQPC PARWEVSEPS SCTSAGGAGL       750

ALENETCVPG ADGLEAPVTE GPGSVDEKLP APEPCVGMSC PPGWGHLDAT       800

SAGEKAPSPW GSIRTGAQAA HVWTPAAGSC SVSCGRGLME LRFLCMDSAL       850

RVPVQEELCG LASKPGSRRE VCQAVPCPAR WQYKLAACSV SCGRGVVRRI       900

LYCARAHGED DGEEILLDTQ CQGLPRPEPQ EACSLEPCPP RWKVMSLGPC       950

SASCGLGTAR RSVACVQLDQ GQDVEVDEAA CAALVRPEAS VPCLIADCTY       1000
```

RWHVGTWMEC SVSCGDGIQR RRDTCLGPQA QAPVPADFCQ HLPKPVTVRG 1050

CWAGPCVGQG TPSLVPHEEA AAPGRTTATP AGASLEWSQA RGLLFSPAPQ 1100

PRRLLPGPQE NSVQSSACGR QHLEPTGTID MRGPGQADCA VAIGRPLGEV 1150

VTLRVLESSL NCSAGDMLLL WGRLTWRKMC RKLLDMTFSS KTNTLVVRQR 1200

CGRPGGGVLL RYGSQLAPET FYRECDMQLF GPWGEIVSPS LSPATSNAGG 1250

CRLFINVAPH ARIAIHALAT NMGAGTEGAN ASYILIRDTH SLRTTAFHGQ 1300

QVLYWESESS QAEMEFSEGF LKAQASLRGQ YWTLQSWVPE MQDPQSWKGK 1350

EGT 1353

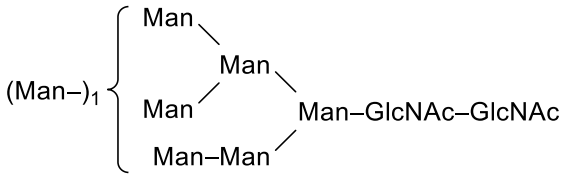
N68，N72，T304，W313，S325，N478，N505，N540，N593，S624，N633，S683，N754，S789，T800，S808，W810，S812，T815，S833，S891，S953，S1013，T1061，S1063，S1096，N1161，N1280：糖鎖結合

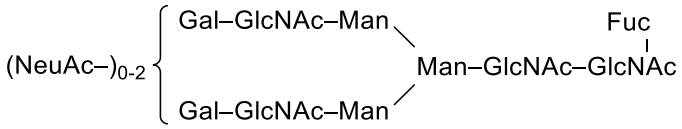
C81 – C134，C128 – C207，C168 – C191，C237 – C263，C248 – C273，C258 – C292，C286 – C297，C322 – C359，C326 – C364，C337 – C349，C376 – C413，C409 – C448，C434 – C453，C458 – C474，C471 – C481，C621 – C625，C621 – C663/C668，C625 – C663/C668，C636 – C650，C663 – C668，C680 – C725/C730，C684 – C725/C730，C695 – C711，C742 – C757，C785 – C790，C830 – C872/C877，C834 – C872/C877，C845 – C859，C888 – C933/C938，C892 – C933/C938，C903 – C921，C950 – C993/C998，C954 – C993/C998，C965 – C981，C1010 – C1051/C1056，C1014 – C1051/C1056，C1025 – C1039，C1118 – C1139，C1162 – C1180，C1225 – C1251：主なジスルフィド結合

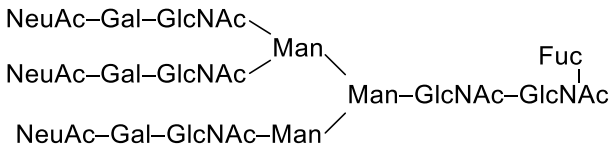
主な糖鎖の推定構造

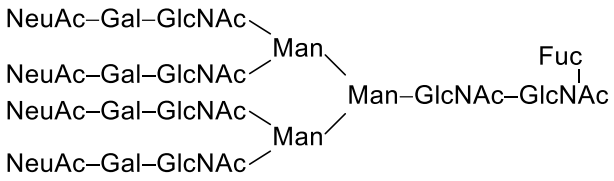
N結合型糖鎖

N68，N72，N478，N505，N540，N593，N633，N754，N1161，N1280



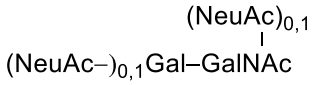




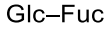


O 結合型糖鎖

T304，S789，T800，S808，S812，T815，T1061，S1063，S1096



S325，S624，S683，S833，S891，S953，S1013



C結合型糖鎖

W313，W810



$C_{6286}H_{9802}N_{1860}O_{1918}S_{100}$（タンパク質部分）

アパダムターゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子切断酵素（トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番：ADAMTS-13，EC 3.4.24.87）であり，CHO 細胞により産生される．アパダムターゼ　アルファは，1353 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 173,000）である．

Apadamtase Alfa is a recombinant human von Willebrand factor-cleaving protease (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13: ADAMTS-13, EC 3.4.24.87), which is produced in CHO cells. Apadamtase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 173,000) consisting of 1353 amino acid residues.

登録番号　304-2-B10

JAN（日本名）：シナキサダムターゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cinaxadamtase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

```
AAGGILHLEL LVAVGPDVFQ AHREDTERYV LTNLNIGAEL LRDPSLGAQF       50

RVHLVKMVIL TEPEGAPNIT ANLTSSLLSV CGWSQTINPE DDTDPGHADL       100

VLYITRFDLE LPDGNRQVRG VTQLGGACSP TWSCLITEDT GFDLGVTIAH       150

EIGHSFGLEH DGAPGSGCGP SGHVMASDGA APRAGLAWSP CSRRQLLSLL       200

SAGRARCVWD PPRPQPGSAG HPPDAQPGLY YSANEQCRVA FGPKAVACTF       250

AREHLDMCQA LSCHTDPLDQ SSCSRLLVPL LDGTECGVEK WCSKGRCRSL       300

VELTPIAAVH GRWSSWGPRS PCSRSCGGGV VTRRRQCNNP RPAFGGRACV       350

GADLQAEMCN TQACEKTQLE FMSQQCARTD GQPLRSSPGG ASFYHWGAAV       400

PHSQGDALCR HMCRAIGESF IMKRGDSFLD GTRCMPSGPR EDGTLSLCVS       450

GSCRTFGCDG RMDSQQVWDR CQVCGGDNST CSPRKGSFTA GRAREYVTFL       500

TVTPNLTSVY IANHRPLFTH LAVRIGGRYV VAGKMSISPN TTYPSLLEDG       550

RVEYRVALTE DRLPRLEEIR IWGPLQEDAD IQVYRRYGEE YGNLTRPDIT       600

FTYFQPKPRQ AWVWAAVRGP CSVSCGAGLR WVNYSCLDQA RKELVETVQC       650

QGSQQPPAWP EACVLEPCPP YWAVGDFGPC SASCGGGLRE RPVRCVEAQG       700

SLLKTLPPAR CRAGAQQPAV ALETCNPQPC PARWEVSEPS SCTSAGGAGL       750

ALENETCVPG ADGLEAPVTE GPGSVDEKLP APEPCVGMSC PPGWGHLDAT       800

SAGEKAPSPW GSIRTGAQAA HVWTPAAGSC SVSCGRGLME LRFLCMDSAL       850

RVPVQEELCG LASKPGSRRE VCQAVPCPAR WQYKLAACSV SCGRGVVRRI       900

LYCARAHGED DGEEILLDTQ CQGLPRPEPQ EACSLEPCPP RWKVMSLGPC       950

SASCGLGTAR RSVACVQLDQ GQDVEVDEAA CAALVRPEAS VPCLIADCTY       1000
```

RWHVGTWMEC SVSCGDGIQR RRDTCLGPQA QAPVPADFCQ HLPKPVTVRG 1050

CWAGPCVGQG TPSLVPHEEA AAPGRTTATP AGASLEWSQA RGLLFSPAPQ 1100

PRRLLPGPQE NSVQSSACGR QHLEPTGTID MRGPGQADCA VAIGRPLGEV 1150

VTLRVLESSL NCSAGDMLLL WGRLTWRKMC RKLLDMTFSS KTNTLVVRQR 1200

CGRPGGGVLL RYGSQLAPET FYRECDMQLF GPWGEIVSPS LSPATSNAGG 1250

CRLFINVAPH ARIAIHALAT NMGAGTEGAN ASYILIRDTH SLRTTAFHGQ 1300

QVLYWESESS QAEMEFSEGF LKAQASLRGQ YWTLQSWVPE MQDPQSWKGK 1350

EGT 1353

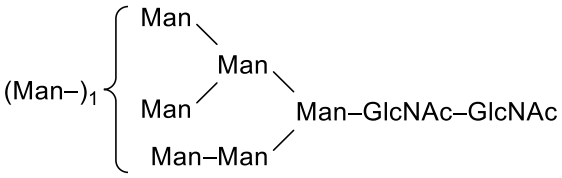
N68，N72，T304，W313，S325，N478，N505，N540，N593，S624，N633，S683，N754，S789，T800，S808，W810，S812，T815，S833，S891，S953，S1013，T1061，S1063，S1096，N1161，N1280：糖鎖結合

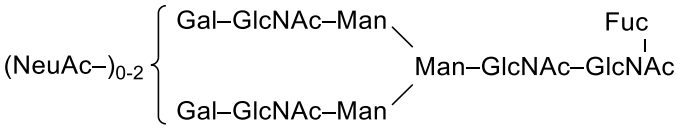
C81 – C134，C128 – C207，C168 – C191，C237 – C263，C248 – C273，C258 – C292，C286 – C297，C322 – C359，C326 – C364，C337 – C349，C376 – C413，C409 – C448，C434 – C453，C458 – C474，C471 – C481，C621 – C625，C621 – C663/C668，C625 – C663/C668，C636 – C650，C663 – C668，C680 – C725/C730，C684 – C725/C730，C695 – C711，C742 – C757，C785 – C790，C830 – C872/C877，C834 – C872/C877，C845 – C859，C888 – C933/C938，C892 – C933/C938，C903 – C921，C950 – C993/C998，C954 – C993/C998，C965 – C981，C1010 – C1051/C1056，C1014 – C1051/C1056，C1025 – C1039，C1118 – C1139，C1162 – C1180，C1225 – C1251：主なジスルフィド結合

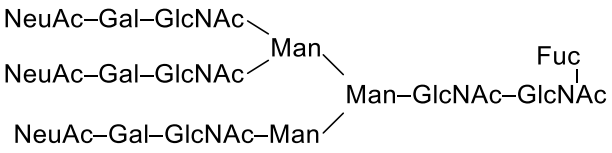
主な糖鎖の推定構造

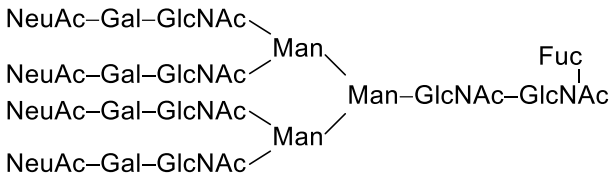
N結合型糖鎖

N68，N72，N478，N505，N540，N593，N633，N754，N1161，N1280



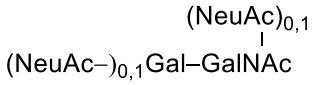




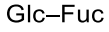


O 結合型糖鎖

T304，S789，T800，S808，S812，T815，T1061，S1063，S1096



S325，S624，S683，S833，S891，S953，S1013



C結合型糖鎖

W313，W810



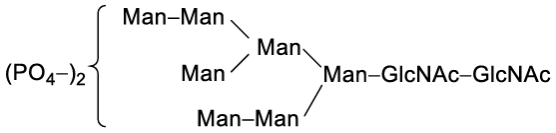
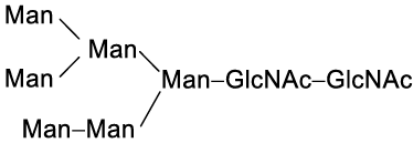
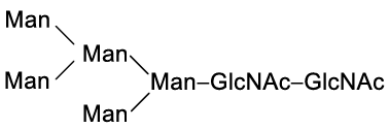
$C_{6287}H_{9806}N_{1862}O_{1917}S_{100}$（タンパク質部分）

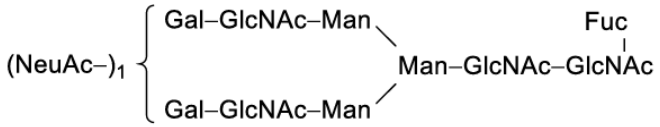
シナキサダムターゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子切断酵素（トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第 13 番：ADAMTS-13，EC 3.4.24.87）類縁体（Q23R）であり，CHO 細胞により産生される．シナキサダムターゼ　アルファは，1353 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 173,000）である．

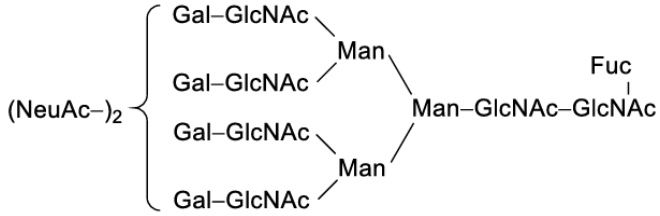
Cinaxadamtase Alfa is a recombinant human von Willebrand factor-cleaving protease (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13: ADAMTS-13, EC 3.4.24.87) analog (Q23R), which is produced in CHO cells. Cinaxadamtase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 173,000) consisting of 1353 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	シパグルコシダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ（EC 3.2.1.20）前駆体であり、CHO 細胞により産生される。シパグルコシダーゼ アルファは、896 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 114,000）である。 ［別名：シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 QQGASRPGPR DAQAHPGRPR AVPTQCDVPP NSRFDCAPDK AITQEQCEAR 50 GCCYIPAKQG LQGAQMGQPW CFFPPSYPSY KLENLSSSEM GYTATLTRTT 100 PTFFPKDILT LRLDVMMETE NRLHFTIKDP ANRRYEVPLE TPHVHSRAPS 150 PLYSVEFSEE PFGVIVRRQL DGRVLLNTTV APLFFADQFL QLSTSLPSQY 200 ITGLAEHLSP LMLSTSWTRI TLWNRDLAPT PGANLYGSHP FYLALEDGGS 250 AHGVFLLNSN AMDVVLQPSP ALSWRSTGGI LDVYIFLGPE PKSVVQQYLD 300 VVGYPFMPPY WGLGFHLCRW GYSSTAITRQ VVENMTRAHF PLDVQWNDLD 350 YMDSRRDFTF NKDGFRDFPA MVQELHQGGR RYMMIVDPAI SSSGPAGSYR 400 PYDEGLRRGV FITNETGQPL IGKVWPGSTA FPDFTNPTAL AWWEDMVAEF 450 HDQVPFDGMW IDMNEPSNFI RGSEDGCPNN ELENPPYVPG VVGGTLQAAT 500 ICASSHQFLS THYNLHNLYG LTEAIASHRA LVKARGTRPF VISRSTFAGH 550 GRYAGHWTGD VWSSWEQLAS SVPEILQFNL LGVPLVGADV CGFLGNTSEE 600 LCVRWTQLGA FYPFMRNHNS LLSLPQEPYS FSEPAQQAMR KALTLRYALL 650 PHLYTLFHQA HVAGETVARP LFLEFPKDSS TWTVDHQLLW GEALLITPVL 700 QAGKAEVTGY FPLGTWYDLQ TVPVEALGSL PPPPAAPREP AIHSEGQWVT 750 LPAPLDTINV HLRAGYIIPL QGPGLTTTES RQQPMALAVA LTKGGEARGE 800 LFWDDGESLE VLERGAYTQV IFLARNNTIV NELVRVTSEG AGLQLQKVTV 850 LGVATAPQQV LSNGVPVSNF TYSPDTKVLD ICVSLLMGEQ FLVSWC 896 Q1：部分的ピログルタミン酸；N84，N177，N334，N414，N596，N826，N869：糖鎖結合 主な糖鎖の推定構造 N84、N414  N177  N334 

<table>
<tr><td></td><td>N596、N826


N869

</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>ミグルスタットとの併用において、通常、体重 40 kg 以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 20 mg を隔週点滴静脈内投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
製剤：ポムビリティ点滴静注用 105mg
1 バイアル中シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）109.5 mg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>> 200 mg/kg</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>> 200 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg) a)</td><td>無毒性量 (mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>静脈内</td><td>0、30、70 又は 200</td><td>200</td><td>特になし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>26 週間</td><td>静脈内</td><td>0、30、60 又は 200</td><td>200</td><td>特になし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>13 週間</td><td>静脈内</td><td>0、50 又は 100 b)</td><td>100</td><td>特になし</td></tr>
</table>
a) 隔週投与
b) 50 mg/kg 投与はミグルスタット 25 mg/kg 経口投与と併用、100 mg/kg 投与はシパグルコシダーゼ アルファ単独又はミグルスタット 175 mg/kg 経口投与と併用</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>海外第 1/2 相試験（ATB200-02）、国際共同第 3 相試験（ATB200-03）及び第 3 相継続投与試験（ATB200-07）の併合解析
副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：72/151 例＝47.7%
<table><tr><th>副作用の種類*</th><th>例数 (%)</th></tr><tr><td>頭痛</td><td>21 (13.9)</td></tr><tr><td>下痢</td><td>14 (9.3)</td></tr><tr><td>疲労</td><td>13 (8.6)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>11 (7.3)</td></tr><tr><td>発熱</td><td>10 (6.6)</td></tr></table>等
*：ミグルスタットとの併用時の副作用</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アミカス・セラピューティクス株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	シパグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	ポムビリティ点滴静注用 105mg
申請者：	アミカス・セラピューティクス株式会社
効能・効果：	遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法
用法・用量：	ミグルスタットとの併用において、通常、体重 40kg 以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 20mg を隔週点滴静脈内投与する。
生物由来原料等の使用の有無	☑使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☑動物由来細胞・組織、☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	☑宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等： • ICH Q5A ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及び製造後細胞でウイルス安全性を確認している。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	原薬シパグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の精製工程にて[redacted]処理によりウイルス不活化、並びに[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー及びウイルスろ過によりウイルス除去を実施している。

ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添 1 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 2 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☑動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☑ 宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	合致する基準の告示・通知等： • ICH Q5A ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価 マスターセルバンク、ワーキングセルバンク及び製造後細胞でウイルス安全性を確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	なし。
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙様式１の原薬シパグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程の概要を参照する。
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別添１参照

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び使用部位も記載する。

注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添 1

ウイルスクリアランス試験結果の概要

原薬シパグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程について、ウイルスクリアランス試験を実施した。その結果を下表に示す。

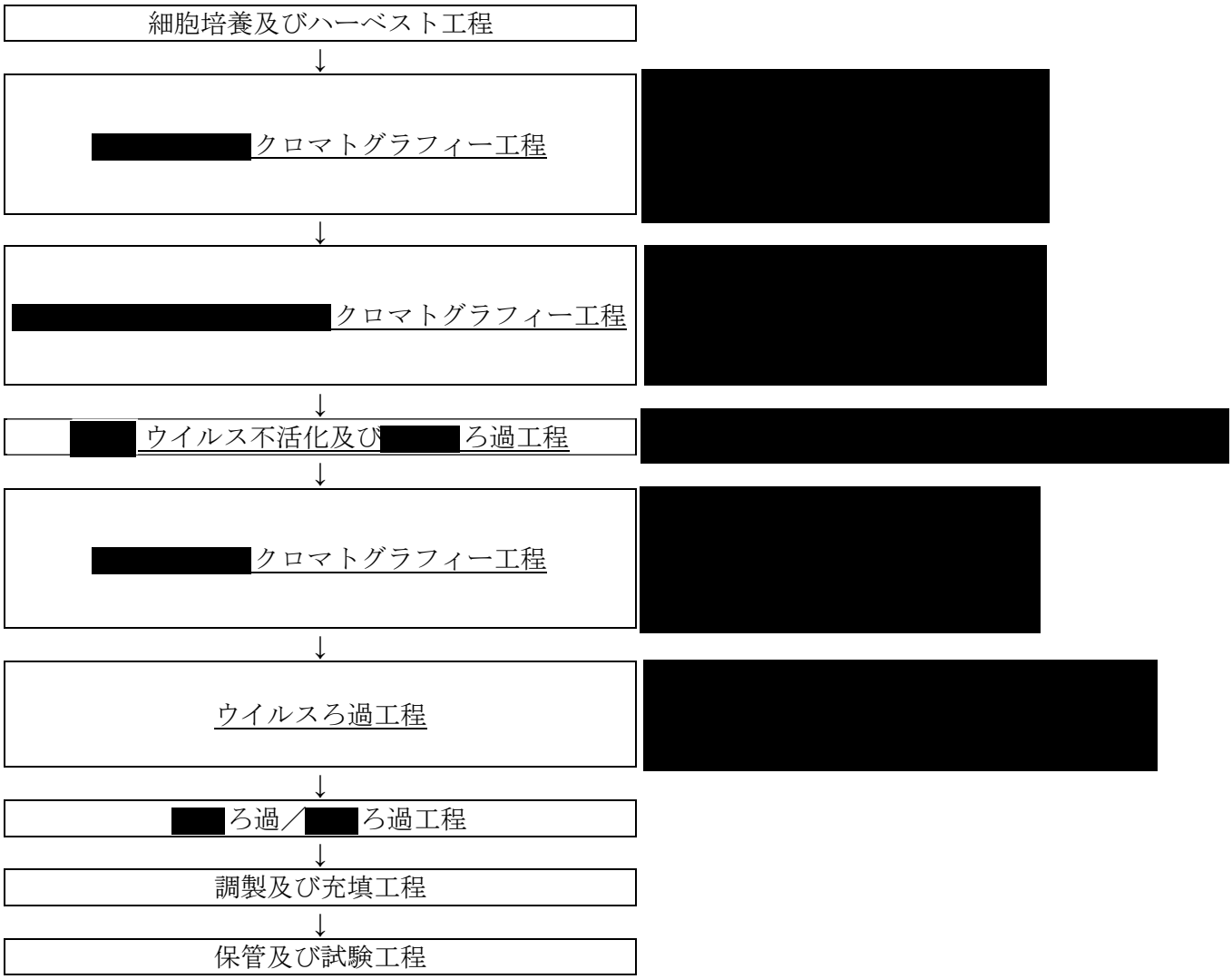
工程	ウイルスクリアランス（Log10）			
	X-MuLV	PrV	MVM	Reo-3
[redacted]クロマトグラフィー工程	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー工程	[redacted]	[redacted] a	[redacted]	[redacted]
[redacted] ウイルス不活化及び[redacted]ろ過工程	[redacted]	[redacted] a	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー工程	[redacted] a	[redacted]	[redacted]	[redacted] a
ウイルスろ過工程	[redacted]	[redacted] a	[redacted]	[redacted] a
総ウイルスクリアランス指数	>21.69	>20.26	>10.79 b	>15.21

-：実施せず
NA：該当せず
a：[redacted]
b：1 log10 以下は無視できるものとし、総ウイルスクリアランス指数の算出には用いていない。

別添２

原薬シパグルコシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の製造工程の概要を示す。

＜製造工程＞



目次

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書　添付資料一覧 2

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧 6

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書　添付資料一覧 20

第３部（モジュール３）：品質に関する文書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
3.2	データ又は報告書	-	-	-	-
3.2.S	原薬	-	-	-	-
3.2.S.1	一般情報	-	-	-	-
3.2.S.1.1	Nomenclature	-	-	-	評価
3.2.S.1.2	Structure	-	-	-	評価
3.2.S.1.3	General Properties	-	-	-	評価
3.2.S.2	製造	-	-	-	-
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	-	-	-	評価
3.2.S.3	特性	-	-	-	-
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	-	-	-	評価
3.2.S.3.2	Impurities	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理	-	-	-	-
3.2.S.4.1	Specifications	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
3.2.S.4.4	Batch Analyses	-	-	-	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質	-	-	-	-
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	-	-	-	-
3.2.S.6	Container Closure System	-	-	-	評価
3.2.S.7	安定性	-	-	-	-
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	-	-	-	評価
3.2.P	製剤	-	-	-	-
3.2.P.1	製剤及び処方	-	-	-	-
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯	-	-	-	-
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	-	-	-	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	-	-	-	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	-	-	-	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	-	-	-	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	-	-	-	評価
3.2.P.3	製造	-	-	-	-
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	-	-	-	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
3.2.P.3.2	Batch Formula	-	-	-	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	評価
3.2.P.4	添加剤の管理	-	-	-	-
3.2.P.4.1	Specifications	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	-	-	-	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	-	-	-	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	-	-	-	評価
3.2.P.5	製剤の管理	-	-	-	-
3.2.P.5.1	Specifications	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	-	-	-	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	-	-	-	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	-	-	-	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	-	-	-	-
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	-	-	-	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	-	-	-	-
3.2.P.7	Container Closure System	-	-	-	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
3.2.P.8	安定性	-	-	-	-
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	-	-	-	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	-	-	-	評価
3.2.A	その他	-	-	-	-
3.2.A.1	Facilities and Equipment	-	-	-	評価
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	-	評価
3.2.A.3	Excipients	-	-	-	評価
3.2.R	各極の要求資料	-	-	-	-
3.2.R	Regional Information	-	-	-	評価
3.3	参考文献	-	-	-	-
3.3	Literature References	-	-	-	参考

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2	試験報告書	-	-	-	-
4.2.1	薬理試験	-	-	-	-
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	-	-	-	-
4.2.1.1.1	COMPARISON OF PHARMACOKINETICS AND EFFICACY OF ATB200 TO AT2221 (RRB200-066)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.2	ATB200: COMPARISON OF CI-MPR BINDING OF ATB200 AND ALGLUCOSIDASE ALFA BY CI-MPR AFFINITY CHROMATOGRAPHY (RRB200-043)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.3	ATB200: COMPARISON OF THE CELLULAR UPTAKE OF ATB200 TO ALGLUCOSIDASE ALFA (RRB200-009)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.4	ATB200: PHARMACOKINETICS AND EFFICACY OF TWO ENGINEERING BATCHES OF ATB200 FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION(S) IN *GAA* KO MICE (RRB200-016)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.5	ATB200/AT2221: STABILIZATION OF ATB200 AND ALGLUCOSIDASE ALFA BY MIGLUSTAT (AT2221) (RRB200-010)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.6	ATB200/AT2221: STABILIZATION OF ATB200 BY AT2221 IN HUMAN BLOOD (RRB200-040)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.7	ATB200: EFFECT OF REPEAT INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF ATB200 WITH OR WITHOUT AT2221 CO-ADMINISTRATION ON GLYCOGEN LEVELS IN *GAA* KO MICE (RRB200-004)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.8	ATB200/AT2221: EFFICACY OF TWO BIWEEKLY INTRAVENOUS ADMINISTRATIONS OF ATB200 AND DOSE SELECTION OF AT2221 CO-ADMINISTRATION IN *GAA* KO MICE (RRB200-005)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.9	ATB200/AT2221: THE EFFECT OF VARIOUS DOSE COMBINATIONS OF ATB200/AT2221 CO-ADMINISTRATION ON GLYCOGEN REDUCTION IN *GAA* KO MICE (RRB200-025)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.1.1.10	ATB200/AT2221: DIRECT EVIDENCE OF LYSOSOMAL TARGETING OF ATB200 IN DISEASE-RELEVANT MUSCLES OF *GAA* KO MICE (RRB200-039)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.11	ATB200/AT2221: HISTOLOGIC EXAMINATION OF ATB200 WITH OR WITHOUT PHARMACOLOGICAL CHAPERONE AT2221 ON GLYCOGEN LEVELS, LYSOSOME PROLIFERATION AND AUTOPHAGY IN GAA KO MICE (RRB200-006)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.12	AT2221/ATB200: EFFECT OF ATB200/AT2221 ON AUTOPHAGIC BUILDUP IN SINGLE SKELETAL MUSCLE FIBERS OF GAA KO MICE (RRB200-055)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	参考
4.2.1.1.13	EFFICACY OF EB2 AND GMP4 ATB200 ALONE OR WITH AT2221 CO-ADMINISTRATION IN *GAA* KO MICE (RRB200-014)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.14	ATB200: HISTOLOGIC EXMAINATION OF EFFICACY OF ATB200 EB2 AND GMP4 ALONE OR WITH AT2221 CO-ADMINISTRATION IN GAA KO MICE (RRB200-015)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.15	ATB200/AT2221: EFFECT OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF ATB200 ALONE OR CO-ADMINISTERED WITH AT2221 ON MUSCLE BIOCHEMISTRY AND FUNCTION IN *GAA* KO MICE (RRB200-017)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.16	ATB200/AT2221: PHARMACOKINETICS AND GLYCOGEN REDUCTION OF ATB200 +/- AT2221 WITH ENZYME CONDITIONED FOR 4 HOUR AT ROOM TEMPERATURE (RRB200-056)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.17	Meena NK, Ralston E, Raben N, Puertollano R. Enzyme Replacement Therapy Can Reverse Pathogenic Cascade in Pompe Disease. Mol Ther Methods Clin Dev. 2020;18:199-214.	-	Cell and Developmental Biology Center, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH, MD, USA	海外	参考
4.2.1.1.18	ATB200: COMPARISON OF THE CI-MPR BINDING OF ATB200 AND ALGLUCOSIDASE ALFA BY CI-MPR AFFINITY CHROMATOGRAPHY (RRB200-008)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.1.2	副次的薬理試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.1.3	安全性薬理試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験	-	-	-	-
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書	-	-	-	-
4.2.2.1.1	Validation of the Acid Alpha-Glucosidase (GAA) Activity in Rat and Monkey Plasma (4000041)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Canada	海外	評価
4.2.2.1.2	Partial Validation of a GAA Enzymatic Method for the Determination of ATB200, a Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (rhGAA), Activity in Rat Plasma, and Determination and Validation of its Specific Activity (3800521)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Canada	海外	評価
4.2.2.1.3	Validation of a GAA Enzymatic Method for the Determination of ATB200 Activity, a Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (rhGAA), in Rabbit Plasma (3800505)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Canada	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.2.1.4	Determination and Validation of the Specific Activity of ATB200, a Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (rhGAA), in Rabbit Plasma (3800517)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Canada	海外	評価
4.2.2.1.5	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ATB200 IN SPRAGUE DAWLEY RAT PLASMA SAMPLES ([redacted]-NL-SML-1589)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], The Netherlands	海外	評価
4.2.2.1.6	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ATB200 IN RABBIT EDTA PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS (API6500) ([redacted]-NL-SML-1977)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], The Netherlands	海外	評価
4.2.2.1.7	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ATB200 IN CYNOMOLGUS MONKEY PLASMA SAMPLES ([redacted]-NL-SML-1590)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], The Netherlands	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.2.1.8	Validation of a bioanalytical method for the detection of anti-ATB200 antibodies in rat K_2EDTA plasma by a bridging MSD assay (14BAS0469)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	評価
4.2.2.1.9	Validation of a bioanalytical method for the detection of anti-ATB200 antibodies in monkey K_2EDTA plasma by a bridging MSD assay (14BAS0470)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	海外	評価
4.2.2.1.10	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Rat Plasma (17147)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.11	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Rabbit Plasma (17148)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.12	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Monkey Plasma (15021)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.13	Analytical Method Validation and Stability Determination for ATB200 in Formulations (8371925)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.14	Analytical Method Validation for the Quantitation of ATB200 in Preclinical Formulations by Ultraviolet (UV) Light Spectrophotometry ([redacted].423.09)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.15	Analytical Method Validation and Stability Determination for AT2221 in Formulations (8371926)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.1.16	Analytical Method Validation for the Quantitation of Miglustat in Sterile Water for Injection, USP, Formulations by Ultraviolet (UV) Light Spectrophotometry ([redacted].423.12)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.2.2	吸収	-	-	-	-
4.2.2.2.1	ATB200: *IN VIVO* COMPARABILITY OF VARIOUS BATCHES OF ATB200 GENERATED AT [redacted]L SMALL SCALE AND [redacted]L LARGE SCALE (RRB200-037)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	No. 379：Amicus Therapeutics NJ, USA No. 380：[redacted], USA	海外	評価
4.2.2.2.2	AT2221: THE PHARMACOKINETICS OF AT2221 IN WILD-TYPE AND GAA KO MICE (RRB200-007)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.2.2.3	THE PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED ATB200, A RECOMBINANT HUMAN ACID ALPHA-GLUCOSIDASE, IN *GAA* KO MICE AND SPRAGUE-DAWLEY RATS (RRB200-003)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	No. 302：[redacted], USA No. 297：[redacted], USA No 304：Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.2.2.4	ATB200/AT2221: THE PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUSLY ADMINISTERED ATB200, A RECOMBINANT HUMAN ACID ALPHA-GLUCOSIDASE, WITH OR WITHOUT ORAL CO-ADMINISTRATION OF AT2221, IN *GAA* KO MICE (RRB200-024)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.2.3	分布	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2.4	代謝	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2.5	排泄	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験	-	-	-	-
4.2.3.1	単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）	-	-	-	-
4.2.3.1.1	WBP110 (ATB200): SINGLE DOSE TOXICOKINETICS AND TOLERANCE STUDY IN RATS (283-0011-TX)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], CHINA	海外	参考
4.2.3.1.2	WBP110 (ATB200): A SINGLE DOSE TOXICOKINETICS AND TOLERANCE STUDY IN THE CYNOMOLGUS MONKEY (283-0012-TX)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], CHINA	海外	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験（動物種、投与経路、投与期間順に；トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-
4.2.3.2.1	A 26-Week Intravenous Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study of ATB200 in Sprague-Dawley Rats Followed by a 4-Week Recovery ([redacted].423.08)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.2	A 26-Week Intravenous Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study of ATB200 in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery ([redacted].423.07)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.2.3	A 13-Week Repeat Dose Toxicity Study of ATB200 Co-administered with Miglustat in Cynomolgus Monkeys ([redacted].423.10)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験	-	-	-	-
4.2.3.3.1	In Vitro 試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.3.3.2	In Vivo 試験（トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.4	がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスの評価を含む）（変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること）	-	-	-	-
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	-	-	-	-
4.2.3.5.1.1	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation, with Toxicokinetic Evaluation, in Rats with ATB200 Alone or Co-Administered with AT2221 (8371927)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	-	-	-	-
4.2.3.5.2.1	Dose Range Finding Study with ATB200 Alone or Co-Administered with AT2221 for Evaluation of Developmental Toxicity and Toxicokinetics in Rats (8371929)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考
4.2.3.5.2.2	Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study for Effects with ATB200 Alone or Co-Administered with AT2221 in Rats (8371930)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.5.2.3	Dose Range Finding Study with ATB200 Alone or Co-Administered with AT2221 for Evaluation of Developmental Toxicity and Toxicokinetics in Rabbits (8371928)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考
4.2.3.5.2.4	Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with ATB200 Alone or Co-Administered with AT2221 in Rabbits (8371931)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
4.2.3.5.3	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	-	-	-	-
4.2.3.5.3.1	Prenatal and Postnatal Development, Including Maternal Function, with ATB200 Alone or Co-Administered with AT2221 in Rats (8371932)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験（実施された場合）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.6	局所刺激性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験（実施されている場合）	-	-	-	-
4.2.3.7.1	抗原性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.4	依存性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
4.2.3.7.7	その他の試験	-	-	-	-
4.2.3.7.7.1	Evaluation of ATB200 to Induce Hemolysis in Human Whole Blood (0725XA132.001)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]. [redacted], USA	海外	評価
4.2.3.7.7.2	Evaluation of ATB200 to Induce Flocculation in Human Plasma and Serum (0726XA132.001)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]. [redacted], USA	海外	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3	参考文献	-	-	-	-
4.3.1	Aartsma-Rus A, van Putten M. Assessing functional performance in the mdx mouse model. J Vis Exp. 2014(85):e51303.	-	-	-	-
4.3.2	Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of α-glucosidases, but not β-galactosidases. J Inherit Metab Dis. 2012;35(6):949-54.	-	-	-	-
4.3.3	Augusto V, Roberto C, Rocha Campos G. SKELETAL MUSCLE FIBER TYPES IN C57BL6J MICE. Journal of Morphological Sciences. 2004;21(2):89-94.	-	-	-	-
4.3.4	Bijvoet AG, van de Kamp EH, Kroos MA, Ding J-H, Yang BZ, Visser P, et al. Generalized glycogen storage and cardiomegaly in a knockout mouse model of Pompe disease. Hum Mol Genet. 1998;7(1):53-62.	-	-	-	-
4.3.5	Bugelski PJ, Herzyk DJ, Rehm S, Harmsen AG, Gore EV, Williams DM, et al. Preclinical development of keliximab, a Primatized anti-CD4 monoclonal antibody, in human CD4 transgenic mice: characterization of the model and safety studies. Hum Exp Toxicol. 2000;19(4):230-43.	-	-	-	-
4.3.6	Cárdenas AM, González-Jamett AM, Cea LA, Bevilacqua JA, Caviedes P. Dysferlin function in skeletal muscle: possible pathological mechanisms and therapeutical targets in dysferlinopathies. Exp Neurol. 2016;283:246-54.	-	-	-	-
4.3.7	Chavez CA, Bohnsack RN, Kudo M, Gotschall RR, Canfield WM, Dahms NM. Domain 5 of the cation-independent mannose 6-phosphate receptor preferentially binds phosphodiesters (mannose 6-phosphate N-acetylglucosamine ester). Biochemistry. 2007;46(44):12604-17.	-	-	-	-
4.3.8	Drost MR, Hesselink RP, Oomens CW, van der Vusse GJ. Effects of non-contractile inclusions on mechanical performance of skeletal muscle. J Biomech. 2005;38(5):1035-43.	-	-	-	-
4.3.9	Egan D, Kim J, Shaw RJ, Guan KL. The autophagy initiating kinase ULK1 is regulated via opposing phosphorylation by AMPK and mTOR. Autophagy. 2011;7(6):643-4.	-	-	-	-
4.3.10	Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. Mol Ther. 2006;14(6):831-9.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.11	Gallardo E, de Luna N, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gonzalez-Quereda L, Flix B, et al. Comparison of dysferlin expression in human skeletal muscle with that in monocytes for the diagnosis of dysferlin myopathy. PLoS One. 2011;6(12):e29061.	-	-	-	-
4.3.12	Gregorevic P, Plant DR, Leeding KS, Bach LA, Lynch GS. Improved contractile function of the mdx dystrophic mouse diaphragm muscle after insulin-like growth factor-I administration. The American journal of pathology. 2002;161(6):2263-72.	-	-	-	-
4.3.13	Hawes ML, Kennedy W, O'Callaghan MW, Thurberg BL. Differential muscular glycogen clearance after enzyme replacement therapy in a mouse model of Pompe disease. Mol Genet Metab. 2007;91(4):343-51.	-	-	-	-
4.3.14	He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. Annu Rev Genet. 2009;43:67-93.	-	-	-	-
4.3.15	Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52:381-400.	-	-	-	-
4.3.16	Jonsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. J Clin Invest. 2011;121(4):1484-96.	-	-	-	-
4.3.17	Khanna R, Flanagan JJ, Feng J, Soska R, Frascella M, Pellegrino LJ, et al. The pharmacological chaperone AT2220 increases recombinant human acid α-glucosidase uptake and glycogen reduction in a mouse model of Pompe disease. PLoS One. 2012;7(7):e40776.	-	-	-	-
4.3.18	Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nat Cell Biol. 2011;13(2):132-41.	-	-	-	-
4.3.19	Klover P, Chen W, Zhu BM, Hennighausen L. Skeletal muscle growth and fiber composition in mice are regulated through the transcription factors STAT5a/b: linking growth hormone to the androgen receptor. FASEB J. 2009;23(9):3140-8.	-	-	-	-
4.3.20	Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-42.	-	-	-	-
4.3.21	Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. Front Aging Neurosci. 2014;6:177.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.22	Lim JA, Li L, Shirihai OS, Trudeau KM, Puertollano R, Raben N. Modulation of mTOR signaling as a strategy for the treatment of Pompe disease. EMBO Mol Med. 2017;9(3):353-70.	-	-	-	-
4.3.23	Lim JA, Sun B, Puertollano R, Raben N. Therapeutic Benefit of Autophagy Modulation in Pompe Disease. Mol Ther. 2018;26(7):1783-96.	-	-	-	-
4.3.24	Luffer-Atlas D, Reddy VR, Hilbish KG, Grace CE, Breslin WJ. PDGFRalpha monoclonal antibody: Assessment of embryo-fetal toxicity and time-dependent placental transfer of a murine surrogate antibody of olaratumab in mice. Birth Defects Res. 2018;110(18):1358-71.	-	-	-	-
4.3.25	McDade JR, Michele DE. Membrane damage-induced vesicle-vesicle fusion of dysferlin-containing vesicles in muscle cells requires microtubules and kinesin. Hum Mol Genet. 2014;23(7):1677-86.	-	-	-	-
4.3.26	McVie-Wylie AJ, Lee KL, Qiu H, Jin X, Do H, Gotschall R, et al. Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid alpha-glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. Mol Genet Metab. 2008;94(4):448-55.	-	-	-	-
4.3.27	Moreland RJ, Jin X, Zhang XK, Decker RW, Albee KL, Lee KL, et al. Lysosomal acid α-glucosidase consists of four different peptides processed from a single chain precursor. J Biol Chem. 2005;280(8):6780-91.	-	-	-	-
4.3.28	Niesen FH, Berglund H, Vedadi M. The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability. Nat Protoc. 2007;2(9):2212.	-	-	-	-
4.3.29	Piccolo F, Moore SA, Ford GC, Campbell KP. Intracellular accumulation and reduced sarcolemmal expression of dysferlin in limb--girdle muscular dystrophies. Ann Neurol. 2000;48(6):902-12.	-	-	-	-
4.3.30	Prater SN, Patel TT, Buckley AF, Mandel H, Vlodavski E, Banugaria SG, et al. Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):90.	-	-	-	-
4.3.31	Raben N, Danon M, Gilbert A, Dwivedi S, Collins B, Thurberg B, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. Mol Genet Metab. 2003;80(1-2):159-69.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.32	Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, de Jong D, Thurberg BL, Mattaliano RJ, et al. Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers. Mol Ther. 2005;11(1):48-56.	-	-	-	-
4.3.33	Raben N, Nagaraju K, Lee E, Kessler P, Byrne B, Lee L, et al. Targeted disruption of the acid α-glucosidase gene in mice causes an illness with critical features of both infantile and adult human glycogen storage disease type II. J Biol Chem. 1998;273(30):19086-92.	-	-	-	-
4.3.34	Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SK, Roberts A, et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand. Autophagy. 2007;3(6):546-52.	-	-	-	-
4.3.35	Ralston E, Swaim B, Czapiga M, Hwu W-L, Chien Y-H, Pittis M, et al. Detection and imaging of non-contractile inclusions and sarcomeric anomalies in skeletal muscle by second harmonic generation combined with two-photon excited fluorescence. J Struct Biol. 2008;162(3):500-8.	-	-	-	-
4.3.36	Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. Mol Cell. 2010;40(2):310-22.	-	-	-	-
4.3.37	Solá RJ, Griebenow K. Glycosylation of therapeutic proteins: an effective strategy to optimize efficacy. Biodrugs. 2010;24(1):9-21.	-	-	-	-
4.3.38	Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, Yamanaka G, Matsumura T, Goto K, et al. Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients. J Neurol Sci. 2003;211(1-2):23-8.	-	-	-	-
4.3.39	Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. Lab Invest. 2006;86(12):1208-20.	-	-	-	-
4.3.40	Tong PY, Kornfeld S. Ligand interactions of the cation-dependent mannose 6-phosphate receptor. Comparison with the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. J Biol Chem. 1989;264(14):7970-5.	-	-	-	-
4.3.41	Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2013;260(4):951-9.	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考
4.3.42	van der Ploeg A, Clemens P, Hopkin RJ, Kacena K, Sanson B-J, Laforet P. Long-term efficacy of alglucosidase alfa in late-onset Pompe disease. Mol Genet Metab. 2017;1(120):S134.	-	-	-	-
4.3.43	Wenk J, Hille A. Quantitation of Mr 46000 and Mr 300000 mannose 6-phosphate receptors in human cells and tissues. Biochem Int. 1991;23(4):723-31.	-	-	-	-
4.3.44	Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Health Technol Assess. 2012;16(39):1-543.	-	-	-	-
4.3.45	Xu S, Lun Y, Frascella M, Garcia A, Soska R, Nair A, et al. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. JCI Insight. 2019;4(5):e125358.	-	-	-	-
4.3.46	Zhou Q, Stefano JE, Harrahy J, Finn P, Avila L, Kyazike J, et al. Strategies for neoglycan conjugation to human acid α-glucosidase. Bioconjug Chem. 2011;22(4):741-51.	-	-	-	-
4.3.47	Zhu Y, Jiang JL, Gumlaw NK, Zhang J, Bercury SD, Ziegler RJ, et al. Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. Mol Ther. 2009;17(6):954-63.	-	-	-	-

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-
5.3	臨床試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.2.1	A Randomized, Open-label, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Miglustat (AT2221) Orally Administered as a Phase 3 65-mg Capsule Swallowed Whole (Test) and a Phase 3 65-mg Capsule in Solution (Test) Compared to the Phase 1/2 65-mg Capsule Swallowed Whole (Reference) in Healthy Subjects (AT2221-01)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国 1 施設	海外	評価	無
5.3.1.3	In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	-	-	-	-	-
5.3.1.4.1	VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ATB200 IN HUMAN PLASMA SAMPLES (AMH209EL-152093-B)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], The Netherlands	海外	評価	無
5.3.1.4.2	ADDITIONAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ATB200 IN HUMAN EDTA PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 6500) – STABILITIES FROM SEPARATE ALIQUOTS (AMH106EL-181063-A)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], The Netherlands	海外	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.3	Validation of a GAA Enzymatic Method for the Determination of ATB200 Activity, a Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (rhGAA), in Human Plasma (3800176)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Canada	海外	評価	無
5.3.1.4.4	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Human Plasma (RPT03721)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.5	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in Human Urine (RPT04648)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.6	Validation of the Meso Scale Discovery Proinflammatory Panel I (human) Assay for the Determination of IFN-g, IL1-b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL12p70, IL-13 and TNF-a in Human Plasma ([redacted]-13-001-052)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	無
5.3.1.4.7	Analytical determination of the glucose tetrasaccharide, Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc, Glc_4 in urine using UPLC-electrospray tandem mass spectrometry (V013- Glc4 Validation Report: LTR129990)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.8	Validation of an Electrochemiluminescent Assay for the Detection of ATB200 Antibodies in Human Plasma ([redacted]-15-176-006)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.9	PARTIAL VALIDATION REPORT for the detection of IgE Antibodies against ATB200 in Human EDTA plasma in order to bridge the ATB200 drug lots ([redacted]-20-176-090)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Germany	海外	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.10	Validation of a 4-methylumbelliferyl-α-D-glycopyranoside (4-MU-Glc) Substrate-based Enzymatic Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to the Drug ATB200 (Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase) ([redacted]-15-176-008)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.11	Validation of a Glycogen Substrate-based Enzymatic Assay for Detection of Neutralizing Antibodies to the Drug ATB200 (Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase) or Lumizyme (Alglucosidase Alfa) ([redacted]-15-176-012)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.12	Method Validation of a Ligand Binding Assay for the Detection of Anti-ATB200 Neutralizing Antibody to CI-MPR (Cation-Independent Mannose-6-Phosphate Receptor) binding in K_2EDTA Human Plasma using LC-MS/MS (16080)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.13	Validation Report for the detection of IgE-antibodies against ATB200 in human EDTA-plasma ([redacted]-AMC-2016-05)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Germany	海外	評価	無
5.3.1.4.14	Qualification of the ImmunoCAP Anti-ATB200 IgE ADA Assay for Alglucosidase alfa ([redacted]-18-176-054)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], Germany	海外	評価	無
5.3.1.4.15	Determination of Neutralizing Antibodies (NAbs) to Recombinant Human Acid-alpha Glucosidase (rhGAA) Activity on 4-MU-Glucoside Hydrolysis For Qualification of Assay in Monkey Plasma (NAb to rhGAA Activity on 4-MU-Glc Hydrolysis in Monkey Plasma)	20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics, Inc. 1 Cedar Brook Drive Cranbury, NJ, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.16	Determination of the effect of Neutralizing Antibodies (NAbs) on rhGAA Activity on Glycogen Hydrolysis	20[redacted]年[redacted]月	-	海外	参考	無
5.3.1.4.17	Determination of Neutralizing Antibodies (NAb) for ATB200/Alglucosidase Alfa Activity of Glycogen Hydrolysis ([redacted]-16-176-MTH-001.07)	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4.18	Detection of Antibodies to Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase (rhGAA) in Human Plasma Using an MSD Electrochemiluminescent Assay ([redacted]-19-176-MTH-002.01)	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.19	Cross Reactivity of Anti-ATB200 Antibodies in Human Plasma to Alglucosidase Alpha (GAA) (Qualified GAA Method)	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4.20	In-Study Cut Point Evaluation for ATB200 ADA Assay	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4.21	In-study cut point evaluation for IgE ADA assay	20[redacted]年[redacted]月	-	海外	参考	無
5.3.1.4.22	ATB200: DETERMINATION OF THE MINIMUM REQUIRED DILUTION IN HUMAN PLASMA FOR THE NEUTRALIZING ANTIBODY OF ATB200 ACTIVITY IN THE GLYCOGEN HYDROLYSIS ASSAY (RRB200-062)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics, Inc. 1 Cedar Brook Drive Cranbury, NJ, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.23	ATB200: A Large Difference in CI-MPR Binding Affinity Between ATB200 and Alglucosidase Alfa Renders Alglucosidase Insensitive to Detection of CI-MPR Binding in the Presence of Neutralizing Antibodies: A Comparative Analysis (RRB200-063)	20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics, Inc. 1 Cedar Brook Drive Cranbury, NJ, USA	海外	参考	無
5.3.1.4.24	SOP-AU-0420-IgE-rhGAA-human plasma Rev07	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4.25	Bioanalytical Sample Analysis Report for Human Plasma and Human Urine Samples in Support of the Study Entitled, “A Randomized, Open-Label, 3-Way Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Miglustat (AT2221) Orally Administered as a Phase 3 65-mg Capsule Swallowed Whole (Test) and a Phase 3 65-mg Capsule in Solution (Test) Compared to the Phase 1/2 65-mg Capsule Swallowed Whole (Reference) in Healthy Subjects” (18053)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	無
5.3.1.4.26	Determination of Acid Alpha Glucosidase (GAA) Concentration as a Measure of Activity in Human Plasma in support of Amicus Study ATB200-02 Entitled “An Open-label, Fixed-sequence, Ascending-dose, First-in Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Intravenous Infusions of ATB200 Co-administered with Oral AT2221 in Adult Subjects with Pompe Disease” (3800272)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], Canada	海外	評価	無
5.3.1.4.27	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “An Open-Label, Fixed-Sequence, Ascending-Dose, First-In-Human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Intravenous Infusions of ATB200 Co-administered with Oral AT2221 in Adult Subjects with Pompe Disease” (16087)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.28	Detection of Anti-ATB200 Antibodies in Human Plasma Samples from Clinical Trial ATB200-02 using a Validated Bridging Electrochemiluminescent Assay ([redacted]-15-176-029)	20[redacted] 年 [redacted] 月～	[redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.29	Detection of Neutralizing Antibodies to the Drug ATB200 (Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase) in Human Plasma Samples Using a 4-methylumbelliferyl-a-Dglucopyranoside (4-MU-Glc) Substrate-based Enzymatic Assay ([redacted]-15-176-031)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.30	Detection of Neutralizing Antibodies to Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase (rhGAA) in Human Plasma Samples Using a 4-methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside (4-MU-Glc) Substrate-based Enzymatic Assay ([redacted]-18-176-045)	20[redacted] 年 [redacted] 月～	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.31	Detection of Neutralizing Antibodies to Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase (rhGAA) in Human Plasma Samples Using a 4-methylumbelliferyl-α-D-glucopyranoside (4-MU-Glc) Substrate-based Enzymatic Assay ([redacted]-19-176-072)	20[redacted] 年 [redacted] 月～	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.32	INTERIM BIOANALYTICAL REPORT No. 01 DETERMINATION OF ATB200 IN HUMAN EDTA PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS (API6500) (AMH826EL-158263-A)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], the Netherlands	海外	評価	無
5.3.1.4.33	INTERIM BIOANALYTICAL REPORT DETERMINATION OF ATB200 IN HUMAN EDTA PLASMA SAMPLES ORIGINATING FROM CLINICAL TRIAL ATB200-07 BY LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 6500) (AMH20912-20912X-A)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], the Netherlands	海外	評価	無
5.3.1.4.34	Partial Validation for the detection of IgE-antibodies against rhGAA in human K2-EDTA plasma ([redacted]-21-176-121)	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無
5.3.1.4.35	Detection of Neutralizing Antibodies to the Drug ATB200 (Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase) in Human Plasma Samples Using a Glycogen Substrate-based Enzymatic Assay ([redacted]-15-176-032)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.36	Bridging of SPC Antibody for [redacted]-15-176-032 (ATB200-02), [redacted]-19-176-060 (ATB200-04), [redacted]-19-176-068 (ATB200-11), [redacted]-19-176-073 (ATB200-07), and [redacted]-20-176-105 (ATB200-15) HPAEC NAb Assays	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4.37	Bioanalytical Sample Analysis Report in Support of the Study Entitled, “A Phase 3 Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Intravenous ATB200 Co-Administered with Oral AT2221 in Adult Subjects with Late-Onset Pompe Disease” (20123)	20[redacted] 年 [redacted] 月～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.2.1	An Open-label, Fixed-sequence, Ascending-dose, First-in-human Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Intravenous Infusions of ATB200 Co-administered with Oral AT2221 in Adult Subjects with Pompe Disease (ATB200-02)	2016 年 4 月～継続中	オーストラリア、ドイツ、オランダ、ニュージーランド、英国及び米国の計 17 施設	海外	評価	有
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.3.1	該当なし	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.3.5.1	MODELING AND SIMULATIONS TO SUPPORT DOSING OF ATB200 AND AT2221 FOR A FIRST-IN-HUMAN STUDY IN PATIENTS WITH LATE-ONSET POMPE DISEASE (AMIC-PCS-102)	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]	海外	参考	無
5.3.3.5.2	Impact of Renal Impairment on Miglustat Biweekly Administration (ATB200-02-PK01)	20[redacted] 年 [redacted] 月	Amicus Therapeutics, Inc. 1 Cedar Brook Drive Cranbury, NJ, USA	海外	参考	有
5.3.3.5.3	ATB200 and AT2221 Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation (AMC-0203)	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	有
5.3.3.5.4	Population Pharmacokinetics and Immunogenicity Analyses of ATB200/AT2221 in Patients with Pompe Disease (AMC-0206-PopPK-v1.0-Final)	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	有
5.3.3.5.5	Population Pharmacokinetic Analyses of ATB200/AT2221 in Japanese and Non-Japanese Patients with Pompe Disease (AMC-0206-JapanPKrpt-v1.0-Final)	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	有
5.3.3.5.6	An Integrated Cipaglucosidase Alfa and Miglustat Population Pharmacokinetic Analysis to Investigate Transporter Inhibitor Effect (AMC0206-BriefComm-transport-v1.0-Final)	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	有
5.3.3.5.7	An Integrated Cipaglucosidase Alfa and Miglustat Population Pharmacokinetic to Characterize Renal Impairment Effects (AMC0206-BriefComm-v1.0-Final)	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	評価	有
5.3.3.5.8	Modeling and Simulation Plan: Population Pharmacokinetics and Immunogenicity Analyses for ATB200/AT2221 in Patients with Pompe Disease Enrolled in Study ATB200-02	20[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted], [redacted], USA	海外	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.5.9	Modeling and Simulation Plan: Population Pharmacokinetics and Immunogenicity Analyses for ATB200/AT2221 in Patients with Pompe Disease Enrolled in Study ATB200-03	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	参考	無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	-	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.1.1	A PHASE 3 DOUBLE-BLIND RANDOMIZED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF INTRAVENOUS ATB200 CO-ADMINISTERED WITH ORAL AT2221 IN ADULT SUBJECTS WITH LATE-ONSET POMPE DISEASE COMPARED WITH ALGLUCOSIDASE ALFA/PLACEBO (ATB200-03)	2018 年 12 月～2021 年 5 月	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、カナダ、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、英国、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、スロベニア、スウェーデン、台湾、米国の計 62 施設	海外	評価	有

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2	非対照試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1	A PHASE 3 OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS ATB200 CO-ADMINISTERED WITH ORAL AT2221 IN ADULT SUBJECTS WITH LATE-ONSET POMPE DISEASE (ATB200-07)	2019 年 12 月～継続中	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ボスニア、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、スロベニア、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国の計 60 施設	海外	評価	有
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.3.1	THE SUMMARY OF CLINICAL SAFETY (SCS)	-	-	-	-	-
5.3.5.3.2	THE SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY (SCE)	-	-	-	-	-
5.3.5.3.3	INTEGRATED SUMMARY OF IMMUNOGENICITY (ISI)	-	-	-	-	-
5.3.5.3.4	Summary of Immunogenicity and Its Relationship to Safety for Patients with Pompe Disease Enrolled in Study ATB200-02 and ATB200-03 (AMC0206-IMG-v1.0-Final)	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.5	Immunogenicity Summary for Patients with Pompe Disease Enrolled in Study ATB200-02	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.6	Summary of Immunogenicity and Its Relationship to Safety for Patients with Pompe Disease Enrolled in Studies ATB200-03 and ATB200-07	-	[redacted], USA	海外	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3.7	Anti-rhGAA IgE and Total ADA in Subjects Who Discontinued Due to Infusion-Associated Reactions, Studies ATB200-03 and ATB200-07	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.8	Summary of Immunogenicity and Its Relationship to Safety for Patients with Pompe Disease Enrolled in Studies ATB200-03 and ATB200-07	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.9	Descriptive Analysis Summaries of the Impact of Anti-Drug Antibodies on PK, PD, Efficacy, and Safety: Prevalence of Anti-Drug Antibody Positive Subjects (Anti-Cipaglucosidase Alfa Antibodies)	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.10	Descriptive Analysis Summaries of the Impact of Anti-Drug Antibodies on Hypersensitivity, Anaphylactic, and Infusion-associated Reactions	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.11	Descriptive Analysis Summaries of the Impact of Anti-Drug Antibodies on PK, PD, Efficacy, and Safety	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.12	Descriptive Analysis Summaries of the Impact of Anti-Drug Antibodies on PK, PD, Efficacy, and Safety: IAR rate	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.13	Descriptive Analysis Summaries of the Impact of Anti-Drug Antibodies on PK, PD, Efficacy, and Safety	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.14	Descriptive Analysis Summaries of the Impact of Anti-Drug Antibodies on Hypersensitivity, Anaphylactic, and Infusion-associated Reactions	-	[redacted], USA	海外	-	-
5.3.5.3.15	PMDA Regulatory Requests Descriptive Analysis Summaries of the Impact of Anti-Drug Antibodies on PK, PD, Efficacy, and Safety Document ID: IMG-Regulatory-Request Date: 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	-	[redacted], USA	海外	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.4	その他の試験報告書	-	-	-	-	-
5.3.5.4.1	Cardiac Safety of Cipaglucosidase alfa/Miglustat	-	-	海外	-	-
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-	-	-	-	-
5.3.6.1	SECOND PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for POMBILITI (cipaglucosidase alfa)	-	-	海外	-	-
5.3.6.2	SECOND PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for OPFOLDA (miglustat)	-	-	海外	-	-
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-	-	-	-	-
5.3.7.1	該当なし	-	-	-	-	-
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-
5.3.7.5	該当なし	-	-	-	-	-
5.4	参考文献	-	-	-	-	-
5.4.1	Aartsma-Rus A, van Putten M. Assessing functional performance in the mdx mouse model. J Vis Exp. 2014(85):e51303.	-	-	-	-	-
5.4.2	Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of α-glucosidases, but not β-galactosidases. J Inherit Metab Dis. 2012;35(6):949-54.	-	-	-	-	-
5.4.3	Amory JK, Muller CH, Page ST, Leifke E, Pagel ER, Bhandari A, et al. Miglustat has no apparent effect on spermatogenesis in normal men. Hum Reprod. 2007;22(3):702-7.	-	-	-	-	-
5.4.4	An Y, Young SP, Kishnani PS, Millington DS, Amalfitano A, Corz D, et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. Mol Genet Metab. 2005;85(4):247-54.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.5	Anderson PO. Drug Therapy of Genetic Diseases During Breastfeeding. Breastfeed Med. 2020;15(7):426-8.	-	-	-	-	-
5.4.6	Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. Muscle Nerve. 2012;45(6):831-4.	-	-	-	-	-
5.4.7	ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7.	-	-	-	-	-
5.4.8	Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet. 1999;7(6):713-6.	-	-	-	-	-
5.4.9	Baschung Pfister P, de Bruin ED, Sterkele I, Maurer B, de Bie RA, Knols RH. Manual muscle testing and hand-held dynamometry in people with inflammatory myopathy: An intra- and interrater reliability and validity study. PLoS One. 2018;13(3):e0194531.	-	-	-	-	-
5.4.10	Belmatoug N. Considerations for pregnant patients with Gaucher disease: Challenges for the patient and physician. Clin Ther. 2009;31(Suppl C):S192-S3.	-	-	-	-	-
5.4.11	Bone W, Walden CM, Fritsch M, Voigtmann U, Leifke E, Gottwald U, et al. The sensitivity of murine spermiogenesis to miglustat is a quantitative trait: a pharmacogenetic study. Reprod Biol Endocrinol. 2007;5:1.	-	-	-	-	-
5.4.12	Chavez CA, Bohnsack RN, Kudo M, Gotschall RR, Canfield WM, Dahms NM. Domain 5 of the cation-independent mannose 6-phosphate receptor preferentially binds phosphodiesters (mannose 6-phosphate N-acetylglucosamine ester). Biochemistry. 2007;46(44):12604-17.	-	-	-	-	-
5.4.13	de Vries JM, Brugma JC, Özkan L, Kroos MA, Steegers EAP, Reuser AJJ, et al. Enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease [Conference Abstract, P-358]. J Inherit Metab Dis. 2011b;34(Suppl 3):S49–S286.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.14	de Vries JM, Brugma JC, Özkan L, Kroos MA, Steegers EAP, Reuser AJJ, et al. Enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease [Conference Abstract, P4.39]. Neuromuscul Disord. 2011a;21(9-10):639-751.	-	-	-	-	-
5.4.15	de Vries JM, Brugma JD, Özkan L, Steegers EA, Reuser AJ, van Doorn PA, et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. Mol Genet Metab. 2011c;104(4):552-5.	-	-	-	-	-
5.4.16	Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. Lancet Neurol. 2021;20(12):1012-26.	-	-	-	-	-
5.4.17	du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(12):1382-9.	-	-	-	-	-
5.4.18	Filosto M, Cotti Piccinelli S, Ravaglia S, Servidei S, Moggio M, Musumeci O, et al. Assessing the Role of Anti rh-GAA in Modulating Response to ERT in a Late-Onset Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. Adv Ther. 2019;36(5):1177-89.	-	-	-	-	-
5.4.19	Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. Mol Ther. 2006;14(6):831-9.	-	-	-	-	-
5.4.20	Grosz Z, Javor L, Molnar J. The safety of enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease-a longitudinal follow up [Conference Abstract, EPO1277]. Eur J Neurol. 2020;27(Suppl 1):697.	-	-	-	-	-
5.4.21	Guimarães MJ, Winck JC, Conde B, Mineiro A, Raposo M, Moita J, et al. Prevalence of late-onset pompe disease in Portuguese patients with diaphragmatic paralysis - DIPPER study. Rev Port Pneumol (2006). 2017;23(4):208-15.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.22	Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1):34.	-	-	-	-	-
5.4.23	Gutschmidt K, Musumeci O, Diaz-Manera J, Chien YH, Knop KC, Wenninger S, et al. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. J Neurol. 2021;268(7):2482-92.	-	-	-	-	-
5.4.24	Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA, Reuser AJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. Neurology. 2004;63(9):1688-92.	-	-	-	-	-
5.4.25	Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Neurology. 2005;64(12):2139-41.	-	-	-	-	-
5.4.26	Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen Storage Disease Type II: Acid a-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001:3389-420.	-	-	-	-	-
5.4.27	Hummel J, McKendrick S, Brindley C, French R. Exploratory assessment of dose proportionality: review of current approaches and proposal for a practical criterion. Pharm Stat. 2009;8(1):38-49.	-	-	-	-	-
5.4.28	Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations. Pediatrics. 2007;120(5):e1327-e34.	-	-	-	-	-
5.4.29	Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmey S, Jones H, Crisp K, et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. Genet Med. 2020;22(5):898-907.	-	-	-	-	-
5.4.30	Khanna R, Flanagan JJ, Feng J, Soska R, Frascella M, Pellegrino LJ, et al. The pharmacological chaperone AT2220 increases recombinant human acid α-glucosidase uptake and glycogen reduction in a mouse model of Pompe disease. PLoS One. 2012;7(7):e40776.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.31	Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8(5):267-88.	-	-	-	-	-
5.4.32	Kłos J, Kwasniak-Butowska M, Slawek J. Alglucosidase alfa therapy for Pompe disease in pregnancy - Case report. J Neurol Sci. 2017;375:167-9.	-	-	-	-	-
5.4.33	Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-42.	-	-	-	-	-
5.4.34	Kornfeld S. Trafficking of lysosomal enzymes. FASEB J. 1987;1(6):462-8.	-	-	-	-	-
5.4.35	Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. 2021;133(3):277-88.	-	-	-	-	-
5.4.36	Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):160.	-	-	-	-	-
5.4.37	Leslie N, Bailey L. Pompe Disease.　GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): 1993-2017; Updated 11 May 2017.	-	-	-	-	-
5.4.38	Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet. 1998;79(1):69-72.	-	-	-	-	-
5.4.39	McVie-Wylie AJ, Lee KL, Qiu H, Jin X, Do H, Gotschall R, et al. Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid alpha-glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. Mol Genet Metab. 2008;94(4):448-55.	-	-	-	-	-
5.4.40	Meena NK, Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. Biomolecules. 2020;10(9):1339.	-	-	-	-	-
5.4.41	Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):698-706.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.42	Oliveira Santos M, Evangelista T, Conceição I. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in a late-onset Pompe disease patient during pregnancy. Neuromuscul Disord. 2018;28(11):965-8.	-	-	-	-	-
5.4.43	Platt FM, Reinkensmeier G, Dwek RA, Butters TD. Extensive glycosphingolipid depletion in the liver and lymphoid organs of mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. J Biol Chem. 1997;272(31):19365-72.	-	-	-	-	-
5.4.44	Prater SN, Patel TT, Buckley AF, Mandel H, Vlodavski E, Banugaria SG, et al. Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):90.	-	-	-	-	-
5.4.45	Raben N, Danon M, Gilbert A, Dwivedi S, Collins B, Thurberg B, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. Mol Genet Metab. 2003;80(1-2):159-69.	-	-	-	-	-
5.4.46	Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, de Jong D, Thurberg BL, Mattaliano RJ, et al. Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers. Mol Ther. 2005;11(1):48-56.	-	-	-	-	-
5.4.47	Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acidα-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). Curr Mol Med. 2002;2(2):145-66.	-	-	-	-	-
5.4.48	Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SK, Roberts A, et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: to see a world in a grain of sand. Autophagy. 2007;3(6):546-52.	-	-	-	-	-
5.4.49	Ridley CM, Thur KE, Shanahan J, Thillaiappan NB, Shen A, Uhl K, et al. β-Glucosidase 2 (GBA2) activity and imino sugar pharmacology. J Biol Chem. 2013;288(36):26052-66.	-	-	-	-	-
5.4.50	Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.51	Sawada T, Kido J, Sugawara K, Momosaki K, Yoshida S, Kojima-Ishii K, et al. Current status of newborn screening for Pompe disease in Japan. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):516.	-	-	-	-	-
5.4.52	Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264(4):621-30.	-	-	-	-	-
5.4.53	Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, Bhattacharya K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):78.	-	-	-	-	-
5.4.54	Selvan N, Mehta N, Venkateswaran S, Brignol N, Graziano M, Sheikh MO, et al. Endolysosomal N-glycan processing is critical to attain the most active form of the enzyme acid alpha-glucosidase. J Biol Chem. 2021;296:100769.	-	-	-	-	-
5.4.55	Shayman JA, Larsen SD. The development and use of small molecule inhibitors of glycosphingolipid metabolism for lysosomal storage diseases. J Lipid Res. 2014;55(7):1215-25.	-	-	-	-	-
5.4.56	Tong PY, Kornfeld S. Ligand interactions of the cation-dependent mannose 6-phosphate receptor. Comparison with the cation-independent mannose 6-phosphate receptor. J Biol Chem. 1989;264(14):7970-5.	-	-	-	-	-
5.4.57	Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2013;260(4):951-9.	-	-	-	-	-
5.4.58	van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1396-406.	-	-	-	-	-
5.4.59	van der Ploeg AT, Clemens PR, Hopkin RJ, Kacena K, Sanson BJ, Lafôret P. Long-Term Efficacy of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe Disease. Poster presented at the 13th Annual WORLD Symposium™ 2017, February 13-17, 2017, San Diego, CA, USA.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.60	van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforet P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. Eur J Neurol. 2017a Jun;24(6):768-e31.	-	-	-	-	-
5.4.61	van der Spoel AC, Jeyakumar M, Butters TD, Charlton HM, Moore HD, Dwek RA, et al. Reversible infertility in male mice after oral administration of alkylated imino sugars: a nonhormonal approach to male contraception. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(26):17173-8.	-	-	-	-	-
5.4.62	Van Houtte J, De Bleecker JL. Two successfully completed pregnancies in adult onset Pompe disease, under continued treatment with alglucosidase alfa. Acta Neurol Belg. 2019;119(1):147-9.	-	-	-	-	-
5.4.63	Wang Y. Trial Design and Statistical Considerations in Rare Disease Clinical Trials. FDA. Mitochondrial Symposium September 6, 2019.	-	-	-	-	-
5.4.64	Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Health Technol Assess. 2012;16(39):1-543.	-	-	-	-	-
5.4.65	Xu S, Lun Y, Frascella M, Garcia A, Soska R, Nair A, et al. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. JCI Insight. 2019;4(5):e125358.	-	-	-	-	-
5.4.66	Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. Genet Med. 2009;11(7):536-41.	-	-	-	-	-
5.4.67	Zagnoli F, Leblanc A, Blanchard C, Philippe A, Lastennet M. Pregnancy in a Case of Pompe Disease Treated with Recombinant Human Acid Alpha Glucosidase (Myozyme). Clin Ther. 2011;33(6):S22.	-	-	-	-	-
5.4.68	Zhou Q, Stefano JE, Harrahy J, Finn P, Avila L, Kyazike J, et al. Strategies for neoglycan conjugation to human acid α-glucosidase. Bioconjug Chem. 2011;22(4):741-51.	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価/参考	電子データ提出
5.4.69	Zhu Y, Jiang JL, Gumlaw NK, Zhang J, Bercury SD, Ziegler RJ, et al. Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. Mol Ther. 2009;17(6):954-63.	-	-	-	-	-
5.4.70	Wakshull E, Hendricks R, Amaya C, Coleman D. Proposal for a new protein therapeutic immunogenicity titer assay cutpoint. Bioanalysis. 2011;3(23):2627-36.	-	-	-	-	-
5.4.71	Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.	-	-	-	-	-