オプフォルダ®カプセル 65mg
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

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	製剤	20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
	安定性試験	製剤	20■ 年■ 月～継続中
薬理	効力を裏付ける試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
	安全性薬理試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
動態	薬物動態試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
	薬物動態学的薬物相互作用試験		20■ 年■ 月～ 20■ 年■ 月
毒性	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
臨床	第 1 相 AT2221-01 試験		2018 年 4 月～ 2018 年 9 月
	第 1/2 相 ATB200-02 試験		2016 年 4 月～ 継続中
	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～ 継続中

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称試験	・ 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 [redacted] 例以上 - Cohort 2：組入れ時に 0 歳以上 12 歳未満の患者を [redacted] 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 [redacted] 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 [redacted] 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 [redacted] 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称試験 - 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 6 月 26 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	OPFOLDA	Opfolda
剤形・含量	カプセル剤：ミグルスタット 65 mg。ボディが白色不透明でキャップが灰色不透明の硬ゼラチンカプセルであり、ボディに黒色で「AT2221」と印字されている。	硬カプセル剤 ボディが白色不透明、キャップが灰色不透明で、ボディに黒色で「AT2221」と印字された 2 号サイズの硬カプセル（6.35×18.0 mm）である。内容物は白色～オフホワイトの粉末である。 1 カプセル中にミグルスタット 65 mg を含有する。
効能・効果	OPFOLDA は、Pombiliti 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。	Opfolda（ミグルスタット）は、遅発型ポンペ病（酸性 α-グルコシダーゼ［GAA］欠損）の成人患者におけるシパグルコシダーゼ アルファの長期酵素補充療法の酵素安定化剤である。
用法・用量	OPFOLDA の推奨用量は、以下のとおり（実際の体重に基づく）。 ・体重 50 kg 以上の場合、推奨用量は 260 mg の隔週経口投与である。 ・体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合、推奨用量は 195 mg の隔週経口投与である。	推奨用量は、体重に基づき、18 歳以上の成人では隔週経口投与する。 ・体重 50 kg 以上の場合はミグルスタットとして 1 回 260 mg（65 mg カプセル剤を 4 カプセル） ・体重 40kg 以上 50 kg 未満の場合はミグルスタットとして 1 回 195 mg（65 mg カプセル剤を 3 カプセル） ミグルスタット 65 mg 硬カプセルは、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始前の約 1 時間前から 3 時間前までに服用すること。 ミグルスタットは経口投与用である。

国名	米国	EU
	ERT の最終投与から 2 週間後に、OPFOLDA と Pombiliti の併用投与を開始する。OPFOLDA は Pombiliti の静脈内投与の約 1 時間前に服用する。本カプセル剤を無糖の飲料（例：水、お茶又はクリーム、砂糖、甘味料を含まないコーヒー）と共に飲み込む。OPFOLDA の服用前後少なくとも 2 時間は、他の飲食物を摂取しないこと。	ミグルスタット硬カプセルは、カプセルの殻が開かないようにクリンプが付いている。そのまま飲み込むこと。また、空腹時に服用すること。 患者はミグルスタット 65 mg 硬カプセル服用の前後 2 時間は絶食すること。この 4 時間の絶食期間中、水、無脂肪（脱脂）牛乳、並びに、クリーム、糖類若しくは甘味料を含まない紅茶又はコーヒーは摂取することができる。ミグルスタットの服用の 2 時間後から通常の飲食を再開することができる。

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

OPFOLDA (miglustat) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2003

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

OPFOLDA is an enzyme stabilizer indicated, in combination with Pombiliti, a hydrolytic lysosomal glycogen-specific enzyme, 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti. (2.2)
- Recommended OPFOLDA dosage (based on actual body weight), administered orally every other week, is: (2.2)
  - 260 mg for patients weighing ≥50 kg.
  - 195 mg for patients weighing ≥40 kg to <50 kg.
- Start OPFOLDA in combination with Pombiliti 2 weeks after the last ERT dose. (2.2)
- Take OPFOLDA with an unsweetened beverage approximately 1 hour before the start of Pombiliti infusion; do not consume other beverages or food for at least 2 hours prior to and 2 hours after taking OPFOLDA. (2.2)
- Missed dose: If the OPFOLDA dosage is missed, Pombiliti should not be administered and treatment should be rescheduled at least 24 hours after OPFOLDA was last taken. If OPFOLDA in combination with Pombiliti are both missed, re-start treatment as soon as possible. (2.2)
- See full prescribing information for recommended OPFOLDA dosage in patients with renal impairment. (2.3)

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

Capsules: 65 mg (3)

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

Pregnancy. (4, 5.1, 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, 5.1, 8.1, 8.3)
- *Risks Associated with Pombiliti:* Refer to the Pombiliti Prescribing Information for a description of additional risks for Pombiliti. (5.2)

----------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 and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Pregnancy Evaluation Prior to Initiating Treatment
2.2 Recommended Dosage and Administration
2.3 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Embryo-Fetal Toxicity
5.2 Risks Associated with Pombiliti
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
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
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

1 INDICATIONS AND USAGE

OPFOLDA is indicated, in combination with Pombiliti, 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

2.2 Recommended Dosage and Administration

OPFOLDA must be administered in combination with Pombiliti (see Figure 1 for the dosing timeline). Refer to the Pombiliti Prescribing Information for Pombiliti dosage and administration recommendations.

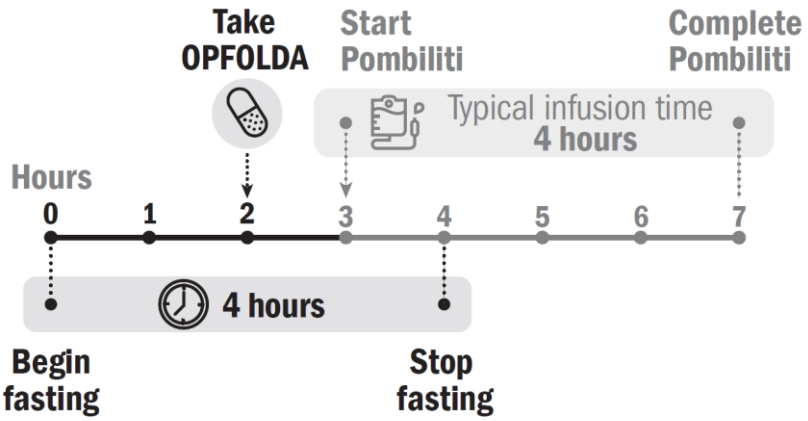
The recommended dosage of OPFOLDA is based on actual body weight. For patients weighing:

- ≥50 kg, the recommended dosage is 260 mg orally every other week.
- ≥40 kg to <50 kg, the recommended dosage is 195 mg orally every other week.

Start OPFOLDA in combination with Pombiliti 2 weeks after the last ERT dose. Take OPFOLDA approximately 1 hour before intravenous administration of Pombiliti. Swallow the OPFOLDA capsules whole only with unsweetened beverages (e.g., water, tea or coffee with no cream, sugar, or sweeteners). Do not consume other beverages or food for at least 2 hours prior to and 2 hours after administration of OPFOLDA.

Missed Dose
If the OPFOLDA dosage is missed, Pombiliti should not be administered and treatment should be rescheduled at least 24 hours after OPFOLDA was last taken. If OPFOLDA in combination with Pombiliti are both missed, re-start treatment as soon as possible.

Figure 1. Dosing Timeline



2.3 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

The recommended dosage of OPFOLDA in patients with moderate or severe renal impairment is shown in Table 1 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 1. Recommended OPFOLDA Dosage in Patients with Moderate or Severe Renal Impairment

Patient Weight	Moderate Renal Impairment* (CLcr 30-59 mL/minute)	Severe Renal Impairment* (CLcr 15-29 mL/minute)
≥50 kg	195 mg	195 mg
≥40 kg to <50 kg	130 mg	130 mg

* Renal function classified by CLcr (creatinine clearance) based on the Cockcroft-Gault equation.

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance based on the Cockcroft-Gault equation, CLcr 60-89 mL/minute), the recommended OPFOLDA dosage is the same as for patients with normal renal function.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 65 mg of miglustat, white opaque hard gelatin capsule with grey opaque cap with "AT2221" printed in black on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

OPFOLDA in combination with Pombiliti is contraindicated in Pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproduction studies, OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 oral miglustat in combination with cipaglucosidase alfa-atga at 3-fold and 16-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 OPFOLDA in combination with Pombiliti. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti and for at least 60 days after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.2 Risks Associated with Pombiliti

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

6 ADVERSE REACTIONS

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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti,
- 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti. In these trials, 78% (n=117) of the patients received previous ERT (ERT-experienced) with a mean treatment duration of 7.7 years.

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

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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti in Trial 1 were headache and diarrhea.

Table 2 summarizes frequent adverse reactions that occurred in patients treated with OPFOLDA in combination with Pombiliti in Trial 1. Trial 1 was not designed to demonstrate a statistically significant difference in the incidence of adverse reactions in the OPFOLDA in combination with Pombiliti 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	**OPFOLDA in Combination with Pombiliti (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)

Adverse Reaction	OPFOLDA in Combination with Pombiliti (n=85) N (%)	A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product with Placebo (n=38) N (%)
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
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 rash macular.
[‡] 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal reproduction studies, OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 miglustat in combination with cipaglucosidase alfa-atga at 3-fold and 16-fold, respectively, the MRHD of OPFOLDA and Pombiliti 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 miglustat in combination with cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg), 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 OPFOLDA and Pombiliti were 4-fold and 20-fold, respectively, based on plasma AUC exposure *(see Data)*.

There are no available human data on OPFOLDA in combination with Pombiliti 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, 25 mg/kg oral miglustat alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga 175 mg/kg, was administered every other day to pregnant females during organogenesis (Gestation Day [GD] 7 through GD 19). Additional experimental groups received cipaglucosidase alfa-atga (30, 70, or 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 miglustat and cipaglucosidase alfa-atga at 3-fold and 16-fold the MRHD of OPFOLDA and Pombiliti, respectively, based on plasma AUC exposure. A NOAEL for the combination was not identified. One fetus treated with miglustat alone (25 mg/kg) and one fetus treated with cipaglucosidase alfa-atga alone (175 mg/kg), each showed a similar cluster of these great vessel and cardiac malformations.

In a rat embryo-fetal development study, 60 mg/kg oral miglustat alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga 400 mg/kg, was administered every other day to pregnant rats during organogenesis (GD 6 through GD 18). Additional experimental groups received cipaglucosidase alfa-atga (75, 150, or 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 miglustat (60 mg/kg) was 4-fold the OPFOLDA MRHD based on plasma AUC exposure. The margin at the NOAEL for cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg) was 20-fold the Pombiliti MRHD based on plasma AUC exposure.

In a pre-and post-natal development study in rats, 60 mg/kg oral miglustat alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga 400 mg/kg, was administered to pregnant females every other day from GD 6 through GD 18, and from Lactation Day (LD) 1 through LD 19. Additional experimental groups received cipaglucosidase alfa-atga (75, 150, or 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 OPFOLDA and Pombiliti were 4-fold and 20-fold, respectively, based on plasma AUC exposure.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of miglustat, alone or in combination with cipaglucosidase alfa-atga, in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Miglustat 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti may lead to serious adverse reactions in breastfed infants. Advise females that breastfeeding is not recommended while on treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti.

Data

Evaluation of milk in rats from the pre- and post-natal development study of miglustat in combination with cipaglucosidase alfa-atga (60 mg/kg and 400 mg/kg, respectively) showed secretion of miglustat and excretion of cipaglucosidase alfa-atga in rat milk. In this study, the ratio of miglustat exposure in rat milk to the miglustat exposure in rat plasma was 1.7, and the ratio of cipaglucosidase alfa-atga exposure in rat milk to the cipaglucosidase alfa-atga exposure in rat plasma was <4%.

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

OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti.

Contraception

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

Infertility

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

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

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients treated with OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult patients.

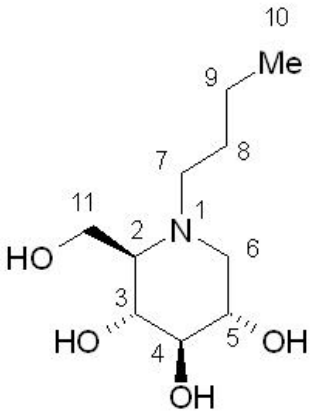
8.6 Renal Impairment

Plasma concentrations of miglustat increased in patients with renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dosage adjustment of OPFOLDA is recommended in patients with mild (CLcr 60 to 89 mL/minute, estimated by Cockcroft-Gault) renal impairment. Reduce the OPFOLDA dosage in patients with moderate (CLcr 30 to 59 mL/minute) or severe (CLcr 15 to 29 mL/minute) renal impairment *[see Dosage and Administration (2.3)]*. The pharmacokinetics of miglustat have not been evaluated in patients with end stage renal disease.

11 DESCRIPTION

Miglustat is an N-alkylated iminosugar, a synthetic analog of D-glucose. The pharmacologic class is enzyme stabilizer.

The chemical name is 1,5-(butylimino)-1,5-dideoxy-D-glucitol with the molecular weight of 219.28 g/mol, the molecular formula $C_{10}H_{21}NO_4$, and the following chemical structure:



Miglustat is a white to off-white crystalline solid (powder). It is highly soluble in water (>1,000 mg/mL as a free base).

OPFOLDA (miglustat) capsules each contain 65 mg of miglustat for oral administration. The inactive ingredients are: colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized maize starch, and sucralose. The capsule shells include black iron oxide, gelatin, and titanium dioxide. Edible printing ink includes black iron oxide, and shellac.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Miglustat binds with, stabilizes, and reduces inactivation of cipaglucosidase alfa-atga in the blood after infusion. The bound miglustat is dissociated from cipaglucosidase alfa-atga after it is internalized and transported into lysosomes. Miglustat alone has no pharmacological activity in cleaving glycogen.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for the safety and effectiveness of miglustat have not been fully characterized.

12.3 Pharmacokinetics

Miglustat maximum concentration (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) increases proportionally over a dosage range from 130 mg to 260 mg (0.5 to 1 times the approved recommended dosage of 260 mg in patients weighing ≥50 kg). At the recommended 260 mg dose, the mean (SD) C_{max} was approximately 3 (0.9) mcg/mL and the mean AUC was approximately 25 (6.5) mcg*hr/mL.

Absorption
The mean time to reach the maximum concentration (T_{max}) of miglustat ranged from 2 hours to 3 hours.

Effect of Food
Co-administration of miglustat with food is predicted to result in delayed absorption and decreased C_{max} in healthy subjects *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution
The apparent volume of distribution of miglustat was approximately 94 L in adult patients with LOPD.

Elimination
The apparent clearance of miglustat was approximately 10 L/hr. The terminal elimination half-life was approximately 6 hours.

Specific Populations
No clinically significant differences in the pharmacokinetics of miglustat were observed based on age (18 to 74 years) and sex. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of miglustat is unknown.

Patients with Renal Impairment
The $AUC_{0\text{-}24hr}$ of miglustat increased by 21%, 32%, and 41% in patients with mild (CLcr 60 to 89 mL/minute, estimated by Cockcroft-Gault), moderate (CLcr 30 to 59 mL/minute), and severe (CLcr 15 to 29 mL/minute) renal impairment, respectively, compared to patients with normal renal function. The effect of end stage renal disease on the pharmacokinetics of miglustat is unknown.

Drug Interaction Studies
In Vitro Studies
Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Miglustat is not a known substrate or inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, or CYP4A11.

Transporter Systems: Miglustat is a substrate of P-gp, OCT1, and OCT2 but not a substrate of OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, or BSEP. Miglustat is an inhibitor of MATE1, but is not an inhibitor of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, P-gp, BCRP, or BSEP.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
The carcinogenicity of OPFOLDA is based on studies from another miglustat product. Below are findings from the carcinogenicity studies with the other miglustat product.

Two-year carcinogenicity studies have been conducted with miglustat in CD-1 mice at oral doses up to 500 mg/kg/day and in Sprague Dawley rats at oral doses up to 180 mg/kg/day. Oral administration of miglustat for 104 weeks produced mucinous adenocarcinomas of the large intestine at 210, 420, and 500 mg/kg/day (about 3, 5, and 6-fold the MRHD of OPFOLDA 260 mg, respectively, based on body surface area [BSA]) in male mice and at 420 and 500 mg/kg/day (about 5 and 6-fold the MRHD of OPFOLDA 260 mg, respectively, based on BSA) in female mice. The adenocarcinomas were considered rare in CD-1 mice and occurred in the presence of inflammatory and hyperplastic lesions in the large intestine of both males and females. In rats, oral administration of miglustat for 100 weeks produced increased incidences of interstitial cell adenomas of the testis at 30, 60, and 180 mg/kg/day (about 1, 2, and 4-fold the MRHD of OPFOLDA 260 mg, respectively, based on BSA).

Mutagenesis
The mutagenicity of OPFOLDA is based on studies from another miglustat product. Below are findings from the carcinogenicity studies with the other miglustat product.

Miglustat was not mutagenic or clastogenic in a battery of in vitro and in vivo assays including the bacterial reverse mutation (Ames), chromosomal aberration (in human lymphocytes), gene mutation in mammalian cells (Chinese hamster ovary), and mouse micronucleus assays, in studies with another miglustat product.

Impairment of Fertility
In a fertility study in rats, oral miglustat (60 mg/kg) was administered alone, or in combination with intravenous cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg), 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 intravenous cipaglucosidase alfa-atga alone (75, 150, or 400 mg/kg/day) 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 4-fold and 27-fold the MRHD of OPFOLDA and Pombiliti, respectively, based on plasma AUC exposures.

The impact of OPFOLDA on fertility is based, in part, on studies from another miglustat product. Below are findings from the fertility studies with the other miglustat product.

Fertility studies conducted with another miglustat product showed that male rats, given 20 mg/kg/day miglustat (exposure less than that expected for the MRHD of OPFOLDA 260 mg, based on BSA comparisons, mg/m^2) by oral gavage, 14 days prior to mating, had decreased spermatogenesis with altered sperm morphology and motility and decreased fertility. Decreased spermatogenesis was reversible following 6 weeks of miglustat withdrawal in this study. A higher dose of 60 mg/kg/day (2 times the MRHD of OPFOLDA, based on BSA comparisons, mg/m^2) resulted in seminiferous tubule and testicular atrophy/degeneration. Female rats were given oral miglustat gavage doses of 20, 60, and 180 mg/kg/day beginning 14 days before mating and continuing through gestation in this study. Effects observed at 20 mg/kg/day (systemic exposure less than the human therapeutic systemic exposure, based on BSA comparisons) included decreased corpora lutea, increased post-implantation loss, and decreased live births.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Animal toxicology findings of OPFOLDA are based, in part, from studies from another miglustat product. In studies conducted for this other miglustat product, the following effects were noted following daily administration.

In a 52-week monkey toxicity study of oral miglustat (750 and 2,000 mg/kg/day), histopathology findings in the absence of clinical signs in the central nervous system (brain, spine) including vascular mineralization and mineralization and necrosis of white matter were observed at both ≥750 and 2000 mg/kg/day. In a 4-week rat study of miglustat by oral gavage (180, 840, and 4200 mg/kg/day), vacuolization of white matter was observed at ≥180 mg/kg/day (5 times the MRHD of OPFOLDA 260 mg, based on BSA comparisons, mg/m^2). Vacuolization can sometimes occur as an artifact of tissue processing. In a 4-week dog toxicity study of miglustat by oral gavage (35, 70, 105, and 140 mg/kg/day), findings included tremor and absent corneal reflexes at 105 mg/kg/day (9 times the MRHD of OPFOLDA 260 mg, based on BSA comparisons, mg/m^2). In a 2-week rat toxicity study of miglustat by oral gavage (85, 165, 495, and 825 mg/kg/day), ataxia, diminished/absent pupillary, palpebral, or patellar reflexes were observed at ≥495 mg/kg/day (43 times the MRHD of OPFOLDA 260 mg, based on BSA comparisons, mg/m^2). In a 52-week rat toxicity study of miglustat by oral gavage (180, 420, 840, and 1,680 mg/kg/day), cataracts were observed at ≥180 mg/kg/day.

In a 2-week dog toxicity study of oral miglustat (85, 165, 495, and 825 mg/kg/day), gastrointestinal necrosis, inflammation, and hemorrhage were observed at ≥85 mg/kg/day (8 times the MRHD of OPFOLDA 260 mg based on BSA comparisons, mg/m^2). In a 26-week rat toxicity study of miglustat by oral gavage (300, 600, and 1,200 mg/kg/day), similar GI toxicity occurred at 1200 mg/kg/day. In a 52-week monkey toxicity study of miglustat by oral gavage (750 and 2,000 mg/kg/day), similar GI toxicity occurred at ≥750 mg/kg/day.

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 OPFOLDA (260 mg orally for those ≥50 kg or 195 mg orally for those ≥40 kg to <50 kg) in combination with Pombiliti (20 mg/kg by intravenous infusion) 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 3 and Table 4).

Sitting FVC (Percent-predicted) at 52 Weeks

Patients treated with OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti showed a numerically favorable change in sitting FVC from baseline at Week 52 (Table 3 and Figure 2).

Table 3. 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)	**OPFOLDA in Combination with Pombiliti**	**A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product† with Placebo**	**OPFOLDA in Combination with Pombiliti**	**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)	

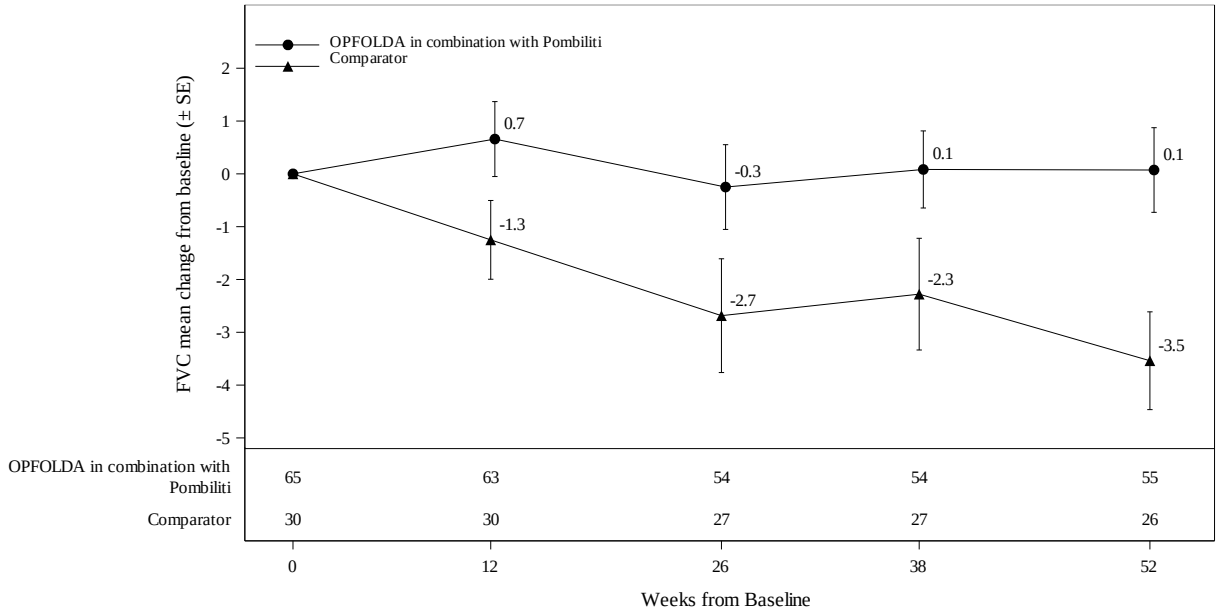
FVC: forced vital capacity; LOPD: late-onset Pompe disease; ERT: enzyme replacement therapy; SD: standard deviation; Diff.: difference; SE: standard error; CI: confidence interval

* OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti showed a numerically favorable change in 6MWD from baseline at Week 52 (Table 4 and Figure 3).

Table 4. Summary of 6MWD in Adults with LOPD by ERT Status at 52 Weeks in Trial 1

Efficacy Endpoint	**ERT-experienced**		**ERT-naïve***	
6MWD	**OPFOLDA in Combination with Pombiliti**	**A Non-U.S.-Approved Alglucosidase alfa Product† with Placebo**	**OPFOLDA in Combination with Pombiliti**	**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)	

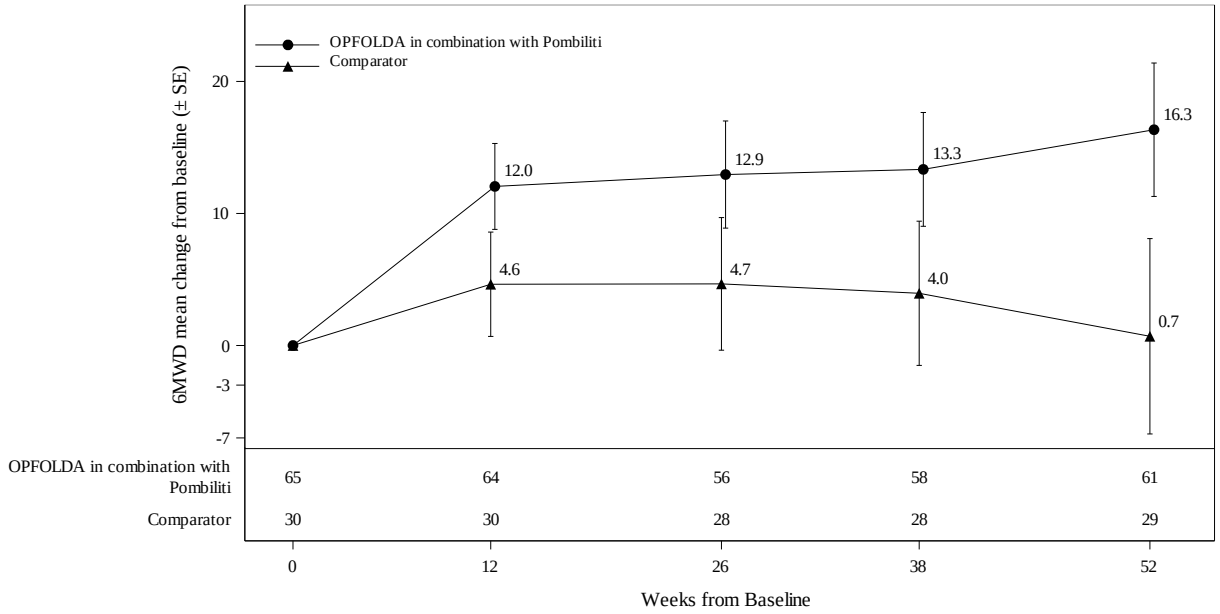
6MWD: 6-minute walk distance; LOPD: late-onset Pompe disease; ERT: enzyme replacement therapy; SD: standard deviation; Diff.: difference; SE: standard error; CI: confidence interval

* OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti 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

OPFOLDA (miglustat) capsules are supplied as 65 mg, white opaque hard gelatin capsules with a grey opaque cap with "AT2221" printed in black on the body, and are available in bottles with child resistant caps. See Table 5 for the available OPFOLDA packages.

Table 5. OPFOLDA Packages

Package Size	NDC
4 count bottle	71904-300-01
24 count bottle	71904-300-02
100 count bottle	71904-300-03

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Excursions are permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F), [see USP Controlled Room Temperature].

Store in the original container to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

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

Administration
Advise the patient and caregiver to follow the timeline recommendations for taking OPFOLDA prior to the intravenous infusion with Pombiliti and to follow the fasting recommendation. Advise the patient and caregiver that OPFOLDA should be swallowed only with unsweetened beverages *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity
OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise a female of reproductive potential to use effective contraception during treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti 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 OPFOLDA in combination with Pombiliti *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

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

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

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

PATIENT INFORMATION
OPFOLDA® (op fol dah)
(miglustat)
capsules, for oral use

What is OPFOLDA?

OPFOLDA is a prescription medicine used in combination with Pombiliti for the treatment of adults with late-onset Pompe disease weighing 88 pounds (40 kg) or more and who are not improving on their current enzyme replacement therapy (ERT).

It is not known if OPFOLDA in combination with Pombiliti is safe and effective in children with late-onset Pompe disease.

Do not take OPFOLDA in combination with Pombiliti if you are pregnant. See **"Before taking OPFOLDA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you."**

Before taking OPFOLDA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

have kidney problems

are pregnant or plan to become pregnant. OPFOLDA in combination with Pombiliti may cause harm to your unborn baby.

Females who are able to become pregnant:

- Your healthcare provider will check if you are pregnant before you start treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti.
- You should use effective birth control (contraception) during treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti and for at least 60 days after the last dose.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you might be pregnant during treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti.

are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if OPFOLDA alone or in combination with Pombiliti passes into your breast milk. **Do not** breastfeed during treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take OPFOLDA?

OPFOLDA must be taken in combination with Pombiliti. OPFOLDA in combination with Pombiliti will be given to you 1 time every other week.

Take OPFOLDA exactly as your healthcare provider tells you to.

Take your prescribed dose of OPFOLDA every other week about 1 hour before the start of your Pombiliti infusion.

Swallow OPFOLDA capsules whole only with unsweetened beverages, including water, tea or coffee with no cream, sugar, or sweeteners. **Do not** drink other beverages or eat food for at least 2 hours before and 2 hours after taking OPFOLDA.

Your healthcare provider will stop your current ERT before starting your treatment with OPFOLDA in combination with Pombiliti.

If you miss a dose of OPFOLDA, you should not receive your Pombiliti infusion. Call your healthcare provider right away to reschedule your Pombiliti infusion.

What are the possible side effects of OPFOLDA in combination with Pombiliti?

The most common side effects of OPFOLDA in combination with Pombiliti include:

- headache
- diarrhea
- tiredness
- nausea
- stomach area pain
- fever

OPFOLDA in combination with Pombiliti may cause fertility problems in females and males, which may affect the ability to have children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all of the possible side effects of OPFOLDA in combination with Pombiliti.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store OPFOLDA?

Store OPFOLDA at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
Keep OPFOLDA capsules in the original container to protect from light.

Keep OPFOLDA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of OPFOLDA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use OPFOLDA for a condition for which it was not prescribed. Do not give OPFOLDA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about OPFOLDA that is written for health professionals.

What are the ingredients in OPFOLDA?

Active ingredient: miglustat

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized maize starch, and sucralose. The capsule shell contains: black iron oxide, gelatin, and titanium dioxide. The edible printing ink contains: black iron oxide and shellac.

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

OPFOLDA and Pombiliti are registered trademarks of Amicus Therapeutics, Inc.

For more information, call AMICUS at 1-877-426-4287 or go to pombilitiopfolda.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 7/2024

添付文書のハイライト
これらのハイライトには、OPFOLDA®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。OPFOLDA の添付文書全文を参照のこと。

OPFOLDA（ミグルスタット）経口投与カプセル
米国における初回承認：2003 年

効能・効果

OPFOLDA は酵素安定化剤であり、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る Pombiliti 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）
- OPFOLDA は Pombiliti と併用投与すること。（2.2）
- 隔週で経口投与する OPFOLDA の推奨用量は以下のとおり（実際の体重に基づく）。（2.2）
  - 体重 50 kg 以上の患者では 260 mg
  - 体重 40 kg 以上 50 kg 未満の患者では 195 mg
- ERT の最終投与から 2 週間後に、OPFOLDA と Pombiliti の併用投与を開始すること。（2.2）
- Pombiliti 注入開始の約 1 時間前に、無糖の飲料とともに OPFOLDA を服用する。OPFOLDA 服用の少なくとも 2 時間前から服用後 2 時間までは、他の飲料や食物を摂取しないこと。（2.2）
- 投与忘れ：OPFOLDA の投与を忘れた場合、Pombiliti を投与してはならず、OPFOLDA の最終投与から 24 時間以上経過した後に投与スケジュールを再調整すること。OPFOLDA と Pombiliti 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）
- 腎機能障害患者における OPFOLDA の推奨用量については、添付文書全文を参照のこと。（2.3）

剤形及び含量

カプセル剤：65 mg（3）

禁忌

妊婦（4、5.1、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、5.1、8.1、8.3）
- *Pombiliti に伴うリスク*：Pombiliti のその他のリスクについては、Pombiliti の添付文書を参照のこと。（5.2）

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

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及び FDA 承認済みの患者向け添付文書については、17 項を参照のこと。

改訂：2024 年 7 月

添付文書全文：目次*

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 腎機能障害患者に対する推奨用量
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 胚・胎児毒性
5.2 Pombiliti 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
8.6 腎機能障害
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
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

1　効能・効果

OPFOLDA は、Pombiliti 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。

2　用法・用量

2.1　投与開始前の妊娠評価

OPFOLDA と Pombiliti 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

OPFOLDA は Pombiliti 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）。Pombiliti の用法・用量に関する推奨事項については、Pombiliti の添付文書を参照のこと。

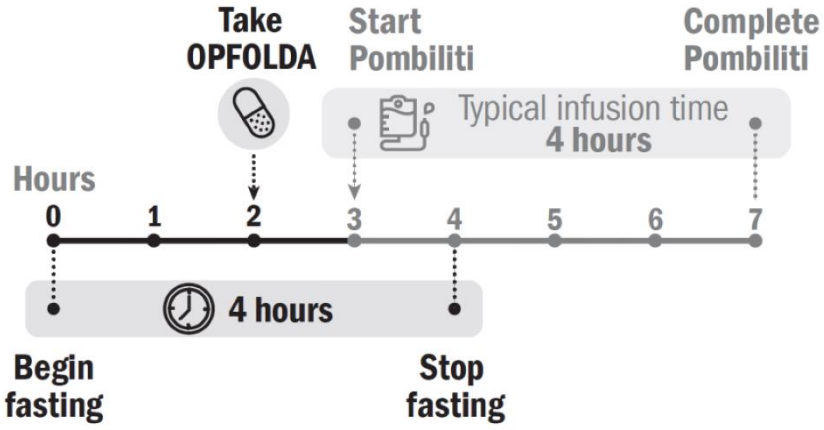
OPFOLDA の推奨用量は、以下のとおり（実際の体重に基づく）。

- 体重 50 kg 以上の場合、推奨用量は 260 mg の隔週経口投与である。
- 体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合、推奨用量は 195 mg の隔週経口投与である。

ERT の最終投与から 2 週間後に、OPFOLDA と Pombiliti の併用投与を開始する。OPFOLDA は Pombiliti の静脈内投与の約 1 時間前に服用する。本カプセル剤を無糖の飲料（例：水、お茶又はクリーム、砂糖若しくは甘味料を含まないコーヒー）と共に飲み込む。OPFOLDA の服用前後少なくとも 2 時間は、他の飲食物を摂取しないこと。

<u>投与忘れ</u>
OPFOLDA の投与を忘れた場合、Pombiliti を投与してはならず、OPFOLDA の最終投与から 24 時間以上経過した後に投与スケジュールを再調整すること。OPFOLDA と Pombiliti 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　腎機能障害患者に対する推奨用量

中等度又は重度の腎機能障害患者に対する OPFOLDA の推奨用量を表 1 に示す*［臨床薬理（12.3）参照］*。

表 1.　　中等度又は重度の腎機能障害患者における OPFOLDA の推奨用量

患者の体重	中等度の腎機能障害* （CLcr 30-59 mL/分）	重度の腎機能障害* （CLcr 15-29 mL/分）
50 kg 以上	195 mg	195 mg
40 kg 以上 50 kg 未満	130 mg	130 mg

* Cockcroft-Gault 式に基づく CLcr（クレアチニンクリアランス）によって分類した腎機能

軽度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランス、CLcr 60-89 mL/分）に対する OPFOLDA の推奨用量は、腎機能が正常な患者と同じである。

3　　剤形及び含量

カプセル剤：ミグルスタット 65 mg。ボディが白色不透明でキャップが灰色不透明の硬ゼラチンカプセルであり、ボディに黒色で「AT2221」と印字されている。

4　　禁忌

OPFOLDA と Pombiliti の併用投与は妊娠中は禁忌である*［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　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 OPFOLDA を Pombiliti 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、経口ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファを併用投与した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 3 倍及び 16 倍の曝露量で大血管奇形及び心臓奇形が増加した。

OPFOLDA と Pombiliti 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、OPFOLDA と Pombiliti 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］*。

5.2　Pombiliti に伴うリスク

OPFOLDA は Pombiliti と併用投与しなければならない。Pombiliti に関するリスクについては、Pombiliti 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

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、OPFOLDA を Pombiliti 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 OPFOLDA と Pombiliti 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 OPFOLDA と Pombiliti 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。

これらの試験の安全性併行解析対象集団のうち、OPFOLDA と Pombiliti 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。

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 例を対象とし試験であり、対象患者は OPFOLDA と Pombiliti 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（OPFOLDA と Pombiliti 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 OPFOLDA と Pombiliti 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 OPFOLDA と Pombiliti を併用投与した患者に認められた主な副作用を表 2 に要約する。試験 1 は、OPFOLDA と Pombiliti 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.　LOPD の成人患者に 2%以上の発現率で認められた副作用（試験 1）

副作用	**OPFOLDA と Pombiliti 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

副作用	**OPFOLDA と Pombiliti 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（%）**
腹痛‡	2 (2.4)	4 (10.5)
悪心	2 (2.4)	5 (13.2)
悪寒	2 (2.4)	0
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 OPFOLDA を Pombiliti と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。

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 OPFOLDA を Pombiliti 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、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファを併用投与した妊娠ウサギの出生児では、OPFOLDA 及び Pombiliti の MRHD での血漿中曝露量（AUC）に基づくと、それぞれ 3 倍及び 16 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、母動物にミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファ（400 mg/kg）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。OPFOLDA 及び Pombiliti 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 4 倍及び 20 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、OPFOLDA を Pombiliti 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］の妊娠雌にミグルスタット 25 mg/kg を単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 175 mg/kg の静脈内投与との併用で隔日経口投与した。その他の群の動物には、器官形成期に同じ投与頻度でシパグルコシダーゼ アルファ（30、70 又は 175 mg/kg）を投与した。ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファを併用投与した妊娠ウサギの出生児では、OPFOLDA 及び Pombiliti の MRHD での血漿中曝露量（AUC）に基づくと、それぞれ 3 倍及び 16 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。ミグルスタット（25 mg/kg）単独投与を受けた胎児 1 例と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）の妊娠ラットにミグルスタット 60 mg/kg を単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg の静脈内投与との併用で隔日経口投与した。その他の群の動物には、器官形成期に同じ投与頻度でシパグルコシダーゼ アルファ（75、150 又は 400 mg/kg）を投与した。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、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。血漿中曝露量（AUC）に基づく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。

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 にミグルスタット 60 mg/kg を単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg の静脈内投与との併用で隔日経口投与した。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シパグルコシダーゼ アルファ（75、150 又は 400 mg/kg）を投与した。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 OPFOLDA 及び Pombiliti の LOAEL での曝露量はそれぞれ 4 倍及び 20 倍であった。

8.2　授乳

リスクの概要

ミグルスタットを単剤又はシパグルコシダーゼ アルファ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。ミグルスタット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、OPFOLDA と Pombiliti 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、OPFOLDA と Pombiliti 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

ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファ（それぞれ 60 mg/kg 及び 400 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、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 であり、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 OPFOLDA を Pombiliti 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

OPFOLDA と Pombiliti 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

女性
妊娠可能な女性には、OPFOLDA と Pombiliti 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
ミグルスタット（60 mg/kg）の経口投与とシパグルコシダーゼ アルファ（400 mg/kg）の静脈内投与を交配 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、OPFOLDA を Pombiliti 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。OPFOLDA 及び Pombiliti の MRHD に対する LOAEL での

曝露量比は、それぞれ 4 倍及び 27 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、OPFOLDA を Pombiliti 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。OPFOLDA 及び Pombiliti の MRHD に対する LOAEL での曝露量比は、それぞれ 4 倍及び 27 倍である*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

Pombiliti 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、Pombiliti 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、OPFOLDA を Pombiliti 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 OPFOLDA を Pombiliti 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］*。

OPFOLDA を Pombiliti 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。

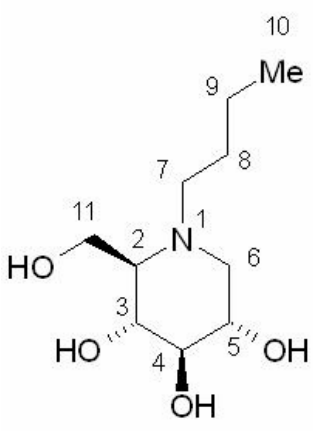
8.6　腎機能障害

腎機能障害患者では、ミグルスタットの血漿中濃度が増加した*［臨床薬理（12.3）参照］*。軽度の腎機能障害患者（CLcr 60～89 mL/分、Cockcroft-Gault 式による推算）では、OPFOLDA の用量調節は推奨されない。中等度（CLcr 30～59 mL/分）又は重度（CLcr 15～29 mL/分）の腎機能障害患者に対しては、OPFOLDA を減量すること*［用法・用量（2.3）参照］*。末期腎疾患患者におけるミグルスタットの薬物動態は評価されていない。

11　性状

ミグルスタットは、D-グルコースの合成アナログである N-アルキル化イミノ糖である。薬理学的クラスは酵素安定化剤である。

化学名は 1,5-(butylimino)-1,5-dideoxy-D-glucitol、分子量は 219.28 g/mol、分子式は $C_{10}H_{21}NO_4$ であり、化学構造は以下のとおりである。



ミグルスタットは白色～オフホワイトの結晶性固体（粉末）である。OPFOLDA は水に極めて溶けやすい（遊離塩基として>1,000 mg/mL）。

OPFOLDA（ミグルスタット）カプセルは、ミグルスタット 65 mg を含有する経口製剤である。添加剤は以下のとおりである：軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、スクラロース。また、カプセル本体には黒酸化鉄、ゼラチン及び酸化チタンが含まれる。印字成分には黒酸化鉄及びセラックが含まれる。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

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。ミグルスタットは、細胞内取込み及びライソゾームへの送達後、シパグルコシダーゼ アルファから解離する。ミグルスタット単独ではグリコーゲン減少作用を示さない。

12.2　薬力学

ミグルスタットの安全性及び有効性に関する曝露-反応関係及び薬力学的反応の経時変化は十分に評価されていない。

12.3　薬物動態

ミグルスタットの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、130～260 mg（体重 50 kg 以上の患者に対して承認された推奨用量 260 mg の 0.5 倍～1 倍）の用量範囲で、用量比例的に増加する。

推奨用量 260 mg での C_{max} 及び AUC は平均（SD）で約 3 (0.9) μg/mL 及び約 25 (6.5) μg·hr/mL であった。

吸収
ミグルスタットの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は平均で 2～3 時間であった。

食事の影響
健康被験者では、食後投与によりミグルスタットの吸収の遅延及び C_{max} の低下が生じると予想される*［用法・用量（2.2）参照］*。

分布
ミグルスタットの見かけの分布容積は、成人 LOPD 患者で約 94 L であった。

排泄
ミグルスタットの見かけのクリアランスは約 10 L/hr であった。終末相消失半減期は約 6 時間であった。

特別な集団
ミグルスタットの薬物動態に年齢（18～74 歳）及び性別に基づく臨床的に意味のある差は認められなかった。ミグルスタットの薬物動態に対する肝機能障害の影響は不明である。

腎機能障害患者
ミグルスタットの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、軽度（CLcr 60～89 mL/min、Cockcroft-Gault 式による推算）、中等度（CLcr 30～59 mL/min）及び重度（CLcr 15～29 mL/min）の腎機能障害患者で正常腎機能患者と比較してそれぞれ 21%、32%及び 41%増加した。ミグルスタットの薬物動態に対する末期腎障害の影響は不明である。

薬物相互作用試験
In vitro 試験
シトクロム P450（CYP）：ミグルスタットは CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11 の基質又は阻害薬ではない。

トランスポーター：ミグルスタットは P-gp、OCT1 及び OCT2 の基質であるが、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3，MATE1、MATE2-K、BCRP 及び BSEP の基質ではない。ミグルスタットは MATE1 の阻害薬であるが、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3，MATE2-K、P-gp、BCRP 及び BSEP の阻害薬ではない。

13　非臨床毒性

13.1　発がん性、変異原性、受胎能障害

発がん性
OPFOLDA のがん原性は、別のミグルスタット製剤の試験に基づいている。他のミグルスタット製剤を用いたがん原性試験から得られた所見を以下に示す。

ミグルスタットの 2 年間のがん原性試験が実施され、CD-1 マウスに最高 500 mg/kg/日を、Sprague Dawley ラットに最高 180 mg/kg/日を経口投与した。ミグルスタットを 104 週間経口投与したとき、大腸粘液性腺癌が、雄マウスでは 210、420 及び 500 mg/kg/日の用量［体表面積（BSA）に基づく OPFOLDA 260 mg の MRHD のそれぞれ約 3、5 及び 6 倍］、雌マウスでは 420 及び 500 mg/kg/日の用量（BSA に基づく OPFOLDA 260 mg の MRHD のそれぞれ約 5 及び 6 倍）で発生した。腺癌は、CD-1 マウスではまれであると考えられ、雄雌両方の大腸に炎症性及び過形成性病変が存在した場合に発生した。ラットにミグルスタットを 100 週間経口投与したとき、30、60 及び 180 mg/kg/日群（BSA に基づく OPFOLDA 260 mg の MRHD のそれぞれ約 1、2 及び 4 倍）で精巣の間質細胞腺腫の発生率が増加した。

変異原性

OPFOLDA の変異原性は、別のミグルスタット製剤の試験に基づいている。他のミグルスタット製剤を用いたがん原性試験から得られた所見を以下に示す。

別のミグルスタット製剤を用いた試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、（ヒトリンパ球を用いる）染色体異常試験、哺乳類細胞（チャイニーズハムスター卵巣）を用いる遺伝子突然変異試験及びマウス小核試験などの一連の in vitro 及び in vivo 試験において、ミグルスタットに変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

受胎能障害

ラットにおける受胎能試験では、ミグルスタット（60 mg/kg）を単独、又はシパグルコシダーゼ アルファ（400 mg/kg）の静脈内投与との併用で雌雄ラットに隔日経口投与した。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、シパグルコシダーゼ アルファ（75、150 又は 400 mg/kg/日）単独を同じ交配前期間（雄）、又は交配前期間と妊娠期間（雌）に同じ頻度で静脈内投与した。

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 OPFOLDA 及び Pombiliti の MRHD での曝露量のそれぞれ 4 倍及び 27 倍である。

受胎能に対する OPFOLDA の影響は、部分的に別のミグルスタット製剤の試験に基づく。他のミグルスタット製剤を用いた受胎能試験から得られた所見を以下に示す。

他のミグルスタット製剤を用いて実施した受胎能試験では、雄ラットにミグルスタット 20 mg/kg/日［BSA（mg/m^2）に基づくと OPFOLDA 260 mg の MRHD で予想される曝露量よりも小さい］を交配前 14 日間に強制経口投与したとき、精子形成の減少がみられ、精子の形態及び運動性の変化、並びに受胎能の低下が認められた。この試験では、精子形成の減少は、6 週間のミグルスタット休薬後に回復した。より高用量の 60 mg/kg/日［BSA（mg/m^2）に基づくと OPFOLDA の MRHD の 2 倍］では、精細管及び精巣の萎縮／変性が認められた。この試験では、雌ラットにミグルスタット 20、60 及び 180 mg/kg/日を交配前 14 日から妊娠期間を通して経口強制投与した。20 mg/kg/日（BSA に基づくと、ヒト治療用量の全身曝露量より低い全身曝露量）で観察された影響は、黄体の減少、着床後胚損失の増加、出生児数の減少などであった。

13.2 動物における毒性及び／又は薬効薬理

OPFOLDA の動物での毒性所見は、部分的には別のミグルスタット製剤の試験に基づく。別のミグルスタット製剤で実施した試験では、連日投与後に以下の影響が認められた。

ミグルスタット（750 及び 2000 mg/kg/日）を経口投与したサルの 52 週間投与毒性試験では、一般状態所見を伴わない中枢神経系（脳及び脊椎）の病理組織学的所見（血管の石灰化、白質の石灰化及び壊死）が 750 mg/kg/日以上及び 2000 mg/kg/日の用量で認められた。ミグルスタット（180、840 及び 4200 mg/kg/日）をラットに 4 週間強制経口投与した試験では、180 mg/kg/日以上［BSA（mg/m^2）に基づくと OPFOLDA 260 mg の MRHD の 5 倍］の投与群で白質の空胞化が認められた。空胞化は組織処理のアーチファクトとして生じることがある。ミグルスタット（35、70、105 及び 140 mg/kg/日）をイヌに 4 週間強制経口投与した毒性試験では、105 mg/kg/日［BSA（mg/m^2）に基づくと OPFOLDA 260 mg の MRHD の 9 倍］で振戦及び角膜反射の欠如が認められた。ミグルスタット（85、165、495 及び 825 mg/kg/日）をラットに 2 週間強制経口投与した毒性試験では、495 mg/kg/日以上［BSA（mg/m^2）に基づくと OPFOLDA 260 mg の MRHD の 43 倍］の用量で運動失調、瞳孔反射、眼瞼反射及び膝蓋腱反射の低下／消失が認められた。ミグルスタット（180、420、840 及び 1680 mg/kg/日）をラットに 52 週間強制経口投与した毒性試験では、180 mg/kg/日以上の投与群で白内障が認められた。

ミグルスタット（85、165、495 及び 825 mg/kg/日）をイヌに経口投与した 2 週間の毒性試験では、85 mg/kg/日［BSA（mg/m^2）の比較に基づくと、OPFOLDA260 mg の MRHD の 8 倍］以上の投与群で消化管壊死、炎症及び出血が認められた。ミグルスタット（300、600 及び 1200 mg/kg/日）をラットに 26 週間強制経口投与した毒性試験では、1200 mg/kg/日の投与群で同様の消化管毒性が認められた。ミグルスタット（750 及び 2000 mg/kg/日）をサルに 52 週間強制経口投与した毒性試験では、750 mg/kg/日以上の投与群で同様の消化管毒性が認められた。

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。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）及び Pombiliti（20 mg/kg を静脈内投与）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3及び表4）。

投与52週時での座位FVC（予測値に対する%）

OPFOLDAをPombiliti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。

OPFOLDAをPombiliti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3及び図2）。

表 3.　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%）	OPFOLDA と Pombiliti 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	OPFOLDA と Pombiliti 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)	

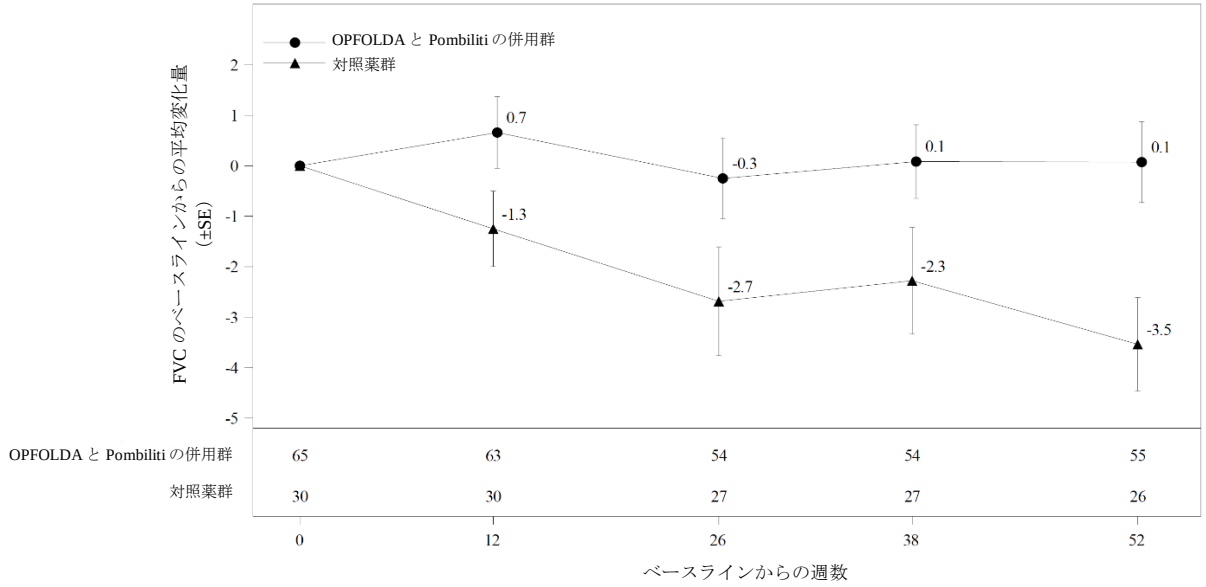
FVC：努力性肺活量、LOPD：遅発型ポンペ病、ERT：酵素補充療法、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

* OPFOLDA と Pombiliti 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 OPFOLDA を Pombiliti 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 OPFOLDA を Pombiliti 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。

投与 52 週時の 6 分間歩行距離（6MWD）

OPFOLDA と Pombiliti 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。

OPFOLDA を Pombiliti 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 4 及び図 3）。

表 4.　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	**OPFOLDA と Pombiliti 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**	**OPFOLDA と Pombiliti 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	7 例
平均値（SD）	347 (110)	335 (114)	394 (112)	421 (136)
中央値	353	344	375	386
投与 52 週時のベースラインからの変化量				
n	61 例	29 例	20 例	7 例
平均値（SD）	16 (39)	1 (40)	33 (49)	38 (29)
中央値	10	-9	24	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)	

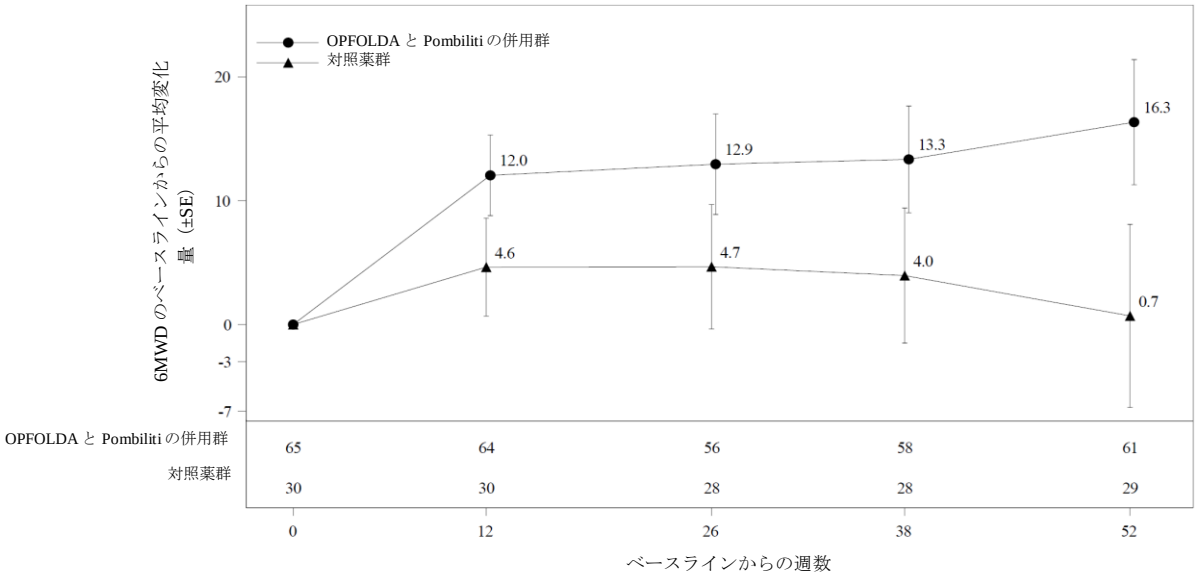
6 MWD：6 分間歩行距離、LOPD：遅発型ポンペ病、ERT：酵素補充療法、SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間

* OPFOLDA と Pombiliti 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 OPFOLDA を Pombiliti 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 OPFOLDA を Pombiliti 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

OPFOLDA はボディが白色不透明でキャップが灰色不透明のミグルスタット 65 mg 含有硬ゼラチンカプセル剤であり、ボディに「AT2221」の黒色印字がある。チャイルドレジスタンス機能付きキャップを施したボトルで供給する。OPFOLDA の包装を表 5 に示す。

表 5.　　OPFOLDA の包装

包装サイズ	NDC
4 錠入りボトル	71904-300-01
24 錠入りボトル	71904-300-02
100 錠入りボトル	71904-300-03

貯法及び取扱い

20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。15°C～30°C（59°F～86°F）の範囲での逸脱は許容される（USP Controlled Room Temperature を参照）。

遮光のため、OPFOLDA 容器に入れて保存すること。

17　患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

OPFOLDA は Pombiliti と併用投与しなければならない。Pombiliti の患者カウンセリング情報については、Pombiliti 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い、OPFOLDA は空腹時に服用するよう指導すること。
OPFOLDA は無糖の飲料と共に服用するよう患者及び介護者に指導すること*［用法・用量（2.2）参照］*。

胚・胎児毒性
OPFOLDA を Pombiliti 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（5.1）及び特別な集団への投与（8.1）参照］*。

妊娠可能な女性には、OPFOLDA と Pombiliti 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、OPFOLDA と Pombiliti 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、OPFOLDA と Pombiliti 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

OPFOLDA 及び Pombiliti 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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opfolda 65 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 65 mg of miglustat.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

Size 2 hard capsule (6.35x18.0 mm) with a grey opaque cap and white opaque body with “AT2221” printed in black on the body, containing white to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Opfolda (miglustat) is an enzyme stabiliser of cipaglucosidase alfa long-term enzyme replacement therapy in 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.

Miglustat 65 mg hard capsules must be used in combination with cipaglucosidase alfa. The summary of product characteristics (SmPC) for cipaglucosidase alfa should be consulted before taking miglustat.

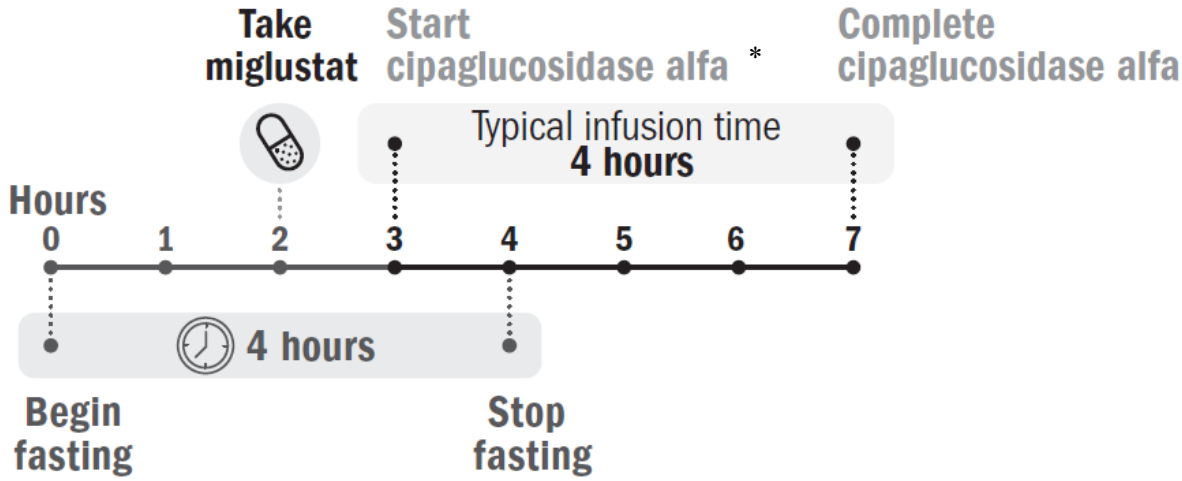
Posology

The recommended dose is to be taken orally every other week in adults aged 18 years and older and is based on body weight:

- For patients weighing ≥ 50 kg, the recommended dose is 260 mg (4 capsules of 65 mg).
- For patients weighing ≥ 40 kg to < 50 kg, the recommended dose is 195 mg (3 capsules of 65 mg).

Miglustat 65 mg hard capsules should be taken approximately 1 hour but no more than 3 hours before the start of the cipaglucosidase alfa infusion.

Figure 1. Dose timeline



* Miglustat 65 mg hard capsules should be taken approximately 1 hour but no more than 3 hours before the start of the cipaglucosidase alfa infusion.

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 miglustat 65 mg hard capsules in combination with cipaglucosidase alfa treatment should be considered. Both medicinal products should either be continued or discontinued.

Missed dose
If the miglustat dose is missed, treatment should occur as soon as possible. If it is not taken, do not start the cipaglucosidase alfa infusion. Cipaglucosidase alfa infusion can start 1 hour after miglustat is taken.

Special populations

Renal and hepatic impairment
The safety and efficacy of miglustat in combination with cipaglucosidase alfa 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 or hepatic impairment.

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

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

Method of administration

Miglustat is for oral use.

Miglustat hard capsule has a crimp to prevent opening the capsule shells, and should be swallowed whole and taken on an empty stomach.

Patients should fast 2 hours before and 2 hours after taking miglustat 65 mg hard capsules (see section 5.2). During this 4-hour fasting period, water, fat-free (skimmed) cow's milk, and tea or coffee

with no cream, sugars, or sweeteners can be consumed. The patient can resume normal eating and drinking 2 hours after taking miglustat.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Contraindication to cipaglucosidase alfa.

4.4 Special warnings and precautions for use

Adverse drug reactions may occur upon the use of miglustat in combination with cipaglucosidase alfa (see section 4.8).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed related to the use of miglustat.

Food interaction
Miglustat is known to have a direct effect on the enzymatic function of major disaccharidases of the intestinal epithelium. Specifically, miglustat inhibits disaccharidases with alpha-glycosidic linkages including sucrase, maltase, and isomaltase. The strength of potential interactions can immediately interfere with digestive activity of sucrose, maltose and isomaltose leading to maldigestion, osmotic influx of water, increased fermentation, and production of irritating metabolites. Patients should fast for 2 hours before and for 2 hours after taking miglustat.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in females

Reliable contraceptive measures must be used by women of childbearing potential during treatment with miglustat in combination with cipaglucosidase alfa, 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 miglustat in combination with cipaglucosidase alfa in pregnant women. Miglustat crosses the placenta. Animal studies with miglustat alone as well as in combination with cipaglucosidase alfa have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Miglustat in combination with cipaglucosidase alfa therapy is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known if miglustat and cipaglucosidase alfa are secreted in human breast milk (see section 5.3). Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown secretion/excretion of miglustat and cipaglucosidase alfa in milk. A risk to new-borns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from miglustat in combination with cipaglucosidase alfa 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 miglustat in combination with cipaglucosidase alfa therapy on fertility. Preclinical data in rats have shown that miglustat adversely affects sperm parameters (motility and morphology), thereby reducing fertility (see section 5.3). However, no effects on sperm

concentration, motility, or morphology were seen in 7 healthy adult men who received miglustat 100 mg, orally, twice daily for 6 weeks.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Miglustat has no or negligible influence on the ability to drive or to use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reaction only attributable to miglustat 65 mg was constipation (1.3%).

Tabulated list of adverse reactions

The assessment of adverse reactions was informed by subjects treated with miglustat in combination with cipaglucosidase alfa therapy from the pooled safety analysis across 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 miglustat-treated subjects

System organ class (SOC)	Frequency	Adverse reaction (preferred term)
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Tremor, dysgeusia
	Uncommon	Balance disorder, migraine[4]
Cardiac disorders	Common	Tachycardia[6]
Vascular disorders	Uncommon	Hypotension, pallor
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea
	Uncommon	Asthma
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, nausea, abdominal pain[1], flatulence, abdominal distension, vomiting, constipation†
	Uncommon	Abdominal discomfort†, oesophageal spasm, oral pain
Skin and subcutaneous tissue disorder	Common	Urticaria[3], rash[2], pruritus, hyperhidrosis
	Uncommon	Skin discolouration
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle spasms, myalgia, muscular weakness
	Uncommon	Arthralgia, flank pain, muscle fatigue, musculoskeletal stiffness
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue, pyrexia, chills
	Uncommon	Asthenia, facial pain, feeling jittery†, non-cardiac chest pain, peripheral swelling
Investigations	Common	Blood pressure increased[5]
	Uncommon	Lymphocyte count decreased, platelet count decreased†

† Reported with miglustat only
[1] Abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower are grouped under abdominal pain.
[2] Rash and rash erythematous 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.

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

Symptoms

Leukopenia, granulocytopenia, neutropenia, dizziness, and paraesthesia have been observed in human immunodeficiency virus (HIV) patients receiving miglustat at a dosage of 800 mg/day or higher.

Management

In the event of an overdose, supportive medical care should be provided immediately. Full blood counts should be monitored for reduced white cells.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, various alimentary track and metabolism products. ATC Code: A16AX06

Mechanism of action

Miglustat is a pharmacokinetic enzyme stabiliser of cipaglucosidase alfa.

Miglustat binds selectively with cipaglucosidase alfa in the blood during infusion; thereby stabilising the conformation of cipaglucosidase alfa and minimising the loss of enzyme activity while in circulation. This selective binding between cipaglucosidase alfa and miglustat is transient with disassociation occurring in the lysosome. Miglustat alone has no effect on glycogen reduction.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Opfolda 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

The rate of absorption (t_{max}) of miglustat was approximately 2 to 3 hours. At the clinical dose, 260 mg, plasma miglustat attained a C_{max} of approximately 3000 ng/mL and an $AUC_{0-\infty}$ of approximately 25,000 ng h/mL.

Effect of food
A significant food effect was observed and resulted in a decreased C_{max} by 36% and delayed absorption by approximately 2 hours, see section 4.2.

Metabolism

Miglustat is largely unmetabolised with < 5% of a radiolabeled dose recovered as glucuronides.

Elimination

The terminal elimination half-life was approximately 6 hours for miglustat. Oral clearance was approximately 10.5 L/h and terminal phase volume of distribution was approximately 90 L.

Linearity

Miglustat demonstrated dose proportional kinetics.

Special populations

Gender, elderly, and race/ethnicity
Based on pooled population pharmacokinetic analysis, gender, age (18 to 74 years), and race/ethnicity did not have clinically meaningful effect on the exposure to miglustat in combination with cipaglucosidase alfa.

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

Renal impairment
The $AUC_{0\text{-}24hr}$ of miglustat increased by 21%, 32%, and 41% in patients with mild (creatinine clearance [CLcr] 60 to 89 mL/minute, estimated by Cockcroft-Gault), moderate (CLcr 30 to 59 mL/minute), and severe (CLcr 15 to 29 mL/minute) renal impairment, respectively, compared to patients with normal renal function. The effect of end stage renal disease on the pharmacokinetics of miglustat is unknown.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity, genotoxicity, and mutagenicity.

Carcinomas in the large intestine of mice occurred occasionally following oral treatment with miglustat at 210, 420 and 840/500 mg/kg/day for a period of 2 years. These doses correspond to 8, 16, and 33/19 times a human dose of 200 mg three times per day. The relevance of these findings to humans taking miglustat is unknown at the substantially lower studied doses at 195 to 260 mg every other week for Pompe disease.

Infertility

There was no effect of miglustat in combination with cipaglucosidase alfa therapy on spermatogenesis in animal studies; however, a decrease in sperm motility was observed in rats treated with miglustat in combination with cipaglucosidase alfa, which appeared to be associated with miglustat.

In rats, miglustat administered orally at doses of 60 mg/kg/day and above resulted in seminiferous tubule and testicular atrophy/degeneration. Decreased spermatogenesis with altered sperm morphology and motility and decreased fertility were observed in rats orally dosed with miglustat 20 mg/kg/day oral gavage 14 days prior to mating with doses at exposures less than the human therapeutic systemic exposure based on body surface area comparisons (mg/m^2). Decreased spermatogenesis was reversible in rats following 6 weeks of active substance withdrawal.

Animal toxicology and/or pharmacology

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 (60 mg/kg) and the combination treatment group (cipaglucosidase alfa 400 mg/kg with oral miglustat 60 mg/kg) and was considered miglustat-related.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Pregelatinised starch (maize)
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460i)
Sucralose (E955)
Colloidal silicon dioxide

Capsule shell

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Black iron oxide (E172)

Edible printing ink

Black iron oxide (E172)
Potassium hydroxide (E525)
Propylene glycol (E1520)
Shellac (E904)
Strong ammonia solution (E527)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

40 mL high density polyethylene (HDPE) bottle with 33 mm white child resistant polypropylene cap with label. Bottle opening is sealed with an induction sealed foil liner.

Bottles of 4 and 24 capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for 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/1/23/1737/001
EU/1/23/1737/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 June 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 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 RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Manufacturing Packaging Farmaca
Neptunus 12, Heerenveen, Netherlands, 8448CN

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.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opfolda 65 mg hard capsules
miglustat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 65 mg of miglustat.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

4 hard capsules
24 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

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 Opfolda with cipaglucosidase alfa.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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/1/23/1737/001 4 hard capsules
EU/1/23/1737/002 24 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

opfolda

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL INTERMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opfolda 65 mg hard capsules
miglustat

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

Oral use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

Each hard capsule contains 65 mg of miglustat.

4 hard capsules
24 hard capsules

6. OTHER

ATTENTION: Only use Opfolda with cipaglucosidase alfa.

Amicus Therapeutics Europe Limited
Dublin D15 AKK1, Ireland

EU/1/23/1737/001 4 hard capsules
EU/1/23/1737/002 24 hard capsules

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Opfolda 65 mg hard capsules
miglustat

Read all of this leaflet carefully before you take 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.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- 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 Opfolda is and what it is used for
2. What you need to know before you take Opfolda
3. How to take Opfolda
4. Possible side effects
5. How to store Opfolda
6. Contents of the pack and other information

1. What Opfolda is and what it is used for

What Opfolda is
Opfolda is a medicine that is used in the treatment of late-onset Pompe disease in adults. This medicine contains the active substance ‘miglustat’.

What it is used for
Opfolda is always used with another medicine called ‘cipaglucosidase alfa’, a type of enzyme replacement therapy (ERT). It is therefore very important that you also read the package leaflet of cipaglucosidase alfa.

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

How Opfolda 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.

Opfolda binds to cipaglucosidase alfa during treatment. This makes the shape of cipaglucosidase alfa more stable, so it can be more easily absorbed from the blood by the muscle cells that are affected by Pompe disease. When in the cells, cipaglucosidase alfa works like GAA to help break down glycogen and control its levels.

2. What you need to know before you take Opfolda

Do not use Opfolda
- If you are allergic to miglustat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If you are allergic to cipaglucosidase alfa.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Opfolda.

Look out for serious side effects
Opfolda is used together with cipaglucosidase alfa, a type of enzyme replacement therapy (ERT), so you should also read the package leaflet of cipaglucosidase alfa. These medicines can cause side effects that you need to tell your doctor about straight away. This includes allergic reactions. Signs of allergic reactions are listed in section 4 'Allergic reactions'. These can be severe and may happen when you are being given the medicine or during the hours after.

Tell a doctor or nurse immediately if you are experiencing infusion-related or allergic reactions or think you may be experiencing them. Inform your doctor or nurse if you have ever had any such reaction with another ERT before you are given Opfolda.

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

Other medicines and Opfolda
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.

There is no experience with the use of Opfolda in combination with cipaglucosidase alfa during pregnancy. Your doctor will discuss with you the risks and benefits of taking these medicines.

- Do not take Opfolda or receive cipaglucosidase alfa 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.
- Opfolda in combination with cipaglucosidase alfa 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
It is advised that female patients must use reliable birth control methods prior to, while using these medicines, and for 4 weeks after stopping both medicines.

Driving and using machines
Opfolda has no or negligible influence on your ability to drive or use machines. You should also read the package leaflet of cipaglucosidase alfa, as that medicine may have an impact.

3. How to take Opfolda

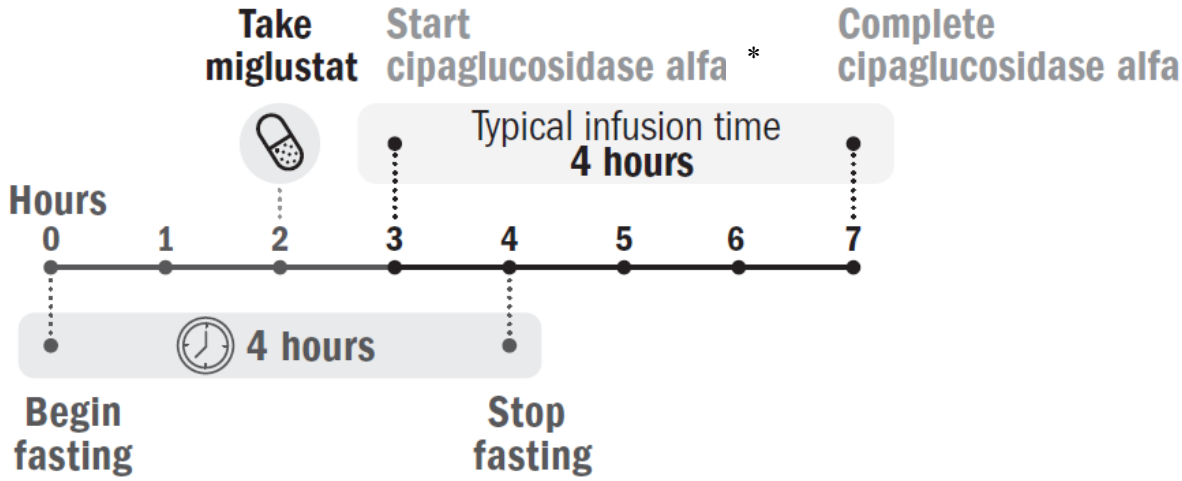
Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure how the medicine should be used.

How much Opfolda to take
- Opfolda (miglustat) capsules must be used with cipaglucosidase alfa. See also the package leaflet of cipaglucosidase alfa.
- If you weigh 50 kg or more, the recommended dose is 4 capsules containing each 65 mg of miglustat.
- If you weigh between 40 kg and 50 kg, the recommended dose is 3 capsules.

How often to take Opfolda
- You will receive Opfolda and cipaglucosidase alfa once every other week. Both are used on the same day.
- Take both medicines exactly as you have been told to by your doctor, see Figure 1. This is so your treatment can work as well as possible.

Opfolda with food
You must take Opfolda by mouth on an empty stomach.
- Fast for 2 hours before and 2 hours after taking this medicine.
- During this 4-hour fasting period, water, fat-free (skimmed) cow's milk, and tea or coffee can be consumed. Do not use cream, whole/semi-skimmed cow's milk, non-dairy milks, sugar, or sweeteners. You can have fat-free (skimmed) cow's milk with your tea or coffee.
- Two hours after taking Opfolda, you can resume normal eating and drinking.

Figure 1. Dose timeline



* Miglustat 65 mg hard capsules should be taken approximately 1 hour but no more than 3 hours before the start of the cipaglucosidase alfa infusion.

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 Opfolda.
- Tell your doctor when you completed your last dose.

If you take more Opfolda than you should
Tell your doctor immediately or go to the hospital if you accidentally take more capsules than you were prescribed. You may be at increased risk of experiencing side effects with this medicine (see section 4). Your doctor will provide appropriate supportive care.

If you forget to take Opfolda
If you miss a dose of Opfolda, please speak to your doctor or nurse. Contact your doctor or nurse immediately to reschedule miglustat in combination with cipaglucosidase alfa as soon as possible.

If you stop taking Opfolda
Speak to your doctor if you wish to stop Opfolda 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.

Opfolda is used with cipaglucosidase alfa, and side effects can occur with either of these medicines.

The following side effects may occur:

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.

Tell a doctor or nurse immediately if you are experiencing or think you may be experiencing allergic reactions. Inform your doctor or nurse if you have ever had any such reaction.

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

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Shortness of breath (dyspnoea)
- Sudden reddening of the face, neck, or upper chest
- Rise in blood pressure
- Stomach pain
- Bloating
- Passing gas or wind
- Loose, runny stools
- Trouble passing stools
- Vomiting
- Fatigue
- Nausea
- Fever
- Very itchy hives (urticaria)
- Itchy rash, wanting to scratch (pruritis)
- Chills
- Muscle cramps, muscle pain, muscle weakness
- Involuntary shaking of one or more parts of the body
- Increased sweating
- Pain
- Altered sense of taste

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Asthma
- Allergic reaction
- Uneasy stomach
- Indigestion
- Sore or irritated throat
- Painful and abnormal contractions of the throat
- Feeling of uneasiness, overall feeling of being sluggish
- Feeling jittery
- Swelling in the hands, feet, ankles, legs
- Constant feeling of being tired
- Unusual paleness of the skin

- Low blood pressure
- Decrease in platelets or a type of white blood cell – shown in tests
- Pain in joints
- Pain in the area between the hip and rib
- Muscle fatigue
- Increased rigidity of muscles
- Feeling drowsy
- Pain in one or both sides of the head, throbbing pain, aura, eye pain, sensitivity to light (migraine)
- Skin discolouration
- Balance disorder

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 Opfolda

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.

This medicine does not require any special storage conditions.

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 Opfolda contains
- The active substance is miglustat. Each hard capsule contains 65 mg of miglustat.

- The other ingredients are:

Capsule contents
Pregelatinised starch (maize)
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460i)
Sucralose (E955)
Colloidal silicon dioxide

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Black iron oxide (E172)

Edible printing ink
Black iron oxide (E172)
Potassium hydroxide (E525)
Propylene glycol (E1520)
Strong ammonia solution (E527)
Shellac (E904)

What Opfolda looks like and contents of the pack

Bottles of 4 and 24 capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

Size 2 hard capsule with a grey opaque cap and white opaque body with “AT2221” printed in black on the body, containing white to off-white powder.

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

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) 0800 022 8399
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

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

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

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.

1. 医薬品名

Opfolda 65 mg 硬カプセル

2. 組成・性状

1 カプセル中にミグルスタット 65 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

硬カプセル剤

ボディが白色不透明、キャップが灰色不透明で、ボディに黒色で「AT2221」と印字された 2 号サイズの硬カプセル（6.35×18.0 mm）である。内容物は白色～オフホワイトの粉末である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

Opfolda（ミグルスタット）は、遅発型ポンペ病（酸性 α-グルコシダーゼ［GAA］欠損）の成人患者におけるシパグルコシダーゼ アルファの長期酵素補充療法の酵素安定化剤である。

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。

ミグルスタット 65 mg 硬カプセルは、シパグルコシダーゼ アルファと併用しなければならない。ミグルスタットを服用する前に、シパグルコシダーゼ アルファの製品概要（SmPC）を参照すること。

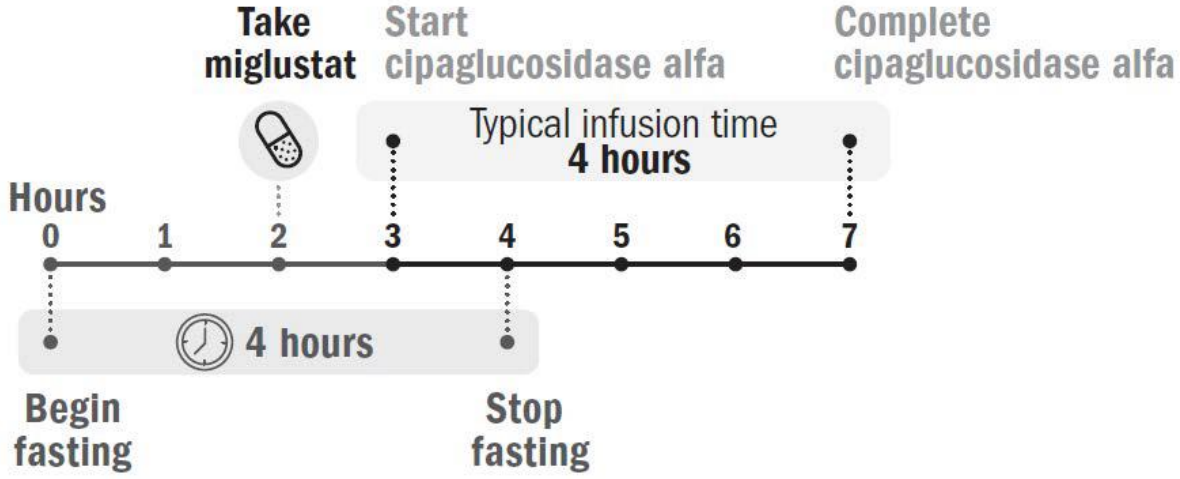
用量

推奨用量は、体重に基づき、18 歳以上の成人では隔週経口投与する。

- 体重 50 kg 以上の場合はミグルスタットとして 1 回 260 mg（65 mg カプセル剤を 4 カプセル）
- 体重 40kg 以上 50 kg 未満の場合はミグルスタットとして 1 回 195 mg（65 mg カプセル剤を 3 カプセル）

ミグルスタット 65 mg 硬カプセルは、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始前の約 1 時間前から 3 時間前までに服用すること。

図 1.　　投与スケジュール



* ミグルスタット 65 mg 硬カプセルは、シパグルコシダーゼ アルファ投与開始前の約 1 時間前から 3 時間前までに服用すること。

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、ミグルスタット 65 mg 硬カプセルとシパグルコシダーゼ アルファの併用投与の中止を検討すること。両剤の投与を継続するか中止すること。

投与忘れ
ミグルスタットの投与を忘れた場合は、できるだけ速やかに投与すること。服用していない場合は、シパグルコシダーゼ アルファの投与を開始しないこと。シパグルコシダーゼ アルファの投与は、ミグルスタットの服用から 1 時間後に開始することができる。

特別な集団

腎機能障害及び肝機能障害
ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファ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。腎機能障害患者又は肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。

高齢者
65 歳を超える患者におけ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。

小児集団
18 歳未満の小児患者におけ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

ミグルスタットは経口投与用である。

ミグルスタット硬カプセルは、カプセルの殻が開かないようにクリンプが付いている。そのまま飲み込むこと。また、空腹時に服用すること。

患者はミグルスタット 65 mg 硬カプセル服用の前後 2 時間は絶食すること（5.2 項参照）。この 4 時間の絶食期間中、水、無脂肪（脱脂）牛乳、並びに、クリーム、糖類若しくは甘味料を含まない紅茶又はコーヒーは摂取することができる。ミグルスタットの服用の 2 時間後から通常の飲食を再開することができる。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。
シパグルコシダーゼ アルファに対する禁忌。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

ミグルスタットをシパグルコシダーゼ アルファと併用投与すると、副作用が生じる可能性がある（4.8 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ミグルスタットの使用に関連した相互作用試験は実施していない。

食事の影響
ミグルスタットは、腸上皮の主要な二糖分解酵素の酵素機能に直接作用することが知られている。具体的には、ミグルスタットは、スクラーゼ、マルターゼ、イソマルターゼなどの α-グリコシド結合により、二糖分解酵素を阻害する。起こりうる相互作用の強度は、スクロース、マルトース及びイソマルトースの消化活性を直ちに阻害し、消化不良、浸透圧による水の流入、発酵の増加及び刺激性代謝物の産生につながる可能性がある。ミグルスタットの服用前 2 時間、服用後 2 時間は絶食すること。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

女性の避妊

妊娠可能な女性は、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファ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

妊婦におけるミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用投与に関する臨床データは得られていない。ミグルスタットは胎盤を通過する。ミグルスタット単独投与及びシパグルコシダーゼ アルファとの併用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）。ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用投与は妊娠中は推奨されない。

授乳

ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファがヒト乳汁中に分泌されるか否かは不明である（5.3 項参照）。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・排泄が示されている。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投与の中止／中断を判断する必要がある。

受胎能

ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用投与が受胎能に及ぼす影響に関する臨床

データはない。ラットを用いた非臨床データにおいて、ミグルスタットは精子パラメータ（運動性及び形態）に有害な影響を及ぼし、受胎能を低下させることが示されている（5.3 項参照）。しかし、健康成人男性 7 例にミグルスタット 100 mg を 1 日 2 回 6 週間経口投与したとき、精子の濃度、運動性及び形態に影響はみられなかった。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

ミグルスタットが運転又は機械操作能力に及ぼす影響はないか、又は無視できる程度である。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

ミグルスタット 65 mg のみに起因すると報告された主な副作用は、便秘（1.3%）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、ミグルスタットとシパグルコシダーゼアルファを併用投与した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：　ミグルスタット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	uncommon	過敏症
神経系障害	very common	頭痛
	common	振戦、味覚不全
	uncommon	平衡障害、片頭痛 [4]
心臓障害	common	頻脈 [6]
血管障害	uncommon	低血圧、蒼白
呼吸器、胸郭および縦隔障害	common	呼吸困難
	uncommon	喘息
胃腸障害	common	下痢、悪心、腹痛 [1]、鼓腸、腹部膨満、嘔吐、便秘†
	uncommon	腹部不快感†、食道痙攣、口腔内痛
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
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
	uncommon	無力症、顔面痛、びくびく感†、非心臓性胸痛、末梢腫脹
臨床検査	common	血圧上昇 [5]
	uncommon	リンパ球数減少、血小板数減少†

† ミグルスタットのみで報告された

[1] 腹痛、上腹部痛及び下腹部痛は、腹痛に分類される。

[2] 発疹及び紅斑性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。

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

症状

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）患者に 800 mg/日以上の用量でミグルスタットを投与したところ、白血球減少症、顆粒球減少症、好中球減少症、浮動性めまい及び錯感覚が認められた。

管理

過量投与が生じた場合は、直ちに支持療法を行うこと。白血球が減少していないか全血球数をモニタリングする必要がある。

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、種々の消化管及び代謝用製剤。ATC コード：A16AX06

作用機序

ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファの薬物動態を安定化する酵素安定化剤として機能する。

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 アルファと選択的に結合してその立体構造を安定化させ、酵素不活化を最小限に抑える。シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットとの結合は一過性であり、ライソゾーム内で解離する。ミグルスタット単独では、グリコーゲン減少作用を示さない。

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 Opfolda 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

ミグルスタットの吸収速度（t_{max}）は約 2～3 時間であった。臨床用量である 260 mg を投与したとき、血漿中ミグルスタットの C_{max} は約 3000 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 25000 ng·h/mL であった。

食事の影響

顕著な食事の影響が認められ、その結果として C_{max} が 36%低下し、吸収が約 2 時間遅延した（4.2 項参照）。

代謝

ミグルスタットは大部分が代謝されずに排泄され、グルクロン酸抱合体の割合は投与量の 5%未満であった。

排泄

ミグルスタットの終末相消失半減期は約 6 時間であった。また、経口投与時の見かけのクリアランスは約 10.5 L/h、終末相の分布容積は約 90 L であった。

線形性

ミグルスタットの薬物動態は用量比例性を示した。

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、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファ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。

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

腎機能障害
ミグルスタットの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、軽度（クレアチニンクリアランス［CLcr］60～89 mL/min、Cockcroft-Gault 式による推算）、中等度（CLcr 30～59 mL/min）及び重度（CLcr 15～29 mL/min）の腎機能障害患者で正常腎機能患者と比較してそれぞれ 21%、32%及び 41%増加した。ミグルスタットの薬物動態に対する末期腎障害の影響は不明である。

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並びに遺伝毒性／変異原性試験に基づく非臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。

ミグルスタット 210、420 及び 840/500 mg/kg/日を 2 年間経口投与後、マウスの大腸に癌が時折認められた。これらの用量は、ヒト用量 200 mg 1 日 3 回の 8、16 及び 33/19 倍に相当する。ポンペ病に対して 195～260 mg の十分な低用量のミグルスタットを隔週投与したヒトに、これらの所見が関連するかは明らかではない。

不妊

動物試験では、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファの併用投与は精子形成に影響しなかった。しかし、ミグルスタットとシパグルコシダーゼ アルファを併用投与したラットで精子運動性の低下が認められたが、これはミグルスタットと関連していると考えられた。

ラットにミグルスタットを 60 mg/kg/日以上の用量で経口投与したとき、精細管及び精巣の萎縮/変性が認められた。交配前の 14 日間にミグルスタット 20 mg/kg/日を経口強制投与されたラットにおいて、精子の形態及び運動性の変化を伴う精子形成の減少、並びに受胎能の低下が認められたが、その投与量は体表面積に基づくヒト治療の全身曝露量（mg/m^2）未満であった。ラットに

おける精子形成の減少は、6 週間の有効成分休薬後に回復した。

動物における毒性及び／又は薬効薬理

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生毒性試験では、ミグルスタット単独投与群（60 mg/kg）と併用投与群（シパグルコシダーゼ アルファ 400 mg/kg 及び経口ミグルスタット 60 mg/kg）のいずれにおいても試験の雌受胎能評価群で着床前胚損失が認められ、ミグルスタットと関連していると考えられた。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

カプセル内容物

部分アルファー化デンプン
ステアリン酸マグネシウム（E470b）
結晶セルロース（E460i）
スクラロース（E955）
軽質無水ケイ酸

カプセル

ゼラチン
酸化チタン（E171）
黒酸化鉄（E172）

印字成分

黒酸化鉄（E172）
水酸化カリウム（E525）
プロピレングリコール（E1520）
セラック（E904）
強アンモニア水（E527）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管上の特別な注意

本剤は特別な保管条件を必要としない。

6.5 容器及び内容物

白色の 33 mm チャイルドレジスタンス機能付きポリプロピレンキャップを施したラベル付き 40 mL 高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル。ボトルの開口部は、インダクションシールで密封されている。

4 カプセル入りボトル及び 24 カプセル入りボトル。

全ての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄上の特別な注意

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
e-mail: info@amicusrx.co.uk

8. 販売承認番号

EU/1/23/1737/001
EU/1/23/1737/002

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2023 年 6 月 26 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

本剤は、遅発型ポンペ病患者においてシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）と併用することで、血中のシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）と結合し、酵素安定化剤として作用する。本剤と効能・効果は異なるが、同じ有効成分を有するブレーザベスカプセル 100mg の効能・効果等を表 1.7-1 に示す。また、そ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	オプフォルダカプセル 65mg	ブレーザベスカプセル 100mg
一般的名称	ミグルスタット	ミグルスタット
会社名	アミカス・セラピューティクス株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能・効果	遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用療法	ニーマン・ピック病 C 型
添付文書改訂年月	－	2021 年 1 月

BN
2021年1月改訂（第1版）

CPX2137/5

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
873999

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

処方箋医薬品※

ミグルスタットカプセル

ブレーザベス®カプセル 100 mg

BRAZAVES® capsules 100mg
※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00659000
販売開始	2012年5月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.2 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブレーザベスカプセル100mg
有効成分	（1カプセル中） ミグルスタット100mg
添加剤	デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の硬カプセル剤		
外形	OGT 918 / 100　4号		
大きさ	長径（mm）	短径（mm）	重さ（mg）
	約14	約6.5	約149
識別コード	OGT 918　100		

4. 効能又は効果

ニーマン・ピック病C型

6. 用法及び用量

通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。
小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

体表面積（m^2）	用量
0.47以下	1回100mg，1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg，1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg，1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg，1日2回
1.25を超える	1回200mg，1日3回

7. 用法及び用量に関連する注意

腎機能障害のある患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度に応じて、開始用量を下表の通りとし、その後は患者の状態に応じて用量を調整すること。［9.2.1、16.6.3参照］

クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73m^2）	推奨開始用量
50以上70以下	1回200mg，1日2回注）
30以上50未満	1回100mg，1日2回注）

注）小児の患者では、（体表面積/1.8）×推奨開始用量に基づく換算を参考に用量を調整すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の有用性を6ヵ月ごとに評価し、投与継続の可否を慎重に検討すること。少なくとも本剤投与開始1年後には、投与の継続について再評価すること。有用性が認められない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。
8.2 浮動性めまいが報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.3 本剤の投与により消化器系症状（主として下痢）が発現することがある。本剤投与により、消化管での二糖類分解酵素が阻害され、食物の吸収低下が起こると考えられている。［11.1.1参照］
8.4 末梢性ニューロパチーが報告されているので、本剤の投与開始前に神経学的検査を行い、投与中は6ヵ月ごとに実施すること。患者の状態を十分観察し、しびれ感やピリピリ感などの症状が現れた場合は、投与継続の可否を慎重に検討すること。
8.5 振戦が高頻度に報告されている。患者の状態を十分観察し、振戦が認められた場合は本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
8.6 血小板数減少が報告されているので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
8.7 動物試験で、白血球数及び赤血球数の変動並びに肝酵素の上昇がみられているので、これらの臨床検査値の変動に注意すること。

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 胃腸障害のある患者

下痢、鼓腸、腹痛等の消化器症状を増強するおそれがある。［11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者

腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量することから、腎機能を定期的に検査すること。腎機能が悪化するおそれがある。［7.、16.6.3参照］

9.2.2 重度の腎機能障害患者

臨床試験におけるクレアチニンクリアランス30mL/min/1.73m^2未満の患者は少数である。［16.6.3参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者

肝機能が悪化するおそれがある。肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

男性患者で受胎を希望する場合には、事前に本剤の投与を中止し、3ヵ月間は避妊するよう適切に指導すること。動物試験で、ミグルスタット投与により雄性生殖器重量及び精子形成の低下、並びに受胎率の低下が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で次世代児において胚の発生や、胎児及び新生児の発育を抑制する作用が報告されている。［2.1参照］

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。

9.7 小児等

9.7.1 成長期の患者では、投与中は定期的に身長及び体重をモニタリングし、投与継続の可否を慎重に検討すること。小児において、本剤投与の初期段階で成長遅延が報告されている。
9.7.2 4歳未満のニーマン・ピック病C型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

一般に生理機能が低下していることが多い。［16.6.1参照］

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 重度の下痢(頻度不明)

下痢が高頻度に報告されており、重度の下痢も報告されているので、下痢が認められた場合には、食事内容の変更(炭水化物を多く含む食事を避けるなど)、本剤の投与時期を食事時間から離す、止瀉薬を投与する、本剤を一時的に減量するなどの適切な処置を行うこと。[8.3、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満
代謝及び栄養障害	体重減少、食欲減退	
精神障害		うつ病、不眠症、リビドー減退
神経系障害	振戦	末梢性ニューロパチー、運動失調、健忘、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、鼓腸、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、筋力低下
全身障害		疲労、無力症、悪寒、倦怠感
臨床検査		血小板数減少、神経伝導検査異常

13. 過量投与

HIV陽性患者に対して本剤を最高3000mg/日、6ヵ月間経口投与した試験において、有害事象として顆粒球減少症、浮動性めまい及び錯感覚等が認められた。また、800mg/日以上の用量を投与されたHIV陽性患者では、白血球減少症及び好中球減少症も認められた。[1)]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 PTPシートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

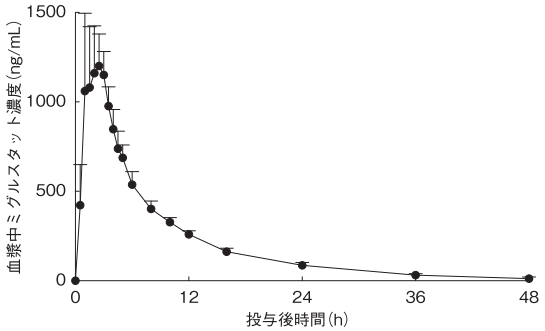
16.1.1 単回投与

健康成人24例にミグルスタット100mgを食後及び絶食下で単回経口投与し、投与後36時間まで経時的に血漿中濃度を測定したときの薬物動態パラメータは下表の通りであった。食後投与では、絶食下投与と比較してC_{max}は36%低下し、$AUC_{0-\infty}$は14%低下した。[2)](外国人データ)

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
食後	843 (36.5%)	9320 (20.3%)	4.50 (1.50-8.00)	8.00 (19.3%)
絶食下	1328 (24.6%)	10868 (20.0%)	2.5 (1.00-4.00)	7.78 (24.7%)

n=24、数値は幾何平均値(変動係数)、ただし、t_{max}は中央値(範囲)

健康成人8例にミグルスタット100mgを絶食下で単回経口投与し、投与後48時間まで経時的に血漿中濃度を測定したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表の通りであった[3)]。



	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)
100mg	1380 (19.9%)	10310 (6.6%)	2.25 (1-3)	8.52 (11.1%)	161.6 (6.6%)

n=8、数値は幾何平均値(変動係数)、ただし、t_{max}は中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

ニーマン・ピック病C型患者に対し、ミグルスタット1回200mg 1日3回を1ヵ月間反復経口投与した12歳以上の6例及びミグルスタットを体表面積で用量調整して1ヵ月間投与した12歳未満の4例の薬物動態パラメータは下表の通りであった[4)]。(外国人データ)

用法・用量	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8h} (ng・h/mL)	t_{max} (h)
12歳以上				
1回200mg 1日3回	6	2698 (22.9%)	16412 (19.5%)	3.00 (0.75-4.00)
12歳未満(用法・用量は体表面積で補正)				
1回200mg 1日3回	1	2075	11975	4.00
1回200mg 1日2回	2	3505	20725	4.00
		3086	17040	3.08
1回200mg 1日1回(午前) 1回100mg 1日1回(午後)	1	2223	15866	4.00

12歳以上:幾何平均値(変動係数)、ただし、t_{max}は中央値(範囲)
12歳未満:個々の患者の数値

16.3 分布

16.3.1 脳脊髄液中濃度

ゴーシェ病Ⅲ型患者にミグルスタットを1ヵ月間反復経口投与した後の脳脊髄液中濃度は、12歳以上の患者で血漿中濃度の37~42%、12歳未満の患者で血漿中濃度の31~67%であった[5)]。(外国人データ)

16.3.2 蛋白結合率

*In vitro*試験においてタンパク結合率を検討した結果、血漿蛋白との結合は認められず、赤血球に対する結合率(平均値)は38.8%であった[6)]。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、各CYP分子種(CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4及び4A11)に対する阻害作用を検討した結果、CYP1A2及び2E1ではわずかな阻害作用が認められたが、他のCYP分子種では阻害は認められなかった[7)]。

16.5 排泄

[^{14}C]-ミグルスタット100mgを健康成人6例に単回投与したとき、放射能の83%が尿中、12%が便中から回収された。尿中及び便中から数種類の代謝物が同定された。尿中に多量に存在した代謝物はミグルスタットグルクロニドで、投与量の5%に相当する。[8)](外国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

65歳を超える高齢患者での検討は行っていない。[9.8参照]

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害患者での検討は行っていない。[9.3.1参照]

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

ファブリー病患者16例にミグルスタットを1回100mg 1日1回あるいは2回投与した時の補正クレアチニンクリアランスに対するミグルスタット経口投与の見かけのクリアランス(CL/F)は下表の通りであった。腎機能障害患者においてミグルスタットに対する全身曝露量が増加する。[9)](外国人データ)[7.、9.2.1、9.2.2参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m^2)	CL/F(mL/min)		
	n	平均	標準偏差
80以上	8	182.56	40.18
50以上80未満	3	106.70	19.65
30以上50未満	3	88.70	11.23
30未満	2	60.74	4.99

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内で実施したニーマン・ピック病C型成人患者(1例)を対象として忍容性を検討した第Ⅲ相試験で、ミグルスタット1回100mg 1日3回(開始用量)を14日間投与後、1回200mg 1日3回(維持用量)に増量し、計6ヵ月間投与したところ、因果関係が認められた有害事象は軽度の下痢1件のみであった。下痢は投与開始2日目より発現し、ミグルスタットの継続投与中に軽快したが、回復することなく持続している。[10)]

国内で実施した安全性を検討した第Ⅲ相試験2試験で、小児患者1例を含むニーマン・ピック病C型患者4例において、12ヵ月(1例)又は6ヵ月(3例)までに発現した副作用は、下痢4例(100%)5件、体重減少2例(50%)2件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例(25%)1件、鼓腸1例(25%)1件、傾眠1例(25%)1件、痙性麻痺1例(25%)1件、振戦1例(25%)1件、発疹1例(25%)1件、睡眠障害1例(25%)1件、甲状腺機能低下症1例(25%)1件、二次性高血圧1例(25%)1件であった。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験

英国と米国で12歳以上のニーマン・ピック病C型患者29例を対象とした無作為化並行群間オープンラベル比較対照試験でミグルスタット(本剤)投与群(20例)は1回200mg 1日3回、12ヵ月間経口投与し、対照群(9例)は非投与(標準的な治療)とした。別途、小児サブスタディとして、12歳未満の小児患者(12例)に本剤を体表面積に応じて12ヵ月投与した。その後延長試験として12ヵ月間本剤を投与し、さらに延長継続期間(試験終了まで)も設定し継続した(12歳以上の患者では最長68ヵ月、小児患者では最長52ヵ月投与)。

12ヵ月時点の有効性の主要評価項目である水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は−0.431±0.938ms/deg、非投与群で0.074±0.823ms/degであった。小児患者では12ヵ月時点の水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は−0.465±0.401ms/degであった。本剤投与の19例及び小児サブスタディ10例(4歳以上12歳未満対象)について、嚥下機能、歩行指数及び認知機能検査の全てが悪化しなかった患者又は水平方向の衝動性眼球運動のみが悪化した患者を安定とみなしたところ、12歳以上では68%(13/19例)が安定化し、12歳未満では80%(8/10例)が安定化した。[11)]

12歳以上の本剤投与群20例に12歳未満の小児サブスタディで本剤を投与した12例を加えた32例において、12ヵ月までに発現した主な副作用は、下痢25例(78%)、鼓腸17例(53%)、腹痛11例(34%)、体重減少11例(34%)、振戦6例(19%)、腹部膨満4例(13%)、食欲減退4例(13%)、嘔吐3例(9%)、腹部不快感3例(9%)、振戦増悪2例(6%)、錯感覚2例(6%)、嗜眠2例(6%)等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ミグルスタットは、ニーマン・ピック病C型において蓄積するスフィンゴ糖脂質の生合成経路において、グルコシルセラミド合成酵素を阻害してグルコシルセラミドの生成を抑制する[12)]。

18.2 薬理作用

ニーマン・ピック病C型モデルマウスにミグルスタット(1200mg/kg/日)を反復経口投与したところ、神経症状(企図振戦及び運動失調)発現の遅延、生存期間の延長、小脳の細胞構造の維持及び脳におけるガングリオシド蓄積の抑制が認められた[13)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミグルスタット(Miglustat)

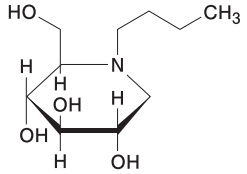
化学名：(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

分子式：$C_{10}H_{21}NO_4$

分子量：219.28

性　状：ミグルスタットは白色の結晶性粉末である。水に溶けやすい。

化学構造式：



融　点：約130℃

21．承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

84カプセル[21カプセル(PTP)×4]

23．主要文献

1) 社内資料：HIV患者における有効性と安全性(2012年3月30日承認、CTD2.7.4.5.5)
2) van Giersbergen PL, et al.：J Clin Pharmacol. 2007；47：1277-1282
3) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3)
4) 社内資料：ニーマン・ピック病C型患者における薬物動態(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
5) 社内資料：ゴーシェ病Ⅲ型患者における脳脊髄液中濃度(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)
6) 社内資料：血漿蛋白及び赤血球との*in vitro*結合試験(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
7) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
8) 社内資料：健康成人における[^{14}C]-ミグルスタット経口投与後の吸収及び排泄(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)
9) 社内資料：ファブリー病患者における薬物動態(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4.1)
10) 社内資料：日本人ニーマン・ピック病C型患者における臨床試験(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.2.16)
11) Patterson MC, et al.：Lancet Neurol. 2007；6：765-772
12) Platt FM, et al.：J Biol Chem. 1994；269：8362-8365
13) Zervas M, et al.：Curr Biol. 2001；11：1283-1287

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
JP503100BN

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成 （第 1 版）

貯法：室温保存
有効期間：4 カプセル（ボトル） 30 箇月
24 カプセル（ボトル） 36 箇月

ポンペ病治療用酵素安定化剤

ミグルスタット製剤

日本標準商品分類番号
873999

オプフォルダ®カプセル 65mg

OPFOLDA® Capsules 65mg

承認番号	
販売開始	

処方箋医薬品[注)]

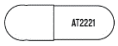
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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	オプフォルダカプセル65mg
有効成分	1 カプセル中ミグルスタット 65mg
添加剤	内容物：結晶セルロース、部分アルファ一化デンプン、スクラロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸 カプセル：ゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

色・剤形	ボディが白色不透明でキャップが灰色不透明の硬カプセル
外形	
大きさ	2 号カプセル
識別コード	AT2221

4. 効能又は効果
遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用療法

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、シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の電子添文も参照すること。

6. 用法及び用量
シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはミグルスタットとして体重 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 を隔週経口投与する。なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤を投与してから 1 時間後にシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。
7.2 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。［16.2 参照］
7.3 本剤の投与後 3 時間以内にシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与を開始できない場合は、最後に本剤を投与してから 24 時間以上経過後に改めて本併用療法を開始すること。
7.4 中等度以上の腎機能障害患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度及び体重に応じて、下表を参考に用量を調整すること。末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）15mL/min 未満）に対しては本剤の投与は推奨されない。［9.2.1、9.2.2、18.1、18.2 参照］

体重範囲	腎機能障害の程度（CLcr：mL/min）	
	中等度	重度
	30 以上 60 未満	15 以上 30 未満
50kg 以上	195mg	195mg
40kg 以上 50kg 未満	130mg	130mg

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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、本剤の用量を適宜減量すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［7.4、18.1、18.2 参照］
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。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるが、本剤の臨床推奨用量は検討されていない。［7.4、18.1、18.2 参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤及びシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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、ラットに本剤 60mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 30 倍に相当）を投与した時に着床前胚損失率の増加が、ウサギにシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）175mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 111 倍に相当）及び本剤 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)]。［2.2、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[3)]。
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。

11.2 その他の副作用

	5%以上 10%未満	5%未満
神経系		味覚不全、頭痛、片頭痛、平衡障害、認知障害、振戦
心臓		頻脈
呼吸器		呼吸困難
消化器	下痢	腹部膨満、悪心、腹痛、腹部不快感、便秘、鼓腸、食道痙攣、直腸出血
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、顔面痛
臨床検査		血中尿素増加、リンパ球数減少
眼		眼瞼痙攣

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とシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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 ミグルスタットの薬物動態パラメータ

シパグルコシダーゼアルファ（遺伝子組換え）の用量[a]（mg/kg）	20	20	20	20
本剤用量[b]（mg）	130	130	260	260
投与回数	1	3	1	3
例数	11	11	10	11
C_{max}(ng/mL)	1527 (26.0)	1505 (23.9)	2665 (31.8)	3089 (28.8)
AUC_{0-t}(ng·h/mL)	11759 (24.0)	11947 (24.6)	22860 (33.4)	23492 (30.0)
t_{max}(h)	3.5 [1.5,5.0]	3.0 [1.5,4.0]	4.0 [2.0,5.0]	3.0 [0.9,4.1]
$t_{1/2\beta}$(h)	6.0 (18.7)	6.1 (28.6)	6.4 (16.2)	5.9 (18.1)
CL/F(L/h)	10.3 (21.5)	10.1 (21.7)	10.5 (27.5)	10.4 (25.6)
V/F(L)	89.7 (31.2)	88.3 (38.7)	97.5 (31.9)	88.5 (35.3)

幾何平均値（CV%）、t_{max}は中央値［範囲］

a シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は4時間かけて点滴静脈内投与された。

b 本剤はシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2\beta}$：終末相の消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：見かけの分布容積

16.2 吸収

食事によりC_{max}が36%低下しt_{max}が2時間遅延したが、AUCへの大きな影響はみられなかった[5]。［7.2参照］

16.3 分布

16.3.1 分布容積

ミグルスタットの消失相の分布容積は約90Lであった[4]。

16.3.2 蛋白結合率

*In vitro*試験において蛋白結合率を検討した結果、血漿蛋白との結合は認められず、赤血球に対する結合率（平均値）は38.8%であった[6]。

16.4 代謝

*In vitro*試験で各CYP分子種（CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4及び4A11）に対する阻害作用を検討した結果、CYP1A2及び2E1ではわずかな阻害作用が認められたが、他のCYP分子種では阻害は認められなかった[7]。

16.5 排泄

本剤65mg経口投与後、投与量の約66%が尿中に回収され、腎クリアランスは約7.4L/hであった[8]。

［^{14}C］-ミグルスタット100mgを健康成人6例に単回投与したとき、放射能の83%が尿中、12%が糞中から回収された。尿中及び糞中から数種類の代謝物が同定された。尿中に多量に存在した代謝物はミグルスタットグルクロニドで、投与量の5%に相当する[9]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者、遅発型ポンペ病患者等（112例）にミグルスタットを単独又はシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）と併用で投与したときの血漿中ミグルスタット濃度に基づく母集団薬物動態解析を用いて、本剤及びシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を臨床推奨用量で投与したときの腎機能障害の程度の異なる被験者（CLcrの測定値に基づいて分類）における薬物動態パラメータの推定値を腎機能が正常な被験者と比較検討した結果を表2に示す[10]。

表2 腎機能障害及び腎機能正常被験者の薬物動態パラメータの比較（推定値）

腎機能障害の程度	中央値の比（腎機能障害／腎機能正常）	
	C_{max}	AUC_{0-24h}
軽度（CLcr 60-90mL/min未満）/正常	1.17	1.21
中等度（CLcr 30-60mL/min未満）/正常	1.27	1.32
重度（CLcr 15-30mL/min未満）/正常	1.34	1.41

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：投与0時間から24時間後までの濃度－時間曲線下面積、CLcr：クレアチニンクリアランス

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、シパグルコシダーゼ アルファ（1回体重1kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与）と本剤（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[11]。

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	8.02±40.56

	(81 例)	(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 [11]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はイミノ糖であり、血中でシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）と結合して物理的安定性を高め、変性や不活性化を抑制すると考えられる [12]。シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）と本剤の結合は一過性であり、結合された状態でライソゾームへ送達され、ライソゾーム内で解離すると考えられるが、本剤はシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の活性部位と結合すると考えられることから、生体内での本剤の曝露が過剰となる場合、グリコーゲン低下作用が減弱する可能性がある。

［7.4、9.2.1、9.2.2 参照］

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おいて、シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20mg/kg と本剤 0～30mg/kg を併用投与したとき、シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）単独投与時と比較して、骨格筋のグリコーゲン量の低下作用は、本剤 10mg/kg 併用時までは用量依存的に大きくなる傾向が認められたが、本剤 30mg/kg 併用時のグリコーゲン量の低下作用は、本剤 10mg/kg 併用時よりも減弱する傾向が認められた。なお、本剤 10mg/kg を単独で投与したとき、骨格筋のグリコーゲン量の低下作用は認められなかった [13]。

［7.4、9.2.1、9.2.2 参照］

19. 有効成分に関する理化学的知見

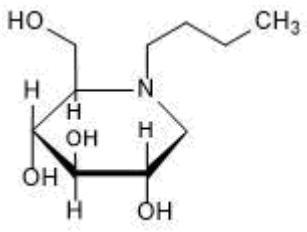
一般的名称：ミグルスタット（Miglustat）

化学名：(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl) piperidine-3,4,5-triol

分子式：$C_{10}H_{21}NO_4$

分子量：219.28

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末

22. 包装

4 カプセル［ボトル、バラ］

24 カプセル［ボトル、バラ］

23. 主要文献

1) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（8371927）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.6.6.1）

2) 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、CTD2.6.6.6.2.4）

3) 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）

4) 社内資料：ポンペ病患者における薬物動態試験（ATB200-02）

5) ブレーザベスカプセル 100mg 申請資料概要：食事の影響試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.6.2.4）

6) ブレーザベスカプセル 100mg 申請資料概要：血漿蛋白及び赤血球との *in vitro* 結合試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）

7) ブレーザベスカプセル 100mg 申請資料概要：ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.2.2.1.3）

8) 社内資料：健康成人における尿中薬物動態（AT2221-01）（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.1.2.1.4.2）

9) ブレーザベスカプセル 100mg 申請資料概要：健康成人における［^{14}C］-ミグルスタット経口投与後の吸収及び排泄（2012 年 3 月 30 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1）

10) 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）

11) 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）

12) 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）

13) 社内資料：非臨床薬理試験（xxxx 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.1.2）

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シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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。

シパグルコシダーゼ アルファは、ポンペ病患者に対する次世代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。シパグルコシダーゼ アルファの作用機序は ALGLU と同じであるが、翻訳後の *N*-結合型糖鎖構造が ALGLU と異なる。シパグルコシダーゼ アルファは可溶性ライソゾーム酵素を識別してヒト酸性 α-グルコシダーゼ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、シパグルコシダーゼ アルファには、2 箇所がリン酸化されたビスマンノース-6-リン酸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シパグルコシダーゼ アルファの不活化を阻害する低分子酵素安定化剤である本剤との併用により、中性 pH でシパグルコシダーゼ アルファを安定化することが in vitro 試験で示され、シパグルコシダーゼ アルファが酸性 pH であるライソゾーム内へ送達される前に、本剤が生理的 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、シパグルコシダーゼ アルファと本剤の併用療法（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、シパグルコシダーゼ アルファ単独又は本併用の安全性、忍容性、有効性、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シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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）

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはミグルスタットとして体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合は 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合は 1 回 260 mg を隔週経口投与する。なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

シパグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg の静脈内投与と本剤 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（酵素安定化剤本剤によるシパグルコシダーゼ アルファの安定化）、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、シパグルコシダーゼ アルファの用量を 5、10 及び 20 mg/kg と漸増し、それぞれの用量の単回投与後に経時的採血を行って血漿中総ヒト酸性 α-グルコシダーゼタンパク濃度を測定することにより、シパグルコシダーゼ アルファの PK の特徴を明らかにした。シパグルコシダーゼ アルファの用量を漸増投与したとき、用量依存的な曝露量の増加（208、533、及び 1,405 µg h/mL）が認められた。本剤を 260 mg で投与することにより循環血中でのシパグルコシダーゼ アルファ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、シパグルコシダーゼ アルファと本剤 130 及び 260 mg を併用投与することで、シパグルコシダーゼ アルファの総曝露量がそれぞれ 16.3%及び 26.1%増加した。曝露量の増加は、初期分布相及びその消失半減期（$t_{1/2}$）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、本剤 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、本剤 130 及び 260 mg を併用したときに、それぞれ 26.7%及び 47.7%延長した。初期分布相の曝露量が増加したことから、循環血中でのシパグルコシダーゼ アルファの安定化が改善されたことが示唆され、これは非臨床試験の結果と一致した。非臨床試験では、本剤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シパグルコシダーゼ アルファが消失する時間に基づき、血漿中における最適なシパグルコシダーゼ アルファの安定化時間は 17.9 時間と推定された。ATB200-02 試験のデータから、24 ヵ月時点でもシパグルコシダーゼ アルファの曝露量が維持されていることが示され、また当該試験の早期に得た曝露量と一致していた。

シパグルコシダーゼ アルファは血液中などの中性又は塩基性条件下で不安定であるが、シパグルコシダーゼ アルファに本剤が結合することで、循環血中でシパグルコシダーゼ アルファが

安定化され、酵素の変性及び不可逆的な不活性化が抑制される。これにより、活性を保った状態で種々の筋肉中のライソゾームに到達することが可能となる。したがって、シパグルコシダーゼ アルファの点滴投与中に十分な本剤の血中濃度が得られるよう、本剤の投与タイミングが重要となる。本剤 260 mg 投与後の本剤の最高血漿中濃度（C_{max}）は約 3,000 ng/mL（約 14 µmol/L、ATB200-02 試験及び ATB200-03 試験）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 3～4 時間であった。この C_{max} は、in vitro 試験で得られたシパグルコシダーゼ アルファ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。本剤の投与タイミング（約 4 時間にわたるシパグルコシダーゼ アルファの投与開始 1 時間前に本剤を経口投与）は、このような本剤の PK データに基づいて設定されている。

なお、体重が 50 kg 未満の被験者では本剤の血漿中曝露量が高くなる傾向がみられた。母集団 PK 解析で、40 kg 以上 50 kg 未満の日本人被験者の本剤の血漿中濃度をシミュレーションした結果、50 kg 以上の被験者に 260 mg の本剤を投与した場合と同様の AUC を得るためには、195 mg（65 mg カプセル×3）の投与量が妥当であると考えられた。

本剤と有効成分が同じである Zavesca では、食事により C_{max} が低下し t_{max} が 2 時間遅延するため、本併用でも食事により本剤の C_{max} が低下し、それによりシパグルコシダーゼ アルファの血中での安定性が低下することが懸念される。そのため、ATB200-03 試験では本剤を食事の前後 2 時間を避けて投与することとした。

ATB200-03 試験では、当該用法用量で本併用の有効性が示され、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
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、更に重度の過敏症状を発現するおそれがあるため、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	本剤とシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用における動物実験で着床前胚損失率の増加（ラット）及び心血管系奇形（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、シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の電子添文も参照すること。</td><td>本剤は必ずシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）と併用する必要があるため、CCDS に基づきシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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 本剤を投与してから 1 時間後にシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与を開始すること。</td><td>シパグルコシダーゼ アルファの点滴投与中に十分な本剤の血中濃度が得られるよう、PK データに基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>7.2 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。</td><td>ミグルスタットを有効成分とする Zavesca で食事の影響が示されていることから、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>7.3 本剤の投与後 3 時間以内にシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の投与を開始できない場合は、最後に本剤を投与してから 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>本剤はシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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>7.4 中等度以上の腎機能障害患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度及び体重に応じて、下表を参考に用量を調整すること。末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）15 mL/min 未満）に対しては本剤の投与は推奨されない。
<table>
<tr><th rowspan="2">体重範囲</th><th colspan="2">腎機能障害の程度（CLcr：mL/min）</th></tr>
<tr><th>中等度</th><th>重度</th></tr>
<tr><th></th><th>30 以上 60 未満</th><th>15 以上 30 未満</th></tr>
<tr><td>50kg 以上</td><td>195mg</td><td>195mg</td></tr>
<tr><td>40kg 以上 50kg 未満</td><td>130mg</td><td>130mg</td></tr>
</table></td><td>中等度以上の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、慎重を期して用量調整を設定した。末期腎不全患者に対する本剤の使用経験はない。</td></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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、本剤の用量を適宜減量すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるが、本剤の臨床推奨用量は検討されていない。</td><td>末期腎不全患者に対する本剤の使用経験はないため、設定した。</td></tr>
</table>

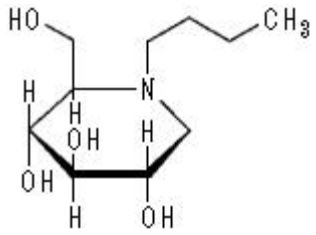
<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤及びシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の併用投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。</td><td rowspan="2">本剤とシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用における動物実験で着床前胚損失率の増加（ラット）及び心血管系奇形（ウサギ）が報告されていることから、CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>9.5 妊婦
妊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、ラットに本剤 60 mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 30 倍に相当）を投与した時に着床前胚損失率の増加が、ウサギにシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）175 mg/kg/隔日（臨床曝露量の約 111 倍に相当）及び本剤 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。</td></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、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>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上 10%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>味覚不全、頭痛、片頭痛、平衡障害、認知障害、振戦</td></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td>頻脈</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>腹部膨満、悪心、腹痛、腹部不快感、便秘、鼓腸、食道痙攣、直腸出血</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、顔面痛</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血中尿素増加、リンパ球数減少</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>眼瞼痙攣</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>

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　　JAN

平成 22 年 8 月 30 日付薬食審査発 0830 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）ミグルスタット
（英　名）Miglustat



1.9.2　　INN

WHO Drug Information, Vol.16, No.1, 2002: Recommended INN List 47 により、miglustat として掲載されている。

薬食審査発 0830 第 1 号
平 成 22 年 8 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

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あるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（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たい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

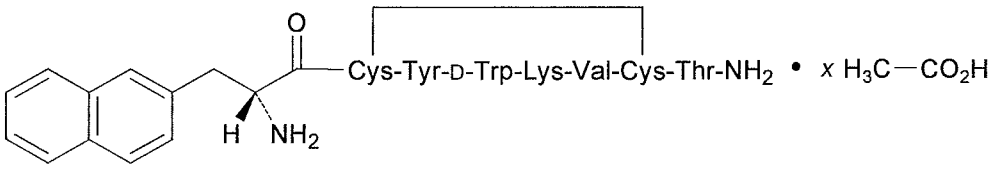
別添

別表１　INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（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１）

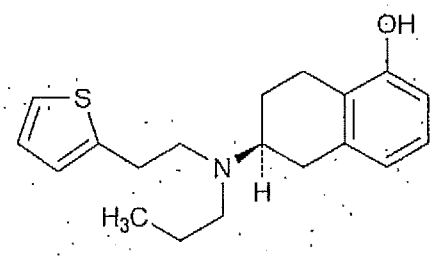
登録番号：　20-3-A1
JAN（日本名）: エポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）
JAN（英　名）: Epoetin Beta Pegol (Genetical Recombination)

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）

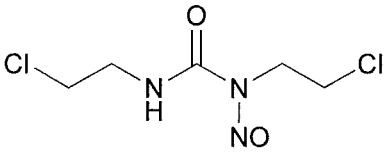
登録番号：　　21-2-B4
JAN（日本名）：ランレオチド酢酸塩
JAN（英　名）：Lanreotide Acetate



登録番号：　　21-3-B3
JAN（日本名）：ロチゴチン
JAN（英　名）：Rotigotine



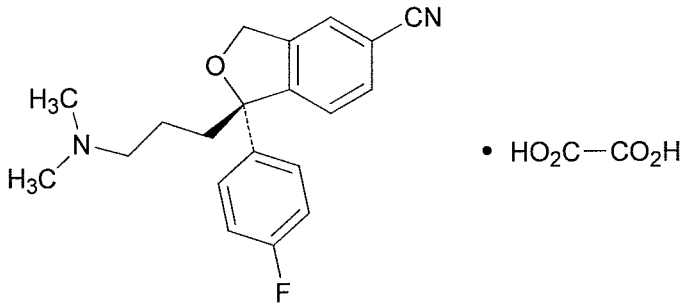
登録番号：　　21-3-B6
JAN（日本名）：カルムスチン
JAN（英　名）：Carmustine



登録番号：　　21-4-B2

JAN（日本名）：エスシタロプラムシュウ酸塩

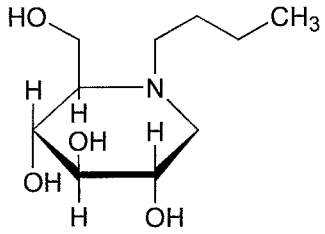
JAN（英　名）：Escitalopram Oxalate



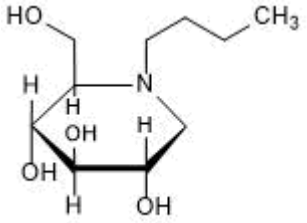
登録番号：　　21-4-B4

JAN（日本名）：ミグルスタット

JAN（英　名）：Miglustat



毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(2R,3R,4R,5S)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl) piperidine-3,4,5-triol
（別名：ミグルスタット）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはミグルスタットとして体重 40 kg 以上 50 kg 未満の場合は 1 回 195 mg、体重 50 kg 以上の場合は 1 回 260 mg を隔週経口投与する。なお、食事の前後 2 時間は投与を避けること。</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：ミグルスタット
製剤：オプフォルダカプセル 65mg（1 カプセル中ミグルスタット 65 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>サル</td><td>経口</td><td>> 175 mg/kg [a)]</td></tr>
</table>
a) 13 週間反復投与毒性試験の初回投与後の結果に基づく

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>サル</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>0、25 又は 175 [b)]</td><td>175</td><td>特になし</td></tr>
</table>
a) 隔週投与
b) 25 mg/kg 投与はシパグルコシダーゼ アルファ 50 mg/kg 静脈内投与と併用、175 mg/kg 投与はミグルスタット単独又はシパグルコシダーゼ アルファ 100 mg/kg 静脈内投与と併用</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
*：シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）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>

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 18

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	Manufacturers	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	参考
3.2.S.2.3	Control of Materials	-	-	-	参考
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	参考
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	参考
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	-	-	-	参考
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	Specification	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	-	-	-	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.4.5	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 Conclusion	-	-	-	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	Manufacturers	-	-	-	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	-	-	-	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	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.3.4	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
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

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.8.3	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 Reference	-	-	-	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/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
4.2.1.1.3	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
4.2.1.1.4	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
4.2.1.1.5	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
4.2.1.1.6	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
4.2.1.1.7	ATB200/AT2221: DIRECT EVIDENCE OF LYSOSOMAL TARGETING OF ATB200 IN DISEASE-RELEVANT MUSCLES OF *GAA* KO MICE (RRB200-039)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.8	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■ 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
4.2.1.1.9	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
4.2.1.1.10	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
4.2.1.1.11	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
4.2.1.1.12	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
4.2.1.1.13	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
4.2.1.1.14	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
4.2.1.1.15	ATB200/AT2221: ONTOGENY OF CI-MPR AND GAA LEVELS IN MONKEY MUSCLES AT VARIOUS DEVELOPMENTAL STAGES (RRB200-060)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.16	AT2221: IN VITRO EVALUATION OF THE INHIBITION OF AT2221 TOWARDS ACID ALPHA-GLUCOSIDASE AT VARIOUS pHs (RRB200-061)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics NJ, USA	海外	評価
4.2.1.1.17	ATB200: AT2221 BINDING TO ATB200 MEASURED BY RAPID EQUILIBRIUM DIALYSIS (RRB200-072)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Amicus Therapeutics PA, USA	海外	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験	-	-	-	-
-	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
4.2.1.3	安全性薬理試験	-	-	-	-
4.2.1.3.1	Effect of AT2221 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (201027.BIJ)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■, USA	海外	評価
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	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Rat Plasma (17147)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■ ■■, USA	海外	評価
4.2.2.1.2	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Rabbit Plasma (17148)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■ ■■, USA	海外	評価
4.2.2.1.3	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of AT2221 in K_2EDTA Monkey Plasma (15021)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■ ■■, USA	海外	評価
4.2.2.1.4	Validation of the Acid Alpha-Glucosidase (GAA) Activity in Rat and Monkey Plasma (4000041)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■, Canada	海外	評価
4.2.2.1.5	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■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■, Canada	海外	評価
4.2.2.1.6	Validation of a GAA Enzymatic Method for the Determination of ATB200 Activity, a Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (rhGAA), in Rabbit Plasma (3800505)	20■ 年 ■ 月～ 20■ 年 ■ 月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■, 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
4.2.2.1.7	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
4.2.2.1.8	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
4.2.2.1.9	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
4.2.2.1.10	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
4.2.2.1.11	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
4.2.2.1.12	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
4.2.2.1.13	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
4.2.2.1.14	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
4.2.2.1.15	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

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	A Parallel Plasma Pharmacokinetic Study of Miglustat (AT2221) Following Single Oral Administration in Non-naïve Female Cynomolgus Monkeys Study (400148-20[redacted]01-CPK/322)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], China	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）	-	-	-	-
4.2.2.6.1	Evaluation of AT2221 as a Substrate and Inhibitor of a Panel of Human Drug Transporters (8496647)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], USA	海外	評価
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）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
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 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	-	-	-	-
-	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

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
4.2.3.5.2	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
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）	-	-	-	-
-	該当なし	-	-	-	-
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.	-	-	-	-

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
4.3.3	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	Cardone M, Porto C, Tarallo A, Vicinanza M, Rossi B, Polishchuk E, et al. Abnormal mannose-6-phosphate receptor trafficking impairs recombinant alpha-glucosidase uptake in Pompe disease fibroblasts. Pathogenetics. 2008;1(1):6.	-	-	-	-
4.3.8	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.	-	-	-	-
4.3.9	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.	-	-	-	-
4.3.10	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.	-	-	-	-
4.3.11	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
4.3.12	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.	-	-	-	-
4.3.13	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.	-	-	-	-
4.3.14	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.	-	-	-	-
4.3.15	He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. Annu Rev Genet. 2009;43:67-93.	-	-	-	-
4.3.16	Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52:381-400.	-	-	-	-
4.3.17	Jönsson 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.	-	-	-	-
4.3.18	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.	-	-	-	-
4.3.19	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.	-	-	-	-
4.3.20	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.	-	-	-	-
4.3.21	Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-42.	-	-	-	-

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, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. Front Aging Neurosci. 2014;6:177.	-	-	-	-
4.3.23	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.	-	-	-	-
4.3.24	Lim JA, Sun B, Puertollano R, Raben N. Therapeutic Benefit of Autophagy Modulation in Pompe Disease. Mol Ther. 2018;26(7):1783-96.	-	-	-	-
4.3.25	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.	-	-	-	-
4.3.26	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.	-	-	-	-
4.3.27	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.	-	-	-	-
4.3.28	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.	-	-	-	-
4.3.29	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.	-	-	-	-
4.3.30	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.	-	-	-	-
4.3.31	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.	-	-	-	-

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, 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.	-	-	-	-
4.3.33	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.	-	-	-	-
4.3.34	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.	-	-	-	-
4.3.35	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.	-	-	-	-
4.3.36	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.	-	-	-	-
4.3.37	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.	-	-	-	-
4.3.38	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-γ, IL1-β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL12p70, IL-13 and TNF-α 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], [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], [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

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
5.3.1.4.27	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
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], [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], 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

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
5.3.1.4.35	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
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

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
5.3.3.3	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	-	-	-	-	-
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

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
5.3.3.5.8	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], USA	海外	参考	無
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	-	-
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	-	-

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
5.3.5.3.8	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], USA	海外	-	-
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	-	-

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
5.3.6	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, Laforet 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.	-	-	-	-	-