市販直後調査
販売開始後6ヵ月間

2025年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号 873959

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えポンペ病治療剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ポムビリティ® 点滴静注用105mg

POMBILITI® for I.V. Infusion 105mg

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注) （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）109.5mg
一般名	和名：シパグルコシダーゼ アルファ （遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Cipaglucosidase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年6月24日 薬価基準収載年月日： 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：アミカス・セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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）

本IFは2025年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・

判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

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

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

４．利用に際しての留意点

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

目　　次

略語表……1

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

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名……6
(1) 和名……6
(2) 洋名……6
(3) 名称の由来……6
2．一般名……6
(1) 和名（命名法）……6
(2) 洋名（命名法）……6
(3) ステム（stem）……6
3．構造式又は示性式……6
4．分子式及び分子量……7
5．化学名（命名法）又は本質……7
6．慣用名、別名、略号、記号番号……7

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質……8
(1) 外観・性状……8
(2) 溶解性……8
(3) 吸湿性……8
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 ……8
(5) 酸塩基解離定数……8
(6) 分配係数……8
(7) その他の主な示性値……8
2．有効成分の各種条件下における安定性……8
3．有効成分の確認試験法、定量法……8

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形……9
(1) 剤形の区別……9
(2) 製剤の外観及び性状……9
(3) 識別コード……9
(4) 製剤の物性……9
(5) その他……9
2．製剤の組成……9
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤……9
(2) 電解質等の濃度……9
(3) 熱量……9
3．添付溶解液の組成及び容量……9
4．力価……9
5．混入する可能性のある夾雑物……9
6．製剤の各種条件下における安定性…… 10
7．調製法及び溶解後の安定性…… 10
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 10
9．溶出性…… 10
10．容器・包装…… 10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…… 10
(2) 包装…… 10
(3) 予備容量…… 10
(4) 容器の材質…… 10
11．別途提供される資材類…… 10
12．その他…… 10

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果…… 11
2．効能又は効果に関連する注意…… 11
3．用法及び用量…… 11
(1) 用法及び用量の解説…… 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…… 11
4．用法及び用量に関連する注意…… 12
5．臨床成績…… 13
(1) 臨床データパッケージ…… 13
(2) 臨床薬理試験…… 14
(3) 用量反応探索試験…… 19
(4) 検証的試験…… 31
1) 有効性検証試験 …… 31
2) 安全性試験 …… 46
(5) 患者・病態別試験…… 54
(6) 治療的使用…… 54
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 …… 54
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 …… 54
(7) その他…… 54

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…… 55
2．薬理作用…… 55
(1) 作用部位・作用機序…… 55
(2) 薬効を裏付ける試験成績…… 56
(3) 作用発現時間・持続時間…… 69

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移…… 70
(1) 治療上有効な血中濃度…… 70
(2) 臨床試験で確認された血中濃度…… 70
(3) 中毒域…… 73

(4) 食事・併用薬の影響…… 73
2．薬物速度論的パラメータ…… 73
(1) 解析方法…… 73
(2) 吸収速度定数…… 73
(3) 消失速度定数…… 73
(4) クリアランス…… 73
(5) 分布容積…… 73
(6) その他…… 74
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 74
(1) 解析方法…… 74
(2) パラメータ変動要因…… 74
4．吸収…… 75
5．分布…… 75
(1) 血液－脳関門通過性…… 75
(2) 血液－胎盤関門通過性…… 75
(3) 乳汁への移行性…… 75
(4) 髄液への移行性…… 75
(5) その他の組織への移行性…… 75
(6) 血漿蛋白結合率…… 76
6．代謝…… 76
(1) 代謝部位及び代謝経路…… 76
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率…… 76
(3) 初回通過効果の有無及びその割合…… 76
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率…… 76
7．排泄…… 76
8．トランスポーターに関する情報…… 76
9．透析等による除去率…… 76
10. 特定の背景を有する患者…… 76
11. その他…… 77

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由…… 78
2．禁忌内容とその理由…… 78
3．効能又は効果に関連する注意とその理由…… 78
4．用法及び用量に関連する注意とその理由…… 78
5．重要な基本的注意とその理由…… 79
6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 80
(1) 合併症・既往歴等のある患者…… 80
(2) 腎機能障害患者…… 80
(3) 肝機能障害患者…… 81
(4) 生殖能を有する者…… 81
(5) 妊婦…… 81
(6) 授乳婦…… 81
(7) 小児等…… 81
(8) 高齢者…… 82
7．相互作用…… 82
(1) 併用禁忌とその理由…… 82
(2) 併用注意とその理由…… 82
8．副作用…… 82
(1) 重大な副作用と初期症状…… 82
(2) その他の副作用…… 83
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 83
10. 過量投与…… 83
11. 適用上の注意…… 84
12. その他の注意…… 85
(1) 臨床使用に基づく情報…… 85
(2) 非臨床試験に基づく情報…… 85

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1．薬理試験…… 86
(1) 薬効薬理試験…… 86
(2) 安全性薬理試験…… 86
(3) その他の薬理試験…… 86
2．毒性試験…… 86
(1) 単回投与毒性試験…… 86
(2) 反復投与毒性試験…… 87
(3) 遺伝毒性試験…… 87
(4) がん原性試験…… 87
(5) 生殖発生毒性試験…… 87
(6) 局所刺激性試験…… 92
(7) その他の特殊毒性…… 92

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1．規制区分…… 93
2．有効期間…… 93
3．包装状態での貯法…… 93
4．取扱い上の注意…… 93
5．患者向け資材…… 93
6．同一成分・同効薬…… 93
7．国際誕生年月日…… 93
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 93
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 93
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 93
11. 再審査期間…… 94
12. 投薬期間制限に関する情報…… 94
13. 各種コード…… 94
14. 保険給付上の注意…… 94

Ⅺ. 文献
1．引用文献…… 95
2．その他の参考文献…… 96

Ⅻ. 参考資料
1．主な外国での発売状況…… 97
2．海外における臨床支援情報…… 97

ⅩⅢ. 備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……100
2．その他の関連資料……100

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ポムビリティ®点滴静注用105mg［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］は、ポンペ病患者における細胞内への取り込み効率を高めた次世代酵素補充療法（ERT）として米国、Amicus Therapeutics, Inc.により開発された新規生物学的製剤である。オプフォルダ®カプセル65mg（ミグルスタット）は既知の有効成分であり、両製剤を併用投与することで治療効果を有する酵素を安定化し、疾患影響下にある細胞により多く確実に到達させるなどの相乗効果を発揮することが期待できる。

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（GAA）をコードする遺伝子の変異によって引き起こされるまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。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 アルファなどのERT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。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。骨格筋のアルグルコシダーゼ アルファ抵抗性は不十分な筋肉への標的指向性が最も重要な要因であると考えられており、筋肉への標的指向性特性が改善された新たなERTに対するアンメットメディカルニーズが存在していた。

シパグルコシダーゼ アルファの作用機序はアルグルコシダーゼ アルファと同じであるが、翻訳後の*N*-結合型糖鎖構造がアルグルコシダーゼ アルファと異なる。シパグルコシダーゼ アルファはGAA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（M6P）をアルグルコシダーゼ アルファよりも多く含む。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（bis-M6P）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（CI-MPR）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、酵素の細胞内取込み及びライソゾームへの送達（標的指向性）が改善される。また、シパグルコシダーゼ アルファを含めライソゾーム酵素は中性pH下で不安定であり、循環血中で変性/不活性化されやすいが、血中の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ミグルスタットの併用により、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、酸性pHであるライソゾーム内へ送達される前に、生理的pH下での酵素製剤の不可逆的な変性や不活性化を最小限に抑えることが示唆された。

本併用による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）、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）を実施し、有効性及び安全性の検討が行われた。ATB200-03試験では、ポンペ病で影響を受ける身体機能（運動機能、肺機能及び筋力）において、ERT治療歴を問わない全体集団で既承認薬に比べ本併用は一貫したベネフィットを示した。特にERT既治療患者集団では、本併用は既承認薬に比べ運動機能や肺機能の臨床的に意味のある改善を示した。ERT治療歴を問わない全体集団でベネフィットを示した。また特にアンメットニーズが高いERT既治療でも意味のある改善が示された。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ヵ月を超えて持続するエビデンスが得られた。本併用は概ね安全であり忍容性も良好であった。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、新たな重要な治療選択肢であることが確認された。これらの臨床試験結果を踏まえ、「遅発型ポンペ病に対するシパグルコシダ

ーゼ アルファとミグルスタットの併用療法」の効能又は効果が承認された。

ミグルスタットは既知の有効成分であり、現在多くの国々でゴーシェ病Ⅰ型あるいはニーマン・ピック病C型の治療薬として承認されている。シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタットは日本では、糖原病Ⅱ型に対する併用療法を予定する効能・効果として2020年12月に希少疾病用医薬品指定を受けた。EUではシパグルコシダーゼ アルファは2023年3月、ミグルスタットは2023年6月、英国ではシパグルコシダーゼ アルファは2023年6月、ミグルスタットは2023年8月、米国では両製剤ともに2023年9月に承認された。2025年6月時点で、米国及び英国を含む36の国又は地域で承認されている。

2．製品の治療学的特性

1．シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）への結合親和性が高い2箇所がリン酸化されたビスマンノース-6-リン酸（bis-M6P）を有する糖鎖が付加された酵素補充療法製剤であり、細胞表面のCI-MPRに対する結合が大幅に改善されている。

（「Ⅱ．名称に関する項目－3．構造式又は示性式」の項および「Ⅵ．薬効薬理に関する項目－2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

2．ミグルスタットは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）との併用療法が認められた経口剤である。

（「Ⅴ．治療に関する項目－3．用法及び用量」の項参照）

3．シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は、ミグルスタットとの併用において、通常、体重40kg以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重1kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。

（「Ⅴ．治療に関する項目－3．用法及び用量」の項参照）

4．シパグルコシダーゼ　アルファは遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼであり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）を介した細胞内取込みの増大を目的として、ビスマンノース-6-リン酸を有する糖鎖を含む。本剤は、ライソゾーム中グリコーゲンのα-1,4-及びα-1,6-グリコシド結合を加水分解することにより、グリコーゲンを分解し、ポンペ病患者の組織中に蓄積したグリコーゲンを低下させる。

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目－2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

5．遅発型ポンペ病患者を対象としたATB200-03試験では、6分間歩行距離（6MWD）は本併用群では20.6mの増加、アルグルコシダーゼ アルファ /プラセボ群では8.02mの増加であった。また努力性肺活量（FVC、予測値に対する%）は本併用群では変化量が-0.93%、アルグルコシダーゼ アルファ /プラセボ群では-3.95%であった（p=0.023、名目上のp値）。

（「Ⅴ．治療に関する項目－5.（4）検証的試験」の項参照）

6．ATB200-02試験では、6分間歩行試験（6MWT）により測定した運動機能で臨床的に意味のある改善が認められ、FVC（予測値に対する%）などの安定化又は改善がみられた。さらに、下肢及び上肢、並びに近位筋群の筋力に安定化又は改善がみられ、歩行不能なERT既治療患者では上肢筋力の安定化がみられた。これらの効果は48ヵ月まで持続していた。

（「Ⅴ．治療に関する項目－5.（3）用量反応探索試験」の項参照）

7．重大な副作用として、本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、頭痛、発熱、悪寒、悪心、蕁麻疹、そう痒症等のinfusion reaction があらわれることがある（承認時）。

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目－8．副作用」の項参照）

8．主な副作用としては頭痛、浮動性めまい[a]、味覚不全、片頭痛、平衡障害、認知障害、錯感覚[a]、傾眠[a]、振戦、頻脈、悪夢[a]、潮紅[a]、高血圧[a]、呼吸困難、腹部膨満、悪心[b]、腹部不快感[b]、便秘[b]、直腸出血[b]、下痢、腹痛、鼓腸、食道痙攣、そう痒症[a]、発疹[a]、蕁麻疹[a]、紅斑性皮疹[a]、筋痙縮、筋力低下、筋骨格硬直、筋肉痛、発熱、悪寒[a]、胸部不快感[a]、顔面痛、疲労[a]、注入部位腫脹[a]、倦怠感[a]、疼痛[a]、血中尿素増加、体温変動[a]、リンパ球数減少、眼瞼痙攣、皮膚擦過傷[a]が報告されている。

a：本剤のみに関連する副作用　b：ミグルスタットのみに関連する副作用

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目－8．副作用」の項参照）

3．製品の製剤学的特性

ポムビリティ点滴静注用105mgは白色～微黄色の無菌凍結乾燥粉末である。各バイアルは表示量105mgのシパグルコシダーゼ アルファを含有し、7.2mLの注射用水で再溶解した後に無菌の0.9%生理食塩液で希釈して点滴静注する。表示量が確実に投与可能なように、109.5mgに過量充填されている。再溶解後の本剤は、無色～微黄色の澄明又は乳濁した液である。

4．適正使用に関して周知すべき特性

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

本剤は「糖原病Ⅱ型に対するミグルスタットとの併用療法」を予定する効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定（（R2薬）第498号、令和2年12月25日付薬生薬審発1225第16号）されている。

5．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ．６．ＲＭＰの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6．RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
Infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応	免疫原性	長期投与時の安全性 中等度以上の腎機能障害のある患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
中等度以上の腎機能障害のある患者への投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
有効性に関する調査･試験の計画
一般使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

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

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ポムビリティ®点滴静注用105mg

(2) 洋名

POMBILITI® for I.V. Infusion 105mg

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

シパグルコシダーゼ アルファ （遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Cipaglucosidase Alfa（Genetical Recombination）（JAN）

cipaglucosidase alfa（INN）

(3) ステム

-ase：酵素

３．構造式又は示性式

構造式：

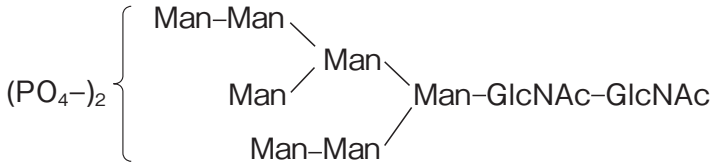
（アミノ酸配列及びジスルフィド結合）

```
QQGASRPGPR  DAQAHPGRPR  AVPTQCDVPP  NSRFDCAPDK  AITQEQCEAR   50
GCCYIPAKQG  LQGAQMGQPW  CFFPPSYPSY  KLENLSSSEM  GYTATLTRTT  100
PTFFPKDILT  LRLDVMMETE  NRLHFTIKDP  ANRRYEVPLE  TPHVHSRAPS  150
PLYSVEFSEE  PFGVIVRRQL  DGRVLLNTTV  APLFFADQFL  QLSTSLPSQY  200
ITGLAEHLSP  LMLSTSWTRI  TLWNRDLAPT  PGANLYGSHP  FYLALEDGGS  250
AHGVFLLNSN  AMDVVLQPSP  ALSWRSTGGI  LDVYIFLGPE  PKSVVQQYLD  300
VVGYPFMPPY  WGLGFHLCRW  GYSSTAITRQ  VVENMTRAHF  PLDVQWNDLD  350
YMDSRRDFTF  NKDGFRDFPA  MVQELHQGGR  RYMMIVDPAI  SSSGPAGSYR  400
PYDEGLRRGV  FITNETGQPL  IGKVWPGSTA  FPDFTNPTAL  AWWEDMVAEF  450
HDQVPFDGMW  IDMNEPSNFI  RGSEDGCPNN  ELENPPYVPG  VVGGTLQAAT  500
ICASSHQFLS  THYNLHNLYG  LTEAIASHRA  LVKARGTRPF  VISRSTFAGH  550
GRYAGHWTGD  VWSSWEQLAS  SVPEILQFNL  LGVPLVGADV  CGFLGNTSEE  600
LCVRWTQLGA  FYPFMRNHNS  LLSLPQEPYS  FSEPAQQAMR  KALTLRYALL  650
PHLYTLFHQA  HVAGETVARP  LFLEFPKDSS  TWTVDHQLLW  GEALLITPVL  700
QAGKAEVTGY  FPLGTWYDLQ  TVPVEALGSL  PPPPAAPREP  AIHSEGQWVT  750
LPAPLDTINV  HLRAGYIIPL  QGPGLTTTES  RQQPMALAVA  LTKGGEARGE  800
LFWDDGESLE  VLERGAYTQV  IFLARNNTIV  NELVRVTSEG  AGLQLQKVTV  850
LGVATAPQQV  LSNGVPVSNF  TYSPDTKVLD  ICVSLLMGEQ  FLVSWC     896
```

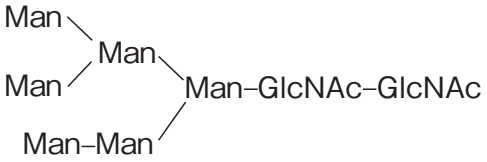
Q1：部分的ピログルタミン酸；N84，N177，N334，N414，N596，N826，N869：糖鎖結合

（主な糖鎖の推定構造）

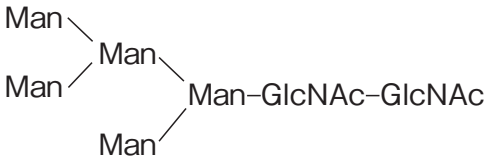
N84，N414



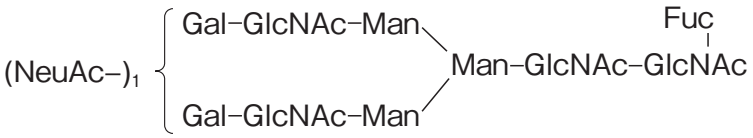
N177



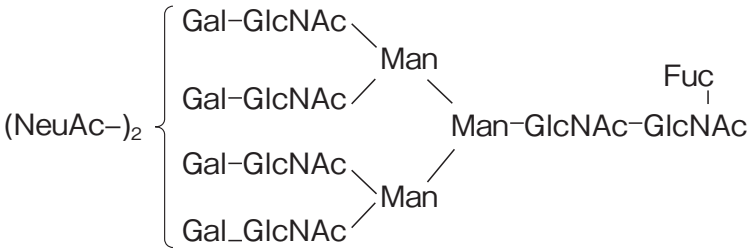
N334



N596，N826



N869



NeuAc：*N*-アセチルノイラミン酸
Gal：ガラクトース
GlcNAc：*N*-アセチルグルコサミン
Man：マンノース
FUC：フコース

4．分子式及び分子量

分子式：$C_{4489}H_{6817}N_{1197}O_{1298}S_{32}$（タンパク質部分）

分子量：約114,000

5．化学名（命名法）又は本質

本質：シパグルコシダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ（EC 3.2.1.20）前駆体であり、CHO細胞により産生される。シパグルコシダーゼ アルファは896個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約114,000）である。

6．慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：ATB200

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の透明又は乳濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：5.8～6.2

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	結果
長期保存試験	-80 ± 10℃	36ヵ月間保存した結果、規格に適合した。
加速試験	5 ± 3℃	6ヵ月間保存した結果、純度試験で変化を認めた。
苛酷試験	25 ± 2℃/60 ± 5% RH	3ヵ月間保存した結果、純度試験で変化を認めた。

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

キャピラリー等電点電気泳動法

ウエスタンブロット

定量法

タンパク質含量：紫外可視吸光度測定法

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる無菌凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ポムビリティ®点滴静注用105mg
性状	白色～微黄色の粉末又はケーキ状の塊

(3) 識別コード

ATB200

(4) 製剤の物性

白色～微黄色の粉末又はケーキ状の塊。本品1バイアルの内容物を水7.2 mLに溶かすとき、無色～微黄色の澄明又は乳濁した液である。

pH	5.7～6.3（溶解後）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.7（溶解後）

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分

1バイアル中[注1)] シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）[注2)] 109.5mg

注1）調製時の損失を考慮し、1バイアルからシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）105mg が投与できるよう、過量充填されている。

注2）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される。

添加剤

内容物：クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、D-マンニトール、ポリソルベート80

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6．製剤の各種条件下における安定性[1)]

試験	保存条件	保存形態	結果
長期保存試験	5 ± 3℃	バイアル及びゴム栓	安定性試験結果（規格に適合）から、有効期間を36ヵ月とした。
加速試験	25 ± 2℃ /60 ± 5% RH	バイアル及びゴム栓	6ヵ月間保存した結果、1ロットでの生物活性の結果を除き、規格に適合した。当該ロットは実生産用ロットを代表するものではないと結論づけた。
光安定性試験	総照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m^2以上	バイアル及びゴム栓	光に不安定であった*。

*二次包装下（バイアルを紙箱で包装）では光に安定であった。
測定項目：性状（外観、ｐH、浸透圧）、含量、力価、純度等

7．調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ-11.適用上の注意」の項参照

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9．溶出性

該当しない

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラスバイアル
栓：ゴム栓

11．別途提供される資材類

該当しない

12．その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法

（解説）

本併用の効能・効果は、遅発型ポンペ病（LOPD）患者を対象とした第1/2相試験（ATB200-02試験）、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。

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 本剤は2剤併用療法として用いるため、本剤の適用にあたっては、ミグルスタット（オプフォルダカプセル65mg）の電子添文も参照すること。

（解説）

本剤は必ずオプフォルダと併用する必要があり、ミグルスタットを有効成分とするブレーザベスとは併用できないため、オプフォルダの電子添文を参照することを設定した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ミグルスタットとの併用において、通常、体重40kg以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤20mg/kgの静脈内投与とミグルスタット260又は195mgの経口投与の併用は第3相試験（ATB200-03試験）における用量である。この用量は、筋組織におけるグリコーゲン減少を最適化した非臨床PK/PDトランスレーショナルモデルと同程度の血漿中曝露量であり、*in vitro*試験データ（酵素安定化剤ミグルスタットによる本剤の安定化）、並びにバイオマーカーの有意な低下、アルグルコシダーゼ アルファと比較したときの有効性の改善及び同様の安全性プロファイルが得られる用量として設定した。

第1/2相試験（ATB200-02試験）では、本剤の用量を5、10及び20mg/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（GAA）タンパク濃度を測定することにより、本剤のPKの特徴を明らかにした。本剤の用量を漸増投与したとき、用量依存的な曝露量の増加（208、533、及び1,405μg・h/mL）が認められた。ミグルスタットを260mgで投与することにより循環血中での本剤の安定化作用を得られることが、*in vitro*、非臨床、及び臨床試験より支持された。

ATB200-02試験のコホート1（ERT既治療の歩行可能なポンペ病患者）において、本剤とミグルスタット130及び260mgを併用投与することで、本剤の総曝露量がそれぞれ16.3%及び26.1%増加した。曝露量の増加は、初期分布相及びその消失半減期（$t_{1/2}$）で認められた。消失相に着目した最高血漿中濃度到達時間（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（$AUC_{tmax\text{-}24h}$）は、ミグルスタット130及び260mg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（α相）の$t_{1/2\alpha}$は、ミグルスタット130及び260mgを併用したときに、それぞれ26.7%及び47.7%延長した。初期分布相の曝露量が増加したことから、循環血中での本剤の安定化が改善されたことが示唆され、これは非臨床試験の結果と一致した。非臨床試験では、ミグルスタットによる血漿中GAA曝露量の増加に伴い、グリコーゲンの減少量が大きくなり、筋力が増大した。前述のトランスレーショナルモデリング及び循環血中から本剤が消失する時間に基づき、血漿中における最適な本剤の安定化時

間は17.9時間と推定された。

ATB200-02試験のデータから、24ヵ月時点でも本剤の曝露量が維持されていることが示され、また当該試験の早期に得た曝露量と一致していた。本剤は血液中などの中性又は塩基性条件下で不安定であるが、本剤にミグルスタットが結合することで、循環血中で本剤が安定化され、酵素の変性及び不可逆的な不活性化が抑制される。これにより、活性を保った状態で種々の筋肉中のライソゾームに到達することが可能となる。したがって、本剤の点滴投与中に十分な血中ミグルスタット濃度が得られるよう、ミグルスタットの投与タイミングが重要となる。ミグルスタット260mg投与後のミグルスタットの最高血漿中濃度（C_{max}）は約3,000ng/mL（約14μmol/L、ATB200-02試験及びATB200-03試験）、t_{max}は3～4時間であった。このC_{max}は、*in vitro*試験で得られた本剤を中性条件下である血液中で4時間まで安定化（70%の活性を保持）させる濃度（17μmol/L）に近似する濃度である。ミグルスタットの投与タイミング（約4時間にわたる本剤の投与開始1時間前にミグルスタットを経口投与）は、このようなミグルスタットのPKデータに基づいて設定されている。

ATB200-03試験では、本承認用法及び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、評価対象患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、本併用療法の用法及び用量を上記のとおりに設定した。

4．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 ミグルスタットを投与してから1時間後に本剤の投与を開始すること。

7.2 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。本剤20mg/kgを約4時間かけて投与する。初回点滴速度は1mg/kg/時以下とし、患者の忍容性が十分に確認された場合は、最大7mg/kg/時に達するまで、30分ごとに2mg/kg/時ずつ投与速度を上げることができる。点滴速度を上げる前には、都度バイタルサイン等を確認すること。総点滴量及び点滴速度は下表を参照すること。［14.1.2参照］

体重範囲（kg）	総点滴量（mL）	点滴速度（mL/時）			
		第1段階（1mg/kg/時）	第2段階（3mg/kg/時）	第3段階（5mg/kg/時）	第4段階（7mg/kg/時）
40-50	250	13	38	63	88
50.1-60	300	15	45	75	105
60.1-100	500	25	75	125	175
100.1-120	600	30	90	150	210

7.3 ミグルスタットの投与後3時間以内に本剤の投与を開始できない場合は、最後にミグルスタットを投与してから24時間以上経過後に改めて本併用療法を開始すること。

（解説）

7.1 本剤の点滴投与中に十分な血中ミグルスタット濃度が得られるよう、ミグルスタットのPKデータに基づいて設定した。

7.2 本剤投与時の目安とする投与速度を設定した。また、本剤投与開始後にinfusion reaction等が発現するおそれがあることから、投与中のモニタリングについて注意喚起として設定した。

7.3 本剤はミグルスタットと併用する必要があるため設定した。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	試験のデザイン及び相	試験の目的	対象被験者（例数、平均年齢（範囲）、施設数）	治験薬
健康被験者を対象とした第1相試験				
AT2221-01（完了）評価資料	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー、第1相	相対的バイオアベイラビリティ	18例（男性10例/女性8例）、38.8（19～60）歳、1施設	・第1/2相試験用の旧ミグルスタット65mgカプセル剤（PIC）1カプセル単回投与 ・第3相試験用の新規ミグルスタット65mgカプセル剤1カプセル単回投与 ・第3相試験用の新規ミグルスタット65mgカプセル剤1カプセルを水に懸濁して単回投与
成人LOPD患者（18歳以上）を対象とした試験				
ATB200-02（進行中）評価資料	非盲検、固定順序、用量漸増、first-in-human、第1/2相	・ステージ1：安全性、忍容性、及びPK（完了） ・ステージ2：安全性、忍容性、PK、及びPD（完了） ・ステージ3（進行中、2年）及びステージ4（進行中）：長期安全性、忍容性、有効性、PK、PD及び免疫原性	29例[a] コホート1：11例（ERT既治療、歩行可能）、 コホート2：6例（ERT既治療、歩行不能）、 コホート3：6例（ERT未治療、歩行可能）、 コホート4：6例（ERT既治療、歩行可能）、 46.0（18～66）歳、17施設	・ステージ1：シパグルコシダーゼアルファ5、10及び20mg/kg（静脈内投与製剤）を単回漸増投与 ・ステージ2：シパグルコシダーゼ アルファ20mg/kg（静脈内投与製剤）+ミグルスタット130mg（カプセル剤）の隔週投与3回の後、シパグルコシダーゼ アルファ20mg/kg（静脈内投与製剤）+ミグルスタット260mg（カプセル剤）の隔週投与3回 ・ステージ3及び4：シパグルコシダーゼ アルファ20mg/kg（静脈内投与製剤）+ミグルスタット260mg（カプセル剤）の隔週投与
ATB200-03（完了）評価資料	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照、第3相	有効性及び安全性主要評価項目：6MWD（単位：m）の52週でのベースラインからの変化量	123例[b] 本併用群85例（日本人患者2例）、アルグルコシダーゼアルファ/プラセボ群38例（日本人患者4例）、 46.8（19～74）歳、62施設	・シパグルコシダーゼ アルファ20mg/kg（静脈内投与製剤）+ミグルスタット195/260mg（カプセル剤）の隔週投与[c] ・アルグルコシダーゼ アルファ20mg/kg（静脈内投与製剤）+プラセボ（カプセル剤）隔週投与
ATB200-07（進行中）評価資料	ATB200-03試験の継続投与試験、多施設共同、非盲検、第3相	安全性及び有効性	119例[d]（日本人患者6例）、 47.9（20～75）歳、60施設	・シパグルコシダーゼ アルファ20mg/kg（静脈内投与製剤）+ミグルスタット195/260mg（カプセル剤）の隔週投与[c]

a：組み入れられた全患者

b：ITT（Intent-to-Treat）集団

c：ATB200-03試験及びATB200-07試験では、40kg以上50kg未満の患者に対するミグルスタットの用量を195mgに調整する。

d：OLE-ES集団。ATB200-03試験を中止した後、ATB200-07試験に組み入れられた2例を含む。ATB200-07試験には計119例が組み入れられ、118例が投与を受けた。

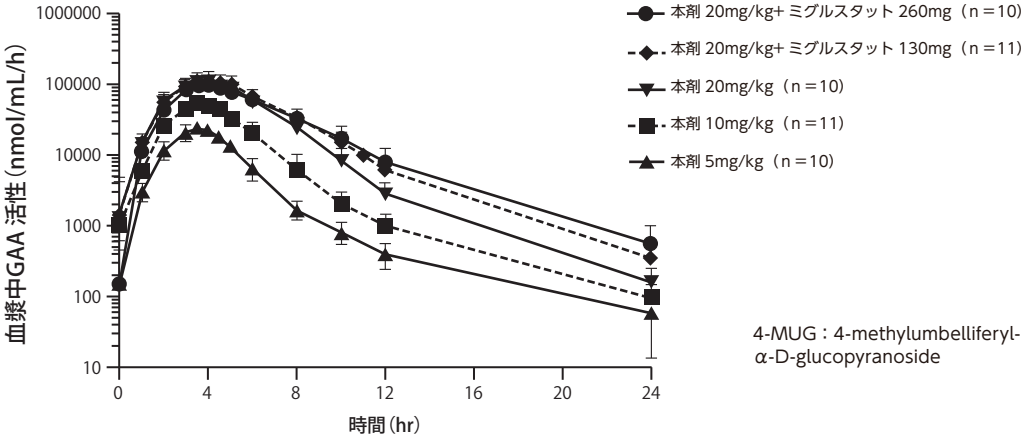
(2) 臨床薬理試験

1) 薬力学的検討

■血漿中GAA活性[2)]

本併用による成人LOPD患者を対象とした第1/2相試験（ATB200-02試験）を実施し、血漿中GAA活性を検討した。ステージ1（本剤の用量を5、10、及び20mg/kgと漸増し投与）及びステージ2（本剤20mg/kgとミグルスタットの用量を漸増し反復併用投与）の血漿中GAA活性は用量依存的に増加し、本剤20mg/kg単独投与と比較して分布相から用量依存的な増加が認められた。

血漿中GAA活性（歩行可能なERT既治療患者集団）（ATB200-02試験）（4-MUGアッセイによる分析）



■血清CK及び尿中Hex4

本併用によるLOPD患者を対象とした第1/2相試験（ATB200-02試験）、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）を実施し、血清CK及び尿中Hex4の検討が行われた。

●ATB200-02試験[2)]

血清CK濃度は、ステージ1（本剤の用量を5、10、及び20mg/kgと漸増し投与）では特にベースラインから最初の3ヵ月間に低下し、ステージ3及び4（本剤20mg/kg＋ミグルスタット260mgの隔週投与）では、来院ごとのばらつきがあるものの、48ヵ月まで概ね低い値で安定していた。48ヵ月投与後のCK濃度（平均値±SD）は、ベースラインから34.0%±28.2%低下した。CK濃度の低下は特にERT未治療患者集団（コホート3）で顕著であった。

尿中Hex濃度は、本剤20mg/kgを投与した患者では、ステージ1の治験薬初回投与以降、尿中Hex4濃度がベースラインから低下し、ステージ3及び4でもベースラインよりも全般的に低値を維持した。ERT既治療患者集団（コホート1並びにコホート1及び4）については、尿中Hex4濃度はベースラインから低下し、48ヵ月を除き概ねベースラインよりも低値で推移した。48ヵ月でみられた上昇は、主に1例の患者によるものであった。尿中Hex4濃度の低値での推移はERT未治療患者集団（コホート3）でもみられ、48ヵ月投与後のHex4濃度（平均値±SD）はベースラインから39.9%±44.7%低下した。

●ATB200-03試験

○全体集団、ERT既治療患者集団及びERT未治療患者集団の実測値（ベースライン及び52週）（外れ値の患者を除いたITT集団）[3)]

ERTの治療歴を問わないLOPD患者を対象とした第3相試験（ATB200-03試験）の3集団（全体集団、ERT既治療患者集団及びERT未治療患者集団）すべてにおいて、筋損傷バイオマーカーである血漿中CK（平均値）は本併用群では22.4%減少、対照薬群では15.6%上昇した（p＜0.001、名目上のp値）。疾患基質蓄積のバイオマーカーである尿中Hex4は本併用群では31.5%減少、対照薬群では11.0%上昇した（p＜0.001、名目上のp値）。

CK及びHex4の実測値（ベースライン及び52週）（外れ値の患者を除いたITT集団）（ATB200-03試験）

	本併用群 本剤20mg/kg/ミグルスタット195mg又は260mg（N=85）			対照薬群 アルグルコシダーゼ アルファ 20 mg/kg/プラセボ（N=37）		
	実測値	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化率
CK（U/L）						
ベースライン						
n	85	–	–	37	–	–
平均値（SD）	447.0（399.5）	–	–	527.8（426.6）	–	–
中央値（Q1, Q3）	312.0 （204.0, 539.0）	–	–	366.0 （284.0, 623.0）	–	–
最小値, 最大値	31, 2273	–	–	84, 2215	–	–
52週（LOCF）						
n	85	85	85	37	37	37
平均値（SD）	316.5（277.2）	-130.5（231.2）	-22.4（26.1）	588.0（482.2）	60.2（159.5）	15.6（36.3）
中央値（Q1, Q3）	232.0 （154.0, 330.0）	-64.0 （-149.0, -24.0）	-24.8 （-38.9, -7.62）	441.0 （330.0, 688.0）	42.0 （-20.0, 131.0）	8.88 （-5.79, 33.3）
最小値, 最大値	30, 1381	-1028, 321	-71.2, 55.4	112, 2680	-377, 465	-44.3, 140.5
Hex4（mmol/mol creatinine）						
ベースライン						
n	84	–	–	37	–	–
平均値（SD）	4.61（3.37）	–	–	6.92（6.94）	–	–
中央値（Q1, Q3）	3.60 （2.30, 6.05）	–	–	4.60 （3.20, 8.80）	–	–
最小値, 最大値	0.4, 18.1	–	–	1.5, 33.8	–	–
52週（LOCF）						
n	85	84	84	37	37	37
平均値（SD）	2.74（1.66）	-1.88（2.38）	-31.5（31.1）	8.14（10.5）	1.22（4.43）	11.0（34.7）
中央値（Q1, Q3）	2.30 （1.70, 3.50）	-1.10 （-2.75, -0.50）	-37.4 （-49.1, -18.2）	3.80 （3.20, 7.20）	0.30 （-0.80, 1.10）	12.5 （-14.3, 24.2）
最小値, 最大値	0.4, 10.2	-13.8, 2.9	-76.2, 138.1	2.0, 48.6	-5.0, 19.2	-56.8, 81.0

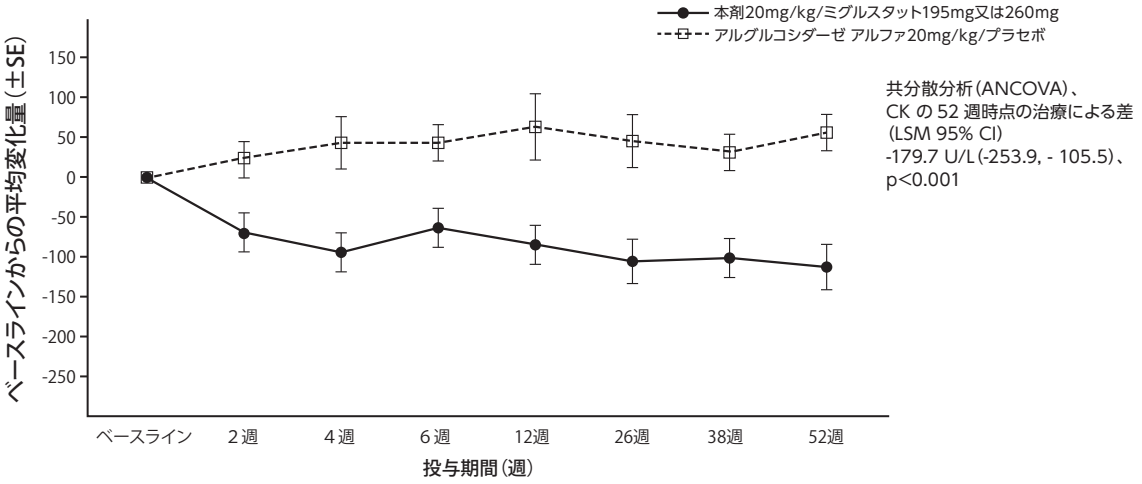
Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数、SD：標準偏差、LOCF：前回観測値の繰り越し

○ERT既治療患者及び未治療患者での推移[4)]

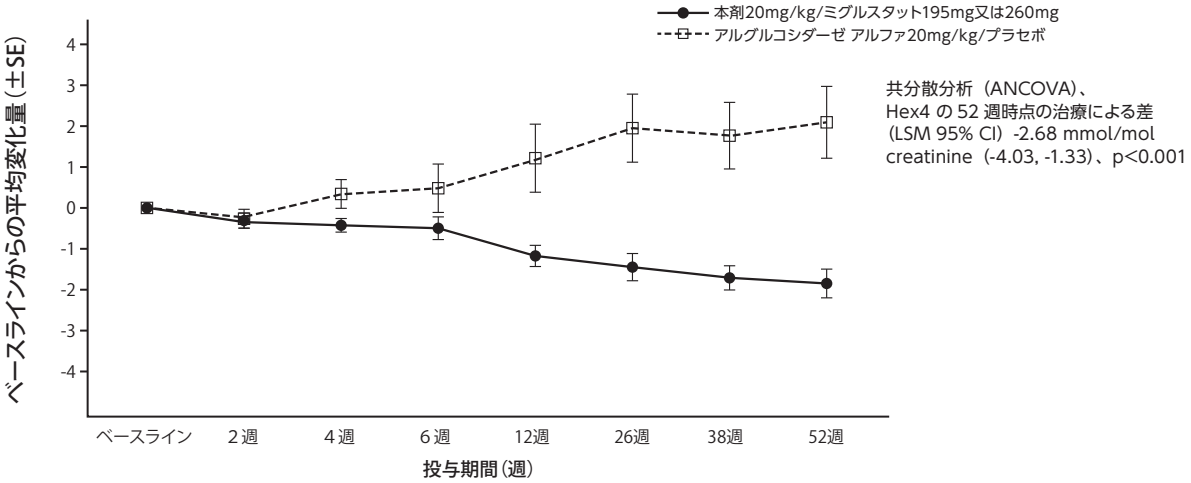
ERT既治療患者集団及びERT未治療患者集団のいずれの解析集団においても、CK及びHex4は、本併用群で有意に低下した（いずれもノンパラメトリックrandomization-based ANCOVA、p<0.001、名目上のp値）。

ERT既治療患者について、各来院時の各投与群におけるベースラインから52週までのCK及びHex4の平均［標準誤差（SE）］変化量は、本併用ではいずれもアルグルコシダーゼ アルファよりも大きな低下が認められた一方で、アルグルコシダーゼ アルファでは1年間で増加した。なお、共分散分析（ANCOVA）では、52週でのCKの治療による差［最小二乗平均（LSM）の95%CI］は、-179.7U/L（-253.9, -105.5、p<0.001）であった。52週でのHex4の治療による差（LSMの95%CI）は-2.68mmol/mol creatinine（-4.03, -1.33、p<0.001）であった。

ERT既治療患者でのCKの推移（U/L、平均値±SE、ITT-OBS対象集団）（ATB200-03試験）

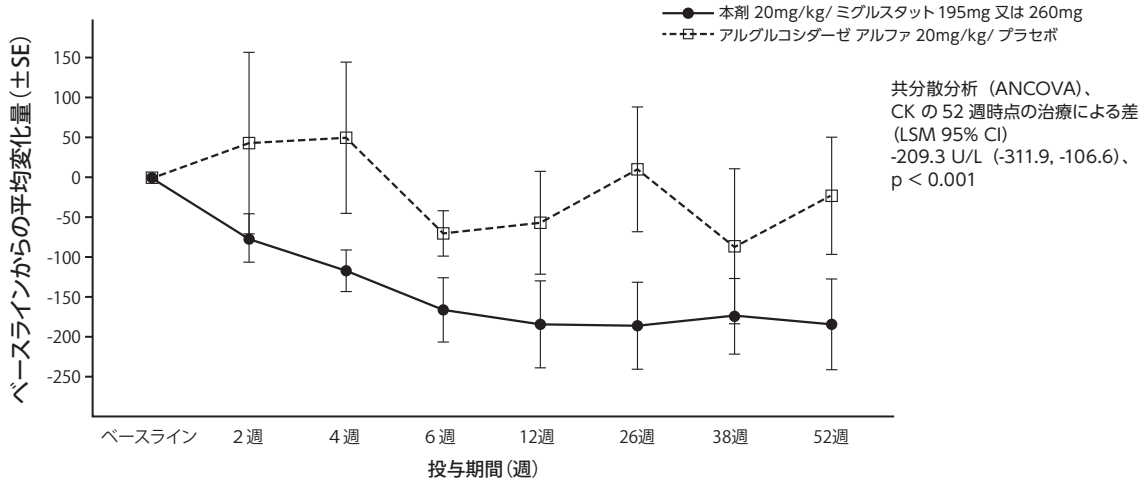


ERT既治療患者でのHex4の推移（mmol/mol creatinine、平均値±SE、ITT-OBS対象集団）（ATB200-03試験）

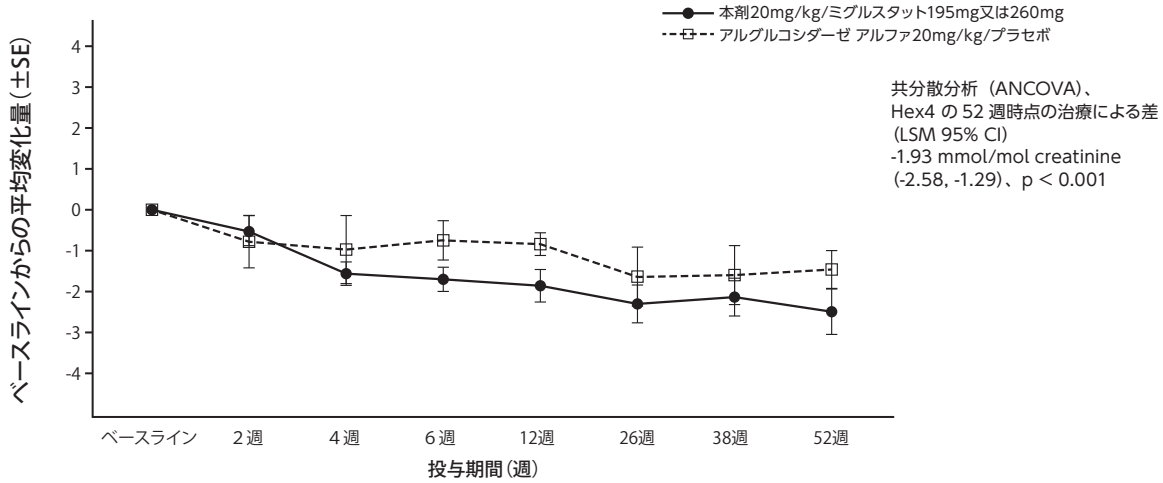


ERT未治療患者について、各来院時の各投与群におけるベースラインから52週までのCK及びHex4の平均［標準誤差（SE）］変化量は、本併用ではいずれもアルグルコシダーゼ アルファよりも大きな低下が認められた。なお、共分散分析（ANCOVA）では、52週でのCKの治療による差［最小二乗平均（LSM）の95%CI］は、-209.3U/L（-311.9, -106.6、p<0.001）であった。52週でのHex4の治療による差（LSMの95%CI）は-1.93mmol/mol creatinine（-2.58, -1.29、p<0.001）であった。

ERT未治療患者でのCKの推移（U/L、平均値±SE、外れ値の患者を除いたITT-OBS集団）（ATB200-03試験）



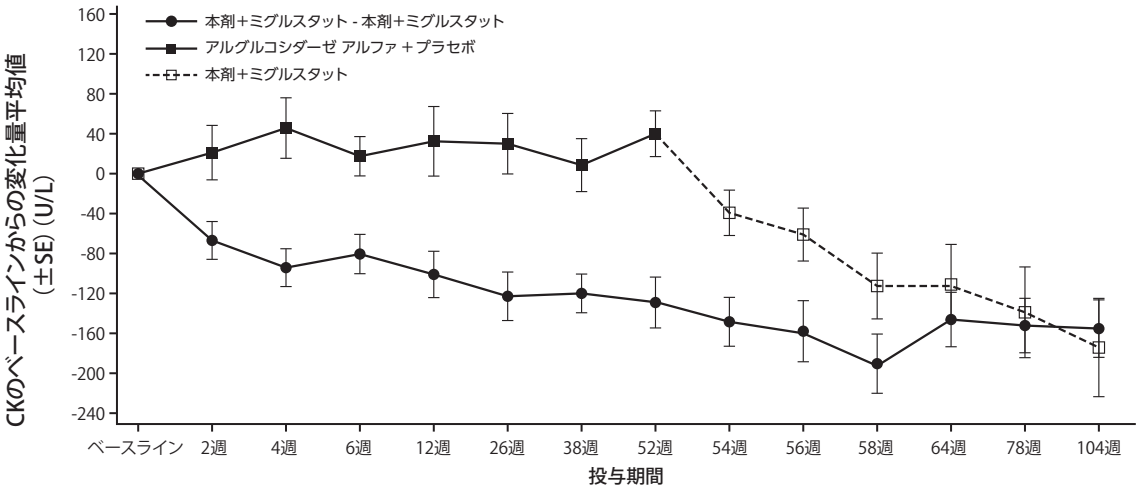
ERT未治療患者でのHex4の推移（mmol/mol creatinine、平均値±SE、外れ値の患者を除いたITT-OBS集団）（ATB200-03試験）



●ATB200-07試験（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団、中間データ：104週）[5)]

本併用－本併用群では、CK（女性の基準範囲：34～145U/L、男性の基準範囲：46～171U/L）及びHex4（基準範囲：≤3.0 mmol/mol creatinine）がいずれも52週まで低下し、その後104週まで安定していた。切替え群では、CKが52週までATB200-03試験のベースラインで概ね安定又はそれをわずかに上回っていたが、その後本併用に切り替えた後に104週まで低下した。また、Hex4はATB200-03試験のベースラインから52週まで上昇したが、その後、本併用に切り替えた後に104週まで低下した。

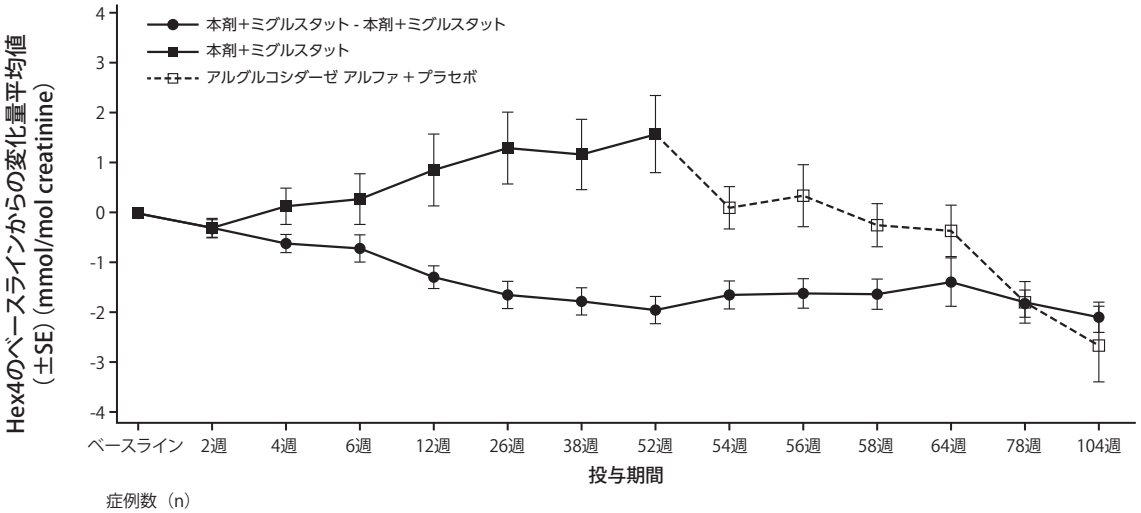
CK（U/L）のATB200-03試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団）（ATB200-07試験）



症例数（n）	ベースライン	2週	4週	6週	12週	26週	38週	52週	54週	56週	58週	64週	78週	104週
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	82	81	78	80	77	77	77	73	71	69	77	76	67
Cipa/Mig								35	35	31	34	34	33	32
Alg/Pla	36	36	35	36	35	36	35	35						

OLE-ES：非盲検継続投与患者
SE：標準誤差

Hex4（mmol/mol creatinine）のATB200-03試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団）（ATB200-07試験）



症例数（n）	ベースライン	2週	4週	6週	12週	26週	38週	52週	54週	56週	58週	64週	78週	104週
Cipa/Mig-Cipa/Mig	81	81	80	79	80	75	76	72	72	70	72	78	74	73
Cipa/Mig								33	34	31	35	33	33	32
Alg/Pla	36	36	36	36	36	35	35	33						

OLE-ES：非盲検継続投与患者
SE：標準誤差

(3) 用量反応探索試験

1) ポンペ病を有する成人患者を対象とした第1/2相試験（ATB200-02試験）[2)]

目的

本剤の静脈内投与とミグルスタット経口投与を併用したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、及び有効性を評価する。

試験デザイン

多国籍（6か国）、多施設共同（17施設）、非盲検、固定順序、用量漸増、first-in-human試験（海外第1/2相試験）

対象

ポンペ病を有する成人患者29例

主な選択基準

GAA酵素活性欠損又は*GAA*遺伝子型判定に基づきポンペ病と診断された18～75歳の者

試験方法

本試験は4ステージ、4コホートで実施し、ステージ1及び2ではコホート1のみ、ステージ3及び4では4コホートすべてを対象とした。

＜ステージ＞

・ステージ1：本剤5、10及び20mg/kg（静脈内投与製剤）を単回漸増投与、投与期間は6週間

・ステージ2：本剤20mg/kg（静脈内投与製剤）＋ミグルスタット130mg（カプセル剤）の隔週投与3回の後、本剤20mg/kg（静脈内投与製剤）＋ミグルスタット260mg（カプセル剤）の隔週投与3回、投与期間は12週間

・ステージ3：ステージ1及び2を完了したコホート1の患者が、本剤20mg/kg（静脈内投与製剤）＋ミグルスタット260mg（カプセル剤）の隔週投与、24ヵ月間継続投与

・ステージ4：ステージ3の終了時に開始し、本剤20mg/kg（静脈内投与製剤）＋ミグルスタット260mg（カプセル剤）の隔週投与、完了又は試験薬承認まで長期継続投与

＜コホート＞

・コホート1：ERT既治療の歩行可能な11例（組入れ前2～6年間にわたりERTを受けており、6MWTで200m以上歩行可能な成人ポンペ病患者）

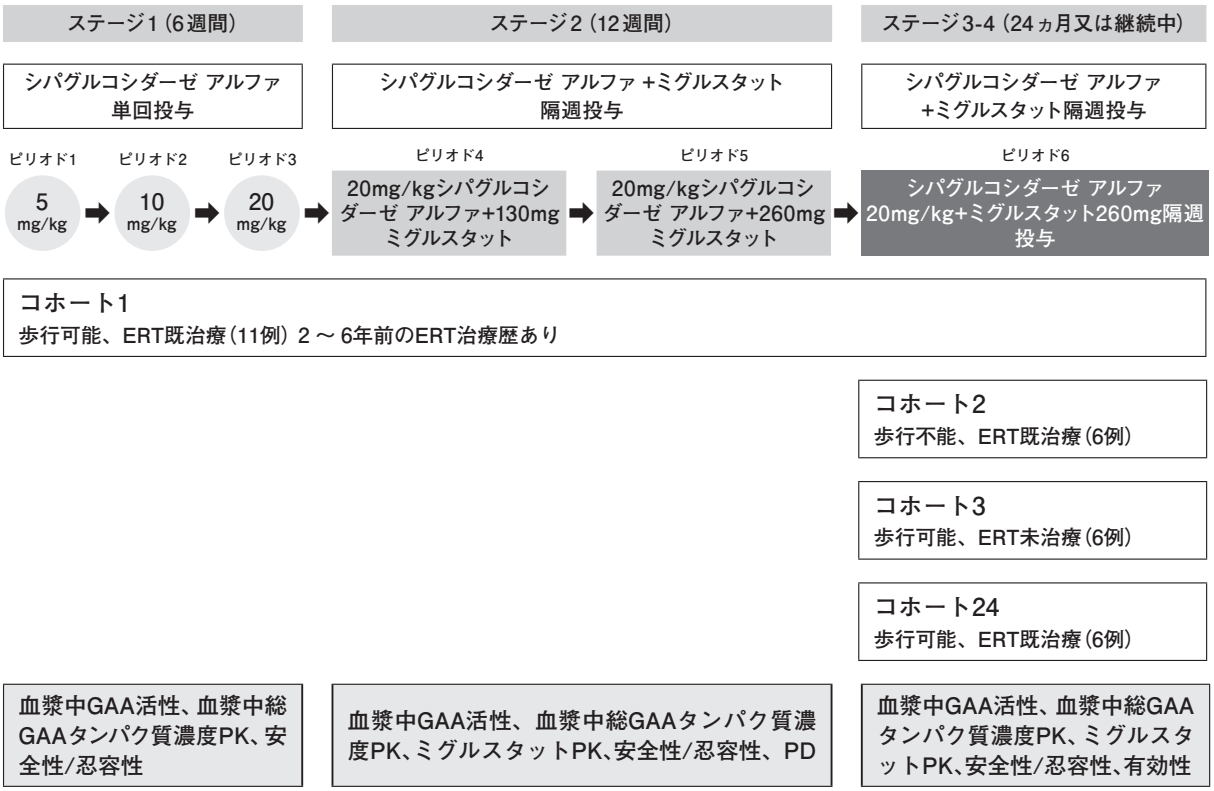
・コホート2：ERT既治療の歩行不能な6例（組入れ前2年以上にわたりERTを受けており、かつ車椅子を使用し補助なしでは歩行できない成人ポンペ病患者）

・コホート3：ERT未治療の歩行可能な6例（ERT未治療、又はERT歴が本試験のベースライン来院の6ヵ月以上前に1回のみであり（オーストリアのみ）、かつ6MWTで200m以上歩行可能な成人ポンペ病患者）

・コホート4：ERT既治療の歩行可能な6例（組入れ前7年以上にわたりERTを受けており、かつ6MWTで75m以上歩行可能な成人ポンペ病患者）

すべてのステージにおいて、本剤は約4時間（±15分間）かけて隔週で静脈内投与した。ステージ2、3、4では、ミグルスタット経口カプセル剤を本剤の静脈内投与1時間前に投与した。ミグルスタット経口投与の少なくとも2時間前から2時間後までは絶食とした。

ATB200-02試験の概略



ステージ3におけるGAA活性、総GAAタンパク質、本剤のPK評価は、コホート3の1回目と3回目の投与でのみ実施した。コホート1と3では、少なくとも18ヵ月の治療後に総GAAタンパク質の血液サンプル採取が行われた。患者がステージ3を完了している場合は、ステージ4でPKサンプル採取が行われた。

評価項目

薬物動態：血漿中GAA活性レベル、血漿中総GAAタンパク質濃度、血漿中ミグルスタット濃度

薬 力 学：血漿中GAA活性、尿中Hex4、血清CK

有 効 性：ベースライン並びにステージ3及び4のみで評価

○機能評価

・歩行可能な患者の機能評価
運動機能検査、PFT、筋力検査

・歩行不能な患者の機能評価
PFT（侵襲的人工呼吸補助を受けていない患者のみ）、筋力検査（上肢のみ）

○患者報告アウトカム（PRO）（ポンペ病関連スケールを含む）

Rasch-built Pompe-specific Activity（R-PAct）スケール、Rotterdam Handicap Scale（RHS）、及び疲労重症度スケール（FSS）

※ベースライン、ステージ2終了時（コホート1のみ）、ステージ3（3ヵ月ごと）、ステージ4（6ヵ月ごと）に実施

○全般改善度の印象評価（患者及び医師による評価）

患者による全般改善度の印象評価（SGIC）及び医師による全般改善度の印象評価（PGIC）

安 全 性：有害事象モニタリング、臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔温）測定、12誘導ECG、並びに身体的所見

免疫原性：抗薬物抗体（総抗体及び中和抗体）、抗薬物抗体のアルグルコシダーゼ アルファへの交差反応性、IARに関連する抗シパグルコシダーゼ アルファ特異的免疫グロブリンE（IgE）抗体濃度、並びに炎症性サイトカイン及びその他の免疫系活性化のバイオマーカー

解析方法

人口統計学的特性、ベースライン特性、病歴、前治療薬、及びその他の背景情報をコホート別及び合計として示した。ステージ別の結果は別途示していない。

血漿中総GAAタンパク質、血漿中GAA活性、及び血漿中本剤のPKパラメータをノンコンパートメント解析により求め、記述統計量を用いてステージ別に要約した。

すべての有効性解析は有効性解析対象集団を対象として実施した。有効性解析はステージ3及び4で実施し、コホート別に示した。またERT既治療の歩行可能な患者（コホート1＋コホート4）及びすべての歩行可能な患者（コホート1＋コホート3＋コホート4）でも実施した。

すべての安全性評価は、安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性成績は、コホート別に要約し、また歩行可能な患者の併合データ（コホート1＋コホート3＋コホート4）及び全体（全コホート）としても要約した。

注）本剤の遅発型ポンペ病に対する承認された用法及び用量は、「ミグルスタットとの併用において、通常、体重40kg以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kg あたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。」である。

試験結果

■患者内訳

本試験は、4つのステージ及び4コホートで構成されており、ステージ1及び2はコホート1のみ、ステージ3及び4は全てのコホートで実施された。

コホート別ステージ別の治験薬の割り付け（ATB200-02試験）

コホート	ステージ1（6週間）			ステージ2（12週間）		ステージ3（24ヵ月間）	ステージ4（完了又は試験薬承認まで）
	ピリオド1 単回投与	ピリオド2 単回投与	ピリオド3 単回投与	ピリオド4 3回併用投与	ピリオド5 3回併用投与	複数回投与24ヵ月間延長併用投与	複数回投与長期延長併用投与
コホート1（n=11）	本剤 5mg/kg	本剤 10mg/kg	本剤 20mg/kg	本剤20mg/kg +ミグルスタット 130mg	本剤20mg/kg +ミグルスタット 260mg	本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg	本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg
コホート2（n=6）	NA					本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg	本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg
コホート3（n=6）	NA					本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg	本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg
コホート4（n=6）	NA					本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg	本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg

2名の監視対象患者のうち少なくとも1名がステージ2のピリオド5の投与を完了した時点で、コホート2及び3に新たに登録された患者が投与される前に、SSC（Safety Steering Committee）によって安全性データがレビューされた。コホート2及び3の最初の患者2名もまた、各コホートの監視対象患者とした。

■患者背景

登録されたポンペ病患者29例の平均年齢は46.0歳であった。各コホートの人口統計学的特性は概ね同様であった。

人口統計学的特性（組み入れた全患者）（ATB200-02試験）

	コホート1（N=11）	コホート2（N=6）	コホート3（N=6）	コホート4（N=6）	合計（N=29）
年齢					
平均値（SD）	49.4（9.53）	41.5（18.1）	49.3（15.1）	40.8（17.0）	46.0（14.2）
中央値（Q1，Q3）	50.0（47.0，53.0）	49.5（19.0，56.0）	51.0（42.0，63.0）	43.0（23.0，51.0）	49.0（42.0，53.0）
最小値，最大値	28，66	18，57	24，65	20，65	18，66
＜65歳，n（%）	10（90.9）	6（100）	5（83.3）	5（83.3）	26（89.7）
≧65歳，n（%）	1（9.1）	0	1（16.7）	1（16.7）	3（10.3）
性別，n（%）					
男性	9（81.8）	4（66.7）	1（16.7）	2（33.3）	16（55.2）
女性	2（18.2）	2（33.3）	5（83.3）	4（66.7）	13（44.8）
人種，n（%）					
白人	8（72.7）	3（50.0）	1（16.7）	5（83.3）	17（58.6）
不明	3（27.3）	3（50.0）	5（83.3）	1（16.7）	12（41.4）
民族，n（%）					
非ヒスパニック系又は非ラテン系	8（72.7）	3（50.0）	1（16.7）	5（83.3）	17（58.6）
不明	3（27.3）	3（50.0）	5（83.3）	1（16.7）	12（41.4）
身長（cm）					
平均値（SD）	180.9（6.34）	169.6（15.5）	163.3（14.7）	169.5（7.84）	172.5（12.5）
中央値（Q1，Q3）	182.8（175.2，186.0）	170.5（152.4，182.0）	162.8（150.0，169.0）	168.5（162.0，175.0）	175.0（163.5，182.8）
最小値，最大値	168.0，188.0	152.4，189.5	147.0，188.0	161.6，181.5	147.0，189.5
体重（kg）					
平均値（SD）	90.0（17.6）	70.4（19.7）	68.4（16.0）	72.5（24.2）	77.8（20.6）
中央値（Q1，Q3）	87.4（75.6，103.0）	78.0（47.7，86.4）	64.5（58.5，75.1）	58.4（56.2，97.5）	75.6（60.5，94.5）
最小値，最大値	64.5，117.3	44.7，87.5	51.4，96.7	55.2，109.0	44.7，117.3
BMI（kg/m^2）					
平均値（SD）	27.7（6.16）	24.0（3.37）	25.6（4.04）	24.8（6.38）	25.9（5.30）
中央値（Q1，Q3）	28.0（22.4，34.4）	25.0（20.5，26.0）	26.7（24.9，28.6）	21.7（21.1，29.6）	25.7（21.5，28.6）
最小値，最大値	19.9，38.2	19.2，27.9	18.0，28.9	19.2，35.6	18.0，38.2

Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数　SD：標準偏差

注）人種と民族は米国の施設でのみ収集された。
注）%は各列に登録された患者数に基づいて計算された。
注）1つの除外基準を満たしたが登録され、少なくとも1回治験薬を服用した患者1例を含む。
注）体重、身長、BMIのベースラインは、治験薬（本剤+ミグルスタット260mgの同時投与）の初回投与時もしくはそれ以前において、最も直近の非欠損値である。
注）コホート1、2、4：ERT既治療患者、コホート3：ERT未治療患者、コホート1、3、4：歩行可能な患者、コホート2：歩行不能な患者。

■薬物動態

＜シパグルコシダーゼ アルファ＞

●血漿中総GAAタンパク質濃度（PKパラメータ）

コホート1及びコホート3を対象に測定した血漿中総GAAタンパク質のPKパラメータの概要を下表に示す。総じて、t_{max}の中央値はすべての投与量及びコホートで類似しており、本剤の投与期間中一貫して約4時間であった。ステージ1で本剤を単独で用量5、10、及び20mg/kgと漸増し、それぞれの用量で投与したとき、曝露量（C_{max}及びAUC）は用量依存的に増加した。

全体として、本剤の投与開始1時間前にミグルスタットを併用投与すると、本剤20mg/kgの単独投与に比べてAUCが増大したが、C_{max}への影響は認められなかった。$AUC_{tmax\text{-}24h}$は本剤20mg/kg単独投与時と比較して本剤20mg/kgとミグルスタット260mgの併用投与後の分布・終末相で最も増加しており（平均増加率43.6%）、増加の程度は比較的小さいもののミグルスタット130mg併用下でも増加が認められた。投与間隔が隔週であり$t_{1/2}$が短いことを考慮すれば、1回目及び3回目投与後のミグルスタット130mg又は260mgの併用下で曝露量に差がみられず、蓄積が認められないことは妥当であり、血漿中総GAAタンパク質の暴露量は、コホート1とコホート3で類似していると考えられた。

LOPD患者での血漿中総GAAタンパク質のPKパラメータの概要（コホート1：歩行可能なERT既治療患者集団）（ATB200-02試験）

治療グループ（N）	血漿中総GAAタンパク質（Signature Peptide T09による測定）のPKパラメータ（コホート1）							
	C_{max}[a]	t_{max}[b]	$AUC_{0\text{-}t}$[a]	$AUC_{tmax\text{-}24h}$[a]	$AUC_{0\text{-}inf}$[a]	$t_{1/2\alpha}$[c]	$t_{1/2\beta}$[c]	CL_t[c]
	(μg/mL)	(h)	(μg·h/mL)	(μg·h/mL)	(μg·h/mL)	(h)	(h)	(L/h)
本剤5mg/kg（10）	58.4 (19.1)	4.00 (3.00-4.10)	208 (18.1)	107 (27.1)	209 (18.0)	1.1 (11.3)	1.9 (19.3)	2.17 (17.0)
本剤10mg/kg（11）	135 (18.3)	4.00 (3.50-4.00)	533 (23.7)	288 (25.3)	537 (23.9)	1.3 (9.10)	1.6 (42.1)	1.66 (22.4)
本剤20mg/kg（11）	325 (13.5)	4.00 (3.50-4.00)	1405 (16.2)	837 (19.4)	1410 (15.9)	1.52 (9.2)	2.3 (38.7)	1.27 (17.8)
本剤20mg/kg+ミグルスタット130mg1回目投与（11）	329 (14.3)	4.00 (3.40-4.10)	1633 (17.2)	1069 (19.3)	1640 (16.9)	1.9 (10.6)	2.3 (17.3)	1.09 (18.8)
本剤20mg/kg+ミグルスタット130mg3回目投与（11）	335 (15.4)	4.00 (3.40-4.30)	1666 (19.1)	1080 (20.9)	1677 (18.6)	1.9 (22.0)	2.3 (21.1)	1.07 (18.6)
本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg1回目投与（10）	339 (12.9)	4.00 (3.50-4.00)	1778 (17.6)	1202 (18.5)	1788 (17.2)	2.2 (19.1)	2.5 (21.6)	0.99 (21.8)
本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg3回目投与（11）	345 (18.5)	3.90 (3.40-4.00)	1801 (19.9)	1203 (23.4)	1812 (20.8)	2.1 (15.9)	2.6 (19.2)	0.99 (22.4)

$AUC_{0\text{-}t}$：0時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{tmax\text{-}24h}$：t_{max}から投与24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL_t：静脈内投与後の総クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度到達時間、CV%：変動係数%、LOPD：遅発型ポンペ病、$t_{1/2\alpha}$：分布相半減期、$t_{1/2\beta}$：消失相半減期、t_{max}：最高血中濃度到達時間
a：幾何平均（CV%）
b：中央値（最小値-最大値）
c：算術平均（CV%）

LOPD患者での血漿中総GAAタンパク質（Signature Peptide T09による測定）のPKパラメータの概要（コホート3：歩行可能なERT未治療患者集団）（ATB200-02試験）

治療グループ（N）	血漿中総GAAタンパク質（Signature Peptide T09による測定）のPKパラメータ（コホート3）							
	C_{max}[a]	t_{max}[b]	$AUC_{0\text{-}t}$[a]	$AUC_{tmax\text{-}24h}$[a]	$AUC_{0\text{-}inf}$[a]	$t_{1/2\alpha}$[c]	$t_{1/2\beta}$[c]	CL_t[c]
	(μg/mL)	(h)	(μg·h/mL)	(μg·h/mL)	(μg·h/mL)	(h)	(h)	(L/h)
本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg 1回目投与（6）	342 (16.4)	4.00 (4.00-4.00)	1854 (18.2)	1235 (21.7)	1857 (18.3)	2.17 (14.5)	2.5 (4.9)	0.74 (25.0)
本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg 3回目投与（6）	323 (12.8)	4.10 (4.00-4.50)	1772 (17.3)	1153 (18.7)	1774 (17.4)	2.2 (9.60)	2.5 (3.5)	0.77 (25.4)

$AUC_{0\text{-}t}$：0時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{tmax\text{-}24h}$：t_{max} から投与24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL_t：静脈内投与後の総クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度到達時間、CV%：変動係数%、LOPD：遅発型ポンペ病、$t_{1/2\alpha}$：分布相半減期、$t_{1/2\beta}$：消失相半減期、t_{max}：最高血中濃度到達時間

a：幾何平均（CV%）

b：中央値（最小値-最大値）

c：算術平均（CV%）

＜ミグルスタット＞

●血漿中ミグルスタットのPKパラメータ

血漿中ミグルスタットのPKパラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$）は用量依存的に増加し、ミグルスタット130mgの1回目投与後と3回目投与後、及びミグルスタット260mgの1回目投与後と3回目投与後のPKパラメータは類似していた。いずれの投与群でも投与後1～5時間でC_{max}に到達し（t_{max}の中央値は約3時間）、$t_{1/2\beta}$は約6時間であった。いずれの投与群も血漿CLが約10L/hで一致していた。ミグルスタットの組織への分布は良好であった（分布容積は約90L）。歩行可能なERT既治療患者集団（コホート1）とERT未治療患者集団（コホート3）では、血漿中ミグルスタットの曝露量とPKパラメータは概ね類似しており、両コホートの統合データでもPKパラメータの平均値に顕著な変化は認められなかった。

LOPD患者での血漿中ミグルスタットのPKパラメータの概要（コホート1及び3）（ATB200-02試験）

治療グループ（N）	コホート	C_{max}[a]	t_{max}[b]	$AUC_{0\text{-}t}$[a]	$AUC_{0\text{-}inf}$[a]	$t_{1/2\beta}$[c]	CL/F[c]	V_z/F[c]
		(ng/mL)	(h)	(ng·h/mL)	(ng·h/mL)	(h)	(L/h)	(L)
ミグルスタット130mg1回目投与（11）	1	1527 (26.0)	3.47 (1.52-5.00)	11759 (29.9)	12611 (24.6)	6.13 (18.9)	10.5 (21.5)	93.4 (31.1)
ミグルスタット130mg3回目投与（11）	1	1505 (23.9)	3.00 (1.50-4.00)	11946 (24.6)	12880 (25.7)	6.41 (28.6)	10.3 (21.7)	96.3 (38.6)
ミグルスタット260mg1回目投与（10）	1	2665 (31.8)	3.99 (1.98-5.00)	22860 (33.4)	24695 (33.8)	6.51 (16.2)	10.9 (27.5)	103.3 (31.9)
ミグルスタット260mg3回目投与（11）	1	3089 (28.8)	3.00 (0.92-4.05)	23492 (30.0)	24938 (30.6)	5.97 (18.1)	10.8 (18.1)	93.9 (35.2)
ミグルスタット260mg1回目投与（6）	3	3632 (23.0)	2.01 (0.95-3.00)	25933 (11.6)	27203 (11.0)	5.61 (21.0)	9.61 (11.7)	78.1 (24.2)
ミグルスタット260mg3回目投与（6）	3	3000 (17.5)	2.60 (2.00-3.00)	24413 (18.8)	25735 (16.5)	5.77 (17.8)	10.2 (15.1)	86.3 (28.4)
ミグルスタット260mg1回目投与（16）	1+3	2993 (30.6)	3.00 (0.95-5.00)	23967 (26.4)	25607 (26.6)	6.17 (18.6)	10.4 (24.0)	93.8 (32.5)
ミグルスタット260mg3回目投与（17）	1+3	3057 (29.1)	3.00 (0.92-4.05)	23813 (25.9)	25217 (25.8)	5.91 (17.5)	10.6 (22.4)	91.2 (32.6)

$AUC_{0\text{-}t}$：0時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F：静脈内投与後の総クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度到達時間、CV%：変動係数%、LOPD：遅発型ポンペ病、t_{max}：最高血中濃度到達時間、$t_{1/2\beta}$：消失相半減期、V_z/F：終末相に基づく見かけの分布容積

a：幾何平均（CV%）
b：中央値（最小値-最大値）
c：算術平均（CV%）

■有効性

●運動機能（6MWD）

ATB200-02試験では、すべての歩行可能な患者（コホート1、3及び4）において運動機能を評価した。ステージ3及び4では、本剤20mg/kgとミグルスタット260mgの併用により、ERT既治療患者（コホート1及び4）、ERT未治療患者（コホート3）、及び全体（コホート1、3及び4）において、48ヵ月での6MWT（6分間歩行試験）により測定した運動機能で臨床的に意味のある改善が認められた。初期の改善は1～2年後に認められ、48ヵ月までベースラインを上回る改善が維持された。

ベースラインから48ヵ月までの6MWD（m）の変化量ーステージ3及び4（有効性解析対象集団）（ATB 200-02試験）

	ERT既治療患者 コホート1+コホート4 （N=16）	ERT未治療患者 コホート3 （N=6）	全体 コホート1+コホート3+ コホート4（N=22）
ベースライン			
n	16	6	22
平均値（SD）	393.5（119.7）	396.0（75.2）	394.2（107.6）
95%信頼区間	329.7，457.2	317.1，474.9	346.5，441.9
中央値（Q1，Q3）	394.5（330.0，491.5）	395.2（378.3，460.0）	395.2（332.0，480.0）
最小値，最大値	104，544	267，480	104，544
12ヵ月後			
n	16	6	22
平均値（SD）	33.5（49.6）	57.0（30.0）	39.9（45.7）
95%信頼区間	7.0，59.9	25.6，88.5	19.6，60.1
中央値（Q1，Q3）	20.6（8.3，51.9）	55.6（30.8，78.9）	27.4（12.0，77.8）
最小値，最大値	-44，135	27，95	-44，135
24ヵ月後			
n	13	6	19
平均値（SD）	25.2（63.3）	54.4（36.2）	34.4（56.8）
95%信頼区間	-13.0，63.5	16.4，92.4	7.1，61.8
中央値（Q1，Q3）	18.5（-7.0，58.0）	49.0（22.6，78.2）	22.6（5.2，78.2）
最小値，最大値	-98，135	21，107	-98，135
36ヵ月後			
n	12	5	17
平均値（SD）	9.8（86.0）	43.5（45.2）	19.7（76.4）
95%信頼区間	-44.8，64.5	-12.6，99.6	-19.6，59.0
中央値（Q1，Q3）	11.6（-13.7，51.5）	59.0（20.5，80.0）	24.2（-12.0，59.0）
最小値，最大値	-204，131	-24，82	-204，131
48ヵ月後			
n	9	4	13
平均値（SD）	20.7（101.8）	52.2（46.6）	30.4（87.7）
95%信頼区間	-57.6，99.0	-21.9，126.3	-22.6，83.4
中央値（Q1，Q3）	27.0（-3.3，83.7）	40.5（16.3，88.0）	27.0（13.7，83.7）
最小値，最大値	-215，138	14，114	-215，138

6MWD：6分間歩行距離、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数、SD：標準偏差
6分間歩行距離（6MWD）は6分間歩行試験（6MWT）で歩いた距離（m）であり、歩行可能な患者のみが実施した。

●肺機能（FVC）

ステージ3及び4では、本剤20mg/kgとミグルスタット260mgの併用により、ERT既治療患者（コホート1及び4）、ERT未治療患者（コホート3）、及び全体（コホート1、3及び4）において、48ヵ月での座位FVC（予測値に対する%）が安定化又は改善された。座位FVC（予測値に対する%）は48ヵ月までベースライン以上で維持された。コホート2（歩行不能な患者）では、36ヵ月までのデータが得られた2例において、座位FVC（予測値に対する%）が安定していた。

ベースラインから48ヵ月までの座位FVC（予測値に対する%）の変化量ーステージ3及び4（歩行可能な患者、有効性解析対象集団）（ATB200-02試験）

	ERT既治療患者 コホート1+コホート4 （N=16）	ERT未治療患者 コホート3 （N=6）	全体 コホート1+コホート3+ コホート4（N=22）
ベースライン			
n	16	6	22
平均値（SD）	57.4（17.4）	57.2（20.8）	57.3（17.9）
95%信頼区間	48.1，66.7	35.3，79.0	49.4，65.3
中央値（Q1，Q3）	56.0（46.0，70.0）	59.0（38.0，77.0）	56.0（45.0，70.0）
最小値，最大値	31，88	31，79	31，88
12ヵ月後			
n	16	6	22
平均値（SD)	-1.2（5.95）	3.2（8.42）	0.0（6.79）
95%信頼区間	-4.4，2.0	-5.7，12.0	-3.0，3.0
中央値（Q1，Q3）	-1.0（-5.5，4.0）	4.5（-4.0，11.0）	-0.5（-5.0，5.0）
最小値，最大値	-12，8	-9，12	-12，12
24ヵ月後			
n	13	6	19
平均値（SD）	1.0（7.96）	4.7（5.09）	2.2（7.24）
95%信頼区間	-3.8，5.8	-0.7，10.0	-1.3，5.6
中央値（Q1，Q3）	1.0（-2.0，6.0）	4.0（0.0，9.0）	2.0（-2.0，6.0）
最小値，最大値	-14，15	-1，12	-14，15
36ヵ月後			
n	10	5	15
平均値（SD）	-0.3（6.68）	6.2（3.35）	1.9（6.48）
95%信頼区間	-5.1，4.5	2.0，10.4	-1.7，5.5
中央値（Q1，Q3）	-1.5（-3.0，2.0）	5.0（4.0，6.0）	2.0（-3.0，6.0）
最小値，最大値	-11，13	4，12	-11，13
48ヵ月後			
n	6	4	10
平均値（SD）	1.0（6.42）	8.3（4.50）	3.9（6.61）
95%信頼区間	-5.7，7.7	1.1，15.4	-0.8，8.6
中央値（Q1，Q3）	3.5（-7.0，5.0）	9.5（5.0，11.5）	4.5（2.0，8.0）
最小値，最大値	-7，8	2，12	-7，12

FVC：努力性肺活量、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数、SD：標準偏差

肺機能検査は、ベースライン、ステージ3では 3ヵ月ごと、ステージ4では6ヵ月ごとに、歩行可能なすべての患者及び侵襲的人工呼吸器サポートのない歩行不能な患者に対して行った。値が高いほど、肺活量が改善していることを示す。

●筋力（MMT）

ステージ3及び4では、本剤20mg/kgとミグルスタット260mgの併用により、歩行可能なERT既治療患者（コホート1及び4）及びERT未治療患者（コホート3）において、48ヵ月での下肢及び上肢、並びに近位筋群のMMT及びQMTにより測定した筋力は安定化又は改善された。歩行不能な患者では安定した結果が認められた（コホート2、上肢のみ）。

ベースラインから48ヵ月までのMMT下肢スコアの要約ーステージ3及び4（歩行可能な患者、有効性解析対象集団）（ATB200-02試験）

	ERT既治療患者 コホート1+コホート4 （N=16）	ERT未治療患者 コホート3 （N=6）	全体 コホート1+コホート3+ コホート4（N=22）
ベースライン			
n	15	5	20
平均値（SD）	30.0（3.44）	29.0（1.73）	29.8（3.09）
95%信頼区間	28.1，31.9	26.8，31.2	28.3，31.2
中央値（Q1，Q3）	30.0（28.0，32.0）	30.0（29.0，30.0）	30.0（28.5，32.0）
最小値，最大値	21，34	26，30	21，34
12ヵ月後			
n	15	5	20
平均値（SD）	3.1（2.34）	2.8（4.97）	3.0（3.04）
95%信頼区間	1.8，4.4	-3.4，9.0	1.6，4.4
中央値（Q1，Q3）	2.0（2.0，5.0）	4.0（0.0，5.0）	3.0（2.0，5.0）
最小値，最大値	-2，6	-4，9	-4，9
24ヵ月後			
n	13	5	18
平均値（SD）	2.1（2.18）	3.0（3.94）	2.3（2.68）
95%信頼区間	0.8，3.4	-1.9，7.9	1.0，3.7
中央値（Q1，Q3）	2.0（1.0，4.0）	3.0（2.0，3.0）	2.0（1.0，4.0）
最小値，最大値	-2，6	-2，9	-2，9
36ヵ月後			
n	10	4	14
平均値（SD）	2.5（3.69）	3.3（2.75）	2.7（3.36）
95%信頼区間	-0.1，5.1	-1.1，7.6	0.8，4.7
中央値（Q1，Q3）	1.5（0.0，4.0）	3.5（1.0，5.5）	2.0（0.0，4.0）
最小値，最大値	0，12	0，6	0，12
48ヵ月後			
n	8	4	12
平均値（SD）	3.5（2.51）	1.0（3.83）	2.7（3.08）
95%信頼区間	1.4，5.6	-5.1，7.1	0.7，4.6
中央値（Q1，Q3）	3.0（2.0，5.0）	2.0（-2.0，4.0）	3.0（1.0，4.0）
最小値，最大値	0，8	-4，4	-4，8

MMT：manual muscle test徒手筋力テスト、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数、SD：標準偏差

MMTは、すべての患者について、ベースライン、ステージ 3 では3ヵ月ごと、ステージ4では6ヵ月ごとに行った。値が高いほど筋肉機能に対する疾患の影響が少ないことを示す。

●その他の副次評価項目

48ヵ月間の投与期間を通して6MWD及びFVC（予測に対する％）で良好な結果が認められ、さらに、筋力、運動機能及び呼吸機能に関するその他の複数の副次評価項目でも良好な傾向が認められた。また、これらの所見は、PRO（FSS、R-PAct、RHS）及び患者によるSGICの結果並びに医師によるPGICの結果によって裏付けられた。これらの結果から、患者が自覚した疲労感、日常生活動作を行う能力、及び全体的な身体の健康に意味のある改善があったことが示された。

■免疫原性

本剤を投与したERT既治療患者集団において、91.3%（23例中21例）が、ベースライン（Day0）時に特異的抗薬物抗体陽性であり、この陽性率は試験期間を通じて概ね高値を維持した。本剤を投与したERT未治療患者集団においては、16.7%（6例中1例）がベースライン（Day0）時に特異的抗薬物抗体陽性であり、この陽性率はベースラインから試験の最終来院時までの間に大幅に増加し、3ヵ月に100%に達し、60ヵ月又は投与終了時まで維持した。

中間データに基づく解析から、免疫原性は本剤のPK、安全性（有害事象及びIAR）、6MWT及び座位FVCにより評価される有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

■安全性

●有害事象

ステージ1では、本剤20mg/kgを投与された患者で有害事象が4例（36.4%）に、治験薬と関連がある有害事象が1例（9.1%）に認められた。ステージ2では、本剤20mg/kgとミグルスタット260mgを併用投与された患者で有害事象が8例（72.7%）に、治験薬と関連がある有害事象が2例（18.2%）に認められた。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

本剤20mg/kgとミグルスタット260mgを併用投与された患者（ステージ2ピリオド5、ステージ3及び4）では、全29例（100%）に有害事象が認められ、頻度の高い有害事象（患者の40%超）は転倒、上咽頭炎、下痢、頭痛及び関節痛であった。

このうち治験薬と関連がある有害事象は20例（69.0%）にみられ、頻度の高い有害事象（患者の15%超）は疲労、頭痛及び下痢であった。重篤な有害事象は12例（41.4%）に22件発現し、うち治験薬と関連があると判断されたのは4例（13.8%）に発現した10件の事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（6.9%）で、死亡に至った有害事象はみられなかった。

有害事象の概要ー本剤及びミグルスタットを本申請用法及び用量で投与された患者（ステージ2ピリオド5、ステージ3及び4）（安全性解析対象集団）（ATB200-02試験）

	本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg					
	コホート1（N＝11）	コホート2（N=6）	コホート3（N=6）	コホート4（N=6）	コホート1+3+4（N=23）	合計（N=29）
治療中に発現した有害事象	11(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	23(100.0)	29(100.0)
治験薬と関連がある有害事象	7(63.6)	5(83.3)	4(66.7)	4(66.7)	15(65.2)	20(69.0)
投与中止に至った有害事象	1(9.1)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)	2(6.9)
投与中止に至った治験薬と関連がある有害事象	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
治療中に発現した重篤な有害事象	4(36.4)	2(33.3)	4(66.7)	2(33.3)	10(43.5)	12(41.4)
治験薬と関連がある重篤な有害事象	0(0.0)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	3(13.0)	4(13.8)
投与中止に至った重篤な有害事象	1(9.1)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)	2(6.9)
投与中止に至った治験薬と関連がある重篤な有害事象	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
死亡に至った有害事象	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）

有害事象の発現割合（10%を超えて発現した有害事象）ー本剤及びミグルスタットを申請用法及び用量で投与された患者（ステージ2ピリオド5、ステージ3及び4）（安全性解析対象集団）（ATB200-02試験）

	合計（N=29）
いずれかの有害事象	29（100.0）
転倒	18（62.1）
上咽頭炎	16（55.2）
下痢	13（44.8）
頭痛	13（44.8）
関節痛	12（41.4）
悪心	11（37.9）
背部痛	10（34.5）
四肢痛	10（34.5）
疲労	9（31.0）
筋肉痛	9（31.0）
筋痙縮	8（27.6）
腹痛	7（24.1）
副鼻腔炎	7（24.1）
口腔咽頭痛	7（24.1）
悪寒	6（20.7）
上気道感染	6（20.7）
尿路感染	6（20.7）
筋力低下	6（20.7）
発疹	6（20.7）
回転性めまい	5（17.2）
上腹部痛	5（17.2）
嘔吐	5（17.2）
発熱	5（17.2）
挫傷	5（17.2）
浮動性めまい	5（17.2）
片頭痛	5（17.2）
咳嗽	5（17.2）
呼吸困難	5（17.2）
鼻閉	5（17.2）

	合計（N=29）
高血圧	5（17.2）
腹部膨満	4（13.8）
気管支炎	4（13.8）
インフルエンザ	4（13.8）
鼻炎	4（13.8）
肉離れ	4（13.8）
皮膚擦過傷	4（13.8）
皮膚裂傷	4（13.8）
ワクチン接種合併症	4（13.8）
そう痒症	4（13.8）
便秘	3（10.3）
消化不良	3（10.3）
鼓腸	3（10.3）
胃炎	3（10.3）
胃食道逆流性疾患	3（10.3）
痔核	3（10.3）
大腸ポリープ	3（10.3）
胸部不快感	3（10.3）
歩行障害	3（10.3）
非心臓性胸痛	3（10.3）
疼痛	3（10.3）
下気道感染	3（10.3）
ウイルス感染	3（10.3）
頭部損傷	3（10.3）
熱傷	3（10.3）
鉄欠乏	3（10.3）
筋骨格痛	3（10.3）
振戦	3（10.3）
労作性呼吸困難	3（10.3）
多汗症	3（10.3）

例数（%） MedDRA version 23.0.

●IAR（注入関連反応）

本剤及びミグルスタットを本申請用法及び用量で投与された患者（ステージ2ピリオド5、ステージ3及び4）では、13例（44.8%）に92件のIARが報告された。92件中36件は3例の患者でみられたIARであり、これらの患者は試験組入れ前にIARの既往があった。さらに別の4例の患者にIARの既往があったが、この4例では本試験ではIARは認められなかった。全体として、IARの発現はまれであった（IAR発現例での全静脈内投与回数のうち4.2%、全患者における静脈内投与回数のうち1.9%）。

治験薬と関連のあるIARで頻度の高い有害事象は頭痛であり、IARによる有害事象の大半は軽度又は中等度であった。重度のIARは1件（咽頭浮腫、重篤なIAR）報告され、重篤なIARの発現割合は13.8%であった。治験薬の投与中止に至った治験薬と関連がある重篤なIARは1件報告された（蕁麻疹）。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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試験、日本人を含む（PROPEL試験、ATB200-03試験、国際共同第3相試験）[6, 7]

目的

ERTの治療歴を問わないLOPD患者を対象とし、本剤とミグルスタットの併用又はアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組み換え）とプラセボ併用を52週間投与し、有効性及び安全性を比較評価する。

試験デザイン

多国籍（24ヵ国）、多施設共同（62施設）、二重盲検、無作為化、実薬対照（第3相試験）

対象

ERTの治療歴を問わないLOPD患者

主な登録基準

・GAA酵素活性欠損又は*GAA*遺伝子型判定に基づきLOPDと診断された18歳以上の患者
・体重≧40kg
・スクリーニング時の座位FVCが健常成人の予測値の30%以上
・スクリーニング時に2回の6MWTを実施し、その両方の6MWDの値が75m以上、かつ健常成人の予測値の90%以下、さらに低い方の6MWDの値が高い方の値の20%以内
・ERT既治療患者の場合は、24ヵ月以上ERT（アルグルコシダーゼ アルファ）20mg/kgを2週間に1回投与している患者
・ERT未治療患者の場合は、ERT（他の治験薬を含む）を一度も受けたことのない患者

主な除外基準

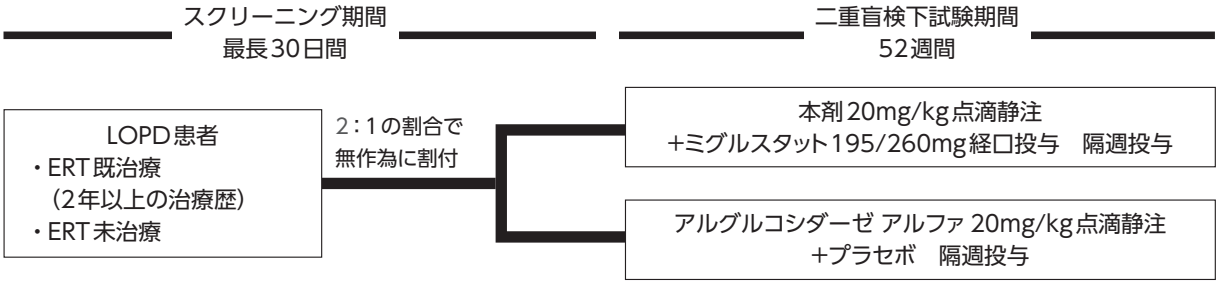
・治験薬投与開始前30日以内または薬物治療開始後5回目の半減期到達までの期間（いずれか長い方）に、アルグルコシダーゼ アルファ以外のポンペ病に対する治験薬または薬物治療を受けたことがある、又は研究期間中に受ける予定である患者
・治験薬投与開始前30日以内に以下のいずれかの禁止薬剤を服用している患者
ミグリトール、ミグルスタット、アカルボース、ボグリボース（注：これらの薬剤の半減期は、5倍しても30日を超えることはない）
・覚醒中に1日6時間以上の侵襲的又は非侵襲的な換気補助を必要とする患者
・LOPDの遺伝子治療を受けたことのある患者
・遺伝子検査を受けることを拒否した患者

試験方法

ERT治療歴（ERT既治療又はERT未治療）及びベースライン時の6MWDのカテゴリー（75m以上150m未満、150m以上400m未満又は400m以上）で層別した上で本剤とミグルスタットの併用又はアルグルコシダーゼ アルファとプラセボ併用のいずれかに2：1の割合で無作為に割り付け、52週間、隔週で投与した。なお、ERT既治療患者は、スクリーニング期間はアルグルコシダーゼ アルファの投与を継続し、同じ投与スケジュール（隔週）で中断なく治験薬へ切り替えた。本剤は、20mg/kgを約4時間かけて隔週点滴静脈内投与し、ミグルスタットは、体重50kg以上の患者に対しては260mg、体重40kg以上50kg未満の患者に対しては195mgを、本剤投与1時間前に経口投与した。

注）ミグルスタットの投与前2時間及び投与後2時間は絶食とした。

ATB200-03試験の概略



評価項目

有効性：有効性評価はベースライン時（Day0）及びDay1から12週ごとに実施された。

〇主要評価項目

・6MWD（m）の52週でのベースラインからの変化量

〇副次評価項目

＜重要な副次評価項目＞

・座位FVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量
・MMT下肢スコアの52週でのベースラインからの変化量
・6MWD（m）の26週でのベースラインからの変化量
・PROMIS（身体機能）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量
・PROMIS（疲労）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量
・GSGC合計スコアの52週でのベースラインからの変化量

薬物動態：ERT既治療患者集団でのスパースサンプリング採血（Day1及び52週）及びERT未治療患者集団の経時サンプリングによる母集団PK解析を実施した。
パラメータには、C_{max}、AUC、$t_{1/2}$及び血漿中の全身クリアランスが含まれた。

薬 力 学：以下項目について評価した。
・尿中Hex4濃度（52週でのベースラインからの変化量）
・血清CK濃度（52週でのベースラインからの変化量）

安 全 性：以下項目について評価した。
・有害事象
・臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、尿検査）
・バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、体温）
・体重、12誘導ECG、身体的所見

免疫原性：抗薬物抗体（総抗体及び中和抗体）、アルグルコシダーゼ アルファに対する抗薬物抗体の交差反応性、抗rhGAA特異的IgE抗体濃度の測定が含まれた。

解析方法

人口統計学的及びベースライン特性は、Intent-to-Treat（ITT）集団及び安全性解析対象集団で要約し、既往歴、前治療薬及び非薬物療法は安全性解析対象集団で解析した。

有効性の主解析は、有効性の主要評価項目を本併用群と対照薬群の間で、片側有意水準0.025で群間比較することにより実施した。ITT-OBS集団を対象に、有効性の主要評価項目（6MWDの52週でのベースラインからの変化量）を反復測定混合効果モデル（MMRM）により解析し、本併用群とアルグルコシダーゼ アルファ/プラセボ群を比較した。各時点で最小二乗平均値、SE、最小二乗平均値の投与群間差、及び95%CIを推定した。また、解析順序をつけた6つの重

要な副次評価項目を設定した。最初に主要評価項目の検定を有意水準0.025で実施し、有意であれば、順位付けした重要な副次評価項目も同様に有意水準0.025で検定した。重要な副次評価項目の統計学的有意性は、それぞれ片側有意水準0.025で検定順序に従って解釈した。いずれかの段階で帰無仮説が棄却されなかった場合、それ以降の比較検定は優越性に関して統計学的に有意であると判定しないものとした。重要な副次評価項目は、ITT-LOCF集団を対象に、それぞれANCOVAを用いて解析した。ANCOVAの推定値（各投与群の最小二乗平均値、最小二乗平均値の差、推定値のSE、最小二乗平均値の差の95%CI、及び2群間の比較についてのp値）を示した。

＜有効性解析に用いた解析対象集団の定義＞

ITT集団：治験薬を少なくとも1回投与された無作為化された患者全員から構成される。

ITT-OBS集団：すべての利用可能な観察データを用いて、ベースライン後の欠測データに対する補完を行わないITT集団。つまり、52週を含むいずれの時点の欠測値も補完しない。

ITT-LOCF集団：欠測データをベースライン後の最後の利用可能なデータで補完したITT集団。

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。有害事象の要約は、投与群別及び投与された患者全体について、患者数と割合を用いて示した。

試験結果

■患者背景

ベースラインの人口統計学的特性は患者集団を代表するものであり、投与群間で概ね同様であった。日本人は123例のうち6例含まれていた。

123例中117例が本試験を完了した。曝露期間の平均値±SDは、本併用群及び対照薬群でそれぞれ11.8±1.80ヵ月及び12.0±0.71ヵ月と同程度であり、曝露期間の最大値は、それぞれ14.8ヵ月及び12.9ヵ月であった。

人口統計学的特性（ITT集団）

	本併用群（本剤＋ミグルスタット併用群）（N=85）	対照薬群（アルグルコシダーゼアルファ＋プラセボ併用群）（N=38）	合計（N=123）
年齢（歳）			
平均値（SD）	47.6（13.3）	45.1（13.3）	46.8（13.3）
中央値（Q1，Q3）	48.0（38.0，57.0）	46.0（34.0，55.0）	47.0（37.0，57.0）
最小値，最大値	19，74	22，66	19，74
年齢，n（%）			
≧18～<35歳	17（20.0）	10（26.3）	27（22.0）
≧35～<50歳	27（31.8）	13（34.2）	40（32.5）
≧50～<65歳	30（35.3）	12（31.6）	42（34.1）
≧65歳	11（12.9）	3（7.9）	14（11.4）
性別，n（%）			
男性	36（42.4）	20（52.6）	56（45.5）
女性	49（57.6）	18（47.4）	67（54.5）
人種*，n（%）			
アジア人	3（3.5）	1（2.6）	4（3.3）
日本人	2（2.4）	4（10.5）	6（4.9）
アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	1（2.6）	1（0.8）
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	1（2.6）	1（0.8）
ネイティブ・ハワイアン又はその他太平洋諸島出身者	1（1.2）	0	1（0.8）
白人	74（87.1）	30（78.9）	104（84.6）
その他	5（5.9）	1（2.6）	6（4.9）

ITT：Intent-to-Treat、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数、SD：標準偏差
＊一つ以上の人種カテゴリーを選択した患者を含む

疾患特性（ITT集団）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼアルファ＋プラセボ併用群）（N=38）	合計 （N=123）
ERT使用歴，n（%）			
未治療	20（23.5）	8（21.1）	28（22.8）
既治療	65（76.5）	30（78.9）	95（77.2）
ERT使用期間（年）[a]	n=65	n=30	n=95
平均値（SD）	7.48（3.38）	7.14（3.64）	7.38（3.45）
中央値（Q1，Q3）	7.60（4.30，10.2）	7.10（3.80，10.4）	7.40（4.00，10.4）
最小値，最大値	2.0，13.7	2.1，13.2	2.0，13.7
ERT使用期間，n（%）[a]			
≧2～<3年	4（6.2）	5（16.7）	9（9.5）
≧3～<5年	16（24.6）	6（20.0）	22（23.2）
≧5年	45（69.2）	19（63.3）	64（67.4）
診断時の年齢（歳）			
平均値（SD）	39.9（13.8）	36.9（15.3）	38.9（14.3）
中央値（Q1，Q3）	40.0（30.0，51.0）	40.0（26.0，49.0）	40.0（30.0，51.0）
最小値，最大値	1，66	7，63	1，66
ERT投与開始時の年齢（歳）[b]	n=65	n=30	n=95
平均値（SD）	40.8（12.7）	38.7（15.1）	40.2（13.5）
中央値（Q1，Q3）	41.0（32.0，52.0）	40.5（26.0，51.0）	41.0（31.0，52.0）
最小値，最大値	9，66	12，62	9，66
ベースライン時デバイスの使用，n（%）			
有	17（20.0）	11（28.9）	28（22.8）
無	68（80.0）	27（71.1）	95（77.2）
転倒歴，n（%）			
有	44（51.8）	17（44.7）	61（49.6）
無	41（48.2）	21（55.3）	62（50.4）
IAR歴，n（%）			
有	18（21.2）	6（15.8）	24（19.5）
無	67（78.8）	32（84.2）	99（80.5）
ベースライン時6MWD（m）[c]			
平均値（SD）	357.9（111.8）	350.1（119.8）	355.5（113.9）
中央値（Q1，Q3）	359.5（298.9，418.5）	358.5（285.5，420.0）	359.5（296.1，420.0）
最小値，最大値	79.0，575.0	112.5，623.0	79.0，623.0
ベースライン時6MWD予測値（%）			
平均値（SD）	57.8（15.8）	55.7（17.2）	57.2（16.2）
中央値（Q1，Q3）	59.2（48.2，69.5）	55.9（46.6，69.4）	58.0（48.1，69.5）
最小値，最大値	11.1，91.0	17.1，83.2	11.1，91.0
ベースライン時6MWD(m)カテゴリー1、n(%)[c]			
≧75～<150m	4（4.7）	4（10.5）	8（6.5）
≧150～<400m	55（64.7）	22（57.9）	77（62.6）
≧400m	26（30.6）	12（31.6）	38（30.9）
ベースライン時肺機能[c] 座位FVC値（対予測値%）			
平均値（SD）	70.7（19.6）	70.0（21.3）	70.5（20.0）
中央値（Q1，Q3）	70.0（56.0，84.0）	71.3（50.0，89.0）	70.0（55.0，85.5）
最小値，最大値	30.5，132.5	31.5，122.0	30.5，132.5

ITT：intent-to-treat、n：ベースライン時症例数、SD：標準偏差、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数
a：ERT既治療群の使用期間
b：ERT既治療群のみ
c：ベースライン時の値は、初回投与日とそれ以前に得られた直近2時点の値の平均値

■有効性

●主要評価項目：6MWDの52週でのベースラインからの変化量（ITT集団、検証的試験）

ITT-OBS集団における6MWDの52週でのベースラインからの変化量として、MMRM（Mixed-effect model for repeated measures）から得られた最小二乗平均値の群間差は、5.33m（95%CI：-15.2, 25.9）と、本併用群で、プラセボ投与群を上回る改善が認められたものの、優越性を検証するには至らなかった（p=0.608、両側p値）。

以下の有効性のデータは、ITT集団から外れ値の基準に該当する1例*を含めない場合について実施した解析結果である。

＊ERT未治療患者1例において、確実に選択基準を満たして本試験に参加するために、スクリーニング時の6MWT及びPET（肺機能検査）で意図的に低い成績を出していた。

●主要評価項目：6MWDの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-OBS集団、名目上のp値）

外れ値の患者を除いたITT-OBS集団における6MWDの52週でのベースラインからの変化量の平均値±SDは、本併用群で20.6 ± 42.3m、対照薬群では8.02 ± 40.6mであり、本併用群では52週までの6MWDの経時的改善がみられた。MMRM（Mixed-effect model for repeated measures）から得られた最小二乗平均値の群間差は14.2m（95%CI：-2.60, 31.0）であった（p=0.097、名目上のp値）。

6MWDの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-OBS集団、名目上のp値）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用群）（N=37）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1, Q3） 最小値, 最大値	n=85 357.9（111.8） 359.5（298.9, 418.5） 79.0, 575.0	n=37 351.0（121.3） 365.5（285.5, 420.0） 112.5, 623.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1, Q3） 最小値, 最大値	n=81 20.6（42.3） 12.5（-3.75, 43.5） -59.5, 173.5	n=36 8.02（40.6） 3.15（-21.8, 22.8） -55.6, 127.0
最小二乗平均値の群間差（SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	14.2（8.48） （-2.60, 31.0） p=0.097	

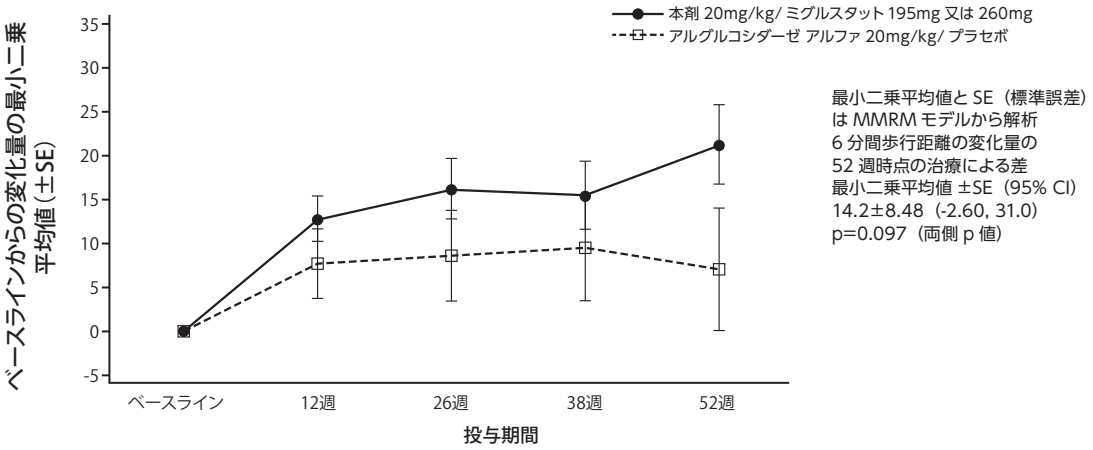
SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数

a：ベースライン時は、初回投与日とそれ以前に得られた直近2時点の値の平均値

b：投与52週時の外れ値の患者を除いた利用可能なITT-OBS集団の観察データに基づく。

c：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。

6MWDの変化量の推移（26週の副次評価項目を含む、外れ値の患者を除いたITT-OBS集団）



●副次評価項目：座位FVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT集団、名目上のp値）

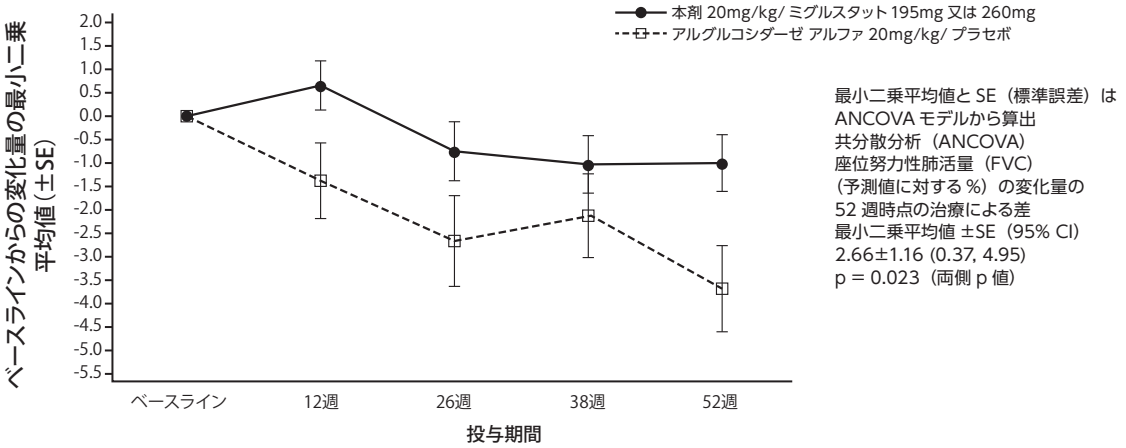
座位FVC（予測値に対する%）52週でのベースラインからの変化量の平均値±SD（ITT-LOCF集団）は、本併用群では-0.93 ± 6.23%、対照薬群では-3.95 ± 4.89%であり、本併用群は、対照薬群と比較して座位FVCを統計学的に有意に改善した（p=0.023、名目上のp値）。ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は2.66%（95%CI：0.37，4.95）であった。

座位FVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団、名目上のp値）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用群）（N=37）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=85 70.7（19.6） 70.0（56.0，84.0） 30.5，132.5	n=37 69.7（21.5） 71.0（50.0，89.0） 31.5，122.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=84 -0.93（6.23） -1.00（-5.00，4.00） -17.0，14.0	n=37 -3.95（4.89） -3.00（-6.50，0.00） -19.5，2.0
最小二乗平均値の群間差（SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	2.66（1.16） （0.37，4.95） p=0.023	

SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数
a：ベースライン時は、初回投与日とそれ以前に得られた直近2時点の値の平均値
b：投与52週のlast observation carried forward（LOCF）データに基づく。
c：全ての推定値は、ベースラインの座位FVC（予測値に対する%）、年齢、身長、体重（全て連続共変量）、ERTステータス（未治療 vs 既治療）、性別で調整したANCOVAモデルから得られた。

座位FVC（予測値に対する%）の変化量の推移（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団）



●副次評価項目：MMT下肢スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT集団、名目上のp値）

MMT下肢スコアの52週でのベースラインからの変化量の平均値±SD（ITT-LOCF集団）は、本併用群では1.56 ± 3.78、対照薬群では0.88 ± 2.58であり、対照薬群と比較して本併用群では数値上改善されたが、統計学的に有意ではなかった（p=0.191、名目上のp値）。ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は0.96（95%CI：-0.48，2.40）であった。

MMT下肢スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団、名目上のp値）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ＋ プラセボ併用群）（N=37）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=84 28.0（5.76） 28.0（24.0，32.0） 15.0，39.0	n=34 27.7（6.17） 28.0（24.0，32.0） 14.0，40.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=80 1.56（3.78） 1.00（0.00，4.00） -10.0，18.0	n=34 0.88（2.58） 1.00（0.00，2.00） -5.0，7.0
最小二乗平均値の群間差（SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	0.96（0.73） （-0.48，2.40） p=0.191	

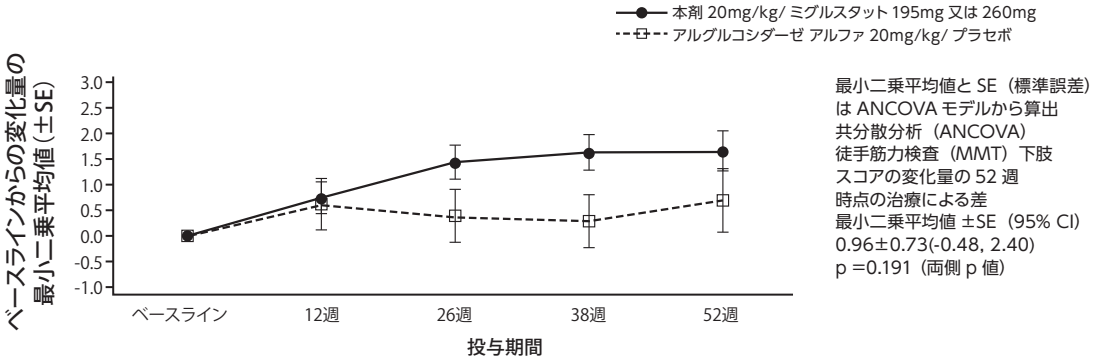
SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数

a：ベースライン時は、試験薬の初回投与前の欠損のない最後の値。

b：投与52週のlast observation carried forward（LOCF）データに基づく。

c：全ての推定値は、ベースラインのMMT下肢スコア、年齢、身長、体重（全て連続共変量）、ERTステータス（未治療 vs 既治療）、性別で調整したANCOVAモデルから得られた。

MMT下肢スコアの変化量の推移（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団）



●副次評価項目：6MWDの26週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT集団、名目上のp値）

6MWDの26週でのベースラインからの変化量の結果は52週での結果と概ね一致しており、ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は8.2m（p=0.195、名目上のｐ値）であった。

●副次評価項目：PROMIS（身体機能）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT集団、名目上のp値）

PROMIS（身体機能）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量の平均値±SDは、本併用群では1.94 ± 7.50、対照薬群では0.19 ± 10.8であり、対照薬群と比較して本併用群で数値上改善されたが、統計学的に有意ではなかった（p=0.276、名目上のp値）。ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は1.87（95%CI：-1.51，5.25）であった。

PROMIS（身体機能）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団、名目上のp値）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用群）（N=37）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=84 66.9（12.3） 67.0（60.0，75.5） 37.0，96.0	n=37 68.0（13.1） 67.0（59.0，74.0） 44.0，97.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=84 1.94（7.50） 0.00（-2.50，6.00） -14.0，28.0	n=37 0.19（10.8） -1.00（-6.00，4.00） -30.0，30.0
最小二乗平均値の群間差（SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	1.87（1.71） （-1.51，5.25） p = 0.276	

SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数
a：ベースライン時は、試験薬の初回投与前の欠損のない最後の値。
b：投与52週のlast observation carried forward（LOCF）データに基づく。
c：全ての推定値は、ベースラインのPROMIS（身体機能）合計スコア、年齢、身長、体重（全て連続共変量）、ERTステータス（未治療 vs 既治療）、性別で調整したANCOVAモデルから得られた。

●副次評価項目：PROMIS（疲労）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT集団、名目上のp値）

PROMIS（疲労）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量の平均値±SDは、本併用群では–2.02 ± 5.76、対照薬群では–1.67 ± 6.62（p=0.970、名目上のp値）であり、本併用群と対照薬群で同程度の改善であった。ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は0.04（95%CI：-2.12，2.20）であった。

PROMIS（疲労）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団、名目上のp値）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用群）（N=37）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=85 22.3（8.30） 22.0（16.0，29.0） 8.0，40.0	n=37 21.1（6.10） 21.0（17.0，24.0） 8.0，34.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=85 -2.02（5.76） -1.00（-5.00，2.00） -19.0，12.0	n=37 -1.67（6.62） -1.00（-5.00，3.00） -21.0，10.0
最小二乗平均値の群間差（SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	0.04（1.09） （-2.12，2.20） p = 0.970	

SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数
a：ベースライン時は、試験薬の初回投与前の欠損のない最後の値。
b：投与52週のlast observation carried forward（LOCF）データに基づく。
c：全ての推定値は、ベースラインのPROMISE（疲労）合計スコア、年齢、身長、体重（全て連続共変量）、ERTステータス（未治療 vs 既治療）、性別で調整したANCOVAモデルから得られた。

●副次評価項目：GSGC合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT集団、名目上のp値）

GSGC合計スコアの52週でのベースラインからの変化量の平均値±SDは、本併用群では-0.53 ± 2.54、対照薬群では0.77 ± 1.81であり、対照薬群と比較して本併用群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.009、名目上のp値）。ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は-1.41（95%CI：-2.46，-0.36）であった。

GSGC合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団、名目上のp値）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用群）（N=37）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=74 14.5（5.17） 16.0（12.0，18.0） 4.0，24.0	n=32 14.5（4.72） 16.0（10.5，18.0） 4.0，22.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	n=72 -0.53（2.54） 0.00（-2.00，1.00） -8.0，4.0	n=30 0.77（1.81） 0.50（0.00，2.00） -4.0，5.0
最小二乗平均値の群間差（SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	-1.41（0.53） （-2.46，-0.36） p = 0.009	

SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数
a：ベースライン時は、試験薬の初回投与前の欠損のない最後の値。
b：投与52週のlast observation carried forward（LOCF）データに基づく。
c：全ての推定値は、ベースラインのGSGC合計スコア、年齢、身長、体重（全て連続共変量）、ERTステータス（未治療 vs 既治療）、性別で調整したANCOVAモデルから得られた。

●サブグループ解析：ERT既治療患者集団及びERT未治療患者集団

外れ値の患者はERT未治療患者であったため、ERT既治療患者集団の結果は影響を受けなかった。

○6MWD

統計解析計画書（SAP）に従い、正規分布の仮定を含め、6MWDのMMRM解析の仮定を検証したところ、診断プロット及びShapiro-Wilk検定の結果から、MMRM解析の前提となる正規分布に従っていないことは明らかであった（Shapiro-Wilk検定p<0.0001）。そのため、治療効果をより適切に推定するために、事前の規定に従い、ノンパラメトリックrandomization-based ANCOVAを実施した。

ERT既治療患者集団（95例）において、主要評価項目である6MWDの52週でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群では16.9 ± 40.4m、対照薬群では-0.02 ± 39.3mであり（p=0.047、名目上のp値）、ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は16.8（95%CI：0.24, 33.3）であった。

外れ値の患者を除いたERT未治療患者集団（27例）において、6MWDの52週でのベースラインからの変化量についてのノンパラメトリックWilcoxon順位和検定を実施したところ、順位変動は–9.00（p=0.604）であった。

ERT既治療/未治療患者集団における6MWDの52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団、名目上のp値）

	ERT既治療群		ERT未治療群	
	本併用群（本剤＋ミグルスタット併用群）（N=65）	対照薬群（アルグルコシダーゼアルファ＋プラセボ併用群）（N=30）	本併用群（本剤＋ミグルスタット併用群）（N=20）	対照薬群（アルグルコシダーゼアルファ＋プラセボ併用群）（N=7）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	（n=65） 346.9（110.2） 352.5（294.5，403.0） 79.0，557.5	（n=30） 334.6（114.0） 343.5（260.6，420.0） 112.5，532.3	（n=20） 393.6（112.4） 375.2（329.5，498.8） 154.0，575.0	（n=7） 420.9（135.7） 385.5（351.4，522.7） 201.0，623.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1，Q3） 最小値，最大値	（n=65） 16.9（40.4） 9.65（-7.90，41.0） -57.1，173.5	（n=30） -0.02（39.3） -8.93（-24.4，17.4） -55.6，127.0	（n=20） 33.4（48.7） 24.0（-0.0，69.7） -59.5，120.0	（n=7） 38.3（29.3） 33.5（18.6，63.5） -4.3，83.5
順位変動（漸近SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	—		-9.00（20. 8） （-46.50，34.95） p=0.604	
最小二乗平均値の群間差（SE）[d] （95% CI）[d] 両側p値[d]	16.8（8.43） （0.24，33.3） p = 0.047		—	

SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数

a：ベースライン時は、初回投与日とそれ以前に得られた直近2時点の値の平均値

b：投与52週のlast observation carried forward（LOCF）データに基づく。

c：診断プロット及びShapiro-Wilk検定の結果より、外れ値の被験者を除いたERT未治療被験者集団ではMMRM解析の前提となる正規分布に従っていなかったため、症例数が少なく、投与群間でベースライン特性（性別など）に差がみられたことを考慮し事後解析としてノンパラメトリックWilcoxon順位和検定を実施した。

d：正規分布の仮定から外れたデータに対して実施したノンパラメトリックrandomization-based共分散分析（ANCOVA）に基づく推定値。ノンパラメトリックANCOVAは、ベースラインの6MWD、年齢、身長、体重（すべて連続共変量）、ERTの状態（ERT未経験 vs ERT経験）、および性別で調整し、治療群間で比較した。

○FVC（予測値に対する%）

ERT既治療患者集団（95例）において、重要な副次評価項目である座位FVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量の平均値は、0.05 ± 5.84%、対照薬群では-4.02 ± 5.01%であり、本併用群において統計学的に有意に改善した（p=0.006、名目上のp値）。ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は3.51%（95%CI：1.03, 5.99）であった。

外れ値の患者を除いたERT未治療患者集団（27例）において、重要な副次評価項目である座位FVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量の平均値は、本併用群では-4.10 ± 6.53%、対照薬群では-3.64 ± 4.71%であり（p=0.566、名目上のp値）、ANCOVAモデルから得られた最小二乗平均値の群間差は-1.95（95%CI：-8.93, 5.03）であった。

ERT既治療/未治療患者集団におけるFVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量（外れ値の患者を除いたITT-LOCF集団、名目上のp値）

	ERT既治療群		ERT未治療群	
	本併用群（本剤＋ミグルスタット併用群）（N=65）	対照薬群（アルグルコシダーゼアルファ+プラセボ併用群）（N=30）	本併用群（本剤＋ミグルスタット併用群）（N=20）	対照薬群（アルグルコシダーゼアルファ+プラセボ併用群）（N=7）
ベースライン時[a] 平均値（SD） 中央値（Q1, Q3） 最小値,最大値	（n=65） 67.9（19.1） 68.0（54.5, 81.0） 30.5, 132.5	（n=30） 67.5（21.0） 69.0（50.0, 81.5） 31.5, 122.0	（n=20） 80.2（18.7） 82.3（62.0, 94.8） 48.0, 111.0	（n=7） 79.1（22.6） 93.5（49.5, 96.0） 46.5, 98.0
変化量[b] 平均値（SD） 中央値（Q1, Q3） 最小値,最大値	（n=64） 0.05（5.84） 0.50（-4.50, 4.00） -17.0, 14.0	（n=30） -4.02（5.01） -3.25（-7.00, 0.00） -19.5, 2.0	（n=20） -4.10（6.53） -4.50（-9.25, -1.00） -12.5, 10.0	（n=7） -3.64（4.71） -3.00（-4.50, -1.00） -13.0, 2.0
最小二乗平均値の群間差（SE）[c] （95% CI）[c] 両側p値[c]	3.51（1.25） （1.03, 5.99） p = 0.006		-1.95（3.35） （-8.93, 5.03） p = 0.566	

SD：標準偏差、SE：標準誤差、CI：信頼区間、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数
a：ベースライン時は、初回投与日とそれ以前に得られた直近2時点の値の平均値
b：投与52週のlast observation carried forward（LOCF）データに基づく。
c：全ての推定値は、ベースラインの座位FVC（予測値に対する%）、年齢、身長、体重（全て連続共変量）、ERTステータス（未治療 vs 既治療）、性別で調整したANCOVAモデルから得られた。

●サブグループ解析：日本人集団

ATB200-03試験には日本人患者6例（本併用群2例、対照薬群4例）が組み入れられ全例が完了した。また、日本人患者はいずれもERT既治療であった。

・6MWDの52週でのベースラインからの変化量

日本人集団における6MWDの52週でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値±SDは、本併用群では87.7 ± 121.4m、対照薬群では1.66 ± 30.2mであった。

試験期間を通して、本併用群では、1例の結果は一貫して全体集団の95%CIを下回ったが、もう1例の結果は概ね全体集団の95%CIを上回った。対照薬群では、2例の結果は概ね全体集団の95%CIの範囲内であったが、1例の結果は全体集団の95%CIの範囲内又は上回っており、もう1例の結果は一貫して全体集団の95%CIを下回った。

事前に規定された反応閾値（ベースラインからの変化率が<-6%の場合を悪化、-6%≤～ <6%の場合を安定、6%≤の場合を改善）による、52週のレスポンダー解析においては、本併用群では1例が安定、もう1例が改善であった。対照薬群では1例が悪化（ベースラインからの変化率として-9.6%）、2例が安定、1例が改善であった。

・座位FVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量

日本人集団における座位FVC（予測値に対する%）の52週でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値±SDは、本併用群では4.25 ± 3.89%であり、対照薬群では-3.75 ± 3.97%であった。

試験期間を通して、本併用群では、1例の結果は一貫して全体集団の95%CIを上回ったが、もう1例の結果は概ね全体集団の95%CIの範囲内であった。対照薬群では、1例の結果は一貫して全体集団の95%CIを下回ったが、1例の結果は概ね全体集団の95%CIを上回り、1例の結果は一貫して全体集団の95%CIの範囲内であった。残りの1例の結果は全体集団の95%CIの範囲内又は下回った。

事前に規定された反応閾値（ベースラインからの変化量が<-3%の場合を悪化、-3%≤～ <3%の場合を安定、3%≤の場合を改善）による、52週のレスポンダー解析においては、本併用群では1例は改善、もう1例は安定であった。対照薬群では1例は安定、他の3例は悪化であった（ベースラインからの変化量として-4.5%、-7%及び-5.5%）。

・MMT下肢スコアの52週でのベースラインからの変化量

日本人集団におけるMMT下肢スコアの52週でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値±SDは、本併用群では-3.00 ± 2.83であり、対照薬群では0.50 ± 0.58であった。

試験期間を通して、本併用群の結果は概ね全体集団の95%CIを下回った。対照薬群は概ね全体集団の95%CIの範囲内であったが、1例は全体集団の95%CIの範囲内又は下回った。

事前に規定された反応閾値（ベースラインからの変化率が<-7%の場合を悪化、-7%≤～ <7%の場合を安定、7%≤の場合を改善）による、52週のレスポンダー解析においては、本併用群では1例が悪化（ベースラインからの変化率として-16.7%）、もう1例が安定であった。対照薬群では4例とも安定であった。

・6MWDの26週でのベースラインからの変化量

全体集団と同様、日本人集団における26週での結果は52週と概ね一致していた。

・PROMIS（身体機能）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量

日本人集団におけるPROMIS（身体機能）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値±SDは、本併用群では12.0 ± 7.07であり、対照薬群は-11.3 ± 13.0であった。

PROMIS（身体機能）については、スコアが高いほど、また変化量がプラスであるほど良好であり、疾患の影響が少ないことを示す。試験期間を通して、本併用群は一貫して全体集団の95%CIを上回った。対照薬群では、3例の結果は一貫して全体集団の95%CIを下回ったが、1例の結果は全体集団の95%CIの範囲内又は下回った。

・PROMIS（疲労）の52週でのベースラインからの変化量

日本人集団におけるPROMIS（疲労）合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値±SDは、本併用群では-5.00 ± 7.07であり、対照薬群では-2.00 ± 10.4であった。

PROMIS（疲労）については、スコアが低いほど、また変化量がマイナスであるほど良好であり、疾患の影響が少ないことを示す。試験期間を通して、本併用群では、1例の結果は概ね全体集団の95%CIを下回り（良好）、もう1例の結果は概ね全体集団の95%CIを上回った（不良）。対照薬群では、1例の結果は一貫して全体集団の95%CIを下回り（良好）、1例の結果は全体集団の95%CIの範囲内又は上回った（不良）。他の2例の結果は概ね全体集団の95%CIを上回った（不良）。

・GSGC合計スコアの52週でのベースラインからの変化量

日本人集団におけるGSGC合計スコアの52週でのベースラインからの変化量（実測値）の平均値±SDは、本併用群では-5.00±N/Aであり、対照薬群では-0.50±0.71であった。

GSGC合計スコアでは、変化量がマイナスであるほど良好であり、疾患の影響が少ないことを示す。GSGC合計スコアは3例についてのみ算出した。他の患者はデータが欠測していたため、スコアの変化量を算出することができなかった。試験期間を通して、本併用群の1例の結果は概ね全体集団の95%CIを下回った（良好）。対照薬群では、1例の結果は概ね全体集団の95%CIの範囲内であったが、もう1例の結果は概ね全体集団の95%CIを上回った（不良）。

■免疫原性

ERT既治療患者集団において、本剤及びアルグルコシダーゼ アルファを投与された患者の大半（それぞれ84.6%及び73.3%）は、ベースライン時に特異的抗薬物抗体が陽性であった。抗薬物抗体陽性のERT既治療患者集団の割合は、ベースライン時から最終来院時まで概ね安定しており、最終来院時の抗薬物抗体陽性の割合は、本剤投与では77.6%、アルグルコシダーゼ アルファ投与では81.5%であった。

ERT未治療患者集団において、本剤及びアルグルコシダーゼ アルファを投与された患者の大半（それぞれ15%及び0%）は、ベースライン時に特異的抗薬物抗体が陰性であった。抗薬物抗体陽性の割合は、ベースライン時から最終来院時まで増加し、最終来院時の抗薬物抗体陽性の割合は、本剤投与では93.8%、アルグルコシダーゼ アルファ投与では100%であった。

■安全性

安全性は治験薬を1回以上投与した123例で評価した。

本試験期間中118例（98.9%）に有害事象が認められ、有害事象の発現割合は本併用群が95.3%（81/85例）、対照薬群が97.4%（37/38例）と両群で同程度であった。10%以上に発現した有害事象（PT別、安全性解析対象集団）は、本併用群で転倒29.4%（25/85例）、頭痛23.5%（20/85例）、上咽頭炎22.4%（19/85例）、筋肉痛16.5%（14/85例）、関節痛15.3%（13/85例）、尿路感染14.1%（12/85例）、下痢12.9%（11/85例）、四肢痛12.9%（11/85例）、悪心11.8%（10/85例）、筋骨格痛11.8%（10/85例）、口腔咽頭痛11.8%（10/85例）、背部痛10.6%（9/85例）、対照薬群で転倒39.5%（15/38）、頭痛23.7%（9/38）、悪心21.1%（8/38）、背部痛18.4%（7/38）、筋肉痛13.2%（5/38）、関節痛13.2%（5/38）、疲労13.2%（5/38）、下痢10.5%（4/38）であった。

治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、本併用群が30.6%（26/85例）、対照薬群が36.8%（14/38例）と両群で同程度であった。5%以上に発現した治験薬と関連がある有害事象（PT別、安全性解析対象集団）は、本併用群が、頭痛7.1%（6/85例）、下痢5.9%（5/85例）、対照薬群が、悪心13.2%（5/38例）、疲労10.5%（4/38例）、腹痛7.9%（3/38例）、下痢5.3%（2/38例）、腹部膨満5.3%（2/38例）、上腹部痛5.3%（2/38例）、鼓腸5.3%（2/38例）、頭痛5.3%（2/38例）、浮動性めまい5.3%（2/38例）、そう痒症5.3%（2/38例）であった。

重篤な有害事象は、本併用群が9.4%（8/85例）、対照薬群が2.6%（1/38例）に認められ、このうち治験薬と関連がある有害事象は本併用群1件（アナフィラキシー様反応）のみであり、当該事象により治験薬の投与は中止された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本併用群2例、対照薬群は1例、死亡に至った有害事象は認められなかった。

全体として、両投与群で31例に128件のIARが報告され、IARの発現割合は本併用群が24.7%（21/85例）、対照薬群が26.3%（10/38例）と両群で同程度であった。

主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）	対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ ＋プラセボ併用群）（N=38）
いずれかの有害事象	81（95.3）	37（97.4）
転倒	25（29.4）	15（39.5）
頭痛	20（23.5）	9（23.7）
上咽頭炎	19（22.4）	3（7.9）
筋肉痛	14（16.5）	5（13.2）
下痢	11（12.9）	4（10.5）
悪心	10（11.8）	8（21.1）
関節痛	13（15.3）	5（13.2）
背部痛	9（10.6）	7（18.4）
尿路感染	12（14.1）	2（5.3）
疲労	8（9.4）	5（13.2）
四肢痛	11（12.9）	2（5.3）
筋骨格痛	10（11.8）	2（5.3）
口腔咽頭痛	10（11.8）	2（5.3）

例数（%）MedDRA Ver 23.0.

主な治験薬と関連がある有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）

	本併用群 （本剤＋ミグルスタット併用群） （N=85）			対照薬群 （アルグルコシダーゼ アルファ ＋プラセボ併用群）（N=38）		
	本剤	ミグルスタット	合計	アルグルコシダーゼ アルファ	プラセボ	合計
いずれかの治験薬と関連がある有害事象	24（28.2）	18（21.2）	26（30.6）	10（26.3）	11（28.9）	14（36.8）
頭痛	6（7.1）	2（2.4）	6（7.1）	2（5.3）	1（2.6）	2（5.3）
下痢	2（2.4）	5（5.9）	5（5.9）	0	2（5.3）	2（5.3）
悪心	0	2（2.4）	2（2.4）	2（5.3）	5（13.2）	5（13.2）
疲労	1（1.2）	0	1（1.2）	4（10.5）	3（7.9）	4（10.5）
腹痛	0	0	0	1（2.6）	3（7.9）	3（7.9）
腹部膨満	3（3.5）	3（3.5）	3（3.5）	0	2（5.3）	2（5.3）
上腹部痛	1（1.2）	1（1.2）	1（1.2）	1（2.6）	2（5.3）	2（5.3）
鼓腸	1（1.2）	1（1.2）	1（1.2）	0	2（5.3）	2（5.3）
浮動性めまい	4（4.7）	0	4（4.7）	2（5.3）	0	2（5.3）
そう痒症	2（2.4）	0	2（2.4）	2（5.3）	1（2.6）	2（5.3）

例数（%）MedDRA Ver 23.0.

2）安全性試験

遅発型ポンペ病を有する成人患者を対象とした多施設共同非盲検継続投与試験、日本人を含む（PROPEL-OLE試験、ATB200-07試験、国際共同第3相試験）（中間報告）[5, 8]

目的

本剤とミグルスタット併用の長期安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

ATB200-03試験を完了した成人LOPD患者を対象として、本併用の長期安全性及び忍容性を評価する進行中の多施設共同（60施設）、国際共同（23ヵ国）、非盲検継続投与試験である。

対象

成人LOPD患者

試験方法

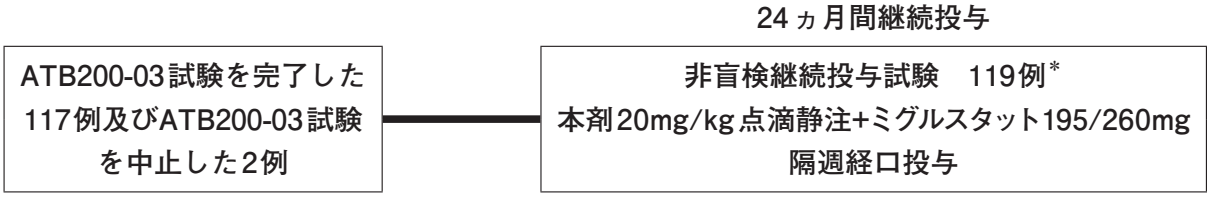
本剤は20mg/kgを約4時間かけて隔週点滴静脈内投与した。ミグルスタットは、体重40kg以上50kg未満の患者に対しては195mg、体重50kg以上の患者に対しては260mgを、本剤投与の1時間前に経口投与した。

注）ミグルスタットの投与前2時間及び投与後2時間は絶食とした。

投与期間

- 非盲検継続投与試験：予定期間は24ヵ月間又は治験依頼者による試験終了まで
- 追跡調査期間：30日間

ATB200-07試験の概略



＊1例がCOVID-19パンデミックにより同意を撤回したため、安全性解析対象は118例

評価項目

有 効 性：有効性評価は、歩行機能、運動機能、筋力、肺機能及びPROの評価を用いた。

〇主な評価項目

6MWD（m）、座位FVC（予測値に対する%）、MMT下肢スコア、PROMIS（身体機能）及びPROMIS（疲労）、GSGC合計スコアの各ベースラインからの変化

薬 力 学：尿中Hex4（ベースラインからの変化量）の測定及び筋損傷のバイオマーカーである血清CK（ベースラインからの変化量）

安 全 性：有害事象、重篤な有害事象、IAR、臨床検査値（生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、心拍数、及び体温）、体重、12誘導ECG、身体的所見、及び免疫原性

免疫原性：抗薬物抗体（総抗体及び中和抗体）、アルグルコシダーゼ アルファに対する抗薬物抗体の交差反応性、及び抗rhGAA特異的IgE抗体濃度

解析方法

有効性解析は、6つの有効性の主な評価項目及び2つのPDバイオマーカーについて、OLE-ES集団に関してはATB200-03試験とATB200-07試験の併合データを示し、OLE-FAS集団に関してはATB200-07試験のみのデータを示した。切替え群については、6MWD及び座位FVC（予測値に対する%）データのみを要約した。さらに、その他のすべての有効性評価項目（運動機能検査、筋力検査、PFT及びPRO）に関するATB200-03試験とATB200-07試験の併合データをOLE-ES集団を対象として要約し、6つの有効性の主な評価項目及び2つのPDバイオマーカーに関するATB200-03試験とATB200-07試験の併合データをATB200-03試験のITT集団を対象として要約した。

＜有効性解析対象集団の定義＞

OLE-ES集団　：適格性基準（選択基準及び除外基準）を満たし、文書で同意を示した、ATB200-07試験に組み入れられた全例（ATB200-07試験で治験薬を投与されたかは問わない）から構成される。この集団はATB200-03試験のITT集団のサブセットである。

OLE-FAS集団：ATB200-07試験開始時に有効なベースラインを有し、かつベースライン後に少なくとも1回、いずれかの有効性評価項目［6MWD、座位FVC（予測値に対する%）、MMT下肢スコア、PROMIS（身体機能）、PROMIS（疲労）及びGSGC］の評価を受けた、ATB200-07試験に組み入れられた全例から構成される。

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象として実施した。治験薬投与下で発現した有害事象の要約を、患者の数及び割合を用いて投与群別及び投与を受けた全患者について示した。

試験結果

＜中間データカットオフ（104週）（ATB200-07試験の52週）＞

■患者背景

ATB200-03試験に組み入れられた123例のうち、ATB200-07試験組み入れ患者数は119例で、ATB200-03試験を完了した117例及びATB200-03試験を中止した2例が組み入れられた。なお、1例が同意を撤回したため118例が本併用治療を受けた。

ATB200-03試験とATB200-07試験の全体集団（OLE-ES集団）は119例（ERT既治療91例、ERT未治療28例）であり、うちATB200-03試験で本併用を投与された82/85例（96.5%）がATB200-07試験に組み入れられた（以下、本併用－本併用群）。ATB200-03試験でアルグルコシダーゼ アルファ/プラセボを投与された38例の患者のうち37例（97.4%）がATB200-07試験に組み入れられた（以下、切替え群）。

中間データカットオフ時点（104週）で、ATB200-07試験におけるOLE-ES集団で投与を受けた患者のうち治験を中止した患者は計11例（9.2%）であった。本併用－本併用群で中止した7例の内訳は、5例が同意撤回、1例が有害事象、1例が追跡不能であった。切替え群で中止した4例の内訳は、1例が同意撤回、2例が有害事象、1例が状態の悪化であった。本併用－本併用群におけるATB200-03試験の初回投与からの曝露期間の平均値±SDは26.6±5.85ヵ月であり、切替え群におけるATB200-07試験の初回投与からの曝露期間の平均値±SDは15.4±5.01ヵ月であった。

ベースライン時の6MWD及び座位FVC（予測値に対する%）、並びにMMT及びGSGCスコアを含め、人口統計学的特性及びベースライン特性は、OLE-ES集団のいずれの投与群でも概ね同様であった。年齢は、本併用－本併用群ではATB200-03試験のベースライン時に49.0歳であり、切替え群ではATB200-07試験のベースライン時に47.0歳であった（いずれも中央値）。本併用－本併用群では患者の大半は女性であり（58.5%）、切替え群では性別比は同程度であった（男性51.4%及び女性48.6%）。ほとんどの患者は白人であった（本併用－本併用群で86.6%、切替え群で81.1%）。いずれの投与群でも患者の多く（67.4%）は、ERT治療期間が5年を超えていた（本併用－本併用群の69.2%、切替え群の63.3%）。

人口統計学的特性（OLE-ES集団）

	本併用－本併用群[a] (N=82)[b]	切替え群[c] (N=37)	合計 (N=119)
年齢，n（%）			
平均値（SD）	48.8（13.5）	46.0（13.5）	47.9（13.5）
中央値（Q1，Q3）	49.0（38.0，59.0）	47.0（35.0，56.0）	49.0（38.0，58.0）
最小値，最大値	20，75	23，67	20，75
年齢，n（%）			
≧18～<35歳	15（18.3）	9（24.3）	24（20.2）
≧35～<50歳	27（32.9）	13（35.1）	40（33.6）
≧50～<65歳	28（34.1）	12（32.4）	40（33.6）
≧65歳	12（14.6）	3（8.1）	15（12.6）
性別，n（%）			
男性	34（41.5）	19（51.4）	53（44.5）
女性	48（58.5）	18（48.6）	66（55.5）
人種[d]，n（%）			
アジア人	3（3.7）	1（2.7）	4（3.4）
日本人	2（2.4）	4（10.8）	6（5.0）
アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	0
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	1（2.7）	1（0.8）
ネイティブ・ハワイアン又は その他の太平洋諸島出身者	0	0	0
白人	71（86.6）	30（81.1）	101（84.9）
その他	6（7.3）	1（2.7）	7（5.9）

地域、n（%）			
北/南アメリカ	25（30.5）	14（37.8）	39（32.8）
ヨーロッパ	42（51.2）	12（32.4）	54（45.4）
アジアパシフィック	15（18.3）	11（29.7）	26（21.8）
身長（cm）[e]			
n	81	36	117
平均値（SD）	171.2（9.74）	171.2（11.3）	171.2（10.2）
中央値（Q1，Q3）	172.0（164.0，178.0）	167.5（162.5，181.0）	171.0（164.0，178.0）
最小値，最大値	138，196	157，196	138，196
体重（kg）[e]			
n	81	37	118
平均値（SD）	73.3（15.3）	78.9（26.8）	75.1（19.7）
中央値（Q1，Q3）	71.6（61.5，83.2）	73.0（57.2，93.0）	72.3（60.5，85.0）
最小値，最大値	40.1，111.3	40.5，135.9	40.1，135.9
BMI（kg/m^2）			
n	81	36	117
平均値（SD）	25.0（4.85）	26.5（7.71）	25.5（5.88）
中央値（Q1，Q3）	24.6（21.6，29.1）	23.1（21.0，30.7）	24.4（21.6，29.4）
最小値，最大値	13.4，37.6	16.2，46.0	13.4，46.0

本併用－本併用群；（本剤＋ミグルスタット併用）－（本剤＋ミグルスタット併用）
切替え群：（アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用）－（本剤＋ミグルスタット併用）
Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数、 n ：症例数、SD：標準偏差
a：ATB200-03試験で本剤/ミグルスタット治療に割り当て、同じ治療を継続した患者を含む。
b：ATB200-07試験に登録されたが投与されなかった1例を含む。
c：ATB200-03試験でアルグルコシダーゼ アルファ /プラセボ治療に割り当て、本剤/ミグルスタットに切替えた患者を含む。
d：患者は複数の人種カテゴリーを選択可能。
e：ベースラインはATB200-07試験の試験薬初回投与時またはそれ以前の最後の欠測を伴わない値

■有効性

●6MWD（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団、中間データ：104週）

本併用－本併用群（n=82）では、6MWDの平均値±SDはベースライン（ATB200-03試験時のベースライン値）で354.9±112.4mであり、ベースラインからの変化量の平均値±SDは、26週で17.4±33.0m、52週で20.6±42.3m、64週で19.5±45.0m、78週で22.8±51.8m、104週で20.2±53.6mであった。

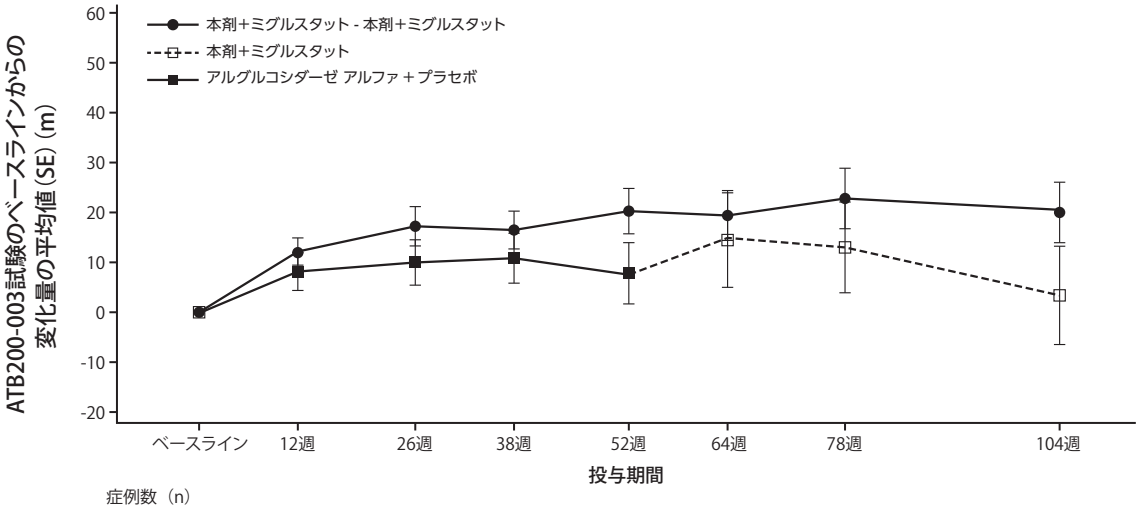
切替え群（n=36）では、6MWDの平均値±SDはベースライン（ATB200-03試験時のベースライン値）で351.7±123.0mであり、ベースラインからの変化量の平均値±SDは、26週で10.1±26.8、52週で8.0±40.6、64週で14.7±53.4、78週で13.1±51.9、104週で3.3±56.2であった。

ATB200-03試験のベースラインからATB200-07試験104週までの来院ごとの6MWDの変化量（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団）（ATB200-07試験）

	本併用－本併用群（N=82）		切替え群（N=36）	
	絶対値	ベースラインからの変化量	絶対値	ベースラインからの変化量
ベースライン[a]				
n	82	-	36	-
平均値（SD）	354.9（112.4）	-	351.7（123.0）	-
中央値（Q1，Q3）	355.5（296.1，405.0）	-	368.8（273.1，425.8）	-
最小値，最大値	79，575	-	113，623	-
26週				
n	72	72	33	33
平均値（SD）	374.6（114.9）	17.4（33.0）	368.6（132.7）	10.1（26.8）
平均値の95% CI	-	（9.7，25.2）	-	（0.6，19.6）
中央値（Q1，Q3）	379.5（308.2，445.3）	12.0（-3.8，39.3）	380.0（298.7，432.0）	10.9（-11.5，28.0）
最小値，最大値	40，673	-65，119	97，678	-46，74
52週				
n	81	81	36	36
平均値（SD）	376.4（122.9）	20.6（42.3）	359.7（137.4）	8.0（40.6）
平均値の95% CI	-	（11.2，29.9）	-	（-5.7，21.7）
中央値（Q1，Q3）	380.5（300.0，465.0）	12.5（-3.8，43.5）	371.8（262.5，457.5）	3.1（-21.8，22.8）
最小値，最大値	80，602	-60，174	67，649	-56，127
64週				
n	73	73	32	32
平均値（SD）	371.6（122.1）	19.5（45.0）	370.4（142.6）	14.7（53.4）
平均値の95% CI	-	（9.0，30.0）	-	（-4.5，33.9）
中央値（Q1，Q3）	366.0（300.0，456.0）	12.0（-7.0，35.5）	370.5（287.0，480.5）	10.6（-16.0，40.3）
最小値，最大値	88，690	-49，180	60，640	-72，135
78週				
n	75	75	32	32
平均値（SD）	379.4（126.5）	22.8（51.8）	362.2（146.4）	13.1（51.9）
平均値の95% CI	-	（10.9，34.7）	-	（-5.6，31.8）
中央値（Q1，Q3）	380.0（300.0，463.0）	13.2（-6.5，47.5）	382.0（269.1，454.5）	7.3（-26.5，29.3）
最小値，最大値	80，713	-99，186	59，660	-64，139
104週				
n	74	74	33	33
平均値（SD）	381.9（126.3）	20.2（53.6）	360.0（146.0）	3.3（56.2）
平均値の95% CI	-	（7.8，32.6）	-	（-16.6，23.3）
中央値（Q1，Q3）	390.8（282.6，465.0）	12.0（-14.0，44.0）	367.5（278.5，454.7）	-7.5（-35.5，38.1）
最小値，最大値	91，724	-76，180	47，616	-81，171

本併用－本併用群：（本剤＋ミグルスタット併用）－（本剤＋ミグルスタット併用）
切替え群：（アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用群）－（本剤＋ミグルスタット併用）
n：症例数、6MWD：6分間歩行距離、Q1：第1四分位数、Q3：第3四分位数、SD：標準偏差、CI：信頼区間
a：ベースラインは、ATB200-03で試験薬の最初の投与時またはそれ以前に得られた最後の2つの値の平均。

6MWD（m）のATB200-03試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団）（ATB200-07試験）



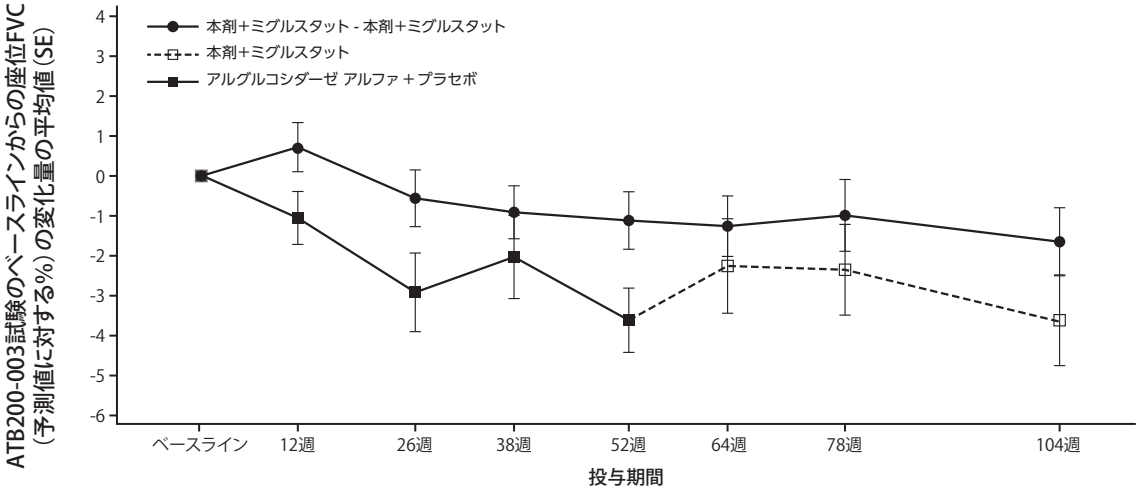
	症例数（n）							
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	80	72	78	81	73	75	74
Cipa/Mig					36	32	32	33
Alg/Pla	36	36	33	35	36			

OLE-ES：非盲検継続投与患者
SE：標準誤差

●座位FVC（予測値に対する%）（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団、中間データ：104週）

本併用－本併用群ではATB200-03試験期間を通してベースラインからわずかに低下したが、その後ATB200-07試験では安定していた。切替え群では、アルグルコシダーゼ アルファ +プラセボ投与中のATB200-03試験52週までの低下は本併用－本併用群よりも大きく、その後本併用に切り替えた後のATB200-07試験では、本併用－本併用群より低い値ではあるが低下はなく104週まで安定していた。

座位FVC（予測値に対する%）のATB200-03試験のベースラインからの変化量の平均値（SE）の推移（外れ値の患者を除いたOLE-ES集団）（ATB200-07試験）



	症例数（n）							
Cipa/Mig-Cipa/Mig	82	79	71	71	74	68	69	70
Cipa/Mig					32	29	30	29
Alg/Pla	36	36	31	32	32			

OLE-ES：非盲検継続投与患者
SE：標準誤差

●サブグループ解析：日本人集団６名

ATB200-03試験の日本人集団6例（本併用群2例、対照薬群4例）全てがATB200-07試験に移行した。

6MWDは、本併用－本併用群において1例は期間を通じて来院ごとにばらつきが見られたものの安定していた。もう1例はATB200-003試験を通じて改善し、104週も維持されていた。切り替え群の4例のうち3例が104週まで継続された（1例はアナフィラキシー反応で57日目に投与中止）。1例はATB200-03試験及びATB200-07試験期間を通して改善が認められ、2例はATB200-03試験では悪化していたが、その後本併用に切替えた後は104週にかけて概ね改善が認められた。

座位FVC（予測値に対する%）は、本併用－本併用群では、1例はATB200-03試験で改善が見られ、ATB200-07試験ではその改善が維持された。もう1例はATB200-03試験では安定しており、ATB200-07試験移行後は改善が認められた。切替え群では、2例はATB200-03試験で悪化が認められたが、その後、本併用に切り替えた後は改善した。もう1例はATB200-03試験では安定していたが、ATB200-07試験では悪化が認められた。

■免疫原性

ATB200-03試験での最長1年間の投与後に抗薬物抗体が認められた患者の大部分は、ATB200-07試験の52週又は78週まで抗薬物抗体を持続的に保有していたことが示された。治験薬投与により誘導された、治験薬投与により増強された、又は治験薬投与下に発現した抗薬物抗体の解析により、一部でATB200-07試験中に既存の抗薬物抗体のセロコンバージョン又は増強が生じたことが示されている。抗薬物抗体陽性患者の半数で、52週又は78週までに1種類以上の酵素活性中和抗体が認められた。

抗薬物抗体陰性及び有害事象が少なかったことにより、免疫原性評価項目と安全性の関連についての解析には限界があったものの、安全性の転帰［有害事象（SOC別に層別化）及びIAR］又は有効性と免疫原性評価項目（抗薬物抗体、中和抗体、アルグルコシダーゼ アルファに対する抗薬物抗体の抗体交差反応性、及び抗rhGAA IgE）の間に明らかな関連は認められなかった。

■安全性

ATB200-03試験及びATB200-07試験における安全性解析対象集団は122例であった。本併用投与の忍容性はデータカットオフ日まで概ね良好であり、新たな安全性の兆候は特定されなかった。また、死亡は報告されなかった。

本併用－本併用群の98.8%（84/85例）、切替え群の97.3%（36/37例）が有害事象を発現した。本併用－本併用群で頻度の高い有害事象（PT別、安全性解析対象集団）は転倒41.2%（35/85例）、頭痛35.3%（30/85例）、関節痛31.8%%（27/85例）で、切替え群で頻度の高い有害事象（PT別、安全性解析対象集団）は転倒35.1%（13/37例）、頭痛29.7%（11/37例）、関節痛27.0%（10/37例）であった。

治験薬と関連がある有害事象の発現割合は、本併用－本併用群で37例（43.5%）、切替え群で15例（40.5%）であった。本併用－本併用群で頻度の高い治験薬と関連がある有害事象（PT別、安全性解析対象集団）は頭痛12.9%（11/85例）、下痢8.2%（7/85例）、発熱7.1%（6/85例）、疲労5.9%（5/85例）、悪心5.9%（5/85例）、切替え群で頻度の高い治験薬と関連がある有害事象（PT別、安全性解析対象集団）は、頭痛10.8%（4/37例）、蕁麻疹8.1%（3/37例）並びに下痢、悪心、腹痛、疲労及び傾眠が各5.4%（2/37例）であった。

全体でIARを発現した患者の割合は、本併用－本併用群で31.8%（27/85例）、切替え群で27.0%（10/37例）であった。重篤なIARは、本併用－本併用群1例、及び切替え群の2例で報告された。本併用－本併用群で、治験薬の投与中止に至ったIARが5例に発現した。切替え群ではIARにより治験薬の投与が中止された患者はなかった。

主な有害事象の発現割合（本剤/ミグルスタットを投与された患者合計122例において10%を超えて発現した有害事象）（安全性解析対象集団、ATB200-07試験）

	本併用－本併用群 （N=85）	切替え群 （N=37）	合計 （N=122）
いずれかの有害事象	84（98.8）	36（97.3）	120（98.4）
転倒	35（41.2）	13（35.1）	48（39.3）
頭痛	30（35.3）	11（29.7）	41（33.6）
関節痛	27（31.8）	10（27.0）	37（30.3）
筋肉痛	23（27.1）	7（18.9）	30（24.6）
上咽頭炎	24（28.2）	1（2.7）	25（20.5）
四肢痛	17（20.0）	8（21.6）	25（20.5）
背部痛	19（22.4）	5（13.5）	24（19.7）
疲労	15（17.6）	6（16.2）	21（17.2）
悪心	16（18.8）	5（13.5）	21（17.2）
下痢	17（20.0）	3（8.1）	20（16.4）
COVID-19	14（16.5）	3（8.1）	17（13.9）
尿路感染	14（16.5）	3（8.1）	17（13.9）
筋骨格痛	14（16.5）	3（8.1）	17（13.9）
口腔咽頭痛	15（17.6）	2（5.4）	17（13.9）
発熱	13（15.3）	2（5.4）	15（12.3）
ワクチン接種合併症	11（12.9）	4（10.8）	15（12.3）
筋痙縮	12（14.1）	2（5.4）	14（11.5）
浮動性めまい	12（14.1）	2（5.4）	14（11.5）
上気道感染	10（11.8）	3（8.1）	13（10.7）
挫傷	7（8.2）	6（16.2）	13（10.7）

例数（%）MedDRA Version 23.0.

本併用-本併用群：（本剤＋ミグルスタット併用）－（本剤＋ミグルスタット併用）
切替え群：（アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用）－（本剤＋ミグルスタット併用）

主な治験薬と関連がある有害事象の発現割合（本剤/ミグルスタットを投与された患者合計122例において1%かつ2例を超えて発現した治験薬と関連がある有害事象）（安全性解析対象集団、ATB200-07試験）

	本併用－本併用群 （N=85）	切替え群 （N=37）	合計 （N=122）
いずれかの治験薬と関連がある有害事象	37（43.5）	15（40.5）	52（42.6）
頭痛	11（12.9）	4（10.8）	15（12.3）
下痢	7（8.2）	2（5.4）	9（7.4）
悪心	5（5.9）	2（5.4）	7（5.7）
発熱	6（7.1）	1（2.7）	7（5.7）
疲労	5（5.9）	2（5.4）	7（5.7）
悪寒	4（4.7）	1（2.7）	5（4.1）
蕁麻疹	2（2.4）	3（8.1）	5（4.1）
筋痙縮	3（3.5）	1（2.7）	4（3.3）
浮動性めまい	4（4.7）	0	4（3.3）
呼吸困難	4（4.7）	0	4（3.3）
そう痒症	3（3.5）	1（2.7）	4（3.3）
腹部膨満	3（3.5）	0	3（2.5）
上腹部痛	2（2.4）	1（2.7）	3（2.5）
傾眠	1（1.2）	2（5.4）	3（2.5）
頻脈	2（2.4）	0	2（1.6）
嘔吐	1（1.2）	1（2.7）	2（1.6）
腹痛	0	2（5.4）	2（1.6）
筋肉痛	2（2.4）	0	2（1.6）
筋力低下	1（1.2）	1（2.7）	2（1.6）
味覚不全	2（2.4）	0	2（1.6）
錯感覚	2（2.4）	0	2（1.6）
振戦	1（1.2）	1（2.7）	2（1.6）
発疹	2（2.4）	0	2（1.6）
紅斑性皮疹	2（2.4）	0	2（1.6）
潮紅	2（2.4）	0	2（1.6）
高血圧	2（2.4）	0	2（1.6）

例数（%）MedDRA Version 23.0.

本併用-本併用群：（本剤＋ミグルスタット併用）－（本剤＋ミグルスタット併用）
切替え群：（アルグルコシダーゼ アルファ＋プラセボ併用）－（本剤＋ミグルスタット併用）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

酸性α-グルコシダーゼ（GAA）

アルグルコシダーゼ アルファ

アバルグルコシダーゼ アルファ

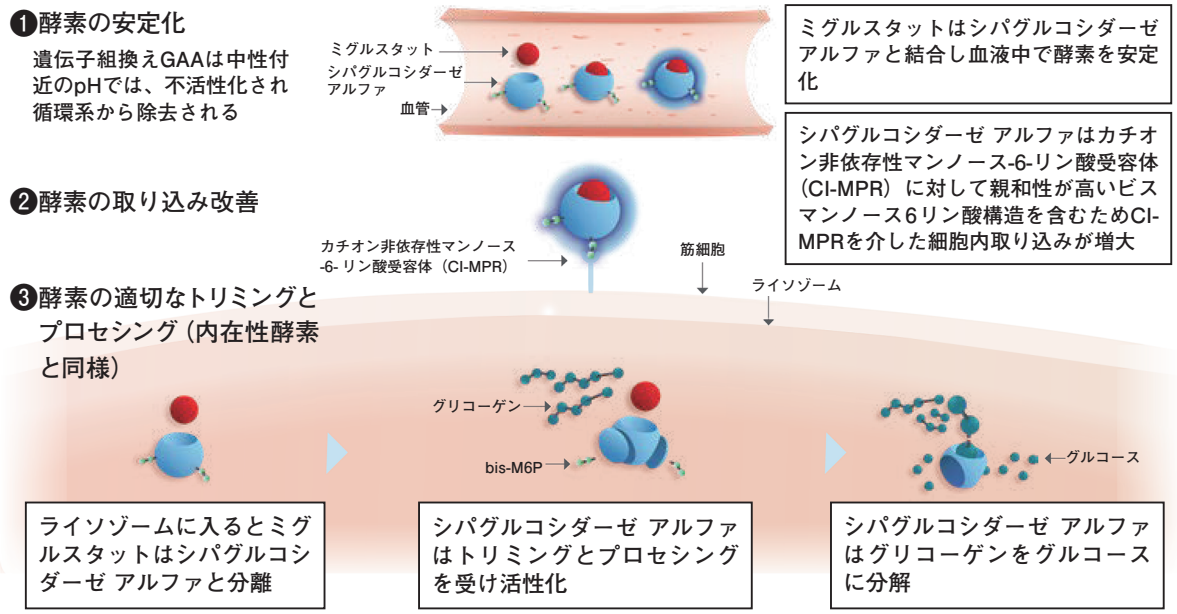
注）関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は遺伝子組換えヒト酸性α-グルコシダーゼ（GAA）であり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）を介した細胞内取込みの増大を目的として、ビスマンノース-6-リン酸を有する糖鎖を含む[9]。本剤は、ライソゾーム中グリコーゲンのα-1,4-及びα-1,6-グリコシド結合を加水分解することにより、グリコーゲンを分解し、ポンペ病患者の組織中に蓄積したグリコーゲンを低下させる。併用するミグルスタットは、本剤の物理的安定性を高めて[10]血漿中濃度を増加させる[11]。また、本剤はビスM6P含有糖鎖を多く含むため[9]、CI-MPRと高い親和性を示す[12]。その結果、アルグルコシダーゼ アルファと比較して速やかに血漿から消失し[13]、CI-MPRを介して効率的に疾患関連組織に取り込まれる[14]。

シパグルコシダーゼ アルファとミグルスタットの作用機序



注）これらの作用機序を裏付けるin vitroデータは、臨床効果に直接結び付くものではありません。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

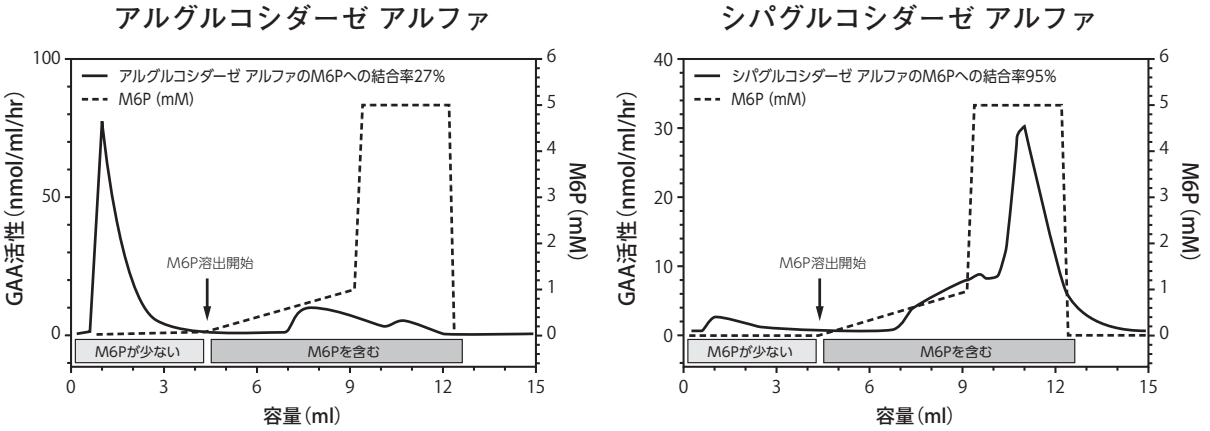
シパグルコシダーゼ アルファ

1）*in vitro* 試験

1-1）CI-MPRアフィニティークロマトグラフィーによるシパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファのCI-MPR結合の比較[15)]

遺伝子組換えGAA製剤では、M6P含量が高いほどCI-MPRに対する結合親和性、筋細胞内への取込み及びライソゾームへの標的指向性の改善が期待される。CI-MPRアフィニティークロマトグラフィーを用いた*in vitro*試験において、アルグルコシダーゼ アルファ及びシパグルコシダーゼ アルファのCI-MPR結合プロファイルを測定した結果、ほぼ全て（95%）のシパグルコシダーゼ アルファがCI-MPRカラムに結合したのに対し、アルグルコシダーゼ アルファは27%が結合した。シパグルコシダーゼ アルファはアルグルコシダーゼ アルファに比べてM6Pを含むGAAの割合が高いことから、CI-MPRに対する結合親和性が改善されたと考えられる。

シパグルコシダーゼ アルファのCI-MPR結合プロファイル



M6Pを含むrhGAAはCI-MPRアフィニティーカラムに結合。このrhGAAをM6P（競合リガンド）の濃度勾配により結合し溶出させた。破線はM6Pの濃度を表し、矢印は勾配の開始を示す。

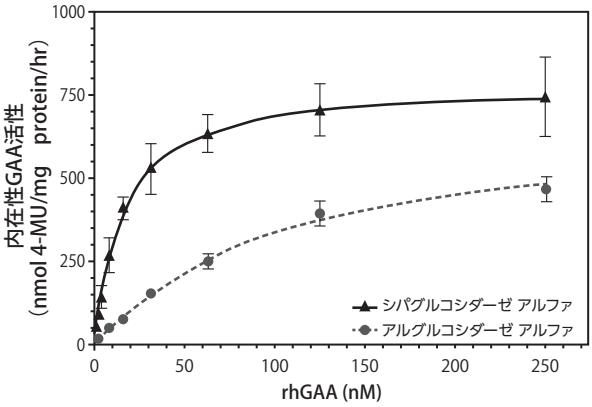
方法：シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファをCI-MPR結合アガロースアフィニティークロマトグラフィーに供し、M6Pの有無に基づきrhGAAのCI-MPR結合プロファイリングを行った。タンパク質試料1μgをCI-MPRアフィニティーカラムに添加し、M6Pを含むrhGAAを捕捉した。M6P含有rhGAAはアフィニティーカラムに結合するが、M6Pを含まないrhGAAはカラムに結合せず通過した。カラムを洗浄して結合の弱いタンパク質を除去した後、M6P（競合リガンド）の濃度勾配により結合したrhGAAを溶出させた。定量的な蛍光酵素免疫測定法により、非結合型及び結合型rhGAAの相対比率を測定した。

1-2）シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファの細胞内取込みの比較[16)]

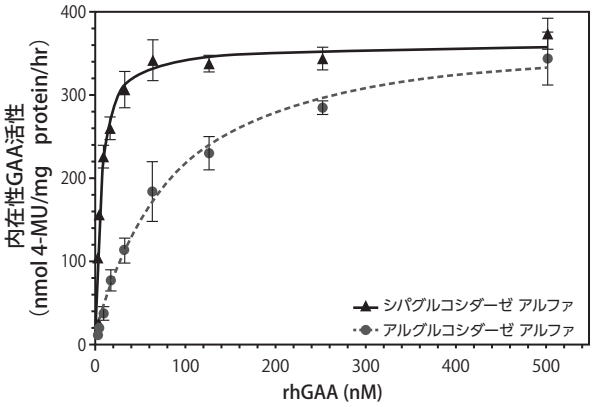
ラット筋芽細胞及びポンペ病患者由来皮膚線維芽細胞を用いて、M6P含量の高い糖鎖付加がシパグルコシダーゼ アルファの細胞内取込みに及ぼす影響を評価した。酵素の細胞内取込みは、GAA活性を指標として評価した。ラット筋芽細胞において、シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファのGAAの最大取込み量の50%が得られる酵素濃度（K_{uptake}）はそれぞれ15及び約106nmol/Lであり、シパグルコシダーゼ アルファの取込みはアルグルコシダーゼ アルファと比較して約7倍改善された。細胞内取込み（内在性GAA活性）の最大値はシパグルコシダーゼ アルファで787nmol/mg/hr、アルグルコシダーゼ アルファで690nmol/mg/hrと推定された。

ポンペ病患者由来線維芽細胞において、シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファのK_{uptake}はそれぞれ5.0及び73nmol/Lであり、シパグルコシダーゼ アルファの取込みはアルグルコシダーゼ アルファと比較して14倍改善された。細胞内取込み（内在性GAA活性）の最大値は、シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファでそれぞれ383及び361nmol/mg/hrであった。以上より、シパグルコシダーゼ アルファはアルグルコシダーゼ アルファよりも効率的にラット筋芽細胞株及びポンペ病患者由来線維芽細胞に取り込まれることが示された。

シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファのラットL6筋芽細胞への取込み



シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファのポンペ病患者由来線維芽細胞への取込み



各データポイントは3反復ウェルの平均、エラーバーは3つのポイントの標準偏差を表す。
非線形回帰分析はミカエリス・メンテン曲線近似を使用した。

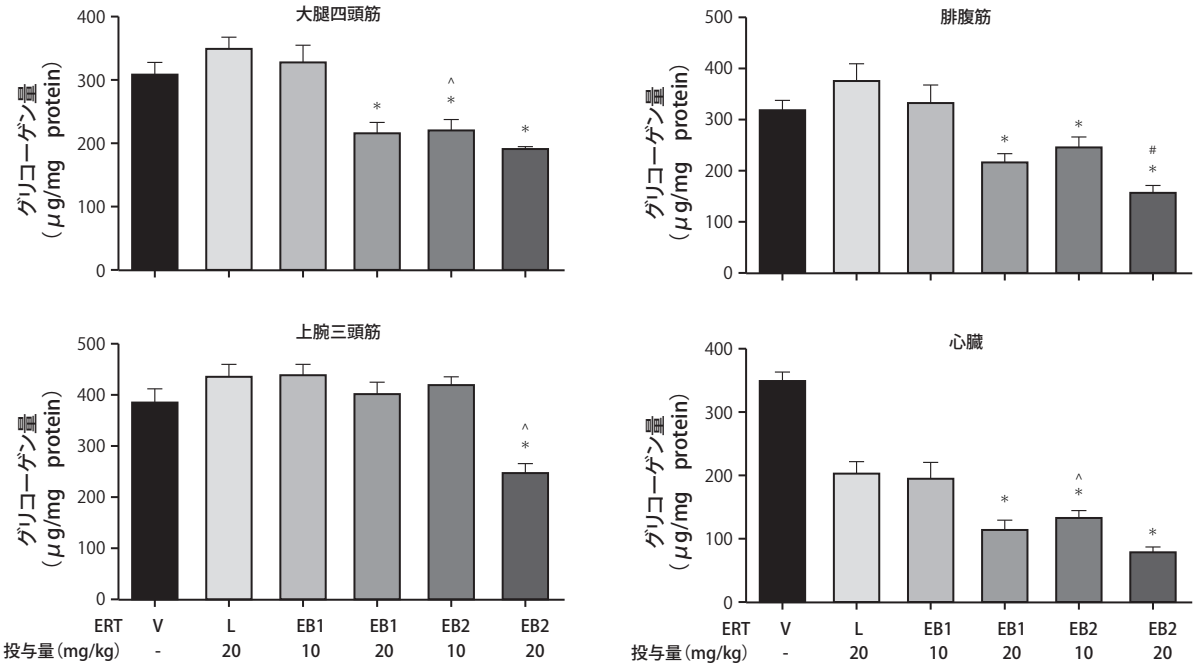
方法：治療標的組織及び標的疾患に相当する細胞株としてラットL6筋芽細胞及びポンペ病患者由来不死化線維芽細胞を使用した。細胞は、濃度を漸増させたシパグルコシダーゼ アルファ又はアルグルコシダーゼ アルファ（ラットL6筋芽細胞では1.9～250nmol/L、ポンペ病患者由来線維芽細胞では1.9～500nmol/L）と16～18時間インキュベーションした。GAA活性を指標として、シパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファの細胞内取込みを評価した。

2）*in vivo* 試験

2-1）*Gaa* KOマウスにおけるシパグルコシダーゼ アルファ（EB1及びEB2）静脈内投与による有効性[17)]

ラージスケール（250L）で製造したシパグルコシダーゼ アルファの2つのエンジニアリングバッチ（EB1及びEB2）を*Gaa* KOマウスに隔週2回静脈内投与したときの有効性（疾患関連組織でのグリコーゲン減少作用）を直接比較して評価した。シパグルコシダーゼ アルファはいずれのバッチでも、検討した全ての組織において明らかな用量依存的グリコーゲン減少作用が認められた。検討した全ての組織において、シパグルコシダーゼ アルファはいずれのバッチでも10mg/kgでアルグルコシダーゼ アルファ 20mg/kgと同程度以上のグリコーゲン減少作用を示し、20mg/kgでアルグルコシダーゼ アルファ 20mg/kgと比較して有意なグリコーゲン減少作用を示した。EB2はEB1よりも高い有効性を一貫して示した。EB1とEB2の*in vivo*有効性に明らかな違いが認められたのは、EB1のシアル酸含量（GAA1mol当たりシアル酸4.0mol）がEB2（GAA1mol当たりシアル酸5.4mol）よりも低く、循環血中からのクリアランスが速くなったためと考えられた。

シパグルコシダーゼ アルファ（EB1及びEB2、隔週2回、静脈内投与）による*Gaa* KOマウス組織中グリコーゲン減少作用



n=10
平均値±SE（標準誤差）
対応のない*t*検定
*：p<0.05（名目上のp値）アルグルコシダーゼ アルファ群と比較
^：p<0.05（名目上のp値）同用量のシパグルコシダーゼ アルファの各バッチとの比較
L：アルグルコシダーゼ アルファ
V：溶媒対照

方法：*Gaa* KOマウスに、溶媒、アルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）又はシパグルコシダーゼ アルファ（EB1及びEB2、10及び20mg/kg）を隔週2回静脈内投与し、用量反応性を評価した。2回目投与14日後に組織（肝臓、腎臓、心臓、横隔膜、舌、後肢及び前肢）を採取し、アミログルコシダーゼを用いた生化学的手法により、大腿四頭筋、上腕三頭筋、腓腹筋及び心臓でのグリコーゲン量を測定した。

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用

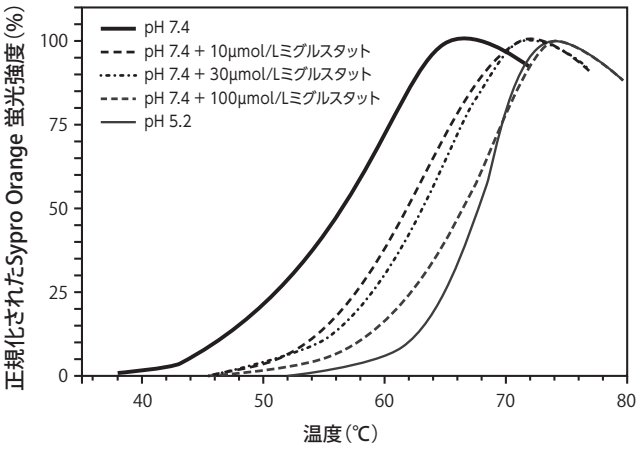
1）*in vitro* 試験

1-1）ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの熱安定化作用[18)]

改良した蛍光検出による熱安定性試験を用いて、ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの物理的安定性に対する影響を検討した。

シパグルコシダーゼ アルファの安定性は、酸性pH（pH5.2）よりも生理的pH（pH7.4）で著しく低かった（融解温度（Tm）：pH5.2で67.3℃、pH7.4で56.2℃）。pH7.4でミグルスタットを添加することにより濃度依存的にTmが上昇して熱変性曲線が高温にシフトし、タンパク質の安定化を示した。pH7.4でミグルスタット100μmol/L添加時のシパグルコシダーゼ アルファの安定性は、pH5.2でミグルスタット非添加時の安定性と同程度であった。ミグルスタットは、酵素がより安定化するライソゾーム中の酸性環境に送達される前に、中性（生理的）pHで起きる不可逆的なアンフォールディング及び変性から酵素を保護する可能性が示唆された。

ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化作用



ミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの融解温度の安定化

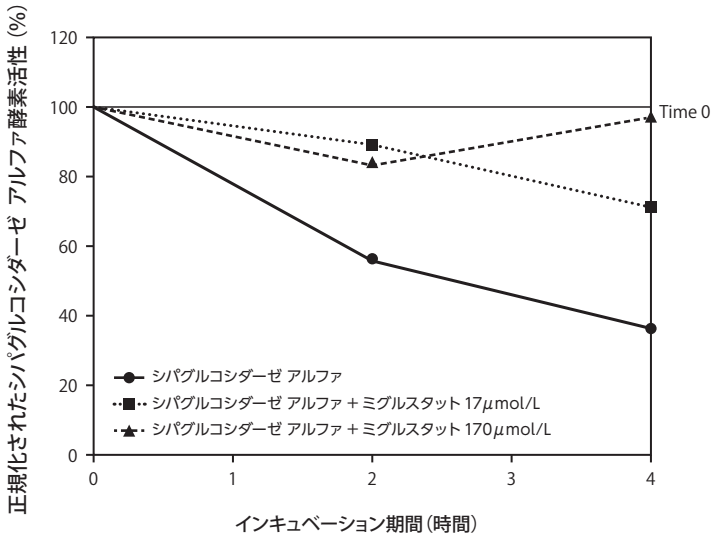
緩衝液	融解温度（℃）
pH 7.4	56.2
pH 7.4 + 10μmol/Lミグルスタット	61.6
pH 7.4 + 30μmol/Lミグルスタット	62.9
pH 7.4 + 100μmol/Lミグルスタット	66.0
pH 5.2	67.3

方法：pH5.2及びpH7.4においてシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット（0、10、30及び100μmol/L）を添加し、一定の勾配で温度（25～90℃）を上昇させた。熱変性に伴い変性タンパク質の表面に露出した疎水性領域に結合し蛍光を発するSYPRO Orangeの蛍光強度を検出することで、酵素の熱変性を経時的に測定し、酵素の融解温度（Tm）を算出した。

1-2）ヒト血中でのミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化作用[19)]

ヒト全血中でのシパグルコシダーゼ アルファ単独又はシパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用の安定性を検討した。10例の男女混合ドナーから採取及びプールした血液を、ミグルスタット（17又は170μmol/L）存在/非存在下でシパグルコシダーゼ アルファ（3μmol/L）と２又は4時間インキュベーションした。ミグルスタット17μmol/Lは、ポンペ病患者にミグルスタット260mg投与後の最高血漿中濃度と同程度である。インキュベーション4時間後、シパグルコシダーゼ アルファは血中での活性が約70%低下することが示された。一方、ミグルスタット存在下では濃度依存的にシパグルコシダーゼ アルファの活性低下が減少し、血中安定性の向上が認められた。ミグルスタット17μmol/Lの併用によりシパグルコシダーゼ アルファの活性は約30%低下し、ミグルスタット170μmol/Lの併用による活性低下はわずかであった。

ヒト血中でのミグルスタットによるシパグルコシダーゼ アルファの安定化作用



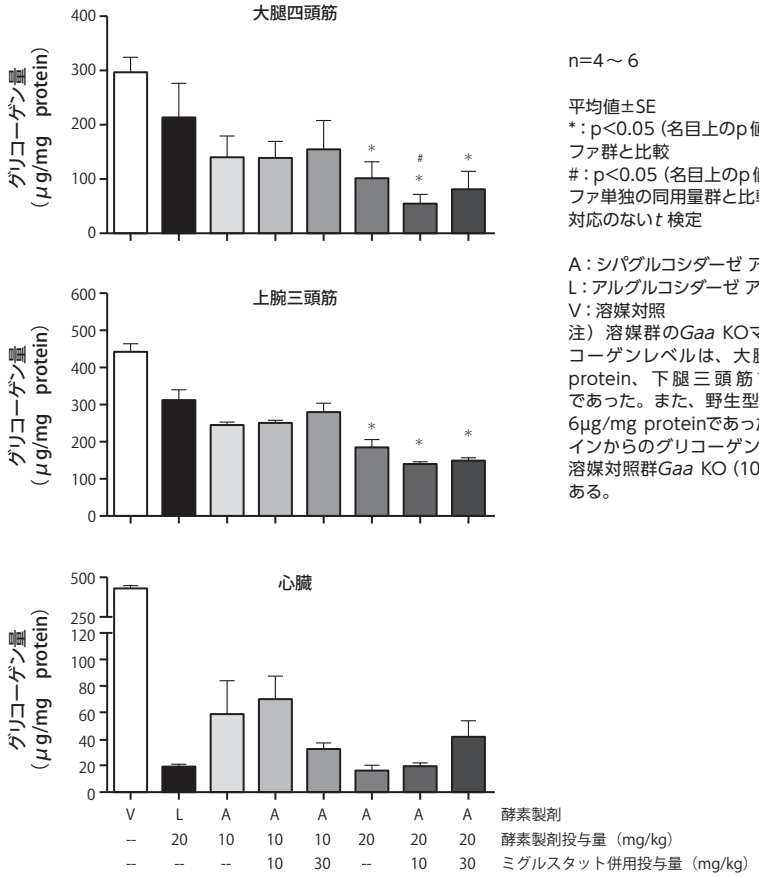
方法：酵素活性は合成基質4-メチルウンベリフェリル-α-D-グルコピラノシド（4-MU-α-Glc）を用いて測定した。この基質はシパグルコシダーゼ アルファにより加水分解されると蛍光生成物4-メチルウンベリフェロン（4-MU）を放出する。4-MU放出量はシパグルコシダーゼ アルファの活性と比例するため、その放出量からシパグルコシダーゼ アルファ活性を算出した。

2）*in vivo* 試験

2-1）シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週4回）によるグリコーゲン減少作用[20)]

Gaa KOマウスにシパグルコシダーゼ アルファ（10又は20mg/kg、静脈内投与）を単独又はミグルスタット（10又は30mg/kg、経口投与）との併用により反復投与したときの疾患関連組織中グリコーゲン量及び蓄積への影響を評価した。シパグルコシダーゼ アルファの反復静脈内投与により、検討した全ての組織において組織中GAA活性が用量依存的に増加し、グリコーゲン量及び蓄積が用量依存的に減少した。シパグルコシダーゼ アルファは、ライソゾームへの標的指向性を向上させることでアルグルコシダーゼ アルファよりもグリコーゲン蓄積を減少させ、ミグルスタット併用によりグリコーゲン減少作用は更に増強することが示された。

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週4回）による*Gaa* KOマウス組織中グリコーゲン減少作用（294B試験）



n=4～6

平均値±SE
*：p<0.05（名目上のp値）アルグルコシダーゼ アルファ群と比較
#：p<0.05（名目上のp値）シパグルコシダーゼ アルファ単独の同用量群と比較
対応のない*t* 検定

A：シパグルコシダーゼ アルファ
L：アルグルコシダーゼ アルファ
V：溶媒対照
注）溶媒群の*Gaa* KOマウスのベースラインのグリコーゲンレベルは、大腿四頭筋で296±12μg/mg protein、下腿三頭筋で443±22μg/mg proteinであった。また、野生型マウスでは35±5及び28±6μg/mg proteinであった。各組織におけるベースラインからのグリコーゲン変化率は、野生型（0%）と溶媒対照群*Gaa* KO（100%）の間で正規化した値である。

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週4回）による*Gaa* KOマウス組織中グリコーゲン減少作用（大腿四頭筋及び上腕三頭筋）（294B試験）

	グリコーゲン量のベースラインからの変化率（%）	
	大腿四頭筋	上腕三頭筋
アルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）	-33 ± 10	-32 ± 7
シパグルコシダーゼ アルファ（10mg/kg）	-61 ± 7	-48 ± 3
シパグルコシダーゼ アルファ（10mg/kg） +ミグルスタット（10mg/kg）	-62 ± 6	-46 ± 2
シパグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）	-74 ± 4*	-62 ± 5*
シパグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg） +ミグルスタット（10mg/kg）	-94 ± 3*#	-73 ± 2*#

n=4 ～ 6　平均値±SE（標準誤差）
対応のない*t*検定
*：p<0.05（名目上のp値）アルグルコシダーゼ アルファ群と比較
#：p<0.05（名目上のp値）シパグルコシダーゼ アルファ単独の同用量群と比較

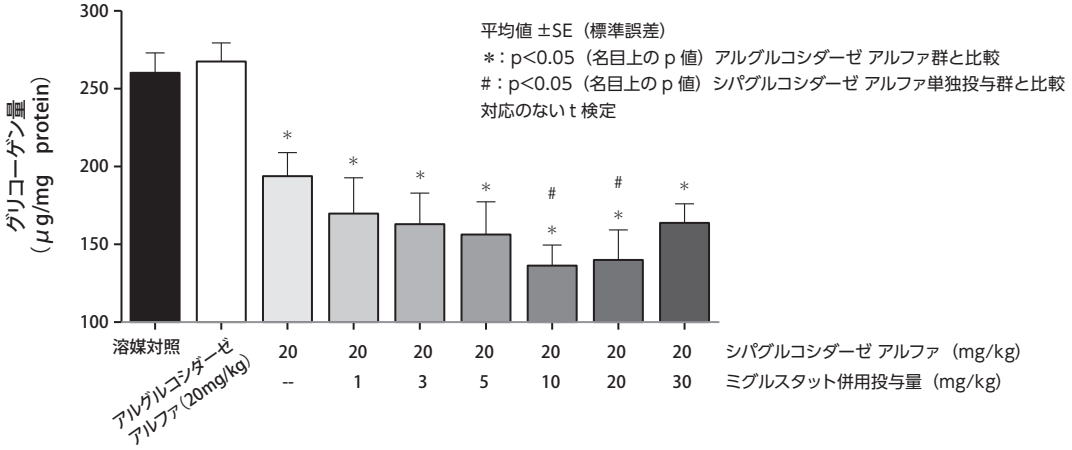
方法：*Gaa* KOマウスに、シパグルコシダーゼ アルファ（10又は20mg/kg、静脈内投与）を単独又はミグルスタット（10又は30mg/kg、経口投与）との併用により隔週4回反復静脈内投与した。対照としてアルグルコシダーゼ アルファ 20mg/kg（通常ERTに用いる用量）を投与した。一部の群では、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与の30分前にミグルスタットを経口投与した。最終投与14日後に血漿及び疾患関連組織/筋肉（心臓及び骨格筋）を採取し、アミログルコシダーゼを用いた生化学的方法により大腿四頭筋、上腕三頭筋及び心臓でのグリコーゲン量を測定した。

2-2）シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週2回）によるグリコーゲン減少作用[21)]

Gaa KOマウスに対するシパグルコシダーゼ アルファの有効性を検討するとともに、各用量のミグルスタットをシパグルコシダーゼ アルファと併用し、至適用量を探索した。

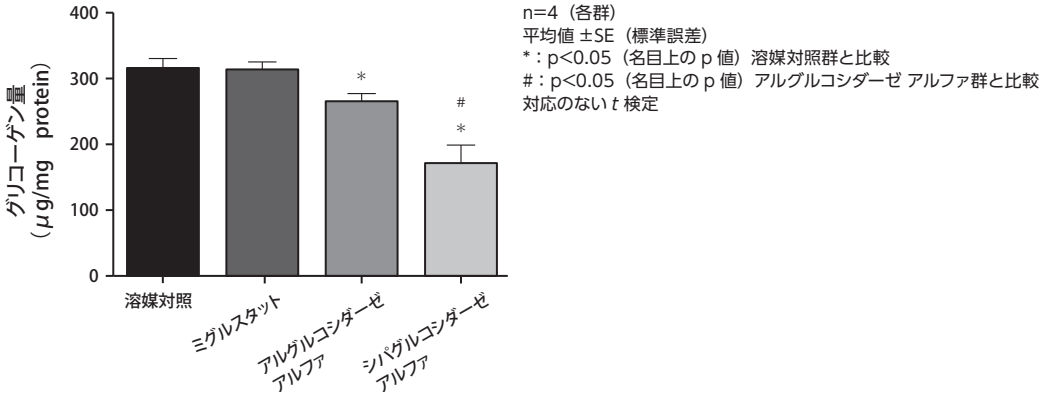
シパグルコシダーゼ アルファ 20mg/kg投与群のグリコーゲン減少作用は、同用量のアルグルコシダーゼ アルファ投与群よりも強く、ミグルスタットの併用により作用は増強することが示された。ミグルスタット5及び10mg/kgの併用効果は同程度で、低用量（1mg/kg）又は高用量（30mg/kg）のミグルスタットの併用では、シパグルコシダーゼ アルファのグリコーゲン減少作用は増強されなかった。ミグルスタット10mg/kg及びシパグルコシダーゼ アルファ 20mg/kgの併用により、筋肉中グリコーゲン量はトラフ値に達すると考えられる。また、ミグルスタットは単独ではグリコーゲン減少作用を示さず、シパグルコシダーゼ アルファを安定化させて筋肉内への取込みを改善することによりグリコーゲン減少作用を増強することが確認された。

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週2回）による*Gaa* KOマウス大腿四頭筋でのグリコーゲン減少作用（296、320及び328試験の併合）



n=17～21（溶媒対照、アルグルコシダーゼアルファ、シパグルコシダーゼ アルファ、シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット：20/10，20/30（mg/kg））
n=13～14（シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット：20/5，20/20（mg/kg））
n=4～7（シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット：20/1，20/3（mg/kg））

シパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタット単独投与（隔週2回）による*Gaa* KOマウス大腿四頭筋でのグリコーゲン減少作用（343試験）

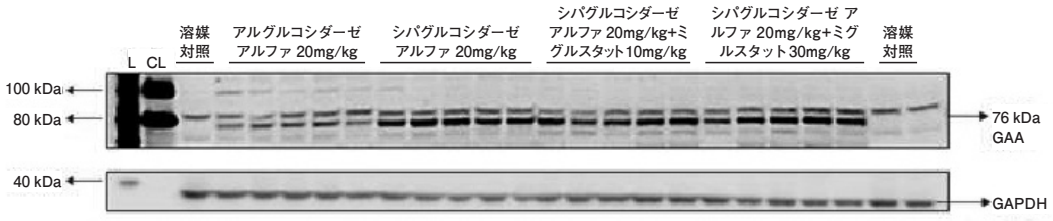


方法：*Gaa* KOマウスに、296試験では溶媒、アルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）又はシパグルコシダーゼ アルファ（5、10及び20mg/kg）を隔週2回静脈内投与した。なお、シパグルコシダーゼ アルファ（5、10 mg/kg）群では静脈内投与30分前にミグルスタット（0、5、10、20mg/kg）を経口投与し、シパグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）群では併用するミグルスタットの用量を0、1、3、10及び30 mg/kgとして経口投与した。320試験では、溶媒、アルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）又はシパグルコシダーゼ アルファ（5、10、20mg/kg）を隔週2回静脈内投与し、シパグルコシダーゼ アルファ20mg/kg投与群には、ミグルスタット（0、5、10、20及び30mg/kg、経口投与）を併用投与した。328試験では、溶媒、アルグルコシダーゼ アルファ又はシパグルコシダーゼ アルファ（いずれも20mg/kg、静脈内投与）を隔週2回投与し、シパグルコシダーゼ アルファ投与群にはミグルスタット（0、5、10、20及び30mg/kg、経口投与）を併用投与した。これらの試験を併合し、大腿四頭筋でのグリコーゲン減少作用を溶媒、アルグルコシダーゼ アルファと比較検討した。343試験では溶媒、ミグルスタット（10mg/kg、経口投与）、アルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg、静脈内投与）又はシパグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg、静脈内投与）を隔週2回投与した。

2-3）シパグルコシダーゼ アルファのライソゾームに対する*in vivo*標的指向性[22)]

Gaa KOマウスを用いてシパグルコシダーゼ アルファのライソゾームへの標的指向性を評価した。GAAタンパク質は、後期エンドソーム及びライソゾームで行われる糖鎖切断及びタンパク質分解によるプロセシングを受けて、最終的に76kDaの成熟型アイソフォームとなる。成熟型アイソフォームの存在はウエスタンブロットによって確認した。試験の結果、ミグルスタット併用の有無にかかわらず、シパグルコシダーゼ アルファ投与群の成熟型GAA（76kDa）がアルグルコシダーゼ アルファ投与群と比較して大幅に増加したことから、*Gaa* KOマウス骨格筋でのシパグルコシダーゼ アルファのライソゾームに対する標的指向性は、アルグルコシダーゼ アルファよりも良好であることが示された。また、シパグルコシダーゼ アルファを隔週2回投与した場合でも、単回投与後と同様の所見が認められた。

シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与による*Gaa* KOマウス大腿四頭筋でのライソゾーム内GAA取込みへの作用（単回投与72時間後）（384試験）



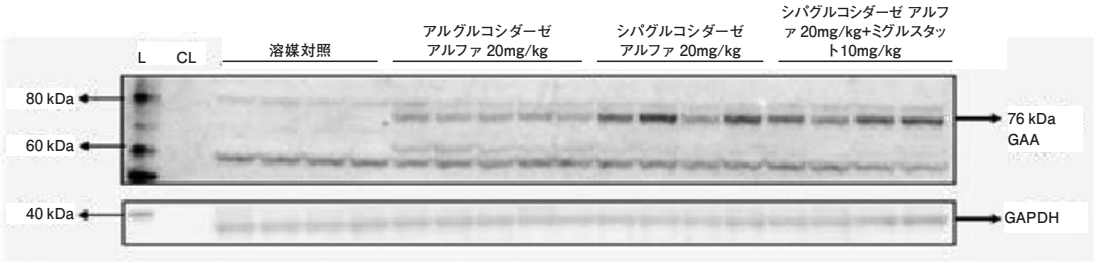
n=4（溶媒対照）、n=5（アルグルコシダーゼ アルファ群）、n=4（シパグルコシダーゼ アルファ単独及びミグルスタット併用群）

GAPDH：glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

L：タンパク質分子量マーカー

CL：rhGAAとともにインキュベートしたラット線維芽細胞の細胞溶解物。細胞内に取り込まれて処理された後のGAAシグナルの陽性対照。

シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与による*Gaa* KOマウス大腿四頭筋でのライソゾーム内GAA取込みへの作用（単回投与72時間後）（392試験）



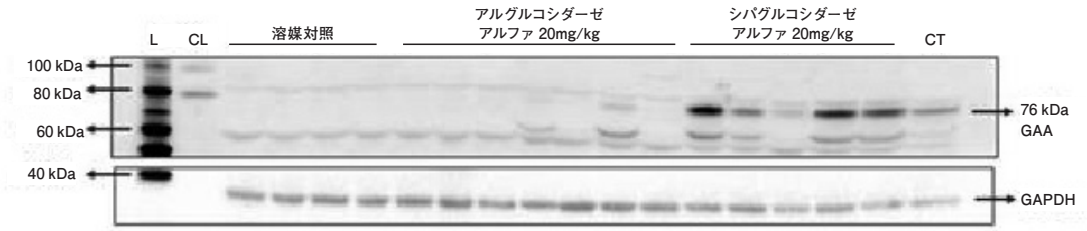
n=4（溶媒対照）、n=5（アルグルコシダーゼ アルファ群）、n=4（シパグルコシダーゼ アルファ単独及びミグルスタット併用群）

GAPDH：glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

L：タンパク質分子量マーカー

CL：rhGAAとともにインキュベートしたラット線維芽細胞の細胞溶解物。細胞内に取り込まれて処理された後のGAAシグナルの陽性対照。

シパグルコシダーゼ アルファ単独投与（隔週2回）による*Gaa* KOマウス大腿四頭筋でのライソゾーム内GAA取込みへの作用（2回目投与14日後）（374試験）



n=4（溶媒対照）、n=7（アルグルコシダーゼ アルファ群）、n=5（シパグルコシダーゼ アルファ群）

GAPDH：glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

L：タンパク質分子量マーカー

CL：rhGAAとともにインキュベートしたラット線維芽細胞の細胞溶解物。細胞内に取り込まれて処理された後のGAAシグナルの陽性対照。

CT：384試験の動物の組織溶解物を使用した陽性対照

方法：384及び392試験では、溶媒、アルグルコシダーゼ アルファ又はシパグルコシダーゼ アルファ（いずれも20mg/kg）を単回静脈内投与し、シパグルコシダーゼ アルファ投与群には、静脈内投与の30分前にミグルスタット10mg/kg（384試験及び392試験）又は30mg/kg（384試験）を経口投与した。静脈内投与72時間後に各群5匹から大腿四頭筋を採取してウエスタンブロット解析を行った。

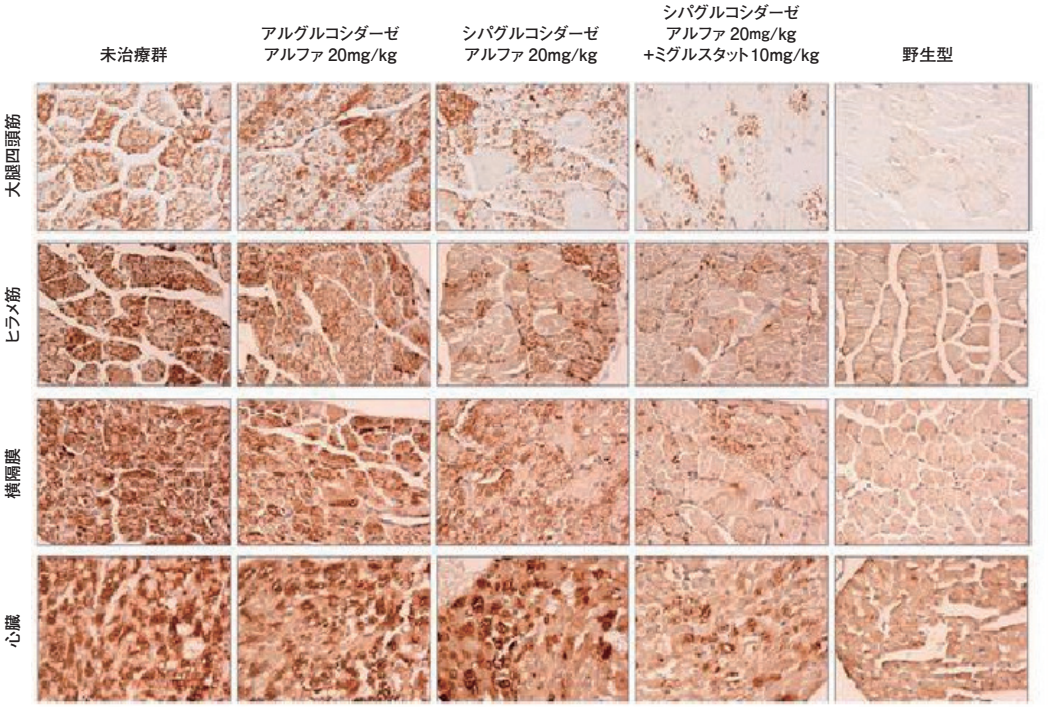
374試験では、溶媒、シパグルコシダーゼ アルファ（10、20及び100mg/kg）又はアルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）を隔週2回、静脈内投与した。一部のシパグルコシダーゼ アルファ（10及び20mg/kg）投与群には、静脈内投与30分前にミグルスタット3、10又は30mg/kgを経口投与した。2回目投与14日後に、溶媒（グループ1）、アルグルコシダーゼ アルファ 20mg/kg（グループ2）及びシパグルコシダーゼ アルファ 20mg/kg（グループ4）投与群の一部の動物から大腿四頭筋を採取してウエスタンブロット解析を行った。

2-4）シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与によるグリコーゲン蓄積及び疾患関連組織マーカーに対する作用（免疫組織学的解析）[23)]

シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタットによる*Gaa* KOマウスのポンペ病表現型に対する作用をより詳細に検討するため、大腿四頭筋、ヒラメ筋、横隔膜及び心臓などのその他の疾患関連筋組織で疾患関連マーカーであるLysosome-associated membrane protein 1（LAMP1）（ライソゾームの拡張及び筋細胞機能障害を示すライソゾーム関連マーカー）、Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3（LC3）II及びセクエストソーム-1（p62）（オートファジー関連マーカー）を測定した。

アルグルコシダーゼ アルファは大腿四頭筋、ヒラメ筋及び横隔膜のLAMP1陽性小胞数（LAMP1発現レベル）を減少させなかったが、シパグルコシダーゼ アルファは単独で減少作用を示し、ミグルスタット併用によりこの作用が増強された。

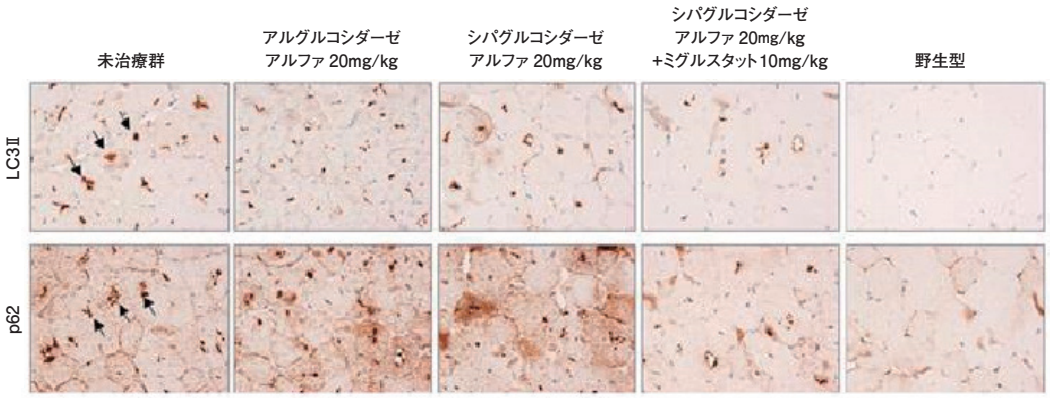
シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与（隔週2回）によるGaa KOマウス組織中LAMP1発現に対する作用（免疫組織学的解析）



組織像は各群n=3又は5のマウスの代表的な顕微鏡写真。
画像倍率：×400

大腿四頭筋では、無処置*Gaa* KOマウスのLC3II及びp62陽性小胞を含む筋線維数が、同齢のWTマウスに比べて大幅に増加した。LC3II及びp62の発現は、シパグルコシダーゼ アルファ単独投与群でアルグルコシダーゼ アルファ単独投与群よりも低下した。シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用群では両マーカーの発現が更に低下し、オートファジーの抑制が示された。

シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与（隔週2回）によるGaa KOマウス大腿四頭筋でのオートファジー関連マーカー（LC3Ⅱ及びp62）に対する作用（免疫組織学的解析）



組織像は各群n=3又は5のマウスの代表的な顕微鏡写真。
画像倍率：×400
パラフィン切片は、LC3II（上段）又はp62（下段）に対する抗体で染色。
オートファジー領域は、LC3II又はp62陽性液胞（矢印）として示す。

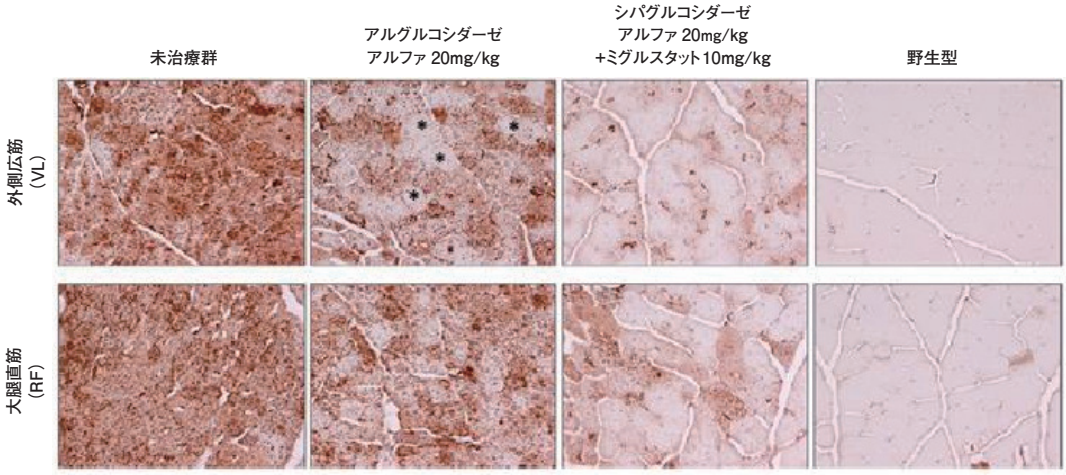
方法：アルグルコシダーゼ アルファ又はシパグルコシダーゼ アルファ（いずれも20mg/kg）を隔週2回、静脈内投与した。WTマウスを対照とし、一部のシパグルコシダーゼ アルファ投与群にはシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与30分前にミグルスタット（10mg/kg）を経口投与した。LAMP1マーカーを用いた免疫組織化学（IHC）解析により、大腿四頭筋、ヒラメ筋、横隔膜及び心臓でのライソゾーム拡張を評価し、LC3II及びp62マーカーを用いたIHC解析により大腿四頭筋でのオートファジーを評価した。

2-5）シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与による単一骨格筋線維でのオートファジーに対する作用[24)]

ｉ）*Gaa* KOマウス大腿四頭筋でのオートファジー及び筋損傷に対する作用

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週4回）による*Gaa* KOマウス大腿四頭筋及び腓腹筋白色部のライソゾーム及びオートファジーマーカー（LAMP1及びLC3II）に対する作用を評価した。溶媒投与群では、検討した全ての大腿四頭筋線維［外側広筋（VL）及び大腿直筋（RF）の2切片を評価］でWTマウスと比較してLAMP1発現が増加した。これに対し、シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与群では、ほとんどの線維でLAMP1発現が大幅に減少し、特にVL切片での発現パターンはWTマウスに類似していた。アルグルコシダーゼ アルファ投与群では、LAMP1発現の著しい減少又は消失が認められた線維はごくわずかであった。

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週4回）による*Gaa* KOマウス大腿四頭筋でのLAMP1発現に対する作用（IHC解析）



各組織像は、1グループあたりn=7～9（WTn=6）の顕微鏡写真
画像倍率：×200
パラフィン切片（厚さ5μm）を抗LAMP1抗体で染色した。動物1匹につき1つの断面を検査し、VLとRFを別々に分析した。アスタリスクはアルグルコシダーゼ アルファ処理群でLAMP1シグナルが著しく減少した少数の筋繊維を示す。

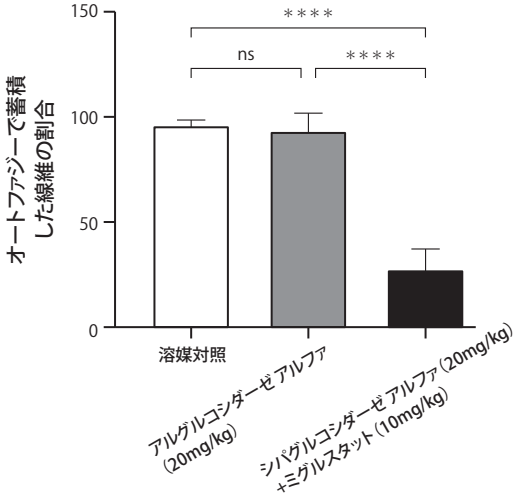
方法：シパグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）をミグルスタット（10mg/kg、静脈内投与30分前に経口投与）との併用で隔週4回、静脈内投与した。対照としてアルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）投与群を設定した。4回目投与14日後に、血漿及び疾患関連組織で分析を行った。IHC解析及び免疫蛍光測定法を用いて、シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用によるライソゾーム（LAMP1）及びオートファジー関連マーカー（LC3Ⅱ）に対する作用を評価した。

ii）*Gaa* KOマウス腓腹筋白色部単一筋線維でのオートファジー及び筋損傷に対する作用

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与により、*Gaa* KOマウス腓腹筋白色部でのオートファジー障害が抑制され、筋線維構造が改善されたことから、ポンペ病での筋損傷を回復させる可能性が示唆された。腓腹筋白色部から得た単一筋線維を用いた蛍光免疫二重染色法により、溶媒投与群ではWTマウスに比べて、広範なLAMP1/LC3II染色領域（オートファジー障害によるLC3II蓄積）が認められた。シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与群で、明らかなLC3II蓄積を認める筋線維数は30%未満まで減少したが、アルグルコシダーゼ アルファ投与群では95%超の筋線維でLC3II蓄積が認められた。アルグルコシダーゼ アルファ投与群とは異なり、シパグルコシダーゼ アルファ /

ミグルスタット併用投与群では、筋線維の大部分はLC3II蓄積領域以外でのリソソーム拡張をほとんど認めず、その多く（50%超）はWTマウスと区別がつかなかった。

シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与（隔週4回）による*Gaa* KOマウス腓腹筋白色部単一筋線維でのLC3Ⅱを蓄積した線維数に対する作用



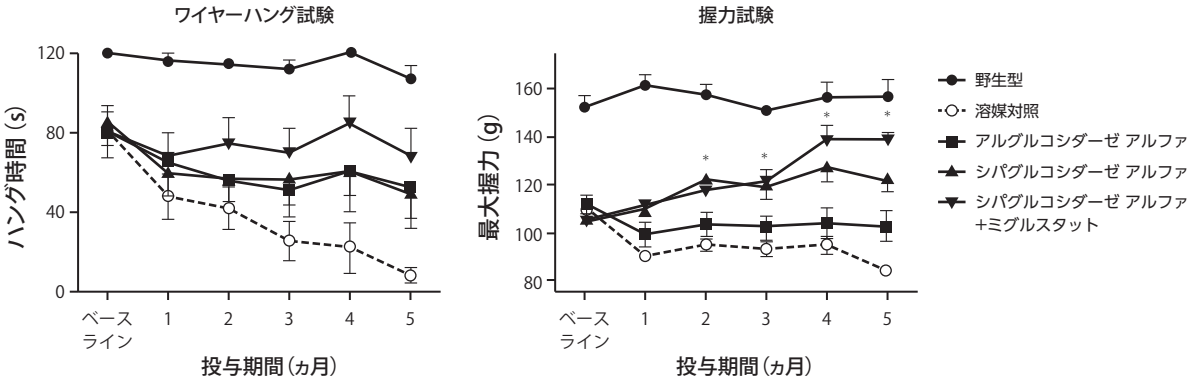
n=4（溶媒対照）、n=4（アルグルコシダーゼ アルファ処理*Gaa* KOマウスから141本の線維）、n=4（シパグルコシダーゼ アルファ＋ミグルスタット併用処理*Gaa* KOマウスから127本の線維）
グラフはオートファジーが蓄積した線維の割合を示す。
平均値±SD
****P<0.0001（名目上のp値）、一元配置分散分析（One-way ANOVA）によるTukey多重比較検定

方法：シパグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）をミグルスタット（10mg/kg、静脈内投与30分前に経口投与）との併用で隔週4回、静脈内投与した。対照としてアルグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）投与群を設定した。4回目投与14日後に、血漿及び疾患関連組織で分析を行った。第二高調波発生（SHG）及び2光子励起蛍光（TPEF）顕微鏡法により筋線維構造を解析した。

2-6）シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与による*Gaa* KOマウスの筋機能及び筋病変の改善[25)]

シパグルコシダーゼ アルファ（EB2）を単独又はミグルスタットとの併用で隔週10～12回投与したときの*Gaa* KOマウスの筋機能及び筋病変に対する改善作用を検討した。*Gaa* KOマウスの溶媒投与群ではWTマウスと比較して、握力及び特にワイヤーハング試験の両方で成績が悪く、加齢に伴い悪化した。シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与群は、握力試験でアルグルコシダーゼ アルファ投与群よりも統計学的に有意な改善を示し、ワイヤーハング試験ではアルグルコシダーゼ アルファ投与群と比較して改善傾向が認められた（$p<0.05$、両側*t*検定（名目上のp値））。ミグルスタット併用により、シパグルコシダーゼ アルファ単独投与と比較してワイヤーハング試験及び握力試験（後半の時点）で改善傾向が認められたが統計学的に有意な作用ではなかった。また、隔週6又は12回投与後、シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与群では、大腿四頭筋のLAMP1及びLC3II発現は、アルグルコシダーゼ アルファ投与群と比較して著しく減少した。ジスフェルリンの細胞内蓄積に関しても同様の結果が得られた。

シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与（隔週2回）による*Gaa* KOマウスの筋機能改善



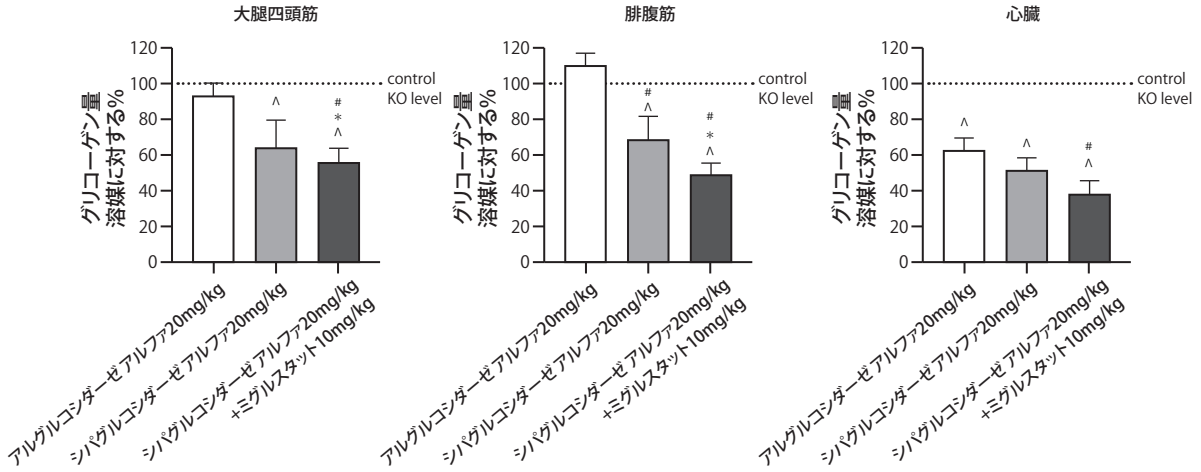
各ポイント：3ヵ月間n=15、4ヵ月以降n=8
平均値±SE（標準誤差）
ワイヤーハング試験は1日1回、2日連続で実施し2回の平均値を示した。握力試験は同日に3回繰り返し実施し3回の平均を示した。
6ヵ月時点のデータは系統的誤差が発生する可能性（特に握力試験）があるため分析から除外した。
*：$p<0.05$（名目上のp値）アルグルコシダーゼ アルファ群と比較、両側 *t* 検定

方法：マウスに溶媒、アルグルコシダーゼ アルファ又はシパグルコシダーゼ アルファ（いずれも20mg/kg）を隔週12回静脈内投与し、一部のシパグルコシダーゼ アルファ投与群には、静脈内投与30分前にミグルスタット（10mg/kg）を経口投与した。筋機能をワイヤーハング試験及び握力試験を用いて月1回6ヵ月間評価した。6及び12回目投与14日後、大腿四頭筋、上腕三頭筋、腓腹筋及び心臓でのグリコーゲン量及びGAA活性を測定し、筋機能との相関性を評価した。また、6及び12回目投与14日後、大腿四頭筋及び上腕三頭筋で疾患関連組織マーカー（LAMP1及びLC3II）及びジスフェルリンを評価した。

2-7）臨床使用条件下（4時間室温で放置）でのシパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与によるグリコーゲン減少作用（*Gaa* KOマウス）[26)]

臨床使用を想定したrhGAA4時間静脈内投与の模倣投与条件として、シパグルコシダーゼ アルファ投与液を4時間室温に放置後、シパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタット（経口投与）との併用で*Gaa* KOマウスに投与したときのシパグルコシダーゼ アルファの薬物動態（PK）プロファイル及び有効性を評価した。これまでの試験結果と同様に、シパグルコシダーゼ アルファ投与群はアルグルコシダーゼ アルファ投与群と比較して有意なグリコーゲン減少作用を示した。大腿四頭筋、腓腹筋及び心臓を含む疾患関連組織で、シパグルコシダーゼ アルファ /ミグルスタット併用投与群は、シパグルコシダーゼ アルファ単独投与群と比較して、一貫して有意なグリコーゲン減少作用を示した。シパグルコシダーゼ アルファ単独では4時間静脈内投与で*in vivo*活性が低下する可能性があるが、本試験結果から、ミグルスタットの併用によりその有効性が維持されることが示唆された。

室温で4時間放置後のシパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットとの併用投与（隔週2回）によるGaa KOマウス組織中グリコーゲン減少作用



各群n=5～8
平均値±SD
一元配置分散分析（One-way ANOVA）によるTukey多重比較検定
^：p<0.05（名目上のp値）溶媒対照群と比較
*：p<0.05（名目上のp値）アルグルコシダーゼ アルファ群と比較
#：p<0.05（名目上のp値）シパグルコシダーゼ アルファ単独群とシパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用群を比較（傾向分析を実施し、併用群でより強いグリコーゲンの減少作用が認められた）

方法：*Gaa* KOマウスに溶媒、シパグルコシダーゼ アルファ又はアルグルコシダーゼ アルファ（いずれも20mg/kg）を隔週2回静脈内投与した。新しいバイアルから用時調製したシパグルコシダーゼ アルファ及びアルグルコシダーゼ アルファ投与液を室温で4時間放置後、マウスに投与した。シパグルコシダーゼ アルファ投与群1群には、静脈内投与30分前にミグルスタットを経口投与した。2回目（最終）投与14日後に、血漿及び組織（心臓、横隔膜、舌、肝臓、大腿四頭筋、上腕三頭筋及び腓腹筋）を採取し、アミログルコシダーゼ法によりグリコーゲン量を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与（ポンペ病患者、外国人データ、ATB200-02試験）[27)]

歩行可能な成人ポンペ病患者に本剤20mg/kgとミグルスタット260mgを空腹時に単回併用投与したとき、本剤20mg/kgの単独投与と比較して、総GAAタンパク質濃度の$AUC_{tmax\text{-}24h}$が43.6%増加した。また、$t_{1/2\alpha}$が47.7%延長し、クリアランス（CL）が26.8%減少した。

シパグルコシダーゼ アルファの薬物動態パラメータ

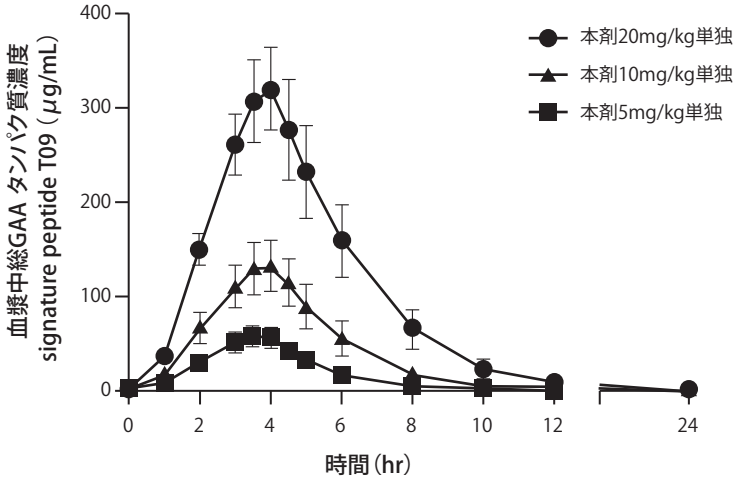
	本剤単独	本剤+ミグルスタット			
	コホート1	コホート1		コホート3	
		1回目	3回目	1回目	3回目
例数	n=11	n=10	n=11	n=6	n=6
C_{max}（μg/mL）[a]	325 (13.5)	339 (12.9)	345 (18.5)	342 (16.4)	323 (12.8)
$AUC_{0\text{-}t}$（μg･h/mL）[a]	1405 (16.2)	1778 (17.6)	1801 (19.9)	1854 (18.2)	1772 (17.3)
$AUC_{tmax\text{-}24h}$（μg･h/mL）[a]	837 (19.4)	1202 (18.5)	1203 (23.4)	1235 (21.7)	1153 (18.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg･h/mL）[a]	1410 (15.9)	1788 (17.2)	1812 (20.8)	1857 (18.3)	1774 (17.4)
$t_{1/2\alpha}$（h）[b]	1.5 (9.2)	2.2 (19.1)	2.1 (15.9)	2.2 (14.5)	2.2 (9.6)
CL_T（L/h）[b]	1.27 (17.8)	0.99 (21.8)	0.99 (22.4)	0.74 (25.0)	0.77 (25.4)

コホート1：歩行可能なERT既治療患者、コホート3：歩行可能なERT未治療患者、C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：0時間から濃度測定可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}in}$：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$AUC_{tmax\text{-}24}$：t_{max}から投与24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、$t_{1/2\alpha}$：初期分布相（α相）の消失半減期、CL：クリアランス
a：幾何平均値（CV%）
b：算術平均値（CV%）

1-1）単回漸増投与（コホート1、外国人データ、ATB200-02試験）[27)]

歩行可能なERT既治療患者（コホート１）11例を対象に、本剤を5、10及び20mg/kgで単回漸増投与したとき（ステージ1）の血漿中総GAAタンパク質（signature peptide T09による測定）の平均血漿中濃度プロファイルは、投与開始4時間後（静脈内投与終了時）にC_{max}に達した後、二相性に消失し、投与24時間後までに定量下限（LLOQ）付近又はLLOQ未満となった。また、5、10及び20mg/kg投与後の血漿中総GAAタンパク質の曝露量は用量比例性をやや上回って増加した。なお、signature peptide T09は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法で測定した。

ERT既治療患者（ステージ1）に本剤を単独投与したときのsignature peptide T09を用いて測定した血漿中総GAAタンパク質濃度プロファイル



	C_{max}[a] (μg/mL)	t_{max}[b] (h)	AUC_{0-t}[a] (μg·h/mL)	$AUC_{Tmax-24h}$[a] (μg·h/mL)	AUC_{0-inf}[a] (μg·h/mL)	$t_{1/2\alpha}$[c] (h)	$t_{1/2\beta}$[c] (h)	CL_T[c] (L/h)
本剤5mg/kg (n=10)	58.4 (19.1)	4.00 (3.00-4.10)	208 (18.1)	107 (27.1)	209 (18.0)	1.1 (11.3)	1.9 (19.3)	2.17 (17.0)
本剤10mg/kg (n=11)	135 (18.3)	4.00 (3.50-4.00)	533 (23.7)	288 (25.3)	537 (23.9)	1.3 (9.10)	1.6 (42.1)	1.66 (22.4)
本剤20mg/kg (n=11)	325 (13.5)	4.00 (3.50-4.00)	1405 (16.2)	837 (19.4)	1410 (15.9)	1.52 (9.2)	2.3 (38.7)	1.27 (17.8)

a：幾何平均値（CV％）
b：中央値（最小値，最大値）
c：算術平均値（CV%）

「Ⅴ．治療に関する項目5-（3）用量反応探索試験」の項を参照。

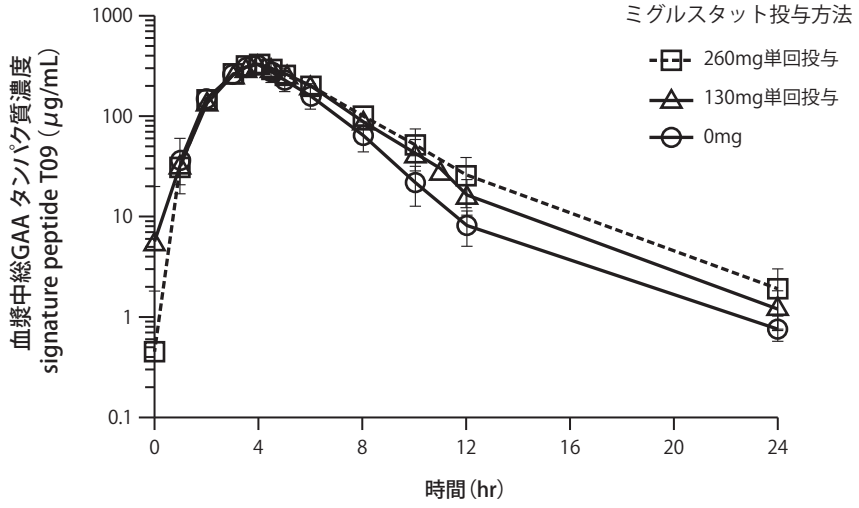
注）本剤の遅発型ポンペ病に対する承認された用法及び用量は、「ミグルスタットとの併用において、通常、体重40kg以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり20mgを隔週点滴静脈内投与する。」である。

1-2）単回併用投与（コホート１、外国人データ、ATB200-02試験）[27)]

歩行可能なERT既治療患者（コホート１）11例に本剤20mg/kg単独（ステージ1）、及び本剤20mg/kgとミグルスタット130mg又は260mg併用を単回投与したとき（ステージ2）の血漿中総GAAタンパク質濃度はミグルスタットの用量依存的に増加した。

ERT既治療患者（ステージ1及び2）にミグルスタット併用及び非併用で本剤20mg/kgを単回投与したときのsignature peptide T09で評価した血漿中総GAAタンパク質濃度の推移

コホート1
本剤20mg/kg±ミグルスタット（n=11）



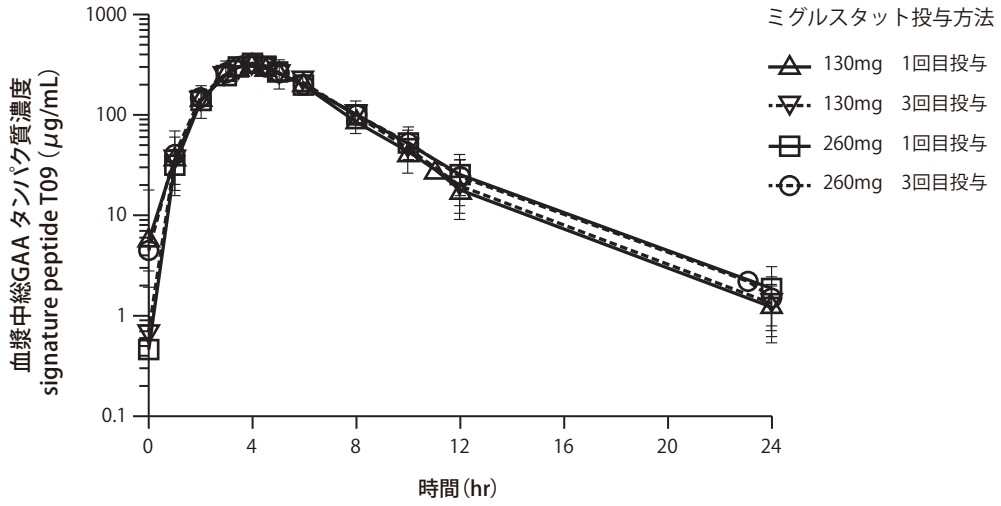
「Ⅴ．治療に関する項目5-（3）用量反応探索試験の項」を参照。

2）反復投与（ERT既治療患者、外国人データ、ATB200-02試験）[27)]

歩行可能なERT既治療患者（コホート1）に本剤20mg/kgとミグルスタット130mg又は260mgを空腹時に反復投与したとき（ステージ2）の1回目及び3回目投与後の曝露量に差はみられず、蓄積性はみられなかった。

ERT既治療患者（ステージ2）に本剤20mg/kgとミグルスタットを130又は260mg/kgで単回（1回目）及び反復（3回目）併用投与したときのsignature peptide T09で評価した血漿中総GAAタンパク質濃度プロファイル

コホート1
本剤20mg/kg+ミグルスタット（n=11）



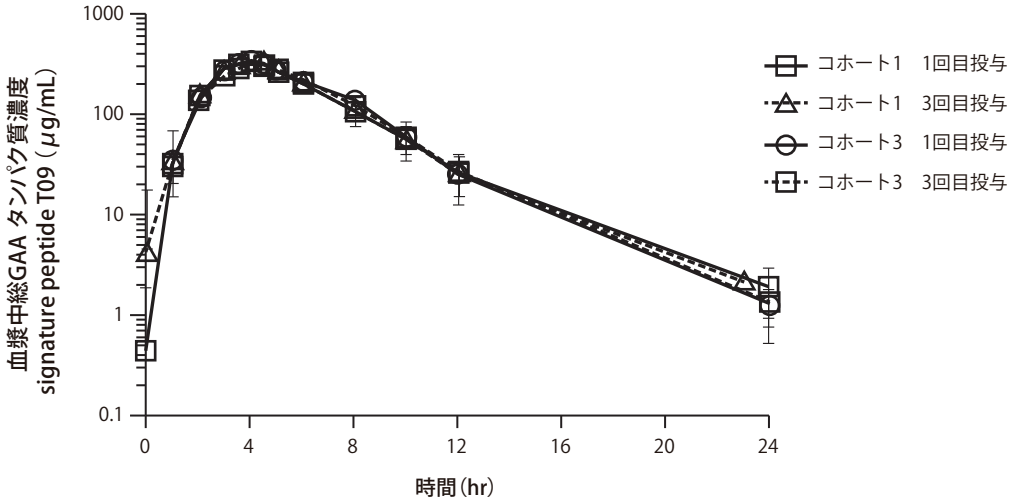
「Ⅴ．治療に関する項目5-（3）用量反応探索試験」の項を参照。

3）ERT既治療患者とERT未治療患者との比較[27)]

歩行可能なERT既治療患者（コホート１）11例及びERT未治療患者（コホート３）6例に対する本剤20mg/kgとミグルスタット260mg併用投与では、単回（1回目）及び反復（3回目）いずれにおいても血漿中総GAAタンパク質濃度（signature peptide T09による測定）は両群で類似していると考えられた。

ERT既治療患者（コホート1）及びERT未治療患者（コホート3）に本剤20mg/kgとミグルスタット260mgを単回（1回目）及び反復（3回目）併用投与したときの血漿中総GAAタンパク質濃度の比較

コホート1（n=11）、コホート3（n=6）
本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg



「Ⅴ．治療に関する項目5-(3) 用量反応探索試験」の項を参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル（ATB200-002試験）

「Ⅴ．治療に関する項目5-(3) 用量反応探索試験」の項を参照

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス[2)]

歩行可能なERT既治療患者10例に本剤20mg/kgとミグルスタット260mgを空腹時に単回併用投与したとき、血漿中総GAAタンパク質のCLの算術平均値は0.994L/hであった。

(5) 分布容積

ポンペ病患者100例（日本人6例を含む）から得られた血漿中濃度に基づく母集団薬物動態

解析の結果、本剤の中心コンパートメントの分布容積は3.23Lと推定された[28]。

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

3試験（ATB200-02試験、ATB200-03試験及びATB200-07試験）の成人ポンペ病患者（日本人6例を含む100例のPKデータより、母集団薬物動態解析は、血漿中の本剤については、線形及び非線形（標的臓器への分布）CLを含む2コンパートメントモデルが最適であった。

基本モデルとしてサブルーチンにADVAN13を用いてNONMEMで解析した。基本及び最終モデルでは、CL、コンパートメント間クリアランス（Q）、中心コンパートメントの分布容積（V1）、末梢コンパートメントの分布容積（V2）、最大消失速度（V_{max}）及びミカエリス定数（Km）を解析対象パラメータとした。また、CL及びV1に対する体重の推定効果、Q、V2及びV_{max}に対する体重の固定効果並びにミグルスタット（酵素安定化剤）のCLに対する変量効果を含めた。最終モデルでは、基本モデルに共変量効果を加えた。

※本剤：線形及び非線形CLを組み込んだ2コンパートメントモデル

※ミグルスタット：0次及び1次吸収並びに線形CLを組み込んだ2コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

1) ミグルスタットとの併用投与[29]

ATB200-02試験、ATB200-03試験及びATB200-07試験に組み入れられた成人ポンペ病患者における本剤（signature peptide T09で評価した血漿中総GAAタンパク質、以降、総GAAタンパク質、LC-MS/MS法）及び血漿中ミグルスタットの分布を説明するため構築したPopPKモデルにおいて、ミグルスタットとの併用投与により、本剤の線形CLを130mgの投与量では約26%、130mgを超える投与量（主に260mg）では37%低下させた。ミグルスタットとの併用投与は、本剤のAUCを130mgの投与量では約22%、130mgを超える投与量（主に260mg）では35%増加させた。

またATB200-02試験のコホート1とコホート3を併合した場合、PopPKモデルで推定された24ヵ月間投与時点の血漿中総タンパク質のC_{max}及びAUCはそれぞれ329μg/mL及び1752μg·h/mLであり、ノンコンパートメント解析による1回目投与時のC_{max}及びAUCはそれぞれ340μg/mL及び1813μg·h/mLと同程度であった。

24ヵ月時点のCmax及びAUCの1回目及び3回目投与後との比較（幾何平均値：CV%（ATB200-02試験、コホート1とコホート3併合）

	N	C_{max}（μg/mL）	AUC（μg・h/mL）
1回目投与時[a]	16	340（13.9）	1813（17.4）
3回目投与時[a]	17	337（17.1）	1798（19.5）
24ヵ月時点[b]	14	329（23.9）	1752（30.9）

※投与量は本剤20mg/kg+ミグルスタット260mg

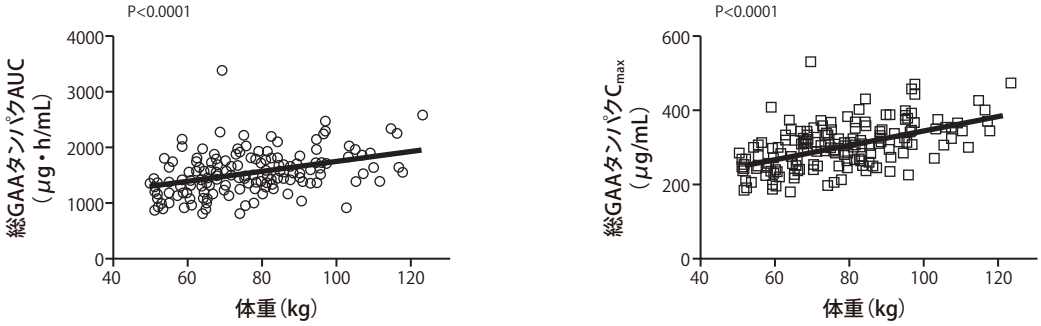
a：ノンコンパートメントモデル

b：PopPKモデル

2）体重の影響[30)]

ATB200-02試験及びATB200-03試験から得た成人ポンペ病被験者の併合データを用いて、PopPK解析で体重の影響を検討した結果、体重の増加に伴い血漿中総GAAタンパク質の曝露量が増加する傾向が示唆された。また、線形回帰分析を用いてさらにこの傾向を評価したところ、AUC及びC_{max}ともに有意な原点を通らない勾配（$p<0.0001$）が認められ、体重の増加に伴い血漿中総GAAタンパク質の曝露量が増加した。ただし、臨床データに基づくPopPK/PD解析によると、51～104kgの体重範囲での曝露に対する体重の影響は臨床的に重要ではないと考えられる。しかし、51kg以下ではAUCが臨床的に意味のある減少、104kg以上の被験者ではAUCが臨床的に意味のある増加を示す可能性がある。体重に対するC_{max}の共変量効果は、51kg未満では臨床的に意味はないが、104kg超ではC_{max}に臨床的に意味のある影響を与える可能性がある。

血漿中総GAAタンパク質のC_{max}又はAUCと体重との関係（左：AUC、右：C_{max}）



4．吸収

該当資料なし

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ラット出生前及び出生後の発生毒性試験で、シパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット（400/60mg）を投与した際にLC-MS/MS法で測定したところ、血漿中シパグルコシダーゼ アルファ濃度は乳汁中濃度の26～27倍であった[31)]。

(4) 髄液への移行性

「5.分布（1）血液－脳関門通過性」の項を参照。

(5) その他の組織への移行性

（参考：*Gaa* KOマウス、WTマウス）

Gaa KOマウス及びWTマウスにシパグルコシダーゼ アルファ（20mg/kg）を急速静脈内投与後、血漿、上腕三頭筋、大腿四頭筋及び腓腹筋でのシパグルコシダーゼ アルファの$t_{1/2}$を評価するため、GAA酵素活性アッセイを用いてシパグルコシダーゼ アルファ濃度を定量した。血漿中での$t_{1/2}$は0.6時間である一方、上腕三頭筋、大腿四頭筋及び腓腹筋での$t_{1/2}$は58.1～87.3時間と長かった。また、本剤とミグルスタットの併用投与によって大腿四頭筋及び腓腹筋ではGAA活性が増加する傾向が認められた[32)]。

シパグルコシダーゼ アルファの$t_{1/2}$（*Gaa* KOマウス及びWTマウス）

	$t_{1/2}$（h）	95%CI
血漿	0.6	0.5-0.7
大腿四頭筋	58.1	39.1-90.0
上腕三頭筋	87.3	42.3-272.2
腓腹筋	68.8	19.9-5288.0

CI：信頼区間

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤の代謝及び排泄は、主に肝臓内でのタンパク質加水分解によるものである。また、細胞を介した免疫反応によっても消失する可能性が想定される。

(2) 代謝に関与する酵素（CPY等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7．排泄

該当資料なし

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者[33)]

腎機能障害又は肝機能障害が総GAAタンパク質及びミグルスタットの曝露量に及ぼす影響を評価するための本剤での試験は実施していない。なお、母集団薬物動態解析から、本剤20mg/kgとミグルスタット260mgの隔週併用投与は中等度及び重度腎機能障害患者でのミグルスタットの曝露及び臨床での有効性に影響しないと考えられた。

腎機能障害患者におけるミグルスタットの曝露量の変化がシパグルコシダーゼ アルファの有効性に及ぼす影響及びミグルスタットと本剤の結合を評価するため、PopPKモデルを追加構築した。ミグルスタットと本剤の構造モデルは、初期のPopPK解析モデルと同様である［(1) 本剤：線形及び非線形CLを並行して組み込む2コンパートメントモデル、(2) ミグルスタット：0次及び1次吸収並びに線形の消失を組み込んだ2コンパートメントモデル］。追加で構築したモデルでは本剤のCLに対するミグルスタットの影響を、共変量を用いて推定する代わりに、両薬

剤の可逆的結合及びそれに続く結合複合体の消失を考慮した。本モデルを用いて、腎障害によるミグルスタット濃度の変化が本剤の曝露に及ぼす影響を検討した。各腎障害の程度別に1000人をシミュレーションした結果、本剤20mg/kgとミグルスタット260mgの隔週併用投与時の本剤の曝露量に対して、腎機能障害患者は大きな影響を及ぼさないと考えられた。

腎機能障害の程度別のLOPD患者での投与1、5時間後の本剤濃度、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$［中央値（5及び95パーセンタイル）］

腎機能障害	1時間後（μg/mL）	5時間後（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）
正常	95.4（60.4-134）	217（114-369）	283（179-432）	1610（867-3260）
軽度	95.5（62.7-141）	230（122-400）	290（186-460）	1730（923-3850）
中等度	97.6（63.4-138）	236（124-395）	300（185-453）	1810（919-3770）
重度	96.7（63.7-138）	249（133-409）	306（192-458）	1930（962-4020）

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}24h}$：t_{max}から投与24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
腎機能障害はCLCRに基づいて、正常（90mL/min以上）、軽度（60mL/min以上90mL/min未満）、中等度（30mL/min以上60mL/min未満）、重度（30mL/min未満）で評価

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の投与によりinfusion reaction、アナフィラキシーがあらわれる可能性がある。緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。重篤なinfusion reaction、アナフィラキシーが発現した場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1参照]

1.2 急性呼吸器疾患のある患者、又は心機能もしくは呼吸機能が低下している患者に本剤を投与する場合、症状の急性増悪が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

（設定根拠）

1.1　本剤の投与により重篤なinfusion reaction及びアナフィラキシーがあらわれることがあるため設定した。アナフィラキシーを含むinfusion reactionはピボタルな臨床試験で報告されており、RMPにおける重要な特定されたリスクとしている。

1.2　本剤は点滴投与される薬剤であることから、水分過負荷の影響を受けやすい急性呼吸器疾患を有する患者又は水分制限の適応となる心機能及び/又は呼吸機能の低下した患者では、点滴投与中に心機能又は呼吸機能が重篤化するおそれがあるため、CCDSに基づき設定した。

2．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

（設定根拠）

2.1　アナフィラキシーを繰り返すおそれがあるため設定した。

2.2　本剤とミグルスタットとの併用における動物実験で心血管系奇形（ウサギ）が報告されていることから設定した。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 3. 効能又は効果に関連する注意」を参照

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照

5．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。重度の過敏症又はアナフィラキシーが発現した後の本剤の再投与については、有益性と危険性を考慮して決定すること。再投与が必要な場合には、点滴速度を下げ、忍容性を確認しながら投与すること。［1.1、2.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］

8.2 本剤投与中又は投与後数時間以内にinfusion reactionが発現することがあるので、本剤投与中及び投与終了後も患者の状態を観察すること。infusion reactionが発現した場合は、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。また、本剤投与によるinfusion reactionを予防又は軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。［1.1、9.1.3、11.1.1参照］

（設定根拠）

8.1 本剤はタンパク質製剤であり、重度の過敏症又はアナフィラキシーが起こる可能性が否定できないため設定した。

8.2 本剤投与中又は投与後数時間以内にinfusion reactionが発現するおそれがあるため設定した。また、臨床試験においてinfusion reactionの予防又はリスクの軽減のために前投薬は有用であると考えられた。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

［1.1、8.1、11.1.1参照］

9.1.2　アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤又はアバルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

過敏症の発現に注意すること。［1.1、8.1、11.1.1参照］

9.1.3　infusion reactionの既往のある患者

［1.1、8.2、11.1.1参照］

9.1.4　心機能又は呼吸機能の低下した患者

infusion reactionが発現した場合、状態が悪化する可能性がある。また、水分制限の適応となる患者では、本剤投与中は、適切な医学的処置とモニタリング手段がとれるように準備しておくこと。点滴投与中に水分過負荷により心機能又は呼吸状態の重篤な増悪を起こす可能性がある。［1.2参照］

（設定根拠）

9.1.1　本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重度の過敏症状を発現するおそれがあるため設定した。

9.1.2　本剤の臨床試験では酵素補充療法既治療患者では酵素補充療法未治療患者よりベースライン時の抗薬物抗体発現割合が高かった。抗体の発現と過敏症の発現の関係は不明であるが、類薬の電子添文に準じて設定した。

9.1.3　Infusion reactionの既往のある患者では、本剤の投与により、さらに重度の症状を発現するおそれがあるため設定した。

9.1.4　本剤は点滴投与される薬剤であることから、水分制限の適応となる心機能及び/又は呼吸機能の低下した患者では、点滴投与中に心機能又は呼吸機能が重篤化するおそれがあるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2　腎機能障害患者

9.2.1　中等度又は重度（クレアチニンクリアランス15mL/min以上60mL/min未満）の腎機能障害患者

腎機能の程度及び体重に応じて、本剤に併用されるミグルスタットの用量を適宜減量すること。

9.2.2　末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス15mL/min未満）

投与は推奨されない。

（設定根拠）

9.2.1　中等度以上の腎機能障害患者は臨床試験に組み入れられていない。これらの患者ではミグルスタットの血中濃度が上昇するおそれがあるため、慎重を期してミグルスタットの用量調整を設定した。

9.2.2　末期腎不全患者に対するミグルスタットの使用経験はないため、設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4　生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤及びミグルスタットの併用投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

（設定根拠）

本剤とミグルスタットとの併用における動物実験で心血管系奇形（ウサギ）が報告されていることから設定した。

(5) 妊婦

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験において、ウサギに本剤175mg/kg/隔日（臨床曝露量の約111倍に相当）及びミグルスタット25mg/kg/隔日（臨床曝露量の約23倍に相当）を併用投与した時に心血管系奇形が報告されている[34)]。[2.2、9.4参照]

（設定根拠）

本剤とミグルスタットとの併用における動物実験で心血管系奇形（ウサギ）が報告されていることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6　授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで哺乳中の児における影響は不明であるが、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[35)]。

（設定根拠）

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。

(7) 小児等

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。

（設定根拠）

小児を対象とした臨床試験は実施中であることから設定した。

(8) 高齢者

9.8　高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

（設定根拠）
高齢者に対する一般的な注意喚起として設定した。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8．副作用

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

（設定根拠）
副作用に対する一般的な注意喚起として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1　重大な副作用 **11.1.1　infusion reaction（23.5%）、アナフィラキシー（1.2%）** 本剤投与中又は投与終了後数時間以内に、頭痛、発熱、悪寒、悪心、蕁麻疹、そう痒症等のinfusion reactionがあらわれることがある。これらの症状が発現した場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）、もしくは緊急処置を行うこと。［1.1、2.1、8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.3参照］

（設定根拠）
本剤で特に注意が必要な副作用として設定した。

(2) その他の副作用

11.2　その他の副作用

	5%以上10%未満	1%以上5%未満
神経系	頭痛	浮動性めまい、味覚不全、片頭痛、平衡障害、認知障害、錯感覚、傾眠、振戦
心臓		頻脈
精神		悪夢
血管		潮紅、高血圧
呼吸器		呼吸困難
消化器		腹部膨満、下痢、腹痛、鼓腸、食道痙攣
皮膚		そう痒症、発疹、蕁麻疹、紅斑性皮疹
筋骨格系		筋痙縮、筋力低下、筋骨格硬直、筋肉痛
全身及び局所反応		発熱、悪寒、腹部不快感、顔面痛、疲労、注入部位腫脹、倦怠感、疼痛
臨床検査		血中尿素増加、体温変動、リンパ球数減少
眼		眼瞼痙攣
傷害		皮膚擦過傷

（設定根拠）

ATB200-03試験で報告された副作用に基づき設定した。

9．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10．過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1　薬剤調製時の注意

14.1.1　溶解

(1) 下記に従い患者の体重に基づいて、投与に必要なバイアル数（小数点以下は切り上げる）及び本剤の必要量を決定する。

・患者あたりの投与量（mg）＝患者の体重（kg）×20mg/kg（体重あたりの投与量）

・必要なバイアル数＝患者あたりの投与量（mg）÷105mg（1バイアルあたりの含量）

・本剤の必要量（mL）＝患者あたりの投与量（mg）÷15mg/mL（溶解液の濃度）

(2) 必要なバイアル数を冷蔵庫から取り出し、室温になるまで放置する。

(3) 溶解前に目視にてバイアルを確認し、異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

(4) 1バイアルに日局注射用水7.2mLをバイアルの内壁に沿ってゆっくり注入し、溶液が泡立たないように静かに溶解する（シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）濃度15mg/mL）。溶解する際にバイアルの振とう等は避けること。

(5) 溶解液は無色～微黄色の澄明又は乳濁した液で、肉眼で確認できる半透明～白色の微粒子はない。目視による確認で異物や変色が認められた場合は使用しないこと。溶解後、直ちに使用できない場合は、遮光した上で、2～8℃（凍結させないこと）で最長24時間保存できる。

14.1.2　希釈

(1) 体重範囲に対応した総点滴量となるように、日局生理食塩液の量を決定すること。予め日局生理食塩液点滴バッグから、“14.1.1”で算出した本剤の必要量と等量の生理食塩液を抜き取っておく。バイアルから“14.1.1”で算出した本剤の必要量をゆっくりと抜き取り、日局生理食塩液点滴バッグ内に静かに注入する（最終濃度は2.4～4.0mg/mL）。点滴バッグを静かに回転させ、気泡ができないようゆっくりと混和し、振とうしないこと。[7.2参照]

(2) 希釈後は室温で速やかに使用すること。なお、希釈後、直ちに使用できない場合は、遮光した上で、2～8℃（凍結させないこと）で最長24時間保存できるが、その後25℃以下で6時間以内に使用すること。

(3) 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1　希釈後に冷蔵していた場合は、点滴バッグを室温に戻してから使用すること。

14.2.2　輸液ポンプ及びタンパク質を吸着しにくい0.2μmのインラインフィルターを使用して本剤を投与すること。

14.2.3　他剤との混注を行わないこと。

（設定根拠）

14.1.1　本剤を注射用水に溶解する際の注意事項として設定した。

14.1.2　本剤の生理食塩液による希釈時の注意事項として設定した。

14.2　本剤投与時に必要な注意事項を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤はタンパク質製剤であり、本剤に対するIgG抗体が産生される可能性がある。実施した臨床試験において、本併用投与を受けた151例で抗薬物抗体を評価した（酵素補充療法既治療患者117例、酵素補充療法未治療患者34例）。酵素補充療法既治療患者の抗薬物抗体発現割合は、ベースライン時が83.8%（98/117）、本併用投与後が95.7%（112/117例）であった。酵素補充療法未治療患者の抗薬物抗体発現割合は、ベースライン時が11.8%（4/34例）、本併用投与後が100%（34/34例）であった。酵素補充療法既治療患者における投与後の中和抗体の発現割合は88.0%（103/117例）であった。同様に酵素補充療法未治療患者における投与後の中和抗体の発現割合は、88.2%（30/34例）であった[36)]。

（設定根拠）

臨床試験における抗薬物抗体の発現状況について情報提供するため、類薬の電子添文に準じて設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

シパグルコシダーゼ アルファ[37)]

試験項目		動物種/細胞種	投与量、投与経路	結果
中枢神経系	*in vivo* 試験	ラット（雄10～15、雌10～15）	シパグルコシダーゼ アルファ30、70、200mg/kg 26週間隔週投与（13回投与）	投薬に関連した所見は認められなかった。
心血管系及び呼吸器系	*in vivo* 試験	カニクイザル（雄6、雌6）	シパグルコシダーゼ アルファ30、60、200mg/kg 26週間隔週投与（13回投与）	心電図又は血圧パラメータに投薬に関連した変化は認められなかった。投与期間中に、投薬に関連した呼吸数又は血液ガスパラメータの変化は認められなかった。

シパグルコシダーゼ アルファ／ミグルスタット併用[38)]

試験項目		動物種/細胞種	投与経路、投与期間	投与量	結果
中枢神経系、心血管系及び呼吸器系	*in vivo* 試験 反復投与毒性試験の一部として実施	カニクイザル（雄4、雌4）	シパグルコシダーゼ アルファ：静脈内（2時間）投与 ミグルスタット：経鼻胃管投与 13週間隔週（7回）投与	シパグルコシダーゼ アルファ50、100mg/kg ミグルスタット25、175mg/kg	投薬に関連した中枢神経系への作用を示唆する所見、心電図パラメータの変化、呼吸数への影響などいずれも認められなかった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

実施していない

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[39, 40)]

動物種	投与経路	投与量	致死量	結果
ラット	シパグルコシダーゼ アルファ：静脈内（10分間）投与	10、20、50、100、200mg/kg（雌19）	シパグルコシダーゼ アルファ200mg/kg	途中死亡及びシパグルコシダーゼ アルファに関連した一般状態所見は認められなかった。
カニクイザル	シパグルコシダーゼ アルファ：静脈内（2時間）投与	10、20、50、100、200mg/kg（雌2）	シパグルコシダーゼ アルファ200mg/kg	途中死亡及びシパグルコシダーゼ アルファに関連した一般状態所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) シパグルコシダーゼ アルファ[41, 42]

<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路、投与期間</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見等</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>シパグルコシダーゼ アルファ：静脈内（10分間）投与
26週間隔週（13回）投与</td><td><table><tr><th>投与群</th><th>シパグルコシダーゼ アルファ（mg/kg）</th><th>雄/雌（n）</th></tr><tr><td>1</td><td>0</td><td>20/20</td></tr><tr><td>2</td><td>0</td><td>10/10</td></tr><tr><td>3</td><td>30</td><td>30/30</td></tr><tr><td>4</td><td>70</td><td>30/30</td></tr><tr><td>5</td><td>200</td><td>30/30</td></tr></table></td><td>シパグルコシダーゼ アルファ 200mg/kg</td><td>投薬に関連した死亡は認められず、関連した影響は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>シパグルコシダーゼ アルファ：静脈内（2時間）投与
26週間隔週（13回）投与</td><td><table><tr><th>投与群</th><th>シパグルコシダーゼ アルファ（mg/kg）</th><th>雄/雌（n）</th></tr><tr><td>1</td><td>0</td><td>6/6</td></tr><tr><td>2</td><td>30</td><td>6/6</td></tr><tr><td>3</td><td>60</td><td>6/6</td></tr><tr><td>4</td><td>200</td><td>6/6</td></tr></table></td><td>シパグルコシダーゼ アルファ 200mg/kg</td><td>関連した所見は認められなかった。</td></tr>
</table>

2) シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与[43]

<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路、投与期間</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見等</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>シパグルコシダーゼ アルファ：静脈内（2時間）投与
ミグルスタット：経口投与（シパグルコシダーゼ アルファ投与30分前）
13週間隔週（7回）投与</td><td><table><tr><th>投与群</th><th>シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）</th><th>雄/雌（n）</th></tr><tr><td>1</td><td>0/0</td><td>4/4</td></tr><tr><td>2</td><td>50/25</td><td>4/4</td></tr><tr><td>3</td><td>100/175</td><td>4/4</td></tr><tr><td>4</td><td>0/175</td><td>4/4</td></tr><tr><td>5</td><td>100/0</td><td>4/4</td></tr></table></td><td>シパグルコシダーゼ アルファ 100mg/kg、ミグルスタット 175mg/kg</td><td>シパグルコシダーゼ アルファ、ミグルスタット、又は併用投与に関連した所見は認められなかった。</td></tr>
</table>

(3) 遺伝毒性試験

実施していない

(4) がん原性試験

シパグルコシダーゼ アルファ単独及びシパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与のいずれについても新たながん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験[44]

シパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットと併用投与し、受胎能及び初期胚発生に対する被験物質投与の影響を評価した。Sprague Dawleyラットに、雄は交配28日前から6週間、雌は交配14日前から妊娠7日まで被験物質を隔日投与した。シパグルコシダーゼ アルファは10分間かけて静脈内投与し、ミグルスタットはシパグルコシダーゼ アルファ投与開始30分前に経口投与した。雌は妊娠13日に剖検し、子宮内検査を実施した。雌受胎能（コホートA）及び雄受胎能（コホートB）、さらにTK評価（コホートC）の試験デザインで評価した。

投与方法及び投与量

コホートA（雌受胎能）・コホートB（雄受胎能）

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雄/雌（n）
1	0/0	22/22
2	0/0	22/22
3	0/60	22/22
4	70/0	22/22
5	150/0	22/22
6	400/0	22/22
7	400/60	22/22

コホートC（TK評価）

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雄/雌（n）
8	0/60	6/6
9	400/0	6/6
10	400/60	12/12

コホートAの雌6匹が投与後に死亡した。いずれの動物にも死亡前に一般状態観察において所見は認められなかった。第7群の雌2匹は、剖検時に暗赤色肺を認めたことから、ヒト以外の動物種に遺伝子組み換えヒト酵素の反復投与による有害な免疫反応による可能性が考えられた。残りの死亡動物には剖検所見が認められず、一般状態悪化や体重及び摂餌量の変化も認められなかった。

コホートBの雄8匹が投与後に死亡した。これらの動物にシパグルコシダーゼ アルファ又はミグルスタットに関連した剖検所見は認められず、死因は不明であった。

コホートCの雌4匹が投与後に死亡した。これらの動物には死亡前に一般状態観察及び体重に有害所見は認められなかった。うち3匹の剖検において暗赤色肺が観察されたことから、ヒト以外の動物種に遺伝子組み換えヒト酵素の反復投与による有害な免疫反応による可能性が考えられた。

雌雄ともに、一般状態観察並びに体重及び体重増加量に被験物質に関連した変化は認められなかった。コホートAの第6及び7群の雌では、妊娠期間中、シパグルコシダーゼ アルファに関連するとみられる摂餌量低下が散見されたが、体重への影響はみられず、毒性とはみなさなかった。計画屠殺時まで生存した動物に、被験物質に関連した剖検所見は認められなかった。性周期（回数及び期間）、交尾率、受胎率、妊娠率及び精子検査所見に被験物質に関連した変化は認められなかった。

シパグルコシダーゼ アルファに関連した死亡が、コホートAの雌2匹及びコホートCの雌4匹で観察された。これらの死亡はヒト以外の動物種（ラット）に遺伝子組換えヒト酵素を投与したことによる免疫反応に関連する可能性が高いと考えられた。さらに、コホートAの第3及び7群の雌でミグルスタットに関連するとみられる着床前胚損失率の増加が認められた。着床前胚損失率を除き、性周期、交尾行動、受胎能並びに精子運動性及び精子濃度を含む生殖能に被験物質に関連した毒性所見は認められなかった。

これらのデータに基づくと、シパグルコシダーゼ アルファの雄親動物及び雌親動物の一般毒性並びに受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量（NOAEL）はいずれも400mg/kgであった。ミグルスタットの雄親動物及び雌親動物の一般毒性に関するNOAELはいずれも60mg/kg、受胎能及び初期胚発生に関するNOAELは60mg/kg未満であった。

2）胚・胎児発生に関する試験

i）ラットにおける胚・胎児発生用量設定試験[45)]

胚・胎児発生に関する試験の用量を設定するために、ラット胚・胎児発生用量設定試験を実施し、母動物毒性及び胚・胎児毒性を検討した。妊娠ラットの器官形成期（妊娠6～18日）

にシパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットと併用し、隔日投与した。シパグルコシダーゼ アルファ（30、70及び150mg/kg）を約10分間かけて静脈内投与し、ミグルスタット（12.5mg/kg）はシパグルコシダーゼ アルファ投与開始30分前に経口投与した。試験デザインはコホート1（シパグルコシダーゼ アルファ、投与量：30、70及び150mg/kg）及びコホート2（シパグルコシダーゼ アルファ投与量：300及び600mg/kg）で評価した。

一般状態観察では、活動低下がコホート1の第7群の1匹（妊娠16日のミグルスタット投与後観察期間中）及びシパグルコシダーゼ アルファを投与したコホート1第4、5、6及び7群の全動物（妊娠14日以降のシパグルコシダーゼ アルファ投与後観察期間中）に観察された。これらの一般状態は、ヒト以外の動物種にヒト酵素を投与したことによる有害な免疫反応であると考えられた。体重、体重増加量又は摂餌量に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。コホート2の第10群の動物では、胎児体重の約10%の減少が認められたが、動物数が少なかったため、この所見の意義は不明確であった。他の子宮内検査パラメータは、いずれも対照群と同程度であった。外表奇形及び変異は認められなかった。

以上の通り、ミグルスタット投与に関連した影響は認められなかった。第9及び10群の各1匹が妊娠8日の投与後に死亡したが、これらの死亡は動物数が少なかったことからシパグルコシダーゼ アルファ投与に関連するかどうかは不明確であった。シパグルコシダーゼ アルファ投与に関連した影響として母動物の一般状態観察に神経学的影響が観察された（第4、5、6、7、9、10群）。これらの所見は、ヒト以外の動物種にヒト酵素を投与したことにより生じる有害な免疫反応と考えられ、シパグルコシダーゼ アルファの薬理作用とは関連がないと考えられた。その他の母動物への影響は認められなかった。

投与方法及び投与量

コホート1

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雌（n）
1	0/0	9
2	0/0	9
3	0/12.5	9
4	30/0	12
5	70/0	12
6	150/0	12
7	150/12.5	12

コホート2

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雌（n）
8	0/0	9
9	300/0	5
10	600/0	5

ⅱ）ラットにおける胚・胎児発生に関する試験[46)]

妊娠ラットの器官形成期（妊娠6～18日）にシパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットと併用し、隔日投与し、潜在的な母動物毒性及び胚・胎児毒性を評価した。シパグルコシダーゼ アルファ（70、150及び400mg/kg）を隔日で10分間点滴静脈内投与した。ミグルスタット（60mg/kg）はシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与開始30分前に経口投与した。ヒト以外の動物種にヒトタンパク質を投与することにより生じる可能性のある有害な免疫反応を抑制するために、妊娠8日（2回目投与）から妊娠18日までDPHをシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与の約90分前に経口投与した。

3匹（第4群の1匹及び第7群の2匹）の動物がそれぞれ妊娠14並びに6及び8日の投与後に死亡した。妊娠8日に死亡した動物に観察された肺葉の暗赤色化は、遺伝子組換えヒトタンパク質に対する有害な免疫反応に関連すると考えられた。妊娠6日に死亡した動物の死因は特定できなかった。被験物質投与に関連した一般状態観察、体重、体重増加量、摂餌量、子宮内

検査所見並びに胎児の奇形及び変異は認められなかった。これらの成績に基づくと、母動物及び胚・胎児発生に対するシパグルコシダーゼ アルファのNOAELは単独及びミグルスタットとの併用投与のいずれも400mg/kgであった。

投与方法及び投与量

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雌（n）
1	0/0	25
2	0/0	25
3	0/60	31
4	70/0	31
5	150/0	31
6	400/0	31
7	400/60	34

ⅲ）ウサギにおける胚・胎児発生用量設定試験[47)]

胚・胎児発生に関する試験の用量を設定するために、ウサギ胚・胎児発生用量設定試験を実施し、母動物毒性及び胚・胎児毒性を評価した。妊娠ウサギの器官形成期（妊娠7～19日）にシパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットと併用し、隔日投与した。シパグルコシダーゼ アルファは約10分かけて静脈内投与し、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与開始30分前にミグルスタットを経口投与した。ヒト以外の動物種にヒトタンパク質を投与することにより生じる可能性のある有害な免疫反応を抑制するために、妊娠9日（2回目投与）から妊娠19日までDPHをシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与の約90分前に経口投与した。

第7群の1匹を妊娠21日に一般状態悪化のため切迫屠殺した。当該動物は、一般状態観察において糞がほとんど認められず、妊娠7日以降、体重が約5.3%減少し、11日間連続して摂餌量が1日60g以下であった。母動物の一般状態観察、体重、体重増加量、摂餌量、剖検所見に被験物質に関連した影響は認められなかった。子宮内検査結果に被験物質に関連した影響はみられず、外表奇形及び変異も認められなかった。いずれの群においても被験物質投与に関連する影響は認められなかった。

投与方法及び投与量

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雌（n）
1	0/0	6
2	0/0	6
3	0/25	6
4	30/0	6
5	70/0	6
6	150/0	6
7	150/25	6

ⅳ）ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験[34)]

妊娠ウサギの器官形成期（妊娠7～19日）にシパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットとの併用で隔日投与し、母動物毒性及び胚・胎児毒性を評価した。シパグルコシダーゼ アルファ（30、70及び175mg/kg）を隔日で10分間静脈内投与し、ミグルスタット

（25mg/kg）は、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与開始30分前に経口投与した。ヒト以外の動物種にヒトタンパク質を投与することにより生じる可能性のある有害な免疫反応を抑制するために、妊娠9日（2回目投与）から妊娠19日までDPH（10mg/kg）をシパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与の約90分前に経口投与した。

いずれの群でも母動物の剖検所見及び子宮内検査所見において投与に関連した影響は認められなかった。胎児検査では、胎児の外表又は骨格検査に被験物質に関連した変異及び奇形は認められなかった。

第1及び/又は2群と比較して、第3群及び第7群に有意な体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。第4、5及び6群に体重増加量及び摂餌量への影響がみられなかったことから、第3及び7群で観察された体重増加量及び摂餌量低下は、主にシパグルコシダーゼ アルファではなく、ミグルスタットに関連すると考えられた。個々の心血管系奇形発現頻度、奇形を伴う胎児数及び母動物数の増加が第7群で認められたが、第3及び6群では認められなかった。したがって、これらの胎児の奇形及び変異は、シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与に起因するものであった。

これらの成績に基づくと、シパグルコシダーゼ アルファ単独投与の母動物毒性及び胚・胎児毒性に対するNOAELは最高用量の175mg/kgと考えられた。ミグルスタット及びシパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与は1用量のみの検討であったためNOAELは算出できなかった。

投与方法及び投与量

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雌（n）
1	0/0	20
2	0/0	20
3	0/25	20
4	30/0	20
5	70/0	20
6	175/0	20
7	175/25	20

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[48)]

シパグルコシダーゼ アルファを単独又はミグルスタットと併用し、着床から離乳まで投与したときの妊娠及び授乳期の雌ラット及び児の発生に及ぼす影響を評価した。シパグルコシダーゼ アルファを約10分間、妊娠6日～授乳19日まで隔日で静脈内投与し、シパグルコシダーゼ アルファ静脈内投与開始30分前にミグルスタットを経口投与した。また、授乳13日目に血中及び乳汁中のシパグルコシダーゼ アルファ及びミグルスタット濃度を測定した。

400/60mg/kgのシパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット併用投与群の母動物に、途中死亡動物数及び同腹児全死亡の増加並びに一般状態観察での異常歩行及び活動性低下が観察された。これらの母動物所見は、被験物質の直接作用ではなく、併用投与による拘束ストレス又は異種タンパク質投与に対する有害な免疫反応に起因している可能性が考えられた。一般状態観察では、第7群で被験物質投与に関連した異常歩行及び活動性低下（それぞれ3及び5匹）が認められた。第6群では活動性低下が1匹のみに認められた。

妊娠及び授乳期間中、体重、体重増加量及び摂餌量に被験物質投与に関連した有害な変化は認められなかった。また、妊娠率、分娩率、妊娠期間、妊娠指数、出生児数、死産児数、出生児指数、出生児の生存に対する被験物質投与の影響は認められなかった。

母動物の剖検結果、及び着床痕数、着床後胚損失率、出産児の性比に対する被験物質に関

連した影響は認められなかった。第7群の児動物で体重低値が離乳初期に認められたが、一過性で軽微であったため、有害ではないと考えられた。児動物では、被験物質に関連した一般状態所見は認められなかった。児動物の性周期の数や長さ、交尾行動、受胎能又は交配期間に被験物質に関連した影響は認められなかった。雌の児動物の妊娠期間中、被験物質に関連した体重、体重増加量及び摂餌量の変化は認められなかった。子宮内検査結果に被験物質に関連した変化は認められなかった。

これらの所見より、母動物並びに出生前及び出生後の発生に対するシパグルコシダーゼ アルファのNOAELは単独及びミグルスタット（60mg/kg）との併用投与のいずれも400mg/kgであった。ミグルスタットのNOAELは単独及びシパグルコシダーゼ アルファ（400mg/kg）との併用投与のいずれも60mg/kgであった。

投与方法及び投与量

投与群	シパグルコシダーゼ アルファ/ミグルスタット（mg/kg）	雌（n）
1	0/0	24
2	0/0	24
3	0/60	24
4	70/0	24
5	150/0	24
6	400/0	24
7	400/60	30
8	400/60	3
9	－/－	6

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性[49, 50]

1）溶血性（*in vitro*）

ヒト全血におけるシパグルコシダーゼ アルファの溶血性を確認するために、シパグルコシダーゼ アルファ（300、600及び1000μg/mL）、溶媒対照、陰性対照（生理食塩液）及び陽性対照（滅菌注射用水）をヒトドナー由来の血液基質と混和した。試料は37℃で1時間、撹拌せずにインキュベートした。溶媒対照の3試料をヒト血液基質とインキュベートしたとき、ヒト血液の明らかな溶血は引き起こされなかった。300、600及び1000μg/mL濃度のシパグルコシダーゼ アルファをヒト血液基質とインキュベートしても、ヒト血液に明らかな溶血は認められなかった。シパグルコシダーゼ アルファは試験した全ての濃度でヒト血液と適合した。

2）凝集能（*in vitro*）

ヒト血清及び血漿中シパグルコシダーゼ アルファの適合性を評価するために、シパグルコシダーゼ アルファ（300、600及び1000μg/mL）及び溶媒対照を等量の血漿又は血清と混合し、室温で30分間インキュベートし、沈殿又は凝固について肉眼的及び顕微鏡的に検査した。さらに、分取した試料を遠心分離し、沈降物（ペレット）の有無を調べ、沈殿／凝固及びペレットをスコア化した。

いずれの濃度のシパグルコシダーゼ アルファと混合したヒト血清及び血漿も肉眼的及び顕微鏡的に沈殿は認められなかった。溶媒対照試料に沈殿は認められなかった。全ての溶媒対照又はシパグルコシダーゼ アルファ試料を遠心分離したところ、ペレットは観察されなかった。シパグルコシダーゼ アルファは、最終濃度1000μg/mLまでヒト血漿及び血清と適合した。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

［製剤］

ポムビリティ®点滴静注用105mg：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

［有効成分］

シパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）：該当しない

２．有効期間

有効期間：36ヵ月

３．包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

凍結を避けて保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：

くすりのしおり：

その他の患者向け資材：

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：マイオザイム点滴静注用50mg、ネクスビアザイム点滴静注用100mg

７．国際誕生年月日

2023年3月20日（EU）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2025年6月24日

承認番号：30700AMX00095000

薬価基準収載年月日：

販売開始年月日：

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2025年6月24日～2035年6月23日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品コード	個別医薬品コード （ＹＪコード）	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ポムビリティ®点滴 静注用105mg				

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1．引用文献

1）社内資料：製剤の安定性（承認時評価資料）
2）社内資料：ポンペ病患者における臨床試験（ATB200-02）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.3）
3）社内資料：ポンペ病患者における臨床試験（ATB200-03）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.4.3.2）
4）社内資料：ポンペ病患者における臨床試験（ATB200-03）（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.6）
5）社内資料：ポンペ病患者における臨床試験（ATB200-07）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6.5、2.7.3.2.3）
6）社内資料：ポンペ病患者における臨床試験（ATB200-03）（2025年6月24日承認、CTD2.7.6、2.7.3.2.2、2.7.4.2.1.1）
7）Schoser B et al：Lancet Neurol. 2021 Dec ; 20（12）：1027-1037.
8）Schoser B et al：J Neurol. 2024 May ; 271（5）：2810-2823.
9）社内資料：*in vitro* 試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
10）社内資料：*in vitro* 試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
11）社内資料：吸収（RRB200-024）（2025年6月24日承認、CTD2.6.4.3.2.3）
12）Tong PY et al, Journal of Biol Chem, 1989, 264, 7962-7969
13）社内資料：吸収（RRB200-003）（2025年6月24日承認、CTD2.6.4.3.2.2.1）
14）社内資料：*in vivo* 試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
15）社内資料：*in vitro* 試験（RRB200-043）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1.1）
16）社内資料：*in vitro* 試験（RRB200-009）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1.2）
17）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-016）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1）
18）社内資料：*in vitro* 試験（RRB200-010）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.1.1）
19）社内資料：*in vitro* 試験（RRB200-040）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.1.2）
20）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-004）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2.1）
21）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-005、-025）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2.2）
22）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-039）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2.3）
23）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-006）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2.4）
24）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-055）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2.5）
25）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-017）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2.7）
26）社内資料：*in vivo* 試験（RRB200-056）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2.2.8）
27）社内資料：ポンペ病患者における薬物動態試験（ATB200-02）（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1.1）
28）社内資料：母集団薬物動態解析（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.1.4.5.3）
29）社内資料：母集団薬物動態解析（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.1.4.5、2.5.3.3.2）
30）社内資料：人口統計学的特性の相互作用（2025年6月24日承認、CTD2.7.2. 2.7.2.3.2.1）
31）社内資料：非臨床薬物動態試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.4.3.2.10）
32）社内資料：非臨床薬物動態試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.4.3.2.5）
33）社内資料：内因性要因の検討（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.2.2.2.3）
34）社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（8371931）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.6.1.2.4）

35）社内資料：非臨床薬物動態試験（2025年6月24日承認、CTD2.6.4.3.2.10）
36）社内資料：免疫原性の影響（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.4.1）
37）社内資料：安全性薬理試験（SNBL.423.07、SNBL.423.08）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.4.1.1）
38）社内資料：安全性薬理試験（SNBL.423.10）（2025年6月24日承認、CTD2.6.2.4.2.1）
39）社内資料：単回投与毒性試験（283-0011-TX）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.2.1.1）
40）社内資料：単回投与毒性試験（283-0012-TX）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.2.1.2）
41）社内資料：反復投与毒性試験（SNBL.423.08）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.3.1.1）
42）社内資料：反復投与毒性試験（SNBL.423.07）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.3.1.2）
43）社内資料：反復投与毒性試験（SNBL.423.10）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.3.2.1）
44）社内資料：生殖発生毒性試験（8371927）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.6.1.1）
45）社内資料：生殖発生毒性試験（8371929）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.6.1.2.1）
46）社内資料：生殖発生毒性試験（8371930）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.6.1.2.2）
47）社内資料：生殖発生毒性試験（8371928）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.6.1.2.3）
48）社内資料：生殖発生毒性試験（8371932）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.6.1.3）
49）社内資料：その他の毒性（0725XA132.001）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.8.1）
50）社内資料：その他の毒性（0726XA132.001）（2025年6月24日承認、CTD2.6.6.8.2）

２．その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1．主な外国での発売状況

ポムビリティ®点滴静注用105mgは、2023年3月20日に世界で初めてEUで承認された。その後、2025年6月現在、米国及び英国を含む36の国又は地域で承認されている。米国及びEUにおける販売名、剤型・含量、効能・効果及び用法・用量は下表の通りである。

欧米の販売名、効能・効果及び用法・用量（2025年3月時点）

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。

効能又は効果	遅発型ポンペ病に対するミグルスタットとの併用療法
用法及び用量	ミグルスタットとの併用において、通常、体重40kg以上の成人にはシパグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり20mgを約4時間かけて隔週点滴静脈内投与する。

2．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

1) 米国の添付文書（2025年3月時点）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified for the combination. In a pre- and post-natal development study in rats, increases in pup mortality were seen following maternal treatment with cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg) in combination with miglustat, or with cipaglucosidase alfa-atga (400 mg/kg) alone. The NOAEL for cipaglucosidase alfa-atga alone is 150 mg/kg (5-fold the POMBILITI MRHD margin). A NOAEL for the combination was not identified. Margins at the lowest observed adverse effect level (LOAEL), relative to exposures at the MRHD of POMBILITI and Opfolda were 20-fold and 4-fold, respectively, based on plasma AUC exposure (see Data).

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

2) EUの添付文書（2025年3月時点）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in females

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

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

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

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

本邦における添付文書の「9.4生殖能を有する者」、「9.5妊婦」、「9.6授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤及びミグルスタットの併用投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験において、ウサギに本剤175mg/kg/隔日（臨床曝露量の約111倍に相当）及びミグルスタット25mg/kg/隔日（臨床曝露量の約23倍に相当）を併用投与した時に心血管系奇形が報告されている[34)]。[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[35)]。

(2) 小児等への投与に関する情報

1) 米国の添付文書（2025年3月時点）

8.4 Pediatric Use

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

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

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。

XIII. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2．その他の関連資料

患者向け資材

ポンペ病のお子さんと関わる方へ

https://www.amicusrx.jp/ge/pdf/pompematerial_01.pdf

2025年6月作成（第1版）