ガラフォルド®カプセル 123 mg
に関する資料

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

Amicus Therapeutics 株式会社

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Amicus Therapeutics 株式会社

目次

1 起源又は発見の経緯 6
1.1 はじめに 6
1.2 ファブリー病の概要 6
1.3 本剤の概要 7
2 開発の経緯 8
2.1 品質に関する試験 10
2.2 非臨床試験 10
2.3 臨床試験 11
2.3.1 国内臨床開発及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談の経緯 11
2.3.2 臨床試験結果の概要 12
2.3.3 国内臨床データパッケージ 13
2.4 本剤の臨床的位置付け 15
2.4.1 アンメットメディカルニーズ 15
2.4.2 本剤の有用性 15
3 参考文献 19

表目次

表 1.5 - 1　日本人被験者を組み入れた臨床試験 12

表 1.5 - 2　ファブリー病における ERT の限界とアンメットメディカルニーズに対応する本剤の特性 18

図目次

図 1.5 - 1　開発の経緯図..... 9

図 1.5 - 2　臨床データパッケージ..... 14

略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
α-Gal A	α-ガラクトシダーゼ A	α-Galactosidase A
Amicus K.K.	Amicus Therapeutics 株式会社	Amicus Therapeutics, K.K.
Amicus, Inc.	Amicus Therapeutics, Inc.	Amicus Therapeutics, Inc.
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Migalastat hydrochloride
BA	バイオアベイラビリティ	Bioavailability
DDI	薬物相互作用	Drug-drug interaction
ERT	酵素補充療法	Enzyme replacement therapy
EU	欧州連合	European Union
GFR	糸球体濾過量	Glomerular filtration rate
GL-3	グロボトリアオシルセラミド	Globotriaosylceramide
GLA	α-Gal A をエンコードする遺伝子（ヒト）	Gene that encodes α-Gal A (human)
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準	Good Laboratory Practice
GSK	-	GlaxoSmithKline
GSRS	-	Gastrointestinal Symptoms Rating Scale
HCl	塩酸塩	Hydrochloride
HEK	ヒト胚腎臓	Human embryonic kidney
IAR	-	Infusion-associated reaction
IC	間質毛細血管	Interstitial capillaries
LVMi	左室重量係数	Left ventricular mass index
lyso-Gb_3	グロボトリアオシルスフィンゴシン	Globotriaosylsphingosine
MAA	医薬品販売承認申請	Marketing authorization application
PK	薬物動態	Phrmacokinetic
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination half-life

1　起源又は発見の経緯

1.1　はじめに

ミガーラスタット塩酸塩（以下、本剤）はファブリー病治療薬として欧州連合（EU）で 2016 年 5 月 26 日に承認され、中央承認審査方式により、EU28 ヵ国、アイスランド及びノルウェーで承認を得た。2015 年 5 月 12 日にスイス当局に対して Article 13 に基づく医薬品販売承認申請（MAA）を行い、2016 年 10 月 28 日に承認された。また、2016 年 11 月 22 日にリヒテンシュタインで、2017 年 6 月 27 日にイスラエルで、2017 年 8 月 11 日にオーストラリアで、そして、2017 年 9 月 5 日にカナダで承認を得た。さらに、MAA を台湾では 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、韓国では同年[redacted]月[redacted]日、米国では 2017 年 12 月 14 日に行った。

本剤の臨床開発プログラムから得られた臨床のエビデンスに基づき、今般、Amicus Therapeutics 株式会社（Amicus K.K.）は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤の製造販売承認申請を実施するに至った。

効能・効果：本剤に反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病 用法・用量：通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123mg を食事の前後 2 時間を避けて空腹時に隔日経口投与する。投与時刻は毎回一定とする。

1.2　ファブリー病の概要

ファブリー病は、男女共に発症する進行性の X 染色体連鎖のライソゾーム病で、その有病率は全世界で 40000～117000 人に 1 人と推定される希少疾患である（Desnick and Schindler 2001; Meikle et al. 1999; Eurordis 2005）。国内では約 315～1061 人の患者がファブリー病と診断され [1]、酵素補充療法（ERT）を受けている。ファブリー病の責任遺伝子である α-ガラクトシダーゼ A 遺伝子（*GLA*）の変異によりスフィンゴ糖脂質代謝に必要なリソソーム酵素である α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）が欠損する（Brady et al. 1967）。幼少期から α-Gal A の活性が低いとグロボトリアオシルセラミド（GL-3）やグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3）などのスフィンゴ糖脂質が蓄積し、神経因性疼痛、皮膚疾患、眼科疾患、消化器症状、肺症状、腎障害、心筋症、脳血管疾患などの症状や致死的な続発症に至る（Germain 2010）。ファブリー病は 2015 年 1 月 1 日から指定難病として取り扱われている（指定難病 19：ライソゾーム病）。早期より治療を開始することで、疾患の進行を遅らせ、寿命を延ばすことができると考えられている。

ファブリー病の重症度及び発症年齢は患者によって大きく異なるが、慣例的に「古典型」と「遅発型（亜型）」の二つの表現型に大別されてきた（Desnick et al. 2001; Filoni et al. 2010; Topaloglu et al. 1999; Shabbeer et al. 2002; Shabbeer et al. 2006; Ishii et al. 2007）。古典型は主に男性に発現し、α-Gal A 活性が検出できない又は非常に低く、早期から腎疾患、心疾患、脳血管疾患を

[1] ファブリー病を含むライソゾーム病患者の 2015 年 3 月 31 日時点における特定疾患医療受給者証交付件数は 1061 件（難病情報センター 特定疾患医療受給者証交付件数）と報告されている。

発症するとされる。遅発型は主として α-Gal A の残存活性が高い男性に発症し、これらの疾患症状の発症時期は遅い。ヘテロ接合体の女性の保因者は遅発型であることが多いが、X 染色体の不活化パターン次第で古典型を呈することもある。

これまでにファブリー病の原因となる *GLA* 変異は 900 種以上確認されている。そのおよそ 60%が α-Gal A に単一アミノ酸置換が起こるミスセンス変異である（Germain 2010; Gal et al. 2006）。*GLA* のミスセンス変異は、しばしば異常な高次構造をとる不安定な α-Gal A の産生につながり（Fan et al. 1999; Ishii et al. 2007）、その大部分は古典型を呈する（Filoni et al. 2010; Topaloglu et al. 1999; Shabbeer et al. 2002; Shabbeer et al. 2006; Ishii et al. 2007）。通常、これらの異常酵素は、小胞体の機構によってリソソームへの輸送が妨害され、早期に分解・排泄される。これらのミスセンス変異の多くは、α-Gal A 特異的な薬理学的シャペロンであるミガーラスタットの標的となり得る（Yam et al. 2005; Yam et al. 2006; Benjamin et al. 2009, 2016）。

1.3　本剤の概要

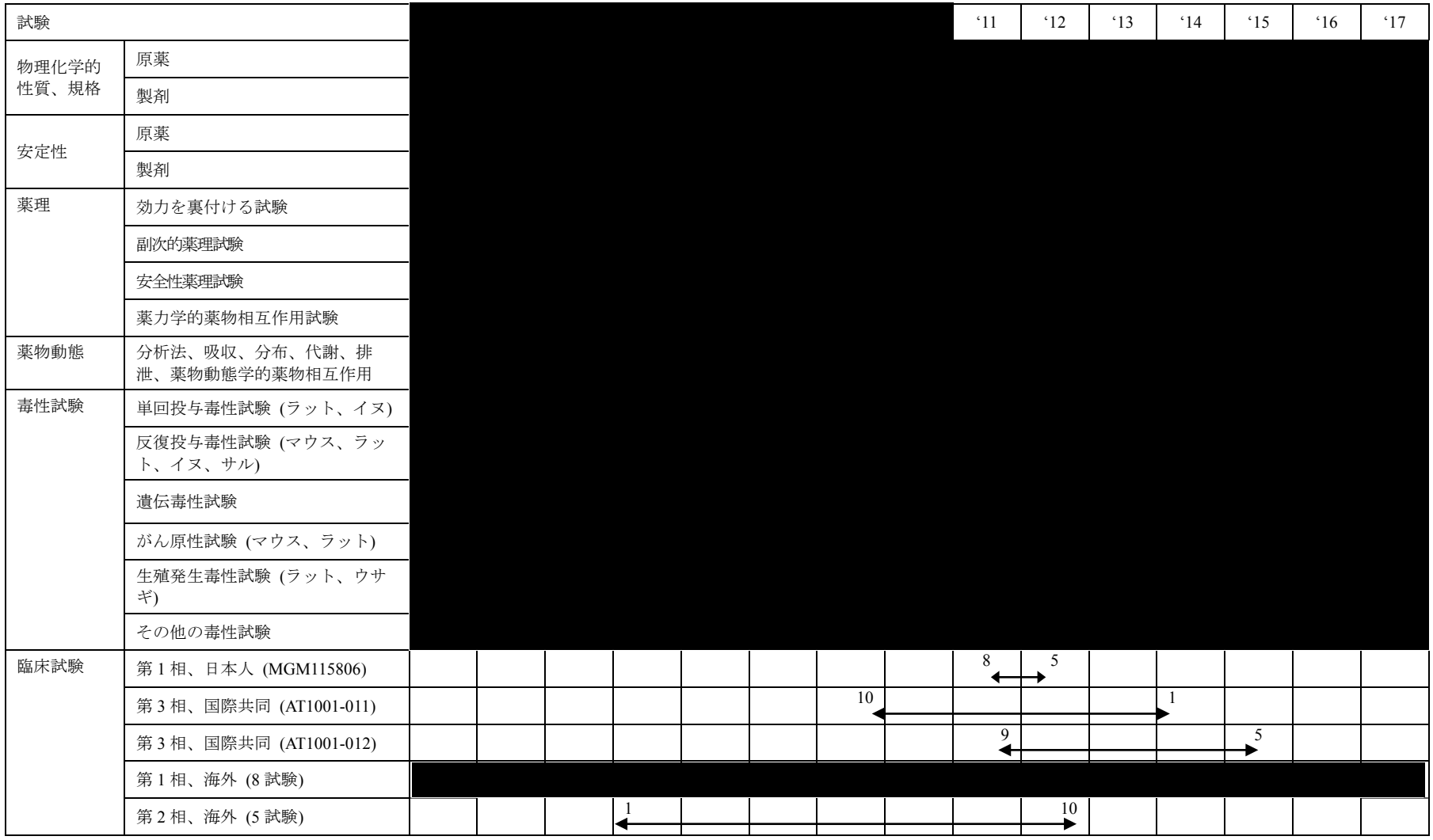
ミガーラスタットは国内で発見された低分子量のイミノ糖であり、GL-3 末端ガラクトースの類似体である。*In vitro* 及び *in vivo* で行った非臨床薬理試験において、ミガーラスタットは薬理学的シャペロンとして作用し、野生型及び特定の変異型 α-Gal A の活性部位に、選択的かつ可逆的に、高い親和性を持って結合した（Ishii et al. 2007）。これらの変異体の遺伝子型を「本剤に反応性のある *GLA* 変異」と呼ぶ（Benjamin et al. 2016）。小胞体上の変異型 α-Gal A に結合したミガーラスタットは、α-Gal A のリソソームへの輸送を促進する。リソソーム内ではミガーラスタットが解離し、遊離した α-Gal A によって GL-3 が分解される（Yam et al. 2005; Yam et al. 2006; Benjamin et al. 2009）。

これまでにファブリー病の原因となる約 900 種類の *GLA* 変異に対して本剤の反応性の有無が確認されており、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有する患者はファブリー病患者の 35%～50%を占めると推定される。本剤に反応性ありと分類される大部分の *GLA* 変異は古典型のファブリー病を呈する（Benjamin et al. 2009; Filoni et al. 2010; Germain et al. 2012; Shabbeer et al. 2006）。

2　開発の経緯

本剤は 20■ 年より開発に着手した。開発の経緯図を図 1.5 - 1 に示す。

図 1.5 - 1　開発の経緯図


試験
‘11
‘12
‘13
‘14
‘15
‘16
‘17
物理化学的性質、規格
原薬
製剤
安定性
原薬
製剤
薬理
効力を裏付ける試験
副次的薬理試験
安全性薬理試験
薬力学的薬物相互作用試験
薬物動態
分析法、吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態学的薬物相互作用
毒性試験
単回投与毒性試験 (ラット、イヌ)
反復投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ、サル)
遺伝毒性試験
がん原性試験 (マウス、ラット)
生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)
その他の毒性試験
臨床試験
第 1 相、日本人 (MGM115806)
8
5
第 3 相、国際共同 (AT1001-011)
10
1
第 3 相、国際共同 (AT1001-012)
9
5
第 1 相、海外 (8 試験)
第 2 相、海外 (5 試験)
1
10

2.1　品質に関する試験

Amicus Therapeutics, Inc.（Amicus, Inc.）は、20[redacted]年[redacted]月に原薬の物理的化学的性質に関する試験及び化学構造決定のための試験を開始し、20[redacted]年[redacted]月に完了した。また、2003 年 2 月から原薬及び製剤に対する規格及び試験方法に関する開発を開始し、20[redacted]年[redacted]月に確立した。

原薬及び製剤の安定性試験はすべて外国で実施した。原薬については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施し、これまでに得られている安定性試験結果に基づいて、リテスト期間は[redacted]ヵ月と設定した。製剤については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施した。これまでに得られている安定性試験結果に基づいて、本剤の有効期間は室温で 48 ヵ月と設定した。

2.2　非臨床試験

本剤の開発をサポートするため、薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験、安全性薬理試験）、薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態学的薬物相互作用試験）及び毒性試験（単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験）を実施した。

低分子イミノ糖であるミガーラスタットは、α-Gal A の基質である GL-3 から α-Gal A によって切断された末端ガラクトースのアナログである。一連の *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床薬理試験において、ミガーラスタットは α-Gal A の薬理学的シャペロンとして作用し、野生型及び特定の変異型 α-Gal A の活性部位に選択的かつ可逆的に、高い親和性で結合することが示された。小胞体上の変異型 α-Gal A に結合したミガーラスタットは、α-Gal A のリソソームへの輸送を促進する。リソソーム内ではミガーラスタットが解離し、遊離した α-Gal A によって GL-3 の分解が可能になる。

In vitro 及び *in vivo* 薬理試験において、ミガーラスタット塩酸塩による α-Gal A 活性の増大は休薬後も持続し、上昇した組織中 α-Gal A 活性の消失半減期（$t_{1/2}$）（数日間）はミガーラスタット（数時間）よりも有意に長いことが示された。この $t_{1/2}$ の違いにより、投与頻度の少ない間欠投与レジメンは、リソソーム内の正味の α-Gal A 活性を増大させると考えられる。これはファブリー病マウスモデルを用いた試験で示されており、ミガーラスタット塩酸塩の連日投与レジメンと比較して、間欠投与レジメンではより高い組織中 GL-3 濃度低下作用が認められた。

副次的薬理試験においてミガーラスタット塩酸塩がリソソームの内外で標的以外の酵素を阻害する可能性を検討した結果、いずれもオフターゲット作用は認められなかった。

これら一連の非臨床薬力学的試験の結果から、本剤はファブリー病に対する有効な治療薬となることが期待される。

非臨床安全性試験（毒性試験及び安全性薬理試験）並びに薬物動態試験では、雄ラットにおいて可逆的な受胎能低下が認められた以外、本剤の臨床使用における懸念を示唆する結果は認められなかった。雄げっ歯類における受胎能低下は、他の低分子イミノ糖の非臨床試験でも報告されている。

ミガーラスタット塩酸塩の非臨床試験結果の詳細は、2.4 項 非臨床試験の概括評価を参照のこと。

2.3　臨床試験

2.3.1　国内臨床開発及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談の経緯

2.3.1.1　ミガーラスタット塩酸塩の開発に関する GlaxoSmithKline 社との提携関係の経緯について

Amicus, Inc.は GlaxoSmithKline 社（GSK 社）と 20[redacted]年[redacted]月に本剤のグローバル開発及び販売に関する提携契約を締結した。GSK 社はミガーラスタット塩酸塩を日本人に初めて投与した MGM115806 試験を治験依頼者として実施した。20[redacted]年[redacted]月に GSK 社との提携契約は終了し、世界的に本剤に関する全ての権利が Amicus, Inc.に返還された。Amicus, Inc.は日本人ファブリー病患者が参加した国際共同第 3 相試験 AT1001-012 試験及びその継続投与試験である AT1001-042 試験を治験依頼者として実施した。

今般、Amicus K.K.は AT1001-012 試験の完了に伴い、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

2.3.1.2　国内における希少疾病用医薬品指定について

2012 年 3 月 29 日に GSK 社により希少疾病用医薬品指定の申請が行われ、同年 6 月 13 日付けで指定された［指定番号：(24 薬) 276 号］。希少疾病用医薬品指定は 2017 年 4 月 14 日に GSK 社から Amicus K.K.に承継された。

2.3.1.3　PMDA 相談の経緯

過去に GSK 社によって本剤の医薬品[redacted]相談が[redacted]度実施され、主に以下の助言を受けた［#P[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び#P[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］。

- AT1001-012 試験に参加すること、日本人健康被験者を対象とした薬物動態（PK）試験を実施し、これまでに実施された海外臨床試験成績を用いて承認申請することは受け入れ可能と考えている。
- 臨床試験成績に基づき、本剤の PK について日本人と外国人との間に差がないことを示すと共に、海外臨床試験成績の利用可能性についても十分説明できるようにしておくこと。
- できるだけ多くの日本人患者を組み入れ、データを検討すること。

- 本剤の適正使用の観点から、日本人ファブリー病患者の α-Gal A をコードする遺伝子の変異及びそれらと本剤の反応性の関係等については検討し、情報を得ておくことが望ましい。

PMDA 相談での助言に基づき、日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験（MGM115806）及び日本人を含むファブリー病患者を組み入れたピボタル第 3 相試験（AT1001-012）を実施した。また、AT1001-012 試験などの本剤の先行試験から移行した日本人を含むファブリー病患者を組み入れた継続投与試験（AT1001-042）を実施中である（表 1.5 - 1）。

表 1.5 - 1　日本人被験者を組み入れた臨床試験

試験番号	試験の標題	ステータス
MGM115806	日本人健康被験者を対象とした GR181413A/AT1001 を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討する第 1 相、ランダム化、単盲検、4 期クロスオーバー、プラセボ対照、用量漸増試験	完了
AT1001-012	AT1001 反応性 GLA 変異を有し、かつ酵素補充療法（ERT）使用歴のあるファブリー病患者を対象とした AT1001 と ERT の有効性及び安全性を比較するランダム化、非盲検試験	完了
AT1001-042	ファブリー病患者を対象としたミガーラスタット塩酸塩単独療法の長期安全性及び有効性を評価する非盲検、継続投与試験	実施中

注）AT1001：ミガーラスタット塩酸塩の開発コード

Amicus, Inc.は、PMDA と医薬品[redacted]相談を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した（#P[redacted]）。本対面助言では、本剤に反応性のある *GLA* 変異を伴うファブリー病を適応症とした国内臨床データパッケージに対して PMDA から全体的に合意が得られた。

2.3.2　臨床試験結果の概要

本剤の第 1 相試験では、健康被験者に本剤（他の剤形を含む）を経口投与し、その安全性及び良好な薬物動態特性が確認され、Thorough QTc 試験では陰性の結果が確認された。ミガーラスタットは分子量が低く溶解性が高いため、その分布容積は ERT 製剤（アガルシダーゼ）のおよそ 5 倍である（FAB-CL-101）。また、日本人健康被験者を対象とした第 1 相試験の成績からミガーラスタットの PK は日本人と外国人で類似していた。

第 2 相試験では、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有するファブリー病患者を対象とし、本剤の良好な安全性プロファイル及び疾患性基質を減少する効果が示された。*GLA* 変異の反応性に関する最初の分類は、ヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用いた臨床試験用 HEK アッセイに基づいて行われた。反応性を厳格に判定するため、この分析のバリデーションが、第 3 相期間中に、最新の規制ガイダンス及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って行われた（GLP HEK アッセイ）（Barlow 2014a; Barlow 2014b; Benjamin et al 2016）。

希少疾患であるファブリー病の患者集団を対象にこれまで行われた臨床試験のうち、最大かつ最も包括的な第 3 相試験を実施した結果、ERT の治療歴の有無を問わず、本剤に反応性のある

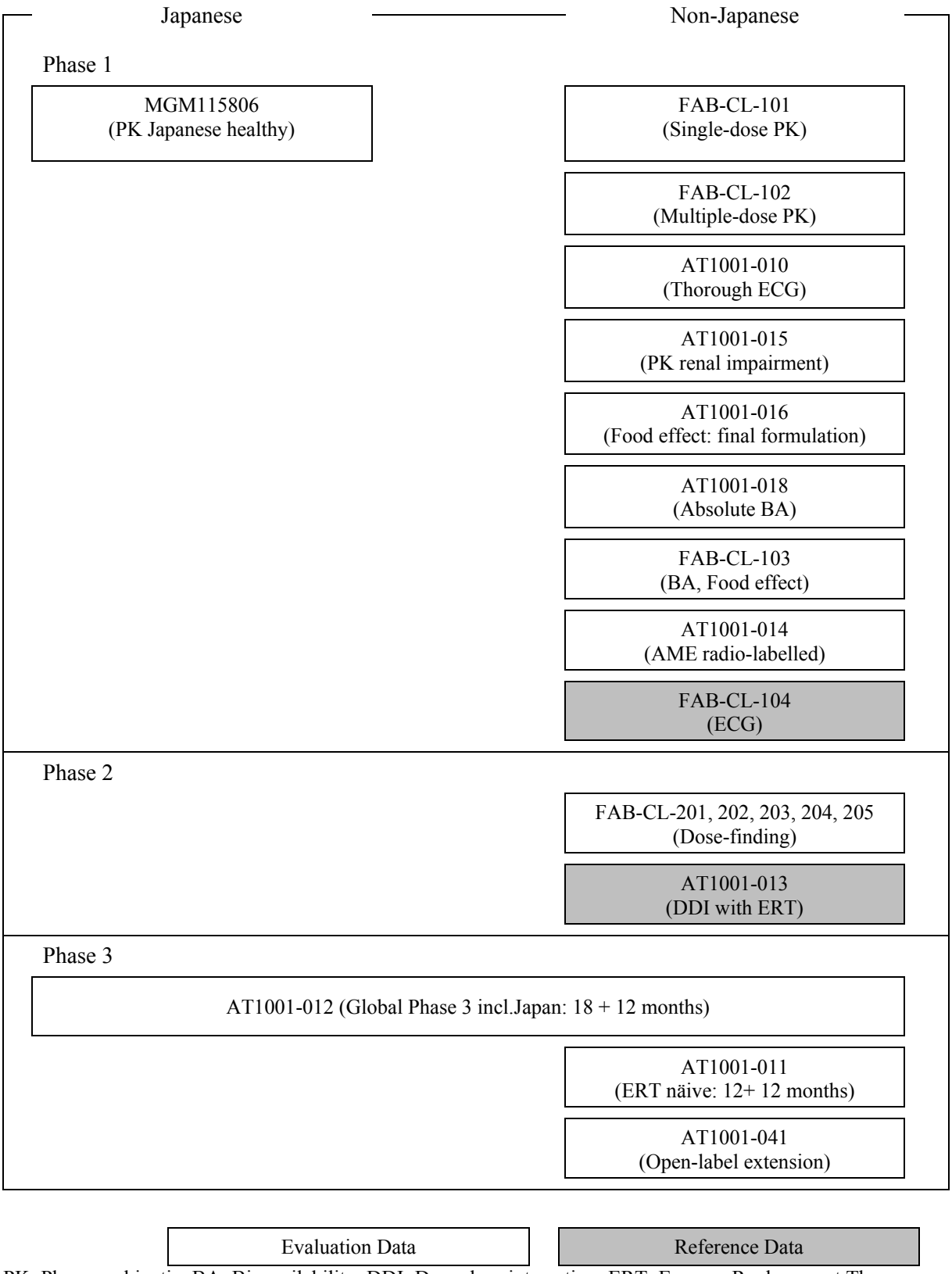
GLA 変異を有する患者に対する本剤の有効性と安全性が確認された。本剤の第 3 相試験には日本人患者も含まれており、本剤のベネフィットーリスクプロファイル、有効性及び安全性プロファイルは日本人と外国人で概ね一貫していた。

2.3.3　国内臨床データパッケージ

本剤の臨床開発は日本を含む国際共同開発として行っており、対象疾患であるファブリー病は希少疾病であることから、本剤の国内承認申請では、日本人及び外国人での薬物動態の結果、並びに日本人集団と全体集団での有効性及び安全性の結果に基づき、海外試験の成績も利用する。

国内承認申請のための臨床データパッケージには、評価資料として 17 試験、参考資料として 2 試験、計 19 試験を含める（図 1.5 - 2）。

図 1.5 - 2　臨床データパッケージ



PK: Pharmacokinetic; BA: Bioavailability; DDI: Drug-drug interaction; ERT: Enzyme Replacement Therapy

2.4　本剤の臨床的位置付け

2.4.1　　アンメットメディカルニーズ

現在、本剤が承認された一部の国を除いて、ファブリー病に対して唯一承認されている治療法は α-Gal A（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を 14 日ごとに投与する ERT のみで、アガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®）及びアガルシダーゼ アルファ（リプレガル®）は本邦を含む多くの国々で上市されている（Fabrazyme PI, 2016; Replagal PI, 2015）。ファブリー病の治療には生涯にわたる ERT の隔週投与が必要であるが、過半数の患者に infusion associated reaction（IAR）が発現していると報告されている（Fabrazyme SmPC, 2011; Replagal SmPC, 2014; Fabrazyme PI, 2016; Replagal PI, 2015）。これらの結果は近年申請者が 375 例の成人ファブリー病患者を対象に行ったファブリー病治療実態調査（Amicus Fabry Treatment Experience Survey）にも現れており、ERT を受けた患者の 36%～75%が IAR により日常生活に支障をきたしたと報告した。IAR には疼痛、消化器症状、発熱／紅潮、倦怠感が含まれる。患者の中には、ERT を受けた後、数日に渡って疼痛が持続した者もいた。IAR に含まれる消化器症状には、悪心、嘔吐、下痢、腹部痛があり、複数の症状が発現することもある。

さらに、同調査では ERT の施行や IAR のため、約 3 分の 1 の患者は点滴を受けた日に仕事に戻ることができず、約 25%の患者が ERT を受けた後、家事や社会的活動に支障をきたしたと報告されており、就労にも悪影響が出ていることが明らかとなった。調査に回答した患者の家族（ファブリー病と診断されている家族）に関する調査では、患者の家族のファブリー病患者のうち、約 45%が ERT の治療を受けておらず、その理由は、患者による拒否、医師による ERT 未処方、IAR、利便性の問題等であった。

上述の調査以外に国内のファブリー病の診断治療ガイドラインにおいても、アガルシダーゼ アルファやアガルシダーゼ ベータの投与により IAR やアナフィラキシー症状などの重篤な副作用が起こる可能性が記載されており、IAR のモニタリングが推奨されている（Japanese GL）。ガイドラインでは ERT による治療の課題についても指摘しており、1）現在の投与量・投与間隔の適切性、2）α-Gal A に対する中和抗体産生による治療効果阻害の可能性、3）投与時のアレルギー反応発現予防のための免疫寛容療法の必要性が挙げられている。また、ERT を受けるため 2 週に 1 回来院することが患者の負担になっていることにも言及している。さらにガイドラインでは、ERT による治療には限界があり、ERT の欠点を補う新たな治療法の開発が重要な課題であると述べており、その例としてシャペロン療法が挙げられている。

以上より、現在ファブリー病患者にとっては生涯にわたる ERT の施行が唯一の治療選択肢であり、前述のとおり ERT による治療に限界があることを考慮すると、いまだ満たされない医療ニーズがあると考えられる。

2.4.2　　本剤の有用性

臨床試験の結果から本剤のベネフィットは以下のとおりである。

- 最長 4 年間の試験期間を通じて腎機能（GFR）が安定した。腎機能の低下は、未治療患者でのファブリー病の進行を示す代表的な指標である。
- ERT から本剤に切り替えて 18 ヵ月投与した被験者では LVMi が統計学的に有意に減少し、一方、ERT を継続した被験者での LVMi の減少は有意ではなかった。また、本剤 30 ヵ月投与後も LVMi の減少は維持され、その減少はベースライン時に左室肥大を有した被験者でより大きかった。ERT 未施行被験者では、LVMi の減少は最長 4 年間持続した。LVMi は、未治療ファブリー病患者で増加するが、本剤を投与した被験者では減少した。
- 本剤 18 ヵ月投与後の腎イベント、心イベント及び脳血管イベントの発現頻度は 29%であり、ERT 施行 18 ヵ月後では 44%であった。本剤 30 ヵ月投与後の各イベントが発現した割合は 32%であり、18 ヵ月投与後の発現頻度と同程度であった。
- ERT 未施行被験者では、本剤 6 ヵ月投与後の GSRS 下位尺度「下痢」及び「酸逆流」にプラセボと比較して統計学的に有意な改善が見られた。本剤 18/24 ヵ月投与後の「下痢」及び「消化不良」にベースラインから統計学的に有意な改善が見られた。また、「便秘」には改善傾向が認められた。
- 本剤に反応性のある GLA 変異型を有する被験者では、疾患性基質である腎 IC GL-3 封入体数及び血漿中 lyso-Gb_3 が有意に減少した。
- 内因性 α-Gal A 活性が増大した。

腎機能低下の進行はファブリー病の主要な合併症であり、腎機能の低下は経過とともに進行し、末期腎疾患、透析及び腎移植に至ることもある（Ortiz et al. 2008; Schiffmann et al. 2009; Pisani et al. 2014）。また、ファブリー病における GFR 低下の進行は、心イベントのリスク因子となることも示されている（Patel et al. 2011; Germainn et al. 2013）。未治療ファブリー病患者での eGFR の年間変化量は−1.1～−12.2 mL/min/1.73 m^2 である（Eng et al. 2001; Schiffmann et al. 2001; Branton et al. 2002; Schwarting et al. 2006; Tahir et al. 2007; Tennankore et al. 2007; Schiffmann et al. 2009; West et al. 2009; Wanner et al. 2010）。したがって、ファブリー病治療においては、腎機能の安定化又は腎機能低下の進行抑制が重要な治療目的となる。

ファブリー病では心合併症が多く認められ、主要な死亡原因でもある（Waldek et al. 2009; Patel et al. 2015）。未治療のファブリー病患者での心筋重量の自然経過では、LVMi は 1.52～8.0 g/m^2/year まで増加する（Kampmann et al. 2009; Wyatt et al. 2012; Germain et al. 2013）。ファブリー病患者に最も多くみられる心症状は左室肥大である（Weidemann et al. 2011）。左室肥大は、ファブリー病患者における心イベントの最大のリスク因子となっており（Patel et al. 2011; Germain et al. 2013）、左室重量の低下はファブリー病患者の転帰を改善させることが報告されている（Weidemann et al. 2009）。したがって、ERT 未施行の患者及び ERT からの切替え患者における本剤の長期的な LVMi の減少、特にベースライン時に左室肥大を有していた患者でこの効果がより顕著であったことは、ファブリー病治療において重要な意味を持つ。

複合臨床的アウトカムでは、ファブリー病の影響を受ける最も重要な三つの臓器系（腎臓、心臓及び脳血管）に発現するイベントを評価した。本剤群では ERT 群と比較して好ましい結果が示された。

消化器症状はファブリー病患者において顕著かつ臨床的に重要な症状である（Buda et al. 2013）。多くの患者が下痢、悪心、嘔吐、腹部痛、便秘等の消耗性の消化器症状を有する（Banikazemi et al. 2005; Hoffmannet al. 2007）。したがって、ファブリー病患者における消化器症状の改善は、臨床的意義があり、かつ、患者の日常生活にとって重要な意味を持つ。

腎 IC GL-3 や糸球体足細胞中の GL-3、血漿中 lyso-Gb_3 等の疾患性基質の減少は、ファブリー病症状の改善につながることが示唆されている（Eng et al. 2001; Rombach et al. 2012; Najafian et al. 2011; Tøndel et al. 2013）。これらの疾患性基質の蓄積は、*GLA* 変異に伴う α-Gal A 活性の欠損に直接起因するものである。

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する患者はファブリー病患者全体の 35%～50%に相当すると推計されている。また、日本人患者で報告されている *GLA* ミスセンス変異のうち、現時点で約 49%が本剤に反応性があることが判明している。

さらに、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者に本剤を隔日経口投与することで、ERT のアンメットメディカルニーズを満たし、ERT と比べて明らかな利点を提供できると考えられる（表 1.5 - 2）。

以上より、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有するファブリー病患者に対して、本剤は第一選択薬となり得る。

表 1.5 - 2　ファブリー病における ERT の限界とアンメットメディカルニーズに対応する本剤の特性

ERT	本剤
ERT の点滴静注は 2 週ごとに実施され、患者とその家族に大きな負担を課す。ファブラザイム®の添付文書（Fabrazyme PI, 2016）によると、体重 1 kg あたり 1 mg を 0.5 mg/分を超えない速度で注入し、リプレガル®の添付文書（Replagal PI, 2015）では注入時間を 40 分以上とするよう推奨されているが、注入時間は患者ごとに様々で、より長時間を要することも多い。注入日は学校や仕事の妨げとなり、ERT は患者に多大な負担を強いる。	経口薬である本剤は、患者とその家族にとって、投与上の負担に関わるベネフィットが ERT 点滴静注を大きく上回ると考えられる。
ERT では IAR が高頻度で起こる。ファブラザイム®の臨床試験では、患者の 67%に IAR が少なくとも 1 回発現しており、大部分は発熱及び悪寒であった（Fabrazyme SmPC, 2014）。国内添付文書においても注意喚起されている（Fabrazyme PI, 2016）。ファブラザイム®投与後のアナフィラキシー反応も報告されている（Fabrazyme SmPC, 2014; Fabrazyme PI, 2016）。一部の IAR は重度で ERT の中断に至ったものもある（Nicholls et al. 2012）。 リプレガル®の SmPC にあるとおり、臨床試験では、成人患者の 13.7%に悪寒、発熱、潮紅、疲労、頭痛、悪心、呼吸困難などの IAR が発現している（Replagal SmPC, 2014）。リプレガル®の別の試験においても患者の 57%に軽度の IAR が発現したことが報告されている（Hopkin et al. 2003）。国内添付文書においても重大な副作用としてアナフィラキシー様症状が注意喚起されている（Replagal PI, 2015）。	本剤の投与では、ERT で高頻度に現れる IAR は発現しない。
成人では ERT 施行により免疫グロブリン G（IgG）抗体が産生される。ERT に対する IgG 抗体が産生されない患者に比べ、同抗体が存在すると IAR が悪化する可能性があり（Wilcox et al. 2012）、また、臨床イベントのリスクが高まる可能性もある（Deegan 2012）。さらに、抗体が ERT の有効性を損なう可能性もある（Bénichou et al. 2009）。	本剤は低分子化合物であり、ERT のような免疫原性のリスクは存在しない。
点滴静注には、頻度は低いものの重大な感染リスクが存在することが知られている（Borgwardt et al. 2013）。	本剤は経口投与であるため、ERT 施行で必要な血管アクセスに伴う感染リスクはない。
ERT 製剤の分布容積は小さいため、脆弱な臓器（心臓など）や組織への移行性は低い。	本剤は低分子であり、広範な組織に分布する。本剤の分布容積は約 77～133 L であり（FAB-CL-101）、体水分量（42 L）を上回る。この特徴により、多数の臓器（心臓など）や組織で α-Gal A の活性レベルが増強されることが期待できる。また、本剤は血液－脳関門を通過して分布する。

3　参考文献

Barlow C. Clinical results using a GLP-validated pharmacogenetic test identifies subjects responsive to migalastat HCl in the FACETS study. Mol Genet Metab. 2014a;111:S23.

Barlow C, Castelli J, Benjamin E, Yu J, France N, Ludington E, et al. Phase 3 FACETS study of migalastat HCl for Fabry disease: post hoc GLA mutation-based identification of subjects likely to show a drug effect. Mol Genet Metab. 2014b;111:S24.

Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2005;85:255-9.

Bénichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. Mol Genet Metab. 2009;96:4-12.

Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases a-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2009;32:424-40.

Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. Genetics in Medicine [Epub ahead of print]

Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M, Meldgaard Lund A. Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy. Clin Genet. 2013;83:432-8.

Brady RO. Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. Clin Chem. 1967;13:566-77.

Branton, MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 2002;81:122-38.

Buda P, Książyk J, Tylki-Szymanska A. Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease. Curr Pharm Des. 2013;19:6009-13.

Deegan P. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. J Inherit Metab Dis. 2012;35:227-43.

Desnick RJ, Schindler D. α-N-aceytylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 3483-506.

Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. S. CR, B. AL, S. WS and V. D. New York: McGraw-Hill 2001. 3733-74.

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. Am J Hum Genet. 2001;68:711-22. Epub Feb 2001.

Eurordis. European Conference on Rare Diseases. Luxembourg 21-22 June 2005. Available at: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/EN-ECRDtotal-2.pdf. Accessed 1 March 2015.

Fabry Treatment Experience Survey 23March2017.

Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal a-Galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. Nat Med. 1999;5:112-5.

Filoni C, Caciotti A, Carraresi L, Cavicchi C, Parini R, Antuzzi D, et al. Functional studies of new GLA gene mutations leading to conformational Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2010;1802:247-52.

Gal A, Schäfer E, Rohard I. The genetic basis of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis. 2006.

Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30.

Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L, et al. Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on a-galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:91.

Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-[beta]: data from the Fabry Registry. Genet Med. 2013;15:958-65.

Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1447-53.

Hopkin RJ, Bissler J, Grabowski GA. Comparative evaluation of alpha-galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. Genet Med. 2003;5:144-53.

Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, et al. Mutant α-galactosidase A enzymes identified in Fabry patients with residual enzyme activity: biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin. Biochem J. 2007;406:285-95.

Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. Clin Ther. 2009;31:1966-76.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281:249-54.

Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. Kidney Int. 2011;79:663-70.

Nicholls K, Bleasel K, Becker G. Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy. JIMD Rep. 2012;5:109-12.

Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2008;231600-7.

Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1093-9.

Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. Heart. 2015;101:961-6.

Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Di Nuzzi A, Mancini A, Marchetiello C, et al. The kidney in Fabry's disease. Clin Genetics. 2014;86:301-9.

Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-Galactosidase A in Fabry Disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. PLoS ONE. 2012;7:e47805.

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285:2743-9.

Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2102-11.

Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. Clin Nephrol. 2006;66:77-84.

Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the α galactosidase A gene causing the classical phenotype. Mol Genet Metab. 2002;76:23-30.

Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ. Fabry disease: identification of 50 novel α galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. Hum Genomics. 2006;2:297-309.

Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-β. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2609-17.

Tennankore K, West M, LeMoine K. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Fabry disease - indirect evidence of treatment benefit? 39th Annual Meeting of the Canadian Society of Nephrology. Halifax, Nova Scotia 2007:121.

Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2013;24:137-48.

Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, et al. Twenty novel mutations in the α-galactosidase A gene causing Fabry disease. Mol Med. 1999;5:806-11.

Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2009;11:790-6.

Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:2220-8.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long- erm effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation. 2009;119:524-9.

Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. Ann Rev Med. 2011;62:59-67.

West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1132-9.

Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, Feldt-Rasmussen U, Waldek S, Richards SM, et al. Anti-α-galactosidase A antibody response to agalsidase β treatment: data from the Fabry Registry. Mol Genet Metab. 2012;105: 443-9.

Wyatt K, Henley W Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.

Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. FASEB J. 2005;19:12-8.

Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. Am J Physiol. 2006;290:C1076-82.

Fabrazyme® (agalsidase beta) Summary of Product Characteristics, 35 mg, powder for concentrate for solution for infusion. Electronic Medicines Compendium. 2011 12/12/2011.

Summary of Product Characteristics: Replagal 1mg/ml concentrate for solution for infusion Electronic Medicines Compendium.

Fabrazyme 35 mg for solution for infusion JP Package Insert 2016.

Replagal 3.5mg for solution for infusion JP Package Insert 2015.

Fabry's Disease Diagnosis and Management Handbook for Japanese 2015.

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

Amicus Therapeutics 株式会社

目次

1　外国における使用状況等 3

2　外国の添付文書等の概要 5

1　外国における使用状況等

ヒト希少疾病用医薬品であるガラフォルド®（ミガーラスタット）は、欧州議会及び理事会規則（EC）No.726/2004 に従って 2016 年 5 月 26 日に EU で承認された。中央承認審査方式により、EU28 ヵ国、アイスランド及びノルウェーで承認を得た。さらに、2016 年 10 月 28 日にスイスで、2016 年 11 月 22 日にリヒテンシュタインで、2017 年 6 月 27 日にイスラエルで、2017 年 8 月 11 日にオーストラリアで、そして、2017 年 9 月 5 日にカナダで承認を得た。本剤は、2017 年 10 月現在、35 ヵ国で承認されている。効能・効果、用法・用量等の承認内容はカナダの対象患者の年齢を除きすべての国で同一で、表 1.6-1 のとおりである（カナダでは 18 歳以上の患者が対象）。

米国では 2017 年 12 月 14 日に承認申請を行った。また、韓国及び台湾でも、希少疾病用医薬品登録の申請中である。

表 1.6-1　海外における承認状況（2017 年 11 月）

販売名	効能・効果	用法・用量
Galafold 123 mg hard capsules	ファブリー病（α-ガラクトシダーゼ A 欠乏症）と確定診断され、かつ、本剤に対して反応性のある変異を有する 16 歳以上の患者の長期治療	Galafold によるファブリー病の治療は、ファブリー病の診断及び治療の経験のある専門医のもとで開始、監督すること。Galafold は、酵素補充療法との併用を意図していない。 用量 16 才以上の患者には、ミガーラスタットとして 1 回 123mg（1 カプセル）を隔日投与する。投与時刻は毎回一定とする。 飲み忘れ Galafold は、2 日続けて服用しないこと。服用予定日に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間以上経過した場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。 小児患者 0～15 歳の小児患者における Galafold の安全性及び有効性は確立されておらず、利用できるデータはない。 特殊な集団 *高齢者* 年齢による用量調節は不要である。 *腎機能障害* 推定 GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のファブリー病患者では Galafold の使用を避けること。 *肝機能障害* 肝機能障害患者における Galafold の用量調節は不要である。 投与方法 経口投与する。Galafold を食事と共に投与した場合、曝露量が約 40%減少するため、Galafold 投与の少なくとも前後 2 時間の最低 4 時間は食事をしないこと。炭酸水を含む飲料水はこの間も飲用できる。Galafold は、患者が至適効果を得るために、隔日投与し、投与時刻は毎回一定とすること。 カプセルは切ったり、砕いたり、噛んだりせず、そのまま飲むこと。

2　外国の添付文書等の概要

欧州製品概要（第 7 版）及びその日本語訳、並びに企業中核データシート（第 2 版）を以下に添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Galafold 123 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains migalastat hydrochloride equivalent to 123 mg migalastat.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.
Size 2 hard capsule (6.4x18.0 mm) with an opaque blue cap and opaque white body with "A1001" printed in black, containing white to pale brown powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Galafold is indicated for long-term treatment of adults and adolescents aged 16 years and older with a confirmed diagnosis of Fabry disease (α-galactosidase A deficiency) and who have an amenable mutation (see the tables in section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Galafold should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of Fabry disease. Galafold is not intended for concomitant use with enzyme replacement therapy (see section 4.4).

Posology

The recommended dosage regimen in adults and adolescents 16 years and older is 123 mg migalastat (1 capsule) once every other day at the same time of day.

Missed dose
Galafold should not be taken on 2 consecutive days. If a dose is missed entirely for the day, the patient should take the missed dose of Galafold only if it is within 12 hours of the normal time the dose is taken. If more than 12 hours has passed the patient should resume taking Galafold at the next planned dosing day and time according to the every other day dosing schedule.

Paediatric population
The safety and efficacy of Galafold in children aged 0 to 15 years has not yet been established. No data are available.

Special populations

Elderly population
No dosage adjustment is required based on age (see section 5.2).

Renal impairment
Galafold is not recommended for use in patients with Fabry disease who have estimated GFR less than 30 mL/min/1.73 m^2 (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dosage adjustment of Galafold is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Method of administration

For oral use. Galafold exposure is decreased by approximately 40% when taken with food and therefore food should not be consumed at least 2 hours before and 2 hours after taking Galafold to give a minimum 4 hours fast. Clear liquids, including carbonated drinks, can be consumed during this period. Galafold should be taken every other day at the same time of day to ensure optimal benefits to the patient.

Capsules must be swallowed whole. The capsules must not be cut, crushed, or chewed.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

It is advised to periodically monitor renal function, echocardiographic parameters and biochemical markers (every 6 months) in patients initiated on or switched to Galafold. In case of meaningful clinical deterioration, further clinical evaluation or discontinuation of treatment with Galafold should be considered.

Galafold is not indicated for use in patients with non-amenable mutations (see section 5.1).

No reduction in proteinuria was observed in patients treated with Galafold.

Galafold is not recommended for use in patients with severe renal insufficiency, defined as estimated GFR less than 30 mL/min/1.73m^2 (see section 5.2).

Limited data suggest that co-administration of a single dose of Galafold and a standard enzyme replacement therapy infusion results in an increased exposure to agalsidase of up to 5-fold. This study also indicated that agalsidase has no effect on the pharmacokinetics of migalastat. Galafold is not intended for concomitant use with enzyme replacement therapy.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Based upon *in vitro* data, migalastat is not an inducer of CYP1A2, 2B6, or 3A4. Furthermore, migalastat is not an inhibitor or a substrate of CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4/5. Migalastat is not a substrate for MDR1 or BCRP, nor is it an inhibitor of BCRP, MDR1, or BSEP human efflux transporters. In addition, migalastat is not a substrate for MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, or OCT2, nor is it an inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, or MATE2-K human uptake transporters.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females
Galafold is not recommended in women of childbearing potential not using contraception.

Pregnancy
There are limited data from the use of Galafold in pregnant women. In rabbits, developmental toxicity was observed only at maternally toxic doses (see section 5.3). Galafold is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding
It is not known whether Galafold is secreted in human milk. However, migalastat has been shown to be expressed in the milk of lactating rats. Accordingly, a risk of migalastat exposure to the breast-feeding infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Galafold, taking into account the benefit of breast-feeding for the child relative to the benefit of therapy for the mother.

Fertility
The effects of Galafold on fertility in humans have not been studied. Transient and fully reversible infertility in male rats was associated with migalastat treatment at all doses assessed. Complete reversibility was seen after 4 weeks off-dose. Similar findings have been noted pre-clinically following treatment with other iminosugars (see section 5.3). Migalastat did not affect fertility in female rats.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most common adverse reaction was headache, which was experienced by approximately 10% of patients who received Galafold.

Tabulated list of adverse reactions
Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency within each System Organ Class.

Table 1: Adverse reactions with Galafold in clinical trials

System Organ Class	Very common	Common
Psychiatric disorders		Depression
Nervous system disorders	Headache	Paraesthesia Dizziness Hypoaesthesia
Ear and labyrinth disorders		Vertigo
Cardiac disorders		Palpitations
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		Dyspnoea Epistaxis
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea Nausea Abdominal pain Constipation Dry mouth

		Defaecation urgency Dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms Myalgia Torticollis Pain in extremity
Renal and urinary disorders		Proteinuria
General disorders and administration site conditions		Fatigue Pain
Investigations		Blood Creatine Phosphokinase increased Weight increased

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

4.9 Overdose

In case of overdose, general medical care is recommended. Headache and dizziness were the most common adverse reactions reported at doses of Galafold of up to 1250 mg and 2000 mg, respectively.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Various alimentary tract and metabolism products ATC code: A16AX14

Fabry disease is a progressive X-linked lysosomal storage disorder which affects males and females. Fabry disease-causing mutations in the *GLA* gene result in a deficiency of the lysosomal enzyme α-galactosidase A (α-Gal A) that is required for glycosphingolipid substrate (e.g., GL-3, lyso-Gb_3) metabolism. Reduced α-Gal A activity is, therefore, associated with the progressive accumulation of substrate in vulnerable organs and tissues, which leads to the morbidity and mortality associated with Fabry disease.

Mechanism of action

Certain *GLA* mutations can result in the production of abnormally folded and unstable mutant forms of α-Gal A. Migalastat is a pharmacological chaperone that is designed to selectively and reversibly bind with high affinity to the active sites of certain mutant forms of α-Gal A, the genotypes of which are referred to as amenable mutations. Migalastat binding stabilizes these mutant forms of α-Gal A in the endoplasmic reticulum and facilitates their proper trafficking to lysosomes. Once in lysosomes dissociation of migalastat restores α-Gal A activity, leading to the catabolism of GL-3 and related substrates.

The *GLA* mutations amenable and not amenable to treatment with Galafold are listed in Table 2 and Table 3 respectively below. The GLA mutations are also accessible by health care providers at www.galafoldamenabilitytable.com.

The nucleotide changes listed represent potential DNA sequence changes that result in the amino acid mutation. The amino acid mutation (protein sequence change) is most relevant when determining amenability. If a double mutation is present on the same chromosome (males and females), that patient is amenable if the double mutation is present in one entry in Table 2 (e.g., D55V/Q57L). If a double mutation is present on different chromosomes (only in females) that patient is amenable if either one of the individual mutations is present in Table 2.

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C or c.70T>A	c.T70C or c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C or c.72G>T	c.G72C or c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G or c.102T>A	c.T102G or c.T102A	N34K
c.103G>C or c.103G>A	c.G103C or c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C or c.108G>T	c.G108C or c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C or c.124A>T	c.A124C or c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A or c.126G>C or c.126G>T	c.G126A or c.G126C or c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.153G>A or c.153G>T or c.153G>C	c.G153A or c.G153T or c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A or c.207C>G	c.C207A or c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A or c.216G>T or c.216G>C	c.G216A or c.G216T or c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C or c.261G>T	c.G261C or c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A or c.288G>T or c.288G>C	c.G288A or c.G288T or c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C or c.339T>A or c.339T>G	c.T337C or c.T339A or c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A or c.408T>G	c.T408A or c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C or c.471G>T	c.G471C or c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G or c.525C>A	c.C525G or c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T or c.561G>A or c.561G>C	c.G561T or c.G561A or c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C or c.609G>T	c.G609C or c.G609T	E203D
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A or c.687T>G	c.T687A or c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C or c.720G>T	c.G720C or c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C or c.729G>T	c.G729C or c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.747C>G or c.747C>A	c.C747G or c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C or c.772G>A	c.G772C or c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T or c.831G>C	c.G831T or c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T or c.840A>C	c.A840T or c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C or c.868A>T	c.A868C or c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A or c.870G>C or c.870G>T	c.G870A or c.G870C or c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T or c.886A>C	c.A886T or c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A or c.888G>T or c.888G>C	c.G888A or c.G888T or c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G or c.897C>A	c.C897G or c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T or c.924A>C	c.A924T or c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T or c.936G>C	c.G936T or c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C or c.963G>T	c.G963C or c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A or c.966C>G	c.C966A or c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C or c.978G>T	c.G978C or c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T or c.1074G>C	c.G1074T or c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change

NP GAL 0719

The mutations not amenable to treatment with Galafold are listed in Table 3 below.

UNKNOWN in the column of 'protein sequence change' indicate that the changes to the protein sequence caused by the mutations cannot be readily deduced from the nucleotide changes and need to be experimentally determined. In these cases, the question marks in the accompanying parentheses indicate that the changes provided therein have not been experimentally confirmed and may not be correct.

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.1A>C or c.1A>T	c.A1C or c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.3G>A or c.3G>T or c.3G>C	c.G3A or c.G3T or c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A or c.72G>A	c.G71A or c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A or c.132G>A	c.G131A or c.G132A	W44X
c.132G>T or c.132G>C	c.G132T or c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C or c.139T>A	c.T139C or c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A or 141G>A	c.G140A or G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C or c.141G>T	c.G141C or c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T or c.144G>C	c.G144T or c.G144C	E48D
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>A or c.155G>C	c.T154A or c.G155C	C52S
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.166T>A or c.167G>C	c.T166A or c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A or c.188G>C	c.T187A or c.G188C	C63S
c.194G>C (putative splicing site)	c.G194C (putative splicing site)	UNKNOWN (S65T)
c.194G>T (putative splicing site)	c.G194T (putative splicing site)	UNKNOWN (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C or c.228G>A or c.228G>T	c.G228C or c.G228A or c.G228T	M76I
c.233C>G or c.233C>A	c.C233G or c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C or c.241T>A	c.T241C or c.T241A	W81R
c.242G>A or c.243G>A	c.G242A or c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T or c.243G>C	c.G243T or c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G or c.258T>A	c.T258G or c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G or c.279C>A	c.C279G or c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A or c.281G>C	c.T280A or c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A or c.285G>A	c.G284A or c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T or c.285G>C	c.G285T or c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G or c.305C>A	c.C305G or c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G or c.369T>A	c.T369G or c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A or c.394G>C	c.G394A or c.G394C	G132R
c.395G>A	c.G395A	G132E
c.395G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400T>C	c.T400C	Y134H
c.400T>G	c.T400G	Y134D
c.401A>C	c.A401C	Y134S
c.402T>G or c.402T>A	c.T402G or c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A or c.412G>C	c.G412A or c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P
c.439G>A or c.439G>C	c.G439A or c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C or c.444T>A or c.444T>G	c.A442C or c.T444A or c.T444G	S148R
c.453C>G or c.453C>A	c.C453G or c.C453A	Y151X
c.456C>A or c.456C>G	c.C456A or c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C or c.484T>A	c.T484C or c.T484A	W162R
c.485G>A or c.486G>A	c.G485A or c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C or c.486G>T	c.G486C or c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.500T>A	c.T500A	L167Q

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C or c.504A>T	c.A504C or c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>A or c.515G>C	c.T514A or c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A or c.519C>G	c.C519A or c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (putative splicing site)	c.G547A (putative splicing site)	UNKNOWN (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A or c.552T>G	c.T552A or c.T552G	Y184X
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T or c.588A>C	c.A588T or c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C or c.610T>A	c.T610C or c.T610A	W204R
c.611G>A or 612G>A	c.G611A or G612A	W204X
c.612G>T or c.612G>C	c.G612T or c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (putative splicing site)	c.G639A (putative splicing site)	UNKNOWN
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.648T>A or c.648T>G	c.T648A or c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A or c.666C>G	c.C666A or c.C666G	Y222X
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.667T>C	c.T667C	C223R

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C or c.676T>A	c.T676C or c.T676A	W226R
c.677G>A or c.678G>A	c.G677A or c.G678A	W226X
c.678G>T or c.678G>C	c.G678T or c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G or c.702T>A	c.T702G or c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C or c.706T>A	c.T706C or c.T706A	W236R
c.707G>A or c.708G>A	c.G707A or c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C or c.708G>T	c.G708C or c.G708T	W236C
c.712A>C or c.714T>A or c.714T>G	c.A712C or c.T714A or c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A or c.735G>A	c.G734A or c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C or c.778G>A	c.G778C or c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A or c.784T>C	c.T784A or c.T784C	W262R
c.785G>A or c.786G>A	c.G785A or c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C or c.786G>T	c.G786C or c.G786T	W262C
c.789T>A or c.789T>G	c.T789A or c.T789G	N263K
c.790G>T; c.805G>A	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.796G>A	c.G796A	D266N

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A or c.798T>G	c.T798A or c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (putative splicing site)	c.G801A (putative splicing site)	UNKNOWN (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.808A>T	c.A808T	I270F
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S
c.816C>A or c.816C>G	c.C816A or c.C816G	N272K
c.817T>C or c.819T>A or c.819T>G	c.T817C or c.T819A or c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A or c.831G>A	c.G830A or c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C or c.837G>T	c.G837C or c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C or c.859T>A	c.T859C or c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A or c.861G>A	c.G860A or c.G861A	W287X
c.861G>C or c.861G>T	c.G861C or c.G861T	W287C
c.863C>A	c.C863A	A288D
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G or c.881T>A	c.T881G or c.T881A	L294X

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G or c.894T>A	c.T894G or c.T894A	N298K
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.934C>T	c.C934T	Q312X
c.935A>C	c.A935C	Q312P
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.949A>T	c.A949T	I317F
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G or c.960T>A	c.T960G or c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.982G>A or c.982G>C	c.G982A or c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C or c.1018T>A	c.T1018C or c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A or c.1020G>A	c.G1019A or c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1023A >C or c.1023A>T	c.A1023C or c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G or c.1034C>A	c.C1034G or c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C or c.1045T>A	c.T1045C or c.T1045A	W349R
c.1046G>A or c.1047G>A	c.G1046A or c.G1047A	W349X

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1058T>G	c.T1058G	M353R
c.1065C>A or c.1065C>G	c.C1065A or c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A or c.1081G>C	c.G1081A or c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A or c.1095T>G	c.T1095A or c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C or c.1149C>G or c.1149C>A	c.T1147C or c.C1149G or c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A or c.1197G>A	c.G1196A or c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G or c.1202C>A	c.C1202G or c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.?_?del	c.?_?	UNKNOWN (del Exon1_2?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	UNKNOWN
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	UNKNOWN
g.?_?del	c.195-?_547+?del	UNKNOWN (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	UNKNOWN (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2)
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	UNKNOWN
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	UNKNOWN (del Exon2?)
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.113del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.358del6	c.358del6	p.120del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	UNKNOWN (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	UNKNOWN (del Exon3?)
g.>5.5kbdel to 3UTR	c.?_?del	UNKNOWN (delExon3_3'UTR?)
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.153delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.152insD

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
g.?_?del	c.?_?del	UNKNOWN (del Exon5_7?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	UNKNOWN
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p. I242Yfs*8
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	UNKNOWN
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.V281AdelT282

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delTC	c.1029_1030delTC	p.P343fs*29
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	UNKNOWN
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	UNKNOWN
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	UNKNOWN
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	UNKNOWN
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	UNKNOWN
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	UNKNOWN
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.[195-2A>G; 195-49T>C]	UNKNOWN
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	UNKNOWN
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	UNKNOWN
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	UNKNOWN
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	UNKNOWN
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	UNKNOWN
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	UNKNOWN
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	UNKNOWN
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	UNKNOWN
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	UNKNOWN
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	UNKNOWN
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	UNKNOWN
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	UNKNOWN

Table 3: Mutations not amenable to Galafold (migalastat)

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein Sequence change
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	UNKNOWN
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	UNKNOWN
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	UNKNOWN
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	UNKNOWN
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	UNKNOWN
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	UNKNOWN
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	UNKNOWN
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	UNKNOWN
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	UNKNOWN
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	UNKNOWN
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	UNKNOWN
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	UNKNOWN
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	UNKNOWN
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	UNKNOWN
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	UNKNOWN
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	UNKNOWN
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	UNKNOWN
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	UNKNOWN
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	UNKNOWN
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	UNKNOWN
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	UNKNOWN
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	UNKNOWN

NP GAL 0719

Not all mutations have been tested.

Pharmacodynamic effects

Treatment with Galafold in Phase 2 pharmacodynamic trials generally resulted in increases in endogenous α-Gal A activity in WBCs, as well as in skin and kidney for the majority of patients. In patients with amenable mutations, GL-3 levels tended to decrease in urine and in kidney interstitial capillaries.

Clinical efficacy and safety

The clinical efficacy and safety of Galafold have been evaluated in two Phase 3 pivotal trials and two open-label extension (OLE) trials. All patients received the recommended dosage of 123 mg Galafold every other day.

The first Phase 3 trial (ATTRACT) was a randomised open-label active comparator trial that evaluated the efficacy and safety of Galafold compared to enzyme replacement therapy (ERT) (agalsidase beta, agalsidase alfa) in 52 male and female patients with Fabry disease who were receiving ERT prior to trial entry and who have amenable mutations (ERT-experienced trial). The study was structured in two periods. During the first period (18-months) ERT-experienced patients were randomised to switch from ERT to Galafold or continue with ERT. The second period was an optional 12-month open-label extension in which all subjects received Galafold.

The second Phase 3 trial (FACETS) was a 6-month randomised double-blind placebo-controlled trial (through month 6) with an 18-month open-label period to evaluate the efficacy and safety of Galafold in 50 male and female patients with Fabry disease who were naïve to ERT, or had previously been on ERT and had stopped for at least 6 months and who have amenable mutations (ERT-naïve trial).

The first OLE trial (AT1001-041) included patients from Phase 2 and Phase 3 studies and has completed. The mean extent of exposure to the marketed dose of Galafold 123 mg QOD in patients completing study AT1001-041 was 3.57 (±1.23) years (n=85). The maximum exposure was 5.6 years.

The second OLE trial (AT1001-042) included patients that both transferred from OLE study AT1001-041 and directly from Phase 3 study ATTRACT, and is ongoing.

Renal Function
In the ERT-experienced trial, renal function remained stable for up to 18 months of treatment with Galafold. Mean annualised rate of change in $eGFR_{CKD-EPI}$ was -0.40 mL/min/1.73 m^2 (95% CI: -2.272, 1.478; n=34) in the Galafold group compared to -1.03 mL/min/1.73 m^2 (95% CI: -3.636, 1.575; n=18) in the ERT group. The mean annualised rate of change from baseline in $eGFR_{CKD-EPI}$ in patients treated for 30 months with Galafold was -1.72 mL/min/1.73 m^2 (95% CI: -2.653, -0.782; n=31).

In the ERT- naïve trial and open-label extension, renal function remained stable for up to 5 years of treatment with Galafold. After an average of 3.4 years of treatment, the mean annualised rate of change in $eGFR_{CKD-EPI}$ was -0.74 mL/min/1.73 m^2 (95% CI: -1.89, 0.40; n=41). No clinically significant differences were observed during the initial 6-month placebo-controlled period.

Left Ventricular Mass Index (LVMi)
In the ERT-experienced trial, following 18 months of treatment with Galafold there was a statistically significant decrease in LVMi ($p< 0.05$). The baseline values were 95.3 g/m^2 for the Galafold arm and 92.9 g/m^2 for the ERT arm and the mean change from baseline in LVMi at Month 18 was -6.6 (95% CI: -11.0, -2.1; n=31) for Galafold and -2.0 (95% CI: -11.0, 7.0; n=13) for ERT. The change from baseline to Month 18 in LVMi (g/m^2) in patients with left ventricular hypertrophy (females with baseline LVMi > 95 g/m^2 and males with baseline LVMi > 115 g/m^2) was -8.4 (95% CI: -15.7, 2.6; n=13) for migalastat and 4.5 (95% CI: -10.7, 18.4; n=5) for ERT. After 30 months treatment with Galafold, the mean change from baseline in LVMi was -3.8 (95% CI: -8.9, 1.3; n=28) and the mean change from baseline in LVMi in patients with left ventricular hypertrophy at baseline was -10.0 (95% CI: -16.6, -3.3; n=10).

In the ERT-naïve trial, Galafold resulted in a statistically significant decrease in LVMi ($p< 0.05$); the mean change from baseline in LVMi at Month 18 to 24 was -7.7 (95% CI: -15.4, -0.01; n=27). After follow up in the OLE, the mean change from baseline in LVMi at Month 36 was -8.3 (95% CI: -17.1, 0.4; n=25) and at Month 48 was -9.1 (95% CI: -20.3, 2.0; n=18). The mean change from baseline in LVMi at Month 18 to 24 in patients with left ventricular hypertrophy at baseline (females with baseline LVMi > 95 g/m^2 or males with baseline LVMi > 115 g/m^2) was -18.6 (95% CI: -38.2, 1.0; n=8). After follow up in the OLE, the mean change from baseline in LVMi in patients with left ventricular hypertrophy at baseline at Month 36 was -30.0 (95%) CI: -57.9, -2.2; n=4) and at Month 48 was -33.1 (CI:-60.9, -5.4; n=4). No clinically significant differences in LVMi were observed during the initial 6-month placebo-controlled period.

Disease Substrate
In the ERT-experienced trial, plasma lyso-Gb_3 levels slightly increased but remained low in patients with amenable mutations treated with Galafold for the 30 month duration of the study. Plasma lyso- Gb3 levels also remained low in patients on ERT for up to 18 months.

In the ERT- naïve trial, Galafold showed statistically significant reductions in plasma lyso-Gb_3 concentrations and kidney interstitial capillary GL-3 inclusions in patients with amenable mutations. Patients randomised to Galafold in Stage 1 demonstrated statistically significant greater reduction (±SEM) in mean interstitial capillary GL-3 deposition (-0.25±0.10; -39%) at month 6 compared to placebo (+0.07 ± 0.13; +14%) (p=0.008). Patients randomised to placebo in Stage 1 and switched to Galafold at month 6 (Stage 2) also demonstrated statistically significant decreases in interstitial capillary GL-3 inclusions at month 12 (-0.33±0.15; -58%) (p=0.014). Qualitative reductions in GL-3 levels were observed in multiple renal cell types: podocytes, mesangial cells, and glomerular endothelial cells, respectively, over 12 months of treatment with Galafold.

Composite Clinical Outcomes
In the ERT-experienced trial, an analysis of a composite clinical outcome composed of renal, cardiac, and cerebrovascular events, or death, showed that the frequency of events observed in the Galafold treatment group was 29% compared to 44% in the ERT group over 18 months. The frequency of events in patients treated with Galafold over 30 months (32%) was similar to the 18 month period.

Patient-Reported Outcome - Gastrointestinal Symptoms Rating Scale
In the ERT-naïve trial, analyses of the Gastrointestinal Symptoms Rating Scale demonstrated that treatment with Galafold was associated with statistically significant ($p<0.05$) improvements versus placebo from baseline to month 6 in the diarrhoea domain, and in the reflux domain for patients with symptoms at baseline. During the open-label extension, statistically significant ($p<0.05$) improvements from baseline were observed in the diarrhoea and indigestion domains, with a trend of improvement in the constipation domain.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Galafold in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of Fabry disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute bioavailability (AUC) for a single oral 150 mg migalastat hydrochloride dose or a single 2-hour 150 mg intravenous infusion was approximately 75%. Following a single oral dose of 150 mg migalastat hydrochloride solution, the time to peak plasma concentration was approximately 3 hours. Plasma migalastat exposure ($AUC_{0-\infty}$) and C_{max} demonstrated dose-proportional increases at migalastat hydrochloride oral doses from 50 mg to 1,250 mg.

Migalastat administered with a high-fat meal, or 1 hour before a high-fat or light meal, or 1 hour after a light meal, resulted in significant reductions of 37% to 42% in mean total migalastat exposure ($AUC_{0-\infty}$) and reductions of 15% to 40% in mean peak migalastat exposure (C_{max}) compared with the fasting state. See section 4.2.

Distribution

In healthy volunteers, the volume of distribution (V_z/F) of migalastat following ascending single oral doses (25-675 mg migalastat HCl) ranged from 77 to 133 L, indicating it is well distributed into tissues and greater than total body water (42 litres). There was no detectable plasma protein binding following administration of [^{14}C]-migalastat hydrochloride in the concentration range between 1 and 100 μM.

Biotransformation

Based upon in vivo data, migalastat is a substrate for UGT, being a minor elimination pathway. Migalastat is not a substrate for P-glycoprotein (P-gP) *in vitro* and it is considered unlikely that migalastat would be subject to drug-drug interactions with cytochrome P450s. A pharmacokinetic trial in healthy male volunteers with 150 mg [^{14}C]-migalastat HCl revealed that 99% of the radiolabeled dose recovered in plasma was comprised of unchanged migalastat (77%) and 3 dehydrogenated O-glucuronide conjugated metabolites, M1to M3 (13%). Approximately 9% of the total radioactivity was unassigned.

Elimination

A pharmacokinetic trial in healthy male volunteers with 150 mg [^{14}C]-migalastat hydrochloride revealed that approximately 77% of the radiolabeled dose was recovered in urine of which 55% of was excreted as unchanged migalastat and 4% as combined metabolites M1, M2 and M3. Approximately 5% of the total sample radioactivity was unassigned components. Approximately 20% of the total radiolabeled dose was excreted in faeces, with unchanged migalastat being the only measured component.

Following ascending single oral doses (25-675 mg migalastat hydrochloride), no trends were found for clearance, CL/F). At the 150 mg dose, CL/F was approximately 11 to 14 L/hr. Following administration of the same doses, the mean elimination half-life ($t_{1/2}$) ranged from approximately 3 to 5 hours.

Special populations

Patients with renal impairment
Galafold has not been studied in patients with Fabry disease who have a GFR less than 30 mL/min/1.73 m^2. In a single dose study with Galafold in non-Fabry subjects with varying degrees of renal insufficiency, exposures were increased by 4.3-fold in subjects with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min/1.73 m^2).

Patients with hepatic impairment
No studies have been carried out in subjects with impaired hepatic function. From the metabolism and excretion pathways, it is not expected that a decreased hepatic function may affect the pharmacokinetics of migalastat.

Elderly (> 65 years)
Clinical studies of Galafold included small number of patients aged 65 and over. The effect of age was evaluated in a population pharmacokinetic analysis on plasma migalastat clearance in the ERT-naïve study population. The difference in clearance between Fabry patients ≥ 65 years and those < 65 years was 20%, which was not considered clinically significant.

Gender

The pharmacokinetic characteristics of migalastat were not significantly different between females and males in either healthy volunteers or in patients with Fabry disease.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical studies suggest no specific hazard for humans on the basis of single-and repeat-dose studies, with the exception of transient and fully reversible infertility in male rats associated with migalastat treatment. The infertility associated with migalastat treatment was reported at clinically relevant exposures. Complete reversibility was seen after 4 weeks off-dose. Similar findings have been noted pre-clinically following treatment with other iminosugars. In the rabbit embryo-foetal toxicity study, findings including embryo-foetal death, a reduction in mean foetal weight, retarded ossification, and slightly increased incidences of minor skeletal abnormalities were observed only at doses associated with maternal toxicity.

In a rat 104-week carcinogenicity study, there was an increased incidence of pancreatic islet cell adenomas in males at a dose level 19-fold higher than the exposure (AUC) at the clinically efficacious dose. This is a common spontaneous tumour in *ad libitum*-fed male rats. In the absence of similar findings in females, no findings in the genotoxicity battery or in the carcinogenicity study with Tg.rasH2 mice, and no pre-neoplastic pancreatic findings in the rodents or monkeys, this observation in male rats is not considered related to treatment and its relevance to humans is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents
Pregelatinised starch (maize)
Magnesium stearate

Capsule shell
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Indigotine (E132)

Printing ink
Shellac
Black iron oxide
Potassium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PVC / PCTFE / PVC/Al blister.
Pack size of 14 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
United Kingdom
tel +44 1753 888 567
fax +44 1753 437 192
e-mail info@amicusrx.co.uk

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1082/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 May 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

DD month YYYY

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

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon
BT63 5UA
United Kingdom

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

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

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Galafold 123 mg hard capsules
migalastat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains migalastat hydrochloride equivalent to 123 mg migalastat

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Do not eat food at least 2 hours before and 2 hours after taking your medicine to give a minimum 4 hours fast. Take at the same time each day.
Swallow the capsule whole. Do not cut, crush, or chew the capsule.
Read the package leaflet before use.
Oral use.

Take Galafold capsule every other day and punch out the perforated circle on the blister sleeve on the days you are not taking Galafold.

Instructions to open

1. PRESS and hold tab at the left
2. PULL out card on the right
3. PUSH capsule through the foil
4. PUSH card back into holder

To access the package leaflet, scan the code below.
QR code to be included + www.galafoldsmpc.co.uk

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1082/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

galafold 123 mg hard capsules

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON INTERMEDIATE PACKAGING

BLISTER SLEEVE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Galafold 123 mg hard capsules
migalastat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amicus Therapeutics UK, Ltd

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

LOT:

5. OTHER

See package leaflet for further instructions.

Punch out the perforated circles on days you are not taking Galafold.

Galafold is to be taken every other day.

Starting date:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON INTERMEDIATE PACKAGING

BLISTER FOIL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

LOT:

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Galafold 123 mg hard capsules
Migalastat

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

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Galafold is and what it is used for
2. What you need to know before you take Galafold
3. How to take Galafold
4. Possible side effects
5. How to store Galafold
6. Contents of the pack and other information

1. What Galafold is and what it is used for

Galafold contains the active substance migalastat.

This medicine is used for the long-term treatment of Fabry disease in adults and adolescents aged 16 years and older who have certain genetic mutations (changes).

Fabry disease is caused by the lack of or a faulty enzyme called alpha-galactosidase A (α–Gal A). Depending upon the kind of mutation (change) in the gene that produces α–Gal A, the enzyme does not work properly or is completely absent. This enzyme defect leads to abnormal deposits of a fatty substance known as globotriaosylceramide (GL-3) in kidneys, heart, and other organs, leading to the symptoms of Fabry disease.

This medicine works by stabilising the enzyme that your body produces naturally, so that it can work better to reduce the amount of GL-3 that has accumulated in your cells and tissues.

2. What you need to know before you take Galafold

Do not take Galafold if you:
- are allergic to migalastat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)

Warnings and precautions
Talk to your doctor before taking Galafold if you are currently taking enzyme replacement therapy. You should not take Galafold if you are also receiving enzyme replacement therapy.

Your doctor will monitor your condition and whether your medicine is working every 6 months while you are taking Galafold. If your condition worsens, your doctor may evaluate you further or may discontinue your treatment with Galafold.

Children and adolescents
This medicine has not been studied in children and adolescents under the age of 16 years; therefore, the safety and efficacy in this age group has not been established.

Other medicines and Galafold
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines because certain other medicines may increase or decrease the amount of Galafold in your body.

Pregnancy, breast-feeding, and fertility

Pregnancy
There is very limited experience with the use of this medicine in pregnant women. If you are pregnant, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, do not take this medicine until you have checked with your doctor, pharmacist, or nurse. While taking Galafold you should use effective birth control.

Breast-feeding
Do not take this medicine if you are breast-feeding, until you have spoken with your doctor, pharmacist, or nurse. It is not yet known whether this medicine passes into breast milk. Your doctor will decide whether you need to stop breast-feeding or temporarily stop your medicine.

Fertility in men
It is not yet known if this medicine affects fertility in men. The effects of Galafold on fertility in humans have not been studied.

Fertility in women
It is not yet known if this medicine affects fertility in women.

If you are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist, or nurse for advice.

Driving and using machines

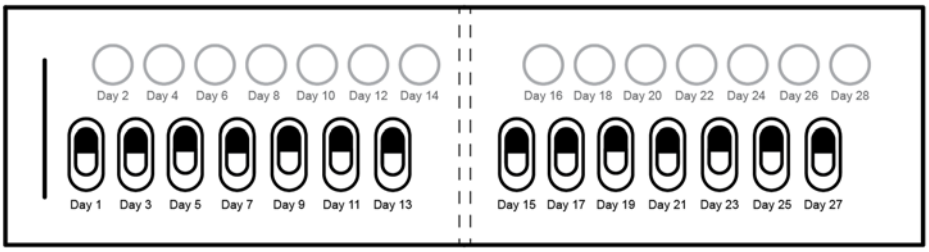
It is unlikely that this medicine will affect your ability to drive and use machines.

3. How to take Galafold

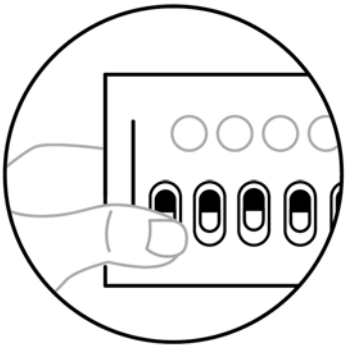
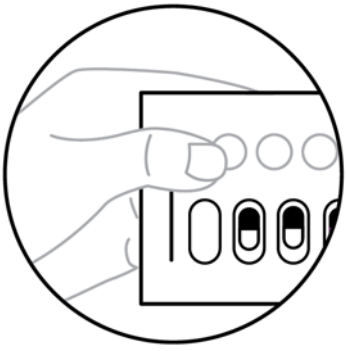
Always take this medicine exactly as your doctor, pharmacist, or nurse has told you. Check with your doctor, pharmacist, or nurse if you are not sure.

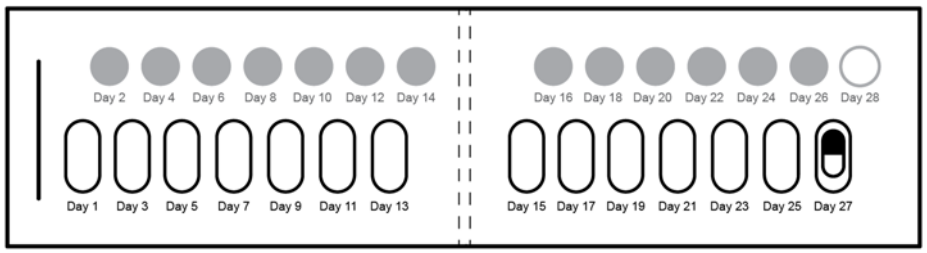
Take one capsule every other day at the same time of the day. Do not take Galafold on two consecutive days.
Do not eat food at least 2 hours before and 2 hours after taking your medicine. This minimum 4 hours fast around taking your medicine is needed to allow your medicine to be fully absorbed. Clear liquids, including carbonated drinks, can be consumed during this period.

Swallow the capsule whole. Do not cut, crush, or chew the capsule.



One Galafold blister sleeve = 14 hard capsules = 28 days of therapy

	On your first day of taking this medicine from a new blister sleeve, record the date on the blister sleeve.
	Then, punch out the left-most capsule labelled Day 1.
	On the next day, punch out the perforated white circle labelled Day 2. This will help you remember which day you did not take the medicine. You should only take Galafold once every other day.



After Day 2, continue moving right on the blister sleeve.
Alternate daily between taking the capsule on odd numbered days and
punching out the perforated white circles on even numbered days, up to and including day 28.

If you take more Galafold than you should
If you take more capsules than you should, then you should stop taking the medicine and contact your doctor. You may get a headache and feel dizzy.

If you forget to take Galafold
If you forget to take your capsule at the usual time but remember later, you can take the capsule only if it is within 12 hours of your normal dosing time. If more than 12 hours has passed you should resume taking Galafold at the next planned dosing day and time according to your every other day dosing schedule. Do not take two capsules to make up for your missed dose.

If you stop taking Galafold
Do not stop taking this medicine without talking to your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.
Very common: may affect more than 1 in 10 people
- Headache

Common: may affect up to 1 in 10 people

- Palpitations (the feeling of a pounding heart)
- Sensation of spinning (vertigo)
- Diarrhoea
- Feeling sick (nausea)
- Stomach ache
- Constipation
- Dry mouth
- Sudden need to defecate
- Indigestion (dyspepsia)
- Tiredness
- raised levels of creatine phosphokinase in blood tests
- Weight gain
- Muscle spasms
- Muscle pain (myalgia)
- Painful stiff neck (torticollis)
- Tingling in extremities (paraesthesia)
- Dizziness
- Reduced sense of touch or sensation (hypoaesthesia)
- Depression
- Protein in the urine (proteinuria)
- Shortness of breath (dyspnoea)
- Nose bleed (epistaxis)
- Rash
- Persistent itch (pruritus)
- Pain

Reporting of side effects

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

5. How to store Galafold

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

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

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package in order to protect from moisture.

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

6. Contents of the pack and other information

What Galafold contains

- The active substance is migalastat. Each capsule contains migalastat hydrochloride equivalent to 123 mg migalastat
- The other ingredients are:
  Capsule contents: Pregelatinised maize starch and magnesium stearate
  Capsule shell: Gelatin, titanium dioxide, and indigotine
  Printing ink: Shellac, black iron oxide, and potassium hydroxide

What Galafold looks like and contents of the pack

Opaque, blue, and white hard capsules, marked with “A1001” in black ink, containing white to pale brown powder.

Galafold is available in a blister pack containing 14 capsules.

Marketing Authorisation Holder

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
United Kingdom
tel +44 1753 888 567
fax +44 1753 437 192
e-mail info@amicusrx.co.uk

Manufacturer

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon

BT63 5UA
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder (if you cannot reach your Amicus representative by phone please contact via the email address listed below):

België/Belgique/Belgien
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 080079245
Email: MedInfo@amicusrx.com

България
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Тел.: 008001113214
Email: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800142207
Email: MedInfo@amicusrx.com

Danmark
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80253262
Email: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland
Amicus Therapeutics GmbH
Tel: + 49 89 2488 798 10 & 0800 000 2038
Email: MedInfo@amicusrx.com

Eesti
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 8000111911
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 00800126169
Email: MedInfo@amicusrx.com

España
Amicus Therapeutics S.L.U
Tel: +34 900 941 616
Email: MedInfo@amicusrx.com

France
Amicus Therapeutics SAS
Tél: +33 800 906 788
Email: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800222452
Email: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 880033167
Email: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tél/Tel: 80027003
Email: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 0680021202
Email: MedInfo@amicusrx.com

Malta
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80062674
Email: MedInfo@amicusrx.com

Nederland
Amicus Therapeutics BV
Tel: + 31 20 235 8510 & 0800 0228399
Email: MedInfo@amicusrx.com

Norge
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tlf: 80013837
Email: MedInfo@amicusrx.com

Österreich
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800005475
Email: MedInfo@amicusrx.com

Polska
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel.: 008001215475
Email: MedInfo@amicusrx.com

Portugal
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 800812531
Email: MedInfo@amicusrx.com

România
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: + 0808 03 4288, 877-309-5040
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ireland
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 1800936230
Email: MedInfo@amicusrx.com

Ísland
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Sími: 8007634
Email: MedInfo@amicusrx.com

Italia
Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: 800795572
Email: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Τηλ: 80097595
Email: MedInfo@amicusrx.com

Latvija
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 80005391
Email: MedInfo@amicusrx.com

Slovenija
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 080081794
Email: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 0800002437
Email: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Puh/Tel: 0800917780
Email: MedInfo@amicusrx.com

Sverige
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 020795493
Email: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom
Amicus Therapeutics, UK Ltd
Tel: 08082346864 & +44 175 3888 567
Email: MedInfo@amicusrx.com

This leaflet was last revised in

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

2.1.2　欧州製品概要（第 7 版）（日本語訳）

次頁参照。

1.　販売名

Galafold 123 mg hard capsules

2.　成分及び含量

1 カプセル当たりミガーラスタット 123 mg 相当のミガーラスタット塩酸塩を含む。
全添加物のリストは 6.1 項参照

3.　剤形

硬カプセル
黒字で「A1001」と印字された青色不透明のキャップ及び白色不透明のボディの 2 号サイズ（6.4×18.0 mm）の硬カプセルに白色～微褐色の粉末を含む。

4.　臨床に関する項目

4.1　適応症

ファブリー病（α-ガラクトシダーゼ A 欠乏症）と確定診断され、かつ、本剤に対して反応性のある変異を有する（5.1 項の表参照）16 歳以上の患者の長期治療

4.2　用法及び用量

Galafold によるファブリー病の治療は、ファブリー病の診断及び治療の経験のある専門医のもとで開始、監督すること。Galafold は、酵素補充療法との併用を意図していない（4.4 項参照）。

用量

16 才以上の患者には、ミガーラスタットとして 1 回 123mg（1 カプセル）を隔日投与する。投与時刻は毎回一定とする。

飲み忘れ

Galafold は、2 日続けて服用しないこと。服用予定日に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間以上経過した場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。

小児患者

0～15 歳の小児患者における Galafold の安全性及び有効性は確立されておらず、利用できるデータはない。

特殊な集団

高齢者

年齢による用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害

推定 GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のファブリー病患者では Galafold の使用を避けること（5.2 項参照）。

肝機能障害

肝機能障害患者における Galafold の用量調節は不要である（5.2 項参照）。

投与方法

経口投与する。Galafold を食事と共に投与した場合、曝露量が約 40%減少するため、Galafold 投与の少なくとも前後 2 時間の最低 4 時間は食事をしないこと。炭酸水を含む飲料水はこの間も飲用できる。Galafold は、患者が至適効果を得るために、隔日投与し、投与時刻は毎回一定とすること。

カプセルは切ったり、砕いたり、噛んだりせず、そのまま飲むこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分や 6.1 項にリストされる添加剤に対し過敏症を有する患者

4.4　警告及び使用上の注意

Galafold を開始する患者又は Galafold に切り替える患者では、腎機能、心エコー・パラメータ及び生化学マーカーの定期的な検査（6 ヵ月ごと）が推奨される。臨床的に意味のある悪化が生じた場合は、更なる臨床評価又は Galafold の投与中止を考慮すること。

Galafold は、本剤に反応性のない変異を有する患者への適応はない（5.1 項参照）。

Galafold 投与患者で蛋白尿の減少は観察されなかった。

Galafold は、推定 GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の重度腎機能障害を有する患者への使用を避けること（5.2 項参照）。

Galafold と標準的な酵素補充療法の単回併用投与ではアガルシダーゼの曝露量が最大 5 倍増加することが限られたデータから示唆される。この試験により、アガルシダーゼがミガーラスタットの薬物動態に影響を及ぼさないことも示された。Galafold は、酵素補充療法との併用を意図していない。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

In vitro のデータから、ミガーラスタットは CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しない。また、ミガーラスタットは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 の阻害剤及び基質ではない。ミガーラスタットは MDR1 及び BCRP の基質ではなく、BCRP、MDR1 及び BSEP ヒト排出トランスポーターの阻害剤でもない。さらに、ミガーラスタットは MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではなく、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K ヒト取り込みトランスポーターの阻害剤でもない。

4.6　受胎能への影響、妊娠中及び授乳期の使用

出産の可能性のある女性／男性及び女性における避妊

Galafold は避妊していない出産の可能性のある女性への使用は推奨されない。

妊婦

Galafold の妊婦での使用に関するデータは限られている。ウサギにおいて、発生毒性は、母体毒性用量でのみ認められた（5.3 項参照）。妊娠中は Galafold を投与しないこと。

授乳

Galafold がヒトの乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。しかし、ミガーラスタットはラットの乳汁中へ移行することが示されている。したがって、受乳中の乳児がミガーラスタットに曝露される危険性は排除できない。授乳を中止するか、Galafold を中止するかの判断は、母親への治療の有益性に対する子供への授乳の有益性を考慮して行わなければならない。

受胎能

ヒトでの Galafold の受胎能への影響は検討されていない。雄性ラットにおいて、一過性かつ完全に可逆的な受胎能低下が観察された。受胎能は投与中止 4 週間後に完全に回復した。他のイミノ糖の動物試験でも同様の影響が観察されている（5.3 項参照）。雌性ラットの受胎能にミガーラスタットの影響はみられていない。

4.7　運転及び機械操作能力への影響

Galafold の運転及び機械操作への影響はない又はあったとしてもごく小さいものである。

4.8　望ましくない作用

安全性の要約

最も高頻度に報告された副作用は頭痛で、Galafold を服用した患者の約 10%で発現した。

副作用の一覧

頻度は次のように定義した：極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥ 1/100～< 1/10）、低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100）、まれ（≥ 1/10,000～< 1/1,000）、極めてまれ（< 1/10,000）、頻度不明（利用可能なデータからは推定不可能）。各頻度別記載では、副作用は器官別大分類ごとに頻度の高い順に記載している。

表 1：臨床試験における Galafold の副作用

器官別大分類	極めて高頻度	高頻度
精神障害		うつ病
神経系障害	頭痛	錯感覚 浮動性めまい 感覚鈍麻
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		動悸
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難 鼻出血
胃腸障害		下痢 悪心 腹痛

		便秘 口内乾燥 便意切迫 消化不良
皮膚および皮下組織障害		発疹 そう痒症
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮 筋肉痛 斜頸 四肢痛
腎および尿路障害		蛋白尿
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労 疼痛
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加 体重増加

副作用と疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用の疑いのある事例を報告することは重要である。これは、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングを可能にする。医療従事者は、「付録 V」に記載されている各国の報告システムを介してあらゆる疑わしい副作用を報告することが求められている。

4.9.　過量投与

過量投与時には、適切な処置を行うこと。1250 mg まで、及び 2000 mg までの用量で Galafold を投与した際に最も高頻度に報告された副作用は、頭痛と浮動性めまいであった。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効群：種々の消化管及び代謝用製剤　　ATC コード：A16AX14

ファブリー病は、男女共に発症する進行性の X 染色体連鎖のリソソーム蓄積症である。ファブリー病を引き起こす *GLA* 遺伝子変異は、スフィンゴ糖脂質（GL-3、lyso-Gb_3 など）代謝に必要なリソソーム酵素である α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）の欠損をもたらす。α-Gal A 活性低下により基質が蓄積した器官や組織におけるファブリー病関連の臨床症状や死亡に至る。

作用機序

特定の *GLA* 遺伝子変異により、異常な高次構造をとる不安定な α-Gal A が生成することがある。ミガーラスタットは、特定の（反応性変異型）の活性部位に選択的かつ可逆的に、高い親和性で結合するように設計されている薬理学的シャペロンである。小胞体中の変異型 α-Gal A に結合したミガーラスタットは、α-Gal A のリソソームへの適切な輸送を促進する。リソソーム内では、ミガーラスタットが解離して、遊離した α-Gal A により GL-3 及び関連基質が分解される。

Galafold による治療に対する反応性又は非反応性の *GLA* 変異は、表 2 及び表 3 にそれぞれ示す。また、*GLA* 変異は次のウェブサイトにおいて医療従事者よりアクセス可能である。
www.galafoldamenabilitytable.com

一覧のヌクレオチド変化は、アミノ酸変異を生じる可能性のある DNA 配列変化を示す。アミノ酸変異（タンパク質のアミノ酸配列の変化）は、反応性の決定に最も重要である。同一染色体上の *GLA* 遺伝子に 2 つの変異が存在する場合（男性及び女性）、その 2 つの変異が表 2 の 1 項目に存在する場合（例えば、D55V/Q57L）に、その患者は反応性があるとする。異なる染色体上の *GLA* 遺伝子にそれぞれ 1 つずつの変異が存在する場合（女性のみ）、個々の変異のいずれかが表 2 に存在する場合に患者は反応性があるとする。

表 2：Galafold（ミガーラスタット）反応性変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C or c.70T>A	c.T70C or c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C or c.72G>T	c.G72C or c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G or c.102T>A	c.T102G or c.T102A	N34K
c.103G>C or c.103G>A	c.G103C or c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C or c.108G>T	c.G108C or c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.124A>C or c.124A>T	c.A124C or c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A or c.126G>C or c.126G>T	c.G126A or c.G126C or c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A or c.153G>T or c.153G>C	c.G153A or c.G153T or c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A or c.207C>G	c.C207A or c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A or c.216G>T or c.216G>C	c.G216A or c.G216T or c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C or c.261G>T	c.G261C or c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A or c.288G>T or c.288G>C	c.G288A or c.G288T or c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C or c.339T>A or c.339T>G	c.T337C or c.T339A or c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A or c.408T>G	c.T408A or c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C or c.471G>T	c.G471C or c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G or c.525C>A	c.C525G or c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T or c.561G>A or c.561G>C	c.G561T or c.G561A or c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C or c.609G>T	c.G609C or c.G609T	E203D
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A or c.687T>G	c.T687A or c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C or c.720G>T	c.G720C or c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C or c.729G>T	c.G729C or c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G or c.747C>A	c.C747G or c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C or c.772G>A	c.G772C or c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T or c.831G>C	c.G831T or c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T or c.840A>C	c.A840T or c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C or c.868A>T	c.A868C or c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A or c.870G>C or c.870G>T	c.G870A or c.G870C or c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T or c.886A>C	c.A886T or c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A or c.888G>T or c.888G>C	c.G888A or c.G888T or c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G or c.897C>A	c.C897G or c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T or c.924A>C	c.A924T or c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T or c.936G>C	c.G936T or c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C or c.963G>T	c.G963C or c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A or c.966C>G	c.C966A or c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C or c.978G>T	c.G978C or c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T or c.1074G>C	c.G1074T or c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 0719

Galafold による治療に反応性がない変異は、下記の表 3 に示す。

「タンパク質配列変化」の列の UNKNOWN は、変異に起因するタンパク質配列への変化がヌクレオチド変化から容易に推定できず、実験的に決定される必要があることを示す。これらの場合、括弧内の疑問符は、括弧内で示される変化が実験的に確認されておらず、正確ではない可能性があることを示す。

表 3：Galafold（ミガーラスタット）非反応性の変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1A>C or c.1A>T	c.A1C or c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.3G>A or c.3G>T or c.3G>C	c.G3A or c.G3T or c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A or c.72G>A	c.G71A or c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A or c.132G>A	c.G131A or c.G132A	W44X
c.132G>T or c.132G>C	c.G132T or c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C or c.139T>A	c.T139C or c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A or 141G>A	c.G140A or G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C or c.141G>T	c.G141C or c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T or c.144G>C	c.G144T or c.G144C	E48D
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.146G>C	c.G146C	R49P

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>A or c.155G>C	c.T154A or c.G155C	C52S
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.166T>A or c.167G>C	c.T166A or c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A or c.188G>C	c.T187A or c.G188C	C63S
c.194G>C (putative splicing site)	c.G194C (putative splicing site)	UNKNOWN (S65T)
c.194G>T (putative splicing site)	c.G194T (putative splicing site)	UNKNOWN (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C or c.228G>A or c.228G>T	c.G228C or c.G228A or c.G228T	M76I
c.233C>G or c.233C>A	c.C233G or c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C or c.241T>A	c.T241C or c.T241A	W81R
c.242G>A or c.243G>A	c.G242A or c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T or c.243G>C	c.G243T or c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G or c.258T>A	c.T258G or c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G or c.279C>A	c.C279G or c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A or c.281G>C	c.T280A or c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A or c.285G>A	c.G284A or c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T or c.285G>C	c.G285T or c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G or c.305C>A	c.C305G or c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358C>G	c.C358G	L120V

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G or c.369T>A	c.T369G or c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A or c.394G>C	c.G394A or c.G394C	G132R
c.395G>A	c.G395A	G132E
c.395G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400T>C	c.T400C	Y134H
c.400T>G	c.T400G	Y134D
c.401A>C	c.A401C	Y134S
c.402T>G or c.402T>A	c.T402G or c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A or c.412G>C	c.G412A or c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P
c.439G>A or c.439G>C	c.G439A or c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.442A>C or c.444T>A or c.444T>G	c.A442C or c.T444A or c.T444G	S148R
c.453C>G or c.453C>A	c.C453G or c.C453A	Y151X
c.456C>A or c.456C>G	c.C456A or c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C or c.484T>A	c.T484C or c.T484A	W162R
c.485G>A or c.486G>A	c.G485A or c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C or c.486G>T	c.G486C or c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C or c.504A>T	c.A504C or c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>A or c.515G>C	c.T514A or c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A or c.519C>G	c.C519A or c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (putative splicing site)	c.G547A (putative splicing site)	UNKNOWN (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.552T>A or c.552T>G	c.T552A or c.T552G	Y184X
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T or c.588A>C	c.A588T or c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.605G>A	c.G605A	C202Y

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C or c.610T>A	c.T610C or c.T610A	W204R
c.611G>A or 612G>A	c.G611A or G612A	W204X
c.612G>T or c.612G>C	c.G612T or c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (putative splicing site)	c.G639A (putative splicing site)	UNKNOWN
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.648T>A or c.648T>G	c.T648A or c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A or c.666C>G	c.C666A or c.C666G	Y222X
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C or c.676T>A	c.T676C or c.T676A	W226R
c.677G>A or c.678G>A	c.G677A or c.G678A	W226X
c.678G>T or c.678G>C	c.G678T or c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G or c.702T>A	c.T702G or c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C or c.706T>A	c.T706C or c.T706A	W236R
c.707G>A or c.708G>A	c.G707A or c.G708A	W236X

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C or c.708G>T	c.G708C or c.G708T	W236C
c.712A>C or c.714T>A or c.714T>G	c.A712C or c.T714A or c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A or c.735G>A	c.G734A or c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C or c.778G>A	c.G778C or c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A or c.784T>C	c.T784A or c.T784C	W262R
c.785G>A or c.786G>A	c.G785A or c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C or c.786G>T	c.G786C or c.G786T	W262C
c.789T>A or c.789T>G	c.T789A or c.T789G	N263K
c.790G>T; c.805G>A	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.796G>A	c.G796A	D266N
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A or c.798T>G	c.T798A or c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (putative splicing site)	c.G801A (putative splicing site)	UNKNOWN (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.808A>T	c.A808T	I270F
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.816C>A or c.816C>G	c.C816A or c.C816G	N272K
c.817T>C or c.819T>A or c.819T>G	c.T817C or c.T819A or c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A or c.831G>A	c.G830A or c.G831A	W277X
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C or c.837G>T	c.G837C or c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C or c.859T>A	c.T859C or c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A or c.861G>A	c.G860A or c.G861A	W287X
c.861G>C or c.861G>T	c.G861C or c.G861T	W287C
c.863C>A	c.C863A	A288D
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G or c.881T>A	c.T881G or c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G or c.894T>A	c.T894G or c.T894A	N298K

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.934C>T	c.C934T	Q312X
c.935A>C	c.A935C	Q312P
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.949A>T	c.A949T	I317F
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G or c.960T>A	c.T960G or c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.982G>A or c.982G>C	c.G982A or c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C or c.1018T>A	c.T1018C or c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A or c.1020G>A	c.G1019A or c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1023A >C or c.1023A>T	c.A1023C or c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G or c.1034C>A	c.C1034G or c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C or c.1045T>A	c.T1045C or c.T1045A	W349R
c.1046G>A or c.1047G>A	c.G1046A or c.G1047A	W349X
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1058T>G	c.T1058G	M353R
c.1065C>A or c.1065C>G	c.C1065A or c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1081G>A or c.1081G>C	c.G1081A or c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A or c.1095T>G	c.T1095A or c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C or c.1149C>G or c.1149C>A	c.T1147C or c.C1149G or c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A or c.1197G>A	c.G1196A or c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G or c.1202C>A	c.C1202G or c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.?_?del	c.?_?	UNKNOWN (del Exon1_2?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	UNKNOWN
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	UNKNOWN
g.?_?del	c.195-?_547+?del	UNKNOWN (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	UNKNOWN (Exon2_4dup?)
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2)
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	UNKNOWN
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	UNKNOWN (del Exon2?)
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.113del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.358del6	c.358del6	p.120del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	UNKNOWN (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	UNKNOWN (del Exon3?)
g.>5.5kbdel to 3UTR	c.?_?del	UNKNOWN (delExon3_3'UTR?)
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.153delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.152insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
g.?_?del	c.?_?del	UNKNOWN (del Exon5_7?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	UNKNOWN
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p. I242Yfs*8
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	UNKNOWN
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.V281AdelT282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delTC	c.1029_1030delTC	p.P343fs*29
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	UNKNOWN
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	UNKNOWN
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	UNKNOWN
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	UNKNOWN
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	UNKNOWN
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	UNKNOWN
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.[195-2A>G; 195-49T>C]	UNKNOWN
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	UNKNOWN
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	UNKNOWN
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	UNKNOWN
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	UNKNOWN
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	UNKNOWN
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	UNKNOWN
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	UNKNOWN
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	UNKNOWN
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	UNKNOWN
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	UNKNOWN
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	UNKNOWN
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	UNKNOWN

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	UNKNOWN
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	UNKNOWN
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	UNKNOWN
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	UNKNOWN
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	UNKNOWN
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	UNKNOWN
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	UNKNOWN
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	UNKNOWN
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	UNKNOWN
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	UNKNOWN
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	UNKNOWN
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	UNKNOWN
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	UNKNOWN
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	UNKNOWN
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	UNKNOWN
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	UNKNOWN
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	UNKNOWN
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	UNKNOWN
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	UNKNOWN
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	UNKNOWN
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	UNKNOWN
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	UNKNOWN

NP GAL 0719

すべての変異が試験されたわけではない。

薬力学的効果

第 II 相の薬力学的試験における Galafold の投与は、広く白血球の内在性 α-Gal A 活性の増加をもたらしただけでなく、大多数の患者で皮膚及び腎臓の α-Gal A 活性の増加をもたらした。反応性変異を有する患者において、尿及び腎間質毛細血管の GL-3 濃度に減少傾向を認めた。

臨床的有効性及び安全性

Galafold の臨床的有効性及び安全性は第 III 相試験 2 試験と非盲検延長投与試験 2 試験で評価した。全患者が Galafold の推奨用量 123 mg を隔日投与された。

1 つ目の第 III 相試験（ATTRACT）は、登録前に酵素補充療法（ERT）による治療を受けた反応性変異を有する 52 名の男女ファブリー病患者を対象とし、Galafold の有効性及び安全性を ERT（アガルシダーゼ ベータ、アガルシダーゼ アルファ）と比較したランダム化、非盲検、実薬対照試験であった（ERT 経験患者での試験）。試験は 2 つの期間で構成された。最初の期間（18 ヵ月）では ERT 経験患者をランダム化し ERT から Galafold に切り替える又は ERT を継続し

た。次の期間はすべての患者が Galafold 投与を受ける 12 ヵ月の任意の非盲検延長期間であった。

2 つ目の第 III 相試験（FACETS）は、ERT 未治療又は 6 ヵ月以上 ERT を行っていない反応性変異を有する 50 名の男女のファブリー病患者を対象として Galafold の有効性及び安全性を評価する 6 ヵ月間のランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（6 ヵ月間）であり、18 ヵ月間の非盲検延長投与期間を伴った（ERT 未治療患者での試験）。

1 つ目の非盲検延長投与試験（AT1001-041）には、第 II 相試験及び第 III 相試験へ参加した患者が含まれており、試験は完了した。AT1001-041 試験を完了した患者の市販の用法・用量（ミガーラスタットとして 123 mg、隔日投与）における平均投与期間は 3.57（±1.23）年であった（n=85）。最長投与期間は 5.6 年であった。

2 つ目の非盲検延長投与試験（AT1001-042）は、非盲検延長投与試験 AT1001-041 から移行した患者と第 III 相試験 ATTRACT に参加した患者が含まれ、試験は継続中である。

腎機能

ERT 経験患者での試験では、18 ヵ月の Galafold 投与期間にわたり腎機能が安定していた。$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均年間変化量は、Galafold 群では-0.40 mL/min/1.73 m^2（95%CI：-2.272、1.478；n=34）であり、ERT 群では-1.03 mL/min/1.73 m^2（95%CI：-3.636、1.575；n=18）であった。Galafold を 30 ヵ月間投与した患者における $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ のベースラインからの平均年間変化量は、-1.72 mL /min/1.73m^2（95%CI：-2.653、-0.782、n=31）であった。

ERT 未治療患者での試験及び非盲検延長投与期間では、最長 5 年の Galafold 投与期間にわたり腎機能が安定していた。平均 3.4 年の投与後、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均年間変化量は-0.74 mL/min/1.73 m^2（95%CI：-1.89、0.40；n=41）であった。最初の 6 ヵ月のプラセボ対照期間中に臨床的に重要な差はみられなかった。

左室重量係数（LVMi）

ERT 経験患者での試験では、Galafold 18 ヵ月間投与後に LVMi の統計学的に有意な減少がみられた（$p < 0.05$）。ベースライン値は Galafold 群で 95.3 g/m^2、ERT 群で 92.9 g/m^2 で、18 ヵ月後の LVMi（g/m^2）のベースラインからの平均変化量は、Galafold 群で-6.6（95%CI：-11.0、-2.1；n=31）、ERT 群で-2.0（95%CI：-11.0、7.0；n=13）であった。左室肥大（女性のベースライン LVMi > 95 g/m^2、男性のベースライン LVMi > 115 g/m^2）を有する患者における 18 ヵ月後までの LVMi のベースラインからの変化量は、ミガーラスタットで-8.4（95%CI：-15.7、2.6；n=13）、ERT で 4.5（95%CI：-10.7、18.4；n=5）であった。Galafold 30 ヵ月投与後の LVMi のベースラインからの平均変化量は-3.8（95%CI：-8.9、1.3；n=28）であり、左室肥大を有する患者における LVMi の平均変化量は-10.0（95%CI：-16.6、-3.3；n=10）であった。

ERT 未治療患者での試験では、Galafold 投与後に、LVMi の統計学的に有意な減少がみられた（$p < 0.05$）。投与 18～24 ヵ月後における LVMi のベースラインからの平均変化量は-7.7（95%CI：-15.4、-0.01；n=27）であった。非盲検延長投与期間での投与 36 ヵ月後における LVMi のベースラインからの平均変化量は-8.3（95%CI：-17.1、0.4；n=25）であり、投与 48 ヵ月後では-9.1（95%CI：-20.3、2.0；n=18）であった。左室肥大（女性のベースライン LVMi > 95 g/m^2、

男性のベースライン LVMi > 115 g/m^2）を有する患者における投与 18～24 ヵ月後の LVMi のベースラインからの平均変化量は-18.6（95%CI：-38.2、1.0；n=8）であった。左室肥大を有する患者の非盲検延長投与期間での投与 36 ヵ月後における LVMi のベースラインからの平均変化量は-30.0（95%CI：-57.9、-2.2；n=4）で、投与 48 ヵ月後では-33.1（95%CI：-60.9、-5.4；n=4）であった。最初の 6 ヵ月のプラセボ対照期間中は、LVMi に臨床的に重要な差はみられなかった。

疾患性基質

ERT 経験患者での試験では、30 ヵ月の試験期間中、ERT から Galafold 治療に切り替えた反応性変異を有する患者では、血漿中 lyso-Gb_3 濃度はわずかに上昇したが、低値を保った。最長 18 ヵ月 ERT を行った患者でも、血漿中 lyso-GB_3 濃度は低値を保った。

ERT 未治療患者での試験では、Galafold 投与により、反応性変異を有する患者において、血漿中 lyso-Gb_3 濃度及び腎間質毛細血管の GL-3 封入体数の統計学的に有意な減少がみられた。ステージ 1 で Galafold に割り付けられた患者では、腎間質毛細血管の GL-3 封入体数（±SEM）について、6 ヵ月時点でプラセボ（+0.07±0.13；+14%）と比較し、統計学的に有意な減少がみられた（-0.25±0.10；-39%）（p=0.008）。ステージ 1 でプラセボに割り付けられ、6 ヵ月後（ステージ 2）から Galafold に切り替えた患者においても 12 ヵ月時点で腎間質毛細血管の GL-3 封入体数で統計学的に有意な減少がみられた（-0.33±0.15；-58%）（p=0.014）。定性的評価に基づく GL-3 封入体数の減少は、12 ヵ月の Galafold 投与期間において、複数種の腎細胞（有足細胞、メサンギウム細胞及び糸球体内皮細胞）で観察された。

複合臨床的アウトカム

ERT 経験患者での試験における腎臓、心臓及び脳血管イベント及び死亡から成る複合臨床的アウトカムの解析では、投与 18 ヵ月間のイベント発現率は、ERT 群で 44%に対し、Galafold 群で 29%であった。Galafold 投与患者における 30 ヵ月間のイベント発現率（32%）は 18 ヵ月時点と同程度であった。

患者報告アウトカム―消化器症状評価尺度

ERT 未治療患者での試験における消化器症状評価尺度の解析では、Galafold 投与によりベースライン時に症状を有した患者の下痢及び逆流が、投与 6 ヵ月後にプラセボに対し統計学的有意（$p < 0.05$）に改善したことが示された。非盲検延長投与期間では、下痢及び消化不良でベースラインからの統計学的に有意（$p < 0.05$）な改善がみられ、便秘で改善傾向がみられた。

小児患者

欧州医薬品庁は、ファブリー病の小児患者集団に Galafold を投与する試験の結果を提出する時期に猶予を設けた（小児使用の詳細については 4.2 項参照）。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 単回経口投与後の単回静注投与（2 時間持続投与）に対する絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であった。ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 単回経口投与

後の最大血漿中濃度到達時間は約 3 時間であった。ミガーラスタット塩酸塩 50 mg から 1250 mg 経口投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は用量比例的に増加した。

Galafold を高脂肪食とともに投与、又は高脂肪食もしくは軽食の摂取 1 時間前、又は、軽食摂取 1 時間後に投与すると、絶食下と比較して $AUC_{0\text{-}inf}$ は 37%～42%有意に減少し、C_{max} は 15%～40%減少した（4.2 項参照）。

分布

健康被験者に漸増単回経口投与（ミガーラスタット塩酸塩 25～675 mg）した後のみかけの分布容積（V_z/F）は 77～133 L であり、体内総水分量（42 L）より大きいことから、組織への分布が良好であることが示された。[^{14}C]-標識ミガーラスタット塩酸塩は 1～100 µmol/L の濃度範囲で血漿タンパクに結合しなかった。

代謝

In vivo 試験の結果から、ミガーラスタットは UGT の基質であり、これは副次的な消失経路であると考えられた。また、*in vitro* 試験の結果から、ミガーラスタットは P-糖タンパク質（P-gp）の基質ではなく、シトクローム P450 を介した薬物間相互作用に関与する可能性は低いと考えられた。健康男性被験者に[^{14}C]-標識ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を投与した臨床薬理試験において、血漿中放射能の総回収率は 99%であり、その内訳は未変化体のミガーラスタット（77%）、及び 3 種の脱水素 O-グルクロン酸抱合体（M1～M3、13%）であった。総放射能の約 9%は同定されなかった。

排泄

健康男性被験者に[^{14}C]-標識ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を投与後、放射能の約 77%が尿中に排泄され、そのうち 55%は未変化体のミガーラスタット、4%は代謝物（M1、M2 及び M3）であった。総放射能の約 5%は同定されなかった。総放射能の約 20%は、未変化体であるミガーラスタットとして糞中に排泄された。

漸増単回経口投与（ミガーラスタット塩酸塩 25～675 mg）した後のクリアランス（CL/F）に用量依存性はみられなかった。150 mg 投与後の CL/F は約 11～14 L/hr、平均消失半減期（$t_{1/2}$）は約 3～5 時間であった。

特別な患者集団

腎機能障害患者

Galafold について、GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のファブリー病患者を対象とした試験は実施されていない。ファブリー病ではない、腎機能障害を有する被験者への単回投与では、曝露量は重度の腎機能障害を有する被験者（GFR < 30 mL/min/1.73 m^2）で 4.3 倍増加した。

肝機能障害患者

肝機能障害を有する被験者を対象とした試験は実施されていない。代謝及び排泄経路から、肝機能低下がミガーラスタットの薬物動態に影響を与えることはないと考えられる。

高齢者（> 65 歳）

Galafold の臨床試験には 65 歳以上の患者が少数例含まれた。Galafold を投与した時の薬物動態に対する年齢の影響は、ERT 未治療の患者での試験で、母集団薬物動態解析で評価した。65 歳

以上と 65 歳未満のファブリー病患者のクリアランスの差は 20%で、臨床的な意義はないと考えられた。

性別

健康被験者又はファブリー病患者において、薬物動態特性に明らかな性差はみられなかった。

5.3　非臨床安全性データ

非臨床試験からは、雄ラットにおける一過性で完全に可逆的な受胎能低下を除いて、単回及び反復投与試験でミガーラスタット投与に関連したヒトに対する特定の危険性は示唆されていない。ミガーラスタット投与に関連する受胎能低下は、臨床投与で到達する曝露量で報告された。投与中止 4 週間後に完全に回復した。同様の知見は、非臨床で他のイミノ糖を投与した場合にもみられている。ウサギ胚・胎児毒性試験では、母体毒性用量でのみ胚・胎児死亡、平均胎児体重減少、骨化遅延、及び軽度の骨格変異の発現率のわずかな増加がみられた。

ラット 104 週間がん原性試験では、臨床用量の 19 倍の曝露量（AUC）で、雄において膵島細胞腺腫の発現率増加がみられた。これは自由摂餌の雄ラットに一般的にみられる自然発生的な腫瘍である。雌では同様の所見はなく、遺伝毒性試験や、Tg.rasH2 マウスを用いたがん原性試験で所見はなく、また、げっ歯類又はサルの膵臓に前がん病変所見がみられないことから、雄ラットにおけるこの所見は、ミガーラスタット投与と関連しないと考えられ、ヒトへの関連性は不明である。

6.　薬剤学的特性

6.1 添加物

カプセル内容物

アルファー化デンプン（トウモロコシ）

ステアリン酸マグネシウム

カプセル外皮

ゼラチン

酸化チタン（E171）

インジゴチン（E132）

印字用インク

セラック

黒酸化鉄

水酸化カリウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

4 年

6.4 保管時に関する注意

この医薬品は、特別な温度保管条件を必要としない。湿気から守るために、本来の包装に保管すること。

6.5 容器・包装

PVC／PCTFE／PVC／Al ブリスター
14 カプセル

6.6 使用及び取扱上の注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、各国の要件に従い廃棄すること。

7.　販売許可保有業者

Amicus Therapeutics UK Ltd
Phoenix House,
Oxford Road,
Tatling End,
Gerrards Cross,
Buckinghamshire
SL9 7AP
United Kingdom
tel +44 1753 888 567
fax +44 1753 437 192
e-mail info@amicusrx.co.uk

8.　販売承認番号

EU/1/15/1082/001

9.　初回承認取得日/許可更新日

2016 年 5 月 26 日

10.　添付文書改訂日

年／月
本医薬品に関する詳細情報は European Medicines Agency のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で入手可能である。

CORE DATA SHEET

Migalastat

Version: [redacted]

Date: [redacted] 20[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

ガラフォルド®カプセル 123mg

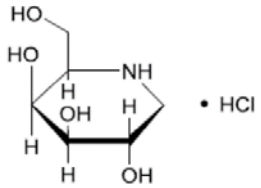
第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

Amicus Therapeutics 株式会社

本剤と同様にファブリー病の効能・効果を有するアガルシダーゼ　アルファ（リプレガル®点滴静注用）及びアガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®点滴静注用）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を本剤の添付文書（案）とともに以下の 表 1.7 - 1に示す。

表 1.7 - 1　アガルシダーゼ　アルファ（リプレガル®点滴静注用）、アガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®点滴静注用）及び本剤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意

一般的名称	ミガーラスタット塩酸塩	アガルシダーゼ　アルファ	アガルシダーゼ ベータ
販売名	ガラフォルド®カプセル 123mg	リプレガル®点滴静注用 3.5mg	ファブラザイム®点滴静注用 5mg ファブラザイム®点滴静注用 35mg
会社名	Amicus Therapeutics 株式会社	大日本住友製薬株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	－	2006 年 10 月 20 日	2004 年 1 月 29 日
再審査年月日	－	－	2015 年 9 月 17 日
規制区分	処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式（本質）		α-ガラクトシダーゼ A 遺伝子の増幅によって α-ガラクトシダーゼ A の発現が増加しているヒト線維肉腫細胞株（HT-1080）由来細胞株により産生される 398 個のアミノ酸残基（$C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$；分子量：45,351.21，1 個又は 2 個の C 末端アミノ酸残基が欠落しているものを含む）からなるサブユニット 2 つより構成される糖たん白質（分子量：約 102,000）	ヒト線維芽細胞の mRNA に由来するヒト α-ガラクトシダーゼ A cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 398 個のアミノ酸残基（$C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$；分子量：45,351.21）からなる同一の糖たん白質（分子量：約 51,000）をサブユニットとする二量体
剤形・含量	カプセル剤 1 カプセル中ミガーラスタット塩酸塩 150mg（ミガーラスタットとして 123mg）	注射剤 1 バイアル（3.5mL）中アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）3.5mg	注射剤 1 バイアル中アガルシダーゼ ベータ 5.0mg 又は 35.0mg
効能・効果	ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること 2. 本剤の投与開始に先立って、患者の *GLA* 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性を確認すること（【主要文献及び文献請求先】の項 問合せ先参照）。	ファブリー病 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (1) 本剤はファブリー病と確定診断された患者にのみ使用すること。 (2) 心臓にのみ病変が認められる亜型のいわゆる心ファブリー病患者での安全性及び有効性は確立していない。	ファブリー病
用法・用量	通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123mg を隔日経口投与する。なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。	通常、アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 0.2mg を隔週、点滴静注する。	通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1kg あたり 1mg を隔週、点滴静注する。

1.7　同種同効品一覧表

ガラフォルド®カプセル 123mg

	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後 2 時間を避けて投与すること（【薬物動態】の項参照）。 2. 投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 投与速度：投与速度が速いと infusion related reaction が発現しやすいので、投与は 40 分以上かけて行うこと。 (2) 希釈方法：患者の体重あたりで計算した本剤〔アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として 1mg/mL の溶液〕の必要量を用時にバイアルから採取し、100mL の日局生理食塩液に加えて希釈する。 (3) 本剤は保存中に少量の微粒子を生じることがあるため、本剤投与時には 0.2μm のインラインフィルターを通して投与すること。	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1) 投与速度：：Infusion associated reaction が発現するおそれがあるため、初回投与速度は 0.25mg/分（15mg/時）以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。ただし、投与速度は 0.5mg/分を超えないこと。（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 溶解及び希釈方法：用時 1 バイアルを 35mg 製剤は日局注射用水 7.2mL で、5mg 製剤は日局注射用水 1.1mL でそれぞれ溶解し、アガルシダーゼベータ（遺伝子組換え）として 5mg/mL の溶液とする。患者の体重あたりで計算した必要量を採取し、日局生理食塩液で希釈して 500mL とする。
使用上の注意	―	【警告】 本剤投与により重篤なアナフィラキシー様症状が発現する可能性があるので、本剤は、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。また、重篤な infusion related reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕	【警告】 本剤投与により重篤なアナフィラキシーが発現する可能性があるので、本剤は、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。また、重篤な infusion associated reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
	【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 本剤の成分又は α-ガラクトシダーゼ製剤に対するアナフィラキシーショックの既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕	【禁忌（次の場合には使用しないこと）】 本剤の成分又は α-ガラクトシダーゼ製剤に対するアナフィラキシーショックの既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

<table>
<tr>
<td></td>
<td>－</td>
<td>1.慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</td>
<td>1.慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
(1) 本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1.重要な基本的注意
(1) 本剤投与中は、定期的に腎機能、心機能、臨床検査値等を確認する等経過を十分に観察し、本剤投与で効果が認められない場合には治療法の変更を考慮すること。
(2) 重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、有効性及び安全性は検討されていないことから、重度の腎機能障害のある患者への投与は推奨されない（【薬物動態】【臨床成績】【薬効薬理】の項参照）。
(3) 酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。</td>
<td>2.重要な基本的注意
(1) 本剤はたん白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起きる可能性は否定できないので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、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。
(2) 本剤の投与中又は投与終了後1時間以内にinfusion related reactionがあらわれることがある。主な症状は悪寒と顔面潮紅であり、頭痛、呼吸困難、腹痛、嘔気、胸痛、瘙痒、浮腫、蕁麻疹等のアレルギー反応を伴うこともある。Infusion related reactionは、通常本剤による治療開始2～4ヵ月で発現する。本剤投与中にinfusion related reactionがあらわれた場合には、必要に応じて投与を中断し、適切な処置（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤投与等）を行うこと。処置後は経過を観察し、投与再開に際しては以下を考慮すること。
1) Infusion related reactionが不変又は悪化した場合には、投与を再開しないこと。Infusion related reactionに対する追加処置を考慮すること。
2) Infusion related reactionが軽快又は消失した場合、投与再開を考慮すること。再開の場合、必要に応じ、投与速度を中断前の1/2を目安として下げること。
(3) Infusion related reactionが発現した患者への次回投与に際しては、以下を考慮すること。
1) 前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等を本剤投与1～3時間前に投与）の処置を行うこと。</td>
<td>2.重要な基本的注意
(1) 本剤はたん白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起こる可能性は否定できないので、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。
(2) 本剤投与によりinfusion associated reaction（IAR）が発現する可能性がある。Infusion associated reaction（IAR）が現れた場合には、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤）や緊急処置を行うこと。
なお、次回投与に際しては、下表を参考とすること。
<table>
<tr><th>IARの重症度及び頻度</th><th>軽度～中等度のIARの初回又は再発</th><th>重度のIARの初回又は再発</th></tr>
<tr><td>前投薬</td><td>投与開始1時間前
・抗ヒスタミン剤
・解熱鎮痛剤／抗炎症剤</td><td>投与開始約12時間、6時間及び1時間前
・副腎皮質ホルモン剤
投与開始1時間前
・抗ヒスタミン剤
・解熱鎮痛剤／抗炎症剤</td></tr>
<tr><td>投与速度</td><td colspan="2">0.15mg/分より開始し、異常が見られなければ徐々に0.25mg/分まで投与速度を上げる。</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

		2) 前投薬等の処置を行っても infusion related reaction が軽減しない症例において、同処置を実施した上で本剤を 1～5 分間投与して中断し、約 5 分後に投与を再開することにより infusion related reaction が軽減された例がある。 (4) 外国で、心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、本剤の投与中又は投与終了後 24 時間以内に、infusion related reaction に関連して、心房細動、心室性期外収縮、頻脈性不整脈、心筋虚血、心不全等があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。 (5) 本剤の投与により、アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体が産生し、効果が減弱した例が報告されている。これらの大部分では、本剤の投与を継続することにより効果が回復したが、回復がみられない例もあった。本剤投与中に、疼痛の悪化など効果の減弱がみられた患者では他の治療法に切り替えることも考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕	(3) Infusion associated reaction の発現を予測するため定期的にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）に対する IgG 抗体検査を行うことが望ましい。投与により、大部分の患者で IgG 抗体産生が予想され、そのような患者は infusion associated reaction を発現しやすいと考えられる。 (4) 国内における第 2 相試験及び海外における第 3 相臨床試験では組織中の GL- 3 除去効果を確認した。しかし臨床症状の改善効果については確立されていない。
	2.副作用 承認時までに実施された国際共同第 III 相試験及び海外第 III 相試験における成績では、本剤を投与されたファブリー病患者 115 例（日本人 6 例を含む）中 47 例（40.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 12 例（10.4%）、下痢 9 例（7.8%）、及び浮動性めまい、悪心、及び錯感覚各 6 例（5.2%）であった。 **その他の副作用** 注) 以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	3.副作用 国内での臨床試験において、12 例中 10 例に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱 6 例、悪寒及び倦怠感が各 4 例、四肢疼痛、熱感、CK（CPK）上昇及び呼吸困難が各 2 例であった。（承認時） 外国での臨床試験において、65 例中 41 例（63%）に副作用が認められた。主な副作用は、潮紅 14 例（22%）、悪寒 12 例（18%）、発熱 9 例（14%）、嘔気 8 例（12%）及び頭痛 7 例（11%）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 アナフィラキシー様症状（頻度不明） 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し、適切な処置を行うこと。	3.副作用 国内で行われた第 2 相試験では、13 例中 8 例に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は infusion associated reaction と考えられる悪寒 5 例（38%）、発熱 4 例（31%）、倦怠感、呼吸困難、鼻炎、高血圧各 2 例（15%）であった。［承認申請時］ 使用成績調査および特定使用成績調査において、安全性解析対象症例 381 例中 125 例（32.8%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、主な副作用は「発熱」44 例（11.5%）、「悪寒」34 例（8.9%）、「頭痛」15 例（3.9%）、「発疹」13 例（3.4%）、「呼吸困難」10 例（2.6%）等であった。［再審査終了時］ 心ファブリー病患者を対象とした製造販売後臨床

	10%以上	5%以上10%未満	1%以上5%未満
心臓			動悸
耳および迷路			回転性めまい
胃腸		下痢、悪心	腹痛、便秘、口内乾燥、便意切迫、消化不良
一般・全身			疲労、疼痛
臨床検査			血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加
筋骨格系および結合組織			筋痙縮、筋肉痛、斜頚、四肢痛
神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚	感覚鈍麻
精神			うつ病
腎および尿路			蛋白尿
呼吸器、胸郭および縦隔			呼吸困難、鼻出血
皮膚および皮下組織			発疹、そう痒症

注）国際共同第III相試験及び海外第III相試験の結果から集計した。

(2) その他の副作用 注)

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
皮膚	ざ瘡、紅斑性発疹、掻痒	発疹、網状皮斑、蕁麻疹、脱毛、皮膚乾燥、皮膚剥離
精神神経系	頭痛、めまい	振戦、眩暈、パニック発作、傾眠、不眠、情動変動
循環器		血圧上昇、動悸、頻脈
肝臓		AST（GOT）上昇、LDH 上昇
泌尿器		腎機能異常、クレアチニンクリアランス低下、クレアチニン上昇
消化器	嘔気、腹痛、下痢	口渇、胃部不快感、嘔吐
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、肺うっ血、呼吸不全、低酸素血症
血液		好酸球増多
眼		結膜炎、流涙、瞬きが増える
その他	顔面潮紅（ほてり）、悪寒、発熱、疼痛、（四肢疼痛、下肢痛等）、アレルギー反応、浮腫、背部痛、胸痛、熱不耐性、異常感覚（冷感、ピリピリ感）、疲労感、倦怠感、咽頭絞扼感	嗄声、神経痛、筋肉痛、味覚異常、インフルエンザ様症状、温度感覚変化、知覚不全、CK（CPK）上昇、鼻炎、咽頭炎、喉頭炎、熱感、耳鳴、胸部圧迫感、胸部不快感、しびれ感、眼窩周囲浮腫、骨痛、臭覚錯誤、いびき

注）頻度は国内臨床試験及び外国での臨床試験の集計結果による。

試験において、安全性解析対象症例 6 例中、4 例（66.7%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、その内訳は、大腸癌、動悸、咽喉絞扼感、結腸ポリープ、びらん性胃炎、悪心、そう痒症、悪寒、熱感、浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、血中尿素増加、体温低下及び白血球数減少が各 1 例（16.7%）であった。［再審査終了時］。

(1) 重大な副作用

Infusion associated reaction（IAR；本剤投与当日に発現する反応）：悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧、嘔吐、潮紅、錯感覚（ファブリー痛）、疲労、疼痛（四肢痛）、頭痛、そう痒症、胸痛（胸部不快感）、低血圧、頻脈、動悸、徐脈、呼吸困難、喘鳴（咽喉絞扼感）、咳嗽、鼻炎、発疹、蕁麻疹、流涙増加、腹痛、筋痛、浮動性めまい、蒼白、酸素飽和度低下、浮腫等が報告されている。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合は、点滴速度を下げ、あるいは投与を一時中止し、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の投与を考慮すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	頻度不明 注)	1%以上	1%未満
血液およびリンパ系			好酸球増加症
心臓	頻脈		徐脈、動悸
眼			流涙増加
胃腸		悪心、腹痛、嘔吐	
全身および投与局所様態	体温変動感	胸痛、悪寒、発熱、疲労、末梢性浮腫	
感染症および寄生虫症			胃腸炎

筋骨格系および結合組織	筋肉痛	疼痛	背部痛
神経系		頭痛	錯感覚
呼吸器、胸郭および縦隔	鼻炎	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫、喘鳴
皮膚および皮下組織		そう痒症、蕁麻疹、発疹	
血管		潮紅	高血圧、低血圧

注）海外の自発報告で認められた副作用のため頻度不明。発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果を合わせて算出した。

外国における第 1/2 相試験、第 3 相二重盲検比較試験、その継続試験、及び第 4 相二重盲検比較試験、その継続試験、第 2 相小児臨床試験で認められた副作用
（評価例数 168 例、投与期間 1 回投与から最長 5 年）

	> 10%	5～10%	1～5%
心臓		頻脈	動悸
眼			流涙増加
胃腸	悪心、嘔吐	腹痛	上腹部痛、腹部不快感、胃不快感、口の感覚鈍麻
全身および投与局所様態	悪寒、発熱、冷感	疲労、胸部不快感、熱感	末梢性浮腫、疼痛、無力症、胸痛、倦怠感、顔面浮腫、高熱
臨床検査		血圧上昇、体温上昇	心拍数増加、血圧低下
筋骨格系および結合組織		四肢痛	筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、筋緊張、筋骨格硬直
神経系	頭痛、錯感	浮動性めま	感覚鈍麻、灼熱

			<table><tr><td></td><td>覚（ファブリー痛）</td><td>い、傾眠</td><td>感、嗜眠</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔</td><td></td><td>呼吸困難</td><td>鼻閉、咽喉絞扼感、喘鳴、咳嗽、呼吸困難増悪</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織</td><td></td><td>そう痒症、蕁麻疹</td><td>発疹、紅斑、全身性そう痒症、血管神経性浮腫、顔面腫脹</td></tr><tr><td>血管</td><td></td><td>潮紅</td><td>高血圧、蒼白、低血圧、ほてり</td></tr></table>
	3.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を考慮しながら、慎重に投与すること。高齢者に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕	4.高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与する。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。［ウサギ胚胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の 244 倍以上に相当するミガーラスタットの投与により、母動物毒性が発現し、着床後胚死亡率の増加、体重減少、流産、骨化遅延、軽微な骨異常の増加等が認められた。］ (2) 授乳中の女性には投与しないこと。投与する場合には授乳を中止すること。［動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められた。］	5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。 (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること（授乳中の投与に関する安全性は確立していない）。
	5.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	6.小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕	6.小児等への使用 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	6.過量投与 海外の臨床試験において、健康成人に 1250mg 又は 2000mg を単回投与したところ、最も頻繁に報告された副作用は、頭痛及び浮動性めまいであった。	－	－

1.7　同種同効品一覧表

ガラフォルド®カプセル 123mg

	―	7.適用上の注意 (1) 投与経路 点滴静脈内投与のみに使用すること。 (2) 調製時 1) 本剤の希釈液としては日局生理食塩液以外使用しないこと 2) 本剤は保存中に少量の微粒子を生じることがあるが、微粒子は 0.2μm のインラインフィルターで除去される。また、これにより本剤の薬効は影響を受けない。 3) 凝集や失活の原因となるので、希釈後は激しく振とうしないこと。 4) 他剤と混注しないこと。 5) 希釈後は肉眼で不溶性異物や変色の有無を確認し、それらを認めた場合は使用しないこと。 (3) 投与時 1) 希釈後は速やかに使用すること。 2) 使用後の残液は使用しないこと。	7. 適用上の注意 (1) 他剤との混注を行わないこと。 (2) 各バイアルは一回限りの使用とすること。 (3) 投与液の調製： 1) 溶解：溶解約 30 分前には室温に戻すこと。各バイアルに規定量の日局注射用水を加え、溶液が泡立たないように静かに混和する。異物や変色の見られたバイアルは使用しないこと。溶解後は速やかに希釈すること。 2) 希釈：溶解した液剤はアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）を 5 mg/mL 含有する。各バイアルから規定の液量を採取し、日局生理食塩液中に注入し、最終容量 500mL まで希釈する。投与液剤をゆるやかに混和すること。 (4) たん白質を吸着しにくいポアサイズ 0.2 ミクロンのインラインフィルターを使用することが望ましい。
	7.その他の注意 雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の 0.163 倍、1.5 倍に相当するミガーラスタットの投与により、受胎率の低下（それぞれ 75%、55%）が認められた。受胎率の低下は投与中止 4 週間後に回復した。	―	8.その他の注意 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、10～30mg/kg/日で 11 日間連続投与したところ、連日の高用量投与による蓄積が原因と考えられる肝細胞壊死が認められた。
添付文書の作成年月	―	2015 年 4 月改訂	2016 年 7 月改訂
備考	―	AT1001-012 試験対照薬	AT1001-012 試験対照薬

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

Amicus Therapeutics 株式会社

目　次

1　添付文書（案）.....3
2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠.....9
2.1　効能・効果（案）及びその設定根拠.....9
2.1.1　効能・効果（案）.....9
2.1.2　効能・効果（案）の設定根拠.....9
2.2　効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠.....10
2.2.1　効能・効果に関連する使用上の注意.....10
2.2.2　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠.....10
2.3　用法・用量（案）及びその設定根拠.....10
2.3.1　用法・用量（案）.....10
2.3.2　用法・用量（案）の設定根拠.....11
2.4　用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠.....11
2.4.1　用法・用量に関連する使用上の注意.....11
2.4.2　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....11
2.5　使用上の注意及び設定根拠.....14
3　付録.....16

1　添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

2018 年 YY 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品[注)]

ファブリー病治療剤

ガラフォルド®カプセル 123mg

GALAFOLD Capsules 123mg

ミガーラスタット塩酸塩

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2016 年 5 月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 （1 カプセル中）	ミガーラスタット塩酸塩 150mg （ミガーラスタットとして 123mg）
添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、青色二号
色・剤形	ボディが白色不透明でキャップが青色不透明の硬カプセル
外形	
大きさ	6.4 × 18.0mm（2 号）
識別コード	A1001

【効能・効果】
ミガーラスタットに反応性のある*GLA*遺伝子変異を伴うファブリー病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
1. 本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること
2. 本剤の投与開始に先立って、患者の*GLA*遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性を確認すること（【主要文献及び文献請求先】の項 問合せ先参照）。

【用法・用量】
通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1. 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後2時間を避けて投与すること（【**薬物動態**】の項参照）。
2. 投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から12時間以内に服用すること。服用予定時刻から12時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1) 本剤投与中は、定期的に腎機能、心機能、臨床検査値等を確認する等経過を十分に観察し、本剤投与で効果が認められない場合には治療法の変更を考慮すること。

(2) 重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、有効性及び安全性は検討されていないことから、重度の腎機能障害のある患者への投与は推奨されない。（【薬物動態】【臨床成績】【薬効薬理】の項参照）。

(3) 酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。

2. 副作用

承認時までに実施された国際共同第III相試験及び海外第III相試験における成績では、本剤を投与されたファブリー病患者115例（日本人6例を含む）中47例（40.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛12例（10.4%）、下痢9例（7.8%）、及び浮動性めまい、悪心、及び錯感覚各6例（5.2%）であった。

その他の副作用[注)]

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満
心臓			動悸
耳および迷路			回転性めまい
胃腸		下痢、悪心	腹痛、便秘、口内乾燥、便意切迫、消化不良
一般・全身			疲労、疼痛
臨床検査			血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加
筋骨格系および結合組織			筋痙縮、筋肉痛、斜頚、四肢痛
神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚	感覚鈍麻
精神			うつ病
腎および尿路			蛋白尿
呼吸器、胸郭および縦隔			呼吸困難、鼻出血
皮膚および皮下組織			発疹、そう痒症

注）国際共同第 III 相試験及び海外第 III 相試験の結果から集計した。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。［ウサギ胚胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の244倍以上に相当するミガーラスタットの投与により、母動物毒性が発現し、着床後胚死亡率の増加、体重減少、流産、骨化遅延、軽微な骨異常の増加等が認められた。］

(2) 授乳中の女性には投与しないこと。投与する場合には授乳を中止すること。［動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められた。］

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

6. 過量投与

海外の臨床試験において、健康成人に1250mg又は2000mgを単回投与したところ、最も頻繁に報告された副作用は、頭痛及び浮動性めまいであった。

7. その他の注意

雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の0.163倍、1.5倍に相当するミガーラスタットの投与により、受胎率の低下（それぞれ75%、55%）が認められた。受胎率の低下は投与中止4週間後に回復した。

[2]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与[1]

日本人健康成人男性（13例）にミガーラスタットとして123mgを絶食下に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表1　ミガーラスタット 123mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ [a] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ [c] (h)
123 (13 例)	2124 (36.3)	3.50 (2.0-5.0)	11519 (27.4)	3.82 (0.25)

a：幾何平均値（変動係数%）、b：中央値（範囲）、c：平均値（標準偏差）

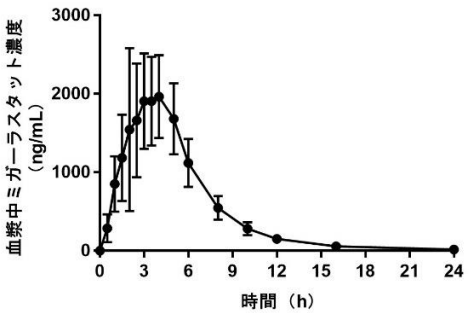


図1　ミガーラスタット 123mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

[3]

(2) 反復投与[2]（外国人データ）

外国人女性ファブリー病患者（4例）にミガーラスタットとして123mgを12週間隔日経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与によって曝露量が増加する傾向は認められなかった。

表2　ミガーラスタットとして 123mg を 12 週間隔日経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	測定時期 (day)	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ [a] (ng·h/mL)
123 (4 例)	1	1691 (22.0)	3.50 (1.00-4.00)	8942 (32.2)
	14	2029 (40.0)	2.96 (2.00-4.00)	10638 (35.6)
	84	1524 (23.3)	3.50 (2.00-4.00)	8582 (29.7)

a：幾何平均値（変動係数%）、b：中央値（範囲）

2. 吸収

(1) 食事の影響（外国人データ）[3]

外国人健康成人（19例）にミガーラスタットとして123mgを絶食下、ブドウ糖飲料と同時、高脂肪食摂取の1時間前、軽食摂取の1時間前又は軽食摂取の1時間後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表3　投与タイミング別における薬物動態パラメータ

本剤の投与タイミング	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	絶食下投与に対する最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］	
			C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
絶食下投与 (19 例)	1561 (33.8)	9805 (26.8)	-	-
ブドウ糖飲料との同時投与 (19 例)	1408 (29.6)	8451 (28.8)	0.90 [0.80, 1.02]	0.86 [0.77, 0.97]
高脂肪食摂取の 1 時間前投与 (19 例)	1323 (28.3)	6132 (26.8)	0.85 [0.75, 0.96]	0.63 [0.56, 0.70]
軽食摂取の 1 時間前投与 (19 例)	1278 (39.6)	5668 (31.4)	0.82 [0.73, 0.93]	0.58 [0.52, 0.65]
軽食摂取の 1 時間後投与 (19 例)	945 (28.3)	5890 (26.5)	0.61 [0.54, 0.68]	0.60 [0.54, 0.68]

幾何平均値（変動係数%）

(2) 生物学的利用率（外国人データ）[4]

外国人健康成人（10例）にミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約75%であった。

3. 分布

日本人健康成人男性（13例）にミガーラスタットとして123mgを絶食下に単回経口投与したときのみかけの分布容積（V/F）は71.7Lであった[1]。

（*In vitro*データ）ミガーラスタットの^{14}C標識体（1～100μmol/L）のヒト血漿タンパク非結合率は98.1～111%であった[5]。

4. 代謝

（外国人データ）外国人健康成人男性（6例）にミガーラスタットの^{14}C標識体123mgを単回経口投与したとき、投与24時間後までにプールした血漿中データから算出した血漿中総放射能に対する未変化体の割合は約77%であり、*O*-グルクロン酸抱合体（M1、M2及びM3）の割合は13%（5、2及び6%）であった[6]。

（*In vitro*データ）ミガーラスタットはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5に対する阻害作用、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4に対する誘導作用は示さなかった[7-9]。

5. 排泄

（外国人データ）外国人健康成人男性（6例）にミガーラスタットの^{14}C標識体123mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までに投与放射能の77.2%が尿中に、20.4%が糞中に排泄された。また、投与12時間後までの投与放射能に対する未変化体及び*O*-グルクロン酸抱合体（M1、M2及びM3の合計）の尿中排泄率は55%及び5%であった[6]。

（*In vitro*データ）ミガーラスタットはBCRP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3及びOCT2の基質ではなく、BCRP、BSEP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2に対する阻害作用は示さなかった。また、SGLT1の基質であり、阻害作用（IC_{50}値：64.7mmol/L）を有することが示唆されたが、SGLT2の基質ではなく、阻害作用は示さなかった[10-16]。

6. 腎機能障害者（外国人データ）[17]

外国人腎機能正常者（CLcr≥90mL/min、8例）、軽度腎機能障害者（60≤CLcr<90mL/min、8例）、中等度腎機能障害者（30≤CLcr<60mL/min、8例）及び重度腎機能障害者（15≤CLcr<30mL/min、8例）にミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害者の半減期（幾何平均値）は6.4、7.7、22.2及び32.3時間であり、腎機能の低下に伴い延長した。

表４ 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	腎機能正常者に対する最小二乗幾何平均値の比［90%信頼区間］	
			C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
腎機能正常者 (8 例)	2100 (26.0)	12397 (27.7)	-	-
軽度腎機能障害者 (8 例)	2191 (28.8)	14536 (30.7)	1.04 [0.79, 1.38]	1.17 [0.90, 1.53]
中等度腎機能障害者 (8 例)	1868 (32.1)	22460 (42.2)	0.89 [0.67, 1.18]	1.81 [1.39, 2.36]
重度腎機能障害者 (8 例)	2078 (45.5)	56154 (24.9)	0.99 [0.75, 1.31]	4.53 [3.48, 5.90]

幾何平均値（変動係数%）

7. 薬物相互作用（外国人データ）[18]

外国人男性ファブリー病患者（12例）にアガルシダーゼ アルファ0.2mg/kg又はアガルシダーゼ ベータ0.5mg/kg若しくは1.0mg/kgを静脈内投与下でミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表５ 血漿中ミガーラスタット濃度又は血漿中α-Gal A 活性に及ぼす影響

アガルシダーゼの投与量	血漿中ミガーラスタット濃度の最小二乗幾何平均値の比 [a]［90%信頼区間］		血漿中α-Gal A 活性の最小二乗幾何平均値の比 [b]［90%信頼区間］	
	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
アガルシダーゼ アルファ 0.2mg/kg (4 例)	1.03 [0.80, 1.31]	1.03 [0.67, 1.56]	1.71 [1.44, 2.02]	4.15 [3.28, 5.25]
アガルシダーゼ ベータ 0.5mg/kg (5 例)	1.01 [0.70, 1.45]	1.10 [0.68, 1.78]	1.73 [1.35, 2.21]	2.83 [2.12, 3.77]
アガルシダーゼ ベータ 1.0mg/kg (3 例)	0.95 [0.46, 1.95]	1.01 [0.65, 1.55]	1.39 [0.97, 2.01]	1.99 [1.50, 2.63]
全体 (12 例)	1.00 [0.79, 1.26]	1.05 [0.81, 1.37]	1.63 [1.44, 1.84]	2.94 [2.43, 3.56]

a：アガルシダーゼ併用投与/本剤単独投与、b：本剤併用投与/アガルシダーゼ単独投与

【臨床成績】[19-21]

1. 酵素補充療法からの切替えにおけるファブリー病患者に対する国際共同第 III 相試験

本試験は本剤と酵素補充療法（アガルシダーゼ アルファ又はベータ）の有効性及び安全性を評価するランダム化非盲検実薬対照試験である。酵素補充療法を実施中の日本人を含む18～72歳の男女ファブリー病患者57例（男性25例、女性32例、eGFR≧30mL/min/1.73m²）を対象に、ミガーラスタット123mgが18ヵ月間隔日経口投与又は酵素補充療法が2週間に1回18ヵ月間点滴静脈内投与された。その後、12ヵ月間の非盲検継続投与期では全例にミガーラスタット123mgが隔日経口投与された。本剤に反応性のある*GLA*遺伝子変異を有する52例（本剤群34例（日本人5例）、酵素補充療法群18例（日本人1例））が解析対象とされた。主要評価項目である投与18ヵ月時までの糸球体ろ過量の年間変化量の結果は、下表のとおりであり、本剤群で酵素補充療法群と同等であった。

表6 糸球体ろ過量の年間変化量の結果

		本剤群	酵素補充療法群
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$*	ベースライン	88.7±20.2 (34例)	94.7±20.2 (18例)
	投与18ヵ月時	85.3±20.5 (34例)	89.7±21.2 (17例)
	年間変化量	−0.40 [−2.27,1.48] (34例)	−1.03 [−3.64,1.58] (18例)
$mGFR_{iohexol}$*	ベースライン	82.3±16.9 (34例)	81.4±23.9 (18例)
	投与18ヵ月時	75.6±19.9 (34例)	82.9±23.4 (16例)
	年間変化量	−4.35 [−7.65,−1.06] (34例)	−3.24 [−7.81,1.33] (18例)

平均値±標準偏差、最小二乗平均［95%信頼区間］
*単位 mL/min/1.73m²

また、左室重量係数及び血漿中lyso-Gb_3濃度の結果は下表のとおりであった。

表７ 左室重量係数及び血漿中 lyso-Gb_3 濃度の結果

		本剤群	酵素補充療法群
左室重量係数 (g/m²)	ベースライン	95.3±22.8 (33例)	92.9±25.7 (16例)
	投与18ヵ月時	89.4±22.8 (32例)	90.6±36.7 (13例)
	変化量	−6.6 [−11.0,−2.1] (31例)	−2.0 [−11.0,7.0] (13例)
血漿中 lyso-Gb_3 濃度 (nmol/L)	ベースライン	6.35 (0.80,59.07) (32例)	9.65 (0.85,73.40) (17例)
	投与18ヵ月時	7.40 (1.01,87.37) (31例)	6.41 (0.84,62.50) (15例)
	変化量	0.55 (−2.27,28.30) (31例)	−0.04 (−11.90,2.57) (15例)

平均値±標準偏差、左室重量係数：平均値［95%信頼区間］、血漿中lyso-Gb_3濃度：中央値（範囲）

投与18ヵ月時までに複合臨床的アウトカム*（腎イベント、心イベント、脳血管イベント又は死亡）を発現した被験者割合は、本剤群で29%（10/34例）、酵素補充療法群で44%（8/18例）であった。

なお、本剤を30ヵ月間投与した被験者における$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$及び$mGFR_{iohexol}$年間変化量は−1.72［−2.65、−0.78］mL/min/1.73m²（31例）及び−2.75［−4.81、−0.68］mL/min/1.73m²（30例）、左室重量係数の変化量は−3.8［−8.9、1.3］g/m²（28例）、複合臨床的アウトカムを発現した被験者割合は32%（10/31例）であった。

*複合臨床的アウトカムは腎イベント、心イベント、脳血管イベント及び死亡からなり、各イベントの定義は以下のとおり。
腎イベント：①ベースラインと比較して$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$が15mL/min/1.73m²以上低下かつ$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$が90mL/min/1.73m²未満、又は②24時間尿タンパクがベースラインと比較して33%以上増加かつ24時間尿タンパクが300mg以上と定義された。
心イベント：心筋梗塞、不安定狭心症、新規の症候性不整脈（抗不整脈薬の投与、直流除細動、ペースメーカー又は植込み型除細動器を要する）、又はニューヨーク心臓協会分類III度又はIV度のうっ血性心不全と定義された。
脳血管イベント：脳卒中、又は一過性脳虚血発作と定義された。

2. 未治療のファブリー病患者に対する海外第 III 相試験

本試験は本剤の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。酵素補充療法を未実施又は6ヵ月以上実施していない16～74歳の外国人男女ファブリー病患者67例（男性24例、女性43例、eGFR≧30mL/min/1.73m²）を対象に、ミガーラスタット123mg又はプラセボが6ヵ月間隔日経口投与された。その後、18ヵ月間の非盲検継続投与期では全例にミガーラスタット123mgが隔日経口投与された。本剤に反応性のある*GLA*遺伝子変異を有する50例（プラセボ群22例、本剤群28例）における腎間質毛細血管あたりのGL-3封入体数の変化量は下表のとおりであった。

表 8　腎間質毛細血管あたりの GL-3 封入体数の変化量の結果

	ベースライン	投与6ヵ月時	投与6ヵ月時までの変化量	投与12ヵ月時	投与0/6～12ヵ月*時までの変化量
プラセボ-本剤群	0.493 ±0.594 (20例)	0.565 ±0.975 (20例)	0.071 ±0.563 (20例)	0.312 ±0.628 (17例)	−0.243 ±0.404 (17例)
本剤-本剤群	0.649 ±1.229 (25例)	0.389 ±0.792 (26例)	−0.250 ±0.513 (25例)	0.429 ±0.861 (22例)	−0.239 ±0.500 (22例)

平均値±標準偏差
*投与0/6～12ヵ月：プラセボ-本剤群については投与6ヵ月時、本剤-本剤群についてはベースライン時からの変化量

本剤を18～24ヵ月間投与した被験者における$eGFR_{CKD-EPI}$年間変化量は−0.30［−1.65、1.04］mL/min/1.73m²（41例）、左室重量係数の変化量は−7.7［−15.4、−0.0］g/m²（27例）であった。

【薬効薬理】

1.　作用機序[22]

ファブリー病は*GLA*遺伝子の変異によるα-Gal Aの活性低下により、GL-3等の基質が蓄積し、腎障害、心筋症、脳血管疾患等の組織障害をもたらす。特定の*GLA*遺伝子変異により、異常な高次構造をとる不安定なα-Gal Aが生成することがあるが[23]、ミガーラスタットはα-Gal Aに対する薬理学的シャペロンとして作用し、小胞体上で特定の変異型α-Gal Aに選択的かつ可逆的に結合してリソソームへの適切な輸送を促進する。リソソーム内では、ミガーラスタットが解離し、遊離したα-Gal Aにより蓄積したGL-3の分解作用を呈する。

2.　薬理作用[24]

マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒト変異型α-Gal A導入遺伝子を発現させたファブリー病マウスモデルにミガーラスタットを経口投与した時、皮膚、心臓、腎臓、脳及び血漿中のα-Gal A活性は有意かつ用量依存的に増加し、GL-3濃度は低下した。また連日投与レジメンと比較して、間欠投与レジメン（隔日投与など）ではより高い組織中GL-3濃度低下作用が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

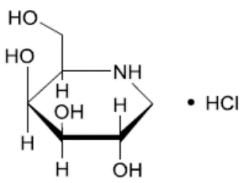
一般名：ミガーラスタット塩酸塩
Migalastat Hydrochloride（JAN）

化学名：
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

分子式：$C_6H_{13}NO_4$・HCl

分子量：199.63

構造式：



性　状：白色～微褐色の結晶

溶解性：pH1.2～7.5の範囲の水溶液に溶けやすい。また、塩酸又は水に溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

融　点：約244℃

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

【包装】

7 カプセル　1 シート　PTP

【主要文献及び文献請求先】

主要文献：

1)　社内資料：日本人健康成人での薬物動態試験（MGM115806）
2)　社内資料：ファブリー病患者での薬物動態試験（FAB-CL-204）
3)　社内資料：食事の影響に関する試験（AT1001-016）
4)　社内資料：生物学的利用率に関する試験（AT1001-018）
5)　社内資料：タンパク結合率の検討（0332-145-02）
6)　社内資料：マスバランス試験（AT1001-014）
7)　社内資料：CYP阻害に関する検討（XT115084）
8)　社内資料：CYP誘導に関する検討（XBL07624）
9)　社内資料：CYP誘導に関する検討（XBL15798）
10)　社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-01-02Dec2014）
11)　社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-02-28Apr2015）
12)　社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-04-03Nov2015）
13)　社内資料：トランスポーターに関する検討（2011N125700_00）
14)　社内資料：トランスポーターに関する検討（2011125739_00）
15)　社内資料：トランスポーターに関する検討（OPT-2015-091）
16)　社内資料：トランスポーターに関する検討（OPT-2015-090）
17)　社内資料：腎機能障害被験者での薬物動態試験（AT1001-015）
18)　社内資料：アガルシダーゼとの併用試験（AT1001-013）
19)　社内資料：国際共同臨床試験（AT1001-012）
20)　社内資料：海外臨床試験（AT1001-011）
21)　社内資料：海外臨床試験（AT1001-041）
22)　Benjamin ER et al. Mol Ther. 2012;20(4):717-26.
23)　Fan JQ et al. Nat Med. 1999;5(1):112-5.
24)　Khanna R, et al. Mol Ther. 2010;18(1):23-33.
25)　ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異一覧表

文献請求先：

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

［会社名］
［部署名］
〒XXX-XXXX　●●●●
TEL：03-XXX-XXX
受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

製造販売元：

Amicus Therapeutics 株式会社
〒100-0004　東京都千代田区大手町１－５－１
大手町ファーストスクエアイーストタワー４階

問合せ先（*GLA* 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性に関するお問合せ）：

患者の *GLA* 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性は、Amicus Therapeutics 株式会社が提供する「ガラフォルドに反応性

のある *GLA* 変異一覧表[25]」又は専用のウェブサイト（www.galafoldamenabilitytable.com）を確認してください。「ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表[25]」又は専用のウェブサイトに患者の *GLA* 遺伝子変異が未掲載であった場合等には、下記にお問い合わせください。

コールセンター：電話　　email

2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠

2.1　効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1.1　　効能・効果（案）

ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病

2.1.2　　効能・効果（案）の設定根拠

本剤の効能・効果は、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有するファブリー病患者を対象とした 2 つの第 3 相試験（AT1001-012 及び AT1001-011）における有効性及び安全性の結果に基づき設定した。表 1.8 - 1 に、これら第 3 相試験のデザインの概要を示す。

表 1.8 - 1　効能・効果を裏付ける臨床試験

試験番号	試験デザイン	投与レジメン	被験者及び投与例数（日本人）
AT1001-012	ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験；非盲検継続投与	ランダム化二重盲検期間： ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 隔日経口投与又は ERT 点滴静注（最新の承認用量及びレジメンの少なくとも 80%の投与量） 非盲検ミガーラスタット継続投与期間： ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 隔日 1 回経口投与	ファブリー病患者 （ERT 施行） N = 46（6）
AT1001-011	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	ランダム化二重盲検期間： ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 又はプラセボ隔日 1 回経口投与	ファブリー病患者 （ERT 未施行） N = 64

AT1001-011 試験は、ERT による治療歴がなく、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異を有する男女の患者を対象に、本剤の有効性と安全性を検討した 24 ヵ月間のランダム化、プラセボ対照二重盲検（二重盲検期は 6 ヵ月間）試験であった。一方、AT1001-012 試験は ERT による治療歴を有し、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異を有する男女の患者を対象に、ERT を対照として本剤の安全性及び有効性を評価した 18 ヵ月間のランダム化、非盲検、実薬対照試験及び任意の 12 ヵ月間の非盲検継続投与試験であった。

これらの 2 試験において本剤は、男女いずれの患者においても ERT 治療歴の有無に関わらず、α-Gal A 活性を増大させ、病因となる基質を減少させ、更に腎機能の維持、統計的に有意な左室重量の減少を示した。また、AT1001-011 試験では男女いずれの患者においても消化器症状の改善を示した。腎機能を長期にわたり安定化させることは、ファブリー病患者の主な死因となる末期腎障害、透析及び腎移植に至るまでの期間を遅延させ、潜在的には予防できる可能性も期待される。また、本剤群で LVMi が減少したことから、ファブリー病患者の最大の死因となる心

合併症をも抑制することが期待される。実際に AT1001-012 試験において、本剤群では ERT 群と比べて腎臓、心臓、脳血管イベント等の発現頻度が低くなる傾向がみられた。

本剤の短期及び長期の安全性及び忍容性はおおむね良好であり、有害事象のほとんどは原因疾患であるファブリー病に起因したものであった。臨床試験において最も多くみられた本剤と関連する有害事象は頭痛であった。大部分の有害事象は重症度が軽度又は中等度であり、本剤との因果関係は否定された。また、有害事象プロファイルに一定の傾向もみられなかった。

以上のことから、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有するファブリー病患者において、本剤は、ファブリー病に冒された複数の臓器において有効性を認めた一方で、ERT で認められるような不利益、負担及び安全性の問題は認められなかった。したがって、「ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病」を本剤の効能・効果とすることは適切であると考える。

2.2　効能・効果に関連する使用上の注意及びその設定根拠

2.2.1　　効能・効果に関連する使用上の注意

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること。
2. 本剤の投与開始に先立って、患者の *GLA* 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性を確認すること。（【主要文献及び文献請求先】の項 「問合せ先」参照）。

2.2.2　　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 本剤の臨床試験では、ファブリー病と診断された患者のみを対象とし、有効性及び安全性が確立されていることから、「本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること」を使用上の注意に設定した。
2. 本剤の臨床試験では、本剤に対して反応性のある *GLA* 変異を有する患者のみを対象とし、有効性及び安全性が確立されている。したがって、本剤の投与に際しては、患者の *GLA* 変異の本剤に対する反応性の有無を確認する必要があるため、使用上の注意に設定した。

2.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

2.3.1　　用法・用量（案）

通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123mg を隔日経口投与する。
なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。

2.3.2　用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量は、標的組織中における α-Gal A 活性及び GL-3 の減少を最大化する上で、本剤が体内に存在する期間と消失する期間のバランスが最適となるように選択した。非臨床試験、並びに臨床第 1 相試験及び第 2 相試験の安全性、薬物動態及び薬力学の成績から、本剤第 3 相試験の用法・用量として 150 mg 隔日投与を選択した。さらに、本剤の用量探索試験並びに第 3 相試験 2 試験及び継続投与試験の成績から、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有するファブリー病患者に対する臨床推奨用量としてミガーラスタット 123 mg（ミガーラスタット塩酸塩として 150 mg）隔日投与が最適であると考えられた（2.7.3.4.2 項）。

2.4　用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

2.4.1　用法・用量に関連する使用上の注意

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後 2 時間を避けて投与すること（【薬物動態】の項参照）。
2. 投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。

2.4.2　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

AT1001-016 試験では、健康被験者に本剤 150 mg を投与したときの薬物動態パラメータに食事の種類及び摂取のタイミングが及ぼす影響を評価した。本剤の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の統計解析結果を

表 1.8 - 2 に示す。本剤 150 mg を高脂肪食摂取 1 時間前、軽食摂取 1 時間前、軽食摂取 1 時間後に投与したとき、空腹時投与と比べて $AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ約 37%、42%及び 40%、C_{max} の平均値は約 15%、18%及び 39%の有意な低下を示した。

食事の前後 2 時間を避けることを設定した背景には本剤の吸収が比較的早いことが挙げられる。本剤は投与後約 3 時間（t_{max} の平均値が 3 時間）で完全に吸収される。投与 2 時間後に食事をした場合、空腹時投与 2 時間後の本剤の血漿中濃度は C_{max} の 87.2%に該当する。従って、本剤の未吸収分に対する食事の影響は本剤のバイオアベイラビリティにほとんど影響しないと考えられる。反対に、食事を投与 2 時間前に摂取した場合、食事の種類や胃排泄にかかる時間にもよるが、食事と共に本剤を投与した場合や、投与 1 時間前に食事をした場合のように、残存した食物がバイオアベイラビリティに大きく影響することは考えにくい。また、投与前後 2 時間を避けるとすることで、患者の利便性を必要以上に損なうことなく、本剤を適切に使用できると考えられる。以上のことから相

談者は、使用上の注意に「本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後 2 時間を避けて投与すること」と設定した。

表 1.8 - 2　血漿中薬物動態パラメータの統計解析結果（AT1001-016 試験）

PK Parameter (unit)	Treatment[1]	n	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means	90% CI of the Ratio
$AUC_{0-\infty}$ (hr•ng/mL)	A	19	9836	–	–	–
	B	19	8497	B/A	0.864	0.771-0.968
	C	19	6166	C/A	0.627	0.559-0.702
	D	19	5704	D/A	0.580	0.518-0.650
	E	19	5924	E/A	0.602	0.538-0.675
C_{max} (ng/mL)	A	19	1579	–	–	–
	B	19	1427	B/A	0.903	0.799-1.021
	C	19	1340	C/A	0.849	0.751-0.959
	D	19	1296	D/A	0.821	0.726-0.927
	E	19	956	E/A	0.606	0.536-0.684

$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; LS = least-squares; PK = pharmacokinetic
Note: Subject 102 discontinued early and was not included in the PK Population. An analysis of variance was performed on the natural log-transformed C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ using a mixed-effects model with fixed effects terms for treatment, period, and sequence, and subjects nested within sequence as a random effect.
A=150 mg migalastat HCl in the fasting state
B=150 mg migalastat HCl with simultaneous consumption of glucose drink
C=150 mg migalastat HCl 1 hour before consumption of a high-fat meal
D=150 mg migalastat HCl 1 hour before consumption of a light meal
E=150 mg migalastat HCl 1 hour after consumption of a light meal
Source: AT1001-016 CSR Table 14.2.3

1. *In vivo* で本剤による基質減少効果を最適化するためには、隔日投与などの間欠的な投与法が必要となる。隔日投与により本剤の体内濃度にピーク（高い状態）とトラフ（低い状態）ができる。本剤の体内濃度がピークになっている時には本剤は不安定な変異体酵素に結合し安定化させ、リソソームへの輸送を促進する。一方、本剤の体内濃度がトラフになることで、リソソームに輸送された酵素と本剤が解離し、酵素が基質を分解することができる。本剤が結合している状態では α-Gal A は基質を分解できないため、本剤の体内濃度を常に高く維持すると、リソソーム輸送にとっては最適となるものの、基質の分解には最適ではない。逆に本剤の体内濃度を低く一定に維持することも、リソソーム輸送の観点から最適ではない。本剤の非臨床試験では等量の本剤を隔日投与した場合と連日投与した場合では、総投与量としては半量となる隔日投与の方がむしろ基質の減少量は大きかった。リソソーム中の GL-3 量を直接測定することはできないものの、ノックアウトマウスを用いた試験で、隔日の投与間隔で腎臓、心臓、皮膚における組織中 GL-3 量の減少は最大化した。α-Gal A 酵素活性自体はシャペロンの非存在下で増大することと一致して、本剤の非臨床試験においては、連日投与よりも投与間隔の長い投与法で基質の減少が最大化した。

ヒトにおける本剤の薬物動態では、本剤の血漿中半減期は約 4 時間と速く、また、分布容積も 42 L 超と大きく、組織への取り込みが示唆された。本剤のマスバランス試験では、投与 24 時間後には大部分の薬剤が尿中に回収された。さらに、本剤の第 2 相及び第 3 相試験での標的臓器組織生検及び尿中 GL-3 測定の結果から、本剤を隔日投与した場合に基質が減少することが示された。

本剤の第 3 相試験（AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験）では、本剤を 48 時間おきに投与（隔日投与）することで、白血球中 α-Gal A 活性を増大させ、基質である IC GL-3 及び血漿中 lyso-Gb_3 を減少させた。

一方で、本剤の第 2 相試験（FAB-CL-201～FAB-CL-205 試験）では、本剤最大 150 mg の連日投与、最大 250 mg の隔日投与、最大 250 mg の 1 日 2 回投与、最大 500 mg の 3 日投与 4 日休薬を含む広範な投与レジメンを検討している。これらの試験成績に基づき、基質の減少及び安全性のバランスから 150 mg 隔日投与が選択された一方で、検討したいずれの投与レジメンにおいても安全性上の重大な問題は認められず、忍容性は良好であった。

上述のように、最適な基質の減少のために隔日投与が必要であるが、隔日投与であること、長期間の投与であることを考えると、実際には患者が服用を忘れる可能性がある。したがって、予定された服用を忘れた場合にいつまでであれば服用し忘れた分の薬剤を服用することができるか、添付文書において注意喚起する必要があると考える。この際、次回の投与との間隔が 36 時間以内とならないように注意が必要である。したがって、予定された服用を忘れた場合に、服用予定時刻から 12 時間以内であれば服用可とすることは以下の理由から適切である。

- 連日（すなわち次回の服用予定時刻から 36 時間以内）の服用を避けられる。
- したがって、本剤の有効性を期待するに十分な体内ミガーラスタット濃度の「ピークとトラフ」の差が得られる。
- 服用予定時刻が早朝や深夜である患者でも、服用し忘れた分を服用する機会が得られる。

EU における販売承認申請では服用予定日と同日に限り服用し忘れた分を服用することとしたが、これでは投与予定時刻が朝である患者と夜である患者で一貫性がないため、現在は推奨しない。例えば、服用予定時刻が朝 6 時（食事 2 時間前）の患者では同日に服用し忘れた分を服用できる時間が 18 時間あるが、服用予定時刻が夜 10 時（食事 2 時間後）の患者は 2 時間しかない。これは患者にとってわかりにくく、特に夜遅くに本剤の服用を予定している患者が服用を忘れた場合は、丸 4 日間（96 時間）本剤を服用しないというリスクがある。

そこで、本剤の効果を持続させるため、服薬スケジュール管理と服薬コンプライアンス遵守の観点から、患者が本剤の服用を忘れた場合の注意として、「投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。」を設定した。

2.5　使用上の注意及び設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>1. 重要な基本的注意
(1)　本剤投与中は、定期的に腎機能、心機能、臨床検査値等を確認する等経過を十分に観察し、本剤投与で効果が認められない場合には治療法の変更を考慮すること。
(2)　重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、有効性及び安全性は検討されていないことから、重度の腎機能障害のある患者への投与は推奨されない。（【薬物動態】【臨床成績】【薬効薬理】の項参照）。
(3)　酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。</td><td>(1)　本剤の有用性を判断するには長期間の投与が必要である。したがって、本剤の投与にあたっては、有用性について定期的に評価し、投与継続が有効かどうかを検討する必要があるため設定した。
(2)　投与 48 時間後の血漿中ミガーラスタット濃度から、重度腎機能障害被験者においては本剤 150 mg 隔日反復投与後に、蓄積が生じる可能性が示唆されたことから設定した。
(3)　酵素補充療法との併用における有効性及び安全性は検討されていないため設定した。</td></tr>
<tr><td>2. 副作用
承認時までに実施された国際共同第III相試験及び海外第III相試験における成績では、本剤を投与されたファブリー病患者115例（日本人6例を含む）中47例（40.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、頭痛12例（10.4%）、下痢9例（7.8%）、及び浮動性めまい、悪心、及び錯感覚各6例（5.2%）であった。
その他の副作用[注)]
以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%以上10%未満</th><th>1%以上5%未満</th></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td></td><td>動悸</td></tr>
<tr><td>耳および迷路</td><td></td><td></td><td>回転性めまい</td></tr>
<tr><td>胃腸</td><td></td><td>下痢、悪心</td><td>腹痛、便秘、口内乾燥、便意切迫、消化不良</td></tr>
<tr><td>一般・全身</td><td></td><td></td><td>疲労、疼痛</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織</td><td></td><td></td><td>筋痙縮、筋肉痛、斜頸、四肢痛</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、錯感覚</td><td>感覚鈍麻</td></tr>
<tr><td>精神</td><td></td><td></td><td>うつ病</td></tr>
<tr><td>腎および尿路</td><td></td><td></td><td>蛋白尿</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、鼻出血</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織</td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒症</td></tr>
</table>
注）国際共同第III相試験及び海外第III相試験の結果から集計した。</td><td>AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験で報告された副作用に基づき設定した。</td></tr>
</table>

3. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や併用薬の使用が多くみられることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	高齢者に投与する際に考慮すべき一般的な注意として設定した。
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)　妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。［ウサギ胚胎児発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の 244 倍以上に相当するミガーラスタットの投与により、母動物毒性が発現し、着床後胚死亡率の増加、体重減少、流産、骨化遅延、軽微な骨異常の増加等が認められた。］ (2)　授乳中の女性には投与しないこと。投与する場合には授乳を中止すること。［動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められた。］	妊婦における臨床データがないこと、本剤の乳汁中への移行を検討した非臨床データがないこと、及び乳汁中に本剤が検出されたという非臨床データから設定した。
5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	小児等への使用経験がないため設定した。
6. 過量投与 海外の臨床試験において、健康成人に1250mg又は2000mgを単回投与したところ、最も頻繁に報告された副作用は、頭痛及び浮動性めまいであった。	本剤に対する永続的かつ高用量の暴露により、α-Gal A 活性の低下、基質の分解の障害、及びファブリー病による基質の蓄積とその関連症状を伴う可能性が予測されることから設定した。
7. その他の注意 雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、臨床推奨用量投与時の曝露量の0.163倍、1.5倍に相当するミガーラスタットの投与により、受胎率の低下（それぞれ75%、55%）が認められた。受胎率の低下は投与中止4週間後に回復した。	雄性ラットにおける受胎能低下機序及びヒトへの影響は不明であることから設定した

3　付録

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表の例

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C or c.70T>A	c.T70C or c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C or c.72G>T	c.G72C or c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G or c.102T>A	c.T102G or c.T102A	N34K
c.103G>C or c.103G>A	c.G103C or c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C or c.108G>T	c.G108C or c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C or c.124A>T	c.A124C or c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A or c.126G>C or c.126G>T	c.G126A or c.G126C or c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A or c.153G>T or c.153G>C	c.G153A or c.G153T or c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>T	c.A164T	D55V

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A or c.207C>G	c.C207A or c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A or c.216G>T or c.216G>C	c.G216A or c.G216T or c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C or c.261G>T	c.G261C or c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A or c.288G>T or c.288G>C	c.G288A or c.G288T or c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>C or c.339T>A or c.339T>G	c.T337C or c.T339A or c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A or c.408T>G	c.T408A or c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G or c.525C>A	c.C525G or c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T or c.561G>A or c.561G>C	c.G561T or c.G561A or c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C or c.609G>T	c.G609C or c.G609T	E203D
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A or c.687T>G	c.T687A or c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C or c.729G>T	c.G729C or c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G or c.747C>A	c.C747G or c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C or c.772G>A	c.G772C or c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T or c.831G>C	c.G831T or c.G831C	W277C
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T or c.840A>C	c.A840T or c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C or c.868A>T	c.A868C or c.A868T	M290L
c.870G>A or c.870G>C or c.870G>T	c.G870A or c.G870C or c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T or c.886A>C	c.A886T or c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A or c.888G>T or c.888G>C	c.G888A or c.G888T or c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G or c.897C>A	c.C897G or c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.924A>T or c.924A>C	c.A924T or c.A924C	K308N

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T or c.936G>C	c.G936T or c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C or c.963G>T	c.G963C or c.G963T	Q321H
c.964G>C	c.G964C	D322N
c.966C>A or c.966C>G	c.C966A or c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C or c.978G>T	c.G978C or c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T or c.1074G>C	c.G1074T or c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E

ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 01 0248 EU716

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.1A>C or c.1A>T	c.A1C or c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.3G>A or c.3G>T or c.3G>C	c.G3A or c.G3T or c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A or c.72G>A	c.G71A or c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A or c.132G>A	c.G131A or c.G132A	W44X
c.132G>T or c.132G>C	c.G132T or c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.139T>C or c.139T>A	c.T139C or c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A or 141G>A	c.G140A or G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C or c.141G>T	c.G141C or c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T or c.144G>C	c.G144T or c.G144C	E48D
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>A or c.155G>C	c.T154A or c.G155C	C52S
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.166T>A or c.167G>C	c.T166A or c.G167C	C56S
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.187T>A or c.188G>C	c.T187A or c.G188C	C63S
c.194G>C (putative splicing site)	c.G194C (putative splicing site)	UNKNOWN (S65T)

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.194G>T (putative splicing site)	c.G194T (putative splicing site)	UNKNOWN (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.233C>G or c.233C>A	c.C233G or c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C or c.241T>A	c.T241C or c.T241A	W81R
c.242G>A or c.243G>A	c.G242A or c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T or c.243G>C	c.G243T or c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G or c.258T>A	c.T258G or c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G or c.279C>A	c.C279G or c.C279A	D93E
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.280T>A or c.281G>C	c.T280A or c.G281C	C94S
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A or c.285G>A	c.G284A or c.G285A	W95X
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.285G>T or c.285G>C	c.G285T or c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.305C>G or c.305C>A	c.C305G or c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G or c.369T>A	c.T369G or c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A or c.394G>C	c.G394A or c.G394C	G132R
c.395G>A	c.G395A	G132E
c.395G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400T>C	c.T400C	Y134H
c.400T>G	c.T400G	Y134D
c.401A>C	c.A401C	Y134S
c.402T>G or c.402T>A	c.T402G or c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A or c.412G>C	c.G412A or c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P
c.439G>A or c.439G>C	c.G439A or c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.443G>A	c.G443A	S148N

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.442A>C or c.444T>A or c.444T>G	c.A442C or c.T444A or c.T444G	S148R
c.453C>G or c.453C>A	c.C453G or c.C453A	Y151X
c.456C>A or c.456C>G	c.C456A or c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C or c.484T>A	c.T484C or c.T484A	W162R
c.485G>A or c.486G>A	c.G485A or c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C or c.486G>T	c.G486C or c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C or c.504A>T	c.A504C or c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>A or c.515G>C	c.T514A or c.G515C	C172S
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.515G>A	c.G515A	C172Y
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A or c.519C>G	c.C519A or c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (putative splicing site)	c.G547A (putative splicing site)	UNKNOWN (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T or c.588A>C	c.A588T or c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.611G>A or 612G>A	c.G611A or G612A	W204X
c.612G>T or c.612G>C	c.G612T or c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A or c.666C>G	c.C666A or c.C666G	Y222X
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C or c.676T>A	c.T676C or c.T676A	W226R
c.677G>A or c.678G>A	c.G677A or c.G678A	W226X
c.678G>T or c.678G>C	c.G678T or c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.702T>G or c.702T>A	c.T702G or c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C or c.706T>A	c.T706C or c.T706A	W236R
c.707G>A or c.708G>A	c.G707A or c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C or c.708G>T	c.G708C or c.G708T	W236C
c.712A>C or c.714T>A or c.714T>G	c.A712C or c.T714A or c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A or c.735G>A	c.G734A or c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.785G>A or c.786G>A	c.G785A or c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C or c.786G>T	c.G786C or c.G786T	W262C
c.790G>T; c.805G>A	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.796G>A	c.G796A	D266N
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A or c.798T>G	c.T798A or c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (putative splicing site)	c.G801A (putative splicing site)	UNKNOWN (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S
c.816C>A or c.816C>G	c.C816A or c.C816G	N272K
c.817T>C or c.819T>A or c.819T>G	c.T817C or c.T819A or c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A or c.831G>A	c.G830A or c.G831A	W277X
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C or c.837G>T	c.G837C or c.G837T	Q279H
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A or c.861G>A	c.G860A or c.G861A	W287X
c.861G>C or c.861G>T	c.G861C or c.G861T	W287C

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.863C>A	c.C863A	A288D
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G or c.881T>A	c.T881G or c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G or c.894T>A	c.T894G or c.T894A	N298K
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G or c.960T>A	c.T960G or c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964C	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.982G>A or c.982G>C	c.G982A or c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C or c.1018T>A	c.T1018C or c.T1018A	W340R
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1019G>A or c.1020G>A	c.G1019A or c.G1020A	W340X
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1023A >C or c.1023A>T	c.A1023C or c.A1023T	E341D

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G or c.1034C>A	c.C1034G or c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C or c.1045T>A	c.T1045C or c.T1045A	W349R
c.1046G>A or c.1047G>A	c.G1046A or c.G1047A	W349X
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1065C>A or c.1065C>G	c.C1065A or c.C1065G	N355K
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A or c.1081G>C	c.G1081A or c.G1081C	G361R
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A or c.1095T>G	c.T1095A or c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A or c.1197G>A	c.G1196A or c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G or c.1202C>A	c.C1202G or c.C1202A	S401X

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.?_?del	c.?_?	UNKNOWN (del Exon1_2?)
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delfs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	UNKNOWN
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	UNKNOWN
g.?_?del	c.195-?_547+?del	UNKNOWN (del Exon2_3?)
g.?_?dup	c.?_?dup	UNKNOWN (Exon2_4dup?)

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	UNKNOWN (E66_Y123del; del Exon2)
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	UNKNOWN
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	UNKNOWN (del Exon2?)
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.113del6aa
c.358del6	c.358del6	p.120del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	UNKNOWN (del Exon3 and 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	UNKNOWN (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	UNKNOWN (del Exon3?)
g.>5.5kbdel to 3UTR	c.?_?del	UNKNOWN (delExon3_3'UTR?)
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.153delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.516insGAC	c.516insGAC	p.152ins D
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
g.?_?del	c.?_?del	UNKNOWN (del Exon5_7?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	UNKNOWN
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.715_717del	c.715_717del	p.delI239
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.S238fs*8
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.741ins9	c.741ins9	p.247ins3
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	UNKNOWN
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3
c.842_844del	c.842_844del	p.V281AdelT282
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delCT	c.1055_1056delCT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168ins T	c.1168ins T	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	UNKNOWN
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	UNKNOWN
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	UNKNOWN
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	UNKNOWN
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	UNKNOWN
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	UNKNOWN
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.[195-2A>G; 195-49T>C]	UNKNOWN
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	UNKNOWN
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	UNKNOWN
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	UNKNOWN
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	UNKNOWN
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	UNKNOWN
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	UNKNOWN
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	UNKNOWN
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	UNKNOWN
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	UNKNOWN
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	UNKNOWN
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	UNKNOWN
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	UNKNOWN
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	UNKNOWN
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	UNKNOWN
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	UNKNOWN
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	UNKNOWN
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	UNKNOWN
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	UNKNOWN
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	UNKNOWN
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	UNKNOWN
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	UNKNOWN
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	UNKNOWN
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	UNKNOWN
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	UNKNOWN
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	UNKNOWN

ガラフォルドに反応性のない *GLA* 変異一覧表

遺伝子変異	遺伝子変異	アミノ酸置換
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	UNKNOWN
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	UNKNOWN
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	UNKNOWN
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	UNKNOWN
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.[1000-10G>A; 1000-22C>T]	UNKNOWN

NP GAL 01 0248 EU716

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

Amicus Therapeutics 株式会社

[redacted]

1　JAN

平成 28 年 10 月 17 日付薬生薬審発 1017 第 1 号により、登録番号 27-5-B2 で通知された。

JAN：

（日本名）ミガーラスタット塩酸塩

（英名）Migalastat Hydrochloride

化学名：

（日本名）(2*R,3S,4R,5S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール　一塩酸塩

（英名）(*2R,3S,4R,5S*)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

2　INN

WHO Drug Information, Vol.21, No.1, 2007: r-INN List 57 により、migalastat として掲載されている。

薬生薬審発１０１７第１号
平成２８年１０月１７日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

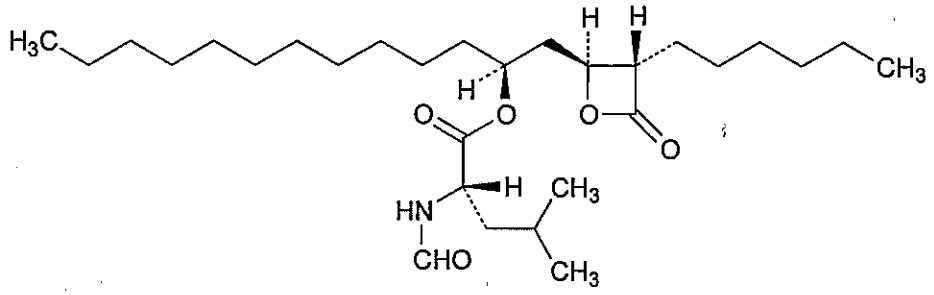
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　27-5-B1

JAN（日本名）：オルリスタット

JAN（英　名）：Orlistat



$C_{29}H_{53}NO_5$

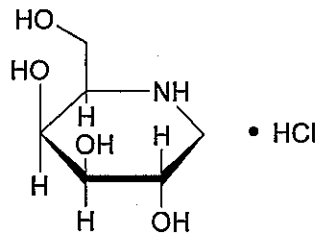
N-ホルミル-L-ロイシン(1*S*)-1-{[(2*S*,3*S*)-3-ヘキシル-4-オキソ-2-オキセタニル]メチル}ドデシル

(1*S*)-1-{[(2*S*,3*S*)-3-Hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl}dodecyl *N*-formyl-L-leucinate

登録番号　27-5-B2

JAN（日本名）：ミガーラスタット塩酸塩

JAN（英　名）：Migalastat Hydrochloride



$C_6H_{13}NO_4$•HCl

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール　一塩酸塩

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

登録番号　27-5-B3

JAN（日本名）：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Benralizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

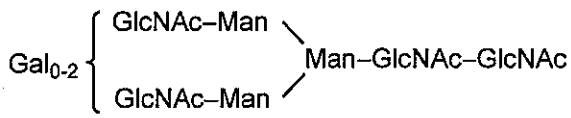
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYTLPYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQR PGQGLAWMGY
INPYNDGTKY NERFKGKVTI TSDRSTSTVY MELSSLRSED TAVYLCGREG
IRYYGLLGDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H鎖 N301：糖鎖結合；H鎖 K451：部分的プロセシング
L鎖C214-H鎖C224，H鎖C230-H鎖C230，H鎖C233-H鎖C233：ジスフィルド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6492}H_{10060}N_{1724}O_{2028}S_{42}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2211}H_{3431}N_{587}O_{676}S_{15}$

L鎖　$C_{1035}H_{1603}N_{275}O_{338}S_{6}$

ベンラリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット抗体の相補性決定部，並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる．ベンラリズマブは，糖タンパク質6-α-Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベンラリズマブは，451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である．

Benralizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-5 receptor α subunit monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Benralizumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Benralizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　27-5-B4

JAN（日本名）：セルリポナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cerliponase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SYSPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELSL TFALRQQNVE RLSELVQAVS

DPSSPQYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF

LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPTETH VVRSPHPYQL PQALAPHVDF

VGGLHRFPPT SSLRQRPEPQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG

TSNNSQACAQ FLEQYFHDSD LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQGRGRA

GIEASLDVQY LMSAGANIST WVYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH

VHTVSYGDDE DSLSSAYIQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS

GRHQFRPTFP ASSPYVTTVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPRP

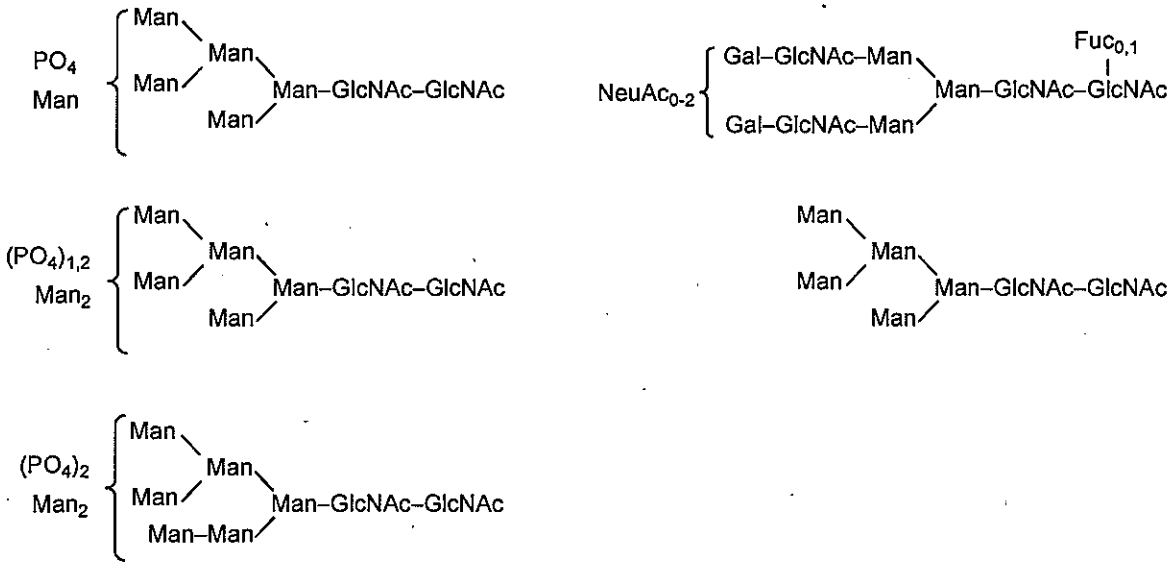
SYQEEAVTKF LSSSPHLPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVPIP

WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT

RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP

N191, N203, N267, N294, N424：糖鎖結合；N543, P544：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：



$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$

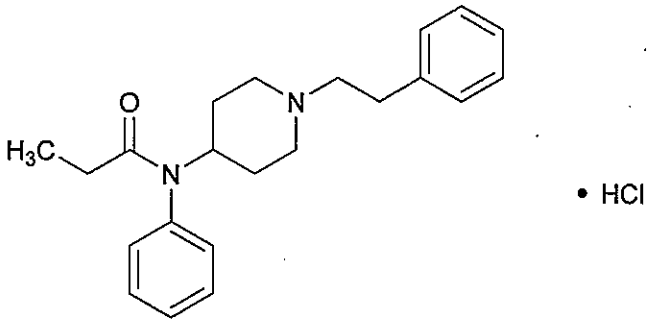
セルリポナーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼＩ酵素前駆体であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．セルリポナーゼ　アルファは，544 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 66,000）である．

Cerliponase Alfa is a recombinant human tripeptidyl-peptidase I zymogen, produced in Chinese hamster ovary cells. Cerliponase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 66,000) consisting of 544 amino acid residues.

登録番号　27-5-B5

JAN（日本名）：フェンタニル塩酸塩

JAN（英　名）：Fentanyl Hydrochloride



• HCl

$C_{22}H_{28}N_2O$・HCl

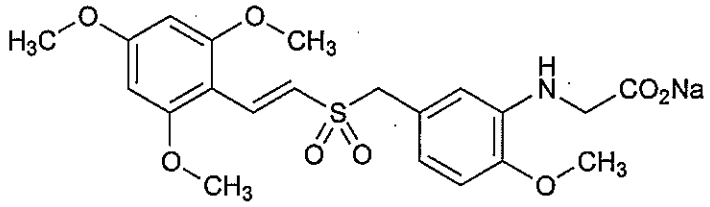
N-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-*N*-フェニルプロパンアミド　一塩酸塩

N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monohydrochloride

登録番号　27-5-B6

JAN（日本名）：リゴセルチブナトリウム

JAN（英　名）：Rigosertib Sodium



$C_{21}H_{24}NNaO_8S$

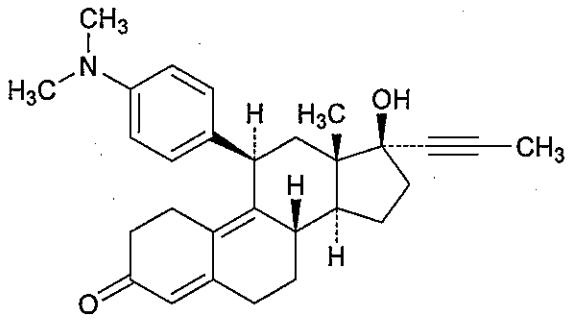
N-[2-メトキシ-5-({[(1*E*)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)エテニル]スルホニル}メチル)フェニル]グリシンーナトリウム

Monosodium *N*-[2-methoxy-5-({[(1*E*)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl}methyl)phenyl]glycinate

登録番号　27-5-B8

JAN（日本名）：ミフェプリストン

JAN（英　名）：Mifepristone



$C_{29}H_{35}NO_2$

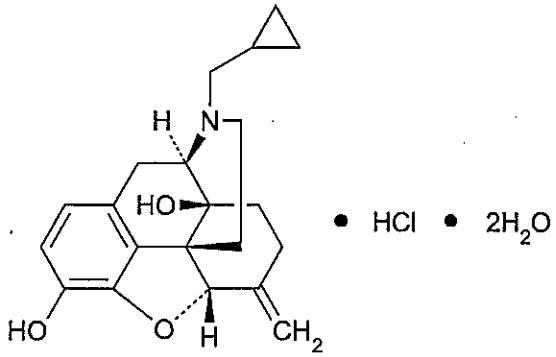
11β-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-17β-ヒドロキシ-17-(プロパ-1-イン-1-イル)エストラ-4,9-ジエン-3-オン

11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17β-hydroxy-17-(prop-1-yn-1-yl)estra-4,9-dien-3-one

登録番号　27-5-B9

JAN（日本名）：ナルメフェン塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Nalmefene Hydrochloride Hydrate



$C_{21}H_{25}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

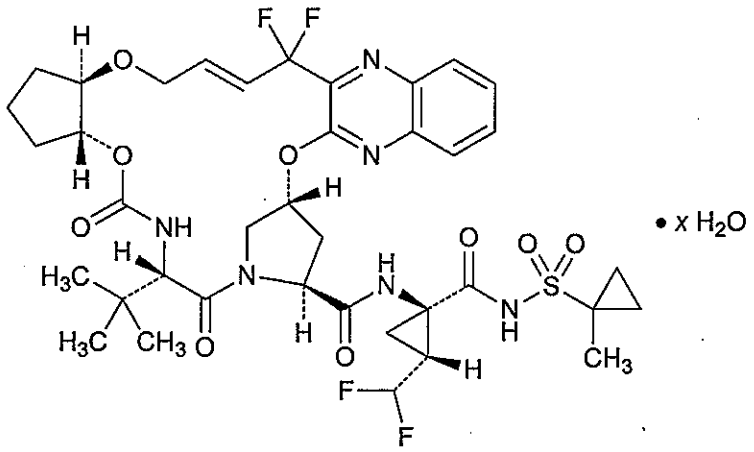
(5*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6-メチレンモルヒナン-3,14-ジオール　一塩酸塩二水和物

(5*S*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol monohydrochloride dihydrate

登録番号　27-5-B11

JAN（日本名）：グレカプレビル水和物

JAN（英　名）：Glecaprevir Hydrate



$C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S \cdot xH_2O$

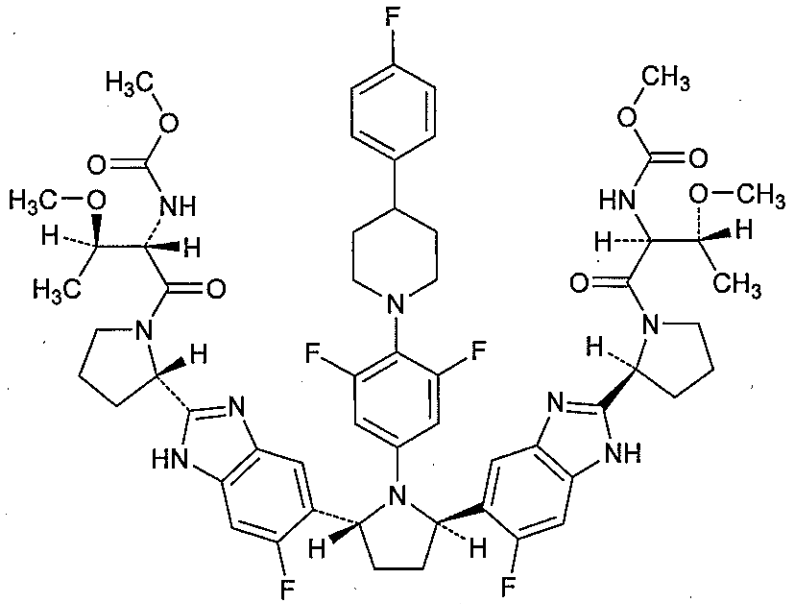
(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロパン-1-スルホニル)カルバモイル]シクロプロピル}-20,20-ジフルオロ-5,8-ジオキソ-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-ドデカヒドロ-1*H*,10*H*-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,17,3,6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*]キノキサリン-10-カルボキサミド　水和物

(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate

登録番号　27-5-B12

JAN（日本名）：ピブレンタスビル

JAN（英　名）：Pibrentasvir



$C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$

N,*N*'-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル

Dimethyl *N*,*N*'-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrrolidine-2,5-diyl]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-diyl)[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-oxobutane-1,2-diyl]})dicarbamate

登録番号　28-1-B4

JAN（日本名）：アベルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Avelumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI

YDVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTRV

FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV

AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT

HEGSTVEKTV APTECS

H鎖

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS

IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK

LGTVTTVDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT

YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN

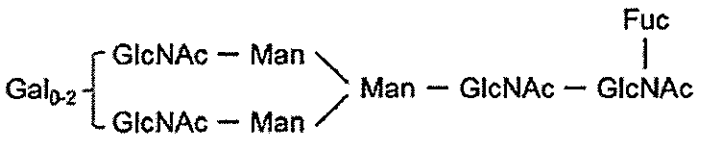
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

L鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N300：糖鎖結合；K450：部分的プロセシング
L鎖C215－H鎖C223，H鎖C229－H鎖C229，H鎖C232－H鎖C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6374}H_{9898}N_{1694}O_{2010}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H鎖　$C_{2194}H_{3410}N_{578}O_{670}S_{16}$

L鎖　$C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_{6}$

アベルマブは，ヒトプログラム細胞死リガンド１（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である．アベルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．アベルマブは，450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）２本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）２本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である．

Avelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Avelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Avelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号　28-2-B1

JAN（日本名）：ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Lonoctocog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL

FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA

VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD

PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA

VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR

KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL

MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL

TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL

APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG

PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD

FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP

LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG

VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS

VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR

GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS

TRQKQFNATT IPENTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP

RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF

TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS

LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF

SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS

WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ

RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM

LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT

ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG

ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN

IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA

QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM

KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD

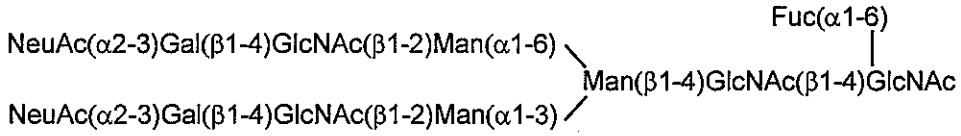
SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

Y346，Y718，Y719，Y723，Y776，Y792：硫酸化；N41，N239，N757，N764，N922，N1230：糖鎖結合；S741，S743，S746，T759，T760，T765，T766，S769，S781：糖鎖結合可能部位

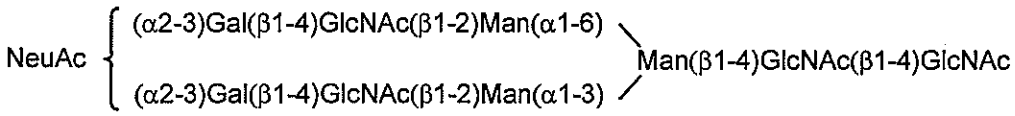
主な糖鎖の推定構造：

N-結合型糖鎖

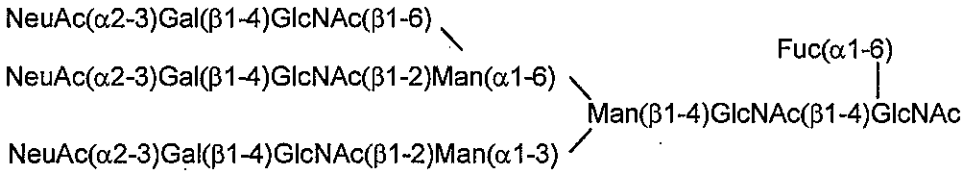
N41

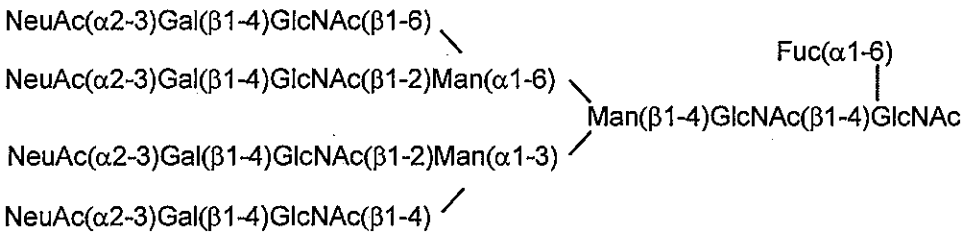


N239

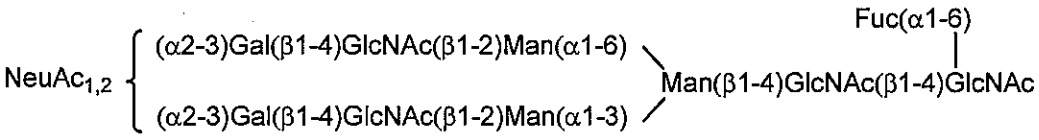


N757, N764

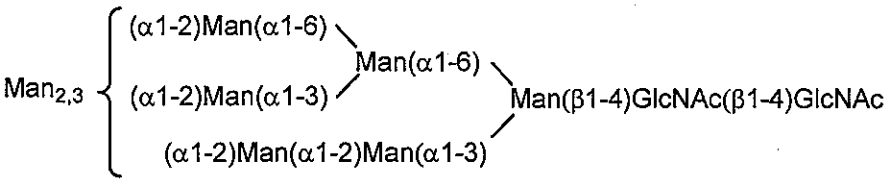




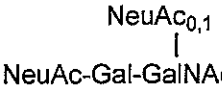
N922



N1230



O-結合型糖鎖



$C_{7470}H_{11355}N_{1991}O_{2196}S_{68}$

ロノクトコグ　アルファは，遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり，ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1~764 番目及び 1653~2332 番目のアミノ酸に相当する．ロノクトコグ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ロノクトコグ　アルファは，1,444 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 170,000）である．

Lonoctocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog corresponding to amino acids 1–764 and 1653–2332 of human blood coagulation factor VIII. Lonoctocog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Lonoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 170,000) consisting of 1,444 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

ガラフォルド®カプセル 123mg

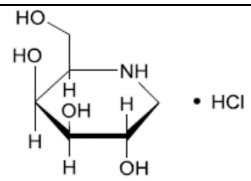
第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Amicus Therapeutics 株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(2R,3S,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール　一塩酸塩
（別名：ミガーラスタット塩酸塩）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>ミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を隔日経口投与する。なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ミガーラスタット塩酸塩
製剤：ガラフォルド®カプセル 123mg
1 カプセル中にミガーラスタット塩酸塩 150 mg（ミガーラスタットとして 123 mg）を含有する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>1500 mg/kg</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>>316 mg/kg</td><td>なし</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>28 日間</td><td>経口</td><td>500、1000、2000（雌雄）
1 日 1 回</td><td>雄：1000
雌：500</td><td>大腸（盲腸、結腸及び直腸）の軽微～軽度の急性びまん性粘膜炎症*</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>14 日間</td><td>経口</td><td>100、500、1500（雌雄）
1 日 1 回</td><td>500
（雌雄）</td><td>腺胃での軽微～軽度の好酸球浸潤並びに腺胃と非腺胃部の接合部の軽微～軽度の浮腫*</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>経口</td><td>100、500、1500（雌雄）
1 日 2 回</td><td>500
（雌雄）</td><td>軟便</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>14 日間</td><td>経口</td><td>50、200、500（雌雄）
1 日 1 回</td><td>200
（雌雄）</td><td>便の変化（暗色又は淡色便、液状便）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>39 週間</td><td>経口</td><td>50、200、500（雌雄）
1 日 2 回</td><td>500
（雌雄）</td><td>なし</td></tr>
</table>
*：局所刺激性と判断</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>臨床第 3 相臨床試験（AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験の併合データ）
副作用発現率：40.9%（47/115 例）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><tr><td>頭痛</td><td>12 (10.4%)</td></tr><tr><td>下痢</td><td>9 (7.8%)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>6 (5.2%)</td></tr><tr><td>錯感覚</td><td>6 (5.2%)</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>6 (5.2%)</td></tr><tr><td>回転性めまい</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>便秘</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>口内乾燥</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>疲労</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>誤用量投与</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>体重増加</td><td>3 (2.6%)</td></tr><tr><td>発疹</td><td>3 (2.6%)</td></tr></table>等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>Amicus Therapeutics 株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

Amicus Therapeutics 株式会社

目次

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書　添付資料一覧 3

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧 10

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書　添付資料一覧 27

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2	データ又は報告書						
3.2.S	原薬（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.1	一般情報（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2	製造（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3 Control of Materials	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3	特性（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4	原薬の管理（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Introduction	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures <<Appearance>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures << Identification of Migalastat Hydrochloride by Infrared Spectroscopy >> Test Method	-	-	-	-	-	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures <<Determination of the Migalastat Hydrochloride Content and Drug Related Impurities Content of Migalastat Hydrochloride Drug Substance by HPLC with Charged Aerosol Detection (CAD)>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures Identification of Chloride	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures <<Determination of C-023409/ GSK2820545A, C-025213/ GSK2883675C and C-025216/ GSK2894707C Content in Migalastat Hydrochloride by HILIC with Charged Aerosol Detection (CAD)>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures <<Determination of the Methanol and Ethanol Content in Migalastat Hydrochloride by GC>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures <<Water Content by Karl Fischer Titration in Migalastat Hydrochloride>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures <<Heavy Metals by ICP-MS>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures <<Residue on Ignition in Migalastat Hydrochloride>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures - Introduction	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Validation of <<Identification of Migalastat Hydrochloride by Infrared Spectroscopy>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Validation of <<Identification of Chloride >> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Validation of <<Migalastat Hydrochloride Content and Drug-related Impurities Content by HPLC>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Validation of <<C-023409/ GSK2820545A, C-025213/ GSK2883675C and C-025216/ GSK2894707C Content by HILIC>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Validation of <<Methanol and Ethanol Content by GC>> Test Method	-	-	-	-	-	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Validation of <<Water Content Determination by Coulometry>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Validation of <<Heavy Metals by ICP-MS>> Test Method	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7	安定性（ミガーラスタット塩酸塩，[redacted]）						
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	-	-	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 Stability Data	-	-	-	-	-	評価
3.2.P	製剤（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.1	製剤及び処方（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 Drug Product	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3	製造（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturers	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 Batch Formula	-	-	-	-	-	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4	添加剤の管理（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 Specifications	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 Analytical Procedures	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 Novel Excipients	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5	製剤の管理（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 Specifications	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures - Introduction	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Description of the Test Method, Results and Reports – <<Description>>	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Description of the Test Method, Results and Reports – <<Identification by IR>>	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Description of the Test Method, Results and Reports – <<Identification, Content and Drug Related Impurities by HPLC>>	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Description of the Test Method, Results and Reports – <<Uniformity of Dose>>	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Description of the Test Method, Results and Reports – <<Dissolution>>	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures - Introduction	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures Validation of the Method for the Identification of Migalastat Hydrochloride in Migalastat Hydrochloride Capsules by Infrared Spectroscopy Procedure	-	-	-	-	-	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures Validation of the Method for the Determination of Identification, Content and Drug Related Impurities in Migalastat Capsules 123 mg by HPLC	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures Validation of the Method for the Determination of Migalastat Release by Dissolution of Migalastat Capsules 123 mg by HPLC	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 Justification of Specifications	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.6	標準品及び標準物質（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8	安定性（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤）						
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	-	-	-	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 Stability Data	-	-	-	-	-	評価
3.2.A	その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備（ガラフォルド®カプセル 123mg，[redacted]）						
3.2.A.1	3.2.A.1 Facilities and Equipment	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（ガラフォルド®カプセル 123mg，カプセル剤，[redacted]）						
3.2.A.2	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	-	-	-	-	-	評価
3.2.A.3	添加剤						
3.2.A.3	3.2.A.3 Novel Excipients	-	-	-	-	-	評価
3.2.R	各極の要求資料						
3.2.R	3.2.R Regional Information	-	-	-	-	-	評価
3.3	参考文献						

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.3.1	A Short and Efficient Synthesis of 1,5-Dideoxy-1,5-imino-D-galactitol (1-deoxy-D-Galactostatin) and 1,5-Dideoxy-1,5-imino-L-altritol (1-deoxy-L-Altrostatin) from D-Galactose	Uriel C, González FS.	-	-	-	Synlett. 1999;(5):593-5	-
3.3.2	Concise and Highly Stereocontrolled Synthesis of 1-Deoxygalactonojirimycin and Its Congeners Using Dioxanylpiperidene, a Promising Chiral Building Block	Takahata H, Banba Y, Ouchi H, Nemoto H.	-	-	-	Organic Letters. 2003;5(14):2527-9	-
3.3.3	Synthesis of 1-deoxy-L-*gulo*nojirimycin (L-*gulo*DNJ) and 1-deoxy-D-*talo*nojirimycin (D-*talo*DNJ)	Joseph CC, Regeling H, Zwanenburg B, Chittenden GJF.	-	-	-	Carbohydrate Research. 2002;337:1083-7	-
3.3.4	REPRESENTATION OF SALT SOLUBILITY IN MIXED SOLVENTS: A COMPARISON OF THERMODYNAMIC MODELS	Pinho SP, Macedo EA.	-	-	-	Fluid Phase Equilibria. 1996;116:209-16	-
3.3.5	Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet	Cheng CL, Yu LX, Lee HL, Yang CY, Lue CS, Chou CH.	-	-	-	European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004;22:297-304	-
3.3.6	Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability	Milani PZ, Jalali MB, Azimi M, Valizadeh H.	-	-	-	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009;73:102-6	-
3.3.7	Particle Size Limits to Meet USP Content Uniformity Criteria for Tablets and Capsules	Rohrs BR, Amidon GE, Meury RH, Secreast PJ, King HM, Skoug CJ.	-	-	-	Journal of Pharmaceutical Sciences. 2006 May;95(5):1049-59	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
3.3.8	Pharmacokinetics of Halogenated Ethylenes in Rats	Filser JG, Bolt HM.	-	-	-	Archives of Toxicology. 1979;42:123-36	-
3.3.9	DNA-binding assay of methyl chloride	Peter H, Laib RJ, Ottenwälder H, Topp H, Rupprich N, Bolt HM.	-	-	-	Archives of Toxicology. 1985;57:84-7	-
3.3.10	Bromoethane, chloroethane and ethylene oxide induced uterine neoplasms in B6C3F1 mice from 2-year NTP inhalation bioassays: pathology and incidence data revisited	Picut CA, Aoyama H, Holder JW, Gold LS, Maronpot RR, Dixon D.	-	-	-	Exp Toxic Pathol. 2003;55:1-9	-
3.3.11	A Tiered Approach to Threshold of Regulation	Cheeseman MA, Machuga EJ, Bailey AB.	-	-	-	Food and Chemical Toxicology. 1999;37:387-412	-
3.3.12	Review of operating principle and applications of the charged aerosol detector	Vehovec T, Obreza A.	-	-	-	Journal of Chromatography A. 2010;1217:1549-56	-

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験						
4.2.1.1	効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	Study No. RR1001-01, "Binding and stabilization of recombinant human α-galactosidase A"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	Study No. RR1001-72, "Determination of Migalastat K_i towards α-Gal A and α-Gal B (NAGAL)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.3	Study No. RR1001-29, "AT1001: K_I Values for AT1001 Binding to Wild-type and Multiple Mutant Forms of α-Gal A in Normal and Fabry patient lymphoblast lysates"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.4	Study No. RR1001-04, "AT1001: The half-life of increased α-galactosidase A levels in normal and Fabry patient cell lines after incubation with AT1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.5	Study No. RR1001-03, "AT1001: AT1001 reduces GL-3 levels in Fabry fibroblasts"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.6	Study No. RR1001-28, "AT1001: The half-life of GL-3 turnover in normal human fibroblasts after substrate loading with AT1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.7	Study No. RR1001-02, "AT1001: AT1001 selectively increases α-galactosidase A levels in normal and Fabry patient cell lines"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.8	Study No. RR1001-19, "AT1001: A cell-based assay to identify mutant forms of α-galactosidase A that respond to AT1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.9	Study No. RR1001-05, "AT1001: Administration of AT1001 to Wild-type C57BL/6 Mice Results in Selective Dose-dependent Increases in Tissue α-Gal A Activity"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1.10	Study No. RR1001-14, "AT1001: Age-dependent Accumulation of GL-3 in Tissues of hR301Q α-Gal A Tg/KO Mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.11	Study No. RR1001-06, "AT1001: AT1001 Increases α-Gal A Activity and Reduces GL-3 Levels in hR301Q α-Gal A Tg/KO Mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA; [redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.12	Study No. RR1001-12, "AT1001: AT1001 Does Not Affect Tissue α-Gal A or GL-3 Levels in *GLA* KO Mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.13	Study No. RR1001-07, "AT1001: Tissue α-Gal A Activity is Sustained in hR301Q α-Gal A Tg/KO Mice After AT1001 Withdrawal"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.14	Study No. RR1001-10, "AT1001: Less-frequent AT1001 Administration Regimen Results in Greater GL-3 Reduction Compared to Daily Regimen in hR301Q α-Gal A Tg/KO Mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA; [redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.15	Study No. RR1001-13, "AT1001: Long-term Administration of AT1001 Reduces GL-3 Levels in "Young" and "Aged" hR301Q α-Gal A Tg/KO Mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.2	副次的薬理作用						
4.2.1.2.1	Study No. 1080607, "EnzymeProfilingScreen Data Report: To evaluate, in EnzymeProfilingScreen, the activity of test compound AT1001-HCl"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2.2	Study No. 2012N137381_00, "Effect of Migalastat HCl on the activity of the three enzymes catalyzing the Leloir pathway of galactose metabolism in human red blood cells"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.1.2.3	Study No. RR1001-09, "AT1001: AT1001 is not cytotoxic to normal human fibroblast or human liver HepG2 cultured cells"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	Study No. 247/004, "Irwin profile test in the rat after oral administration of AT-1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.2	Study No. 1748/AMI/03, "Effects of AT-1001 on hERG K^+-currents in CHO-K1 cells"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Switzerland	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.3	Study No. 247/003, "AT-1001 – Effects on arterial blood pressure, heart rate and electrocardiogram, following oral administration in the conscious beagle dog monitored by telemetry"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.1.3.4	Study No. 247/005, "Respiratory function evaluation in conscious, freely moving rats by whole body plethysmography method after oral administration of AT-1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4.1	Study No. RR1001-17, "AT1001: Increased α-Gal A activity and GL-3 reduction in cells after co-incubation with rhα-Gal A and AT1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.4.2	Study No. RR1001-37, "Migalastat HCl: Increased α-Gal A activity and greater GL-3 reduction in Fabry fibroblasts after co-incubation with either agalsidase alfa or agalsidase beta and migalastat HCl"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.1.4.3	Study No. RR1001-16, "Migalastat HCl: Co-administration with migalastat HCl increases the circulating levels of active recombinant human α-Gal A"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA [redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.4.4	Study No. RR1001-31, "Migalastat HCl: Effect of Co-administration of Migalastat HCl on Recombinant Human α-Gal A (Agalsidase Alfa) Tissue Uptake and Substrate Reduction in *GLA* Knock-out Mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.4.5	Study No. RR1001-20, "Migalastat HCl: Co-administration of migalastat HCl at doses that yield clinically-relevant exposures (similar to those in humans) increases recombinant human α-Gal A tissue uptake and improves GL-3 reduction in *GLA* knock-out mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.4.6	Study No. RR1001-18, "Migalastat HCl: Co-administration of migalastat HCl increases recombinant human α-Gal A tissue uptake and improves substrate reduction in *GLA* knock-out mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.4.7	Study No. RR1001-21, "Migalastat HCl: Effect of repeat administration of migalastat HCl and human α-Gal A on GL-3 reduction in *GLA* knock-out mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.1.5	その他の薬理試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2	薬物動態試験						
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Study No. AA94546-01, "VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF AT-1001 IN MOUSE PLASMA (EDTA)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2	Study No. AA95776-01, "VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF AT-1001 IN MOUSE PLASMA (EDTA)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1.3	Study No. AA03717-01, "Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AT1001 in Rat Plasma (EDTA)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.4	Study No. AA26519-01, "Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AT-1001 in Rabbit Plasma (EDTA)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.5	Study No. AA05331-01, "Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AT1001 in Dog Plasma (K_3EDTA)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.6	Study No. AA19858-01, "Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AT1001 in Cynomolgus Monkey Plasma (K_3EDTA)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.7	Study No. AA95411-01, "Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of AT1001 in Rat Milk"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.2	吸収						
4.2.2.2.1	Study No. 7AMICP1, "BCS Classification of the Test Compound, AT-1001: Preliminary Solubility, Caco-2 Permeability, and Tolerability Study"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.2	Study No. 9AMICP2, "Determination of the Permeability of AT-1001 Across the Caco-2 Cell Monolayers Treated with EGTA"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.3	Study No. RR1001-08, "AT1001: Pharmacokinetics and tissue distribution of AT1001 in wild-type mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.4	Study No. RR1001-35, "AT1001: Pharmacokinetics of AT1001 following single intravenous and oral administration in wild-type male mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA;	海外	社内資料	評価
4.2.2.3	分布						
4.2.2.3.1	Study No. 0332-145-02, "Determination of the Plasma Protein Binding of AT1001 and AT2101 in Mouse, Rat, Monkey, and Human Plasma"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3.2	Study No. XBL08605, "Tissue Distribution, Metabolism, and Mass Balance Study in Rats with ^{14}C-labeled AT1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.4	代謝						
4.2.2.4.1	Study No. 0332-145-01, "Determination of the Metabolic Stability of AT1001 and AT2101 in Cryopreserved Human, Cynomologus Monkey, and Sprague-Dawley Rat Hepatocytes"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.5	排泄						
4.2.2.5.1	Study No. XBL07625, "Determination of Recovery (0-24 hr) of Dosed Radioactivity in Urine, Feces and as [^{14}C]CO_2 in Expired Air Following a Single Oral Dose of [^{14}C]AT1001"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6.1	Study No. XBL07624, "AT1001: In Vitro Cytochrome P450 Enzyme Induction Study in Human Hepatocytes"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.2	Study No. XT115084, "*In Vitro* Evaluation of Migalastat Hydrochloride as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.3	Study No. Amicus-01-[redacted], "*In vitro* Interaction Studies of AT1001 with human BCRP, BSEP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.4	Study No. Amicus-02-[redacted], "*In vitro* Interaction Studies of AT1001 with Human BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 and OCT2 Uptake Transporters"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.5	Study No. XBL15798, "Migalastat HCl (AT1001): Evaluation of Human Cytochrome P450 2B6 Induction Potential in Human Hepatocytes"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.2.6.6	Study No. Amicus-04-[redacted], "*In vitro* Interaction Studies of AT1001 with the Human OAT3 Uptake Transporter"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.7	Study No. 2011N125700_00, "Effects of GR181413A on membrane potential of Xenopus oocytes expressing human SGLT1"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.8	Study No. 2011N125739_00, "Effects of GR181413A on Human Sodium Glucose Cotransporter 1 (SGLT1)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.9	Study No. OPT-2015-090, "Assessment of migalastat HCl (AT1001) as an inhibitor of human SGLT2 mediated transport"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.6.10	Study No. OPT-2015-091, "Assessment of migalastat HCl (AT1001) as a substrate of human SGLT2 mediated transport"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価
4.2.2.7	その他の薬物動態試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	Study No. ITR5879 "AT-1001: A single dose oral toxicity study in Sprague-Dawley rats"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.2	Study No. ITR6001 "AT-1001: Determination of the maximum-tolerated dose (MTD) post oral administration in beagle dogs"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2	反復投与毒性試験						

1.12　添付資料一覧
ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2.1	Study No. ITR70575 "AT1001: A 28-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2	Study No. ITR5881 "AT-1001: A 5-day oral range-finding toxicity study in Sprague-Dawley rats"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.3	Study No. ITR5850 "AT-1001: A 2-week oral toxicity study with a 2-week recovery period in Sprague-Dawley rats"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.4	Study No. AA17017 "AT-1001 – 26 week oral (gavage) toxicity study in the Sprague-Dawley rat with an interim kill after 13 weeks, and followed by an 8-week treatment-free period	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.5	Study No. ITR6003 "AT-1001: A 5-day oral range-finding toxicity and toxicokinetic study in beagle dogs"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.6	Study No. ITR2978 "AT-1001: A 14-day oral toxicity and toxicokinetic study in beagle dogs"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.7	Study No. AA17225 "AT-1001 – 14 day dose range-finding study in the cynomolgus monkey by the oral (gavage) route after twice daily administration"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.8	Study No. AA17227 "AT-1001 – 39 week oral (gavage) toxicity study in the cynomolgus monkey with an interim sacrifice after 13 and 26 weeks and followed by an 8 week treatment-free period"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験						
4.2.3.3.1.1	Study No. 247/001 "AT-001 – Bacterial reverse mutation test (Plate incorporation and Pre-incubation methods)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.1.2	Study No. 247/002 "AT-1001 – *In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test on L5178Y Mouse Lymphoma Cells $TK^{+/-}$ (Microwell method)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験						
4.2.3.3.2.1	Study No. AA18463 "AT-1001 – Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in the Rat Bone Marrow"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.3.4	がん原性試験						
4.2.3.4.1	長期がん原性試験						
4.2.3.4.1.1	Study No. ITR70576 "AT1001: A 26-week oral carcinogenicity study in Tg.rasH2 mice"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1.2	Study No. G4970 "AT1001: 104-week oral carcinogenicity study in Sprague Dawley rats"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] India	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1.3	Study No. RR1001-64 "Comments on 104 week Carcinogenicity Study Performed with Migalastat in Sprague Dawley Rats"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] UK	海外	社内資料	参考
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.3	その他の試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	Study No. AA26533 "AT-1001 – Fertility study by the oral route (gavage) in the rat (Segment I)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.1.2	Study No. AA31159 "AT-1001 – Fertility study by the oral route (gavage) in the male rat (Segment I)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1.3	Study No. AA93208 "AT-1001 – Fertility toxicity study by the oral route (gavage) in the female rat (Segment I)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	Study No. AA26551 "AT-1001 – Embryo toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (Segment II)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2.2	Study No. AA27674 "AT-1001 – Determination of the maximum tolerated dose by the oral route (gavage) in the non-pregnant rabbit"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2.3	Study No. AA26552 "AT-1001 – Embryo toxicity study by the oral route (gavage) in the rabbit (Segment II)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	Study No. AA94762 "AT-1001 – Pre- and post-natal development study by the oral route (gavage) in the rat"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	評価
4.2.3.6	局所刺激性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.2	免疫毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.4	依存性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.7	その他の試験						
4.2.3.7.7.1	Study No. RR1001-11 "AT1001-HCl/Enzyme X: Repeat dose study (28-day repeated dose oral toxicity study in mice)"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7.2	Study No. RR1001-65 "Migalastat HCl poses no significant photoxicity liability"	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] Switzerland	海外	社内資料	参考
4.3	参考文献						
4.3.1	Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease.	Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:2812-7.	-
4.3.2	Age-associated lesions in barrier-reared male Sprague-Dawley rats: a comparison between Hap: (SD) and Crl:COBS[R]CD[R](SD) stocks.	Anver MR, Cohen BJ, Lattuada CP, Foster SJ.	-	-	-	Exp Aging Res. 1982;8:3-24.	-
4.3.3	Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease.	Askari H, Kaneski CR, Semino-Mora C, Desai P, Ang A, Kleiner DE, et al.	-	-	-	Virchows Arch. 2007;451:823-34.	-
4.3.4	Carcinogenicity evaluation: Comparison of tumor data from dual control groups in the Sprague–Dawley rat.	Baldrick P.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2005;33:283-91.	-

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.5	The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines.	Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, et al.	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 2009;32:424-40.	-
4.3.6	Co-administration with the pharmacological chaperone AT1001 increases recombinant human α-galactosidase A tissue uptake and improves substrate reduction in Fabry mice.	Benjamin ER, Khanna R, Schilling A, Flanagan JJ, Pellegrino LJ, Brignol N, et al.	-	-	-	Mol Ther. 2012;20:717-26.	-
4.3.7	The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat.	Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al.	-	-	-	Genet Med. 2017 Apr;19(4):430-8.	-
4.3.8	Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency.	Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L.	-	-	-	N Engl J Med. 1967 25;276:1163-7.	-
4.3.9	Endocrine system. In International Classification of Rodent Tumors.	Capen CC, Karbe E, Deschl U, George C, Germann PG, Gopinath C, et al.	-	-	-	The Mouse. Mohr U, editor. Springer Berlin; 2001, 269-322.	-
4.3.10	Comparison of HT 29-18C_1 and Caco-2 cell lines as models for studying intestinal paracellular drug absorption.	Collett A, Sims E, Walker D, He YL, Ayrton J, Rowland M, et al.	-	-	-	Pharm Res. 1996;13:216-21.	-
4.3.11	α-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease.	Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.	-	-	-	In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, edited by Scriver C, Beaudet A, Sly W, and Valle D. 8th edition. New York: McGraw-Hill, 2001, 3733-74.	-
4.3.12	Age-related pancreatic islet changes in Sprague-Dawley rats.	Dillberger JE.	-	-	-	Toxicol Pathol. 1994;22:48-55.	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.13	Selection of appropriate tumour data sets for Benchmark Dose Modelling (BMD) and derivation of a Margin of Exposure (MoE) for substances that are genotoxic and carcinogenic: Considerations of biological relevance of tumour type, data quality and uncertainty assessment.	Edler L, Hart A, Greaves P, Carthew P, Coulet M, Boobis A, et al.	-	-	-	Food Chem Toxicol. 2014;70:264-89.	-
4.3.14	A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies.	Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al.	-	-	-	Am J Hum Genet. 2001;68:711-22.	-
4.3.15	Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease.	Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2001;345:9-16.	-
4.3.16	Eurordis (ECRD Report) 2005.	-	-	-	-	European Conference on Rare Diseases. Luxemborg, Eurordis.	-
4.3.17	Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor.	Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y.	-	-	-	Nat Med. 1999;5:112-5.	-
4.3.18	Cell-based screening of active-site specific chaperone for the treatment of Fabry disease.	Fan JQ, Ishii S.	-	-	-	Methods Enzymol. 2003;363:412-20.	-
4.3.19	Functional studies of new GLA gene mutations leading to conformational fabry disease.	Filoni C, Caciotti A, Carraresi L, Cavicchi C, Parini R, Antuzzi D, et al.	-	-	-	Biochim Biophys Acta. 2010;1802:247-52.	-
4.3.20	The pharmacological chaperone 1-deoxynojirimycin increases the activity and lysosomal trafficking of multiple mutant forms of acid alpha-glucosidase.	Flanagan JJ, Rossi B, Tang K, Wu X, Mascioli K, Donaudy F, et al.	-	-	-	Hum Mutat. 2009;30:1683-92.	-
4.3.21	Update on pancreatic endocrine tumors.	Frankel WL.	-	-	-	Arch Pathol Lab Med. 2006;130:963-6.	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.22	The genetic basis of Fabry disease.	Gal A, Schäfer E, Rohard I.	-	-	-	In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 33.	-
4.3.23	Structural basis of Fabry disease.	Garman SC, Garboczi DN.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2002;77:3-11.	-
4.3.24	The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase.	Garman SC, Garboczi DN.	-	-	-	J Mol Biol. 2004;337:319-35.	-
4.3.25	Structure-function relationships in alpha-galactosidase A.	Garman SC.	-	-	-	Acta Paediatr. 2007;96:6-16.	-
4.3.26	Fabry disease: twenty novel α-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes.	Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ.	-	-	-	Mol Med. 2002;8:306-12.	-
4.3.27	Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease.	Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 2007;18:1547-57.	-
4.3.28	Fabry disease.	Germain DP.	-	-	-	Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30.	-
4.3.29	A Phase 2 study of migalastat hydrochloride in females with Fabry disease: selection of population, safety and pharmacodynamic effects.	Giugliani R, Waldek S, Germain DP, Nicholls K, Bichet DG, Simosky JK, et al.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2013;109:86-92.	-
4.3.30	Pancreas.	Greaves P, Faccini JM, editors.	-	-	-	A Glossary for use in Toxicity and Carcinogenicity Studies. Elsevier, Amsterdam;1992. p. 118-26.	-
4.3.31	Generation of Historical Control Data for the Hsd:Sprague Dawley®SD® rat for up to 104 Weeks - Study C11963.	[redacted]	-	-	-	社内資料	-

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.32	"Mutant alpha-galacatosidase A enzymes identified in Fabry patients with residual enzyme activity: Biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin."	Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, et al.	-	-	-	Biochem J. 2007;406:285-95.	-
4.3.33	Replacement of alpha-galactosidase A in Fabry disease: effect on fibroblast cultures compared with biopsied tissues of treated patients.	Keslová-Veselíková J, Hůlková H, Dobrovolný R, Asfaw B, Poupetová H, Berná L,et al.	-	-	-	Virchows Arch. 2008;452:651-65.	-
4.3.34	The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease.	Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, et al.	-	-	-	Mol Ther. 2010;18:23-33.	-
4.3.35	Male Contraception: History and Development.	Kogan P, Wald M.	-	-	-	Urol Clin North Am. 2014;41:145-61.	-
4.3.36	Isofagomine induced stabilization of glucocerebrosidase.	Kornhaber GJ, Tropak MB, Maegawa GH, Tuske SJ, Coales SJ, Mahuran DJ, et al.	-	-	-	Chembiochem. 2008;9:2643-9.	-
4.3.37	Effects of pH and iminosugar pharmacological chaperones on lysosomal glycosidase structure and stability.	Lieberman RL, D'aquino JA, Ringe D, Petsko GA.	-	-	-	Biochemistry. 2009;48:4816-27.	-
4.3.38	Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria.	Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al.	-	-	-	Lancet. 2012;379:335-41.	-
4.3.39	Prevalence of lysosomal storage disorders.	Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF.	-	-	-	JAMA. 1999;281:249-54	-
4.3.40	The effects of ad libitum overfeeding and moderate and marked dietary restriction on age-related spontaneous pancreatic islet pathology in Sprague-Dawley rats.	Molon-Noblot S, Keenan KP, Coleman JB, Hoe CM, Laroque P.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2001;29:353-62.	-
4.3.41	The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts.	Porto C, Cardone M, Fontana F, Rossi B, Tuzzi MR, Tarallo A, et al.	-	-	-	Mol Ther. 2009;17:964-71.	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.42	Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement.	Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, Ries M, Askari H, Tsokos M, et al.	-	-	-	Virchows Arch. 2006;448:337-43.	-
4.3.43	Fabry disease: 45 novel mutations in the α -galactosidase A gene causing the classical phenotype.	Shabbeer JM, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2002;76:23-30	-
4.3.44	Fabry disease: identification of 50 novel α-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations.	Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ.	-	-	-	Hum Genomics. 2006;2:297-309.	-
4.3.45	Isofagomine increases lysosomal delivery of exogenous glucocerebrosidase.	Shen JS, Edwards NJ, Hong YB, Murray GJ.	-	-	-	Biochem Biophys Res Commun. 2008;369:1071-5.	-
4.3.46	Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease.	Shin SH, Murray GJ, Kluepfel-Stahl S, Cooney AM, Quirk JM, Schiffmann R, et al.	-	-	-	Biochem Biophys Res Commun. 2007;359:168-73.	-
4.3.47	Prediction of response of mutated alpha-galactosidase A to a pharmacological chaperone.	Shin SH, Kluepfel-Stahl S, Cooney AM, Kaneski CR, Quirk JM, Schiffmann R, et al.	-	-	-	Pharmacogenet Genomics. 2008;18:773-80.	-
4.3.48	High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening.	Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al.	-	-	-	Am J Hum Genet. 2006;79:31-40.	-
4.3.49	Alkylated imino sugars, reversible male infertility-inducing agents, do not affect the genetic integrity of male mouse germ cells during short-term treatment despite induction of sperm deformities.	Suganuma R, Walden CM, Butters TD, Platt FM, Dwek RA, Yanagimachi R, et al.	-	-	-	Biol Reprod. 2005;72:805-13.	-
4.3.50	Twenty novel mutations in the α-galactosidase A gene causing Fabry disease.	Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, et al.	-	-	-	Mol Med. 1999;5:806-11	-

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考
4.3.51	Reversible infertility in male mice after oral administration of alkylated imino sugars: A nonhormonal approach to male contraception.	van der Spoel AC, Jeyakumar M, Butters TD, Charlton HM, Moore HD, Dwek RA, et al.	-	-	-	PNAS. 2002:99:17173-8.	-
4.3.52	Long-term non-hormonal male contraception in mice using N-butyldeoxynojirimycin.	Walden CM, Butters TD, Dwek RA, Platt FM, van der Spoel AC.	-	-	-	Hum Reprod. 2006;21:1309-15.	-
4.3.53	A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of α-galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease.	Wu X, Katz E, Della Valle MC, Mascioli K, Flanagan JJ, Castelli JP, et al.	-	-	-	Hum Mutat. 2011;32:965-77.	-
4.3.54	A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder.	Yam GH, Zuber C, Roth J.	-	-	-	FASEB J. 2005;19:12-8.	-
4.3.55	Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants.	Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J.	-	-	-	Am J Physiol Cell Physiol. 2006;290:C1076-82.	-
4.3.56	Migalastat HCl reduces globotriaosylsphingosine (lyso-Gb_3) in Fabry transgenic mice and in the plasma of Fabry patients.	Young-Gqamana B, Brignol N, Chang HH, Khanna R, Soska R, Fuller M, et al.	-	-	-	PLoS One. 2013;8:e57631.	-

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3	臨床試験報告書							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1.1	AT1001-018: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Dose Escalation Trial To Evaluate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of Migalastat Hydrochloride Given Intravenously To Healthy Volunteers With An Open-Label, Randomized, Two-Way Crossover Arm	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] The Netherlands (postal address)	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.1.2	AT1001-016: A Randomized, Open-Label, 5-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of Meal Type and Timing on the Pharmacokinetics of Migalastat Hydrochloride in Healthy Volunteers	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2.1	FAB-CL-103: Comparative, Randomized, Single-Dose, 3-way Crossover Fasting Bioavailability and Food Effect Study of Amicus Therapeutics, Inc. Capsule and Solution Formulations of AT1001 Following a 100 mg Dose in Healthy Adult Volunteers	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.3	In vitro - in vivo の関連を検討した試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	AA05326-01: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF AT-1001 IN HUMAN PLASMA (EDTA)	Peggy Ruhn	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.2	AA05326-02: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF AT-1001 IN HUMAN URINE	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.3	AA96182-01: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF AT-1001 IN HUMAN URINE	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.4	2001-775: Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.5	401416: Qualification of the Acid α-Galactosidase (α-Gal A) Activity in Human White Blood Cell Lysates, Plasma and Skin Homogenates	[redacted]	[redacted]	[redacted] Canada	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.6	AA06603-01: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF GL-3 IN HUMAN PLASMA (EDTA)	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.7	AA06603-02: VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF GL-3 IN HUMAN URINE	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.8	AA19779-01: VALIDATION OF A FLUOROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF α-GALACTOSIDASE A ACTIVITY IN HUMAN WHITE BLOOD CELL LYSATE	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.9	AA19779-02: VALIDATION OF A COLORIMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TOTAL PROTEIN IN HUMAN WHITE BLOOD CELL LYSATE	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.10	AFGS2: Quantitation of C22:0 and C24:0 Isoforms of GL3 in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4.11	RR1001-24: AT1001: Qualification of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of Lyso-Gb3 in Normal Human Urine in the Range of 0.100 - 100 ng/ML	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.12	RR1001-25: Method for Extraction, HPLC & Mass Spectrometry Protocol & Statistics for Fabry Urine	-	-	-	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.13	RR1001-27: AT1001: Qualification of an LC-MS/MS Method for Quantitation of Lyso-Gb3 in Human Plasma in the Range of 2.00 - 250 ng/mL	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.14	RR1001-36: QUALIFICATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE QUANTITATION OF LYSO-GB_3 IN HUMAN PLASMA IN THE RANGE OF 1 - 250 NG/ML	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.15	RR1001-51: LC-MS/MS METHOD QUALIFICATION OF LYSO-GB_3 QUANTITATION IN K2 EDTA HUMAN PLASMA IN THE RANGE OF [0.200-200 NG/ML] INCLUDING IOHEXOL AND AT1001 INTERFERENCE TESTING	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.16	RR1001-53: QUALIFICATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE QUANTITATION OF LYSO-GB_3 IN K_2 EDTA HUMAN PLASMA IN THE RANGE OF 0.200 - 200 NG/ML	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.17	RR1001-55: METHOD VALIDATION FOR AGALSIDASE ALFA IgG ANTIBODY TITER ELISA	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.18	VB_PGX_004_[GLA-E1-E7]_v01: Validation report: Analysis of genetic variations in the human gene GLA by amplificaion and sequencing of exon 1 to exon 7 and flanking intronic regions	-	-	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.19	VB_PGX11_005_GLA_E6/E7_v01: Validation report: Analysis of genetic variations in the human gene GLA by amplificaion and sequencing of exon 6 and exon 7 in one amplicon	-	-	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1	CB-003026: AT1001: QUANTIFICATION OF α-GALACTOSIDASE A (α-GAL A) ACTIVITY IN HEK-293 CELLS TRANSIENTLY TRANSFECTED WITH MUTANT OR WILD-TYPE *GLA* cDNA AND INCUBATED WITH AT1001-HCL	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.2	cchmc-validation-protocol: SOP ID Fabry	-	-	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.3	PV_Genotyp_GLA_E1-E7_3.0: Analysis of genetic variations in the human gene GLA by amplificaion and sequencing of exon 1 to exon 7 and flanking intronic regions	-	-	[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.4	RR1001-19 Amendment#2:AT1001: A CELL-BASED ASSAY TO IDENTIFY MUTANT FORMS OF α-GALACTOSIDASE A THAT RESPOND TO AT1001	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.5	RR1001-22 Amendment#1: AT1001: A CELL-BASED ASSAY TO IDENTIFY MUTANT FORMS OF α-GALACTOSIDASE A THAT RESPOND TO AT1001	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.6	RR1001-23: AT1001: WESTERN BLOT OPTIMIZATION METHOD TO DETERMINE RECOMBINANT HUMAN α-GALACTOSIDASE A (rhα-GAL A) PROTEIN LEVELS IN HUMAN PLASMA, SKIN, AND PBMC	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.2.3.7	RR1001-26: AT1001: A BIOANALYTICALLY VALIDATED, HEK-293 CELL-BASED ASSAY TO IDENTIFY MUTANT FORMS OF α-GAL A THAT RESPOND TO AT1001	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.8	RR1001-30: AT1001: AT1001-MEDIATED INCREASE IN PROTEIN LEVELS OF MUTANT α-GAL A EXPRESSED TRANSIENTLY IN HEK-293 CELLS	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.9	RR1001-32: MIGALASTAT HCL REDUCES GLOBOTRIAOSYLSPHINGOSINE (LYSO-GB_3) IN FABRY TRANSGENIC MICE AND IN THE PLASMA OF FABRY PATIENTS	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.10	RR1001-33: AT1001: A MODIFIED HEK-293 CELL-BASED ASSAY TO IDENTIFY MUTANT FORMS OF α-GALACTOSIDASE A THAT RESPOND TO AT1001	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.11	RR1001-34: AT1001: A CELL-BASED ASSAY TO IDENTIFY MUTANT FORMS OF α-GALACTOSIDASE A THAT RESPOND TO AT1001	[redacted]	[redacted]	Amicus Therapeutics, Cranbury, NJ, USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.12	RR1001-66: AT1001: MUTANT α-GAL A RESPONSE IN THE GLP HEK ASSAY AND RELATIONSHIP TO CLINICAL RESPONSE IN PHASE 2 AND 3 CLINICAL STUDIES	[redacted]	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	MGM115806: A Phase I, Randomized, Single-Blind, Four-Period Cross-Over, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Single Oral Doses of GR181413A/AT1001 in Healthy Japanese Subjects	Amicus Therapeutics, Inc.	2011 年 9 月～2011 年 12 月	[redacted] Australia	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.1.2	FAB-CL-101: A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Single Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AT1001 in Healthy Volunteers	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1.3	FAB-CL-102: A Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AT-1001 in Healthy Volunteers	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted] USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1.4	AT1001-014: A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [^{14}C] AT1001 (Migalastat Hydrochloride) following a Single Oral Administration in Healthy Volunteers	Amicus Therapeutics, Inc.	2011 年 8 月～2011 年 9 月	[redacted] The Netherlands	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.3.1	AT1001-015: An Open-Label Study to Determine the Safety and Pharmacokinetics of AT1001 in Subjects with Impaired Renal Function and Healthy Subjects with Normal Renal Function	Amicus Therapeutics, Inc.	2011 年 8 月～2012 年 4 月	4 study centers in USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書							
5.3.3.4.1	AT1001-013: An open-label Phase 2a study to investigate drug-drug interactions between AT1001 (migalastat hydrochloride) and agalsidase in subjects with Fabry disease	Amicus Therapeutics, Inc.	2011 年 2 月～2012 年 10 月	10 study centers in 5 coiuntries (Australia, Belgium, Canada, The Netherlands, USA)	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書							

1.12　添付資料一覧
ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analysis of Migalastat	Amicus Therapeutics, Inc.	-	-	海外	社内資料	-	無
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
5.3.4.1.1	AT1001-010: A Double-Blind, Randomized, Double-Dummy, Positive and Placebo Controlled, Four-Arm Cross-Over Study of the Effects of a Single Dose of AT1001 (Migalastat Hydrochloride), at the Proposed Therapeutic and Supra-Therapeutic Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	[redacted]USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.4.1.2	FAB-CL-104: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Study of the Safety and Tolerability of Oral AT1001 in Healthy Male and Female Subjects.	Amicus Therapeutics, Inc.	2008 年 12 月～2009 年 1 月	[redacted]USA	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
5.3.4.2.1	FAB-CL-201: A Phase 2, Open-label, Multicenter, 12-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Amicus Therapeutics, Inc.	2006 年 1 月～2008 年 1 月	5 study centers in USA	海外	社内資料	評価	無
5.3.4.2.2	FAB-CL-202: A Phase 2, Open-label, Single Dose Level, 12-week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Amicus Therapeutics, Inc.	2006 年 6 月～2008 年 5 月	2 study centers in 2 countries (Australia, Brazil)	海外	社内資料	評価	無
5.3.4.2.3	FAB-CL-203: A Phase 2, Open-label, Single Dose Level, 24-Week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients with Fabry Disease	Amicus Therapeutics, Inc.	2006 年 5 月～2008 年 3 月	4 study centers in 3 countries (Canada, Franec, UK)	海外	社内資料	評価	無
5.3.4.2.4	FAB-CL-204: A Phase 2, Open-label, Multiple Dose Level, 12-week Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of AT1001 in Female Patients with Fabry Disease	Amicus Therapeutics, Inc.	2006 年 9 月～2008 年 5 月	6 study centers in 6 countries (Australia, Brazil, Canada, France, UK, USA)	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧
ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.4.2.5	FAB-CL-205: Open-label extension study to evaluate the long-term safety, tolerability, and pharcodynamics of AT1001 in patients with Fabry Disease	Amicus Therapeutics, Inc.	2007 年 9 月～2012 年 9 月	8 study centers in 5 countries (Australia, Brazil, France, UK, USA)	海外	社内資料	評価	無
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AT1001-012: A Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of AT1001 and Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations, Who Were Previously Treated With ERT	Amicus Therapeutics, Inc.	2011 年 9 月～2015 年 5 月	25 study centers in 10 countries (Australia, Austria, Belgium, Brazil, Denmark, France, Italy, Japan, UK, USA)	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.2	AT1001-011: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of AT1001 in Patients With Fabry Disease and AT1001-Responsive GLA Mutations	Amicus Therapeutics, Inc.	2009 年 10 月～2014 年 1 月	36 study centers in 16 countries (Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Denmark, Egypt, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Spain, Turkey, UK, USA)	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2	非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AT1001-041: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects With Fabry Disease	Amicus Therapeutics, Inc.	2011 年 10 月～2016 年 2 月	28 study centers in 13 countries (Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Denmark, Egypt, France, Italy, Spain, Turkey, UK, USA)	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							

1.12　添付資料一覧

ガラフォルド®カプセル 123mg

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.3.1	ISS	Amicus Therapeutics, Inc.	-	-	海外	社内資料	-	無
5.3.5.3.2	ISE	Amicus Therapeutics, Inc.	-	-	海外	社内資料	-	無
5.3.5.3.3	STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR THE INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY	Amicus Therapeutics, Inc.	-	-	海外	社内資料	-	無
5.3.5.4	その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	AT1001-042: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Migalastat Hydrochloride Monotherapy in Subjects With Fabry Disease	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]～進行中	-	海外	社内資料	-	無
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	Amicus Therapeutics, Inc.	[redacted]	-	海外	社内資料	-	無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-	海外	-	-	無
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	-	-	無
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	-	-	無
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	海外	-	-	無
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-	海外	-	-	無
5.4	参考文献							
5.4.1	Tandem mass spectrometry multiplex analysis of methylated and non-methylated urinary Gb3 isoforms in Fabry disease patients.	Abaoui M, Boutin M, Lavoie P, Auray-Blais C.	-	-	-	Clin Chim Acta. 2016;452:191-8.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.2	Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease.	Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:2812-7.	-	-
5.4.3	Identification of fifteen novel mutations and genotype-phenotype relationship in Fabry disease.	Altarescu GM, Goldfarb LG, Park KY, Kaneski C, Jeffries N, Litvak S, et al.	-	-	-	Clin Genet. 2001;60: 46-51.	-	-
5.4.4	A pharmacogenetic reference table of mutant forms of α-Galactosidase A that respond to AT1001 in the HEK-293 cell based assay described in Amicus Therapeutics RR1001-22.	Amicus Therapeutics, Inc.	-	-	-	社内資料	-	-
5.4.5	Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations causing the classical phenotype.	Ashley GA, Shabbeer J, Yasuda M, Eng CM, Desnick RJ.	-	-	-	J Hum Genet. 2001;46:192-6.	-	-
5.4.6	Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes.	Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ.	-	-	-	J Investig Med. 2000;48:227-35.	-	-
5.4.7	Urinary biomarker investigation in children with Fabry disease using tandem mass spectrometry.	Auray-Blais C, Blais CM, Ramaswami U, Boutin M, Germain DP, Dyack S, et al.	-	-	-	Clin Chim Acta. 2015;438:195-204.	-	-
5.4.8	Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy.	Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2005;85:255-9.	-	-
5.4.9	Novel quantitative method to evaluate globotriaosylceramide inclusions in renal peritubular capillaries by virtual microscopy in patients with fabry disease.	Barisoni L, Jennette JC, Colvin R, Sitaraman S, Bragat A, Castelli J, et al.	-	-	-	Arch Pathol Lab Med. 2012;136:816-24.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.10	Phase 3 FACETS study of migalastat HCl for Fabry disease: post hoc GLA mutation-based identification of subjects likely to show a drug effect.	Barlow C, Castelli J, Benjamin E, Yu J, France N, Ludington E.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2014b;111:S24.	-	-
5.4.11	Clinical results using a GLP-validated pharmacogenetic test identifies subjects responsive to migalastat HCl in the FACETS study.	Barlow C.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2014a;111:S23.	-	-
5.4.12	Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening.	Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G, et al.	-	-	-	Nephron Clin Pract. 2005;101:c33-8.	-	-
5.4.13	A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase β on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease.	Bénichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2009;96:4-12.	-	-
5.4.14	The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases α-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines.	Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, et al.	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 2009;32:424-40.	-	-
5.4.15	The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat.	Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al.	-	-	-	Genetics in Medicine [Epub ahead of print]	-	-
5.4.16	A sensitive mutation screening strategy for Fabry disease: Detection of nine mutations in the alpha-galactosidase A gene.	Blanch LC, Meaney C, Morris CP.	-	-	-	Hum Mutat. 1996;8:38-43.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.17	Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy.	Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M, Meldgaard LA.	-	-	-	Clin Genet. 2013;83:432-8.	-	-
5.4.18	Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism.	Brady RO.	-	-	-	Clin Chem. 1967;13:565-77.	-	-
5.4.19	Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course.	Branton MH1, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al.	-	-	-	Medicine (Baltimore). 2002;81:122-38.	-	-
5.4.20	Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease.	Buda P, Książyk J, Tylki-Szymanska A.	-	-	-	Curr Pharm Des. 2013;19:6009-13.	-	-
5.4.21	Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life following Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium.	Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambuhl P, Schiavelli R..	-	-	-	Transplantation. 2006;81:1290-7.	-	-
5.4.22	Partial enzyme deficiencies: residual activities and the development of neurological disorders.	Conzelmann E, Sandhoff K.	-	-	-	Dev Neurosci. 1983;6:58-71.	-	-
5.4.23	Fabry disease: Fourteen alpha-galactosidase A mutations in unrelated families from the United Kingdom and other European countries.	Davies JP, Eng CM, Hill JA, Malcolm S, MacDermot K, Winchester B, et al.	-	-	-	Eur J Hum Genet. 1996;4:219-24.	-	-
5.4.24	Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses.	Deegan P.	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 2012;35:227-43.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.25	α-Galactosidase A deficiency: Fabry disease.	Desnick R, Ioannou T, Eng CM.	-	-	-	In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001. 3733-74.	-	-
5.4.26	α-N-aceytylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease.	Desnick RJ, Schindler D	-	-	-	In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 3483-506.	-	-
5.4.27	Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan drug products and one FDA approval.	Desnick RJ.	-	-	-	Expert Opin Biol Ther. 2004;4:1167-76.	-	-
5.4.28	Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases.	Desnick RJ.	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 2004;27:385-410.	-	-
5.4.29	Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults.	Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG.	-	-	-	Nat Clin Pract Nephrol. 2008;4:327-36.	-	-
5.4.30	High-throughput screening identified disease-causing mutants and functional variants of α-galactosidase A gene in Japanese male hemodialysis patients.	Doi K, Noiri E, Ishizu T, Negishi K, Suzuki Y, Hamasaki Y, et al.	-	-	-	J Hum Genet. 2012;57:575-9.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.31	Functional analysis of variant lysosomal acid glycosidases of Anderson-Fabry and Pompe disease in a human embryonic kidney epithelial cell line (HEK 293 T).	Ebrahim HY, Baker RJ, Mehta AB, Hughes DA.	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 2012;35:325-34.	-	-
5.4.32	A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies.	Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al.	-	-	-	Am J Hum Genet. 2001;68:711-22. Epub Feb 2001	-	-
5.4.33	Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene.	Eng CM, Desnick RJ.	-	-	-	Hum Mutat. 1994;3:103-11.	-	-
5.4.34	Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement.	Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al.	-	-	-	Genet Med. 2006;8:539-48.	-	-
5.4.35	Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the alpha-galactosidase A gene.	Eng CM, Niehaus DJ, Enriquez AL, Burgert TS, Ludman MD, Desnick RJ.	-	-	-	Hum Mol Genet. 1994;3:1795-9.	-	-
5.4.36	Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease.	Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ.	-	-	-	Am J Hum Genet. 1993;53:1186-97.	-	-
5.4.37	Effects of enzyme replacement therapy in adult patients with Fabry disease on cardiac structure and function: a retrospective cohort study of the Fabry Münster Study (FaMüS) data.	Engelen MA, Brand E, Baumeister TB, Marquardt T, Duning T, Osada N, et al.	-	-	-	BMJ Open. 2012;2:p e000879.	-	-
5.4.38	Accelerated transport and maturation of lysosomal a-Galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor.	Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y.	-	-	-	Nat Med. 1999;5:112-5.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.39	Active-site-specific chaperone therapy for Fabry disease. Yin and Yang of enzyme inhibitors.	Fan JQ, Ishii S.	-	-	-	FEBS J. 2007;274:4962-71.	-	-
5.4.40	Functional studies of new GLA gene mutations leading to conformational fabry disease.	Filoni C, Caciotti A, Carraresi L, Cavicchi C, Parini R, Antuzzi D, et al.	-	-	-	Biochim Biophys Acta. 2010;1802:247-52.	-	-
5.4.41	Japanese patients with Fabry disease predominantly showing cardiac and neurological manifestation with novel missense mutation: R220P.	Fukutomi M, Tanaka N, Uchinoumi H, Kanemoto M, Nakao F, Yamada J, et al.	-	-	-	J Cardiol. 2013;62: 63-9	-	-
5.4.42	The genetic basis of Fabry disease.	Gal A, Schäfer E, Rohard I.	-	-	-	In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.	-	-
5.4.43	Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate.	Gaspari F1, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 1995;6:257-63.	-	-
5.4.44	Fabry disease.	Germain D.	-	-	-	Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30.	-	-
5.4.45	Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies.	Germain DP, Fan JQ.	-	-	-	Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47:S111-7.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.46	Fabry disease: identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches.	Germain DP, Poenaru L.	-	-	-	Biochem Biophys Res Commun. 1999;257:708-13.	-	-
5.4.47	Identification of a novel de novo mutation (G373D) in the alpha-galactosidase A gene (GLA) in a patient affected with Fabry disease.	Germain DP, Salard D, Fellmann F, Azibi K, Caillaud C, Bernard MC, et al.	-	-	-	Hum Mutat. 2001;17:353.	-	-
5.4.48	Fabry disease: twenty novel a-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes.	Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ.	-	-	-	Mol Med. 2002;8:306-12.	-	-
5.4.49	Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-[beta]: data from the Fabry Registry.	Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al.	-	-	-	Genet Med. 2013;15:958-65.	-	-
5.4.50	Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on a-Galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two Phase 2 clinical studies.	Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L, et al.	-	-	-	Orphanet J Rare Dis. 2012;7:91.	-	-
5.4.51	Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization.	Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.	-	-	-	N Engl J Med 2004;351:1296-305.	-	-
5.4.52	Rescue of mutant α-galactosidase A in the endoplasmic reticulum by 1-deoxygalactonojirimycin leads to trafficking to lysosomes.	Hamanaka R, Shinohara T, Yano S, Nakamura M, Yasuda A, Yokoyama S, et al.	-	-	-	Biochim Biophys Acta. 2008;1782:408-13.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.53	Early cardiac changes in children with anderson-fabry disease.	Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U.	-	-	-	JIMD Rep. 2013;11:53-64.	-	-
5.4.54	Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey.	Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, et al.	-	-	-	Clin J Pain. 2007;23:535-42.	-	-
5.4.55	Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy.	Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators.	-	-	-	Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1447-53.	-	-
5.4.56	Comparative evaluation of α-galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease.	Hopkin RJ, Bissler J, Grabowski G.	-	-	-	Genet Med. 2003;5:144-53.	-	-
5.4.57	Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study.	Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S.	-	-	-	J Hum Genet. 2013;58:548-52.	-	-
5.4.58	Mutant alpha-galacatosidase A enzymes identified in Fabry patients with residual enzyme activity: Biochemical characterization and restoration of normal intracellular processing by 1-deoxygalactonojirimycin.	Ishii S, Chang HH, Kawasaki K, Yasuda K, Wu HL, Garman SC, et al.	-	-	-	Biochem J. 2007;406:285-95.	-	-
5.4.59	Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease.	Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, Waldek S.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2012;107:197-202.	-	-
5.4.60	The functional role of glutamine-280 and threonine-282 in human alpha-galactosidase.	Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y.	-	-	-	Biochim Biophys Acta. 1995;1270:163-7.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.61	Point mutations in the upstream region of the alpha-galactosidase A gene exon 6 in an atypical variant of Fabry disease.	Ishii S, Sakuraba H, Suzuki Y.	-	-	-	Hum Genet. 1992;89:29-32.	-	-
5.4.62	Transgenic mouse expressing human mutant alpha-galactosidase A in an endogenous enzyme deficient background: a biochemical animal model for studying active-site specific chaperone therapy for Fabry disease.	Ishii S, Yoshioka H, Mannen K, Kulkarni AB, Fan JQ.	-	-	-	Biochim Biophys Acta. 2004;1690: 250-7.	-	-
5.4.63	Pharmacokinetics and safety of migalastat HCl and effects on agalsidase activity in healthy volunteers.	Johnson FK, Mudd PN, Bragat A, Adera M, Boudes P.	-	-	-	Clin Pharmacol Drug Dev. 2013;2:120-32	-	-
5.4.64	An open-label study to determine the pharmacokinetics and safety of migalastat HCl in subjects with impaired renal function in healthy subjects with normal renal function.	Johnson FK, Mudd PN, DiMino T, Vosk J, Sitaraman S, Boudes P, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Drug Dev. 2015;4:256-61.	-	-
5.4.65	Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis.	Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R.	-	-	-	Clin Ther. 2009;31:1966-76.	-	-
5.4.66	Foot process effacement with normal urinalysis in classic Fabry disease.	Kanai T, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, et al.	-	-	-	JIMD Rep. 2011;1:39-42.	-	-
5.4.67	Characterization of two alpha-galactosidase mutants (Q279E and R301Q) found in an atypical variant of Fabry disease.	Kase R, Bierfreund U, Klein A, Kolter T, Utsumi K, Itoha K, et al.	-	-	-	Biochim Biophys Acta. 2000;1501:227-35.	-	-
5.4.68	2,5-Dideoxy-2,5-imino-d-altritol as a new class of pharmacological chaperone for Fabry disease.	Kato A, Yamashita Y, Nakagawa S, Koike Y, Adachi I, Hollinshead J, et al.	-	-	-	Bioorg Med Chem. 2010;18:3790-4.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.69	The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease.	Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, et al.	-	-	-	Mol Ther. 2010;18:23-33.	-	-
5.4.70	A novel A97P amino acid substitution in alpha-galactosidase A leads to a classical Fabry disease with cardiac manifestations.	Kimura K, Sato-Matsumura KC, Nakamura H, Onodera Y, Morita K, Enami N, et al.	-	-	-	Br J Dermatol. 2002;147:545-8.	-	-
5.4.71	Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease.	Kobayashi M, Ohashi T, Iizuka S, Kaneshiro E, Higuchi T, Eto Y, et al.	-	-	-	Mol Genet Metab Rep. 2014;1: 283-7.	-	-
5.4.72	A case of Fabry's disease in a patient with no alpha-galactosidase A activity caused by a single amino acid substitution of Pro-40 by Ser.	Koide T, Ishiura M, Iwai K, Inoue M, Kaneda Y, Okada Y, et al.	-	-	-	FEBS Lett. 1990;259:353-6.	-	-
5.4.73	A novel 6 bp insertion in exon 7 associated with an unusual phenotype in a family with Fabry disease.	Kroepfl T, Paul K, Kotanko P, Plecko B, Paschke E.	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 2002;25:695-6.	-	-
5.4.74	High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population.	Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al.	-	-	-	Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:450-6.	-	-
5.4.75	Fabry disease: renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications.	Meehan SM, Junsanto T, Rydel JJ, Desnick RJ.	-	-	-	Am J Kidney Dis. 2004;43:164-71.	-	-
5.4.76	Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease.	Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al.	-	-	-	Genet Med. 2010;12:713-20.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.77	Prevalence of lysosomal storage disorders.	Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF.	-	-	-	JAMA. 1999;281:249-54.	-	-
5.4.78	Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease.	Mills K, Morris P, Lee P, Vellodi A, Waldek S, Young E, et al.	-	-	-	J Inherit Metab Dis. 2005;28:35-48.	-	-
5.4.79	Clinical and genetic analysis of Fabry disease: Report of six cases including three heterozygous females.	Nagasaki A, Nishie W, Sato K, Oba I, Noguchi E, Akitsu H, et al.	-	-	-	J Dermatol Sci. 2008;52:61-4.	-	-
5.4.80	Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease.	Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C, et al.	-	-	-	Kidney Int. 2011;79:663-70.	-	-
5.4.81	Clinical and genetic investigation of a Japanese family with cardiac Fabry disease. Identification of a novel α-galactosidase A missense mutation (G195V).	Nakagawa N, Maruyama H, Ishihara T, Seino U, Kawabe J, Takahashi F, et al.	-	-	-	Int Heart J. 2011;52:308-11.	-	-
5.4.82	Cerebral hemorrhage in Fabry's disease.	Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, et al.	-	-	-	J Hum Genet. 2010;55:259-61.	-	-
5.4.83	Development of a highly sensitive immuno-PCR assay for the measurement of alpha-galactosidase A protein levels in serum and plasma.	Nakano S, Morizane Y, Makisaka N, Suzuki T, Togawa T, Tsukimura T, et al.	-	-	-	PLoS One. 2013;8: e78588.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.84	Rapid immunochromatographic detection of serum anti-alpha-galactosidase A antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy.	Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, et al.	-	-	-	PLoS One. 2015;10:e0128351.	-	-
5.4.85	Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype.	Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al.	-	-	-	Kidney Int. 2003;64:801-7.	-	-
5.4.86	An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy.	Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 1995;333:288-93.	-	-
5.4.87	Myocardial disease in inherited disease.	Nakao S.	-	-	-	Nihon Rinsho. 2000;58:200-3.	-	-
5.4.88	Gene mutations versus clinically relevant phenotypes-lyso-Gb3 Defines Fabry Disease.	Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijinens B, Breunig F, Beer M, et al.	-	-	-	Circ Cardiovasc Genet. 2014;7:8-16.	-	-
5.4.89	Alpha-galactosidase gene mutations in Fabry disease: heterogeneous expressions of mutant enzyme proteins.	Okumiya T, Ishii S, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, Suzuki Y.	-	-	-	Hum Genet. 1995;95:557-61.	-	-
5.4.90	Galactose stabilizes various missense mutants of alpha-galactosidase in Fabry disease.	Okumiya T, Ishii S, Takenaka T, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, et al.	-	-	-	Biochem Biophys Res Commun. 1995;214:1219-24.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.91	Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy.	Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, et al.	-	-	-	Nephrol Dial Transplant. 2008;23:1600-7.	-	-
5.4.92	Effects of a chemical chaperone on genetic mutations in alpha-galactosidase A in Korean patients with Fabry disease.	Park JY, Kim GH, Kim SS, Ko JM, Lee JJ, Yoo HW.	-	-	-	Exp Mol Med. 2009;41:1-7.	-	-
5.4.93	Fabry disease: a new approach for the screening of females in high-risk groups.	Pasqualim G, Simon L, Sperb-Ludwig F, Burin MG, Michelin-Tirelli K, Giugliani R, et al.	-	-	-	Clin Biochem. 2014;47:657–62.	-	-
5.4.94	Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry.	Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al.	-	-	-	J Am Coll Cardiol. 2011;57:1093-9	-	-
5.4.95	Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease.	Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al.	-	-	-	Heart. 2015;101:961-6.	-	-
5.4.96	Fabry nephropathy in a female with superposed IgA glomerulonephritis.	Pisani A, Sessa A, Sabbatini M, Andreucci MV, Fusco C, Balletta M, et al.	-	-	-	G Ital Nefrol. 2005;22:385-9.	-	-
5.4.97	The kidney in Fabry's disease.	Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Di Nuzzi A, Mancini A, Marchetiello C, et al.	-	-	-	Clin Genetics. 2014;86:301-9.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.98	Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease.	Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al.	-	-	-	PLoS One. 2015;10:e0120814.	-	-
5.4.99	Six novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in families with Fabry disease.	Ploos van Amstel JK, Jansen RP, de Jong JG, Hamel BC, Wevers RA.	-	-	-	Hum Mol Genet. 1994;3:503-5.	-	-
5.4.100	Advanced Anderson-Fabry disease presenting with left ventricular apical aneurysm and ventricular tachycardia.	Poulin MF, Shah A, Trohman RG, Madias C.	-	-	-	World J Clin Cases. 2015;3:519-24.	-	-
5.4.101	Pediatric Fabry Disease.	Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al.	-	-	-	Pediatrics. 2005;115:e344-55.	-	-
5.4.102	Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female.	Rodríguez-Marí A, Coll MJ, Chabás A.	-	-	-	Hum Mutat. 2003;22:258.	-	-
5.4.103	Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso) Gb3 reduction and treatment outcome.	Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al.	-	-	-	PLoS ONE. 2012;7:e47805.	-	-
5.4.104	Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease.	Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al.	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1802:741-8.	-	-
5.4.105	Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain.	Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE.	-	-	-	Orphanet J Rare Dis. 2013;8:47-55.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.106	Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis.	Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE.	-	-	-	J Inherited Metabolic Disease. 2014;37:341-52.	-	-
5.4.107	Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry.	Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2008;93:112-28.	-	-
5.4.108	Enzyme replacement therapy in Fabry Disease: a randomized controlled trial.	Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al.	-	-	-	JAMA. 2001;285:2743-9.	-	-
5.4.109	Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy.	Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al.	-	-	-	Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2102-11.	-	-
5.4.110	Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease.	Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al.	-	-	-	Clin Nephrol. 2006;66:77-84.	-	-
5.4.111	Detection of alpha-galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography.	Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ.	-	-	-	Hum Mutat. 2005;25:299-305.	-	-
5.4.112	Fabry disease: 45 novel mutations in the α -galactosidase A gene causing the classical phenotype.	Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2002;76:23-30.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.113	Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations.	Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, Desnick RJ.	-	-	-	Hum Genomics. 2006;2:297-309.	-	-
5.4.114	Generation and characterization of transgenic mice expressing a human mutant alpha-galactosidase with an R301Q substitution causing a variant form of Fabry disease.	Shimmoto M, Kase R, Itoh K, Utsumi K, Ishii S, Taya C, et al.	-	-	-	FEBS Lett. 1997;417:89-91.	-	-
5.4.115	Novel mutations of the GLA gene in Japanese patients with Fabry disease and their functional characterization by active site specific chaperone.	Shimotori M, Maruyama H, Nakamura G, Suyama T, Sakamoto F, Itoh M, et al.	-	-	-	Hum Mutat. 2008;29:331.	-	-
5.4.116	Screening for pharmacological chaperones in Fabry disease.	Shin SH, Murray GJ, Kluepfel-Stahl S, Cooney AM, Quirk JM, Schiffmann R, et al.	-	-	-	Biochem Biophys Res Commun. 2007;359:168-73.	-	-
5.4.117	Increased globotriaosylceramide levels in a transgenic mouse expressing human alpha1,4-galactosyltransferase and a mouse model for treating Fabry disease.	Shiozuka C, Taguchi A, Matsuda J, Noguchi Y, Kunieda T, Uchio-Yamada K, et al.	-	-	-	J Biochem. 2011;149:161-70.	-	-
5.4.118	Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance.	Smid BE, Hollak CE, Poorthuis BJ, van den Bergh Weerman MA, Florquin S, Kok WE, et al.	-	-	-	Clin Genet. 2015;88:161-6.	-	-
5.4.119	High incidence of later onset Fabry disease revealed by newborn screening.	Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al.	-	-	-	Am J Hum Genet. 2006;79:31-40.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.120	Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR.	Stevens LA, Levey AS.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 2009;20:2305-13.	-	-
5.4.121	Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate.	Stevens LA1, Coresh J, Greene T, Levey AS.	-	-	-	N Engl J Med. 2006;354:2473-83.	-	-
5.4.122	Nano-LC-MS/MS for quantification of Lyso-Gb3 and its analogues reveals a useful biomarker for Fabry disease.	Sueoka H, Ichihara J, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H.	-	-	-	PLoS One. 2015; 10:e0127048.	-	-
5.4.123	Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new α-galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R).	Suzuki K, Miura N, Kitagawa W, Suzuki S, Komatsuda A, Nishikawa K, et al.	-	-	-	Clin Exp Nephrol. 2011; 15:916-20.	-	-
5.4.124	GSRS - a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease.	Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G.	-	-	-	Digestive Dis Sci. 1988;33:129-34.	-	-
5.4.125	Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-β.	Tahir H, Jackson LL, Warnock DG.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 2007;18:2609-17.	-	-
5.4.126	Screening and detection of gene mutations in Japanese patients with Fabry disease by non-radioactive single-stranded conformation polymorphism analysis.	Takata T, Okumiya T, Hayashibe H, Shimmoto M, Kase R, Itoh K, et al.	-	-	-	Brain Dev. 1997;19:111-6.	-	-
5.4.127	Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study.	Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al.	-	-	-	J Cardiol. 2008;51:50-9.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.128	Withdrawal of enzyme replacement therapy in Fabry disease - indirect evidence of treatment benefit? 39th Annual Meeting of the Canadian Society of Nephrology.	Tennankore K, West M, LeMoine K.	-	-	-	Halifax, Nova Scotia 2007:121.	-	-
5.4.129	Genetic and clinical study of three Chinese pedigrees with Fabry disease.	Tian ML, Yan YL, Xiong JC, Liu XX, Yang Y, Hu ZX.	-	-	-	Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2013;30:185-8.	-	-
5.4.130	Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease.	Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara K, Tsukimura T, Ohashi T, et al.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2010;100:257-61.	-	-
5.4.131	Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease.	Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 2013;24:137-48.	-	-
5.4.132	Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease.	Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, et al.	-	-	-	Mol Med. 1999;5:806-11.	-	-
5.4.133	Successful management of enzyme replacement therapy in related Fabry disease patients with severe adverse events by switching from agalsidase Beta (Fabrazyme®) to agalsidase alfa (Replagal®).	Tsuboi K, Yamamoto H, Somura F, Goto H.	-	-	-	JIMD Rep. 2015;15:105-11.	-	-
5.4.134	Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α.	Tsuboi K, Yamamoto H.	-	-	-	Genet Med. 2014;16:766–72.	-	-
5.4.135	Molecular mechanism for stabilization of a mutant α-galactosidase A involving M51I amino acid substitution by imino sugars.	Tsukimura T, Chiba Y, Ohno K, Saito S, Tajima Y, Sakuraba H.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2011;103:26-32.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.136	New mutations in the *GLA* gene in Brazilian families with Fabry disease.	Turaça LT, Pessoa JG, Motta FL, Muñoz Rojas MV, Müller KB, Lourenço CM, et al.	-	-	-	J Hum Genet. 2012;57:347-51.	-	-
5.4.137	Identification of a novel GLA mutation (F69 L) in a Japanese patient with late-onset Fabry disease.	Umeda T, Hashimoto S, Noriyasu K, Takamura A, Fujisaki M, Eto Y.	-	-	-	Hum Genome Var. 2015;2:15044.	-	-
5.4.138	Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease.	Utsumi K, Ueda K, Watanabe M, Sakamaki M, Arii K, Yamazaki M, et al.	-	-	-	J Neurol Sci. 2009;283:83-5.	-	-
5.4.139	Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy.	van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al.	-	-	-	Biochimica et Biophysica Acta. 2011;1812:70-6.	-	-
5.4.140	Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease.	Verovnik F, Benko D, Vujkovac B, Linthorst GE.	-	-	-	Eur J Hum Genet. 2004;12:678-81.	-	-
5.4.141	Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry.	Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P.	-	-	-	Genet Med. 2009;11:790-6	-	-
5.4.142	A missense mutation of the α-galactosidase A gene in a Chinese family of Fabry disease with renal failure.	Wang C, Wang Y, Zhu F, Xiong J.	-	-	-	Kidney Blood Press Res. 2013;37:221-8.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.143	Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry.	Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al.	-	-	-	Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:2220-8.	-	-
5.4.144	Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch.	Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, J et al.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 2014;837-49.	-	-
5.4.145	Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment.	Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al.	-	-	-	Circulation. 2009;119:524-9.	-	-
5.4.146	The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist.	Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C.	-	-	-	Ann Rev Med. 2011;62:59-67.	-	-
5.4.147	Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease.	West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, et al.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 2009;20:1132-9.	-	-
5.4.148	Anti-α-galactosidase A antibody response to agalsidase β treatment: data from the Fabry Registry.	Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, Feldt-Rasmussen U, Waldek S, Richards SM, et al.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2012;105: 443-9.	-	-
5.4.149	Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants.	Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J.	-	-	-	Am J Physiol Cell Physiol. 2006;290:C1076-82.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.150	A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder.	Yam GH, Zuber C, Roth J.	-	-	-	FASEB J. 2005;19:12-8.	-	-
5.4.151	Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele.	Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ.	-	-	-	Hum Mutat. 2003;22:486-92.	-	-
5.4.152	Identification of novel mutations in the α -galactosidase A gene in patients with Fabry disease: pitfalls of mutation analyses in patients with low α -galactosidase A activity.	Yoshimitsu M, Higuchi K, Miyata M, Devine S, Mattman A, Sirrs S, et al.	-	-	-	J Cardiol. 2011;57:345-53.	-	-
5.4.153	Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease?	Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al.	-	-	-	Acta Paediatr Suppl. 2005;94:51-4.	-	-
5.4.154	Eurordis. European Conference on Rare Diseases. Luxembourg 21-22 June 2005.	-	-	-	-	Available at: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/EN-ECRDtotal-2.pdf. Accessed 1 March 2015.	-	-
5.4.155	Fabrazyme® (agalsidase beta) Summary of Product Characteristics, 35 mg, powder for concentrate for solution for infusion.	-	-	-	-	Electronic Medicines Compendium. 2011 12/12/2011	-	-
5.4.156	Summary of Product Characteristics: Replagal 1mg/ml concentrate for solution for infusion　Electronic Medicines Compendium.	-	-	-	-	-	-	-
5.4.157	Fabrazyme 35 mg for solution for infusion JP Package Insert 2016	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.158	Fabry's Disease Diagnosis and Management Handbook for Japanese 2015	-	-	-	-	-	-	-
5.4.159	Replagal 3.5mg for solution for infusion JP Package Insert 2015	-	-	-	-	-	-	-
5.4.160	Fabry Treatment Experience Survey 23March2017	-	-	-	-	社内資料	-	-
5.4.161	Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation.	Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al.	-	-	-	Nephrol Dial Transplant. 2012;27:1042-9.	-	-
5.4.162	The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders.	Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al.	-	-	-	NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.	-	-
5.4.163	Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document.	Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al.	-	-	-	Orphanet J Rare Dis. 2015;10:36.	-	-
5.4.164	Canadian Fabry Disease Guidelines.	Michael LW, Casey R, Joe TRC, Iwanochko RM, Moore DF, Sandra S.	-	-	-	2012 Canadian Fabry disease guidelines.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.165	Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease.	Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S.	-	-	-	UK Department of Health.	-	-
5.4.166	Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy.	Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al.	-	-	-	Ann Intern Med. 2003;138:338-46.	-	-
5.4.167	The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy.	Feriozzi S, Torras J, Cybula M, Nicholls, K, Sunder-Plassmann, G, West M.	-	-	-	Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:60-9.	-	-
5.4.168	Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease.	Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al.	-	-	-	J Am Soc Nephrol. 2007;18:1547-57.	-	-
5.4.169	Onset and progression of the Anderson–Fabry disease related cardiomyopathy.	Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al.	-	-	-	Int J Cardiol. 2008;130:367-73.	-	-
5.4.170	Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry Disease and Review of Treatment Experiences.	Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, Takata ET, Delgado AG, Gonçalves AM, et al.	-	-	-	J Pediatr. 2009;155:S19-31.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.171	Advisory Committee Briefing Document on BLA STN 103979/0: Recombinant human α-Galactosidase for Fabry's disease.	-	-	-	-	Retrieved February 13, 2008, from https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917B1_03_FDA%20backgrounder.pdf	-	-
5.4.172	Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease.	-	-	-	-	American journal of kidney diseases :the official journal of the National Kidney Foundation 39(2):S46 S75	-	-
5.4.173	Relative bioavailability and the effect of meal type and timing on the pharmacokinetics of migalastat in healthy volunteers.	Johnson FK, Mudd PN Jr, Janmohamed SG.	-	-	-	Clin Pahrmacol Drug Dev. 2015;4:193-202.	-	-
5.4.174	Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy.	Nicholls K, Bleasel K, Becker G.	-	-	-	JIMD Rep. 2012;5:109-12.	-	-
5.4.175	Mutant α-galactosidase A with M296I does not cause elevation of the plasma globotriaosylsphingosine level.	Mitobe S, Togawa T, Tsukimura T, Kodama T, Tanaka T, Doi K.	-	-	-	Mol Genet Metab. 2012;107:623-6.	-	-