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 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

Amicus Therapeutics 株式会社

[redacted]

目次

1　製品開発の根拠 11
1.1　ファブリー病の概要 11
1.2　ミガーラスタットの概要 12
1.3　国内開発及び PMDA 相談の経緯 12
1.3.1　本剤の開発に関する GlaxoSmithKline 社との提携関係の経緯について 12
1.3.2　国内における希少疾病用医薬品指定について 13
1.3.3　PMDA 相談の経緯 13
1.4　臨床開発プログラムの概要 14
1.5　臨床試験結果の概要 16
1.6　本剤の現況 17
1.7　国内臨床データパッケージ 17
2　生物薬剤学に関する概括評価 27
2.1　製剤、原薬及び分析法 27
2.2　バイオアベイラビリティ及び食事の影響 27
3　臨床薬理に関する概括評価 28
3.1　ヒト生体試料を用いた検討 28
3.2　薬物動態学的特徴 28
3.3　健康被験者での PK 29
3.3.1　単回投与 29
3.3.2　反復投与 30
3.4　ファブリー病患者での PK 30
3.5　PPK 解析 31
3.6　年齢及び性差 31
3.7　人種差 31
3.8　肝機能 32
3.9　腎機能 32

3.10　薬物動態学的薬物相互作用 32

3.11　臨床薬理の結論 33

3.12　PD 33

3.12.1　薬力学作用 33

3.12.2　ミガーラスタット感受性変異体を同定するための *GLA* 検査 34

3.12.3　日本人ファブリー病患者に認められたミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型と全てのミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型との比較 35

3.13　特別な試験 36

3.13.1　第 2 相臨床試験における QT 延長の評価 36

3.13.2　日本人における QT/QTc 間隔の延長の評価 36

4　有効性の概括評価 38

4.1　臨床有効性試験の概要 38

4.1.1　AT1001-012：本剤と ERT の比較 38

4.1.2　AT1001-011：本剤とプラセボの比較 39

4.2　腎機能 41

4.2.1　腎機能の評価方法 41

4.2.2　腎機能 - 本剤と ERT の比較（AT1001-012） 42

4.2.3　腎機能 - 本剤の効果（AT1001-011） 44

4.2.4　腎機能 - 未治療ファブリー病患者における腎機能低下の自然経過と AT1001-011 試験結果の比較 44

4.2.5　腎機能 - 本剤の長期効果 45

4.3　心機能パラメータ 45

4.3.1　心機能パラメータの評価方法 45

4.3.2　LVMi 及びその他の心機能パラメータ - 本剤と ERT の比較（AT1001-012） 46

4.3.3　LVMi 及びその他の心機能パラメータ - 本剤の効果（AT1001-011） 47

4.3.4　LVMi - 本剤の長期効果 47

4.4　複合臨床的アウトカム（AT1001-012） 48

4.5　消化器症状（AT1001-011） 49

4.6　患者報告アウトカム（SF-36 v2 及び BPI）..... 50
4.7　疾患性基質..... 50
4.7.1　腎 IC GL-3 封入体数（AT1001-011）..... 50
4.7.2　血漿中 lyso-Gb_3..... 52
4.8　部分集団の解析..... 55
4.8.1　年齢、性別及び腎機能..... 55
4.8.2　心亜型..... 55
4.8.3　古典型男性患者..... 56
4.9　外国臨床データを利用する臨床的根拠..... 57
4.10　用量の選択..... 57
4.11　有効性に関する結論..... 57
5　安全性の概括評価..... 60
5.1　曝露状況..... 60
5.2　有害事象の概要..... 60
5.2.1　治験薬との因果関係が否定できない TEAE..... 62
5.2.2　死亡及び重篤な有害事象..... 65
5.2.3　中止に至った有害事象..... 66
5.3　臨床検査値の評価..... 67
5.4　安全性に関連する他の観察項目..... 67
5.4.1　バイタルサイン..... 67
5.4.2　心電図..... 67
5.4.3　理学的検査..... 68
5.5　特別な患者集団..... 68
5.5.1　年齢、性別、人種及び民族..... 68
5.5.2　腎機能..... 68
5.5.3　肝機能..... 68
5.5.4　薬物相互作用..... 68

5.5.5　妊婦及び授乳婦への投与 69
5.5.6　過量投与 69
5.5.7　薬物乱用 69
5.5.8　離脱症状及び反跳現象 69
5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 69
5.6　市販後データ 69
5.6.1　国内製造販売後使用経験 69
5.6.2　外国製造販売後使用経験 70
5.7　安全性に関する結論 74
6　ベネフィットとリスクに関する結論 76
6.1　治療の背景 76
6.1.1　疾患または症状 76
6.1.2　現行の治療 76
6.2　ベネフィット 77
6.3　リスク 80
6.3.1　曝露量の増加と有害事象 80
6.3.2　腎機能 80
6.3.3　肝機能 80
6.3.4　*GLA* 変異に基づく患者確認 81
6.3.5　日本人集団 81
6.4　ベネフィット・リスク評価 81
7　参考文献 82

表目次

表 2.5.1 - 1　日本人被験者を組み入れた臨床試験 14

表 2.5.1 - 2　臨床データパッケージ 19

表 2.5.3 - 1　第 2 相試験での PD 試験 34

表 2.5.4 - 1　AT1001-011：本剤 18/24 ヵ月投与時点での GFR の年間変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異を有する OLE 集団） 44

表 2.5.4 - 2　AT1001-012：mITT 集団における複合的臨床アウトカムの発現被験者数（%） 49

表 2.5.4 - 3　AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験の主要な有効性評価項目 58

表 2.5.5 - 1　AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験を併合した因果関係が否定できない TEAE（AT1001-012 試験の全本剤群及び AT1001-011 試験で本剤を 1 回以上投与された全被験者） 63

表 2.5.5 - 2　製造販売後使用経験における報告期間中の本剤の患者曝露状況（2016 年 5 月 26 日から 2016 年 11 月 25 日） 70

表 2.5.5 - 3　製造販売後使用経験で報告された累積及び報告期間中の重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数 72

表 2.5.6 - 1　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 79

図目次

図 2.5.1 - 1　本剤の第 2 相及び第 3 相試験の概要 16

図 2.5.1 - 2　臨床データパッケージ 18

図 2.5.4 - 1　AT1001-012：試験デザイン 38

図 2.5.4 - 2　AT1001-011：試験デザイン 40

図 2.5.4 - 3　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR の年間変化量 - ANCOVA（mITT 集団） 43

図 2.5.4 - 4　AT1001-012：本剤及び ERT を 18 ヵ月投与したときの LVMi の変化量（平均値及びその 95% CI）（mITT 集団） 46

図 2.5.4 - 5　AT1001-011 試験及び AT1001-041 試験でのベースラインから 30/36 ヵ月投与時点までの LVMi の変化量（g/m^2） 48

図 2.5.4 - 6　AT1001-011：腎 IC GL-3 封入体数（平均値）のベースラインからの変化量 51

図 2.5.4 - 7　AT1001-012：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者でのベースラインから Month 18 までの lyso-Gb_3 の変化量 52

図 2.5.4 - 8　AT1001-011：本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者における血漿 lyso-Gb_3 の変化量 54

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	Alpha-galactosidase A
ACEI	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	Angiotensin converting enzyme inhibitor
Amicus K.K.	Amicus Therapeutics 株式会社	Amicus Therapeutics, K.K.
Amicus, Inc.	Amicus Therapeutics, Inc.	Amicus Therapeutics, Inc.
ANCOVA	共分散分析	Analysis of covariance
ARB	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	Angiotensin receptor blocker
AT1001	ミガーラスタット塩酸塩の開発コード	Development code of migalastat hydrochloride
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}t}$	0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration
$AUC_{0\text{–}inf}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity
$AUC_{0\text{-}48h}$	0 時間から 48 時間までの漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 48 hours post dose
BA	バイオアベイラビリティ	Bioavailability
BCRP	乳がん耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
BID	1 日 2 回	bis in die (twice daily)
BPI	-	Brief Pain Inventory
BSEP	-	Bile salt export pump
C_{48h}	投与 48 時間後の濃度	Concentration at 48 hours postdose
CI	信頼区間	Confidence interval
CL_{cr}	クレアチニンクリアランス	Creatinine clearance
CL/F	みかけの全身クリアランス	Apparent total clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum observed plasma concentration
CYP450	シトクロム P450	Cytochrome P450
DDI	薬物相互作用	Drug-drug interaction
ERT	酵素補充療法	Enzyme-replacement therapy
eGFR	推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$	CKD-EPI 式を用いた推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
$eGFR_{MDRD}$	MDRD 式を用いた推算糸球体濾過量	Estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency

略号及び用語	日本語	英語
ERT	酵素補充療法	Enzyme replacement therapy
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準	Good Clinical Practice
GFR	糸球体濾過量	Glomerular filtration rate
GLA	α- Gal A をエンコードしている遺伝子（ヒト）	Gene encoding α-Gal A
GL-3	グロボトリアオシルセラミド	Globotriaosylceramide
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準	Good Clinical Practice
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
GSRS	-	Gastrointestinal Symptoms Rating Scale
GSRS-D	-	Gastrointestinal Symptoms Rating Scale diarrhoea subdomain
HCl	塩酸塩	Hydrochloride
HEK	ヒト胎児腎	Human embryonic kidney
IAR	-	Infusion-associated reaction
IC	間質毛細血管	Interstitial capillary
IC_{50}	50%阻害濃度	Half maximal inhibitory concentration
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
IgG	免疫グロブリン G	Immunoglobulin G
ITT	-	Intent to treat
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry
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
MATE	-	Multidrug and toxin extrusion protein
mGFR	実測値に基づく糸球体濾過量の測定値	Measured glomerular filtration rate
$mGFR_{iohexol}$	イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体濾過量	Glomerular filtration rate measured by the plasma clearance of unlabelled iohexol
mITT	-	Modified intent-to-treat
NHS	英国民保険サービス	National Health Service
NICE	英国国立医療技術評価機構	National Institute for Health and Care Excellence
OAT	-	Organic anion transporter
OATP	-	Organic anion transporting polypeptide
OCT	-	Organic cation transporter
OLE	非盲検継続投与	Open-label extension

略号及び用語	日本語	英語
PBMC	末梢血単核細胞	Peripheral blood mononuclear cell
PCI	臨床的に重要な可能性がある	Potentially clinically important
PD	薬力学	Pharmacodynamic
P-gp	P 糖タンパク	P-glycoprotein
PK	薬物動態	Pharmacokinetic
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PPK	母集団薬物動態	Population pharmacokinetic
QOD	隔日	quaque otra die (once every other day)
QTc	心拍数について補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
QTcl	被験者ごとに補正した QT 間隔	Individually corrected QT interval
RI	レニン阻害薬	Renin inhibitor
SEM	平均の標準誤差	Standard error of the mean
SF-36 v2	-	Short Form Health Survey with 36 questions, version 2
SGLT	ナトリウム・グルコース共役輸送体	Sodium glucose cotransporter
$t_{½}$	消失半減期	Terminal elimination half-life
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Observed time to reach Cmax
V_z/F	みかけの分布容積	Volume of distribution during terminal elimination phase extravascular administration
V_z	消失相の分布容積	Volume of distribution during terminal elimination phase after intravenous administration
WBC	白血球	White blood cell

1　製品開発の根拠

ミガーラスタット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 を含有）経口カプセル（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 123 mg 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。

1.1　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 315～1200 人の患者がファブリー病と診断され、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）。

1.2　ミガーラスタットの概要

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 α-Gal A 変異体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、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）。

本剤は、EU 及びスイスで承認されたファイーストインクラスのシャペロン療法であり、本剤に反応性のある *GLA* 変異を有するファブリー病患者への単独療法である（1.6.2.1.2 項）。英国国立医療技術評価機構（NICE）は英国民保険サービス（NHS）に本剤に反応性のある遺伝子変異を有するファブリー病患者（α-Gal A が欠損）と診断された 16 歳以上の成人を対象とする長期療法の第一選択として本剤の使用を推奨した。

1.3　国内開発及び PMDA 相談の経緯

本剤の臨床開発プログラムの全試験は、多くの国で実施され、欧州臨床試験指令（2001/20/EC）、ICH GCP 及びヘルシンキ宣言を起源とした各国の倫理原則を遵守して実施された。

1.3.1　本剤の開発に関する GlaxoSmithKline 社との提携関係の経緯について

Amicus Therapeutics, Inc.（Amicus, Inc.）は GlaxoSmithKline 社（GSK 社）と 20[redacted]年[redacted]月に本剤の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。

1.3.2　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。

1.3.3　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 2 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 PK 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 2.5.1 - 1）。

表 2.5.1 - 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

日本人健康被験者を対象とした PK 試験（MGM115806）の結果、曝露量は日本人健康被験者と外国人被験者で同程度であった（2.7.2 項）。さらに、AT1001-012 試験の結果、日本人患者での本剤の有効性及び安全性には主要評価項目を含め、全体集団との重要な差は見られなかった（2.7.3 項及び 2.7.4 項）。なお、日本人ファブリー病患者で報告されている本剤に反応性のある *GLA* 変異型の 40%が本剤の臨床開発プログラムで検討されている（2.7.2 項）。これらの結果から、本剤のベネフィットーリスクバランスは日本人ファブリー病患者とファブリー病患者全体で同様であることが示された。

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。

以上の相談記録を 1.13 項に含める。

1.4　臨床開発プログラムの概要

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 に相当）経口カプセル（本剤 150 mg）の臨床開発プログラムは 20 試験で構成され、ファブリー病の古典型と遅発型の両表現型を対象とした。本プログラムでは、386 例の被験者に本剤（他の剤型を含む）が投与された（第 1 相：218 例、第 2 相及び第 3 相：ファブリー病患者 168 例）。20 試験の内訳は以下のとおりである。

- 第 1 相試験は 10 試験行われ（FAB-CL-103、AT1001-016、FAB-CL-101、FAB CL-102、FAB-CL-104、AT1001-014、MGM115806、AT1001-015、AT1001-010 及び AT1001-018）、対象とした被験者は 242 例（健康被験者：218 例、腎機能障害を有する被験者：24 例）、そのうち本剤投与例（他の剤型を含む）は 218 例、プラセボ投与例は 24 例であった。これらの試験の詳細については 2.7.1 項及び 2.7.2 項に示す。
  - MGM115806 試験は日本人健康被験者を対象に行われた。
- 第 2 相試験は 6 試験、第 3 相試験は 4 試験行われ［ピボタル試験：2 試験、長期の非盲検継続投与（OLE）試験：2 試験］、対象はファブリー病患者 180 例で、そのうち本剤

の投与を受けた被験者は 168 例（男性：89 例、女性：79 例）、曝露期間が 1 年を上回った被験者は 127 例であった（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

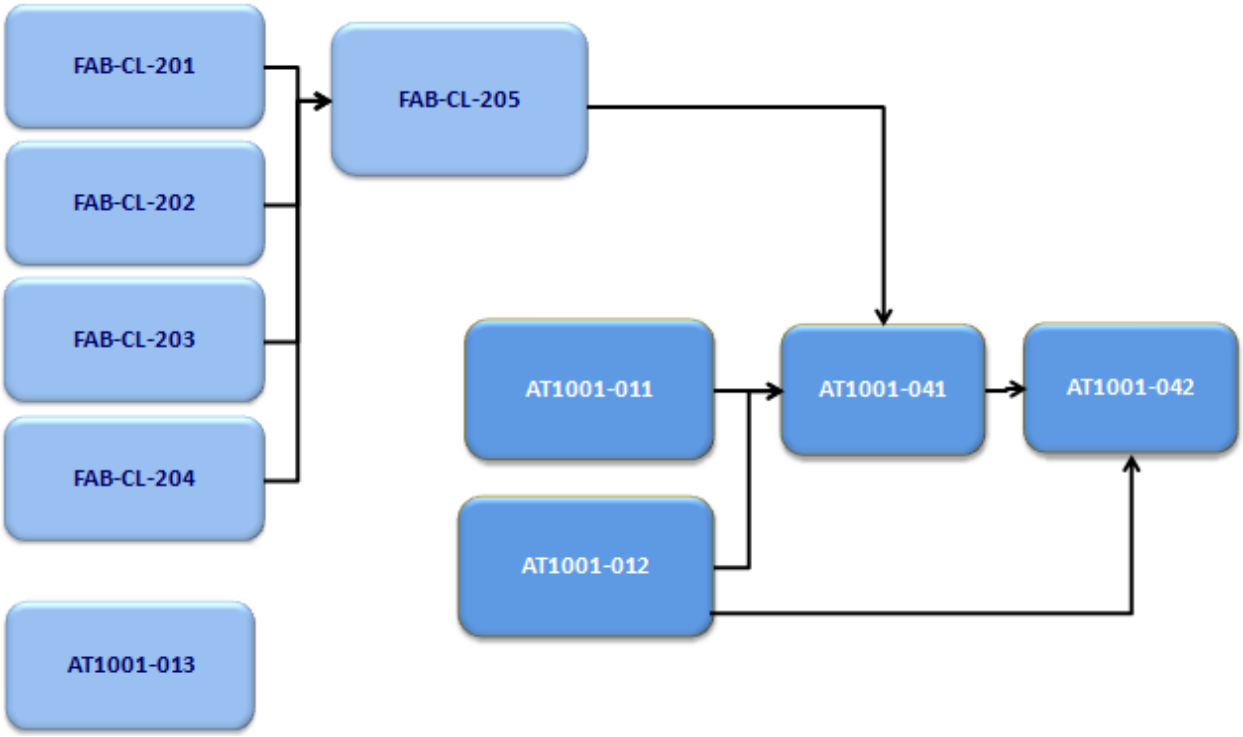
- 第 2 相非対照、非盲検試験は 5 試験行われ（FAB-CL-201、FAB-CL-202、FAB-CL-203、FAB-CL-204 及び FAB-CL-205）、対象はファブリー病患者 27 例で、全例が本剤の投与を受け、これらの試験では幅広い用法・用量の安全性と忍容性が評価された（注：FAB-CL-201 試験では、この他に 6 例が、スクリーニングで脱落する前に本剤の投与を受けている（2.7.3 項）。FAB-CL-205 試験に組み入れられた被験者 23 例は、本剤の先行試験を完了した被験者であるため、本剤総投与例数の算出に際しダブルカウントは行っていない）。
- 本剤とアガルシダーゼの併用投与が行われた第 2 相非盲検試験は 1 試験行われ（AT1001-013）、対象はファブリー病患者 20 例であった（注：本試験を構成する 2 つのステージそれぞれで本剤を投与された被験者が 3 例いたが、本剤総投与例数の算出に際しダブルカウントは行っていない）。

- ピボタル第 3 相ランダム化、比較対照試験は 2 試験行われ（AT1001-012、AT1001-011）、対象はファブリー病患者 127 例で、そのうち本剤のみの投与被験者は 70 例、実薬対照とした酵素補充療法（ERT）の施行被験者は 21 例（そのうち 15 例には後日、本剤が投与された）、プラセボ投与被験者は 33 例（そのうち 30 例には後日、本剤が投与された）であった（注：残りの 3 例は AT1001-012 試験で ERT 群にランダム割付けされたが治験薬は投与されなかった）。
  - 第 3 相試験（AT1001-012）では日本人被験者 7 例が組み入れられ、うち本剤を投与された被験者は 6 例で、ERT のみを施行された被験者は 1 例であった（本剤-本剤群に 5 例、ERT-本剤群に 2 例がランダム割付けされ、ERT-本剤群の 1 例には本剤は投与されなかった）。
  - 第 3 相非対照、長期 OLE 試験は 2 試験行われ、AT1001-041 試験には 85 例が、AT1001-042 試験には 83 例が組み入れられた。AT1001-041 試験は終了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 77 例が AT1001-042 試験を継続中である（注：AT1001-041 及び AT1001-042 試験に組み入れられた被験者は、本剤の先行試験を完了した被験者であるため、本剤総投与例数の算出に際しダブルカウントは行っていない）。第 3 相試験（AT1001-012 試験）を完了した 7 例の日本人被験者のうち 5 例が AT1001-042 試験に移行した。このうち現在 4 例が AT1001-042 試験を継続中である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点では、医師主導治験（IND108331）で 1 例及びコンパッショネートユース試験［オーストラリア、オーストリア、フランス及び米国での患者プログラム、医師主導プログラム、Sick Fund 及び暫定使用承認（ATU）を含む］で 14 例のファブリー病患者に本剤 150 mg が投与されていた。

本剤の第 2 相及び第 3 相試験に組み入れられた被験者の内訳を図 2.5.1 - 1 に示す。

図 2.5.1 - 1　　本剤の第 2 相及び第 3 相試験の概要



上図では、第 2 相試験を薄い青色（ ）、第 3 相試験を濃い青色（ ）で示す。

1.5　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（他の剤型を含む）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 試験）。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（以下、GLP HEK アッセイ）（Barlow 2014a; Barlow 2014b; Benjamin et al 2016）。アッセイの詳細については本項 3.12.2 に示す。

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おおむね一貫していた。

1.6　本剤の現況

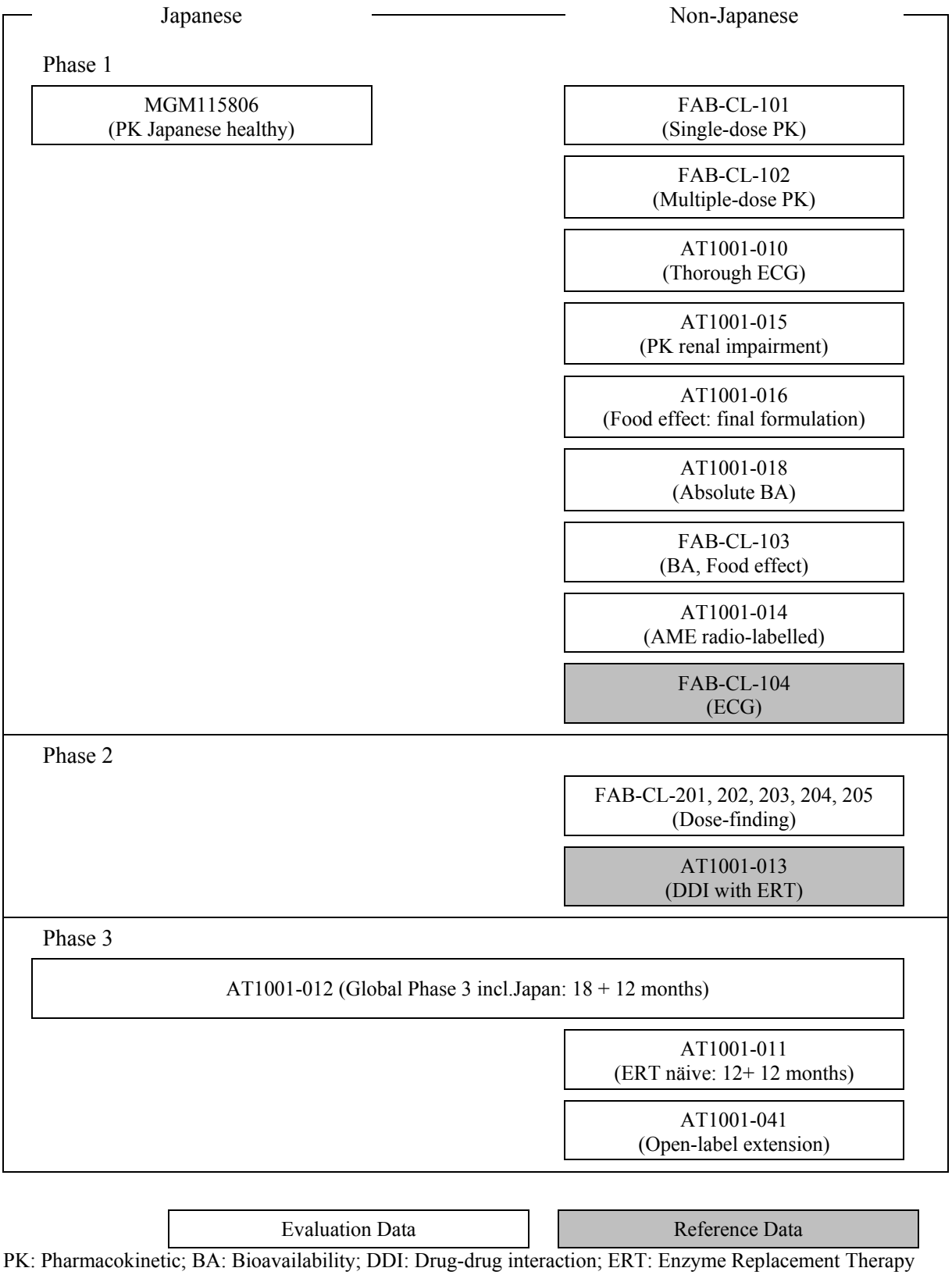
本剤はファブリー病治療薬として EU で 2016 年 5 月 26 日に承認された。2015 年 5 月 12 日にスイス当局に対して Article 13 に基づく医薬品販売承認申請を行い、2016 年 10 月 28 日に承認された。また、医薬品販売承認申請をオーストラリアでは 2016 年 6 月 14 日、カナダでは同年 7 月 22 日、イスラエルでは同年 8 月 11 日、台湾では同年 8 月 30 日及び韓国では同年 10 月 3 日、米国では 2017 年 12 月 14 日に行った。

1.7　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 2.5.1 - 2 及び表 2.5.1 - 2）。

図 2.5.1 - 2　　臨床データパッケージ



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

表 2.5.1 - 2　　臨床データパッケージ

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
Phase 1 Bioavailability	AT1001-018	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, dose proportionality, urinary excretion, absolute Bioavailability	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, open-label, randomized, 2-way crossover absolute bioavailability arm	Migalastat HCl; 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg solution for intravenous infusion, placebo, 150 mg oral capsule or 150 mg intravenous infusion	31	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.1.1.1 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	AT1001-016 (MGM116050)	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, food effect	Randomized, open-label, 5period crossover	Migalastat HCl; 150 mg oral fasted, 150 mg + glucose drink, 150 mg + high fat meal 1 hr later, 150 mg + light meal 1 hr later, 150 mg 1 hr after light meal	20	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.1.1.2 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-103	Comparative Pharmacokinetic, food-effect on Pharmacokinetic and Safety	Open-label, randomized, 3-way, crossover, bioavailability and food-effect	Migalastat HCl; 100 mg oral capsules (4x25 mg) fasted; 100 mg/ml oral solution fasted; 100 mg oral capsules (4x25) fed	15	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.1.2.1 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	MGM115806	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Randomized, single-blind, single ascending dose, 4-period crossover, placebocontrolled	Migalastat HCl; 50 mg oral solution, 150 mg, 450 oral capsule, placebo; oral solution and capsule	14	Healthy Japanese Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.1 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-101	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Randomized, double-blind, placebo-controlled, Single Ascending Dose	Migalastat HCl; 25 mg, 75 mg, 225 mg, 675 mg or placebo; oral solution	32	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.2 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-102	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Randomized, double-blind, placebo-controlled Multiple Ascending Dose	Migalastat HCl; 50 mg twice daily solution, 150 mg twice daily or placebo; oral solution	16	Healthy Subjects	7 days	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.3 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
Phase 1 Absorption, distribution, metabolism, excretion	AT1001-014	Absorption, distribution, metabolism, excretion, plasma concentration, total radioactivity, safety, tolerability	Open-label, single dose, absorption, distribution, metabolism, excretion	Migalastat HCl; 150 mg ^{14}C-labelled oral solution	6	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.1.4 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	AT1001-015	Safety, tolerability, Pharmacokinetic	Open-label, non-randomized, sequential group	Migalastat HCl; 150 mg oral capsule	32	Healthy Subjects + Renally impaired	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.3.1 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacokinetic	AT1001-013	Safety, Pharmacokinetic, Drug-drug interaction	Open-label, non-randomized, 2 stages	Stage 1: Agalsidase intravenous infusion alone, then single oral dose migalastat HCl 150 mg plus Agalsidase intravenous infusion , then single oral dose migalastat HCl 150 mg. Stage 2: Agalsidase	23	Subjects with Fabry Disease	Stage 1: approximately 14 days Stage 2: approximately 14 days	Completed; Full clinical study report	m5.3.3.4.1 (Reference)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
				IV infusion alone then single oral dose migalastat HCl 450 mg plus Agalsidase intravenous infusion Agalsidase beta doses: 0.5 mg/kg or 1.0 mg/kg Agalsidase alfa dose: 0.2 mg/kg					
Phase 1 Pharmacokinetic	AT1001-010	Cardiac repolarization, QTc, Pharmacokinetic	Randomized, double-blind, double-dummy, comparative, placebo and active controlled, 4way crossover	Migalastat HCl 150 mg, 1250 mg oral solution, Moxifloxacin 400 mg capsules; placebo solution & oral capsules	52	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.1.1 (Evaluation)
Phase 1 Pharmacokinetic	FAB-CL-104	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, cardiodynamic effects on ECG	Double-blind, placebo-controlled, single ascending dose	Migalastat HCl; 500 mg, 1250 mg, 2000 mg, placebo; oral solution	24	Healthy Subjects	Single Dose	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.1.2 (Reference)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
Phase 2 Pharmacokinetic / Pharmacodynamic	FAB-CL-201	Safety, tolerability, dose-escalation, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic	Open-label	Migalastat HCl (25mg capsules); 25, 100, then 250 mg oral twice daily, then 25 mg twice daily. Optional extensions: Total daily oral dose of 50 mg 25 mg twice daily 36 weeks 50 mg once daily 48 weeks	9 (+6 dosed screen failures)	Subjects with Fabry Disease	12 weeks (96 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.1 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacodynamic	FAB-CL-202	Safety, tolerability, Pharmacodynamic, skin, renal & cardiac evaluation	Open-label, Single Dose	Migalastat HCl (25mg capsules) 150 mg oral, every other day	4	Subjects with Fabry Disease	12 weeks (48 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.2 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacodynamic	FAB-CL-203	Safety, tolerability Pharmacodynamic, renal & cardiac, neurological evaluation	Open-label	Migalastat HCl (25mg capsules) 150 mg oral, every other day	5	Subjects with Fabry Disease	24 weeks (48 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.3 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
Phase 2 Pharmacokinetic / Pharmacodynamic	FAB-CL-204	Safety, tolerability, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, renal, cardiac & neurological evaluation	Open-label Multiple dose	Migalastat HCl (25mg capsules) 50, 150, or 250 mg oral, every other day	9	Subjects with Fabry Disease	12 weeks (48 weeks)	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.4 (Evaluation)
Phase 2 Pharmacodynamic	FAB-CL-205	Long term Safety, Tolerability, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic & disease outcomes	Open-label, non-comparative, long-term extension	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day. Then in dose escalation phase: migalastat HCl 250 mg 3-days on, 4 days off and then migalastat HCl 500 mg 3 days on, 4 days off. Then migalastat HCl 150 mg oral, every other day	23	Subjects with Fabry Disease	48 months	Completed; Full clinical study report	m5.3.4.2.5 (Evaluation)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment Period (Total Duration Including Optional Extension)	Study Status; Type of Report	Location of Study Report (Evaluation/ Reference)
Phase 3 Efficacy	AT1001-012	Pivotal efficacy & safety	Randomized, active control, parallel group	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day OR intravenous infusion of enzyme replacement therapy at least 80% of the currently labeled dose and regimen	60	Subjects with Fabry Disease	18 months	Completed; 18-month interim clinical study report	m5.3.5.1.1 (Evaluation)
		Long-term efficacy & safety	Open-label extension	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day	48	Subjects with Fabry Disease	12-month extension (30 months)	Completed; Full clinical study report	m5.3.5.1.1 (Evaluation)
Phase 3 Efficacy	AT1001-011	Pivotal efficacy & safety, tolerability	Stage 1: Randomized, double-blind, placebo-controlled; Stage 2: Openlabel treatment period Open-label Extension: Open-label	Double-blind, randomized phase: migalastat HCl 150 mg oral, every other day or placebo Open-label migalastat extension phase: migalastat HCl 150 mg oral, every other day	67	Subjects with Fabry Disease	Double-blind treatment period: 6 months Open-label treatment period: month 7-12 Open-label Extension: month 13-24	Completed; Full clinical study report	m5.3.5.1.2 (Evaluation)
Phase 3 Efficacy	AT1001-041	Long-term efficacy/pharmacodynamics & safety	Open-label extension	Migalastat HCl 150 mg oral, every other day	NA[1]	Subjects with Fabry Disease	NA[1]	Completed; Full clinical study report	m5.3.5.2.1 (Evaluation)

[1] AT1001-041 has been discontinued for logistic reasons and patients have been transferred to AT1001-042.
Note: Interim efficacy and safety data for AT1001-042 have been provided in m5.3.5.3.1 ISS, m5.3.5.3.2 ISE and m5.3.5.4.1.

2　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　製剤、原薬及び分析法

市販予定製剤は、ミガーラスタットを 123 mg（遊離塩基換算、ミガーラスタット塩酸塩として 150 mg）含有するカプセル剤であり、これを隔日投与（QOD）投与する。

本項での投与量はミガーラスタット塩酸塩としての投与量で記載する。

血漿及び尿中ミガーラスタット濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS 法）にて測定された。

2.2　バイオアベイラビリティ及び食事の影響

健康被験者で本剤単回投与後のバイオアベイラビリティに関する臨床試験 3 試験を実施した（AT1001-018 試験、FAB-CL-103 試験及び AT1001-016 試験）。本剤 150 mg は良好な絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを示した（2.7.1.2.1 項及び 2.7.1.2.2 項）。10 例の健康男女被験者での本剤経口投与後の液剤 2 時間静注（いずれも 150 mg）に対する絶対的バイオアベイラビリティは 0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）に基づくと 74.3%、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）に基づくと 74.6%であった（AT1001-018 試験、2.7.1.2.1 項）。15 例の健康男性被験者での本剤の液剤に対する相対的バイオアベイラビリティは約 98%であった。したがって、本剤と液剤は生物学的に同等であると考えられた（FAB-CL-103 試験、2.7.1.2.2 項）。

高脂肪食摂取後 30 分以内に本剤を経口投与することで、絶食下投与に比較して AUC（約 38%）及び最高血漿中濃度（C_{max}）（約 40%）が有意に低下した（FAB-CL-103 試験、2.7.1.2.3 項）。食事の種類及びタイミングを評価する試験では、様々な食事の種類及び時期が吸収速度及び吸収量に有意な影響を及ぼした（AT1001-016 試験、2.7.1.2.3 項）。本剤を高脂肪食又は軽食の 1 時間前に投与した場合もしくは軽食 1 時間後に投与した場合、空腹時投与と比較して、AUC_{0-inf}（平均値）は 37%～42%の有意な減少を示し、C_{max}（平均値）は 15%～39%の有意な低下を示した。

本剤経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は約 3 時間で、絶食下投与 2 時間後の血漿中濃度は C_{max} の 87.2%に相当した（AT1001-016 試験、2.7.1.2.3 項）。したがって、投与 2 時間後に食事をした場合、食事の影響による未吸収分（12.8%）は少なく、バイオアベイラビリティにほとんど影響はないと考えられた。反対に、食事を投与 2 時間前に摂取した場合も、胃排泄にかかる時間にもよるが、食事と共に投与したり、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。以上のように、本剤投与 2 時間前の食事の影響については評価していないが、食事の影響試験に基づき、食事の 2 時間後に投与しても、本剤投与後の曝露量に大きな影響はないと考えられる。

3　臨床薬理に関する概括評価

本剤の PK を健康被験者及びファブリー病患者で検討した。臨床薬理試験 10 試験（FAB-CL-103 試験、AT1001-016 試験、FAB-CL-101 試験、FAB-CL-102 試験、FAB-CL-104 試験、AT1001-014 試験、MGM115806 試験、AT1001-015 試験、AT1001-010 試験及び AT1001-018 試験）が実施され、これらの詳細については 2.7.2.2.1 項、2.7.2.2.2 項及び 2.7.2.2.3 項に記載する。さらに第 2 相及び第 3 相試験の計 5 試験がファブリー病患者を対象に実施された（AT1001-013 試験、FAB-CL-201 試験、FAB-CL-204 試験、FAB-CL-205 試験及び AT1001-011 試験）。これらの詳細については 2.7.2.2.3 項及び 2.7.2.2.4 項に記載する。

3.1　ヒト生体試料を用いた検討

ミガーラスタットのヒト血漿中タンパク非結合率は 98.1%～111%であり、血漿タンパク質にほとんど結合しないことが示唆された（2.6.5.6 項）。

ヒト肝細胞を用いたシトクロム P450（CYP）1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を評価する試験の結果から、ミガーラスタットはいずれの CYP に対しても誘導作用を示さなかった。また、ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害作用試験では、ミガーラスタットは検討したいずれの CYP（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5）に対しても阻害作用を示さなかった（2.6.4.7.1 項）。ミガーラスタットは乳がん耐性タンパク（BCRP）、P 糖タンパク（P-gp）、Multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1、MATE2-K、Organic anion transporter（OAT）1、OAT3、Organic cation transporter（OCT）2 の基質ではなく、BCRP、Bile salt export pump（BSEP）、P-gp、MATE1、MATE2-K、Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を阻害しなかった。ミガーラスタットはナトリウム・グルコース共役輸送体（SGLT）1 の低親和性基質であり、阻害剤［50%阻害濃度（IC_{50}）：64.7 ± 2.55 mmol/L］であるが、SGLT2 の基質／阻害剤ではなかった（2.6.4.7.2 項）。

3.2　薬物動態学的特徴

吸収

本剤 150 mg の吸収は良好で（絶対的バイオアベイラビリティは約 75%）、投与約 3 時間後に t_{max} に達した（AT1001-018 試験、2.7.1.2.1 項）。平均曝露量（C_{max} 及び AUC）は 1 日 2 回単回及び 1 日 2 回反復投与にかかわらず同様で、C_{max} は約 1700 ng/mL（幾何平均値）、$AUC_{0\text{-}t}$ は約 10000 ng·hr/mL（幾何平均値）であり、反復投与による蓄積性はないと考えられた（FAB-CL-102 試験、2.7.2.2.1 項）。液剤経口投与後の PK は 75～1250 mg の用量範囲でおおむね線形性を示した（FAB-CL-101 試験及び FAB-CL-104 試験、2.7.2.2.1 項）。

分布

健康被験者に液剤 27～675 mg 単回経口投与後の分布容積は 77～133 L であり、組織への移行率が高く、体内総水分量（42 L）を上回っていた。

代謝

健康男性被験者に[^{14}C]-標識体 150 mg 経口投与したとき、血漿中放射能回収率は 99%であり、投与放射能の 77%が未変化体であった。その他に 3 種類の脱水素 O-グルクロン酸抱合体（M1、M2 及び M3）が投与放射能の 13%を占めた（AT1001-014 試験、2.7.2.2.1 項）。投与放射能の約 9%は未同定であった。投与放射能の 6%を超える代謝物は検出されず、これら代謝物の薬理学的及び毒性学的プロファイルは無視できると考えられた。

In vitro 試験でのトランスポーターに関する評価で、ミガーラスタットは SGLT1 に対して *in vitro* で低親和性を示したが（2.6.4.7.2.2 項）、グルコース飲料との併用で、本剤投与後の曝露に影響は認められなかった（AT1001-016 試験）。よって、SGLT1 阻害剤との併用で本剤の分布に対する影響はないと考えられる。ミガーラスタットは P-gp の基質ではないことから（2.6.4.7.2 項）、P-gp 阻害剤との併用で本剤の吸収及び消失は影響を受けないと考えられた。

In vitro 試験の結果から、ミガーラスタットは CYP450 による代謝を受けず、阻害作用及び誘導作用もなかった。したがって、本剤と CYP450 誘導剤、阻害剤及び基質との併用で薬物相互作用が生じる可能性はないと考えられる（2.6.4.7.1 項）。

排泄

AT1001-014 試験で健康被験者に[^{14}C]-標識体を経口投与したとき、投与放射能の約 77%が尿に排泄され、そのうちの約 80%が未変化体であった。投与放射能の約 20%は糞中に排泄され、その大部分は未変化体であった。

投与放射能の 69%を含むプール尿（0～12 時間）の代謝物分析を行った。プール試料のうち、投与量の 55%が未変化体で、グルクロン酸抱合体の合計が 4%、未同定成分が 5%であった。残り 5%は、定量下限未満の濃度の未同定成分と考えられた。これらの結果から、投与量の約 80%（55/69%）が未変化体と考えられた（2.7.2.2.1 項）。

液剤 25～2000 mg の単回経口漸増投与後のみかけの全身クリアランス（CL/F）（約 13～23 L/hr）は用量に関わらず一定であり、$t_{1/2}$ は約 3～5 時間であった（FAB-CL-101 試験及び FAB-CL-104 試験、2.7.2.2.1 項）。

3.3　健康被験者での PK

3.3.1　　単回投与

日本人健康被験者に液剤 50 mg、本剤 150 mg 又は 450 mg を単回経口投与したときの血漿中ミガーラスタット濃度は投与 3.0～3.5 時間後（中央値）で t_{max} に達し、3.2～4.0 時間（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した（MGM115806 試験、2.7.2.2.1 項）。

外国人健康被験者に液剤 75～1250 mg を単回投与したとき、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に比例して増加した。しかし、液剤 1250 mg 及び 2000 mg を投与したとき、C_{max} 及び AUC とも

に同程度であった（FAB-CL-101 試験及び FAB-CL-104 試験、2.7.2.2.1 項）。$t_{1/2}$ は、75～1250 mg の用量範囲において、3.0～4.8 時間（平均値）であった。t_{max} は全ての用量で約 2.5～3.5 時間（中央値）であった。CL/F 及び V_z/F については、用量の増加に伴う変化は認められなかった。

3.3.2　反復投与

液剤 50 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回、7 日間投与した（FAB-CL-102 試験、2.7.2.2.1 項）。Day 1 における $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の平均増加率は、50 mg から 150 mg への用量の増加率よりも大きかった。Day 7 では、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の増加は用量の増加に比例した。Day 1 の $t_{1/2}$（平均値）は、50 mg 及び 150 mg の用量で同程度であった。臨床用量である 150 mg で、Day 1 と Day 7 の曝露量に大きな差が認められなかったことから、反復投与による蓄積はないと考えられた。

3.4　ファブリー病患者での PK

男性ファブリー病患者（FAB-CL-201 試験）及び女性ファブリー病患者（FAB-CL-204 試験）を対象とした第 2 相試験でミガーラスタットの PK を評価した。FAB-CL-201 試験では、本剤 25、100 及び 250 mg を 1 日 2 回反復経口投与した。また、FAB-CL-204 試験では本剤 50、150、250 mg を QOD 投与した（2.7.2.2.4 項）。これらのファブリー病患者を対象にした第 2 相試験を通して、25、50、100、150 又は 250 mg 経口投与後の t_{max} は 2～3.5 時間（中央値）であった。25 mg、100 mg 又は 250 mg の 1 日 2 回反復経口投与後並びに 50 mg、150 mg 又は 250 mg 隔日反復経口投与後のミガーラスタットの血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）は、用量に比例して増加した。50 mg、150 mg 又は 250 mg の 84 日間隔日経口投与後に、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。150 mg 及び 250 mg 投与後、10 時間以内に投与量の 34%～60%及び 30%～39%が未変化体として尿中に回収された（FAB-CL-204 試験）。また、FAB-CL-201 試験では、100 mg 及び 250 mg 投与後、10 時間以内に 47.4%及び 44.9%が未変化体として尿中に排泄された。

日本人ファブリー病患者での PK データは得られていない。一方、外国人ファブリー病患者での PK は、第 3 相試験である AT1001-011 試験で母集団薬物動態（PPK）解析のためにスパースサンプリングで検討された。AT1001-011 試験から予測された本剤投与後の曝露量［AUC、C_{max}、投与 48 時間後の濃度（C_{48h}）］は、健康被験者での PK データ（AT1001-010 試験）と比べて明らかな差は認められなかった（2.7.2.3.3 項）。日本人健康被験者のデータも含む PPK 解析では、ミガーラスタットの CL/F 及び中央コンパートメントのみかけの分布容積（V_2/F）にファブリー病が及ぼす影響はそれぞれ 16%及び 27%と小さく、このように多少の差は認められたものの、ファブリー病患者集団における予測曝露量は健康被験者での曝露量と類似していた（2.7.2.3.7 項）

さらに、外国人健康被験者の統合解析を行い、日本人健康被験者、外国人健康被験者及び外国人ファブリー病患者について比較した。統合解析では、150 mg を投与したときの外国人健康被験者の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、AT1001-014 試験（6 例）、AT1001-015 試験（腎機能正常被験者 8 例）、AT1001-016 試験（絶食下投与した被験者 19 例）、AT1001-018 試験（本剤 150 mg を投与した 10 例）、AT1001-010 試験（液剤 150 mg を投与した 51 例）の計 94 例のデータを統合して算出した。本剤 150 mg 隔

日投与時の $AUC_{0\text{-}48h}$ は AT1001-011 試験に参加した 62 例の外国人ファブリー病患者の PPK 解析より推定した。日本人健康被験者における本剤 150 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ については MGM115806 試験に参加した 13 例の被験者から算出し、外国人健康被験者の平均体重での補正有り／なしで算出した。体重補正なしの場合でも、平均曝露量は人種や健康人／患者に関わらず同様であったが、体重補正によりさらに差が少なくなった（2.7.2.3.4 項）。

以上のことから、日本人ファブリー病患者における PK は日本人健康被験者と相違なく、また、外国人ファブリー病患者とも明らかな差はないと考えられた。

3.5　PPK 解析

経口投与後の血漿中濃度推移は、線形の時間依存的な吸収を伴う 2－コンパートメントモデルによって良好に特徴付けられた。

曝露量に影響する最も重要な要因は、腎機能であり、eGFR が 30～120 mL/min/m^2 のときの曝露量範囲は平均 3 倍であった。曝露量のばらつきを決定付ける第 2 の要因は、被験者の体重であり、体重が 50～170 kg のときの曝露量の差は平均 2 倍未満であった。このような平均差は臨床的に意味のあるものではないと考える（2.7.2.3.7 項）。

3.6　年齢及び性差

第 1、2、3 相試験を含めた PPK 解析により、年齢及び性別はミガーラスタットの PK に影響しないと考えられた（2.7.2.3.4 項）。

3.7　人種差

FAB-CL-101 試験、FAB-CL-102 試験、FAB-CL-104 試験及び FAB-CL-010 試験を統合解析した外国人健康被験者における液剤 25 mg～2000 mg 単回経口投与後の PK プロファイルから、75 mg～1250 mg の用量範囲で C_{max} と AUC に用量比例性が認められている（Johnson et al. 2013）。一方、1250 mg と 2000 mg の曝露量が同程度であったのは、この用量域においては吸収過程に飽和又は分布、組織結合、もしくは代謝の非線形性が認められるためであると考えられた（FAB-CL-104 試験）。

日本人健康被験者を対象とした MGM115806 試験は、本剤 50 mg～450 mg 単回経口投与で、C_{max} と AUC の用量比例性が示された。

日本人と外国人における単回投与時の PK の比較において、曝露量は日本人健康被験者（MGM115806 試験）と外国人健康被験者（FAB-CL-101 試験）で同程度であった。両集団の類似性は、PK パラメータを体重で補正した場合にはさらに顕著であり、C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある差は認められなかった。さらに、日本人と外国人での平均値の差は各人種内での PK の個体間差よりはるかに小さかった。

また、日本人健康被験者に 150 mg を投与したときの PK パラメータは外国人健康被験者を対象とした試験における値の範囲内にあった。この傾向は体重補正時に更に顕著であった。

以上のことから、PK プロファイルに日本人と外国人で差は無く、海外試験成績を利用することの妥当性が示された（2.7.2.3.4 項）。

3.8　肝機能

以下の理由により肝機能障害を有する被験者での PK 試験は実施していない。ミガーラスタット塩酸塩の水への溶解性は高く、主要排泄経路が尿中排泄であること。本剤はほとんど代謝されず、血漿中に 3 種のグルクロン酸抱合体が検出されたものの、投与量の 6%を超える代謝物は検出されなかったこと。グルクロン酸抱合体は糞中に排泄されず、尿中にのみ検出されたこと。投与量の 20%が糞中に排泄されたが、大部分が未変化体であることから、これらは未吸収分であると考えられ、絶対的バイオアベイラビリティが約 75%であることと一致すること。PK プロファイル及び肝機能障害がファブリー病の特徴でないことから、肝機能障害を有する被験者での試験は計画していない（2.7.2.3.6 項）。

3.9　腎機能

健康被験者及び様々な腎機能障害を有する被験者での PK を比較した（AT1001-015 試験）。32 例の被験者が組み入れられ、うち 8 例が腎機能正常被験者、8 例が軽度腎機能障害被験者［推定クレアチニンクリアランス（CLcr）60 mL/min 以上、90 mL/min 未満］、8 例が中等度腎機能障害被験者（CLcr 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満）、8 例が重度腎機能障害被験者（CLcr 15 mL/min 以上、30 mL/min 未満）であった。全ての被験者は絶食下に液剤 150 mg の単回投与を受けた。

腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度、重度腎機能障害被験者における $AUC_{0\text{-}inf}$ は、それぞれ 1.2 倍、1.8 倍及び 4.3 倍に増大した。$t_{1/2}$ は、腎機能の悪化に伴い有意に延長した。腎機能障害の重症度は、単回投与後の C_{max} には影響を及ぼさないと考えられた。投与 48 時間後の血漿中濃度から、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、さらなる蓄積が生じる可能性が示唆された。したがって、重度腎機能障害［糸球体濾過量（GFR）< 30 mL/min/1.73 m^2］のファブリー病患者には、本剤の投与を行うべきではない。

なお、本剤の PK に及ぼす透析の影響は評価していない（2.7.2.3.6 項）。

3.10 薬物動態学的薬物相互作用

本項 3.1 に示すように、本剤が CYP450、P-gp 阻害剤及び他のトランスポーターを介した臨床的に意味のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考える。

また、AT1001-013 試験で、ファブリー病患者でのアガルシダーゼ併用試験を実施した。本剤併用により、アガルシダーゼ投与後のα-GalA 活性が増大した。その結果、末梢血単核球細胞

（PBMC）及び皮膚中の活性も増大した。なお、アガルシダーゼは本剤投与後の曝露量に影響を与えなかった（2.7.2.3.5 項）。

3.11 臨床薬理の結論

ファブリー病患者を対象とした本剤の経口投与後の PK プロファイルは、以下のとおりであった。

- PK プロファイルは日本人と外国人で類似していた。
- 本剤の吸収は良好で、絶対的バイオアベイラビリティは約 75%であった。
- 本剤投与後の曝露量はおおむね用量依存性を示し、反復投与による蓄積性は認められなかった。
- 分布容積は体内総水分量より大きく、各組織への分布が良好であった。
- ミガーラスタットは CYP450 を誘導／阻害せず、P-gp の基質ではなかった。SGLT1 に弱い親和性を示すが、ファブリー病患者で薬物動態学的薬物相互作用を生じる可能性はないと考える。
- 様々な程度の腎機能障害を有する被験者での PK 試験の結果に基づき、液剤 150 mg 1 日 1 回 QOD 投与は中等度腎機能障害を有するファブリー病患者（CLcr 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満）に投与可能であると考えられた。重度腎機能障害を有するファブリー病患者での試験は実施していないが、正常被験者と比較して重度腎機能障害被験者（GFR < 30 mL/min/1.73 m^2）では 4.3 倍の $AUC_{0\text{-inf}}$ の上昇が認められたことから、重度腎機能障害のファブリー病患者には、本剤の投与を行うべきではない。

3.12 PD

3.12.1　薬力学作用

本剤の PD 作用を第 2 相試験 5 試験で検討した（表 2.5.3 - 1）。ミガーラスタットは PBMC 中の α-Gal A 活性を増大させ、それに伴う GL-3 の減少が本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する患者で認められた。本剤 150 mgQOD 投与後に認められた PBMC 中の α-Gal A 活性の増大及び GL-3 の減少はより高用量での低投与回数（250 及び 500 mg、3 日投与／4 日休薬、FAB-CL-205 試験）では増強されなかった。そのため、第 3 相試験では、150 mgQOD 投与を選択した。

表 2.5.3 - 1　　第 2 相試験での PD 試験

Study	Patients Mean age (range)	Migalastat HCl Dosage Regimens	Pharmacodynamic Conclusions
FAB-CL-201	9 males[11] 37 (17-58) years	Days 1-42 (BID): 25 mg, 100 mg, then 250 mg Days 43-84:25 mg BID Optional Extension through Week 96: 25 mg BID or 50 mg QD	Increases in α-Gal A in all subjects, even those with very low α-Gal A activity at baseline, provided evidence of the activity of migalastat in Fabry disease.
FAB-CL-202	4 males 33 (18-65) years	150 mg QOD 12 weeks with optional 36 week extension	Increases in α-Gal A activity and reductions in urine and tissue GL-3 (kidney and skin) provided evidence of the activity of 150 mg QOD migalastat in male subjects with Fabry disease.
FAB-CL-203	5 males 41.6 (31-55) years	150 mg QOD 24 weeks with optional 24 week extension	Increases in α-Gal A activity and reductions in urine and tissue GL-3 (kidney and skin) provided evidence of the activity of 150 mg QOD migalastat in Fabry disease.
FAB-CL-204	9 females 36-62 years	50 mg, 150, or 250 mg QOD 12 weeks with optional 36 week extension	Increases in α-Gal A activity and reductions in urine and tissue GL-3 (kidney) supported the activity of 150 mg QOD migalastat in female subjects with Fabry disease.
FAB-CL-205	23 (14M/9F) 43 (19-66) years Median duration of exposure: 4.14 years (range 1.0 to 4.7 years)	150 mg QOD PA2: 250 mg (3 days on/4 days off) for 2 months, then 500 mg (3 on/4 off) PA4: 150 mg QOD	The 150 mg QOD regimen had the most favourable benefit/risk ratio based on safety and PD data. This dose regimen was selected for evaluation in Phase 3 clinical trials. (See Section 4.10, Dose Selection)

1 Six additional patients were dosed screen failures who received migalastat 150 mg QD for 2 weeks.
BID=twice daily; F=female; M=male; PA=protocol amendment; PD=pharmacodynamics; QD=once daily; QOD=once every other day

3.12.2　ミガーラスタット感受性変異体を同定するための *GLA* 検査

ファブリー病の標準的な診断検査には、突然変異の存在を確認するための *GLA* 遺伝子検査が含まれる。ミガーラスタットに反応すると予想される *GLA* 変異型は、臨床開発プログラムでの重要な適格性基準であった。第 3 相試験実施中に、ミガーラスタットに反応すると予想される *GLA* 変異型を同定するためのヒト胎児腎（HEK）細胞を用いた *in vitro* 試験法を開発した。本試験では、HEK 細胞に変異体を発現させ、ミガーラスタット存在下又は非存在下でインキュベートした。ミガーラスタット存在下でのα-Gal A 活性の増加は、変異体がミガーラスタットにより安定化され、リソソームに輸送されることを示している。第 3 相試験ではこの臨床試験用 HEK アッセイを用いて、患者の反応性変異型の同定を行った。反応性の基準としては、反応性変異型は、ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L において、α-Gal A 活性の相対的増加率がベースラインの 1.2 倍以上の有意な増加、かつ絶対的増大が野生型の 3%以上でなければならない、とした。

10 μmol/L に設定したのは、この濃度がファブリー病患者における本剤 150 mg 単回経口投与後の平均の C_{max} に近い値であるためである（Johnson et al. 2013）。ファブリー病患者においてα-Gal A 活性が野生型の 1～5%まで増加することは、臨床的に意味のあるものであると考えられている（Desnick 2004）。

第 3 相試験実施中（AT1001-011 試験終了後の開鍵及びデータベースロック前、かつ AT1001-012 試験実施中）に臨床試験用 HEK アッセイが、GLP 準拠下でバリデーションを行うために Cambridge Biomedical に移管された。GLP HEK アッセイは臨床試験用 HEK アッセイと類似しているが、品質管理のレベル、厳格性、精度及び一貫性を上げるために適宜変更された（Benjamin et al., 2016）。GLP HEK アッセイで上記の基準（ミガーラスタット塩酸塩 10 μmol/L において、α-Gal A 活性の相対的増加率がベースラインの 1.2 倍以上の有意な増加、かつ絶対的増大が野生型の 3%以上でなければならない）に合致する変異型が反応性変異型に分類され、ミガーラスタットに対する反応が予測される患者となる。GLP HEK アッセイに基づくと変異型の約 10%が反応性変異型から非反応性変異型に、又その逆に再分類された。第 3 相試験での有効性評価では GLP HEK アッセイに基づく反応性変異型に焦点をあてた。

GLP HEK アッセイは第 3 相試験での結果を基に、酵素活性を高めるためのより高感度及び高特異性並びに基質量減少が得られるようにバリデートされた（2.7.2.3.8 項）。すなわち、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する患者での酵素活性は増大し、反応性のない *GLA* 変異型を有する患者では効果を示さなかった。本法はファブリー病を引き起こすことが知られている 900 超の変異型を反応性及び非反応性変異型に分類する際に用いられた。GLP HEK アッセイに供した 675 種の変異型のうち、313 変異型（約 46%）が反応性変異型として分類された。残りの 362 種の変異型については非反応性変異型として分類された。反応性変異型の情報は同定されるたびに更新される。更新情報は、処方医師が本剤の治療の候補患者か判断する際に利用できるようにする予定である。

3.12.3　日本人ファブリー病患者に認められたミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型と全てのミガーラスタット反応性 *GLA* 変異型との比較

これまでに日本人ファブリー病患者から 66 種類の *GLA* 変異型が報告されている。このうち 30 種類（約 45%）は外国人ファブリー病患者からも報告されている。日本人ファブリー病患者で報告されている 66 種類の変異型のうち、これまでに 61 種類について GLP HEK アッセイを行っている。これら 61 種類の変異型のうち 30 種類（約 49%）がミガーラスタットに対する反応性の基準を満たした。また、日本人で報告されている反応性変異型 30 種のうち 12 種（40%）についてはこれまでに行った臨床試験（第 2 相及び第 3 相試験）において 34 例の患者で有効性／PD 及び安全性が検討されている。ミガーラスタットに対して反応性を示したこれら 30 種類のうち 11 種類（約 37%）は外国人ファブリー病患者でも報告されている変異型であった。

313 種類のミガーラスタット反応性変異型と、AT1001-012 試験に参加した日本人患者で同定された反応性変異型（n = 6）及び日本人ファブリー病患者でこれまでに報告されている反応性変異型（n = 30）とを GLP HEK アッセイで比較した。その結果、ベースラインの α-Gal A 活性には、

AT1001-012 試験の日本人患者に認められた反応性変異型及び日本人患者で文献報告されている反応性変異型と、全ての反応性変異型との間に明らかな差は認められなかった（2.7.2.3.8 項）。

3.13 特別な試験

3.13.1　第 2 相臨床試験における QT 延長の評価

男女ファブリー病患者において、第 2 相試験 5 試験が実施されたが、臨床的に重要であるとみなされた Bazett 式で心拍数を補正した QT 間隔（QTcB）異常又は有害事象として報告された QTcB 異常はなかった（2.7.2.4.1 項）。

3.13.2　日本人における QT/QTc 間隔の延長の評価

AT1001-010 試験において外国人健康被験者で液剤経口投与後の QT/QTc 延長試験を実施した。重篤な有害事象は認められず、150 mg 及び 1250 mg 投与後の忍容性は良好であった。また、1250 mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は臨床用量（150 mg）投与時の約 7.7 倍及び 6.9 倍高かった。さらに、本 QT/QTc 評価試験において、1250 mg 投与時においても心室再分極への影響は示唆されなかったことから、本剤の心室再分極への影響はないと考えられる。

日本人健康被験者と外国人健康被験者の PK が類似していたことから、AT1001-010 試験の成績を日本人での心室再分極に対する影響の評価結果として利用することが可能であると考える。

PPK 解析では eGFR が CL/F に対する最も重要な共変量であった。ファブリー病患者では腎機能低下が知られている。腎機能障害を有する被験者を対象に PK を検討した AT1001-015 試験では、液剤 150 mg 経口単回投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ は軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ健康被験者の 1.2、1.8 及び 4.5 倍に増加したが、C_{max} はいずれの重症度でも、健康被験者と同様であり、QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

なお、ファブリー病患者を対象とした臨床試験においても QT/QTc 間隔の延長は認められていない。

また、PPK 解析では年齢及び性別は本剤投与後の PK に影響しないことが示されている。

さらに、本剤は CYP450 によって代謝されず、P-gp の基質でもないため、これらに対する阻害剤との併用で本剤投与後の血中濃度が上昇することはないと考えられる。したがって、日本人ファブリー病患者において、本剤投与後の血漿中濃度が AT1001-010 試験で QT/QTc への影響がないことを確認している血漿中濃度を上回ることは想定されない。

MGM115806 試験及び AT1001-012 試験（日本が参加した国際共同第 3 相試験）に参加した日本人被験者において、本剤投与による催不整脈作用を示唆する有害事象は認められていない。

MGM115806 試験では 4 例に 9 件の臨床的に重要な可能性がある（PCI）心電図パラメータが認められ、最もよく見られたのは QRS 間隔の延長（6 例）であったが、いずれも PCI の範囲をわずかに上回るか、範囲より低かった。

以上のことから、臨床用量である 150 mg 投与は日本人患者及び外国人患者ともに催不整脈作用の観点から安全に使用できると考える（2.7.2.4.2 項）。

4　有効性の概括評価

4.1　臨床有効性試験の概要

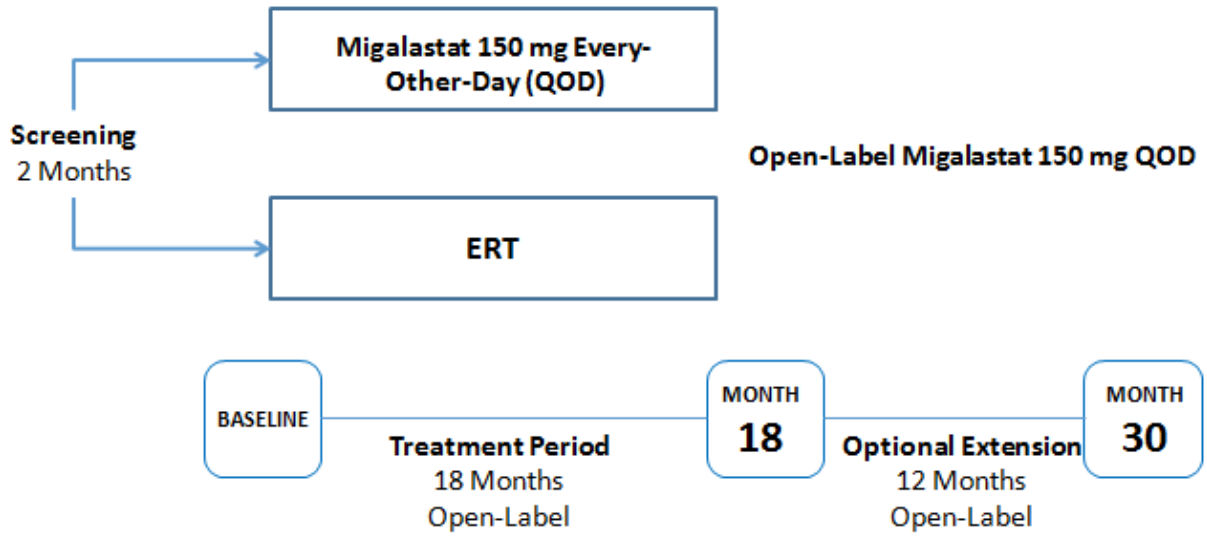
AT1001-012 試験は、実薬対照試験の要件を満たすため、欧州医薬品庁（EMA）との協議に基づき計画された。AT1001-011 試験は、ピボタルなプラセボ対照試験の要件を満たすため、米国食品医薬品局（FDA）との協議に基づき計画された。両試験は、世界各国での本剤の承認申請を支持するために並行して実施された。

4.1.1　AT1001-012：本剤と ERT の比較

AT1001-012 試験は、EMA との協議に基づき計画した、非盲検、多国籍試験である。本試験は、ERT による治療歴を有し、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での本剤の有効性及び安全性を ERT と比較するために計画された。

本試験は 2 つの投与期で構成された（図 2.5.4 - 1）。投与期 1 は 18 ヵ月の非盲検投与期であり、ERT による治療を受けていた被験者が、ERT から本剤（150 mg QOD 投与）に切替える群又は ERT を継続する群のいずれかに 1.5：1 の比率でランダム割付けされた。ランダム化では被験者は性別及び尿中蛋白別（< 100 mg/24 時間、≥ 100 mg/24 時間）に層別された。投与期 2 は任意の 12 ヵ月 OLE 期である。投与期 1 で本剤の投与を受けた被験者は、この OLE 期においても本剤の投与を継続した。投与期 1 で ERT を施行された被験者は ERT を中止して、本剤に切替えた。

図 2.5.4 - 1　　AT1001-012：試験デザイン



18 ヵ月の非盲検投与期での複合主要評価項目は、解析計画書に事前に規定され、Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式に基づく推算糸球体濾過量（$eGFR_{CKD-EPI}$）及びイオヘキソールの血漿クリアランスで測定した糸球体濾過量（$mGFR_{iohexol}$）のベースラ

インから Month 18 までの年間変化量とした。主要な副次的評価項目は、心エコー検査で評価した左室重量係数（LVMi）及び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）のベースラインからの変化量とした。その他の副次的評価項目には、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いた推算糸球体濾過量（$eGFR_{MDRD}$）の年間変化量、患者報告アウトカム［疼痛及び生活の質（QoL）］、血漿中 lyso-Gb_3 及び白血球（WBC）中の α-Gal A 活性を含めた。

ランダム化された被験者は計 60 例であった。治験薬の投与が 1 回以上行われた被験者は 57 例であった（本剤群 36 例、ERT 群 21 例）。本剤群の内訳は、男性被験者 16 例、女性被験者 20 例であり、平均年齢は 50.5 歳（範囲：18～70 歳）であった。ERT 群の内訳は、男性被験者 9 例、女性被験者 12 例であり、平均年齢は 46.3 歳（範囲：18～72 歳）であった。18 ヵ月の投与期間を完了した被験者の割合は、本剤群 94%、ERT 群 86%であった。治験薬の曝露期間の中央値は、本剤群 540 日間（範囲：106～574 日間）、ERT 群 524 日間（範囲：155～540 日間）であった。治験薬の投与遵守状況は本剤群（99%）、ERT 群（97%）ともに良好であった。

ベースライン疾患特性は投与群間で同様であった。全被験者の、診断からの平均経過期間は 11.4 年であった（本剤群 10.2 年、ERT 群 13.4 年）。被験者の大半（65%）はアガルシダーゼ アルファの投与を受けており、（本剤群 67%、ERT 群：62%）。33%の被験者がアガルシダーゼ ベータの投与を受けていた（本剤群 31%、ERT 群 38%）（本剤群の 1 例からはデータ収集されず）。計 47%の被験者がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）又はレニン阻害薬（RI）の投与を受けていた（本剤群 44%、ERT 群 52%）。被験者の約半数（58%）の 24 時間畜尿において 100 mg 以上の尿中蛋白が認められた（本剤群 58%、ERT 群 57%）。平均 $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ は 91.9 mL/min/1.73 m^2 であった（本剤群 89.6 mL/min/1.73 m^2、ERT 群 95.8 mL/min/1.73 m^2）。平均 $mGFR_{iohexol}$ は 82.8 mL/min/1.73 m^2 であった（本剤群 82.4 mL/min/1.73 m^2、ERT 群 83.6 mL/min/1.73 m^2）。

日本人被験者は計 7 例が本試験に組み入れられ、全例がランダム化された（ITT 集団）。うち、5 例は本剤群、2 例は ERT 群にランダム割付けされた。人口統計学的特性及びベースラインでは日本人集団及び全体集団の間に重要な差は見られなかった。本試験の日本人被験者の症例数は限られているが、全体集団の 10%を超える日本人被験者が組み入れられた。

本項で後述する有効性解析では、GLP HEK アッセイに基づく本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者を対象とした。ランダム化された 60 例のうち、56 例は反応性のある *GLA* 変異型を有していた。Modified Intent-to-Treat（mITT）集団には、ベースライン及び Month 6 で GFR を評価できた、反応性のある *GLA* 変異型を有する 52 例の被験者を含めた。反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者での血漿中 lyso-Gb_3 の比較を示した（本項 4.7.2.1）。

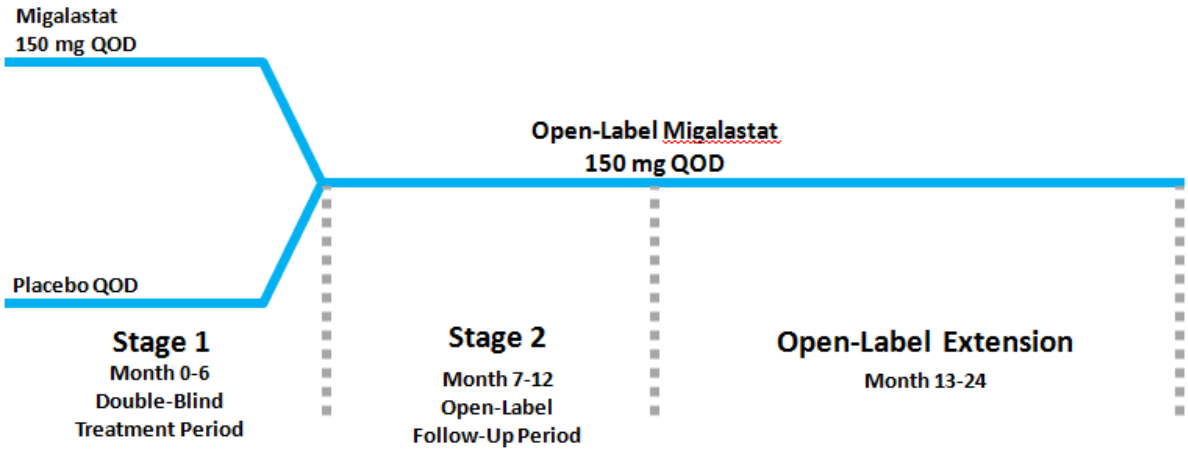
4.1.2　AT1001-011：本剤とプラセボの比較

AT1001-011 試験は 2 つのステージ及び 12 ヵ月の OLE 期で構成された（図 2.5.4 - 2）。

ステージ 1 は、スクリーニング期（最大 2 ヵ月）及び 6 ヵ月の二重盲検、ランダム化、プラセボ対照投与期から構成された。6 ヵ月の投与期では、ERT による治療歴のない又はスクリーニン

グ前 6 ヵ月以上 ERT を受けていない、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を対象とし、本剤とプラセボの安全性及び PD を比較した。被験者は本剤（150 mg QOD 投与）又はプラセボのいずれかに 1：1 の割合でランダム割付けされた。性別を層別化因子とした。

図 2.5.4 - 2　　AT1001-011：試験デザイン



ステージ 1 の主要目的は、腎間質毛細血管（IC）あたりの GL-3 封入体数の組織学的スコアにより本剤とプラセボの有効性を比較することとした。主要有効性評価項目は、ベースラインから Month 6 までに平均 IC GL-3 封入体数が 50%以上減少した被験者の割合とした。副次評価項目は、ベースラインからの IC GL-3 封入体数の変化率及び GL-3 封入体数がゼロの IC の割合とし、尿中 GL-3、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{MDRD}$ 並びに 24 時間尿中蛋白、アルブミン及びクレアチニンも含めた。心機能パラメータを心エコー検査により評価した。QoL、疼痛及び消化器症状評価スケールの患者報告アウトカムは、それぞれ SF-36 v2、Brief Pain Inventory short form（BPI-SF－重症度コンポーネント）及び Gastrointestinal Symptoms Rating Scale（GSRS）を用いて評価した。

ステージ 2 では、いずれの被験者も最長 6 ヵ月間まで本剤 150 mg QOD 投与を受けた。ステージ 1 でプラセボの投与を受けた被験者は本剤 150 mg QOD 投与に切り替え（プラセボ-本剤群）、ステージ 1 で本剤の投与を受けた被験者は本剤 150 mg QOD 投与を継続した（本剤-本剤群）。ステージ 1 と 2 をいずれも完了した被験者は 12 ヵ月の OLE 期への参加を適格とした。

ステージ 2 及び OLE 期に評価する有効性評価項目には、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$mGFR_{iohexol}$、$eGFR_{MDRD}$、LVMi、SF-36 v2、BPI-SF、GSRS、平均 IC GL-3 数（ステージ 2）及び血漿中 lyso-Gb_3 を含めた。

AT1001-011 試験でランダム化された被験者は 67 例であった。ステージ 1 で本剤にランダム割付けされた被験者は 34 例、プラセボにランダム割付けされた被験者は 33 例であった。本剤群の内訳は、男性被験者が 12 例、女性被験者が 22 例であり、平均年齢は 40.0 歳（範囲：16～68 歳）であった。プラセボ群の内訳は、男性被験者が 12 例、女性被験者が 21 例であり、平均年齢は 44.5 歳（範囲：24～64 歳）であった。ステージ 1 を完了した被験者は計 64 例であった。内訳

は、本剤群 34 例、プラセボ群 30 例であった。64 例のうち、ステージ 2 に移行した被験者は計 63 例であった（本剤-本剤群 33 例、プラセボ-本剤群 30 例）。ステージ 2 を完了した被験者は、本剤-本剤群が計 31 例、プラセボ-本剤群が 29 例であった。ステージ 2 を完了した被験者のうち OLE 期に移行した被験者は、本剤-本剤群が 29 例、プラセボ-本剤群が 28 例であった。OLE 期に中止した被験者は、本剤-本剤群が 2 例（妊娠による中止 1 例、追跡不能が 1 例）、プラセボ-本剤群が 1 例（同意の撤回）であった。治験薬の投与遵守状況は高度に良好であり（98～99%）、いずれのステージでも、2 群間で大きな差は見られなかった。

ベースライン疾患特性は投与群間で同様であった。全被験者の、診断からの平均経過期間は 6.3 年であった（本剤群 5.7 年、プラセボ群 7.1 年）。25%の被験者が ERT による治療歴を有し、28%の被験者が ACEI、ARB 又は RI の投与を受けていた（本剤群 18%、プラセボ群 39%）。

被験者の約 3 分の 2（66%）の 24 時間畜尿において 150 mg 以上の尿中蛋白が認められた（本剤群 59%、プラセボ群 73%）。平均 $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ は 94.6 mL/min/1.73 m^2 であった（本剤群 95.4 mL/min/1.73 m^2、プラセボ群 93.8 mL/min/1.73 m^2）。

有効性解析には 3 つの解析対象集団を用いた。主要なステージ 1 の解析対象は、ITT 集団（ランダム化された全被験者）及び mITT 集団（ランダム化された後、ベースライン及び Month 6 の両時点で腎生検を実施し、本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する全被験者：60 例）とした。その他のステージ 1 及び全てのステージ 2 と OLE 期の有効性の解析対象は、mITT 集団で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者のみとした（50 例）。本項で後述する有効性解析では、GLP HEK アッセイにより本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者を対象とし、反応性のある *GLA* 変異型の基準に合致しなかった 17 例を除外した。

4.2　腎機能

4.2.1　腎機能の評価方法

α-Gal A の活性の低下により、ファブリー病患者の様々な体内の組織に GL-3 が蓄積し、臓器に機能障害が出現する。腎機能の低下は時間とともに進行し、末期腎疾患や、透析、あるいは腎移植に至ることもある（Schiffmann et al. 2009; Ortiz et al. 2008; Pisani et al. 2014）。

ファブリー病では腎機能低下の進行が心イベントの重要なリスク因子とされる（Germain et al. 2013; Patel et al. 2011）。したがって、ファブリー病においては、腎機能の安定化、あるいは腎機能低下の進行抑制が重要な治療目標となる。ファブリー病では腎不全により早期に患者が死亡することがある（Branton et al. 2002）。糸球体濾過量（GFR）は、一般に腎機能を測る標準的パラメータとされる（Stevens et al. 2006）。

GFR を評価するため 3 つの方法を用いた。

- 推算糸球体濾過量（eGFR）を算出するために 2 つの方法を用いた。eGFR は、標準手順を用いる認定検査施設で測定された血清クレアチニン値に基づいて算出される。ピボタル第 3 相試験では、eGFR の算出には $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$（Stevens and Levey 2009）及び $eGFR_{MDRD}$ を用いた。クレアチニンの測定及び eGFR の算出は試験期間中に頻回に実施

可能であり、eGFR のばらつきを最小限に抑えられる。ファブリー病の診療及びファブリー病の臨床試験においても eGFR は腎機能の日常的モニタリングに広く使用されている（Stevens and Levey 2009）。

- 実測値に基づく GFR として $mGFR_{iohexol}$ は、非イオン性 X 線造影剤である非標識イオヘキソールの血漿クリアランスに基づいて算出された。非標識イオヘキソールは、そのほとんどが未変化体として腎臓から排出される（Gaspari et al. 1995）。外因性濾過マーカーの尿又は血漿クリアランスを用いて測定する糸球体濾過量（mGFR）が最も理想的であるが、この方法にはいくつかの制約がある。この方法は侵襲的であるため、mGFR の頻回測定が難しく、結果にばらつきが生じやすい。さらに、mGFR は、運動や日内変動といった外部要因にも左右される（Stevens and Levey 2009）。

4.2.2　腎機能 - 本剤と ERT の比較（AT1001-012）

AT1001-012 試験では、複合主要評価項目を $eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ とした。ファブリー病は希少疾患であり、臨床試験に組み入れ可能な患者は限られ、解析に足る症例数が得られないため、一般的な、2 群間の差の 95%信頼区間（CI）に基づく非劣性解析を行うことは困難であった。そのため、EMA の Scientific Advice Working Party との協議に基づき、本剤と ERT の GFR に関する成績の記述的比較を可能にする基準を事前に設定した。2 群間の同等性の基準を以下に示す。

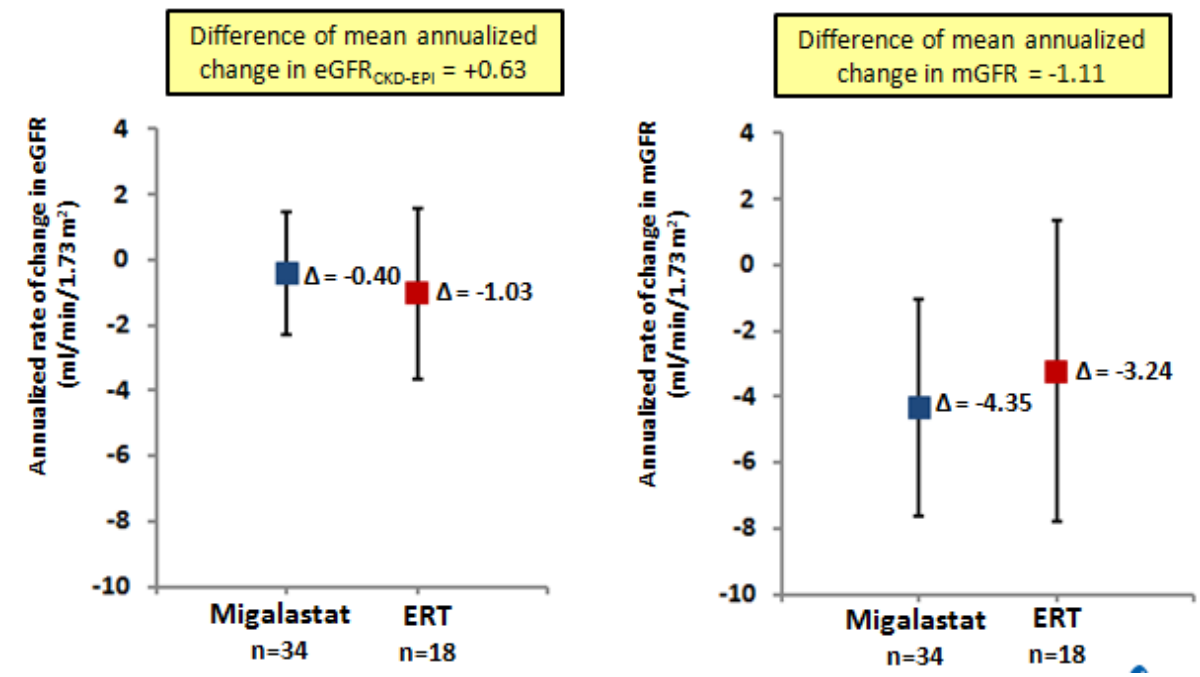
- GFR の年間変化量（最小二乗平均）の本剤群と ERT 群の差が 2.2 mL/min/1.73 m^2/year 以内、かつ
- 本剤群の年間変化量の 95% CI と ERT 群の年間変化量の 95% CI の重複が 50%を超える。

本剤群と ERT 群の差を 2.2 mL/min/1.73 m^2/year 以内とした根拠は、リプレガル®を 18 ヵ月投与した被験者における eGRF で予想される最も遅い低下時の年間変化量に基づいており（2002a; 2002b; Eng et al. 2001; Schiffmann et al. 2001）、ERT を用いた他の臨床試験の公表文献からも支持される（West et al. 2009）。

ベースラインから Month 18 までの年間変化量（平均値）の本剤群と ERT 群との差は $eGFR_{CKD-EPI}$ が+0.63、$mGFR_{iohexol}$ が−1.11 で、いずれも本剤群の 95% CI が ERT 群の 95% CI 内に 100%含まれていた（図 2.5.4 - 3）。$eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量は、本剤及び ERT の同等性の基準を満たした。

中央値と四分位範囲に基づく記述的比較でも主要評価項目の同等性のの結果が支持された。本剤と ERT の年間変化量中央値の差は $eGFR_{CKD-EPI}$ が−0.42、$mGFR_{iohexol}$ が+0.34 であった。

図 2.5.4 - 3　　AT1001-012：ベースラインから Month 18 までの GFR の年間変化量 - ANCOVA（mITT 集団）



Data represent least square means and 95% confidence intervals
eGFR$_{CKD-EPI}$= estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; ERT=enzyme replacement therapy; mGFR$_{iohexol}$=measured glomerular filtration rate
Source: m2.7.3 Figure 2.7.3 - 5

日本人集団での結果

日本人集団では eGFR$_{CKD-EPI}$ の年間変化量の平均値は本剤群−1.8 mL/min/1.73 m^2、ERT 群 1.6 mL/min/1.73 m^2 であった。日本人集団での eGFR$_{CKD-EPI}$ の年間変化量の平均値は、両群とも全体集団の最小二乗平均の 95% CI に含まれていた（2.7.3.2.1.3.1.2 項）。

本剤群日本人被験者 5 例の eGFR$_{CKD-EPI}$ の年間変化量の範囲は−6.97～2.25 mL/min/1.73 m^2 で、おおむね全体集団の年間変化量の範囲に含まれていた。

日本人集団では mGFR$_{iohexol}$ の年間変化量の平均値は本剤群−7.6 mL/min/1.73 m^2、ERT 群 −6.4 mL/min/1.73 m^2 であった。日本人集団での mGFR$_{iohexol}$ の年間変化量の平均値は、両群とも全体集団の最小二乗平均の 95% CI に含まれていた。

本剤群日本人被験者 5 例の mGFR$_{iohexol}$ の年間変化量は−16.3～−1.11 mL/min/1.73 m^2 で、おおむね全体集団の年間変化量の範囲に含まれていた。

また、本剤-本剤群日本人被験者の結果から、ベースラインから Month 30 までの本剤の長期投与に対して eGFR$_{CKD-EPI}$ 及び mGFR$_{iohexol}$ の効果の持続が認められた。

4.2.3　腎機能 - 本剤の効果（AT1001-011）

AT1001-011 試験のステージ 2 での GFR の解析結果から、腎機能は 18/24 ヵ月にわたる本剤の投与期間中、安定的に推移した（24 ヵ月：本剤-本剤群、18 ヵ月：プラセボ-本剤群）（表 2.5.4 - 1）。

すなわち、本試験で用いた 3 つの GFR の結果から、ERT 未施行の本剤投与被験者では腎機能が安定化することが示された。健康成人での eGFR の年間変化量は−1 mL/min/1.73 m^2/year とされ（Stevens et al. 2006）、本剤投与被験者における腎機能の年間変化量は、健康成人の腎機能の年間低下量と同等であった。また、未治療ファブリー病患者の腎機能自然経過データより好ましい結果であった（本項 4.2.4）。

表 2.5.4 - 1　AT1001-011：本剤 18/24 ヵ月投与時点での GFR の年間変化量（本剤に反応性のある *GLA* 変異を有する OLE 集団）

GFR Method	N	Mean (±SEM) [95% CI]
$eGFR_{CKD-EPI}$	41	-0.30 (0.66) [-1.65, 1.04]
$eGFR_{MDRD}$	41	+0.79 (1.03) [-1.28, 2.87]
$mGFR_{iohexol}$	37	-1.51 (1.33) [-4.20, 1.18]

Glomerular filtration rate (GFR) measured in mL/min/1.73m^2/year.
$eGFR_{CKD-EPI}$=estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $eGFR_{MDRD}$=estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation; $mGFR_{iohexol}$ =measured glomerular filtration rate; mITT-amenable=patients with amenable mutations in the modified intent to treat population; N=number of patients with data; SEM=standard error of the mean
Source: m2.7.3 Table 2.7.3 – 25

4.2.4　腎機能 - 未治療ファブリー病患者における腎機能低下の自然経過と AT1001-011 試験結果の比較

未治療ファブリー病患者の腎機能に関する公表文献を包括的に調査した結果、eGFR の年間変化量は−1.1～−12.2 mL/min/1.73 m^2 であることが判明し（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）、一方、AT1001-011 試験の本剤投与被験者における eGFR の年間変化量は−0.30～+0.79 mL/min/1.73 m^2 であった。AT1001-011 試験で本剤投与被験者の腎機能を公表文献の自然経過試験 3 試験と比較した。この 3 試験は患者集団（性別や蛋白尿など）及び 1 年以上の観察期間が含まれる点で AT1001-011 試験と類似性が高かった。これらの比較の結果、本剤投与被験者の GFR は未治療患者と比較して安定的に推移したことが示された。なお、この比較に AT1001-011 試験のデータを選んだ理由は、被験者は ERT 未施行のファブリー病患者であり、自然経過試験の ERT 未施行のファブリー病患者と最も近かったためである。

AT1001-011 試験の本剤投与被験者と、Schiffmann et al. 2009 及び Schwarting et al. 2006 が報告した未治療患者とを性別及び尿中蛋白で層別された腎機能パラメータの年間変化量を指標にして統計学的に比較した結果、$eGFR_{MDRD}$ の年間変化量に統計学的有意差が認められ、本剤の方が良好な成績であった［Schiffmann et al. 2009 との差：2.97 mL/min/1.73 m^2（95% CI：0.134～5.806、

p = 0.040］、Schwarting et al. 2006 との差：3.90 mL/min/1.73 m^2（95% CI：1.142～6.666、p = 0.006）］。

男女別に層別した $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量について AT1001-011 試験の被験者と Wanner et al. 2010 の報告した患者を比較した同様の統計解析では、$eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量に統計学的な有意差が認められ、本剤の方が良好な成績であった［1.49 mL/min/1.73 m^2（95% CI：0.167～2.816、p = 0.027）］。

以上の結果より、本剤は GFR を安定化することにより、ファブリー病患者の腎疾患の経過を変えることができる可能性があり、臓器障害、透析および移植の時期を遅らせる、あるいは予防できる可能性がある。

4.2.5　腎機能 - 本剤の長期効果

本剤の腎機能への長期効果については、AT1001-011 試験から AT1001-041 継続投与試験に移行した被験者の $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量を解析して評価した。なお、mGFR は AT1001-041 試験では測定されていない。これらの被験者では、$eGFR_{CKD-EPI}$ は平均 36 ヵ月間、安定して推移した（最短 18 ヵ月、最長 54 ヵ月）。この期間での年間変化量は−0.81 mL/min/1.73 m^2（95% CI：−2.00～0.37）であった。

また、AT1001-012 試験から AT1001-042 継続投与試験に移行した被験者を対象として $eGFR_{CKD-EPI}$ の年間変化量を評価した（AT1001-042 試験のカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。これらの被験者では、$eGFR_{CKD-EPI}$ はベースラインから Month 48 まで［平均 3.94 年（最短 3.8 年、最長 4.0 年）、n = 14］安定して推移した。この期間での年間変化量は−1.08 mL/min/1.73 m^2（95% CI：−1.93～−0.22）であった。

この解析から、本剤投与により腎機能はは 48 ヵ月間、安定して推移することが示された。本剤の eGFR に対する長期効果は健康成人の年間変化量（約−1 mL/min/1.73 m^2、Stevens et al. 2006）と同等で、未治療ファブリー病患者での年間変化量と比較して良好な結果であった（本項 4.2.4）。

4.3　心機能パラメータ

4.3.1　心機能パラメータの評価方法

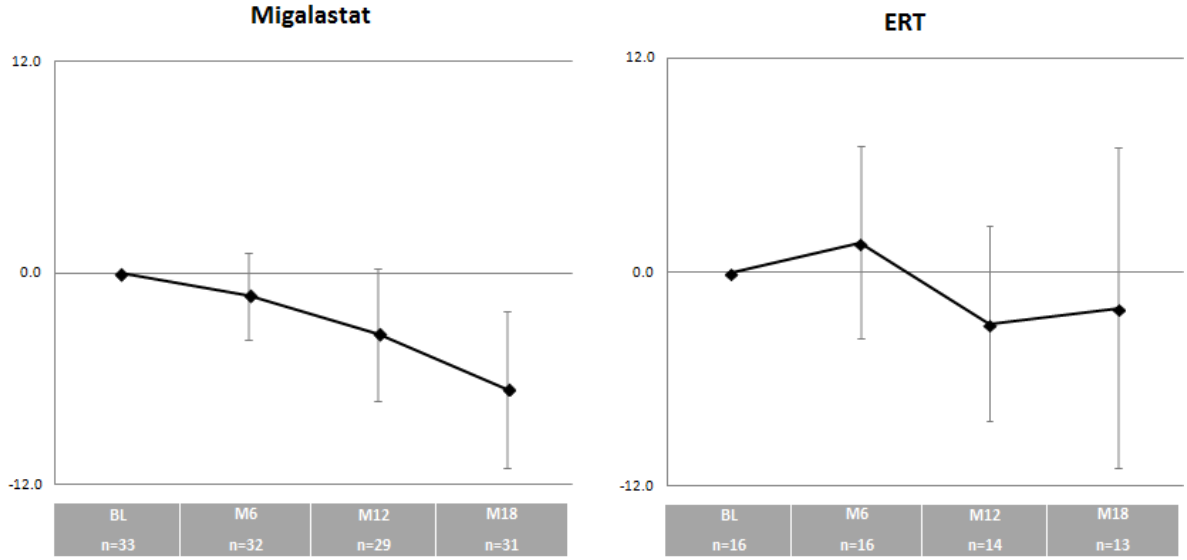
ファブリー病では心合併症の頻度が高く、これが最大の死因である（Waldek et al. 2009）。ファブリー病患者に最も多く見られる心症状は左室肥大である（Weidemann et al. 2011）。ファブリー病患者では左室肥大が心イベントの最大のリスク因子とされ（Germain et al. 2013; Patel et al. 2011）、左室重量の低下はファブリー病患者の転帰を改善させるとの報告がある（Weidemann et al. 2009）。ファブリー病患者の左室のサイズを測定する標準的な指標は、左室重量係数（LVMi）である（Germain et al. 2013）。

LVMi、左室重量、左室内径短縮率、左室駆出率並びに収縮能及び拡張能グレード分類を測定するため、心エコー検査を実施した。読影は盲検下で中央読影医が行った。

4.3.2　LVMi 及びその他の心機能パラメータ - 本剤と ERT の比較（AT1001-012）

ERT から切り替えた被験者では、18 ヵ月にわたる本剤の投与後、LVMi に統計学的に有意な減少が見られた［ベースラインからの平均変化量：−6.6 g/m^2（95% CI：−11.0～−2.1）］。ERT を継続した被験者ではわずかな変化が見られたものの有意ではなかった［−2.0 g/m^2（95% CI：−11.0～7.0）］。これらの結果を図 2.5.4 - 4 に示す。

図 2.5.4 - 4　AT1001-012：本剤及び ERT を 18 ヵ月投与したときの LVMi の変化量（平均値及びその 95% CI）（mITT 集団）



The y-axes present change in LVMi and units are g/m^2.
BL=baseline; ERT=enzyme replacement therapy; LVMi= left ventricular mass index; M=Month; mITT=modified intent to treat
Source: m2.7.3 Figure 2.7.3 - 7

ベースライン時に左室肥大を有した被験者（n = 13）では、本剤投与の好ましい効果が見られ、ベースラインからの平均変化量は−8.4 g/m^2（95% CI：−15.7～2.6）であった。

ベースライン時での左室駆出率及び左室内径短縮率はおおむね正常であり、その後も 18 ヵ月間、安定して推移した。大部分の被験者ではベースライン時での収縮能及び拡張能のグレード分類は正常であり、その後も 18 ヵ月間、おおむね安定的して推移した。

AT1001-012 試験の本剤投与被験者で見られた LVMi の減少は、未治療ファブリー病患者で知られている LVMi 増加の進行と比べて好ましい結果であった（Germain et al. 2013; Rombach et al. 2014）。左室重量に対する ERT の効果は、公表された臨床試験間で一致していない（Kampmann et al. 2009; Engelen et al. 2012; Rombach et al. 2013）。Engelen et al. 2012 の報告によると、ERT 施行で最初に見られた血圧や左室径の改善は、治療を継続しても時間が経過すると少なくなった。ま

た、Germain et al. 2013 は、アガルシダーゼ ベータを 2 年以上投与した男性では、18～29 歳を除く全年齢群で LVMi が増加したと報告している。

AT1001-012 試験の結果から、被験者全体及びベースライン時に左室肥大を有した被験者を対象として、LVMi に対する本剤の有効性が明らかとなった。本剤投与被験者で見られた LVMi の減少は、ファブリー病に高い頻度で伴う心合併症の減少に寄与するものと期待される。

日本人集団での結果

心エコー検査の結果、日本人集団ではベースライン時の LVMi の平均値は本剤群 111.3 g/m^2 であり、ERT 群 85.3 g/m^2 であった。全体集団と同様に、本剤群では LVMi にベースラインから Month 18 までの減少が認められた（平均変化量：−13.8 g/m^2）。ERT 群のベースラインから Month 18 までの平均変化量は 12.5 g/m^2 であった。

日本人集団ではベースライン時の LVMi の平均値は全体集団と比較してわずかに高かったが、ベースラインから Month 18 まで全体集団と比較してわずかに大きく減少した。

全体集団と同様に、ベースライン時に左室肥大を有した本剤群日本人被験者 2 例の LVMi はベースラインから Month 18 までやや大きく減少した（日本人集団全体：−13.8 g/m²、ベースライン時に左室肥大を有した日本人被験者：−19.4 g/m²）。本剤群の個々の結果では、ベースライン時に左室肥大を有した日本人被験者 2 例の LVMi のベースラインから Month 18 までの変化量は、正常なベースライン値であったその他の日本人被験者の変化量よりもやや大きかった（それぞれの変化量の範囲：−26.2～−12.6 g/m^2 及び−8.7～−7.7 g/m^2）。

4.3.3　LVMi 及びその他の心機能パラメータ - 本剤の効果（AT1001-011）

AT1001-011 試験で本剤投与被験者に見られた LVMi の減少（2.7.3 項 表 2.7.3 - 26）は、AT1001-012 試験で見られた減少と一致した。

本剤 18/24 ヵ月投与時点までに、全被験者の LVMi の平均変化量には統計学的に有意な減少が見られた［平均変化量：−7.7 g/m^2（95% CI：−15.4～−0.01）］。ベースライン時に左室肥大を有した被験者（n = 8）では、本剤 18/24 ヵ月投与時点までの変化量は−18.6 g/m^2（95% CI：−38.2～1.0）であった。

AT1001-012 試験と同様に、ベースライン時の左室駆出率、左室内径短縮率並びに収縮能及び拡張能のグレード分類はおおむね正常であり、その後も 12 ヵ月間、安定して推移した。

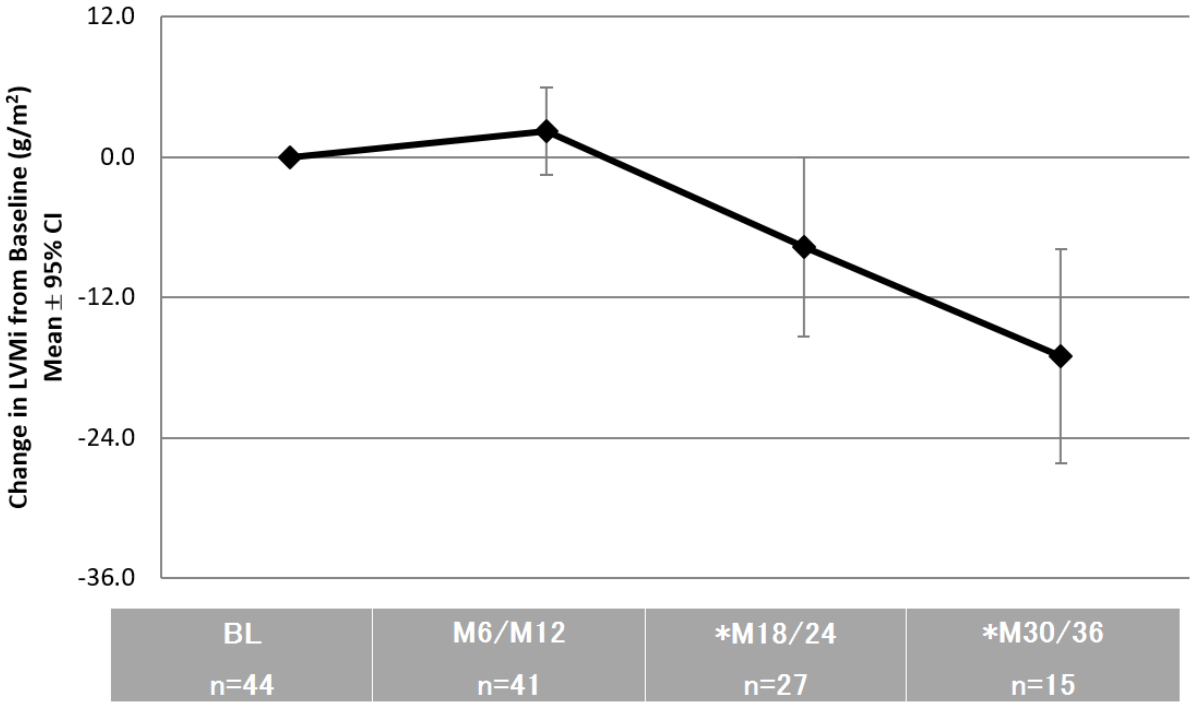
以上の結果から AT1001-012 試験と同様に LVMi が減少し、本剤の有効性が示された。本剤は、ファブリー病患者に高い頻度で伴う心合併症の減少に寄与するものと期待される。

4.3.4　LVMi - 本剤の長期効果

本剤投与被験者では、LVMi の有意な減少が認められ、その減少は長期間続いたことが示された（2.7.3.5.3 項）。

本剤が心機能パラメータに対する更なる長期効果を AT1001-011 試験から AT1001-041 継続投与試験に移行した被験者を対象として LVMi を検討することにより評価した（AT1001-011 試験のステージ 1 から本剤投与例 36 ヵ月データ及び AT1001-011 試験のステージ 1 のプラセボ投与例 30 ヵ月データ）。これらの被験者では、本剤投与 18/24 ヵ月を超えて最長で 30/36 ヵ月投与時点まで LVMi に統計学的に有意な減少が見られた（図 2.5.4 - 5）。この減少幅はベースライン時に左室肥大を有した被験者の方が大きかった（2.7.3 項 表 2.7.3 - 51）。

図 2.5.4 - 5　　AT1001-011 試験及び AT1001-041 試験でのベースラインから 30/36 ヵ月投与時点までの LVMi の変化量（g/m²）



*Statistically significant (95% CI does not overlap zero)
Source: m2.7.3 Figure 2.7.3 - 16

本剤の最長 36 ヵ月の長期投与により、ベースライン時に左室肥大を有した被験者を含めて、18/24 ヵ月投与と比較して LVMi はさらに減少した。この良好な有効性には長期に持続する臨床上のベネフィットがあると考えられ、ファブリー病患者の死因となる心合併症の発症を遅らせる、あるいはこれを予防できる可能性がある。

4.4　複合臨床的アウトカム（AT1001-012）

ファブリー病の病状と死亡に関与する主要な臓器は、腎臓、心臓及び脳である（Germain 2010）。各投与群で見られた、死亡並びに以下に示す特定の腎イベント、心イベント又は脳血管イベントの発現例数に基づき、複合臨床的アウトカムを評価した。

- 腎イベント：ベースラインと比較して $eGFR_{CKD-EPI}$ が 15 mL/min/1.73 m^2 以上低下、かつ $eGFR_{CKD-EPI}$ が 90 mL/min/1.73 m^2 未満、ベースラインと比較して 24 時間尿中蛋白が 33%以上増加、かつ 24 時間尿中蛋白が 300 mg 以上。
- 心イベント：心筋梗塞、米国心臓病学会と米国心臓協会の診療ガイドラインに定義された不安定狭心症、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）及び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
- 脳血管イベント：脳卒中、一過性脳虚血発作

複合臨床的アウトカムは AT1001-012 試験で評価され、AT1001-011 試験では評価されていない。AT1001-012 試験で Month 18 までの複合臨床的アウトカムの解析した結果、本剤群は ERT 群と比較して好ましい結果が示された（表 2.5.4 - 2）。

表 2.5.4 - 2　　AT1001-012：mITT 集団における複合的臨床アウトカムの発現被験者数（%）

Component	Migalastat (n=34)	ERT (n=18)
Renal	8 (24%)	6 (33%)
Cardiac	2 (6%)	3 (17%)
Cerebrovascular	0 (0%)	1 (6%)
Death	0 (0%)	0 (0%)
Any	10 (29%)	8* (44%)

ERT=Enzyme replacement therapy; mITT=modified intent to treat
*Two ERT-experienced patients each had one cardiac and one renal event.
Renal events included increased proteinuria and decreased GFR (migalastat and ERT treatment groups); cardiac events included arrhythmia (migalastat and ERT treatment groups) and cardiac failure (ERT treatment group only); cerebrovascular event was transient ischemic attack.
Source: m2.7.3 Table 2.7.3 - 8

Month 30 までの本剤投与期間中に各イベント又は死亡が発現した割合は 32%であり、Month 18 までの割合と同程度であった。

以上の結果より、本剤はファブリー病の臨床症状及び死亡に関連する最も重要な三つの臓器（腎臓、心臓及び脳血管）に臨床上のベネフィットを寄与すると考えられる。

4.5　消化器症状（AT1001-011）

ファブリー病患者では、下痢、腹痛、悪心、嘔吐及び便秘といった消化器症状の頻度が高い（Hoffmann et al. 2007; Banikazemi et al. 2005）。消化器の徴候や症状の改善は、ファブリー病の重要な臨床的アウトカムである。消化器症状の測定には、確立されたバリデーション済みの評価尺度である GSRS を用いた（Svedlund et al. 1988）。GSRS の信頼性と臨床上の意義については、フ

ファブリー病の消化器症状によく似た過敏性腸症候群を含む複数の疾患を対象とした試験で確立されている（Chan 2006）。

GSRS は AT1001-011 試験で評価され、AT1001-012 試験では評価されていない。AT1001-011 試験での GSRS アウトカムの結果から、本剤はファブリー病の消化器症状を改善する臨床的有用性を有することが示された（2.7.3.2.2.2.2.3 項）。

- 下位尺度「下痢」ではベースラインから Month 6 までに本剤群にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善（スコアの減少）が見られた（本剤群：−0.3、プラセボ群：+0.2、$p < 0.05$）。
- 「酸逆流」では Month 6 時点で本剤群のベースライン時に症状を有した被験者に統計学的に有意な改善が見られた（事後解析、$p< 0.05$）。
- 長期 OLE 期での本剤投与 18/24 ヵ月時点で「下痢」及び「消化不良」に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。

4.6　患者報告アウトカム（SF-36 v2 及び BPI）

患者報告アウトカムを収集するため、SF-36 v2 及び BPI-SF－重症度コンポーネントを用いた。

AT1001-012 試験での SF-36 v2 及び BPI－疼痛重症度コンポーネントでは、本剤群及び ERT 群ともに、いずれの測定時点でもベースラインから有意な変化は認められなかった。以上の結果は、ERT から本剤に切り替えても生活の質（QoL）あるいは疼痛が悪化することのないことを示している（2.7.3.2.1.1.2.2.3 項）。

AT1001-011 試験での本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、ベースライン時に異常値を示した被験者では、試験期間をとおして（本剤-本剤群：投与 24 ヵ月、プラセボ-本剤群：投与 18 ヵ月）、SF-36 v2 の下位尺度「活力」及び「全体的健康感」に改善が見られた（それぞれの平均増加量*：4.0 及び 4.5）。（2.7.3.2.2.2.2.5 項）。

以上の結果より、本剤の投与を受けた被験者では「活力」及び「全体的健康感」の改善からベネフィットを得られたと考えられる。

*低いスコアほど高い重症度の症状を示す。

4.7　疾患性基質

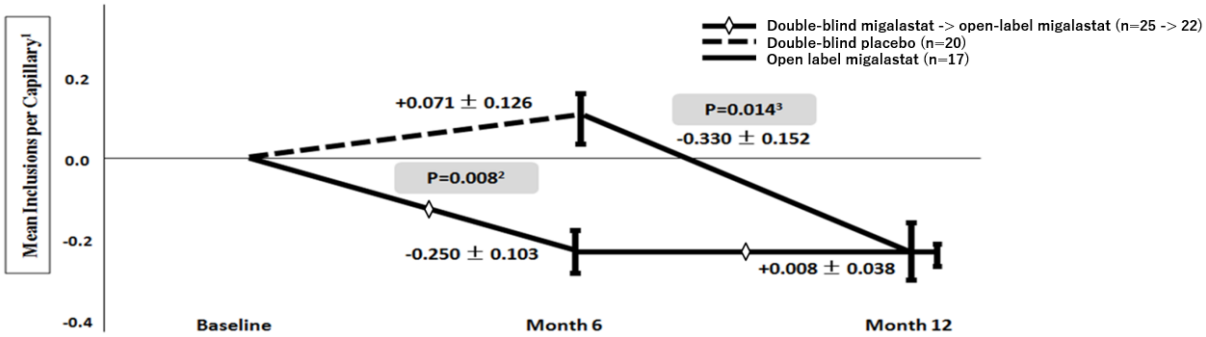
4.7.1　腎 IC GL-3 封入体数（AT1001-011）

ファブリー病は、リソソーム酵素である α-Gal A が欠損することにより、スフィンゴ糖脂質である主に GL-3 が細胞及び組織中に蓄積する。GL-3 の蓄積により、神経障害性疼痛、消化器症状、腎不全、心筋症、脳血管発作及び早期死亡に至る（Aerts et al. 2008; Germain 2010）。腎 IC GL-3 封入体数の減少は治療の転帰と考えられており、アガルシダーゼ ベータが世界で初めて承認されたときの臨床的根拠であった（Eng et al. 2001）。

ステージ 1 の主要評価項目（Month 6）は、IC GL-3 レスポンダー（平均 IC GL-3 封入体数がベースラインから 50%以上減少と定義）解析であった。ランダム化された全被験者のうち、本剤群で 41%、プラセボ群で 28%の被験者にレスポンスが見られた（p = 0.3）。腎 IC GL-3 封入体数の変化率（中央値）は、本剤群−40.8%、プラセボ群−5.6%であった（p = 0.097）。GL-3 封入体数がゼロである腎 IC の割合のベースラインから Month 6 までの差（最小二乗平均）は、本剤群 7.3%であり、プラセボ群と比較して良好な結果であった（p = 0.042）。

本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者 50 例を対象としてステージ 1 の結果について事後解析を行った。ベースラインからの変化量を解析した結果、本剤の 6 ヵ月投与ではプラセボと比較して平均 IC GL-3 封入体数に有意に大きい減少が見られた（本剤群：−0.250 ± 0.103、プラセボ群：+0.071 ± 0.126、p = 0.008）（±平均値の標準誤差、SEM）（図 2.5.4 - 6）。

図 2.5.4 - 6　　AT1001-011：腎 IC GL-3 封入体数（平均値）のベースラインからの変化量



[1] Data points (mean±SEM) are baseline-corrected data from mITT patients with amenable mutations (mITT-amenable population) and show the change in the mean number of GL-3 inclusions per interstitial capillary. The change is from baseline for the migalastat-migalastat group; the change is from Month 6 for the placebo-migalastat group.
[2] The statistical analysis of results at Month 6 used an ANCOVA model with covariate adjustment for baseline and factors for treatment group and treatment by baseline interaction. The p-value shown is for the least squares mean difference between the migalastat group and the placebo group.
[3] The analysis for the placebo-migalastat group of change from Month 6 to Month 12 used a mixed-models repeated measures analysis of the mITT-amenable population. Results are post hoc at Month 6 and pre-specified at Month 12. Changes from baseline to Month 6 and from Month 6 to Month 12 are based on paired readings.
Source: m2.7.3 Figure 2.7.3 – 12

ステージ 2（Month 12）では、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者の腎 IC GL-3 封入体数に関する事前に規定した解析を行った結果、ステージ 2 でプラセボから本剤に切り替えた被験者（プラセボ-本剤群）では、平均 IC GL-3 封入体数（± SEM）が統計学的に有意に減少し（−0.330 ± 0.152、p = 0.014）、ステージ 1 の本剤群で見られた IC GL-3 減少が再現された。本剤-本剤群では、GL-3 封入体数は減少したレベルを維持していた（ステージ 1 で本剤投与を受け、続けてステージ 2 で本剤投与を継続した被験者）（2.7.3.2.2.2.1 項）。

本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者では、平均 IC GL-3 封入体数の各群で差はなかった。反応性に基づく結果に明瞭な差が認められたことより、反応性のある／反応性のない変異型を特定する上で、GLP HEK アッセイの臨床的妥当性と正確性が裏付けられた。

4.7.2　　血漿中 lyso-Gb_3

血漿 lyso-Gb_3 については、疾患重症度の重要なマーカーとしての認知度が高まっている（Rombach et al. 2010; Rombach et al. 2012; Niemann et al. 2014）。ファブリー病では、血漿 lyso-Gb_3 の減少が転帰の改善と関係することが示されている（Van Breemen et al. 2011）。また、高値の血漿中 lyso-Gb_3 は、男性ファブリー病では脳血管疾患のリスク上昇と、また女性ファブリー病患者では左室肥大と関係する（Rombach et al. 2010）。

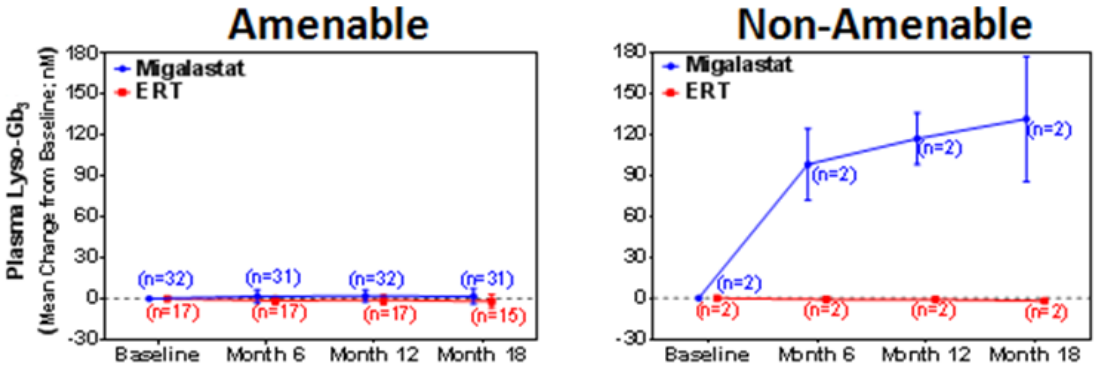
4.7.2.1　　血漿中 lyso-Gb_3 に関する本剤と ERT の比較（AT1001-012）

AT1001-012 試験の結果（2.7.3.2.1.1.2.2.4 項）、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者において、ERT から本剤に切替え後、血漿中 lyso-Gb_3 値は最長 18 ヵ月まで低いまま安定していた（図 2.5.4 - 7）。

以上の結果から、ファブリー病患者に対して本剤を経口投与することで ERT と同等に血漿中 lyso-Gb_3 の減少を維持できることが示された。

ERT から本剤に切替え後、本剤群の本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する男性被験者 2 例では、血漿中 lyso-Gb_3 値が上昇し、一方、ERT 群の本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する男性被験者 1 例、女性被験者 1 例の計 2 例では低いまま安定していた。本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者及び反応性のない被験者の血漿中 lyso-Gb_3 に明確な違いが見られたことにより、*GLA* 変異型を分類する上で GLP HEK アッセイの正確性が示された。

図 2.5.4 - 7　　AT1001-012：本剤に反応性のある／反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者でのベースラインから Month 18 までの lyso-Gb_3 の変化量



ERT=enzyme replacement therapy; Lyso-Gb_3=globotriaosylsphingosine
Source: m2.7.3 Figure 2.7.3 - 8

日本人集団での結果

日本人集団では、ベースライン時の血漿中 lyso-Gb_3 の平均値は本剤群 6.57 nmol/L 及び ERT 群 10.93 nmol/L であった。ベースラインから Month 18 までの血漿中 lyso-Gb_3 の変化量の平均値は 0.06 nmol/L で、全体集団での変化量の平均値の 95% CI に含まれていた（95% CI：−0.301～3.758）。

本剤群日本人被験者 5 例のうち、Month 18 での血漿中 lyso-Gb_3 の値は男性被験者 3 例が 3.01～14.3 nmol/L で、女性被験者 2 例が 1.93～3.50 nmol/L であった。

日本人ファブリー病患者において、ヘミ接合体のファブリー病の男性では、血漿中 lyso-Gb_3 の平均値が 97 ± 60 nmol/L（古典型ヘミ接合体：134 ± 44 nmol/L、亜型：42 ± 23 nmol/L）と報告されている。また、ヘテロ接合体のファブリー病の女性では、血漿中 lyso-Gb_3 の平均値が 18 ± 9 nmol/L と報告されている（Togawa et al. 2010）。

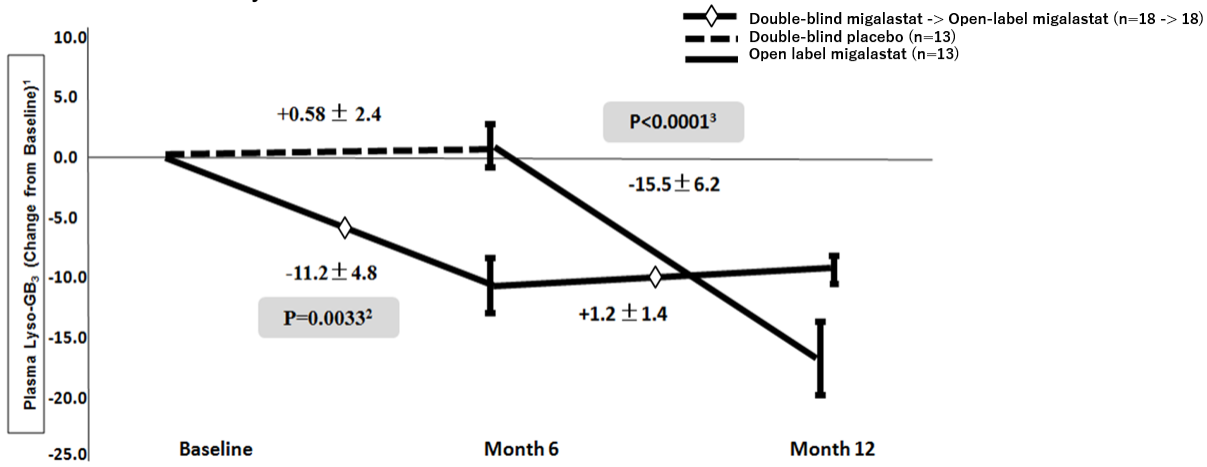
全体集団と同様に、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する日本人被験者 5 例では、血漿中 lyso-Gb_3 値は最長 18 ヵ月まで低いまま安定していた。

4.7.2.2　血漿中 lyso-Gb_3 に関する本剤とプラセボの比較（AT1001-011）

以下の AT1001-011 試験の結果（2.7.3.2.2.2.2.4 項）は AT1001-012 試験で得られた結果（2.7.3.2.1.1.2.2.4 項）と一致したことから、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者における疾患性基質の有意な減少を示すエビデンスが得られた（図 2.5.4 - 8）。

- Month 6 時点で本剤群で本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者の血漿中 lyso-Gb_3 値は統計学的に有意に減少した（$p = 0.0033$）。
- 本剤-本剤群ではステージ 2 の 6 ヵ月間でも、血漿中 lyso-Gb_3 値の減少は維持された。
- ステージ 2 でプラセボから本剤に切り替えたプラセボ-本剤群でも、血漿中 lyso-Gb_3 値に統計学的に有意が減少が見られた（$p \leq 0.0001$）
- 本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者では血漿中 lyso-Gb_3 値の減少は見られなかった。

図 2.5.4 - 8　　AT1001-011：本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者における血漿 lyso-Gb_3 の変化量



[1] Data points are baseline corrected; represent mean±SEM change from baseline to Month 6 for patients with amenable mutations
[2] Analysis of covariance (ANCOVA) comparing baseline to Month 6
[3] ANCOVA comparing change from Month 6 to Month 12 in patients switching from placebo to migalastat. The ANCOVA model included adjustment for baseline lyso-Gb_3 and factors for treatment group and treatment by baseline interactions. P-values correspond to least squares mean differences between migalastat and placebo.
Source: m2.7.3 Figure 2.7.3- 13

以上の結果より、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者での本剤の作用機序が示された。上述した平均 IC GL-3 封入体数の減少と同様に（本項 4.7.1）、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する被験者及び反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者での本剤の血漿中 lyso-Gb_3 への効果に明確な違いが見られたことにより、*GLA* 変異型を分類する上で GLP HEK アッセイの臨床的妥当性と正確性が裏付けられた。

4.7.2.3　　WBC 中 α-Gal A 活性

本解析対象から女性被験者を除外した。理由は、女性被験者から採取した WBC には α-Gal A の野生型又は変異体が発現していた白血球が混在しているためである。

AT1001-012 試験での本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する男性被験者では、ベースラインから Month 18 までの α-Gal A 活性の変化量（中央値）は 6.6 nmol/hr/mg であった。ERT 群ではベースラインから変化は認められなかった［変化量（中央値）：0.04 nmol/hr/mg］。

全体集団と同様に、日本人集団本剤群の男性被験者ではベースラインから Month 18 までに WBC 中の α-Gal A 活性の増大が認められた。日本人集団本剤群ではベースラインからの平均変化量は 3.3 nmol/h/mg であった。全ての本剤群男性被験者にベースラインから Month 18 まで α-Gal A 活性の増大が認められた（ベースラインからの変化率：50%～405.9%）。

AT1001-011 試験での本剤群の本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する男性被験者では、ベースラインから Month 24 までの α-Gal A 活性の変化量は 2.6 nmol/h/mg で、増大したまま維持された。予測されたとおり、本剤に反応性のない *GLA* 変異型を有する被験者では、試験期間を通して WBC 中 α-Gal A 活性に変化は見られなかった。

以上の結果から α-Gal A 活性の増大が示され、この増大は本剤が α-Gal A 変異体に結合し、これを安定化させ、リソソームへの正常輸送を促進するという本剤の作用機序に一致する。

4.8　部分集団の解析

4.8.1　　年齢、性別及び腎機能

AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験では統計解析計画書に従い、部分集団解析を行った。

AT1001-011 試験では、ITT 集団を年齢別（中央値以下、中央値超）に部分集団ごとに解析した結果、各部分集団での Month 6 時点の平均腎 IC GL-3 封入体数がベースライン時から 50%以上減少した被験者の割合（レスポンダー率）が本剤群ではプラセボ群と比較して高かった。

AT1001-012 試験では、mITT 集団における部分集団（性別、ベースライン時の 24 時間尿中蛋白）を通して、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ は安定し、健康成人での年間変化量（約−1 mL/min/1.73 m^2/year）と同程度であった（Stevens et al. 2006）。女性被験者及びベースライン時の 24 時間尿中蛋白低値の被験者では、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の低下が数値的にやや少なく、公表文献に報告されている未治療ファブリー病患者での傾向と同様であった（Schiffmann et al. 2009）。

4.8.2　　心亜型

申請者の把握する限り、文献等の情報に基づき *GLA* 遺伝子型から心亜型の患者を全て正確に特定又は分類することは、現時点では困難である。いくつかの文献では明確に心亜型を示す *GLA* 変異型が報告されており、これらの変異型には N215S（Patel et al. 2015）及び IVS4+919G→A（Lin et al. 2009）が含まれる。ファブリー病の心亜型とは、一般に疾病の主徴が左室肥大を中心とした心症状に限定されるものと定義される（Takenaka et al. 2008）。古典型の患者及びそれ以外の患者のいずれにおいても、本剤の有用性は認められると考えられる。

本剤の第 3 相試験では心亜型を呈する IVS4+919G→A の遺伝子型を有する被験者は認めらなかったが（Lin et al. 2009）、同じく心亜型を呈するとされる N215S（Patel et al. 2015）の遺伝子型を有する患者は、AT1001-012 試験に 10 例（本剤群 7 例、ERT 群 3 例）組み入れられた。なお、N215S 変異は日本人ファブリー病患者においても文献報告されている（Nakano et al. 2015）。AT1001-012 試験に組み入れられた被験者の結果は、N215S 変異を有する被験者の多くが、ベースライン時点で左室肥大を含む複数の臓器障害を有したことを示している。また、これらの被験者が本剤投与により $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ が安定化し（平均年間変化量としてそれぞれ 0.05 及び−1.92 mL/min/1.73 m^2）、血漿中 lyso-Gb_3 も低く維持されている（ベースラインからの平均変化量 ＝ 0.23 μM）ことが示された。さらに LVMi の低下も認められた（ベースラインからの平均変化量 ＝ −5.10 g/m^2）。N215S 変異を有する被験者で認められた本剤の有用性は、全体集団並びに古典型及びそれ以外の被検者集団で認められた有用性とも一貫したものであった。本項の詳細は 2.7.3.3.3.3 項に示す。

4.8.3　古典型男性患者

第 3 相試験の本剤投与被験者のうち、古典型ファブリー病の表現型を示した男性被験者のみを対象に解析を行った。本解析には本剤第 3 相試験の古典型男性被験者とその他の被検者（古典型を示さない男性被験者及び女性被検者）との比較及び本剤第 3 相試験の古典型男性被験者と ERT の第 3 相試験結果との比較及び無治療患者との比較が含まれる。さらに、AT1001-011 試験のステージ 1 で 6 ヵ月間のプラセボ投与を受けた後、継続投与期において本剤投与に切り替えて 18 ヵ月間投与した古典型男性被験者での、ステージ 1 と継続投与期での GFR、LVMi 及び GSRS の下位尺度「下痢」の項目に関する変化を比較した。

AT1001-011 試験では古典型の患者は、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有し、α-Gal A 活性が正常値の 3%未満であった男性患者と定義した。一方、AT1001-012 試験では、ベースラインの α-Gal A 活性が試験開始前直近の ERT の影響を受けるため、本試験の古典型患者の定義は、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有する患者とした。なお、AT1001-011 試験では、複数の器官にファブリー病に関連する臨床的兆候を有する被験者の多くが、WBC 中 α-Gal A 活性が野生型の 3%未満であった。

本剤の $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$mGFR_{iohexol}$、LVMi 及び lyso-Gb_3 に対する有効性は、古典型男性被験者及びその他の被検者のいずれの被検者集団でも認められた。古典型男性被験者で本剤の効果が数値上大きかった項目では、この集団でベースライン値が高かったことと関係すると考えられた。

ファブリー病患者のうち最も重症である古典型男性被験者においても、本剤投与により GFR が安定化し、LVMi が低下し、血漿中 lyso-Gb_3 が減少することが示された。さらに、その他の被験者集団でも本剤の有効性が見られたことから、本剤は男女及び古典型・非古典型を問わず臨床的兆候を有する全てのファブリー病患者に対して有用であると考えられた。

第 3 相試験で本剤投与を受けた古典型男性被験者と、アガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータの海外第 3 相試験、ERT の患者レジストリ並びに文献情報から得られた ERT 施行例及び無治療例について、GFR 及び LVMi の結果を比較した。古典型男性被験者の GFR 及び LVMi に対する本剤の効果は、ERT の海外第 3 相試験における男性被験者に対する効果と同程度であった。また、本剤の効果は ERT の患者レジストリで見られた効果とも同程度であり、さらに無治療の男性患者における経過より優れていた。

AT1001-011 試験の古典型男性被験者について、mGFR、LVMi、GSRS の下位尺度「下痢」に対する本剤の効果をプラセボと比較した。この比較では、古典型男性被検者を対象にステージ 1 のプラセボ投与（ベースラインから Month 6）の結果と、その後、本剤投与に切り替えた後の 18 ヵ月投与（Month 6 から Month 24）の結果とを比較した。この解析で最重症の古典型男性被験者における本剤の効果に関する更なるエビデンスが得られた。すなわち、mGFR、LVMi 及び「下痢」のいずれについてもプラセボ投与期における疾患の進行及び本剤投与に切り替えた後の進行抑制又は改善が認められた。なお、認められた mGFR の変化量はアガルシダーゼ アルファの第 3 相試験で報告されているものと非常に類似していた（プラセボ群の変化量：
−7.0 mL/min/1.73 m^2、ERT 群の変化量：−2.9 mL/min/1.73 m^2）（West et al. 2009）。本項の詳細は 2.7.3.3.3.4 項に示す。

4.9　外国臨床データを利用する臨床的根拠

本剤の臨床開発プログラムは日本を含む国際共同開発として行っており、また本剤の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、海外試験の成績も利用するため、日本人及び外国人での薬物動態の類似性並びに日本人集団と全体集団での有効性及び安全性の一貫性を評価した。評価の結果の概要は次のとおりである。

- 日本人及び外国人での PK は類似していた（本項 3.7）。
- 日本及び欧米でファブリー病に関する医療環境が類似している（2.7.3.3.2.3 項; Japanese GL; Eng 2006）。
- 本剤の生物薬剤学的及び薬物動態学的プロファイルから、本剤が民族的要因の影響を受けにくいと考えられる（本項 2 及び 3）。
- 主要評価項目を含む有効性の結果に日本人集団及び全体集団の間でおおむね一貫性が見られた（本項 4.11）。
- 安全性の結果にも日本人集団及び全体集団の間でおおむね一貫性が見られた（本項 5.5.1）。

4.10 用量の選択

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、PK 及び PD の成績から、本剤第 3 相試験の用法・用量として 150 mg QOD 投与を選択した。第 3 相試験 2 試験では、本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有する ERT 未治療及び既治療のファブリー病患者に対して、本剤 150 mg QOD 投与の有効性及び安全性が検証された。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* 変異型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）QOD 投与が最適であると考えられた（2.7.3.4.2 項）。

4.11 有効性に関する結論

第 3 相試験 2 試験において、疾患性基質の減少に加え、ファブリー病の影響を受ける主要臓器系の有効性評価項目に本剤の投与効果が一貫して見られた（表 2.5.4 - 3）。

表 2.5.4 - 3　　AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験の主要な有効性評価項目

Endpoint Type	Endpoint	Pivotal Study	
		AT1001-012	AT1001-011
Clinical	$eGFR_{CKD-EPI}$	√ [1, 2]	√ [1]
	$eGFR_{MDRD}$	√ [1, 2]	√ [1]
	$mGFR_{iohexol}$	√ [2]	√ [1]
	LVMi	√	√ [3]
	PROs [5]	√ [2]	√ [4]
	Composite Events	√ [2]	N/A
Substrate	IC GL-3	N/A	√ [4]
	Plasma Lyso-Gb_3	√ [2]	√ [3, 4]

$eGFR_{CKD-EPI}$=estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; $eGFR_{MDRD}$=estimated glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation; IC GL-3=interstitial capillary globotriaosylceramide; LVMi=left ventricular mass index; Lyso-Gb_3= globotriaosylsphingosine; $mGFR_{iohexol}$ = measured glomerular filtration rate; PROs=patient-reported outcomes
1: Stabilisation from baseline over 18 months with favourable comparison to natural history in literature
2: Comparable to ERT over 18 months
3: Improvement from baseline over 18+ months
4: Improvement versus placebo over 6 months
5: GSRS in AT001-011; SF-36 v2 and BPI short-form (pain severity component) in AT1001-012

第 3 相試験全体で見られた本剤の有効性に関する特徴を以下に示す。

- 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 施行 18 ヵ月後の腎機能と同等であった。
- 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。LVMi は、未治療患者ではファブリー病の進行に伴い増加する。
- ERT 未施行被験者では、ERT 施行 24 ヵ月後の LVMi の減少は統計学的に有意であり、LVMi の減少は最長 3 年間持続した。ベースライン時に左室肥大を有した被験者ではベースラインからの平均変化量は特に大きかった。
- 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%、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の発現頻度は 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 酵素活性が増大した。

第 3 相試験 2 試験では、ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の疾患特性は投与群間で同様であり、被験者集団は幅広いファブリー病患者集団を反映していた。この被験者集団と市販後に本剤を投与される可能性のある集団の間に重要な相違はないと考えられる。

ファブリー病は、腎臓、心臓及び脳血管の合併症や早期死亡を伴う、希少で進行性かつ致死性の X 染色体連鎖のライソゾーム病である。ファブリー病患者の 35～50%が本剤に反応性のある *GLA* 変異型を有し、この変異型を有する被験者で本剤の有効性が示された。臨床試験の結果、本剤はファブリー病の影響を受ける複数の臓器系に対して有効性を示した。この有効性は、本剤の添付文書（案）の効能・効果の設定根拠である。また、本剤の特性は ERT のアンメットメディカルニーズである隔週の点滴静注の負担及び infusion associated reaction（IAR）を含む安全性上の問題を満たすことができる考えられる。

臨床開発プログラムの一部として、AT1001-012 試験の全体集団の 10%を超える 7 例の日本人患者が AT1001-012 試験に参加した。日本人の被験者数は限られているため、7 例から得られたデータの解釈には限界があるが、有効性に関して、日本人集団と全体集団の間におおむね一貫性が見られたと考えられる。

5　安全性の概括評価

本剤の臨床プログラム全体を通して、安全性の評価は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び理学的検査の結果に基づいて行った。安全性の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.3 項に記載した。

5.1　曝露状況

本臨床開発プログラムで本剤（他の剤形を含む）の投与を受けた総症例数は 386 例であった。うちファブリー病患者の症例数は第 2 相試験及び第 3 相試験で 168 例であった。127 例が 1 年以上本剤の投与を受けた。曝露期間の最長は 10.7 年であり、本被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で試験を継続中である。

第 2 相及び第 3 相各試験での各用法・用量における治験薬への曝露状況は 2.7.4.1.2.2 項に示した。

5.2　有害事象の概要

第 2 相試験：

第 2 相試験において被験者の 25%以上に発現した有害事象は、FAB-CL-201 試験では頭痛（9 例中 7 例）及び悪心（9 例中 4 例）、FAB-CL-202 試験では上腹部痛（4 例中 2 例）、FAB-CL-203 試験では頭痛及び蛋白尿（5 例中 2 例）並びに OLE 試験である FAB-CL-205 試験では、関節痛（23 例中 9 例）、疲労及び背部痛（各 23 例中 8 例）並びに四肢痛、インフルエンザ及び頭痛（各 23 例中 6 例）であった。本剤の曝露量で調整した因果関係の否定できない TEAE 発現件数に基づくと、本剤 250 mg 投与レジメン（3 日投与、4 日休薬）及び 500 mg 投与レジメン（3 日投与、4 日休薬）に比較して、本剤 150 mgQOD 投与レジメンでは治験薬との関連が否定できない TEAE の発現率が低かった。

（2.7.4.2.1.1.2.2 項）。

第 3 相試験：

AT1001-012 試験の非盲検ランダム化投与期（18-Month）：

- TEAE を発現した被験者数及びその割合に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤群：34/36 例（94%）、ERT 群：20/21 例（95%）］。
  - TEAE の多くは軽度で、多くは治験薬との因果関係が否定され、試験の中止に至った被験者はいなかった。
  - 鼻咽頭炎の発現例数は、本剤群が 36 例中 12 例（33%）、ERT 群が 21 例中 7 例（33%）であった。
  - 頭痛の発現例数は、本剤群が 36 例中 9 例（25%）、ERT 群が 21 例中 5 例（24%）であった。

  - いずれかの群で被験者の 15%以上に発現したその他の事象は、咳嗽、インフルエンザ及び浮動性めまいであった。
- 死亡例はなかった。
- TEAE により試験の中止に至った被験者はいなかった。
- 重篤な有害事象の発現頻度は、本剤群（19%）が ERT 群（33%）より少なく、いずれも治験薬との因果関係が否定された。
- 臨床検査値、心電図、バイタルサイン、又は理学的検査の結果に、臨床的に重要な本剤の影響及び臨床的に重要な群間差は見られなかった。

AT1001-012 試験の 0～30-Month で本剤の投与を最低 1 回受けた被験者（全本剤群）：

- TEAE の多くは軽度から中等度で、多くは治験薬との因果関係が否定され、試験の早期中止に至った被験者はいなかった。
  - 被験者 51 例中、鼻咽頭炎が 21 例（41%）に発現した。
  - 頭痛が 16 例（31%）に発現した。
  - インフルエンザが 12 例（24%）に発現した。
  - 下痢が 11 例（22%）に発現した。
  - その他に被験者の 15%以上に発現した有害事象は、咳嗽、浮動性めまい、悪心及び嘔吐であった。
- 死亡例はなかった。
- TEAE により試験の早期中止に至った被験者はいなかった。
- 治験薬投与の開始後、重篤な有害事象が 16 例（31%）に 21 件発現した。1 例に発現した中等度の蛋白尿（関連の可能性あり）を除いた全ての重篤な有害事象は治験薬との因果関係が否定された。
- 臨床検査値、心電図、バイタルサイン、又は理学的検査の結果に本剤投与に伴う臨床的に重要な影響は見られなかった。

AT1001-011 試験：

- ステージ 1（二重盲検期）で TEAE を発現した被験者数に投与群間で大きな差は見られなかった［本剤群：31/34 例（91%）、プラセボ群：30/33 例（91%）］。
- TEAE の多くは軽度から中等度で、多くは治験薬との因果関係が否定された。
- ステージ 1 で頭痛が本剤群の 34 例中 12 例（35%）に、プラセボ群の 33 例中 7 例（21%）に発現した。ステージ 2（非盲検本剤投与）で、頻度は 63 例中 9 例（14%）に低下した。OLE 期に、57 例中 6 例（11%）とさらに低下した。
  - その他にいずれかのステージ（ステージ 1、2、又は OLE 期）で被験者の 10%以上に発現した有害事象は、疲労、発熱、鼻咽頭炎、錯感覚、頻脈、処置による疼痛、関節痛、気管支炎、蛋白尿であった。
- 死亡例はなかった。

- TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者は 2 例で、いずれも重篤な有害事象であったが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。
  - 本剤-本剤群の 1 例が筋萎縮性側索硬化症により試験を中止した。
  - ステージ 2 の期間中、プラセボ-本剤群の 1 例が未分化大細胞型リンパ腫（T 細胞及びヌル細胞型）により試験を中止した。
- ステージ 1 の期間中、重篤な有害事象の発現はプラセボ群（4 件）より本剤群（2 件）のほうが少なかった。ステージ 2 と OLE 期中、重篤な有害事象の発現頻度は本剤-本剤群及びプラセボ-本剤群で同程度であった。重篤な有害事象は、以下を除いて治験薬との因果関係が否定された。
  - OLE 期中に 1 例が発現した 2 件の重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連の可能性ありと判定された（疲労及び錯感覚）。いずれも回復し OLE 期の投与を完了した。
- 臨床検査値、心電図、バイタルサイン、又は理学的検査の結果に臨床的に重要な本剤の影響及び臨床的に重要な群間差は見られなかった。

AT1001-041（OLE）試験：

- 85 例中 74 例（87%）に 660 件の TEAE が発現した。
- TEAE の多くは軽度から中等度で、多くは治験薬との因果関係が否定された。
  - 被験者の 10%以上に発現した有害事象は、下痢、悪心、疲労、インフルエンザ、鼻咽頭炎、関節痛、四肢痛、頭痛、浮動性めまいであった。
- 2 例が死亡し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。
- TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例で、重篤な有害事象（遠隔転移を伴う扁平上皮癌）であったが、治験薬との因果関係が否定された。

AT1001-042（OLE）試験：

- 83 例中 68 例（82%）に 349 件の TEAE が発現した。
- TEAE の多くは軽度から中等度で、多くは治験薬との因果関係が否定された。
  - 被験者の 10%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎であった。
- 死亡例はなかった。
- TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者は 2 例で、重篤な有害事象の糸球体濾過率減少及び蛋白尿であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点）。

5.2.1　治験薬との因果関係が否定できない TEAE

本項に示した治験薬との因果関係が否定できない TEAE の概要は、第 3 相試験のピボタル試験 2 試験［AT1001-012 試験（30 ヵ月）及び AT1001-011 試験（24 ヵ月）］の併合データに基づく。

第 3 相試験のピボタル試験 2 試験で被験者の 10%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、頭痛（10.4%）であった。

AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験の結果の併合に基づき、very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）又は uncommon（0.1%以上 1%未満）に分類された治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5 - 1 に示す。これら承認申請前に実施された国際共同第 3 相試験 2 試験では、本剤の投与を受けたファブリー病患者（日本人 6 例を含む）115 例中 47 例（40.9%）から因果関係が否定できない TEAE が報告された。

その他の最も頻繁に報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、下痢 9 例（7.8%）、並びに浮動性めまい、悪心及び錯感覚 6 例（5.2%）であった。

表 2.5.5 - 1　AT1001-011 試験及び AT1001-012 試験を併合した因果関係が否定できない TEAE（AT1001-012 試験の全本剤群及び AT1001-011 試験で本剤を 1 回以上投与された全被験者）

System Organ Class Preferred Term		Frequency of adverse reaction n (%)		
		Very common	Common	Uncommon
Cardiac Disorders	心臓障害			
Palpitations	動悸		2 (1.7%)	
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害			
Vertigo	回転性めまい		3 (2.6%)	
Eye Disorders	眼障害			
Eye Pruritus	眼そう痒症			1 (0.9%)
Visual Acuity Reduced	視力低下			1 (0.9%)
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害			
Diarrhoea	下痢		9 (7.8%)	
Nausea	悪心		6 (5.2%)	
Abdominal Pain	腹痛		3 (2.6%)	
Constipation	便秘		3 (2.6%)	
Dry Mouth	口内乾燥		3 (2.6%)	
Defaecation Urgency	便意切迫		2 (1.7%)	
Dyspepsia	消化不良		2 (1.7%)	
Abdominal Pain Upper	上腹部痛			1 (0.9%)
Change Of Bowel Habit	便習慣変化			1 (0.9%)
Faecal Incontinence	便失禁			1 (0.9%)
Irritable Bowel Syndrome	過敏性腸症候群			1 (0.9%)
Vomiting	嘔吐			1 (0.9%)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Fatigue	疲労		3 (2.6%)	
Pain	疼痛		2 (1.7%)	
Inflammation	炎症			1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term		Frequency of adverse reaction n (%)		
		Very common	Common	Uncommon
Influenza Like Illness	インフルエンザ様疾患			1 (0.9%)
Local Swelling	局所腫脹			1 (0.9%)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫			1 (0.9%)
Pyrexia	発熱			1 (0.9%)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害			
Hepatocellular Injury	肝細胞損傷			1 (0.9%)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症			
Incorrect Dose Administered	誤用量投与		3 (2.6%)	
Overdose	過量投与			1 (0.9%)
Radiation Skin Injury	放射線皮膚損傷			1 (0.9%)
Investigations	臨床検査			
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (2.6%)	
Weight Increased	体重増加		3 (2.6%)	
Blood Bilirubin Increased	血中ビリルビン増加			1 (0.9%)
Blood Calcium Decreased	血中カルシウム減少			1 (0.9%)
Blood Cholesterol Increased	血中コレステロール増加			1 (0.9%)
Blood Pressure Increased	血圧上昇			1 (0.9%)
Body Temperature Increased	体温上昇			1 (0.9%)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常			1 (0.9%)
Weight Decreased	体重減少			1 (0.9%)
White Blood Cell Count Decreased	白血球数減少			1 (0.9%)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害			
Decreased Appetite	食欲減退			1 (0.9%)
Hypoglycaemia	低血糖症			1 (0.9%)
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Muscle Spasms	筋痙縮		4 (3.5%)	
Myalgia	筋肉痛		2 (1.7%)	
Pain In Extremity	四肢痛		2 (1.7%)	
Torticollis	斜頸		2 (1.7%)	
Flank Pain	側腹部痛			1 (0.9%)
Muscle Twitching	筋攣縮			1 (0.9%)
Musculoskeletal Chest Pain	筋骨格系胸痛			1 (0.9%)
Nervous System Disorders	神経系障害			
Headache	頭痛	12 (10.4%)		
Dizziness	浮動性めまい		6 (5.2%)	
Paraesthesia	錯感覚		6 (5.2%)	
Hypoaesthesia	感覚鈍麻		2 (1.7%)	
Ataxia	運動失調			1 (0.9%)

System Organ Class Preferred Term		Frequency of adverse reaction n (%)		
		Very common	Common	Uncommon
Balance Disorder	平衡障害			1 (0.9%)
Hyperaesthesia	知覚過敏			1 (0.9%)
Memory Impairment	記憶障害			1 (0.9%)
Migraine	片頭痛			1 (0.9%)
Neuralgia	神経痛			1 (0.9%)
Somnolence	傾眠			1 (0.9%)
Tremor	振戦			1 (0.9%)
Psychiatric Disorders	精神障害			
Depression	うつ病		2 (1.7%)	
Insomnia	不眠症			1 (0.9%)
Sleep Disorder	睡眠障害			1 (0.9%)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害			
Proteinuria	蛋白尿		2 (1.7%)	
Pollakiuria	頻尿			1 (0.9%)
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Dyspnoea	呼吸困難		2 (1.7%)	
Epistaxis	鼻出血		2 (1.7%)	
Rhinorrhoea	鼻漏			1 (0.9%)
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	皮膚および皮下組織障害			
Rash	発疹		3 (2.6%)	
Pruritus	そう痒症		2 (1.7%)	
Erythema	紅斑			1 (0.9%)
Hyperhidrosis	多汗症			1 (0.9%)
Night Sweats	寝汗			1 (0.9%)
Psoriasis	乾癬			1 (0.9%)
Vascular Disorders	血管障害			
Systolic Hypertension	収縮期高血圧			1 (0.9%)

Note: Locked AT1001-011 (0 – 24 months) and AT1001-012 (0 – 30 months, 'All Migalastat' population) datasets are used for this table.
Source: m5.3.5.3.1 Tintext-1112-Smpc-TEAE

5.2.2　死亡及び重篤な有害事象

死亡

これまでに本プログラムでは 2 例が死亡し、いずれも AT1001-041 試験での発現で治験薬との因果関係が否定された。

死亡した 1 例は、死亡日の 3 ヵ月前に死因である Grade 3 の遠隔転移を伴う乳癌と診断された。死亡の時点で被験者は本剤を 2 年間投与されていた。

もう 1 例は、自宅で死亡しているところを発見された。死亡診断書には冠動脈疾患及び糖尿病が死因に含まれたが、剖検が実施されなかったため正確な死因と確定することは不可能であった旨が記載された。被験者の病歴は、一過性脳虚血発作、肥満、2 型糖尿病、高コレステロール血症、心ステント留置、トリプルバイパス手術及び心臓ペースメーカー挿入であった。また、10 年間にわたるタバコ 1 日 3 箱の喫煙歴もあった。死亡の時点で被験者は本剤を 2 年間投与されていた。

またこの他に、コンパッショネートユース試験である AT1001-188 試験で 1 例が死亡した。

被験者は自宅のベッドで死亡しているところを発見された。治験担当医師は死因を心停止として報告した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定され、被験者のファブリー心筋症と関連があると判定した。死亡時点で被験者は本剤を 10 ヵ月間投与されていた。

重篤な有害事象

第 1 相試験では重篤な有害事象の報告はなかった。

第 2 相試験では全体で計 31 件の重篤な有害事象が見られたが（スクリーニング期間、投与後、投与中止後を含む）、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

第 3 相試験の AT1001-012 及び AT1001-011 試験（最長 54 ヵ月）では AT1001-012 試験で 16 例及び AT1001-011 試験で 22 例の被験者に計 70 件の重篤な有害事象が発現し（スクリーニング期間、投与中、投与中止後を含む）、そのうち 2 例に発現した 3 件は治験薬との因果関係が否定できなかった。

- AT1001-011 試験では、プラセボ-本剤群の被験者 1 例に、治験薬との関連の可能性ありとされた重篤な有害事象が 2 件（疲労及び錯感覚）発現した。いずれの事象も OLE 期に発現し、回復した（被験者は治験薬を一時中断し、再開した）。被験者は OLE 期の投与を完了した。
- AT1001-012 試験の OLE 期に、本剤-本剤群の被験者 1 例に中等度の蛋白尿が発現した。この事象は治験薬と関連の可能性ありとされた。被験者は妊娠が判明し、試験を中止した。

長期継続投与試験である AT1001-041 試験で、22 例の被験者が 30 件の重篤な有害事象（試験治療下）を発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

継続中の長期継続投与試験である AT1001-042 試験で、13 例の被験者が 23 件の重篤な有害事象（試験治療下）を発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点）。

5.2.3　中止に至った有害事象

第 1、2 及び 3 相試験中、有害事象による試験中止に至った被験者は 8 例であった。うち 2 例に発現した事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

- AT1001-016 試験では、被験者 1 例が中等度の有害事象「嘔吐」により試験を中止した。当該事象は治験薬との関連ありと判定された。

- FAB-CL-201 試験では、被験者 1 例が中等度の「高血圧」のさらなる上昇及び軽度の「鼻出血」により試験を中止した。当該事象はそれぞれ治験薬との関連の可能性あり及び関連の可能性は低いと判定された。

5.3　臨床検査値の評価

第 2 及び 3 相試験中、血液学的検査値又は血液生化学検査値に、ベースラインからの変動（平均値）、又は変化率に臨床的に意味のある傾向は見られなかった。治験薬と因果関係のある TEAE を発現した被験者はほとんどいなかった。

第 2、及び 3 相試験中、尿検査値に治験薬投与に伴う臨床的に意味のある所見は見られなかった。治験薬と関連のある可能性ありと判定された蛋白尿が 4 件報告されたが、蛋白尿はファブリー病によく見られる臨床症状である。当該事象は FAB-CL-203、AT1001-012 試験の OLE 期及び AT1001-042 試験（2 件）で発現した。詳細は 2.7.4.3.3.1 項に記載した。

5.4　安全性に関連する他の観察項目

本臨床開発プログラム中、心電図、バイタルサイン、又は理学的検査の結果に、治験薬投与に伴う臨床的に意味のある変動は見られなかった。

5.4.1　バイタルサイン

異常値への変動が一部の被験者に見られたが、いずれのバイタルサインパラメータについても臨床的に意味があるとされた変動及び傾向はなかった。用量に関連した傾向は見られず、対照治療（プラセボ又は ERT）との比較でも差は見られなかった。

5.4.2　心電図

第 2 相及び第 3 相試験中、心電図パラメータに臨床的に意味のある傾向は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られたが、大部分は臨床的に意味がないと判定された。治験薬と関連のある TEAE として報告された心電図の変化はほとんどなかった。

52 例の健康被験者が参加した、4 群クロスオーバー、単回投与、プラセボ対照試験である AT1001-010 試験で本剤の臨床用量（150 mg）及び臨床用量を超える用量（1250 mg）を投与し、心電図解析を行った結果、QTc 間隔を被験者ごとに補正した QTc（QTcI）間隔の変動に本剤による影響は見られなかった。陽性対照（モキシフロキサシン）から、本試験には、QTc 間隔（平均値）の変動 5 ミリ秒以上を検出する十分な感度が備わっていたことが確認された。この対照比較 Thorough QT 試験の結果に基づくと、本剤は QT 延長を引き起こさないと考えられる。

5.4.3　　理学的検査

いずれの理学的検査所見についても臨床的に意味のある傾向は観察されなかった。異常値への変動が一部の被験者に見られ、うち治験薬との因果関係が否定できない TEAE として報告された事象については 2.7.4.4.2 項に記載した。

5.5　特別な患者集団

5.5.1　　年齢、性別、人種及び民族

年齢

臨床プログラムに含まれた集団の年齢範囲 16～74 歳の間で、本剤の安全性に対する年齢の影響について、明らかな傾向は見られていない。

性別

第 3 相試験の被験者集団では、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたファブリー病患者は女性 75 例及び男性 49 例であった。本剤の安全性に対する性別の影響について明らかな傾向は見られていない。

人種及び民族

第 3 相試験である AT1001-012 試験には日本人被験者が 7 例含まれ、うち 6 例が本剤の投与を受けた（1 例は ERT-本剤群、5 例は本剤-本剤群）。残る 1 例は ERT のみの投与を受けた。日本人被験者 7 例中 5 例が AT1001-012 試験を完了し、AT1001-042 試験に移行した。日本人被験者は限られているため解釈には限界があるが、これら試験の日本人被験者の TEAE の発現頻度は、非日本人の集団と大きく異なることはなかった。

5.5.2　　腎機能

被験者集団には程度の異なる腎機能障害を有する被験者及び腎機能の正常な被験者が含まれた。腎機能障害の程度による TEAE の発現頻度に、明らかな傾向は見られなかった。

5.5.3　　肝機能

肝機能障害を有する被験者での安全性の評価は行っていない。

5.5.4　　薬物相互作用

本剤の特性により、本剤は他の薬剤との薬物相互作用が起こりにくい（2.7.4.5.3 項）。

また、AT1001-013 試験の限られたデータによると、本剤及びアガルシダーゼをファブリー病患者に併用投与した際、アガルシダーゼの曝露量が増加した。当該事象は本剤の作用機序と一貫する。AT1001-013 試験において、本剤 150 mg 及び 450 mg は概して良好な忍容性を示した。

5.5.5　妊婦及び授乳婦への投与

本剤の妊婦への情報は限られている。動物実験の結果では直接又は間接的な影響を示さなかった。動物試験では発生毒性（ウサギ）は母体毒性用量でのみ認められた。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回ると判断される場合にのみ使用すること。

本剤の乳汁移行については不明であるが、授乳ラットでの試験では乳汁中にミガーラスタットが検出された（2.6.5.7 項）。したがって、授乳児に対する本剤曝露のリスクは否定できない。授乳中の婦人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。

5.5.6　過量投与

過量投与の場合、一般的な支持療法を行うべきである。1250 mg 又は 2000 mg までの用量で最も頻繁に報告された TEAE はそれぞれ頭痛及び浮動性めまいであった。

5.5.7　薬物乱用

これまでに収集した臨床データに、本剤の薬物乱用に関する利用可能な情報はない。

5.5.8　離脱症状及び反跳現象

これまでに収集した臨床データに、本剤の離脱症状や反跳現象に関する利用可能な情報はない。

5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤は自動車運転及び機械操作に関する能力に影響しない。

5.6　市販後データ

5.6.1　国内製造販売後使用経験

現在、本剤は国内で販売されていない。

5.6.2　外国製造販売後使用経験

5.6.2.1　製造販売後使用経験における累積及び期間ごとの患者曝露状況

承認後（臨床試験以外）曝露状況

市販後の患者における製造販売後使用実績（治療日）を推計するために、本剤のブリスターパックの販売数量から治療期間の日数に換算した。1 ブリスターパックは本剤 14 カプセルを含み、28 日間の服用分に相当する。

報告期間中の曝露状況

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の報告期間中、本剤の外国での製造販売後使用実績は計[redacted]ブリスターパックであった。したがって、報告期間中の合計曝露期間は[redacted]治療日（[redacted] × 28 = [redacted]）と推定された（表 2.5.5 - 2）。

表 2.5.5 - 2　製造販売後使用経験における報告期間中の本剤の患者曝露状況（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Country	Number of Units Sold[a]	Exposure (Patient Treatment Days)
Austria[b]	[redacted]	[redacted]
France[b]	[redacted]	[redacted]
Germany	[redacted]	[redacted]
Total	[redacted]	[redacted]

[a]1 unit reflect a standard 28 days blister pack which contains 14 capsules of migalastat.
[b]Patients were receiving migalastat via expanded access or named patient programmes in Austria and France.
Source: m5.3.6.1.1 psur-[redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]

累積曝露期間

今回は本剤の初回の市販後安全性定期報告のため、世界における累積の患者曝露状況は本報告期間の患者曝露状況と一致する。

特別な患者集団における製造販売後使用経験

特別な患者集団における製造販売後使用経験について、利用可能な情報はない。

その他の製造販売後使用経験

安全性データの解釈のために重要と考えられる本剤の使用経験について、利用可能な情報はない。

5.6.2.2　製造販売後使用経験で報告された累積及び期間ごとの（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数

本項に示す重篤及び非重篤な副作用の情報は様々な自発報告（医学従事者、患者、文献及び規制当局より提供）から得られたものである。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の報告期間中に Amicus Therapeutics, Inc.社に報告があった、製造販売後の副作用は計 18 件（患者 7 名）であった（重篤な副作用 5 件及び非重篤 13 件）。副作用報告件数に関する集計表は表 2.5.5 - 3 に示す。製造販売後に得られた副作用プロファイルは臨床試験で得られたプロファイルと類似していた。副作用の器官別大分類の報告件数は「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「神経系障害」が最も多く、各 4 件であった。個々の副作用のうち 2 例以上で報告された事象は、頭痛のみであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに重篤な副作用は 5 件（患者 2 名）（不快感、疲労、腫脹、脊椎骨折及び錯感覚）が報告された。

表 2.5.5 - 3　　製造販売後使用経験で報告された累積及び報告期間中の重篤な副作用及び非重篤な副作用発生件数

MedDRA SOC/PT		Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources	
		Serious		Non-serious			Serious	
		Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative all	Interval	Cumulative
Cardiac Disorders	心臓障害			1	1	1		
Tachycardia	頻脈			1	1			
Ear And Labyrinth Disorders	耳および迷路障害			1	1	1		
Vertigo	回転性めまい			1	1			
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害			2	2	2		
Abdominal pain	腹痛			1	1			
Diarrhoea	下痢			1	1			
General Disorders And Administration Site	一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	1	1	4		
Discomfort	不快感	1	1					
Fatigue	疲労	1	1					
No adverse event	有害事象なし			1	1			
Swelling	腫脹	1	1					
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	1	1	3	3	4		
Fall	転倒			1	1			
Intentional underdose	企図的過少量投与			1	1			
Off label use	適応外使用			1	1			
Spinal fracture	脊椎骨折	1	1					

MedDRA SOC/PT		Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				Total Spontaneous	Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources	
		Serious		Non-serious			Serious	
		Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	Cumulative all	Interval	Cumulative
Nervous System Disorders	神経系障害	1	1	3	3	4		
Dizziness	浮動性めまい			1	1			
Headache	頭痛			2	2			
Paraesthesia	錯感覚	1	1					
Psychiatric Disorders	精神障害			2	2	2		
Mental status change	精神状態変化			1	1			
Nervousness	神経過敏			1	1			
Total		5	5	13	13	18		

Key: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class.
Source: m5.3.6.1.1 psur-[redacted]20[redacted]- [redacted]20[redacted].

5.6.2.3　　製造販売後使用経験の結論

外国における定期的ベネフィット・リスク評価報告／定期的安全性最新報告（PBRER/PSUR）の、本報告期間におけるデータのレビューによると、副作用の頻度、重症度ともに、承認時の安全性報告の内容から変更はなかった。安全性データは、本剤の企業中核データシート及び添付文書に記載されたこれまでの累積使用経験及び安全性情報と一貫していた。

本報告期間に収集した安全性及び有効性データに基づくと、本剤の全体的なリスク・ベネフィットプロファイルは一貫して良好であり、定期的な医薬品安全性監視とリスク最小化活動の有用性を支持するものであった。

引き続き本剤使用に伴う全ての安全性情報を収集し、継続的な安全性監視を行うことにより、最新の安全性情報が利用可能となると考える。

5.7　安全性に関する結論

本剤の臨床開発プログラムには、多様な集団が含まれ（男性及び女性、健康人、腎機能障害患者、ファブリー病患者、並びに 65 歳超の高齢者）、用量（25 mg − 2000 mg）及びレジメンも様々であった。

- 短期及び長期安全性上の懸念は特定されなかった。第 1 相試験の健康被験者で本剤は 2000 mg までの用量で概して安全で良好な忍容性を示した。
- 本剤の投与後に報告された TEAE は大部分が軽度から中等度であり、処置を必要とせず、標準的な診療で管理が可能であった。本剤及びプラセボ投与群間の TEAE プロファイルは類似しており、治験に見られる典型的な有害事象及びファブリー病に関連した事象であった。本剤の投与後に発現した有害事象に、特定の傾向は見られなかった。
- AT1001-012 及び AT1001-011 試験で、被験者の 10%以上に発現した TEAE は、頭痛（10.4%）であった。
- 臨床開発プログラム全体で 2 例が死亡し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。1 例は乳癌による死亡、もう 1 例は冠動脈疾患及び糖尿病による死亡（心疾患、肥満及び糖尿病の病歴に伴う）であった。死亡はいずれも AT1001-041 試験での発現であった。また、コンパッショネートユース試験において 1 例の死亡があり、治験薬との因果関係は否定された。
- 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者は 2 例であった（1 例に発現した疲労及び錯感覚並びに 1 例に発現した中等度の蛋白尿）。
- 8 例の被験者が TEAE による試験中止に至った。その大部分がファブリー病の併存疾患に関連していた。
- 臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び理学的検査についても臨床的に意味のある変動は観察されなかった。

本臨床開発プログラムで本剤の投与を受けた総症例数は 386 例であった（第 1 相試験で 218 例、ファブリー病患者は第 2 相試験及び第 3 相試験で 168 例）。本疾患の患者数が少数であるこ

とを考慮すると、本プログラムで得られた安全性データベースは実際の患者集団と大きな差はないと考えられる。また、第 3 相試験ではベースライン時の被験者背景及びその他のベースライン特性は投与群間で同様であった。これら集団はファブリー病の患者の広い層をカバーしていた。よって、試験の患者集団と実臨床に大きな差はないと考えられる。

市販後医薬品安全性監視により、本臨床プログラムで観察されなかった事象の情報をも得ることが可能である。海外における第 1 回の市販後安全性報告がレビューされ、頻度及び重症度ともに、承認申請前の安全性報告の内容と一貫しており、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

非臨床毒性についてヒトに関連すると推測される所見はなかった（2.4 項）。

第 3 相試験である AT1001-012 試験には日本人被験者が 7 例含まれた。7 例中 6 例が本剤の投与を受けた。日本人被験者が少数であったため解釈には限界があるが、これら試験の日本人被験者の TEAE の頻度は、非日本人集団と大きく異なることはなかった。

結論として、本剤の試験全体の有害事象プロファイル、臨床検査、理学的検査、バイタルサイン及び心電図の結果によると、本剤の QOD 投与は概して安全で良好な忍容性を示した。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　　疾患または症状

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。ファブリー病の原因は α-Gal A の欠損である。体内の α-Gal A の活性が *GLA* の変異により全くない又は不十分になると、スフィンゴ糖脂質である GL-3 及び lyso-Gb_3 が蓄積する。これらの疾患性基質が蓄積すると、腎不全、心筋症、消化器症状、脳血管イベント及び早期死亡を含む、ファブリー病の症状や致死的な続発症を呈する。ファブリー病の定義は国内外で整合している。国内では約 315～1200 人の患者がファブリー病と診断され、ERT を受けている。ファブリー病の詳細は本項 1.1 に示す。

6.1.2　　現行の治療

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 IAR が発現していると報告されている（Fabrazyme® SmPC, 2014; 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来たしたと報告した。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来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

一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、その例として本剤のような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。

6.2　ベネフィット

臨床試験の結果から本剤の主要な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 3 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; Germain 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見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 QOD 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 2.5.6 - 1）。

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 2.5.6 - 1　　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 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の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される。また、本剤は血液－脳関門を通過して分布する。

6.3　リスク

6.3.1　曝露量の増加と有害事象

本剤の短期及び長期投与は安全であった。最大 2000 mg までの用量の本剤は概して安全で良好な忍容性を示した。

20 試験の安全性解析対象集団は 419 例であり、うち 386 例が本剤の投与を受けた。うち 168 例がファブリー病患者であった。127 例のファブリー病患者が 1 年以上の本剤の投与を受けた。曝露期間の最長は 10.7 年であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で継続中である。

報告された有害事象の大部分がファブリー病に関連する事象であった。本臨床プログラムで最も頻繁に報告された TEAE は頭痛であった。有害事象は概して軽度から中等度で、投与との関連が否定され、処置を必要とせず、標準的な診療で管理可能であった。本剤とプラセボ投与群間の TEAE プロファイルは類似しており、治験に見られる典型的な有害事象及びファブリー病に関連した事象であった。本剤投与後の有害事象発現に特定の傾向は見られなかった。臨床試験中に 2 例が死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。別の 2 例に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した（1 例に発現した蛋白尿並びに 1 例に発現した疲労及び錯感覚）。

本剤の試験全体の安全性、すなわち有害事象、臨床検査所見、理学的検査、バイタルサイン及び心電図の結果から、本剤 150 mg QOD 投与はファブリー病患者に対して安全で良好な忍容性を示した。

6.3.2　腎機能

AT1001-015 試験の結果に基づき、正常腎機能群の $AUC_{0\text{-}t}$ と比較したとき、軽度腎機能障害群の $AUC_{0\text{-}t}$ は 1.2 倍、中等度腎機能障害群は 1.8 倍、重度腎機能障害群は 4.3 倍であった。$t_{1/2}$ は腎障害の重症度が上がるにつれて延長した。腎障害の重症度は、本剤の単回投与後の C_{max} に影響しなかった。したがって、腎障害の重症度が本剤単回投与後の C_{max} に大きく影響することはないと思われた。しかし、腎障害の重症度が上がるにつれて投与後 48 時間濃度の上昇が観察されており、重度腎機能障害患者に対する本剤 150 mg QOD 投与による反復投与後に蓄積の生じる可能性が示唆された。したがって、重度腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）のファブリー病患者では、本剤の使用を避けること。

本剤の薬物動態に対する透析の影響は評価していない。

第 3 相試験では、ベースライン時の尿中蛋白高値が $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の年間変化量のより大きな低下に関連すると考えられた。

6.3.3　肝機能

現在のところ、ミガーラスタットの薬物動態に対する肝機能障害の影響は評価していない。

6.3.4　*GLA* 変異に基づく患者確認

医師は、本剤の投与に先立ち、本剤に反応性のある *GLA* 変異及び反応性のない *GLA* 変異の一覧表（1.8.3 項）を用いて患者の *GLA* 変異の反応性を確認するか、まだ変異が確認されていない場合はコールセンターに問い合わせなければならない。反応性確認試験のバリデーション及び感度については 2.7.3.1.4.4 項に示す。反応性のない *GLA* 変異を有する患者に本剤を投与するリスクはリスク管理計画書に示す（1.11 項）。

6.3.5　日本人集団

試験に含まれた日本人集団での有効性又は安全性に関する結果は予測の範囲内であり、全体集団及び日本人集団における本剤の有効性又は安全性は同様であるとの結論を支持するものであった。

6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤の臨床プログラムにおいて、本剤の薬力学的作用及び臨床上のベネフィットは持続し、ファブリー病に関わる主要な臓器での複数の評価項目で一貫していた。本承認申請で使用する臨床試験のデータは、治療困難な希少疾患であるファブリー病の患者が組み入れられた大規模で一貫した臨床データパッケージであり、本剤の投与により α-Gal A 活性が増大し、疾患性基質が減少し、ERT と同程度に腎機能が安定化したことを示した。また、本剤の投与により、LVMi は有意に減少し、胃腸症状は改善され、ファブリー病に関与する腎イベント、心イベント及び脳血管イベントの頻度は ERT と比較して低下したことを示した。本剤の短期及び長期投与は、概して安全で忍容性も良好であった。

さらに、本剤には生涯にわたる ERT の点滴静注の負担、ERT による IAR、感染症のリスク及び ERT に伴う抗体産生のリスクがなく、また、本剤は ERT よりも広範な組織に分布する。

ファブリー病は進行性の希少疾患であり、高い割合で症状を発現し、早期死亡に至る。経口治療薬である本剤は、全般的に良好なベネフィット - リスクプロファイルを有し、ファブリー病患者のアンメットメディカルニーズを満たす新たな治療選択肢となると考えられる。

7　参考文献

Aerts JM, Groener JE, et al. “Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease.” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008. 105(8):2812-2817. (m5.4.2)

Amicus Therapeutics, Inc. (2014). 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. (m5.4.4)

Barlow C. “Clinical results using a GLP-validated pharmacogenetic test identifies subjects responsive to migalastat HCl in the FACETS study.” Mol Gen Metab 2014a;111(2):S23 (m5.4.11)

Barlow C, Castelli J 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(2):S24 (m5.4.10)

Banikazemi M, Ullman T, et al. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2005; 85(4): 255-9. .(m5.4.8)

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 Jan;96(1):4-12. (m5.4.13)

Benjamin, E., J. Flanagan, et al. (2009). "The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases a-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines." Journal of Inherited Metabolic Disease 32(3): 424-440. (m5.4.14)

Benjamin, E.,” Della Valle, M. et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat.” Genetics in Medicine [Epub ahead of print] (m5.4.15)

Borgwardt L, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Ballegaard M, Meldgaard Lund A.”Fabry disease in children: agalsidase-beta enzyme replacement therapy.”Clin Genet. 2013 May;83(5):432-8.(m5.4.17)

Brady RO. “Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism” Clin Chem 1967; 13(7):566-577. (m5.4.18)

Branton, M. H., R. Schiffmann, et al. (2002). "Natural history of Fabry renal disease: influence of α-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course." Medicine (Baltimore). 81(2): 122-138. (m5.4.19)

Buda P, Książyk J, Tylki-Szymanska A. ”Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease.”Curr Pharm Des. 2013;19(33):6009-13. Review. (m5.4.20)

Chan L, Mulgaonkar S, et al. (2006). "Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life following Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium." Transplantation 81(9): 1290-1297. (m5.4.21)

Deegan PB.”Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses.”J Inherit Metab Dis. 2012 Mar;35(2):227-43. (m5.4.24)

Desnick RJ, Schindler D. α-N-aceytylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Online. 2001. (retrieved May 9, 2006, from www.ommbid.com). (m5.4.26)

Desnick, RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inherit Metab Dis. 2004;27(3): 385-410. (m5.4.28)

Desnick RJ, Ioannou T, et al. (2001). α-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. S. CR, B. AL, S. WS and V. D. New York, McGraw-Hill. 2006:3733-74. (m5.4.25)

Eng CM, Banikazemi M, 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(3):711-22 Epub Feb 2001. (m5.4.32)

Eng CM, Germain DP, et al. (2006). "Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement." Genet Med. 8(9): 539-548. (m5.4.34)

Engelen MA, Brand E, Baumeister TB, et al. 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. BMJ Open. 2012; 2(6): p e000879. (m5.4.37)

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. (m5.4.154)

Fabry Treatment Experience Survey - US and Canada Survey Results (m5.4.160)

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 Jan;5(1):112-5 (m5.4.38)

Filoni C, Caciotti A, et al. Functional studies of new *GLA* gene mutations leading to conformational Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2010; 1802(2): 247-52. (m5.4.40)

Gal A, Schäfer E, et al. (2006). The genetic basis of Fabry disease. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford, Oxford PharmaGenesis. 2006; Chapter 33. (m5.4.42)

Gaspari F, Perico N, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. J Am Soc Nephrol. 1995;6(2):257-63. (m5.4.43)

Germain D. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):30. (m5.4.44)

Germain, D., R. Giugliani, et al. (2012). "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 Journal of Rare Diseases 7(1): 91. (m5.4.50)

Germain DP, Weidemann F 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(12):958-65. (m5.4.49)

Hoffmann B, Beck M et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. Clin J Pain. 2007;23(6):535-42. (m5.4.54)

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 Dec;5(12):1447-53.(m5.4.55)

Hopkin RJ, Bissler J, Grabowski GA.”Comparative evaluation of alpha-galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease.”Genet Med. 2003 May-Jun;5(3):144-53. Review.(m5.4.56)

Ishii S, Chang HH 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(Pt.2): 285–95. (m5.4.58)

Johnson FK., Mudd PN., Bragat A, Adera M and Boudes P. Pharmacokinetics and safety of migalastat HCl and effects on aAgalsidase activity in healthy volunteers. Clinical Pharmacol Drug Dev 2013; 2(2): 120-132. (m5.4.63)

Kampmann C, Linhart A et al. 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(9):1966-76. (m5.4.65)

Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2(5):450–456. (m5.4.74)

Mehta A., M. L. West, et al. (2010). "Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease." Genetics in Medicine 12(11): 713-720. (m5.4.76)

Meikle PJ, Hopwood JJ, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281(3):249-54. (m5.4.77)

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 Mar;79(6):663-70. (m5.4.80)

Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K et al. “Rapid Immunochromatographic Detection of Serum Anti-α-Galactosidase A Antibodies in Fabry Patients after Enzyme Replacement Therapy.”PLoS One. 2015 Jun 17;10(6):e0128351 (m5.4.84)

Nicholls K, Bleasel K, Becker G.”Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy.”JIMD Rep. 2012;5:109-12. (m5.4.174)

Niemann M, Rolfs A et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes-lyso-Gb_3 Defines Fabry Disease. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2014; (1):8-16. (m5.4.88)

Ortiz A, Oliveira JP, 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;23(5):1600-1607. (m5.4.91)

Patel MR, Cecchi F et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011;57(9):1093-99. (m5.4.94)

Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Elliott PM.”Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease.” Heart. 2015 Jun;101(12):961-6. (m5.4.95)

Pisani A, Visciano B, et al. The kidney in Fabry's disease. Clin Genetics. 2014;86(4):301-309. (m5.4.97)

Rombach SM., Dekker N, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2010;1802(9):741-48. (m5.4.104)

Rombach SM, Aerts JM, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-Galactosidase A in Fabry Disease on plasma and urinary (lyso)Gb_3 reduction and treatment outcome. PLoS ONE. 2012;7(10):e47805. (m5.4.103)

Rombach SM, Smid BE, et al. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet J Rare Dis. 2013;8(1):47. (m5.4.105)

Rombach SM, Smid BE, et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. J Inherit Metabol Dis. 2014;37(3):341-52. (m5.4.106)

Schiffmann R, Kopp JB, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry Disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(21):2743-49. (m5.4.108)

Schiffmann R, Warnock DG, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(7):2102-11. (m5.4.109)

Schwarting A, Dehout F, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. Clin Nephrol. 2006;66(2):77-84. (m5.4.110)

Shabbeer J, Yasuda M, et al. Fabry disease: 45 novel mutations in the α-galactosidase A gene causing the classical phenotype. Mol Genet Metab. 2002;76(1):23-30. (m5.4.112)

Shabbeer J, Yasuda M, et al. 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(5):297-309. (m5.4.113)

Stevens LA, Coresh J, et al. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006;354(23):2473-83. (m5.4.121)

Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. J Am Soc Nephrol. 2009;20(11):2305-13. (m5.4.120)

Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Digestive Dis Sci. 1988;33(2):129-34. (m5.4.124)

Tahir H, Jackson LL, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-β. J Am Soc Nephrol. 2007;18(9):2609-17. (m5.4.125)

Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. “Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study.” J Cardiol. 2008;51:50–59. (m5.4.127)

Tennankore K, West M, et al. 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: 108. (m5.4.128)

Togawa et al. “Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease.” Mol Genet Metab. 2010 Jul;100(3):257-61 (m5.4.130)

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 Jan;24(1):137-48. (m5.4.131)

Topaloglu AK, Ashley GA, et al. Twenty novel mutations in the α-galactosidase A gene causing Fabry disease. Mol Med. 1999;5(12):806-11. (m5.4.132)

van Breemen MJ, Rombach SM, et al. (2011). "Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy." Biochimica et Biophysica Acta 1812(1): 70-76. (m5.4.139)

Waldek S, Patel MR, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2009;11(11):790-96. (m5.4.141)

Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL et al. “Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation.” Nephrol Dial Transplant. 2012 Mar;27(3):1042-9. (m5.4.161)

Wanner C, Oliveira JP, 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(12):2220-8. (m5.4.143)

Weidemann, F., M. Niemann, et al. (2009). "Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a Better Outcome With Early Treatment." Circulation 119(4): 524-529. (m5.4.145)

Weidemann F, Niemann M, et al. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. Ann Rev Med 2011;62:59-67. (m5.4.146)

West M, Nicholls K, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2009; 20:1132-39. (m5.4.147)

Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, Feldt-Rasmussen U, Waldek S, Richards SM et al.”Anti-α-galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry.”Mol Genet Metab. 2012 Mar;105(3):443-9. (m5.4.148)

Wyatt K, Henley W 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. (m5.4.162)

Yam, G. H., C. Zuber, et al. (2005). "A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder." FASEB Journal 19(1): 12-18. (m5.4.150)

Yam, G. H., N. Bosshard, et al. (2006). "Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants." American Journal of Physiology - Cell Physiology 290(4): C1076-1082. (m5.4.149)

(2011, 12/12/2011). "Summary of Product Characteristics: Fabrazyme 35 mg, powder for concentrate for solution for infusion." Electronic Medicines Compendium　Retrieved March 4, 2014, from

http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18404/SPC/Fabrazyme+35+mg,+powder+for+concentrate+for+solution+for+infusion/. (m5.4.155)

(2014, 01/10/2014). "Summary of Product Characteristics: Replagal 1mg/ml concentrate for solution for infusion " Electronic Medicines Compendium　Retrieved March 4, 2014, from https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19760/SPC/Replagal+1mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/.(m5.4.156)

Fabrazyme 35 mg for solution for infusion JP Package Insert 2016 (m5.4.157)

Replagal 3.5mg for solution for infusion JP Package Insert 2015 (m5.4.159)

Fabry's Disease Diagnosis and Management Handbook for Japanese 2015 (m5.4.158)

(2002a)."Advisory Committee Briefing Document on BLA STN 103979/0: Recombinant human α-Galactosidase for Fabry's disease." Retrieved February 13, 2008, from http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917B1_03_FDA%20backgrounder.pdf. (m5.4.171)

(2002b). "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. (m5.4.172)