

審議結果報告書

令和4年11月30日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ガラフォルドカプセル123mg
[一般名] ミガーラスタット塩酸塩
[申請者名] アミカス・セラピューティクス株式会社
[申請年月日] 令和4年5月31日

[審議結果]

令和4年11月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は6年1日とされた。

[承認条件]

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

審査報告書

令和4年11月11日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ガラフォルドカプセル 123 mg
[一般名] ミガーラスタット塩酸塩
[申請者] アミカス・セラピューティクス株式会社
[申請年月日] 令和4年5月31日
[剤形・含量] 1カプセル中にミガーラスタット塩酸塩 150 mg (ミガーラスタットとして 123 mg) を含有するカプセル剤

[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (24 薬) 第 276 号、平成 29 年 4 月 14 日付け薬生審査発 0414 第 2 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 12 歳以上 16 歳未満の患者でのミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病

[用法及び用量]

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を隔日経口投与する。なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。

(下線部追記)

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和4年10月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ガラフォルドカプセル 123 mg
[一般名] ミガーラスタット塩酸塩
[申請者] アミカス・セラピューティクス株式会社
[申請年月日] 令和4年5月31日
[剤形・含量] 1カプセル中にミガーラスタット塩酸塩 150 mg (ミガーラスタットとして 123 mg) を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

通常、16歳以上の患者及び12歳以上16歳未満且つ体重45 kg以上の患者にはミガーラスタットとして1回123 mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 15
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 15

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 Amicus Therapeutics 社により開発されたミガーラスタット塩酸塩を有効成分とするカプセル剤である。本薬は、 α -Gal A の基質であるスフィンゴ糖脂質 (GL-3 等) の末端ガラクトースの類似体であり、薬理的シャペロンとして変異型 α -Gal A に結合することにより、 α -Gal A のリソソームへの輸送を促進し、リソソームにおける α -Gal A 活性を上昇させる。本邦において、本剤は 16 歳以上のファブリー病患者に対する治療薬として 2018 年 3 月に「ミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病」の効能・効果で承認されている。

ファブリー病は、GL-3等のスフィンゴ糖脂質を分解する α -Gal AをコードするGLA遺伝子の変異により、 α -Gal A活性の低下を呈するX染色体連鎖性遺伝疾患であり、胎児期よりGL-3等の基質がリソソームに蓄積することにより、神経因性疼痛、皮膚症状、眼症状、消化器症状、肺症状、腎障害、心筋症、脳血管疾患等の組織障害をもたらす。16歳未満のファブリー病患者に対し現時点で利用可能な治療法は、隔週での点滴静脈内投与が必要となるアガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータによる酵素補充療法 (ERT) のみである。

今般、申請者は、12歳以上のファブリー病患者を対象とした海外臨床試験の成績を主要な根拠として、当該患者に対する用法及び用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、本薬に対して反応性のあるGLA遺伝子変異を有する16歳以上のファブリー病を対象に、2016年5月に欧州、2018年8月に米国において承認され、2022年2月現在、43カ国で承認されており、12歳以上の患者に対しては、欧州において2021年7月に承認されている。

なお、本剤はファブリー病を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (24薬) 276号、平成29年4月14日付け薬生薬審発0414第2号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度²⁾の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は 5.88 ng/mL であった。

1) 米国では成人患者、カナダにおいては 18 歳以上の患者に対して承認されている。

2) 本報告書においては、本薬の濃度は遊離体換算値で表記した。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として海外試験（AT1001-020 試験）の成績及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 12歳以上18歳未満のファブリー病患者を対象とした海外試験（CTD5.3.5.2.1：AT1001-020 試験<2018年9月～2021年2月>）

12歳以上18歳未満かつ体重45kg以上の外国人ファブリー病患者（目標被験者数約20例）を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、並びに有効性、安全性及び薬力学の試験成績については、「7.1.1 12歳以上18歳未満のファブリー病患者を対象とした海外試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤150mgを隔日経口投与したときの各評価時点における血漿中本薬のトラフ濃度は表1のとおりであった。

表1 本剤150mgを隔日経口投与したときの血漿中本薬のトラフ濃度^{a)}

対象集団	投与6カ月時	投与12カ月時
全集団	11.6±5.78 (4/16)	28.7±32.8 (9/18)
12歳以上16歳未満	8.74±0.20 (3/9)	20.4±16.2 (7/12)
16歳以上18歳未満	20.3 (1/7)	8.43、107 (2/6)

上段：平均値±標準偏差、下段：定量下限（5.88 ng/mL）を上回った例数/評価対象例数
2例以下の場合には個別の値、単位：ng/mL

a) 定量下限（5.88 ng/mL）を上回った検体に基づき解析した。

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5.1）

健康成人及びファブリー病患者を対象に国内外で実施された第I相、第II相及び第III相試験14試験（国内試験：MGM115806 試験、海外試験：FAB-CL-101、FAB-CL-102、FAB-CL-103、FAB-CL-104、AT1001-010、AT1001-011、AT1001-014、AT1001-015、AT1001-016、FAB-CL-201、FAB-CL-204、FAB-CL-205及びAT1001-020試験）の280例（性別：男性179例、女性101例、被験者の違い：健康成人179例、ファブリー病患者101例、人種：白人222例、黒人25例、アジア人24例、その他の人種9例）から得られた4532点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver. 7.4.4））。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値〔範囲〕）について、年齢は33.5〔12.0, 74.0〕歳、体重は73.4〔38.0, 141〕kg、ベースライン時のeGFRは90.6〔7.10, 236〕mL/min/1.73m²であった。

基本モデルとして、ラグタイムを考慮したデポコンパートメントを含んだ1次吸収を伴う2-コンパートメントモデルに対し、中央コンパートメントの見かけのクリアランス（CL/F）に対する共変量としてeGFR、体重及び被験者の違い（健康成人又はファブリー病患者）、中心コンパートメントにおける見かけの分布容積（V₂/F）に対する共変量として体重及び被験者の違い（健康成人又はファブリー病患者）を予め組み込んだモデルが構築された。本薬の中心コンパートメントにおける見かけの分布容積（V₂/F）、末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積（V₃/F）、中心コンパートメントからの見かけのクリアランス（CL/F）、並びに中心及び末梢コンパートメント間の移行クリアランス（Q/F）に対する共変量として、年齢及び体重が検討された。その結果、体重に基づくアロメトリックスケールリングが組み込ま

れ、分布容積に関するパラメータのアロメトリック係数は 1、クリアランスに関するパラメータのアロメトリック係数は 0.75 とされた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 12 歳以上のファブリー病患者に対する本剤の用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者を対象とした AT1001-020 試験には、本薬の曝露量が成人ファブリー病患者に対する承認用法・用量により得られる曝露量と同程度となると想定される患者集団を組み入れることとした。本薬は、代謝をほとんど受けず、主に未変化体として尿中に排泄されることから、腎機能の程度によって本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示されているが、腎機能は生後の成長に伴い徐々に発達し、2 歳までに成人と同程度に達すると報告されており (J Clin Invest 1949; 28: 1144-62)、12 歳以上での腎機能は成人と同程度に成熟していると考えられることから、12 歳以上では腎機能の発達の程度による本薬の薬物動態への影響が生じるとは考えにくい。また、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量であることを踏まえ、AT1001-020 試験の対象となる 12 歳以上 18 歳未満の患者において成人の患者と同程度の曝露量 (AUC_{tau}) が得られる体重範囲を、初回承認申請時に提出された母集団薬物動態解析モデル³⁾を用いて検討したところ、体重 45 kg 以上であれば成人の患者と同程度の曝露量 (AUC_{tau}) が得られると考えられた。以上より、AT1001-020 試験では体重 45 kg 以上の 12 歳以上のファブリー病患者を対象とし、用法・用量は成人と同様に 150 mg 隔日経口投与と設定して試験を実施することとした。

本邦では既に 16 歳以上のファブリー病患者に対して本剤が投与可能であることから、AT1001-020 試験成績に基づき更新した母集団薬物動態解析モデル (「6.2.2 母集団薬物動態解析」の項を参照) を用いて、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上、及び 16 歳以上のファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日経口投与したときの薬物動態パラメータ (C_{max}、AUC_{tau}、C_{48h}) を推定したところ、表 2 のとおりであった。AT1001-020 試験で設定した用法・用量で本剤を投与することで、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者と 16 歳以上の患者の薬物動態パラメータに大きな違いは認められないものと考えられた。

表 2 ファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータの推定値

	12 歳以上 16 歳未満 (体重 45 kg 以上)	16 歳以上
例数	13 例	86 例
体重 (kg)	57.2 [45.0, 101]	70.7 [40.6, 141]
C _{max} (ng/mL)	1210 (61.1)	1190 (32.7)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	8940 (47.1)	9490 (33.1)
C _{48h} (ng/mL)	11.1 (64.3) ^{a)}	11.7 (52.3) ^{b)}

幾何平均値 (幾何変動係数%)、体重は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{tau} : 投与間隔あたりの血漿中濃度-時間曲線下面積

C_{48h} : 投与後 48 時間における血漿中濃度

a) 8 例、b) 63 例

また、初回承認申請時に提出した日本人健康成人を対象とした国内試験 (MGM115806 試験) 及び外国人健康成人を対象とした海外試験 (AT1001-010、AT1001-014、AT1001-015、AT1001-016 及び AT1001-018 試験) において、日本人及び外国人健康成人に本剤 150 mg を単回経口投与したときの薬物動態に大きな違いは認められていない (「ガラフォルドカプセル 123 mg」に係る審査報告書 (平成 30 年 2 月 15 日) を参照)。

³⁾ 「ガラフォルドカプセル 123 mg」に係る審査報告書 (平成 30 年 2 月 15 日)

以上より、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上のファブリー病患者に対する用法・用量は、16 歳以上のファブリー病患者と同様に本剤 150 mg の隔日経口投与とすることが適切と考えられ、日本人ファブリー病患者においても同様の設定とすることは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。薬物動態の観点からは、申請者の提示する 12 歳以上 16 歳未満のファブリー病患者に対する本剤の用法・用量の設定に大きな問題はない。本剤の用法・用量の適切性については、有効性及び安全性の成績も踏まえ、引き続き検討する（「7.R.4 用法・用量について」の項を参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する主な臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	AT1001-020	III	12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者	22	本剤 150 mg を隔日経口投与	薬物動態 薬力学 有効性 安全性

以下に、試験の成績を記述する。

7.1 第 III 相試験

7.1.1 12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者を対象とした海外試験（CTD5.3.5.2.1：AT1001-020 試験 <2018 年 9 月～2021 年 2 月>）

12 歳以上 18 歳未満の外国人ファブリー病患者（目標被験者数約 20 例）を対象に、本剤の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1.1 12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者を対象とした海外試験」の項を参照）。

主な選択基準は、①～④の基準を満たす本薬に反応性がある *GLA* 遺伝子変異を有する 12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者とされた（①1 つ以上のファブリー病に伴う臨床検査値異常又は症状の既往又は合併を有する、②体重 45 kg 以上、③eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上、④ERT 未治療又は ERT 既治療の場合はスクリーニングの 14 日前以降に ERT による治療を受けていない）。

本試験は、スクリーニング期（14～30 日間）、治験薬投与期（12 カ月）及び安全性追跡期間（30 日間）から構成された。

用法・用量は、本剤 150 mg を隔日経口投与とされた。

登録された 22 例のうち、治験薬投与前に被験者からの申し出により中止された 1 例を除く 21 例に本剤が投与され、総投与例数 21 例全例が安全性解析対象集団とされた。ITT 集団は登録されたすべての被験者とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、2 例（保護者又は法定代理人からの申し出 1 例、追跡不能 1 例）であった。

有効性について、主な有効性評価項目の結果は表 4 のとおりであり、eGFR のベースラインからの年間変化量（平均値±標準偏差）は -1.5±15.1 mL/min/1.73 m²（20 例）であった。

表4 主な有効性評価項目の結果 (AT1001-020 試験: ITT 集団^{a)})

評価項目	例数	測定値	ベースラインからの変化量
eGFR ^{b)} (mL/min/1.73 m ²)	ベースライン	21 117.0±19.9 114.0 (77, 164)	—
	投与6カ月	16 115.3±21.1 109.0 (95, 164)	-2.5±15.2 0.5 (-22, 43)
	投与12カ月	19 115.1±16.4 115.0 (86, 148)	-1.6±15.4 0.0 (-21, 45)
尿中タンパク (mg/L)	ベースライン	21 95.2±56.0 85.0 (20, 250)	—
	投与6カ月	16 100.0±66.5 90.0 (20, 290)	5.6±86.3 15.0 (-230, 190)
	投与12カ月	19 136.5±106.9 90.0 (20, 390)	36.0±111.6 3.0 (-190, 330)
尿中アルブミン (mg/L)	ベースライン	21 13.4±17.8 7.0 (3, 76)	—
	投与6カ月	16 15.3±20.5 8.0 (3, 72)	3.9±18.6 1.5 (-21, 65)
	投与12カ月	19 30.6±40.9 8.0 (3, 141)	16.2±28.3 0.0 (-7, 98)
左室重量係数 ^{c)} (g/m ²)	ベースライン	20 74.0±13.5 72.8 (51.9, 99.8)	—
	投与6カ月	16 72.6±16.8 73.5 (51.1, 112.1)	-3.9±9.6 ^{d)} -8.1 (-15.1, 16.8)
	投与12カ月	19 70.5±11.0 68.3 (53.4, 105.0)	-3.9±13.5 ^{e)} -4.3 (-29.9, 15.3)
血漿中 lyso-Gb ₃ 濃度 (ng/mL)	ベースライン	21 4.5 (0.4, 78.8)	—
	投与6カ月	14 3.7 (0.5, 137.0)	0.3 (-35.7, 106.8)
	投与12カ月	19 3.7 (0.7, 146.0)	0.2 (-65.4, 115.8)

上段: 平均値±標準偏差、下段: 中央値 (範囲)、血漿中 lyso-Gb₃ 濃度は中央値 (範囲) のみ

a) 治験薬の投与開始前に試験を中止した1例は解析から除外された

b) eGFR は改訂された Schwartz の式により算出された

c) M モードによる測定値

d) 15 例、e) 18 例

安全性について、5%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況は、表5のとおりであった。

表5 5%以上に発現した有害事象とその副作用の発現状況 (AT1001-020 試験: 安全性解析対象集団)

事象名	全体 (21例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	95.2(20)	23.8 (5)
上気道感染	28.6(6)	0 (0)
頭痛	14.3(3)	9.5 (2)
インフルエンザ	14.3(3)	0 (0)
上咽頭炎	14.3(3)	0 (0)
背部痛	14.3(3)	0 (0)
嘔吐	9.5(2)	4.8 (1)
錯感覚	9.5(2)	4.8 (1)
医療機器関連合併症	9.5(2)	0 (0)
レンサ球菌性咽頭炎	9.5(2)	0 (0)
発疹	9.5(2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、1例に自殺念慮が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。12歳以上18歳未満の外国人ファブリー病患者を対象とし、本剤150mgを隔日経口投与したAT1001-020試験の結果、腎機能に関連するパラメータ及び左室重量係数については安定して推移し、血漿中 lyso-Gb₃ 濃度については減少又は維持する傾向が確認された(表4)。また、AT1001-020試験に組み入れられた被験者背景は表6のとおりであり、年齢別(12歳以上16歳未満、16歳以上18歳未満)かつ性別、及びERT治療歴の有無別かつ性別の部分集団の結果は、表7及び表8のとおりであった。

表6 AT1001-020試験における被験者背景(AT1001-020試験:ITT集団)

	12歳以上16歳未満		16歳以上18歳未満	
	男性(6例)	女性(9例)	男性(4例)	女性(3例)
年齢(歳)	13.5(12,15)	14.0(12,15)	14.0(11,16)	14.0(11,16)
身長(cm)	169.8(146.5,175.3)	161.5(160.0,167.0)	173.5(168.5,186.1)	167.0(158.1,169.7)
体重(kg)	56.6(45.0,100.6)	57.2(51.0,86.2)	82.6(54.1,116.2)	65.7(56.0,112.8)
BMI(kg/m ²)	22.2(15.6,32.7)	21.9(19.0,33.5)	26.0(18.3,37.9)	22.8(20.1,45.1)
罹病期間(年)	10.7(2.3,12.1)	6.6(1.6,15.6)	11.9(7.2,16.9)	6.8(6.8,13.7)
ERT治療歴あり ^{a)}	33.3(2)	55.6(5)	50.0(2)	66.7(2)

中央値(範囲)

a) 割合%(該当例数)

表7 年齢別かつ性別での部分集団における有効性解析結果(AT1001-020試験:ITT集団^{a)})

評価項目		12歳以上16歳未満		16歳以上18歳未満	
		男性	女性	男性	女性
eGFR ^{b)} (mL/min/1.73m ²)	ベースライン	122.8±13.6 119.5(106,144) (6例)	119.6±25.7 113.0(77,164) (8例)	99.5±3.4 100(95,103) (4例)	122.0±20.2 130.0(99,137) (3例)
	投与6カ月時までの 変化量	-4.3±10.1 1.0(-16,2) (3例)	-4.7±8.4 0.5(-16,1) (6例)	11.0±21.3 0.5(0,43) (4例)	-14.3±13.3 -22.0(-22,1) (3例)
	投与12カ月時までの 変化量	-10.2±9.0 -9.5(-21,0) (6例)	-0.7±14.8 1.0(-17,24) (6例)	8.3±25.3 0.5(-13,45) (4例)	0.3±0.6 0.0(0,1) (3例)
左室重量係数 ^{c)} (g/m ²)	ベースライン	68.5±6.8 67.2(62.0,79.6) (5例)	78.0±15.8 80.2(51.9,99.8) (8例)	79.8±13.0 79.7(64.4,95.4) (4例)	64.7±13.8 57.8(55.7,80.5) (3例)
	投与6カ月時までの 変化量	-10.8,5.3 (2例)	-8.4±7.8 -11.2(-13.5,7.1) (6例)	3.0±11.2 1.7(-8.1,16.8) (4例)	-5.0±9.0 -2.0(-15.1,2.0) (3例)
	投与12カ月時までの 変化量	-2.7±8.8 -6.0(-13.8,6.3) (5例)	-12.1±16.4 -16.5(-30.0,15.2) (6例)	2.9±7.8 5.0(-7.9,9.6) (4例)	1.3±17.3 6.6(-18.1,15.3) (3例)
血漿中 lyso-Gb ₃ 濃度 (ng/mL)	ベースライン	5.8(0.7,78.8) (6例)	0.9(0.4,5.8) (8例)	24.2(2.1,66.4) (4例)	3.5(0.7,6.0) (3例)
	投与6カ月時までの 変化量	0.2(-0.8,6.1) (3例)	0.2(-0.8,0.5) (5例)	1.7(-35.7,106.8) (3例)	0.5(0.1,0.5) (3例)
	投与12カ月時までの 変化量	-1.1(-65.4,4.7) (6例)	0.3(-0.6,0.7) (6例)	-6.5(-39.3,115.8) (4例)	0.2(-1.2,0.3) (3例)

上段:平均値±標準偏差、中段:中央値(範囲)、下段:症例数、血漿中 lyso-Gb₃濃度は上段:中央値(範囲)、下段:症例数
2例以下の場合には個別の値

a) 治験薬の投与開始前に試験を中止した1例は解析から除外された

b) eGFRは改訂されたSchwartzの式により算出された

c) Mモードによる測定値

表8 ERT治療歴の有無別かつ性別における部分集団の有効性解析結果(AT1001-020試験:ITT集団^{a)})

評価項目		ERT既治療		ERT未治療	
		男性	女性	男性	女性
eGFR ^{b)} (mL/min/1.73 m ²)	ベースライン	116.0±20.9 110.5 (99, 144) (4例)	128.3±19.2 130.0 (109, 164) (7例)	111.8±13.5 110.5 (95, 133) (6例)	106.3±25.8 104.5 (77, 139) (4例)
	投与6カ月時までの 変化量	-3.3±8.5 0.5 (-16, 2) (4例)	-8.1±11.3 0.0 (-22, 1) (7例)	14.7±24.5 1.0 (0, 43) (3例)	-15, 1 (2例)
	投与12カ月時までの 変化量	-11.8±9.2 -13.5 (-21, 1) (4例)	-1.8±6.5 0.5 (-15, 2) (6例)	3.2±21.7 -1.0 (-19, 45) (6例)	2.7±20.6 1.0 (-17, 24) (3例)
左室重量係数 ^{c)} (g/m ²)	ベースライン	74.1±14.3 68.4 (64.4, 95.4) (4例)	75.1±18.2 80.5 (51.9, 99.8) (7例)	73.1±9.4 76.0 (62.0, 83.4) (5例)	73.1±13.2 72.8 (57.8, 88.8) (4例)
	投与6カ月時までの 変化量	0.8±12.8 -1.4 (-10.8, 16.8) (4例)	-7.7±7.7 -11.0 (-15.1, 7.1) (7例)	-3.9, 7.3 (2例)	-13.5, 2.0 (2例)
	投与12カ月時までの 変化量	-2.0±10.3 -2.0 (-13.8, 9.6) (4例)	-10.0±17.4 -14.9 (-29.9, 15.2) (6例)	1.2±7.5 6.3 (-7.9, 7.5) (5例)	-2.9±18.3 -2.6 (-21.3, 15.3) (3例)
血漿中 lyso-Gb ₃ 濃度 (ng/mL)	ベースライン	8.7 (2.1, 30.2) (4例)	0.7 (0.4, 5.8) (7例)	11.5 (0.7, 78.8) (6例)	4.5 (0.7, 6.0) (4例)
	投与6カ月時までの 変化量	3.9 (-0.8, 106.8) (4例)	0.2 (-0.8, 0.5) (7例)	-35.7, 0.2 (2例)	0.5 (1例)
	投与12カ月時までの 変化量	2.9 (0.5, 115.8) (4例)	0.3 (0.2, 0.7) (6例)	-8.4 (-65.4, 0.1) (6例)	-0.6 (-1.2, -0.3) (3例)

上段: 平均値±標準偏差、中段: 中央値(範囲)、下段: 症例数、血漿中 lyso-Gb₃濃度は上段: 中央値(範囲)、下段: 症例数
2例以下の場合には個別の値

a) 治験薬の投与開始前に試験を中止した1例は解析から除外された

b) eGFRは改訂されたSchwartzの式により算出された

c) Mモードによる測定値

AT1001-020試験における各部分集団のeGFRの推移について、一部の集団においては低下がみられたものの、ベースラインからの変化量は測定時点によりばらつきが認められており、各部分集団の被験者数が少なかったことや、測定値は正常範囲内であったことを考慮すると、これらの変動は臨床上懸念されるものではないと考えられた。左室重量係数についても、いずれの部分集団においても、測定時点によりばらつきが認められるものの、概ね安定した推移を示した。血漿中 lyso-Gb₃濃度については、ベースライン時には男性被験者で女性被験者に比較して高値を示し、男性ではベースラインから概ね減少する傾向が、女性ではベースライン時より概ね維持される傾向が認められた。また、ERT治療歴のある1■歳の男性被験者1例において、血漿中 lyso-Gb₃濃度のベースライン時からの上昇が認められたが(ベースライン時: 30.2 ng/mL、投与12カ月時: 146 ng/mL)、当該被験者を除くといずれの部分集団でも血漿中 lyso-Gb₃濃度は減少又は維持する傾向にあった。当該被験者は病的意義不明の稀なGLA遺伝子変異を有している症例であり、この変異は本剤の初回承認までに実施した臨床試験では認められていない。一方で、当該変異はGLA遺伝子変異に関する反応性確認試験により本剤への反応性が確認され、治験責任医師は臨床的には反応を示していると判断したことから、当該被験者に対する本剤の投与は継続された。当該被験者のeGFR及び左室重量係数は概ね安定しており、また、AT1001-020試験の継続投与試験であるAT1001-036試験⁴⁾においても、AT1001-020試験終了後15カ月まで、本剤投与により安定して推移した(eGFR: 86 mL/min/1.73 m²(AT1001-036試験開始時)及び87 mL/min/1.73 m²(AT1001-036試験開始15カ月後)、左室重量係数(M-Mode): 105.0 g/m²(AT1001-036試験開始時)及び91.0 g/m²(AT1001-036試験開始15カ月後))。尿中タンパク及び尿中アルブミン値においても、明らかな増加はみられなかった。

4) AT1001-020試験を完了した患者を対象とした非盲検非対照試験であり、用法・用量はAT1001-020試験と同一とされた。

AT1001-036試験における主な有効性の結果は表9のとおりであった。eGFRについて、観察された全ての値はベースライン時及び試験期間を通して正常範囲内であり、左室重量係数についても治験担当医師により異常と判断された症例はなかった。AT1001-036試験に組み入れられた症例数は少なく、AT1001-036試験において投与12カ月以降の結果が得られている症例数が少ないため、明確な結論を導くことは困難であるが、AT1001-036試験において有効性に関連する特段の懸念は確認されていないものとする。

表9 AT1001-036 試験における主な有効性評価項目の結果

評価項目	例数	測定値
eGFR ^{a)} (mL/min/1.73 m ²)	ベースライン	113.7±16.1 114.5 (86, 148)
	投与 6 カ月時までの変化量	-5.8±14.6 -0.5 (-39, 13)
	投与 12 カ月までの変化量	-15.5±9.8 -16.0 (-28, 1)
	投与 18 カ月までの変化量	-22, 24
	投与 24 カ月までの変化量	-15.0
	投与 30 カ月までの変化量	-28.0
左室重量係数 ^{b)} (g/m ²)	ベースライン	71.3±11.6 68.4 (53.4, 105.0)
	投与 12 カ月までの変化量	9.4±12.0 7.0 (-8.9, 37.6)
	投与 24 カ月までの変化量	6.4

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（範囲）、2例以下の場合は個別の値

a) eGFR は改訂された Schwartz の式により算出された

b) M モードによる測定値

成人ファブリー病患者を対象とした臨床試験（AT1001-012試験⁵⁾及びAT1001-011試験⁶⁾）とAT1001-020試験における12歳以上16歳未満の集団の結果を比較した結果は、表10のとおりであった。eGFRについては、成人集団に比較して12歳以上16歳未満の集団でベースライン値が高く、試験期間中の減少の程度は大きかったが、12歳以上16歳未満の集団での実測値は正常範囲内であったことを考慮すると、これらの数値上の変動に臨床的に意味があるとは考えられなかった。左室重量係数についても、成人における試験の結果と齟齬はなかった。血漿中lyso-Gb₃濃度の結果についても、成人における試験結果と齟齬はなく、12歳以上16歳未満の集団で最終評価時の来院時にはベースラインから比較して維持又は低下する傾向が認められた。

⁵⁾ ERT で治療中の日本人及び外国人ファブリー病患者を対象に本剤 150 mg を隔日経口投与又は ERT 製剤（アガルシダーゼ アルファ又はアガルシダーゼ ベータ）を承認用法・用量で投与したときの有効性及び安全性を評価した無作為化非盲検並行群間比較試験（本剤群 36 例、ERT 群 21 例）

⁶⁾ ERT による治療を受けていない外国人ファブリー病患者を対象に本剤 150 mg 又はプラセボを隔日経口投与したときの有効性及び安全性を評価したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤群 34 例、プラセボ群 33 例）

表 10 主な有効性評価項目の成人ファブリー病患者を対象とした試験結果との比較

評価項目		12歳以上16歳未満 ^{c)}	成人	
			ERT未治療 ^{d)}	ERT既治療 ^{e)}
eGFR ^{a)} (mL/min/1.73 m ²)	ベースライン	121.0±20.7 (14例)	96.2±25.6 (27例)	88.7±20.2 (34例)
	最終評価	119.4±17.3 (13例)	96.6±21.6 (25例)	85.3±20.5 (34例)
	年間変化量	-5.0±12.3 (13例)	-0.5±7.9 (25例)	-0.6±4.3 (34例)
左室重量係数 ^{b)} (g/m ²)	ベースライン	74.4±13.6 (13例)	94.0±30.1 (24例)	95.3±22.8 (33例)
	最終評価	66.3±6.8 (13例)	87.4±25.9 (23例)	89.4±22.8 (32例)
	ベースラインからの変化量	-8.3±13.2 (12例)	-1.8±11.9 (21例)	-6.6±12.1 (31例)
血漿中 lyso-Gb ₃ 濃度 (ng/mL)	ベースライン	4.0 (0.4, 78.8) (14例)	13.2 (0.9, 171.9) (18例)	5.0 (0.6, 46.5) (32例)
	最終評価	2.3 (0.7, 13.4) (13例)	12.4 (1.1, 117.1) (18例)	5.8 (0.8, 68.8) (31例)
	ベースラインからの変化量	0.2 (-65.4, 4.7) (13例)	-1.9 (-54.9, 1.4) (18例)	0.4 (-1.8, 22.3) (31例)

上段：平均値±標準偏差、下段：症例数、血漿中 lyso-Gb₃濃度は上段：中央値（範囲）、下段：症例数

a) eGFR は 12 歳以上 16 歳未満では改訂された Schwartz の式により算出され、成人では eGFR_{CKD-EPI} が用いられた。

b) M モードによる測定値

c) AT1001-020 試験、最終評価は投与 12 カ月時点

d) AT1001-011 試験、eGFR 及び左室重量係数については最終評価は投与 12 カ月時点、血漿中 lyso-Gb₃濃度については最終評価は投与 6 カ月時点

e) AT1001-012 試験、最終評価は投与 18 カ月時点

AT1001-020試験には日本人患者は組み入れなかったものの、GLA遺伝子の変異による単一遺伝子疾患であるファブリー病は、年齢及び人種を問わずα-Gal A活性の低下により本来分解されるスフィンゴ糖脂質が蓄積することにより全身に種々の臨床症状が現れる疾患であり、また、本剤の作用機序を踏まえるとその効果は年齢によらず期待できる。ERTで治療中の成人ファブリー病患者を対象としたAT1001-012試験については日本人を含む国際共同試験として実施され、その結果、本剤150 mg隔日経口投与により、腎機能に関してはERTと同程度の効果が認められ、心機能に関しては左室重量係数が減少し、血漿中lyso-Gb₃濃度は低値で推移した。ERTによる治療を受けていない成人ファブリー病患者を対象とした海外試験であるAT1001-011試験についても、本剤150 mg隔日経口投与により、腎間質毛細血管GL-3封入体数及び血漿中lyso-Gb₃濃度が減少し、eGFRも安定的に推移した。12歳以上16歳未満の患者と成人患者、及び日本人と外国人の健康成人の薬物動態プロファイルは同様と考えられたこと（「6.R.1 12歳以上のファブリー病患者に対する本剤の用法・用量について」の項を参照）も踏まえると、本剤150 mg隔日経口投与は、12歳以上16歳未満の日本人ファブリー病患者に対しても、成人と同様にERTの治療歴を問わず有効性が期待できるものとする。

機構は、以下のように考える。AT1001-020試験は非盲検非対照試験として実施され、また、症例数や試験期間等も限られることから評価には一定の限界はあるものの、腎機能及び心機能に関するパラメータについて試験期間を通して維持される傾向にあり、性別に検討した結果、年齢及びERT治療歴の有無による明らかな影響は認められなかった。血漿中lyso-Gb₃濃度については、1例においてGLA遺伝子変異に関する反応性確認試験により本剤への反応性が確認されたものの血漿中lyso-Gb₃濃度の上昇が認められたが、AT1001-020試験に組み入れられたその他の被験者においては、概ね低下又は維持される傾向が示されている。また、AT1001-020試験で得られた有効性の結果と成人ファブリー病患者を対象とした臨床試験結果との比較においても、明らかな違いは認められていないものとする。ファブリー病の発症

要因及び病態に国内外で差異はないと考えられること、国内外の健康成人における薬物動態に大きな違いは認められていないこと（「平成30年2月15日付け ガラフォルドカプセル審査報告書」を参照）、成人患者を対象としたAT1001-012試験においても、限られた症例数での検討となり限界はあるが、腎機能及び心機能に関するパラメータに関して日本人部分集団と全集団とで臨床的に問題となる違いは認められていないこと等も踏まえると、12歳以上16歳未満の日本人ファブリー病患者に対しても、ERT治療歴の有無を問わず、本剤の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。AT1001-020試験（21例）において10%以上認められた有害事象は、上気道感染（28.6%）、頭痛、インフルエンザ、上咽頭炎及び背部痛（各14.3%）であった。副作用は23.8%（5例）に11件（頭痛2件、上腹部痛、嘔吐、ALT増加、AST増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、四肢痛、錯感覚及び薬疹、各1件）認められた。

年齢別の部分集団の有害事象の発現状況は表11のとおりであった。重度の有害事象は2例に認められ、いずれも12歳以上16歳未満の被験者であった。1例にH1N1インフルエンザ及び錯感覚が、他の1例にうつ病が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、いずれの症例も治験薬の投与は継続された。限られた症例数での検討となり解釈には限界があるが、年齢別の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、12歳以上16歳未満の集団で特有の懸念は認められなかった。

表 11 AT1001-020 試験における年齢別の部分集団の有害事象の発現状況（AT1001-020 試験：安全性解析対象集団）

事象名	12歳以上16歳未満（14例）	16歳以上18歳未満（7例）	全体（21例）
すべての有害事象	92.9（13）	100（7）	95.2（20）
すべての副作用	21.4（3）	28.6（2）	23.8（5）
重篤な有害事象	7.1（1）	0（0）	4.8（1）
投与中止に至った有害事象	0（0）	0（0）	0（0）
重症度	軽度	57.1（8）	71.4（5）
	中等度	21.4（3）	28.6（2）
	重度	14.3（2）	0（0）
			9.5（2）

発現割合%（発現例数）

ERT治療歴の有無別の有害事象の発現状況は表12のとおりであり、ERT治療歴の有無による明らかな違いは認められなかった。

表 12 AT1001-020 試験におけるERT治療歴の有無別の部分集団の有害事象の発現状況（AT1001-020 試験：安全性解析対象集団）

事象名	ERT未治療（10例）	ERT既治療（11例）
すべての有害事象	100（10）	90.9（10）
すべての副作用	30.0（3）	18.2（2）
重篤な有害事象	10.0（1）	0（0）
投与中止に至った有害事象	0（0）	0（0）
重症度	軽度	50.0（5）
	中等度	40.0（4）
	重度	10.0（1）
		9.1（1）

発現割合%（発現例数）

AT1001-020試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表13のとおりであった。特定の有害事象又は副作用が本剤投与開始後の特定の時期に発現するという明確な傾向は認められなかった。また、AT1001-020試験の継続投与試験であるAT1001-036試験において、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重度の有害事象は発現せず、現時点までには長期投与に伴う安全性上の懸念は認められなかった。

表 13 AT1001-020 試験における発現時期別の有害事象の発現状況 (AT1001-020 試験：安全性解析対象集団)

事象名	投与開始～3 カ月 (21 例)	投与 3～6 カ月 (20 例)	投与 6～9 カ月 (20 例)	投与 9 カ月以降 (20 例)
すべての有害事象	61.9 (13)	65.0 (13)	40.0 (8)	35.0 (7)
すべての副作用	19.0 (4)	10.0 (2)	5.0 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

成人を対象とした臨床試験では、ERTで治療中の患者を対象としたAT1001-012試験（主要投与期、本剤群36例）において10%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎（33.3%）、頭痛（25.0%）、浮動性めまい（16.7%）、下痢、腹痛、悪心及びインフルエンザ（各13.9%）、上気道感染、尿路感染及び背部痛（各11.1%）であり、ERTによる治療を受けていない患者を対象としたAT1001-011試験（主要投与期、本剤群34例）において10%以上発現した有害事象は、頭痛（35.3%）、鼻咽頭炎（17.6%）、疲労、錯感覚、悪心及び発熱（各11.8%）であった。これらの結果も踏まえ、AT1001-020試験においては、成人における本剤の安全性プロファイルを超える懸念は認められなかったものと判断した。

以上より、12歳以上18歳未満のファブリー病患者に本剤150 mgを隔日経口投与したときの安全性及び忍容性が確認され、12歳以上16歳未満の集団でも特段の懸念は認められなかったものとする。

機構は、以下のように考える。AT1001-020試験において、成人ファブリー病患者で認められた安全性プロファイルと異なる傾向を示唆する結果は認められていない。ファブリー病の病態や本剤の作用機序を考慮しても12歳以上16歳未満の患者において成人患者と比較して特段懸念すべき点はないと考えられることも踏まえると、12歳以上16歳未満のファブリー病患者に対しても、既存の添付文書の注意喚起を行うことを前提に安全性は許容可能と考える。ただし、AT1001-020試験に組み入れられた患者数は限られており、また、当該年齢層の日本人患者での検討は行われていないことから、製造販売後において本剤の安全性に関して引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

ファブリー病は、その責任遺伝子である *GLA* 遺伝子の変異による単一遺伝子疾患であり、種々の細胞にスフィンゴ糖脂質が蓄積することにより、多臓器に様々な障害が認められる (Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 30、Cell Tissue Res 2017; 369: 53-62)。スフィンゴ糖脂質の蓄積は性別や年齢を問わず生じ、人種や民族による特定の傾向はみられない (J Genet Couns 2013; 22: 555-64)。小児患者で最も一般的な初期症状は腹痛及び下痢、一時的な疼痛発作を含む神経障害性疼痛、肢端異常感覚、被角血管腫、乏汗症及び腹部の温冷耐性であり (Mol Genet Metab 2016; 117: S57-8)、小児患者においても、重大な腎及び心合併症を発現する場合が存在する (Pediatr Res 2008; 64: 550-5、JIMD Rep 2013; 11: 53-64、Br J Ophthalmol 2010; 94: 1602-5)。また、GL-3 の蓄積は胎児の段階で始まり、ファブリー病の進行性を考慮すると、若年層の患者についても適切な時期から治療介入することが、疾患の進行抑制の観点から重要となる。

16歳未満のファブリー病患者に対し利用可能な治療法は、現時点ではアガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータによるERTのみである。ERTはすべてのファブリー病患者に対して有効性が期待できるが、酵素製剤に対する抗体の産生によるアレルギー症状の発症や、中和抗体による効果の減弱の可能性が否定できず、また、ERTは隔週での点滴静脈内投与が必要となるため、特に学齢期の患者にとっては治療実施上の負担となり得る。このようなERTの短所を補う新たな治療法として、薬理的シャペロン療法として本剤が開発され、本邦では、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を有する16歳以上のファブリー病患者に対して2018年3月に承認された。本剤は低分子薬であることからERTで

認められるようなアレルギー反応を惹起しにくく、また、本剤は経口で投与可能な薬剤であることから、成人と同様に12歳以上16歳未満のファブリー病患者に対しても、本剤は治療負担を軽減しうる治療の選択肢であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤は経口投与可能なカプセル剤であり、本剤によるシャペロン療法と ERT では作用機序及び投与経路が異なる。ファブリー病患者では患者の状態に応じて若年層でも適切な時期からの治療が必要となることを考慮すると、12 歳以上 16 歳未満の場合であっても、本薬に反応性のある *GLA* 遺伝子変異を有する患者においては、成人と同様に本剤は治療選択肢の一つとなる。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。AT1001-020 試験では12歳以上18歳未満かつ体重45kg以上のファブリー病患者を対象とし、本剤150mgを隔日経口投与した結果、年齢に関わらず腎機能及び心機能に関するパラメータについて安定して推移する傾向が、血漿中 lyso-Gb₃ 濃度について維持又は低下する傾向が確認され、安全性についても成人で認められた本剤の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、12歳以上16歳未満かつ体重45kg以上の患者と成人患者、及び日本人と外国人の健康成人における薬物動態プロファイルに大きな差異はないものと考えられた（「6.R.1 12歳以上のファブリー病患者に対する本剤の用法・用量について」の項を参照）。以上より、本邦における12歳以上16歳未満かつ体重45kg以上の患者に対する用法・用量として、16歳以上の患者と同様に本剤150mg隔日経口投与と設定することが適切と判断した。

機構は、申請時用法・用量においては、12歳以上16歳未満の患者のうち体重45kg以上の患者に限定して用法・用量が設定されていることに関して、当該患者集団のうち体重45kg未満の患者において適切と想定される用法・用量について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。現時点では当該患者に本剤を投与した試験成績は得られていないものの、以下の理由により、当該患者に対しても本剤150mgの隔日経口投与が適切と判断している。

12歳以上16歳未満かつ体重45kg未満の患者に本剤150mgを隔日経口投与した場合の本薬の曝露量のシミュレーション結果⁷⁾について、C_{max}（幾何平均値（変動係数%））は1850ng/mL（30%）であった。12歳以上16歳未満かつ体重45kg以上の患者におけるC_{max}（幾何平均値（変動係数%））は1330ng/mL（33%）であったが、体重45kg未満の患者におけるC_{max}は良好な臨床反応が確認されている成人ファブリー病患者で報告されたC_{max}の範囲（503～2538ng/mL）に十分収まっており、体重45kg以上の患者とのC_{max}の差は臨床的には重要ではないものと考えた。また、本剤150mgを隔日経口投与した際の定常状態におけるC_{48h}についても推定した結果、C_{48h}が定量下限値（5.88ng/mL）を下回った想定被験者は、12歳以上16歳未満かつ体重45kg以上の場合は51%（38/75例）、12歳以上16歳未満かつ体重45kg未満の場合は12%（3/25例）であり、定量下限値未満の濃度を含む全ての予測濃度に基づくと、C_{48h}の幾何平均値（変動係数%）は、12歳以上16歳未満かつ体重45kg未満の患者では9.37ng/mL（51%）、12歳以上16歳未満かつ体重45kg以上の患者では6.00ng/mL（56%）であり、大きな差異は認められなかった。

⁷⁾ PPKモデル（「6.2.2 母集団薬物動態解析」）を用い、12歳以上16歳未満の仮想被験者100例のうち体重45kg未満の25例（中央値41.3kg、範囲：31.8～44.7kg）における推定値

FAB-CL-205 試験⁸⁾において成人ファブリー病患者に本剤 500 mg を経口投与した際の C_{max} (幾何平均値 (変動係数%) は 3970 ng/mL (50%) であり、当該試験で認められた C_{max} に比較すると 12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者で予測される C_{max} は十分に低い。FAB-CL-205 試験で認められた安全性プロファイルは 150 mg を隔日経口投与した際と大きな違いは認められなかったことも踏まえると、現時点から得られている情報からは、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者における C_{max} の増加が安全性上の懸念をもたらす可能性は低いと考えられる。

なお、16 歳以上の患者を対象とした AT1001-012 試験及び AT1001-011 試験においては体重 45 kg 未満の患者が合計 3 例 (体重: 38~43 kg) 組み入れられており、本剤 150 mg を隔日経口投与した結果、これらの被験者で認められた有害事象は、治験薬との因果関係が否定された気胸 1 件を除きすべて軽度又は中等度かつ非重篤の事象であり、投与中止に至った有害事象は認められず、いずれの被験者も治験を完了し、長期継続投与試験においても本剤の投与が継続された。また、これらの被験者における有効性は、本剤に反応性のない *GLA* 遺伝子変異を有する被験者 1 例を除き、各臨床試験の対象集団全体と同様の傾向を示した。さらに、現在本邦で実施中の成人ファブリー病患者を対象とした使用成績調査においては、体重 45 kg 未満の患者 8 例 (体重: 31~44 kg) に対して本剤が投与されており、そのうち 6 例において有害事象が認められた。重篤な有害事象として 2 例 (脳出血、低カリウム血症各 1 例) が認められたが、本剤との因果関係は否定され、非重篤であった事象が発現した症例も含め、いずれの症例においても本剤の投与は継続されている。また、有効性 (eGFR、血漿中 lyso-Gb₃ 濃度) に関する情報が得られた症例について確認した結果、大きな懸念は認められなかった。

以上、これまでに実施した臨床試験及び本邦で実施中の使用成績調査から得られた情報を総合すると、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者と 45 kg 以上の患者では、本剤の安全性及び有効性に明らかな差異はないものと考えられる。なお、今後 12 歳未満のファブリー病患者に対する本薬の開発も計画しており、

機構は、以下のように考える。AT1001-020 試験において、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者に対して本剤 150 mg を隔日経口投与した結果、有効性は期待でき、安全性も許容可能であった。また、本薬の血漿中濃度推移についても成人患者と類似していると考えられることを踏まえると、当該患者に対する用法・用量として成人患者と同様に本剤 150 mg 隔日経口投与と設定することは可能である。

AT1001-020 試験には組み入れられなかった 12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者については、当該患者において予測される C_{max} 及び C_{48h} を踏まえると、本剤 150 mg の隔日経口投与により有効性及び安全性について大きな懸念が認められる可能性は小さい旨が申請者により説明されている。本薬の作用機序は、変異型 α -Gal A に結合してリソソームに輸送された後、リソソームにおいて本薬が遊離することで α -Gal A 活性を回復させることであることを考慮すると、本剤の有効性については十分な C_{max} が得られることに加えて血中からの消失も重要と考えられるが、体重 45 kg 未満の患者における C_{max} 及び C_{48h} の推定値は体重 45 kg 以上の患者に比較してやや高くなる傾向が認められている。一方で、体重 45 kg 未満の患者での C_{max} の推定値は良好な臨床反応が確認されている成人ファブリー病患者での C_{max} の範囲であり、また、 C_{48h} の推定値では体重 45 kg 以上の患者と体重 45 kg 未満の患者とで明確な違い

⁸⁾ 外国人ファブリー病患者を対象に本剤 150 mg 隔日経口投与～本剤 500 mg を 1 日 1 回 3 日間投与後、4 日間休薬する投与レジメンで投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学を評価した非盲検非対照試験 (23 例)

は認められていない。さらに、成人患者においては体重 45 kg 未満の患者に対する投与経験があり、現時点では当該患者において有効性及び安全性に関する大きな懸念は認められていない。上記の 12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者における C_{max} 及び C_{48h} の推定値は、実測値を含まない推定値であることから、血漿中濃度の推定自体に一定の限界があることには留意する必要があるものの、以上の検討を踏まえると、用法・用量として体重 45 kg 以上の患者と規定せず、添付文書において AT1001-020 試験での組入れ基準等について情報提供する対応とすることも一案と考える。用法・用量、及び添付文書における注意喚起の記載内容については、専門協議も踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、12 歳以上 16 歳未満の患者に対して本剤が投与された全症例を対象に特定使用成績調査（登録期間：4 年、観察期間：1 年以上、最大 5 年間）を実施し、患者背景、本剤の投与状況、安全性（有害事象等）、有効性（腎機能、心機能パラメータ）等について情報収集すると説明している。

機構は、12 歳以上 16 歳未満の日本人患者に対して本剤が投与された経験はないことから、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施するとする申請者の方針は適切と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 12 歳以上 16 歳未満のミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は α -Gal A の薬理的シャペロンであり、12 歳以上 16 歳未満のミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病患者において新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年11月8日

申請品目

[販売名] ガラフォルドカプセル 123 mg
[一般名] ミガーラスタット塩酸塩
[申請者] アミカス・セラピューティクス株式会社
[申請年月日] 令和4年5月31日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。12歳以上18歳未満のファブリー病患者を対象としたAT1001-020試験の結果、腎機能及び心機能に関するパラメータについて試験期間を通して維持される傾向にあり、血漿中 lyso-Gb₃ 濃度については、1例を除き概ね低下又は維持される傾向が示された。また、成人ファブリー病患者を対象とした臨床試験結果との比較においても、明らかな違いは認められていない。国内外の健康成人における薬物動態に大きな違いは認められていないことや、成人患者を対象としたAT1001-012試験においても腎機能及び心機能に関するパラメータに関して日本人部分集団と全集団とで臨床的に問題となる違いは認められていないこと等も踏まえると、12歳以上16歳未満の日本人ファブリー病患者に対する本剤の有効性は期待できる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- AT1001-020 試験においては、GLA 遺伝子変異に関する反応性確認試験によりミガーラスタットへの反応性が確認された患者が登録されたにも関わらず、本剤投与中でも血漿中 lyso-Gb₃ 濃度が低下しなかった患者が1例認められている。日常診療においてこのような症例に対する有効性の有無をどのように確認するのかが重要な課題である。成人患者も含めて現時点で得られている情報から、このような症例に対する添付文書上での注意喚起ができないか検討することも一案である。

機構は、GLA 遺伝子変異に関する反応性確認試験によりミガーラスタットへの反応性が確認された一方で本剤投与中も血漿中 lyso-Gb₃ 濃度が低下しなかった症例が認められたことも踏まえ、このような症例に対する本剤の投与継続の適否等に関する基準や目安等の注意喚起が可能であるか、申請者に対して説明を求めた。申請者は、成人患者を対象とした臨床試験及び製造販売後において上記に該当する症例が一部認められたものの、一定の有効性が認められている又は臨症的な有効性の有無を判断するための

情報が不足している症例であり、また、ファブリー病に対する治療介入の有用性の評価には、個々の患者での腎機能及び心機能に関するパラメータや安全性等の各臨床所見も含めて総合的に検討されると考えるため、現時点で本剤による治療の継続の適否を判断するための統一的な基準等を設定することは困難である旨を回答した。ただし、*GLA* 遺伝子変異に関する反応性確認試験によりミガーラスタットへの反応性が確認された一方で本剤投与中に血漿中 *lyso-Gb₃* 濃度の持続的な上昇が認められた症例の経過等は医療現場に情報提供する旨、及び製造販売後にも引き続きこのような症例が認められるか注視し、情報が集積した時点で添付文書等における注意喚起の必要性等について検討する旨も回答したことから、機構はこれを了承した。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。AT1001-020 試験において、成人ファブリー病患者で認められた安全性プロファイルと異なる傾向を示唆する結果は認められていないこと等も踏まえると、12 歳以上 16 歳未満のファブリー病患者に対しても、既存の添付文書の注意喚起を行うことを前提に安全性は許容可能と考える。ただし、AT1001-020 試験に組み入れられた患者数は限られており、また、当該年齢層の日本人患者での検討は行われていないことから、製造販売後において本剤の安全性に関して引き続き情報収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。ファブリー病患者では患者の状態に応じて若年層でも適切な時期からの治療が必要となることを考慮すると、ERT とは作用機序及び投与経路が異なる本剤は、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を有する患者においては、12 歳以上 16 歳未満の場合であっても成人と同様に治療選択肢の一つとなる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。AT1001-020 試験において、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者に対して本剤 150 mg を隔日経口投与した結果、有効性は期待でき、安全性も許容可能であったこと等を踏まえると、当該患者に対する用法・用量として成人患者と同様に本剤 150 mg を隔日経口投与と設定することは可能である。12 歳以上 16 歳未満の患者のうち、体重 45 kg 未満の患者に対する用法・用量について、当該患者に本剤 150 mg を隔日経口投与した際に予測される本薬の C_{max} 及び C_{48h} の推定値は体重 45 kg 以上の患者に比較して若干高くなる傾向が認められているものの、良好な臨床反応が確認されている成人ファブリー病患者での C_{max} の範囲であり、 C_{48h} の推定値では体重 45 kg 以上の患者と体重 45 kg 未満の患者とで明確な違いは認められていない。また、体重 45 kg 未満の成人患者に対して本剤を投与した経験があり、現時点では有効性及び安全性に関する大きな懸念は認められていない。12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者における C_{max} 及び C_{48h} の推定値は、実測値を含まない推定値であり、血漿中濃度の推定自体に一定の限界があることに留意が必要ではあるものの、以上の検討を踏まえると、本剤の用法・用量として体重 45 kg 以上の患者と規定せず、添付文書において AT1001-020 試験での組入れ基準等について情報提供する対応とすることも可能と考える。

専門協議において、以上の機構の判断について、12歳以上16歳未満かつ体重45kg未満の患者におけるC_{max}及びC_{48h}の推定は、当該集団に対する外挿に相当することから、慎重な判断が必要である旨の意見も出されたものの、16歳以上かつ体重45kg未満の患者における薬物動態パラメータが上記の推定値と大きく異なること、本薬の薬物動態プロファイルを考慮すると12歳以上であれば成人と本薬の血中濃度推移は大きく異ならないと想定されること等を踏まえ、12歳以上16歳未満の患者について体重45kg未満の患者も含めて本剤150mgを隔日経口投与と設定することは可能との機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように変更するよう申請者に求めた。また、添付文書においては本剤の曝露量は体重の影響を受ける可能性があることから、12歳以上の小児には患者の体重に留意した上で投与の適否を判断し、投与にあたっては患者の状態を十分に観察することを注意喚起し、AT1001-020試験での組入れ基準について情報提供することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、成人及び12歳以上の小児にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表14に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表15、16に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	<ul style="list-style-type: none"> ミガーラスタットに反応性のないGLA遺伝子変異を有する患者への投与 男性への投与時の受胎能の低下 	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の安全性 腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の有効性 		

表15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け情報提供資料（「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」及び「ガラフォルドに反応性のあるGLA変異一覧表」）の作成及び配布 本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウェブサイトの設置

表 16 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（少なくとも1年間（最長5年間））
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（有害事象等）、有効性評価（腎機能、心機能パラメータ等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
14	16-17	非重篤であった事象が発現した症例も含め、いずれの症例においても本剤の投与は継続されている。	非重篤であった事象が発現した症例も含め、いずれの症例においても有害事象による本剤の中止は認められていない。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は小児に係る新用量の追加に係る申請であり、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は6年1日と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病

[用法・用量]

通常、成人及び12歳以上の小児にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。

（申請時から下線部変更）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum plasma concentration	最大血漿中濃度
C _{48 h}	Concentration at 48 hours postdose	投与後 48 時間における血漿中濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
eGFR _{CKD-EPI}	eGFR based on the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation	CKD-EPI 式を用いた推算糸球体濾過量
ERT	Enzyme replacement therapy	酵素補充療法
α-GAL A	α-Galactosidase A	α-ガラクトシダーゼ A
GL-3	Globotriaosylceramide	グロボトリアオシルセラミド
ITT	Intent-to-treat	－ (該当なし)
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
lyso-Gb ₃	Globotriaosylsphingosine	グロボトリアオシルスフィンゴシン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
アガルシダーゼ アルファ	－ (該当なし)	アガルシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
アガルシダーゼ ベータ	－ (該当なし)	アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－ (該当なし)	ガラフォルドカプセル
本薬	－ (該当なし)	ミガーラスタット塩酸塩