ガラフォルド®カプセル 123mg
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の責任はアミカス・セラピューティクス株式会社にあります。
当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

アミカス・セラピューティクス株式会社

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アミカス・セラピューティクス株式会社

目　次

1　小児開発の起源又は発見の経緯 3

略号及び用語の説明

略号及び用語	日本語	英語
EU	欧州連合	European Union

1　小児開発の起源又は発見の経緯

ガラフォルド®カプセル 123 mg（以下本剤）は、ミガーラスタット塩酸塩を有効成分とする経口剤であり、本邦では 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・効果及び「通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を隔日経口投与する。なお食事の前後 2 時間をさけて投与すること」の用法・用量で承認を取得し販売されている。

本剤は、2016 年 5 月 26 日に欧州連合（EU）で承認され EU28 ヵ国で販売されており、2022 年 2 月現在、アイスランド、ノルウェー、スイス、リヒテンシュタイン、イスラエル、オーストラリア、カナダ、韓国、米国などの 43 ヵ国で承認されている。

小児患者を対象とした開発は、小児用臨床試験計画（Paediatric Investigation Plans：PIP）に従い進められ、12 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした治験（AT1001-020 試験）が欧州及び米国にて実施された。EU においては、当該試験の結果に基づき欧州医薬品庁に小児患者への適応拡大に関する承認申請を行い 2021 年 7 月 23 日に承認された。

これを踏まえて、本邦でも本剤を日本人小児患者（12 歳以上 16 歳未満）の治療に適用するために、AT1001-020 試験結果を外挿利用することにより以下の用法及び用量で本剤の製造販売承認事項の一部変更申請を行うものである。

用法及び用量（案） 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。

本承認申請は、承認事項一部変更承認申請であり、起源又は発見の経緯については初回申請資料 CTD Module 1.5.1 項の記載の通りである。本承認申請に関する開発の経緯については、主に CTD Module 2.5.1 に記載した。表 1.5-1 に CTD Module 2 での当該内容の記載場所を示す。また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 CTD Module 1.5 項に関する内容の CTD Module 2 における記載場所

CTD Module 1.5に記載する内容	CTD Module 2での記載場所
本承認申請における開発の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ	2.5.1　製品開発の根拠
臨床薬理に関する評価	2.5.3　臨床薬理に関する概括評価
有効性及び安全性	2.5.4　有効性の概括評価 2.5.5　安全性の概括評価
本承認申請における有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

図 1.5-1 小児開発の経緯図

試験		2018	2019	2020	2021	2022
臨床試験	第 3 相小児海外試験（AT1001-020 試験）	9 月 →			2 月	
	第 3 相小児海外試験（AT1001-036 試験/継続投与試験）			9 月 →		継続中

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

アミカス・セラピューティクス株式会社

目　次

1　外国における使用状況等 2

2　外国の添付文書等の概要 5

2.1.　欧州製品概要（SmPC；2022 年 5 月 12 日更新版） 6

2.1.1　欧州製品概要（SmPC；2022 年 5 月 12 日更新版）（日本語訳） 47

2.2.　米国添付文書（USPI；2021 年 12 月更新版） 99

2.2.1.　米国添付文書（USPI；2021 年 12 月更新版）（日本語訳） 128

2.3.　Company Core Data Sheet（CCDS-Version [redacted]; [redacted] 20[redacted]） 155

1　外国における使用状況等

本剤の海外での承認状況は、欧州議会及び理事会規則（EC）No.726/2004 に従って 2016 年 5 月 26 日に欧州連合（EU）で承認され、中央承認審査方式により、EU28 ヵ国、アイスランド及びノルウェーで承認を得た。さらに、2016 年 10 月 28 日にスイスで、2016 年 11 月 22 日にリヒテンシュタインで、2017 年 6 月 27 日にイスラエルで、2017 年 8 月 11 日にオーストラリアで、2017 年 9 月 5 日にカナダで、2017 年 12 月 20 日に韓国で、そして米国では 2018 年 8 月 10 日に承認を得ており、2022 年 2 月現在、43 ヵ国で承認されている（表 1.6-1）。効能・効果、用法・用量等の承認内容はカナダの対象患者の年齢を除きすべての国で同一で、カナダでは 18 歳以上の患者が対象となっている。

小児ファブリー病患者に対する用法及び用量の開発では、EU で本剤の最初の小児用臨床試験計画（Paediatric Investigation Plans：PIP）が欧州医薬品庁（EMA）より 2012 年 7 月 27 日に了承され改訂を経て EU 委員会規則 No.1234/2008 にしたがい本剤の承認事項の変更（体重 45 kg 以上の 12 歳から 16 歳までの小児への適用）承認申請を EMA に提出し、2021 年 7 月 23 日に承認されている。

表 1.6-1 承認国一覧（2022 年 2 月）

Country	Date of Authorization	Date of Launch	Trade Name
Argentina	19-Jul-2019	Feb-2020	Galafold
Australia	11-Aug-2017	Nov-2018	Galafold
Austria	26-May-2016	Jun-2016	Galafold
Belgium	26-May-2016	Apr-2017	Galafold
Brazil	02-Dec-2019	May-2020	Galafold
Bulgaria	26-May-2016	-	Galafold
Canada	05-Sep-2017	Feb-2018	Galafold
Chile	23-Aug-2021	-	Galafold
Colombia	16-Dec-2019	Mar-2020	Galafold
Croatia	26-May-2016	May-2018	Galafold
Cyprus	26-May-2016	-	Galafold
Czech Republic	26-May-2016	Nov-2018	Galafold
Denmark	26-May-2016	May-2017	Galafold
Estonia	26-May-2016	-	Galafold
Finland	26-May-2016	Mar-2018	Galafold
France	26-May-2016	May-2017	Galafold
Germany	26-May-2016	Jun-2016	Galafold
Great Britain	01-Jan-2021 [1]	Nov-2016	Galafold
Greece	26-May-2016	May-2019	Galafold
Hungary	26-May-2016	Oct-2018	Galafold
Iceland	26-May-2016	Jan-2020	Galafold
Ireland	26-May-2016	Oct-2017	Galafold
Israel	27 June 2017	Jan-2018	Galafold
Italy	26-May-2016	Mar-2017	Galafold
Japan	23-Mar-2018	May-2018	Galafold
Latvia	26-May-2016	-	Galafold
Liechtenstein	22-Nov-2016	-	Galafold
Lithuania	26-May-2016	-	Galafold
Luxembourg	26-May-2016	-	Galafold
Malta	26-May-2016	-	Galafold
Netherlands	26-May-2016	Jul-2020	Galafold
Norway	26-May-2016	Dec-2016	Galafold
Poland	26-May-2016	Oct-2018	Galafold
Portugal	26-May-2016	Jan-2018	Galafold

[1] ブレグジット後のライセンス取得日は 2021 年 01 月 01 日。ガラフォルドの CAP（欧州共同体医薬品販売許可）を英国販売許可（MA）に変更する申請の審査を経て、2021 年 08 月 04 日に英国医薬品医療製品規制庁（MHRA）から発行された。

Country	Date of Authorization	Date of Launch	Trade Name
Romania	26-May-2016	Aug-2020	Galafold
Slovakia	26-May-2016	-	Galafold
Slovenia	26-May-2016	Aug-2019	Galafold
South Korea	20-Dec-2017	Jul-2019	Galafold
Spain	26-May-2016	Dec-2017	Galafold
Sweden	26-May-2016	May-2017	Galafold
Switzerland	28-Oct-2016	Mar-2017	Galafold
Taiwan	03-Feb-2020	Sep-2021	Galafold
United Kingdom (Northern Ireland)	26-May-2016	Jul-2019	Galafold
United States of America	10-Aug-2018	Aug-2018	Galafold

2　外国の添付文書等の概要

欧州製品概要（SmPC；2022 年 5 月 12 日更新版）及びその日本語訳、米国添付文書（USPI；2021 年 12 月更新版）及びその日本語訳、並びに企業中核データシート（CCDS；第 [redacted] 版）を以下に添付する。

2.1. 欧州製品概要（SmPC；2022 年 5 月 12 日更新版）

次頁参照。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Galafold 123 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains migalastat hydrochloride equivalent to 123 mg migalastat.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

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

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Galafold is indicated for long-term treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with a confirmed diagnosis of Fabry disease (α-galactosidase A deficiency) and who have an amenable mutation (see the tables in section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

The recommended dosage regimen is 123 mg migalastat (1 capsule) taken once every other day at the same time of the day.

Missed dose

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

Special populations

Elderly population

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

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

Paediatric population

Adolescents aged ≥ 12 to < 18 years and weighing ≥ 45 kg

123 mg migalastat (1 capsule) taken once every other day at the same time of the day (see section 5.2).

Children <12 years

The safety and efficacy of Galafold in children aged less than 12 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

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

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

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

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

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

No reduction in proteinuria was observed in patients treated with Galafold. Galafold is not recommended for use in patients with severe renal insufficiency, defined as estimated GFR less than 30 mL/min/1.73m^2 (see section 5.2).

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

Paediatric population

123 mg migalastat capsules are not for children (≥ 12 years) weighing less than 45 kg, (see section 5.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Galafold is not recommended in women of childbearing potential not using contraception.

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

Tabulated list of adverse reactions

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

Table 1: Adverse reactions with Galafold

System organ class	Very common	Common
Psychiatric disorders		Depression
Nervous system disorders	Headache	Paraesthesia Dizziness Hypoaesthesia
Ear and labyrinth disorders		Vertigo
Cardiac disorders		Palpitations
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		Dyspnoea Epistaxis
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea Nausea Abdominal pain Constipation Dry mouth Defaecation urgency Dyspepsia
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms Myalgia Torticollis Pain in extremity
Renal and urinary disorders		Proteinuria
General disorders and administration site conditions		Fatigue Pain
Investigations		Blood creatine phosphokinase increased Weight increased

Adolescent population

The safety assessment in 21 adolescents (12 to <18 years of age and weighing ≥ 45 kg) is based on 1-year safety data from the open label AT1001-020 trial in which subjects received the same dosage regimen as adults (see section 5.2). No age-specific differences in adverse reactions were observed between adolescent and adult subjects. The frequency, type and severity of adverse reactions in adolescents are expected to be the same as in adults based on these data.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16AX14

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

Mechanism of action

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

The *GLA* mutations amenable to treatment with Galafold are listed in Table 2 below. The *GLA* mutations are also accessible by health care providers at www.galafoldamenabilitytable.com.

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

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
c.19G>A	c.G19A	E7K
c.20A>T	c.A20T	E7V
c.21A>T	c.A21T	E7D
c.22C>A	c.C22A	L8I
c.23T>A	c.T23A	L8Q
c.23T>C	c.T23C	L8P
c.25C>T	c.C25T	H9Y
c.26A>G	c.A26G	H9R
c.26A>T	c.A26T	H9L
c.27T>A	c.T27A	H9Q
c.28C>A	c.C28A	L10M
c.28C>G	c.C28G	L10V
c.29T>A	c.T29A	L10Q
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.[70T>A; 1255A>G]	c.T70A/A1255G	W24R/N419D
c.70T>C or c.70T>A	c.T70C or c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C or c.72G>T	c.G72C or c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V
c.88A>G	c.A88G	R30G
c.94C>A	c.C94A	L32M
c.94C>G	c.C94G	L32V
c.95T>A	c.T95A	L32Q
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.95T>G	c.T95G	L32R
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>C	c.A98C	D33A
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.98A>T	c.A98T	D33V
c.99C>G	c.C99G	D33E
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G or c.102T>A	c.T102G or c.T102A	N34K
c.103G>C or c.103G>A	c.G103C or c.G103A	G35R

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.106T>A	c.T106A	L36M
c.106T>G	c.T106G	L36V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C or c.108G>T	c.G108C or c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.109G>T	c.G109T	A37S
c.110C>A	c.C110A	A37E
c.110C>G	c.C110G	A37G
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.112A>G	c.A112G	R38G
c.112A>T	c.A112T	R38W
c.113G>T	c.G113T	R38M
c.114G>C	c.G114C	R38S
c.115A>G	c.A115G	T39A
c.115A>T	c.A115T	T39S
c.116C>A	c.C116A	T39K
c.116C>G	c.C116G	T39R
c.116C>T	c.C116T	T39M
c.121A>G	c.A121G	T41A
c.122C>A	c.C122A	T41N
c.122C>G	c.C122G	T41S
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C or c.124A>T	c.A124C or c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A or c.126G>C or c.126G>T	c.G126A or c.G126C or c.G126T	M42I
c.128G>C	c.G128C	G43A
c.133C>A	c.C133A	L45M
c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.138C>G	c.C138G	H46Q
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.143A>C	c.A143C	E48A
c.149T>A	c.T149A	F50Y
c.151A>G	c.A151G	M51V
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.152T>C	c.T152C	M51T
c.152T>G	c.T152G	M51R
c.153G>A or c.153G>T or c.153G>C	c.G153A or c.G153T or c.G153C	M51I
c.157A>C	c.A157C	N53H

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.157A>T	c.A157T	N53Y
c.158A>C	c.A158C	N53T
c.158A>G	c.A158G	N53S
c.158A>T	c.A158T	N53I
c.159C>G or c.159C>A	c.C159G or c.C159A	N53K
c.160C>G	c.C160G	L54V
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>A	c.T161A	L54H
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.161T>G	c.T161G	L54R
c.163G>C	c.G163C	D55H
c.163G>T	c.G163T	D55Y
c.164A>C	c.A164C	D55A
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185C>A	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A or c.207C>G	c.C207A or c.C207G	F69L
c.208A>T	c.A208T	M70L
c.209T>A	c.T209A	M70K
c.209T>G	c.T209G	M70R
c.210G>C	c.G210C	M70I
c.211G>C	c.G211C	E71Q
c.212A>C	c.A212C	E71A
c.212A>G	c.A212G	E71G
c.212A>T	c.A212T	E71V
c.213G>C	c.G213C	E71D
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A or c.216G>T or c.216G>C	c.G216A or c.G216T or c.G216C	M72I
c.217G>A	c.G217A	A73T
c.217G>T	c.G217T	A73S
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.[218C>T; 525C>G]	c.C218T/C525G	A73V/D175E
c.220G>A	c.G220A	E74K
c.221A>G	c.A221G	E74G
c.221A>T	c.A221T	E74V
c.222G>C	c.G222C	E74D
c.223C>T	c.C223T	L75F
c.224T>C	c.T224C	L75P
c.226A>G	c.A226G	M76V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.229G>A	c.G229A	V77I
c.229G>C	c.G229C	V77L
c.232T>C	c.T232C	S78P
c.233C>T	c.C233T	S78L
c.235G>A	c.G235A	E79K
c.235G>C	c.G235C	E79Q
c.236A>C	c.A236C	E79A
c.236A>G	c.A236G	E79G
c.236A>T	c.A236T	E79V
c.237A>T	c.A237T	E79D
c.238G>A	c.G238A	G80S

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.238G>T	c.G238T	G80C
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C or c.261G>T	c.G261C or c.G261T	E87D
c.262T>A	c.T262A	Y88N
c.262T>C	c.T262C	Y88H
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.263A>G	c.A263G	Y88C
c.265C>G	c.C265G	L89V
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.271A>C	c.A271C	I91L
c.271A>T	c.A271T	I91F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.272T>G	c.T272G	I91S
c.273T>G	c.T273G	I91M
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.286A>T	c.A286T	M96L
c.287T>C	c.T287C	M96T
c.288G>A or c.288G>T or c.288G>C	c.G288A or c.G288T or c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.310G>A	c.G310A	G104S
c.311G>A	c.G311A	G104D
c.311G>C	c.G311C	G104A
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.313A>G	c.A313G	R105G
c.314G>A	c.G314A	R105K
c.314G>C	c.G314C	R105T
c.314G>T	c.G314T	R105I
c.316C>A	c.C316A	L106I
c.316C>G	c.C316G	L106V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.317T>A	c.T317A	L106H
c.317T>C	c.T317C	L106P
c.319C>A	c.C319A	Q107K
c.319C>G	c.C319G	Q107E
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.321G>C	c.G321C	Q107H
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.323C>A	c.C323A	A108E
c.323C>T	c.C323T	A108V
c.325G>A	c.G325A	D109N
c.325G>C	c.G325C	D109H
c.325G>T	c.G325T	D109Y
c.326A>C	c.A326C	D109A
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.327C>G	c.C327G	D109E
c.328C>A	c.C328A	P110T
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.337T>C or c.339T>A or c.339T>G	c.T337C or c.T339A or c.T339G	F113L
c.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L
c.343C>A	c.C343A	H115N
c.343C>G	c.C343G	H115D
c.346G>C	c.G346C	G116R
c.350T>C	c.T350C	I117T
c.351T>G	c.T351G	I117M
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.362C>T	c.C362T	A121V
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A
c.407A>T	c.A407T	D136V

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.408T>A or c.408T>G	c.T408A or c.T408G	D136E
c.409G>A	c.G409A	V137I
c.409G>C	c.G409C	V137L
c.410T>A	c.T410A	V137D
c.410T>C	c.T410C	V137A
c.410T>G	c.T410G	V137G
c.413G>C	c.G413C	G138A
c.415A>C	c.A415C	N139H
c.415A>T	c.A415T	N139Y
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.416A>T	c.A416T	N139I
c.417T>A	c.T417A	N139K
c.418A>C	c.A418C	K140Q
c.418A>G	c.A418G	K140E
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.419A>G	c.A419G	K140R
c.419A>T	c.A419T	K140I
c.420A>T	c.A420T	K140N
c.421A>T	c.A421T	T141S
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V
c.430G>A	c.G430A	G144S
c.430G>C	c.G430C	G144R
c.430G>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
c.465T>A or c.465T>G	c.T465A or c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K
c.469C>G	c.C469G	Q157E
c.470A>C	c.A470C	Q157P
c.470A>T	c.A470T	Q157L
c.471G>C or c.471G>T	c.G471C or c.G471T	Q157H
c.472A>G	c.A472G	T158A
c.472A>T	c.A472T	T158S
c.473C>A	c.C473A	T158N
c.473C>T	c.C473T	T158I
c.475T>A	c.T475A	F159I
c.475T>G	c.T475G	F159V
c.476T>A	c.T476A	F159Y
c.476T>G	c.T476G	F159C
c.477T>A	c.T477A	F159L
c.478G>A	c.G478A	A160T
c.478G>T	c.G478T	A160S
c.479C>A	c.C479A	A160D
c.479C>G	c.C479G	A160G
c.479C>T	c.C479T	A160V
c.481G>A	c.G481A	D161N
c.481G>C	c.G481C	D161H
c.481G>T	c.G481T	D161Y
c.482A>T	c.A482T	D161V
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.485G>C	c.G485C	W162S
c.490G>A	c.G490A	V164I
c.490G>T	c.G490T	V164L
c.491T>C	c.T491C	V164A
c.493G>A	c.G493A	D165N
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>C	c.A494C	D165A
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.495T>A	c.T495A	D165E
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.497T>A	c.T497A	L166Q
c.499C>A	c.C499A	L167I
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.505T>A	c.T505A	F169I
c.505T>G	c.T505G	F169V
c.506T>A	c.T506A	F169Y
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C
c.507T>A	c.T507A	F169L
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.512G>C	c.G512C	G171A
c.512G>T	c.G512T	G171V
c.517T>C	c.T517C	Y173H
c.518A>C	c.A518C	Y173S
c.518A>G	c.A518G	Y173C
c.518A>T	c.A518T	Y173F
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.523G>C	c.G523C	D175H
c.523G>T	c.G523T	D175Y
c.524A>G	c.A524G	D175G
c.524A>T	c.A524T	D175V
c.525C>G or c.525C>A	c.C525G or c.C525A	D175E
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R
c.529T>A	c.T529A	L177M
c.529T>G	c.T529G	L177V
c.530T>C	c.T530C	L177S
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C or c.540G>T	c.G540C or c.G540T	L180F
c.541G>A	c.G541A	A181T
c.541G>C	c.G541C	A181P
c.542C>T	c.C542T	A181V
c.544G>T	c.G544T	D182Y
c.545A>C	c.A545C	D182A
c.545A>G	c.A545G	D182G
c.545A>T	c.A545T	D182V
c.546T>A	c.T546A	D182E

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.550T>C	c.T550C	Y184H
c.551A>C	c.A551C	Y184S
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.551A>T	c.A551T	Y184F
c.553A>C	c.A553C	K185Q
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.554A>C	c.A554C	K185T
c.554A>T	c.A554T	K185M
c.555G>C	c.G555C	K185N
c.556C>A	c.C556A	H186N
c.556C>G	c.C556G	H186D
c.556C>T	c.C556T	H186Y
c.557A>T	c.A557T	H186L
c.558C>G	c.C558G	H186Q
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>T	c.A559T	M187L
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T or c.561G>A or c.561G>C	c.G561T or c.G561A or c.G561C	M187I
c.562T>A	c.T562A	S188T
c.562T>C	c.T562C	S188P
c.562T>G	c.T562G	S188A
c.563C>A	c.C563A	S188Y
c.563C>G	c.C563G	S188C
c.563C>T	c.C563T	S188F
c.565T>G	c.T565G	L189V
c.566T>C	c.T566C	L189S
c.567G>C or c.567G>T	c.G567C or c.G567T	L189F
c.568G>A	c.G568A	A190T
c.568G>T	c.G568T	A190S
c.569C>A	c.C569A	A190D
c.569C>G	c.C569G	A190G
c.569C>T	c.C569T	A190V
c.571C>A	c.C571A	L191M
c.571C>G	c.C571G	L191V
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.574A>C	c.A574C	N192H
c.574A>G	c.A574G	N192D
c.575A>C	c.A575C	N192T
c.575A>G	c.A575G	N192S
c.576T>A	c.T576A	N192K
c.577A>G	c.A577G	R193G
c.577A>T	c.A577T	R193W
c.578G>C	c.G578C	R193T
c.578G>T	c.G578T	R193M
c.580A>C	c.A580C	T194P

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.580A>T or c.581C>G	c.A580T or c.C581G	T194S
c.581C>A	c.C581A	T194N
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.583G>A	c.G583A	G195S
c.583G>C	c.G583C	G195R
c.583G>T	c.G583T	G195C
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.587G>A	c.G587A	R196K
c.587G>C	c.G587C	R196T
c.587G>T	c.G587T	R196I
c.589A>G	c.A589G	S197G
c.589A>T	c.A589T	S197C
c.590G>A	c.G590A	S197N
c.590G>C	c.G590C	S197T
c.590G>T	c.G590T	S197I
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.593T>G	c.T593G	I198S
c.594T>G	c.T594G	I198M
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.595G>C	c.G595C	V199L
c.596T>A	c.T596A	V199E
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.598T>A	c.T598A	Y200N
c.599A>C	c.A599C	Y200S
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.601T>A	c.T601A	S201T
c.601T>G	c.T601G	S201A
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.607G>C	c.G607C	E203Q
c.608A>C	c.A608C	E203A
c.608A>G	c.A608G	E203G
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C or c.609G>T	c.G609C or c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>C	c.G611C	W204S
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.616C>A	c.C616A	L206I
c.616C>G	c.C616G	L206V
c.616C>T	c.C616T	L206F
c.617T>A	c.T617A	L206H
c.617T>G	c.T617G	L206R
c.619T>C	c.T619C	Y207H

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.620A>T	c.A620T	Y207F
c.623T>A	c.T623A	M208K
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.625T>A	c.T625A	W209R
c.625T>G	c.T625G	W209G
c.627G>C	c.G627C	W209C
c.628C>A	c.C628A	P210T
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>A	c.C629A	P210H
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.631T>C	c.T631C	F211L
c.631T>G	c.T631G	F211V
c.632T>A	c.T632A	F211Y
c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>A	c.C640A	P214T
c.640C>G	c.C640G	P214A
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>A	c.C641A	P214H
c.641C>G	c.C641G	P214R
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>C	c.A643C	N215H
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.643A>T	c.A643T	N215Y
c.644A>C	c.A644C	N215T
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.645T>A	c.T645A	N215K
c.646T>A	c.T646A	Y216N
c.646T>C	c.T646C	Y216H
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.647A>T	c.A647T	Y216F
c.649A>C	c.A649C	T217P
c.649A>G	c.A649G	T217A
c.649A>T	c.A649T	T217S
c.650C>A	c.C650A	T217K
c.650C>G	c.C650G	T217R
c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K
c.652G>C	c.G652C	E218Q

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.653A>C	c.A653C	E218A
c.653A>G	c.A653G	E218G
c.653A>T	c.A653T	E218V
c.654A>T	c.A654T	E218D
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.655A>T	c.A655T	I219F
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.656T>G	c.T656G	I219S
c.657C>G	c.C657G	I219M
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.659G>T	c.G659T	R220L
c.661C>A	c.C661A	Q221K
c.661C>G	c.C661G	Q221E
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.662A>G	c.A662G	Q221R
c.662A>T	c.A662T	Q221L
c.663G>C	c.G663C	Q221H
c.664T>A	c.T664A	Y222N
c.664T>C	c.T664C	Y222H
c.664T>G	c.T664G	Y222D
c.665A>C	c.A665C	Y222S
c.665A>G	c.A665G	Y222C
c.670A>C	c.A670C	N224H
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>C	c.A683C	N228T
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.683A>T	c.A683T	N228I
c.685T>A	c.T685A	F229I
c.686T>A	c.T686A	F229Y
c.686T>C	c.T686C	F229S
c.687T>A or c.687T>G	c.T687A or c.T687G	F229L
c.688G>C	c.G688C	A230P
c.689C>A	c.C689A	A230D
c.689C>G	c.C689G	A230G
c.689C>T	c.C689T	A230V
c.694A>C	c.A694C	I232L
c.694A>G	c.A694G	I232V
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.696T>G	c.T696G	I232M
c.698A>C	c.A698C	D233A
c.698A>G	c.A698G	D233G
c.698A>T	c.A698T	D233V
c.699T>A	c.T699A	D233E

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.703T>A	c.T703A	S235T
c.703T>G	c.T703G	S235A
c.710A>T	c.A710T	K237I
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.712A>T	c.A712T	S238C
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.713G>C	c.G713C	S238T
c.713G>T	c.G713T	S238I
c.715A>T	c.A715T	I239L
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.718A>G	c.A718G	K240E
c.719A>G	c.A719G	K240R
c.719A>T	c.A719T	K240M
c.720G>C or c.720G>T	c.G720C or c.G720T	K240N
c.721A>T	c.A721T	S241C
c.722G>C	c.G722C	S241T
c.722G>T	c.G722T	S241I
c.724A>C	c.A724C	I242L
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.725T>G	c.T725G	I242S
c.726C>G	c.C726G	I242M
c.727T>A	c.T727A	L243M
c.727T>G	c.T727G	L243V
c.728T>C	c.T728C	L243S
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C or c.729G>T	c.G729C or c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.730G>T	c.G730T	D244Y
c.731A>C	c.A731C	D244A
c.731A>G	c.A731G	D244G
c.731A>T	c.A731T	D244V
c.732C>G	c.C732G	D244E
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.735G>C	c.G735C	W245C
c.736A>G	c.A736G	T246A
c.737C>A	c.C737A	T246K
c.737C>G	c.C737G	T246R
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G or c.747C>A	c.C747G or c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.749A>T	c.A749T	Q250L
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.751G>A	c.G751A	E251K
c.751G>C	c.G751C	E251Q
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V
c.754A>G	c.A754G	R252G
c.757A>G	c.A757G	I253V
c.757A>T	c.A757T	I253F
c.758T>A	c.T758A	I253N
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT or c.761-763del	c.760_762delGTT or c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G
c.763G>A	c.G763A	D255N
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D
c.767T>G	c.T767G	V256G
c.769G>A	c.G769A	A257T
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.769G>T	c.G769T	A257S
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C or c.772G>A	c.G772C or c.G772A	G258R
c.773G>A	c.G773A	G258E
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.775C>A	c.C775A	P259T
c.775C>G	c.C775G	P259A

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.775C>T	c.C775T	P259S
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.778G>T	c.G778T	G260W
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.782G>C	c.G782C	G261A
c.787A>C	c.A787C	N263H
c.788A>C	c.A788C	N263T
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>A	c.G790A	D264N
c.790G>C	c.G790C	D264H
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.793C>G	c.C793G	P265A
c.794C>A	c.C794A	P265Q
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.799A>G	c.A799G	M267V
c.799A>T	c.A799T	M267L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.802T>A	c.T802A	L268I
c.804A>T	c.A804T	L268F
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.805G>C	c.G805C	V269L
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.808A>C	c.A808C	I270L
c.808A>G	c.A808G	I270V
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.809T>G	c.T809G	I270S
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.812G>C	c.G812C	G271A
c.814A>G	c.A814G	N272D
c.818T>A	c.T818A	F273Y
c.823C>A	c.C823A	L275I
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.827G>C	c.G827C	S276T
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.830G>T	c.G830T	W277L
c.831G>T or c.831G>C	c.G831T or c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.833A>T	c.A833T	N278I
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.839A>G	c.A839G	Q280R
c.839A>T	c.A839T	Q280L
c.840A>T or c.840A>C	c.A840T or c.A840C	Q280H
c.841G>C	c.G841C	V281L
c.842T>A	c.T842A	V281E
c.842T>C	c.T842C	V281A
c.842T>G	c.T842G	V281G
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.844A>T	c.A844T	T282S
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.847C>G	c.C847G	Q283E
c.848A>T	c.A848T	Q283L
c.849G>C	c.G849C	Q283H
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.850A>T	c.A850T	M284L
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.852G>C	c.G852C	M284I
c.853G>A	c.G853A	A285T
c.854C>G	c.C854G	A285G
c.854C>T	c.C854T	A285V
c.856C>G	c.C856G	L286V
c.856C>T	c.C856T	L286F
c.857T>A	c.T857A	L286H
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C or c.868A>T	c.A868C or c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A or c.870G>C or c.870G>T	c.G870A or c.G870C or c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.871G>T	c.G871T	A291S
c.872C>G	c.C872G	A291G
c.874G>T	c.G874T	A292S
c.875C>G	c.C875G	A292G
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.880T>A	c.T880A	L294I
c.880T>G	c.T880G	L294V
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.882A>T	c.A882T	L294F
c.883T>A	c.T883A	F295I
c.883T>G	c.T883G	F295V
c.884T>A	c.T884A	F295Y

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.884T>C	c.T884C	F295S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T or c.886A>C	c.A886T or c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A or c.888G>T or c.888G>C	c.G888A or c.G888T or c.G888C	M296I
c.889T>A	c.T889A	S297T
c.892A>G	c.A892G	N298D
c.893A>C	c.A893C	N298T
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.893A>T	c.A893T	N298I
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G or c.897C>A	c.C897G or c.C897A	D299E
c.898C>A	c.C898A	L300I
c.898C>G	c.C898G	L300V
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.904C>A	c.C904A	H302N
c.904C>G	c.C904G	H302D
c.904C>T	c.C904T	H302Y
c.905A>T	c.A905T	H302L
c.907A>G	c.A907G	I303V
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.908T>C	c.T908C	I303T
c.908T>G	c.T908G	I303S
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.911G>T	c.G911T	S304I
c.916C>G	c.C916G	Q306E
c.917A>C	c.A917C	Q306P
c.917A>T	c.A917T	Q306L
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.919G>C	c.G919C	A307P
c.919G>T	c.G919T	A307S
c.920C>A	c.C920A	A307D
c.920C>G	c.C920G	A307G
c.920C>T	c.C920T	A307V
c.922A>C	c.A922C	K308Q
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.923A>G	c.A923G	K308R
c.923A>T	c.A923T	K308I
c.924A>T or c.924A>C	c.A924T or c.A924C	K308N
c.925G>A	c.G925A	A309T

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>A	c.C926A	A309D
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>A	c.C928A	L310I
c.928C>G	c.C928G	L310V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>A	c.C931A	L311I
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.934C>A	c.C934A	Q312K
c.934C>G	c.C934G	Q312E
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.935A>T	c.A935T	Q312L
c.936G>T or c.936G>C	c.G936T or c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P
c.953C>A	c.C953A	A318D
c.953C>T	c.C953T	A318V
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.957C>G	c.C957G	I319M
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>C	c.A959C	N320T
c.959A>G	c.A959G	N320S
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.961C>A	c.C961A	Q321K
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.963G>C or c.963G>T	c.G963C or c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.965A>C	c.A965C	D322A
c.965A>T	c.A965T	D322V
c.966C>A or c.966C>G	c.C966A or c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C
c.974G>C	c.G974C	G325A
c.974G>T	c.G974T	G325V
c.976A>C	c.A976C	K326Q
c.976A>G	c.A976G	K326E
c.977A>C	c.A977C	K326T
c.977A>G	c.A977G	K326R
c.977A>T	c.A977T	K326M
c.978G>C or c.978G>T	c.G978C or c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>C	c.A980C	Q327P
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.981A>T	c.A981T	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N
c.985T>C	c.T985C	Y329H
c.985T>G	c.T985G	Y329D
c.986A>G	c.A986G	Y329C
c.986A>T	c.A986T	Y329F
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.990G>C	c.G990C	Q330H
c.991C>G	c.C991G	L331V
c.992T>A	c.T992A	L331H
c.992T>C	c.T992C	L331P
c.992T>G	c.T992G	L331R
c.994A>G	c.A994G	R332G
c.995G>C	c.G995C	R332T
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
c.1047G>C	c.G1047C	W349C
c.1048G>A	c.G1048A	A350T
c.1048G>T	c.G1048T	A350S
c.1049C>G	c.C1049G	A350G
c.1049C>T	c.C1049T	A350V
c.1052T>A	c.T1052A	V351E
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T or c.1074G>C	c.G1074T or c.G1074C	E358D
c.1075A>C	c.A1075C	I359L
c.1075A>G	c.A1075G	I359V
c.1075A>T	c.A1075T	I359F
c.1076T>A	c.T1076A	I359N
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1076T>G	c.T1076G	I359S
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>C	c.G1078C	G360R
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1079G>C	c.G1079C	G360A
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1084C>G	c.C1084G	P362A
c.1084C>T	c.C1084T	P362S
c.1085C>A	c.C1085A	P362H
c.1085C>G	c.C1085G	P362R
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>A	c.C1087A	R363S
c.1087C>G	c.C1087G	R363G
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1088G>T	c.G1088T	R363L
c.1090T>C	c.T1090C	S364P
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P
c.1096A>T	c.A1096T	T366S
c.1097C>A	c.C1097A	T366N
c.1097C>T	c.C1097T	T366I
c.1099A>C	c.A1099C	I367L
c.1099A>T	c.A1099T	I367F
c.1101C>G	c.C1101G	I367M
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1102G>C	c.G1102C	A368P
c.1103C>G	c.C1103G	A368G
c.1105G>A	c.G1105A	V369I
c.1105G>C	c.G1105C	V369L
c.1105G>T	c.G1105T	V369F
c.1106T>C	c.T1106C	V369A
c.1106T>G	c.T1106G	V369G
c.1108G>A	c.G1108A	A370T
c.1108G>C	c.G1108C	A370P
c.1109C>A	c.C1109A	A370D
c.1109C>G	c.C1109G	A370G
c.1109C>T	c.C1109T	A370V
c.1111T>A	c.T1111A	S371T
c.1112C>G	c.C1112G	S371C
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1117G>T	c.G1117T	G373C
c.1118G>C	c.G1118C	G373A
c.1120A>G	c.A1120G	K374E
c.1121A>C	c.A1121C	K374T
c.1121A>G	c.A1121G	K374R
c.1121A>T	c.A1121T	K374I
c.1123G>C	c.G1123C	G375R
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1124G>C	c.G1124C	G375A
c.1126G>A	c.G1126A	V376M
c.1126G>C	c.G1126C	V376L
c.1127T>A	c.T1127A	V376E
c.1127T>G	c.T1127G	V376G
c.1129G>A	c.G1129A	A377T
c.1129G>C	c.G1129C	A377P
c.1129G>T	c.G1129T	A377S
c.1130C>G	c.C1130G	A377G
c.1135A>G	c.A1135G	N379D
c.1136A>C	c.A1136C	N379T
c.1136A>T	c.A1136T	N379I
c.1137T>A	c.T1137A	N379K
c.1138C>A	c.C1138A	P380T
c.1138C>G	c.C1138G	P380A
c.1139C>A	c.C1139A	P380H
c.1139C>G	c.C1139G	P380R
c.1139C>T	c.C1139T	P380L

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.1142C>A	c.C1142A	A381D
c.1147T>A	c.T1147A	F383I
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y
c.1148T>G	c.T1148G	F383C
c.1150A>T	c.A1150T	I384F
c.1151T>C	c.T1151C	I384T
c.1152C>G	c.C1152G	I384M
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1154C>T	c.C1154T	T385I
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H
c.1159C>A	c.C1159A	L387I
c.1159C>T	c.C1159T	L387F
c.1160T>A	c.T1160A	L387H
c.1160T>G	c.T1160G	L387R
c.1162C>A	c.C1162A	L388I
c.1162C>G	c.C1162G	L388V
c.1162C>T	c.C1162T	L388F
c.1163T>A	c.T1163A	L388H
c.1163T>G	c.T1163G	L388R
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1172A>G	c.A1172G	K391R
c.1172A>T	c.A1172T	K391I
c.1173A>T	c.A1173T	K391N
c.1174A>G	c.A1174G	R392G
c.1174A>T	c.A1174T	R392W
c.1175G>A	c.G1175A	R392K
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1175G>T	c.G1175T	R392M
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q
c.1177A>G	c.A1177G	K393E
c.1178A>C	c.A1178C	K393T
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q
c.1193A>G	c.A1193G	E398G
c.1195T>A	c.T1195A	W399R
c.1195T>G	c.T1195G	W399G
c.1198A>C	c.A1198C	T400P
c.1198A>G	c.A1198G	T400A
c.1198A>T	c.A1198T	T400S
c.1199C>A	c.C1199A	T400N
c.1199C>T	c.C1199T	T400I
c.1201T>A	c.T1201A	S401T
c.1201T>G	c.T1201G	S401A
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W
c.1205G>C	c.G1205C	R402T
c.1205G>T	c.G1205T	R402M
c.1206G>C	c.G1206C	R402S
c.1207T>G	c.T1207G	L403V
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1209A>T	c.A1209T	L403F
c.1210A>G	c.A1210G	R404G
c.1211G>A	c.G1211A	R404K
c.1211G>C	c.G1211C	R404T
c.1211G>T	c.G1211T	R404I
c.1212A>T	c.A1212T	R404S
c.1213A>G	c.A1213G	S405G
c.1216C>G	c.C1216G	H406D
c.1217A>T	c.A1217T	H406L
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q
c.1219A>T	c.A1219T	I407L
c.1220T>C	c.T1220C	I407T
c.1221A>G	c.A1221G	I407M
c.1222A>C	c.A1222C	N408H
c.1222A>G	c.A1222G	N408D
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1223A>C	c.A1223C	N408T
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1226C>T	c.C1226T	P409L
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1228A>T	c.A1228T	T410S
c.1229C>T	c.C1229T	T410I

Table 2: Galafold (migalastat) amenability table

Nucleotide change	Nucleotide change	Protein sequence change
c.1231G>A	c.G1231A	G411S
c.1231G>T	c.G1231T	G411C
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1232G>C	c.G1232C	G411A
c.1232G>T	c.G1232T	G411V
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1235C>T	c.C1235T	T412I
c.1237G>A	c.G1237A	V413I
c.1237G>T	c.G1237T	V413F
c.1238T>G	c.T1238G	V413G
c.1240T>G	c.T1240G	L414V
c.1242G>C	c.G1242C	L414F
c.1243C>A	c.C1243A	L415I
c.1244T>A	c.T1244A	L415H
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H
c.1249C>A	c.C1249A	L417I
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

Pharmacodynamic effects

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

Clinical efficacy and safety

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

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

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

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

The second OLE clinical study (AT1001-042) included patients that either transferred from OLE study AT1001-041 or directly from phase 3 study ATTRACT. The mean extent of exposure to the marketed dose of Galafold 123 mg QOD in patients completing this study was 32.3 (±12.3) months (n=84). The maximum exposure was 51.9 months.

Renal function

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

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

Data for the annualised rate of change for $eGRF_{CKD\text{-}EPI}$ was pooled for ERT-naïve subjects and ERT-experienced subjects with amenable mutations; the results showed the durability of renal stabilization up to 8.6 years in annualised rate of change. After a mean duration of 5.2 years, ERT-naïve patients

had a mean annualised rate of change from baseline of -1.71 mL/min/1.73 m^2 (CI: -2.83, -0.60; n=47). After a mean duration of 4.3 years, ERT-experienced patients had a mean annualised rate of change from baseline of -1.78 mL/min/1.73 m^2 (CI: -3.76, 0.20; n=49).

Left ventricular mass index (LVMi)

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

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

In the ERT-experienced and ERT-naïve clinical studies, after follow up in OLE clinical study AT1001-042, the mean change in LVMi from AT1001-042 baseline was 1.2 g/m^2 (95% CI: -5.3, 7.7; n=15) and -5.6 g/m^2 (95% CI: -28.5, 17.2; n=4) respectively, for patients treated with Galafold for an average of 2.4 and 2.9 years (up to 4.0 and 4.3 years, respectively).

Disease substrate

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

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

Composite clinical outcomes

In the ERT-experienced clinical study, an analysis of a composite clinical outcome composed of renal, cardiac, and cerebrovascular events, or death, showed that the frequency of events observed in the Galafold treatment group was 29% compared to 44% in the ERT group over 18 months. The

frequency of events in patients treated with Galafold over 30 months (32%) was similar to the 18-month period.

Patient-reported outcome - gastrointestinal symptoms rating scale

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

Paediatric population

In Study AT1001-020, a 1-year, Phase 3b, open-label, uncontrolled, multicentre study, the safety, PK, pharmacodynamic (PD), and efficacy of migalastat treatment was evaluated in 21 adolescent subjects (12 to < 18 years of age and weighing ≥ 45 kg) with Fabry disease and who have amenable mutations of the gene encoding α-galactosidase A (*GLA*). Subjects were either naïve to enzyme replacement therapy (ERT) or had stopped ERT at least 14 days before screening. The mean number of years since diagnosis of Fabry disease was 10.2 (± 4.12) years.

At 1 year, the efficacy results in adolescents on the same dosing regimen as adults were consistent in renal, cardiac, and pharmacodynamic results as well as responses to patient-reported outcomes. The overall mean (SD) change from baseline in eGFR was -1.6 (15.4) mL/min/1.73 m^2 (n=19). The overall mean (SD) change from baseline for LVMi was -3.9 (13.5) g/m^2 (n=18). LVMi decreased in 10 subjects and increased in 8 subjects, but all subjects remained within normal limits at 12 months. Baseline plasma lyso-Gb_3 was 12.00 ng/mL and the overall mean (SD) change from baseline in plasma lyso-Gb_3 was -0.06 (32.9) (n=19). A reduction in plasma lyso-Gb_3 from baseline was observed in ERT-naïve subjects (median -2.23 ng/ml, n=9) and levels remained generally stable in ERT-experienced subjects (median 0.54 ng/ml, n=10). There were no notable changes in patient reported outcomes.

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

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

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

Distribution

In healthy volunteers, the volume of distribution (V_z/F) of migalastat following ascending single oral doses (25 to 675 mg migalastat hydrochloride) ranged from 77 to 133 L, indicating it is well distributed into tissues and greater than total body water (42 litres). There was no detectable plasma

protein binding following administration of [^{14}C]-migalastat hydrochloride in the concentration range between 1 and 100 μM.

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Special populations

Patients with renal impairment

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

Patients with hepatic impairment

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

Elderly (>65 years)

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

Paediatric population

The pharmacokinetics of migalastat were characterised in 20 adolescent subjects (12 to < 18 years and weighing ≥45 kg) with Fabry disease who received the same dosage regimen as adults (123 mg migalastat capsule every other day) in an open label phase 3b trial (AT1001-020).

Assessment of bioequivalence of exposure was simulated in adolescent subjects (12 to < 18 years) weighing ≥ 45 kg and receiving migalastat 123 mg once every other day compared to adults receiving the same dosing regimen. Model derived AUC_{tau} in adolescent subjects (12 to < 18 years) were similar to adult exposures.

Gender

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

5.3 Preclinical safety data

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Pregelatinised starch (maize)
Magnesium stearate

Capsule shell

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Indigo carmine (E132)

Printing ink

Shellac
Black iron oxide
Potassium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years

6.4 Special precautions for storage

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

6.5 Nature and contents of container

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

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Ireland
Tel: +353 (0) 1 588 0836
Fax: +353 (0) 1 588 6851
e-mail: info@amicusrx.co.uk

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1082/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date: of first authorisation: 26 May 2016
Date of latest renewal: 11 February 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

2.1.1　欧州製品概要（SmPC；2022 年 5 月 12 日更新版）（日本語訳）

次頁参照。

1.　販売名

ガラフォルド 123 mg 硬質カプセル

2.　成分及び含量

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

3.　剤形

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

4.　臨床的特徴

4.1　治療上の適応

ガラフォルドは、ファブリー病（α-ガラクトシダーゼ A 欠乏症）と確定診断され、かつ、本剤に対して反応性のある変異を有する成人及び 12 歳以上の患者の長期的治療に適応される（5.1 項の表参照）。

4.2　用法及び用量

ガラフォルドによるファブリー病の治療は、ファブリー病の診断及び治療の経験のある専門医のもとで開始、監督すること。ガラフォルドは、酵素補充療法との併用を目的としていない（4.4 項参照）。
用量
ミガーラスタットとして 1 回 123mg（1 カプセル）を隔日投与する。投与時刻は毎回一定とする。

飲み忘れ
ガラフォルドは、2 日連続して服用しないこと。服用予定日の服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間以上経過した場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。

特殊な集団
高齢者
年齢による用量調節は不要である（5.2 項参照）。
腎機能障害
推定 GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のファブリー病患者ではガラフォルドの使用を避けること（5.2 項参照）。

肝機能障害
肝機能障害患者におけるガラフォルドの用量調節は不要である（5.2 項参照）。
小児集団

12 歳以上 18 歳未満の体重 45 kg 以上の青年

ミガーラスタットとして 1 日 123 mg（1 カプセル）を隔日同時刻に投与する（5.2 項参照）。

12 歳未満の小児

12 歳未満の小児におけるガラフォルドの安全性及び有効性は、確立されていない。データは得られていない。

投与方法

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

カプセルはそのまま服用すること。カプセルを切ったり、砕いたり、噛んだりしないこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分や 6.1 項にリストされる添加剤に対し過敏症を有する患者

4.4　特別な警告及び使用上の注意

ミガーラスタットによる治療を開始またはミガーラスタットによる治療に切り替える患者では、腎機能、心エコー・パラメータ及び生化学マーカーの定期的な検査（6 ヵ月ごと）が推奨される。臨床的に意味のある悪化が生じた場合は、更なる臨床評価又はガラフォルドの投与中止を考慮すること。

ガラフォルドは、本剤に反応性のない変異を有する患者への適応はない（5.1 項参照）。

ガラフォルドで治療された患者ではタンパク尿の減少は観察されていない。ガラフォルドは、推定 GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の重度腎機能障害を有する患者への使用を避けること（5.2 項参照）。

ガラフォルドの単回投与と標準的な酵素補充療法の併用により、アガルシダーゼの曝露量が最大 5 倍増加することが限られたデータから示唆されている。この試験では、アガルシダーゼがミガーラスタットの薬物動態に影響を及ぼさないことも示されている。ガラフォルドは、酵素補充療法との併用を目的としていない。

小児集団

ミガーラスタットカプセル 123 mg は、体重 45 kg 未満の子供（12 歳以上）には使用しないこと（5.2 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ミガーラスタットは、*In vitro* のデータから CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しないことが示されている。さらに、ミガーラスタットは、YP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 または A4/5 の阻害剤でも基質でもない。ミガーラスタットは、ヒトの排出トランスポーターである MDR1 及び BCRP の基質ではなく、BCRP、MDR1 または BSEP の阻害剤でもない。また、ミガーラスタットは、ヒトの取

り込みトランスポーターである MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 または OCT2 の基質ではなく、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 または MATE2-K の阻害剤でもない。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性のある女性、男性と女性の避妊

ガラフォルドは避妊していない出産の可能性のある女性への使用は推奨されない。

妊娠

ガラフォルドの妊婦での使用に関するデータは限られている。ウサギにおいて、母体毒性用量でのみ発生毒性が認められた（5.3 項参照）。妊娠中はガラフォルドを投与しないこと。

授乳

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

受胎能

ヒトでのガラフォルドの受胎能に対する影響は検討されていない。雄性ラットでは、一過性かつ完全に可逆的な受胎能低下が全評価用量で認められた。受胎能は投与中止 4 週間後に完全に回復した。他のイミノ糖の動物試験でも同様の所見が認められている（5.3 項参照）。ミガーラスタットは、雌ラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。

4.7　運転及び機械の操作能力への影響

ガラフォルドは、運転能力及び機械の操作能力への影響はないまたはごくわずかな影響しか及ぼさない。

4.8　望ましくない効果

安全性プロファイルの要約

最も多かった副作用は頭痛であった。ガラフォルドが投与された患者の約 10%で発現した。

副作用の一覧

副作用の頻度は次のように定義した：極めて高頻度（≥1/10）、高頻度（≥ 1/100～< 1/10）、低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100）、まれ（≥ 1/10,000～< 1/1,000）、極めてまれ（< 1/10,000）、及び頻度不明（利用可能なデータからは推定不能）。器官別大分類内の頻度の高い順に副作用を示している。

表 1：ガラフォルドの副作用

器官別大分類	極めて高頻度	高頻度
精神障害		うつ病
神経系障害	頭痛	錯感覚 浮動性めまい 感覚鈍麻
耳および迷路障害		回転性めまい
心臓障害		動悸
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難 鼻出血
胃腸障害		下痢 悪心 腹痛 便秘 口内乾燥 便意切迫 消化不良
皮膚および皮下組織障害		発疹 そう痒症
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮 筋肉痛 斜頸 四肢痛
腎および尿路障害		蛋白尿
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労 疼痛
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加 体重増加

青年患者

青年患者（12 歳以上 18 歳未満で体重 45 kg 以上）の安全性評価は、非盲検 AT1001-020 試験において成人患者と同一のレジメンで投与を受けた被験者 21 例の 1 年間の安全性データに基づく（5.2 項を参照）。青年被験者と成人被験者の間で、副作用に年齢特異的な違いは観察されなかった。これらのデータから、青年患者における副作用の頻度、種類及び重症度は成人患者と同一であると予想される。

副作用と疑われる事象の報告

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

4.9.　過量投与

過量投与の場合は、一般的な治療を行うことが推奨される。ガラフォルドを投与した際に最も高頻度に報告された副作用は頭痛と浮動性めまいであり、それぞれ最大 1250 mg 及び 2000 mg の投与で報告された。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法的分類：その他の消化管及び代謝用製剤、種々の消化管及び代謝用製剤、ATC コード：A16AX14

ファブリー病は、男女共に発症する進行性の X 連鎖性リソソーム蓄積疾患である。ファブリー病の原因となる *GLA* 遺伝子変異は、スフィンゴ糖脂質（例えば、GL-3、lyso-Gb_3）の代謝に必要なリソソーム酵素である α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）の欠損を引き起こす。α-Gal A 活性の低下は、脆弱な臓器や組織に基質が蓄積されファブリー病の罹患率や死亡率の上昇を導く。

作用機序

ある種の *GLA* 変異は、異常に折りたたまれた不安定な変異型 α-Gal A を産生する。

ミガラスタットは、α-Gal A のある種の変異体の活性部位に選択的かつ可逆的に高親和性で結合するように設計された薬理学的なシャペロンである。この変異型の遺伝子型はアメナブル変異と呼ばれている。ミガラスタットの結合は、小胞体におけるこれらの変異型 α-Gal A を安定化し、リソソームへの輸送を促進する。リソソームに入ると、ミガラスタットが解離し α-Gal A 活性を回復させ、GL-3 および関連基質の異化を導く。

ガラフォルドによる治療に反応性を示す *GLA* 変異を以下の表 2 に示す。医療従事者は、www.galafoldamenabilitytable.com から *GLA* 変異の情報を入手できる。

記載されているヌクレオチドの変化は、アミノ酸変異を生じる可能性のある DNA 配列の変化を示す。適合性を判断する際には、アミノ酸変異（タンパク質のアミノ酸配列の変化）が最も重要である。同一染色体上の *GLA* 遺伝子に二重変異が存在する場合（男性及び女性）、表 2 の 1 項目に二重変異が存在する患者（例えば、D55V/Q57L）は、治療適応となる。二重の変異が異なる染色体上に存在する場合（女性のみ）、表 2 のいずれかの項目に個々の変異が存在する場合、その患者は適応となる。

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
c.19G>A	c.G19A	E7K
c.20A>T	c.A20T	E7V
c.21A>T	c.A21T	E7D
c.22C>A	c.C22A	L8I
c.23T>A	c.T23A	L8Q
c.23T>C	c.T23C	L8P
c.25C>T	c.C25T	H9Y
c.26A>G	c.A26G	H9R
c.26A>T	c.A26T	H9L
c.27T>A	c.T27A	H9Q
c.28C>A	c.C28A	L10M
c.28C>G	c.C28G	L10V
c.29T>A	c.T29A	L10Q
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.[70T>A; 1255A>G]	c.T70A/A1255G	W24R/N419D
c.70T>C または c.70T>A	c.T70C または c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C または c.72G>T	c.G72C または c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V
c.88A>G	c.A88G	R30G
c.94C>A	c.C94A	L32M
c.94C>G	c.C94G	L32V
c.95T>A	c.T95A	L32Q
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.95T>G	c.T95G	L32R
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>C	c.A98C	D33A
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.98A>T	c.A98T	D33V
c.99C>G	c.C99G	D33E
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G または c.102T>A	c.T102G または c.T102A	N34K
c.103G>C または c.103G>A	c.G103C または c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.106T>A	c.T106A	L36M
c.106T>G	c.T106G	L36V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C または c.108G>T	c.G108C または c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.109G>T	c.G109T	A37S

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.110C>A	c.C110A	A37E
c.110C>G	c.C110G	A37G
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.112A>G	c.A112G	R38G
c.112A>T	c.A112T	R38W
c.113G>T	c.G113T	R38M
c.114G>C	c.G114C	R38S
c.115A>G	c.A115G	T39A
c.115A>T	c.A115T	T39S
c.116C>A	c.C116A	T39K
c.116C>G	c.C116G	T39R
c.116C>T	c.C116T	T39M
c.121A>G	c.A121G	T41A
c.122C>A	c.C122A	T41N
c.122C>G	c.C122G	T41S
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C または c.124A>T	c.A124C または c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A または c.126G>C または c.126G>T	c.G126A または c.G126C または c.G126T	M42I
c.128G>C	c.G128C	G43A
c.133C>A	c.C133A	L45M
c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.138C>G	c.C138G	H46Q
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.143A>C	c.A143C	E48A
c.149T>A	c.T149A	F50Y
c.151A>G	c.A151G	M51V
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.152T>C	c.T152C	M51T

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.152T>G	c.T152G	M51R
c.153G>A または c.153G>T または c.153G>C	c.G153A または c.G153T または c.G153C	M51I
c.157A>C	c.A157C	N53H
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.157A>T	c.A157T	N53Y
c.158A>C	c.A158C	N53T
c.158A>G	c.A158G	N53S
c.158A>T	c.A158T	N53I
c.159C>G または c.159C>A	c.C159G または c.C159A	N53K
c.160C>G	c.C160G	L54V
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>A	c.T161A	L54H
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.161T>G	c.T161G	L54R
c.163G>C	c.G163C	D55H
c.163G>T	c.G163T	D55Y
c.164A>C	c.A164C	D55A
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.178C>G	c.C178G	P60A
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185C>A	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A または c.207C>G	c.C207A または c.C207G	F69L
c.208A>T	c.A208T	M70L
c.209T>A	c.T209A	M70K
c.209T>G	c.T209G	M70R
c.210G>C	c.G210C	M70I
c.211G>C	c.G211C	E71Q

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.212A>C	c.A212C	E71A
c.212A>G	c.A212G	E71G
c.212A>T	c.A212T	E71V
c.213G>C	c.G213C	E71D
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A または c.216G>T または c.216G>C	c.G216A または c.G216T または c.G216C	M72I
c.217G>A	c.G217A	A73T
c.217G>T	c.G217T	A73S
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.[218C>T; 525C>G]	c.C218T/C525G	A73V/D175E
c.220G>A	c.G220A	E74K
c.221A>G	c.A221G	E74G
c.221A>T	c.A221T	E74V
c.222G>C	c.G222C	E74D
c.223C>T	c.C223T	L75F
c.224T>C	c.T224C	L75P
c.226A>G	c.A226G	M76V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.229G>A	c.G229A	V77I
c.229G>C	c.G229C	V77L
c.232T>C	c.T232C	S78P
c.233C>T	c.C233T	S78L
c.235G>A	c.G235A	E79K
c.235G>C	c.G235C	E79Q
c.236A>C	c.A236C	E79A
c.236A>G	c.A236G	E79G
c.236A>T	c.A236T	E79V
c.237A>T	c.A237T	E79D
c.238G>A	c.G238A	G80S
c.238G>T	c.G238T	G80C
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C または c.261G>T	c.G261C または c.G261T	E87D
c.262T>A	c.T262A	Y88N
c.262T>C	c.T262C	Y88H
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.263A>G	c.A263G	Y88C
c.265C>G	c.C265G	L89V
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.271A>C	c.A271C	I91L
c.271A>T	c.A271T	I91F
c.272T>C	c.T272C	I91T

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.272T>G	c.T272G	I91S
c.273T>G	c.T273G	I91M
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.286A>T	c.A286T	M96L
c.287T>C	c.T287C	M96T
c.288G>A または c.288G>T または c.288G>C	c.G288A または c.G288T または c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.310G>A	c.G310A	G104S
c.311G>A	c.G311A	G104D
c.311G>C	c.G311C	G104A
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.313A>G	c.A313G	R105G
c.314G>A	c.G314A	R105K
c.314G>C	c.G314C	R105T
c.314G>T	c.G314T	R105I

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.316C>A	c.C316A	L106I
c.316C>G	c.C316G	L106V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.317T>A	c.T317A	L106H
c.317T>C	c.T317C	L106P
c.319C>A	c.C319A	Q107K
c.319C>G	c.C319G	Q107E
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.321G>C	c.G321C	Q107H
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.323C>A	c.C323A	A108E
c.323C>T	c.C323T	A108V
c.325G>A	c.G325A	D109N
c.325G>C	c.G325C	D109H
c.325G>T	c.G325T	D109Y
c.326A>C	c.A326C	D109A
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.327C>G	c.C327G	D109E
c.328C>A	c.C328A	P110T
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C または c.339T>A または c.339T>G	c.T337C または c.T339A または c.T339G	F113L
c.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L
c.343C>A	c.C343A	H115N
c.343C>G	c.C343G	H115D
c.346G>C	c.G346C	G116R
c.350T>C	c.T350C	I117T
c.351T>G	c.T351G	I117M
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.362C>T	c.C362T	A121V

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.407A>T	c.A407T	D136V
c.408T>A または c.408T>G	c.T408A または c.T408G	D136E
c.409G>A	c.G409A	V137I
c.409G>C	c.G409C	V137L
c.410T>A	c.T410A	V137D
c.410T>C	c.T410C	V137A
c.410T>G	c.T410G	V137G
c.413G>C	c.G413C	G138A
c.415A>C	c.A415C	N139H
c.415A>T	c.A415T	N139Y
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.416A>T	c.A416T	N139I
c.417T>A	c.T417A	N139K
c.418A>C	c.A418C	K140Q
c.418A>G	c.A418G	K140E
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.419A>G	c.A419G	K140R
c.419A>T	c.A419T	K140I
c.420A>T	c.A420T	K140N
c.421A>T	c.A421T	T141S
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V
c.430G>A	c.G430A	G144S
c.430G>C	c.G430C	G144R
c.430G>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
c.465T>A または c.465T>G	c.T465A または c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K
c.469C>G	c.C469G	Q157E
c.470A>C	c.A470C	Q157P
c.470A>T	c.A470T	Q157L
c.471G>C または c.471G>T	c.G471C または c.G471T	Q157H

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.472A>G	c.A472G	T158A
c.472A>T	c.A472T	T158S
c.473C>A	c.C473A	T158N
c.473C>T	c.C473T	T158I
c.475T>A	c.T475A	F159I
c.475T>G	c.T475G	F159V
c.476T>A	c.T476A	F159Y
c.476T>G	c.T476G	F159C
c.477T>A	c.T477A	F159L
c.478G>A	c.G478A	A160T
c.478G>T	c.G478T	A160S
c.479C>A	c.C479A	A160D
c.479C>G	c.C479G	A160G
c.479C>T	c.C479T	A160V
c.481G>A	c.G481A	D161N
c.481G>C	c.G481C	D161H
c.481G>T	c.G481T	D161Y
c.482A>T	c.A482T	D161V
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.485G>C	c.G485C	W162S
c.490G>A	c.G490A	V164I
c.490G>T	c.G490T	V164L
c.491T>C	c.T491C	V164A
c.493G>A	c.G493A	D165N
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>C	c.A494C	D165A
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.495T>A	c.T495A	D165E
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.497T>A	c.T497A	L166Q
c.499C>A	c.C499A	L167I
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.505T>A	c.T505A	F169I

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.505T>G	c.T505G	F169V
c.506T>A	c.T506A	F169Y
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C
c.507T>A	c.T507A	F169L
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.512G>C	c.G512C	G171A
c.512G>T	c.G512T	G171V
c.517T>C	c.T517C	Y173H
c.518A>C	c.A518C	Y173S
c.518A>G	c.A518G	Y173C
c.518A>T	c.A518T	Y173F
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.523G>C	c.G523C	D175H
c.523G>T	c.G523T	D175Y
c.524A>G	c.A524G	D175G
c.524A>T	c.A524T	D175V
c.525C>G または c.525C>A	c.C525G または c.C525A	D175E
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R
c.529T>A	c.T529A	L177M
c.529T>G	c.T529G	L177V
c.530T>C	c.T530C	L177S
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C または c.540G>T	c.G540C または c.G540T	L180F
c.541G>A	c.G541A	A181T

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.541G>C	c.G541C	A181P
c.542C>T	c.C542T	A181V
c.544G>T	c.G544T	D182Y
c.545A>C	c.A545C	D182A
c.545A>G	c.A545G	D182G
c.545A>T	c.A545T	D182V
c.546T>A	c.T546A	D182E
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.550T>C	c.T550C	Y184H
c.551A>C	c.A551C	Y184S
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.551A>T	c.A551T	Y184F
c.553A>C	c.A553C	K185Q
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.554A>C	c.A554C	K185T
c.554A>T	c.A554T	K185M
c.555G>C	c.G555C	K185N
c.556C>A	c.C556A	H186N
c.556C>G	c.C556G	H186D
c.556C>T	c.C556T	H186Y
c.557A>T	c.A557T	H186L
c.558C>G	c.C558G	H186Q
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>T	c.A559T	M187L
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T または c.561G>A または c.561G>C	c.G561T または c.G561A または c.G561C	M187I
c.562T>A	c.T562A	S188T
c.562T>C	c.T562C	S188P
c.562T>G	c.T562G	S188A
c.563C>A	c.C563A	S188Y
c.563C>G	c.C563G	S188C
c.563C>T	c.C563T	S188F

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.565T>G	c.T565G	L189V
c.566T>C	c.T566C	L189S
c.567G>C または c.567G>T	c.G567C または c.G567T	L189F
c.568G>A	c.G568A	A190T
c.568G>T	c.G568T	A190S
c.569C>A	c.C569A	A190D
c.569C>G	c.C569G	A190G
c.569C>T	c.C569T	A190V
c.571C>A	c.C571A	L191M
c.571C>G	c.C571G	L191V
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.574A>C	c.A574C	N192H
c.574A>G	c.A574G	N192D
c.575A>C	c.A575C	N192T
c.575A>G	c.A575G	N192S
c.576T>A	c.T576A	N192K
c.577A>G	c.A577G	R193G
c.577A>T	c.A577T	R193W
c.578G>C	c.G578C	R193T
c.578G>T	c.G578T	R193M
c.580A>C	c.A580C	T194P
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.580A>T または c.581C>G	c.A580T または c.C581G	T194S
c.581C>A	c.C581A	T194N
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.583G>A	c.G583A	G195S
c.583G>C	c.G583C	G195R
c.583G>T	c.G583T	G195C
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.587G>A	c.G587A	R196K
c.587G>C	c.G587C	R196T
c.587G>T	c.G587T	R196I
c.589A>G	c.A589G	S197G
c.589A>T	c.A589T	S197C
c.590G>A	c.G590A	S197N

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.590G>C	c.G590C	S197T
c.590G>T	c.G590T	S197I
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.593T>G	c.T593G	I198S
c.594T>G	c.T594G	I198M
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.595G>C	c.G595C	V199L
c.596T>A	c.T596A	V199E
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.598T>A	c.T598A	Y200N
c.599A>C	c.A599C	Y200S
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.601T>A	c.T601A	S201T
c.601T>G	c.T601G	S201A
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.607G>C	c.G607C	E203Q
c.608A>C	c.A608C	E203A
c.608A>G	c.A608G	E203G
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C または c.609G>T	c.G609C または c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>C	c.G611C	W204S
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.616C>A	c.C616A	L206I
c.616C>G	c.C616G	L206V
c.616C>T	c.C616T	L206F
c.617T>A	c.T617A	L206H
c.617T>G	c.T617G	L206R
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.620A>T	c.A620T	Y207F
c.623T>A	c.T623A	M208K
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.625T>A	c.T625A	W209R
c.625T>G	c.T625G	W209G
c.627G>C	c.G627C	W209C
c.628C>A	c.C628A	P210T
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>A	c.C629A	P210H
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.631T>C	c.T631C	F211L
c.631T>G	c.T631G	F211V
c.632T>A	c.T632A	F211Y
c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>A	c.C640A	P214T
c.640C>G	c.C640G	P214A
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>A	c.C641A	P214H
c.641C>G	c.C641G	P214R
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>C	c.A643C	N215H
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.643A>T	c.A643T	N215Y
c.644A>C	c.A644C	N215T
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.645T>A	c.T645A	N215K
c.646T>A	c.T646A	Y216N

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.646T>C	c.T646C	Y216H
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.647A>T	c.A647T	Y216F
c.649A>C	c.A649C	T217P
c.649A>G	c.A649G	T217A
c.649A>T	c.A649T	T217S
c.650C>A	c.C650A	T217K
c.650C>G	c.C650G	T217R
c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K
c.652G>C	c.G652C	E218Q
c.653A>C	c.A653C	E218A
c.653A>G	c.A653G	E218G
c.653A>T	c.A653T	E218V
c.654A>T	c.A654T	E218D
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.655A>T	c.A655T	I219F
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.656T>G	c.T656G	I219S
c.657C>G	c.C657G	I219M
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.659G>T	c.G659T	R220L
c.661C>A	c.C661A	Q221K
c.661C>G	c.C661G	Q221E
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.662A>G	c.A662G	Q221R
c.662A>T	c.A662T	Q221L
c.663G>C	c.G663C	Q221H
c.664T>A	c.T664A	Y222N
c.664T>C	c.T664C	Y222H
c.664T>G	c.T664G	Y222D
c.665A>C	c.A665C	Y222S

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.665A>G	c.A665G	Y222C
c.670A>C	c.A670C	N224H
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>C	c.A683C	N228T
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.683A>T	c.A683T	N228I
c.685T>A	c.T685A	F229I
c.686T>A	c.T686A	F229Y
c.686T>C	c.T686C	F229S
c.687T>A または c.687T>G	c.T687A または c.T687G	F229L
c.688G>C	c.G688C	A230P
c.689C>A	c.C689A	A230D
c.689C>G	c.C689G	A230G
c.689C>T	c.C689T	A230V
c.694A>C	c.A694C	I232L
c.694A>G	c.A694G	I232V
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.696T>G	c.T696G	I232M
c.698A>C	c.A698C	D233A
c.698A>G	c.A698G	D233G
c.698A>T	c.A698T	D233V
c.699T>A	c.T699A	D233E
c.703T>A	c.T703A	S235T
c.703T>G	c.T703G	S235A
c.710A>T	c.A710T	K237I
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.712A>T	c.A712T	S238C
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.713G>C	c.G713C	S238T
c.713G>T	c.G713T	S238I
c.715A>T	c.A715T	I239L

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.718A>G	c.A718G	K240E
c.719A>G	c.A719G	K240R
c.719A>T	c.A719T	K240M
c.720G>C または c.720G>T	c.G720C または c.G720T	K240N
c.721A>T	c.A721T	S241C
c.722G>C	c.G722C	S241T
c.722G>T	c.G722T	S241I
c.724A>C	c.A724C	I242L
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.725T>G	c.T725G	I242S
c.726C>G	c.C726G	I242M
c.727T>A	c.T727A	L243M
c.727T>G	c.T727G	L243V
c.728T>C	c.T728C	L243S
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C または c.729G>T	c.G729C または c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.730G>T	c.G730T	D244Y
c.731A>C	c.A731C	D244A
c.731A>G	c.A731G	D244G
c.731A>T	c.A731T	D244V
c.732C>G	c.C732G	D244E
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.735G>C	c.G735C	W245C
c.736A>G	c.A736G	T246A
c.737C>A	c.C737A	T246K
c.737C>G	c.C737G	T246R
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G または c.747C>A	c.C747G または c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.749A>T	c.A749T	Q250L
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.751G>A	c.G751A	E251K
c.751G>C	c.G751C	E251Q
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V
c.754A>G	c.A754G	R252G
c.757A>G	c.A757G	I253V
c.757A>T	c.A757T	I253F
c.758T>A	c.T758A	I253N
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT または c.761-763del	c.760_762delGTT または c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.763G>A	c.G763A	D255N
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D
c.767T>G	c.T767G	V256G
c.769G>A	c.G769A	A257T
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.769G>T	c.G769T	A257S
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C または c.772G>A	c.G772C または c.G772A	G258R
c.773G>A	c.G773A	G258E
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.775C>A	c.C775A	P259T
c.775C>G	c.C775G	P259A
c.775C>T	c.C775T	P259S
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.778G>T	c.G778T	G260W
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.782G>C	c.G782C	G261A
c.787A>C	c.A787C	N263H
c.788A>C	c.A788C	N263T
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>A	c.G790A	D264N
c.790G>C	c.G790C	D264H
c.790G>T	c.G790T	D264Y

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.793C>G	c.C793G	P265A
c.794C>A	c.C794A	P265Q
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.799A>G	c.A799G	M267V
c.799A>T	c.A799T	M267L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.802T>A	c.T802A	L268I
c.804A>T	c.A804T	L268F
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.805G>C	c.G805C	V269L
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.808A>C	c.A808C	I270L
c.808A>G	c.A808G	I270V
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.809T>G	c.T809G	I270S
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.812G>C	c.G812C	G271A
c.814A>G	c.A814G	N272D
c.818T>A	c.T818A	F273Y
c.823C>A	c.C823A	L275I
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.827G>C	c.G827C	S276T
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.830G>T	c.G830T	W277L
c.831G>T または c.831G>C	c.G831T または c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.833A>T	c.A833T	N278I
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.839A>G	c.A839G	Q280R
c.839A>T	c.A839T	Q280L
c.840A>T または c.840A>C	c.A840T または c.A840C	Q280H

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.841G>C	c.G841C	V281L
c.842T>A	c.T842A	V281E
c.842T>C	c.T842C	V281A
c.842T>G	c.T842G	V281G
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.844A>T	c.A844T	T282S
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.847C>G	c.C847G	Q283E
c.848A>T	c.A848T	Q283L
c.849G>C	c.G849C	Q283H
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.850A>T	c.A850T	M284L
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.852G>C	c.G852C	M284I
c.853G>A	c.G853A	A285T
c.854C>G	c.C854G	A285G
c.854C>T	c.C854T	A285V
c.856C>G	c.C856G	L286V
c.856C>T	c.C856T	L286F
c.857T>A	c.T857A	L286H
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C または c.868A>T	c.A868C または c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A または c.870G>C または c.870G>T	c.G870A または c.G870C または c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.871G>T	c.G871T	A291S

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.872C>G	c.C872G	A291G
c.874G>T	c.G874T	A292S
c.875C>G	c.C875G	A292G
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.880T>A	c.T880A	L294I
c.880T>G	c.T880G	L294V
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.882A>T	c.A882T	L294F
c.883T>A	c.T883A	F295I
c.883T>G	c.T883G	F295V
c.884T>A	c.T884A	F295Y
c.884T>C	c.T884C	F295S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T または c.886A>C	c.A886T または c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A または c.888G>T または c.888G>C	c.G888A または c.G888T または c.G888C	M296I
c.889T>A	c.T889A	S297T
c.892A>G	c.A892G	N298D
c.893A>C	c.A893C	N298T
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.893A>T	c.A893T	N298I
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G または c.897C>A	c.C897G または c.C897A	D299E
c.898C>A	c.C898A	L300I
c.898C>G	c.C898G	L300V
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.904C>A	c.C904A	H302N
c.904C>G	c.C904G	H302D

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.904C>T	c.C904T	H302Y
c.905A>T	c.A905T	H302L
c.907A>G	c.A907G	I303V
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.908T>C	c.T908C	I303T
c.908T>G	c.T908G	I303S
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.911G>T	c.G911T	S304I
c.916C>G	c.C916G	Q306E
c.917A>C	c.A917C	Q306P
c.917A>T	c.A917T	Q306L
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.919G>C	c.G919C	A307P
c.919G>T	c.G919T	A307S
c.920C>A	c.C920A	A307D
c.920C>G	c.C920G	A307G
c.920C>T	c.C920T	A307V
c.922A>C	c.A922C	K308Q
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.923A>G	c.A923G	K308R
c.923A>T	c.A923T	K308I
c.924A>T または c.924A>C	c.A924T または c.A924C	K308N
c.925G>A	c.G925A	A309T
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>A	c.C926A	A309D
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>A	c.C928A	L310I
c.928C>G	c.C928G	L310V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>A	c.C931A	L311I
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.934C>A	c.C934A	Q312K
c.934C>G	c.C934G	Q312E
c.935A>G	c.A935G	Q312R

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.935A>T	c.A935T	Q312L
c.936G>T または c.936G>C	c.G936T または c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P
c.953C>A	c.C953A	A318D
c.953C>T	c.C953T	A318V
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.957C>G	c.C957G	I319M
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>C	c.A959C	N320T
c.959A>G	c.A959G	N320S
c.959A>T	c.A959T	N320I

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.961C>A	c.C961A	Q321K
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C または c.963G>T	c.G963C または c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.965A>C	c.A965C	D322A
c.965A>T	c.A965T	D322V
c.966C>A または c.966C>G	c.C966A または c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C
c.974G>C	c.G974C	G325A
c.974G>T	c.G974T	G325V
c.976A>C	c.A976C	K326Q
c.976A>G	c.A976G	K326E
c.977A>C	c.A977C	K326T
c.977A>G	c.A977G	K326R
c.977A>T	c.A977T	K326M
c.978G>C または c.978G>T	c.G978C または c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>C	c.A980C	Q327P
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.981A>T	c.A981T	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N
c.985T>C	c.T985C	Y329H
c.985T>G	c.T985G	Y329D
c.986A>G	c.A986G	Y329C
c.986A>T	c.A986T	Y329F
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.990G>C	c.G990C	Q330H
c.991C>G	c.C991G	L331V
c.992T>A	c.T992A	L331H
c.992T>C	c.T992C	L331P
c.992T>G	c.T992G	L331R
c.994A>G	c.A994G	R332G
c.995G>C	c.G995C	R332T
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G
c.1013A>T	c.A1013T	E338V

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
c.1047G>C	c.G1047C	W349C
c.1048G>A	c.G1048A	A350T
c.1048G>T	c.G1048T	A350S
c.1049C>G	c.C1049G	A350G
c.1049C>T	c.C1049T	A350V
c.1052T>A	c.T1052A	V351E
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T または c.1074G>C	c.G1074T または c.G1074C	E358D
c.1075A>C	c.A1075C	I359L
c.1075A>G	c.A1075G	I359V
c.1075A>T	c.A1075T	I359F
c.1076T>A	c.T1076A	I359N
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1076T>G	c.T1076G	I359S
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>C	c.G1078C	G360R
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1079G>C	c.G1079C	G360A
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1084C>G	c.C1084G	P362A
c.1084C>T	c.C1084T	P362S
c.1085C>A	c.C1085A	P362H
c.1085C>G	c.C1085G	P362R
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>A	c.C1087A	R363S

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1087C>G	c.C1087G	R363G
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1088G>T	c.G1088T	R363L
c.1090T>C	c.T1090C	S364P
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P
c.1096A>T	c.A1096T	T366S
c.1097C>A	c.C1097A	T366N
c.1097C>T	c.C1097T	T366I
c.1099A>C	c.A1099C	I367L
c.1099A>T	c.A1099T	I367F
c.1101C>G	c.C1101G	I367M
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1102G>C	c.G1102C	A368P
c.1103C>G	c.C1103G	A368G
c.1105G>A	c.G1105A	V369I
c.1105G>C	c.G1105C	V369L
c.1105G>T	c.G1105T	V369F
c.1106T>C	c.T1106C	V369A
c.1106T>G	c.T1106G	V369G
c.1108G>A	c.G1108A	A370T
c.1108G>C	c.G1108C	A370P
c.1109C>A	c.C1109A	A370D
c.1109C>G	c.C1109G	A370G
c.1109C>T	c.C1109T	A370V
c.1111T>A	c.T1111A	S371T
c.1112C>G	c.C1112G	S371C
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1117G>T	c.G1117T	G373C
c.1118G>C	c.G1118C	G373A
c.1120A>G	c.A1120G	K374E

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1121A>C	c.A1121C	K374T
c.1121A>G	c.A1121G	K374R
c.1121A>T	c.A1121T	K374I
c.1123G>C	c.G1123C	G375R
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1124G>C	c.G1124C	G375A
c.1126G>A	c.G1126A	V376M
c.1126G>C	c.G1126C	V376L
c.1127T>A	c.T1127A	V376E
c.1127T>G	c.T1127G	V376G
c.1129G>A	c.G1129A	A377T
c.1129G>C	c.G1129C	A377P
c.1129G>T	c.G1129T	A377S
c.1130C>G	c.C1130G	A377G
c.1135A>G	c.A1135G	N379D
c.1136A>C	c.A1136C	N379T
c.1136A>T	c.A1136T	N379I
c.1137T>A	c.T1137A	N379K
c.1138C>A	c.C1138A	P380T
c.1138C>G	c.C1138G	P380A
c.1139C>A	c.C1139A	P380H
c.1139C>G	c.C1139G	P380R
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1142C>A	c.C1142A	A381D
c.1147T>A	c.T1147A	F383I
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y
c.1148T>G	c.T1148G	F383C
c.1150A>T	c.A1150T	I384F
c.1151T>C	c.T1151C	I384T
c.1152C>G	c.C1152G	I384M
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1154C>T	c.C1154T	T385I
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H
c.1159C>A	c.C1159A	L387I

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1159C>T	c.C1159T	L387F
c.1160T>A	c.T1160A	L387H
c.1160T>G	c.T1160G	L387R
c.1162C>A	c.C1162A	L388I
c.1162C>G	c.C1162G	L388V
c.1162C>T	c.C1162T	L388F
c.1163T>A	c.T1163A	L388H
c.1163T>G	c.T1163G	L388R
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1172A>G	c.A1172G	K391R
c.1172A>T	c.A1172T	K391I
c.1173A>T	c.A1173T	K391N
c.1174A>G	c.A1174G	R392G
c.1174A>T	c.A1174T	R392W
c.1175G>A	c.G1175A	R392K
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1175G>T	c.G1175T	R392M
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q
c.1177A>G	c.A1177G	K393E
c.1178A>C	c.A1178C	K393T
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q
c.1193A>G	c.A1193G	E398G
c.1195T>A	c.T1195A	W399R
c.1195T>G	c.T1195G	W399G
c.1198A>C	c.A1198C	T400P
c.1198A>G	c.A1198G	T400A
c.1198A>T	c.A1198T	T400S
c.1199C>A	c.C1199A	T400N
c.1199C>T	c.C1199T	T400I
c.1201T>A	c.T1201A	S401T
c.1201T>G	c.T1201G	S401A
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W
c.1205G>C	c.G1205C	R402T
c.1205G>T	c.G1205T	R402M
c.1206G>C	c.G1206C	R402S
c.1207T>G	c.T1207G	L403V
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1209A>T	c.A1209T	L403F
c.1210A>G	c.A1210G	R404G
c.1211G>A	c.G1211A	R404K
c.1211G>C	c.G1211C	R404T
c.1211G>T	c.G1211T	R404I
c.1212A>T	c.A1212T	R404S
c.1213A>G	c.A1213G	S405G
c.1216C>G	c.C1216G	H406D
c.1217A>T	c.A1217T	H406L
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q
c.1219A>T	c.A1219T	I407L

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1220T>C	c.T1220C	I407T
c.1221A>G	c.A1221G	I407M
c.1222A>C	c.A1222C	N408H
c.1222A>G	c.A1222G	N408D
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1223A>C	c.A1223C	N408T
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1226C>T	c.C1226T	P409L
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1228A>T	c.A1228T	T410S
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1231G>A	c.G1231A	G411S
c.1231G>T	c.G1231T	G411C
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1232G>C	c.G1232C	G411A
c.1232G>T	c.G1232T	G411V
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1235C>T	c.C1235T	T412I
c.1237G>A	c.G1237A	V413I
c.1237G>T	c.G1237T	V413F
c.1238T>G	c.T1238G	V413G
c.1240T>G	c.T1240G	L414V
c.1242G>C	c.G1242C	L414F
c.1243C>A	c.C1243A	L415I
c.1244T>A	c.T1244A	L415H
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H
c.1249C>A	c.C1249A	L417I
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q

表 2：ガラフォルド（ミガーラスタット）治療反応性表

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

薬力学的効果

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

臨床的有効性及び安全性

ガラフォルドの臨床的有効性及び安全性は、2 つの第 III 相ピボタル試験と 2 つの非盲検継続投与(OLE）試験で評価されている。すべての患者にガラフォルドの推奨用量 123 mg を隔日投与した。

最初の第 III 相試験（ATTRACT）は、登録前に酵素補充療法（ERT）による治療を受けた反応性変異を有する 52 名の男女ファブリー病患者を対象とし、ガラフォルドの有効性及び安全性を ERT（アガルシダーゼ ベータ、アガルシダーゼ アルファ）と比較した無作為化、非盲検、実薬対照試験であった（ERT 既治療患者での臨床試験）。この臨床試験は、2 つの期間で構成された。最初の期間（18 ヵ月）では ERT 治療歴のある患者を ERT からガラフォルドに切り替える群または ERT の継続投与群に無作為に割り付けた。第 2 の期間はすべての患者がガラフォルド投与を受ける任意の 12 ヵ月間の非盲検継続投与期間であった。

2 つ目の第 III 相試験（FACETS）は、ERT 治療を受けたことがないまたは過去に ERT 治療を受けていて中止から 6 ヵ月以上経過している治療反応性の変異を有する男女のファブリー病患者 50 例において、ガラフォルドの有効性及び安全性を評価するために 18 ヵ月間の非盲検期間を伴う 6 ヵ月間ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（6 ヵ月間まで）であった。

最初の非盲検継続投与試験（AT1001-041）には、第 II 相試験及び第 III 相試験へ参加した患者が含まれており、試験は完了している。AT1001-041 試験を完了した患者における市販用量のミガーラスタット 123 mg 隔日投与での平均曝露期間は、3.57（±1.23）年であった（n=85）。最大曝露期間は、5.6 年であった。

2 つ目の非盲検継続投与試験（AT1001-042）には、非盲検継続投与試験 AT1001-041 から移行した患者と第 III 相試験 ATTRACT から直接移行した患者が含まれていた。AT1001-041 試験を完了した患者における市販用量のミガーラスタット 123 mg 隔日投与での平均曝露期間は、32.3（±12.3）ヵ月であった（n=84）。最大曝露期間は、51.9 ヵ月であった。

腎機能

ERT 既治療患者での臨床試験では、18 ヵ月間までのガラフォルド投与において腎機能は安定していた。$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均年間変化量は、ガラフォルド群で-0.40 mL/min/1.73 m^2（95% CI：-2.272、1.478；n=34）であり、ERT 群で-1.03 mL/min/1.73 m^2（95% CI：-3.636、1.575；n=18）であった。ガラフォルドを 30 ヵ月間投与した患者における $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ のベースラインからの平均年間変化量は、-1.72 mL /min/1.73m^2（95% CI：-2.653、-0.782、n=31）であった。

ERT 未治療患者での試験及び非盲検継続投与期間では、5 年間までのガラフォルド治療において腎機能は安定していた。平均 3.4 年間の治療後、$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均年間変化量は-0.74 mL/min/1.73 m^2（95% CI：-1.89、0.40；n=41）であった。最初の 6 ヵ月間のプラセボ対照期間中に臨床的に有意な差は認められなかった。

$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の平均年間変化量のデータは、治療反応性の変異を有する、ERT 未治療患者および ERT 既治療患者のデータをプールした。腎機能の安定化が年間平均変化量において 8.6 年間持続するという結果が示された。平均 5.2 年後、ERT 未治療患者のベースラインからの年間平均変化量は-1.71 mL/min/1.73 m2（CI：-2.83、-0.60；n=47）であった。平均 4.3 年後、ERT 既治療患者のベースラインからの年間平均変化量は-1.78 mL/min/1.73 m2（CI：-3.76、0.20；n=49）であった。

左室重量係数（LVMi）

ERT 既治療患者の臨床試験では、ガラフォルドによる 18 ヵ月間の治療後に LVMi に統計学的に有意な減少がみられた（$p < 0.05$）。ベースラインは、ガラフォルド群で 95.3 g/m^2、ERT 群で 92.9 g/m^2 で、18

ヵ月後の LVMi のベースラインからの平均変化量は、ガラフォルド群で-6.6（95% CI：-11.0、-2.1；n=31）、ERT 群で-2.0（95% CI：-11.0、7.0；n=13）であった。左室肥大（LVMi のベースライン値が> 95 g/m^2 の女性、LVMi のベースライン値が> 115 g/m^2 の男性）の患者における 18 ヵ月後の LVMi のベースラインからの変化量は、ガラフォルド群で-8.4（95%CI：-15.7、2.6；n=13）、ERT 群で 4.5（95% CI：-10.7、18.4；n=5）であった。ガラフォルドで 30 ヵ月治療後の LVMi のベースラインからの平均変化量は-3.8（95% CI：-8.9、1.3；n=28）であり、左室肥大を有する患者の LVMi のベースラインからの平均変化量は-10.0（95% CI：-16.6、-3.3；n=10）であった。

ERT 未治療の患者を対象とした臨床試験では、ガラフォルドによる LVMi の統計学的に有意な減少がみられた（$p < 0.05$）。投与 18～24 ヵ月後における LVMi のベースラインからの平均変化量は-7.7（95%CI：-15.4、-0.01；n=27）であった。非盲検継続投与期間での投与 36 ヵ月後における LVMi のベースラインからの平均変化量は-8.3（95% CI：-17.1、0.4；n=25）であり、投与 48 ヵ月後では-9.1（95%CI：-20.3、2.0；n=18）であった。ベースライン時に左室肥大（ベースライン時の LVMi が> 95 g/m^2 の女性、ベースライン時の LVMi が> 115 g/m^2 の男性）のあった患者における投与 18～24 ヵ月後の LVMi のベースラインからの平均変化量は-18.6（95% CI：-38.2、1.0；n=8）であった。非盲検延長投与期間におけるフォローアップ後、左室肥大のあった患者における投与 36 ヵ月後の LVMi のベースラインからの平均変化量は-30.0（95% CI：-57.9、-2.2；n=4）で、投与 48 ヵ月後では-33.1（95% CI：-60.9、-5.4；n=4）であった。最初の 6 ヵ月のプラセボ対照期間中は、LVMi に臨床的に有意な差はみられなかった。

ERT 既治療患者と ERT 未治療患者を対象とした臨床試験では、非盲検継続投与試験 AT1001-042 におけるフォローアップ後、AT1001-042 試験ベースラインからの LVMi の平均変化量はそれぞれ 1.2 g/m2（95% CI：-5.3、7.7；n=15）、-5.6 g/m2（95% CI：-28.5、17.2；n=4）、ガラフォルド投与期間は平均でそれぞれ 2.4 年、2.9 年、最長で 4.0 年、4.3 年であった。

疾患性基質

ERT 既治療患者での臨床試験において、30 ヵ月の期間ガラフォルドで治療された治療反応性変異を有する患者において血漿中 lyso-GB_3 濃度はわずかに上昇したが、低値を維持した。ERT から治療に切り替えた反応性変異を有する患者では、低値を保った。また血漿中 lyso-GB_3 濃度は、ERT を行った患者でも 18 ヵ月間低値を維持した。

ERT 未治療患者での臨床試験において、ガラフォルドは、反応性変異を有する患者の血漿中 lyso-Gb_3 濃度及び腎間質毛細血管の GL-3 封入体数の統計学的に有意な減少を示した。ステージ 1 でガラフォルド群に割り付けられた患者では、平均腎間質毛細血管 GL-3 沈着（-0.25±0.10；-39%）について、6 ヵ月時点でプラセボ群（+0.07±0.13；+14%）と比較して統計学的に有意な減少（±SEM）（p=0.008）を示した。ステージ 1 でプラセボ群に割り付けられ、6 ヵ月後（ステージ 2）でガラフォルドに切り替えた患者においても 12 ヵ月時点で腎間質毛細血管の GL-3 封入体数の統計学的に有意な減少がみられた（-0.33±0.15；-58%）（p=0.014）。ガラフォルドを 12 ヵ月間の投与することで、GL-3 値の定性的低下が複数の種類の腎細胞（有足細胞、メサンギウム細胞及び糸球体内皮細胞）でそれぞれ観察された。

複合臨床的アウトカム

ERT 既治療の臨床試験において、腎臓、心臓及び脳血管イベントまたは死亡から成る複合臨床的アウトカムの解析では、投与 18 ヵ月間のイベント頻度は、ガラフォルド群が 29%であったのに対し ERT 群では 44%であった。30 ヵ月間以上ガラフォルドを投与した患者におけるイベント頻度（32%）は、18 ヵ月時点と同程度であった。

患者報告アウトカム―消化器症状評価尺度

ERT 未治療患者での臨床試験において、消化器症状評価尺度の解析により、ベースライン時に症状があった患者では、ガラフォルドの投与により下痢領域および逆流領域において、ベースライン時から 6 ヵ月目までにプラセボに対して統計学的に有意（$p<0.05$）な改善が認められた。非盲検継続投与試験では、ベースラインから統計学的に有意（$p<0.05$）な改善が、下痢および消化不良の領域で認められ、便秘の領域でも改善の傾向が認められた。

小児集団

AT1001-020 試験は、α-ガラクトシダーゼ A（GLA）をコードする遺伝子に反応性変異を有する体重 45 kg 以上で 12 歳以上 18 歳未満のファブリー病青年患者 21 例におけるミガーラスタット投与の安全性、PK、薬力学（PD）および有効性を評価する 1 年間の第 IIIb 相、非盲検、非対照、多施設試験である。被験者は、酵素補充療法（ERT）を受けたことがないか、過去に ERT を受けていたがスクリーニング前の少なくとも 14 日に中止していた。ファブリー病診断からの平均年数は、10.2（± 4.12）年であった。

1 年後、成人と同じ投薬レジメンで投与を受けた青年被験者での有効性の結果は、腎臓、心臓、薬力学的結果、および患者報告アウトカムにおいて一貫していた。ベースラインからの eGFR の平均（SD）変化量は-1.6（15.40）mL/min/1.73m^2（n=19）、LVMi の平均（SD）変化量は-3.9（13.53）g/m^2（n=18）であった。LVMi は 10 人の被験者で減少し、8 人の被験者で増加したが、すべての被験者は 12 ヵ月後正常範囲内にとどまった。ベースラインの lyso-Gb_3 は 12.00 ng/mL であり、平均（SD）変化量は 0.06（32.89）ng/mL（n=19）であった。ベースラインからの lyso-Gb_3 の減少は ERT 未治療被験者で観察され（中央値-2.23 ng/ml、n=9）、ERT 既治療被験者では概ね安定していた（中央値 0.54 ng/ml、n=10）。患者報告アウトカムには顕著な変化はみられなかった。

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

5.2　薬物動態学的特性

吸収

ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 単回経口投与、または 150 mg 単回 2 時間静注投与の絶対的バイオアベイラビリティ（AUC）は、約 75%であった。ミガーラスタット塩酸塩 150 mg 液剤の単回経口投与後の最大血漿中濃度到達時間は約 3 時間であった。成人へのミガーラスタット塩酸塩 50 mg から 1,250 mg 経口投与において、ミガラーラスタットの血漿曝露量（$AUC_{0-\infty}$）及び C_{max} は用量に比例した増加を示した。

高脂肪食、又は高脂肪食もしくは軽食の摂取 1 時間前、又は軽食の 1 時間後のミガーラスタット投与は、空腹時と比較して平均総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）が 37%～42%、平均ピーク曝露量（C_{max}）が 15%～40%と有意に減少した（4.2 項参照）。

分布

健康被験者に用量漸増単回経口投与（ミガーラスタット塩酸塩 25～675 mg）した後のミガーラスタットの分布容積（V_z/F）は 77～133 L の範囲であり、ミガーラスタットの組織への移行率が高く、体内総水分量（42 L）を上回っていることが示された。1～100 μmol/L の濃度範囲の[^{14}C]-標識ミガーラスタット塩酸塩の投与後、血漿蛋白への結合は検出されなかった。

生体内変化

In vivo データに基づくと、ミガーラスタットは、副次的な消失経路である UGT の基質である。ミガーラスタットは、*in vitro* で P-糖タンパク質（P-gP）の基質ではなく、シトクローム P450 を介した薬物間相互作用に関与する可能性は低いと考えられた。健康な男性志願者を対象に [^{14}C]-標識ミガーラスタット塩酸塩 150 mg を投与した臨床薬理試験は、血漿中に回収された放射性標識体の 99%は，未変化体のミガーラスタット（77%）および 3 つの脱水素化 O-グルクロニド抱合代謝物 M1～M3（13%）であった。総放射能の約 9%は同定されなかった。

排泄

健康男性被験者への 150 mg の [^{14}C]-標識ミガーラスタット塩酸塩投与後の薬物動態試験は、投与放射能の約 77%が尿中に回収され、そのうち約 55%は未変化体のミガーラスタットで、4%は代謝物（M1、M2 及び M3）であった。総放射能の約 5%は同定されなかった。総放射能の約 20%は、未変化体のミガーラスタットとして糞中に排泄された。

単回経口漸増投与（ミガーラスタット塩酸塩 25～675 mg）後、クリアランス（CL/F）に傾向はみられなかった。150 mg 投与後の CL/F は、約 11～14 L/hr であった。同用量投与後の平均消失半減期（$t_{1/2}$）は、約 3～5 時間であった。

特別な患者集団

腎機能障害患者

ガラフォルドは、GFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のファブリー病患者を対象とした試験は実施されていない。腎機能不全の程度が異なるファブリー病でない患者を対象としたガラフォルドの単回投与試験では、重度の腎機能障害（GFR <30 mL/min/1.73 m2）患者において曝露量が 4.3 倍増加していた。

肝機能障害患者

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

高齢者（> 65 歳）

ガラフォルドの臨床試験には、65 歳以上の患者が少数含まれていた。年齢の影響は、ERT 未治療の試験患者集団で血漿中ミガーラスタットのクリアランスに関する母集団薬物動態解析で評価された。65 歳

以上と 65 歳未満のファブリー病患者のクリアランスの差は 20%であり、臨床的に重要であるとは考えられなかった。

小児集団

ミガーラスタットの薬物動態を、非盲検第 IIIb 相試験（AT1001-020 試験）において成人と同一のレジメン（ミガーラスタット 123 mg カプセルの隔日投与）で投与を受けた 20 例のファブリー病青年被験者（12 歳以上 18 歳未満、体重 45 kg 以上）において検討した。

また、体重 45 kg 以上で、ミガーラスタット 123 mg の隔日投与を受けた青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）において、曝露量の生物学的同等性を、同一のレジメンで投与を受けた成人との比較によりシミュレーションした。青年被験者（12 歳以上 18 歳未満）においてモデルから得られた AUC_{tau} は成人の曝露と類似していた。

性別

ミガーラスタットの薬物動態学的特性は、健康な被験者およびファブリー病患者のいずれにおいても、男女間で有意な差は認められなかった。

5.3　非臨床安全性データ

非臨床試験は、ミガーラスタット投与に関連した雄ラットにおける一過性で完全に可逆的な受胎能低下を除き、単回及び反復投与試験でヒトに対する特定の危険性を示唆していない。ミガーラスタット投与に関連する受胎能低下は、臨床的に意味のある曝露量で報告された。投与中止 4 週間後に完全に回復した。同様の所見は、他のイミノ糖類の非臨床試験でも認められている。ウサギ胚・胎児毒性試験では、胚・胎児死亡、平均胎児体重減少、骨化遅延、及び軽度の骨格異常の発現率のわずかな増加などの所見が母体毒性と関連する用量でのみ認められた。

ラットの 104 週間がん原性試験では、臨床用量の 19 倍の曝露量（AUC）を投与した雄ラットにおいて、膵島細胞腺腫の発現率が上昇した。これは不断給餌の雄ラットに一般的にみられる自然発生的な腫瘍である。雌ラットでは同様の所見はなく、Tg.rasH2 マウスを用いた遺伝毒性試験及びがん原性試験でも所見は認められず、げっ歯類又はサルの膵臓に前がん性所見が認められなかったことから、雄ラットにおけるこの所見は、ミガーラスタット投与と関連しないと考えられ、ヒトとの関連性は不明である。

6.　薬剤学的特性

6.1 添加物のリスト

カプセル内容物
アルファー化デンプン（トウモロコシ）
ステアリン酸マグネシウム

カプセル外皮
ゼラチン
酸化チタン（E171）
インジゴチン（E132）

印字用インク

セラック
黒酸化鉄
水酸化カリウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

4 年

6.4 貯法上の留意点

この医薬品は、特別な温度保管条件を必要としない。湿気を避けるために、元の包装のまま保管すること。

6.5 容器の性質と内容

PVC／PCTFE／PVC／Al ブリスター
1 パック 14 カプセル

6.6 廃棄上の留意点

未使用の医薬品又は廃棄物はすべて、各地域の要件にしたがって廃棄すること。

7. 販売販売業者

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKKI
Ireland
Tel: +353 (0) 1 588 0836
Fax: +353 (0) 1 588 6851
e-mail info@amicusrx.co.uk

8. 販売承認番号

EU/1/15/1082/001

9. 初回承認取得日/承認更新日

初回承認日：2016 年 5 月 26 日
最終更新日：2021 年 2 月 11 日

10.　本書の改訂日

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

2.2. 米国添付文書（USPI；2021 年 12 月更新版）

次頁参照。

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

GALAFOLD® (migalastat) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

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

GALAFOLD is an alpha-galactosidase A (alpha-Gal A) pharmacological chaperone indicated for the treatment of adults with a confirmed diagnosis of Fabry disease and an amenable galactosidase alpha gene (*GLA*) variant based on in vitro assay data. (1, 12.1)

This indication is approved under accelerated approval based on reduction in kidney interstitial capillary cell globotriaosylceramide (KIC GL-3) substrate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Select adults with confirmed Fabry disease who have an amenable *GLA* variant for treatment with GALAFOLD. (2.1)
- Treatment is indicated for patients with an amenable *GLA* variant that is interpreted by a clinical genetics professional as causing Fabry disease (pathogenic, likely pathogenic) in the clinical context of the patient. Consultation with a clinical genetics professional is strongly recommended in cases where the amenable *GLA* variant is of uncertain clinical significance (VUS, variant of uncertain significance) or may be benign (not causing Fabry disease). (2.1, 12.1)
- The recommended dosage regimen of GALAFOLD is 123 mg orally once every other day at the same time of day. Do not take GALAFOLD on 2 consecutive days. Swallow capsules whole; do not cut, crush, or chew the capsules. (2.2)
- Take on an empty stomach. Do not consume food at least 2 hours before and 2 hours after taking GALAFOLD to give a minimum 4 hours fast. (2.2)
- If a dose is missed entirely for the day, take the missed dose only if it is within 12 hours of the normal time that the dose should have been taken. If more than 12 hours have passed, resume taking GALAFOLD at the next planned dosing day and time and according to the every-other-day dosing schedule. (2.3)

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

Capsules: 123 mg migalastat. (3)

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

None. (4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse drug reactions ≥ 10% are: headache, nasopharyngitis, urinary tract infection, nausea, and pyrexia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amicus Therapeutics at 1-877-4AMICUS or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage and Administration
2.3 Recommendations for a Missed Dose
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 4902851

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

GALAFOLD is indicated for the treatment of adults with a confirmed diagnosis of Fabry disease and an amenable galactosidase alpha gene (*GLA*) variant based on in vitro assay data *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.1)]*.

This indication is approved under accelerated approval based on reduction in kidney interstitial capillary cell globotriaosylceramide (KIC GL-3) substrate *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select adults with confirmed Fabry disease who have an amenable *GLA* variant for treatment with GALAFOLD *[see* Table 2 in *Clinical Pharmacology (12.1)]*.

Treatment is indicated for patients with an amenable *GLA* variant that is interpreted by a clinical genetics professional as causing Fabry disease (pathogenic, likely pathogenic) in the clinical context of the patient. Consultation with a clinical genetics professional is strongly recommended in cases where the amenable *GLA* variant is of uncertain clinical significance (VUS, variant of uncertain significance) or may be benign (not causing Fabry disease).

2.2 Recommended Dosage and Administration

The recommended dosage regimen of GALAFOLD is 123 mg orally once every other day at the same time of day (do not take GALAFOLD on 2 consecutive days). Swallow capsules whole: do not cut, crush, or chew the capsules.

Take GALAFOLD on an empty stomach. Do not consume food at least 2 hours before and 2 hours after taking GALAFOLD to give a minimum 4 hours fast *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Clear liquids can be consumed during this 4-hour period.

2.3 Recommendations for a Missed Dose

If a dose is missed entirely for the day, take the missed dose of GALAFOLD only if it is within 12 hours of the normal time that the dose should have been taken. If more than 12 hours have passed, resume taking GALAFOLD at the next planned dosing day and time, according to the every-other-day dosing schedule.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 123 mg of migalastat in a size “2” capsule with an opaque blue cap and opaque white body with “A1001” printed in black, containing white to pale brown powder.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical trials, 139 patients with Fabry disease (79 females, 60 males, 92% Caucasian, ages 16 to 72 years), who were naïve to GALAFOLD or previously treated with enzyme replacement therapy, were exposed to at least one dose of GALAFOLD. Of the 139 patients, 127 patients were exposed to GALAFOLD 123 mg every other day for 6 months and 123 patients were exposed for greater than one year. The clinical trials included one randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 6 months duration followed by a 6-month open-label treatment phase (Study 1) *[see Clinical Studies (14)]*. A second trial was a randomized, open-label, active-controlled clinical trial of 18 months duration in patients with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy who were randomized to either switch to GALAFOLD or continue enzyme replacement therapy (Study 2; NCT01218659). In addition, there were two open-label, long-term extension trials.

The most common adverse reactions reported with GALAFOLD (≥ 10%) during the 6-month placebo-controlled, double-blind phase of Study 1 were headache, nasopharyngitis, urinary tract infection, nausea, and pyrexia.

Table 1 shows adverse reactions reported in at least 5% of patients treated with GALAFOLD (and at a higher rate than placebo) during the 6-month placebo-controlled, double-blind phase of Study 1.

Table 1: Adverse Reactions* Reported During the First 6 Months of Treatment in Patients with Fabry Disease in Study 1

Adverse Reaction	GALAFOLD % (N = 34)	Placebo % (N = 33)
Headache	35%	21%
Nasopharyngitis	18%	6%
Urinary tract infection**	15%	0
Nausea	12%	6%
Pyrexia	12%	3%
Abdominal pain	9%	3%
Back pain	9%	0
Cough	9%	0
Diarrhea	9%	3%
Epistaxis	9%	3%

* reported in at least 5% of patients treated with GALAFOLD and at a higher rate than placebo
** included urinary tract infection, cystitis, and kidney infection

Adverse reactions reported in > 5% of patients who received GALAFOLD in the 6-month open-label treatment phase of Study 1, in Study 2, and in the long-term extension trials (N = 115, mean duration of treatment 2.7 years) included those reported in Table 1 with the addition of vomiting.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Study

There is a study that collects data on pregnant women with Fabry disease, either exposed or unexposed to GALAFOLD. Healthcare providers are encouraged to register patients or obtain additional information by contacting the Pregnancy Coordinating Center at 1-888-239-0758, email fabrypregnancy@ubc.com, or visit www.fabrypregnancyregistry.com.

Risk Summary

There were three pregnant women with Fabry disease exposed to GALAFOLD in clinical trials. As such, the available data are not sufficient to assess drug associated risks of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed *(see Data)*.

The estimated background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other

adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

No adverse developmental effects were observed with oral administration of migalastat to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to 26 and 54 times, respectively, the recommended dose based on AUC. No effects on post-natal development were observed following oral administration of up to 500 mg/kg migalastat twice daily to pregnant rats (16 times the recommended dose based on AUC) during organogenesis and through lactation.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no human data available on the presence of migalastat in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Migalastat is present in the milk of lactating rats *(see Data)*. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GALAFOLD and any potential adverse effects on the breastfed child from GALAFOLD or from the underlying maternal condition.

There is a study that collects data on effects of GALAFOLD on lactation for women with Fabry disease and their neonates and infants up to 1 year of age who are exposed through breast milk. Healthcare providers are encouraged to register patients or obtain additional information by contacting the Pregnancy Coordinating Center at 1-888-239-0758, email fabrypregnancy@ubc.com, or visit www.fabrypregnancyregistry.com.

Data

Animal Data

Migalastat concentrations in milk from rats following oral administration of up to 500 mg/kg twice daily (approximately 16 times the recommended human dose based on AUC) was approximately 2.5 times higher than levels in the rat maternal plasma at 4 hours post-dose. The concentration of migalastat in plasma from pups was approximately 11 times lower than the maternal plasma concentrations at 1-hour post-dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

The effects of GALAFOLD on fertility in humans have not been studied. Transient and fully reversible infertility in male rats was associated with migalastat treatment at a systemic exposure (AUC) equivalent to the human exposure at the recommended dose. Complete reversibility was seen at 4 weeks after the termination of treatment. Migalastat did not affect fertility in female rats *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of GALAFOLD have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of GALAFOLD did not include a sufficient number of patients 65 years and older to determine whether they respond differently from younger patients.

8.6 Renal Impairment

Migalastat is substantially excreted by the kidneys. Systemic exposure was significantly increased in subjects with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2).

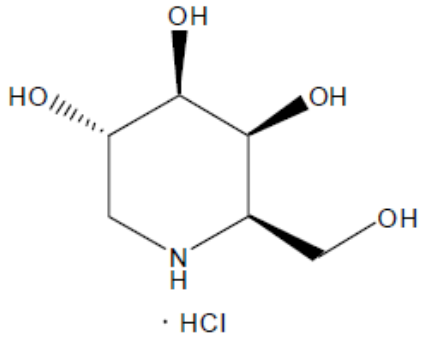
GALAFOLD has not been studied in patients with Fabry disease who have an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2. GALAFOLD is not recommended for use in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease requiring dialysis.

No dosage adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment (eGFR at least 30 mL/min/1.73 m^2 and above) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Migalastat, an alpha-galactosidase A (alpha-Gal A) pharmacological chaperone, is a low molecular weight iminosugar and an analogue of the terminal galactose of globotriaosylceramide (GL-3).

Migalastat is present in the form of a hydrochloride salt in GALAFOLD. The chemical name for migalastat hydrochloride is (+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl) piperidine-3,4,5-triol hydrochloride. Its molecular formula is $C_6H_{13}NO_4$•HCl, molecular mass is 199.63 g/mol, and its chemical structure is depicted below.



Migalastat hydrochloride is a white to almost white crystalline solid. It is freely soluble in aqueous media within the pH range of 1.2 to 7.5.

GALAFOLD (migalastat) capsules for oral administration contain 123 mg of migalastat (equivalent to 150 mg migalastat hydrochloride) as a white to pale brown powder and are supplied in a size “2” hard gelatin capsule with an opaque blue cap and an opaque white body imprinted with “A1001” in black ink. The inactive ingredients are magnesium stearate and pregelatinized starch. Capsule shells consist of gelatin, indigotine - FD&C Blue 2, and titanium dioxide. The black ink consists of black iron oxide, potassium hydroxide, and shellac.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Migalastat is a pharmacological chaperone that reversibly binds to the active site of the alpha-galactosidase A (alpha-Gal A) protein (encoded by the galactosidase alpha gene, *GLA*), which is deficient in Fabry disease. This binding stabilizes alpha-Gal A allowing its trafficking from the endoplasmic reticulum into the lysosome where it exerts its action. In the lysosome, at a lower pH and at a higher concentration of relevant substrates, migalastat dissociates from alpha-Gal A allowing it to break down the glycosphingolipids globotriaosylceramide (GL-3) and globotriaosylsphingosine (lyso-Gb_3). Certain *GLA* variants (mutations) causing Fabry disease result in the production of abnormally folded and less stable forms of the alpha-Gal A protein which, however, retain enzymatic activity. Those *GLA* variants, referred to as amenable variants, produce alpha-Gal A proteins that may be stabilized by migalastat thereby restoring their trafficking to lysosomes and their intralysosomal activity.

In Vitro Amenability Assay

In an in vitro assay (HEK-293 assay), Human Embryonic Kidney (HEK-293) cell lines were transfected with specific *GLA* variants (mutations) which produced mutant alpha-Gal A proteins. In the transfected cells, amenability of the *GLA* variants was assessed after a 5-day incubation with 10 micromol/L migalastat. A *GLA* variant was categorized as amenable if the resultant mutant alpha-Gal A activity (measured in the cell lysates) met two criteria: 1) it showed a relative increase of at least 20% compared to the pre-treatment alpha-Gal A activity, and 2) it showed an absolute increase of at least 3% of the wild-type (normal) alpha-Gal A activity.

The in vitro assay did not evaluate trafficking of the mutant alpha-Gal A proteins into the lysosome or the dissociation of migalastat from the mutant alpha-Gal A proteins within the lysosome. Also, the in vitro assay did not test whether a *GLA* variant causes Fabry disease or not.

The *GLA* variants which are amenable to treatment with GALAFOLD, based on the in vitro assay data, are shown in Table 2. Inclusion of *GLA* variants in this table does not reflect interpretation of their clinical significance in Fabry disease. Whether a certain amenable *GLA* variant in a patient with Fabry disease is disease-causing or not should be determined by the prescribing physician (in consultation with a clinical genetics professional, if needed) prior to treatment initiation. Consultation with a clinical genetics professional is strongly recommended in cases where the amenable *GLA* variant is of uncertain clinical significance (VUS, variant of uncertain significance) or may be benign (not causing Fabry disease).

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.7C>G	c.C7G	p.(L3V)	p.(Leu3Val)
c.8T>C	c.T8C	p.(L3P)	p.(Leu3Pro)
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	p.(R4M/Y207S)	p.(Arg4Met/Tyr207Ser)
c.37G>A	c.G37A	p.(A13T)	p.(Ala13Thr)
c.37G>C	c.G37C	p.(A13P)	p.(Ala13Pro)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.43G>A	c.G43A	p.(A15T)	p.(Ala15Thr)
c.44C>G	c.C44G	p.(A15G)	p.(Ala15Gly)
c.53T>G	c.T53G	p.(F18C)	p.(Phe18Cys)
c.58G>C	c.G58C	p.(A20P)	p.(Ala20Pro)
c.59C>A	c.C59A	p.(A20D)	p.(Ala20Asp)
c.65T>G	c.T65G	p.(V22G)	p.(Val22Gly)
c.70T>C or c.70T>A	c.T70C or c.T70A	p.(W24R)	p.(Trp24Arg)
c.70T>G	c.T70G	p.(W24G)	p.(Trp24Gly)
c.72G>C or c.72G>T	c.G72C or c.G72T	p.(W24C)	p.(Trp24Cys)
c.95T>C	c.T95C	p.(L32P)	p.(Leu32Pro)
c.97G>T	c.G97T	p.(D33Y)	p.(Asp33Tyr)
c.98A>G	c.A98G	p.(D33G)	p.(Asp33Gly)
c.100A>C	c.A100C	p.(N34H)	p.(Asn34His)
c.100A>G	c.A100G	p.(N34D)	p.(Asn34Asp)
c.101A>C	c.A101C	p.(N34T)	p.(Asn34Thr)
c.101A>G	c.A101G	p.(N34S)	p.(Asn34Ser)
c.102T>G or c.102T>A	c.T102G or c.T102A	p.(N34K)	p.(Asn34Lys)
c.103G>C or c.103G>A	c.G103C or c.G103A	p.(G35R)	p.(Gly35Arg)
c.104G>A	c.G104A	p.(G35E)	p.(Gly35Glu)
c.104G>T	c.G104T	p.(G35V)	p.(Gly35Val)
c.107T>C	c.T107C	p.(L36S)	p.(Leu36Ser)
c.107T>G	c.T107G	p.(L36W)	p.(Leu36Trp)
c.108G>C or c.108G>T	c.G108C or c.G108T	p.(L36F)	p.(Leu36Phe)
c.109G>A	c.G109A	p.(A37T)	p.(Ala37Thr)
c.110C>T	c.C110T	p.(A37V)	p.(Ala37Val)
c.122C>T	c.C122T	p.(T41I)	p.(Thr41Ile)
c.124A>C or c.124A>T	c.A124C or c.A124T	p.(M42L)	p.(Met42Leu)
c.124A>G	c.A124G	p.(M42V)	p.(Met42Val)
c.125T>A	c.T125A	p.(M42K)	p.(Met42Lys)
c.125T>C	c.T125C	p.(M42T)	p.(Met42Thr)
c.125T>G	c.T125G	p.(M42R)	p.(Met42Arg)
c.126G>A or c.126G>C or c.126G>T	c.G126A or c.G126C or c.G126T	p.(M42I)	p.(Met42Ile)
c.137A>C	c.A137C	p.(H46P)	p.(His46Pro)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.142G>C	c.G142C	p.(E48Q)	p.(Glu48Gln)
c.152T>A	c.T152A	p.(M51K)	p.(Met51Lys)
c.153G>A or c.153G>T or c.153G>C	c.G153A or c.G153T or c.G153C	p.(M51I)	p.(Met51Ile)
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	p.(N53L)	p.(Asn53Leu)
c.157A>G	c.A157G	p.(N53D)	p.(Asn53Asp)
c.160C>T	c.C160T	p.(L54F)	p.(Leu54Phe)
c.161T>C	c.T161C	p.(L54P)	p.(Leu54Pro)
c.164A>G	c.A164G	p.(D55G)	p.(Asp55Gly)
c.164A>T	c.A164T	p.(D55V)	p.(Asp55Val)
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	p.(D55V/Q57L)	p.(Asp55Val/Gln57Leu)
c.167G>A	c.G167A	p.(C56Y)	p.(Cys56Tyr)
c.167G>T	c.G167T	p.(C56F)	p.(Cys56Phe)
c.170A>T	c.A170T	p.(Q57L)	p.(Gln57Leu)
c.175G>A	c.G175A	p.(E59K)	p.(Glu59Lys)
c.178C>A	c.C178A	p.(P60T)	p.(Pro60Thr)
c.178C>T	c.C178T	p.(P60S)	p.(Pro60Ser)
c.179C>T	c.C179T	p.(P60L)	p.(Pro60Leu)
c.196G>A	c.G196A	p.(E66K)	p.(Glu66Lys)
c.197A>G	c.A197G	p.(E66G)	p.(Glu66Gly)
c.207C>A or c.207C>G	c.C207A or c.C207G	p.(F69L)	p.(Phe69Leu)
c.214A>G	c.A214G	p.(M72V)	p.(Met72Val)
c.216G>A or c.216G>T or c.216G>C	c.G216A or c.G216T or c.G216C	p.(M72I)	p.(Met72Ile)
c.218C>T	c.C218T	p.(A73V)	p.(Ala73Val)
c.227T>C	c.T227C	p.(M76T)	p.(Met76Thr)
c.239G>A	c.G239A	p.(G80D)	p.(Gly80Asp)
c.239G>T	c.G239T	p.(G80V)	p.(Gly80Val)
c.247G>A	c.G247A	p.(D83N)	p.(Asp83Asn)
c.253G>A	c.G253A	p.(G85S)	p.(Gly85Ser)
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	p.(G85N)	p.(Gly85Asn)
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	p.(G85M)	p.(Gly85Met)
c.254G>A	c.G254A	p.(G85D)	p.(Gly85Asp)
c.261G>C or c.261G>T	c.G261C or c.G261T	p.(E87D)	p.(Glu87Asp)
c.265C>T	c.C265T	p.(L89F)	p.(Leu89Phe)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.272T>C	c.T272C	p.(I91T)	p.(Ile91Thr)
c.288G>A or c.288G>T or c.288G>C	c.G288A or c.G288T or c.G288C	p.(M96I)	p.(Met96Ile)
c.289G>C	c.G289C	p.(A97P)	p.(Ala97Pro)
c.290C>T	c.C290T	p.(A97V)	p.(Ala97Val)
c.305C>T	c.C305T	p.(S102L)	p.(Ser102Leu)
c.311G>T	c.G311T	p.(G104V)	p.(Gly104Val)
c.316C>T	c.C316T	p.(L106F)	p.(Leu106Phe)
c.320A>G	c.A320G	p.(Q107R)	p.(Gln107Arg)
c.322G>A	c.G322A	p.(A108T)	p.(Ala108Thr)
c.326A>G	c.A326G	p.(D109G)	p.(Asp109Gly)
c.334C>G	c.C334G	p.(R112G)	p.(Arg112Gly)
c.335G>A	c.G335A	p.(R112H)	p.(Arg112His)
c.337T>A	c.T337A	p.(F113I)	p.(Phe113Ile)
c.337T>C or c.339T>A or c.339T>G	c.T337C or c.T339A or c.T339G	p.(F113L)	p.(Phe113Leu)
c.352C>T	c.C352T	p.(R118C)	p.(Arg118Cys)
c.361G>A	c.G361A	p.(A121T)	p.(Ala121Thr)
c.368A>G	c.A368G	p.(Y123C)	p.(Tyr123Cys)
c.373C>T	c.C373T	p.(H125Y)	p.(His125Tyr)
c.374A>T	c.A374T	p.(H125L)	p.(His125Leu)
c.376A>G	c.A376G	p.(S126G)	p.(Ser126Gly)
c.383G>A	c.G383A	p.(G128E)	p.(Gly128Glu)
c.399T>G	c.T399G	p.(I133M)	p.(Ile133Met)
c.404C>T	c.C404T	p.(A135V)	p.(Ala135Val)
c.408T>A or c.408T>G	c.T408A or c.T408G	p.(D136E)	p.(Asp136Glu)
c.416A>G	c.A416G	p.(N139S)	p.(Asn139Ser)
c.419A>C	c.A419C	p.(K140T)	p.(Lys140Thr)
c.427G>A	c.G427A	p.(A143T)	p.(Ala143Thr)
c.431G>A	c.G431A	p.(G144D)	p.(Gly144Asp)
c.431G>T	c.G431T	p.(G144V)	p.(Gly144Val)
c.434T>C	c.T434C	p.(F145S)	p.(Phe145Ser)
c.436C>T	c.C436T	p.(P146S)	p.(Pro146Ser)
c.437C>G	c.C437G	p.(P146R)	p.(Pro146Arg)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.454T>C	c.T454C	p.(Y152H)	p.(Tyr152His)
c.454T>G	c.T454G	p.(Y152D)	p.(Tyr152Asp)
c.455A>G	c.A455G	p.(Y152C)	p.(Tyr152Cys)
c.466G>A	c.G466A	p.(A156T)	p.(Ala156Thr)
c.466G>T	c.G466T	p.(A156S)	p.(Ala156Ser)
c.467C>T	c.C467T	p.(A156V)	p.(Ala156Val)
c.471G>C or c.471G>T	c.G471C or c.G471T	p.(Q157H)	p.(Gln157His)
c.484T>G	c.T484G	p.(W162G)	p.(Trp162Gly)
c.493G>C	c.G493C	p.(D165H)	p.(Asp165His)
c.494A>G	c.A494G	p.(D165G)	p.(Asp165Gly)
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	p.(L166S)	p.(Leu166Ser)
c.496C>G	c.C496G	p.(L166V)	p.(Leu166Val)
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	p.(L166G)	p.(Leu166Gly)
c.499C>G	c.C499G	p.(L167V)	p.(Leu167Val)
c.506T>C	c.T506C	p.(F169S)	p.(Phe169Ser)
c.511G>A	c.G511A	p.(G171S)	p.(Gly171Ser)
c.520T>C	c.T520C	p.(C174R)	p.(Cys174Arg)
c.520T>G	c.T520G	p.(C174G)	p.(Cys174Gly)
c.525C>G or c.525C>A	c.C525G or c.C525A	p.(D175E)	p.(Asp175Glu)
c.539T>G	c.T539G	p.(L180W)	p.(Leu180Trp)
c.540G>C or c.540G>T	c.G540C or c.G540T	p.(L180F)	p.(Leu180Phe)
c.548G>A	c.G548A	p.(G183D)	p.(Gly183Asp)
c.548G>C	c.G548C	p.(G183A)	p.(Gly183Ala)
c.550T>A	c.T550A	p.(Y184N)	p.(Tyr184Asn)
c.551A>C	c.A551C	p.(Y184S)	p.(Tyr184Ser)
c.551A>G	c.A551G	p.(Y184C)	p.(Tyr184Cys)
c.553A>G	c.A553G	p.(K185E)	p.(Lys185Glu)
c.559_564dup	c.559_564dup	p.(M187_S188dup)	p.(Met187_Ser188dup)
c.559A>G	c.A559G	p.(M187V)	p.(Met187Val)
c.560T>C	c.T560C	p.(M187T)	p.(Met187Thr)
c.561G>T or c.561G>A or c.561G>C	c.G561T or c.G561A or c.G561C	p.(M187I)	p.(Met187Ile)
c.567G>C or c.567G>T	c.G567C or c.G567T	p.(L189F)	p.(Leu189Phe)
c.572T>A	c.T572A	p.(L191Q)	p.(Leu191Gln)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.581C>T	c.C581T	p.(T194I)	p.(Thr194Ile)
c.584G>T	c.G584T	p.(G195V)	p.(Gly195Val)
c.586A>G	c.A586G	p.(R196G)	p.(Arg196Gly)
c.593T>C	c.T593C	p.(I198T)	p.(Ile198Thr)
c.595G>A	c.G595A	p.(V199M)	p.(Val199Met)
c.596T>C	c.T596C	p.(V199A)	p.(Val199Ala)
c.596T>G	c.T596G	p.(V199G)	p.(Val199Gly)
c.599A>G	c.A599G	p.(Y200C)	p.(Tyr200Cys)
c.602C>A	c.C602A	p.(S201Y)	p.(Ser201Tyr)
c.602C>T	c.C602T	p.(S201F)	p.(Ser201Phe)
c.608A>T	c.A608T	p.(E203V)	p.(Glu203Val)
c.609G>C or c.609G>T	c.G609C or c.G609T	p.(E203D)	p.(Glu203Asp)
c.611G>T	c.G611T	p.(W204L)	p.(Trp204Leu)
c.613C>A	c.C613A	p.(P205T)	p.(Pro205Thr)
c.613C>T	c.C613T	p.(P205S)	p.(Pro205Ser)
c.614C>T	c.C614T	p.(P205L)	p.(Pro205Leu)
c.619T>C	c.T619C	p.(Y207H)	p.(Tyr207His)
c.620A>C	c.A620C	p.(Y207S)	p.(Tyr207Ser)
c.623T>G	c.T623G	p.(M208R)	p.(Met208Arg)
c.628C>T	c.C628T	p.(P210S)	p.(Pro210Ser)
c.629C>T	c.C629T	p.(P210L)	p.(Pro210Leu)
c.638A>G	c.A638G	p.(K213R)	p.(Lys213Arg)
c.638A>T	c.A638T	p.(K213M)	p.(Lys213Met)
c.640C>T	c.C640T	p.(P214S)	p.(Pro214Ser)
c.641C>T	c.C641T	p.(P214L)	p.(Pro214Leu)
c.643A>G	c.A643G	p.(N215D)	p.(Asn215Asp)
c.644A>G	c.A644G	p.(N215S)	p.(Asn215Ser)
c.[644A>G; 937G>T*]	c.A644G/G937T*	p.(N215S/D313Y*)	p.(Asn215Ser/Asp313Tyr*)
c.644A>T	c.A644T	p.(N215I)	p.(Asn215Ile)
c.646T>G	c.T646G	p.(Y216D)	p.(Tyr216Asp)
c.647A>G	c.A647G	p.(Y216C)	p.(Tyr216Cys)
c.655A>C	c.A655C	p.(I219L)	p.(Ile219Leu)
c.656T>A	c.T656A	p.(I219N)	p.(Ile219Asn)
c.656T>C	c.T656C	p.(I219T)	p.(Ile219Thr)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.659G>A	c.G659A	p.(R220Q)	p.(Arg220Gln)
c.659G>C	c.G659C	p.(R220P)	p.(Arg220Pro)
c.662A>C	c.A662C	p.(Q221P)	p.(Gln221Pro)
c.671A>C	c.A671C	p.(N224T)	p.(Asn224Thr)
c.671A>G	c.A671G	p.(N224S)	p.(Asn224Ser)
c.673C>G	c.C673G	p.(H225D)	p.(His225Asp)
c.682A>C	c.A682C	p.(N228H)	p.(Asn228His)
c.683A>G	c.A683G	p.(N228S)	p.(Asn228Ser)
c.687T>A or c.687T>G	c.T687A or c.T687G	p.(F229L)	p.(Phe229Leu)
c.695T>C	c.T695C	p.(I232T)	p.(Ile232Thr)
c.712A>G	c.A712G	p.(S238G)	p.(Ser238Gly)
c.713G>A	c.G713A	p.(S238N)	p.(Ser238Asn)
c.716T>C	c.T716C	p.(I239T)	p.(Ile239Thr)
c.717A>G	c.A717G	p.(I239M)	p.(Ile239Met)
c.720G>C or c.720G>T	c.G720C or c.G720T	p.(K240N)	p.(Lys240Asn)
c.724A>G	c.A724G	p.(I242V)	p.(Ile242Val)
c.724A>T	c.A724T	p.(I242F)	p.(Ile242Phe)
c.725T>A	c.T725A	p.(I242N)	p.(Ile242Asn)
c.725T>C	c.T725C	p.(I242T)	p.(Ile242Thr)
c.728T>G	c.T728G	p.(L243W)	p.(Leu243Trp)
c.729G>C or c.729G>T	c.G729C or c.G729T	p.(L243F)	p.(Leu243Phe)
c.730G>A	c.G730A	p.(D244N)	p.(Asp244Asn)
c.730G>C	c.G730C	p.(D244H)	p.(Asp244His)
c.733T>G	c.T733G	p.(W245G)	p.(Trp245Gly)
c.740C>G	c.C740G	p.(S247C)	p.(Ser247Cys)
c.747C>G or c.747C>A	c.C747G or c.C747A	p.(N249K)	p.(Asn249Lys)
c.749A>C	c.A749C	p.(Q250P)	p.(Gln250Pro)
c.749A>G	c.A749G	p.(Q250R)	p.(Gln250Arg)
c.750G>C	c.G750C	p.(Q250H)	p.(Gln250His)
c.758T>C	c.T758C	p.(I253T)	p.(Ile253Thr)
c.758T>G	c.T758G	p.(I253S)	p.(Ile253Ser)
c.760-762delGTT or c.761-763del	c.760_762delGTT or c.761_763del	p.(V254del)	p.(Val254del)
c.769G>C	c.G769C	p.(A257P)	p.(Ala257Pro)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.770C>G	c.C770G	p.(A257G)	p.(Ala257Gly)
c.770C>T	c.C770T	p.(A257V)	p.(Ala257Val)
c.772G>C or c.772G>A	c.G772C or c.G772A	p.(G258R)	p.(Gly258Arg)
c.773G>T	c.G773T	p.(G258V)	p.(Gly258Val)
c.776C>A	c.C776A	p.(P259Q)	p.(Pro259Gln)
c.776C>G	c.C776G	p.(P259R)	p.(Pro259Arg)
c.776C>T	c.C776T	p.(P259L)	p.(Pro259Leu)
c.779G>A	c.G779A	p.(G260E)	p.(Gly260Glu)
c.779G>C	c.G779C	p.(G260A)	p.(Gly260Ala)
c.781G>A	c.G781A	p.(G261S)	p.(Gly261Ser)
c.781G>C	c.G781C	p.(G261R)	p.(Gly261Arg)
c.781G>T	c.G781T	p.(G261C)	p.(Gly261Cys)
c.788A>G	c.A788G	p.(N263S)	p.(Asn263Ser)
c.790G>T	c.G790T	p.(D264Y)	p.(Asp264Tyr)
c.794C>T	c.C794T	p.(P265L)	p.(Pro265Leu)
c.800T>C	c.T800C	p.(M267T)	p.(Met267Thr)
c.805G>A	c.G805A	p.(V269M)	p.(Val269Met)
c.806T>C	c.T806C	p.(V269A)	p.(Val269Ala)
c.809T>C	c.T809C	p.(I270T)	p.(Ile270Thr)
c.810T>G	c.T810G	p.(I270M)	p.(Ile270Met)
c.811G>A	c.G811A	p.(G271S)	p.(Gly271Ser)
c.[811G>A; 937G>T*]	c.G811A/G937T*	p.(G271S/D313Y*)	p.(Gly271Ser/Asp313Tyr*)
c.812G>A	c.G812A	p.(G271D)	p.(Gly271Asp)
c.823C>G	c.C823G	p.(L275V)	p.(Leu275Val)
c.827G>A	c.G827A	p.(S276N)	p.(Ser276Asn)
c.829T>G	c.T829G	p.(W277G)	p.(Trp277Gly)
c.831G>T or c.831G>C	c.G831T or c.G831C	p.(W277C)	p.(Trp277Cys)
c.832A>T	c.A832T	p.(N278Y)	p.(Asn278Tyr)
c.835C>G	c.C835G	p.(Q279E)	p.(Gln279Glu)
c.838C>A	c.C838A	p.(Q280K)	p.(Gln280Lys)
c.840A>T or c.840A>C	c.A840T or c.A840C	p.(Q280H)	p.(Gln280His)
c.844A>G	c.A844G	p.(T282A)	p.(Thr282Ala)
c.845C>T	c.C845T	p.(T282I)	p.(Thr282Ile)
c.850A>G	c.A850G	p.(M284V)	p.(Met284Val)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.851T>C	c.T851C	p.(M284T)	p.(Met284Thr)
c.860G>T	c.G860T	p.(W287L)	p.(Trp287Leu)
c.862G>C	c.G862C	p.(A288P)	p.(Ala288Pro)
c.866T>G	c.T866G	p.(I289S)	p.(Ile289Ser)
c.868A>C or c.868A>T	c.A868C or c.A868T	p.(M290L)	p.(Met290Leu)
c.869T>C	c.T869C	p.(M290T)	p.(Met290Thr)
c.870G>A or c.870G>C or c.870G>T	c.G870A or c.G870C or c.G870T	p.(M290I)	p.(Met290Ile)
c.871G>A	c.G871A	p.(A291T)	p.(Ala291Thr)
c.877C>A	c.C877A	p.(P293T)	p.(Pro293Thr)
c.881T>C	c.T881C	p.(L294S)	p.(Leu294Ser)
c.884T>G	c.T884G	p.(F295C)	p.(Phe295Cys)
c.886A>G	c.A886G	p.(M296V)	p.(Met296Val)
c.886A>T or c.886A>C	c.A886T or c.A886C	p.(M296L)	p.(Met296Leu)
c.887T>C	c.T887C	p.(M296T)	p.(Met296Thr)
c.888G>A or c.888G>T or c.888G>C	c.G888A or c.G888T or c.G888C	p.(M296I)	p.(Met296Ile)
c.893A>G	c.A893G	p.(N298S)	p.(Asn298Ser)
c.897C>G or c.897C>A	c.C897G or c.C897A	p.(D299E)	p.(Asp299Glu)
c.898C>T	c.C898T	p.(L300F)	p.(Leu300Phe)
c.899T>C	c.T899C	p.(L300P)	p.(Leu300Pro)
c.901C>G	c.C901G	p.(R301G)	p.(Arg301Gly)
c.902G>A	c.G902A	p.(R301Q)	p.(Arg301Gln)
c.902G>C	c.G902C	p.(R301P)	p.(Arg301Pro)
c.902G>T	c.G902T	p.(R301L)	p.(Arg301Leu)
c.907A>T	c.A907T	p.(I303F)	p.(Ile303Phe)
c.908T>A	c.T908A	p.(I303N)	p.(Ile303Asn)
c.911G>A	c.G911A	p.(S304N)	p.(Ser304Asn)
c.911G>C	c.G911C	p.(S304T)	p.(Ser304Thr)
c.919G>A	c.G919A	p.(A307T)	p.(Ala307Thr)
c.922A>G	c.A922G	p.(K308E)	p.(Lys308Glu)
c.924A>T or c.924A>C	c.A924T or c.A924C	p.(K308N)	p.(Lys308Asn)
c.925G>C	c.G925C	p.(A309P)	p.(Ala309Pro)
c.926C>T	c.C926T	p.(A309V)	p.(Ala309Val)
c.928C>T	c.C928T	p.(L310F)	p.(Leu310Phe)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.931C>G	c.C931G	p.(L311V)	p.(Leu311Val)
c.935A>G	c.A935G	p.(Q312R)	p.(Gln312Arg)
c.936G>T or c.936G>C	c.G936T or c.G936C	p.(Q312H)	p.(Gln312His)
c.937G>T*	c.G937T*	p.(D313Y*)	p.(Asp313Tyr*)
c.[937G>T*; 1232G>A]	c.G937T*/G1232A	p.(D313Y*/G411D)	p.(Asp313Tyr*/Gly411Asp)
c.938A>G	c.A938G	p.(D313G)	p.(Asp313Gly)
c.946G>A	c.G946A	p.(V316I)	p.(Val316Ile)
c.947T>G	c.T947G	p.(V316G)	p.(Val316Gly)
c.950T>C	c.T950C	p.(I317T)	p.(Ile317Thr)
c.955A>T	c.A955T	p.(I319F)	p.(Ile319Phe)
c.956T>C	c.T956C	p.(I319T)	p.(Ile319Thr)
c.958A>C	c.A958C	p.(N320H)	p.(Asn320His)
c.959A>T	c.A959T	p.(N320I)	p.(Asn320Ile)
c.962A>G	c.A962G	p.(Q321R)	p.(Gln321Arg)
c.962A>T	c.A962T	p.(Q321L)	p.(Gln321Leu)
c.963G>C or c.963G>T	c.G963C or c.G963T	p.(Q321H)	p.(Gln321His)
c.964G>A	c.G964A	p.(D322N)	p.(Asp322Asn)
c.964G>C	c.G964C	p.(D322H)	p.(Asp322His)
c.966C>A or c.966C>G	c.C966A or c.C966G	p.(D322E)	p.(Asp322Glu)
c.967C>A	c.C967A	p.(P323T)	p.(Pro323Thr)
c.968C>G	c.C968G	p.(P323R)	p.(Pro323Arg)
c.973G>A	c.G973A	p.(G325S)	p.(Gly325Ser)
c.973G>C	c.G973C	p.(G325R)	p.(Gly325Arg)
c.978G>C or c.978G>T	c.G978C or c.G978T	p.(K326N)	p.(Lys326Asn)
c.979C>G	c.C979G	p.(Q327E)	p.(Gln327Glu)
c.980A>T	c.A980T	p.(Q327L)	p.(Gln327Leu)
c.983G>C	c.G983C	p.(G328A)	p.(Gly328Ala)
c.989A>G	c.A989G	p.(Q330R)	p.(Gln330Arg)
c.1001G>A	c.G1001A	p.(G334E)	p.(Gly334Glu)
c.1010T>C	c.T1010C	p.(F337S)	p.(Phe337Ser)
c.1012G>A	c.G1012A	p.(E338K)	p.(Glu338Lys)
c.1013A>T	c.A1013T	p.(E338V)	p.(Glu338Val)
c.1016T>A	c.T1016A	p.(V339E)	p.(Val339Glu)
c.1027C>A	c.C1027A	p.(P343T)	p.(Pro343Thr)

Reference ID: 4902851

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.1028C>T	c.C1028T	p.(P343L)	p.(Pro343Leu)
c.1033T>C	c.T1033C	p.(S345P)	p.(Ser345Pro)
c.1046G>C	c.G1046C	p.(W349S)	p.(Trp349Ser)
c.1055C>G	c.C1055G	p.(A352G)	p.(Ala352Gly)
c.1055C>T	c.C1055T	p.(A352V)	p.(Ala352Val)
c.1061T>A	c.T1061A	p.(I354K)	p.(Ile354Lys)
c.1066C>G	c.C1066G	p.(R356G)	p.(Arg356Gly)
c.1066C>T	c.C1066T	p.(R356W)	p.(Arg356Trp)
c.1067G>A	c.G1067A	p.(R356Q)	p.(Arg356Gln)
c.1067G>C	c.G1067C	p.(R356P)	p.(Arg356Pro)
c.1072G>C	c.G1072C	p.(E358Q)	p.(Glu358Gln)
c.1073A>C	c.A1073C	p.(E358A)	p.(Glu358Ala)
c.1073A>G	c.A1073G	p.(E358G)	p.(Glu358Gly)
c.1074G>T or c.1074G>C	c.G1074T or c.G1074C	p.(E358D)	p.(Glu358Asp)
c.1076T>C	c.T1076C	p.(I359T)	p.(Ile359Thr)
c.1078G>A	c.G1078A	p.(G360S)	p.(Gly360Ser)
c.1078G>T	c.G1078T	p.(G360C)	p.(Gly360Cys)
c.1079G>A	c.G1079A	p.(G360D)	p.(Gly360Asp)
c.1082G>A	c.G1082A	p.(G361E)	p.(Gly361Glu)
c.1082G>C	c.G1082C	p.(G361A)	p.(Gly361Ala)
c.1084C>A	c.C1084A	p.(P362T)	p.(Pro362Thr)
c.1085C>T	c.C1085T	p.(P362L)	p.(Pro362Leu)
c.1087C>T	c.C1087T	p.(R363C)	p.(Arg363Cys)
c.1088G>A	c.G1088A	p.(R363H)	p.(Arg363His)
c.1102G>A	c.G1102A	p.(A368T)	p.(Ala368Thr)
c.1117G>A	c.G1117A	p.(G373S)	p.(Gly373Ser)
c.1124G>A	c.G1124A	p.(G375E)	p.(Gly375Glu)
c.1139C>T	c.C1139T	p.(P380L)	p.(Pro380Leu)
c.1153A>G	c.A1153G	p.(T385A)	p.(Tyr385Ala)
c.1168G>A	c.G1168A	p.(V390M)	p.(Val390Met)
c.1172A>C	c.A1172C	p.(K391T)	p.(Lys391Thr)
c.1184G>A	c.G1184A	p.(G395E)	p.(Gly395Glu)
c.1184G>C	c.G1184C	p.(G395A)	p.(Gly395Ala)
c.1192G>A	c.G1192A	p.(E398K)	p.(Glu398Lys)

Table 2: Amenable *GLA* Variants Based on the In Vitro Assay

DNA Change (Long)	DNA Change (Short)	Protein Change (1-letter Code)	Protein Change (3-letter Code)
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.(T400_S401dup)	p.(Thr400_Ser401dup)
c.1208T>C	c.T1208C	p.(L403S)	p.(Leu403Ser)
c.1225C>A	c.C1225A	p.(P409T)	p.(Pro409Thr)
c.1225C>G	c.C1225G	p.(P409A)	p.(Pro409Ala)
c.1225C>T	c.C1225T	p.(P409S)	p.(Pro409Ser)
c.1228A>G	c.A1228G	p.(T410A)	p.(Thr410Ala)
c.1229C>T	c.C1229T	p.(T410I)	p.(Thr410Ile)
c.1232G>A	c.G1232A	p.(G411D)	p.(Gly411Asp)
c.1234A>C	c.A1234C	p.(T412P)	p.(Thr412Pro)
c.1235C>A	c.C1235A	p.(T412N)	p.(Thr412Asn)
c.1253A>G	c.A1253G	p.(E418G)	p.(Glu418Gly)
c.1261A>G	c.A1261G	p.(M421V)	p.(Met421Val)

* Based on available published data, the *GLA* variant c.937G>T, (p.(D313Y)) is considered benign (not causing Fabry disease). Consultation with a clinical genetics professional is strongly recommended in patients with Fabry disease who have this *GLA* variant as additional evaluations may be indicated.

If a *GLA* variant does not appear in Table 2, it is either non-amenable (if tested) or has not been tested for in vitro amenability. For further information, please contact Amicus Medical Information at 1-877-4AMICUS or medinfousa@amicusrx.com.

12.2 Pharmacodynamics

In Study 1, 31 of 50 patients with amenable *GLA* variants (18 on GALAFOLD, 13 on placebo) had lyso-Gb_3 assessments available after 6 months of treatment. The median change from baseline to month 6 in plasma lyso-Gb_3 (nmol/L) was -2.37 (range -69.7, 1.8) in patients on GALAFOLD and 0.53 (range -21.5, 16.3) in patients on placebo. In the open-label treatment phase of Study 1, the 13 patients who were initially on placebo for 6 months and who switched to GALAFOLD for another 6 months had a median change in lyso-Gb_3 (nmol/L) of -2.72 (range -61.1, -0.3). The 18 patients who were treated with GALAFOLD for 6 months and then continued GALAFOLD in the open-label treatment phase of Study 1 for an additional 6 months had no further changes in plasma lyso-Gb_3.

In Study 2, 46 of 56 patients with amenable *GLA* variants (31 on GALAFOLD, 15 on enzyme replacement therapy (ERT)) had lyso-Gb_3 assessments available after 18 months of treatment. The median change from baseline to month 18 in plasma lyso-Gb_3 (nmol/L) was 0.53 (range -2.27, 28.3) in patients on GALAFOLD and -0.03 (range -11.9, 2.57) in patients on ERT.

Cardiac Electrophysiology

At a dose approximately 8 times the recommended dose, GALAFOLD did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following a single GALAFOLD oral dose of 123 mg, the absolute bioavailability (AUC) of migalastat was approximately 75% and the time to peak plasma concentration was approximately 3 hours. Plasma migalastat exposure ($AUC_{0-\infty}$ and C_{max}) demonstrated dose-proportional increases at oral doses from 75 mg to 1250 mg (doses from 0.5 to 8.3-fold of the approved recommended dosage). Migalastat does not accumulate following administration of 123 mg GALAFOLD every other day.

Effect of Food: Administration of GALAFOLD one hour before a high-fat (850 calories; 56% from fat) or light meal (507 calories; 30% from fat), or one hour after a light meal, reduced the mean migalastat $AUC_{0-\infty}$ by 37% to 42% and C_{max} by 15% to 39% compared to the fasting state *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution

The apparent volume of distribution (V_z/F) of migalastat in Fabry patients was approximately 89 L (range: 77 to 133 L) at steady state. There was no detectable plasma protein binding following administration of [^{14}C]-migalastat in the concentration range between 1 to 100 microM.

Elimination

Metabolism: Based upon in vivo data, migalastat is a substrate for uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT), a minor elimination pathway.

Excretion: In a mass balance study in healthy male subjects, following oral administration of 123 mg [^{14}C]-migalastat, approximately 77% of the total radiolabeled dose was recovered in urine and 20% of the total radiolabeled dose was recovered in feces with an overall total recovery of 98% within 96 hours post-dose. In urine, unchanged migalastat accounted for 80% of the radioactivity, which equates to 62% of the administered dose. In feces, unchanged migalastat was the only drug-related component. In plasma, unchanged migalastat accounted for approximately 77% of the plasma radioactivity and three dehydrogenated O-glucuronide conjugated metabolites, M1 to M3, together accounted for approximately 13% of the plasma radioactivity, none of which comprised more than 6% of the radiolabeled dose. Approximately 9% of the total radioactivity in plasma was unassigned.

Following a single oral dose of 123 mg GALAFOLD, migalastat is cleared from plasma with a mean half-life ($t_{½}$) of approximately 4 hours and apparent clearance of 12.5 L/hr.

Specific Populations

Male and Female Patients: The pharmacokinetic characteristics of migalastat were not significantly different between healthy male and female subjects or patients with Fabry disease.

Racial or Ethnic Groups: Clinical data indicate no ethnic differences in patient populations studied with migalastat.

Patients with Renal Impairment: In a single-dose study in subjects with varying degrees of renal impairment, exposure to migalastat (AUC) was increased by 1.2-, 1.8-, and 4.3-fold in subjects with mild (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73 m^2), moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2), and

severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2), respectively, while the C_{max} remained unchanged with severity of renal impairment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interaction Studies

Migalastat is not a known inhibitor or inducer of cytochrome P450 (CYP450) enzymes, nor is it an inhibitor of BCRP, MDR1, P-glycoprotein (P-gp), or BSEP human efflux transporters, or OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, or MATE2-K human uptake transporters. Migalastat is not a substrate of P-gp, BCRP, MDR1 or MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, or OCT2. Migalastat showed low affinity for SGLT1, as both a substrate and an inhibitor, and showed no activity for SGLT2.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

The carcinogenic potential of migalastat was assessed in a 2-year study in rats and a 26-week study in Tg.rasH2 mice. In the 2-year rat study, migalastat was not tumorigenic at oral doses of up to 600 mg/kg twice daily (24 times the recommended dose based on AUC). In the 26-week study in Tg.rasH2 mice, migalastat was not tumorigenic at oral doses of up to 1000 mg/kg/day in males and 500 mg/kg/day in females.

Mutagenesis

Migalastat was negative in the bacterial mutagenicity (Ames) assay, in vitro cell mutation assay in L5178Y mouse lymphoma $TK^{+/-}$ cells, and in vivo micronucleus assay in rats.

Impairment of Fertility

Oral administration of up to 12.5 mg/kg migalastat twice daily in rats (equivalent to the human AUC at the recommended dose) produced a significant decrease in male fertility. This effect was completely reversed after four weeks of recovery. Female fertility was not affected.

14 CLINICAL STUDIES

Study AT1001-011 (referred to as Study 1; NCT00925301) included a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled phase followed by a 6-month open-label treatment phase and a 12-month open-label extension phase. Patients received 123 mg GALAFOLD every other day taken without consuming food 2 hours before and 2 hours after each dose to give a minimum 4 hour fast *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

A total of 67 patients with Fabry disease who were naïve to GALAFOLD and enzyme replacement therapy (ERT) or were previously treated with ERT (agalsidase beta or non-U.S. approved agalsidase alfa) and had been off ERT for at least 6 months were randomized in a 1:1 ratio to receive either GALAFOLD 123 mg every other day or placebo for the first 6 months. In the second 6 months, all patients were treated with GALAFOLD.

Results – Patients with Fabry Disease with Amenable *GLA* Variants

Of the 67 enrolled patients, 50 patients (32 females, 18 males) had amenable *GLA* variants based on the in vitro amenability assay *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. The median age of this population was 45 years and 97% were Caucasian. The major efficacy outcome measure of the average number of GL-3 inclusions per kidney interstitial capillary (KIC) in renal biopsy samples was assessed by light microscopy before and after treatment.

Efficacy was evaluated after 6 months of treatment in 45 of 50 patients with amenable *GLA* variants (29 females and 16 males) and with available histology data both at baseline and month 6. Of the 45 evaluable patients, 25 received GALAFOLD (18 females, 7 males) and 20 received placebo (11 females, 9 males). The proportion of patients with ≥ 50% reduction from baseline in the average number of GL-3 inclusions per KIC and the median changes from baseline in the average number of GL-3 inclusions per KIC after 6 months of treatment in Study 1 are shown in Table 3.

Table 3: Changes from Baseline to Month 6 in Average Number of GL-3 Inclusions per KIC in Adults with Fabry Disease with Amenable *GLA* Variants in Study 1 (N = 45)

	GALAFOLD **n/N (%) with ≥ 50% reduction** **Median change from baseline (range)**	**Placebo** **n/N (%) with ≥ 50% reduction** **Median change from baseline (range)**
All patients (N = 45)	13/25 (52%) -0.04 (-1.94, 0.26)	9/20 (45%) -0.03 (-1.00, 1.69)
Females (N = 29)	8/18 (44%) -0.02 (-0.46, 0.26)	5/11 (46%) -0.03 (-0.35, 0.10)
Males (N = 16)	5/7 (71%) -1.10 (-1.94, -0.02)	4/9 (44%) -0.03 (-1.00, 1.69)
Patients with baseline GL-3 ≥ 0.3 (N = 17; 9 males, 8 females)	7/9 (78%) -0.91 (-1.94, 0.19)	2/8 (25%) -0.02 (-1.00, 1.69)
Patients with baseline GL-3 < 0.3 (N = 28; 7 males, 21 females)	6/16 (38%) -0.02 (-0.10, 0.26)	7/12 (58%) -0.05 (-0.16, 0.14)

Results – Patients with Fabry Disease with Non-Amenable *GLA* Variants

Of the 67 enrolled patients in Study 1, 17 patients had non-amenable *GLA* variants. These patients had no change from baseline in the average number of GL-3 inclusions per KIC after 6 months of treatment.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

GALAFOLD capsules are supplied as 123 mg migalastat, size “2” capsules with opaque blue cap and opaque white body filled with white to pale brown powder and imprinted with “A1001” in black ink.

GALAFOLD capsules are packaged as two 7-count capsules blister strips with aluminum foil lidding encased in cardboard blister cards providing 14 capsules per wallet pack that supplies the drug product for 4 weeks (28 days).

Wallet pack containing 14 GALAFOLD capsules NDC 71904-100-01.

Store at USP Controlled Room Temperature of 20° to 25°C (68° to 77°F) with excursions permitted between 15° and 30°C (59° and 86°F).

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Administration

Advise the patient:

- To take GALAFOLD once every other day at the same time of day (do not take GALAFOLD on 2 consecutive days). Swallow capsules whole: do not cut, crush, or chew the capsules *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Take GALAFOLD on an empty stomach. Do not consume food at least 2 hours before and 2 hours after taking GALAFOLD to give a minimum 4 hours fast. Clear liquids can be consumed during this 4-hour period *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- If a dose is missed entirely for the day, take the missed dose only if it is within 12 hours of the normal time that the dose should have been taken. If more than 12 hours have passed, resume taking GALAFOLD at the next planned dosing day and time, according to the every-other-day dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Pregnancy and Lactation Study

Inform patients that there is a study that collects data on pregnant women with Fabry disease, and data on the effects of GALAFOLD on lactation in women with Fabry disease and their neonates and infants up to 1 year of age who are exposed through breast milk. Encourage patients and/or caregivers to participate and advise them that their participation is voluntary *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

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

GALAFOLD is a registered trademark of Amicus Therapeutics, Inc.

PATIENT INFORMATION
GALAFOLD® (GAL-a-fold)
(migalastat) capsules

What is GALAFOLD?

GALAFOLD is a prescription medicine used to treat adults with Fabry disease who have a certain genetic change (variant) in the galactosidase alpha gene (*GLA*) that is responsive (amenable) to GALAFOLD.

It is not known if GALAFOLD is safe and effective in children.

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

- have kidney problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if GALAFOLD will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. GALAFOLD may pass into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take GALAFOLD.

Pregnancy and Breastfeeding Exposure Study. There is a study that collects information on pregnant women with Fabry disease and women with Fabry disease who take GALAFOLD and breastfeed a baby up to 1 year of age. The purpose of this study is to collect information about the health of you and your baby. Talk to your healthcare provider about how you can take part in this study.

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

How should I take GALAFOLD?

- Read the Instructions for Use at the end of this Patient Information leaflet for detailed instructions about the right way to take GALAFOLD.
- Take 1 GALAFOLD capsule every **other** day at the same time of day.
- **Do not** take GALAFOLD two days in a row.
- Take GALAFOLD on an empty stomach. **Do not** eat at least 2 hours before **and** 2 hours after taking GALAFOLD. You may drink clear liquids during this 4-hour time when you cannot eat.
- Swallow GALAFOLD capsules whole. **Do not** cut, crush, or chew the GALAFOLD capsule.
- If you miss a dose of GALAFOLD, take the missed dose of GALAFOLD within 12 hours of your normal schedule. If more than 12 hours have passed, do not make up the missed dose. Take your next dose of GALAFOLD at your next scheduled day and time according to your every-other-day dosing schedule.
    - For example, if you miss a dose that you would normally take at 8:00 AM, then you should take that dose before 8:00 PM on the same day. If you do not take the missed dose before 8:00 PM on the same day, you should take your next dose at 8:00 AM on your next scheduled dosing day.

What are the possible side effects of GALAFOLD?
The most common side effects of GALAFOLD include:

- headache
- stuffy or runny nose and sore throat
- urinary tract infection
- nausea
- fever

These are not all the possible side effects of GALAFOLD. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.
You may also report side effects to Amicus Therapeutics at 1-877-426-4287.

How should I store GALAFOLD?

- Store GALAFOLD at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep GALAFOLD capsules in the blister card they come in to protect from moisture.

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

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

What are the ingredients in GALAFOLD?
Active ingredient: migalastat hydrochloride
Inactive ingredients: magnesium stearate and pregelatinized starch.
Capsule shells contain gelatin, indigotine - FD&C Blue 2, and titanium dioxide.
The black ink contains black iron oxide, potassium hydroxide, and shellac.
Manufactured for:
Amicus Therapeutics US, LLC, 3675 Market Street, Philadelphia, PA 19104
GALAFOLD is a registered trademark of Amicus Therapeutics, Inc.
For more information, go to www.GALAFOLD.com or call 1-877-426-4287.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: February 2021

INSTRUCTIONS FOR USE
GALAFOLD® (GAL-a-fold)
(migalastat) capsules

Read this Instructions for Use before you start taking GALAFOLD and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

Important Information You Need to Know Before Taking GALAFOLD.

- Take 1 GALAFOLD capsule every **other** day at the same time of day.
- **Do not** take GALAFOLD two days in a row.
- Take GALAFOLD on an empty stomach. **Do not** eat at least 2 hours before **and** 2 hours after taking GALAFOLD. You may drink clear liquids during this 4-hour time when you cannot eat.
- Swallow the GALAFOLD capsule whole. **Do not** cut, crush, or chew the GALAFOLD capsule.

How to remove a capsule:

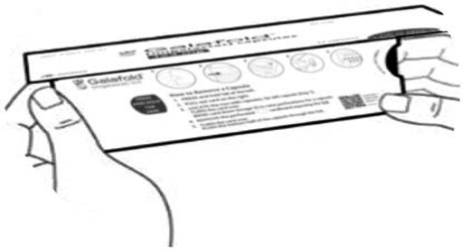
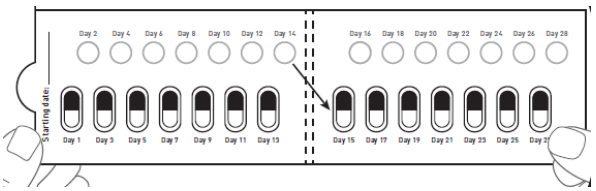
Figure A 	**Step 1.** Remove the adhesive seal holding the cover. Lift the cover of your GALAFOLD carton (See Figure A).
Figure B. Opened carton 	**Step 2.** Press and hold down the purple tab with your thumb on the **left** side of the carton (See Figure B), and continue to Step 3.
Figure C 	**Step 3.** Grasp the tab on the **right** side of the blister card where it says, “PULL OUT HERE” and pull out the folded blister card (See Figure C).

Figure D. Front of the blister card  	**Step 4.** Unfold the blister card (See Figure D).

Taking GALAFOLD capsules:

Each GALAFOLD blister card contains 14 GALAFOLD capsules (enough for 28 days of treatment with GALAFOLD) and 14 white cardboard circles. The white cardboard circles are to remind you to take GALAFOLD every **other** day.

The arrow directs you to begin the next 2 weeks of treatment after Day 14 (See Figure E).

Figure E. Front of the blister card

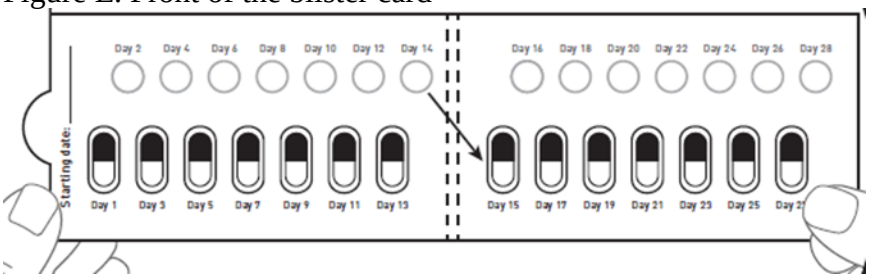


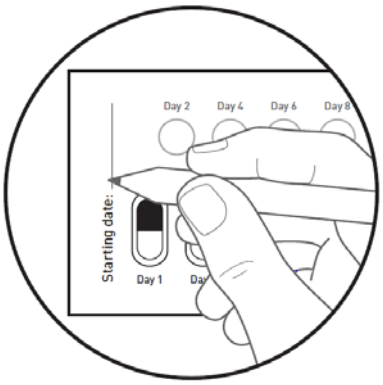
Figure F. Front of the blister card  	**Step 5**. On your first day of taking GALAFOLD from a new blister card, record the date on the blister card next to “Starting date:” (See Figure F).

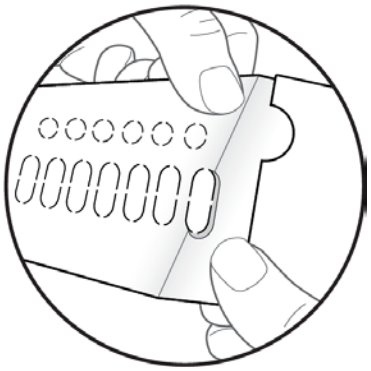
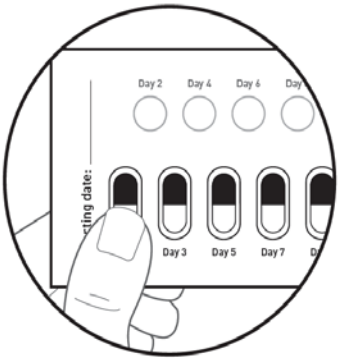
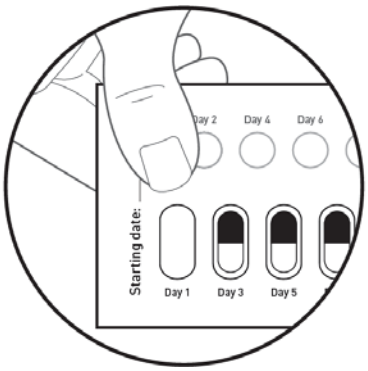
Figure G. Back of the blister card 	**Step 6**. Locate the GALAFOLD capsule to remove for the dosing day. Turn the blister card **over** to show the back of the card. Bend the card as shown (See Figure G). **Note:** Bending the blister card helps raise the oval perforated cardboard.
Figure H. Back of the blister card 	**Step 7**. Remove the oval perforated cardboard (See Figure H). **Note**: After removing the oval cardboard, the white backing of the foil may be present, which is ok.
Figure I. Front of the blister card 	**Step 8.** Turn the blister card over to show the front of the card. Push the GALAFOLD capsule out (See Figure I).

Figure J. Front of the blister card	**Step 9**. On the next day, move to the perforated white cardboard circle on the **top row**. Press down on the white cardboard circle to remove it (See Figure J). **Note:** Removing this white cardboard circle will help you remember which day you do not take GALAFOLD. Take 1 GALAFOLD capsule every **other** day. Fold the blister card, and slide it back into the carton after each use.
Change (alternate) each day between taking the GALAFOLD capsule and removing the perforated white cardboard circle until you reach Day 28. Start a new blister card when you are finished with Day 28.	



How should I store GALAFOLD?

- Store GALAFOLD at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep GALAFOLD capsules in the blister card they come in to protect from moisture.

Keep GALAFOLD and all medicine out of the reach of children.

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

GALAFOLD is a registered trademark of Amicus Therapeutics, Inc.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: February 2021

2.2.1. 米国添付文書（USPI；2021 年 12 月更新版）（日本語訳）

次頁参照。

処方情報の要旨
以下の要旨は、ガラフォルドを安全かつ有効に使用するために必要な情報のすべてを含んでいない。本剤の全処方情報を参照すること。

ガラフォルド®（ミガーラスタット）経口投与用カプセル剤

米国初回承認：2018 年

----------効能・効果----------

ガラフォルドは、ファブリー病と確定診断され、in vitro アッセイデータに基づいて反応性のあるガラクトシダーゼ α 遺伝子（*GLA*）変異を有する成人の治療に適応されるアルファ・ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）の薬理学的シャペロンである。(1, 12.1)

本適応症は、腎間質毛細血管細胞のグロボトリアオシルセラミド（KIC GL-3）の減少に基づいて迅速承認されている。本適応症の承認の継続には、検証的試験で臨床効果を確認し、報告することが条件となる。(1)

----------用法・用量----------

- ファブリー病と確定診断され、ガラフォルドに反応性の *GLA* 変異を有する成人を選択する。(2.1)
- 本剤は、臨床遺伝学専門家が患者の臨床像からファブリー病（病原性、おそらく病原性）を生じると判定する反応性 *GLA* 変異を有する患者に適応とされる。反応性 *GLA* 変異の臨床的意義が不明な場合（VUS、意義不明の変異）または良性と考えられる場合（ファブリー病を生じない）には、臨床遺伝学専門家に相談することが強く推奨される。(2.1, 12.1)
- ガラフォルドに推奨される用法・用量は、123 mg の隔日同時刻の経口投与である。本剤を 2 日連続して服用しないこと。カプセルを切ったり、砕いたり、噛んだりせずに、カプセルをそのまま飲み込む。(2.2)
- 空腹時に服用すること。ガラフォルド服用の前後少なくとも各 2 時間は食物を摂取せず、最低 4 時間の絶食期間を設ける。(2.2)
- 服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。12 時間を過ぎていた場合は、次の服用予定日時から、隔日投与のスケジュールに従って服用を再開すること。(2.3)

----------剤形・含量----------

カプセル剤：ミガーラスタット 123 mg。(3)

----------禁忌----------

なし。(4)

----------副作用----------

10%以上に認めた主な副作用は、頭痛、上咽頭炎、尿路感染、悪心および発熱である。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Amicus Therapeutics（1-877-4AMICUS）または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

患者カウンセリング情報および FDA 承認済み患者用添付文書については、17 項を参照のこと。

改訂：2021 年 12 月

添付文書：目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　患者の選択
2.2　推奨用法・用量
2.3　飲み忘れに関する推奨事項
3　剤形・含量
4　禁忌
6　副作用
6.1　臨床試験成績
8　特定集団への投与
8.1　妊婦
8.2　授乳
8.3　生殖能を有する男女
8.4　小児等
8.5　高齢者
8.6　腎機能障害
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性試験
13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害
14　臨床試験
16　剤形／保管および取り扱い
17　患者カウンセリング情報

*添付文書で省略された項または小項目は掲示していない。

全処方情報

1　効能・効果

ガラフォルドは、ファブリー病と確定診断され、in vitro アッセイデータに基づいて反応性のあるガラクトシダーゼ α 遺伝子（*GLA*）変異を有する成人の治療に適応とされる*［用法・用量（2.1）および臨床薬理（12.1）を参照］*。

本適応症は、腎間質毛細血管細胞のグロボトリアオシルセラミド（KIC GL-3）の減少に基づいて迅速承認されている。*［臨床試験（14）を参照］*。本適応症の承認の継続には、検証的試験で臨床効果を確認し、報告することが条件となる。

2　用法・用量

2.1　患者の選択

ファブリー病と確定診断され、ガラフォルドに反応性の *GLA* 変異を有する成人を選択する*［臨床薬理（12.1）の表 2 を参照］*。

本剤は、臨床遺伝学専門家が患者の臨床像からファブリー病（病原性、病原性の可能性が高い）を発症すると判断される反応性 *GLA* 変異を有する患者に適応される。反応性 *GLA* 変異の臨床的意義が不明な場合（VUS、意義不明の変異）または良性と考えられる場合（ファブリー病を発症しない）には、臨床遺伝学専門家に相談することが強く推奨される。

2.2　推奨用法・用量

ガラフォルドに推奨される用法・用量は、123 mg の隔日同時刻の経口投与である（本剤を 2 日連続して服用しないこと）。カプセルを切ったり、砕いたり、噛んだりせずに、カプセルをそのまま飲み込む。

空腹時に服用すること。ガラフォルド服用の前後少なくとも各 2 時間は食物を摂取せず、最低 4 時間の絶食期間を設ける*［臨床薬理（12.3）を参照］*。透明な飲み物であればこの 4 時間に摂取してもよい。

2.3　飲み忘れに関する推奨事項

服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。12 時間を過ぎていた場合は、次の服用予定日時から、隔日投与のスケジュールに従って服用を再開すること。

3　剤形・含量

カプセル剤：ミガーラスタット 123 mg は、黒色で「A1001」と印字された白色不透明のボディおよび青色不透明のキャップからなる 2 号カプセルで、白色～微褐色の粉末を含む。

4　禁忌

なし

6　副作用

6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件の下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験に認めた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできないほか、臨床現場での発現率を反映していない可能性がある。

複数の臨床試験で、ガラフォルド未投与であるか酵素補充療法治療歴を有するファブリー病患者139 例（女性 79 例、男性 60 例、白人 92%、16～72 歳）に、ガラフォルドを 1 回以上投与した。この 139 例中 127 例がガラフォルド 123 mg を 6 ヵ月間隔日投与され、123 例が 1 年を超えて投与された。ここに挙げた臨床試験には、6 ヵ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験 1 件があり、これに 6 ヵ月間の非盲検投与期間が続く（試験 1）*［臨床試験（14）参照］*。もうひとつ別の臨床試験に、酵素補充療法を受けているファブリー病患者を対象とした 18 ヵ月間の無作為化、非盲検、実薬対照臨床試験があり、患者をガラフォルド投与に切り替えるか、酵素補充療法を継続するかのいずれかに無作為に割り付けた（試験 2 ; NCT01218659）。このほかに、2 件の非盲検長期継続投与試験がある。

試験 1 の 6 ヵ月間プラセボ対照二重盲検期間中にガラフォルドに報告された主な副作用（10%以上）は、頭痛、上咽頭炎、尿路感染、悪心および発熱であった。

試験 1 の 6 ヵ月間プラセボ対照二重盲検期間中にガラフォルド投与患者の 5%以上に報告された（しかも、プラセボ群より発現率が高かった）副作用を表 1 に示す。

表 1： 試験 1 でのファブリー病患者における投与開始後 6 ヵ月間に報告された副作用*

副作用	**ガラフォルド % (N = 34)**	**プラセボ % (N = 33)**
頭痛	35%	21%
上咽頭炎	18%	6%
尿路感染**	15%	0
悪心	12%	6%
発熱	12%	3%
腹痛	9%	3%
背部痛	9%	0
咳嗽	9%	0
下痢	9%	3%
鼻出血	9%	3%

*ガラフォルド投与患者の 5%以上に報告され、プラセボ投与患者より発現率が高かったもの
**尿路感染、膀胱炎および腎感染を含む

試験 1 の 6 ヵ月間の非盲検投与期間、試験 2、長期継続投与試験（N＝115、平均投与期間 2.7 年）でガラフォルド投与患者の 5%超に報告された副作用には、表 1 に挙げたもののほか、嘔吐がある。

8　特定集団への投与

8.1　妊婦

妊娠曝露試験

ガラフォルドに曝露したかどうかに関係なく、ファブリー病の妊婦に関するデータを収集している試験がある。医療従事者は、Pregnancy Coordinating Center に、電話（1-888-239-0758）、電子メール（fabrypregnancy@ubc.com）または www.fabrypregnancyregistry.com を介して、患者を登録したり、追加情報を入手することが推奨される。

リスクの概要

臨床試験で、ファブリー病の妊婦 3 例がガラフォルドに曝露した。したがって、入手可能なデータでは、薬剤による重大な先天性欠損、自然流産や、母体または胎児の有害転帰のリスクを評価するには不十分である。動物を用いた生殖試験では、発生に対する悪影響は認められなかった *（データ参照）*。

適応とされる集団における重大な先天性欠損および自然流産の推定リスクはわかっていない。どの妊娠にも、先天性欠損、流産やその他の有害転帰のリスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損および自然流産のリスクは、それぞれ 2～4%および 15～20%である。

データ

動物データ

器官形成期の妊娠ラットおよび妊娠ウサギにミガーラスタットを AUC に基づく推奨用量のそれぞれ 26 倍および 54 倍までの用量で経口投与しても、発生に対する悪影響は認められなかった。器官形成期および授乳期の妊娠ラットにミガーラスタットを 500 mg/kg（AUC に基づく推奨用量の 16 倍）までの用量で 1 日 2 回経口投与しても、出生後の発生に影響は認められなかった。

8.2　授乳

リスクの概要

ヒト乳汁中へのミガーラスタットの移行、授乳児に対する影響や、乳汁産生に対する影響に関するヒトでのデータはない。ミガーラスタットは授乳ラットの乳汁中に認められる *（データ参照）*。動物の乳汁中に薬物が認められれば、その薬物はヒト乳汁中に認められる可能性が高い。授乳が発達や健康に及ぼすベネフィットを、母親のガラフォルドに対する臨床的ニーズのほか、ガラフォルドや母体の基礎疾患に起因すると考えられる授乳児に対する悪影響と併せて考慮すべきである。

ファブリー病の女性の授乳や、母乳を介して曝露した 1 歳までの新生児および乳児に対するガラフォルドの影響に関するデータを収集している試験がある。医療従事者は、Pregnancy Coordinating Center に、電話（1-888-239-0758）、電子メール（fabrypregnancy@ubc.com）または www.fabrypregnancyregistry.com を介して、患者を登録したり、追加情報を入手することが推奨される。

データ

動物データ

ラットにミガーラスタットを 500 mg/kg までの用量で 1 日 2 回（AUC に基づくヒト推奨用量の約 16 倍）経口投与したところ、乳汁中ミガーラスタット濃度は、投与後 4 時間時点で母動物の血漿中濃度の約 2.5 倍であった。新生児の血漿中ミガーラスタット濃度は、投与 1 時間後の母動物の

血漿中濃度の約 11 分の 1 であった。

8.3　生殖能を有する男女

不妊

ガラフォルドのヒトの受胎能に対する影響は検討されていない。ヒトに推奨用量を投与したときの曝露量に相当する全身曝露量（AUC）で、ミガーラスタット投与と関連した一過性かつ完全に可逆的な不妊症を、雄ラットに認めた。投与中止 4 週間時点に完全な回復を認めた。ミガーラスタットは雌ラットの受胎能に影響を及ぼさなかった*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

8.4　小児等

小児における本剤の安全性および有効性は確立されていない。

8.5　高齢者

ガラフォルドの臨床試験には、65 歳以上の患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な数の患者が含まれていなかった。

8.6　腎機能障害

ミガーラスタットは主に腎臓から排泄される。重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する被験者では、全身曝露量が有意に高かった。

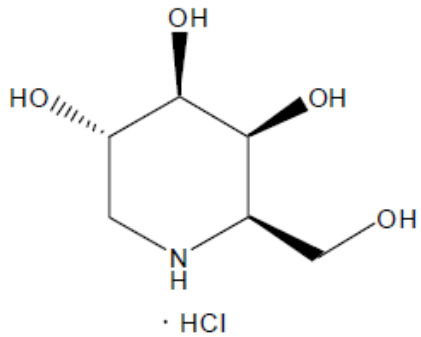
eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満のファブリー病患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。重度の腎機能障害や透析を要する末期腎疾患患者へのガラフォルドの投与は推奨されない。

軽度から中等度の腎機能障害患者（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上）では、用量調節は必要ない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

11　組成・性状

低分子イミノ糖であり、グロボトリアオシルセラミド（GL-3）の末端ガラクトースのアナログであるミガーラスタットは、アルファ・ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）の薬理学的シャペロンである。

ミガーラスタットは、ガラフォルド中に塩酸塩のかたちで存在する。ミガーラスタット塩酸塩の化学名は、(+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-（ヒドロキシメチル）ピペリジン-3,4,5-トリオール塩酸塩である。分子式は $C_6H_{13}NO_4$•HCl、分子量は 199.63 g/mol であり、化学構造を以下に示す。



ミガーラスタット塩酸塩は、白色～ほぼ白色の結晶性の固体である。pH 1.2～7.5 の水溶液に溶けやすい。

経口投与用ガラフォルド（ミガーラスタット）カプセルは、白色～微褐色の粉末としてミガーラスタット 123 mg（ミガーラスタット塩酸塩 150 mg に相当）を含む、黒字で「A1001」と印字された白色不透明のボディおよび青色不透明のキャップからなる 2 号硬ゼラチンカプセルである。添加物はステアリン酸マグネシウムおよびアルファ化デンプンである。カプセル外皮はゼラチン、

インジゴチン-FD&C Blue 2 および二酸化チタンを含む。黒色インクは黒酸化鉄、水酸化カリウムおよびセラックを含む。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ミガーラスタットは、ファブリー病において欠損のあるアルファ・ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）タンパク質（ガラクトシダーゼ α 遺伝子［*GLA*］によってコードされる）の活性部位に可逆的に結合する薬理学的シャペロンである。この結合により α-Gal A が安定化し、小胞体からリソソームへ輸送されるようになり、そこで活性を発揮する。pH が低く、関連基質濃度が高いリソソーム内で、ミガーラスタットは α-Gal A から解離する。これによって α-Gal A はスフィンゴ糖脂質グロボトリアオシルセラミド（GL-3）およびグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3）を分解できるようになる。ファブリー病を生じる *GLA* 変異（突然変異）には、異常に折りたたまれた安定性の低い α-Gal A タンパク質を産生するものの、酵素活性が保持されるものもある。このような *GLA* 変異は反応性変異と呼ばれ、これが産生する α-Gal A タンパク質はミガーラスタットによって安定化されて、リソソームへの輸送とリソソーム内活性が回復する。

In vitro 反応性アッセイ

In vitro アッセイ（HEK-293 アッセイ）で、ヒト胎児由来腎臓細胞株（HEK-293）に特定の *GLA* 変異（突然変異）をトランスフェクトし、変異型 α-Gal A タンパク質を生成した。トランスフェクトした細胞を、10 μmol/L のミガーラスタットと 5 日間培養したのち、*GLA* 変異の反応性を評価した。得られた変異型 α-Gal A 活性（細胞溶解液中で測定）が以下の 2 つの基準を満たせば、*GLA* 変異を反応性に分類した。1）α-Gal A 活性が治療前に比べて 20%以上の相対的増加を示し、2）野生型（正常）α-Gal A 活性の 3%以上の絶対的増加を示す。

この in vitro 試験では、変異型 α-Gal A タンパク質のリソソームへの輸送や、リソソーム内の変異型 α-Gal A タンパク質からのミガーラスタットの解離についての評価を実施しなかった。また、in vitro アッセイでは、それぞれの *GLA* 変異がファブリー病を引き起こすかどうかを検討しなかった。

In vitro アッセイデータに基づいてガラフォルド投与に反応性である *GLA* 変異を表 2 に示す。この表に *GLA* 変異が記載されるかどうかは、ファブリー病における変異の臨床的意義とは無関係である。ファブリー病患者の反応性 *GLA* 変異が病原性かどうかは、治療開始前に処方医が（必要に応じて臨床遺伝学専門家と相談の上）決定する。反応性 *GLA* 変異の臨床的意義が不明な場合（VUS、意義不明の変異）または良性と考えられる場合（ファブリー病を生じない）には、臨床遺伝学専門家に相談することが強く推奨される。

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.7C>G	c.C7G	p.(L3V)	p.(Leu3Val)
c.8T>C	c.T8C	p.(L3P)	p.(Leu3Pro)
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	p.(R4M/Y207S)	p.(Arg4Met/Tyr207Ser)
c.37G>A	c.G37A	p.(A13T)	p.(Ala13Thr)
c.37G>C	c.G37C	p.(A13P)	p.(Ala13Pro)
c.43G>A	c.G43A	p.(A15T)	p.(Ala15Thr)
c.44C>G	c.C44G	p.(A15G)	p.(Ala15Gly)
c.53T>G	c.T53G	p.(F18C)	p.(Phe18Cys)
c.58G>C	c.G58C	p.(A20P)	p.(Ala20Pro)
c.59C>A	c.C59A	p.(A20D)	p.(Ala20Asp)
c.65T>G	c.T65G	p.(V22G)	p.(Val22Gly)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.70T>C または c.70T>A	c.T70C または c.T70A	p.(W24R)	p.(Trp24Arg)
c.70T>G	c.T70G	p.(W24G)	p.(Trp24Gly)
c.72G>C または c.72G>T	c.G72C または c.G72T	p.(W24C)	p.(Trp24Cys)
c.95T>C	c.T95C	p.(L32P)	p.(Leu32Pro)
c.97G>T	c.G97T	p.(D33Y)	p.(Asp33Tyr)
c.98A>G	c.A98G	p.(D33G)	p.(Asp33Gly)
c.100A>C	c.A100C	p.(N34H)	p.(Asn34His)
c.100A>G	c.A100G	p.(N34D)	p.(Asn34Asp)
c.101A>C	c.A101C	p.(N34T)	p.(Asn34Thr)
c.101A>G	c.A101G	p.(N34S)	p.(Asn34Ser)
c.102T>G または c.102T>A	c.T102G または c.T102A	p.(N34K)	p.(Asn34Lys)
c.103G>C または c.103G>A	c.G103C または c.G103A	p.(G35R)	p.(Gly35Arg)
c.104G>A	c.G104A	p.(G35E)	p.(Gly35Glu)
c.104G>T	c.G104T	p.(G35V)	p.(Gly35Val)
c.107T>C	c.T107C	p.(L36S)	p.(Leu36Ser)
c.107T>G	c.T107G	p.(L36W)	p.(Leu36Trp)
c.108G>C または c.108G>T	c.G108C または c.G108T	p.(L36F)	p.(Leu36Phe)
c.109G>A	c.G109A	p.(A37T)	p.(Ala37Thr)
c.110C>T	c.C110T	p.(A37V)	p.(Ala37Val)
c.122C>T	c.C122T	p.(T41I)	p.(Thr41Ile)
c.124A>C または c.124A>T	c.A124C または c.A124T	p.(M42L)	p.(Met42Leu)
c.124A>G	c.A124G	p.(M42V)	p.(Met42Val)
c.125T>A	c.T125A	p.(M42K)	p.(Met42Lys)
c.125T>C	c.T125C	p.(M42T)	p.(Met42Thr)
c.125T>G	c.T125G	p.(M42R)	p.(Met42Arg)
c.126G>A または c.126G>C または c.126G>T	c.G126A または c.G126C または c.G126T	p.(M42I)	p.(Met42Ile)
c.137A>C	c.A137C	p.(H46P)	p.(His46Pro)
c.142G>C	c.G142C	p.(E48Q)	p.(Glu48Gln)
c.152T>A	c.T152A	p.(M51K)	p.(Met51Lys)
c.153G>A または c.153G>T または c.153G>C	c.G153A または c.G153T または c.G153C	p.(M51I)	p.(Met51Ile)
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	p.(N53L)	p.(Asn53Leu)
c.157A>G	c.A157G	p.(N53D)	p.(Asn53Asp)
c.160C>T	c.C160T	p.(L54F)	p.(Leu54Phe)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.161T>C	c.T161C	p.(L54P)	p.(Leu54Pro)
c.164A>G	c.A164G	p.(D55G)	p.(Asp55Gly)
c.164A>T	c.A164T	p.(D55V)	p.(Asp55Val)
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	p.(D55V/Q57L)	p.(Asp55Val/Gln57Leu)
c.167G>A	c.G167A	p.(C56Y)	p.(Cys56Tyr)
c.167G>T	c.G167T	p.(C56F)	p.(Cys56Phe)
c.170A>T	c.A170T	p.(Q57L)	p.(Gln57Leu)
c.175G>A	c.G175A	p.(E59K)	p.(Glu59Lys)
c.178C>A	c.C178A	p.(P60T)	p.(Pro60Thr)
c.178C>T	c.C178T	p.(P60S)	p.(Pro60Ser)
c.179C>T	c.C179T	p.(P60L)	p.(Pro60Leu)
c.196G>A	c.G196A	p.(E66K)	p.(Glu66Lys)
c.197A>G	c.A197G	p.(E66G)	p.(Glu66Gly)
c.207C>A または c.207C>G	c.C207A または c.C207G	p.(F69L)	p.(Phe69Leu)
c.214A>G	c.A214G	p.(M72V)	p.(Met72Val)
c.216G>A または c.216G>T または c.216G>C	c.G216A または c.G216T または c.G216C	p.(M72I)	p.(Met72Ile)
c.218C>T	c.C218T	p.(A73V)	p.(Ala73Val)
c.227T>C	c.T227C	p.(M76T)	p.(Met76Thr)
c.239G>A	c.G239A	p.(G80D)	p.(Gly80Asp)
c.239G>T	c.G239T	p.(G80V)	p.(Gly80Val)
c.247G>A	c.G247A	p.(D83N)	p.(Asp83Asn)
c.253G>A	c.G253A	p.(G85S)	p.(Gly85Ser)
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	p.(G85N)	p.(Gly85Asn)
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	p.(G85M)	p.(Gly85Met)
c.254G>A	c.G254A	p.(G85D)	p.(Gly85Asp)
c.261G>C または c.261G>T	c.G261C または c.G261T	p.(E87D)	p.(Glu87Asp)
c.265C>T	c.C265T	p.(L89F)	p.(Leu89Phe)
c.272T>C	c.T272C	p.(I91T)	p.(Ile91Thr)
c.288G>A または c.288G>T または c.288G>C	c.G288A または c.G288T または c.G288C	p.(M96I)	p.(Met96Ile)
c.289G>C	c.G289C	p.(A97P)	p.(Ala97Pro)
c.290C>T	c.C290T	p.(A97V)	p.(Ala97Val)
c.305C>T	c.C305T	p.(S102L)	p.(Ser102Leu)
c.311G>T	c.G311T	p.(G104V)	p.(Gly104Val)
c.316C>T	c.C316T	p.(L106F)	p.(Leu106Phe)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.320A>G	c.A320G	p.(Q107R)	p.(Gln107Arg)
c.322G>A	c.G322A	p.(A108T)	p.(Ala108Thr)
c.326A>G	c.A326G	p.(D109G)	p.(Asp109Gly)
c.334C>G	c.C334G	p.(R112G)	p.(Arg112Gly)
c.335G>A	c.G335A	p.(R112H)	p.(Arg112His)
c.337T>A	c.T337A	p.(F113I)	p.(Phe113Ile)
c.337T>C または c.339T>A または c.339T>G	c.T337C または c.T339A または c.T339G	p.(F113L)	p.(Phe113Leu)
c.352C>T	c.C352T	p.(R118C)	p.(Arg118Cys)
c.361G>A	c.G361A	p.(A121T)	p.(Ala121Thr)
c.368A>G	c.A368G	p.(Y123C)	p.(Tyr123Cys)
c.373C>T	c.C373T	p.(H125Y)	p.(His125Tyr)
c.374A>T	c.A374T	p.(H125L)	p.(His125Leu)
c.376A>G	c.A376G	p.(S126G)	p.(Ser126Gly)
c.383G>A	c.G383A	p.(G128E)	p.(Gly128Glu)
c.399T>G	c.T399G	p.(I133M)	p.(Ile133Met)
c.404C>T	c.C404T	p.(A135V)	p.(Ala135Val)
c.408T>A または c.408T>G	c.T408A または c.T408G	p.(D136E)	p.(Asp136Glu)
c.416A>G	c.A416G	p.(N139S)	p.(Asn139Ser)
c.419A>C	c.A419C	p.(K140T)	p.(Lys140Thr)
c.427G>A	c.G427A	p.(A143T)	p.(Ala143Thr)
c.431G>A	c.G431A	p.(G144D)	p.(Gly144Asp)
c.431G>T	c.G431T	p.(G144V)	p.(Gly144Val)
c.434T>C	c.T434C	p.(F145S)	p.(Phe145Ser)
c.436C>T	c.C436T	p.(P146S)	p.(Pro146Ser)
c.437C>G	c.C437G	p.(P146R)	p.(Pro146Arg)
c.454T>C	c.T454C	p.(Y152H)	p.(Tyr152His)
c.454T>G	c.T454G	p.(Y152D)	p.(Tyr152Asp)
c.455A>G	c.A455G	p.(Y152C)	p.(Tyr152Cys)
c.466G>A	c.G466A	p.(A156T)	p.(Ala156Thr)
c.466G>T	c.G466T	p.(A156S)	p.(Ala156Ser)
c.467C>T	c.C467T	p.(A156V)	p.(Ala156Val)
c.471G>C または c.471G>T	c.G471C または c.G471T	p.(Q157H)	p.(Gln157His)
c.484T>G	c.T484G	p.(W162G)	p.(Trp162Gly)
c.493G>C	c.G493C	p.(D165H)	p.(Asp165His)
c.494A>G	c.A494G	p.(D165G)	p.(Asp165Gly)
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	p.(L166S)	p.(Leu166Ser)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.496C>G	c.C496G	p.(L166V)	p.(Leu166Val)
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	p.(L166G)	p.(Leu166Gly)
c.499C>G	c.C499G	p.(L167V)	p.(Leu167Val)
c.506T>C	c.T506C	p.(F169S)	p.(Phe169Ser)
c.511G>A	c.G511A	p.(G171S)	p.(Gly171Ser)
c.520T>C	c.T520C	p.(C174R)	p.(Cys174Arg)
c.520T>G	c.T520G	p.(C174G)	p.(Cys174Gly)
c.525C>G または c.525C>A	c.C525G または c.C525A	p.(D175E)	p.(Asp175Glu)
c.539T>G	c.T539G	p.(L180W)	p.(Leu180Trp)
c.540G>C または c.540G>T	c.G540C または c.G540T	p.(L180F)	p.(Leu180Phe)
c.548G>A	c.G548A	p.(G183D)	p.(Gly183Asp)
c.548G>C	c.G548C	p.(G183A)	p.(Gly183Ala)
c.550T>A	c.T550A	p.(Y184N)	p.(Tyr184Asn)
c.551A>C	c.A551C	p.(Y184S)	p.(Tyr184Ser)
c.551A>G	c.A551G	p.(Y184C)	p.(Tyr184Cys)
c.553A>G	c.A553G	p.(K185E)	p.(Lys185Glu)
c.559_564dup	c.559_564dup	p.(M187_S188dup)	p.(Met187_Ser188dup)
c.559A>G	c.A559G	p.(M187V)	p.(Met187Val)
c.560T>C	c.T560C	p.(M187T)	p.(Met187Thr)
c.561G>T または c.561G>A または c.561G>C	c.G561T または c.G561A または c.G561C	p.(M187I)	p.(Met187Ile)
c.567G>C または c.567G>T	c.G567C または c.G567T	p.(L189F)	p.(Leu189Phe)
c.572T>A	c.T572A	p.(L191Q)	p.(Leu191Gln)
c.581C>T	c.C581T	p.(T194I)	p.(Thr194Ile)
c.584G>T	c.G584T	p.(G195V)	p.(Gly195Val)
c.586A>G	c.A586G	p.(R196G)	p.(Arg196Gly)
c.593T>C	c.T593C	p.(I198T)	p.(Ile198Thr)
c.595G>A	c.G595A	p.(V199M)	p.(Val199Met)
c.596T>C	c.T596C	p.(V199A)	p.(Val199Ala)
c.596T>G	c.T596G	p.(V199G)	p.(Val199Gly)
c.599A>G	c.A599G	p.(Y200C)	p.(Tyr200Cys)
c.602C>A	c.C602A	p.(S201Y)	p.(Ser201Tyr)
c.602C>T	c.C602T	p.(S201F)	p.(Ser201Phe)
c.608A>T	c.A608T	p.(E203V)	p.(Glu203Val)
c.609G>C または c.609G>T	c.G609C または c.G609T	p.(E203D)	p.(Glu203Asp)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.611G>T	c.G611T	p.(W204L)	p.(Trp204Leu)
c.613C>A	c.C613A	p.(P205T)	p.(Pro205Thr)
c.613C>T	c.C613T	p.(P205S)	p.(Pro205Ser)
c.614C>T	c.C614T	p.(P205L)	p.(Pro205Leu)
c.619T>C	c.T619C	p.(Y207H)	p.(Tyr207His)
c.620A>C	c.A620C	p.(Y207S)	p.(Tyr207Ser)
c.623T>G	c.T623G	p.(M208R)	p.(Met208Arg)
c.628C>T	c.C628T	p.(P210S)	p.(Pro210Ser)
c.629C>T	c.C629T	p.(P210L)	p.(Pro210Leu)
c.638A>G	c.A638G	p.(K213R)	p.(Lys213Arg)
c.638A>T	c.A638T	p.(K213M)	p.(Lys213Met)
c.640C>T	c.C640T	p.(P214S)	p.(Pro214Ser)
c.641C>T	c.C641T	p.(P214L)	p.(Pro214Leu)
c.643A>G	c.A643G	p.(N215D)	p.(Asn215Asp)
c.644A>G	c.A644G	p.(N215S)	p.(Asn215Ser)
c.[644A>G; 937G>T*]	c.A644G/G937T*	p.(N215S/D313Y*)	p.(Asn215Ser/Asp313Tyr*)
c.644A>T	c.A644T	p.(N215I)	p.(Asn215Ile)
c.646T>G	c.T646G	p.(Y216D)	p.(Tyr216Asp)
c.647A>G	c.A647G	p.(Y216C)	p.(Tyr216Cys)
c.655A>C	c.A655C	p.(I219L)	p.(Ile219Leu)
c.656T>A	c.T656A	p.(I219N)	p.(Ile219Asn)
c.656T>C	c.T656C	p.(I219T)	p.(Ile219Thr)
c.659G>A	c.G659A	p.(R220Q)	p.(Arg220Gln)
c.659G>C	c.G659C	p.(R220P)	p.(Arg220Pro)
c.662A>C	c.A662C	p.(Q221P)	p.(Gln221Pro)
c.671A>C	c.A671C	p.(N224T)	p.(Asn224Thr)
c.671A>G	c.A671G	p.(N224S)	p.(Asn224Ser)
c.673C>G	c.C673G	p.(H225D)	p.(His225Asp)
c.682A>C	c.A682C	p.(N228H)	p.(Asn228His)
c.683A>G	c.A683G	p.(N228S)	p.(Asn228Ser)
c.687T>A または c.687T>G	c.T687A または c.T687G	p.(F229L)	p.(Phe229Leu)
c.695T>C	c.T695C	p.(I232T)	p.(Ile232Thr)
c.712A>G	c.A712G	p.(S238G)	p.(Ser238Gly)
c.713G>A	c.G713A	p.(S238N)	p.(Ser238Asn)
c.716T>C	c.T716C	p.(I239T)	p.(Ile239Thr)
c.717A>G	c.A717G	p.(I239M)	p.(Ile239Met)
c.720G>C または c.720G>T	c.G720C または c.G720T	p.(K240N)	p.(Lys240Asn)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.724A>G	c.A724G	p.(I242V)	p.(Ile242Val)
c.724A>T	c.A724T	p.(I242F)	p.(Ile242Phe)
c.725T>A	c.T725A	p.(I242N)	p.(Ile242Asn)
c.725T>C	c.T725C	p.(I242T)	p.(Ile242Thr)
c.728T>G	c.T728G	p.(L243W)	p.(Leu243Trp)
c.729G>C または c.729G>T	c.G729C または c.G729T	p.(L243F)	p.(Leu243Phe)
c.730G>A	c.G730A	p.(D244N)	p.(Asp244Asn)
c.730G>C	c.G730C	p.(D244H)	p.(Asp244His)
c.733T>G	c.T733G	p.(W245G)	p.(Trp245Gly)
c.740C>G	c.C740G	p.(S247C)	p.(Ser247Cys)
c.747C>G または c.747C>A	c.C747G または c.C747A	p.(N249K)	p.(Asn249Lys)
c.749A>C	c.A749C	p.(Q250P)	p.(Gln250Pro)
c.749A>G	c.A749G	p.(Q250R)	p.(Gln250Arg)
c.750G>C	c.G750C	p.(Q250H)	p.(Gln250His)
c.758T>C	c.T758C	p.(I253T)	p.(Ile253Thr)
c.758T>G	c.T758G	p.(I253S)	p.(Ile253Ser)
c.760-762delGTT または c.761- 763del	c.760_762delGTT または c.761_763del	p.(V254del)	p.(Val254del)
c.769G>C	c.G769C	p.(A257P)	p.(Ala257Pro)
c.770C>G	c.C770G	p.(A257G)	p.(Ala257Gly)
c.770C>T	c.C770T	p.(A257V)	p.(Ala257Val)
c.772G>C または c.772G>A	c.G772C または c.G772A	p.(G258R)	p.(Gly258Arg)
c.773G>T	c.G773T	p.(G258V)	p.(Gly258Val)
c.776C>A	c.C776A	p.(P259Q)	p.(Pro259Gln)
c.776C>G	c.C776G	p.(P259R)	p.(Pro259Arg)
c.776C>T	c.C776T	p.(P259L)	p.(Pro259Leu)
c.779G>A	c.G779A	p.(G260E)	p.(Gly260Glu)
c.779G>C	c.G779C	p.(G260A)	p.(Gly260Ala)
c.781G>A	c.G781A	p.(G261S)	p.(Gly261Ser)
c.781G>C	c.G781C	p.(G261R)	p.(Gly261Arg)
c.781G>T	c.G781T	p.(G261C)	p.(Gly261Cys)
c.788A>G	c.A788G	p.(N263S)	p.(Asn263Ser)
c.790G>T	c.G790T	p.(D264Y)	p.(Asp264Tyr)
c.794C>T	c.C794T	p.(P265L)	p.(Pro265Leu)
c.800T>C	c.T800C	p.(M267T)	p.(Met267Thr)
c.805G>A	c.G805A	p.(V269M)	p.(Val269Met)
c.806T>C	c.T806C	p.(V269A)	p.(Val269Ala)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化 （1 文字コード）	タンパク質の変化 （3 文字コード）
c.809T>C	c.T809C	p.(I270T)	p.(Ile270Thr)
c.810T>G	c.T810G	p.(I270M)	p.(Ile270Met)
c.811G>A	c.G811A	p.(G271S)	p.(Gly271Ser)
c.[811G>A; 937G>T*]	c.G811A/G937T*	p.(G271S/D313Y*)	p.(Gly271Ser/Asp313Tyr*)
c.812G>A	c.G812A	p.(G271D)	p.(Gly271Asp)
c.823C>G	c.C823G	p.(L275V)	p.(Leu275Val)
c.827G>A	c.G827A	p.(S276N)	p.(Ser276Asn)
c.829T>G	c.T829G	p.(W277G)	p.(Trp277Gly)
c.831G>T または c.831G>C	c.G831T または c.G831C	p.(W277C)	p.(Trp277Cys)
c.832A>T	c.A832T	p.(N278Y)	p.(Asn278Tyr)
c.835C>G	c.C835G	p.(Q279E)	p.(Gln279Glu)
c.838C>A	c.C838A	p.(Q280K)	p.(Gln280Lys)
c.840A>T または c.840A>C	c.A840T または c.A840C	p.(Q280H)	p.(Gln280His)
c.844A>G	c.A844G	p.(T282A)	p.(Thr282Ala)
c.845C>T	c.C845T	p.(T282I)	p.(Thr282Ile)
c.850A>G	c.A850G	p.(M284V)	p.(Met284Val)
c.851T>C	c.T851C	p.(M284T)	p.(Met284Thr)
c.860G>T	c.G860T	p.(W287L)	p.(Trp287Leu)
c.862G>C	c.G862C	p.(A288P)	p.(Ala288Pro)
c.866T>G	c.T866G	p.(I289S)	p.(Ile289Ser)
c.868A>C または c.868A>T	c.A868C または c.A868T	p.(M290L)	p.(Met290Leu)
c.869T>C	c.T869C	p.(M290T)	p.(Met290Thr)
c.870G>A または c.870G>C または c.870G>T	c.G870A または c.G870C または c.G870T	p.(M290I)	p.(Met290Ile)
c.871G>A	c.G871A	p.(A291T)	p.(Ala291Thr)
c.877C>A	c.C877A	p.(P293T)	p.(Pro293Thr)
c.881T>C	c.T881C	p.(L294S)	p.(Leu294Ser)
c.884T>G	c.T884G	p.(F295C)	p.(Phe295Cys)
c.886A>G	c.A886G	p.(M296V)	p.(Met296Val)
c.886A>T または c.886A>C	c.A886T または c.A886C	p.(M296L)	p.(Met296Leu)
c.887T>C	c.T887C	p.(M296T)	p.(Met296Thr)
c.888G>A または c.888G>T または c.888G>C	c.G888A または c.G888T または c.G888C	p.(M296I)	p.(Met296Ile)
c.893A>G	c.A893G	p.(N298S)	p.(Asn298Ser)
c.897C>G または	c.C897G または c.C897A	p.(D299E)	p.(Asp299Glu)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.897C>A			
c.898C>T	c.C898T	p.(L300F)	p.(Leu300Phe)
c.899T>C	c.T899C	p.(L300P)	p.(Leu300Pro)
c.901C>G	c.C901G	p.(R301G)	p.(Arg301Gly)
c.902G>A	c.G902A	p.(R301Q)	p.(Arg301Gln)
c.902G>C	c.G902C	p.(R301P)	p.(Arg301Pro)
c.902G>T	c.G902T	p.(R301L)	p.(Arg301Leu)
c.907A>T	c.A907T	p.(I303F)	p.(Ile303Phe)
c.908T>A	c.T908A	p.(I303N)	p.(Ile303Asn)
c.911G>A	c.G911A	p.(S304N)	p.(Ser304Asn)
c.911G>C	c.G911C	p.(S304T)	p.(Ser304Thr)
c.919G>A	c.G919A	p.(A307T)	p.(Ala307Thr)
c.922A>G	c.A922G	p.(K308E)	p.(Lys308Glu)
c.924A>T または c.924A>C	c.A924T または c.A924C	p.(K308N)	p.(Lys308Asn)
c.925G>C	c.G925C	p.(A309P)	p.(Ala309Pro)
c.926C>T	c.C926T	p.(A309V)	p.(Ala309Val)
c.928C>T	c.C928T	p.(L310F)	p.(Leu310Phe)
c.931C>G	c.C931G	p.(L311V)	p.(Leu311Val)
c.935A>G	c.A935G	p.(Q312R)	p.(Gln312Arg)
c.936G>T または c.936G>C	c.G936T または c.G936C	p.(Q312H)	p.(Gln312His)
c.937G>T*	c.G937T*	p.(D313Y*)	p.(Asp313Tyr*)
c.[937G>T*; 1232G>A]	c.G937T*/G1232A	p.(D313Y*/G411D)	p.(Asp313Tyr*/Gly411Asp)
c.938A>G	c.A938G	p.(D313G)	p.(Asp313Gly)
c.946G>A	c.G946A	p.(V316I)	p.(Val316Ile)
c.947T>G	c.T947G	p.(V316G)	p.(Val316Gly)
c.950T>C	c.T950C	p.(I317T)	p.(Ile317Thr)
c.955A>T	c.A955T	p.(I319F)	p.(Ile319Phe)
c.956T>C	c.T956C	p.(I319T)	p.(Ile319Thr)
c.958A>C	c.A958C	p.(N320H)	p.(Asn320His)
c.959A>T	c.A959T	p.(N320I)	p.(Asn320Ile)
c.962A>G	c.A962G	p.(Q321R)	p.(Gln321Arg)
c.962A>T	c.A962T	p.(Q321L)	p.(Gln321Leu)
c.963G>C または c.963G>T	c.G963C または c.G963T	p.(Q321H)	p.(Gln321His)
c.964G>A	c.G964A	p.(D322N)	p.(Asp322Asn)
c.964G>C	c.G964C	p.(D322H)	p.(Asp322His)
c.966C>A または c.966C>G	c.C966A または c.C966G	p.(D322E)	p.(Asp322Glu)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.967C>A	c.C967A	p.(P323T)	p.(Pro323Thr)
c.968C>G	c.C968G	p.(P323R)	p.(Pro323Arg)
c.973G>A	c.G973A	p.(G325S)	p.(Gly325Ser)
c.973G>C	c.G973C	p.(G325R)	p.(Gly325Arg)
c.978G>C または c.978G>T	c.G978C または c.G978T	p.(K326N)	p.(Lys326Asn)
c.979C>G	c.C979G	p.(Q327E)	p.(Gln327Glu)
c.980A>T	c.A980T	p.(Q327L)	p.(Gln327Leu)
c.983G>C	c.G983C	p.(G328A)	p.(Gly328Ala)
c.989A>G	c.A989G	p.(Q330R)	p.(Gln330Arg)
c.1001G>A	c.G1001A	p.(G334E)	p.(Gly334Glu)
c.1010T>C	c.T1010C	p.(F337S)	p.(Phe337Ser)
c.1012G>A	c.G1012A	p.(E338K)	p.(Glu338Lys)
c.1013A>T	c.A1013T	p.(E338V)	p.(Glu338Val)
c.1016T>A	c.T1016A	p.(V339E)	p.(Val339Glu)
c.1027C>A	c.C1027A	p.(P343T)	p.(Pro343Thr)
c.1028C>T	c.C1028T	p.(P343L)	p.(Pro343Leu)
c.1033T>C	c.T1033C	p.(S345P)	p.(Ser345Pro)
c.1046G>C	c.G1046C	p.(W349S)	p.(Trp349Ser)
c.1055C>G	c.C1055G	p.(A352G)	p.(Ala352Gly)
c.1055C>T	c.C1055T	p.(A352V)	p.(Ala352Val)
c.1061T>A	c.T1061A	p.(I354K)	p.(Ile354Lys)
c.1066C>G	c.C1066G	p.(R356G)	p.(Arg356Gly)
c.1066C>T	c.C1066T	p.(R356W)	p.(Arg356Trp)
c.1067G>A	c.G1067A	p.(R356Q)	p.(Arg356Gln)
c.1067G>C	c.G1067C	p.(R356P)	p.(Arg356Pro)
c.1072G>C	c.G1072C	p.(E358Q)	p.(Glu358Gln)
c.1073A>C	c.A1073C	p.(E358A)	p.(Glu358Ala)
c.1073A>G	c.A1073G	p.(E358G)	p.(Glu358Gly)
c.1074G>T または c.1074G>C	c.G1074T または c.G1074C	p.(E358D)	p.(Glu358Asp)
c.1076T>C	c.T1076C	p.(I359T)	p.(Ile359Thr)
c.1078G>A	c.G1078A	p.(G360S)	p.(Gly360Ser)
c.1078G>T	c.G1078T	p.(G360C)	p.(Gly360Cys)
c.1079G>A	c.G1079A	p.(G360D)	p.(Gly360Asp)
c.1082G>A	c.G1082A	p.(G361E)	p.(Gly361Glu)
c.1082G>C	c.G1082C	p.(G361A)	p.(Gly361Ala)
c.1084C>A	c.C1084A	p.(P362T)	p.(Pro362Thr)
c.1085C>T	c.C1085T	p.(P362L)	p.(Pro362Leu)

表 2：　In vitro アッセイに基づく反応性 *GLA* 変異

DNA の変化（長）	DNA の変化（短）	タンパク質の変化（1 文字コード）	タンパク質の変化（3 文字コード）
c.1087C>T	c.C1087T	p.(R363C)	p.(Arg363Cys)
c.1088G>A	c.G1088A	p.(R363H)	p.(Arg363His)
c.1102G>A	c.G1102A	p.(A368T)	p.(Ala368Thr)
c.1117G>A	c.G1117A	p.(G373S)	p.(Gly373Ser)
c.1124G>A	c.G1124A	p.(G375E)	p.(Gly375Glu)
c.1139C>T	c.C1139T	p.(P380L)	p.(Pro380Leu)
c.1153A>G	c.A1153G	p.(T385A)	p.(Tyr385Ala)
c.1168G>A	c.G1168A	p.(V390M)	p.(Val390Met)
c.1172A>C	c.A1172C	p.(K391T)	p.(Lys391Thr)
c.1184G>A	c.G1184A	p.(G395E)	p.(Gly395Glu)
c.1184G>C	c.G1184C	p.(G395A)	p.(Gly395Ala)
c.1192G>A	c.G1192A	p.(E398K)	p.(Glu398Lys)
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.(T400_S401dup)	p.(Thr400_Ser401dup)
c.1208T>C	c.T1208C	p.(L403S)	p.(Leu403Ser)
c.1225C>A	c.C1225A	p.(P409T)	p.(Pro409Thr)
c.1225C>G	c.C1225G	p.(P409A)	p.(Pro409Ala)
c.1225C>T	c.C1225T	p.(P409S)	p.(Pro409Ser)
c.1228A>G	c.A1228G	p.(T410A)	p.(Thr410Ala)
c.1229C>T	c.C1229T	p.(T410I)	p.(Thr410Ile)
c.1232G>A	c.G1232A	p.(G411D)	p.(Gly411Asp)
c.1234A>C	c.A1234C	p.(T412P)	p.(Thr412Pro)
c.1235C>A	c.C1235A	p.(T412N)	p.(Thr412Asn)
c.1253A>G	c.A1253G	p.(E418G)	p.(Glu418Gly)
c.1261A>G	c.A1261G	p.(M421V)	p.(Met421Val)

*入手可能な公表データに照らして、*GLA* 変異 c.937G>T, (p.(D313Y))を良性（ファブリー病を引き起こさない）と考える。この *GLA* 変異を有するファブリー病患者については、別の評価が適応とされる可能性があるため、臨床遺伝学専門家に相談することが強く推奨される。

表 2 に記載されていない *GLA* 変異については、その変異体が反応性でないか（検査されている場合）、in vitro 反応性試験が実施されていないかのいずれかである。詳細については、Amicus Medical Information（1-877-4AMICUS または medinfousa@amicusrx.com）に問い合わせること。

12.2　薬力学

試験 1 で、反応性 *GLA* 変異がある患者 50 例中 31 例（ガラフォルド投与 18 例、プラセボ 13 例）が、6 ヵ月間の投与の後に lyso-Gb_3 を測定している。血漿中 lyso-Gb_3 のベースラインから Month 6 までの変化量の中央値（nmol/L）は、ガラフォルド投与患者が-2.37（範囲：-69.7～1.8）、プラセボ投与患者が 0.53（範囲：-21.5～16.3）であった。試験 1 の非盲検投与期についてみると、最初に 6 ヵ月間プラセボを投与し、その後、6 ヵ月間のガラフォルド投与に切り替えた患者 13 例における lyso-Gb_3 の変化量の中央値（nmol/L）は-2.72（範囲：-61.1～-0.3）であった。

試験 1 でガラフォルドを 6 ヵ月間投与し、その後の非盲検投与期間にガラフォルドをさらに 6 ヵ月間継続した患者 18 例には、血漿中 lyso-Gb_3 にそれ以上の変化はなかった。

試験 2 で、反応性 *GLA* 変異がある患者 56 例中 46 例［ガラフォルド投与 31 例、酵素補充療法（ERT）15 例］が、18 ヵ月間の投与後に lyso-Gb_3 を測定している。血漿中 lyso-Gb_3 のベースラインから Month 18 までの変化の中央値（nmol/L）は、ガラフォルド投与患者が 0.53（範囲：-2.27～28.3）、ERT 患者が-0.03（範囲：-11.9～2.57）であった。

心臓電気生理学

ガラフォルドは、推奨用量の約 8 倍でも、臨床的に意味のある QT 間隔の延長を示さなかった。

12.3　薬物動態

吸収

ガラフォルド 123 mg の単回経口投与によるミガーラスタットの絶対的バイオアベイラビリティ（AUC）は約 75%で、最高血漿中濃度到達時間は約 3 時間であった。経口用量 75 mg～1,250 mg（承認されている推奨用量の 0.5～8.3 倍）を投与したところ、ミガーラスタットの血漿曝露量（$AUC_{0-\infty}$および C_{max}）は用量に比例して増加した。ガラフォルド 123 mg を隔日投与しても、ミガーラスタットの蓄積は認められなかった。

*食事の影響：*高脂肪食（850 カロリー；脂質 56%）摂取 1 時間前のガラフォルド投与、軽食（507 カロリー；脂質 30%）摂取 1 時間前のガラフォルド投与、軽食摂取 1 時間後のガラフォルド投与はいずれも、空腹時投与と比較して、ミガーラスタットの平均 $AUC_{0-\infty}$が 37～42%、C_{max} が 15～39%低かった*［用法・用量（2.2）参照］*。

分布

ファブリー病患者における定常状態のミガーラスタットの見かけの分布容積（V_z/F）は約 89 L（77～133 L）であった。濃度範囲 1 μM～100 μM の[^{14}C]-ミガーラスタット塩酸塩を投与しても、検出しうるほどの血漿蛋白結合はなかった。

排泄

*代謝：*In vivo データによると、ミガーラスタットは、非主要排泄経路であるウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UDPGT）の基質である。

*排泄：*健康男性被験者を対象としたマスバランス試験で、[^{14}C]-ミガーラスタット 123 mg を経口投与したとき、投与後 96 時間以内に総放射能の約 77%が尿中から、20%が糞中から回収され、総回収率は 98%であった。尿中では、ミガーラスタット未変化体が放射能の 80%を占め、これは投与量の 62%に相当する。糞中の薬物関連成分はミガーラスタット未変化体のみであった。血漿中では、ミガーラスタット未変化体が血漿中放射能の約 77%を占め、3 種類の脱水素 O-グルクロン酸抱合代謝物（M1～M3）が血漿中放射能の約 13%を占めたが、投与放射能の 6%を超えたものはなかった。血漿中の全投与放射能の約 9%は同定されなかった。

ガラフォルド 123 mg の単回経口投与後、ミガーラスタットは、平均半減期（$t_{1/2}$）約 4 時間および見かけのクリアランス 12.5 L/hr で血漿中から消失する。

特定集団

*男性患者および女性患者：*ミガーラスタットの薬物動態学的特性には、健康な被験者でもファブリー病患者でも、男女間に有意差は認められなかった。

*人種または民族集団：*臨床データによれば、ミガーラスタットを投与した患者集団に民族差はなかった。

*腎機能障害患者：*腎機能障害の程度が様々な被験者を対象とした単回投与試験で、軽度（eGFR：60～90 mL/min/1.73 m^2）、中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）および重度（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 未満）の腎機能障害患者のミガーラスタット曝露量（AUC）は、それぞれ 1.2、1.8 および 4.3 倍に増加したが、C_{max} は腎機能障害の重症度に応じて変化しなかった*［特定集団への投与（8.6）を参照］*。

薬物相互作用試験

ミガーラスタットは、チトクローム P450（CYP450）を阻害も誘導もしないほか、ヒト排出トランスポーターである BCRP、MDR1、P-糖タンパク質（P-gp）、BSEP や、ヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K の阻害剤でもない。ミガーラスタットは、P-gp、BCRP、MDR1 や、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 の基質ではない。ミガーラスタットは、基質としても阻害剤としても、SGLT1 に対する親和性が低く、SGLT2 に対して活性を示さなかった。

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性

ミガーラスタットの発がん性を、ラットを用いた 2 年間試験および Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間試験で評価した。ラットを用いた 2 年間の試験で、ミガーラスタットを 600 mg/kg（AUC に基づく推奨用量の 24 倍）までの用量で 1 日 2 回経口投与しても腫瘍形成性は認められなかった。Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間試験で、雄では経口用量 1000 mg/kg/日まで、雌では 500 mg/kg/日まで、ミガーラスタットは腫瘍形成性を示さなかった。

変異原性

ミガーラスタットは、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、L5178Y マウスリンフォーマ $TK^{+/-}$細胞を用いた in vitro 細胞突然変異試験、ラットを用いた in vivo 小核試験で陰性であった。

受胎能障害

ラットにミガーラスタットを 12.5 mg/kg（ヒトにおける推奨用量での AUC に相当）までの用量で 1 日 2 回経口投与すると、雄の受胎能が有意に低下した。この作用は 4 週間の回復期間により完全に消失した。雌の受胎能に影響は認められなかった。

14　臨床試験

AT1001-011 試験（試験 1 と記載；NCT00925301）は、6 ヵ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間と、この後の 6 ヵ月間の非盲検投与期間および 12 ヵ月間の非盲検継続期間からなる。服用の前後少なくとも各 2 時間は食物を摂取せず、最低 4 時間の絶食期間を設けて、患者にガラフォルド 123 mg を隔日服用させた*［用法・用量（2.2）参照］*。

ガラフォルド未投与で、酵素補充療法（ERT）による治療歴がないか、ERT（アガルシダーゼベータまたは米国以外で承認されているアガルシダーゼアルファ）による治療歴があるが 6 ヵ月以上 ERT を中止しているファブリー病患者計 67 例を、1：1 の割合で無作為化し、最初の 6 ヵ月間にわたってガラフォルド 123 mg を隔日投与するか、プラセボを投与するかのいずれかに割り付けた。さらに次の 6 ヵ月間に、患者全員にガラフォルドを投与した。

結果 - 反応性 *GLA* 変異を有するファブリー病患者

登録患者 67 例中 50 例（女性 32 例、男性 18 例）が、in vitro 反応性アッセイで反応性 *GLA* 変異を有していた*［臨床薬理（12.1）参照］*。この集団の年齢中央値は 45 歳で、97%が白人であった。主要有効性評価項目である、治療前後における腎生検検体中の腎間質毛細血管（KIC）あたりの平均 GL-3 封入体数を、光学顕微鏡を用いて評価した。

反応性 *GLA* 変異がある患者 50 例中、ベースライン時のほか Month 6 の組織学的データがある 45 例（女性 29 例、男性 16 例）について、6 ヵ月間の投与による有効性を評価した。評価可能患者 45 例中 25 例がガラフォルドの投与を受け（女性 18 例、男性 7 例）、20 例がプラセボの投与を受けた（女性 11 例、男性 9 例）。試験 1 における 6 ヵ月間の投与による KIC あたりの平均 GL-3 封入体数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合と、KIC あたりの平均 GL-3 封入体数のベースラインからの変化量の中央値を表 3 に示す。

表 3：　試験 1 の反応性 *GLA* 変異のある成人ファブリー病患者における KIC あたりの平均 GL-3 封入体数のベースラインから Month 6 までの変化（N = 45）

	ガラフォルド **50%以上の減少を示した n/N（%）** **ベースラインからの変化の中央値（範囲）**	**プラセボ** **50%以上の減少を示した n/N（%）** **ベースラインからの変化の中央値（範囲）**
全患者（N = 45）	13/25 (52%) -0.04 (-1.94, 0.26)	9/20 (45%) -0.03 (-1.00, 1.69)
女性（N = 29）	8/18 (44%) -0.02 (-0.46, 0.26)	5/11 (46%) -0.03 (-0.35, 0.10)
男性（N = 16）	5/7 (71%) -1.10 (-1.94, -0.02)	4/9 (44%) -0.03 (-1.00, 1.69)
ベースライン時の GL-3 が 0.3 以上の患者（N = 17；男性 9 例、女性 8 例）	7/9 (78%) -0.91 (-1.94, 0.19)	2/8 (25%) -0.02 (-1.00, 1.69)
ベースライン時の GL-3 が 0.3 未満の患者（N = 28；男性 7 例、女性 21 例）	6/16 (38%) -0.02 (-0.10, 0.26)	7/12 (58%) -0.05 (-0.16, 0.14)

結果 - 非反応性 *GLA* 変異を有するファブリー病患者

試験 1 に登録した患者 67 例のうち、17 例が非反応性 *GLA* 変異であった。このような患者は、6 ヵ月間投与しても、KIC あたりの平均 GL-3 封入体数にベースラインからの変化は認められなかった。

16　剤形／保管および取り扱い

ガラフォルドカプセルは、白色～微褐色の粉末としてミガーラスタット 123 mg を含む、黒字で「A1001」と印字された白色不透明のボディおよび青色不透明のキャップからなる 2 号カプセルである。

ガラフォルドカプセルは、厚紙製ブリスターカードにアルミニウムホイルで密封されたカプセル 7 個×2 セットとして包装されており、ウォレットパックあたりカプセル 14 個で 4 週間（28 日間）分の製剤を供給する。

ウォレットパックには、ガラフォルドカプセル NDC 71904-100-01 が 14 個入っている。

米国薬局方で定められている管理室温である 20～25°C（68～77°F）で保管すること。ただし、15～30°C（59～86°F）までの逸脱は許される。

湿気を避けるため、元の包装のまま保管すること。

17　患者カウンセリング情報

FDA 承認済み患者用添付文書（患者用情報および使用上の注意）を読むよう患者を指導する。

投与

患者に対して下記の通りに指導する：

- ガラフォルドを隔日同時刻に服用すること（本剤を 2 日連続して服用しないこと）。カプセルを切ったり、砕いたり、噛んだりせずに、カプセルをそのまま飲み込む*［用法・用量（2.2）参照］*。
- 空腹時に服用すること。ガラフォルド服用の前後少なくとも各 2 時間は食物を摂取せず、最低 4 時間の絶食期間を設ける。透明な飲み物であればこの 4 時間に摂取してもよい*［用法・用量（2.2）参照］*。
- 服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。12 時間を過ぎていた場合は、次の服用予定日時から、隔日投与のスケジュールに従って服用を再開すること*［用法・用量（2.3）参照］*。

妊娠および授乳に関する試験

ファブリー病の妊婦に関するデータのほか、ファブリー病の女性の授乳や、母乳を介して曝露した 1 歳までの新生児および乳児に対するガラフォルドの影響に関するデータを収集している試験があることを患者に伝える。患者や介護者に参加を促すほか、参加が自由意思によるものであることを伝えること*［特定集団への投与（8.1）参照］*。

製造業者：
Amicus Therapeutics US, LLC
3675 Market Street
Philadelphia, PA 19104

ガラフォルドは Amicus Therapeutics, Inc.の登録商標である。

患者用情報
ガラフォルド®（ミガーラスタット）
カプセル

ガラフォルドとは

ガラフォルドに反応する（反応性の）特定の遺伝子変化（変異）がガラクトシダーゼ α 遺伝子（*GLA*）にあるファブリー病の成人の治療に用いられる処方薬である。

- ガラフォルドが小児に安全かつ有効であるかどうかはわかっていない。

ガラフォルドを服用する前に、下記に該当するかどうかを含め、あなたの医学的状態を担当の医療提供者に伝えること：

- 腎臓に問題がある。
- 妊娠しているか、妊娠を計画している。ガラフォルドが胎児に悪影響を及ぼすかどうかはわかっていない。
- 授乳中であるか、授乳を予定している。ガラフォルドは母乳に移行する可能性がある。ガラフォルドを服用する場合、乳児に対する最適な授乳方法について担当の医療提供者に相談すること。

妊娠および授乳中の曝露に関する試験。ファブリー病の妊婦と、ガラフォルドを服用して 1 歳までの乳児に授乳したファブリー病の女性を対象に、情報を収集している試験がある。この試験の目的は、あなたと新生児の健康に関する情報を収集することにある。この試験への参加方法については、担当医師に相談すること。

- 処方薬、一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントを含め、**使用している薬剤すべてを担当医師に伝えること。**

ガラフォルドの服用方法

- ガラフォルドの正しい服用方法に関する詳細な指示については、この患者用情報の最後にある使用上の注意をよく読むこと。
- ガラフォルド 1 カプセルを**隔日**同時刻に服用する。
- ガラフォルドを 2 日連続して服用**しないこと。**
- 空腹時に服用すること。ガラフォルド服用の**前後**少なくとも各 2 時間は食事を**しない**。食事ができないこの 4 時間に、透明な飲み物であれば摂取してもよい。
- カプセルをそのまま飲み込む。ガラフォルドカプセルを切ったり、砕いたり、噛んだり**しない。**
- ガラフォルドを飲み忘れた場合は、服用予定時刻の 12 時間以内に、服用し忘れた分を服用する。12 時間を過ぎていた場合は、飲み忘れを埋め合わせないこと。次の服用予定日時から、隔日投与のスケジュールに従って、次回のガラフォルドの服用を再開する。
    - 例えば、通常午前 8 時に服用するはずのところを飲み忘れた場合は、同日の午後 8 時までに服用する必要がある。飲み忘れた分を同日の午後 8 時までに服用しない場合、次に服用するのは次回服用予定日の午前 8 時になる。

ガラフォルドに考えられる副作用
ガラフォルドの主な副作用は以下の通り：

- 頭痛
- 鼻づまり、鼻汁、咽喉痛
- 尿路感染
- 悪心
- 発熱

上記以外の副作用が起きる場合がある。副作用に関しては、医師に相談すること。副作用を FDA（1-800-FDA-1088）に報告してもよい。

- 副作用を Amicus Therapeutics（1-877-426-4287）に報告してもよい。

ガラフォルドの保管方法

- ガラフォルドは 20～25°C（68～77°F）の室温で保管する。
- 湿気を避けるため、ブリスターカードのまま保管すること。

- **本剤をはじめ、どの薬剤も子供の手の届かないところに保管すること。**

ガラフォルドの安全かつ効果的な使用に関する一般情報

- 医薬品は、患者用情報に記載されている以外の目的で処方されることがある。処方されていない疾患に対し、ガラフォルドを使用しない。症状が同じであっても、ガラフォルドを他人に譲渡してはならない。体に害を与える可能性がある。医療専門家向けに書かれたガラフォルドに関する情報については、薬剤師か医療提供者に尋ねること。

ガラフォルドの成分
有効成分：ミガーラスタット塩酸塩
添加物：ステアリン酸マグネシウムおよびアルファ化デンプン。
カプセル外皮はゼラチン、インジゴチン-FD&C Blue 2 および二酸化チタンを含む。
黒色インクは黒酸化鉄、水酸化カリウムおよびセラックを含む。
製造業者：
Amicus Therapeutics US, LLC, 3675 Market Street, Philadelphia, PA 19104
ガラフォルドは Amicus Therapeutics, Inc.の登録商標である。

- 詳細については、www.GALAFOLD.com にアクセスするか、1-877-426-4287 に電話すること。

この患者用情報は米国食品医薬品局が承認している。　　改訂：2021 年 2 月

使用上の注意
ガラフォルド®（ミガーラスタット）
カプセル

本剤の服用を開始する前のほか、補充するたびに、この使用上の注意をよく読むこと。新しい情報が掲載されている可能性がある。この情報は、あなたの病状や治療に関する医療提供者との面談に代わるものではない。

ガラフォルド服用前に知っておくべき重要情報。

- ガラフォルド 1 カプセルを**隔日**同時刻に服用する。
- ガラフォルドを 2 日連続して服用**しないこと。**
- 空腹時に服用すること。ガラフォルド服用の**前後**少なくとも各 2 時間は食事を**しない**。食事ができないこの 4 時間に、透明な飲み物であれば摂取してもよい。
- カプセルをそのまま飲み込む。ガラフォルドカプセルを切ったり、砕いたり、噛んだり**しない。**

カプセルの取り出し方：

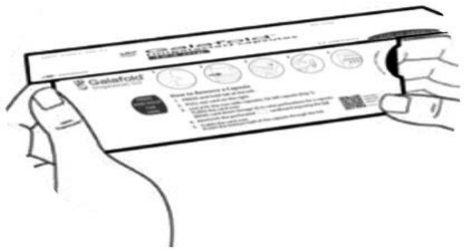
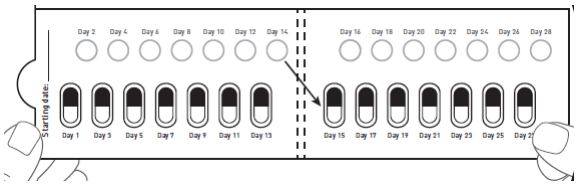
図 A 	**手順 1.**　カバーを抑えている粘着シールを取る。 ● ガラフォルドの箱のカバーを開く（図 A 参照）。
図 B. 箱を広げた状態 ● 	**手順 2.**　箱の**左**側の紫色のタブを親指で押さえ（図 B 参照）、そのままステップ 3 に進む。
図 C 	**手順 3.**　**右**側の「ここを引く（PULL OUT HERE）」と書かれたタブをつかみ、折りたたまれたブリスターカードを引き出す（図 C 参照）。

図 D. ブリスターカードの前面  	**手順 4.**　ブリスターカードを広げる（図 D 参照）。

ガラフォルドカプセルの服用：

ガラフォルドブリスターカード 1 枚には、ガラフォルドカプセル 14 個（28 日間のガラフォルド投与に充当）と、厚紙に 14 個の白い円がある。厚紙の白い円は、ガラフォルドを忘れずに**隔日**服用するためにある。

- 矢印を辿ると、Day 14 のあとにさらに 2 週間にわたって服用できるようになっている（図 E 参照）。
- 図 E. ブリスターカードの前面

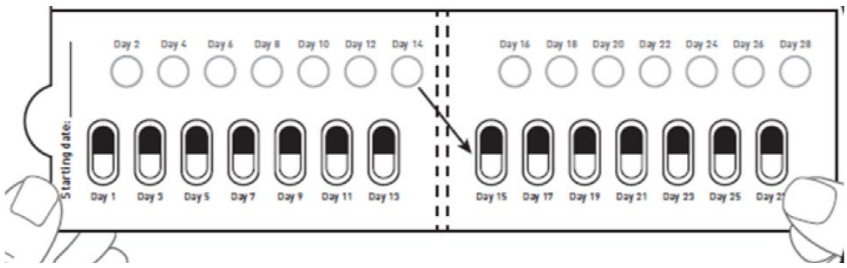


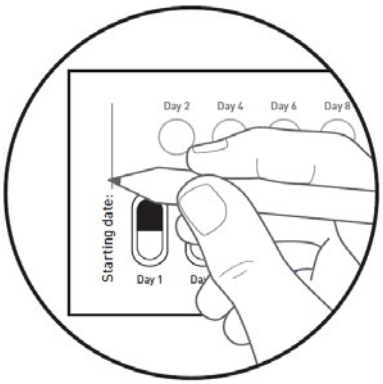
図 F. ブリスターカードの前面  	**手順 5.**　新しいブリスターカードからガラフォルドを初めて服用する日に、ブリスターカードの「開始日」の横に日付を記入する（図 F 参照）。

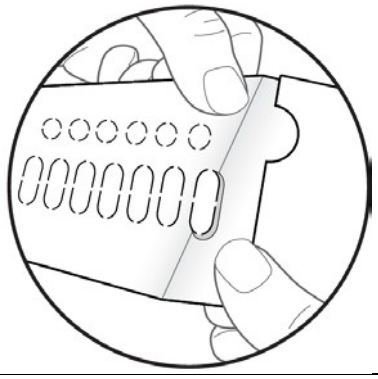
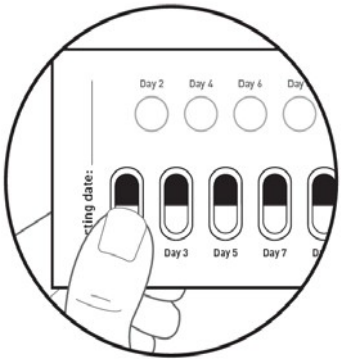
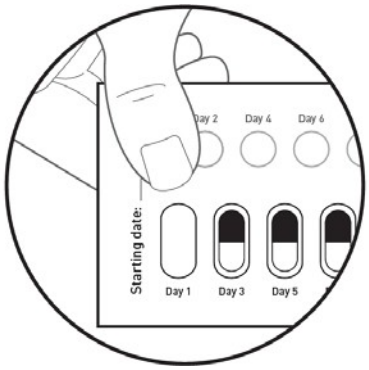
図 G. ブリスターカードの裏面 	**手順 6.**　服用日当日に取り出すガラフォルドカプセルの位置を確認する。 カードの裏面がみえるようにカードを**裏返す**。 カードを図のように折り曲げる（図 G 参照）。 **備考：** ブリスターカードを折り曲げると、ミシン目の付いた楕円形の厚紙が持ち上がる。
図 H. ブリスターカードの裏面 	**手順 7.**　ミシン目の付いた楕円形の厚紙を取る（図 H 参照）。 **備考：** 厚紙を取ったあとに、ホイルの白い裏あてが残っていても問題ない。
図 I. ブリスターカードの前面 	**手順 8.**　ブリスターカードの前面がみえるようにカードを反転する。 ● カプセルを押し出す（図 I 参照）。

図 J. ブリスターカードの前面



手順 9.　翌日は、**上部**にあるミシン目の付いた厚紙の白い円に進む。
厚紙の白い円を押し込んでくり抜く（図 J 参照）。

備考： この厚紙の白い円をくり抜くことで、ガラフォルドの非服用日を確認できる。

ガラフォルドは 1 カプセルを**隔日**服用する。

- 使用後は毎回、ブリスターカードを折り畳み、箱に戻す。

- Day 28 まで、カプセルの服用と厚紙の白い円のくり抜きを毎日交互に繰り返す。Day 28 を終了したら、新しいブリスターカードを開始する。

ガラフォルドの保管方法

- ガラフォルドは 20～25°C（68～77°F）の室温で保管する。
- 湿気を避けるため、ブリスターカードのまま保管すること。

本剤をはじめ、どの薬剤も子供の手の届かないところに保管すること。

製造業者：
Amicus Therapeutics US, LLC
3675 Market Street
Philadelphia, PA 19104

ガラフォルドは Amicus Therapeutics, Inc.の登録商標である。

この使用説明書は米国食品医薬品局が承認している。

改訂：2021 年 2 月

2.3. Company Core Data Sheet（CCDS-Version [redacted]; [redacted] 20[redacted]）

次頁参照。

＊CCDSは非公表のため削除

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

アミカス・セラピューティクス株式会社

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	ガラフォルド®カプセル 123mg	リプレガル®点滴静注用 3.5mg	ファブラザイム®点滴静注用 5mg ファブラザイム®点滴静注用 35mg
一般的	ミガーラスタット塩酸塩	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（遺伝子組換え）
会社名	アミカス・セラピューティクス株式会社	武田薬品工業株式会社	サノフィ株式会社
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	ファブリー病	ファブリー病
添付文書改訂日	2020 年 9 月改訂（第 1 版）	2022 年 2 月改訂（第 1 版）	2022 年 3 月改訂（第 2 版）

＊最新の添付文書を参照すること

2022年2月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873959

α-ガラクトシダーゼ酵素製剤

貯法：2～8℃で保存する。
有効期間：24箇月

注射用アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

リプレガル®点滴静注用3.5mg
REPLAGAL® For I.V. Infusion

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMY10136
販売開始	2007年2月

1．警告

本剤投与により重篤なアナフィラキシーが発現する可能性があるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion related reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2、7.2、8.1-8.4、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対するアナフィラキシーショックの既往歴のある患者[1、8.1、8.2、11.1.1参照]

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	リプレガル点滴静注用3.5mg
有効成分	1バイアル（3.5mL）中 アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）3.5mg
添加剤	1バイアル（3.5mL）中 リン酸二水素ナトリウム一水和物 12mg ポリソルベート20 0.8mg

本剤は、製造工程において、ヒト線維肉腫由来細胞株及びブタ腸粘膜由来成分を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リプレガル点滴静注用3.5mg
性状	無色澄明の液である。 保存するとき、少量の微粒子を生ずることがある。
pH	5.5～6.5
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

ファブリー病

5．効能又は効果に関連する注意

本剤はファブリー病と確定診断された患者にのみ使用すること。

6．用法及び用量

通常、アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、1回体重1kgあたり0.2mgを隔週、点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。

7.2 投与速度が速いとinfusion related reactionが発現しやすいので、投与は40分以上かけて行うこと。[1、8.2-8.4参照]

8．重要な基本的注意

8.1 本剤はたん白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起きる可能性は否定できない。このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。[1、2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤の投与中又は投与終了後1時間以内にinfusion related reactionがあらわれることがある。主な症状は発熱、倦怠感、四肢疼痛、胸部不快感、悪寒、顔面潮紅であり、頭痛、呼吸困難、腹痛、嘔気、胸痛、そう痒、浮腫、じん麻疹等のアレルギー反応を伴うこともある。Infusion related reactionは、通常本剤による治療開始2～4ヵ月で発現するが、1年以降に発現する例も報告されている。本剤投与中にinfusion related reactionがあらわれた場合には、必要に応じて投与を中断し、適切な処置（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤投与等）を行うこと。処置後は経過を観察し、投与再開に際しては以下を考慮すること。[1、2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]

・Infusion related reactionが不変又は悪化した場合には、投与を再開しないこと。Infusion related reactionに対する追加処置を考慮すること。

・Infusion related reactionが軽快又は消失した場合、投与再開を考慮すること。再開の場合、必要に応じ、投与速度を中断前の1/2を目安として下げること。

8.3 Infusion related reactionが発現した患者への次回投与に際しては、以下を考慮すること。[1、7.2参照]

・前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等を本剤投与1～3時間前に投与）の処置を行うこと。

・前投薬等の処置を行ってもinfusion related reactionが軽減しない症例において、同処置を実施した上で本剤を1～5分間投与して中断し、約5分後に投与を再開することによりinfusion related reactionが軽減された例がある。

8.4 心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、本剤の投与中又は投与終了後24時間以内に、infusion related reactionに関連して、心房細動、心室性期外収縮、頻脈性不整脈、心筋虚血、心不全等があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。[1、7.2参照]

8.5 本剤の投与により、アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体が産生し、効果が減弱した例が報告されている。これらの大部分では、本剤の投与を継続することにより効果が回復したが、回復がみられない例もあった。本剤投与中に、疼痛の悪化など効果の減弱がみられた患者では他の治療法に切り替えることも考慮すること。[17.3.1参照]

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者[8.1、8.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を考慮しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	本剤の作用が減弱する可能性がある。	細胞内α-ガラクトシダーゼの活性を阻害する可能性がある。

11．副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

［1、2、8.1、8.2参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
皮膚	ざ瘡、紅斑性発疹、そう痒	発疹、網状皮斑、じん麻疹、脱毛、皮膚乾燥、皮膚剥離
精神神経系	頭痛、めまい	振戦､眩暈､パニック発作、傾眠、不眠、情動変動
循環器		血圧上昇、動悸、頻脈
肝臓		AST上昇、LDH上昇
泌尿器		腎機能異常、クレアチニンクリアランス低下、クレアチニン上昇
消化器	嘔気（11.7%）、腹痛、下痢	口渇、胃部不快感、嘔吐
呼吸器		呼吸困難､咳嗽､肺うっ血、呼吸不全、低酸素血症
血液		好酸球増多
眼		結膜炎、流涙、瞬きが増える
その他	顔面潮紅（ほてり）（20.8%）、悪寒（20.8%）、発熱（19.5%）、疼痛（四肢疼痛、下肢痛等）（11.7%）、アレルギー反応、浮腫、背部痛、胸痛、熱不耐性、異常感覚（冷感､ピリピリ感）､疲労感、倦怠感、咽頭絞扼感	嗄声、神経痛、筋肉痛、味覚異常、インフルエンザ様症状、温度感覚変化、知覚不全､CK上昇､鼻炎、咽頭炎、喉頭炎、熱感、耳鳴、胸部圧迫感、胸部不快感、しびれ感、眼窩周囲浮腫、骨痛、嗅覚錯誤、いびき

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重あたりで計算した本剤（アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として1mg/mLの溶液）の必要量を用時にバイアルから採取し､100mLの日局生理食塩液に加えて希釈する。

14.1.2 本剤の希釈液としては日局生理食塩液以外使用しないこと。

14.1.3 本剤は保存中に少量の微粒子を生じることがあるが、微粒子は0.2μmのインラインフィルターで除去される。また、これにより本剤の薬効は影響を受けない。

14.1.4 凝集や失活の原因となるので、希釈後は激しく振とうしないこと。

14.1.5 他剤と混注しないこと。

14.1.6 希釈後は肉眼で不溶性異物や変色の有無を確認し、それらを認めた場合は使用しないこと。

14.1.7 使用後の残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤投与時には0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

日本人男性ファブリー病患者に、本剤0.2mg/kgを40分間で点滴静脈内投与した場合の血漿中α-ガラクトシダーゼA活性は、約40分後に最大値を示した後速やかに消失し、投与8時間後にはほぼ投与前の値に低下した。12回目投与時では、初回投与時に比較してC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の減少が認められ、$T_{1/2}$の延長がみられた。

投与回数	例数	C_{max}（U/mL）	$AUC_{0-\infty}$（U・min/mL）	$T_{1/2}$（min）
初回	12	5,169±993	364,277±82,827	56±13
12回目	11	3,030±1,963	334,225±210,487	134±87

平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 米国において、男性ファブリー病患者10例に本剤を0.007～0.110mg/kg[注)]静脈内投与し、44時間後に肝バイオプシーを行って本剤の分布を調べたところ、投与量の8.5～32.4%が肝臓に分布していることが認められた[1)]（外国人データ）。

16.3.2 ラットに本剤の^{125}I標識体を0.13及び1.28mg/kgの用量で単回静脈内投与して組織中放射能濃度を測定した。放射能は、投与後4時間において特に肝臓に高濃度で分布し、この放射能の大部分はたん白成分由来であった。

16.5 排泄

ラットに本剤の^{125}I標識体を0.13及び1.28mg/kgの用量で単回静脈内投与した時、投与後24時間までに投与放射能量の61.6～78.8%が尿中に排泄された。

注）本剤の承認された1日通常用量は0.2mg/kgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

男性ファブリー病患者12例に本剤0.2mg/kgを、2週間に1回の頻度で6ヵ月間静脈内投与（12回）した。その結果、ファブリー病の原因である体内に蓄積したセラミドトリヘキソシド（CTH）の指標とされる[1,2)]血漿中CTH濃度及び尿沈渣中CTH量が有意に減少し、疼痛の重症度及び疼痛による生活妨害度が軽減した[3)]。これらの効果は、さらに1年間投与を継続した場合にも持続がみられた。臨床検査値異常を含む副作用は12例中10例に認められた。主な副作用は、発熱6例、悪寒及び倦怠感が各4例、四肢疼痛、熱感、CK上昇及び呼吸困難が各2例であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験

米国において、男性ファブリー病患者26例に本剤0.2mg/kgあるいはプラセボを、2週間に1回の頻度で6ヵ月間静脈内投与（12回）する二重盲検比較試験を行った。その結果、血漿中CTH濃度及び尿沈渣中CTH量が減少するとともに、プラセボ群に比較し有意な疼痛の軽減及び腎機能低下の抑制が認められた[4)]。本剤投与群14例中8例において、悪寒、顔面潮紅、末梢性浮腫などの投与時反応が認められた。

17.1.3 海外第Ⅱ相試験

英国において、男性ファブリー病患者15例に本剤0.2mg/kgあるいはプラセボを、2週間に1回の頻度で6ヵ月間静脈内投与（12回）する二重盲検比較試験を行った。その結果、血漿中CTH濃度及び尿沈渣中CTH量が減少するとともに、プラセボ群に比較し有意な左室肥大進行の抑制が認められた。問題となる有害事象は認められなかった。

17.1.4 海外臨床試験

ドイツにおいて、女性ファブリー病患者15例に本剤0.2mg/kgを2週間に1回の頻度で最長で55週間投与した結果、血漿中CTH濃度及び尿沈渣中CTH量が減少し、左室肥大が有意に軽減した。投与時反応は認められなかった[5)]。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

投与前後の血漿中CTH濃度を測定したファブリー病患者439例における血漿中CTH濃度は、投与開始時5.4±3.3nmol/mL（平均値±標準偏差）、投与6ヵ月時4.4±1.9nmol/mL（変化量-1.0±2.5nmol/mL）、最終時3.9±1.8nmol/mL（変化量-1.5±2.7nmol/mL）であった（観察期間:3.1±1.7年）。そのうち心ファブリー病患者23例における血漿中CTH濃度は、投与開始時4.1

±1.8nmol/mL、投与6ヵ月時3.4±1.3nmol/mL（変化量-0.6±1.0nmol/mL）、最終時3.5±1.6nmol/mL（変化量-0.6±1.2nmol/mL）であった（観察期間:2.4±1.6年）。また、15歳以上の心ファブリー病患者における拡張末期左室後壁厚、拡張末期心室中隔厚、左室心筋重量係数は以下のとおりであった。

項目	例数[注)]	開始時	最終時	変化量	観察期間（年）
拡張末期左室後壁厚（mm）	15	15±4	14±4	-1±3	2.6±1.8
拡張末期心室中隔厚（mm）	15	17±4	15±3	-1±3	2.6±1.8
左室心筋重量係数（$g/m^{2.7}$）	13	101±33	92±28	-9±18	2.8±1.8

平均値±標準偏差

注）開始時と最終時に測定した例数

493例中121例（24.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は発熱18例（3.7%）、倦怠感14例（2.8%）、悪心11例（2.2%）、四肢疼痛10例（2.0%）等であった。（再審査終了時）

17.3 その他

17.3.1 抗体の産生

国内及び外国の臨床試験で、本剤が3回以上投与された患者67例中26例（39%）でアガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体の産生が認められたが、このうち20例（77%）では投与継続中に抗体価の低下あるいは抗体の消失がみられた。抗体産生に起因する特異な副作用は認められなかった。一方、抗体の産生により効果が減弱する例がみられたが、投与を継続することにより、ほとんどの例で効果が回復した。［8.5参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、ヒトリソソーム加水分解酵素であり、CTHの末端にα-グリコシド結合したガラクトース残基を切り離す酵素活性を有する。糖たん白質であるアガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、その糖鎖のマンノース-6-リン酸残基が細胞表面のマンノース-6-リン酸レセプターに結合することにより細胞内に取り込まれる[6)]。

18.2 組織中CTH量に対する効果

アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）をα-ガラクトシダーゼAノックアウトマウスに投与した時、肝臓、心臓及び腎臓等に分布し、これらの臓器に蓄積したCTHの量が減少した。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：アガルシダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（Agalsidase Alfa（Genetical Recombination））

分子量：約102,000

本質：α-ガラクトシダーゼA遺伝子の増幅によってα-ガラクトシダーゼAの発現が増加しているヒト線維肉腫細胞株（HT-1080）由来細胞株により産生される398個のアミノ酸残基（$C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$；分子量:45,351.21、1個又は2個のC末端アミノ酸残基が欠落しているものを含む）からなるサブユニット2つより構成される糖たん白質

20．取扱い上の注意

凍結を避けて保存すること。

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22．包装

3.5mL［1バイアル］

23．主要文献

1）Schiffmann R, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 2000；97：365-370.

2）Eng C. M, et al. N. Eng. J. Med. 2001；345：9-16.

3）衛藤義勝，他．小児科臨床．2003；56：133-143.

4）Schiffmann R, et al. JAMA. 2001；285：2743-2749.

5）Baehner F, et al. J. Inherit. Metab. Dis. 2003；26：617-627.

6）公開用欧州審査報告書、2001年10月13日

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

®登録商標

＊2022年３月改訂（第２版）
2021年12月改訂（第１版）

貯　　法：２～８℃
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
873959

	5 mg	35mg
承認番号	21600AMY00008	21600AMY00009
販売開始	2004年４月	2004年４月

D0360806

遺伝子組換えファブリー病治療剤
アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

ファブラザイム® 点滴静注用　5mg
ファブラザイム® 点滴静注用 35mg
Fabrazyme® For IV Drip Infusion

SANOFI

1. 警告
本剤投与により重篤なアナフィラキシーが発現する可能性があるので、本剤は、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対するアナフィラキシーショックの既往歴のある患者［8.1 参照］

3. 組成・性状
＊3.1 組成

成　　分		ファブラザイム点滴静注用5 mg[注1)]	ファブラザイム点滴静注用35mg[注2)]
有効成分	アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[注3)]	5.0mg	35.0mg
添加剤	マンニトール	30.0mg	210.0mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	2.75mg	19.25mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	8.0mg	56.0mg

注1）１バイアルを日局注射用水1.1mLに溶解した時の1.0mL中
注2）１バイアルを日局注射用水7.2mLに溶解した時の7.0mL中
注3）チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生

3.2 製剤の性状

性　　状	本品は、白色～灰白色の無晶形の物質である。本品１バイアルを水7.2mLで溶かすとき、無色澄明な液である。
pH	6.8～7.2
浸 透 圧 比	0.9～1.1

4. 効能又は効果
ファブリー病

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤はファブリー病と確定診断された患者にのみ使用すること。

5.2 国内における第２相試験及び海外における第３相臨床試験では組織中のGL-3除去効果を確認した。しかし臨床症状の改善効果については確立されていない。

6. 用法及び用量
通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）として、１回体重１kgあたり１mgを隔週、点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。Infusion reactionが発現するおそれがあるため、初回投与速度は0.25mg/分（15mg/時）以下とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、徐々に速めてもよい。ただし、投与速度は0.5mg/分を超えないこと。［8.2、11.1.1 参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤はたん白質製剤であるため、アナフィラキシーショックが起こる可能性は否定できないため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような症状の発現に備え、緊急処置を取れる準備をしておくこと。［1.、2.、9.1.1 参照］

8.2 本剤投与によりinfusion reaction（IR）が発現する可能性がある。次回投与に際しては、下表を参考とすること。［7.1、11.1.1 参照］

IRの重症度及び頻度	軽度～中等度のIRの初回又は再発	重度のIRの初回又は再発
前投薬	投与開始１時間前 ・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤／抗炎症剤	投与開始約12時間、６時間及び１時間前 ・副腎皮質ホルモン剤 投与開始１時間前 ・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤／抗炎症剤
投与速度	0.15mg/分より開始し、異常が見られなければ徐々に0.25mg/分まで投与速度を上げる。	

8.3 Infusion reactionの発現を予測するため定期的にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体検査を行うことが望ましい。投与により、大部分の患者でIgG抗体産生が予想され、そのような患者はinfusion reactionを発現しやすいと考えられる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤の成分又はα-ガラクトシダーゼ製剤に対する過敏症の既往歴のある患者
［8.1 参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。

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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（本剤投与当日に発現する反応）（頻度不明）

悪寒、発熱、体温変動感、悪心、高血圧、嘔吐、潮紅、錯感覚（ファブリー痛）、疲労、疼痛（四肢痛）、頭痛、そう痒症、胸痛（胸部不快感）、低血圧、頻脈、動悸、徐脈、呼吸困難、喘鳴（咽喉絞扼感）、咳嗽、鼻炎、発疹、蕁麻疹、流涙増加、腹痛、筋痛、浮動性めまい、蒼白、酸素飽和度低下、浮腫等が報告されている。投与中あるいは投与終了後は、観察を十分に行い、これらの症状が発現した場合は、点滴速度を下げ、あるいは投与を一時中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等）や緊急処置を行うこと。［7.1、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	1％以上[注)]	1％未満[注)]	頻度不明[注)]
血液およびリンパ系		好酸球増加症	
心臓		徐脈、動悸	頻脈
眼		流涙増加	
胃腸	悪心、腹痛、嘔吐		
全身および投与局所様態	胸痛、悪寒、発熱、疲労、末梢性浮腫		体温変動感
感染症および寄生虫症		胃腸炎	
筋骨格系および結合組織	疼痛	背部痛	筋肉痛
神経系	頭痛	錯感覚	
呼吸器、胸郭および縦隔	呼吸困難、咳嗽	呼吸窮迫、喘鳴	鼻炎
皮膚および皮下組織	そう痒症、蕁麻疹、発疹		
血管	潮紅	高血圧、低血圧	

注）発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の結果を合わせて算出した。

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

	>10%	5～10%	1～5％
心臓		頻脈	動悸
眼			流涙増加
胃腸	悪心、嘔吐	腹痛	上腹部痛、腹部不快感、胃不快感、口の感覚鈍麻
全身および投与局所様態	悪寒、発熱、冷感	疲労、胸部不快感、熱感	末梢性浮腫、疼痛、無力症、胸痛、倦怠感、顔面浮腫、高熱
臨床検査		血圧上昇、体温上昇	心拍数増加、血圧低下
筋骨格系および結合組織		四肢痛	筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛、筋緊張、筋骨格硬直
神経系	頭痛、錯感覚（ファブリー痛）	浮動性めまい、傾眠	感覚鈍麻、灼熱感、嗜眠
呼吸器、胸郭および縦隔		呼吸困難	鼻閉、咽喉絞扼感、喘鳴、咳嗽、呼吸困難増悪
皮膚および皮下組織		そう痒症、蕁麻疹	発疹、紅斑、全身性そう痒症、血管神経性浮腫、顔面腫脹
血管		潮紅	高血圧、蒼白、低血圧、ほてり

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解約30分前には室温に戻すこと。用時1バイアルを35mg製剤は日局注射用水7.2mLで、5mg製剤は日局注射用水1.1mLでそれぞれ溶解し、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）として5mg/mLの溶液とする。各バイアルに規定量の日局注射用水を加え、溶液が泡立たないように静かに混和する。異物や変色の見られたバイアルは使用しないこと。溶解後は速やかに希釈すること。

14.1.2 各バイアルから規定の液量（患者の体重あたりで計算した必要量）を採取し、日局生理食塩液中に注入し、最終容量500mLまで希釈する。投与液剤をゆるやかに混和すること。

14.1.3 溶解・希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず保存する場合は、遮光して2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.4 他剤との混注を行わないこと。

14.1.5 各バイアルは一回限りの使用とすること。

14.2 薬剤投与時の注意

たん白質を吸着しにくいポアサイズ0.2ミクロンのインラインフィルターを使用することが望ましい。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 IgE抗体産生

海外において、本剤に対するIgE陽性あるいは皮膚試験陽性となり投与を中止したが、その後投与を再開した患者が報告されている。再投与は、投与量0.5mg/kg、最初の30分の点滴速度を0.01mg/分（0.6mg/時）で開始し、その後は患者の様子をみながら徐々に投与速度を上昇させ、忍容性が良好な場合、通常の投与量（1mg/kg）に戻る投与方法で、再投与に成功している[1)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、10～30mg/kg/日で11日間連続投与したところ、連日の高用量投与による蓄積が原因と考えられる肝細胞壊死が認められた[2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人のファブリー病患者（13名）に、本剤1.0mg/kgを単回点滴静注したときの血中濃度は、投与終了時に最高値1,531±551ng/mLを示し、消失半減期は96.7±24.7分、クリアランスは3.0±0.9mL/分/kg、血中濃度曲線下面積は362,213±107,244分･ng/mLであった[3)]。

16.3 分布

本剤3mg/kgをα-ガラクトシダーゼ ノックアウトマウスに静脈内投与したところ、ほとんどのα-ガラクトシダーゼ活性は肝臓で検出され、脾臓、腎臓、肺、心臓でもわずかに検出された[4)]。

16.4 代謝

組織内消失半減期は、脾臓5.6日、肝臓3.6日、心臓1.3日、腎臓0.7日であった[5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第2相試験

ファブリー病患者13例に本剤1mg/kgを隔週で20週間（11回）静脈内投与した非盲検法による国内第2相試験において、血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質グロボトリアオシルセラミド（GL-3）の除去が認められた。また、疼痛評価（McGill簡易表）、QOL評価（SF-36）でも改善傾向が認められ、下表に示すとおり、腎臓、皮膚、心臓においてGL-3の除去が認められた。

本剤の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は13例中8例に認められ、主な副作用はinfusion reactionと考えられる悪寒5例（38%）、発熱4例（31%）、倦怠感、呼吸困難、鼻炎、高血圧各2例（15%）であった。なお、国内における臨床試験では、本剤投与1時間前に前投薬としてヒドロキシジン及びアセトアミノフェン又はイブプロフェン等を経口投与した。Infusion reactionに対しては、マレイン酸クロルフェニラミン、イブプロフェン、ヒドロコルチゾンの投与を行った[3]。

組織学的評価による毛細血管内皮細胞の蓄積GL-3の除去効果（試験終了時におけるスコアゼロの達成数）

腎　　臓	12/13
心　　臓	1/1
皮　　膚	12/13

スコアゼロ：細胞中に蓄積物質の封入体が認められないか痕跡程度

17.1.2 海外第3相二重盲検比較臨床試験

ファブリー病患者58例が本剤群（29例）又はプラセボ群（29例）に無作為に割付けられ本剤1mg/kg又はプラセボが隔週で20週間静脈内投与された二重盲検試験で、血漿、尿、腎、心臓及び皮膚組織中に蓄積している糖脂質グロボトリアオシルセラミド（GL-3）の除去が認められた（下表）。疼痛評価（McGill簡易表）は各投与群で投与後に有意差を認めたが、両群間には有意な差はみられず、また、QOL評価（SF-36）でもベースライン時と比較して、有意差は認められなかった。本剤の主な副作用（発現率が10%以上）は、悪寒48.3%（14/29例）、発熱24.1%（7/29例）、頭痛17.2%（5/29例）であり、温度感覚変化、ファブリー痛及び高血圧が10.3%（3/29例）であった[6]。

組織学的評価による毛細血管内皮細胞の蓄積GL-3の除去効果（試験終了時におけるスコアゼロの達成数）

	海外第3相臨床試験（5ヵ月間）	
	プラセボ群	実薬群
腎　　臓	0/29	20/29
心　　臓	1/29	21/29
皮　　膚	1/29	29/29

スコアゼロ：細胞中に蓄積物質の封入体が認められないか痕跡程度

17.1.3 海外第3相二重盲検比較試験から継続した非盲検臨床試験

海外における第3相二重盲検比較試験の非盲検継続試験では、ファブリー病患者58例に本剤1.0mg/kgを最長54ヵ月間、隔週で静脈内に継続投与したところ、腎臓及び皮膚の様々な細胞でGL-3除去効果が認められた。また、QOL評価（SF-36）でも改善が認められ、疼痛評価（McGill簡易表）並びに糸球体ろ過速度及び血清クレアチニンで評価した腎機能は、長期投与期間中維持され、血漿GL-3値は本剤投与6ヵ月以内に正常範囲まで低下し、その後は維持された[7]。

本剤の主な副作用（発現率が10%以上）は、58例中、悪寒58.6%（34例）、体温変動感37.9%（22例）、発熱36.2%（21例）、頭痛29.3%（17例）、悪心27.6%（16例）、胸痛、嘔吐及びファブリー痛・先端異常感覚が各20.7%（12例）、潮紅19.0%（11例）、腹痛、呼吸困難、鼻炎及びそう痒症が各17.2%（10例）、振戦、筋肉痛及び傾眠が各13.7%（8例）、高血圧12.1%（7例）であった。Infusion reactionは、海外における第3相二重盲検比較試験のオープン継続試験でも主な副作用であったが、発現する患者数は投与期間とともに減少している。

組織学的評価による毛細血管内皮細胞の蓄積GL-3の除去効果（試験終了時におけるスコアゼロの達成数）

	第3相非盲検継続試験			
	（6ヵ月間）		（54ヵ月月間）	
	プラセボ/実薬群	実薬/実薬群	プラセボ/実薬群	実薬/実薬群
腎　　臓	24/24	23/25	5/5	3/3
心　　臓	13/18	19/22	3/5	3/3
皮　　膚	25/26	26/27	17/19	14/17

スコアゼロ：細胞中に蓄積物質の封入体が認められないか痕跡程度

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 海外第4相二重盲検比較試験

本剤を隔週で1.0mg/kg、最長35ヵ月の継続投与により、ファブリー病による腎機能障害、心機能障害、脳血管障害の発生において臨床的進行の抑制が認められた。特に投与開始時において、血清クレアチニン、尿中たん白/クレアチニン比が低い患者、推算糸球体ろ過量が高い患者では、臨床的進行の抑制効果がより明らかであった[8]。

17.2.2 国内製造販売後臨床試験

心ファブリー病患者6例を対象に1回1mg/kgを156週間隔週静脈内投与した。主要評価項目である心室中隔壁厚、左室後壁厚および左室心筋重量の結果は下表の通りであった。

主要評価項目	ベースライン	投与156週後	変化量
心室中隔壁厚（mm）	20.18（17.93～22.44）	20.55（18.30～22.80）	0.37（-3.88～4.61）
左室後壁厚（mm）	16.30（14.72～17.88）	15.97（14.39～17.55）	-0.33（-3.31～2.64）
左室心筋重量（g）	420.15（351.51～488.79）	442.85（374.21～511.49）	22.70（-106.57～151.97）

：最小二乗平均の点推定値（95%信頼性区間）

副次評価項目である血漿中GL-3濃度［最小二乗平均の点推定値（95%信頼性区間）］はベースラインでは4.98（4.24～5.73）μg/mL、投与156週後では4.17（3.42～4.91）μg/mLであった[9]。安全性解析対象症例6例中、4例（66.7%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、その内訳は、大腸癌、動悸、咽喉絞扼感、結腸ポリープ、びらん性胃炎、悪心、そう痒症、悪寒、熱感、浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、血中尿素増加、体温低下及び白血球数減少が各1例（16.7%）であった。

17.2.3 国内製造販売後使用成績調査等

使用成績調査および特定使用成績調査において、安全性解析対象症例381例中125例（32.8%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、主な副作用は「発熱」44例（11.5%）、「悪寒」34例（8.9%）、「頭痛」15例（3.9%）、「発疹」13例（3.4%）、「呼吸困難」10例（2.6%）等であった。

17.3 その他

17.3.1 IgG抗体産生

国内のファブリー病患者13例中11例（85%）及び海外における臨床試験の対象患者121例中95例（79%）でアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）に対するIgG抗体が発現した。抗体を発現した本邦のファブリー病患者11例中7例（64%）、海外の患者95例中83例（87%）は、投与開始から3ヵ月以内に認められた。海外における54～60ヵ月の投与期間中、50%以上の患者でIgG抗体価がピーク時と比較して1/4以下に低下、あるいは放射免疫沈降法（RIP法）で検出限界以下となった。なお、アナフィラキシーショックはみられておらず、IgG抗体の産生に伴い効果が減弱したという報告はない。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ファブリー病の主に内皮細胞及び実質細胞中に蓄積する糖脂質（特にGL-3）のリソソーム内加水分解酵素α-ガラクトシダーゼAの遺伝子組換え製剤である。

18.2 薬理作用

α-ガラクトシダーゼ ノックアウトマウスに静脈内投与した結果、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、皮膚の組織中及び血漿中のGL-3の有意な減少が認められた[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）
Agalsidase Beta（Genetical Recombination）

化学名(本質)：ヒト線維芽細胞のmRNAに由来するヒトα-ガラクトシダーゼA cDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される398個のアミノ酸残基（$C_{2029}H_{3080}N_{544}O_{587}S_{27}$；分子量：45,351.21）からなる同一の糖たん白質（分子量：約51,000）をサブユニットとする二量体

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱に記載された使用期限を過ぎた製剤は使用しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光にて保存すること。

22. 包装

〈ファブラザイム®点滴静注用 5 mg〉

1バイアル

〈ファブラザイム®点滴静注用35mg〉

1バイアル

23. 主要文献

1) David Bodensteiner, et al. Genet Med. 2008, 10(5) : 353-358.
2) 社内資料：ラット生殖発生毒性試験（2004年1月29日承認、CTD M2.6.6.6）
3) 社内資料：AGAL-007-99試験（2004年1月29日承認、CTD M2.7.6.2）
4) 社内資料：マウスにおけるr-hαGALの体内分布（2004年1月29日承認、CTD M2.6.4.1）
5) 社内資料：ノックアウトマウスの組織におけるr-hαGALの安定性（2004年1月29日承認、CTD M2.6.4.4.3）
6) 社内資料：AGAL-1-002-98試験（2004年1月29日承認、CTD M2.7.6.3）
7) Dominique P.Germain, et al. J Am Soc Nephrol. 2007, 18 : 1547-1557.
8) Maryam Banikazemi, et al. Ann Intern Med. 2007, 146 : 77-86.
9) 社内資料：心ファブリー病患者におけるα-ガラクトシダーゼA（r-hαGAL）補充療法の安全性と有効性に関する多施設オープン試験
10) Yiannis A. Ioannou, et al. Am J Hum Genet. 2001, 68 : 14-25.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

アミカス・セラピューティクス株式会社

目　次

1　添付文書（案）..... 3
2　用法及び用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠 8
2.1　用法及び用量（案）及びその設定根拠..... 8
2.1.1　用法及び用量（案） 8
2.1.2　用法及び用量（案）の設定根拠..... 8
2.2　使用上の注意及び設定根拠..... 10

1　添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

＊最新の添付文書を参照すること

* 202X 年 XX 月改訂（第 2 版）
2020 年 9 月（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873999

ファブリー病治療剤
ミガーラスタット塩酸塩

ガラフォルド®カプセル 123mg

GALAFOLD® Capsules 123mg

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

処方箋医薬品[注]
注）注意−医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00463000
販売開始	2018 年 5 月

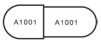
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 （1 カプセル中）	ミガーラスタット塩酸塩 150mg （ミガーラスタットとして 123mg）
添　加　剤	内 容 物：部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ゼラチン、酸化チタン、青色二号

3.2 製剤の性状

色・剤形	ボディが白色不透明でキャップが青色不透明の硬カプセル
外　　形	
大　き　さ	6.4 × 18.0mm（2 号）
識別コード	A1001

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること。
5.2 本剤の投与開始に先立って、患者の*GLA*遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性を確認すること。［24.参照］

*6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。［16.2.1 参照］
7.2 投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から 12 時間以内に服用すること。服用予定時刻から 12 時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。
7.3 酵素補充療法との併用に関する有効性及び安全性は確立されていない。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害患者
重度の腎機能障害のある患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから、重度の腎機能障害のある患者への投与は推奨されない。［16.6.1、17.1.1、17.1.2、18.1、18.2参照］

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

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁へ移行することが報告されている[2]。

*9.7 小児等
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。12歳以上16歳未満の患者では、体重45kg未満の患者は臨床試験に組み入れられていない。また、12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。［16.1.3、17.1.3参照］

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

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

*11.2 その他の副作用

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性（13例）にミガーラスタットとして123mgを絶食下に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。

表1　ミガーラスタット123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

a：幾何平均値（変動係数%）、b：中央値（範囲）、c：平均値（標準偏差）

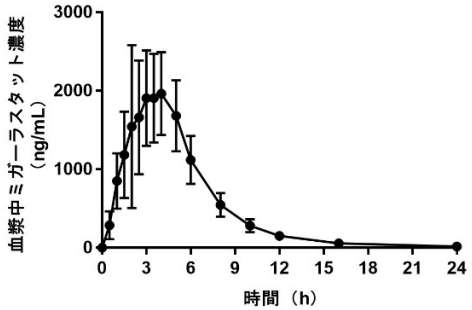


図1　ミガーラスタット123mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

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

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

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

a：幾何平均値（変動係数%）、b：中央値（範囲）

*16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人（179例）及び外国人ファブリー病患者（101例）から得られた血漿中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量として腎機能及び体重が選択された。12歳以上16歳未満かつ体重45kg以上及び16歳以上のファブリー病患者にミガーラスタットとして123mgを経口投与したとき、母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった[5]。［9.7参照］

表3　母集団薬物動態解析に基づき推定した、ファブリー病患者での各年齢区分における薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	$C_{48\,h}$ [b)] (ng/mL)	AUC_{tau} (ng*h/mL)
12歳以上16歳未満[a)] (13例)	1210 (61.1)	11.1 (64.3)[c)]	8940 (47.1)
16歳以上 (86例)	1190 (32.7)	11.7 (52.3)[d)]	9490 (33.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 体重 45 kg 以上、b)　定量下限を上回ったデータのみ、c) 8 例、d) 63 例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人（19例）にミガーラスタットとして123mgを絶食下、ブドウ糖飲料と同時、高脂肪食摂取の1時間前、軽食摂取の1時間前又は軽食摂取の1時間後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。［7.1 参照］

表4　投与タイミング別における薬物動態パラメータ

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

幾何平均値（変動係数%）

16.2.2 生物学的利用率

外国人健康成人（10例）にミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約75%であった[7]。

16.3 分布

日本人健康成人男性（13例）にミガーラスタットとして123mgを絶食下に単回経口投与したときのみかけの分布容積（V/F）は71.7Lであった[3]。

ミガーラスタットの^{14}C標識体（1～100μmol/L）のヒト血漿タンパク非結合率は98.1～111%であった（*in vitro*）[8]。

16.4 代謝

外国人健康成人男性（6例）にミガーラスタットの^{14}C標識体123mgを単回経口投与したとき、投与24時間後までにプールした血漿中データから算出した血漿中総放射能に対する未変化体の割合は約77%であり、*O*-グルクロン酸抱合体（M1、M2及びM3）の割合は13%（5、2及び6%）であった[9]。

ミガーラスタットはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5に対する阻害作用、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4に対する誘導作用は示さなかった（*in vitro*）[10-12]。

16.5 排泄

外国人健康成人男性（6例）にミガーラスタットの^{14}C標識体123mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までに投与放射能の77.2%が尿中に、20.4%が糞中に排泄された。また、投与12時間後までの投与放射能に対する未変化体及び*O*-グルクロン酸抱合体（M1、M2及びM3の合計）の尿中排泄率は55%及び5%であった[9]。

ミガーラスタットはBCRP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3及びOCT2の基質ではなく、BCRP、BSEP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2に対する阻害作用は示さなかった。また、SGLT1の基質であり、阻害作用（IC_{50}値：64.7mmol/L）を有することが示唆されたが、SGLT2の基質ではなく、阻害作用は示さなかった（*in vitro*）[13-19]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

外国人腎機能正常者（CLcr≥90mL/min、8例）、軽度腎機能障害者（60≤CLcr<90mL/min、8例）、中等度腎機能障害者（30≤CLcr<60mL/min、8例）及び重度腎機能障害者（15≤CLcr<30mL/min、8例）にミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、腎機能正常者、軽度、中等度及び重度腎機能障害者の半減期（幾何平均値）は6.4、7.7、22.2及び32.3時間であり、腎機能の低下に伴い延長した[20]。［9.2.1 参照］

表5　腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

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

重度腎機能障害者 (8 例)	2078 (45.5)	56154 (24.9)	0.99 [0.75, 1.31]	4.53 [3.48, 5.90]

幾何平均値（変動係数%）

16.7 薬物相互作用

外国人男性ファブリー病患者（12例）にアガルシダーゼ アルファ0.2mg/kg又はアガルシダーゼ ベータ0.5mg/kg若しくは1.0mg/kgを静脈内投与下でミガーラスタットとして123mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[21]。

表6　血漿中ミガーラスタット濃度又は血漿中 α-Gal A 活性に及ぼす影響

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

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

*17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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

表7　糸球体ろ過量の年間変化量の結果

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

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

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

表8　左室重量係数及び血漿中 lyso-Gb_3 濃度の結果

		本剤群	酵素補充療法群
左室重量係数 (g/m^2)	ベースライン	95.3±22.8 (33例)	92.9±25.7 (16例)
	投与18ヵ月時	89.4±22.8 (32例)	90.6±36.7 (13例)
	変化量	−6.6 [−11.0,−2.1] (31例)	−2.0 [−11.0,7.0] (13例)
血漿中 lyso-Gb_3 濃度 (nmol/L)	ベースライン	6.35 (0.80,59.07) (32例)	9.65 (0.85,73.40) (17例)
	投与18ヵ月時	7.40 (1.01,87.37) (31例)	6.41 (0.84,62.50) (15例)
	変化量	0.55 (−2.27,28.30) (31例)	−0.04 (−11.90,2.57) (15例)

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

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

なお、本剤を30ヵ月間投与した被験者における$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$及び$mGFR_{iohexol}$年間変化量は−1.72［−2.65、−0.78］mL/min/1.73m²（31例）及び−2.75［−4.81、−0.68］mL/min/1.73m²（30例）、左室重量係数の変化量は−3.8［−8.9、1.3］g/m²（28例）、複合臨床的アウトカムを発現した被験者割合は32%（10/31例）であった。［9.2.1参照］

*複合臨床的アウトカムは腎イベント、心イベント、脳血管イベント及び死亡からなり、各イベントの定義は以下のとおり。
腎イベント：①ベースラインと比較して$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$が15mL/min/1.73m²以上低下かつ$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$が90mL/min/1.73m²未満、又は②24時間尿タンパクがベースラインと比較して33%以上増加かつ24時間尿タンパクが300mg以上と定義された。
心イベント：心筋梗塞、不安定狭心症、新規の症候性不整脈（抗不整脈薬の投与、直流除細動、ペースメーカー又は植込み型除細動器を要する）、又はニューヨーク心臓協会分類III度又はIV度のうっ血性心不全と定義された。
脳血管イベント：脳卒中、又は一過性脳虚血発作と定義された。
投与30ヵ月時までの本剤投与群の副作用の発現率は37.3%（19/51例）であり、主な副作用は頭痛13.7%（7例/51例）であった[22]。

*17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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

表9　腎間質毛細血管あたりの GL-3 封入体数の変化量の結果

	ベースライン	投与6ヵ月時	投与6ヵ月時までの変化量	投与12ヵ月時	投与0/6～12ヵ月*時までの変化量
プラセボ-本剤群	0.493 ±0.594 (20例)	0.565 ±0.975 (20例)	0.071 ±0.563 (20例)	0.312 ±0.628 (17例)	−0.330 ±0.626 (17例)
本剤-本剤群	0.649 ±1.229 (25例)	0.389 ±0.792 (26例)	−0.250 ±0.513 (25例)	0.429 ±0.861 (22例)	−0.239 ±0.500 (22例)

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

本剤を18～24ヵ月間投与した被験者における$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$年間変化量は−0.30［−1.65、1.04］mL/min/1.73m²（41例）、左室重量係数の変化量は−7.7［−15.4、−0.0］g/m²（27例）であった。［9.2.1参照］

投与24ヵ月時までの本剤投与群の副作用の発現率は45.3%（29/64例）であり、主な副作用は下痢7.8%（5/64例）、頭痛7.8%（5/64例）、悪心6.3%（4/64例）及び錯感覚6.3%（4/64例）であった[23]。

*17.1.3 海外第Ⅲ相試験

本試験は、本剤の安全性、薬物動態、薬力学、有効性を評価する多施設共同非盲検試験である。酵素補充療法を未実施、又は酵素補充療法を実施していた場合はスクリーニングの14日以上前に酵素補充療法による治療を中止した12歳以上18歳未満かつ体重45kg以上の、本剤に反応性のある*GLA*遺伝子変異を有する外国人ファブリー病患者21例を対象にミガーラスタット123mgが12ヵ月間隔日経口投与された。

本剤を12ヵ月間投与した被験者におけるベースラインからのeGFR（改変シュワルツ推算式）の変化量（平均値±標準偏差）は−1.6±15.40mL/min/1.73m²（19例）、左室重量係数の変化量（平均値±標準偏差）は−3.9±13.53g/m²（18例）であり、血漿中lyso-Gb_3濃度の変化量（中央値（範囲））は0.2（−65.4, 115.8）ng/mL（19例）であった。

投与12ヵ月時までの副作用発現率は23.8%（5/21例）であり、主な副作用は頭痛9.5%（2/21例）であった[24]。［9.7参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ファブリー病は*GLA*遺伝子の変異によるα-Gal Aの活性低下により、GL-3等の基質が蓄積し、腎障害、心筋症、脳血管疾患等の組織障害をもたらす。特定の*GLA*遺伝子変異により、異常な高次構造をとる不安定なα-Gal Aが生成することがあるが[25]、ミガーラスタットはα-Gal Aに対する薬理学的シャペロンとして作用し、小胞体上で特定の変異型α-Gal Aに選択的かつ可逆的に結合してリソソームへの適切な輸送を促進する。リソソーム内では、ミガーラスタットが解離し、遊離したα-Gal Aにより蓄積したGL-3の分解作用を呈する[26]。［9.2.1参照］

18.2 薬理作用

マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒト変異型α-Gal A導入遺伝子を発現させたファブリー病マウスモデルにミガーラスタットを経口投与した時、皮膚、心臓、腎臓、脳及び血漿中のα-Gal A活性は有意かつ用量依存的に増加し、GL-3濃度は低下した。また連日投与レジメンと比較して、間欠投与レジメン（隔日投与など）ではより高い組織中GL-3濃度低下作用が認められた[27]。［9.2.1参照］

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミガーラスタット塩酸塩

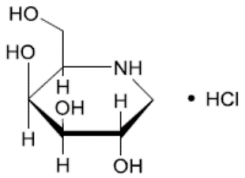
Migalastat Hydrochloride（JAN）

化　学　名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

分子式：$C_6H_{13}NO_4$・HCl

分子量：199.63

構造式：



性　状：白色～微褐色の結晶

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

融　点：約244℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

7カプセル　1シート　PTP

23. 主要文献

1）社内資料：ラットでの生殖発生毒性試験（AA26551）（2018年3月23日承認、CTD2.4.4.4）
2）社内資料：ラットでの乳汁中排泄（AA94762）（2018年3月23日承認、CTD2.2.6.4.6.1）
3）社内資料：日本人健康成人での薬物動態試験（MGM115806）（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1）
4）社内資料：ファブリー病患者での薬物動態試験（FAB-CL-204）（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.4）
*5）社内資料：母集団薬物動態解析
6）社内資料：食事の影響に関する試験（AT1001-016）（2018年3月23日承認、CTD2.7.1.2.3）
7）社内資料：生物学的利用率に関する試験（AT1001-018）（2018年3月23日承認、CTD2.7.1.2.1）
8）社内資料：タンパク結合率の検討（0332-145-02）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.4.1）
9）社内資料：マスバランス試験（AT1001-014）（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.1）
10）社内資料：CYP阻害に関する検討（XT115084）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.1）
11）社内資料：CYP誘導に関する検討（XBL07624）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.1）
12）社内資料：CYP誘導に関する検討（XBL15798）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.1）
13）社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-01-02 Dec2014）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.2）
14）社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-02-28 Apr2015）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.2）
15）社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-04-03 Nov2015）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.2）
16）社内資料：トランスポーターに関する検討（2011N125700_00）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.2）
17）社内資料：トランスポーターに関する検討（2011125739_00）（2018年3月23日承認、CT2.6.4.7.2
18）社内資料：トランスポーターに関する検討（OPT-2015-091）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.2）
19）社内資料：トランスポーターに関する検討（OPT-2015-090）（2018年3月23日承認、CTD2.6.4.7.2）
20）社内資料：腎機能障害被験者での薬物動態試験（AT1001-015）（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.2）
21）社内資料：アガルシダーゼとの併用試験（AT1001-013）（2018年3月23日承認、CTD2.7.2.2.3）
22）社内資料：国際共同臨床試験（AT1001-012）（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
23）社内資料：海外臨床試験（AT1001-011）（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
*24）社内資料：海外臨床試験（AT1001-020）（20XX年X月XX日承認、CTD2.7.2.3.1、2.7.3.3.2）
25）Fan JQ, et al. Nat Med. 1999；5（1）：112-115.
26）Benjamin ER, et al. Mol Ther. 2012；20（4）：717-726.
27）Khanna R, et al. Mol Ther. 2010；18（1）：23-33.
28）ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先：
アミカス・セラピューティクス株式会社
コールセンター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目6番2号
新丸の内センタービルディング19階
フリーダイヤル　0120-907-477
受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

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

患者の *GLA* 遺伝子変異のミガーラスタットに対する反応性は、アミカス・セラピューティクス株式会社が提供する「ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表 [28]」又は専用のウェブサイト（www.galafoldamenabilitytable.com）を確認してください。「ガラフォルドに反応性のある *GLA* 変異一覧表 [28]」又は専用のウェブサイトに患者の *GLA* 遺伝子変異が未掲載であった場合等には、下記にお問い合わせください。［5.2 参照］

コールセンター
フリーダイヤル　0120-907-477　e-mail　info@amicusrx.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アミカス・セラピューティクス株式会社
〒100-0005　東京都千代田区丸の内一丁目 6 番 2 号
新丸の内センタービルディング 19 階

Amicus Therapeutics®

®：登録商標

2　用法及び用量及び使用上の注意の案並びにその設定根拠

2.1　用法及び用量（案）及びその設定根拠

2.1.1　用法及び用量（案）

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。

2.1.2　用法及び用量（案）の設定根拠

青少年被験者における母集団薬物動態（PPK）解析

AT1001-020 試験で本剤が投与された 12 歳以上 18 歳未満の小児ファブリー病患者におけるミガーラスタットの薬物動態（PK）特性を評価し、本剤を隔日投与した成人における血漿中ミガーラスタット濃度を体重 45 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満の小児患者へ外挿することの妥当性を PPK 解析にて検討した結果、CTD Module 2.7.2 表 2.7.2.3.1-1 に示したように各部分集団及び 12 歳以上 18 歳未満の全体集団における血漿中ミガーラスタットの曝露量は成人と同様であった。

CTD Module 2.7.2 表 2.7.2.3.1-2 に示したように分散分析法で算出した各年齢の部分集団（試験集団）及び全体集団（試験集団）と成人（対照集団）における投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の比の点推定値及び 90% 信頼区間（CI）は、いずれの年齢の部分集団（試験集団）及び全体集団（試験集団）においても、AUC_{tau} は成人での値との生物学的同等性の基準を満たしていた。16 歳以上 18 歳未満の部分集団、12 歳以上 18 歳未満の全体集団における C_{max} は成人での値との生物学的同等性の基準を満たしていたが、12 歳以上 16 歳未満の部分集団では 90% CI の上限が 128%であり、当該集団では成人と比較して C_{max} は有意に高かった。しかし、当該部分集団の C_{max} と成人の C_{max} の差異はわずか 17%であり、安全域の範囲内であったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。実際に、体重 45 kg 以上の青少年に本剤 150 mg を投与した場合、同量を投与した成人と比較してリスクが高まることを示唆する安全性データは存在しない。したがって、体重 45 kg 以上の 12 歳以上 18 歳未満の患者に対し、本剤 150 mg の隔日投与が至適な用法及び用量と考えられた（CTD Module 2.7.2.3.1）。

日本人小児患者への外挿性

日本人及び外国人の成人におけるミガーラスタットの PK プロファイルの類似性は本剤の初回承認申請時に検討された（初回申請資料 CTD Module 2.7.2.3.4.3、1.13.1）。その結果、日本人と外国人では PK プロファイルに差異はないことが示された。

また、ミガーラスタットは、投与量の 77%が尿中に未変化体で排泄され、13%がグルクロン酸抱合を受ける。そのため、小児のチトクローム P450（CYP）の発達変化がミガーラスタットの PK プロファイルに大きく影響することは考えにくい。実際に、12 歳以上 16 歳未満且つ体重 45 kg 以上の青少年被験者での血漿中ミガーラスタット曝露量は成人での曝露量と同程度であった（CTD

Module 2.7.2 表 2.7.2.3.1-1）。

以上より、日本人の 12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 以上の小児ファブリー病患者における PK プロファイルは、成人及び外国人小児患者における PK プロファイルと大きな差異はないものと考えられた。

日本人小児ファブリー病患者における有効性

外国人の小児ファブリー病患者を対象とした AT1001-020 試験の結果、本剤 150 mg が隔日投与された被験者では、腎機能、心機能、薬力（PD）に安定した有効性が確認され、患者報告アウトカムにおいて、疼痛スコアに軽度の改善が認められた。さらに、成人と同様に、酵素補充療法（ERT）治療歴の有無に関わらず有効性が確認された。また、年齢部分集団別（12 歳以上 16 歳未満、16 歳以上 18 歳未満）で同様の有効性が確認された。以上のことから、本剤 150 mg 隔日投与は、ERT 治療歴の有無を問わず、12 歳以上の日本人小児ファブリー病患者に対しても腎機能、心機能、PD に安定した有効性が期待できると考えられた（CTD Module 2.5.4.2）。

小児ファブリー病患者における安全性

AT1001-020 試験では死亡及び治験薬投与中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）はなかった。一方、うつ病の既往歴を有する 1 例にその他の重篤な有害事象として自殺念慮が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。発現した有害事象の多くは重症度が軽度であり、因果関係が否定できない重度の TEAE は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 5 例に 11 件発現したが、これらの事象により治験薬投与は変更されなかった。試験期間を通じて、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、タナーステージに臨床的に意味のある変動は認められなかった。以上のことから、12 歳以上 18 歳未満のファブリー病患者に本剤 150 mg の隔日投与で 1 年間（12 ヵ月）投与したときの、安全性及び忍容性が確認された。これらの結果は、成人における本剤の安全性プロファイルと一致しており、小児において新たな又は予期しない安全性の知見は認められなかった（CTD Module 2.5.5.7）。

12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 未満の小児ファブリー病患者への本剤投与について

12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 未満の小児ファブリー病患者に本剤 150 mg を隔日投与した場合の曝露量をシミュレートした結果、定常状態での C_{max} の予測値中央値は 1900 ng/mL であった。これは 12 歳以上 16 歳未満で体重 45 kg 以上の小児ファブリー病患者における C_{max} の予測値中央値（1430 ng/mL）を上回っているものの、良好な臨床反応と有効性の改善との関連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（503～2538 ng/mL）に十分収まっており、臨床的に重要な差ではないと考えられる。また、FAB-CL-205 試験において成人患者に本剤 500 mg を投与した際の C_{max}（中央値：3900 ng/mL）と比較すると十分に低い。FAB-CL-205 試験で認められた安全性プロファイルは、既承認の投与レジメンで成人に投与したものと類似していたことから、体重 45 kg 未満の青年患者における曝露量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、最低血漿中濃度についても 12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上の患者と大きな差は認められていない。

また、データは限られるものの第 III 相試験及び製造販売後調査（PMS）等に登録された 16 歳

以上かつ体重 45 kg 未満の患者において得られた推算糸球体濾過量及び lyso-Gb_3 データからも、本剤の有効性は示唆されている。したがって、12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者と体重 45 kg 以上の成人及び青少年では、本剤の安全性及び有効性に差異はないと考えられる。

以上の AT1001-020 試験の有効性、安全性及び薬物動態の結果及び PMS を含めたこれまでに集められた結果から、成人及び 12 歳以上の小児ファブリー病患者に対して、既承認の用法及び用量である本剤ミガーラスラットとして 1 回 123 mg を隔日経口投与することが適切であると確認されたことから設定した。

2.2　使用上の注意及び設定根拠

当該一部承認申請において変更した使用上の注意の項目について、設定根拠を記載する。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.7 小児等への投与
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。12歳以上16歳未満の患者では、体重45kg未満の患者は臨床試験に組み入れられていない。また、12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 未満の患者は臨床試験に組み込まれておらず、実際の投与データは得られていない。シミュレーション結果では、当該年齢層で体重 45 kg 未満の患者における本剤の曝露量は、体重 45 kg 以上の患者のそれを上回ることが予測された。また、12 歳未満の小児への使用経験がないため設定した。（変更箇所：下線部）</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5%以上 10%未満</th><th>1%以上 5%未満</th></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td></td><td>動悸</td></tr>
<tr><td>耳および迷路</td><td></td><td></td><td>回転性めまい</td></tr>
<tr><td>胃腸</td><td></td><td>下痢~~、悪心~~</td><td>悪心、腹痛、便秘、口内乾燥、便意切迫、消化不良、嘔吐</td></tr>
<tr><td>一般・全身</td><td></td><td></td><td>疲労、疼痛</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、血圧上昇</td></tr>
<tr><td>筋骨格系および結合組織</td><td></td><td></td><td>筋痙縮、筋肉痛、斜頚、四肢痛</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>頭痛</td><td>~~浮動性めまい、~~錯感覚</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻</td></tr>
<tr><td>精神</td><td></td><td></td><td>うつ病</td></tr>
<tr><td>腎および尿路</td><td></td><td></td><td>蛋白尿</td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、鼻出血</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織</td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒症</td></tr>
</table></td><td>AT1001-012 試験、AT1001-011 試験及び AT1001-020 試験で報告された副作用に基づき設定した。
（変更箇所：下線部）</td></tr>
</table>

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

アミカス・セラピューティクス株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

既提出資料概要参照。

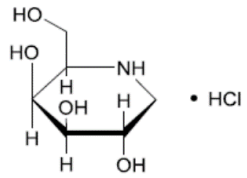
ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

アミカス・セラピューティクス株式会社

1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ［現行］

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

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

2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ［追加］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>臨床第 3b 相臨床試験（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）

副作用発現率：23.8%（5/21 例）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>上腹部痛</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>四肢痛</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>2 (9.5)</td></tr>
<tr><td>錯感覚</td><td>1 (4.8)</td></tr>
<tr><td>薬疹</td><td>1 (4.8)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アミカス・セラピューティクス株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

アミカス・セラピューティクス株式会社

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3	臨床試験報告書							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.3	In vitro - in vivo の関連を検討した試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5.1	AT1001-020 Clinical Study Report 16.1 Study Information POPULATION PHARMACOKINETIC REPORT FOR STUDY AT1001-020	Amicus Therapeutics, Inc.	2018 年 9 月～2021 年 2 月	8 study centers in 2 countries (UK, USA)	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5.2	Erratum to POPULATION PHARMACOKINETIC REPORT	Amicus Therapeutics, Inc.	2018 年 9 月～2021 年 2 月	8 study centers in 2 countries (UK, USA)	海外	社内資料	評価	無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2	非対照試験報告書							

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2.1	AT1001-020: An Open-label Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of 12-month Treatment with Migalastat in Pediatric Subjects (aged 12 to < 18 years) with Fabry Disease and Amenable *GLA* Variants	Amicus Therapeutics, Inc.	2018 年 9 月～2021 年 2 月	8 study centers in 2 countries (UK, USA)	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.1.1	2. Synopsis	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.2	16.1.1. Protocol or Amendment	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.3	16.1.2. Sample Case Report Form	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.4	16.1.3. IEC-IRB Consent Form List	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.5	16.1.4. List Description Investigator Site	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.6	16.1.5. Signature Investigators	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.7	16.1.8. Audit Certificates Report	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.8	16.1.9. Statistical Methods Analysis Plan	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.9	16.1.10. Documentation of Inter-Laboratory Standardization Methods Quality Assurance Procedures	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.10	16.1.12. Publications Referenced in Report	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.2.1.11	16.2.1. Discontinued Patients	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.12	16.2.2. Protocol Deviations	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.13	16.2.3. Patients Excluded from Efficacy Analysis	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.14	16.2.4. Demographic Data	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.15	16.2.5. Compliance and Drug Concentration	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.16	16.2.6. Individual Pharmacokinetic Response Data	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.17	16.2.7. Adverse Event Listings	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2.1.18	16.2.8. Listing of Individual Laboratory Measurements by Patient	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.5.4	その他の試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE(S): Migalastat from [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.6.2	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report MIGALASTAT from [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.3	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report MIGALASTAT from [redacted] 20[redacted] to[redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.4	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report MIGALASTAT from [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.5	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report MIGALASTAT from [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.6	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report MIGALASTAT from [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.7	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report MIGALASTAT from [redacted] 20[redacted] to[redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.8	[redacted] PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE(S): Migalastat from [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	Amicus Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4	参考文献				
5.4.1	Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibodies.	Aerts, J., W. Kallemeijn, W. Wegdam, M. Joao Ferraz, M. van Breemen, N. Dekker, G. Kramer, B. Poorthuis, J. Groener, J. Cox-Brinkman, S. Rombach, C. Hollak, G. Linthorst, M. Witte, H. Gold, G. van der Marel, H. Overkleeft and R. Boot	Journal of Inherited Metabolic Disease 2011; 34(3): 605-619.	-	-
5.4.2	Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity.	Allen, L. E., E. M. Cosgrave, J. P. Kersey and U. Ramaswami	Br J Ophthalmol 2010; 94(12): 1602-1605.	-	-
5.4.3	Urinary biomarker investigation in children with Fabry disease using tandem mass spectrometry.	Auray-Blais, C., C. M. Blais, U. Ramaswami, M. Boutin, D. P. Germain, S. Dyack, O. Bodamer, G. Pintos-Morell, J. T. Clarke, D. G. Bichet, D. G. Warnock, L. Echevarria, M. L. West and P. Lavoie	Clin Chim Acta 2015; 438: 195-204.	-	-
5.4.4	Literature Review of Gastrointestinal Physiology in the Elderly, in Paediatric Patients, and in Patients with Gastrointestinal Diseases.	Bai, J. P. F., G. J. Burckart and A. E. Mulberg	J Pharm Sci 2016; 105(2): 476-483.	-	-
5.4.5	Agalsidase-β therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial.	Banikazemi, M., J. Bultas, S. Waldek, W. R. Wilcox, C. B. Whitley, M. McDonald, R. Finkel, S. Packman, D. G. Bichet, D. G. Warnock and R. J. Desnick	Ann Intern Med. 2007; 146(2): 77-86. Epub 2006 Dec 2018.	-	-
5.4.6	Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy.	Desnick, R. J., R. Brady, J. Barranger, A. J. Collins, D. P. Germain, M. Goldman, G. Grabowski, S. Packman and W. R. Wilcox	Ann Intern Med. 2003; 138(4): 338-346.	-	-
5.4.7	Pathomechanisms of renal Fabry disease	Eikrem, O., R. Skrunes, C. Tondel, S. Leh, G. Houge, E. Svarstad and H. P. Marti	Cell Tissue Res 2017; 369(1): 53-62.	-	-
5.4.8	A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies.	Eng, C. M., M. Banikazemi, R. E. Gordon, M. Goldman, R. Phelps, L. Kim, A. Gass, J. Winston, S. Dikman, J. T. Fallon, S. Brodie, C. B. Stacy, D. Mehta, R. Parsons, K. Norton, M. O'Callaghan and R. J. Desnick	Am. J. Hum. Genet. 2001; 68(3): 711-722.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.9	Safety and efficacy of recombinant human α-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease.	Eng, C. M., N. Guffon, W. R. Wilcox, D. P. Germain, P. Lee, S. Waldek, L. Caplan, G. E. Linthorst and R. J. Desnick	N Engl J Med 2001; 345(1): 9-16.	-	-
5.4.10	Fabry disease.	Germain, D.	Orphanet Journal of Rare Diseases 2016; 5(1): 30.	-	-
5.4.11	Early cardiac changes in children with anderson-fabry disease.	Havranek, S., A. Linhart, Z. Urbanova and U. Ramaswami	JIMD Rep 2013; 11: 53-64.	-	-
5.4.12	Characterization of Fabry Disease in 352 Paediatric Patients in the Fabry Registry.	Hopkin, R. J., J. Bissler, M. Banikazemi, L. Clarke, C. M. Eng, D. P. Germain, R. Lemay, A. Tylki-Szymanska and W. R. Wilcox	Pediatr Res 2008; 64(5): 550-555.	-	-
5.4.13	Improvement of Fabry disease related gastrointestinal symptoms in a significant proportion of female patients treated with agalsidase beta.	Hopkin, R., U. Feldt-Rasmussen, A. M. Martins, A. Ortiz, F. Weidemann, R. Lemay and W. R. Wilcox	Molecular Genetics and Metabolism 2016; 117(2): S57-S58.	-	-
5.4.14	Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children.	Kearns, G. L., S. M. Abdel-Rahman, S. W. Alander, D. L. Blowey, J. S. Leeder and R. E. Kauffman	New England Journal of Medicine 2003; 349(12): 1157-1167.	-	-
5.4.15	Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan.	Koto Y, Sakai N, Lee Y, Kakee N, Matsuda J, Tsuboi K, Shimozawa N, Okuyama T, Nakamura K, Narita A, Kobayashi H, Uehara R, Nakamura Y, Kato K and Eto Y	Mol Genet Metab 2021; 133(3): 277-288.	-	-
5.4.16	Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors.	Laney, D., R. Bennett, V. Clarke, A. Fox, R. Hopkin, J. Johnson, E. O'Rourke, K. Sims and G. Walter	Journal of Genetic Counseling 2013; 22(5): 555-564.	-	-
5.4.17	Comparison of clinical practice guidelines and actual clinical practice in Fabry disease diagnosis.	Laney, D. A., A. L. White, M. Holida, V. Clarke, S. Lipinski, L. Berry, K. May and K. Long	Molecular Genetics and Metabolism 2013; 114(2): S68.	-	-
5.4.18	Plasma globotriaosylsphingosine (lysoGb3) could be a biomarker for Fabry disease with a Chinese hotspot late-onset mutation (IVS4 + 919G>A).	Liao, H.-C., Y.-H. Huang, Y.-J. Chen, S.-M. Kao, H.-Y. Lin, C.-K. Huang, H.-C. Liu, T.-R. Hsu, S.-P. Lin, C.-F. Yang, C. S. J. Fann, P.-C. Chiu, K.-S. Hsieh, Y.-C. Fu, Y.-Y. Ke, C.-Y. Lin, F.-J. Tsai, C.-H. Wang, M.-C. Chao, W.-C. Yu, C.-C. Chiang and D.-M. Niu	Clinica Chimica Acta 2013; 426(0): 114-120.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.19	Gene Mutations Versus Clinically Relevant Phenotypes-Lyso-Gb3 Defines Fabry Disease.	Niemann, M., A. Rolfs, S. Störk, B. Bijnens, F. Breunig, M. Beer, G. Ertl, C. Wanner and F. Weidemann	Circulation: Cardiovascular Genetics 2014; 7(1): 8-16.	-	-
5.4.20	Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients.	Ortiz, A., D. P. Germain, R. J. Desnick, J. Politei, M. Mauer, A. Burlina, C. Eng, R. J. Hopkin, D. Laney, A. Linhart, S. Waldek, E. Wallace, F. Weidemann and W. R. Wilcox	Molecular Genetics and Metabolism 2018; 123(4): 416-427.	-	-
5.4.21	Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey.	Ramaswami, U., C. Whybra, R. Parini, G. Pintos-Morell, A. Mehta, G. Sunder-Plassmann, U. Widmer, M. Beck and I. On Behalf Of The Fos European	Acta Pædiatrica 2006; 95(1): 86-92.	-	-
5.4.22	Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease.	Rombach, S. M., N. Dekker, M. G. Bouwman, G. E. Linthorst, A. H. Zwinderman, F. A. Wijburg, S. Kuiper, M. A. vd Bergh Weerman, J. E. M. Groener, B. J. Poorthuis, C. E. M. Hollak and J. M. F. G. Aerts	Biochimica et Biophysica Acta 2010; 1802(9): 741-748.	-	-
5.4.23	Long-Term Effect of Antibodies against Infused Alpha-Galactosidase A in Fabry Disease on Plasma and Urinary (lyso)Gb3 Reduction and Treatment Outcome.	Rombach, S. M., J. M. F. G. Aerts, B. J. H. M. Poorthuis, J. E. M. Groener, W. Donker-Koopman, E. Hendriks, M. Mirzaian, S. Kuiper, F. A. Wijburg, C. E. M. Hollak and G. E. Linthorst	PLoS ONE 2012; 7(10): e47805.	-	-
5.4.24	Vascular Aspects of Fabry Disease in Relation to Clinical Manifestations and Elevations in Plasma Globotriaosylsphingosine.	Rombach, S. M., B. van den Bogaard, E. de Groot, J. E. M. Groener, B. J. Poorthuis, G. E. Linthorst, B.-J. H. van den Born, C. E. M. Hollak and J. M. F. G. Aerts	Hypertension 2012; 60(4): 998-1005.	-	-
5.4.25	Maturation of Renal Function in Childhood: Clearance Studies.	Rubin, M. I., E. Bruck, M. Rapoport, M. Snively, H. McKay and A. Baumler	J Clin Invest 1949; 28(5 Pt 2): 1144-1162.	-	-
5.4.26	Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset.	Schiffmann, R. and M. Ries	Paediatric Neurol 2016; 64: 10-20.	-	-
5.4.27	New Equations to Estimate GFR in Children with CKD	Schwartz G. J., Munoz A., Schneider M. F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B. A. and Furth S. L.	J Am Soc Nephrol 2009; 20: 629-637.	-	-
5.4.28	Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease.	Skrunes, R., C. Tondel, S. Leh, K. K. Larsen, G. Houge, E. S. Davidsen, C. Hollak, A. B. P. van Kuilenburg, F. M. Vaz and E. Svarstad	Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12(9):1470-1479.	-	-

添付資料番号	タイトル	著者名	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4.29	Renal Biopsy Findings in Children and Adolescents With Fabry Disease and Minimal Albuminuria	Tondel, C., L. Bostad, A. Hirth and E. Svarstad	American Journal of Kidney Diseases 2008; 51(5): 767-776.	-	-
5.4.30	Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria.	Tondel, C., T. Kanai, K. K. Larsen, S. Ito, J. M. Politei, D. G. Warnock and E. Svarstad	Nephron 2015; 129(1): 16-21.	-	-
5.4.31	Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy.	van Breemen, M. J., S. M. Rombach, N. Dekker, B. J. Poorthuis, G. E. Linthorst, A. H. Zwinderman, F. Breunig, C. Wanner, J. M. Aerts and C. E. Hollak	Biochimica et Biophysica Acta 2011; 1812(1): 70-76.	-	-