2020年9月作成（第4版）

日本標準商品分類番号 873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ファブリー病治療剤 処方箋医薬品注）

ガラフォルド®カプセル123mg

GALAFOLD® Capsules 123mg

（ミガーラスタット塩酸塩）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	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）
一般名	和名：ミガーラスタット塩酸塩 洋名：Migalastat Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年5月30日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：アミカス・セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アミカス・セラピューティクス株式会社 コールセンター 〒100-0005 東京都千代田区丸の内一丁目6番2号 新丸の内センタービルディング19階 フリーダイヤル 0120-907-477 受付時間：9：00～17：00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

本IFは2020年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

２．IFとは

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

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

４．利用に際しての留意点

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

目　　次

略語表…… 1

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

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

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

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

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果…… 12
2．効能又は効果に関連する注意…… 13
3．用法及び用量…… 13
(1) 用法及び用量の解説…… 13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…… 13
4．用法及び用量に関連する注意…… 13
5．臨床成績…… 16
(1) 臨床データパッケージ…… 16
(2) 臨床薬理試験…… 18
(3) 用量反応探索試験…… 18
(4) 検証的試験…… 19
1) 有効性検証試験…… 19
2) 安全性試験…… 38
(5) 患者・病態別試験…… 38
(6) 治療的使用…… 38
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…… 38
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…… 38
(7) その他…… 38

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…… 39
2．薬理作用…… 39
(1) 作用部位・作用機序…… 39
(2) 薬効を裏付ける試験成績…… 40
(3) 作用発現時間・持続時間…… 49

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移…… 50
(1) 治療上有効な血中濃度…… 50
(2) 臨床試験で確認された血中濃度…… 50
(3) 中毒域…… 52

(4) 食事・併用薬の影響…… 52
2．薬物速度論的パラメータ…… 53
(1) 解析方法…… 53
(2) 吸収速度定数…… 53
(3) 消失速度定数…… 53
(4) クリアランス…… 53
(5) 分布容積…… 53
(6) その他…… 53
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 53
(1) 解析方法…… 53
(2) パラメータ変動要因…… 53
4．吸収…… 54
5．分布…… 54
(1) 血液－脳関門通過性…… 54
(2) 血液－胎盤関門通過性…… 54
(3) 乳汁への移行性…… 54
(4) 髄液への移行性…… 54
(5) その他の組織への移行性…… 54
(6) 血漿蛋白結合率…… 55
6．代謝…… 55
(1) 代謝部位及び代謝経路…… 55
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率…… 55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合…… 55
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率…… 55
7．排泄…… 55
8．トランスポーターに関する情報…… 55
9．透析等による除去率…… 56
10. 特定の背景を有する患者…… 56
11. その他…… 56

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由…… 57
2．禁忌内容とその理由…… 57
3．効能又は効果に関連する注意とその理由…… 57
4．用法及び用量に関連する注意とその理由…… 57
5．重要な基本的注意とその理由…… 57
6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 57
(1) 合併症・既往歴等のある患者…… 57
(2) 腎機能障害患者…… 57
(3) 肝機能障害患者…… 58
(4) 生殖能を有する者…… 58
(5) 妊婦…… 58
(6) 授乳婦…… 58
(7) 小児等…… 58
(8) 高齢者…… 58
7．相互作用…… 59
(1) 併用禁忌とその理由…… 59
(2) 併用注意とその理由…… 59
8．副作用…… 59
(1) 重大な副作用と初期症状…… 59
(2) その他の副作用…… 59
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 60
10. 過量投与…… 60
11. 適用上の注意…… 60
12. その他の注意…… 60
(1) 臨床使用に基づく情報…… 60
(2) 非臨床試験に基づく情報…… 60

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1．薬理試験…… 61
(1) 薬効薬理試験…… 61
(2) 安全性薬理試験…… 61
(3) その他の薬理試験…… 61
2．毒性試験…… 61
(1) 単回投与毒性試験…… 61
(2) 反復投与毒性試験…… 62
(3) 遺伝毒性試験…… 63
(4) がん原性試験…… 63
(5) 生殖発生毒性試験…… 64
(6) 局所刺激性試験…… 65
(7) その他の特殊毒性…… 66

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1．規制区分…… 67
2．有効期間…… 67
3．包装状態での貯法…… 67
4．取扱い上の注意…… 67
5．患者向け資材…… 67
6．同一成分・同効薬…… 68
7．国際誕生年月日…… 68
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 68
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 68
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 68
11. 再審査期間…… 68
12. 投薬期間制限に関する情報…… 68
13. 各種コード…… 68
14. 保険給付上の注意…… 68

Ⅺ. 文献
1．引用文献…… 69
2．その他の参考文献…… 71

Ⅻ. 参考資料
1．主な外国での発売状況…… 72
2．海外における臨床支援情報…… 73

XIII. 備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 74
2．その他の関連資料…… 74

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

ガラフォルド®カプセル123mg（以下本剤）はファブリー病に対する世界初の経口剤である。本剤の有効成分であるミガーラスタットは国内で発見された低分子量のイミノ酸であり、ファブリー病でリソソーム内に蓄積するスフィンゴ糖脂質の一つである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類似体（アナログ）である。ファブリー病では責任遺伝子であるα-ガラクトシダーゼA遺伝子（*GLA*）の変異によりα-ガラクトシダーゼA（α-Gal A）が不安定化し[※1]、GL-3などのスフィンゴ糖脂質がリソソーム内に蓄積する。ミガーラスタットはα-Gal Aの薬理学的シャペロンとして作用し、不安定化したα-Gal Aに小胞体上で選択的かつ可逆的に結合して、そのリソソームへの適切な輸送を促進する[※2]。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による蓄積したGL-3の分解作用を促す。

ファブリー病は男女共に発症する進行性のX染色体連鎖のライソゾーム病であり、有病率が全世界で40,000 ～ 117,000人に1人と推定される希少疾患である。国内では約315 ～ 1,061人[※3]の患者がファブリー病と診断されている。ファブリー病では幼少期からスフィンゴ糖脂質が蓄積することで神経因性疼痛、皮膚疾患、眼科疾患、消化器症状、肺症状、腎障害、心筋症、脳血管疾患など多岐に渡る症状が現れ、また致死的な続発症に至る。国内ではファブリー病は2015年1月1日から指定難病として取り扱われている[※4]。

ファブリー病は早期に治療を開始することで、疾患の進行を遅らせ、寿命を延ばすことができると考えられており、これまでは唯一の治療選択肢とされていた酵素補充療法（ERT）が施行されてきた。しかし、ERTではinfusion associated reaction（IAR）の発現により治療継続が困難になるなどの問題もあることから、新たな治療法の開発が重要な課題とされ、シャペロン療法はファブリー病治療におけるアンメットメディカルニーズを満たすべく新たな治療法の一つと考えられてきた。

本剤の第Ⅲ相試験（ATTRACT試験、AT1001-012試験）では、日本人を含むERT実施中のファブリー病患者を対象に、本剤の有効性と安全性についてERTとの比較検討がなされた。その結果、主要評価項目である$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$[※5]及び$mGFR_{iohexol}$[※6]のベースラインから18ヵ月までの年間変化量について、本剤はERTと同等であった[※7]。また、本剤の安全性プロファイルは良好であった。一方、ERT未実施のファブリー病患者を対象に行われた第Ⅲ相試験（FACETS試験、AT1001-011試験）においても、良好な有効性と安全性が示された[※7]。

これらの臨床試験の結果を踏まえ、本剤は2016年5月に欧州連合（EU）で初めて承認された。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」の効能又は効果で承認された。

※1　ファブリー病の*GLA*の変異は900種以上確認されており、中にはα-Gal Aが発現しない変異などもある。このような変異型に対し、本剤は反応性を有さない。

※2　本剤が作用可能なα-Gal A変異型は、活性部位に選択的かつ可逆的に高い親和性を持って結合するものである。このような遺伝子型を「本剤に反応性のある*GLA*変異型」と定義する。

※3　ファブリー病を含むライソゾーム病患者の2015年3月31日時点における特定疾患医療受給者証交付件数は1,061件（難病情報センター 特定疾患医療受給者証交付件数）と報告されている。

※4　指定難病19：ライソゾーム病

※5　$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$：CKD-EPI式を用いた推算糸球体濾過量

※6　$mGFR_{iohexol}$：イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体濾過量

※7　本剤に反応性のある*GLA*変異型を有する患者

２．製品の治療学的特性

１．本剤はファブリー病に対する世界初の経口剤である。

２．「ミガーラスタットに反応性のある*GLA*遺伝子変異を伴うファブリー病」に対して適応を有する。

３．本剤は、日本人を含むERT実施中のファブリー病患者を対象とした第Ⅲ相試験（ATTRACT試験、AT1001-012試験）において、有効性及び安全性が示された※。（19 ～ 29頁）

・主要評価項目である$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$及び$mGFR_{iohexol}$のベースラインから18ヵ月までの年間変化量について、ガラフォルドはERTと同等であった※。（22頁）

・ガラフォルドを18ヵ月間投与することにより、左室重量係数（LVMi）がベースラインから有意に改善した※。（24頁）

・ガラフォルドを18ヵ月投与した際の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）の発現率は29%であり、腎イベントの発現率は24%、心イベントの発現率は6%、脳血管イベント及び死亡例は認められなかった※。（25頁）

４．本剤は、ERT未実施のファブリー病患者を対象とした第Ⅲ相試験（FACETS試験、AT1001-011試験）において、有効性及び安全性が示された※。（30 ～ 37頁）

・ガラフォルドを6ヵ月投与することにより、疾患性基質（腎IC GL-3封入体数及び血漿中$lyso\text{-}Gb_3$）がプラセボ群に比べて有意に減少した※。（32 ～ 33頁）

５．本剤の長期投与において、心機能パラメータが改善された※。

・ガラフォルドの長期投与（30 ～ 36ヵ月）において、LVMiのベースラインからの有意な改善が認められた※。（34頁）

６．主な副作用（5%以上）として頭痛、下痢、悪心、浮動性めまい、錯感覚が報告されている。「Ⅷ．８．副作用」及び「Ⅴ．５．臨床成績」の項の安全性の結果を参照すること。

※本剤に反応性のある*GLA*変異型を有する患者に関して
ERT：酵素補充療法
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$：CKD-EPI式を用いた推算糸球体濾過量
$mGFR_{iohexol}$：イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体濾過量
IC：間質毛細血管
GL-3：グロボトリアオシルセラミド
$lyso\text{-}Gb_3$：グロボトリアオシルスフィンゴシン

３．製品の製剤学的特性

該当しない

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け情報提供資材：「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」、「ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異一覧表」、本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウェブサイト （「Ⅻ．2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	－
保険適用上の留意事項通知	無	－

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

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

・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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6．RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	ミガーラスタットに反応性のない*GLA*遺伝子変異を有する患者への投与 男性への投与時の受胎能の低下	長期投与時の安全性 腎機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
有効性に関する調査･試験の計画
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け情報提供資材（「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」及び「ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異一覧表」）の作成、配布 本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウェブサイトの設置

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

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ガラフォルド®カプセル123mg

(2) 洋名

GALAFOLD® Capsules 123mg

(3) 名称の由来

α-Gal酵素の折りたたみ（fold）構造を矯正するという本剤のメカニズムに由来している。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ミガーラスタット塩酸塩

(2) 洋名（命名法）

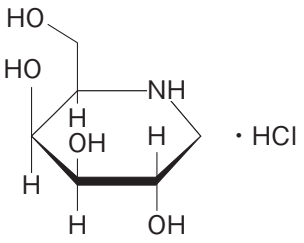
Migalastat Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

migalastat：alpha-galactosidase A enzyme inhibitor

３．構造式又は示性式

構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_6H_{13}NO_4$・HCl

分子量：199.63

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：AT1001、GR181413A、MO14428及びC-013431

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微褐色の結晶

(2) 溶解性

pH1.2 ～ 7.5の範囲の水溶液中で溶けやすい。

溶解度

溶媒	溶液のpH	溶解度（mg/mL）	温度（℃）
塩酸	1.2	＞500	15 ～ 25
フタル酸塩緩衝液	4.6	＞500	15 ～ 25
リン酸塩緩衝液	6.8	＞500	15 ～ 25
リン酸塩緩衝液	7.5	＞500	15 ～ 25
水	n/a	約259	20
ジメチルスルホキシド	n/a	約25	20
メタノール	n/a	6	20
エタノール	n/a	＜1	20
アセトニトリル	n/a	＜1	20

n/a：該当せず

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度0 ～ 80%の範囲において可逆的に0.1%未満の水分を吸脱着する。90%を超える高い相対湿度において潮解する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

熱重量測定にて約130℃で昇華を示し、示差走査熱量測定にて約244℃で分解を伴う融点を示す。

(5) 酸塩基解離定数

34 ～ 49 μmol/L溶液におけるプロトン化した第二アミンのpKa：7.47 ± 0.01

(6) 分配係数

様々なpHにおけるオクタノール／緩衝液の分配係数log Dは以下の通りである。

pH	Log D
pH 3	－5.2
pH 5	－3.2
pH 7	－1.4
pH 9	－0.8

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{20}$： ＋55.8° ～ ＋61.1°（4mg/mL溶液）

吸光度：波長200 ～ 700nmの範囲に発色団を有しないため、吸収を示さない

pH：4.7（1%溶液、室温）

粒度（D_{90}の粒子径の範囲）：470.0 ～ 846.0 μm（ふるい分け分析）

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	30℃ /65%RH	60箇月	明確な変化なし
加速試験	40℃ /75%RH	6箇月	明確な変化なし
苛酷試験	50℃ ※1	3箇月	明確な変化なし
	40℃ /75%RH（むき出し）	3箇月	明確な変化なし
	凍結・融解サイクル試験※1, ※2	1箇月	明確な変化なし
	光安定性試験（むき出し）※1, ※3	7日	明確な変化なし

評価項目：性状、純度試験（苛酷試験では類縁物質のみ）、水分、ミガーラスタット塩酸塩の含量

※1　湿度は成り行き

※2　－20℃で7日間、30℃で7日間のサイクルを2回繰り返し

※3　可視光及び紫外光の両方を曝し、総照度120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m^2以上

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

　赤外吸収スペクトル測定法

　液体クロマトグラフィー

　塩化物 USP<191>

定量法

　液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別、(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形	大きさ
ガラフォルド®カプセル123mg	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	A1001 A1001	6.4×18.0mm（2号）

(3) 識別コード

表示部位：カプセル

表示内容：A1001

(4) 製剤の物性

内容物は白色～微褐色の粉末

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（1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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

市販用の合成経路により調製した原薬における13個の潜在的類縁物質のうち、5個は0.10%よりも多く存在する可能性がある。これら5個の類縁物質は重要品質特性と定義されており、原薬の規格に設定されている。

6．製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	測定時期	結果
長期保存試験	25℃ /60%RH及び 30℃ /75%RH	PTP包装	試験開始時、3、6、9、12、18、24、36及び48箇月	性状、類縁物質、微生物限度、溶出性及び含量に大きな変化は認められなかった。 水分※において、ごくわずかな増加が認められた。 平衡相対湿度※において増加傾向がみられ、9箇月間保存した後の最大値は61%であった。
加速試験	40℃ /75%RH	PTP包装	試験開始時、1、3及び6箇月	性状、類縁物質、溶出性及び含量に大きな変化は認められなかった。 水分※において、ごくわずかな増加が認められた。
光安定性試験	総照度120万lx･hr以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W･hr/m^2以上照射	ガラスシャーレ（曝光品） ガラスシャーレをアルミニウム箔で覆ったもの（遮光対照）	試験開始時及び曝光後	性状、類縁物質、溶出性及び含量のいずれの試験項目においても曝光品及び遮光対照間で差は認められなかった。
苛酷試験	50℃、成り行き湿度	PTP包装	試験開始時、1及び2箇月	性状、類縁物質、溶出性及び含量のいずれの試験項目においても大きな変化は認められなかった。 水分※においてわずかな減少が認められた。

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、水分（光安定性試験を除く）、平衡相対湿度（長期保存試験のみ）、微生物限度（長期保存試験のみ）、溶出性及び定量法

※規格として設定していない試験項目

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9．溶出性

（方法）日局一般試験法＜6.10＞溶出試験法のパドル法

条件：試験液 0.1mol/L塩酸溶液900mL

回転数 毎分50回転

（結果）pH1.2、4.0及び6.8の試験液における15分間の溶出率は80%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

7カプセル　1シート　PTP

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

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

（解説）

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

表1　効能又は効果を裏付ける臨床試験

試験番号	試験デザイン	投与レジメン	被験者及び投与例数（日本人）
AT1001-012	ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験；非盲検継続投与	主要投与期間： ミガーラスタット123mg（ミガーラスタット塩酸塩として150mg）隔日経口投与又はERT点滴静注（最新の承認用量及びレジメンの少なくとも80%の投与量） 非盲検継続投与期間： ミガーラスタット123mg（ミガーラスタット塩酸塩として150mg）隔日1回経口投与	ファブリー病患者（ERT施行） N=46（6）
AT1001-011	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	ランダム化二重盲検期間： ミガーラスタット123mg（ミガーラスタット塩酸塩として150mg）又はプラセボ隔日1回経口投与	ファブリー病患者（ERT未施行） N=64

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

これらの2試験において本剤は、男女いずれの患者においてもERT治療歴の有無に関わらず、α-Gal A活性を増大させ、病因となる基質を減少させ、更に腎機能の維持、統計的に有意な左室重量の減少を示した。また、AT1001-011試験では男女いずれの患者においても消化器症状の改善を示した。腎機能を長期にわたり安定化させることは、ファブリー病患者の主な死因となる末期腎障害、透析及び腎移植に至るまでの期間を遅延させ、潜在的には予防できる可能性も期待される。また、本剤群でLVMiが減少したことから、ファブリー病患者の最大の死因となる心合併症をも抑制することが期待される。実際にAT1001-012試験において、本剤群ではERT群と比べて腎臓、心臓、脳血管イベント等の発現頻度が低くなる傾向がみられた。

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

以上のことから、本剤に反応性のある*GLA*変異を有するファブリー病患者において、本剤は、ファブリー病に冒された複数の臓器において有効性を認めた一方で、ERTで認められるような

点滴静脈内投与に伴う反応及び抗体産生等のリスク、負担及び安全性の問題は認められなかった。したがって、「ミガーラスタットに反応性のある*GLA*遺伝子変異を伴うファブリー病」を本剤の効能又は効果とすることは適切であると考える。

2．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］

（解説）

5.1　本剤の臨床試験では、ファブリー病と診断された患者のみを対象とし、有効性及び安全性が確立されていることから、「本剤はファブリー病と確定診断された患者に対して使用すること」を使用上の注意に設定した。

5.2　本剤の臨床試験では、本剤に対して反応性のある*GLA*変異を有する患者のみを対象とし、有効性及び安全性が確立されている。したがって、本剤の投与に際しては、患者の*GLA*変異の本剤に対する反応性の有無を確認する必要があるため、使用上の注意に設定した。

3．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

（解説）

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

4．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。

（解説）

7.1　AT1001-016試験では、19例の健康男女被験者に本剤ミガーラスタットとして123mg（ミガ

ーラスタット塩酸塩として150mg）を投与したときの薬物動態パラメータに及ぼす食事の種類及び摂取のタイミングの影響を評価した。本剤のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$の統計解析結果を表2に示す。本剤を高脂肪食摂取1時間前、軽食摂取1時間前、軽食摂取1時間後に投与したとき、絶食下投与と比べてC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$が有意に低下した。

食事の前後2時間を避けることを設定した背景には本剤の吸収が比較的早いことが挙げられる。本剤経口投与後のt_{max}は約3時間であり、投与2時間後に食事をした場合、空腹時投与2時間後の本剤の血漿中濃度はC_{max}の87.2%に相当する。従って、本剤の未吸収分に対する食事の影響は本剤のバイオアベイラビリティにほとんど影響しないと考えられる。反対に、食事を投与2時間前に摂取した場合、食事の種類や胃排泄にかかる時間にもよるが、食事と共に本剤を投与した場合や、投与1時間前に食事をした場合のように、残存した食物がバイオアベイラビリティに大きく影響することは考えにくい。また、投与前後2時間を避けるとすることで、患者の利便性を必要以上に損なうことなく、本剤を適切に使用できると考えられる。以上のことから用法及び用量に関連する注意7.1に「本剤の曝露量は食事の影響を受けるため、食事の前後2時間を避けて投与すること」と設定した。

表2　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%）

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

酵素活性自体はシャペロンの非存在下で増大することと一致して、本剤の非臨床試験においては、連日投与よりも投与間隔の長い投与法で基質の減少が最大化した。

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

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

一方で、本剤の第2相試験（FAB-CL-201 ～ FAB-CL-205試験）では、本剤最大ミガーラスタットとして123mg（ミガーラスタット塩酸塩として150mg）の連日投与、最大ミガーラスタットとして205mg（ミガーラスタット塩酸塩として250mg）の隔日投与、最大ミガーラスタットとして205mg（ミガーラスタット塩酸塩として250mg）の1日2回投与、最大ミガーラスタットとして410mg（ミガーラスタット塩酸塩として500mg）の3日投与4日休薬を含む広範な投与レジメンを検討している。これらの試験成績に基づき、基質の減少及び安全性のバランスからミガーラスタットとして123mg（ミガーラスタット塩酸塩として150mg）隔日投与が選択された一方で、検討したいずれの投与レジメンにおいても安全性上の重大な問題は認められず、忍容性は良好であった。

上述のように、最適な基質の減少のために隔日投与が必要であるが、隔日投与であること、長期間の投与であることを考えると、実際には患者が服用を忘れる可能性がある。したがって、予定された服用を忘れた場合にいつまでであれば服用し忘れた分の薬剤を服用することができるか、添付文書において注意喚起する必要があると考え、用法及び用量に関連する注意7.2に「投与時刻は原則毎回一定とする。服用予定時刻に服用できなかった場合は、服用予定時刻から12時間以内に服用すること。服用予定時刻から12時間を超えた場合は、次の服用予定日時から服用を再開すること。」を設定した。

7.3 酵素補充療法との併用における有効性及び安全性は検討されていないため設定した。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

分類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象 （症例数）	投与期間
第Ⅰ相 バイオアベイラビリティ	AT1001-018	安全性 忍容性 薬物動態 用量比例性 尿中排泄 絶対的バイオアベイラビリティ	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験（無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験群を含む）	外国人 健康成人 （31例）	単回
第Ⅰ相 薬物動態	AT1001-016 （MGM116050）	安全性 忍容性 薬物動態 食事の影響	無作為化、非盲検、5期クロスオーバー試験	外国人 健康成人 （20例）	単回
第Ⅰ相 薬物動態	FAB-CL-103	薬物動態 相対的バイオアベイラビリティ 食事の影響 安全性	無作為化、非盲検、3期クロスオーバー試験	外国人 健康成人 （15例）	単回
第Ⅰ相 薬物動態	MGM115806	安全性 忍容性 薬物動態	無作為化、単盲検、4期クロスオーバー、プラセボ対照、用量漸増単回経口投与試験	日本人 健康成人 （14例）	単回
第Ⅰ相 薬物動態	FAB-CL-101	安全性 忍容性 薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回経口投与試験	外国人 健康成人 （32例）	単回
第Ⅰ相 薬物動態	FAB-CL-102	安全性 忍容性 薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復経口投与試験	外国人 健康成人 （16例）	7日
第Ⅰ相 吸収、分布、代謝、排泄	AT1001-014	吸収 分布 代謝 排泄 血漿中濃度 総放射能 安全性 忍容性	非盲検、単回投与試験	外国人 健康成人 （6例）	単回
第Ⅰ相 薬物動態	AT1001-015	安全性 忍容性 薬物動態	非無作為化、非盲検、群逐次試験	外国人 健康成人 （8例） 腎機能障害被験者（軽度、中等度、重度 各8例）	単回
第Ⅰ相 薬物動態	AT1001-010	心室再分極 QTc 薬物動態	無作為化、二重盲検、二重ダミー、陽性対照及びプラセボ対照、4群クロスオーバー試験	外国人 健康成人 （52例）	単回

分類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象 （症例数）	投与期間
第Ⅱ相 薬物動態/ 薬力学	FAB-CL- 201	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	非盲検試験	外国人ファブリー病患者 （9例）	12週 （96週）
第Ⅱ相 薬力学	FAB-CL- 202	安全性 忍容性 薬力学	非盲検試験	外国人ファブリー病患者 （4例）	12週 （48週）
第Ⅱ相 薬力学	FAB-CL- 203	安全性 忍容性 薬力学	非盲検試験	外国人ファブリー病患者 （5例）	24週 （48週）
第Ⅱ相 薬物動態/ 薬力学	FAB-CL- 204	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	非盲検試験	外国人ファブリー病患者 （9例）	12週 （48週）
第Ⅱ相 薬力学	FAB-CL- 205	長期安全性 忍容性 薬力学 薬物動態 疾患関連アウトカム	非盲検、非比較、長期継続投与試験	外国人ファブリー病患者 （23例）	48ヵ月
第Ⅲ相 有効性	AT1001- 012	ピボタル試験 有効性 安全性	無作為化、実薬対照、並行群間試験	日本人を含むファブリー病患者 （60例、うち日本人7例）	18ヵ月
		長期有効性 長期安全性	非盲検継続投与試験	日本人を含むファブリー病患者 （48例、うち日本人6例）	30ヵ月（延長投与期：12ヵ月）
第Ⅲ相 有効性	AT1001- 011	ピボタル試験 有効性 安全性 忍容性	ステージ1：無作為化、二重盲検、プラセボ対照 ステージ2：非盲検 非盲検継続投与期：非盲検	外国人ファブリー病患者 （67例）	ステージ1：6ヵ月 ステージ2：7-12ヵ月 非盲検継続投与期：13-24ヵ月
第Ⅲ相 有効性	AT1001- 041	長期有効性/薬力学 長期安全性	非盲検継続投与試験	外国人ファブリー病患者	－※

※AT1001-041試験はロジスティクス上の理由により中止され、患者はAT1001-042試験に移行した

参考資料

分類	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象 （症例数）	投与期間
第Ⅱ相 薬物動態	AT1001- 013	安全性 薬物動態 薬物相互作用	非無作為化、非盲検試験	外国人 ファブリー病患者 （23例）	ステージ1：約14日 ステージ2：約14日
第Ⅰ相 薬物動態	FAB-CL- 104	安全性 忍容性 薬物動態 心電図による心臓力学的影響	二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	外国人 健康成人 （24例）	単回

(2) 臨床薬理試験

心電図に対する影響（海外データ、AT1001-010試験）[1)]

健康成人に液剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量、臨床用量）及び液剤1025mg（ミガーラスタットとしての投与量、臨床用量超）を単回投与したとき、プラセボ投与に比べてQT間隔[※1]に統計学的有意差[※2]は認められなかった（12時間におけるプラセボ投与との差［平均値（上限）］：123mg群0.06ミリ秒（2.06）、1025mg群0.08ミリ秒（2.06））。また、心室再分極への影響は示唆されなかった。

※1 被験者ごとに補正したQT間隔
※2 片側95%CIの上限を10ミリ秒と定義

薬力学（海外データ、FAB-CL-201/202/203/204/205試験）[2-6)]

薬力学作用について検討された第Ⅱ相試験（5試験）において、ミガーラスタットは末梢血単核球細胞（PBMC）中のα-Gal A活性を増大させ、それに伴うGL-3の減少が本剤に反応性のある*GLA*変異型を有する患者で認められた。本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）隔日投与後に認められたPBMC中のα-Gal A活性の増大及びGL-3の減少は、より高用量での低投与回数（ミガーラスタットとして205及び410mg、3日投与/4日休薬）では増強されなかったことから、第Ⅲ相試験では123mg隔日投与を選択した。

注）本剤の国内で承認された用法及び用量は「通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 日本人を含む酵素補充療法を実施中のファブリー病患者を対象とした多施設共同非盲検実薬対照無作為化試験［ATTRACT試験（AT1001-012試験），国際共同第Ⅲ相試験］[7-9)]

目的	ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有し、酵素補充療法（ERT）使用歴のあるファブリー病患者を対象に、ガラフォルドの有効性及び安全性をERTと比較検討する。
試験デザイン	多国籍（10ヵ国）、多施設共同（25施設）、非盲検、実薬対照、無作為化試験（第Ⅲ相試験）
対象	ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有し※、ERTを実施中の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/1.73m^2、日本人7例を含む） ※ヒト胎児腎（HEK）293細胞を用いた*in vitro*アッセイでガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型又は本アッセイでは測定不能であっても潜在的にガラフォルドに対して反応性の可能性を示唆する根拠がある*GLA*変異型を有する
主な選択基準	・16歳以上74歳以下でファブリー病と診断された男性及び女性 ・ヒト胎児腎（HEK）293細胞を用いた*in vitro*アッセイでミガーラスタットに反応性のある*GLA*変異型又は本アッセイでは測定不能であっても潜在的にミガーラスタットに対して反応性の可能性を示唆する根拠がある*GLA*変異型を有する ・12ヵ月以上ERTを施行している ・ERT投与レジメンがVisit2（無作為化時）の前3ヵ月に渡って安定しており、この期間中は添付文書で規定された用量及びレジメンの少なくとも80%以上で施行されている ・糸球体濾過量（GFR）が30mL/min/1.73m^{2}以上
試験方法	本試験は2期構成であり、最初の18ヵ月の主要投与期では患者をガラフォルド群又はERT群のいずれかに1.5：1の割合で無作為化した。続く12ヵ月の非盲検継続投与期では全例をガラフォルド投与に切り替えた。 **主要投与期（18ヵ月）** ガラフォルド群（36例）ではガラフォルド（ミガーラスタットとして123mg）を隔日投与した。ERT群（21例）ではアガルシダーゼ アルファ又はアガルシダーゼ ベータを承認された用法及び用量（2週間に1回）で投与した。 **非盲検継続投与期（12ヵ月）** 全例でガラフォルド（ミガーラスタットとして123mg）を隔日投与した。
評価項目	**主要評価項目** ・$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$のベースラインから18ヵ月までの年間変化量 ・$mGFR_{iohexol}$のベースラインから18ヵ月までの年間変化量 **副次評価項目** ・$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$及び$mGFR_{iohexol}$（主要評価項目以外の評価） ・$eGFR_{MDRD}$ ・24時間尿中蛋白及び尿中アルブミン/クレアチニン比 ・心エコー検査で評価した左室重量係数（LVMi） ・複合臨床的アウトカム（腎イベント、心イベント、脳血管イベント及び死亡） ・血漿中lyso-Gb_3 ・白血球中α-Gal A活性 ・患者報告アウトカム（SF-36 v2及びBPI） など **安全性評価項目** ・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン など $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$：CKD-EPI式を用いた推算糸球体濾過量 $mGFR_{iohexol}$：イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体濾過量 $eGFR_{MDRD}$：MDRD式を用いた推算糸球体濾過量 lyso-Gb_3：グロボトリアオシルスフィンゴシン

ATTRACT：**A**T1001 **T**herapy Compared to Enzyme **R**eplacement in Fabry Patients with **A**T1001-responsive Mutations: a Global **C**linical **T**rial

［患者背景］

■人口統計学的特性

年齢の中央値は53.0歳で、患者の91%が65歳以下であった。性別は男性が44%、女性が56%であった。最も多かった人種は白人で（84%）、次いでアジア人（12%）であった。

	ガラフォルド群 （n =36）	ERT群 （n =21）	合計 （n =57）
年齢			
平均値 ± SD	50.5 ± 13.76	46.3 ± 14.91	48.9 ± 14.21
中央値（範囲）	54.0（18, 70）	48.0（18, 72）	53.0（18, 72）
≦65歳, n（%）	33（92）	19（90）	52（91）
＞65歳, n（%）	3（8）	2（10）	5（9）
性別, n（%）			
男性	16（44）	9（43）	25（44）
女性	20（56）	12（57）	32（56）
民族（米国と日本のみ）[a], n（%）			
ヒスパニック系又はラテン系	0	1（11）	1（5）
非ヒスパニック系又は非ラテン系	7（54）	6（67）	13（59）
日本人	5（38）	2（22）	7（32）
不明	1（8）	0	1（5）
人種, n（%）			
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0
アジア人	5（14）	2（10）	7（12）
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1（3）	0	1（2）
ネイティブ・ハワイアン又は太平洋系人種	0	0	0
白人	29（81）	19（90）	48（84）
Multiple	1（3）	0	1（2）
その他	0	0	0

a 米国と日本の例数に基づき割合を算出

■疾患特性

ファブリー病の診断からの平均経過期間は11.4年であった。ベースライン時に65%の患者がアガルシダーゼ アルファの投与を受けており、33%の患者がアガルシダーゼ ベータの投与を受けていた。47%の患者がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）又はレニン阻害薬（RI）の投与を受けていた。58%の患者が24時間蓄尿において100mg以上の尿中蛋白が認められた。平均$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$は91.9mL/min/1.73m^2であり、平均$mGFR_{iohexol}$は82.8mL/min/1.73m^2であった。

	ガラフォルド群 （n =36）	ERT群 （n =21）	合計 （n =57）
ファブリー病の診断からの経過期間（年）， 平均値±SD	10.2 ± 11.76	13.4 ± 12.47	11.4 ± 12.02
ベースライン時ERT, n（%） 　アガルシダーゼ ベータ 　アガルシダーゼ アルファ	 11（31） 24（67）	 8（38） 13（62）	 19（33） 37（65）
ベースライン時ACEIs/ARB/RIsの使用, n（%）	16（44）	11（52）	27（47）
ガラフォルドに反応性を有する患者, n（%） （GLP HEK assay）	34（94）	19（90）	53（93）
ベースライン時24時間尿中蛋白（mg/24h） 　平均値±SD 　中央値（範囲）	 267.0 ± 411.15 129.0（0, 2282）	 360.0 ± 693.27 108.0（0, 3154）	 301.2 ± 528.54 128.0（0, 3154）
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$（mL/min/1.73m^2） 　平均値±SD 　中央値（範囲）	 89.583 ± 22.1982 85.914（51.33, 145.12）	 95.783 ± 19.2021 96.840（44.83, 129.52）	 91.867 ± 21.1841 89.932（44.83, 145.12）
$mGFR_{iohexol}$（mL/min/1.73m^2） 　平均値±SD 　中央値（範囲）	 82.37 ± 18.105 81.30（51.7, 124.0）	 83.58 ± 23.938 85.10（33.0, 132.2）	 82.81 ± 20.245 81.40（33.0, 132.2）

［有効性］

以下の有効性の結果（血漿中lyso-Gb_3を除く）にはガラフォルドに反応性のない*GLA*変異型を有した患者のデータは含まれていない［ガラフォルド群34例（日本人5例）、ERT群18例（日本人1例）］

■$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$及び$mGFR_{iohexol}$

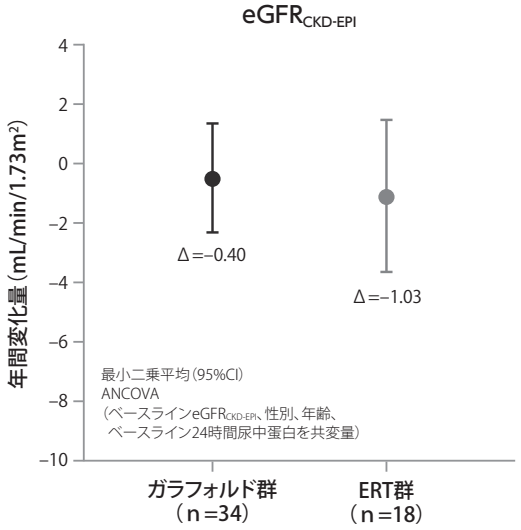
●ベースラインから18ヵ月までの年間変化量（主要評価項目）

$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$のベースラインから18ヵ月までの年間変化量（最小二乗平均）はガラフォルド群で－0.40mL/min/1.73m^2（95%CI：－2.27～1.48）、ERT群で－1.03mL/min/1.73m^2（95%CI：－3.64～1.58）であり、2群間の同等性の基準※を満たした。

$mGFR_{iohexol}$のベースラインから18ヵ月までの年間変化量（最小二乗平均）はガラフォルド群で－4.35mL/min/1.73m^2（95%CI：－7.65～－1.06）、ERT群で－3.24mL/min/1.73m^2（95%CI：－7.81～1.33）であり、2群間の同等性の基準※を満たした。

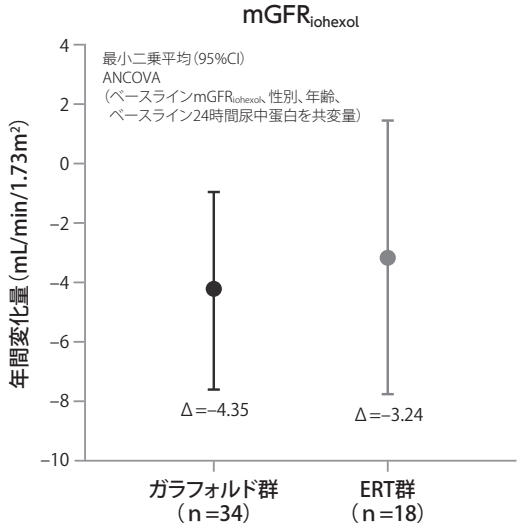
※ 2群間の同等性の基準
ファブリー病は希少疾患であり、臨床試験に組み入れ可能な患者は限られ、解析に足る症例数が得られないため、一般的な2群間の差の95%CIに基づく非劣性解析を行うことは困難であった。そのため、EMAのScientific Advice Working Partyとの協議に基づき、以下の2群間の同等性の基準を事前に設定した。
・GFRの年間変化量（最小二乗平均）の両群の差が2.2mL/min/1.73m^{2}以内、かつ
・両群の年間変化量の95%CIの重複が50%を超える

ベースラインから18ヵ月までのGFR年間変化量



	ベースライン	18ヵ月
ガラフォルド群	88.7±20.2（n=34）	85.3±20.5（n=34）
ERT群	94.7±20.2（n=18）	89.7±21.2（n=17）

平均値±SD、単位：mL/min/1.73m^2



	ベースライン	18ヵ月
ガラフォルド群	82.3±16.9（n=34）	75.6±19.9（n=34）
ERT群	81.4±23.9（n=18）	82.9±23.4（n=16）

平均値±SD、単位：mL/min/1.73m^2

●ベースラインから30ヵ月までの年間変化量（副次評価項目）

ガラフォルドを30ヵ月投与した患者（31例）※における$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$及び$mGFR_{iohexol}$のベースラインから30ヵ月までの年間変化量（平均値）は－1.72mL/min/1.73m^2（95%CI：－2.65～－0.78）及び－2.75mL/min/1.73m^2（95%CI：－4.81～－0.68）であった。

※ 最初の18ヵ月の主要投与期にガラフォルド群に割り付けられ、その後の12ヵ月の非盲検継続投与期に参加した患者のうち、ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者

●ベースラインから48ヵ月までの年間変化量（非盲検継続投与試験※）

ガラフォルドを48ヵ月投与した患者（14例）※における$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$のベースラインから48ヵ月までの年間変化量（平均値）は－1.08mL/min/1.73m^2（95%CI：－1.93～－0.22）であった。

※ 本試験から非盲検継続投与試験（AT1001-042試験）[13] に移行した患者を対象

■24時間尿中蛋白及びアルブミン/クレアチニン比（副次評価項目）

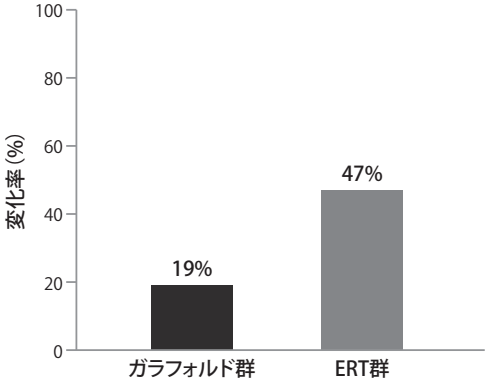
24時間尿中蛋白のベースラインから18ヵ月までの平均変化量はガラフォルド群で49.2mg/日、ERT群で194.5mg/日であった。各投与群の平均に対するベースラインからの変化率（ベースラインからの平均変化量/ベースライン時の平均値×100%）はガラフォルド群で19%、ERT群で47%であった。

24時間尿中蛋白

	ガラフォルド群	ERT群
ベースライン	259.6±422.22 （n=34）	417.4±735.46 （n=18）
18ヵ月時	308.8±525.68 （n=34）	615.6±1412.66 （n=16）
ベースラインから 18ヵ月までの変化量	49.2±199.53 （n=34）	194.5±690.77 （n=16）

平均値±SD（mg/日）

24時間尿中蛋白の
ベースラインから18ヵ月までの変化率



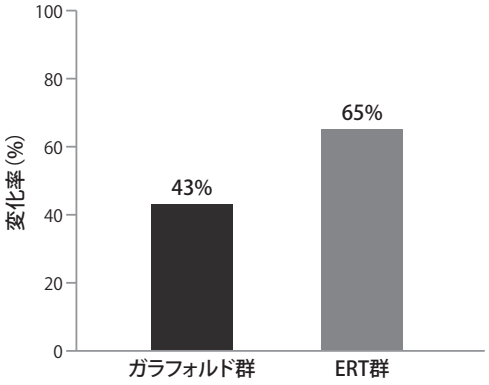
24時間尿中アルブミン/クレアチニン比のベースラインから18ヵ月までの平均変化量はガラフォルド群で5.8mg/mmol、ERT群で14.3mg/mmolであった。
各投与群の平均に対するベースラインからの変化率（ベースラインからの平均変化量/ベースライン時の平均値×100%）はガラフォルド群が43%、ERT群が65%であった。

24時間尿中アルブミン/クレアチニン比

	ガラフォルド群	ERT群
ベースライン	13.5±28.9 （n=33）	21.9±47.1 （n=17）
18ヵ月時	18.8±38.6 （n=33）	35.0±86.3 （n=16）
ベースラインから 18ヵ月までの変化量	5.8±19.7 （n=32）	14.3±40.2 （n=15）

平均値±SD（mg/mmol）

24時間尿中アルブミン/クレアチニン比の
ベースラインから18ヵ月までの変化率

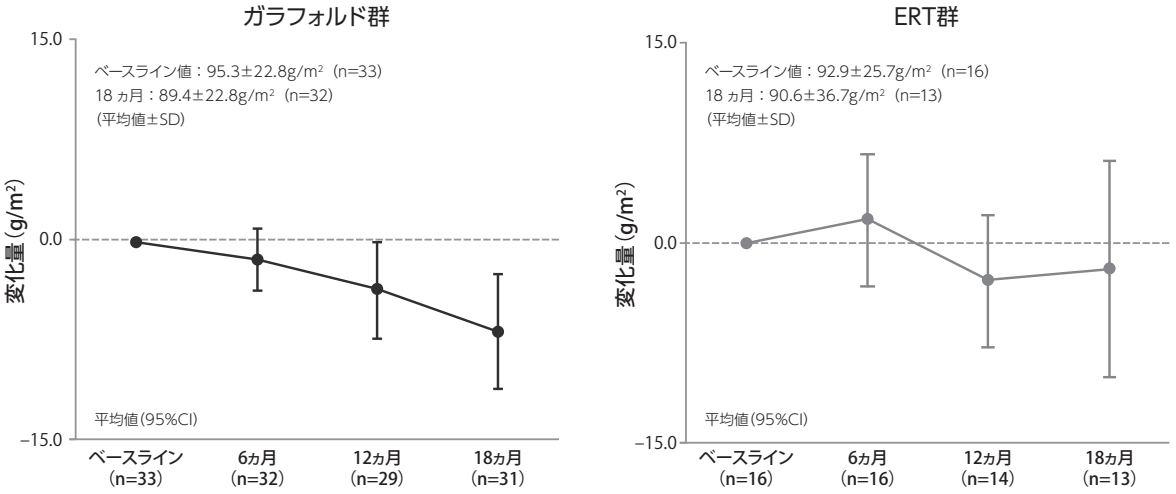


■左室重量係数（LVMi）（副次評価項目）

●ベースラインから18ヵ月までの変化量

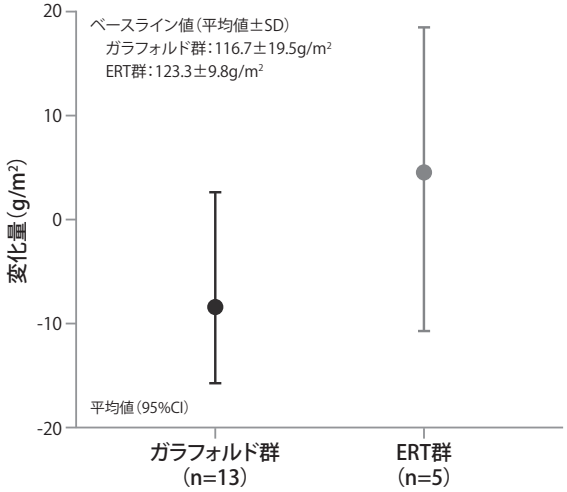
LVMiのベースラインから18ヵ月までの平均変化量はガラフォルド群で－6.6g/m^2（95%CI：－11.0～－2.1）、ERT群で－2.0g/m^2（95%CI：－11.0～7.0）であり、ガラフォルド群ではベースラインからの有意な低下が認められた。

LVMiのベースラインからの変化量の推移



ベースライン時に左室肥大を有していた患者におけるLVMiのベースラインから18ヵ月までの平均変化量はガラフォルド群で－8.4g/m^2（95%CI：－15.7～2.6）、ERT群で4.5g/m^2（95%CI：－10.7～18.4）であった。

ベースラインから18ヵ月までのLVMi変化量
（ベースライン時に左室肥大を有していた患者）



●ベースラインから30ヵ月までの変化量

ガラフォルドを30ヵ月投与した患者（28例）※におけるLVMiのベースラインから30ヵ月までの平均変化量は－3.8g/m^2（95%CI：－8.9～1.3）であった。このうちベースライン時に左室肥大を有していた患者（10例）における平均変化量は－10.0g/m^2（95%CI：－16.6～－3.3）であり、ベースラインからの有意な低下が認められた。

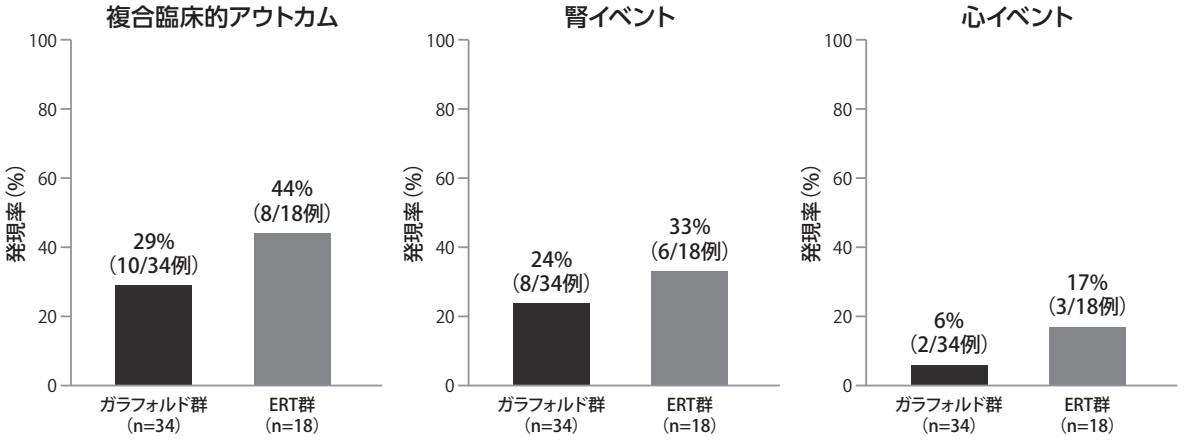
※ 最初の18ヵ月の主要投与期にガラフォルド群に割り付けられ、その後の12ヵ月の非盲検継続投与期に参加した患者のうち、ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者

■複合臨床的アウトカム（副次評価項目）

●18ヵ月までの発現率

18ヵ月までの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）の発現率はガラフォルド群で29%、ERT群で44%であった。

腎イベントの発現率はガラフォルド群24%、ERT群33%、心イベントの発現率はガラフォルド群6%、ERT群17%であった。脳血管イベントはERT群に1例発現し、死亡例は認められなかった。



●30ヵ月までの発現率

ガラフォルドを30ヵ月投与した患者（31例）※における複合臨床的アウトカムの発現率は32%であり、腎イベントの発現率は29%、心イベントの発現率は3%、脳血管イベントの発現率は0%であった。

※ 最初の18ヵ月の主要投与期にガラフォルド群に割り付けられ、その後の12ヵ月の非盲検継続投与期に参加した患者のうち、ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者

〈複合臨床的アウトカムの各イベントの定義〉

腎イベント　：①ベースラインと比較して$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$が15mL/min/1.73m^{2}以上低下かつ$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$が90mL/min/1.73m^{2}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

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

脳血管イベント：脳卒中、又は一過性脳虚血発作

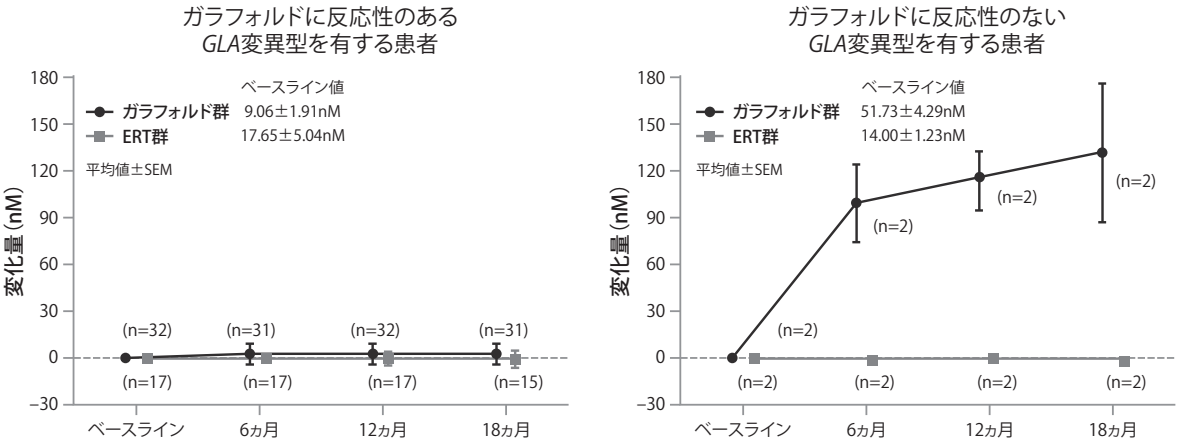
■血漿中lyso-Gb_3（副次評価項目）

●ベースラインから18ヵ月までの変化量

ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者における血漿中lyso-Gb_3値のベースラインから18ヵ月までの変化量（平均値±SEM）はガラフォルド群で1.73±0.99nM、ERT群で－1.93±1.26nMであった。

一方、ガラフォルドに反応性のない*GLA*変異型を有し、ガラフォルドを投与した2例では、ガラフォルド群で130.9±45.7nM、ERT群で－2.03±0.47nMであった。

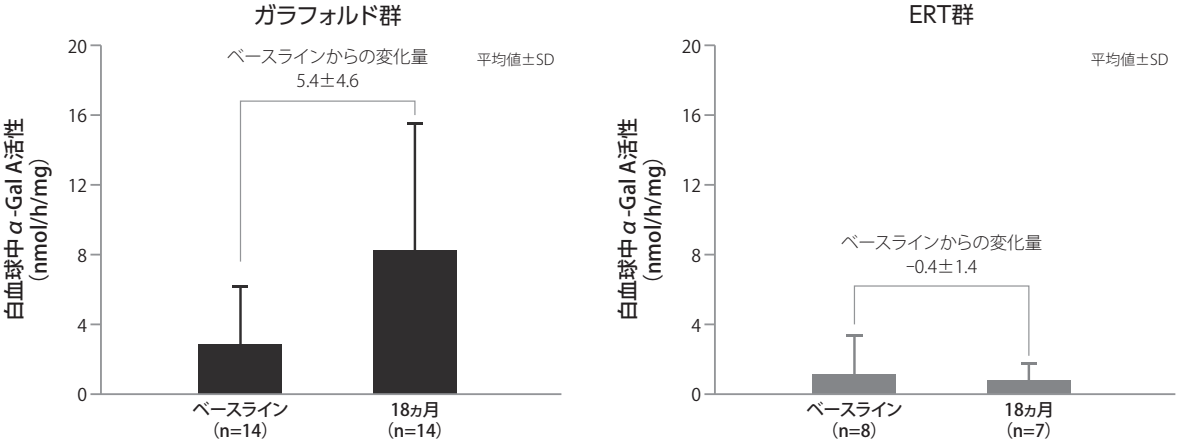
血漿中lyso-Gb_3のベースラインからの変化量の推移



■白血球中α-Gal A活性（副次評価項目）

男性患者※における白血球中α-Gal A活性のベースラインから18ヵ月までの平均変化量は、ガラフォルド群で5.4nmol/h/mg、ERT群で－0.4nmol/h/mgであった。

男性患者※における白血球中のα-Gal A活性



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

■患者報告アウトカム（SF-36 v2及びBPI）（副次評価項目）

18ヵ月時のSF-36 v2[※1]及びBPI[※2]スコアについて、両群共にベースラインからの有意な変化は認められなかった。

ベースラインから18ヵ月までのSF-36 v2及びBPIスコアの変化量

	ベースライン（平均値±SD）		18ヵ月時のベースラインからの変化量［平均値（95%CI）］	
	ガラフォルド群（n=34）	ERT群（n=17）	ガラフォルド群（n=34）	ERT群（n=17）
SF-36 v2[※1]				
身体的コンポーネント	47.8±10.8	40.4±10.6[a]	0.96（−1.0, 2.9）[b]	−1.92（−6.7, 2.8）[a]
精神的コンポーネント	49.3±10.6	50.6±10.3[a]	0.08（−3.3, 3.4）[b]	−0.41（−4.3, 3.5）
BPI[※2]	1.29±1.79	2.12±2.29	0.15（−0.56, 0.88）	−0.19（−0.98, 0.59）

a：n=16, b：n=31

※1 健康状態及び日常生活活動の評価尺度［スケール：0（重症度高）～100（重症度低）］
※2 疼痛の評価尺度［スケール：0（痛みなし）～10（想定し得る最悪の痛み）］

［安全性］

■主要投与期（0-18 ヵ月）

18 ヵ月の主要投与期における有害事象の発現率はガラフォルド群で94%（34/36例）、ERT群で95%（20/21例）であり、ガラフォルド群の主な有害事象（発現率20%以上）は鼻咽頭炎（ガラフォルド群33%、ERT群33%）及び頭痛（ガラフォルド群25%、ERT群24%）であった。重度の有害事象発現率はガラフォルド群で8%（3/36例）、ERT群で10%（2/21例）であった。

副作用の発現率はガラフォルド群で39%（14/36例）、ERT群で14%（3/21例）であり、ガラフォルド群の主な副作用（発現率10%以上）は頭痛（ガラフォルド群17%、ERT群0%）であった。

重篤な有害事象発現率はガラフォルド群で19%（7/36例）、ERT群で33%（7/21例）であり、ガラフォルド群の主な重篤な有害事象（3例以上）は胸痛（3例）であった。試験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

いずれかの群で10%以上発現した有害事象

	ガラフォルド群 （n＝36）	ERT群 （n＝21）
いずれかの有害事象	34（94）	20（95）
鼻咽頭炎	12（33）	7（33）
頭痛	9（25）	5（24）
浮動性めまい	6（17）	2（10）
インフルエンザ	5（14）	4（19）
腹痛	5（14）	2（10）
下痢	5（14）	2（10）
悪心	5（14）	2（10）
背部痛	4（11）	3（14）
上気道感染	4（11）	1（5）
尿路感染	4（11）	1（5）
咳嗽	3（8）	5（24）
嘔吐	3（8）	3（14）
副鼻腔炎	3（8）	3（14）
関節痛	3（8）	2（10）
気管支炎	2（6）	3（14）
末梢性浮腫	2（6）	2（10）
回転性めまい	1（3）	2（10）
口内乾燥	1（3）	2（10）
胃炎	1（3）	2（10）
四肢痛	1（3）	2（10）
呼吸困難	1（3）	2（10）
処置による疼痛	0	2（10）

例数（%）

■試験全体（0-30 ヵ月）

ガラフォルドの投与を受けた51例中50例（98%）に有害事象が発現し、重症度別の発現率は軽度が29%、中等度が51%、重度が18%であった。主な有害事象（発現率20%以上）は鼻咽頭炎（41%）、頭痛（31%）、インフルエンザ（24%）、下痢（22%）であった。

副作用の発現率は37%（19/51例）であり、主な副作用（発現率10%以上）は頭痛（14%）であった。

重篤な有害事象は31%（16/51例）に発現し、主なもの（3例以上）は胸痛（3例）であった。

試験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

10%以上発現した有害事象

	n＝51
いずれかの有害事象	50（98）
鼻咽頭炎	21（41）
頭痛	16（31）
インフルエンザ	12（24）
下痢	11（22）
咳嗽	8（16）
浮動性めまい	8（16）
悪心	8（16）
嘔吐	8（16）
腹痛	7（14）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7（14）
関節痛	6（12）
筋肉痛	6（12）
発熱	6（12）
尿路感染	6（12）
背部痛	5（10）
気管支炎	5（10）
不眠症	5（10）
疼痛	5（10）
動悸	5（10）
耳鳴	5（10）
上気道感染	5（10）

例数（%）

2．未治療のファブリー病患者を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化試験［FACETS試験（AT1001-011試験），第Ⅲ相試験（海外データ）］[10, 11]

目的	酵素補充療法（ERT）を未実施又は6ヵ月以上実施していないファブリー病患者を対象に、ガラフォルドの有効性、安全性及び薬力学特性を評価する。
試験デザイン	多国籍（16ヵ国）、多施設共同（36施設）、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験（第Ⅲ相試験）
対象	酵素補充療法（ERT）を未実施又は6ヵ月以上実施していない16～74歳の男女ファブリー病患者67例（男性24例、女性43例、eGFR≧30mL/min/1.73m^2、ガラフォルドに反応性のない*GLA*変異型を有する患者17例を含む）
主な選択基準	・16歳以上74歳以下でファブリー病と診断された男性及び女性 ・*in vitro*でミガーラスタットに反応性のある*GLA*変異型を有する ・ERT未実施又はスクリーニング前6ヵ月以上ERTを実施していない ・スクリーニング時の尿中GL-3が基準範囲上限の4倍以上
試験方法	本試験は2つのステージ及び任意の非盲検継続投与期から構成された。ステージ1（6ヵ月）では患者をガラフォルド群又はプラセボ群のいずれかに1：1の割合で無作為化した。続くステージ2（6ヵ月）及び非盲検継続投与期（12ヵ月）では全例をガラフォルド投与に切り替えた。 **ステージ1（6ヵ月）** ガラフォルド（ミガーラスタットとして123mg）又はプラセボを隔日投与した。 **ステージ2（6ヵ月）及び非盲検継続投与期（12ヵ月）** 全例でガラフォルド（ミガーラスタットとして123mg）を隔日投与した。 ガラフォルド-ガラフォルド群：ステージ1でガラフォルドを投与し、ステージ2も継続してガラフォルドを投与した患者（34例） プラセボ-ガラフォルド群　：ステージ1でプラセボを投与し、ステージ2でガラフォルド投与に切り替えた患者（33例）
評価項目	**主要評価項目** ・6ヵ月時の平均腎IC 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（レスポンダー率） **副次評価項目** ・腎IC GL-3封入体数（主要評価項目以外の項目） ・$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$eGFR_{MDRD}$及び$mGFR_{iohexol}$ など **その他の評価項目** ・心エコー検査で評価した左室重量係数（LVMi） ・GSRSによる消化器症状 など **探索的評価項目** ・血漿中lyso-Gb_3 など **安全性評価項目** ・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン など IC：間質毛細血管 GL-3　：グロボトリアオシルセラミド $eGFR_{CKD\text{-}EPI}$：CKD-EPI 式を用いた推算糸球体濾過量 $eGFR_{MDRD}$：MDRD 式を用いた推算糸球体濾過量 $mGFR_{iohexol}$：イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体濾過量 GSRS　：Gastrointestinal Symptoms Rating Scale lyso-Gb_3　：グロボトリアオシルスフィンゴシン

FACETS：Fabry AT1001 Chaperone Efficacy, Therapeutics, and Safety Study

［患者背景］

■人口統計学的特性

年齢の中央値は45.0歳で、1例のみが65歳超であった。性別は男性が36%、女性が64%であった。最も多い人種は白人（97%）であった。

	ガラフォルド-ガラフォルド群（n=34）	プラセボ-ガラフォルド群（n=33）	合計（n=67）
年齢			
平均値±SD	40.0±13.29	44.5±10.18	42.2±11.99
中央値（範囲）	37.0（16, 68）	46.0（24, 64）	45.0（16, 68）
性別, n（%）			
男性	12（35）	12（36）	24（36）
女性	22（65）	21（64）	43（64）
民族（米国のみ）[a], n（%）			
ヒスパニック系又はラテン系	1（10）	1（10）	2（10）
非ヒスパニック系又は非ラテン系	9（90）	9（90）	18（90）
不明	0	0	0
人種, n（%）			
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0
アジア人	0	0	0
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0
ネイティブ・ハワイアン又は太平洋系人種	0	0	0
白人	32（94）	33（100）	65（97）
その他	2（6）	0	2（3）

a 米国の例数に基づき割合を算出

■疾患特性

ファブリー病の診断からの平均経過期間は6.3年であった。25%の患者にERT投与経験があった。28%の患者がベースライン時にアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）又はレニン阻害薬（RI）を投与中であった。

24時間蓄尿において、66%の患者で150mg超、33%の患者で300mg超の尿中蛋白が認められた。ベースライン時に13%の患者で中等度の腎機能障害（$eGFR_{MDRD}$＜60mL/min/1.73m^2）を有していた。

	ガラフォルド-ガラフォルド群（n=34）	プラセボ-ガラフォルド群（n=33）	合計（n=67）
ファブリー病の診断からの経過期間（年）, 平均値±SD	5.7±6.76	7.1±7.84[a]	6.3±7.28[b]
ベースライン24時間尿中蛋白, n（%）			
＞150mg/24h	20（59）	24（73）	44（66）
＞300mg/24h	9（26）	13（39）	22（33）
＞1000mg/24h	3（9）	3（9）	6（9）
尿中アルブミン/クレアチニン比（mg/mmol）, 平均値±SD	18.83±36.404[c]	26.71±47.259	22.77±42.044[b]
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$（mL/min/1.73m^2）			
平均値±SD	95.4±28.51	93.8±20.64	94.6±24.77
中央値（範囲）	97.4（41, 164）	98.1（45, 127）	98.1（41, 164）
ベースライン時ACEI/ARB/RIの使用, n（%）	6（18）	13（39）	19（28）
ERT投与経験, n（%）	5（15）	12（36）	17（25）

a n=32, b n=66, c n=33

［有効性］

■腎IC GL-3封入体数

●6ヵ月時のレスポンダー率※（ステージ1、ITT集団、主要評価項目）

6ヵ月時のレスポンダー率※はガラフォルド群で40.6%（13/32例）、プラセボ群で28.1%（9/32例）であった（p=0.3, 性別で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定）。

※ 平均腎IC GL-3封入体数がベースラインと比較して50%以上減少した患者の割合

●ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者における変化量（ステージ1：事後解析、ステージ2：副次評価項目）

ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者における腎IC GL-3封入体数のベースラインから6ヵ月までの変化量（平均値±SEM）は、ガラフォルド群で－0.250±0.103、プラセボ群で0.071±0.126であり、両群間に有意な差が認められた（p=0.008※, ANCOVA†）。

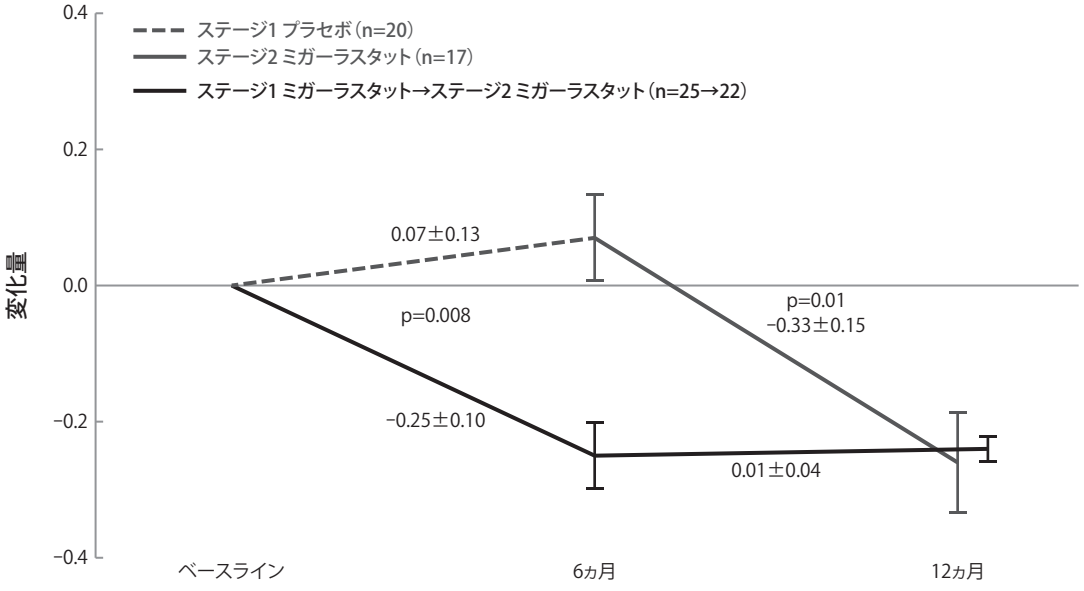
プラセボを6ヵ月投与後、ガラフォルドに切り替えて6ヵ月投与した患者（プラセボ-ガラフォルド群）では、腎IC GL-3封入体数が6ヵ月から12ヵ月までに有意に減少した（平均変化量±SEM：－0.330±0.152, p=0.014, MMRM）。

ガラフォルドを6ヵ月投与後、継続してガラフォルドを12ヵ月まで投与した患者（ガラフォルド-ガラフォルド群）における6ヵ月から12ヵ月までの腎IC GL-3封入体数のベースラインからの平均変化量（±SEM）は0.008±0.038であった。

※ 最小二乗平均に基づくp値

† ベースライン値、ベースラインの因子及び投与群とベースラインの相互作用を共変量

腎IC GL-3封入体数のベースラインからの変化量



平均値±SEM
ステージ1 p値：最小二乗平均に基づく、ANCOVA†（ガラフォルド群 vs プラセボ群）
ステージ2 p値：MMRM（6ヵ月 vs 12ヵ月）
† ベースライン値、ベースラインの因子及び投与群とベースラインの相互作用を共変量

ベースライン値（平均値±SD）
ガラフォルド群（n=25）：0.649±1.229
プラセボ群（n=20）：0.493±0.594
6ヵ月（平均値±SD）
ガラフォルド群（n=26）：0.389±0.792
プラセボ群（n=20）：0.565±0.975
12ヵ月（平均値±SD）
ガラフォルド-ガラフォルド群（n=22）：0.429±0.861
プラセボ-ガラフォルド群（n=17）：0.312±0.628

■血漿中lyso-Gb_3（ステージ1 ～ 2、探索的有効性評価項目）

ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者※における血漿中lyso-Gb_3値のベースラインから6ヵ月までの変化量（平均値±SEM）は、ガラフォルド群で－11.22±4.76nmol/L、プラセボ群で0.58±2.37nmol/Lであり、両群間に有意な差が認められた（p=0.0033, ANCOVA†）。

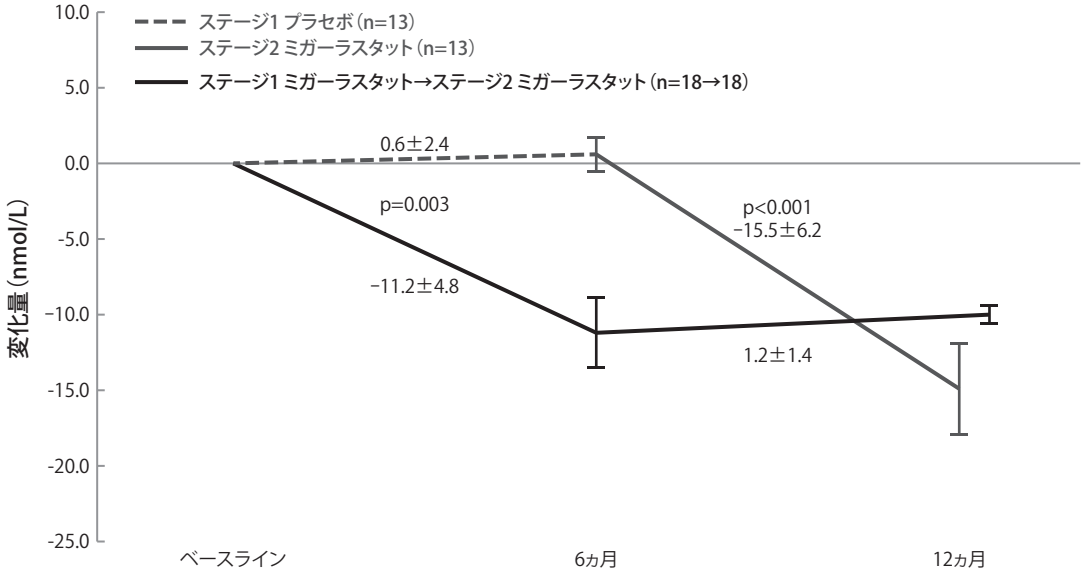
プラセボを6ヵ月投与後、ガラフォルドに切り替えて6ヵ月投与したガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者（プラセボ-ガラフォルド群）※では、血漿中lyso-Gb_3値が6ヵ月から12ヵ月までに有意に減少した（平均変化量±SEM：－15.49±6.16nmol/L, p<0.0001, ANCOVA†）。

ガラフォルドを6ヵ月投与後、継続してガラフォルドを12ヵ月まで投与したガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者（ガラフォルド-ガラフォルド群）※における6ヵ月から12ヵ月までの血漿中lyso-Gb_3値のベースラインからの平均変化量（±SEM）は1.22±1.35nmol/Lであった。

※ 検体が測定可能であった患者

† ベースライン値、ベースラインの因子及び投与群とベースラインの相互作用を共変量

血漿中lyso-Gb_3値のベースラインからの変化量



平均値±SEM
ステージ1 p値：ANCOVA†（ガラフォルド群 vs プラセボ群）
ステージ2 p値：ANCOVA†（プラセボ-ガラフォルド群の6ヵ月から12ヵ月の変化量）
† ベースライン値、ベースラインの因子及び投与群とベースラインの相互作用を共変量

ベースライン値（平均値±SD）
ガラフォルド群（n=18）：47.27±62.17
プラセボ群（n=13）：41.85±39.14

■$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$eGFR_{MDRD}$及び$mGFR_{iohexol}$（副次評価項目/非盲検継続投与試験※）

ガラフォルドを18～24ヵ月投与した患者のうちガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者における$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$、$eGFR_{MDRD}$及び$mGFR_{iohexol}$の平均年間変化量は各々－0.30mL/min/1.73m^2（95%CI：－1.65～1.04）、0.79mL/min/1.73m^2（95%CI：－1.28～2.87）及び－1.51mL/min/1.73m^2（95%CI：－4.20～1.18）であった。

また、ガラフォルドを平均36ヵ月投与した患者※における$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$の平均年間変化量は－0.81mL/min/1.73m^2（95%CI：－2.00～0.37）であった。

GFR年間変化量

	18/24ヵ月 平均値±SEM（95%CI）	36ヵ月 平均値（95%CI）※
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$	－0.30±0.66mL/min/1.73m^2（－1.65～1.04） （n=41）	－0.81mL/min/1.73m^2（－2.00～0.37）
$eGFR_{MDRD}$	0.79±1.03mL/min/1.73m^2（－1.28～2.87） （n=41）	－
$mGFR_{iohexol}$	－1.51±1.33mL/min/1.73m^2（－4.20～1.18） （n=37）	－

※本試験から非盲検継続投与試験（AT1001-041試験）[12] に移行した患者を対象

■LVMi（その他の評価項目/非盲検継続投与試験※）

ガラフォルドを18～24ヵ月投与した患者のうちガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者におけるLVMiはベースラインから有意に減少し、平均変化量は－7.7g/m^2（95%CI：－15.4～－0.01）であった。ベースライン時に左室肥大を有した患者における平均変化量は－18.6g/m^2（95%CI：－38.2～1.04）であった。

また、ガラフォルドを30～36ヵ月投与した患者※におけるLVMiのベースラインからの平均変化量は－17.0g/m^2（95%CI：－26.2～－7.9）、ベースライン時に左室肥大を有した患者における平均変化量は－30.0g/m^2（95%CI：－57.9～－2.2）であり、いずれもベースラインからの有意な低下が認められた。

LVMiのベースラインからの変化量

	ベースライン 平均値±SD	ベースラインから 18/24ヵ月までの変化量 平均値（95%CI）	ベースラインから 30/36ヵ月までの変化量 平均値（95%CI）※
全体	96.5±32.9g/m^2 （n=44）	−7.7g/m^2（−15.4～−0.01） （n=27）	−17.0g/m^2（−26.2～−7.9） （n=15）
ベースライン時に 左室肥大を有する患者	138.9±37.1g/m^2 （n=11）	−18.6g/m^2（−38.2～1.04） （n=8）	−30.0g/m^2（−57.9～−2.2） （n=4）

※本試験から非盲検継続投与試験（AT1001-041試験）[12] に移行した患者を対象

■消化器症状（その他の評価項目及び事後解析）

ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者におけるGSRSの下位尺度「下痢」について、ガラフォルド群ではプラセボ群に比べてベースラインから6ヵ月までの変化量（最小二乗平均）が有意に低下した（ガラフォルド群（28例）：－0.3、プラセボ群（19例）：0.2、p=0.026、ANCOVA†）。「酸逆流」については、ベースライン時に症状を有した患者において、ガラフォルド群ではプラセボ群に比べてベースラインから6ヵ月までの変化量（最小二乗平均）が有意に低下した（ガラフォルド群（10例）：－0.6、プラセボ群（6例）：0.6、p=0.047、ANCOVA†）。

ガラフォルドを18～24ヵ月間投与したガラフォルドに反応性のある*GLA*変異型を有する患者（40例）では、「下痢」及び「消化不良」のスコアがベースラインから有意に低下した（ベースラインからの平均変化量：「下痢」－0.5（95%CI：－0.908～－0.125）、「消化不良」－0.4（95%CI：－0.747～－0.040））。

† ベースライン値、ベースラインの因子及び投与群とベースラインの相互作用を共変量

［安全性］

■ステージ1（0～6ヵ月）

ステージ1（0～6ヵ月）における有害事象の発現率はガラフォルド群で91%（31/34例）、プラセボ群で91%（30/33例）であり、ガラフォルド群の主な有害事象（発現率10%以上）は頭痛（ガラフォルド群35%、プラセボ群21%）、鼻咽頭炎（ガラフォルド群18%、プラセボ群6%）、疲労（ガラフォルド群12%、プラセボ群12%）、錯感覚（ガラフォルド群12%、プラセボ群12%）、悪心（ガラフォルド群12%、プラセボ群6%）、発熱（ガラフォルド群12%、プラセボ群3%）であった。重度の有害事象発現率はガラフォルド群で9%（3/34例）、プラセボ群で6%（2/33例）であった。

副作用の発現率はガラフォルド群で44%（15/34例）、プラセボ群で27%（9/33例）であり、ガラフォルド群の主な副作用（発現率5%以上）は悪心（ガラフォルド群6%、プラセボ群0%）、下痢（ガラフォルド群6%、プラセボ群0%）、口内乾燥（ガラフォルド群6%、プラセボ群3%）、体重増加（ガラフォルド群6%、プラセボ群0%）、斜頚（ガラフォルド群6%、プラセボ群0%）、錯感覚（ガラフォルド群6%、プラセボ群0%）、鼻出血（ガラフォルド群6%、プラセボ群3%）であった。

重篤な有害事象発現率はガラフォルド群で6%（2/34例）、プラセボ群で12%（4/33例）であり、全て異なる事象であった。試験中止に至った有害事象はプラセボ群に1例（未分化大細胞型リンパ腫）認められた。死亡例は認められなかった。

ガラフォルド群で10%以上発現した有害事象

	ガラフォルド群 （n=34）	プラセボ群 （n=33）
いずれかの有害事象	31（91）	30（91）
頭痛	12（35）	7（21）
鼻咽頭炎	6（18）	2（6）
疲労	4（12）	4（12）
錯感覚	4（12）	4（12）
悪心	4（12）	2（6）
発熱	4（12）	1（3）

例数（%）

ガラフォルド群で5%以上発現した副作用

	ガラフォルド群 （n=34）	プラセボ群 （n=33）
いずれかの副作用	15（44）	9（27）
悪心	2（6）	0
下痢	2（6）	0
口内乾燥	2（6）	1（3）
体重増加	2（6）	0
斜頚	2（6）	0
錯感覚	2（6）	0
鼻出血	2（6）	1（3）

例数（%）

■ステージ2（7～12ヵ月）

ステージ2（7～12ヵ月）における有害事象の発現率は全体で79%（50/63例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で79%（26/33例）、プラセボ-ガラフォルド群で80%（24/30例）であり、主な有害事象（いずれかの投与群で発現率10%以上）は頭痛（ガラフォルド-ガラフォルド群12%、プラセボ-ガラフォルド群17%）、処置による疼痛（ガラフォルド-ガラフォルド群12%、プラセボ-ガラフォルド群10%）、鼻咽頭炎（ガラフォルド-ガラフォルド群6%、プラセボ-ガラフォルド群10%）、関節痛（ガラフォルド-ガラフォルド群3%、プラセボ-ガラフォルド群10%）、頻脈（ガラフォルド-ガラフォルド群0%、プラセボ-ガラフォルド群10%）であった。重度の有害事象発現率は全体で10%（6/63例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で12%（4/33例）、プラセボ-ガラフォルド群で7%（2/30例）であった。
副作用の発現率は全体で19%（12/63例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で12%（4/33例）、プラセボ-ガラフォルド群で27%（8/30例）であり、主な副作用（いずれかの投与群で発現率5%以上）は誤用量投与（ガラフォルド-ガラフォルド群6%、プラセボ-ガラフォルド群3%）、頭痛（ガラフォルド-ガラフォルド群0%、プラセボ-ガラフォルド群10%）であった。
重篤な有害事象発現率は全体で8%（5/63例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で9%（3/33例）、プラセボ-ガラフォルド群で7%（2/30例）であり、全て異なる事象であった。試験中止に至った有害事象はガラフォルド-ガラフォルド群に1例（筋萎縮性側索硬化症）認められた。死亡例は認められなかった。

ガラフォルド-ガラフォルド群：ステージ1でガラフォルドを投与し、ステージ2も継続してガラフォルドを投与した群
プラセボ-ガラフォルド群　　：ステージ1でプラセボを投与し、ステージ2はガラフォルドに切り替えて投与した群

いずれかの群で10%以上発現した有害事象

	ガラフォルド-ガラフォルド群（n=33）	プラセボ-ガラフォルド群（n=30）	全体（n=63）
いずれかの有害事象	26（79）	24（80）	50（79）
頭痛	4（12）	5（17）	9（14）
処置による疼痛	4（12）	3（10）	7（11）
鼻咽頭炎	2（6）	3（10）	5（8）
関節痛	1（3）	3（10）	4（6）
頻脈	0	3（10）	3（5）

例数（%）

いずれかの群で5%以上発現した副作用

	ガラフォルド-ガラフォルド群（n=33）	プラセボ-ガラフォルド群（n=30）	全体（n=63）
いずれかの副作用	4（12）	8（27）	12（19）
誤用量投与	2（6）	1（3）	3（5）
頭痛	0	3（10）	3（5）

例数（%）

■非盲検継続投与期（13 ～ 24 ヵ月）

非盲検継続投与期（13 ～ 24 ヵ月）における有害事象の発現率は全体で84%（48/57例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で83%（24/29例）、プラセボ-ガラフォルド群で86%（24/28例）であり、主な有害事象（いずれかの投与群で発現率10%以上）は蛋白尿（ガラフォルド-ガラフォルド群14%、プラセボ-ガラフォルド群18%）、気管支炎（ガラフォルド-ガラフォルド群10%、プラセボ-ガラフォルド群11%）、頭痛（ガラフォルド-ガラフォルド群10%、プラセボ-ガラフォルド群11%）であった。重度の有害事象発現率は全体で12%（7/57例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で10%（3/29例）、プラセボ-ガラフォルド群で14%（4/28例）であった。

副作用の発現率は全体で21%（12/57例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で17%（5/29例）、プラセボ-ガラフォルド群で25%（7/28例）であり、主な副作用（いずれかの投与群で発現率5%以上）は便秘（ガラフォルド-ガラフォルド群7%、プラセボ-ガラフォルド群0%）、悪心（ガラフォルド-ガラフォルド群0%、プラセボ-ガラフォルド群7%）であった。

重篤な有害事象発現率は全体で19%（11/57例）、ガラフォルド-ガラフォルド群で17%（5/29例）、プラセボ-ガラフォルド群で21%（6/28例）であり、全て異なる事象であった。試験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

ガラフォルド-ガラフォルド群：ステージ1でガラフォルドを投与し、ステージ2も継続してガラフォルドを投与した群
プラセボ-ガラフォルド群　　：ステージ1でプラセボを投与し、ステージ2はガラフォルドに切り替えて投与した群

いずれかの群で10%以上発現した有害事象

	ガラフォルド-ガラフォルド群（n=29）	プラセボ-ガラフォルド群（n=28）	全体（n=57）
いずれかの有害事象	24（83）	24（86）	48（84）
蛋白尿	4（14）	5（18）	9（16）
気管支炎	3（10）	3（11）	6（11）
頭痛	3（10）	3（11）	6（11）

例数（%）

いずれかの群で5%以上発現した副作用

	ガラフォルド-ガラフォルド群（n=29）	プラセボ-ガラフォルド群（n=28）	全体（n=57）
いずれかの副作用	5（17）	7（25）	12（21）
便秘	2（7）	0	2（4）
悪心	0	2（7）	2（4）

例数（%）

2）安全性試験[12, 13)]

第Ⅲ相非対照、長期非盲検継続投与（OLE）試験はAT1001-041試験及びAT1001-42試験の2試験が行われた。AT1001-012、AT1001-011又はFAB-CL-205試験を完了した患者が上記OLE試験への参加に適格とした。AT1001-012試験を完了した21例、AT1001-011試験を完了した48例及びFAB-CL-205試験を完了した16例の計85例がAT1001-041試験に組み入れられた。AT1001-041試験はロジスティクス上の理由によりAT1001-042試験に変更され、63例の患者がAT1001-042試験に移行した。別にAT1001-012試験を完了した20例はAT1001-041試験に移行せずAT1001-042試験に直接移行し、計83例が組み入れられた。AT1001-042試験は現在継続中である。尚、AT1001-041試験とAT1001-042試験のデザインは同じである。

上記OLE試験の主要目的は、本剤の長期安全性を評価することとした。副次目的は、本剤の長期有効性及び薬力学などを評価することとした。

AT1001-041試験では85例中74例（87%）に660件の有害事象が発現した。有害事象の多くは軽度から中等度で、多くは治験薬との因果関係が否定された。10%以上に発現した有害事象は、下痢、悪心、疲労、インフルエンザ、鼻咽頭炎、関節痛、四肢痛、頭痛、浮動性めまいであった。2例が死亡し、いずれも治験薬との因果関係が否定された。有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は1例で、重篤な有害事象（遠隔転移を伴う扁平上皮癌）であったが、治験薬との因果関係が否定された。

現在継続中のAT1001-042試験では83例中68例（82%）に349件の有害事象が発現した。有害事象の多くは軽度から中等度で、多くは治験薬との因果関係が否定された。10%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎であった。死亡例はなかった。有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は2例で、重篤な有害事象の糸球体濾過率減少及び蛋白尿であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

イミノ酸、ガラクトース

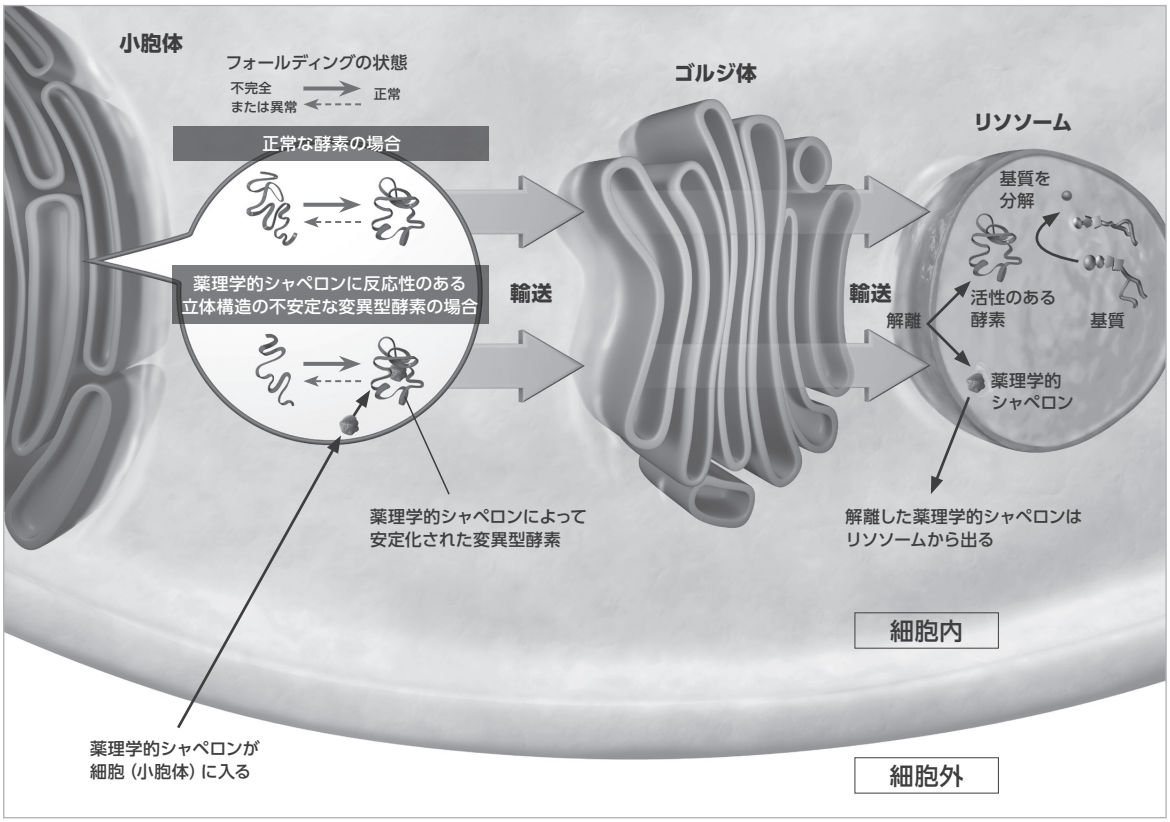
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[14)]

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[15)]、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、そのリソソームへの適切な輸送を促進する。リソソーム内では、ミガーラスタットが解離し、遊離したα-Gal Aによる蓄積したGL-3の分解作用を呈する。

ミガーラスタットの作用機序



Suzuki Y. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014; 90(5): 145-162. を参考に作成

薬理学的シャペロン：ミガーラスタット
酵素：α-Gal A

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

1-1) 各種変異型α-Gal Aに対するミガーラスタット塩酸塩の親和性[16)]

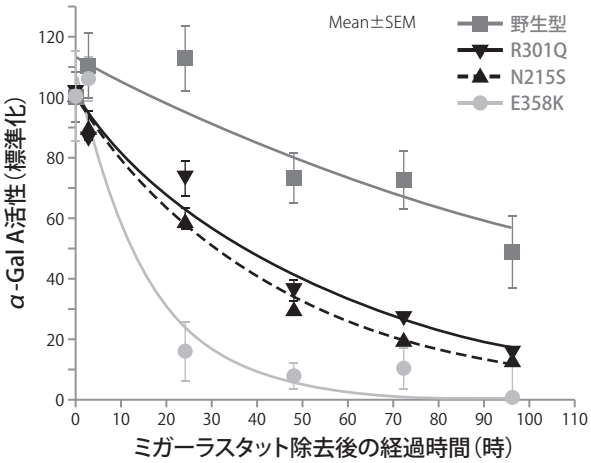
男性ファブリー病患者29例のリンパ芽球細胞株における26種のミスセンス変異型α-Gal Aについて、ミガーラスタット塩酸塩のK_i値を算出した結果、野生型α-Gal AのK_i値が21nMであるのに対し、29例中23例の変異型で19～85nM（100nM未満）であった。残り6例の変異型におけるK_i値は105～254nM（100nM以上）であった。

方法：評価に十分なα-Gal A活性を得るために、一部の変異細胞株では各濃度のミガーラスタット塩酸塩が含まれた培地で3日間培養後、ミガーラスタット塩酸塩をウォッシュアウトした。細胞抽出液を各濃度のミガーラスタット塩酸塩及び合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。蛍光強度を基に各変異型ミガーラスタットのIC_{50}値及びα-Gal AのK_m値を算出し、K_i値を「$K_i = IC_{50}/1 + ([S]/K_m)$」により算出した。

1-2) ミガーラスタット塩酸塩除去後のα-Gal A活性持続性[17)]

健康成人又は17種のミスセンス変異を有する男性ファブリー病患者由来のヒトリンパ芽球細胞株について、ミガーラスタット塩酸塩と培養した際のα-Gal Aの活性上昇が、ミガーラスタット塩酸塩を除去した後も持続するか否かを検討した結果、野生型では除去4日後まで、多くの変異型では除去2日後までα-Gal A活性が投与前値を上回った。上昇したα-Gal A活性の$t_{1/2}$は野生型が110～120時間であるのに対し、変異型ではミスセンス変異により異なり10～150時間であった。

ミガーラスタット塩酸塩除去後のα-Gal A活性推移



ミガーラスタット塩酸塩除去後のα-Gal A活性の$t_{1/2}$

変異型	$t_{1/2}$（時間）
野生型-1（n=15）	120±20
野生型-2（n=4）	110±40
野生型-3（n=4）	110±20
R112H-2（n=3）	150±20
R112H-1（n=3）	140±20
R363H（n=3）	120±30
191T（n=4）	70±8
E59K（n=4）	60±8
A97V（n=3）	60±10
I289F（n=3）	60±10
M296I（n=3）	60±9
M296V（n=6）	60±10

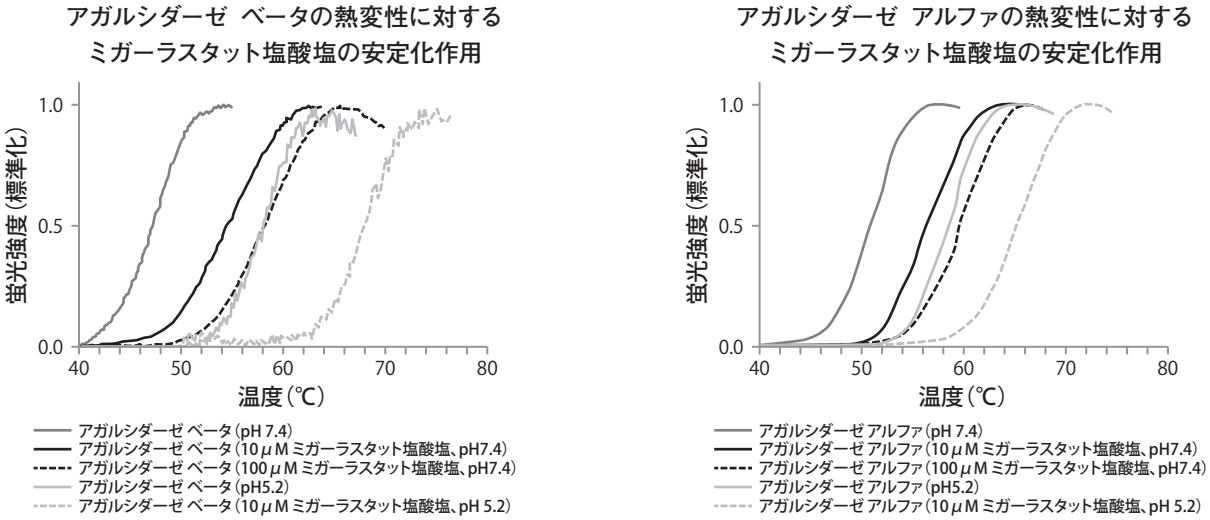
変異型	$t_{1/2}$（時間）
N34S（n=4）	50±10
D244N（n=3）	50±8
R356W（n=4）	50±3
N215S-2（n=3）	40±3
L300P（n=4）	40±3
R301Q（n=28）	40±3
N215S-1（n=7）	30±2
N215S-3（n=3）	30±4
N263S（n=4）	30±4
P409A（n=4）	20±2
E358K（n=3）	10±1

平均値±SEM

方法：100μMミガーラスタット塩酸塩が含まれた培地で5日間培養後、ミガーラスタット塩酸塩をウォッシュアウトした。細胞抽出液を合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。

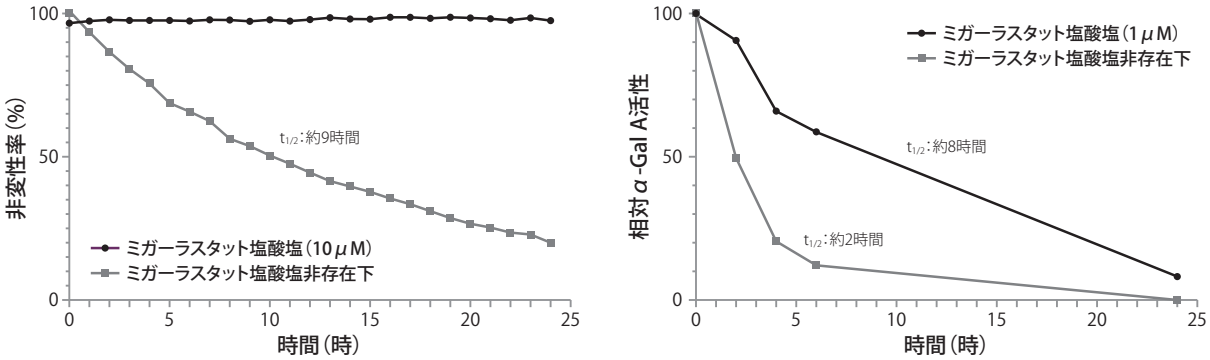
1-3）α-Gal Aに対するミガーラスタット塩酸塩の安定化作用[14, 18)]

ミガーラスタット塩酸塩存在下では、中性条件（pH7.4）及び酸性条件（pH5.2）のいずれにおいても、α-Gal A（アガルシダーゼ ベータ及びアガルシダーゼ アルファ）の融点が上昇した。このことから、ミガーラスタットはα-Gal Aの物理的安定性を高めることが示された。尚、α-Gal Aは中性条件下に比べて酸性条件下において、より安定であった。



方法：組換えヒトα-Gal AをSYPRO Orangeにより蛍光染色後、各pH条件及び各濃度ミガーラスタット塩酸塩存在下において0.6-1℃ /分の速度で温度を上昇し、蛍光強度を経時的に測定した。

ミガーラスタット塩酸塩（10μM）存在下では、中性条件（pH7.4）において、アガルシダーゼ ベータの経時的な変性が24時間抑制された。また、ヒト全血におけるアガルシダーゼ ベータ活性の$t_{1/2}$は約2時間であるのに対し、ミガーラスタット塩酸塩（1μM）存在下では約8時間まで延長したことから、ミガーラスタットにより、ヒト全血におけるアガルシダーゼ ベータの不活性化が抑制されることが示された。



方法：左：組換えヒトα-Gal AをSYPRO Orangeにより蛍光染色後、10μMミガーラスタット塩酸塩存在下又は非存在下、pH7.4の条件下において37℃でインキュベートし、蛍光強度を経時的に測定した。

右：ヒト全血中において、組換えヒトα-Gal Aを1μMミガーラスタット塩酸塩と氷中で10分インキュベートした後、合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。

1-4）ファブリー病患者由来線維芽細胞に蓄積したGL-3に対する ミガーラスタット塩酸塩の作用[19)]

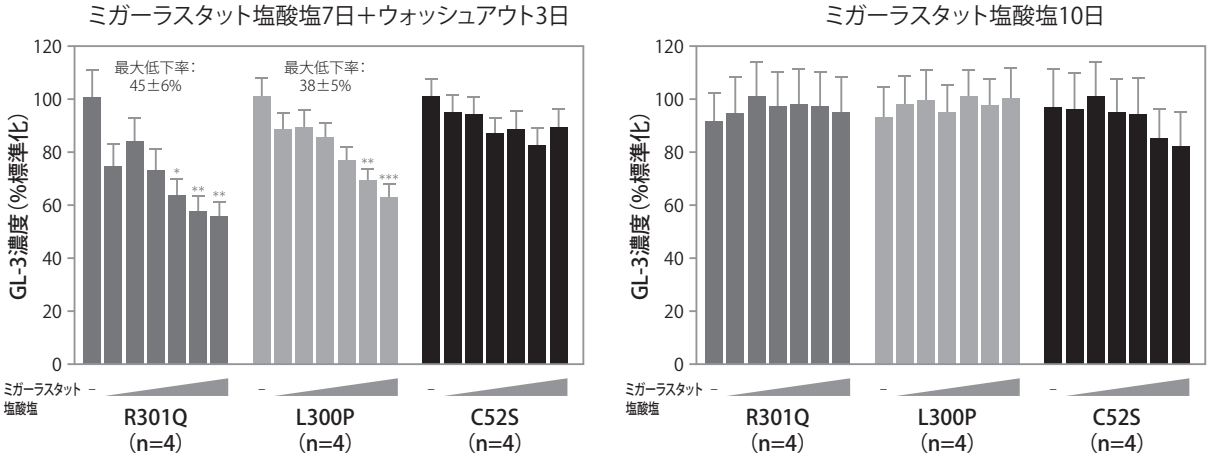
男性ファブリー病患者由来の3つの線維芽細胞株（α-Gal AのR301Q、L300P及びC52S変異体）ではベースライン時のGL-3濃度が正常線維芽細胞に比べて高く、R301Qで5.3±0.6倍（n=11）、L300Pで4.9±0.6倍（n=11）、C52Sで7.5±1.0倍（n=6）であった。

これらの変異細胞株をミガーラスタット塩酸塩と7日間インキュベーションし、その後3日間休薬させたところ、R301Q及びL300P変異細胞株※1では、ミガーラスタット塩酸塩濃度依存的にGL-3濃度が低下した。一方、ミガーラスタット非反応性のC52S変異細胞株※2では、ミガーラスタット塩酸塩によるGL-3濃度の低下は認められなかった。

また、ミガーラスタット塩酸塩と10日間連続インキュベーションした後では、いずれの細胞株においてもGL-3濃度の低下が認められなかったことから、ミガーラスタット存在下ではα-Gal A活性が阻害されており、α-Gal AがGL-3に作用するにはミガーラスタット塩酸塩の十分なウォッシュアウトが必要であることが示唆された。

※1　ミガーラスタット塩酸塩とのインキュベーション後にα-Gal A活性が上昇した変異体
※2　ミガーラスタット塩酸塩とのインキュベーション前後にα-Gal A活性を全く示さない変異体

ファブリー病患者由来線維芽細胞のGL-3濃度に対するミガーラスタット塩酸塩の影響



平均値±SEM
＊ p<0.05 ＊＊ p<0.01 ＊＊＊ p<0.005
one-way ANOVA, Bonferroni多重比較

方法：正常又はファブリー病患者由来の各線維芽細胞を各濃度のミガーラスタット塩酸塩存在下、①7日間培養後3日間ウォッシュアウト、又は②10日間培養した。その後、細胞内のGL-3濃度をOdysseyを用いた蛍光免疫染色法により算出した。尚、アクチンによりGL-3濃度を標準化した。GL-3測定のための1次抗体はmouse anti-GL-3、2次抗体はIRDye 800CW anti-mouse IgGを用い、アクチン測定のための1次抗体はrabbit anti-actin、2次抗体はIRDye 680 anti-rabbit IgGを用いた。蛍光強度は700nm又は800nmにおいて測定した。

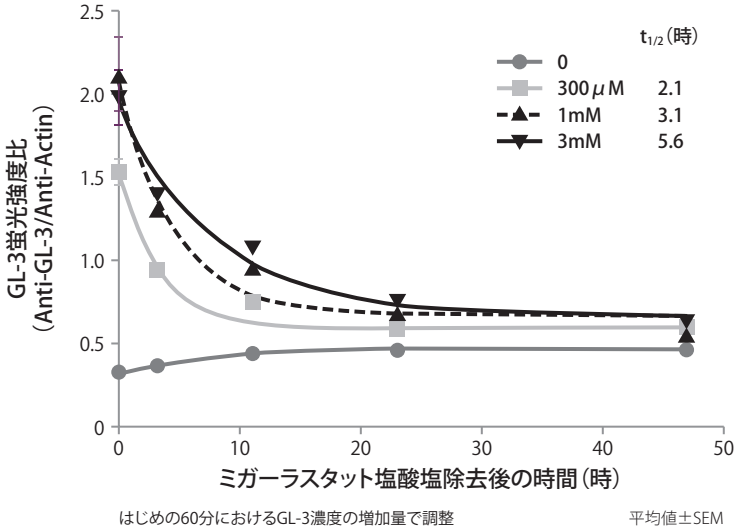
1-5）ミガーラスタット塩酸塩の細胞内α-Gal A活性阻害作用の可逆性[20)]

小胞体上のα-Gal Aにミガーラスタットが結合した後、α-Gal Aはリソソーム内に輸送されるが、ミガーラスタットはα-Gal A活性を阻害することから、GL-3に作用するにはミガーラスタットがα-Gal Aから解離する必要がある。よって、ミガーラスタット塩酸塩によるα-Gal A活性阻害作用の可逆性を検討した。

正常ヒト線維芽細胞をミガーラスタット塩酸塩と7日間培養して細胞内GL-3濃度を上昇させ、ミガーラスタット塩酸塩除去後のGL-3濃度推移を検討したところ、経時的にGL-3が減少し、$t_{1/2}$はミガーラスタット塩酸塩300μM存在下で2.1時間、1mM存在下で3.1時間、3mM存在下で5.6時間であった。

このことから、ミガーラスタット塩酸塩によるα-Gal A活性阻害作用は可逆性を有し、ミガーラスタット塩酸塩除去後に消失することが示唆された。また、上昇したGL-3は数時間単位で低下することが示唆された。

ミガーラスタット塩酸塩除去後のGL-3濃度の推移



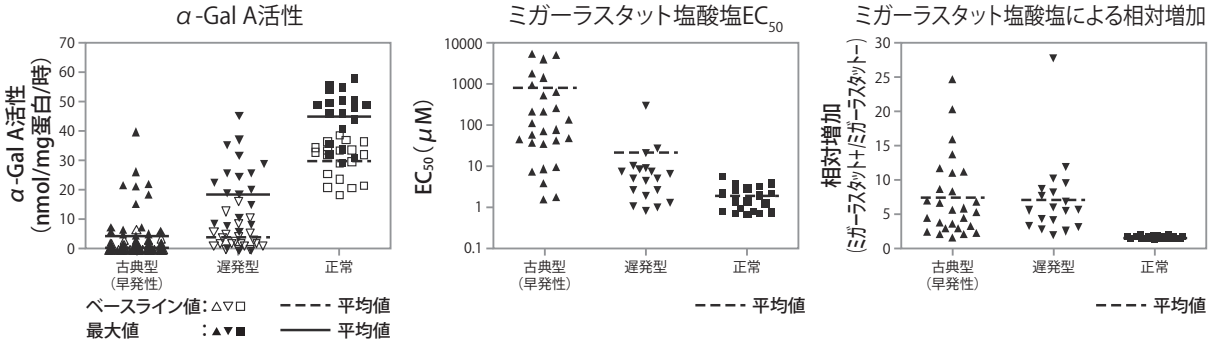
方法：正常線維芽細胞を各濃度のミガーラスタット塩酸塩存在下で7日間培養後、ミガーラスタット塩酸塩を除去して培養した。ミガーラスタット塩酸塩除去後における細胞内のGL-3濃度をOdysseyを用いた蛍光免疫染色法により算出した。尚、アクチンによりGL-3濃度を標準化した。GL-3測定のための1次抗体はmouse anti-GL-3、2次抗体はIRDye 800CW anti-mouse IgGを用い、アクチン測定のための1次抗体はrabbit anti-actin、2次抗体はIRDye 680 anti-rabbit IgGを用いた。蛍光強度は700nm又は800nmにおいて測定した。

1-6）ファブリー病患者由来リンパ芽球評価系による ミガーラスタット反応性変異型α-Gal Aの同定[21)]

ミスセンス変異を発現している男性ファブリー病患者由来の培養リンパ芽球75種類のうち、49種類の変異体ではミガーラスタット塩酸塩濃度に依存してα-Gal A活性が増加し（1.5 ～ 28倍）、EC_{50}値は0.8μM ～ 1mM超であった。臨床表現型別では、古典型（早発性）ファブリー病に関連するミスセンス変異体の半数及び遅発型ファブリー病に関連するミスセンス変異体の約90%がミガーラスタット反応性※であった。また、心型ファブリー病と関連するスプライス部位変異（IVS4＋919G→A）においてもミガーラスタット反応性※が認められた。一方、古典型ファブリー病に関連するナンセンス変異（c.82insG）ではベースラインα-Gal A活性が測定不能であり、ミガーラスタット反応性※は認められなかった。

※ミガーラスタット塩酸塩非存在下のα-Gal A活性に比べて、各種濃度のミガーラスタット塩酸塩存在下の最大α-Gal A活性が有意に増加した場合に「反応性あり」とした。統計解析には、対応のある両側Student's-t検定（$p<0.05$）を用いた。

臨床表現型によるミガーラスタットに対する反応性の違い



方法：各濃度のミガーラスタット塩酸塩が含まれた培地で5日間培養後、ミガーラスタット塩酸塩をウォッシュアウトした。細胞抽出液を合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。

1-7）各種ファブリー病関連*GLA*変異導入HEK-293細胞評価系による ミガーラスタット塩酸塩反応性変異型α-Gal Aの同定[22)]

ファブリー病を引き起こすことが知られているミスセンス変異、カルボキシ末端ナンセンス変異、小インフレーム変異、欠失変異及び複合変異を有する合計531[※1]の変異型α-Gal AをHEK-293細胞に発現させ、ミガーラスタット塩酸塩に対する反応性を評価した結果、合計316の変異体が反応性であった[※2]。これらの反応性変異体には1つの欠失変異体と3つの小インフレーム変異体が含まれたことから、ミスセンス変異体以外の変異体でも反応性となり得ることが示唆された。

尚、ベースラインα-Gal A活性は各変異型により異なり、その範囲は野生型α-Gal A活性の0 ～ 100%超であった。また、ミガーラスタット塩酸塩とのインキュベーション後に認められた最大α-Gal A活性も異なり、EC_{50}値の範囲は0.29μM ～ 1mM超であった。

※1 531の既知変異はヒト遺伝子突然変異データベース（2011年8月31日以前のもの）、Shire Human Genetic Therapies Fabry Outcome Surveyレジストリ（Dr.Derralynn Hughes提供）、ミガーラスタット塩酸塩の臨床試験及びその他公表の情報源により特定

※2 ミガーラスタット塩酸塩非存在下のα-Gal A活性に比べて、ミガーラスタット塩酸塩存在下の最大α-Gal A活性が有意に増加した場合に「反応性あり」とした。統計解析には、対応のある両側t検定（$p<0.05$）を用いた。

方法：HEK-293細胞に野生型又は各変異型α-Gal A遺伝子を一過性に発現させた後、各濃度のミガーラスタット塩酸塩が含まれた培地で4-5日間培養した。ミガーラスタット塩酸塩をウォッシュアウトした後、細胞抽出液を合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。

2）*in vivo*試験

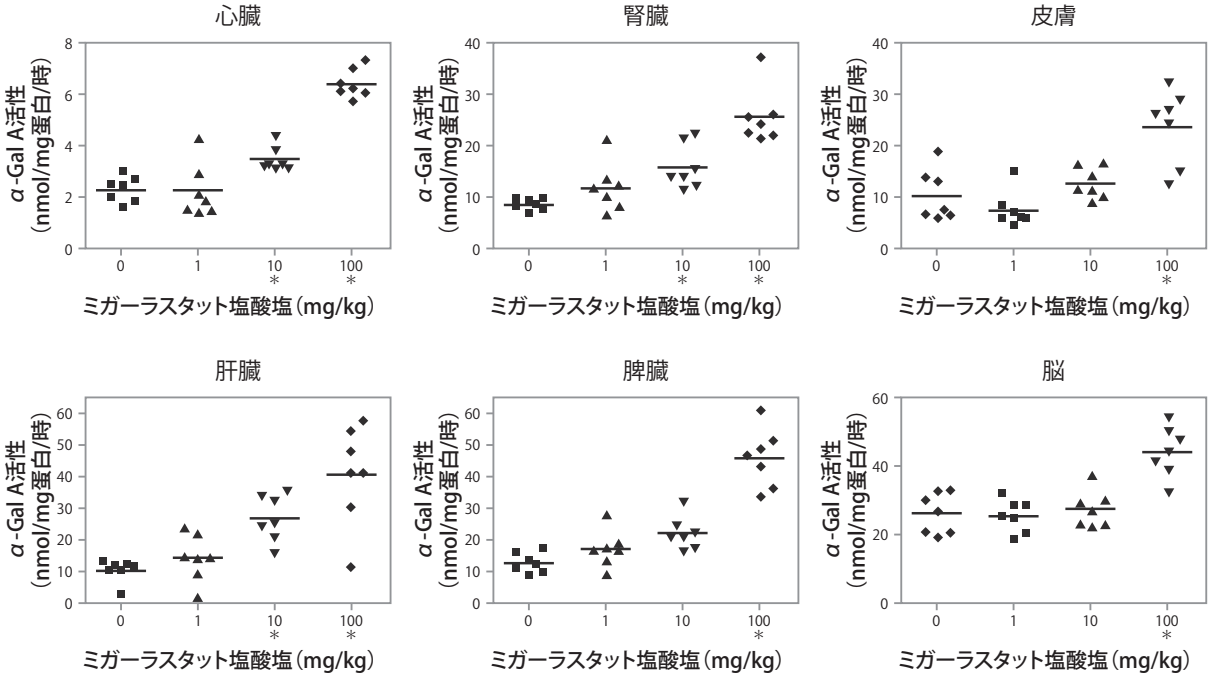
2-1）マウス組織中α-Gal A活性に対するミガーラスタット塩酸塩の作用[23)]

マウスにミガーラスタット塩酸塩を28日間自由飲水投与した結果、心臓、腎臓、皮膚、肝臓、脾臓及び脳におけるα-Gal A活性が用量依存的に増加した。増加したα-Gal A活性の$t_{1/2}$は心臓で2.7日、腎臓で3.3日、皮膚で4.0日であった。

また、検討した他の2つのリソソーム酵素（GCase及びGAA）の各組織内活性に変化が認められなかったことから、ミガーラスタット塩酸塩の作用はα-Gal Aに選択的であると考えられた。

GCase：酸性β-グルコシダーゼ
GAA　：酸性α-グルコシダーゼ

マウス組織中α-Gal A活性に対するミガーラスタット塩酸塩の作用



＊p＜0.05（vs 0mg/kg）t-test

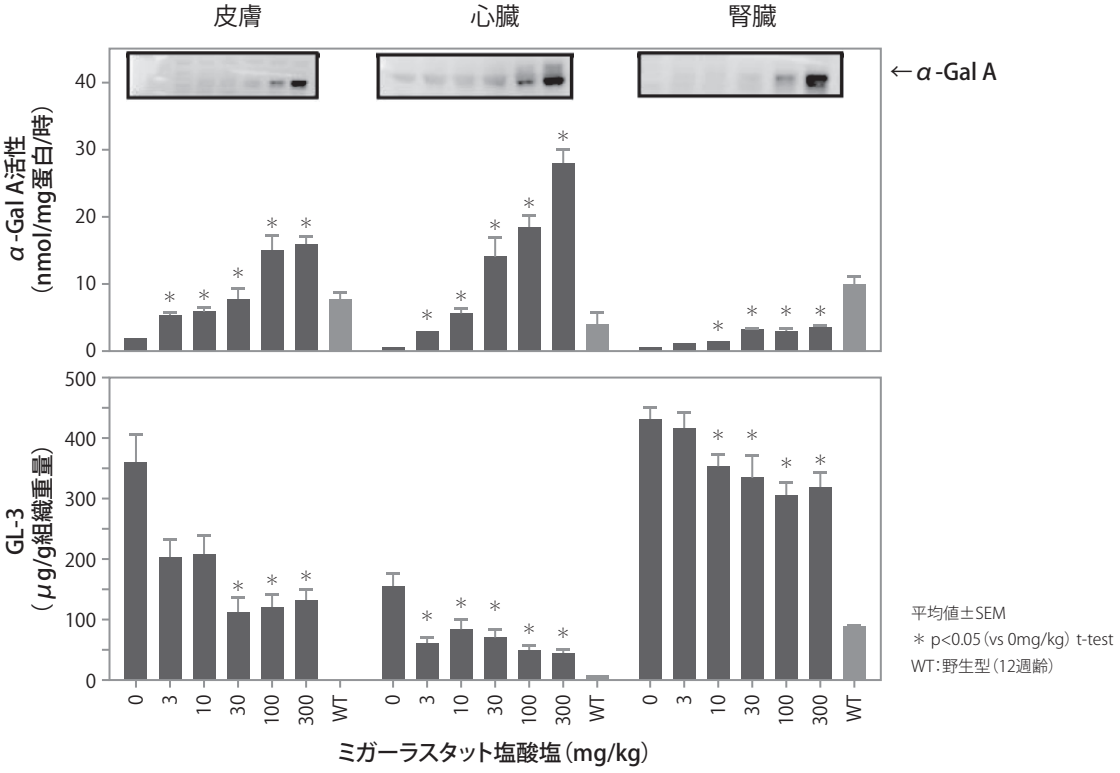
方法：8週齢の雄C57BL/6マウスに各用量のミガーラスタット塩酸塩を28日間自由飲水投与した。各組織をホモゲナイズして得た組織抽出液を合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。

2-2）ヒトR301Q変異型α-Gal A発現ファブリー病モデルマウスにおける組織中α-Gal A活性及びGL-3濃度に対するミガーラスタット塩酸塩の作用[24-25)]

内因性マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒトR301Q変異型α-Gal Aを発現するファブリー病モデルマウス（8週齢）に各用量のミガーラスタット塩酸塩を自由飲水投与した結果、投与4週目において皮膚、心臓及び腎臓組織中のα-Gal A活性及び成熟型α-Gal Aが用量依存的に増加し、GL-3濃度が低下した。

尚、内因性マウスα-Gal A遺伝子を欠損したマウス（ヒトR301Q変異型α-Gal Aも発現していないマウス）においてはミガーラスタット塩酸塩投与によるα-Gal A活性の増加及びGL-3濃度の低下は認められなかった。

ヒトR301Q変異型α-Gal A発現ファブリー病モデルマウスにおける組織中α-Gal A活性及びGL-3濃度に対するミガーラスタット塩酸塩の作用



方法：内因性マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒトR301Q変異型α-Gal Aを発現する8週齢のファブリー病モデルマウス（hR301Q α-Gal A Tg/KOマウス）に各用量のミガーラスタット塩酸塩を4週間自由飲水投与した。比較対象として12週齢の野生型マウスを用いた。

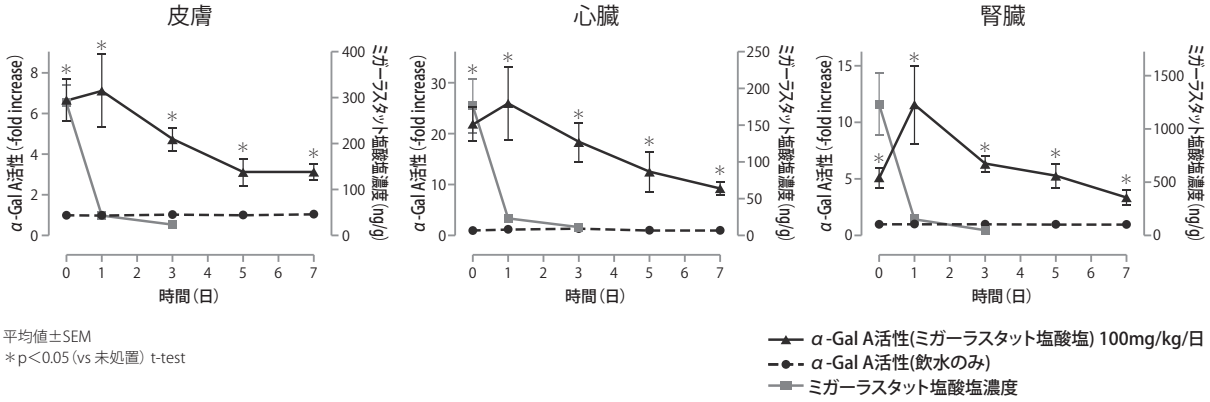
各組織をホモゲナイズし、組織抽出液を得た。α-Gal A活性の検討では、組織抽出液を合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。組織抽出液中のα-Gal Aはウェスタンブロット法により、1次抗体はrabbit anti-human α-Gal A、2次抗体はperoxidase-conjugated goat anti-rabbitを用いて検出した。組織抽出液中のGL-3量はLC-MS/MSにより測定した。

2-3）ヒトR301Q変異型α-Gal A発現ファブリー病モデルマウスにおける ミガーラスタット塩酸塩休薬後の組織中α-Gal A活性[24, 26)]

内因性マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒトR301Q変異型α-Gal Aを発現するファブリー病モデルマウス（8週齢）にミガーラスタット塩酸塩（遊離塩基換算で0及び100mg/kg/日）を28日間自由飲水投与した後、7日間休薬した結果、各組織におけるα-Gal A活性は休薬7日目まで維持されており、α-Gal A活性の$t_{1/2}$は皮膚で2.4日、心臓で2.2日、腎臓で2.0日と推定された（α-Gal A活性の最大増加が認められた休薬1日目を起点として算出）。尚、休薬0日目に比べて休薬1日目の組織中α-Gal A活性が高かったことから、休薬0日目においては組織検体中に残留したミガーラスタットがα-Gal Aを阻害した可能性が示唆された。

また、各組織中のミガーラスタット濃度は休薬1日目までに約90%低下し、休薬3日目までにさらに低下したことから、組織中ミガーラスタット濃度が低くてもα-Gal A活性の増加が維持されることが示唆された。

ヒトR301Q変異型α-Gal A発現ファブリー病モデルマウスにおける ミガーラスタット塩酸塩休薬後の組織中α-Gal A活性及びミガーラスタット濃度



平均値±SEM
＊p＜0.05（vs 未処置）t-test

方法：内因性マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒトR301Q変異型α-Gal Aを発現する8週齢のファブリー病モデルマウス（hR301Q α-Gal A Tg/KOマウス）にミガーラスタット塩酸塩（遊離塩基換算で0及び100mg/kg/日）を28日間自由飲水投与した。その後休薬し、飲料水のみを7日間自由飲水させた。

各組織をホモゲナイズし、組織抽出液を得た。α-Gal A活性の検討では、組織抽出液を合成蛍光酵素基質（4-MUG）とpH4.6、37℃の条件下でインキュベートし、反応停止後の蛍光強度（励起：355nm、蛍光：460nm）を測定した。組織抽出液中のミガーラスタット塩酸塩濃度はLC-MS/MSにより測定した。

2-4）ヒトR301Q変異型α-Gal A発現ファブリー病モデルマウスにおける組織中GL-3濃度に対するミガーラスタット塩酸塩投与頻度の影響[24, 27)]

内因性マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒトR301Q変異型α-Gal Aを発現するファブリー病モデルマウス（8週齢）において、組織中GL-3濃度に対するミガーラスタット塩酸塩の投与頻度の影響を検討した結果、連日投与レジメンに比べて間欠投与レジメン（隔日投与及び「4-on/3-off」※投与レジメン）において、GL-3濃度がより低下する傾向がみられた。

※4日間投与した後、飲料水を3日間飲水するサイクル

方法：内因性マウスα-Gal A遺伝子を欠損し、ヒトR301Q変異型α-Gal Aを発現する8週齢のファブリー病モデルマウス（hR301Q α-Gal A Tg/KOマウス）にミガーラスタット塩酸塩（遊離塩基換算で300mg/kg/日）を強制経口投与又は自由飲水投与した。連日投与、隔日投与及び4-on/3-offレジメンを検討した。
各組織をホモゲナイズし、組織抽出液を得た。組織抽出液中のGL-3量はLC-MS/MSにより測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与（健康成人、日本人のデータ、MGM115806試験）[28)]

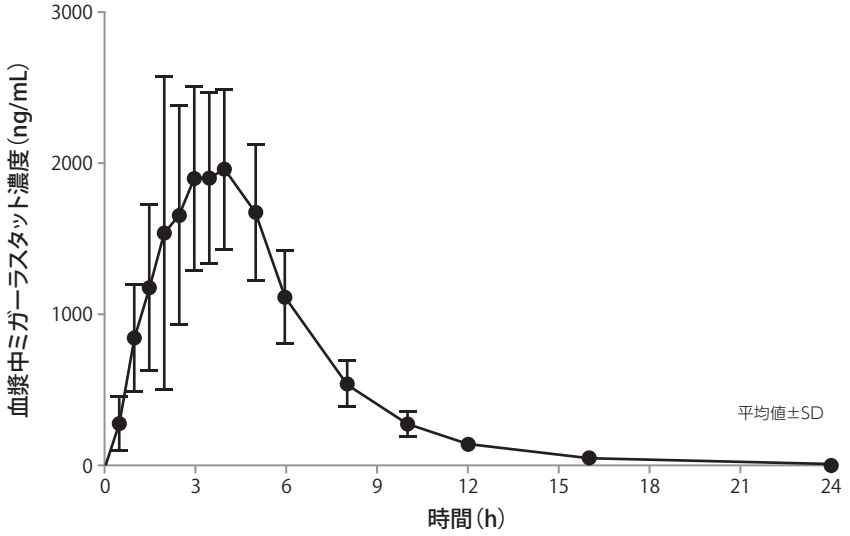
日本人男性健康成人14例にクロスオーバー法にて液剤（ミガーラスタットとして41mg）又は本剤（ミガーラスタットとして123mg又は369mg）を空腹時単回経口投与したとき、血漿中ミガーラスタット濃度は投与3.0 ～ 3.5時間後でt_{max}（中央値）に達し、3.2 ～ 4.0時間（平均値）の$t_{1/2}$で消失した。C_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は41 ～ 369mgの範囲でおおむね用量に比例して増加した。

日本人男性健康成人に単回経口投与したときのミガーラスタットの薬物動態パラメータ

投与量*	C_{max}[a] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$[a] (ng・hr/mL)	t_{max}[b] (hr)	$t_{1/2}$[c] (hr)
41mg (n=14)	695（36.0）	3962（34.6）	3.00（1.5-5.0）	3.25（0.706）
123mg (n=13)	2124（36.3）	11519（27.4）	3.50（2.0-5.0）	3.82（0.253）
369mg (n=13)	5695（40.4）	30722（34.1）	3.50（2.5-5.0）	4.02（0.232）

*ミガーラスタットとしての投与量
a 幾何平均値（幾何変動係数）、b 中央値（範囲）、c 平均値（標準偏差）
C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、
t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期

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



注）本剤の国内で承認された用法及び用量は「通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。」である。

2）反復経口投与

①ファブリー病患者（外国人のデータ、FAB-CL-204試験）[29)]

女性ファブリー病患者9例に本剤41mg、123mg又は205mg（ミガーラスタットとしての投与量）を12週間隔日経口投与したとき、反復投与による曝露量の増加傾向はみられなかった。

女性ファブリー病患者に隔日反復経口投与したときのミガーラスタットの薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}t}$[a]（ng・hr/mL）	$AUC_{0\text{-}10h}$[a]（ng・hr/mL）	C_{max}[a]（ng/mL）	t_{max}[b]（hr）
41mg*（n=2）				
1日目	2629（100）	−	520（95.5）	2.00（2.00, 2.00）
14日目	−	3192（64.9）	600（33.1）	3.17（2.33, 4.00）
84日目	−	2300（79.6）	501（67.4）	2.00（2.00, 2.00）
123mg*（n=4）				
1日目	8942（32.2）	−	1691（22.0）	3.50（1.00, 4.00）
14日目	−	10638（35.6）	2029（40.0）	2.96（2.00, 4.00）
84日目	−	8582（29.7）	1524（23.3）	3.50（2.00, 4.00）
205mg*（n=3）				
1日目	13217（30.2）	−	2461（43.4）	3.00（2.00, 5.00）
14日目	−	14851（9.6）	2663（22.8）	3.00（3.00, 5.00）
84日目	−	9970（37.8）	1954（49.1）	3.00（3.00, 4.00）

*ミガーラスタットとしての投与量
a 幾何平均値（幾何変動係数）、b 中央値（範囲）
$AUC_{0\text{-}t}$：0時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0\text{-}10h}$：0時間から10時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

注）本剤の国内で承認された用法及び用量は「通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。」である。

②健康成人（外国人のデータ、FAB-CL-102試験）[30)]

男性健康成人12例に液剤41mg又は123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を1日2回7日間経口投与したとき、臨床用量である123mgでは反復投与による曝露量の増加傾向はみられなかった。

男性健康成人に反復経口投与したときのミガーラスタットの薬物動態パラメータ

投与量*	$AUC_{0\text{-}t}$（μg・hr/L）	$AUC_{0\text{-}inf}$（μg・hr/L）	$AUC_{0\text{-}\tau}$（μg・hr/L）	C_{max}（μg/L）
41mg1日2回（n=6）				
1日目	1897（48.0）	2017（47.8）	−	344（40.9）
7日目	−	−	3259（25.6）	617（35.1）
123mg1日2回（n=6）				
1日目	8955（40.5）	9482（40.2）	−	1723（46.6）
7日目	−	−	10680（33.6）	1659（40.5）

*ミガーラスタットとしての投与量
幾何平均値（幾何変動係数）
$AUC_{0\text{-}t}$：0時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0\text{-}\tau}$：投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度

注）本剤の国内で承認された用法及び用量は「通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123mgを隔日経口投与する。なお、食事の前後2時間を避けて投与すること。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人のデータ、AT-1001-016試験）[31)]

健康成人19例にクロスオーバー法にて本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）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。高脂肪食摂取の1時間前及び軽食摂取の1時間前後での投与では、絶食下投与と比べてC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$が有意に低下した。

ミガーラスタットの薬物動態に対する食事の種類及びタイミングの影響

本剤の投与タイミング	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)	絶食下投与に対する最小二乗幾何平均値の比（90%CI）	
			C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$
絶食下投与	1561 (33.8)	9805 (26.8)	−	−
ブドウ糖飲料との同時投与	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	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	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	945 (28.3)	5890 (26.5)	0.61 (0.54, 0.68)	0.60 (0.54, 0.68)

n=19
幾何平均値（変動係数%）
C_{max}：最高血漿中濃度
$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

2) アガルシダーゼとの薬物相互作用（外国人のデータ、AT1001-013試験）[32)]

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もしくは1.0mg/kgを静脈内投与下で本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）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。

血漿中ミガーラスタット濃度又は血漿中α-Gal A活性の比（併用投与/単剤投与）

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比※（アガルシダーゼ併用/本剤単独）		血漿中α-Gal A活性の比※（本剤併用/アガルシダーゼ単独）	
	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 (n=4)	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 (n=5)	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 (n=3)	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（n=12）	1.00 (0.79, 1.26)	1.05 (0.81, 1.37)	1.63 (1.44, 1.84)	2.94 (2.43, 3.56)

※最小二乗幾何平均値の比（90%CI）
C_{max}：最高血漿中濃度
$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数（外国人のデータ）[33)]

腎機能正常被験者8例に本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を単回経口投与したときの消失速度定数（K_{el}）［幾何平均値（変動係数）］は0.113/hr（32.9%）であった。

(4) クリアランス（外国人のデータ）[34)]

健康成人10例に液剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を2時間点滴静注したときの全身クリアランス（CL）［平均値（変動係数）］は9.34L/hr（14.6%）であり、本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を単回経口投与したときのみかけの全身クリアランス（CL/F）［平均値（変動係数）］は12.8L/hr（26.1%）であった。

(5) 分布容積（日本人のデータ、外国人のデータ）[28, 34)]

日本人男性健康成人13例に本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を空腹時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。

別の試験で、外国人健康成人10例に液剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を2時間点滴静注したときの消失相の分布容積（V_z）［平均値（変動係数）］及び定常状態の分布容積（V_{ss}）［平均値（変動係数）］は59.4L（33.7%）及び30.2L（15.0%）であり、本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を単回経口投与したときのみかけの分布容積（V_z/F）［平均値（変動係数）］は123L（46.0%）であった。

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析[35)]

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態（PPK）解析は本剤又は液剤を20.5 ～ 553.5mg（ミガーラスタットとしての投与量）の範囲で空腹時に経口投与した13件の第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から得られたデータを用いて実施した。経口投与後のミガーラスタットの血漿中薬物動態は、線形の時間依存的な吸収を伴う2-コンパートメントPPKモデルによって良好に特徴付けられた。曝露量のばらつきを決定付ける最も重要な要因は腎機能であり、eGFRが30 ～ 120mL/min/1.73m^2のときの曝露量の変化は平均で3倍程度であった。曝露量のばらつきを決定付ける第2の要因は体重であり、50 ～ 170kgのときの曝露量の変化は2倍未満であった。

予測されたファブリー病患者の曝露量は、健康被験者で報告された曝露量と同程度であった。

4．吸収

バイオアベイラビリティ（外国人のデータ）[34)]

健康成人10例に本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を経口投与したときの液剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）の2時間点滴静注に対する絶対的バイオアベイラビリティは、$AUC_{0\text{-}t}$に基づくと74.3%（90%CI：67.0 ～ 82.3）、$AUC_{0\text{-}inf}$に基づくと74.6%（90%CI：67.2 ～ 82.7）であった。

5．分布

(1) 血液－脳関門通過性

マウスにおける脳への移行性

(5) 参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

ラットにおける胎盤通過性[36)]

妊娠ラットにミガーラスタット塩酸塩0 ～ 500mg/kg（遊離塩基換算で0 ～ 410mg/kg）を約6時間の間隔で妊娠6日～分娩後20日まで経口投与したとき、投与1時間後における胎児の血漿中濃度は母動物の血漿中濃度の6 ～ 11%であり、胎盤通過性が確認された。

(3) 乳汁への移行性

ラットにおける乳汁移行性[36)]

妊娠ラットにミガーラスタット塩酸塩0 ～ 500mg/kg（遊離塩基換算で0 ～ 410mg/kg）を約6時間の間隔で妊娠6日～分娩後20日まで経口投与したとき、投与1時間後における乳汁中濃度は血漿中濃度と同程度であったが、投与4時間後の乳汁中濃度は血漿中濃度に比べて2.5 ～ 8.1倍高く、乳汁移行性が確認された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球移行性（外国人のデータ）[37)]

男性健康成人6例にミガーラスタットの^{14}C標識体（ミガーラスタットとして123mg、1μCi）を単回経口投与したとき、放射能の血液/血漿比は0.76 ～ 1.12であった。

マウスにおける組織内分布[38)]

マウスにミガーラスタット塩酸塩122mg/kg/日（遊離塩基換算で100mg/kg/日）を単回経口投与したとき、末梢組織では投与0.5時間以内に最高濃度に到達し、皮膚、心臓及び腎臓での最高濃度はそれぞれ75±3.4μmol/L、40±3.4μmol/L及び918±83μmol/Lであった。その後、ミガーラスタットは末梢組織から速やかに消失し、投与24時間後の皮膚、心臓及び腎臓での濃度はそれぞれ0.13±0.04μmol/L、0.32±0.1μmol/L及び0.36±0.03μmol/Lであった。$t_{1/2}$は皮膚、心臓及び腎臓でそれぞれ3.8、3.6及び2.3時間であった。

ミガーラスタットの脳への移行及び脳からの消失は緩徐で、最高濃度は他の組織よりも低く、投与8時間後までの濃度は1.4±0.3μmol/L ～ 4.7±0.8μmol/Lの範囲であった。投与24時間後では、脳中濃度は0.6±0.1μmol/Lまで減少した。脳中曝露量は血漿中曝露量の約27%であった。

上記より、ミガーラスタットは経口投与後、中枢神経系を含む広範な組織分布を示すことが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）[39)]

ヒト血漿タンパク非結合率は98.1 ～ 111%であった。

6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人のデータ）[37)]

男性健康成人6例にミガーラスタットの^{14}C標識体（ミガーラスタットとして123mg、1μCi）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。総放射能の約9%は未同定であった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

①ヒト肝細胞でのCYP誘導作用（*in vitro*）[40-41)]

ヒト凍結保存肝細胞を用いた検討において、ミガーラスタット塩酸塩はCYP1A2[※1]、CYP3A4[※1]及びCYP2B6[※2]に対する誘導作用を示さなかった。

※1 検討濃度：10 ～ 1000μmol/L、※2 検討濃度：5 ～ 500μmol/L

②ヒト肝ミクロソームでのCYP阻害作用（*in vitro*）[42)]

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、ミガーラスタット塩酸塩は0.5 ～ 500μmol/Lの濃度においてCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5に対する阻害作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

Ⅶ. 4 参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7．排泄

排泄率（外国人のデータ）[37)]

男性健康成人6例にミガーラスタットの^{14}C標識体（ミガーラスタットとして123mg、1μCi）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。

8．トランスポーターに関する情報[43-49)]

①排出トランスポーター及び取り込みトランスポーターに対する検討（*in vitro*）

ミガーラスタットは排出トランスポーターであるBCRP、BSEP及びP-gp、並びに取り込みトランスポーターであるMATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1及びOCT2を阻害しなかった。また、ミガーラスタットはBCRP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3及びOCT2の基質ではなかった。

②SGLT1及びSGLT2に対する検討（*in vitro*）

ミガーラスタットはSGLT1の基質であり、阻害作用（SGLT1によって触媒されるグルコース取り込みに関するIC_{50}値：64.7 ± 2.55mmol/L）を有することが示唆された。一方、ミガーラスタットはSGLT2の基質ではなく、阻害作用は示さなかった。

9．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ、AT1001-015試験）[33)]

腎機能正常被験者及び各重症度の腎機能障害を有する被験者（各8例）※に本剤123mg（ミガーラスタットとしての投与量）を単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者の$AUC_{0\text{-}inf}$（幾何平均値）は腎機能正常被験者と比べてそれぞれ1.2、1.8及び4.5倍に増加し、$AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）はそれぞれ1.2、1.8及び4.3倍に増加した。一方、腎機能低下による血漿中C_{max}への影響はみられなかった。t_{max}（中央値）は腎機能の重症度に応じて腎機能正常被験者の2.5時間から4.3時間まで延長し、$t_{1/2}$（平均値）は腎機能正常被験者の6.4時間から32.3時間まで延長した。みかけの全身クリアランス（CL/F）（幾何平均値）は腎機能の重症度に応じて腎機能正常被験者の12.1L/hrから2.67L/hrまで低下した。

※正常：CLcr≧90mL/min、軽度：60≦CLcr＜90mL/min、中等度：30≦CLcr＜60mL/min、重度：15≦CLcr＜30mL/min

腎機能正常被験者及び腎機能障害を有する被験者に単回経口投与したときのミガーラスタットの薬物動態パラメータ

	正常 （n=8）	軽度 （n=8）	中等度 （n=8）	重度 （n=8）
$AUC_{0\text{-}inf}$（ng・hr/mL）[a] 幾何平均値の比（90%CI）※	12397（27.7） －	14536（30.7） 1.17（0.90, 1.53）	22460（42.2） 1.81（1.39, 2.36）	56154（24.9） 4.53（3.48, 5.90）
$AUC_{0\text{-}t}$（ng・hr/mL）[a] 幾何平均値の比（90%CI）※	12306（27.9） －	14389（31.1） 1.17（0.89, 1.53）	22126（42.8） 1.80（1.37, 2.36）	53070（27.0） 4.31（3.29, 5.65）
C_{max}（ng/mL）[a] 幾何平均値の比（90%CI）※	2100（26.0） －	2191（28.8） 1.04（0.79, 1.38）	1868（32.1） 0.89（0.67, 1.18）	2078（45.5） 0.99（0.75, 1.31）
t_{max}（hr）[b]	2.50 （1.50, 3.00）	2.50 （1.50, 4.00）	3.00 （1.50, 4.00）	4.27 （3.00, 8.00）
$t_{1/2}$（hr）[c]	6.42（1.93）	7.66（3.02）	22.2（14.2）	32.3（7.35）
K_{el}（/hr）[a]	0.113（32.9）	0.0965（40.1）	0.0386（84.6）	0.0219（21.2）
CL/F（L/hr）[a]	12.1（27.7）	10.3（30.7）	6.68（42.2）	2.67（24.9）
Vz/F（L）[a]	107（38.0）	107（37.7）	173（102.3）	122（43.7）
C_{48h}（ng/mL）[c]	5.70（3.63）	9.34（7.57）	64.5（68.1）	334（126）

a 幾何平均値（変動係数（%））、b 中央値（範囲）、c 平均値（標準偏差）、※腎機能正常被験者に対する比
$AUC_{0\text{-}inf}$：0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、
$AUC_{0\text{-}t}$：0時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期
K_{el}：消失速度定数、CL/F：みかけの全身クリアランス、Vz/F：みかけの分布容積、
C_{48h}：投与48時間後の濃度

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

設定されていない

2．禁忌内容とその理由

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

（設定根拠）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

5．重要な基本的注意とその理由

8．重要な基本的注意
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。

（設定根拠）
本剤の有用性を判断するには長期間の投与が必要である。したがって、本剤の投与にあたっては、有用性について定期的に評価し、投与継続が有効かどうかを検討する必要があるため設定した。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

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］

（設定根拠）
投与48時間後の血漿中ミガーラスタット濃度から、重度腎機能障害被験者においては本剤150mg隔日反復投与後に、蓄積が生じる可能性が示唆されたことから設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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[50]。

（設定根拠）

妊婦における臨床データがないこと、及び動物試験（ウサギ）における非臨床データから設定した。

(6) 授乳婦

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[51]。

（設定根拠）

本剤の乳汁中への移行を検討した臨床データがないこと、及び動物試験（ラット）で乳汁中に本剤が認められたという非臨床データから設定した。

(7) 小児等

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。

（設定根拠）

小児等における臨床データがないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8　高齢者

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

（設定根拠）

高齢者に投与する際に考慮すべき一般的な注意として設定した。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8．副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11. 副作用

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

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
一般・全身			疲労、疼痛
臨床検査			血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加
筋骨格系および結合組織			筋痙縮、筋肉痛、斜頸、四肢痛
神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚	感覚鈍麻
精神			うつ病
腎および尿路			蛋白尿
呼吸器、胸郭および縦隔			呼吸困難、鼻出血
皮膚および皮下組織			発疹、そう痒症

（設定根拠）

AT1001-012試験及びAT1001-011試験で報告された副作用に基づき設定した。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

（設定根拠）

動物試験（雄ラット）における受胎能低下機序の非臨床データ及びヒトへの影響は不明であることから設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[52-55)]

試験項目		動物種／細胞種	投与量、投与経路	結果
中枢・末梢神経系	行動及び生理学的パラメータ(Irwin試験)	ラット	0（無処置)、0（溶媒)、3、30、100mg/kg 単回経口投与	影響なし
心血管系	hERGカリウムチャネル電流	CHO-K1細胞	0.00475、0.0475、0.475、4.75、47.5μmol/L	hERGカリウムチャネル電流の抑制率：7%以下
	テレメトリー法	イヌ	0（溶媒)、3、30、100mg/kg 経口投与	影響なし
呼吸器系	空気圧式全身プレチスモグラフィ	ラット	0（溶媒)、3、30、100mg/kg 単回経口投与	影響なし

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験（参考情報）[18, 21, 23, 56-58)]

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

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[59-60)]

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	致死量 (mg/kg)	結果
ラット	経口	1500（遊離塩基換算：1230）	＞1500	死亡はなかった。一般状態及び体重に、投薬に関連する変化は認められなかった。
イヌ	経口	316（遊離塩基換算：259）	＞316	死亡はなかった。一般状態及び体重に、投薬に関連する所見は認められなかった。剖検では、雌で縦隔リンパ節の暗色化及び雄で縦隔リンパ節の斑点形成が認められたが、これらは偶発的なものであり、投薬との関連性はないと判断された。

(2) 反復投与毒性試験[61-68)]

動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見等
マウス	経口 28日間	0、500、1000、2000 (遊離塩基換算での用量)	雌：500 雄：1000	2000mg/kg/日群で1匹（5日）、500mg/kg/日群で1匹（28日）死亡が認められたが、投薬との関連性は低いと判断された。 1000mg/kg/日群の雌及び2000mg/kg/日群の雌雄に、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が観察された。 2000mg/kg/日群の雄1匹で盲腸の肥厚が認められた。
ラット	経口 5日間※	0、100、500、1500 (遊離塩基換算： 0、82、410、1230)	－	影響なし
	経口 14日間	0、100、500、1500 (遊離塩基換算： 0、82、410、1230)	500	1500mg/kg/日群で尿中塩化物の上昇が認められた。尿中塩化物の上昇は、休薬期間終了時には対照値まで回復した。 1500mg/kg/日群で腺胃への軽微～軽度の好酸球浸潤及び腺胃と非腺胃部の接合部における軽微～軽度の浮腫が認められた。
	経口 26週間	0、100、500、1500 (遊離塩基換算： 0、82、410、1230)	500	1500mg/kg/日群の雌雄各1匹が181日に死亡した。死亡前の一般状態に変化は認められなかったが、剖検で肺の暗色化が認められた。病理組織学的検査所見から投与過誤が示唆され、投薬との関連性はないと判断された。 1500mg/kg/日群の雌1匹に右後肢の腫脹が認められ、早期に屠殺された。剖検で脛骨の骨折が確認された。 1500mg/kg/日群で軟便及び尿の酸性化が認められたが、腎臓の病理組織学的検査で関連する所見は認められなかった。 全投薬群の雌雄で脾臓のリンパ濾胞の軽微～軽度増加が認められた。 1500mg/kg/日群では、脾臓の絶対重量及び体重に対する相対重量の増加が観察された。
イヌ	経口 5日間※	0、50、200、500 (遊離塩基換算： 0、41、164、410)	－	500mg/kg/日群で少量の液状便が3～5日に認められた。
	経口 14日間	0、50、200、500 (遊離塩基換算： 0、41、164、410)	200	便の変化（暗色又は淡色便並びに／又は液状便等）が主に500mg/kg/日群で認められた。 投与期間終了時、500mg/kg/日群の雄で、尿中塩化物及びカリウム濃度の明らかな上昇が認められたが、器官重量や関連する剖検あるいは病理組織学的検査所見に変化は認められなかった。
サル	経口 14日間	0、50、200、500 (遊離塩基換算： 0、41、164、410)	－	赤血球数の減少が11日に認められ、この変化は200及び500mg/kg/日群でより顕著であったが、変化量は小さかった。 500mg/kg/日群の雄で、十二指腸に隣接するリンパ節に軽微な泡状組織球及び十二指腸の乳糜管拡張が認められた。

※ 参考資料

動物種	投与経路 投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	主な所見等
サル	経口 39週間	0、50、200、500 （遊離塩基換算： 0、41、164、410）	500	200mg/kg/日群の雌1匹に、骨端軟骨断裂を伴う大腿骨遠位端の骨折が認められ、26日に屠殺された。 毒性所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験[69-71)]

試験の種類	試験系	投与経路 投与期間	投与量又は濃度	結果
復帰突然変異	*Salmonella typhimurium*菌株 （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102）	*in vitro*	492 ～ 5000μg/プレート （遊離塩基換算：403 ～ 4098μg/プレート）	陽性反応は認められなかった。
マウスリンフォーマ *TK*	マウスリンパ腫細胞 L5178Y株	*in vitro*	24時間処理： 1.7 ～ 5000μg/mL （遊離塩基換算：1.4 ～ 4098μg/mL） 4時間処理： 87 ～ 5000μg/mL （遊離塩基換算：71 ～ 4098μg/mL）	陽性反応は認められなかった。
小核	ラット骨髄	経口 2日	2000mg/kg/日 （遊離塩基換算： 1639mg/kg/日）	正染性赤血球に対する多染性赤血球の低下、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

(4) がん原性試験[72-73)]

動物種	投与経路 投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	結果
マウス	経口 26週	雌：0、50、150、500 雄：0、100、300、1000 （遊離塩基換算での用量）	雌：500 雄：1000	投薬群と溶媒対照群の腫瘍発現率に統計学的有意差は認められず、がん原性を示す所見は認められなかった。
ラット	経口 104週	0、50、200、800/1200 （遊離塩基換算：0、41、164、656/984）	800/1200	膵島細胞腫瘍の発現率に併合対照群の雄と800/1200mg/kg/日群の雄との間で統計学的有意差が認められたが、膵島細胞腫瘍は高齢Sprague-Dawleyラットの膵臓で通常よく見られる所見であり、本試験で観察された膵島腫瘍の総数は、自由摂餌させた本系統のラットで予測される範囲内であったことから投薬との関連性はないと判断された。雌では、膵島細胞腫瘍の発現率に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験[50-51, 74-77)]

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見等
受胎能・ 初期胚発生	雌雄 ラット	経口 雌：交配前2週～交配期間中～妊娠7日 雄：交配前4週～初回交配（第4週）、無処置の雌との2回目交配（第10週）～第88日の剖検前日、又は第105日まで(その後4週休薬し、無処置の雌と3回目交配)	0、100、500、1500 (遊離塩基換算： 0、82、410、1230)	＜100	投薬に関連する受胎能の低下が認められた。無処置の雌との交配時にも受胎能の低下が認められた。雄への投薬を4週間休薬した後の無処置の雌との交配時においては、雄の受胎能に有害作用は認められなかった。投薬群の雌では初回交配後に黄体数が顕著に減少し、着床数及び1腹あたりの生存胚数が減少した。着床数は無処置の雌でも有意に減少し、着床前死亡率が増加した。投薬群の妊娠雌の大半で妊娠が維持されていたのは1つの胚のみであり、着床後死亡率は低かった。
	雄 ラット	経口 9週以上 （交配前4週～交配期間3週を通して剖検前日まで）	0、2.5、10、25 (遊離塩基換算： 0、2.05、8.2、20.5)	＜2.5	受胎能低下が認められ、25mg/kg/日群では投薬に関連、10及び2.5mg/kg/日群ではおそらく投薬に関連すると判断された。25mg/kg/日群の雄と交配した雌において黄体数及び着床数の減少、着床前死亡数の増加並びに1腹あたりの生存胚数の有意な減少が認められた。
	雌 ラット	経口 交配前2週～交配期間を通して妊娠7日	0、10、100、1000 (遊離塩基換算： 0、8.2、82、820)	1000	投薬に関連する有害作用は認められなかった。

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見等
胚・胎児発生	ラット	経口 妊娠6～17日	0、100、500、1500 (遊離塩基換算： 0、82、410、1230)	1500	有害作用又は催奇形性を示唆する所見は認められなかった。
	ウサギ	経口 妊娠6～19日	0、120、300、750 (遊離塩基換算： 0、98、246、615)	120	750mg/kg/日群では投薬に関連した慢性的な食欲不振の発現後、流産が観察された。 750mg/kg/日群及び300mg/kg/日群で糞量減少、体重減少又は体重増加抑制傾向、摂餌量低下が認められた。 母動物毒性の認められた300mg/kg/日群及び750mg/kg/日群では、用量依存的な胚･胎児死亡、胎児体重低下、骨化遅延及び軽度の骨変異の頻度増加が認められた。
出生前・出生後の発生、母体の機能	ラット	経口 妊娠6日～分娩後20日	0、50、200、1000 (遊離塩基換算： 0、41、164、820)	1000	F_1出生児の出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能について、投薬に関連する影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性[78-79)]

試験の種類	動物種	投与経路 投与期間	投与群	結果
ミガーラスタット塩酸塩とアガルシダーゼ ベータの併用投与試験	マウス（*Gla* KOマウス）	経口 4週	溶媒対照群 アガルシダーゼ ベータ単独群[a] ミガーラスタット塩酸塩3.66mg/kg[※1] +アガルシダーゼ ベータ併用群[a, b] ミガーラスタット塩酸塩36.6mg/kg[※2] +アガルシダーゼ ベータ併用群①[a, b] ミガーラスタット塩酸塩36.6mg/kg[※2] +アガルシダーゼ ベータ併用群②[a, c]	ミガーラスタット塩酸塩36.6mg/kg+アガルシダーゼ ベータ併用群では死亡率が高い傾向であったが、試験期間を通して散発的に発現し、概してアガルシダーゼ ベータ静脈内投与後早期に発現したことから、死亡は静脈内投与によるストレス及び/又は過剰な拘束に起因すると考えられたが、詳細は不明である。
光安全性	−	*in vitro*	−	ミガーラスタット塩酸塩は1cmセルにおいて、検討した最高濃度である0.05mol/Lで波長290 ～ 700nmの光を吸収しなかった。モル吸光係数（MEC）はこの波長域で1000Lmol^{-1}cm^{-1}未満であることから、ミガーラスタット塩酸塩は光反応性ではなく、光毒性を有しないと考えられた。

a. ミガーラスタット塩酸塩は月、水及び金曜日に経口投与、アガルシダーゼ ベータは1mg/kgを月曜日に静脈内投与
b. アガルシダーゼ ベータは月曜日のミガーラスタット塩酸塩投与30分後に投与
c. アガルシダーゼ ベータは月曜日のミガーラスタット塩酸塩投与3時間前に投与
※1 遊離塩基換算：3mg/kg　　※2 遊離塩基換算：30mg/kg

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

［製剤］

ガラフォルド®カプセル123mg：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

［有効成分］

ミガーラスタット塩酸塩：該当しない

2．有効期間

4年

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

該当しない

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

ガラフォルドカプセルを服用される患者さんへ

ファブリー病について知っていますか？

「XIII．2．その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

なし

７．国際誕生年月日

2016年5月26日

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018年3月23日
承認番号：23000AMX00463000
薬価基準収載年月日：2018年5月22日
販売開始年月日：2018年5月30日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2018年3月23日～ 2028年3月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ガラフォルド®カプセル123mg	126406701	3999045M1028	622640601

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ. 文献

1．引用文献

1）社内資料：QT/QTcを評価する試験（AT1001-010）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.2 2.3.2）
2）社内資料：海外臨床試験（FAB-CL-201）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.5 3.12.1）
3）社内資料：海外臨床試験（FAB-CL-202）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.5 3.12.1）
4）社内資料：海外臨床試験（FAB-CL-203）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.5 3.12.1）
5）社内資料：海外臨床試験（FAB-CL-204）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.5 3.12.1）
6）社内資料：海外臨床試験（FAB-CL-205）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.5 3.12.1）
7）社内資料：国際共同臨床試験（AT1001-012）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.3 2.1、2.7.4 2.1、2.7.6 18）
8）Hughes DA et al. J Med Genet. 2017; 54（4）: 288-296（PMID：27834756）
9）Benjamin ER et al. Genet Med. 2017; 19（4）: 430-438（PMID：27657681）
10）社内資料：海外臨床試験（AT1001-011）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.3 2.2、2.7.4 2.1、2.7.6 19）
11）Germain DP et al. N Engl J Med. 2016; 375（6）: 545-555（PMID：27509102）
12）社内資料：海外臨床試験（AT1001-041）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.3 1.1/1.2.3/5.2/5.3、2.5 5.2）
13）社内資料：海外臨床試験（AT1001-042）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.3 1.1/1.2.3/5.2、2.5 5.2）
14）Benjamin ER et al. Mol Ther. 2012; 20（4）: 717-726（PMID：22215019）
15）Fan JQ et al. Nat Med. 1999; 5（1）: 112-115（PMID：9883849）
16）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-29）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.1.3）
17）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-04）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.1.4）
18）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-01）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.1.1）
19）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-03）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.1.5）
20）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-28）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.1.6）
21）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-02）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.1.7.1）
22）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-19）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.1.7.2）
23）社内資料：*in vivo*試験（RR1001-05）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.2.1）
24）Khanna R et al. Mol Ther. 2010; 18（1）: 23-33（PMID：19773742）
25）社内資料：*in vivo*試験（RR1001-06）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.2.2.2）
26）社内資料：*in vivo*試験（RR1001-07）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.2.3）
27）社内資料：*in vivo*試験（RR1001-10）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 2.2.4.1）
28）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、申請資料概要2.7.2 2.1.1）
29）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、申請資料概要2.7.2 2.4.2）
30）社内資料：健康成人での反復投与試験（FAB-CL-102）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.2 2.1.6）
31）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、申請資料概要2.7.1 2.3.2）

32）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、申請資料概要2.7.2 2.3.1）
33）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、申請資料概要2.7.2 2.2.1）
34）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、申請資料概要2.7.1 2.1.1）
35）社内資料：母集団薬物動態解析（MGM116016）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.2 3.7）
36）社内資料：ラットでの胎盤通過性/乳汁中排泄（AA94762）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 4.2.3）
37）社内資料：マスバランス試験（AT1001-014）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.7.2 2.1.5）
38）社内資料：マウスでの組織内分布（RR1001-08）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 3.2.1.1.1）
39）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、申請資料概要2.6.4 4.1.1.1）
40）社内資料：CYP誘導に関する検討（XBL07624）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 7.1.1）
41）社内資料：CYP誘導に関する検討（XBL15798）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 7.1.2）
42）社内資料：CYP阻害に関する検討（XT115084）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 7.1.3）
43）社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-01-02Dec2014）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 7.2.1）
44）社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-02-28Apr2015）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 7.2.2）
45）社内資料：トランスポーターに関する検討（Amicus-04-03Nov2015）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.4 7.2.2）
46）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、申請資料概要2.6.4 7.2.3）
47）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、申請資料概要2.6.4 7.2.4）
48）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、申請資料概要2.6.4 7.2.5）
49）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、申請資料概要2.6.4 7.2.6）
50）社内資料：生殖発生毒性試験（AA26551）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 6.2.1）
51）社内資料：生殖発生毒性試験（AA94762）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 6.3.1）
52）社内資料：安全性薬理試験（247/004）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 4.1）
53）社内資料：安全性薬理試験（1748/AMI/03）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 4.2.1）
54）社内資料：安全性薬理試験（247/003）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 4.2.2）
55）社内資料：安全性薬理試験（247/005）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 4.3）
56）社内資料：*in vitro*試験（1080607）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 3.1）
57）社内資料：*in vitro*試験（2012N137381_00）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 3.3）

58）社内資料：*in vitro*試験（RR1001-09）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.2 3.4）
59）社内資料：単回投与毒性試験（ITR5879）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 2.1）
60）社内資料：単回投与毒性試験（ITR6001）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 2.2）
61）社内資料：反復投与毒性試験（ITR70575）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.1.1）
62）社内資料：反復投与毒性試験（ITR5881）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.2.1）
63）社内資料：反復投与毒性試験（ITR5850）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.2.2）
64）社内資料：反復投与毒性試験（AA17017）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.2.3）
65）社内資料：反復投与毒性試験（ITR6003）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.3.1）
66）社内資料：反復投与毒性試験（ITR2978）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.3.2）
67）社内資料：反復投与毒性試験（AA17225）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.4.1）
68）社内資料：反復投与毒性試験（AA17227）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 3.4.2）
69）社内資料：遺伝毒性試験（247/001）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 4.1.1）
70）社内資料：遺伝毒性試験（247/002）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 4.1.2）
71）社内資料：遺伝毒性試験（AA18463）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 4.2.1）
72）社内資料：がん原性試験（ITR70576）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 5.1）
73）社内資料：がん原性試験（G4970/ RR1001-64）
（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 5.2）
74）社内資料：生殖発生毒性試験（AA26533）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 6.1.1）
75）社内資料：生殖発生毒性試験（AA31159）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 6.1.2）
76）社内資料：生殖発生毒性試験（AA93208）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 6.1.3）
77）社内資料：生殖発生毒性試験（AA26552）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 6.2.3）
78）社内資料：その他の毒性試験（RR1001-11）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 8.1）
79）社内資料：その他の毒性試験（RR1001-65）（2018年3月23日承認、申請資料概要2.6.6 8.2）
80）ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異一覧表

２．その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

1．主な外国での発売状況

ヒト希少疾病用医薬品であるガラフォルド®（ミガーラスタット）は、欧州議会及び理事会規則（EC）No.726/2004に従って2016年5月26日にEUで承認された。中央承認審査方式により、EU28ヵ国、アイスランド及びノルウェーで承認を得た。さらに、2016年10月28日にスイスで、2016年11月22日にリヒテンシュタインで、2017年6月27日にイスラエルで、2017年8月11日にオーストラリアで、2017年9月5日にカナダで、2017年12月20日に韓国で、そして2018年8月10日に米国で承認を得た。本剤は、2020年8月現在、40ヵ国以上で承認されている。効能又は効果、用法及び用量等の承認内容はカナダ、米国の対象患者の年齢を除きすべての国で同一で、以下のとおりである（カナダでは18歳以上、米国では成人の患者が対象）。

海外における承認状況（2017年11月）

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

２．海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

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[50)]。

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[51)]。

2) 欧州製品概要（第7版）

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.

(2) 小児等への投与に関する情報

1) 本邦添付文書抜粋

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。

2) 欧州製品概要（第7版）

4.2 Posology and method of administration（一部抜粋）

Paediatric population

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

XIII. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2．その他の関連資料

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最新の「ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異一覧表[80]」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[80]」又は専用のウェブサイトに患者の*GLA*遺伝子変異が未掲載であった場合等には、下記にお問い合わせください。

コールセンター

フリーダイヤル 0120-907-477　e-mail info@amicusrx.jp

追加のリスク最小化活動として作成されている資材

医療従事者向け情報提供資材

ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き

URL　http://www.amicusrx.jp/pdf/GALAFOLD_TPSG.pdf

ガラフォルドに反応性のある*GLA*変異一覧表

URL　http://www.amicusrx.jp/pdf/GALAFOLD_GLA.pdf

本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウェブサイト

URL　http://www.galafoldamenabilitytable.com

患者向け資材

ガラフォルドカプセルを服用される患者さんへ

URL　https://www.amicusrx.jp/pdf/GALAFOLD_pci.pdf

ファブリー病について知っていますか？

URL　https://www.amicusrx.jp/pdf/fabry_dyk.pdf

PP-GA-JP-0001-0820
2020年9月作成