의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.10.05	접수번호	20160222200
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)사이넥스		
제 품 명		갈라폴드캡슐(미갈라스타트염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		미갈라스타트염산염		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1캡슐(257.0 mg) 중 미갈라스타트염산염(150mg)		
신청 사항	효능효과	순응변이(amenable mutation)를 가진 파브리병(α-galactosidase A 결핍)으로 확진받은 16세 이상 청소년 및 성인 환자의 장기간 치료		
	용법용량	이 약은 파브리병에 대한 진단과 치료에 대한 경험이 있는 의사의 감독하에 투여하여야 하며 효소대체요법과 병용하여 사용하지 않는다. 이 약의 권장용량은 성인 및 만 16세 이상 청소년에서 1캡슐(미갈라스타트로서 123mg) 2일 1회로 매번 같은 시간에 투여한다. 이 약을 이틀 연속하여 투여하지 않으며, 투여를 잊은 경우 다음 투약일의 같은 시간에 투여를 재개한다. 음식과 함께 복용 시 이 약의 노출이 약 40 % 감소하므로 식사 전후 2시간 이내에는 투여하지 않는다. 환자에게 적절한 효과를 보이기 위해서는 2일에 한 번씩 매일 같은 시간에 복용해야 한다. 캡슐을 자르거나, 부수거나, 씹지 않고 캡슐 그대로 삼킨다. 신장애 환자 중증의 신장애 환자(예측 사구체 여과율(eGFR)이 30mL/분/1.73 m2 미만)에는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 간장애 환자 간장애 환자에서는 용량조절이 요구되지 않는다.		
최종 허가	허가일자	2017.12.20		

<table>
<tr><td rowspan="5">사항</td><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">○ 국외:
- 미국 FDA : 2004년 02월 25일 희귀의약품 지정
"Treatment of Fabry Disease"
- 유럽 EMA : 2006년 5월 22일 희귀의약품 지정
2016년 5월 26일 시판승인
(1-deoxygalatonijirimycin hydrochloride명으로 등록)
"Treatment of Fabry Disease“</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>유상아, 백대현, 최영주, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>소화계약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 안충렬, 안미령, 최돈웅
(기시) 김미진, 김정현, 홍정희, 최돈웅</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>안창수, 황혜령, 우선욱, 정명훈</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

순응변이(amenable mutation)를 가진 파브리병(α-galactosidase A 결핍)으로 확진받은 16세 이상 청소년 및 성인 환자의 장기간 치료

○ 용법·용량

이 약은 파브리병에 대한 진단과 치료에 대한 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 하며 효소대체요법과 병용하여 사용하지 않는다. 이 약의 권장용량은 성인 및 만 16세 이상 청소년에서 1캡슐(미갈라스타트로서 123mg) 2일 1회로 매번 같은 시간에 투여한다. 이 약을 이틀 연속하여 투여하지 않으며, 투여를 잊은 경우 다음 투약일의 같은 시간에 투여를 재개한다. 음식과 함께 복용 시 이 약의 노출이 약 40 % 감소하므로 식사 전후 2시간 이내에는 투여하지 않는다. 환자에게 적절한 효과를 보이기 위해서는 2일에 한 번씩 매일 같은 시간에 복용해야 한다. 캡슐을 자르거나, 부수거나, 씹지 않고 캡슐 그대로 삼킨다. 신장애 환자 중증의 신장애 환자(예측 사구체 여과율(eGFR)이 30mL/분/1.73 m2 미만)에는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 간장애 환자

간장애 환자에서는 용량조절이 요구되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 이 약으로 치료를 처음 시작하거나 다른 약에서 이 약으로 전환한 환자

2) 비순응변이(non-amenable mutation)를 가진 환자에는 투여가 권장되지 않는다.

3) 신장애 환자 (중증의 신장애 환자에는 투여가 권장되지 않는다.)

4) 효소대체요법을 받고있는 환자(병용투여는 권장되지 않는다.)

5) 임부 및 임신가능성이 있는 여성

6) 수유부

3. 이상반응

안전성 프로파일 요약

가장 일반적인 이상반응은 두통으로 이 약을 투여 받은 환자의 약 10 %에서 발생하였다.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 나타난 이상반응은 아래의 표와 같다.

이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의하였다.

매우 흔하게: ≥ 1/10, 흔하게: ≥ 1/100 이고 < 1/10, 흔하지 않게: ≥ 1/1,000 이고

<1/100), 드물게: ≥ 1/10,000 이고 < 1/1,000, 매우 드물게: < 1/10,000, 빈도불명

각 기관분류별로 이상반응은 빈도수가 감소하는 순으로 기재하였다.

표 1: 임상시험에서의 이상반응

기관	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)
정신계		우울증
신경계	두통	감각이상, 어지러움, 감각저하, 현기증
심장계		두근거림
호흡계		호흡곤란, 비출혈
소화기계		설사, 오심, 복통, 변비, 구갈, 배변절박, 소화불량
피부 및 피하조직계		발진, 가려움
근골격계		근육경련, 근육통, 기운목
비뇨생식기계		단백뇨
전신 및 투여부위 이상		피로
검사치 이상		혈중 크레아틴인산활성효소증가, 체중 증가

4. 일반적 주의

1) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향은 없거나 무시할만한 것으로 나타났다.

2) 이 약으로 치료를 처음 시작하거나 다른 약에서 이 약으로 전환한 환자는 신기능, 심초음파검사 파라미터 및 생화학적 마커를 정기적(6 개월마다)으로 모니터링하는 것을 권장 한다. 유의한 임상적 악화가 나타날 경우 추가적인 임상 평가 또는 이 약의 투여 중지를 고려하여야 한다.

3) 이 약을 투여한 환자에게서 단백뇨의 감소는 나타나지 않았다.

4) 제한적인 결과를 통해 이 약과 표준 효소 대체요법을 병용 시 약 1~5배의 아갈시다제의 노출이 증가되었다. 또한 이 연구는 아갈시다제가 이 약의 약력학에 영향을 미치지 않음을 보였다. 이 약은 효소 대체요법과 병용하여 사용하지 않는다.

5. 상호작용

In vitro 결과에 따르면 미갈라스타트는 CYP1A2, 2B6, 또는 3A4의 유도제가 아니며 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 또는 3A4/5의 저해제 또는 기질이 아니다. 미갈라스타트는 MDR1 또는 BCRP의 기질이 아니고, BCRP, MDR1, 또는 BSEP human efflux transporters의 억제제가 아니다. 또한 미갈라스타트는 MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT2의 기질이 아니고, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K human uptake transporters의 억제제가 아니다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성

이 약은 피임을 하지 않은 가임 여성에게는 권장하지 않는다.

2) 임부

임부에게 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 토끼에서 모체독성이 있는 용량에서 발생독성이 관찰되었다 ['13-4)' 항 참고]. 이 약은 임부에게 사용이 권장되지 않는다.

3) 수유부

이 약이 인체에서 유즙으로 배설되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫트 동물시험에서의 이 약이 유즙에서 관찰되었으므로 수유 시 영유아에게 미갈라스타트의 노출 위험을 배제할 수 없다. 수유부에 대한 치료의 이익과 영아의 모유 수유의 이익을 고려하여, 수유 중단 또는 이 약의 치료 중단을 결정해야 한다.

4) 수태능

이 약은 인체에서 수태능에 대한 영향은 연구되지 않았다. 수컷 랫트에서 일시적인 불임(투약 중단 후 완전히 회복됨)은 평가된 모든 용량에서 이 약의 투여와 관련이 있었다.

완전한 가역성은 투여 중단 후 4주째에 관찰되었다. 다른 면역당을 투여한 비임상 결과에서도 유사한 결과가 관찰되었다 ['13-4)'항 참고]. 이 약은 암컷 랫트의 수태능에는 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

16세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확인되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대한 이 약의 임상 연구는 제한적이다. 나이에 따른 영향은 효소 대체요법을 치료받은 경험이 없는 환자의 혈장 내 미갈라스타트의 제거율에 대한 인구 약력학적 분석을 통해 평가하였다. 65세 이상과 65세 미만의 파브리병 환자 사이에 제거율의 차이는 20%였으며, 이 값은 임상적으로 유의하다고 판단하지 않았다.

9. 신장애 환자에서의 투여

30mL/분/1.73 m2 미만의 사구체 여과율(GFR)을 가진 파브리병 환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다. 다양한 정도의 신부전 환자들 중 파브리병이 아닌 피험자들에게 임상시험대상자에게 이 약을 단회 투여한 결과 중증의 신장애를 가진 환자 (GFR < 30 mL/min/1.73m2)에서 4.3배까지 노출이 증가하였다.

10. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에서는 연구가 수행되지 않았다. 대사 및 배설에서 감소된 간 기능이 이 약의 약력학에 영향을 미칠 것이라고 예상되지는 않는다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 시, 일반적인 의학적 처치가 권장된다. 이 약을 1,250 밀리그램 및 2,000 밀리그램까지 투여하였을 때 보고된 가장 흔한 이상반응은 두통과 어지러움이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 놓는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

파브리병은 남성과 여성 모두에게 나타나는 진행성의 X-염색체와 관련된 리소좀 축적질환이다. 파브리병을 야기하는 GLA 유전자에 대한 변이는 결과적으로 글리코스핑고지질 기질(예: GL-3, lyso-Gb3)의 대사를 위해 필요한 리소좀 효소인 알파-갈락토시다제 A(α-Gal A)의 결핍을 가져온다. 따라서 감소된 α-Gal A 활성은 취약한 장기 및 조직에서기질의 진행성 축적과 연관되어 파브리병과 관련한 이환 및 사망에 이르게 한다.

작용 기전

알파-갈락토시다제 A 유전자(GLA) 의 특정 변이는 알파-갈락토시다제 A의 비정상적 접힘현상과 불안정한 변이를 발생시킬 수 있다. 이 약은 순응변이로 알려진 유전자형에서 만들어진 알파-갈락토시다제 A의 특정 변이 형태의 활성부위에 높은 친화성을 가져 선택적이고 가역적으로 결합하도록 설계된 약리학적 샤페론이다. 소포체에서 이 약의 결합은 알파-갈락토시다제 A의 변이형태를 안정화시켜 이 결합체를 리소좀으로 이동하여 이 약이 해리되고 알파-갈락토시다제 A의 활성이 복원시킴으로서 GL-3 및 관련된 기질들의 분해작용을 일으킨다.

이 약에 대한 순응변이 목록과 비순응변이 목록에 대한 정보는 www.galafoldamenabilitytable.com 에서 확인할 수 있다.

남성 및 여성 모두에서 같은 염색체에서 2개의 변이가 존재할 경우, 즉 2개의 변이(예, D55V/Q57)가 순응변이 목록에 존재하는 경우 이 환자는 순응성이 있다. 만약 다른 염색체에서 2 개의 변이가 존재할 경우 (여성만 해당함) 2개의 변이중 1개의 변이가 순응변이 목록에

존재하면 이 환자는 순응성이 있다.

이 약의 치료를 위해 비순응변이 목록도 위의 링크에서 확인할 수 있다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약을 150 mg 단회 경구 투여하거나 150 mg 단회 2시간 정맥 투여하였을 때 절대생체이용률(AUC)은 약 75% 이다. 이 약 150 mg의 단회 경구 투여 후 혈장 농도가 최대에 이르는 시간은 약 3시간이었다. 혈장 노출 (AUC0-∝)과 Cmax는 이 약 50 mg~1,250 mg 로 경구 투여 시 용량 비례적으로 증가함을 확인하였다.

이 약을 고지방 식이와 함께 투여 또는 고지방 식사 1시간 전, 저지방 식이 1시간 전 또는 저지방 식이 1시간 후에 이 약을 투여한 결과 공복상태와 비교하였을 때 이 약의 평균 총 노출(AUC0-∞)은 37% ~42%로 , 평균 최대혈장농도(Cmax)은 15% ~40%로 유의적인 감소를 보였다.

(2) 분포

건강한 지원자에서, 용량증량 단회 경구 투여 (이 약 25 ~ 675 mg) 후 이 약의 분포당 부피(Vz/F)는 77 ~ 133 L의 범위이내로 이는 조직으로 잘 분포함을 나타내며, 체내 총 수분량(42 L)보다 높은 수치였다. 1 ~100 μM 의 농도에서 [14C]-미갈라스타트염산염의 투여 후 검출가능한 혈장 단백질 결합은 없었다.

(3) 대사

in vivo 시험결과 이 약은 경미한 배설 경로인 UGT의 기질이다. 또한 이 약은 in vitro 에서 P-당단백질 (P-gp)의 기질이 아니며 이 약은 사이토크롬 P450와 약물 상호작용이 없을 것으로 여겨진다. 건강한 남성을 대상으로 150 mg의 [14C]-미갈라스타트염산염을 투여의 약동학 연구 결과, 혈장에서 회수된 방사선 표지된 양의 99%가 변경되지 않은 미갈라스타트(77%) 와 3 dehydrogenated O-glucuronide 가 결합된 대사물질인 M1~ M3 (13%)로 구성되어 있었다. 총 방사선 활성의 약 9%는 규명되지 않았다.

(4) 배설

건강한 남성을 대상으로 150 mg의 [14C]-미갈라스타트염산염을 투여한 약동학 연구에서 방사선 표지된 양의 약 77 %가 뇨에서 회수되었다. 또한 총 64%에 대해서 방사선표지된 용량의 55%는 변경되지 않은 미갈라스타트로서, 4 %는 M1~ M3, 5 %는 규명되지 않은 성분으로 배설되었다. 나머지 5 %는 정량한계 농도 이하였다. 방사선 표지된 총 용량의 약 20 %는 모약물인 미갈라스타트로 대변으로 배설되었다.

단회 경구 투여 (이 약 25 ~ 675 mg) 후에 제거율(CL/F)에 대한 용량에 따른 변화는 관찰되지 않았다. 150 mg 용량에서 제거율(CL/F)는 약 11 ~ 14 L/시간 이었다. 동일한 용량을 투여 한 후 평균 배설 반감기(t1/2)는 약 3 ~ 5시간이었다.

3) 임상시험 정보

임상 2상 약력학 연구에서 이 약의 투여받은 대부분의 환자에서 피부 및 신장 뿐 아니라 백혈구에서 세포 내 α-Gal A 활성의 증가가 나타났다. 순응변이를 가진 환자에서 뇨 및 신장의 모세혈관에서 GL-3 값은 감소하는 경향을 보였다.

이 약에 대한 임상적 유효성 및 안전성은 2건의 주요 3상 임상시험과 1건의 공개임상연장 연구를 통해 평가하였다. 모든 대상자들은 이 약의 권장 용량(미갈라스타트로서 123mg)으로 매 2일 1회 투여하였다.

첫 번째 임상 3상 시험 (ATTRACT)은 18개월, 무작위, 공개, 활성 대조군 임상 연구로 순응변이를 가지며, 임상참여 전에 효소대체요법을 받았던 52명의 남성 및 여성의 파브리병 환자를 대상으로 효소대체요법 (agalsidase beta, agalsidase alfa)과 이 약을 비교하여 유효성 및 안전성을 평가하였다 (효소대체요법 치료경험이 있는 환자 대상 임상시험).

두 번째 임상 3상 시험 (FACETS)는 6개월, 무작위, 이중눈가림, 위약대조군 임상시험으로 6개월 후 이 약에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위하여 18개월의 공개임상기간이 추가로 진행되었다. 대상환자는 순응변이를 가진 환자로서 효소대체요법을 받은 경험이 없는 파브리병 환자 또는 이전에 효소대체요법을 받은 경험이 있으나 이 연구를 시작하기 최소 6개월 전에 치료를 중단한 파브리병 환자를 대상으로 하며 총 50명의 남성 및 여성을 대상으로 임상시험을 수행하였다. (효소대체요법 치료경험이 없는 환자 대상 임상시험)

신 기능

효소대체요법 치료경험이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 18개월 동안 이 약을 투여하였을 때 신 기능이 안정한 상태로 유지되었다. eGFRCKD-EPI의 연간 평균 변화율은 효소대체요법 치료군이 -1.03 mL/분/1.73 m2 (95% CI: -3.636, 1.575)를 나타낸 것에 반해 이 약의 치료군은 -0.40 mL/분/1.73 m2 (95% CI: -2.272, 1.478)였다.

효소대체요법 치료경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험 및 공개연장 연구에서 신기능은 이 약을 투여한 후 3년 동안 안정하게 유지되었다. 평균 36개월 치료 후, eGFRCKD-EPI의 연간 평균 변화율은 -0.81 mL/분/1.73 m2 (95% CI: -2.00, 0.37)이었다.

투약 초기 6개월의 위약-대조 기간 동안 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

좌심실 질량지수 (Left Ventricular Mass Index, LVMi)

효소대체요법 치료경험이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약의 18개월 동안 투여 후 좌심실 질량지수에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p<0.05$). 좌심실 비대증 (여성 환자의 좌심실 질량지수의 기저치 >95g/m2, 남성 환자의 좌심실 질량지수의 기저치 >115g/m2)을 가진 환자들에서의 18개월 투여 후의 좌심실 질량지수의 변화는 이 약 투여군에서 기저치 대비 -8.4 (95% CI: -15.7, 2.6; n=13)를 나타내었고 효소대체요법 치료 군에서 대한 기저치 대비 4.5 (95% CI: -10.7, 18.4; n=5)를 나타냈다.

효소대체요법 치료경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약의 투여는 좌심실 질량지수에서 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($p<0.5$); 18 ~24개월에서 좌심실 질량지수의 평균 변화율은 기저치 대비 -7.7 (95% CI: -15.4, -0.01; n=27)이었다. 공개임상 연장 연구 후, 30 ~36개월에서의 좌심실 질량지수 평균 변화율은 기저치 대비 -17.0(95% CI: -26.2, -7.9; n=15)이었다.

좌심실 비대증(여성 환자의 좌심실 질량지수 기저치 >95g/m2, 남성 환자의 좌심실 질량지수 기저치>115g/m2)을 가진 환자들에서의 18~24개월에서의 좌심실 질량지수의 평균 변화율은 기저치 대비 -18.6 (95% CI: -38.2, 1.0; n=8)이었다. 공개임상 연장 연구 후 좌 심실 비대증을 가진 환자에서 30 ~ 36개월에서의 좌심실 질량지수의 평균 변화율은 기저치 대비 -30.0 (95% CI: -57.9, -2.2; n=4)이었다. 초기 6개월의 위약-대조기 동안 좌심실 질량지수의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

질병 기질

효소대체요법 치료경험이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험에서 혈장 lyso-Gb3 농도는 순응 변이를 가진 효소대체요법에서 이 약으로 전환한 환자 및 효소대체요법을 유지한 환자에서 18개월까지 낮은 상태로 유지되었고 안정하였다.

효소대체요법 치료경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약은 순응적 변이를 가진 환자에서 혈장 lyso-Gb3 농도와 간세포의 모세혈관 당 포함된 GL-3에 대해 통계학적으로 유의한 감소를 나타냈다. 1단계에서 이 약을 무작위 배정 받은 환자군은 6개월 후 위약군 (+0.07 ± 0.13; +14 %) (p=0.008)과 비교하여 통계학적으로 간세포의 모세혈관 당 포함된 평균 GL-3 deposition (-0.25 ± 0.10; -39 %)에 대해 통계적으로 더 유의적인 감소를 나타냈다. 1단계에서 위약군으로 무작위 배정받은 후 6개월 후에 이 약으로 치료법을 변경한 (2단계) 환자들 또한 12개월 후 간세포의 모세혈관 당 포함된 GL-3에서 통계학적으로 유의한 감소를 나타냈다(-0.33 ± 0.15; -58 %) (p=0.014). 이 약으로 12개월 동안 치료한 후 족세포(podocyte), 혈관사이세포(mesangial cell), 사구체 내피세포와 같은 다양한 신 장 세포에서 GL-3 수치의 감소가 관찰되었다.

복합적인 임상적 지표

효소대체요법 치료경험이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험에서. 종합적 임상 결과는 이 약 치료군에서는 29%, 효소대체요법 치료군에서 44%로 각각 신장, 심장, 뇌혈관 관련 사건 (event) 또는 사망이 관찰되었다.

환자 보고 결과 - 위장장애 평가 척도

효소대체요법으로 치료받은 경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 위장장애평가 척도는 기저치 대비 6개월에서 이 약의 치료와 위약을 비교하였을 때 설사, 역류증상에 있어 통계학적으로 유의한 (p<0.05) 개선이 있음을 확인하였다. 공개임상 연장 연구에서, 설사, 소화불량, 변비에 있어 기저치로부터 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었다.

4) 독성시험 정보

이 약의 투여와 관련하여 수컷 랫트에서 나타난 일시적인 불임(투여 중단 시 완전회복)을 제

외하고 단회/반복 시험 연구에서 인체에 대한 잠재적 위해성은 관찰되지 않았다. 이 약 치료와 관련된 불임은 인체 투여시 노출되는 수준에서 보고되었다. 불임은 투여 중단 후 4주째에 회복되었다. 다른 성분의 면역당을 투여한 비임상 연구에서도 유사한 결과가 확인되었다. 토끼를 대상으로 수행된 배태자 독성 연구에서, 모체독성이 관찰된 용량에서 배아-태아의 사망, 태아의 평균 체중 감소, 지골연화, 미미한 뼈 기형의 발생률의 약간의 증가가 관찰되었다.

랫트를 대상으로 수행한 104주간의 발암성 연구에서, 임상적으로 효과적인 용량에서 노출(AUC)보다 19배 높은 용량에서 수컷 랫트의 췌장 섬세포 선종의 발생률이 증가했다. 이와 같은 종양은 별도 처치 없이 사육한 수컷 랫트에서 흔히 발생하는 종양이다. 이와 유사한 현상은 암컷에서는 나타나지 않았으며, 또한 Tg.rasH2 마우스를 대상으로 한 발암성 시험, 핵심 유전독성 시험, 설치류 또는 원숭이의 췌장에서 발암전단계의 소견은 발견되지 않았다. 수컷 랫트에서 나타난 이러한 결과는 치료와 연관성이 없는 것으로 판단되며, 사람과의 연관성이 있는지는 알려지지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사, 재심사 기간(4년)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항11호 및「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」제7조의2에 따른 위해성 관리계획 대상

1. 희귀의약품 2.「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간 : 2017.12.20. ~ 2021.12.19 (4년)
- 재심사신청기간: 2021.12.20 ~ 2023.03.19

3. 「신약등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것

4. 위해성관리계획(의약품심사조정과-8288호,2017.12.20.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.10.05			2016.10.05	
보완요청 일자		2016.12.05	2016.12.05		
보완접수 일자		2017.07.03	2017.07.03		
최종처리 일자	2017.12.20			2017.12.04	

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제28조제1항(희귀의약품)

제출자료 / 구분	자료번호																																
	1	2															3				4						5					6		7	8	비고
		가								나							가		나						바									
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	7)	가	나	다	가	나			
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	

면제사유 : [별첨1] 외국임상자료 등의 평가방법에 따라 가교자료 제출 면제(희귀의약품)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 미갈라스타트염산염은 국내 사용례가 없는 성분으로, 유전자 돌연변이로 인해 α-갈락토시다제 A(α-Gal A)의 활성이 저하된 파브리병 치료제로 개발
  - 해당 질환은 희귀질환으로 미갈라스타트염산염에 대해 희귀의약품 지정
- 2건의 치료적 확증 임상시험에서 순응변이*를 갖는 환자에 미갈라스타트염산염 150mg(QOD)을 투여하였을 때, 신장기능 보존이 기존 ERT(효소대체요법)과 유사하였고, 기질(GL-3, Lyso-Gb3)의 축적 양상이 개선되는 양상을 보였음
  * 미갈라스타트 반응성 여부를 미리 유전자 분석하여 순응변이 여부 판단
- 그 외 주요 장기 사건 발생(심장, 뇌, 신장)에서도 유효성이 관찰되었음
- 기존 ERT 요법의 주사투여에 따른 불편감과 주사투여부위 반응 개선되는 추가 이점 존재
- 희귀의약품에 해당하여 위해성 관리 계획 제출 대상이며, 해당 계획서를 검토한 결과 일부 내용에 대해 재작성하여 보완 제출함
- 허가사항 시정(유럽허가사항 근거)

[약어 및 정의]

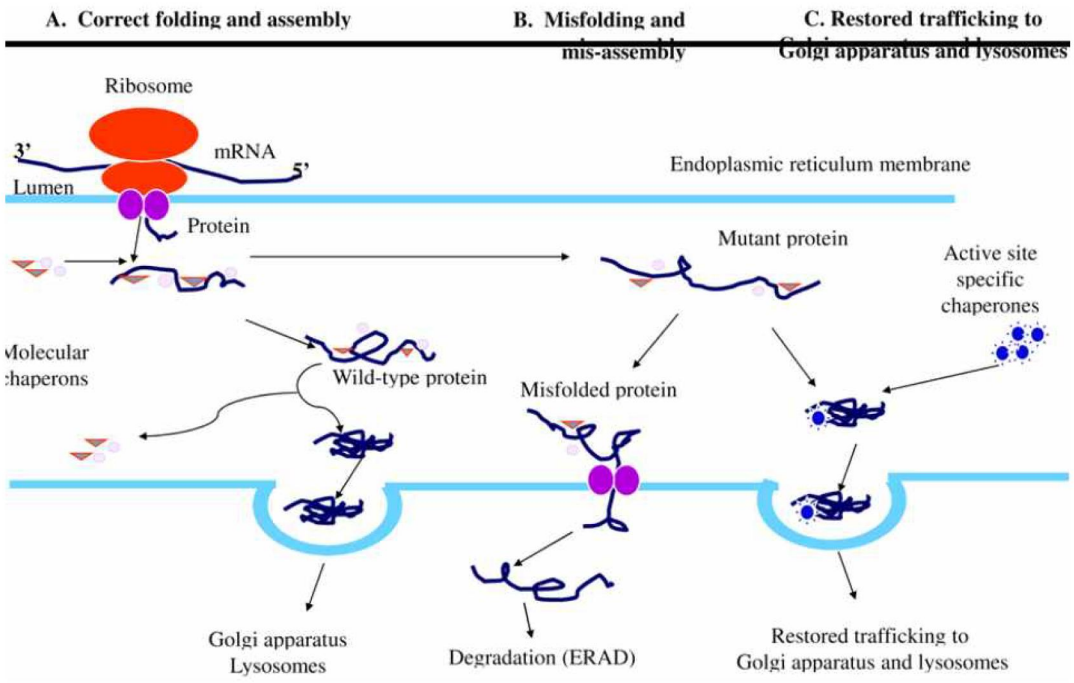
- α-Gal A alpha-Galactosidase A
- AT1001 Migalastat HCl
- eGFR estimated glomerular filtration rate
- ERT enzyme replacement therapy 효소대체요법
- GL-3 globotriaosylceramide
- LVMi left ventricular mass index 좌심실질량지수
- lyso-Gb3 globotriaosylsphingosine
- PBMC peripheral blood mononuclear cell 말초혈액단핵구
- QOD quaque otra die 2일에 1회

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 갈라폴드캡슐(미갈라스타트염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 소화기관용약(02390)
- 약리작용 기전 : α-Galactosidase-A의 활성복원 통해 GL-3 (globotriaosylceramide) 및 lyso GB3 (Globotriaosylsphingosine) 등 glycosphingolipids의 축적 방지

효소에 관련된 GLA 유전자에 mutation이 발생하여, 적절한 3차 구조를 형성하지 못한 α-galactosidase A(α-Gal A)는 리소좀으로 이동이 제한되어 ER내에서 자체 분해되어 버림
미갈라스타트는 GL-3의 말단 갈락토스 유사체로 적절한 3차 구조를 형성하지 못한 α-Gal A에 결합하여 리소좀으로 이동하여 효소가 역할을 할 수 있도록 도움



1.2. 기원 및 개발경위

- 저분자량 면역당(imunosugar)인 미갈라스타트염산염은 GL 3의 말단 갈락토오스 유사체이다. 비임상시험 결과, 미갈라스타트염산염은 표준형(wild-type) α Gal A 의 활성부위와 순응 변이(Section 3.2.2)로 알려진 유전자형 α Gal A 의 특이적 변이형태에 높은 친화성으로 선택적이고 가역적으로 결합하여 약리학적 샤페론으로 작용
- 독특한 작용기전과 편리한 경구투여방법으로 미갈라스타트염산염은 효소대체요법을 받는 환자들에게 남아있는

미충족된 요구사항을 해결한다.

- 환자와 환자 가족들에게 만성 질환으로 평생 효소대체요법을 받아야 하는 부담을 덜어줌
- 효소대체요법의 주사 관련한 반응 및 감염의 위험을 방지하며 주입전에 사전 약물투여의 필요성을 없앰
- 효소대체요법과 관련한 면역 반응을 방지함
- 효소대체요법보다 조직 분포가 넓음
- α-Gal A 내인성 샤페론은 효소대체요법의 2주 1회 투여보다 더 자연적 효소에 가까운 물질을 전달함

- 파브리병: 117,000~40,000명 당 1명 발생하는 것으로 추정
- 유럽 EMA : 2006년 5월 22일 희귀의약품 지정
  2016년 5월 26일 시판승인

미국 FDA : 2004년 02월 25일 희귀의약품 지정
"Treatment of Fabry Disease"

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 원인 : GLA 유전자 돌연변이로 인하여 α-galactosidase A 효소(α-Gal A)가 적절한 3차원적 구조 형성(folding)이 되지 않아 효소활성이 감소되어 GL-3 (globotriaosylceramide) 및 lyso GB3 (Globotriaosylsphingosine) 등 glycosphingolipids의 축적이 신체 전반에 발생
- 유형 : 주로 잔존효소 농도에 따라 전형적(Classic)과 후기발현(late-onset)으로 나뉘며, 광범위한 질병의 중증도를 포괄
  60%는 α Gal A 효소의 미스센스 변이(missense mutation) 및 단일 아미노산 치환(single amino acid substitution)로 보고
  파브리병의 30~50%는 순응적 변이(amenable mutation)를 가지며, 대부분 파브리병의 전형적 (Classic) 표현형과 관련
  * 순응변이(amenable mutation): 유전자 돌연변이로 인하여 비정상적 3차원 구조에 따른 불안정한 형태의 단백질 효소 형성

유형	특징
전형적 (Classic)	α-Gal A 활성이 낮아 검출할 수 없고, 신장, 심장병 및/또는 뇌혈관 질환의 초기 발병이 있는 남성에서 주로 나타남
후기 발현 (late-onset)	대체로 이형 접합성 여성 보인자는 후기발현 표현형을 발현하지만, X염색체 불활성화 양상에 따라 전형적 표현형으로 나타날 수 있음 대부분 1개의 장기에 국한되어 영향 비전형(atypical)으로 통칭

- 파브리병 일반적 임상증상

· 발병 : 소아 또는 청소년기

· 징후 및 증상 : 말단지각이상증, 발한감소, 위장장애

합병증으로 통증, 위장장애, 신부전, 심장질환, 뇌혈관 질환 및 조기 사망
신부전, 심장질환, 뇌혈관 변화는 대개 성인 이전에는 발생하지 않음
대개 치료 받지 않은 남성은 41~55세 사망하며 35세 이후 급격히 생존률 감소, 여성은 심각한 증상이 후기에 나타나며, 일반인 집단과 비교 시 15년 정도 수명이 단축됨

- 현행 치료법은 효소대체요법(ERT)으로 현재 국내 허가된 3개 제품이 존재하며 모두 유전자재조합기술로 제조된 생물의약품에 해당함
  : 젠자임파브라자임주(아갈시다제베타), 파바갈*(아갈시다제베타), 레프라갈주(아갈시다제알파)
  정맥으로 infusion하여 14일 마다 투여
  * 바이오시밀러 제품에 해당함

- 유병률 : 3가지 방법으로 추정
  1) 국내 문헌(Yoo et al., 2012)에 따르면 총 파브리병 환자는 100명 미만으로 추정
  대한유전성대사질환; 2012:12(2):65~74

  2) 일반적인 문헌 상의 유병율(117,000명 당 1명~40,000명 당 1명)을 국내 인구에 적용 시 약 434~1,270명으로 추정

  3) 건강보험심사평가원 등록된 기타 스핑코지질증(Other Sphingolipidosis)의 질병코드로 한해 동안(2014년) 내원한 환자 수는 270명이었음
  - 기타 스핑코지질증에 해당하는 질환은 총 6개로 이중 파브리병 포함됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

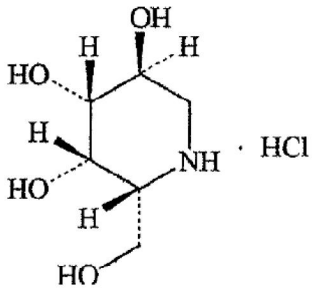
• 해당사항 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 미갈라스타트염산염
- 일반명 : Migalastat
- 분자식 : $C_6H_{13}NO_4 \cdot HCl$, MW 199.63
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 (PVC/PCTFE/PVC-Alu)	기준 내 적합
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	광	포장/노출	

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청 사용기간에 적합한 안정성시험자료 제출하여 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당사항 없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사유서 제출:
  의약품의 품목허가·신고 심사규정 제28조제1항에 따라 단회투여독성시험 및 1~3개월 반복독성시험자료로 생식발생독성시험, 유전독성시험, 면역독성시험, 발암성시험, 의존성시험, 국소독성시험자료를 갈음
  검토의견: 면제 사유서 제출하였으나, CTD 원문에는 유전독성, 생식발생 독성시험, 발암성시험, 광독성시험이

포함되어 제출

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	
단회투여 독성시험	SD랫드	경구	단회	1500mg/kg	Yes	
	비글견	경구	단회	316mg/kg	Yes	
반복투여 독성시험	CByB6 마우스	경구	4주	0, 500, 1000, 2000mg/kg	Yes	
	SD랫드	경구	5일	0, 100, 500, 1500mg/kg	Yes	
	SD랫드	경구	2주	0, 100, 500, 1500mg/kg	Yes	
	SD랫드	경구	26주	0, 100, 500, 1500mg/kg/d (50, 250, 750mg/kg BID)	Yes	
	비글견	경구	5일	0, 50, 200, 500mg/kg	Yes	
	비글견	경구	2주	50, 200, 500mg/kg	Yes	
	cynomolgus 원숭이	경구	2주	0, 50, 200, 500mg/kg (0, 25, 100, 250mg/kg BID)	Yes	
	cynomolgus 원숭이	경구	39주	0, 50, 200, 500mg/kg (0, 25, 100, 250mg/kg BID)	Yes	

- 단회투여독성시험
  : 랫트 및 비글견에서 명확한 독성 소견 및 사망례는 관찰되지 않았음

- 반복투여독성시험
  : 마우스에 4주간 경구 투여시 최고용량인 2000mg/kg을 포함하여 임상증상, 체중, 사료섭취량, 혈액학, 생화학적검사, 장기 무게의 유의한 변화는 관찰되지 않았음. 해부학적 소견에서 맹장, 결장, 직장에서 경도 수준의 확산성 급성 염증소견이 관찰(2000mg/kg 8/20, 1000mg/kg 3/20). 시험자는 약리작용에 의한 것 보다는 물리적 자극에 의한 것으로 결론
  마우스의 NOEL은 500mg/kg/d
  : SD랫트에 5일간 경구 투여시 유의한 소견 미관찰되었고, 2주간 투여 시에는 최고용량(1500mg/kg)에서 위자극 소견(위 부종, 호산구 침윤)관찰(NOEL 500mg/kg)
  26주 시험 시에는 최고용량(1500mg/kg)에서 묽은 변 및 뇨의 산성화 관찰. 비장에서 림프 여포생성이 관찰되어 비장이 독성 target site로 판단됨 (해당 독성은 가역적이었으며, 동일종에 대한 발암성 시험에서 비장에 대한 재현성 있는 증거는 없었음)(NOAEL 1500mg/kg/d 이상)
  : 비글견에 14일 경구투여는 500mg/kg/day의 용량에서 주로 투여와 관련된 변의 변화를 보였다. 500mg/kg/day의 용량에서 수컷에서 뇨의 염소(Cl)와 칼륨(K)의 현저한 증가 및 배설물의 변화 관찰
  : 원숭이에 2주 및 39주간 투여 시 독성소견 미관찰(NOEL은 500mg/kg/d 상회예상)

- 독성동태시험
  - 경구 마우스 AUClast 값은 저용량(500 mg/kg/day) 및 중용량(1000 mg/kg/day) 군에 대해 용량 비례적으

로 증가하였으며 고용량(1000 mg/kg/day)군에 대해서는 용량 비례 미만으로 증가하였다. 평균 일반 AUClast 값은 저용량군, 중용량군 및 고용량군에 대해 각각 47.2, 101, 373 μg·hr/mL이었다.
- 경구 랫트 500mg/kg/day~1500 mg/kg/day에서 평균 AUCt 값은 비례적으로 증가 축적의 양상은 관찰되지 않았음
- 마우스/랫트 모두 암수간의 약동학적 차이는 관찰되지 않았음
- 비글견 50 - 500 mg/kg/day로 1일 2회 반복 경구 투여후 이 약이 축적은 없었다
- 원숭이 50 - 250 mg/kg/day 1일 2회 반복 경구 투여 후 이 약의 PK가 선형 양쪽 성별에서 이 약의 축적은 관찰되지 않았다.

- 유전독성시험
  - 복귀돌연변이, 마우스림포마 TK세포, in vivo 랫트 소핵세포 분석에서 모두 음성으로 관찰

- 발암성시험
  - Tg.rasH2를 이식한 마우스에서 26주간 50, 150, 500mg/kg/d(암컷) 및 100, 300, 1000mg/kg/d(수컷)에 QD 경구 투여 시 종양관련 영향은 미관찰
  - SD 랫트에 2년간 초기용량 50, 200, 800mg/kg/d(BID) 35주 시점에서 고용량은 1200mg/kg/d 로 증량하여 투여시, 고용량 수컷(20%)에서 췌장 섬세포 선종의 증가관찰(해당 수행 기관의 historical SD 랫트 수컷의 췌장 섬세포 선종 발생은 4%)
  문헌 보고된 (Anver et al., 1982, Greaves & Faccini 1992, Dillberger 1994, Molon-Noblot et al., 2001)의 24개월 랫트 대부분 췌장의 섬세포 선종의 높은 발생을 보임(수컷 10~ 20%, 암컷은 비교적 발생이 느리나 24개월 시점에서 급격히 증가하며 암컷의 절반 수준)
  본 시험의 전체 수컷군의 섬세포 선종 발생률은 26/250(약 10%)으로 타 문헌의 범위 내에 해당하며, 선종의 발병 시기와 조직학적 외양은 모든군에서 유사하여 자연 발생한 것이라는 점을 뒷받침

- 생식발생독성시험
  - 100, 500, 1500mg/kg/d(BID) 투여한 수컷을 암컷과 교미하였을 때 유의한 생식 감소 관찰
  - 정자 분석에서는 정자 수, 형태 또는 운동성에는 변화가 관찰되지 않음
  - 생식기관에 대한 현미경학적 검사에서도 변화 미관찰
  - 용량을 재설정 후(2.5, 10, 25mg/kg/d(BID)) 2차 시험 수행 시 수컷 고용량군에서만 생식의 감소(대조군 95%, 고용량군 55%)가 관찰(저용량 경향성은 관찰되었으나 유의성 미관찰)
    : 고용량군의 노출량은 임상상용량(150mg QOD)의 노출량의 약 1~0.5배 수준
  - 암컷에만 투여 시에는 암컷 생식에는 변화가 관찰되지 않음
  - 4주 회복 후 수컷의 90~100%가 교미에 성공한 것으로 볼 때, 미갈라스타트가 수컷 생식능에 미치는 영향은 가역적인 것으로 판단
  - 그 외 배태자 독성, 출생전후, 모체 기능에 대한 독성은 관찰되지 않았음

- 기타독성시험
  광독성시험은 290nm와 700nm사이 파장의 빛을 흡수하지 않고, Molar Extinction Coefficient(MEC)는 이 파장 범위에서 1000Lmol-1cm-1보다 유의하게 낮아 광독성의 잠재적 위험성은 별도 미수행

검토의견 : 비임상 독성프로그램의 시험결과에서 주목할만한 독성은 웅성 랫트에서의 '수태능 감소'로 관찰되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 해당사항 없음

5.2. 효력시험

: 미갈라스타트는 가역적으로 rha-Gal A와 agalsidase alfa에 높은 친화도를 보임

: 30mg/kg을 초과한 용량에서 추가적인 α-Gal A활성 증가 및 GL-3 수치 감소 양상은 관찰되지 않음

* 이때 노출도(AUC 18400ng·hr/mL)값과 유사한 인체 노출값을 갖는 용량이 150mg이 해당(AUC 13521ng·hr/mL)

: 매일 투여하는 것 보다는 투여 간격을 넓히는 것이 GL-3 수치 감소 효과가 더 크게 나타남

: 사람배아신장 세포(HEK) 기반 분석법에서 850개의 α-Gal A 돌연변이 형태 중 순응변이는 269, 비순응변이는 581개로 분류

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg.day)	시험결과
중추신경 (Irwin test)	중추신경계, 행동, 체온	247/004	O	SD 랫트	경구	0, 3, 30, 100mg/kg	자발활동, 흥분성, 감각, 운동, 자율신경, 신경근, 생리학적 지표에서 주목할만한 변화는 미관찰
호흡기계	호흡빈도, 호흡량	247/005	O	SD 랫트	경구	0, 3, 30, 100mg/kg 양성 대조군: 히스타민 0.05 mg/kg(iv)	유의한 영향은 관찰되지 않았음
심혈관계 (순환기계)	hERG-1 channel	1748/AMI-03	O	CHO cell,	in vitro	-	억제 양상 미관찰
	Telemetry	247/003	O	비글견	경구	0, 3, 30, 100mg/kg	수축기/이완기 혈압, 심박수, QT와 QTc간격을 포함하는 심전도 체온에서 통계적으로 유의한 효과가 없었음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 경구 또는 정맥 투여를 통한 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이에서의 약동학적 특성을 관찰하였으며, 모든 종에서 경구 투여시 0.5~2시간 사이에 최고혈중 농도에 도달하였으며, 8시간 미만의 반감기를 보였음
- 반복 투여 시 축적양상을 관찰되지 않았음

- 명확한 용량 비례성이 관찰되지 않았으나, 흡수에서 포화되는 양상 또한 관찰되지 않았음
- 뚜렷한 성별 차이 또한 관찰되지 않았음
- Caco-2 cell 시험에서는 세포막 사이 경로(paracellular pathway)로 흡수되는 것으로 관찰

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 다양한 종(마우스, 랫트, 원숭이, 인체)의 혈장에서 대부분(88~100%) 비결합 상태로 존재하여 매우 낮은 혈장 단백 결합률을 나타냈다.
- 방사선(14C) 표지된 미갈라스타트를 SD 랫트에 투여 시 뇌를 포함한 몸전체 조직에 골고루 분포되었으며,
- 임신된 랫트의 경우 태반을 통과하고(투여량의 6~11%가 태반으로 이행) 수유로도 유의하게 분포되었음(유즙:혈장비 2.5~8.1)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- SD 랫트, 원숭이, 인체 간세포와 배양시 미갈라스타트는 안정하였으며, 투여량의 10%를 상회하는 대사체는 발견되지 않았다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫트에 투여 시 24~48시간 이내 주로 변(51~67%), 뇨(17~38%)로 배설되었다.

5.4.5 상호작용

- 간마이크로솜에서 미갈라스타트는 CYP450효소에 유의한 억제 또는 유도를 일으키지 않아 상호작용 잠재성은 낮았음
- 그 외 수송체에서도 기질 또는 억제/유도제로 작용하지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서는 모두 국외에서 실시한 것으로 허가당시 제출 자료여부 보완 이후 제출함
  - 총 20건의 임상시험 수행
    1상: 10건
    2상: 6건
    3상: 4건 (2건의 핵심임상시험 및 각 임상시험의 연장 시험 2건)

6.2. 임상시험자료집 개요

6.3. 생물약제학시험

- 3상시험에서 사용된 제제는 시판용과 동일하여 별도의 제제개발에 따른 통상적인 BE 시험을 불필요

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">임상약리시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>FAB-CL-103</td><td>건강 성인 대상자에서의 AT1001 100mg 캡슐 및 액제의 공복시 생체이용률 및 음식물의 영향 평가</td><td>3 way 교차, 무작위 배정, 단회 투여</td><td>건강한 남성 15명 (14명 완료)</td><td>A: AT1001 25mg×4캡슐(공복)

B군: AT1001 100mg/10mL 용액(공복)

C군: AT1001 25mg×4캡슐(식이)</td><td>단회 투여

7일 휴약기간</td><td><약동학>
1) 제형 차이
공복 시 캡슐과 용액간 AUC 및 Cmax는 생물학적동등함
<table><tr><th>Parameter</th><th>AT1001 캡슐(A) vs. AT1001 용액(B)</th></tr><tr><td>AUC_{0-t}</td><td>97.9% (88.7 - 108.1%)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf}</td><td>97.9% (88.8 - 108.0%)</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>97.1% (86.8 - 108.6%)</td></tr></table>2) 식이로 인하여 AUC 및 Cmax는 약 60%로 감소되는 양상 관찰
<table><tr><th>Parameter</th><th>AT1001 캡슐(C, 식사조건) vs. AT1001 캡슐(A, 공복조건)</th></tr><tr><td>AUC_{0-t}</td><td>62.5% (56.5 - 69.2%)</td></tr><tr><td>AUC_{0-inf}</td><td>62.8% (56.8 - 69.4%)</td></tr><tr><td>C_{max}</td><td>59.6% (53.1 - 66.9%)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>AT1001-016</td><td>건강한 성인에 대한 다양한 음식 식단이 미갈라스타트의 염산염의 경구 투여 시 약동학에 미치는 영향 평가</td><td>5주기 교차 투여</td><td>건강한 성인 20명 (19명 완료)</td><td>A: 150mg 정제 공복

B: 150mg 정제 + 포도당 음료 동시

C: 150mg 정제 + 고지방 식이(투약 1시간 후)

D: 150mg 정제 + 저지방 식이(투약 1시간 후)

E: 150mg 정제+ 저지방 식이(투약 1시간 전)</td><td>단회</td><td><약동학>
미갈라스타트의 혈장 약동학 파라미터의 통계학적 분석 결과 요약
<table><tr><th>파라미터 (unit)</th><th>치료</th><th>n</th><th>최소제곱 기하평균</th><th>치료비교</th><th>최소제곱 기하평균 비율</th><th>90% 신뢰구간 (CI)비율</th></tr><tr><td rowspan="5">AUC(0-inf) (h·ng/mL)</td><td>A</td><td>19</td><td>9835.95</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>B</td><td>19</td><td>8497.48</td><td>B/A</td><td>0.864</td><td>0.771-0.968</td></tr><tr><td>C</td><td>19</td><td>6165.57</td><td>C/A</td><td>0.627</td><td>0.559-0.702</td></tr><tr><td>D</td><td>19</td><td>5703.58</td><td>D/A</td><td>0.580</td><td>0.518-0.650</td></tr><tr><td>E</td><td>19</td><td>5924.40</td><td>E/A</td><td>0.602</td><td>0.538-0.675</td></tr><tr><td rowspan="5">Cmax (ng/mL)</td><td>A</td><td>19</td><td>1579.14</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>B</td><td>19</td><td>1426.64</td><td>B/A</td><td>0.903</td><td>0.799-1.021</td></tr><tr><td>C</td><td>19</td><td>1340.30</td><td>C/A</td><td>0.849</td><td>0.751-0.959</td></tr><tr><td>D</td><td>19</td><td>1295.79</td><td>D/A</td><td>0.821</td><td>0.751-0.959</td></tr><tr><td>E</td><td>19</td><td>956.36</td><td>E/A</td><td>0.606</td><td>0.536-0.684</td></tr></table>- 공복 대비 식이(고지방, 저지방, 포도당 음료)로 인해 생체이용률은 감소되는 경향 관찰
- 포도당으로 인한 식이 감소는 임상적으로 주목할 만한 수준은 아닌 것으로 판단</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>FAB-CL-101</td><td>AT1001 건강대상자에 단회 투여 시 안전성/내약성/약동학 평가
(SAD)</td><td>약동학 용량증가 위약대조 이중맹검 평행시험</td><td>건강한 남성 32명)</td><td>A: 25mg
B: 75mg
C: 225mg
D: 675mg
(제형: 액제)

각 코호트별로 시</td><td>단회</td><td><약동학>

1) 75~675mg 용량 사이에는 AUC, Cmax는 용량 비례 양상이 관찰
2) 75~675mg에서는 투여량의 약 43~48%가 뇨에서 모약물로 회수되었음</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>험군:위약군 6:2로 배정

연속적인 코호트 군 간에는 7일째 안전성 평가 기간 둠</td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Dose Level (mg)</th><th>AUC0-t* (mcg•h/L) (n=6)</th><th>AUCinf* (mcg•h/L) (n=6)</th><th>Cmax* (mcg/L) (n=6)</th><th>tmax (h) (n=6)</th><th>t1/2 (h) (n=6)</th></tr>
<tr><td>25</td><td>1092 (34.2)</td><td>1129 (33.6)</td><td>201 (35.5)</td><td>3.00 (21.1)</td><td>3.04 (15.7)</td></tr>
<tr><td>75</td><td>4661 (9.0)</td><td>4730 (8.6)</td><td>685 (16.7)</td><td>2.92 (41.2)</td><td>4.05 (16.4)</td></tr>
<tr><td>225</td><td>11177 (59.8)</td><td>11353 (59.2)</td><td>1997 (56.1)</td><td>3.17 (23.8)</td><td>4.62 (15.4)</td></tr>
<tr><td>675</td><td>35275 (22.3)</td><td>35675 (22.4)</td><td>6492 (24.4)</td><td>2.67 (30.6)</td><td>4.19 (7.3)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>FAB-CL-104</td><td>건강대상자에서 경구 AT1001 단회 투여시 안전성 및 내약성 평가</td><td>약동학 용량증가 위약대조 이중맹검 평행시험</td><td>건강한 남성 및 여성 14명</td><td>500mg
1250mg
2000mg

저용량 안전성 평가 뒤 용량 증량 진행</td><td>단회 투여</td><td><약동학>
<table>
<tr><th>약동학 파라미터</th><th>500 mg (N=6)</th><th>1250 mg (N=6)</th><th>2000 mg (N=6)</th></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)
기하평균 (CV%)</td><td>5028 (39%)</td><td>14342 (32%)</td><td>13844 (42%)</td></tr>
<tr><td>tmax (hr)
중간값 (min, max)</td><td>3.01
(1.50, 5.00)</td><td>3.50
(2.50, 4.02)</td><td>2.51
(2.50, 3.50)</td></tr>
<tr><td>AUC0-t (ng*hr/mL)
기하평균 (CV%)</td><td>27144 (40%)</td><td>75108 (29%)</td><td>72794 (27%)</td></tr>
<tr><td>AUC0-inf (ng*hr/mL)
기하평균 (CV%)</td><td>27428 (40%)</td><td>76091 (29%)</td><td>73838 (27%)</td></tr>
</table>
- 500mg, 1250mg 용량사이 Cmax와 AUC는 용량 비례적으로 관찰
<안전성>
ECG분석에서 QTc의 통계학적으로 의미있는 증가는 관찰되지 않았음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>FAB-CL-102</td><td>AT1001 건강대상자에 반복 투여 시 안전성/내약성/약동학 평가
(MAD)</td><td>약동학 용량증가 위약대조 이중맹검 평행시험</td><td>건강한 남성 및 여성 24명</td><td>A: 50mg BID
B: 150mg BID
(제형: 액제)

각 코호트별로 시험군:위약군 6:2로 배정

저용량 안전성 평가 뒤 용량 증량 진행</td><td>반복 투여 7일간</td><td><약동학>
1) DAY1
<table>
<tr><th>Dose Level</th><th>AUC0-t (mcg*h/L) (n=6)</th><th>AUCinf (mcg*h/L) (n=6)</th><th>Cmax (mcg/L) (n=6)</th><th>tmax (h) (n=6)</th><th>t1/2 (h) (n=6)</th><th>CL/F (L/h) (n=6)</th><th>Vz/F (L) (n=6)</th></tr>
<tr><td>50 mg BID</td><td>1897 (48.0)</td><td>2017 (47.8)</td><td>344 (40.9)</td><td>2.92 (36.6)</td><td>2.56 (14.6)</td><td>22.1 (47.6)</td><td>84.6 (57.4)</td></tr>
<tr><td>150 mg BID</td><td>8955 (40.5)</td><td>9482 (40.2)</td><td>1723 (46.6)</td><td>3.08 (36.1)</td><td>2.44 (5.5)</td><td>13.9 (49.9)</td><td>48.4 (46.2)</td></tr>
</table>
2) Day 7
<table>
<tr><th>Dose Level</th><th>AUC0-τ (mcg*h/L) (n=6)</th><th>Cmax (mcg/L) (n=6)</th><th>Cmin (mcg/L) (n=6)</th><th>tmax (h) (n=6)</th><th>Flux1 (%) (n=6)</th><th>Flux2 (%) (n=6)</th></tr>
<tr><td>50 mg BID</td><td>3259 (25.8)</td><td>617 (35.1)</td><td>60.5 (22.7)</td><td>2.50 (35.8)</td><td>208 (17.0)</td><td>967 (37.1)</td></tr>
<tr><td>150 mg BID</td><td>10680 (33.6)</td><td>1659 (40.5)</td><td>224 (32.1)</td><td>2.92 (29.4)</td><td>163 (20.5)</td><td>670 (32.1)</td></tr>
</table>
반복투여 시 단회보다 용량 비례성이 뚜렷하게 나타나는 양상
<내약성>
50mg BID 투여군에서는 이상반응은 관찰되지 않았으며 150mg BID 투여군에서 4명의 시험대상자(4/6)에서 피부자극, 두통, 홍반, 어지러움, 입술갈라짐, 목건조, 콧물, 연한변, 피부 병변이 관찰되 었음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MGM115806</td><td>건강한 일본인 시험대상자에서 AT1001경구 단회 투여 시 안전성/내약성/약동학 관찰</td><td>약동학 용량증가 위약대조 단일맹검 평행시험</td><td>건강한 일본인 남성 및 여성 24명</td><td>A: 50mg QD(액제)
B: 150mg QD (캡슐)
C: 450mg QD
(제형: 액제)</td><td>단회
7일 휴식</td><td><약동학>
<table>
<tr><th>용량</th><th>시험자수 (N)</th><th>Cmax (ng/mL)</th><th>tmax (hr)</th><th>AUC0-t (ng*hr/mL)</th><th>AUC0-∞ (ng*hr/mL)</th><th>t1/2 (hr)</th></tr>
<tr><td>50mg</td><td>14</td><td>695.1 (36.0)</td><td>3.00 (1.5-5.0)</td><td>3905.4 (35.0)</td><td>3961.5 (34.6)</td><td>3.176 (22.5)</td></tr>
<tr><td>150mg</td><td>13</td><td>2124.3 (36.3)</td><td>3.50 (2.0-5.0)</td><td>11430.7 (27.4)</td><td>11519.4 (27.4)</td><td>3.816 (6.6)</td></tr>
<tr><td>450mg</td><td>13</td><td>5694.9 (40.4)</td><td>3.50 (2.5-5.0)</td><td>30453.9 (34.2)</td><td>30721.7 (34.1)</td><td>4.009 (5.6)</td></tr>
</table>
Cmax 및 AUC에서 용량 비례성이 관찰되었음
<안전성>
두통, 알러지 반응, CPK 수치 증가, 관절통, 고</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>혈압이 관찰되었음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>AT1001-015</td><td>신장애 환자에서의 약동학 및 내약성 관찰</td><td>평행, 단회, 공개</td><td>정상 신기능 남성/여성

경증,중등증, 중증 신장애 환자

군당 8명</td><td>150mg QD (정제)</td><td>단회</td><td><약동학>

<table>
<tr><th>PK변수
(CV%)</th><th>정상
(n=8)</th><th>경증
(n=8)</th><th>중등도
(n=8)</th><th>중증
(n=8)</th></tr>
<tr><td>CLcr
(mL/min)</td><td>≥90</td><td>90~60</td><td>60~30</td><td>30~15</td></tr>
<tr><td>AUCt
(hr·ng/mL)</td><td>12306
(27.9)</td><td>14389
(31.1)</td><td>22126
(42.8)</td><td>53070
(27.0)</td></tr>
<tr><td>Cmax
(ng/mL)</td><td>2100
(26.0)</td><td>2191
(28.8)</td><td>1868
(32.1)</td><td>2078
(45.5)</td></tr>
<tr><td>Tmax</td><td>2.50</td><td>2.50</td><td>3.0</td><td>4.27</td></tr>
<tr><td>$T_{1/2}$</td><td>6.42
(1.93)</td><td>7.66
(3.02)</td><td>22.2
(14.2)</td><td>32.3
(7.35)</td></tr>
</table>
- 정상인 대비 GMR(90% CI)

<table>
<tr><th>GMR
(90%CI)</th><th>경증/정상</th><th>중등도/정상</th><th>중증/정상</th></tr>
<tr><td>AUCt</td><td>1.17
(0.89, 1.53)</td><td>1.80
(1.37, 2.36)</td><td>4.31
(3.29, 5.65)</td></tr>
<tr><td>Cmax</td><td>1.04
(0.79, 1.38)</td><td>0.89
(0.67, 1.18)</td><td>0.99
(0.75, 1.31)</td></tr>
</table>
- 신장 중증도에 따라 노출 증가 경향 관찰되었으나, Cmax에는 유의할 만한 영향을 미치지는 않은 것으로 판단
- 특히 중증 환자의 경우 AUC가 4.3배 증가되어 축적우려있음
- 중등도, 중증 환자에서 반감기 유의하게 연장</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>AT1001-010</td><td>건강 시험대상자에서의 AT1001의 심실재분극에 미치는 영향관찰</td><td>이중 맹검, 무작위 배정, 위약/활성대조 교차투여</td><td>건강 대상자 52명 (44명 완료)</td><td>150mg QD

1250mg QD

위약 QD

활성대조: 목시플록사신400mg QD</td><td>단회

4주 휴약기</td><td><약동학>

<table>
<tr><th colspan="2">PK study</th><th colspan="4">평균 ± 표준편차</th></tr>
<tr><th>parameter</th><th>단위</th><th>25mg</th><th>75mg</th><th>225mg</th><th>675mg</th></tr>
<tr><td>Cmax</td><td>μg/mL</td><td>201
(35.5)</td><td>685
(16.7)</td><td>1997
(56.1)</td><td>6492
(24.4)</td></tr>
<tr><td>Tmax</td><td>h</td><td>3.00
(21.1)</td><td>2.92
(41.2)</td><td>3.17
(23.8)</td><td>2.67
(30.6)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-t)}$</td><td>μg · h/mL</td><td>1092
(34.2)</td><td>4661
(9.0)</td><td>11177
(59.8)</td><td>35275
(22.3)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{(0-\infty)}$</td><td>μg · h/mL</td><td>1129
(33.6)</td><td>4730
(8.6)</td><td>11353
(59.2)</td><td>35675
(22.4)</td></tr>
<tr><td>$T_{1/2}$</td><td>h</td><td>3.04
(15.7)</td><td>4.05
(16.4)</td><td>4.62
(15.4)</td><td>4.19
(7.3)</td></tr>
</table>
<안전성>
- QTc 연장에 대한 유의한 변화는 관찰되지 않았음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>AT1001-014</td><td>방사능 표지(^{14}C) 한 미갈라스타트의 경구 복용 후 배설 경로를 포함한 약동학 평가 (Mass balance)</td><td>약동학 공개 단회</td><td>건강한 시험대상자

6명</td><td>^{14}C 표지한 미갈라스타트염산염 액제 150mg(37 kBq)</td><td>단회투여</td><td><약동학>

<table>
<tr><th>분석</th><th>Cmax[a]
(ng {eq}/mL)*</th><th>tmax[b]
(h)</th><th>AUC0-last[a]
(ng {eq}.h/mL)*</th><th>AUC0-inf[a]
(ng {eq}.h/mL)*</th><th>t1/2[c]
(h)</th></tr>
<tr><td>방사능표지 [^{14}C]</td><td>2246 (27)</td><td>4.00 (2.00 - 6.00)</td><td>18718 (14)</td><td>18849 (14)</td><td>7.68 (6.90)</td></tr>
<tr><td>혈장 내 미갈라스타트</td><td>1516 (27)</td><td>4.00 (2.00 - 6.00)</td><td>10957 (22)</td><td>11029 (22)</td><td>6.34 (2.50)</td></tr>
</table>
뇨, 변 회수율은 total 약 95.7~100.6%로 호기를 통한 배설은 관찰되지 않음

<table>
<tr><th>방사능 표지[^{14}C]</th><th>Aeurine
(%)</th><th>Aefeces
(%)</th><th>Aetotal
(%)</th></tr>
<tr><td>산술평균(범위)</td><td>77.2 (67.1 - 85.8)</td><td>20.4 (11.9 - 33.5)</td><td>97.6 (95.7 - 100.6)</td></tr>
<tr><td>소변 내 미갈라스타트</td><td>Aeurine
(%)</td><td>Aeurine
(%)</td><td>CLR
(L/hr)</td></tr>
<tr><td>산술평균(범위)</td><td>64.5 (57.0 - 70.4)</td><td>79.1 (69.9 - 86.3)</td><td>7.32 (4.49 - 9.09)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 결과
1상	AT100 1-018	미갈라스타트 정맥 infusion 후 약동학 평가	약동학 위약대조 이중맹검 SAD	건강한 시험대상자 31명	① 0.3mg/kg (IV) ② 1.0mg/kg (IV) ③ 10mg/kg (IV) ④150mg (IV) or 150mg(po) (④군은 7일 휴약기 두고 교차투여)	단회	**<약동학>** 약동학(PK) 매개변수 / 0.3 mg/kg IV (N=5) / 1.0 mg/kg IV (N=5) / 10 mg/kg IV (N=5) / 150 mg oral (N=10) / 150 mg IV (N=10) Cmax[a] (ng/mL) / 609 (5.5%) / 1760 (5.9%) / 20652 (11.4%) / 1786 (25.9%) / 3378 (12.6%) tmax[b] (h) / 1.93 (1.93-1.95) / 1.93 (1.93-1.97) / 1.93 (1.93-1.93) / 2.75 (1.50-4.00) / 1.93 (1.93-2.00) AUC0-t[a] (h · ng/mL) / 2282 (7.7%) / 6861 (14.7%) / 81106 (14.5%) / 9777 (25.7%) / 13167 (14.9%) AUC0-∞[a] (h · ng/mL) / 2317 (7.4%) / 6917 (14.6%) / 81447 (14.6%) / 9881 (25.6%) / 13253 (15.0%) t1/2[a] (h) / 2.09 (8.9%) / 3.21 (19.5%) / 10.0 (3.1%) / 7.28 (59.2%) / 4.54 (44.8%) CLr[c,d] (L/h) / 6.59 (4.3%) / 7.68 (14.8%) / 7.40 (9.7%) / 12.8 (26.1%) / 9.34 (14.6%) Vz[c,d] (L) / 19.9 (7.5%) / 35.0 (15.4%) / 107 (10.6%) / 123 (46.0%) / 59.4 (33.7%) Vss[c,d] (L) / 17.9 (6.3%) / 24.2 (12.8%) / 27.2 (10.8%) / [illegible] / 30.2 (15.0%) : 0.3~10mg/kg 용량범위에서 선형성 관찰되었음 : 절대생체이용률은 약 74%로 관찰되었음 **<안전성>** : 심각한 이상반응은 관찰되지 않았으며 31명 중 9명이 보고되었고 경증에 해당하였음 : 어지러움, 두통 등이 보고되었음
2상	AT100 1-013	파브리병 환자에서의 미갈라스타트염산염과 아갈시다제의 약물상호작용 평가	약동학	파브리병 환자 23명	① 아갈시다제 단독군 ② 아갈시다제 +미갈라스타트염산염 150mg or 450mg ③미갈라스타트염산염 150mg or 450mg 150mg에서 450mg으로의 증량은 안전성 고려하여 연구자 판단 *아갈시다제(0.2 mg/kg 아갈시다제 알파, 0.5 mg/kg 아갈시다제 베타, 1.0 mg/kg 아갈시다제 베타)	단회	**<약동학>** - 아갈시다제 단독투여 보다 미갈라스타트와 병용 시 아갈시다제 체내 노출*이 1.2~5.1배 증가 시킴 *알파갈락토시다제A 활성의 AUC 수치 150mg의 미갈라스타트에 의한 아갈시다제 노출증가는 평균 2.9배, 450mg에 의해서는 2.4배 증가 - 미갈라스타트의 약동학은 아갈시다제 병용에 의해 변화하지 않음 **<안전성>** -약물이상반응은 대부분 경증이었고, 6건의 중등도 ADR이 보고되었고, 2명에서 심각한 AE 보고(감각이상, 일과성 흑암시)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 단회 투여 시 보다 반복 투여 시 용량비례성이 더욱 뚜렷하게 나타나는 양상
- 절대 생체이용율은 약 74~75%%로 관찰되었으며, 수용액과 캡슐 간의 제형간 생물학적으로 동등하였음
- 최고 혈중 농도는 투여 후 약 3hr에 도달하였음
- 약동학적 선형성은 75~1250mg 범위 내에서 용량비례성이 관찰되었고, 7일간의 반복 투여(BID)에서 축적의 양상은 관찰되지 않았음
- Vd 값은 77~133L 로 관찰되어 조직으로의 분포가 큰 것으로 관찰되었음
- 방사선 표지(14C)한 미갈라스타트를 투여 시 시험에서 대부분 혈장에서 방사능이 회수(99%) 되었고, 대부분 모약물 형태(77%)로 존재 하였음

- M1~M3 대사체는 3개의 dehydrogenate O-glucuronide 형태로 존재

- 주요 배설 경로는 뇨로 빠져나가며, 투여량의 77%가 방사능 회수되었음 이중 약 80%는 모약물에 해당하였음. 그 외 약 20%는 변에서 회수되었으며 모약물 형태로만 존재함
- 말단 소실기의 반감기는 약 3~5hr으로 관찰되었음
- 건강한 시험대상자와 파브리병 환자간의 약동학적 특성은 유사한 것으로 관찰됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장애 환자

- 중증 신장애 환자에서 정상인 대비 AUC0-∞ 및 말단 t1/2이 유의하게 증가(각각 약 4배, 5배)하고 연장되어 중증 환자에서 150mg QOD 투여 시 축적의 우려가 예상

- 간장애 환자

- 주로 신장으로 배설되는 것으로 관찰되어 별도의 간장애 환자에서의 임상시험은 수행되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI)

- 효소 대체 요법의 약물 아갈시다제와 미갈라스타트 병용 시 서로 약물상호작용의 우려는 관찰되지 않음

- 식이

- 고지방 식이로 인하여 공복 대비 미갈라스타트의 AUC0-∞ 및 Cmax가 38%, 40% 각각 감소하였으며,
- 식이의 종류와 섭취 시간 또한 미갈라스타트의 노출량과 흡수속도에 영향을 미쳤음
  : 미갈라스타트를 고지방/저지방 식이 1시간 전 투여 및 저지방 식이 1시간 후 투여 시 AUC0-∞ 및 Cmax가 37~42%, 15~39% 각각 감소

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 미갈라스타트 반응성 돌연변이 파브리병 환자에서 미갈라스타트에 의해 말초혈액단핵구(PBMC)의 α-Gal A 효소 활성이 증가되었으며 그에 따른 GL-3 수치의 감소가 관찰되었음
  : 150mg의 QOD(2일 마다 1회 투여) 요법보다 250mg 및 500mg 의 3일 투여/4일 휴약 요법의 추가적인 이점은 관찰되지 않았음
- 2상 임상시험에서 파브리병 환자 진단을 위한 GLA 돌연변이 유전자 분석은 in vitro HEK(Human Embryo Kidney) cell를 이용하여 미갈라스타트 반응성 유전형을 확인
  : 반응성 기준- 미갈라스타트(10μM)와 HEK cell 함께 배양시 기저치 대비 α-Gal A activity의 상대적 증가율이 1.2배 이상 및 절대적 증가가 wild type의 3% 이상 증가

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>기본요법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>2상</td><td>FAB-CL-201</td><td>공개
다기관</td><td>파브리병
남성 환자
23명</td><td colspan="5"><u>투여방법:</u> 미갈라스타트염산염 25mg BID 이후 100mg 또는 250mg으로 증량
<u>투여기간:</u> 최대 48주
<u>유효성평가결과:</u>
-약력학 결과: 알파갈락토시다제 A 활성에 따른 2군의 하위 그룹(정상인 대비 활성 5%, 정상인 대비 55%) 모두 백혈구의 알파갈락토시다제A의 활성을 증가시킴
<u>안전성평가결과:</u> 두통, 구역이 각각 5명, 3명이 관찰되었음</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>FAB-CL-204</td><td>공개
다기관
평행설계
무작위
배정</td><td>파브리병
여성 환자
9명
(반접합성
(hemizygous),
확진된
미스센스
유전자
변이)</td><td colspan="5"><u>투여방법:</u> 미갈라스타트염산염 25mg, 150mg, 250mg (2일 1회(QOD))
<u>투여기간:</u> 12주 투여 후 36주 조건연장
<u>유효성평가결과:</u>
-약력학 결과:
1) 백혈구 α-Gal A activity
<table>
<tr><th rowspan="2">Subject</th><th rowspan="2">Dose (QOD)</th><th colspan="6">Leukocyte α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)</th></tr>
<tr><th>Base-line</th><th>Visit 3
Week 8</th><th>Visit 4
Week 12</th><th>Visit 6
Week 24</th><th>Visit 7
Week 36</th><th>Visit 8
Week 48</th></tr>
<tr><td>01-01</td><td rowspan="2">50 mg</td><td>13.4</td><td>1.54[a]</td><td>2.46[a]</td><td>24.6</td><td>22.6</td><td>26</td></tr>
<tr><td>03-02</td><td>24.5</td><td>33.1</td><td>35.8</td><td>43.2</td><td>51.5</td><td>39.6</td></tr>
<tr><td>01-02</td><td rowspan="3">150 mg</td><td>25.1</td><td>4.45[a]</td><td>4.15[a]</td><td>33.8</td><td>40</td><td>-[b]</td></tr>
<tr><td>02-01</td><td>6.39</td><td>18.8</td><td>18.4</td><td>16.6</td><td>5.2[a]</td><td>16.1</td></tr>
<tr><td>02-03</td><td>17.3</td><td>0.45[a]</td><td>5.85</td><td>31.8</td><td>21.6</td><td>22.2</td></tr>
<tr><td>04-02</td><td>24.6</td><td>12.1[a]</td><td>12.6[a]</td><td>37.7</td><td>43.8</td><td>46.5</td></tr>
<tr><td>03-01</td><td rowspan="3">250 mg</td><td>3.25</td><td>8.41</td><td>6.56</td><td>9.92</td><td>7.71</td><td>4.83</td></tr>
<tr><td>03-05</td><td>14.7</td><td>18.9</td><td>23.3</td><td>34.6</td><td>30.4</td><td>29.2</td></tr>
<tr><td>06-03</td><td>13.1</td><td>17.4[a]</td><td>8.86[a]</td><td>23.8</td><td>9.93</td><td>7.58</td></tr>
</table>
2) 신장 α-Gal A activity
<table>
<tr><th rowspan="2">Subject</th><th rowspan="2">Dose (QOD)</th><th colspan="2">Kidney α-Gal A Activity (nmol 4-MU/hr/mg protein)</th></tr>
<tr><th>Baseline</th><th>Visit 4
Week 12</th></tr>
<tr><td>01-01</td><td rowspan="2">50 mg</td><td>117.9</td><td>133.0</td></tr>
<tr><td>03-02</td><td>252.9</td><td>355.6</td></tr>
<tr><td>01-02</td><td rowspan="3">150 mg</td><td>86.6</td><td>126.2</td></tr>
<tr><td>02-01</td><td>80.5</td><td>64.1</td></tr>
<tr><td>02-03</td><td>125.0</td><td>185.8</td></tr>
<tr><td>04-02</td><td>87.4</td><td>172.7</td></tr>
<tr><td>03-01</td><td rowspan="3">250 mg</td><td>70.3</td><td>181.0</td></tr>
<tr><td>03-05</td><td>106.4</td><td>217.2</td></tr>
<tr><td>06-03</td><td>209.9</td><td>398.7</td></tr>
</table>
3) 피부 조직 α-Gal A activity
- 신장 α-Gal A activity과 유사한 결과 관찰</td></tr>
</table>

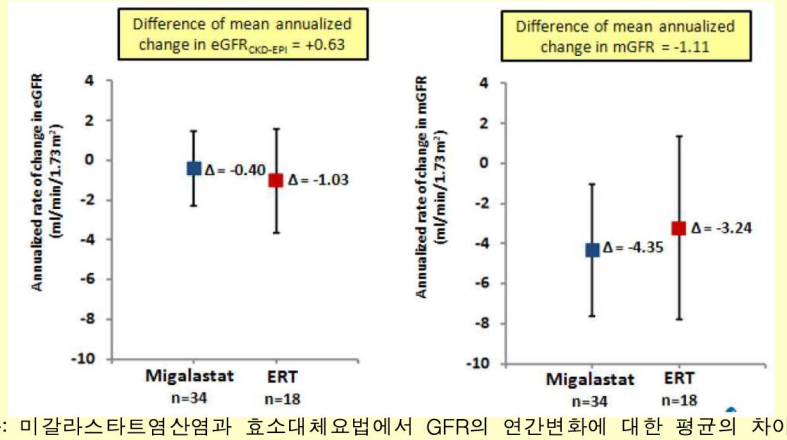
<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>기본요법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="7">4) 뇨중 GL-3 배설량
<table><tr><th rowspan="2">Subject</th><th rowspan="2">Dose (QOD)</th><th colspan="8">Total[a] Urine GL-3 (pmol/nmol PC)</th></tr><tr><th>Base-line</th><th>Visit 1 Week 2</th><th>Visit 2 Week 4</th><th>Visit 3 Week 8</th><th>Visit 4 Week 12</th><th>Visit 6 Week 24</th><th>Visit 7 Week 36</th><th>Visit 8 Week 4</th></tr><tr><td>01-01</td><td rowspan="2">50 mg</td><td>117.8</td><td>103.5</td><td>178.4</td><td>167.4</td><td>196.3</td><td>77.2</td><td>-</td><td>97.9</td></tr><tr><td>03-02</td><td>28.1</td><td>49.5</td><td>20.2</td><td>47.5</td><td>29.4</td><td>17.6</td><td>22.4</td><td>17.3</td></tr><tr><td>01-02</td><td rowspan="4">150 mg</td><td>651.4</td><td>372.0</td><td>310.9</td><td>-</td><td>228.9</td><td>213.8</td><td>327.3</td><td>340.8</td></tr><tr><td>02-01</td><td>502.2</td><td>440.4</td><td>-</td><td>413.7</td><td>248.0</td><td>373.8</td><td>267.8</td><td>284.6</td></tr><tr><td>02-03</td><td>51.7</td><td>90.5</td><td>177.4</td><td>234.3</td><td>352.8</td><td>151.7</td><td>377.5</td><td>541.2</td></tr><tr><td>04-02</td><td>267.0</td><td>571.2</td><td>779.1</td><td>730.3</td><td>94.5</td><td>289.2</td><td>680.0</td><td>673.2</td></tr><tr><td>03-01</td><td rowspan="3">250 mg</td><td>408.7</td><td>285.5</td><td>513.3</td><td>486.9</td><td>365.3</td><td>368.5</td><td>-</td><td>267.7</td></tr><tr><td>03-05</td><td>295.5</td><td>123.1</td><td>219.7</td><td>69.3</td><td>189.8</td><td>162.4</td><td>47.0</td><td>42.4</td></tr><tr><td>06-03</td><td>169.7</td><td>204.3</td><td>372.3</td><td>338.1</td><td>151.9</td><td>3449.3</td><td>348.7</td><td>97.2</td></tr></table>
결론: 모든 용량에서 AT1001은 알파갈락토시다제 A 활성을 증가시켰다. 증가된 백혈구 알파갈락 토시다제 A 활성은 모든 환자에게서 24주까지 나타났다. 48주에, 9명의 환자 중 8명에게서 이러한 증가가 유지되었다. 대부분의 환자는 기저치에 높은 뇨중 GL-3를 보였으며(정상 상한치보다 12 배까지 더 높게 나타났다), 감소는 9명 중 8명의 환자에게서 48주까지 나타났다.</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>FAB-CL-202</td><td>공개
다기관</td><td>파브리병 남성 환자 4명 (반접합성(hemizygous), 확진된 미스센스 유전자 변이)</td><td colspan="7"><u>투여방법:</u> 미갈라스타트염산염 150mg (2일 1회(QOD))
<u>투여기간:</u> 12주+ 36주(선택 연장)
<u>유효성평가결과:</u>
- 약력학 결과: in vitro HEK cell assay에서 AT1001-반응성 환자에서 여러 조직의 알파갈락토시다제 A 활성(말초혈액 단핵세포, 신장, 피부)에서 증가되었음</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>FAB-CL-203</td><td>공개</td><td>파브리병 남성 환자 5명 (반접합성(hemizygous), 확진된 미스센스 유전자 변이)</td><td colspan="7"><u>투여방법:</u> 미갈라스타트염산염 150mg (2일 1회(QOD))
<u>투여기간:</u> 24주+ 24주(선택 연장)
<u>유효성평가결과:</u>
- 약력학 결과: 치료기간 동안 각 방문시점에서 5명의 환자가 기저치 대비 증가된 PBMC(말초혈액 단핵세포) 알파갈락토시다제 A 활성을 나타내었음
in vitro HEK cell assay에서 AT1001-반응성 환자에 2명에서 가장 큰 증가 관찰
- 뇨 GL-3 농도는 3명의 환자에서 증가하는 경향이 관찰</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>FAB-CL-205</td><td>공개
장기안전성</td><td>파브리병 환자 23명 (순응변이</td><td colspan="7"><u>투여방법:</u>

<u>투여기간:</u> 48개월</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>기본요법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>16명, 비순응변이 7명)
주요 2상을 완료한 환자</td><td>
<table>
<tr><td>연구년도</td><td colspan="5">농도 조절 기간(DEP)</td><td>3개월 마다 후기 농도조절 기간</td><td colspan="3">1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td></td><td>추적전화</td></tr>
<tr><td>연구개월</td><td>0[a]</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>6 - 12</td><td>15 - 24</td><td>27 - 36</td><td>39 - 48</td><td>연구종료 b</td><td>1개월</td></tr>
<tr><td>방문시점</td><td>DEP 1</td><td>DEP 2</td><td>DEP 3</td><td>DEP 4</td><td>DEP 5</td><td>6-8</td><td>9-12</td><td>13-16</td><td>17 - 20</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>치료기간</td><td colspan="3">250 mg (3일 투여, 4일 휴약)</td><td colspan="3">500 mg (3일 투여, 4일 휴약)</td><td colspan="4">150 mg 2일 1회[c]</td><td></td></tr>
</table>
<u>약력학:</u> 알파갈락토시다제A활성 증가, 뇨GL-3 감소는 150mg QOD 보다 250, 500mg 3일 투여 후 4일 휴약의 요법의 추가적인 이점은 없음
<u>안전성:</u>
- 23명 모든 환자에서 1건 이상의 약물유래 이상반응보고(현기증(9명), 피로(8명), 요통(8명), 팔다리통증(6명), 인플루엔자(6명), 두통(6명) 등)
- 심각한 이상반응으로 뇌졸중 1건이 보고되어 중도탈락함(관련성은 부정)
결론: 장기사용시 내약성은 양호한 것으로 관찰되었고, 150mg QOD 보다 250, 500mg 3일 투여 후 4일 휴약의 요법은 높은 빈도의 TEAE 보고
150mg QOD 요법이 적절한 것으로 판단</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>AT1001-012</td><td>활성대조, 무작위배정, 공개 다국가</td><td>ERT요법을 받고 있는 파브리병 환자

및

미갈라스타트에 반응성이 있는 GLA유전자를 갖고 있는 파브리병 환자

총 60명 무작위배정
(이 중 56명이 순응적변이)</td><td colspan="4"><u>투여방법:</u> ① 시험약 150mg (2일마다 1회 복용) 36명
② ERT 요법 24명
<u>투여기간:</u> 18개월 무작위 배정 투여 기간 후 추가 12개월 연장기간 동안에는 일괄적으로 시험약으로 전환
<u>유효성평가결과:</u>
-1차 유효성 변수: $eGFR_{CKD-EPI}$ 베이스라인 대비 연간 변화율, $mGFR_{iohexol}$ 베이스라인 대비 연간 변화율


기준: 미갈라스타트염산염과 효소대체요법에서 GFR의 연간변화에 대한 평균의 차이값이 2.2 mL/min/1.73 m^2 이내, 미갈라스타트염산염과 효소대체요법에서 95%의 신뢰구간(CI)에서 50% 이상 겹치는 값

-2차 유효성 변수
1) 기저치 대비 좌심실질량지수(LVMi) 변화량
시험약군: -6.6 g/m^2 [95% CI: -11.0, -2.1])</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목
(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여
기간</th><th>기본요법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">대조약군: -2.0 g/m^2 [95% CI: -11.0, 7.0]).
2) 기타(신장, 심장, 뇌혈관) 임상 지표
시험약군이 대조군 대비 개선되는 양상 관찰

<u>안전성평가결과:</u> 비인두염, 두통, 복통, 설사, 인플루엔자, 상기도감염증 등의 이상반응이 관찰, 대부분 경증에서 중등도에 해당</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>AT1001-011</td><td>위약대조, 무작위배정, 이중맹검
다국가</td><td>ERT요법 경험이 없거나, 무작위배정 전 최소 6개월 이상 ERT를 받지 않고 있는 파브리병 환자

및

미갈라스타트에 반응성이 있는 GLA 변이 유전자를 갖고 있는 파브리병 환자</td><td colspan="5"><u>투여방법:</u> ① 시험약 150mg (QOD(2일마다 1회 복용)) 34명
② 위약 33명
<u>투여기간:</u> 6개월 무작위 배정 투여 기간 후(stage1) 추가 6개월 연장기간 동안에는 일괄적으로 시험약으로 전환(stage2)
stage1, 2를 완료한 환자의 경우 12개월 공개 연장
<u>유효성평가결과:</u>
- 1차 유효성 변수: 신장 간세포의 모세혈관 (Kidney Interstitial capillary, IC) 당 GL-3(GL-3 inclusions)에 대한 조직학적 점수가 기저치 대비 50% 이상 감소한 비율
<table>
<tr><th>6개월 시점</th><th>Migalastat</th><th>위약</th></tr>
<tr><td>GL3 농도 감소 반응자 비율(%)</td><td>41%</td><td>28%</td></tr>
</table>
<u>안전성평가결과:</u> 비인두염, 두통, 복통, 설사, 인플루엔자, 상기도감염증 등의 이상반응이 관찰, 대부분 경증에서 중등도에 해당</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심임상시험은 총 2편으로 AT1001-012, AT1001-011에 해당

시험번호	개요
AT1001-012	기존 효소대체요법(ERT)인 활성대조, 공개 디자인으로 미갈라스타트 반응성 GLA 돌연변이 환자(기존 ERT 치료 받던 환자)에 대해 안전성·유효성 평가
AT1001-011	기존 효소대체요법(ERT) Naive 환자에 대해 이중맹검, 위약대조 디자인으로 미갈라스타트 반응성 GLA 돌연변이 환자에 대해 안전성·유효성 평가

- AT1001-012

(개요)

: 기존 효소대체요법(ERT)인 활성대조, 공개 디자인으로 미갈라스타트 반응성 GLA 돌연변이 환자(기존 ERT 치료 받던 환자)에 대해 안전성·유효성 평가

: 18개월간 투여 뒤 12개월 추가 연장 시험으로 진행하였으며, 이 때, 모두 미갈라스타트 군으로 변환

(유효성 평가변수)

: 공동 1차 유효성 평가 변수로, 18개월 시점에서 연간 eGFRCKD-EPI 변화율 및 외인성 물 질로 측정한 mGFRiohexol 변화율을 측정하였음

: 2차 유효성 평가 변수는 좌심실 Mass Index 값(LVMi) 변화량 및 신장/심장/뇌혈관에 대한 임상적 결과 (clinical outcome), eGFRMDRD, 통증지수, 삶의 질, 혈장 lyso-Gb3 및 PBMC 알파갈락토시다제 A 활성으로 설정

(시험대상자의 특징)

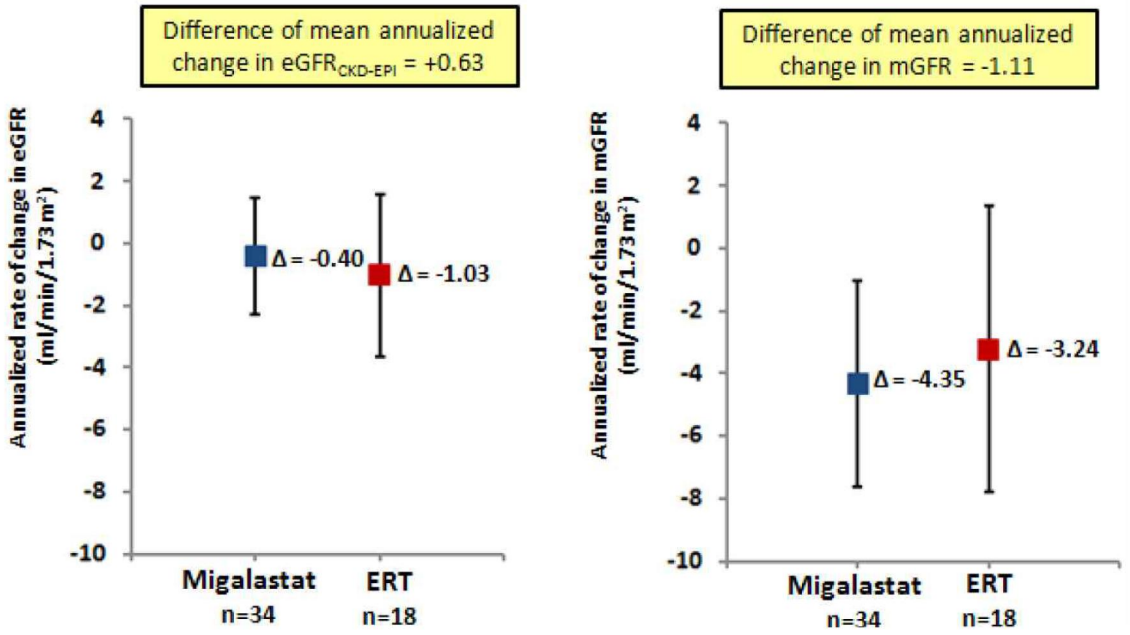
- 60명이 무작위 배정되어 57명이 최소 1회 이상 시험약 또는 대조약을 투여받음
- 60명 중 순응변이는 56명이 해당되었고, 유효성 분석군인 mITT* 군은 52명이었음

*mITT: 기저치 및 6개월 시점의 GFR 평가가 가능한 환자군

(유효성 결과)

① 1차 유효성 평가변수

- 공동 GFRCKD-EPI 변화율 및 외인성 물질로 측정한 mGFRiohexol 변화율



- ERT요법과 미갈라스타트의 유사성 판단 기준으로 사전에 계획된 조건은 다음과 같았음

1) 두 요법의 연간 GFR 변화량 차이는 2.2mL/min/1.73m2 이내

2) 변화량에 대한 95% 신뢰구간의 50%이상은 서로 겹쳐야 함

- 위 그림과 같이 두가지 GFR 측정 방법모두 1), 2)의 조건을 만족함

- AT1001-011

(유효성 평가변수)

: 1차 유효성 평가 변수로, 6개월 시점 간세포의 모세혈관 (Interstitial capillary, IC) 당 포함된 GL-3 수치 기저치 대비 50% 이상 감소한 비율로 설정

: 2차 유효성 평가 변수- GL-3(inclusion) 변화율, GL-3이 zero인 비율, 뇨중 GL-3, eGFRCKD-EPI, mGFRiohexol, eGFRMDRD, 24hr s뇨중 단백질/알부민/크레아티닌, 심초음파 수치, 삶의 질, 통증, 위장관 증상

① 1차 유효성 평가변수

· 신장 모세혈관 (Kidney Interstitial capillary, IC) 간세포내 GL-3(GL-3 inclusions) 수치 기저치 대비 50% 이상 감소한 비율

6개월 시점	Migalastat (n=34)	위약 (n=33)
GL3 수치 감소 반응자 비율 (%)	41%	28%

유의적 차이는 보이지 않았음(p=0.3)

· 신장 모세혈관 (Kidney Interstitial capillary, IC) 간세포내 GL-3(GL-3 inclusions) 수치 감소율

6개월 시점	Migalastat (n=34)	위약 (n=33)
GL3 수치 감소 율(%)	-40.8%	-5.6%

유의적 차이는 보이지 않았음(p=0.097)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- FAB-CL-205(2상 임상시험)

: 150mg QOD로 복용하고 있던 순응변이 돌연변이 환자에서 250, 500mg 3일 투여 후 4일 휴약의 요법으로 변경 시 PBMC의 알파갈락토시다제A활성 증가, 뇨GL-3 감소에 대한 추가 이점은 관찰되지 않았음

- 비임상 시험(마우스 동물 모델)의 결과 및 해당 임상시험 결과를 토대로 150mg QOD를 3상 임상시험의 용량으로 정함

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3년 간의 신장기능은 ERT 요법과 유사한 수준에서 안정화를 보였으며 historical 자료의 파브리병 환자군보다 GFR 악화를 늦추었음
- 심장 변수와 관련하여 ERT 요법을 받던 환자에서 미갈라스타트로 전환 시 ERT 유지 환자보다 유의한 LVMi의 감소 관찰
- 18개월 시점 주요 장기의 event 발생율은 ERT는 44%, 미갈라스타트는 29%로 관찰
- 미갈라스타트에 의한 소화기계 증상, 관련 biomarker인 GL-3, lyso Gb3, α-Gal A 효소 활성 개선

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 386명의 시험대상자가 미갈라스타트에 노출되었고, 이 중 파브리병 168명이 2, 3상에서 미갈라스타트 투여를 받았음
- AT1001-012
  - 18 개월간

    TEAE는 대체로 경증에서 중등도였으며, 비인두염(33%), 두통(25%), 복통, 설사, 인플루엔자, 상기도 감염증, 요통, 어지럼증이 약 10% 이상의 빈도로 관찰되었다.

    사망사례는 없었고, TEAE로 인한 시험을 철회한 환자는 없었음

    중대한 이상반응은 19%의 환자에서 발생하였으며, ERT 치료군의 33%보다는 적게 발현되었음
  - 30개월간

    TEAE는 대체로 경증에서 중등도였으며, 비인두염(41%), 두통(31%), 인플루엔자(24%), 설사(22%), 기침, 어지럼증, 구역질, 구토 등 약 15% 이상의 빈도로 관찰되었다.

    사망사례는 없었고, TEAE로 인한 시험을 철회한 환자는 없었음

    중대한 이상반응은 31%의 환자에서 발생하였으며, 단백뇨를 제외하고는 미갈라스타트와의 관련성은 없는 것으로 판단
  - 실험실적 평가, 심전도 평가항목, 활력징후, 신체검사에서 임상적 관련한 영향은 관찰되지 않았음

- AT1001-011
  - stage 1(6개월) TEAE 빈도는 미갈라스타트군(91%)과 위약(91%)군 모두 유사
  - TEAE는 보통 경증~중등도이고 시험약과 관련이 없는 것으로 판단
  - 이상반응 발현율은 두통이 가장 높인 빈도로 보고되었고, 미갈라스타트군(35%)이 위약(21%)군 발현율이 높았음
  - 사망사례는 없었고, TEAE로 인한 시험 중단 사례는 2명이었으며,(루게릭병(시험군), 역행성 대세포성림프종(위약)) 인과관계는 부정됨
  - 공개 임상연장연구에서 1명의 환자가 중대한 약물이상반응이 보고되었으며 피로, 감각이상을 겪었으며, 연구 완료 후 회복되었음
  - 실험실적 평가, 심전도 평가항목, 활력징후, 신체검사에서 임상적 관련한 영향은 관찰되지 않았음

- 2건의 3상 통합분석 시 이상반응(TEAE) 요약

기관별	(%)	
	매우 흔함	흔함
부정맥		1.7%
현기증		2.6%
설사		7.8%
오심		5.2%
복통		2.6%
변비		2.6%
구강건조		2.6%
응급배변		1.7%
소화불량		1.7%

피로		2.6%
ALP 상승		2.6%
체중증가		2.6%
근경련		1.7%
근육통		1.7%
사지경련		1.7%
두통	10.4%	
감각이상		5.2%
어지럼증		4.3%
지각감퇴		1.7%
우울		1.7%
단백뇨		1.7%
호흡곤란		1.7%
코피		1.7%
발진		2.6%
가려움증		1.7%

- 사망 및 중대한 이상반응
  - 사망은 AT1001-011 참여 환자에 대해 추가적인 별도 연장 시험(AT1001-041) 중 2건이 보고되었으며 각각 grade III 유방암 및 원인 불명이었고 모두 2년간 미갈라스타트를 복용하였음
  - 원인불명의 환자의 경우 허혈성 attack, 비만, 제2형 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 심장 스텐트 이식, triple bypass surger, 심장 맥박 조정기 삽입의 병력이 있었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 개요
  - 파브리병은 성별에 상관없이 발생하는 희귀, 진행성, 심각한 X-연관성 리소좀 축적질환으로 α-Gal A 효소 결핍으로 발생한다. 효소 결핍 또는 부족은 glycosphingolipids, GL-3, lyso Gb3의 축적을 일으키며, 기질의 축적은 신부전, 심장질환, 위장관 증상, 뇌혈관 질환 및 조기사망을 포함하는 생명을 위협하는 질환을 발생시킴
- 유익성
  - 유익한 효과

- 3년 간의 신장기능은 ERT 요법과 유사한 수준에서 안정화를 보였으며 historical 자료의 파브리병 환자군보다 GFR 악화를 늦추었음 - 심장 변수와 관련하여 ERT 요법을 받던 환자에서 미갈라스타트로 전환 시 ERT 유지 환자보다 유의한 LVMi의 감소 관찰 - 18개월 시점 주요 장기의 event 발생율은 ERT는 44%, 미갈라스타트는 29%로 관찰 - 미갈라스타트에 의한 소화기계 증상, 관련 biomarker인 GL-3, lyso Gb3, α-Gal A 효소 활성 개선

  - 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

- 현재 진료 지침(Eng 2006, Mehta 2010)에서는 ERT를 권장 - 3상 임상시험 중의 1차 평가변수 신장 GL3 농도 감소 반응자 비율(%) 및 감소율(%) 은 군간 통계학적 유

의성은 관찰되지 않음
: 사후분석에서 순응변이 환자만을 분석하였을 때는 유의적인 차이 보임
- 16세 미만환자에 대한 유효성은 밝혀지지 않음
- in vitro HEK assay에서 순응변이임에도 불구하고 a-gal A 활성은 보이나 바이오마커인 lyso-Gb3의 개선은 보이지 않은 경우 있음

- 위해성

- 바람직하지 않은 효과

- 대부분의 이상반응은 중등도~경증에 해당하고, 파브리병 자체에서 오는 증상과 관련
- 주로 관찰되는 이상반응으로는 두통이었음
- 실험실적 평가, 신체검사, 활력징후, ECG 등에 대한 유의한 영향은 없는 것으로 관찰
- 2건의 사망이 발생되었으나 미갈라스타트와는 관련이 없는 것으로 판단
- 2명에서 중대한 이상반응이 치료와 관련있는 것으로 관찰
: 단백뇨/감각이상, 피로

- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성

- 비임상에서 관찰된 웅성 생식능 감소는 인체에서 밝혀지지 않음

- 유익성

- 위해성 균형에 대한 고찰

- 파브리병의 기존 허가된 효소대체요법은 여러 제한사항 존재
: 주사투여, 알레르기반응 등이 있어 경구 투여 시 이러한 취약점 보완 가능
- 3년 간의 신장기능은 ERT 요법과 유사한 수준에서 안정화를 보였으며 historical 자료의 파브리병 환자군보다 GFR 악화를 늦추었음
- 심장 변수와 관련하여 ERT 요법을 받던 환자에서 미갈라스타트로 전환 시 ERT 유지 환자보다 유의한 LVMi의 감소 관찰
- 18개월 시점 주요 장기의 event 발생율은 ERT는 44%, 미갈라스타트는 29%로 관찰
- 미갈라스타트에 의한 소화기계 증상, 관련 biomarker인 GL-3, lyso Gb3, α-Gal A 효소 활성 개선
- 안전성 측면에서도 전반적인 내약성은 양호하다고 판단됨

6.6. 가교자료

- 해당없음(희귀의약품에 해당)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 순응 변이의 파브리병 환자에서의 유효성은 여러 약력학적 지표들을 통해 입증된 것으로 판단됨
- 전반적인 내약성은 양호하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(2016.5)

구분	신청품목	EMA-SmPC
제품명	갈라폴드캡슐	Galafold 123 mg hard capsules
회사명	사이넥스	Amicus Therapeutics UK Ltd
허가일자	-	2016.5.26
분류	전문, 희귀	전문, 희귀
주성분 및 그 분량	미갈라스타트염산염150mg	migalastat hydrochloride 150mg equivalent to 123 mg migalastat
효능·효과	순응변이(amenable mutation)를 가진 파브리병(α-galactosidase A 결핍)으로 확진받은 16세 이상 청소년 및 성인 환자의 장기간 치료	Galafold is indicated for long-term treatment of adults and adolescents aged 16 years and older with a confirmed diagnosis of Fabry disease (α-galactosidase A deficiency) and who have an amenable mutation (see the tables in section 5.1).
용법·용량	이 약은 파브리병에 대한 진단과 치료에 대한 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 하며 효소대체요법과 병용하여 사용하지 않는다. 이 약의 권장용량은 성인 및 16세 이상 청소년에서 1캡슐(미갈라스타트로서 123mg) 2일 1회로 매번 같은 시간에 투여한다. 이 약을 이틀 연속하여 투여하지 않으며, 투여를 잊은 경우 다음 투약일의 같은 시간에 투여를 재개한다.	Treatment with Galafold should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of Fabry disease. Galafold is not intended for concomitant use with enzyme replacement therapy (see section 4.4). Posology The recommended dosage regimen in adults and adolescents 16 years and older is 123 mg migalastat (1 capsule) once every other day at the same time of day. Missed dose Galafold should not be taken on 2 consecutive days. If a dose is missed entirely for the day, patients should resume taking Galafold at the next dosing day and time.

구분	신청품목	EMA-SmPC
		Paediatric population The safety and efficacy of Galafold in children aged 0 to 15 years has not yet been established. No data are available. Special populations Elderly population No dosage adjustment is required based on age (see section 5.2). Renal impairment Galafold is not recommended for use in patients with Fabry disease who have estimated GFR less than 30 mL/min/1.73 m2 (see section 5.2). Hepatic impairment No dosage adjustment of Galafold is required in patients with hepatic impairment (see section 5.2). Method of administration
	음식과 함께 복용 시 이 약의 노출이 약 40 % 감소하므로 식사 전후 2시간 이내에는 투여하지 않는다. 환자에게 적절한 효과를 보이기 위해서는 2일에 한 번씩 매일 같은 시간에 복용해야 한다. 캡슐을 자르거나, 부수거나, 씹지 않고 캡슐 그대로 삼킨다.	For oral use. Galafold exposure is decreased by approximately 40% when taken with food, therefore it should not be taken within 2 hours before and after food. 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.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(단일제 및 유사품목)과의 허가사항 비교

구분	신청품목	기허가품목 1	기허가품목 2
제품명	콘트라브서방정	젠자임파브라자임주	레프라갈주
성분명		아갈시다제베타	아갈시다제알파
회사명		㈜젠자임코리아	에스케이케미칼(주)
허가년월		2013.01.29	2014.08.21
효능 효과	순응변이(amenable mutation)를 가진 파브리병(α-galactosidase A 결핍)으로 확진받은 16세 이상 청소년 및 성인 환자의 장기간 치료	파브리병(α-galactosidase A결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법	파브리병(α-galactosidase A결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법
용법 용량	이 약은 파브리병에 대한 진단과 치료에 대한 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 하며 효소대체요법과 병용하여 사용하지 않는다. 이 약의 권장용량은 성인 및 16세 이상 청소년에서 1캡슐(미갈라스타트로서 123mg) 2일 1회로 매번 같은 시간에 투여한다. 이 약을 이틀 연속하여 투여하지 않으며, 투여를 잊은 경우 다음 투약일의 같은 시간에 투여를 재개한다. 음식과 함께 복용 시 이 약의 노출이 약 40 % 감소하므로 식사 전후 2시간 이내에는 투여하지 않는다. 환자에게 적절한 효과를 보이기 위해서는 2일에 한 번씩 매일 같은 시간에 복용해야 한다. 캡슐을 자르거나, 부수거나, 씹지 않고 캡슐 그대로 삼킨다.	젠자임파브라자임의 권장량은 체중 kg당 1mg을 정맥주입으로 2주에 1회씩 투여한다. 환자는 약의 주입 전에 해열제를 투여받아야 한다.	이 약은 체중 1 kg당 0.2 mg을 정맥주입으로 2주에 1회씩 40분 이상에 걸쳐 투여한다. 이 약 은 반드시 파브리병 또는 다른 유전성 대사질환을 가진 환자의 관리에 숙련된 의사의 감독 하에 투여되어야 한다.