ガラフォルド®カプセル 123 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は Amicus Therapeutics 株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Amicus Therapeutics 株式会社

ガラフォルド®カプセル 123mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

Amicus Therapeutics 株式会社

1　緒言

ガラフォルド®カプセル 123mg は、有効成分としてミガーラスタット塩酸塩 150 mg（ミガーラスタットとして 123 mg）を含有するカプセル剤（以下、本剤）であり、GlaxoSmithKline 社及び Amicus Therapeutics, Inc.によって開発された。

ファブリー病は、男女共に発症する進行性の X 染色体連鎖のライソゾーム病で、その有病率は全世界で 40000～117000 人に 1 人と推定される希少疾患である（Desnick and Schindler 2001; Meikle et al. 1999; Eurordis 2005）。国内では約 315～1200 人の患者がファブリー病と診断され、酵素補充療法（ERT）を受けている。ファブリー病の責任遺伝子である α-ガラクトシダーゼ A 遺伝子（*GLA*）の変異によりスフィンゴ糖脂質代謝に必要なリソソーム酵素である α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）が欠損する（Brady et al. 1967）。幼少期から α-Gal A の活性が低いとグロボトリアオシルセラミド（GL-3）やグロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-Gb_3）などのスフィンゴ糖脂質が蓄積し、神経因性疼痛、皮膚疾患、眼科疾患、消化器症状、肺症状、腎障害、心筋症、脳血管疾患などの症状や致死的な続発症に至る（Germain 2010）。ファブリー病は 2015 年 1 月 1 日から指定難病として取り扱われている（指定難病 19：ライソゾーム病）。早期より治療を開始することで、疾患の進行を遅らせ、寿命を延ばすことができると考えられている。

現在、本剤が承認された一部の国を除いて、ファブリー病に対して唯一承認されている治療法は α-Gal A（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を 14 日ごとに投与する ERT のみで、アガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®）及びアガルシダーゼ アルファ（リプレガル®）は本邦を含む多くの国々で上市されている（Fabrazyme PI, 2016; Replagal PI, 2015）。ファブリー病の治療には生涯にわたる ERT の隔週投与が必要であるが、過半数の患者に infusion associated reaction（IAR）が発現していると報告されている（Fabrazyme® SmPC, 2014; Replagal® SmPC, 2014; Fabrazyme PI, 2016; Replagal PI, 2015）。国内のガイドラインでは、ERT による治療には限界があり、ERT の欠点を補う新たな治療法の開発が重要な課題であると述べており、その例として本剤のようなシャペロン療法が挙げられている（Japanese GL）。

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

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

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

以上より、Amicus Therapeutics 株式会社は、ミガーラスタットの臨床開発プログラムから得られた臨床のエビデンスに基づき、今般、以下の内容で製造販売承認申請を実施するに至った。

販売名	ガラフォルド®カプセル 123mg
一般名	ミガーラスタット塩酸塩
効能・効果	本剤に反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病
用法・用量	通常、16 歳以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を食事の前後 2 時間を避けて空腹時に隔日経口投与する。投与時刻は毎回一定とする。

2　参考文献

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

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

Eurordis. European Conference on Rare Diseases. Luxembourg 21-22 June 2005. Available at: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/EN-ECRDtotal-2.pdf. Accessed 1 March 2015. (m5.4.154)

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

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

(2011, 12/12/2011). "Summary of Product Characteristics: Fabrazyme 35 mg, powder for concentrate for solution for infusion." Electronic Medicines Compendium　Retrieved March 4, 2014, from http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18404/SPC/Fabrazyme+35+mg,+powder+for+concentrate+for+solution+for+infusion/. (m5.4.155)

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

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

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

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