

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 123 mg

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.3 品質に関する概括資料

Amicus Therapeutics 株式会社

目次

| | | |
|-------|-----------------|---|
| 2.3.1 | 緒言 | 3 |
| 2.3.S | 原薬（ミガーラスタッフ塩酸塩） | 4 |
| 1. | 名称に関する項目 | 4 |
| 2. | 有効成分に関する項目 | 5 |
| 3. | 有効成分の安定性 | 6 |
| 2.3.P | 製剤 | 7 |
| 1. | 組成 | 7 |
| 2. | 添加物 | 7 |
| 3. | 性状 | 7 |
| 4. | 安定性 | 7 |

2.3.1 緒言

2.3.1 緒言

申請医薬品の販売名、一般的の名称、申請者名、剤形、含量、投与経路及び効能又は効果を以下に示す。

| | |
|--------|------------------------------------|
| 販売名 | ガラフォルド®カプセル 123mg |
| 一般的の名称 | ミガーラスタッフ塩酸塩 |
| 申請者名 | Amicus Therapeutics 株式会社 |
| 剤形 | カプセル剤 |
| 含量 | 1 カプセル当たりミガーラスタッフ 123 mg を含む |
| 投与経路 | 経口投与 |
| 効能・効果 | ミガーラスタッフに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病 |

2.3.S 原薬（ミガーラスタッフ塩酸塩）*

1. 名称に関する項目

(1) 一般的名称

日本名：ミガーラスタッフ塩酸塩

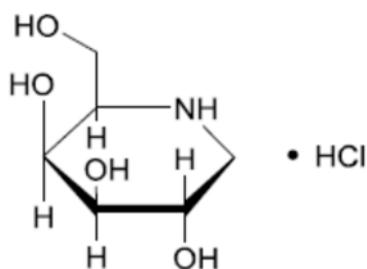
英名：Migalastat Hydrochloride

(2) 化学名

日本名：(2R,3S,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール 一塩酸塩（塩酸塩）

英名：(2R,3S,4R,5S)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride（塩酸塩）

(3) 化学構造式



(4) 分子式

ミガーラスタッフ塩酸塩：C₆H₁₃NO₄•HCl

(5) CAS 登録番号

[75172-81-5] Migalastat hydrochloride（塩酸塩）

[108147-54-2] Migalastat（遊離体）

* 2.3.S を新薬承認情報提供時に本項と置き換えた。

2. 有効成分に関する項目

(1) 性状

本品は白色～微褐色の結晶である。

(2) 溶解性

本品は pH 1.2～7.5 の範囲の水溶液中で溶けやすい。溶解度を以下に示す。

表 本品の溶解度

| 溶媒 | 溶液の pH | 溶解度 (mg/mL) | 温度 (°C) |
|------------|--------|-------------|---------|
| 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

本品 (Form 1) は 25°C, 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本品は潮解する。

(4) 融点

本品 (Form 1) は、熱重量測定にて約 130°C で昇華を示し、示差走査熱量測定にて約 244°C で分解を伴う融点を示す。

(5) pKa

本品の 34～49 μmol/L 溶液におけるプロトン化した第二アミンの pKa は、7.47 ± 0.01 である。

(6) 分配係数

本品の様々な pH におけるオクタノール／緩衝液の分配係数 $\log D$ を以下に示す。

表 本品の分配係数

| 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 $[\alpha]_{589}^{20}$: $+55.8^\circ \sim +61.1^\circ$ (4 mg/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 : pH は 4.7 (1%溶液, 室温)

粒度 (D90 の粒子径の範囲) : 470.0~846.0 μm (ふるい分け分析)

3. 有効成分の安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存期間 | 結果 |
|--------|----------------------------------|-------|---------|
| 長期保存試験 | 30°C/65%RH | 60 箇月 | 明確な変化なし |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | 6 箇月 | 明確な変化なし |
| 苛酷試験 | 50°C* ¹ | 3 箇月 | 明確な変化なし |
| | 40°C/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, ミガーラスタッフ塩酸塩の含量

*1: 湿度は成り行き

*2: -20°C で 7 日間, 30°C で 7 日間のサイクルを 2 回繰り返し

*3: 可視光線及び紫外光の両方を曝し, 総照度 120 万 $\text{lx} \cdot \text{hr}$ 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W $\cdot \text{hr}/\text{m}^2$ 以上

2.3.P 製剤*

1. 組成

1 カプセル中にミガーラスタッフ 123 mg (ミガーラスタッフ塩酸塩として 150 mg) を含有する。

2. 添加物

内容物 : 部分アルファー化デンプン及びステアリン酸マグネシウム

カプセル : ゼラチン, 酸化チタン, 青色二号

3. 性状

ボディが白色不透明でキャップが青色不透明の 2 号硬カプセル剤で、内容物は白色～微褐色の粉末である。

4. 安定性

以下の安定性試験結果に基づき、製剤の有効期間は、PTP 包装して室温保存するとき、48 箇月と設定する。なお、光安定性試験の結果から、製剤は光の影響を受けないことが明らかとなつた。

* 2.3.P を新薬承認情報提供時に本項と置き換えた。

2.3.P 製剤
ミガーラスタッフ塩酸塩

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 測定時期 | |
|--------|--|---------------------------------|---|---|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH 及び 30°C/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認められ, 9 箇月間保存した後の最大値は 61% であった。 |
| 加速試験 | 40°C/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 200 W·hr/m ² 以上照射 | ガラスシャーレ (曝光品) | 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。 |
| | | 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) | | |
| 苛酷試験 | 50°C, 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。 |

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