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

アミカス・セラピューティクス株式会社

2.2 緒言

ファブリー病は、その責任遺伝子である α-ガラクトシダーゼ A 遺伝子（*GLA*）の変異による単一遺伝子疾患であり、種々の細胞にスフィンゴ糖脂質（グロボトリアオシルセラミド［GL-3］及びグロボトリアオシルスフィンゴシン［lyso-Gb_3］）が蓄積することにより、多臓器に様々な症状がみられるという特徴がある（Germain 2010、Eikrem, Skrunes et al. 2017）。蓄積は性別や年齢を問わず起こり、人種や民族による特定の傾向はみられない（Laney, Bennett et al. 2013、Laney, White et al. 2015）。

小児ファブリー病患者で最も一般的な初期臨床症状は腹痛及び下痢、一時的な疼痛発作を含む神経障害性疼痛、慢性痛、肢端異常感覚、被角血管腫、乏汗症及び腹部の温冷耐性である（Hopkin, Feldt-Rasmussen et al. 2016）。小児患者の中には重大な腎及び心合併症を発現する場合もあり、ファブリー病の病態生理に基づくと、小児患者の臨床徴候や症状及び疾患の進行は成人と同様であると考えられる。若年層での徴候及び症状の発現、診断並びにファブリー病の進行性を考慮すると、小児患者への適切な時期での治療介入が疾患進行の抑制上重要となる。

小児ファブリー病患者に対し利用可能な治療法は、現時点ではアガルシダーゼ アルファ及びアガルシダーゼ ベータによる酵素補充療法（ERT）のみである。ERT は、酵素製剤を点滴で補充することにより、蓄積した GL-3 を分解させる治療法である。すべてのファブリー病患者に対して有効であるが、隔週投与が必要なこと、酵素製剤に対する抗体が産生された場合はアレルギー症状を発症し、中和抗体により ERT の効果が減弱する。また、多くの患者で疼痛、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、腹部痛）、発熱／紅潮、倦怠感等の症状が発現することがある。

このような ERT の欠点を補う新たな治療法として、薬理学的シャペロン療法としてミガーラスタットが開発された。ミガーラスタットは薬理学的シャペロンとして知られる低分子量のイミノ糖であり、GL-3 の末端ガラクトースの類似体（アナログ）である。ミガーラスタットは α-ガラクトシダーゼ A（α-Gal A）の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。ミガーラスタットは、単一遺伝子変異によりミガーラスタットに反応性のある α-Gal A 変異型を発現するファブリー病患者を対象としており、その作用機序は成人及び小児患者で同じである。

本邦では、ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 変異を有する 16 歳以上のファブリー病に対して 2018 年 3 月に承認された。今般、12 歳以上 18 歳未満の外国人小児患者を対象とした AT1001-020 試験を実施し、当該試験の結果に基づき、以下の効能又は効果並びに用法及び用量でミガーラスタット 123 mg（ミガーラスタット塩酸塩として 150 mg を含有）経口カプセルの製造販売承認事項一部変更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 123 mg
一般名	ミガーラスタット塩酸塩
効能・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
用法・用量	通常、16 歳以上の患者及び 12 歳以上 16 歳未満且つ体重 45 kg 以上の患者にはミガーラスタットとして 1 回 123 mg を隔日経口投与する。なお、食事の前後 2 時間を避けて投与すること。

参考文献

Eikrem, Skrunes et al. 2017

Eikrem, O., R. Skrunes, C. Tondel, S. Leh, G. Houge, E. Svarstad and H. P. Marti (2017). "Pathomechanisms of renal Fabry disease." Cell Tissue Res 369(1): 53-62.

Germain 2010

Germain, D. (2010). "Fabry disease." Orphanet Journal of Rare Diseases 5(1): 30.

Hopkin, Feldt-Rasmussen et al. 2016

Hopkin, R., U. Feldt-Rasmussen, A. M. Martins, A. Ortiz, F. Weidemann, R. Lemay and W. R. Wilcox (2016). "Improvement of Fabry disease related gastrointestinal symptoms in a significant proportion of female patients treated with agalsidase beta." Molecular Genetics and Metabolism 117(2): S57-S58.

Laney, Bennett et al. 2013

Laney, D., R. Bennett, V. Clarke, A. Fox, R. Hopkin, J. Johnson, E. O'Rourke, K. Sims and G. Walter (2013). "Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors." Journal of Genetic Counseling 22(5): 555-564.

Laney, White et al. 2015

Laney, D. A., A. L. White, M. Holida, V. Clarke, S. Lipinski, L. Berry, K. May and K. Long (2015). "Comparison of clinical practice guidelines and actual clinical practice in Fabry disease diagnosis." Molecular Genetics and Metabolism 114(2): S68.