

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ず読みください。－

電子化された添付文書改訂のお知らせ

2022年12月

製造販売元 アミカス・セラピューティクス株式会社

ファブリー病治療剤 ミガーラスタット塩酸塩 ガラフォルド[®] カプセル123mg GALAFOLD[®] Capsules 123mg

このたび、標記製品の承認事項の一部変更として「12歳以上16歳未満の患者」に対する用法及び用量が新たに承認され、また関連する事項について、電子化された添付文書（以下、電子添文）を改訂しましたので、ご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、改訂後の電子添文をご参照くださいますようお願い申し上げます。

<電子添文改訂の概要>

- 「6. 用法及び用量」の項：通常、成人及び12歳以上の小児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。
- 「9.7 小児等」の項：本剤の曝露量は体重の影響を受ける可能性があることから、12歳以上の小児には患者の体重に留意した上で投与の適否を判断し、投与にあたっては患者の状態を十分に観察すること。12歳以上16歳未満の患者では、体重45kg未満の患者は臨床試験に組み入れられていない。また、12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 「11.2 その他の副作用」の項：「悪心」及び「浮動性めまい」を“5%以上10%未満”から“1%以上5%未満”に移動。「嘔吐」及び「血圧上昇」を“1%以上5%未満”として追記。
- 「16.1.3 母集団薬物動態解析」の項を追加し、12歳以上16歳未満かつ体重45 kg以上の外国人ファブリー病患者及び16歳以上の患者における薬物動態を追記。
- 「17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験」及び「17.1.2 海外第Ⅲ相試験」の項：主な副作用を追記
- 「17.1.3 海外第Ⅲ相試験」の項を追加し、12歳以上18歳未満かつ体重45 kg以上の外国人ファブリー病患者における臨床成績を追記。
- 「23. 主要文献」：5)として母集団薬物動態解析、24)として海外臨床試験（AT1001-020）を追加

* 下線部（ ）追記

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
<p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、<u>成人及び 12 歳以上の小児</u>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。</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p>

二重下線部（ ）改訂（承認事項の一部変更承認に拠る改訂）

【改訂前後表】（改訂部分抜粋） [下線部（ ）追加、破線部（）移動]

改訂後	改訂前																																																																								
<p>9.7 小児等</p> <p><u>本剤の曝露量は体重の影響を受ける可能性があることから、12 歳以上の小児には患者の体重に留意した上で投与の適否を判断し、投与にあたっては患者の状態を十分に観察すること。12 歳以上 16 歳未満の患者では、体重 45kg 未満の患者は臨床試験に組み入れられていない。また、12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[16.1.3、17.1.3 参照]</u></p>	<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>																																																																								
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5%以上 10%未満</th> <th>1%以上 5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心臓</td> <td></td> <td></td> <td>動悸</td> </tr> <tr> <td>耳および迷路</td> <td></td> <td></td> <td>回転性めまい</td> </tr> <tr> <td>胃腸</td> <td></td> <td>下痢</td> <td>悪心、腹痛、便秘、口内乾燥、便秘切迫、消化不良、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>一般・全身</td> <td></td> <td></td> <td>疲労、疼痛</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td></td> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、<u>血圧上昇</u></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系および結合組織</td> <td></td> <td></td> <td>筋痙縮、筋肉痛、斜頸、四肢痛</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>頭痛</td> <td>錯感覚</td> <td>浮動性めまい、感覚鈍麻</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(変更なし)</td> </tr> </tbody> </table>		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、便秘切迫、消化不良、嘔吐	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、 <u>血圧上昇</u>	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	錯感覚	浮動性めまい、 感覚鈍麻	(変更なし)				<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5%以上 10%未満</th> <th>1%以上 5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心臓</td> <td></td> <td></td> <td>動悸</td> </tr> <tr> <td>耳および迷路</td> <td></td> <td></td> <td>回転性めまい</td> </tr> <tr> <td>胃腸</td> <td></td> <td>下痢、悪心</td> <td>腹痛、便秘、口内乾燥、便秘切迫、消化不良</td> </tr> <tr> <td>一般・全身</td> <td></td> <td></td> <td>疲労、疼痛</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td></td> <td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系および結合組織</td> <td></td> <td></td> <td>筋痙縮、筋肉痛、斜頸、四肢痛</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい、錯感覚</td> <td>感覚鈍麻</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(以下略)</td> </tr> </tbody> </table>		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、便秘切迫、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	(以下略)			
	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、便秘切迫、消化不良、嘔吐																																																																						
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、 <u>血圧上昇</u>																																																																						
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	錯感覚	浮動性めまい、 感覚鈍麻																																																																						
(変更なし)																																																																									
	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、便秘切迫、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																																																																						
(以下略)																																																																									
<p>16.1.3 母集団薬物動態解析</p> <p><u>健康成人（179 例）及び外国人ファブリー病患者（101 例）から得られた血漿中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量として腎機能及び体重が選択された。12 歳以上 16 歳未満かつ体重 45 kg 以上及び 16 歳以上のファブリー病患者にミガーラスタットとして 123mg を経口投与したとき、母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった⁵⁾。</u></p> <p><u>[9.7 参照]</u></p>	<p>記載なし</p>																																																																								

改訂後	改訂前												
<p>表3 母集団薬物動態解析に基づき推定した、各年齢区分における薬物動態パラメータ</p> <table border="1" data-bbox="188 255 778 427"> <thead> <tr> <th></th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>$C_{48h}^{b)}$ (ng/mL)</th> <th>AUC_{tau} (ng*h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12歳以上16歳未満^{a)}(13例)</td> <td>1210 (61.1)</td> <td>11.1 (64.3)^{c)}</td> <td>8940 (47.1)</td> </tr> <tr> <td>16歳以上(86例)</td> <td>1190 (32.7)</td> <td>11.7 (52.3)^{d)}</td> <td>9490 (33.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>幾何平均値(幾何変動係数%) a) 体重45kg以上、b) 定量下限を上回ったデータのみ、c) 8例、d) 63例</p>		C_{max} (ng/mL)	$C_{48h}^{b)}$ (ng/mL)	AUC_{tau} (ng*h/mL)	12歳以上16歳未満 ^{a)} (13例)	1210 (61.1)	11.1 (64.3) ^{c)}	8940 (47.1)	16歳以上(86例)	1190 (32.7)	11.7 (52.3) ^{d)}	9490 (33.1)	
	C_{max} (ng/mL)	$C_{48h}^{b)}$ (ng/mL)	AUC_{tau} (ng*h/mL)										
12歳以上16歳未満 ^{a)} (13例)	1210 (61.1)	11.1 (64.3) ^{c)}	8940 (47.1)										
16歳以上(86例)	1190 (32.7)	11.7 (52.3) ^{d)}	9490 (33.1)										
<p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 本試験は本剤と酵素補充療法(アガルシダーゼアルファ又はベータ)の有効性及び安全性を評価するランダム化非盲検実薬対照試験である。 (変更なし) 脳血管イベント:脳卒中、又は一過性脳虚血発作と定義された。 投与30ヵ月時までの本剤投与群の副作用の発現率は37.3%(19/51例)であり、主な副作用は頭痛13.7%(7/51例)であった²²⁾。</p>	<p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 本試験は本剤と酵素補充療法(アガルシダーゼアルファ又はベータ)の有効性及び安全性を評価するランダム化非盲検実薬対照試験である。 (中略) 脳血管イベント:脳卒中、又は一過性脳虚血発作と定義された。</p>												
<p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験 本試験は本剤の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。 (変更なし) 本剤を18~24ヵ月間投与した被験者における$eGFR_{CKD-EPI}$年間変化量は-0.30 [-1.65, 1.04] mL/min/1.73m² (41例)、左室重量係数の変化量は-7.7 [-15.4, -0.0] g/m² (27例)であった。[9.2.1参照] 投与24ヵ月時までの本剤投与群の副作用の発現率は45.3%(29/64例)であり、主な副作用は下痢7.8%(5/64例)、頭痛7.8%(5/64例)、悪心6.3%(4/64例)及び錯感覚6.3%(4/64例)であった²³⁾。</p>	<p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験 本試験は本剤の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。 (中略) 本剤を18~24ヵ月間投与した被験者における$eGFR_{CKD-EPI}$年間変化量は-0.30 [-1.65, 1.04] mL/min/1.73m² (41例)、左室重量係数の変化量は-7.7 [-15.4, -0.0] g/m² (27例)であった²²⁾。[9.2参照]</p>												
<p>17.1.3 海外第Ⅲ相試験 本試験は、本剤の安全性、薬物動態、薬力学、有効性を評価する多施設共同非盲検試験である。酵素補充療法を未実施、又は酵素補充療法を実施していた場合はスクリーニングの14日以上前に酵素補充療法による治療を中止した12歳以上18歳未満かつ体重45kg以上の、本剤に反応性のあるGLA遺伝子変異を有する外国人ファブリー病患者21例を対象にミガーラスト123mgが12ヵ月間隔日経口投与された。 本剤を12ヵ月間投与した被験者におけるベースラインからの$eGFR$(改変シュワルツ推算式)の変化量(平均値±標準偏差)は-1.6 ± 15.40 mL/min/1.73m² (19例)、左室重量係数の変化量(平均値±標準偏差)は-3.9 ± 13.53 g/m² (18例)であり、血漿中lyso-Gb₃濃度の変</p>	<p>記載なし</p>												

改訂後	改訂前
<p>化量（中央値（範囲））は 0.2（-65.4, 115.8）ng/mL（19 例）であった。</p> <p>投与 12 ヶ月時までの副作用発現率は 23.8%（5/21 例）であり、主な副作用は頭痛 9.5%（2/21 例）であった²⁴⁾。〔9.7 参照〕</p>	
<p>23 主要文献</p> <p>1) 本試験は本剤の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。</p> <p>（変更なし）</p> <p>4) 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、CTD2.7.2.2.4）</p> <p>5) 社内資料：母集団薬物動態解析</p> <p>6) 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、CTD2.7.1.2.3）</p> <p>（中略、移行文献番号繰り下げ）</p> <p>23) 社内資料：海外臨床試験（AT1001-011）（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）</p> <p>24) 社内資料：海外臨床試験（AT1001-020）（2022年12月23日承認、CTD2.7.2.3.1、2.7.3.3.2）</p> <p>25) Fan JQ, et al. Nat Med. 1999 ; 5（1） : 112-115.</p> <p>（以降、文献番号繰り下げ以外変更なし）</p>	<p>23 主要文献</p> <p>1) 本試験は本剤の有効性及び安全性を評価するランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。</p> <p>（中略）</p> <p>4) 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、CTD2.7.2.2.4）</p> <p>5) 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、CTD2.7.1.2.3）</p> <p>（中略）</p> <p>22) 社内資料：海外臨床試験（AT1001-011）（2018年3月23日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）</p> <p>23) Fan JQ, et al. Nat Med. 1999 ; 5（1） : 112-115.</p> <p>（以下略）</p>

下線部（_____）追記、破線部（.....）移動（自主改訂）

【改訂理由】

12歳以上16歳未満の患者に対する用法及び用量が新たに承認され、申請に使用した臨床試験成績を追加しました。「11.2 その他の副作用」につきましては、16歳以上の患者で報告された副作用に加え、12歳以上18歳未満の患者を対象とした臨床試験で報告された副作用をあわせた発現率に変更し、新たに発現率が1%以上となった嘔吐及び血圧上昇を追記しました。

【改訂後の電子添文について】

改訂後の電子添文につきましては、下記、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」、または弊社の「医療関係者向け情報サイト」に最新の電子添文が掲載されておりますので、ご参照ください。

医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

URL : <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

弊社 医療関係者向け情報サイト

URL : <https://www.amicusrx.jp/dr/index.html>

なお、医薬品の個装箱や以下に記載されたGS1バーコードを専用アプリケーション「添文ナビ」で読み取ることで最新の電子添文を閲覧することができます。

ガラフォルドカプセル 123mg

