

# ガラフォルド®カプセル123mgに係る 医薬品リスク管理計画書

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、アミカス・セラピューティクス株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に利用することはできません。

アミカス・セラピューティクス株式会社

## ガラフォルド®カプセル 123 mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ガラフォルド®カプセル123 mg	有効成分	ミガーラスタット塩酸塩
製造販売業者	アミカス・セラピューティクス株式会社	薬効分類	873999
提出年月	令和元年8月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">該当なし</a>	3	<a href="#">ミガーラスタットに反応性のない GLA 遺伝子変異を有する患者への投与</a>	3	<a href="#">長期投与時の安全性</a>	5
		<a href="#">男性への投与時の受胎能の低下</a>	4	<a href="#">腎機能障害患者における安全性</a>	5
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">長期投与時の有効性</a>		7			

### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	8
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">使用成績調査</a>	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">使用成績調査</a>	9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	10
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">医療従事者向け情報提供資材（「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」、「ガラフォルドに反応性のある GLA 変異一覧表」及び「新規 GLA 変異一覧表」）の作成、配布</a>	10
<a href="#">本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウェブサイトの設置</a>	10

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

2019年8月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区丸の内1丁目6番2号  
新丸の内センタービルディング19階  
氏 名 : アミカス・セラピューティクス株式会社  
代表取締役 ウィレム・ヴァン・ウェペレン

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2018年3月23日	薬効分類	873999
再審査期間	10年	承認番号	23000AMX00463000
国際誕生日	2016年5月26日		
販売名	ガラフォルド®カプセル 123mg		
有効成分	ミガーラスタット塩酸塩		
含量及び剤型	1カプセル中に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 カプセル剤		
用法及び用量	通常、16歳以上の患者にはミガーラスタットとして1回123mg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。		
効能又は効果	ミガーラスタットに反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子変異を伴うファブリー病		
承認条件	・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：

2018年4月18日

変更内容の概要：

1. 会社名の表記、住所および代表取締役名を変更。
2. 「1.1 安全性検討事項」、「2. 医薬品安全監視計画の概要」および「4. リスク最小化計画の概要」から市販直後調査に関する記載を削除。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の記載を下記のとおり変更。
  - 市販直後調査：実施状況を「実施予定」から「終了」に変更、報告書の作成予定日を「販売開始後8カ月」から「作成済み（2019年1月提出）」に変更。
  - 使用成績調査：実施状況を「実施予定」から「実施中」に変更。
  - 製造販売後臨床試験：実施状況を「実施中」から「終了」に変更。
4. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の記載を下記のとおり変更。
  - 市販直後調査による情報提供：実施状況を「実施予定」から「終了」に変更。
  - 医療従事者向け資材の作成と配布：実施状況を「実施予定」から「実施中」に変更。

変更理由：

1. 会社名表記を英語からカタカナに変更、事務所の移転および代表取締役の交代に伴う変更。
2. から4. 製造販売後臨床試験終了、市販直後調査終了、使用成績調査実施中、医療従事者向け資材の作成と配布実施中のため記載内容を変更。

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
該当なし	
重要な潜在的リスク	
ミガーラスタットに反応性のない <i>GLA</i> 遺伝子変異を有する患者への投与	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の作用機序及びミガーラスタットに反応性のない <i>GLA</i> 遺伝子変異を有する患者への投与から得られた臨床データに基づく、ミガーラスタットに反応性のない <i>GLA</i> 遺伝子変異を有する患者では本剤の治療効果は期待できず、通常のアブリーブの臨床経過に従って病状が進行すると考えられる。したがって、本剤はミガーラスタットに反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子変異を有する患者を対象としていることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のアブリーブ安全性監視活動</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>適応外使用を監視するため、通常のアブリーブ安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のアブリーブリスク最小化活動として、添付文書の「効能及び効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」により注意喚起する</li><li>・ 追加のアブリーブリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け情報提供資料（「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」、「ガラフォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変異一覧表」及び「新規 <i>GLA</i> 変異一覧表」）の作成、配布</li><li>2. 本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウェブサイトの設置</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の処方には、事前に患者の <i>GLA</i> 遺伝子変異の本剤に対する反応性の有無を確認する必要があることを医療関係者に周知するとともに、本剤に反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子変異及び反応性のない <i>GLA</i> 遺伝子変異に関する情報を提供するために上記のリスク最小化活動を実施する。なお、これらのリスク最小化活動は、申請者が実施する「反応性確認試験」の結果<sup>注)</sup>に基づき、患者の <i>GLA</i> 遺伝子変異が反応性を有するかを確認するための資料を提供することにより、医療従事者に本剤治療対象患者の要件を周知することに焦点を当てた。</p> <p>注) 反応性確認試験 (Report No.: RR1001-26) における反応性ありの基準：ミガーラスタット塩酸塩 10 µmol/L において、変異型の α-Gal A 活性の相対的増大がベースラインの 1.20 倍以上、かつ絶対的増大が野生型の 3.0% 以上の場合、反応性ありと判断する。</p>

男性への投与時の受胎能の低下	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄性ラットで受胎率の低下が認められ、投与中止から4週間後に回復した。臨床試験で本剤の治療を受けた患者において不妊の報告はないが、ヒトで（一過性の）受胎能低下の可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤を使用した男性患者における安全性情報を収集するために、通常の医薬品安全性監視活動を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」により注意喚起する</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点で男性への投与時の受胎能の低下のリスクは明確ではないものの、ラットにおける所見を医療従事者に情報提供する。</p>

重要な不足情報	
長期投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>ファブリー病は生涯にわたる病気であるため、本剤は長期投与が想定される薬剤であるが、現時点では臨床試験における長期投与時の安全性及び有効性のデータは以下のとおり限られているため、重要な不足情報とした。</p> <p>第 II 相試験及び第 III 相試験（長期投与試験を含むすべての用量の試験）における全平均曝露期間（±SD）は 3.6（±2.60）年であった。最長曝露期間は 11 年であった。本剤 150 mg 隔日投与における平均曝露期間は 3.71（±1.98）年であった。</p> <p>2017 年 2 月 10 日時点で、曝露期間が 1 年以上の患者は 123 例、2 年以上の患者は 106 例、3 年以上の患者は 84 例であった。これらには本剤を投与された日本人患者が 6 例含まれる。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の日本人患者における本剤の長期投与時の安全性に関する情報を収集するため、使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>なし</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点で明らかな懸案事項はなく、長期間投与に関する懸念があるかどうかを確認するために、製造販売後の段階で蓄積されたデータを検討することが適切であると考ええる。</p>
腎機能障害患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は、主に未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能障害患者では曝露量が増加する。ファブリー病ではない様々な程度の腎機能障害を有する 32 例の被験者における本剤の単回投与試験 (AT1001-015) では、重度腎機能障害を有する被験者 (CLcr 15 mL/min 以上、30 mL/min 未満) で本剤の曝露量が 4.3 倍増加し、中等度腎機能障害を有する被験者 (CLcr 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満) で 1.8 倍増加した。</p> <p>本剤のファブリー病患者を対象とした臨床試験では、eGFR<sub>MDRD</sub> が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の患者 92 例、中等度腎機能障害患者 (eGFR<sub>MDRD</sub> &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 10 例が含まれた。この中には、臨床試験で本剤を投与された eGFR が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上の日本人患者 3 例と中程度腎機能障害を有する日本人患者 3 例が含まれる。重度腎機能障害患者 (eGFR<sub>MDRD</sub> &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は臨床試験では除外された。</p> <p>臨床データから腎機能正常患者、軽度、中等度腎機能患者の間に有効性及び安全性の懸念や差異は認められなかったが、臨床試験では、eGFR 又は mGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の被験者数が少ないため、中等度腎機能障害への影響の評価には限界がある。</p> <p>したがって、腎機能障害患者における安全性を重要な不足情報とした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>腎機能障害患者における安全性に関する情報を収集するため、使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」により注意喚起する</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>重度腎機能障害患者への本剤の投与は推奨されないことを医療従事者に情報提供する。</p>

## 1. 2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤は長期投与が想定される薬剤である。しかしながら、臨床試験で本剤を長期投与した患者は、2017年2月10日時点で、曝露期間が1年以上の患者123例、2年以上の患者106例、3年以上の患者84例（日本人患者6例を含む）であり、有効性のデータが限られているため設定した。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>本剤の長期投与時の安全性を検討するだけでなく有効性に関するデータも収集するために使用成績調査を実施する。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b>            長期投与時の安全性            腎機能障害患者における安全性</p> <p><b>【目的】</b>            使用実態下における安全性及び有効性の確認</p> <p><b>【実施計画】</b>            調査予定症例数：原則として本剤市販後、5年間に本剤が投与された全ての患者を登録する            登録期間：原則として市販後5年間に本剤が投与された全ての患者を登録する            観察期間：調査期間が終了するまで（最終登録患者の3年間の観察期間終了まで）            調査期間：市販後8年間（最終登録患者の3年間の観察期間終了まで）            実施方法：中央登録方式            重点調査項目：なし</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>            本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、本剤の対象患者の数は極めて少ないため、原則として登録期間内に本剤が投与されたすべての患者を本調査の対象とする。            患者登録後、安全性及び有効性を十分な追跡期間において調査するため、観察期間を3年以上と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最終報告書作成時</li> <li>・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性検討事項の追加の有無及び本調査の計画変更の要否の検討</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否の検討</li> <li>・ 現在の安全性検討事項に対するリスク最小化策の変更の要否の検討</li> </ul>	

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の使用成績調査参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け情報提供資材（「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」、「ガラフォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変異一覧表」及び「新規 <i>GLA</i> 変異一覧表」）の作成、配布	
<p><b>【安全性検討事項】</b> ミガーラスタットに反応性のない <i>GLA</i> 遺伝子変異を有する患者への投与</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の処方の際には、事前に患者の <i>GLA</i> 遺伝子変異の本剤に対する反応性の有無を確認する必要があることを医療関係者に周知するとともに、本剤に反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子変異及び反応性のない <i>GLA</i> 遺伝子変異に関する情報を提供することを目的とする。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 本剤を処方する医療関係者に対して、情報提供資材（「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」及び「ガラフォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変異一覧表」）を医療情報担当者（MR）より配布する。</p> <p>「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」には以下の情報を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の投与が可能な患者</li> <li>・ミガーラスタットへの反応性の確認手順</li> <li>・ウェブサイトや一覧表の見方について</li> </ul> <p>「ガラフォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変異一覧表」には以下の情報を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤に反応性のある <i>GLA</i> 遺伝子変異と反応性のない <i>GLA</i> 遺伝子変異の一覧表</li> </ul> <p>「ガラフォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変異一覧表」は少なくとも年 1 回、最新の情報に基づき改訂し、その都度医療関係者へ配布する。また、改訂までの期間中に後述するウェブ上の <i>GLA</i> 変異一覧表が更新された際には、「新規 <i>GLA</i> 変異一覧表」を医療関係者に配布して、追加の情報提供を行う。</p> <p>情報提供資材又はウェブサイト上で患者の <i>GLA</i> 遺伝子変異が確認できない場合は、医療関係者は製造販売業者が指定する問合せ先へ電話又は e メールで連絡する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】</b> 「ガラフォルドカプセル治療対象患者選択の手引き」は年 1 回改訂の必要性を検討する。 「ガラフォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変異一覧表」は少なくとも年 1 回、最新の情報に基づき改訂する。 「新規 <i>GLA</i> 変異一覧表」はウェブサイトの <i>GLA</i> 変異の一覧表が更新された際に新たに追加された変異の一覧として作成される。 安全性監視活動の結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 安全性定期報告時には、当該単位調査期間中の改訂内容を報告する。</p>	
本剤への反応性を確認するための医療従事者向けウェブサイトの設置	

**【安全性検討事項】**

ミガーラスタートに反応性のない *GLA* 遺伝子変異を有する患者への投与

**【目的】**

本剤の処方の際には、事前に患者の *GLA* 遺伝子変異の本剤に対する反応性の有無を確認する必要があることを医療関係者に周知するとともに、本剤に反応性のある *GLA* 遺伝子変異及び反応性のない *GLA* 遺伝子変異に関する情報を提供することを目的とする。

**【具体的な方法】**

本剤へ反応性のある *GLA* 遺伝子変異及び反応性のない *GLA* 遺伝子変異の一覧表をウェブサイトに掲載し、患者の *GLA* 遺伝子変異を入力すると反応性の有無を検索できるツールを設ける。ウェブサイト上の *GLA* 変異一覧表の更新は、製造販売業者の手順書に従って新規変異を含む一覧表の品質点検が完了した後に行う。

本ウェブサイトのアドレスは、添付文書及び情報提供資材に掲載して医療関係者に周知する。

情報提供資材又はウェブサイト上で患者の *GLA* 遺伝子変異が確認できない場合は、製造販売業者が指定する問合せ先へ電話又は e メールで連絡する。

**【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】**

ウェブサイト上の *GLA* 変異一覧表の更新は、年 3 回以上行う。

安全性定期報告時には、当該単位調査期間中の改訂内容を報告する。

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 ヵ月	終了	作成済み (2019年1 月提出)
使用成績調査	原則として登録期間 内に本剤を投与され た全症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期 報告時</li> <li>最終報告書 作成時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期 報告時</li> <li>最終報告書 作成時</li> </ul>
製造販売後臨床試験	4例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期 報告時</li> <li>試験終了時</li> </ul>	終了	報告書作成 時

### 5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	原則として登録期間 内に本剤を投与され た全症例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期 報告時</li> <li>最終報告書 作成時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期 報告時</li> <li>最終報告書 作成時</li> </ul>
製造販売後臨床試験	4例	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期 報告時</li> <li>試験終了時</li> </ul>	終了	報告書作成時

### 5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始後 6 ヶ月後	<u>終了</u>
医療従事者向け情報提供資材 （「ガラフォルドカプセル治療 対象患者選択の手引き」「ガラ フォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変異一覧表」及び「新規 <i>GLA</i> 変異一覧表」）の作成、配布	「ガラフォルドカプセル治療対 象患者選択の手引き」、「ガラフ ォルドに反応性のある <i>GLA</i> 変 異一覧表」：年 1 回 「新規 <i>GLA</i> 変異一覧表」：ウェブ サイト更新時 報告の予定時期：安全性定期報 告時	<u>実施中</u>
本剤への反応性を確認するた めのウェブサイトの設置	年 3 回 報告の予定時期：安全性定期報 告時	<u>実施中</u>