

## 審議結果報告書

平成 26 年 11 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オーフアデインカプセル 2mg、同カプセル 5mg、同カプセル  
10mg  
[一 般 名] ニチシノン  
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 25 日

### [審議結果]

平成 26 年 10 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [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。
- ・ 国内での使用経験がきわ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。

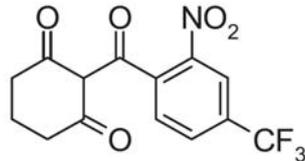
## 審査報告書

平成 26 年 10 月 8 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]            オーファディンカプセル 2 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg  
[一 般 名]            ニチシノン  
[申 請 者 名]        アステラス製薬株式会社  
[申 請 年 月 日]     平成 25 年 12 月 25 日  
[剤 形 ・ 含 量]     1 カプセル中にニチシノン を 2 mg、5 mg 又は 10 mg 含有するカプセル剤  
[申 請 区 分]        医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式： C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>

分子量： 329.23

化学名：

(日 本 名)    2-[2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]シクロヘキサン-1,3-ジオン

(英 名)    2-[2-Nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione

[特 記 事 項]        なし

[審査担当部]        新薬審査第一部

## 審査結果

平成 26 年 10 月 8 日

[販 売 名]                    オーファディンカプセル 2 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg  
[一 般 名]                    ニチシノン  
[申 請 者 名]                アステラス製薬株式会社  
[申請年月日]                平成 25 年 12 月 25 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の高チロシン血症 I 型に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期投与時の安全性等について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]                高チロシン血症 I 型  
[用法・用量]                通常、ニチシノンとして 1 日 1 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。  
   なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 2 mg/kg を上限とする。  
[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。  
   ・ 国内での使用経験がきわ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。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 8 月 27 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	オーファディンカプセル 2 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg
[一 般 名]	ニチシノン
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にニチシノンを 2 mg、5 mg 又は 10 mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	高チロシン血症 I 型
[申請時用法・用量]	通常、ニチシノンとして 1 mg/kg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。 なお、十分な効果が得られないときは、1 日 2 mg/kg まで増量することができる。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

オーファディンカプセル 2 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg（以下、「本剤」）は、ニチシノン（以下、「本薬」）を有効成分とするカプセル剤である。

遺伝性高チロシン血症 I 型（以下、「HT-1」）は、常染色体劣性遺伝疾患であり、チロシン分解経路の最終段階にあるフマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（以下、「FAH」）が欠損する<sup>1</sup>ことで、肝及び腎において、有害な中間代謝物としてマレイルアセト酢酸（以下、「MAA」）及びフマリルアセト酢酸（以下、「FAA」）、並びにこれらの代謝物であるサクシニルアセトン（以下、「SA」）及びサクシニルアセト酢酸（以下、「SAA」）が蓄積するため、重度肝機能障害、凝固障害、疼痛性神経性発作、腎尿細管機能障害の発現や肝細胞癌の発症リスクを有する<sup>2</sup>。さらに SA 及び SAA はヘム合成経路においてポルフォビリノーゲン合成酵素の基質である 5-アミノレブリン酸の蓄積を惹起し、ポルフィリン症様の神経症状を引き起こす。毒性代謝物の蓄積は出生時に始まり、重症度は症状の発症年齢によって異なる。最も多くみられる急性型では、生後数週から数ヶ月で肝不全の徴候、発育不全、嘔吐、下痢及び発熱がみられ、下血及び鼻出血が頻繁にみられる。治療を行わなかった場合、通常は 2～8 ヶ月以内に肝不全のために死亡する<sup>3</sup>。亜急性型では、慢性進行性肝疾患及び尿細管機能障害（ファンコニー症候群）を特徴とし、低リン酸血症やくる病を伴うが、急性型ほど急速な臨床経過は示さず重症度も低い。また、約 40%の患者において呼吸不全を伴う再発性のポルフィリン症様発作、ある

<sup>1</sup> Lindblad B, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977; 74: 4641-5

<sup>2</sup> Halvorsen S, *Inborn metabolic diseases*, ed. by Fernandes J, et al., Springer Verlag, Berlin, 1990; 199-209, Kvittingen EA, *J Inherit Metab Dis*, 1991; 14:554-62, Mitchell G, et al., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed.*, ed. by Scriver CR, et al., McGraw Hill Inc., New York, 1995; 1077-106, van Spronsen FJ, et al., *Hepatology*, 1994; 20: 1187-91, Weinberg, et al., *J Pediatr*, 1976; 88:434-8

<sup>3</sup> Goldsmith LA & Laberge C, *The metabolic basis of inherited disease*, ed. by Scriver CR et al., McGraw Hill Inc., New York, 1989; 547-62

いは肝細胞癌が認められ<sup>4</sup>、これらはいずれも生後 10 年以内の死亡の主要因であるとされる<sup>5</sup>。慢性型は疾患の進行が遅く、最も顕著な所見は、くる病及び尿細管障害である。

HT-1 の治療法として、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法<sup>6</sup>があるが、食事療法のみでは疾患の進行を防ぐことはできず、食事療法のみで治療した患者の 2 年及び 4 年生存率は、生後 2 ヶ月未満で症状が発現した患者ではともに 29%にすぎず、生後 2~6 ヶ月で症状が発現した患者では 74 及び 60 %である。また、食事療法の唯一の代替選択肢は肝移植であるが、肝移植後の 1 年生存率は、1 歳の時点で手術が実施された場合は約 75%、2 歳の時点で移植が行われた場合は約 80%であった。移植 9 年後における全生存率は約 70%であるが、再移植無しでの生存率は約 60%であると報告されている<sup>5</sup>。なお、肝移植における主な懸念点として、周術期の疾病及び死亡のリスク、長期免疫抑制療法の潜在的リスク、手術の心理的ストレス、並びに適合するドナー肝臓を入手することの難しさがある。

欧州及び北米における HT-1 の発症率は出生 100000 人あたり約 1 人であるが、カナダのケベック州など一部の地域では発症率がかなり高く、20000 人あたり約 1 人であるとされている<sup>6</sup>。一方、日本での発症率は不明であり、これまでに HT-1 患者に本剤を用いた 3 例<sup>7</sup>の症例報告があるのみである。

本薬は、チロシン分解経路の第二段階にある 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(以下、「HPPD」)の阻害薬であり、HT-1 患者における FAH 活性の遺伝的欠損に起因する MAA 及び FAA 等の有害な中間代謝物の産生・蓄積を抑制することにより、その病態を改善することが期待される。Sahlgrenska University Hospital のチームによる本薬の治療を受けた患者の治療結果の発表を受け、医師主導型の NTBC 試験 (Compassionate use 試験) が実施され、本薬による短期予後及び健康状態の改善が確認された。本剤は 2002 年 1 月に米国、2005 年 2 月に欧州で承認され、2014 年 7 月現在、米国及び欧州を含めて世界 37 ヶ国において承認されている。今日では本薬が HT-1 の第一選択治療法となっており<sup>8</sup>、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法と併用される。■■■■年■■月現在、日本で確認されている HT-1 患者は 1 例のみであり、当該患者は、Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) 社より■■■■■■■■■■提供を受け<sup>9</sup>、■■■■年■■月現在までに約■■■■年間本剤が継続投与されている。

以上の背景から、本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が検討されることとなり、「第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断された。その結果、2010 年 5 月から国内開発企業が公募されるとともに、未承認薬等開発支援事業による開発支援品に選定された。申請者であるアステラス製薬株式会社は、Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) 社と連携の上、公募に応じて国内承認取得を行うこととした。

今般、申請者は、NTBC 試験等により本剤の HT-1 に対する有効性及び安全性が確認されたとして医薬品製造販売承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

<sup>4</sup> Kvittingen EA, *J Inherit Metab Dis*, 1991; 14: 554-62

<sup>5</sup> van Spronsen FJ, *et al.*, *Hepatology*, 1994; 20: 1187-91

<sup>6</sup> Mitchell G, *et al.*, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed.*, ed. by Scriver CR, *et al.*, McGraw Hill Inc., New York, 1995; 1077-106

<sup>7</sup> 3 例の他に 1 例が HT-1 とは異なる疾患 (シトリン欠損症) に本剤が投与された症例が報告されている (中林啓記、他。特殊ミルク情報 (先天性代謝異常症の治療) 2004; 40; 30-5)。

<sup>8</sup> de Laet, *et al.*, *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 8、McKiernan PJ, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2013; 1: 491-7

<sup>9</sup> 伊藤道徳、他。特殊ミルク情報 (先天性代謝異常症の治療) 2005; 41: 27-30

## (1) 原薬

### 1) 特性

原薬は白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、融点、粒度分布、結晶多形及び解離定数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR) 及び赤外吸収スペクトル (以下、「IR」) により確認されている。

### 2) 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。重要工程として、[REDACTED] の形成反応工程と精製工程が設定されている。また、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、融点)、純度試験 ([REDACTED]、重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー))、乾燥減量、強熱残分、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25°C	60 %RH	褐色ガラス瓶 (ポリプロピレン製スクリューキャップ)	60 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75 %RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、褐色ガラス瓶 (ポリプロピレン製スクリューキャップ) で室温保存するとき、60 ヶ月と設定された。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬を 2 mg、5 mg 又は 10 mg 含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、部分アルファー化デンプンが添加剤として含まれる。

### 2) 製造方法

製剤は混合、カプセル充てん、充てん、包装からなる工程により製造される。重要工程として、[REDACTED] 工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (保持時間 (HPLC)、紫外可視吸光度測定法)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (HPLC)、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。ブラケットティング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	5℃	—	ポリエチレン瓶 (ポリエチレン 製キャップ)	36ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH		6~36ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリエチレン瓶（ポリエチレン製キャップ）に包装し、2~8℃で保存するとき24ヵ月と設定された。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

##### (1) 製剤の安定性について

申請者は、ブラケットティング法により製剤の安定性試験を実施したことについて、以下のように説明している。

2 mg 製剤、5 mg 製剤及び10 mg 製剤の処方は、                    を                    の量で調整し、カプセル内容物の量は全含量同一であるため、製剤中の                    及び                    の含量・比率は2 mg 製剤と10 mg 製剤が両極端である。また、本製剤はいずれの含量も同じ容量のプラスチックボトルに包装され、充てん量もすべて60個である。カプセルサイズも全含量同一であることから、プラスチックボトル内の空隙率も全含量同じである。

以上より、2 mg 製剤と10 mg 製剤が安定性の面からみた実質的な両極端であると考え、安定性試験は、「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」（平成14年7月31日 医薬審発第0731004号）に従ってブラケットティング法で実施した。

機構は、2 mg 製剤と10 mg 製剤において類縁物質量の变化に異なる傾向が認められたことを踏まえ、5 mg 製剤の長期安定性を確認する必要はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。10 mg 製剤に比べて2 mg 製剤の方が本薬の類縁物質1\*の増加量が多かった。実生産とは異なる                    及び                    により製造された2 mg 製剤、5 mg 製剤及び10 mg 製剤の安定性試験結果（    ℃、    %RH、    ヵ月）においては、5 mg 製剤の類縁物質1\* 増加量（    、    %）は2 mg 製剤（    %）及び10 mg 製剤（    、    %）の増加量の間であったことから、実生産と同一                    及び同一                    で製造された製剤の安定性についても同様の傾向を示すと考える。したがって、追加で5 mg 製剤の長期安定性を確認する必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

##### (2) 新添加剤について

製剤には、部分アルファー化ゲンブンが使用されている。

##### 1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、部分アルファー化デンプンについては、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

## 2) 安全性について

機構は、部分アルファー化デンプンは、提出された資料から見て、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

以上、機構は本製剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として *in vitro* 及び *in vivo* における 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（以下、「HPPD」）に対する阻害作用、血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。安全性薬理試験については、ICH S7A 及び S7B ガイドラインに準じた試験は実施されておらず、ラット等を用いて中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び末梢自律神経系に対する影響が検討された。以下に主な試験成績及び公表文献を記述する。

### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) *In vitro* 試験

##### ラット肝臓由来 HPPD に対する阻害作用（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2：参考資料）

雄性ラット肝臓由来サイトゾル画分を用いて、本薬の HPPD に対する阻害作用が検討された<sup>10</sup>。その結果、本薬は HPPD 活性を競合的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値は約 40 nmol/L であった。酵素反応開始前の本薬と HPPD のインキュベーション時間を変化させることにより、本薬の HPPD 阻害作用の時間依存性が検討された結果、本薬 100 nmol/L による HPPD 阻害作用はインキュベーション時間が 30 秒で 50 %以上となり、1 分間以上では定常状態となった。また、ラット肝臓由来サイトゾル画分と本薬<sup>11</sup>を 37°C で 15 分間インキュベートし、0°C で 6 時間緩衝液中で透析することにより HPPD と未結合の本薬を除去した後、25°C で 7 時間透析し、HPPD と結合している本薬を分離することにより HPPD 活性の回復性が検討された<sup>12</sup>。その結果、7 時間の透析後における HPPD 活性は本薬非存在下で処置した場合の 13.7 %であった。

#### 2) *In vivo* 試験

##### ① マウス肝臓中 HPPD、TAT 及び HGO 活性に対する作用（4.2.1.1-3、4.2.1.1-4：参考資料）

<sup>10</sup> 37°Cにおいて4-ヒドロキシフェニルピルビン酸からホモゲンチジン酸が生成されるときに酸素消費速度を HPPD 活性とし、本薬非存在下での HPPD 活性を基に各本薬濃度での阻害率が算出された。

<sup>11</sup> 最終濃度 25 µmol/L

<sup>12</sup> 1- [<sup>14</sup>C] -4-ヒドロキシフェニルピルビン酸から産生される <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を測定することにより HPPD 活性が求められ、37°Cにおいて阻害薬非存在下で処置した場合の HPPD 活性を対照として酵素活性の回復率が算出された。

雄性マウス（各群 4 例<sup>13</sup>）に本薬（10 mg/kg）又は溶媒<sup>14</sup>が単回経口投与され、肝臓中 HPPD、チロシンアミノトランスフェラーゼ（以下、「TAT」）及びホモゲンチジン酸オキシダーゼ（以下、「HGO」）活性に対する作用が経時的に検討された。その結果、本薬投与 4 時間後に HPPD 活性はほぼ完全に阻害され、対照群と比較して有意な低値を示した。投与 4 日後以降における HPPD 活性は対照群の約 10%まで上昇した。TAT 活性は、本薬投与 16 及び 24 時間後において対照群と比較して有意な高値を示し、投与 3 日後に対照群と同程度まで低下した。HGO 活性は、本薬投与 4 及び 5 日後に対照群と比較して有意な低値を示した。

#### ② ラット肝臓中 HPPD、TAT 及び HGO 活性に対する作用（4.2.1.1-5、4.2.1.1-6：参考資料）

雄性ラット（各群 4 例）に本薬（0.1 及び 10 mg/kg）又は溶媒<sup>15</sup>が単回経口投与され、肝臓中 HPPD、TAT 及び HGO 活性に対する作用が経時的に検討された。その結果、HPPD 活性は、本薬 0.1 mg/kg 群では投与 1 時間後にほぼ完全に阻害されたが、投与 3 日後には対照群の約 40%に上昇した。本薬 10 mg/kg 投与群では投与 0.5 時間後にほぼ完全に阻害され、投与 7 日後では対照群の約 25%であった。TAT 活性は、本薬 0.1 mg/kg 群では投与 1 日後に対照群と比較して有意な高値を示し、投与 3 日後には対照群と同程度まで低下した。本薬 10 mg/kg 群では投与 24 時間後及び 2 日後に対照群と比較して有意な高値を示し、投与 4 日後には対照群と同程度まで低下した。HGO 活性は、本薬 0.1 mg/kg 群では投与 24 時間後及び 2 日後に対照群と比較して有意な高値を示したが、本薬 10 mg/kg 群では本薬投与による影響は認められなかった。

#### ③ マウス血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用（4.2.1.1-3、4.2.1.1-4：参考資料）

雄性マウスに本薬（10 mg/kg）又は溶媒<sup>14</sup>が単回経口投与され、投与 2 日後までの血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用が経時的に検討された。その結果、血漿中及び眼房水中チロシン濃度は投与 16 時間後に最大となり、対照群と比較して有意な高値を示した。また、血漿中及び眼房水中チロシン濃度は投与 2 日後においても対照群と比較して有意な高値を示した。なお、血漿中チロシン濃度について同様に投与 5 日後まで検討された結果、投与 3 日後まで<sup>16</sup>対照群と比較して有意な高値を示した。

#### ④ ラット血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用（4.2.1.1-5、4.2.1.1-6：参考資料）

雄性ラットに本薬（0.1 及び 10 mg/kg）又は溶媒<sup>15</sup>が単回経口投与され、血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用が経時的に検討された。その結果、本薬 0.1 mg/kg 群において血漿中及び眼房水中チロシン濃度は投与 24 時間後に最大となり、対照群と比較して有意な高値を示した。血漿中チロシン濃度は投与 2 日後に、眼房水中チロシン濃度は投与 3 日後に対照群と同程度まで低下した。本薬 10 mg/kg 群において血漿中及び眼房水中チロシン濃度は投与 16 時間後から投与 2 日後まで定常状態となり、対照群と比較して有意な高値を示した。血漿中チロシン濃度は投与 3 日後まで対照群と比較して有意な高値を示したものの、それ以降は対照群と同程度まで低下した。眼房水中チロシン濃度は投与 5 日後においても対照群と比較して有意な高値を示した。

#### ⑤ FAH 欠損マウスにおける作用（4.2.1.1-7：参考資料）

<sup>13</sup> 投与 3 日後のみ本薬群は 3 例の平均値が算出された。

<sup>14</sup> 5 若しくは 10 mL/kg のコーン油又は水

<sup>15</sup> 5 mL/kg のコーン油又は水

<sup>16</sup> 投与 8 時間後の血漿中チロシン濃度については、有意差の有無は不明。

雌雄フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（以下、「FAH」）ヘテロ欠損マウス<sup>17</sup>を交配させ、妊娠15日目より母動物に本薬3 mg/kgが1日1回皮下投与された。分娩後、すべての出生児マウスに本薬1 mg/kgが1日1回離乳までは連日経口投与され、離乳後は5日/週で経口投与された。その結果、本薬を投与していない母動物から出生したFAHホモ欠損マウスはすべて出生後24時間以内に死亡したのに対して、本薬を投与した母動物から出生したFAHホモ欠損マウスでは新生児期での死亡は認められなかった。出生日において、本薬を投与した母動物から出生したFAHホモ欠損マウスでは、本薬を投与していない母動物から出生したFAHホモ欠損マウスと比較してTAT及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（以下、「PEPCK」）の肝臓中 mRNA 発現レベルが増加しており、DNA 傷害応答性分子のCHOP-10及び酸化的傷害応答性分子のNMO-1の肝臓中 mRNA 発現レベルが低下していた。本薬を継続投与したFAHホモ欠損マウスでは野生型及びFAHヘテロ欠損マウスと比較して血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及び抱合型ビリルビンに差は認められず、血漿中サクシニルアセトン（以下、「SA」）値は高値であった。また、本薬を継続投与したFAHホモ欠損マウスではTAT及びPEPCKの肝臓中 mRNA レベルが増加し、CHOP-10の肝臓中 mRNA 発現レベルが低下してそれぞれ野生型あるいはFAHヘテロ欠損マウスと同程度になった個体があった一方、NMO-1及び肝細胞増殖の指標であるH19の肝臓中 mRNA 発現レベルは本薬投与にかかわらず増加したままであった。

## (2) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1 : 参考資料)

### 1) 中枢神経系及び自律神経系に対する作用

#### ① 一般状態及び行動

16～20時間絶食させた雄性ラット（体重250～301 g、2例/群）に本薬（50、200及び500 mg/kg）又は溶媒<sup>18</sup>が単回経口投与され、一般状態が観察された。その結果、本薬500 mg/kg群の1例において投与日に反射の抑制、努力性呼吸等の所見が認められ、同日に瀕死屠殺された。他の1例では活動性の低下、円背位等の症状が投与2日後まで観察されたが、投与5日後では認められなかった。

#### ② 筋弛緩作用

一晚絶食させた雄性ラット（体重272～360 g、10例/群）に本薬（200、350及び500 mg/kg）又は溶媒<sup>18</sup>が単回経口投与され、投与1時間後に懸垂法により筋弛緩作用が検討された<sup>19</sup>。その結果、本薬500 mg/kg群では懸垂完了までの時間が対照群と比較して有意に延長し、2例は30秒以内に完了することができなかった。

#### ③ ハロタン誘発睡眠時間に対する作用

一晚絶食させた雄性ラット（体重220～269 g、5例/群）に本薬（200、350及び500 mg/kg）又は溶媒<sup>18</sup>が単回経口投与され、投与1時間後にハロタンガス<sup>20</sup>で麻酔することによりハロタン誘

<sup>17</sup> マウス FAH 遺伝子のエクソン 5 を含む領域に pol2neo 及び単純ヒトヘルペスウイルス由来チミジンキナーゼの遺伝子発現カセットを導入した置換ベクターを作製し、このベクターが電気穿孔法により導入されたマウス胚性幹細胞を C57BL/6j プラストシストに注入することにより、FAH ヘテロ欠損マウスが作製された (Grompe M, *et al.*, *Genes Dev*, 1993; 7: 2298-307)。

<sup>18</sup> 10 mL/kg のコーン油

<sup>19</sup> 動物が上体を持ち上げるまでの時間が測定された。

<sup>20</sup> 4 % in Oxygen

発睡眠に及ぼす影響が検討された<sup>21</sup>。その結果、本薬 500 mg/kg 群において睡眠時間が対照群と比較して有意に延長した。

#### ④ $\beta_2$ 受容体に対する作用

モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対するイソプレナリンの弛緩作用への本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は溶媒<sup>22</sup>の影響が検討された結果、イソプレナリンの弛緩作用に対する本薬の影響は認められなかった。

#### ⑤ $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体に対する作用

ラット摘出輸精管のメトキサミン誘発収縮に対する本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は溶媒<sup>22</sup>の影響が検討された結果、メトキサミン誘発収縮に対する本薬の影響は認められなかった。

ラット摘出輸精管のフィールド刺激誘発収縮に対するクロニジンの弛緩作用に対する本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は溶媒<sup>22</sup>の影響が検討された結果、クロニジンの弛緩作用に対する本薬の影響は認められなかった。

### 2) 心血管系及び呼吸器系に対する作用

麻酔下の雄性ラット (体重 245~305 g) に本薬 (350 mg/kg) (3 例) 又は溶媒<sup>18</sup> (2 例) が単回経口投与され、血圧、心拍数、心収縮力指標 (QA 間隔及び心収縮インデックス) 及び呼吸数に及ぼす影響が検討された。その結果、いずれのパラメータについても本薬の影響は認められなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 作用機序について

機構は、チロシン分解経路の種差、遺伝性高チロシン血症 I 型 (以下、「HT-1」) においてフマリルアセト酢酸 (以下、「FAA」)、マレイルアセト酢酸 (以下、「MAA」)、SA 及びサクシニルアセト酢酸 (以下、「SAA」) の蓄積により、肝臓、腎臓等に障害が生じる機序等を踏まえ、本薬の作用機序について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットの肝臓において L-チロシンが 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸及びホモゲンチジン酸を経てアセト酢酸に酸化されることが報告されており、チロシン分解経路は TAT、HPPD、HGO、マレイルアセト酢酸イソメラーゼ (以下、「MAAI」) 及び FAH により構成されると考えられる<sup>23</sup>。さらに、チロシン分解経路を構成する各酵素のマウス、ラット及びヒトの生体内組織分布について、いずれの動物種においても TAT は肝臓特異的に分布しており、HPPD、HGO、MAAI<sup>24</sup>及び FAH は肝臓及び腎臓に分布していることが報告されている<sup>25</sup>。以上より、マウス、ラット及びヒトの間では同一のチロシン分解経路が存在するものと考えられる。

<sup>21</sup> 動物を麻酔箱からとりだしてから正向反射が回復するまでの時間が測定された。

<sup>22</sup> ジメチルスルホキシド (DMSO)

<sup>23</sup> Knox WE & LeMay-Knox M, *Biochem J*, 1951; 49: 686-93、Knox WE, *Methods Enzymol*, 1955; 2: 287-300

<sup>24</sup> ラットにおいて MAAI の分布は肝臓では確認されているが、腎臓における分布は不明。

<sup>25</sup> Hargrove JL & Mackin RB, *J Biol Chem*, 1984; 256: 386-93、Griffiths JA & Oliveira DBG, *Scand J Immunol*, 1988; 27: 357-60、Neve S, *et al.*, *Cell Bio Int*, 2003; 27: 611-24、Fellman JH, *et al.*, *Biochim Biophys Acta*, 1972; 284: 90-100、Rüetschi U, *et al.*, *Genomics*, 1997; 44: 292-9、Schmidt SR, *et al.*, *Mamm Genome*, 1997; 8: 168-71、Coufalik A & Monder C, *Biol Neonate*, 1978; 34: 161-6、Chen J, *et al.*, *Hum Exp Toxicol*, 2011; 30: 1616-25、Fernández-Cañón JM, *et al.*, *Nat Genet*, 1996; 14: 19-24、Lim CE, *et al.*, *Am J Pathol*, 2004; 165: 679-93、Fernández-Cañón JM, *et al.*, *Genomics*, 1999; 58: 263-9、Guo X, *et al.*, *Drug Metab Dispos*, 2006; 34: 36-42、Labelle Y, *et al.*, *Gene*, 1991; 104: 197-202、Kvittingen EA, *et al.*, *Pediatr Res*, 1983; 14: 541-4、Berger R, *et al.*, *Pediatr Res*, 1987; 22: 394-8

HT-1 ではチロシン分解経路の下流に存在する酵素である FAH の活性低下により、反応性の高い中間代謝物である FAA、MAA、SA 及び SAA の産生及び蓄積が惹起されることで肝障害及び腎障害が生じる。これらの中間代謝物のうち、FAA 及び MAA は細胞内分子の SH 基、アミノ基及びその他の官能基をアルキル化することにより毒性を示す可能性<sup>6</sup>や、グルタチオン付加物を形成することにより HT-1 患者において肝臓及び赤血球中の還元型グルタチオン濃度が健康成人の約 1/2 に低下することが報告されている<sup>26</sup>。SA は非酵素的にアミノ酸やタンパクと結合し、HT-1 患者の尿中に排泄される SA はアミノ酸あるいはタンパクへの付加物を形成することが報告されている<sup>27</sup>。これらの知見から、FAA、MAA 及び SA は SH 基に影響を及ぼし、酸化ストレス状態を亢進させることにより細胞や組織に障害を惹き起こす可能性が考えられる。実際に、HT-1 モデル動物と考えられる FAH ホモ欠損マウスでは、NMO-1 や酸化ストレス応答性分子のグルタミン酸システインリガーゼ修飾サブユニット等の肝臓中 mRNA 発現レベルが増加していることが報告されている<sup>28</sup>。SAA に関して直接毒性を示す情報は得られなかったが、構造の類似により FAA 及び MAA と同様の毒性を示すことが予想される。以上の機序により、蓄積した FAA、MAA、SA 及び SAA が HT-1 における肝障害及び腎障害に寄与すると考えられる。

本薬はチロシン分解経路の上流の酵素である HPPD を阻害することにより、上述の FAA、MAA、SA、SAA 等の有害な中間代謝物の産生及び蓄積を抑制することで HT-1 患者の病態を改善することが期待される。なお、本薬投与による肝臓及び腎臓に蓄積した FAA、MAA 及び SAA の低下を示す公表文献等の情報は得られなかったものの、ヒトにおいて本薬投与により尿中 SA 及び SAA 濃度が低下したことが示されている<sup>29</sup>。

機構は、提出された資料において *in vitro* 及び *in vivo* における本薬の HPPD 阻害作用が認められており、説明されている作用機序に基づき有効性は期待できると考え回答を了承した（臨床における有効性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 1) 有効性について」の項を参照）。

## (2) 安全性薬理試験について

機構は、本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。中樞神経系に対する影響について、本薬の脳内移行性はラットにおいて低いことが示唆されており (4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)、HT-1 患者に本薬を投与したときの脳脊髄液中薬物濃度に関する検討結果<sup>30</sup>を踏まえるとヒトにおいても脳内移行性は高くないと考える。また、ラットの中樞神経系に対する作用を検討した試験 (4.2.1.3-1) において作用が認められなかった用量 (200 mg/kg) を投与したときに推定される本薬の血漿中タンパク非結合型濃度の  $C_{max}$  は 39.2  $\mu\text{g/mL}$ <sup>31</sup>であり、ヒトに臨床最高用量 (2 mg/kg/日) を投与したときに推定される本薬の血漿中タン

<sup>26</sup> Seltzer S & Lin M., *J Am Chem Soc*, 1979; 101: 3091-7, Stoner E, *et al.*, *Pediatr Res*, 1984; 18: 1332-6

<sup>27</sup> Manabe S, *et al.*, *J Exp Med*, 1985; 162: 1060-74

<sup>28</sup> Grompe M, *et al.*, *Nat Genet*, 1995; 10: 453-60, Dieter MZ, *et al.*, *Free Radic Biol Med*, 2003; 221: 73-9

<sup>29</sup> Lindstedt S, *et al.*, *Lancet*, 1992; 340: 813-7

<sup>30</sup> Thimm E, *et al.*, *Mol Genetic Metabolism*, 2011; 102: 122-5

<sup>31</sup> ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の  $C_{max}$  (6.57  $\mu\text{g/mL}$ 、4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2) より、血漿中薬物濃度が投与量に比例して線型に増加すると仮定した場合に算出されるラットに本薬 200 mg/kg を投与したときの本薬の  $C_{max}$  (438  $\mu\text{g/mL}$ ) と、ラットにおける本薬の血漿中タンパク非結合型分率 (8.96 %、4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2) から算出された。

パク非結合型濃度 (1.72 µg/mL)<sup>32</sup>と比較すると約 23 倍に相当する。HT-1 患者を対象とした NTBC 試験では、痙攣 (3/291 例)、運動過多 (2/291 例)、頭痛 (1/291 例)、運動低下 (1/291 例) 及び傾眠 (1/291 例) が報告されており、海外の製造販売後においても痙攣、昏睡、筋緊張低下、多発ニューロパチー等 (各 1~3 件程度) が報告されているが、本薬の直接的な作用によるものかは不明である。以上の中枢移行性、非臨床試験で検討された曝露量とヒトにおける曝露量の関係、臨床試験成績及び海外の製造販売後の情報を踏まえると、本薬が中枢神経系に対して直接作用する可能性は低いと考える。

心血管系及び呼吸器系に対する影響についてラットを用いて検討した結果、いずれのパラメータについても対照群と本薬群との間に差は認められなかった (4.2.1.3-1)。また、当該試験で作用が認められなかった用量 (350 mg/kg) を投与したときの本薬の血漿中タンパク非結合型濃度の C<sub>max</sub> は 68.7 µg/mL<sup>33</sup>であり、ヒトに臨床最高用量 (2 mg/kg) を投与したときに推定される血漿中タンパク非結合型濃度 (1.72 µg/mL)<sup>32</sup>と比較すると約 40 倍に相当する。なお、HT-1 患者を対象とした NTBC 試験ではチアノーゼ (1/291 例) が報告されており、海外の製造販売後において大動脈弁狭窄、心房細動、心停止、心筋症、心肺停止、チアノーゼ及び心筋梗塞 (各 1 例) が報告されている。しかし、これらの発現頻度はいずれも低く、本薬の心血管系及び呼吸器系に対する作用を明らかに示唆するような事象は認められていない。以上より、本薬に起因する心血管系及び呼吸器系に対する作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、非臨床における本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する影響についての申請者の回答を概ね了承するが、算出された安全域は推定に基づくものであり、ヒトにおける安全性については引き続き臨床の項において検討したいと考える (臨床における安全性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 安全性について」の項を参照)。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本薬又は本薬の <sup>14</sup>C 標識体をマウス及びラットに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、マウスを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき反復投与時の薬物動態が検討された。マウス及びラットの血漿中本薬濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法及び紫外光検出高速液体クロマトグラフィー (HPLC-UV) 法が用いられ、定量下限はそれぞれ 0.005 及び 0.08 µg/mL であった。代謝物の同定は、薄層クロマトグラフィー (以下、「TLC」) 法が用いられた。生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。以下に主な試験の成績及び公表文献を記述する。

### (1) 吸収 (4.2.3.2-1) (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2 : 参考資料)

<sup>32</sup> NTBC 試験において本薬 1 mg/kg/日を投与したときの血清中本薬平均濃度が高くとも 60 µmol/L (5.3.3.3-1 及び 5.3.5.2-1) であったことを踏まえ、血漿中薬物濃度が投与量に比例して線形に増加すると仮定した場合に算出されるヒトに本薬の臨床最高用量 (2 mg/kg) を投与したときの血清中本薬濃度 (120 µmol/L) と、ヒトにおける本薬の血漿中タンパク非結合型分率 (4.36%、4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2) から算出された。

<sup>33</sup> ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の C<sub>max</sub> (6.57 µg/mL、4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2) より、血漿中薬物濃度が投与量に比例して線形に増加すると仮定した場合に算出されるラットに本薬 350 mg/kg を投与したときの本薬の C<sub>max</sub> (767 µg/mL) と、ラットにおける本薬の血漿中タンパク非結合型分率 (8.96%、4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2) から算出された。

雄性ラットに本薬を単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表3のとおりであった。

表3 本薬を単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与形態	用量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	BA (%)
i.v.	水溶液 <sup>a)</sup>	2.85±0.38 (2.30, 3.15)	7	—	—	9.3±0.4	172±30	—
p.o.	懸濁液 <sup>b)</sup>	2.61±0.14 (2.52, 2.80)	6	6.57±1.77	5.49±2.63	7.3±1.9	136±21	90.6
	水溶液 <sup>c)</sup>	3.03±0.04 (2.97, 3.09)	7	10.10±2.49	3.57±3.28	9.1±1.2	180±16	101

平均値又は平均値±標準偏差、用量は平均値±標準偏差（最小用量，最大用量）、—：算出せず

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、AUC<sub>inf</sub>：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、BA：絶対的バイオアベイラビリティ

- a) NaOH/HCl/phosphate buffer 水溶液 (pH7.0)  
 b) 0.5%カルボキシメチセルロース懸濁液  
 c) Xylitol/phosphate buffer/NaOH 水溶液 (pH7.0)

雌雄マウスに本薬 3、30 又は 100 mg/kg/日を 4 週間、200 mg/kg/日を 3 週間若しくは 300 mg/kg/日を 1 週間反復経口投与したときの最終投与後の薬物動態が検討され、血漿中本薬濃度の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24 h</sub> は用量の増加に伴って増加したが、その程度は用量比よりも小さく、t<sub>max</sub>（平均値、以下同様）は 0.5～1.0 時間、t<sub>1/2</sub> は 2.24～2.98 時間であった。性差について、薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。

## (2) 分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2) (4.2.1.1-3～4.2.1.1-6：参考資料)

雄性マウス（4 例/時点）に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 <sup>34</sup>30 µmol/kg（10 mg/kg）を単回経口投与したとき、血漿、眼、ハーダー腺、肝臓、腎臓、肺中の放射能濃度は投与後の初回測定時点である投与 2 時間後に最高値を示した。放射能は肝臓及び腎臓に滞留し、投与 168 時間後においても放射能が検出され、肝臓及び腎臓における放射能濃度は血漿中放射能濃度のそれぞれ 67 倍及び 5.7 倍であった。一方、眼及びハーダー腺の投与 168 時間後の放射能濃度は、いずれも定量下限未満であった。

雄性ラット（4 例/時点）に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 <sup>34</sup>0.3 µmol/kg（0.1 mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能は脳及び角膜を除いた、血漿、眼（角膜以外）、涙腺（眼窩外）、ハーダー腺、肝臓、腎臓及び肺において検出され、腎臓では投与 4 時間後、肝臓では投与 24 時間後、その他の組織中では投与 8 時間後に放射能濃度が最高値を示した。放射能は肝臓、腎臓及びハーダー腺に滞留し、ハーダー腺では投与 72 時間後、肝臓及び腎臓では投与 96 時間後においても検出された。投与 8 時間後の肝臓、腎臓及びハーダー腺における放射能濃度は血漿中放射能濃度のそれぞれ 34 倍、10 倍及び 2.0 倍であった。一方、眼（角膜以外）及び涙腺（眼窩外）の投与 24 時間以降の放射能濃度は、いずれも定量下限未満であった。

雄性ラット（4 例/時点）に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 <sup>34</sup>30 µmol/kg（10 mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能は血漿を含むすべての組織（血漿、角膜、眼（角膜以外）、涙腺（眼窩外）、涙腺（眼窩内）、ハーダー腺、肝臓、腎臓、肺、脳）において検出されたが、脳では低値であった。角膜では投与 4 時間後、その他の組織では投与 2 時間後に放射能濃度が最高値を示した。放射能は肝臓、腎臓及びハーダー腺に滞留し、投与 168 時間後においても放射能が検出され、肝臓、腎臓及びハーダー腺における放射能濃度は血漿中放射能濃度のそれぞれ 61 倍、13 倍及び 1.3 倍であった。角膜、眼（角膜以外）、

<sup>34</sup> ベンゼン環が標識された本薬の <sup>14</sup>C 標識体

涙腺（眼窩外）、涙腺（眼窩内）の投与168時間後の放射能濃度は、いずれも定量下限未満<sup>35</sup>であった。投与4及び24時間後の肝臓及び眼組織のホモジネートよりサイトゾルを調製して検討した結果、いずれの組織においても、放射能の90 %以上がサイトゾル画分に分布していた。

マウスにおける本薬（50 及び 500  $\mu\text{mol/L}$ ）の血漿タンパク非結合型分率（平均値、平衡透析法、以下同様）は、23.4 及び 59.3 %であり、ラットにおける本薬（50  $\mu\text{mol/L}$ ）の血漿タンパク非結合型分率は 8.96 %であった。

### (3) 代謝 (4.2.2.4-1 : 参考資料)

雌雄ラット（雌雄各 2 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体<sup>36</sup>100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 6 時間後において尿中には、投与放射能の 3.3~6.7 %が回収された<sup>37</sup>。投与放射能の大部分は、肝臓（投与 6 時間後の投与放射能に対する割合：6.6~7.9 %、以下同様）、腎臓（0.9~1.2 %）、肝臓及び腎臓以外の内臓<sup>38</sup>（22.5~39.9 %）、皮膚（11.4~14.4 %）、血液（4.5~9.1 %）片眼（0.16~0.31 %）及び屍体（27.7~43.0 %）に認められた。性差及び本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体の標識部位による差は認められなかった。雄性ラット（2 例）における投与 0~6 時間後までの尿中の成分について、TLC 法を用いて検討した結果、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体の標準試料と同位置に分離した成分の尿中存在比率<sup>39</sup>は 1.7~2.3 %であった。尿中放射能の大部分は、2 種類の極性代謝物（尿中存在比率は 51.9~55.3 %及び 31.1~31.3 %）であり、それらはシクロヘキサンジオン環のそれぞれ 4 位及び 5 位が水酸化されたものと推察された。また、ベンゼン環が標識された本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体投与時に認められ、ジオン環が標識された本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体投与時には認められなかった代謝物は、2-ニトロ-4-トリフルオロメチル安息香酸と推察された。

雌性ラット（1 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 <sup>34</sup>100 mg/kg を単回経口投与したときの投与 6 時間後の角膜及び角膜以外の眼組織中の成分について、TLC 法を用いて検討した結果、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体の標準試料と同位置に分離した成分の各組織中存在比率は 85.0 及び 50.1 %であり、角膜及び角膜以外の眼組織中にはその他の 8 種類以上の代謝物（15.0 及び 49.9 %）が分離された。

### (4) 排泄 (4.3-7 : 公表文献<sup>40</sup>)

ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 <sup>34</sup>10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 日後までの尿及び糞中にはともに投与放射能の 45 %が排泄された。

#### <審査の概略>

機構は、本薬の分布試験及び代謝プロファイルを検討した試験と毒性試験及び臨床試験における本剤の安全性試験成績を比較検討し、生体内における本薬の影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 <sup>34</sup>0.3  $\mu\text{mol/kg}$  (0.1 mg/kg) を単回経口投与、マウス及びラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 <sup>34</sup>30  $\mu\text{mol/kg}$  (10 mg/kg) を単回経口投与した組織分布試

<sup>35</sup> 涙腺（眼窩内）中の放射能濃度は、投与 72 時間後以降は測定されなかった。

<sup>36</sup> ベンゼン環又はジオン環が標識された 2 種類の本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体

<sup>37</sup> 糞については、投与 6 時間後の時点で 4 例中 2 例において試料が得られず、他の 2 例においても試料がわずかに得られたのみであったため、放射能の測定は実施されなかった。

<sup>38</sup> 小腸、大腸、心臓、肺、脾臓及び腸間膜を含むその他の臓器

<sup>39</sup> 各バンドに含まれる放射能の試料中総放射能濃度に対する割合

<sup>40</sup> Lock EA, et al., *J Inher Metab Dis*, 1998; 21: 498-506

験において、組織内放射能濃度/血漿中放射能濃度の比が1を超えた組織は、肝臓、腎臓及びハーダー腺であり、角膜あるいは他の眼組織への放射能の滞留は認められなかった。また、ラットでの代謝プロファイルを検討した試験において、本薬の<sup>14</sup>C標識体<sup>36</sup>100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与6時間後において投与量の5%を超える放射能が回収された組織は、肝臓、皮膚、血液並びに小腸、大腸、心臓、肺、脾臓及び腸間膜を含む内臓組織であった。毒性試験では、肝臓において本薬による薬物代謝酵素の誘導に起因したと推測される種々の代償性の変化及びその延長線上の変化が、また、血液において血小板数、白血球数及び赤血球数の減少が認められた（「(iii) 毒性試験成績の概要<資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項を参照）。臨床試験では、HT-1患者を対象としたNTBC試験において、最も多く報告された有害事象（器官別大分類）は、眼障害（29/291例に69件：角膜炎10/291例に12件、角膜混濁7/291例に17件、結膜炎6/291例に8件、羞明6/291例に8件、眼痛4/291例に18件、白内障3/291例に3件、眼瞼炎2/291例に2件、網膜障害1/291例に1件）であり、そのほとんどで本薬との因果関係は否定されなかったが、本薬との因果関係は関連なしと判断された1件（網膜障害）を除きすべて非重篤であった（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 安全性について①眼障害」の項を参照）。NTBC試験の相補的解析に組み入れられた250例を解析した結果、チロシン濃度上昇が眼症状の発現に影響することが示唆された。また、本薬の作用機序に伴うチロシン濃度上昇は眼中のチロシン結晶生成に関与することが知られている<sup>41</sup>。したがって、チロシン濃度上昇に起因する眼症状のリスク低減のため、チロシン濃度を著しく上昇させないための食事療法の遵守が重要と考える。本剤投与中に視覚異常を呈した患者は眼科医による診察を受けるべきであり、血漿中チロシン濃度が500 µmol/Lを超えた場合には、チロシン及びフェニルアラニンをより厳しく制限した食事療法を行う必要があると考える。また、NTBC試験において、その他比較的多く報告された有害事象としては肝臓関連事象があり、肝の悪性新生物（15/291例に15件）、肝新生物（12/291例に12件）、肝不全（23/291例に23件）、肝移植（15/291例に15件）が認められた。HT-1患者は重度の肝不全、凝固能の低下、疼痛性の神経性発作、腎尿細管障害及び肝細胞癌に高いリスクを有しており、HT-1患者の多岐にわたる症状を考慮すると、肝障害をはじめ本剤投与時の有害事象と原疾患の悪化を分離して評価することは困難である。

機構は、申請者の回答を了承するが、本剤のヒトにおける安全性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（臨床における安全性については「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 安全性について」の項を参照）。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する評価資料として、反復投与毒性試験（1試験）、遺伝毒性試験（6試験）及び生殖発生毒性試験（4試験）の成績が提出された。また、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験成績が提出されたが、これらの試験の多くは本薬が除草剤として開発されていた当時に実施されており、試験責任者が作成した簡易レポート及び

<sup>41</sup> Lock EA, et al., *J Inher Metab Dis.* 1998; 21: 498-506, Robinson M, *Ocular Toxicology*, ed. by Weisse I, et al., Plenum Press, New York, 1995; 327-34

生データに基づいて新たに報告書が作成されていたことから、機構は参考資料として評価を行った。以下に主な試験成績を記述する。

### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2 : 参考資料)

マウスに本薬を単回経口投与したときの50%致死量(LD<sub>50</sub>)は、雄で637 mg/kg、雌で796 mg/kgと判断された。

雌雄ラット(各10例)に本薬100 mg/kgを単回経口投与したとき死亡は認められなかったが、雌性ラット(10例)に本薬1000 mg/kgを単回経口投与したとき8/10例が死亡した(本薬1000 mg/kgは雌のみに設定)。

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) マウスを用いた4週間経口投与毒性試験(4.2.3.2-1)

雌雄C57BL/6マウスに本薬0(溶媒<sup>42</sup>)、3、30、100及び300 mg/kg/日が1日1回、4週間反復経口投与された。300 mg/kg/日群では、一般状態の悪化(削瘦、不規則呼吸、運動失調、接触時冷感等)が認められたため、投与2日目に雄1/6例、投与6日目に雌雄各1/6例が切迫屠殺された。このため、200 mg/kg/日群が追加され、投与8日目から22日間投与された。

30 mg/kg/日以上群で肝細胞肥大、100 mg/kg/日以上群で肝臓重量の増加が認められたものの、肝細胞の変性及び壊死、炎症並びに肝細胞の障害を示唆する生化学的パラメータの変動を伴わなかったことから、毒性学的な意義は乏しいと判断されている。

以上の結果から、無毒性量は200 mg/kg/日と判断されている。

#### 2) マウスを用いた6週間混餌投与毒性試験(4.2.3.2-2 : 参考資料)

雌雄ICRマウスに本薬が0、300、1000、3000、7000及び10000 ppmの添加濃度<sup>43</sup>で6週間混餌投与された。10000 ppm群の雌1/6例は、活動性低下及び蒼白化が認められたため切迫屠殺された。

300 ppm以上の群で5'ヌクレオチダーゼ(以下、「5'-NT」)及びソルビトールデヒドロゲナーゼ(以下、「SDH」)の高値、1000 ppm以上の群で肝臓重量の増加、肝臓の退色、3000 ppm以上の群で体重増加抑制、小葉中心性又は中間性肝細胞肥大、坐骨神経のワーラー変性並びに7000 ppm以上の群で後肢脱力、振戦、体重減少、白血球数及び血小板数の低値が認められた。

以上の結果から、無毒性量は300 ppm未満と判断されている。

#### 3) マウスを用いた28週間混餌投与毒性試験(4.2.3.2-2、4.2.3.2-3 : 参考資料)

雌雄ICRマウスに本薬が0、10、350、1500及び3500 ppmの添加濃度<sup>44</sup>で28週間混餌投与された。

350 ppm以上の群で肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大及び巨大核、1500 ppm以上の群で体重増加抑制、坐骨神経の脱髓、3500 ppm群で摂餌量の低値、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)の高値、肝臓の門脈域過形成及び限局性肝細胞壊死が認められた。

以上の結果から、無毒性量は10 ppmと判断されている。

<sup>42</sup> 1%カルボキシメチルセルロースを含む0.1 mol/Lリン酸緩衝液(pH7.1±0.1)。

<sup>43</sup> 摂餌量に基づく、雄では0、43、136、507、1199及び2037 mg/kg/日、雌では0、36、196、673、1722及び1692 mg/kg/日に相当

<sup>44</sup> 摂餌量に基づく、雄では0、1.3、45、205及び496 mg/kg/日、雌では0、1.7、56、257及び561 mg/kg/日に相当

#### 4) ラットを用いた 6 週間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2-4 : 参考資料)

雌雄 SD ラットに本薬が 0、500、2000 及び 4000 ppm の添加濃度<sup>45</sup>で 6 週間混餌投与された。

500 ppm 以上の群で体重増加抑制、粗毛、角膜異常 (ジストロフィー、顆粒状変性、血管新生)、無機リン及びコレステロールの高値、2000 ppm 以上の群で活動性の亢進、被毛の汚れ、血小板数の低値、カリウムの高値、4000 ppm 群で体重減少、白血球数の低値、SDH の高値、坐骨神経のワラー変性が認められた。

以上の結果から、無毒性量は、500 ppm 未満と判断されている。

#### 5) ラットを用いた 13 週間及び 1 年間混餌投与毒性試験 (4.2.3.2-4、4.2.3.2-5 : 参考資料)

雌雄 SD ラットに本薬が 0、1、5、40、120、320 及び 800 ppm の添加濃度<sup>46</sup>で 1 年間混餌投与された。投与 13 週目に雌雄各 10 例/群が剖検された。また、投与 25 週目に 5 及び 120 ppm 群の全例が試験から除外され<sup>47</sup>、1 年間の投与後に 0、1、40、320 及び 800 ppm 群の雌雄各 10 例/群が剖検された。1 年間の投与後に剖検されなかった動物のうち、眼科学的検査で眼病変が認められた雄 45 例については、眼科学的所見の重篤度によって再度群分けされ、その後 13 週間通常餌が給餌され、眼病変の回復性が検討された。なお、320 ppm 群の雄 5 例にはそのまま 13 週間混餌投与が継続され、対照とされた。

投与期間中に 320 ppm 群の雄 2 例並びに 800 ppm 群の雄 1 例及び雌 2 例が死亡した。

1 ppm 以上の群で肝臓及び腎臓重量の増加、角膜混濁、角膜炎 (炎症細胞浸潤、角膜上皮過形成、血管新生等)、40 ppm 以上の群で赤血球数の低値、320 ppm 以上の群で体重増加抑制、血中グルコースの低値、800 ppm 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

13 週間の回復期間終了時には、角膜混濁は完全には澄明にならなかったものの、回復傾向が認められた。

以上の結果から、無毒性量は 1 ppm 未満と判断されている。

#### 6) イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6 : 参考資料)

雌雄ビーグル犬に本薬<sup>48</sup>0 (対照)、1、5、10、50、100 及び 150 mg/kg/日が 1 日 1 回、4 週間経口投与された。10 mg/kg/日群では投与 10 及び 21 日目に 3/4 例が死亡又は切迫屠殺され、投与 21 日目に 1/4 例は投与が中止された。50 mg/kg/日群では投与 6、8 及び 9 日目に 3/4 例が死亡又は切迫屠殺され、投与 9 日目に 1/4 例は投与が中止された。100 mg/kg/日群では投与 2 及び 3 日目に 3/4 例が死亡又は切迫屠殺され、投与 3 日目に 1/4 例は投与が中止された。150 mg/kg/日群では投与 2 日目に 2/4 例が切迫屠殺され、2/4 例は投与が中止された。

1 mg/kg/日群で角膜混濁 (角膜上皮の過形成、配列不正等)、5 mg/kg/日群で運動失調、削瘦、脱水、SDH の高値、10 mg/kg/日群で嘔吐、下痢、体重減少、振戦、後肢脱力、歩行障害、姿勢反応及び脊髄反射の抑制、水晶体混濁、胃、結腸及び直腸の赤色巣、50 mg/kg/日群で痙攣、筋活動の遅延、直腸温上昇、瞳孔反応低下、後肢の不協調、ふらつき歩行、後肢開脚、ALT 及び AST の高値、100 mg/kg/日群で肝臓の淡色巣が認められた。

<sup>45</sup> 摂餌量の詳細は不明

<sup>46</sup> 摂餌量に基づく、雄では 0、0.05、0.31、2.4、8.0、18 及び 45 mg/kg/日、雌では 0、0.06、0.31、2.3、7.6、18 及び 45 mg/kg/日に相当

<sup>47</sup> 13 週間の投与後の毒性所見に基づいて継続投与を行う用量を選択する試験計画であり、通常より多い試験群数が設定されていた。

<sup>48</sup> 本薬はゼラチンカプセルに充填して投与された。なお、対照群には、空のゼラチンカプセルが投与された。

以上の結果から、無毒性量は1 mg/kg/日未満と判断されている。

#### 7) イヌを用いた 22 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6 : 参考資料)

本試験は、雌雄ビーグル犬に本薬<sup>48</sup>0 (対照)、0.1、0.5、1.5 及び 5 mg/kg/日を 1 日 1 回、3 ヶ月間経口投与した時の毒性を検討することを目的として開始されたが、投与 7 週目以降に最低用量群から角膜混濁が認められたため、試験目的が角膜病変の検討に変更された。投与 19 週目に角膜病変の認められなかった 21 例が屠殺され、血漿中及び房水中チロシン濃度の測定が実施されるとともに、残りの 19 例は表 4 のとおりに割り付けられた。

表 4 試験目的変更後の群構成

試験目的変更後の群	動物数	試験開始時の群	眼病変	処置
対照群	6	対照群の雌雄各 3 例	なし	投与 33 週目に屠殺。
22 週間投与群	5	0.1 mg/kg/日群の雄 1 例 0.5 mg/kg/日群の雄 2 例 1.5 mg/kg/日群の雄 1 例 5.0 mg/kg/日群の雄 1 例	なし	試験開始時の用量で 22 週間の本薬投与後、房水中チロシン濃度を測定。
継続投与群	4	0.1 mg/kg/日群の雌 1 例 0.5 mg/kg/日群の雄 1 例 1.5 mg/kg/日群の雌雄各 1 例	あり	試験開始時の用量で 32 週間の本薬投与後、眼の病理検査を実施。
回復性試験群	4	0.1 mg/kg/日群の雌雄各 1 例 0.5 mg/kg/日群の雌 1 例 1.5 mg/kg/日群の雄 1 例	あり	試験開始時の用量で 22 週間の本薬投与及び 9 週間の休薬後、眼の病理検査を実施。

0.1、0.5 及び 1.5 mg/kg/日群では投与 7 週目までに角膜混濁が認められたものの、5 mg/kg/日群では 22 週まで投与を継続しても角膜混濁は認められなかった。眼の電子顕微鏡検査では、継続投与群において角膜上皮の層状構造消失、細胞内空胞、増殖亢進、壊死、炎症細胞浸潤、ケラトヒアリン顆粒、細胞電子密度の不均一及び上皮基底膜の変化が認められたものの、回復性試験群ではこれらの所見に回復傾向が認められた。投与 127 又は 129 日目における血漿中及び房水中のチロシン濃度はそれぞれ約 1800 nmol/mL 及び約 1400 nmol/mL であった (「(7) その他の毒性試験 6) イヌ、ウサギ及びアカゲザルにおける眼病変の発現とチロシン血症に関する試験」の項を参照)。

#### 8) アカゲザルを用いた 2 及び 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7 : 参考資料)

用量設定試験期間には雄アカゲザルに本薬 0 (溶媒<sup>49</sup>)、0.1、1 及び 10 mg/kg/日が週 5 日、2 週間経口投与された。2 週間の休薬期間後に、本試験期間には、用量設定期間に溶媒を投与された動物には本薬 0 mg/kg/日 (溶媒) が、本薬が投与された動物には本薬 10 mg/kg/日が週 5 日、13 週間投与され、その後 4 週間の休薬期間が設定された。

試験期間中の一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、用量設定試験及び本試験期間終了時の血液検査及び血液生化学検査、本試験期間終了時の糞便検査において、毒性所見は認められなかった。

以上の結果から、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

### (3) 遺伝毒性試験

#### 1) 細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1~4.2.3.3.1-3) (4.2.3.3.1-4 : 参考資料)

<sup>49</sup> リン酸緩衝液 (pH7.4)

細菌を用いる復帰突然変異試験において、未精製ロット又は工業用グレード<sup>50</sup>の本薬は変異原性を有すると判断されたが、精製ロット又は臨床用グレード<sup>50</sup>の本薬は変異原性を有しないと判断されている。

## 2) ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (4.2.3.3.1-5) (4.2.3.3.1-6 : 参考資料)

マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験において、工業用グレード及び臨床用グレード<sup>50</sup>の本薬は変異原性を有すると判断されている。

## 3) ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1-7 : 参考資料)

マウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験では、代謝活性化系存在下において染色体構造異常及び姉妹染色分体交換の増加が認められ、工業用グレード<sup>50</sup>の本薬は染色体異常誘発性を有すると判断されている。

## 4) マウスを用いた小核試験 (4.2.3.3.2-1) (4.2.3.3.2-2 : 参考資料)

臨床用グレード<sup>50</sup>の本薬を用いたマウス小核試験では、雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒<sup>51</sup>)、125、250 及び 500 mg/kg が単回経口投与されたが、500 mg/kg 群で死亡が発現し、評価には不適となったため、62.5 mg/kg 群が追加された (初回試験)。本薬投与群において小核を有する多染性赤血球の発現率上昇が認められたものの、小核発現頻度に用量依存性が認められなかったこと及び 250 mg/kg 群において投与 48 時間後に多染性赤血球比の有意な低下が認められたものの小核出現頻度の上昇を伴わなかったことから、小核発現率の上昇は生物学的に意義のある変化ではないと判断されている。

次いで、雄 ICR マウスに本薬 0、5、25、62.5 及び 250 mg/kg を単回経口投与する追加試験が実施された。最低用量の 5 mg/kg 群において、小核出現頻度の上昇が認められたものの、背景値の範囲内であった。

工業用グレード<sup>50</sup>の本薬を用いたマウス小核試験では、雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒<sup>52</sup>)、125、250 及び 500 mg/kg が単回経口投与されたが、小核を有する多染性赤血球の出現頻度の上昇は認められなかった。

以上より、臨床用グレードの本薬を用いた初回試験で認められた小核出現頻度の上昇は生物学的意義に乏しく、追加試験で再現性も認められなかったこと、並びに工業用グレードの本薬を用いた試験でも小核出現頻度の上昇は認められなかったことから、本薬は小核誘発性を有しないと判断されている。

## 5) その他の遺伝毒性試験

### ① ほ乳類細胞を用いた形質転換試験 (4.2.3.3.1-8、4.2.3.3.1-9 : 参考資料)

<sup>50</sup> ニチシノン含有量が 90~92 %で不純物 類縁物質 2\* 及び 類縁物質 3\* が未測定の被験物質を「工業用グレード」、工業用グレードと同じ化学的経路及び工程により製造され、ニチシノン含量が 98 %以上で不純物 類縁物質 2\* が ■ %未満及び 類縁物質 3\* が ■ %未満の被験物質を「臨床用グレード」と記載。また、ニチシノン含有量が 99.3%で不純物 類縁物質 2\* 及び 類縁物質 3\* が ■ %未満の被験物質を「精製ロット」、ニチシノン含有量が 92.8 %で不純物 類縁物質 2\* 及び 類縁物質 3\* が未測定の被験物質を「未精製ロット」と記載。

<sup>51</sup> 1%カルボキシメチルセルロース水溶液

<sup>52</sup> コーン油

マウス BALB/3T3 細胞を用いる形質転換試験では、代謝活性化系の有無に関わらず形質転換は誘発されず、工業用グレード<sup>50</sup>の本薬は形質転換誘発性を有しないと判断されている。

#### ② ほ乳類細胞を用いた DNA 傷害・修復試験 (4.2.3.3.1-10：参考資料)

ヒト線維芽細胞を用いる DNA 傷害・修復試験では、ヒト線維芽細胞の DNA 切断又は DNA 修復の誘導は認められず、工業用グレード<sup>50</sup>の本薬は DNA 傷害性を有しないと判断されている。

#### ③ マウスを用いた不定期 DNA 合成試験 (4.2.3.3.2-3)

マウス不定期 DNA 合成試験では、雄性 ICR マウスに本薬 0 (溶媒<sup>51</sup>)、62.5 及び 250 mg/kg を単回経口投与したが、肝細胞における DNA 修復細胞数の増加は認められず、臨床用グレード<sup>50</sup>の本薬は DNA 傷害性を有しないと判断されている。

### (4) がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒<sup>53</sup>)、5、50 及び 250 mg/kg/日が、雄には交配 4 週間前から交配期間中及び剖検前日まで、雌には交配 2 週間前から交配期間中及び妊娠 7 日まで経口投与され、雌は妊娠 14 日に帝王切開された。

50 mg/kg/日以上群で交配所要日数の延長、250 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の低値(雄のみ)、着床後胚損失率の増加が認められた。

次に、交配所要日数の延長が雌雄のいずれに対する本薬の影響に起因するのかを明らかにするために、50 及び 250 mg/kg/日群の雄と無処置の雌を交配させた。その結果、交配所要日数及び着床後胚損失率への影響は認められず、これらは雌に対する本薬の影響と判断された。

以上より、一般毒性に対する無毒性量は雄で 50 mg/kg/日、雌で 250 mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は雄で 250 mg/kg/日、雌で 5 mg/kg/日と判断されている。

#### 2) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-2：参考資料)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒<sup>52</sup>) 及び 100 mg/kg/日が、雄には交配 60 日前から交配中、雌には交配 14 日前から交配中及び分娩後 21 日まで経口投与された。出生児数の低値、4 日生存率の低下、出生時体重の低値が認められたものの、妊娠率は対照群と同様であった。

#### 3) マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-3) (4.2.3.5.2-2：参考資料)

用量設定試験では、妊娠 ICR マウスに本薬 0 (溶媒<sup>53</sup>)、50、100 及び 200 mg/kg/日が妊娠 7 日から 16 日まで経口投与されたが、母動物や胚・胎児の異常は認められなかった。

本試験では、妊娠 ICR マウスに本薬 0 (溶媒<sup>53</sup>)、5、50 及び 250 mg/kg/日が妊娠 7 日から 16 日まで経口投与され、妊娠 19 日に帝王切開された。

5 mg/kg/日以上群で胎児に骨化遅延、250 mg/kg/日群で母動物の摂餌量の低値が認められた。なお、5 mg/kg/日以上群では着床後早期胚死亡数の高値も認められたものの、用量依存性はなく、背景値の範囲内であったことから、当該所見は偶発的変化と判断された。

<sup>53</sup> 1%カルボキシメチルセルロースを含むリン酸緩衝液 (pH6.8)

以上より、母動物に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 5 mg/kg/日未満と判断されている。

#### 4) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4、4.2.3.5.2-5 : 参考資料)

予備試験では、妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒<sup>52</sup>) 及び 200 mg/kg/日が妊娠 8 日から 15 日まで経口投与された。妊娠 21 日に 1/10 例が切迫屠殺され、4/10 例は全胚吸収であったため、出産に至った母動物は 5/10 例であった。母動物には、活動性低下、粗毛、色素鼻汁、痙攣、振戦、体重増加抑制、摂餌量の低値が、出生児には、生存児数の低値、出生時体重の低値、骨格変異 (過剰肋骨、第 5 胸骨分節不完全骨化) が認められた。

用量設定試験では、妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒<sup>52</sup>)、20、50 及び 125 mg/kg/日が妊娠 8 日から 20 日まで経口投与された。母動物への影響として、20 mg/kg/日以上で摂餌量の低値、50 mg/kg/日以上で体重増加抑制、125 mg/kg/日群で 1 例の死亡 (妊娠 19 日)、色素鼻汁、体重減少、腎臓重量の高値が認められた。また、出生児への影響として、50 mg/kg/日以上で 4 日生存児数の低値、125 mg/kg/日群で出生時体重の低値、体重増加抑制、出生時生存児数の低値が認められた。

#### 5) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-7) (4.2.3.5.2-6 : 参考資料)

用量設定試験では、妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒<sup>53</sup>)、5、12、25 及び 50 mg/kg/日が妊娠 7 日から 19 日まで経口投与され、妊娠 30 日に帝王切開された。50 mg/kg/日群では、母動物の体重減少及び摂餌量の低値が認められ、2/8 例が死亡した。また、同群では早期胚死亡数の高値及び胎児体重の低値も認められた。

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒<sup>53</sup>)、5、12 及び 25 mg/kg/日が妊娠 7 日から 19 日まで経口投与され、妊娠 30 日に帝王切開された。25 mg/kg/日群の 1/20 例は、食欲廃絶、無便、体重減少を呈したため、切迫屠殺された。

5 mg/kg/日以上で胎児体重の低値、胎児の骨格異常の発現頻度増加、12 mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の低値、糞便量の減少、25 mg/kg/日群では、胎児の膈ヘルニア及び腹壁破裂の発現頻度増加が認められた。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 5 mg/kg/日未満と判断されている。

#### 6) マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 ICR マウスに本薬 0 (溶媒<sup>53</sup>)、5、50 及び 250 mg/kg/日が妊娠 7 日から授乳 21 日まで経口投与された。

50 mg/kg/日以上で母動物の妊娠期間延長、出生児の体重増加抑制及び Y 型迷路試験における遊泳時間延長、250 mg/kg/日群では分娩後の母動物に体重及び摂餌量低値、出生児の生存率低下、嗅覚弁別能低下が認められた。なお、出生児の感覚機能及び反射に関する検査 (平面立ち直り反応、聴覚性驚愕反応、機能観察総合評価、テールフリックテスト)、行動に関する試験 (自発運動) 及び生殖機能検査 (受胎能) において毒性所見は認められなかった。

以上より、母動物及び出生児に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断されている。

#### 7) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-2 : 参考資料)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒<sup>52</sup>) 及び 100 mg/kg/日が妊娠 8 日から哺育 20 日まで経口投与された。このうち、対照群及び本薬群ともに、29 例が出産したことから、15 例/群についてはそのまま母動物に出生児を哺育させ (表 5、I 及び IV 群)、14 例/群については出生後 24 時間以内に対照群と本薬群の出生児を交換し、母動物に哺育させた (表 5、II 及び III 群)。また、離乳 1 週間後、対照群の母動物に哺育された出生児 (表 5、I 及び III 群) に本薬を 0 又は 80 ppm の濃度で添加した餌が与えられ、幼若期における本薬曝露の影響が検討された。

表 5 試験群 I~IV における胎生期、哺育期及び離乳後の曝露状況

群	母動物への投与		出生児への投与
	胎生期	哺育期	離乳後
I	対照	対照	対照餌又は本薬添加餌
II	対照	本薬 100 mg/kg/日	
III	本薬 100 mg/kg/日	対照	対照餌又は本薬添加餌
IV	本薬 100 mg/kg/日	本薬 100 mg/kg/日	

母動物への影響として、妊娠期間中に III 及び IV 群で角膜混濁、体重増加抑制及び摂餌量の低値、授乳期間中に II 及び IV 群で体重増加抑制並びに II、III 及び IV 群の母動物で摂餌量の低値が認められた。

出生児への影響として、授乳期間中に III 及び IV 群で出生時体重の低値、4 日生存率の低値、眼瞼開裂の遅延、II 及び IV 群で角膜混濁が認められた。また、I 及び III 群と比較して、II 及び IV 群の出生時体重はそれぞれ低値であった。離乳後の眼科学的検査では、本薬混餌投与の有無にかかわらず III 群で水晶体混濁、本薬を混餌投与された I 及び III 群の動物に角膜混濁が認められた。

## (6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されていない。

## (7) その他の毒性試験

### 1) ラットにおける眼病変の形態的变化及び回復性に関する試験 (4.2.3.7.7-1 : 参考資料)

雄性 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒<sup>52</sup>)、2、10 及び 40 mg/kg/日が 14 週間経口投与され、投与 14 週目に 0、10 及び 40 mg/kg/日群について眼科学的検査が実施された。2 mg/kg/日群は、眼病変が認められた動物のみが継続投与群と回復性試験群の 2 群に割り付けられ、眼科学的検査が投与 21 週目まで継続された。

本薬投与群では角膜の混濁及び血管新生が認められ、病理組織学的には多形核白血球及び好酸球の浸潤、上皮過形成並びに固有質の血管増生を伴う角膜炎が認められた。

投与 21 週目において、回復性試験群では、角膜病変の回復傾向が認められた。

### 2) ラットにおける眼病変の発生に関する形態学的試験 (4.2.3.7.7-2 : 参考資料)

雄性 Wistar ラットに本薬 10 mg/kg/日が連日経口投与され、角膜病変が認められた動物については、発症 1~15 日後に屠殺され、病理組織学的検査が実施された。

投与 95 日目までに 48/70 例に角膜病変 (角膜混濁及び血管新生) が認められ、病理組織学的検査の結果、発症 1 又は 2 日後には限局的な角膜上皮の配列不整像及び固有質の多形核白血球浸潤が認められた。当該病変は時間経過とともに広範囲に伸展し、前眼部ぶどう膜炎及びデスメ膜の炎症も認められた。

次に、本薬投与によって血漿中チロシン濃度が増加すること及び5% L-チロシンを添加した低タンパク餌の給餌下で角膜病変が発現することから（「3）ラットにおけるL-チロシン添加低タンパク餌の影響に関する試験」の項を参照）、本薬投与による角膜病変が認められなかったラットに本薬投与を継続しながら低タンパク餌を給餌したところ、角膜病変は発現したが（2/21例）、発現頻度の明らかな上昇は認められなかった。

### 3) ラットにおけるL-チロシン添加低タンパク餌の影響に関する試験（4.2.3.7.7-3：参考資料）

雄性Wistarラットに低タンパク餌（対照群）及び5% L-チロシン添加低タンパク餌（被験群）が7日間給餌された。対照群と比較して、被験群において血漿中チロシン濃度の著しい増加が認められた（対照群182 nmol/mL、被験群2786 nmol/mL<sup>54</sup>）。また、被験群では、給餌1日目に角膜混濁、3日目に虹彩の固着、7日目までには痂皮形成及び過剰な粘液産生を伴う流涙による眼瞼の汚れが認められ、病理組織学的には角膜炎及び前眼部ぶどう膜炎が認められた。これらの眼所見は、本薬投与により誘発された所見と類似していた。

### 4) ラットにおける眼病変の発現と投与経路に関する試験（4.2.3.7.7-4：参考資料）

雄性SDラットに本薬が静脈内（1 mg/kg/日）、腹腔内（1 mg/kg/日）、皮下（1 mg/kg/日）、経口（1 mg/kg/日）又は点眼（1 mg/mL、20 µL/眼で1日2回）の投与経路で投与され、毎週眼科学的検査が実施された。なお、陽性対照として本薬混餌投与群（20 ppm）、陰性対照として対照餌群（0 ppm）が設定された。

投与2ヵ月で皮下投与群の5/20例に血管新生を伴う角膜病変が認められたため、投与は中止され、角膜病変が評価された。他の投与経路における角膜混濁の発生割合は、静脈内投与で1/20例、腹腔内及び混餌投与で各2/20例、経口投与で3/20例であり、点眼及び対照餌群では発現は認められなかった。

### 5) ウサギにおける3ヵ月間経口投与眼毒性試験（4.2.3.7.7-5：参考資料）

雄性NZWウサギに本薬50及び250 mg/kg/日が経口投与され、投与1、2及び3ヵ月目に眼科学的検査が実施された。

250 mg/kg/日群では、3/4例が死亡（投与5、6及び7日目に各1例）し、1/4例が切迫屠殺された（投与5日目）。眼毒性を示唆する臨床徴候は認められなかった。

50 mg/kg/日群では、3/4例が投与期間中に死亡し（投与14、24及び43日目に各1例）、残りの1例では投与102日目まで投与が継続された。角膜の混濁は認められず、眼科学的検査においても異常は認められなかった。

### 6) イヌ、ウサギ及びアカゲザルにおける眼病変の発現とチロシン血症に関する試験（4.2.3.7.7-6：参考資料）

雌雄ビーグル犬に本薬0（対照<sup>48</sup>）、0.1、0.5、1.5及び5 mg/kg/日が22週間反復経口投与された試験では、投与127又は129日目に、本薬投与群では投与量の違いにかかわらず、血漿中及び房水中のチロシン濃度がそれぞれ約1800 nmol/mL及び約1400 nmol/mLに達した。なお、当該試験では角膜病変が0.1、0.5及び1.5 mg/kg/日群で認められた。雄性NZWウサギに本薬0及び10 mg/kg/日

<sup>54</sup> 給餌7日目における平均血漿中チロシン濃度（10例/群）。なお、被験群のデータには、給餌2日目及び4日目に切迫屠殺された動物（各2例）のデータも含まれる。

が6週間反復経口投与された試験では、血漿中チロシン濃度が投与1週目から6週目まで約1500 nmol/mLに維持されたが、角膜病変は認められなかった。また、雄性アカゲザルに本薬0及び10 mg/kg/日が週5日、13週間反復経口投与された試験においても、投与4から12週目まで血漿中チロシン濃度が1550~1700 nmol/mLに上昇したものの、角膜病変は認められなかった。

以上のように、本薬をイヌ、ウサギ及びアカゲザルに経口投与すると血漿中チロシン濃度は顕著に上昇するものの、角膜病変はイヌのみで発現し、ウサギやアカゲザルでは認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、反復投与毒性試験の大部分が参考資料として提出されたものの、これらの試験は除草剤として開発されていた当時にGLPに準拠して実施されており、限定的ではあるが当該試験に基づいて本薬の毒性評価を行うことは可能であると判断した。

また、機構は、本薬のがん原性、眼毒性及び妊婦への投与について、以下の(1)~(3)の検討を行い、毒性学的観点からの申請者の説明は妥当なものであると考えるが、眼毒性及び妊婦への投与については、注意喚起も含めたリスク・ベネフィットバランスを踏まえて判断する必要があるため、臨床の項で引き続き検討したいと考える(「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 安全性について ①眼障害」「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 特別な患者集団について 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦」の項を参照)。

#### (1) 遺伝毒性及びがん原性について

機構は、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験において工業用グレードの本薬は遺伝毒性を有すると判断されたことを踏まえて、本薬の遺伝毒性及びがん原性リスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。工業用グレードの本薬では復帰突然変異試験において陽性が示されたものの、臨床用グレードの本薬では復帰突然変異試験は陰性であったことから、工業用グレードの本薬には変異原性不純物が含まれていた可能性がある。現時点で当該不純物の同定はなされておらず、臨床用グレードの本薬において完全に除去されているかは未確認ではあるものの、マウスを用いた2種類の*in vivo* 遺伝毒性試験(4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2、4.2.3.3.2-3)においても遺伝毒性は認められなかったことから、本薬の臨床使用時には遺伝毒性の懸念はないものとする。

臨床用グレードの本薬にも変異原性不純物が含まれていると仮定した場合、その潜在的な遺伝毒性リスクを以下のように考える。臨床用グレードの本薬では、不純物含有量の許容範囲は各々のピークが0.1%以下と規定されており、体重60 kgのヒトが本薬の臨床最高用量(2 mg/kg/日)を投与された場合、摂取される不純物量は最大で120 µg/日と推定される。ICH M7ガイドラインにおいて発がんリスクが $10^{-5}$ に相当する変異原性不純物摂取量が1.5 µg/日とされていることを踏まえると、一生にわたって本薬に含まれる変異原性不純物120 µg/日を摂取した場合の発がんリスクは、およそ $10^{-3}$ と推定される。しかし、この値は臨床用グレードの本薬に変異原性不純物が0.1%含まれていた場合の推定であり、潜在的なリスクを最大に見積もったものである。実際には、含有量が多く、構造が特定された不純物でも含有量は0.1%を超えることはない。したがって、実際の発がんリスクは $10^{-3}$ より低いと考えられる。本薬が投与されるHT-1患者では、FAH欠損により局所的に蓄積されたチロシン由来の反応性代謝物が肝細胞癌を引き起こすことが知られており(「4. 臨床に関する

る資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 有効性について ②肝不全及び肝細胞癌の発現状況並びに臨床検査値について」の項を参照)、その発がんリスクは  $10^{-3}$  より高いと考えられる。臨床成績からは、食事療法単独の場合と比較して、本薬投与時にはがんの発現リスクは低減することが示されており、本薬投与の開始時期が早いほど発がんのリスクは低減し、生後 24 ヶ月以内に投与を開始した場合、そのリスクはほぼ排除されることが示唆されている (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 有効性について ②肝不全及び肝細胞癌の発現状況並びに臨床検査値について」の項を参照)。

以上のように、臨床用グレードの本薬自体には遺伝毒性の懸念はないと判断している。仮に、変異原性不純物が含まれていた場合でも、本薬投与により HT-1 患者の受ける利益は、当該不純物による潜在的な発がんリスクを上回るものと考えられる。

## (2) 眼毒性について

申請者は本薬の眼毒性について、以下のように説明している。

本薬を経口投与したとき、ラット及びイヌでは角膜炎を主体とする角膜病変が認められたものの、検討した他の動物種 (マウス、ウサギ及びアカゲザル) では認められなかった。本薬投与による角膜病変は、L-チロシンを添加した低タンパク餌によって誘発された眼病変と類似していたことから、本薬の薬理作用による血漿中チロシン濃度の上昇により涙液中でチロシン結晶が生成され、眼障害を誘発した可能性が高いと考える<sup>41</sup>。

HPPD 阻害作用を有する農薬メソトリオンをラットに投与した場合にも角膜病変が認められており、病変の発現頻度及び重症度は血漿中チロシン濃度と相関することが示されている (4.3-8)。また、生体内で HPPD が完全に阻害されたときのチロシン代謝の律速段階は、TAT によるチロシンの 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (以下、「HPPA」) への変換であり、ヒトにおける TAT 活性及びチロシンの生体内動態はマウスと近いものの、ラットの TAT 活性はヒトやマウスに比べて著しく低く、毒性の原因となるチロシン濃度の上昇を抑制できないことが示されている (4.3-9)。したがって、角膜病変の種差もチロシンの生体内動態に関連したものであり、ラットで認められた角膜病変のヒトへの外挿性は低いものと考えられる。また、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、離乳後の眼科学的検査で胎生期に本薬に曝露された出生児に水晶体混濁が認められた。水晶体混濁の多くは、水晶体タンパク質の溶解度の低下によって引き起こされる。水晶体タンパク質が不溶化する原因の一つとして、チロシンやトリプトファン等のアミノ酸の代謝異常により生じるキノイド物質が水晶体タンパク質であるクリスタリンと結合し、変性させることが知られている<sup>55</sup>。当該試験では、母動物の胎盤を介して胎児に移行した本薬により胎児体内のチロシン濃度が上昇した結果、水晶体内のチロシン代謝が正常に行われず、発生したキノイド物質と水晶体タンパク質が結合して不溶化し、水晶体混濁が顕在化した可能性がある。

しかし、NTBC 試験において角膜炎、角膜混濁、結膜炎、羞明及び眼痛などの眼障害が報告されており、血漿中チロシン濃度の高い患者において眼毒性が発現する可能性は否定できない (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 安全性について①眼障害」の項を参照)。また、遺伝性高チロシン血症 II 型は、他型の高チロシン血症より血中チロシン濃度が高く、チロシンの針状結晶が析出することによる皮膚病変及

<sup>55</sup> 荻野周三. 日本医事新報 1957; 1732: 13-22



用法・用量は、各期に本薬の液剤又はカプセル剤 1 mg/kg を空腹時に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 14 日間以上とされた。

総投与例数 10 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、液剤及びカプセル剤投与時における血漿中本薬濃度の  $C_{max}$  (平均値±標準偏差、以下同様) は  $7.8\pm 1.4$  及び  $7.7\pm 1.0$   $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は  $598\pm 142$  及び  $599\pm 153$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$  は  $53.6\pm 8.2$  及び  $54.5\pm 13.0$  時間、 $t_{max}$  (中央値 (最小値, 最大値)) は  $<0.25$  ( $<0.25, 1.95$ ) 及び  $2.8$  ( $1.7, 11.1$ ) 時間であった。液剤又はカプセル剤 (各 3 例) 投与 0.25~24 時間後の血漿を用いて血漿タンパク結合率 (平均値、限外濾過法) を検討した結果、96.2%であった。

安全性について、有害事象は液剤投与時の 4/10 例に 5 件 (枯草熱、そう痒性皮疹、顔面切り傷、ほてり/疲労、各 1 件)、カプセル剤投与時の 3/10 例に 3 件 (頭痛 2 件、光線過敏症 1 件) 認められ、そのうち光線過敏症は治験薬との因果関係の否定できない有害事象 (以下、「副作用」) と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## (2) 初期製剤及び最終製剤を投与したときの血中本薬濃度の比較検討 (5.3.1.2-2 : NTBC 試験<1997 年 5 月~1999 年 4 月>、5.3.1.2-3 : NTBC 試験<1996 年 1 月~2000 年 3 月>参考資料)

遺伝性高チロシン血症 (以下、「HT-1」) 患者を対象に、初期製剤及び最終製剤の血中本薬濃度及び臨床検査値について比較検討がなされた (試験のデザインの詳細、有効性及び安全性の成績については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) NTBC 試験」の項を参照)。

### 1) 初期製剤から最終製剤へ切り替えたときの血中本薬濃度及び臨床検査値の比較検討

HT-1 患者 47 例<sup>60</sup>を対象に、製剤変更前及び変更後の各 1 時点での血中本薬濃度、赤血球ポルフィビリノーゲン (以下、「PBG」) 合成酵素活性、尿中 5-アミノレブリン酸 (以下、「5-ALA」)、尿中サクシニルアセトン (以下、「SA」) 及び血漿中 SA が評価された。初期製剤投与時及び最終製剤投与時のいずれについても、1 日 2 回の用法とされ、平均用量は約 1.0 mg/kg/日であった。過半数の患者 (約 67%) で 0.8~1.2 mg/kg/日で投与がなされ<sup>61</sup>、初期製剤投与時及び最終製剤投与時で用量に大きな変更はなかった。

初期製剤投与時及び最終製剤投与時の血中本薬濃度 (平均値±標準偏差、以下同様) は  $45.7\pm 22.4$  及び  $46.3\pm 23.1$   $\mu\text{mol/L}$  であり、最終製剤に対する初期製剤の血中本薬濃度の幾何平均値の比とその 95%信頼区間は、1.02 [0.935, 1.103] であった。

初期製剤投与時及び最終製剤投与時の赤血球 PBG 合成酵素活性は  $1.00\pm 0.26$  及び  $1.01\pm 0.26$   $\text{nkat}^{62}/\text{g}$  ヘモグロビン、尿中 5-ALA は  $10.0\pm 19.3$  及び  $7.5\pm 6.0$   $\text{mmol/mol}$  クレアチニンであり、いずれも製剤間に有意な差は認められなかった。また、初期製剤投与時及び最終製剤投与時の尿中 SA 及び血漿中 SA については、ほとんどの患者でその値が正常値を示し<sup>63</sup>、いずれも製剤間に大きな差は認められなかった。

<sup>60</sup> HT-1 患者 47 例 (男性 25 例、女性 22 例) の本薬投与開始時の年齢 (中央値 (最小値, 最大値)) は 10.7 (0.2, 171) ヶ月、解析に使用された初回評価前 (初期製剤投与前) の本剤の平均投与期間は 3.5 年以上 (最短投与期間は約 1.5 年)、初回評価 (初期製剤投与時) と 2 回目評価 (最終製剤投与時) との平均間隔は約 6 ヶ月であった。

<sup>61</sup> 過半数の患者 (約 67%) が 0.8~1.2 mg/kg/日で投与がなされ、約 20% の患者がこれより低い 1 日用量、約 13% の患者がこれより高い 1 日用量であった。

<sup>62</sup> kat は酵素活性を表す単位 (mol/秒)

<sup>63</sup> 尿中 SA (初期製剤投与時 : 40/41 例、最終製剤投与時 : 41 例の全症例)、血漿中 SA (初期製剤投与時 : 44/47 例、最終製剤投与時 : 42/47 例)

## 2) 初期製剤と最終製剤を投与したときの血中本薬濃度及び臨床検査値の比較検討

HT-1 患者（初期製剤群 53 例、最終製剤群 55 例）を対象に、初期製剤及び最終製剤を投与したときの血中本薬濃度及び臨床検査値の比較検討がなされた。

本剤投与開始から 12 ヶ月間以上にわたって追跡調査を行ったすべての組入れ患者を対象としたとき、用量で補正した血中本薬濃度推移は表 6 のとおりであった。初期製剤群と比較して最終製剤群では投与 12 ヶ月後の用量で補正した血中本薬濃度の差は 5 %程度であり、製剤間に大きな差は認められなかった。

表 6 本剤投与後の用量で補正した血中本薬濃度推移

評価時期	1週間後	1ヵ月後	2ヵ月後	4ヵ月後	6ヵ月後	8ヵ月後	10ヵ月後	12ヵ月後
初期製剤	25.7±9.21 (12)	26.4±9.14 (15)	28.5±7.65 (16)	30.9±7.38 (16)	33.7±6.63 (17)	37.8±7.22 (17)	37.9±8.69 (17)	37.9±7.80 (17)
最終製剤	35.7±16.8 (11)	33.8±8.23 (20)	31.8±4.81 (21)	28.4±4.37 (25)	34.4±3.88 (26)	36.7±4.13 (28)	37.6±3.76 (28)	35.9±3.62 (29)

平均値±2 標準誤差（例数）、単位：μmol/L per mg/kg

臨床検査値について、尿中 SA は初期製剤群及び最終製剤群ともに 13 日以内にほとんどの患者で正常値を示した（初期製剤群 30/33 例、最終製剤群 29/32 例）。血漿中 SA は正常値に到達するまでは遅く、投与 6 ヶ月後においても一部の患者で異常値を認めたが、投与 12 ヶ月後には両製剤群ともにすべての患者で正常値となった（初期製剤群 23/23 例、最終製剤群 16/16 例）。赤血球 PBG 合成酵素活性及び尿中 5-ALA についても同様に、両製剤群ともに早い時点で正常値を示し、ほとんどの患者で数週間以内に正常値となった。

### <審査の概略>

NTBC 試験では、初期製剤（本薬と■■■■の■■■■を充填した■■■■カプセル）と最終製剤（本薬と■■■■の■■■■を充填した■■■■カプセル）が使用されていることから申請者は、初期製剤と最終製剤の生物学的同等性について、以下のように説明している。

初期製剤と最終製剤の生物学的同等性を、NTBC 試験に組み入れられた患者を対象とした 2 種類の解析により検討した。1 つは、47 例の患者が初期製剤を用いて投与を開始し、最終製剤に変更した前後における血中本薬濃度及び HT-1 の特異的生化学パラメータである臨床検査値を評価した解析であり、製剤間に大きな差は認められなかった。もう 1 つは、開始時から初期製剤の投与を受けた 53 例及び開始時から最終製剤の投与を受けた 55 例を比較した解析であり、血中本薬濃度及び HT-1 の特異的生化学パラメータである臨床検査値に製剤間で大きな差は認められなかった。以上より、NTBC 試験において用いられた初期製剤及び最終製剤は生物学的に同等であると考えられた。

また、申請者は、製剤処方及び含量違いが及ぼす影響について、以下のように説明している。

■■■■の溶出試験液（pH■■■■）における本剤の含量違いの溶出挙動を比較したところ、いずれの含量の製剤（申請製剤 2、5 及び 10 mg）も速やかな溶出挙動（■■分間■■%以上）を示した。また、健康成人男性被験者に本薬の液剤を経口投与したときの  $t_{max}$  が 0.25 時間未満であること、カプセル（初期製剤）を経口投与したときの  $t_{max}$ （平均値）が 2.8 時間であることから、本薬は、■■■■とされる。さらに、本試験ではカプセル剤（■■、■■、■■及び■■mg）投与時及び液剤投与時の■■■■には差が認められなかったことから、ヒトに投与した時でもほぼ完全に溶解し吸収されたと考えられる。以上のことから、本剤が含

量に依らず良好な溶解性を示し、さらに本剤投与後の[ ]と推測されることから、含量の違いが薬物動態に及ぼす影響は小さいものと考えられた。

機構は以下のように考える。初期製剤及び最終製剤の生物学的同等性に関する申請者の説明は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号）に基づいたものではないが、①初期製剤から最終製剤に変更した前後における血中本薬濃度及び臨床検査値（尿中SA、血漿中SA、赤血球PBG合成酵素活性及び尿中5-ALA）がほぼ同程度であったこと、②初期製剤及び最終製剤を投与したときの血中本薬濃度は、投与初期はばらつきがみられたものの、その後同様の推移を示し、12ヵ月後では血中本薬濃度及び臨床検査値に初期製剤群及び最終製剤群の間に差はないと考えられたことを踏まえると、初期製剤及び最終製剤の両剤が使用されたNTBC試験により本剤の有効性及び安全性を評価することに特段の問題はないと判断した。

また、申請製剤は2、5及び10mgの3規格があるが、その含量間の処方変更水準を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って評価すると、いずれの含量の組合せも[ ]に相当する。しかし、[ ]は[ ]おらず、これら含量違いの製剤における生物学的同等性は検証されていない。本来であれば申請までに当該ガイドラインに従って各規格製剤間の生物学的同等性を示すべきであるが、①本剤は含量に依らず良好な溶解性を示し、さらに本剤投与後の[ ]と推測されることから、含量の違いが薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられること、②本剤はすでに海外承認されてから10年以上経過し、各規格製剤間の生物学的同等性が示されていないことによる特段の問題は認められないこと、③現時点で本邦では本剤以外のHT-1に対する治療薬が存在しないこと、④臨床試験及び現在までの実臨床の間ではすべての規格の製剤が使用されており、体重に応じて用量調節が必要になることを踏まえると、現在の状況で3規格製剤を承認することは、その必要性も鑑みると許容可能と考える。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

参考資料として、HT-1患者を対象とした臨床試験（NTBC試験）における血中本薬濃度の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験成績を記述する。

#### (1) ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、5.3.2.2-1～5.3.2.2-3）

ヒトにおける本薬（50 µmol/L）の血漿タンパク非結合型分率（平均値、平衡透析法）は、4.36%であった。ヒト α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク溶液（0.75 mg/mL）に、各濃度のヒト血清アルブミン（15～45 mg/mL）を加えて調製した溶液を用いて本薬の非結合型分率を検討した結果、ヒト血清アルブミン濃度の増加に伴い、本薬の非結合型分率は低下し（8.81～2.33%）、血清アルブミンが本薬の血漿中の主要結合タンパクであることが示唆された。

ヒト肝ミクロソームを用いてNADPH存在下、本薬の<sup>14</sup>C標識体100 µmol/Lを反応させた結果、1種類の代謝物が生成したが、その代謝速度は遅く、ミクロソームタンパク濃度1 mg/mLにおいて代謝物の生成量は総放射能の2%未満とわずかであった。代謝反応性を上げるために、より低濃度（10 µmol/L）の本薬の<sup>14</sup>C標識体をより高いミクロソームタンパク濃度（2及び5 mg/mL）下でイ

ンキュベートしたが、代謝物の顕著な増加は認められなかった。ヒト新鮮肝単離細胞を用いて本薬の<sup>14</sup>C標識体5 μmol/Lを反応させた結果、代謝物は認められなかった。

ヒトのCYP分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)の発現系においてNADPH存在下、本薬の<sup>14</sup>C標識体(10 μmol/L)の代謝について検討した結果、CYP3A4の発現系においてのみ、1種類の代謝物の生成が認められた。

本薬の<sup>14</sup>C標識体及びヒト肝ミクロソーム又はヒトCYP3A4発現系をインキュベートして得られた代謝反応液試料を用いて、本薬の代謝物の構造推定を行った結果、ヒトCYP3A4発現系の代謝反応液試料において認められた代謝物は、本薬の一水酸化体であると推定された。一方、ヒト肝ミクロソームの代謝反応液試料において認められた代謝物も、そのHPLCの保持時間から一水酸化体であると考えられたが、代謝物の生成量が極めて少なかったため、推定構造情報は得られなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬(0.1~100 μmol/L)の各CYP分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)に対する阻害作用を検討した結果、CYP2C9に対する本薬のIC<sub>50</sub>値は46 μmol/Lであり、その他の分子種に対して阻害作用はほとんど認められなかった<sup>64</sup>。

## (2) 患者における検討

### HT-1患者を対象とした臨床試験(5.3.3.2-1:NTBC試験<1991年12月~1995年1月>参考資料)

HT-1患者を対象としたNTBC試験の開始初期において、血中本薬濃度を基に薬物動態解析が実施された(試験のデザインの詳細並びに有効性及び安全性成績については「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略>(2)NTBC試験」の項を参照)。

薬物動態について、4例(小児3例及び成人1例)の患者における本薬投与開始後の血中本薬濃度を基に1-コンパートメントモデルを用いた解析を実施した結果、分布容積は0.07~0.55 L/kg、t<sub>1/2</sub>は16~26時間であることが示唆された(表7、被験者1~4)。また、本薬を10~25ヵ月間継続投与後に投与を中止した3例の小児において、投与中止後の血中本薬濃度を基にt<sub>1/2</sub>を推定したところ、22~37時間であった(表7、被験者5~7)。

<sup>64</sup> 公表文献(Neat JN, *et al.*, *Drug Metab Rev*; 2010; 42 Suppl 1: 115-6)において、当該試験で検討されていないCYP2B6及び2C8における本薬の阻害作用が検討されており、CYP2B6及び2C8に対する本薬の阻害作用は弱く、IC<sub>50</sub>値はいずれも>100 μmol/Lであることが報告されている。また、CYP1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4/5の代謝活性に対する本薬の阻害作用についても検討されており、CYP2C9に対するIC<sub>50</sub>値は11 μmol/L、他のCYP分子種に対するIC<sub>50</sub>値はいずれも100 μmol/L超であり、各分子種において時間依存的阻害及び代謝依存的阻害作用はほとんど示さないことが報告されている。さらに、ヒト初代培養肝細胞を用いたCYP1A2、2B6及び3A4/5に対する本薬の酵素誘導作用が検討されており、本薬(1、10及び100 μmol/L)はCYP2B6及び3A4/5の酵素活性及びmRNA量には大きな影響を及ぼさず(2倍未満)、本薬の最大濃度(100 μmol/L)ではCYP1A2の酵素活性及びmRNA量を上昇させたが、その誘導能は陽性対照(オメプラゾール)のわずか9%であることが報告されている。

表7 個々の被験者における薬物動態パラメータ

被験者	年齢 <sup>h)</sup>	体重 <sup>h)</sup> (kg)	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	$V_d$ (L/kg)	$K_{el}$ ( $h^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)
1 <sup>a)</sup>	2 ヲ月	5.7	0.35	0.10	0.027	26
2 <sup>b)</sup>	9 ヲ月	7.9	0.46	0.55	0.043	16
3 <sup>c)</sup>	2 歳 3 ヲ月	15.4	0.17	0.25	0.030	23
4 <sup>d)</sup>	21 歳	70.0	0.35	0.07	0.033	21
5 <sup>e)</sup>	4 歳	21.6	—	—	0.025	28
6 <sup>f)</sup>	6 歳	22.9	—	—	0.031	22
7 <sup>g)</sup>	6 歳	27.0	—	—	0.019	37

$k_a$  : 吸収速度定数、 $V_d$  : 分布容積、 $K_{el}$  : 消失速度定数、 $t_{1/2}$  : 消失半減期、— : 算出せず

a) 本薬 0.56 mg/kg を 1 日 2 回、9 日間投与したときの薬物動態パラメータ

b) 本薬 0.20、0.20 及び 0.61 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間それぞれ投与したときの薬物動態パラメータ

c) 本薬 0.21、0.21 及び 0.62 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間それぞれ投与したときの薬物動態パラメータ

d) 本薬 0.57 mg/kg を初回投与し、その 17.4、30 及び 41.5 時間後に本薬 0.29 mg/kg を投与したときの薬物動態パラメータ

e) 本薬を 2 年間投与し、投与中止した際の最終投与時 (本薬 1 回 0.22 mg/kg を 1 日 2 回) の薬物動態パラメータ

f) 本薬を 2 年 1 ヲ月間投与し、投与中止した際の最終投与時 (本薬 1 回 0.21 mg/kg を 1 日 2 回) の薬物動態パラメータ

g) 本薬を 10 ヲ月間投与し、投与中止した際の最終投与時 (本薬 1 回 0.5 mg/kg を 1 日 2 回) の薬物動態パラメータ

h) 本薬投与時の年齢及び体重

## <審査の概略>

### 血中本薬濃度と効果の関係について

申請者は、本剤の血中本薬濃度と効果の関係について、以下のように説明している。

NTBC 試験において、1991 年 2 月～1997 年 8 月に組み入れられた患者 207 例を対象としたロジスティック回帰分析により、血中本薬濃度及び HT-1 患者の特異的生化学的指標 (尿中 SA、血漿中 SA、赤血球 PBG 合成酵素活性及び尿中 5-ALA) の 2 年間の異常値再発確率との関連性を検討した。その結果、図 1 のとおり血中本薬濃度と HT-1 の特異的生化学指標は有意な逆相関を示した。

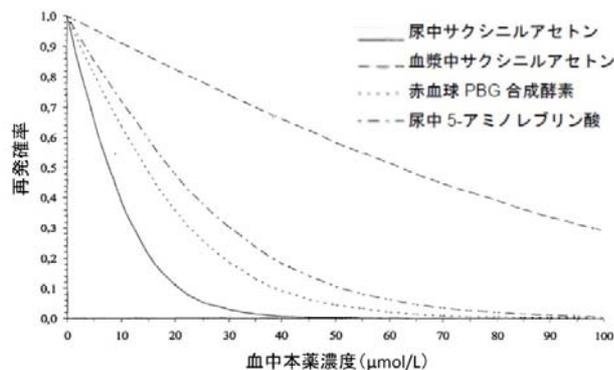


図1 血中本薬濃度及び臨床検査値正常化後の異常値の再発確率

尿中 SA の異常値再発確率が 1 % となる血中本薬濃度とその 95 % 信頼区間は 37 [23, 51]  $\mu\text{mol/L}$  であった。赤血球 PBG 合成酵素活性の異常値再発確率が 1 % となる血中本薬濃度とその 95 % 信頼区間は 70 [44, 95]  $\mu\text{mol/L}$  であった。血中本薬濃度が 30  $\mu\text{mol/L}$  のとき、尿中 SA の異常値再発確率とその 95 % 信頼区間は 2.8 [0.5, 13.7] %、赤血球 PBG 合成酵素活性の異常値再発確率\*とその 95 % 信頼区間は 18.6 [8.5, 38.0] % であった。本薬投与開始時の年齢と異常値再発確率の間に有意な関連性は認められなかった。

\* 新薬承認情報提供時に修正  
(修正前: 赤血球 PBG 合成酵素活性)

1993年7月～2000年3月に組み入れられた患者250例を対象としたロジスティック回帰分析を実施したところ、上記の解析結果と同様の結果が得られ、血中本薬濃度が30 µmol/Lのとき、尿中SA及び赤血球PBG合成酵素活性の異常値再発確率は約6%であった。

機構は、以下のように考える。血中本薬濃度及び効果の関係性について、提示された成績は限定的なものであると考えるものの、申請者が説明しているとおり、血中本薬濃度の増加に伴い臨床検査値の改善が示唆されている。一方、動物試験において、本薬の投与によって血漿中チロシン濃度が増加し、眼障害が発現する可能性が示唆されていることから、本剤投与における安全性も含め、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性及び安全性について 2) 安全性について」の項を参照）。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

参考資料として、外国人健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験（CCT/96/001試験）、医師主導型のNTBC試験<sup>65</sup>（第II/III相試験（主要解析）、第III相試験（相補的解析））の成績、NTBC試験未登録で本薬が投与された患者の安全性追加報告書、NTBC試験後に本薬が投与された患者の安全性最新報告（PSUR）及び公表文献が提出された。以下に主な試験成績及び公表文献等の内容を記述する。

#### (1) 臨床薬理試験

海外第I相単回投与試験（CCT/96/001試験）の主な試験の概略及び試験成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項を参照。

#### (2) NTBC試験

NTBC試験は、1991年2月～1997年8月に本薬の投与を受けた207例の患者による第II/III相試験（主要解析、5.3.5.2-1）及び1993年7月～2000年3月に本薬の投与を受けた250例の患者による第III相試験（相補的解析、5.3.5.2-2）として2つの報告書が作成された。相補的解析は、主要解析後、欧州での申請のためのデータ編集前の可能な限り直近までに組み入れられた、本薬の初回1日用量として1 mg/kgが推奨されて以降の患者を評価することによって、主要解析を補足することを目的に実施された。主要解析の患者と相補的解析の患者は一部重複<sup>66</sup>しており、NTBC試験全体では、1例の日本人を含む291例が総患者数とされた。

##### 1) 第II/III相試験（主要解析）（5.3.5.2-1：<1991年2月～1997年8月>参考資料）

国内外のチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を実施しているHT-1患者<sup>67</sup>を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

<sup>65</sup> NTBC試験は、Sahlgrenska University Hospital (Sweden) のチームが医師主導型のグローバル試験として非GCP下で実施され、本薬はCompassionate useとして、要請に応じSahlgrenska University Hospitalから全世界の病院へ提供されて試験が実施された。治験責任医師は、Sahlgrenska University Hospitalのチームがデザインした治験実施計画書に従って、検査用の血液検体、尿検体、現地での臨床検査結果及び臨床情報を定期的にSahlgrenska University Hospitalに送付することとされ、本試験へ参加した患者の有効性及び安全性等の情報が収集された。なお、1994年後期から本薬の提供は、Sahlgrenska University HospitalからSwedish Orphan AB社（現Swedish Orphan BiovitrumAB：SOBI社）へと移行された。

<sup>66</sup> 1991年2月～1993年7月：41例、1993年7月～1997年8月：166例、1997年8月～2000年3月：84例

<sup>67</sup> HT-1と診断され、尿中又は血漿中SAの検出により診断が確定した患者が選択基準とされ、肝移植を受けた患者は除外された。

用法・用量は、1日用量を2回に分けて経口投与することとされ、投与時期等は規定されなかった。最初に組み入れられた1例は本薬0.1 mg/kg/日を経口投与とされ、投与開始2ヵ月間で本薬0.2及び0.4 mg/kg/日へと順に増量された。1991年3月～4月に組み入れられた4例は本薬0.2 mg/kg/日を経口投与とされ、そのうち3例が0.6 mg/kg/日まで増量された<sup>68</sup>。その後、1991年12月以降は開始用量として本薬0.6 mg/kg/日が、1993年以降は本薬1 mg/kg/日が推奨され、各患者の用量調整は、赤血球PBG合成酵素、尿中SA及び血漿中SA、尿中5-ALA、尿中サクシニルアセト酢酸（以下、「SAA」）並びに血中本薬濃度等の推移に基づいて設定された。

総投与例数207例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。そのうち、38例（肝不全による死亡7例、肝不全による肝移植7例、肝細胞癌疑い（後に確定）による肝移植7例、待機肝移植7例、肝細胞癌疑い（未確定）により肝移植6例、肝細胞癌による死亡2例、多臓器不全による死亡1例、保護者の希望による中止1例）が投与中止とされた。

本薬の曝露状況について、207例の投与期間（中央値（最小値～最大値）、以下同様）は、22.2（0.1～78）ヵ月であった。そのうち、投与開始時年齢が0～6ヵ月の患者（80例）の投与期間は18.0（0.1～78）ヵ月、0～2歳の患者（142例）の投与期間は20.4（0.1～78）ヵ月、2歳を超える患者\*（65例）の投与期間は27.7（0.8～76）ヵ月であった。

有効性について、本薬投与期間中の生存率は、表8のとおりであった。

表8 本薬投与期間中の生存率

	投与後の例数			生存率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] %		
	1年後	2年後	4年後	1年後	2年後	4年後
試験対象集団 (207例)	149	95	35	96 [93, 99]	96 [92, 100]	93 [87, 99]
投与開始時年齢0～2ヵ月 (16例)	12	7	3	88 [70, 100]	88 [65, 100]	88 [52, 100]
投与開始時年齢0～6ヵ月 (80例)	55	30	11	94 [88, 100]	94 [85, 100]	94 [80, 100]
投与開始時年齢>6ヵ月 (127例)	94	65	24	97 [94, 100]	97 [94, 100]	93 [85, 100]

a) Kaplan-Meier法により推定

本薬投与期間中の肝不全による死亡（7例）及び肝不全による肝移植（7例）は、投与開始時年齢0～2歳の患者のみで認められ、Kaplan-Meier法により推定した肝不全による死亡及び肝不全による肝移植の累積発生率とその95%信頼区間は、投与1、2及び4年後で9 [3, 14]、10 [4, 16]及び13 [3, 22] %であった。

本薬投与中に組織病理検査によって肝細胞癌が9例<sup>69</sup>に認められ、そのうち8例は投与開始時年齢が2歳を超える患者であった。Kaplan-Meier法により推定した肝細胞癌の累積発生率とその95%信頼区間は、投与1、2及び4年後で3 [0, 5]、4 [0, 8]及び8 [2, 15] %であった。そのうち投与開始時年齢0～2歳の投与1、2及び4年後の肝細胞癌の累積発生率とその95%信頼区間は、1 [0, 3]、1 [0, 3]及び1 [0, 5] %、投与開始時年齢が2歳を超える患者の投与1、2及び4年後の累積肝細胞癌発現率とその95%信頼区間は、6 [0, 12]、10 [1, 19]及び20 [5, 35] %であった<sup>70</sup>。

各臨床検査値の本薬投与開始から基準範囲内に達する期間は、表9のとおりであった。

<sup>68</sup> Lindstedt S *et al.*, *Lancet*, 1992: 340; 813-7 (5.4-16)

<sup>69</sup> 肝細胞癌による肝移植6例、肝細胞癌により死亡した2例が投与中止とされ、肝細胞癌の肺転移が疑われたため抗癌剤治療が実施され、その後部分肝切除を実施した1例は1997年8月時点で投与が継続されていた。なお、肝細胞癌疑い（後に確定）による肝移植7例が投与中止とされたが、肝細胞癌発現率に関する解析では、試験開始時に既に肝細胞癌と診断され、本剤投与2週間後に肝移植を受けた1例は解析から除外された。

<sup>70</sup> 血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン濃度の急激な上昇が認められた2例を肝細胞癌が疑われた2例として解析に含めた場合の累積肝細胞癌発現率とその95%信頼区間は、1、2及び4年後で3 [0, 6]、5 [1, 8]及び11 [4, 19] %であり、そのうち投与開始時年齢0～2歳の投与1、2及び4年後の累積肝細胞癌発現率とその95%信頼区間は、1 [0, 3]、1 [0, 3]及び1 [0, 5] %、投与開始時年齢が2歳を超える患者の投与1、2及び4年後の累積肝細胞癌発現率とその95%信頼区間は、8 [0, 15]、12 [2, 21]及び27 [11, 42] %であった。

\* 新薬承認情報提供時に修正  
（修正前：2歳以上の患者）

表9 各臨床検査値の本薬投与開始から基準範囲内に達する期間

臨床検査値 <sup>a)</sup>	例数	基準範囲内に達する期間 (月)	2ヵ月目来院時まで に基準範囲内に達 しなかった患者数	投与前値が既に基 準範囲内の患者数
		中央値 (最小値～最大値)		
尿中 SA	186	0.3 (0.2～20.8)	0	3
血漿中 SA	172	3.9 (0.2～27.0)	22	0
赤血球 PBG 合成酵素活性	180	0.3 (0.2～7.5)	0	2
尿中 5-ALA	163	0.2 (0.2～20.7)	2	27

a) 基準範囲：尿中 SA (<1 mmol/mol クレアチニン)、血漿中 SA (<0.1 $\mu$ mol/L)、赤血球 PBG 合成酵素活性 (>0.58 nkat/g ヘモグロビン)、尿中 5-ALA (<23 mmol/L：本薬投与開始から6ヵ月以上経過後に得られたすべての値の95パーセントタイル値を基準上限値として定義)

各臨床検査値の本薬投与開始前及び1年目来院時の比較は、表10のとおりであった。

表10 各臨床検査値の本薬投与開始前及び1年目来院時の比較

臨床検査値	例数	投与前	1年目来院時	変化量	p値 <sup>a)</sup>
尿中 SA (mmol/mol クレアチニン)	104	120	<1.00	-119	<0.001
血漿中 SA ( $\mu$ mol/L)	108	13.4	<0.1	-13.3	<0.001
赤血球 PBG 合成酵素活性 (nkat/g ヘモグロビン)	100	0.02	0.98	0.92	<0.001
尿中 5-ALA (mmol/mol クレアチニン)	109	76.0	6.0	-66.0	<0.001
血清中 $\alpha$ -フェトプロテイン	104	471 <sup>b)</sup>	3.10 <sup>b)</sup>	-392 <sup>b)</sup>	<0.001
血清中 ALT ( $\mu$ kat/L)	54	0.56	0.73	0.15	0.007
血清中 AST ( $\mu$ kat/L)	50	0.90	0.77	-0.05	0.064
血清中 $\gamma$ -GTP ( $\mu$ kat/L)	41	1.07	0.42	-0.38	<0.001
血清中ビリルビン ( $\mu$ mol/L)	49	17.0	6.8	-10.0	<0.001
血清中アルブミン (g/L)	47	37.0	42.0	4.0	<0.001
尿中 $\alpha_1$ -ミクログロブリン (g/mol クレアチニン)	100	4.3	2.6	-1.5	<0.001
血清アルカリホスファターゼ ( $\mu$ kat/L)	51	15.1	7.4	-7.7	<0.001
血清リン酸 (mmol/L)	45	1.47	1.70	0.23	<0.001
血清クレアチニン ( $\mu$ mol/L)	49	32.0	39.0	5.0	0.025
尿中アミノ酸 (mmol/mol クレアチニン) <sup>c)</sup>	13	7535	1372	-4192	<0.001
ヘモグロビン (g/L)	51	114	118	5	0.019
赤血球数 ( $\times 10^{12}$ /L)	40	4.07	4.31	0.32	0.011
血小板数 ( $\times 10^9$ /L)	46	120	227	56	<0.001
好中球数 ( $\times 10^9$ /L)	41	3.00	2.98	-0.10	0.750
尿中フェノール酸 (mmol/mol クレアチニン)	96	458	1730	663	<0.001
血漿中チロシン ( $\mu$ mol/L)	110	146	387	225	<0.001
血漿中フェニルアラニン ( $\mu$ mol/L)	110	65.0	56.0	-5.0	0.021
血漿中メチオニン ( $\mu$ mol/L)	110	38.0	22.0	-12.0	<0.001
血漿中グリシン ( $\mu$ mol/L)	109	418	376	-43	0.009
血漿中バリン ( $\mu$ mol/L)	110	153	204	41	<0.001
血漿中アラニン ( $\mu$ mol/L)	110	553	496	-55	0.039

中央値

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -GTP：ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ

a) Wilcoxon の符号付き順位検定

b)  $\alpha$ -フェトプロテイン/正常値比の中央値

c) 正常化時まで追跡

安全性について、有害事象の発現状況は、表11のとおりであった。

表 11 有害事象の発現状況

器官別大分類	基本語	発現例数 (発現率%)
一般的全身障害	死亡 (多臓器不全による死亡)	1 (0.5)
心・血管障害	チアノーゼ	1 (0.5)
中枢・末梢神経系障害	痙攣	3 (1)
	頭痛	1 (0.5)
	運動過多	1 (0.5)
消化管障害	下痢	1 (0.5)
	粘膜疹	1 (0.5)
	胃炎	1 (0.5)
	胃腸炎	1 (0.5)
	胃腸出血	1 (0.5)
	歯牙変色	1 (0.5)
肝臓・胆管系障害	肝不全	14 (7)
	ポルフィリン症	1 (0.5)
代謝・栄養障害	脱水症	1 (0.5)
	低血糖	1 (0.5)
	口渇	1 (0.5)
筋・骨格系障害	病的骨折	1 (0.5)
新生物 (腫瘍)	肝悪性腫瘍	10 (5)
	肝腫瘍	6 (3)
	脳良性腫瘍	1 (0.5)
血小板・出血凝血障害	血小板減少症	6 (3)
	鼻出血	2 (1)
精神障害	神経過敏症	1 (0.5)
	傾眠	1 (0.5)
女性生殖器障害	無月経	1 (0.5)
抵抗機構障害	耳炎	1 (0.5)
	感染	1 (0.5)
呼吸器系障害	気管支炎	1 (0.5)
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒症	3 (1)
	剥脱性皮膚炎	2 (1)
	脱毛症	1 (0.5)
	斑状丘疹性皮疹	1 (0.5)
	乾皮症	1 (0.5)
白血球・網内系障害	白血球減少症	4 (2)
	顆粒球減少症	2 (1)
視覚障害	角膜炎	5 (2)
	羞明	4 (2)
	結膜炎	4 (2)
	角膜混濁	4 (2)
	眼痛	3 (1)
	眼瞼炎	2 (1)
	白内障	1 (0.5)
その他	その他 (待機的肝移植)	7 (3)

世界保健機関副作用用語集 (WHO-ART)

死亡は 10 例 (肝不全による死亡 7 例<sup>71</sup>、肝細胞癌による死亡 2 例<sup>72</sup>、多臓器不全による死亡 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は 11 例に 13 件 (痙攣 4 件、血小板減少症 3 件、胃腸出血、ポルフィリン症、悪性腫瘍 (肝細胞癌)、脳良性腫瘍 (頭蓋咽頭腫)、チアノーゼ、低血糖、各 1 件) 認められ、そのうち血小板減少症 (3 例 3 件) は副作用と判断された。

試験期間中に眼科検査を実施し、眼症状の有無を調査した結果、眼障害 (白内障、角膜混濁、角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、羞明、眼痛等) は 14 例<sup>73</sup>に認められた。これらの症状は一過性であった

<sup>71</sup> 表 11 に記載された肝不全 14 例のうち 7 例

<sup>72</sup> 表 11 に記載された肝悪性腫瘍 10 例のうち 2 例

<sup>73</sup> 表 11 に記載された視覚障害の各症状が複数発現した症例を含む。

が、一部の患者では数回にわたって再発した。白内障の1例を除き、副作用と判定された。血漿中チロシン濃度が試験期間中に1回以上800 µmol/Lを超えた37例のうち6例で眼症状が認められ、この発現頻度(16.2% (6/37例))は、1回も800 µmol/Lを超えなかった患者の発現頻度(4.7% (8/170例))に比べ有意に高かった(Fisherの直接確率検定:p=0.02)。血漿中チロシン濃度が1000 µmol/Lを超えた12例のうち1例で眼症状がみられたが、1200 µmol/Lを超えた4例では眼症状は報告されなかった。

## 2) 第III相試験(相補的解析) <5.3.5.2-2:1993年7月~2000年3月>参考資料)

国内外のチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を実施しているHT-1患者<sup>67</sup>を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、開始用量として本薬1 mg/kgを1日2回に分けて経口投与することが推奨され、赤血球PBG合成酵素、尿中SA及び血漿中SA、尿中5-ALA、尿中SAA並びに血中本薬濃度等の推移に基づいて適宜調整することとされた。なお、投与時期等は規定されなかった。本薬の用量に応じて低用量群<sup>74</sup>、推奨用量群<sup>75</sup>、高用量群<sup>76</sup>に分類され、サブグループとして低用量群及び推奨用量群における有効性も検討された。本試験において、総投与例は250例であり、投与開始時年齢が0~2歳の患者は192例、2歳以上の患者は58例であった。また、198例が推奨用量、41例が低用量、6例が高用量として投与が開始され、5例が開始用量不明であった。

総投与例250例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。そのうち、50例(待機的肝移植10例、肝不全による死亡8例、肝不全による肝移植8例、肝細胞癌疑い(後に確定)による肝移植8例、肝細胞癌疑い(未確定)による肝移植8例、肝細胞癌による死亡2例、多臓器不全による死亡2例、胃腸出血による死亡1例、早産合併症による死亡1例、死因不明1例、保護者の希望による中止1例)が投与中止とされた。

本薬の曝露状況について、250例の総投与期間は0.1~80.5ヵ月であった。

有効性について、本薬投与期間中の生存率は、表12のとおりであった。

表12 本薬投与期間中の生存率

投与開始時年齢別/用量別	投与後の例数			生存率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] %		
	2年後	4年後	6年後	2年後	4年後	6年後
試験対象集団 (250例)	158	88	16	94 [91, 98]	94 [89, 98]	94 [84, 100]
投与開始時年齢0~2ヵ月 (60例)	32	16	2	93 [85, 100]	93 [82, 100]	93 [60, 100]
投与開始時年齢0~6ヵ月 (128例)	75	38	6	93 [87, 98]	93 [85, 100]	93 [74, 100]
投与開始時年齢>6ヵ月 (122例)	83	50	10	96 [86, 100]	95 [89, 100]	95 [82, 100]
低用量群 (41例)	14	10	2	97 [89, 100]	97 [88, 100]	97 [75, 100]
推奨用量群 (198例)	111	48	5	95 [91, 98]	95 [89, 100]	95 [78, 100]

a) Kaplan-Meier法により推定

Kaplan-Meier法により推定した本薬投与期間中の死亡及び肝移植の非発生率、肝不全による死亡及び肝移植の非発生率、肝細胞癌の非発生率は表13のとおりであった。本薬投与期間中の死亡例

<sup>74</sup> 低用量群は、本薬投与1年目に0.70 mg/kg/日以下で6ヵ月以上投与された患者、又は投与期間が6ヵ月未満の場合は、その投与期間全体を通して0.70 mg/kg/日以下を投与された患者とされた。その後の6ヵ月以上にわたり0.70 mg/kg/日を超える用量を投与された場合は、0.70 mg/kg/日を超える用量が最初に投与された日まで低用量群とし、更にその後の6ヵ月以上にわたり0.70 mg/kg/日以下の用量を投与された場合は、0.70 mg/kg/日以下の用量が最初に投与された日以降を低用量群に含めた。

<sup>75</sup> 推奨用量群は、用量の情報が得られている患者のうち、低用量群又は高用量群に含まれない患者とされた。

<sup>76</sup> 高用量群は、本薬投与1年目に1.50 mg/kg/日以上で6ヵ月以上投与された患者、又は投与期間が6ヵ月未満の場合は、その投与期間全体を通して1.50 mg/kg/日以上を投与された患者とされた。その後の6ヵ月以上にわたり1.50 mg/kg/日を下回る用量を投与された場合は、1.50 mg/kg/日を下回る用量を最初に投与された日まで高用量群とし、更にその後の6ヵ月以上にわたり1.50 mg/kg/日以上の用量を投与された場合は、1.50 mg/kg/日以上用量が最初に投与された日以降を高用量群として含むこととされた。

は 15 例、肝移植は 34 例に認められた。また、本薬投与期間中の肝不全による死亡（8 例）及び肝移植（8 例）は、1 件を除き、いずれも投与開始時年齢が 2 歳以下の患者であった。本薬投与中に組織病理検査によって肝細胞癌が 10 例<sup>77</sup>に認められ、そのうち 9 例は投与開始時年齢が 2 歳を超える患者であった。

表 13 本薬投与期間中の死亡及び肝移植の非発生率、肝不全による死亡及び肝移植の非発生率、肝細胞癌の非発生率

		試験対象集団 (250 例)	低用量群 (41 例)	推奨用量群 (198 例)
死亡及び肝移植の非発生率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] %	2 年後	84 [79, 89]	88 [74, 100]	84 [78, 89]
	4 年後	79 [73, 85]	88 [72, 100]	81 [74, 88]
	6 年後	75 [64, 85]	70 [25, 100]	81 [59, 100]
肝不全による死亡及び肝移植の非発生率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] %	2 年後	94 [90, 97]	97 [91, 100]	95 [91, 98]
	4 年後	94 [89, 98]	97 [91, 100]	95 [59, 100]
	6 年後	92 [84, 100]	97 [87, 100]	95 [79, 100]
肝細胞癌の非発生率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] %	2 年後	98 [95, 100]	94 [85, 100]	98 [96, 100]
	4 年後	94 [90, 98]	94 [85, 100]	97 [93, 100]
	6 年後	91 [81, 100]	86 [67, 100]	97 [83, 100]

a) Kaplan-Meier 法により推定

本薬投与開始後の主な経過期間における各臨床検査値が正常値を示した患者の割合は表 14 のとおりであった。尿中 SA、赤血球 PBG 合成酵素活性、尿中 5-ALA は投与 1 週目～1 ヶ月程度、血漿中 SA 及び血清中  $\alpha$ -フェトプロテインでは投与 6 ヶ月目～2 年目程度で、ほとんどの患者が基準範囲内となった。

<sup>77</sup> 肝細胞癌による肝移植 8 例、肝細胞癌により死亡した 2 例が投与中止とされた。

表 14 本薬投与開始後の主な経過期間における各臨床検査値が正常値を示した患者の割合

臨床検査値 <sup>a)</sup>	投与開始後の主な経過期間	正常値を示した患者の割合 (%)	
		低用量群	推奨用量群
尿中 SA <sup>b)</sup>	1～7 日	87.5 (21/24 例)	91.8 (67/73 例)
	31～45 日	100.0 (21/21 例)	97.2 (69/71 例)
	153～182 日	100.0 (13/13 例)	100.0 (88/88 例)
	305～365 日	100.0 (20/20 例)	100.0 (96/96 例)
血漿中 SA <sup>c)</sup>	1～7 日	0.0 (0/22 例)	0.0 (0/79 例)
	31～45 日	0.0 (0/20 例)	1.3 (1/76 例)
	46～61 日	75.0 (6/8 例)	17.4 (12/69 例)
	62～91 日	50.0 (9/18 例)	30.4 (28/92 例)
	92～122 日	93.3 (14/15 例)	71.9 (64/89 例)
	123～152 日	81.3 (13/16 例)	82.1 (46/56 例)
	153～182 日	92.9 (13/14 例)	88.8 (79/89 例)
赤血球 PBG 合成酵素活 <sup>d)</sup>	1～7 日	73.9 (17/23 例)	64.0 (48/75 例)
	8～14 日	75.0 (6/8 例)	69.8 (44/63 例)
	15～30 日	100.0 (9/9 例)	92.8 (64/69 例)
	153～182 日	100.0 (12/12 例)	98.7 (78/79 例)
	305～365 日	100.0 (17/17 例)	98.9 (88/89 例)
尿中 5-ALA <sup>e)</sup>	1～7 日	92.9 (13/14 例)	77.8 (14/18 例)
	31～45 日	100.0 (12/12 例)	85.7 (6/7 例)
	153～182 日	100.0 (6/6 例)	100.0 (18/18 例)
	305～365 日	100.0 (11/11 例)	100.0 (20/20 例)
血清中 α-フェト プロテイン	1～30 日	14.3 (4/28 例)	12.3 (18/146 例)
	31～61 日	17.4 (4/23 例)	15.3 (18/118 例)
	92～122 日	36.4 (4/11 例)	34.1 (28/82 例)
	153～182 日	44.4 (4/9 例)	47.1 (40/85 例)
	305～365 日	45.0 (9/20 例)	58.9 (56/95 例)
	427～487 日	66.7 (6/9 例)	77.8 (63/81 例)
	549～609 日	75.0 (3/4 例)	82.2 (37/45 例)
671～730 日	100 (5/5 例)	87.8 (43/49 例)	

- a) 基準範囲：尿中 SA (<1 mmol/mol クレアチニン)、血漿中 SA (<0.1μmol/L)、赤血球 PBG 合成酵素活性 (>0.58 nkat/g ヘモグロビン)、尿中 5-ALA (24～168 ヲ月齡は月齡に応じて≤12.9～≤6.6 mmol/mol クレアチニン、168 ヲ月齡超では≤6.6 mmol/mol クレアチニン)、血清中 α-フェトプロテイン (各年齢群の正常集団の 90 パーセントイル値)
- b) 本薬投与開始前における低用量群及び推奨用量群の尿中 SA の基準範囲外の割合は 92.7 及び 86.9%、投与前値なしの割合は 7.3 及び 12.1%であり、推奨用量群において基準範囲内の割合は 1.0%であった。
- c) 本薬投与開始前における低用量群及び推奨用量群の血漿中 SA の基準範囲外の割合は 92.7 及び 90.4%、投与前値なしの割合は 7.3 及び 9.6%であった。
- d) 本薬投与開始前における低用量群及び推奨用量群の赤血球 PBG 合成酵素活の基準範囲外の割合は 87.8 及び 84.3%、投与前値なしの割合は 12.2 及び 14.6%であり、推奨用量群において基準範囲内の割合は 1.0%であった。
- e) 本薬投与開始前 (投与開始年齢 24 ヲ月以上の患者) における低用量群及び推奨用量群の尿中 5-ALA の基準範囲外の割合は 70.8 及び 82.4%、投与前値なしの割合は 8.3 及び 11.8%であり、基準範囲内の割合は 20.8 及び 5.9%であった。

安全性について、有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。有害事象のうち、角膜炎 3.2% (8/250 例)、角膜混濁 2.4% (6/250 例)、羞明 2.4% (6/250 例)、結膜炎 2.0% (5/250 例)、血小板減少症 2.0% (5/250 例)、眼痛 1.6% (4/250 例)、剥脱性皮膚炎 1.2% (3/250 例)、そう痒症 1.2% (3/250 例)、白血球減少症 1.2% (3/250 例)、顆粒球減少症 0.8% (2/250 例)、眼瞼炎 0.4% (1/250 例)、斑状丘疹性皮膚疹 0.4% (1/250 例)、乾皮症 0.4% (1/250 例) は、副作用と判断された。

表 15 有害事象の発現状況

器官別大分類	基本語	発現例数 (発現率%)	発現件数
視覚障害	角膜炎	8 (3.2)	9
	角膜混濁	6 (2.4)	16
	羞明	6 (2.4)	8
	結膜炎	5 (2.0)	5
	眼痛	4 (1.6)	18
	白内障	2 (0.8)	2
	眼瞼炎	1 (0.4)	1
	網膜障害	1 (0.4)	1
肝臓・胆管系障害	肝不全	16 (6.4)	16
	肝硬変	2 (0.8)	4
	肝酵素上昇	2 (0.8)	2
	ポルフィリン症	2 (0.8)	2
	肝機能異常	1 (0.4)	1
	肝腫	1 (0.4)	1
新生物 (腫瘍)	肝悪性腫瘍	10 (4.0)	10
	肝腫瘍	8 (3.2)	8
	脳良性腫瘍	1 (0.4)	1
	悪性リンパ腫	1 (0.4)	1
一般的全身障害	待機的移植	10 (4.0)	10
	死亡	4 (1.6)	4
消化管障害	胃腸出血	2 (0.8)	2
	胃腸炎	2 (0.8)	2
	腹痛	1 (0.4)	1
	便秘	1 (0.4)	1
	粘膜疹	1 (0.4)	1
	下血	1 (0.4)	1
	歯牙変色	1 (0.4)	1
	皮膚・皮膚付属器障害	剥脱性皮膚炎	3 (1.2)
そう痒症	3 (1.2)	3	
脱毛症	2 (0.8)	2	
斑状丘疹性皮膚疹	1 (0.4)	1	
乾皮症	1 (0.4)	1	
血小板・出血凝血障害	血小板減少症	5 (2.0)	6
	鼻出血	1 (0.4)	1
中枢・末梢神経系障害	痙攣	2 (0.8)	3
	運動過多	2 (0.8)	2
	頭痛	1 (0.4)	2
	寡動症	1 (0.4)	1
白血球・網内系障害	白血球減少症	3 (1.2)	3
	顆粒球減少症	2 (0.8)	2
抵抗機構障害	感染	3 (1.2)	4
	中耳炎	1 (0.4)	1
代謝・栄養障害	脱水症	1 (0.4)	1
	低血糖	1 (0.4)	1
精神障害	神経過敏症	2 (0.8)	2
心・血管障害	チアノーゼ	1 (0.4)	1
赤血球障害	貧血	1 (0.4)	1
女性生殖器障害	無月経	1 (0.4)	1
泌尿器系障害	血尿	1 (0.4)	1

世界保健機関副作用用語集 (WHO-ART)

死亡例は 15 例 (肝不全による死亡 8 例<sup>78</sup>、肝細胞癌による死亡 2 例<sup>79</sup>、多臓器不全による死亡 2 例、胃腸出血による死亡 1 例<sup>80</sup>、早産合併症による死亡 1 例、死因不明 1 例) に認められたが、いずれも副作用と判断されなかった。重篤な有害事象は 15 例に 19 件 (肝硬変 4 件、痙攣 3 件、血小板減少症、ポルフィリン症、各 2 件、胃腸出血、悪性リンパ腫、悪性腫瘍 (肝細胞癌)、脳良性腫

<sup>78</sup> 表 15 に記載された肝不全 16 例のうち 8 例

<sup>79</sup> 表 15 に記載された肝悪性腫瘍 10 例のうち 2 例

<sup>80</sup> 表 15 に記載された胃腸出血 2 例のうち 1 例

瘍（頭蓋咽頭腫）、チアノーゼ、低血糖、感染、網膜障害、各1件）認められ、そのうち血小板減少症（2例2件）は副作用と判断された。

### (3) 海外における使用調査（5.3.5.4-1、5.3.5.4-2、5.3.5.4-3：参考資料）

NTBC 試験未登録で本薬が投与された患者の安全性追加報告書及び NTBC 試験後に米国にて承認されるまでの間に本薬が投与された患者の安全性最新報告（PSUR）における重篤な有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、重篤な副作用は報告されなかった。

表 16 安全性追加報告書及び安全性最新報告（PSUR）における重篤な有害事象の発現状況

器官別大分類	基本語	安全性追加報告書 (1995年3月～ 1997年8月)	安全性最新報告1 (2000年1月～ 2001年4月)	安全性最新報告2 (2001年5月～ 2002年1月)
		24例 [13.0人・年]	318例 [383人・年]	358例 [241人・年]
一般的全身障害	貧血	—	1 (0.3)	—
	死亡	1 (4.0)	—	—
	溶血性貧血	—	—	1 (0.3)
中枢・末梢神経系障害	脳症	1 (4.0) <sup>a)</sup>	—	—
肝臓・胆管系障害	肝硬変	—	—	1 (0.3) <sup>b)</sup>
	肝不全	—	7 (2.2) <sup>a), b)</sup>	2 (0.6) <sup>a)</sup>
新生物（腫瘍）	肝腫瘍	1 (4.0)	1 (0.3) <sup>b)</sup>	3 (0.8) <sup>b)</sup>
	肝悪性腫瘍	—	4 (1.3) <sup>a), b)</sup>	3 (0.8) <sup>b)</sup>
	悪性リンパ腫	—	1 (0.3) <sup>a)</sup>	—
呼吸器系障害	呼吸不全	1 (4.0) <sup>a)</sup>	—	—
その他	待機的肝移植	1 (4.0)	1 (0.3)	6 (1.7)
	肝移植	—	1 (0.3)	—

発現例数（発現率%）、—：発現なし

a) 重篤な有害事象の発現により死亡（安全性最新報告1の肝不全7例のうち1例、肝悪性腫瘍4例のうち1例）

b) 重篤な有害事象の発現により肝移植を実施（安全性最新報告1の肝不全7例のうち6例、肝悪性腫瘍4例のうち1例、安全性最新報告2の肝腫瘍3例のうち1例）

### (4) 公表文献（参考資料）

本邦では患者数が極めて限られていることから、本邦独自の臨床試験は実施されていない。そのため、NTBC 試験の成績に加え、公表文献が提出された。国内外の本薬投与の臨床成績を報告した公表文献の概略は、表 17 のとおりであった。

表 17 国内外の本薬投与の臨床成績を報告した公表文献の概略

文献番号/文献	目的	試験デザイン等	結果
5.4-14 Larochelle J <i>et al.</i> , <i>Mol Genet Metab</i> , 2012: 107; 49-54	NTBC 試験にて本薬を投与された患者の臨床試験成績と NTBC 試験において本薬が提供される前のレトロスペクティブな臨床試験成績を比較検討するため、1984~2004 年にケベック州で生まれた HT-1 患者 78 例（本薬未投与群（28 例）、生後 30 日までに本薬が投与された早期投与開始群（24 例）、生後 31 日以降に本薬が投与された後期投与開始群（26 例））の臨床経過が比較検討された。	NTBC 試験の本薬投与群では、本薬 0.6 又は 1.0 mg/kg/日が投与され、肝移植、死亡又は観察期間終了までの臨床経過が解析された。	本薬が投与されていない期間（1312 人・月）において 184 例が入院したが、本薬投与期間（5731 人・月）での入院例はなかった。本薬未投与群 20/28 例、早期投与開始群では 0/24 例、後期投与開始群では 7/26 例で肝移植が実施された。本薬未投与群 10/28 例、後期投与開始群では 2/26 例が死亡し、いずれも肝移植の合併症によるものと判断された。後期投与開始群 1 例で本薬投与によると考えられる羞明を伴う角膜での結晶析出が認められた。
5.4-16 Lindstedt S <i>et al.</i> , <i>Lancet</i> , 1992: 340; 813-7	NTBC 試験の投与初期のパイロット試験として、本薬の忍容性及び有効性が検討された。	HT-1 患者 5 例を対象に、本薬 0.1 又は 0.2 mg/kg/日から投与を開始し、最高用量として 0.6 mg/kg/日まで増量され、各患者が 7~9 ヶ月間個別に追跡された。	HT-1 特異的生化学パラメータ（尿中 SA 及び血漿中 SA、赤血球 PBG 合成酵素並びに尿中 5-ALA）は、本薬投与により速やかに改善され、全例において肝機能の改善が認められた。血清中 $\alpha$ -フェトプロテインは全例において減少したが、1 例では観察期間終了時点で再び 1500 $\mu$ g/L まで増加する傾向が認められた。
5.4-26 伊藤道徳、他、特殊ミルク情報（先天性代謝異常症の治療） 2005: 41; 27-30	日本人 HT-1 患者に本薬を投与した臨床報告	日本人 HT-1 患者 1 例を対象に、本薬 0.6~1.0 mg/kg/日が生後 8 ヶ月~8 歳 11 ヶ月まで投与された。	投与 1 週間後に赤血球 PBG 合成酵素活性は正常範囲となり、尿中 SA は検出限界以下となった。血液凝固系検査も正常となった。投与 2 ヶ月後に $\gamma$ -GTP、血漿中 SA、総胆汁酸が正常範囲となった。尿中 5-ALA は投与 1 週間後に 8.5 mmol/mol クレアチニンまで低下したが、正常範囲以下にはならなかった。投与 1 ヶ月後に脾臓は触知しなくなり、肝臓は 8 ヶ月後に表面が平滑となり、投与 1 年後に季肋下約 2 cm となり、その後も徐々に改善し、肝腫大も認められなくなった。
5.4-27 植田昭仁、他、特殊ミルク情報（先天性代謝異常症の治療） 2005: 41; 23-6	生後 2 ヶ月の HT-1 患者 <sup>a)</sup> に本薬を投与した症例報告	HT-1 患者 1 例を対象に、本薬を肝移植が実施されるまでの約 1 年 6 ヶ月間投与された（用量不明）。	チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を実施し、本薬の投与が開始され、投与数日後に皮疹、貧血、低タンパク血症及び肝機能その他血液検査値の改善が認められた。肝腫大や患児の活動性も改善が認められ、投与後の体重増加は良好であり、コンピュータ断層撮影法（CT）上肝内異常所見も認められなかった。血中 $\alpha$ -フェトプロテインは入院時 12663 ng/mL から退院時 297.2 ng/mL に低下した。本薬投与が継続的に行われたが、家族の希望により肝移植が行われた。
5.4-28 畑郁江、他、日本マス・スクリーニング学会誌 2005: 15(3); 27-31	生後 4 ヶ月の日本人 HT-1 患者に本薬を投与した症例報告	HT-1 患者 1 例を対象に、本薬 1 mg/kg/日を肝移植が実施されるまでの約 2 週間投与された。	チロシン及びフェニルアラニン除去ミルクを開始し、入院 5 日後より本薬 1 mg/kg/日の投与を開始したところ、尿中 SA は検出限界以下まで速やかに低下したが、血液凝固能の改善はみられず、投与 1 週間後から高ビリルビン血症、高アンモニア血症の増悪が認められた。肝不全が進行し、本薬は無効と判断されたため、肝移植を目的に転院となり、生後 5 ヶ月時に肝移植が行われた。
5.4-29 中林啓記、他、特殊ミルク情報（先天性代謝異常症の治療） 2004: 40; 30-5	臨床症状及び検査所見が HT-1 に類似し、乳児期に肝不全から肝移植に至った日本人 citrin 欠損症患者に本薬を投与した臨床報告	citrin 欠損症患者 1 例を対象に、本薬 10 mg/日（約 0.9 mg/kg）を肝移植が実施されるまでの約 3 週間投与された。	HT-1 が疑われ、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を実施し、本薬の投与が開始された乳児患者において、血清チロシン及び関連代謝産物（4-ヒドロキシフェニル酢酸、4-ヒドロキシフェニル乳酸、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸*）の増加が認められたが、血中 $\alpha$ -フェトプロテインや凝固能及び肝機能の改善はみられなかったため、生後 12 ヶ月時（本薬約 3 週間投与後）に肝移植が行われた。摘出した肝より、ゲノム DNA を抽出した結果、SLC25A13 (citrin 遺伝子) の変異が認められ、citrin 欠損症患者と診断された。

a) 父が日系ブラジル人、母がブラジル人の患児の症例報告

\* 新薬承認情報提供時に修正

(修正前：4-ヒドロキシ酢酸、4-ヒドロキシ乳酸、4-ヒドロキシピルビン酸)

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。これまで HT-1 の治療法は、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法並びに肝移植であった<sup>6</sup>が、食事療法のみによって治療した HT-1 患者では肝臓及び腎臓損傷が抑制されることが期待できるものの、致死的な転帰は回避されず<sup>5</sup>、肝移植では、適合するドナー肝臓を入手することの難しさ、周術期の疾病及び死亡のリスク、長期免疫抑制療法の実施の必要性等の懸念があり、重度肝機能障害を有する小児の急性期 HT-1 患者の移植は特に困難である。

一方、本薬はチロシン分解経路の第二段階にある 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（以下、「HPPD」）の阻害薬であり、HT-1 患者におけるフマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（FAH）活性の遺伝的欠損に起因するマレイルアセト酢酸（MAA）及びフマリルアセト酢酸（FAA）等の有害な中間代謝物の産生・蓄積を抑制することにより、その病態を改善することが期待される。海外では NTBC 試験の結果等により、本剤がチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法と併用され、HT-1 の第一選択治療法とされている<sup>8</sup>こと等を踏まえると、本剤は HT-1 の重要な治療薬と考える。

機構は、HT-1 は重篤な疾患であり、本邦には HT-1 を効能・効果として承認された薬剤がないこと、海外では本剤が HT-1 の標準的治療薬として使用されている実態があること等から、本剤は本邦においても HT-1 の標準的治療薬になり得るものとする。

### (2) 有効性及び安全性について

機構は、提出された臨床データパッケージについて、外国人データの外挿を検討できるまでの十分な成績は得られていないものの、本剤の眼障害への影響を考慮すると日本人健康成人を対象とした薬物動態等の検討は実施が困難であったこと、2014 年 7 月現在、日本で確認されている HT-1 患者は 1 例のみであり患者数が極めて限られていること等から、日本人 1 例が参加した NTBC 試験及び海外における使用経験等のデータから有効性及び安全性を評価した。

#### 1) 有効性について

##### ① 生存率について

申請者は、以下のように説明している。NTBC 試験では倫理上の観点から、対照群が設定されなかった。そのため、van Spronsen らが報告したチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法のみを受けた 108 例の HT-1 患者に関する国際的調査コホートの推定生存率<sup>5</sup>と NTBC 試験の相補的解析における生存率を比較検討した。NTBC 試験（相補的解析）及び van Spronsen らによる国際的調査コホートの Kaplan-Meier 生存プロットは、図 2 のとおりであった。なお、NTBC 試験の解析では、本薬投与開始時点から生存率が推定されたが、van Spronsen らによる国際的調査コホートでは、最初の症状発現時点からの生存率が推定された。また、肝移植を受けた患者は移植の時点で打ち切りとされ、NTBC 試験及び国際的調査コホートの打ち切りとされた症例数はそれぞれ 35 例及び 26 例であった。

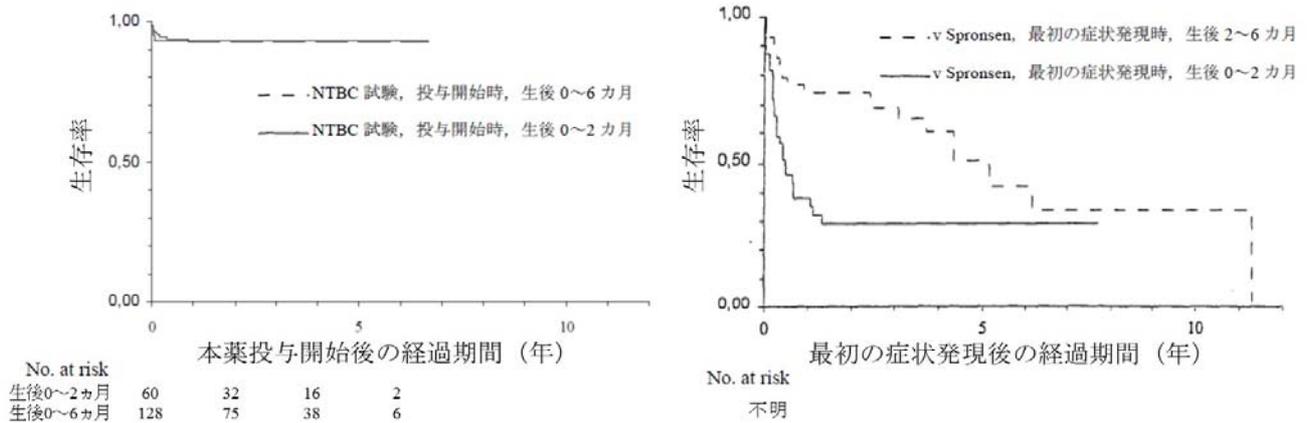


図2 Kaplan-Meier法により推定したNTBC試験（相補的解析：左図）及びvan Spronsenらによる国際的調査コホート（右図）における生存率

van Spronsen らによる国際的調査コホートデータから、症状発現後にチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法のみを開始した HT-1 患者の生存率は、患者の発症年齢によって異なることが示唆された。食事療法のみで治療した患者の2年及び4年生存率は、生後2ヵ月未満で症状が発現した患者ではともに29%であり、生後2~6ヵ月に症状が発現した患者では74及び60%であった。一方、NTBC試験（相補的解析）では、本薬投与開始後の4年生存率は、生後2ヵ月未満で投与を開始した患者では93%であり、6ヵ月未満で投与を開始した患者でも93%であった。

van Spronsen らによる国際的調査コホートデータは正確な観察期間が不明であり、NTBC試験（相補的解析）の生存率と厳密な比較を行うことは限界があるものの、本薬投与及び食事療法で治療した患者と食事療法のみで治療した患者では、生存率に大きな差が認められた。

## ② 肝不全及び肝細胞癌の発現状況並びに臨床検査値について

申請者は、以下のように説明している。van Spronsen らによる国際的調査コホートデータから、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法のみを受けていた患者における全死亡のうち、肝不全又は再発性出血によるものが67%（35/52例）であった。生後6ヵ月未満で症状が発現した患者（83例）のうち42%（35/83例）が肝不全又は再発性出血のために死亡した。NTBC試験（相補的解析）では、生後6ヵ月未満で本薬投与を開始した患者のうち、観察期間中に肝不全による死亡又は肝移植を受けた患者は6%（8/128例）であり、すべて投与1年目に発現した。

HT-1による肝硬変が認められる患者では、肝細胞癌の発現リスクが高いことが知られている。Weinbergらの検討では、2歳超のHT-1患者の37%（16/43例）が肝癌であったことが報告されている<sup>81</sup>。また、van Spronsenらによる国際的調査コホートデータから、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法のみを受けていた2歳以上の全患者の18%（9/52例）が肝細胞癌と診断されたことが報告されている<sup>5</sup>。一方、NTBC試験（相補的解析）では、2歳未満で本薬投与を開始した患者のうち、肝細胞癌が発現した患者は1例のみであった。この患者は、化学療法後、部分的肝切除を受け、健康な状態を保っていた。本薬投与を受けた2歳未満の患者における肝細胞癌のKaplan-Meier法により推定した6年発生率は約1%であるのに対し、2歳以降に本薬投与を開始したすべての患者における投与2年、4年及び6年後の肝細胞癌発生率は、それぞれ8、18及び25%であった。このように、本薬投与を2歳未満で開始した患者では、肝細胞癌の発生率が低く

<sup>81</sup> Weinberg, et al., *J Pediatr*, 1976; 88:434-8

なる可能性が示されている。可能な限り早い年齢から本剤の投与を開始することで、進行性の肝損傷とともに肝細胞癌のリスクを抑えることが期待される。

尿中 SA 及び血漿中 SA について、正常な場合は SA が検出されないため、NTBC 試験では基準限界値を分析法の検出限界（尿中 SA : 1.0 mmol/mol クレアチニン、血漿中 SA : 0.1  $\mu$ mol/L）として設定し、本薬の有効性を評価した。NTBC 試験の主要解析及び相補的解析において、組み入れられたほぼすべての HT-1 患者の尿中 SA 及び血漿中 SA は、本薬投与開始前では顕著に上昇していた。尿中 SA は、ほぼ 90% 以上の患者で投与開始後 1 週間以内に基準範囲内に達する傾向が認められたが、正常化した患者においても SA の尿中排泄の再増加が散見された。これは、尿中 SA 排泄増加の再発と血中本薬濃度との間に関連性が認められたことから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>血中本薬濃度と効果の関係について」の項を参照）、血中本薬濃度が低下した場合に起こることが想定された。血漿中 SA についても同様に本薬の投与によりほぼすべての患者で基準範囲内までに低下した（表 9、表 14）。血漿中 SA はタンパク質に結合するため、尿中 SA と比較すると基準範囲内までに達する期間が遅かった。

$\alpha$ -フェトプロテインは、正常な胎児の肝臓においても、肝細胞の急速な増殖に伴い大量に産生され、出生時の血清中  $\alpha$ -フェトプロテインは高いが、正常集団では生後 1 年目に急激に低下する<sup>82</sup>。HT-1 患者では特に急性期の患者で、血清中  $\alpha$ -フェトプロテインが基準範囲に比べて大きく上昇するケースが多く、食事療法中には血清中  $\alpha$ -フェトプロテインが低下するものの、基準範囲よりも高いことが知られている<sup>83</sup>。NTBC 試験では、主要解析と相補的解析の両方において、本薬投与 1 年目に血清中  $\alpha$ -フェトプロテインが低下することが示され（表 10、表 14）、2 年間投与後では約 90% の患者において基準範囲内に低下した。本薬の投与中における  $\alpha$ -フェトプロテインの低下は、急速な肝細胞ターンオーバーから、正常な肝細胞増殖速度への変化と考えられる。

HT-1 患者における神経性合併症は、ポルフィリン代謝異常に続発したものであると考えられており、SA によって赤血球 PBG 合成酵素活性が阻害された結果、5-ALA が蓄積し、これが神経毒性に関与すると考えられている<sup>84</sup>。NTBC 試験の主要解析と相補的解析において、本薬投与によって 5-ALA の尿中排泄が低下することが示され（表 10、表 14）、急性ポルフィリン症は 2 例のみに発現が認められたが、いずれの患者も回復した。

なお、NTBC 試験において、日本人患者 1 例が 年 月 から 年 月 までに組み入れられており、日本人患者における本薬投与開始から 4 ヶ月後の血中及び尿中の臨床検査値の基準値への回復の有無、回復までの期間については、NTBC 試験に参加した患者の集計値の傾向と同様であり、良好にコントロールされていた。また、日本人患者の 1 日用量については、推奨用量の範囲で本薬が投与されており、血中本薬濃度も NTBC 試験に参加した患者の集計値と大きな違いはなく、有害事象も報告されなかった。

機構は、以下のように考える。本承認申請にあたって提出された臨床試験の資料は参考資料のみであり、日本人が 1 例参加した NTBC 試験等から、本剤の有効性を十分評価することは困難である。しかしながら、厳密な比較は困難であるが、van Spronsen らが報告したチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法のみを受けた HT-1 患者に関する国際的調査コホートの推定生存率及び

<sup>82</sup> Lahdenne P, et al., *J Pediatr*, 1991; 118: 272-6.

<sup>83</sup> Halvorsen S, *Inborn metabolic diseases*, ed. by Fernandes J, et al., Springer Verlag, Berlin, 1990; 199-209

<sup>84</sup> Gibbs TC, et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993; 56: 1129-32, Mitchell G, et al., *N Engl J Med*, 1990; 322: 432-7.

NTBC 試験の生存率を比較すると、本剤による生存率改善の可能性が示唆されること、本剤投与によって尿中 SA 等の疾患特異的な生化学パラメータが基準範囲内となり、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法と併用することでコントロールが安定する傾向にあること等から、本剤の有効性が示唆されたと解釈して差し支えない。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

## 2) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。NTBC 試験は 1991 年 2 月～1997 年 8 月に投与を受けた患者による第 II/III 相試験としての主要解析 (5.3.5.2-1) 及び 1993 年 7 月～2000 年 3 月に投与を受けた患者による第 III 相試験としての相補的解析 (5.3.5.2-2) が実施されている。それぞれの解析対象患者は一部重複<sup>86</sup>していることから、重複を含まない 1991 年 2 月～2000 年 3 月に投与を受けた 291 例における本薬の安全性情報を併合して以下のとおり検討した<sup>85</sup>。

NTBC 試験全体における本薬の曝露状況について、投与期間 1 日、1 週間、4 週間、3 ヶ月、6 ヶ月及び 1 年における症例数は、それぞれ 291、289、277、264、252 及び 229 例であり、79% (229/291 例) において本薬は 1 年以上投与されていた。総投与期間は 971.6 人・年、投与期間の中央値は 3.3 年、最長投与期間は 9.1 年であった。NTBC 試験における本薬の用量別の症例数は表 18 のとおりであり、多くは 0.8～1.2 mg/kg/日の間で投与されており (224/291 例 (77%))、推奨開始用量の 1 mg/kg/日又はそれに近い用量であった。投与開始時の年齢は 2 歳未満が多く (216/291 例 (74%))、成人 (18 歳以上) は 3 例のみであった。

表 18 NTBC 試験における本薬の用量別の症例数

用量 (mg/kg/日)	不明	<0.6	≥0.6～<0.8	≥0.8～<1.2	≥1.2	合計
症例数 (人・年)	38 (54.4)	90 (124.6)	131 (130.4)	224 (542.9)	69 (119.2)	— (971.6)

NTBC 試験全体において、3 例以上に発現した有害事象は表 19、投与期間別における有害事象は表 20 のとおりであった。投与期間別における有害事象では、その大半が投与開始後最初の 4 年以内に認められ、そのうち、肝不全は投与開始後最初の 6 ヶ月間、肝移植は投与開始後最初の 1 年間で、その後の期間に比べて発現率が高かった。

<sup>85</sup> NTBC 試験では有害事象を世界保健機関副作用用語集 (WHO-ART) に則ってコーディングされたが、併合解析では、これらの有害事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) で読み替えて集計された。

表 19 3 例以上に発現した有害事象 (NTBC 試験)

器官別大分類	基本語	291 例 (971.6 人・年)	
		発現例数 (例数/100 人・年)	発現件数 (件数/100 人・年)
すべての有害事象		123 (12.7)	224 (23.1)
眼障害	角膜炎	10 (1.0)	12 (1.2)
	角膜混濁	7 (0.7)	17 (1.7)
	結膜炎	6 (0.6)	8 (0.8)
	羞明	6 (0.6)	8 (0.8)
	眼痛	4 (0.4)	18 (1.9)
白内障	白内障	3 (0.3)	3 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	肝の悪性新生物	15 (1.5)	15 (1.5)
	肝新生物	12 (1.2)	12 (1.2)
肝胆道系障害	肝不全	23 (2.4)	23 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	有害事象 <sup>a)</sup>	15 (1.5)	15 (1.5)
	死亡	4 (0.4)	4 (0.4)
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	7 (0.7)	8 (0.8)
	白血球減少症	5 (0.5)	6 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	剥脱性皮膚炎	3 (0.3)	6 (0.6)
	そう痒症	3 (0.3)	3 (0.3)
神経系障害	痙攣	3 (0.3)	4 (0.4)
感染症および寄生虫症	感染	3 (0.3)	4 (0.4)

MedDRA version 15.1

a) 肝移植

表 20 投与期間別における有害事象の発現状況 (NTBC 試験、3 例以上の有害事象)

器官別大分類	基本語	291 例 (971.6 人・年)			
		0~6 ヶ月 (291 例、 133.1 人・年)	7 ヶ月~1 年 (252 例、 329.9 人・年)	2~4 年 (187 例、 405.1 人・年)	5 年以上 (75 例、 103.5 人・年)
眼障害	角膜炎	0	4 (1.2)	5 (1.2)	1 (1.0)
	角膜混濁	0	5 (1.5)	5 (1.2)	0
	結膜炎	1 (0.8)	3 (0.9)	3 (0.7)	1 (1.0)
	羞明	1 (0.8)	3 (0.9)	2 (0.5)	0
	眼痛	0	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (1.0)
白内障	白内障	0	2 (0.6)	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	肝の悪性新生物	2 (1.5)	6 (1.8)	6 (1.5)	1 (1.0)
	肝新生物	3 (2.3)	4 (1.2)	4 (1.0)	1 (1.0)
肝胆道系障害	肝不全	18 (13.5)	2 (0.6)	3 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	有害事象 <sup>a)</sup>	6 (4.5)	6 (1.8)	2 (0.5)	1 (1.0)
	死亡	3 (2.3)	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	5 (3.8)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
	白血球減少症	4 (3.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	剥脱性皮膚炎	2 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (1.0)
	そう痒症	2 (1.5)	1 (0.3)	0	0
神経系障害	痙攣	1 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	感染	0	3 (0.9)	0	0

発現例数 (例数/100 人・年)、MedDRA version 15.1

a) 肝移植

NTBC 試験全体において、22 例の死亡例 (死因 (基本語) : 肝不全 10 例、肝の悪性新生物 5 例、死亡 4 例 (多臓器不全による死亡 2 例、早産合併症による死亡、詳細不明の死亡、各 1 例)、有害事象 2 例 (待機的肝移植実施中の術中の死亡 1 例、肝移植による本薬投与中止後数ヶ月での原因不明の死亡 1 例)、胃腸出血 1 例) が認められた。非致死的で重篤な有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 非致死的で重篤な有害事象の発現状況 (NTBC 試験)

器官別大分類	基本語	291 例 (971.6 人・年)	
		発現例数 (例数/100 人・年)	発現件数 (件数/100 人・年)
すべての有害事象		55 (5.7)	69 (7.1)
感染症及び寄生虫症	感染	1 (0.1)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	肝新生物	12 (1.2)	12 (1.2)
	肝の悪性新生物	10 (1.0)	10 (1.0)
	リンパ腫	1 (0.1)	2 (0.2)
	脳の良性新生物	1 (0.1)	1 (0.1)
	悪性新生物	1 (0.1)	1 (0.1)
肝胆道系障害	肝不全	12 (1.2)	12 (1.2)
	肝硬変	2 (0.2)	4 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	有害事象 <sup>a)</sup>	13 (1.3)	13 (1.3)
神経系障害	痙攣	3 (0.3)	4 (0.4)
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	3 (0.3)	3 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	ポルフィリン症	2 (0.2)	2 (0.2)
心臓障害	チアノーゼ	1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害	網膜障害	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	胃腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	低血糖症	1 (0.1)	1 (0.1)

MedDRA version 15.1

a) 肝移植

本剤は2002年1月に米国で承認された後、欧州で2005年に承認されている。欧米等を含む各国における市販後の使用状況について、2002年1月18日～2013年2月20日までの10年以上にわたって本剤が投与された累積患者数は8135人・年と推定されている。そのうち、Swedish Orphan Biovitrum AB社 (SOBI社) が市販後調査プログラムとして調査を実施している追加安全性データ<sup>86</sup>には、これまでに862例の患者が登録されており、492報の市販後症例報告で932件の有害事象が報告されている。最も発現件数が多い事象は臨床検査に関するものであり、血漿中チロシン濃度が500 μmol/Lを超えた患者に関する症例報告<sup>87</sup>によるものであった。その他、血漿中チロシン濃度の上昇に伴う合併症 (眼障害63件)、HT-1患者における合併症 (外科及び内科処置92件、良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) 77件、肝胆道系障害69件) によるものであった。

機構は、以下のように考える。本承認申請にあたって提出された臨床試験の資料は参考資料のみであり、日本人が1例参加したNTBC試験等から、本剤の安全性を十分評価することは困難である。しかしながら、当該試験における安全性情報や、欧米等において承認されて以降、医療現場における一定の安全性情報が集積していること等から、本剤とチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を併用し、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能である。なお、安全性を評価する上で注目すべき事象について、機構は以下のように検討した。

### ① 眼障害

申請者は、以下のように説明している。本薬投与中には予想されたとおり、投与前濃度と比べて血漿中チロシン濃度の有意な上昇が認められた。これは、本薬がチロシン分解経路の第二段階であるHPPDを阻害したことによる直接的な影響であり、チロシン濃度の上昇は眼中のチロシン結晶生成に関与し、チロシンの結晶が眼に沈着して角膜混濁を引き起こす可能性があることから、高チロシン血症関連眼症状は特定されたリスクと考えられる。なお、血漿中チロシン濃度がHT-

<sup>86</sup> 欧州の患者のみを対象としているが、米国を含む他の地域で本剤の投与を受けた患者に関する情報等も含む。

<sup>87</sup> 血中チロシン濃度が500 μmol/Lを超えた場合、随伴症状に関わらずSOBI社により有害事象と判断された。

1 患者よりも高値を示す遺伝性高チロシン血症 II 型患者では、角膜病変が引き起こされることが知られている<sup>6</sup>。

眼障害が本薬投与に伴う特定されたリスクであるため、NTBC 試験中は眼検査を実施し、症状の有無を確認して経過観察を行った。NTBC 試験における眼障害の発現状況は表 22 のとおりであった。眼障害は、本試験で最も多く認められた有害事象 (29/291 例、69 件) であり、角膜炎、角膜混濁、結膜炎、羞明及び眼痛等が発現し、そのほとんどが一過性であったが、一部の患者では再発が認められた。このうち、重篤と判断された有害事象は網膜障害であり、当該患者は本薬投与開始時の年齢が約 6 週齢の患者であり、本薬投与開始後 340 日で網膜障害が発現し、転帰は不明であったが、副作用とは判断されなかった。発現時点での投与期間別 (0~6 ヶ月、7 ヶ月~1 年、2~4 年、5 年以上) における有害事象の発現状況を検討した結果、眼障害は投与開始後 7 ヶ月以上経過するまで発現しない傾向が認められた (表 20)。

表 22 NTBC 試験における眼障害の発現状況

眼障害/基本語	291 例 (971.6 人・年)	
	発現例数 (例数/100 人・年)	発現件数 (件数/100 人・年)
有害事象	29 (3.0)	69 (7.1)
副作用	27 (2.8)	65 (6.7)
重篤な有害事象	1 (0.1)	1 (0.1)
角膜炎	10 (1.0)	12 (1.2)
角膜混濁	7 (0.7)	17 (1.7)
結膜炎	6 (0.6)	8 (0.8)
羞明	6 (0.6)	8 (0.8)
眼痛	4 (0.4)	18 (1.9)
白内障	3 (0.3)	3 (0.3)
眼瞼炎	2 (0.2)	2 (0.2)
網膜障害	1 (0.1)	1 (0.1)

MedDRA version 15.1

NTBC 試験の主要解析において、207 例の解析対象患者のうち 37 例で試験期間中に 800  $\mu\text{mol/L}$  を超える血漿中チロシン濃度が 1 回以上認められ、6 例に眼障害が認められた。血漿中チロシン濃度が 1 回でも 800  $\mu\text{mol/L}$  を上回った患者の眼障害の発現頻度は (16.2% (6/37 例))、血漿中チロシン濃度が 1 回も 800  $\mu\text{mol/L}$  を超えたことのない患者の眼障害の発現頻度 (4.7% (8/170 例)) と比べて発現リスクが高い傾向が認められた。また、NTBC 試験の相補的解析において、250 例の解析対象患者を用いて血漿中チロシン濃度及び本薬投与開始時年齢をモデルに含めたロジスティック回帰により眼障害の発現について解析した結果、本薬投与開始時年齢及び投与期間中の最高血漿中チロシン濃度が高いほど、眼障害の発現確率が高くなる傾向が認められた。最高血漿中チロシン濃度が 850  $\mu\text{mol/L}$  での眼障害の推定発現率は、投与開始時年齢が 0、1、2 及び 3 歳の患者群で、それぞれ約 11、12、13 及び 15%、最高血漿中チロシン濃度が 500  $\mu\text{mol/L}$  での推定発現率はそれぞれ約 5、5、6 及び 6%であった。

市販後の本薬投与における安全性情報について、932 件の有害事象のうち 63 件が眼障害に関する有害事象であり、その大半が高チロシン血症に関連する可能性が高いと考えられた。この有害事象のうち、重篤な有害事象は 6 件 (角膜混濁 2 件、眼痛、羞明、水晶体混濁、視力低下、各 1 件) 認められたが、57 件が非重篤と判断された。

このように、本薬投与によってチロシン濃度が上昇し、眼障害の発現が認められているものの、重篤ではないと考えられる。しかしながら、チロシン濃度の上昇に起因する眼障害のリスクを低

減するためには、チロシン濃度を著しく上昇させないための厳格な食事療法の遵守が重要であることから、添付文書において注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。チロシン濃度の上昇に起因する眼障害のリスクについて、海外における市販後の安全性情報では重篤な有害事象も認められていることから、本剤の投与にあたっては、血漿中チロシン濃度の適切な管理及び食事療法の厳守を含めた適切な注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後調査においては引き続き眼障害について情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

### ② 白血球減少症・顆粒球減少症・血小板減少症

申請者は、以下のように説明している。本薬投与中のリスクとして、白血球減少症・顆粒球減少症・血小板減少症の発現が知られているが、NTBC 試験では白血球減少症が 5/291 例 (0.5 例/100 人・年) に 6 件 (0.6 件/100 人・年)、顆粒球減少症が 2/291 例 (0.2 例/100 人・年) に 2 件 (0.2 件/100 人・年)、血小板減少症が 7/291 例 (0.7 例/100 人・年) に 8 件 (0.8 件/100 人・年) 認められた。発現時点での投与期間別 (0~6 ヶ月、7 ヶ月~1 年、2~4 年、5 年以上) における有害事象の発現状況を検討した結果、血小板減少症、白血球減少症の発現率は投与開始後最初の 6 ヶ月間が、その後の期間に比べて高かった (表 20)。

市販後の本薬投与における安全性情報について、6 例 8 件 (白血球減少症 3 件、好中球減少症 4 件、汎血球減少症 1 件) の有害事象が報告され、そのうち 5/8 件は非重篤であった。8 件のうち 3 件は回復し、残りの 5 件は未回復又は不明であった。重篤な有害事象として白血球減少症 1 件が報告されたが、白血球減少症は軽度であったもののブドウ球菌感染を合併していた。なお、他の報告において感染の合併は報告されていなかった。

白血球減少症・顆粒球減少症・血小板減少症に関する特定のリスク集団・リスク因子及び発現機序は明らかにされていないものの、添付文書において適切な注意喚起を行うこととする。

機構は、白血球減少症・顆粒球減少症・血小板減少症のリスクについて注意喚起するという申請者の対応に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き白血球減少症・顆粒球減少症・血小板減少症について情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

### ③ 皮膚症状

機構は、本薬投与によるチロシン濃度上昇に伴う皮膚症状の発現について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。HT-1 患者よりも血漿中チロシン濃度が高値を示すとされる遺伝性高チロシン血症 II 型患者では、皮膚病変及び角膜病変が引き起こされる<sup>88</sup>。高チロシン血症 II 型における皮膚症状は、チロシンの針状結晶が析出することによって出現し、手掌・足底に限局した過剰角化、びらんを生じると考えられる。遺伝性高チロシン血症 II 型患者ではチロシン濃度の低下に伴って皮膚症状や眼症状の改善が認められるため、チロシン濃度を低下させることが治療の目標とされ、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を行うこととされている。

<sup>88</sup> 中村公俊、遠藤文夫、別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No19 先天代謝異常症候群 (第 2 版) 上、日本臨牀社、大阪、2012; 162-3

一方、本薬はチロシン分解経路の第二段階である HPPD を阻害することから、チロシン濃度の上昇が引き起こされると考えられる。NTBC 試験において、「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象は 9/291 例 (0.9 例/100 人・年) に 15 件 (1.5 件/100 人・年) 認められ、比較的多く報告された有害事象 (3 例以上) として、剥脱性皮膚炎が 3/291 例 (0.3 例/100 人・年) に 6 件 (0.6 件/100 人・年)、そう痒症が 3/291 例 (0.3 例/100 人・年) に 3 件 (0.3 件/100 人・年) 認められた。

市販後の本薬投与における安全性情報では、9 例に 11 件 (発疹 2 件、斑状皮疹、そう痒症、紫斑、おむつ皮膚炎、剥脱性発疹、疱疹状皮膚炎、湿疹、紅斑、皮膚変色、各 1 件) の有害事象が認められた。

遺伝性高チロシン血症 II 型においてチロシン濃度上昇に伴う皮膚症状が認められていることから、皮膚症状は本薬投与に伴うリスクと判断されるが、食事療法の遵守不良のために本薬投与によるチロシン濃度が高値となった患者で皮膚症状のリスクが高まる可能性があるものと考えられる。したがって、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法の遵守によりチロシン濃度上昇とその後の皮膚症状は予防することができると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承するが、製造販売後調査において引き続き皮膚症状について情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

### (3) 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。HT-1 では肝障害の進行を早期に防止することが重要であり、HPPD の阻害薬である本薬と、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法による早期の治療が重要である。NTBC 試験は、HT-1 の治療に対する本薬の臨床的な有効性を検討した唯一の臨床試験であり、1 例の日本人症例が本試験に組み入れられた。当該日本人症例は当時の本邦における唯一の日本人症例であり、2014 年 7 月現在においても唯一の症例である。本疾患は、患者数が極めて限られており、本邦において臨床試験は実施されていないものの、NTBC 試験成績から HT-1 に対する本剤の有効性が期待できるものとする。なお、HT-1 の診断基準、病態及び治療経過は国内と海外では特段違いはみられていない<sup>89</sup>。

以上のことから、効能・効果は「高チロシン血症 I 型」とすることが適切であるとする。

機構は、NTBC 試験等から HT-1 患者に対する有効性が示唆されていることから、効能・効果を「高チロシン血症 I 型」とすることに大きな問題はないと考えるが、海外の効能・効果の表記との整合性を含めて、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### (4) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の用法・用量について、用量設定試験は実施しておらず、有効性及び安全性を評価した唯一の臨床試験である NTBC 試験の結果に基づいて、用法・用量が設定された。本薬の最初の患者に投与するパイロット試験 (5.4-16) では、非臨床の毒性試験の

<sup>89</sup> 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「高チロシン血症を示す新生児における最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」研究班. 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 2012; 86-9. 中村公俊、遠藤文夫. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No19 先天代謝異常症候群 (第 2 版) 上. 日本臨牀社. 大阪. 2012; 159-66. de Laet C, et al., *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8 (1) : 8. McKiernan PJ, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2013; 1: 491-7

結果に基づき、1日用量として0.1 mg/kgが投与されたが、尿中5-ALAの排泄が増加していたため、0.6 mg/kg/日まで増量された。当該パイロット試験の結果を基に、それ以降は0.6 mg/kg/日が推奨された。しかし、投与経験が増えるに従って、多くの患者で、血漿中SAが十分に低下しない又は上昇する場合があります、尿中5-ALAの高値での持続、あるいは赤血球PBG合成酵素活性阻害が再発して尿中SAが高値を示す傾向がみられた。特に乳児において0.6 mg/kg/日の用量では効果が不十分であり、急性型の症例では初回1日用量を1 mg/kgに増量することが決定された。HT-1患者において、望ましい生化学的作用を得るためには血中本薬濃度が20~30 µmol/L以上が必要であると判断したが（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> 血中本薬濃度と効果の関係について」の項を参照）、本薬の用量が0.6 mg/kg/日では、当該濃度が得られない可能性が示唆された。また、その後の文献情報としても、本薬の推奨血中濃度についての総意は得られていないが、30~50 µmol/L程度であると考えられており<sup>90</sup>、20~30 µmol/L以上というNTBC試験からの推奨濃度と大きな違いはないと考えられた。NTBC試験（相補的解析）において、推奨用量群（0.7~1.5 mg/kg）の本薬投与開始1年目の用量で補正した血中本薬濃度は、投与開始時月齢が0~6 ヶ月、6~24 ヶ月及び24 ヶ月超の患者でそれぞれ28、31及び36 µmol/L per mg/kgであったことから、推奨用量を1 mg/kg/日と設定した。実際、NTBC試験の主要解析期間中に207例の患者が本薬の投与を受け、1.2 mg/kg/日を超える用量で投与を開始した患者は5例のみであり、このうちの多くが用量を減量された。効果が不十分であった場合には被験者個別の用量調節が推奨され、使用された最高1日用量は3.0 mg/kgであった。効果不十分な患者においては、血中本薬濃度が有効濃度に達していない可能性があることから、2 mg/kg/日までの増量を可能とするが、NTBC試験において高用量での投与経験が十分ではないと考えられるため、2 mg/kg/日を超える投与は避ける必要があると判断した。なお、NTBC試験に参加した日本人1例の用法・用量は約1 mg/kg/日（0.86~0.94 mg/kg/日）であり、血中本薬濃度は投与2ヵ月後以降に約20 µmol/L（20.6~26.5 µmol/L）であった。

用法について、パイロット試験では、1日3回投与から開始されたが、NTBC試験では、1日用量を2回に分割して投与するという指示以外は、特定の投与時期又は投与タイミングは規定されなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の用量設定試験は実施されていないが、NTBC試験等における投与経験から、開始用量が段階的に増量され、初回1日用量として1 mg/kgを1日2回に分割して投与することが推奨されるに至っていること、及び1 mg/kg/日投与によりHT-1患者で望ましい生化学的作用を得られると考えられる血中本薬濃度が達成されると想定されることから、開始用量を1日用量として1 mg/kgを1日2回に分割して投与することに特段の問題はない。一方、最高用量については、効果不十分な患者において、血中本薬濃度が有効濃度に達していない可能性があるため増量の必要があるが、1日の最高用量を2 mg/kgと設定することの妥当性について申請者から明確な説明がなされなかった。したがって、臨床試験の成績から最高用量を厳密に評価することは困難であるが、欧米の承認用法・用量における1日の最高用量は2 mg/kgとされ、2 mg/kg/日までの使用で特段の問題は認められていないことから、海外と同様に1日の最高用量を2 mg/kgとすることはやむを得ないと判断した。日本人での検討例数は極めて限られていること、増量時における有効性及び安全性の詳細は不明であること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の用法・用

<sup>90</sup> De Laet C, et al., *Orphanet J Rare Dis*, 2013; 8: 8

量、有効性及び安全性に関して情報収集する必要がある。なお、本剤を投与するにあたっては、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を併用することを添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において注意喚起すべきである。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (5) 特別な患者集団について

##### 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

申請者は、以下のように説明している。生殖発生毒性試験において、催奇形性（骨格異常、外表異常（臍ヘルニア及び腹壁破裂））及び胎児毒性が報告されている。また、母乳を介した毒性として角膜混濁及び体重減少が報告されている。このように胎児の骨への影響や乳汁を介する出生児の角膜混濁は NOAEL が確立されていない変化であること、本薬の胎児への影響についてはヒト及び動物の感受性の差は不明であることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する旨及び授乳婦には本剤投与中の授乳を中止させる旨の注意喚起をする。

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への投与に関する注意喚起の内容に大きな問題はないと考えるが、妊娠する可能性のある婦人に対しても、非臨床試験において催奇形性が認められている旨を情報提供する必要があると考える。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、本剤が処方される全症例を対象とした使用成績調査を実施する。本調査においては、患者背景、食事療法の状況、尿中 SA、血清中  $\alpha$ -フェトプロテイン、眼科学的検査及び臨床症状等について情報収集する。

機構は、以下のように考える。本邦において本剤が投与された検討例数は極めて限られていること等から、本剤が投与される全症例を対象に本剤の安全性及び有効性に関して情報収集することは適切と考えるが、調査方法、調査期間及び調査項目等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請には GCP 実地調査の対象となる資料は提出されていないことから、GCP 実地調査は実施されていない。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の高チロシン血症Ⅰ型に対する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は高チロシン血症Ⅰ型における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお、日本人での検討症例は極めて限られており、本剤の安全性及び有効性の評価には限界があること、本剤は長期にわたって使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全症例を対象とした製造販売後調査において安全性及び有効性を検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 10 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	オーファディンカプセル 2 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg
[一 般 名]	ニチシノン
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 25 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、以下のように考えた。本承認申請にあたって提出された臨床試験の資料は参考資料のみであり、日本人が 1 例参加した NTBC 試験等から、オーファディンカプセル 2 mg、同カプセル 5 mg、同カプセル 10 mg（以下、「本剤」）の有効性を十分に評価することは困難であった。しかしながら、厳密な比較は困難であるが、van Spronsen らが報告したチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法のみを受けた遺伝性高チロシン血症 I 型（以下、「HT-1」）患者に関する国際的調査コホートの推定生存率及び NTBC 試験の生存率を比較すると、本剤による生存率改善の可能性が示唆されること、本剤投与によって尿中 SA 等の疾患特異的な生化学パラメータが基準範囲内となり、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法と併用することでコントロールが安定する傾向にあること等から、本剤の有効性が示唆されたと解釈して差し支えない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。本承認申請にあたって提出された臨床試験の資料は参考資料のみであり、日本人が 1 例参加した NTBC 試験等から、本剤の安全性を十分評価することは困難であった。しかしながら、当該試験における安全性情報や、欧米等において承認されて以降、医療現場における一定の安全性情報が集積していること等から、本剤とチロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を併用し、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能である。なお、製造販売後調査においては引き続き眼障害、白血球減少症・顆粒球減少症・血小板減少症及び皮膚症状等について情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(5) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

#### (3) 効能・効果について

機構は、NTBC 試験等から HT-1 患者に対する有効性が示唆されていることから、効能・効果を「高チロシン血症 I 型」とすることに大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### (4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用量設定試験は実施されていないが、NTBC 試験等における投与経験から、開始用量が段階的に増量され、初回 1 日用量として 1 mg/kg を 1 日 2 回に分割して投与することが推奨されるに至っていること、及び 1 mg/kg/日投与により HT-1 患者で望ましい生化学的作用を得られると考えられる血中本薬濃度が達成されると想定されることから、開始用量を 1 日用量として 1 mg/kg を 1 日 2 回に分割して投与することに特段の問題はない。一方、最高用量については、効果不十分な患者において、血中本薬濃度が有効濃度に達していない可能性があるため増量の必要があるが、1 日の最高用量を 2 mg/kg と設定することの妥当性について、申請者から明確な説明がなされていない。したがって、臨床試験の成績から最高用量を厳密に評価することは困難であるが、欧米の承認用法・用量における 1 日の最高用量は 2 mg/kg とされ、2 mg/kg/日までの使用で特段の問題は認められていないことから、海外と同様に 1 日の最高用量を 2 mg/kg とすることはやむを得ないと判断した。日本人での検討例数は極めて限られていること、増量時における有効性及び安全性の詳細は不明であること等から、製造販売後調査において引き続き本剤の用法・用量、有効性及び安全性に関して情報収集する必要がある。なお、本剤を投与するにあたっては、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を併用することを添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起すべきである。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、「用法・用量」の記載を以下のように修正するとともに、本剤を投与するにあたっては、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を併用する旨を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において注意喚起するよう申請者に求めた。

##### <用法・用量>

通常、ニチシノンとして 1 日 1 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 2 mg/kg を上限とする。

(下線部変更)

申請者から、上記のとおり用法・用量を変更し、本剤を投与するにあたっては、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法を併用する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

#### (5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 及び 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を再審査期間中の全例調査方式による使用成績調査を含めて実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼障害</li> <li>・血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チロシン濃度上昇による影響<sup>a)</sup></li> <li>・発達・認知障害</li> <li>・生殖発生毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢による影響</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期使用における有効性</li> </ul>		

a) 眼障害及び発達・認知障害を除いたチロシン濃度上昇による影響（皮膚障害を含む）

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・適正使用のための資材（医療関係者向け資材、患者向け資材）の作成及び配布</li> </ul>

表 25 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における高チロシン血症 I 型患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	1 症例あたりの観察期間は最長 7 年
予定症例数	本剤が投与された全症例
主な調査項目	患者背景、妊娠・授乳の有無、本剤の投与状況、併用薬剤、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法の状況、血漿中チロシン濃度、眼科学検査、発達・認知障害、有効性評価（尿中 SA、 $\alpha$ -フェトプロテイン、肝機能に関連する臨床症状等）、安全性評価（眼障害、皮膚障害、血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症、有害事象等）

### III. 総合評価

機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 高チロシン血症 I 型
- [用法・用量] 通常、ニチシノンとして 1 日 1 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。  
 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 2 mg/kg を上限とする。
- [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。
  - ・国内での使用経験がきわ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。