

審議結果報告書

平成 24 年 2 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ブレーザベスカプセル100mg
[一 般 名] ミグルスタット
[申 請 者] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日] 平成23年6月14日

[審 議 結 果]

平成 24 年 1 月 27 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

[承 認 条 件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

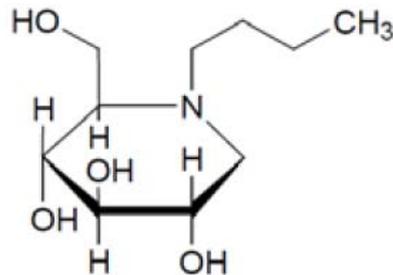
審査報告書

平成 23 年 12 月 22 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] ブレーザベスカプセル 100 mg (ザベスカカプセル 100 mg から変更)
[一 般 名] ミグルスタット
[申 請 者] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 6 月 14 日
[剤形・含量] 1 カプセル中に、ミグルスタットを 100 mg 含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分医薬品
[化学構造]



分子式： C₁₀H₂₁NO₄

分子量： 219.28

化学名：

(日 本 名) ミグルスタット

(英 名) Miglustat

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 3 月 9 日指定)
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 12 月 22 日

[販 売 名] ブレーザベスカプセル 100 mg (ザベスカカプセル 100 mg から変更)
[一 般 名] ミグルスタット
[申 請 者] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 6 月 14 日
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 3 月 9 日指定)
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のニーマン・ピック病 C 型に対する有効性は示され、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、胃腸障害、神経系障害、体重減少 (小児においては成長障害 (体重及び身長))、血小板数減少に加え、用法・用量と安全性及び有効性、腎機能障害患者における安全性及び有効性等については、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] ニーマン・ピック病 C 型
[用法・用量] 通常、成人には、1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与する。
小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

体表面積 (m ²)	用量
0.47 以下	1 回 100 mg, 1 日 1 回
0.47 を超え 0.73 以下	1 回 100 mg, 1 日 2 回
0.73 を超え 0.88 以下	1 回 100 mg, 1 日 3 回
0.88 を超え 1.25 以下	1 回 200 mg, 1 日 2 回
1.25 を超える	1 回 200 mg, 1 日 3 回

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 23 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販売名]	ザベスカカプセル 100 mg
[一般名]	ミグルスタット
[申請者名]	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 6 月 14 日
[剤形・含量]	1 カプセル中に、ミグルスタットを 100 mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	ニーマン・ピック病 C 型
[申請時用法・用量]	通常、成人には、1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。

体表面積 (m ²)	推奨用量
>1.25	1 回 200 mg, 1 日 3 回
>0.88~1.25	1 回 200 mg, 1 日 2 回
>0.73~0.88	1 回 100 mg, 1 日 3 回
>0.47~0.73	1 回 100 mg, 1 日 2 回
≤0.47	1 回 100 mg, 1 日 1 回

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

ザベスカカプセル100 mgは、ミグルスタットを有効成分とするカプセル剤（以下、「本剤」）である。ミグルスタットがオリゴ糖をプロセッシングする α -グルコシダーゼI及びIIに対する活性を有することから、当初はHIVウイルスの複製と感染性を阻害する目的で開発されたが、それらの阻害には高用量の投与が必要と考えられたため、HIV治療薬としての開発は中止された。その後、ミグルスタットがグルコシルセラミド合成酵素阻害活性を有することから、ニーマン・ピック病C型、ゴーシェ病I型、ゴーシェ病III型、GM2ガングリオシドーシス、ファブリー病の5つのライソゾーム病に対する開発が行われ、最初にゴーシェ病I型について英国、独国及び仏国で2002年11月、米国で2003年7月に承認された。ニーマン・ピック病は、常染色体劣性遺伝する複数のライソゾーム病を含むが、ニーマン・ピック病A型及びB型は、単一の異化酵素（酸性スフィンゴミエリナーゼ）の欠損による「古典的」ライソゾーム蓄積症であるのに対し、ニーマン・ピック病C型（以下、「NPC」）では、これらと異なる細胞内脂質輸送の障害を来し、特定の異化酵素の欠損はない(Blanchette-Mackie EJ, *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1486: 171–183, Patterson MC *et al.*, Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). McGraw Hill, New York 2001; 3611–3633)。NPCではヒト染色体18番のNPC1遺伝子又は14番のNPC2遺伝子が欠損

しており、常染色体劣性遺伝形式をとる。臨床的には、進行性の神経症状を示し、主症状として精神遅滞と失調、不随意運動（ジストニア）、核上性垂直眼球運動障害、肝脾腫、嚥下障害等を伴う。乳児後期発症例では発症早期から言語障害を生じ、2～3年で寝たきりとなり、発症から5～10年前後で死亡することが多い。若年発症例では、知的退行と運動障害を発症し、5～6年で寝たきりとなり、10～20年前後で死亡することが多い。罹患率は西欧において出生150,000件に1件未満 (Meikle PJ. *et al.*, *JAMA* 1999; 281: 249-254、Poorthuis BJ. *et al.*, *Hum Genet* 1999; 105: 151-156、Pinto R. *et al.*, *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 87-92) とされ、患者数は全世界で約500例と推定されている (<http://www.nnpdf.org>)。国内では、2010年8月現在、16例の患者の存在が確認されている。

本邦では、NPC の神経症状の進行を抑制する治療薬は承認されておらず、嚥下障害や呼吸不全等に対する対症療法が中心となっていることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で本剤の医療上の必要性が検討され、検討結果を受けて厚生労働省より申請者に開発要請がなされた(平成 22 年 5 月 21 日付医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号)。また、2011 年 3 月 9 日には予定効能・効果を「ニーマン・ピック病 C 型」として、希少疾病用医薬品に指定(指定番号(23 薬)第 242 号)された。

今般、申請者は、本剤の海外臨床試験成績等を中心とした臨床データパッケージにて製造販売承認申請を行った。

2011 年 11 月現在、本剤は NPC の治療薬として欧州で 2009 年 1 月に承認され、米国では開発中¹である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるミグルスタット(以下、「本薬」)は [REDACTED] ([REDACTED]) で製造される。製造方法は、[REDACTED]、[REDACTED] を出発物質とする 4 工程からなる。工程 1 において、2 つの出発物質と [REDACTED] を加え、[REDACTED] を添加し、[REDACTED]²を得る。工程 2 において、工程 1 で得られた [REDACTED] を塩酸に溶解し、[REDACTED] 塩酸塩溶液としたものに [REDACTED] を加え酸化し、OGT1414³塩酸塩溶液を得る。工程 3 において、OGT1414 塩酸塩溶液を活性炭処理したものに [REDACTED] を加え、[REDACTED] を添加し、ミグルスタット塩酸塩溶液を得る。工程 4 において、精製、乾燥、充てんし、原薬を得る。工程 2 及び工程 3 が重要工程とされ、工程 1 で得られる [REDACTED] が重要中間体とされている。工程 1 では [REDACTED] について乾燥減量、[REDACTED] 量、[REDACTED] 量、[REDACTED] 量、工程 2 では OGT1414 塩酸塩溶液について [REDACTED] 量、[REDACTED] 量、OGT1414 量、工程 3 ではミグルスタット塩酸塩溶液について OGT1414

¹ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に承認申請されたが、食品医薬品局から問題点及びそれら問題点に対する対処のための推奨事項を受け、申請が取り下げられた。現在、再申請に向け [REDACTED] が行われている。

² [REDACTED]

³ [REDACTED]

量が管理されている。また、原薬が規格を満たさない場合は、工程 4 からの再加工が設定されている。

原薬は、白色の結晶性の粉末であり、その化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (^1H 、 ^{13}C)、X 線結晶解析により確認されている。物理的・化学的性質については、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数、分配係数、施光度、結晶多形が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (液体クロマトグラフィー (HPLC)、IR)、施光度、pH、純度試験 (溶状、重金属、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX))、類縁物質 (OGT915⁴、OGT2098⁵、他の未同定分解物、類縁物質の合計 (HPLC))、残留溶媒 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)、水分、強熱残分、含量が設定されている。また、規格には設定されていないが、色調 (吸光度)、融点、類縁物質 (OGT923⁶、OGT1317⁶、OGT1319、OGT1320⁶、OGT1655⁶ (HPLC))、残留溶媒 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX)、乾燥減量、類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC))、微生物限度試験についても検討されている。

原薬の安定性については、二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに入れた包装形態で 3 ロット (実生産スケール) について、長期保存試験 (25±2°C/60±5 %RH、36 ヶ月及び 30±2°C/60±5 %RH、36 ヶ月) 及び加速試験 (40±2°C/75±5 %RH、12 ヶ月) が実施された。これらの試験では、性状、確認試験 (HPLC)、施光度、純度試験 (溶状、類縁物質 (HPLC))、水分、含量が試験項目とされた。その結果、変化は認められなかった。

また、1 ロット (開発中の製造方法での実生産スケール) について、光安定性試験 (開放皿：200 W·h/m²、120 万 lux·h) が実施された。この試験では性状、色調 (吸光度)、融点、確認試験 (HPLC)、施光度、純度試験 (溶状、類縁物質 (HPLC、TLC))、水分、乾燥減量、含量が試験項目とされた。その結果、変化は認められなかった。

さらに、1 ロット (ラボスケール) について、苛酷試験 ((酸：1M 塩酸、60°C24 時間)、(塩基：1M 水酸化ナトリウム溶液、60°C24 時間)、(塩基—長期：5M 水酸化ナトリウム溶液、70°C11 日間)、(過酸化：過酸化水素溶液、24 時間)、(温度：原薬を融解)、(酸化：原薬の水溶液に酸素を 1 時間通過)、(水：原薬の水溶液、105°C24 時間)) が実施された。これらの試験では、原薬の分解を HPLC (電気化学検出、蒸発光散乱検出、紫外吸光) 及び TLC (塩酸/ヨウ化デンプン、硫酸第二セリウム) で検討された。その結果、酸化条件では比較的安定で分解は認められなかった。酸、塩基、水、熱の条件下では微量の分解物が検出され、過酸化条件下では原薬が完全に分解した。

なお、海外で商業生産された 3 ロットについて、長期保存試験 (30±2°C/65±5 %RH、60 ヶ月まで実施予定⁷) が実施中であり、2 ロットの 48 ヶ月時までのデータ、及び 1 ロ

4

5

6 反応副生成物

7 規格に適合する限り 36 ヶ月以降継続される。

ットの 36 ヶ月時までのデータ（試験項目は性状、確認試験（HPLC）、施光度、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、含量）において変化は認められていない。

以上の結果から、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに入れた包装形態において室温保存する場合、48 ヶ月とされている。

(2) 製剤

製剤は、原薬、崩壊剤、結合剤で構成される造粒品と滑沢剤が充てんされた硬カプセル剤であり、申請製剤は原薬を 100 mg 含有する。包装形態はブリスター包装（ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔）とされている。

製剤は、XXXXXXXXXX（XXXX）及びアクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社により製造される。製造工程は、工程 1（混合・造粒）、工程 2（充てん）、工程 3（包装）からなり、その後保管工程が行われる。工程 2 が重要工程とされている。工程 1 では、造粒品中のXXXXXXXXXX含量、混合品の均一性（混合機中の 6 ヶ所から採取した試料の個々の含量及び平均値）、工程 2 では、充てん後カプセルの重量（平均値、標準偏差）が管理され、充てん後すべてのカプセルの重量が測定される。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（HPLC、IR）、純度試験（類縁物質（OGT915、他の未同定分解物、類縁物質の合計（HPLC））、質量偏差試験、溶出試験、水分、含量、微生物限度試験が設定されている。

製剤の安定性については、ブリスター包装品（実生産スケール）3 ロットについて、長期保存試験（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\% \text{RH}$ 、36 ヶ月）及び加速試験（ $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\% \text{RH}$ 、12 ヶ月）が実施された。これらの試験では、性状、純度試験（類縁物質（HPLC））、溶出試験、水分、含量、微生物限度試験が試験項目とされた。その結果、加速試験における 6 ヶ月保存時以降に溶出試験において規格値の逸脱が認められたものの、ゼラチンの架橋によるものとされている。その他の項目について、変化は認められなかった。

また、審査の過程において光安定性試験結果が提出された（詳細は<審査の概略>「(1) 製剤の光安定性試験について」の項を参照）。

なお、海外で実施中の長期保存試験（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\% \text{RH}$ 、60 ヶ月まで実施予定）に用いられた商業生産 3 ロットのうち 1 ロットの 60 ヶ月時までのデータ、1 ロットの 48 ヶ月時までのデータ、1 ロットの 36 ヶ月時までのデータ（試験項目は上記長期保存試験と同様）が提示され、その結果、変化は認められていない。

以上の結果から、製剤の有効期間は、ブリスター包装で室温保存する場合、48 ヶ月とされている。

<審査の概略>

製剤の光安定性試験について

機構は、申請時の資料において製剤における光安定性試験結果が添付されていなかったことから、製剤の光安定性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製剤 1 ロット（実生産スケール）について、光安定性試験（200 W·h/m²、120 万 lux·h）を実施した。この試験では、性状、純度試験（類縁物質（HPLC））、溶出試験、含量が試験項目とされた。その結果、いずれの項目においても変化は認められなかった。以上の結果から、製剤の光安定性に問題はないと考える。

機構は、回答を了承した。

以上を踏まえ、機構は、原薬の製造方法及び安定性、製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯法及び有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

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は実施されておらず、公表文献により *in vitro* における作用機序、*in vivo* における NPC モデル動物を用いたグルコシルセラミド蓄積の抑制作用及び症状の改善作用が説明された。安全性薬理試験について、「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号）及び「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価」（平成 21 年 10 月 23 日付 医薬審発 1023 第 4 号）に準じた試験は実施されておらず、GLP 非適用下で実施された。また、副次的薬理試験として、各種酵素に対する阻害活性についての公表文献が提出された。なお、薬力学的薬物相互作用については検討されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① グルコシルセラミド合成阻害作用（4.2.1.1.1、4.2.1.2.2、4.2.1.1.14）

ヒト骨髄性白血病細胞株である HL-60 細胞が本薬（0（対照）及び 500 μM）及び放射標識されたパルミチン酸存在下で 3 日間培養された。放射標識された糖脂質が TLC により定量された結果、細胞内の主要なリン脂質量について本薬処置による変化はみられなかったが、ガングリオシドを含む中性糖脂質は本薬処置により消失した（4.2.1.1.1）。本薬のグルコシルセラミド合成阻害作用の IC₅₀ 値及び Ki 値は、それぞれ 20.37 μM 及び 7.4 μM であった（4.2.1.2.2、4.2.1.1.14）。

② ゴーシェ病モデル細胞におけるグルコシルセラミド合成阻害作用（4.2.1.1.1、4.2.1.1.3）

マウスマクロファージ由来の WEHI-3B 細胞株が、β-グルコセレブロシダーゼの不可逆的な阻害剤であるコンズリトール β-エポキシド（以下、「CBE」）（50 μM）及び本薬（0（対照）、5、50 及び 500 μM）の存在下で 14 日間培養され、透過型電子顕微鏡を用いてリゾソーム内の糖脂質の蓄積が確認された。さらに、培養細胞を抽出後 TLC で展開し、α-ナフトール及び硫酸で脂質を染色してグルコシルセラミド量

を検討した結果、CBE 処置により増加したグルコシルセラミドは、本薬 50 μM では CBE 及び本薬を未処置の場合と同程度まで減少し、500 μM ではほぼ検出限界以下まで減少した (4.2.1.1.1)。

マウス神経芽細胞腫及びラット神経膠腫由来の NG108-15 細胞株が CBE (100 μM) 存在下で 4 日間培養された後、同濃度の CBE 及び本薬 (50 μM) 存在下で 4 日間培養された結果、本薬は CBE 処置により増加したガングリオシドを減少させた (4.2.1.1.3)。

2) *In vivo* 試験

① 正常動物における作用 (4.2.1.1.7)

雌性マウスに本薬 (0 (対照) 及び 2400 mg/kg/日) が 14 日間混餌投与され、蛍光標識されたコレラトキシン B 鎖との結合により脾細胞表面の GM1 を定量した結果、本薬群では GM1 が対照群と比べ 50%程度減少した。また、シアル酸を放射標識して脾細胞表面のガングリオシドを定量した結果、本薬群ではガングリオシドが対照群と比べ減少した。さらに、本薬群では肝臓の GM2 が減少した一方、スフィンゴミエリンが増加し、脾臓及び胸腺の重量が投与期間の増加に伴い減少した。

雄性マウスに本薬 600 mg/kg/日 (50 日間)、1200 mg/kg/日 (50 日間) 及び 1800 mg/kg/日 (20 日間) が順に反復混餌投与された結果、本薬を投与されていない対照群と比べて本薬群で体重が減少したものの、下痢は認められず、活動性に変化はなかった。なお、本薬 600、1200、1800 及び 2400 mg/kg/日投与時の血清中本薬濃度は、それぞれ 18.2、30.6、43.0 及び 56.8 μM であった。

② NPC モデル動物における作用 (4.2.1.1.13)

NPC モデルである *NPC1* 遺伝子変異マウス (3.5 週齢、各群 9 例) に本薬 (0 (対照) 及び 1200 mg/kg/日) が反復混餌投与された。その結果、対照群では 50 日齢以降に頭部及び体部の企図振戦並びに明確な運動失調性歩行等の症状の発現が認められたのに対し、本薬群では当該事象の発現が抑制された。また、対照群では全例が 75 日齢までに死亡したのに対し、本薬群では症状の発現例が増加したものの全例が生きていた。さらに、投与開始 6 週間後、高速 TLC 及び免疫染色により大脳皮質のガングリオシド (GM2 及び GM3) を定量した結果、本薬群では対照群と比べガングリオシドが減少した。

その他、NPC と類似した症状を発現するネコ、並びにライソゾーム蓄積症であるテイスックス病、サンドホフ病及びファブリー病のモデル動物としてそれぞれ *Hexa* 遺伝子欠損マウス、*Hexb* 遺伝子欠損マウス及び α -ガラクトシダーゼ A 欠損マウスにおける本薬の作用を検討した公表文献が提出された (4.2.1.1.8~4.2.1.1.13)。

(2) 副次的薬理試験

各種酵素に対する作用 (4.2.1.1.4、4.2.1.2.2、4.2.1.2.4 及び 4.2.1.2.5)

グルコシルセラミドの分解酵素であるグルコセレブロシダーゼ活性に及ぼす本薬の作用が検討された。酸性 β -グルコシダーゼ(リゾソーム β -グルコセレブロシダーゼ)を発現させた COS-7 細胞に本薬(0(対照)及び10 μ M)が6日間処置された結果、酵素活性が対照と比べ2.1倍増加した(4.2.1.1.4)。ヒト胎盤由来のリゾソーム β -グルコセレブロシダーゼに対する本薬の IC_{50} 値は520 μ Mであった(4.2.1.2.2)。その他の糖分解酵素について、ヒト脾臓由来の非リゾソームグルコシルセラミダーゼ(非リゾソーム β -グルコセレブロシダーゼ)に対する本薬の IC_{50} 値は0.31 μ M(4.2.1.2.4)、ブタ肝臓由来の α -グルコシダーゼI及びラット肝臓由来の α -グルコシダーゼIIに対する本薬の IC_{50} 値はともに0.36 μ M(4.2.1.2.2)、ブタ腸管由来のスクラーゼ及びマルターゼに対する本薬の K_i 値はそれぞれ0.26及び0.37 μ M(4.2.1.2.5)であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響(4.2.1.3.2)

雄性マウス(各群10例)に、本薬(0(溶媒:精製水)、60、300及び600mg/kg)が単回経口投与された結果、投与24時間後まで神経毒性の徴候はみられなかった。また、運動性協調、前肢握力、自発運動量及び麻酔薬の鎮痛作用に対する拮抗もみられなかった。本薬600mg/kg群では対照群と比較し、投与60分後における熱性刺激に対する反応時間が有意に長かったが(本薬群11.3分、対照群7.1分)、投与前値からの延長は認められなかった(本薬群12.0分、対照群9.9分)。本薬600mg/kg群では対照群と比較し、ヘキソバルビタール誘発性の睡眠時間が有意に短縮した(本薬群34.1分、対照群38.8分)。なお、300mg/kg投与時の血漿中本薬濃度は460 μ Mであり、臨床用量投与時⁸の C_{max} (12.3 μ M)の37.4倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① hERG 試験(4.2.1.3.1)

hERGチャネルを発現させたHEK293細胞を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬(0(溶媒:0.1%DMSO)、100、300及び1000 μ M)の作用が検討された結果、300 μ Mにおいて溶媒と比べて約20%、100及び1000 μ Mにおいて約10%のhERGカリウム電流の低下が認められた(溶媒処置時の測定値の変動範囲は $\pm 10\%$)。なお、300及び1000 μ Mは臨床用量投与時⁸の C_{max} (12.3 μ M)のそれぞれ24.4及び81.3倍である。

② イヌの心血管系に及ぼす影響(4.2.1.3.3)

麻酔下の雌雄イヌ(3例)に溶媒(生理食塩水)0.1mL/kgが20分間静脈内投与された後、本薬(合計27mg/kg)が20分間ずつ3段階の異なる投与速度で持続静脈内投与され、各段階の終了時点(20、40及び60分後)において血圧、心拍数、心拍出量及び心電図(PR間隔及びQRS時間)に対する影響が検討された。その結果、溶媒

⁸ 12歳以上の外国人NPC患者(6例)に本剤200mgを1日3回1ヵ月間反復経口投与した(5.3.3.2.1)。

投与時と比較し、検討されたいずれの投与速度でも変化は認められなかった。なお、本試験における投与速度は、予備試験の結果から投与開始 20、40 及び 60 分後の血漿中本薬濃度が約 10、20 及び 50 µg/mL（それぞれ 45.6、91.2 及び 228 µM）となるよう設定された。228 µM は臨床用量投与時⁸の C_{max}（12.3 µM）の 18.5 倍である。

3) 消化器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.4)

無麻酔下の雄性ラット（各群 6 例）に本薬（0（溶媒：精製水）、60、280 及び 700 mg/kg）が単回経口投与された結果、700 mg/kg で胃液分泌量が減少したが、全ての用量で胃酸濃度及び消化管運動への影響はみられなかった。なお、280 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度は 62.6 µM⁹であり、臨床用量投与時⁸の C_{max}（12.3 µM）の 5.08 倍である。

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、効力を裏付ける試験は実施されておらず、公表文献が引用されていることについて、臨床試験成績も踏まえて本薬の薬理作用を考察した上で、効力を裏付ける試験の実施が不要と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NPC は NPC1 遺伝子の変異により脳及び末梢組織において GM2 を中心とするスフィンゴ糖脂質が蓄積することが原因と考えられている（大野耕策ら、遺伝子医学 2003; 7: 238-44）。本薬はグルコシルセラミド合成酵素阻害作用を有し（4.2.1.1.1）、NPC モデル動物を用いた試験（4.2.1.1.13）に加え、NPC1 遺伝子ノックアウトマウスを用いた試験において、本薬投与により未処置の場合と比べて生存期間の延長が認められたと報告されている（Davidson CD, *et al.*, *PLoS One*, 2009; 4: e6951）。また、海外の NPC 患者に本薬 1 回 200 mg を 1 日 3 回投与した結果、水平方向の衝動性眼球運動、嚥下及び歩行機能の改善又は悪化抑制が認められている等（OGT918-007 試験）、NPC に対する本剤の有効性について、総説においてまとめられている（Wraith JE, *et al.*, *Clin Risk Manag.* 2009; 5: 877-87）。以上より、本薬の作用機序及び効力について説明可能であり、臨床においても本薬の効果が認められると考え、効力を裏付ける試験を新たに実施する必要はないと判断した。

機構は、効力を裏付ける試験として実施された試験成績が全く提出されていないことから、非臨床における検討は十分とはいえないと考えるが、提出された文献情報から本薬の有効性は期待できると考えられること、NPC の希少性や他に代替の治療法がないこと等を考慮し、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要<審査の概略> (2) 有効性について」の項を参照）。

(2) 安全性薬理試験について

⁹ 雄性ラットの Toxicokinetics データにおける Steady State C_{max} (µg/mL) を参考に直線回帰を仮定して求めた。

機構は、心血管系に及ぼす本薬の影響について、非麻酔下の動物を用いた検討及び QT 間隔に対する作用の検討を行った試験又は公表文献があれば提示して内容を説明した上で、非臨床試験及び臨床試験の成績を踏まえてヒトの心血管系に対する安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。非臨床試験において、心血管系に及ぼす本薬の影響を非麻酔下で検討した試験又は公表文献、及び QT/QTc 間隔に対する作用を検討した試験又は公表文献はなかった。本剤が投与された 11 の海外臨床試験¹⁰において、心血管系の副作用として上室性期外収縮及び潮紅が各 1 件報告されたが、重篤な副作用は報告されなかった。また、3 つの国内臨床試験において健康成人男性 8 例及び NPC 患者 5 例に本薬が投与され、非重篤な副作用として二次性高血圧が 1 例に 1 件みられたが、試験開始後11ヵ月 までに心血管系の重篤な副作用及び有害事象は報告されていない。以上より、ヒトの心血管系に対し本薬が特段のリスクを及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、呼吸系に及ぼす本薬の影響について検討された試験又は公表文献があれば提示して内容を説明した上で、毒性試験を含む非臨床試験及び臨床試験の成績を踏まえてヒトの呼吸系に対する安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。呼吸系に及ぼす本薬の影響を検討するための非臨床試験は実施していないが、反復経口投与毒性試験において呼吸器系の異常は観察されなかった。本剤が投与された 11 の海外臨床試験¹⁰において、呼吸系の副作用として発声障害及び鼻咽頭炎が各 1 件報告されたが、重篤な副作用は報告されなかった。また、3 つの国内臨床試験において、試験開始後11ヵ月 までに呼吸系の副作用は報告されていない。なお、重篤な有害事象として誤嚥性肺炎 1 例 4 件、咽頭手術 1 例 1 件、肺炎 1 例 1 件が認められたが、いずれも因果関係は否定された。以上より、ヒトの呼吸系に対し本薬が特段のリスクを及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本薬の心血管系及び呼吸系について、*in vivo* での検討が不十分と考えるが、心血管系については臨床用量における血漿中本薬濃度の約 80 倍までの濃度において hERG 電流に対する用量依存的な抑制は認められていないこと、非臨床試験及び臨床試験において特段懸念となる事象は認められていないこと、NPC の希少性や他に代替の治療法がないこと等から回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬及び本薬のプロドラッグである OGT924 又はそれらの標識体 (¹⁴C、³H) をマウス、ラット、イヌ及びサルに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中 OGT924 濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC-MS) 法が用いられ、サル血漿における定量下限は 2.0 µg/mL であった。血漿中本薬濃度の測定には、HPLC

¹⁰ スフィンゴ糖脂質蓄積症 (NPC、ゴーシェ病 I 型、ゴーシェ病 III 型、GM2 ガングリオシドーシス及びファブリー病) の患者を含む 247 例に本薬 (スフィンゴ糖脂質蓄積症患者では 1 回 50~200 mg を 1 日 3 回、ただし小児では体表面積で用量調整) が平均 2.1 年間投与された。

情報公表時に置き換えた。

法、電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィー（HPLC-EC）法又は LC-MS 法が用いられ、HPLC 法のラット、イヌ及びサル血漿における定量下限はともに 0.625 µg/mL、HPLC-EC 法のサル血漿における定量下限は 625 ng/mL、LC-MS 法のマウス及びラット血漿における定量下限はともに 50 ng/mL であった。臓器及び組織中の放射能の測定には、定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2A.1、4.2.2.2A.2、4.2.2.2A.7~4.2.2.2A.15、4.2.2.2B.1~4.2.2.2B.10)

雄性ラットに本薬の³H標識体を単回経口又は単回静脈内投与、雄性マウス、雌性イヌ及び雌性サルに単回静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表1のとおりであった。雌雄ラットに本薬の³H標識体60、160及び1400 mg/kgを1日3回、7回反復経口投与したとき、1回投与後及び7回投与後のAUC_{0-8h}（平均値、以下同様）は各用量で16.6及び24.4、37.8及び63.8、239及び509 µg・h/mLであり、C_{max}は各用量で3.89及び5.7、8.19及び14、50.3及び108 µg/mLであった。160 mg/kgにおける吸収率は58.0%であった。雌性サルに本薬の³H標識体55、165及び550 mg/kgを1日3回、7回反復経口投与したとき、1回投与後及び7回投与後のAUC_{0-8h}は各用量で118及び159、205及び420、388及び1130 µg・h/mLであり、C_{max}は各用量で27.8及び32.8、43.1及び90.9、80.4及び214 µg/mLであった。165 mg/kgにおける吸収率は69.2%であった。

表1 単回投与時の本薬の薬物動態パラメータ

動物	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	t _{max}	C _{max}	AUC _{0-∞}	吸収率	CL	V _d	t _{1/2}	Fe
マウス	p.o.	60	♂	3 ^{a)}	0.25	29.4	31.6	75.7	—	—	—	—
		160	♂	3 ^{a)}	0.25	51.3	77	69.2	—	—	—	—
		300	♂	3 ^{a)}	0.50	101	172	82.4	—	—	—	—
		600	♂	3 ^{a)}	0.50	230	422	101	—	—	—	—
	i.v.	160	♂	3 ^{a)}	—	—	110	—	24	2.1	1	93.1
ラット	i.v.	160	♂	3	—	—	159	—	16.7	1.8	1	89
イヌ	i.v.	40	♀	3	—	—	—	—	3.4	0.8	3	89
サル	i.v.	160	♀	3	—	—	628	—	4.3	0.7	1.92	82

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 (h)、C_{max}：最高血漿中濃度 (µg/mL)、AUC_{0-∞}：時間0から無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 (µg・h/mL)、CL：クリアランス (mL/min/kg)、V_d：見かけの分布容積 (L/kg)、

t_{1/2}：消失半減期 (h)、Fe：尿中排泄率 (%)、—：評価せず

a) 各群3例/時点における薬物動態パラメータ

(2) 分布 (4.2.2.2A.13、4.2.2.3A1、4.2.2.3B.1、4.2.2.3B.2)

雄性ラット (3例) に OGT924 の ¹⁴C 標識体 137 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、大部分の組織において投与 1~8 時間後に最高値を示し、投与 72 時間後まで徐々に低下した。AUC_{0-72h}¹¹比 (組織/血漿) は盲腸、胃、大腸、膀胱、小腸、腎臓、唾液腺、肝臓、脾臓、眼、体幹、副腎、肺、骨髄及び心臓の順に 1 より大きく (52.2~1.04)、精巣、脳及び水晶体では 1 未満 (0.73、0.36 及び 0.26) であった。用量の大半 (84.5%) の組織中放射能濃度は 24 時間以内に低下し、消失半減期が 15 時間を超えた組織は、骨髄、眼 (水晶体以外) 及び脳であり、その半減期はそれぞれ 20.4、18.0 及び 17.6 時間であった。

¹¹ 膀胱及び眼では AUC_{0-∞}

ラット及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体 (1.0~20 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率 (限外濾過法) を検討した結果、いずれの動物においても血漿タンパクとの結合は認められず、赤血球に対する結合率 (平均値) は 36.0 及び 39.2 % であり、本薬の血液/血漿濃度比は 0.943 及び 0.941 であった (ヒトのデータについては、「4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照)。

(3) 代謝 (4.2.2.2A.1、4.2.2.2A.2、4.2.2.2A.7、4.2.2.2A.10、4.2.2.2A.11、4.2.2.4A.1、4.2.2.4B.1、4.2.2.4B.2)

雄性マウス (3 例/時点) に本薬の ^3H 標識体 160 mg/kg を単回経口及び単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 87.1 及び 96.2 % であった。雌雄ラット (各 4 例) に本薬の ^3H 標識体 160 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間及び 8 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 85 % 超及び 62 % 未満であった。雄性イヌ (各群 2 例) に本薬の ^{14}C 標識体 80 mg/kg 及び OGT924 の ^{14}C 標識体 183 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の ^{14}C 標識体の投与 5 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 90 % 超であり、OGT924 の ^{14}C 標識体の投与 5 時間後の血漿中には本薬未変化体が主に認められ、その他 OGT924 や脱エステル代謝物も認められ、投与 12 時間後までの尿中でも同様の結果であった。雌性サル (各群 3 例) に本薬の ^3H 標識体 64 mg/kg を単回経口投与及び本薬の ^3H 標識体 160 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 時間及び 8 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は、単回経口投与では 94 % 超及び 78.7 %、単回静脈内投与ではともに 94 % 超であった。

ラット、イヌ、カニクイザル及びアカゲザル由来の血漿及び赤血球懸濁液について、OGT924 の ^{14}C 標識体と 6 時間インキュベーションした結果、血漿中における放射能の消失率は 100、4、88 及び 35 % であり、赤血球中ではいずれの動物でもほぼ 100 % であった。

ラット、イヌ及びサル由来の各組織について、OGT924 の ^{14}C 標識体と 30 分間インキュベーションした結果、放射能の残存率はラット由来の十二指腸、空腸、回腸、口側の結腸、肛門側の結腸、肝 S9 分画及び血液 (以下同順) において 0、0.12、67.4、92.8、93.7、8.81 及び 27.9 %、イヌ由来の各組織では 97.5、98.0、97.9、97.5、96.3、44.4 及び 60.4 %、サル由来の各組織では 86.7、85.8、88.3、96.9、97.7、0.26 及び 50.5 % であった。

ラット及びサル肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (20 $\mu\text{g/mL}$) の代謝を検討した結果、本薬はほとんど代謝されなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.2A.1、4.2.2.2A.2、4.2.2.2A.7、4.2.2.2A.10、4.2.2.2A.11)

雄性マウス (各群 3 例/時点) に本薬の ^3H 標識体 60~600 mg/kg を単回経口投与及び 160 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は投与 24 時間後までに尿中に 70.7~83.6 (各用量範囲における投与量に対する割合の平均値、以下同様) 及び 93 %、糞中に 3.8~14.0 及び 1.8 % 回収された。雌雄ラット (各 4 例) に本薬の ^3H 標識体 160 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は投与 24 時間後までに尿中に雄及び雌で 63.2 及び 73.5 %、糞中に 21.2

及び13.2%回収された。雄性ラット（4例）に本薬の³H標識体160 mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は投与48時間後までに尿中に88.6%、投与24時間後までに糞中に2.8%回収された。雄性イヌ（2例）に本薬の³H標識体80 mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は投与48時間後までに尿中に86.4%回収された。雌性イヌ（3例）に本薬の³H標識体40 mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は投与24時間後までに尿中に87.2%回収された。雌性サル（3例）に本薬の³H標識体64 mg/kgを単回経口投与及び160 mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は投与24時間後までに尿中に58.1及び82.3%、糞中に9.7%及び1%未満回収された。

< 審査の概略 >

機構は、非臨床試験において本薬が脳組織に移行し、反復投与時に脳内に蓄積する可能性があることと申請者が説明していることについて、詳細なデータの提示を求めるとともに、当該事象が臨床的に重要な影響を及ぼさないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。雄性マウス（3例/時点）に本薬の³H標識体60 mg/kgを単回経口投与したときの血漿中放射能濃度に対する脳内放射能濃度は約20%であり、雌性サル（3例）に本薬の³H標識体55 mg/kgを1日3回、7回反復経口投与したとき、7回投与後の血漿中放射能濃度に対する脳脊髄液中放射能濃度は約30%であった。雄性ラット（3例）にOGT924の¹⁴C標識体137 mg/kgを単回経口投与したときのAUC_{0-72h}比（組織/血漿）は0.36であり、脳内半減期は約17時間であった。一方、ラットを用いた神経毒性試験（4.2.3.7.7.7）において、本薬の最大用量である420 mg/kg/日（1日3回分割投与）を26週間反復経口投与したときの神経組織の病理組織学的検査を行った結果、神経毒性作用はなく、本薬の影響は認められなかった。また、サンドホフあるいはテーサックス病患者に本剤を3ヵ月間反復投与したとき、単回投与と比較して高い血漿中濃度を示したが、その蓄積係数は1.7であったこと、投与4日目頃には定常状態に達したこと等から、本薬の蓄積性が大きな問題にはならない旨が報告されている（Maegawa GH. *et al.*, *Mol Genet Metab* 2009; 97: 284-291）。ゴーシェ病III型を対象としたOGT918-006試験、NPCを対象としたOGT918-007試験及びGM2ガングリオシスを対象としたOGT918-009試験において、発現頻度が20%を超えた神経系障害の有害事象の発現頻度は、OGT918-006試験の本剤投与群で18/20例（90%）、非投与群で7/10例（70%）、OGT918-007試験の本剤投与群で20/20例（100%）、非投与群で8/9例（89%）、OGT918-009試験の本剤投与群で14/20例（70%）、非投与群で7/10例（70%）であった。これら3試験の併合解析集団のうち振戦により5例（2.4%）が投与中止とされ、NPCの患者では3例（7.5%）が痙攣、軸索型ニューロパチー、健忘及び嗜眠のため投与中止とされた。また、NPCを対象とした国内臨床試験では、神経系の有害事象として軽度の振戦及び傾眠がそれぞれ1件発現している。これらの臨床試験でみられた有害事象から考えると、本薬が脳内に分布することより、神経系の有害事象が発現していることは否定できないが、発現した有害事象のほとんどは非重篤であり、また、NPC患者にみられる神経症状（振戦、運動失調、構音障害、ジストニー等）を踏まえると、本剤との因果関係の評価も困難である。以上のことから、本薬が脳内に蓄積する可能性が

あっても、臨床的に重大な副作用を惹起する可能性は低く、NPC が重篤な疾患であることを考慮すると NPC の治療の妨げとなるような重大な影響はないと考える。

機構は、現時点で得られている毒性試験等の結果や NPC の希少性を考慮すると申請者の回答を了承するが、本薬の安全性については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「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> (3) 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>

提出された資料は、がん原性試験以外の試験の原資料へのアクセス及び保管について GLP 非適合であることが判明したことから、がん原性試験以外の試験は参考資料として提出されたが、試験実施当時の GLP の要件を満たしていることから、機構は、適切に実施されたものと判断した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2.3、4.2.3.2.11、4.2.3.2.23)

急性毒性については、マウス、ラット及びサルにおける経口投与による反復投与毒性試験 (4.2.3.2.3、4.2.3.2.11 及び 4.2.3.2.23) の初回投与時の観察では、死亡及び急性の毒性兆候は認められず、概略の致死量はそれぞれ 2400、4200 及び 1650 mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、NPC 以外の疾患の本薬の高用量投与時の安全性を検討する目的で、高用量の経口投与試験が実施されており、ラット 13 週間経口投与毒性試験以外の試験では無毒性量が得られなかった。なお、いずれの試験も被験物質を 1 日 3 回約 8 時間ごとに分割して投与された。

反復投与毒性試験における主な影響として、異常便（下痢、軟便、血便）、消化管の拡張、大腸粘膜の炎症性変化、腸管の杯細胞数の減少及び絨毛の萎縮等の消化管毒性、精巣及び精巣上体等の萎縮性変化が認められている。消化管毒性については、本薬の二糖類の分解阻害作用による影響と考察されている。

1) ラット 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.11)

ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0（溶媒：蒸留水）、180、840 又は 4200 mg/kg/日を 4 週間経口投与した試験で、4200 mg/kg/日群で重度の下痢により全例が死亡又は切迫殺され（投与 5～17 日目）、また、180 mg/kg/日群では雌 1 例が投与過誤により死亡した（投与 19 日目）。180 mg/kg/日以上群で血小板数減少（雌）、尿中カルシウム高値、卵巣及び胸腺（雄）の比重量低下、精巣上体の精液減少、840 mg/kg/日以上群で水様便、体重増加抑制、摂餌量減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びグルコース高値、クレアチニン低値、血小板数減少（雄）、脾臓（雄）及び子宮の比重量減少、精巣及び精巣上体の比重量増加、精巣の精子低形成、骨髄低形成、下垂体の萎縮、4200 mg/kg/日

群で腹部膨満、腸管の血液内容物、腸管上皮の杯細胞数の減少及び絨毛の萎縮、前立腺及び精囊の萎縮、胸腺の萎縮、リンパ組織のリンパ枯渇等が認められた。なお、本試験では無毒性量は得られなかった。

2) ラット 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.13)

ラット (雌雄各 20 例/群) に本薬 0 (溶媒: 脱イオン水)、90、180、420 又は 840 mg/kg/日を 13 週間経口投与した試験で、各群 4 週間の回復期間が設定された。90、180 及び 420 mg/kg/日群でそれぞれ雄 3 例、雌 1 例及び雄 1 例の死亡が認められたが、本薬投与によるものではないと判断された。180 mg/kg/日以上で下痢・軟便、腹部膨満 (雄)、尿中カルシウム高値、卵巣比重量減少、420 mg/kg/日以上で腹部膨満 (雌)、体重増加抑制 (雄)、尾の痂皮、赤血球パラメータの減少、840 mg/kg/日で体重増加抑制 (雌)、摂餌量減少 (雄)、赤血球パラメータの低値、AST 及び ALT 高値、精巣上体の比重量減少、精巣の萎縮性変化 (比重量減少、小型化、萎縮及び変性)、消化管の拡張、膵臓の腺房細胞空胞化、腎集合管の拡張 (雄) が認められた。尾の痂皮、精巣の萎縮性変化及び精巣上体の比重量減少は、回復期間も引き続き認められた。90 mg/kg/日群で認められた下痢及び軟便、尾の落屑については、それらがみられた動物の全身状態に異常は認められなかったこと、並びに肝臓及び下垂体 (雌) の比重量の増加、腎集合管の拡張 (雄) については、組織学的所見に影響が認められなかったことから、いずれも毒性学的意義はないとされ、無毒性量は 90 mg/kg/日 (AUC_{0-8h} : 雄; 14.521 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌; 17.283 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と判断された。

3) ラット 52 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.15.1)

ラット (雌雄各 30 例/群) に、本薬 0 (溶媒: 脱イオン水)、180、420 又は 840 mg/kg/日を 52 週間経口投与した試験で、各群 4 週間の回復期間が設定された。また、デキストロース含有飼料を投与し、本薬 0 (溶媒: 脱イオン水) 及び 1680 mg/kg/日 (0 又は 560 mg/kg を 8 時間ごとに 1 日 3 回投与) が投与されたが、1680 mg/kg/日群で死亡例が多数認められたため (雄: 21 例、雌: 23 例)、投与 10 週目で本薬の投与が中止された。生存例については、10 週間休薬して回復性が検討された。死亡例では、活動低下、粗毛、低体温、口及び肛門等周囲・顔面の腫脹、尾の異常 (末端の赤色化・皮膚剥離等)、軟便・下痢・赤色物を伴う糞、赤・白血球パラメータの変動、ALT・AST・ALP の高値が認められた。本薬投与群で尾の異常、血漿中及び尿中カルシウムの高値、雄で無精子症の発現頻度増加、精巣間細胞の浮腫、精細管変性、輸精管の萎縮、慢性腎症の発現頻度増加、420 mg/kg/日以上で赤色物を伴う糞、白血球数の増加、血小板数の減少、AST 及び ALT 高値、雄で精巣の小型化、精巣上体の精子低形成、心筋症、840 mg/kg/日群で軟便、白内障、雄で体重増加抑制、摂餌量減少、精巣及び精巣上体の比重量の減少が認められた。精巣及び精巣上体の萎縮性変化、慢性腎症、心筋変性については、回復性が認められなかった。なお、本試験では無毒性量は得られなかった。

4) サル 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.23)

アカゲザル (雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (蒸留水)、165、495 又は 1650 mg/kg/日を 4 週間経口投与した試験で、1650 mg/kg/日群で一般状態が投与 3~4 日目に悪化し、5 例 (投与 11~13 及び 21 日目、雄 2 例、雌 3 例) が死亡したため、1650 mg/kg/日群では 18 日目に投与を中止し、生存例について回復性が検討された。495 mg/kg/日群では雌 3 例 (投与 7、13、18 日目) が死亡した。死亡例では、肝臓及び副腎の大型化及び退色、消化管粘膜の赤色化又は黒色化、胃粘膜のひだの喪失、腸間膜リンパ節の大型化、心臓の炎症細胞浸潤等がみられた。本薬投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、下痢・血便・軟便・嘔吐、自発運動低下、495 mg/kg/日以上で胸腺の体重比重量低下、肝細胞の空胞変性及び壊死、腸管上皮 (主に盲腸及び大腸) のびらん、潰瘍、出血、中等度の炎症、及び壊死が認められた。なお、本試験では無毒性量は得られなかった。

5) サル 52 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.25)

本薬による非げっ歯類による 9 ヶ月以上の反復経口投与毒性試験が実施されていないことから、本薬のプロドラッグである OGT924 を用いたサル 52 週間反復経口投与毒性試験の成績が提出された。OGT924 をサルに経口投与すると、腸管内で投与量の 55.9%が 24 時間以内に OGT918 に変換すると報告されている (4.2.2.2B.6)。

カニクイザル (雌雄各 6 例/群) に OGT924 0 (溶媒対照群)、0 (手術対照群)、750、2000 mg/kg/日が 52 週間経口投与した試験¹²で、8 週間の回復期間が実施された。750 及び 2000 mg/kg/日群でそれぞれ雄 1 例及び雌雄各 2 例の死亡が認められたが、本薬投与によるものではないと判断された。750 mg/kg/日以上の群で白色、又は黄色の物質を含む便、赤血球パラメータの軽度な減少、脾臓のチモージェン顆粒の減少が認められ、精巣の精子濃度の減少が用量依存的に認められた。便の変色は回復期間中も引き続き認められた。なお、本試験では無毒性量は得られなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~8)

本薬による細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験の結果、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施され、被験物質を 1 日 3 回約 8 時間ごとに分割して投与された。

1) マウスにおける試験 (4.2.3.4.1.1)

CD-1 マウス (雌雄各 50 例/群) に本薬 0、0 (無菌水)、210、420、840→500 mg/kg/日を 104 週間経口投与した試験が実施された。本試験の投与量は、マウス 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4) に基づき設定されたが、840 mg/kg/日群で直腸脱のた

¹² 1~19 週は外科的に胃の内腔に挿管したチューブから投与し、20 週以降は強制経口投与。

め死亡例が増加したことから、投与 28 週目から休薬し、32 週目より 500 mg/kg/日に減量された。腫瘍性変化及びその関連所見として、大腸の過形成 (0、210、420、840 →500 mg/kg/日群 (以下、同様) : 雄 ; 1/99、4/50、8/50、11/50 例、雌 ; 0/99、4/49、5/50、10/49 例)、腺腫 (420 mg/kg/日群雄で 1 例、腺癌と併発)、及び腺癌 (雄 ; 0/99、1/50、1/50、3/50 例、雌 ; 0/99、0/49、1/50、2/49 例) が認められた。これらの腫瘍は限局性の腫瘍、肥厚、漿膜面の嚢胞等を随伴していた。また、十二指腸腺腫が 840→500 mg/kg/日群の雌で 2 例、空腸腺癌が 420 mg/kg/日群の雌雄で各 1 例認められた。非腫瘍性変化として、210 mg/kg/日以上で軟便、直腸脱、腰・腸管膜リンパ節の腫脹及び赤色化の発生率の増加、大腸における潰瘍性又は嚢胞性炎症、リンパ球/形質細胞の浸潤、420 mg/kg/日以上で腸管の異常内容物、赤血球パラメータの低下、肝体重比重量の増加、840→500 mg/kg/日群で体重増加抑制、雄で摂餌量の軽度な減少、平均赤血球容積の増加、雌で胆嚢の腫脹が認められた。なお、本試験では非発がん量は得られなかった。

2) ラットにおける試験 (4.2.3.4.1.2)

SD ラット (雌雄各 50 例/群) に本薬 0、0 (無菌水)、30、60、180 mg/kg/日を 104 週間経口投与した試験が実施されたが、対照群の生存率が低下したため、100 週間で終了した。また、対照群で雌雄各 6 例/群、本薬投与群では雌雄各 12 例/群が投与 52 週で剖検された。腫瘍性変化として、本薬投与群で、精巣間細胞の過形成 (0、30、60、180 mg/kg/日群 : 4/100、15/50、13/50、10/50 例)、及び精巣間細胞腫 (0、30、60、180 mg/kg/日 : 2/100、9/50、9/50、10/50 例) が認められ、本薬投与による影響と判断された。非腫瘍性変化として、ラット反復投与毒性試験で認められた所見の他、血小板数減少、前立腺及び精嚢線の萎縮、雌で子宮内膜過形成、慢性腎症等が認められた。なお、本試験では非発がん量は得られなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット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、4)

① 雄性ラットにおける試験 (4.2.3.5.1.2)

雄性ラットに本薬 0、20、60 及び 180 mg/kg/日 (1 日 3 回分割) を以下の 3 グループに分けて投与し、無処置雌と交配し、雌は妊娠 13 日目に剖検した。

A (15 例/群) : 交配前 2 週間から 2 週間の交配期間中 (計 4 週間投与)

B (20 例/群) : 交配前 10 週間から 3 週間の交配期間中 (計 13 週間投与)

C (15 例/群) : 交配前 10 週間から 2 週間の交配期間中まで投与後 (計 12 週間投与)、13 週間の休薬期間中の 4、6 及び 8 週時点で再交配した。

試験の結果、いずれも親動物の一般状態に本薬の影響は認められなかった。A グループの本薬投与群で精子の進行方向性速度平均値の低下及び精子の形態異常、B グループの本薬投与群で精巣上部尾部の重量減少、精子濃度の減少、及び精子の形態異常が認められた。また、A 及び B グループの 180 mg/kg/日群で授胎率の低下が認められた。

無処置交配雌について、A グループでは受胎能及び胚・胎児の発生に本薬投与の影響は認められなかった。B 及び C グループの本薬投与群では、黄体数及び着床数の減少、着床前胚死亡数の増加、生存胎児数の減少が認められたが、雄の投与量との相関性は認められず、20 及び 60 mg/kg/日群で多い傾向が認められた。C グループの雌に認められた受胎能及び胚・胎児発生への影響は、休薬 8 週間後の交配では回復性が認められた。C グループの雄の 13 週間休薬後の精子検査では、本薬投与の影響は認められなかった。

無毒性量は、雄親動物の一般毒性に対して 180 mg/kg/日と判断されるが、授胎能及び胚・胎児の発生毒性に対して無毒性量は得られなかった。

② 雌性ラットにおける試験 (4.2.3.5.1.4)

雌ラット (25 例/群) に本薬 0 (超高度純水)、20、60 及び 180 mg/kg/日を交配前 15 日間から妊娠 17 日まで経口投与し、無処置雄と交配した試験で、母動物について、180 mg/kg/日群で体重増加抑制、胎児について、180 mg/kg/日群で低体重、60 mg/kg/日以上で早期死亡胚数及び着床後胚損失率の増加が認められた。60 mg/kg/日群の着床後胚損失率の増加は、母動物 1 例の胎児が 0 であったことによるものであり、同群の他の母動物の胎児数は対照群と同程度であったことから、本薬の影響ではないと判断された。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 60 mg/kg/日、受胎能に対して 20 mg/kg/日、胚・胎児の発生毒性に対して 60 mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

げっ歯類を用いた試験は実施されていないことから、ラットにおける用量設定試験の成績が提出された。

① ラットにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験 (4.2.3.5.2.3)

妊娠ラット (10 例/群) に蒸留水、本薬 30、90 又は 300 mg/kg/日 (1 日 3 回に分割) を妊娠 6~15 日まで経口投与した試験で、300 mg/kg/日群で膈及び鼻周囲の赤色化、体重増加抑制、胚吸収による胎児数減少が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児の発生に対していずれも 90 mg/kg/日と判断された。

② ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.9)

妊娠ウサギ (20 又は 24 例/群) に本薬 0、15、30 又は 45 mg/kg/日 (1 日 3 回に分割) を妊娠 6~18 日に経口投与した試験で、対照群、15、30 及び 45 mg/kg/日でそれぞれ 2、1、2 及び 1 例が死亡又は切迫殺された。対照群、30 mg/kg/日及び 45 mg/kg/日の各 1 例は、状態悪化のため切迫殺され、その他は投与過誤による死亡と判断された。母動物の本薬投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、45 mg/kg/日群で無便又は糞便の減少が認められた。胎児の本薬投与群で大動脈弓からの過剰な血管形成、45 mg/kg/日群で骨化不全及び胎児の矮小化が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生に対して得られず、母動物の生殖能に対して 45 mg/kg/日と判断された。

③ ラットにおける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)

妊娠ラット (24 又は 25 例/群) に本薬 0、20、60 又は 180 mg/kg/日 (1 日 3 回に分割) を妊娠 6 日～授乳 20 日に経口投与した試験で、180 mg/kg/日群の 2 例及び 60 mg/kg/日の 1 例が状態悪化により切迫殺された。母動物の 60 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、180 mg/kg/日群で膈からの赤色分泌物が認められた。分娩時に 4 例の母動物で全胎児が死亡し、このうち 2 例は難産であった。また、4 例の母動物で授乳 6 日目までに全出生児が死亡した。出生児について、60 mg/kg/日以上で離乳前の生存率の低下及び体重増加抑制が認められた。60 mg/kg/日以上の F₁ 出生児で膈開口遅延が認められたが、受胎能に影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖毒性、出生前及び出生後の発生毒性に対していずれも 20 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 幼若ラットを用いた試験 (4.2.3.5.4.1)

NPC は幼児期に診断されること、及びラットにおける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) で F₁ 出生児の発育遅延が認められたことから、本薬の幼若動物に対する影響が検討された。生後 12 日のラット (雌雄各 40 例/群) に本薬 0 (溶媒: 蒸留水)、20、60 又は 180 mg/kg/日 (生後 12～21 日は 1 日 1 回、生後 21 日以降は 1 日 3 回に分割) を生後 21、35、又は 70 日目まで投与した試験が実施された。70 日目まで投与した群については、10 週間の休薬による回復群 (雄 5 例/群) が設定された。その結果、本薬投与群でラット反復投与毒性試験と同様に、体重、摂餌量、血液及び血液生化学的検査、臓器重量等に本薬投与の影響が認められた。生後 70 日目までの本薬投与の結果、本薬群で膈開口日の遅延、精子濃度及び平均精子数の低値、精子の形態異常、180 mg/kg/日群で亀頭包皮分離日の遅延が認められたが、発達及び機能テストに本薬投与の影響は認められなかった。70 日間の休薬の結果、体重、臓器重量、精子検査について、いずれも回復性又は回復傾向が認められた。

2) 免疫毒性試験

① ラットにおける 13 週間経口投与後のリンパ組織の評価 (4.2.3.7.2.2)

ラット (雌雄各 25 例/群) に本薬 0 (UHP water)、20、60、180 mg/kg/日を 13 週間経口投与した試験 (4.2.3.2.12) で、腸間膜リンパ節でマクロファージ集積が認められたことから、全身性の影響を確認するため、リンパ組織の病理組織的な評価を実施した結果、腸間膜リンパ節でマクロファージ集積は 180 mg/kg/日群の雄のみで認められ、その他のリンパ組織では T 細胞及び B 細胞に本薬の影響は認められなかった。以上より、本薬の免疫組織への影響は認められないと判断された。

② マウスにおける 28 日間宿主抵抗性試験 (4.2.3.7.2.6)

マウス（20 例/群）に本薬 0（逆浸透水）、100、500 又は 1000 mg/kg/日を 28 日間経口投与し、13 日目に B16-F10 メラノーマ（0.2 mL リン酸緩衝液、約 5×10^4 細胞）を静脈内投与し、と殺の約 25 時間前にフルオロデオキシウリジン 0.4 μg が腹腔内投与された。その約 1 時間後、1 μCi の ^{125}I -ヨードデオキシウリジンが静脈内投与され、約 24 時間後にと殺され、肺の放射活性が測定された。陽性対照として、投与 12 日目に抗アジアロ GMI ウサギポリクローナル抗体を投与する群が設定された。本薬投与群の一般状態に本薬の影響は認められなかったが、肉眼所見として肺に腫瘍塊と一致する黒色多発巣が認められた。肺の放射活性が本薬投与群では認められなかったが、陽性対照群では増加したことから、本薬は宿主抵抗性に影響を及ぼさないと判断された。

3) 精巣に対する影響 (4.2.3.7.7.1)

ラットの各種毒性試験において、本薬の精巣毒性が認められたことから、雄ラット（15 例/群）に本薬 0（蒸留水）、180、340 又は 420 mg/kg/日（1 日 3 回に分割）を 13 週間経口投与し、16 週間の回復群を設定した試験が実施された。その結果、精子数、精子の運動率及び走行性等に有意な減少又は低下が本薬投与群で用量依存的に認められ、420 mg/kg/日群で精子の形態異常が認められたが、16 週間の休薬により回復性が認められた。

4) ラット神経毒性試験 (4.2.3.7.7.7)

本薬の投与により神経症状が認められたことから、ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 0、60、180 又は 420 mg/kg/日（1 日 3 回に分割）を 26 週間経口投与し、一般状態の他、投与前、投与 5、13 及び 26 週目に着地時の足の状態、知覚、筋力、自発運動性が検討された。また、脳及び各部位の神経組織の病理組織学的検査を実施した結果、自発運動性は 180 mg/kg/日以上群で用量依存的に低下し、420 mg/kg/日群では体重増加抑制が認められた。その他の検査及び神経組織の病理組織学的検査については、本薬投与の影響は認められなかった。

< 審査の概略 >

(1) がん原性について

機構は、がん原性試験で認められたマウスの大腸腺癌及びラットの精巣間細胞腫について、発生機序及びヒトへの外挿性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) マウスの大腸腺癌について

本薬は、腸管、特に大腸において二糖類の分解吸収を阻害するため、動物は浸透圧性の下痢（軟便、水様便）を慢性的に示し、腸管粘膜に器質的変化（粘膜損傷や出血）を起こすと考えられる。大腸の腫瘍性変化は、マウスのみで認められたが、マウス腸管の粘膜は他の動物より薄く、潰瘍性大腸炎などの慢性的症状が発生しやすいと報告されている（Boivin GP, *Gastroenterology* 2003; 124; 762-777）。また、腸管粘膜が持続

的に刺激されると、二次的に上皮細胞の増殖や下層への侵食がおこり、さらに、腸管壁に潰瘍形成や浮腫が発現することにより、マウスの腸管の腫瘍性変化に発展する可能性（Brynjolfsson G and Lombard LS, *Cancer* 1969:23; 225-229）、及び大腸の炎症と腫瘍の発生の関連性（Bannasch and Gossner W (eds). *EULEP color atlas* 1997:2; 75-94）が報告されている。

したがって、マウスがん原性試験の大腸の腫瘍については、腸管の構造が他のげっ歯類と異なるマウスの腸管への持続的な刺激が、慢性炎症を引き起こし、これらの組織を修復する過程で細胞増殖が長期的かつ、過剰に活性化して、結果的に過形成、潰瘍や腫瘍に発展した可能性が考えられる。

2) ラットの精巣間細胞腫について

雄性ラットに本薬 180 又は 840 mg/kg/日を 15 日間経口投与してホルモン値を測定した試験（4.2.3.7.3.2）において、血清中のテストステロン、ジヒドロテストステロン、プロラクチン及び精巣のテストステロンの減少と血清中の黄体ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモンの高値が認められた。本薬によるテストステロン減少の発現機序は不明であるが、ラットがん原性試験で認められた精巣間細胞腫は、テストステロンの産生抑制に伴う LH の分泌亢進の持続のため、精巣間細胞の増生から発生し、ラット特異的であると報告されており（Clegg ED *et al.*, *Reprod Toxicol* 1997: 11;107-121）、ヒトにおいて発生する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

マウスがん原性試験における大腸腺癌は、投与 61 週以降に本薬投与群 298 例中 8 例（2.7%）で発生したが、対照群では 198 例中 0 例であった。マウスの自然発生の腸管の腫瘍はほとんど認められないこと（Giknis and Clifford, Charles River Laboratories; 2005）、本薬は遺伝毒性を有していないこと、並びにマウスがん原性試験において低用量群から腸管の炎症所見が認められていることから、マウスの大腸腺癌は本薬投与による長期間の腸管の炎症刺激による可能性が考えられる。一方、同様の発生機序により、ラットでも大腸の腫瘍性変化が起きる可能性が考えられるが、ラットがん原性試験では腸管の炎症所見が認められない用量で実施されており、腸管の腫瘍性変化は認められていない。

本薬の臨床使用においては、下痢に対して止瀉薬の投与、本薬の減量、又は休薬するよう注意喚起されており、マウスで認められた重症の腸管炎症（潰瘍性/嚢胞性大腸炎）とそれに起因する大腸腺癌がヒトで起こる可能性は低いと考える。

(2) 毒性所見と臨床におけるリスクについて

機構は、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験で認められた毒性所見について、発現機序及び臨床におけるリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の反復投与毒性試験における主な所見として、体重増加抑制、消化管毒性、雄性生殖器の萎縮性変化が認められた。生殖発生毒

性試験では、雄親動物の精子の異常及び授胎能の低下、胚・胎児の発生毒性、並びに出生児の死亡及び発育遅延が認められた。

消化管毒性は、本薬の二糖類分解阻害作用による長期の浸透圧性の下痢と腸管粘膜の器質的変化に基づくと考えられ、体重の増加抑制及び減少はこれらの二次的な影響と考える。

本薬起因の下痢と飼料の影響について、ラット又はイヌに通常飼料、又はデキストロース含有飼料（63 又は 65 %）により飼育し、本薬を 12 日間又は 2 週間投与した試験（4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.4）において、デキストロース高含有飼料群では通常飼料群と比較して下痢の発現頻度が低下したが、ラットによる同様の試験（4.2.3.7.7.3）では飼料による下痢の発現頻度に差は認められなかった。

毒性試験における給餌方法（ラット：自由摂取、イヌ：1日1回）は、ヒトの食事の摂取方法と異なるが、本薬の二糖類分解阻害作用と上記試験の結果を考慮すると、消化管障害が強く発現する場合は、本薬の服用時間と食事の時間を空けることにより、緩和できる可能性もある。なお、患者における下痢や鼓腸の緩和手段として、無刺激食や経口補液による栄養補給、止瀉薬の投与が有効であるとする報告（Pineda M *et al.*, *Mol Genet Metab* 2010; 99; 358-366）があることから、本薬の添付文書において注意喚起を予定している。

雄性生殖器の萎縮について、本薬の薬理作用として、グルコシルセラミダーゼ阻害に基づく glycosphingolipid（以下、「GSL」）産生カスケードへの抑制作用の結果、GM1～3等のGSL濃度が低下すること、及びGSL産生に関わる酵素を欠損させた雄性マウスでは、テストステロン低下が認められ、精子形成過程の異常の可能性が報告されている（Takamiya K *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95; 12147-12152）ことから、精巣等の萎縮と関連している可能性が考えられる。一方、雄性生殖器への影響については、系統差や種差が認められるとする報告もある（Bone W *et al.*, *Reprod Biol Endocrinol* 2007 5;1等）。なお、精巣等の萎縮、授胎能の低下、精子の異常については、休薬により回復性が認められている。

胚・胎児発生毒性及び出生児の死亡及び発育遅延について、作用機序は不明であるが、*in vitro*試験において、GM3の脳細胞の分化発達への関与が報告されていること（Yim SH *et al.*, *J Neurosci Res* 1994; 38; 268-281）から、本薬の薬理作用が関連している可能性も考えられる。また、ラットにおける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)において、母動物毒性が認められた高用量群で出生児が死亡していることから、本薬の母動物に対する影響が関連した可能性も考えられる。

雄性生殖器、並びに胚・胎児及び出生児への本薬の影響を考慮すると、本薬服用中は患者に適切な避妊を指示することが必要と考える。

機構は、本薬の反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量（AUC_{0-8h}: 雄; 14.521 µg·h/mL、雌; 17.283 µg·h/mL）は、ヒトに投与した場合の曝露量（AUC_{0-8h}: 16.412 µg·h/mL）の約0.9～1.1倍であること、及び生殖発生毒性については無毒性量が得られていないことから、本薬の安全域はないものとするが、認められた毒性については添付文書等

による注意喚起でリスク管理可能と考え、回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

国内臨床試験では、海外の市販製剤が使用された。臨床試験に関するヒト生体試料中の定量には、HPLC-EC 法又は LC-MS 法が用いられ、血漿中本薬濃度の定量下限は HPLC-EC 法で 30 ng/mL、LC-MS 法で 5 又は 10 ng/mL であった。HPLC 法における尿中本薬濃度の定量下限は 2 µg/mL であった。生物薬剤学に関する評価資料として、海外の OGT918-014 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外の NS8-91-02-010、NQ3-93-02-104 及び NQ3-94-02-107 試験の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 食事の影響試験 (5.3.1.1.4a、4b : OGT918-014 試験<20 年 月 月>)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 24 例) を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響及び本薬のカプセル剤と液剤との相対的バイオアベイラビリティを検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各 3 期に液剤 100 mg/20 mL を空腹時、カプセル剤 100 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後 30 分以内 (以下、「食後」) のいずれかが単回経口投与とされた。各期のウォッシュアウト期間は 6 日間以上とされた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、液剤空腹時投与、カプセル剤空腹時投与及びカプセル剤食後投与における血漿中本薬濃度の C_{max} (幾何平均値 (変動係数)、以下同様) は 1442 (23.2%)、1328 (24.6%) 及び 843 (36.5%) ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 11255 (16.4%)、10868 (20.0%) 及び 9320 (20.3%) ng·h/mL であった。液剤及びカプセル剤の空腹時投与における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 (カプセル剤/液剤) とその 90% 信頼区間は 0.92 [0.82, 1.03] 及び 0.97 [0.91, 1.02] であった。カプセル剤の空腹時及び食後投与における血漿中本薬濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 (食後/空腹時) とその 90% 信頼区間は 0.64 [0.57, 0.71] 及び 0.86 [0.81, 0.91]、 t_{max} (中央値) は空腹時及び食後投与で 2.5 及び 4.5 時間であった。

安全性について、有害事象は液剤空腹時投与時の 5 例に 8 件、カプセル剤空腹時投与時の 8 例に 13 件、カプセル剤食後投与時の 6 例に 9 件認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) は、液剤空腹時投与時の 3 例に 5 件、カプセル剤空腹時投与時の 3 例に 6 件、カプセル剤食後投与時の 5 例に 7 件認められ、各投与時に 2 例以上に認められた副作用は、液剤空腹時投与時の頭痛 (3 例)、カプセル剤空腹時投与時の頭痛 (3 例)、カプセル剤食後投与時の頭痛及び鼓腸 (各 2 例) であった。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(2) HIV-1 陽性者におけるシヨ糖負荷試験 (5.3.1.1.3 : NS8-91-02-010 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>参考資料)

外国人無症候性 HIV-1 陽性患者¹³ (目標被験者数 7 例) を対象に、シヨ糖負荷時における本薬の薬物動態及び忍容性を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1 回 1000 mg を 1 日 3 回 12 日間反復経口投与後、13 日目の朝に本薬 1000 mg を単回経口投与とされ、本薬投与 5、9 及び 13 日目に、シヨ糖 100 g+水、シヨ糖 100 g+スクラーゼを併用又はシヨ糖 100 g+スクラーゼを本薬 2 時間前投与とされた。

総投与例数 7 例全例が安全性解析対象とされ、このうち有害事象 (発疹) により試験が中止とされた 1 例を除く 6 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、シヨ糖 100 g+水併用群、シヨ糖 100 g+スクラーゼ併用群及びシヨ糖 100 g+スクラーゼの本薬 2 時間前投与群の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 8.73 ± 2.17 、 10.60 ± 3.21 及び 13.55 ± 2.67 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-8\text{h}}$ は 52.98 ± 12.45 、 69.77 ± 14.00 及び 78.40 ± 12.69 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 t_{max} は 0.67 ± 0.82 、 3.00 ± 2.68 及び 1.83 ± 0.41 時間であった。

安全性について、有害事象はシヨ糖 100 g+水併用群では 5/7 例に 7 件、本薬のみ投与时では 3/7 例に 5 件認められた。本薬投与 5、9 及び 13 日目において、下痢はシヨ糖 100 g+水併用群で 5/6 例、シヨ糖 100 g+スクラーゼ併用群で 2/6 例、鼓腸はシヨ糖 100 g+水併用群で 4/6 例、スクロース 100 g+スクラーゼ併用群で 4/6 例、シヨ糖 100 g+スクラーゼの本薬 2 時間前投与群で 3/6 例に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本剤の食事の影響について、胃腸障害の発現状況を踏まえ説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。NS8-91-02-010 試験において、スクラーゼを投与せずにシヨ糖と本薬を併用投与したシヨ糖 100 g+水併用群では、シヨ糖 100 g+スクラーゼの本薬 2 時間前投与群と比較して曝露量が低下し、下痢の発現頻度が高かった。これは、本薬のスクラーゼ阻害作用等により炭水化物が吸収不良となり、胃腸障害が発現したものと考えられた。しかしながら、当該試験における本剤の用量は NPC 患者に対する申請用量 (成人で 600 mg/日) の 5 倍であること、有害事象として発現した下痢の大部分は軽度であったことから、本剤の食事の影響は小さく、また、胃腸障害は許容範囲内であると考えた。

機構は、本剤の食事の影響について、胃腸障害 (下痢) が発現した際には食事内容の検討や食事の前後に本剤を服用しないこと等が添付文書において注意喚起されていることを踏まえ申請者の回答を了承するが、本剤投与時の胃腸障害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 (「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> (3) 安全性について」の項を参照)。

¹³ 主な選択基準 : CD4 陽性細胞数 300 cells/mm^3 超、かつ試験登録前 30 日以内に抗レトロウイルス薬投与を受けていない 18 歳以上の者。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内の AC-056-101 試験並びに海外の OGT918-019 及び OGT918-007 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外の OGT918-001、OGT918-002、OGT918-003、OGT918-004、OGT918-005、OGT918-006、OGT918-009 及び NS8-88-02-001 試験の成績並びに母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.1.1、5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.3.1)

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (1.0~20 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率 (限外濾過法) を検討した結果、血漿タンパクとの結合は認められず、赤血球に対する結合率 (平均値) は 38.8% であり、本薬の血液/血漿濃度比は 0.877 であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (20 $\mu\text{g/mL}$) の代謝を検討した結果、本薬はほとんど代謝されなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) に対する本薬 (20 $\mu\text{g/mL}$) の阻害作用を検討した結果、CYP1A2 及び 2E1 ではわずかな阻害作用 (対照の 91.6 及び 91.0% の活性が残存) が認められたが、他の CYP 分子種では阻害は認められなかった。

Caco-2 細胞を用いて本薬 (50 μM) の膜透過性を検討した結果、頂端側から基底側 (a→b) 及び基底側から頂端側 (b→a) の見かけの平均透過速度は 2.16×10^{-7} 及び 1.59×10^{-7} cm/sec、平均分泌比 (b→a/a→b) は 0.411 であった。対照物質であるマンニトールの a→b への見かけの平均透過速度は 4.06×10^{-7} cm/sec、シクロスポリンの a→b 及び b→a の見かけの平均透過速度は 1.73×10^{-6} 及び 8.48×10^{-6} cm/sec、平均分泌比 (b→a/a→b) は 4.95 であった。シクロスポリン存在下の本薬の a→b 及び b→a の見かけの平均透過速度は 9.06×10^{-8} 及び 1.41×10^{-7} cm/sec、平均分泌比 (b→a/a→b) は 1.48 であり、ベラパミル存在下の本薬の a→b 及び b→a の見かけの平均透過速度は 1.20×10^{-7} 及び 1.47×10^{-7} cm/sec、平均分泌比 (b→a/a→b) は 1.23 であった。本薬存在下のシクロスポリンの a→b 及び b→a の見かけの平均透過速度は 1.26×10^{-6} 及び 2.96×10^{-5} cm/sec、平均分泌比 (b→a/a→b) は 23.4 であり、ベラパミル存在下のシクロスポリンの a→b 及び b→a の見かけの平均透過速度は 1.85×10^{-6} 及び 4.10×10^{-6} cm/sec、平均分泌比 (b→a/a→b) は 2.28 であった。

(2) 健康成人における検討

1) 薬物動態の検討試験 (5.3.3.1.2 : AC-056-101 試験<20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 8 例) を対象に、本剤単回投与時の薬物動態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、本剤 100 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中本薬濃度の C_{max} （幾何平均値（変動係数）、以下同様）は 1380（19.9 %）ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 10250（6.7 %）ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.17（12.6 %）時間、 t_{max} （中央値）は 2.25 時間であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

2) マスバランス試験（5.3.3.1.1a、5.3.3.1.1b、5.3.3.1.1c : OGT918-019 試験<20■■年■■月～■■月>）

外国人健康成人男性（目標被験者数 6 例）を対象に、本薬 ^{14}C 標識体単回投与時の体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 ^{14}C 標識体 100 mg を単回経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中放射能濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値（変動係数）は 1220（24.4 %）ng/mL 及び 28960（11.1 %）ng·h/mL、 $t_{1/2}$ 及び CL/F の算術平均値±標準偏差は 150 ± 20.8 時間及び 3.47 ± 0.37 L/h、 t_{max} の中央値は 1.0 時間であり、血漿中本薬濃度に係るパラメータについてはそれぞれ 1049（36.7 %）ng/mL、9246（32.7 %）ng·h/mL、 9.69 ± 3.81 時間、 11.4 ± 4.35 L/h、1.3 時間であった。投与 72 時間後までに尿中に本薬未変化体が平均で 66.86 %（投与放射能に対する割合、以下同様）、ミグルスタットグルクロニドが 4.7 %、ヒドロキシミグルスタットが 1.45 %、OGT1318 が 0.83 % 回収され、投与 144 時間後までに糞中に本薬未変化体が 8.44 %、ヒドロキシミグルスタットが 0.07 %、OGT1318 が 1.41 % 回収された。

安全性について、有害事象は 3 例に 7 件認められ、このうち 2 例に 3 件認められた下痢、AST/ALT 増加は副作用と判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(3) 患者における検討

1) NPC 患者における薬物動態試験（5.3.3.2.1 : OGT918-007 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人 NPC 患者を対象に、本剤投与時の安全性、忍容性及び神経学的評価の変化を検討するため、標準治療を対照とした無作為化非盲検比較試験が実施された（試験デザイン及び安全性成績については、「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要（1）海外第 II 相試験（OGT918-007 試験）」の項を参照）。

本剤を 1 ヶ月間反復経口投与後の薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表2 1ヵ月間反復経口投与後の薬物動態 (外国人)

年齢	用法・用量	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)
12歳以上	1回200mg 1日3回	6	2698 (22.9)	3.00 (0.75-4.00)	16412 (19.5)
12歳未満 ^{a)}	1回200mg 1日3回	1	2075	4.00	11975
	1回200mg 1日2回	2	3086, 3505	3.08, 4.00	17040, 20725
	1回200mg 1日1回(午前) 1回100mg 1日1回(午後)	1	2223	4.00	15866

C_{max}、AUC_{0-8h}：幾何平均値(変動係数%)、t_{max}：中央値(最小値-最大値)、1回200mg 1日2回投与時の値は2例の値

a) 用量は体表面積で調整

- 2) その他の疾患患者における薬物動態 (5.3.3.2.3、5.3.3.2.4、5.3.5.4.3、5.3.5.4.6、5.3.5.4.11、5.3.5.4.13 : OGT918-006<20■■年■■月~20■■年■■月>、OGT918-009<20■■年■■月~20■■年■■月>、OGT918-002<19■■年■■月~20■■年■■月>、OGT918-001<1998年3月~20■■年■■月>、OGT918-003試験<1999年12月~2000年7月>参考資料)

外国人を対象とした各疾患患者における本薬の薬物動態が検討され、それらの主な結果は、表3のとおりであった。OGT918-006及びOGT918-009試験において本薬の脳脊髄液中濃度を測定した結果、OGT918-006試験の12歳以上の患者では血漿中濃度の37~42%、12歳未満の患者では31~67%、OGT918-009試験(2例)では29及び42%であった。

表3 NPC以外の疾患患者における薬物動態 (外国人)

試験番号	対象疾患	年齢(歳)	用法・用量	測定時点	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)
OGT918-006	ゴーシエ病III型	12≤	1回200mg 1日3回	投与 1ヵ月目	4	5248 (11.9)	2.00 (1.00-6.00)	25188 (13.0)
			1回200mg 1日2回		3	3529 (17.1)	2.00 (1.00-2.00)	16072 (16.8)
		<12 ^{a)}	1回200mg 1日2回		3	3428 (24.8)	4.00 (3.00-6.00)	18928 (26.1)
			1回200mg 1日1回(午前)		1	7437	3.00	35326
			1回100mg 1日1回(午後)					
			1回100mg 1日1回		2	1954, 2069	2.00, 3.00	10161, 10656
OGT918-009	GM2 ガングリオシドーシス	18≤	1回200mg 1日3回	投与 1ヵ月目	6	3200 (20.1)	2.50 (2.00-4.00)	18457 (17.5)

C_{max}、AUC：幾何平均値(変動係数%)、t_{max}：中央値(最小値-最大値)

a) 用量は体表面積で調整

<審査の概略>

(1) 用法・用量と薬物動態の関係について

機構は、本剤の用法・用量と薬物動態の関係について、国内外の比較を踏まえ説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人の用法・用量の日本人への外挿可能性を検討するため、日本人健康成人男性を対象に薬物動態試験(AC-056-101試験)を実施した結果、本剤100mgを単回経口投与したときの薬物動態(C_{max}(n=8、幾何平均値(変

動係数)、以下同様) : 1380 (19.9%) ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$: 10250 (6.7%) ng·h/mL、 $t_{1/2}$: 8.17 (12.6%) 時間、 t_{max} (中央値) : 2.25 時間) は、外国人健康成人を対象として本剤 100 mg を単回経口投与した薬物動態試験 (OGT918-014 試験) における薬物動態 (C_{max} (n=24、幾何平均値 (変動係数)、以下同様) : 1328 (24.6%) ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$: 10868 (20.0%) ng·h/mL、 $t_{1/2}$: 7.78 (24.7%) 時間、 t_{max} (中央値) : 2.5 時間) と類似していることが確認された。NPC の病態発現の原因は、神経細胞へのスフィンゴ糖脂質の蓄積による神経細胞の機能障害であり、また、本薬の作用機序は中枢神経系及び末梢臓器組織内において過剰に産生されるスフィンゴ糖脂質を合成酵素阻害作用に基づき減少させ、その蓄積を抑制することである。したがって、糖脂質の蓄積抑制の観点から考えると、できるだけ長い間酵素を阻害するのに十分な量 (濃度) を曝露することが好ましいと考える。海外の用法・用量は、本薬の臨床試験成績及び臨床使用経験から設定されたものであり、前述したように国内外の薬物動態は類似していること、臨床試験成績から外国人患者に比べ日本人患者の方が安全性における薬物感受性が大きいと推察されるデータは得られていないことから、日本人においても外国人と同様の用法・用量とすることは可能と考える。なお、日本人の NPC 患者に初めて本剤を投与した AC-056C301 及び AC-056C302 試験では、症例数が極めて少ないことから、被験者の安全性に配慮して海外における用量の半量から投与を開始したが、維持量への増量時に新たな有害事象は発現しておらず、また、有害事象が原因で本剤の投与を中止した症例もない。

機構は、NPC の希少性を考慮すると、国内外の薬物動態の比較結果を中心とした申請者の回答は理解するが、本剤の用法・用量の妥当性については臨床の項において有効性及び安全性の観点から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> (5) 用法・用量について」の項を参照)。

(2) 腎機能障害患者について

機構は、腎機能障害患者に本剤を投与したときの薬物動態について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ファブリー病患者を対象とした OGT918-002 試験において、軽度から重度の腎機能障害を有する患者に本剤 100 mg を投与したとき、腎機能正常患者 (n=8、 $C_{CR} \geq 80$ mL/min/1.73 m²)、軽度腎機能障害患者 (n=3、 $50 \leq C_{CR} < 80$ mL/min/1.73 m²)、中等度腎障害患者 (n=3、 $30 \leq C_{CR} < 50$ mL/min/1.73 m²) 及び重度腎機能障害患者 (n=2、 $C_{CR} < 30$ mL/min/1.73 m²) の見かけのクリアランス (平均値±標準偏差) は、 182.56 ± 40.18 、 106.70 ± 19.65 、 88.70 ± 11.23 及び 60.74 ± 4.99 mL/min であり、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して見かけのクリアランスが 41、59 及び 72%低下した。これらは、外国人のファブリー病患者を対象とした結果に基づくものであるが、本薬は腎排泄型の薬剤であり、日本人においても腎機能障害の程度によって曝露量が増加することが考えられる。したがって、軽度及び中等度腎機能障害患者では慎重投与とし、その用法・用量を 1 回 200 mg 1 日 2 回 (12 歳未満の患者では体表面積により補正) 及び 1 回 100 mg 1 日 2 回 (12 歳未満の患者では体表面

積により補正) から開始することとし、重度腎機能障害患者では使用経験が少ないことも考慮して、本剤の投与は禁忌と設定した。

機構は、本薬は主に腎臓によって排泄される薬剤であることを踏まえると、腎機能障害患者には慎重に投与する必要があるとの申請者の回答を了承するが、腎機能障害患者における用法・用量の適切性については、有効性及び安全性の観点も含めて臨床の項において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> (6) 特別な患者集団 (腎機能障害患者) 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>

評価資料として、外国人 NPC 患者を対象とした海外第 II 相試験 (OGT918-007 試験) 及び日本人 NPC 患者を対象とした国内第 III 相試験 (AC-056C301 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外レトロスペクティブ調査及び国内第 III 相試験 (AC-056C302 試験) の成績が提出された。

(1) 海外第 II 相試験 (OGT918-007 試験)

1) 12 歳以上の NPC 患者対象

(5.3.5.1-1 : 主試験<2002 年 3 月~20■■年 ■月>)

(5.3.5.2-2 : 延長試験<2002 年 3 月~20■■年 ■月>)

(5.3.5.2-4 : 延長継続試験<2002 年 3 月~20■■年 ■月>)

12 歳以上の外国人 NPC 患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び有効性を検討するため、標準治療を対照とした投与期間 12 ヶ月の無作為化非盲検比較試験 (主試験) が実施された。また、主試験の後に投与期間 12 ヶ月 (主試験と併せて 24 ヶ月) の非盲検非対照試験 (延長試験)、さらに最長投与期間 68 ヶ月 (主試験及び延長試験と併せて) の非盲検非対照試験 (延長継続試験) が実施された。

用法・用量は、主試験では本剤 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与 (以下、「本剤投与群」) 又は標準治療 (以下、「非投与群」) とされ、延長試験及び延長継続試験ではすべての被験者に本剤 1 回 200 mg が 1 日 3 回経口投与とされた。なお、患者が許容できない副作用が発現したと治験責任医師が判断した場合は、用量減量ステップ¹⁴ に従った減量が可能とされた。

主試験では組み入れられた 29 例の全例 (本剤投与群 20 例、非投与群 9 例) が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。主試験での中止例は、本剤投与群 3 例 (錯乱状態/不眠症/妄想症、クローン病による下痢、医師による中止 (疾患進行) 各 1 例)、非投与群 1 例 (患者による代替治療の希望) であった。延長試験には、主試験を完了した 25 例 (主試験で本剤投与群であった 17 例 (以下、「本剤 24 ヶ月投与群」)、非投与群であった 8 例 (以下、「本剤 12 ヶ月投与群」)) が移行した。延長試験で

¹⁴ 1 回 200 mg 1 日 2 回→午前中 200 mg、午後 100 mg→1 回 100 mg 1 日 2 回→1 回 100 mg 1 日 1 回

の中止例は、本剤 24 ヶ月投与群 2 例（軸索型ニューロパチー、追跡不能/不遵守/患者希望）、本剤 12 ヶ月投与群 4 例（患者希望 2 例、血性下痢、振戦各 1 例）であった。延長継続試験には、本剤 24 ヶ月投与群の 1 例、本剤 12 ヶ月投与群の 2 例を除く、16 例（本剤 24 ヶ月投与群 14 例、本剤 12 ヶ月投与群 2 例）の被験者（以下、「本剤延長継続投与群」）が移行した。延長継続投与試験での中止例は、延長試験で本剤 24 ヶ月投与群であった 1 例及び本剤 12 ヶ月投与群であった 2 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた水平方向の衝動性眼球運動速度（以下、「HSEM- α 」）のベースラインから 12 ヶ月又は最終評価時点までの変化量（ms/deg、 $\text{平均値} \pm \text{標準偏差}$ ）は、本剤投与群 -0.431 ± 0.938 、非投与群 0.074 ± 0.823 、変化量の差とその 95%信頼区間は $-0.326 [-1.000, 0.348]$ であり、本剤投与群での減少量（改善）は非投与群よりも大きかった（表 4）。

表 4 HSEM- α の結果

	投与群	ベースライン値	変化量	変化量の差と 95%信頼区間 ^{b)}	p 値
主試験	本剤投与群 (n=18 ^{a)})	3.021 \pm 2.167	-0.431 \pm 0.938	-0.326 \pm 0.325 [-1.000, 0.348]	0.327
	非投与群 (n=8 ^{a)})	2.483 \pm 1.425	0.074 \pm 0.823		
延長試験	本剤 24 ヶ月投与群 (n=15 ^{a)})	3.040 \pm 2.353	0.227 \pm 1.756	-0.594 \pm 0.703 [-2.078, 0.889]	0.410
	本剤 12 ヶ月投与群 (n=6 ^{a)})	2.975 \pm 1.294	0.742 \pm 1.279		

単位：ms/deg、 $\text{平均値} \pm \text{標準偏差}$ 、延長継続試験では本評価項目は設定されなかった。

a) ベースライン後の評価が行われなかった被験者を除く。

b) 年齢、投与群を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析により算出（調整済み平均値 \pm 標準誤差）。

また、探索的な解析として、衝動性眼球運動を遅らせる効果を有するベンゾジアゼピン系薬剤を併用していた被験者を除外して HSEM- α 変化量（最小二乗平均値 \pm 標準誤差）を解析したところ、本剤投与群では -0.485 ± 0.167 (n=14)、非投与群では 0.234 ± 0.237 (n=7) であり、変化量の差とその 95%信頼区間は $-0.718 [-1.349, -0.088]$ と、本剤投与群では非投与群と比べて統計学的に有意に減少（改善）した。

副次評価項目のうち、嚥下機能、Hauser 標準歩行指数、Folstein 認知機能テスト（Folstein Mini-Mental Status Examination、以下、「MMSE」）の結果は、それぞれ表 5～7 のとおりであった。

表5 嚥下機能の結果

	水	ピューレ	柔らかい固形物	クッキー	水	ピューレ	柔らかい固形物	クッキー
主試験	本剤投与群 (n=20)				非投与群 (n=8)			
改善 ^{a)}	6 (30)	3 (15)	3 (15)	7 (35)	1 (13)	0	1 (13)	1 (13)
変化なし ^{a)}	12 (60)	16 (80)	14 (70)	12 (60)	6 (75)	8 (100)	5 (63)	5 (63)
悪化 ^{a)}	2 (10)	1 (5)	3 (15)	1 (5)	1 (13)	0	2 (25)	2 (25)
P値 ^{b)}					0.174	0.250	0.164	0.097
延長試験	本剤24ヵ月投与群 (n=15)				本剤12ヵ月投与群 (n=5 ^{c)})			
改善	4 (27)	2 (13)	2 (13)	1 (7)	0	0	1 (25)	1 (20)
変化なし	9 (60)	10 (67)	9 (60)	12 (80)	2 (40)	2 (40)	1 (25)	1 (20)
悪化	2 (13)	3 (20)	4 (27)	2 (13)	3 (60)	3 (60)	2 (50)	3 (60)
P値 ^{b)}					0.028	0.057	0.372	0.124
延長継続試験	本剤延長継続投与群 ^{d)} (n=14)							
改善	3 (21)	2 (14)	2 (14)	2 (14)				
変化なし	8 (57)	10 (71)	10 (71)	11 (79)				
悪化	3 (21)	2 (14)	2 (14)	1 (7)				

該当例数(割合%) 各食物について嚥下を3回ずつ行い、3回目の嚥下について5段階で評価(嚥下に問題なし、軽度の嚥下障害、中等度の嚥下障害、重度の嚥下障害、嚥下不能)し、ベースラインからの変化をもとに「改善」、「変化なし」、「悪化」のいずれかに分類された。

a) 改善: ベースラインからのグレードの増加、変化なし: ベースラインからの変化なし、悪化: ベースラインからのグレードの減少。

b) 投与群間の比較。Wilcoxon順位と検定を用いて算出。

c) 柔らかい固形物は4例。

d) 解析対象は、主試験、延長試験、延長継続試験を通じて本剤が投与された症例であった。

表6 Hauser標準歩行指数^{a)}の結果

		ベースライン値	最終評価時 ^{b)}	変化量	変化量の差と95%信頼区間 ^{c)}
主試験	本剤投与群 (n=20)	2.4±1.7	2.6±1.9	0.2±0.7	-0.715±0.351 [-1.438, 0.007]
	非投与群 (n=9)	0.9±1.1	1.6±1.7	0.7±0.9	
延長試験	本剤24ヵ月投与群 (n=15 ^{d)})	2.1±1.1	2.4±1.6	0.3±1.0	-1.377±0.633 [-2.720, -0.034]
	本剤12ヵ月投与群 (n=5 ^{d)})	0.8±1.1	2.0±2.3	1.2±1.3	
延長継続試験	延長継続投与群 (n=12 ^{e)})	2.1±1.3	2.7±2.3	0.6±1.2	—

平均値±標準偏差

a) 歩行指数は0(完全に活動的)~9(車椅子を要する)の10段階評価。

b) 主試験では12ヵ月/評価最終時点、延長試験では24ヵ月/評価最終時点、延長継続試験では試験終了時点での評価。

c) 施設、投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析により算出(調整済み平均値±標準誤差)。

d) 延長試験期間、延長継続期間及び最終来院評価を含めてベースライン後の評価のある患者。

e) 解析対象は、主試験、延長試験、延長継続試験を通じて本剤が投与された症例であった。

表7 MMSE(総スコア)^{a)}の結果

		ベースライン値	最終評価時 ^{b)}	変化量	変化量の差と95%信頼区間 ^{c)}
主試験	本剤投与群 (n=19)	22.8±5.2	24.0±5.6	1.2±2.5	1.571±1.097 [-0.692, 3.834]
	非投与群 (n=9)	23.4±4.9	23.1±5.7	-0.3±2.8	
延長試験	本剤24ヵ月投与群 (n=6 ^{d)})	19.5±6.9	19.3±8.9	-0.2±5.1	2.595±5.296 [-11.019, 16.210]
	本剤12ヵ月投与群 (n=3 ^{d)})	26.0±3.6	23.7±7.1	-2.3±4.7	
延長継続試験	延長継続投与群 (n=6 ^{e)})	22.2±6.2	21.2±5.9	-1.0±1.8	—

平均値±標準偏差

a) MMSEスコア: 設問1~11(スコアは設問によって1点~5点まで)を行い、スコアの合計は最高で30点、24点未満の場合は認知障害とされる。

b) 主試験では12ヵ月/評価最終時点、延長試験では24ヵ月/評価最終時点、延長継続試験では試験終了時点での評価。

c) 施設、投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析により算出(調整済み平均値±標準誤差)。

d) 延長試験期間、延長継続期間及び最終来院評価を含めてベースライン後の評価のある患者。

e) 解析対象は、主試験、延長試験、延長継続試験を通じて本剤が投与された症例であった。

安全性について、いずれかの群で 20 %以上に発現した有害事象又は 2 例以上に発現した副作用は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 20 %以上に発現した有害事象又は 2 例以上に発現した副作用

	主試験		延長試験		延長継続試験		
	本剤投与群 (n=20)		非投与群 (n=9)	本剤 24 ヶ月投与群 及び 12 ヶ月投与群 (n=28 ^{a)})		本剤延長継続投与群 (n=16 ^{b)})	
	有害事象	副作用	有害事象	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	20 (100)	20 (100)	9 (100)	28 (100)	27 (96)	16 (100)	16 (100)
下痢 NOS	17 (85)	17 (85)	4 (44)	25 (89)	25 (89)	16 (100)	15 (94)
鼓腸	14 (70)	13 (65)	0	18 (64)	17 (61)	11 (69)	10 (63)
体重減少	13 (65)	9 (45)	0	19 (68)	13 (46)	14 (88)	8 (50)
腹痛 NOS	10 (50)	10 (50)	0	15 (54)	15 (54)	10 (63)	10 (63)
振戦	9 (45)	5 (25)	2 (22)	12 (43)	8 (29)	6 (38)	5 (31)
頭痛 NOS	9 (45)	1 (5)	3 (33)	11 (39)	1 (4)	9 (56)	0
鼻咽頭炎	7 (35)	0	3 (33)	12 (43)	0	6 (38)	0
疲労	7 (35)	0	1 (11)	11 (39)	0	7 (44)	0
悪心	7 (35)	1 (5)	1 (11)	8 (29)	2 (7)	5 (31)	1 (6)
嘔吐 NOS	6 (30)	2 (10)	0	8 (29)	3 (11)	7 (44)	1 (6)
不眠症	6 (30)	0	0	7 (25)	0	3 (19)	0
食欲減退 NOS	5 (25)	4 (20)	0	7 (25)	5 (18)	5 (31)	4 (25)
痙性歩行	5 (25)	0	1 (11)	5 (18)	0	4 (25)	0
錯感覚	4 (20)	2 (10)	1 (11)	7 (25)	2 (7)	2 (13)	0
嚥下障害	4 (20)	2 (10)	4 (44)	6 (21)	0	4 (25)	0
振戦増悪	4 (20)	2 (10)	0	6 (21)	4 (14)	3 (19)	2 (13)
裂傷	4 (20)	0	1 (11)	4 (14)	0	3 (19)	0
腹部膨満	4 (20)	4 (20)	0	4 (14)	4 (14)	3 (19)	2 (13)
関節痛	3 (15)	0	0	5 (18)	0	6 (38)	0
企図振戦	3 (15)	0	0	5 (18)	0	4 (25)	0
腹部不快感	3 (15)	3 (15)	0	4 (14)	4 (14)	2 (13)	2 (13)
挫傷	3 (15)	0	0	3 (11)	0	4 (25)	0
転倒	2 (10)	0	2 (22)	5 (18)	0	5 (31)	0
構語障害	2 (10)	0	1 (11)	5 (18)	0	4 (25)	0
睡眠障害 NOS	2 (10)	0	0	5 (18)	0	5 (31)	0
歩行異常 NOS	2 (10)	0	4 (44)	3 (11)	0	2 (13)	0
四肢痛	2 (10)	0	2 (22)	2 (7)	0	2 (13)	0
眼瞼下垂	1 (5)	0	2 (22)	5 (18)	0	3 (19)	0
浮動性めまい	1 (5)	0	4 (44)	1 (4)	0	3 (19)	0
神経伝導検査異常	0	0	0	7 (25)	4 (14)	5 (31)	4 (13)
錯乱	0	0	1 (11)	6 (21)	0	3 (19)	0
咽頭炎	0	1 (5)	0	6 (21)	0	6 (38)	0
難聴 NOS	0	0	2 (22)	5 (18)	0	5 (31)	0

発現例数（発現頻度%）、MedDRA version 5.0

a) 延長試験における本剤 24 ヶ月投与群（20 例）と本剤 12 ヶ月投与群（8 例）の合計

b) 延長試験における本剤 24 ヶ月投与群（14 例）と本剤 12 ヶ月投与群（2 例）の合計

主試験の本剤投与群において 4 例以上に認められた副作用は、下痢 NOS（17 例）、鼓腸（13 例）、腹痛 NOS（10 例）、体重減少（9 例）、振戦（5 例）、腹部膨満（4 例）、食欲減退 NOS（4 例）であった。

死亡例は、延長試験で嚥下困難のため延長継続試験開始前に本剤が中止され、その 2 週間後に呼吸窮迫を伴う NPC 増悪がみられた 1 例と本剤投与中止後の長期フォローアップ中（最終投与から 6 ヶ月以上）の交通事故、肺炎/NPC 増悪/クローン病による各 1 例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

死亡以外のその他の重篤な有害事象は、主試験で2例（錯乱状態¹⁵、誤嚥¹⁶各1例）、延長試験で4例（胃腸管挿入、錯乱状態¹⁵、手首関節骨折/創傷感染¹⁷、誤嚥/肺うつ血¹⁶各1例）、延長継続試験で2例（ウイルス感染、手首関節骨折/創傷感染¹⁷各1例）に認められ、錯乱状態及び誤嚥は重度とされた。いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、主試験で2例（錯乱状態/不眠症/妄想症、下痢各1例）、延長試験で3例（本剤24ヵ月投与群：軸索型ニューロパチー1例、本剤12ヵ月投与群：血性下痢、振戦各1例）に認められたが、延長継続試験では認められなかった。

ベースラインにおける血小板数（平均値±標準偏差）は、本剤投与群で $19.3 \times 10^4 \pm 6.95 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ¹⁸（n=20）、非投与群で $15.99 \times 10^4 \pm 6.97 \times 10^4 / \mu\text{L}$ （n=9）であったが、本剤投与群で $2.33 \times 10^4 \pm 2.99 \times 10^4 / \mu\text{L}$ （n=20）の減少、非投与群で $0.56 \times 10^4 \pm 2.08 \times 10^4 / \mu\text{L}$ （n=9）の増加がみられた。なお、スクリーニング時において、38%（11/29例）の被験者が血小板数の正常下限を下回っていた。

2) 12歳未満のNPC患者対象

(5.3.5.2-1：小児サブスタディ<20■年■月～20■年■月>)

(5.3.5.2-3：小児サブスタディ延長試験<20■年■月～20■年■月>)

(5.3.5.2-5：小児サブスタディ延長継続試験<20■年■月～20■年■月>)

OGT918-007試験のサブスタディとして、4歳を超え12歳未満のNPC患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び神経学的評価の変化を検討するため、投与期間12ヵ月の非盲検非対照試験（小児サブスタディ、以下、「小児主試験」）が実施された。また、小児主試験の後に投与期間12ヵ月（小児主試験と併せて24ヵ月）の小児サブスタディ延長試験（以下、「小児延長試験」）、さらに投与期間24ヵ月を超える（最低24ヵ月と想定し、本剤の将来の方向性が決定されるまでの時点まで予定されていた）小児サブスタディ延長継続試験（以下、「小児延長継続試験」）も実施されたが、小児延長継続試験では試験の目的は規定されなかった。

用法・用量は、成人用量（本剤1回200mgを1日3回）を体表面積で調整（患者の体表面積（m²）/1.8）×成人に対する用量（600mg）した用量¹⁹を経口投与とされた。

小児主試験では組み入れられた12例全例が安全性解析対象集団とされ、本剤投与後の主要評価項目の評価が1度も行われなかった1例を除く11例が有効性解析対象集団とされた。小児主試験での中止例は2例（うつ病/記憶消失/嗜眠、本剤の嚥下拒

¹⁵ 同一症例

¹⁶ 同一症例

¹⁷ 同一症例

¹⁸ 申請資料においては1L当たりの血小板数で記載されているが、本審査報告では1μL当たりへ換算し記載した。

¹⁹ 体表面積（m²）が1.25を超える場合は1回200mg1日3回、0.88～1.25の場合は1回200mg1日2回、0.73～0.88の場合は午前中200mg、午後100mg、0.47～0.73の場合は1回100mg1日2回、0.47未満の場合は1回100mg1日1回。

否各 1 例) であった。小児主試験を完了した 10 例が小児延長試験及び小児延長継続試験に移行したが、小児延長継続試験で 1 例 (クローン病) が中止となったため、小児延長継続試験を完遂した症例は 9 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた HSEM- α のベースラインから最終評価時までの変化量は、表 9 のとおりであった。

表 9 HSEM- α の結果

	ベースライン値	最終評価時	変化量
小児主試験 (n=10 ^{a)})	2.201±1.217	1.736±1.025	-0.465±0.401
小児延長試験 (n=10 ^{b)})	2.201±1.217	2.109±1.144	-0.093±1.165

単位: ms/deg、平均値±標準偏差

a) ベースライン値がない被験者を除く。

b) 24 ヶ月目又は中止時のデータがない被験者を除く。

副次評価項目のうち、嚥下機能及び Hauser 標準歩行指数の結果 (小児延長継続試験では両項目は設定されなかった) は、表 10 及び表 11 のとおりであった (MMSE は 3 つの試験とも設定されなかった)。

表 10 嚥下機能の結果

		水	ピューレ	柔らかい固形物	クッキー
小児主試験 (n=11)	改善	0	0	0	1 (9)
	変化なし	8 (73)	9 (82)	10 (91)	8 (73)
	悪化	3 (27)	2 (18)	1 (9)	2 (18)
小児延長試験 (n=9~10 ^{a)})	改善	0	0	0	1 (10)
	変化なし	9 (100)	10 (100)	9 (100)	8 (80)
	悪化	0	0	0	1 (10)

該当例数 (割合%)、小児延長継続試験では本評価項目は設定されなかった

a) 水、柔らかい固形物は n=9、ピューレ、クッキーは n=10

表 11 Hauser 標準歩行指数の結果

	BL 値	実測値	BL からの変化量
小児主試験 (n=11)	2.1±2.0	2.5±2.6	0.4±0.7
小児延長試験 (n=11)	2.1±2.0	2.6±2.9	0.5±1.3

BL: ベースライン、平均値±標準偏差

小児延長継続試験では本評価項目は設定されなかった

安全性について、いずれかの試験で 20 %以上に発現した有害事象は、表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの試験で 20%以上に発現した有害事象

	小児主試験 (n=12)		小児延長試験 (n=12)		小児延長継続試験 (n=10)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	12 (100)	8 (67)	12 (100)	8 (67)	10 (100)	7 (70)
下痢 NOS	8 (67)	8 (67)	8 (67)	8 (67)	7 (70)	7 (70)
疲労	5 (42)	1 (8)	5 (42)	1 (8)	5 (50)	1 (10)
咳嗽	4 (33)	0	6 (50)	0	6 (60)	0
嘔吐 NOS	4 (33)	1 (8)	5 (42)	1 (8)	7 (70)	1 (10)
鼻咽頭炎	4 (33)	0	5 (42)	0	5 (50)	0
歩行異常 NOS	4 (33)	0	4 (33)	0	4 (40)	0
鼓腸	4 (33)	4 (33)	4 (33)	4 (33)	3 (30)	3 (30)
嚥下障害	3 (25)	0	4 (33)	0	4 (40)	0
運動失調	3 (25)	0	3 (25)	0	4 (40)	0
副鼻腔炎 NOS	3 (25)	0	3 (25)	0	4 (40)	0
反射亢進	3 (25)	0	3 (25)	0	3 (30)	0
体重減少	3 (25)	2 (17)	3 (25)	2 (17)	3 (30)	2 (20)
核上性麻痺	2 (17)	0	5 (42)	0	5 (50)	0
振戦	2 (17)	1 (8)	4 (33)	1 (8)	5 (50)	1 (10)
頭痛 NOS	2 (17)	0	3 (25)	0	6 (60)	0
ジストニー	2 (17)	0	3 (25)	0	4 (40)	0
気道感染	2 (17)	0	3 (25)	0	3 (30)	0
嗜眠	2 (17)	2 (17)	3 (25)	2 (17)	2 (20)	1 (10)
腹痛	2 (17)	1 (8)	2 (17)	1 (8)	3 (30)	2 (20)
転倒	2 (17)	0	2 (17)	0	3 (30)	0
鼻出血	2 (17)	0	2 (17)	0	3 (30)	0
痙性歩行	2 (17)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
振戦増悪	2 (17)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
耳部感染 NOS	2 (17)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
ウイルス性胃腸炎 NOS	2 (17)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
脱水	2 (17)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
裂傷	2 (17)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
衝動性眼球運動	2 (17)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
構語障害	1 (8)	1 (8)	3 (25)	1 (8)	3 (30)	1 (10)
錐体外路障害	1 (8)	0	3 (25)	0	3 (30)	0
筋緊張亢進	1 (8)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
運動失調増悪	1 (8)	0	2 (17)	0	2 (20)	0
便秘	1 (8)	0	1 (8)	0	3 (30)	0
痙攣 NOS	1 (8)	0	1 (8)	0	2 (20)	0
上気道感染 NOS	1 (8)	0	1 (8)	0	2 (20)	0
カタプレキシー	0	0	2 (17)	0	3 (30)	0
脾腫	0	0	2 (17)	0	3 (30)	0
発熱	0	0	1 (8)	0	2 (20)	0
尿失禁	0	0	1 (8)	0	2 (20)	0
認知症 NOS	0	0	0	0	3 (30)	0
難聴 NOS	0	0	0	0	3 (30)	0
注視麻痺	0	0	0	0	2 (20)	0
末梢冷感	0	0	0	0	2 (20)	0

発現例数 (発現頻度%)、MedDRA version 5.0

死亡例は、小児延長継続試験を中止し長期フォローアップ中 (最終投与 8 ヶ月後) に死亡した 1 例 (肺炎/NPC 増悪/クローン病) であったが、本剤との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、小児主試験で 2 例 (脱水²⁰、RS ウイルス感染 NOS²¹各 1 例)、小児延長継続試験 5 例 (アクロコルドン/下痢/会陰膿瘍/クローン病/排便痛、歩行異常 NOS、脱水/嘔吐 NOS²⁰、蜂巣炎、RS ウイルス感染 NOS²¹各 1 例)

²⁰ 同一症例²¹ 同一症例

に認められ、アクロコルドン、会陰膿瘍、クローン病及び排便痛は中等度、脱水、RSウイルス感染 NOS、下痢及び蜂巣炎は重度とされたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

なお、投与中止に至った有害事象は、小児主試験ではうつ病・記憶喪失及び嗜眠、小児延長試験ではクローン病が各 1 例で認められた。

3) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-9 : AC-056C301 試験<20■年■月～継続中>、 5.3.5.2-10 : 中間報告書<20■年■月～20■年■月>)

日本人 NPC 患者 (目標被験者数 1 例以上) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討することを主目的、有効性を検討することを探索的目的として、非盲検非対照試験が実施された (本剤の上市まで継続予定)。

用法・用量は、本剤 1 回 100 mg 1 日 3 回経口投与とし、概ね 1 ヶ月を目標に維持量 (1 回 200 mg 1 日 3 回) まで増量するとされた²²。

20■年■月■日時点で組み入れられた症例は 1 例 (患者A、体表面積 : >1.25 m²) のみであり、投与約 6 ヶ月間 (197 日間) までの安全性データがまとめられた。

安全性について、有害事象は 10 件 (発熱 3 件、誤嚥性肺炎 2 件、下痢、胃食道逆流性疾患、マイコプラズマ性肺炎、気管支炎、振戦各 1 件) 認められたが、誤嚥性肺炎 (2 件)、胃食道逆流性疾患 (1 件) が中等度であった以外はすべて軽度であった。下痢については本剤との因果関係ありと判断された。下痢は、本剤投与 2 日目より発現したが、軽度であり、投与継続のまま軽減している。重篤な有害事象は、誤嚥性肺炎が 2 件 (いずれも中等度) 認められたが、転帰は回復とされ、本剤との因果関係は否定された。臨床検査値、バイタルサイン及び体重において臨床的に問題となる異常変動はみられていない。

4) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-11 : AC-056C302 試験<20■年■月～継続中>、参考資料)

AC-056C301 試験の患者適格基準を満たさなかった日本人 NPC 患者に対する緊急対処及び本剤の安全性及び忍容性を調査するため、非盲検非対照試験が実施された (本剤の上市まで継続予定)。

用法・用量は、本剤 1 回 100 mg 1 日 3 回経口投与とし、概ね 1 ヶ月を目標に維持量 (1 回 200 mg 1 日 3 回) まで増量するとされた²²。

20■年■月■日時点で組み入れられた症例は 3 例 (患者B (体表面積 : >0.47 ~0.73 m²)、患者C (体表面積 : >0.88 ~1.25 m²)、患者D (体表面積 : >1.25 m²)) であった。このうち 6 ヶ月以上の投与が行われた 1 例 (患者B) についての中間報告書が提出された。

安全性について、有害事象は 12 件 (発熱、カテーテル留置部位感染 (各 2 件)、下痢、鼓腸、胃腸出血、肛門周囲炎、発疹、レッドマン症候群、傾眠、二次性高血圧

²² 体表面積 (m²) が 1.25 を超える場合は 1 回 200 mg 1 日 3 回、0.88~1.25 の場合は 1 回 200 mg 1 日 2 回、0.73~0.88 の場合は 1 回 100 mg 1 日 3 回、0.47~0.73 の場合は 1 回 100 mg 1 日 2 回、0.47 未満の場合は 1 回 100 mg 1 日 1 回。

(各1件)) 認められた。重篤な有害事象は1件(カテーテル留置部位感染、中等度で因果関係は否定)認められ、本剤投与1ヵ月後に発現し、31日間の入院加療にて回復した。副作用と判断された有害事象は3件認められ、鼓腸(軽度)及び下痢(中等度)は本剤投与開始日に発現し、鼓腸は処置することなく約1ヵ月で回復したが、下痢についてはビフィズス菌製剤が投与されたものの155日間(約5ヵ月)持続した。二次性高血圧(軽度)は、本剤投与約1ヵ月後に発現し、降圧薬が投与されたが、20■年■月■日現在、回復することなく138日間持続している。また、因果関係が否定された事象は8件(発熱2件、胃腸出血、肛門周囲炎、発疹、レッドマン症候群、カテーテル留置部位感染、傾眠各1件)で、重症度はすべて軽度であった。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある異常変動はなく、重篤又は重要と判断された臨床検査値又はバイタルサインの変化もみられなかった。

5) 海外レトロスペクティブ調査²³

(5.3.5.2-7 : ステージ I < 20■年■月 ~ 20■年■月 > 参考資料)

(5.3.5.2-8 : ステージ II < 20■年■月 ~ 20■年■月 > 参考資料 (Wraith JE, *et al. Mol Genet Metab* 2009; 98; 152-165))

OGT918-007 試験成績を裏付けるため可能な限り多くの NPC 患者からデータを収集する目的で、OGT918-007 試験に参加しなかったが、臨床現場で本剤の投与を受けていた海外 NPC 患者を対象に、海外レトロスペクティブ調査(ステージ I 及びステージ II) が実施された。

ステージ I では、NPC の診断から本剤の投与開始まで、本剤の投与開始から各医療機関の最終来院までの期間について、NPC 患者 66 例(12 歳未満 36 例、12 歳以上 30 例) の神経学的状態変化及び本剤治療の有用性に関するデータが収集され評価がなされた(12 カ国 25 施設、20■年■月■日データカットオフ)。ステージ II では、自然経過中の NPC 患者 57 例(12 歳未満 35 例、12 歳以上 22 例) の神経学的状態変化に関するデータが収集され評価がなされた(6 カ国 7 施設、20■年■月■日データカットオフ)。患者背景は、それぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

²³ OGT918-007 試験に参加しなかったが、本剤の投与を受けていた NPC 患者を対象として、海外の施設/医師に対して参加を要請し、レトロスペクティブ調査を実施した。調査対象期間は、1992 年~2008 年であった。

表 13 患者背景 (ステージ I)

	区分	例数 (n=66)	平均値±標準偏差	最小値, 最大値
投与開始時年齢 (歳)	<12	36	12.8±9.5	0.6, 43
	≥12	30		
診断時年齢 (歳)	<12	44	9.7±7.6	0, 32
	≥12	22		
診断から投与開始までの期間 (年)	≤0.5	15	3.1±3.4	0, 15.2
	0.5< ≤1	11		
	1< ≤2	9		
	2<	31		
投与期間 (年)	≤0.5	16	1.5±1.1	0.05, 4.5
	0.5< ≤1	11		
	1< ≤2	21		
	2<	18		
1日投与量 (mg)	600	18	350.9 [303.8, 397.9] a)	18, 600
	450	1		
	400	5		
	300	17		
	225	1		
	200	5		
	100< <200	10		
	100	2		
	<100	2		
	不明	5		

a) 投与量が判明している 61 例における平均値 [95%信頼区間]

ステージ I では、54 例が投与継続中で、12 例が投与中止されていた。主な投与中止の理由は、死亡 (4 例)、有害事象又は副作用 (6 例) であった。

表 14 患者背景 (ステージ II)

	区分	例数 (n=57)	平均値±標準偏差	最小値, 最大値
診断時年齢 (歳)	<12	35	10.7±9.6	0, 41
	≥12	22		
診断から最終来院までの期間 (年)	<1	8	5.5±4.8	0.2, 29.9
	1≤ <3	8		
	3≤ <5	14		
	5≤ <10	21		
	10≤	6		

ステージ II においては、57 例のデータが集積された。この中には、ステージ I との重複例 19 例 (以下、「重複例」) が含まれていた。

表 15 患者背景 (重複例)

	区分	例数 (n=19)	平均値±標準偏差	最小値, 最大値
投与開始時年齢 (歳)	<12	4	18.7±8.0	7, 37
	≥12	15		
診断時年齢 (歳)	<12	7	13.6±5.9	3, 26
	≥12	12		
診断から投与開始までの期間 (年)	<1	5	4.9±4.1	0.2, 14.6
	1≤ <2	1		
	2≤	13		
投与期間 (年)	<1	7	1.2±0.8	0.2, 3.0
	1≤ <2	9		
	2≤	3		
1日投与量 (mg)	—	—	453±159	200, 600

有効性について、本剤投与中 (ステージ I) 及び自然経過中 (ステージ II) の嚥下機能、歩行機能 (運動障害)、用手操作機能 (ジストニア/測定障害)、言語機能 (構

音障害)等²⁴が評価された(表16)。ステージI及びステージIIにおける機能評価の結果は、表17のとおりであった。

表16 機能評価に用いた尺度

評価項目	評価基準	尺度
嚥下機能	正常	0
	時々の嚥下障害	0.33
	日常的な嚥下障害	0.67
	経鼻胃チューブ又は胃瘻による経管栄養	1
歩行機能(運動障害)	正常	0
	自律性歩行だが運動失調あり	0.25
	屋外歩行で介助を要する	0.50
	屋内歩行で介助を要する	0.75
	車椅子を要する	1
用手操作機能 (ジストニア/測定障害)	正常	0
	軽度のディスメトリア/ジストニー (自律的操作ができる)	0.33
	中等度のディスメトリア/ジストニー (いくつかの作業で介助が必要、自分で食事ができる)	0.67
	重度のディスメトリア/ジストニー (すべての作業で介助が必要)	1
言語機能(構音障害)	正常	0
	軽度の構音障害(理解できる)	0.25
	重度の構音障害(家族の一部のみ理解できる)	0.50
	言語以外による意思疎通	0.75
	意思疎通なし	1

²⁴ Iturriaga C, et al., *J Neurol Sci.* 2006; 249:1-6 による指標を改変して使用した。

表 17 機能評価の結果

		診断時	3 回目の来院時 ^{a)}	投与開始時 ^{b)}	投与後
嚥下機能	ステージ I (n=59)	0.12 [0.10, 0.15]	—	0.36 [0.32, 0.41] ^{c)}	0.37 [0.32, 0.41] ^{d)}
	ステージ II (n=56)	0.09 [0.03, 0.15]	—	0.55 [0.45, 0.66] ^{e)}	—
	重複例 (n=19)	0.12 [0.03, 0.21]	0.25 [0.11, 0.38]	0.46 [0.32, 0.59] ^{f)}	0.37 [0.25, 0.49] ^{g)}
歩行機能 (運動障害)	ステージ I (n=63)	0.18 [0.16, 0.20]	—	0.43 [0.39, 0.47] ^{c)}	0.48 [0.43, 0.53] ^{d)}
	ステージ II (n=57)	0.19 [0.14, 0.24]	—	0.63 [0.53, 0.72] ^{e)}	—
	重複例 (n=19)	0.17 [0.12, 0.22]	0.38 [0.29, 0.47]	0.54 [0.41, 0.67] ^{f)}	0.53 [0.36, 0.69] ^{g)}
用手操作機能 (ジストニア/ 測定障害)	ステージ I (n=61)	0.27 [0.24, 0.30]	—	0.48 [0.43, 0.52] ^{c)}	0.52 [0.48, 0.56] ^{d)}
	ステージ II (n=57)	0.20 [0.14, 0.24]	—	0.65 [0.56, 0.75] ^{e)}	—
	重複例 (n=19)	0.23 [0.14, 0.32]	0.39 [0.28, 0.49]	0.56 [0.42, 0.70] ^{f)}	0.53 [0.38, 0.67] ^{g)}
言語機能 (構音 障害)	ステージ I (n=61)	0.16 [0.14, 0.18]	—	0.31 [0.28, 0.34] ^{c)}	0.37 [0.33, 0.40] ^{d)}
	ステージ II (n=57)	0.14 [0.09, 0.20]	—	0.45 [0.37, 0.53] ^{e)}	—
	重複例 (n=19)	0.21 [0.11, 0.31]	0.28 [0.19, 0.37]	0.36 [0.25, 0.46] ^{f)}	0.34 [0.26, 0.43] ^{g)}

- a) 診断からの平均年数 [95%信頼区間] は 2.61 [1.82, 3.39] 年。
 b) ステージ II では最終来院。
 c) 診断からの平均年数は 3.1 年。
 d) 投与開始からの平均年数は 1.5 年。
 e) 診断からの平均年数は 5.5 年。
 f) 診断からの平均年数 [95%信頼区間] は 4.93 [3.07, 6.79] 年。
 g) 診断からの平均年数 [95%信頼区間] は 6.17 [5.82, 6.52] 年。

ステージ I の本剤投与期間とステージ II の自然経過中 (非投与) におけるそれぞれのベースラインからの改善度は、表 18 のとおりであった。

表 18 ステージ I の本剤投与期間とステージ II の自然経過中 (非投与) におけるベースラインからの改善度

ステージ I (本剤投与) (n=66)	嚥下機能 (測定 63 例、欠測 3 例)			歩行機能 (測定 64 例、欠測 2 例)			用手操作機能 (測定 63 例、欠測 3 例)			言語機能 (測定 61 例、欠測 5 例)		
	改善	安定	進行	改善	安定	進行	改善	安定	進行	改善	安定	進行
	12 (19.0)	39 (61.9)	12 (19.0)	9 (14.1)	40 (62.5)	15 (23.4)	8 (12.7)	40 (63.5)	15 (23.8)	7 (11.5)	40 (65.6)	14 (23.0)
ステージ II (非投与) (n=57)	嚥下機能 (測定 56 例、欠測 1 例)			歩行機能 ^{a)}			用手操作機能 ^{a)}			言語機能 ^{a)}		
	改善	安定	進行	改善	安定	進行	改善	安定	進行	改善	安定	進行
	0	17 (30.4)	39 (69.6)	0	13 (22.8)	44 (77.2)	0	16 (28.1)	41 (71.9)	0	21 (36.8)	36 (63.2)

上段：該当例数、下段：(割合%)

a) 欠測なし

なお、本調査においては、安全性データは収集されなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。欧州では NPC 治療薬として本剤が 2009 年 1 月に承認されている。米国では NPC 治療薬としての再申請に向けて検討中であるが、ゴーシェ病 I 型治療薬として 2003 年 7 月に本剤が既に承認されている。一方、本邦においては、

本剤はいずれの疾患についても承認されておらず、他に NPC 治療薬として承認された薬剤はないことから、NPC の治療においては嚥下障害や呼吸不全等に対する対症療法を余儀なくされている。以上を踏まえると、本邦において本剤は初めての NPC 治療薬として位置付けられ、その有用性が期待できるものと考えられる。

(2) 有効性について

申請者は、臨床試験又はレトロスペクティブ調査における本剤の有効性評価に用いた指標の妥当性及び評価結果について、以下のように説明している。

1) OGT918-007 試験成績について

本試験は、NPC 治療薬における世界初の比較対照試験であり、NPC に係る臨床試験の経験がなく、また、規制当局のガイドラインもない状況下で実施せざるを得なかった。したがって、いずれの評価項目が本剤投与による治療効果を高い感度で評価できるかを判断することが不可能であったため、専門家と検討した上で多数の指標をもとに可能な限りデータを収集して有効性を評価した。

① HSEM- α

衝動性眼球運動 (SEM) の異常は、NPC で早期に発現する典型的な症状の 1 つであり、脳幹の機能障害によるものである。SEM 速度の持続的な悪化は、NPC における脳幹侵襲の特徴の 1 つであると考えられており、SEM 速度悪化が自然に改善するとは考えられていない。SEM 速度の評価は専門医が行う必要があり、また、実施に際して煩雑な手技を要することから、臨床現場において一般的な検査であるとは言えない。SEM データ速度は衝動性ピーク時間 (ms) と衝動性振幅 (deg) からなり、これらのデータポイントに直線回帰を当てはめ、回帰直線の傾き (α , ms/deg) 及び切片 (β , ms) が最小二乗法により推定される。傾き α は NPC で最も影響を受ける大きな衝動性運動に対する感度が高いとされている。NPC の経過において、垂直方向の SEM (VSEM) は水平方向の SEM (HSEM) よりも早期に異常が現れる。結果として、NPC の診断時には、既に VSEM が重度に障害されていることが多いため、NPC において VSEM の変化を評価することは困難である。一方、HSEM- α は定量化できること、NPC における進行性脳幹侵襲の指標として用いることができると報告されていること (Rottach KG, *et al.*, *Vision Res* 1997; 37: 3627-3638、Abel LA, *et al.*, *Neurology* 2009; 72: 1083-1086)、NPC では脳幹侵襲の自発的な改善が報告されていないこと、少数の母集団で治療効果を識別し得ると考えられたことから、OGT918-007 試験では主要評価項目として HSEM- α を設定し、盲検下での集中判定により評価した。その結果、表 19 のとおり OGT918-007 試験の主試験における比較対照期間 (12 ヶ月間) では、本剤投与群 (12 歳以上の患者) で 0.431 ms/deg 低下、小児主試験 (12 歳未満の患者) で 0.465 ms/deg 低下 (数値の低い方が改善) した。一方、主試験の非投与群 (12 歳以上の患者) では 0.074 ms/deg 上昇した。延長試験では、本剤 24 ヶ月投与群 (12 歳以上の患者) では 0.227 ms/deg、本剤 12 ヶ月投与群 (12 歳以上の患者) では 0.742 ms/deg 上昇したのに対し (表 4)、小児延長試験 (12 歳未満の患者) で 0.093 ms/deg 低下した (表 9)。なお、延長試験終了時での主試験のベースラインか

らの本剤 24 ヶ月投与群での変化量（上昇）は、本剤 12 ヶ月投与群より小さかった（表 4）。

表 19 本剤投与 12 ヶ月間の HSEM- α の結果

		ベースライン値	最終評価時	変化量
主試験	本剤投与群 (n=18 ^a)	3.021±2.167	2.590±1.585	-0.431±0.938
	非投与群 (n=8)	2.483±1.425	2.558±1.734	0.074±0.823
小児主試験 (n=10 ^b)		2.201±1.217	1.736±1.025	-0.465±0.401

単位：ms/deg、平均値±標準偏差、

a) ベースライン後の評価が行われなかった被験者を除く。

b) ベースラインのデータがない被験者を除く。

機構は、OGT918-007 試験の主試験における本剤投与群（本剤 12 ヶ月投与）の HSEM- α 変化量と、延長試験における本剤 12 ヶ月投与群の HSEM- α 変化量が異なった原因を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。HSEM- α の持続的な悪化は、NPC における脳幹侵襲の特徴の一つであると考えられる。したがって、延長試験において主試験で非投与期を有する本剤 12 ヶ月投与群が本剤 24 ヶ月投与群よりも悪化した原因は、本剤による治療開始が遅れ、さらに神経細胞の障害が進行したことによるものと考えられた。NPC は進行性の神経変性疾患であることから、本剤の投与は診断後の早期に開始すべきと考えられ、また、SEM 速度の評価が困難な重症例であっても回復可能な中枢神経機能が残存している可能性がある限り、本剤による治療を試みるべきであるとする。

② 嚥下機能

嚥下における協調運動障害は脳幹侵襲によるもので、NPC 患者に苦痛をもたらす原因の 1 つであり、時間経過とともに普遍的にみられるようになる。NPC 患者の直接の死因として、嚥下障害の進行による栄養失調や、食物の誤嚥による肺合併症があげられる (Zafeiriou DI, *et al.*, *Pediatric Neurology* 2003; 29: 242–244、Chien YH *et al.*, *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 826、Patterson MC, *et al.*, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. McGraw Hill (eds). New York: 2001; 3611–3633)。OGT918-007 試験において嚥下機能を評価した結果、一連の試験において本剤を投与した患者の多くでは、嚥下機能がベースラインからそれぞれの解析期間の最終値まで安定的に維持されたか又は改善した（表 5 及び表 10）。なお、OGT918-007 試験の主試験と小児主試験における本剤投与 12 ヶ月間の嚥下機能の結果は、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤投与 12 ヶ月間の嚥下機能の結果

		悪化 ^{a)}	悪化なし
主試験	本剤投与群 (n=20)	4 (20)	16 (80)
	非投与群 (n=8)	4 (50)	4 (50)
小児主試験 (n=11)		3 (27.3)	8 (72.7)

該当例数（割合%）

a) 4 種類の食物（水、ピューレ、柔らかい固形物、クッキー）のうち、1 種類以上でベースラインからの悪化が認められた場合、「悪化」と判断された。

③ 歩行機能

NPC 患者では全身の神経運動機能が悪化し、自律的移動能力が進行的に喪失することから、全身運動障害については、移動能力を評価できる Hauser 標準歩行指数により評価した。一連の試験における 12 歳以上の患者と 12 歳未満の患者のいずれにおいても、歩行機能の持続的な悪化がみられたが、本剤の投与で悪化速度が低下していると考えられた（表 6 及び表 11）。これらの結果は、レトロスペクティブ調査のステージ I において、本剤投与後に歩行機能が安定化したという結果（表 17 及び表 18）からも裏付けられた。なお、OGT918-007 試験の主試験と小児主試験における本剤投与 12 ヶ月間の Hauser 標準歩行指数の結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 本剤投与 12 ヶ月間の Hauser 標準歩行指数の結果

		ベースライン値	最終評価時	変化量
主試験	本剤投与群 (n=20)	2.4±1.7	2.6±1.9	0.2±0.7
	非投与群 (n=9)	0.9±1.1	1.6±1.7	0.7±0.9
小児主試験 (n=11)		2.1±2.0	2.5±2.6	0.4±0.7

平均値±標準偏差

④ MMSE

認知機能及び言語機能を定量化し機能障害をスクリーニングできるように設計された MMSE で評価した。その結果、12 歳以上の患者において、比較対照期間中、本剤投与群では非投与群に比べて悪化が抑制された（表 7）。この結果は、レトロスペクティブ調査のステージ I の結果（表 17 及び表 18、ただし評価方法は MMSE とは異なる）からも裏付けられた。

2) レトロスペクティブ調査結果について

ステージ I 及びステージ II における本剤の非投与期間において、嚥下機能、歩行機能、言語機能の年間進行速度に大きな違いは認められなかった（表 22）。また、本剤が 3.1 年～3.5 年間投与された OGT918-007 試験と、1.5 年間投与されたステージ I の結果を比較したところ、それぞれの評価指標は異なるものの、いずれにおいても 70 から 80 数%の症例で安定していた。

表 22 各機能の年間進行速度と本剤の治療効果

評価項目	年間進行速度 ^{a)}		本剤の治療効果 ^{b)}	
	ステージ I	ステージ II	ステージ I	OGT918-007 試験
	非投与期間 3.1 年	非投与期間 5.5 年	投与期間 1.5 年	投与期間 3.5 年 (12 歳以上)、3.1 年 (12 歳未満)
嚥下機能	0.08	0.10	81 % (51/63)	83 % (24/29)
歩行機能	0.07	0.10	77 % (49/64)	86 % (25/29)
言語障害	0.07	0.07	77 % (47/61)	78 % (14/18)

a) 年間進行速度：非投与期間における各評価項目の結果/非投与期間

b) 治療効果：OGT918-007 試験では本剤投与後の神経機能から疾患の安定効果を調査、ステージ I では投与期間における各評価項目の結果から安定症例の割合を調査（安定例数/全評価例数）

機構は、以下のように考える。OGT918-007 試験の主試験の結果、主要評価項目とされた HSEM- α の変化量について、ベースライン値を考慮した共分散分析の結果、本剤投与群と非投与群との間に統計学的な有意差は認められていない（表 4）。この点

については、申請者が説明しているように、当該試験が NPC 治療薬として世界初の比較対照試験であったこと、現時点においても規制当局のガイドラインもない状況下で他に適切と考えられる評価項目が見あたらないこと、NPC の希少性や病態の特徴等を勘案する必要があると考える。また、HSEM- α の変化量と NPC の多様な臨床症状との関連性について現時点で明確にされているとは言えない状況であることも考慮すると、有効性の評価においては、OGT918-007 試験の主試験における主要評価項目の結果のみでなく、他の試験や海外レトロスペクティブ調査の結果を含めて総合的に検討することが適切と考える。HSEM- α の変化量については、主試験及び小児主試験で本剤が投与された群では -0.431 ± 0.938 及び -0.465 ± 0.401 と同様であったのに対し、非投与群では 0.074 ± 0.823 であり（表 19）、本剤が投与された群で改善する傾向がみられている。同様に、嚥下機能については、本剤が投与された群では悪化した症例の割合が 20 及び 27.3 %と同様であったのに対し、非投与群では 50 %であり（表 20）、Hauser 標準歩行指数については、ベースライン値の違いが NPC 患者における評価にどの程度影響するのか不明であるものの、数値の上では本剤が投与された群では変化量が 0.2 及び 0.4 と同様であったのに対し、非投与群では 0.7 であり（表 21）、いずれも本剤が投与された群で悪化が抑制される傾向がみられている。海外レトロスペクティブ調査については、ステージ I 及びステージ II とも患者背景が多様であり（表 13 及び表 14）、また、異なる患者が含まれたステージ I 及びステージ II の結果を比較することは困難と考えるが、重複例（19 例）の結果（表 17）から、各評価項目における診断時～投与開始時までの推移と比較して投与後に改善又は変化がない傾向がみられている。これらの結果を踏まえると、本剤の有効性が明確に示されたとは言えないが、NPC の希少性や重篤性、NPC 治療薬が本邦にないことも勘案すると、前述したような改善する傾向又は悪化が抑制される傾向がみられたことを以って、有効性が示されたと解釈して差し支えないと考える。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) 安全性について

1) 外国人における安全性

① 安全性全般

申請者は、以下のように説明している。NPC を対象に海外で実施された OGT918-007 試験に加え、ゴーシェ病 I 型患者を対象とした 4 試験の結果に基づいて安全性の検討が行われた。その結果、本剤投与集団において 10 %以上に発現した有害事象は、表 23 のとおりであった。

表 23 本剤投与集団において 10%以上に発現した有害事象

基本語	NPC ^{a)}	ゴーシェ病 I 型 ^{a)}
	(n=40)	(n=132)
	39 (97.5)	130 (98.5)
下痢	33 (82.5)	113 (85.6)
体重減少	24 (60.0)	69 (52.3)
鼓腸	22 (55.0)	69 (52.3)
振戦	23 (57.5)	49 (37.1)
頭痛	17 (42.5)	39 (29.5)
疲労	18 (45.0)	33 (25.0)
腹痛	9 (22.5)	34 (25.8)
鼻咽頭炎	16 (40.0)	26 (19.7)
悪心	10 (25.0)	21 (15.9)
嘔吐	14 (35.0)	12 (9.1)
上腹部痛	13 (32.5)	24 (18.2)
関節痛	5 (12.5)	23 (17.4)
錯感覚	7 (17.5)	21 (15.9)
転倒	10 (25.0)	5 (3.8)
浮動性めまい	3 (7.5)	24 (18.2)
咳嗽	12 (30.0)	12 (9.1)
筋痙縮	2 (5.0)	25 (18.9)
食欲減退	8 (20.0)	15 (11.4)
四肢痛	5 (12.5)	18 (13.6)
背部痛	3 (7.5)	18 (13.6)
インフルエンザ	3 (7.5)	14 (10.6)
発熱	5 (12.5)	8 (6.1)
上気道感染	3 (7.5)	17 (12.9)

発現例数 (発現頻度%)、MedDRA version 13.0

a) 平均投与期間 (年) は、NPC 2.6、ゴーシェ病 I 型 2.2。

本剤 1 回 100 mg が 1 日 3 回投与されるゴーシェ病 I 型患者と最大 1 回 200 mg が 1 日 3 回投与される NPC 患者を含むすべての本剤投与集団の有害事象の発現頻度には大きな違いはないが、胃腸障害及び神経系障害の事象については本剤を 1 回 200 mg 1 日 3 回投与された NPC 患者で概ね発現頻度が高かった。少なくとも 1 件以上の重度の有害事象が発現した割合は、ゴーシェ病 I 型患者では 26.5 % (35/132 例) であったが、NPC 患者では 72.5 % (29/40 例) と高かった。NPC 患者で発現頻度が高かった重度の有害事象は、下痢 15.0 % (6/40 例)、神経伝導検査異常 12.5 % (5/40 例) であった。発現頻度が高かった副作用は、胃腸障害又は神経系障害に関連する事象で、内訳は下痢、体重減少、鼓腸、振戦、腹痛であった。重篤な有害事象の発現頻度は、ゴーシェ病 I 型患者で 15.2 % (20/132 例)、NPC 患者で 27.5 % (11/40 例) であった。ゴーシェ病 I 型患者及び NPC 患者で高頻度に報告された重篤な有害事象は、ウイルス感染、胆石症、末梢性ニューロパチー及び術後創感染 (各 2 例) であった。なお、本剤投与との関連性を示唆する明らかな感染パターンはなく、感染症による投与中止例もなかった。

機構は、以下のように考える。NPC 患者とゴーシェ病 I 型患者 (海外において本剤が承認済の効能・効果) における有害事象の発現状況を比較すると (表 23)、NPC の検討例数が少ないため明確に結論付けることはできないものの、同様の傾向がみられていることから、添付文書による適切な注意喚起がなされ、かつ製造販売後の国内外における情報収集等の必要な対応がとられることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。なお、個別の事象については、以下のように検討した。

② 消化器系の有害事象

申請者は、以下のように説明している。本剤投与時にみられる消化器系の有害事象（下痢、鼓腸、腹痛及び悪心）は、腸内ジサッカリダーゼの阻害による浸透圧性下痢である。このことは、患者への指導（炭水化物摂取量の減量、食事の前後に本剤を服用しない等）で下痢が予防又は改善されること、消化管の不耐性が本剤の投与継続により改善されること、消化器系の愁訴が本剤の減量や投与中止で軽減されることから裏付けられる。一方、非臨床で示唆された本剤と炎症性腸疾患や腸の腫瘍の発現との関連性については、臨床使用例において認められていない。しかしながら、臨床試験において脱落の原因となった有害事象が主に胃腸障害に関連する事象であったことを踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項において消化器系の事象に関する注意喚起を行った。

機構は、以下のように考える。本剤投与時の消化器系の有害事象の発現頻度が高いことを踏まえれば、添付文書において下痢に関連する注意喚起がなされていることは妥当と考えるが、製造販売後調査において引き続き消化器系の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

③ 神経系の有害事象

申請者は、以下のように説明している。神経系障害のうち、本剤投与と振戦又は既存の振戦の増悪との間に関連性が認められ、また、頭痛及び浮動性めまいの発現頻度増加とも関連する可能性がある。しかし、これらの事象は軽度であり、本剤の投与中止とともに回復した。なお、ゴーシェ病I型を対象とした最初の試験では、これらよりも重篤な有害事象である末梢性ニューロパチーや認知障害との関連性が示唆されたものの、その後の臨床試験や市販後の情報からこれらについて報告されていない。

機構は、下痢による電解質の急激な変動が神経症状に影響を与える可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。試験によって対象疾患や本剤の投与量が異なるものの、これまでに実施した臨床試験においては、下痢に関連するナトリウム、カリウム、カルシウム、塩化物及びマグネシウムの臨床検査値に臨床的に意義のある異常は認められていない。また、ゴーシェ病I型患者でも電解質の顕著な低下は報告されていない。したがって、本剤投与時に発現する下痢が電解質の急激な変動を来し神経症状に影響を与える可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。添付文書において振戦に関連する注意喚起がなされていることは妥当と考えるが、製造販売後調査において引き続き神経系の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

④ 血小板減少

申請者は、以下のように説明している。OGT918-007 試験の比較対照期間中、本剤が投与された 12 歳以上の患者 20 例で血小板数（平均値±標準偏差）がベースラインの $19.30 \times 10^4 \pm 6.95 \times 10^4 / \mu\text{L}$ から平均 $2.33 \times 10^4 \pm 2.99 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 減少したのに対し、非投与群 9 例では、血小板数がわずかに $0.56 \times 10^4 \pm 2.08 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 増加した。本剤投与群において、正常範囲を下回る著しい血小板数異常が新たに認められた患者は、39 例中の 4 例（10.3 %）であった。しかし、医学的に意味のある血小板数減少について特定の傾向は認められず、また、重度の血小板減少症もみられなかった。血小板数減少は NPC で高頻度にみられる所見であり、NPC に併発する脾腫に関連したものと考えられた。

機構は、添付文書において血小板減少に関連する注意喚起がなされていることは妥当と考えるが、製造販売後調査において引き続き血小板減少に関して情報収集する必要があると考える。

⑤ 体重減少

申請者は、以下のように説明している。体重減少は成長期である小児及び青年期患者では特に懸念される事象と考える。これまでに本剤が投与された NPC 患者において重篤又は投与中止に至った体重減少はみられなかったが、60.0 %（24/40 例）で体重減少がみられた。具体的には、小児及び青年期の NPC 患者 17 例のうち 3 例で継続的な体重減少、6 例で投与初期の体重減少がみられた。他の 8 例では、継続的な体重増加（ただし、投与初期にわずかな増加又はわずかな減少を示した症例を含む）がみられた。以上を含めて、小児患者の身体の成長に対して本剤が長期的に悪影響を及ぼすことを示す所見はみられなかったが、本剤投与中は体重変化を適切にモニタリングする等、成長への影響に留意する必要があると考える。

機構は、胃腸障害が発現し、また、嚥下障害の合併により食事量及び水分摂取量を増やすことができず、結果として体重減少又は脱水のリスクが高まる可能性はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。体重減少は、本剤で治療されている患者ではよくみられるが、ベースライン時に嚥下困難の有無別の胃腸障害に続く体重減少を解析したところ、嚥下困難なし群での体重減少の発現頻度は 60.0 %（12/20 例）、嚥下困難あり群では 66.7 %（8/12 例）であり、ベースライン時の嚥下困難の有無による体重減少への影響は特に大きくはなかった。また、重症の NPC 患者では神経障害が進行し、嚥下困難等により摂食不良となりやすいことから、必要に応じて点滴による水分補給や経鼻胃管栄養を受ける等の処置が行われている。

機構は、NPC の小児患者の一部において、本剤投与初期に成長の遅れが報告されていることを踏まえ、添付文書において本剤投与中に体重及び身長を定期的にモニタリングする旨の注意喚起がなされていることは妥当と考えるが、製造販売後調査において引き続き体重や身長（特に成長期にある患者）に関して情報収集する必要があると考える。

2) 日本人における安全性

国内第 III 相試験 (AC-056C301 試験) では、胃食道逆流性食道炎と嚥下障害が原因と考えられる誤嚥性肺炎 (中等度) が報告されている。本事象は既に回復し、本剤との因果関係は否定された。もう一つの国内第 III 相試験 (AC-056C302 試験) では、1 件の重篤な有害事象 (カテーテル留置部位感染) が報告されているが、本剤との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。現在実施中の国内臨床試験において安全上の問題により本剤の投与が中止された症例は現時点でいないものの、日本人における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。実施された OGT918-007 試験並びに実施中の国内 AC-056C301 試験及び AC-056C302 試験における対象患者が NPC 患者であることから、効能・効果を「ニーマン・ピック病 C 型」とすることに特段の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、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本疾患の中枢神経障害に効力を発揮するためには、本剤は血液脳関門を通過し、中枢神経系で有効濃度に到達する必要がある。海外におけるゴーシェ病 I 型への本剤の用法・用量は 1 回 100 mg 1 日 3 回であり、最高血漿中濃度は 1~2 µg/mL、トラフ濃度は約 0.8 µg/mL であった。一方、脳脊髄液中の本剤の濃度は、血漿中濃度の 41±12% とされる。このため、中枢神経系での有効濃度が得られるよう、臨床試験においては 1 回 200 mg 1 日 3 回投与とした。安全性については、ゴーシェ病 I 型 (1 回 100 mg 1 日 3 回) と NPC (1 回 200 mg 1 日 3 回、ただし、小児は体表面積に基づき用量調整) における有害事象の種類及び発現頻度を比較した場合、両疾患間に大きな違いはなく、高頻度 (50% 以上) に報告された有害事象は、下痢、体重減少、振戦及び鼓腸であった。NPC の病態と関連がある転倒、咳嗽、神経伝導検査異常等の有害事象の発現頻度は、ゴーシェ病 I 型患者に比べて高かったものの、NPC で高頻度に発現する下痢、体重減少、振戦等の有害事象の発現頻度は、3 年後までに 50~60% に低下した。最も高かった体重減少の発現頻度は、投与 6 ヶ月後から 12 ヶ月後までで 54.3%、投与 12 ヶ月後から 18 ヶ月後に 51.6%、それから 3 年後までは 35.7~42.3% に低下した。振戦は、投与開始後最初の 6 ヶ月間で約 45.0% と最も高く、その後 25.8~36.4% に低下した。これらの傾向は他の疾患を含む併合解析集団とも類似していた。

機構は、国内の AC-056C301 試験及び AC-056C302 試験においては、開始用量を海外の維持用量の半量とされたことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の AC-056C301 試験及び AC-056C302 試験は、本剤の日本人への投与経験がないこと、海外においても極めて限られた投与経験しか

ない状況下で開始した試験であることから、被験者の安全性に配慮して海外の維持用量（1回 200 mg 1日 3回）の半量から投与を開始することとした。一方、これらの試験と並行して、外国人用量を日本人に外挿できるか否かを検討する目的で日本人健康成人被験者での薬物動態試験（AC-056-101 試験）を実施した。その結果、日本人と外国人に本剤 100 mg を単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していることが確認された。また、本邦で継続中の AC-056C301 試験及び AC-056C302 試験では、現時点で本剤の増量時に新たな有害事象は発現しておらず、また、これまでに有害事象が原因による投与中止は報告されていない。以上のように、外国人と日本人の薬物動態は類似しており、かつ現時点で外国人の患者に比べ日本人の患者においてリスクが高いと推察される臨床試験成績は得られていないことから、日本人でも外国人と同様の推奨用量（成人では 1回 200 mg 1日 3回、小児では体表面積に基づき用量調整）とすることが適切と考える。

なお、小児の用量については、OGT918-007 試験における 12 歳以上の患者 6 例と、体表面積で用量調整された 12 歳未満の患者 4 例での 1 ヶ月間反復投与時の薬物動態を検討したところ、12 歳以上及び 12 歳未満の患者における C_{max} (ng/mL)、 t_{max} (h) 及び AUC_{0-8h} (ng·h/mL) はそれぞれ 2698 及び 2075、3.0 及び 4.0、16412 及び 11975 と概ね類似していた。当該試験及びゴーシェ病 III 型患者を対象とした過去の臨床試験における薬物動態データから、小児に関しては体表面積による用量調整が適切であることが裏付けられたため、小児 NPC 患者についても用量を体表面積に基づき調整することとした。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験は非盲検非対照の試験であり、また、国内臨床試験における症例数は極めて限られていることから、日本人における本剤の用法・用量の適切性については、対照群を設定した海外臨床試験成績を中心に検討せざるを得ないと考える。その結果、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えること（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「(3) 安全性について」の項を参照）、日本人と外国人の健康成人における本剤投与時の薬物動態が類似していること、さらに NPC は極めて希少かつ重篤な疾患であり本邦では治療薬がないため早期に医療現場で使用可能とするよう求められていることを踏まえると、日本人の用法・用量を外国人と同様の用法・用量とすることはやむを得ないと考える。しかしながら、日本人における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き用法・用量と安全性及び有効性に関し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。

(6) 特別な患者集団（腎機能障害患者）について

申請者は、以下のように説明している。本剤は高い割合で腎から排泄されることから、腎機能障害患者では本剤の副作用リスクが高まる可能性がある。本剤のクリアランスは、軽度から中等度の腎障害患者では 40～60 %低下し、重度腎障害患者では最高 70 %低下する。以上のように、軽度から中等度の腎障害患者に対しては、クレアチニンクリアランスの値に基づき本剤を減量することが推奨されるため、クレアチニンク

リアランスの程度により 1 回 200 mg 1 日 2 回又は 1 回 100 mg 1 日 2 回で投与を開始する旨を添付文書において注意喚起する。なお、重度腎障害患者に対しては、本剤の投与は推奨されないと考える。

機構は、重度の腎機能障害のある患者に対して本邦の添付文書において投与禁忌としていることの適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。NPC は致死性疾患であり、本邦には NPC 治療薬がないことから、人道的観点から NPC 患者への使用制限は行うべきではないと考える。しかしながら、ファブリー病患者を対象とした OGT918-002 試験では、腎機能の低下にともない本剤のクリアランスが低下することが示唆されている。軽度及び中等度の腎機能障害患者での投与経験は少数例であるが、AUC は腎機能が正常の患者に比べ約 2 倍となる。また、重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 18～29 mL/min/1.73 m²）での AUC は、腎機能が正常の患者に比べ約 3～4 倍となる。以上を踏まえ、重度の腎機能障害のある患者への投与を禁忌と設定した。

機構は、以下のように考える。本剤が腎で排泄される薬剤であり、腎機能が正常の患者に比べて腎機能障害患者では AUC が増加することを踏まえると、腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じて用量調整する旨を添付文書に記載することは適切と考える。一方、NPC の重篤性や本邦において NPC 治療薬がないことを踏まえると、重度の腎機能障害のある患者に対して本剤の投与を禁忌とはせず、慎重投与とし、治療の機会を確保することが適切と考える。なお、腎機能障害患者における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性及び有効性に関し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。

(7) 製造販売後調査について

機構は、本剤の製造販売後調査計画案について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期使用を含めて日本人の検討例数が少ないことを踏まえ、本剤が投与されるすべての患者を対象に、観察期間 2 年間（小児は成長抑制を検討するため 3 年間）の長期使用時の安全性及び有効性の調査を目的とした特定使用成績調査を計画している。安全性については、海外での臨床経験から胃腸障害、神経系障害、体重減少（小児においては成長障害（体重及び身長））、血小板数減少を重点調査事項に設定した。有効性については、神経機能障害スコア（歩行、操作（手作業）、言語、嚥下、発作、眼球運動）及び NPC の重症度の変化で評価することとした。

機構は、胃腸障害、神経系障害、体重減少（小児においては成長障害（体重及び身長））、血小板数減少を重点調査事項に設定することに大きな問題はないと考えるが、観察期間や調査方法等の詳細に関しては、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のニーマン・ピック病 C 型に対する有効性は示され、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。本剤はニーマン・ピック病 C 型に対する国内で初めての治療薬であり、臨床現場に提供することに大きな意義があると考えられる。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、本剤は長期に亘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 23 年 12 月 21 日

I. 申請品目

[販売名]	ブレーザベスカプセル 100 mg (ザベスカカプセル 100 mg から変更)
[一般名]	ミグルスタット
[申請者名]	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 6 月 14 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) 有効性及び安全性について

機構は、以下のように考えた。有効性の評価については、OGT918-007 試験の主試験における主要評価項目の結果のみでなく、他の試験や海外レトロスペクティブ調査の結果を含めて総合的に検討することが適切と考えた。HSEM- α の変化量 \pm 標準偏差 (ms/deg) については、主試験及び小児主試験で本剤が投与された群では -0.431 ± 0.938 及び -0.465 ± 0.401 と同様であったのに対し、非投与群では 0.074 ± 0.823 であり、本剤が投与された群で改善する傾向がみられている。同様に、嚥下機能については、本剤が投与された群では悪化した症例の割合が 20 及び 27.3 % と同様であったのに対し、非投与群では 50 % であり、Hauser 標準歩行指数については、ベースライン値の違いが NPC 患者における評価にどの程度影響するのか不明であるものの、数値の上では本剤が投与された群では変化量が 0.2 及び 0.4 と同様であったのに対し、非投与群では 0.7 であり、いずれも本剤が投与された群で悪化が抑制される傾向がみられている。海外レトロスペクティブ調査については、重複例 19 例の結果から、各評価項目における診断時～投与開始時までの推移と比較して投与後に改善又は変化がない傾向がみられている。これらの結果を踏まえると、本剤の有効性が明確に示されたとは言えないものの、NPC の希少性や重篤性、NPC 治療薬が本邦にないことも勘案すると、前述したような改善する傾向又は悪化が抑制される傾向がみられたことを以って、有効性が示されたと解釈して差し支えないと考えた。

安全性については、NPC 患者とゴーシェ病 I 型患者（海外において本剤が承認済の効能・効果）における有害事象の発現状況を比較すると、NPC の検討例数が少ないため明確に結論付けることはできないものの、同様の傾向がみられていることから、添付文書による適切な注意喚起がなされ、かつ製造販売後の国内外における情報収集等の必要な対応がとられることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考えた。なお、現在実施中の国内臨床試験において安全上の問題により本剤の投与が中止された症例は現時点でいないものの、日本人における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き安全性等に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、審査報告(1)作成時点で継続中であった2つの国内第III相試験における最新の情報を提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AC-056C301試験(評価資料)について、新たに組み入れられた症例はなく、12ヵ月投与時までの1例の結果について安全性データをまとめた。なお、当該症例は現在も投与継続中である。

安全性について、有害事象は20件認められた。2件以上認められた有害事象は発熱4件、誤嚥性肺炎4件、気管支炎3件であった。重篤な有害事象は5件(誤嚥性肺炎4件、喉頭縫合1件)認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。副作用と判断された有害事象は、下痢1件(中等度²⁵)であった。

また、AC-056C302試験(参考資料)について、20■■年■■月■■日までの情報に基づき報告書を作成した。20■■年■■月■■日時点で組み入れられた3例(患者B(体表面積:>0.47~0.73 m²)、患者C(体表面積:>0.88~1.25 m²)、患者D(体表面積:>1.25 m²))に加え、新たに患者E(体表面積:>1.25 m²)、患者F(体表面積:>0.88~1.25 m²)に本剤の投与が開始された。以上の5例全例は投与継続中であり、このうち12ヵ月以上の投与が行われた1例(患者B)、6ヵ月以上の投与が行われた2例(20■■年■■月■■日時点で組み入れられた患者C及び患者D)について安全性データをまとめた。

安全性について、有害事象は50件認められた。2件以上認められた有害事象は発熱8件、下痢4件、胃腸出血、γ-GTP増加、体重減少、傾眠、発疹、肺炎各2件であった。重篤な有害事象は4件(肺炎2件(中等度、程度不明)、カテーテル留置部位感染1件(中等度)、ニーマン・ピック病1件(重度))認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。副作用と判断された有害事象は15件(下痢4件、体重減少2件、鼓腸、γ-GTP増加、傾眠、痙性麻痺、振戦、発疹、睡眠障害、甲状腺機能低下症、二次性高血圧各1件)認められ、下痢(重度1件、中等度2件)、体重減少(中等度1件)、甲状腺機能低下症(中等度1件)、γ-GTP増加(程度不明)を除き、重症度は軽度であった。

機構は、提示された2つの国内第III相試験における最新の情報から、安全上の大きな問題は認められておらず、また、全例において投与継続中であることを確認した。

(2) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。海外においては効能・効果が「ニーマン・ピック病C型の成人患者及び小児患者における進行性神経症状の治療」とされているが、実施されたOGT918-007試験並びに実施中の国内AC-056C301試験及びAC-056C302試験における対象患者がNPC患者であることから、本邦における効能・効果を「ニーマン・ピック病C型」とすることに特段の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。

(3) 用法・用量について

²⁵ 審査報告(1)作成時点では軽度とされていたが、その後に加療を要したことから、重症度が軽度から中等度に変更された。

機構は、国内臨床試験は非盲検非対照の試験であり、また、国内臨床試験における症例数は極めて限られていることから、日本人における本剤の用法・用量の適切性については、対照群を設定した海外臨床試験成績を中心に検討せざるを得ないと考えた。その結果、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えること（審査報告（1）「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）有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（審査報告（1）「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>（3）安全性について」の項を参照）、日本人と外国人の健康成人における本剤投与時の薬物動態が類似していること、さらにNPCは極めて希少かつ重篤な疾患であり本邦では治療薬がないため早期に医療現場で使用可能とするよう求められていることを踏まえると、日本人の用法・用量を外国人と同様の用法・用量とすることはやむを得ないと考えた。しかしながら、日本人における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き用法・用量と安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より、低年齢の小児等においてはカプセルの服用が困難なことが多く、脱カプセルして服用させる可能性が考えられるため、脱カプセルに関する情報提供を行うことが望ましいとの意見が示された。また、本剤の効果が得られる血中濃度を維持する観点や本剤の作用機序を考慮すると、体表面積が0.47 m²以下の小児において1日1回投与とした場合と同用量を1日2回投与とした場合の有効性を検討することが必要であり、製造販売後調査において情報収集するよう検討すべきであるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、脱カプセルに関する情報提供、並びに製造販売後調査における1日投与回数と有効性及び安全性に関する情報収集について、申請者に対応を求めた。

申請者は、以下のように回答した。インタビューフォーム等の資料において、脱カプセルしたときの安定性試験結果を情報提供する。また、本剤を水等の飲食物に混ぜた際の安定性試験を今後実施予定であり、結果が得られ次第、資料等を用いて医療現場に情報提供する（1日投与回数と有効性及び安全性に関する情報収集については、「（5）製造販売後調査について」の項を参照）。

機構は、回答を了承した。

機構はまた、用法・用量について、以下のように修正するよう求めた。

（変更後：下線部変更）

【用法・用量】

通常、成人には、1回200 mgを1日3回経口投与する。

小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

体表面積 (m ²)	用量
0.47 以下	1回100 mg, 1日1回
0.47 <u>を超え</u> 0.73 以下	1回100 mg, 1日2回
0.73 <u>を超え</u> 0.88 以下	1回100 mg, 1日3回
0.88 <u>を超え</u> 1.25 以下	1回200 mg, 1日2回
1.25 <u>を超える</u>	1回200 mg, 1日3回

申請者は、上記のとおり修正すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(4) 特別な患者集団（腎機能障害患者）について

機構は、以下のように考えた。本剤が腎で排泄される薬剤であり、腎機能が正常の患者に比べて腎機能障害患者では AUC が増加することを踏まえると、腎機能（クレアチニンクリアランス）に応じて用量調整する旨を添付文書に記載することは適切と考えた。一方、NPC の重篤性や本邦において NPC 治療薬がないことを踏まえると、本邦においても重度の腎機能障害のある患者に対して本剤の投与を禁忌とはせず、慎重投与とし、治療の機会を確保することが適切と考えた。なお、腎機能障害患者における検討例数が少ないことから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、NPC の重篤性や本邦において NPC 治療薬がないこと、欧州の添付文書においては重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m² 未満）に対する本剤の投与は推奨されないと記載されており禁忌とされていないことを踏まえ、重度の腎機能障害のある患者に対して本剤の投与を禁忌とはせず、慎重投与とし、また、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集するよう求めた。

申請者は、重度の腎機能障害のある患者について投与禁忌から慎重投与に変更し、また、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(5) 製造販売後調査について

機構は、胃腸障害、神経系障害、体重減少（小児においては成長障害（体重及び身長））、血小板数減少を重点調査事項に設定することに大きな問題はないと考えた。これらに加え、用法・用量と安全性及び有効性、腎機能障害患者における安全性及び有効性等についても情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、一部の専門委員より本剤はグルコシルセラミド合成酵素阻害活性を有しており、スフィンゴ糖脂質の蓄積を防ぐとしているが、スフィンゴ糖脂質は神経細胞の細胞膜に存在している神経機能の制御に重要な物質であり、長期投与によって神経機能障害が起こる可能性は否定できないことから、神経系への影響について長期間の製造販売後調査が必要であるとの意見が示された。また、安全性及び有効性を検討するためには可能な限り長期間の製造販売後調査が必要であるとの意見も示された。

以上を踏まえ機構は、前述の重点調査事項に加え、用法・用量（1 日投与回数等）と安全性及び有効性、腎機能障害患者における安全性及び有効性等についても情報収集するよう求めた。また、観察期間に関しては、国内における NPC 患者数が極めて限られていること等から、可能な限り多くの情報が収集できるよう、再審査期間中（又は投与中止時）の範囲で可能な限り長期間の観察期間に変更するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。指摘された点に関して情報収集する。また、それらについて可能な限り多くの情報が得られるよう、観察期間を製造販売後調査における投与開始時から再審査期間終了 6 ヶ月前までに変更する。

機構は、回答を了承した。

(6) 販売名について

機構は、類似する販売名の既承認薬があることから、予定されている本剤の販売名を変更するよう求めた。

申請者は、販売名を「ブレーザベスカプセル 100 mg」に変更すると回答した。

機構は、回答を了承した。

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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-9、5.3.5.2-10）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（神経評価方法の不遵守）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱についてモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

IV. 審査報告（1）の訂正事項

申請者は、審査報告（1）確定後、申請添付資料等の記載内容に誤りがあった旨報告し、訂正を申し出た。

機構は、審査報告（1）の下記の点について以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。なお、今後、申請添付資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	9	未同定分解物	未同定類縁物質
6	11~12	工程 2 が重要工程とされている。	工程 1 及び工程 2 が重要工程とされている、
6	17	未同定分解物	未同定類縁物質
15	15~17	初回投与時の観察では、死亡及び急性の毒性兆候は認められず、概略の致死量はそれぞれ 2400、4200 及び 1650 mg/kg 超と判断された。	結果に基づき、概略の致死量はそれぞれ、1200、840、及び 495 mg/kg と判断された。
33	表 8	悪心	嘔気
		難聴 NOS	ろう NOS
36	表 12	運動失調	失調
		気道感染	気道感染 NOS
		腹痛	腹痛 NOS
		耳部感染 NOS	耳の感染症 NOS
		錐体外路障害	錐体外路疾患
		運動失調増悪	失調増悪
		カタプレキシー	脱力発作

		認知症 NOS	痴呆 NOS
		難聴 NOS	ろう NOS
37	下から5行目	患者C (体表面積: ■ m ²)	患者C (体表面積: >0.88~1.25 m ²)

その他、審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	24	4.2.3.3.1.1~8	4.2.3.3.1.1~8、4.2.3.3.2.1
18	22	子宮内膜過形成、慢性腎症等	子宮内膜過形成等
34	脚注 19	体表面積 (m ²) が 1.25 を超える場合は 1 回 200 mg 1 日 3 回、0.88~1.25 の場合は 1 回 200 mg 1 日 2 回、0.73~0.88 の場合は午前中 200 mg、午後 100 mg、0.47~0.73 の場合は 1 回 100 mg 1 日 2 回、0.47 未満の場合は 1 回 100 mg 1 日 1 回。	体表面積 (m ²) が 1.25 を超える場合は 1 回 200 mg 1 日 3 回、0.88 を超え 1.25 以下の場合は 1 回 200 mg 1 日 2 回、0.73 を超え 0.88 以下の場合は午前中 200 mg、午後 100 mg、0.47 を超え 0.73 以下の場合は 1 回 100 mg 1 日 2 回、0.47 以下の場合は 1 回 100 mg 1 日 1 回。
37	脚注 22	体表面積 (m ²) が 1.25 を超える場合は 1 回 200 mg 1 日 3 回、0.88~1.25 の場合は 1 回 200 mg 1 日 2 回、0.73~0.88 の場合は 1 回 100 mg 1 日 3 回、0.47~0.73 の場合は 1 回 100 mg 1 日 2 回、0.47 未満の場合は 1 回 100 mg 1 日 1 回。	体表面積 (m ²) が 1.25 を超える場合は 1 回 200 mg 1 日 3 回、0.88 を超え 1.25 以下の場合は 1 回 200 mg 1 日 2 回、0.73 を超え 0.88 以下の場合は 1 回 100 mg 1 日 3 回、0.47 を超え 0.73 以下の場合は 1 回 100 mg 1 日 2 回、0.47 以下の場合は 1 回 100 mg 1 日 1 回。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬・劇薬に該当せず、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] ニーマン・ピック病 C 型

[用法・用量] 通常、成人には、1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与する。

小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

体表面積 (m ²)	用量
0.47 以下	1 回 100 mg, 1 日 1 回
0.47 を超え 0.73 以下	1 回 100 mg, 1 日 2 回
0.73 を超え 0.88 以下	1 回 100 mg, 1 日 3 回
0.88 を超え 1.25 以下	1 回 200 mg, 1 日 2 回
1.25 を超える	1 回 200 mg, 1 日 3 回

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

情報公表時に置き換えた。