

ブレーザベスカプセル 100 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、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帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

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

ブレーザベスカプセル 100 mg
(ミグルスタット (OGT 918))

CTD 第 1 部 (モジュール 1) :
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

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

1.4. 特許状況

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 発見の経緯及び開発の経緯

ミグルスタットは、植物および微生物から抽出されたポリヒドロキシ化アルカロイド（イミノ糖）に属する合成誘導体である。1987年にGD Searleで見出され、当初、ミグルスタットはHIV治療薬として開発されたが、非常に高用量の投与が必要であり、開発は中止された。

その後、ミグルスタットは、セラミドからのグルコシルセラミド合成を抑制することから、これらに関連するスフィンゴ糖脂質（GSL）蓄積症、すなわちゴーシェ病、ファブリー病、GM2ガングリオシドーシス、サンドホッフ病及びGM1ガングリオシドーシスなどへの臨床応用が考えられた。

GSL蓄積症で最初に検討されたのはゴーシェ病で、本疾患は遺伝的要因により、グルコセレブロシダーゼが不足し、複合糖脂質の一種であるグルコシルセラミドが分解できないことから、セラザイムによる酵素補充療法（ERT）が一般に行われている。しかし、ERTが有効でないまたは継続できない成人のゴーシェ病I型患者に対して、臨床試験でミグルスタットの有用性が認められたことから、欧州では2002年11月に、米国では2003年7月に承認された。

その後、ニーマン・ピック病C型（NPC）モデル動物において、ミグルスタットがスフィンゴ糖脂質の蓄積量を減少させ、脳細胞構造の維持や神経症状発症の遅延、そして生存期間を延長する結果が示された。また、マウスの他の神経変性疾患モデル（Sandhoffマウスなど）において、ミグルスタットがスフィンゴ糖脂質を有意に減少させていること、ミグルスタットが血液脳関門を通過し、脳脊髄液に分布し、脳神経組織への移行が期待できること、から成人及び小児のNPC患者を対象とした臨床試験が行われた。

欧州において、ニーマン・ピック病C型の成人および小児患者における進行性神経症状の治療薬として2009年1月に承認された。

本邦においては、2009年6月18日から8月17日に公募のあった、欧米では使用が認められているが国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応に係わる要望において、ミグルスタットは、日本小児神経学会及び日本先天代謝異常学会より要望がなされた。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、医療上の必要性が評価され、2010年5月21日に厚生労働省より開発要請がなされた（医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号）。これを受けて、PMDAと承認申請に係る事項について相談した結果、2010年11月から日本人ニーマン・ピック病C型患者を対象にミグルスタットの安全性と忍容性の検討を主目的とし、さらに探索的に有効性を観察するオープンラベル試験（AC-056C301試験）を、2010年12月には日本人健康成人男子を対象としたミグルスタット単回投与時の薬物動態試験（AC-056-101試験）を開始した。また、ニーマン・ピック病C型の進行速度が極めて早いため、AC-056C301試験の患者適格基準に不適合となり、試験に参加できない患者でミグルスタットの投与を希望する患者の声が多く寄せられたこと、現時点で他に代替治療が存在しないことから、これらの患者に対する緊急対処及び安全性検討を目的とした日本人ニーマン・ピック病C型患者を対象としたミグルスタットの臨床試験

（AC-056C302試験）を2011年1月から開始している。

ミグルスタットは、2011年3月9日に予定される効能、効果又は対象疾患をニーマン・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。

1.5.2 ニーマン・ピック病C型

ニーマン・ピック病 C 型（NPC）は極めて稀な常染色体劣性遺伝疾患であり、小児や青少年で好発する。推定発現率は 1:150,000 出生である。NPC では細胞内脂質輸送が障害され、中枢神経系（CNS）などの全身の組織において、細胞傷害性のライソゾーム／エンドソーム内脂質蓄積、特にスフィンゴ糖脂質（GSL）やコレステロールの蓄積をもたらす。本疾患では、嚥下障害、構音障害、ジストニア、発作、異常な衝動性眼球運動並びに学習異常、認知異常、精神医学的異常といった、進行性、障害性の神経学的な症状／徴候が臨床的に顕著である。末期になると、患者は寝たきりとなり、経鼻胃管栄養を受け、認知症となり、日常生活のあらゆる面で介護が必要となる。最終的には早期死亡に至る。

現在、NPC に有効な治療法は本邦にはない。

1.5.2.1 ニーマン・ピック病C型の欠損蛋白質と遺伝子

ニーマン・ピック病 C 型は、NPC1 および NPC2 と呼ばれる 2 つの遺伝子のうち 1 つの変異により生じる。NPC 家系の約 95%は、染色体 18q11～q12 に位置する NPC1 遺伝子に変異しており、残りは染色体 14q24.3 に位置する NPC2 遺伝子に変異している。

神経細胞などにおいて、スフィンゴ糖脂質（GSL）やコレステロールを含む原形質膜の一部が被覆小窩として内在化し、エンドソームコンパートメントを通じて輸送され、原形質膜に再生されるか、ライソゾームに輸送されて分解される [Schulze 2009]。NPC1 蛋白質および NPC2 蛋白質は、GSL やコレステロールを原形質膜に再生する、エンドソーム／ライソゾームコンパートメントでの活動後期に認められる。したがって、NPC1 蛋白質および NPC2 蛋白質の欠損により、再生が障害され、エンドソーム／ライソゾームに GSL やコレステロールが蓄積する。

1.5.2.2 ニーマン・ピック病C型の神経病態生理

1.5.2.2.1 脂質蓄積

NPC において細胞内に蓄積される脂質パターンは、内臓臓器（例：肝臓、脾臓）と中枢神経とで異なっている。内臓臓器では、非エステル化コレステロール、スフィンゴミエリン、およびピス（モノアシルグリセロ）リン酸が主な化合物であるが、GSL（グルコシルセラミド、ラクトシルセラミド、GM2 ガングリオシド、GM3 ガングリオシド）の濃度も上昇する [Vanier 1996b]。

中枢神経では、GSL 蓄積が脳疾患の最も顕著な原因であり、グルコシルセラミド、ラクトシルセラミド、GM2 ガングリオシド、GM3 ガングリオシドの濃度が上昇する [Vanier 1999, Zervas 2001b, Gondré-Lewis 2003]。GSL は全真核細胞の原形質膜の成分であるが、健常な成熟ニューロンでは GM2 ガングリオシド、GM3 ガングリオシドは実質的に存在しないことが極めて重要である。NPC におけるニューロン中の過剰な GM2 ガングリオシドは、異所性樹上突起形成や巨大神経突起形成と強く相関しており、このような異常形成は NPC における神経学的特徴である [図 1] [Walkley 1998, Zervas 2001a]。同様の相関は、いくつかの他の GSL 蓄積症でも認められる [Walkley 1998]。

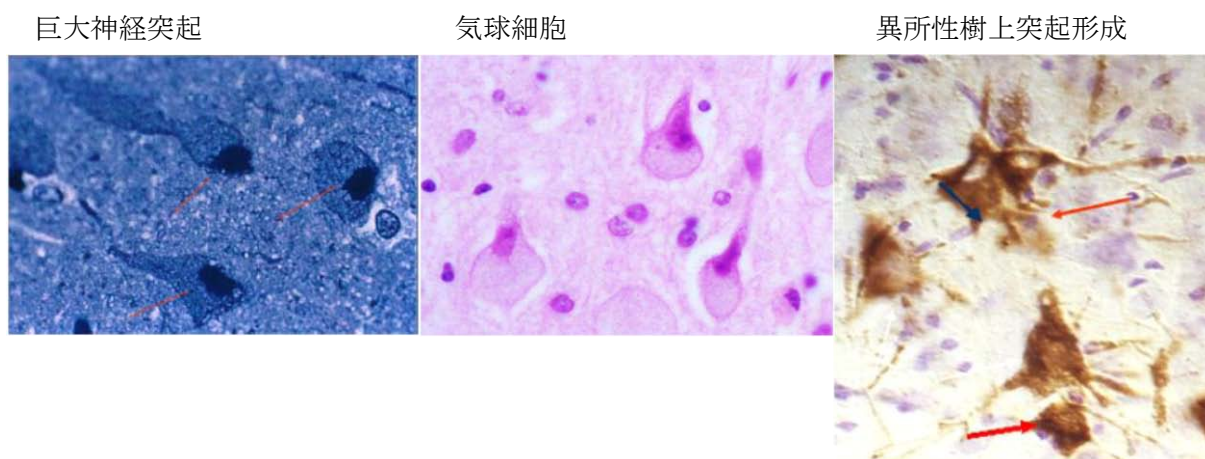


図 1 ニーマン・ピック病 C 型におけるニューロンの神経学的変化

1.5.2.2.2 神経病理学

NPC 患者、特に臨床経過が緩徐に進行する患者では、脳が萎縮することが多い [Walkley 1998, Walkley 2000]。大脳皮質ニューロン、特に新皮質の大型錐体ニューロンは、GSL とともに膨張する（「気球細胞」）。また、基底核や視床において、大型ニューロンが最も影響を受ける傾向にある。脳脊髄幹全体にわたり、特に視床、歯状核、中脳（黒質を含む）で、神経軸索ジストロフィー（軸索の遠位部の腫脹）が認められる。小脳への影響は様々である。脊髄の前角ニューロン、後角ニューロンの神経細胞形質は脂質蓄積物により膨張する。脳白質は正常であることが多いが、マクロファージの血管周囲への集積を伴う脱髄が報告されている [Walkley 2000, Sarna 2003]。さらに、より最近の研究では、アルツハイマー病での観察と同様に、臨床経過の進行に伴い、いわゆる神経細線維のもつれが NPC 患者の脳で一貫して認められている [Suzuki 1995, Yamazaki 2001, Saito 2002, Tamboli 2005]。一般的に、神経細線維のもつれの分布は、ニューロンでの GSL 蓄積と関連している。

要約すれば、NPC の特徴は、ニューロン形態および膜組織の異常であり、これらはニューロンの応答、代謝、ホメオスタシスの異常をもたらすと同時に、髄鞘形成およびニューロン-グリアの相互作用を障害し、ニューロン活動を阻害する [Paul 2004]。

1.5.2.3 ニーマン・ピック病C型の臨床像

NPC の発現年齢別の一般的な臨床症状の要約[Wraith 2009]を表 1 に示す。

表 1 NPC の発現年齢別の臨床症状

発症年齢	全身症状	神経症状
出生前／新生児期 (3 ヶ月齢以下)	胎児水腫 肝脾腫大 胎児腹水 (出生後継続あり／なし) 長期胆汁うっ滞 (高頻度) 呼吸不全 肝不全	通常は認識されない
乳児期 (3 ヶ月齢～2 歳未満)	孤立性肝脾腫大または肝脾腫大	運動機能発達の遅延 中枢性筋緊張低下 VSGP ^a (通常は認識されない)
幼児期 (2 歳～6 歳未満)	孤立性臓器腫大または臓器腫大 (通常あり)	頻繁の転倒、巧緻運動障害 進行性の運動失調、ジストニア 嚥下障害、構音障害 中枢性筋緊張低下 難聴 発作 (部分または全身) カタブレキシー VSGP ^a (通常あり)
小児期 (6～15 歳)	孤立性臓器腫大または臓器腫大 (あるとは限らない)	学業不振、学習障害 行動上の問題 頻繁の転倒、巧緻運動障害 進行性の運動失調、構音障害 ジストニア、嚥下障害 ミオクロヌス カタブレキシー 発作 (部分および／または全身) VSGP ^a (通常あり)
青年期および成人期 (15 歳超)	臓器腫大 (あるとは限らない) またはき わめて稀であるが、成人の孤立性脾腫大 が報告されている	巧緻運動障害 カタブレキシー 精神徴候 ^b 認知低下、認知症、学習障害 VSGP ^a (通常あり) 緩徐進行性の運動症状 ^c ミオクロヌス 発作 (部分および／または全身)

a VSGP：垂直方向の核上性注視麻痺—垂直方向の衝動性眼球運動開始の遅延であり、遅延が徐々に増大し、最終的には衝動性眼球運動速度が失われる。

b 統合失調症 (精神病)、うつ病

c 運動失調、ジストニア、構音障害、嚥下障害
[Wraith 2009]

出生後数年間は、NPC の症状は非特異的であり、臨床医が認識しないことがある。重症例では、出生前には胎児腹水を生じ、出生後には肝脾腫大、黄疸、持続的腹水を伴う高度肝疾患を呈する

ことがある。しかし、多くの NPC 症例では臓器腫大は生じない。長期ではあるが可逆的な黄疸を生じる新生児もあり、肝機能障害はほとんどまたは全く認められないが、早期の筋緊張低下を呈して精神運動発達が遅滞する新生児もいる。広範な肺浸潤も特徴的な症状として発現する可能性があり、呼吸不全に至ることがある。極めて幼若な小児では診断時に垂直方向の核上性注視麻痺 (VSGP) を認めないことが多い。

NPC の「古典的」形態が症例の 60～70%を占めており、小児期中期から後期の手作業の不器用さや歩行障害が特徴であり、運動失調に至る。垂直方向の注視運動（上方または下方）の障害は、初期の神経学的所見であることが多く、進行して VSGP となり、やがて水平方向の注視麻痺も発現し、顕著な視力障害となる。笑いに伴う脱力発作は、点頭から情動的刺激により誘発される完全な虚脱まで多様な徴候を伴い、小児期に発現する NPC の特徴であり、全症例の 20～50%で生じる。部分発作および／または全般発作は患者の 30～50%で発現し、コントロール困難である。睡眠障害の愁訴が多くみられる。疾患が進行するにつれ、大半の小児がジストニアを発現し、四肢のいずれかの動作性ジストニアから始まることが多く、次第に広がって全四肢や体軸筋でも認められるようになる。進行性の嚥下障害や構音障害が顕著な症状であり、嚥下や構音が次第に障害され、やがては頻繁な食物誤嚥により経口摂取が不可能となる。

現在、遅発性の発現が認められており、部分的な表現型を伴うこともある。青少年や成人が明白な精神病の軽微な症状を示すことがある（例：精神病、うつ病、統合失調症様障害）。小児期発現の NPC と同様の神経障害を示す患者もいるが、進行の度合いはより緩徐であり、精神病的な問題により遮蔽される可能性がある。特に、VSGP は診断の重要な手がかりとなる。臓器の徴候や症状は小児期後期発現患者や成人発現患者では認められないことが多い。

以上のように、NPC は広範な症状を有する障害であり、このような症状は胎児期から成人期までにわたって発現する可能性がある。

1.5.2.4 ニーマン・ピック病C型の予後

NPC 患者の大半が早期に死亡するが、疾患進行の速さや平均余命は様々であり、神経症状の発現年齢に主に依存する。NPC 患者 87 例の家族を対象に米国で実施された調査によれば、診断年齢の中央値は 6.9 歳であり、死亡年齢の中央値は 12.5 歳であった [Garver 2007]。米国およびフランスで実施された研究に基づく発現年齢および予後の推定を、それぞれ図 2 および表 2 に示す。

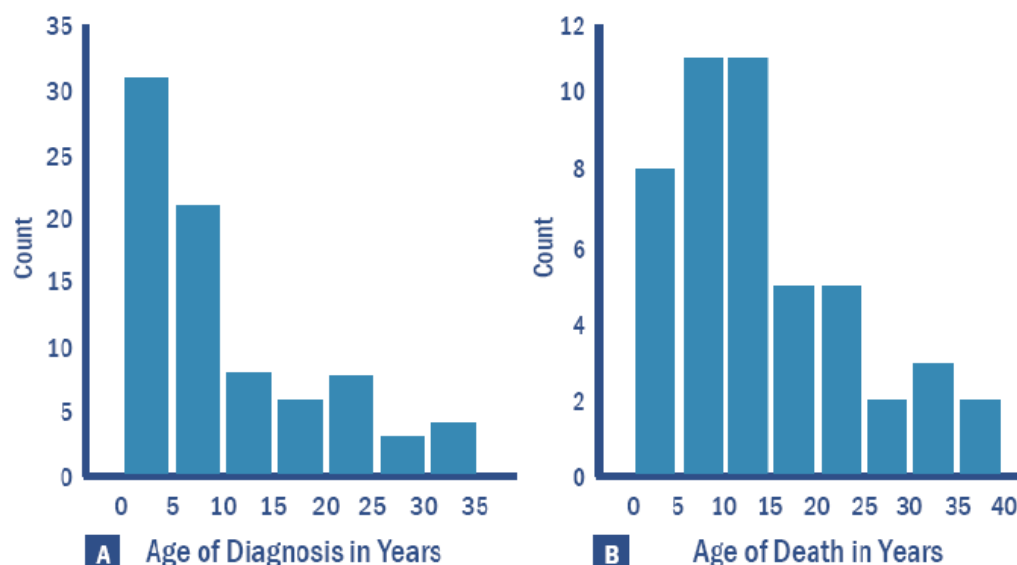


図 2 米国の患者における診断時の年齢および死亡時の年齢

(引用：Garver 2007。)

表 2 フランスの患者における診断時の年齢および死亡時の年齢

神経症状の発現	診断時の平均年齢（範囲）	死亡時の平均年齢（範囲）
幼児期前期	1.3 歳 (1 ヲ月～3.5 歳)	3.8 歳 (1.6～6.5 歳)
幼児期後期	4 歳 (1 ヲ月～7 歳)	10 歳 (6.5～14 歳)
小児期	9 歳 (8 ヲ月～16 歳)	19 歳 (13～34 歳)
成人期	27 歳 (3 ヲ月～58 歳)	44 歳 (28～49 歳)

(引用：Wraith 2009)

1.5.2.5 ニーマン・ピック病C型に対する現状の治療及び問題点

本邦において、NPC を適応とした治療薬で現在承認されているものはない。

NPC で発現頻度が高い神経症状の軽減を目的に、緩和的薬物療法を行うことが多い。例えば、三環系抗うつ薬や CNS 刺激薬は脱力発作をコントロールできる可能性があり、抗てんかん薬は発作をコントロールまたは頻度を低下させる。ジストニア、振戦は抗コリン薬に反応することがあり、ボツリヌス毒素は特定の患者でのみ有効である。メラトニンは不眠症の治療に使用されることがある。

NPC 患者は嚥下困難が進行するにつれて栄養不良となることが多い。そのため、患者は不顕性誤嚥のリスクがあることから、摂食および嚥下の機能の注意深いモニターが行われている。誤嚥に続発する肺侵襲は頻発する合併症である。大半の NPC 患者はやがて胃瘻管を必要となる。嚥下障害にはよだれを伴うことが多いが、少量のアトロピンの経口投与またはボツリヌス毒素の耳下

腺および顎下腺への注射によりコントロールできることもある。

しかし、いずれも頻度の高い NPC の神経症状の治療には有効ではない。

1.5.3 ミグルスタットの有用性及び特徴

1.5.3.1 グルコシルセラミド合成酵素の阻害

ニーマン・ピック病 C 型 (NPC) 患者の中枢神経系病変の原因は、NPC1 および NPC2 (特に NPC1) 遺伝子の欠損に伴う細胞内輸送障害によるガングリオシド (GM2 及び GM3) の細胞内への蓄積に起因すると考えられている。ガングリオシド (GM2 及び GM3) は、グルコシルセラミドを経て産生されるスフィンゴ糖脂質であるが、ミグルスタットは、スフィンゴ糖脂質の生合成の最初の段階を触媒するグルコシルセラミド合成酵素を阻害する。その結果、グルコシルセラミドの生成を阻害し、ガングリオシドの生合成を抑制する (図 3)。*In vitro* におけるミグルスタットのグルコシルセラミド合成酵素に対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) は $20.4 \mu M$ 、阻害定数 (K_i 値) は $7.4 \mu M$ である。*In vivo* では、NPC モデルマウスにミグルスタットを投与すると、脳細胞構造が維持され、糖脂質蓄積量が減少し、神経症状発症が遅延するとともに生存期間も延長する。NPC モデルネコでも、同様に糖脂質蓄積量減少と神経症状発症遅延が認められている。

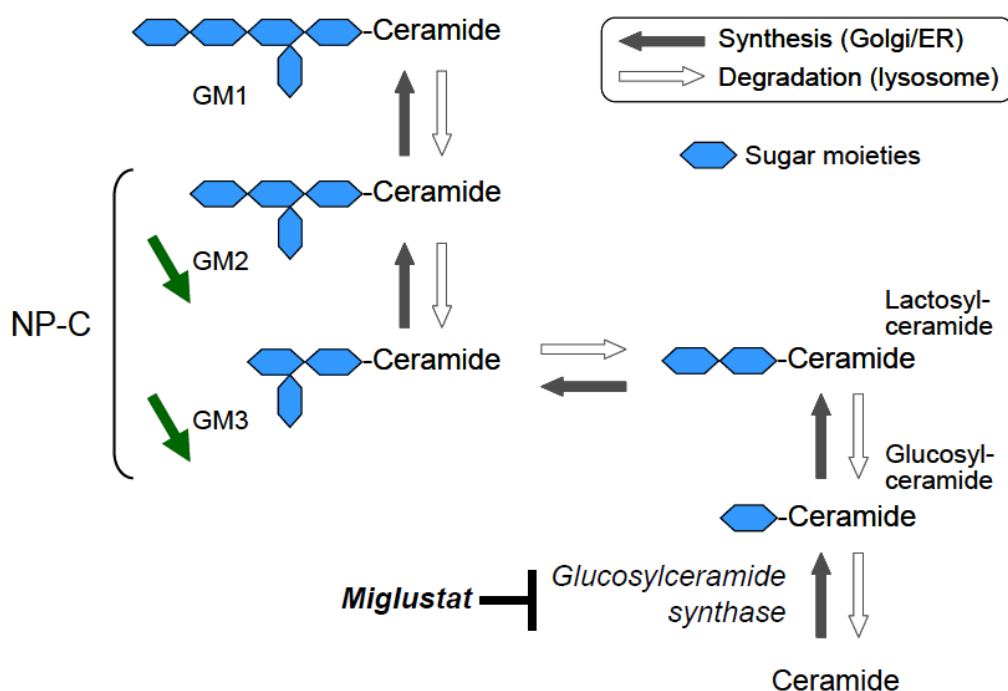


図 3 GSL 代謝の生化学的経路及びミグルスタットの作用点

ミグルスタットは経口薬で、植物及び微生物から抽出されたポリヒドロキシ化アルカロイド (イミノ糖) に属する合成誘導体である。ミグルスタットが、マウスの他の神経変性疾患モデル (Sandhoff マウスなど) においてスフィンゴ糖脂質を有意に減少させていること、血液脳関門を通過し、脳脊髄液に分布し、脳神経組織への移行が期待できることから、成人及び小児の NPC 患

者を対象とした海外臨床試験が実施された。

1.5.3.2 毒性試験成績

毒性試験に使用した全動物種に共通した主な影響は、体重減少と下痢、それに高用量における胃腸粘膜損傷（びらん及び潰瘍形成）であった。これら以外で、臨床での曝露量と同程度（又はそれより多少高い曝露量）の用量で観察された影響は、リンパ臓器の変化（試験に用いた全ての動物種）、トランスアミナーゼの変化、甲状腺及び膵臓の空胞形成、白内障、腎症及び心筋変化（ラット）であった。これらの所見は、衰弱に起因する二次的な変化と考えられた。

ミグルスタットを雌雄 Sprague-Dawley ラットに、30、60 及び 180 mg/kg/day の用量で 2 年間経口投与（がん原性試験）したとき、全ての薬物投与群の雄ラットにおいて精巣間質細胞（ライディッヒ細胞）過形成及び腺腫の発現率上昇が観察された。最低用量群での全身曝露量は、ヒトでの推奨用量を投与したときの全身曝露量と同等か又はそれ以下（AUC_{0-∞}に基づく比較）であった。無影響量（NOEL）は求められず、この影響は用量依存的ではなかった。これ以外の臓器については、雌雄いずれにおいても、被験薬投与に関連すると考えられる腫瘍発現率上昇は認められなかった。なお、上記の作用機序を検討する試験を実施したところ、精巣への作用がラット特有のメカニズム（プロラクチンの低下に基づく LH の増加）に起因するものであり、ミグルスタットをヒトに適用しても臨床的意義はほとんどないことが示唆された。

ミグルスタットを雌雄 CD1 マウスに 210、420 及び 840/500 mg/kg/day（6 ヶ月後に用量を減量した）の用量で 2 年間経口投与（がん原性試験）したとき、雌雄両方で大腸の炎症性及び過形成性病変の発現率が上昇したところ、全ての薬物投与群で大腸腫瘍が散見され、この変化は高用量群では統計学的に有意であった。このマウスでの所見について、ヒトへの関連性は否定できない。これ以外の臓器については、被験薬に関連すると考えられる腫瘍発現率上昇はみられなかった。

ミグルスタットは、標準的とされる一連の遺伝毒性試験群で変異原性や染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットの反復投与毒性試験では精巣が標的臓器であることが示され、精上皮の変性などが観察されている。また、雄を用いた生殖試験で精子パラメータ（運動能及び形態）の変化が示され、これらの知見は雄性生殖能試験の受胎率低下と一致した。これらの影響はヒトと同程度の曝露量で発現したが、可逆的であった。ミグルスタットはラットとウサギにおいて胚/胎児の生存率に影響を及ぼし、難産、着床後胚損失率上昇、そして大動脈弓から血管新生（使用したウサギでは良くみられる変化）が観察された。これらの影響のほとんどは、母体への毒性作用（摂餌量低下、体重増加抑制や一般状態の悪化）と関連するものと推察される。

1 年間の試験（妊娠中及び授乳期間投与期間）において、最高用量群の雌ラット（F0）が授乳中の F1 新生児に異常（体重増加抑制及び生存率低下）が認められた。この影響の機序は不明である。

1.5.3.3 薬物動態特性

1.5.3.3.1 外国人データ

ミグルスタットの薬物動態は、線形である。ミグルスタットは、健康成人において速やかに吸収され、投与約 2 時間後に最高血漿濃度に到達する。絶対的なバイオアベイラビリティは求めら

れていない。ミグルスタットと食物を同時に摂取すると C_{max} が 36%低下し、 t_{max} が 2 時間遅延するが、AUC の低下は 14%であり、食事はミグルスタットの吸収量に統計学的に有意な影響を及ぼさない。

ミグルスタットのみかけの分布容積は 83 L であり、血漿蛋白と結合しない。ミグルスタットは主として腎から排泄され、未変化体の尿中回収率は投与量の 70~80%である。経口投与時のみかけのクリアランス (CL/F) は 230 ± 39 mL/min、平均半減期は 6~7 時間である。

^{14}C -ミグルスタット 100 mg を健康成人に単回投与したとき、放射能の 83%が尿中、12%が便中から回収された。

ミグルスタットの薬物動態データが、3~15 歳の小児ゴーシェ病 III 型患者と 5~16 歳のニーマン・ピック病 C 型患者で得られている。小児ニーマン・ピック病 C 型患者に、成人用量として 1 回 200 mg を 1 日 3 回に相当するように体表面積で補正し投与したときの C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は、ゴーシェ病 I 型患者に 1 回 100 mg を 1 日 3 回に相当するよう体表面積補正して投与したときの約 2 倍であり、成人においてミグルスタットの薬物動態が用量に対して直線的であることと一致した。定常状態において、ゴーシェ病 III 型患者 6 例の脳脊髄液中ミグルスタット濃度は、血漿中濃度の 31.4~67.2%であった。

ファブリー病及び腎機能障害の患者における限られたデータで、腎機能の低下に伴い CL/F が低下することが示された。軽度及び中等度の腎機能障害患者数は非常に少なかったが、軽度及び中等度腎機能障害で CL/F がそれぞれ約 40%及び約 60%低下することが示唆されている。重度腎障害患者 2 例のクレアチニンクリアランスは 18~29 mL/min で、 CL/F が少なくとも 70%低下することが示唆されている。

得られたデータの範囲で、ミグルスタットの薬物動態パラメータと人口統計学的変数（年齢、BMI、性別、人種（アシュケナージ系ユダヤ人 vs 白人））の間に、有意な関連性や傾向はなかった。

1.5.3.3.2 日本人データ

日本人健康成人男性 8 例を対象にミグルスタット 100 mg を単回経口投与（AC-056-101 試験）したとき、投与後 2.25 時間で最高血中濃度に達し、 $AUC_{0-\infty}$ 10310 ng·h/mL、 C_{max} 1380 ng/mL、 $t_{1/2}$ 8.52 時間であった。

外国人の健康成人にミグルスタット 100 mg を単回経口投与（OGT 918-014 試験）したときと、日本人の健康成人にミグルスタット 100 mg を単回経口投与（AC-056-101 試験）したときを比べると薬物動態パラメータは類似していた（表 3）。

表 3 健康成人におけるミグルスタット 100 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

対象 (試験番号)	Cmax(ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	tmax(h)	t _{1/2} (h)	n
日本人健康成人男性 (AC-056-101 試験)	1380 (19.9%)	10250 (6.7%)	2.25 (1.0-3.0)	8.17 (12.6%)	8
外国人健康成人男性 (OGT 918-014 試験)	1328 (24.6%)	10868 (20.0%)	2.5 (1.0-4.0)	7.78 (24.7%)	24

値は幾何平均値（変動係数）、tmax は中央値（最小値-最大値）、n は被験者数

1.5.3.4 臨床試験成績

1.5.3.4.1 海外臨床試験成績（OGT 918-007 試験）

海外 NPC 患者を対象としたミグルスタットのプロスペクティブなオープンラベル試験（OGT 918-007 試験）で有効性及び安全性が検討された。

1.5.3.4.1.1 有効性

12 歳以上の NPC 患者 29 例を対象に、英国と米国の各 1 施設（計 2 施設）で無作為並行群間オープンラベル比較対照試験を実施した。ミグルスタット群（20 例）は 1 回 200 mg 1 日 3 回、12 ヶ月間経口投与した。対照群（9 例）は非投与（標準的な治療）とした。さらに、任意参加の継続試験で 24 ヶ月まで評価した。評価項目は水平方向の衝動性眼球運動（HSEM- α ）、嚥下能力、歩行能力などとした。

別途、小児サブスタディとして、12 歳未満の小児 NPC 患者 12 例にミグルスタットを体表面積に応じて 12 ヶ月投与し、12 歳以上の NPC 患者の成績と比較した。

HSEM- α ：12 ヶ月時点の有効性の主要評価である HSEM- α の変化量±標準偏差は-0.431±0.938 ms/deg、非投与群で 0.074±0.823 ms/deg であった。小児患者では 12 ヶ月時点の HSEM- α の変化量±標準偏差は-0.465±0.401 ms/deg であった。事後解析でベンゾジアゼピン投与患者を除くと、対照群に比べミグルスタット群で有意な改善を示した（ $p=0.028$ ）。小児患者では HSEM- α はベースラインに比べ、有意に改善した（ $p=0.005$ ）。

嚥下能力：ミグルスタット群の嚥下障害は非投与群に比べ、有意に改善した（ $p=0.044$ ）。ベースラインと 12 ヶ月の両方のデータが得られた患者で、嚥下機能の改善又は安定がミグルスタット群 88%（15/17）に認められた。小児患者では、ほとんどが、投与前の嚥下が容易であったので改善効果は見出し得なかった。

歩行能力：標準歩行指数（SAI）スコアは 12 ヶ月の比較期間中上昇（悪化）したが、上昇度合は、ミグルスタット群が非投与群よりも小さかった。小児患者では、若年/成人患者と同様、12 ヶ月のミグルスタット投与期間中 SAI スコア平均値がわずかに上昇（悪化）を示した。24 ヶ月投与では、12 ヶ月投与に比べ、上昇は小さかった（ $p=0.045$ ）。

認知機能（MMSE）：12 ヶ月の試験期間でミグルスタット群の MMSE スコアは改善したが、非投与群では悪化した。

治療の全般的奏効状況：ミグルスタット投与の 19 例及び小児サブスタディ 10 例において、嚥下

機能、歩行指数及び MMSE の全てが悪化しなかった患者又は HSEM- α のみが悪化した患者を安定とみなした。12 歳以上では 68% (13/19) が安定化し、12 歳未満では 80% (8/10) が安定化した。

1.5.3.4.1.2 安全性

最初の 12 ヶ月において成人/青年期 NPC 患者のミグルスタット投与例と非投与例の有害事象発現率を比較したとき、消化器系事象（下痢（ミグルスタット群 85% (17/20)、非投与群 44% (4/9)）、鼓腸（70% (14/20)、0% (0/9)）、腹痛（50% (10/20)、0% (0/9)）、悪心（35% (7/20)、11% (1/9)）及び嘔吐（30% (6/20)、0% (0/9)））は、ミグルスタット群で発現率がかなり高かった。嚥下障害は NPC に伴う症状の 1 つであるが、ミグルスタット群で 20% (4/20)、非投与群で 44% (4/9)であり、ミグルスタット群で頻度が低かった。これは、ミグルスタットの有効性を示す所見の 1 つと考えられた。

1.5.3.4.2 海外レトロスペクティブ調査（参考資料）

可能な限り多くの NPC 患者からデータを収集し、OGT 918-007 試験結果を裏付けることを目的に、プロスペクティブな OGT 918-007 試験に参加しなかったが、臨床現場で Zavesca（ミグルスタットの海外販売名）としてミグルスタットの投与を受けていた海外 NPC 患者を対象にレトロスペクティブ調査（ステージ I 調査、ステージ II 調査）を実施した。

1.5.3.4.2.1 ステージ I 調査

ミグルスタットを投与されたが治験に参加しなかった NPC 患者 66 例を対象に、神経症状のレトロスペクティブ調査（ステージ I）を実施した。同一患者において、前半は疾患の自然歴調査を行い、後半はミグルスタット投与による治療効果を前後で比較検討した。投与期間は約 1.5 年で、小児 36 例、成人/若年 30 例であった。有効性は嚥下機能、歩行、手作業及び言語の明瞭さについて障害尺度を用い、3 つの時点（診断時、投与開始時及び最終観察時又はミグルスタット中止時）で評価した。

嚥下障害が、診断時にありとされたのは 32%で、ミグルスタット投与開始までに 64%に増加し、ミグルスタット投与中 19%(12/63)で改善となり、62%(39/63)で安定化した。歩行障害、手作業及び言葉の明瞭さでも同様の傾向を示した。

1.5.3.4.2.2 ステージ II 調査

NPC 患者の無治療下での神経症状の自然経過を 57 例（小児 35 例、成人/若年 22 例）について調査した。ステージ II には、ステージ I に含まれたミグルスタット投与例 19 例を含んでいる。神経症状評価は歩行、手の作業、言葉の明瞭さ及び嚥下障害とした。歩行機能、手作業、言葉の明瞭さ及び嚥下障害は NPC 診断時から最終来院時までに、それぞれ 77%、72%、63%及び 70%の患者で進行性の悪化を示した。無治療下では観察期間中に改善した患者はなかった。

1.5.3.4.3 海外臨床試験の包括的安全性データ

包括的安全性データとして海外臨床試験でミグルスタットに曝露した 206 例の患者（ニーマン・ピック病 C 型 40 例、ゴーシェ病 III 型 30 例、GM2 ガングリオシドーシス 30 例、ファブリー病 16 例、ゴーシェ病 I 型 90 例）を対象に検討した。

ニーマン・ピック病 C 型（NPC）患者における全体的な有害事象（AE）プロファイルは、ゴー

シェ病 I 型患者及び全ミグルスタット投与集団と差がなかった。NPC 患者集団で最も高頻度に報告された AE（基本語）は下痢、体重減少、振戦、鼓腸、疲労及び頭痛であった。AE のほとんどは、軽度又は中等度と判定された。全ミグルスタット投与患者集団では、計 38.8% の患者に重度の有害事象が少なくとも 1 件発現した。重度の AE が発現した比率は神経障害型ライソゾーム蓄積症の患者（48.0%）と NPC 患者（67.5%）で高かった。NPC 患者で重度の有害事象発現率が高かった理由は、数種類の AE（消化器系：下痢、神経系：神経伝導試験異常）のためであった。下痢、体重減少及び振戦の有病率は、投与期間が経過するにつれて低下すると考えられた。治験責任医師がミグルスタット投与との関連性があるとした AE は一般に消化器系又は神経系の事象で、下痢、体重減少、鼓腸、振戦、腹痛などであった。これらの試験では黒人、アジア系その他の患者の数が少なかったため、人種別評価は行わなかった。全ミグルスタット投与集団及び NPC 集団において、AE が少なくとも 1 件発現した男女比率に差はなかった。

小児患者の AE のパターンは、全体としては全集団と差がなかったが、多少の違いが認められた。小児患者では、全集団と比較して下痢の発現率が低く、運動失調と歩行障害の発現率が高かった。運動失調と歩行障害については、小児集団がゴーシェ病 III 型患者と NPC 患者で構成されていたため、このような神経症状は基礎疾患による可能性がある。

1.5.3.4.4 国内臨床試験成績

1.5.3.4.4.1 日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象としたオープンラベル試験成績 (AC-056C301 試験)

日本人 NPC 患者対象にミグルスタットの安全性及び忍容性を検討し、有効性を探索的に観察するオープンラベル試験（AC-056C301 試験、実施中）を実施した。カットオフ日（20 年 月 日）時点で日本人 NPC 患者 1 例にミグルスタットを開始用量（1 回 100mg 1 日 3 回）で 14 日間投与した後に増量し、維持用量（1 回 200mg 1 日 3 回）にて投与継続中である。約 6 ヶ月間投与したところ、因果関係が認められた有害事象は軽度の下痢 1 件のみであった。下痢は投与開始 2 日目より発現し、ミグルスタットの継続投与中に軽快したが、回復することなく持続している。重篤な有害事象は、誤嚥性肺炎（中等度）2 件であり、原疾患に起因する胃食道逆流性疾患及び嚥下障害が原因と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

1.5.3.4.4.2 日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象とした臨床試験成績 (AC-056C302 試験) (参考資料)

ニーマン・ピック病 C 型の進行速度が極めて早いため、国内 AC-056C301 試験の患者適格基準に不適合となり、試験に参加できない患者、かつミグルスタットの投与を希望する患者の声が多く寄せられたこと、現時点で他に代替治療が存在しないことから、これらの患者に対する緊急対処及び安全性検討を目的として日本人 NPC 患者の安全性及び忍容性を調査するオープンラベル試験（AC-056C302 試験、実施中）を実施した。カットオフ日（20 年 月 日）までに 4 施設 5 例が投与継続中であり、そのうち 3 例について、6 ヶ月（168 日、183 日）または 12 ヶ月（371 日）の投与期間が終了し、データの回収及び集計を行った。

ミグルスタットを 6 ヶ月間（2 例）または 12 ヶ月間（1 例）投与したところ、因果関係が認められた有害事象は、下痢 3 例（100%）4 件、体重減少 2 例（50%）2 件、 γ -グルタミルトランスフ

エラーゼ増加 1 例 (25%) 1 件、鼓腸 1 例 (25%) 1 件、傾眠 1 例 (25%) 1 件、痙性麻痺 1 例 (25%) 1 件、振戦 1 例 (25%) 1 件、発疹 1 例 (25%) 1 件、睡眠障害 1 例 (25%) 1 件、甲状腺機能低下症 1 例 (25%) 1 件、二次性高血圧 1 例 (25%) 1 件であった。

データカットオフ日 (20 年 月 日) までに、小児 例を含む日本人 NPC 患者 5 例 (小児型 2 例、若年型 3 例) にミグルスタットを投与した結果、報告された重篤な有害事象は、2 例 4 件であった。NPC 患者 1 例にカテーテル留置部位感染 (中等度)、肺炎 (中等度) 及びニーマン・ピック病 (重度/原疾患の悪化) 各 1 件が認められ、もう 1 例に肺炎 1 件が認められた。いずれも因果関係は否定された。

1.5.4 参考文献

- [Garver 2007] Garver WS, Francis GA, Jelinek D, et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet A*. 2007;143:1204–1211.
- [Gondré-Lewis 2003] Gondré-Lewis MC, McGlynn R, Walkley SU. Cholesterol accumulation in NPC1-deficient neurons is ganglioside-dependent. *Curr Biol* 2003; 13:1324–1329.
- [Patterson 2001] Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, et al. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001;3611–3633.
- [Paul 2004] Paul CA, Boegle AK, Maue RA. Before the loss: neuronal dysfunction in Niemann-Pick Type C disease. *Biochim Biophys Acta* 2004;1685:63–76.
- [Saito 2002] Saito Y, Suzuki K, Nanba E, et al. Niemann-Pick type C disease: Accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid β deposition associated with apolipoprotein E ϵ 4 homozygosity. *Ann Neurol* 2002;52:351–5.
- [Sarna 2003] Sarna JR, Larouche M, Marzban H, et al. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann-Pick type C disease. *J Comp Neurol* 2003;456:279–291.
- [Schulze 2009] Schulze H, Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane degradation: Cellular topology and biochemistry of lysosomal lipid degradation. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:674–683.
- [Steinberg 1994] Steinberg SJ, Ward CP, Fensom AH. Complementation studies in Niemann-Pick disease type C indicate the existence of a second group. *J Med Genet* 1994;31:317–320.
- [Suzuki 1995] Suzuki K, Parker CC, Pentchev PG, et al. Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Acta Neuropathol* 1995; 89:227–238.
- [Tamboli 2005] Tamboli IY, Prager K, Barth E, et al. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis reduces secretion of the β -amyloid precursor protein and amyloid β -peptide. *J Biol Chem* 2005;280:28110–28117.
- [Vanier 1996a] Vanier MT, Duthel S, Rodriguez-Lafrasse C, et al. Genetic heterogeneity in Niemann-Pick disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1996a;58:118–25.
- [Vanier 1996b] Vanier MT, Suzuki K. Niemann-Pick diseases. In: Moser HW (ed). *Neurodystrophies and neurolipidoses. Handbook of Neurology*. Vol. 66. Amsterdam: Elsevier Science, 1996;133–162.
- [Vanier 1999] Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res* 1999;24:481–489.
- [Walkley 1998] Walkley SU. Cellular pathology of lysosomal storage disorders. *Brain Pathol*

1998;8:175–193.

[Walkley 2000] Walkley SU, Zervas M, Wiseman S. Gangliosides as modulators of dendritogenesis in normal and storage disease-affected pyramidal neurons. *Cereb Cortex* 2000;10:1028–1037.

[Wraith 2009] Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Gen Metab* 2009;98:152–165.

[Yamazaki 2001] Yamazaki T, Chang TY, Haass C, et al. Accumulation and aggregation of amyloid beta-protein in late endosomes of Niemann-Pick type C cells. *J Biol Chem* 2002;276:4454–4460.

[Zervas 2001a] Zervas M, Somers KL, Thrall MA, et al. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. *Curr Biol* 2001;11:1283–1287.

[Zervas 2001b] Zervas M, Dobrenis K, Walkley SU. Neurons in Niemann-Pick disease type C accumulate gangliosides as well as unesterified cholesterol and undergo dendritic and axonal alterations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:49-64.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

ミグルスタットの主要国における承認状況を表 4 に示した。

表 4 主要国の承認状況

国名	承認	上市	適応
EU 英国 ドイツ フランス	2009 年 1 月 ¹⁾	2009 年 4 月 2009 年 2 月 未定 ²⁾	ニーマンピック病 C 型の成人患者および小児患者における進行性神経症状の治療
米国	20 年 月申請 ³⁾		
韓国	2009 年 8 月	2010 年 6 月	
オーストラリア	2010 年 2 月	2009 年 2 月	
カナダ	2010 年 3 月		

1) 市販後の条件として、非治療患者と治療患者における転帰や安全性データを収集する目的でニーマン・ピック病 C 型登録 (NPC registry) を確立する。適応は、「ニーマン・ピック病 C 型の成人患者および小児患者における進行性神経症状の治療」

2) 既に販売され、特例の手順を通じてニーマン・ピック病 C 型で償還されている。

3) 米国では 20 年 月に申請し、2010 年 1 月 12 日に FDA 主催の公聴会が開催された。その後、20 年 月に一旦申請を取り下げた。

1.6.2 欧州添付文書

次ページに欧州の添付文書を示す。

1.6.2.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (欧州原文)**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Zavesca 100 mg hard capsules.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 100 mg miglustat.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

White capsules with “OGT 918” printed in black on the cap and “100” printed in black on the body.

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

Zavesca is indicated for the oral treatment of adult patients with mild to moderate type 1 Gaucher disease. Zavesca may be used only in the treatment of patients for whom enzyme replacement therapy is unsuitable (see sections 4.4 and 5.1).

Zavesca is indicated for the treatment of progressive neurological manifestations in adult patients and paediatric patients with Niemann-Pick type C disease (see sections 4.4, and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be directed by physicians who are knowledgeable in the management of Gaucher disease or Niemann-Pick type C disease, as appropriate.

Zavesca can be taken with or without food.

Dosage in type 1 Gaucher disease

The recommended starting dose for the treatment of adult patients with type 1 Gaucher disease is 100 mg three times a day.

Temporary dose reduction to 100 mg once or twice a day may be necessary in some patients because of diarrhoea.

There is no experience with the use of Zavesca in patients with type 1 Gaucher disease under the age of 18. The use of Zavesca is therefore not recommended in children or adolescents with type 1 Gaucher disease. There is no experience with the use of Zavesca in patients over the age of 70.

Dosage in Niemann-Pick type C disease

The recommended dose for the treatment of adult and adolescent patients with Niemann-Pick type C disease is 200 mg three times a day.

Dosing in patients under the age of 12 years should be adjusted on the basis of body surface area as illustrated below:

Body surface area (m ²)	Recommended dose
> 1.25	200 mg three times a day
> 0.88 - 1.25	200 mg twice a day
> 0.73 - 0.88	100 mg three times a day
> 0.47 - 0.73	100 mg twice a day
≤ 0.47	100 mg once a day

Temporary dose reduction may be necessary in some patients because of diarrhoea.

The benefit to the patient of treatment with Zavesca should be evaluated on a regular basis (see section 4.4).

There is limited experience with the use of Zavesca in Niemann-Pick type C disease patients under the age of 4 years.

Renal Impairment

Pharmacokinetic data indicate increased systemic exposure to miglustat in patients with renal impairment. In patients with an adjusted creatinine clearance of 50–70 ml/min/1.73 m², administration should commence at a dose of 100 mg twice daily in patients with type 1 Gaucher disease and at a dose of 200 mg twice daily (adjusted for body surface area in patients below the age of 12) in patients with Niemann-Pick type C disease.

In patients with an adjusted creatinine clearance of 30–50 ml/min/1.73 m², administration should commence at a dose of 100 mg once daily in patients with type 1 Gaucher disease and at a dose of 100 mg twice daily (adjusted for body surface area in patients below the age of 12) in patients with Niemann-Pick type C disease. Use in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min/1.73 m²) is not recommended (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic Impairment

Zavesca has not been evaluated in patients with hepatic impairment.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Although no direct comparisons with Enzyme Replacement Therapy (ERT) have been performed in treatment-naïve patients with type 1 Gaucher disease, there is no evidence of Zavesca having an efficacy or safety advantage over ERT. ERT is the standard of care for patients who require treatment for type 1 Gaucher disease (see section 5.1). The efficacy and safety of Zavesca has not been specifically evaluated in patients with severe Gaucher disease.

Approximately 38% of patients in clinical trials in type 1 Gaucher disease, and 58% of patients in a clinical trial in Niemann-Pick type C disease reported tremor on treatment. In type 1 Gaucher disease, these tremors were described as an exaggerated physiological tremor of the hands. Tremor usually began within the first month, and in many cases resolved during treatment after between 1 and 3 months. Dose reduction may ameliorate the tremor, usually within days, but discontinuation of treatment may sometimes be required.

Regular monitoring of vitamin B₁₂ level is recommended because of the high prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 1 Gaucher disease.

Cases of peripheral neuropathy have been reported in patients treated with Zavesca with or without concurrent conditions such as vitamin B₁₂ deficiency and monoclonal gammopathy. Peripheral neuropathy seems to be more common in patients with type 1 Gaucher disease compared to the general population. All patients should undergo baseline and repeat neurological evaluation. Patients who develop symptoms such as numbness and tingling should have a careful re-assessment of risk-benefit.

Gastrointestinal events, mainly diarrhoea, have been observed in more than 80% of patients, either at the outset of treatment or intermittently during treatment (see section 4.8). The mechanism is probably inhibition of disaccharidases in the gastrointestinal tract. The majority of cases are mild and are expected to resolve spontaneously on therapy. In clinical practice, diarrhoea has been observed to respond to diet modification (reduction of lactose and other carbohydrate intake), to taking Zavesca away from meals, and/or to anti-diarrhoeal medicinal products such as loperamide. In some patients, temporary dose reduction may be necessary. Patients with chronic diarrhoea or other persistent gastrointestinal events that do not respond to these interventions should be investigated according to clinical practice. Zavesca has not been evaluated in patients with a history of significant gastrointestinal disease, including inflammatory bowel disease.

Male patients should maintain reliable contraceptive methods while taking Zavesca. Studies in the rat have shown that miglustat adversely affects spermatogenesis and sperm parameters, and reduces fertility (see sections 4.6 and 5.3). Until further information is available, before seeking to conceive,

male patients should cease Zavesca and maintain reliable contraceptive methods for a further 3 months.

Due to limited experience, Zavesca should be used with caution in patients with renal or hepatic impairment. There is a close relationship between renal function and clearance of miglustat, and exposure of miglustat is markedly increased in patients with severe renal impairment (see section 5.2). At present, there is insufficient clinical experience in these patients to provide dosing recommendations. Use of Zavesca in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min/1.73 m²) is not recommended.

Niemann-Pick type C disease

The benefit of treatment with Zavesca for neurological manifestations in patients with Niemann-Pick type C disease should be evaluated on a regular basis, e.g. every 6 months; continuation of therapy should be re-appraised after at least 1 year of treatment with Zavesca.

Reduced growth has been reported in some paediatric patients with Niemann-Pick type C disease in the early phase of treatment with miglustat where the initial reduced weight gain may be accompanied or followed by reduced height gain. Growth should be monitored in paediatric and adolescent patients during treatment with Zavesca; the benefit/risk balance should be re-assessed on an individual basis for continuation of therapy.

Mild reductions in platelet counts without association to bleeding were observed in some patients with Niemann-Pick type C disease treated with Zavesca. In patients included in the clinical trial, 40%-50% of patients had platelet counts below the lower limit of normal at baseline. Monitoring of platelet counts is recommended in these patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Limited data suggest that co-administration of Zavesca and Cerezyme in patients with type 1 Gaucher disease may result in decreased exposure to miglustat (approximate reductions of 22% in C_{max} and 14% in AUC were observed in a small parallel-group study). This study also indicated that Zavesca has no or limited effect on the pharmacokinetics of Cerezyme.

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of miglustat in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity, including dystocia (see section 5.3).

The potential risk for humans is unknown. Miglustat crosses the placenta and should not be used during pregnancy. Contraceptive measures should be used by women of childbearing potential.

It is not known if miglustat is secreted in breast milk. Zavesca should not be used during breast-feeding.

Male patients should maintain reliable contraceptive methods while taking Zavesca and for 3 months after finishing treatment (see sections 4.4 and 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of Zavesca on the ability to drive or use machines have been performed. However, dizziness has been reported as a very common adverse event, and patients suffering from dizziness should not drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

In nine clinical trials in different indications 206 patients were treated with Zavesca at dosages of 50-200 mg t.i.d. for an average duration of 2.2 years. Of these patients, 90 had type 1 Gaucher disease, and 40 had Niemann-Pick type C disease. Adverse reactions were generally of mild to moderate severity and occurred with similar frequency across indications and dosages tested. The most common adverse reactions were gastrointestinal, with diarrhoea and other abdominal complaints, and weight loss.

Adverse drug reactions, defined as treatment-emergent adverse events reported as related to treatment by the investigator and occurring in >1% of patients, are listed in the table below by body system and frequency (very common: $\geq 1/10$, common: $\geq 1/100 < 1/10$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	
Common	Thrombocytopenia
<u>Metabolism and Nutrition Disorders</u>	
Very common	Weight loss
Common	Anorexia, decreased appetite
<u>Psychiatric disorders</u>	
Common	Insomnia, libido decreased
<u>Nervous System Disorders</u>	
Very common	Tremor,
Common	Peripheral neuropathy, headache, paraesthesia, dizziness, ataxia, hypoaesthesia
<u>Gastrointestinal Disorders</u>	
Very common	Diarrhoea, flatulence, abdominal pain
Common	Nausea, vomiting, abdominal distension/discomfort, constipation, dyspepsia

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common	Muscle spasms
--------	---------------

General disorders and administration site reactions

Common:	Fatigue, asthenia
---------	-------------------

Investigations

Common	Nerve conduction studies abnormal,
--------	------------------------------------

Weight loss has been observed in approximately 60% of patients. The greatest effect was at 12 months, with a mean weight loss of 6–7% of body weight, with a subsequent tendency for an increase in weight towards the baseline value.

Zavesca has been studied in indications where certain events reported as adverse drug reactions, such as neurological symptoms/signs and thrombocytopenia could also be due to the underlying conditions.

Isolated cases of cognitive dysfunction have been reported during clinical trials of Zavesca in type 1 Gaucher disease. A causal relationship to Zavesca has not been established.

4.9 Overdose

No acute symptoms of overdose have been identified. Zavesca has been administered at doses of up to 3000 mg/day for up to six months in HIV positive patients during clinical trials. Adverse events observed included granulocytopenia, dizziness and paraesthesia. Leukopenia and neutropenia have also been observed in a similar group of patients receiving 800 mg/day or higher dose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, ATC Code: A16AX06

This medicinal product has been authorised under “Exceptional Circumstances”. This means that due to the rarity of the disease it has not been possible to obtain complete information on this medicinal product. The European Medicines Agency will review any new information, which may become available every year and this SmPC will be updated as necessary.

Type 1 Gaucher disease

Gaucher disease is an inherited metabolic disorder caused by a failure to degrade glucosylceramide resulting in lysosomal storage of this material and widespread pathology. Miglustat is an inhibitor of

glucosylceramide synthase, the enzyme responsible for the first step in the synthesis of most glycolipids. *In vitro*, glucosylceramide synthase is inhibited by miglustat with an IC_{50} of 20-37 μ M. In addition, inhibitory action on a non-lysosomal glycosylceramidase has been demonstrated experimentally *in vitro*. The inhibitory action on glucosylceramide synthase forms the rationale for substrate reduction therapy in Gaucher disease.

The pivotal trial of Zavesca was conducted in patients unable or unwilling to receive ERT. Reasons for not receiving ERT included the burden of intravenous infusions and difficulties in venous access. Twenty-eight patients with mild to moderate type 1 Gaucher disease were enrolled in this 12-month non-comparative study, and 22 patients completed the study. At 12 months, there was a mean reduction in liver organ volume of 12.1% and a mean reduction in spleen volume of 19.0%. A mean increase in haemoglobin concentration of 0.26 g/dl and a mean platelet count increase of $8.29 \times 10^9/l$ were observed. Eighteen patients then continued to receive Zavesca under an optional extended treatment protocol. Clinical benefit has been assessed at 24 and 36 months in 13 patients. After 3 years of continuous Zavesca treatment, mean reductions in liver and spleen organ volume were 17.5% and 29.6%, respectively. There was a mean increase of $22.2 \times 10^9/l$ in platelet count, and a mean increase of 0.95 g/dl in haemoglobin concentration.

A second open, controlled study randomised 36 patients who had received a minimum of 2 years of treatment with ERT, into three treatment groups: continuation with Cerezyme, Cerezyme in combination with Zavesca, or switch to Zavesca. This study was conducted over a 6-month randomised comparison period followed by 18 months extension where all patients received Zavesca monotherapy. In the first 6 months in patients who were switched to Zavesca, liver and spleen organ volumes and haemoglobin levels were unchanged. In some patients there were reductions in platelet count and increases in chitotriosidase activity indicating that Zavesca monotherapy may not maintain the same control of disease activity in all patients. 29 patients continued in the extension period. When compared to the measurements at 6 months, disease control was unchanged after 18 and 24 months of Zavesca monotherapy (20 and 6 patients, respectively). No patient showed rapid deterioration of type 1 Gaucher disease following the switch to Zavesca monotherapy.

A total daily dose of 300 mg Zavesca administered in three divided doses was used in the above two studies. An additional monotherapy study was performed in 18 patients at a total daily dose of 150 mg, and results indicate reduced efficacy compared to a total daily dose of 300 mg.

Bone manifestations of type 1 Gaucher disease were evaluated in 3 open-label clinical studies in patients treated with miglustat 100 mg t.i.d. for up to 2 years ($n = 72$). In a pooled analysis of uncontrolled data, bone mineral density Z-scores at the lumbar spine and femoral neck increased by more than 0.1 units from baseline in 27 (57%) and 28 (65%) of the patients with longitudinal bone density measurements. There were no events of bone crisis, avascular necrosis or fracture during the treatment period.

Niemann-Pick type C disease

Niemann-Pick type C disease is a very rare, invariably progressive and eventually fatal neurodegenerative disorder characterised by impaired intracellular lipid trafficking. The neurological manifestations are

considered secondary to the abnormal accumulation of glycosphingolipids in neuronal and glial cells.

Data to support safety and efficacy of Zavesca in Niemann-Pick type C disease come from a prospective open-label clinical trial and a retrospective survey. The clinical trial included 29 adult and juvenile patients in a 12-month controlled period, followed by extension therapy for an average total duration of 3.9 years and up to 5.6 years. In addition 12 paediatric patients were enrolled in an uncontrolled substudy for an overall average duration of 3.1 years and up to 4.4 years. Among the 41 patients enrolled in the trial 14 patients were treated with Zavesca for more than 3 years. The survey included a case series of 66 patients treated with Zavesca outside of the clinical trial for a mean duration of 1.5 years. Both data sets included paediatric, adolescent and adult patients with an age range of 1 year to 43 years. The usual dose of Zavesca in adult patients was 200 mg t.i.d., and was adjusted according to body surface area in paediatric patients.

Overall the data show that treatment with Zavesca can reduce the progression of clinically relevant neurological symptoms in patients with Niemann-Pick type C disease.

The benefit of treatment with Zavesca for neurological manifestations in patients with Niemann-Pick type C disease should be evaluated on a regular basis, e.g. every 6 months; continuation of therapy should be re-appraised after at least 1 year of treatment with Zavesca, (see section 4.4).

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic parameters of miglustat were assessed in healthy subjects, in a small number of patients with type 1 Gaucher disease, Fabry disease, HIV-infected patients, and in adults, adolescents and children with Niemann-Pick type C disease or type 3 Gaucher disease.

The kinetics of miglustat appear to be dose linear and time independent. In healthy subjects miglustat is rapidly absorbed. Maximum plasma concentrations are reached about 2 hours after dose. Absolute bioavailability has not been determined. Concomitant administration of food decreases the rate of absorption ($C_{\max}$ was decreased by 36% and $t_{\max}$ delayed 2 hours), but has no statistically significant effect on the extent of absorption of miglustat (AUC decreased by 14%).

The apparent volume of distribution of miglustat is 83 l. Miglustat does not bind to plasma proteins. Miglustat is mainly eliminated by renal excretion, with urinary recovery of unchanged drug accounting for 70-80% of the dose. Apparent oral clearance (CL/F) is 230 ± 39 ml/min. The average half-life is 6–7 hours.

Following administration of a single dose of 100 mg ^{14}C -miglustat to healthy volunteers, 83% of the radioactivity was recovered in urine and 12% in faeces. Several metabolites were identified in urine and faeces. The most abundant metabolite in urine was miglustat glucuronide accounting for 5% of the dose. The terminal half-life of radioactivity in plasma was 150 h suggesting the presence of one or more metabolites with very long half-life. The metabolite accounting for this has not been identified, but may accumulate and reach concentrations exceeding those of miglustat at steady state.

The pharmacokinetics of miglustat is similar in adult type 1 Gaucher disease patients and Niemann-Pick

type C disease patients when compared to healthy subjects. Pharmacokinetic data were obtained in paediatric patients with type 3 Gaucher disease aged 3 to 15 years, and patients with Niemann-Pick type C disease aged 5–16 years. Dosing in children at 200 mg t.i.d. adjusted for body surface area resulted in $C_{\max}$ and AUC_{τ} values which were approximately two-fold those attained after 100 mg t.i.d. in type 1 Gaucher disease patients, consistent with the dose-linear pharmacokinetics of miglustat. At steady state, the concentration of miglustat in cerebrospinal fluid of six type 3 Gaucher disease patients was 31.4–67.2% of that in plasma.

Limited data in patients with Fabry disease and impaired renal function showed that CL/F decreases with decreasing renal function. While the numbers of subjects with mild and moderate renal impairment were very small, the data suggest an approximate decrease in CL/F of 40% and 60% respectively, in mild and moderate renal impairment (see section 4.2). Data in severe renal impairment are limited to two patients with creatinine clearance in the range 18 – 29 ml/min and cannot be extrapolated below this range. These data suggest a decrease in CL/F by at least 70% in patients with severe renal impairment.

Over the range of data available, no significant relationships or trends were noted between miglustat pharmacokinetic parameters and demographic variables (age, BMI, gender or race).

There are no pharmacokinetic data available in patients with liver impairment or in the elderly (> 70 years).

5.3 Preclinical safety data

The main effects common to all species were weight loss and diarrhoea, and, at higher doses, damage to the gastrointestinal mucosa (erosions and ulceration). Further effects seen in animals at doses that result in exposure levels similar to or moderately higher than the clinical exposure level were: changes in lymphoid organs in all species tested, transaminase changes, vacuolation of thyroid and pancreas, cataracts, nephropathy and myocardial changes in rats. These findings were considered to be secondary to debilitation.

Administration of miglustat to male and female Sprague-Dawley rats by oral gavage for 2 years at dose levels of 30, 60 and 180 mg/kg/day resulted in an increased incidence of testicular interstitial cell (Leydig cell) hyperplasia and adenomas in male rats at all dose levels. The systemic exposure at the lowest dose was below or comparable to that observed in humans (based on $AUC_{0-\infty}$) at the recommended human dose. A No Observed Effect Level (NOEL) was not established and the effect was not dose dependent. There was no drug-related increase in tumour incidence in male or female rats in any other organ. Mechanistic studies revealed a rat specific mechanism which is considered to be of low relevance for humans.

Administration of miglustat to male and female CD1 mice by oral gavage at dose levels of 210, 420 and 840/500 mg/kg/day (dose reduction after half a year) for 2 years resulted in an increased incidence of inflammatory and hyperplastic lesions in the large intestine in both sexes. Based on mg/kg/day and corrected for differences in faecal excretion, the doses corresponded to 8, 16 and 33/19 times the highest recommended human dose (200 mg t.i.d.). Carcinomas in the large intestine occurred occasionally at all

doses with a statistically significant increase in the high dose group. A relevance of these findings to humans cannot be excluded. There was no drug-related increase in tumour incidence in any other organ.

Miglustat did not show any potential for mutagenic or clastogenic effects in the standard battery of genotoxicity tests.

Repeated-dose toxicity studies in rats showed effects on the seminiferous epithelium of the testes. Other studies revealed changes in sperm parameters (motility and morphology) consistent with an observed reduction in fertility. These effects occurred at exposure levels similar to those in patients, but showed reversibility. Miglustat affected embryo/foetal survival in rats and rabbits, dystocia was reported, post-implantation losses were increased, and an increased incidence of vascular anomalies occurred in rabbits. These effects may be partly related to maternal toxicity.

Changes in lactation were observed in female rats in a 1-year study. The mechanism for this effect is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents:

Sodium starch glycollate,

Povidone (K30),

Magnesium stearate.

Capsule shell:

Gelatin,

Water,

Titanium dioxide (E171).

Printing ink:

Black iron oxide (E172)

Shellac.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C.

6.5 Nature and contents of container

ACLAR/ALU blister strips supplied as a box of 4 blister strips, each blister strip containing 21 capsules providing a total of 84 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/238/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

20 November 2002

20 November 2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

May 2011

1.6.2.2 製品特性概要（欧州和訳）

1. 商品名

Zavesca 100 mg 硬カプセル

2. 定性的、定量的組成

1 カプセルにミグルスタット 100 mg を含有する。

添加剤成分のリストについては 6.1 を参照。

3. 剤形

硬カプセル

カプセルのキャップ側に黒で「OGT 918」、本体側に黒で「100」と印字された白色カプセル

4. 臨床関連事項

4.1 適応症

本剤は軽症から中等症のゴーシェ病 I 型成人患者を適応とし、経口投与により用いる。本剤は、酵素補充療法が適当でない患者の治療にのみ使用することができる（4.4 および 5.1 を参照）。

本剤は、ニーマン・ピック病 C 型の成人患者および小児患者における進行性神経症状の治療を適応症とする（4.4 および 5.1 を参照）。

4.2 用法・用量

本剤の投与は、ゴーシェ病またはニーマン・ピック病 C 型（該当する疾患）の管理経験が豊富な医師の監督下で行うこと。

本剤は、食前にも食後にも服用可能。

ゴーシェ病 I 型に対する用量

成人ゴーシェ病 I 型患者に対する推奨開始用量は、1 回 100 mg 1 日 3 回投与。

患者によっては、下痢のため、1 回 100 mg 1 日 1 回または 2 回への一時的な減量が必要となることがある。

18 歳未満のゴーシェ病 I 型患者に対する本剤の使用経験はない。従って、ゴーシェ病 I 型の小児および思春期患者に対する本剤の使用は推奨されない。70 歳を超える患者に対する本剤の使用経験はない。

ニーマン・ピック病 C 型に対する用量

ニーマン・ピック病 C 型の成人および思春期患者に対する推奨用量は、1 回 200 mg, 1 日 3 回投与。

12 歳未満の患者に対する用量は、下表の通り体表面積に基づいて調整すること。

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

患者によっては、下痢のため一時的に減量が必要となることがある。

本剤投与の患者に対する有用性を、定期的に評価すること（4.4 参照）。

4 歳未満のニーマン・ピック病 C 型患者に対する本剤の使用経験は限られている。

腎障害

腎障害患者においてミグルスタットに対する全身曝露が増加することが、薬物動態データから示されている。

補正クレアチニクリアランスが 50～70 mL/min/1.73 m² の患者では、投与はゴーシェ病 I 型の場合 1 回 100 mg, 1 日 2 回、ニーマン・ピック病 C 型の場合 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）で開始すること。

補正クレアチニクリアランスが 30～50 mL/min/1.73 m² の患者では、投与はゴーシェ病 I 型の場合 1 回 100 mg, 1 日 1 回、ニーマン・ピック病 C 型の場合 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）で開始すること。

重度腎障害患者（クレアチニクリアランス 30 mL/min/1.73 m² 未満）に対する使用は推奨されない（4.4 および 5.2 参照）。

肝障害

本剤は、肝障害患者での検討は行っていない。

4.3 禁忌

有効成分または添加剤いずれかに対する過敏症のある患者

4.4 特別な警告および使用上の注意

治療歴がないゴーシェ病 I 型患者において酵素補充療法 (ERT) との直接比較は行われていないが、本剤が有効性や安全性の点で ERT を上回るという証拠はない。ゴーシェ病 I 型に対する治療が必要な患者に対する標準的な治療は ERT である（5.1 参照）。重度ゴーシェ病患者を対象とした、本剤の有効性と安全性の評価は行っていない。

ゴーシェ病 I 型患者を対象とした治験では対象例の約 38%、ニーマン・ピック病 C 型患者を対象とした治験では対象例の 58%に、投与中の振戦が報告された。ゴーシェ病 I 型では、この振戦は手の過剰な生理的振戦と記述された。振戦は、通常、投与開始後 1 ヶ月以内に始まり、多くの場合、投与継続下で 1～3 ヶ月後に消失した。用量を減量すると通常は数日以内に改善するが、ときに投与中止が必要となることもある。

ゴーシェ病 I 型患者ではビタミン B₁₂ 欠乏率が高いので、ビタミン B₁₂ 値を定期的にモニタリングすることが推奨される。

本剤投与例で、ビタミン B₁₂ 欠乏や単クローン性免疫グロブリン血症のような併発疾患の有無にかかわらず、末梢性ニューロパチーの症例が報告されている。末梢性ニューロパチーは、一般集団と比較してゴーシェ病 I 型患者で多いと考えられる。患者全例に対し、ベースライン時に神経学的検査を行い、その後も定期的に検査すること。しびれ感やピリピリ感といった症状が発現した患者では、リスクとベネフィットを慎重に再評価すること。

消化器系事象（主として下痢）は 80%を超える患者で、投与開始時または投与中に間欠的に認められている（4.8 参照）。この機序は、消化管におけるジサッカリダーゼの阻害によるものと考えられる。大半の症例は軽度で、投与継続下で自然消失すると予想される。臨床では、下痢は食事内容の変更（ラクトースおよび他の炭水化物摂取量の減量）、本剤服用と食事の時間間隔をとる、および止瀉薬（ロペラミドなど）に反応することが認められている。患者によっては、一時的に減量が必要となることがある。慢性下痢やその他、このような介入に反応しない持続的な消化器系事象がみられる患者では、一般的な診療方法に従い検査すること。本剤は、著明な消化器疾患（炎症性腸疾患など）の既往歴がある患者では検討していない。

男性患者は、本剤服用中、信頼できる避妊法を継続すること。ラットを用いた試験で、ミグルスタットが精子形成と精子パラメータを抑制し、受胎率を低下させることが明らかとなっている（4.6 および 5.3 参照）。新たな知見が得られるまで、受胎を希望する場合には、男性患者は事前に本剤の服用を中止し、さらに 3 ヶ月間は信頼できる避妊法を継続すること。

腎障害や肝障害の患者では、経験が限られているので、本剤の使用は慎重に行うこと。腎機能とミグルスタットのクリアランスには密接な関係があり、重度腎障害患者ではミグルスタットへの曝露が著明に増加する（5.2 参照）。現時点では、このような患者に推奨される投与方法を示すには臨床経験が不十分である。重度腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m² 未満）に対する本剤の使用は推奨されない。

ニーマン・ピック病 C 型

ニーマン・ピック病 C 型患者の神経症状に対して本剤を投与するときには有用性を定期的に評価し（6 ヶ月に 1 回など）、治療を継続するかどうかを、少なくとも本剤を 1 年間投与後に再評価すること。

ニーマン・ピック病 C 型の小児患者の一部において、ミグルスタット投与の初期段階で成長の遅れが報告されている。そのような症例では、初期に体重増加量減少がみられ、それと同時に（またはその後で）身長伸びが減少した。小児および思春期患者では本剤投与中成長をモニタリングし、治療を継続するかどうかについては、ベネフィットとリスクのバランスを個別に再評価すること。

本剤が投与されたニーマン・ピック病 C 型患者の一部で、出血を伴わない軽度の血小板数減少が認められた。治験に組み入れられた患者のうち、40～50%の患者は血小板数がベースライン時において正常範囲の下限を下回っていた。このような患者では、血小板数のモニタリングを行うことが推奨される。

4.5 他剤との相互作用および他の形態の相互作用

限られたデータではあるが、ゴーシェ病 I 型患者に本剤とセレザイムを併用投与するとミグルスタットへの曝露が減少する可能性があることが示唆されている ($C_{\max}$ として約 22%、AUC として約 14%の減少が、小規模な平行群試験で認められた)。この試験では、本剤がセレザイムの薬物動態に影響を及ぼさない（または限られた影響しか及ぼさない）ことも示された。

4.6 受胎能力、妊婦および授乳婦への投与

ミグルスタットの妊婦への使用については、十分なデータがなく、また、胎盤を通過するので、妊娠中は使用しないこと。妊娠の可能性のある女性は、避妊法を実施すること。

ミグルスタットがヒト乳汁中に分泌されるかどうかは不明であり、授乳中は本剤を服用しないこと。

なお、動物試験で、次世代児において、胚の発生や胎児及び新生児の発育を抑制することが報告されている（5.3 参照）。

男性患者は、本剤服用中および投与終了後 3 ヶ月間、信頼できる避妊法を継続すること（4.4 および 5.3 参照）。

4.7 自動車運転能力や機械操作能力への影響

本剤が自動車運転能力や機械操作能力に及ぼす影響についての試験は行われていない。しかしながら、浮動性めまいが非常に高頻度の有害事象として報告されており、浮動性めまいが発現した患者は自動車の運転や機械の操作を行わないこと。

4.8 好ましくない作用

各種適応に関する 9 つの治験で、206 例に本剤が 1 回 50～200 mg 1 日 3 回の用量で平均 2.2 年間投与された。これらの患者のうち、90 例がゴーシェ病 I 型、40 例がニーマン・ピック病 C 型であった。副作用は一般に軽度から中等度で、発現率は適応症や検討された用量に差はなかった。最も高頻度の副作用は、消化器系事象（下痢その他の腹部愁訴）および体重減少であった。

副作用（投与下で発現し、治験責任医師が投与に関連したものと報告した有害事象のうち、1%を超える患者で発現したものと定義）を、器官分類別および頻度別に下の表に示す（非常に高頻度： $\geq 1/10$ 、高頻度： $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）。それぞれの頻度分類の中では、副作用は重篤性が高い順に示している。

血液およびリンパ系障害

高頻度 血小板減少症

代謝および栄養障害

非常に高頻度 体重減少

高頻度 食欲不振、食欲減退

精神障害

高頻度 不眠症、リビドー減退

神経系障害

非常に高頻度 振戦

高頻度 末梢性ニューロパチー、頭痛、錯感覚、浮動性めまい、運動失調、感覚鈍麻

胃腸障害

非常に高頻度 下痢、鼓腸、腹痛

高頻度 悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良

筋骨格系および結合組織障害

高頻度 筋痙縮

全身障害および投与局所様態

高頻度 疲労、無力症

臨床検査

高頻度 神経伝導検査異常

体重減少が約 60%の患者で認められた。影響が最も大きかったのは 12 ヶ月後で、平均体重減少量は体重の 6～7%であり、その後はベースライン値に向かう体重増加傾向を示した。

本剤が評価された試験では、副作用として報告された神経症状/徴候、血小板減少症などの事象が基礎疾患による可能性もあった。

ゴーシェ病 I 型を対象とした本剤の治験中に、認知機能障害の孤発例が報告されているが、本剤との因果関係は確立されていない。

4.9 過量投与

過量投与の急性症状は確認されていない。本剤は治験において、HIV 陽性患者に最高 3000 mg/day が最高 6 ヶ月間投与されたことがある。認められた有害事象としては、顆粒球減少症、浮動性めまい、錯感覚などであった。800 mg/day 以上の用量が投与された類似の患者群では、白血球減少症および好中球減少症も認められている。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学特性

薬効分類：その他消化管・代謝疾患治療薬、ATC コード：A16AX06

本剤は「例外的状況」で承認された。これは本疾患が希少性のため、本剤に関する完全な情報を得ることが不可能であったことを意味している。欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency）は毎年、新たな知見が得られた場合その全てを再検討し、必要に応じて本製品特性概要（SmPC）を更新する。

ゴーシェ病I型

ゴーシェ病は、グルコシルセラミド分解能力が欠損していることによりグルコシルセラミドがライソゾームに蓄積し、広範な病態をもたらす、遺伝性代謝障害である。ミグルスタットは、グルコシルセラミド合成酵素（ほとんどの糖脂質の最初の合成ステップを担う酵素）の阻害薬である。In vitro において、グルコシルセラミド合成酵素に対するミグルスタットの阻害作用は IC_{50} として 20～37 μM である。さらに、非ライソゾーム内グルコシルセラミダーゼに対する阻害作用を有することが、in vitro で実験的に証明されている。グルコシルセラミド合成酵素に対する阻害作用が、ゴーシェ病に対する基質合成抑制療法の根拠である。

本剤のピボタルな治験は、ERT（酵素補充療法）を受けることができない（または ERT を希望しない）患者を対象として行われた。ERT が施行されない理由としては、静脈内注入の負担、静脈アクセス困難などである。軽症から中等症のゴーシェ病 I 型患者 28 例がこの 12 ヶ月非比較試験に組み入れられ、22 例が試験を終了した。12 ヶ月後において、肝容積が平均 12.1%減少、脾容積が平均 19.0%減少した。ヘモグロビン濃度は平均 0.26 g/dL 上昇し、血小板数は平均 $8.29 \times 10^9/L$ 増加した。その後 18 例では任意の投与延長プロトコルのもとで本剤の投与が継続され、臨床的ベネフィットが、13 例において 24 ヶ月後と 36 ヶ月後に評価された。本剤を連続 3 年間投与したときの肝容積と脾容積の平均減少率は、それぞれ 17.5%および 29.6%であった。血小板数は平均 $22.2 \times 10^9/L$ 増加し、ヘモグロビン濃度は平均 0.95 g/dL 上昇した。

2 つ目のオープン比較対照試験では、ERT が最低 2 年間施行された 36 例が、3 つの投与群（セレザイム継続群、セレザイム・Zavesca 併用群、Zavesca 切り換え群）に無作為割付された。この試験では、6 ヶ月間の無作為化比較期間が行われた後、18 ヶ月延長され、その期間中は全例に本剤の単剤療法が施行された。本剤に切り換えられた患者では、最初の 6 ヶ月間、肝容積、脾容積およびヘモグロビン値は変化しなかった。一部の患者では血小板数が減少し、キトトリオシダーゼ活性が上昇したことから、本剤の単剤療法では、患者によって同じ疾患活動性コントロールが維持されない可能性があることが示された。29 例が延長期間に進んだ。6 ヶ月後の測定値と比較して、本剤単剤療法を 18 ヶ月および 24 ヶ月施行した後の疾患コントロールは変化しなかった（それぞれ 20 例および 6 例）。本剤による単剤療法への切り換え後、ゴーシェ病 I 型の急速な増悪を示した患者はなかった。

上記の2つの試験では、1日量として300 mgを3分割して投与する方法が用いられた。別の単剤療法試験が、18例を対象とし1日量を150 mgとして実施されたが、1日量を300 mgとした場合に比べて、有効性が低下したことが示されている。

ゴーシェ病I型の骨症状が、3つのオープンラベル臨床試験において、ミグルスタット1回100 mg、1日3回、最高2年間投与の患者で検討された（n=72）。非比較データの併合解析により、縦断的骨密度測定が行われた患者の27例（57%）および28例（65%）で、腰椎と大腿骨頸部の骨密度（Zスコア）がベースラインから0.1単位を超えて上昇したことが示された。投与期間中、骨クリーゼ、無腐性壊死および骨折に至った患者はなかった。

ニーマン・ピック病C型

ニーマン・ピック病C型は、細胞内脂質輸送の障害を特徴とし、例外なく進行性で最終的に死に至る、きわめてまれな神経変性障害である。神経症状は、ニューロンおよびグリア細胞へのスフィンゴ糖脂質の異常蓄積から二次性に発現するものと考えられている。

本剤のニーマン・ピック病C型における安全性と有効性を裏付けるデータは、プロスペクティブなオープンラベル治験とレトロスペクティブな調査から得られたものである。治験では、成人および未成年患者29例が12ヵ月間の比較対照期間に組み入れられ、その後、平均で計3.9年間、最高5.6年間にわたり投与が延長された。さらに、小児患者12例が非比較サブスタディに組み入れられた（全体の平均投与期間は3.1年、最高4.4年）。この治験に組み入れられた41例中14例では本剤が3年を超えて投与された。レトロスペクティブな調査では、治験以外で本剤が投与された66例の症例報告が含まれ、平均投与期間は1.5年であった。いずれのデータ群にも小児患者、思春期患者および成人患者が含まれ、年齢は1～43歳の範囲であった。成人患者に対する本剤の通常用量は1回200 mg、1日3回で、小児患者では体表面積に応じて調整された。

これらのデータは全体として、本剤の投与がニーマン・ピック病C型患者において、臨床的意味のある臨床症状の進行を抑制し得ることを示している。

ニーマン・ピック病C型患者の神経症状に対して本剤を投与するときには有用性を定期的に評価し（6ヵ月に1回など）、治療を継続するかどうかを、少なくとも本剤を1年間投与後に再評価すること（4.4 参照）。

5.2 薬物動態特性

ミグルスタットの薬物動態パラメータは、健康被験者、少数のゴーシェ病I型患者、ファブリー病患者、HIV感染患者、および成人、思春期および小児ニーマン・ピック病C型患者または3型ゴーシェ病患者で検討された。

ミグルスタットの薬物動態は、用量に対し直線的で時間に依存しないと考えられる。健康被験者においてミグルスタットは速やかに吸収され、最高血漿濃度には投与から約2時間後に到達する。絶対バイオアベイラビリティは求められていない。同時に食物を摂取すると吸収速度が低下する

が ($C_{\max}$ が 36%低下し、 $t_{\max}$ が 2 時間遅れた)、ミグルスタットの吸収量には統計学的に有意な影響を及ぼさない (AUC の低下は 14%であった)。

ミグルスタットのみかけの分布容積は 83 L である。ミグルスタットは血漿蛋白と結合しない。ミグルスタットは主として腎から排泄され、未変化体の尿中回収率は投与量の 70~80%である。みかけの経口クリアランス (CL/F) は 230 ± 39 mL/min、平均半減期は 6~7 時間である。

^{14}C -ミグルスタット 100 mg を健康被験者に単回投与したとき、放射能の 83%が尿中、12%が便中から回収された。尿中および便中から数種類の代謝物が同定された。尿中に最も多量に存在した代謝物はミグルスタットグルクロナイドで、投与量の 5%に相当した。血漿中の放射能の最終半減期は 150 時間で、半減期が非常に長い代謝物が 1 つまたは複数存在することが示唆された。この原因となった代謝物はまだ同定されていないが、そのような代謝物は蓄積し、定常状態においてミグルスタットの濃度を上回る濃度に達すると考えられる。

ミグルスタットの成人ゴーシェ病 I 型患者およびニーマン・ピック病 C 型患者における薬物動態は、健康被験者と比較して差がない。薬物動態データが、3~15 歳の小児 3 型ゴーシェ病患者と 5~16 歳のニーマン・ピック病 C 型患者で得られている。小児に 1 回 200 mg を 1 日 3 回、体表面積について補正し投与したときの $C_{\max}$ と AUC_{τ} は、ゴーシェ病 I 型患者に 1 回 100 mg を 1 日 3 回投与したときの約 2 倍であり、ミグルスタットの薬物動態が用量に対して直線的であることと一致した。定常状態において、3 型ゴーシェ病患者 6 例の脳脊髄液におけるミグルスタット濃度は、血漿中濃度の 31.4~67.2%であった。

ファブリー病および腎機能障害の患者における限られたデータで、腎機能の低下に伴い CL/F が低下することが示された。軽度および中等度の腎障害患者数は非常に少なかったが、データでは、軽度および中等度腎障害で CL/F がそれぞれ約 40%および約 60%低下することが示唆されている (4.2 参照)。重度腎障害に関するデータは、クレアチニンクリアランスが 18~29 mL/min の範囲であった 2 例に限られており、この範囲より下に外挿することはできない。これらのデータで、重度腎障害患者では CL/F が少なくとも 70%低下することが示唆されている。

得られたデータの範囲で、ミグルスタットの薬物動態パラメータと人口統計学的変数 (年齢、BMI、性別、人種) の間に、有意な関連性や傾向は認められなかった。

肝障害患者や高齢患者 (>70 歳) における薬物動態データは得られていない。

5.3 非臨床安全性データ

全ての種に共通した主な影響は、体重減少と下痢、および高用量における胃腸粘膜損傷 (びらんおよび潰瘍形成) であった。臨床における曝露量と同程度 (またはそれより多少高い曝露量) に至る用量で動物において認められたこれ以外の影響としては、リンパ臓器の変化 (試験が行われた全ての動物種)、トランスアミナーゼの変化、甲状腺および脾臓の空胞形成、白内障、腎症および心筋変化 (ラット) があった。これらの所見は、衰弱から二次性に発現したものと考えられた。

ミグルスタットを雌雄 Sprague-Dawley ラットに 30、60 および 180 mg/kg/day の用量で 2 年間にわたり経口投与したとき、全用量群の雄ラットで精巣間質細胞（ライディッヒ細胞）過形成と腺腫の発現率が上昇した。最低用量群での全身曝露は、ヒトに推奨用量を投与したとき認められる全身曝露と同等以下であった（ $AUC_{0-\infty}$ に基づく比較）。無影響量（NOEL）は求められず、この影響は用量依存的ではなかった。これ以外の臓器については、雌雄いずれにおいても、被験薬に関連した腫瘍発現率上昇は認められなかった。機序に関する試験で、ラット特有の（ヒトにおける意義が小さいと考えられる）機序が明らかになった。

ミグルスタットを雌雄 CD1 マウスに 210、420 および 840/500 mg/kg/day（6 ヶ月後に用量を減量した）の用量で 2 年間にわたり経口投与したとき、雌雄両方で大腸の炎症性、過形成性病変の発現率が上昇した。便中排泄率の差を補正すると、mg/kg/day ベースで、これらの用量はヒトの推奨最高用量（1 回 200 mg, 1 日 3 回投与）のそれぞれ 8、16 および 33/19 倍に相当した。大腸癌は全用量群でときに発現し、増加は高用量群で統計学的有意差に達した。これらの所見のヒトにおける意義は否定できない。これ以外の臓器については、被験薬に関連した腫瘍発現率上昇は認められなかった。

ミグルスタットは、標準的な遺伝毒性試験群で変異原性や染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットを用いた反復投与毒性試験で、精巣の精上皮に対する影響が示された。他の試験で精子パラメータ（運動能および形態）の変化が示され、また受胎率低下も観察された。これらの影響は患者の曝露量と同程度の曝露量で発現したが、可逆性を示した。ミグルスタットはラットとウサギにおいて胚/胎児生存に影響を及ぼし、難産が報告されており、着床後胚損失率が上昇し、血管奇形発現率が上昇した（ウサギ）。これらの影響は、部分的には母体毒性に関連したものと考えられる。

1 年間の試験（妊娠中及び授乳期間投与期間）において、最高用量群の雌ラット（F0）が授乳中の F1 新生児に異常（体重増加抑制及び生存率低下）が認められた。この影響の機序は不明である。

6. 製剤情報

6.1 添加剤リスト

カプセル内容物：

デンブングリコール酸ナトリウム

ポビドン（K30）

ステアリン酸マグネシウム

カプセル：

ゼラチン

水

酸化チタン (E171)

印刷用インク：

黒酸化鉄 (E172)

セラック

6.2 不適合

該当しない。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保存時の特別な注意

30℃を超える温度で保存しないこと。

6.5 容器の性質と内容

1 箱に ACLAR/ALU ブリスターシート 4 枚入り。ブリスターシート 1 枚は 21 カプセル入りであり、1 箱で計 84 カプセルである。

6.6 廃棄時の特別な注意

特別な必要事項なし

7. 販売承認取得者

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/02/238/001

9. 初回販売承認/販売承認更新日

2002 年 11 月 20 日

2007 年 11 月 20 日

10. 本文書改訂日

2011 年 5 月

1.7. 同種同効品一覧表

ニーマン・ピック病 C 型治療薬として承認されている同種同効品はない。

1.8. 添付文書案

1.8.1 添付文書（案）

次ページに添付文書（案）を示す。

注)最新の添付文書を参照する。

作成又は改訂年月：2012 年 月（案）

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬
ブレーザベス[®] カプセル 100 mg

BRAZAVES[®] 100 mg

ミグルスタットカプセル

規制区分：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

貯法：室温保存

使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002 年 11 月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (2) 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ブレーザベスカプセル 100 mg
成分・含量	1 カプセルはミグルスタット 100 mg を含有
添加物	デンブングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色の硬カプセル剤
外形	 4号
識別コード	OGT 918 100
大きさ（約）	長径:14mm 短径:6.5mm 重さ:149mg

【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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

腎機能障害のある患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度に応じて、開始用量を下表の通りとし、その後は患者の状態に応じて用量を調整すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m ²)	推奨開始用量
50 以上 70 以下	1 回 200 mg 1 日 2 回*
30 以上 50 未満	1 回 100 mg 1 日 2 回*

*小児の患者では、(体表面積/1.8) × 推奨開始用量に基づく換算を参考に用量を調整すること。

重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m² 未満）に対する本剤の使用経験はない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者[腎機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]
- (2) 肝機能障害のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。]
- (3) 胃腸障害のある患者[下痢、鼓腸、腹痛等の消化器症状を増強するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の有用性を 6 ヶ月ごとに評価し、投与継続の可否を慎重に検討すること。少なくとも本剤投与開始 1 年後には、投与の継続について再評価すること。有用性が認められない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。
- (2) 腎機能障害のある患者においては、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量することから、腎機能を定期的に検査すること。
- (3) 浮動性めまいが報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

- (4) 本剤の投与により消化器系症状(主として下痢)が発現することがある。下痢が認められた場合には、食事内容の変更(炭水化物を多く含む食事を避ける等)、本剤の投与時期を食事時間から離す、止瀉薬を投与する、本剤を一時的に減量する等の適切な処置を行うこと。(本剤投与により、消化管での二糖類分解酵素が阻害され、食物の吸収低下が起こると考えられている。)
- (5) 末梢性ニューロパチーが報告されているので、本剤の投与開始前に神経学的検査を行い、投与中は6ヵ月ごとに実施すること。患者の状態を十分観察し、しびれ感やピリピリ感などの症状が現れた場合は、投与継続の可否を慎重に検討すること。
- (6) 振戦が高頻度に報告されている。患者の状態を十分観察し、振戦が認められた場合は本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (7) 血小板数減少が報告されているので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- (8) 動物試験で、白血球数及び赤血球数の変動並びに肝酵素の上昇がみられているので、これらの臨床検査値の変動に注意すること。
- (9) 動物試験で、ミグルスタット投与により雄性生殖器重量及び精子形成の低下、並びに受胎率の低下が報告されているので、男性患者で受胎を希望する場合には、事前に本剤の投与を中止し、3ヵ月間は避妊するよう適切に指導すること。
- (10) 小児において、本剤投与の初期段階で成長遅延が報告されている。成長期の患者では、投与中は定期的に身長及び体重をモニタリングし、投与継続の可否を慎重に検討すること。

3. 副作用

国内臨床試験で、小児患者1例を含むニーマン・ピック病C型患者4例において、12ヵ月(1例)又は6ヵ月(3例)までに発現した副作用は、下痢4例(100%)5件、体重減少2例(50%)2件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例(25%)1件、鼓腸1例(25%)1件、傾眠1例(25%)1件、痙攣性麻痺1例(25%)1件、振戦1例(25%)1件、発疹1例(25%)1件、睡眠障害1例(25%)1件、甲状腺機能低下症1例(25%)1件、二次性高血圧1例(25%)1件であった(承認時)。

外国におけるニーマン・ピック病C型の成人/青

年期及び小児患者を対象とした臨床試験32例において、12ヵ月までに発現した主な副作用は、下痢25例(78%)、鼓腸17例(53%)、腹痛11例(34%)、体重減少11例(34%)、振戦6例(19%)、腹部膨満4例(13%)、食欲減退4例(13%)、嘔吐3例(9%)、腹部不快感3例(9%)、振戦増悪2例(6%)、錯感覚2例(6%)、嗜眠2例(6%)等であった。

(1)重大な副作用

重度の下痢：下痢が高頻度に報告されており、重度の下痢も報告されているので、下痢が認められた場合には、食事内容の変更や本剤の減量等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

(2)その他の副作用(海外データ)

次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%以上 10%未満
代謝及び栄養障害	体重減少、食欲減退	
精神障害		うつ病、不眠症、リビドー減退
神経系障害	振戦	末梢性ニューロパチー、運動失調、健忘、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、鼓腸、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙攣、筋力低下
全身障害		疲労、無力症、悪寒、倦怠感
臨床検査		血小板数減少、神経伝導検査異常

頻度は海外臨床試験成績より算出した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。高齢者に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない(使用経験がない)。また、動物実験で次世代児において胚の発生や、胎児及び新生児の発育を抑制する作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない(使用経験がない)。]

6. 小児等への投与

4 歳未満のニーマン・ピック病 C 型患者に対する本剤の使用経験はない。[「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照]

7. 過量投与

過量投与時の急性症状は確認されていない。HIV 陽性患者に対して本剤を最高 3000 mg/日、6 カ月間経口投与した試験において、有害事象として顆粒球減少症、浮動性めまい及び錯感覚等が認められた。また、800 mg/日以上用量を投与された HIV 陽性患者では、白血球減少症及び好中球減少症も認められた。^[1]

8. 適用上の注意

以下の点について指導すること。

- (1) 本剤は PTP シートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) PTP シートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与（外国人データ）^[2]

外国人健康成人 24 例にミグルスタット 100 mg を食後及び絶食下で単回経口投与し、投与後 36 時間まで経時的に血漿中濃度を測定したときの薬物動態パラメータは下表の通りであった。食後投与では、絶食下投与と比較して C_{max} は 36%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は 14%低下した。

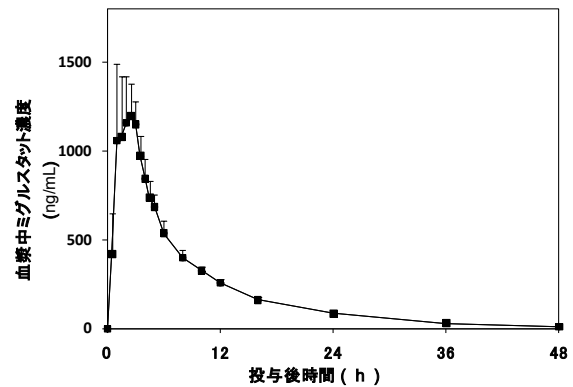
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
食後	843 (36.5%)	9320 (20.3%)	4.50 (1.50-8.00)	8.00 (19.3%)
絶食下	1328 (24.6%)	10868 (20.0%)	2.5 (1.00-4.00)	7.78 (24.7%)

n=24、数値は幾何平均値(変動係数)、ただし、 t_{max} は中央値(範囲)

2) 単回投与（日本人データ）^[3]

日本人健康成人 8 例にミグルスタット 100 mg を絶食下で単回経口投与し、投与後 48 時間まで経時的に血漿中濃度を測定したときの血漿中濃度

推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表の通りであった。



	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)
100 mg	1380 (19.9%)	10310 (6.6%)	2.25 (1-3)	8.52 (11.1%)	161.6 (6.6%)

n=8、数値は幾何平均値(変動係数)、ただし、 t_{max} は中央値(範囲)

(2) ニーマン・ピック病 C 型患者（外国人データ）^[4]

ニーマン・ピック病 C 型患者に対し、ミグルスタット 1 回 200 mg 1 日 3 回を 1 カ月間反復経口投与した 12 歳以上の 6 例及びミグルスタットを体表面積で用量調整して 1 カ月間投与した 12 歳未満の 4 例の薬物動態パラメータは下表の通りであった。

用法・用量	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)
12 歳以上				
1 回 200 mg 1 日 3 回	6	2698 (22.9%)	16412 (19.5%)	3.00 (0.75-4.00)
12 歳未満(用法用量は体表面積で補正)				
1 回 200 mg 1 日 3 回	1	2075	11975	4.00
1 回 200 mg 1 日 2 回	2	3505	20725	4.00
		3086	17040	3.08
1 回 200 mg 1 日 1 回(午前) 1 回 100 mg 1 日 1 回(午後)	1	2223	15866	4.00

12 歳以上：幾何平均値(変動係数)、ただし、 t_{max} は中央値(範囲)

12 歳未満：個々の患者の数値

2. 代謝・排泄（外国人データ）

[¹⁴C]-ミグルスタット 100 mg を健康成人 6 例に単回投与したとき、放射能の 83%が尿中、12%が便

中から回収された。尿中及び便中から数種類の代謝物が同定された。尿中に多量に存在した代謝物はミグルスタットグルクロニドで、投与量の 5% に相当する^[5]。

なお、ゴーシェ病 III 型患者にミグルスタットを 1 ヶ月間反復経口投与した後の脳脊髄液中濃度は、12 歳以上の患者で血漿中濃度の 37～42%、12 歳未満の患者で血漿中濃度の 31～67%であった^[6]。*In vitro* 試験において、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) に対する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^[7]。

3. 蛋白結合率^[8]

In vitro 試験においてタンパク結合率を検討した結果、血漿蛋白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 %であった。

4. 高齢者での体内動態

65 歳を超える高齢患者での検討は行っていない。

5. 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害患者での検討は行っていない。

6. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)^[9]

ファブリー病患者 16 例にミグルスタットを 1 回 100 mg 1 日 1 回あるいは 2 回投与した時の補正クレアチニンクリアランスに対するミグルスタット経口投与の見かけのクリアランス (CL/F) は下表の通りであった。腎機能障害患者においてミグルスタットに対する全身曝露量が増加する。重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m² 未満) に対する本剤の使用経験はない。[「慎重投与」の項参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m ²)	CL/F (mL/min)		
	n	平均	標準偏差
80 以上	8	182.56	40.18
50 以上 80 未満	3	106.70	19.65
30 以上 50 未満	3	88.70	11.23
30 未満	2	60.74	4.99

【臨床成績】

1. 国内における臨床成績^[10]

ニーマン・ピック病 C 型成人患者 (1 例) に、ミグルスタット 1 回 100 mg 1 日 3 回 (開始用量) を 14 日間投与後、1 回 200 mg 1 日 3 回 (維持用

量) に増量し、計 6 ヶ月間投与したところ、因果関係が認められた有害事象は軽度の下痢 1 件のみであった。下痢は投与開始 2 日目より発現し、ミグルスタットの継続投与中に軽快したが、回復することなく持続している。

2. 外国における臨床成績^[11]

英国と米国で 12 歳以上のニーマン・ピック病 C 型患者 29 例を対象とした無作為化並行群間オープンラベル比較対照試験でミグルスタット (本剤) 投与群 (20 例) は 1 回 200 mg 1 日 3 回、12 ヶ月間経口投与し、対照群 (9 例) は非投与 (標準的な治療) とした。別途、小児サブスタディとして、12 歳未満の小児患者 (12 例) に本剤を体表面積に応じて 12 ヶ月投与した。その後延長試験として 12 ヶ月間本剤を投与し、さらに延長継続期間 (試験終了まで) も設定し継続した (12 歳以上の患者では最長 68 ヶ月、小児患者では最長 52 ヶ月投与)。

12 ヶ月時点の有効性の主要評価項目である水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は -0.431±0.938 ms/deg、非投与群で 0.074±0.823 ms/deg であった。小児患者では 12 ヶ月時点の水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は -0.465±0.401 ms/deg であった。本剤投与の 19 例及び小児サブスタディ 10 例 (4 歳以上 12 歳未満対象) について、嚥下機能、歩行指数及び認知機能検査の全てが悪化しなかった患者又は水平方向の衝動性眼球運動のみが悪化した患者を安定とみなしたところ、12 歳以上では 68% (13/19 例) が安定化し、12 歳未満では 80% (8/10 例) が安定化した。

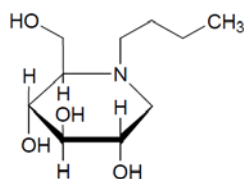
【薬効薬理】

ミグルスタットは、ニーマン・ピック病 C 型において蓄積するスフィンゴ糖脂質の生合成経路において、グルコシルセラミド合成酵素を阻害してグルコシルセラミドの生成を抑制する^[12]。ニーマン・ピック病 C 型モデルマウスにミグルスタット (1200 mg/kg/日) を反復経口投与したところ、神経症状 (企図振戦及び運動失調) 発現の遅延、生存期間の延長、小脳の細胞構造の維持及び脳におけるガングリオシド蓄積の抑制が認められた^[13]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミグルスタット Miglustat (JAN)
化学名：(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3, 4, 5-triol

構造式：



分子式：C₁₀H₂₁NO₄

分子量：219.28

融点：約 130℃

性状：ミグルスタットは白色の結晶性粉末である。水に溶けやすい。

【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。

【包装】

ブレーザバス カプセル 100mg：84 カプセル（21 カプセル×4） PTP

【主要文献】

- [1] 社内資料：HIV 患者における有効性と安全性
- [2] van Giersbergen PL, et al. J Clin Pharmacol 2007; 47:1277-82
- [3] 社内資料：日本人健康成人における薬物動態
- [4] 社内資料：ニーマン・ピック病 C 型患者における薬物動態
- [5] 社内資料：健康成人における [¹⁴C]-ミグルスタット経口投与後の吸収および排泄
- [6] 社内資料：ゴーシェ病 III 型患者における脳脊髄液中濃度
- [7] 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験
- [8] 社内資料：血漿蛋白および赤血球との in vitro 結合試験
- [9] 社内資料：ファブリー病患者における薬物動態
- [10] 社内資料：日本人ニーマン・ピック病 C 型患者における臨床試験
- [11] Patterson MC, et al. Lancet Neurol 2007; 6: 765-772
- [12] Platt FM, et al. J Biol Chem 1994; 269 : 8362-5.
- [13] Zervas M, et al. Curr Biol 2001;11:1283-7.

【文献資料請求先】

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
医薬・学術情報部
〒150-0012
東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

【製品情報お問い合わせ先】

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
DI センター
TEL：(03) 5774-4716
受付時間：9:00～12:00 13:00～17:30
(土・日・祝日を除く)

製造販売元
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
東京都渋谷区広尾 1-1-39 恵比寿プライムスクエアタワー

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

ニーマン・ピック病 C 型

1.8.2.2 設定根拠

OGT 918-007 試験の成績は、NPC 患者での脳幹侵襲を示す重要かつ特徴的な徴候である、水平方向の衝動性眼球運動速度の悪化に対するミグルスタットの改善効果を裏付けている。最終的には、顕著な視覚的ハンディキャップとなる注視麻痺の確立を遅延させることにつながる。

プロスペクティブな OGT 918-007 試験の成績などから、NPC 患者における神経障害の主要かつ臨床的に非常に意味のある側面（嚥下障害、歩行障害など）に対するミグルスタット投与の長期的ベネフィットが示されている。

OGT 918-007 試験では、ミグルスタット投与中にほとんどの患者で疾患が安定し、平均 42 ヶ月間の長期投与中、安定が維持された。同所見は臨床的に重要であり、また、未治療患者の長期観察でみられた疾患進行で示されるような、本症の自然経過と極めて対照的である。レトロスペクティブなステージ I 調査（ミグルスタットが投与された NPC 患者 66 例の神経症状のレトロスペクティブな調査）では、ミグルスタット投与開始後の疾患進行速度が投与前に比べて明らかに低下した。ミグルスタットの治療効果、すなわち、投与後と投与前との間の進行速度の差は、両ドメインで統計学的に有意であった。ほとんどの患者で、平均 1.5 年間のミグルスタット投与中に少なくとも嚥下と全身運動機能の安定化を認めた。また、ステージ I 調査では、ミグルスタット投与が NPC に関連する小脳機能障害症状であるジストニー／ディスメトリアの重症度進行をほとんどの患者で抑制することも示された。投与前に進行性神経障害と診断されていた患者の疾患進行速度に対して、ミグルスタットは治療効果を示した。これも、本症の自然経過中にみられるディスメトリアおよびジストニーの連続的増悪とは対照的である。

臨床試験の成績とレトロスペクティブな調査の両方で、ミグルスタットが認知能力（OGT 918-007 試験では MMSE、ステージ I 調査では言語機能/構音ドメインで評価）に対する治療効果を有することも示されている。

「奏効例」のレベルでは、疾患の安定化という臨床的に意味のあるベネフィットが標的集団である NPC 患者にもたらされ、プロスペクティブな OGT 918-007 試験およびレトロスペクティブなステージ I の調査において、複合的障害の進行速度に対するミグルスタットの明らかな治療効果を認めた。神経障害進行速度に対する効果は、ミグルスタット投与開始前に進行性神経障害が認められた患者で最も大きく、かつ、統計学的に有意であり、発症年齢に関わらず一貫していた。これには、疾患進行が速いとされる幼少期に発症した患者も含まれている。

これらの知見全てを考慮すると、ミグルスタットは NPC 患者の中枢神経系侵襲進行などに対し、臨床的意味のある効果を示している。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量

通常、成人には、1回 200mg 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

1.8.3.1.1 設定根拠

進行性の神経変性は NPC の主徴である。本疾患の中枢神経症状に拮抗するためには、有効な治療薬は血液脳関門を通過して、中枢神経系で有効濃度に到達する必要がある。

海外でのゴーシェ病 I 型 (GD-1) の用量は 1 回 100 mg 1 日 3 回である。ミグルスタット 1 回 100 mg 1 日 3 回投与により、最高血漿中濃度は 1~2 µg/mL で、トラフ濃度は約 0.8 µg/mL となる。この濃度範囲で、ミグルスタットは生化学的レベルおよび臨床的レベルで有効性を示す。

一方、ミグルスタットは血液脳関門を通過し、ゴーシェ病 III 型患者、GM2 ガングリオシドーシス患者で定常状態において、CSF 濃度は血漿中濃度の 41 ± 12% (平均値 ± SD) に到達する。CSF は脳組織で速やかに平衡に達することから、ミグルスタットは該当する脳組織で血漿中濃度の約半分の濃度に到達すると予測される。中枢神経系での有効濃度に達するように、NPC や他の神経障害型 LSD (GD-3 および GM2 ガングリオシドーシス) を対象とした臨床試験においては、GD-1 の 2 倍となる、ミグルスタット 1 回 200 mg 1 日 3 回の投与レジメンを選択した。小児患者 (12 歳未満) に対しては、投与レジメンを体表面積 (BSA) に基づいて調整した。OGT 918-007 試験 (NPC) および OGT 918-006 (GD-3) 試験の PK データから、BSA による調整が適切であることが裏付けられている。

また、海外 OGT 918-007 試験において、NPC 患者 40 例のうち 25 例が脱落していること、小児サブスタディーで振戦が発現した症例において用量を 1 回 200 mg 1 日 2 回投与から 1 日 300 mg 投与に減量した際に 13 日後に症状が消失したことを踏まえ、用量は患者の状態に応じて適宜減量することとした。

1.8.3.2 用法用量に関連する使用上の注意

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎機能障害のある患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度に応じて、開始用量を下表の通りとし、その後は患者の状態に応じて用量を調整すること。「薬物動態」の項参照)

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m ²)	推奨開始用量
50 以上 70 以下	1 回 200 mg 1 日 2 回*
30 以上 50 未満	1 回 100 mg 1 日 2 回*

*小児の患者では、(体表面積/1.8) × 推奨開始用量に基づく換算を参考に用量を調整すること。

重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m² 未満）に対する本剤の使用経験はない。

1.8.3.2.1 設定根拠

ミグルスタットのクリアランスは、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70%低下する。これらは、外国人ファブリー病患者を対象とした OGT 918-002 試験結果に基づくが、ミグルスタットは、腎排泄型の薬剤であることから、日本人患者でも腎機能障害がある場合は、ミグルスタットのクリアランスに関し同じ様な影響を受けると考えらる。そのため、欧州の添付文書を参考に、腎機能障害のある患者にミグルスタットを投与する際の用法・用量に関連する使用上の注意を設定した。

ゴーシェ病およびファブリー病患者などの4つの試験における補正クレアチニンクリアランスに対するミグルスタット経口投与の見かけのクリアランスをもとに腎機能障害の程度を決定した。軽度の腎機能障害患者、すなわち、クレアチニンクリアランスが、30-50 mL/min/1.73 m² の患者では、1 回 100 mg 1 日 2 回から開始し、安全性に注意しながら適宜増減することとした。また、クレアチニンクリアランスが 50～70 mL/min/1.73 m² の患者では、1 回 200mg を 1 日 2 回（12 歳未満の患者では体表面積により補正）で開始することとした。しかし、重度の腎障害患者、すなわちクレアチニンクリアランスが 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者では本剤の使用経験は限られている。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意(案)は平成9年4月25日薬発第606号薬務局長通知「医療用医薬品の添付文書記載要領について」、同日薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び同日薬安第59号薬務局安全課長通知「医療用医薬品の添付文書記載要領について」に準拠し、本剤の国内、海外臨床試験成績及び毒性などの非臨床試験成績、欧州における Zavesca の添付文書を参考に作成した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (2) 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	主に欧州の添付文書を参考に記載した。 (1)については、ミグルスタットはラット及びウサギの胚/胎児生存率に影響を及ぼし、ウサギにおいて難産、着床後胚損失率上昇、血管異常増加が認められ、これらの作用は母体毒性と一部関連すると考えられたことから設定した。 (2)については、一般的に投与禁忌にすべきと考えられるため設定した。
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。〕 (3) 胃腸障害のある患者〔下痢、鼓腸、腹痛等の消化器症状を増強するおそれがある。〕	腎機能障害や肝機能障害の患者では、使用経験が限られていること、ファブリー病の軽度及び中等度腎機能低下患者を対象とした少数例の試験で、全身クリアランスがそれぞれ約40%及び約60%低下することが示唆されていることから、欧州の添付文書を参考に記載した。また、下痢、鼓腸、腹痛等の胃腸障害に関係する有害事象の発現率が高いことから記載した。
2.重要な基本的注意 (1) 本剤の有用性を6ヵ月ごとに評価し、投与継続の可否を慎重に検討すること。少なくとも本剤投与開始1年後には、投与の継続について再評価すること。有用性が認められない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。 (2) 腎機能障害のある患者においては、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量することから、腎機能を定期的に検査すること。 (3) 浮動性めまいが報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。	本剤の有用性を判断するには長期間の投与を必要とする。したがって、本剤を継続投与するにあたっては、定期的に評価することが望ましいと考えられることから、欧州の添付文書を参考に設定した。 ミグルスタットを腎機能障害患者では、腎機能に応じて用量調整するために、腎機能を定期的に検査することを記載した。 欧州の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) 本剤の投与により消化器系症状（主として下痢）が発現することがある。下痢が認められた場合には、食事内容の変更（炭水化物を多く含む食事を避ける等）、本剤の投与時期を食事時間から離す、止瀉薬を投与する、本剤を一時的に減量する等の適切な処置を行うこと。（本剤投与により、消化管での二糖類分解酵素が阻害され、食物の吸収低下が起これと考えられている。） (5) 末梢性ニューロパチーが報告されているので、本剤の投与開始前に神経学的検査を行い、投与中は6ヵ月ごとに実施すること。患者の状態を十分観察し、しびれ感やピリピリ感などの症状が現れた場合は、投与継続の可否を慎重に検討すること。 (6) 振戦が高頻度に報告されている。患者の状態を十分観察し、振戦が認められた場合は本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 (7) 血小板数減少が報告されているので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 (8) 動物試験で、白血球数及び赤血球数の変動並びに肝酵素の上昇がみられているので、これらの臨床検査値の変動に注意すること。 (9) 動物試験で、ミグルスタット投与により雄性生殖器重量と精子形成の低下、並びに受胎率の低下が報告されているので、男性患者で受胎を希望する場合には、事前に本剤の投与を中止し、3ヵ月間は避妊するよう適切に指導すること。 (10) 小児において、本剤投与の初期段階で成長遅延が報告されている。成長期の患者では、投与中は定期的に身長及び体重をモニタリングし、投与継続の可否を慎重に検討すること。	欧州の添付文書を参考に設定した。本剤投与時の胃腸障害が腸内ジサッカリダーゼ阻害による炭水化物の消化不良と浸透圧性の下痢とされていることから服用と食事とのタイミングについて記載した。 本剤の投与患者で末梢性ニューロパチーの発現が報告されていることから、欧州の添付文書を参考に設定した。 本剤が投与されたニーマン・ピック病C型患者で振戦が報告されていることから、欧州の添付文書を参考に設定した。 本剤が投与されたニーマン・ピック病C型患者の一部で、出血を伴わない軽度の血小板数減少が認められている。これらの患者の多くはベースライン時の血小板数が正常範囲の下限値を下回っていたことから、欧州の添付文書を参考に設定した。 毒性試験で認められた白血球及び赤血球パラメータの変動並びに肝酵素の上昇は、臨床試験では著明な変化としては認められていないが、日本人での使用経験が少ないことから記載した。 ラットを用いた試験で、ミグルスタットが精子形成と精子パラメータに抑制作用を及ぼし、受胎率を低下させることが示されていることから、欧州の添付文書を参考に記載した。 ニーマン・ピック病C型の小児患者の一部で本剤投与初期の段階で成長の遅れが報告されている。その場合、最初に体重増加量が減少し、それに続いて身長の伸びが減少することから、欧州の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
相互作用 相互作用については、ミグルスタット（濃度 20 µg/mL）は CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、及び CYP4A11 に対して阻害作用はほとんどあるいは全く示さず、CYP1A2 及び CYP2E1 に対してはわずかな阻害作用（それぞれ対照の 91.6%、91.0%の活性が残存）を示した。したがって、ミグルスタットが臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことから記載しなかった。	
3.副作用 国内臨床試験で、小児患者 1 例を含むニーマン・ピック病 C 型患者 4 例において、12 ヶ月（1 例）又は 6 ヶ月（3 例）までに発現した副作用は、下痢 4 例（100%）5 件、体重減少 2 例（50%）2 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（25%）1 件、鼓腸 1 例（25%）1 件、傾眠 1 例（25%）1 件、痙性麻痺 1 例（25%）1 件、振戦 1 例（25%）1 件、発疹 1 例（25%）1 件、睡眠障害 1 例（25%）1 件、甲状腺機能低下症 1 例（25%）1 件、二次性高血圧 1 例（25%）1 件であった（承認時）。 外国におけるニーマン・ピック病 C 型の成人/青年期及び小児患者を対象とした臨床試験 32 例において、12 ヶ月までに発現した主な副作用は、下痢 25 例（78%）、鼓腸 17 例（53%）、腹痛 11 例（34%）、体重減少 11 例（34%）、振戦 6 例（19%）、腹部膨満 4 例（13%）、食欲減退 4 例（13%）、嘔吐 3 例（9%）、腹部不快感 3 例（9%）、振戦増悪 2 例（6%）、錯感覚 2 例（6%）、嗜眠 2 例（6%）等であった。 (1) 重大な副作用 重度の下痢： 下痢が高頻度に報告されており、重度の下痢も報告されているので、下痢が認められた場合には、食事内容の変更や本剤の減量等の適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]	国内 AC-056C301 試験（6 ヶ月評価時）の 1 例及び国内 AC-056C302 試験（2011 年 10 月 31 日カットオフ時）の 3 例（投与期間が 12 ヶ月間が 1 例、6 ヶ月間が 2 例）で認められた副作用について記載した。 副作用の発現状況の概要については、海外のニーマン・ピック病 C 型患者を対象とした OGT 918-007 試験の延長期間（24 ヶ月）までに認められた副作用について記載した。 下痢が高頻度に報告されていること、及び重度の症例も報告されていることから記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠																								
(2) その他の副作用（海外データ） 次のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>1%以上 10%未満</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>体重減少、食欲減退</td><td></td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>うつ病、不眠症、リビドー減退</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>振戦</td><td>末梢性ニューロパチー、運動失調、健忘、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛、浮動性めまい</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、鼓腸、腹痛</td><td>悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>筋痙縮、筋力低下</td></tr><tr><td>全身障害</td><td></td><td>疲労、無力症、悪寒、倦怠感</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血小板数減少、神経伝導検査異常</td></tr></table> 頻度は海外臨床試験成績より算出した。		10%以上	1%以上 10%未満	代謝及び栄養障害	体重減少、食欲減退		精神障害		うつ病、不眠症、リビドー減退	神経系障害	振戦	末梢性ニューロパチー、運動失調、健忘、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛、浮動性めまい	胃腸障害	下痢、鼓腸、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良	筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、筋力低下	全身障害		疲労、無力症、悪寒、倦怠感	臨床検査		血小板数減少、神経伝導検査異常	欧州の添付文書を参考に、これまでの臨床試験で本剤の投与を受けたゴーシェ病Ⅰ型 90 例（欧米で承認）、ライソゾーム病（ゴーシェ病Ⅲ型 30 例、GM2 ガングリオシドーシス 30 例、ファブリー病 16 例）及びニーマン・ピック病 C 型 40 例に臨床試験で使用されており、それらの安全性をまとめ、表に記載した。
	10%以上	1%以上 10%未満																							
代謝及び栄養障害	体重減少、食欲減退																								
精神障害		うつ病、不眠症、リビドー減退																							
神経系障害	振戦	末梢性ニューロパチー、運動失調、健忘、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛、浮動性めまい																							
胃腸障害	下痢、鼓腸、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良																							
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、筋力低下																							
全身障害		疲労、無力症、悪寒、倦怠感																							
臨床検査		血小板数減少、神経伝導検査異常																							
4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。高齢者に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	国内、国外とも使用経験がないが、一般的に高齢者では生理機能の低下がみられることが多いことから、安全性に対する注意が必要と考え記載した。																								
5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。また、動物実験で次世代児において胚の発生や、胎児及び新生児の発育を抑制する作用が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。]	ミグルスタットはラット及びウサギの胚/胎児生存率に影響を及ぼし、ウサギにおいて難産、着床後胚損失率上昇、血管異常増加が認められこと、ミグルスタットは胎盤を通過すること、及びヒト乳汁移行は不明であることから、妊婦、産婦、授乳婦等への注意喚起を行うことを目的に記載した。																								
6.小児等への投与																									

使用上の注意（案）	設定根拠
4歳未満のニーマン・ピック病C型患者に対する本剤の使用経験はない。[「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照]	海外、国内とも使用経験がない限られていることから記載した。
7.過量投与 過量投与の急性症状は確認されていない。HIV 陽性患者に対して本剤を最高 3000 mg/日、6 ヶ月間経口投与した試験において、有害事象として顆粒球減少症、浮動性めまい及び錯感覚等が認められた。また、800 mg/日以上用量を投与された HIV 陽性患者では、白血球減少症及び好中球減少症も認められた。	欧州の添付文書を参考に記載した。
8.適用上の注意 以下の点について指導すること。 (1) 本剤は PTP シートから取り出して服用すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) PTP シートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。	一般的な薬剤交付時の注意を記載した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

WHO Drug Information, Vol.16, No.1, 2002, r-INN: List 47 に掲載されている。

INN : miglustat

化学名 : (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

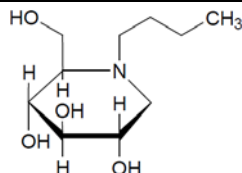
1.9.2 JAN

平成 22 年 7 月 9 日の医薬品名称専門協議にて決定され、平成 22 年 8 月 30 日付薬食審査発 0830 第 1 号で通知された。

登録番号 : 21-4-B4

JAN : (日本名) ミグルスタット
(英名) Miglustat

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	[英名] (2R,3R,4R,5S)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol [日本名] (2R,3R,4R,5S)-1-ブチル-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール					
構造式						
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 200mg 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			
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・含量	原体：ミグルスタット 製剤：ブレーザベスカプセルは 100 mg（1 カプセルはミグルスタット 100 mg を含有）					
毒性	急性毒性試験					
	LD ₅₀ (mg/kg)	経口	皮下	腹腔	静脈	
	マウス♂	> 5000 mg	実施せず	実施せず	実施せず	
	♀	> 5000 mg	実施せず	実施せず	実施せず	
	ラット♂	実施せず	実施せず	実施せず	> 106 mg/kg/時	
	♀	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	
	亜急性毒性試験					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無作用量(mg/kg/日)	主な所見
	マウス	13 週間	経口	100, 420, 840	<100	AST 上昇、肝重量増加、脾巨核数多症、リンパ球溶解下痢、精子形成低下、精囊萎縮
	ラット	4 週間	経口	180, 840, 4200	<180	消化管内腔拡大、精囊萎縮
	ラット	13 週間	経口	90, 180, 420, 840	90	変化なし
	ラット	2 週間	静脈内	0, 25, 110	110	下痢、嘔吐、体重減少
イヌ	2 週間	経口 (カプセル)	20, 40, 80	20		
サル	4 週間	経口	165, 495,	<165	下痢、体重増加抑制、腸管	

	サル	4 週間	静脈内	1650 60, 300, 600	60	異常、心臓炎症性変化 AST 上昇
	慢性毒性試験					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無作用量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	52 週間	経口	180, 420, 840, 1680	<180	軟便、体重増加抑制、 精巣萎縮、精子形成 不全、(死亡例：心筋 症、腎症)
	ラット	26 週間	経口	(OGT 924) 300, <300 600, 1200		体重増加抑制、消化 管重量増加、精子形 態変化発現率上昇
	サル	52 週間	経口	(OGT 924) 750, <750 2000		精子濃度低下
副作用	副作用発現率 35／40 例 (87%)					
会社	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 製剤：輸入					

1.12. 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

モジュール番号	標題
モジュール3	品質に関する文書
3.1	第3部(モジュール3)目次
3.2	データ又は報告書
3.2.S	原薬 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.1	一般情報 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.1.1	名称 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.1.2	構造 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.1.3	一般特性 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.2	製造 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.2.1	製造業者 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.2.3	原材料の管理 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.2.4	重要工程及び中間体の管理 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.2.5	プロセスバリデーション/プロセス評価 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.3	特性 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.3.2	不純物 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.4	原薬の管理 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法) (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.4.4	ロット分析 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.6	容器及び施栓系 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.7	安定性 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (Miglustat, [REDACTED])
3.2.S.7.3	安定性データ (Miglustat, [REDACTED])
3.2.P	製剤 (Zavesca, capsules)
3.2.P.1	製剤及び処方 (Zavesca, capsules)
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (Zavesca, capsules)
3.2.P.3	製造 (Zavesca, capsules)

モジュール番号	標題
3.2.P.3.1	製造業者 (Zavesca, capsules)
3.2.P.3.2	製造処方 (Zavesca, capsules)
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (Zavesca, capsules)
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (Zavesca, capsules)
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価 (Zavesca, capsules)
3.2.P.4	添加剤の管理 (Zavesca, capsules)
3.2.P.4.1	規格及び試験方法 (Zavesca, capsules)
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）(Zavesca, capsules)
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション (Zavesca, capsules)
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性 (Zavesca, capsules)
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤 (Zavesca, capsules)
3.2.P.4.6	新規添加剤 (Zavesca, capsules)
3.2.P.5	製剤の管理 (Zavesca, capsules)
3.2.P.5.1	規格及び試験方法 (Zavesca, capsules)
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）(Zavesca, capsules)
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション (Zavesca, capsules)
3.2.P.5.4	ロット分析 (Zavesca, capsules)
3.2.P.5.5	不純物の特性 (Zavesca, capsules)
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性 (Zavesca, capsules)
3.2.P.6	標準品又は標準物質 (Zavesca, capsules)
3.2.P.7	容器及び施栓系 (Zavesca, capsules)
3.2.P.8	安定性(Zavesca, capsules)
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論(Zavesca, capsules)
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施(Zavesca, capsules)
3.2.P.8.3	安定性データ (Zavesca, capsules)

第 4 部 非臨床試験報告書

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
モジュール 4	非臨床試験報告書		
4.1	第 4 部(モジュール 4)目次		
4.2	試験報告書		
4.2.1	薬理試験		
4.2.1.1	効力を裏付ける試験		
4.2.1.1.1	Platt FM, Neises GR, Dwek RA, Butters, TD. N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis. J Biol Chem 1994a;269(11):8362-5	—	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.1.1.2	Platt FM, Butters TD. Inhibitors of glycosphingolipid biosynthesis. Trends in Glycoscience and Glycotechnology 1995;7(38):495-511	—	参考
4.2.1.1.3	Bieberich E, Freischutz B, Suzuki M, Yu RK. Differential effects of glycolipid biosynthesis inhibitors on ceramide-induced cell death in neuroblastoma cells. J Neurochem 1999;72(3):1040-9.	—	参考
4.2.1.1.4	Alfonso P, Pampin S, Estrada J, et al. Miglustat (NB-DNJ) works as a chaperone for mutated acid beta-glucosidase in cells transfected with several Gaucher disease mutations. Blood Cells Mol Dis 2005;35(2):268-76.	—	参考
4.2.1.1.5	Abe A, Arend LJ, Lee L, Lingwood C, Brady RO, Shayman JA. Glycosphingolipid depletion in Fabry disease lymphoblasts with potent inhibitors of glucosylceramide synthase. Kidney Int 2000;57(2):446-54.	—	参考
4.2.1.1.6	Pelled D, Lloyd-Evans E, Riebeling C, Jeyakumar M, Platt FM, Futerman AH. Inhibition of calcium uptake via the sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in a mouse model of Sandhoff disease and prevention by treatment with N-butyldeoxynojirimycin. J Biol Chem 2003;278(32):29496-501.	—	参考
4.2.1.1.7	Platt FM, Reinkensmeier G, Dwek RA, Butters TD. Extensive glycosphingolipid depletion in the liver and lymphoid organs of mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. J Biol Chem 1997a;272(31):19365-72	—	参考
4.2.1.1.8	Heare T, Alp NJ, Priestman DA, et al. Severe endothelial dysfunction in the aorta of a mouse model of Fabry disease; partial prevention by N-butyldeoxynojirimycin treatment. J Inherit Metab Dis 2007; 30:79-87.	—	参考
4.2.1.1.9	Platt FM, Neises GR, Reinkensmeier G, et al. Prevention of lysosomal storage in Tay-Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. Science 1997b;276(5311):428-31	—	参考
4.2.1.1.10	Jeyakumar M, Butters TD, Cortina- Borja M, et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(11):6388-93.	—	参考
4.2.1.1.11	Jeyakumar M, Thomas R, Elliot-Smith E, et al. Central nervous system inflammation is a hallmark of pathogenesis in mouse models of GM1 and GM2 gangliosidosis. Brain 2003;126(Pt 4):974-87.	—	参考
4.2.1.1.12	Jeyakumar M, Smith DA, Williams IM, et al. NSAIDs increase survival in the Sandhoff disease mouse: synergy with N-butyldeoxynojirimycin. Ann Neurol 2004;56(5):642-9.	—	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.1.1.13	Zervas M, Somers KL, Thrall MA, Walkley SU. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. <i>Curr Biol</i> 2001;11(16):1283–7.	—	参考
4.2.1.1.14	Butters TD, et al. Molecular requirements of imino sugars for the selective control of N-linked glycosylation and glycosphingolipid biosynthesis. <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> 2000; 11: 113-124.	—	参考
4.2.1.2	副次的薬理試験		
4.2.1.2.1	SC-48334: Enzyme Inhibition Profile. Report No. BRD-88D-1397	19■■年■■月■■日	評価
4.2.1.2.2	Platt FM, Neises GR, Karlsson GB, Dwek RA, Butters TD. N-butyldeoxygalactonojirimycin inhibits glycolipid biosynthesis but does not affect N-linked oligosaccharide processing. <i>J Biol Chem</i> 1994b;269(43):27108–14.	—	参考
4.2.1.2.3	Effects of the Imino-Sugar N-Butyldeoxynojirimycin (SC-48334) on the N-Glycosylation of Recombinant gp120. Report No. BRD-93D-1648	19■■年■■月■■日	評価
4.2.1.2.4	Overkleeft HS, Renkema GH, Neele J, et al. Generation of specific deoxynojirimycin type inhibitors of the non lysosomal glucosylceramidase. <i>J Biol Chem</i> 1998;273(41):26522–7.	—	参考
4.2.1.2.5	Andersson, U., Butters, T.D., Dwek, R:A: and Platt, F:M: N-Butyldeoxygalactonojirimycin: A More Selective Inhibitor of Glycosphingolipid biosynthesis than N-Butyldeoxynojirimycin, <i>In vitro</i> and <i>In vivo</i> . <i>Biochem. Pharmacol.</i> , 59 (7), 821-829.	—	参考
4.2.1.2.6	<i>In vitro</i> and <i>In vivo</i> Effects of SC-48334 and a Related Amino Sugar Inhibitor on PGE2 Production. Report No. BRD-93D-1650	19■■年■■月■■日	参考
4.2.1.2.7	Modulation of Cell Surface Transferrin Receptor by the Imino-Sugar N-Butyldeoxynojirimycin (SC-48334). Report No. BRD-92D-1633	19■■年■■月■■日	参考
4.2.1.3	安全性薬理試験		
4.2.1.3.1	Ertel EA, Hasler A, Capeleto B. ACT-149071 (miglustat): Evaluation of actions on K ⁺ currents through recombinant hERG channels expressed in HEK293 cells. Actelion Research Report No B-05.005, ■■■■■■ 20■■.	20■■年■■月■■日	評価
4.2.1.3.2	CNS Evaluation of SC-48334 in Mice. Report No. BRD-88D-1376	19■■年■■月■■日	評価
4.2.1.3.3	Cardiovascular Effects of SC-48334 in the Anesthetized Dog. Report No. BRD-88D-1378	19■■年■■月■■日	評価
4.2.1.3.4	SC-48334: Effect on Gastrointestinal Motility and Gastric Secretion in the Rat. Report No. BRD-88D-1381	19■■年■■月■■日	評価
4.2.1.3.5	Contractile Effects of High Concentrations of SC-49483 on Segments of Unstimulated Guinea Pig Ileum, <i>In vitro</i> . Report No. BRD-92D-1625	19■■年■■月■■日	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験		

[illegible]

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.2.1.14	Validation of a Liquid Chromatographic/Mass Spectrometric (LC/MS) Assay for SC-49483 in Human Plasma. Report No. MRC-93S-0014	19 年 月 日	参考
4.2.2.1.15	OGT 918 Validation of an analytical method for the determination of OGT 918 in mouse plasma, rat plasma and doing vehicle by LC-MS. Inveresk Report No. 21243	20 年 月 日	参考
4.2.2.2	吸収		
4.2.2.2A	OGT 918		
4.2.2.2A.1	Pharmacokinetics and Metabolism of [3H] SC-48334 After Its Intravenous and Oral Administration to Mice. Report No. MRC-88S-0051	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.2	Pharmacokinetics and Metabolism of [3H] SC-48334 After Its Intravenous or Oral Administration to the Rat. Report No. MRC-88S-0059	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.3	Toxicokinetic Analysis of a 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat. Report No. DWVI1007 (PK repeated dose)	20 年 月 日	評価
4.2.2.2A.4 4.2.2.2.4.1	Evaluation of the SC-48334 Plasma Concentration Data from the Thirteen Week Oral Toxicity Study of SC-48334 in the Rat, SA3476 (Addendum). Report No. MRC-93S-0053 Evaluation of the SC-48334 Plasma Concentration Data from the Thirteen Week Oral Toxicity Study of SC-48334 in the Rat, SA3476. Report No. MRC-89S-0047	19 年 月 日 19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.5	Evaluation of SC-48334 Plasma Concentration Data from the One Year Oral Toxicity Study of SC-48334 in the Rat, SA3490. Report No. MRC-90S-0086	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.6	Toxicokinetic Report - Quantification of OGT 918 in Rat Plasma Samples from an Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study (WVC024). Report No. DWVI1011	20 年 月 日	評価
4.2.2.2A.7	Comparative Metabolism of [14C]SC-48334 and [14C]SC-49483 Following Oral Administration to the Dog. Report No. MRC-92S-0012	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.8	Single Dose Oral Capsules Versus Gavage Pharmacokinetics Study of SC-49483 in the Female Dog. Report No. PSA-92S-3949	19 年 月 日	参考
4.2.2.2A.9	Evaluation of the SC-48334 Plasma Concentration Data from the Oral Capsule Comparative Study of SC-48334 and SC-49483 in the Dog, SA3905. Report No. MRC-92S-0006	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.10	Pharmacokinetics and Metabolism of [3H] SC-48334 After its Multiple Intravenous Administration to Dogs. Report No. MRC-88S-0071	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.11	Pharmacokinetics and Metabolism of [3H] SC-48334 After its Intravenous and Oral Administration to Monkeys. Report No. MRC-88S-0060	19 年 月 日	評価

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.2.2A.12	Comparative Metabolism of [14C] SC-48334 and [14C] SC-49483 Following Oral Administration to the Monkey. Report No. MRC-91S-0088	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.13	Plasma and Cerebrospinal Fluid Concentrations of [3H] SC-48334 After Oral Administration to the Rhesus Monkey. Report No. MRC-89S-0070	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.14	Acute Intravenous Pharmacokinetic Study with SC-48334 in Cynomolgus Monkeys. Report No. PSA-94C-4142	19 年 月 日	評価
4.2.2.2A.15	The Pharmacokinetics of SC-48334 After Intravenous Administration to Male and Female Cynomolgus Monkeys During the Safety Study, SA4144. Report No. MRC-94S-0180	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B	OGT 924		
4.2.2.2B.1	Pharmacokinetics and Metabolism of [3H] SC-49483 After Its Intravenous and Oral Administration to the Rat (An Exploratory Study). Report No. MRC-91S-0086	19 年 月 日	参考
4.2.2.2B.2	Pharmacokinetics and Metabolism of [3H] SC-49483 After Oral Administration to the Rat. Report No. MRC-90B-0183	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B.3	The Pharmacokinetics and Metabolism of [14C] SC-49483 During the Four Week Oral Safety Study in the Rat (SA3951). Report No. MRC-92S-0074	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B.4	The Pharmacokinetics and Metabolism of [14C] SC-49483 During the Six Month Oral Safety Study in the Rat (SA4085). Report No. MRC-94S-0186 Attachment - Statement of Scientific Review, , ,	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B.5	Five Day Oral Capsule Pharmacokinetics Study of SC-49483 in the Female Dog. Report No. PSA-92S-3966	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B.6	Evaluation of Plasma Concentrations of SC-48334 After Oral Administration of SC-49483 to the Rhesus Monkey (An Exploratory Study). Report No. MRC-91S-0087	19 年 月 日	参考
4.2.2.2B.7	Evaluation of the Plasma Concentrations of [14C] SC-49483 and Its Metabolites Following Multiple Oral Doses to Rhesus Monkeys. Report No. MRC-91S-0076	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B.8	Plasma Concentrations of SC-48334 Obtained During the Oral Dose Range Finding Study (EX3971) for SC-49483 in the Cynomolgus Monkey. Report No. MRC-92S-0065	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B.9	The Pharmacokinetics and Metabolism of [14C] SC-49483 During the Four Week Oral Safety Study in the Cynomolgus Monkey (SA3965). Report No. MRC-93S-0011	19 年 月 日	評価
4.2.2.2B.10	Reassessment of the Pharmacokinetic (PK) and Metabolism Data Generated from a 52-Week Gavage Study with SC-49483 in Cynomolgus Monkeys. Report No. 1514/9-D0142	20 年 月	評価
4.2.2.3	分布		

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.2.3A	OGT 918		
4.2.2.3A.1	Determination of the In vitro Binding of [14C] OGT 918 to Plasma Proteins and Blood Cells of Rat, Monkey and Man. Report No. DWVK1009	20 年 月 日	評価
4.2.2.3B	OGT 924		
4.2.2.3B.1	Tissue Distribution of Total Radioactivity After Oral Administration of [14C] SC-49483 to Male Rats. Report No. MRC-92S-0008	19 年 月 日	評価
4.2.2.3B.2	Tissue Distribution of [14C] SC-49483 by whole Body Autoradiography After Oral Administration to the Male Rat. Report No. MRC-92B-0345	19 年 月 日	評価
4.2.2.4	代謝		
4.2.2.4A	OGT 918		
4.2.2.4A.1	In vitro Metabolic Profiling of [14C] OGT 918 in Rat, Primate and Human Liver Microsomes. Report No. DWVK1007	20 年 月 日	評価
4.2.2.4B	OGT 924		
4.2.2.4B.1	In vitro Metabolic Stability of [14C] SC-49483 after Incubation with Rat, Dog, Monkey and Human Plasma and Red Blood Cells. Report No. MRC-92S-0025	19 年 月 日	評価
4.2.2.4B.2	In vitro Metabolic Stability of [14C] SC-49483 after Incubation with Rat, Dog, Monkey and Human Mucosa, Liver S9 Fractions and Whole Blood. Report No. MRC-93S-0028	19 年 月 日	評価
4.2.2.5	排泄		
	試験を実施せず	—	
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		
	該当せず	—	
4.2.2.7	その他の薬物動態試験		
	該当せず	—	
4.2.3	毒性試験		
4.2.3.1	単回投与毒性試験		
4.2.3.1.1	Range-Finding Acute Oral Toxicity Study of SC-48334 in Mice. Report No. PSA 89S 3402	19 年 月 日	参考
4.2.3.1.2	Range-Finding Acute 24 Hour Infusion Tolerance Study of SC-48334 in Male Rats. Report No. PSA 90S 3493	19 年 月 日	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験		
4.2.3.2.1	An Exploratory Range-Finding Study of SC-48334 in Mice. Report No. PSA 89S 3491	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.2	Two Week Oral Range-Finding Toxicity Study of SC-48334 in the Mouse. Report No. PSA 88S 3319	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.3	OGT 918: 2 Week Toxicity Study in Mice with Administration by Gavage Three Times Daily. Project No. 455853, Study Report No. 21177. 20 年	20 年 月 日	評価

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.3.2.4	OGT 918: 13 Week Toxicity Study in Mice with Administration by Gavage Three Times Daily. Project No. 455869, Study report No. 21465.	20 年 月 日	評価
4.2.3.2.5	Five Day Oral Comparative Study of Sc-48334 and Sc-49483 in the Rat. Report No. PSA 90S 3589	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.6	Five Day Oral Comparative Toxicity study of SC-48334 and SC-49483 in the Rat. Report No. PSA 90S 3610	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.7	Eight Day Oral Toxicity Study of SC-48334 in the Rat. Report No. PSA 90S 3578	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.8	Four Week Gavage Toxicity Study of SC-49483 in the Rat. Report No. PSA 93S 3951	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.9	Four Week Oral Toxicity Study of SC-48334 in the Rat. Report No. PSA 89S 3378 Report Amendment # 1	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.10	Four Week Oral Dose Escalation Toxicity Study with SC-48334 in Rats. Report No. PSA 89C 3506	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.11	Four Week Oral toxicity Study of SC-48334 in the Rat. Report No. PSA 89S 3341 Report Amendment # 1	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.12	13 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat with a 4 week Interim Kill and a 4 Week Treatment-Free Period. Report No.WVC/001 Final Report - Interim Kill Final Report - Terminal Kill	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.13	Thirteen Week Oral Toxicity Study with WC-48334 in Rats. Report No. PSA 90C 3476	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.14	26-Week Oral Gavage Toxicity Study with Sc-49483 in Rats. Report No. P30S4085	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.15	One Year Oral Toxicity Study of SC-48334 in Rats		
4.2.3.2.15.1	One Year Oral Toxicity Study of SC-48334 in Rats. Report No. PSA 91C 3490	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.15.2	SC-48334 FDA Briefing Document Spontaneous Myocardial Degeneration and Fibrosis Complex in Rats. PSA-94S-B001 Based on the One Year Oral Toxicity Study of SC-48334 in Rats. Report No. PSA 91C 3490	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.15.3	Re-evaluation of Epididymides and Testes from One Year Oral Toxicity Study of SC-48334 in Rats. Report No. K00/030 Based on the One Year Oral Toxicity Study of SC-48334 in Rats. Report No. PSA 91C 3490	20 年 月 日	参考
4.2.3.2.16	Two Week Exploratory Intravenous Toxicity Study of SC-48334 in the Female Rat. Report No. PSA 90S 3591	19 年 月 日	参考
4.2.3.2.17	Oral Comparative Study of SC-48334 and SC-49483 in the Dog. Report No. PSA 91S 3609	19 年 月 日	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.3.2.18	Two Week Oral Range-Finding Toxicity Study of SC-48334 in the Dog. Report No. PSA 89C 3467	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.19	Oral Capsule Comparative Study of SC-48334 and SC-49483 in the Dog. Report No. PSA 92S 3905	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.20	Two Week Oral Range-Finding Toxicity Study of SC-48334 in the Dog. Report No. PSA 89C 3394	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.21	Four Week Escalating Dosage Oral Toxicity Study of SC-48334 in the Dog. Report No. PSA 90S 3533	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.22	Six Day Repeated dose Oral Range-Finding Study of SC-49483 Administered to Cynomolgus Monkeys. Report No. PSA 93C 3971	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.23	A 28-Day Oral (Intubation) Toxicity Study with SC-48334 in Rhesus Monkeys (SA3346). Report No. PSA 89C 3346	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.24	Twenty-Eight Day Repeated dose Oral Toxicity Study of SC-49483 Administered to Cynomolgus Monkeys. Report No. PSA 93C 3965 The Pharmacokinetics and Metabolism of [14C]SC-49483 During the Four Week Oral Safety Study in the Cynomolgus Monkey (SA3965).	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.25	52 Week Gavage Toxicity Study with SC-49483 in Cynomolgus Monkeys. Report No. P30S4078 52 Week Gavage Toxicity Study with SC-49483 in Cynomolgus Monkeys: Pathology report on Epididymides and testis after 8 wk recovery period ■■■, ■■■ Project no. K00/031	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.2.26	4 Week Intravenous Infusion Toxicity study with SC-48334 in Cynomolgus Monkeys (SA4144). Report No. P30S4144 Pathology Peer Review for: Four Week Intravenous Infusion Toxicity Study with SC-48334 in Cynomolgus Monkeys (SA4144/6127-176)	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.3	遺伝毒性試験		
4.2.3.3.1	<i>In vitro</i> 試験		
4.2.3.3.1.1	Bacterial Reverse Mutation Assay. Report No. WVC/002	19■■年■■月	参考
4.2.3.3.1.2	An Evaluation of the Mutagenic Potential of SC-48334 in the Ames Salmonella/Microsome Assay. Report No. PSA-89S-3397	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.3.1.3	An Evaluation of the Mutagenic Potential of SC-48334 (NBDG Route) in the Ames Salmonella/Microsome Assay. Report No. PSA 90S 3568	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.3.1.4	An Evaluation of the Mutagenic Potential of SC-48334 in the CHO/HGPRT Mutation Assay. Report No. PSA 89S-3411	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.3.1.5	<i>In vitro</i> Mammalian Cell Cytogenetic Test: Human Lymphocyte. Report No. WVC/008	19■■年■■月■■日	参考
4.2.3.3.1.6	An Evaluation of the Mutagenic Potential of SC-49483 in the Ames Salmonella/Microsome Assay. Report No. PSA 92S 3891	19■■年■■月■■日	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.3.3.1.7	An Evaluation of the Potential of SC-49483 to Induce Chromosome Aberrations <i>In vitro</i> in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells. Report No. PSA 95S 4240	19 年 月 日	参考
4.2.3.3.1.8	An Evaluation of the Mutagenic Potential of SC-49483 in the CHO/HGPRT Mutation Assay. Report No. PSA 92S 3893	19 年 月 日	参考
4.2.3.3.2	<i>In vivo</i> 試験		
4.2.3.3.2.1	An Evaluation of the Potential of SC-48334 to Induce Micronucleated Polychromatic Erythrocytes in the Bone Marrow Cells of Mice. Report No. PSA-89S-3455	19 年 月 日	参考
4.2.3.3.2.2	OGT 918 - SAR Assessment. Report No. CO8091	20 年 月 日	参考
4.2.3.3.2.3	DEREK Consultancy Report. Report No. LUK/MDB/001	19 年 月 日	参考
4.2.3.4	がん原性試験		
4.2.3.4.1	長期がん原性試験		
4.2.3.4.1.1	2-Year Carcinogenicity Study in Mice with Administration by Gavage Three Times Daily. Report No: 23296, Actelion Report No. T-06.110	20 年 月 日	評価
4.2.3.4.1.2	2-Year Carcinogenicity Study in Rats with Administration by Gavage Three Times Daily. Report No: 23254. Actelion Report No. T-06.109	20 年 月 日	評価
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験		
	試験を実施せず		
4.2.3.4.3	その他の試験		
	該当せず		
4.2.3.5	生殖発生毒性試験		
4.2.3.5.1	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	Oral (Gavage) Rat General Reproductive Performance Dose Ranging Study. Report No. WVC/007	19 年 月	参考
4.2.3.5.1.2	Rat Oral (Gavage) Male Fertility Study. Report No. WVC/012	20 年 月	参考
4.2.3.5.1.3	Male Rat Oral (Gavage) Fertility Investigation Study. Report No. WVC/020	20 年 月 日	参考
4.2.3.5.1.4	Rat Oral (Gavage) Female Fertility and Embryonic Development Study. Report No. WVC/013	20 年 月 日	参考
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験		
4.2.3.5.2.1	Oral (Gavage) Toxicokinetic Study in the Rat. Report No. WVC0030	20 年 月 日	参考
4.2.3.5.2.2	A Range Finding Study of SC-48334 in Pregnant Rats. Report No. PSA 89S 3401	19 年 月 日	参考
4.2.3.5.2.3	A Repeat Range-Finding Study of SC-48334 in Pregnant Rats. Report No. PSA 89S 3512	19 年 月 日	参考
4.2.3.5.2.4	A Range-Finding Study of SC-49483 in Pregnant Rats. Report No. PSA 92S 3918	19 年 月 日	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.3.5.2.5	A Range-Finding Study of SC-48334 in Pregnant Rabbits. Report No. PSA 89S 3454	19 年 月 日	参考
4.2.3.5.2.6	A Segment II Teratogenic Evaluation of SC-48334 in Rabbits. Report No. PSA 89S 3489	19 年 月 日	参考
4.2.3.5.2.7	A Range-Finding Study of SC-49483 in Pregnant Rabbits. Report No. PSA 93S 3934	19 年 月 日	参考
4.2.3.5.2.8	Oral (Gavage) Rabbit Developmental Toxicity Dose Ranging Study. Report No. WVC/016	19 年 月	参考
4.2.3.5.2.9	Oral (Gavage) Rabbit Developmental Toxicity Study. Report No. WVC/017	20 年 月	参考
4.2.3.5.2.10	Oral (Gavage) Rabbit Maximum Repeatable Dose (MRD) Study. Report No. WVC/015	19 年 月	参考
4.2.3.5.3	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	Oral Gavage Rat Pre- and Post-Natal Development Toxicity Study Report No. WVC/014	20 年 月 日	参考
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験		
4.2.3.5.4.1	Oral (Gavage) Juvenile Developmental Toxicity Study Report No. WVC/024	20 年 月 日	参考
4.2.3.5.4.2	Nonclinical Expert Statement (Module 2.4 of EMEA/H/C/435/S/22) SIAMED FUM 004: Neurotoxicity study in the rat. And SIAMED FUM 005: Juvenile growth study in the rat., 4 December 2006	20 年 月 日	参考
4.2.3.6	局所刺激性試験		
4.2.3.6.1	Exploratory Primary Dermal Irritation Study of SC-48334 in Rabbits. Report No. PSA-89S-3546	19 年 月 日	参考
4.2.3.7	その他の毒性試験		
4.2.3.7.1	抗原性試験		
	該当せず	—	
4.2.3.7.2	免疫毒性試験		
4.2.3.7.2.1	Sensitization Potential of SC-48334: Mouse Ear Swelling Test. Report No. PSA-90S-3555	19 年 月 日	参考
4.2.3.7.2.2	Re-evaluation of Lymphoid Tissues from a 13-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat with a 4-Week Treatment Free Period. Report No. K00/024	20 年 月 日	参考
4.2.3.7.2.3	The Effect of In vivo Administration of SC-48334 Upon Lymphocyte Subset Frequencies and Functional Lymphocyte Responses. Report No. BRD-88D-1395	19 年 月 日	参考
4.2.3.7.2.4	Lymphocyte Subset Analysis in Peripheral Blood and Spleen of Cynomolgus Monkeys Exposed to SC-48334 During a 4-Week Intravenous Infusion Toxicity Study (SA4144). , , , Report No. P3096039	19 年 月 日	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.2.3.7.2.5	Lymphocyte Subset Analysis in Peripheral Blood, Spleen and Thymus of Rats Exposed to SC-49483 During a 26 Week Oral Safety Study (SA4085). Report no. PSA-96S-30-960058	19 年 月 日	参考
4.2.3.7.2.6	28-Day Host Resistance Study with OGT 918 in Mice. Report No. 7213-102	20 年 月 日	参考
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験		
4.2.3.7.3.1	The effect of miglustat on testosterone production in rat Leydig cells <i>in vitro</i> . Actelion Report No.T-06.045	20 年 月 日	参考
4.2.3.7.3.2	The effect of miglustat on the pituitary-testicular endocrine axis in the rat: Determination of hormone levels. Amended Study Report: AMT-06/03 Document No. T-07.301	20 年 月 日	参考
4.2.3.7.4	依存性試験		
	該当せず	—	
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験		
	該当せず	—	
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験		
	該当せず	—	
4.2.3.7.7	その他の試験		
Study to investigate testicular toxicity of OGT 918			
4.2.3.7.7.1	OGT 918: 13 Week Oral (Gavage Administration) Toxicity Study in the Male Rat with a 16(or is it 8) Week Treatment-Free Period. Report No. 1514/008	20 年 月	参考
Effect of Diet on OGT 918 Toxicity			
4.2.3.7.7.2	Twelve Day Exploratory Study of the Gastrointestinal effects of SC-48334 and 65% Dietary Dextrose in the Female Rat. Report No. PSA-89S-3482	19 年 月 日	参考
4.2.3.7.7.3	Two Week Exploratory Study of the Gastrointestinal Effects of SC-48334 and 65% Dietary Dextrose in the Female Rat. Report No. PSA-89S-3475	19 年 月 日	参考
4.2.3.7.7.4	Exploratory Study on the Effects of High Dietary Dextrose on SC-48334 Gastrointestinal Effects in Beagle Dogs. Report No PSA-90S-3552	19 年 月 日	参考
Effect of Dosing Vehicle on OGT 918 Toxicity			
4.2.3.7.7.5	Two Week Exploratory Oral Dose (T.I.D.) Study of Gastrointestinal Effects of SC-48334 in the Female Rat. Report No. PSA-89C-3408	19 年 月 日	参考
Studies to investigate neurotoxicity of OGT 018			
4.2.3.7.7.6	Effect of Miglustat (OGT 918) Treatment on Rat Brain Glycolipids. Actelion T-06.217 based on study 1514/008 (13 week rat study)	20 年 月 日	参考
4.2.3.7.7.7	26-Week Neurotoxicity Study in Rats. 004 CTL PR1271 Actelion Report number T-07.016	20 年 月 日	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日	資料
4.3	参考文献		
4.3.1	Aerts JM, Pandit UK, Koomen GJ, Overkleeft HS, Vianello P, Inventors. Deoxynojirimycin derivatives and their uses as glucosylceramidase inhibitors. International Patent Application. Publication Number WO 98/02161. Publication Date, 22 January, 1998.	—	
4.3.2	Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (Ed. Scriver et al, 8th edition). 2001;vol 3: 3635–68.	—	
4.3.3	Boot RG, Verhoek M, Donker-Koopman W, et al. Identification of the non-lysosomal glucosylceramidase as beta-glucosidase 2. J Biol Chem 2007; 282(2):1305–12.	—	
4.3.4	Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. Nat Med 1999;5(1):112–5.	—	
4.3.5	Salvioli R, Scarpa S, Ciaffoni F, et al. Glucosylceramidase mass and subcellular localization are modulated by cholesterol in Niemann-Pick disease type C. J Biol Chem 2004;279(17):17674–80.	—	
4.3.6	Sawkar AR, Cheng WC, Beutler E, Wong CH, Balch WE, Kelly JW. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta -glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(24):15428–33.	—	
4.3.7	van Weely S, Brandsma M, Strijland A, Tager JM, Aerts JM. Demonstration of the existence of a second, non lysosomal glucocerebrosidase that is not deficient in Gaucher disease. Biochim Biophys Acta 1993;1181(1):55–62.	—	
4.3.8	Yildiz Y, Matern H, Thompson B, et al. Mutation of beta-glucosidase 2 causes glycolipid storage disease and impaired male fertility. J Clin Invest 2006;116(11):2985–94.	—	

第 5 部 臨床試験報告書

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
モジュール 5	臨床試験報告書		
5.1	第 5 部(モジュール 5)目次		
5.2	全臨床試験一覧表		
5.3	臨床試験報告書		
5.3.1	生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書		
5.3.1.1.1	NQ3-94-02-107: Relative Bioavailability of SC-48334 from Single Oral Doses of Three Formulations of the Prodrug SC-49483 Given to HIV-1 (+) Volunteers. ■■■■■, ■■■■■ Report No. NQ3-95-06-107	19■■年■■月■■日 (19■■年■■月ー 19■■年■■月)	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
5.3.1.1.2	NQ3-93-02-104: Phase I Study to Assess the Bioavailability of SC-48334 and SC-49483 from Single Oral Doses of SC-49483 Given to HIV-1 (+) Volunteers Under Fasted and Fed Conditions. [REDACTED], [REDACTED] Report No. NQ3-94-06-104	19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (19[REDACTED]年[REDACTED]月ー 19[REDACTED]年[REDACTED]月)	参考
5.3.1.1.3	NS8-91-02-010: Phase I Study of the Effects of Sucrase Replacement Therapy on the Tolerability and Pharmacokinetics of SC-48334 in HIV-1 (+) Volunteers with ≥300 CD4+ Cells/mm ³ . [REDACTED], [REDACTED] Report No. NS8-93-06-010	19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (19[REDACTED]年[REDACTED]月ー 19[REDACTED]年[REDACTED]月)	参考
5.3.1.1.4a	OGT 918-014: A randomized, open labeled relative bioavailability and food effect 3-way, single dose, crossover study of OGT 918 in healthy volunteers. [REDACTED] Report Number 20345	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.1.1.4b	OGT 918-014 Pharmacokinetic report: Quantification of OGT 918 in human plasma samples from an Oxford Glycosciences clinical study ([REDACTED] study No 015111). [REDACTED] Project No. DWVI1014	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書		
	該当せず		
5.3.1.3	<i>In vitro-In vivo</i> の関連を検討した試験報告書		
	該当せず		
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書		
5.3.1.4.1	OGT 918: Development of a Method for the Determination in Plasma. [REDACTED] Report No. 97042	19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (19[REDACTED]年[REDACTED]月ー 19[REDACTED]年[REDACTED]月)	参考
5.3.1.4.2	Validation of an LC-MS Assay, using Solid Phase Extraction, for the Quantification of OGT 918 in Human Plasma. [REDACTED], [REDACTED] Report No. DWVI1000	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	参考
5.3.1.4.3	Methods for biochemical analyses in clinical trials OGT 918-001, OGT 918-003, and OGT 918-004. [REDACTED], [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考
5.3.1.4.4	Quantification of OGT 918 in Human Plasma Samples for the Cross-Validation of Two Different Methods Conducted at Different Laboratories. [REDACTED], [REDACTED] Report No. DWVI1012	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	参考
5.3.1.4.5	The determination of OGT 918 drug substance solubility class based on a biopharmaceutics classification system (BCS). [REDACTED] Report No. 3238	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考
5.3.1.4.6	Method Validation Report – The Determination of Loss on Drying of OGT 918 Active Pharmaceutical Ingredient. Report No. 3266	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考
5.3.1.4.7	OGT-918: Analysis of plasma samples from clinical studies OGT 918-001, and OGT 918-002. [REDACTED] Report, Study No. 98020	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考
5.3.1.4.8	Simulation of Plasma OGT 918 Concentrations Following Repeated Oral Dosing in Patients with Gaucher Disease. Study: OGT 918-001, Report No. WVI1002	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考
5.3.1.4.9	Validation of a method for the determination of miglustat in human plasma by LC-MS/MS, Study No. SBA_S_06041	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書		
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書		
5.3.2.1.1	Determination of the In vitro Binding of [14C] OGT 918 to Plasma Proteins and Blood Cells of Rat, Monkey and Man. [REDACTED], [REDACTED] Report No. DWVK1009	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		
5.3.2.2.1	<i>In vitro</i> Metabolic Profiling of [14C] OGT 918 in Rat, Primate and Human Liver Microsomes. [REDACTED], [REDACTED] and [REDACTED], [REDACTED] Report No. DWVK1007	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.2.2.2	Investigation of the Potential Inhibitory Effect of OGT 918 on the Metabolism of Cytochrome P450 (CYP) Model Substrates Report No. DWVK1000	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		
5.3.2.3.1	Evaluation of OGT 918 interaction with P-glycoprotein using the Caco-2 cell culture model. [REDACTED], Study No. 7213-100	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	評価
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書		
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書		
OGT 918-019 試験			
5.3.3.1.1a	OGT 918-019: A Phase I Study to Investigate the Absorption and Excretion of [14C] OGT 918 (Miglustat; Zavesca) Following Oral Administration to Healthy Volunteers. [REDACTED] Report Number. 22674	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.3.1.1b	OGT 918-019: Investigation into the identity of radiolabel metabolites present in urine, plasma and faeces and the quantification of OGT 918 in urine, plasma and feces and the quantification of OGT 918 in urine collected during [REDACTED] study No.174734 (Oxford Glycosciences (UK) Ltd Clinical study No OGT 918-019) in which human volunteers received a single oral administration of [14C] OGT 918. [REDACTED] Report Number 25528	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.3.1.1.c	OGT 918-019 Bioanalytical report: Quantification of OGT 918 in human plasma samples from [REDACTED] Study No 174734(Oxford Glycosciences (UK) Ltd Clinical study No OGT 918-019). [REDACTED] Reference Number DWVI1015	(20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
国内試験			
5.3.3.1.2	AC-056-101 : 日本人健康成人男子を対象としたミグルスタット単回投与時の薬物動態試験 Report Number: D-11.188	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.2.1	OGT 918-007 Pharmacokinetic report: A Phase I/II Randomized Controlled Study of OGT 918 in Adult and Juvenile Patients with Niemann-Pick Type C Disease. Reference Number: DWVK1036	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	評価
5.3.3.2.2	OGT 918-006 Pharmacokinetic report: A Phase I/II Randomized, Controlled Study of OGT 918 in Patients with Neuronopathic Gaucher Disease. Reference Number: DWVK1028	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	参考
5.3.3.2.3	OGT 918-009 Pharmacokinetic report: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Patients with G _{M2} Gangliosidosis. Reference Number: DWVK1037	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 (20[REDACTED]年[REDACTED]月ー 20[REDACTED]年[REDACTED]月)	参考
5.3.3.2.4	OGT 918-002 Pharmacokinetic report: Quantification of OGT 918 in Human Plasma Samples from Study OGT 918-002. [REDACTED] report No. DWVI1003	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考
5.3.3.2.5	OGT 918-001 Pharmacokinetic Report: A Phase I/II Study of Open-Label OGT 918 in Adult Patients with Gaucher Disease. [REDACTED] Project No. WVI1001	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
5.3.3.2.6	OGT 918-003 Pharmacokinetic report: Quantification of OGT 918 in Human Plasma Samples from Study OGT 918-003. study No. DWVI1004	20 年 月 日	参考
5.3.3.2.7	OGT 918-004 Pharmacokinetic report: Quantification of OGT 918 in Human Plasma Samples from Study OGT 918-004. Quintiles Project No. DWVI1005	20 年 月 日	参考
5.3.3.2.8	OGT 918-005 Pharmacokinetic Report Appendix: A Phase II Monotherapy Study of Open-Label OGT 918 in Adult Patients with type 1 Gaucher Disease. Reference No. DWVK1026	20 年 月 日	参考
5.3.3.2.9	NS8-88-02-001: Phase I Rising Dose Tolerability Study of SC-48334 in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Advanced AIDS Related Complex. Report No. NS8-93-06-001	19 年 月 日 (19 年 月 – 19 年 月)	参考
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書		
5.3.3.3.1	Cross-study population pharmacokinetics of Vevesca in subjects with Gaucher and Fabry disease. , , and ,	20 年 月 日	参考
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書		
	該当せず	—	
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書		
	該当せず	—	
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書		
	該当せず	—	
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書		
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書		
5.3.5.1.1	OGT 918-007: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Adult and Juvenile Patients with Niemann-Pick Type C Disease – 12-month Report. Document No. D-06.040	20 年 月 日 (2002 年 3 月 – 20 年 月)	評価
5.3.5.2	非対照試験報告書		
OGT 918-007 試験			
5.3.5.2.1	OGT 918-007: A non-randomized sub-study of OGT 918 in pediatric patients with Niemann-Pick Type C Disease – 12 months. Document No. D-06.041	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	評価
5.3.5.2.2	OGT 918-007: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Adult and Juvenile Patients with Niemann-Pick Type C Disease – 24-month Report. Document No. D-07.046	20 年 月 日 (2002 年 3 月 – 20 年 月)	評価
5.3.5.2.3	OGT 918-007: A non-randomized sub-study of OGT 918 in pediatric patients with Niemann-Pick Type C Disease – 24 months. Document No. D-07.078	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	評価
5.3.5.2.4	OGT 918-007: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Adult and Juvenile Patients with Niemann-Pick Type C Disease – End of study, 42 months. Document No. D-08.362	20 年 月 日 (2002 年 3 月 – 20 年 月)	評価
5.3.5.2.5	OGT 918-007: A non-randomized sub-study of OGT 918 in pediatric patients with Niemann-Pick type C Disease – End of study 36 months. Document No. D-08.363	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	評価
5.3.5.2.6	OGT 918-007 Analyses of individual patient reports: Individual efficacy analysis of patients treated with Miglustat in the main study and in the pediatric substudy. Baseline to last value, end of study data. Document No. D-08.411	20 年 月 日	評価
レトロスペクティブ調査			

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
5.3.5.2.7	NPC retrospective Survey of patients treated with miglustat: Stage I Report. Document No. D-09.431	20 年 月 日	参考
5.3.5.2.8	NPC retrospective Survey of the natural history of NPC disease: Stage II Report. Document No. D-09.429	20 年 月 日	参考
国内試験			
5.3.5.2.9	AC-056C301: 日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象としたミグルスタットのオープンラベル試験 (中間報告書)	20 年 月 日 (20 年 月 月一 実施中)	評価
5.3.5.2.10	AC-056C301: 日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象としたミグルスタットのオープンラベル試験 (中間報告書 2: 6 ヶ月評価期間終了時) Report Number: D-11.485	20 年 月 日 (20 年 月 月一 実施中)	評価
5.3.5.2.11	AC-056C302: 日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象としたミグルスタットの臨床試験 (中間報告書). Document No. D-11.599	20 年 月 日 (20 年 月 月一 実施中)	参考
5.3.5.2.12	AC-056C302: 日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象としたミグルスタットの臨床試験 (中間報告書<2>). Document No. D-11.796	20 年 月 日 (20 年 月 月一 実施中)	参考
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書		
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy (ISE). Document No. D-09.379	20 年 月 日	参考
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety (ISS). Document No. D-09.380	20 年 月 日	参考
5.3.5.4	その他の試験報告書		
ゴーシェ病 I 型患者を対象とした試験			
	OGT 918-004 試験		
5.3.5.4.1	OGT 918-004: A Phase II, Randomisation Study of Open-Label OGT 918 and Cerezyme given as Monotherapy or Combination Therapy in Adult Patients with Type I Gaucher Disease – 6 month report. Report No. OGT 918-004	20 年 月 日 (19 年 月 月一 20 年 月 月)	参考
5.3.5.4.2	OGT 918-004 Final Analysis: A Phase II, Randomisation Study of Open-Label OGT 918 and Cerezyme given as Monotherapy or Combination Therapy in Adult Patients with Type I Gaucher Disease – 24 months. Report No. OGT 918-004 (Final Analysis)	20 年 月 日 (19 年 月 月一 20 年 月 月)	参考
	OGT 918-001 試験		
5.3.5.4.3	OGT 918-001: A Phase I/II Study of Open-Label OGT 918 in Adult Patients with Gaucher Disease – 12 months. Report No. OGT 918-001	20 年 月 日 (1998 年 3 月 月一 20 年 月 月)	参考
5.3.5.4.4	OGT 918-001X: A Phase I/II Study of Open-Label OGT 918 in Adult Patients with Gaucher Disease (Extended Treatment Period) – 24 months. Report No. OGT 918-001X	20 年 月 日 (1998 年 3 月 月一 20 年 月 月)	参考
5.3.5.4.5	OGT 918-001 Final Analysis: A Phase I/II Study of Open-Label OGT 918 in Adult Patients with Gaucher Disease (Main and Extended Treatment Period – 42 months. Report No. OGT 918-001 (Final Analysis)	20 年 月 日 (1998 年 3 月 月一 20 年 月 月)	参考
	OGT 918-003 試験		
5.3.5.4.6	OGT 918-003: A Phase I/II Study of Open Label OGT 918 (50 mg TID) in Adult Patients with Type I Gaucher Disease – 6 months. Report No. OGT 918-003	20 年 月 日 (1999 年 12 月 月一 2000 年 7 月)	参考
5.3.5.4.7	OGT 918-003X: A Phase I/II Study of Open Label OGT 918 (50 mg TID) in Adult Patients with Type I Gaucher Disease (Extended Treatment Period) – 12 months. Report No. OGT 918-003X	20 年 月 日 (1999 年 12 月 月一 20 年 月 月)	参考

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
5.3.5.4.8	OGT 918-003: A Phase I/II Study of Open-Label OGT 918 (50 mg TID) in Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease – 24 months. Report No. OGT 918-003 (Final Analysis)	20 年 月 日 (1999 年 12 月 – 20 年 月)	参考
	OGT 918-005 試験		
5.3.5.4.9	OGT 918-005: A Phase II Monotherapy Study of Open-Label OGT 918 in Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease. Report No. OGT 918-005	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
	OGT 918-016 試験		
5.3.5.4.10	OGT 918-016: A Phase IIIb Open-Label Study of Long-Term OGT 918 Treatment in Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease who have previously been treated with OGT 918. Document No. D-09.630	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
ゴーシェ病 III 型患者を対象とした試験			
	OGT 918-006 試験		
5.3.5.4.11	OGT 918-006: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Patients with Neuronopathic Gaucher disease – 12-month Report. Report Number D-06.039	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
5.3.5.4.12	OGT 918-006: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Patients with Neuronopathic Gaucher disease – End of study. Report Number D-09.118	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
GM2 ガングリオシドーシス患者を対象とした試験			
	OGT 918-009 試験		
5.3.5.4.13	OGT 918-009: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Patients with G _{M2} Gangliosidosis – 12-month Report. Report Number D-06.042	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
5.3.5.4.14	OGT 918-009: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Patients with G _{M2} Gangliosidosis – 24-month Report. Report Number D-06.043	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
5.3.5.4.15	OGT 918-009: A Randomized Controlled Study of OGT 918 in Patients with G _{M2} Gangliosidosis End of study 36-month Report. Report Number D-08.105	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
ファブリー病患者を対象とした試験			
	OGT 918-002 試験		
5.3.5.4.16	OGT 918-002: A Phase I/II Study of Open-Label OGT 918 In Subjects with Symptomatic Fabry Disease. Report No. OGT 918-002	20 年 月 日 (19 年 月 – 20 年 月)	参考
5.3.5.4.17	OGT 918-011: Open-label, non-comparative, multi-center study to evaluation the long-term efficacy, safety and tolerability of oral miglustat as a maintenance therapy after a switch from enzyme replacement therapy in adult patients with stable type 1 Gaucher. Document No. D-11.162	20 年 月 日 (20 年 月 – 20 年 月)	参考
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6.1	10th Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): ZAVESCA® (miglustat). covering the period 20 October 2009 – 19 October 2010	20 年 月 日	参考
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録		
5.3.7.1	症例一覧表	—	
5.3.7.2	患者ごとの副作用一覧表	—	
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	—	
5.3.7.4	臨床検査値異常変動一覧表	—	
5.3.7.5	臨床検査値変動図	—	

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
5.4	参考文献		
5.4.1	[Abel 2009] Abel LA, Walterfang M, Fietz M, et al. Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. <i>Neurology</i> 2009;72:1083–1086.	—	
5.4.2	[Chien 2007] Chien YH, Lee N-C, Tsai L-K, et al. Treatment of Niemann-Pick disease type C in two children with miglustat: Initial responses and maintenance of effects over 1 year. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2007;30:826.	—	
5.4.3	[Garver 2007] Garver WS, Francis GA, Jelinek D, et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. <i>Am J Med Genet A</i> . 2007;143:1204–1211.	—	
5.4.4	[Inchingolo 1985] Inchingolo P, Spanio M. On the identification and analysis of saccadic eye movements – a quantitative study of the processing procedures. <i>IEEE Trans Biomed Eng</i> 1985;32:683–695.	—	
5.4.5	[Inokuchi 1987] Inokuchi J-I, Radin NS. Preparation of the active isomer of 1-phenyl-2-decanoylamino-3-morpholino-1-propanol, inhibitor of murine glucocerebrosidase synthetase. <i>J Lipid Res</i> 1987;28:565–571.	—	
5.4.6	[Iturriaga 2006] Iturriaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. <i>J Neurol Sci</i> 2006;249:1–6.	—	
5.4.7	[Kroboth 1998] Kroboth PH, Folan MM, Bauer KS, et al. Do alprazolam-induced changes in saccadic eye movement and psychomotor function follow the same time course? <i>J Clin Pharmacol</i> 1998;38:337–346.	—	
5.4.8	[Patterson 1993] Patterson MC, Di Bisceglie AM, Higgins JJ, et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann-Pick disease type C. <i>Neurology</i> 1993;43:61–64.	—	
5.4.9	[Patterson 2001] Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, et al. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds). <i>The metabolic and molecular bases of inherited disease</i> . New York: McGraw Hill, 2001;3611–3633.	—	
5.4.10	[Patterson2007] Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease : a randomized controlled study. <i>Lancet Neurol</i> 2007;6:765-72.	—	
5.4.11	[Paul 2004] Paul CA, Boegle AK, Maue RA. Before the loss: neuronal dysfunction in Niemann-Pick Type C disease. <i>Biochim Biophys Acta</i> 2004;1685:63–76.	—	
5.4.12	[Pineda 2010]Pineda M, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. <i>Mol Genet Metab</i> 2010; 99: 358–366.	—	
5.4.13	[Platt 2008] Platt FM, Jeyakumar M. Substrate reduction therapy. <i>Acta Paed Suppl</i> 2008;97:88–93.	—	
5.4.14	[Sarna 2003] Sarna JR, Larouche M, Marzban H, et al. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann-Pick type C disease. <i>J Comp Neurol</i> 2003;456:279–291.	—	

モジュール番号	標題	報告書作成日 (試験期間)	資料
5.4.15	[Schulze 2009] Schulze H, Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane degradation: Cellular topology and biochemistry of lysosomal lipid degradation. Biochim Biophys Acta 2009;1793:674–683.	—	
5.4.16	[Steinberg 1994] Steinberg SJ, Ward CP, Fensom AH. Complementation studies in Niemann-Pick disease type C indicate the existence of a second group. J Med Genet 1994;31:317–320.	—	
5.4.17	[Vanier 1991] Vanier M, Rodriguez-Lafasse C, Rousson R, et al. Type C Niemann-Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. Biochim Biophys Acta 1991;1096:328–337.	—	
5.4.18	[Vanier 1996] Vanier MT, Duthel S, Rodriguez-Lafrasse C, et al. Genetic heterogeneity in Niemann-Pick disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis. Am J Hum Genet 1996;58:118–25.	—	
5.4.19	[Vunnam 1980] Vunnam RR, Radin NS. Analogs of ceramide that inhibit glucocerebrosidase in mouse brain. Chem Phys Lipids 1980;26:265–278.	—	
5.4.20	[Walkley 1998] Walkley SU. Cellular pathology of lysosomal storage disorders. Brain Pathol 1998;8:175–193.	—	
5.4.21	[Walkley 2000] Walkley SU, Zervas M, Wiseman S. Gangliosides as modulators of dendritogenesis in normal and storage disease-affected pyramidal neurons. Cereb Cortex 2000;10:1028–1037.	—	
5.4.22	[Wraith 2009] Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Gen Metab 2009;98:152–165.	—	
5.4.23	[Zafeiriou 2003] Zafeiriou DI, Triantafyllou P, Gombakis NP, et al. Niemann-Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. Ped Neurol 2003;29:242–244.	—	
5.4.24	[Zervas 2001] Zervas M, Somers KL, Thrall MA, et al. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. Curr Biol 2001;11:1283–1287.	—	

1.13. その他

該当なし