

審議結果報告書

平成 25 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ノーモサング点滴静注250mg

〔一 般 名〕 ヘミン

〔申 請 者〕 シミックホールディングス株式会社

〔申請年月日〕 平成24年3月26日

〔審 議 結 果〕

平成 25 年 2 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象にした使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

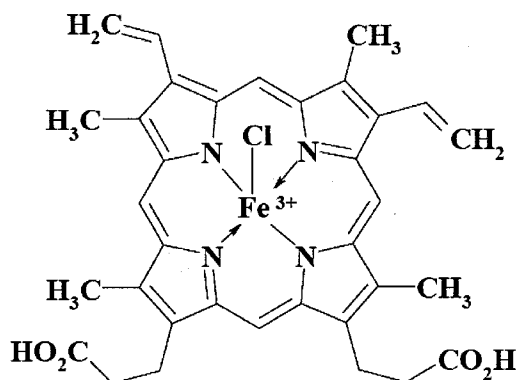
平成 25 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ノーモサング点滴静注 250mg
[一 般 名] ヘミン
[申 請 者 名] シミックホールディングス株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 26 日
[剤形・含量] 1 アンプル中にヘミン 250mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{34}H_{32}ClFeN_4O_4$

分子量: 651.94

化学名: (日 本 名) 二水素 クロロ[7,12-ジエテニル-3,8,13,17-テトラメチル-21H,23H-ポルフィン-2,18-ジプロパノアト(4-)-N21,N22,N23,N24]鉄酸(2-)

(英 名) Dihydrogen chloro[7,12-diethenyl-3,8,13,17-tetramethyl-21H,23H-porphine-2,18-dipropanoato(4-)-N21,N22,N23,N24]ferrate(2-)

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 9 月 8 日付薬食審査発 0908 第 6 号 厚生労働省
医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] ワクチン等審査部

審査結果

平成 25 年 2 月 8 日

[販 売 名] ノーモサング点滴静注 250mg
[一 般 名] ヘミン
[申 請 者 名] シミックホールディングス株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善に対する有効性は期待でき、安全性は忍容可能と判断する。なお、日本人での投与経験が極めて限られていることから、本剤投与後の血管障害と本剤再投与時における鉄過剰症の発現状況等の安全性や有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善
[用法・用量] 通常、ヘミンとして 3mg/kg を 1 日 1 回、4 日間点滴静注する。ただし、1 日あたりの投与量は 250mg を超えないこと。
[承認条件] 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象にした使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 24 年 10 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ノーモサング注射液 2. 5 %
[一 般 名]	ヘミン
[申 請 者 名]	シミックホールディングス株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 26 日
[剤形・含量]	1 アンプル中にヘミン 250mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	急性ポルフィリン症（急性間欠性ポルフィリン症、多様性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症）患者における急性発作症状の改善
[申請時用法・用量]	通常、ヘミンとして 3mg/kg を 1 日 1 回、4 日間点滴静注する。インラインフィルターを使用して、前腕の太い静脈又は中心静脈から少なくとも 30 分以上かけて点滴静注する。
[特記事項]	希少疾病用医薬品（平成 23 年 9 月 8 日指定）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ヘミン（以下、「本剤」）は、1985 年にフィンランドの Leiras 社により急性ポルフィリン症の治療薬として開発されたヘム－アルギニン製剤であり、ヘム合成経路の最初の律速酵素であるδ-アミノレブリン酸（以下、「ALA」）合成酵素活性をネガティブフィードバック機構により阻害するとされている。

ポルフィリン症は、ヘム合成経路に関わる 8 つの酵素のうち、ALA 合成酵素を除く 7 つの酵素のいずれかの遺伝子に異常を来すことにより引き起こされる一連の疾患の総称である（表 1-1）。酵素の遺伝子異常による酵素活性の低下に伴い、ヘム産生量の減少と同時にポルフィリン前駆体（ポルフォビリノーゲン（以下、「PBG」）、ALA）又はポルフィリン体が大量に体内に蓄積される。ポルフィリン症はポルフィリン前駆体やポルフィリン体の蓄積部位別に骨髄性と肝性、出現する症状により皮膚型と急性型に分類され、多様な症状を呈する。このうち、本剤の申請適応対象とされている急性ポルフィリン症は、本邦では 1920 年～2008 年までに 351 例の症例報告があるのみである。

表 1-1 ポルフィリン症の分類

分類	病型（略称）	異常酵素	症状
骨髄性	先天性赤芽球性ポルフィリン症（CEP）	ウロポルフィリノーゲン III 合成酵素（UROS）	皮膚症状
	赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）	鉄導入酵素（FECH）	皮膚症状
	肝赤芽球性ポルフィリン症（HEP）	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素（UROD）	皮膚症状
	晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素（UROD）	皮膚症状
肝性	ALAD 欠損性ポルフィリン症（ADP）	δ-アミノレブリン酸脱水素酵素（ALAD）	神経症状
	急性間欠性ポルフィリン症（AIP）	ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素（PBGD）	神経症状
	遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）	コプロポルフィリノーゲン酸化酵素	皮膚症状、

		(CPO)	神経症状
	多様性ポルフィリン症 (VP)	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (PPO)	皮膚症状、 神経症状

本剤は、1985年10月にフィンランドで承認されて以来、2011年8月までに世界31か国で「肝性ポルフィリン症（急性間欠性ポルフィリン症、多様性ポルフィリン症、遺伝性ポルフィリン症）」の効能で承認され、オーファンヨーロッパ社（フランス）により販売されている。本邦では、厚生労働大臣が設置する未承認薬使用問題検討会議（第16回 2008年3月26日開催）において、ヘミンについて「早期に国内開発が開始されるべき」との結論が出されたことを踏まえ、シミック株式会社（現、シミックホールディングス株式会社）（以下、「申請者」）により●●年●月より治験が開始された。

なお、本剤の販売名については、医療過誤防止の観点から、申請時の「ノーモサング注射液 2.5%」から「ノーモサング点滴静注 250mg」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は黒色の粉末であり、性状、溶解性、融点熱分解及び吸湿性について検討がされている。

原薬の化学構造は、¹H-核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル (MS) 及び赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）により確認されている。

2) 製造方法

原薬はプールしたヒト赤血球濃厚液から抽出される。重要工程として、粗ヘミンの分離、残存タンパク質の除去及びヘミン-●●●●●●●●●●（以下、「溶媒A*」）_x複合体の生成を行う工程が設定され、当該工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、原薬の品質の恒常性を担保するため、重要中間体として、粗ヘミン粉末、タンパク質除去ヘミン粉末及びヘミン-溶媒A*複合体粉末が管理されている。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の原料として、ヒト赤血球濃厚液が使用されている。ヒト赤血球濃厚液は欧州指令 2002/98/EC に従った Blood Service Act 197/2005 に基づき、フィンランド薬事庁から認可を受けた施設で採血された血液に由来し、採血時の問診及び表 2-1 に示す血液に対する感染症関連の検査が実施されている。

表 2-1 供血／ミニプールでの検査一覧

検査項目	検査法	実施される検査	
		個々の供血	ミニプール(サイズ)
HBs 抗原 ^a	血清学的検査	Yes	No
HCV ^b 抗体	血清学的検査	Yes	No
HIV-1/2 ^c 抗体	血清学的検査	Yes	No
HIV-1 RNA	核酸増幅検査	Yes	No
HCV RNA	核酸増幅検査	Yes	No
HBV ^d DNA	核酸増幅検査	Yes	No
HAV ^e RNA	核酸増幅検査	No	Yes (96)
パルボウイルス B19 DNA	核酸増幅検査	No	Yes (96)
梅毒マーカー	血清学的検査	Yes	No

a: B 型肝炎ウイルス表面抗原 b: C 型肝炎ウイルス c: ヒト免疫不全ウイルス 1 型/2 型

d: B型肝炎ウイルス

e: A型肝炎ウイルス

また、原薬の製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 2-2 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施されている。その他、原薬の製造工程では[]及び[]存在下での[]℃、[]時間の[]等の処理が行われている。

表 2-2 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)					
	PRV ^a	BVDV ^b	SV40 ^c	HIV-1	HAV	PPV ^d
85%ギ酸存在下での 75℃、1 時間処理	>4.82	>5.20	>5.08	>3.83	>5.33	>5.28
溶媒A存在下での[]℃、[]時間処理	3.43	4.42	2.60	2.45	>4.17	>4.68
総ウイルスクリアランス指数	>8.25	>9.62	>7.68	>6.28	>9.50	>9.96

a: 仮性狂犬病ウイルス b: ウシウイルス性下痢ウイルス c: シミアンウイルス 40 d: プタパルボウイルス
※PRV、BVDV、SV40 及び HIV-1 は 1994～1997 年、HAV 及び PPV は 2001 年に実施。

4) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、純度試験 (β-ヘマチン (薄層クロマトグラフィー)、溶媒A* (ガスクロマトグラフィー)、類縁物質 (HPLC))、乾燥減量、発熱性物質、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

なお、審査の過程において、確認試験に HPLC が追加された。

5) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2-3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2-3 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ガラス容器+ポリプロピレン栓+アルミホイル+ファイバー容器 (ミニチュア)	60 か月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	ガラス容器+ポリプロピレン栓+アルミホイル+ファイバー容器 (ミニチュア)	12 か月

以上より、原薬のリテスト期間は、遮光したガラス容器にポリプロピレンの栓をし、ファイバードラムに入れて室温保存するとき、60 か月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 アンプル中に原薬 250mg を含有する注射剤である。製剤には、添加剤として L-アルギニン、エタノール及びプロピレングリコールが含まれる。

2) 製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過、充てん及び包装からなる工程により製造される。重要工程として、薬液調製、無菌ろ過及び充てんを行う工程が設定され、当該工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、pH、純度試験（HPLC）、発熱性物質試験、採取容量試験、不溶性微粒子試験、無菌試験及び定量法（ヘミン（HPLC）、L-アルギニン（HPLC）、エタノール（ガスクロマトグラフィー）及びプロピレングリコール（ガスクロマトグラフィー））が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2-4 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2-4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5±3℃	—	ガラスアンプル+ポリスチレンケース+紙箱	24 か月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ガラスアンプル+ポリスチレンケース+紙箱	6 か月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスアンプル、ポリスチレンケース及び紙箱で包装し遮光して 2～8℃で保存するとき 24 か月と設定された。

<審査の概略>

機構は、原薬の申請時の規格及び試験方法の内容から、確認試験に HPLC が追加されたことに加え、以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 溶媒A*の規格値について

原薬の製造工程で使用される溶媒A*は、原薬の規格及び試験方法で管理されている（申請時に設定された規格値：●%以下）。機構は、規格上限値における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

独立行政法人製品評価技術基盤機構によるラットを用いた溶媒A*の反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験（<http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/data/pdf/meti/summary/●.pdf>）では、溶媒A*の最大無作用量は●mg/kg/日とされたことから、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」（平成 10 年 3 月 30 日付医薬審第 307 号）に従いヘミン中の溶媒A*の許容上限値を算出したところ、●%であり、規格値はこれを下回っていた。しかし、溶媒A*の遺伝毒性については評価がなされていないことから、本剤の治験で使用された原薬ロットの溶媒A*含量の最大値を踏まえ、溶媒A*の規格値を●%以下に変更する。なお、ヘミン-溶媒A*複合体の洗浄に用いる●及び●の量を管理することにより、原薬ロットでの溶媒A*の残留量を●%以下に低減させることが可能となるよう、製造工程は設定されている。

機構は、変更された溶媒A*の規格値について了承した。

(2) ヒト赤血球濃厚液の原料血液に対するヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型（以下、「HTLV-1」）のスクリーニングについて

生物由来原料基準 第 2 血液製剤総則 1 輸血用血液製剤総則では、輸血用血液製剤（医薬品等の製造工程において添加剤、培地等に用いられるものを含む）の原料血液に対する HTLV-1 の血清学的検査が求められているが、本剤の原料となるヒト赤血球濃厚液の原料血液では、当該検査は実施されていない。機構は、HTLV-1 のスクリーニングが実施されなくても本剤の安全性を担保可能と考える根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヒト赤血球濃厚液の供給元であるフィンランド赤十字社では、1995年から抗 HTLV-1/2 抗体のスクリーニング（初回供血者では毎回、反復供血者では3年毎）を実施していたが、2001年以降は陽性例が認められておらず、またフィンランドでは2002年以降、HTLV 感染例の報告がないことから、2008年7月に当該スクリーニングが中止された。また、HTLV は輸血用血液製剤に存在する生きた白血球を通して感染するが、本剤の原料となるヒト赤血球濃厚液の製造工程においては白血球が 10^6 /単位以下まで除去されている。さらに、ヒト赤血球濃厚液の保存期間中（4℃、14日間以上）にも HTLV が不活化されると考えられる。以上より、本剤による HTLV 感染の可能性は極めて低いものとする。

機構は、上記の説明に加え、本剤は製造工程にて析出やろ過を行っており、原薬に白血球細胞が混入することはないと考えられることから、細胞間感染を感染様式とする HTLV-1 の感染伝播が本剤を介して生じる可能性は極めて低いと考えられること、本剤の製造工程中で 85%ギ酸存在下での 75℃、1 時間の処理をはじめとする極めて苛酷な処理が実施されていることから、フィンランド赤十字社から供給されるヒト赤血球濃厚液を原料として使用する場合、HTLV-1 が製造工程において不活化又は除去されるものとする。したがって、生物由来原料基準 第2血液製剤総則 1輸血用血液製剤総則 (1) の規定により、本剤の原料となるフィンランド赤十字社のヒト赤血球濃厚液の原料血液に対し、HTLV-1 のスクリーニングが実施されないことは受け入れ可能と考える。

3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料については、オーファンヨーロッパ社から入手した試験成績もしくは公表文献であり、原資料へのアクセスができないことから、参考資料として提出されている。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の効力を裏付ける試験として、*in vivo*（ラット）の検討に関する公表文献、副次的薬理試験として *in vitro* 及び *in vivo*（ラット）の検討に関する公表文献、安全性薬理試験として、血圧の影響（ラット）及び睡眠の作用（マウス）に関する公表文献が提出された。なお、コアバッテリー試験の成績は示されていない。また、薬力学的薬物相互作用試験として、*in vitro* 試験成績、及び *in vivo*（ラット）の検討に関する公表文献が提出された。特に記載のない限り、ヘム-アルギニン複合体（以下、「ヘム-アルギニン」）の投与量はヘミンの含有量で示す。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ポルフィリン症での効果

- ① ポルフィリン症モデルラットに対するヘム-アルギニンの作用（公表文献：*Pharmacol Toxicol* 61: 75-8, 1987）
- ② ポルフォビリノーゲン及び δ -アミノレブリン酸に対するヘム-アルギニンの作用（公表文献：*J Pharm Pharmacol* 39: 780-6, 1987）

(2) 副次的薬理試験

- 1) ヘム-アルギニン反復静脈内投与時の肝臓の異物代謝に対する作用（公表文献：*Br J Pharmacol* 90: 661-8, 1987）

2) 造血前駆細胞のコロニー形成に対するヘム-アルギニンの作用 (公表文献: *Scand J Clin Lab Invest* 49: 497-9, 1989)

(3) 安全性薬理試験

1) 血圧への作用

① 高血圧自然発症ラットに対するヘム-アルギニンの作用 (公表文献: *J Clin Invest* 86: 213-9, 1990)

② ヘミン及び L-アルギニンによる高血圧自然発症ラットの血圧調節 (公表文献: *J Am Soc Nephrol* 2: 1078-84, 1991)

2) ヘム-アルギニン静脈内投与時のヘキソバルビタールによる睡眠時間への影響 (公表文献: *Pharmacol Toxicol* 60: 51-3, 1987)

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) 肝臓シトクロム濃度に対する作用 (公表文献: *Br J Pharmacol* 90: 661-8, 1987)

2) *In vitro* におけるヘミンのヒト血漿及びヒト血清アルブミンへの結合に対する作用 (4.2.1.4-1)

ヒト血漿及びヒト血清アルブミン溶液 (5mg/mL) を用い、ヘム-アルギニン 50、100、200µg/mL 又は溶媒を処理し、ヒト血漿中ジアゼパム (1µg/mL)、ワルファリン (2.5µg/mL) 及びプロプラノロール (0.09µg/mL) のタンパク結合の置換並びにジアゼパム (14.2µg/mL)、ワルファリン (15.4µg/mL) 及びプロプラノロール (13.0µg/mL) とヒト血清アルブミンとの結合部位への阻害について検討した。

ヘム-アルギニン処理群及び溶媒群は、ヒト血漿及びヒト血清アルブミン溶液における各薬剤の遊離型薬物濃度に影響を与えなかった。

3) 外因性ヘムによる肝臓への鉄負荷及び慢性的鉄負荷が肝臓ヘム代謝変化へ及ぼす影響 (公表文献: *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 63: 423-38, 1989)

<審査の概略>

(1) 効力を裏付ける試験について

機構は、提出された資料により、本剤の薬理作用である δ-アミノレブリン酸 (以下、「ALA」) 合成酵素活性の低下、及びそれに伴う尿中ポルフィリン前駆体排泄量の減少が示されていると判断する。ただし、本剤の ALA 合成酵素活性の低下という薬理作用の作用機序が、ALA 合成酵素活性を本剤がネガティブフィードバック機構を介し阻害することによるものかは、現時点では明確になっていないと考える。

(2) 安全性薬理試験について

申請者は、コアバッテリー試験を実施する必要があると判断した理由について、以下のように説明している。

コアバッテリー (中枢系、心血管系及び呼吸系) に関して、本剤の単回投与毒性試験において、自発運動の低下、低体温症及び呼吸数増加が認められた。また、反復投与毒性試験においては臓器重量の増加が認められた。

海外臨床試験 (LE110-92542-01/AZ66 試験、LE110-92543-01/AZ67 試験及び LE110-92544/LE110-92544-01 (AZ68) 試験) において、コアバッテリーに関する主な有害事象と

して悪心 10 例、頭痛 6 例、発熱 7 例、うつ病 5 例及び高血圧 2 例が報告されたが、このうち悪心 2 例及び頭痛 1 例は副作用として認定された。また、参考資料として提出された 35 の臨床研究においては軽度な有害事象として頭痛、悪心（以上、各 4 例）、反応性精神病 2 例、発熱、血圧上昇（以上、各 1 例）が報告されたが、発熱及び血圧上昇はいずれも一過性であり、反応性精神病（2 例中 1 例）は被験薬との因果関係がないことが確認された。さらに、本剤の海外における製造販売後の安全性については、定期的安全性最新報告（対象期間：1999 年 6 月 1 日～2011 年 5 月 31 日）で報告された 225 件の副作用のうち、コアバッテリーに関する副作用は、頭痛 9 件、発熱 5 件、痙攣、血圧低下、頻脈（以上、各 2 件）、低血圧、呼吸不全、脳奇形、脳症、大発作痙攣、神経系障害、心拍数増加、呼吸数減少、血圧上昇、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、左心室不全及び心筋虚血（以上、各 1 件）が報告されている。なお、国内治験 3 試験においては、コアバッテリーに関する副作用は報告されていない。以上より、毒性試験においてはコアバッテリーに関連する事象は認められたものの、通常の臨床用量（3mg/kg）ではこれらの影響は少ないものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

本申請にあたり、GLP 下で実施された安全性薬理試験の成績が提出されていないことから、提示された非臨床の公表文献の内容のみを以て本剤のコアバッテリーに係る安全性薬理を十分に評価することはできない。しかしながら、本剤の海外における臨床使用経験から、本剤のコアバッテリーに係る安全性に忍容できない懸念はないものと考ええる。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

ラット及びイヌにおける試験成績、並びにウサギにおける公表文献が提出された。薬物動態（以下、「PK」）の検討には、ヘミンの非標識体、 ^{14}C 標識体（以下、「 ^{14}C -ヘミン」）及び ^{59}Fe 標識体（以下、「 ^{59}Fe -ヘミン」）が用いられた。特に記載のない限り、数値は平均値±標準誤差で示す。

^{14}C -ヘミン、 ^{59}Fe -ヘミンを用いた試験における生体試料中放射能濃度は、それぞれ液体シンチレーションカウンタ、ガンマーカウンタにて測定した。イヌ血漿中におけるヘミンの非標識体濃度は、分光光度法にてイヌ血漿中メトヘムアルブミン濃度を測定することにより算出した（定量下限： $4.3 \pm 0.09 \text{ mg/L}$ （平均値±標準偏差））。ヘムの代謝物であるウロビリノーゲンの濃度は分光光度法にて測定し、糞検体中における定量限界は 59.34 nmol/g であった。ラット及びイヌ組織試料中铁含有量は、分光光度法にて測定し、定量限界はそれぞれ 1.30 、 2.82 nmol/mg （組織乾燥重量）であった。

（i）吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、公表文献：J Pharm Pharmacol 39: 96-102, 1987）

雌雄 SD 系ラット（ $n=24$ （雄：12、雌：12））を 4 群（1 群につき雄：3、雌：3）に分け、 ^{14}C -ヘミン 3 mg/kg を単回静脈内投与し、1 群目は投与後 0.25、0.5 及び 1 時間、2 群目は投与後 2、4 及び 6 時間、3 群目は投与後 3、12 及び 24 時間、4 群目は投与後 8、48 及び 72 時間にそれぞれ採血した。血漿中放射能濃度は二相性に速やかに消失し、投与 24 時間後の血漿中に残存する放射能濃度は投与量の $0.60 \pm 0.02\%$ と非常に低値であった。投与後 24、72 時間後までのデータに基づいて 2-コンパートメントモデルに当てはめて PK パラメータを算出した結果、無限大時間まで外挿して求めた血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）はそれぞれ 156561 、 $237900 \text{ hr} \cdot \text{dpm/mL}$ 、分布相の半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）は 0.58、1.07 時間、消失相の半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）は 5.29、18.63 時間、分布容積（ V_{area} ）は 0.344、 0.797 L/kg 、クリアランス（CL）は 0.045、 0.030 L/hr/kg

(以上、平均値)であった。

2) 反復投与試験 (4.2.2.1-2、4.2.2.1-3)

雌雄 SD 系ラットに ^{14}C -ヘミン 4mg/kg/日を 30 日間 ($n=14$ (雄: 7、雌: 7)) 又は 12mg/kg/日を 17 日間反復静脈内投与 ($n=16$ (雄: 8、雌: 8)) し、最終投与 1~96 時間後における血漿中放射能濃度を測定したが、いずれも非常に低値での推移が認められた。

雌雄ビーグル犬 (各群 $n=4$ (雄: 2、雌: 2)) は、単回投与試験で用いた動物を使用し、単回投与試験終了約 1 週間後に本試験を開始した。なお、雄 1 匹が本剤 9mg/kg 単回投与試験終了後に死亡している。本剤 3 又は 9mg/kg/日を 28 日間反復静脈内投与した際、いずれの投与群でも 7、28 回目の投与後における血漿中ヘムの消失は速やかであり、血漿中ヘム濃度は最長でも投与 2 時間後までしか測定できなかったため、PK 解析は行われていない。血漿中ヘム濃度については、9mg/kg/日群における 7 回目の投与 15 及び 30 分後では、それぞれ 83.9 ± 3.56 、 $57.7 \pm 10.79\text{mg/L}$ であった。また、28 回目の投与の 15 及び 30 分後では、それぞれ 51.1 ± 11.01 、 $29.8 \pm 2.36\text{mg/L}$ であった。単回投与 15 及び 30 分後 (それぞれ 34.3 ± 1.30 、 $25.7 \pm 9.95\text{mg/L}$) の各時点と比較すると、7 回目の投与 15 及び 30 分後では有意に高く、28 回目の投与 15 分後でも有意に高かったことから、申請者は、反復投与によるヘムの消失の遅延が示唆されたと考察している。

(2) 分布

1) 臓器及び組織への分布

①単回投与試験 (4.2.2.1-1、公表文献: *J Pharm Pharmacol* 39: 96-102, 1987)

雌雄 SD 系ラット (各群 $n=6$ (雄: 3、雌: 3)) に ^{14}C -ヘミン 3mg/kg を単回静脈内投与した際、投与 1~72 時間後で肝臓中に残存した放射エネルギーは投与量の 29.3% から 7.0% へと経時的に減少したが、肝臓中放射能濃度/血漿中放射能濃度は 1.68 から 15.72 と経時的に上昇した。肝臓と同様に、血漿中よりも長時間にわたる放射能の滞留が腎臓、副腎、脾臓、大腿骨 (骨髄)、肺、心臓及び坐骨神経にも認められたが、投与 6 時間後以降では、いずれも臓器・組織中放射エネルギーは投与した放射エネルギーに対していずれも 1%未満と微量であった。

カリフォルニア白色ウサギ (各標識体 $n=3$) に ^{14}C -ヘミン 5mg/kg 又は ^{59}Fe -ヘミン 5mg/kg を単回静脈内投与した際、 ^{14}C -ヘミン投与 24 時間後に最も高い放射能濃度を示した臓器は肝臓であり (投与した放射エネルギーの $9.2 \pm 0.6\%$)、次いで副腎、以下、ほぼ同等の濃度で脾臓、腎臓及び胸骨 (骨髄) がこれに続いた。 ^{59}Fe -ヘミン投与 24 時間後に最も高い放射能濃度を示した臓器も肝臓であったが (投与した放射エネルギーの $52.2 \pm 4.2\%$)、肝臓中のヘム量は投与量の 5.5% であった。このことから、申請者は、 ^{59}Fe の多くはヘミンから遊離した状態で存在していることが示唆されたと考察している。

②反復投与試験 (4.2.2.1-2、4.2.2.1-3)

雌雄 SD 系ラットに ^{14}C -ヘミン 4mg/kg/日を 30 日間反復静脈内投与し、最終投与後 4、15 (各群 $n=4$ (雄: 2、雌: 2)) 及び 40 日目 ($n=6$ (雄: 3、雌: 3))、又は 12mg/kg/日を 17 日間反復静脈内投与し、最終投与後 4 日目 ($n=7$ (雄: 1、雌: 6)) における臓器・組織中放射能濃度は、各投与群とも非常に低値であった。雄性ラットの肝臓鉄含有量は、4mg/kg/日群の最終投与後 4 日目では、4mg/kg/日群の最終投与後 4~15 日目に相当する週齢の無処置対照群 ($n=6$ (雄: 3、雌: 3)) と比べて有意に高かった。しかし、最終投与後 40 日目には無処置対照群及び溶媒投与群 ($n=4$ (雄: 2、雌: 2)) と同程度まで戻った。一方、雌性ラットの肝臓鉄含有量は全ての群において雄性ラットよりも高く、 ^{14}C -ヘミンを投与しても肝臓鉄含有量に増加傾

向は認められなかった。申請者は、ラットの肝臓鉄含有量において性差が生じた理由は不明であるが、 ^{14}C -ヘミン投与後の雄性ラットにおける肝臓鉄含有量の増加は、肝ヘムオキシゲナーゼによってヘムが代謝されてビリルビンになると同時に、鉄分子が放出されるためであると考察している。なお、骨髓（大腿骨及び胸骨）では、 ^{14}C -ヘミン投与による鉄含有量の変化は軽度であった。

雌雄ビーグル犬（各群 $n=4$ （雄：2、雌：2）、雄1匹が本剤 9mg/kg 初回投与後に死亡）に本剤3又は 9mg/kg/日 を28日間反復静脈内投与した際、両群における最終投与後3日目の肝臓鉄含有量は対照群と比べて有意に増加した。また、骨髓（大腿骨及び胸骨）の鉄含有量もヘミンの投与量に依存して増加する傾向にあった。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性（4.2.2.1-1、公表文献1：*Semin Hematol* 26: 86-104, 1989、公表文献2：*J Pharm Pharmacol* 39: 96-102, 1987）

血漿タンパク結合に関する試験は実施されていない。なお、文献的には、ヘムはアルブミン及び特異的な結合タンパク質であるヘモペキシンと結合することが知られている（公表文献1）。

雌雄SD系ラット（各群 $n=6$ （雄：3、雌：3））に ^{14}C -ヘミン 3mg/kg を単回静脈内投与した際、投与12時間後に血漿中に残存する放射エネルギーは投与した放射エネルギーの0.9%であった。一方、血球中放射能濃度は投与1時間後までに速やかに消失した後、投与12時間後以降では血漿中及び血球中放射能濃度はほぼ平衡状態に達し、投与72時間後まで、投与した放射エネルギーの0.2%~0.4%で推移した。投与72時間後における血球移行率は38.5%、血漿及び血球中に残存する放射エネルギーはそれぞれ投与した放射エネルギーの0.4%及び0.2%であった。

3) 胎盤通過性

胎盤通過性の検討は実施されていない。また、文献情報はない。

(3) 代謝（4.2.2.1-1、公表文献：*J Pharm Pharmacol* 39: 96-102, 1987）

雌雄SD系ラット（各群 $n=6$ （雄：3、雌：3））に ^{14}C -ヘミン 3mg/kg を単回静脈内投与し、肝臓及び血漿中に存在するヘム量が投与後各時点の総放射エネルギーに占める比率を薄層クロマトグラフィーにて検討した。肝臓では投与1、6、24及び72時間後の放射エネルギーの45、63、54及び44%が非解離型ヘムに由来し、血漿では投与1及び6時間後の放射エネルギーの61及び48%が非解離型ヘムに由来するものであった。なお、血漿では投与24時間以降の放射エネルギーが投与量の $0.60 \pm 0.02\%$ と微量であったことから、ヘム量が投与後各時点の総放射エネルギーに占める比率は算出しなかった。ヘミンをラット血清に添加した *in vitro* 試験から得られた非解離型ヘムの割合は $58.2 \pm 4.3\%$ ($n=7$) であり、本試験結果とほぼ一致した。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

①単回投与試験（4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、公表文献：*J Pharm Pharmacol* 39: 96-102, 1987）

雌雄SD系ラット（各群 $n=6$ （雄：3、雌：3））に ^{14}C -ヘミン 3mg/kg を単回静脈内投与した際、投与後0~24及び0~72時間の累積糞中排泄率は投与量のそれぞれ $45.4 \pm 2.7\%$ 、 $63.0 \pm 1.7\%$ であり、累積尿中排泄率はそれぞれ $2.1 \pm 0.2\%$ 、 $3.0 \pm 0.3\%$ であった。また、別の個体群（各群 $n=6$ （雄：3、雌：3））に ^{14}C -ヘミン 3mg/kg を単回静脈内投与した際、投与後0~6時間の累積糞中排泄率及び累積尿中排泄率はそれぞれ $0.7 \pm 0.6\%$ 、 $0.3 \pm 0.0\%$ と非常に低かったことから、申請者は、大半の放射能は投与6時間以降に排泄されたと考察している。

雌雄ビーグル犬（各群 $n=4$ （雄：2、雌：2））にヘミン3又は9mg/kgを単回静脈内投与した。投与後0～24時間のヘムの代謝物である糞中ウロビリノーゲン排泄量は各群で 36.0 ± 3.8 、 $59.4 \pm 7.9 \mu\text{mol}$ であり、単回投与1週間前の0～24時間の場合（各群で 15.0 ± 6.0 、 $28.7 \pm 6.7 \mu\text{mol}$ ）と比べて有意に上昇したが、投与後2、3日目には両投与群とも単回投与1週間前の0～24時間の場合と同程度まで低下した。

②反復投与試験（4.2.2.1-2、4.2.2.1-3）

雌雄SD系ラット（各群 $n=14$ （雄：7、雌：7））に ^{14}C -ヘミン4mg/kg/日を30日間反復静脈内投与し、又は ^{14}C -ヘミン12mg/kg/日を17日間反復静脈内投与した。糞中ウロビリノーゲン排泄量は、4mg/kg/日群の9、23回目の投与後0～24時間及び30回目の投与後4日間では対照群（同一週齢の動物）との有意な差は認められなかった。一方、12mg/kg/日群の9、17回目の投与後0～24時間（それぞれ 2.61 ± 0.31 、 $2.28 \pm 0.35 \mu\text{mol/日}$ ）では対照群（ $0.83 \pm 0.07 \mu\text{mol/日}$ ）と比べて有意に増加したが、17回目の投与後24時間ごとに採取した糞中のウロビリノーゲン排泄量は速やかに低下し、17回目の投与後4日目には対照群とほぼ同程度まで低下した。

雌雄ビーグル犬（各群 $n=4$ （雄：2、雌：2））、雄1匹が本剤9mg/kg初回投与後に死亡に溶媒、ヘミン3又は9mg/kg/日を28日間反復静脈内投与した。ヘミン3又は9mg/kgの28回目の投与後から0～24時間における糞中ウロビリノーゲン排泄量（各群 57.6 ± 6.8 、 $84.0 \pm 10.7 \mu\text{mol/日}$ ）は、28回目の溶媒投与時（ $36.1 \pm 6.1 \mu\text{mol/日}$ ）及びヘミン3又は9mg/kg単回投与時（各群 15.0 ± 6.0 、 $28.7 \pm 6.7 \mu\text{mol/日}$ ）と比べて有意に増加した。また、両投与群とも28回目の投与後2及び3日目には、溶媒投与開始1週間前の24時間あたりの糞中ウロビリノーゲン排泄量（ $17.0 \pm 5.0 \mu\text{mol/日}$ ）付近まで低下した。

2) 胆汁中排泄（公表文献：J Pharm Pharmacol 39: 96-102, 1987）

<審査の概略>

(1) 反復静脈内投与時のPK評価について

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与試験に係る成績を提出したが、ラットでは投与した ^{14}C -ヘミンの比放射能が小さかったために血漿中放射能濃度が測定できず、イヌでは血漿中ヘム濃度は最長でも投与2時間後までしか測定できなかったため、PK解析は行わなかった旨説明している。

機構は、提出された資料からは、本剤反復静脈内投与時のPKを評価することは困難であり、本来であれば、申請者が追加で試験を実施し、申請資料として提出されるべきであったと考える。

(2) 胎盤、胎児移行性について

機構は、本剤の胎盤、胎児移行性の検討をしていない理由及び本剤が胎児に及ぼす影響について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ヘミンはヒト赤血球に由来する成分であり、ヘミンのラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、<提出された資料の概略>、(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において、生殖器官に毒性学的な病理組織学的変化は認められておらず、海外での臨床使用においても妊娠女性で問題が認められていないことから、胎盤、胎児移行性については検討しなかった。

ラット及びウサギに ^{14}C -ヘミン又は ^{59}Fe -ヘミンを静脈内投与した際の臓器・組織内分布試験では、生殖器官については検討されていないものの、これらのヘミン標識体を静脈内投与した直後では主に肝臓や胆汁中排泄を介した小腸内容物に多く分布し、その後は腎臓、副腎、脾臓、骨髄、

盲腸、結腸内容物において放射能濃度が相対的に高くなり、本剤は各組織に対して一様に分布しないと考えられる。また、本剤の胎盤、胎児移行性については不明であるものの、血液胎盤関門の合胞体栄養細胞の管腔側にはヘムを細胞外に排出するトランスポーターBCRP が局在することから (*Cancer Res* 61: 3458-64, 2001, *J Biol Chem* 285: 33123-33, 2010)、ヘムは母体血液側に排出される可能性があり、胎盤移行性は低いと推察される。また、海外では妊娠女性 (計 3 例) に本剤を投与しても母体及び新生児への影響は認められなかったとの報告がある (*Eur Neurol* 39: 187-8, 1998, *J Inherit Metab Dis* 33: 591-6, 2010)。

機構は、本剤の胎盤、胎児移行性についての詳細な評価はされていないものの、申請者の回答内容から、本剤の胎盤、胎児移行性については重大な懸念はなく、新たに試験を実施する必要はないと判断し、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウス及びラットを用いた静脈内投与試験成績が提出された。また、非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されなかったが、イヌを用いた 14 日間静脈内投与用量設定試験 (4.2.3.2-3) の中で急性毒性が評価された。

1) マウスを用いた静脈内投与試験 (4.2.3.1-3)

雌雄 CD-1 系マウスに本剤 25、37.5、56.3、84.4 又は 126.6mg/kg を単回静脈内投与した結果、37.5mg/kg 以上で自発運動の減少、低体温、肝類洞のうっ血、肝細胞の壊死及び空胞変性、小腸陰窩基底部の壊死及び石灰化等が認められた。LD₅₀ 値は、47.6mg/kg と判断されている。

2) ラットを用いた静脈内投与試験 (4.2.3.1-4)

雌雄 SD 系ラットに本剤 25、37.5、56.3、84.4 又は 126.6mg/kg を単回静脈内投与した結果、56.3mg/kg 以上で自発運動の減少、低体温、肝類洞のうっ血、肝細胞の壊死及び空胞変性、胃無腺部粘膜の出血等が認められた。LD₅₀ 値は、56.3mg/kg と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、本剤は急性ポルフィリン症の発作が起こるごとに使用されるものであり、1 回の発作に対する本剤の投与期間は最長で 4 日間であることを踏まえて、ラット (30 日間) 及びイヌ (14 日間、4 週間) を用いた静脈内投与試験成績が提出された。

1) ラットを用いた 30 日間静脈内投与試験 (4.2.3.2-2)

雌雄 SD 系ラットに本剤 0 (溶媒)、4、12 又は 36mg/kg/日を 1 日 1 回 30 日間静脈内投与した結果、4mg/kg/日以上で赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及び血中血球容積) の減少、血漿中鉄濃度の減少、12mg/kg/日以上で心臓の重量増加、36mg/kg/日で脾臓、腎臓及び肝臓の重量増加、投与部位の炎症性反応が認められた。無毒性量は、4mg/kg/日と判断されている。

2) イヌを用いた 14 日間静脈内投与用量設定試験 (4.2.3.2-3)

雌雄ビーグル犬に本剤 10 又は 25mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間静脈内投与した結果、10mg/kg/日以上で死亡及び一般状態の不良による切迫殺が認められた。10mg/kg/日以上で自発運動の減少、鎮静、摂餌量の減少及び腎臓の重量増加、25mg/kg/日で嘔吐、肝臓の腫脹が認められた。

3) イヌを用いた 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-4)

雌雄ビーグル犬に本剤 0 (溶媒)、3 又は 9mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間静脈内投与した結果、3mg/kg/日以上でアナフィラキシー様反応、脾臓の重量増加、9mg/kg/日で肝臓の重量増加、子宮の重量減少、限局性前立腺炎、投与部位の浮腫が認められた。無毒性量は、3mg/kg/日未満と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3-1)、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (4.2.3.3-2)、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3-3)、*in vivo* 試験として、マウス骨髄細胞を用いた小核試験 (4.2.3.3-4) の成績が提出された。細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果は陰性であったが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系 (S9) 存在下の本剤 1250µg/mL において染色体構造異常の出現頻度増加が認められた。しかしながら、臨床用量 (1 回 3mg/kg) を投与した際の曝露量 (C_{max} : 60µg/mL) は、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において染色体構造異常を誘発する濃度 (1250µg/mL) と比較して著しく低値であること、また他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果は陰性であったことから、本剤が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

本剤の有効成分はヒト赤血球由来の内因性物質であること、並びに急性ポルフィリン症の発作回数及び本剤の投与期間を踏まえて、本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性については、雄性ニュージーランド白色ウサギを用いた動脈内投与刺激性試験 (4.2.3.6-3) をした結果、本剤 (9mg/kg) 投与により耳介先端に重篤な炎症及び壊死が認められた。また、静脈内投与による局所刺激性は反復投与毒性試験の中で評価され、ラットを用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2) 及びイヌを用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2-4) では投与部位に炎症又は浮腫が認められた。

<審査の概略>

(1) 光毒性について

機構は、本剤の光毒性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の有効成分はポルフィリン骨格を有していることから、多くのポルフィリン体と同様に光エネルギーを吸収して活性化し、皮膚に沈着した場合、光線過敏症を発症する懸念がある。通常、ポルフィリンは速やかに尿又は便中に排泄され体内には残存しないが、ヘムの合成過程に異常があるとポルフィリンが体内に蓄積し、光線過敏症を発症すると考えられる。しかしながら、ヘムは合成過程の最終産物であり、グロビンに結合するとヘモグ

ロビンになることから、ヘモグロビンの合成過程に異常がない限り、本剤投与により光線過敏症を発症する可能性はないと考える。なお、非臨床試験では、単回及び反復投与毒性試験において、眼及び皮膚に光毒性を示唆する毒性所見は観察されず、国内及び海外の臨床試験で認められた皮膚所見は静脈炎、じんま疹、皮膚変色であり、非臨床試験及び臨床試験のいずれにおいても光毒性を示唆する所見は認められなかった。

機構は毒性学的観点から申請者の回答を了承するが、本剤投与による光毒性については臨床の項で後述する（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(4) 安全性の評価について、6) 光毒性」の項参照）。

(2) 生殖発生毒性について

機構は、本剤を用いた生殖発生毒性試験を実施しなかったことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の有効成分はヒト赤血球由来の内因性物質であり、ラットを用いた 30 日間静脈内投与試験及びイヌを用いた 4 週間静脈内投与試験では、精巣、卵巣、子宮及び膣に病理組織学的変化は認められなかった。さらに、海外の臨床研究では、妊娠女性に本剤を投与しても被験者及び胎児への影響は認められなかったことから（*Eur Neurol* 39: 187-8, 1998、*J Inherit Metab Dis* 33: 591-6, 2010）、本剤を用いた生殖発生毒性試験を実施する必要はないと考える。

機構は、本剤の生殖発生毒性が十分に評価されているとは言い難いと考えているが、本剤の妊婦への投与については、臨床の項で後述する。（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(7) 用法・用量について、4) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について」の項参照）。

(3) 前立腺炎について

機構は、イヌで認められた限局性前立腺炎と本剤投与との関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌを用いた 4 週間静脈内投与試験における限局性前立腺炎については、試験実施施設の背景値が入手できなかったことから、本剤投与との関連性は否定できず、また発現機序についても現時点で明らかではない。しかしながら、イヌを用いた 4 週間静脈内投与試験の 3mg/kg/日では限局性前立腺炎は観察されず、他の毒性試験及び臨床試験においても同様の所見は認められないことから、臨床用量（1 回 3mg/kg）を投与した際、ヒトで前立腺炎が発現するリスクは低いと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

製造販売用製剤はオーファンヨーロッパ社から提供される予定であり、国内治験は当該製剤を使用して実施された。国内第 I 相試験（5.3.3.2-1：CM01-001 試験）で採取した血清中のヘミン濃度は、高速液体クロマトグラフ法（以下、「HPLC 法」）（定量範囲 2.00～100.00µg/mL）により測定された。国内治験（5.3.3.2-1：CM01-001 試験、5.3.5.2-1：CM01-002 試験、5.3.5.2-2：CM01-003 試験）において、ポルフィリン前駆体であるポルフォビリノーゲン（以下、「PBG」）の尿中排泄量は比色法（Mauzerall-Granick 法）により測定され、δ-アミノレブリン酸（以下、「ALA」）、ウロポルフィリン（以下、「URO」）及びコプロポルフィリン（以下、「CPP」）の尿中排泄量は HPLC 法により測定された。CM01-001 試験及び CM01-002 試験における血清中のヘモペキシン濃度は免疫拡散法により測定され、定量限界は 5mg/dL であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人急性ポルフィリン症患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 (CM01-001 試験) の成績が提出された。また、ヘミンの薬力学の検討として、急性ポルフィリン症患者を対象とした CM01-001 試験及び国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : CM01-002 試験、5.3.5.2-2 : CM01-003 試験) における本剤反復投与時の尿中ポルフィリン前駆体排泄量、並びに CM01-001 試験及び CM01-002 試験における血中ヘモペキシン濃度の検討結果が提出された。参考資料として、表 4-1 に示した公表文献が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はヘミンの含有量で示す。

表 4-1 ヘミンの薬物動態 (以下、「PK」) 及び薬力学について報告された臨床研究一覧

文献	被験者数	ヘミン投与	PK 及び薬学的評価項目
<i>Br J Clin Pharmacol</i> 22: 331-5, 1986	健康被験者 4 例 AIP 患者 7 例、VP 患者 2 例、PCT 患者 1 例	3mg/kg 単回静脈内投与及び 4 日間反復静脈内投与	血中ヘム及びヘモペキシンの PK
<i>Blood</i> 71: 625-8, 1988	健康被験者 7 例	3mg/kg 単回静脈内投与	血中ヘムの PK
<i>Lancet</i> 2: 1178-9, 1987	AIP 患者 5 例	3mg/kg/日、2~4 日間反復静脈内投与	本剤反復投与時のアンチピリンの PK に対する影響
<i>Br J Clin Pharmacol</i> 26: 753-7, 1988	VP 患者 6 例	3mg/kg/日、3~4 日間反復静脈内投与	本剤反復投与時のアンチピリンの PK に対する影響
<i>Clin Pharmacol Ther</i> 51: 320-4, 1992	VP 患者 8 例	3mg/kg 単回静脈内投与	アンチピリン代謝及び肝薬物代謝に対する影響
<i>Clin Pharmacol Ther</i> 56: 9-13, 1994	健康被験者 10 例 VP 患者 7 例	3mg/kg 単回静脈内投与	シトクロム P450 による薬物代謝に対する影響

AIP : 急性間欠性ポルフィリン症、VP : 多様性ポルフィリン症、PCT : 晩発性皮膚ポルフィリン症、PK : 薬物動態

(1) ヒト生体試料を用いた試験

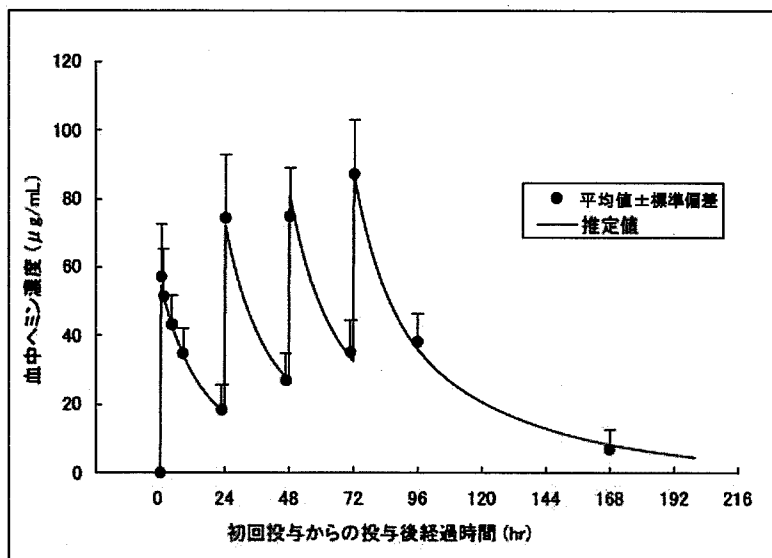
ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

(2) 健康成人における検討 (公表文献 1 : *Br J Clin Pharmacol* 22: 331-5, 1986、公表文献 2 : *Blood* 71: 625-8, 1988)

(3) 患者における検討

1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.2-1 : CM01-001 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人急性ポルフィリン症患者 5 例 (VP 患者及び HCP 患者各 1 例、AIP、VP 又は HCP に分類されない患者 3 例、全て女性) に本剤 3mg/kg/日を 4 日間反復投与した際、血清中ヘミン濃度 (本剤初回投与開始前からの変化量) と、初回投与 168 時間後までのデータに基づいて 2-コンパートメントモデルで算出した血清中ヘミン濃度の推移 (推定値) は図 4-1 のとおりであり、単回静脈内投与を仮定した際の血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{inf} 」) は $3704.18 \pm 5110.51 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ 、最高血中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は $56.54 \pm 14.71 \mu\text{g/mL}$ 、定常状態の分布容積 (以下、「 V_{ss} 」) は $13883.64 \pm 20098.64 \text{ mL}$ 、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は投与 1、2、3、4 日目でそれぞれ 12.766 ± 3.996 、 14.833 ± 4.018 、 16.216 ± 4.432 、 17.132 ± 4.838 時間 (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった。



*第1日目投与前濃度で補正済み

図 4-1 投与前濃度で補正した血清中ヘミン濃度の時間推移

2) 急性ポルフィリン症患者を対象とした単回投与試験 (公表文献: *Br J Clin Pharmacol* 22: 331-5, 1986)

3) 急性発作期の急性ポルフィリン症患者を対象とした反復投与試験 (公表文献: *Br J Clin Pharmacol* 22: 331-5, 1986)

(4) 内因性要因の検討

内因性要因の検討は実施されていない。

(5) 薬物相互作用の検討

1) 急性ポルフィリン症患者及び健康被験者を対象とした単回投与試験 (公表文献: *Clin Pharmacol Ther* 56: 9-13, 1994)

(6) 薬力学試験

1) 急性ポルフィリン症に関連するポルフィリン前駆体値の変化

①国内治験 (5.3.3.2-1: CM01-001 試験< 年 月 ~ 年 月 >、5.3.5.2-1: CM01-002 試験< 年 月 ~ 年 月 >、5.3.5.2-2: CM01-003 試験< 年 月 ~ 実施中 (データカットオフ: 年 月 日) >)

CM01-001 試験、CM01-002 試験及び CM01-003 試験では、日本人急性ポルフィリン症患者それぞれ 5 例、1 例及び 1 例に本剤 3mg/kg/日を 4 日間反復静脈内投与し、尿中ポルフィリン前駆体排泄量 (PBG、ALA、URO、CPP: 尿中クレアチニン量による補正を行った) を測定した (表 4-2)。

CM01-001 試験において、本剤投与前に各前駆体排泄量が比較的高かった 3 例では、CPP 以外の測定したすべての尿中ポルフィリン前駆体排泄量は投与開始後に速やかに減少し、4 日間の投与が終了した後も低値で推移した。なお、本剤投与前に各前駆体排泄量が低値であった 2 例では、尿中ポルフィリン前駆体排泄量の明確な減少は認められなかった。尿中 CPP 排泄量は初回投与開始から 2 日目まで速やかに減少したが、2 例では 3 日目に一過性に上昇し、5 日目には減少した。

CM01-002 試験において、PBG 以外の測定したすべての尿中ポルフィリン前駆体排泄量は投与開始後に速やかに減少し、4 日間の投与が終了した後も低値で推移した。尿中 PBG 排泄量は初回投与開始から 2 日目に 60.6mg/g・CRTN となり一過性に上昇したが、5 日目には減少し、8 日目まで低値で推移した。

CM01-003 試験において、測定したすべての尿中ポルフィリン前駆体排泄量は本剤投与開始後に速やかに減少し、CPP 以外は初回投与開始から 15 日目まで比較的低値で推移した。尿中 CPP 排泄量は初回投与開始から 5 日目まで減少した後、8 日目には 1070 µg/g・CRTN となり急激に上昇して本剤投与開始前より高値を示した。15 日目には 232 µg/g・CRTN となり再び減少した。

表 4-2 本剤投与による尿中ポルフィリン前駆体排泄量の推移

試験	被験者番号		PBG (mg/g・CRTN)	ALA (mg/g・CRTN)	URO (µg/g・CRTN)	CPP (µg/g・CRTN)
CM01-001	CM01-01-01	1 日目投与前	91.0	61.8	4400	799
		2 日目投与前	45.4	14.3	1530	58
		3 日目投与前	20.7	8.7	390	475
		4 日目投与前	11.1	5.5	224	396
		5 日目	15.8	4.3	249	40
		8 日目	13.4	5.4	166	101
		15 日目	40.4	15.2	556	126
	CM01-03-01	1 日目投与前	1.8	1.4	60	140
		2 日目投与前	0.5	0.7	23	9
		3 日目投与前	0.2	1.0	31	47
		4 日目投与前	1.0	0.7	25	26
		5 日目	0.7	1.1	27	31
		8 日目	1.1	1.1	30	39
		15 日目	1.2	0.9	34	57
	CM01-03-02	1 日目投与前	45.8	26.3	1210	486
		2 日目投与前	26.4	8.8	635	111
		3 日目投与前	14.1	4.0	286	144
		4 日目投与前	10.5	2.7	119	127
		5 日目	10.2	1.9	102	51
		8 日目	9.5	2.5	104	52
		15 日目	20.0	7.7	246	193
	CM01-04-01	1 日目投与前	30.7	12.4	358	1050
		2 日目投与前	12.1	2.9	125	48
		3 日目投与前	6.6	3.0	54	311
		4 日目投与前	5.4	1.9	33	193
		5 日目	3.6	2.5	25	122
		8 日目	4.5	1.9	42	213
		15 日目	12.3	6.7	68	119
	CM01-08-02	1 日目投与前	2.6	2.0	45	60
		2 日目投与前	0.7	0.5	31	31
		3 日目投与前	0.7	0.6	31	50
		4 日目投与前	0.8	0.5	27	24
		5 日目	0.9	0.5	32	15
		8 日目	0.7	0.7	28	62
		15 日目	2.1	2.1	32	56
CM01-002	CM02-06-01	1 日目投与前	43.6	32.9	4220	957
		2 日目投与前	60.6	8.2	2080	187
		3 日目投与前	35.7	4.0	1210	227
		4 日目投与前	21.2	2.8	350	133
		5 日目	13.8	1.9	255	46
		8 日目	12.5	2.6	193	49

		15 日目	76.5	20.5	747	349
CM01-003	CM03-06-01	1 日目投与前	169.7	64.0	18600	878
		2 日目投与前	114.5	15.0	7920	509
		3 日目投与前	58.0	4.7	1810	93
		4 日目投与前	38.7	2.1	774	43
		5 日目	26.3	1.8	475	54
		8 日目	76.5	15.9	1980	1070
		15 日目	84.7	19.7	1570	232

CRTN：クレアチニン補正単位

②海外臨床試験(5.3.5.2-3:LE110-92542-01/AZ66 試験< 年 月～ 年 月>、5.3.5.2-4:LE110-92543-01/AZ67 試験< 年 月～ 年 月>)

AZ66 試験では、症状発現前 2 週間以上無症候性で、7 日以内に症状を発現した急性ポルフィリン症患者 10 例に、本剤 3mg/kg/日を 4 日間以上反復静脈内投与し、血清中 PBG 濃度及び 24 時間尿検体中の ALA 及び PBG 排泄量の経時的推移をベースラインと比較した。ベースラインでの尿検体は、4 例は 24 時間での採取尿、3 例は 9～12.33 時間での採取尿、3 例はスポット尿であった。血清中 PBG 濃度、及び 24 時間あたりにおける ALA 及び PBG の尿中排泄量は、本剤投与 4 日後には全体的に低下する傾向が認められた。

AZ67 試験では、寛解期の AIP 患者 4 例に、本剤（ヘミンとして 0.3mg/kg IBW¹/日、1.0mg/kg IBW/日、3.0mg/kg IBW/日）又は溶媒（生理食塩液）のいずれか 2 用量を割り付けて 4 日間反復静脈内投与し（表 4-3）、ベースラインと本剤又は溶媒反復静脈内投与 4 日目における尿中の ALA 及び PBG 排泄量、並びに血清中 PBG 濃度を測定した。24 時間での ALA の尿中排泄量は、全症例の全投与時期において本剤投与 4 日後には低下した。一方、24 時間での PBG の尿中排泄量及び血清 PBG 濃度については、本剤投与 4 日後では低下傾向であったが、本剤をヘミンとして 0.3mg/kg IBW/日を 4 日間投与した群において、4 日後では低下しない症例が認められた。また、溶媒投与 4 日後においても、24 時間あたりにおける ALA 及び PBG の尿中排泄量、並びに血清中 PBG 濃度の低下が認められた。

表 4-3 症例毎の用法・用量

被験者番号	投与時期	ヘミン投与量 (mg/kgIBW/日)
Z01	1 期	3.0
	2 期	0.3
Z02	1 期	0.3
	2 期	0 (試験中止)
Z03	1 期	3.0
	2 期	0.3
Z04	1 期	0 (溶媒投与)
	2 期	1.0

2) 血中ヘモペキシン濃度の検討

ヘムに特異的に結合し、ヘムの輸送タンパク質として作用するヘモペキシンの本剤投与による血中濃度への影響を検討した。

①国内第 I 相試験及び国内第 II 相試験 (5.3.3.2-1:CM01-001 試験< 年 月～ 年 月>、5.3.5.2-1:CM01-002 試験< 年 月～ 年 月>)

¹ 理想体重は、男性では IBW=50kg+0.9kg/（身長 cm-150cm）、及び女性では IBW=45kg+0.9kg/（身長 cm-150cm）により算出された。

CM01-001 試験及び CM01-002 試験では、それぞれ日本人急性ポルフィリン症患者 5 例及び 1 例（AIP 患者）に本剤 3mg/kg/日を 4 日間反復投与し、投与 1～4 日目の本剤投与開始前、並びに初回投与開始から 5、8、及び 14～17 日目の血清中ヘモペキシン濃度を測定した。CM01-001 試験における被験者毎の血清中ヘモペキシン濃度の時間推移は図 4-2 のとおりであり、CM01-002 試験においても同様の結果であった。

申請者は、CM01-001 試験及び CM01-002 試験のいずれの被験者においても、血清中ヘモペキシン濃度が本剤投与開始後に低下し、4 日間の本剤投与が終了した後も低い濃度で推移した理由については、投与されたヘミンが血中でヘモペキシンと結合し、速やかに肝臓へ移行したためと考察している。

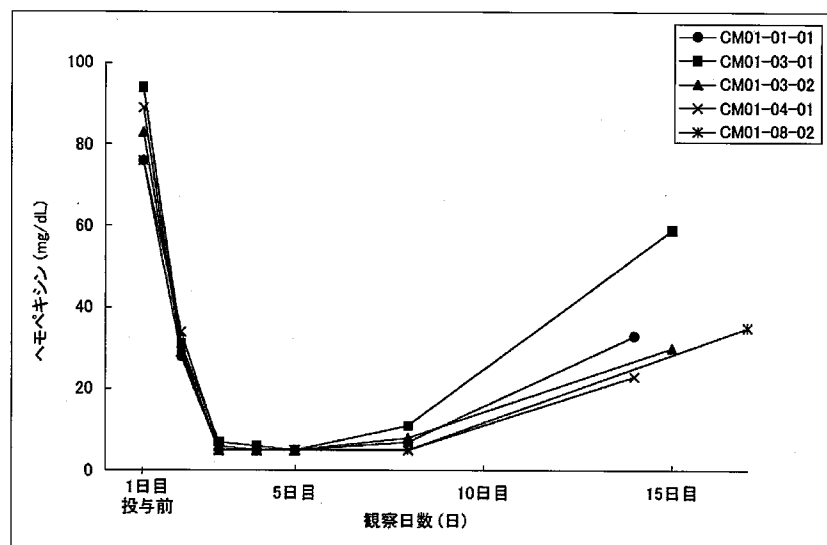


図 4-2 血清中ヘモペキシン濃度の時間推移（CM01-001 試験）

②海外臨床研究（公表文献：Br J Clin Pharmacol 22: 331-5, 1986）

3) ヘミンの投与によるシトクロム P450 活性の上昇（公表文献 1：Lancet 2: 1178-9, 1987、公表文献 2：Br J Clin Pharmacol 26: 753-7, 1988、公表文献 3：Clin Pharmacol Ther 51: 320-4, 1992）

4) 心血管系に対する作用（5.3.3.2-1：CM01-001 試験＜■■■■年■■月～■■■■年■■月＞、5.3.5.2-1：CM01-002 試験＜■■■■年■■月～■■■■年■■月＞）

国内第 I 相試験（CM01-001 試験）では、確定診断のための調査期間、前観察期間、試験開始 1 日目の本剤投与前、投与 5 分、1、4 及び 8 時間後、試験開始 2、3 及び 4 日目の本剤投与前及び投与 5 分後並びに本剤最終投与の 24 時間後に 12 誘導心電図を測定した。心電図の結果は治験担当医師による評価に加えて、心電図集中測定機関で心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間、QTc 値（Bazett 補正及び Fridericia 補正）等々を評価した。国内第 I 相試験において、1 例では確定診断のための検査時（本剤投与開始から約 3 か月前）に心室性期外収縮が、試験開始 1 日目の本剤投与前及び最終投与後に洞性不整脈が、並びに試験開始 2 日目の本剤投与後に一過性の平低 T 波がそれぞれ認められ、別の 1 例では 1～3 日目の本剤投与後に I 度房室ブロックが認められた。しかし、いずれの被験者でも QT/QTc 延長は認められず、臨床上問題ないと判断されている。

また、国内第Ⅱ相試験（CM01-002 試験及び CM01-003 試験）では、確定診断のための調査期間、前観察期間及び本剤最終投与後に 12 誘導心電図を測定した。心電図の結果は国内第Ⅰ相試験と同様に評価し、心電図の結果の異常及び QT/QTc 延長は認められなかった。

<審査の概略>

(1) PK の国内外差について

申請者は、CM01-001 試験で日本人急性ポルフィリン症患者に本剤 3mg/kg/日を 4 日間反復静脈内投与した際の PK は、外国での臨床研究で報告された結果と比較して大きな差異は認められなかったと考察している。

機構は、本剤の PK は少数例でしか検討されておらず、厳密な評価は困難であると考え、ヘム塩化物である本剤は、投与後速やかに内因性のヘムと同様の構造となり、内因性のヘムの代謝経路により代謝されると考えられること、内因性のヘムの代謝には民族差は知られていないことから、日本人患者と外国人患者における本剤の PK が大きく異なることはないとする。

(2) ポルフィリン前駆体値の推移について

申請者は、国内治験（CM01-001 試験、CM01-002 試験及び CM01-003 試験）では尿中ポルフィリン前駆体排泄量が 5 日目に減少していることを確認しており、本剤投与によって生体内でのポルフィリン前駆体の産生が抑制されたと考察している。また、国内治験と同様の用法・用量にて、急性発作症状を有する患者を対象とした海外臨床試験（AZ66 試験）において、全体の傾向として尿中ポルフィリン前駆体排泄量及び血清中 PBG 濃度の低下が認められていると考察している。

機構は、申請者の考察は概ね了承できるものの、本剤投与後に尿中ポルフィリン前駆体排泄量の一過性の上昇が認められる症例がある理由や、急性ポルフィリン症患者の急性発作との関係について考察可能となり得るさらなる情報を入手していくことが望ましいと考える。

(3) 薬物相互作用について

機構は、本剤の投与対象となる患者において汎用される薬剤を併用した場合に薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の投与によってシトクロム P450 の活性が上昇し、CYP2D6、CYP3A4 による反応が促進されることが示唆されている（*Lancet* 2: 1178-9, 1987、*Br J Clin Pharmacol* 26: 753-7, 1988、*Clin Pharmacol Ther* 51: 320-4, 1992）。急性ポルフィリン症患者では、疼痛、高血圧及び電解質異常（特に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群による低ナトリウム血症）の治療薬のうち、本疾患を悪化させない薬剤が汎用されることが考えられる。これらの薬剤のうち、カフェイン、塩酸プロプラノロール及び塩酸エチルモルヒネはシトクロム P450 で代謝される薬剤として知られており、本剤投与により代謝が亢進し併用薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。以上より、シトクロム P450 で代謝される薬剤を併用する場合、本剤投与により代謝が亢進する可能性がある旨、本剤の添付文書にて注意喚起をすることを考えている。なお、定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」）（対象期間：1999 年 6 月 1 日～2011 年 5 月 31 日）では、本剤投与時の薬物相互作用に関する報告はなかった。

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 心血管系に対する作用について

機構は、本剤を用いた TQT 試験を実施しなくても、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクがないと判断することができると考える理由について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内治験（CM01-001 試験、CM01-002 試験及び CM01-003 試験）では 12 誘導心電図の測定を実施しており、QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。一方、海外臨床試験では本剤投与後に 12 誘導心電図検査を実施した AZ66 試験の 3 例を除き QT/QTc 間隔の延長に関する検討はされておらず、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクの評価は十分ではなかったと考える。AZ66 試験では、急性心筋梗塞の既往を有していた 1 例において、本剤投与後に心電図異常が認められ、洞性頻脈が治療終了時に、左軸偏位及び前壁中隔心筋梗塞がベースライン時及び治療終了時に認められた。また AZ68 試験では心血管系の合併症を有していた被験者 1 例で、副作用として軽度の動悸が発現したものの、本剤投与に伴う QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクは低いと考えられる。また、本剤は既に欧州等世界 31 か国で承認され、PSUR（対象期間：1999 年 6 月 1 日～2011 年 5 月 31 日）でこれまで報告された副作用において、器官別大分類（SOC）「臨床検査」に分類される心電図の異常に関する項目は認められておらず、SOC「心疾患」に分類される有害事象も「心不全」、「左室不全」、「心筋虚血」、「チアノーゼ」、「呼吸困難」（いずれも重篤）及び「頻脈」（重篤及び非重篤の各 1 件）の 7 件のみであった。非臨床試験においても催不整脈作用が疑われるような結果は得られておらず、本剤の有効成分は生体成分に由来する。以上より、本剤を用いた TQT 試験を実施しなくても、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用のリスクがないと判断することは可能と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験及び第 II 相試験 2 試験の計 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 1 試験と第 III 相試験 2 試験の計 3 試験（表 4-4）の情報に加え、欧州での承認申請時（2006 年申請）に用いられた 28 の臨床研究に関する文献及び報告書に、本邦での申請にあたって新たに 7 報の文献を加えた 35 の臨床研究に係る資料が提出された。

表 4-4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	地域	連番	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	(1)	CM01-001	I	急性ポルフィリン症患者	5	本剤 3mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	安全性 PK
		(2)	CM01-002	II	急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者	1	本剤 3mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	有効性 安全性
		(3)	CM01-003	II	急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者 ^{a)}	1	本剤 3mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	安全性
参考	海外	(4)	LE110-92542-01/AZ66	III	急性発作症状が過去 7 日以内に認められる急性ポルフィリン症患者（AIP、VP 及び HCP）	10	本剤 3mg/kg/日を 4 日間静脈内投与	有効性 安全性
		(5)	LE110-92543-01/AZ67	II	無症候期の急性間欠性ポルフィリン症患者（AIP のみ）	4	本剤 0.3、1.0、3mg/kg IBW/日を 4 日間静脈内投与	有効性 安全性
		(6)	LE110-92544/L E110-92544-01 (AZ68)	III	急性ポルフィリン症患者（AIP、VP 及び HCP）	15	本剤 3mg/kg/日を 26 週間、週 1 回又は 2 回静脈内投与	有効性 安全性

a) CM01-001 又は CM01-002 試験を終了した患者、若しくは CM01-001 又は CM01-002 試験で被験者の候補となっていたが、実際には参加しなかった患者のうち、新たに急性発作症状を発症した患者を対象とした。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、特に記載のない限り、本剤の用量はヘミンとしての投与量で示す。

(1) 国内第I相試験 (5.3.3.2-1 : CM01-001試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人急性ポルフィリン症患者 (目標被験者数 5 例) を対象に、本剤の安全性及び PK を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 3mg/kg/日を 1 日 1 回 4 日間、30 分以上かけて静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 6 例のうち 5 例に本剤が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。病型の内訳は、HCP 患者 1 例、VP 患者 1 例、病型不明 3 例であった。

安全性について、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。本試験で発現した有害事象及び本剤との因果関係が否定されない有害事象 (以下、「副作用」) は表 4-5 のとおりであり、いずれの事象も回復または軽快した。

表 4-5 有害事象及び副作用の発現例数

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	有害事象 (n = 5) 発現例数 (%)	副作用 (n = 5) 発現例数 (%)
合計	5 (100.0)	5 (100.0)
代謝および栄養障害	3 (60.0)	3 (60.0)
低アルブミン血症	1 (20.0)	1 (20.0)
低ナトリウム血症	2 (40.0)	2 (40.0)
神経系障害	1 (20.0)	1 (20.0)
傾眠	1 (20.0)	1 (20.0)
血管障害	5 (100.0)	5 (100.0)
血管炎	1 (20.0)	1 (20.0)
血管障害	3 (60.0)	2 (40.0)
ほてり	2 (40.0)	2 (40.0)
胃腸障害	1 (20.0)	0 (0)
下痢	1 (20.0)	0 (0)
悪心	1 (20.0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	0 (0)
皮下出血	1 (20.0)	0 (0)
腎および尿路障害	1 (20.0)	0 (0)
着色尿	1 (20.0)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0)	2 (40.0)
悪寒	1 (20.0)	0 (0)
異常感	1 (20.0)	1 (20.0)
倦怠感	1 (20.0)	1 (20.0)
発熱	1 (20.0)	1 (20.0)
臨床検査	4 (80.0)	4 (80.0)
好塩基球数減少	1 (20.0)	0 (0)
血中クレアチニン増加	1 (20.0)	1 (20.0)
血中ブドウ糖減少	1 (20.0)	1 (20.0)
血中铁減少	2 (40.0)	1 (20.0)
血中尿酸増加	1 (20.0)	1 (20.0)
ヘマトクリット減少	1 (20.0)	0 (0)
尿中血陽性	1 (20.0)	1 (20.0)
リンパ球数減少	1 (20.0)	0 (0)
単球数減少	1 (20.0)	0 (0)
単球数増加	1 (20.0)	1 (20.0)
好中球数減少	1 (20.0)	1 (20.0)
血小板数減少	1 (20.0)	1 (20.0)

総蛋白減少	2	(40.0)	1	(20.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(20.0)	0	(0)
橈骨神経損傷	1	(20.0)	0	(0)

有効性について、急性ポルフィリン症に伴う臨床症状が認められた被験者の各臨床症状（腹痛及びその他の疼痛（背部痛、四肢痛）、嘔吐、悪心、下痢、便秘、神経障害：運動性（四肢麻痺、脱力）、神経障害：感覚性（感覚障害）、痙攣、傾眠／意識レベルの低下（意識障害）、呼吸障害、気分変動（不穏、抑うつ）、錯乱（せん妄）、幻覚／妄想）について、0（無症状）、1（軽度）、2（中等度）、3（重度）、4（生命を脅かす症状）の5段階の評価スケールを用い、本剤投与15日目まで評価することとされた。なお、当該評価スケールの1、2、3及び4の評価基準は、NCI-CTCAE第3版（日本語訳JCOG/JSCO版）の該当する有害事象のGrade 1、2、3及び4と同一の基準が設定された。したがって、NCI-CTCAE第3版（日本語訳JCOG/JSCO版）でGrade 1が設定されていない痙攣、傾眠／意識レベルの低下（意識障害）及び幻覚／妄想については、評価スケール1は設定されなかった。また、有効性の全体評価として、本剤投与15日目に本剤の有効性を治験責任医師又は治験分担医師の判断により「有効」又は「無効」と評価することとされた。

有効性に関する全体評価は、有効が3例、無効が1例であった。なお、全体評価がなされなかった1例は、発作症状はなく判定不能とされた。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : CM01-002 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

急性発作症状が認められる日本人急性ポルフィリン症患者（目標被験者数2例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内6施設で実施された。

用法・用量は、本剤3mg/kg/日を1日1回4日間、30分以上かけて静脈内投与することとされた。

本試験への参加同意を取得した2例のうち、除外基準に抵触した1例を除く1例に本剤が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は急性ポルフィリン症急性発作の各臨床症状（疼痛、腹部症状、神経・精神症状等）とされ、CM01-001試験と同一の評価スケールにより、本剤投与15日目まで評価することとされた。また、有効性の全体評価についてもCM01-001試験と同一に、本剤投与15日目に本剤の有効性を治験責任医師又は治験分担医師の判断により「有効」又は「無効」と評価することとされた。

本剤投与後の急性ポルフィリン症患者（症例番号：CM02-06-01）の急性発作症状に関する結果を表4-6に示す。なお、下痢、痙攣、傾眠／意識レベルの低下（意識障害）、呼吸障害、気分障害（不穏、抑うつ）、錯乱（せん妄）及び幻覚／妄想は、試験期間を通じて症状を認めなかった。全体評価は、深部腱反射改善が認められ、有効とされた。

表 4-6 急性ポルフィリン症急性発作症状の時期別の変化

症状	時期	日付	0: 無症状	1: 軽度	2: 中等度	3: 重度	4: 生命を脅かす 症状	発現日 消失日 (発現期間)
腹痛及びその他疼痛 (背部痛、四肢痛)	ベースライン			○				投与4ヶ月前* ~ 不明 (不明)
	1日目			○				
	2日目			○				
	3日目			○				
	4日目			○				
	5日目			○				

	8日目				○				
	15日目				○				
嘔吐	ベースライン				○				投与4日目* ～ 5日目* (2日)
	1日目				○				
	2日目				○				
	3日目				○				
	4日目					○			
	5日目				○				
	8日目				○				
	15日目				○				
悪心	ベースライン					○			1日前* ～ 2日目* (3日)
	1日目					○			
	2日目				○				
	3日目				○				
	4日目				○				
	5日目				○				
	8日目				○				
	15日目				○				
便秘	ベースライン						○		■■■■/■■** ～ 不明 (不明)
	1日目						○		
	2日目						○		
	3日目						○		
	4日目						○		
	5日目						○		
	8日目						○		
	15日目						○		
神経障害：運動性 (四肢麻痺、脱力)	ベースライン							○	■■■■/■■** ～ 不明 (不明)
	1日目							○	
	2日目							○	
	3日目							○	
	4日目							○	
	5日目							○	
	8日目							○	
	15日目							○	
神経障害：感覚性 (感覚障害)	ベースライン						○		■■■■/■■** ～ 不明 (不明)
	1日目						○		
	2日目						○		
	3日目						○		
	4日目						○		
	5日目						○		
	8日目						○		
	15日目						○		

日付表記の**は不明を示す。

安全性について、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。発現した有害事象は静脈炎、じんま疹、打撲（左肘、後頭部）であり、いずれも回復した。副作用は、静脈炎とじんま疹であった。

(3) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-2: CM01-003 試験<■■■■年■■月～実施中(データカットオフ:■■■■年■■月■■日)>)

CM01-001 試験又は CM01-002 試験を終了した日本人急性ポルフィリン症患者、もしくは CM01-001 試験又は CM01-002 試験の被験者の候補となっていたものの、実際には当該治験に参加しなかった日本人急性ポルフィリン症患者のうち、新たに急性発作症状を発現した患者を対象に、

本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 3mg/kg/日を 1 日 1 回 4 日間、30 分以上かけて静脈内投与することとされた。

CM01-002 試験を終了した 1 症例が本試験に組み入れられて本剤を投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。

安全性について、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。有害事象として貧血及び低アルブミン血症が発現したが、いずれも軽度であり、本剤との因果関係は否定された。

有効性について、急性ポルフィリン症急性発作の各臨床症状（疼痛、腹部症状、神経・精神症状等）とされ、CM01-001 試験と同一の評価スケールにより、本剤投与 15 日目まで評価することとされた。また、有効性の全体評価についても CM01-001 試験と同一に、本剤投与 15 日目に本剤の有効性を治験責任医師又は治験分担医師の判断により「有効」又は「無効」と評価することとされた。

本剤投与後の急性ポルフィリン症患者（症例番号：CM03-06-01）の急性発作症状に関する結果を表 4-7 に示す。痙攣、傾眠／意識レベルの低下（意識障害）、呼吸障害、気分障害（不穏、抑うつ）、錯乱（せん妄）及び幻覚／妄想については、試験期間を通じて症状を認めなかった。全体評価は有効であった。

表 4-7 急性ポルフィリン症急性発作症状の時期別の変化

症状	時期	日付	0: 無症状	1: 軽度	2: 中等度	3: 重度	4: 生命を脅かす 症状	発現日 消失日 (発現期間)
腹痛及びその他疼痛 (背部痛、四肢痛)	ベースライン					○		投与4日前* ～ 5日目* (9日)
	2 日目					○		
	3 日目					○		
	4 日目			○				
	5 日目		○					
	8 日目		○					
	15 日目		○					
嘔吐	ベースライン					○		3日前* ～ 4日目* (7日)
	2 日目					○		
	3 日目					○		
	4 日目		○					
	5 日目		○					
	8 日目		○					
	15 日目		○					
悪心	ベースライン					○		3日前* ～ 5日目* (8日)
	2 日目					○		
	3 日目					○		
	4 日目			○				
	5 日目		○					
	8 日目		○					
	15 日目		○					
便秘	ベースライン				○			■■■■/■** ～ 不明 (不明)
	2 日目				○			
	3 日目				○			
	4 日目				○			
	5 日目			○				
	8 日目			○				
	15 日目				○			
神経障害：運動性	ベースライン				○			

(四肢麻痺、脱力)	2 日目					○			■■■■/■■■■** ~ 不明 (不明)
	3 日目					○			
	4 日目					○			
	5 日目					○			
	8 日目					○			
	15 日目					○			
神経障害：感覚性 (感覚障害)	ベースライン						○		■■■■/■■■■** ~ 不明 (不明)
	2 日目						○		
	3 日目						○		
	4 日目					○			
	5 日目					○			
	8 日目					○			
	15 日目					○			

日付表記の**は不明を示す。

(4) 海外第 III 相試験 (5.3.5.2-3 : LE110-92542-01/AZ66 試験<■■■■年■■月~■■■■年■■月>)

症状発現前 2 週間以上無症候性で、7 日以内に症状を発現した急性ポルフィリン症患者 (目標被験者数 20 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験が米国 8 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 3mg/kg/日を 1 日 1 回 4 日間、15~20 分かけて静脈内投与することとされた。

本試験には 10 例が登録されて本剤を 1 回以上投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、このうち、4 例については、急性ポルフィリン症の急性発作症状の発現時期や、麻薬性鎮痛剤を必要とする重度の腹痛を含む症状の有無に関する選択・除外基準に抵触していたが、有効性の評価対象とされた。また、主要な症状の持続、末梢性運動ニューロパチーの持続及び投与開始時期遅延による改善不十分により、3 例が投与期間を 7 日間に延長した。

有効性について、腹痛、その他の疼痛、嘔吐、便秘の症状のグレードは、ベースラインと比べ本剤投与 4 日後に改善傾向が認められた。

安全性について、有害事象の発現頻度は 70% (7/10 例) であり、副作用は注射部位反応、悪心 (以上、各 20% (2/10 例))、注射部位疼痛、頭痛、挫傷、皮膚変色、静脈炎、横紋筋融解症 (以上、各 10% (1/10 例)) であった。

試験期間中に死亡例は認めなかったものの、試験終了 10 週間及び 3 か月後に 1 例ずつ死亡例が認められ、本剤との因果関係は否定された。重度の有害事象は、頭痛及び悪心、下肢痛及び筋肉痛、静脈炎、注射部位疼痛、呼吸不全及び譫妄、横紋筋融解症 (以上、各 10% (1/10 例)) であった。

(5) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-4 : LE110-92543-01/AZ67 試験<■■■■年■■月~■■■■年■■月>)

無症候期の急性間欠性ポルフィリン症患者 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤 0.3mg/kg IBW/日、1.0mg/kg IBW/日、3.0mg/kg IBW/日、又は溶媒 (生理食塩液) を 4 日間静脈内投与した時の有効性を評価することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

本試験では、本剤 (ヘミンとして 0.3mg/kg IBW/日、1.0mg/kg IBW/日、3.0mg/kg IBW/日)、溶媒 (生理食塩液) のいずれか 2 用量を、1 期及び 2 期で各々 4 日間静脈内投与することとされた。ウォッシュアウト期間は、4~12 週間とした。

本試験には 4 例が組み入れられて本剤が 1 回以上投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、ALA 及び PBG の尿中排泄量並びに PBG の血清中濃度のベースライン (投与前) から投与 4 日目の変化を評価することとされた (評価結果については、「4. 臨床に関する資

料、(ii) 臨床薬理試験の概要、(6) 薬力学試験、1) 急性ポルフィリン症に関連するポルフィリン前駆体値の変化、②海外臨床試験」の項参照)。

安全性について、ウォッシュアウト期間中に急性ポルフィリン症の発作により 1 例が死亡した。本試験で発現した有害事象は表 4-8 のとおりであった。副作用は、3.0mg/kg IBW/日を投与された 1 例に注射部位反応及び注射部位疼痛が認められた。

表 4-8 有害事象の発現例数

有害事象名	ヘミン投与量 (mg/kg IBW/日)			
	0.0	0.3	1.0	3.0
症例数	1	3	1	2
注射部位疼痛	0	0	0	1
注射部位反応	0	0	0	1
胸痛	0	0	1	0
疼痛	0	0	1	0
高血圧	1	1	0	0
頭痛	0	1	1	1
心窩部痛 (非食事性)	0	1	0	0
胸やけ	0	0	0	1
血清蛋白低下	0	0	0	1
血中ナトリウム減少	0	0	0	1
挫傷	0	0	0	1
うつ病	0	0	0	1

(6) 海外第 III 相試験 (5.3.5.2-5: LE110-92544/LE110-92544-01 (AZ68) 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

前年に急性ポルフィリン症に起因する急性発作症状を 6 回以上発現した患者 (目標症例数 15 例) を対象に、急性ポルフィリン症の発作予防に対する本剤の安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が海外 16 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 3mg/kg/日を週 1 回又は 2 回、26 週間 (最大 12 か月まで延長) 静脈内投与することとされた。

本試験には 15 例 (AIP: 12 例、VP: 1 例、HCP: 2 例) が組み入れられて本剤が 1 回以上投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、15 例のうち 10 例において、本剤投与前 6 か月に比べて本剤投与 7~12 か月で発作の発現回数の減少を認めた。

安全性について、有害事象の発現は、93.3% (14/15 例) に 372 件見られた。5 例以上に発現した事象は、腹痛 (11 例)、悪心及び上気道感染 (以上、各 8 例)、注射部位反応及び不眠症 (以上、各 7 例)、注射部位疼痛、背部痛、ポルフィリン症、及び副鼻腔炎 (以上、各 6 例)、発熱、疼痛、及び下痢 (以上、各 5 例) であった。重篤な有害事象は、ポルフィリン症、静脈障害 (以上、各 2 例)、細菌感染、腹痛、腹部仙痛、鼓腸、頭痛、静脈血栓症、悪心、疼痛、副鼻腔炎 (以上、各 1 例) であった。

372 件の有害事象のうち、101 件が本剤との因果関係を否定されなかった。血管 (心臓外) 障害が 64 件、適用部位障害が 27 件であり、静脈障害、注射部位反応及び注射部位疼痛が多く見られた。

<審査の概略>

(1) 急性ポルフィリン症の病態について

機構は、急性ポルフィリン症の病態について標準的な教科書及び最新の公表文献に以下のよう記載されていることを確認した。

- ・ポルフィリン症は、ヘム合成系の ALA 合成酵素を除く 7 つの酵素欠損の結果、ポルフィリン前駆体が血漿中や組織内に異常に蓄積することにより、神経症状や光線過敏症を呈する。ヘムは主に肝臓と骨髄で合成されており、急性ポルフィリン症では肝臓におけるヘム生合成に関わる律速酵素である ALA 合成酵素が活性化され、ポルフィリン前駆体である ALA あるいは PBG が蓄積する。その結果、急性発作が誘導され、自律神経障害、末梢神経障害、中枢神経系障害による症状が発現する (Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008、Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed McGraw-Hill Professional, 2011、*Lancet* 375: 924-37, 2010)。
- ・通常、急性ポルフィリン症における発作は酵素欠損のみでは発症せず、ALA 合成酵素が誘導される、あるいはヘムが減少することで肝臓におけるヘムの生合成を促進する必要性が生じ、ALA 合成酵素の活性が上昇することによって発作が誘導される。発作の誘因として、ヘムタンパク質であるシトクロム P450 により代謝される薬剤への曝露、カロリー不足、感染、手術、ストレス、ホルモンバランスの変化、喫煙、アルコール摂取等が知られている。ホモ接合体以外は思春期以降に発症し、大半は 1 回から数回の急性発作症状を認めた後生涯再発を認めないが、10%以下の症例で急性発作を繰り返す (*Lancet* 375: 924-37, 2010、三輪血液病学第 3 版 文光堂, 2006)。
- ・急性ポルフィリン症における神経障害は、自律神経障害 (腹痛、嘔吐、下痢、便秘、不整脈、血圧異常、発熱)、末梢神経障害 (疼痛、知覚異常、筋力低下、呼吸麻痺、球麻痺、顔面麻痺) 及び中枢神経系障害 (痙攣、意識障害、不眠、不安、うつ、幻覚) に分類される。自律神経障害のうち、腹痛の頻度は 85~95%で最も高い。末梢神経障害は急性発作症状発症例の 10~40%に併発し、腹部症状に続いて発現するが、AIP 患者の大部分では急性発作の開始から 3~75 日後に発現し、大半の患者ではその後 2 週間で末梢神経障害がピークに達する。軸索変性による運動神経障害が典型であり、50%の症例において上肢障害が初期に発現する。呼吸筋麻痺や球麻痺の合併も見られ、呼吸筋麻痺は未治療例で半数以上に達し、人工呼吸器の補助が必要な症例も見られる。末梢神経障害は、治療が開始されなければ数週間で進行し、四肢麻痺や死に至る場合がある。中枢神経系障害を来す症例の中には、重症度は多様ながら 70%の症例に脳症が見られ、複雑部分痙攣発作が多い。急性発作時には低ナトリウム血症がしばしば認められ、痙攣の誘因となる (*Lancet* 375: 924-37, 2010、*J Clin Neurosci* 18: 1147-53, 2011、*Clin Neurophysiol* 122: 2336-44, 2011)。
- ・急性ポルフィリン症の 4 病型の中で、AIP が最も多く VP、HCP が続き、ADP は最も稀で、本邦では ADP と診断された症例が 1 例のみ報告されている (*Kobe J Med Sci* 41: 23-31, 1995)。AIP に見られる症状は腹痛が最も多く、四肢麻痺から球麻痺、呼吸筋麻痺に至るまで多様で、数日から数か月に及ぶ場合がある。AIP の罹患率が高い北欧において、肝細胞癌の発症率は AIP 患者では非罹患患者に比べ男性で 70 倍、女性で 140 倍であり、肝硬変の発症率も高い。ヘム生合成異常による肝解毒機能の障害や肝硬変による遺伝子変異を長年誘発することが、肝細胞癌発症の原因と考えられている。また、AIP の 50%に慢性的腎障害や高血圧が合併する。腎障害は、高血圧やポルフィリン前駆体のもたらす腎毒性による可能性がある。ADP、VP、HCP は AIP と類似の症状を示す。 (Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008、三輪血液病学第 3 版 文光堂, 2006)。

上記の病態を踏まえ、以下に示す検討を行った。

(2) 臨床試験成績について

申請者は、本剤の臨床試験の充足性について以下のように説明している。

本邦における急性ポルフィリン症の患者数は極めて少数であるため、臨床試験における被験者の登録は著しく困難であることに加え、急性ポルフィリン症の臨床症状はいずれの病型も同様で治療法も病型毎に特異的なものではないことから、病型毎にではなく急性ポルフィリン症として臨床試験を実施することとした。また、急性ポルフィリン症の診断に際しては尿中ポルフィリン前駆体排泄量に係る検査などが行われているものの、体内のポルフィリン前駆体量と急性ポルフィリン症の臨床症状の発現に明確な関係は認められず、急性発作を発症すると考えられる尿中ポルフィリン前駆体排泄量の閾値も明確ではないことから、急性発作を発症している患者を対象に、本剤の急性発作症状の改善作用を評価する臨床試験の実施が必要と考えた。以上より、表 4-4 に示した国内治験 3 試験を実施することとした。

なお、本剤の代謝経路と同様と考えられる内因性のヘム代謝経路、並びにヘムの生合成には民族差は知られていないこと、本剤以外の治療体系や患者背景などの環境因子にも国内外差はないと考えられることから、海外での臨床試験成績や臨床研究を参考資料にすることにより、日本人における本剤の用法・用量は海外での承認用法・用量と同じとすることは可能と考え、本邦において本剤の用量を検討するための試験は実施しなかった。

機構は、急性ポルフィリン症患者における病態及び本剤の薬理作用に大きな国内外差はないと考えられること、急性ポルフィリン症の患者数が極めて少なく国内治験の実施が困難を伴うこと等から、国内治験に加えて、参考資料として提出された海外臨床試験成績及び国内外における本剤に関する文献報告を本剤の有効性及び安全性の補完的な情報として用いることとした。

また、申請者は CM01-002 試験において目標症例数である 2 例の組入れに至らなかった理由を以下のように説明している。

急性ポルフィリン症は希少疾病であることに加え、急性発作症状が発現する時期を事前に予測することはできない。したがって、国内治験の実施にあたっては、患者会に協力を仰ぐ等、様々な手段を用いて症例の収集に努めた結果、断続的に症状を繰り返し急性発作発現の可能性が高かった症例として、6 施設に 7 例の急性ポルフィリン症患者を確認した。しかしながら、本剤の投与対象となる程度の急性発作の発現は見られなかったこと、急性発作を発現したものの除外基準に抵触したことから組入れに至らなかったこと等、治験実施期間を延長したものの目標症例数の収集の目処が立たなかったことから、やむを得ず 1 例を組み入れたのみで CM01-002 試験を終了することとした。

(3) 有効性の評価について

1) 有効性の評価項目の妥当性について

国内治験においては、急性ポルフィリン症に関する有効性の評価項目として、急性ポルフィリン症に伴う臨床症状が認められた被験者の各症状について、NCI-CTCAE 第 3 版における有害事象の重症度判定基準を用いて、0（無症状）、1（軽度）、2（中等度）、3（重度）、4（生命を脅かす症状）の 5 段階の評価スケールを用い、ベースライン及び本剤投与 15 日目まで評価することで判断するとされた。また、特定の臨床症状の改善が急性発作の全般的な改善に寄与するのかが不明であり、国内治験は極めて小規模な臨床試験しか実施できず症例毎の評価が重要となることを踏まえ、本剤の有効性評価においては、担当医による意見等を踏まえて本剤投与前後の臨床症状の変化に基づいて症例毎に全般的な評価（有効または無効の判定）を行うこととされた。

機構は、以下のように考える。

急性ポルフィリン症患者では体内にポルフィリン前駆体が蓄積することから、ALA や PBG 等の尿中ポルフィリン前駆体排泄量や血漿中濃度が診断に利用されている。しかしながら、尿中ポルフィリン前駆体排泄量や血漿中濃度の変化は、臨床症状の変化との間に明確な関係は認められ

ておらず、有効性の指標として確立されていないこと、根治治療の確立していない急性ポルフィリン症における急性発作症状の改善は、結果として疼痛、消化器症状等に伴う身体的、精神的苦痛の軽減等が期待でき、一定の臨床的意義があると考えられることから、有効性の評価項目として急性発作症状の変化を設定したことは理解できる。また、現時点で急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善を評価する指標は確立しておらず、海外臨床試験や文献報告においても臨床症状の変化にあたっては多様な評価指標が用いられている。したがって、急性ポルフィリン症患者は症例毎に多様な急性発作症状を呈することを鑑みると、国内治験において急性発作時に発現が予測される症状がほぼ網羅されている NCI-CTCAE 第 3 版を有効性の評価指標として用いたことは理解可能である。

2) 有効性の評価時期について

機構は、国内治験において有効性評価時期を試験開始から 1、2、3、4、5、8 及び 15 日目と設定した理由について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

海外添付文書及び他の臨床報告からはポルフィリン症の主たる臨床症状である腹痛、下痢等は概ね 4 日程度で消失するとされていることから、国内治験での観察期間は急性腹部症状に関しては 1 週間の観察が適切と考えた。一方、神経症状については短期間での改善は期待できないとされており、必要な観察期間は特定されていなかったが、評価時期を 2 週間とすることで神経症状の評価も可能になるのではないかと考えた。また、CM01-001 試験では中等度までの患者も対象となり、長期の観察は適切でないと判断したことから、観察期間を 15 日間とすることが適切と判断した。

機構は、本剤投与後の臨床症状の経時的変化について言及されている文献 (*Medicine* 84: 48-60, 2005) では、本剤投与 9 日目までに臨床症状の変化が評価可能であったことから、国内治験において設定された 15 日間という観察期間及び評価時期は受け入れ可能と判断した。

3) 本剤の有効性について

CM01-002 試験では、主要評価項目である急性発作症状の変化について、有効性の解析対象とされた 1 例において試験期間中に認められた症状は、腹痛及びその他疼痛、嘔吐、悪心、便秘、神経障害：運動性並びに神経障害：感覚性であり、悪心は「軽度」から「無症状」へ改善したが、その他の症状に改善は見られなかった。全体評価は、本剤投与期間中に深部腱反射の改善が見られたことから有効とされた。CM01-002 試験終了後、当該被験者は疼痛を伴う急性発作を再発し、CM01-003 試験に組み入れられた。当該被験者の CM01-003 試験における副次的評価である有効性については、本剤投与前に「重度」であった腹痛・疼痛、嘔吐、悪心、血圧上昇が、本剤投与により「無症状」へ改善したとの結果が得られている。また、本剤投与前に症状が認められた便秘、感覚障害、体温上昇についても、本剤投与後には改善が見られたことから、機構は、少なくとも前治療及び併用治療施行下において本剤の急性発作症状の改善効果が示されたと考える。

急性ポルフィリン症患者に対して種々の対症療法が行われることは、教科書（三輪血液病学第 3 版 文光堂, 2006、Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008、Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed McGraw-Hill Professional, 2011）や提出された臨床研究（Orphan Europe Study Reports of Clinical Studies on Normosang® Report No.1075, 1987、*Lancet* 330: 1178-9, 1987、*Arch Intern Med* 153: 2004-8, 1993、*J Intern Med* 234: 611-3, 1993、*Arch Dis Child* 66: 730-1, 1991、*Eur Neurol* 39: 187-8, 1998、*Porphyrins* 5: 357-62, 1996、*リハビリテーション医学* 38: 993-5, 2001、*臨床脳波* 50: 310-4, 2008）でも報告されており、臨床試験を実施するにあたって対症療法を禁止することは困難であったことは理解できる。しかし、CM01-003 試験では、本剤投与前より急性発作症状に対して鎮痛剤、降圧剤、高カロリー輸液の投与等が行われており、これら

の処置が症状の改善に多少の影響を及ぼした可能性はあると考えるため、CM01-003 試験の結果については慎重な評価が必要と考える。

また、本剤の安全性及び PK の検討を目的とし、CM01-001 試験では急性ポルフィリン症の急性発作症状の有無は組入れ基準とはされなかった CM01-001 試験においても、副次的に本剤の有効性が評価された。組み入れられた 5 症例のうち、投与前から試験終了まで一貫して無症状であったことから無効と判定された 1 症例、及び発作症状を認めなかったことから医師により有効又は無効ではなく評価不能と判定された 1 症例を除く 3 症例が、全体評価で有効と判断された。なお、評価不能と判断された症例では、試験期間中に発現した軽度の腹痛及びその他の疼痛や下痢は投与 2 日目に消失しており、急性発作症状を伴わない急性ポルフィリン症患者が対象ではあるものの、CM01-001 試験の結果は急性ポルフィリン症患者の臨床症状に対する本剤の有効性に矛盾するものではないと考える。

機構は、提出された国内治験成績は少数例であり極めて限定的な情報であるものの、本剤の急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善が認められた症例があり、本剤による有効性は期待できると考える。なお、海外での承認申請時の情報や AZ66 試験等の臨床研究の結果についても、本剤による急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善作用に矛盾するものではないと考える。

(4) 安全性の評価について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤投与時に注意を要する副作用は、血管障害、血清フェリチン値上昇・鉄過剰症、血栓症及び過敏反応であり、本剤を使用する際にはこれらの副作用に注意すべきであると考え。これらの事象に関しては、日本人における現有の安全性情報は極めて限定的であるものの、海外での使用状況も踏まえ、日本人においても本剤の安全性は忍容可能であると考え。ただし、添付文書等により医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後も継続的な情報収集を行い、その結果を適切に情報提供する必要があると考える。

1) 血管障害

本剤の類薬であるヘマチン（水酸化物イオンが 1 個配位したポルフィリンの 3 価鉄錯体）では静脈内投与時に静脈炎がみられることがよく知られている。国内治験において本剤を投与された 6 例全てに血管障害（血管炎（Grade 2、1 件）、血管障害（Grade 1、3 件）、ほてり（Grade 1、2 件）、静脈炎（Grade 2、1 件））が発現していたことから、機構は、本剤による静脈炎の対処法及び注意喚起の方策について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内治験では、海外の添付文書でも記載されている、①投与に適した静脈を選ぶ、②毎日、異なる静脈から投与する、③投与後に生理食塩液で投与血管をフラッシュする、の対応を行ったが、血管障害が出現しクーリングの実施や消炎剤が併用された症例があった。

製造販売後は、添付文書において薬剤の調製法及び投与時の留意点を注意喚起し、血管障害が重症化する場合は、症状の改善度を踏まえつつ、休薬、もしくは 4 回未満の投与で中止する等の対応が必要と考えており、使用上の注意の解説書や申請者のホームページでの情報提供を行う予定である。また、注射に適した前腕静脈が利用できない場合は、中心静脈等他の静脈ラインを利用することも併せて情報提供をする予定である。

機構は、国内治験において発現した血管障害の頻度は高いものの、いずれも Grade 1～2 で回復していること、当該事象により投与中止に至った症例はなかったことから、本剤投与に伴う血管障害は忍容可能と考える。血管障害が重症化した際の休薬や投与回数の調整に関する注意喚起に加え、再投与をする場合には、静脈確保が困難になる可能性があると考えられることから、中心静脈（ポート）からの投与症例に関する情報等、投与方法に関する情報提供を行う必

要があると考え。また、当該事象に対する予防や対処方法に関する新たな知見が得られた場合には、遅滞なく情報提供をする必要があると考える。

2) 血清フェリチン値上昇・鉄過剰症

本剤における長期投与時の安全性について、申請者は以下のとおり説明した。

AZ68 試験において、本剤 3mg/kg/日を週 1 回又は 2 回、26 週間（最大 12 か月まで延長）投与した場合、血清フェリチン値の上昇が認められている。また、最新の PSUR（調査期間：2010 年 6 月 1 日～2011 年 5 月 31 日）では、本剤による治療クールを複数回受けた患者 45 例中、血清フェリチン値を測定した 35 症例のうち 11 例（31.4%）で血清フェリチン値の上昇が観察され、7 例に対して瀉血が行われたことが報告されている。以上より、本剤投与と血清フェリチン値の上昇に関連がみられたことから、本剤による治療クールを複数回受ける患者においては血清鉄及フェリチン値の定期的な観察が必要と考え、使用上の注意の解説書及び申請者のホームページにて、血清フェリチン値の定期的な測定の必要性及び瀉血等の適切な処置を行うことを注意喚起する予定である。

機構は、海外において治療を要する鉄過剰症が発現していることから、鉄過剰症の発現状況を情報提供し、治療クールを繰り返す症例においてはフェリチン値の測定等を適宜実施する旨注意喚起する必要があると考える。また、海外における鉄過剰症に対する具体的な対処法を情報提供資料等で詳細に情報提供する必要があると考える。

3) 血栓症

機構は、AZ68 試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓症が見られたことから、海外での製造販売後調査における血栓症の発現状況及び対処法について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

当該症例は、左鎖骨下静脈血栓症を発現し、ポート除去術を受けた。国内治験では当該事象の発現は認めず、AZ67 試験では本剤との因果関係が否定された深部静脈血栓症を 1 例認めた。PSUR に基づき集計された 1999 年～2011 年 5 月 31 日までに報告されたすべての副作用 225 件のうち、注射部位血栓（8 件）、静脈血栓症（6 件）、頸静脈血栓症、肺塞栓症、鎖骨下静脈血栓症、大静脈血栓症（以上、各 2 件）、血栓性静脈炎及び深部静脈血栓症（以上、各 1 件）が報告され、このうち、注射部位血栓（7 件）、静脈血栓症（6 件）、肺塞栓症、鎖骨下静脈血栓症、大静脈血栓症（以上、各 2 件）、血栓性静脈炎及び深部静脈血栓症（以上、各 1 件）が重篤な副作用として報告された。大半の症例は、抗凝固療法やカテーテルの交換により対処された。これらの事象のほとんどは、投与部位またはその近辺で発現しており、静脈炎の発症が血栓形成に関与していると考えられることから、静脈炎の発症を最小限に抑制することで、血栓形成のリスクを最小限にすることが可能と考える。

機構は、国内治験において当該事象の発現は報告されていないが、本剤が投与された症例は少なく、投与期間も限られていたことから、現時点では当該事象に関する明確な評価は困難であること、重篤な副作用とされた血栓症が海外において報告されていることから、海外における当該事象の発現状況や対処法について添付文書及び情報提供資料等で情報提供を行う必要があると考える。

4) 過敏反応

国内治験において、過敏反応と思われるじんま疹（Grade 2）が 1 件、ほてり（Grade 1）が 2 件、発熱（Grade 1～2）が 1 件認められた。じんま疹は本剤投与 5 日後に発現し、外用薬の塗

布が行われ 3 か月後に回復し、2 サイクル治療時に継続していたが悪化は認めなかった。ほてり、発熱はいずれも軽度で数日以内に軽快した。

機構は、これらの症状は本剤に対する過敏反応である疑いがあることから、申請者に注意喚起の方策について説明するよう求めた。

申請者は、添付文書において本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対する注意喚起を行い、さらに製造販売後には使用上の注意の解説書や申請者のホームページにおいて、国内及び海外臨床試験において発現した症例に関する情報提供を行う旨回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

5) 凝固異常

機構は、CM01-001 試験及び AZ67 試験において、プロトロンビン時間（以下、「PT」）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長が見られたことから、本剤の血液凝固機能へ及ぼす影響について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ポルフィリン症患者に対して、本剤は凝固線溶機能に影響を及ぼさないことが示されていること（*Br Med J (Clin Res Ed)* 293: 538-9, 1986、*Br Med J (Clin Res Ed)* 293: 1098, 1986）、及び CM01-001 試験において認められた PT 及び APTT の延長については他の凝固能に関するデータに異常はなく、総合的に判断して凝固能は悪化していないとの見解を医師が示したことから有害事象とはされておらず、本剤との因果関係は認められていないことから、特別な注意喚起は必要ないと考える。

機構は、①CM01-001 試験で認められた PT 及び APTT の異常は軽度で速やかに正常化していること、②海外臨床試験（AZ67 試験）で発現した 2 症例のうち 1 例は溶媒投与時であり本剤との因果関係は否定されること、③他の 1 例は本剤 0.3mg/kg 投与時に当該事象が発現しており、3.0mg/kg 投与時には発現していないことから本剤との因果関係がある可能性は低いと考えられること、及び④公表文献（*Blood* 71: 625-8, 1988）では、健常人において本剤の凝固線溶機能へ及ぼす影響は認められず、懸念すべき事象は報告されていないことから、現時点では、凝固線溶機能に関する注意喚起は不要との申請者の回答は受け入れ可能と考える。

6) 光毒性

機構は、ポルフィリン骨格を有する本剤の投与により光毒性が生じる可能性が想定されるにもかかわらず、非臨床試験において光毒性に関する検討が実施されていないことから、国内外の臨床試験や海外での製造販売後調査、公表文献における光毒性と類似の皮膚症状の発現状況並びに安全対策の必要性について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内外における臨床試験や PSUR、公表文献において、本剤の光毒性に関する事象は報告されておらず、国内外の臨床試験で発現した皮膚症状に対しても本剤の光毒性は指摘されていないことから、関連性の有無を判断することは困難である。また、海外添付文書において光毒性の発現に関する注意喚起は行われていない。以上より、ポルフィリン骨格を有する本剤の投与により光毒性を生じる可能性は否定できないが、現時点で光毒性を示唆する事象は特に見られていないことから、本邦において光毒性に関し、重点的に調査を行う予定はない。

機構は、申請者の回答を了承した。

7) 横紋筋融解

機構は、AZ66 試験において、重篤な副作用として横紋筋融解症が 1 件発現していることを踏まえ、海外での製造販売後調査等における当該事象の発現状況及び製造販売後における安全対策について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

AZ66 試験において当該事象を発現した症例は、本剤投与前より血清クレアチンホスホゲキナーゼ値が高値であったものの、本剤による悪化の可能性は否定できなかった。PSUR（対象期間：1999 年 6 月 1 日～2011 年 5 月 31 日）及び公表文献では、当該事象の発現は報告されていない。以上より、海外臨床試験において横紋筋融解症が発現したことについて情報提供は行うが、特別な安全対策は不要と考える。

機構は、AZ66 試験で認められた横紋筋融解症が本剤により悪化した可能性は否定できないものの、PSUR を含めて横紋筋融解症の報告は他にないことから、通常の製造販売後調査等にて情報を収集し、入手した情報は適切に情報提供を行うという申請者の回答を了承した。

(5) 急性ポルフィリン症における本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、急性ポルフィリン症の診断、既存治療及び本剤の臨床的位置付けについて以下のよう

に説明している。

急性ポルフィリン症に関するコンセンサスの得られた診断基準は存在せず、腹痛等の臨床症状より本疾患を疑い、尿中ポルフィリン前駆体排泄量に係る生化学検査や遺伝子検査によって診断されているのが現状である。急性ポルフィリン症は希少疾病であること、多様な臨床症状を呈すること、必要な検査体制が整備されていないこと等が確定診断の遅れや誤診等の原因となっている。急性ポルフィリン症患者では、間欠的に急性発作が生じることが知られているが、多くの場合、初期に重度の腹痛や嘔吐などの消化器症状が見られ、四肢麻痺や脱力などの末梢神経障害又は意識障害、若しくは痙攣などの中枢神経系障害を伴うことがある。急性発作症状が発症した段階で適切な治療が行われない場合には、重篤な例では球麻痺症状をきたし、死亡に至る症例もみられる。本邦において 1920 年～2008 年までに文献等で報告された急性ポルフィリン症の患者数は 351 例であり（*Porphyria* 18: 5-11, 2009）、治療方法は未だ確立されておらず、ブドウ糖の大量投与又は症状緩和を目的とした対症療法のみが行われている。近年、急性発作症状を発症した場合にヘミン製剤の静脈内投与が有効であるという報告が多数ある。欧州ではヘミン製剤、米国ではヘマチン製剤が治療薬として既に承認され、急性発作症状の治療に使用されているが、本邦では未承認である。なお、「遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究班」により 2009 年～2011 年まで疫学調査が実施され、疫学調査の結果を踏まえて急性ポルフィリン症に関するガイドラインの作成が現在進められている。

機構は、急性ポルフィリン症の治療に関し、標準的な教科書及び最新の公表文献に以下の記載があることを確認した。

本邦における急性発作時の治療は、増悪因子の除去、症状軽減を目的とした薬物療法（麻薬性鎮痛薬、βブロッカー、クロルプロマジン、抗痙攣薬）、及びヘムオキシゲナーゼ活性の抑制を目的とした大量ブドウ糖投与（>200g/日）が広く行われている（*Int J Hematol* 79: 448-56, 2004、*Lancet* 375: 924-37, 2010）。神経症状は発作後数時間から数日で進行するため治療を早急に行う必要があるが、大量ブドウ糖投与は低ナトリウム血症を合併する際は増悪させる可能性があるため、投与が困難な場合がある（*Lancet* 375: 924-37, 2010）。また、これらの治療を行っても臓器障害の進行や死亡例が見られており、十分な治療効果を得られていない症例がある（*Int J Hematol* 79: 448-56, 2004、*Wintrobe's Clinical Hematology* 12th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008）。

一方、海外における急性ポルフィリン症の治療法は以下のとおりである。

- ・ 軽症の発作に対してはブドウ糖投与で十分であるが、大半の発作に対しては、高い有効性を示すヘミンの静脈内投与が行われるべきである。ヘミンによる治療を早期に行えば、より早く治療に反応し神経症状の後遺症がより少なくなる（Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008）
- ・ 重症発作には最初からヘミンが投与されるべきであり、軽症症例にはブドウ糖を1～2日間投与しても改善しない場合にヘミンが投与されるべきである。投与方法としては、ヘミンを1日3～4mg/kg、4日間投与するのが標準的である。回復は神経障害の程度により、早期に投与が行われたら通常急速に改善する。重度の神経障害は、回復に数か月～数年を要することもありうる（Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed McGraw-Hill Professional, 2011）
- ・ 肝移植は、欠損した肝酵素を回復し、ポルフィリン前駆体を正常に排泄することで急性発作の抑制に有用であったことが報告されているが、急性ポルフィリン症の治療を目的とした移植例は限られており、リスクが高いことから確立した治療法とは言えない（Lancet 363: 705-6, 2004、Lancet 365: 241-52, 2005、Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed McGraw-Hill Professional, 2011）。
- ・ 遺伝子組換え型 PBG デアミナーゼによる酵素置換療法及び遺伝子治療も開発中であるが、実用化には至っていない（Clin Pharmacokinet 46: 335-49, 2007、Mol Ther 18: 17-22, 2010）

以上を踏まえ、機構は、急性ポルフィリン症における本剤の臨床的位置付けについて、以下のよう考える。

現時点では、急性ポルフィリン症に対する根治的治療法は存在せず、急性発作症状が発症した段階で適切な治療が行われない場合には、急性発作症状の重篤化や死亡に至る可能性も否定できないことから、急性発作の誘因回避や症状の改善を目的とした治療は非常に重要である。本邦では、ALA 合成酵素活性の抑制という本剤と同様の薬理作用を期待して大量ブドウ糖投与が行われているが、急性発作症状発現時に低ナトリウム血症を合併する場合はこれを増悪させる可能性があるため、大量ブドウ糖投与が困難な場合もある。また、これらの既存治療と本剤を比較した臨床試験成績及び本剤単独の有効性に関する成績は得られていないが、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(3) 有効性の評価について」及び「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(4) 安全性の評価について」の項で検討した内容及び標準的な教科書（Wintrobe's Clinical Hematology 12th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008、Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed McGraw-Hill Professional, 2011）及び複数の公表論文（Lancet 365: 241-52, 2005、Medicine 84: 48-60, 2005）では急性ポルフィリン症に対する本剤の使用が強く推奨されていること、現在本邦で急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善を効能・効果とする薬剤が存在しないこと等を踏まえ、現時点で本剤は急性ポルフィリン症の急性発作に対し第一選択薬として使用される可能性が高い製剤であると考ええる。

（6）効能・効果について

申請時の効能・効果は、未承認薬使用問題検討会議における要望内容を踏まえ、「急性ポルフィリン症（急性間欠性ポルフィリン症、多様性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症）患者における急性発作症状の改善」とされていた。なお、海外では「肝性ポルフィリン症（急性間欠性ポルフィリン症、多様性ポルフィリン症、遺伝性ポルフィリン症）」の効能・効果で承認されているが、本邦での申請効能・効果は海外での承認内容と実質的に同様である（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照）。

機構は、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(3) 有効性の評価について」、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(4) 安全性の評価について」、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、(5) 急性ポルフィリン症における本剤の臨床的位置付けについて」の項における検討結果に加え、以下の検討を行った。

急性発作症状が軽度の場合、ブドウ糖を大量に投与することにより症状が改善する場合がある。しかし、低ナトリウム血症を合併する場合は施行できない場合があること、標準的な教科書においてブドウ糖を大量に投与しても 1～2 日以内に効果を認めない場合には本剤が投与されるべきであるとされていることから (Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed McGraw-Hill Professional, 2011)、発作の重症度によらず、本剤の投与が検討される場合もあると考える。以上より、機構は、申請時効能・効果は受け入れ可能と考えるが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

なお、本剤の急性ポルフィリン症の急性発作予防に対する有効性を検討した評価資料は提出されておらず、現時点でその有効性を評価することは困難であることに加え、鉄過剰症等の安全性上の懸念があること、欧州の添付文書においても本剤を予防投与すべきではないとされていることから、効能又は効果に関する使用上の注意の項において本剤を予防的に使用するべきではない旨を注意喚起する必要があると判断した。

(7) 用法・用量について

1) 用法・用量の設定について

申請者は、申請用法・用量は主に海外での臨床試験成績、表 4-9 に示す欧州での承認用法・用量に基づいて設定したが、その妥当性について以下のように説明している。

表 4-9 欧州での承認用法・用量

用法	点滴静注は、前腕の太い静脈に 30 分以上かけて実施する。点滴静注後、静脈を 100mL の生理食塩液で洗浄すること。最初に 10mL の生理食塩液を 3、4 回急速注入し、その後、生理食塩液の残りを 10～15 分かけて、点滴静注する。
用量	推奨 1 日用量は、Normosang 3mg/kg の 1 日 1 回、4 日間投与であり、ガラス容器中で生理食塩液 100mL を用いて希釈後、インラインフィルターを使用して、前腕の太い静脈または中心静脈から 30 分以上かけて点滴静注する。1 日あたりの投与量は、250mg (1 アンプル) を超えてはならない。例外的に、最初の 1 クールの治療で十分な反応が得られない場合、厳密な生化学検査を実施することを条件に、治療クルを繰り返すことができる。

本剤の内因性及び外因性民族的要因の国内外差は小さいと判断したこと、欧州での承認用法・用量、及び海外での臨床試験成績に基づいて病型によらずに用法・用量を設定した国内試験 (CM01-001 試験、CM01-002 試験及び CM01-003 試験) においても、急性ポルフィリン症の急性発作症状に対して本剤投与による一定の有効性が確認できたことから、本剤の申請用法・用量を欧州での承認用法・用量と同様に設定することは妥当と判断した。

機構は、申請された用法・用量の設定根拠については十分とは言えないものの、本邦における急性ポルフィリン症患者は希少であること、欧州での承認用法・用量と同一の用法・用量で設定された国内外の臨床試験において、症状の改善等、一定の有効性が示されていること、及び海外文献による病型毎の情報から、病型毎に用法・用量を規定しないとする申請者の判断は受け入れ可能と判断した。

2) 再投与について

本剤投与の目的は急性ポルフィリン症の根治治療ではないことから、臨床症状に応じて治療クル (1 クールは 4 日間) を繰り返すことが予測される。機構は、申請者に本剤の再投与に

関する基準、休薬期間、許容される投与回数及び発現しうるリスクについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤の投与による症状の改善が不十分であっても、特に副作用を認めない場合には、本剤の再投与は可能となる。発作が重症であれば、休薬期間は短くなる可能性はあるが、厳密な規定は不要と考える。

また、申請者は、本剤の再投与に関する海外臨床試験及び PSUR における情報を示した。

- ・ AZ66 試験では、8 例中 3 症例が投与期間を 4 日間以上に延長し、一定の有効性を認め、重篤な有害事象は発現しなかった。
- ・ 15th PSUR（調査期間：2010 年 6 月 1 日～2011 年 5 月 31 日）において、本剤を長期投与されている患者を対象として、本剤の安全性及び鉄の蓄積について継続的に調査した結果が以下のとおりまとめられている。

45 症例（AIP 40 例、HCP 2 例、CEP 1 例、VP 1 例、肝移植後の医原性 AIP 1 例）において、本剤投与量の中央値は 250mg（範囲：120～500mg）であり、過去 1 年の患者に投与されたアンプル数の中央値は 32 アンプル（範囲：2～104 アンプル）であった。調査期間中の副作用として、頭痛、血清フェリチン値上昇、注射部位反応がそれぞれ 1 例出現した。血清フェリチン値を測定した 35 例中 11 例で異常値を認め、7 例で瀉血が行われた。キレート薬が投与された患者は認められなかった。

以上より、本剤の再投与と血清フェリチン値に関連が認められることから、本剤を再投与する際には、体内鉄貯蔵量をモニターする必要があると考える。当該疾患に対する根治治療は存在しないことから、本剤が必要であると判断された発作に対して、安全性を確認した上で再投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

急性発作に対する本剤の再投与について、急性発作は症例毎に発現状況や程度が異なることから、本剤 1 クール（4 日間）投与直後に再度発作を発症した際に必要とする休薬期間を厳密に設定することは困難であるという申請者の回答は受け入れ可能と考える。また、PSUR において報告されている血清フェリチン値上昇及び瀉血を要する鉄過剰症の発現については、トランスフェリン飽和度や血清フェリチン値の適切なモニタリングにより対応可能と考える。ただし、急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善を判定する基準は確立されていないことから、本剤使用時には症例毎に主な神経症状の変化等、総合的な判断に基づき、再投与する場合には、治療効果と潜在的リスクを十分に吟味することが必要である。また、添付文書の使用上の注意の項において、本剤再投与により血清フェリチン値の上昇が報告されていることから、本剤を再投与する場合にはリスクとベネフィットを十分考慮し投与継続の要否を検討する旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。また、本剤の再投与時の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後において再投与に関する情報収集を行い、適切に情報提供すべきと考える。

3) 小児への投与について

機構は、本剤を小児に対し投与した経験及び小児用量を設定する必要性について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内及び海外で実施された臨床試験では、小児の急性ポルフィリン症は組み入れられていない。また、小児に対する本剤の投与経験に関する文献（Orphan Europe Study Reports of Clinical Studies on Normosang.1987、*Bri J Dermatol* 123: 381-7, 1990、*Pediatr Res* 30: 653, 1991、*Arch Dis Child* 66: 730-1, 1991、*Master Med Pol* 23: 259-62, 1991）では、副作用の報告はなかった。PSUR

(対象期間：1999年6月1日～2011年5月31日)では、製剤の出荷量から求めた当該調査期間における推定実施クール数25,521クルルのうち小児3例においてカテーテル合併、溢血、血液凝固、頭痛、注射部位血栓性静脈炎が報告されたのみであった。

海外では、小児に対する用法・用量は定められていないが、小児への使用に関して、「投与に際して成人と同様の注意を払い、1日あたり3mg/kgで4日間を超えて使用しなければ安全であることが示唆されている。」と欧州添付文書で記載されている。本剤の用量が体重あたりの投与量であること、ヘミン自体が生体内物質であり、若年者では成人と比べて代謝回転が速いと考えられることから、成人と同じ用法・用量であっても有効性及び安全性に大きな問題は生じないものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

急性ポルフィリン症は、稀ながら思春期前の発症も見られていることから (*Int J Hematol* 79: 448-56, 2004)、小児に対する使用も想定される。現時点において、小児における投与経験の報告はごく少数であるものの、成人症例と比較して忍容性に特段の差異があるとの報告はない。したがって、小児の用法・用量に関しては成人と同一とすることは可能と考える。ただし、製造販売後において小児に対し本剤が投与された場合には、情報収集を行う必要がある。また、小児における投与経験の報告はごく少数であることから、添付文書の使用上の注意の項において、「小児等への投与経験は限られている(国内における使用経験がない)。」旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。

4) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与について

機構は、本剤の妊婦、産婦、授乳婦等への投与について以下のように考える。

本剤は、毒性試験において生殖発生毒性が十分に評価されているとは言い難い。しかしながら、①海外では妊娠女性(計3例)に本剤を投与しても母体及び新生児への影響は認められなかったとの報告があること (*Eur Neurol* 39: 187-8, 1998、*J Inherit Metab Dis* 33: 591-6, 2010)、②PSUR(対象期間：1999年～2011年5月31日)では自然流産が2件、人工流産が1件報告されているが、妊娠中に本剤を投与された母親から産まれた新生児に後遺症が見られたとの報告はないこと、③本剤の適応対象となる急性ポルフィリン症の急性発作は重篤となる場合があることを鑑み、妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与することが適切と判断した。よって、添付文書の使用上の注意の項においても、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)。」旨情報提供することが適切と判断した。

以上1)～4)の検討の結果、機構は、本剤の用法・用量を「通常、ヘミンとして3mg/kgを1日1回、4日間点滴静注する。」と設定することが適切と判断した。また、添付文書の用法及び用量に関する使用上の注意の項で、以下の注意喚起及び情報提供をすることが適切と判断した。

[用法及び用量に関する使用上の注意]

- ・ 本剤投与時に注射部位反応や静脈炎の合併が報告されていることから、できるだけ太い静脈を選び、少なくとも30分以上かけて点滴静注すること。投与後は補液等により、薬液を十分に洗い流すこと。
- ・ 本剤は1バイアルあたり21.4mgの鉄を含有している。再投与による鉄蓄積の懸念があるため、鉄の体内蓄積量の指標として血清フェリチン値等の検査を行い、異常を認める場合は投与の可否を慎重に判断すること。

(8) 製造販売後調査について

申請者は、急性ポルフィリン症患者における本剤の安全性・有効性、並びに一定期間（24 週間）のうちに再投与された場合における安全性・有効性を検討することを目的に、本剤が投与された全症例を対象とする中央登録方式による製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、国内治験における症例数が極めて限られていることから、可能な限り全例を対象とした製造販売後調査を実施し、日本人症例における副作用発現状況を解析することが必要と考える。しかしながら、急性ポルフィリン症は希少な疾患である上、急性発作の発現も稀であることから、調査期間中に認められた全症例を対象とした製造販売後調査の実施可能性については議論が必要と考える。重点調査項目としては血管障害と再投与時における鉄過剰症の発現状況を設定し情報を収集する必要がある、再投与時における治療クールの間隔や総投与量についても情報収集することが適切と考える。

以上を踏まえ、全例調査の適否、観察期間や調査方法の詳細に関しては、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請資料に添付すべき資料（5.3.3.2-1：CM01-001 試験、5.3.5.2-1：CM01-002 試験及び 5.3.5.2-2：CM01-003 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、組入れに懸念のある被験者を組み入れた経緯が記録されていなかった事例が認められた。また、治験依頼者において、上記について適切にモニタリングされたとは言いがたい状況であった。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

本剤の急性ポルフィリン症の急性発作症状に対し本剤を投与した極めて限定的な国内治験においても、本剤投与により急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善を示した日本人症例も存在することに加え、欧州における承認申請時の情報や文献を総合的に評価した結果、本剤の「急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善」の有効性は期待できると判断した。本剤は新有効成分含有医薬品であり、本邦において急性ポルフィリン症の急性発作時に投与を検討すべき新たな治療のひとつとなると考える。

また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議で検討が必要と考える。なお、本剤は日本人を対象とした使用経験が極めて限られるため、製造販売後調査において本剤の安全性・有効性の情報を収集し、慎重に検討することが必要と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 8 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 ノーモサング点滴静注 250mg
〔一 般 名〕 ヘミン
〔申 請 者 名〕 シミックホールディングス株式会社
〔申請年月日〕 平成 24 年 3 月 26 日

2. 審査内容

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

(1) 有効性及び効能・効果の設定について

機構は、提出された国内治験成績は少数例であり極めて限定的な情報であるものの、本剤投与後に急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善が認められた症例があり、海外での臨床研究等の情報も矛盾するものではないことから、本剤の有効性は期待できると判断した。また、本剤の効能・効果の設定について、急性ポルフィリン症のうち軽症の急性発作に対しては、ブドウ糖大量投与が選択される場合があるものの、低ナトリウム血症を合併する患者やブドウ糖大量投与により効果が認められない患者に対しては本剤を投与することが教科書等で推奨されており、軽症の急性発作に対しても本剤の必要性は高いことから、効能・効果において、急性発作の重症度を限定する必要はないと判断した。以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

急性ポルフィリン症のうち本剤の適応対象とする病型に関して、申請時効能・効果にはδ-アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症（以下、「ADP」）が含まれていないことについて議論された。専門委員より、承認申請資料では、ADP に対する使用経験は報告されていないものの、δ-アミノレブリン酸合成酵素活性を低下させることによりヘム前駆体生成を抑制するという本剤の薬理作用を考慮すると、他の急性ポルフィリン症と同様に有効性は期待できるとする旨の意見が出された。また、ADP 患者は極めて稀であるものの、本邦で 1 例文献報告されていることも踏まえ、本剤の適応対象に ADP を含めることは適切である旨の意見が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、病型を特定せず「急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善」とすることを指示した。申請者は、これに従う旨回答した。

(2) 安全性について

本剤の安全性について、日本人における現有の安全性情報は極めて限定的であるものの、海外での使用状況も踏まえ、日本人においても本剤の安全性は忍容可能であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、本剤の有効成分であるヘミンはヒト赤血球濃厚液を原材料とするものであることから、生物由来製品等への該当性について専門協議を行った。機構は、本剤が製造工程において高度に抽出・精製された低分子化合物であることに加え、提出された資料から外来性感染性物質に対す

る安全性も十分に確保されていると考えられることから、特定生物由来製品に求められる保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずるまでの必要性はないと考え、生物由来製品に指定することが妥当と判断した。この判断については、専門委員より支持された。

(3) 臨床的位置付けについて

本剤の臨床的位置付けについて、現在本邦で急性ポルフィリン症の急性発作症状の改善を効能・効果とする薬剤が存在しないこと等を踏まえ、現時点で本剤は急性ポルフィリン症の急性発作症状に対し第一選択薬として使用される可能性が高い製剤であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量の設定について

本剤の用法・用量の設定について、国内治験で検討された申請用法・用量の受け入れは可能とする機構の判断は、専門委員より支持された。

専門委員からは、本剤の1日最大投与量について、国内治験で用法・用量に規定されていたこと、及び欧州で用法・用量に規定されていることを踏まえ、用法・用量に1日最大投与量を規定することが適切との意見が出された。

また、臨床症状に応じて治療クールを繰り返す本剤再投与時の鉄蓄積の懸念に関する使用上の注意について、血清フェリチン値のモニター等、再投与時に実施すべき臨床検査項目をわかりやすく記載すべきとの意見が出された。加えて、小児及び妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する機構の判断は支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、以下の設定を指示し、申請者は下記の内容に従う旨回答した。

[用法及び用量]

通常、ヘミンとして3mg/kgを1日1回、4日間点滴静注する。ただし、1日あたりの投与量は250mgを超えないこと。

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

・ 投与時の留意点

本剤投与時に注射部位反応や静脈炎の合併が報告されていることから、できるだけ太い静脈を選び、少なくとも30分以上かけて点滴静注すること。投与後は補液等により、薬液を十分洗い流すこと。

・ 本剤は1アンプルあたり21.4mgの鉄を含有している。再投与による鉄過剰の懸念があるため、血清フェリチン値等の鉄の体内蓄積量に関する検査を行い、適切な処置を行うこと。

(5) 製造販売後調査について

本剤の製造販売後調査について、可能な限り全症例を対象とし、血管障害と再投与時における鉄過剰症の発現状況を重点調査項目とすることを求めるという機構の判断は、専門委員から支持された。また、全例調査の適否、観察期間や調査方法に関して議論を行った。

本邦における急性発作の発現頻度について十分な知見はなく、現時点では明確な根拠をもって目標エピソード数や調査期間を設定することは困難であることから、調査方法については、可能な限り全急性発作エピソードの情報を収集することを目標に、契約を締結した医療機関におけるプロスペクティブな調査と、契約医療機関以外で本剤の使用が確認された急性発作エピソードについてのレトロスペクティブな調査を組み合わせる実施することが妥当と判断された。

機構は、以上の製造販売後調査の実施を申請者に指示し、申請者は対応する旨回答した。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	改訂前	改訂後
12	32	本来であれば、申請者が追加で試験を実施し、 <u>申請資料</u> として提出されるべきであったと考える。	本来であれば、申請者が追加で試験を実施し、 <u>承認申請資料</u> として提出されるべきであったと考える。
29	1	ポルフィリン症は、ヘム合成系の ALA 合成酵素を除く <u>7つの酵素欠損の結果</u> 、ポルフィリン前駆体が血漿中や組織内に異常に蓄積することにより、神経症状や光線過敏症を呈する。	ポルフィリン症は、ヘム合成系の ALA 合成酵素を除く <u>7つの酵素のうち一部が欠損した結果</u> 、ポルフィリン前駆体が血漿中や組織内に異常に蓄積することにより、神経症状や光線過敏症を呈する。
32	21	日本人においても本剤の安全性は <u>許容可能</u> であると考ええる。	日本人においても本剤の安全性は <u>忍容可能</u> であると考ええる。
37	16	効能又は効果に関する使用上の注意	効能又は効果に <u>関連</u> する使用上の注意
39	35	用法及び用量に関する使用上の注意	用法及び用量に <u>関連</u> する使用上の注意
39	38	[用法及び用量に関する使用上の注意]	[用法及び用量に <u>関連</u> する使用上の注意]
39	42	本剤は1 <u>バイアル</u> あたり 21.4mg の鉄を含有している。	本剤は1 <u>アンプル</u> あたり 21.4mg の鉄を含有している。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品であるため、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

- [効能・効果] 急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善
- [用法・用量] 通常、ヘミンとして 3mg/kg を 1 日 1 回、4 日間点滴静注する。ただし、1 日あたりの投与量は 250mg を超えないこと。
- [承認条件] 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象にした使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。