

オーファディンカプセル 2mg
オーファディンカプセル 5mg
オーファディンカプセル 10mg
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ステラス製薬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。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	はじめに.....	2
1.5.2	起原又は発見の経緯	3
1.5.3	開発の経緯.....	6
1.5.4	海外における開発状況.....	11
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け（ベネフィットとリスクの評価）	12
1.5.6	効能・効果（案），用法・用量（案）	14
1.5.7	参考文献.....	14

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

1.5.1.1 遺伝性高チロシン血症Ⅰ型について

遺伝性高チロシン血症Ⅰ型 (hereditary tyrosinemia type Ⅰ : HT-Ⅰ) は、主に小児期より発症する重篤な遺伝性疾患であり、重度の肝機能障害、血液凝固障害、痛みを伴う神経症状及び腎尿細管障害を呈すること、また肝細胞癌 (HCC) の発症リスクがあることが報告されている [Halvorsen, 1990, Kvittingen, 1991, Mitchell, et al., 1995, van Spronsen, et al., 1994, Weinberg, et al., 1976]。HT-Ⅰの原因は、チロシン分解経路の最終段階にあるフマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ (fumarylacetoacetate hydrolase : FAH) の先天性異常にある [Lindblad, et al., 1977]。HT-Ⅰでは、FAHの活性が低下することにより、肝臓及び腎臓において、チロシン分解経路のFAHより上流の中間代謝物であるフマリルアセト酢酸 (fumarylacetoacetate : FAA) 及びマレイルアセト酢酸 (maleylacetoacetate : MAA) が代謝されず組織中に蓄積され、これら臓器に障害をもたらすと考えられている。また FAA 及び MAA の一部はサクシニルアセトン (succinylacetone : SA) 及びサクシニルアセト酢酸

(succinylacetoacetate : SAA) に変換されるが、これら SA 及び SAA も HT-Ⅰにおける組織障害の原因物質であると考えられている。更に、SA 及び SAA は、ヘム合成経路においてポルフィビリノーゲン合成酵素を阻害することにより、ポルフィビリノーゲン合成酵素の基質である 5-アミノレブリン酸の蓄積を惹起し、ポルフィリン症様の神経症状を引き起こすと考えられている [Mitchell, et al., 1995]。

欧州及び北米における HT-Ⅰの発症率は出生 100,000 人あたり約 1 人であるが、カナダのケベック州など一部の地域では発症率がかなり高く、20,000 人あたり約 1 人である [Mitchell, et al., 1995]。一方、日本ではこれまでに本剤を用いた 4 例 (内 1 例は HT-Ⅰと異なる疾患) の症例報告があるのみで発症率は不明である。なお、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

毒性代謝物の蓄積は出生時に始まり、表現型の重症度は症状の発症年齢によって異なる [Halvorsen, 1990, van Spronsen, et al., 1994]。最も多くみられる急性型では、生後数週から数カ月で肝不全の徴候、発育不全、嘔吐、下痢、及び発熱がみられ、メレナや鼻出血が頻繁にみられる。治療を行わなかった場合、通常は 2~8 カ月以内に肝不全のために死亡する [Goldsmith and Laberge, 1989]。亜急性型では、急性型ほど急速な臨床経過は示さず重症度も低いが、同様の症状を示す。この亜急性型の特徴は、慢性進行性肝疾患及び尿細管機能障害 (ファンコニー症候群) であり、低リン酸血症やくる病を伴う [Kvittingen, 1991]。また、約 40% の患者において呼吸不全を伴う再発性のポルフィリン症様発作、あるいは HCC が認められる [Kvittingen, 1991]。これらはいずれも生後 10 年以内の死亡の主要因である [van Spronsen, et al., 1994]。慢性型は疾患の進行が遅く、最も顕著な所見は、くる病及び尿細管症である [Halvorsen, 1990]。

なお、現在日本で確認されている HT-1 患者は 1 例のみであり、当該患者は、製造販売業者である Swedish Orphan Biovitrum 社（SOBI 社）より [redacted] 提供を受け、[redacted] 年現在まで [redacted] 年間本剤の服用を継続している [伊藤他., 2005]。

1.5.1.2 遺伝性高チロシン血症 I 型の治療と問題点

ニチシノンが導入される前の HT-1 の治療戦略は、チロシン及びフェニルアラニンの食事制限並びに同所肝移植であった [Mitchell, et al., 1995]。しかし、食事療法のみでは疾患の進行を防ぐことはできず、生存率は発症年齢によって異なっていた。すなわち、急性型 HT-1 患者で、生後 2 カ月未満で症状が発現し食事療法のみで治療した場合の 2 年及び 4 年生存率は、ともに 29% にすぎなかった。生後 2～6 カ月で症状が発現し、食事療法のみで治療した患者での症状発症後の生存率は、2 年後で 74%、4 年後で 60% であった [van Spronsen, et al., 1994]。なお、すべてのデータは横断的データであり、前向きな研究や縦断的研究は実施されていない。

ニチシノンが導入される前は、HT-1 患者に対する食事療法の唯一の代替選択肢は肝移植であった。代謝異常に対する有効な治療法として、また HCC の予防のために、早期肝移植が推奨された [van Spronsen, et al., 1989]。肝移植後の 1 年生存率は、1 歳の時点で手術が実施された場合は約 75% であり、2 歳の時点で移植が行われた場合は約 80% であった。移植 9 年後における全生存率は約 70% であるが、再移植無しでの生存率は約 60% であった [Seaberg, et al., 1997]。

肝移植に関する主な懸念として、周術期の疾病及び死亡、長期免疫抑制療法の潜在的危険、手術の心理的ストレス、及び適合するドナー肝臓を入手することの難しさがある。更に、重度肝機能障害を有する小児急性型 HT-1 患者の移植は、特に難しいと考えられる。

食事療法によって治療した HT-1 の全般的転帰は、罹患率及び死亡率の両面において一般に不良であった。肝移植後の転帰は、回復、死亡、及び重篤な合併症がみられるなど非常にばらつきがみられた。

1.5.2 起原又は発見の経緯

1.5.2.1 ニチシノンのプロフィール

1992 年に Sahlgrenska University Hospital (Gothenburg, Sweden) の Lindstedt らにより発表されたニチシノンによる治療を最初に受けた HT-1 患者 5 例の結果 [Lindstedt, et al., 1992] は、HT-1 に対する治療薬として非常に有望なものであった。ニチシノンの有効性を実証するため、Sahlgrenska University Hospital のチームが調整役を務めたグローバル試験（NTBC 試験）が開始され、ニチシノンはコンパッションエートユース（人道的使用）として、要請に応じ Sahlgrenska University Hospital から全世界の病院へ提供された。医師／治験責任医師は、Sahlgrenska University Hospital の研究医チームがデザインした治験実施計画書に従って、検査用の血液検体、尿検体、現地での臨床検査結果及び臨床情報を定期的に Sahlgrenska University Hospital に送付した。1994 年後期から、ニチ

シノンの提供は、Sahlgrenska University Hospital から Swedish Orphan AB（現 Swedish Orphan Biovitrum; SOBI 社, Stockholm, Sweden）へと移行した。

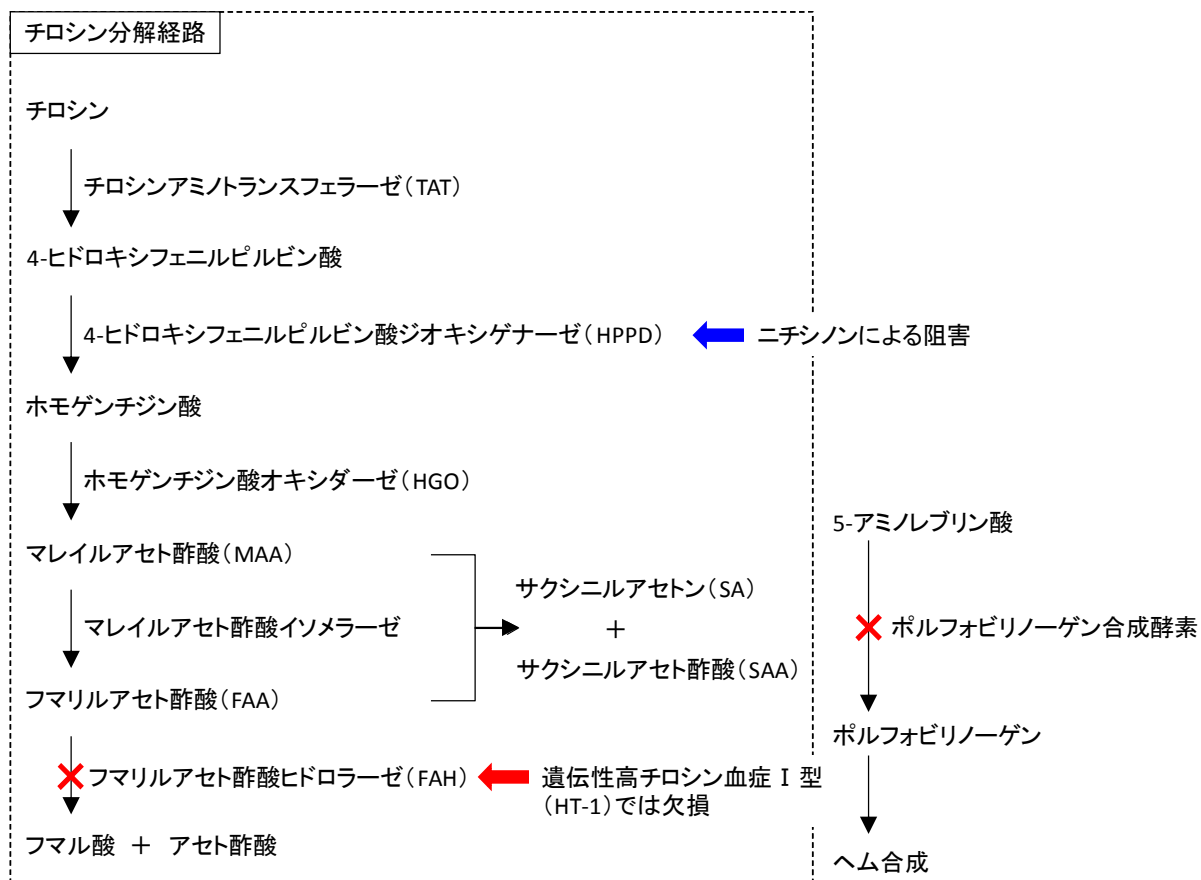
HT-1 患者を治療するためのニチシノンのコンパッショネートユースによって、予備的な所見、すなわちこれらの患者における短期予後及び健康状態の劇的な改善が確認された。今日では、ニチシノンは HT-1 の第一選択治療法であり [de Laet, et al., 2013, McKiernan, 2013]，チロシン及びフェニルアラニン制限食による食事療法と併用される。

本邦においては、2006 年 4 月の第 8 回未承認薬使用問題検討会議において、学会からの検討要望があり、ワーキンググループで検討された。ワーキンググループ検討結果報告書では、「欧米での臨床試験データを持って承認申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと考える。」と報告された。その結果を受け、Swedish Orphan AB 社による国内開発が検討されたが、2008 年 6 月の第 17 回未承認薬使用問題検討会議にて、開発断念が報告された。その後、ニチシノンは、2010 年 2 月の第 1 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて再度検討され、2010 年 5 月に厚生労働省の【第 1 回要望】開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリストに掲載され、国の政策として開発企業が広く募集された。アステラス製薬株式会社が、Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) 社と連携の上、国内承認取得を行うこととした。

1.5.2.2 本剤の臨床開発が行われた科学的背景

ニチシノンは、チロシン分解の第二段階である酵素 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) の阻害薬である。ニチシノンは、フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ (FAH) 活性の遺伝的欠損に起因する遺伝性高チロシン血症 I 型 (HT-1) 患者での、マレイルアセト酢酸 (MAA) 及びフマリルアセト酢酸 (FAA) の蓄積を防止する。MAA 及び FAA は有毒な中間代謝物であり、これらの蓄積が、HT-1 患者にみられる HCC の発現に関与している可能性が示唆されており [Endo, et al., 1997]，一部は、サクシニルアセトン (SA) やサクシニルアセト酢酸 (SAA) に変化する。SA 及び SAA はヘム合成経路においてポルフォビリノーゲン (PBG) 合成酵素を阻害し、その結果として、PBG 合成酵素の基質である 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の蓄積が惹起され、ポルフィリン症様の神経症状が引き起こされることが考えられている。すなわち、HT-1 患者においては、チロシン分解経路の最終段階にある FAH の活性低下に起因して反応性の高い中間代謝物である FAA, MAA, SA 及び SAA の産生・蓄積が惹起され肝臓障害及び腎臓障害等の病態を呈する。ニチシノンはチロシン分解経路のより上流の酵素である HPPD の阻害薬であり、これら有害な中間代謝物の産生・蓄積を抑制することにより、HT-1 患者の病態を改善することが期待される。

図 1.5- 1 ニチシノンの作用機序の概略



1.5.3 開発の経緯

開発経緯図



1.5.3.1 非臨床試験の経緯

1.5.3.1.1 品質に関する試験

ニチシノン原薬の規格及び試験方法は 年より、物理的・化学的性質は 年より検討を実施した。

ニチシノン原薬の安定性試験については、ICH ガイドラインに基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験として光安定性試験を 年 月より開始した。ニチシノン原薬は長期保存試験の結果、5 年間安定であった。

ニチシノン製剤（本剤）は硬カプセル剤として開発され、 年より製剤設計及び製造工程の検討を実施した。本剤の安定性については、ICH ガイドラインに基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、光照射）を 年 月より開始した。本剤の長期保存試験及び加速試験の結果に基づき、2℃～8℃にて2年の有効期間を設定した。

1.5.3.1.2 薬理試験

本薬の薬理学的特性を明らかにするために、 年から 年の間に、*in vitro* における本薬のラット肝臓由来 HPPD 活性に対する阻害作用、並びにマウス及びラットにおける本薬投与後の肝臓中 HPPD 阻害作用を検討した。その結果、本薬はラット肝臓 HPPD に対して *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても阻害作用を示し、マウス肝臓 HPPD に対しても *in vivo* において阻害作用を示した。また、1995 年、2002 年及び 2003 年に HT-1 のモデル動物と考えられる FAH 欠損マウスに対する本薬の効果が公表され、本薬の投与により FAH ホモ欠損マウスの致死性が回避され、血中の肝機能マーカー値が改善し、かつ、血中 SA レベルが低下することが報告された。更に、1997 年及び 2000 年に FAH と本薬の標的酵素である HPPD を同時に欠損させた FAH-HPPD 二重欠損マウスの表現型に関して公表され、FAH-HPPD 二重欠損マウスでは、その肝臓及び腎臓において HT-1 に関連した病理所見を示すことなく正常に発育することが報告された。

年に安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系、並びに末梢自律神経系に及ぼす影響を検討した。その結果、中枢神経系、心血管系及び呼吸系、並びに末梢自律神経系に本薬による影響は認められなかった。

以上の結果より、本薬が HPPD を阻害することにより、FAA 等の反応性の高い中間代謝物の産生・蓄積を抑制して、HT-1 患者の病態を改善しうる可能性が示唆された。また、本薬の安全性薬理学的評価より、本剤の臨床使用において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系、並びに末梢自律神経系の副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.3.1.3 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、 年から 年の間に、放射性標識体又は非標識体を使用して、ラットにおける *in vivo* 代謝試験、マウス及びラットにおける組織分布試験、並び

にラットにおけるバイオアベイラビリティ（血漿中濃度測定）試験を実施した。その結果、本薬はラットにおいて経口投与後に良好に吸収され、絶対バイオアベイラビリティは高値を示した。マウス及びラットのいずれにおいても、吸収された薬物由来成分は肝臓、次いで腎臓に選択的かつ高濃度に滞留したが、毒性発現部位である角膜あるいは他の眼組織への滞留はみられず、ラットにおける脳への移行性も低かった。その後、[REDACTED]に、ヒトにおける代謝プロファイルやチトクロム P450（CYP）を介した薬物相互作用の可能性を検討する目的で、ヒト由来の試料を用いた *in vitro* 試験を追加実施した。本薬は *in vitro* において CYP3A4 によってシクロヘキサジオン環の水酸化体代謝物を生成することが確認された。ラットに本薬を投与後の尿中においても、シクロヘキサジオン環の 4 位又は 5 位の水酸化体と考えられる代謝物の排泄が認められていることから、ラットとヒトの代謝プロファイルは質的に類似していると考えられた。更に、[REDACTED] 年から [REDACTED] 年の間に、マウス、ラット及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合試験を実施した。血漿蛋白結合には種差が認められ、非結合型分率はヒトにおいて最も低値であった。また、ヒト血清アルブミンがヒト血漿中主要結合蛋白である可能性が示唆された。

1.5.3.1.4 毒性試験

[REDACTED] 年より、本薬の非臨床における安全性を評価するため、単回経口投与毒性試験、反復経口及び混餌投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験（眼毒性に関する検討等）を実施した。これらの毒性試験プログラムの多くは、本薬を除草剤として開発していた当時の認可基準に従って計画されたものである。当初、マウス、ラット、イヌ及びアカゲザルにおける 13 週間以上の反復投与毒性試験（T-13005, T-12984, T-13004, T-13587）は、GLP 基準を適用した試験として開始された。しかし、本薬の除草剤としての開発中止が決定された時点で、これらの試験も中止され、最終報告書は作成されなかった。これらの試験の成績は、責任者によって簡易レポート（IOM）としてまとめられていた。その後、本薬を医薬品として開発するにあたり、欧州における申請者は、保存されていた生データ及び IOM に基づいて試験成績を包括的に評価し、新たに報告書を作成した。その内容は、毒性を評価する上で重要な点を網羅しており、科学的にも妥当な資料であるため、HT-1 治療薬としての本薬の安全性評価に資することが可能であると判断された。毒性の主要な標的器官は眼であり、ラット及びイヌにおいて角膜混濁が認められた。眼の変化は、本薬によって誘導された血漿中チロシン濃度の上昇による変化であり、臨床ではその濃度をモニターすることで防げるものと考えられた。これらの試験はその他の毒性試験を除き、臨床試験の開始前に完了している。

[REDACTED] 年以降、欧米での新薬申請の審査を経て、幾つかの毒性試験が追加実施された。遺伝毒性及び生殖発生毒性に関しては、臨床における安全性情報をもってその毒性評価を補完することは妥当ではないと判断されたことから、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守し、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠した試験が追加された。また、マウスにおける 4 週間経口投与試験を本薬のがん原性リスクを評価するための予備試験として追加実施した（現在、本試験は計画されていない）。

1.5.3.2 臨床試験の経緯

本申請における主な臨床関連資料は、1例の日本人症例を含むNTBC試験の解析結果から成る。安全性解析には、ニチシノンの投与を受けたすべての患者を組み入れるために、NTBC試験には参加しなかったがコンパッションネートユースとしてニチシノンの投与を受けた患者も含まれている。ニチシノンの臨床薬理試験としては、健康成人被験者10例を対象とした溶液とカプセルの薬物動態比較試験のみである。いずれの試験も海外で実施された試験であり、すべての資料は参考資料である。

表 1.5- 1 本申請における臨床試験データパッケージ

分類	試験名	内容	添付資料番号
第 I 相試験	健康成人被験者での溶液とカプセルの比較試験	溶液及びカプセル剤（初期製剤）の薬物動態	5.3.1.2-1
第 II/III 相試験	NTBC 試験 （投与期間：1991 年 2 月～1997 年 8 月）	チロシン制限食事療法とニチシノンの併用療法の有効性及び安全性に関する主要解析	5.3.5.2-1
第 III 相試験	NTBC 試験 （投与期間：1993 年 7 月～2000 年 3 月）	投与方法に関する最終的推奨事項が発出された後のニチシノン投与の有効性及び安全性に関する相補的解析	5.3.5.2-2

1.5.3.3 健康成人被験者での溶液とカプセル剤の比較試験 [CCT/96/001]

クロスオーバー試験デザインで10例の健康成人男性被験者（平均年齢29.3歳，19～39歳）に1.0 mg/kgのニチシノンを単回経口投与し，溶液又はカプセル剤（初期製剤）を投与したときの薬物動態を比較した（CCT/96/001）。最高血漿中濃度（ C_{max} ）は溶液で高値（ $P=0.023$ ）を示したが，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び消失半減期（ $t_{1/2}$ ）に差は認められなかった。溶液の最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は6例で最初の採血時点である0.25時間未満とカプセルよりも速やかであった（表 1.5- 2）。

表 1.5- 2 健康成人被験者にニチシノンを投与後の薬物動態パラメータ

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^* (h)	$t_{1/2}$ (h)
カプセル	599±153	7.7±1.0	2.8 (1.7~11.1)	54.5±13.0
溶液	598±142	7.8±1.4	<0.25 (<0.25~1.95)	53.6±8.2

平均値±標準偏差，* 中央値（範囲）

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積， C_{max} ：最高血漿中濃度， $t_{1/2}$ ：消失半減期， t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間

1.5.3.4 NTBC 試験 [NTBC Study 1999 010 01 及び NTBC Study 2001 010 095]

ニチシノンの臨床開発プログラムは，Sahlgrenska University Hospital（Gothenburg, Sweden）の治験総括医師2名が調整役を務め，コンパッションネートユース許可を基に25か国87医療機関の現

地治験責任医師 96 名により実施された、多国籍、多施設、非盲検、非対照、コンパッショネートユース試験である NTBC 試験 1 試験から構成される。なお、本試験には日本人症例 1 例が組み入れられた。当該日本人症例は当時の本邦における唯一の日本人症例であり、2013 年現在においても唯一の症例である。

NTBC 試験は、1991 年 2 月 23 日から 1997 年 8 月 21 日の間に参加した 207 例の被験者に関する主要解析のほか、すべての治験担当医師に開始用量として 1 日あたり 1 mg/kg が推奨された後の 1993 年 7 月 1 日から 2000 年 3 月 28 日の間に参加した 250 例の被験者を対象に、相補的解析が実施された。これら全有効試験の結果を表 1.5-3 にまとめる。

本邦では前述のように患者数が極めて限られることから、本邦独自の臨床試験を実施していない。このため、Sweden Orphan AB 社（現 Sweden Orphan Biovitrum 社）が EU への申請に際し提出した Marketing Authorization Application 資料（MAA 資料）より NTBC 試験の成績（パイロット試験及び 2 つの解析報告書）を以下にまとめた。

表 1.5-3 全有効性試験の結果の一覧

添付資料番号	主要解析 5.3.5.2-1	相補的解析 5.3.5.2-2
解析目的	チロシン制限食事療法とニチシノンの併用療法の有効性及び安全性に関する主要解析（第 II/III 相）	投与法に関する最終的推奨用量が発出された後のニチシノン投与の有効性に関する相補的解析（第 III 相）
死亡	<u>2 年及び 4 年生存率</u> すべての患者層：96%及び 93% 発症時月齢 6 カ月未満：94%及び 94% 発症時月齢 2 カ月未満：88%及び 88% 肝移植非施行例：84%及び 78% （食事療法のための文献データ [van Spronsen, et al., 1994]） 発症時月齢 2 カ月以上 6 カ月未満：74%及び 60% 発症時月齢 2 カ月未満：29%及び 29%	<u>2, 4 及び 6 年後の生存率：</u> すべての患者層：いずれも 94% 発症時月齢 6 カ月未満：いずれも 93% 発症時月齢 2 カ月未満：いずれも 93%
肝移植	27 例 （肝不全 7 例，HCC 疑い 13 例，待機的移植 7 例）	<u>2, 4 及び 6 年後の非発生確率：</u> 理由を問わない死亡及び肝移植：84%，79%，75% 肝不全による死亡及び肝移植：94%，94%，92%
HCC	<u>HCC 発現率：</u> 投与中に 2 歳以上となった全患者：6% （2 件のレトロスペクティブ調査結果） 食事療法のための 2 歳以上の全患者：37%及び 18% [van Spronsen, et al., 1994, Weinberg, et al., 1976]	<u>2, 4 及び 6 年後の非発生確率：</u> 投与開始月齢 24 カ月以下：いずれも 99% 投与開始月齢 24 カ月超：92%，82%，75%

急性 ポルフィリン症	1 例 (食事療法のためのカナダ人 HT-1 患者では 40%を超える[Mitchell, et al., 1990])	2 例 2, 4 及び 6 年後の非発生確率 : 100%, 99%, 95%
臨床検査値	<u>U-SA</u> : ほぼすべての患者で投与 1 週目で基準範囲内, 正常化の中央値は 0.3 カ月 <u>P-SA</u> : 2 カ月目で約半数が基準範囲内, 正常化の中央値は 3.9 カ月 <u>赤血球 PBG 合成酵素</u> : 約 75%の患者で投与 1 カ月目で基準範囲内, 正常化の中央値は 0.3 カ月 <u>U-5-ALA</u> : ほぼすべての患者で投与 1 週目で基準範囲内, 正常化の中央値は 0.2 カ月 <u>血清中 AFP</u> : ニチシノン投与中に有意に低下 <u>AST, γ-GTP, ビリルビン</u> : ニチシノン投与中に基準範囲内に回復 <u>アミノ酸及び α_1-ミクログロブリンの尿中排泄量</u> : 投与前に比べ減少 <u>血小板数</u> : ニチシノン投与開始後は血小板数は基準限界値内まで増加 <u>血漿中チロシン濃度及びフェノール酸尿中排泄量</u> : ニチシノン投与前に比べ有意に増加	<u>U-SA</u> : 90%超の患者で投与 1 週目で既に基準範囲内, 投与 1 カ月後に正常化 <u>P-SA</u> : 投与 1 カ月目で基準範囲内となった患者はいなかった。投与 6 カ月目では約 90%の患者, 投与 1 年目終了時にはほぼすべての患者で正常化 <u>赤血球 PBG 合成酵素</u> : 90%超の患者で投与 1 カ月目で基準範囲内, 投与 2 カ月目では 1 例を除くすべての患者で正常化 <u>U-5-ALA</u> : 80%超の患者で投与 1 週目で基準範囲内, 投与 1 カ月後には 1 例を除くすべての患者で正常化 <u>血清中 AFP</u> : 正常化した患者の割合は, ニチシノン投与開始から 2 年間にわたり徐々に増加。投与 1 年後には 50%を超える患者で正常化, 投与 2 年目終了時には約 90%の患者で正常化

HCC : 肝細胞癌, HT-1 : 遺伝性高チロシン血症 I 型

AFP : α -フェトプロテイン, AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, γ -GTP : ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ, PBG : ポルフォビリノーゲン, P-SA : 血漿中サクシニルアセトン, U-5-ALA : 尿中 5-アミノレブリン酸, U-SA : 尿中サクシニルアセトン

1.5.4 海外における開発状況

外国では Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) 社にて承認申請がなされ, 世界 37 カ国にて承認を取得している。(2014 年 9 月現在)。

米国

米国では, 1999 年 12 月 28 日に新薬承認申請 (NDA) を FDA (アメリカ食品医薬品局) に提出し, 「An adjunct to dietary restriction of tyrosine and phenylalanine in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) (遺伝性高チロシン血症 I 型治療におけるチロシン及びフェニルアラニンの食事制限補助)」を効能・効果, 初回用量 1 mg/kg/day を 2 回に分割すること (2 mg, 5 mg, 10 mg カプセル) を用法・用量とし, 2002 年 1 月 18 日に承認を取得している。

欧州

欧州では, 2003 年 6 月 6 日に医薬品販売承認申請 (MAA) を, EMA (欧州医薬品庁) に提出し, 「Treatment of patients with confirmed diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) in

combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine (チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法を伴う遺伝性高チロシン血症Ⅰ型)」を効能・効果, 初回用量 1mg/kg/day を2回に分割すること (2 mg, 5 mg, 10 mg カプセル) を用法・用量とし, 中央承認審査方式 (CP) にて審査が行なわれ, 2005 年 2 月 21 日に承認を取得した。

その他地域

その他の地域では, オーストラリア, ロシア, チリ, イスラエル, 韓国, メキシコにおいて, 承認を取得している (2014 年 9 月現在)。

1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け (ベネフィットとリスクの評価)

ニチシノンの作用機序は, HPPD を阻害することでチロシンの毒性代謝物生成を抑制することである。生化学的には HT-1 患者においてこの酵素を効率的に阻害することが目標とされる。ニチシノンの投与により, HPPD 阻害の程度を直接的又は間接的に示すいくつかの生化学的パラメータを測定した結果, すべての患者でこの目標が達成できたことが示された。

臨床的には, NTBC 試験により, ニチシノンは肝不全による死亡リスクを有意に抑制し, 死に至るおそれのある急性ポルフィリン症を防ぎ, HT-1 患者における腎疾患を予防することが示されている。ニチシノンによる治療法の忍容性は良好であり, ニチシノン投与に関連する重篤な有害事象はほとんど報告されなかった。NTBC 試験の結果より, 食事療法と併用するニチシノン投与を HT-1 患者の第一選択治療とすべきであることが示された。

また, NTBC 試験において HCC の発現リスクはニチシノン投与開始時年齢に関連していたことから, 可能な限り早期に投与を開始すべきであると結論付けられる。

さらに, 海外では 2013 年には Orphanet Journal of Rare Diseases [de Laet, et al., 2013] 及び Expert Opinion on Orphan Drugs [McKiernan, 2013] において, HT-1 患者に対してニチシノンによる管理と治療が推奨されている。

1.5.5.1 ベネフィット

NTBC 試験で使用された用量でニチシノンを投与することによって, 毒性代謝物の生成をほぼ完全に防止できることは明らかであり, 本剤の投与により肝機能が有意に改善され, あるいは正常化する場合もあることが示された。生後 6 カ月未満でニチシノン投与を開始した場合, 死亡リスク及び肝不全による肝移植の必要性は低く, ニチシノン投与を早期に開始した場合は, HCC のリスクも非常に低い。さらに, 生命を脅かすポルフィリン症様発作のリスクもほぼ排除される。

チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法と併用するニチシノンは, HT-1 患者に対する非常に有効な治療法である。2 歳未満でニチシノン投与を開始した患者では HCC のリスクがほぼ排除されることから, 可能なかぎり早い年齢でニチシノン投与を開始すべきであることが示されている。

以上より、チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法とニチシノンの併用療法の治療効果は臨床的に明らかであり、肝移植以外の唯一の代替治療選択肢である食事療法単独との治療効果の差は非常に大きい。

1.5.5.2 リスク

チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法と併用するニチシノン投与の忍容性は良好であり、重篤な有害事象の報告例は僅かである。以下に、報告された副作用を示す。

発現頻度は、「非常に高頻度」(1/10 以上)、「高頻度」(1/100 以上 1/10 未満)、「ときに」(1/1,000 以上 1/100 未満)、「まれ」(1/10,000 以上 1/1,000 未満)、「非常にまれ」(1/10,000 未満)、「不明」(入手データからは推定できない)と定義する。

血液及びリンパ系障害

高頻度：血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症

ときに：白血球増加症

眼障害

高頻度：結膜炎，角膜混濁，角膜炎，羞明，眼痛

ときに：眼瞼炎

皮膚及び皮下組織障害

ときに：剥脱性皮膚炎，紅斑性皮疹，そう痒症

ニチシノン投与との明確な因果関係が認められた唯一の有害事象は、チロシンに関連した眼の合併症であった。HPPD 阻害によって引き起こされる血漿中の高チロシン濃度との関係が、この安全性評価で確認された。眼の合併症を回避するため、チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法を遵守する必要がある。なお、これらの事象はいずれも重篤ではなかった。血小板減少（症）、白血球減少（症）、顆粒球減少（症）、及び白血球増多（症）が観察され、これらの症例については、ニチシノン投与に関連したものである可能性を否定することはできなかったが、安全性追跡調査期間中における報告は、NTBC 試験の主要解析期間中よりも少なかった。したがって、これらの有害事象は、ニチシノン投与に関連するかもしれないとして分類されている。報告された重篤な有害事象は少数のみであり、安全性追跡調査中には報告がなかった。

使用上の注意事項として、望ましくない眼症状を回避するため、血漿中チロシン濃度は 500 μ mol/L 未満に維持すべきである。チロシン及びフェニルアラニンの制限が不十分な場合に血漿中チロシン濃度が上昇し、結膜炎，角膜炎，羞明，又は眼痛などの眼への有害事象が一過性に現れる可能性がある。妊婦におけるニチシノンの使用に関しては、十分な知見は得られておらず、妊娠可能年齢のすべての患者は適切な避妊法を用いるべきである。ニチシノンの母乳中への移行に関するデータはなく、ニチシノン投与中の授乳は行うべきではない。

ニチシノンの過量投与の症例は報告されていない。

結論として、チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法と併用するニチシノン投与は HT-1 患者にとって忍容性良好であり、本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象の報告は わずかであった。したがって、ニチシノンの治療に伴うリスクは低い。

1.5.6 効能・効果（案）、用法・用量（案）

効能・効果（案）

高チロシン血症 I 型

用法・用量（案）

通常、ニチシノンとして 1 日 1 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 2 mg/kg を上限とする。

1.5.7 参考文献

- de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 8.
- Endo F, Kubo S, Awata H, Kiwaki K, Katoh H, Kanegae Y, et al. Complete rescue of lethal albino c^{14CoS} mice by null mutation of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase and induction of apoptosis of hepatocytes in these mice by *in vivo* retrieval of the tyrosine catabolic pathway. *J Biol Chem.* 1997; 272: 24426-32.
- Goldsmith LA, Laberge C. Tyrosinemia and related disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease.* New York: McGraw Hill Inc. 1989: 547-562.
- Halvorsen S. Tyrosinemia In: Fernandes J, Saudubray J-M, Tada K, eds. *Inborn metabolic diseases.* Berlin: Springer Verlag. 1990: 199-209.
- Kvittingen EA. Tyrosinaemia type I-an update. *J Inherit Metab Dis.* 1991; 14: 554-62.
- Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977; 74: 4641-5.
- Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet.* 1992; 340: 813-7.
- McKiernan PJ. Nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2013; 1: 491-497.
- Mitchell G, Laroche J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H, et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med.* 1990; 322: 432-7.
- Mitchell G, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease* New York: McGraw Hill. 1995: 1077-1106.
- Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM. Long-term patient and retransplantation-free survival by selected recipient and donor characteristics: an update from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl.* 1997: 15-28.

- van Spronsen FJ, Berger R, Smit GP, de Klerk JB, Duran M, Bijleveld CM, et al. Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem. J Inherit Metab Dis. 1989; 12 Suppl 2: 339-42.
- van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. Hepatology. 1994; 20: 1187-91.
- Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. J Pediatr. 1976; 88: 434-8.
- 伊藤 道德, 松田 純子, 品原 久美. NTBC の長期投与により良好な経過をとっているチロジン血症 I 型の 1 例. 特殊ミルク情報 (先天性代謝異常症の治療) . 2005;41:27-30.

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

外国では Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) 社にて承認申請がなされ、世界 37 カ国にて承認を取得している (2014 年 9 月現在)。

米国

米国では、1999 年 12 月 28 日に新薬承認申請 (NDA) を FDA (アメリカ食品医薬品局) に提出し、「An adjunct to dietary restriction of tyrosine and phenylalanine in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) (遺伝性高チロシン血症 I 型治療におけるチロシン及びフェニルアラニンの食事制限補助)」を効能・効果、初回用量 1mg/kg/day を 2 回に分割すること (2 mg, 5 mg, 10 mg カプセル) を用法・用量とし、2002 年 1 月 18 日に承認を取得している。

欧州

欧州では、2003 年 6 月 6 日に医薬品販売承認申請 (MAA) を、EMA (欧州医薬品庁) に提出し、「Treatment of patients with confirmed diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine (チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法を伴う遺伝性高チロシン血症 I 型)」を効能・効果、初回用量 1 mg/kg/day を 2 回に分割すること (2 mg, 5 mg, 10 mg カプセル) を用法・用量とし、中央承認審査方式 (CP) にて審査が行なわれ、2005 年 2 月 21 日に承認を取得した。

その他地域

その他の地域では、オーストラリア、ロシア、チリ、イスラエル、韓国、メキシコにおいて、承認を取得している (2014 年 9 月現在)。

1.6.2 外国の添付文書

欧州における添付文書 (SmPC) の原文及び翻訳、及び米国における添付文書 (PI) の原文を以下に示す。

欧州添付文書（SmPC） —原文—

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Orfadin 2 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 2 mg nitisinone.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.
White, opaque capsules imprinted “NTBC 2mg” in black on the body of the capsule.
The capsules contain a white to off white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of patients with confirmed diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Nitisinone treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of HT-1 patients. Treatment of all genotypes of the disease should be initiated as early as possible to increase overall survival and avoid complications such as liver failure, liver cancer and renal disease. Adjunct to the nitisinone treatment, a diet deficient in phenylalanine and tyrosine is required and should be followed by monitoring of plasma amino acids (see sections 4.4 and 4.8).

The dose of nitisinone should be adjusted individually.

The recommended initial dose in the paediatric and adult population is 1 mg/kg body weight/day divided in 2 doses administered orally.

Dose adjustment

During regular monitoring, it is appropriate to follow urine succinylacetone, liver function test values and alpha-fetoprotein levels (see section 4.4). If urine succinylacetone is still detectable one month after the start of nitisinone treatment, the nitisinone dose should be increased to 1.5 mg/kg body weight/day divided in 2 doses. A dose of 2 mg/kg body weight/day may be needed based on the evaluation of all biochemical parameters. This dose should be considered as a maximal dose for all patients.

If the biochemical response is satisfactory, the dose should be adjusted only according to body weight gain.

However, in addition to the tests above, during the initiation of therapy or if there is a deterioration, it may be necessary to follow more closely all available biochemical parameters (i.e. plasma succinylacetone, urine 5-aminolevulinate (ALA) and erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase activity).

Special populations

There are no specific dose recommendations for elderly or patients that have renal or hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and effect of nitisinone have been studied in the paediatric population. The dose recommendation in mg/kg body weight is the same in children and adults.

Method of administration

The capsule may be opened and the content suspended in a small amount of water or formula diet immediately before intake.

4.3 Contraindications

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

Mothers receiving nitisinone must not breast-feed (see sections 4.6 and 5.3).

4.4 Special warnings and precautions for use

Monitoring of plasma tyrosine levels

It is recommended that a slit-lamp examination of the eyes is performed before initiation of nitisinone treatment. A patient displaying visual disorders during treatment with nitisinone should without delay be examined by an ophthalmologist. It should be established that the patient is adhering to his dietary regimen and the plasma tyrosine concentration should be measured. A more restricted tyrosine and phenylalanine diet should be implemented in case the plasma tyrosine level is above 500 micromol/l. It is not recommended to lower the plasma tyrosine concentration by reduction or discontinuation of nitisinone, since the metabolic defect may result in deterioration of the patient's clinical condition.

Liver monitoring

The liver function should be monitored regularly by liver function tests and liver imaging. It is recommended also to monitor serum alpha-fetoprotein concentration. Increase in serum alpha-fetoprotein concentration may be a sign of inadequate treatment. Patients with increasing alpha-fetoprotein or signs of nodules in the liver should always be evaluated for hepatic malignancy.

Platelet and white blood cell (WBC) monitoring

It is recommended that platelet and white cell counts are monitored regularly, as a few cases of reversible thrombocytopenia and leucopenia were observed during clinical evaluation.

Monitoring visits should be performed every 6 months; shorter intervals between visits are recommended in case of adverse events.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal interaction studies with other medicinal products have been conducted.

Nitisinone is metabolised *in vitro* by CYP 3A4 and dose-adjustment may therefore be needed when nitisinone is co-administered with inhibitors or inducers of this enzyme.

Based on *in vitro* studies, nitisinone is not expected to inhibit CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 or 3A4-mediated metabolism.

No formal food interactions studies have been performed. However, nitisinone has been co-administered with food during the generation of efficacy and safety data. Therefore, it is recommended that if nitisinone treatment is initiated with food, this should be maintained on a routine basis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of nitisinone in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Nitisinone should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

It is not known whether nitisinone is excreted in human breast milk. Animal studies have shown adverse postnatal effects via exposure of nitisinone in milk. Therefore, mothers receiving nitisinone must not breast-feed, since a risk to the suckling child cannot be excluded (see sections 4.3 and 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

If the patient experiences adverse reactions affecting the vision, the ability to drive and use machines should be considered.

4.8 Undesirable effects

The adverse reactions considered at least possibly related to treatment are listed below, by body system, organ class, and absolute frequency. Frequency is defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Blood and lymphatic system disorders

Common: thrombocytopenia, leucopenia, granulocytopenia

Uncommon: leukocytosis

Eye disorders

Common: conjunctivitis, corneal opacity, keratitis, photophobia, eye pain

Uncommon: blepharitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: exfoliative dermatitis, erythematous rash, pruritus

Nitisinone treatment is associated with elevated tyrosine levels. Elevated levels of tyrosine have been associated with corneal opacities and hyperkeratotic lesions. Restriction of tyrosine and phenylalanine in the diet should limit the toxicity associated with this type of tyrosinemia (see section 4.4).

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Accidental ingestion of nitisinone by individuals eating normal diets not restricted in tyrosine and phenylalanine will result in elevated tyrosine levels. Elevated tyrosine levels have been associated with toxicity to eyes, skin, and the nervous system. Restriction of tyrosine and phenylalanine in the diet should limit toxicity associated with this type of tyrosinemia. No information about specific treatment of overdose is available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16A X04.

The biochemical defect in hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) is a deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase, which is the final enzyme of the tyrosine catabolic pathway. Nitisinone is a competitive inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, an enzyme which precedes fumarylacetoacetate hydrolase in the tyrosine catabolic pathway. By inhibiting the normal catabolism of tyrosine in patients with HT-1, nitisinone prevents the accumulation of the toxic intermediates maleylacetoacetate and fumarylacetoacetate. In patients with HT-1, these intermediates are converted to the toxic metabolites succinylacetone and succinylacetoacetate. Succinylacetone inhibits the porphyrin synthesis pathway leading to the accumulation of 5-aminolevulinate.

Nitisinone treatment leads to normalised porphyrin metabolism with normal erythrocyte PBG-synthase activity and urine 5-ALA, decreased urinary excretion of succinylacetone, increased plasma tyrosine concentration and increased urinary excretion of phenolic acids. Available data from a clinical study indicates that in more than 90% of the patients urine succinylacetone was normalized during the first week of treatment. Succinylacetone should not be detectable in urine or plasma when the nitisinone dose is properly adjusted.

Effects on overall survival

When compared to data for historical controls, it can be seen that treatment with nitisinone together with dietary restriction results in a better survival probability in all HT-1 phenotypes. This is seen in the following table:

Age at start of treatment or diagnosis	Survival probability			
	Nitisinone treatment		Dietary control *	
	5 years	10 years	5 years	10 years
< 2 months	82	--	28	--
> 2-6 months	95	95	51	34
> 6 months	92	86	93	59

* From Figure 1, Van Spronsen et al., 1994.

Treatment with nitisinone was also found to result in reduced risk for the development of hepatocellular carcinoma (2.3 to 3.7-fold) compared to historical data on treatment with dietary restriction alone. It was found that the early initiation of treatment resulted in a further reduced risk for the development of hepatocellular carcinoma (13.5-fold when initiated prior to the age of 12 months).

5.2 Pharmacokinetic properties

Formal absorption, distribution, metabolism and elimination studies have not been performed with nitisinone. In 10 healthy male volunteers, after administration of a single dose of nitisinone capsules (1 mg/kg body weight) the terminal half-life (median) of nitisinone in plasma was 54 hours. Population pharmacokinetic analysis has been conducted on a group of 207 HT-1 patients. The clearance and half-life were determined to be 0.0956 l/kg body weight/day and 52.1 hours respectively.

In vitro studies using human liver microsomes and cDNA-expressed P450 enzymes have shown limited CYP 3A4-mediated metabolism.

5.3 Preclinical safety data

Nitisinone has shown embryo-foetal toxicity in the mouse and rabbit at clinically relevant dose levels. In the rabbit, nitisinone induced a dose-related increase in malformations (umbilical hernia and gastroschisis) from a dose level of 2.5-fold higher than the maximum recommended human dose (2 mg/kg/day).

A pre and postnatal development study in the mouse showed statistically significant reduced pup survival and pup growth during the weaning period at dose levels of 125- and 25-fold, respectively, the maximum recommended human dose, with a trend effect on pup survival starting from the dose of 5 mg/kg/day. In rats, exposure via milk resulted in reduced mean pup weight and corneal lesions.

No mutagenic but a weak clastogenic activity was observed in *in vitro* studies. There was no evidence of *in vivo* genotoxicity (mouse micronucleus assay and mouse liver unscheduled DNA synthesis assay). Carcinogenicity studies have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

pregelatinised starch (maize)

Capsule shell

gelatin

titanium dioxide (E 171)

Imprint

black iron oxide (E 172),

shellac,

propylene glycol

ammonium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

During the shelf life the patient may store the finished product for a single period of 2 months at a temperature not above 25°C, after which the product must be discarded.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene bottle with a tamper proof low density polyethylene cap, containing 60 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm

Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/303/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21/02/2005

Date of latest renewal: 21/02/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Orfadin 5 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 5 mg nitisinone.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.
White, opaque capsules imprinted “NTBC 5mg” in black on the body of the capsule.
The capsules contain a white to off white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of patients with confirmed diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Nitisinone treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of HT-1 patients. Treatment of all genotypes of the disease should be initiated as early as possible to increase overall survival and avoid complications such as liver failure, liver cancer and renal disease. Adjunct to the nitisinone treatment, a diet deficient in phenylalanine and tyrosine is required and should be followed by monitoring of plasma amino acids (see sections 4.4 and 4.8).

The dose of nitisinone should be adjusted individually.

The recommended initial dose in the paediatric and adult population is 1 mg/kg body weight/day divided in 2 doses administered orally..

Dose adjustment

During regular monitoring, it is appropriate to follow urine succinylacetone, liver function test values and alpha-fetoprotein levels (see section 4.4). If urine succinylacetone is still detectable one month after the start of nitisinone treatment, the nitisinone dose should be increased to 1.5 mg/kg body weight/day divided in 2 doses. A dose of 2 mg/kg body weight/day may be needed based on the evaluation of all biochemical parameters. This dose should be considered as a maximal dose for all patients.

If the biochemical response is satisfactory, the dose should be adjusted only according to body weight gain.

However, in addition to the tests above, during the initiation of therapy or if there is a deterioration it may be necessary to follow more closely all available biochemical parameters (i.e. plasma succinylacetone, urine 5-aminolevulinate (ALA) and erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase activity).

Special populations

There are no specific dose recommendations for elderly or patients that have renal or hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and effect of nitisinone have been studied in the paediatric population. The dose recommendation in mg/kg body weight is the same in children and adults.

Method of administration

The capsule may be opened and the content suspended in a small amount of water or formula diet immediately before intake.

4.3 Contraindications

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

Mothers receiving nitisinone must not breast-feed (see sections 4.6 and 5.3).

4.4 Special warnings and precautions for use

Monitoring of plasma tyrosine levels

It is recommended that a slit-lamp examination of the eyes is performed before initiation of nitisinone treatment. A patient displaying visual disorders during treatment with nitisinone should without delay be examined by an ophthalmologist. It should be established that the patient is adhering to his dietary regimen and the plasma tyrosine concentration should be measured. A more restricted tyrosine and phenylalanine diet should be implemented in case the plasma tyrosine level is above 500 micromol/l. It is not recommended to lower the plasma tyrosine concentration by reduction or discontinuation of nitisinone, since the metabolic defect may result in deterioration of the patient's clinical condition.

Liver monitoring

The liver function should be monitored regularly by liver function tests and liver imaging. It is recommended also to monitor serum alpha-fetoprotein concentration. Increase in serum alpha-fetoprotein concentration may be a sign of inadequate treatment. Patients with increasing alpha-fetoprotein or signs of nodules in the liver should always be evaluated for hepatic malignancy.

Platelet and white blood cell (WBC) monitoring

It is recommended that platelet and white cell counts are monitored regularly, as a few cases of reversible thrombocytopenia and leucopenia were observed during clinical evaluation.

Monitoring visits should be performed every 6 months; shorter intervals between visits are recommended in case of adverse events.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal interaction studies with other medicinal products have been conducted.

Nitisinone is metabolised *in vitro* by CYP 3A4 and dose-adjustment may therefore be needed when nitisinone is co-administered with inhibitors or inducers of this enzyme.

Based on *in vitro* studies, nitisinone is not expected to inhibit CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 or 3A4-mediated metabolism.

No formal food interactions studies have been performed. However, nitisinone has been co-administered with food during the generation of efficacy and safety data. Therefore, it is recommended that if nitisinone treatment is initiated with food, this should be maintained on a routine basis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of nitisinone in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Nitisinone should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

It is not known whether nitisinone is excreted in human breast milk. Animal studies have shown adverse postnatal effects via exposure of nitisinone in milk. Therefore, mothers receiving nitisinone must not breast-feed, since a risk to the suckling child cannot be excluded (see sections 4.3 and 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

If the patient experiences adverse reactions affecting the vision, the ability to drive and use machines should be considered.

4.8 Undesirable effects

The adverse reactions considered at least possibly related to treatment are listed below, by body system organ class, and absolute frequency. Frequency is defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Blood and lymphatic system disorders

Common: thrombocytopenia, leucopenia, granulocytopenia

Uncommon: leucocytosis

Eye disorders

Common: conjunctivitis, corneal opacity, keratitis, photophobia, eye pain

Uncommon: blepharitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: exfoliative dermatitis, erythematous rash, pruritus

Nitisinone treatment is associated with elevated tyrosine levels. Elevated levels of tyrosine have been associated with corneal opacities and hyperkeratotic lesions. Restriction of tyrosine and phenylalanine in the diet should limit the toxicity associated with this type of tyrosinemia (see section 4.4).

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Accidental ingestion of nitisinone by individuals eating normal diets not restricted in tyrosine and phenylalanine will result in elevated tyrosine levels. Elevated tyrosine levels have been associated with toxicity to eyes, skin, and the nervous system. Restriction of tyrosine and phenylalanine in the diet should limit toxicity associated with this type of tyrosinemia. No information about specific treatment of overdose is available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16A X04.

The biochemical defect in hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) is a deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase, which is the final enzyme of the tyrosine catabolic pathway. Nitisinone is a competitive inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, an enzyme which precedes fumarylacetoacetate hydrolase in the tyrosine catabolic pathway. By inhibiting the normal catabolism of tyrosine in patients with HT-1, nitisinone prevents the accumulation of the toxic intermediates maleylacetoacetate and fumarylacetoacetate. In patients with HT-1, these intermediates are converted to the toxic metabolites succinylacetone and succinylacetoacetate. Succinylacetone inhibits the porphyrin synthesis pathway leading to the accumulation of 5-aminolevulinate.

Nitisinone treatment leads to normalised porphyrin metabolism with normal erythrocyte PBG-synthase activity and urine 5-ALA, decreased urinary excretion of succinylacetone, increased plasma tyrosine concentration and increased urinary excretion of phenolic acids. Available data from a clinical study indicates that in more than 90% of the patients urine succinylacetone was normalized during the first week of treatment. Succinylacetone should not be detectable in urine or plasma when the nitisinone dose is properly adjusted.

Effects on overall survival

When compared to data for historical controls, it can be seen that treatment with nitisinone together with dietary restriction results in a better survival probability in all HT-1 phenotypes. This is seen in the following table:

Age at start of treatment or diagnosis	Survival probability			
	Nitisinone treatment		Dietary control *	
	5 years	10 years	5 years	10 years
< 2 months	82	--	28	--
> 2-6 months	95	95	51	34
> 6 months	92	86	93	59

*From Figure 1, Van Spronsen et al., 1994.

Treatment with nitisinone was also found to result in reduced risk for the development of hepatocellular carcinoma (2.3 to 3.7-fold) compared to historical data on treatment with dietary restriction alone. It was found that the early initiation of treatment resulted in a further reduced risk for the development of hepatocellular carcinoma (13.5-fold when initiated prior to the age of 12 months).

5.2 Pharmacokinetic properties

Formal absorption, distribution, metabolism and elimination studies have not been performed with nitisinone. In 10 healthy male volunteers, after administration of a single dose of nitisinone capsules (1 mg/kg body weight) the terminal half-life (median) of nitisinone in plasma was 54 hours. Population pharmacokinetic analysis has been conducted on a group of 207 HT-1 patients. The clearance and half-life were determined to be 0.0956 l/kg body weight/day and 52.1 hours respectively.

In vitro studies using human liver microsomes and cDNA-expressed P450 enzymes have shown limited CYP 3A4-mediated metabolism.

5.3 Preclinical safety data

Nitisinone has shown embryo-foetal toxicity in the mouse and rabbit at clinically relevant dose levels. In the rabbit, nitisinone induced a dose-related increase in malformations (umbilical hernia and

gastroschisis) from a dose level of 2.5-fold higher than the maximum recommended human dose (2 mg/kg/day).

A pre and postnatal development study in the mouse showed statistically significant reduced pup survival and pup growth during the weaning period at dose levels of 125- and 25-fold, respectively, the maximum recommended human dose, with a trend effect on pup survival starting from the dose of 5 mg/kg/day. In rats, exposure via milk resulted in reduced mean pup weight and corneal lesions.

No mutagenic but a weak clastogenic activity was observed in *in vitro* studies. There was no evidence of *in vivo* genotoxicity (mouse micronucleus assay and mouse liver unscheduled DNA synthesis assay). Carcinogenicity studies have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

pregelatinised starch (maize)

Capsule shell

gelatin

titanium dioxide (E 171)

Imprint

black iron oxide (E 172),

shellac,

propylene glycol

ammonium hydroxide.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

During the shelf life the patient may store the finished product for a single period of 2 months at a temperature not above 25°C, after which the product must be discarded.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene bottle with a tamper proof low density polyethylene cap, containing 60 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/303/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21/02/2005

Date of latest renewal: 21/02/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Orfadin 10 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 10 mg nitisinone.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.
White, opaque capsules imprinted “NTBC 10mg” in black on the body of the capsule.
The capsules contain a white to off white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of patients with confirmed diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Nitisinone treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of HT-1 patients. Treatment of all genotypes of the disease should be initiated as early as possible to increase overall survival and avoid complications such as liver failure, liver cancer and renal disease. Adjunct to the nitisinone treatment, a diet deficient in phenylalanine and tyrosine is required and should be followed by monitoring of plasma amino acids (see sections 4.4 and 4.8).

The dose of nitisinone should be adjusted individually.

The recommended initial dose in the paediatric and adult population is 1 mg/kg body weight/day divided in 2 doses administered orally.

Dose adjustment

During regular monitoring, it is appropriate to follow urine succinylacetone, liver function test values and alpha-fetoprotein levels (see section 4.4). If urine succinylacetone is still detectable one month after the start of nitisinone treatment, the nitisinone dose should be increased to 1.5 mg/kg body weight/day divided in 2 doses. A dose of 2 mg/kg body weight/day may be needed based on the evaluation of all biochemical parameters. This dose should be considered as a maximal dose for all patients.

If the biochemical response is satisfactory, the dose should be adjusted only according to body weight gain.

However, in addition to the tests above, during the initiation of therapy or if there is a deterioration, it may be necessary to follow more closely all available biochemical parameters (i.e. plasma succinylacetone, urine 5-aminolevulinate (ALA) and erythrocyte porphobilinogen (PBG)-synthase activity).

Special populations

There are no specific dose recommendations for elderly or patients that have renal or hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and effect of nitisinone have been studied in the paediatric population. The dose recommendation in mg/kg body weight is the same in children and adults.

Method of administration

The capsule may be opened and the content suspended in a small amount of water or formula diet immediately before intake.

4.3 Contraindications

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

Mothers receiving nitisinone must not breast-feed (see section 4.6 and 5.3).

4.4 Special warnings and precautions for use

Monitoring of plasma tyrosine levels

It is recommended that a slit-lamp examination of the eyes is performed before initiation of nitisinone treatment. A patient displaying visual disorders during treatment with nitisinone should without delay be examined by an ophthalmologist. It should be established that the patient is adhering to his dietary regimen and the plasma tyrosine concentration should be measured. A more restricted tyrosine and phenylalanine diet should be implemented in case the plasma tyrosine level is above 500 micromol/l. It is not recommended to lower the plasma tyrosine concentration by reduction or discontinuation of nitisinone, since the metabolic defect may result in deterioration of the patient's clinical condition.

Liver monitoring

The liver function should be monitored regularly by liver function tests and liver imaging. It is recommended also to monitor serum alpha-fetoprotein concentration. Increase in serum alpha-fetoprotein concentration may be a sign of inadequate treatment. Patients with increasing alpha-fetoprotein or signs of nodules in the liver should always be evaluated for hepatic malignancy.

Platelet and white blood cell (WBC) monitoring

It is recommended that platelet and white cell counts are monitored regularly, as a few cases of reversible thrombocytopenia and leucopenia were observed during clinical evaluation.

Monitoring visits should be performed every 6 months; shorter intervals between visits are recommended in case of adverse events.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal interaction studies with other medicinal products have been conducted.

Nitisinone is metabolised *in vitro* by CYP 3A4 and dose-adjustment may therefore be needed when nitisinone is co-administered with inhibitors or inducers of this enzyme.

Based on *in vitro* studies, nitisinone is not expected to inhibit CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 or 3A4-mediated metabolism.

No formal food interactions studies have been performed. However, nitisinone has been co-administered with food during the generation of efficacy and safety data. Therefore, it is recommended that if nitisinone treatment is initiated with food, this should be maintained on a routine basis.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of nitisinone in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see sections 5.3). The potential risk for humans is unknown. Nitisinone should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Lactation

It is not known whether nitisinone is excreted in human breast milk. Animal studies have shown adverse postnatal effects via exposure of nitisinone in milk. Therefore, mothers receiving nitisinone must not breast-feed, since a risk to the suckling child cannot be excluded (see sections 4.3 and 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

If the patient experiences adverse reactions affecting the vision, the ability to drive and use machines should be considered.

4.8 Undesirable effects

The adverse reactions considered at least possibly related to treatment are listed below, by body system organ class, and absolute frequency. Frequency is defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Blood and lymphatic system disorders

Common: thrombocytopenia, leucopenia, granulocytopenia

Uncommon: leucocytosis

Eye disorders

Common: conjunctivitis, corneal opacity, keratitis, photophobia, eye pain

Uncommon: blepharitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: pruritus, exfoliative dermatitis, erythematous rash

Nitisinone treatment is associated with elevated tyrosine levels. Elevated levels of tyrosine have been associated with corneal opacities and hyperkeratotic lesions. Restriction of tyrosine and phenylalanine in the diet should limit the toxicity associated with this type of tyrosinemia (see section 4.4).

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported. Accidental ingestion of nitisinone by individuals eating normal diets not restricted in tyrosine and phenylalanine will result in elevated tyrosine levels. Elevated tyrosine levels have been associated with toxicity to eyes, skin, and the nervous system. Restriction of tyrosine and phenylalanine in the diet should limit toxicity associated with this type of tyrosinemia. No information about specific treatment of overdose is available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other alimentary tract and metabolism products, Various alimentary tract and metabolism products, ATC code: A16A X04.

The biochemical defect in hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) is a deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase, which is the final enzyme of the tyrosine catabolic pathway. Nitisinone is a competitive inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, an enzyme which precedes fumarylacetoacetate hydrolase in the tyrosine catabolic pathway. By inhibiting the normal catabolism of tyrosine in patients with HT-1, nitisinone prevents the accumulation of the toxic intermediates maleylacetoacetate and fumarylacetoacetate. In patients with HT-1, these intermediates are converted to the toxic metabolites succinylacetone and succinylacetoacetate. Succinylacetone inhibits the porphyrin synthesis pathway leading to the accumulation of 5-aminolevulinate.

Nitisinone treatment leads to normalised porphyrin metabolism with normal erythrocyte PBG-synthase activity and urine 5-ALA, decreased urinary excretion of succinylacetone, increased plasma tyrosine concentration and increased urinary excretion of phenolic acids. Available data from a clinical study indicates that in more than 90% of the patients urine succinylacetone was normalized during the first week of treatment. Succinylacetone should not be detectable in urine or plasma when the nitisinone dose is properly adjusted.

Effects on overall survival

When compared to data for historical controls, it can be seen that treatment with nitisinone together with dietary restriction results in a better survival probability in all HT-1 phenotypes. This is seen in the following table:

Age at start of treatment or diagnosis	Survival probability			
	Nitisinone treatment		Dietary control *	
	5 years	10 years	5 years	10 years
< 2 months	82	--	28	--
> 2-6 months	95	95	51	34
> 6 months	92	86	93	59

*From Figure 1, Van Spronsen et al., 1994.

Treatment with nitisinone was also found to result in reduced risk for the development of hepatocellular carcinoma (2.3 to 3.7-fold) compared to historical data on treatment with dietary restriction alone. It was found that the early initiation of treatment resulted in a further reduced risk for the development of hepatocellular carcinoma (13.5-fold when initiated prior to the age of 12 months).

5.2 Pharmacokinetic properties

Formal absorption, distribution, metabolism and elimination studies have not been performed with nitisinone. In 10 healthy male volunteers, after administration of a single dose of nitisinone capsules (1 mg/kg body weight) the terminal half-life (median) of nitisinone in plasma was 54 hours. Population pharmacokinetic analysis has been conducted on a group of 207 HT-1 patients. The clearance and half-life were determined to be 0.0956 l/kg body weight/day and 52.1 hours respectively.

In vitro studies using human liver microsomes and cDNA-expressed P450 enzymes have shown limited CYP 3A4-mediated metabolism.

5.3 Preclinical safety data

Nitisinone has shown embryo-foetal toxicity in the mouse and rabbit at clinically relevant dose levels. In the rabbit, nitisinone induced a dose-related increase in malformations (umbilical hernia and

gastroschisis) from a dose level of 2.5-fold higher than the maximum recommended human dose (2 mg/kg/day).

A pre and postnatal development study in the mouse showed statistically significant reduced pup survival and pup growth during the weaning period at dose levels of 125- and 25-fold, respectively, the maximum recommended human dose, with a trend effect on pup survival starting from the dose of 5 mg/kg/day. In rats, exposure via milk resulted in reduced mean pup weight and corneal lesions.

No mutagenic but a weak clastogenic activity was observed in *in vitro* studies. There was no evidence of *in vivo* genotoxicity (mouse micronucleus assay and mouse liver unscheduled DNA synthesis assay). Carcinogenicity studies have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

pregelatinised starch (maize)

Capsule shell

gelatin

titanium dioxide (E 171)

Imprint

black iron oxide (E 172),

shellac,

propylene glycol

ammonium hydroxide.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

18 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

During the shelf life the patient may store the finished product for a single period of 2 months at a temperature not above 25°C, after which the product must be discarded.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene bottle with a tamper proof low density polyethylene cap, containing 60 capsules.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/303/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21/02/2005
Date of latest renewal: 21/02/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Prismavägen 2
SE-141 75 Kungens Kurva
Sweden

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2)

- **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

- **OTHER CONDITIONS**

PSUR will be submitted yearly until otherwise specified by the CHMP.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER PACKAGING/CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Orfadin 2 mg hard capsules
Nitisinone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 2 mg nitisinone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCT OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/04/303/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Orfadin 2 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON IMMEDIATE PACKAGING UNITS

IMMEDIATE PACKAGING/BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Orfadin 2 mg hard capsules
Nitisinone
Oral use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. EXPIRY DATE

EXP

5. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Orfadin capsules can be stored for a single period of 2 months at a temperature not above 25°C, after which the product must be discarded.
Date removed from refrigerator:

6. BATCH NUMBER

Lot

7. CONTENTS BY UNIT

60 capsules

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER PACKAGING/CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Orfadin 5 mg hard capsules
Nitisinone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 5 mg nitisinone

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCT OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/04/303/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Orfadin 5 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON IMMEDIATE PACKAGING UNITS

IMMEDIATE PACKAGING/BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Orfadin 5 mg hard capsules
Nitisinone
Oral use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. EXPIRY DATE

EXP

5. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Orfadin capsules can be stored for a single period of 2 months at a temperature not above 25°C, after which the product must be discarded.
Date removed from refrigerator:

6. BATCH NUMBER

Lot

7. CONTENTS BY UNIT

60 capsules

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER PACKAGING/CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Orfadin 10 mg hard capsules
Nitisinone

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 10 mg nitisinone

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCT OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/04/303/003

13. MANUFACTURER'S BATCH NUMBER
--

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Orfadin 10 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON IMMEDIATE PACKAGING UNITS

IMMEDIATE PACKAGING/BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Orfadin 10 mg hard capsules
Nitisinone
Oral use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Swedish Orphan Biovitrum International AB

4. EXPIRY DATE

EXP

5. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Orfadin capsules can be stored for a single period of 2 months at a temperature not above 25°C, after which the product must be discarded.
Date removed from refrigerator:

6. BATCH NUMBER

Lot

7. CONTENTS BY UNIT

60 capsules

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Orfadin 2 mg hard capsules
Orfadin 5 mg hard capsules
Orfadin 10 mg hard capsules

Nitisinone

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Orfadin is and what it is used for
2. Before you take Orfadin
3. How to take Orfadin
4. Possible side effects
5. How to store Orfadin
6. Further information

1. WHAT ORFADIN IS AND WHAT IT IS USED FOR

The active ingredient of Orfadin is nitisinone. Orfadin is used for treatment of a rare disease called hereditary tyrosinemia type 1.

In this disease your body is unable to completely break down the amino acid tyrosine (amino acids are building blocks of our proteins), forming harmful substances. These substances are accumulated in your body.

Orfadin blocks the breakdown of tyrosine and the harmful substances are not formed.

You must follow a special diet while you are taking Orfadin, because tyrosine will remain in your body. This special diet is based on low tyrosine and phenylalanine content.

2. BEFORE YOU TAKE ORFADIN

Do not take Orfadin

- if you are allergic (hypersensitive) to nitisinone or any of the other ingredients of Orfadin (see section 6).

Take special care with Orfadin

- if you get red eyes or any other signs of effects on the eyes. Contact your doctor immediately for an eye examination. Eye problems could be a sign of inadequate dietary control.

During the treatment, blood samples will be drawn in order for your doctor to check whether the treatment is adequate and to make sure that there are no possible side effects causing blood disorders.

Your liver will be checked at regular intervals because the disease affects the liver.

Follow-up by your doctor should be performed every 6 months. If you experience any side effects, shorter intervals are recommended.

Taking other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Taking Orfadin with food and drink

If you start Orfadin treatment by taking it with food, it is recommended that you carry on taking it with food throughout your course of treatment.

Pregnancy and Breast-feeding

The safety of Orfadin has not been studied in pregnant and breast-feeding women. Please contact your doctor if you plan to become pregnant. If you become pregnant you should contact your doctor immediately.

Do not breast-feed while taking this medicine.

Driving and using machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

If you experience side effects affecting the vision you should consider your ability to drive or use machines.

3. HOW TO TAKE ORFADIN

Nitisinone treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1 patients.

Always take Orfadin exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The usual total daily dose is 1 mg/kg body weight/day divided in 2 doses. Your doctor will adjust the dose individually.

If you have problems with swallowing the capsules, they may be opened and the powder mixed with a small amount of water or formula diet just before you take it.

If you take more Orfadin than you should

If you have taken more of this medicine than you should contact your doctor or pharmacist, as soon as possible.

If you forget to take Orfadin

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If you forget to take a dose, contact your doctor or pharmacist.

If you stop taking Orfadin

If you have the impression that Orfadin is not working properly, talk to your doctor. Do not change the dose or stop the treatment without talking to your doctor.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Orfadin can cause side effects, although not everybody gets them.

If you notice any side effects relating to the eyes, talk to your doctor immediately for an eye examination.

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:

Very common:	Affects more than 1 user in 10
Common:	Affects 1 to 10 users in 100
Uncommon:	Affects 1 to 10 users in 1,000
Rare:	Affects 1 to 10 users in 10,000
Very rare:	Affects less than 1 user in 10,000
Not known:	Frequency cannot be estimated from the available data

Common side effects

- Various eye symptoms; conjunctivitis (inflammation in the eye), opacity and inflammation in the cornea, sensitivity to light, eye pain,
- reduced number of platelets and white blood cells, shortage of certain white blood cells (granulocytopenia).

Uncommon side effects

- Inflammation of the eyelid,
- increased number of white blood cells,
- itching, skin inflammation (exfoliative dermatitis), rash.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE ORFADIN

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Orfadin after the expiry date which is stated on the bottle and the carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Orfadin capsules can be removed from the refrigerator for one single period of maximum 2 months and stored at a temperature not above 25°C, after which the product must be discarded.

Do not forget to mark the date on the bottle, when removed from the refrigerator.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Orfadin contains

The active substance is:

- nitisinone.

Each capsule contains 2 mg, 5 mg or 10 mg nitisinone.

The other ingredients are

Capsule content:

pregelatinised starch (from maize).

Capsule shell:

gelatine

titanium dioxide (E 171).

Printing ink:

iron oxide (E 172)

shellac
propylene glycol
ammonium hydroxide

What Orfadin looks like and contents of the pack

Orfadin capsules are white, opaque, hard gelatin capsules, imprinted with “NTBC” and the strength “2 mg”, “5 mg” or “10 mg”, in black. The capsule contains a white to off-white powder.

The capsules are packaged in plastic bottles with child resistant closures. Each bottle contains 60 capsules.

Marketing Authorisation Holder

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

Manufacturer

Apotek Produktion & Laboratorier AB
Prismavägen 2
SE-141 75 Kungens Kurva
Sweden

This leaflet was last approved in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu/>

欧州添付文書（SmPC） —翻訳—

欧州製品概要

1 医薬品名

オーファディン硬カプセル 2 mg

2 定性的及び定量的組成

1 カプセル中にニチシノン 2 mg を含有する。
全添加剤の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3 剤型

硬カプセル。
白色不透明のカプセル剤であり、カプセルボディに黒字で「NTBC 2 mg」と印字されている。
カプセル内容物は白色の粉末である。

4 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

遺伝性高チロシン血症 I 型 (HT-1) の確定診断を受けた患者の治療として、チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法との併用で用いられる。

4.2 用法・用量

用量

ニチシノンによる治療は、HT-1 患者の治療に十分な経験を持つ医師が開始及び管理すること。HT-1 の治療は、いずれの遺伝子型の場合も、全生存率を高め、肝不全、肝癌及び腎疾患などの合併症を予防するために、可能な限り早期に開始すること。ニチシノンによる治療の補助として、低フェニルアラニン・低チロシン食が必要であり、治療中は血漿中アミノ酸値のモニタリングにより患者の観察を行うこと（第 4.4 項及び第 4.8 項参照）。

ニチシノンの用量調節は、患者個別に行うこと。

小児及び成人における推奨開始用量は、1 mg/kg/日の 2 回分割経口投与である。

用量調節

定期的なモニタリングの際には、尿中サクシニルアセトン値、肝機能検査値及び α -フェトプロテイン値を確認することが適切である（第 4.4 項参照）。ニチシノンの投与開始から 1 カ月経過しても尿中サクシニルアセトンが検出される場合、ニチシノンを 1.5 mg/kg/日の 2 回分割投与に増量

する。すべての生化学的パラメータを検討した上で、2 mg/kg /日が必要な場合もありえる。いかなる患者においてもこの用量を最大用量と考えること。

十分な生化学的効果が得られていれば、体重が増加した場合に限り、用量調節を行うこと。

しかし、投与開始初期又は悪化した場合は、上記の検査に加え、確認できるすべての生化学的パラメータ [すなわち、血漿中サクシニルアセトン、尿中 5-アミノレブリン酸 (ALA) 及び赤血球ポルフィビリノーゲン (PBG) 合成酵素活性] の経過観察を検討する必要があるかもしれない。

特別な集団

高齢者又は腎機能障害若しくは肝機能障害のある患者に対する特別な推奨用量はない。

小児集団

小児において、ニチシノンの安全性及び有効性が検討された。小児と成人における推奨用量 (mg/kg) は同一である。

用法

服用直前にカプセルを開けてその内容物を少量の水や処方食に懸濁して服用してもよい。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加剤のいずれかに対して過敏症のある患者。

ニチシノン服用中の母親は、授乳してはならない (第 4.6 項及び第 5.3 項参照)。

4.4 警告及び使用上の注意

血漿中チロシン値のモニタリング

ニチシノン投与開始前に、眼の細隙灯検査を実施することが望ましい。ニチシノン投与中、視覚障害が発現した患者は、直ちに眼科医を受診すること。また、このような患者が食事療法を遵守していることを確認し、血漿中チロシン濃度の測定を行うこと。血漿中チロシン値が 500 µmol/L を超えた場合は、チロシンとフェニルアラニンをより厳しく制限した食事療法を行うこと。代謝障害により患者の臨床状態を悪化させるおそれがあるため、血漿中チロシン値を下げるためにニチシノンを減量又は中止することは推奨されない。

肝臓のモニタリング

肝機能検査及び肝撮像を行い、肝機能を定期的にモニタリングすること。また、血清中 α-フェトプロテイン値のモニタリングを行うことが望ましい。血清中 α-フェトプロテイン値の上昇は、治療が不十分であることを示唆している場合がある。α-フェトプロテイン値が上昇している患者又は肝臓に小結節の所見がみられる患者においては、必ず肝悪性腫瘍の有無を検査すること。

血小板及び白血球（WBC）のモニタリング

臨床評価中、少数例に可逆性の血小板減少症及び白血球減少症がみられたため、血小板数及び白血球数を定期的にモニタリングすることが望ましい。

モニタリングのための来院は6カ月ごととし、有害事象が発現した場合は、来院間隔をそれより短くすることが望ましい。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品との正式な薬物相互作用試験は行われていない。

ニチシノンは *in vitro* で CYP3A4 により代謝されるため、この酵素の阻害剤又は誘導剤とニチシノンを併用投与する場合は、用量調節を必要とする可能性がある。

In vitro 試験に基づく、ニチシノンは、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A4 による代謝を阻害しないと考えられる。

食物との相互作用を検討する正式な試験は行われていない。しかし、有効性及び安全性データの取得中、ニチシノンは食物と一緒に投与されている。したがって、ニチシノンの投与を食物と一緒に開始する場合は、日常的に食物と一緒に投与を行うことが望ましい。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるニチシノンの使用については十分なデータはない。動物試験では生殖毒性が認められた（第 5.3 項参照）。ヒトにおける潜在的风险は不明である。妊娠中は明確な必要性がない限り、ニチシノンを投与しないこと。

授乳

ニチシノンがヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。動物試験では、乳汁中のニチシノンへの曝露による出生後の悪影響が確認されている。したがって、乳児への危険性を除外できないため、ニチシノンの投与を受けている母親は授乳を行ってはならない（第 4.3 項及び第 5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

自動車の運転及び機械操作に及ぼす影響については検討を行っていない。

視力に影響を及ぼす副作用が生じた場合、自動車運転・機械操作能力について検討すること。

4.8 副作用

少なくとも治療に関連あるかもしれないと判定された副作用を器官別大分類及び絶対頻度別に以下に示す。発現頻度は、「非常に高頻度（非常に多い）」（1/10 以上）,「高頻度（多い）」（1/100 以上 1/10 未満）,「ときに」（1/1,000 以上 1/100 未満）,「まれに」（1/10,000 以上 1/1,000 未満）,「非常にまれに」（1/10,000 未満）,「不明」（入手データからは推定できない）と定義される。同じ頻度分類内では、重篤度が高い副作用順に示している。

血液及びリンパ系障害

高頻度（多い）：血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症
ときに：白血球増加症

眼障害

高頻度（多い）：結膜炎，角膜混濁，角膜炎，羞明，眼痛
ときに：眼瞼炎

皮膚及び皮下組織障害

ときに：剥脱性皮膚炎，紅斑性発疹，掻痒症

ニチシノンによる治療は，チロシン値の上昇を伴う。チロシン値の上昇は，角膜混濁及び過角化病変と関連付けられている。食事でのチロシン及びフェニルアラニンを制限することにより，この型のチロシン血症に伴う毒性を抑えること（第 4.4 項参照）。

4.9 過量投与

過量投与例の報告はない。チロシン及びフェニルアラニンを制限しない普通食を摂取している人が誤ってニチシノンを摂取した場合，チロシン値が上昇すると考えられる。チロシン値の上昇は，眼，皮膚及び神経系への毒性と関連している。食事でのチロシン及びフェニルアラニンを制限することにより，この型のチロシン血症に伴う毒性を抑えること。過量投与時の特別な処置法についての情報はない。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：その他の消化管及び代謝用製剤，種々の消化管及び代謝用製剤，ATC コード：A16A X04

遺伝性高チロシン血症 I 型 (HT-1) における生化学的欠損は、チロシン異化経路の最終酵素であるフマリルアセト酢酸ヒドロラーゼの欠損である。ニチシノン[®]は、チロシン異化経路においてフマリルアセト酢酸ヒドロラーゼより上流に位置する酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの競合的阻害薬である。ニチシノンは HT-1 患者におけるチロシン異化を阻害することにより、有毒な中間体であるマレイルアセト酢酸及びフマリルアセト酢酸の蓄積を防ぐ。HT-1 患者では、これらの中間体が有毒な代謝物であるサクシニルアセトン及びサクシニルアセト酢酸に変換される。サクシニルアセトンがポルフィリン合成経路を阻害する結果、5-アミノレブリン酸が蓄積する。

ニチシノンによる治療により、ポルフィリン代謝が正常化し、赤血球 PBG 合成酵素活性及び尿中 5-ALA 値の正常化、サクシニルアセトン尿中排泄量の減少、血漿中チロシン濃度の上昇及びフェノール酸尿中排泄量の増加につながる。臨床試験から得られたデータにより、患者の 90% 以上において、治療開始後最初の 1 週間で尿中サクシニルアセトン値が正常化したことが示された。ニチシノンの用量調節を適切に行うことで、サクシニルアセトンが尿中又は血漿中に検出されなくなると考えられる。

全生存期間に対する影響

歴史的対照のデータと比較すると、食事制限とニチシノンの併用により、HT-1 のいずれの表現型においても生存率が改善することが確認できる。これを以下の表に示した。

治療開始時又は診断時の年齢	生存率			
	ニチシノンによる治療		食事療法のみの対照群*	
	5 年	10 年	5 年	10 年
<2 カ月	82	-	28	-
>2～6 カ月	95	95	51	34
>6 カ月	92	86	93	59

* Van Spronsen et al., 1994 の図 1

ニチシノンによる治療では、食事制限のみによる治療に関する過去データと比較して、肝細胞癌の発生リスクが低下 (2.3～3.7 倍) することも確認された。治療を早期に開始した場合、肝細胞癌の発生リスクがさらに低下 (生後 12 カ月より前に開始した場合 13.5 倍) することが確認された。

5.2 薬物動態学的特性

ニチシノンの正式な吸収、分布、代謝及び排泄試験は実施されていない。健康男性被験者 10 例にニチシノンカプセル (1 mg/kg) を単回投与したところ、ニチシノンの血漿中終末相半減期 (中

央値)は54時間であった。HT-1患者207例を対象として、母集団薬物動態解析を実施した。ニチシノンのクリアランスは0.0956 L/kg/日、半減期は52.1時間であった。

ヒト肝ミクロソーム及びcDNA発現P450酵素を用いた*in vitro*試験において、ニチシノンの代謝の一部にはCYP3A4が関与することが確認された。

5.3 前臨床安全性データ

マウス及びウサギにおいて、ニチシノンは臨床的に適切な用量で胚・胎児毒性を示した。ウサギにおいて、ニチシノンはヒト最大推奨用量(2 mg/kg/日)の2.5倍の用量から用量依存的に奇形(膈ヘルニア及び腹壁破裂)を増加させた。

マウスにおける出生前及び出生後の発生に関する試験では、離乳期の子の生存率及び成長がそれぞれヒト最大推奨用量の125倍及び25倍の用量で統計的に有意に低下し、子の生存率には5 mg/kg/日の用量から低下傾向があった。ラットでは、乳汁を介した曝露により、子の平均体重の減少及び角膜病変が認められた。

*In vitro*試験では、変異原性は認められなかったが、弱い染色体異常誘発活性が認められた。*In vivo*試験(マウス小核試験及びマウス肝不定期DNA合成試験)では、遺伝毒性は認められなかった。がん原性試験は実施されていない。

6 製剤に関する項目

6.1 添加剤一覧

カプセル内容物

部分アルファー化デンプン(トウモロコシ)

カプセル殻

ゼラチン

酸化チタン(E171)

印字

黒色酸化鉄(E172)

セラック

プロピレングリコール

水酸化アンモニウム

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

18 カ月

6.4 貯蔵上の特別な注意

冷蔵庫で保存する（2～8℃）。

使用期限内であれば、患者は本剤を 25℃ 以下で 2 カ月間のみ保管してもよいが、それ以降は廃棄させること。

6.5 容器の性質及び内容

不正開封防止機能のある低密度ポリエチレンキャップ付き高密度ポリエチレンボトル，60 カプセル入り。

6.6 廃棄上の特別な注意

特になし。

未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7 医薬品市販承認取得者

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Sweden

8 医薬品市販承認番号

EU/1/04/303/001

9 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2005 年 2 月 21 日

最新更新日：2010 年 2 月 21 日

10 本文改訂日

本剤の詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu/> に掲載されている。

米国添付文書（PI） —原文—

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use Orfadin safely and effectively. See full prescribing information for Orfadin.

ORFADIN® (nitisinone) capsules
Initial U.S. Approval: 2002

INDICATIONS AND USAGE
Orfadin is a synthetic reversible inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase indicated for use as an adjunct to dietary restriction of tyrosine and phenylalanine in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended initial dose is 1 mg/kg/day divided into two daily doses. (2)
- Orfadin should be taken at least one hour before, or two hours after a meal. (2)
- For young children, capsules may be opened and the contents suspended in a small amount of water, formula or apple sauce immediately before use. (2)
- Maximum dose is 2 mg/kg/day. (2)
- Patients and their parents or caregivers should be advised of the need to maintain dietary restriction of tyrosine and phenylalanine when taking Orfadin to treat hereditary tyrosinemia type 1. (2, 17)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
Capsules: 2 mg, 5 mg, 10 mg

CONTRAINDICATIONS

- None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Inadequate restriction of tyrosine and phenylalanine intake can lead to elevations in plasma tyrosine, which at levels above 500 µmol/L can result in ocular or other complications. (5.1)
- Do not adjust Orfadin dosage in order to lower the plasma tyrosine concentration. (5.1)
- Leucopenia and thrombocytopenia have been observed with treatment with Orfadin. Monitor platelet and white blood cell counts regularly during Orfadin therapy. (5.2)

ADVERSE REACTIONS
Most common adverse reactions (incidence >2%) are hepatic neoplasm, liver failure, thrombocytopenia, leucopenia, visual system complaints including conjunctivitis, corneal opacity, keratitis, and photophobia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact: Accredo Health Group at 1-888-454-8860 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Nursing women: Exercise caution when administering to a nursing woman. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.
Revised: February 2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Dosage
2.2	Administration
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	High Plasma Tyrosine Levels
5.2	Leucopenia and Severe Thrombocytopenia
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Hepatic or Renal Impairment

8.7	Gender Effect
8.8	Race Effect
10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2	Animal Toxicology and/or Pharmacology
14	CLINICAL STUDIES
14.1	Clinical Studies in HT-1
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Orfadin® capsules (nitisinone) are indicated as an adjunct to dietary restriction of tyrosine and phenylalanine in the treatment of patients with hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

The recommended dose of Orfadin is 1 to 2 mg/kg divided into two daily doses. The initial dose is 1 mg/kg/day divided for morning and evening administration.

Treatment with Orfadin should be initiated by a physician experienced in the treatment of HT-1. The dose of Orfadin may be adjusted in each patient. In patients whose erythrocyte PBG-synthase activity and urine 5-ALA and urine succinylacetone are not normalized within one month after the start of Orfadin treatment, the Orfadin dose may be increased to 1.5 mg/kg/day. In patients receiving 1.5 mg/kg/day, whose erythrocyte PBG-synthase activity and urine 5-ALA and urine succinylacetone remain elevated and whose plasma succinylacetone is not normalized after three months, the dose may be increased to up a maximum dose of 2 mg/kg/day.

If plasma nitisinone concentration, plasma succinylacetone, urine 5-ALA and erythrocyte PBG-synthase activity are not available, clinical laboratory assessments should include urine succinylacetone, liver function tests, alpha-fetoprotein, and serum tyrosine and phenylalanine level. During initiation of therapy and during acute exacerbations, it may be necessary to follow more closely all available biochemical parameters [see *Warnings and Precautions* (5)].

2.2 Administration

Orfadin should be taken at least one hour before or at least two hours after a meal, since food effect is unknown. For young children, Orfadin capsules may be opened and the contents suspended in a small amount of water immediately before use.

Physicians should counsel patients and their parents or caregivers of the need to maintain dietary restriction of tyrosine and phenylalanine when taking Orfadin to treat hereditary tyrosinemia type 1.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Orfadin capsules (nitisinone) are available as white capsules imprinted with “NTBC” followed by “2 mg”, “5 mg”, or “10 mg”, indicating the actual amount of nitisinone in each capsule.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 High Plasma Tyrosine Levels

Orfadin is an inhibitor of 4-hydroxyphenyl-pyruvate dioxygenase, an enzyme in the tyrosine metabolic pathway [see *Clinical Pharmacology* (12)]. Therefore, treatment with Orfadin may cause an increase in blood tyrosine in patients with HT-1, and patients should maintain concomitant reduction in dietary tyrosine and phenylalanine while on Orfadin treatment. Plasma tyrosine levels should be maintained below 500 µmol/L. Inadequate restriction of tyrosine and phenylalanine intake may increase blood tyrosine levels and may be associated with blood tyrosine levels greater than 500 µmol/L leading to the following:

- Ocular signs and symptoms including corneal ulcers, corneal opacities, keratitis, conjunctivitis, eye pain, and photophobia have been reported in patients treated with Orfadin [see *Adverse Reactions* (6)]. Therefore, ophthalmologic examination including slit-lamp examination should be performed prior to initiating Orfadin treatment. Patients who develop photophobia, eye pain, or signs of inflammation such as redness, swelling, or burning of the eyes during treatment with Orfadin should undergo slit-lamp reexamination and immediate measurement of the plasma tyrosine concentration.
- Variable degrees of mental retardation and developmental delay. In patients treated with Orfadin who exhibit an abrupt change in neurologic status, a clinical laboratory assessment including plasma tyrosine levels should be performed.
- Painful hyperkeratotic plaques on the soles and palms.

In patients with HT-1 treated with dietary restrictions and Orfadin who develop elevated plasma tyrosine levels, an assessment of dietary tyrosine intake should be performed.

5.2 Leucopenia and Severe Thrombocytopenia

In clinical trials, patients treated with Orfadin and dietary restriction developed transient leucopenia (3%), thrombocytopenia (3%), or both (1.5%) [see *Adverse Reactions* (6)]. One patient who developed both leucopenia and thrombocytopenia improved after the dose of Orfadin was decreased from 2 mg/kg to 1 mg/kg. No patients developed infections or bleeding as a result of the episodes of leucopenia and thrombocytopenia. Platelet and white blood cell counts should be monitored regularly during nitisinone therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- High Plasma Tyrosine Levels [see *Warnings and Precautions* (5.1)]

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

6.1 Clinical Trials Experience

Orfadin was studied in one open-label, uncontrolled study of 207 patients with HT-1, ages 0 to 21.7 years at enrollment (median age 9 months), who were diagnosed with HT-1 by the presence of succinylacetone in the urine or plasma. The starting dose of Orfadin was 0.6 to 1 mg/kg/day, and the dose was increased in some patients to 2 mg/kg/day based on weight, biochemical, and enzyme markers. Median duration of treatment was 22.2 months (range 0.1 to 80 months).

The most serious adverse reactions reported during Orfadin treatment were thrombocytopenia, leucopenia, porphyria, and ocular/visual complaints associated with elevated tyrosine levels [see *Warnings and Precautions* (5)]. Most patients with ocular/visual events had transient symptoms lasting less than one week, while 6

patients had symptoms lasting 16 to 672 days. Six patients had thrombocytopenia, with platelet counts 30,000/uL or lower in 3 patients. In 4 patients with thrombocytopenia, platelet counts returned to normal without change in Orfadin dose. In 2 patients platelet count returned to normal 2 weeks to 5 months after Orfadin treatment was discontinued. No patients developed infections or bleeding as a result of the episodes of leucopenia and thrombocytopenia.

Other serious adverse events reported during Orfadin treatment were hepatic neoplasm, liver failure, and porphyric crises. Patients with hereditary tyrosinemia type 1 are at increased risk of developing porphyric crises, hepatic neoplasms, and liver failure requiring liver transplantation. These complications of HT-1 were observed in patients treated with nitisinone for a median of 22 months during the clinical trial (liver transplantation 13%, liver failure 7%, malignant hepatic neoplasms 5%, benign hepatic neoplasms 3%, porphyria 0.5%). Regular monitoring for these complications by hepatic imaging (ultrasound, computerized tomography, magnetic resonance imaging) and laboratory tests, including serum alpha-fetoprotein concentration is recommended. Patients with increasing alpha-fetoprotein levels or development of liver nodules during treatment with nitisinone should be evaluated for hepatic malignancy.

The most common adverse reactions reported in the clinical trial are summarized in Table 1.

TABLE 1 Adverse Reactions Reported in 207 Patients During an Open-Label, Uncontrolled Trial	
ADVERSE REACTION	
LIVER and BILIARY SYSTEM	
Hepatic neoplasm	8%
Liver failure	7%
VISUAL SYSTEM	
Conjunctivitis	2%
Corneal opacity	2%
Keratitis	2%
Photophobia	2%
Blepharitis	1%
Eye pain	1%
Cataracts	1%
HEMIC and LYMPHATIC SYSTEM	
Thrombocytopenia	3%
Leucopenia	3%
Granulocytopenia	1%
Porphyria	1%
Epistaxis	1%
SKIN and APPENDAGES	
Pruritis	1%
Exfoliative dermatitis	1%
Dry skin	1%
Maculopapular rash	1%
Alopecia	1%

Adverse reactions reported in less than 1% of the patients, regardless of causality assessment, included death, seizure, brain tumor, encephalopathy, headache, hyperkinesia, cyanosis, abdominal pain, diarrhea, enanthema, gastritis, gastroenteritis, gastrointestinal hemorrhage, melena, tooth discoloration, hepatic function disorder, elevated hepatic enzymes, liver enlargement, dehydration, hypoglycemia, thirst, infection, septicemia, otitis, infection (not otherwise specified), bronchitis, respiratory insufficiency, pathologic fracture, amenorrhea, nervousness, and somnolence.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic effects: Pregnancy Category C.

Reproduction studies have been performed in mice at oral doses of about 0.4, 4 and 20 times the recommended human dose (1 mg/kg/day) and in rabbits at oral doses of about 1.6, 4 and 8 times the recommended human dose based on the body surface area. In mice, nitisinone has been shown to cause incomplete skeletal ossification of fetal bones at 0.4, 4 and 20 times the recommended human dose, increased gestational length at 4 and 20 times the recommended human dose, and decreased pup survival at 0.4 times the recommended human dose based on the body surface area. In rabbits, nitisinone caused incomplete skeletal ossification of fetal bones at 1.6, 4 and 8 times the recommended human dose based on the body surface area. However, there are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Nitisinone should be used during pregnancy only if the potential benefit justified the potential risk to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

Although the exposure was not quantified naive pups that were exposed to Orfadin via breast milk showed signs of ocular toxicity and lower body weight. This suggests that Orfadin is excreted via breast milk in rats. It is not known whether Orfadin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk,

caution should be exercised when Orfadin is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Pediatric patients with HT-1, ages birth to 17 years have been treated with Orfadin in one open-label, uncontrolled clinical study [see *Clinical Studies (14.1)*]. Monitoring of blood and urine succinylacetone levels are recommended in the children to ensure adequate control [see *Dosage and Administration (2)*]. A nutritionist skilled in managing children with inborn errors of metabolism should be employed to design a low-protein diet deficient in tyrosine and phenylalanine.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of nitisinone did not include any subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. HT-1 is presently a disease of the pediatric population. No pharmacokinetic studies of nitisinone have been performed in geriatric patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and concomitant disease or other drug therapy in this patient population.

8.6 Hepatic or Renal Impairment

The effect of hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of nitisinone has not been studied. The effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of Orfadin has not been studied.

8.7 Gender Effect

The effect of gender on the pharmacokinetics of Orfadin has not been studied.

8.8 Race Effect

The effect of race on the pharmacokinetics of Orfadin has not been studied.

10 OVERDOSAGE

Accidental ingestion of Orfadin by individuals eating normal diets not restricted in tyrosine and phenylalanine will result in elevated tyrosine levels. In healthy volunteers given a single 1 mg/kg dose of nitisinone, the plasma tyrosine level reached a maximum of 1200 $\mu\text{mol/L}$ from 48 to 120 hours after dosing. After a washout period of 14 days, the mean value of plasma tyrosine was still 808 $\mu\text{mol/L}$. Fasted follow-up samples obtained from volunteers several weeks later showed tyrosine values back to normal. There were no reports of changes in vital signs or laboratory data of any clinical significance. One patient reported sensitivity to sunlight. Hyper-tyrosinemia has been reported with Orfadin treatment [see *Warnings and Precautions (5)*].

11 DESCRIPTION

Orfadin contains nitisinone, which is a hydroxyphenyl-pyruvate dioxygenase inhibitor indicated as an adjunct to dietary restriction of tyrosine and phenylalanine in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1).

Nitisinone occurs as white to yellowish-white, crystalline powder. It is practically insoluble in water, soluble in 2M sodium hydroxide and in methanol, and sparingly soluble in alcohol.

Chemically, nitisinone is 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl) cyclohexane-1,3-dione, and the structural formula is:

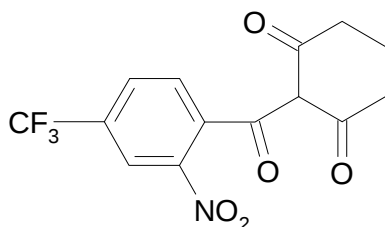


Figure 1. The molecular formula is $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_5$ with a relative mass of 329.23

Orfadin is a hard white-opaque capsule, marked as 2 mg, 5 mg or 10 mg strengths of nitisinone and is intended for oral administration. Each capsule contains 2 mg, 5 mg or 10 mg nitisinone, plus pre-gelatinized starch. The capsule shell is gelatin and titanium dioxide and the imprint is an iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Nitisinone is a competitive inhibitor of 4-hydroxyphenyl-pyruvate dioxygenase, an enzyme upstream of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) in the tyrosine catabolic pathway. By inhibiting the normal catabolism of tyrosine in patients with HT-1, nitisinone prevents the accumulation of the catabolic intermediates maleylacetoacetate and fumarylacetoacetate. In patients with HT-1, these catabolic intermediates are converted to the toxic metabolites succinylacetone and succinylacetoacetate, which are responsible for the observed liver and kidney toxicity. Succinylacetone can also inhibit the porphyrin synthesis pathway leading to the accumulation of 5-aminolevulinic acid, a neurotoxin responsible for the porphyric crises characteristic of HT-1.

Nitisinone inhibits catabolism of the amino acid tyrosine and can result in elevated plasma levels of tyrosine. Therefore, treatment with nitisinone requires restriction of the dietary intake of tyrosine and phenylalanine to prevent the toxicity associated with elevated plasma levels of tyrosine [see *Warnings and Precautions (5)*].

12.3 Pharmacokinetics

Limited information exists on the metabolism, distribution, and excretion of nitisinone in rats. Nitisinone was greater than 90% bioavailable following oral administration of the labeled compound in rats and was distributed to different organs, particularly the liver and kidney, where radioactivity remained for 7 days after administration. Nitisinone was bio-transformed in rats and excreted via the urine.

No pharmacokinetic studies of nitisinone have been conducted in children or HT-1 patients.

The single-dose pharmacokinetics of nitisinone have been studied in ten healthy male volunteers aged 19-39 years (median 32 years). Nitisinone, 1 mg/kg body weight, was administered as a capsule and a liquid. The median time for maximum plasma concentration was 3 hours for the capsule and 15 minutes for the liquid. The capsule and liquid formulation were found to be bioequivalent based on an analysis of area under the plasma concentration-time curve and maximum plasma concentration (C_{max}).

No information on the metabolism of nitisinone in humans is available. The mean terminal plasma half-life of nitisinone in healthy male volunteers was 54 hours. The effect of food on the pharmacokinetics of nitisinone has not been studied.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of nitisinone. Nitisinone was not genotoxic in the Ames test and the *in vivo* mouse liver unscheduled DNA synthesis (UDS) test. Nitisinone was mutagenic in the mouse lymphoma cell (L5178Y/TK⁺) forward mutation test and in an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus test.

In a single dose-group study in rats given 100 mg/kg (12 times the recommended clinical dose based on relative body surface area), reduced litter size, decreased pup weight at birth, and decreased survival of pups after birth was demonstrated.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In pregnant mice given oral gavage doses of 5, 50, 250 mg/kg/day from gestation day 7 through 16, incomplete skeletal ossification of fetal bones was observed with doses of ≥ 5 mg/kg/day. In pregnant mice given the same doses from gestation day 7 through weaning, gestation length increased in animals given ≥ 50 mg/kg/day. Decreased pup survival by 9% compared to 5% in untreated controls was observed at 5 mg/kg/day.

In pregnant rabbits given oral gavage doses of 5, 12, 25 mg/kg/day from gestation day 7 through 19, maternal toxicity and incomplete skeletal ossification of fetal bones was observed with doses of ≥ 5 mg/kg/day.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Studies in HT-1

The efficacy and safety of Orfadin in patients with HT-1 were evaluated in one open-label, uncontrolled study of 207 patients with HT-1, ages 0 to 21.7 years at enrollment (median age 9 months). Patients were diagnosed with HT-1 by the presence of succinylacetone in the urine or plasma. All patients were treated with Orfadin at a starting dose of 0.6 to 1 mg/kg/day, and the dose was increased in some patients to 2 mg/kg/day based on weight, liver and kidney function tests, platelet count, serum amino acids, urinary phenolic acid, plasma and urine succinylacetone, erythrocyte PBG-synthase, and urine 5-ALA. The median duration of treatment was 22 months (range less than 1 month to 80 months). Efficacy was assessed by comparison of survival and incidence of liver transplant to historical controls.

In this clinical study, for patients presenting with HT-1 younger than 2 months of age who were treated with dietary restriction and nitisinone, 2- and 4-year survival probabilities were 88% and 88%, respectively. Data from historical controls showed that patients treated with dietary restriction alone had 2- and 4-year survival probabilities of 29% and 29%, respectively. For patients presenting between 2 and 6 months of age who were treated with dietary restrictions and nitisinone, 2- and 4-year survival probabilities were 94% and 94%, respectively. Data for historical controls showed that patients treated with dietary restriction alone had 2- and 4-year survival probabilities of 74% and 60%, respectively.

The effects on urine and plasma succinylacetone, porphyrin metabolism, and urinary alpha-1-microglobulin were also assessed in this clinical study.

Urine succinylacetone was measured in 186 patients. In all 186 patients, urinary succinylacetone level decreased to less than 1 mmol/mol creatinine. The median time to normalization was 0.3 months. The probability of recurrence of abnormal values of urine succinylacetone was 1% at a nitisinone concentration of 37 μ mol/L (95% confidence interval: 23-51 μ mol/L). Plasma succinylacetone was measured in 172 patients. In 150 patients (87%), plasma succinylacetone decreased to less than 0.1 μ mol/L. The median time to normalization was 3.9 months.

Porphyrin-like crisis were reported in 3 patients (0.3% of cases per year) during the clinical study. This compares to an incidence of 5 to 20% of cases per year expected as part of the natural history of the disorder. An assessment of porphyria-like crises was performed because these events are commonly reported in patients with HT-1 who are not treated with nitisinone.

Urinary alpha-1-microglobulin, a proposed marker of proximal tubular dysfunction, was measured in 100 patients at baseline. The overall median pretreatment level was 4.3 g/mol creatinine. After one year of treatment in a subgroup of patients (N=100), overall median alpha-1-microglobulin decreased by 1.5 g/mol creatinine. In patients 24 months of age and younger in whom multiple values were available (N=65), median alpha-1-microglobulin levels decreased from 5.0 to 3.0 g/mol creatinine (reference value for age ≤ 12 g/mol creatinine). In patients older than 24 months in whom multiple values were available (N=35), median alpha-1-microglobulin levels decreased from 2.8 to 2.0 g/mol creatinine (reference for age ≤ 6 g/mol creatinine).

The long term effect of nitisinone with regard to hepatic function in patients was not assessed.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Orfadin capsules are white and marked in black with "NTBC" and identified as 2 mg, 5 mg or 10 mg strengths of nitisinone. The capsules are packed in a high density (HD) polyethylene container with a tamper-resistant low density (LD) polyethylene snap-on cap. Each bottle contains 60 capsules.

2 mg white capsules imprinted "NTBC 2 mg" in black ink, NDC 66621-1002-6

5 mg white capsules imprinted "NTBC 5 mg" in black ink, NDC 66621-1005-6

10 mg white capsules imprinted "NTBC 10 mg" in black ink, NDC 66621-1010-6

Store refrigerated, 2-8°C (36-46°F).

For Drug or Ordering information please call Accredo Health Group, Inc., Customer Service at 1-888-454-8860.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Advise patients and caregivers of the need to maintain dietary restriction of tyrosine and phenylalanine when taking Orfadin to treat hereditary tyrosinemia type 1 [see Warnings and Precautions (5)].

- Advise patients and caregivers to report promptly unexplained eye symptoms, rash, jaundice, or excessive bleeding [*see Warnings and Precautions (5) and Adverse Reactions (6)*].

Manufactured by:

Apotek Produktion & Laboratorier AB, Sweden

Distributed by:

Rare Disease Therapeutics, Inc.
2550 Meridian Blvd., Suite 150
Franklin, TN 37067
Phone number: 615-399-0700

Orfadin is licensed from:

Swedish Orphan Biovitrum International AB,
Sweden

RDT O P1004

54P101-04

2001014-05

1.7 同種同効品一覧表

該当なし。

目次

1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果及びその設定根拠.....	6
1.8.3	用法・用量及びその設定根拠.....	8
1.8.4	用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠	9
1.8.5	使用上の注意及びその設定根拠.....	11
1.8.6	参考文献.....	15

1.8.1 添付文書（案）

今回申請した品目は，ニチシノンカプセル 2 mg, 5 mg, 10 mg の 3 品目である。

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること
劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること
劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

高チロシン血症Ⅰ型治療剤

オーファディン® カプセル 2mg

オーファディン® カプセル 5mg

オーファディン® カプセル 10mg

ニチシノンカプセル

Orfadin® Capsules 2 mg・5 mg・10 mg

日本標準商品分類番号

〇〇〇〇

	カプセル2mg	カプセル5mg	カプセル10mg
承認番号	〇〇〇〇	〇〇〇〇	〇〇〇〇
薬価収載	〇〇〇〇	〇〇〇〇	〇〇〇〇
販売開始	〇〇〇〇	〇〇〇〇	〇〇〇〇
国際誕生	〇〇〇〇	〇〇〇〇	〇〇〇〇

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存すること

使用期限：ケース等に表示(製造後2年)

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

【禁 忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分 (1カプセル中)	添加物
オーファディンカプセル 2mg	ニチシノン 2mg	部分アルファー化デンプン、ゼラチン、酸化チタン、黒色酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン
オーファディンカプセル 5mg	ニチシノン 5mg	
オーファディンカプセル 10mg	ニチシノン 10mg	

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形・号数・重量	識別コード
オーファディン カプセル 2mg	硬カプセル剤	白色	表	NTBC2mg
			裏	
			号数	
			重量	
オーファディン カプセル 5mg	硬カプセル剤	白色	表	NTBC5mg
			裏	
			号数	
			重量	
オーファディン カプセル 10mg	硬カプセル剤	白色	表	NTBC10mg
			裏	
			号数	
			重量	

【効能・効果】

高チロシン血症Ⅰ型

【用法・用量】

通常、ニチシノンとして1日1 mg/kgを2回に分割して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日2 mg/kgを上限とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤の投与に際しては、定期的に患者の状態を観察し、尿中サクシニルアセトン濃度、肝機能検査値、血中α-フェトプロテイン濃度等を測定し、それらを総合的に考慮して投与量を調節すること。なお、本剤投与開始1カ月後においても尿中サクシニルアセトンが検出される場合には、1日量を1.5 mg/kgに増量することを検討すること。
- 本剤の投与により血漿中チロシン濃度が上昇し、副作用発現リスクが増加するおそれがあるため、本剤投与時には以下の点に留意すること。(「副作用」の項参照)
 - チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法を行うこと。
 - 定期的に血漿中チロシン濃度を測定し、血漿中チロシン濃度を500 μmol/L未満に保つこと。
 - 血漿中チロシン濃度が500 μmol/Lを超えた場合には、病態の悪化につながるため、血漿中チロシン濃度を低下させることを目的とした本剤の投与中止又は減量は避け、より厳しいチロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法で血漿中チロシン濃度の調整を行うこと。
- 本剤の有効性と安全性は小児において検討されており、小児及び成人における推奨用量(mg/kg)は同一である。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤による高チロシン血症Ⅰ型の治療は、高チロシン血症Ⅰ型により死亡、肝障害、肝がん、腎疾患が発生することが報告されているため、可能な限り早期に開始すること。
- 血漿中チロシン濃度の上昇によって眼障害があらわれることがあるため、以下の点に留意すること。(「副作用」の項参照)
 - 本剤による治療開始前には、眼の細隙灯顕微鏡検査を行うことが望ましい。
 - 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する際に注意するよう患者に十分説明すること。
 - 患者に対し、眼障害の初期症状を説明し、それらの症状が認められた場合には、直ちに主治医等に相談するよう指導すること。
 - 眼障害の初期症状が認められた場合には、眼科医を受診させるなど適切な処置を行うこと。また、食事療法の順守を確認し、血漿中チロシン濃度を測定すること。(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)
- 高チロシン血症Ⅰ型の患者においては肝悪性腫瘍が発生することが報告されているため、肝機能検査及び肝画像検査を定期的に行うこと。また、α-フェトプロテイン値の上昇及び肝臓に小結節の所見がみられた患者では、肝悪性腫瘍の検査を行うこと。
- 本剤の投与中は血小板数及び白血球数の定期的な検査を

行うこと。(「副作用」の項参照)

- (5) 本剤の動物実験(ウサギ)において、ヒトの臨床用量を下回る用量で催奇形性が報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠、妊娠している可能性のある婦人又は妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、本剤による催奇形性について十分に説明すること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

2. 相互作用

本剤は *in vitro* において CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤と併用する場合は、用量調節が必要となる可能性がある。(「薬物動態」の項参照)

3. 副作用

日本人の高チロシン血症Ⅰ型患者1例を含む医師主導型として開始された NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等^{註1)}における投与期間ごとの報告において、主な副作用として、眼障害、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症が認められた。(承認時：2014 年●月)

注1) NTBC 試験 291 例、安全性追加報告書 (1991 年2月～1997 年8月) 24 例、定期的安全性最新報告 97-98 (1997 年8月～1998 年12月) 266 例、定期的安全性最新報告 99 (1999 年1月～1999 年12月) 282 例、定期的安全性最新報告 00-01 (2000 年1月～2001 年4月) 318 例 (なお投与期間ごとに安全性情報を集計しているため、同じ患者が複数の報告書において調査対象となっている場合がある。)

(1) 重大な副作用

- 眼障害：結膜炎、角膜混濁、角膜炎、羞明、眼痛(各1～10%未満^{註2)})、眼腺炎(0.1～1%未満^{註2)})等の眼障害があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、食事療法の順守を確認し、適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照)
- 血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症：血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症(各1～10%未満^{註2)})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、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

	0.1～1%未満 ^{註2)}
血液及びリンパ系障害	白血球増加症
皮膚及び皮下組織障害	剥脱性皮膚炎、紅斑性皮疹、そう痒症

注2) 欧州添付文書の記載

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ウサギ)において、ヒトの臨床用量を下回る用量で催奇形作用(骨格異常、膈ヘルニア、腹壁破裂)が報告されている。また、動物実験(マウス)では、ヒトの臨床用量を下回る用量で胎児毒性(骨化遅延)が報告されている。(「重要な基本的注意」の項参照)]
- 授乳婦：本剤投与中は授乳を中止させること。[授乳中の投与による乳児に対する安全性は確立されていない。また、動物実験(ラット)において、母乳を介した毒性として角膜混濁及び体重減少が報告されている。]

【薬物動態】

1. 血中濃度(外国人データ)

(1) 単回投与

10 例の健康成人男性にニチシノン 1 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

健康成人に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

AUC (μg・h/mL)	Cmax (μg/mL)	tmax* (h)	t _{1/2} (h)
599 ± 153	7.7 ± 1.0	2.8 (1.7～11.1)	54.5 ± 13.0

平均値±標準偏差、* 中央値(範囲)

(2) 反復投与

日本人の高チロシン血症Ⅰ型患者1例を含む医師主導型で開始された NTBC 試験において以下の知見が認められた。

1) 反復投与後の時期による血中濃度の変動

用量で補正した血中ニチシノン濃度は、投与開始後最初の3年間でほぼ2倍になることが示された。また、3年目以降の上昇率は1年あたり6%程度であり、3年目までの上昇に比べて緩やかであった。

2) 投与開始年齢の影響

血中ニチシノン濃度に及ぼす投与開始年齢の影響を検討したところ、投与開始年齢が1歳上昇すると血中ニチシノン濃度は1.2～2 μmol/L 増加すると考えられた。

3) 線形性

本剤の投与開始1年後の用量で補正した血中ニチシノン濃度の比較からは、ニチシノンの薬物動態における非線形性は示唆されなかった。

2. 分布(外国人データ)

健康成人男性にニチシノン 1 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの血漿蛋白結合率は、投与後の測定時間(0.25～24時間)によらずほぼ一定で、96.2%(6例の平均値)であった。主な結合蛋白はアルブミンであった(*in vitro* 試験)。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* での検討において、ニチシノンは殆ど代謝されなかった(最大で、添加した標識化合物の2%)。

ヒト CYP3A4 発現系において、シクロヘキサジオン環の水酸化体が1種検出された(*in vitro* 試験)。一方、ニチシノンを投与した高チロシン血症Ⅰ型患者の尿中において、4-水酸化体、5-水酸化体、2-ニトロ-4-トリフルオロメチル安息香酸、グリシン抱合体及びβ-アラニン抱合体の5種の代謝物の存在が報告されている¹⁾。臨床用量のニチシノンによる CYP2C9 に対する阻害の可能性が示唆されている(*in vitro* 試験)。その他の CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C19、2D6、2E1 及び3A4)に対する阻害作用は弱かった(*in vitro* 試験)²⁾。また、ニチシノンは CYP1A2、2B6 及び3A4/5 に対して顕著な誘導作用を示さなかった(*in vitro* 試験)²⁾。

【臨床成績】

日本人の高チロシン血症Ⅰ型患者1例を含む医師主導型として開始された NTBC 試験は、初回推奨用量は1 mg/kg/日(1日2回経口投与)とし、チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法との併用で行われた非盲検、非対照試験である。食事療法のみの報告値を対照群³⁾とし、207例を対象に解析したとき顕著な生存率の改善が認められた。

治療開始時又は診断時の年齢	生存率 (%)			
	ニチシノンによる治療	食事療法のための対照群*		
	5年	10年	5年	10年
<2カ月	82	-	28	-
>2～6カ月	95	95	51	34
>6カ月	92	86	93	59

* Van Spronsen et al., 1994³⁾の図1

なお、90%以上の患者において本剤投与開始1週間後に尿中サクシニルアセトンの尿中排泄が正常化した。また、食事療法のみによる治療と比較して、肝細胞癌の発生リスクの低下(2.3～3.7倍)が認められた。治療を早期に開始した場合、肝細胞癌の発生リスクはさらに低下(生後12カ月より前に開始した場合13.5倍)した。

【薬効薬理】

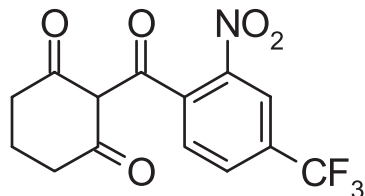
遺伝性高チロシン血症Ⅰ型はチロシン分解経路の最終段階にあるフマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ(FAH)の遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患である⁴⁾。FAHの活性が低下することにより、チロシン分解経路の中間代謝物であるフマリルアセト酢酸(FAA)及びマレイルアセト酢酸(MAA)、並びにこれらの代謝物であるサクシニルアセトン(SA)及びサクシニルアセト酢酸(SAA)が肝及び腎に蓄積し、これらの臓器に障害が生じると考えられている⁵⁾。ニチシノンは、チロシン分解経路においてFAHよりも上流に位置する4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することにより、FAA、MAA、SA及びSAAの産生及び蓄積を抑制すると考えられており、実際に、遺伝性高チロシン血症Ⅰ型患者において、ニチシノンの反復経口投与(0.1～0.6 mg/kg/日)により尿中SA及び血漿中SAが低下することが報告されている⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニチシノン (Nitisinone)

化学名：2-[2-Nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione

構造式：



分子式：C₁₄H₁₀F₃NO₅

分子量：329.23

融点：140～142℃

性状：ニチシノンは白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、
水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

本品をボトルから取り出した後は、速やかに服用する。

本品をボトルから取り出した後は、速やかにキャップを閉め、冷蔵庫に保管する。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での使用経験がきわめて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

カプセル 2 mg： 60 カプセル(ボトル)

カプセル 5 mg： 60 カプセル(ボトル)

カプセル 10 mg： 60 カプセル(ボトル)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献
 - 1) Herebian D. et al. : Rapid Commun. Mass Spectrom. 24(6) : 791, 2010
 - 2) Neat J.N. et al. : Drug Metab. Rev. 42(S1) : 115, 2010
 - 3) van Spronsen F.J. et al. : Hepatology. 20(5) : 1187, 1994
 - 4) Kvittingen E.A. et al. : J. Inherit. Metab. Dis. 14(4) : 554, 1991
 - 5) Mitchell G.A. et al. : In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th Ed.: New York: McGraw Hill Inc. : 1077, 1995
 - 6) Lindstedt S. et al. : Lancet. 340(8823) : 813, 1992
2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先
アステラス製薬株式会社 DI センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

高チロシン血症 I 型

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

遺伝性高チロシン血症 I 型（HT-1）は深刻な小児疾患であり、重度の肝不全、凝固能の低下、痛みを伴う疼痛性神経性発作、腎尿細管障害、肝細胞癌（HCC）に高いリスクを有することを特徴とする [Halvorsen, 1990, Kvittingen, 1991, Mitchell, et al., 1995, van Spronsen, et al., 1994, Weinberg, et al., 1976]。本疾患は、チロシン分解経路の最終段階酵素における先天異常によって引き起こされる [Lindblad, et al., 1977]。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。HT-1 の重症度は発症年齢によって異なり [Halvorsen, 1990, van Spronsen, et al., 1994]、この疾患で最もよくみられる病型である急性型では、生後数カ月以内（0～6 カ月）に重度肝不全及び凝固障害が発現し、死亡率が極めて高い。亜急性型では生後 6～12 カ月に発症する。臨床経過は急性型より遅いが、症状は類似している。慢性型では症状の発現が生後 1 年以降と遅く、疾患の進行も緩徐であり、くる病及び細尿管症が最も顕著な徴候である [Halvorsen, 1990]。

HT-1 は非常にまれな疾患であり、欧州及び北米での発症率は小児 100,000 名当たり約 1 名である。しかし、カナダのケベック州など一部の地域では発症率がかなり高く、20,000 名当たり約 1 名である [Mitchell, et al., 1995]。一方で、日本ではこれまでに本剤を用いた 4 例（内 1 例は HT-1 と異なる疾患）の症例報告があるのみで日本での HT-1 の発症率は不明である。

HT-1 の原因は、チロシン分解の最後のステップにおける先天異常である [Lindblad, et al., 1977]。フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ（FAH）の欠損により、マレイルアセト酢酸（MAA）及びフマリルアセト酢酸（FAA）が正常に分解せず、局所に蓄積して一部がサクシニルアセトン（SA）やサクシニルアセト酢酸（SAA）に変換される。MAA 及び FAA は非常に反応性の高い代謝物であるため HT-1 患者の血清や尿から検出することはできないが、これらの代謝物が肝臓及び腎臓損傷の主な原因であると考えられる。HT-1 患者でみられる高レベルの α -フェトプロテイン（AFP）は肝組織障害を示す徴候であり、また前悪性病変や悪性病変の徴候でもある。また、肝組織損傷によって凝固障害が生じ、これはプロトロンビン時間延長として現れる。その他の代謝物、特に SA も組織損傷への関与が疑われるが、これらはポルフォビリノーゲン（PBG）の生成過程において PBG 合成酵素活性を阻害することも知られている。この阻害によって 5-アミノレブリン酸（5-ALA）が蓄積するため、HT-1 患者では 5-ALA の尿中排泄量が増加する。5-ALA の尿中排泄量増加と神経性発作の間には関連性が示唆されている [Mitchell, et al., 1995]。

チロシン及びフェニルアラニン制限食による治療で肝臓及び腎臓損傷は抑制できるが、致死的な転帰は回避されず [van Spronsen, et al., 1994]、現時点で有効な治療法は肝移植のみである [Lindstedt, et al., 1992]。

2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione (NTBC, ニチシノン) は、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) の阻害薬である。ニチシノンはチロシン分解経路の第二段階を阻害することによって上述の毒性代謝物の生成を抑制し、HT-1 患者の病態を改善することが期待される。また、HPPD を阻害することにより、血清中チロシンとフェノール酸の濃度が上昇する。

1992 年に Sahlgrenska University Hospital (Gothenburg, Sweden) の Lindstedt らにより発表されたニチシノンによる治療を受けた最初の 5 例の HT-1 患者の結果 [Lindstedt, et al., 1992]は、HT-1 に対する治療薬として非常に有望なものであった。ニチシノン療法の有効性を実証するため、Sahlgrenska University Hospital のチームが調整したグローバル試験 (NTBC 試験) が開始され、ニチシノンはコンパッションエートユースとして、要請に応じ Sahlgrenska University Hospital から全世界の病院へ提供された。NTBC 試験は、現行の GCP 規則に従って実施されたものではなかった。

NTBC 試験は、HT-1 治療に対するニチシノンの臨床的有効性を検討した唯一の臨床試験であり、1 例の日本人症例が本試験に組み入れられた。当該日本人症例は [redacted] [redacted] であり、 [redacted] [redacted] である。上述のように患者数が極めて限られることから、本邦において臨床試験は実施されていない。

NTBC 試験で使用された用量でニチシノンを投与することによって、毒性代謝物の生成をほぼ完全に防止できることは明らかである。投与によって肝機能が有意に改善され、あるいは正常化する場合さえあることも示されている。観察期間は NTBC 試験の解析対象期間に限られているが、生後 6 カ月未満でニチシノン投与を開始した場合、死亡リスク及び肝不全による肝移植の必要性は低い。ニチシノン投与を早期に開始した場合は、HCC のリスクも非常に低い。生命を脅かす急性ポルフィリン症のリスクもほぼ排除される。

倫理上の理由から、NTBC 試験には対照群を設けなかった。このため、ニチシノンを投与した HT-1 患者の推定生存率を、van Spronsen らが 1994 年に公表した、チロシン及びフェニルアラニン制限食による治療のみを受けた HT-1 患者 108 例に関する国際調査での推定生存率と比較した [van Spronsen, et al., 1994]。van Spronsen らが発表したデータから、症状発現後に食事療法のみを開始した HT-1 患者の生存率は、患者の発症年齢によって異なることが示唆された。食事療法のみを受けた患者では、症状発現後の 4 年生存率は、生後 2 カ月未満で症状が発現した患者では 29%にすぎず、生後 2～6 カ月に症状が発現した患者では 60%であった。これに対し、NTBC 試験において 1993 年 7 月～2000 年 3 月に組み入れられた患者を対象に同様の解析を行ったところ、ニチシノン投与開始後の 4 年生存率は、生後 2 カ月未満でニチシノン投与を開始した患者で 93%であった。6 カ月未満で投与を開始した患者では、4 年生存率は 93%であった。NTBC 試験の集団全体における 4 年生存率は、94%であった。

NTBC 試験の解析と、van Spronsen らによるレトロスペクティブ研究との間で、生存率推定量の厳密な比較を行うことは不可能であるが、ニチシノンと食事療法で治療した患者と食事療法のみで治療した患者の間で、生存率に非常に大きな差があったことは明らかである。

以上より、申請効能・効果（案）は「高チロシン血症Ⅰ型」とした。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、ニチシノンとして 1 日 1 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 2 mg/kg を上限とする。

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

ニチシノンの用法・用量の設定に当たり一般的な用量設定試験は実施されていない。ニチシノンの用法・用量は、有効性及び安全性を評価した唯一の臨床試験である NTBC 試験の結果に基づいて設定された。

ニチシノンの最初の患者に投与するパイロット試験において、非臨床の毒性試験プログラムの結果に基づき、1 日用量として 0.1 mg/kg が選択された [Lindstedt, et al., 1992]。この用量は、パイロット試験において 0.6 mg/kg まで増量された。これは主に尿中 5-ALA 排泄が依然として増加していたためであった。

パイロット試験の結果を基に、以降は、0.6 mg/kg の投与量が推奨されたが、ニチシノンの投与経験が増えるに従って、多くの患者では、血漿中 SA が十分に低下しない又は増加する場合さえあり、尿中 5-ALA 高値が持続し、あるいは赤血球 PBG 合成酵素活性阻害が再発し、尿中 SA が高値であったことから、特に乳児において 0.6 mg/kg では不十分であることが明らかになった。このため、初回 1 日用量を 1 mg/kg に増量することが決定された。複数の研究から、ほとんどの患者では、望ましい生化学的作用を得るためには 20～30 µmol/L 以上の血清中ニチシノン濃度が必要であること、また 0.6 mg/kg の用量では、大多数の患者においてこの濃度が得られないことが示されている。1993 年中頃から、ニチシノンの初回 1 日用量として 1 mg/kg が推奨された。効果が不十分であった場合、被験者個別の用量調節が推奨された。パイロット試験では、1 日 3 回投与から開始したが、NTBC 試験では、1 日用量を 2 回に分割して投与するという指示以外は、特定の投与間隔又は特定の投与タイミングは推奨しなかった。ニチシノン投与と併用して、常にチロシン及びフェニルアラニンの食事制限が実施された。

NTBC 試験の主要解析期間中、合計 207 例の患者がニチシノンの投与を受けたが、1.2 mg/kg を超える用量で投与を開始した患者は 5 例のみであり、このうちの多くが用量を減量した。また、NTBC 試験の主要解析で使用された最高 1 日用量は 3.0 mg/kg であったことから、高投与量での投与経験が十分ではないと考えられる。したがって、1 日 2 mg/kg を超える投与は避ける必要があると考えている。

以上より、申請用法・用量は「通常、ニチシノンとして 1 日 1 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 2 mg/kg を上限とする。」と設定した。

1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

1.8.4.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の投与に際しては、定期的に患者の状態を観察し、尿中サクシニルアセトン濃度、肝機能検査値、血中 α -フェトプロテイン濃度等を測定し、それらを総合的に考慮して投与量を調節すること。なお、本剤投与開始 1 か月後においても尿中サクシニルアセトンが検出される場合には、1 日量を 1.5 mg/kg に増量することを検討すること。
- (2) 本剤の投与により血漿中チロシン濃度が上昇し、副作用発現リスクが増加するおそれがあるため、本剤投与時には以下の点に留意すること。（「副作用」の項参照）
 - 1) チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法を行うこと。
 - 2) 定期的に血漿中チロシン濃度を測定し、血漿中チロシン濃度を 500 $\mu\text{mol/L}$ 未満に保つこと。
 - 3) 血漿中チロシン濃度が 500 $\mu\text{mol/L}$ を超えた場合には、病態の悪化につながるため、血漿中チロシン濃度を低下させることを目的とした本剤の投与中止又は減量は避け、より厳しいチロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法で血漿中チロシン濃度の調整を行うこと。
- (3) 本剤の有効性と安全性は小児において検討されており、小児及び成人における推奨用量 (mg/kg) は同一である。

1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

- (1) SA の尿中排泄は、ニチシノン投与開始から 2 カ月以上投与を受けたほぼすべての患者で基準限界値未満に低下した。90%以上の患者では、投与開始後 1 週間以内にこのような正常化が起こっている。一方で、SA の尿中排泄が一度正常化した患者でも、尿中 SA 排泄が再び増加する場合も散見された。これは、血清中ニチシノン濃度が低下した際に起こり、SA 尿中排泄増加の再発と血清中ニチシノン濃度との間に統計学的に有意な関連性が認められた。
したがって、投与開始後 1 カ月においても尿中 SA が検出される場合、血清中ニチシノン濃度が十分でないことが疑われるため投与量の増量が必要である。
- (2) ニチシノン投与時には、投与に関連するかもしれない有害事象として結膜炎、羞明、眼痛、角膜炎、及び角膜混濁といった眼障害が報告されている。NTBC 試験相補的解析にて眼症状の発現と血漿中チロシン濃度との相関性をロジスティック回帰により分析したところ、投与期間中のチロシン最高血漿中濃度について、眼症状の発現確率に対する統計学的に有意な影響が認められた。チロシン最高血漿中濃度 850 $\mu\text{mol/L}$ での眼症状の推定発現確率は、投与開始時年齢が 0 歳、1 歳、2 歳、及び 3 歳の患者群で、それぞれ約 11%、12%、13%、及び 15%、チロシン最高血漿中濃度 500 $\mu\text{mol/L}$ での推定発現確率は、それぞれ約 5%、5%、6%、及び 6%

であったことから、定期的に血漿中チロシン濃度を測定し、血漿中チロシン濃度を 500 $\mu\text{mol/L}$ 以下に保つ必要がある。一方で、血漿中チロシン濃度の減少を目的として本剤の投与中止あるいは減量を行うと、チロシン代謝経路における毒性代謝物の生成を十分に阻害できなくなる可能性があり、結果として不可逆な肝臓及び腎臓障害を招く可能性がある。

- (3) NTBC 試験では、3 つの年齢区分（0～6 カ月，6～24 カ月，24 カ月超）間で、低年齢ほど高い投与量が投与される傾向はあるが、年齢区分ごとの投与量は大きく違わなかった。用量の調節に関しては生化学的パラメーターを基に総合的に判断する必要がある。

1.8.5 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.5.1 使用上の注意（案）

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤による高チロシン血症Ⅰ型の治療は、高チロシン血症Ⅰ型により死亡、肝障害、肝がん、腎疾患が発生することが報告されているため、可能な限り早期に開始すること。
- (2) 血漿中チロシン濃度の上昇によって眼障害があらわれることがあるため、以下の点に留意すること。（「副作用」の項参照）
 - 1) 本剤による治療開始前には、眼の細隙灯顕微鏡検査をすることが望ましい。
 - 2) 自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する際に注意するよう患者に十分説明すること。
 - 3) 患者に対し、眼障害の初期症状を説明し、それらの症状が認められた場合には、直ちに主治医等に相談するよう指導すること。
 - 4) 眼障害の初期症状が認められた場合には、眼科医を受診させるなど適切な処置を行うこと。また、食事療法の順守を確認し、血漿中チロシン濃度を測定すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (3) 高チロシン血症Ⅰ型の患者においては肝悪性腫瘍が発生することが報告されているため、肝機能検査及び肝画像検査を定期的に行うこと。 α -フェトプロテイン値の上昇及び肝臓に小結節の所見がみられた患者では、肝悪性腫瘍の検査を行うこと。
- (4) 本剤の投与中は血小板数及び白血球数の定期的な検査を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (5) 本剤の動物実験（ウサギ）において、ヒトの臨床用量を下回る用量で催奇形性が報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠、妊娠している可能性のある婦人又は妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、本剤による催奇形性について十分に説明すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2. 相互作用

本剤は *in vitro* において CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤と併用する場合は、用量調節が必要となる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）

3. 副作用

日本人の高チロシン血症Ⅰ型患者 1 例を含む医師主導型として開始された NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等^{注 1)} における投与期間ごとの報告において、主な副作用として、眼障害、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症が認められた。（承認時：2014 年●月）

注 1) NTBC 試験 291 例，安全性追加報告書（1991 年 2 月～1997 年 8 月）24 例，定期的安全性最新報告 97-98（1997 年 8 月～1998 年 12 月）266 例，定期的安全性最新報告 99（1999 年 1 月～1999 年 12 月）282 例，定期的安全性最新報告 00-01（2000 年 1 月～2001 年 4 月）318 例（なお投与期間ごとに安全性情報を集計しているため，同じ患者が複数の報告書において調査対象となっている場合がある。）

(1) 重大な副作用

- 1) 眼障害：結膜炎，角膜混濁，角膜炎，羞明，眼痛（各 1～10%未満^{注2)}），眼瞼炎（0.1～1%未満^{注2)}）等の眼障害があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には，食事療法の順守を確認し，適切な処置を行うこと。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) 血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症：血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症（各 1～10%未満^{注2)}）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，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

	0.1～1%未満 ^{注2)}
血液及びリンパ系障害	白血球増加症
皮膚及び皮下組織障害	剥脱性皮膚炎，紅斑性皮疹，そう痒症

注 2) 欧州添付文書の記載

4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験（ウサギ）において，ヒトの臨床用量を下回る用量で催奇形作用（骨格異常，臍ヘルニア，腹壁破裂）が報告されている。また，動物実験（マウス）では，ヒトの臨床用量を下回る用量で胎児毒性（骨化遅延）が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）]
- (2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を中止させること。[授乳中の投与による乳児に対する安全性は確立されていない。また，動物試験（ラット）において，母乳を介した毒性として角膜混濁及び体重減少が報告されている。]

1.8.5.2 使用上の注意（案）の設定根拠

重要な基本的注意について

- (1) ニチシノンの早期治療による毒性代謝物の生成の早期防止が，その後の患者の致死的な転帰，肝障害，肝がん及び腎疾患の防止に繋がることから，早期投与の注意を設定した。

- (2) 本剤投与時には、投与に関連するかもしれない有害事象として結膜炎、羞明、眼痛、角膜炎、及び角膜混濁といった眼障害が報告されていることから設定した。
- (3) 高チロシン血症においては肝悪性腫瘍が発生する可能性があるため設定した。
- (4) 本剤投与時には、投与に関連するかもしれない有害事象として血小板減少症、白血球減少症及び白血球増加症が報告されていることから設定した。
- (5) 動物試験において、催奇形作用が報告されていることから設定した。

相互作用について

本剤は *in vitro* において CYP3A4 により代謝されるため設定した。

副作用について

副作用については、NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等〔NTBC 試験に加え、NTBC 試験の対象期間中に、コンパッションネートユースとして NTBC 試験未登録でニチシノンの投与を受けた 24 例の安全性情報（安全性追加報告書）（5.3.5.4-1）及び NTBC 試験に組み入れられたか否かにかかわらず 2001 年 4 月までにニチシノン投与を受けたすべての患者の安全性情報（定期的安全性最新報告；PSUR）（5.3.5.4-2, 7, 8）〕で報告された副作用に基づき記載した。副作用は、NTBC 試験の対象期間以降は PSUR 等における報告を基にしていることから、1991 年 2 月から 2001 年 4 月までの期間全体の副作用発現例数及び投与対象症例を集計したデータは存在しない。また、各副作用の発現頻度は、欧州添付文書（SmPC）4.8 Undesirable effects に基づいて記載した。

(1) 重大な副作用

1) 本剤はチロシン代謝酵素である HPPD を阻害するため、本剤の投与により血漿中チロシン濃度が上昇し、眼障害があらわれることがある。NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等において、大多数の眼障害に関する事象は非重篤と報告され、本剤投与と関連ありと判定されている。眼障害の初期症状が認められた場合には、食事療法の遵守を確認し、眼科医を受診させるなど適切な処置を行う必要があることから、注意喚起のため設定した。

2) 血小板減少症は、高チロシン血症 I 型において、原疾患による臨床症状の一つとして知られる事象であるが、NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等において重篤な副作用として報告され、本剤投与との関連性は否定できないと判定されている。白血球減少症／顆粒球減少症は、発現機序は特定されておらず、NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等において本剤投与との関連性は否定できないと判定されている。血小板数及び白血球数に異常が認められた場合には、適切な処置を行う必要があることから、注意喚起のため設定した。

(2) その他の副作用

NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等で報告された副作用のうち重大な副作用を除いた事象を記載した。

妊婦，産婦，授乳婦等への投与について

動物試験において，催奇形作用，胎児毒性が報告されていること，母乳を介した毒性として角膜混濁及び体重減少が報告されていることから設定した。

1.8.6 参考文献

- Halvorsen S. Tyrosinemia In: Fernandes J, Saudubray J-M, Tada K, eds. Inborn metabolic diseases. Berlin: Springer Verlag. 1990: 199-209.
- Kvittingen EA. Tyrosinaemia type I-an update. J Inherit Metab Dis. 1991; 14: 554-62.
- Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. Proc Natl Acad Sci USA. 1977; 74: 4641-5.
- Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Lancet. 1992; 340: 813-7.
- Mitchell G, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease New York: McGraw Hill. 1995: 1077-1106.
- van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. Hepatology. 1994; 20: 1187-91.
- Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. J Pediatr. 1976; 88: 434-8.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

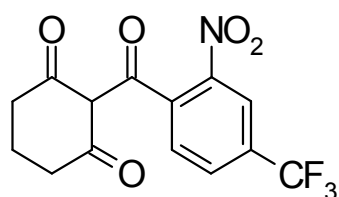
平成 18 年 4 月 5 日付薬食審査発第 0405001 号により通知された。

JAN :

(日本名) ニチシノン

(英 名) Nitisinone

構造式 :



1.9.2 INN

r-INN : nitisinone

化学名 : 2-[2-Nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione

WHO Drug Information, Vol. 12, No. 2, 1998, RECOMMENDED INN List 40 に記載

薬食審査発第 0405001 号
平成 18 年 4 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN
（ただし、今後、INN との整合が図られる可能性のある物質）

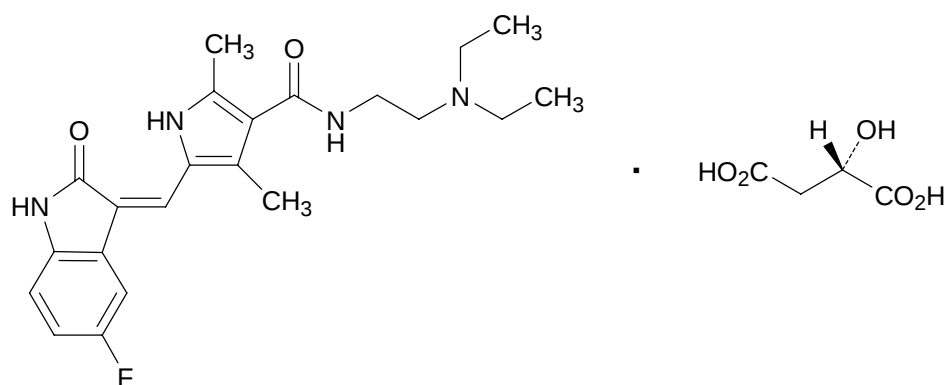
別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN 又は ISO 規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JAN に収載すべきとされたもの

(別表 1)

登録番号 : 17-3-A1

JAN (日本名) : スニチニブリンゴ酸塩

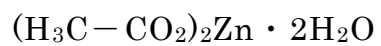
JAN (英 名) : Sunitinib Malate



登録番号 : 17-3-A2

JAN (日本名) : 酢酸亜鉛水和物

JAN (英 名) : Zinc Acetate Hydrate

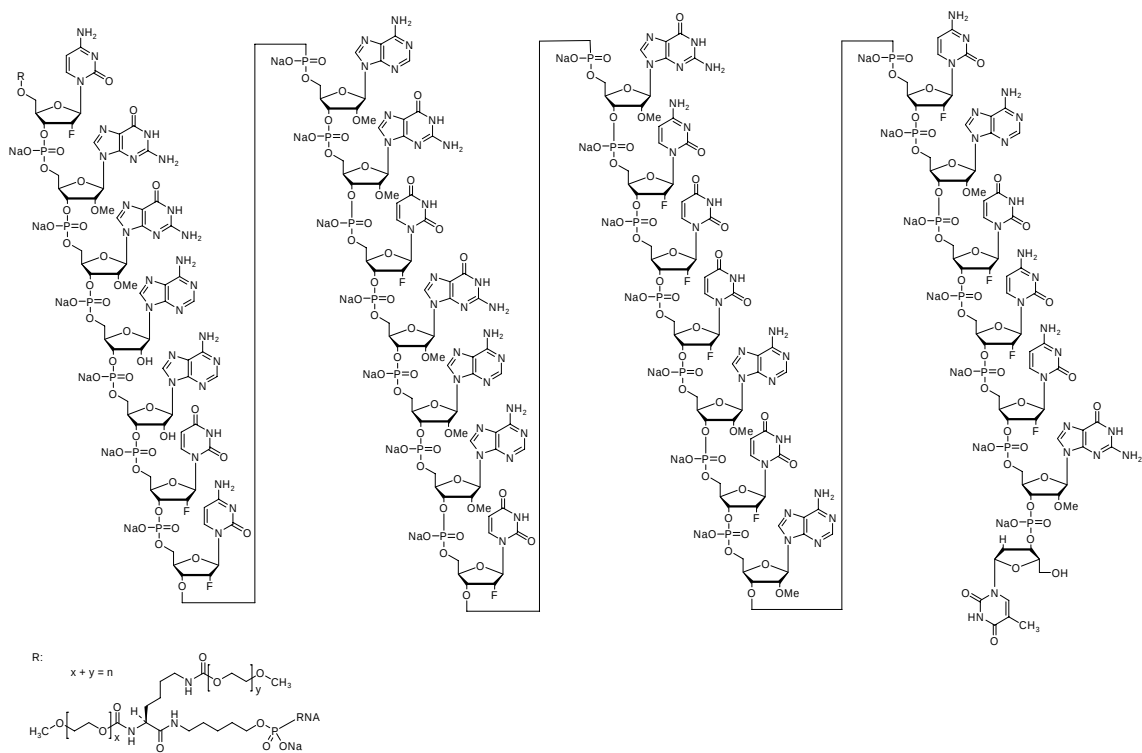


(別表 2)

登録番号 : 17-1-B3

JAN (日本) : ペガブタニブナトリウム

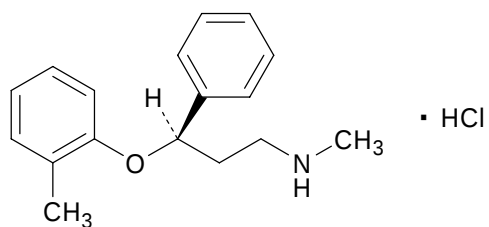
JAN (英名) : Pegaptanib Sodium



登録番号 : 17-2-B1

JAN（日本名）：アトモキセチン塩酸塩

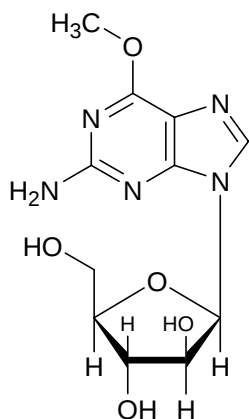
JAN (英 名) : Atomoxetine Hydrochloride



登録番号 : 17-2-B2

JAN (日本名) : ネアラビン

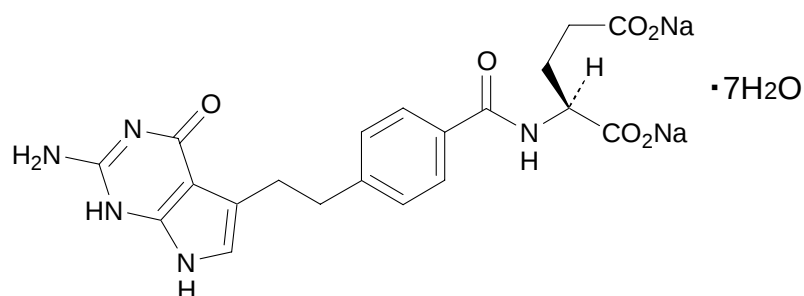
JAN (英名) : Nelarabine



登録番号 : 17-2-B3

JAN (日本名) : ペメトレキセドナトリウム水和物

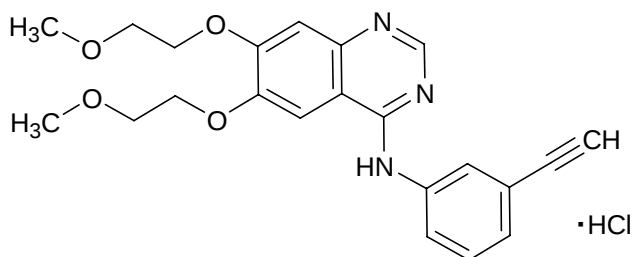
JAN (英名) : Pemetrexed Sodium Hydrate



登録番号 : 17-2-B4

JAN (日本名) : エルロチニブ塩酸塩

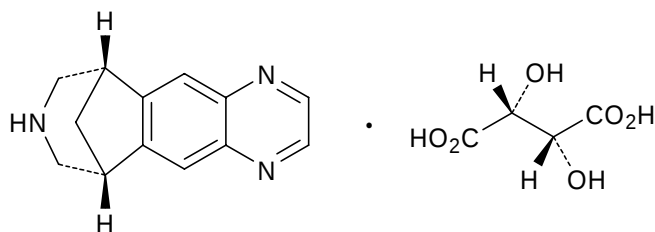
JAN (英名) : Erlotinib Hydrochloride



登録番号 : 17-2-B5

JAN (日本名) : バレニクリン酒石酸塩

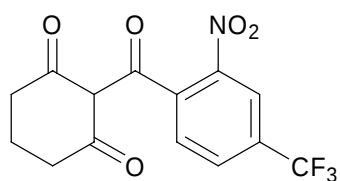
JAN (英 名) : Varenicline Tartrate



登録番号 : 17-3-B6

JAN (日本名) : ニチシノン

JAN (英 名) : Nitisinone



登録番号 : 17-3-B1

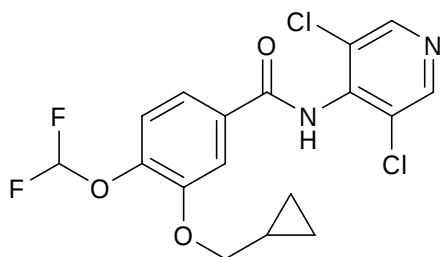
JAN (日本名) : ベバシズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Bevacizumab(Genetical Recombination)

登録番号 : 17-3-B2

JAN (日本名) : ロフルミラスト

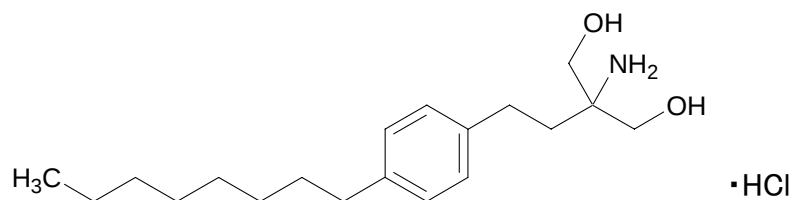
JAN (英 名) : Roflumilast



登録番号 : 17-3-B3

JAN (日本名) : フィンゴリモド塩酸塩

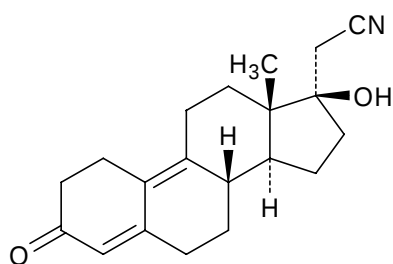
JAN (英 名) : Fingolimod Hydrochloride



登録番号 : 17-3-B5

JAN (日本名) : ジエノゲスト

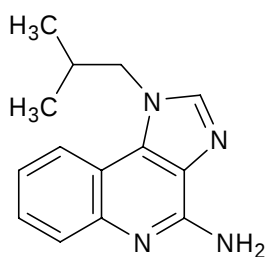
JAN (英 名) : Dienogest



登録番号 : 17-3-B6

JAN (日本名) : イミキモド

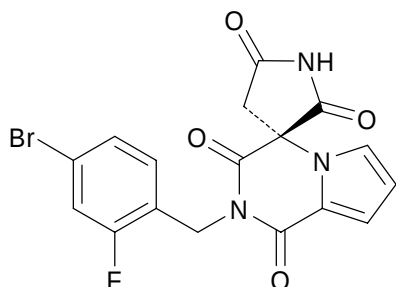
JAN (英 名) : Imiquimod



登録番号 : 17-3-B7

J A N (日本名) : ラニレスタット

J A N (英 名) : Ranirestat



登録番号 : 17-3-B8

J A N (日本名) : セツキシマブ (遺伝子組換え)

J A N (英 名) : Cetuximab (Genetical Recombination)

登録番号 : 17-3-B9

J A N (日本名) : トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)

J A N (英 名) : Thrombomodulin Alfa (Genetical Recombination)

nitisinonum

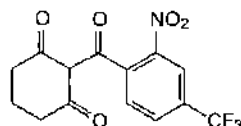
nitisinone

2-(α,α,α -trifluoro-2-nitro-*p*-toluoyl)-1,3-cyclohexanedione

nitisinone

2-[2-nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione

nitisinona

2-(α,α,α -trifluoro-2-nitro-*p*-toluoyl)-1,3-ciclohexanodiona $C_{14}H_{10}F_3NO_5$ **notatrexedum**

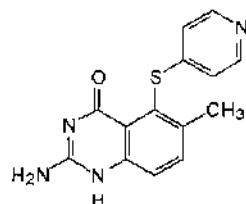
notatrexed

2-amino-6-methyl-5-(4-pyridylthio)-4(3*H*)-quinazolinone

notatrexed

2-amino-6-méthyl-5-[(pyridin-4-yl)sulfanyl]quinazolin-4(1*H*)-one

notatrexed

2-amino-6-metil-5-(4-piridililto)-4(3*H*)-quinazolinona $C_{14}H_{12}N_4OS$ **omapatrilatum**

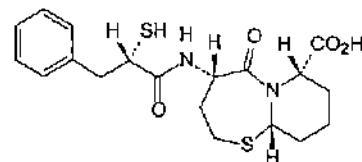
omapatrilat

(4*S*,7*S*,10*aS*)-octahydro-4-[(*S*)- α -mercaptohydrocinnamamido]-5-oxo-7*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazepine-7-carboxylic acid

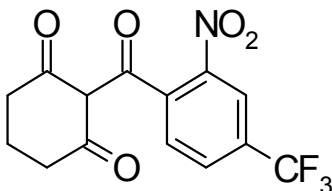
omapatrilate

acide (4*S*,7*S*,10*aS*)-5-oxo-4-[[*(2S)*-3-phényl-2-sulfanylpropanoyl]amino]-octahydro-7*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazépine-7-carboxylique

omapatrilat

ácido (4*S*,7*S*,10*aS*)-octahidro-4-[(*S*)- α -mercaptohidrocinnamamido]-5-oxo-7*H*-pirido[2,1-*b*][1,3]tiazepina-7-carboxílico $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$ 

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-[2-Nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione (別名：ニチシノン) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	高チロシン血症Ⅰ型					
用法・用量	通常、ニチシノンとして１日１mg/kgを２回に分割して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、１日２mg/kgを上限とする。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ニチシノン 製剤：オーファディンカプセル２mg（１カプセル中ニチシノン２mg含有） オーファディンカプセル５mg（１カプセル中ニチシノン５mg含有） オーファディンカプセル１０mg（１カプセル中ニチシノン１０mg含有）					
毒性	単回投与毒性					
	動物種		投与経路	概略の致死量（mg/kg）		
	マウス		経口	♂：637（LD ₅₀ ），♀：796（LD ₅₀ ）		
	ラット		経口	♂：>100，♀：1000		
	反復投与毒性（その１）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	マウス	4週	経口	3, 30, 100, 200, 300, 1000 mg/kg	200 mg/kg	≥30 mg/kg：肝細胞肥大 ≥100 mg/kg：肝重量増加（肝細胞の変性・壊死や炎症，肝細胞障害を示唆する生化学パラメータの変動なし） 300 mg/kg：円背位，消瘦，活動性低下，不規則呼吸，運動失調，接触時冷感，横臥，3/12例を瀕死屠殺
マウス	6週	混餌	300, 1000, 3000, 7000, 10000 ppm	300 ppm（♂），300 ppm未満（♀）	≥300 ppm：ソルビトールデヒドロゲナーゼ（SDH），5'-ヌクレオチダーゼ（5'-NT）上昇（♀） ≥1000 ppm：肝重量増加（♂♀） ≥3000 ppm：肝細胞肥大（♂♀），体重増加抑制，坐骨神経ワラー変性（♀） ≥7000 ppm：体重減少（♂♀），5'-NT上昇（♂），後肢脱力，振戦，白血球数及び血小板数の減少（♀） 10000 ppm：後肢脱力，坐骨神経ワラー変性（♂），活動性低下，蒼白化，低体温，1/10例瀕死屠殺，摂餌量減少，ヘマトクリット減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇	

毒性	反復投与毒性（その2）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	マウス	28 週	混餌	10, 350, 1500, 3500 ppm	10 ppm	≥350 ppm：肝細胞肥大（♂♀），肝臓の小葉中心性カリオメガリー（♂），肝重量増加（♀） ≥1500 ppm：体重増加抑制，肝及び腎重量増加（♂），坐骨神経脱髄化の発現頻度増加（♀） 3500 ppm：肝門脈域過形成（♂♀），体重増加抑制，摂餌量減少，ALT 上昇，腎重量増加，肝臓の小葉中心性カリオメガリー，限局性肝細胞壊死の発現頻度増加（♀）
	ラット	6 週	混餌	500, 2000, 4000 ppm	500 ppm 未満	≥500 ppm：角膜異常，体重増加抑制，摂餌量減少（♂♀），コレステロール増加（♂），無機リン増加（♀） ≥2000 ppm：活動性増加，被毛の汚れ（♂♀），血小板数減少，カリウム増加（♀） 4000 ppm：体重減少，白血球数減少，SDH 上昇（♂♀），アルブミン増加（♂），コレステロール増加（♂♀）
	ラット	13 週，1 年＋休薬 13 週	混餌	1, 5, 40, 120, 320, 800 ppm	1 ppm 未満	≥1 ppm：角膜混濁，角膜上皮や固有質への炎症細胞の浸潤，角膜上皮過形成や血管新生を伴った角膜炎（♂♀），肝臓及び腎臓の比重量増加（♂） ≥40 ppm：赤血球数減少（♂），肝臓及び腎臓の比重量増加（♀） ≥320 ppm：体重増加抑制，摂餌量減少，グルコース減少（♂♀），死亡（♂） 800 ppm：死亡（♂♀），肝細胞肥大（♀） 休薬後：角膜の変化に回復傾向あり
	イヌ	4 週	経口	1, 5, 10, 50, 100, 150 mg/kg	1 mg/kg 未満	1 mg/kg：角膜混濁，角膜上皮の過形成及び分裂像増加（♀） 5 mg/kg：運動失調，削瘦，脱水，SDH の上昇，角膜上皮の配列不整及び過形成，角膜細胞壊死，角膜固有質への好中球浸潤（♀） ≥10 mg/kg：水晶体混濁，活動性低下，振戦，痙攣（≥50 mg/kg），円背位，後肢硬直歩行（10 mg/kg），下痢，体重減少，瀕死屠殺及び死亡（♂♀）

	反復投与毒性（その3）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	イヌ	22 週 ＋ 休薬 9 週	経口	0.1, 0.5, 1.5, 5.0 mg/kg	0.1 mg/kg 未満	≥0.1 mg/kg：角膜混濁（電顕では上皮の崩壊，層状構造消失，上皮細胞の増殖亢進，細胞内空胞，壊死細胞及び炎症細胞） 休薬後：角膜混濁なし
	アカゲザル	2 週, 13 週	経口	0.1, 1.0, 10 mg/kg	10 mg/kg	毒性所見なし
副作用	日本人の高チロシン血症Ⅰ型患者 1 例を含む医師主導型として開始された NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等 ^{注 1)} における投与期間ごとの報告において，主な副作用として，眼障害，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症が認められた。					
	注 1) NTBC 試験 291 例，安全性追加報告書（1991 年 2 月～1997 年 8 月）24 例，定期的安全性最新報告 97-98（1997 年 8 月～1998 年 12 月）266 例，定期的安全性最新報告 99（1999 年 1 月～1999 年 12 月）282 例，定期的安全性最新報告 00-01（2000 年 1 月～2001 年 4 月）318 例（なお投与期間ごとに安全性情報を集計しているため，同じ患者が複数の報告書において調査対象となっている場合がある。）					
			1～10%未満		0.1～1%未満	
	血液及びリンパ系障害		血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症		白血球増加症	
	眼障害		結膜炎，角膜混濁，角膜炎，羞明，眼痛		眼瞼炎	
	皮膚及び皮下組織障害				剥脱性皮膚炎，紅斑性発疹，掻痒症	
会社	アステラス製薬株式会社					

ニチシノン
添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S.1.1	—	ニチシノン原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	ニチシノン原薬 一般情報 構造	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	ニチシノン原薬 一般情報 一般特性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	—	ニチシノン原薬 製造 製造業者	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	ニチシノン原薬 製造 製造方法及びプロセス・コント ロール	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	ニチシノン原薬 製造 原材料の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	ニチシノン原薬 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	—	ニチシノン原薬 製造 プロセス・バリデーション/プロ セス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.2.6	—	ニチシノン原薬 製造 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.3.1	—	ニチシノン原薬 特性 構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	ニチシノン原薬 特性 不純物	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1	—	ニチシノン原薬 原薬の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	ニチシノン原薬 原薬の管理 試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料

3.2.S.4.3	—	ニチシノン原薬 原薬の管理 試験方法（分析方法）のパ リテーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	—	ニチシノン原薬 原薬の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	ニチシノン原薬 原薬の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.5	—	ニチシノン原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.6	—	ニチシノン原薬 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	—	ニチシノン原薬 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.7.2	—	ニチシノン原薬 安定性 承認後の安定性試験計画の作成 及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3	—	ニチシノン原薬 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料

3.2.P 製剤

3.2.P.1	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.2	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製剤開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.3.1	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■ ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■ ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料

3.2.P.3.3	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 添加剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.5.2-1	—	ニチシノンカプセル2mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料

3.2.P.5.2-2	—	ニチシノンカプセル5mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.5.2-3	—	ニチシノンカプセル10mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.6	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.7	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.8.1	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.8.2	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.2	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 外来性感感染性物質の安全性評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [REDACTED]	■年■月	Swedish Orphan Biovitrum AB	海外	—	評価資料
3.2.A.3	—	ニチシノンカプセル2mg, 同5mg, 同10mg 添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 物性研究所 [REDACTED] 技術本部 製剤研究所 [REDACTED] [REDACTED]	■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.3 参考文献

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.3-1	—	日本医薬品添加剤協会	—	—	—	国内	医薬品添加物 事典2007 薬事 日報社:237- 238	—

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.1-1	—	Inhibition of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase by 2-(2-Nitro-4- trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione and 2-(2-Chloro-4-methanesulfonylbenzoyl)- cyclohexane-1,3-dione	Ellis MK, Whitfield AC, Gowans LA, Auton TR, McLean Provan W, Lock EA, et al.	—	Zeneca Central Toxicology Laboratory	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 1995;133:12-19.	参考資料
4.2.1.1-2	[REDACTED]	INHIBITION OF RAT LIVER 4- HYDROXYPHENYLPYRUVATE DIOXYGENASE BY SC-0735 IN VITRO: CHARACTERISATION AND KINETIC PARAMETER ESTIMATION	[REDACTED]	Date of Issue: [REDACTED]	ICI Central Toxicology Laboratory	海外	—	参考資料

4.2.1.1-3	—	Tissue distribution of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione (NTBC) and its effect on enzymes involved in tyrosine catabolism in the mouse	Lock EA, Gaskin P, Ellis MK, McLean Provan W, Robinson M, Smith LL.	—	AstraZeneca Central Toxicology Laboratory	海外	Toxicology. 2000;144:179-87.	参考資料
4.2.1.1-4	■■■■■	TISSUE DISTRIBUTION OF SC-0735 AND ITS EFFECT ON ENZYMES INVOLVED IN TYROSINE CATABOLISM IN THE MOUSE	■■■■■	Date of Issue: ■■■■■	Zeneca Central Toxicology Laboratory	海外	—	参考資料
4.2.1.1-5	—	Tissue Distribution of 2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)cyclohexane-1,3-dione (NTBC): Effect on Enzymes Involved in Tyrosine Catabolism and Relevance to Ocular Toxicity in the Rat	Lock EA, Gaskin P, Ellis MK, McLean Provan W, Robinson M, Smith LL, et al.	—	Zeneca Central Toxicology Laboratory	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 1996;141:439-47.	参考資料
4.2.1.1-6	■■■■■	TISSUE DISTRIBUTION OF SC-0735 AND ITS EFFECT ON ENZYMES INVOLVED IN TYROSINE CATABOLISM IN THE RAT	■■■■■	Date of Issue: ■■■■■	Zeneca Central Toxicology Laboratory	海外	—	参考資料
4.2.1.1-7	—	Pharmacological correction of neonatal lethal hepatic dysfunction in a murine model of hereditary tyrosinaemia type I	Grompe M, Lindstedt S, Al-Dhalimy M, Kennaway NG, Papaconstantinou J, Torres-Ramos CA, et al.	—	—	海外	Nat Genet. 1995;10:453-60.	参考資料
4.2.1.1-8	—	Long-term therapy with NTBC and tyrosine-restricted diet in a murine model of hereditary tyrosinemia type I	Al-Dhalimy M, Overturf K, Finegold M, Grompe M.	—	—	海外	Mol Genet Metab. 2002;75:38-45.	参考資料
4.2.1.1-9	—	Pharmacological rescue of the <i>14CoS/14CoS</i> mouse: hepatocyte apoptosis is likely caused by endogenous oxidative stress	Dieter MZ, Freshwater SL, Miller ML, Shertzer HG, Dalton TP, Nebert DW.	—	—	海外	Free Radic Biol Med. 2003;35:351-67.	参考資料
4.2.1.1-10	—	Complete rescue of lethal albino <i>c^{14CoS}</i> mice by null mutation of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase and induction of apoptosis of hepatocytes in these mice by in vivo retrieval of the tyrosine catabolic pathway	Endo F, Kubo S, Awata H, Kiwaki K, Katoh H, Kanegae Y, et al.	—	—	海外	J Biol Chem. 1997;272:24426-32.	参考資料
4.2.1.1-11	—	A mouse model of renal tubular injury of tyrosinemia type 1: development of de Toni Fanconi syndrome and apoptosis of renal tubular cells in <i>Fah/Hpd</i> double mutant mice	Sun M-S, Hattori S, Kubo S, Awata H, Matsuda I, Endo F.	—	—	海外	J Am Soc Nephrol. 2000;11:291-300.	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.3-1	1028	SC0735: PHAMACOLOGICAL EVALUATION		Date of Issue: 年 月		海外	—	参考資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.1-1	8222066	Validation of a Method for the Determination of Nitisinone in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection		年 月 ~ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-2		DETERMINATION OF NTBC IN PLASMA USING A COUPLED COLUMN LIQUID CHROMATOGRAPHIC SYSTEM		Date of Issue: 年 月		海外	—	参考資料
4.2.2.2-1		BIOAVAILABILITY STUDY IN MALE RATS OF TWO ORAL FORMULATIONS OF NTBC		Date of Issue: 年 月		海外	—	参考資料

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.2-1		BIOAVAILABILITY STUDY IN MALE RATS OF TWO ORAL FORMULATIONS OF NTBC		Date of Issue: 年 月		海外	—	参考資料
4.2.2.2-2		NTBC Pharmacokinetics in the Rat Pharmacokinetic evaluation and bioavailability		Date of Issue: 年 月		海外	—	参考資料

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.1-3	—	Tissue distribution of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione (NTBC) and its effect on enzymes involved in tyrosine catabolism in the mouse	Lock EA, Gaskin P, Ellis MK, McLean Provan W, Robinson M, Smith LL.	—	AstraZeneca Central Toxicology Laboratory	海外	Toxicology. 2000;144:179-87.	参考資料
4.2.1.1-4	■■■■■	TISSUE DISTRIBUTION OF SC-0735 AND ITS EFFECT ON ENZYMES INVOLVED IN TYROSINE CATABOLISM IN THE MOUSE	■■■■■	Date of Issue: ■■■■■	Zeneca Central Toxicology Laboratory	海外	—	参考資料
4.2.1.1-5	—	Tissue Distribution of 2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)cyclohexane-1,3-dione (NTBC): Effect on Enzymes Involved in Tyrosine Catabolism and Relevance to Ocular Toxicity in the Rat	Lock EA, Gaskin P, Ellis MK, McLean Provan W, Robinson M, Smith LL, et al.	—	Zeneca Central Toxicology Laboratory	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 1996;141:439-47.	参考資料
4.2.1.1-6	■■■■■	TISSUE DISTRIBUTION OF SC-0735 AND ITS EFFECT ON ENZYMES INVOLVED IN TYROSINE CATABOLISM IN THE RAT	■■■■■	Date of Issue: ■■■■■	Zeneca Central Toxicology Laboratory	海外	—	参考資料
4.2.2.3-1	DS-■■■■-000-0001	<i>In vitro</i> protein binding of nitisinone in human, rat and mouse plasma, and in cocktails of HSA and human AGP	■■■■■	Date of Issue: ■■■■■	Swedish Orphan Biovitrum	海外	—	評価資料
4.2.2.3-2	DS-■■■■-000-0003	<i>IN VITRO</i> PROTEIN BINDING OF NITISINONE IN HUMAN SERUM AND PLASMA, COCKTAILS OF HSA AND HUMAN AGP, AND IN MOUSE AND RAT PLASMA	■■■■■	Date of Issue: ■■■■■	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.4-1	T-13585	SC-0735 metabolism probe in rats	■■■■■	Date of Issue: ■■■■■	■■■■■	海外	—	参考資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.1-1	—	SC-0735:Toxicology Overview	不明	■年■月	不明	海外	—	参考資料
4.2.3.1-2	T-12214	Stage 1 Acute Toxicity Test Battery for R-82735	■	■年■月	■	海外	—	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.2-1	8202382	4-Week Dose Range-finding Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with Nitisinone in Model C57BL/6 Mice	■	■年■月～ ■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-2	2003 010 301	T-13005 Mouse Oncogenicity Study with SC-0735/Nitisinone	■	■年■月～ ■年■月	■	海外	—	参考資料
4.2.3.2-3	PM1338-REG	NTBC: Analysis of Remaining Histological Samples from Long Term Mouse Study T-13005	■	■年■月～ ■年■月	■	海外	—	参考資料
4.2.3.2-4	2003 010 300	T-12984 Integrated 13-Week Subchronic and 2-Year Chronic Toxicity/Oncogenicity Study with SC-0735/Nitisinone in Rats	■	■年■月～ ■年■月	■	海外	—	参考資料
4.2.3.2-5	PR1337-REG	NTBC: Analysis of Remaining Histological Samples from Long Term Rat Study T-12984	■	■年■月～ ■年■月	■	海外	—	参考資料
4.2.3.2-6	2003 010 295	T-13004 Three Month Oral Toxicity Study with SC-0735/Nitisinone in Beagle Dogs	■	■年■月～ ■年■月	■	海外	—	参考資料
4.2.3.2-7	2003 010 296	T-13587 Range-finding/ 13 Week Ocular Toxicity Study with SC-0735/Nitisinone in Primates	■	■年■月～ ■年■月	■	海外	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.3.1-1	■■■■/YV6300/ REG/REPT	Nitisinone: Bacterial Mutation Assay in <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i>	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	■■■■/P/6300	NTBC Purified: Bacterial Mutation Assay in <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i>	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-3	■■■■/P/6301	NTBC Unpurified: Bacterial Mutation Assay in <i>S. typhimurium</i> and <i>E. coli</i>	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-4	T-12608	Mutagenicity Evaluation in <i>Salmonella Typhimurium</i>	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.3.1-5	■■■■/VV0290/ REG/REPT	Nitisinone: L5178Y TK ^{+/+} Mouse Lymphoma Mutation Assay	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-6	T-12609	Mutagenicity Evaluation in Mouse Lymphoma Multiple Endpoint Test Forward Mutation Assay	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.3.1-7	T-12610	Mutagenicity Evaluation in Mouse Lymphoma Multiple Endpoint Test. Cytogenetic Assay	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.3.1-8	T-12611	Morphological Transformation of BALB/3T3 Cells	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.3.1-9	T-12611	Morphological Transformation of BALB/3T3 Cells Activation	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.3.1-10	T-12664	Effects of SC-0735 on Human Fibroblast DNA	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	参考資料

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.3.2-1	■■■■/SM1185/ REGULATOR Y/REPORT	Nitisinone: Mouse Bone Marrow Micronucleus Test	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.2-2	T-12771	Mutagenicity Evaluation in Bone Marrow Micronucleus	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.3.2-3	■■■■/SM1203/ REG/REPT	<i>In vivo</i> Mouse Liver Unscheduled DNA Synthesis Assay	■■■■	■■■■年■■月～ ■■■■年■■月	■■■■	海外	—	評価資料

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.5.1-1	■■■■/RM0959/ REG/REPT	Nitisinone: Fertility and Early Embryonic Development Study in the Mouse	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5.1-2	T-12725	A Fertility Probe in CD Rats with SC-0456 and SC-0735	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	参考資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.5.2-1	■■■■/RM0989/ TEC/REPT	Nitisinone: Dose Range Finding Study in the Non-pregnant Mouse	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	■■■■/RM0955/ TEC/REPT	Nitisinone: Dose Range Finding Study in the Pregnant Mouse	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-3	■■■■/RM0956/ REG/REPT	Nitisinone: Prenatal Developmental Toxicity Study in the Mouse	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-4	T-12724	A Teratology Screen in CD Rats with SC-0456 and SC-0735	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-5	T-12935	A Rangefinding Teratology Probe in CD Rats with SC-0735 Technical	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-6	■■■■/RB0957/ TEC/REPT	Nitisinone: Dose Range Finding Study in the Pregnant Rabbit	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-7	■■■■/RB0958/ REG/REPT	Nitisinone: Prenatal Development Toxicity Study in the Rabbit	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	評価資料

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.5.3-1	■■■■/RM0960/ REG/REPT	Nitisinone: Pre and Postnatal Development Study in the Mouse	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.5.3-2	T-13247	SC-0735 A Cross-Fostering Reproduction Probe in Rats	■■■■	■■■■年 月～ ■■■■年 月	■■■■	海外	—	参考資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.7.7-1	1192	SC-0735: Study to Investigate the Morphological Aspects of Ocular Toxicity in Rats and the Potential for Recovery		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-2	1198	SC-0735: Study to Investigate the Morphological Development of the Corneal Lesion in the Rat by Light Microscopy		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-3	1201	The Effects of L-Tyrosine Supplemented Low Protein Diet in the Rat		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-4	2003 010 344	Three Month Route of Exposure Study with SC-0735/Nitisinone in Rats		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-5	2003 010 303	3-Month Ocular Toxicity Probe with SC-0735/Nitisinone in Rabbits		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-6	1206	SC-0735 Induced Tyrosinaemia in the Dog, Rabbit, and Rhesus monkeys		年 月～ 年 月		海外	—	参考資料

4.3 参考文献

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.3-1	—	Assay, properties and tissue distribution of <i>p</i> -hydroxylphenylpyruvate hydroxylase	Fellman JH, Fujita TS, Roth ES.	—	—	海外	Biochim Biophys Acta. 1972;284:90-100.	—
4.3-2		Loss of fumarylacetoacetate hydrolase is responsible for the neonatal hepatic dysfunction phenotype of lethal albino mice	Grompe M, Al-Dhalimy M, Finegold M, Ou C-N, Burlingame T, Kennaway NG, et al.	—	—	海外	Genes Dev. 1993;7:2298-307.	—

4.3-3	—	Tyrosinemia	Halvorsen S.	—	—	海外	In: Fernandes J, Saudubray J-M, Tada K, eds. Inborn metabolic diseases: Berlin: Springer Verlag, 1990:199-209.	—
4.3-4	—	Tyrosinaemia type I-an update.	Kvittingen EA.	—	—	海外	J Inherit Metab Dis. 1991;14:554-62.	—
4.3-5	—	On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia	Lindblad B, Lindstedt S, Steen G.	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 1977;74:4641-5.	—
4.3-6	—	Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B.	—	—	海外	Lancet. 1992;340:813-7.	—
4.3-7	—	From toxicological problem to therapeutic use: The discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug	Lock EA, Ellis MK, Gaskin P, Robinson M, Auton TR, Provan WM, et al.	—	—	海外	J Inherit Metab Dis. 1998;21:498-506.	—
4.3-8	—	Mechanism of Toxicity of the Triketone Herbicide 2-(4-methylsulfonyl-2-nitrobenzoyl)-1,3 -cyclohexanedione	McLean Provan W, Dow JL, Botham JW, Lewis RW, Robinson M.	—	—	海外	In manuscript (a)	—
4.3-9	—	2-(4-Methylsulfonyl-2-nitrobenzoyl)-1,3-cyclohexanedione: The Mechanistic Basis for the Species Difference in Toxicity	McLean Provan W, Meadowcroft S, Botham JW, Lewis RW, Robinson M.	—	—	海外	In manuscript (b)	—

4.3-10	—	Hypertyrosinemia	Mitchell G, Lambert M, Tanguay RM.	—	—	海外	In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th Ed.: New York: McGraw Hill Inc., 1995:1077-1106.	—
4.3-11	—	The Corneal Effects of 2-(2-Nitro-4-Trifluoromethylbenzoyl)-Cyclohexane 1,3-dione (NTBC) in the Rat	Robinson M.	—	—	海外	In: Weisse I, Hockwin O, Green K, Tripathi RC, eds. Ocular Toxicology. New York, Plenum Press 1995:327-34.	—
4.3-12	—	Liver cytosol tyrosine aminotransferase	Rosenberg JS, Litwack G.	—	—	海外	J Biol Chem. 1970;245:5677-84.	—
4.3-13	—	Further studies on phenylpyruvate oxidase	Taniguchi K, Kappe T, Armstrong MD.	—	—	海外	J Biol Chem. 1964;239:3389-95.	—
4.3-14	—	Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem	van Spronsen FJ, Berger R, Smit GPA, de Klerk JBC, Duran M, Bijleveld CMA, et al.	—	—	海外	J Inherit Metab Dis. 1989;12 Suppl 2:339-42.	—
4.3-15	—	The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia	Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG.	—	—	海外	J Pediatr. 1976;88:434-8.	—

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
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

5.3.1.2 比較BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.2-1	CCT/96/001	A single dose, crossover, pharmacokinetic study of two formulations (capsule and liquid) of NTBC (2-(2 nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexane dione) in healthy volunteers.	██████████	1996.05.24~ 1996.06.28	████████████████████	海外	—	参考資料
5.3.1.2-2	2000 010 04	A retrospective analysis of NTBC serum concentrations and laboratory data in patients who first received lactose containing and then shifted to pregelatinized starch containing NTBC formulations	Swedish Orphan AB	1997.05.19~ 1999.04.22	Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Israel, Italy, Poland, Portugal, Saudi Arabia, Spain, Sweden, UK, USA	海外	—	参考資料
5.3.1.2-3	2000 010 02	A retrospective comparison of NTBC concentrations, laboratory data and Kaplan-Meier graphs between patients who received lactose containing and patients who received starch containing NTBC formulations	Swedish Orphan AB	1996.01.01~ 2000.03.16	Australia, Austria, Belgium, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Saudi Arabia, Spain, Sweden, Turkey, UK, USA	海外	—	参考資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.4-1	■■■■/1	To develop and validate an assay for the determination of NTBC in human plasma and to quantify the levels of NTBC in plasma from a single dose, crossover, pharmacokinetic study of two oral formulations (capsule and liquid) of NTBC in healthy volunteers (CCT/96/001)	■■■■■■■■■■	Date of Issue: ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.4-2	■■■■ 06	Plasma (serum) NTBC — enzyme inhibition assay	■■■■■■■■■■	Date of Issue: ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	—	参考資料

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.3-1	DS■■■■-000-0001	<i>In vitro</i> protein binding of nitisinone in human, rat and mouse plasma, and in cocktails of HSA and human AGP	■■■■■■■■■■	Date of Issue: ■■■■	Swedish Orphan Biovitrum	海外	—	評価資料
4.2.2.3-2	DS■■■■-000-0003	IN VITRO PROTEIN BINDING OF NITISINONE IN HUMAN SERUM AND PLASMA, COCKTAILS OF HSA AND HUMAN AGP, AND IN MOUSE AND RAT PLASMA	■■■■■■■■■■	Date of Issue: ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.4-1	■■■■/1	To develop and validate an assay for the determination of NTBC in human plasma and to quantify the levels of NTBC in plasma from a single dose, crossover, pharmacokinetic study of two oral formulations (capsule and liquid) of NTBC in healthy volunteers (CCT/96/001)	■■■■■■■■■■	Date of Issue: ■■■■	■■■■■■■■■■	海外	—	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.2.2-1	394	Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the human hepatic metabolism of ¹⁴ C-Nitisinone		~		海外	—	評価資料
5.3.2.2-2	397	Identification of the major metabolites generated during incubations of ¹⁴ C-Nitisinone with human liver microsomes <i>in vitro</i>		~		海外	—	評価資料
5.3.2.2-3	393	Investigation of the potential of nitisinone to inhibit human CYP450-mediated metabolism <i>in vitro</i>		~		海外	—	評価資料

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

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.1.2-1	CCT/96/001	A single dose, crossover, pharmacokinetic study of two formulations (capsule and liquid) of NTBC (2-(2 nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexane dione) in healthy volunteers.		1996.05.24~ 1996.06.28		海外	—	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK 及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.2-1	2000 010 07	Case Reports on serum nitisinone (NTBC) concentrations in 7 patients with Hereditary Tyrosinaemia type 1 following the first doses of nitisinone in four patients and after discontinuation of nitisinone treatment in three patients	Swedish Orphan AB	1991.12.18~ 1995.01.18	Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden (6 patients) Hospital Ste-Justine, Montreal, Canada (1 patient)	海外	—	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.3-1	2001 010 94	Nitisinone serum concentration over time in patients enrolled in the NTBC Study between 1 July 1993 and 28 March 2000	Swedish Orphan International AB	1993.07.19～ 2000.03.16	Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Great Britain, Greece, Hungary, Israel, Italy, Japan, Norway, Oman, Poland, Portugal, Saudi Arabia, Serbia, Spain, Sweden, the Netherlands, Turkey, USA	海外	—	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.3.5-1	RESEARCH REPORT NO 002	Population Pharmacokinetics of the enzyme inhibitor NTBC	■■■■■	Date of Issue: 2004.05.03	■■■■■	海外	—	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.2-1	1999 010 01	The NTBC study; NTBC treatment of hereditary tyrosinaemia type 1	Swedish Orphan AB	1991.02.23～ 1997.08.21	Argentina, Australia, Belgium, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, Norway, Poland, Portugal, Saudi Arabia, Spain, Sultanate of Oman, Sweden, the Netherlands, Turkey, UK, USA	海外	—	参考資料
5.3.5.2-2	2001 010 95	Efficacy laboratory data, survival and safety analysis in patients enrolled in the NTBC Study between 1 July 1993 and 28 March 2000	Swedish Orphan International AB	1993.07.06～ 2000.03.28	Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Great Britain, Greece, Hungary, Israel, Italy, Japan, Lebanon, Norway, Oman, Poland, Portugal, Saudi Arabia, Serbia, Spain, Sweden, the Netherlands, Turkey, USA	海外	—	参考資料

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.5.4-1	安全性追加報告 Safety Addendum 6 Dec 1999	Safety Addendum: Report on safety of patients treated with NTBC who were not included in the NTBC Study	Swedish Orphan AB	1991.02.23~ 1997.08.21	—	海外	—	参考資料
5.3.5.4-2	安全性最新報告 2001 010 035	Periodic Safety Update Report for NTBC	Swedish Orphan AB	2000.01.01~ 2001.04.30	—	海外	—	参考資料
5.3.5.4-3	安全性最新報告 2002 010 276	Periodic Safety Update Report for NTBC	Swedish Orphan International AB	2001.05.01~ 2002.01.17	—	海外	—	参考資料
5.3.5.4-4	Letter 2001-09-03	██████. NTBC treatment and clinical course	—	—	—	海外	—	参考資料
5.3.5.4-5	Letter 2001-02-20	██████. NTBC intake in relation to food	—	—	—	海外	—	参考資料
5.3.5.4-6	-	Case reports with events that could potentially be related to QT prolongation	Swedish Orphan AB	2012.12.28	—	海外	—	参考資料
5.3.5.4-7	安全性最新報告 SUR 6 Dec 1999	Safety Update Report for NTBC	Swedish Orphan AB	1997.08.22~ 1998.12.31	—	海外	—	参考資料
5.3.5.4-8	安全性最新報告 2000 010 03	Periodic Safety Update Report for NTBC	Swedish Orphan AB	1999.01.01~ 1999.12.31	—	海外	—	参考資料

5.3.6市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.3.6-1	定期的安全性 最新報告 2005 010 541	Periodic Safety Update Report on ORFADIN® Hard Capsules 2 mg, 5 mg and 10 mg (Nitisinone)	Swedish Orphan International AB	2005.02.21~ 2005.08.20	—	海外	—	参考資料

5.3.6-2	定期的安全性 最新報告 2006 010 568	Periodic Safety Update Report on ORFADIN® Hard Capsules 2 mg, 5 mg and 10 mg (Nitisinone)	Swedish Orphan International AB	2005.08.21~ 2006.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-3	定期的安全性 最新報告 2006 010 591	Periodic Safety Update Report on ORFADIN® Hard Capsules 2 mg, 5 mg and 10 mg (Nitisinone)	Swedish Orphan International AB	2006.02.21~ 2006.08.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-4	定期的安全性 最新報告 2007 10 601	Periodic Safety Update Report on ORFADIN® Hard Capsules 2 mg, 5 mg and 10 mg (Nitisinone)	Swedish Orphan International AB	2006.08.21~ 2007.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-5	定期的安全性 最新報告 2008 010 626	Periodic Safety Update Report for ORFADIN (nitisinone) volume: 5	Swedish Orphan International AB	2007.02.21~ 2008.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-6	定期的安全性 最新報告 2009 010 666	Periodic Safety Update Report for ORFADIN (nitisinone) volume: 6	Swedish Orphan International AB	2008.02.21~ 2009.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-7	定期的安全性 最新報告 2010 010 711	Periodic Safety Update Report for ORFADIN (nitisinone) volume: 7	Swedish Orphan International AB	2009.02.21~ 2010.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-8	定期的安全性 最新報告 2011 010 735	Periodic Safety Update Report for ORFADIN (nitisinone) volume: 8	Swedish Orphan Biovitrum International AB	2010.02.21~ 2011.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-9	定期的安全性 最新報告	Periodic Safety Update Report for ORFADIN (nitisinone) volume: 9	Swedish Orphan Biovitrum International AB	2011.02.21~ 2012.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-10	定期的安全性 最新報告	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT For ACTIVE SUBSTANCE	Swedish Orphan Biovitrum International AB	2012.02.21~ 2013.02.20	—	海外	—	参考資料
5.3.6-11	定期的安全性 最新報告 2002 010 247	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2002.1.18~ 2002.3.31	—	海外	—	参考資料
5.3.6-12	定期的安全性 最新報告 2002 010 258	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2002.4.1~ 2002.6.30	—	海外	—	参考資料
5.3.6-13	定期的安全性 最新報告 2002 010 273	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2002.7.1~ 2002.9.30	—	海外	—	参考資料

5.3.6-14	定期的安全性 最新報告 2003 010 290	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2002.10.1~ 2002.12.31	—	海外	—	参考資料
5.3.6-15	定期的安全性 最新報告 2003 010 338	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2003.1.1~ 2003.3.31	—	海外	—	参考資料
5.3.6-16	定期的安全性 最新報告 2003 010 367	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2003.4.1~ 2003.6.30	—	海外	—	参考資料
5.3.6-17	定期的安全性 最新報告 2003 010 391	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2003.7.1~ 2003.9.30	—	海外	—	参考資料
5.3.6-18	定期的安全性 最新報告 2003 010 407	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2003.10.1~ 2003.12.31	—	海外	—	参考資料
5.3.6-19	定期的安全性 最新報告 2004 010 469	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2004.1.1~ 2004.3.31	—	海外	—	参考資料
5.3.6-20	定期的安全性 最新報告 2004 010 491	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2004.4.1~ 2004.6.30	—	海外	—	参考資料
5.3.6-21	定期的安全性 最新報告 2004 010 500	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2004.7.1~ 2004.9.30	—	海外	—	参考資料
5.3.6-22	定期的安全性 最新報告 2005 010 521	Periodic Adverse Drug Experience Report	Swedish Orphan International AB	2004.10.1~ 2004.12.31	—	海外	—	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.7	—	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—	—	—

5.4参考文献一覧

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
5.4-1	—	Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1	de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al.	—	—	海外	Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 8.	—
5.4-2	—	Outcome of tyrosinaemia type III	Ellaway CJ, Holme E, Standing S, Preece MA, Green A, Ploechl E, et al.	—	—	海外	J Inherit Metab Dis. 2001;24:824-32.	—
5.4-3	—	Complete rescue of lethal albino c ^{14CoS} mice by null mutation of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase and induction of apoptosis of hepatocytes in these mice by in vivo retrieval of the tyrosine catabolic pathway	Endo F, Kubo S, Awata H, Kiwaki K, Katoh H, Kanegae Y, et al.	—	—	海外	J Biol Chem. 1997;272:24426-32.	—
5.4-4	—	Maternal and fetal tyrosinemia type I	Garcia Segarra N, Roche S, Imbard A, Benoist JF, Greneche MO, Davit-Spraul A, et al.	—	—	海外	J Inherit Metab Dis. 2010; 33 Suppl 3: S507-10	—
5.4-5	—	Peripheral neuropathy as the presenting feature of tyrosinaemia type I and effectively treated with an inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase.	Gibbs TC, Payan J, Brett EM, Lindstedt S, Holme E, Clayton PT.	—	—	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56:1129-32.	—
5.4-6	—	Tyrosinemia and related disorders	Goldsmith LA, Laberge C.	—	—	海外	In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease: New York: McGraw Hill Inc., 1989:547-562.	—
5.4-7	—	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers.	Hall MG, Wilks MF, Provan WM, Eksborg S, Lumholtz B.	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 2001;52:169-177.	—

5.4-8	—	Tyrosinemia.	Halvorsen S.	—	—	海外	In: Fernandes J, Saudubray J-M, Tada K, eds. Inborn metabolic diseases: Berlin: Springer Verlag, 1990:199-209.	—
5.4-9	—	Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione).	Holme E, Lindstedt S.	—	—	海外	J Inher Metab Dis. 1998;21:507-517.	—
5.4-10	—	Identification of NTBC metabolites in urine from patients with hereditary tyrosinemia type 1 using two different mass spectrometric platforms: triple stage quadrupole and LTQ-Orbitrap	Herebian D, Lamshöft M, Mayatepek E, Spiekerkoetter U.	—	—	海外	Rapid Commun Mass Spectrom. 2010; 24: 791-800.	—
5.4-11	—	Pregnancy in an NTBC-Treated Patient with Hereditary Tyrosinemia Type I	Kassel R, Sprietsma L, Rudnick D.	—	—	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. <i>Published Ahead of Print</i>	—
5.4-12	—	Tyrosinaemia type I-an update.	Kvittingen EA.	—	—	海外	J Inherit Metab Dis. 1991;14:554-62.	—
5.4-13	—	Biphasic reduction and concanavalin A binding properties of serum alpha-fetoprotein in preterm and term infants.	Lahdenne P, Kuusela P, Siimes MA, Rönnholm KA, Salmenperä L, Heikinheimo M.	—	—	海外	J Pediatr. 1991;118:272-6.	—
5.4-14	—	Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec.	Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, et al.	—	—	海外	Mol Genet Metab. 2012;107:49-54.	—
5.4-15	—	On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia.	Lindblad B, Lindstedt S, Steen G.	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci USA. 1977;74:4641-5.	—
5.4-16	—	Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B	—	-	-	Lancet. 1992;340:813-7.	—

5.4-17	—	Nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type I.	McKiernan PJ.	—	—	海外	Expert Opinion on Orphan Drugs. 2013;1:491-497.	—
5.4-18	—	Neurologic crises in hereditary tyrosinemia.	Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H, et al.	—	—	海外	N Engl J Med. 1990;322:432-7.	—
5.4-19	—	Hypertyrosinemia	Mitchell G, Lambert M, Tanguay RM.	—	—	海外	In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th Ed.: New York: McGraw Hill Inc., 1995:1077-1106.	—
5.4-20	—	<i>In Vitro</i> Inhibition and Induction of Human Liver Cytochrome P450 Enzymes by NTBC and Its Metabolism in Human Liver Microsomes.	Neat JN, Wolff A, Kazmi F, Prentiss P, Buckley D, Wilson EM, et al.	—	—	海外	Drug Metab Rev. 2010;42 Suppl 1:115-6.	—
5.4-21	—	Long-term patient and retransplantation-free survival by selected recipient and donor characteristics: an update from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry.	Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM.	—	—	海外	Clin Transpl. 1997;15-28.	—
5.4-22	—	Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem.	van Spronsen FJ, Berger R, Smit GP, de Klerk JB, Duran M, Bijleveld CM, et al.	—	—	海外	J Inherit Metab Dis. 1989;12 Suppl 2:339-42.	—
5.4-23	—	Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment.	van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al.	—	—	海外	Hepatology. 1994;20:1187-91.	—
5.4-24	—	Pregnancy during nitisinone treatment for tyrosinaemia type I: first human experience.	Vanclooster A, Devlieger R, Meersseman W, Spraul A, Kerckhove KV, Vermeersch P, et al.	—	—	海外	JIMD Rep. 2012;5:27-33.	—
5.4-25	—	The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia.	Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG.	—	—	海外	J Pediatr. 1976;88:434-8.	—

5.4-26	—	NTBCの長期投与により良好な経過をとっているチロシン血症I型の1例	伊藤 道徳, 松田 純子, 品原 久美	—	—	国内	特殊ミルク情報 (先天性代謝異常症の治療), 2005;41:27-30	—
5.4-27	—	NTBCを投与した後、生体肝移植を行った高チロシン血症I型の1例	植田 昭仁, 伊藤 哲哉, 大久保 由美子, 横井 暁子, 戸荻 創	—	—	国内	特殊ミルク情報 (先天性代謝異常症の治療), 2005;41:23-26	—
5.4-28	—	NTBC無効であったチロシン血症1型の1女児例:新生児マススクリーニングの問題点	畑 郁江, 重松 陽介	—	—	国内	日本マス・スクリーニング学会誌, 2005;15(3):27-31	—
5.4-29	—	乳児期に肝不全をきたし生体部分肝移植を施行したcitrin欠損症の1例	中林 啓記, 村上 仁彦, 北澤 恵美子, 杉谷 雅彦, 小林 圭子, 大和田 操	—	—	国内	特殊ミルク情報 (先天性代謝異常症の治療), 2004;40:30-35	—

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.A.1 製造施設及び設備

3.2.R 各種の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用試験（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK 試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）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

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書