

再審査報告書

令和 5 年 9 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ブレーザベスカプセル 100 mg	
有 効 成 分 名	ミグルスタット	
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社*	
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ニーマン・ピック病 C 型	
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与する。小児には、下表のとおり体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。	
	体表面積 (m ²)	用量
	0.47 以下	1 回 100 mg、1 日 1 回
	0.47 を超え 0.73 以下	1 回 100 mg、1 日 2 回
	0.73 を超え 0.88 以下	1 回 100 mg、1 日 3 回
	0.88 を超え 1.25 以下	1 回 200 mg、1 日 2 回
	1.25 を超える	1 回 200 mg、1 日 3 回
承 認 年 月 日	平成 24 年 3 月 30 日	
再 審 査 期 間	10 年	
承 認 条 件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	
備 考	*：令和 2 年 7 月 1 日付でアクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社からヤンセンファーマ株式会社に承継された。	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、特定使用成績調査の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ブレーザベスカプセル 100 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査、表 2、表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

ブレーザベスカプセル 100 mg 特定使用成績調査（長期使用）	
目的	本剤の長期使用実態下での全例調査を行い、副作用発現状況を把握するとともに、海外での副作用状況と比較検討する。また、有効性についても併せて調査する。
重点調査項目	胃腸障害、神経系障害、体重減少（小児においては成長障害（身長、体重））、血小板数減少
有効性に関する検討事項	本剤の使用実態下でのニーマン・ピック病 C 型患者に対する長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤を使用したニーマン・ピック病 C 型患者（契約締結日前に本剤を投与された患者を含む）
実施期間	平成 24 年 5 月～令和 4 年 1 月
目標症例数	本剤を使用した全症例
観察期間	本剤投与開始から令和 3 年 9 月 30 日まで
実施施設数	49 施設
収集症例数	62 例
安全性解析対象症例数	50 例 ^{*1}
有効性解析対象症例数	44 例 ^{*2}
備考	*1：収集症例より、重複症例 12 例を除外した。 *2：安全性解析対象症例より、適応外症例 4 例及び有効性評価判定不能症例 2 例を除外した。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

AC-056C301：日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象とした本剤のオープンラベル試験							
目的	主目的： ニーマン・ピック病 C 型患者における本剤の安全性及び忍容性を検討する。 探索的目的： ニーマン・ピック病 C 型患者における本剤の有効性を探索的に観察する。						
試験デザイン	単施設、非対照、オープンラベル試験						
対象患者	本剤の製造販売承認日時点で AC-056C301 試験に参加しているニーマン・ピック病 C 型患者						
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 24 年 8 月						
用法・用量	開始用量：維持用量の半量から開始し、患者の忍容性及び安全性を確認しながら、概ね 1 カ月を目標に維持用量まで増量することとした。 維持用量：通常、成人及び思春期患者に対し、ミグルスタットとして 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与することとした。 なお、12 歳未満の患者に対する用量は、下表のとおり体表面積に基づいて調整することとした。 <table border="1"> <tr> <th>体表面積 (m²)</th><th>推奨用量</th></tr> <tr> <td>0.47 以下</td><td>1 回 100 mg、1 日 1 回</td></tr> <tr> <td>0.47 を超え 0.73 以下</td><td>1 回 100 mg、1 日 2 回</td></tr> </table>	体表面積 (m ²)	推奨用量	0.47 以下	1 回 100 mg、1 日 1 回	0.47 を超え 0.73 以下	1 回 100 mg、1 日 2 回
体表面積 (m ²)	推奨用量						
0.47 以下	1 回 100 mg、1 日 1 回						
0.47 を超え 0.73 以下	1 回 100 mg、1 日 2 回						

		0.73 を超え 0.88 以下	1 回 100 mg、1 日 3 回	
		0.88 を超え 1.25 以下	1 回 200 mg、1 日 2 回	
		1.25 を超える	1 回 200 mg、1 日 3 回	
観察期間	製造販売承認後から市販薬への切り替えまで			
予定症例数	1 例以上			
評価項目	有効性： 設定なし 安全性/忍容性： ・ 治験薬投与終了後 48 時間までの有害事象 ・ 治験薬投与終了後 48 時間までの重篤な有害事象 ・ 治験薬投与終了後 48 時間までの臨床検査値異常変動 － 投与に関係する心電図異常 － 臨床検査値の異常変動 － バイタルサイン、身体所見異常 探索的観察項目： ・ 神経機能障害評価スコア（歩行、操作、言語、嚥下、発作、眼球運動） ・ 嚥下機能評価 ・ 認知機能評価（知能検査） ・ 臓器（肝臓、脾臓）の容積（腹部エコー、CT） ・ 脳の評価（MRI、磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）、PET） ・ 神経評価（神経学的検査チャート、電気生理学的検査） ・ 脳波			
投与症例数	1 例			
安全性解析対象症例数	1 例			
有効性解析対象症例数	該当なし			
備考	本試験は、国内第Ⅲ相試験を治験として開始したが、製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験に移行した。			

表 3 製造販売後臨床試験の概要

AC-056C302：日本人ニーマン・ピック病 C 型患者を対象とした本剤の臨床試験														
目的	日本人ニーマン・ピック病 C 型患者における本剤の安全性及び忍容性の調査													
試験デザイン	多施設共同、非対照、オープンラベル試験													
対象患者	本剤の製造販売承認日時点で AC-056C302 試験に参加している患者													
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 24 年 8 月													
用法・用量	開始用量：維持用量の半量から開始し、患者の忍容性及び安全性を確認しながら、概ね 1 カ月を目標に維持用量まで増量することとした。 維持用量：通常、成人及び思春期患者に対する推奨用量は、ミグルスタットとして 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与することとした。 なお、12 歳未満の患者に対する用量は、下表のとおり体表面積に基づいて調整した。 <table><tr><th>体表面積（m²）</th><th>推奨用量</th></tr><tr><td>0.47 以下</td><td>1 回 100 mg、1 日 1 回</td></tr><tr><td>0.47 を超え 0.73 以下</td><td>1 回 100 mg、1 日 2 回</td></tr><tr><td>0.73 を超え 0.88 以下</td><td>1 回 100 mg、1 日 3 回</td></tr><tr><td>0.88 を超え 1.25 以下</td><td>1 回 200 mg、1 日 2 回</td></tr><tr><td>1.25 を超える</td><td>1 回 200 mg、1 日 3 回</td></tr></table>		体表面積（m ² ）	推奨用量	0.47 以下	1 回 100 mg、1 日 1 回	0.47 を超え 0.73 以下	1 回 100 mg、1 日 2 回	0.73 を超え 0.88 以下	1 回 100 mg、1 日 3 回	0.88 を超え 1.25 以下	1 回 200 mg、1 日 2 回	1.25 を超える	1 回 200 mg、1 日 3 回
体表面積（m ² ）	推奨用量													
0.47 以下	1 回 100 mg、1 日 1 回													
0.47 を超え 0.73 以下	1 回 100 mg、1 日 2 回													
0.73 を超え 0.88 以下	1 回 100 mg、1 日 3 回													
0.88 を超え 1.25 以下	1 回 200 mg、1 日 2 回													
1.25 を超える	1 回 200 mg、1 日 3 回													
観察期間	製造販売承認後から市販薬への切り替えまで													
予定症例数	15 例													
評価項目	有効性： 該当なし 安全性/忍容性： ・ 治験薬投与終了後 48 時間までの有害事象 ・ 治験薬投与終了後 48 時間までの重篤な有害事象 ・ 治験薬投与終了後 48 時間までの臨床検査値異常変動 －投与に関係する心電図異常 －臨床検査値の異常変動													

	ーバイタルサイン、身体所見異常
投与症例数	5 例
安全性解析対象症例数	5 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	本試験は、国内第Ⅲ相試験を治験として開始したが、製造販売承認取得後、製造販売後臨床試験に移行した。なお、AC-056C302 試験は AC-056C301 試験の患者適格基準を満たさなかった日本人ニーマン・ピック病 C 型患者に対して、試験実施時点で他に代替療法が存在しないことから緊急対処として投与され、本剤の安全性及び忍容性を調査する目的で実施された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

特定使用成績調査(以下、「本調査」)の安全性解析対象例における副作用発現割合は 78.0%(39/50 例)であり、承認時までの国内第Ⅲ相試験(AC-056C301 試験及び AC-056C302 試験)の副作用発現割合 100%(6/6 例)と比較して高くなかった。また、本調査における主な副作用発現状況(MedDRA 基本語別で 2 例以上)は、表 4 のとおりであり、承認時までの試験と比較して特定の副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

観察期間中に発現した副作用について、初回発現時期別に症例及び基本語ごとに集計した結果、副作用の発現割合は、投与開始から 1 年後までが 66.0%(33/50 例)、1 年後から 2 年後までが 5.0%(2/40 例)、2 年後から 3 年後までが 7.9%(3/38 例)、6 年後から 7 年後までが各 4.8%(1/21 例)であり、長期投与により特定の副作用が増加する傾向は認められなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合 (%))
代謝および栄養障害	3 (6.0)
低亜鉛血症	2 (4.0)
神経系障害	5 (10.0)
振戦	2 (4.0)
胃腸障害	34 (68.0)
下痢	32 (64.0)
軟便	2 (4.0)
肝胆道系障害	3 (6.0)
肝機能異常	2 (4.0)
臨床検査	7 (14.0)
血小板数減少	2 (4.0)
白血球数減少	2 (4.0)

MedDRA/J version (24.1)

4.1.2. 重点調査項目

本調査の重点調査項目の結果は、表 5 のとおりである。下痢については、本剤の添付文書において注意喚起しており、下痢以外で発現割合が高い副作用は認められなかったことから、現時点

で特段の対応は不要と考える。

表 5 重点調査項目における副作用発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合（%））
胃腸障害	34（68.0）
下痢	32（64.0）
血性下痢	1（2.0）
鼓腸	1（2.0）
悪心	1（2.0）
口内炎	1（2.0）
腸壁気腫症	1（2.0）
軟便	2（4.0）
神経系障害	5（10.0）
てんかん	1（2.0）
末梢性ニューロパチー	1（2.0）
錯感覚	1（2.0）
痙攣発作	1（2.0）
傾眠	1（2.0）
振戦	2（4.0）
臨床検査	3（6.0）
体重減少	1（2.0）
血小板数減少	2（4.0）

MedDRA/J version（24.1）

4.2. 製造販売後臨床試験（AC-056C301 試験）

AC-056C301 試験で副作用の発現はなかった。

4.3. 製造販売後臨床試験（AC-056C302 試験）

AC-056C302 試験で発現した副作用は、ニーマン・ピック病（重篤）20.0%（1/5 例）であり、該当の症例は、本剤の投与が中断されたものの、その後ニーマン・ピック病及び間質性肺疾患により死亡した。間質性肺疾患については、本剤との因果関係は否定されている。ニーマン・ピック病については、試験実施施設とは異なる施設で死亡し、詳細情報が得られておらず因果関係を十分に評価することは困難であるものの、本剤以外に原疾患の自然悪化の要因もあると考えられる。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は20例38件、うち重篤な副作用は6例6件であり、主な副作用（MedDRA 基本語別に総数で2例以上）は表6のとおりであった。なお、感染症報告はなかった。

いずれの副作用に関しても併用薬、合併症等の患者要因の影響が考えられる症例の報告であり、特段の安全性の懸念が認められる症例の報告はないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	20	38	6	6	15	32
代謝および栄養障害	3	3	0	0	3	3

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
低亜鉛血症	2	2	0	0	2	2
神経系障害	2	4	1	1	2	3
傾眠	2	2	0	0	2	2
肝胆道系障害	3	3	0	0	3	3
肝機能異常	2	2	0	0	2	2
臨床検査	6	9	1	1	5	8
白血球数減少	2	2	1	1	1	1

MedDRA/J version (24.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 44 例での神経機能障害評価スコア（表 7）により有効性を評価した。本剤投与開始前と比較し 1 段階以上改善した症例を「改善」、変化がなかった症例を「不変」、1 段階以上悪化した症例を「悪化」、評価が本剤投与開始前のみの症例を「未評価」と定義した結果は表 8 のとおりであった。承認時までの試験について、海外第Ⅱ相試験（OGT918-007 試験）における病態進行が抑制されていたと判断できる「症状が安定していた患者」の割合¹⁾は、12 歳以上の患者で 68%（13/19 例）、12 歳未満の小児サブスタディ患者では 80%（8/10 例）であった。また、国内第Ⅲ相試験（AC-056C301 試験）における 1 例について、歩行、操作、言語、嚥下、発作及び眼球運動のいずれにおいても治験薬投与前と比較して投与 18 カ月後まで変化はなかった。表 8 の本調査の結果では、各評価項目で「不変」の割合が最も多く、投与開始から 9 年後まで時期別に評価した結果、著しい変化量の増加は認められなかったことから、承認時までの臨床試験の結果と同様に、病態進行を抑制したものと考ええる。また、生存率は 1 年後 92.8%、2 年後 92.8%、3 年後 90.1%、4 年後 83.7%、5 年後 83.7%、6、7、8、9 及び 10 年後が各 80.1%であり、経年による死亡率の著しい増加は認められなかった。以上より、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 7 神経機能障害評価スコア

有効性評価項目						スコア
歩行	操作（手作業）	言語	嚥下	発作	眼球運動	
正常歩行	正常操作	正常	正常	発作なし	正常	0
転びやすい	振戦	言語発達の遅れ	咀嚼の異常	ごくまれに発作がある	ゆっくりとした追視	1
失調性歩行（自力歩行可能）	軽度のディスメトリア/ジストニー ^{*1}	軽度の構音障害 ^{*4}	時々の嚥下障害	発作は抗てんかん薬でコントロールされる	垂直性眼球運動障害	2
屋外歩行で介助を要する	中等度のディスメトリア/ジストニー ^{*2}	重度の構音障害 ^{*5}	日常的な嚥下障害	発作は抗てんかん薬でコントロールされない	完全な眼筋麻痺	3
屋内歩行で介助を要する	重度のディスメトリア/ジストニー ^{*3}	言語以外による意思疎通	経鼻胃チューブ又はボタン式胃瘻による経管栄養	—	—	4

¹⁾ 嚥下機能、歩行指数及び認知機能検査のすべてが悪化しなかった患者又は水平方向の衝動性眼球運動のみが悪化した患者を安定とみなした。

車椅子を要する	－	意思疎通なし	－	－	－	5
---------	---	--------	---	---	---	---

*1：誰の助けも借りずに自分でできる

*2：補助具を利用して自分で食事摂取できる

*3：すべての動作に介助を必要とする

*4：理解できる言語

*5：家族の特定の人のみ理解できる

表 8 神経機能障害評価スコアによる改善度

有効性評価項目	本剤投与開始前の症例数*1	最終評価時の症例数*2	改善度			
			改善	不変	悪化	未評価
歩行	40	40	1 (2.5)	29 (72.5)	10 (25.0)	0 (0)
操作（手作業）	42	42	0 (0)	32 (76.2)	10 (23.8)	0 (0)
言語	41	41	2 (4.9)	26 (63.4)	13 (31.7)	0 (0)
嚥下	44	44	3 (6.8)	32 (72.7)	9 (20.5)	0 (0)
発作	44	44	4 (9.1)	31 (70.5)	9 (20.5)	0 (0)
眼球運動	44	44	5 (11.4)	32 (72.7)	7 (15.9)	0 (0)

*1：該当する有効性評価項目について、本剤投与開始前の測定値がある症例

*2：該当する有効性評価項目について、最終評価時（本剤投与開始翌日から投与終了後 30 日以内）の測定値がある症例

5.2. 製造販売後臨床試験（AC-056C301 試験、AC-056C302 試験）

有効性に関する評価項目は設定していない。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。また、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、特定使用成績調査の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上