

再審査報告書

令和6年4月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	コレアジン錠 12.5 mg
有 効 成 分 名	テトラベナジン
申 請 者 名	アルフレッサ ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ハンチントン病に伴う舞踏運動
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはテトラベナジンとして1日量 12.5 mg (12.5 mg の1日1回投与) から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として12.5 mg ずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は100 mg とする。 なお、1日量が 25 mg の場合は1日2回、1日量が 37.5 mg 以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は 37.5 mg とする。
承 認 年 月 日	平成 24 年 12 月 25 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、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした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	

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、本品目の承認条件については、製造販売後における調査等が適切に実施され、承認条件は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

コレアジン錠 12.5 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 に示す使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日常診療下において、本剤を「ハンチントン病に伴う舞踏運動」に対して使用した全ての患者を対象に調査し、本剤使用時の副作用等の発現状況及び有効性・安全性に影響を与える要因を把握する。
重点調査事項	記憶機能に対する影響及び下記に関連する有害事象の発現状況について重点的に調査する。 <ul style="list-style-type: none"> 抑うつ症状及び攻撃性等の精神障害関連 錐体外路症状関連 傾眠及び鎮静等の神経系障害関連及び睡眠障害関連 自殺関連
調査方法	全例調査方式
対象患者	登録期間中に本剤が使用された全症例
実施期間	平成 25 年 2 月 (発売日) ～令和 2 年 2 月まで
目標症例数	登録期間中に本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始から 2 年間
実施施設数	304 施設
収集症例数	451 例
安全性解析対象症例数	380 例
有効性解析対象症例数	276 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験：国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）の継続試験	
目的	舞踏運動を有するハンチントン病患者を対象に、本剤を長期投与した時の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検・非対照・多施設共同試験
対象患者	承認日以降、治験として実施していた国内第Ⅲ相試験の長期投与試験（継続投与期）で投与継続中であつた被験者 15 例
実施期間	平成 24 年 12 月 (承認日) ～平成 25 年 6 月
用法・用量	原則として、国内第Ⅲ相試験の最終用法・用量で投与する。 製造販売後臨床試験責任医師又は製造販売後臨床試験分担医師が用量の変更が必要と判断した場合は、12.5 mg/日～100 mg/日の範囲で投与量を調整する。
観察期間	治験薬投与期終了後から市販薬使用の前日まで
予定症例数	15 例
評価項目	安全性：有害事象、副作用の発現状況 有効性：設定なし
投与症例数	15 例
安全性解析対象症例数	15 例
有効性解析対象症例数	15 例
備考	

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. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 59.5% (226/380 例) であり、承認時までの国内第Ⅲ相試験（短期投与試験）及び国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）における副作用発現割合 73.9% (17/23 例) 及び 73.7% (14/19 例) と比較して高くはなかった。

発現した主な副作用（発現割合 3%以上）は、傾眠 9.2% (35/380 例)、誤嚥性肺炎 6.8% (26/380 例)、血中プロラクチン増加 4.7% (18/380 例)、肝機能異常 4.2% (16/380 例)、抑うつ症状 3.4% (13/380 例) であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。

4.1.2. 重点調査事項

重点調査事項に関する事象の発現状況について表 3～表 8 に示す。

「うつ病及び自殺／自傷に関する有害事象発現状況」について、重篤な早朝覚醒型不眠症の 1 例の転帰は死亡であったが、報告医師は原疾患（ハンチントン病）の悪化による心肺停止で本剤との因果関係を否定している。「敵意／攻撃性に関する有害事象発現状況」について、未知事象の窒息の 5 例中 3 例は転帰死亡であったが、うち 2 例について報告医師は、原疾患（ハンチントン病又は乳癌）の関与と判断しており、他の 1 例についても薬剤以外の要因としてハンチントン病の関与を疑っていた。その他の重点調査事項についても特段の問題は認められなかった。

以上、重点調査事項いずれについても新たな問題点は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

表 3 うつ病及び自殺／自傷^{※1}に関する有害事象

	安全性解析対象症例			
	380			
	例数	%	件数	重篤症例
有害事象	33	8.7	42	10
精神障害	30	7.9	38	10
抑うつ症状	13	3.4	17	4
うつ病	9	2.4	10	1
気力低下	3	0.8	4	0
自殺念慮	2	0.5	2	2
抑うつ気分	1	0.3	1	0
気分変化*	1	0.3	1	0
早朝覚醒型不眠症	1	0.3	1	1
自殺企図	2	0.5	2	2
神経系障害	4	1.1	4	0
注意力障害*	1	0.3	1	0
過眠症	1	0.3	1	0
記憶障害*	1	0.3	1	0
精神運動障害*	1	0.3	1	0

*：未知の有害事象 MedDRA/J version (25.1)

※1：SMQ「うつ病および自殺／自傷」（広域）

表 4 認知機能^{※2}に関する有害事象発現状況

	安全性解析対象症例			
	380			
	例数	%	件数	重篤症例

有害事象	48	12.6	62	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.3	1	0
異常感*	1	0.3	1	0
精神障害	9	2.4	12	2
無為	3	0.8	5	0
激越	2	0.5	2	1
攻撃性*	1	0.3	1	1
妄想*	1	0.3	1	1
気分変化*	1	0.3	1	0
人格変化*	1	0.3	1	0
落ち着きのなさ	1	0.3	1	0
神経系障害	39	10.3	49	1
傾眠	35	9.2	42	0
認知障害	2	0.5	3	0
認知症	1	0.3	1	1
記憶障害*	1	0.3	1	0
精神運動亢進*	1	0.3	1	0
会話障害*	1	0.3	1	0

*：未知の有害事象 MedDRA/J version (25.1)
 ※2：SMQ「認知症」(広域)

表5 錐体外路症状※3に関する有害事象発現状況

有害事象	安全性解析対象症例			
	380			
	例数	%	件数	重篤症例
有害事象	28	7.4	33	4
精神障害	1	0.3	1	0
落ち着きのなさ	1	0.3	1	0
神経系障害	25	6.6	29	4
ジスキネジア*	8	2.1	10	3
運動緩慢	5	1.3	5	0
パーキンソニズム	5	1.3	5	0
アカシジア	2	0.5	2	0
舞踏病*	2	0.5	2	1
ジストニア	2	0.5	2	0
無動	1	0.3	1	0
精神運動亢進*	1	0.3	1	0
すくみ現象	1	0.3	1	0
筋骨格系および結合組織障害	3	0.8	3	0
筋固縮*	2	0.5	2	0
筋痙攣*	1	0.3	1	0

*：未知の有害事象 MedDRA/J version (25.1)
 ※3：SMQ「錐体外路症状」(広域)

表6 敵意／攻撃性※4に関する有害事象発現状況

有害事象	安全性解析対象症例			
	380			
	例数	%	件数	重篤症例
有害事象	16	4.2	17	8
精神障害	11	2.9	11	3
怒り	3	0.8	3	0
易刺激性*	3	0.8	3	0
激越	2	0.5	2	1
攻撃性*	1	0.3	1	1
躁病*	1	0.3	1	1
人格変化*	1	0.3	1	0
神経系障害	1	0.3	1	0
精神運動亢進*	1	0.3	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	1.3	5	5
窒息*	5	1.3	5	5

* : 未知の有害事象 MedDRA/J version (25.1)
 ※4 : SMQ 「敵意／攻撃性」 (広域)

表 7 意識障害^{※5}に関する有害事象発現状況

	安全性解析対象症例			
	380			
	例数	%	件数	重篤症例
有害事象	36	9.5	43	1
神経系障害	36	9.5	43	1
傾眠	35	9.2	42	0
意識レベル低下*	1	0.3	1	1

* : 未知の有害事象 MedDRA/J version (25.1)
 ※5 : HLT 「意識障害 NEC」

表 8 入眠及び睡眠維持障害^{※6}に関する有害事象発現状況

	安全性解析対象症例			
	380			
	例数	%	件数	重篤症例
有害事象	11	2.9	11	3
精神障害	11	2.9	11	3
不眠症	10	2.6	10	2
早朝覚醒型不眠症	1	0.3	1	1

※6 : HLT 「入眠および睡眠維持障害」 MedDRA/J version (25.1)

SMQ : 標準検索式、HLT : 高位語

また、承認申請の段階で、雌性動物における本薬のがん原性について検討されておらず、また、ヒトにおける主要代謝物 9-デスメチルβ-HTBZ¹⁾の安全性も十分に検討されていなかったことから、添付文書の「15.その他の注意」の項にその旨を記載している。その後、追加実施中であった9-デスメチルβ-HTBZの6つの毒性試験²⁾の結果及び雌性動物におけるがん原性に関する考察より、9-デスメチルβ-HTBZの毒性、雌性動物におけるがん原性について特段の問題は認められず、また、製造販売後の症例報告において、「妊婦、胚及び胎児、出生児への影響」に該当する症例報告はなく、「がん原性」に関して4例6件の報告（「胆嚢癌」、「隆起性皮膚線維肉腫」、「リンパ腫」、「結腸癌、肺転移、肝転移」）があったが、いずれも詳細が不明で本剤との因果関係は明確ではなかった。

以上より、9-デスメチルβ-HTBZの毒性試験の結果及び雌性動物におけるがん原性に関する考察、並びに製造販売後の副作用発現状況を踏まえ、添付文書の「15.その他の注意」の項の記載は削除可能と考える。

4.2. 製造販売後臨床試験

本試験における副作用発現割合は33.3% (5/15例)で、複数報告された副作用はなく、本試験における安全性に特段の問題は認められなかった。

4.3. 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

¹⁾ HTBZ : ジヒドロテトラベナジン

²⁾ ①試験の実施可能性を検討するための予備試験、②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（げっ歯類1種）、③細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames assay）、④がん原性試験（げっ歯類1種）、⑤胚及び胎児発生に関する試験（動物1種）、⑥In vitro染色体異常試験

できる重篤な副作用は 56 例 64 件、予測できない重篤な副作用は 88 例 153 件、予測できない非重篤な副作用は 99 例 210 件であった。なお、感染症報告はなかった。

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のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された主な副作用は表 9 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因、併用薬や前治療の影響等本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 9 「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	163	363	88	153	99	210
一般・全身障害および投与部位の状態	34	38	18	18	16	20
死亡	9	9	9	9	0	0
倦怠感	5	6	0	0	5	6
発熱	9	12	4	4	5	8
神経系障害	22	27	9	12	13	15
ジスキネジア	8	10	2	3	6	7
胃腸障害	21	35	12	22	9	13
腸閉塞	1	5	1	5	0	0
肝胆道系障害	10	12	4	4	7	8
肝機能異常	6	7	1	1	5	6
腎および尿路障害	16	20	4	5	12	15
頻尿	4	5	0	0	4	5
尿失禁	4	5	0	0	4	5
代謝および栄養障害	19	21	7	8	12	13
食欲減退	5	6	1	1	4	5
感染症および寄生虫症	35	89	24	31	13	58
気管支炎	4	6	0	0	4	6
肺炎	6	6	6	6	0	0
誤嚥性肺炎	10	10	10	10	0	0
尿路感染	5	30	1	1	5	29
気道感染	1	12	0	0	1	12
臨床検査	12	15	2	2	10	13
血中尿素増加	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version (25.1)

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. 使用成績調査

全般改善度：ハンチントン病統一評価尺度（以下、「UHDRS」）の評価項目のそれぞれの結果及び臨床所見等を本剤投与前後で総合的に比較し、「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 区分で調査担当医師が評価した。有効性解析対象症例 276 例から評価日が本剤の投与期間外であった 10 例を除いた 266 例中、最終評価時点³⁾での「有効」と評価された症例は 189 例で、本調査における有効症例率は 71.1%（189/266 例）であった。

³⁾ 24 カ月の評価がある場合は 24 カ月、それ以前の評価しかない場合はその時点を終局評価とした。

UHDRS の舞踏運動合計スコア（以下、「TCS」）の変化量：UHDRS の極限時の TCS⁴⁾（平均値±標準偏差、以下同様）は、投与開始前が 15.5±7.0（236 例）であり、最終評価時点⁵⁾では 11.8±7.1（266 例）と減少し、投与前との差は-3.7±6.6 であった。一方、国内第Ⅲ相試験（短期投与試験）の本剤投与 12 週後における UHDRS の TCS のベースラインからの変化量は-9.7±4.8、国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）の本剤投与 24 週後及び 48 週後におけるベースラインからの変化量は、それぞれ-11.1±4.5 及び-11.9±5.4 であり、本調査における変化量は国内第Ⅲ相試験と比較して小さな値であった。本調査においては、承認時までの試験では組み入れられていない本剤投与前の TCS が 10 未満の軽度の症例（51 例）が登録されていたことや、国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）の 24 週の本剤の投与量は 67.76±20.55 mg/日であったのに対し、本調査の 24 週の本剤の投与量は 46.34±25.63 mg/日であり、本剤の投与量が承認時までの試験と比較して低用量であったことなど患者背景等の違いが一因として考えられた。本調査における TCS の変化量が国内第Ⅲ相試験と比較して小さな値であった理由は明確ではないものの、本調査においても TCS はベースラインから減少しており、本調査結果からは本剤の有効性は否定されていないものとする。

5.2. 製造販売後臨床試験

継続投与終了日において、UHDRS の TCS の合計スコアにおける 15 例のベースライン（18.1±5.1）からの変化量は-10.9±5.9 であり、ベースラインに比し減少が認められた等、本試験において本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人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は 1 件、研究報告は 1 件あった。それらの概要を表 10 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会が、本剤の漸増法及び CYP2D6 阻害薬との併用に関して製品概要の改訂を勧告したとの情報（平成 27 年 8 月）
研究報告	Tardive syndromes（遅発性ジスキネジア及びジストニア）患者では、舞踏病患者と比較して、パーキンソニズムの発現率が高かったとする研究報告（令和 3 年 5 月）
備考	

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。

⁴⁾ 極限時の TCS は、ハンチントン病患者の病態を把握する UHDRS 中の評価項目の一つであり、顔・口・軀幹及び四肢の舞踏運動を点数化したもので、合計点数が小さいほど良好な結果である。

⁵⁾ 評価 24 カ月目以前かつ最も日付の新しい時点を最終評価時点とした。

また、機構は、本品目の承認条件については、製造販売後における調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

なお、製造販売後に実施された 9-デスマチルβ-HTBZ の毒性試験の結果及び雌性動物におけるがん原性に関する考察、並びに製造販売後の副作用報告において発がん性に係る特段の懸念は示されていないことから、添付文書の「15.その他の注意」の項の記載を削除するとの申請者の見解は受け入れ可能と考える。

以上