

再審査報告書

令和 7 年 2 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オーファディンカプセル 2 mg オーファディンカプセル 5 mg オーファディンカプセル 10 mg
有 効 成 分 名	ニチシノン
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	高チロシン血症 I 型
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 26 年 12 月 26 日
再 審 査 期 間	8 年
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。
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（1）である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。本品目に係る承認条件（2）については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、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

オーファディンカプセル 2 mg、同カプセル 5 mg 及び同カプセル 10 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 眼障害 血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症 	<ul style="list-style-type: none"> チロシン濃度上昇による影響 発達・認知障害 生殖発生毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 年齢による影響
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（オーファディンを処方する前にご確認ください）の作成と提供 患者向け資材（オーファディンを服用される患者さんとそのご家族へ）の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

オーファディンカプセル 高チロシン血症 I 型患者に対する使用成績調査 (OFA001)	
目的	使用実態下における高チロシン血症 I 型患者に対する本剤の安全性及び有効性について検討する。
安全性検討事項	眼障害、血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症、チロシン濃度上昇による影響、発達・認知障害、生殖発生毒性、年齢による影響における安全性
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全例
実施期間	平成 27 年 4 月～令和 4 年 4 月
目標症例数	本剤が投与された全例
観察期間	最長 7 年
実施施設数	6 施設
収集症例数	9 例*
安全性解析対象症例数	8 例
有効性解析対象症例数	8 例
備考	* : 転院に伴う重複症例 1 例を含む

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（オーファディンを処方する前にご確認ください）の作成と提供	
目的	本剤による副作用について、医療従事者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	眼障害、生殖発生毒性
具体的な方法	納入時にMRが提供、説明し、患者指導及び資材の活用を依頼する。
実施期間	承認日～実施中
備考	

表5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（オーファディンを服用される患者さんとそのご家族へ）の作成と提供	
目的	本剤による副作用について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	眼障害、生殖発生毒性
具体的な方法	医療機関へMRが提供、説明し、患者への提供及び本資材を活用した患者指導を依頼する。
実施期間	承認日～実施中
備考	

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 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は、表6のとおりであった。安全性解析対象症例数が少なく、承認時までの臨床試験（NTBC試験）における有害事象発現状況（42.3%（123/291例）、12.7例/100人年）と比較することには限界があるが、本調査における副作用の発現状況は臨床試験で示された安全性プロファイルと同様の傾向であった。「使用上の注意」から予測できない事象として、重篤な発達・認知障害である知的能力障害1例が認められたが、当該事象は本剤投与開始後に成長とともに判明しており、原疾患又は本剤との因果関係について明確な情報は得られなかった。以上より、現時点での追加の安全対策は不要と考えるが、今後も情報収集に努めるとした。

表6 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	8	
副作用発現症例数	6	
副作用発現割合	75.0%	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
眼障害※1	0	1 (12.5)
血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症※2	0	0
重要な潜在的リスク		
チロシン濃度上昇による影響※3	4 (50.0)	2 (25.0)
発達・認知障害※4	1 (12.5)	0
生殖発生毒性※5	0	0

MedDRA/J version (25.1)

下記リスクの定義において、MedDRAの標準検索式をSMQ、高位グループ語をHLGT、高位語をHLT、基本語をPTとし、

MedDRA を省略する。

*¹ : HLT「角膜感染、浮腫および炎症」、HLT「虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症」、PT「羞明」、PT「眼刺激」、PT「結膜炎」、PT「眼痛」、PT「角膜混濁」のいずれかに該当する事象

*² : SMQ「造血障害による白血球減少症」(広域)、SMQ「造血障害による血小板減少症」(広域) のいずれかに該当する事象

*³ : PT「アミノ酸濃度増加」、PT「チロシン血症」のいずれかに該当する事象

*⁴ : HGLT「認知および注意障害」、PT「発育遅延」、HLGT「発達障害」、PT「発達性会話障害」、HLT「認知力発達障害」のいずれかに該当する事象

*⁵ : リスクの定義は設定せず、妊娠症例を確認した場合に詳細を確認することとした

重要な不足情報である「年齢による影響」について、成人（15歳以上）における副作用の発現状況を検討した。成人（15歳以上）に該当する症例は1例であり、重篤な副作用としてアミノ酸濃度増加1件が認められたが、成人（15歳以上）に特有の副作用ではなく、現時点では追加の安全対策は不要と考えるが、今後も情報収集に努めることとした。

4.2 副作用及び感染症

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（又は収集した）副作用症例報告のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤3例6件、非重篤2例2件であり、「使用上の注意」から予測できる副作用のうち重篤4例4件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は表7のとおりであった。なお、感染症報告¹⁾はなかった。

いずれの副作用に関しても、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない副作用

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	5	8	3	6	2	2
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	2	1	2	0	0
肝細胞癌	1	1	1	1	0	0
限局性結節性過形成	1	1	1	1	0	0
内分泌障害	1	1	1	1	0	0
甲状腺機能低下症	1	1	1	1	0	0
神経系障害	1	1	1	1	0	0
知的能力障害	1	1	1	1	0	0
肝胆道系障害	1	1	1	1	0	0
肝不全	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1
湿疹	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	1	1	0	0	1	1
血尿	1	1	0	0	1	1
臨床検査	1	1	1	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (25.1)

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68条の10第1項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

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

本調査においては、有効性の指標として尿中サクシニルアセトン濃度、 α -フェトプロテイン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン、総胆汁酸、アルブミン、トロンボテスト、プロトロンビン時間、ヘパプラスチン及び活性化部分トロンボプラスチン時間の推移を検討した。結果は図1のとおりであり、症例数が少なく、投与期間も異なるため、評価は困難であるものの、本剤投与開始後に肝機能の改善傾向がある症例が認められた。また、高チロシン血症I型の患者7例²⁾における累積生存率は85.7% [95%信頼区間：33.4-97.9]であり（図2）、承認時までの臨床試験における結果（2年後：94% [95%信頼区間：91-98]、6年後：94% [95%信頼区間：84-100]）と同程度であった。

以上の結果から、本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

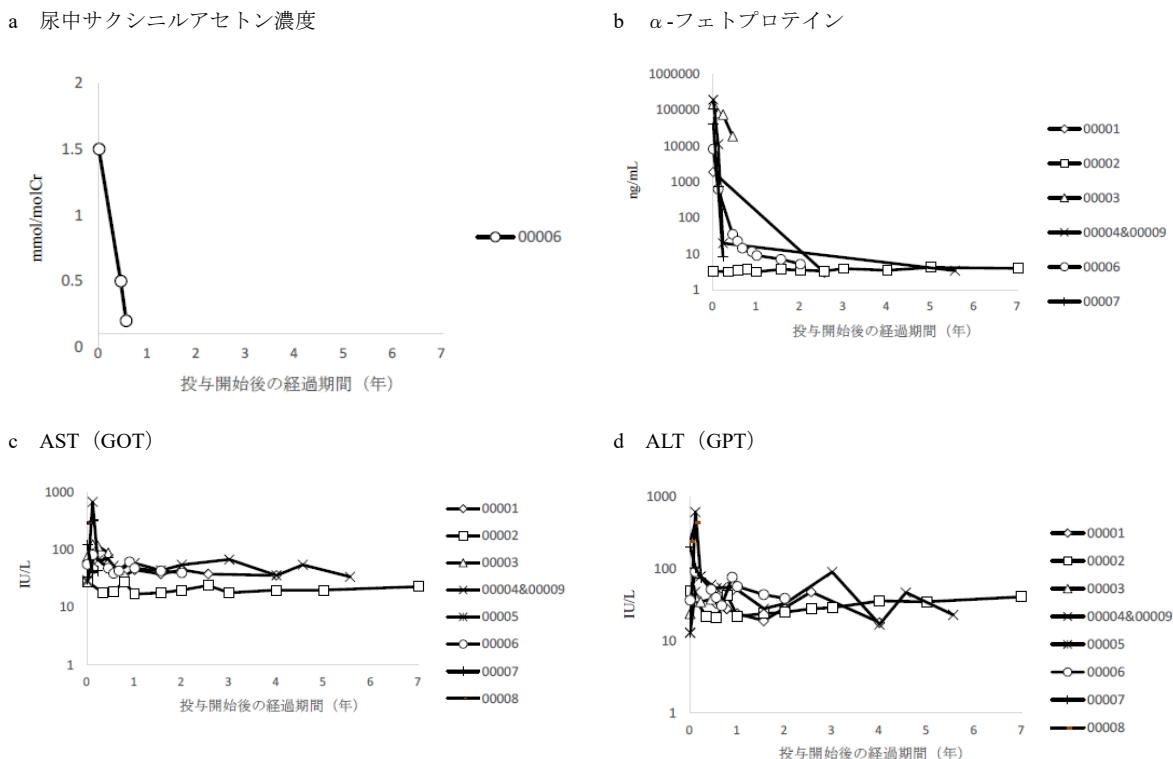


図1 有効性評価項目（臨床検査値）の経時的推移（有効性解析対象症例）

注) 凡例の数字（0000x）は症例番号を示す。症例00004及び症例00009は転院に伴う同一症例であるため、データを一つに統合した。

²⁾ 本調査の有効性解析対象症例8例のうち、高チロシン血症I型が否定された1例を除いた。

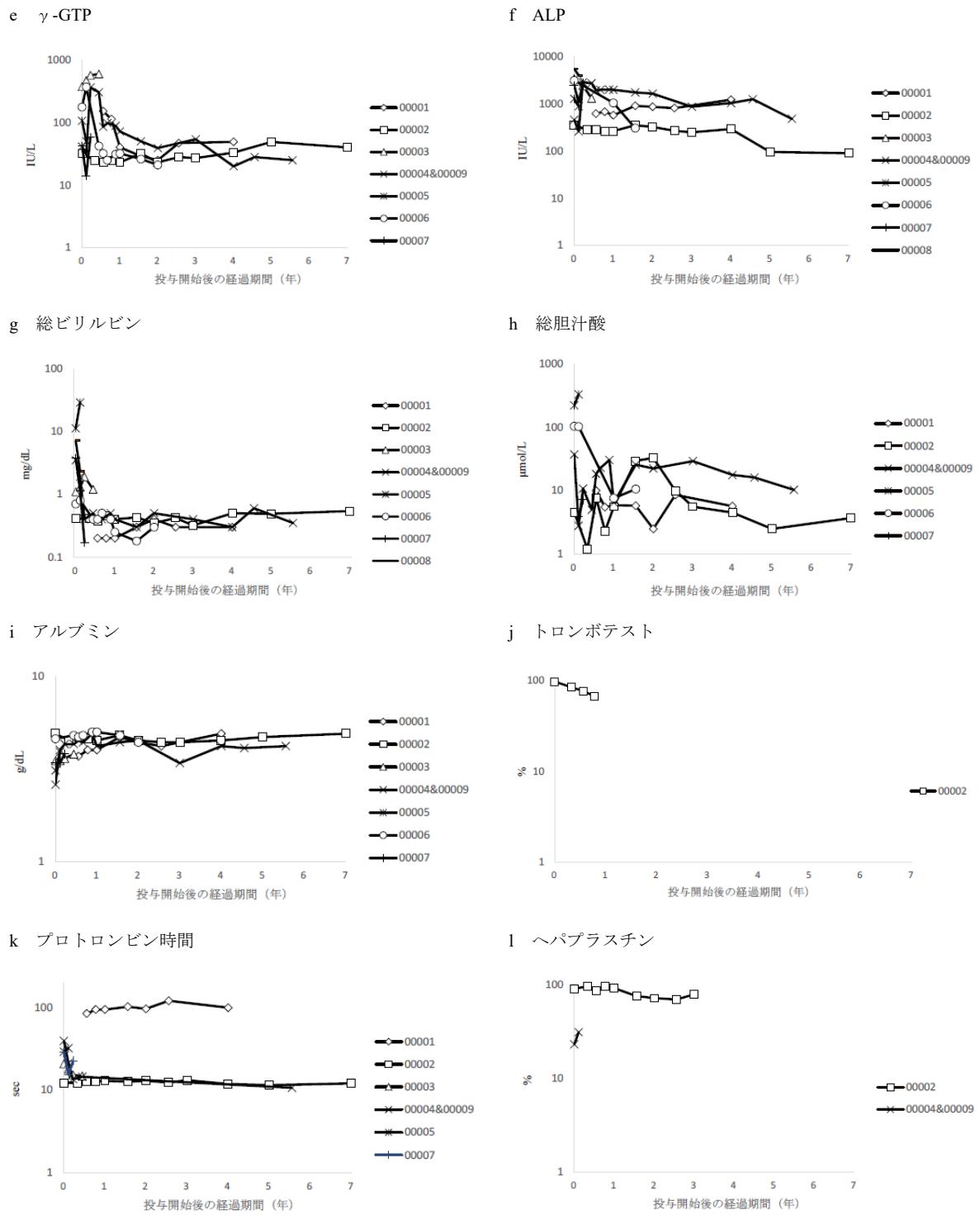


図1 有効性評価項目（臨床検査値）の経時的推移（有効性解析対象症例）（続き）

注) 凡例の数字（0000x）は症例番号を示す。症例00004及び症例00009は転院に伴う同一症例であるため、データを一つに統合した。

m 活性化部分トロンボプラスチン

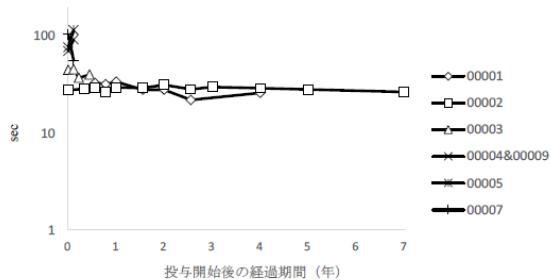


図1 有効性評価項目（臨床検査値）の経時的推移（有効性解析対象症例）（続き）

注) 凡例の数字(0000x)は症例番号を示す。症例00004及び症例00009は転院に伴う同一症例であるため、データを一つに統合した。

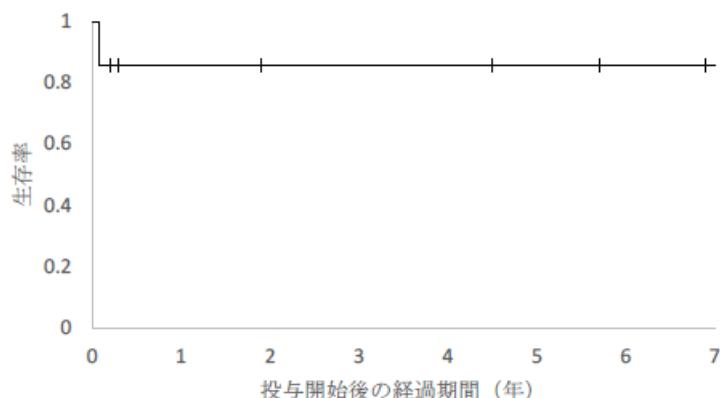


図2 本剤投与開始後の累積生存率のKaplan-Meier生存プロット
(有効性解析対象症例のうち高チロシン血症I型の症例)

6. 措置報告及び研究報告

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。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は3件であり、研究報告はなく、概要は表8のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の要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8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州添付文書が改訂され、本剤投与開始後少なくとも年1回、定期的に細隙灯顕微鏡検査を実施する旨が追記されたとの報告（平成30年12月） ② 欧州添付文書が改訂され、薬物相互作用に関する注意喚起が追記されたとの報告（令和元年5月） ③ 米国添付文書が改訂され、治療中の定期的な眼検査の実施と、薬物相互作用に関する注意喚起が追記されたとの報告（令和元年6月）
研究報告	該当なし
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。

また、機構は、本剤の承認条件（1）である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。本品目に係る承認条件（2）については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。

以上