

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

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

	カプセル 2mg	カプセル 5mg
承認番号	22600AMX01383	22600AMX01384
販売開始	2015年4月	

	カプセル 10mg
承認番号	22600AMX01385
販売開始	2015年4月

貯法: 2~8℃で保存
有効期間: 2年

Orfadin[®] Capsules 2mg・5mg・10mg

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分 (1カプセル中)	添加剤
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	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
			表	裏	
オーファディン カプセル 2mg	硬カプセル剤	白色			NTBC2mg
			号数	重量	
			3号	約0.26g	
オーファディン カプセル 5mg	硬カプセル剤	白色			NTBC5mg
			号数	重量	
			3号	約0.26g	
オーファディン カプセル 10mg	硬カプセル剤	白色			NTBC10mg
			号数	重量	
			3号	約0.26g	

4. 効能又は効果

高チロシン血症 I 型

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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1.5mg/kgに増量することを検討すること。
- 7.2 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- ・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 μ mol/L未満に保つこと。
 - ・血漿中チロシン濃度が500 μ 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。
- 8.3 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。
[11.1.1参照]
- ・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。
 - ・患者に自覚症状がない場合があるため、血漿中チロシン濃度のコントロールが不良な場合等、患者の状態に応じて治療開始後も定期的に、眼の細隙灯顕微鏡検査を行うこと。
- 8.4 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。
- 8.5 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。[11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明すること。

[9.5参照]

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。投与する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明すること。ヒトで胎盤を通過することが報告されている^{1)~3)}。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、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。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

10. 相互作用

本剤はCYP2C9、有機アニオントランスポーター1及び3（OAT1及び3）を阻害する。また、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。[16.4、16.7.2参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン フェニトイン 等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤のCYP2C9阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。
OAT1/OAT3の基質となる薬剤 フロセミド メトトレキサート バリシチニブ 等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤のOAT1/OAT3阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

結膜炎、角膜混濁、角膜炎、羞明、眼痛（各1～10%未満）、眼瞼炎（0.1～1%未満）等の眼障害があらわれることがある。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。[8.3参照]

11.1.2 血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症（各1～10%未満）

[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満
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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

健康成人に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

AUC($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax*(h)	t _{1/2} (h)
599±153	7.7±1.0	2.8(1.7～11.1)	54.5±13.0

※：中央値（範囲）

平均値±標準偏差

16.1.2 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（外国人データ）。

- ・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。
- ・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 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 増加すると考えられた。
- ・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。

16.3 分布

健康成人男性にニチシノン1mg/kgを空腹時に単回経口投与^{注)}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（外国人データ）。主な結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*試験）。

16.4 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⁴⁾。[10.参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床薬物相互作用試験

併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響は以下の表に示すとおりである⁵⁾（外国人データ）。[10.2参照]

併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬	併用薬の用量	本剤の用量 ^{注)} 投与期間	例数	幾何平均比 (90%信頼区間) (併用投与/単独投与)	
				AUC	Cmax
トルブタミド (CYP2C9 基質)	500mg 単回	80mg/日 16日間	18	2.31 (2.11~2.53)	1.16 (1.11~1.21)
フロセミド (OAT1/OAT3 基質)	20mg 単回	80mg/日 15日間	18	1.72 (1.63~1.81)	1.12 (1.08~1.15)
クロルゾキサゾン (CYP2E1 基質)	250mg 単回	80mg/日 16日間	18	0.73 (0.67~0.80)	0.82 (0.67~0.99)
メトプロロール (CYP2D6 基質)	50mg 単回	80mg/日 16日間	18	0.95 (0.88~1.03)	1.06 (0.90~1.25)

16.7.2 *In vitro* 試験

ニチシノン[®]はCYP2C9を阻害した (IC₅₀=46μmol/L) が、CYP1A2、2C19及び3Aに対しては阻害しなかった。また、ニチシノン[®]はCYP1A2、2B6及び3Aに対して顕著な誘導作用を示さなかった⁶⁾。ニチシノン[®]は有機アニオントランスポーター1(OAT1)及びOAT3を阻害した (IC₅₀=6.87μmol/L及び3.11μmol/L)。P-糖蛋白質 (P-gp)、乳癌耐性蛋白質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1 (OATP1B1)、OATP1B3及び有機カチオントランスポーター2 (OCT2) に対する阻害作用は弱く、臨床用量では阻害しないと考えられた。P-gpの基質ではなかった⁷⁾。[10.参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外 NTBC 試験

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1mg/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。食事療法のみを報告値を対照群⁸⁾ 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		食事療法のみを対照群*	
	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., 1994⁸⁾ 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。

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)} 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) 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。)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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⁹⁾。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¹⁰⁾。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いる。

18.2 サクシニルアセトン産生抑制作用

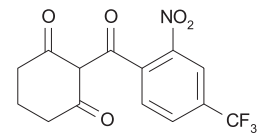
遺伝性高チロシン血症I型患者 (乳児及び小児) において、ニチシノン[®]の反復経口投与 (0.1~0.6mg/kg/日) により尿中SA及び血漿中SAが低下することが報告されている¹¹⁾。

19. 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°C

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。

20. 取扱い上の注意

本品は2~8°Cで保存することにより品質保持をはかっているため、以下の点に注意すること。

- ・ボトルから取り出した後は、速やかに服用し、速やかにキャップを閉め、冷蔵庫に保管すること。
- ・凍結を避けること。

21.承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。

22.包装

- 〈オーファディンカプセル 2mg〉
60 カプセル (ボトル)
- 〈オーファディンカプセル 5mg〉
60 カプセル (ボトル)
- 〈オーファディンカプセル 10mg〉
60 カプセル (ボトル)

23.主要文献

- *1) Vanclooster, A. et al. : JIMD Rep. 2012; 5: 27-33 [OFA-00082]
- *2) Garcia Segarra, N. et al. : J. Inherit. Metab. Dis. 2010; 33 (3) : S507-S510 [OFA-00083]
- *3) Kassel, R. et al. : J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015; 60(1) : e5-e7 [OFA-00084]
- 4) Herebian, D. et al. : Rapid Commun. Mass Spectrom. 2010; 24(6) : 791-800 [OFA-00005]
- 5) 社内報告書：臨床薬物相互作用試験・ニチシノンのCYP及びトランスポーターに対する阻害作用の評価 (DIR180300)
- 6) 社内報告書：ニチシノンのCYP分子種に対する阻害及び誘導作用 (2014年12月26日承認CTD 2.7.2.2.1.3) (DIR180155)
- 7) 社内報告書：ニチシノンのトランスポーターに対する阻害作用及び基質評価 (DIR180301)
- 8) van Spronsen, F. J. et al. : Hepatology 1994 ; 20 (5) : 1187-1191 [OFA-00014]
- 9) Kvittingen, E. A. et al. : J. Inherit. Metab. Dis. 1991 ; 14(4) : 554-562 [OFA-00019]
- 10) Mitchell, G. A. et al. : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th Ed. 1995 : 1077-1106 [OFA-00016]
- 11) Lindstedt, S. et al. : Lancet 1992 ; 340 (8823) : 813-817 [OFA-00006]

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号