

日本標準商品分類番号

873999

2021年8月改訂(第6版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

高チロシン血症 I 型治療剤

ニチシノンカプセル

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

Orfadin[®] Capsules 2mg・5mg・10mg

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 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) |
| 規格・含量 | オーファディンカプセル 2mg : 1カプセル中にニチシノン 2mg を含有 オーファディンカプセル 5mg : 1カプセル中にニチシノン 5mg を含有 オーファディンカプセル 10mg : 1カプセル中にニチシノン 10mg を含有 |
| 一般名 | 和名: ニチシノン(JAN) 洋名: Nitisinone(JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日: 2014年12月26日 薬価基準収載年月日: 2015年2月24日 販売開始年月日: 2015年4月14日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売: アステラス製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 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 TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/ |

本 IF は 2021 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|------------------------------|----------|--|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 14 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... | 14 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 薬理作用..... | 14 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 1 | VII. 薬物動態に関する項目 | 21 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 2 | 1. 血中濃度の推移..... | 21 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 25 |
| 6. RMPの概要..... | 2 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 25 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 4. 吸収..... | 26 |
| 1. 販売名..... | 3 | 5. 分布..... | 26 |
| 2. 一般名..... | 3 | 6. 代謝..... | 28 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 | 7. 排泄..... | 28 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 3 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 29 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 3 | 9. 透析等による除去率..... | 29 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 3 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 29 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. その他..... | 29 |
| 1. 物理化学的性質..... | 4 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 30 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 4 | 1. 警告内容とその理由..... | 30 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 4 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 30 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 30 |
| 1. 剤形..... | 5 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 30 |
| 2. 製剤の組成..... | 5 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 30 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 6 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 31 |
| 4. 力価..... | 6 | 7. 相互作用..... | 32 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 6 | 8. 副作用..... | 33 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 6 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 37 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 6 | 10. 過量投与..... | 37 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 6 | 11. 適用上の注意..... | 38 |
| 9. 溶出性..... | 6 | 12. その他の注意..... | 38 |
| 10. 容器・包装..... | 7 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 39 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 7 | 1. 薬理試験..... | 39 |
| 12. その他..... | 7 | 2. 毒性試験..... | 39 |
| V. 治療に関する項目 | 8 | X. 管理的事項に関する項目 | 43 |
| 1. 効能又は効果..... | 8 | 1. 規制区分..... | 43 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 8 | 2. 有効期間..... | 43 |
| 3. 用法及び用量..... | 8 | 3. 包装状態での貯法..... | 43 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 8 | 4. 取扱い上の注意..... | 43 |
| 5. 臨床成績..... | 9 | 5. 患者向け資材..... | 43 |
| | | 6. 同一成分・同効薬..... | 43 |
| | | 7. 国際誕生年月日..... | 43 |

目次

| | | |
|---------------|---------------------------------------|-----------|
| 8. | 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 44 |
| 9. | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容 | 44 |
| 10. | 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 44 |
| 11. | 再審査期間 | 44 |
| 12. | 投薬期間制限に関する情報 | 44 |
| 13. | 各種コード | 44 |
| 14. | 保険給付上の注意 | 44 |
| X I. | 文献 | 45 |
| 1. | 引用文献 | 45 |
| 2. | その他の参考文献 | 46 |
| X II. | 参考資料 | 47 |
| 1. | 主な外国での発売状況 | 47 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 48 |
| X III. | 備考 | 50 |
| 1. | 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 | 50 |
| 2. | その他の関連資料 | 50 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

遺伝性高チロシン血症 I 型(hereditary tyrosinemia type 1 : HT-1)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し、また肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma : HCC)の発症リスクがあることが報告されている¹⁻⁵⁾。HT-1 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の先天性異常にあり⁶⁾、この酵素の活性低下は肝臓及び腎臓において、上流の中間代謝物であるフマリルアセト酢酸及びマレイルアセト酢酸の組織中への蓄積を招き、臓器障害をもたらす。また、これら中間代謝物の一部が変換されたサクシニルアセトン及びサクシニルアセト酢酸も HT-1 における組織障害の原因物質であり、更にこれらはヘム合成経路においてポルフォビリノーゲン合成酵素を阻害することにより、その基質である 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³⁾。こうした毒性代謝物の蓄積は出生時に始まり、表現型の重症度は発症年齢によって異なる^{1,4)}。なお、欧州及び北米における発症率は出生 100,000 人当たり約 1 人であり、日本における発症率は不明である。

従来、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³⁾。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⁴⁾、全般的転帰は不良であった。また、当時は肝移植が食事療法の唯一の代替選択肢であり、代謝異常の改善並びにHCC予防のために早期肝移植が推奨された⁷⁾。ただし、移植後の転帰は、回復、死亡、あるいは副作用として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。

こうした中、ニチシノン[®]は HT-1 に対する治療薬として有望であることが報告され⁸⁾、有効性を実証すべくグローバル試験(NTBC 試験)が開始された。ニチシノンはコンパッションネートユース(人道的使用)として、要請に応じ Sahlgrenska University Hospital(Gothenburg, Sweden)より全世界の病院へ提供され、1994 年後期からは提供元が Swedish Orphan AB(現 Swedish Orphan Biovitrum ; SOBI 社, Stockholm, Sweden)へと移行した。このコンパッションネートユースにより、HT-1 患者の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 治療の第一選択薬であり^{9,10)}、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ている。

わが国では、2006～2008 年に開催された未承認薬使用問題検討会議にて、本剤の開発が検討されたものの最終的に断念された。しかし、2010 年に第 1 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて再検討された結果、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。アステラス製薬は SOBI 社と連携の上、承認申請を行い、2014 年 12 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. チロシン分解経路の第二段階である酵素の 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase : HPPD)阻害薬である。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
2. フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ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)患者での有害な中間代謝物であるマレイルアセト酢酸及びフマリルアセト酢酸、並びにサクシニルアセトン及びサクシニルアセト酢酸の産生・蓄積を抑制することで病態を改善することが期待される。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
3. 日本人の HT-1 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²⁾における投与期間ごとの報告において、重大な副作用として、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。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)(承認時：2014 年 12 月)

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。)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | | |
|--------------------------|--------|--|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
| RMP | 有 | 「I.6.RMPの概要」の項参照 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 有 | <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材: オーフアディンを処方する前にご確認ください(「XIII.2.その他の関連資料」の項参照) 患者向け資材: オーフアディンを服用される患者さんとそのご家族へ(「XIII.2.その他の関連資料」の項参照) |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- ・医薬品リスク管理計画(RMP)を策定の上、適切に実施すること。(「I.6.RMPの概要」の項参照)
- ・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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

| 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】 |
| 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 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 長期投与における有効性 | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要 |
|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 使用成績調査 |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オーファデインカプセル 2mg、オーファデインカプセル 5mg、オーファデインカプセル 10mg

(2) 洋名

Orfadin Capsules 2mg、Orfadin Capsules 5mg、Orfadin Capsules 10mg

(3) 名称の由来

Orphan Drug をもとにした造語である。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ニチシノン(JAN)

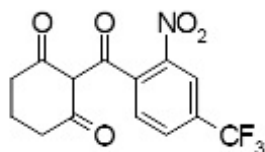
(2) 洋名（命名法）

Nitisinone(JAN)、nitisinone(r-INN)

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₀F₃NO₅

分子量：329.23

5. 化学名（命名法）又は本質

2-[2-Nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ASP1902

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

(20℃)

| 溶媒 | 溶解度(mg/mL) | 日本薬局方の溶解性の表現 |
|-----------------|----------------------|--------------|
| 水 | 5×10^{-3} | ほとんど溶けない |
| 2mol/L 塩酸 | $< 1 \times 10^{-3}$ | ほとんど溶けない |
| 2mol/L 水酸化ナトリウム | 75 | やや溶けやすい |
| メタノール | 15 | やや溶けにくい |
| エタノール(99.5) | 12 | やや溶けにくい |

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：140～142℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|----------------|-------------|-------|----------------|-----|
| 長期保存試験 | 25℃、60%RH | 60 箇月 | 褐色ガラス瓶 (密栓) | 規格内 |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | 6 箇月 | 褐色ガラス瓶 (密栓) | 規格内 |
| 苛酷試験 (光安定性) | 120 万 lx・hr | — | ポリエチレンバッグ | 規格内 |

測定項目：性状、類縁物質、乾燥減量、微生物限度(長期保存試験及び加速試験のみ測定)、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)赤外吸収スペクトル測定法

(2)示差走査熱量測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

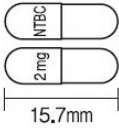
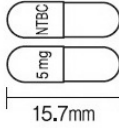
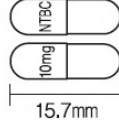
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 色 | 外形 | 号数 | 重量 |
|----------------------|----|---|----|---------|
| オーファデイン カプセル 2mg | 白色 |  | 3号 | 約 0.26g |
| オーファデイン カプセル 5mg | 白色 |  | 3号 | 約 0.26g |
| オーファデイン カプセル 10mg | 白色 |  | 3号 | 約 0.26g |

(3) 識別コード

オーファデインカプセル 2mg : NTBC 2mg

オーファデインカプセル 5mg : NTBC 5mg

オーファデインカプセル 10mg : NTBC 10mg

(4) 製剤の物性

内容物：白色の粉末

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

| | 有効成分 (1 カプセル中) | 添加剤 |
|------------------|-------------------|--|
| オーファデインカプセル 2mg | ニチシノン 2mg | 内容物：部分アルファー化デンプン カプセル本体：添加物として、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 ソルビタンを含む |
| オーファデインカプセル 5mg | ニチシノン 5mg | |
| オーファデインカプセル 10mg | ニチシノン 10mg | |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ニチシノンの類縁物質。なお、原薬由来の類縁物質は製剤中では増加しない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

オーファディンカプセルの各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 | |
|--------|-------------|--------------------|---------|----------|--|
| 長期保存試験 | 5°C (暗所) | 36 箇月 | ポリエチレン瓶 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 30°C、60%RH (暗所) | 12 箇月 | ポリエチレン瓶 | 2mg カプセル： 3 箇月で類縁物質の増加が認められ規格外となった。また、6 箇月で着色し、規格外となった。 10mg カプセル： 6 箇月で着色し、規格外となった。また、12 箇月で類縁物質の増加が認められ規格外となった。 |
| | 温湿度 | 40°C、75%RH (暗所) | 6 箇月 | ポリエチレン瓶 | 2mg カプセル： 1 箇月で着色及び類縁物質の増加が認められ規格外となった。 10mg カプセル： 1 箇月で着色し規格外となった。また、3 箇月で類縁物質の増加が認められ規格外となった。 |
| | 光 | キセノンランプ 50000lx | 1 日 | シャーレ(開放) | 規格内 |

試験項目：性状、溶出試験、類縁物質、含量、(長期保存試験のみ)微生物限度試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法(パドル法)により試験を行うとき、これに適合する。

条件：試験液 pH 6.8 リン酸塩緩衝液、1000mL

回転数 毎分 50 回転

試験成績：30 分間の Q 値は 75%に適合する。

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 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)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[ボトル包装]

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高チロシン血症 I 型

(解説)

本剤は、チロシン分解経路の第二段階である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(HPPD)を阻害することによって、マレイルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸、サクシニルアセトン及びサクシニルアセト酢酸といった毒性代謝物の生成を抑制し、遺伝性高チロシン血症 I 型患者の病態を改善すると考えられる。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠¹¹⁾

正式な用量設定試験は実施されていない。ニチシノンの用法及び用量は、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いる。

パイロット試験の結果をもとに、当初は 1 日用量として 0.6mg/kg が推奨されたが、投与経験が増えるに従い、この用量では血清中ニチシノン濃度が生化学的作用に必要な 20~30µmol/L に達しないことが示された。1993 年中頃からは、初回 1 日用量として 1mg/kg が推奨され^{注)}、効果不十分の場合は、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ことが指示された。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、1.2mg/kg を超える用量^{注)}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 3.0mg/kg^{注)}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た。したがって、1 日 2mg/kg を超える投与は避ける必要があると考えた。

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。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

(解説)

7.1 投与量調節のため、臨床検査の検査頻度は、患者の年齢や病状の程度などを考慮した上で、投与開始後 1 年までは、症状が安定し管理できるようになるまで毎月検査を実施すること⁹⁾。投与開始 1 年以降は、患者の症状により検査間隔を延長することができる。肝画像検査については、α-フェトプロテインの増加がみられた場合や期待される減少効果がみられない場合は、速やかに実施すること⁹⁾。また、肝臓に小結節の所見がみられる患者では 3~6 カ月ごと、生後 1~2 年以降に高チロシン血症 I 型と診断さ

V. 治療に関する項目

れた患者では6ヵ月ごとに検査を実施すること。

NTBC試験においてサクシニルアセトン(SA)の尿中排泄は、ニチシノン投与開始から2ヵ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、また90%以上の患者で、投与開始後1週間以内に基準限界値未満への低下を認めた。一方で、SAの尿中排泄が一度正常になった患者でも、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、尿中SA排泄増加の再発と血清中ニチシノン濃度低下との間に統計学的に有意な相関が認められた。したがって、投与開始後1ヵ月を経過しても尿中SAが検出される場合、血清中ニチシノン濃度の上昇が十分でないことが考えられることから、投与量の増量を検討すること¹²⁾。

7.2 NTBC試験では、3つの年齢区分(0~6ヵ月、6~24ヵ月、24ヵ月超)間で比較すると、低年齢ほど高用量で投与される傾向があったが、年齢区分ごとの投与量に大きな違いはなかった¹²⁾。用量の調節に関しては、生化学パラメータを基に総合的に判断する必要がある。なお、カプセルのままの服薬が困難で、医師の指示により脱カプセルでの服用を行う場合には、小冊子「オーファディンを服用される患者さんとそのご家族へ」を用いて、冷蔵保管から脱カプセルによる服用方法を説明すること(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)。また、脱カプセルは服薬直前に行い、速やかに全量を服薬するよう指示すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 分類 | 試験名 | 対象 | 試験デザイン | 内容 |
|------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|
| 第I相試験 | 健康成人被験者での溶液とカプセル剤の比較試験 | 健康男性10例 | 非盲検、無作為化、2期クロスオーバー試験 | 溶液及びカプセル剤(初期製剤)の薬物動態及び安全性に関する解析 |
| 第II/III相試験 | NTBC試験 (投与期間:1991年2月~1997年8月) | HT-1患者207例 (日本人1例を含む) | 多国籍、多施設、非盲検、非対照、コンパッションネートユース試験 | 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III相試験 | NTBC試験 (投与期間:1993年7月~2000年3月) | HT-1患者250例 (日本人1例を含む) | 多国籍、多施設、非盲検、非対照、コンパッションネートユース試験 | 投与方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及び安全性に関する相補的解析 |

(2) 臨床薬理試験

(外国人データ)¹³⁾

健康成人男性被験者10例を対象に、クロスオーバー法にてニチシノンの溶液¹³⁾又はカプセル剤1.0mg/kgを空腹時に単回経口投与し、薬物動態及び安全性について検討した。

ニチシノンの投与による忍容性は全般に良好であった。バイタルサイン及び臨床検査データに臨床的に問題となる変化や傾向は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

パイロット試験(最初のニチシノン投与に関する臨床報告)⁸⁾

(外国人データ)

小児高チロシン血症 I 型患者 5 例(投与開始時年齢 2 ヶ月～6 歳 10 ヶ月)を対象に、本剤を 1 日 0.1mg/kg～1 日 0.6mg/kg^{注)}にて経口投与した。各患者は個別に 7～9 ヶ月間追跡した。ニチシノンの 1 日用量は 1 例では 0.1mg/kg から開始し、4 例は 0.2mg/kg から開始した。3 例は観察期間中に 0.6mg/kg まで増量した。ニチシノン投与により、尿中及び血漿中サクシニルアセトン、血球中ポリフォビリンノーゲン合成酵素及び尿中 5-アミノレブリン酸が速やかに改善した。また、全例において肝機能の改善が認められた。観察終了時点において 1 例で肝実質像が正常化した。α-フェトプロテイン値は全例で減少したが、1 例は 1,500µg/L まで増加した。ニチシノン投与の 6 年前に高チロシン血症 I 型と診断された患者は、肝臓癌により肝移植を受けた。

注) 本剤はカプセル剤であり、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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認時(2014 年 12 月)に次の承認条件が付された。

「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」

承認条件に基づき、観察期間最長 7 年間の全例調査を実施する。

【調査の目的】

ニチシノンを投薬したすべての患者に対する安全性及び有効性を確認する。

重点調査項目：

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

V. 治療に関する項目

(7) その他

海外 NTBC 試験

1) 食事療法との比較解析

(日本人 1 例を含む外国人データ)

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、初回推奨用量を 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比較対象とし、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 | |
| | 5 年 | 10 年 | 5 年 | 10 年 |
| <2 ヶ月 | 82 | — | 28 | — |
| >2~6 ヶ月 | 95 | 95 | 51 | 34 |
| >6 ヶ月 | 92 | 86 | 93 | 59 |

2) 主要解析¹⁴⁾

(日本人 1 例を含む外国人データ)

遺伝性高チロシン血症 I 型患者を対象に、日本を含む 25 カ国 87 医療機関の治験責任医師 96 名により医師主導型として開始された多国籍、多施設、非盲検、非対照、コンパッションエートユース試験である NTBC 試験を実施した。1991 年 2 月～1997 年 8 月の期間に、尿中又は血漿中のサクシニルアセトンにより遺伝性高チロシン血症 I 型と確定診断された 207 例(投与開始時月齢 0～24 ヶ月 142 例、>24 ヶ月 65 例)が試験に組み入れられた¹⁵⁾。患者は、チロシン及びフェニルアラニン制限食事療法との併用にて本剤を 1 日 2 回経口投与し、投与開始前から観察期間終了時(あるいは死亡又は肝移植)まで追跡した。なお、1991 年 12 月以降の推奨初回 1 日用量は 0.6mg/kg であった。1993 年以降、推奨初回 1 日用量は原則的に 1mg/kg とし、適宜用量を調節した(1 日用量が 3.0mg/kg を超えることはなかった¹⁶⁾)。評価項目は、死亡、肝移植、癌、急性ポルフィリン症のいずれかによる治療の失敗、サクシニルアセトン生成及びポリフォビリノーゲン合成酵素活性に対するニチシノンの作用及びこの作用とニチシノンの濃度との関係などであった。

投与期間中央値 22.2 ヶ月(0.1～78 ヶ月)における 2 年及び 4 年生存率は、すべての患者においてそれぞれ 96%及び 93%¹⁶⁾、発症時月齢 6 ヶ月未満の患者において 94%及び 94%、発症時月齢 2 ヶ月未満の患者において 88%及び 88%となり、食事療法のみによる治療と比較して生存率の改善が認められた。肝移植は 27 例で施行された(肝不全 7 例、肝細胞癌 [HCC] 疑い 13 例、待機的移植 7 例)。HCC 発現率は投与中に 2 歳以上となった全例で 6%であり、食事療法のみによる治療と比較して HCC の発生リスクの低下(2.3～3.7 倍)が認められ、治療を早期(生後 12 ヶ月より前)に開始した場合に更なる低下が認められた(13.5 倍)。急性ポルフィリン症が 1 例に認められたが、症状は軽度であり 9 日後に回復した¹⁷⁾。この患者の事象発現前の血清中ニチシノン濃度は十分でなかった。また、ほぼすべての患者で本剤投与 1 週後に尿中サクシニルアセトンの尿中排泄が正常化した¹⁸⁾。血清中 α-フェトプロテインについても本剤投与 1 年目に有意な低下を認めた¹⁹⁾。

本解析において 72 例の患者で有害事象が報告され、主なものは肝不全(14 例)、肝悪性腫瘍(10 例)、待機的肝移植(7 例)、血小板減少(症)、肝腫瘍(各 6 例)、角膜炎(5 例)、白血球減少(症)、結膜炎、角膜混濁、羞明(各 4 例)であった。その他の有害事象の発現例はいずれも 1～3 例であった¹⁷⁾。

V. 治療に関する項目

ニチシノン投与開始から 1、2、4 年後の生存率 (主要解析)¹⁷⁾

| | n | 患者数 | | | 生存率(95%信頼区間) | | |
|--------------------|-----|------|------|------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 1 年後 | 2 年後 | 4 年後 | 1 年後 | 2 年後 | 4 年後 |
| 試験対象集団 全体 | 207 | 149 | 95 | 35 | 96% (93~99) | 96% (92~100) | 93% (87~99) |
| 投与開始時 月齢 0~2 ヶ月 | 16 | 12 | 7 | 3 | 88% (70~100) | 88% (65~100) | 88% (52~100) |
| 投与開始時 月齢 0~6 ヶ月 | 80 | 55 | 30 | 11 | 94% (88~100) | 94% (85~100) | 94% (80~100) |
| 投与開始時 月齢 >6 ヶ月 | 127 | 94 | 65 | 24 | 97% (94~100) | 97% (94~100) | 93% (85~100) |

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。

3) 相補的解析²⁰⁾

(日本人 1 例を含む外国人データ)

NTBC 試験において、ニチシノン開始用量として 1mg/kg が推奨された後の患者を対象に、相補的解析を実施した。1993 年 7 月~2000 年 3 月までの期間に NTBC 試験に組み入れられた遺伝性高チロシン血症 I 型患者 250 例(投与開始時月齢 0~24 ヶ月 192 例、>24 ヶ月 58 例)¹⁵⁾を本解析の対象とした。本剤を 1 日 2 回経口投与(推奨 1 日用量 1mg/kg)し、投与開始前から観察期間終了時(あるいは死亡又は肝移植)まで追跡した。評価項目は、死亡、肝移植、肝癌、急性ポルフィリン症のいずれかによる治療の失敗、サクシニルアセトン生成及び赤血球ポリフォビリンノーゲン合成酵素活性に対するニチシノンの作用及びこの作用とニチシノンの濃度との関係などであった。

投与期間 0.1~80.5 ヶ月における 2 年、4 年及び 6 年後の生存率は、すべての患者においていずれも 94%、発症時月齢 6 ヶ月未満の患者においていずれも 93%、発症時月齢 2 ヶ月未満の患者においていずれも 93%となった²¹⁾。肝移植の 2 年、4 年及び 6 年後の非発生確率は、理由を問わない死亡及び肝移植においてそれぞれ 84%、79%及び 75%、肝不全による死亡及び肝移植においてそれぞれ 94%、94%及び 92%となった。HCC の 2 年、4 年及び 6 年後の非発生確率は、投与開始月齢 24 ヶ月以下の患者でいずれも 99%、24 ヶ月超の患者でそれぞれ 92%、82%及び 75%となった。急性ポルフィリン症の発現は 2 例のみで認められた。2 年、4 年及び 6 年後の急性ポルフィリン症の非発生確率は、それぞれ 100%、99%及び 95%であった。また、90%超の患者で本剤投与 1 週後に尿中サクシニルアセトンの尿中排泄が基準範囲内となり、投与 1 ヶ月後に正常化した。血漿中サクシニルアセトンは投与 6 ヶ月後に約 90%、投与 1 年後にはほぼすべての患者で正常化した。血清中 α -フェトプロテインは投与 1 年後には 50%超の患者で正常化し、投与 2 年後には約 90%の患者で正常化した。

本解析における主な有害事象は、肝不全(6.4%)、肝悪性腫瘍、待機的移植(各4.0%)、肝腫瘍、角膜炎(各3.2%)、角膜混濁、羞明(各2.4%)、結膜炎及び血小板減少(症)(各2.0%)であり、遺伝性高チロシン血症 I 型に起因する症状を除くと、視覚障害の有害事象が比較的多くみられた²²⁾。

V. 治療に関する項目

ニチシノン投与開始から2、4、6年後の生存率(相補的解析)²²⁾

| | n | 患者数 | | | 生存率(95%信頼区間) | | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 2年後 | 4年後 | 6年後 | 2年後 | 4年後 | 6年後 |
| 試験対象集団 全体 | 250 | 158 | 88 | 16 | 94% (91~98) | 94% (89~98) | 94% (84~100) |
| 投与開始時 月齢0~2ヵ月 | 60 | 32 | 16 | 2 | 93% (85~100) | 93% (82~100) | 93% (60~100) |
| 投与開始時 月齢0~6ヵ月 | 128 | 75 | 38 | 6 | 93% (87~98) | 93% (85~100) | 93% (74~100) |
| 投与開始時 月齢>6ヵ月 | 122 | 83 | 50 | 10 | 96% (86~100) | 95% (89~100) | 95% (82~100) |

4) 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²³⁾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 12 月)

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。)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

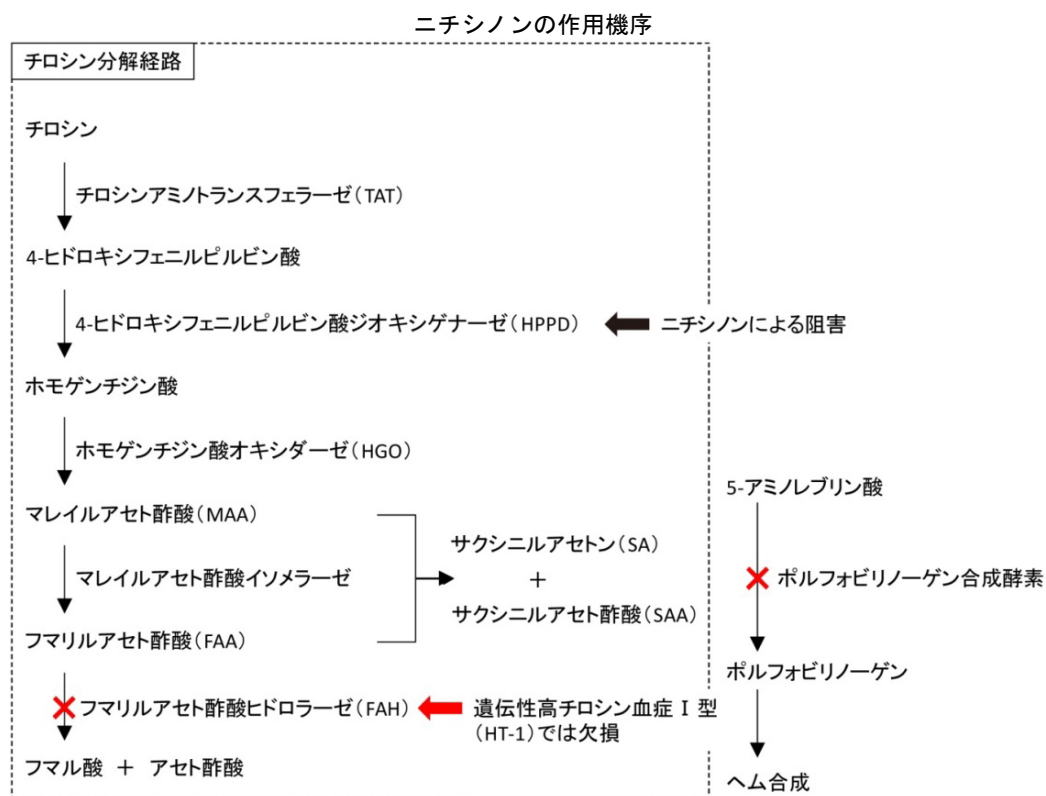
4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(HPPD)阻害薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²³⁾

本剤は主に肝臓及び腎臓に局在するチロシン分解経路において FAH よりも上流に位置する酵素である HPPD を阻害することにより、中間代謝物であるマレイルアセト酢酸、フマルルアセト酢酸、サクシニルアセトン及びサクシニルアセト酢酸の産生・蓄積を抑制し、これら中間代謝物による組織障害を抑制して遺伝性高チロシン血症 I 型患者の病態を改善すると考えられる。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績²³⁾

1) ラット肝臓由来 HPPD に対する阻害作用 (*in vitro*)²⁴⁾

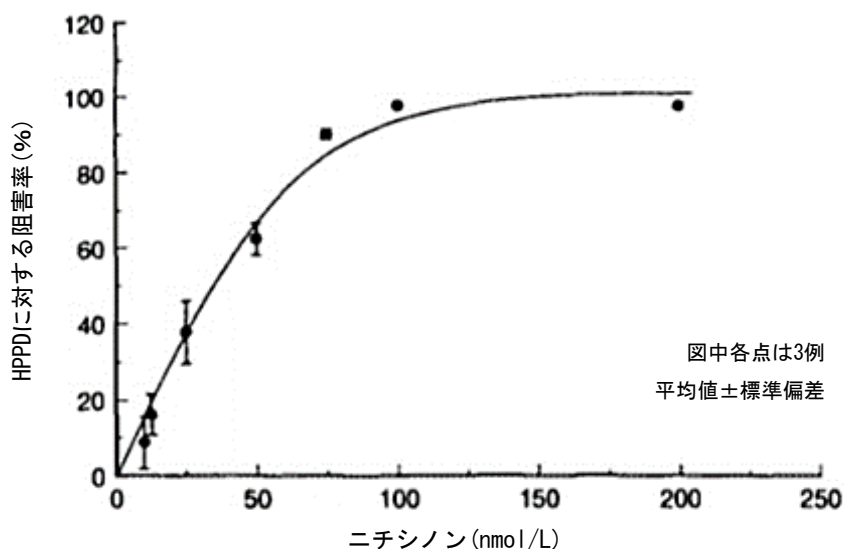
[試験方法]

雄性 Alpk:APfSD ラットの肝臓から抽出したサイトゾル画分を HPPD 酵素活性源として、本剤の HPPD に対する阻害作用を検討した。また、透析法により、本剤の HPPD に対する結合の可逆性を検討した。

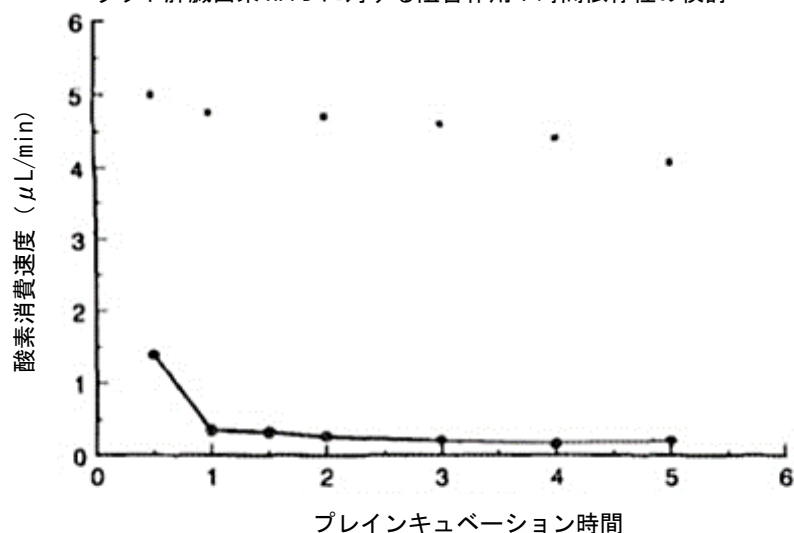
[結果]

本剤は HPPD を競合的に阻害し、その IC₅₀ 値は約 40nmol/L であった。また、本剤は HPPD と時間依存的に結合し、その結合は可逆的ではあるものの HPPD からの解離は穏やかであることが示された。

ラット肝臓由来 HPPD に対する阻害作用：ニチシノン濃度-阻害作用反応曲線



ラット肝臓由来 HPPD に対する阻害作用：時間依存性の検討



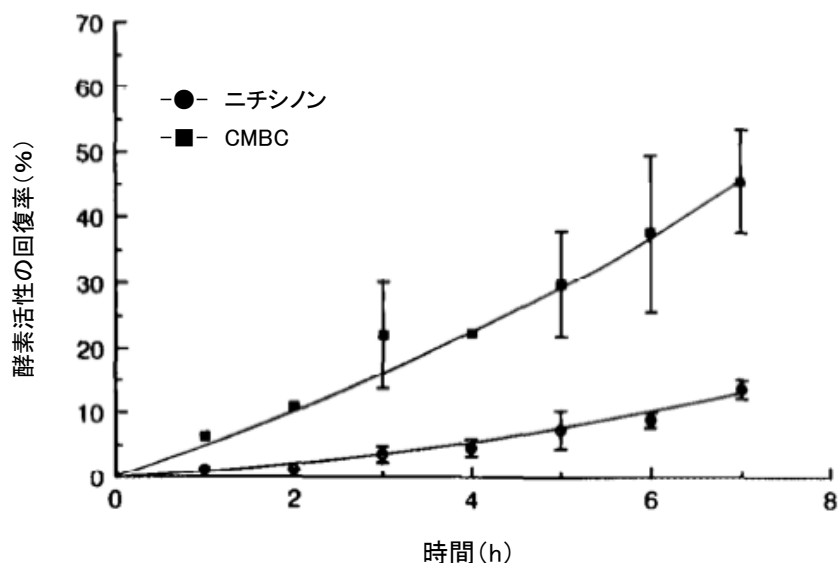
代表的な1試行のプロット図を示す。

HPPD 活性は 37°C において 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸からホモゲンチジン酸が生成される際の酸素消費速度として求めた。

図中横軸は、基質添加による酵素反応開始前の HPPD とニチシノン [0nmol/L(■)あるいは 100nmol/L(●)] とのプレインキュベーション時間を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

酵素-阻害薬複合体からの各阻害薬の解離に伴う HPPD 活性の回復性



CMBC : 2-(2-chloro-4-methanesulfonylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione、ニチシノンの構造類似体である HPPD 阻害薬

図中各点は 3 例
平均値±標準偏差

2) マウス肝臓中 HPPD 阻害作用、並びにチロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 及びホモゲンチジン酸オキシダーゼ (HGO) 活性に対する作用²⁵⁾

[試験方法]

雄性 Alpk:APfCD-1 白色マウスに本剤 10mg/kg を単回経口投与し、投与後の肝臓中 HPPD 活性に対する阻害作用、並びにチロシン代謝経路における HPPD 以外の代謝酵素である肝臓中 TAT 及び HGO 活性に対する作用を経時的に検討した。

[結果]

本剤は肝臓中 HPPD 活性をほぼ完全に阻害し、その活性の回復は緩徐であった。肝臓中 TAT 活性は投与して約 24 時間後に対照群の約 2 倍まで増加し、肝臓中 HGO 活性は本剤投与後に緩やかに低下した。

ニチシノン 10mg/kg 単回経口投与のマウス肝臓中 TAT、HPPD 及び HGO 活性に対する作用

| 投与後時間 | 0 | 4 時間 | 16 時間 | 24 時間 | 2 日 | 3 日 | 4 日 | 5 日 |
|----------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| TAT 活性 ^a | 18.1±1.2 | 18.0±0.9 | 37.5*±5.3 | 35.9*±2.0 | 28.7±4.4 | 21.3±3.7 | 20.4±1.5 | 20.6±1.1 |
| HPPD 活性 ^b | 1.63±0.08 | 0.05***±0.01 | 0.06***±0.03 | 0.06***±0.01 | 0.09***±0.02 | 0.08***±0.02 | 0.19***±0.02 | 0.16***±0.03 |
| HGO 活性 ^b | 0.71±0.05 | 0.47±0.01 | 0.70±0.04 | 0.54±0.06 | 0.58±0.07 | 0.46±0.03 | 0.43*±0.03 | 0.31**±0.04 |

a 単位は nmol 4-hydroxyphenylpyruvate formed/min/mg protein

b 単位は $\mu\text{L O}_2$ consumed/min/mg protein

4 例(投与 3 日後は 3 例)

平均値±標準誤差

* : p<0.05

** : p<0.01

*** : p<0.001

分散分析後 Bonferroni 補正 t 検定(対照群に対して)

VI. 薬効薬理に関する項目

3) ラット肝臓中 HPPD 阻害作用、並びに TAT 及び HGO 活性に対する作用²⁶⁾

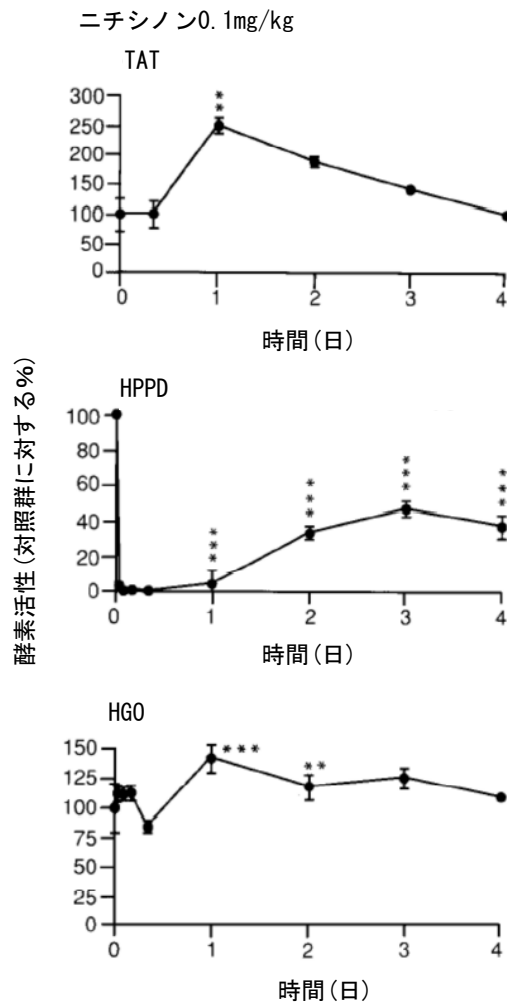
[試験方法]

雄性 Alpk:APfSD ラットに本剤 0.1 及び 10mg/kg を単回経口投与し、投与後の肝臓中 HPPD 活性に対する阻害作用、並びに肝臓中 TAT 及び HGO 活性に対する作用を経時的に検討した。

[結果]

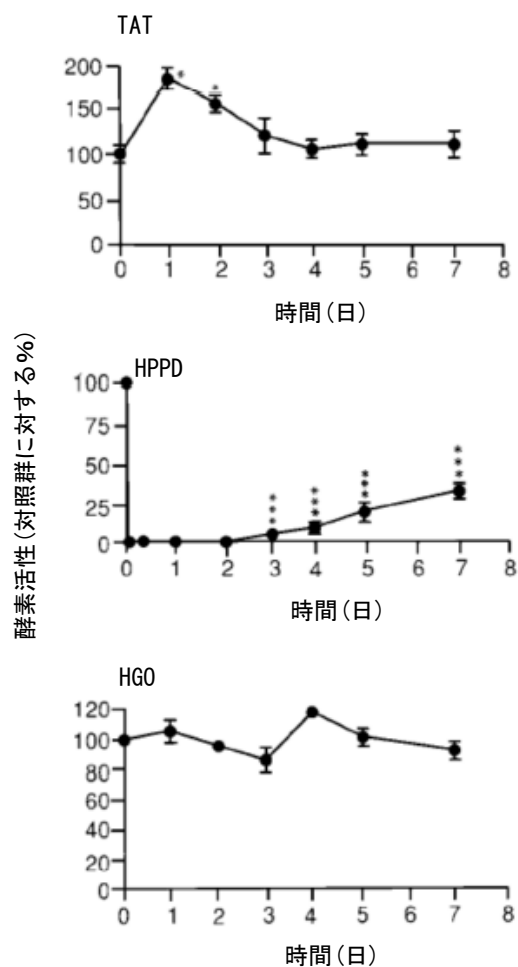
本剤はいずれの用量においても肝臓中 HPPD 活性を阻害し、その活性の回復は緩徐であった。肝臓中 TAT 活性は投与 1 日後に約 2~2.5 倍程度に増加した後、正常レベルまで低下した。また、0.1mg/kg 投与により肝臓中 HGO 活性は有意に増加したが、10mg/kg ではほとんど影響を受けなかった。

ニチシノン 0.1 及び 10mg/kg 単回経口投与のラット肝臓中 TAT、HPPD 及び HGO 活性に対する作用



VI. 薬効薬理に関する項目

ニチシノン10mg/kg



図中の各点は4例
 平均値±標準誤差
 * : p<0.05
 ** : p<0.01
 *** : p<0.001
 分散分析後Bonferroni補正t検定(対照群に対して)

VI. 薬効薬理に関する項目

4) マウス血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用²⁷⁾

〔試験方法〕

雄性 Alpk:APfCD-1 白色マウスに本剤 10mg/kg を単回経口投与し、投与後の血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用を経時的に対照群と比較検討した。

〔結果〕

本剤投与により血漿中及び眼房水中チロシン濃度はいずれも投与 16 時間後において有意に増加し、投与 48 時間後においても対照群に比較して有意に高値であった。

ニチシノン 10mg/kg 単回経口投与のマウス血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用

| 投与後時間(時間) | チロシン濃度(nmol/mL) | | 血漿中に対する眼房水中チロシン濃度の比 |
|-----------|-----------------|--------------|---------------------|
| | 血漿中 | 眼房水中 | |
| 0 | 228 ± 27 | 1,068 ± 49 | 4.8 ± 0.5 |
| 16 | 1,164* ± 53 | 2,173* ± 18 | 1.9 ± 0.1 |
| 48 | 512* ± 71 | 1,620* ± 112 | 3.3 ± 0.4 |

各値は 3 例

平均値 ± 標準誤差

* : p < 0.05

Student t 検定(対照群に対して)

5) ラット血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用²⁶⁾

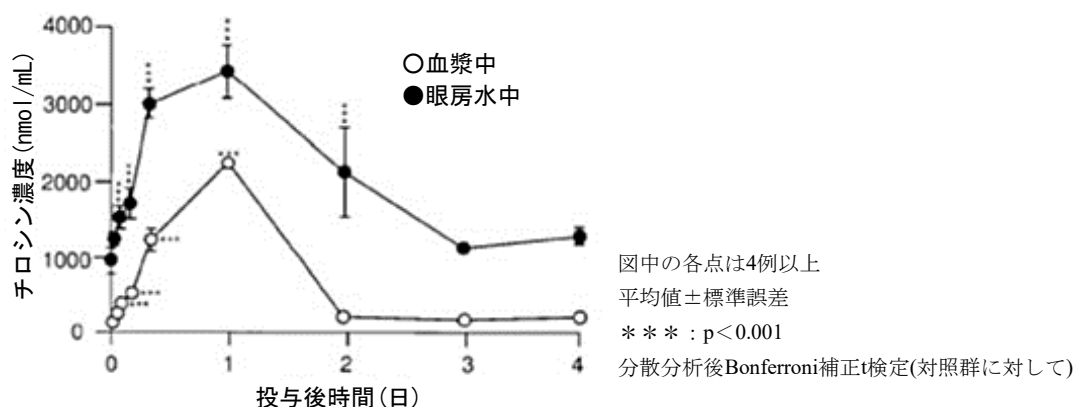
〔試験方法〕

雄性 Alpk:APfSD ラットに本剤 0.1 及び 10mg/kg を単回経口投与し、投与後の血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用を経時的に対照群と比較検討した。

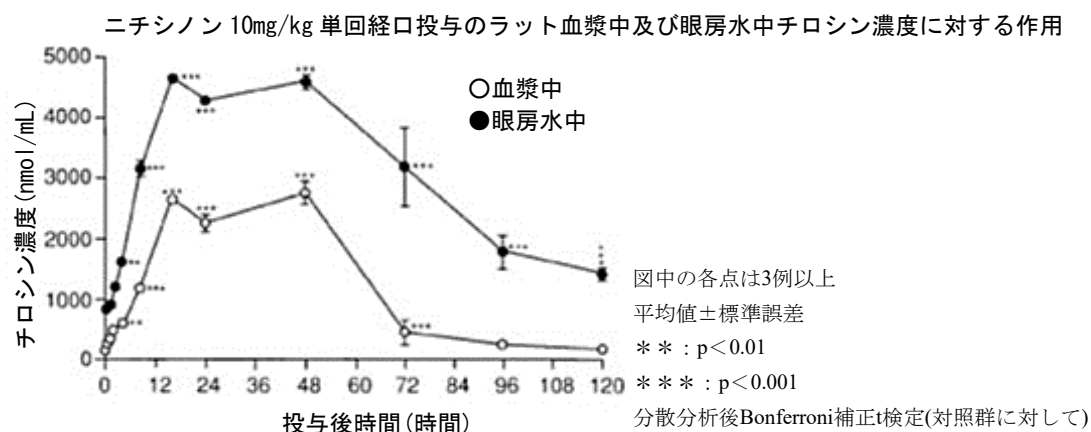
〔結果〕

本剤 0.1mg/kg 投与により血漿中及び眼房水中チロシン濃度は増加し、投与 24 時間後に最大値に達した。その後、いずれのチロシン濃度も低下したが、眼房水中チロシン濃度の低下は血漿中チロシン濃度よりも緩やかであった。本剤 10mg/kg 投与においても血漿中及び眼房水中チロシン濃度は増加し、投与 16 時間後にはほぼ最大値に達した。眼房水中チロシン濃度の低下は血漿中チロシン濃度よりも緩やかであった。

ニチシノン 0.1mg/kg 単回経口投与のラット血漿中及び眼房水中チロシン濃度に対する作用



VI. 薬効薬理に関する項目



6) フマリルアセト酢酸ヒドロラーゼ (FAH) 欠損マウスに対する効果^{28~30)}

FAH ホモ欠損マウスは新生児期に肝機能障害により死に至るが (HT-1 のモデル動物)、FAH ヘテロ欠損母マウスの妊娠期及び授乳期に本剤を投与した上で、出生した FAH ホモ欠損マウスに出生後から本剤を投与した場合、致死性は回避された。また、本剤を投与した FAH ホモ欠損マウスでは、血中の肝機能マーカー値が改善するとともに、HT-1 病態の原因物質の 1 つであり、本疾患の疾患マーカーとして臨床で使用されているサクシニルアセトン (SA) の血中レベルが低下した。

7) FAH-HPPD 二重欠損マウスの表現型^{31, 32)}

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確認された。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
20~30 $\mu\text{mol/L}$ 以上¹¹⁾

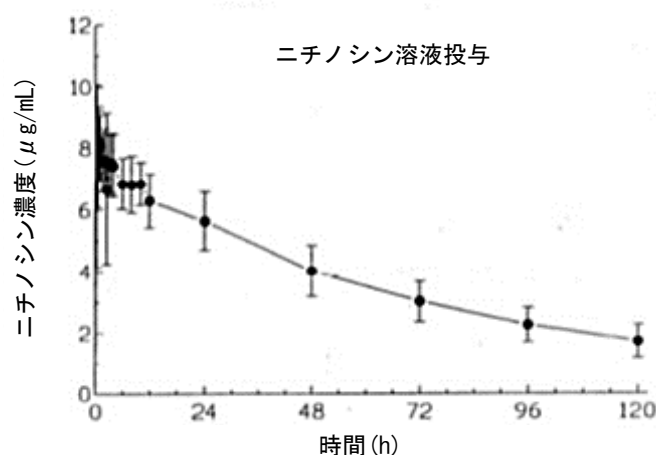
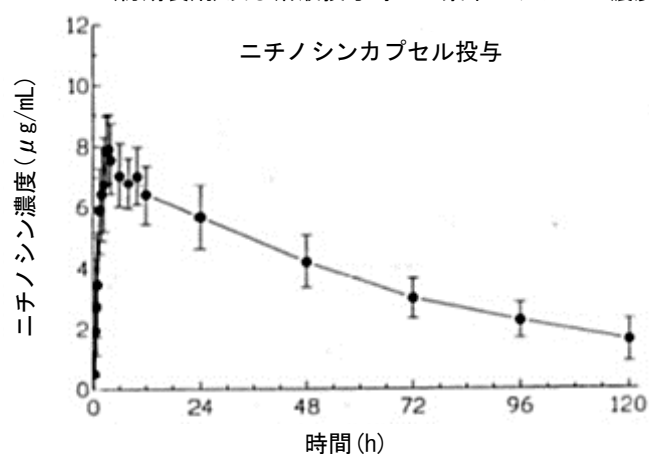
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人被験者を対象とした溶液及びカプセル剤(初期製剤)の薬物動態³³⁾

(外国人データ)

健康成人男性被験者 10 例(平均年齢 29.3 歳)に、クロスオーバー法にてニチシノンの溶液³³⁾又はカプセル剤 1.0mg/kg を単回経口投与した。Cmax は溶液で高値(p=0.023)を示したが、AUC 及び $t_{1/2}$ に大きな差は認められなかった。溶液の Tmax 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。

ニチシノンカプセル(初期製剤)及び溶液投与時の血漿中ニチシノン濃度の経時推移



健康成人被験者にニチシノン 1.0mg/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

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

10 例、平均値 \pm 標準偏差、*中央値(範囲)

注) 本剤はカプセル剤であり、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。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 血清中濃度に及ぼす月齢及び投与時期の影響³⁴⁾

(日本人1例を含む外国人データ)

NTBC試験において1991年2月～1997年8月に組み入れられた患者を対象に、投与開始後3年間の血清中ニチシノン濃度に及ぼす月齢及び投与時期の影響について検討した。投与開始時月齢で分けた3つの月齢区分(0～6ヵ月、6～24ヵ月、24ヵ月超)間における血清中ニチシノン濃度はほぼ同程度であった。用量は低年齢ほど高い用量が投与される傾向にあった。用量で補正した血清中ニチシノン濃度は、いずれの月齢区分においても投与開始後3年間ではほぼ2倍になることが示され、投与開始時月齢24ヵ月超の患者では24ヵ月以下の患者に比べて高かった。

1993年7月～2000年3月に組み入れられた患者を対象に、投与開始後6年間の血清中ニチシノン濃度について補足的に解析を実施した。投与開始3年目以降の血清中ニチシノン濃度の経時的な上昇率は小さく、上昇率は投与開始1年目と2年目の比較で19%、2年目と3年目の比較で14%であるのに対し、3年目以降の上昇率は6%未満であった。ニチシノン投与開始1年目における変化は、投与中の肝機能の改善あるいは加齢に伴う変化によるものと考えられた。投与開始年齢が血清中ニチシノン濃度に及ぼす影響を検討したところ、1歳の年齢上昇に伴い血清中ニチシノン濃度は1.2～2.0 $\mu\text{mol/L}$ 増加すると考えられた。

1993年7月～2000年3月に組み入れられた患者において、ニチシノンの投与開始1年目の用量で補正した血清中ニチシノン濃度を低投与量群(0.7mg/kg以下)と推奨用量群(0.7～1.5mg/kg)^{注)}で比較し、ニチシノンの薬物動態における用量比例性について検討したところ非線形性は示唆されなかった。

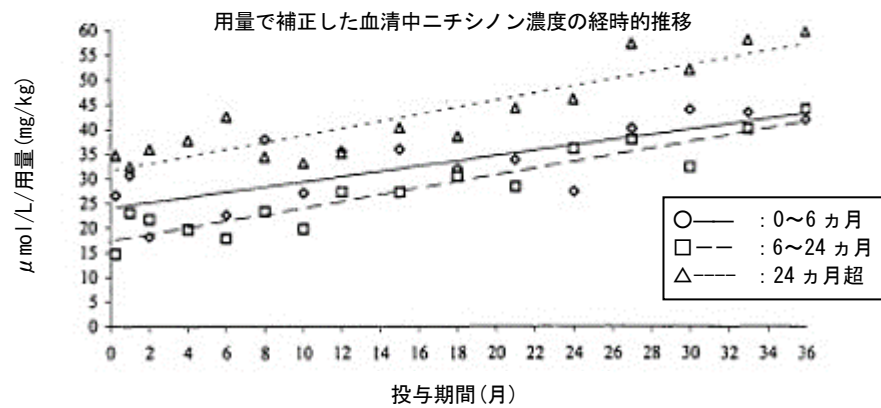
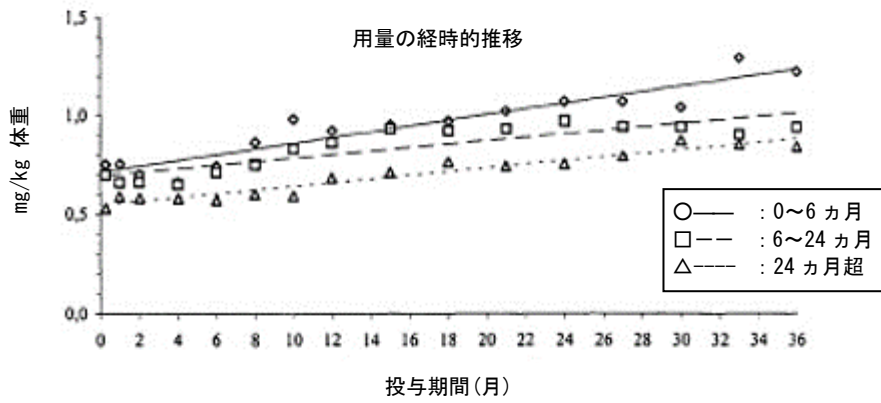
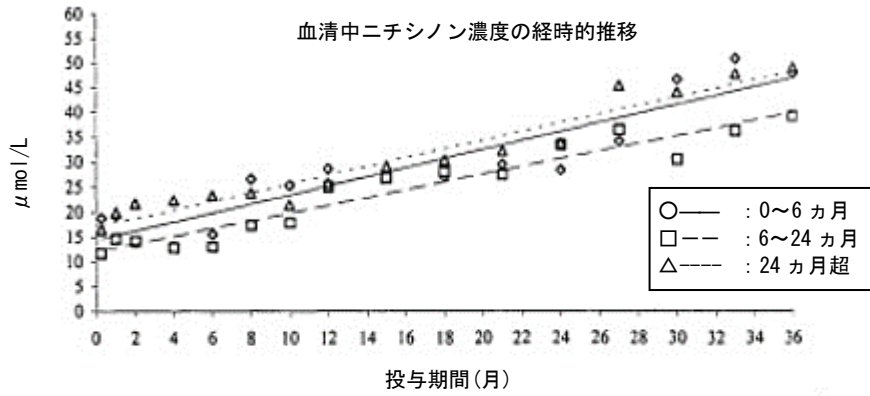
注) 本剤はカプセル剤であり、承認された用法及び用量は、

「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。

VII. 薬物動態に関する項目

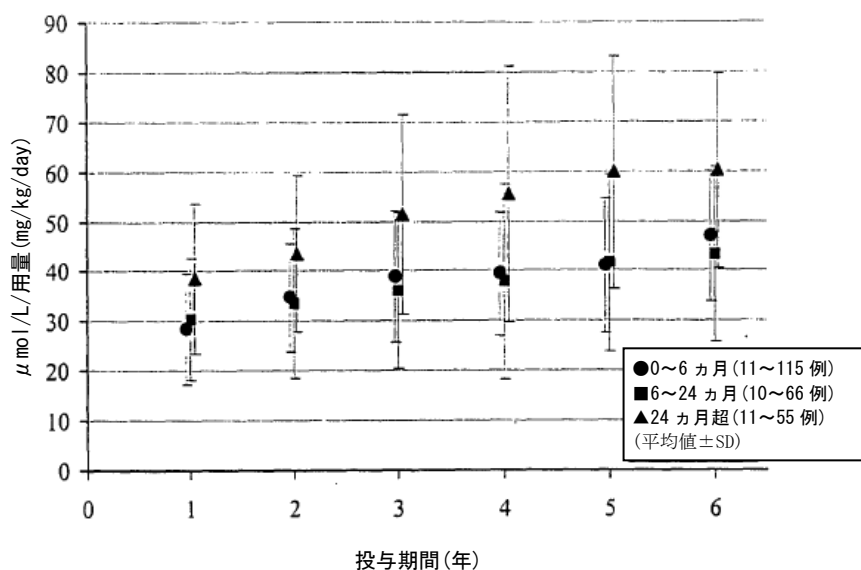
ニチシノンの投与開始 36 カ月目までの血清中ニチシノン濃度、用量及び
用量で補正した血清中ニチシノン濃度の経時的推移



上から血清中ニチシノン濃度の経時的推移、用量の経時的推移、用量で補正した血清中ニチシノン濃度の経時的推移に関する投与開始時年齢 0~6 カ月、6~24 カ月、24 カ月超の年齢群別の線形回帰直線

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ニチシノンの投与開始6年目までの用量で補正した血清中ニチシノン濃度の経時的推移



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

正式な食事の影響については、試験を実施していない。

2) 併用薬への影響

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³⁵⁾。(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

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 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) |

*: トルブタミド、クロルゾキサゾンは本邦では販売中止されている。

注) 本剤はカプセル剤であり、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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

NTBC 試験における 4 例(小児 3 例及び成人 1 例)の患者に対する投与開始直後の血清中ニチシノン濃度を基に、1-コンパートメントモデルにより解析した³⁶⁾。

(2) 吸収速度定数

NTBC 試験における 4 例(小児 3 例及び成人 1 例)の患者の吸収速度定数(k_a)は $0.17\sim 0.46\text{h}^{-1}$ であった³⁶⁾。

(3) 消失速度定数

NTBC 試験における 4 例(小児 3 例及び成人 1 例)の患者の消失速度定数(k_{el})は $0.027\sim 0.043\text{h}^{-1}$ であった³⁶⁾。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

(日本人 1 例を含む外国人データ)

患者集団での薬物動態的特徴を検討する目的で、NTBC 試験から得られたデータを基に母集団動態解析を行った。投与時間や最終投与からサンプリングまでの時間に関するデータがなかったため、ニチシノンの投与は 1 日 2 回、定常状態を仮定して解析を実施した³⁷⁾。

(2) パラメータ変動要因

NTBC 試験から得られたデータを基に行った母集団動態解析で、ニチシノンの投与を受けた 207 例から、最長 54 ヶ月間のデータ(体重、投与量及び血清中ニチシノン濃度)が得られた。推定されたクリアランスは 0.0956L/day/kg であった。

ニチシノンの投与対象者は、重度の肝機能障害を有するが治療に伴い肝機能が改善すること、年齢層は新生児から成人まで至ることなどが知られており、これら患者集団の不均一性からニチシノン薬物動態に関する変動因子は明確になっていない³⁷⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

(参考：ラット)³⁸⁾

ラットの1群(7匹)にニチシノン水溶液を約3mg/kg 静脈内投与し、他の1群(6匹)にニチシノンの懸濁液を、更に別の1群(7匹)にはニチシノン水溶液をそれぞれ約3mg/kg 経口投与した。懸濁液及び水溶液を経口投与したときのT_{max}の平均値は、それぞれ5.49時間及び3.57時間であった。懸濁液及び水溶液を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ90.6%及び101%であり、ラットにおける経口投与ではほぼ完全に吸収されると考えられた。

(2) 吸収速度

(外国人データ)

ニチシノンの溶液及びカプセルを健康成人被験者に投与し、薬物動態を検討した結果、ニチシノンの吸収は速やかであり、消失は遅いことが明らかとなった^{33,39)}。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(参考：マウス及びラット)

「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

(参考：ラット)

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

(参考：マウス及びラット)^{40,41)}

白色マウス及び白色ラットに ¹⁴C-ニチシノン(投与量：マウス 30 μ mol/kg、ラット 0.3 及び 30 μ mol/kg)をそれぞれ単回経口投与したとき、放射能は肝臓、次いで腎臓に選択的かつ高濃度に滞留し、ラットにおいてはハーダー腺への滞留もみられた。マウス及びラットのいずれにおいても、角膜(ラットにおける毒性発現部位)あるいは他の眼組織への放射能の滞留はみられなかった。ラットの肝臓及び眼組織において、放射能の 90%以上がサイトゾル画分に存在していた。

白色マウスに ¹⁴C-ニチシノン を 30 μ mol/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度

| 組織 | 組織内放射能濃度(nmol eq./mL 又は nmol eq./g) | | | | | | | |
|-------|-------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 2h | 4h | 8h | 24h | 48h | 72h | 96h | 168h |
| 血漿 | 43.1 \pm 3.1 | 24.3 \pm 3.5 | 9.3 \pm 0.9 | 1.0 \pm 0.1 | 0.52 \pm 0.01 | 0.38 \pm 0.02 | 0.25 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.01 |
| 眼 | 5.7 \pm 0.5 | 2.6 \pm 0.3 | 1.1 \pm 0.1 | 0.20 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.04 | 0.07 \pm 0.01 | 0.11 \pm 0.01 | <0.05 |
| ハーダー腺 | 14.6 \pm 1.0 | 6.8 \pm 0.9 | 2.6 \pm 0.2 | 0.40 \pm 0.04 | 0.15 \pm 0.05 | 0.13 \pm 0.02 | 0.13 \pm 0.04 | <0.05 |
| 肝臓 | 40.4 \pm 2.1 | 25.9 \pm 0.8 | 15.5 \pm 1.9 | 8.2 \pm 0.7 | 8.3 \pm 0.2 | 9.3 \pm 0.1 | 7.2 \pm 0.4 | 7.4 \pm 0.8 |
| 腎臓 | 46.0 \pm 1.9 | 24.7 \pm 2.7 | 10.1 \pm 0.7 | 1.5 \pm 0.1 | 1.0 \pm 0.1 | 1.2 \pm 0.1 | 0.61 \pm 0.06 | 0.63 \pm 0.04 |
| 肺 | 3.7 \pm 0.2 | 3.6 \pm 0.4 | 1.4 \pm 0.2 | 0.45 \pm 0.02 | 0.10 \pm 0.01 | 0.21 \pm 0.04 | 0.10 \pm 0.02 | 0.06 \pm 0.01 |

組織内放射能濃度は 4 例の平均値 \pm 標準誤差を表示。放射能濃度はニチシノン当量として表示した。

白色ラットに ¹⁴C-ニチシノン を 0.3 μ mol/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度

| 組織 | 組織内放射能濃度(nmol eq./mL 又は nmol eq./g) | | | | | | | |
|---------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 1h | 2h | 4h | 8h | 24h | 48h | 72h | 96h |
| 血漿 | 24.5 \pm 2.3 | 70.5 \pm 19.6 | 46.0 \pm 8.3 | 97.3 \pm 25.6 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| 角膜 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| 眼(角膜以外) | 4.6 \pm 1.0 | 8.4 \pm 2.0 | 11.8 \pm 3.6 | 14.1 \pm 4.0 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| 涙腺(眼窩外) | 15.0 \pm 1.6 | 22.7 \pm 3.6 | 17.2 \pm 3.3 | 27.0 \pm 4.5 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| ハーダー腺 | 26.5 \pm 2.3 | 49.0 \pm 11.2 | 67.0 \pm 10.7 | 197.5 \pm 27.0 | 85.5 \pm 6.8 | 29.7 \pm 3.2 | 8.3 \pm 1.9 | <1 |
| 肝臓 | 2130 \pm 214 | 2633 \pm 201 | 3232 \pm 124 | 3317 \pm 117 | 3425 \pm 123 | 2717 \pm 59 | 2521 \pm 322 | 2161 \pm 284 |
| 腎臓 | 939 \pm 77 | 947 \pm 34 | 1055 \pm 69 | 992 \pm 44 | 967 \pm 53 | 947 \pm 36 | 964 \pm 83 | 881 \pm 24 |
| 肺 | 17.4 \pm 2.7 | 27.0 \pm 6.7 | 21.5 \pm 5.4 | 27.1 \pm 5.7 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| 脳 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |

組織内放射能濃度は 4 例の平均値 \pm 標準誤差を表示。放射能濃度はニチシノン当量として表示した。

白色ラットに ¹⁴C-ニチシノン を 30 μ mol/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度

| 組織 | 組織内放射能濃度(nmol eq./mL 又は nmol eq./g) | | | | | | | | |
|---------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1h | 2h | 4h | 8h | 24h | 48h | 72h | 96h | 168h |
| 血漿 | 51 \pm 16 | 108 \pm 12 | 93 \pm 5 | 69 \pm 3 | 11 \pm 1 | 1.13 \pm 0.03 | 0.45 \pm 0.02 | 0.20 \pm 0.02 | 0.12 \pm 0 |
| 角膜 | 8.9 \pm 0.4 | 13.6 \pm 1.7 | 14.9 \pm 0.7 | 9.3 \pm 0.8 | 1.2 \pm 0.1 | 0.16 \pm 0 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 眼(角膜以外) | 7.1 \pm 0.5 | 11.9 \pm 1.6 | 10.4 \pm 0.7 | 8.4 \pm 0.5 | 1.3 \pm 0.1 | 0.30 \pm 0.02 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 涙腺(眼窩外) | 15.0 \pm 1.2 | 19.8 \pm 2.0 | 17.3 \pm 1.4 | 12.0 \pm 0.6 | 2.0 \pm 0.1 | 0.23 \pm 0.01 | 0.32 \pm 0.01 | <0.05 | <0.05 |
| 涙腺(眼窩内) | 測定せず | 29.2 \pm 4.6 | 21.9 \pm 1.4 | 15.5 \pm 0.9 | 2.4 \pm 0.2 | 0.28 \pm 0.01 | 測定せず | 測定せず | 測定せず |
| ハーダー腺 | 16.2 \pm 1.2 | 24.9 \pm 2.8 | 24.8 \pm 1.2 | 21.7 \pm 0.8 | 13.2 \pm 0.2 | 2.80 \pm 0.22 | 2.20 \pm 0.5 | 0.54 \pm 0.06 | 0.15 \pm 0.01 |
| 肝臓 | 38.5 \pm 3.1 | 61.6 \pm 7.0 | 49.2 \pm 1.8 | 37.5 \pm 1.8 | 11.4 \pm 0.4 | 6.58 \pm 0.13 | 9.20 \pm 0.5 | 6.70 \pm 0.1 | 7.3 \pm 0.6 |
| 腎臓 | 28.3 \pm 1.3 | 34.1 \pm 2.5 | 32.6 \pm 2.3 | 24.3 \pm 1.2 | 8.4 \pm 0.3 | 2.54 \pm 0.05 | 1.70 \pm 0.08 | 1.70 \pm 0.05 | 1.60 \pm 0.06 |
| 肺 | 17.7 \pm 2.8 | 20.1 \pm 2.4 | 19.2 \pm 1.6 | 13.7 \pm 1.0 | 2.1 \pm 0.1 | 0.29 \pm 0.01 | 0.14 \pm 0.01 | 0.12 \pm 0.01 | <0.05 |
| 脳 | 2.1 \pm 0.2 | 3.2 \pm 0.5 | 3.0 \pm 0.2 | 2.1 \pm 0.2 | 0.3 \pm 0.1 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

組織内放射能濃度は 4 例の平均値 \pm 標準誤差を表示。放射能濃度はニチシノン当量として表示した。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)

健康成人男性に本剤 1.0mg/kg を空腹時に単回経口投与⁴²⁾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⁴²⁾。主な結合蛋白はアルブミンであった⁴³⁾。(in vitro 試験)

注) 本剤はカプセル剤であり、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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP3A4 発現系において ¹⁴C-ニチシノンを反応させたところ、いずれにおいても 1 種類の代謝物(HPLC 保持時間約 25 分)が生成した。しかしながら、ニチシノンのヒト肝ミクロソームにおける代謝速度は遅く、ミクロソーム蛋白濃度 1mg/mL において代謝物の生成量は試料中の総放射能の 2%未満であった。一方、ヒト新鮮肝単離細胞においては、未変化体以外の放射能ピークは認められなかった⁴⁴⁾。

¹⁴C-ニチシノンをヒト肝ミクロソーム又は CYP3A4 発現系とインキュベートして得られた代謝反応液試料を用いて、液体クロマトグラフィー-タンデムマスペクトロメトリー(LC-MS/MS)によるニチシノン代謝物の構造推定を行った結果、ヒト CYP3A4 発現系において認められた保持時間約 25 分の代謝物は、シクロヘキサジオン環のいずれかの位置が水酸化を受けたニチシノンの一水酸化体であると推定された。一方、ヒト肝ミクロソームにおいて認められた代謝物も HPLC 保持時間から同一代謝物であると考えられたが、代謝物の生成量が極めて少ないため、タンデムマスペクトロメトリー(MS/MS)分析による有用な推定構造情報は得られなかった⁴⁵⁾。なお、ニチシノンを投与した HT-1 患者の尿中において、ニチシノンのほかに 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⁴⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

検討した 6 種のヒト CYP 分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4)のうち CYP3A4 の発現系においてのみ、ヒト肝ミクロソームと同様に、同じ HPLC 保持時間に単一の代謝物の生成が認められたことから、ヒト肝におけるニチシノンの NADPH 依存性の酸化代謝(ニチシノンの一水酸化体の生成)には CYP3A4 が主として関与していることが示唆された⁴⁷⁾。

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⁴⁸⁾。(in vitro 試験)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(参考：ラット)⁴⁹⁾

排泄部位及び経路：尿中、糞中

排泄率：ラットに ¹⁴C-ニチシノンを 10mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 4 日間の尿及び糞試料中にはほぼ同程度の放射能(投与量の約 45%ずつ)が排泄された。尿中には 2 種の主代謝物である 4-水酸化体及び 5-水酸化体が検出され、両者で尿中放射能の約 75%を占めていた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

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($IC_{50}=6.87\mu\text{mol/L}$ 及び $3.11\mu\text{mol/L}$)。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⁵⁰⁾。(in vitro 試験)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

薬剤の一般的事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

（解説）

- 8.1 本剤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つながることから、早期投与の注意を設定した。
- 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、設定した。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）
 - ・本剤は、チロシン分解経路の第二段階酵素である HPPD を阻害することにより、マレイルアセト酢酸、フマリルアセト酢酸、サクシニルアセトン及びサクシニルアセト酢酸といった毒性代謝物の生成を抑制する一方、HPPD の阻害により、血漿中チロシンとフェノール酸の濃度の上昇が認められ、チロシン及びフェニルアラニンを制限した食事療法が常に必要であることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・本剤投与時の副作用として、結膜炎、角膜混濁、角膜炎、羞明、眼痛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確率とチロシン最高血漿中濃度との相関の有無をロジスティック回帰により分析したところ、統計学的に有意な相関が認められた。チロシン最高血漿中濃度 850 $\mu\text{mol/L}$ における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、本剤投与時には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 $\mu\text{mol/L}$ 未満に保つ必要があるため設定した。
 - ・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、チロシン分解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、その結果、不可逆的な肝臓及び腎臓障害を招く可能性がある。そのため、血漿中チロシン濃度が 500 $\mu\text{mol/L}$ を超えた場合には、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により血漿中チロシン濃度の調整を行うことが必要なことから設定した。
- 8.3 本剤投与時には、副作用として、結膜炎、角膜混濁、角膜炎、羞明、眼痛といった眼障害が報告されていることから設定した。
- 本剤の投与を開始される患者又はその家族に対し、服薬中に目の症状(目のかすみ、充血、異物感、まぶしさ、目の痛み、まぶたのかゆみ等)がみられることがあることを説明し、こ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。また、眼障害の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。なお、海外において、血漿中チロシン濃度上昇により眼障害が起り得るとの知見が得られている。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で、眼の異常を早期に発見することを目的とした注意喚起が必要なため設定した。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)
- 8.4 高チロシン血症 I 型において肝悪性腫瘍が発生する可能性があるため、肝機能検査及び肝画像検査を定期的に行うとの項目を設定した。
- 8.5 本剤投与時には、投与に関連するかもしれない副作用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。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

海外において、本剤が投与された妊婦の症例で、本剤がヒトで胎盤を通過すると考えられるデータが報告されている^{51~53)}。動物試験において、催奇形作用、胎児毒性が報告されており、ヒトでの潜在的なリスクが考えられるため設定した。

本剤の投与を開始される女性患者又はその家族に対し、必要に応じて妊娠の有無や妊娠予定の確認を行い、本剤は動物試験において、催奇形作用、胎児毒性が報告されていることを説明すること。(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

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^{51~53}。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。[9.4 参照]

(解説)

海外において、本剤が投与された妊婦の症例で、本剤がヒト胎盤を通過すると考えられるデータが報告されている。ニチシノンの投与を継続しながら妊娠、出産した女性患者3例において、母体、新生児及び臍帯血におけるニチシノンやチロシン等の血中濃度が測定された結果、いずれの症例においても本剤が胎盤を通過すると考えられることが報告されたが、母体、胎児、新生児における明らかな有害事象の発現は認められなかった^{51~53}。また、動物試験において、催奇形作用、胎児毒性が報告されており、ヒトでの潜在的なリスクが考えられるため設定した。(「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照)

(6) 授乳婦

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。

(解説)

動物試験において、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。ヒトにおいて、ニチシノンの母乳中への移行性に関しては不明であるが、動物試験で出生後の悪影響が確認されていることから設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

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]

(解説)

海外臨床試験の結果、本剤と併用することで薬物代謝酵素 CYP2C9 の基質であるトルブタミド*の AUC は 2.31 倍に、OAT1 及び 3 の基質であるフロセミドの AUC は 1.72 倍に上昇したことから設定した。また、本剤は *in vitro* において CYP3A4 により代謝されるため、設定した。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」、「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」及び「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照)

*：トルブタミドは、本邦では販売中止となっている。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

| 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。 |

(解説)

海外臨床試験の結果、本剤と併用することで薬物代謝酵素 CYP2C9 の基質であるトルブタミドの AUC は 2.31 倍に、OAT1 及び 3 の基質であるフロセミドの AUC は 1.72 倍に上昇したことから、「併用注意」の項を設定し、注意喚起することとした。なお、トルブタミドは、本邦での販売は中止され、2015 年 3 月末で経過措置期間が満了していることより、CYP2C9 の基質となる薬剤としてワルファリンとフェニトイン、OAT1/OAT3 の基質となる薬剤としてフロセミドに加えて、メトトレキサートとバリシチニブを代表的な薬剤名として追記した。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」、「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」及び「VII. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(解説)

11.1.1 本剤はチロシン分解酵素である 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、食事療法の順守を確認し、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。

NTBC 試験(291 例)において、眼障害は 29 例 69 件と最も多く認められた有害事象であり、角膜炎、角膜混濁、結膜炎、羞明及び眼痛等が発現している。そのほとんどが一過性であったが、一部の患者では再発が認められている。本剤投与中に眼障害が発現することが認められていたことから、試験中は眼検査を実施し、症状の有無を確認して経過観察が行われている(NTBC 試験における眼障害の発現状況は表 1 参照)。重篤と判断された有害事象は網膜障害であり、本剤投与開始時生後約 6 週の女児患者での発現であった。本剤投与開始後 340 日で網膜障害が発現し、転帰は不明であった。網膜障害は、本剤の

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用とは判断されなかった。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

表 1 NTBC 試験における眼障害の発現状況(有害事象)

| 眼障害/基本語 | 安全性評価対象集団 291 例(971.6 人・年) | |
|---------|-------------------------------|------------------|
| | 発現例数(例数/100 人・年) | 発現件数(件数/100 人・年) |
| 有害事象 | 29(3.0) | 69(7.1) |
| 重篤な有害事象 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 角膜炎 | 10(1.0) | 12(1.2) |
| 角膜混濁 | 7(0.7) | 17(1.7) |
| 結膜炎 | 6(0.6) | 8(0.8) |
| 羞明 | 6(0.6) | 8(0.8) |
| 眼痛 | 4(0.4) | 18(1.9) |
| 白内障 | 3(0.3) | 3(0.3) |
| 眼瞼炎 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 網膜障害 | 1(0.1) | 1(0.1) |

MedDRA version 15.1

11.1.2 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いないが、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。

NTBC 試験(291 例)において、白血球減少症は 5 例 6 件、顆粒球減少症は 2 例 2 件で認められ、いずれも非重篤と判定されている。血小板減少症は 7 例で認められ、うち 3 例 3 件で重篤(血小板数 $30 \times 10^9/L$ 未満)と判定されている。3 件とも本剤投与開始後 10 日以内に発現し、治療状況は不明だが本剤の投与を継続したまま、回復している。これらは、本剤と関連するかもしれないと判定されている。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

| 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 |

(解説)

NTBC 試験及び海外定期的安全性最新報告等で報告された有害事象のうち重大な副作用として記載したものを除いた事象を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

該当資料なし

【参考：NTBC 試験及び海外での市販後における有害事象発現状況】

NTBC 試験治療下で発現したすべての有害事象 (SOC 別、基本語別、発現率降順)

| 器官別大分類 有害事象名 (基本語) | 安全性評価対象集団 291 例(971.6 人・年) | |
|---------------------------------------|-------------------------------|------------------|
| | 発現例数(例数/100 人・年) | 発現件数(件数/100 人・年) |
| 全有害事象 | 12.3(12.7) | 224(23.1) |
| 眼障害 | 29(3.0) | 69(7.1) |
| 角膜炎 | 10(1.0) | 12(1.2) |
| 角膜混濁 | 7(0.7) | 17(1.7) |
| 結膜炎 | 6(0.6) | 8(0.8) |
| 羞明 | 6(0.6) | 8(0.8) |
| 眼痛 | 4(0.4) | 18(1.9) |
| 白内障 | 3(0.3) | 3(0.3) |
| 眼瞼炎 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 網膜障害 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 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) | 29(3.0) | 31(3.2) |
| 肝の悪性新生物 | 15(1.5) | 15(1.5) |
| 肝新生物 | 12(1.2) | 12(1.2) |
| リンパ腫 | 1(0.1) | 2(0.2) |
| 脳の良性新生物 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 悪性新生物 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 肝胆道系障害 | 27(2.8) | 29(3.0) |
| 肝不全 | 23(2.4) | 23(2.4) |
| 肝硬変 | 2(0.2) | 4(0.4) |
| 肝機能異常 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 肝腫大 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 21(2.2) | 21(2.2) |
| 有害事象* | 15(1.5) | 15(1.5) |
| 死亡 | 4(0.4) | 4(0.4) |
| 粘膜疹 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 口渇 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 10(1.0) | 17(1.7) |
| 血小板減少症 | 7(0.7) | 8(0.8) |
| 白血球減少症 | 5(0.5) | 6(0.6) |
| 顆粒球減少症 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 貧血 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9(0.9) | 15(1.5) |
| 剥脱性皮膚炎 | 3(0.3) | 6(0.6) |
| そう痒症 | 3(0.3) | 3(0.3) |
| 脱毛症 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 皮膚乾燥 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 発疹 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 紅斑性皮疹 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1(0.1) | 1(0.1) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 器官別大分類 有害事象名(基本語) | 安全性評価対象集団 291例(971.6人・年) | |
|------------------------|-----------------------------|-----------------|
| | 発現例数(例数/100人・年) | 発現件数(件数/100人・年) |
| 胃腸障害 | 8(0.8) | 9(0.9) |
| 胃腸出血 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 腹痛 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 便秘 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 下痢 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 胃炎 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 吐血 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| メレナ | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 変色糞 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 神経系障害 | 6(0.6) | 11(1.1) |
| 痙攣 | 3(0.3) | 4(0.4) |
| 運動過多 | 2(0.2) | 3(0.3) |
| 頭痛 | 1(0.1) | 2(0.2) |
| 運動低下 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 傾眠 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 6(0.6) | 8(0.8) |
| 感染 | 3(0.3) | 4(0.4) |
| 胃腸炎 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 気管支炎 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 中耳炎 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| ポルフィリン症 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 臨床検査 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 肝酵素上昇 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 脱水 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 低血糖症 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 精神障害 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 神経過敏 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 鼻出血 | 2(0.2) | 2(0.2) |
| 心臓障害 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| チアノーゼ | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 病的骨折 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 腎および尿路障害 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 血尿 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 1(0.1) | 1(0.1) |
| 無月経 | 1(0.1) | 1(0.1) |

NTBC 試験、主要解析及び相補的解析報告書から得られたデータを併合。

注：SOC 別に発現例数で集計した発現率の降順、SOC 内では基本語別に発現例数で集計した発現率の降順で事象を示す。

*基本語「有害事象」は肝移植を示す。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外での市販後の使用において多く報告された重篤有害事象（報告件数 4 件以上）

| 有害事象名（基本語） | 自発的な情報源（規制当局及び文献を含む） （件） | 非介入型の市販後試験及び依頼に基づく他の非自発的な情報源（件） | 累積発現件数（件） |
|---------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------|
| 肝移植 | 31 | 60 | 91 |
| 肝の悪性新生物 | 8 | 39 | 47 |
| 肝不全 | 6 | 14 | 20 |
| 肝硬変 | 8 | 10 | 18 |
| 死亡 | 5 | 8 | 13 |
| 肝新生物 | 1 | 7 | 8 |
| α1 フェトプロテイン増加 | 1 | 6 | 7 |
| 薬効欠如 | 0 | 6 | 6 |
| 胃腸出血 | 2 | 4 | 6 |
| 治療効果なし | 0 | 6 | 6 |
| 敗血症 | 2 | 4 | 6 |
| 出血 | 2 | 3 | 5 |
| 多臓器不全 | 3 | 2 | 5 |
| 貧血 | 2 | 2 | 4 |
| 腹水 | 3 | 1 | 4 |
| 肝脾腫大 | 0 | 4 | 4 |
| 肝障害 | 1 | 3 | 4 |
| 嘔吐 | 2 | 2 | 4 |

Source : PSUR10(5.3.6-10)Appendix 3

海外での市販後の使用において多く報告された非重篤有害事象（全体の 1%超）

| 有害事象名（基本語） | 非重篤な AE の累積発現件数（件） | 非重篤な AE 全体に占める割合（%） |
|---------------|--------------------|---------------------|
| アミノ酸濃度増加* | 197 | 41.7 |
| サクシニルアセトン増加 | 31 | 6.6 |
| α1 フェトプロテイン増加 | 11 | 2.3 |
| 眼痛 | 9 | 1.9 |
| 羞明 | 7 | 1.5 |
| 眼刺激 | 6 | 1.3 |
| 角膜沈着物 | 6 | 1.3 |
| 認知障害 | 5 | 1.1 |
| 眼充血 | 5 | 1.1 |
| 注意力障害 | 5 | 1.1 |

Source : PSUR10(5.3.6-10)Appendix 3

*チロシン濃度が 500μmol/L を超えた事象を示す。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす作用⁵⁴⁾

雄性ラットに本剤を単回経口投与し、一般状態及び行動を観察したところ、50及び200mg/kgでは毒性兆候はみられなかったが、500mg/kgでは投与日において2例中1例に反射の抑制や努力性呼吸等の重篤な所見が認められ、同日に瀕死屠殺された。他の1例も活動性の低下や円背位等の症状が投与2日後まで観察されたが、これらの症状は投与5日後には認められなかった。また、懸垂法により動物が上体を持ち上げるまでの時間を測定し、筋弛緩作用の有無を評価したところ、200及び350mg/kgでは投与の影響はみられなかった。500mg/kgでは懸垂の完了までの時間が延長し、10例中2例では30秒以内に完了できず、筋弛緩作用が認められた。更に、投与1時間後にハロタンガスで麻酔し、麻酔箱から取り出してから正向反射が回復するまでの時間を記録することによって睡眠時間への影響を評価したところ、200及び350mg/kgでは睡眠時間に有意な変化は認められなかったが、500mg/kgでは睡眠時間が対照群に比べて有意に延長した。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす作用⁵⁵⁾

チオブタバルビタール麻酔下の雄性ラットに本剤350mg/kgを単回経口投与し、投与後最大360分まで血圧、心拍数、心収縮力指標(QA間隔及び心収縮インデックス)及び呼吸数に及ぼす影響を検討したところ、いずれのパラメータにも本剤投与による影響は認められなかった。

3) 末梢自律神経系に及ぼす作用⁵⁶⁾

カルバコールで収縮させたモルモット摘出気管におけるイソプロテレノール(アドレナリンβアゴニスト)の弛緩作用に及ぼす本剤の影響から、本剤のβ₂受容体に対する作用を検討したところ、本剤はイソプロテレノールの弛緩作用の濃度-作用曲線にほとんど影響を及ぼさず、アドレナリンβ₂受容体へのアゴニストあるいはアンタゴニスト作用を示さなかった。また、ラット摘出輸精管のメトキサミン(アドレナリンα₁アゴニスト)誘発収縮、並びにフィールド刺激により収縮させたラット摘出輸精管のクロニジン(アドレナリンα₂アゴニスト)誘発弛緩に及ぼす本剤の影響から、本剤のα₁及びα₂受容体に対する作用を検討したところ、本剤及び媒体の処置後においてメトキサミンの収縮作用は低下し、クロニジンの弛緩作用はやや増強したが、いずれも本剤処置と媒体処置との間に差は認められなかった。したがって、本剤はアドレナリンα₁及びα₂受容体へのアゴニストあるいはアンタゴニスト作用を示さないものと考えられた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁷⁾

| 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 |

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁵⁸⁾

| 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 mg/kg | 200mg/kg | <p>≥30mg/kg：肝細胞肥大</p> <p>≥100mg/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)</p> <p>300mg/kg：円背位、削瘦、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</p> |
| マウス | 6週 | 混餌 | 300、1000、3000、7000、10000 ppm | 300ppm (♂)、300ppm 未満(♀) | <p>≥300ppm：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(♀)</p> <p>≥1000ppm：肝重量増加(♂♀)</p> <p>≥3000ppm：肝細胞肥大(♂♀)、体重増加抑制、坐骨神経ワラー変性(♀)</p> <p>≥7000ppm：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(♀)</p> <p>10000ppm：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</p> |
| マウス | 28週 | 混餌 | 10、350、1500、3500 ppm | 10ppm | <p>≥350ppm：肝細胞肥大(♂♀)、肝小葉中心性カリオメガリー(♂)、肝重量増加(♀)</p> <p>≥1500ppm：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(♀)</p> <p>3500ppm：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(♀)</p> |
| ラット | 6週 | 混餌 | 500、2000、4000 ppm | 500ppm 未満 | <p>≥500ppm：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(♀)</p> <p>≥2000ppm：活動性増加、被毛の汚れ(♂♀)、血小板数減少、カリウム増加(♀)</p> <p>4000ppm：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(♂♀)</p> |
| ラット | 13週、1年+休薬13週 | 混餌 | 1、5、40、120、320、800 ppm | 1ppm 未満 | <p>≥1ppm：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(♂)</p> <p>≥40ppm：赤血球数減少(♂)、肝臓及び腎臓の比重量増加(♀)</p> <p>≥320ppm：体重増加抑制、摂餌量減少、グルコース減少(♂♀)、死亡(♂)</p> <p>800ppm：死亡(♂♀)、肝細胞肥大(♀)休薬後：角膜の変化に回復傾向あり</p> |
| イヌ | 4週 | 経口 | 1、5、10、50、100、150 mg/kg | 1mg/kg 未満 | <p>1mg/kg：角膜混濁、角膜上皮の過形成及び分裂像増加(♀)</p> <p>5mg/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(♀)</p> <p>≥10mg/kg：水晶体混濁、活動性低下、振戦、痙攣(≥50mg/kg)、円背位、後肢硬直歩行(10mg/kg)、下痢、体重減少、瀕死屠殺及び死亡(♂♀)</p> |

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

| 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 | 0.1mg/kg 未満 | ≥0.1mg/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 | 10mg/kg | 毒性所見なし |

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*)⁵⁹⁾

臨床用グレードの原薬では、細菌を用いた復帰突然変異試験において陰性であった。臨床用グレードの原薬を用いた L5178Y TK⁺マウスリンフォーマ細胞の突然変異試験及び染色体異常試験では、代謝活性化系の非存在下及び存在下において陽性反応がみられた。

(*in vivo*、マウス)⁶⁰⁾

臨床用グレードの原薬では骨髄における小核誘発性はみられず、肝臓における不定期 DNA 合成誘導性も認められなかった。

(4) がん原性試験

実施していない

(5) 生殖発生毒性試験

マウスにおける受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験⁶¹⁾(雌雄に投与、投与量：0、5、50及び250mg/kg/day)では、50mg/kg/day以上で交尾に要した日数の延長、250mg/kg/dayで着床後死亡胚数の増加が認められた。投与群の雄と無処置の雌とを交配させた結果、これらの変化は再現されなかったことから、雌への本剤投与による影響であると考えられた。250mg/kg/dayで雄に体重増加抑制と摂餌量減少がみられた。一般毒性に関する無毒性量(NOAEL)は雄で50mg/kg/day、雌で250mg/kg/day、生殖機能に関するNOAELは雄で250mg/kg/day、雌で5mg/kg/dayであると判断された。

マウスにおける胚・胎児発生への影響に関する試験⁶²⁾(投与量：0、5、50及び250mg/kg/day)では、5mg/kg/day以上で胎児の骨化遅延、250mg/kg/dayで母動物に摂餌量の減少が認められた。NOAELは母動物に対して50mg/kg/day、胎児に対して5mg/kg/day未満であると判断された。

ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験⁶³⁾(投与量：0、5、12及び25mg/kg/day)では、5mg/kg/day以上で胎児に骨格異常の増加、12mg/kg/day以上で母動物に体重増加の抑制、摂餌量及び便量の減少、25mg/kg/dayで胎児に体重減少、臍ヘルニア及び腹壁破裂の頻度増加が認められた。NOAELは母動物に対して5mg/kg/day、胎児に対して5mg/kg/day未満であると判断された。

マウスにおける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⁶⁴⁾(投与量：0、5、50及び250mg/kg/day)では、50mg/kg/day以上で母動物に妊娠期間の延長、出生児に体重の低値、Y型迷路試験の遊泳時間の延長、250mg/kg/dayで母動物に分娩後の摂餌量及び体重の減少、出生児に生存率の減少、嗅覚弁別能の低下、出生児の発育への影響が認められた。NOAELは母動物及び出生時ともに5mg/kg/dayであると判断された。

ラットにおける出生前及び出生後の発生に関する試験(乳母哺育試験)⁶⁵⁾(投与量：0及び100mg/kg/day)では、出生前の曝露を受けた出生児に生後4日の生存出生児数及び生存率の減少、体重の低値、開眼遅延及び水晶体混濁がみられ、乳汁を介して曝露を受けた出生児では体重の低値、角膜混濁が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

眼毒性試験

ラットにおける眼病変の形態学的特徴及び回復性の検討⁶⁶⁾(14週間経口投与後に7週間休薬、投与量:0、2、10及び40mg/kg/day)では、すべての投与量で投与2~14週に角膜混濁が発現し、角膜に血管新生を伴う例も認められた。角膜の変化は、病理組織学的には多形核白血球や好酸球浸潤、角膜上皮過形成及び角膜固有質の血管増生などを伴う角膜炎であった。投与14週で投与を中止して休薬した動物では、眼病変の顕著な回復がみられた。休薬7週時に眼科学的検査でみられた変化は、角膜のゴースト血管のみとなり、病理組織学的にも角膜炎の著明な改善が認められた。

ラットにおける眼病変発生の形態学的検討⁶⁷⁾(95日間経口投与、投与量:10mg/kg/day)では、角膜病変は発生1又は2日後では限局的な角膜上皮の配列不整像としてみられ、変化がみられた角膜上皮下の固有質に多形核白血球の炎症性細胞浸潤が認められた。時間経過とともにこれらの変化は角膜の広範囲に及んだほか、前眼部ぶどう膜炎やデスメ膜の炎症も観察された。

ラットにおけるL-チロシン添加低蛋白餌の影響の検討⁶⁸⁾(5%L-チロシンを添加した低蛋白餌を7日間給餌)では、血漿中チロシン濃度が顕著に上昇し、給餌1日目から多巣性の角膜混濁がみられ、時間の経過とともに病変は融合した。また病理組織学的検査では、重度の角膜炎及び前眼部ぶどう膜炎が認められた。これら眼所見と本剤による眼病変との類似性及び本剤の作用機序から、本剤による眼毒性は直接の毒性によるものではなく、本剤の薬理作用によって起こる血漿中チロシン濃度の上昇によるものと考えられた。

ラットにおける眼病変の発現と投与経路に関する検討⁶⁹⁾(2ヵ月間投与、投与量:点眼では1mg/mL、20µL/eye×2/day、その他の経路では1mg/kg/day)では、本剤を様々な投与経路で投与し、角膜病変の発現の違いを観察した。本剤を混餌、点眼、経口、腹腔内、皮下あるいは静脈内投与した場合を比較すると、皮下投与した際に角膜病変は最も早く、最も高頻度に発現した。

ウサギにおける3ヵ月間経口投与による眼毒性の検討⁷⁰⁾(投与量:50及び250mg/kg/day)では、本剤を致死量域まで投与しても眼病変は発現しなかった。

イヌ、ウサギ、アカゲザルにおける眼病変の発現とチロシン血症に関する検討⁷¹⁾では、本剤を反復投与すると、いずれの動物種でも血漿中チロシン濃度は顕著に上昇し、高い濃度で維持されることが確認された。しかし、角膜病変はイヌのみで発現し、ウサギやアカゲザルでは認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オーファデインカプセル 2mg、オーファデインカプセル 5mg、オーファデインカプセル 10mg
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ニチシノン
劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本品は2～8℃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。

薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

【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、冷蔵保管する。

調剤時の留意点について

「XⅢ. 備考」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

オーファデインを服用される患者さんとそのご家族へ(RMPのリスク最小化活動のために作成された資材)
(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

2002年1月18日(米国)

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|----------------------|-------------|------------------|------------|------------|
| オーファデイン カプセル 2mg | 2014年12月26日 | 22600AMX01383000 | 2015年2月24日 | 2015年4月14日 |
| オーファデイン カプセル 5mg | | 22600AMX01384000 | | |
| オーファデイン カプセル 10mg | | 22600AMX01385000 | | |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間：2014年12月26日～2022年12月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|----------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| オーファデイン カプセル 2mg | 3999036M1029 | 3999036M1029 | 124015301 | 622401501 |
| オーファデイン カプセル 5mg | 3999036M2025 | 3999036M2025 | 124016001 | 622401601 |
| オーファデイン カプセル 10mg | 3999036M3021 | 3999036M3021 | 124017701 | 622401701 |

14. 保険給付上の注意

高チロシン血症 I 型は、小児慢性特定疾患に認定されている。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Halvorsen S : Inborn Metabolic Diseases 1990 ; 199-209 [OFA-00015]
- 2) Kvittingen, E.A. : J. Inherit. Metab. Dis. 1991 ; 14(4) : 554-562 (PMID : 1749221) [OFA-00019]
- 3) Mitchell, G.A. et al. : The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th Ed. 1995 : 1077-1106 [OFA-00016]
- 4) van Spronsen, F.J. et al. : Hepatology 1994 ; 20(5) : 1187-1191 (PMID : 7927251) [OFA-00014]
- 5) Weinberg, A.G. et al. : J. Pediatr. 1976 ; 88(3) : 434-438 (PMID : 173827) [OFA-00017]
- 6) Lindblad, B. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977 ; 74(10) : 4641-4645 (PMID : 270706) [OFA-00018]
- 7) van Spronsen, F.J. et al. : J. Inherit. Metab. Dis. 1989 ; 12 Suppl 2 : 339-342 (PMID : 2556611) [OFA-00007]
- 8) Lindstedt, S. et al. : Lancet 1992 ; 340(8823) : 813-817 (PMID : 1383656) [OFA-00006]
- 9) de Laet, C. et al. : Orphanet. J. Rare Dis. 2013 ; 8 : 8 (PMID : 23311542)
- 10) McKiernan PJ : Expert Opinion on Orphan Drugs 2013 ; 1 : 491-497
- 11) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.4.1) (DIR200187)
- 12) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD1.8.4.2) (DIR200222)
- 13) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.6.1) (DIR200223)
- 14) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.2.2.1) (DIR140160)
- 15) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.3.1) (DIR200188)
- 16) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.2) (DIR200189)
- 17) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.6.2) (DIR200226)
- 18) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.3.2.4) (DIR200191)
- 19) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.3.2.5) (DIR200192)
- 20) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.2.2.2) (DIR140161)
- 21) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.3.3.2.1) (DIR200196)
- 22) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.6.3) (DIR200227)
- 23) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.2.6.1) (DIR200225)
- 24) Ellis, M.K. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1995 ; 133(1) : 12-19 (PMID : 7597701) [OFA-00003]
- 25) Lock, E.A. et al. : Toxicology 2000 ; 144(1-3) : 179-187 (PMID : 10781886) [OFA-00009]
- 26) Lock, E.A. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1996 ; 141(2) : 439-447 (PMID : 8975769) [OFA-00010]
- 27) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.2.2.4) (DIR140163)
- 28) Grompe, M. et al. : Nat. Genet. 1995 ; 10(4) : 453-460 (PMID : 7545495) [OFA-00011]
- 29) Al-Dhalimy, M. et al. : Mol. Genet. Metab. 2002 ; 75(1) : 38-45 (PMID : 11825062) [OFA-00012]
- 30) Dieter, M.Z. et al. : Free Radic. Biol. Med. 2003 ; 35(4) : 351-367 (PMID : 12899938) [OFA-00013]
- 31) Endo, F. et al. : J. Biol. Chem. 1997 ; 272(39) : 24426-24432 (PMID : 9305902) [OFA-00001]
- 32) Sun, M.S. et al. : J. Am. Soc. Nephrol. 2000 ; 11(2) : 291-300 (PMID : 10665936) [OFA-00004]
- 33) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.1.2.2) (DIR140165)
- 34) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.2.2.2) (DIR140166)
- 35) 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)
- 36) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.2.2.1.1) (DIR140169)
- 37) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.2.2.1.2) (DIR140168)
- 38) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.4.1) (DIR140170)
- 39) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.1.3.2) (DIR200218)
- 40) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.4.1) (DIR140176)
- 41) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.4.5.1) (DIR140177)
- 42) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.2.1.1.3) (DIR140172)
- 43) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.2.1.1.2) (DIR140173)
- 44) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.2.1.2.1、2.7.2.2.1.2.2) (DIR140178)
- 45) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.2.1.2.3) (DIR140179)
- 46) Herebian, D. et al. : Rapid Commun. Mass Spectrom. 2010 ; 24(6) : 791-800 (PMID : 20187082) [OFA-00005]
- 47) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.7.2.3.1.4) (DIR200224)

X I . 文 献

- 48) 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CTD2.7.2.2.1.3) (DIR180155)
- 49) Lock, E.A. et al. : J. Inherit. Metab. Dis. 1998 ; 21(5) : 498-506 (PMID : 9728330) [OFA-00002]
- 50) 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)
- 51) Vanclooster, A. et al. : JIMD Rep. 2012 ; 5 : 27-33 (PMID : 23430914) [OFA-00082]
- 52) Garcia Segarra, N. et al. : J. Inherit. Metab. Dis. 2010 ; 33(Suppl 3) : S507-S510 (PMID : 23250512) [OFA-00083]
- 53) Kassel, R. et al. : J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015 ; 60(1) : e5-e7 (PMID : 23838819) [OFA-00084]
- 54) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.2.4.1) (DIR140181)
- 55) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.2.4.2) (DIR140182)
- 56) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.2.4.3) (DIR140183)
- 57) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD1.10) (DIR140184)
- 58) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD1.10) (DIR140185)
- 59) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6) (DIR140191)
- 60) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6) (DIR140192)
- 61) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.6.1) (DIR140186)
- 62) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.6.3) (DIR140188)
- 63) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.6.6) (DIR140187)
- 64) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.6.7) (DIR140189)
- 65) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.6.8) (DIR140190)
- 66) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.8.1) (DIR140193)
- 67) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.8.2) (DIR140194)
- 68) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.8.3) (DIR140195)
- 69) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.8.4) (DIR140196)
- 70) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.8.5) (DIR140197)
- 71) 社内報告書(2014年12月26日承認CTD2.6.6.8.6) (DIR140198)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国では世界約 40 カ国にて承認を取得している(2021 年 1 月現在)。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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。

米国における承認状況

| | |
|--------|--|
| 会社名 | Manufactured by : Apotek Produktion & Laboratorier AB, Sweden Marketed by : Sobi, Inc |
| 販売名 | ORFADIN |
| 剤形・規格 | 2mg、5mg、10mg、20mg カプセル、4mg/mL 経口懸濁液 |
| 承認年月日 | 2002 年 1 月 18 日 |
| 効能又は効果 | The treatment of adult and pediatric patients with 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の食事制限を併用した遺伝性高チロシン血症 I 型の成人及び小児の治療) |
| 用法及び用量 | 初回用量 : 0.5mg/kg を 1 日 2 回経口投与。 |

(2019 年 5 月改訂)

英国における承認状況

| | |
|--------|--|
| 会社名 | Swedish Orphan Biovitrum Ltd |
| 販売名 | Orfadin |
| 剤形・規格 | 2mg、5mg、10mg、20mg カプセル、4mg/mL 経口懸濁液 |
| 承認年月日 | 2005 年 2 月 21 日 |
| 効能又は効果 | The treatment of adult and paediatric (in any age range) 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の食事制限を併用した遺伝性高チロシン血症 I 型の診断が確定した成人及び(あらゆる年齢層の)小児の治療] The treatment of adult patients with alkaptonuria (AKU) [成人のアルカプトン尿症の治療] |
| 用法及び用量 | HT-1 : 初回用量 : 1mg/kg を 1 日 1 回経口投与。ただし、体重 20kg 未満の患者については、1 日量を 2 回に分割して投与。 |

(2020 年 11 月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

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^{51~53})。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。

米国における添付文書の記載は以下のとおりである。

| 出典 | 記載内容 |
|--------------------------------|---|
| <p>米国の添付文書 (2019年5月改訂)</p> | <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Limited available data with nitisinone use in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Animal reproduction studies have been conducted for nitisinone. In these studies, nitisinone was administered to mice and rabbits during organogenesis with oral doses of nitisinone up to 20 and 8 times respectively, the recommended initial dose of 1mg/kg/day. In mice, nitisinone caused incomplete skeletal ossification of fetal bones and decreased pup survival at doses 0.4 times the recommended initial dose, and increased gestational length at doses 4 times the recommended initial dose. In rabbits, nitisinone caused maternal toxicity and incomplete skeletal ossification of fetal bones at doses 1.6 times the recommended initial dose [see Data]. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Reproduction studies have been performed in mice at oral doses of about 0.4, 4 and 20 times the recommended initial dose (1mg/kg/day) and in rabbits at oral doses of about 1.6, 4 and 8 times the recommended initial 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 initial dose, increased gestational length at 4 and 20 times the recommended initial dose, and decreased pup survival at 0.4 times the recommended initial 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 initial dose based on the body surface area.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of nitisinone in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Data suggest that nitisinone is present in rat milk due to findings of ocular toxicity and lower body weight seen in drug naive nursing rat pups. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ORFADIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from ORFADIN or from the underlying maternal condition.</p> |

X II. 参考資料

| 出典 | 分類 |
|-----------|-------------|
| オーストラリア分類 | B3(2021年4月) |

<参考：分類の概要>

オーストラリア分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書に「9.7 小児等」の項の記載はない。

米国の添付文書及び英国の SPC における記載は以下のとおりである。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|---|
| 米国の添付文書 (2019年5月改訂) | <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of ORFADIN have been established in pediatric patients for the treatment of HT-1 in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine. Use of ORFADIN in pediatric patients is supported by evidence from one open-label, uncontrolled clinical study conducted in 207 patients with HT-1 ages 0 to 22 years (median age 9 months).</p> |
| 英国の SPC (2020年11月改訂) | <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>HT-1: The dose recommendation in mg/kg body weight is the same in children and adults. However, due to the limited data in patients with body weight <20kg, it is recommended to divide the total daily dose into two daily administrations in this patient population.</p> <p>AKU: The safety and efficacy of Orfadin in children aged 0 to 18 years with AKU have not been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>The capsule may be opened and the content suspended in a small amount of water or formula diet immediately before intake.</p> <p>Orfadin is also available as a 4mg/ml oral suspension for paediatric and other patients who have difficulties swallowing capsules.</p> <p>It is recommended that if nitisinone treatment is initiated with food, this should be maintained on a routine basis.</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety profile in HT-1 is mainly based on the paediatric population since nitisinone treatment should be started as soon as the diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) has been established. From clinical study and post marketing data there are no indications that the safety profile is different in different subsets of the paediatric population or different from the safety profile in adult patients.</p> |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net)

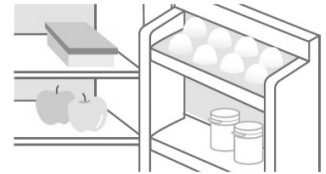
<https://amn.astellas.jp/>

カプセルのままの服用が困難で、医師の指示により脱カプセルでの服用を行う場合は、小冊子「オーファディンを服用される患者さんとそのご家族へ」を用いて、冷蔵保管から脱カプセルによる服用方法を説明してください。

患者向け資料「オーファディンを服用される患者さんとそのご家族へ」

オーファディンの保管について

- お薬はボトルのまま冷蔵庫にて保存してください。
- 凍結にご注意ください。



オーファディンの服用方法

- このお薬は体重 1kg あたり 1mg を 1 日 2 回に分けて服用します。
- 医師・薬剤師より指示された数のカプセルを服用してください。
- 患者さんの状態によってはお薬の用量を増減することがあります。

※カプセルの服用が困難な場合には医師に相談してください。

医師の指示によりカプセルから中身を取り出して服用する場合の注意点

- カプセルから中身を取り出したらすぐに服用してください。
(中身を取り出した後の安定性は確認されていません)。

カプセルから中身を取り出して服用する方法

1. 必要なものを用意します。

- カプセルの中身を取り出す作業場所(テーブルなど)を確保します。



XIII. 備考

- 清潔かつ平らなテーブルなどの上に小さな皿や容器を用意します。
- 冷蔵庫からボトルを取り出します。
- 石けんで両手をよく洗い、清潔な乾いたタオルやペーパータオルで水気を拭き取ります。



2. お薬を準備します。

- 医師・薬剤師より指示された数のカプセルを取り出します。



- カプセルをはずし、中のお薬を容器に入れます。



3. お薬(カプセルの中身)を服用します。

- そのまま服用が可能な場合は、できるだけそのまま服用してください。
- そのまま服用が困難な場合は、少量の水などに混ぜて服用してください。

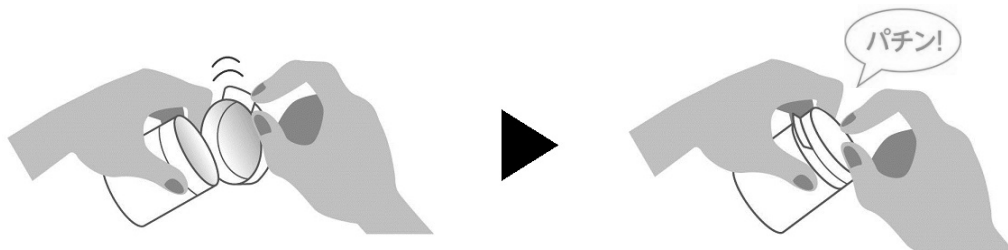
カプセルから中身を取り出したらすぐに服用してください。



XIII. 備考

4. 後片付けをします。

- お薬のボトルはキャップをしっかりと閉め、また冷蔵庫で保管してください。



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