

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 2008に準拠して作成

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

ブレーザベス[®]カプセル100mgBRAZAVES[®] 100 mg ミグルスタットカプセル

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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	ブレーザベス [®] カプセル100mg： 1カプセル中ミグルスタット100mg
一般名	和名：ミグルスタット（JAN） 洋名：Miglustat（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2012年3月30日 薬価基準収載年月日：2012年5月29日 発売年月日：2012年5月30日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元 アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社 DIセンター TEL：0120-056-155 受付時間：9：00～17：30 （土・日・祝日を除く）

本IFは2016年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。

しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	9	3. 臨床成績	9
II. 名称に関する項目	2	VI. 薬効薬理に関する項目	33
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物	
2. 一般名	2	又は化合物群	33
3. 構造式又は示性式	2	2. 薬理作用	33
4. 分子式及び分子量	2	VII. 薬物動態に関する項目	35
5. 化学名（命名法）	2	1. 血中濃度の推移・測定法	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 薬物速度論的パラメータ	40
7. CAS登録番号	2	3. 吸収	41
III. 有効成分に関する項目	3	4. 分布	41
1. 物理化学的性質	3	5. 代謝	42
2. 有効成分の各種条件下における		6. 排泄	43
安定性	4	7. 透析等による除去率	43
3. 有効成分の確認試験法	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
4. 有効成分の定量法	4	1. 警告内容とその理由	44
IV. 製剤に関する項目	5	2. 禁忌内容とその理由	
1. 剤形	5	（原則禁忌を含む）	44
2. 製剤の組成	5	3. 効能又は効果に関連する	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	使用上の注意とその理由	44
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	4. 用法及び用量に関連する	
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	使用上の注意とその理由	44
6. 他剤との配合変化		5. 慎重投与内容とその理由	45
（物理化学的変化）	6	6. 重要な基本的注意とその理由	
7. 溶出性	6	及び処置方法	45
8. 生物学的試験法	6	7. 相互作用	48
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	8. 副作用	48
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	9. 高齢者への投与	52
11. 力価	6	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 小児等への投与	53
13. 治療上注意が必要な		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
容器に関する情報	6	13. 過量投与	53
14. その他	6	14. 適用上の注意	53
		15. その他の注意	54
		16. その他	54

目 次

IX. 非臨床試験に関する項目	55
1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	56
X. 管理的事項に関する項目	61
1. 規制事項	61
2. 有効期間又は使用期限	61
3. 貯法・保存条件	61
4. 薬剤取扱い上の注意点	61
5. 承認条件等	61
6. 包装	61
7. 容器の材質	61
8. 同一成分・同効薬	61
9. 国際誕生年月日	61
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	61
11. 薬価基準収載年月日	61
12. 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	61
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	61
14. 再審査期間	62
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	62
16. 各種コード	62
17. 保険給付上の注意	62
XI. 文献	63
1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	64
XII. 参考資料	65
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	65
XIII. 備考	66
その他の関連資料	66

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブレーザベス®カプセル100mg（一般名：ミグルスタット）は、植物及び微生物から抽出されたポリヒドロキシ化アルカロイド（イミノ糖）に属する合成誘導体で、本邦では初めてニーマン・ピック病C型に効能・効果を承認取得したグルコシルセラミド合成酵素阻害薬である。

本剤は、スフィンゴ糖脂質の生合成経路において、グルコシルセラミド合成酵素を阻害してグルコシルセラミドの生合成を抑制することから、当初、これらに関連するスフィンゴ糖脂質蓄積症（ゴーシェ病・ファブリー病・GM2ガングリオシドーシス・GM1ガングリオシドーシス）などの、いわゆるライソゾーム病への臨床応用が考えられていた^{注)}。

本剤は、まず酵素補充療法が有効でない又は継続できない成人のゴーシェ病I型の治療薬として、2002年11月にEU、2003年7月に米国で承認された^{注)}。その後、ニーマン・ピック病C型モデルマウスに本剤を反復経口投与したところ、神経症状（企図振戦及び運動失調）発現の遅延、生存期間の延長、小脳の細胞構造の維持及び脳におけるガングリオシド蓄積の抑制が認められたことから、成人及び小児のニーマン・ピック病C型患者を対象とした臨床試験が行われた。その結果、本剤はニーマン・ピック病C型の成人及び小児患者における進行性神経症状の治療薬として2009年1月にEUで承認された^{注)}。

本邦では、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討を経て、2010年5月21日に厚生労働省より開発要請がなされた（医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号）。これを受け、ニーマン・ピック病C型の治療薬として主に欧米の臨床試験データを用いて製造販売承認申請が行われ、2012年3月30日に承認された。なお、2011年3月、本剤は希少疾病用医薬品に指定されている。

注) ブレーザベス®カプセル100mgの本邦で承認された効能・効果は「ニーマン・ピック病C型」である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 日本で初めて『ニーマン・ピック病C型』を適応として承認された、グルコシルセラミド合成酵素阻害薬である。

－ブレーザベスはスフィンゴ糖脂質生合成を抑制する－

2. ニーマン・ピック病C型患者において、神経症状悪化の抑制傾向が認められた。

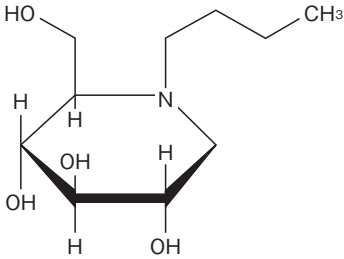
－海外臨床試験において衝動性眼球運動、嚥下機能、運動機能、認知機能及び言語機能を改善及び安定させた－

3. 国内臨床試験で、小児患者1例を含むニーマン・ピック病C型患者4例において、12ヵ月（1例）又は6ヵ月（3例）までに発現した副作用は、下痢4例（100%）5件、体重減少2例（50%）2件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加1例（25%）1件、鼓腸1例（25%）1件、傾眠1例（25%）1件、痙攣性麻痺1例（25%）1件、振戦1例（25%）1件、発疹1例（25%）1件、睡眠障害1例（25%）1件、甲状腺機能低下症1例（25%）1件、二次性高血圧1例（25%）1件であった（承認時）。

外国におけるニーマン・ピック病C型の成人/青年期及び小児患者を対象とした臨床試験32例において、12ヵ月までに発現した主な副作用は、下痢25例（78%）、鼓腸17例（53%）、腹痛11例（34%）、体重減少11例（34%）、振戦6例（19%）、腹部膨満4例（13%）、食欲減退4例（13%）、嘔吐3例（9%）、腹部不快感3例（9%）、振戦増悪2例（6%）、錯感覚2例（6%）、嗜眠2例（6%）等であった。

重大な副作用：重度の下痢

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	(1) 和名：ブレーザベス®カプセル100mg (2) 洋名：BRAZAVES® 100mg (3) 名称の由来：特になし
2. 一般名	(1) 和名 (命名法)：ミグルスタット (JAN) (2) 洋名 (命名法)：Miglustat (JAN) Miglustat (r-INN) (3) ステム：-stat 酵素阻害剤
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₀ H ₂₁ NO ₄ 分子量：219.28
5. 化学名 (命名法)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	別名：1,5-(Butylimino)-1,5-dideoxy-D-glucitol 記号番号：OGT918、SC-48334、NB-DNJ、ACT-149071
7. CAS登録番号	72599-27-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性粉末である

(2) 溶解性

溶媒	溶解性	日局 溶解性
水	0.6g/mL	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	447mg/mL	溶けやすい
ジメチルホルムアミド	123mg/mL	溶けやすい
メタノール	115mg/mL	溶けやすい
エタノール	26mg/mL	やや溶けにくい
アセトニトリル	0.13mg/mL	極めて溶けにくい
アセトン	0.71mg/mL	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：128～132°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 6.9

(6) 分配係数

分配係数（オクタノール／水）：0.13（pH 7.4）

(7) その他の主な示性値

対掌性：本品は単一のキラル化合物であり、4つのキラル中心を有するため（2, 3, 4, 及び5）16種類の異性体が存在する可能性がある。本品は2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*異性体である。

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -15.9^\circ$ （1%、水）

pH：9.21（12mg/mL、水）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：外観、溶状、確認試験、比旋光度、定量、類縁物質及び水分

試験	保存条件	保存形態	保存期間又は照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	36ヵ月	変化なし
中間試験	30℃/60%RH	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	12ヵ月	変化なし
光安定性試験	—	無包装	120万lux・hr及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (2) 液体クロマトグラフィー（標準品とのピーク保持時間の比較）

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（標準品とのピーク面積の比較）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：硬カプセル剤

規格：カプセル4号、長径：14mm、短径：6.5mm、重さ：149mg

性状：白色

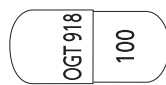
材質：ゼラチン、酸化チタン

(2) 製剤の物性

内容物の性状：白色の粉末

(3) 識別コード

表示部位：カプセルのキャップ部にOGT918、ボディ部に100と印刷



識別コード：OGT918 100

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中ミグルスタットを100mg含有

(2) 添加物

デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

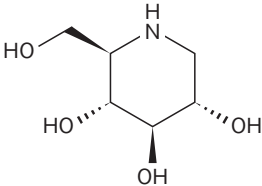
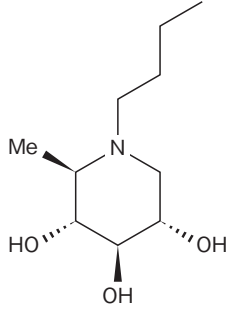
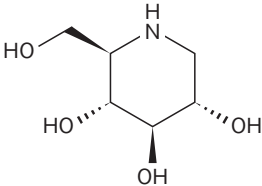
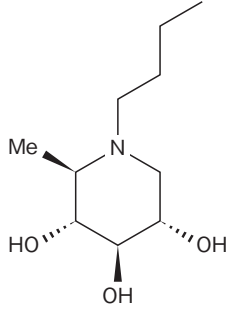
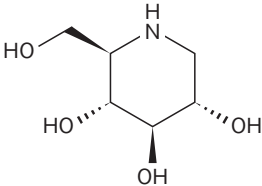
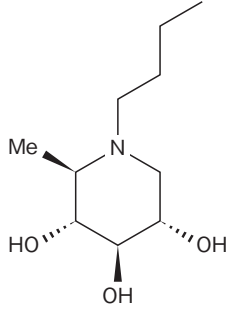
4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験項目：性状、類縁物質、溶出試験、水分、定量、微生物限度試験（12ヵ月毎）

試験	保存条件	保存形態	保存期間又は 光照射量	結果
加速試験	40℃/75%RH	ブリスター 包装	6ヵ月	6ヵ月目に溶出の低下がみられた。
長期保存 試験	25℃/60%RH	ブリスター 包装	60ヵ月	変化なし
光安定性 試験	—	無包装	積算照度120万 lux・hr	変化なし

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない									
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	該当資料なし									
7. 溶出性	回転バスケット法により試験を行う。									
8. 生物学的試験法	該当しない									
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	(1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法） (2) 液体クロマトグラフィー（標準品とのピーク保持時間の比較）									
10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー（標準品とのピーク面積の比較）									
11. 力価	該当しない									
12. 混入する可能性のある夾雑物	混入する可能性のある化合物は次の通りである。 <table border="1" data-bbox="485 1019 1481 1585"> <thead> <tr> <th>化合物名称</th> <th>化学名</th> <th>構造式</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OGT915 (副生成物及び分解物)</td> <td>(2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)- (2-hydroxymethyl) 3,4,5-piperidinetriol</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OGT2098 (副生成物)</td> <td>(2<i>R</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)- 1-butyl- 2-methylpiperidine- 3,4,5-triol</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	化合物名称	化学名	構造式	OGT915 (副生成物及び分解物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- (2-hydroxymethyl) 3,4,5-piperidinetriol		OGT2098 (副生成物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 1-butyl- 2-methylpiperidine- 3,4,5-triol	
化合物名称	化学名	構造式								
OGT915 (副生成物及び分解物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- (2-hydroxymethyl) 3,4,5-piperidinetriol									
OGT2098 (副生成物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- 1-butyl- 2-methylpiperidine- 3,4,5-triol									
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない									
14. その他	該当しない									

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ニーマン・ピック病C型

2. 用法及び用量

通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。

小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

〈解説〉

進行性の中樞神経症状はニーマン・ピック病C型の主な症状である。本疾患の中樞神経症状に対して薬剤が効果を示すには、血液脳関門を通過して中樞神経系で有効濃度に到達する必要がある。

海外で承認されたゴーシェ病I型 (GD-1) に対する本剤の用法・用量は、「推奨用量として1回100 mgを1日3回経口投与する」であり、本剤 1回100mgを1日3回経口投与したときの最高血漿中濃度は1~2 μg/mL、トラフ濃度は約0.8 μg/mLであった。

また、本剤は血液脳関門を通過することが知られており、ゴーシェ病III型 (GD-3) 患者、GM2ガングリオシドーシス患者における定常状態での本剤の脳脊髄液 (CSF) 濃度は、血漿中濃度の41 ± 12% (平均値 ± 標準偏差) に到達していた。CSF濃度は脳組織で速やかに平衡に達することから、本剤は該当する脳組織で血漿中濃度の約半分の濃度に到達すると予測された。

以上の結果から、中樞神経系で有効濃度に達するように、ニーマン・ピック病C型や他の神経障害型ライソゾーム蓄積症 (GD-3及びGM2ガングリオシドーシス) を対象とした臨床試験では、本剤の用法・用量は、GD-1の2倍となる「1回200 mgを1日3回経口投与する」が選択された。

また、ニーマン・ピック病C型患者を対象とした海外第II相臨床試験 (OGT918-007試験) のデータ及びGD-3を対象とした海外第II相臨床試験 (OGT918-006試験) のPKデータから、小児については体表面積 (BSA) による調整が適切であることが裏付けられており、小児患者 (12歳未満) に対する投与量はBSAに基づいて調整することとなった。

V. 治療に関する項目

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎機能障害のある患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度に応じて、開始用量を下表の通りとし、その後は患者の状態に応じて用量を調整すること。（「薬物動態」の項参照）

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	推奨開始用量
50以上70以下	1回200mg, 1日2回*
30以上50未満	1回100mg, 1日2回*

*小児の患者では、(体表面積/1.8) × 推奨開始用量に基づく換算を参考に用量を調整すること。

重度腎機能障害患者（クレアチンクリアランス30mL/min/1.73m²未満）に対する本剤の使用経験はない。

<解説>

ファブリー病患者を対象とした海外第I/II相臨床試験（OGT918-002試験）結果に基づく、本剤のクリアランスは軽度から中等度の腎障害患者では40～60%低下し、重度腎障害患者では70%低下する。本剤は腎排泄型の薬剤であることから、日本人患者でも腎機能障害がある場合は、同様の影響を受けると考えられる。そのため、腎機能障害患者に本剤を投与する際の「用法・用量に関連する使用上の注意」を設定した。

ゴーシェ病及びファブリー病患者などを対象とした4つの試験における補正クレアチンクリアランスに対する本剤経口投与の見かけのクリアランスを基に腎機能障害の程度を決定した。軽度の腎機能障害患者、すなわちクレアチンクリアランスが30以上50未満(mL/min/1.73m²)の患者では、1回100mgを1日2回から開始し、安全性に注意しながら適宜増減することとした。また、クレアチンクリアランスが50以上70以下(mL/min/1.73m²)の患者では、1回200mgを1日2回（小児の患者では体表面積により補正）で開始することとした。しかし、重度腎機能障害患者（クレアチンクリアランス30mL/min/1.73m²未満）に対する本剤の使用経験はない。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

◎：評価資料 ○：参考資料

phase	対象	薬物動態	有効性	安全性	概要
-------	----	------	-----	-----	----

健康成人

第Ⅰ相	外国人	◎			吸収・分布・代謝・排泄
第Ⅰ相	外国人	◎			生物学的同等性試験/食物との相互作用
第Ⅰ相	日本人	◎			日本人における薬物動態

ニーマン・ピック病C型患者

第Ⅰ/Ⅱ相	外国人	◎	◎	◎	反復投与時の薬物動態/比較対照オープンラベル試験 OGT918-007試験・主試験
第Ⅱ相	外国人		◎	◎	非対照オープンラベル試験 OGT918-007試験・延長試験
第Ⅱ相	外国人		◎	◎	非対照オープンラベル試験 OGT918-007試験・延長継続試験
第Ⅱ相	外国人・小児	◎	◎	◎	非対照オープンラベル試験 OGT918-007試験・小児サブスタディ
第Ⅱ相	外国人・小児		◎	◎	非対照オープンラベル試験 OGT918-007試験・小児サブスタディ・延長試験
第Ⅱ相	外国人・小児			◎	非対照オープンラベル試験 OGT918-007試験・小児サブスタディ・延長継続試験
-	外国人		○		レトロスペクティブ・ステージⅠ調査、神経学的転帰の調査
-	外国人		○		レトロスペクティブ・ステージⅡ調査、自然歴の調査
第Ⅲ相	日本人		◎	◎	非対照オープンラベル試験 [中間報告]
第Ⅲ相	日本人			○	非対照オープンラベル試験 [中間報告]

GD-3患者

第Ⅱ相	外国人	○		○	反復投与時の薬物動態/比較対照オープンラベル試験
第Ⅱ相	外国人			○	非対照オープンラベル試験【上行の延長試験】

GM2ガングリオシドーシス患者

第Ⅱ相	外国人	○		○	反復投与時の薬物動態/比較対照オープンラベル試験
第Ⅱ相	外国人			○	非対照オープンラベル試験【上行の延長試験】

GD-1患者

第Ⅰ/Ⅱ相	外国人	○		○	単回及び反復投与時の薬物動態/非対照オープンラベル試験 (開始用量：1回100mg、1日3回)
第Ⅰ/Ⅱ相	外国人			○	非対照オープンラベル試験【上行の延長試験】*
第Ⅰ/Ⅱ相	外国人	○		○	単回及び反復投与時の薬物動態/非対照オープンラベル試験 (開始用量：1回50mg、1日3回)
第Ⅰ/Ⅱ相	外国人			○	非対照オープンラベル試験【上行の延長試験】*
第Ⅱ相	外国人			○	比較対照オープンラベル試験
第Ⅱ相	外国人			○	非対照オープンラベル試験【上行の延長試験】*
第Ⅱ相	外国人			○	非対照オープンラベル試験
第Ⅲb相	外国人			○	非対照オープンラベル試験
第Ⅲb相	外国人			○	非対照オープンラベル試験【※印3試験の継続試験】[中間報告]

ファブリー病患者

第Ⅰ/Ⅱ相	外国人	○		○	腎機能障害における薬物動態
-------	-----	---	--	---	---------------

HIV-1陽性患者

第Ⅰ相	外国人	○			単回及び反復投与時の薬物動態
-----	-----	---	--	--	----------------

GD-3：ゴーシェ病Ⅲ型、GD-1：ゴーシェ病Ⅰ型

(2) 臨床効果^{1, 2, 3)}

1) ニーマン・ピック病C型成人患者（1例）に、本剤1回100mg1日3回（開始用量）を14日間投与後、1回200mg1日3回（維持用量）に増量し、計6ヵ月間投与したところ、因果関係が認められた有害事象は軽度の下痢のみであった。

2) 英国と米国で12歳以上のニーマン・ピック病C型患者29例を対象とした無作為化並行群間オープンラベル比較対照試験で本剤投与群（20例）は1回200mg1日3回、12ヵ月間経口投与し、対照群（9例）は非投与（標準的な治療）とした。その後延長試験として12ヵ月間本剤を投与し、さらに延長継続期間（試験終了まで）も設定し継続した（最長68ヵ月投与）。

12ヵ月時点の有効性の主要評価項目である水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は本剤投与群で -0.431 ± 0.938 ms/deg、非投与群で 0.074 ± 0.823 ms/degであった。

別途、小児サブスタディとして、4歳以上12歳未満の小児患者（12例）に本剤を体表面積に応じて12ヵ月投与した。その後延長試験として12ヵ月間本剤を投与し、さらに延長継続期間（試験終了まで）も設定し継続した（最長52ヵ月投与）。

小児患者では12ヵ月時点の水平方向の衝動性眼球運動速度の変化量±標準偏差は -0.465 ± 0.401 ms/degであった。

本剤投与群の19例及び小児サブスタディ10例について、嚥下機能、歩行指数及び認知機能検査の全てが悪化しなかった患者又は水平方向の衝動性眼球運動のみが悪化した患者を安定とみなしたところ、12歳以上では68%（13/19例）が安定化し、12歳未満では80%（8/10例）が安定化した。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験^{4, 5, 6)}

1) 健康成人における忍容性

①健康成人（外国人）24例に本剤100mgを単回経口投与したところ、1例で肝機能検査値の異常が認められ、11日以内に正常範囲内に回復した。血液学的検査、尿検査、心電図又は身体検査において臨床上問題となる変化は認められなかった。

②健康成人8例に本剤100mgを単回経口投与したところ、有害事象は認められず、臨床検査、体重、バイタルサイン及び12誘導心電図において、安全性上問題となる異常変動又は異常所見は認められなかった。

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

2) 患者における忍容性

HIV-1陽性患者29例に本剤を下記の用法・用量にしたがって単回投与と28日間の反復投与を検討したところ、最大耐量は確立されなかった。最高用量は64mg/kg/日であった。高頻度に報告された有害事象は下痢(83%)であったが、用量との関連は認められなかった。

[計画された用法・用量]

単回投与：2、4、8、12、16、24、32、41 mg/kg/日投与後、72時間のモニタリング

反復投与：8、16、32、48、64、96、128、165 mg/kg/日を1日4回28日間投与

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

海外第Ⅱ相臨床試験 (OGT918-007試験)

①主試験²⁾

対象：ニーマン・ピック病C型患者29例（本剤投与群20例、非投与群9例）

主な登録基準：12歳以上のコレステロールエステル化の異常及びフィリピン染色異常により確認されたニーマン・ピック病C型患者

主な除外基準：明らかな原因のない臨床的に著明な下痢（1日3回を超える液状便が7日を超えて持続した状態）がスクリーニング来院前3ヵ月以内にみられた患者、又は著明な消化器障害の既往歴があった患者。補正後のクレアチニンクリアランスが70ml/min/1.73m²未満（クレアチニンクリアランス<70）の患者

投与方法：本剤1回200mgを1日3回経口投与あるいは非投与

投与期間：12ヵ月間

試験デザイン：無作為化、比較対照、オープンラベル試験

主要評価項目：水平方向の衝動性眼球運動 α (HSEM- α)

副次評価項目：嚥下機能、歩行機能、認知機能検査 (MMSE) 等

V. 治療に関する項目

患者背景

		本剤投与群	非投与群
性別			
男性	n (%)	9 (45%)	5 (56%)
女性	n (%)	11 (55%)	4 (44%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差 範囲	25.4±9.8 12~42	22.9±7.5 13~32
年齢群 (歳)			
12~17	n (%)	5 (25%)	4 (44%)
≥18	n (%)	15 (75%)	5 (56%)
体重 (kg)	平均値±標準偏差 範囲	74.8±22.3 41.1~119.0	64.8±13.6 47.7~90.2
身長 (cm)	平均値±標準偏差 範囲	168.6±15.7 141~195	167.8±10.4 154~182
ニーマン・ピック病C型の症状を1つ以上呈している例数n(%)		20 (100%)	9 (100%)
ニーマン・ピック病C型の症状 n (%)			
垂直性眼球運動障害		20 (100%)	7 (78%)
運動失調		20 (100%)	5 (56%)
認知障害		18 (90%)	7 (78%)
言語の障害		18 (90%)	4 (44%)
四肢の姿勢の異常		14 (70%)	4 (44%)
嚥下困難		12 (60%)	6 (67%)
錐体路障害		10 (50%)	3 (33%)
脾腫大		7 (35%)	5 (56%)
肝腫大		6 (30%)	4 (44%)
発作		1 (5%)	1 (11%)
カタプレキシー		1 (5%)	0

結果

有効性

・水平方向の衝動性眼球運動 α (HSEM- α)

12ヵ月投与の最終評価において、HSEM- α のベースラインからの変化量は、本剤投与群 (-0.431ms/deg) の方が非投与群 (0.074ms/deg) より減少 (改善) した (投与間の差: -0.326ms/deg、 $p=0.327$ 、ANCOVA)。測定方法の相違を考慮し、衝動性眼球運動を低下させるベンゾジアゼピン系薬剤の使用症例を除外して、探索的解析を行ったところ、本剤投与群 ($n=14$ 、-0.485ms/deg) は非投与群 ($n=7$ 、0.234ms/deg) に比べて、有意な改善がみられた (投与間の差: -0.718ms/deg、 $p=0.028$ 、ANCOVA)。

HSEM- α のベースラインから最終値^aまでの変化 (ms/deg)

ブレーザベス投与群 (n=18)			非投与群 (n=8)		
ベースライン値	最終値 ^a	ベースラインからの変化	ベースライン値	最終値 ^a	ベースラインからの変化
3.021±2.167	2.590±1.585	-0.431±0.938	2.483±1.425	2.558±1.734	0.074±0.823

平均値±標準偏差

a: 12ヵ月目の評価最終日までを含む有効な評価のある全症例を含む。

V. 治療に関する項目

・嚥下機能

12ヵ月投与の最終評価において、クッキー1/3枚の嚥下能力*は本剤投与群では非投与群に比べ有意に改善した（ $p=0.044$ 、ベースラインにおける重症度により層別化したWilcoxon検定）。

*：4種類の食物（水・ピューレ・柔らかい固形物・クッキー1/3枚）摂取時に嚥下を3回試み、最後の回で患者の嚥下の容易さを5段階（嚥下に問題なし、軽度の嚥下障害、中等度の嚥下障害、重度の嚥下障害、嚥下不能）で評価した。

嚥下能力のベースラインから最終値^aまでの変化

	水		ピューレ		柔らかい固形物		クッキー1/3枚	
	ブレイザ バス投与 群 (n=20)	非投与群 (n=8)	ブレイザ バス投与 群 (n=20)	非投与群 (n=8)	ブレイザ バス投与 群 (n=20)	非投与群 (n=8)	ブレイザ バス投与 群 (n=20)	非投与群 (n=8)
改善	6 (30%)	1 (13%)	3 (15%)	0	3 (15%)	1 (13%)	7 (35%)	1 (13%)
変化なし	12 (60%)	6 (75%)	16 (80%)	8 (100%)	14 (70%)	5 (63%)	12 (60%)	5 (63%)
悪化	2 (10%)	1 (13%)	1 (5%)	0	3 (15%)	2 (25%)	1 (5%)	2 (25%)
p値 ^b	0.174		0.250		0.164		0.097	

a：12ヵ月目の評価最終日までを含む有効な評価のある全症例を含む。

b：p値はWilcoxon順位和検定を用いて算出した。

・歩行機能

ベースラインにおける歩行障害は、非投与群に比べ本剤投与群で重度だったが、12ヵ月投与の最終評価において、標準歩行指数（SAI）*スコアの増加（移動性の悪化）は非投与群（0.7の増加）に比べ本剤投与群（0.2の増加）では小さかった（最終値までの変化についてそれぞれ $p=0.071$ 及び $p=0.052$ 、事後のANCOVA）。

12ヵ月投与後のSAIスコアは、本剤投与群で65%（13/20例）が不変、30%（6/20例）が悪化（うち1例は2段階の悪化）で、1例に改善がみられた。これに対し、非投与群では67%（6/9例）が不変、33%（3/9例）が悪化（うち2例は2段階の悪化）で、改善した症例はみられなかった。

*：Hauser 標準歩行指数（SAI：Standard Ambulation Index）

スコア0（無症候、完全に活動的）から9（車椅子を要する、1人で移動できない）の10段階で評価する。スコアが低いほど歩行が良好であることを示す。

標準歩行指数のベースラインから最終値^aまでの変化

ブレイザバス投与群 (n=20)			非投与群 (n=9)		
ベースライン 値	最終値 ^a	ベースライン からの変化	ベースライン 値	最終値 ^a	ベースライン からの変化
2.4±1.7	2.6±1.9	0.2±0.7	0.9±1.1	1.6±1.7	0.7±0.9

平均値±標準偏差

a：12ヵ月目の評価最終日までを含む有効な評価のある全症例を含む。

V. 治療に関する項目

・認知機能検査 (MMSE)

認知機能検査の一つであるMMSE*は、本剤投与群では12ヵ月投与の最終評価において、スコアが改善 (1.2の増加) しましたが、非投与群では悪化 (0.3の減少) した (p=0.165、事後のANCOVA)。

ベースラインから12ヵ月投与の最終評価までに本剤投与群58% (11/19例)、非投与群22% (2/9例) に改善がみられ、本剤投与群16% (3/19例)、非投与群22% (2/9例) に悪化がみられた。

* : Folstein Mini-Mental Status Examination

認知能力を定量化し機能障害をスクリーニングできるように設計した簡単な認知機能テストであり、時間と場所の見当識、注意、即時記憶、回想記憶、計算、言語及び構成能力を評価する。スコアの合計は最高30点で、24点未満の場合が認知障害とされる。

MMSE合計スコアのベースラインから最終値^aまでの変化

プレーザベス投与群 (n=19)			非投与群 (n=9)		
ベースライン値	最終値 ^a	ベースラインからの変化	ベースライン値	最終値 ^a	ベースラインからの変化
22.8±5.2	24.0±5.6	1.2±2.5	23.4±4.9	23.1±5.7	-0.3±2.8

平均値±標準偏差

a : 12ヵ月目の評価最終日までを含む有効な評価のある全症例を含む。

V. 治療に関する項目

副作用

本試験における臨床検査値異常を含む副作用は本剤投与群の全例（20/20例）に発現し、最も高頻度だったのは下痢、鼓腸、腹痛及び体重減少であった。

副作用一覧

	本剤投与群
安全性解析対象例数	20
副作用発現例数（%）	20（100%）
器官分類及び副作用名*	発現例数（%）
胃腸障害（Gastrointestinal disorders）	
下痢 NOS（Diarrhoea NOS）	17（85%）
鼓腸（Flatulence）	13（65%）
腹痛 NOS（Abdominal pain NOS）	10（50%）
嘔気（Nausea）	1（5%）
嘔吐 NOS（Vomiting NOS）	2（10%）
腹部膨満（Abdominal distension）	4（20%）
口臭（Halitosis）	1（5%）
神経系障害（Nervous system disorders）	
頭痛 NOS（Headache NOS）	1（5%）
振戦（Tremor）	5（25%）
錯感覚（Paraesthesia）	2（10%）
振戦増悪（Tremor aggravated）	2（10%）
間代性痙攣（Clonic convulsion）	1（5%）
多発ニューロパチー NOS（Polyneuropathy NOS）	1（5%）
臨床検査（Investigations）	
体重減少（Weight decreased）	9（45%）
運動神経伝道検査異常（Motor nerve conduction studies abnormal）	1（5%）
全身障害及び投与局所様態（General disorders and administration site conditions）	
活力増進（Energy increased）	1（5%）
口渇（Thirst）	1（5%）
代謝及び栄養障害（Metabolism and nutrition disorders）	
食欲減退 NOS（Appetite decreased NOS）	4（20%）
皮膚及び皮下組織障害（Skin and subcutaneous tissue disorders）	
斑状丘疹状皮疹（Rash maculo-papular）	1（5%）

*：MedDRA ver.5.0

NOS：not otherwise specified、他に特定されない

V. 治療に関する項目

②小児サブスタディ²⁾

対象：ニーマン・ピック病C型患者12例

主な登録基準：4歳以上12歳未満のコレステロールエステル化の異常及びフィリピン染色異常により確認されたニーマン・ピック病C型患者

主な除外基準：明らかな原因のない臨床的に著明な下痢（1日3回を超える液状便が7日を超えて持続した状態）がスクリーニング来院前3ヵ月以内にみられた患者、又は著明な消化器障害の既往歴があった患者。補正後のクレアチニンクリアランスが70ml/min/1.73m²未満（クレアチニンクリアランス<70）の患者

投与方法：体表面積に応じ、下記計算式により算出した用量の本剤を経口投与

投与用量 = [患者の体表面積 (m²) / 1.8] × 成人用量 (1回200mg1日3回投与)

投与期間：12ヵ月間

試験デザイン：非対照、オープンラベル試験

主要評価項目：水平方向の衝動性眼球運動 α (HSEM- α)

副次評価項目：嚥下機能、歩行機能、神経学的検査、神経心理学的テスト等

患者背景

性別		
男性	n (%)	5 (42%)
女性	n (%)	7 (58%)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 範囲	7.2 ± 2.5 4~11
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 範囲	27.9 ± 10.6 13.2~43.8
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差 範囲	124.3 ± 19.9 95~160
BSA (cm ²)	平均値 ± 標準偏差 範囲	9728 ± 2677 6018~14093
ニーマン・ピック病C型の症状を1つ以上呈している例数 n (%)		12 (100%)
ニーマン・ピック病C型の症状 n (%)		
垂直性眼球運動障害		12 (100%)
運動失調		10 (83%)
認知障害		8 (67%)
言語の障害		7 (58%)
四肢の姿勢の異常		5 (42%)
嚥下困難		4 (33%)
錐体路障害		5 (42%)
脾腫大		10 (83%)
肝腫大		7 (58%)
発作		0
カタプレキシー		4 (33%)

結果

有効性

・水平方向の衝動性眼球運動 α (HSEM- α)

12ヵ月投与の最終評価において、HSEM- α のベースラインからの変化は、平均 -0.465ms/deg と低下（改善）を示した。

HSEM- α のベースラインから最終値までの変化 (ms/deg)

ベースライン値	最終値	ベースラインからの変化
2.201 \pm 1.217	1.736 \pm 1.025	-0.465 \pm 0.401

n=10 評価最終日までを含む有効な評価のある全症例を含む。

平均値 \pm 標準偏差

・嚥下機能

嚥下能力*が、ベースラインから最終評価までの間に改善がみられたのはクッキー1/3枚の1例/11例で、悪化は4種類の食品全てに1~3例/11例みられた。ほとんどの患者がベースラインで4種類の食品全てを容易に飲み込むことができたため、改善可能な患者は1~2例であった。

*：4種類の食物（水・ピューレ・柔らかい固形物・クッキー1/3枚）摂取時に嚥下を3回試み、最後の回で患者の嚥下の容易さを5段階（嚥下に問題なし、軽度の嚥下障害、中等度の嚥下障害、重度の嚥下障害、嚥下不能）で評価した。

・歩行機能

12ヵ月投与の最終評価において、標準歩行指数（SAI）*¹及びSnellenテスト*²のスコアは、ベースラインからごくわずかな平均変化がみられた。ベースライン後のデータが得られた患者11例中、8例では最終評価まで値が変化しておらず、3例でグレードが2段階悪化したことが示された。

*1：Hauser 標準歩行指数（SAI；Standard Ambulation Index）

スコア0（無症候、完全に活動的）から9（車椅子を要する、1人で移動できない）の10段階で評価する。スコアが低いほど歩行が良好であることを示す。

*2：Snellenテスト

スコア1（正常）から7（視覚障害）の7段階で評価する。

・神経学的検査及び神経心理学的テスト

ベースラインからの目立った変化や、正常から異常へのシフトは認められなかった。

V. 治療に関する項目

副作用

本試験における臨床検査値異常を含む副作用は12例中8例（67%）に認められ、最も高頻度だったのは下痢及び鼓腸であった。

副作用一覧

安全性解析対象例数	12
副作用発現例数（%）	8（67%）
器官分類及び副作用名*	発現例数（%）
胃腸障害（Gastrointestinal disorders）	
下痢 NOS（Diarrhoea NOS）	8（67%）
鼓腸（Flatulence）	4（33%）
腹痛 NOS（Abdominal pain NOS）	1（8%）
嘔吐 NOS（Vomiting NOS）	1（8%）
上腹部痛（Abdominal pain upper）	1（8%）
おくび（Eructation）	1（8%）
神経系障害（Nervous system disorders）	
振戦（Tremor）	1（8%）
構語障害（Dysarthria）	1（8%）
記憶障害（Memory impairment）	1（8%）
臨床検査（Investigations）	
体重減少（Weight decreased）	2（17%）
全身障害及び投与局所様態（General disorders and administration site conditions）	
疲労（Fatigue）	1（8%）
嗜眠（Lethargy）	2（17%）
精神障害（Psychiatric disorders）	
うつ病（Depression）	1（8%）
涙ぐむ（Tearfulness）	1（8%）
腎及び尿路障害（Renal and urinary disorders）	
頻尿（Urinary frequency）	1（8%）

*：MedDRA ver.5.0

NOS：not otherwise specified、他に特定されない

③海外第Ⅱ相臨床試験（GT918-007試験）における個々の患者の有効性解析³⁾

解析方法

対象：海外OGT918-007試験において、本剤を少なくとも12ヵ月投与した患者29例〔主試験より19例（12歳以上）、小児サブスタディより10例（4歳以上12歳未満）〕

評価方法：下表の定義を基準に疾患の各変数（転帰指標）を評価し、全体としての奏効（悪化/安定化/改善）の評価は、水平方向の衝動性眼球運動 a （HSEM- a ）、嚥下機能、歩行指数及びMMSE の中で悪化していたものが1つもない場合、あるいはHSEM- a は悪化したが他の3つの転帰指標が安定又は改善された患者も安定とした。それ以外の患者の状態を悪化と定義した。

疾患変化の定義

変数	改善	安定	悪化
HSEM- a	ベースラインから20%を超える減少	ベースラインから±20%以内の変化	ベースラインから20%を超える増加
嚥下機能	ベースラインよりグレードが増加	ベースラインからの変化なし	ベースラインよりグレードが減少
歩行指数	ベースラインから1ポイントを超える減少	ベースラインからの変化なし又は±1ポイント以内の変化	ベースラインから1ポイントを超える増加
MMSE*	ベースラインから2ポイントを超える増加	ベースラインから±2ポイント以内の変化	ベースラインから2ポイントを超える減少

*：12歳以上のみ

〔嚥下機能〕 4種類の食物の嚥下の容易さ（5段階）による半定量的評価

〔歩行指数〕 Hauser 標準歩行指数（SAI；Standard Ambulation Index）

〔MMSE〕 Folstein Mini-Mental Status Examination

解析結果

主試験の患者（12歳以上）での奏効は19例中13例（68%）が安定、6例（32%）が悪化を示し、悪化した6例のうち2例は転帰指標1項目（それぞれ嚥下機能及びMMSE）のみの悪化であった。小児サブスタディの患者（4歳以上12歳未満）では、10例中8例（80%）が安定、2例（20%）が悪化した。全体では、評価した29例中21例（72.4%）で安定、8例（27.6%）で悪化を示した。

④主試験の延長試験⁷⁾

対象：①主試験に登録され終了した患者25例（24ヵ月投与群17例、12ヵ月投与群8例）

投与方法：本剤1回200mgを1日3回経口投与

投与期間：12ヵ月間（主試験における本剤投与群は計24ヵ月、非投与群は12ヵ月の投与となる）

試験デザイン：①主試験のプロスペクティブ、非対照延長試験

主要評価項目：水平方向の衝動性眼球運動 α （HSEM- α ）

副次評価項目：嚥下機能、歩行機能等

結果

有効性

・水平方向の衝動性眼球運動 α （HSEM- α ）

延長12ヵ月投与の最終評価において、24ヵ月投与群と12ヵ月投与群のいずれも、HSEM- α のベースラインからの増加（悪化）を認めたが、この増加は数値的には24ヵ月投与群（0.227ms/deg）の方が12ヵ月投与群（0.742 ms/deg）よりも小さかった。

両群に統計的有意差はなかったが、24ヵ月本剤投与群の方が12ヵ月投与群と比較して疾患の進行（悪化）が遅かったことが示された。

HSEM- α の実測値及びベースラインからの変化（ms/deg）の解析

	ベースライン値 ±SD	実測値 ±SD	ベースラインからの 変化±SD	調整後の ベースラインからの 平均変化 ^b ±SE	推定群間差 ±SEと95% 信頼区間 ^{b, c}	p値 ^b
24ヵ月 投与群 (n=15 ^a)	3.040 ± 2.353	3.267 ± 3.687	0.227 ± 1.756	0.166 ± 0.387	- 0.594 ± 0.703 [- 2.078、0.889]	0.410
12ヵ月 投与群 (n=6 ^a)	2.975 ± 1.294	3.717 ± 2.016	0.742 ± 1.279	0.761 ± 0.587		

SD=標準偏差、SE=標準誤差

a：有効なベースラインと延長試験期間（12ヵ月目の来院を除く）及び24ヵ月目の評価最終日までを含む、ベースライン後の評価のある全症例を含む。

b：使用したANCOVAモデルにベースライン、施設、投与群の項が含まれる。

c：年齢、投与群を要因とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析により算出（調整済み平均値±標準誤差）。

V. 治療に関する項目

・嚥下機能

延長12ヵ月投与の最終評価において、水、ピューレ、柔らかい固形物及びクッキー1/3枚の嚥下能力がベースラインに比べ改善又は変化なしに維持されたのは、24ヵ月投与群では15例中それぞれ13例、12例、11例及び13例であった。一方、12ヵ月投与群では水、ピューレ及びクッキー1/3枚の嚥下能力の改善又は変化なしを認めたのはそれぞれ5例中2例で、柔らかい固形物の嚥下能力の改善又は変化なしを認めたのは4例中2例であった。また、水の嚥下能力については、24ヵ月投与群は12ヵ月投与群に比べ、最終評価において有意な改善がみられた ($p=0.028$ 、Wilcoxon順位和検定)。

嚥下能力のベースラインから最終値^aまでの変化

	水		ピューレ		柔らかい固形物		クッキー1/3枚	
	24ヵ月投与群 (n=15)	12ヵ月投与群 (n=5)	24ヵ月投与群 (n=15)	12ヵ月投与群 (n=5)	24ヵ月投与群 (n=15)	12ヵ月投与群 (n=4)	24ヵ月投与群 (n=15)	12ヵ月投与群 (n=5)
改善	4 (27%)	0	2 (13%)	0	2 (13%)	1 (25%)	1 (7%)	1 (20%)
変化なし	9 (60%)	2 (40%)	10 (67%)	2 (40%)	9 (60%)	1 (25%)	12 (80%)	1 (20%)
悪化	2 (13%)	3 (60%)	3 (20%)	3 (60%)	4 (27%)	2 (50%)	2 (13%)	3 (60%)
p値 ^b	0.028		0.057		0.372		0.124	

a：延長試験期間（12ヵ月目の来院を除く）及び24ヵ月目の評価最終日までを含む、有効なベースライン後の評価のある全症例を含む。

b：p値はWilcoxon順位和検定を用いて算出した。

・歩行機能

標準歩行指数 (SAI) *スコアのベースラインから延長12ヵ月投与の最終評価までの変化は、24ヵ月投与群 (0.3) の方が12ヵ月投与群 (1.2) に比べ、数値的に小さい増加であった。調整後のベースラインからの平均変化では、24ヵ月投与群 (0.194) が12ヵ月投与群 (1.571) に比べ、歩行機能の悪化を有意に抑制した ($p=0.045$ 、事後のANCOVA)。

*：Hauser 標準歩行指数 (SAI：Standard Ambulation Index)

スコア0（無症候、完全に活動的）から9（車椅子を要する、1人で移動できない）の10段階で評価する。スコアが低いほど歩行が良好であることを示す。

標準歩行指数の実測値及びベースラインからの変化の解析

	ベースライン値 ±SD	最終評価時の実測値 ±SD	ベースラインからの変化 ±SD	調整後のベースラインからの平均変化 ^b ±SE	推定群間差 ±SEと95%信頼区間 ^b	p値 ^b
24ヵ月投与群 (n=15 ^a)	2.1 ± 1.1	2.4 ± 1.6	0.3 ± 1.0	0.194 ± 0.294	-1.377 ± 0.633 [-2.720、-0.034]	0.045
12ヵ月投与群 (n=5 ^a)	0.8 ± 1.1	2.0 ± 2.3	1.2 ± 1.3	1.571 ± 0.534		

SD=標準偏差、SE=標準誤差

a：有効なベースラインと延長試験期間（12ヵ月目の来院を除く）及び24ヵ月目の評価最終日までを含む、ベースライン後の評価のある全症例を含む。

b：使用したANCOVAモデルにベースライン、施設、投与群の項が含まれる。

V. 治療に関する項目

副作用

本試験の安全性解析対象症例28例（12ヵ月及び24ヵ月投与）において、臨床検査値異常を含む副作用は、27例（96%）に発現した。最も高頻度だったのは下痢、鼓腸、腹痛及び体重減少であった。

2例以上の患者で発現した副作用一覧

安全性解析対象例数	28
副作用発現全例数（%）	27（96%）
副作用名*	発現例数（%）
下痢 NOS（Diarrhea NOS）	25（89%）
鼓腸（Flatulence）	17（61%）
腹痛 NOS（Abdominal pain NOS）	15（54%）
体重減少（Weight decreased）	13（46%）
振戦（Tremor）	8（29%）
食欲減退 NOS（Appetite decreased NOS）	5（18%）
振戦増悪（Tremor aggravated）	4（14%）
神経伝導検査異常（Nerve conduction studies abnormal）	4（14%）
腹部不快感（Abdominal discomfort）	4（14%）
腹部膨満（Abdominal distension）	4（14%）
嘔吐 NOS（Vomiting NOS）	3（11%）
錯感覚（Paraesthesia）	2（7%）
嘔気（Nausea）	2（7%）
運動神経伝導検査異常（Motor nerve conduction studies abnormal）	2（7%）

*：MedDRA ver.5.0

⑤小児サブスタディの延長試験⁸⁾

対象：②小児サブスタディに登録され終了した患者10例

投与方法：体表面積に応じ、下記計算式により算出した用量の本剤を経口投与

投与用量 = [患者の体表面積 (m²) / 1.8] × 成人用量 (1回200mg1日3回投与)

投与期間：12ヵ月間 (小児サブスタディ開始から24ヵ月投与)

試験デザイン：小児サブスタディに続けて設けたプロスペクティブ、非対照、オープンラベル延長期間

主要評価項目：水平方向の衝動性眼球運動 α (HSEM- α)

副次評価項目：嚥下機能、神経学的検査等

結果

有効性

・水平方向の衝動性眼球運動 α (HSEM- α)

延長12ヵ月投与の最終評価において、HSEM- α のベースラインからの変化は、平均 -0.093ms/degと低下 (改善) を示した。

HSEM- α のベースラインから最終値までの変化 (ms/deg)

ベースライン値	最終値	ベースラインからの変化
2.201 ± 1.217	2.109 ± 1.144	-0.093 ± 1.165

n=10 小児サブスタディ及び延長試験期間中に1つ以上のベースライン後の評価がある全症例を含む。
 平均値 ± 標準偏差

・副次評価項目

②小児サブスタディの結果と大きな違いは認められなかった。

副作用

本試験の安全性解析対象症例12例 (24ヵ月投与) において、臨床検査値異常を含む副作用は12例中8例 (67%) に発現した。最も高頻度だったのは下痢であった。

2例以上の患者で発現した副作用一覧

安全性解析対象例数	12
副作用発現全例数 (%)	8 (67%)
副作用名*	発現例数 (%)
下痢 (Diarrhea)	8 (67%)
鼓腸 (Flatulence)	4 (33%)
体重減少 (Weight decreased)	2 (17%)
嗜眠 (Lethargy)	2 (17%)

* : MedDRA ver.5.0

《参考》

海外レトロスペクティブ・ステージ I 調査⁹⁾

対象：本剤を過去に投与したあるいは現在投与しているニーマン・ピック病C型患者66例

投与方法：標準的治療後に医師が決めた用法・用量で本剤を投与

治療/投与期間：標準的治療期間は平均 3.1 ± 3.4 年（±標準偏差）、最長15.2年

本剤投与期間は平均 1.5 ± 1.1 （±標準偏差）、最長4.5年

試験デザイン：レトロスペクティブ、多施設共同調査、観察的コホート試験

評価項目：歩行（運動障害）、運動（ジストニア）、言語機能/構音、嚥下機能、全般的健康評価。全般的健康評価以外については、ニーマン・ピック病C型神経機能障害評価尺度を用いた。

患者背景及び罹病期間

性別		
男性	n (%)	31 (45%)
女性	n (%)	35 (55%)
診断時の年齢（歳）	平均値±標準偏差 範囲	9.7 ± 7.6 <1~32
投与開始時の年齢（歳）	平均値±標準偏差 範囲	12.8 ± 9.5 0.6~43
診断～投与開始の期間（年）	平均値±標準偏差 範囲	3.1 ± 3.4 0~15.2
投与期間（年）	平均値±標準偏差 範囲	1.5 ± 1.1 0.05~4.5

V. 治療に関する項目

《ニーマン・ピック病C型神経機能障害評価尺度 (Iturriaga 2006¹⁰) を変更》

評価項目・基準	スコア
歩行 (運動機能)	
正常	0
自律性歩行だが運動失調あり	0.25
屋外歩行で介助を要する	0.50
屋内歩行で介助を要する	0.75
車椅子を要する	1
運動 (ジストニア)	
正常	0
軽度のディスメトリア/ジストニア (自律的操作ができる)	0.33
中等度のディスメトリア/ジストニア (いくつかの作業で介助が必要。自分で食事ができる)	0.67
重度のディスメトリア/ジストニア (すべての作業で介助が必要)	1
言語機能/構音	
正常	0
軽度の構音障害 (理解できる)	0.25
重度の構音障害 (家族の一部のみ理解できる)	0.50
言語以外による意思疎通	0.75
意思疎通なし	1
嚥下機能	
正常	0
時々の嚥下障害	0.33
日常的な嚥下障害	0.67
経鼻胃チューブ又は胃瘻による経管栄養	1

結果

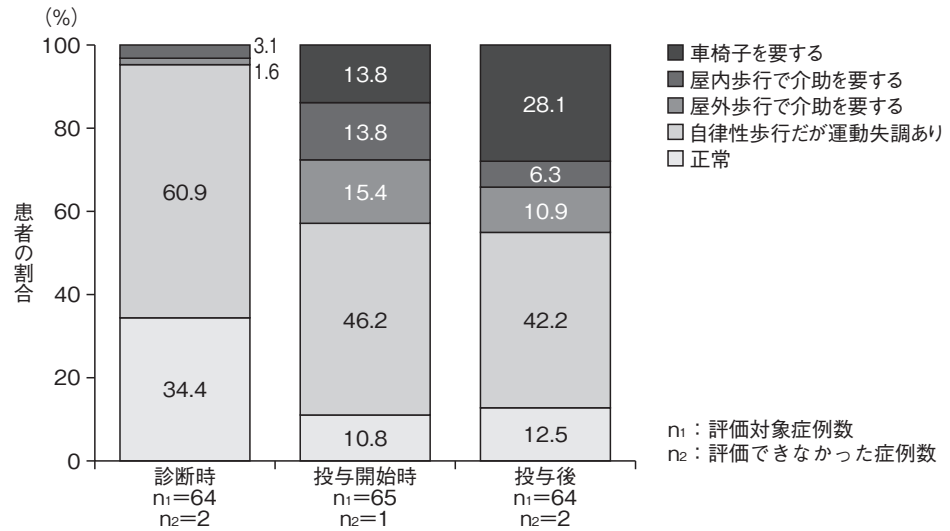
本剤投与後の各項目のスコアの変化は、下表の通りであった。

歩行 (運動障害) (n=64)			運動 (ジストニア) (n=63)		
改善	安定	進行	改善	安定	進行
9例 (14%)	40例 (63%)	15例 (23%)	8例 (13%)	40例 (64%)	15例 (24%)
言語機能/構音 (n=61)			嚥下機能 (n=63)		
改善	安定	進行	改善	安定	進行
7例 (11%)	40例 (66%)	14例 (23%)	12例 (19%)	39例 (62%)	12例 (19%)

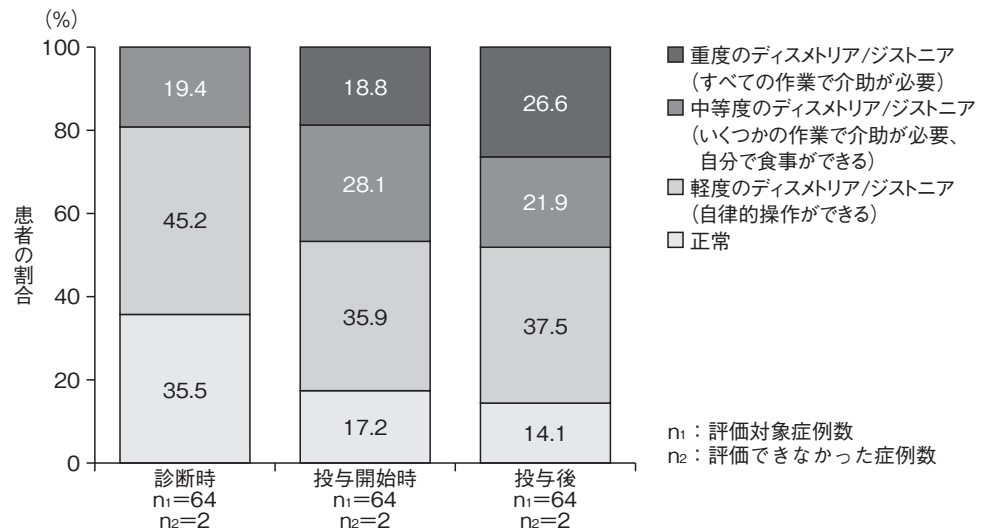
V. 治療に関する項目

各項目の診断時、本剤投与開始時及び投与後のスコアの患者の割合は下図の通りであった。

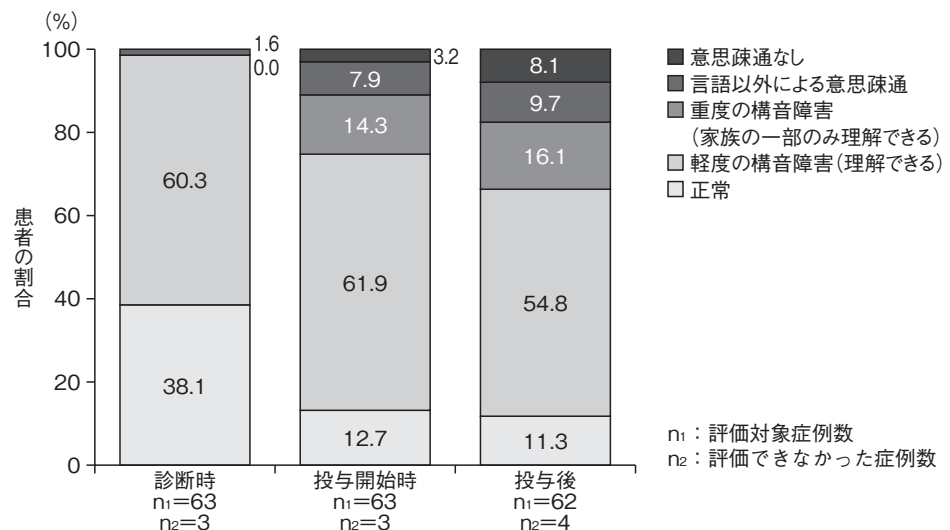
歩行（運動障害）



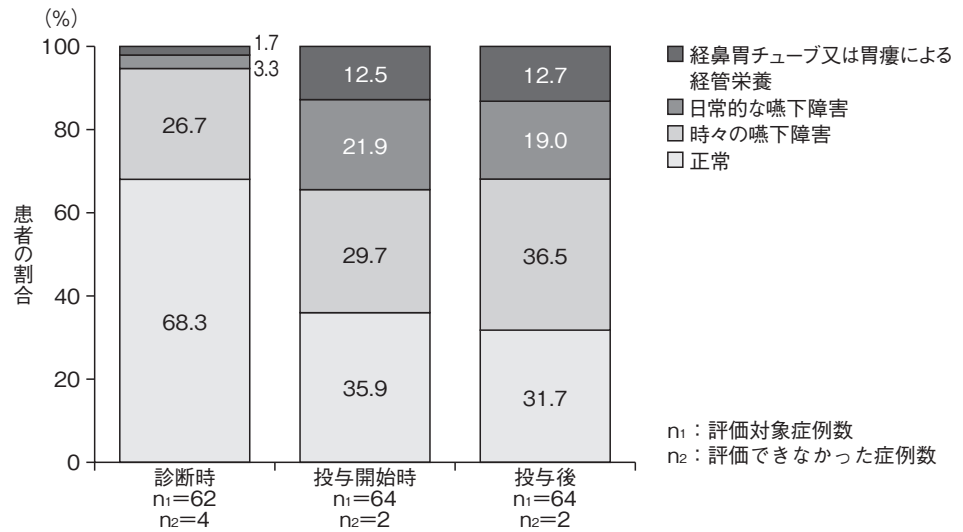
運動（ジストニア）



言語機能 / 構音

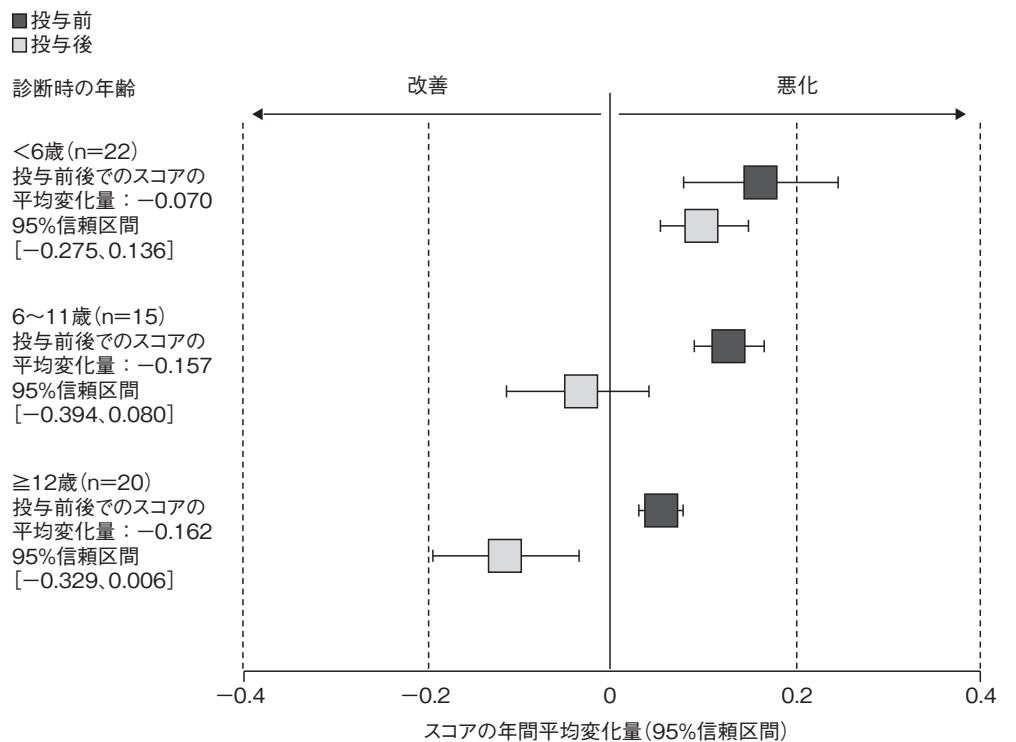


嚥下機能



ニーマン・ピック病C型診断時の年齢に基づき3群（幼児群：6歳未満、小児群：6～11歳、成人/青年群：12歳以上）に層別化し、年間の神経障害進行速度を検討したところ、投与前では幼児群が最も速く、成人/青年群が最も遅かったが、本剤投与後ではすべての年齢群で神経障害進行速度が低下した。

本剤投与前/投与後の年間の神経障害進行速度（診断時年齢別）



医師による全般的健康評価では、患者の77%（46/60例）で患者の全体的健康感が改善又は安定と評価された。また、本剤投与の有益性についての評価では、患者の74%（43/58例）で良好又は比較的良好と判断された。

本調査においては、安全性データは収集されなかった。

3) 安全性試験

国内第Ⅲ相臨床試験《中間報告》(AC-056C301試験)¹⁾

対象：ニーマン・ピック病C型患者1例

主な登録基準：NPC1遺伝子診断により、ニーマン・ピック病C型と確定診断された4歳以上の患者

主な除外基準：特定の理由がない臨床的に著明な下痢（1週間以上にわたり、1日に3回以上の水様性便がみられる）がスクリーニング来院前3ヵ月以内にみられた患者、又は著しい消化器疾患歴を有する患者。クレアチニンクリアランスが70ml/min/1.73m²未満の患者。

投与方法：[開始用量] 維持用量の半量から開始し、患者の忍容性及び安全性を確認しながら、概ね1ヵ月を目標に維持用量まで増量。

[維持用量] 通常、成人及び思春期患者に対し、本剤1回200mgを1日3回経口投与。なお、12歳未満の患者に対する用量は、下表の通り体表面積に基づいて調整

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

投与期間：6ヵ月間（以降も継続して観察）

試験デザイン：単施設、非対照、オープンラベル試験

安全性/忍容性の

- エンドポイント：・本剤投与終了後48時間までの有害事象
 ・本剤投与終了後48時間までの重篤な有害事象
 ・本剤投与終了48時間後までの臨床検査値異常変動

探索的観察項目：神経機能障害評価スコア（歩行、操作、言語、嚥下、発作、眼球運動）、嚥下機能評価、認知機能評価、臓器（肝臓、脾臓）の容積（腹部エコー、CT）、脳の評価（MRI、MRS、PET）、神経評価（神経学的検査チャート、電気生理学的検査）、脳波

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

結果（但し、データカットオフ；2011年5月13日）

安全性/忍容性

データカットオフ日（投与開始後約6ヵ月）までに、重篤な有害事象2件、非重篤な有害事象8件が認められた。

重篤な有害事象2件は、いずれも原疾患に起因する胃食道逆流性疾患と嚥下障害が原因と考えられる誤嚥性肺炎（中等度）で、本剤との因果関係は否定された。

非重篤な有害事象8件中、本剤との因果関係が認められた有害事象は軽度の下痢1件のみであった。下痢は投与開始2日目より発現し、本剤の継続投与中に軽快したが、回復することなく持続している。この副作用により本剤投与への影響は生じていない。

因果関係が否定された非重篤な有害事象7件中、胃食道逆流性疾患1件が中等度、他の6件は全て軽度であり、発熱3件、マイコプラズマ性肺炎1件、気管支炎1件及び振戦1件であった。

本剤の投与による臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある異常変動は認められず、重篤又は重要と判断された臨床検査値・バイタルサインの変化はなかった。

探索的観察

有効性を観察するため、探索的観察7項目についてベースラインとの比較を行った。その結果、腹部エコー及びCTによる肝臓及び脾臓の容量測定値は若干減少傾向がみられたが、神経機能障害評価スコア、MRI・MRS・PETによる脳の評価、神経学的検査チャート・電気生理学的検査による神経評価及び脳波において、改善又は悪化は認められず安定した結果であった。なお、被験者は病状が進行しており、意思疎通をはかることができない状態であったことから、認知機能評価は実施できなかった。また、経管栄養患者であったため、嚥下機能評価を省略した。

副作用

本試験における臨床検査値異常を含む副作用は1例中1例（100%）1件に認められた下痢のみであった。

国内第Ⅲ相臨床試験《中間報告》(AC-056C302試験)¹¹⁾

対象：ニーマン・ピック病C型患者3例

主な登録基準：ニーマン・ピック病C型と確定診断された患者

主な除外基準：特定の理由がない臨床的に著明な下痢（1週間以上にわたり、1日に3回以上の水様性便がみられる）がスクリーニング来院前3ヵ月以内にみられた患者、又は著しい消化器疾患歴を有する患者。クレアチニンクリアランスが70ml/min/1.73m²未満の患者。

投与方法：[開始用量] 維持用量の半量から開始し、患者の忍容性及び安全性を確認しながら、概ね1ヵ月を目標に維持用量まで増量。

[維持用量] 通常、成人及び思春期患者に対し、本剤1回200mgを1日3回経口投与。

なお、12歳未満の患者に対する用量は、下表の通り体表面積に基づいて調整

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

投与期間：6ヵ月間（以降も継続して観察）

試験デザイン：多施設共同、非対照、オープンラベル試験

安全性/忍容性：・本剤投与終了後48時間までの有害事象

・本剤投与終了後48時間までの重篤な有害事象

・本剤投与終了48時間後までの臨床検査値異常変動

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

結果（但し、データカットオフ；2011年10月31日）

安全性/忍容性

データカットオフ日までに、6ヵ月投与が終了した2例及び12ヵ月投与が終了した1例の計3例において、非重篤な有害事象は3例中3例に46件認められた。なお、非重篤な有害事象46件中36件は、12ヵ月投与が終了した1例に発現した有害事象だった。

2件以上発現した非重篤有害事象は、発熱8件、下痢4件、胃腸出血2件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加2件、体重減少2件、傾眠2件及び発疹2件であった。

非重篤な有害事象のうち、本剤との因果関係が認められた有害事象は3例15件で、下痢4件、体重減少2件、及び鼓腸、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、傾眠、痙性麻痺、振戦、発疹、睡眠障害、甲状腺機能低下症、二次性高血圧が各1件だった。

下痢4件（3例）は、本剤の投与を開始して1両日中に発現し、持続日数は平均138.0±61.7日（±標準偏差）と長く、程度は重度1件、中等度2件及び軽度1件だった。また、体重減少2件（2例）の程度は中等度1件、軽度1件であった。

V. 治療に関する項目

本剤の投与に起因すると考えられた臨床的に意味のある臨床検査値及びバイタルサインの異常変動はなかった。

副作用

本試験における臨床検査値異常を含む副作用は3例中3例（100%）15件に認められ、最も高頻度だったのは下痢であった。

副作用一覧

安全性解析対象例数	3
副作用発現例数（%）	3（100%）
副作用発現件数	15

器官分類及び副作用名*	発現例数（%）
胃腸障害	
下痢	3（100%）
鼓腸	1（33%）
臨床検査	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（33%）
体重減少	2（67%）
神経系障害	
傾眠	1（33%）
痙性麻痺	1（33%）
振戦	1（33%）
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	1（33%）
精神障害	
睡眠障害	1（33%）
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	1（33%）
血管障害	
二次性高血圧	1（33%）

*：MedDRA/J ver.14.0

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

該当しない

2. 薬理作用

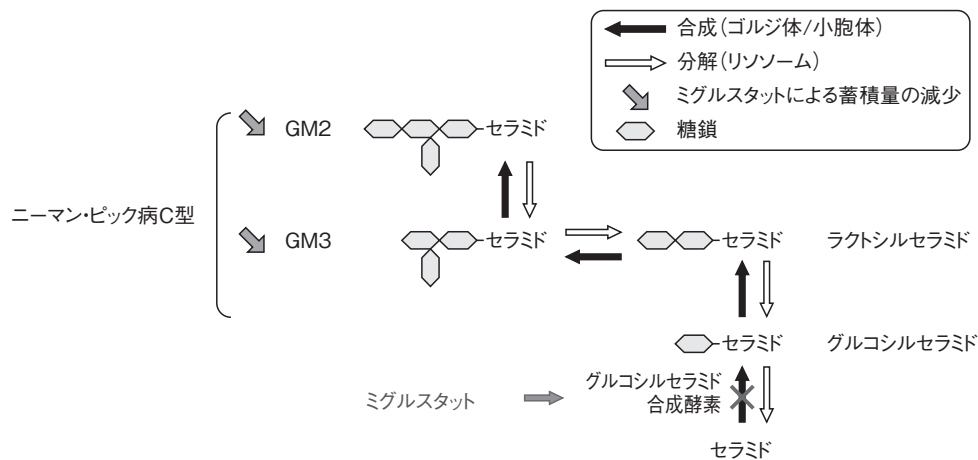
(1) 作用部位・作用機序^{12, 13, 14, 15)}

ニーマン・ピック病C型は、ヒト染色体18番のNPC1又はNPC2(主にNPC1)遺伝子の変異・欠損に伴う細胞内輸送障害により、ガングリオシド (GM2及びGM3) が主に神経細胞内に蓄積することによって発症すると考えられている。ガングリオシドはグルコシルセラミドを経て産生されるスフィンゴ糖脂質であるが、ミグルスタットはこのスフィンゴ糖脂質の生合成経路の最初の段階を触媒するグルコシルセラミド合成酵素を阻害し、二次的にガングリオシドの生合成を抑制し、神経細胞内のガングリオシド (特にGM2及びGM3) の蓄積量を減少させることによりニーマン・ピック病C型の神経症状の進行を遅延させる (下図)。

グルコシルセラミドの合成酵素の阻害 (in vitro)

ミグルスタットのヒト前骨髄球性白血病細胞株のマイクロソーム由来グルコシルセラミド合成酵素に対する阻害定数 (Ki値) は7.4 μM、IC₅₀値は20.4 μMだった^{14, 15)}。ミグルスタットがスフィンゴ糖脂質合成に及ぼす影響は、放射標識した脂質を用いて様々なヒト及びマウス細胞株で検討されており、あらゆるグルコースベースのスフィンゴ脂質分子種の生合成を阻害するが、ガラクトースベースの分子種又はスフィンゴミエリンの生合成は阻害しないことがわかっている¹³⁾。

スフィンゴ糖脂質の代謝経路及びミグルスタットの作用点

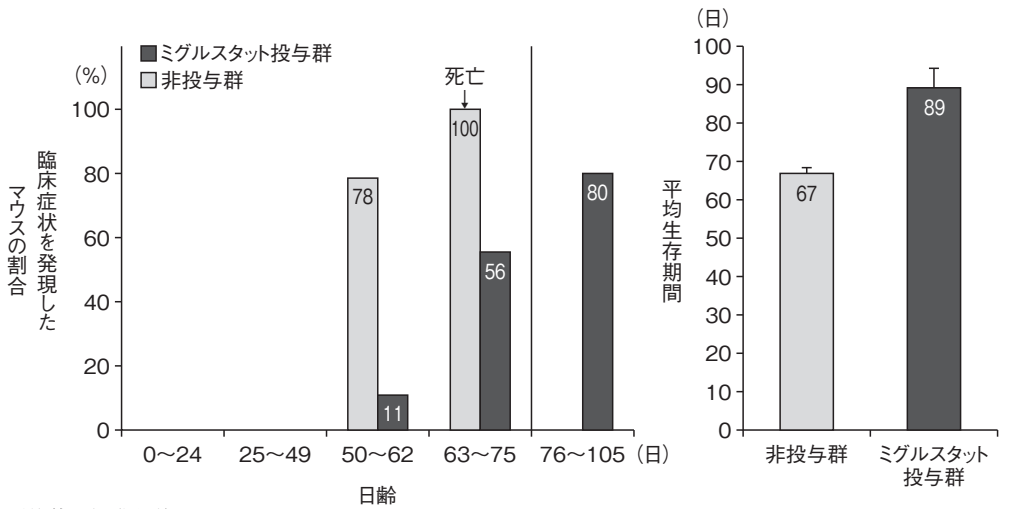


GM2=G_{M2}ガングリオシド、GM3=G_{M3}ガングリオシド

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁶⁾

1) 病態モデルに対する作用 (マウス)

ニューマン・ピック病C型モデルマウス (n=18) での検討において、50~62日齢で非投与群 (n=9) では企図振戦といった特定の臨床症状の発現が78%に認められたのに対し、3.5週齢からミグルスタット1200mg/kg/日を投与した群 (n=9) では11%のみであった。また、63~75日齢までに、非投与群では全例が神経症状を発現して死亡したが、ミグルスタット投与群では56%に運動機能異常がみられたのみで、全例が生存していた。ミグルスタット投与群は76~105日齢まで生存し、この期間に多くのマウスが臨床症状を発現した。生存期間を評価した結果、平均寿命はミグルスタット投与群が89日、非投与群が67日で、ミグルスタット投与群で25%の延長が示された。



平均値 ± 標準誤差

9~10週齢の非投与群と比較して、同週齢のミグルスタット投与群では顆粒細胞層のスフェロイド形成低下、小脳全体にわたるプルキンエ細胞構造の保存及び小脳における多数のプルキンエ細胞の残存が認められた。また、投与マウス及び非投与マウスのガングリオシド発現を評価する免疫細胞化学的研究からも、ミグルスタット投与により大脳皮質におけるGM2及びGM3蓄積が減少することが示された。

2) 病態モデルに対する作用 (ネコ)

週齢の違いに応じて疾患の病期が異なるニューマン・ピック病C型モデルネコ各1例 (21、13及び7週齢) に、それぞれ下表の通りミグルスタットを投与した。全3例において、ミグルスタットは臨床症状の発現あるいは悪化を遅延させ、大脳皮質のGM2及びGM3蓄積を低下させた。

週齢	疾患の病期	投与量	投与期間
21	軽度の運動失調	150mg/kg/日を54日、その後50mg/kg/日を30日	54日間 (試験期間84日間)
13	企図振戦	50mg/kg/日	56日間
7	症状なし	50mg/kg/日	23日間

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

治療上有効な血中濃度は確立していない。

(2) 最高血中濃度到達時間^{4, 5)}

健康成人（外国人、n=24）に本剤100mgを絶食下单回投与したときの t_{max} は2.5時間、健康成人（日本人、n=8）に同様に投与したときの t_{max} は、2.25時間であった。

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

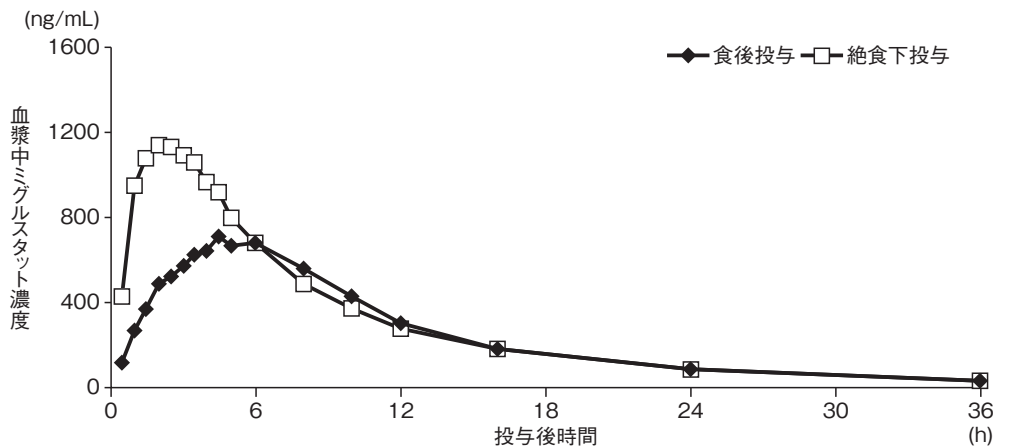
1) 健康成人における薬物動態

① 単回投与（外国人データ）⁴⁾

外国人健康成人24例に本剤100mgを食後及び絶食下で単回経口投与し、投与後36時間まで経時的に血漿中濃度を測定したとき、食後投与及び絶食下投与の C_{max} はそれぞれ843及び1328ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ9320及び10868ng・h/mLであった。食後投与では、絶食下投与と比較して C_{max} は36%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は14%低下した。

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回



	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
食後投与	843 (36.5%)	9320 (20.3%)	4.50 [1.50-8.00]	8.00 (19.3%)
絶食下投与	1328 (24.6%)	10868 (20.0%)	2.5 [1.00-4.00]	7.78 (24.7%)

n=24、数値は幾何平均値（変動係数）、ただし t_{max} は中央値〔範囲〕

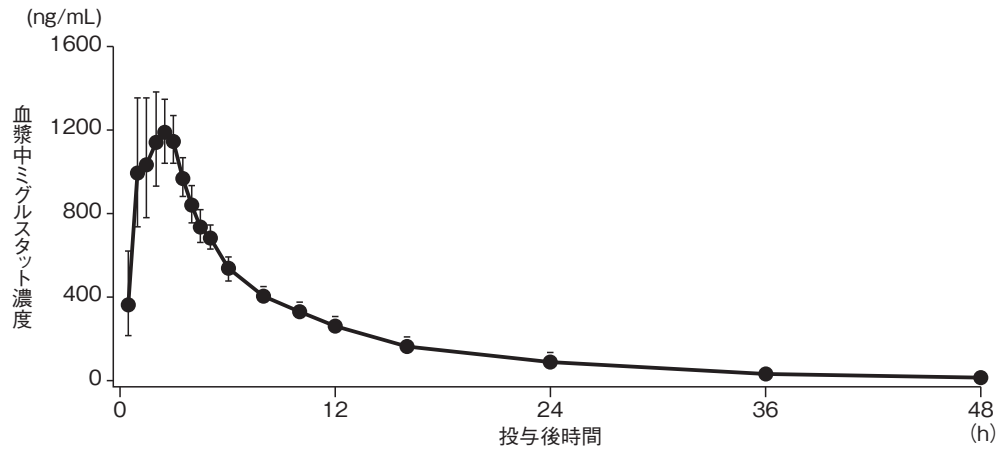
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

②単回投与（日本人データ）⁵⁾

日本人健康成人8例に本剤100mgを絶食下で単回経口投与し、投与後48時間まで経時的に血漿中濃度を測定したとき、 C_{max} は1380ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は10310ng・h/mL、 t_{max} は2.25時間、 $t_{1/2}$ は8.52時間であった。

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回



	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)
100mg	1380 (19.9%)	10310 (6.6%)	2.25 [1-3]	8.52 (11.1%)	161.6 (6.6%)

n=8、数値は幾何平均値（変動係数）、ただし t_{max} は中央値 [範囲]

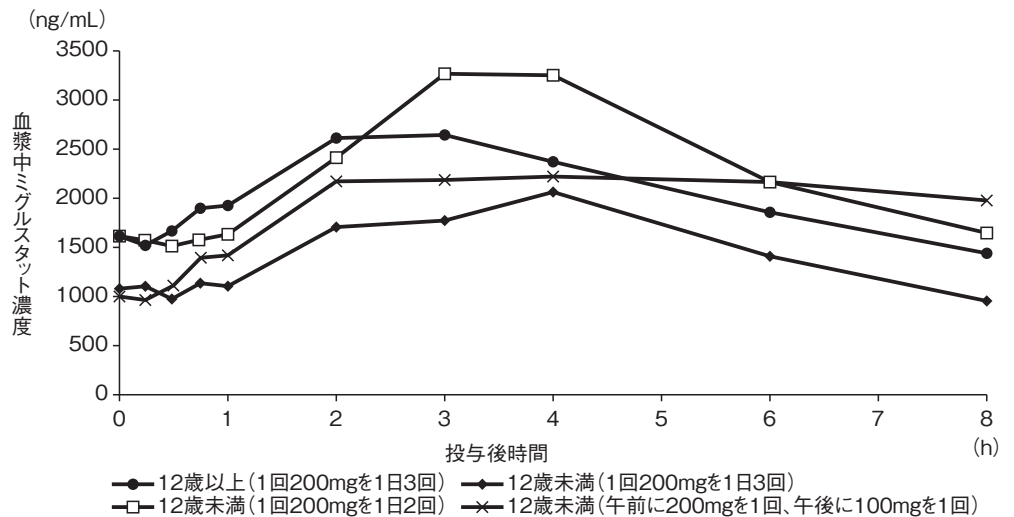
VII. 薬物動態に関する項目

2) ニーマン・ピック病C型患者における薬物動態¹⁷⁾

ニーマン・ピック病C型患者（外国人）で、本剤1回200mg1日3回を1ヵ月間反復経口投与した12歳以上の6例及び本剤を体表面積で用量調整して1ヵ月間反復経口投与した12歳未満の4例の血漿中濃度を測定したとき、12歳以上及び12歳未満の患者ともに、投与3～4時間後に最高血漿中濃度に到達した。

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回



用法・用量	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-8h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)
12歳以上				
1回200mg 1日3回	6	2698 (22.9%)	16412 (19.5%)	3.00 [0.75-4.00]
12歳未満 (用法・用量は体表面積で補正)				
1回200mg 1日3回	1	2075	11975	4.00
1回200mg 1日2回	2	3505	20725	4.00
		3086	17040	3.08
1回200mg 1日1回 (午前) 1回100mg 1日1回 (午後)	1	2223	15866	4.00

12歳以上：幾何平均値 (変動係数)、ただしt_{max}は中央値 [範囲]

12歳未満：個々の患者の数値

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) ファブリー病患者（腎機能障害患者）における薬物動態¹⁸⁾

ファブリー病患者（外国人）16例に本剤を1回100mg1日1回あるいは2回投与したときの薬物動態パラメータは下表の通りであった。腎機能障害患者において本剤に対する全身曝露量が増加する。

重度腎機能障害患者（クレアチンクリアランス30mL/min/1.73m²未満）に対する本剤の使用経験はない。

「1.慎重投与（1）」及び「2.重要な基本的注意（2）」を参照のこと。

注意：本剤の承認された効能・効果は「ニーマン・ピック病C型」で、用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積（m ² ）	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腎機能障害のある患者においては、本剤の排泄が遅延し全身曝露量が増加するため、腎機能の程度に応じて、開始用量を下表の通りとし、その後は患者の全身の状態に応じて用量を調整すること。

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	推奨開始用量
50以上70以下	1回200mg, 1日2回*
30以上50未満	1回100mg, 1日2回*

*小児の患者では、(体表面積/1.8) × 推奨開始用量に基づく換算を参考に用量を調整すること。

				100mg単回投与		
試料採取 時期	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1日目	16	905 (39)	2.5 (1-6)	10316 (46)	17408 (74)	15.2 (99)
				1回100mg1日1回投与		
試料採取 時期	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)		t _{1/2} (h)
1ヵ月目	15	1367 (48)	2.5 (1-6)	17589 (51)		11.6 (51)
3ヵ月目	9	1777 (28)	2.5 (1-2.5)	22110 (58)		11.9 (46)
6ヵ月目	9	1782 (30)	2.5 (0-2.5)	24004 (51)		13.8 (63)
				1回100mg1日2回投与		
試料採取 時期	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)		t _{1/2} (h)
3ヵ月目	5	1872 (34)	2.5 (1-4)	15973 (42)		8.85 (37)
6ヵ月目	5	1933 (34)	2.5 (2.5-6)	16044 (37)		8.58 (28)

幾何平均値（変動係数）、ただし、t_{max}は中央値（範囲）

クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	CL/F (mL/min)		
	n	平均	標準偏差
80以上	8	182.56	40.18
50以上80未満	3	106.70	19.65
30以上50未満	3	88.70	11.23
30未満	2	60.74	4.99

2. 薬物速度論的パラメータ

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

(1) コンパートメントモデル

健康成人における単回投与では、健康成人男子に本剤100mgを絶食下、単回経口投与後、血漿中濃度測定データ18点を収集し、モデル非依存解析により算出した。

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁹⁾

ヒトにおける [14C] -ミグルスタットと血漿蛋白及び赤血球との結合を *in vitro* 結合試験で検討した。1.0~20.0 μg/mL濃度範囲で検討した結果、血漿蛋白との結合はみられなかった。赤血球に対する [14C] -ミグルスタットの平均結合率は38.8%（範囲34.1~44.3%）であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

〈参考〉²⁰⁾

ラットに [¹⁴C] OGT924* (137mg/kg、ミグルスタットの60mg/kgに相当) を単回経口投与したところ、薬物は速やかに吸収され投与後1時間に最高濃度となった。最高濃度を示した臓器は消化管、膀胱、腎臓で、その後速やかに排泄され、大半 (84.5%) は24時間以内に排泄されることが示された。組織への移行が若干認められ、組織：血漿比が>1であったが、放射能の貯留を示す所見は認められず、最長の消失半減期は骨髄 (20.4時間)、眼 (水晶体以外、18.0時間)、脳 (17.6時間) であった。

組織	C _{max} (μg等量/g)	t _{max} (時)	AUC (μg等量・h/g)	t _{1/2} (時)	組織/血漿 比
血漿	12.8	1	63.4	12.4	1.00
赤血球	11.1	1	62.6	11.4	0.987
副腎	11.9	1	84.5	14.9	1.33
骨髄	5.91	4	68.1	20.4	1.07
脳	0.815	4	22.5	17.6	0.355
体幹	12.6	1	110	11.3	1.74
盲腸	259	8	3310	5.87	52.2
眼	6.11	4	115	18.0	1.81
水晶体	1.02	4	16.7	11.6	0.263
心臓	12.3	1	65.7	6.54	1.04
腎臓	151	1	667	8.56	10.5
大腸	137	8	1720	5.13	27.1
肝臓	36.1	1	207	10.8	3.27
肺	14.5	1	78.7	9.79	1.24
唾液腺	27.5	4	304	5.50	4.80
小腸	294	1	1030	5.46	16.2
脾臓	13.6	1	116	7.29	1.83
胃	248	4	1970	8.87	31.1
精巣	2.69	1	46.0	12.9	0.726
膀胱	201	1	1500	7.97	23.7

*OGT924；ミグルスタットのプロドラッグ

(1) 血液－脳関門通過性²¹⁾

ゴーシェ病Ⅲ型患者で、本剤1回200mg1日3回を1ヵ月間反復経口投与した12歳以上の7例、及び本剤を体表面積で用量調整して1ヵ月間反復経口投与した12歳未満の6例のミグルスタットの脳脊髄液中濃度は、12歳以上の患者で血漿中濃度の37～42%、12歳未満の患者で血漿中濃度の31～67%であった。

注意：本剤の承認された効能・効果は「ニーマン・ピック病C型」で、用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

「4. 分布 (1) 血液－脳関門通過性」の項を参照のこと。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²²⁾

外国人健康成人6例に [¹⁴C]-ミグルスタット100 mgを単回経口投与したとき、放射能の83%が尿中、12%が便中で回収され、尿中及び便中から数種類の代謝物が同定された。尿中に多量に存在した代謝物はミグルスタットグルクロニドであり、投与量の5%に相当した。血漿中放射能の消失半減期は150時間であり、半減期の長い代謝物が1種類以上存在することが示唆された。

注意：本剤のニーマン・ピック病C型に対して承認された用法・用量は、「通常、成人には、1回200mgを1日3回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。」である。

体表面積 (m ²)	用量
0.47以下	1回100mg, 1日1回
0.47を超え0.73以下	1回100mg, 1日2回
0.73を超え0.88以下	1回100mg, 1日3回
0.88を超え1.25以下	1回200mg, 1日2回
1.25を超える	1回200mg, 1日3回

〈参考〉²³⁾

*In vivo*又は*in vitro*の試験において、ミグルスタットの代謝は極めてわずかか、あるいは、全く認められなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種 (*In vitro*)²⁴⁾

*In vitro*試験において、各CYP分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4及び4A11) に対する阻害作用を検討した結果、20 µg/mLにおいて、CYP1A2及び2E1ではわずかな阻害作用 (それぞれ対照の91.6%、91.0%の活性が残存) が認められたが、他のCYP分子種では阻害は認められなかった。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び便中

(2) 排泄率

「5. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項を参照のこと。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

〈解説〉

国内、海外ともに妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はない。雌ラットにミグルスタットを20、60、180mg/kg/日の用量で交尾14日前から妊娠17日目（器官形成期）まで連続して強制経口投与した試験では、中用量群及び高用量群（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露と同等の全身曝露）において、出生数減少（着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の増加）と胎児体重減少が認められた。妊娠ラットにミグルスタットを20、60、180mg/kg/日の用量で妊娠6日目から授乳中、産後20日目まで強制経口投与した試験では、中用量群及び高用量群（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露と同等の全身曝露）において、難産及び遅産が認められた。また、20mg/kg/日（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露よりも低い全身曝露）を超える用量で、出生数減少及び産児体重減少が認められた。

妊娠ウサギにミグルスタットを15、30、45mg/kg/日の用量で妊娠6～18日目（器官形成期）に強制経口投与した試験では、母動物の死亡と体重増加量減少が、15mg/kg/日群（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露よりも低い全身曝露）で認められた。また全投与群の胎児に動脈弓からの過剰血管の発生が認められた。

これらのことから、妊婦及び妊娠している可能性がある婦人には、本剤の投与は行わないこと。また、閉経前の女性に本剤を投与する場合には、本剤が胎児に及ぼす危険性について十分説明を行うこと。

(2) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

一般的留意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤投与により過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため、本剤の投与は行わないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照のこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

〈解説〉

ファブリー病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（OGT918-002試験）結果に基づくと、本剤のクリアランスは軽度から中等度の腎障害患者では40～60%低下し、重度腎障害患者では70%低下する。本剤は腎排泄型の薬剤であることから、日本人患者でも腎機能障害がある場合は、同様の影響を受けると考えられるので、「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載した腎機能の程度に応じた開始用量を目安にして、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min/1.73m²未満）に対する本剤の使用経験はない。

- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。また、使用経験が少ない。〕

〈解説〉

本剤は肝代謝型の薬物ではないため、肝機能障害患者に対する本剤の薬物動態を検討した試験は実施していない。肝機能障害患者への安全性は確立しておらず、肝機能が悪化するおそれがあること、また使用経験が少ないことから、肝機能障害のある患者には慎重に投与すること。

- (3) 胃腸障害のある患者〔下痢、鼓腸、腹痛等の消化器症状を増強するおそれがある。〕

〈解説〉

下痢、鼓腸、腹痛等の胃腸障害に関係する有害事象の発現率が高いため、胃腸障害のある患者には慎重に投与すること。

胃腸障害に関係する有害事象の発現率については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項を参照のこと。

また、下痢が認められた場合の処置については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の重要な基本的注意（4）を参照のこと。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の有用性を6ヵ月ごとに評価し、投与継続の可否を慎重に検討すること。少なくとも本剤投与開始1年後には、投与の継続について再評価すること。有用性が認められない場合には投与中止を考慮し、漫然と投与しないこと。

〈解説〉

本剤の有用性を判断するには長期間の投与を必要とする。したがって、本剤を投与するにあたっては、有用性について6ヵ月ごとに評価し、投与継続が可能かどうかを検討すること。また、少なくとも投与開始1年後の再評価を行い、投与継続の可否を慎重に検討すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 腎機能障害のある患者においては、腎機能の程度に応じて投与量を適宜減量することから、腎機能を定期的に検査すること。

〈解説〉

本剤は腎機能障害のある患者へ投与する場合、腎機能の程度に応じて用量の調整が必要である。したがって、腎機能障害患者においては腎機能を定期的に検査すること。用量の調整については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項を参照すること。

- (3) 浮動性めまいが報告されているので、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

〈解説〉

本剤が自動車の運転能力や機械操作能力に及ぼす影響についての試験は行っていないが、海外臨床試験で副作用として浮動性めまいの報告があることから、本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に十分説明すること。

- (4) 本剤の投与により消化器系症状（主として下痢）が発現することがある。下痢が認められた場合には、食事内容の変更（炭水化物を多く含む食事を避ける等）、本剤の投与時期を食事時間から離す、止瀉薬を投与する、本剤を一時的に減量する等の適切な処置を行うこと。（本剤投与により、消化管での二糖類分解酵素が阻害され、食物の吸収低下が起こると考えられている。）

〈解説〉

本剤投与時に発現する消化器系症状は、腸内二糖類分解酵素阻害による炭水化物の消化不良に基づく浸透圧性の下痢とされている。下痢が認められた場合には、①炭水化物を多く含む食事を避けるなど食事内容を変更する、②本剤の投与時期と食事時間とのタイミングを離す、③止瀉薬を投与する、④本剤を一時的に減量するなどの適切な処置を行うこと。また、乳糖は二糖類であるため、賦形剤として用いた際には下痢を引き起こす可能性がある。

- (5) 末梢性ニューロパチーが報告されているので、本剤の投与開始前に神経学的検査を行い、投与中は6ヵ月ごとに実施すること。患者の状態を十分観察し、しびれ感やピリピリ感などの症状が現れた場合は、投与継続の可否を慎重に検討すること。

〈解説〉

ニーマン・ピック病C型患者を対象とした海外の第II相臨床試験（OGT918-007試験）では、12ヵ月までの副作用として多発ニューロパチーが1例/32例（3.1%）報告されている。なお、ニーマン・ピック病C型患者を対象とした国内の第III相臨床試験（AC-056C301試験及びAC-056C302試験）では、本剤が投与された4例（1例が12ヵ月まで、3例が6ヵ月まで）では、末梢性ニューロパチーの発現は報告されていない。本剤の投与開始前及び投与中6ヵ月ごとに神経学的検査を行い、患者の状態を十分に観察し、しびれ感やピリピリ感などの症状が現れた場合には、投与継続の可否について慎重に検討すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 振戦が高頻度に報告されている。患者の状態を十分観察し、振戦が認められた場合は本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

〈解説〉

ニーマン・ピック病C型患者を対象とした海外の第Ⅱ相臨床試験（OGT918-007試験）において、12ヵ月までの副作用として成人/青年期では振戦が5例/20例（25.0%）、振戦増悪が2例/20例（10.0%）報告されている。また、小児では振戦が1例/12例（8.3%）報告されている。なお、ニーマン・ピック病C型患者を対象とした国内の第Ⅲ相臨床試験（AC-056C301試験及びAC-056C302試験）では、本剤が投与された4例（1例が12ヵ月まで、3例が6ヵ月まで）のうちの1例（25%）に振戦が報告されている。

本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、振戦が認められた場合は本剤の減量又は投与の中止等の適切な処置を行うこと。

(7) 血小板数減少が報告されているので、本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

〈解説〉

ニーマン・ピック病C型患者を対象とした海外の第Ⅱ相臨床試験（OGT918-007試験）では、12ヵ月までの成人/青年期において、本剤が投与された20例の平均血小板数がベースラインの $19.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ （標準偏差 = $6.95 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ）から平均 $2.33 \times 10^4 / \mu\text{L}$ （標準偏差 = $2.99 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ）減少していた。

本剤投与中は定期的に血小板数をモニタリングし、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(8) 動物試験で、白血球数及び赤血球数の変動並びに肝酵素の上昇がみられているので、これらの臨床検査値の変動に注意すること。

〈解説〉

毒性試験で認められた白血球及び赤血球パラメータの変動並びに肝酵素の上昇は、臨床試験では著明な変化としては認められていないが、日本人での使用経験が少ないことから、本剤投与中はこれらの臨床検査値の変動に注意すること。

(9) 動物試験で、ミグルスタット投与により雄性生殖器重量及び精子形成の低下、並びに受胎率の低下が報告されているので、男性患者で受胎を希望する場合には、事前に本剤の投与を中止し、3ヵ月間は避妊するよう適切に指導すること。

〈解説〉

雄ラットにミグルスタット20、60、180mg/kg/日を交配前2週又は10週間反復投与した試験において、受胎能の低下、精巣上体の重量減少、精子濃度の減少、精子の運動性の低下、精子の形態異常がみられた。また、雄ラットにミグルスタット180、340、420mg/kg/日を13週間反復投与した試験において、精子数、精子の生存性及び運動性といった精子パラメータの低下が用量相関性にみられ、420mg/kg/日群の精子の半数には形態異常がみられた。これらの変化は、16週間の休薬期間後には回復した。

したがって、男性患者で受胎を希望する場合には、事前に本剤の投与を中止し、3ヵ月間

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

は避妊をするよう十分指導を行うこと。

- (10) 小児において、本剤投与の初期段階で成長遅延が報告されている。成長期の患者では、投与中は定期的に身長及び体重をモニタリングし、投与継続の可否を慎重に検討すること。

〈解説〉

ニーマン・ピック病C型小児患者の一部に、本剤投与初期の段階で成長の遅れが報告されている。この成長の遅れは、最初に体重増加量が減少し、それに続いて身長の伸びが減少する。動物試験の結果から体重減少・増加抑制は、消化管障害と本剤の中枢を介した食欲不振作用が関与していると考えられている。

本剤投与中の成長期の患者では、定期的に身長及び体重をモニタリングし、投与継続の可否について慎重に検討すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験で、小児患者1例を含むニーマン・ピック病C型患者4例において、12ヵ月（1例）又は6ヵ月（3例）までに発現した副作用は、下痢4例（100%）5件、体重減少2例（50%）2件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加1例（25%）1件、鼓腸1例（25%）1件、傾眠1例（25%）1件、痙性麻痺1例（25%）1件、振戦1例（25%）1件、発疹1例（25%）1件、睡眠障害1例（25%）1件、甲状腺機能低下症1例（25%）1件、二次性高血圧1例（25%）1件であった（承認時）。

外国におけるニーマン・ピック病C型の成人/青年期及び小児患者を対象とした臨床試験32例において、12ヵ月までに発現した主な副作用は、下痢25例（78%）、鼓腸17例（53%）、腹痛11例（34%）、体重減少11例（34%）、振戦6例（19%）、腹部膨満4例（13%）、食欲減退4例（13%）、嘔吐3例（9%）、腹部不快感3例（9%）、振戦増悪2例（6%）、錯感覚2例（6%）、嗜眠2例（6%）等であった。

〈解説〉

国内では、ニーマン・ピック病C型患者に対する第Ⅲ相試験を2試験（AC-056C301試験及びAC-056C302試験）実施した。AC-056C301試験の1例（6ヵ月まで）及びAC-056C302試験の3例（1例が12ヵ月まで、2例が6ヵ月まで）で認められた副作用、またニーマン・ピック病C型患者を対象とした海外の第Ⅱ相臨床試験（OGT918-007試験・主試験、及び小児サブスタディ）で、2例以上認められた副作用について記載した。

承認時までに実施された本剤のニーマン・ピック病C型患者に対する臨床試験の副作用発現頻度については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状

重度の下痢：下痢が高頻度に報告されており、重度の下痢も報告されているので、下痢が認められた場合には、食事内容の変更や本剤の減量等の適切な処置を行うこと。
 「重要な基本的注意」の項参照。

〈解説〉

下痢は副作用として、ニーマン・ピック病C型患者を対象とした国内の第Ⅲ相臨床試験（AC-056C301試験及びAC-056C302試験）では4例/4例（100%）、ニーマン・ピック病C型患者を対象とした海外の第Ⅱ相臨床試験（OGT918-007試験・主試験及び小児サブスタディ）では、25例/32例（78%）と高頻度に報告されていること、及び重度の症例も報告されていることから設定した。

下痢が認められた場合には、①炭水化物を多く含む食事を避けるなど食事内容を変更する、②本剤の投与時期と食事時間とのタイミングを離す、③止瀉薬を投与する、④本剤を一時的に減量するなどの適切な処置を行うこと。「重要な基本的注意」の項を参照のこと。

(3) その他の副作用（海外データ）

次のような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、本剤の減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1%以上10%未満
代謝及び栄養障害	体重減少、食欲減退	
精神障害		うつ病、不眠症、リビドー減退
神経系障害	振戦	末梢性ニューロパチー、運動失調、健忘、錯感覚、感覚鈍麻、頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、鼓腸、腹痛	悪心、嘔吐、腹部膨満/不快感、便秘、消化不良
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、筋力低下
全身障害		疲労、無力症、悪寒、倦怠感
臨床検査		血小板数減少、神経伝導検査異常

頻度は海外臨床試験成績より算出した。

〈解説〉

本剤が投与された11の海外臨床試験（ニーマン・ピック病C型以外の患者を含む）の副作用結果をまとめ、表に記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までに実施された本剤の臨床試験の副作用発現頻度を以下に記した。

国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現頻度一覧（中間報告）

	AC-056C301 試験 ^{a)}	AC-056C302 試験 ^{b)}	合計
安全性解析対象例数	1	3	4
副作用発現例数（%）	1（100%）	3（100%）	4（100%）
副作用発現件数	1	15	16

器官分類及び副作用名*	発現例数 （%）	発現例数 （%）	発現例数 （%）
胃腸障害			
下痢	1（100%）	3（100%）	4（100%）
鼓腸	0	1（33%）	1（25%）
臨床検査			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1（33%）	1（25%）
体重減少	0	2（67%）	2（50%）
神経系障害			
傾眠	0	1（33%）	1（25%）
痙性麻痺	0	1（33%）	1（25%）
振戦	0	1（33%）	1（25%）
皮膚及び皮下組織障害			
発疹	0	1（33%）	1（25%）
精神障害			
睡眠障害	0	1（33%）	1（25%）
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	0	1（33%）	1（25%）
血管障害			
二次性高血圧	0	1（33%）	1（25%）

*：MedDRA/J ver.14.0

a：6ヵ月投与1例のデータ

b：6ヵ月投与2例及び12ヵ月投与1例のデータ

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニーマン・ピック病C型患者を対象に海外で実施された第Ⅱ相臨床試験（OGT918-007試験）における副作用発現頻度一覧

	主試験 (12歳以上)	小児 サブスタディ (4歳以上 12歳未満)	合計
安全性解析対象例数	20	12	32
副作用発現例数 (%)	20 (100%)	8 (67%)	28 (88%)
器官分類及び副作用名*	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
胃腸障害 (Gastrointestinal disorders)			
下痢 NOS (Diarrhoea NOS)	17 (85%)	8 (67%)	25 (78%)
鼓腸 (Flatulence)	13 (65%)	4 (33%)	17 (53%)
腹痛 NOS (Abdominal pain NOS)	10 (50%)	1 (8%)	11 (34%)
嘔気 (Nausea)	1 (5%)	0	1 (3%)
嘔吐 NOS (Vomiting NOS)	2 (10%)	1 (8%)	3 (9%)
腹部膨満 (Abdominal distension)	4 (20%)	0	4 (12%)
上腹部痛 (Abdominal pain upper)	0	1 (8%)	1 (3%)
おくび (Eructation)	0	1 (8%)	1 (3%)
口臭 (Halitosis)	1 (5%)	0	1 (3%)
神経系障害 (Nervous system disorders)			
頭痛 NOS (Headache NOS)	1 (5%)	0	1 (3%)
振戦 (Tremor)	5 (25%)	1 (8%)	6 (18%)
錯感覚 (Paraesthesia)	2 (10%)	0	2 (6%)
振戦増悪 (Tremor aggravated)	2 (10%)	0	2 (6%)
間代性痙攣 (Clonic convulsion)	1 (5%)	0	1 (3%)
構語障害 (Dysarthria)	0	1 (8%)	1 (3%)
記憶障害 (Memory impairment)	0	1 (8%)	1 (3%)
多発ニューロパチー NOS (Polyneuropathy NOS)	1 (5%)	0	1 (3%)
臨床検査 (Investigations)			
体重減少 (Weight decreased)	9 (45%)	2 (17%)	11 (34%)
運動神経伝道検査異常 (Motor nerve conduction studies abnormal)	1 (5%)	0	1 (3%)
全身障害及び投与局所様態 (General disorders and administration site conditions)			
疲労 (Fatigue)	0	1 (8%)	1 (3%)
嗜眠 (Lethargy)	0	2 (17%)	2 (6%)
活力増進 (Energy increased)	1 (5%)	0	1 (3%)
口渇 (Thirst)	1 (5%)	0	1 (3%)
代謝及び栄養障害 (Metabolism and nutrition disorders)			
食欲減退 NOS (Appetite decreased NOS)	4 (20%)	0	4 (12%)
皮膚及び皮下組織障害 (Skin and subcutaneous tissue disorders)			
斑状丘疹状皮疹 (Rash maculo-papular)	1 (5%)	0	1 (3%)
精神障害 (Psychiatric disorders)			
うつ病 (Depression)	0	1 (8%)	1 (3%)
涙ぐむ (Tearfulness)	0	1 (8%)	1 (3%)
腎及び尿路障害 (Renal and urinary disorders)			
頻尿 (Urinary frequency)	0	1 (8%)	1 (3%)

* : MedDRA ver.5.0

NOS : not otherwise specified、他に特定されない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。高齢者に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

〈解説〉

国内、海外ともに高齢者に対する使用経験はない。一般的に高齢者では生理機能の低下がみられることが多いことから、高齢者に投与する場合は患者の状態に十分注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。また、動物実験で次世代児において胚の発生や、胎児及び新生児の発育を抑制する作用が報告されている。]

〈解説〉

国内、海外ともに妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はない。雌ラットにミグルスタットを20、60、180mg/kg/日の用量で交尾14日前から妊娠17日目（器官形成期）まで連続して強制経口投与したとき、中用量群及び高用量群（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露と同等の全身曝露）において、出生数減少（着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の増加）と胎児体重減少が認められた。妊娠ラットにミグルスタットを20、60、180mg/kg/日の用量で妊娠6日目から授乳中、産後20日目まで強制経口投与したとき、中用量群及び高用量群（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露と同等の全身曝露）において、難産及び遅産が認められた。また、20mg/kg/日（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露よりも低い全身曝露）を超える用量で、出生数減少及び産児体重減少が認められた。

妊娠ウサギにミグルスタットを15、30、45mg/kg/日の用量で妊娠6～18日目（器官形成期）に強制経口投与したとき、母動物の死亡と体重増加量減少が、15mg/kg/日群（体表面積ベースの比較で、ヒトに治療用量を投与したときの全身曝露よりも低い全身曝露）で認められた。また全投与群の胎児に動脈弓からの過剰血管の発生が認められた。

これらのことから、妊婦及び妊娠している可能性がある婦人には、本剤は投与しないこと。また、閉経前の婦人に本剤を投与する場合には、本剤が胎児に及ぼす危険性について十分説明を行うこと。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項を参照のこと。）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。]

〈解説〉

国内、海外ともに授乳中の婦人に対する使用経験はない。また、本剤のヒト乳汁への移行については確認されていない。乳児に本剤による重篤な副作用が発現する可能性は否定できないことから、有用性が乳児に対するリスクを上回らない限り授乳中の婦人へは投与すべきでないと考えられる。その授乳中の婦人に対する本剤の重要性を十分考慮し、授乳を中止するかあるいは本剤の投与を中止するか検討すること。

11. 小児等への投与

4歳未満のニーマン・ピック病C型患者に対する本剤の使用経験はない。[「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照]

〈解説〉

国内、海外ともに4歳未満のニーマン・ピック病C型患者に対する使用経験がないことから、設定した。4歳未満の患者への投与は十分注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (7) 及び (8)」の項を参照のこと。

13. 過量投与

過量投与の急性症状は確認されていない。HIV陽性患者に対して本剤を最高3000mg/日、6ヵ月間経口投与した試験において、有害事象として顆粒球減少症、浮動性めまい及び錯感覚等が認められた。また、800mg/日以上用量を投与されたHIV陽性患者では、白血球減少症及び好中球減少症も認められた。²⁵⁾

〈解説〉

過量投与時の急性症状については確認されていないが、海外でHIV陽性患者を対象に行われた臨床試験において、本剤を最高3000mg/日の用量で6ヵ月間投与された患者では、有害事象として顆粒球減少症、浮動性めまい及び錯感覚等が認められた。また、800mg/日以上を投与されたHIV陽性患者では白血球減少症及び好中球減少症が認められた。

14. 適用上の注意

以下の点について指導すること。

(1) 本剤はPTPシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

〈解説〉

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTPの誤飲対策について」に従い設定した。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。誤飲防止のため、PTPシートから取り出して服用するよう、薬剤交付時に患者へ指導すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) PTPシートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。

〈解説〉

一般的なPTPシートと仕様が異なるため、PTPシートから薬剤を取り出す際の注意事項を設定した。PTPシートから取り出す際には、指の腹で押し出さず、裏面の目印箇所からシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すよう、薬剤交付時に患者へ指導すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

各種酵素に対する作用 (*In vitro*)^{14, 26, 27, 28, 29)}

グルコシルセラミドの分解酵素であるグルコセレブロシダーゼ活性に及ぼす作用を検討した。酸性β-グルコシダーゼ（リソソームβ-グルコセレブロシダーゼ）を発現させたCOS-7細胞にミグルスタット10μMを6日間処置したとき、対照と比べて酵素活性が2.1倍増加した。

種々のグルコシダーゼ及びグルコシルトランスフェラーゼに対するミグルスタットの阻害活性は以下のごとくである。

酵素	阻害	関連する薬理活性
α-グルコシダーゼ I（ブタ酵素）及び II（ラット酵素）リソソーム	IC ₅₀ : 0.36 μM	小胞体内でN結合型オリゴ糖からグルコース残基を除去する。
スクラーゼ（ブタ腸酵素）	Ki : 0.26 μM	スクロースの加水分解を触媒する。ミグルスタットによる阻害は、下痢及び鼓腸を引き起こす可能性がある。
マルターゼ（ブタ腸酵素）	Ki : 0.37 μM	マルトースの加水分解を触媒する。ミグルスタットによる阻害は、下痢及び鼓腸を引き起こす可能性がある。
リソソームβ-グルコセレブロシダーゼ=酸性βグルコシダーゼ=グルコシルセラミダーゼ（ヒト胎盤酵素）	IC ₅₀ : 520 μM	リソソームにおけるグルコシルセラミドの分解を触媒する。当酵素の遺伝的欠損がゴーシェ病の原因である。ミグルスタットによりわずかに阻害される。
非リソソームβ-グルコセレブロシダーゼ=非リソソームグルコシルセラミダーゼ（ヒト脾臓細胞膜）	IC ₅₀ : 0.31 μM	内在性膜酵素が細胞シグナリングに関与している可能性がある。ミグルスタットによる阻害は、ゴーシェ病におけるマクロファージの活性化を抑制する可能性がある。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系；hERG (*In vitro*)³⁰⁾

hERGチャンネルをHEK293細胞に発現させ、K⁺電流に対するミグルスタットの作用を、35～37°C、100～1000μMの濃度範囲で検討したところ、100μM及び1000μMでは10%、300μMでは20%のhERG電流の抑制が認められた。

2) 心血管系（イヌ）³¹⁾

麻酔イヌ（雑種）3例に、ミグルスタット合計27 mg/kgを3段階の注入速度（各速度20分間）で1時間かけて静脈内投与したところ、いずれの注入速度においても心拍数、平均動脈圧、心拍出量又は総末梢抵抗に変化はみられず、左室収縮期圧・拡張末期圧、左室最大dp/dt及びPR又はQRS間隔にも変化はみられなかった。

3) 中枢神経系（マウス）³²⁾

Charles River CD-1非近交系アルビノマウスにミグルスタット60、300、600mg/kgを経口投与したところ、神経毒性の徴候は現れず、運動性協調又は前肢握力に障害はみられなかった。また、鎮痛作用や麻酔薬による痛覚脱失の拮抗作用もなく、自発運動量にも影響はみられなかった。ミグルスタットにより、バルビツール酸系ヘキソバルビタール誘発睡眠時間がわずかに短縮した（Mann-Whitney 検定、p<0.05）。

4) 消化器系

消化管運動及び胃液分泌（ラット）³³⁾

ラットにミグルスタット60、280、700mg/kgを経口投与し、炭末による消化管運動及び幽門結紮による胃液分泌に及ぼす影響を検討したところ、炭末による消化管輸送にはいずれの投与量も有意な影響を及ぼさなかった。60及び280 mg/kgでは胃液分泌量、酸濃度又は総酸分泌量に有意な影響はみられず、700mg/kgでも酸濃度には有意な影響はみられなかったが、700 mg/kgでは胃液分泌量が低下し、その結果、総酸分泌量も有意に低下した。

回腸（*In vitro*）³⁴⁾〈参考データ〉

ミグルスタットのプロドラッグであるOGT924のモルモット回腸標本に対する等張性収縮誘発能を検討した。2 cmのモルモット回腸標本に高濃度のOGT924（1 μ M、10 μ M、100 μ M）を適用し、持続性収縮の振幅をアセチルコリン（ACh）1 μ M（基準濃度）による収縮（100%）に対する収縮率として表した。

OGT924（1 μ M、10 μ M、100 μ M）（最終濃度として、それぞれ0.01%、0.1%、1.0%ジメチルスルホキシドが含まれる）による収縮率は、それぞれ10.2%、11.9%、37.6%であり、1.0%ジメチルスルホキシドによる収縮率は30.2%であった。OGT924処理後のACh（1 μ M）による収縮率は96.8%であり、OGT924はこれらの濃度では回腸標本の収縮能に影響を及ぼさなかった。OGT924（1 μ M）による収縮反応は、アトロピン（0.1 μ M）によって拮抗されなかった。

(4) 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

ラット及びサルを用いた4週間反復経口投与した毒性試験において、高用量投与群（ラット：4200mg/kg、サル：1650mg/kg）で毒性プロファイル、標的器官、概略の致死量などが確認できたため、単回投与毒性試験は実施していない。

反復投与毒性試験による参考データ^{35、36)}

動物種	投与量（経路）	投与期間	特記すべき所見	概略の致死量
ラット [Charles River CD] (雌雄各群15例)	0、180、840、 4200mg/kg/日 (経口)	4週	下痢、精巣萎縮、 精巣上部萎縮、下 垂体萎縮	840mg/kg/日
サル [アカゲザル] (雌雄各群5例)	0、165、495、 1650mg/kg/日 (経口)	4週	下痢、消化管出血、 精巣重量減少	495mg/kg/日

(2) 反復投与毒性試験 (ラット、サル)^{35、36、37、38)}

ミグルスタットの経口投与 (1日3回分割) による4、13、52週間反復投与毒性試験はSDラットを用い、4週間反復投与毒性試験はサルを用いて実施した。

ラットでは4週間 (投与量: 0、180、840、4200mg/kg/日) 及び52週間 (投与量: 0、180、420、840、1680mg/kg/日) 反復経口投与の高用量群で死亡例が散見された。中間用量群 (840mg/kg/日) では便異常 (軟便、水様便) がみられ、同様の所見が13週間 (投与量: 0、90、180、420、840mg/kg/日) 反復経口投与した試験の高用量群 (840mg/kg/日) でも認められた。840mg/kg/日群では体重増加抑制、摂餌量の減少、血液生化学的検査における総タンパク及びグロブリンの減少、AST、ALT及びカルシウムの増加、病理組織学的検査での精巢の萎縮などが共通した変化として認められた。ラット反復投与毒性試験の結果から、無毒性量は90mg/kg/日と判断された。

サルでは4週間 (投与量: 0、165、495、1650mg/kg/日) の中間用量群 (495mg/kg/日) 以上で死亡例がみられた。495mg/kg/日群以上で便異常 (軟便、下痢) がみられ、低用量群 (165mg/kg/日) から体重増加抑制、摂餌量の減少がみられた。途中死亡又は切迫屠殺された動物の495mg/kg/日群以上で肉眼的観察において肝臓及び副腎の大型化、消化管粘膜の色調変化がみられ、病理組織学的検査において肝臓で肝細胞の壊死、空胞変性、炎症性細胞浸潤、消化管で粘膜上皮の潰瘍、出血、炎症性細胞浸潤などがみられた。本試験の結果から、無毒性量は求められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)^{39、40)}

ミグルスタット0、20、60、180mg/kg/日をSD雄ラットに、交配前2週間、又は10週間及び交配期間中にわたり反復経口投与したところ、受胎能の低下が180mg/kg/日群にみられた。交配前10週間投与した群で精巢上体の重量が減少し、精子濃度の減少もみられた。交配前2週間投与した群では、精子の運動性の低下及び精子の形態異常 (頭部欠損、短い尾部) が認められ、交配前10週間投与した群では精子の形態異常の発現頻度が増加した。しかし、その発現頻度に用量相関性は認められなかった。

交配前2週間投与した群の妊娠率にミグルスタット投与の影響はみられず、着床数や胚の生死などにも影響はみられなかった。交配前10週間投与した群では黄体数、生存胚数及び着床数の減少、着床前胚死亡数の増加が認められた。交配前10週間投与し、その後休薬6週間後の妊娠パラメータ (妊娠率、黄体数、着床数、生存胚数など) は正常範囲内に回復した。また、休薬13週間後の雄の精子検査も正常に回復した。

これらの結果から、本試験では雄動物の一般毒性学的無毒性量は180mg/kg/日と考えられたが、雄動物の生殖に及ぼす無毒性量並びにF₁世代の発生に及ぼす無毒性量は求められなかった。

また、ミグルスタット0、20、60、180mg/kg/日をSD雌ラットに、交配前15日間と交配期間を通じて妊娠17日まで反復経口投与したところ、体重増加抑制が180mg/kg/日群の妊娠12日からみられた。ミグルスタット投与群に交尾能や受胎能への影響はみられなかった。着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の増加が180mg/kg/日群で、着床後胚死亡数のわずかな増加が60mg/kg/日群でみられた。平均胎児体重の減少と平均胎盤重量の増加が180mg/kg/日群でみられた。胎児の外表検査結果、内臓/骨格検査結果にミグルスタット投与の影響はみられなかった。

これらの結果から、本試験では雌動物の一般毒性学的無毒性量は60mg/kg/日、雌動物の生殖に及ぼす無毒性量は20mg/kg/日、F₁世代の発生に及ぼす無毒性量は60mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児毒性試験

①ミグルスタット（ラット、ウサギ）^{41、42)}

SD雌ラットに対しミグルスタット0、30、90、300mg/kg/日を妊娠6日目から15日目まで反復経口投与し、妊娠21日目に胎児の観察を行った。投与期間中、いずれの投与群においても母動物の死亡例は認められなかった。妊娠21日目の開腹観察では300mg/kg/日群に平均着床後胚死亡率の増加とそれに伴う平均生存胎児数の減少がみられた。

これらの結果から、ミグルスタットの母動物の一般毒性学的無毒用量、母動物の生殖に及ぼす無毒用量、F₁世代の発生に及ぼす無毒用量はいずれも90mg/kg/日と考えられた。

また、New Zealand White妊娠ウサギに対しミグルスタット0、15、30、45mg/kg/日を妊娠6日目から18日目まで経口反復投与したところ、投与期間中に6例の母動物の死亡が認められた。このうちの3例が症状悪化、3例が投与方法の誤りによる切迫屠殺だった。排便量の減少は45mg/kg/日群で多く認められた。体重増加量は30及び45mg/kg/日群で停滞し、15mg/kg/日群で50%抑制した。摂餌量の減少が用量相関性に認められた。各群（対照群を含む）の妊娠動物数に違いはみられず、黄体数、着床数、生存胎児数にも群間に差は認められなかった。ミグルスタット投与に起因した奇形発生はみられなかったが、45mg/kg/日群の胎児に骨格変異（不完全化骨や化骨不全）を持つ例数が増加した。また、ミグルスタット投与群の胎児に動脈弓からの過剰血管の発生を認めた。

これらの結果から、母動物の一般毒性学的無毒用量は求められなかったが、母動物の生殖に及ぼす無毒用量は45mg/kg/日と考えられた。一方、F₁世代の発生に及ぼす無毒用量は求められなかった。

②OGT924；ミグルスタットのプロドラッグ（ラット）⁴³⁾

SD雌ラットに対し、OGT924の0、90、180、360、720、1440mg/kg/日を妊娠6日目から17日目まで反復経口投与したところ、180mg/kg/日以上群において母体体重増加が対照群に比べて低く、360及び720mg/kg/日群では、口周囲の唾液と血液による汚れと膈周辺の血液による汚れが認められた。次世代児については180mg/kg/日群以上で平均生存胎児数の減少がみられたが、これは用量依存性のない着床前胚死亡が反映されたものと考えられた。また、360mg/kg/日以上群で平均胎児体重の低下がみられた。奇形と変異は720mg/kg/日群で70例中各1例みられたのみであり、OGT924の催奇形性は認められなかった。

これらの結果から、母体への無毒用量は90mg/kg/日であり、F₁胎児への無毒用量は180mg/kg/日と考えられた。

3) 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（ラット）⁴⁴⁾

SD雌ラットに対し、ミグルスタット0、20、60、180 mg/kg/日を妊娠6日目から分娩後20日目まで反復経口投与したところ、180mg/kg/日の群で妊娠期間の延長と出産率の低下がみられ、分娩時には母動物4例で全同腹児が死亡し、このうち2例は難産を認めた。さらに、180mg/kg/日群では難産と母動物4例において授乳6日目までに全同腹児に死亡がみられ、F₁世代の生存児数及び生存率が60及び180mg/kg/日群で低下した。これらの投与群では、出生児の体重及び授乳期間中のF₁世代の体重増加量は対照群に比べ低かった。一方、20mg/kg/日群の出生児にはミグルスタット投与の影響は認められなかった。F₁世代の離乳後において、60及び180mg/kg/日群の平均体重は対照群に比べ有意に低く、この差が解消されることはなかった。F₁雌における膈開口の発現は用量相関性に遅延した。

これらの結果より、母動物の一般毒性学的無毒用量及び母動物の生殖に及ぼす無毒用量は20mg/kg/日、F₁世代の発生に及ぼす無毒用量も20mg/kg/日と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*In vitro*、マウス)^{45, 46, 47, 48)}

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames試験)、哺乳類の培養細胞 [チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞のHGPRT遺伝子座] を用いた遺伝子突然変異試験、培養ヒトリンパ球染色体を用いた細胞遺伝学的試験、マウスの骨髄多染性赤血球を用いた小核試験において、変異原性を示す所見は認められなかった。

2) がん原性試験 (マウス、ラット)^{49, 50)}

CD-1マウスにミグルスタット0、210、420、840/500*mg/kg/日を104週間にわたり反復経口投与したところ、病理組織学的検査において、大腸の腺癌/腺腫及び過形成の発現例数の増加がミグルスタット投与群で認められた。(* : 840mg/kg/日群で直腸脱がみられ、早期に屠殺又は死亡する動物が増加したため28週目に中断し、32週目から500mg/kg/日に減量して投与を再開)

十二指腸腺腫は840/500mg/kg/日群の雌47例中2例 (4.2%) に認められ、病理組織学的に良性であると判断された。また、統計学的にも対照群との有意差は認められなかった。空腸腺癌については、420mg/kg/日群の雌雄1例ずつ (それぞれ2%) に認められたが、用量依存性はなく統計学的な有意差も認められなかった。以上のことから、このような腺腫や腺癌の成因とミグルスタット投与との関連性は極めて低いものと考えられる。

SDラットにミグルスタット0、30、60、180mg/kg/日を104週間にわたり反復経口投与したところ、ミグルスタット投与群で精巣間質細胞 (ライディッヒ細胞) 及び間細胞の過形成の発現例数の増加が認められた。他の器官・組織では雌雄いずれのラットにおいても腫瘍発生の有意な増加は認められなかった。

これらの結果より、腫瘍発生に関する非発がん量並びに無毒性量は求められなかった。

3) 局所刺激性試験 (ウサギ)⁵¹⁾

予備的に皮膚一次刺激性試験として、ウサギの皮膚にミグルスタット250mg/部位を約24時間塗布したところ、軽微な刺激性を認めた。ミグルスタットの臨床投与経路は経口であるため、正式な局所刺激性試験は実施しなかった。

4) 免疫毒性試験 (ラット、マウス)^{52, 53)}

①ラット13週間反復経口投与毒性試験のリンパ組織検査

ミグルスタット0、20、60、180mg/kg/日をラットに13週間反復経口投与した毒性試験並びにその後4週間休薬した試験のラットから採取したリンパ組織の病理組織学的検査を行った。

検査したいずれのリンパ組織においても、T細胞やB細胞の細胞密度に変化はなく、ミグルスタットの免疫組織 (リンパ節) への影響は認められなかった。

②マウスにおける宿主抵抗性試験

ミグルスタット0、100、500、1000mg/kg/日を約7週齢のB6C3F1雌マウスに28日間反復経口投与し、13日目に各群にB16-F10腫瘍細胞0.2mL (約 5×10^4 個) を静脈内投与した。28日目 (予定屠殺約25時間前) に各群に0.4 μ gのフルオロデオキシウリジンを腹腔内投与し、その1時間後に1 μ Ciの¹²⁵I-ヨードデオキシウリジンを静脈内投与した。29日目に屠殺し、肺を検査したところ、ミグルスタット投与群に放射活性の増加はみられず、ミグルスタットの宿主抵抗性への影響は認められなかった。

5) 精巣毒性発現の機序に関する試験 (ラット)⁵⁴⁾

ミグルスタット0、180、340、420mg/kg/日を約20週齢のSD雄ラットに13週間反復経口投与し、精巣毒性を検討した。また、その後16週間休薬させ回復性についても検討した。

精子検査では精子数、精子の生存率及び精子の運動性の減少が用量相関性にみられ、420mg/kg/日群で精子の半数に形態異常がみられた。これらの変化は休薬後の検査では正常に回復していた。病理組織学的検査においては精巣及び精巣上体に所見がみられた。精巣ではステージIX～XIVの精子細胞停留がみられ、ステップ19の精子細胞が精細管上皮に停留していた。また異常な精細管の数がミグルスタット投与群で増加した。精巣上体では細胞残屑の増加がミグルスタット投与群で認められた。

これらの異常所見はいずれのミグルスタット投与群でも同じ程度のものであり、無毒性量は求められなかった。一方、これらの所見は16週間の休薬期間中には回復し、可逆性であった。

6) 神経毒性試験 (ラット)⁵⁵⁾

ミグルスタット0、60、180、420mg/kg/日を約5週齢のSD雌雄ラットに26週間反復経口投与し、神経毒性を検討したところ、26週間の投与期間中に行った感覚認知性検査、筋力検査、運動活性検査などにミグルスタット投与の影響はみられなかった。投与期間終了後に行った脳、眼、各種神経組織（脊髄、坐骨神経、脛骨神経など）の病理組織学的検査においても異常はみられず、ミグルスタット投与の影響は認められなかった。

7) 発達毒性試験 (ラット)⁵⁶⁾

ミグルスタット0、20、60、180mg/kg/日をSD雌雄ラットに生後12日齢から21日齢（離乳時）まで、35日齢まで、70日齢までの3区分群に分けて反復経口投与したところ、離乳時まで体重増加抑制が用量相関性に認められた。投与期間中に行った運動協調性、活動性、迷路、聴覚反射などの検査に異常はみられなかった。性分化の検査で雄の亀頭包皮分離日、雌の膣開口日の遅延がミグルスタット投与群にみられた。70日齢の精子検査で精子濃度及び精子細胞数の低下、精子の形態異常（頭部欠損、短い尾部）の発現率の増加がミグルスタット投与群に認められた。これらの異常所見は休薬10週間後に対照群と同程度にまで回復した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：プレーザベスカプセル100mg 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ミグルスタット 規制区分なし
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：60ヵ月 使用期限：包装に表示
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱いについて 該当しない (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14.適用上の注意」参照
5. 承認条件等	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
6. 包装	プレーザベスカプセル100mg：84カプセル（21カプセル×4） PTP
7. 容器の材質	PTPシート 表：AclarフィルムにPVCフィルムをラミネート 裏：アルミニウム箔
8. 同一成分・同効薬	なし
9. 国際誕生年月日	2002年11月20日（EU）
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2012年3月30日 製造販売承認番号：22400AMX00659000
11. 薬価基準収載年月日	2012年5月29日
12. 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
13. 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

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間	10年（2012年3月30日～2022年3月29日） 希少疾病用医薬品								
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない								
16. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ブレーザバス カプセル 100mg</td> <td>(9桁) 121744501 (13桁) 1217445010101</td> <td>3999030M1021</td> <td>622174401</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	ブレーザバス カプセル 100mg	(9桁) 121744501 (13桁) 1217445010101	3999030M1021	622174401
販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード						
ブレーザバス カプセル 100mg	(9桁) 121744501 (13桁) 1217445010101	3999030M1021	622174401						
17. 保険給付上の注意	ニーマン・ピック病C型は、ライソゾーム病として医療費助成対象疾病（指定難病）及び小児慢性特定疾病に指定されている。								

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：日本人ニーマン・ピック病C型患者における臨床試験
- 2) Patterson MC, et al. Lancet Neurol 2007 ; 6 : 765-72.
- 3) 社内資料
- 4) van Giersbergen PL, et al. J Clin Pharmacol 2007 ; 47 : 1277-82.
- 5) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態
- 6) 社内資料：HIV患者における忍容性
- 7) Wraith JE, et al. Mol Genet Metab 2010 ; 99 : 351-7.
- 8) Patterson MC, et al. J Child Neurol 2010 ; 25 : 300-5.
- 9) Pineda M, et al. Mol Genet Metab 2009 ; 98 : 243-9.
- 10) Iturriaga C, et al. J Neurol Sci 2006 ; 249 : 1-6.
- 11) 社内資料
- 12) Salvioli R, et al. J Biol Chem 2004 ; 279 : 17674-80.
- 13) Platt FM, et al. J Biol Chem 1994 ; 269 : 8362-5.
- 14) Platt FM, et al. J Biol Chem 1994 ; 269 : 27108-14.
- 15) Butters TD, et al. Tetrahedron : Asymmetry 2000 ; 11 : 113-24.
- 16) Zervas M, et al. Curr Biol 2001 ; 11 : 1283-7.
- 17) 社内資料：ニーマン・ピック病C型患者における薬物動態
- 18) 社内資料：ファブリー病患者における薬物動態
- 19) 社内資料：血漿蛋白及び赤血球との*in vitro*結合試験
- 20) 社内資料
- 21) 社内資料：ゴーシェ病Ⅲ型患者における脳脊髄液中濃度
- 22) 社内資料：健康成人における $[^{14}\text{C}]$ -ミグルスタット経口投与後の吸収及び排泄
- 23) 社内資料
- 24) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験
- 25) 社内資料：HIV患者における有効性と安全性
- 26) Alfonso P, et al. Blood Cells Mol Dis 2005 ; 35 : 268-76.
- 27) Overkleeft HS, et al. J Biol Chem 1998 ; 273 : 26522-7.
- 28) Andersson U, et al. Biochem Pharmacol 2000 ; 59 : 821-9.
- 29) van Weely S, et al. Biochem Biophys Acta 1993 ; 118 : 55-62.
- 30) 社内資料
- 31) 社内資料
- 32) 社内資料
- 33) 社内資料
- 34) 社内資料
- 35) 社内資料
- 36) 社内資料
- 37) 社内資料
- 38) 社内資料
- 39) 社内資料
- 40) 社内資料
- 41) 社内資料
- 42) 社内資料
- 43) 社内資料
- 44) 社内資料
- 45) 社内資料

- 46) 社内資料
- 47) 社内資料
- 48) 社内資料
- 49) 社内資料
- 50) 社内資料
- 51) 社内資料
- 52) 社内資料
- 53) 社内資料
- 54) 社内資料
- 55) 社内資料
- 56) 社内資料

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

ミグルスタットは、EUで承認されて以来、計42カ国で承認されている（2011年12月現在）。

主要国の承認、発売状況

国名	販売名	会社名	承認	発売	効能・効果 ^{注)}
EU 英国 ドイツ フランス	ZAVESCA [®]	Actelion Pharmaceuticals Ltd	①2002年11月 ②2009年1月 ¹⁾	英国 ①2003年3月 ②2009年4月 ドイツ ①2003年4月 ②2009年2月 フランス ①2004年1月 ②2010年1月	①軽症から中等症のゴーシェ病I型成人患者（酵素補充療法が適当でない患者の治療にのみ使用） ②ニーマン・ピック病C型の成人患者及び小児患者における進行性神経症状の治療
韓国	ZAVESCA [®]	Actelion Pharmaceuticals Ltd	①2009年3月 ②2009年8月	①2009年12月 ②2010年6月	①軽症から中等症のゴーシェ病I型成人患者（酵素補充療法が適当でない患者の治療にのみ使用） ②ニーマン・ピック病C型の成人患者及び小児患者における進行性神経症状の治療
オーストラリア	ZAVESCA [®]	Actelion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd	①2007年10月 ②2010年2月	①2009年7月 ②2010年2月	①軽症から中等症のゴーシェ病I型成人患者（酵素補充療法が適当でない患者の治療にのみ使用） ②ニーマン・ピック病C型の成人患者及び小児患者における進行性神経症状の治療
カナダ	ZAVESCA [®]	Actelion Pharmaceuticals Canada Ltd	①2004年3月 ②2010年3月	①2004年9月 ②未定 ²⁾	①軽症から中等症のゴーシェ病I型成人患者（酵素補充療法が適当でない患者の治療にのみ使用） ②ニーマン・ピック病C型の成人患者及び小児患者における進行性神経症状の治療

1) 市販後の条件として、非治療患者と治療患者における転帰や安全性データを収集する目的でニーマン・ピック病C型登録（NPC registry）を確立する。

2) 既に販売され、一部の州では個人保険やPublic Drug Plaus制度によって保険償還されている。

注) 効能・効果は日本の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社
〒107-6235 東京都港区赤坂 9-7-1 ミッドタウン・タワー
[お問合せ先] DIセンター TEL : 0120-056-155
受付時間 : 9:00 ~ 17:30
(土・日・祝日を除く)

BRA-004 (2)

作成年月 2016年12月改訂