

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	ニチシノン（欧米での販売名：Orfadin）
概要	先天性代謝異常症用薬（経口剤）
対象疾病	遺伝性高チロシン血症 I 型
外国承認状況	米国（遺伝性高チロシン血症 I 型の治療におけるチロシン及びフェニルアラニン摂取制限の補助）、EU（チロシン及びフェニルアラニン摂取制限との併用による遺伝性高チロシン血症 I 型の治療）

## 〔対象疾病について〕

遺伝性高チロシン血症 I 型（HT-1）は、チロシン分解酵素のひとつであるフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ（FAH）の先天性欠損により、中間代謝産物であるフマリルアセト酢酸やその分解産物であるサクシニルアセトン等の体内濃度が上昇し、肝障害、腎尿細管障害を引き起こす。またサクシニルアセトンがポルフィリン合成酵素の活性を阻害し、ポルフィリン症を呈する原因になる。最も一般的な経過（全 HT-1 の 80% を占める）は、肝不全の徴候が生後数週から数ヶ月で生じ、2-8 ヶ月でその多くが肝不全で死亡する。2 ヶ月以前で発症した症例の 1 年死亡率は 60% とされている（Hepatology 20:1187, 1994）。また、生存例では、2 歳以降までには肝硬変を呈し、さらに肝細胞癌も合併する場合がある（2 歳以上での合併率は Weinberg 等によると 37%、van Sprosen 等によると 18%）。その他、症状の進行が緩徐な症例もあるが、大部分の症例は、生命予後不良で、肝移植の適応となる。これまでにわが国で本症と診断された症例はわずか 6 例である（特殊ミルク情報 41:11, 2005）。

## 〔本剤の医療上の有用性について〕

本剤は、チロシンの分解に必要な 4 ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素の阻害剤である。この酵素は、チロシン分解酵素カスケードで、HT-1 の欠損酵素であるフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ（FAH）より上流に位置するため、本剤を投与することにより HT-1 の肝腎障害の原因となるフマリルアセト酢酸（FAH の基質）の産生が抑制され治療効果を示す。しかし、本剤の投与では、チロシンの体内濃度を下げることができないので、チロシン・フェニルアラニンの摂取制限を併用する必要がある。本剤は、チロシン・フェニルアラニンの摂取制限との併用により HT-1 の治療薬として米国で 2002 年、EU で 2005 年にそれぞれ承認されている。

評価の対象とされた臨床試験は、スウェーデンの Sahlgrenska 大学病院の医師らを調整医師とするコンパッションエートユースに基づく国際オープン試験（NTBC Study）であり GCP 準拠ではない。1991 年にニチシノン 0.6 mg/kg/day で開始されたが、1993 年からは、1.0 mg/kg/day を開始用量として適宜増量、と投与量が変更された。1991 年 2 月 23 日から 1997 年 8 月 21 日に組み入れられた 207 症例のデータが主な有効性の解析対象であり、開始投与量の増量が各研究者に勧告された後の 1993 年 7 月 1 日から 2000 年 3 月 28 日までに組み入れられた 250 名の患者のデータが補足的解析の対象とされた。

主要解析における 2 年及び 4 年生存率は 96% (N=95)、93% (N=35) であった。試験終了後の追跡調査による 5 年生存率を 1994 年に van Sprosen らが行った食事療法単独の HT-1 患者の生存率調査（Hepatology 20:1187, 1994）と比較したとこ

ろ、治療開始時の年齢が2ヶ月未満の群では摂取制限群28%に対して82%、2-6ヶ月の群では51%に対して95%と高かった。慢性型が中心と考えられる6ヶ月以降に治療開始された群では5年生存率にはさほど差がないものの、10年生存率は86%と摂取制限群の59%より高かった。また肝不全等による死亡率も摂取制限群より低かった。

補足的解析では、主に生化学的指標について検討された。90%以上の症例では治療開始1週以内に尿中サクシニルアセトン値が正常値に下がり、1ヶ月以内に全例で正常化したほか、血漿サクシニルアセトン、赤血球ポルフィリン合成酵素、尿中5-アミノレブリン酸、 $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP)、等の値も治療により大幅に改善した。

EMEAにおける審査の際には、ニチシノンの安全性評価は、NTBC study 以外に、PSUR（市販後の安全性定期報告）のデータ等を含めて評価された。NTBC Study のピボタルな試験 207 症例において認められた有害事象のうち、重篤な事象 49 件の多くは疾患の自然経過に関連し、肝細胞癌、肝不全、肝移植、多臓器不全であり、因果関係を否定出来ない重篤な有害事象は一過性の血小板減少症 3 例のみであった。1991年2月以降2003年12月31日までの製造販売後を含む治療症例 566 名では、肝不全、悪性腫瘍と肝移植以外の重篤な有害事象は 29 症例で認められた。そのうち 2 症例以上で認められたものは、痙攣 (6 件)、貧血 (2 件)、原因不明の死 (4 件)、消化管出血 (2 件)、感染症 (2 件)、敗血症 (2 件)、血小板減少症 (3 件) およびポルフィリン症 (3 件) であった。痙攣の原因は、発熱 (2 件)、低血糖 (1 件)、特発性 (2 件)、特定不能 (1 件) であり、EMEA は痙攣の件数が少ないために因果関係の意義ある評価は出来ないとしている。非重篤の有害事象 145 件のうち多かったのは視覚障害 (角膜混濁、角膜症/角膜炎、眼痛、結膜炎など) 83 件と血液系の事象 (顆粒球減少症、白血球減少症など) 17 件であった。これら非重篤の視覚障害もしくは血液系有害事象が理由で治療が中断された症例はなかった。視覚障害は、血中チロシン高値からの二次的現象と考えられており、自然にあるいはチロシン・フェニルアラニンの摂取制限の強化により消失した。

国内では個人輸入により、2 例の日本人 HT-1 患者に対する使用経験が報告されているが、何れも有効とされ、明らかな副作用も報告されていない (特殊ミルク情報 41,23-26,2005 および 41,27-30,2005)。

#### [検討結果]

本剤は、HT-1 の臨床症状を改善するのみならず、肝障害の進行をおさえ、生命予後も劇的に改善する。HT-1 に対する他の有効な治療法は肝移植だけであり、ニチシノンは米国・EU で承認されているのみならず、教科書的にも第一選択の非常に有効な治療法となってきた (Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed. p402, 2004 等)。

現在、同薬剤の対象となる国内症例は 1 例と国内症例が極端に少ないことを考慮し、欧米での臨床試験データを持って承認申請を認め、承認後は長期にわたる製造販売後調査などで可能な限り国内情報を収集することが望ましいと考える。製薬企業にとっても収益を出しにくいこのような極めてまれな疾患を対象とした薬剤の開発については、海外の小企業が積極的に国内での申請を行えるような対策 (たとえば英文の海外承認申請データをそのまま承認申請に使用することを認めるなど) を考慮すべきであると考えられる。