

貯 法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
873999

グルコシルセラミド合成酵素阻害薬

ミグルスタットカプセル

処方箋医薬品[※]

ブレーザバス[®]カプセル 100 mg

BRAZAVES[®] capsules 100mg

※注意 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号 22400AMX00659000
販売開始 2012年5月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

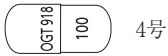
- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.2 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブレーザバスカプセル100mg
有効成分	(1カプセル中) ミグルスタット100mg
添加剤	デンブ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

3.2 製剤の性状

色・性状	白色の硬カプセル剤		
外形	 4号		
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	重さ(mg)
	約14	約6.5	約149
識別コード	OGT 918 100		

4. 効能又は効果

ニーマン・ピック病C型

6. 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

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[9.2.1、16.6.3参照]

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

注)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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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注意すること。

- 8.3 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。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れば考えられている。[11.1.1参照]
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者

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。腎機能が悪化するおそれがある。[7.、16.6.3参照]

9.2.2 重度の腎機能障害患者

臨床試験におけるクレアチニンクリアランス30mL/min/1.73m²未満の患者は少数である。[16.6.3参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者

肝機能が悪化するおそれがある。肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

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。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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.1参照]

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。

9.7 小児等

9.7.1 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。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。

9.7.2 4歳未満のニーマン・ピック病C型患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.1参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に
行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適
切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(頻度不明)

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(炭水化物を多く含む食事を避けるなど)、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
一時的に減量するなどの適切な処置を行うこと。[8.3、
9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	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

13. 過量投与

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/
日以上の用量を投与された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。¹⁾

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用す
るよう指導すること。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ある。

14.1.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

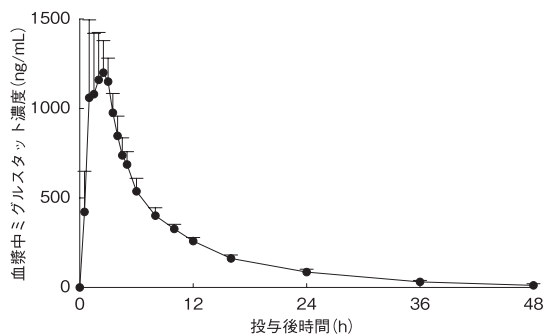
16.1.1 単回投与

健康成人24例にミグルスタット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
の薬物動態パラメータは下表の通りであった。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-∞}は14%低下した。²⁾
(外国人データ)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
食後	843 (36.5%)	9320 (20.3%)	4.50 (1.50-8.00)	8.00 (19.3%)
絶食下	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)

健康成人8例にミグルスタット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の血漿中濃
度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表の通りであった³⁾。



	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (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)

16.1.2 反復投与

ニーマン・ピック病C型患者に対し、ミグルスタット1回200mg 1
日3回を1ヵ月間反復経口投与した12歳以上の6例及びミグルス
タットを体表面積で用量調整して1ヵ月間投与した12歳未満の4例の
薬物動態パラメータは下表の通りであった⁴⁾。(外国人データ)

用法・用量	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (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

16.3 分布

16.3.1 脳脊髄液中濃度

ゴーシェ病Ⅲ型患者にミグルスタットを1ヵ月間反復経口投与し
た後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⁵⁾。(外国人
データ)

16.3.2 蛋白結合率

*In vitro*試験においてタンパク結合率を検討した結果、血漿蛋白
との結合は認められず、赤血球に対する結合率(平均値)は38.8%
であった⁶⁾。

16.4 代謝

*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、CYP1A2及び2E1ではわずかな阻害作用が認められたが、他
のCYP分子種では阻害は認められなかった⁷⁾。

16.5 排泄

[¹⁴C]-ミグルスタット100mgを健康成人6例に単回投与したとき、
放射能の83%が尿中、12%が便中から回収された。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、投与量の5%に相当する。⁸⁾(外
国人データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者での体内動態

65歳を超える高齢患者での検討は行っていない。[9.8参照]

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

肝機能障害患者での検討は行っていない。[9.3.1参照]

16.6.3 腎機能障害患者における体内動態

ファブリー病患者16例にミグルスタットを1回100mg 1日1回ある
いは2回投与した時の補正クレアチンクリアランスに対するミ
グルスタット経口投与の見かけのクリアランス(CL/F)は下表の
通りであった。腎機能障害患者においてミグルスタットに対する
全身曝露量が増加する。⁹⁾(外国人データ)[7.、9.2.1、9.2.2参照]

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内で実施したニーマン・ピック病C型成人患者(1例)を対象として忍容性を検討した第Ⅲ相試験で、ミグルスタット1回100mg 1日3回(開始用量)を14日間投与後、1回200mg 1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1件のみであった。下痢は投与開始2日目より発現し、ミグルスタット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。¹⁰⁾

国内で実施した安全性を検討した第Ⅲ相試験2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。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験

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ミグルスタット(本剤)投与群(20例)は1回200mg 1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。別途、小児サブスタディとして、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(12歳以上の患者では最長68ヵ月、小児患者では最長52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 \pm 標準偏差は -0.431 ± 0.938 ms/deg、非投与群で 0.074 ± 0.823 ms/degであった。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 \pm 標準偏差は -0.465 ± 0.401 ms/degであった。本剤投与の19例及び小児サブスタディ10例(4歳以上12歳未満対象)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。¹¹⁾

12歳以上の本剤投与群20例に12歳未満の小児サブスタディで本剤を投与した12例を加えた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%)、錯覚2例(6%)、嗜眠2例(6%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ミグルスタットは、ニーマン・ピック病C型において蓄積する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成を抑制する¹²⁾。

18.2 薬理作用

ニーマン・ピック病C型モデルマウスにミグルスタット(1200mg/kg/日)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¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミグルスタット(Miglustat)

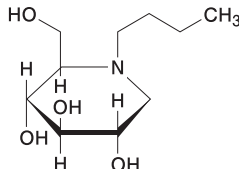
化学名：(2R,3R,4R,5S)-1-Butyl-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

分子式：C₁₀H₂₁NO₄

分子量：219.28

性状：ミグルスタットは白色の結晶性粉末である。水に溶けやすい。

化学構造式：



融点：約130℃

21. 承認条件

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。

22. 包装

84カプセル[21カプセル(PTP)×4]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：HIV患者における有効性と安全性(2012年3月30日承認、CTD2.7.4.5.5)
- 2) van Giersbergen PL, et al. : J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 : 1277-1282
- 3) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3)
- 4) 社内資料：ニーマン・ピック病C型患者における薬物動態(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 5) 社内資料：ゴーシェ病Ⅲ型患者における脳脊髄液中濃度(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)
- 6) 社内資料：血漿蛋白及び赤血球との*in vitro*結合試験(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 7) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 8) 社内資料：健康成人における[¹⁴C]-ミグルスタット経口投与後の吸収及び排泄(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 9) 社内資料：ファブリー病患者における薬物動態(2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2.2.3.4.1)
- 10) 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(2012年3月30日承認、CTD2.7.6.2.16)
- 11) Patterson MC, et al. : Lancet Neurol. 2007 ; 6 : 765-772
- 12) Platt FM, et al. : J Biol Chem. 1994 ; 269 : 8362-8365
- 13) Zervas M, et al. : Curr Biol. 2001 ; 11 : 1283-1287

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

JP503100BN

