

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 11 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ①ラジカット注 30 mg、②同点滴静注バッグ 30 mg
〔一般名〕 エダラボン
〔申請者名〕 田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 26 年 10 月 29 日

〔審 議 結 果〕

平成 27 年 6 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、部会における審議を踏まえ、本品目の用法・用量について、下記のとおり記載整備を行う。この変更による、その他の審査結果の変更はない。

記

新	旧
<p>〔用法・用量〕</p> <p>①ラジカット注 30mg：</p> <p>1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善</p> <p>通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。</p> <p>発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。</p> <p>2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制</p> <p>通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60 mg）を適当量の生理食塩液等で用</p>	<p>〔用法・用量〕</p> <p>①ラジカット注 30mg：</p> <p>1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善</p> <p>通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。</p> <p>発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。</p> <p>2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制</p> <p>通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60 mg）を適当量の生理食塩液等で用</p>

<p>時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。</p> <p><u>通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間</u>を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期<u>の後</u> 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期<u>の後</u> 14 日間休薬する。</p> <p>②ラジカット点滴静注バッグ 30mg：</p> <p>1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善 通常、成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30 mg）を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。 発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。</p> <p>2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制 通常、成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60 mg）を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。 <u>通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間</u>を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期<u>の後</u> 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期<u>の後</u> 14 日間休薬する。</p>	<p>時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。</p> <p>本剤投与と休薬の組み合わせを 1 クールとし、これを繰り返す。<u>通常、第 1 クールは 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与した後 14 日間休薬する。</u></p> <p>②ラジカット点滴静注バッグ 30mg：</p> <p>1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善 通常、成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30 mg）を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。 発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。</p> <p>2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制 通常、成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60 mg）を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。 本剤投与と休薬の組み合わせを 1 クールとし、これを繰り返す。<u>通常、第 1 クールは 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与した後 14 日間休薬する。</u></p>
---	---

（下線部変更）

以上

審査報告書

平成 27 年 5 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ラジカット注 30 mg、②同点滴静注バッグ 30 mg
[一 般 名]	エダラボン
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 29 日
[剤形・含量]	①: 1 管 (20 mL) 中にエダラボン 30 mg を含有する注射剤 ②: 1 袋 (100 mL) 中にエダラボン 30 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (17 薬) 第 180 号、平成 17 年 6 月 20 日 付薬食審査発第 0620004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 27 年 5 月 19 日

[販 売 名] ①ラジカット注 30 mg、②同点滴静注バッグ 30 mg
[一 般 名] エダラボン
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
(下線部今回追加)

[用法・用量] ①:
1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。
発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。
2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。
本剤投与と休薬の組み合わせを 1 クールとし、これを繰り返す。通常、第 1 クールは 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与した後 14 日間休薬する。
②:
1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
通常、成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30 mg）を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。
発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。
2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
通常、成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60 mg）を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。

本剤投与と休薬の組み合わせを1クールとし、これを繰り返す。通常、第1クールは14日間連日投与した後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与した後14日間休薬する。

(下線部今回追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ラジカット注 30 mg、②同点滴静注バッグ 30 mg
[一 般 名]	エダラボン
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 29 日
[剤形・含量]	①: 1 管 (20 mL) 中にエダラボン 30 mg を含有する注射剤 ②: 1 袋 (100 mL) 中にエダラボン 30 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. <u>脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善</u> 2. <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療</u> <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病勢進展の抑制</u> <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に伴う生活の質 (歩行、生活動作、会話、不安感等) の悪化抑制</u> <div style="text-align: right;">(下線部今回追加)</div>
[申請時用法・用量]	①: 1. <u>脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善</u> 通常、成人に 1 回 1 管 (エダラボンとして 30 mg) を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。 発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。 2. <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療</u> <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病勢進展の抑制</u> <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に伴う生活の質 (歩行、生活動作、会話、不安感等) の悪化抑制</u> <u>通常、成人に 1 回 2 管 (エダラボンとして 60 mg) を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。</u> <u>本剤投与は 14 日以内とし、投与終了後、14 日間休薬する。本剤投与と休薬の組み合わせを 1 クールとして、これを繰り返す。</u> <u>第 1 クールは 14 日間連続投与とし、第 2 クール以降は 14 日間のうち計 10 日間の投与とする。</u> ②: 1. <u>脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善</u> 通常、成人に 1 回 1 袋 (エダラボンとして 30 mg) を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。 発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。 2. <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療</u> <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病勢進展の抑制</u> <u>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に伴う生活の質 (歩行、生活動作、会話、</u>

不安感等）の悪化抑制

通常、成人に1回2袋（エダラボンとして60 mg）を、60分かけて1日1回点滴静注を行う。

本剤投与は14日以内とし、投与終了後、14日間休薬する。本剤投与と休薬の組み合わせを1クールとして、これを繰り返す。

第1クールは14日間連続投与とし、第2クール以降は14日間のうち計10日間の投与とする。

（下線部今回追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は新効能及び新用量に係るものである。なお、本申請において追加される効能については、既存の効能（脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善）に設定されている投与日数制限（14日以内）が設定されていないものの、既存効能の承認申請時にラット及びイヌを用いた30日間及び26週間反復投与毒性試験が実施されており、投与期間の延長に伴う新たな毒性所見の発現は認められていないこと、米国 National Cancer Institute が実施したマウス及びラットのがん原性試験においてがん原性は認められなかったこと（BIOASSAY OF 1-PHENYL-3-METHYL-5-PYRAZOLONE FOR POSSIBLE CARCINOGENICITY, *National Cancer Institute CARCINOGENESIS Technical Report Series No.141*, 1978）から、長期間歇投与時の安全性について一定の確認は行われているものと判断され、「非臨床に関する資料」のうち新たな毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

筋萎縮性側索硬化症（以下、「ALS」）は、上位及び下位運動ニューロンが散発性・進行性に変性・脱落する神経変性疾患であり、全身の筋萎縮と筋力低下を生じ、発症から死亡又は侵襲的換気が必要となるまでの期間の中央値は20～48ヶ月と報告されている。本邦におけるALSの1年あたりの発病率は10万人当たり1.1～2.5人、有病率は10万人当たり7～11人と推定されており、60～70歳代での発症が最も多く、男性が女性に比して1.3～1.4倍発症率が高い（日本神経学会、*筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013*, 2013）。

ラジカット注30 mg、同点滴静注バッグ30 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるエダラボン（以下、「本薬」）は、1984年に三菱油化薬品株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）にて創製されたフリーラジカルスカベンジャーである。本邦において、2001年4月にラジカット注30 mgが、2010年1月にラジカット点滴静注バッグ30 mgが、「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」の効能・効果で承認されている。2015年3月現在、本剤の海外での製造販売は行われていない。

申請者は、本剤のALSに対する開発について、国内で2010年12月より臨床試験を開始し、今般、ALSの治療における本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。本剤はALSを予定される効能・効果又は対象疾病として2005年6月20日

付で希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（17 薬）第 180 号）。

なお本邦では、「筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療」及び「筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制」を効能・効果としてリルゾールが承認されている。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験（4.2.1.1-1）

変異型スーパーオキシドジスムターゼ（以下、「SOD」）遺伝子導入ラット¹⁾に溶媒（生理食塩水）又はエダラボン（以下、「本薬」）3 mg/kg/日を2日間、1回1時間かけて静脈内投与し、2日間休薬する投与方法にて、18週齢の時点から死亡日²⁾まで反復投与した。生存期間の中央値は、溶媒群の雄で205日間、雌で215日間、本薬群の雄で201日間、雌で212日間であり、雌雄ともに本剤群と溶媒群の間に統計学的な有意差は認められなかった。傾斜板角度³⁾の評価では、雌の本薬群において、30～32週齢の時点⁴⁾で溶媒群に対し角度の低下が有意に抑制された。罹病期間⁵⁾、体重、後肢反射テストスコア⁶⁾、着地開脚幅⁷⁾、ロータロッド滞留時間⁸⁾及び脊髓生存細胞数⁹⁾についても評価されたが、本薬群と溶媒群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、筋萎縮性側索硬化症（以下、「ALS」）の病態機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ALSは運動ニューロンが選択的に変性・脱落し、全身の筋萎縮が進行性に起こる神経変性疾患であり、運動ニューロンの変性メカニズムについては、ミトコンドリアの機能障害、タンパク質の凝集、小胞体ストレス等、様々な原因が報告されていること¹⁰⁾を説明した。そして申請者は、家族性ALS患者及び孤発性ALS患者の脊髓、脳脊髄液、血漿等において、それぞれタンパク質、DNA及び脂質に対するラジカル種による酸化修飾の指標と考えられている3-ニトロチロシン（以下、「3-NT」）、8-オキシデオキシグアニン及び4-ヒドロキシノネナールの上昇が

¹⁾ 家族性ALSの約20%で、フリーラジカルを処理する酵素であるSOD1遺伝子の変異が報告されている（Rosen DR et al, *Nature*, 362: 59-62, 1993、永井真貴子ら、*北里医学*, 42: 85-93, 2012）。報告されている変異の一つであるH46R変異を有するSOD1を遺伝子導入により発現させたラットは運動ニューロンの消失及び自発運動量の低下を示し、ALSの動物モデルと考えられている（Nagai M et al, *J. Neurosci*, 21: 9246-9254, 2001）。

²⁾ 正向反射消失日を死亡日と定義した。

³⁾ 動物を上向きに置き、5秒以上滑り落ちない傾斜板の角度。

⁴⁾ 傾斜板角度、後肢反射テスト、着地開脚幅、ロータロッドの有意差検定は、溶媒投与群の動物の半数死亡日に最も近く、かつ半数死亡日より前の測定時点及びその前後2つの測定時点の合計5時点で実施された。

⁵⁾ 後肢反射テスト⁶⁾でスコアが1となった日（発症日）から死亡日までの日数。

⁶⁾ 動物の尾を持ち、逆さに持ち上げて四肢の伸展状態をスコア化した（スコア0: 四肢の伸展が正常で伸びきった状態を示す、スコア1: 四肢の1つが屈曲した状態を示す、スコア2: 四肢の2つが屈曲した状態を示す、スコア3: 四肢の3つが屈曲した状態を示す、スコア4: 四肢の全部が屈曲した状態を示す）。

⁷⁾ 動物の体を着地地点に対して並行に保ち、約30 cmの高さから落下させ、着地した際の後肢間の距離。

⁸⁾ 回転速度を5回/分に設定した直径9 cmのロータロッド上に留まる時間。

⁹⁾ 雄は26週齢、雌は28週齢の時点において、脊髓のL3レベルで切片を作製し、ニッスル染色により生存細胞数をカウントした。

¹⁰⁾ 永井真貴子ら、*北里医学*, 42: 85-93, 2012、D'Amico E et al, *Free Radic Biol Med*, 65: 509-527, 2013、Parakh S et al, *Oxid Med Cell Longev*, 2013: 408681, 2013、Vucic S et al, *Trends Neurosci*, 37:433-442, 2014

報告されており¹¹⁾、運動ニューロンの変性にフリーラジカルによる酸化ストレスが関与していることが示唆されていることを説明した。

その上で申請者は、本薬は、*in vitro* の検討において、ヒドロキシラジカルの消去作用、脂質の過酸化に対する抑制作用、ラット培養神経細胞のグルタミン酸誘発細胞死に対する抑制作用等を有することが確認されている他（初回承認申請時添付資料）、げっ歯類の培養神経細胞において、過酸化水素誘発活性酸素種の産生及びアポトーシス、並びにグルタミン酸誘発小胞体ストレス及びアポトーシスを抑制したとの報告があること（Zhao ZY et al, *CNS Neurosci Ther*, 19: 163-169, 2013、Fan J et al, *Brain Res*, 1519: 1-8, 2013）、本薬を用いた第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1）において、ALS 患者の髄液中 3-NT 量の減少が認められたことを説明した。そして申請者は、ALS の病態における運動機能に対する効果として、本薬が、変異型 SOD 遺伝子導入ラットにおける傾斜板角度の低下（4.2.1.1-1）、変異型 SOD1 遺伝子導入マウスにおける四肢の麻痺、ロータロッド滞留時間及び握力の低下（Ito H et al, *Exp Neurol*, 213: 448-455, 2008）並びに wobbler マウス¹²⁾における握力及び筋重量の低下（Abe K editor, *Molecular Mechanisms and Therapeutics of Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 335-340, 2001）を抑制したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬は、ALS の病態で上昇するフリーラジカルの発生を抑制し、運動ニューロンを酸化ストレスから保護する他、小胞体ストレスやアポトーシスの抑制を介して運動ニューロンを保護し、病態の進行を遅延させると考えられることを説明した。

なお申請者は、近年、グリア細胞と血管内皮が運動ニューロンの生存に影響を及ぼしているとの数多くの報告において、ALS 患者の脳や脊髄では、ミクログリア及びアストロサイトのグリオーシス、オリゴデンドロサイト前駆細胞（以下、「OPC」）の傷害、ミエリンの脱落像等が観察されていること（Philips T et al, *Exp Neurol*, 262: 111-120, 2014）、孤発性 ALS 患者において血液脊髄関門の破綻が認められること（Garbuzova-Davis S et al, *Brain Res*, 1469: 114-128, 2012）、SOD1 遺伝子導入マウスにおいて、運動ニューロンの変性に血液脊髄関門の破綻が関与していることが報告されていること（Winkler EA et al, *Proc Natl Acad Sci*, 111: E1035-1042, 2014）を説明した。そして申請者は、本薬は、アストロサイト及び血管内皮細胞の酸化ストレスによる細胞死を抑制すること（Lee BJ et al, *Brain Res*, 1307: 22-27, 2010、初回承認申請時申請資料）、酸化ストレスにより抑制された OPC からオリゴデンドロサイトへの分化を改善させること（Miyamoto N et al, *Stroke*, 44: 3516-3521, 2013）が報告されていることを説明した。以上より申請者は、本薬の ALS に対する効果には、運動ニューロンに対する直接的な保護作用だけでなく、グリア細胞や血管内皮における酸化ストレスの軽減を介した運動ニューロンの保護作用も寄与している可能性があることを説明した。

機構は、ALS の病態機序については十分に解明されていないものの、現時点で得られている知見から本薬の作用機序について可能な限り考察されていると考え、以上の説明を了承した。

¹¹⁾ D'Amico E et al, *Free Radic. Biol. Med*, 65:509-527, 2013、Parakh S et al, *Oxid Med Cell Longev*, 2013: Article ID 408681, 2013、Beal MF et al, *Ann Neurol*, 42: 644-654, 1997

¹²⁾ wobbler マウスでは運動ニューロンの消失及び運動障害が認められる他、脊髄でのユビキチン陽性封入体の発生、TDP-43 (Transactive Response DNA Binding Protein 43 kDa) の過剰発現及び凝集といったヒトの ALS の病態と類似した表現型を呈する（Dennis JS et al, *Neurosci*, 158:745-750, 2009）。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績が提出された。

ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清に ^{14}C 標識体 (エダラボン (以下、「本薬」)) (5.74 及び 57.4 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの ^{14}C 標識体 (本薬) のタンパク結合率 (限外ろ過法) は 92.0~92.8%、 ^{14}C 標識体 (本薬) (5.74 及び 57.4 $\mu\text{mol/L}$) とリルゾール (0.854 及び 8.54 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの ^{14}C 標識体 (本薬) のタンパク結合率は 90.8~92.4%であり、本薬のタンパク結合に対するリルゾールの影響は認められなかった。また、ワルファリン、サリチル酸及びチクロピジン塩酸塩は ^{14}C 標識体 (本薬) のタンパク結合率に影響を与えなかった (5.3.2.2-1)。

ヒト血清に ^{14}C 標識ワルファリン (3.24 及び 32.4 $\mu\text{mol/L}$) 又は ^{14}C 標識サリチル酸 (72.4 及び 724 $\mu\text{mol/L}$) を単独又は ^{14}C 標識体 (本薬) (5.74 及び 57.4 $\mu\text{mol/L}$) と添加したとき、本薬はワルファリン及びサリチル酸のタンパク結合率に影響を与えなかった (5.3.2.2-2)。

ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性に対する本薬の 50% 抑制濃度 (以下、「 IC_{50} 」) は 1000 $\mu\text{mol/L}$ を上回り、CYP1A2 及び CYP2C8/9 の代謝活性に対する本薬の IC_{50} はそれぞれ 832.2 $\mu\text{mol/L}$ 及び 33.4 $\mu\text{mol/L}$ であった (5.3.2.2-3)。なお、ヒトに本剤 60 mg を 60 分かけて持続静脈内投与したときの推定最高血漿中濃度 (8.4 $\mu\text{mol/L}$) ¹³⁾ 及び本薬のタンパク結合率 (92%) を踏まえると、本薬が臨床使用において、リルゾールの主要代謝酵素である CYP1A2 を含む各 CYP 分子種を阻害する可能性は低いものと推察されている。

ヒト UDP-グルクロン酸転位酵素 (以下、「UGT」) 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17) の発現系ミクロソームに ^{14}C 標識体 (本薬) (60 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、 ^{14}C 標識体 (本薬) のグルクロン酸抱合体の生成が認められた分子種は UGT1A1、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B7 及び UGT2B17 であった (5.3.2.2-4)。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績について特段の問題はないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 ALS 患者を対象とした探索的試験 (5.3.5.2-1: MCI186-12 試験、5.3.5.1-4: MCI186-18 試験)、検証的試験 (5.3.5.1-2: MCI186-16 試験、5.3.5.1-1: MCI186-19 試験) 及び継続投与試験 (5.3.5.1-3: MCI186-17 試験) の成績が提出された。

¹³⁾ 体重を 60 kg と仮定し、健康成人男性における本剤の全身クリアランス値 (683 mL/h/kg) (初回承認申請時添付資料) を用いて算出された。

(1) 探索的試験

1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: MCI186-12 試験<2001 年 11 月～2002 年 11 月>)

日本人 ALS 患者 (目標症例数 20 例: 30 mg 群 5 例、60 mg 群 15 例) を対象に、エダラボン点滴静注製剤 (以下、「本剤」) の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg 又は 60 mg を、30 mg の場合には 30 分、60 mg の場合には 60 分かけて、1 日 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は、2 週間の連日投与とそれに続く 2 週間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、同じ用法・用量による週 5 日、2 週間 (計 10 日間) の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した (第 2～6 クール)。

総投与症例 20 例 (30 mg 群 5 例、60 mg 群 15 例) のうち、対象外疾患であった 60 mg 群の 1 例を除く 19 例 (30 mg 群 5 例、60 mg 群 14 例) が安全性及び有効性解析対象集団の FAS (Full Analysis Set) であった。中止例は 4 例 (30 mg 群 1 例、60 mg 群 3 例) であり、主な中止理由は原疾患の悪化 (30 mg 群 1 例、60 mg 群 1 例) 等であった。

主要評価項目は、本剤投与開始後 24 週間の改訂 ALS 機能評価尺度 (以下、「ALSFRS-R」)¹⁴⁾ スコアとされ、ALSFRS-R スコアの累積差に基づき「抑制」¹⁵⁾ と判定された被験者の割合は、30 mg 群で 20% (1/5 例)、60 mg 群で 50% (7/14 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 30 mg 群 100% (5/5 例)、60 mg 群 92.9% (13/14 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、30 mg 群 3 例 (呼吸不全 2 例、気管支炎 NOS 1 例)、60 mg 群 3 例 (急性気管支炎 NOS・呼吸不全、肺炎 NOS・嚥下障害及び呼吸不全各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている¹⁶⁾。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む)¹⁶⁾ は、30 mg 群では認められず、60 mg 群 7.1% (1/14 例) に下痢 NOS 及び軟便が認められた。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、60 mg 群の 1 例に血圧上昇が認められたが、合併症として高血圧を有していた被験者であったことから、有害事象とは判断されなかった。

以上より申請者は、本剤 30 mg 及び 60 mg の安全性に大きな問題は認められず、ALS に対する有効性が示唆されたと考えることを説明した。

¹⁴⁾ ALS 患者の日常生活機能がどの程度損なわれているかを把握するために開発された機能障害の評価尺度。言語、唾液分泌、嚥下、書字、摂食動作、着衣・身の回りの動作、寝床での動作、歩行、階段登り、呼吸困難、起座呼吸及び呼吸不全の計 12 項目について、それぞれ 0～4 (4 が各機能が正常であることを示す) の 5 段階のスコアにより評価される。

¹⁵⁾ ベースライン値 (第 1 クール投与前の ALSFRS-R) と第 1 クール投与開始 1～6 ヶ月前の 6 時点における ALSFRS-R との差の平均値 (治験前の累積差)、ベースライン値と第 2～6 クールの各投与前及び第 6 クール投与終了 2 週後の 6 時点における ALSFRS-R との差の平均値 (治験期の累積差) を算出した上で、治験前の累積差に対する治験期の累積差の比を算出し、以下の基準により被験者ごとに判定を行った。

抑制: 比が 50%以下、やや抑制: 比が 50%より大きく 100%より小さい、不変: 比が 100%以上

¹⁶⁾ 治験薬との因果関係 (「関連なし」、「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」の 4 段階) のうち、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判断された有害事象が因果関係の否定されなかった有害事象、「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された有害事象が因果関係の否定された有害事象と定義された。

2) ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした探索的試験 (5.3.5.1-4: MCI186-18 試験<2006 年 12 月～2008 年 7 月>)

ALS 重症度分類¹⁷⁾ 3 度に該当する日本人 ALS 患者 (目標症例数: プラセボ群及び本剤群各 10 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は、2 週間の連日投与とそれに続く 2 週間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、同じ用法・用量による 2 週間のうち計 10 日間の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した (第 2～6 クール)。

無作為化症例 25 例 (プラセボ群 12 例、本剤群 13 例) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の FAS であった。中止例は 4 例 (プラセボ群 0 例、本剤群 4 例) であり、中止理由は、被験者申し出 2 例、有害事象 1 例、被験者都合による治験継続不可 1 例であった。

有効性評価項目である FAS での第 1 クール投与開始前から第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時 (LOCF (Last Observation Carried Forward)) までの ALSFRS-R スコアの変化量¹⁸⁾ は表 1 のとおりであった。

表 1 MCI186-18 試験における ALSFRS-R スコア変化量 (FAS、LOCF)

投与群	評価例数	ALSFRS-R スコア ^{a)}		変化量 ^{b)c)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		第 1 クール投与開始前	第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時 (LOCF)		変化量の群間差 ^{d)}	p 値
プラセボ群	12	34.6 ± 3.3	29.2 ± 4.9	-6.00 ± 1.83	-0.52 [-5.62, 4.58]	0.8347
本剤群	13	32.5 ± 5.5	26.6 ± 9.9	-6.52 ± 1.78		

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 調整済平均値 ± 標準誤差

c) 投与群及び前観察期 ALSFRS-R スコア変化量 (-1, -2/-3, -4) を因子とした分散分析モデルに基づく

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 100% (12/12 例)、本剤群 92.3% (12/13 例) に認められた。死亡は、本剤群で呼吸不全 1 例が認められたが、担当医師により原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定されている¹⁶⁾。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (筋骨格障害及び骨盤静脈血栓症各 1 例)、本剤群 3 例 (嚥下障害・歩行障害・筋骨格障害、呼吸困難及び嚥下障害各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている¹⁶⁾。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む)¹⁶⁾ は、プラセボ群 8.3% (1/12 例、皮下出血 1 例)、本剤群 23.1% (3/13 例、筋力低下、冷感及び発疹各 1 例) に認められた。

バイタルサイン及び心電図について、体系的な検討は行われなかった。

¹⁷⁾ ALS 重症度分類 (厚生労働省の ALS 臨床調査個人票による)

1 度: 家事・就労はおおむね可能。

2 度: 家事・就労は困難だが、日常生活 (身の回りのこと) はおおむね自立。

3 度: 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。

4 度: 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。

5 度: 気管切開、非経口的栄養摂取 (経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

¹⁸⁾ ALSFRS-R スコアの変化量の算出において、第 6 クール投与終了 2 週後の値が欠測であった場合 LOCF により補完するが、第 3 クール完了例 (投与開始 81 日後到達症例) のみを LOCF の対象とすると規定されていた。

以上より申請者は、ALS 重症度分類 3 度の患者における本剤の有効性は確認できなかったものの、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(2) 検証的試験

1) 検証的試験 1 (5.3.5.1-2: MCI186-16 試験<2006 年 5 月～2008 年 9 月>)

日本人 ALS 患者^{19, 20)} (目標症例数 200 例: プラセボ群及び本剤群各 100 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は、2 週間の連日投与とそれに続く 2 週間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、同じ用法・用量による 2 週間のうち計 10 日間の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した (第 2～6 クール)。また、本試験完了例は、継続投与試験 (5.3.5.1-3: MCI186-17 試験) へ移行するか、投与を終了すると設定された。

無作為化症例 206 例 (プラセボ群 104 例、本剤群 102 例) 全例が安全性解析対象集団であり、対象外疾患であった本剤群の 1 例を除く 205 例 (プラセボ群 104 例、本剤群 101 例) が有効性解析対象の FAS であった。中止例は 23 例 (プラセボ群 14 例、本剤群 9 例) であり、主な中止理由は、被験者申し出 10 例 (プラセボ群 5 例、本剤群 5 例; 以下同順)、有害事象 9 例 (6 例、3 例)、気管切開 3 例 (2 例、1 例) 等であった。

主要評価項目は ALSFRS-R スコアとされ、1 つ目の主要解析²¹⁾ である FAS での第 1 クール投与開始前から第 6 クール投与終了 2 週間後又は中止時 (LOCF) までの ALSFRS-R スコアの変化量²²⁾ は表 2 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差は認められなかった。2 つ目の主要解析²¹⁾ である FAS での各時期の ALSFRS-R スコアに対する反復測定分散分析²³⁾ において、投与群と時期の交互作用は認められず ($p=0.9151$)、プラセボ群及び本剤群の ALSFRS-R スコア (調整済平均値 \pm 標準誤差) はそれぞれ 37.43 ± 0.46 及び 38.08 ± 0.47 、群間差及びその 95%

¹⁹⁾ El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準²⁰⁾ の「Definite」、「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」に該当し、ALS 重症度分類 1 度又は 2 度、%FVC 70%以上、同意取得時に ALS を発症して 3 年以内の患者。

²⁰⁾ El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準では、診断の確実性が以下の 5 段階に分類される。

1. Clinically Definite ALS (臨床的に確実な ALS): 身体 3 部位において上位運動ニューロン (以下、「UMN」) 及び下位運動ニューロン (以下、「LMN」) 障害の臨床所見があること
2. Clinically Probable ALS (臨床的に可能性大な ALS): 少なくとも身体 2 部位において UMN 及び LMN 障害所見があり、さらにこの LMN 障害のレベルよりも頭側において UMN 障害所見があること。
3. Clinically Probable-laboratory-supported ALS (臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS): 臨床的に UMN 及び LMN 障害所見を身体 1 部位にのみ認めるか、身体 1 部位に UMN 障害所見がある場合で、かつ 2 肢以上に針筋電図で LMN 障害所見を認め、神経画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。
4. Clinically Possible ALS (臨床的に ALS の可能性あり): 身体 1 部位のみに UMN 及び LMN 障害所見を認めるか、もしくは LMN 障害のみを身体 2 部位以上に認めるものである。又は、UMN 障害よりも頭側で LMN 障害所見があるもの。Clinically Probable-laboratory-supported ALS がここでは満たされないものであるが、他疾患は除外できているものと規定する。
5. Clinically Suspected ALS (臨床的に ALS 疑い): 純粋な LMN 障害を呈するものであり、ALS の臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって世界神経学会 El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準からは除外される。

²¹⁾ 主要解析 1 及び 2 を実施し、いずれかの解析においてプラセボ群と本剤群の投与群間に有意な差を認めたとき、本剤の有効性が示されたものと判断すると計画された。なお、検定の多重性は調整されていない。

²²⁾ ALSFRS-R スコアの変化量の算出において、第 6 クール投与終了 2 週間後の値が欠測であった場合 LOCF により補完するが、第 3 クール完了例 (投与開始 81 日後到達症例) のみを LOCF の対象とすると規定されていた。このため、第 3 クール未完了例である 6 例 (プラセボ群 5 例、本剤群 1 例) は解析から除外された。

²³⁾ 投与群、時期、投与群と時期の交互作用効果、第 1 クール投与開始前 ALSFRS-R スコア、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量 (-1, -2/-3, -4)、初発症状 (球症状/四肢症状) 及びリルゾール併用有無を因子とした。共分散行列の構造は複合対称とした。

信頼区間は 0.65 [-0.22, 1.52] であり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.1415$)。

表 2 MCI186-16 試験における ALSFRS-R スコア変化量 (FAS、LOCF) ^{a)}

投与群	評価例数	ALSFRS-R スコア ^{b)}		変化量 ^{c)}	プラセボ群との比較 ^{d)}	
		第 1 クール 投与開始前	第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時		変化量の群間差 ^{e)}	p 値
プラセボ群	99	41.1 ± 2.9	35.1 ± 7.4	-6.35 ± 0.84	0.65 [-0.90, 2.19]	0.4108
本剤群	100	40.5 ± 3.5	35.3 ± 7.1	-5.70 ± 0.85		

a) 第 3 クール完了例 (投与開始 81 日後到達症例) が評価対象

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

d) 投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量 (-1, -2/-3, -4)、初発症状 (球症状/四肢症状) 及びビリルビン併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

e) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 88.5% (92/104 例)、本剤群 89.2% (91/102 例) に認められた。死亡は、プラセボ群 2 例 (呼吸不全 2 例)、本剤群 3 例 (呼吸障害 2 例、呼吸不全 1 例) に認められたが、いずれも担当医師により原疾患の悪化によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定されている ¹⁶⁾。その他の重篤な有害事象は、表 3 に示すとおり、プラセボ群 23 例、本剤群 17 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている ¹⁶⁾。

表 3 MCI186-16 試験における死亡以外の重篤な有害事象

プラセボ群	嚥下障害 7 例、歩行障害・頭位性回転性めまい・咀嚼障害・筋骨格障害・嚥下障害、腹水・末梢性浮腫・低蛋白血症・胃癌、嚥下障害・構音障害・嚥下性肺炎、嚥下障害・呼吸不全、うつ病・筋骨格障害、硬膜下血腫・呼吸不全、誤嚥・嚥下障害、呼吸不全、構音障害、不安、歩行障害、咯血、筋骨格障害、蜂巣炎、筋力低下及び筋痙縮各 1 例
本剤群	嚥下障害 4 例、嚥下障害・痰貯留・歩行障害・呼吸困難・筋骨格障害、歩行障害・筋力低下・筋骨格障害、腹痛・嚥下障害、呼吸障害・嚥下障害、呼吸困難・嚥下障害、肺炎、歩行不能、腸管虚血、歩行障害、胃腸炎、構音障害、筋骨格障害及び呼吸障害各 1 例

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) ¹⁶⁾ は、プラセボ群 19.2% (20/104 例)、本剤群 13.7% (14/102 例) に認められ、主な事象は、肝機能異常 5 例 (プラセボ群 4 例、本剤群 1 例; 以下同順)、尿中ブドウ糖陽性 3 例 (1 例、2 例)、便秘 3 例 (2 例、1 例)、白血球数減少 2 例 (2 例、0 例) 等であった。

バイタルサイン及び心電図に関する体系的な検討は行われなかった。

以上より申請者は、ALS 患者における本剤の有効性は示されなかったが、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

2) 検証的試験 2 (5.3.5.1-1: MCI186-19 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人 ALS 患者 ²⁴⁾ (目標症例数 128 例: プラセボ群及び本剤群各 64 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本剤 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は、2 週間の連日投与とそれに続く 2 週間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、同じ用法・用量による 2 週間のうち計 10 日間の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間から成るクールを 5 回繰り返した (第 2～6 クール)。二重盲検期後には実薬期が設定され、二重盲検期を完了し、実薬期への移行を希望した被験者を対象に、本剤 60 mg/日の 2 週間の

²⁴⁾ El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 ²⁰⁾ の「Definite」又は「Probable」に該当し、ALS 重症度分類 1 度又は 2 度、%FVC が 80%以上、ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び同意取得時に ALS を発症して 2 年以内の患者。

うち計 10 日間の点滴静注とそれに続く 2 週間の観察期間から成るクールを 6 回繰り返した（第 7 ～12 クール）。

二重盲検期では、無作為化症例 137 例（プラセボ群 68 例、本剤群 69 例）全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の FAS であった。中止例は 10 例（プラセボ群 8 例、本剤群 2 例）であり、主な中止理由は、被験者申し出 2 例（プラセボ群 2 例、本剤群 0 例；以下同順）、有害事象 2 例（2 例、0 例）、気管切開 2 例（1 例、1 例）、呼吸機能悪化 2 例²⁵⁾（1 例、1 例）等であった。

実薬期では、総投与症例 123 例（二重盲検期のプラセボ群から移行した集団（以下、「PM 集団」）58 例、同本剤群から移行した集団（以下、「MM 集団」）65 例）全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象の FAS であった。中止例は 30 例（PM 集団 18 例、MM 集団 12 例；以下同順）であり、主な中止理由は被験者申し出 13 例（7 例、6 例）、呼吸機能悪化²⁵⁾ 10 例（6 例、4 例）、有害事象 3 例（2 例、1 例）等であった。

主要評価項目である二重盲検期における FAS での第 1 クール投与開始前から第 6 クール投与終了 2 週後又は中止時（LOCF）までの ALSFRS-R スコアの変化量²⁶⁾ ²⁷⁾ は表 4 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差が認められた。

表 4 MCI186-19 試験（二重盲検期）における ALSFRS-R スコア変化量（二重盲検期の FAS、LOCF）^{a)}

投与群	評価例数	ALSFRS-R スコア ^{b)}		変化量 ^{c)} ^{d)}	プラセボ群との比較 ^{d)}	
		第 1 クール投与開始前	第 6 クール投与終了 2 週後又は中止時		変化量の群間差 ^{e)}	p 値
プラセボ群	66	41.9 ± 2.2	35.0 ± 5.6	-7.50 ± 0.66	2.49 [0.99, 3.98]	0.0013
本剤群	68	41.9 ± 2.5	37.5 ± 5.3	-5.01 ± 0.64		

a) 第 3 クール完了例（投与開始 81 日後到達症例）が評価対象

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

d) 投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量（-1,-2/-3,-4）、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準（Definite/Probable）及び年齢（65 歳以上/65 歳未満）を因子とした分散分析モデルに基づく

e) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

実薬期における ALSFRS-R スコアの推移は、表 5 のとおりであった。

表 5 MCI186-19 試験（実薬期）における ALSFRS-R スコア変化量（実薬期の FAS、OC（Observed Case））

投与集団	第 1 クール投与開始前	第 7 クール投与開始前	第 12 クール投与終了 2 週後	第 1 クール投与開始前から第 12 クール投与終了 2 週後までの変化量
PM 集団	41.7 ± 2.2 (58)	34.8 ± 5.8 (58)	30.8 ± 7.7 (37)	-10.9 ± 6.9 (37)
MM 集団	41.9 ± 2.5 (65)	37.8 ± 4.9 (65)	34.1 ± 7.2 (51)	-8.0 ± 5.6 (51)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、二重盲検期ではプラセボ群 83.8%（57/68 例）、本剤群 84.1%（58/69 例）、実薬期では PM 集団 82.8%（48/58 例）、MM 集団 81.5%（53/65 例）に認められた。死亡は二重盲検期では認められず、実薬期では PM 集団 4 例（ストレス心筋症・呼吸不全、誤嚥性肺炎・呼吸不全、誤嚥性肺炎及び呼吸障害各 1 例）、MM 集団 2 例（呼吸障害及び呼吸不

²⁵⁾ 被験者の中止基準の一つに設定されていた「%FVC が 50%以下で、血液ガスの動脈血二酸化炭素分圧が 45 mmHg 以上となった場合」に該当。

²⁶⁾ ALSFRS-R スコアの変化量の算出において、第 6 クール投与終了 2 週後の値が欠測であった場合 LOCF により補完するが、第 3 クール完了例（投与開始 81 日後到達症例）のみを LOCF の対象とすると規定されていた。このため、第 3 クール未完了例である 3 例（プラセボ群 2 例、本剤群 1 例）は解析から除外された。

²⁷⁾ 評価者がトレーニングを受講せずに ALSFRS-R を評価した本剤群 1 例の第 2 クールの ALSFRS-R のデータについて、当該クルールのデータのみ解析から除外された。

全各 1 例) で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている²⁸⁾。その他の重篤な有害事象は、表 6 に示すとおり、二重盲検期ではプラセボ群 16 例、本剤群 11 例、実薬期では PM 集団 20 例、MM 集団 16 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている²⁸⁾。

表 6 MCI186-19 試験における死亡以外の重篤な有害事象

二重盲検期	プラセボ群	嚥下障害 5 例、誤嚥性肺炎・薬物性肝障害・嚥下障害、嚥下障害・誤嚥性肺炎、呼吸障害・会話障害、嚥下障害・うつ病、呼吸困難、筋骨格障害、会話障害、下部消化管出血、挫傷、呼吸障害及び細菌感染各 1 例
	本剤群	嚥下障害 7 例、呼吸障害 2 例、嚥下障害・会話障害及び細菌感染各 1 例
実薬期	PM 集団	嚥下障害 9 例、呼吸障害 2 例、呼吸困難・嚥下障害、下部消化管出血・嚥下障害、嚥下障害・呼吸障害、誤嚥性肺炎・筋骨格障害、嚥下障害・うつ病、呼吸不全、挫傷、会話障害及び筋骨格障害各 1 例
	MM 集団	嚥下障害 4 例、嚥下障害・筋骨格障害・会話障害、筋骨格障害・歩行障害、呼吸障害・誤嚥性肺炎、気管支炎・誤嚥性肺炎、呼吸困難・嚥下障害、呼吸障害・ショック、筋骨格障害、会話障害、胆嚢炎、歩行障害、呼吸障害及び適応障害各 1 例

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）²⁸⁾ は、二重盲検期ではプラセボ群 7.4% (5/68 例)、本剤群 2.9% (2/69 例)、実薬期では PM 集団 5.2% (3/58 例)、MM 集団 6.2% (4/65 例) に認められた。主な事象は、二重盲検期では肝機能検査異常 2 例（プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）であり、実薬期では 2 例以上に発現した事象は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、体系的な評価は行われなかった。

以上より申請者は、ALS 患者における本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(3) 継続投与試験 (5.3.5.1-3: MCI186-17 試験<20 年 月～2009 年 5 月>)

検証的試験 1 (5.3.5.1-2: MCI186-16 試験) を完了した被験者（目標症例数: 本剤群 105 例、プラセボ群 35 例）を対象に、本剤の効果の持続並びに長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。検証的試験 1 の本剤群から継続試験のプラセボ群に移行する群（以下、「MP 群」）、検証的試験 1 の本剤群から継続試験の本剤群に移行する群（以下、「MM 群」）、検証的試験 1 でのプラセボ群から継続試験の本剤群に移行する群（以下、「PM 群」）の 3 群が設定された²⁹⁾。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は、2 週間のうち計 10 日間の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間から成るクールを 6 回繰り返した（第 7～12 クール³⁰⁾）。その後、すべての被験者に本剤が同じ用法・用量で 3 クール投与された（第 13～15 クール³⁰⁾）。

無作為化症例 181 例（MP 群 45 例、MM 群 48 例、PM 群 88 例）全例が安全性解析対象集団であり、対象外疾患であった MP 群の 1 例を除く 180 例（MP 群 44 例、MM 群 48 例、PM 群 88 例）が有効性解析対象の FAS であった。中止例は 37 例（MP 群 7 例、MM 群 14 例、PM 群 16 例）で

²⁸⁾ 治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」又は「合理的な可能性なし」の 2 段階で評価され、「合理的な可能性あり」と判断された有害事象を因果関係が否定されなかった有害事象、「合理的な可能性なし」と判断された有害事象を因果関係が否定された有害事象と定義した。

²⁹⁾ 検証的試験 1 の割付時に無作為割付けされた。

³⁰⁾ 投与クール数は検証的試験 1 (5.3.5.1-2: MCI186-16 試験) からの通算クール数。

あり、主な中止理由は、気管切開 14 例（MP 群 1 例、MM 群 7 例、PM 群 6 例；以下同順）、被験者申し出 11 例（4 例、2 例、5 例）、有害事象 7 例（2 例、3 例、2 例）等であった。

有効性評価項目である FAS での第 7 クール投与開始前から第 12 クール投与終了 2 週間又は中止時（LOCF）までの ALSFRS-R スコアの変化量³¹⁾ は表 7 のとおりであった。

表 7 MCI186-17 試験における ALSFRS-R スコアの変化量（FAS、LOCF）^{a)}

投与群	評価例数	ALSFRS-R スコア ^{b)}		変化量 ^{c) d)}	MP 群との比較 ^{d)}	
		第 7 クール投与開始前	第 12 クール投与終了 2 週間又は中止時（LOCF）		変化量の群間差 ^{e)}	p 値
MP 群	41	36.8 ± 5.5	31.5 ± 7.7	-5.51 ± 0.73	1.15 [-0.76, 3.06]	0.2378
MM 群	44	36.5 ± 5.6	32.3 ± 8.2	-4.37 ± 0.69		
PM 群	80	36.4 ± 6.5	30.8 ± 9.1	-5.76 ± 0.53		

a) 第 9 クール完了例（第 1 クール投与開始 249 日後到達症例）が評価対象

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

d) 投与群及び前観察期 ALSFRS-R スコア変化量（-1, -2/-3, -4）を因子とした分散分析モデルに基づく

e) MM 群－MP 群 [95%信頼区間]

有害事象（臨床検査値異常含む）は、MP 群 97.8%（44/45 例）、MM 群 91.7%（44/48 例）及び PM 群 92.0%（81/88 例）に認められた。死亡は、MP 群 2 例（呼吸不全 2 例）、MM 群 4 例（呼吸不全 2 例、気管支肺炎及び呼吸不全・肺炎各 1 例）及び PM 群 1 例（心停止 1 例）に認められたが、PM 群における心停止以外はいずれも原疾患の悪化によるものと判断されており、心停止を含むすべての死亡において治験薬との因果関係は否定されている¹⁶⁾。その他の重篤な有害事象は、表 8 に示すとおり、MP 群 13 例、MM 群 22 例及び PM 群 39 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている¹⁶⁾。

表 8 MCI186-17 試験における死亡以外の重篤な有害事象

MP 群	嚥下障害 3 例、筋骨格障害 2 例、構音障害・気管支炎・嚥下障害・痰貯留、筋骨格障害・腸炎・嚥下性肺炎・呼吸困難、筋骨格障害・構音障害、前立腺癌・嚥下障害、嚥下障害・呼吸障害、憩室炎、呼吸困難及び上腕骨骨折各 1 例
MM 群	嚥下障害 6 例、呼吸困難 3 例、呼吸不全、歩行障害及び筋骨格障害各 2 例、歩行不能・気管支炎・呼吸不全・嚥下障害、筋骨格障害・呼吸障害・嚥下障害・胃不快感、嚥下障害・呼吸障害・歩行障害、歩行障害・筋骨格障害、筋力低下・筋骨格障害、筋骨格障害・膀胱癌及び嚥下性肺炎各 1 例
PM 群	嚥下障害 7 例、筋骨格障害 4 例、筋力低下、歩行障害及び呼吸不全各 2 例、筋骨格障害・嚥下障害・呼吸不全・構音障害・歩行障害、筋骨格障害・呼吸障害・構音障害・歩行障害・嚥下障害、構音障害・嚥下障害・筋力低下・呼吸不全、嚥下障害・歩行不能・帯状疱疹・筋骨格障害、呼吸不全・呼吸停止・筋骨格障害・嚥下障害、筋骨格障害・嚥下障害・カテーテル留置部位感染・肺炎、嚥下障害・構音障害・呼吸困難、嚥下障害・高炭酸ガス血症・呼吸不全、頭部損傷・皮膚裂傷・嚥下障害、嚥下障害・呼吸障害、嚥下障害・構音障害、筋骨格障害・嚥下障害、肺炎・嚥下障害、嚥下障害・歩行障害、嚥下障害・痰貯留、網膜静脈閉塞、嚥下性肺炎、結腸ポリープ、関節捻挫、胃潰瘍、呼吸困難及び構音障害各 1 例

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁶⁾ は、MP 群 2 例、MM 群 5 例、PM 群 9 例に認められ、主な事象は、発疹 4 例（MP 群 1 例、MM 群 1 例、PM 群 2 例；以下同順）、肝障害 3 例（0 例、0 例、3 例）、高血圧 2 例（0 例、2 例、0 例）等であった。

バイタルサイン及び心電図について、体系的な検討は行われなかった。

以上より申請者は、検証的試験 1 において本剤の有効性が検証されなかったことから、効果の持続について検討することは困難であること、安全性については、MP 群と比較して MM 群で重

³¹⁾ ALSFRS-R スコア変化量の算出において、第 12 クール投与終了 2 週後の値が欠測であった場合 LOCF により補完するが、第 9 クール完了例（第 1 クール投与開始 249 日後到達症例）のみを LOCF の対象とすると規定されていた。このため、第 9 クール未完了例である 15 例（MP 群 3 例、MM 群 4 例、PM 群 8 例）は解析から除外された。また、中止時データについては第 1 クール投与開始 339 日後までの値が採用された。

篤な有害事象が多く認められたことから、ALS 患者に本剤を長期投与する際はリスク・ベネフィットに十分配慮する必要があると考えられたことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の ALS 治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現在 ALS に対する根治療法は存在せず、世界的に見ても薬物療法としてリルゾールの経口投与が推奨・使用されているのみであり、ALS の病態の進行に伴って出現する嚥下障害、呼吸機能障害等に対しては対症療法が行われているのが現状であること（日本神経学会、*筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 2013*）を説明した。また申請者は、リルゾールについては、死亡又は人工呼吸器装着のための挿管若しくは気管切開までの期間を平均 2～3 ヶ月延長するとされているが（日本神経学会、*筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 2013*）、リルゾールの国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目として設定された死亡又は一定の病勢進展までの期間においてプラセボに対するリルゾールの優越性が示されなかったことから、臨床試験成績について投与前に患者に説明し、同意を取得するよう添付文書において注意喚起されていることを説明した。その上で申請者は、本剤については、検証的試験 2（5.3.5.1-1: MCH186-19 試験）において、対象患者が限定されていること、主要評価項目として死亡又は一定の病態の進行までの期間ではなく ALSFRS-R スコア変化量を設定していること等の留意点はあるものの、本剤のプラセボに対する優越性が示されており、本剤投与により ALS における機能障害の進行抑制が示されたこと、さらに、リルゾールは前シナプスにおける興奮性アミノ酸の遊離阻害作用、持続性ナトリウム電流阻害作用等により、ALS の病態において神経細胞保護作用を示すと考えられており（Bellingham MC, *CNS Neurosci Ther*, 17:4-31, 2011）、エダラボン（以下、「本薬」）とは作用機序が異なることを踏まえると、本剤は ALS 治療における重要な治療選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、本剤の対象疾患である ALS が重篤かつ致死的な疾患であること、また、日本人患者において有効性が検証された治療薬が存在していない現状を鑑みると、本剤の検証的試験において ALS における機能障害の進行抑制が確認されたこと（「(2) 1) 検証的試験 2 における有効性について」の項参照）の意義は大きく、本剤は ALS 治療における新たな治療選択肢となり得るものとする。

(2) 本剤の有効性について

1) 検証的試験 2 における有効性について

機構は、検証的試験 2（5.3.5.1-1: MCH186-19 試験）の主要評価項目を ALSFRS-R と設定したことについて、その適切性及び得られた結果の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は点滴静注製剤であり、被験者の負担が経口剤と比較して大きいこと、また、医療機関に通院又は入院しての投与が必要になることから、6 ヶ月を超える長期間のプラセボ対照試験の実施は困難であると考え、MCH186-19 試験を含む検証的試験では、死亡又は一定の病態の進行までの期間ではなく、機能障害の評価指標である ALSFRS-R を主要評価項目に設定したことを説明した。また申請者は、ALSFRS-R は、国際的にも ALS 患者を対象とした臨床試験におい

て広く用いられる ALS 重症度スケールとされており（日本神経学会、*筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013, 2013*）、他の複数の薬剤の海外臨床試験において主要評価項目としての使用実績があること³²⁾、さらに、ALS 患者 267 例を対象に、初回来院時の ALSFRS-R スコアと平均 1 年間の観察期間中の死亡又は気管切開の発現との関連性を前方視的に調査した結果から、初回来院時の ALSFRS-R スコアが ALS 患者における死亡又は気管切開の予測因子となると報告されていること³³⁾を説明した。そして申請者は、本邦においては、日本人の生活様式を考慮して若干の修正が加えられた日本語版 ALSFRS-R が作成され、5 施設 30 例の日本人 ALS 患者を対象に、評価者間信頼性及び評価者内信頼性並びに一定期間経過後のスコア変化量と神経内科医師による主観的症狀変化判定（Global Clinical Impression of Change）との関連性が検討された結果、日本語版 ALSFRS-R は ALS の臨床症状を評価する上で、合計スコア及び項目別スコアともに信頼性があり、臨床評価に用いることが可能であると考えられたこと（大橋靖雄ら、*脳神経*, 53: 346-355, 2001）を説明した。

その上で申請者は、MCI186-19 試験にて認められた有効性に関する成績の臨床的意義について以下の点を説明した上で、本剤投与により認められた ALS における機能障害の進行抑制に一定の臨床的意義はあるものとする考えを説明した。

- MCI186-19 試験における各群の ALSFRS-R スコアの経時推移は図 1 のとおりであり、ほぼ直線的に低下している。そして、本剤群の第 6 クール投与終了 2 週後の ALSFRS-R スコアの平均値 (37.5) はプラセボ群の第 4 クール投与終了 2 週後のスコアの平均値 (37.8) と同程度であり、本剤群の 6 ヶ月後の状態にプラセボ群では 4 ヶ月時点で至っていたことから、本剤 6 クールの投与により機能障害の進行を約 2 ヶ月分遅延させることが期待できるものとする。

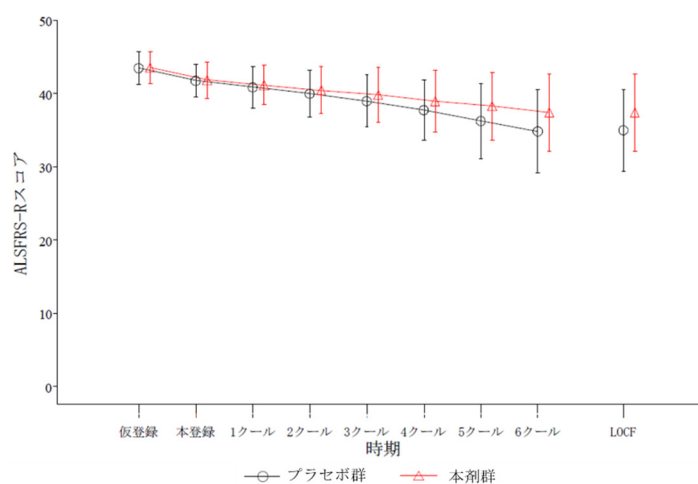


図 1 MCI186-19 試験における ALSFRS-R スコアの推移 (平均値 ± 標準偏差) (FAS)

- MCI186-19 試験は、死亡又は気管切開等のイベント発生を十分に評価可能な試験計画ではなかったこと、また、呼吸機能に係る中止基準を設定していたため、気管切開に至る前に中止

³²⁾ Cudkowicz M et al, *Nat Med*, 17: 1652-1656, 2011、Meininger V et al, *Amyotroph Lateral Scler*, 10: 378-383, 2009、Kaufmann P et al, *Ann Neurol*, 66: 235-244, 2009、Gordon PH, *Lancet Neurol*, 6: 1045-1053, 2007、Miller R et al, *Neurology*, 69: 776-784, 2007

³³⁾ 初回来院時の年齢、性別、罹病期間、ALSFRS-R スコア、%FVC、リルゾール使用歴有無及び初発症状（上肢症状/下肢症状/球症状/呼吸器症状）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより解析した結果、初回来院時の ALSFRS-R スコアに対する平均 1 年間の観察期間中の死亡又は気管切開発現のハザード比とその 95%信頼区間は 0.93 [0.90, 0.96] と推定された (Kaufmann P et al, *Neurology*, 64: 38-43, 2005)。

した症例がプラセボ群で 6 例、本剤群で 4 例存在したことから、事前に定義した病態の進行に係るイベントはほとんど発生しなかった（独立歩行不能³⁴⁾（プラセボ群 2 例、本剤群 0 例；以下同順）、上肢機能の廃絶³⁵⁾（0 例、0 例）、気管切開（0 例、1 例）、人工呼吸器装着（0 例、0 例）、経管栄養補給³⁶⁾（1 例、0 例）、実用的会話の喪失³⁷⁾（3 例、1 例）。このため、病態の進行に関するイベント数及びイベント発生までの期間のいずれにおいても、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、ALS 患者での「呼吸補助を必要とする基準」とされている「努力性肺活量（以下、「%FVC」）が 50%以下に到達すること」（日本神経学会、*筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 2013*）を呼吸機能に関するイベントと定義した場合、評価期間中に呼吸機能に関するイベントを発現した被験者の割合はプラセボ群 11.8%（8/68 例）、本剤群 2.9%（2/69 例）であり、いずれの群もイベント発現は少なかったものの、イベント発現までの時間に対する解析で有意差が認められたことから（ $p = 0.0459$ 、Log-Rank 検定）、本剤の投与によって呼吸機能の低下を抑制できる可能性が示唆されたものと考ええる。

- MCI186-19 試験におけるその他の主な副次評価項目の変化量は表 9 のとおりであり、Modified Norris Scale³⁸⁾ による身体機能評価及び ALSAQ40（ALS assessment questionnaire (40 items)）³⁹⁾ による QOL 評価において統計学的に有意な群間差が認められた。また、%FVC による呼吸機能評価において、統計学的に有意ではないものの、本剤群で呼吸機能の低下が緩やかになる傾向が認められたことから、本剤の投与による ALS の病態の進行に対する抑制効果は一貫して認められているものと考ええる。

表 9 MCI186-19 試験における Modified Norris Scale、%FVC 及び ALSAQ40 スコアの変化量（FAS、LOCF）^{a)}

評価項目	投与群	評価例数	要約統計量 ^{b)}		変化量 ^{c)}	プラセボ群との比較 ^{d)}	
			第 1 クール投与開始前	第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時		変化量の群間差 ^{e)}	p 値
Modified Norris Scale	プラセボ群	63	88.1 ± 6.6	70.5 ± 16.7	-20.80 ± 2.06		
	本剤群	68	88.1 ± 7.7	75.2 ± 15.4	-15.91 ± 1.97	4.89 [0.24, 9.54]	0.0393
%FVC	プラセボ群	66	97.7 ± 13.6	80.5 ± 24.0	-20.40 ± 2.48		
	本剤群	67	100.8 ± 14.9	88.0 ± 23.9	-15.61 ± 2.41	4.78 [-0.83, 10.40]	0.0942
ALSAQ40	プラセボ群	64	91.5 ± 19.8	117.2 ± 26.7	26.04 ± 3.53		
	本剤群	68	88.8 ± 21.2	105.7 ± 26.2	17.25 ± 3.39	-8.79 [-16.76, -0.82]	0.0309

a) 各評価項目に対し、第 3 クール完了例（投与開始 81 日後到達症例）が評価対象

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

d) 投与群、前観察期における ALSFRS-R スコア変化量（-1、-2/-3、-4）、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準（Definite/Probable）及び年齢（65 歳以上/65 歳未満）を因子とした分散分析モデルに基づく

e) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

機構は、ALS では死亡又は呼吸障害に伴う気管切開及び人工呼吸器装着が臨床的に重要なイベントであることから、本来であればそれらの病態の進行に関するイベントに対する抑制効果を検

³⁴⁾ ALSFRS-R の「8. 歩行」の評価が 0 点「脚を動かすことができない」になった状態を目安とした。

³⁵⁾ ALSFRS-R の「4. 書字」、「5. 摂食動作」、「6. 着衣、身の回りの動作」の評価がすべて 0 点になった状態を目安とした（「4. 書字」：ペンが握れない、「5. 摂食動作」：食器用具の使い方（胃瘻設置なし）－誰かに食べさせてもらわなければならない、指先の動作（胃瘻設置の患者）－全く何もできない、「6. 着衣、身の回りの動作」：全面的に他人に依存）

³⁶⁾ ALSFRS-R の「3. 嚥下」の評価が 0 点「全面的に非経口性又は腸管性栄養」になった状態を目安とした。

³⁷⁾ ALSFRS-R の「1. 言語」の評価が 0 点「実用的会話の喪失」になった状態を目安とした。

³⁸⁾ ALS 患者の身体機能の評価するための尺度であり、四肢症状を評価する Limb Norris Scale（21 項目）と球症状を評価する Norris Bulbar Scale（13 項目）から成り、各項目はそれぞれ 4 段階で評価される。スコアが大きいほど良好であることを示す。

³⁹⁾ ALS に対する疾患特異的な QOL 評価尺度であり、歩いているときの問題、上肢の動きに関する問題、飲み込み・食事・会話に関する問題、さみしい・希望がもてない・ゆううつ感・将来への不安に関する問題について、10 項目ずつ計 40 項目から成る。スコアが小さいほど良好であることを示す。

証的試験において確認することが重要であると考え。しかしながら機構は、国内の ALS 患者数は極めて限られており、一定の評価期間で十分なイベント数を得られる規模の臨床試験の実施は困難と考えられること、また、本剤は 2 週間おきに約 2 週間連日の点滴静注が必要であり、長期間にわたる通院・入院を伴う臨床試験の実施は対象患者集団を考慮すると困難と考えられることを踏まえると、イベント発生を主要評価項目として設定しなかったことは理解できるものと考え。その上で機構は、MCI186-19 試験において主要評価項目として設定された ALSFRS-R には、ALS における機能障害の評価尺度として国際的に一定の使用実績があり、当該指標に基づき本剤投与により機能障害の進行が一定程度抑制されることが確認されていること、また、MCI186-19 試験において副次評価項目として設定された Modified Norris Scale による身体機能評価、ALSAQ40 による QOL 評価並びに%FVC による呼吸機能評価及び呼吸機能低下に関連するイベント発生においても、プラセボ群と比較して本剤群で病態の進行に対する抑制効果が認められていることを踏まえると、ALS における機能障害に関して本剤の有効性は示されているものと考え。

なお機構は、MCI186-19 試験は限られた患者集団を対象に実施されていることから、本剤の有効性が期待できる適切な投与対象については、慎重に検討する必要があると考える（「(3) 本剤の投与対象について」の項参照）。また機構は、現時点では ALSFRS-R による評価に基づき、死亡又は気管切開等の病態の進行に関するイベントの発生を抑制できるとまでは判断できないことから、病態の進行に関するイベントへの影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

2) 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、検証的試験 2 (5.3.5.1-1: MCI186-19 試験) における患者背景別の ALSFRS-R スコアの変化量は表 10 のとおりであり、評価例数が極めて少ない家族性 ALS を除き、いずれの集団でもプラセボ群と比較して本剤群での変化量が小さいことが確認されたことを説明した。また申請者は、理学療法、作業療法、言語療法等の併用療法ありの集団で併用療法なしの集団と比較して変化量の群間差が小さい傾向が認められたことを説明した上で、併用療法が機能障害の進行抑制に寄与した可能性を否定できないものの、MCI186-19 試験では大半の被験者（プラセボ群 89.4% (59/66 例)、本剤群 85.3% (58/68 例)）で併用療法が実施されていたことから、併用療法の有無別の有効性について検討することには限界があることを説明した。そして申請者は、その他の背景因子別の群間差の比較から、本剤の有効性に大きく影響する可能性のある因子は認められなかったことを説明した。

表 10 MCH186-19 試験における背景因子別の ALSFRS-R スコア変化量 (FAS、LOCF) ^{a)}

		プラセボ群			本剤群			変化量の群間差 ^{e)}
		評価 例数	第 1 クール 投与開始前 ^{b)}	変化量 ^{c) d)}	評価 例数	第 1 クール 投与開始前 ^{b)}	変化量 ^{c) d)}	
性別	男性	39	41.8 ± 2.4	-7.32 ± 0.99	38	41.9 ± 2.9	-4.78 ± 0.93	2.54 [0.42, 4.66]
	女性	27	42.0 ± 1.8	-7.60 ± 0.90	30	41.8 ± 1.9	-5.24 ± 0.91	2.36 [0.14, 4.58]
年齢	< 65 歳	44	42.0 ± 2.3	-7.52 ± 0.86	46	42.2 ± 2.6	-5.21 ± 0.84	2.31 [0.33, 4.30]
	≥ 65 歳	22	41.5 ± 2.0	-7.54 ± 0.96	22	41.2 ± 2.0	-4.80 ± 0.92	2.73 [0.46, 5.01]
体重 ^{g)}	< 56.0 kg	31	41.7 ± 2.0	-7.69 ± 0.91	34	41.7 ± 2.2	-4.48 ± 0.99	3.21 [0.90, 5.51]
	≥ 56.0 kg	35	42.0 ± 2.3	-7.31 ± 1.02	34	42.1 ± 2.7	-5.26 ± 0.88	2.05 [-0.08, 4.18]
罹病期間	< 1 年	32	42.2 ± 2.0	-7.92 ± 0.97	27	42.8 ± 2.4	-5.36 ± 1.05	2.56 [0.22, 4.90]
	≥ 1 年	34	41.6 ± 2.4	-6.74 ± 1.00	41	41.2 ± 2.4	-4.52 ± 0.89	2.22 [0.17, 4.28]
初発症状	球症状	14	42.6 ± 1.9	-7.40 ± 1.16	15	41.5 ± 2.2	-4.98 ± 1.06	2.42 [-0.60, 5.43]
	四肢症状	52	41.7 ± 2.2	-7.53 ± 0.81	53	42.0 ± 2.5	-5.09 ± 0.81	2.44 [0.68, 4.21]
改訂 El Escorial 基準	Definite	26	41.7 ± 2.1	-8.16 ± 1.07	28	41.6 ± 2.4	-6.02 ± 0.99	2.13 [-0.25, 4.51]
	Probable	40	42.0 ± 2.3	-7.14 ± 0.83	40	42.1 ± 2.5	-4.29 ± 0.85	2.85 [0.88, 4.82]
ALS 診断名	孤発性 ALS	64	41.8 ± 2.1	-7.43 ± 0.66	67	41.9 ± 2.5	-5.02 ± 0.64	2.41 [0.90, 3.92]
	家族性 ALS	2	40, 47 ^{g)}	-13, -2 ^{g)}	1	43 ^{g)}	-1 ^{g)}	-
ALS 重症度 分類	1 度	16	43.3 ± 2.7	-5.81 ± 0.88	22	43.5 ± 1.7	-3.29 ± 0.84	2.51 [0.48, 4.55]
	2 度	50	41.4 ± 1.8	-7.99 ± 0.81	46	41.1 ± 2.4	-5.86 ± 0.79	2.14 [0.28, 3.99]
ALSFRS-R スコア ^{g)}	< 42.0	27	39.7 ± 1.1	-7.74 ± 1.07	27	39.3 ± 1.4	-6.37 ± 0.96	1.38 [-1.30, 4.05]
	≥ 42.0	39	43.4 ± 1.4	-7.08 ± 0.84	41	43.5 ± 1.3	-4.10 ± 0.90	2.98 [1.24, 4.72]
リルゾール 併用	あり	61	42.0 ± 2.2	-7.53 ± 0.70	62	41.9 ± 2.4	-5.14 ± 0.68	2.39 [0.78, 3.99]
	なし	5	40.8 ± 1.3	-5.34 ± 1.99	6	42.0 ± 3.2	-3.38 ± 1.94	1.96 [-3.45, 7.36]
併用療法	あり	59	41.8 ± 2.2	-7.12 ± 0.70	58	41.7 ± 2.4	-5.24 ± 0.69	1.88 [0.27, 3.49]
	なし	7	42.3 ± 2.0	-10.86 ± 1.56	10	43.1 ± 2.6	-3.39 ± 1.46	7.48 [3.68, 11.28]

-: 算出不可

a) 第 3 クール完了例 (投与開始 81 日後到達症例) が評価対象

b) ALSFRS-R スコア (平均値 ± 標準偏差)

c) 第 1 クール投与開始前から第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時 (LOCF) までの変化量

d) 調整済平均値 ± 標準誤差

投与群、前観察期における ALSFRS-R スコア変化量 (-1, -2/-3, -4)、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 (Definite/Probable) 及び年齢 (65 歳以上/65 歳未満) を因子とした分散分析モデルに基づく (層別項目がいずれかの調整因子に該当する場合はその因子を除外して適用)

e) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

f) 第 1 クール投与開始前の全被験者の中央値により層別、g) 各症例の値

次に申請者は、家族性 ALS に対する本剤の有効性について、家族性 ALS は ALS 患者全体に対し 5.1%の割合で認められるが (日本神経学会, 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 2013)、家族性 ALS の原因として認められる遺伝子変異が孤発性 ALS においても認められる場合があること、家族性 ALS 及び孤発性 ALS で症状は類似しており、臨床的及び病理学的には区別が困難と考えられていること (Parakh S et al, *Oxid Med Cell Longev*, 2013: Article ID 408681, 2013、Robberecht W et al, *Nat Rev Neurosci*, 14: 248-264, 2013) を説明した。また申請者は、家族性 ALS 患者及び孤発性 ALS 患者では、共に脳脊髄液中の 3-ニトロチロシンの上昇が認められており、フリーラジカルによる酸化ストレスの関与が ALS 病態の発症や進行の原因の一つと考えられていること (Parakh S et al, *Oxid Med Cell Longev*, 2013: Article ID 408681, 2013)、本薬は酸化ストレスの軽減を介して ALS 患者における神経の変性・脱落を抑制すると想定されることを踏まえると、家族性 ALS に対しても孤発性 ALS と同様に本剤の有効性は期待し得るものと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤の有効性に明らかな影響を及ぼす因子は認められていないと考えるが、臨床試験で検討された部分集団の例数はいずれも限られることから、併用療法の有無、家族性 ALS/孤発性 ALS の別等の患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 本剤の投与対象について

機構は、本剤の有効性が示された検証的試験 2 (5.3.5.1-1: MCI186-19 試験) における対象集団は、組入れ時の病状等により限定されていることを踏まえ、その設定根拠について説明した上で、MCI186-19 試験の対象集団以外の患者における本剤投与の意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の主要な臨床試験における主な選択・除外基準の異同 (表 11) を提示した上で、MCI186-19 試験より広汎な患者集団を対象として実施した検証的試験 1 (5.3.5.1-2: MCI186-16 試験) では、プラセボ群に対する本剤群の優越性を示すことができなかったこと、MCI186-16 試験の追加解析の結果 (表 12～表 14、表 16)、「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「Definite」又は「Probable」に該当」、「ALS 重症度分類 1 度又は 2 度」、「ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」、「ALS を発症して 2 年以内」及び「%FVC が 80%以上」の患者集団において群間差が拡大する傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、ALS 患者は生命予後や機能障害の観点で比較的多様な経過をたどることも勘案し、MCI186-19 試験では、6 ヶ月間の評価期間で ALS の機能障害の進行に対する本剤の有効性を検出するために均質性の高い患者集団を選択することが適切と考え、表 11 の選択・除外基準を設定したことを説明した。なお申請者は、「ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」との基準については、ALS 重症度分類 3 度に類似した患者⁴⁰⁾が組み入れられないように追加設定したことを説明した。

表 11 主要な臨床試験における主な選択・除外基準

	MCI186-19 試験	MCI186-16 試験	MCI186-18 試験	MCI186-12 試験
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	「Definite」又は「Probable」	「Definite」、「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」	「Definite」、「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」	設定なし
ALS 重症度分類	1 度又は 2 度	1 度又は 2 度	3 度	
ALSFRS-R スコア	全項目が 2 点以上	設定なし	設定なし	
ALS 発症期間	2 年以内	3 年以内	3 年以内	
%FVC	80%以上	70%以上	60%以上	

表 12 MCI186-16 試験の追加解析 (FAS、LOCF)^{a)}

集団条件 ^{b)}	投与群	評価例数	ALSFRS-R スコア ^{c)}		変化量 ^{d,e)}	プラセボ群との比較 ^{e)}	
			第 1 クール投与開始前	第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時		変化量の群間差 ^{f)}	p 値
該当	プラセボ群	29	42.1 ± 2.3	34.7 ± 8.9	-7.59 ± 1.34	3.01 [0.35, 5.67]	0.0270
	本剤群	39	42.5 ± 2.5	38.4 ± 5.1	-4.58 ± 1.55		
該当せず	プラセボ群	70	40.7 ± 3.1	35.3 ± 6.8	-5.54 ± 1.08	-0.57 [-2.55, 1.41]	0.5711
	本剤群	61	39.3 ± 3.4	33.2 ± 7.5	-6.11 ± 1.03		

a) 第 3 クール完了例 (投与開始 81 日後到達症例) が評価対象

b) 該当: FAS のうち、発症 2 年以内で El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「Definite」又は「Probable」に適合する集団から、第 1 クール投与開始前 ALSFRS-R スコアのいずれかの項目が 1 点以下及び第 1 クール投与開始前 %FVC が 80%未満の被験者を除いた集団

該当せず: FAS のうち、上記の「該当」に当たらない被験者集団

c) 平均値 ± 標準偏差

d) 調整済平均値 ± 標準誤差

e) 投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量 (-1, -2/-3, -4)、初発症状 (球症状/四肢症状) 及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

f) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

その上で申請者は、MCI186-19 試験から除外された以下の 1) ～4) の患者における本剤のベネフィット・リスクについて、以下のとおり説明した。

⁴⁰⁾ ALS 重症度分類 3 度は「自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する」と定義されており、この状態は ALSFRS-R を構成する全項目において 1 (介助を要する状態) 又は 0 (介助が不可欠な状態) に該当すると考えられるため。

1) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「Probable-laboratory-supported」に該当する患者

申請者は、MCI186-16 試験 (5.3.5.1-2) では El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準²⁰⁾の「Definite」、
「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」に該当する被験者が組み入れられていたことを説明した上で、当該試験における診断基準別の ALSFRS-R スコア変化量は表 13 のとおりであり、プラセボ群及び本剤群ともに「Probable-laboratory-supported」に該当する集団では「Definite」及び「Probable」に該当する集団と比較してベースラインからの ALSFRS-R スコアの変化量が小さい傾向が認められたことから、「Probable-laboratory-supported」に該当する患者において MCI186-19 試験 (5.3.5.1-1) の対象患者集団と同程度の有効性が期待できるとは限らないと考えることを説明した。しかしながら申請者は、「Probable-laboratory-supported」に該当する患者集団は、「Definite」及び「Probable」の患者集団より病態が進行していない患者集団と考えられ、運動ニューロンの変性が生じているという観点からは「Definite」及び「Probable」の患者と本質的な違いはないと考えられること、「Probable-laboratory-supported」の集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で ALSFRS-R スコアの低下が緩やかであったことから、本剤投与により機能障害の進行抑制が期待できると考えることを説明した。

また申請者は、MCI186-16 試験における有害事象の発現状況から、「Probable-laboratory-supported」に該当する被験者集団において「Definite」及び「Probable」に該当する被験者集団を大きく上回るリスクは認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「Probable-laboratory-supported」に該当する患者に対して本剤を投与する意義はあると考えることを説明した。

表 13 MCI186-16 試験における El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準別の ALSFRS-R スコア変化量 (FAS、LOCF)^{a)}

第 1 クール開始時の改訂 El Escorial 基準	投与群	評価例数	第 1 クール投与開始前 ^{b)}	第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時までの変化量 ^{c)}	変化量の群間差 ^{d)}
definite 又は probable	プラセボ群	71	40.8 ± 2.9	-7.43 ± 0.98	0.97 [-0.90, 2.84]
	本剤群	80	40.7 ± 3.6	-6.46 ± 0.99	
Probable-laboratory-supported	プラセボ群	27	41.9 ± 3.0	-2.47 ± 1.41	0.22 [-2.17, 2.62]
	本剤群	20	40.0 ± 2.9	-2.24 ± 1.38	

a) 第 3 クール完了例 (投与開始 81 日後到達症例) が評価対象

b) ALSFRS-R スコア (平均値 ± 標準偏差)

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量 (-1, -2/-3, -4)、初発症状 (球症状/四肢症状) 及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

2) 罹病期間が 2 年超の患者

申請者は、MCI186-16 試験 (5.3.5.1-2) では罹病期間が 3 年以内の患者が組み入れられていたことを説明した上で、当該試験における罹病期間別の ALSFRS-R スコアの変化量 (表 14) を提示し、群間差については、罹病期間が 2 年超 3 年以内の患者集団において拡大する傾向が認められている一方で、ベースラインからの変化量に関しては、罹病期間が 2 年超 3 年以内の患者集団において小さい傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、MCI186-19 試験 (5.3.5.1-1) においてはより均質な患者集団を対象に試験を実施することが適切と考えたこと、罹病期間が 2 年を超え、かつ MCI186-19 試験のベースライン時の症状等に関する選択・除外基準を満たす患者集団では疾患の進行が緩徐であると想定されたことから、6 ヶ月間での有効性評価には適さないと判断し、当該患者集団を除外することが適切と考えたことを説明した。その上で申請者は、MCI186-16 試験成績より、限られた症例数での検討結果ではあるものの、罹病期間が 2 年を超える患者集団

において本剤による機能障害の進行抑制が示唆されていることを踏まえると、罹病期間が2年を超える患者であっても本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

また申請者は、MCI186-16試験における有害事象の発現状況から、罹病期間が2年を超える患者集団において、罹病期間が2年以内の患者集団を大きく上回るリスクは認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、罹病期間が2年を超える患者集団に対して本剤を投与する意義はあると考えることを説明した。

表 14 MCI186-16試験における罹病期間別の ALSFRS-R スコア変化量 (FAS、LOCF) ^{a)}

第1クール開始時の罹病期間	投与群	評価例数	第1クール投与開始前 ^{b)}	第6クール投与終了2週間又は中止時までの変化量 ^{c)}	変化量の群間差 ^{d)}
2年以内	プラセボ群	86	41.3 ± 2.8	-6.72 ± 0.94	0.32 [-1.37, 2.01]
	本剤群	80	41 ± 2.9	-6.40 ± 0.95	
2年超3年以内	プラセボ群	13	40.2 ± 3.4	-3.20 ± 2.45	0.73 [-3.39, 4.85]
	本剤群	20	38.6 ± 4.6	-2.47 ± 2.45	

a) 第3クール完了例 (投与開始81日後到達症例) が評価対象

b) ALSFRS-R スコア (平均値 ± 標準偏差)

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量、初発症状 (球症状/四肢症状) 及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

3) ALS 重症度分類が3度以上の患者

申請者は、より病態が進行した患者に対する本剤の有効性について、本薬の薬理作用は神経細胞の保護と考えられ、運動ニューロンを再生し病態を改善するものではないため、多くの運動ニューロンにおいて変性・脱落が生じている ALS 重症度分類 ¹⁷⁾ が3度以上の患者における本剤の有効性は、より軽症の患者集団ほどは期待できないものと考え、MCI186-19試験 (5.3.5.1-1) では対象患者から除外したことを説明した。しかしながら、ALS の病態に関与していると考えられている酸化ストレスによる運動ニューロンへの障害は、ALS 発症早期から後期まで継続するとの説が提唱されており (Pollari E et al, *Front Cell Neurosci*, 8: 131, 2014)、ALS 重症度が異なる患者集団においても病態の進行に対する一定の抑制効果は期待できると考えることを説明した。

その上で申請者は、ALS 重症度分類が3度の患者について、検証的試験 (MCI186-19試験、MCI186-16試験 (5.3.5.1-2)) では除外したものの、別途当該患者集団を対象とした探索的試験 (5.3.5.1-4: MCI186-18試験) を実施したことを説明した。そして申請者は、当該試験では本剤群における ALSFRS-R スコアの変化量の平均値はプラセボ群より絶対値として大きかったが (表1)、本剤群の1例において評価期間中に大幅な悪化 (最終評価時の ALSFRS-R スコア1点) が認められたことが影響している可能性があり、当該症例の影響が小さくなると考えられる中央値では、プラセボ群で-5.5、本剤群で-5.0であり、本剤群がプラセボ群より絶対値として小さかったことを説明した。また申請者は、ALS 重症度分類が4度及び5度の患者について、重症度が高い場合には臨床試験への参加及び ALSFRS-R による評価が困難になることからいずれの臨床試験においても組入れ時に除外していたため、当該患者集団における体系的な評価は行われていないこと、継続投与試験 (5.3.5.1-3: MCI186-17試験) 期間中に病態の進行に伴い第7クール開始時に ALS 重症度分類が4度に該当した患者 (ALSFRS-R を用いた有効性解析対象として、MP 群: 3例、MM 群: 1例、PM 群: 9例) 及び第13クール開始時に ALS 重症度分類が5度に該当した患者 (ALSFRS-R を用いた有効性解析対象として、MP 群: 1例、MM 群: 0例、PM 群: 7例) は存在したものの、少数例での検討結果であり、当該患者集団において機能障害の進行が緩やかになる傾向は明確には

ならなかったことを説明した。その上で申請者は、本薬の薬理作用を踏まえると、運動ニューロンが変性・脱落した部位に対する有効性は期待できないと考えること、しかしながら、ALS 重症度分類 4 度及び 5 度の患者においても身体に可動部位が残っている場合はあり、ALSFRS-R では効果の検出が困難であっても、それらの可動部位における病態の進行に対する抑制効果は期待できると考えることを説明した。

次に申請者は、本剤投与時の安全性について、ALS 重症度分類が 3 度の患者を対象とした MCI186-18 試験において安全性上の大きな問題は認められなかったことを説明した。そして申請者は、ALS 重症度分類が 4 度以上の患者における安全性について、MCI186-17 試験における ALS 重症度分類別の有害事象の発現状況（表 15）を提示し、ALS 重症度が高い集団において死亡以外の重篤な有害事象及び高度の有害事象の発現割合が高い傾向であったことを説明した上で、ALS 重症度分類が 4 度以上の被験者数は限られること、認められた死亡以外の重篤な有害事象及び高度の有害事象は、構音障害、呼吸不全、嚥下障害、筋骨格障害、歩行不能等であり、ほとんどが原疾患の進行に起因した事象であると考えられたこと、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていること¹⁶⁾から、ALS 重症度分類が 4 度以上の患者においても本剤の安全性に大きな問題はないものと考えられることを説明した。

表 15 MCI186-17 試験における ALS 重症度分類別の有害事象発現状況

評価期間	第 7～12 クール						第 13～15 クール	
	1～3 度			4 度			1～4 度	5 度
投与群	MP 群	MM 群	PM 群	MP 群	MM 群	PM 群	本剤	本剤
評価例数	42	45	76	3	2	11	151	9
有害事象	90.5 (38)	88.9 (40)	84.2 (64)	100 (3)	100 (2)	100 (11)	64.9 (98)	77.8 (7)
副作用 ^{a)}	4.8 (2)	4.4 (2)	10.5 (8)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (4)	0.0 (0)
死亡に至った有害事象	4.8 (2)	4.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (1)	1.3 (2)	0.0 (0)
気管支肺炎	0.0 (0)	2.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
肺炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)
呼吸不全	4.8 (2)	2.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (2)	0.0 (0)
心停止	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
死亡以外の重篤な有害事象	16.7 (7)	33.3 (15)	26.3 (20)	0.0 (0)	100.0 (2)	90.9 (10)	18.5 (28)	55.6 (5)
高度の有害事象	11.9 (5)	26.7 (12)	26.3 (20)	0.0 (0)	100.0 (2)	81.8 (9)	15.9 (24)	44.4 (4)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 治験薬との因果関係が「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象

以上より申請者は、MCI186-18 試験成績から、ALS 重症度分類が 3 度の患者において本剤の有効性は期待でき、安全性上も大きな問題は認められていないことから、本剤を投与する意義はあるものと考えること、一方で ALS 重症度分類が 4 度及び 5 度の患者については、投与経験が少なく臨床試験成績に基づき有効性を説明することは困難と考えるものの、本剤投与時の安全性に大きな問題は認められていないこと、作用機序の観点からは本剤の有効性が認められる可能性はあると考えること、ALS は確立した治療法の乏しい疾患であることを考慮すると、安全性について十分に配慮することを前提とすれば、本剤を提供することに一定の意義はあるものと考えられることを説明した。

4) %FVC が 80%未満の患者

申請者は、%FVC が 80%未満の患者集団については ALS 重症度分類が 3 度以上の患者と同様、より病態が進行した患者であると考えられることから、本剤の有効性はより軽症の患者集団ほどは期待できないものの、本剤の作用機序を踏まえると病態の進行に対する一定の抑制効果は期待できると考えることを説明した（「3) ALS 重症度分類が 3 度以上の患者」の項参照）。また申請

者は、MCI186-19 試験（5.3.5.1-1）の選択基準では、MCI186-16 試験（5.3.5.1-2）を踏まえてより軽症の患者集団を選択する目的で呼吸機能に関する基準値を引き上げたことを説明した。

その上で申請者は、MCI186-16 試験では%FVC が 70%以上の患者が組み入れられていたこと、MCI186-17 試験（5.3.5.1-3）開始時には%FVC が 70%未満に低下した患者も存在していたことを説明した。そして申請者は、%FVC が 80%未満の患者における本剤の有効性について、MCI186-16 試験及び MCI186-17 試験における%FVC 別の ALSFRS-R スコア変化量及び%FVC 変化量（表 16 及び表 17）を提示し、MCI186-16 試験では本剤投与群で症状が悪化する傾向が認められたものの、限られた症例数での検討結果であり、当該患者集団における有効性は明確にはならなかったことを説明した。

表 16 MCI186-16 試験における%FVC（80%）別の ALSFRS-R スコア変化量及び%FVC 変化量（FAS、LOCF）^{a)}

評価項目	第 1 クール開始時の%FVC	投与群	評価例数	第 1 クール投与開始前 ^{b)}	第 6 クール投与終了 2 週間又は中止時までの変化量 ^{c)}	変化量の群間差 ^{d)}
ALSFRS-R スコア	80%以上	プラセボ群	74	41.3 ± 2.7	-5.93 ± 0.82	1.11 [-0.42, 2.63]
		本剤群	79	40.9 ± 3.6	-4.82 ± 0.86	
	70%以上 80%未満	プラセボ群	25	40.5 ± 3.4	-6.69 ± 2.26	-2.62 [-6.53, 1.28]
		本剤群	21	39.1 ± 2.8	-9.31 ± 2.09	
%FVC	80%以上	プラセボ群	74	102.67 ± 14.32	-18.23 ± 2.41	5.09 [0.60, 9.58]
		本剤群	79	100.89 ± 12.05	-13.14 ± 2.54	
	70%以上 80%未満	プラセボ群	25	75.22 ± 3.57	-9.90 ± 6.53	-8.44 [-19.74, 2.86]
		本剤群	21	75.28 ± 3.06	-18.34 ± 6.05	

a) 第 3 クール完了例（投与開始 81 日後到達症例）が評価対象

b) ALSFRS-R スコア又は%FVC（平均値 ± 標準偏差）

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

投与群、前観察期 ALSFRS-R スコア変化量（-1, -2/-3, -4）、初発症状（球症状/四肢症状）及びリルゾール併用有無を因子とした分散分析モデルに基づく

d) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

表 17 MCI186-17 試験（第 7 クール～第 12 クール）における%FVC（70%、60%）別の ALSFRS-R スコア変化量及び%FVC 変化量（FAS、LOCF）^{a)}

評価項目	第 7 クール開始時の%FVC	投与群	評価例数	第 7 クール投与開始前 ^{b)}	第 12 クール投与終了 2 週間又は中止時までの変化量 ^{c)}	変化量の群間差 ^{d)}
ALSFRS-R スコア	70%以上	MP 群	36	37.2 ± 5.4	-5.15 ± 0.75	1.45 [-0.55, 3.45]
		MM 群	35	37.1 ± 5.6	-3.70 ± 0.77	
		PM 群	58	38.2 ± 5.3	-5.05 ± 0.60	
	70%未満	MP 群	5	34.0 ± 5.7	-7.41 ± 2.24	0.75 [-4.93, 6.43]
		MM 群	9	34.3 ± 5.7	-6.66 ± 1.63	
		PM 群	22	31.9 ± 7.0	-7.37 ± 1.07	
%FVC	70%以上	MP 群	36	95.03 ± 14.38	-9.20 ± 2.53	-3.27 [-10.02, 3.47]
		MM 群	35	96.56 ± 11.96	-12.47 ± 2.59	
		PM 群	58	93.40 ± 14.73	-13.30 ± 2.02	
	70%未満	MP 群	5	55.50 ± 15.28	-15.72 ± 6.03	0.27 [-15.04, 15.58]
		MM 群	9	56.36 ± 11.69	-15.45 ± 4.37	
		PM 群	20	58.89 ± 10.97	-7.34 ± 3.01	
ALSFRS-R スコア	60%以上	MP 群	38	37.3 ± 5.3	-5.39 ± 0.75	1.49 [-0.47, 3.46]
		MM 群	41	36.9 ± 5.4	-3.89 ± 0.71	
		PM 群	72	37.5 ± 5.3	-5.36 ± 0.55	
	60%未満	MP 群	3	30.3 ± 3.8	-7.88 ± 2.36	-2.08 [-8.82, 4.66]
		MM 群	3	32.3 ± 8.5	-9.96 ± 2.11	
		PM 群	8	27.0 ± 8.5	-8.84 ± 1.30	
%FVC	60%以上	MP 群	38	93.58 ± 15.33	-9.48 ± 2.34	-3.25 [-9.39, 2.89]
		MM 群	41	91.75 ± 16.15	-12.73 ± 2.23	
		PM 群	72	87.76 ± 17.59	-12.45 ± 1.72	
	60%未満	MP 群	3	47.57 ± 15.03	-23.39 ± 11.11	3.22 [-28.93, 35.36]
		MM 群	3	41.60 ± 5.65	-20.18 ± 9.67	
		PM 群	6	46.11 ± 12.64	-4.25 ± 6.97	

a) 第 9 クール完了例（第 1 クール投与開始 249 日後到達症例）が評価対象

b) ALSFRS-R スコア又は%FVC（平均値 ± 標準偏差）

c) 調整済平均値 ± 標準誤差

投与群及び前観察期 ALSFRS-R スコア変化量（-1, -2/-3, -4）を因子とした分散分析モデルに基づく

d) MM 群－MP 群 [95%信頼区間]

次に申請者は、%FVC が 80%未満の集団における本剤の安全性について、MCI186-16 試験及び MCI186-17 試験における%FVC 別の有害事象の発現状況（表 18 及び表 19）を提示し、%FVC が 80%未満の集団において死亡以外の重篤な有害事象及び高度の有害事象の発現割合が高い傾向であったことを説明した。しかしながら申請者は、限られた評価例数ではあるものの、%FVC が 60～80%未満の集団で多く認められた死亡以外の重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象は、構音障害、呼吸困難、呼吸障害、呼吸不全、嚥下障害、筋骨格障害、歩行不能等であり、ほとんどが原疾患の進行に伴う事象であると考え、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていること¹⁶⁾を説明した。また申請者は、MCI186-16 試験及び MCI186-17 試験において、呼吸機能の低下した患者集団では呼吸機能障害に関連する有害事象⁴¹⁾の発現割合が高い傾向であったが、当該事象はプラセボ群又は MP 群においても高い傾向が認められることから、%FVC 別の当該事象の発現割合の差異は原疾患の悪化に伴う呼吸状態の悪化に起因するものと考え、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていること¹⁶⁾を説明した。

表 18 MCI186-16 試験における%FVC（80%）別有害事象発現状況

第 1 クール開始時の%FVC	80%以上		70%以上 80%未満	
投与群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	79	81	25	21
有害事象	89.9 (71)	88.9 (72)	84.0 (21)	90.5 (19)
副作用 ^{a)}	19.0 (15)	16.0 (13)	20.0 (5)	4.8 (1)
死亡に至った有害事象	1.3 (1)	0.0 (0)	4.0 (1)	14.3 (3)
呼吸障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	9.5 (2)
呼吸不全	1.3 (1)	0.0 (0)	4.0 (1)	4.8 (1)
死亡以外の重篤な有害事象	20.3 (16)	7.4 (6)	28.0 (7)	52.4 (11)
高度の有害事象	21.5 (17)	8.6 (7)	20.0 (5)	42.9 (9)
呼吸機能障害関連有害事象	38.0 (30)	30.9 (25)	40.0 (10)	52.4 (11)

発現割合（%）（発現例数）

a) 治験薬との因果関係が「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象

表 19 MCI186-17 試験（第 7 クール～第 12 クール）における%FVC（70%、60%）別有害事象発現状況

第 7 クール開始時の%FVC	70%以上			70%未満			60%以上			60%未満		
投与群	MP 群	MM 群	PM 群	MP 群	MM 群	PM 群	MP 群	MM 群	PM 群	MP 群	MM 群	PM 群
評価例数	38	36	62	7	12	26	40	42	76	5	6	12
有害事象	92.1 (35)	86.1 (31)	83.9 (52)	85.7 (6)	91.7 (11)	92.3 (24)	92.5 (37)	88.1 (37)	85.5 (65)	80.0 (4)	83.3 (5)	91.7 (11)
副作用 ^{a)}	5.3 (2)	2.8 (1)	11.3 (7)	0.0 (0)	8.3 (1)	7.7 (2)	5.0 (2)	4.8 (2)	9.2 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	16.7 (2)
死亡に至った有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	28.6 (2)	16.7 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (1)	1.3 (1)	40.0 (2)	16.7 (1)	0.0 (0)
気管支肺炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
心停止	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
呼吸不全	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	28.6 (2)	8.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	40.0 (2)	16.7 (1)	0.0 (0)
死亡以外の重篤な有害事象	7.9 (3)	30.6 (11)	25.8 (16)	57.1 (4)	50.0 (6)	57.7 (15)	12.5 (5)	31.0 (13)	27.6 (21)	40.0 (2)	66.7 (4)	83.3 (10)
高度の有害事象	2.6 (1)	22.2 (8)	22.6 (14)	57.1 (4)	50.0 (6)	61.5 (16)	7.5 (3)	23.8 (10)	26.3 (20)	40.0 (2)	66.7 (4)	83.3 (10)
呼吸機能障害関連有害事象	36.8 (14)	33.3 (12)	43.5 (27)	57.1 (4)	66.7 (8)	53.8 (14)	37.5 (15)	35.7 (15)	42.1 (32)	60.0 (3)	83.3 (5)	75.0 (9)

発現割合（%）（発現例数）

a) 治験薬との因果関係が「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象

⁴¹⁾ MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（HLGT「先天性呼吸器官障害」、「新生児呼吸器障害」及び「呼吸器系新生物」に含まれる PT を除く）、HLGT「呼吸器系検査（血液ガス検査を除く）」並びに HLT「血液ガスおよび pH 検査」に含まれる事象。

なお申請者は、リルゾールの添付文書において注意喚起及び情報提供が行われている「気管切開を実施した患者」について、本剤の臨床試験では組入れ時に除外していたこと、また、被験者の中止基準に「気管切開となった場合」が設定されていたため⁴²⁾、試験期間中に気管切開を実施した後も本剤の投与を継続した被験者はいなかったことから、気管切開を実施した患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていないが、本薬の薬理作用を考慮すると、病態の進行に対する一定の抑制効果は期待できるのではないかと考えることを説明した。

以上より申請者は、%FVC が 80%未満の患者における本剤の有効性は明確になっていないものの、本剤を投与したときの安全性に大きな問題は認められていないこと、作用機序の観点からは本剤の有効性が認められる可能性はあると考えること、ALS は確立した治療法の乏しい疾患であることを考慮すると、安全性について十分に配慮することを前提とすれば、本剤を提供することに一定の意義はあるものと考えたことを説明した。

機構は、検証的試験 1 (MCI186-16 試験) において有効性が示されず、当該試験における部分集団解析結果を踏まえて、対象集団を限定して実施した検証的試験 2 (5.3.5.1-1: MCI186-19 試験) のみで本剤の有効性が示された経緯を考慮すると、本剤の有効性が示されていると判断できるのは MCI186-19 試験の対象患者集団のみであると考え。一方で機構は、国内の ALS 患者数は極めて限られており、ALS 患者における経過の多様性を考慮すると、実施可能な臨床試験において本剤群とプラセボ群との比較で統計学的な有意差を検出するために対象患者集団を一定程度制限することは致し方なく、MCI186-19 試験の対象から除外された患者に対する本剤の投与意義について、以下のとおり考える。

- 「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「Probable-laboratory-supported」に該当する患者」並びに「罹病期間が 2 年超の患者」について、MCI186-19 試験以外の試験での探索的な検討結果から一定の有効性は期待でき、安全性上の大きな問題は認められていないと考えられることから、本剤の開発の経緯、各臨床試験における対象患者集団について医療現場に対して十分に情報提供を行うことを前提として、投与対象に含めることは可能と考える。なお、当該患者集団における有効性及び安全性について、製造販売後調査において十分に情報収集する必要があると考える。
- ALS の病態が進行している「ALS 重症度分類が 3 度以上の患者」及び「%FVC が 80%未満の患者」について、現在得られているデータからは本剤の有効性が示されているとは言い難く、特に ALS 重症度分類が 4 度以上の患者及び%FVC が 70%未満の患者に対する本剤の投与経験はほとんどないことから、評価は困難と考える。しかしながら、現時点で本剤の投与を妨げる程の安全性上の問題は示唆されていないこと、ALS が重篤かつ致死的な疾患であり、既存の治療方法が限定されているなかで、病態の進行に伴って本剤の投与を中止するよう一律の規定を定めることは医療上適切とは考えられないことから、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない旨、並びに本剤の開発の経緯、各臨床試験における対象患者集団及び有効性、安全性に関する情報について医療現場に対して十分に注意喚起及び情報提供を行うこと、患者の安全性を慎重にモニタリングすること、当該患者集団における有効性及び安全性について製造販売後調査において十分に情報収集することを前提

⁴²⁾ 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: MCI186-12 試験) を除く。

として、当該患者集団に本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮して慎重に投与するよう注意喚起を行うことが適切と考える。

その上で機構は、MCI186-19 試験の対象から除外された患者に対する投与の可否及び注意喚起・情報提供の内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(4) 本剤の安全性について

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況に基づき、本剤の安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ALS 患者を対象とした主要な臨床試験⁴³⁾ における有害事象発現状況の概要（表 20）を提示した上で、検証的試験 2（5.3.5.1-1: MCI186-19 試験）の二重盲検期、検証的試験 1（5.3.5.1-2: MCI186-16 試験）及び ALS 重症度 3 度を対象とした試験（5.3.5.1-4: MCI186-18 試験）におけるプラセボ群と本剤群との比較において、本剤群でプラセボ群を上回るリスクは認められなかったこと、いずれの試験においても因果関係の否定されない^{16, 28)} 重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。一方申請者は、継続投与試験（5.3.5.1-3: MCI186-17 試験）における MP 群と MM 群の比較では、死亡及び重篤な有害事象の発現割合が、MM 群で統計学的に有意に高かったこと、両群とも死亡及び重篤な有害事象のうち原疾患由来の事象⁴⁴⁾ が多くを占めており、原疾患由来ではない死亡及び重篤な有害事象の発現割合は群間で大きく異ならなかったこと（MP 群 11.1% (5/45 例)、MM 群 14.6% (7/48 例)）を説明した。

表 20 主要な臨床試験における有害事象発現状況の概要

	MCI186-19 試験 (二重盲検期)		MCI186-19 試験 (実薬期)		MCI186-16 試験		MCI186-17 試験			MCI186-18 試験	
投与群/集団 ^{a)}	P 群	M 群	PM 集団	MM 集団	P 群	M 群	MP 群	MM 群	PM 群	P 群	M 群
評価例数	68	69	58	65	104	102	45	48	88	12	13
有害事象	83.8 (57)	84.1 (58)	82.8 (48)	81.5 (53)	88.5 (92)	89.2 (91)	97.8 (44)	91.7 (44)	92.0 (81)	100.0 (12)	92.3 (12)
副作用 ^{b)}	7.4 (5)	2.9 (2)	5.2 (3)	6.2 (4)	19.2 (20)	13.7 (14)	4.4 (2)	10.4 (5)	10.2 (9)	8.3 (1)	23.1 (3)
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	6.9 (4)	3.1 (2)	1.9 (2)	2.9 (3)	4.4 (2)	8.3 (4)	1.1 (1)	0.0 (0)	7.7 (1)
重篤な有害事象 ^{c)}	23.5 (16)	15.9 (11)	39.7 (23)	26.2 (17)	23.1 (24)	17.6 (18)	28.9 (13)	52.1 (25)	44.3 (39)	16.7 (2)	23.1 (3)
中止に至った有害事象	7.4 (5)	1.4 (1)	10.3 (6)	3.1 (2)	7.7 (8)	2.9 (3)	6.7 (3)	18.8 (9)	9.1 (8)	0.0 (0)	7.7 (1)
中止に至った副作用 ^{b)}	1.5 (1)	0.0 (0)	1.7 (1)	0.0 (0)	1.9 (2)	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

a) P 群: プラセボ群、M 群: 本剤群

b) 治験薬との因果関係が「関連あり」若しくは「関連あるかもしれない」(MCI186-16 試験、MCI186-17 試験、MCI186-18 試験)又は「合理的な可能性あり」(MCI186-19 試験)と判定された有害事象

c) 死亡を含む

また申請者は、MP 群と MM 群での差が 10%以上であった死亡及び重篤な有害事象は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(MP 群 13.3% (6/45 例)、MM 群 25.0% (12/48 例))及び「全身障害および投与局所様態」(MP 群 0.0% (0/45 例)、MM 群 10.4% (5/48 例))であったことを説明した上で、MM 群において SOC「呼吸器、胸郭および縦郭障害」に含まれる事象が認められた症例 12 例のうち 7 例は 65 歳以上であったこと、患者背景として 65 歳以上の症例が MP 群と比べて MM 群に多かったこと (MP 群 9 例、MM 群 20 例) から、死亡及び重篤な有害事象における

⁴³⁾ 5.3.5.1-1: MCI186-19 試験、5.3.5.1-2: MCI186-16 試験、5.3.5.1-3: MCI186-17 試験、5.3.5.1-4: MCI186-18 試験

⁴⁴⁾ 症例報告書記載名に「ALS の悪化」、「筋萎縮性側索硬化症の悪化」又は「ALS の進行」を含む事象

MP 群と MM 群の差には、年齢の偏りによる影響も示唆されたことを説明した。しかしながら申請者は、投与クールの類似した MCI186-17 試験及び MCI186-19 試験（実薬期）における年齢別の死亡及び重篤な有害事象の発現状況について検討した結果（表 21）、MCI186-17 試験では MM 群の呼吸不全の発現割合が 65 歳以上で高い傾向が認められたのに対し、MCI186-19 試験（実薬期）では呼吸器系事象を含む死亡及び重篤な有害事象の発現割合が年齢により大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、MCI186-17 試験及び MCI186-19 試験（実薬期）では、投与クール数並びに呼吸機能に関する選択基準及び中止基準が異なっており、当該相違が有害事象の発現割合に影響した可能性を否定することはできないものの、限られた症例数での検討結果であること、試験間で一定の傾向は認められなかったことを踏まえると、現時点で高齢者に対し新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

表 21 MCI186-17 試験及び MCI186-19 試験（実薬期）における年齢別の死亡及び重篤な有害事象発現状況

	MCI186-17 試験						MCI186-19 試験（実薬期）			
	< 65 歳			≥ 65 歳			< 65 歳		≥ 65 歳	
	MP 群	MM 群	PM 群	MP 群	MM 群	PM 群	PM 集団	MM 集団	PM 集団	MM 集団
評価例数	36	28	61	9	20	27	38	39	20	26
重篤な有害事象 ^{a)}	27.8 (10)	46.4 (13)	45.9 (28)	33.3 (3)	60.0 (12)	40.7 (11)	31.6 (12)	25.6 (10)	55.0 (11)	26.9 (7)
SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」	11.1 (4)	17.9 (5)	14.8 (9)	22.2 (2)	35.0 (7)	11.1 (3)	15.8 (6)	12.8 (5)	20.0 (4)	7.7 (2)
呼吸困難	5.6 (2)	7.1 (2)	3.3 (2)	0.0 (0)	5.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.0 (1)	3.8 (1)
高炭酸ガス血症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
誤嚥性肺炎	2.8 (1)	3.6 (1)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	5.1 (2)	5.0 (1)	0.0 (0)
呼吸停止	0.0 (0)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
呼吸障害	2.8 (1)	3.6 (1)	1.6 (1)	0.0 (0)	5.0 (1)	3.7 (1)	7.9 (3)	7.7 (3)	5.0 (1)	3.8 (1)
呼吸不全	2.8 (1)	3.6 (1)	8.2 (5)	11.1 (1)	25.0 (5)	3.7 (1)	2.6 (1)	2.6 (1)	10.0 (2)	0.0 (0)
痰貯留	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.1 (1)	0.0 (0)	3.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%)（発現例数）

a) 死亡を含む

さらに申請者は、ALS を対象とした臨床試験の併合成績（第 1～6 クール）における背景因子別の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであり、プラセボ投与集団と比較して本剤投与集団で発現割合が高く、かつ背景因子別に発現状況の異なる事象の有無について検討した結果、これらの背景因子が本剤の安全性プロファイルに影響する可能性は低いと考えられたことを説明した。

表 22 MCI186-12 試験^{a)}、MCI186-16 試験及び MCI186-19 試験^{b)}併合集団における背景因子別の有害事象発現状況

		有害事象		死亡		死亡以外の重篤な有害事象	
		プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
性別	男性	86.4 (95/110)	84.7 (94/111)	1.8 (2/110)	1.8 (2/111)	18.2 (20/110)	14.4 (16/111)
	女性	85.5 (53/62)	91.4 (64/70)	0.0 (0/62)	1.4 (1/70)	29.0 (18/62)	18.6 (13/70)
年齢	< 65 歳	87.2 (102/117)	89.1 (114/128)	1.7 (2/117)	1.6 (2/128)	17.9 (21/117)	12.5 (16/128)
	≥ 65 歳	83.6 (46/55)	83.0 (44/53)	0 (0/55)	1.9 (1/53)	30.9 (17/55)	24.5 (13/53)
体重 ^{c)}	< 57.0 kg	85.5 (71/83)	94.4 (84/89)	2.4 (2/83)	1.1 (1/89)	25.3 (21/83)	19.1 (17/89)
	≥ 57.0 kg	86.5 (77/89)	80.4 (74/92)	0 (0/89)	2.2 (2/92)	19.1 (17/89)	13.0 (12/92)
初発症状	球症状	82.4 (28/34)	89.2 (33/37)	2.9 (1/34)	2.7 (1/37)	47.1 (16/34)	35.1 (13/37)
	四肢症状	87.0 (120/138)	86.8 (125/144)	0.7 (1/138)	1.4 (2/144)	15.9 (22/138)	11.1 (16/144)
ALS 重症度分類	1 度	85.7 (48/56)	83.3 (50/60)	1.8 (1/56)	1.7 (1/60)	16.1 (9/56)	10.0 (6/60)
	2 度	86.2 (100/116)	89.3 (108/121)	0.9 (1/116)	1.7 (2/121)	25.0 (29/116)	19.0 (23/121)
%FVC ^{c)}	≥ 95.8	89.2 (74/83)	86.2 (81/94)	0 (0/83)	0 (0/94)	16.9 (14/83)	4.3 (4/94)
	< 95.8	83.1 (74/89)	88.5 (77/87)	2.2 (2/89)	3.4 (3/87)	27.0 (24/89)	28.7 (25/87)
リルゾール併用有無	あり	85.8 (133/155)	86.0 (141/164)	1.3 (2/155)	1.8 (3/164)	21.9 (34/155)	16.5 (27/164)
	なし	88.2 (15/17)	100.0 (17/17)	0 (0/17)	0 (0/17)	23.5 (4/17)	11.8 (2/17)

発現割合 (%)（発現例数/評価例数）

a) 第 1 クール投与前の ALS 重症度分類 1 度又は 2 度、かつ本剤 60 mg 群の被験者

b) 二重盲検期

c) 中央値により層別

以上より申請者は、臨床試験成績から、ALS 患者に本剤を投与した際の安全性に大きな問題は認められておらず、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす因子も認められないと考えることを説明した。

機構は、提示された試験成績から、本剤の安全性に大きな問題は認められないものと考えているが、既承認効能・効果である脳梗塞急性期に対する投与において、本剤の腎機能障害、肝機能障害及び血液障害のリスクが報告されていること、ALS に対する投与では、脳梗塞急性期と異なり、繰り返しの長期投与が想定されることを踏まえ、腎機能障害、肝機能障害及び血液障害のリスク並びに長期投与時の安全性について、さらに個別に検討を行った。また機構は、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす因子について、MCI186-17 試験では MCI186-16 試験からプラセボ投与を継続する群が設定されておらず、結果解釈は困難であるものの、得られた試験成績を踏まえると、高齢者では、特に本剤を長期投与した際に、非高齢者と比較して呼吸器系に対する本剤のリスクが上昇する可能性を現時点では否定できないと考える。したがって機構は、高齢者を慎重投与とする現行の添付文書における注意喚起を ALS 患者に対しても継続するとともに、呼吸管理に十分に注意するよう、医療従事者及び患者向け適正使用資材を用いて医療現場に周知することが適切と考える。なお機構は、患者背景が本剤の安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

1) 腎機能障害のリスクについて

機構は、脳梗塞急性期患者において、本剤投与時に急性腎不全又は腎機能障害の増悪を認め、致命的な経過をたどる症例が報告されており、重大な副作用として急性腎不全及びネフローゼ症候群が注意喚起されていることを踏まえ、ALS 患者における本剤の腎機能障害のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ALS 患者を対象とした主要な臨床試験の併合成績（第 1～12 クール）⁴⁵⁾ における腎機能障害に関連する有害事象⁴⁶⁾ の発現状況は表 23 のとおりであり、第 1～6 クール（プラセボ投与集団及び本剤投与集団）及び第 7～12 クール（MP 投与集団、MM 投与集団及び PM 投与集団⁴⁷⁾）いずれにおいても投与集団間の発現割合に大きな違いは認められなかったこと、重症度が高度の事象及び重篤な事象は第 7～12 クールの MM 集団の膀胱癌 1 例のみであり、本剤との因果関係は否定されていること^{16, 28)} を説明した。

⁴⁵⁾ 第 1～6 クールについては、MCI186-12 試験（5.3.5.2-1、第 1 クール投与前の ALS 重症度分類 1 又は 2、かつ本剤 60 mg 群の被験者のみ）、MCI186-16 試験（5.3.5.1-2）及び MCI186-19 試験（5.3.5.1-1、二重盲検期）を併合し、第 7～12 クールについては、MCI186-17 試験（5.3.5.1-3、第 7～12 クール）及び MCI186-19 試験（実薬期）を併合した。

⁴⁶⁾ MedDRA SOC「腎および尿路障害」（HLGT「尿路障害（結石を除く）」及び「尿結石」に含まれる PT を除く）及び HLGT「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象並びに PT で「ネフローゼ症候群」、「血中アルブミン」、「血中アルブミン異常」、「血中アルブミン減少」、「低アルブミン血症」、「総蛋白異常」及び「総蛋白減少」に該当する事象。

⁴⁷⁾ MP 投与集団: MCI186-16 試験（5.3.5.1-2）の本剤群から、MCI186-17 試験（5.3.5.1-3）のプラセボ群に移行した被験者集団
MM 投与集団: MCI186-16 試験の本剤群及び MCI186-19 試験（5.3.5.1-1、二重盲検期）の本剤群から、それぞれ MCI186-17 試験の本剤群及び MCI186-19 試験（実薬期）に移行した被験者集団
PM 投与集団: MCI186-16 試験及び MCI186-19 試験（二重盲検期）のプラセボ群から、それぞれ MCI186-17 試験の本剤群及び MCI186-19 試験（実薬期）に移行した被験者集団

表 23 ALS 患者を対象とした主要な臨床試験における腎機能障害に関連する有害事象の発現状況

投与クール	第 1～6 クール		第 7～12 クール		
	プラセボ	本剤	MP	MM	PM
評価例数	172	181	45	113	146
腎機能障害関連有害事象	7.0 (12)	6.6 (12)	6.7 (3)	8.8 (10)	9.6 (14)
尿中ブドウ糖陽性	1.7 (3)	3.3 (6)	0.0 (0)	0.9 (1)	1.4 (2)
頻尿	1.2 (2)	1.1 (2)	2.2 (1)	2.7 (3)	1.4 (2)
膀胱炎	1.2 (2)	1.1 (2)	2.2 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)
排尿困難	0.6 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (3)
脱水	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中尿素増加	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
膀胱癌	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
尿中血陽性	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (4)
夜間頻尿	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (3)	0.0 (0)
尿路感染	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (1)	0.0 (0)	1.4 (2)
失禁	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)
血尿	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
尿中蛋白陽性	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)
蛋白尿	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、MCI186-16 試験 (5.3.5.1-2)、MCI186-17 試験 (5.3.5.1-3) 及び MCI186-19 試験 (5.3.5.1-1) では、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以下の腎機能障害を有する患者は除外されていたこと、ALS 患者を対象とした主要な臨床試験の併合成績 (第 1～12 クール)⁴⁵⁾ において、試験中に同基準に合致した被験者はいなかったことを説明した。また申請者は、血清クレアチニン値がベースラインから 0.3 mg/dL 以上又は 1.5 倍以上の上昇を認めた被験者の割合は、第 1～6 クールではプラセボ投与集団で 0.6% (1/172 例)、本剤投与集団で 0.6% (1/181 例)、第 7～12 クールでは MP 投与集団で 2.2% (1/45 例)、MM 投与集団で 0.0% (0/113 例)、PM 投与集団で 0.7% (1/146 例) であり、本剤投与による明らかな影響は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、脳梗塞急性期に対する使用成績調査における腎機能障害に関連する有害事象⁴⁶⁾ の発現状況は表 24 のとおりであったことを説明した上で、投与期間 15 日未満⁴⁸⁾ での発現割合 4.1% (162/3675 例) に対し、投与期間 15 日以上での発現割合は 0.3% (10/277 例) であり、投与期間の延長に伴う発現割合の上昇は認められなかったことを説明した。そして申請者は、当該調査結果と ALS 患者を対象とした主要な臨床試験の併合成績 (第 1～6 クール)⁴⁵⁾ における腎機能障害に関連する有害事象の発現状況 (表 23) との比較から、ALS 患者で脳梗塞急性期患者を大きく上回るリスクは認められないと考えることを説明した。

⁴⁸⁾ 脳梗塞急性期に対する用法・用量において、「投与期間は 14 日以内とする」とされている。

表 24 脳梗塞急性期を対象とした使用成績調査における腎機能障害に関連する有害事象の発現状況

評価例数	3961
腎機能障害関連有害事象	4.4 (173)
尿路感染	0.7 (29)
腎機能障害	0.7 (27)
尿中血陽性	0.6 (25)
総蛋白減少	0.6 (25)
血中尿素増加	0.5 (20)
血中クレアチニン増加	0.4 (15)
尿中蛋白陽性	0.4 (14)
膀胱炎	0.3 (13)
腎不全	0.3 (10)
急性腎不全	0.2 (6)
腎盂腎炎	0.1 (4)
血尿	0.1 (4)
蛋白尿	0.1 (4)
尿中ブドウ糖陽性	0.1 (3)
低アルブミン血症	0.1 (2)
ネフローゼ症候群	0.1 (2)
腎梗塞	0.1 (2)
尿検査異常	0.1 (2)
高窒素血症	0.0 (1)
着色尿	0.0 (1)
慢性糸球体腎炎	0.0 (1)
多尿	0.0 (1)
腎障害	0.0 (1)
膀胱タンポナーデ	0.0 (1)
血中クレアチニン減少	0.0 (1)
血中尿素減少	0.0 (1)
尿蛋白	0.0 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、ALS 患者において本剤による腎機能障害のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低く、現行の添付文書における腎機能障害に関する注意喚起を継続することで、新たな対応は不要と考えることを説明した。なお申請者は、既承認効能・効果において重篤な腎機能障害のある患者が禁忌とされていることについて、臨床試験等において重篤な腎機能障害を合併している ALS 患者への投与経験はなく、安全性に関する具体的なデータがないこと、脳梗塞急性期の患者での本剤による急性腎障害の重症度及び転帰等を考慮すると、ALS においても重篤な腎機能障害を有する患者の使用を禁忌と設定すべきと考えることを説明した。

機構は、提示された試験成績からは、ALS 患者において腎機能障害の明確なリスクは認められていないと考えるものの、脳梗塞急性期において重篤な症例が認められていること、臨床試験では一定の腎機能障害のある患者は除外されていたことを考慮すると、重篤な腎機能障害のある患者は禁忌とするとともに、本剤投与中は定期的に腎機能検査を実施し、腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、投与を中止して適切な処置を行うよう注意喚起を行って、リスク管理を行うことが適切と考える。なお機構は、ALS 患者における本剤の腎機能障害のリスクについては、製造販売後調査においても引き続き検討することが必要と考える。

2) 肝機能障害のリスクについて

機構は、脳梗塞急性期患者において、本剤投与時に重篤な肝障害を認め、致命的な経過をたどる症例が報告されており、重大な副作用として劇症肝炎、肝機能障害及び黄疸が注意喚起されていること、さらに、本剤との併用が想定されるリルゾールにも肝機能障害のリスクがあることを踏まえ、ALS 患者における本剤の肝機能障害のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ALS 患者を対象とした主要な臨床試験の併合成績（第 1～12 クール）⁴⁵⁾ における肝機能障害に関連する有害事象⁴⁹⁾ の発現状況は表 25 のとおりであり、第 1～6 クール及び第 7～12 クールのいずれにおいても投与集団間の発現状況に大きな違いは認められなかったこと、重症度が高度の事象は認められず、重篤な事象は第 1～6 クールのプラセボ群 2 例で認められたのみであったことを説明した。なお申請者は、臨床試験の併合成績（第 1～6 クール）におけるリルゾール併用有無別の肝機能障害の発現割合は、リルゾール併用無しの集団でプラセボ集団 5.9% (1/17 例)、本剤集団 5.9% (1/17 例)、リルゾール併用有りの集団でプラセボ集団 5.8% (9/155 例)、本剤集団 4.3% (7/164 例) であり、リルゾール併用無しの集団の患者数が限られているため厳密な比較は困難であるが、リルゾールの併用有無による大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 25 ALS を対象とした臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

該当クール	第 1～6 クール		第 7～12 クール		
投与集団	プラセボ	本剤	MP	MM	PM
評価例数	172	181	45	113	146
肝機能障害関連有害事象	5.8 (10)	4.4 (8)	2.2 (1)	0.9 (1)	3.4 (5)
肝機能異常	2.9 (5)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
肝障害	0.0 (0)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.1 (3)
肝機能検査異常	0.6 (1)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
脂肪肝	0.0 (0)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
γ-GT 増加	0.0 (0)	0.6 (1)	2.2 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
ALT 増加	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)
腹水	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
薬物性肝障害	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST 増加	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中ビリルビン増加	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
低蛋白血症	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
γ-GT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

次に申請者は、ALS 患者を対象とし主要な臨床試験の併合成績（第 1～12 クール）⁴⁵⁾ における肝機能検査値異常の発現状況は表 26 のとおりであり、肝機能障害に関連する有害事象と同様、第 1～6 クール及び第 7～12 クールいずれにおいても投与集団間の発現状況に大きな違いなかったことを説明した。

表 26 ALS を対象とした臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況

該当クール	第 1～6 クール		第 7～12 クール		
投与集団	プラセボ	本剤	MP	MM	PM
評価例数	172	181	45	113	146
肝機能検査値異常	25.0 (43)	27.1 (49)	26.7 (12)	18.6 (21)	18.5 (27)
総ビリルビンが正常上限 ^{a)} 以上	21.5 (37)	25.4 (46)	26.7 (12)	15.9 (18)	17.1 (25)
ALT が正常上限 ^{b)} の 3 倍以上	2.3 (4)	2.2 (4)	0.0 (0)	0.9 (1)	1.4 (2)
ALP が正常上限 ^{c)} の 1.5 倍以上	3.5 (6)	1.1 (2)	0.0 (0)	1.8 (2)	0.7 (1)
AST が正常上限 ^{d)} の 3 倍以上	0.6 (1)	1.1 (2)	0.0 (0)	1.8 (2)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、
ALP: アルカリホスファターゼ

a) 1.2 mg/dL

b) 45 U/L (5.3.5.2-1: MCH186-12 試験については、27 U/L)

c) 325 U/L (5.3.5.2-1: MCH186-12 試験については、359 U/L)

d) 40 U/L (5.3.5.2-1: MCH186-12 試験については、33 U/L)

さらに申請者は、脳梗塞急性期に対する使用成績調査における肝機能障害に関連する有害事象⁴⁹⁾ の発現状況は表 27 のとおりであったことを説明した上で、投与期間 15 日未満⁴⁸⁾ での発現割合 8.7% (343/3675 例) に対し、投与期間 15 日以上での発現割合は 0.7% (27/277 例) であり、投

⁴⁹⁾ MedDRA HLGT「肝および胆道系障害」及び HLT「肝機能検査」に含まれる事象。

与期間の延長に伴う発現割合の上昇は認められなかったことを説明した。そして申請者は、当該調査結果と ALS を対象とした臨床試験の併合成績（第 1～6 クール）⁴⁵⁾ における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況（表 25）との比較から、ALS 患者で脳梗塞急性期患者を大きく上回るリスクは認められないと考えることを説明した。

表 27 脳梗塞急性期を対象とした使用成績調査における肝機能障害に関連する有害事象の発現状況

評価例数	3961
肝機能障害関連有害事象	9.3 (370)
肝機能異常	4.4 (175)
AST 増加	2.4 (94)
ALT 増加	1.7 (68)
γ-GT 増加	1.1 (42)
肝障害	0.7 (28)
血中ビリルビン増加	0.6 (25)
低蛋白血症	0.3 (11)
尿中ウロビリノーゲン増加	0.3 (11)
肝酵素上昇	0.1 (5)
肝機能検査異常	0.1 (4)
低アルブミン血症	0.1 (2)
トランスアミナーゼ上昇	0.1 (2)
肝硬変	0.0 (1)
肝不全	0.0 (1)
肝炎	0.0 (1)
急性肝炎	0.0 (1)
黄疸	0.0 (1)
薬物性肝障害	0.0 (1)
AST 減少	0.0 (1)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	0.0 (1)
血中ビリルビン減少	0.0 (1)
尿中ビリルビン増加	0.0 (1)

発現割合 (%)（発現例数）

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、

γ-GT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

以上より申請者は、ALS 患者において本剤投与時に肝機能障害の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低く、現行の添付文書における肝機能障害に関する注意喚起を継続することで、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、提示された試験成績からは ALS 患者における肝機能障害の明確なリスクは認められていないと考えるものの、脳梗塞急性期において重篤な症例が認められていること、多くの症例でリルゾールとの併用が想定されることを踏まえると、本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止して適切な処置を行うよう注意喚起を行って、リスク管理を行うことが適切と考える。なお機構は、ALS 患者における本剤の肝機能障害のリスクについては、製造販売後調査においても引き続き検討することが必要と考える。

3) 血液障害のリスクについて

機構は、脳梗塞急性期患者において、本剤投与時に播種性血管内凝固症候群を認め、致命的な経過をたどる症例が報告されており、重大な副作用として血小板減少、顆粒球減少及び播種性血管内凝固症候群が注意喚起されていることを踏まえ、ALS 患者における本剤の血液障害のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ALS 患者を対象とした主要な臨床試験の併合成績（第 1～12 クール）⁴⁵⁾ における血液障害に関連する有害事象⁵⁰⁾ の発現状況は表 28 のとおりであり、第 1～6 クール及び第 7～12 クールいずれにおいても投与集団間の発現状況に大きな違いはなかったこと、重症度が高度の事象及び重篤な事象は認められなかったことを説明した。

表 28 ALS 患者を対象とした主要な臨床試験における血液障害に関連する有害事象の発現状況

該当クール	第 1～6 クール		第 7～12 クール		
	プラセボ	本剤	MP	MM	PM
評価例数	172	181	45	113	146
血液障害関連有害事象	3.5 (6)	1.7 (3)	0.0 (0)	2.7 (3)	2.1 (3)
紫斑	0.6 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
白血球数減少	1.2 (2)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
貧血	2.3 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.7 (1)
白血球数増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、ALS 患者を対象とした主要な臨床試験の併合成績（第 1～12 クール）⁴⁵⁾ における血液学的検査値異常の発現状況は表 29 のとおりであったこと、本剤投与集団でのみ血小板減少が認められたことを説明した。そして申請者は、これらの血小板減少が認められた 3 例⁵¹⁾ のうち 2 例では検体の凝固が認められた又は手技の問題があったと判断されており、残る 1 例では治験薬投与開始前から評価期間を通じて血小板数が低値であったこと、また、いずれの症例においても他の血液学的検査項目に異常は認められておらず、播種性血管内凝固症候群を疑わせる徴候も認められていないことを説明した。

表 29 ALS 患者を対象とした主要な臨床試験における血液学的検査値異常の発現状況

該当クール	第 1～6 クール		第 7～12 クール		
	プラセボ	本剤	MP	MM	PM
評価例数	172	181	45	113	146
血液学的検査値異常	26.2 (45)	26.0 (47)	17.8 (8)	24.8 (28)	25.3 (37)
ヘマトクリット ≤ 32% (女性)、≤ 37% (男性)	22.7 (39)	22.1 (40)	17.8 (8)	21.2 (24)	24.0 (35)
ヘモグロビン ≤ 9.5 g/dL (女性)、≤ 11.5 g/dL (男性)	6.4 (11)	6.1 (11)	2.2 (1)	5.3 (6)	5.5 (8)
白血球 ≤ 2.8×10 ³ /cells/mm ³	5.2 (9)	3.9 (7)	0.0 (0)	2.7 (3)	2.7 (4)
赤血球 < 300×10 ⁴ /μL	1.7 (3)	1.1 (2)	0.0 (0)	0.9 (1)	2.1 (3)
血小板 ≤ 75×10 ³ /mm ³	0.0 (0)	1.7 (3)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
≥ 700×10 ³ /mm ³	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、脳梗塞急性期に対する使用成績調査における血液障害に関連する有害事象⁵⁰⁾ の発現状況は表 30 のとおりであったことを説明した上で、投与期間 15 日未満⁴⁸⁾ での発現割合 2.8% (111/3675 例) に対し、投与期間 15 日以上での発現割合は 0.3% (13/277 例) であり、投与期間の延長に伴う発現割合の上昇は認められなかったことを説明した。そして申請者は、当該調査結果と ALS 患者を対象とした臨床試験の併合成績（第 1～6 クール）⁴⁵⁾ における血液障害に関連する有害事象の発現状況（表 28）との比較から、ALS 患者で脳梗塞急性期患者を大きく上回るリスクは認められないと考えることを説明した。

⁵⁰⁾ MedDRA HLGT「非溶血性貧血と骨髓抑制」、「血液学的障害 NEC」、「溶血およびその関連状態」、「血小板障害」、「赤血球障害」、「脾臓、リンパ節および細網内皮系障害」、「白血球障害」、「凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く）」及び「血液学的検査（血液型検査を含む）」（HLT「血液型検査および交差適合検査」に含まれる事象を除く）に含まれる事象。

⁵¹⁾ 第 1～6 クール及び第 7～12 クールで 1 症例が重複している。

表 30 脳梗塞急性期を対象とした使用成績調査における血液障害に関連する有害事象の発現状況

評価例数	3961
血液障害関連有害事象	3.2 (125)
貧血	0.9 (35)
白血球数増加	0.9 (35)
血小板数減少	0.4 (14)
血小板数増加	0.3 (13)
ヘモグロビン減少	0.3 (13)
赤血球数減少	0.3 (12)
播種性血管内凝固	0.3 (11)
ヘマトクリット減少	0.3 (11)
白血球数減少	0.2 (7)
血小板減少症	0.1 (3)
ヘマトクリット増加	0.1 (2)
黄疸	0.0 (1)
ヘモグロビン異常	0.0 (1)
白血球増加症	0.0 (1)
ヘモグロビン増加	0.0 (1)
凝血異常	0.0 (1)
赤血球数増加	0.0 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、ALS 患者において本剤投与時に血液障害の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低く、現行の添付文書における血液障害に関する注意喚起を継続することで、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、提示された試験成績からは ALS 患者における血液障害の明確なリスクは認められていないと考えるものの、脳梗塞急性期において重篤な症例が認められていることを踏まえると、本剤投与中は定期的に血液検査を実施し、検査値の異常が認められた場合や播種性血管内凝固症候群を疑う症状が現れた場合には、投与を中止して適切な処置を行うよう注意喚起を行って、リスク管理を行うことが適切と考える。なお機構は、ALS 患者における本剤の血液障害のリスクについては、製造販売後調査においても引き続き検討することが必要と考える。

4) 長期投与時の安全性について

機構は、本剤の長期投与時の安全性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第 7 クール以降も本剤の投与が継続された被験者集団 (MCI186-17 試験 (5.3.5.1-3) の MM 群及び MCI186-19 試験 (5.3.5.1-1) の MM 集団を併合) における投与クールごとの有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、重篤な有害事象の発現頻度が第 6 クール以降に高くなる傾向が認められたが、主な事象は、呼吸困難、呼吸障害、呼吸不全、嚥下障害、筋骨格障害、歩行障害等の ALS の病態の進行に関連すると考えられる事象であったことを説明した。したがって申請者は、本剤を繰り返し投与した場合の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

表 31 長期投与時の投与クールごとの有害事象発現状況

クール数 ^{a)}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
評価例数	113	113	113	113	113	113	113	110	108	105	102	98	44	41	37
有害事象	34.5 (39)	25.7 (29)	32.7 (37)	29.2 (33)	26.5 (30)	36.3 (41)	39.8 (45)	37.3 (41)	29.6 (32)	31.4 (33)	34.3 (35)	30.6 (30)	40.9 (18)	31.7 (13)	32.4 (12)
重篤な有害事象 ^{b)}	1.8 (2)	1.8 (2)	3.5 (4)	1.8 (2)	0.9 (1)	7.1 (8)	6.2 (7)	7.3 (8)	7.4 (8)	6.7 (7)	6.9 (7)	10.2 (10)	6.8 (3)	12.2 (5)	13.5 (5)
主な重篤な有害事象（いずれかのクールで2例以上に発現した事象）															
呼吸困難	-	-	-	-	-	0.9 (1)	2.7 (3)	0.9 (1)	-	-	-	-	2.3 (1)	-	-
呼吸障害	-	-	-	0.9 (1)	-	1.8 (2)	-	0.9 (1)	1.9 (2)	-	-	3.1 (3)	-	-	-
呼吸不全	-	-	-	-	-	-	-	0.9 (1)	-	-	1.0 (1)	1.0 (1)	-	4.9 (2)	5.4 (2)
嚥下障害	0.9 (1)	-	2.7 (3)	0.9 (1)	0.9 (1)	4.4 (5)	0.9 (1)	1.8 (2)	1.9 (2)	3.8 (4)	1.0 (1)	-	-	9.8 (4)	2.7 (1)
筋骨格障害	-	0.9 (1)	-	-	-	-	-	0.9 (1)	2.8 (3)	1.9 (2)	2.0 (2)	3.1 (3)	-	-	2.7 (1)
歩行障害	-	-	-	-	-	-	-	0.9 (1)	-	-	-	2.0 (2)	2.3 (1)	-	-

発現割合（%）（発現例数）、-: 0.0% (0例)

a) 各クールの初回投与日を起点として当該クールの有害事象を集計した。

b) 死亡を含む

機構は、提示された臨床試験成績において、本剤を繰り返し長期間投与した場合に重篤な有害事象の発現頻度が上昇する傾向が認められていること、ALS 患者では病態の進行に伴い、呼吸機能障害や四肢の筋力低下が出現又は悪化することから、長期投与時には患者の状態を注意深く観察し、安全性に配慮して投与する必要があると考える。なお機構は、ALS 患者における本剤の長期投与時の安全性については、製造販売後調査においても引き続き情報収集することが適切と考える。

(5) 用法・用量について

機構は、申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ALS は希少疾患であり、至適用量の検討は非常に困難と考えたこと、本薬は細胞障害を引き起こす原因となるフリーラジカルを消去し、神経細胞を酸化ストレスから保護する作用を有し、脳梗塞急性期及び ALS いずれの病態に対しても同様のメカニズムにより効果を発揮すると期待されたことから、脳梗塞急性期の治療における用法・用量（1 回 30 mg を 30 分かけて 1 日 2 回点滴静注する）を参考に、ALS に対する最初の臨床試験である第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1: MCI186-12 試験）では、脳梗塞急性期の治療での 1 日用量である 60 mg を 1 日 1 回投与する群とその半量である 30 mg を 1 日 1 回投与する群を設定したことを説明した。なお申請者は、脳梗塞急性期の治療では 1 日 2 回投与であるが、患者負担を軽減する目的で、ALS では外来投与が可能となる 1 日 1 回投与としたこと、ヒトに本剤 60 mg/60 分を 1 日 1 回点滴静注した際の曝露量（健康成人高齢者における予測 C_{max} : 1023 ng/mL 及び AUC_{0-24h} : 1538 ng·h/mL⁵²⁾）は、本剤 30 mg/30 分を 1 日 2 回点滴静注した際の曝露量（健康成人高齢者における実測 C_{max} : 1041 ng/mL 及び $AUC_{0-\infty}$: 1450 ng·h/mL）と大きな差はないと予測されたことを説明した。そして申請者は、MCI186-12 試験の結果、本剤 60 mg の 1 日 1 回投与の有効性が示唆され、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、検証的試験（5.3.5.1-2: MCI186-16 試験、5.3.5.1-1: MCI186-19 試験）では本剤 60 mg を 1 日 1 回、60 分かけて点滴静注すると設定したことを説明した。

次に申請者は、投与期間について、脳梗塞急性期に係る開発時には、脳虚血時にフリーラジカル及び脳浮腫による組織障害が生じる期間（約 2～3 週間）に基づき、投与期間を 14 日間と設定

⁵²⁾ 健康高齢者に本剤 0.5 mg/kg/30 min を 1 日 2 回 2 日間投与した際の初回投与後の薬物動態パラメータ（ C_{max} : 1041 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$: 725 ng·h/mL）（初回承認申請時添付資料）から、シミュレーションにより 1 mg/kg/60 min 投与した際の曝露量を求めた。

して有効性及び安全性を確認したこと（初回承認申請時添付資料）を説明した上で、対象疾患は異なるものの、脳梗塞急性期患者における 14 日以内の投与の安全性は確立していると考えたことから、ALS においても 1 クールの投与期間を 14 日間と設定したことを説明した。また申請者は、臨床試験を実施するにあたり、14 日間を超えて本剤を連続投与した際の安全性を担保し得るデータがなく、医薬品毒性試験法ガイドラインにおいて、「2 週間以上の間隔で間歇投与される薬物で、かつ 1 クールの投与が 2 週間以内であり、しかも蓄積性の小さい場合は、2 週間以内の投与と考えてよい。」（平成 11 年 4 月 5 日付医薬審第 655 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）とされていたこと、さらに、患者の負担を考慮すると、連日の点滴静注を長期間にわたり継続することは現実的に困難であると考えられたことから、14 日間投与した後に 14 日間の休薬期間を置くこととしたことを説明した。なお申請者は、臨床試験では、第 1 クールについては入院を前提として 14 日間投与としたが、第 2 クール以降の投与については外来での投与を可能としたこと、外来患者においては土日の投与は困難であるため、被験者の利便性を考慮し、14 日間のうち計 10 日間の投与と設定したことを説明した。

その上で申請者は、検証的試験 2（5.3.5.1-1: MCI186-19 試験）において本剤の有効性が示され、安全性についても既承認効能・効果におけるリスクを上回ることではないと考えられたことから、本剤の用法・用量は、MCI186-19 試験での設定と同じく、本剤 60 mg を 1 日 1 回 60 分かけて点滴静注すること、第 1 クールでは 14 日間の連続投与後に 14 日間休薬すること、第 2 クール以降は 14 日間のうち計 10 日間投与した後に 14 日間休薬することと設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、本開発において ALS に対する至適用量が十分に検討されたとは言い難いと考えながら、国内の ALS 患者数は極めて限られており、臨床試験において検討できる内容には限界があることを踏まえると、本剤の作用機序等を勘案した上で、ALS の臨床試験における用法・用量を脳梗塞急性期の治療における用法・用量に準じて設定したことはやむを得ないものとする。その上で機構は、ALS では本剤を比較的長期間継続的に投与することが想定されるため、本剤の投与に関連する身体的・社会的負担を可能な限り軽減することが求められること、そして MCI186-19 試験において本剤の有効性が示されていることを踏まえると、ALS に対する用法・用量については MCI186-19 試験に基づき設定することに特に問題はないものとする。

（6）効能・効果について

機構は、申請効能・効果の適切性について説明するように申請者に求めた。

申請者は、ALS 患者を対象とした検証的試験 2（5.3.5.1-1: MCI186-19 試験）において、主要評価項目であるベースラインからの ALSFRS-R の変化量についてプラセボ群と本剤群との統計学的な有意差が認められたこと、そして、ALSFRS-R スコアの経時推移の結果から、本剤 6 クール（約 6 ヶ月間）の投与により約 2 ヶ月分の ALS の機能障害の進行の抑制が期待できると考えられたこと、さらに、副次評価項目である ALSAQ40 の結果から、本剤が患者 QOL の低下を抑制することが示されたこと（詳細は「（2）1）検証的試験 2 における有効性について」の項参照）を説明した。その上で申請者は、これらの試験結果及び類薬であるリルゾールの効能・効果を参考に、本剤の申請効能・効果を「筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢

進展の抑制、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に伴う生活の質（歩行、生活動作、会話、不安感等）の悪化抑制」と設定したことを説明した。

しかしながら申請者は、本剤の効能・効果について再検討した結果、効能・効果については有効性が示された臨床試験における主要評価項目（ALSFRS-R）に基づき設定すべきと考えられたこと、また、本剤は ALS における機能障害の進行を抑制させることが期待されているものの、ALS そのものを根治させるような薬剤ではないことを踏まえると、本剤の効能・効果は「筋萎縮性側索硬化症（ALS）の機能障害の進行抑制」とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の有効性は、機能障害の評価尺度である ALSFRS-R の変化量についてプラセボに対する本剤の優越性を以て確認されていることを踏まえると、本剤の効能・効果は「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」とすることが適切と考えるが、最終的には専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

（7）製造販売後の対応について

機構は、臨床試験における本剤の投与はすべて入院又は通院下で実施されたが、MCI186-19 試験（5.3.5.1-1）の第7クール以降では、通院困難を理由として中止を申し出た被験者が123例中4例報告されたことを踏まえ、実臨床において ALS の進行に伴い通院が困難となった患者への本剤の投与に関する対応策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は点滴静注剤であること、本剤投与時には腎機能障害、肝機能障害及び血液障害に関連する重篤な有害事象が発現する可能性があり、定期的なモニタリングが必要となることから、基本的には通院下で投与することが適切と考えているが、ALS の進行により通院が困難となった患者に対しては、在宅での投与を可能とする方策が必要となることを想定されることを説明した。そして申請者は、在宅投与下での本剤の適正使用及び安全性確保のために、以下のような方策を講じる計画であることを説明した。

- 在宅投与は、患者の身体状況、生活環境等の理由により、ALS の治療に精通した医師（ALS 専門医）により通院が困難と判断された患者に限定すること。
- 脳梗塞急性期で報告されている腎機能障害、肝機能障害及び血液障害のリスクを踏まえ、第1クール目は必ず医療施設で投与すること。その上で、在宅投与においても腎機能障害、肝機能障害及び血液障害に関連する臨床検査を各クールの投与期間中に1回以上実施する等の要件を定めること。
- 在宅医が関与する場合には、当該患者に係るそれまでの治療内容等を把握している ALS 専門医と連携の下で本剤の投与を行うこととし、ALS 専門医が、本剤投与継続等の治療方針、有害事象発現時の対応等に関する在宅医からの相談に対応が可能、かつ患者の状態に応じて入院等の処置を引き受けることが可能な体制を確保すること。
- 在宅投与の対象となる患者及びその家族に対して、担当医師により予想される副作用等について十分な説明を行い、理解を得ること。

さらに申請者は、これらの方策を適切に実行するため、在宅投与用資材を別途作成した上で、当該資材を用いて在宅投与に関わる医師及び訪問看護師等の医療従事者へ説明を行い、説明した旨を書面にて記録する予定であることを説明した。また申請者は、在宅投与開始時には、ALS 専

門医に対しては、該当する患者を通院困難と判断した理由及び腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の重篤な有害事象が発現した場合、ALS 専門医の所属施設又は代替施設で当該患者の受け入れが可能であること、在宅医に対しては、本剤の適正使用資材及び在宅投与用資材の内容について説明を受けたことを確認する予定であることを説明した。

機構は、本剤の投与経路及び安全性プロファイルを踏まえると、原則として医療機関において投与することが適切と考えるものの、ALS の疾患特性を考慮すると、病態の進行に伴って本剤の投与を継続するために在宅投与が必要となる状況が生じると考える。その上で機構は、在宅投与に際しては、申請者より提示された方策を中心に、患者の安全性の確保のために十分な体制を構築・整備することが必要不可欠と考えており、在宅投与に関するリスク最小化活動を本剤の医薬品リスク管理計画の中に設定するとともに、製造販売後の安全性情報等に応じて体制の見直しを行うことが重要と考える。なお機構は、申請者より提示された方策について、在宅投与に関わる医療従事者に対しリスク管理に関する説明を行ったときには、説明した旨を記録するだけでなく、理解が得られたことを確認することが適切と考える。

また機構は、ALS 患者を対象とした臨床試験成績、既承認効能・効果における安全性情報等を踏まえると、ALS 患者に本剤を投与した際の腎機能障害、肝機能障害、血小板減少・顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群、急性肺障害、横紋筋融解症、ショック・アナフィラキシー及び神経系障害の発現状況については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。そして機構は、製造販売後調査においては、本剤投与による病態の進行に関するイベントの発生に対する影響並びに ALS 重症度分類、呼吸機能等の患者背景が有効性及び安全性に及ぼす影響についても併せて情報収集する必要があると考える。なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、ALS 患者を対象に、目標症例数 700 例、1 症例当たりの観察期間を 1 年（ただし、臨床的なイベントの発現の有無に関しては最長 1.5 年）とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、ALS における機能障害の進行抑制に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ALS は重篤かつ致死的な疾患であり、既存の治療選択肢は極めて限られることを踏まえると、本剤は ALS に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、本剤を医療現場に提供することに意義はあると考える。なお、本剤の有効性が示された MCI186-19 試験（5.3.5.1-1）では対象患者集団を限定して実施していることから、当該試験から除外された患者における本剤の有効性及び安全性、投与の可否及び注意喚起内容の十分性については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①ラジカット注 30 mg、②同点滴静注バッグ 30 mg
〔一 般 名〕	エダラボン
〔申 請 者 名〕	田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 10 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 安全性モニタリング及び在宅投与について

ラジカット注 30 mg、同点滴静注バッグ 30 mg（以下、「本剤」）投与時には腎機能障害、肝機能障害及び血液障害に関連する重篤な有害事象が発現する可能性があることから、本剤投与時には定期的に腎機能、肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査を頻回に実施する必要があることは、専門協議においても支持された。さらに、本剤の在宅投与に関して、(i) 本剤は原則として医療機関において投与することが適切である、(ii) 在宅投与時には患者の安全性の確保のために十分な体制（審査報告 (1) 「II. 3. (ii) <審査の概略> (7) 製造販売後の対応について」の項参照）を構築・整備する必要がある、(iii) 製造販売後の安全性情報の集積等に応じて当該体制の見直しを行う必要があるとする機構の考えは、専門協議においても支持された。また、専門委員からは、筋萎縮性側索硬化症（以下、「ALS」）においては、筋萎縮による血清クレアチニン値の低下及び脱水等による血中尿素窒素（以下、「BUN」）値の変動を考慮すると、一時点の血清クレアチニン値及び BUN 値に基づいて投与前及び投与期間中の腎機能を評価することは困難であると考えられ、ALS 患者における腎機能評価の方法について別途検討が必要であるとの意見が示された。これを受けて機構は、ALS 患者における腎機能評価の方法について検討した上で、適切な方策を講じるよう申請者に求めた。

申請者は、腎臓内科専門医とも協議を行った結果、以下に記す方法を用いることで、筋萎縮の進行が想定される ALS 患者においても適切な腎機能評価が可能と考えること、また、以下の事項は添付文書の重要な基本的注意に記載することを説明した。

- 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者では、病勢進展に伴う筋萎縮により血清クレアチニン値の低下を認める可能性があるため、一時点の血清クレアチニン値を基準値と比較するのではなく、

血清クレアチニン値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。また、BUN 値は体内水分量等により変動するため、一時点の BUN 値を基準値と比較するのではなく、BUN 値の推移を確認し、悪化傾向の有無を確認すること。

- 筋萎縮のある患者では、投与開始前及び投与中定期的に、血清クレアチニン値・BUN 値の測定に加えて、血清シスタチン C による推定糸球体濾過量の算出や、蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出等、筋肉量による影響を受けにくい腎機能評価を実施すること。

また申請者は、脱水については、BUN/クレアチニン比だけでなく、患者の身体所見等も含めて総合的に判断されるべきであることから、在宅投与であっても、各クールの投与前に医師の診察を受け、腎機能障害、肝機能障害及び血液障害の発現の有無に加え、脱水の有無について確認されることが適切であり、在宅投与に関する安全性対策にその旨を追加することを説明した。

機構は、以上について了承し、ALS 患者における腎機能評価の方法について添付文書及び適正使用資材に記載し、本剤を使用するすべての医療従事者に対して十分に注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。なお機構は、製造販売後の安全性情報の集積等に伴い、ALS 患者における適切な腎機能評価に資する新たな知見が得られた場合には、その内容を医療現場に対して迅速に情報提供する必要があると考える。

(2) 検証的試験 2 (5.3.5.1-1: MCI186-19 試験) の対象から除外された患者に対する投与について

「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「Probable-laboratory-supported」に該当する患者」及び「罹病期間が 2 年超の患者」において本剤の一定の有効性は期待でき、安全性上の大きな問題は認められていないとする機構の考えは、専門協議においても支持された。さらに、ALS の病態が進行している「ALS 重症度分類が 3 度以上の患者」及び「努力性肺活量（以下、「%FVC」）が 80%未満の患者」について、現時点で有効性及び安全性が確立しているとは判断できないが、各臨床試験の対象集団及び試験成績を医療現場に対して十分に周知し、ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者に対する慎重な投与可否判断を促した上で、当該患者集団における有効性及び安全性について製造販売後調査において情報収集することを前提として、本剤の投与を可能とする機構の考えも概ね支持された。なお、専門委員から、ALS 重症度分類が 3 度以上等の病態が進行した患者における有効性を検討する上で、改訂 ALS 機能評価尺度（以下、「ALSFRS-R」）の各項目の投与前スコア別の変動を確認することが有用ではないかとの意見が出されたことから、機構は申請者に対して説明を求めた。

申請者は、検証的試験（5.3.5.1-1: MCI186-19 試験、5.3.5.1-2: MCI186-16 試験）における ALSFRS-R の各項目における投与前スコア別の悪化が認められた被験者の割合（表 32、表 33）を提示し、投与前スコアごとの評価例数は少なく、ばらつきも大きいため、厳密な評価は困難であるものの、投与前スコアが高い場合に本剤による悪化の抑制傾向を認める項目が多い傾向が示唆されたことを説明した。

表 32 ALSFRS-R の各項目における投与前スコア別の悪化が認められた被験者の割合
(MCI186-19 試験 (二重盲検期)、FAS)

投与前スコア ^{a)}	4 点		3 点		2 点	
投与前群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
1. 言語	19.4 (7/36)	7.7 (3/39)	45.8 (11/24)	33.3 (7/21)	50.0 (3/6)	62.5 (5/8)
2. 唾液分泌	36.2 (17/47)	16.0 (8/50)	64.3 (9/14)	45.5 (5/11)	20.0 (1/5)	71.4 (5/7)
3. 嚥下	36.4 (16/44)	13.0 (6/46)	52.4 (11/21)	35.7 (5/14)	100.0 (1/1)	25.0 (2/8)
4. 書字	38.7 (12/31)	23.1 (9/39)	9.1 (3/33)	11.5 (3/26)	0.0 (0/2)	66.7 (2/3)
5. 摂食動作	51.9 (14/27)	50.0 (13/26)	87.0 (20/23)	33.3 (7/21)	50.0 (8/16)	66.7 (14/21)
6. 着衣、身の回りの動作	46.7 (7/15)	18.2 (2/11)	64.5 (20/31)	54.3 (19/35)	75.0 (15/20)	72.7 (16/22)
7. 寝床での動作	48.6 (18/37)	35.0 (14/40)	70.0 (14/20)	45.8 (11/24)	44.4 (4/9)	25.0 (1/4)
8. 歩行	50.0 (15/30)	19.4 (6/31)	69.2 (18/26)	37.0 (10/27)	40.0 (4/10)	40.0 (4/10)
9. 階段登り	52.6 (10/19)	19.2 (5/26)	95.0 (19/20)	25.0 (3/12)	66.7 (18/27)	63.3 (19/30)
10. 呼吸(1) 呼吸困難 ^{b)}	21.2 (14/66)	16.2 (11/68)				
10. 呼吸(2) 起座呼吸 ^{b)}	12.1 (8/66)	2.9 (2/68)				
10. 呼吸(3) 呼吸不全 ^{b)}	1.5 (1/66)	0.0 (0/68)				

割合 (%) (最終評価時に投与前スコアより悪化した被験者数 / 投与前スコア別の該当被験者数)

太字: 悪化を認めた被験者の割合が、本剤群でプラセボ群よりも低かった項目

a) ALSFRS-R のいずれかの項目で投与前スコア 1 点の患者は組み入れ時に試験の対象から除外された。

b) 呼吸(1)～(3)のいずれかの項目で投与前スコア 3 点以下の患者は組み入れ時に試験の対象から除外された。

表 33 ALSFRS-R の各項目における投与前スコア別の悪化が認められた被験者の割合 (MCI186-16 試験、FAS)

投与前スコア	4 点		3 点		2 点		1 点	
投与前群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
1. 言語	17.7 (11/62)	19.3 (11/57)	38.5 (10/26)	41.4 (12/29)	62.5 (5/8)	72.7 (8/11)	0.0 (0/2)	100.0 (3/3)
2. 唾液分泌	27.6 (21/76)	18.9 (14/74)	50.0 (6/12)	45.5 (5/11)	44.4 (4/9)	50.0 (6/12)	0.0 (0/2)	66.7 (2/3)
3. 嚥下	24.6 (16/65)	23.3 (14/60)	51.6 (16/31)	31.3 (10/32)	50.0 (1/2)	33.3 (2/6)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)
4. 書字	43.8 (21/48)	36.4 (16/44)	35.0 (14/40)	29.5 (13/44)	62.5 (5/8)	50.0 (4/8)	50.0 (1/2)	0.0 (0/1)
5. 摂食動作	21.9 (7/32)	48.6 (17/35)	55.9 (19/34)	38.2 (13/34)	56.0 (14/25)	61.9 (13/21)	14.3 (1/7)	60.0 (6/10)
6. 着衣、身の回りの動作	42.9 (9/21)	40.0 (10/25)	61.5 (24/39)	61.1 (22/36)	63.3 (19/30)	69.7 (23/33)	42.9 (3/7)	60.0 (3/5)
7. 寝床での動作	38.5 (20/52)	40.8 (20/49)	65.8 (25/38)	48.5 (16/33)	44.4 (4/9)	37.5 (6/16)	- (0/0)	0.0 (0/2)
8. 歩行	34.8 (16/46)	28.2 (11/39)	46.9 (15/32)	40.5 (17/42)	33.3 (7/21)	57.9 (11/19)	- (0/0)	- (0/0)
9. 階段登り	45.0 (18/40)	40.0 (14/35)	64.7 (11/17)	76.5 (13/17)	72.0 (18/25)	63.3 (19/30)	61.5 (8/13)	70.0 (7/10)
10. 呼吸(1) 呼吸困難 ^{a)}	20.2 (20/99)	25.0 (25/100)						
10. 呼吸(2) 起座呼吸 ^{a)}	9.1 (9/99)	9.0 (9/100)						
10. 呼吸(3) 呼吸不全 ^{a)}	8.1 (8/99)	3.0 (3/100)						

割合 (%) (最終評価時に投与前スコアより悪化した被験者数 / 投与前スコア別の該当被験者数)

太字: 悪化を認めた被験者数割合が、本剤群でプラセボ群よりも低かった項目

a) 呼吸(1)～(3)のいずれかの項目で投与前スコア 3 点以下の患者は組み入れ時に試験の対象から除外された。

次に申請者は、ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした MCI186-18 試験 (5.3.5.1-4) における同割合 (表 34) を提示し、言語、唾液分泌及び嚥下に関して、投与前スコア 4 点の集団においては、悪化した被験者の割合が本剤群でプラセボ群を下回っており、本剤投与により機能が維持される傾向が示唆されたことを説明した。なお申請者は、MCI186-18 試験では投与前スコアごとの評価例数が非常に限られることから、投与前スコア 1 点以上の集団で集計したところ、12 項目中 7 項目において、悪化した被験者の割合が本剤群でプラセボ群を下回っていたことを説明した。

表 34 ALSFRS-R の各項目における投与前スコア別の悪化が認められた被験者の割合 (MCI186-18 試験、FAS)

投与前スコア 投与群	4 点		3 点		2 点		1 点		1 点以上	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
1. 言語	50.0 (5/10)	20.0 (1/5)	0.0 (0/2)	60.0 (3/5)	- (0/0)	50.0 (1/2)	- (0/0)	- (0/0)	41.7 (5/12)	41.7 (5/12)
2. 唾液分泌	25.0 (3/12)	11.1 (1/9)	- (0/0)	0.0 (0/1)	- (0/0)	0.0 (0/2)	- (0/0)	100.0 (1/1)	25.0 (3/12)	15.4 (2/13)
3. 嚥下	60.0 (6/10)	33.3 (3/9)	0.0 (0/1)	66.7 (2/3)	0.0 (0/1)	100.0 (1/1)	- (0/0)	- (0/0)	50.0 (6/12)	46.2 (6/13)
4. 書字	33.3 (1/3)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)	16.7 (1/6)	66.7 (2/3)	100.0 (1/1)	100.0 (1/1)	33.3 (1/3)	50.0 (5/10)	33.3 (4/12)
5. 摂食動作	100.0 (1/1)	0.0 (0/1)	50.0 (2/4)	50.0 (2/4)	0.0 (0/2)	50.0 (1/2)	66.7 (2/3)	100.0 (2/2)	50.0 (5/10)	55.6 (5/9)
6. 着衣、身の回りの動作	- (0/0)	- (0/0)	0.0 (0/1)	33.3 (1/3)	100.0 (3/3)	0.0 (0/1)	100.0 (5/5)	60.0 (3/5)	88.9 (8/9)	44.4 (4/9)
7. 寝床での動作	0.0 (0/1)	- (0/0)	100.0 (3/3)	25.0 (1/4)	50.0 (1/2)	40.0 (2/5)	33.3 (2/6)	0.0 (0/3)	50.0 (6/12)	25.0 (3/12)
8. 歩行	100.0 (3/3)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	60.0 (3/5)	33.3 (1/3)	33.3 (1/3)	0.0 (0/4)	0.0 (0/3)	41.7 (5/12)	33.3 (4/12)
9. 階段登り	- (0/0)	- (0/0)	80.0 (4/5)	0.0 (0/1)	- (0/0)	66.7 (2/3)	0.0 (0/1)	40.0 (2/5)	66.7 (4/6)	44.4 (4/9)
10. 呼吸(1) ^{a)b)}	16.7 (2/12)	30.8 (4/13)							16.7 (2/12)	30.8 (4/13)
10. 呼吸(2) ^{a)b)}	0.0 (0/12)	23.1 (3/13)							0.0 (0/12)	23.1 (3/13)
10. 呼吸(3) ^{a)b)}	0.0 (0/12)	23.1 (3/13)							0.0 (0/12)	23.1 (3/13)

割合 (%) (最終評価時に投与前スコアより悪化した被験者数 / 投与前スコア別の該当被験者数)

太字: 悪化を認めた被験者数割合が、本剤群でプラセボ群よりも低かった項目

a) 呼吸(1): 呼吸困難、呼吸(2): 起座呼吸、呼吸(3): 呼吸不全

b) 呼吸(1)~(3)のいずれかの項目で投与前スコア 3 点以下の患者は組み入れ時に試験の対象から除外された。

機構は、表 32～表 34 より、本剤は比較的病態が進行していない機能に対してより高い有効性を示す可能性が示唆されていると考える。また機構は、ALS 重症度分類が 3 度以上等の病態が進行した患者においても、機能が一定程度維持されている項目においては、本剤が有効性を示す可能性はあるのではないかと考えられたが、投与前 ALSFRS-R スコアごとの評価例数が少ないため明確な結論を導くことは困難であり、これらのデータに基づき ALS 重症度分類が 3 度以上の患者における有効性が確認されたと判断することはできないものとする。したがって機構は、ALS の病態が進行している ALS 重症度分類が 3 度以上及び呼吸機能が低下した患者における有効性については、製造販売後においても十分な情報収集が必要であり、適切な外部対照と比較する等の手法を用いて検討を行い、当該情報を医療現場にフィードバックする必要があると考える。

なお、上記の機構の考えは、専門委員より支持された。

(3) 用法・用量について

専門協議では、本剤の用法・用量に関する基本的な考え方(審査報告(1)「Ⅱ.3.(ii)＜審査の概略＞(5)用法・用量について」の項参照)は専門委員より支持された。

なお機構は、本剤の用法・用量について、第 1 クールと第 2 クール以降の投与方法がより明確になるよう、以下のように整備することが適切と判断した。

[用法・用量]

① ラジカット注 30 mg:

通常、成人に 1 回 2 管(エダラボンとして 60 mg)を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。

本剤投与と休薬の組み合わせを 1 クールとし、これを繰り返す。通常、第 1 クールは 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与した後 14 日間休薬する。

② 同点滴静注バッグ 30 mg:

通常、成人に 1 回 2 袋(エダラボンとして 60 mg)を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。

本剤投与と休薬の組み合わせを1クールとし、これを繰り返す。通常、第1クールは14日間連日投与した後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与した後14日間休薬する。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II.3.（ii）＜審査の概略＞（7）製造販売後の対応について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表35に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表36に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群） 肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸） 血小板減少・顆粒球減少 播種性血管内凝固症候群（DIC） 急性肺障害 横紋筋融解症 ショック・アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> 神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ALS重症度分類3度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期予後に対する影響（ALS） 		

表36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（ALS） 特定使用成績調査（ALS） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（ALS） 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（ALS） 患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（ALS） 在宅投与に関する安全性対策

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、ALS患者を対象として、表37に示す特定使用成績調査を実施するとともに、本剤の長期予後に対する影響（臨床的イベント①及び②）については適切な外部対照と比較する等の手法を用いて検討を行う計画であることを説明した。なお申請者は、700例の登録症例数のうち約半数が「ALS重症度分類が3度以上の患者」及び「%FVCが80%未満の患者」に該当することになると考えられ、当該部分集団における長期予後に対する影響についても一定の検討が可能と考えられることを説明した。

表 37 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	ALS 患者での使用実態下における安全性及び有効性並びに長期予後に関する情報を収集し、評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない ALS 患者
観察期間	最大 5 年間 ^{a)}
予定症例数	700 例（登録症例数） ^{b)}
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、体重、入院／外来の別、合併症、罹病期間、初発症状、孤発性／家族性の別、病型、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準、ALS 重症度分類、投与開始時の%FVC、ALSFRS-R スコア等） 本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間、各クールでの投与日数、入院／外来／在宅の別等） 併用薬、併用療法 有害事象の発現状況 臨床検査 臨床的イベント①（死亡、永続的な人工換気導入）の発現日 臨床的イベント②（経管栄養導入、胃瘻造設、間接的非侵襲的換気補助導入、気管切開、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、独立で寝返り不能）の発現日 ALSFRS-R

a) 安全性に関する情報及び「ALS 治療に関連する併用薬」以外の併用薬に関する情報は 1 年間、ALSFRS-R 及び臨床的イベント②の発現状況並びに ALS の病勢進展の抑制を目的としない「ALS 治療に関連する併用薬」に関する情報は 1.5 年間の観察期間とする。また、臨床的イベント①については、本剤の投与を中止した症例（ただし、最低 3 クールの投与を完了した症例に限る）も投与開始から最大 5 年間観察する。

b) 臨床試験成績より、本調査の脱落率は年間約 10%と想定され、ALS 重症度分類が 1 及び 2 度の患者が 350 例登録された場合、1.5 年間観察例は 300 例程度、5 年観察例は 200 例程度と推定されている。なお、臨床的イベント①に関して、ALS 重症度分類が 1 及び 2 度の患者における 2 年生存率を 60%、本剤による生存期間延長を 0.5 年（ハザード比 0.7）と仮定した場合、目標症例数 188 例で外部対照との差を検出可能であり（検出力 80%）、臨床的イベント②に関しては、イベント非発現率を 40%、本剤投与時のハザード比を 0.7 と仮定した場合、症例数 228 例で外部対照との差を検出可能である（検出力 80%）。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の ALS における機能障害の進行抑制に対する有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の改善すべき事項が認められたため、当該実施医療機関の長に通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験審査委員会の運営に係る不備（迅速審査を行う条件の不遵守）
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（トレーニングを受講していない治験分担医師による ALSFRS-R の評価、治験薬投与にかかる規定の不遵守、検査実施日の許容範囲の不遵守、中止基準の不遵守）

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
13	1	2 週間の観察期間	2 週間の休薬期間
19	3	約 2 週間連日の点滴静注	2 週間のうち 10 日間の点滴静注

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおり整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品としての申請であることから、今回追加される効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
（下線部今回追加）

[用法・用量] ① ラジカット注 30 mg:

1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
通常、成人に 1 回 1 管（エダラボンとして 30 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。
発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
通常、成人に 1 回 2 管（エダラボンとして 60 mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。
本剤投与と休薬の組み合わせを 1 クールとし、これを繰り返す。通常、第 1 クールは 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与した後 14 日間休薬する。

② 同点滴静注バッグ 30 mg:

1. 脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善
通常、成人に 1 回 1 袋（エダラボンとして 30 mg）を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。
発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
通常、成人に 1 回 2 袋（エダラボンとして 60 mg）を、60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う。
本剤投与と休薬の組み合わせを 1 クールとし、これを繰り返す。通常、第 1 クールは 14 日間連日投与した後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与した後 14 日間休薬する。

（下線部今回追加）

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。