

承認内容の要旨

一般名： ピラセタム
販売名： ピラセタム「UCB」
 ミオカーム内服液
 ミオカーム内服液「大鵬」
承認取得者名： ユーシービージャパン株式会社
 大鵬薬品工業株式会社

承認日： 平成 11 年 9 月 22 日

効能・効果：

皮膚性ミオクローススに対する抗てんかん剤などとの併用療法

調査報告書

平成11年4月26日
新医薬品第三調査会

調査	一般名	ピラセタム
品目	販売名	ピラセタム「UCB」、ミオカーム内服液、ミオカーム内服液「大鵬」
輸入承認を申請した会社名		ユーシービージャパン株式会社、大鵬薬品工業株式会社
<p>調査の概要</p> <p>本薬はベルギーのユーシービー社で開発された環状γ-アミノ酪酸誘導体である。本薬は記憶障害、眩暈、注意力や集中力の低下、情緒不安定等の改善の適応で平成8年10月現在、ヨーロッパ、中近東、中南米、アジア諸国等80カ国で承認されている。また、ベルギー、ドイツ、イギリス等9カ国においてミオクロノスに対する効能が承認されている。今回、「皮質性ミオクロノスに対する抗てんかん剤などとの併用療法」を効能・効果として、大鵬薬品工業株式会社及びユーシービージャパン株式会社により輸入承認申請がなされた。ミオクロノスは多様な病因による一連の筋肉群の急速・短時間の不規則な不随意的収縮を意味し、本薬の適応対象となる患者数は年間3～5千人程度と推定されている。本薬は平成5年11月15日に希少疾病用医薬品に指定されている。</p> <p>原薬の規格及び試験方法については、類縁物質等の規格値を実測値に基づいて再検討すること等を求め、回答を了承し、規格及び試験方法は適切に設定されたと判断した。</p> <p>製剤の規格及び試験方法については、内服液剤であることから微生物限度試験の設定を求め、新たに提出された規格及び試験方法は適切に設定されたと判断した。</p> <p>原薬の安定性については、「 」の保存条件において、25℃で5年間安定で必要な品質が保持されると判断した。</p> <p>製剤の安定性については、「 」で25℃、36ヶ月間安定で必要な品質が保持されると判断した。</p> <p>急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用い、経口投与により実施された。イヌの5000mg/kg以上の投与群で嘔吐又は軟便が発現した以外に異常を認めず、LD₅₀値はいずれの動物種でも10000mg/kg以上であった。</p> <p>亜急性及び慢性毒性試験は、マウス、イヌ及びラットを用い経口投与により検討された。マウス4週間混餌経口投与では、1000 mg/kg/日(投与開始後2週より7500 mg/kg/日に増量)、2500 mg/kg/日、5000mg/kg/日各投与群に変化が認められなかったことから、無毒性量は5000mg/kg/日以上と推定された。イヌ13週間強制経口投与では、800mg/kg/日、2000mg/kg/日、5000mg/kg/日を設定し、2000mg/kg/日以上の投与群で嘔吐、軟・水様便の発現頻度の増加が認められた。更に</p>		

5000mg/kg/日投与群では、流涎、摂水量及び尿量の増加、尿中電解質の減少が認められたことから、無毒性量は、800mg/kg/日と推定された。ラット 78 週間混餌経口投与では、270 mg/kg/日、800 mg/kg/日、2400mg/kg/日を設定し、2400mg/kg/日投与により摂水量の増加及び体重増加抑制が見られたことから、無毒性量は 800mg/kg/日と推定された。イヌ 52 週間強制経口投与では、低用量(500mg/kg/日投与)、高用量(1000mg/kg/日、3000mg/kg/日、6000mg/kg/日、10000mg/kg/日投与)群を設定した。高用量群に嘔吐、軟・水様便の発現頻度の増加、尿量増加、尿比重低下が認められたため、無毒性量は、500mg/kg/日と推定された。

依存性試験は一般薬理作用、薬理学的試験及び亜急性・慢性毒性試験の結果、及び類似構造を有するアニラセタムには身体依存性がないことが報告されている等の理由により実施していない。

抗原性試験は、本薬は経口剤であり、亜急性・慢性毒性試験で呼吸器症状、皮膚症状等のアレルギー症状が認められなかったことから実施していない。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験を実施し、結果はいずれも陰性であった。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施されたが、本薬のがん原性は認められなかった。なお、長期投与において、雄ラットの腎に癒痕化等の変化が見られた。

また、本薬の分解物のラットを用いた単回及び2週間反復投与毒性試験では、2000mg/kgの用量においても毒性所見は見られず、復帰突然変異試験及び染色体異常試験では、変異原性は認められなかった。

調査会では、ラット 78 週間反復投与毒性試験において、対照群を含め各投与群の動物に腎盂腎炎などの腎障害や死亡例がみられたことについての説明を求めた。これに対し申請者は、腎盂腎炎などの腎障害及びそれに起因すると思われる死亡例は自然発症によるものであり、それ以外の死亡例は、長期反復投与において通常認められる腫瘍性病変であると説明し、調査会はこれを了承した。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギ（器官形成期投与試験）を用いて経口投与で行われた。全て昭和 60 年以前の国外のデータであり、毒性量はいずれも検討量(2000~2700mg/kg/日)以上であった。調査会ではこれらの結論の妥当性につき検討を行い、不明な点の説明や記載の追加を求め、概要の変更が行われた。

本薬の薬効を裏付ける試験は尿素誘発ミオクローヌスモデルや自然発症てんかんラットを用いて行われ、本薬は前者のミオクローヌスを抑制し、後者の強直性痙攣や欠神様発作を抑制することが示された。また、本薬は脳の膜標本でグルタミン酸の受容体結合に対して弱い阻害作用を示したが、その他の神経伝達物質の受容体に対する作用は生じなかった。

調査会では、尿素誘発ミオクローヌスモデルにおける本薬の抑制作用の用量依存性、抗てんかん薬との併用効果を確認するように求めたが、いずれも明確な効果は確認できなかった。

ミオクローヌスの病態そのものが十分に解明されておらず、病態モデルとして確立した実験動物モデルも無いことから、上記の試験では本薬の作用が十分に裏付けられたとは言い難いと判断された。

本薬の吸収・分布・代謝・排泄は、ラット、イヌ、マウス及びヒトにおいて検討された。

^{14}C 標識の本薬をラットに絶食下单回経口投与後、1時間で C_{max} に到達した。イヌに摂食下下单回経口投与すると絶食下に比して C_{max} の低下、 T_{max} 及び半減期の遅延が見られた。マウスにおける単回経口投与後の体内動態に性差は見出されなかった。

ラットに ^{14}C 標識体を単回経口投与後の放射能は、胃、腸、肺、脾臓、腎髄質及び精嚢に高濃度に分布したが、血漿中と同程度の半減期(1.6~2.1時間)で消失した。脳内の最高濃度到達時間は血漿の T_{max} よりも遅く、半減期も約2倍大きかった。サルに単回経口投与後の脳内濃度は、大脳皮質、海馬、視床、視床下部下垂体、松果体、及び小脳皮質に高い分布を示した。本薬のウシ血清アルブミン(BSA)への結合はほとんど認められなかった。ラット胎児への移行が見出されたが、投与後24時間で検出限界以下となった。

ラット、イヌともに代謝物は認められず、ラットに単回経口投与後48時間までに、尿中には未変化体として97%が排泄され、胆汁排泄率は1%であった。

健康成人に単回経口投与後の吸収は速やかであり、AUCは投与量に比例して増加し、半減期は4.6~5.6時間であった。また、1日3回7日間反復経口投与後の血漿中濃度に蓄積性は認められなかった。静脈内投与に対する経口投与後の Bioavailability は95~103%であった。代謝物は動物と同様に検出されなかった。腎障害患者及び高齢者においてクレアチニンクリアランスの低下に伴い、本薬の消失速度の低下が見られた。

調査会では、ラット及びイヌに経口投与後の消失半減期が食餌摂取により遅延した理由を求めたが、当初食餌成分への本薬の吸着が吸収へ影響したことが原因という吸収と消失の過程を混同した回答がなされたために、さらに詳細な回答を要求し、その結果、摂食により半減期が変化するのではなく、吸収時間が長くなったことが半減期算出に影響を及ぼしたという推察がなされ、これを了承した。蛋白結合率をBSA以外でも検討することを要求したが、ラット、イヌ及びヒト血清蛋白への結合率を求め、いずれも10%以下の低い結合率であることが示された。欧米人と日本人との間に本薬の薬物動態に差がないことが述べられているが、実際の成績を示すことを要求し、日本人と英国人の単回静脈内と単回経口投与時の薬物動態パラメータが提出され、比較した結果、人種差はほとんどないことが示された。調査会は以上の追加結果を含めた回答について了承した。

臨床試験は本邦では健康成人80例、ミオクローヌス96例(うち第Ⅱ相オープン試験60例、長期投与試験36例)の合計176例を対象に行われた。

第Ⅰ相試験はまず健康成人男子32例を対象に単盲検法で800mg~6400mgまで、静脈内単回投与試験が行われ、頭痛、ふらつきなどが認められたが安全性の上で特に問題となる所見はなかった。次に同様に静脈内反復投与試験が3200mg/回、6400mg/回の1日3回投与16例、6400mg/回の1日3回、7日間の反復投与8例(いずれもプラセボ群を含む)で施行されたが、頭痛1例、血管痛1例が認められた他、理学的検査、心電図、脳波、神経学的検査、心理作業検査では特記すべき異常所見は認められなかった。また蓄積性も認められず、安全性に問題ないことが確認された。さらに同様の対象24例(内プラセボ6例)に3200mg~6400mg/回の単回経口投与と6400mg/回の1日3回、7日間の反復経口投与が行われたが、本薬に起因する自覚症状は認められず、上記諸検査でも本薬

に起因すると思われる異常所見は認められず、1日19.2gまでの安全性が確認され、第Ⅱ相試験へ移行することは妥当と判断された。

本邦における第Ⅱ相試験は、本薬のミオクローヌスに対する至適投与量と有効性及び安全性を確認することを目的としてオープン試験法で実施された。対象疾患は脊髄性ミオクローヌスを除外したミオクローヌスを有する患者で60例が登録され、うち安全性解析対象例数53例、有効性解析対象例数53例、投与量別層別解析対象例数51例であった。投与量としては、外国で実施された試験では、投与量の設定方法として、6~12g/日から開始し、1~2週間で12~24g/日に増量する方法がとられていたことから、1日12gより開始し、3~4日毎に3gずつ増減し、至適用量を求めた上で4週間の維持療法が行われた。その際抗てんかん剤等の併用薬剤は投与量を変更せず継続された。患者は男女ほぼ同数、平均年齢は43.4歳、日常生活活動（ADL）は介助不要及び介助により自立可能が77.3%、ミオクローヌスの分類では皮質性のミオクローヌスが66.0%であった。

維持量としては15~21g/日が83.0%で、内訳は15g/日投与が22.6%、18g/日投与が28.3%、21g/日投与が32.1%であり、ミオクローヌス評価指数の全ての項目で投与前に比較して有意な改善が認められ、ミオクローヌス発現頻度及び強度の抑制が認められた。また、精神症状に関しては睡眠障害、自発性の低下、集中力障害、憂鬱の項目で投与前に比較して重症度の有意な低下が認められ、不安焦燥、易怒粗暴、感情失禁、記憶障害、異常行動では有意な変化は見られなかった。

安全性に関しては、全く安全が38例71.7%、副作用により中止が2例3.8%であり、中止した2例のうち1例は、元来の血小板数低値のさらなる低下及び白血球数の減少を示した症例であり、投与中止により回復している。また、他の1例は、白血球数の減少と食欲不振を示した症例であり、投与中止後1カ月でも血液生化学所見に変化が認められないことから本薬の副作用ではないと判断されている。

長期投与試験は、第Ⅱ相試験で有用性が認められた36例で実施された。投与期間は6カ月~1年が6例、1年~2年が23例であり、平均投与日数は388.1日であった。全てのミオクローヌス評価指数が2年後においても有意に低下しており、安全性についても特記すべき問題点はなかった。なお長期投与試験の患者背景では皮質性ミオクローヌスが有意に高くなっており、本薬が皮質性ミオクローヌスに効果が高いことを反映していると考えられた。

なお、第Ⅲ相試験に関しては、本疾患の特性上患者数が少なく施行困難であり、また英国で実施された二重盲検交叉試験の成績と本邦での第Ⅱ相試験成績との間で整合性のあることが確認されたとして実施されなかった。

調査会では、本邦において二重盲検比較試験が実施されていないことから、英国で実施された皮質性ミオクローヌスに対するプラセボを対照とした二重盲検交叉試験成績について精査した。

この試験における用量検索期間の開始時及び交叉法試験期間の開始時、2週間後、4週間後のミオクローヌス評価指数について、プラセボ先行投与群と本薬先行投与群ごとに、順序効果、時期効果等を詳細に説明させ、また、交叉法で実施したことの妥当性、本薬先行投与群においてミオクローヌス評価指数が増加した症例に対しての説明がなされた。さらに、交叉法で実施したことについては、被験者のランダム化、持ち越し効果、治験中の疾患の自然変動及び休薬による重積効果の観点から説明がなされ、これらを了承した。また、英国で実施された二重盲検交叉法試験では皮質下性ミオクローヌスは試験対象となっていないこと、また、本邦では皮質下性ミオクローヌスに対す

る本薬の有効性は18例の結果で判断されているが、この18例中病態不明が15例含まれ、本薬の有効性は十分証明されていないこと、さらに、本邦での第Ⅱ相試験において有効性評価可能症例53例中44例に何らかの抗てんかん薬が併用されており、本薬の単独投与での効能・効果には疑問があること等から、当初申請された効能・効果である「皮質性ミオクローヌス及び皮質下性ミオクローヌス」から皮質下性ミオクローヌスを削除するよう再検討を要請した。それに対して、皮質下性ミオクローヌスへの効果の検討は不十分であること等、調査会意見を認め、効能・効果を「皮質性ミオクローヌスに対する抗てんかん剤などとの併用療法」と改めるとの回答がなされ、これを了承した。

また第Ⅰ相試験では19.2g/日までしか安全性が確認されていないが、第Ⅱ相試験では24g/日まで投与していることに対して説明を求めたところ、外国での忍容性に対する臨床試験結果から安全であると考えられ、また、治験担当医師にも注意深く増量するよう指示を徹底していたとの回答がなされこれを了承した。

また、本薬中止後ミオクローヌスの重積などがみられることから、そのリバウンド対策を指示したところ、使用上の注意において詳細な中止方法が示されたのでこれを了承した。

さらに本薬については、本邦において盲検性を確保した臨床試験が実施されておらず、また、希少疾病用医薬品であり、臨床試験における症例数も少ないことから、市販後もその有効性、安全性を確認することが必要と考えられその調査計画書を提出させ確認のうえ了承した。

調査会では、以上のような審議を踏まえ、効能・効果、用法・用量、使用上の注意を整備し、以下の条件を付した上で本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。原体及び製剤は、毒薬及び劇薬には該当しない。

(承認条件)

再審査期間中は全症例を市販後調査の対象として集計結果を報告すること。また、有効性及び安全性の再確認と本薬中止後の症状悪化の有無の確認のための特別調査を実施すること。