

衛研究第 2400 号  
平成 12 年 5 月 1 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]： タルチレリン水和物、セレジスト錠5

[一般名]： タルチレリン水和物

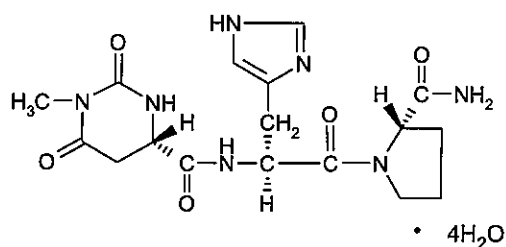
[申請者]： 田辺製薬株式会社

[申請年月日]： 平成11年4月16日（製造承認申請）

[剤型・含量]： 1錠中、タルチレリン水和物として5mg含有する素錠

[申請区分]： 医療用医薬品(1)（新有効成分含有医薬品）

[化学構造]：



化学名：

(日本名) (-)-N-[(S)-ヘキサヒドロ-1-メチル-2,6-ジオキソ-4-ピリミジン-5-イルカルボニル]-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド 四水和物

(英名) (-)-N-[(S)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-pyrimidinylcarbonyl]-L-histidyl-L-prolinamide tetrahydrate

[特記事項]： 希少疾病用医薬品（指定日：平成5年11月15日）

[審査担当部]： 審査第二部

## 審査結果

平成 12 年 4 月 28 日

[販 売 名]： タルチレリン水和物、セレジスト錠 5

[一 般 名]： タルチレリン水和物

[申 請 者]： 田辺製薬株式会社

[申請年月日]： 平成 11 年 4 月 16 日（製造承認申請）

### [審査結果]

提出された承認申請資料からは、脊髄小脳変性症（SCD）患者を対象とした第Ⅲ相試験において、投与28週後の全般改善度及び運動失調症候概括改善度に有意差が認められたが、個々の運動失調症候症状別項目では改善が認められていない。一方、嚥下障害については有意性が認められており、嚥下機能が臨床的に重要な意味を有する項目であること及びSCDは確実に病状が悪化する難病であることから、この項目の承認前の検証試験の実施を求めず、市販後調査でデータを集めることが適当と判断した。また、本薬は希少疾病用医薬品であり、SCDの運動失調に対し有効な経口剤が存在しない現況においては、本薬は臨床の現場に治療薬として供されることが適当であると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

### [効能・効果]

脊髄小脳変性症における運動失調の改善

### [用法・用量]

通常、成人にはタルチレリン水和物として1回5mgを1日2回（朝、夕）食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### [承認条件]

可能な限り全例を対象にした使用成績調査並びに有効性及び安全性の長期的評価を目的とする特別調査を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた情報については、添付文書への反映等随時適切な対応に努めること。

# 審査報告(1)

平成 12 年 4 月 17 日作成

## 1. 申請品目

[販 売 名]： タルチレリン水和物、セレジスト錠 5

[一 般 名]： タルチレリン水和物

[申 請 者]： 田辺製薬株式会社

[申請年月日]： 平成 11 年 4 月 16 日（製造承認申請）

[剤型・含量]： 1 錠中、タルチレリン水和物として 5mg 含有する素錠

[申請時効能・効果]：

脊髄小脳変性症の運動失調の改善および進展抑制

[申請時用法・用量]：

通常、成人にはタルチレリン水和物として 1 回 5mg を 1 日 2 回（朝、夕）食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

[特 記 事 項]： 希少疾病用医薬品

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ. 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

脊髄小脳変性症（SCD）は、小脳・脳幹・脊髄後索を中心に神経細胞の変性をきたす疾患で、臨床症状の中核は、しゃべりのもつれ、手足のふらつきなどの運動失調である。SCD は遺伝性の病型である Menzel 型（小脳以外に多系統に変性をきたすもの）、Holmes 型（ほぼ純粋に小脳萎縮のみをきたすもの）と、孤発性の病型である CCA（Cortical Cerebellar Atrophy）、OPCA（Olivo-Ponto-Cerebellar Atrophy）とに分かれ、その原因は長く不明であった。しかし遺伝性 SCD については、近年 Positional Cloning 等により、次々にそれらの遺伝子異常が解明され、CAG の 3 塩基対の伸長が原因であることが明らかになった。すなわちかつて Menzel 型とよばれていたものの中で、本邦にみられる病型は、SCA（spino-cerebellar ataxia）-1、SCA-2、SCA-3（Joseph 病）、DRPLA（Dentatorubropallidoluysian atrophy）、SCA-7 などに分類されるようになり、Holmes 型と呼ばれていたものの約半数は SCA-6（P/Q タイプカルシウムチャンネル  $\alpha_{1A}$  サブユニット（CACNA1A）遺伝子のエクソン 47 内の CAG リピートの伸長）であることが明らかになった。しかし SCA-6 以外の本邦における Holmes 型小脳失調症の原因遺伝子はまだわかっていない。またすべての病型においてこの CAG が長いほど、発症年齢が低くなること（Anticipation）が明らかになった。また孤発性 SCD についても OPCA に特徴的な glial inclusion がみつき、これが  $\alpha$ -Synuclein 抗体で染まることがわかり、OPCA の成因についても急速に解明されつつある。孤発性である CCA の中でも SCA6 が多く含まれていることが知られてきている。本邦の SCD 患者は 1 万人強と考えられており、そのうち約 40% が遺伝性であり、遺伝性 SCA のうち Joseph 病が最も多く、次いで SCA-6 が多い（厚生省特定疾患 運動失調症調査研究班報告書より）。また上記以外に、Friedreich 病（常染色体劣性遺伝、frataxin の GAA

塩基配列の異常伸長)、遺伝性痙性対麻痺(様々な遺伝形式がある)もSCDに分類されており、それぞれの遺伝子異常の解明が進んでいる。

しかしながら第Ⅱ相オープン試験(平成元年10月)が開始された頃はSCDの遺伝子異常は同定されておらず、遺伝性についてはMenzel型、Holmes型、またそれらの中で臨床的に鑑別可能な症例は、DRPLA、Joseph病と診断されていた。SCDの臨床経過については、遺伝子診断が可能となる以前の平成元年に、厚生省調査研究班が2,000例以上にわたる全国疫学調査を行っている。ここでは発症後の平均生存期間については調査されていないが、平均罹病期間は、OPCAが5.9年、Menzel型が10.1年、CCAが6.7年、Holmes型が9.7年であった。また移動に介助を要するなど、生活が自立できない割合はOPCAが約50%、Menzel型が約40%、CCA、Holmes型が約30%と報告されている。死因については45例中25例が、肺炎や窒息など、原疾患に伴う嚥下機能障害が関与していると思われるものである。

遺伝性SCDで明らかになったTriplet RepeatのうちCAGリピートはポリグルタミンをコードするが、これがどのような機序で系統的な神経変性をきたすかについては種々の説がある。DRPLA症例の剖検脳において病変の主座である小脳歯状核などに神経細胞核内封入体の存在が見出されており、ユビキチン化されたポリグルタミン凝集体が形成されていると考えられるようになり、これが病態機序の上で重要な役割を果たしているのではないかという考えが強くなってきている。この核内封入体はDRPLA以外にもHuntington病、Joseph病、球脊髄性筋萎縮症、SCA-7などで観察され、CAGリピート病に共通する現象として注目されている。SCA-1においてはAtaxin-1という蛋白をコードする遺伝子にCAG異常伸長がみられるが、この遺伝子異常をホモ接合にもつ、生後8週以降緩徐進行性の運動失調を呈するトランスジェニック(TG)モデルにおいて、病理組織ではプルキンエ細胞の減少とベルグマンガリアの増加が認められ、ヒトのSCDの臨床・病理と関連があると考えられている。さらにSCA-1トランスジェニックマウスを用いた最近の研究では、核エクスポートシグナルをAtaxin-1 cDNAに付加すると発症しなくなるという報告があり、ポリグルタミン鎖が核移行することが病態機序のうえで重要であるという説がある。また蛋白の折り畳みを調節する分子Chaperonを強制発現させることによりポリグルタミンの凝集を妨げることも報告され、将来のTriplet Repeat Diseaseの治療法はポリグルタミンの細胞障害機序の抑制に目標をおいて開発されることが期待される。

SCDの薬物療法としては、運動失調に対しては酒石酸プロチレリン(TRHの酒石酸塩)が唯一承認されている(昭和60年4月16日 脊髄小脳変性症効能追加)。TRHは下垂体からのTSH及びプロラクチンの分泌を介したホルモン作用に加え中枢神経系を介した作用を有し、動物実験では自発運動量の亢進、麻酔作用への拮抗作用、運動失調改善作用が認められている。しかし、全症例において有効ではなく、あくまでも対症療法であり神経変性を抑制する作用は有していない。また、自律神経症状のうち起立性低血圧に対してはドロキシドパが、排尿困難に対しては $\alpha$ 遮断薬(排尿筋外尿道括約筋協調不全による尿閉の場合)や抗コリン薬(無抑制収縮による失禁の場合)が用いられている。日常生活の中でのリハビリテーションやさまざまな工夫により、残された機能をできるかぎり長く持続させることも大切であると考えられている。

SCDは運動失調、特に歩行障害が現れ、緩徐に進行することから長期間の治療を要する神経変性疾患で、末期に至るまで外来通院するケースが多い。従って、経口投与可能で入院あるいは毎日の通院が不要となり、長期間にわたる下垂体-甲状腺系の亢進に伴う種々の副作用を相対的に軽減できる薬剤の開発が望まれている。

本薬は、田辺製薬株式会社により、TRHの中樞作用を有しホルモン作用の少ない経口投与可能な誘導体として開発がなされたものであり、平成5年11月15日にSCDに対する希少疾病用医薬品として指定された。他の神経疾患（脳血管障害後遺症、パーキンソン症候群等）についてもパイロット試験が行われたが、有効性が示されなかったとしてこれらに対する開発は中止された。なお、現在までに海外での開発はなされていない。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬タルチレリン水和物は、4水和物であり、分子内に3つの不斉炭素をもつ光学活性体である。本薬は水、エタノール（99.5）及び酢酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。また、pHが1～9の範囲内では、いずれの水溶液に対しても溶けやすい。本薬に関して、  
は認められていない。また、本薬は、高湿度条件（  
）においても殆ど吸湿性はみられないが、低湿度条件（  
）では理論値の約 %に相当する水分が失われた。本薬の絶対構造に関して、合成工程で使用する原料の絶対構造及び本薬のX線結晶構造解析の結果から、  
であることが確認された。本薬と3種のエピマー（  
）とは  
によって、本薬とエナンチオマー（  
）とは、  
によって分離可能である。なお、本薬の立体異性体7種は、いずれもマウスでの自発運動量増加作用、レセルピン低体温拮抗作用及びペントバルビタール拮抗作用を示さない。

原薬の規格試験項目として、性状（  
）、確認試験（  
）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質）、水分、強熱残分及び含量（  
）が設定され、また、製剤の規格試験項目として、性状（  
）、確認試験（  
）、純度試験（類縁物質）、重量偏差試験、崩壊試験及び含量（  
）が設定された。

審査センターは、原薬及び製剤の純度試験（類縁物質）に関して、類縁物質総量のみ規格値を規定し、個々の類縁物質については規格値を規定しなかった妥当性を申請者に尋ねたところ、申請者から、原薬に関しては、

類縁物質が認められなかったことから、総量のみ規定することとしたとの説明がなされた。また、製剤に関しては、

類縁物質が存在したことから、これらについて、それぞれ個別の規格値を設定することとするとの回答が示された。

また、審査センターは、製剤に関して、原薬の含量が少ないことから、含量均一性試験を

設定するよう申請者に求めたところ、申請者から、製剤5ロットの含量均一性試験結果が提出され、結果に大きなばらつきを認めなかったこと、及びその定量結果が重量偏差試験結果から推定された含量と同等の値であったことから、重量偏差試験の結果から含量均一性の評価が可能と考えられ、含量均一性試験を新たに規格として設定する必要はないと考えたとの回答が得られた。これに対して、審査センターは、含量均一性試験の代わりに重量偏差試験が適用できるのは、主薬と添加剤の混合が十分に行われ、重量と含量が比例すると見なされる場合であることから、申請者に対して、混合R.S.D.が十分低いことを示す等、実際のデータについて、詳細な説明を求めている。

さらに、審査センターは、製剤に関して、溶出試験の代わりに崩壊試験を規格として設定した妥当性について、詳細な説明を申請者に求めたところ、申請者からは、①原薬は水に溶けやすく、製剤からの溶出も速やかであること、②本剤の溶出速度にpH依存性が認められないこと、③長期保存試験において、本剤の溶出速度が経時的に変化しなかったこと、及び④本剤は素錠であり、かつ溶出試験（ ）において、目視により確認された崩壊時間とほぼ同時に溶出率が100%に達し、本剤が崩壊律速性の製剤であると判断されたことから、本剤については、溶出試験の代わりに崩壊試験を規格として設定したとの回答が示された。これに対して、審査センターは、製剤の崩壊試験の規格値設定根拠を、生物学的同等性保証の観点から説明するよう申請者に求めたところ、ヒトに本剤を投与した際の最高血漿中タルチレリン濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は約3時間であり、設定された崩壊試験の規格限度値に比べて十分長いことから、規格限度値の範囲内では、本剤の崩壊時間がバイオアベイラビリティ (BA) に大きく影響する可能性は少ないと判断したとの回答が得られた。この回答に対して、審査センターは、崩壊試験の規格限度値は、製剤の品質確保の観点から、実測値に基づいて設定するよう再検討することを申請者に求めている。

その他、審査センターは、原薬の確認試験を とするよう申請者に求めたところ、適切に改められたことから、これを了承した。また、原薬の の規格は、原薬製造工程の正常・異常の指標としての意義も持つことから、実測値に基づいて規格値を設定するよう申請者に求めている。

#### ハ、安定性に関する資料

原薬に関して、無色瓶中、密栓状態で、室内散光 (200~1,200lux)、室温 (7~30℃)、なり行き湿度 (13~91%R.H.) の条件において、長期保存試験 (36カ月) が実施された結果、水分を含めて、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、安定であった。この結果から、原薬を室温で保存する時、長期間安定であると考えられた。

製剤に関して、予備安定性試験の結果から、2種の最終包装形態間では、ガラス瓶・密栓包装の製剤がPTP (ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)・アルミニウム袋包装の製剤に比べて保存条件の影響を若干受けやすい可能性があることと判断されたことから、長期保存試験 (室内散光、25℃、なり行き湿度) は、ガラス瓶・密栓包装品について実施された。36カ月保存の結果、類縁物質の僅かな増加を認めたが、その他の測定項目においては経時変化を認めず、安定であっ

た。また、ガラス瓶・密栓包装品を対照に、PTP（ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔）・アルミニウム袋包装品の相対比較試験（暗所、40℃、75%R.H.）が実施され、3カ月保存の結果、両包装形態において、僅かな硬度の上昇及び僅かな類縁物質の増加を認めた。しかしながら、類縁物質の増加がPTP（ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔）・アルミニウム袋包装品で少なかった点以外は、いずれの測定項目においても、両包装形態間で安定性の差異は認められなかった。以上の結果から、製剤は、いずれの最終包装形態においても、通常の流通条件において長期間安定であると判断された。

審査センターは、原薬及び製剤の苛酷試験に関して、経時的な変化が認められた項目については、変化があったことを明確にした上で、それについて十分な考察を行うよう申請者に指摘し、適切な対応がなされたことから、これを了承した。

## 二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて実施された。

単回経口及び皮下投与による LD<sub>50</sub> 値はマウス及びラットで雌雄ともに 5,000mg/kg より大きかった。単回静脈内投与による LD<sub>50</sub> 値はマウスでは雌雄ともに 2,000mg/kg より大きく、ラットでは雄で 799mg/kg、雌で 946mg/kg であった。またイヌにおける最小致死量は、単回経口投与では雌雄ともに 2,000mg/kg より大であり、単回静脈内投与では雄で 1,000mg/kg より大、雌で 500mg/kg であった。ラットに 300mg/kg 単回経口投与した時の血清の薬物動態パラメータは C<sub>max</sub> が 4,000ng/mL 以上、AUC が 9,000ng・hr/mL 以上と考えられた。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験はラット及びイヌを用いて、経口投与にて実施された。主な毒性所見は体重増加抑制及び甲状腺重量の増加であった。またラットでは運動亢進、身繕い、身震い (wet dog shaking)、発情休止期の延長、唾液腺、副腎及び心重量の増加が、イヌでは嘔吐、流涎及び GPT の上昇がみられたが、いずれも回復性が認められた。亜急性毒性試験における無毒性量はラットでは 30mg/kg/日、イヌでは 0.5mg/kg/日であり、慢性毒性試験における無毒性量はラットでは 30mg/kg/日、イヌでは 1.5mg/kg/日であった。イヌに 1.5mg/kg/日反復経口投与した時の血清の薬物動態パラメータは C<sub>max</sub> が 150ng/mL 以上、AUC が 350ng・hr/mL 以上と考えられた。

審査センターではラットで見られた唾液腺、副腎及び心重量の増加と本薬投与との関連性について考察を求め、本薬の生物学的活性に関連した変化であり、類薬である TRH でも認められているとの回答を了承した。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、経口投与にて実施された。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、親動物において運動亢進及び wet dog shaking が認められた。また、本試験では雌雄親動物における受胎率が対照群を含めて低かったことから、生殖能・初期胚発生に対する影響は評価できなかった。無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して 1.5mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において運動亢進及び wet dog shaking が認められた。また、胚致死作用及び催奇形性はないと推察されたが、出生児 F1 において受胎率が



対照群を含めて低かったことから、次世代に対する影響は評価できなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して1.5mg/kg/日、母動物の生殖能に対して15mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物において呼吸促進、運動亢進及び一過性の体重増加抑制が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して1.5mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して15mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では母動物において wet dog shaking が認められたが、生殖能及び次世代の発生に対する影響はみられなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して1.5mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して15mg/kg/日と推定された。

審査センターではラット妊娠前及び妊娠初期投与試験及びラット胎児器官形成期投与試験において、対照群を含めて受胎率の低値が認められることから両試験の妥当性について説明を求め、再度確認試験を実施するとの回答を了承した。

依存性試験はラットを用いた場所嗜好性試験及び自己摂取試験が実施され、依存性を示唆する所見は認められなかった。

抗原性試験はモルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応、受身皮膚アナフィラキシー反応及びゲル内沈降反応が実施され、いずれも陰性であった。

遺伝毒性試験は、標準的組み合わせである細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であると考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて、強制経口投与にて実施され、がん原性を有する可能性は低いと考えられた。

局所刺激性試験は実施されていない。

強制劣化品のラット亜急性毒性試験で観察された所見は原薬とほぼ同様であり、遺伝毒性試験の結果は陰性であると考えられた。代謝物のマウス急性毒性試験における最小致死量は500mg/kg より大きかった。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

SCD は運動失調を主症候とした、小脳や脊髄の神経核や伝導路に病変をもつ神経変性疾患の総称であり、その原因については不明であったが、最近の分子遺伝学の進歩により遺伝子異常が同定され、それに伴い Burrigh ら (Cell 82: 937-948, 1995) 以来 SCA TG マウスに関する研究が進んでいる。しかし、薬理試験が開始された時期 (昭和 59 年当時) には本疾患の遺伝子異常も同定されておらず本症状を忠実に再現しうる動物モデルが存在しなかったことから、効力を裏付ける試験は、①脳幹の腹側被蓋野及び小脳の局所脳グルコース代謝率の低下と後肢失調による歩行時の転倒がみられるローリングマウスナゴヤ (RMN)、②脳幹の下オリーブ核及び登上線維 (オリーブ-小脳路) の一部変性により後肢のよろめき歩行がみられる 3-アセチルピリジン (3-AP) 処置ラット及び③脊髄における上行性及び下行性の神経伝達障害により後肢の運動障害がみられる脊髄圧迫ラットを用いて行われている。

運動失調モデル動物に対する影響——①本薬は、1~10mg/kg/dayの単回及び反復経口投与において用量依存的にRMNの運動失調改善作用を示した（指標：転倒指数、Dunnett型多重比較検定）。このとき本薬は脳幹腹側被蓋野で低下していた局所脳グルコース代謝率を正常マウスのレベルにまで上昇させたが、小脳では影響が認められていない。②3-AP処置ラットに反復経口投与したところ3mg/kg/day反復投与で22日目には、歩行速度の低下、歩長の短縮及び歩角の減少は3-AP処置群に比し有意に回復したものの（Scheffe型多重比較検定）、無処置対照群までの回復は全く認められていない。また、3-AP処置ラットにおける本薬の運動失調改善作用は、NMDA受容体拮抗薬のMK-801により完全に抑制された。③脊髄圧迫ラットの運動失調に対して、本薬は3及び10mg/kg/dayの反復経口投与で28日目以降、有意に神経症状スコアにおいて回復促進作用を示した（Scheffe型多重比較検定）。

これらの試験においてはTRHが比較のために用いられ、300mg/kg投与でも本薬ほどの効果は認められていない。審査センターではTRHが注射剤であるにもかかわらず経口投与されていることから十分な有効性が発現しているか説明を求めたところ、100mg/kgの反復投与によって作用発現がみられたという実験事実があるもののTRHの血漿中濃度が最小有効濃度に達していない可能性があるとの回答がなされている。

審査センターでは遺伝子変異に基づいた病型分類がなされ、SCA TGマウスが作成されていることなどから現在の知見に基づいた薬理試験の必要性について説明を求めた。申請者からは、TGマウスの研究は1995年のBurright以来進められてきているが、ヒトの病態の反映という点においてSCA-1 TGマウスやMJD (Machado-Joseph病)のTGマウスにおいては臨床で知られるような継代によるCAGリピートの増加 (Anticipation)は認められないものの、臨床・病理所見は類似しており、一方DRPLA TGマウスではCAGリピートの増加は認められるものの失調症状・病理所見の報告はない。このように、CAGリピートの増加を有し、なおかつ臨床・病理所見を再現するTGマウスは現在までのところ作成されておらず、また現在の技術水準では同程度の病状を示すTGマウスの集団の作成が困難であることから、現状で正確な薬効薬理試験を行うことは非常に困難であるとの説明がなされた。

中枢神経系に対する影響——本薬は0.3mg/kg以上の静脈内投与で、10mg/kgの十二指腸内投与でラットの屈曲反射を持続的に増強した。また、 $10^{-12}$ ~ $10^{-4}$ Mでラット胎児の脊髄腹側培養細胞において神経突起伸展を濃度依存的に促進させ、2mg/kg/dayの2週間反復腹腔内投与によりラット新生児の坐骨神経切断後の運動ニューロン変性を抑制したことから、神経栄養因子様の作用を有することが示唆された。サルを用いたポジトロン・エミッション・トモグラフィによる検討で、本薬は1mg/kgの静脈内投与でペントバルビタール処置で低下した局所脳グルコース代謝率を上昇させたが、正常対照群までの回復は認められなかった。また、正常ラットにおいて認められる本薬のペントバルビタール睡眠時間短縮作用が下垂体摘除ラットにおいても認められたことから、本薬の運動失調改善作用をはじめとする中枢作用は下垂体を介した作用ではないことが示唆された。

神経伝達物質に対する影響——本薬を自由行動下のラットに0.1~1mg/kg腹腔内投与したとき、海馬からのアセチルコリン (ACh)遊離を持続的に促進させたが、ラット海馬スライスに

において ACh 遊離に影響を及ぼさなかった (*in vitro*,  $10^{-4}$ M)。また、ACh の代謝回転を低下させる  $\gamma$ -ブチロラクトンを処置したラットにおいて蓄積した ACh を正常ラットのレベルに減少させた。本薬は側坐核のドパミン (DA) 遊離を持続的に促進させたが (1 及び 10mg/kg)、DA 神経終末のあるラット線条体及び側坐核スライスからの DA 遊離に影響を及ぼさなかった (*in vitro*,  $10^{-3}$ M)。また、10mg/kg で DA 代謝物である HVA 量 (側坐核) 及び DOPAC 量 (線条体) を増加させ、DOPA 量も増加させた (線条体)。セロトニン (5-HT) に対しても 10mg/kg で側坐核の 5-HIAA (5-HT 代謝物) 量及び 5-HTP (5-HT 前駆体) 量を増加させた。ノルアドレナリン (NA) 代謝に対しては、3mg/kg で視床下部の MHPG 量 (NA 代謝物) を増加させた。

受容体に対する影響——本薬は TRH 受容体への [ $^3$ H] methyl-TRH 結合に対して阻害作用を示し ( $IC_{50}$  値 =  $1.6 \pm 0.3 \mu$ M)、それ以外の受容体及びイオンチャンネルに対しては親和性を示さなかった。正常ラットの脳標本に対する受容体結合実験を行ったところ、視床下部、脳幹、大脳皮質、小脳及び下垂体前葉の TRH 受容体に対する本薬の親和性は TRH よりも低いことが示された。また、RMN において脳切片における TRH 受容体分布の検索がなされ、神経活動が低下している橋の腹側被蓋野を含む脳の多くの部位に存在が示唆され、本薬がこれらの受容体に対して結合する可能性が考えられた。しかし、オートラジオグラムにおける黒化度の指標は正常ラットと RMN において異なっていることから、TRH 受容体の分布の正常動物との違いについては不明である。

審査センターでは、SCD は小脳を中心とした変性疾患であるにもかかわらず、ACh の遊離等神経伝達物質に対する試験が小脳以外の部分で行われていることから、小脳における本薬の作用機序について説明を求めた。申請者からは、小脳へ投射している ACh、DA、NA 及び 5-HT 神経系の起始核である橋核、中脳腹側被蓋、青斑核、縫線核にも TRH 受容体が存在していることから、本薬は小脳皮質においても ACh、DA、NA 及び 5-HT 神経系を活性化させ、それにより小脳の機能が上昇し運動失調の改善につながると推察できるとの回答がなされ、推定作用経路が示された。審査センターでは、SCD は heterogeneous な疾患群であり、小脳変性による運動失調以外にも病型によっては錐体外路症状、錐体路症状などが複雑に絡んで運動機能障害をもたらすことから、SCD に対する作用機序の解明のためにはそれぞれの病型に適切な動物モデルが将来的に必要なと考えている。

一般薬理試験において自発運動亢進、体温上昇、血圧上昇、呼吸数・心拍数増加、消化管運動亢進などの中枢神経系の活性化に起因すると考えられる影響が認められている。また、TSH 分泌刺激作用は TRH よりも弱かった。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

##### 動物における成績

$^{14}$ C-標識体 3mg/kg を雄ラットに経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後 36 分で  $C_{max}$  (102ng/mL) に達した後、消失半減期 95 分で減少した。また、雄イヌでは 60 分に  $C_{max}$  (347ng/mL) に達した後、半減期 126 分で減少した。主な吸収部位は小腸であり、BA は雄ラットで 3.9%、

雄イヌで 18.5%であった。ラットの薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

$^{14}\text{C}$ -標識体 3mg/kg を雄ラットに経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度は、消化管を除いて、投与後 30 分～3 時間でピークに達し、腎臓>肝臓>血液、脾臓>肺、皮膚の順に高かった。大脳、小脳及び脊髄への移行は上記臓器に比べ微量であった。脳内に移行した本薬は半減期 52.4～63.5 分で消失した。本薬と TRH の安定性を比較した結果、血液で本薬はほとんど分解しなかったが、TRH は半減期 5.4 分で分解した。

血漿蛋白結合率は雄ラット、雄イヌの *in vitro* でいずれも 12%以下、*in vivo* でいずれも 5%以下であった。健常人では、血漿蛋白への結合は認められなかった。

本薬は胎児及び乳汁中に移行した。投与 6 時間以後の乳汁中濃度は血液中濃度の 2～3 倍高かった。

血漿及び尿中代謝物として、2 つのアミド結合がそれぞれペプチダーゼで水解されたアシド体 (以下、Acid) 及びメチルジヒドロオロチン酸体 (以下、MDOA) が認められ、本薬は TRH と同様の代謝系を介して代謝されると推測された。

肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討した結果、300mg/kg 投与雌ラット群でのみ、アミノピリン脱メチル化酵素活性の低下がみられたが、回復期間経過後には正常に回復した。

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -標識体 3mg/kg を経口投与後 168 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の 7.3%及び 88.3%が排泄された。1mg/kg 静脈内投与後の排泄率は、それぞれ 81.1%、16.3%であった。胆汁中排泄率は、経口投与後 24 時間で 1.7%であった。雄イヌに  $^{14}\text{C}$ -標識体 3mg/kg を経口投与後 120 時間までの尿及び糞中にそれぞれ投与量の 18.2%、76.4%が排泄された。1mg/kg 静脈内投与後の排泄率は、それぞれ 94.0%、3.4%であった。ラット及びイヌにおける主排泄ルートは腎臓を介した尿中排泄であった。

#### ヒトにおける成績

健常成人男子に単回経口投与時 (0.5～40mg) の血漿中濃度は投与後約 3～5 時間で  $C_{\max}$  に達した後、半減期約 2～4 時間で消失した。この投与量の範囲で、本薬は線形性を示すものと考えられた。また、反復投与時に蓄積性は認められなかった。経口投与後 24 時間までの尿中排泄量は投与量にほぼ比例し、いずれも投与量の約 1～2%であり、また、反復投与期間を通じ一定であった。血漿中及び尿中には未変化体のほか代謝物 Acid が検出され、Acid の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は約 2 倍、半減期は約 3 倍であった。MDOA については検討されていない。Acid の尿中排泄量は、本薬投与量の約 1～2%であった。食事によって  $\text{AUC}_{0-\infty}$  及び  $C_{\max}$  は約 25%低下した。

SCD 患者に 5mg 投与後の血漿中濃度は、反復投与による変動は認められなかった。同患者では、年齢による影響は認められなかった。性差に関しては、定常状態の  $C_{\max}$  付近で差は認められなかった。

血液透析を必要とする SCD 患者 (1 名) に 5mg 投与後の血漿中濃度は、腎機能正常患者に比較し約 4.2 倍高かった。肝機能障害を伴う SCD 患者 (1 名) における血漿中濃度は肝機能正常患者と差はなかった。

審査センターでは、脳内の TRH 受容体との結合は未変化体か代謝物かについて説明を求めた

ところ、本薬は水溶性が高く TRH レセプターと特異的に結合する以外他のレセプターあるいは血漿蛋白とほとんど結合しないこと、代謝物の方が水溶性が増すこと、また、主代謝物は薬理作用を示さないことが説明され、受容体に結合するのは未変化体であるとの回答がなされ、これを了承した。

本薬が TRH に比べ血液中で安定であることの理由に関して、2つの分解酵素の体内分布もふまえ説明を求めたところ、血清には基質特性の高い pyroglutamate aminopeptidase のみ存在し、脳組織には pyroglutamate aminopeptidase 及び基質特性の低い prolyl endopeptidase が存在しており、TRH は pyroglutamate aminopeptidase により速やかに加水分解されるのに対して、本薬はピログルタミル基が修飾されていることからこの酵素による分解を受けにくいことが説明され、これを了承した。

ヒトの BA について推定を求めたところ、ヒトの動態が動物と同じと仮定した場合は約 1～3% であるとの回答を得た。また、本薬の申請用法・用量である 5mg1 日 2 回反復投与時の血漿中濃度及び蓄積性に関して説明を求めたところ、該当する試験成績はないが、この用量では線形性の動態を示すことから、2.5mg1 日 2 回反復投与時の成績の 2 倍に相当し、蓄積性はないと思われると説明され、これを了承した。

腎機能障害患者において血漿中濃度が上昇することが示されているにもかかわらず、使用上の注意（案）には何ら注意喚起されていないことから、慎重投与としての記載を求めたところ「腎機能障害患者への投与」という項が新設された。

ラットに経口投与時の薬物動態パラメータが試験によって異なることに関して、申請者は、摂餌条件の違い及び消化管吸収率が低いことを理由に挙げているが、摂餌条件の違いだけで十分説明できるかは明確でない。また、消化管吸収率が低いことが理由であるならば、同様のことはヒトにおいても起こりうる問題である。実際に、健常人での成績もばらついており、また、健常人と患者の薬物動態パラメータを比較すると、患者の方が大きな値を示しているが、これが疾患によるものなのか、それとも個体差によるものなのかは判断できない。

本薬は、経口吸収が悪く血漿中半減期が短いという TRH の欠点を改良した経口投与可能な TRH 誘導体として見出されたものとされているが、ヒトの BA が低いうえに、本薬の吸収が安定したものであるかは評価できないことから、審査センターは、臨床において本薬が安定した効果を示すものであるかどうかは疑問であると考えている。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### トー(1)提出された資料の概略

第 I 相試験は健常人に対し、本薬 0.5、1.0、2.5、5.0、10、20、40mg の単回投与試験、5mg (分 1～2) の連続投与試験が実施された。また摂食による薬物動態の検討は 8 名の健常人を対象に実施された。その結果、単回投与試験においてはいずれの用量においても問題となる一般臨床検査異常はみられなかった。自覚症状では、5mg 以下では問題なかったが、10mg 投与の 1 例に軽度のむねやけ、食欲不振、20mg の 1 例に軽度の腹部不快感が認められ、40mg では 6 例

中 4 例に軽度から中等度の食欲不振、胸やけ、頭痛・頭重感、吐き気、腹部不快感が認められた。内分泌検査においては 20mg 以上で TSH、40mg 以上で Total T<sub>3</sub> の平均値が正常上限を上回る上昇が認められた。40mg で血圧の有意な上昇が持続してみとめられた。連続投与では 1 日 5mg (分 1) で胃のむかつき、一過性の頭痛・頭重感が各 1 例に認められ、内分泌検査で TSH の上昇、Total T<sub>4</sub> の上昇が認められた。

第Ⅱ相オープン試験は、1989 年より 4 施設で実施され、平成元年度厚生省新薬開発研究「神経ペプチドによる精神神経障害治療薬の開発研究班」において本薬の臨床効果に関する中間報告がなされた。これを受けて多くの医療機関からサンプル提供要請がなされ、多施設共同研究を組むことが困難となり、最終的に 4 種に分類される試験計画が作成されたが、投与期間は最長 16 週であるが一定でなく、固定用量とした群、可変用量とした群があり、また増量方法も非常に多岐様々にわたったものとなった。その結果、総計では運動失調検査を主として評価された神経症候改善度で「中等度改善」以上と判定されたもの 6.8% (10/147)、「軽度改善」以上と判定されたもの 48.7% (71/147) であり、日常生活動作概括改善度は、「中等度改善」以上 4.3% (6/141)、「軽度改善」以上 24.1% (34/141) であった。至適用量については、様々な用法・用量を用いていたため、明確な用量相関は認められなかった。安全性については、消化器症状を中心とした副作用がみられ、投与継続中に消失するものが多かったが、投与中止例や減量した例がみられた。副作用発現率は 8.8% (13/147) であった。臨床検査値異常は肝機能異常が主で、6.8% (9/133) で認められた。内分泌では、TSH 値の上昇が低用量・高用量でも認められ、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> は 20mg/日以上投与量で上昇の程度が大きかった。血圧は 30mg/日投与で有意な上昇が認められた。

第Ⅱ相二重盲検試験は、プラセボを対照にクロスオーバー法を用いて実施された。投与量は 1 日 40mg (分 2) として実施された。その結果、全般改善度における優劣比較判定において、本薬はプラセボに比較して有意に優れていた ( $p=0.0394$ 、Wilcoxon 順位和検定)。副作用発現率は本薬群 12.7% (7/55)、プラセボ群 1.8% (1/56) であった。

第Ⅲ相試験としてはプラセボ対照と本薬 10mg (分 2) との二重盲検比較試験が 28 週間から 52 週間の投与期間で実施された。総投与症例数は 427 例であった。その結果、主要評価項目である投与 28 週後の全般改善度において、本薬群はプラセボ群に有意に優れている ( $p<0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定) ことが確認された。また、Kaplan-Meier 法による累積悪化率では 28 週後に本薬群 27.7%、プラセボ群 41.7% であり (累積悪化率の差の 95% 信頼区間は -24.1 ~ -4.1%)、本薬群がプラセボ群に比し有意に低かったが、Kaplan-Meier 法による累積悪化率曲線として比較した場合には、統計的に有意な差はなかった ( $p=0.130$ 、logrank 検定)。28 週後の運動失調症候概括改善度は本薬群が有意に優れていた ( $p=0.004$ 、Wilcoxon 順位和検定) が、個別症状の改善度では、歩行障害、書字障害、打点試験、指鼻試験、踵膝叩き試験、構音障害のいずれにおいても有意差は認められなかった。日常生活概括改善度において有意差はなく、また個別項目の改善度でも起立動作、歩行、食事動作、整容動作、会話、眼球では有意差は認められなかったが、嚥下では有意差が認められた ( $p<0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定)。投与 52 週後では全般改善度、運動失調症候概括改善度とも本薬群、プラセボ群の間に有意差は認められなくなったが、患者アンケートの嚥下においては 52 週後も本薬が有意に優れていた ( $p=$

0.016、Wilcoxon 順位和検定)。

安全性に関しては、有害事象発現数は本薬群 68 例、プラセボ群 58 例であり、そのうち入院を要した有害事象数は本薬群 7 例、プラセボ群 9 例であり、主な有害事象は両群とも、頭痛、めまい・ふらつきなどの精神・神経系と、悪心、胃部不快感、食欲不振などの消化器症状であった。副作用のため治験薬が中止になった症例は、本薬群 10 例、プラセボ群 13 例であった。臨床検査値異常変動発現数は GOT 上昇が本薬群 10 例、プラセボ群 6 例であり、GPT 上昇は本薬群 18 例、プラセボ群 12 例と、やや本薬群に多かった。なお安全性評価除外例の内、本薬群の 2 例に臨床検査値異常が認められ、1 例はクレアチニンの上昇 (1.14→1.51mg/dL)、他の 1 例は GOT の上昇 (48→147IU/L)、GPT の上昇 (64→153 IU/L)、 $\gamma$ -GTP の上昇 (35→55 IU/L)、FBS の上昇 (102→217mg/dL) であった。血清ホルモン検査では、本薬群で TSH が 8 週後に 37.7% 上昇したが、28 週後及び 52 週後ではその上昇は 15.9% 及び 8.5% に低下した。しかし終了 4 週後には再度 33.9% の上昇が認められた。Free T<sub>4</sub>、Free T<sub>3</sub> は投与期間中 13.0%～16.4% 有意に上昇したが、終了 4 週後には投与前値に戻った。血圧、脈拍では本薬群、プラセボ群とも平均値としては臨床的に重要と考えられる変動はみられなかった。しかし有害事象として本薬群の 1 例に「血圧上昇」があり 3 日の休薬により回復、他の 1 例に「頻脈の増悪」があり中止後軽快した。心電図異常は心房性期外収縮が本薬 2 例、プラセボ 1 例で、心室性期外収縮は本薬群に無く、プラセボ群に 3 例認められた。死亡例は本薬群に 1 例 (脳出血)、プラセボ群に 3 例 (外傷性脳出血・脳挫傷、入浴中の突然死、自殺) であり、いずれも薬剤との関連性は「不明」か「関連ないらしい」であった。概括安全度判定における安全率 (「まったく安全」と判定された症例) は本薬群 81.4% (162/199)、プラセボ群 83.7% (174/208) であった。

臨床薬理試験は、小脳刺激後の大脳運動皮質刺激による Motor Evoked Potential (MEP) に及ぼす影響、眼球運動及び副腎皮質に及ぼす影響、髄液中神経伝達物質に及ぼす影響、内分泌系に及ぼす影響、が行われた。

MEP に及ぼす影響では、本薬により小脳機能が改善すれば、小脳からの抑制系が働き、MEP amplitude が減少するというものである。CCA2 例、Joseph 病 1 例に対し行われ、投与前に比し 28～29 週において 1 例は MEP が上昇したが、他の 2 例は不変であった。これより電気生理学的に、本薬が病態の悪化を投与開始後 28 週時点では抑制している可能性もあると推測された。眼球運動検査は、視運動性眼振検査 (Optokinetic Pattern test) において眼振の誘発を、誘発された眼振数、緩徐相の最大速度および眼球総偏位量を用い投与前と 4 週後の値を比較した。眼振誘発数は、検査された 10 例のうち重症 (投与前重症度 中等度～重度) の 5 例で増加を認め、最大緩徐相速度では重症 5 例では有意な変化を認めなかった。これらのことから、重症例においては眼球運動に対する効果が推察された。副腎皮質への影響では、ACTH は投与前 39.7 ± 26.1pg/mL から投与 4 週後には 28.2 ± 16.0pg/mL と減少した (n=14)。またコルチゾールは 10.3 ± 4.7 μg/dL から、11.6 ± 4.1 μg/dL へと推移したが (n=14)、いずれも統計学的に有意でなかった。

髄液中神経伝達物質は OPCA 2 例、Joseph 病 1 例に対し、GABA、MHPG、HVA 及び 5-HIAA 濃度が投与前と投与 4 週後に測定された。GABA では変化に一定の傾向は見られず、その他の項目で

は、2例では不変であったが、1例でMHPGの増加、HVA及び5-HIAAの低下が認められた。しかし臨床的な改善度との関連は認められなかった。

内分泌系に及ぼす影響は、SCD以外の、主に脳血管障害患者に対し4施設で別個のプロトコールで検討されたため、結果は一定でない。1) 甲状腺ホルモン及び下垂体ホルモンが有意な変化を示さなかったこと、本薬20mgまでの経口投与では下垂体ホルモンの基礎値に影響を与えないこと、2) 対象となった10例すべてで本薬投与後に血清TSH、 $T_3$ 、free  $T_3$ 、 $T_4$ 、free  $T_4$ が上昇したこと、3) 本薬投与後に血清 $T_4$ は有意に上昇し、PRLは軽度上昇する傾向であったこと、4) 本薬7日間連続投与による各種ホルモンの日間変動がみられなかったことが示された。

## トー(2) 審査センターにおける審査の概要

### 本剤の病型別の有用性について

ヒトSCDは単一の疾患でなく小脳変性以外に脳幹、脊髄後索をはじめとした変性が疾患毎に系統的に認められ、運動失調の責任病巣も多様であると考えられることから、SCDの病型毎の有用度について検討させた。申請者は第Ⅲ相二重盲検比較試験に組み入れられた症例につき、各医療機関で明らかになった遺伝子異常を有する症例を確認し、病型毎のデータを再整理し提出した。投与28週後の全般改善度ではOPCA、Joseph病において有意差が認められた(それぞれ $p=0.0025$ 、 $0.0274$ 、Wilcoxon順位和検定)。しかし個別症状の重症度変化ではJoseph病の歩行障害以外、いずれの病型のいずれの個別症状もプラセボに対し有意な差は認められなかった。さらに症状の投与前重症度別に層別解析を求めたところ、中等度～重度において書字障害、打点試験がプラセボに対し有意差を認めたが、その他の個別症状、また微度～軽度群においてはいずれの個別症状も有意差を認めなかった。Kaplan-Meier法による累積悪化率は、OPCAにおいて有意な差を認めたが( $p=0.027$ 、logrank検定)、他の病型においては有意差を認めなかった。日常動作概括改善度においては有意に改善を示している病型は認められなかった。52週後ではOPCAで全般改善度の有意な改善が認められたが( $p=0.0255$ 、Wilcoxon順位和検定)、個別症状においては有意な改善を示す項目は認められなかった。審査センターでは本薬の運動失調に対する効果は、28週後ではSCD全体の全般改善度において有意差がみられるものの52週後で有意差がみられなくなること、また個別症状では有意差がみられないことから、一時的に進行悪化を抑制する程度と考える。しかしOPCAでKaplan-Meier法による累積悪化率で、また28週後後、52週後とも全般改善度で有意差が認められているのは、OPCAは遺伝性SCDに比して進行が速いので薬効がある程度検出された可能性があるかと推測する。

SCDが小脳の神経細胞が脱落・消失する疾患であることから、本薬が運動失調を改善する作用機序の説明を求めた。申請者は、小脳への入力に、NA作動ニューロンの青斑核、5-HT作動ニューロンの縫線核、DA作動ニューロンが存在する中脳腹側被蓋のニューロン、ACh、NA、5-HT作動ニューロンの橋核などが知られていること、またSCDの中でOPCA、Menzel型はこれらの神経伝達物質の小脳での濃度が低下していることが知られていること、一方TRH受容体はこれらの小脳へ投射する青斑核、縫線核、中脳腹側被蓋において存在することを述べた。申請者



は本薬投与により RMN における脳幹腹側被蓋部の局所グルコース代謝率が増加したこと、海馬、大脳皮質、線条体、側坐核、前頭皮質、視床下部において本薬が ACh、DA、5-HT 及び NA の遊離・合成を促進している成績を得たこと、などから本薬は SCD においても小脳への神経伝達が改善し、運動失調の改善をもたらす効果が期待できると述べた。しかしながら SCD 患者において行われた脳髄液中神経伝達物質におよぼす影響をみた臨床薬理試験で、3 例の SCD 患者に本薬投与前と投与後に測定された髄液中の MHPG 濃度変化は、臨床的な運動失調改善効果と相関性が認められないことから、SCD における本薬の作用機序は十分明らかでないとして審査センターは判断する。

#### 安全性について

本薬が TRH 作用を有することより、甲状腺ホルモンが上昇することによる全身への影響について検討した。血圧・脈拍については平均値では投与前と投与後に有意な変動は無いものの、脳出血で死亡している症例が第Ⅲ相二重盲検比較試験で 1 例あることから、この症例の詳細な情報を求めたところ、本薬投与後に血圧上昇は認められず、本薬との因果関係はないと判断した。さらに循環器系への影響を検討するため、第Ⅲ相二重盲検比較試験における心電図異常出現例を本薬群とプラセボ群とで比較したが、両者の間に差は認められなかった。

また甲状腺ホルモンが糖代謝に影響を及ぼすことから、血糖上昇例、尿糖陽性例について検討した。血糖は空腹時血糖が上昇した例数は第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本薬群 11 例、プラセボ群 13 例であり、また尿糖異常は本薬群 7 例、プラセボ群 5 例で、両群間で明らかな差を認めなかった。さらに因果関係なしと各主治医が判断した臨床検査値異常を呈した全例についても検討を加えたが、本薬群に糖代謝異常が多い傾向は認められなかった。

本薬は腎排泄型であることから、BUN、クレアチニン値の上昇を数例みだが、第Ⅲ相二重盲検比較試験において本薬群、プラセボ群に発現頻度で明らかな差を認めなかった。なお腎機能障害時の配慮を求めたところ、重度の腎機能障害患者 1 名（血清クレアチニン値：10.2mg/dL）で血漿中濃度が約 4.2 倍上昇した例が認められたことから、腎機能障害患者に対しては慎重に投与することとされ添付文書に記載がなされた。

#### ◎用法・用量及びその設定根拠

審査センターでは、数ある第Ⅱ相オープン試験の中から、どのような根拠で第Ⅱ相二重盲検クロスオーバー試験における用量が 1 日 40mg と設定されたか、またその結果どのような根拠で第Ⅲ相二重盲検比較試験における用量が 1 日 10mg と設定されたか、説明を求めた。申請者は、第Ⅱ相試験は疾患の特殊性から多くの医療機関から治験実施の要望を受け、様々な種類のオープン試験を実施したこと、これらを集計しても、本薬が有効と思われる病型、用いるべき評価方法、至適投与量、投与期間は設定できなかったと述べた。そこで本薬の開発の可能性を早期に見極めるために、有効性の確認を主眼として、重篤な有害事象が認められていなかったことから第Ⅰ相試験における 1 日投与量の最高用量である 40mg を分 2 で用いたと述べた。結果として主要評価項目において有意差が認められたが、安全性評価において 40mg は明らかに

有害事象が増加することが問題となったこと、そこで第Ⅲ相二重盲検比較試験では第Ⅱ相試験で用いた検査項目のうち検出感度の良かったものを選択し、また短期の改善効果に加えて緩徐進行性疾患に対する悪化抑制効果を評価することとしたこと、また投与量についてはそれまでに実施した試験成績から有効性の用量相関はみられなかったため、安全性の観点から1日10mg分2投与としたことを述べた。審査センターでは有効性について1日10mg分2とした用量設定根拠は明確ではないと考えるが、対象患者数が少ない領域での長期投与試験であることから、安全性の観点から設定したことについて了承した。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

第Ⅲ相試験において併用禁止薬が投与されていた1症例については、併用禁止薬投与以降の成績が承認審査資料から除外された。なお、本症例の有効性評価は「悪化」であり、この評価は採用されている。このほかには特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 審査センターとしての総合評価

本薬は薬理的にはSCDにおける責任病変となる小脳神経細胞を中心とした神経の変性を防ぐ役割を有さず、TRH受容体を介した神経伝達物質の非特異的な増加をもたらすに留まると考えること、臨床的にも主要評価項目である28週後の全般改善度ではプラセボに有意な差を認めるものの、より長期の52週後ではプラセボとの有意差が認められなくなること、またSCD全体を対象にした場合、運動失調の個別症状では有意な改善を示した項目がないこと、これらのことから本薬の運動失調改善、あるいは全般改善に及ぼす効果は一時的であり、SCDの長期予後を改善するとは言い難いと判断する。

しかしながら本疾患に対する治療法は、現在に至るまでに酒石酸プロチレリンの静脈内注射による対症療法のみで留まること、また本薬による運動失調症候概括改善度に対する効果は28週後までしか認められないものの、日常生活動作改善度における28週後の嚥下及び患者アンケートにおける52週後の嚥下においてもプラセボに対し有意差を認めていることは、臨床的に本薬の投与に意味がある可能性が残されているかもしれない。すなわち、SCDの死因は、肺炎、窒息など、嚥下障害が起因すると考えられる事象が半数以上を占めていることから、本薬投与により嚥下機能を保ち経管栄養になる時期を遅らせる可能性、また嚥下障害による死亡に到るまでの時期を遅らせるか死亡に到る症例数を少なくさせる可能性も残されると推測され

る。

運動失調に対する改善効果に対しては審査センターは承認困難と判断するが、SCD に対する有用な治療法が存在しないこと、また SCD 患者が全国に 1 万人強しかいない希少疾病であり、進行性に確実に寝たきり、そして多くは嚥下機能障害をはじめとした原因で死に至る難病であることから、本薬の承認の可否に関しては、専門協議の議論をふまえた上で判断する必要があると考える。

また本薬を SCD 治療薬として承認とした場合、有効性、特に嚥下機能に対する効果や、肺炎や窒息などの生命予後に関連する事象の発現頻度の改善あるいは生命予後自体に貢献しうるか、市販後調査が必要と考える。また SCD は heterogeneous な疾患群であり、本薬が効果をもたらす作用機序は非特異的な小脳入力における神経伝達の改善ではあるものの、病型による有用性の検討を調査することが必要であると考ええる。

## 審査報告(2)

平成 12 年 4 月 28 日作成

本品目は、専門協議を踏まえ以下の点について検討した。

### 規格に関する資料

製剤の規格項目のうち、重量偏差試験に関して、審査センターは、含量均一性試験の代わりに重量偏差試験が適用できるのは、主薬と添加剤の混合が十分で重量と含量が比例するとみなされる場合であることから、混合 R.S.D. が低いことを示すと共に、実生産ロットでもそれが外挿できることを示すよう求めた。それに対して、申請者から、実生産スケールで製造されたロットにおける混合 R.S.D. は [ ] であり、混合された打錠前の顆粒の含量均一性に問題はないと考えられたが、主薬含量が 4% と少ないことから、錠剤間での主薬の含量均一性を直接的かつ厳密に確認するため、製剤の規格項目から重量偏差試験を削除し、代わりに含量均一性試験を設定するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

また、製剤の崩壊試験に関して、審査センターは、製剤の品質確保の観点から、規格限度値（崩壊時間 [ ] 分として日本薬局方での判定基準に適合）を実測値に基づいて設定するよう再検討することを求めた。それに対して、申請者から、苛酷試験（40℃、75%R.H.）において、3カ月の保存により製剤の崩壊時間が最長 [ ] 分に延長したことを踏まえると、崩壊試験の規格値を [ ] 分から [ ] 分に改めることが適切と判断されるが、実際の試験操作上のばらつき等の理由から、崩壊時間を [ ] 分として規格を設定することには困難が伴うと予想されるため、崩壊試験の代わりに、より攪拌条件の緩やかな溶出試験を規格として採用し、その規格値は、長期保存試験後、冷所保管されたイニシャル品及び保存品の実測値、並びに苛酷試験（40℃、75%R.H.）後、冷所保管された保存品の実測値を踏まえて、「 [ ] 」と設定するとの回答が提出された。審査センターは、これを了承した。

さらに、原薬の純度試験（重金属）の規格値に関して、審査センターは、原薬中の重金属の混在量は、原薬製造工程の正常・異常の指標としての意義も持つことから、実測値に基づいて規格値を設定するよう申請者に求めたところ、規格値の見直しが行われ、適切な規格値が設定されたことから、これを了承した。

製剤の純度試験（類縁物質）に関して、申請者から、特別審査での条件事項を踏まえて、個別規格を設定した類縁物質以外の「その他の類縁物質」及び「類縁物質の総量」についても規格値を設定することとするとの回答が示され、審査センターはこれを了承した。

なお、審査報告(1)中、6 ページ、下から 4 行目「 [ ] の類縁物質が存在したことから、これらについて、それぞれ個別の規格値を設定する」との記載は、「 [ ] 存在したことから、これについて、個別の規格値を設定する」に改めることとする。また、7 ページ、下から 14 行目「 [ ] 」との記載は、「 [ ] 」に改めることとする。

#### 毒性に関する資料

イヌ反復投与毒性試験で認められた GPT の上昇について説明を求めたところ、本薬の投与による影響と考えられるが、一過性の軽度な上昇であり、肝臓の病理組織学的変化等は認められないことから、軽微な変化であるとの回答がなされ、審査センターではこれを了承した。

ラット周産期及び授乳期投与試験における出生児 F1 の交尾率及び受胎率の低値について説明を求めたところ、背景データと比較して大きな差はなく、対照群でも同様の変化が認められていることから、本薬の投与による影響ではないとの回答がなされ、審査センターではこれを了承した。

#### 薬理作用に関する資料

本薬の SCD に対する効力を裏付ける試験には RMN、3-AP 処置ラット及び脊髄圧迫ラットが用いられているが、これらは小脳 Purkinje cell の脱落・消失を来たさないことから、審査センターではヒト SCD の病態を反映したモデルとは言い難いと考えられる。これらのモデルは約 20 年前に酒石酸プロチレリンが開発された頃に用いられたものであり、本薬が開発された頃には少なくとも Weaver mouse のように小脳神経細胞の脱落が認められるモデルが既に入手可能であったので、こうしたモデルを用いなかった理由について申請者に説明を求めたところ、RMN は Weaver mouse に比し相対的に飼育が容易であり、実際に TRH では有効性が検出できることが確認されていたため、Weaver mouse での本薬の評価を行わなかったとの説明がなされた。審査センターでは、ヒト SCD での有効性の機序を説明するためにも、今後更にヒト SCD に近い動物モデルを用いて研究する必要があると考えたが、例えば SCA-1 CAG repeat expansion の TG マウスのように、分子学的にヒト SCD に近いモデルを用いたとしても、完全にヒト SCD の病態に対する作用を説明することは困難と思われるので、本薬の承認の可否の判断にこれらの動物モデルでの研究を待つ必要はないと考える。

また、本薬は TRH 受容体を介して神経伝達物質の放出を促進し、神経突起の伸展をきたすことが示されているが、これらの機序について説明を求めたところ、本薬の細胞内情報伝達系に対する作用は未検討であるが、TRH と同様に①DA をはじめとする神経伝達物質の放出促進作用にはプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化の関与が考えられる、②神経伝達物質の放出促進作用には G タンパクを介した脱分極作用の関与も考えられる、③チロシンキナーゼや MAP キナーゼの活性化を示すと考えられるとの回答を得た。審査センターではこれらの機序については十分明らかであると言えないことから、今後その解明に向けた研究が必要と考える。

NMDA 拮抗剤の MK-801 で本薬の作用が消失することから、本薬の作用に glutamate が関与していることが示されているが、TRH と glutamate が相互にどのように作用しているのか説明を求めた。申請者からは、①本薬は NMDA 受容体に対して親和性を示さないことから、3-AP 処置ラットでみられた本薬の運動失調改善作用は NMDA 受容体を直接活性化することによるものではないと考えられる、②本薬の詳細な作用機序は不明であるが、TRH と同様の間接的な興奮性アミノ酸受容体刺激により、オリーブ小脳路神経伝達を促進させたと考えられる、③間接的な刺激の機序の可能性の一つとして、本薬が TRH 受容体に結合することによって細胞膜の電氣的

な性質に変化をきたし、その結果 NMDA 受容体が活性化されるとの機序が考えられる、④PKC の活性化により NMDA 受容体の機能が亢進され glutamate シグナルの増強が起これると考えられるとの回答がなされたが、審査センターはその解明に向けた研究が必要と考える。

#### 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の小腸からの吸収にジペプチドあるいはトリペプチドのトランスポーターに関わる可能性について説明を求めたところ、TRH の誘導体である azetirelin 及び DN-1417 は、反転腸管を用いた吸収機構に関する実験から、単純拡散によって吸収されることが報告されているとの回答がなされた。また、イヌ (1.25~20mg) 及びヒト (0.5~40mg) の体内動態から、用いた用量の範囲において消化管吸収における飽和現象は認められなかったとの回答がなされた。

経口投与時の  $t_{1/2}$  が消化管からの吸収速度を反映している可能性については、本薬の吸収は単純拡散によると考えられることからヒトにおいても吸収速度を反映している可能性が考えられるとの回答がなされた。食事による  $t_{1/2}$  の延長や投与量を増加させた場合の  $t_{1/2}$  の増加傾向について説明を求めたところ、食事による  $t_{1/2}$  の延長は腸管内容物の消化管からの吸収速度減少による可能性が考えられるが、投与量の増加に伴う  $t_{1/2}$  の増加傾向については消化管からの吸収速度の変化では説明できないとの回答がなされた。食事の内容による影響について説明を求めたところ、本薬の血漿蛋白結合が小さいことから、食事の蛋白成分と相互作用の影響はないとの説明がなされた。また、朝食後投与及び夕食後投与の血漿中濃度に大きな差はないことから、食事の内容による影響は少ないとの考えが示された。

本薬が水溶性であるにも関わらず血液脳関門を通過して脳内に分布する機構について説明を求めたところ、放射能標識体をラット小脳延髄槽内に注入したとき、8 時間までの放射能濃度は脳脊髄液>脳組織>血液となり、8 時間以降では脳組織>脳脊髄液>血液であり、静脈内投与後 (5、30 分) では血液>脳脊髄液>脳組織であることから、濃度勾配に従って血液から脳髄液を介し脳内に分布するとの考えが示された。

審査センターは提出された回答については、水溶性である本薬が消化管での吸収や脳への移行において単純拡散や濃度勾配に従った分布をすることは疑問であり、詳細な機構の検討が必要であるとする。しかし、本薬の承認の可否の判断にこれらの試験結果を待つ必要はないと考える。

#### 臨床試験に関する資料

1. 第Ⅲ相試験において、28 週後の全般改善度に有意差が認められたが、個々の運動失調症候症状別項目では改善が認められず、さらに 52 週後の全般改善度では有意差が認められなかった。これらのことから、本薬の至適用量設定と臨床的有用性に疑問が残ることについて専門協議で議論がなされ、28 週後に悪化率が有意に少ないものの Kaplan-Meier 法による運動失調症候概括改善度の累積悪化率曲線では有意差が認められず、審査センターの指摘の通り、個別の運動失調の評価項目では有意差が認められたものはなかったことから本薬の有効性に対する懸念が指摘された。

しかしながら大多数の専門委員からは、28 週後には全般改善度に有意差が認められており、また現在 SCD の運動失調に対し有効な経口剤が存在しない現況においては、本薬は臨床の現場に治療薬として供されることが適当であるとの判断がなされた。また酒石酸プロチレリンによる治療でも有効例、無効例があるが、有効例とはいっても、本試験のプロトコールに示されているような試験デザインでは運動失調の改善を検出することは困難であり、さらに工夫した評価方法を今後用いることが必要であろうとの意見が出された。

一方、運動失調の個別項目では有意差は認められないものの、嚥下障害については有意性が認められており、嚥下機能については客観的な指標があることから、この項目をエンドポイントとして、再度検証的試験を実施すべきであるが、本薬は希少疾病用医薬品の指定を受けており、SCD は確実に病状が悪化する難病であること、また嚥下機能が臨床的に重要な意味を有する項目であることから、承認前の検証試験の実施を求めず、市販後調査でデータを集めることが適当と判断されるとの意見が出された。

2. 安全性に関しては、TSH 値の上昇はみられたが、1 年間の投与では臨床的に問題となるものではなく、他に重篤な副作用も認められなかった。しかしながら、長期投与後に服用を中止した際の甲状腺機能のリバウンド現象が生じないか、懸念が生じた。

また、1 年間の投与ではプラセボに比して重篤な有害事象が多いとは認められなかったが、本薬が TSH の上昇をきたすことから、長期投与において血糖の上昇、循環器系への影響を招き、心血管事故を多くしたり、あるいは生命予後を逆に悪くする可能性が無いか、市販後調査における情報収集が必要であるとの意見が出された。

3. 投与対象患者を病型に分類すると、OPCA、Joseph 病において 28 週後の全般改善度に有意差が認められたものの、他の病型では有効性が示されず、これには症例数が少なかったことが影響している可能性もあると考えた。さらに Friedreich 失調症、家族性痙性対麻痺等の特に症例数が少ない病型についての有効性に関する情報を収集するためにも、市販後調査として、可能な限り全例調査が必要であろうとの意見が出された。また、第Ⅲ相比較試験では軽度～中等度の歩行可能例が対象であったが、SCD 患者には自力歩行が不可能となり車椅子生活になる患者が多いことから、これら重症患者に対する有効性についても市販後に調査する必要があるとの意見が出された。

4. 申請時の効能・効果では「進展抑制」という表現が含まれているが、この表現は基本的に神経細胞の変性・脱落を防ぐメカニズムがあるかのような印象があり、提出された資料からはこれを示すデータは認められないとの意見が専門委員から出され、効能・効果を「脊髄小脳変性症における運動失調の改善」と改め、またこの効果も全般改善度にとどまること、52 週後には有意差が認められなかった等の限界も添付文書に明記することが必要と判断した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を以下の条件を付した上で承認して差し支えないものと判断し、医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本薬は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年、また、毒薬及び劇薬の指定の要否については、急性毒性試験成績等から、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないものと判断した。

[承認条件]

可能な限り全例を対象にした使用成績調査並びに有効性及び安全性の長期的評価を目的とする特別調査を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた情報については、添付文書への反映等随時適切な対応に努めること。



薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ア(ア)に該当する医薬品(平成12年7月3日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
タルチレリン水和物 セレジスト錠5	田辺製薬(株)	<p>(-)N-[(S)-ヘキサヒドロ-1-メチル-2,6-ジオキソ-4-ピリミジン-2-イル]-L-ヒスチジン-L-プロリンアミド 四水和物</p> <p>(-)N-[(S)-hexahydro-1-methyl-2,6-dioxo-4-pyrimidinylcarbonyl]-L-histidyl-L-prolinamide tetrahydrate</p> <p>(一般的名称:タルチレリン水和物 taltirelin hydrate)</p> <p>1錠中、タルチレリン水和物を5mg含有する錠剤</p> <p>効能・効果は「脊髄小脳変性症における運動失調の改善」</p> <p>(その他の中枢神経系用薬:119)</p>	<p>10年</p> <p>規制区分 指定医薬品 要指示医薬品</p>	<p>(注2)</p> <p>承認条件は「可能な限り全例を対象にした使用成績調査並びに有効性及び安全性の長期的評価を目的とする特別調査を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた情報については、添付文書への反映等随時適切な対応に努めること。」</p>

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きの規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。