

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] リュープリンSR注射用キット11.25 mg
[一 般 名] リュープロレリン酢酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 8 月 1 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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 29 年 7 月 21 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] リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg
[一 般 名] リュープロレリン酢酸塩
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 19 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中にリュープロレリン酢酸塩 11.25 mg を含有する用時懸濁注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (18 薬) 第 191 号、平成 18 年 6 月 9 日付け 薬食審査発第 0609001 号)
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の球脊髄性筋萎縮症の進行抑制に係る有効性は示され、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] ☐前立腺癌
☐閉経前乳癌
☒球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

(下線部今回追加)

[用法及び用量] 通常、成人には 12 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 11.25 mg を皮下に投与する。
投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

(変更なし)

[承 認 条 件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 29 年 6 月 27 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg
〔一 般 名〕	リュープロレリン酢酸塩
〔申 請 者〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 12 月 19 日
〔剤形・含量〕	1 シリンジ中にリュープロレリン酢酸塩 11.25 mg を含有する用時懸濁注射剤
〔申請時の効能又は効果〕	<u>○前立腺癌</u> <u>○閉経前乳癌</u> <u>○球脊髄性筋萎縮症の進行抑制</u>

(下線部今回追加)

〔申請時の用法及び用量〕	通常、成人には 12 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 11.25 mg を皮下に投与する。 投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。
--------------	---

(変更なし)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 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	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
4 週間持続型製剤		リュープリン注射用 1.88 mg、同注射用 3.75 mg、同注射用キット 1.88 mg、同注射用キット 3.75 mg
24 週間持続型製剤		リュープリン PRO 注射用キット 22.5 mg
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
ALS	Amyotrophic Lateral Sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ-5	Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire-5	筋萎縮性側索硬化症評価質問票
ALSFRS-R	Revised ALS Functional Rating Scale	改訂筋萎縮性側索硬化症運動機能評価スケール
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAG		シトシン、アデニン及びグアニン
CAG リピート		シトシン、アデニン及びグアニンの繰返し配列
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
JASMITT	the Japan SBMA Interventional Trial for TAP-144-SR	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	HbA1c の国際標準値
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態学
PT	Preferred Term	基本語
QMG スコア	Quantitative Myasthenia Gravis Score	定量的重症筋無力症スコア
QOL	Quality of Life	
SBMA	Spinal and Bulbar Muscular Atrophy	球脊髄性筋萎縮症
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
VF	Videofluoroscopic Examination of Swallowing	嚥下造影検査
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
治験実施者		名古屋大学神経内科
本剤		リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg
本薬		リュープロレリン酢酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

SBMA は、成人男性のみに発症する遺伝性の下位運動ニューロン疾患であり、X 染色体上のアンドロゲン受容体遺伝子の第 1 エクソン内の CAG リピートの異常延長が原因となって、変異アンドロゲン受容体が神経細胞の核内に蓄積することで神経細胞が細胞死し、四肢近位部の筋力低下・筋萎縮と球麻痺を生じる。通常、30～60 歳頃に筋力低下を発症し、10～15 年程度かけて緩徐に症状が進行し、末期には車いす上又は寝たきりの生活となるだけでなく、球麻痺に起因して生じる誤嚥性肺炎を繰り返して死亡に至る場合が多いとされている (Brain 2006; 129: 1446-55)。本邦では指定難病に指定されており、平成 26 年度の特定疾患医療受給者証所持者数は 1223 人であった (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/234>)。

本薬は、申請者により開発された黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体である。本邦では、本薬を有効成分とする製剤として、12 週間持続型の徐放性製剤である 11.25 mg 製剤 (本剤) に加えて、4 週間持続型の 1.88 mg 製剤及び 3.75 mg 製剤、24 週間持続型の 22.5 mg 製剤が市販されている。1992 年 7 月に 3.75 mg 製剤が「前立腺癌」の効能・効果で承認されて以降、本薬は「子宮内膜症」、「中枢性思春期早発症」、「閉経前乳癌」及び「子宮筋腫」の効能・効果で承認されており、本剤については 2002 年 7 月に「前立腺癌」、2005 年 8 月に「閉経前乳癌」の効能・効果で承認されている。

海外では、本剤は米国では 1998 年 7 月に「子宮内膜症」及び「子宮平滑筋腫 (類線維腫)」の効能・効果で承認されており、2016 年 10 月現在、米国、欧州等 70 カ国以上で前立腺癌、閉経前乳癌、子宮筋腫、子宮内膜症、中枢性思春期早発症等の効能・効果で承認されている。なお、海外では本薬の SBMA に対する開発は行われていない。

本邦における本剤の SBMA に対する開発は、2003 年 9 月から治験実施者により開始され、今般申請者は、本剤の「SBMA の進行抑制」における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。なお、本剤は SBMA を対象疾病として 2006 年 6 月 9 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (18 薬) 第 191 号、平成 18 年 6 月 9 日付け 薬食審査発第 0609001 号)。

本邦では、SBMA に関連した効能・効果を有する薬剤はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験に係る公表文献が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の濃度及び投与量は酢酸塩換算量で示している。

3.1 効力を裏付ける試験 (参考 CTD 4.2.1.1-1: Nat Med 2003; 9: 768-73)

3.1.1 血清テストステロンに対する作用

97 の CAG リピートを組み込んだ全長ヒトアンドロゲン受容体遺伝子を導入した 5 週齢の雄性 SBMA モデルマウスに本薬¹⁾ (100 µg/回) を 2 週間隔で反復皮下投与した結果、投与前は検出限界 (0.2 ng/mL) 未満であった血清テストステロン濃度は投与開始 2 週後に一過性に 1 ng/mL を超えて上昇した後、投与開始 4 週後以降は検出限界未満に低下した。また、血清テストステロン濃度の推移に影響を受ける

1) 4 週間持続型製剤

(Endocrinol Jpn 1990; 37: 685-93、J Toxicol Sci 2000; 25: 403-15) 前立腺及び精嚢の重量は、投与開始 8 週後には溶媒対照群と比較して本薬群で低値を示した。

3.1.2 変異アンドロゲン受容体蓄積に対する作用

3.1.1 項に記載した 5 週齢の雄性 SBMA モデルマウスに本薬¹⁾ (100 µg/回) を 2 週間隔で反復皮下投与し、13 週齢のマウスについて抗ポリグルタミン抗体による免疫染色を用いて脊髄前角の運動ニューロン及び骨格筋細胞における変異アンドロゲン受容体の蓄積を検討した結果、溶媒対照群と比較して本薬群で変異アンドロゲン受容体の核内への蓄積が低下した。また、骨格筋細胞では溶媒対照群で認められた神経原性筋萎縮が本薬により抑制された。

3.1.3 運動機能に対する作用

3.1.1 項に記載した 5 週齢の雄性 SBMA モデルマウスに本薬¹⁾ (25~100 µg/回) を 2 週間隔で反復皮下投与し、ロータロッド試験により SBMA の筋力低下に対する本薬の作用について検討した結果、溶媒対照群では投与開始 4 週後からロータロッド上滞在時間の短縮が認められたのに対し、本薬 25 µg 群では短縮が認められる時期が投与 10 週後まで延長し、本薬 100 µg 群では短縮が認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、SBMA の発症機序を踏まえ、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、詳細が不明な部分はあるものの、SBMA の発症機序について、現時点では以下のように考えられていると説明した。

- 正常なヒトでは、視床下部から放出された黄体形成ホルモン放出ホルモンが下垂体に作用し、下垂体から黄体形成ホルモンが放出されて精巣に作用することで、テストステロンが放出される。これがアンドロゲン受容体に結合すると、アンドロゲン受容体-テストステロン複合体は核内に移行して分解される。
- 正常なヒトでは 36 以下であるアンドロゲン受容体 N 末端の CAG リピート数が SBMA 患者では、38 以上に延長しており (Hum Mol Genet 1997; 6: 2005-10)、CAG のコドンがコードするグルタミンが連続するポリグルタミン鎖が正常なヒトと比較して延長されている。SBMA 患者でアンドロゲン受容体-テストステロン複合体が核内に移行して分解されると、ポリグルタミン鎖がペプチド断片となって核内に蓄積する。これによって運動ニューロン障害が引き起こされることで、SBMA を発症する (J Biol Chem 2007; 282: 3157-64)。

その上で申請者は、効力を裏付ける試験に係る公表文献 (参考 CTD 4.2.1.1-1) を踏まえると、本薬は短期的には下垂体における黄体形成ホルモン放出ホルモン受容体を刺激し、黄体形成ホルモンの分泌を増加させ、性腺機能を刺激することでテストステロン分泌を増加させるものの、長期的には逆説的抑制効果により、下垂体における黄体形成ホルモン放出ホルモン又は性腺における黄体形成ホルモンに対する反応性の低下を引き起こし、テストステロン分泌を低下させることで、ポリグルタミン鎖の核内への蓄積を抑制し、運動ニューロンの変性とそれに伴う筋力低下を抑制する (3.1 参照) と考えることを説明した。

なお申請者は、本薬の作用機序を踏まえると、去勢術等により既に血清テストステロン濃度の低下が認められている SBMA 患者では本薬の有効性は期待できないことから、当該患者に対して本剤の投与が行われないよう、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本薬の SBMA に対する作用機序について、非臨床薬理試験成績に基づき適切に考察されているものと考え。また機構は、本薬の作用機序を踏まえると、去勢術等により既に血清テストステロン濃度の低下が認められている患者への投与については、添付文書において注意喚起する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本剤の薬物動態は対象疾患によって異ならないと考えられたことから、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 SBMA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び CTD 5.3.5.1-2: 06DB 試験）とその長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: 07OP 試験）、並びに追加国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、第Ⅱ相試験として実施された臨床研究に関する公表文献（参考 CTD 5.3.5.1-4: UMIN000000474 試験: Ann Neurol 2009; 65: 140-50）が提出された。

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験＜2006 年 9 月～2008 年 3 月＞）

CAG リポート数が 38 以上に延長していることが確認された日本人 SBMA 患者（目標症例数 170 例、各群 85 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 11.25 mg を 12 週間に 1 回の頻度で、計 4 回（0 週、12 週、24 週及び 36 週）皮下投与するとされ、評価期間は 48 週間とされた。また、06DB 試験を完了した患者は、長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: 07OP 試験）に移行可能とされた。

無作為化症例 204 例（プラセボ群 102 例、本剤群 102 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 5 例（3 例、2 例）を除外した 199 例（99 例、100 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 3 例（1 例、2 例）であり、中止理由は被験者の申し出 2 例（0 例、2 例）及び気管切開 1 例（1 例、0 例）であった。

主要評価項目²⁾である、FAS における①旧 JASMITT 方式（50%以上除く）及び②新 JASMITT 方式に

2) 本試験の主要評価項目は、試験開始当初は旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による咽頭部バリウム残留率が設定されていたが、試験開始後に SBMA の病態を考慮して、①旧 JASMITT 方式（50%以上除く）による咽頭部バリウム残留率及び②新 JASMITT 方式による咽頭部バリウム残留率に変更されている（7.R.2.2 参照）。

よる投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の咽頭部バリウム残留率³⁾のベースラインからの変化量は表 1 のとおりであり、旧 JASMITT 方式（50%以上除く）による残留率については本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかったが⁴⁾（ $p = 0.331$ 、2 標本 t 検定）、新 JASMITT 方式による残留率については本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた⁴⁾（ $p = 0.049$ 、2 標本 t 検定）。

表 1 旧 JASMITT 方式（50%以上除く）及び新 JASMITT 方式による投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の咽頭部バリウム残留率（%）のベースラインからの変化量（FAS）

残留率の測定方法	投与群	評価例数 ^{a)}	測定値		ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較	
			ベースライン	投与終了時		群間差 [90%信頼区間]	p 値 ^{b)}
旧 JASMITT 方式（50%以上除く）	プラセボ群	77	7.77 ± 8.28	8.03 ± 7.18	0.25 ± 7.16	-1.27 [-3.41, 0.88]	0.331
	本剤群	79	9.17 ± 10.37	8.16 ± 7.35	-1.01 ± 8.93		
新 JASMITT 方式	プラセボ群	96	6.68 ± 7.19	8.34 ± 11.17	1.66 ± 9.32	-3.21 [-5.89, -0.52]	0.049
	本剤群	97	10.58 ± 13.53	9.04 ± 11.30	-1.55 ± 12.94		

平均値 ± 標準偏差

a) FAS のうちベースライン時又は治験薬投与後に測定結果が得られなかった被験者は解析から除外した。旧 JASMITT 方式（50%以上除く）の評価では、さらにベースライン又は治験薬投与後の評価において初回嚥下時の残留率が 50%以上である被験者を解析から除外した。

b) 2 標本 t 検定、有意水準は両側 10%（2 つの評価項目に対する検定の多重性は調整されていない）。

一方で、主要評価項目の 1 つである、FAS における新 JASMITT 方式による投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の咽頭部バリウム残留率³⁾に関する解析結果について、残留率のベースライン値に群間で偏りが認められたことから、ベースライン値で調整した解析を実施した結果（表 2）、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった⁴⁾（ $p = 0.392$ 、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく）。

表 2 新 JASMITT 方式による投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の咽頭部バリウム残留率（%）のベースラインからの変化量（FAS）

投与群	評価例数 ^{a)}	測定値		ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与終了時		群間差 [90%信頼区間]	p 値
プラセボ群	96	6.68 ± 7.19	8.34 ± 11.17	0.67 ± 1.02	-1.24 [-3.63, 1.15]	0.392
本剤群	97	10.58 ± 13.53	9.04 ± 11.30	-0.57 ± 1.01		

平均値 ± 標準偏差

a) FAS のうちベースライン時又は治験薬投与後に測定結果が得られなかった被験者は解析から除外した。

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

なお、試験開始時に主要評価項目に設定されていた、FAS における旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の咽頭部バリウム残留率³⁾のベースラインからの変化量の結果は表 3 のとおりであり、探索的な解析ではあるものの、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた⁴⁾（ $p = 0.063$ 、2 標本 t 検定）。

3) 40%W/V の硫酸バリウム（以下、「バリウム」）3 mL を嚥下したとき、バリウムが食道に移行した時点での喉頭蓋谷、梨状陥凹へのバリウムの残留率を 10%刻みで目算する。本剤の臨床試験では以下の①～③の測定方法が用いられた。

① 旧 JASMITT 方式（50%以上含む）：初回嚥下時の残留率のみを評価する方式。すべての被験者を解析対象集団に含める。

② 旧 JASMITT 方式（50%以上除く）：初回嚥下時の残留率のみを評価する方式。SBMA 患者では嚥下機能が低下しているため、複数回に分けて小刻みに嚥下する特徴があり、被験者によっては初回嚥下が「主たる嚥下」とはならない場合があることから、ベースライン時及び治験薬投与後（24 週時、48 週時又は中止時のいずれか）で、初回嚥下時の残留率が 50%未満である被験者（初回嚥下が「主たる嚥下」である被験者）のみを解析対象とする。

③ 新 JASMITT 方式：SBMA 患者に特徴的な複数回の小刻みな一連の嚥下全体を「主たる嚥下」としたときの残留率。

4) 第 II 相試験として実施された臨床研究（参考 CTD 5.3.5.1-4: Ann Neurol 2009; 65: 140-50）の成績を参考にプラセボに対する本剤の優越性を検証することが計画されたが、SBMA は希少疾患であり、症例集積が非常に困難と考えられたため、有意水準は両側 10%と設定された。なお 2 つの主要評価項目に対する検定の多重性の調整は計画されていなかった。

表3 旧 JASMITT 方式 (50%以上含む) による投与終了時 (投与開始 48 週後又は中止時) の咽頭部バリウム残留率 (%) のベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	評価例数 ^{a)}	測定値		ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較	
		ベースライン	投与終了時		群間差 [90%信頼区間]	p 値 ^{b)}
プラセボ群	96	18.65 ± 26.64	18.83 ± 24.56	0.18 ± 18.15	-5.26 [-9.92, -0.60]	0.063
本剤群	98	20.30 ± 27.08	15.22 ± 20.37	-5.08 ± 20.96		

平均値±標準偏差

a) FAS のうちベースライン時又は治験薬投与後に測定結果が得られなかった被験者は解析から除外した。

b) 2 標本 t 検定

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 77.8% (77/99 例)、本剤群の 76.0% (76/100 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 4 例 (挫傷、消化器新生物、呼吸困難及び足骨折各 1 例)、本剤群の 2 例 (呼吸困難及び新生物各 1 例) に認められ、プラセボ群の消化器新生物、呼吸困難及び足骨折、本剤群の呼吸困難については、治験薬との因果関係は否定されていない。

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) は、プラセボ群の 54.5% (54/99 例)、本剤群の 57.0% (57/100 例) (以下同順) に認められ、主な事象はほてり (2 例、10 例)、注射部位硬結 (5 例、7 例)、頭痛 (2 例、7 例)、関節痛 (2 例、7 例)、肝機能異常 (3 例、6 例)、背部痛 (6 例、5 例)、便秘 (5 例、5 例)、血中トリグリセリド増加 (2 例、5 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、SBMA 患者において、本剤のプラセボに対する優越性は示されなかったものの、探索的に行った旧 JASMITT 方式 (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率の解析結果から、本剤の嚥下機能に対する有効性は示唆されており、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 追加国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験<2012 年 2 月~2014 年 2 月>)

CAG リピート数が 38 以上に延長していることが確認された日本人 SBMA 患者 (本薬による未治療例及び既治療例を含む) (目標症例数 100 例、各群 50 例 (うち未治療例 40 例、既治療例 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 11.25 mg を 12 週間に 1 回の頻度で、計 4 回 (0 週、12 週、24 週及び 36 週) 皮下投与するとされ、評価期間は 48 週間とされた。

無作為化症例 107 例 (プラセボ群 54 例 (未治療例 44 例、既治療例 10 例)、本剤群 53 例 (未治療例 42 例、既治療例 11 例)、以下同順) のうち、治験薬が投与されなかった 3 例 (3 例 (2 例、1 例)、0 例) を除外した 104 例 (51 例 (42 例、9 例)、53 例 (42 例、11 例)) が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。ただし、有効性の主要な評価は FAS のうち未治療例の集団 (FAS (未治療例)) を解析対象集団とした。中止例は 3 例 (0 例、3 例 (2 例、1 例)) であり、中止理由は追跡不能、被験者の申し出及び有害事象各 1 例であった。

主要評価項目である、FAS (未治療例) における旧 JASMITT 方式 (50%以上含む) による投与終了時 (投与開始 48 週後又は中止時) の咽頭部バリウム残留率³⁾のベースラインからの変化量は表 4 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった⁵⁾ (p=0.697、投与群、ベースライン値 (5%未満/5%以上 20%未満/20%以上)、罹病期間 (10 年未満/10 年以上) 及び CAG リピート数 (49 以下/50 以上) を因子とした分散分析モデルに基づく)。

5) 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験) の成績を参考にプラセボに対する本剤の優越性を検証することが計画されたが、SBMA は希少疾患であり、症例集積が非常に困難と考えられたため、有意水準は両側 10%と設定された。

表4 旧 JASMITT 方式 (50%以上を含む) による投与終了時 (投与開始 48 週後又は中止時) の咽頭部バリウム残留率 (%) のベースラインからの変化量 (FAS (未治療例))

投与群	評価 例数 ^{a)}	測定値		ベースライン からの変化量 ^{b)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与終了時		群間差 [90%信頼区間]	p 値
プラセボ群	42	11.73 ± 15.44	10.31 ± 15.80	-1.82 ± 2.37	-1.08 [-5.69, 3.53]	0.697
本剤群	41	10.67 ± 11.84	7.79 ± 9.80	-2.90 ± 2.51		

平均値 ± 標準偏差

a) FAS のうちベースライン時又は治験薬投与後に測定結果が得られなかった被験者は解析から除外した。

b) 調整平均値 ± 標準誤差

c) 投与群、ベースライン値 (5%未満/5%以上 20%未満/20%以上)、罹病期間 (10 年未満/10 年以上) 及び CAG リピート数 (49 以下/50 以上) を因子とした分散分析モデルに基づく。有意水準は両側 10%。

未治療例において、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 85.7% (36/42 例)、本剤群の 95.2% (40/42 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群の 3 例 (胃癌・胃出血、食欲減退及び胃腸炎各 1 例)、本剤群の 2 例 (椎間板突出及び糖尿病各 1 例) に認められ、プラセボ群の胃癌、本剤群の椎間板突出及び糖尿病については、治験薬との因果関係は否定されていない。

また、既治療例において、有害事象はプラセボ群の 77.8% (7/9 例)、本剤群の 90.9% (10/11 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は本剤群 1 例 (プリンツメタル狭心症) で認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

未治療例において、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) は、プラセボ群の 52.4% (22/42 例)、本剤群の 78.6% (33/42 例) (以下同順) に認められ、主な事象は注射部位硬結 (5 例、8 例)、ほてり (1 例、6 例)、体重増加 (1 例、6 例)、肝機能異常 (1 例、4 例)、リビドー減退 (0 例、4 例)、背部痛 (2 例、3 例)、高脂血症 (1 例、3 例)、注射部位反応 (1 例、3 例)、多汗症 (0 例、3 例)、筋骨格硬直 (0 例、3 例)、血中リン増加 (0 例、3 例) 等であった。

また、既治療例において、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) は、プラセボ群の 11.1% (1/9 例)、本剤群の 54.5% (6/11 例) に認められ、認められた事象はプラセボ群で血尿 (1 例)、本剤群で筋骨格強直・高トリグリセリド血症、プリンツメタル狭心症、異常感・浮動性めまい・リビドー減退・勃起不全・末梢冷感・尿閉・貧血、糖尿病・関節痛、変色便・血小板減少症・湿疹、筋肉痛・便秘 (各 1 例) であった。

バイタルサイン (血圧) について、未治療例及び既治療例ともに、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、SBMA 患者において、本剤のプラセボに対する優越性は示されなかったものの、本剤投与による嚥下機能の改善傾向が示唆され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.3 長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: 07OP 試験<2007 年 8 月~2010 年 2 月>)

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験) の完了例 (目標症例数 152 例) を対象に、本剤を長期投与したとき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 11.25 mg を 12 週間に 1 回の頻度で、計 8 回 (0 週、12 週、24 週、36 週、48 週、60 週、72 週及び 84 週) 皮下投与すると設定され、試験期間は 96 週間とされた。

総投与症例 196 例 (06DB 試験のプラセボ群からの移行例 (プラセボ/本剤群) 98 例、06DB 試験の本剤群からの移行例 (本剤/本剤群) 98 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 12 例 (7 例、5 例) であり、中止理由は被験者の申し出 7 例 (4 例、3 例) 及び有害事象 5 例 (3 例、2 例) であった。

有効性評価項目である、FAS における①旧 JASMITT 方式 (50%以上含む)、②旧 JASMITT 方式 (50%以上除く) 及び③新 JASMITT 方式による咽頭部バリウム残留率³⁾の経時推移は表 5 のとおりであった。

表 5 咽頭部バリウム残留率 (%) の経時推移

残留率の測定方法	評価時期	プラセボ/本剤群			本剤/本剤群		
		評価例数 ^{a)}	測定値	06DB 試験開始時からの変化量	評価例数 ^{a)}	測定値	06DB 試験開始時からの変化量
旧 JASMITT 方式 (50%以上含む)	06DB 試験開始時	96	18.65 ± 26.64	-	98	20.30 ± 27.08	-
	ベースライン	95	18.99 ± 24.63	0.25 ± 18.24	96	15.28 ± 20.56	-5.18 ± 21.15
	投与 48 週	92	16.85 ± 23.21	-1.01 ± 21.53	92	10.90 ± 14.15	-9.31 ± 21.01
	投与 96 週	88	16.11 ± 23.10	-2.49 ± 17.58	85	15.62 ± 21.65	-4.32 ± 23.82
	投与終了時 ^{b)}	96	16.06 ± 23.24	-2.59 ± 17.67	98	15.60 ± 21.58	-4.70 ± 22.78
旧 JASMITT 方式 (50%以上除く)	06DB 試験開始時	80	7.69 ± 8.16	-	83	10.05 ± 11.23	-
	ベースライン	74	7.76 ± 6.58	0.08 ± 6.63	77	8.05 ± 7.31	-1.04 ± 9.01
	投与 48 週	75	8.37 ± 8.12	0.46 ± 7.15	78	7.47 ± 8.02	-2.71 ± 9.37
	投与 96 週	74	8.35 ± 8.82	0.42 ± 10.09	70	8.76 ± 7.86	-1.36 ± 9.12
	投与終了時 ^{b)}	80	8.14 ± 8.56	0.45 ± 9.78	83	8.61 ± 7.74	-1.45 ± 9.52
新 JASMITT 方式	06DB 試験開始時	96	6.68 ± 7.19	-	97	10.58 ± 13.53	-
	ベースライン	95	8.39 ± 11.22	1.68 ± 9.37	95	9.02 ± 11.39	-1.61 ± 13.04
	投与 48 週	92	7.88 ± 10.86	1.39 ± 9.32	91	7.61 ± 9.44	-3.26 ± 12.71
	投与 96 週	88	8.00 ± 13.92	1.29 ± 12.68	85	8.49 ± 9.54	-2.36 ± 13.44
	投与終了時 ^{b)}	96	8.08 ± 13.77	1.40 ± 12.35	97	8.64 ± 10.25	-1.94 ± 14.00

平均値 ± 標準偏差

a) FAS のうち 06DB 試験開始時又は本試験の治験薬投与後に測定結果が得られなかった被験者は解析から除外した。旧 JASMITT 方式 (50%以上除く) の評価では、さらに 06DB 試験開始時又は本試験の治験薬投与後の評価において初回嚥下時の残留率が 50%以上である被験者を解析から除外した。

b) 投与開始 96 週後又は中止時

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ/本剤群の 97.0% (96/99 例)、本剤/本剤群の 93.0% (93/100 例) に認められた。死亡は本剤/本剤群の 1 例 (転倒・転落) に認められ、本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ/本剤群の 20 例 (脛骨骨折・腓骨骨折、大腸炎・肝の悪性新生物・肺炎、喘息・腰部脊柱管狭窄症、肺炎、脛骨骨折、挫傷、大腿骨骨折、脊椎圧迫骨折、消化器新生物、尿管結石、結腸腺腫、細菌性腸炎、変形性脊椎炎、咽頭炎、単径ヘルニア、呼吸困難、肛門脱、上腕骨骨折、足骨折及び腓骨骨折各 1 例)、本剤/本剤群の 17 例 (嚥下性肺炎 3 例、糖尿病及び肺炎各 2 例、嚥下性肺炎・脊椎圧迫骨折、虫垂炎、間質性肺疾患、脳梗塞、胆嚢炎、呼吸困難、脛骨骨折、新生物、蜂巣炎及び骨格損傷各 1 例) に認められ、プラセボ/本剤群の脛骨骨折、喘息、腰部脊柱管狭窄症、腓骨骨折、肺炎、脊椎圧迫骨折、尿管結石症、肝の悪性新生物、結腸腺腫、咽頭炎、本剤/本剤群の嚥下性肺炎 (3 例)、糖尿病及び肺炎 (各 2 例)、間質性肺炎、脳梗塞、胆嚢炎及び脛骨骨折については、本剤との因果関係は否定されていない。

本剤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) は、プラセボ/本剤群の 89.9% (89/99 例)、本剤/本剤群の 78.0% (78/100 例) (以下同順) に認められ、主な事象はほてり 33 例 (10 例、23 例)、便秘 32 例 (14 例、18 例)、体重増加 25 例 (9 例、16 例)、関節痛 25 例 (12 例、13 例)、背部痛 24 例 (9 例、15 例)、高脂血症 22 例 (12 例、10 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧) について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人 SBMA 患者に対して、本剤を長期投与した際の安全性に大きな問題はなく、有効性は期待できると考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の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、SBMA は 10～15 年程度かけて緩徐に症状が進行する下位運動ニューロン変性疾患であり、主症状は四肢近位部の筋力低下・筋萎縮と球麻痺であること、末期には患者は車椅子上又は寝たきりの生活を余儀なくされるだけでなく、誤嚥性肺炎を繰り返すことにより死に至る場合が多いこと（1.参照）を説明した。次に申請者は、現時点で国内外において SBMA に対して有効性が確認された治療法は存在しないため、症状の進行に応じた運動療法、誤嚥防止・感染防止等の生活指導、耐糖能異常等の随伴症状に対する対症療法が実施されていること（日本内科学会雑誌 2004; 93: 1466-72）を説明した。

その上で申請者は、異常に伸長したポリグルタミン鎖を有する変異アンドロゲン受容体が神経細胞核内に蓄積することが SBMA 患者における神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられていること、本剤はテストステロンの分泌を低下させることにより、SBMA の病態の中心である変異アンドロゲン受容体の神経細胞核内への蓄積を抑制することで神経細胞の機能障害及び細胞死を抑制できると期待されること（3.R.1 参照）を説明した上で、実施した国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験、CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験）において嚥下機能障害の進行を抑制する傾向が示唆されていること（7.R.3 参照）から、本剤は SBMA に対する初めての疾患修飾薬となるものと考えることを説明した。

機構は、SBMA に対して有効な治療法が存在しないことを踏まえると、本剤は SBMA に対する初めての疾患修飾薬となるものと考ええる。

7.R.2 有効性評価項目の適切性について

7.R.2.1 咽頭部バリウム残留率の変化量を選択したことの適切性について

機構は、臨床試験における有効性評価項目として、咽頭部バリウム残留率を選択したこと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、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験）を計画する段階では、SBMA に対する治療薬開発は治験実施者が実施した臨床研究（参考 CTD 5.3.5.1-4: UMIN000000474 試験: Ann Neurol 2009; 65: 140-50）⁶⁾以外にはほとんど行われておらず、薬効評価に適した評価指標は確立されていなかったことを説明した上で、以下の検討を踏まえ、「咽頭部バリウム残留率の変化量」を主要評価項目に設定することが適切と治験実施者が考えたことを説明した。

- SBMA は進行が緩徐な疾患であり、主な死因とされている肺炎を発症するまでの期間、車椅子の使用を開始するまでの期間等のイベントに基づき評価を行う場合には 10 年以上、歩行等の運動機能の悪化に対する有効性を評価する場合でも数年から 10 年程度の評価期間が必要と考えられた。実際に、UMIN000000474 試験では、48 週間の観察期間において、ALSFRS-R⁷⁾、肺機能、筋力等にほとんど変動は認められなかった。したがって、イベント又は運動機能に関連する評価指標をプラセボ対照試験における主要評価項目として設定することは現実的ではないと考えた。
- SBMA 患者では陰嚢皮膚と脊髄前角で類似した顆粒状の微細構造が認められ、両者において抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合の増加が認められたこと（Ann Neurol 2006; 59: 520-6）から、UMIN000000474 試験では、陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合の変化量を有効性評

6) 日本人 SBMA 患者を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験（評価例数: 50 例、各群 25 例）であり、用法・用量は、プラセボ又は本薬 3.75 mg（4 週間持続型製剤）を 4 週間に 1 回の頻度で 12 回反復皮下投与すると設定された。主要評価項目である ALSFRS-R の治験薬投与 48 週時の変化量は、プラセボ群 -0.88 ± 2.11 、本薬群 -0.76 ± 2.70 であり、プラセボ群と本薬群との間に統計学的有意差は認められなかった。

7) 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。

価項目として設定しており、本剤投与時に改善する傾向が認められていた。しかしながら、SBMA 患者における陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合と嚥下機能、臨床症状等との相関性に関する知見は乏しかったことから、当該指標に基づき本剤の有効性を説明することは困難と考えた。

- SBMA 患者では、嚥下障害の進行に伴い誤嚥性肺炎を繰り返し、これが最終的な死因となる場合が多いとされていたこと（Brain 2006; 129: 1446-55）から、SBMA 患者の予後を規定する因子として嚥下障害の評価は重要であり、嚥下機能に関連する指標を用いることで、疾患進行を評価できるのではないかと考えた。また、嚥下造影における咽頭部バリウム残留率は誤嚥の頻度と関連することが報告されていたこと（AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 393-8）、UMIN000000474 試験では SBMA 患者で咽頭部バリウム残留が認められ、さらに投与 48 週後の咽頭部バリウム残留率の変化量について本剤群で改善傾向が認められたことから、嚥下機能に関連する指標としては、咽頭部バリウム残留率が適切と考えた。

その上で申請者は、①国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験）のベースライン及び治験実施者が収集した無治療の SBMA 患者 111 例のデータ（参考 CTD 5.3.5.3-6: VF 横断研究⁸⁾）では、ALSFRS-R 球症状関連 3 項目（言語、唾液、嚥下）の合計スコアが低い患者において、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による咽頭部バリウム残留率が高くなる傾向が認められたこと、②VF 横断研究では、誤嚥に直結する喉頭侵入⁹⁾が認められた患者では、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による咽頭部バリウム残留率が高くなる傾向が認められたこと（参考 CTD 5.3.5.3-6）、③追加国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験）において、旧 JASMITT 方式（50%以上含む）による咽頭部バリウム残留率の再現性について検討した結果、3 回繰り返しによる級内相関係数は 0.909 であり、良好な再現性が確認されたこと（参考 CTD 5.3.5.3-6）から、咽頭部バリウム残留率により SBMA 患者における嚥下機能を適切に評価できたと考えることを説明した。

機構は、SBMA が緩徐進行性の疾患であることを考慮すると、臨床試験の中で運動機能又はイベントに基づき有効性を評価することが困難であるとする申請者の説明は理解できることから、SBMA 患者の主な死因（誤嚥性肺炎）に関連すると考えられている嚥下機能に着目し、咽頭部バリウム残留率を用いて有効性評価を行うことは受入れ可能と考えるが、嚥下機能（咽頭部バリウム残留率）を SBMA 患者の有効性評価に用いることの適切性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。なお、咽頭部バリウム残留率の評価方法の適切性については、7.R.2.2 項で引き続き議論したいと考える。

7.R.2.2 咽頭部バリウム残留率の評価方法の適切性について

機構は、06DB 試験実施中に主要評価項目である咽頭部バリウム残留率の評価方法が変更されていること²⁾を踏まえ、咽頭部バリウム残留率の評価方法について、06DB 試験の開始前及び変更時に治験実施者が検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験実施者において、06DB 試験の開始前に咽頭部バリウム残留率の測定方法について検討したところ、SBMA 等の神経変性疾患に対して確立された測定方法はなかったことから、頭頸部術後

8) 治験実施者が実施した臨床研究（参考 CTD 5.3.5.1-4: UMIN000000474 試験）から 49 例、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験）から 10 例、治験実施者が実施した自然歴研究から 39 例、その他の臨床研究から 13 例の計 111 例の SBMA 患者を対象とし、嚥下機能評価方法の適切性を検討した。文献投稿済み、印刷中。

9) 誤嚥の前段階とみなされる、バリウムが声門上に侵入した異常所見

の嚥下機能障害の評価等において嚥下造影方法として汎用されていた Logemann らの方法 (Dysphagia 2005; 20: 226-31) を参考に、①嚥下するバリウム量を 5 又は 10 mL から 3 mL に変更する、②残留量の測定対象を口腔内及び咽頭部から咽頭部のみに限定する等の変更を加えて、初回嚥下時の残留率のみを評価する旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) を策定したことを説明した。

その上で申請者は、治験実施者において、06DB 試験の開鍵前に以下の検討を行った結果、咽頭部バリウム残留率の測定方法を変更するに至ったことを説明した。

- SBMA 患者では、嚥下機能の低下に伴い代償性に複数回に分けて少量ずつ嚥下が行われることが多いこと、実際に、進行例が多く組み入れられた 06DB 試験では、試験実施中の盲検下レビューにおいて 16.5% (28/170 例) の患者で 1 回目の嚥下後に 50%以上のバリウムが残留していたことから、初回嚥下時の残留率のみを評価する旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) では適切な評価を行えない可能性が懸念された。
- しかしながら、初回嚥下だけでなく、一連の嚥下を対象として測定可能な方法で、確立された測定方法はなかったため、治験実施者において検討を行い、咽頭が嚥下前の高さまで十分に降下するまでの一連の嚥下を測定対象とする方法 (新 JASMITT 方式³⁾) を開発し、06DB 試験の測定方法として追加設定した。
- また、旧 JASMITT 方式³⁾の測定についても引き続き行うこととしたが、06DB 試験の盲検下レビューで認められた、1 回目の嚥下後に 50%以上のバリウムが残留していた患者 28 例のうち、複数回嚥下後も 50%以上の残留率であった患者は 5 例とわずかであったことを踏まえ、初回嚥下時の残留率が 50%以上の患者は旧 JASMITT 方式では嚥下機能が適切に評価できていないものとして扱い、解析から除外することが適切ではないかと考え、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) から旧 JASMITT 方式 (50%以上除く)³⁾に測定・解析方法を変更した。
- なお、06DB 試験実施時には、適切な咽頭部バリウム残留率の測定方法を完全に特定できていたわけではなかったことから、旧 JASMITT 方式 (50%以上除く)³⁾と新 JASMITT 方式のいずれかで測定した残留率で有効性が認められた場合には、試験成立と判断することとした。

機構は、06DB 試験では、旧 JASMITT 方式 (50%以上除く)³⁾と新 JASMITT 方式ともに咽頭部バリウム残留率の変化量について本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められなかったこと (7.1 参照) を踏まえ、追加国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験) では旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による残留率を主要評価項目に設定していることについて、治験実施者が検討した内容及びいずれの測定方法により咽頭部バリウム残留率を評価することが適切と考えられるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、06DB 試験の事後解析の結果、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率の変化量では本剤群の有効性が示唆されたこと (7.1 参照) に加えて、以下の検討結果から、SBMA 患者における咽頭部バリウム残留率の測定方法としては旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) が現状では最も適切であると判断し、11DB 試験の主要評価項目に設定したことを説明した。

- 現時点では、世界的に用いられている嚥下機能の定量的測定方法は Logemann らの方法 (Dysphagia 2005; 20: 226-31) のみであり、当該測定方法は初回嚥下時の残留率のみを評価対象としていること。
- 球麻痺に対するリハビリテーションの専門家、摂食・嚥下機能の研究者に対して、SBMA 患者における嚥下機能の測定方法について意見聴取した結果、①「ものを食べられるか」を ADL の観点から評価するのであれば、複数回の嚥下を一連の嚥下として評価することは適切と考えられるが、

嚥下機能に対する評価であれば、代償性の複数回の嚥下を評価対象とした場合には嚥下機能が過大評価されるおそれがあるため、初回嚥下のみを対象として評価すべきである、②SBMA 患者の主な死因と考えられている誤嚥との関連性の観点でも、複数回の嚥下を評価する新 JASMITT 方式は代償により過大評価されている要素が多く、誤嚥リスクとの関連性について議論することは困難であるとの意見が示されたこと。

- VF 横断研究⁸⁾ (参考 CTD 5.3.5.3-6) において、咽頭部バリウム残留率と ALSFRS-R 球麻痺関連 3 項目 (言語、唾液、嚥下) の合計スコアの関連性は、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上除く) より旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) でより明確であった。また、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率については喉頭侵入⁹⁾を呈する患者の方が喉頭侵入⁹⁾のない患者と比較して高値を示したのに対し、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上除く) による咽頭部バリウム残留率については喉頭侵入⁹⁾を呈する患者と呈しない患者で差異が認められなかったことから、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) の方が嚥下機能の測定・解析方法として適切であると考えられたこと。

さらに申請者は、治験実施者において 11DB 試験での旧 JASMITT 方式³⁾の各測定・解析方法による咽頭部バリウム残留率の再現性について検討したところ、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) 及び旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上除く) による残留率の級内相関係数はそれぞれ 0.909 及び 0.848 であり、咽頭部バリウム残留率が 50%以上の患者においても一定の再現性のもとで測定が可能であったこと (参考 CTD 5.3.5.3-6) から、咽頭部バリウム残留率が 50%以上の患者を解析から積極的に除外する意義は乏しく、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上除く) より旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) の方が測定・解析方法として適切と考えられることを説明した。

機構は、以下のように考える。

SBMA が希少疾患であり、本剤の開発開始時点において適切な評価方法が確立していなかったことは理解するものの、本来であれば、検証的位置付けの臨床試験の実施前に最善と考えられる評価方法を十分に検討し、主要評価項目として設定すべきであった。治験実施者は、検証的試験である 06DB 試験の開始後に、複数回の嚥下を行うという SBMA 患者の病態を考慮した咽頭部バリウム残留率の評価方法について検討しており、また、06DB 試験の開始後に他の専門家の意見を聴取しているが、これらはいずれも 06DB 試験の開始前に実施可能であった検討であり、06DB 試験の開始時点における主要評価項目に関する検討内容が十分であったとは言い難い。さらに、06DB 試験では咽頭部バリウム残留率について測定方法の異なる 2 つの主要評価項目を設定し、いずれかの評価項目において本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された場合に試験成立と判断する計画に変更されているが²⁾、2 つの測定項目における検定の多重性について適切に調整する計画ではなかったこと、また旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上除く) による評価では、治験薬投与後の咽頭部バリウム残留率の結果により一部の被験者を解析対象集団から除外しており、投与群間の比較可能性を損なう可能性がある評価方法であったことを踏まえると、06DB 試験における咽頭部バリウム残留率の評価方法は適切ではなかった。

しかしながら、開発計画全体を通して治験実施者が蓄積したデータ及びそれに基づく考察内容、嚥下機能評価に関する国際的な知見、他の専門家の意見等を踏まえると、咽頭部バリウム残留率の測定方法としては旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) が現時点では適切であるとの説明に大きな問題はなく、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率を中心に本剤の有効性について検討することは受入れ可能と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 本剤の有効性について

7.R.3.1 嚥下機能に対する有効性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験）並びに追加第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験）を含めて、本剤の嚥下機能に対する有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 06DB 試験の計画段階での治験実施者による検討の結果、SBMA 等の神経変性疾患に対して確立された測定方法はなかったため、SBMA が希少疾患であることも考慮し、適切な有効性評価項目の探索と並行して開発を進めることが適切と治験実施者が判断した（7.R.2.2 参照）。
- 06DB 試験では、SBMA の病態や盲検化レビューの結果等も考慮して、試験開始後に主要評価項目である咽頭部バリウム残留率の測定方法を旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上含む）から旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上除く）及び新 JASMITT 方式³⁾に変更した結果（7.R.2.2 参照）、いずれの測定方法においても本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかったが（表 1 及び表 2 参照）、旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上含む）による咽頭部バリウム残留率では、探索的な検討ではあるものの、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた（表 3 参照）。
- 06DB 試験の成績のみに基づき本剤の有効性が示されたと判断することはできないと考えられたことから、治験実施者は、咽頭部バリウム残留率の測定・解析方法の適切性及び 06DB 試験の再現性確認を目的として追加試験を実施することが適切と判断した。しかしながら、06DB 試験で得られた結果に基づけば、プラセボ群と本剤群との比較における有意水準を両側 10%、検出力を 80% とした場合であっても必要な被験者数は各群 173 例となり、本剤未投与の患者を集積することは困難と考えられたことから、治験実施者は、追加臨床試験では実施可能性に基づき目標症例数を設定し、探索的試験と位置づけて実施することが適切と判断した。なお、追加臨床試験である 11DB 試験の有効性解析対象集団（未治療例）の目標症例数（各群 40 例）におけるプラセボ群と本剤群との比較における検出力（有意水準：両側 10%）は 35%であったことから、11DB 試験では群間の統計学的な有意差を確認することではなく、本剤群での改善傾向を確認することを目的とした。
- 11DB 試験では、試験計画時に想定されたとおり、旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上含む）による咽頭部バリウム残留率の変化量について本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかったが、本剤群での改善傾向は確認されたこと（表 4）から、06DB 試験で示唆された本剤の嚥下機能に対する有効性を支持する結果が得られたものとする。以上より、本剤の嚥下機能に対する有効性は示唆されたと考える。
- なお、申請者及び治験実施者としても、本来であれば適切な統計学的仮説検定に基づき計画された検証的試験において有効性を確認することが適切と考えているが、SBMA の治験実施経験のある国内医療施設への聞き取り調査、及び特定疾患医療受給者証所持者数データを基に治験実施者で検討したところ、未治療例として臨床試験に組入れ可能であり、かつ臨床評価に適した患者数は全国で約 10 例と推定され、これ以上国内で臨床試験を実施することは極めて困難である。したがって申請者としては、SBMA が希少かつ重篤な疾患であること、有効な治療法が存在しないこと等も勘案して、現時点で本剤を医療現場に提供した上で、製造販売後調査において肺炎や死亡等の臨床的イベントの発生状況等について情報収集を行い、本剤による嚥下機能の悪化抑制及び誤嚥リスクの低減について引き続き検討する予定である（7.R.7 参照）。

機構は、以下のように考える。

06DB 試験について、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上除く) 及び新 JASMITT 方式³⁾による咽頭部バリウム残留率を主要評価項目として実施されており、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められなかったこと、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率に係る解析結果は探索的な結果であること、11DB 試験では主要評価項目である旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率について本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差を検出可能な計画になっておらず、結果として群間比較において有意差が認められなかったことを踏まえると、本剤の嚥下機能に対する有効性は検証されていない。また、本剤の開発計画について、検証的位置付けの 06DB 試験と並行して適切な有効性評価項目の探索を行ったことは適切ではなかった。しかしながら、得られた試験成績並びに治験依頼者及び申請者による考察を踏まえると、旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率を中心に本剤の有効性について検討することは受入れ可能であり (7.R.2.2 参照)、06DB 試験及び 11DB 試験において本剤群で一貫して旧 JASMITT 方式³⁾ (50%以上含む) による咽頭部バリウム残留率の改善傾向が認められていることから、嚥下機能に対する一定の有効性は期待できる。

以上より、SBMA が希少かつ重篤な疾患であり、有効な治療法が存在しないこと、本剤は既存効能に対して豊富な投与経験があり、安全性は確認されており、適切にリスク管理を行うことが可能と考えられること、国内で追加臨床試験を実施することは事実上困難であることも考慮し、本剤の臨床成績について医療現場に十分に情報提供すること、長期的予後も含めた本剤の有効性について製造販売後調査において十分に検討すること (7.R.3.2 及び 7.R.7 参照) を前提とすれば、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能である。なお、本剤の嚥下機能に対する有効性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 嚥下機能以外の評価項目における有効性について

機構は、本剤では変異アンドロゲン受容体の神経細胞核内への蓄積を抑制することで神経細胞の機能障害及び細胞死を抑止することで病態の進行を抑制することが期待されていること (3.R.1 参照) を踏まえ、ヒトにおける本剤による変異アンドロゲン受容体の蓄積に対する抑制効果について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点では生存している患者の神経細胞での変異アンドロゲン受容体の蓄積について評価可能な方法は存在しないことから、本剤の臨床試験では生検可能な陰嚢皮膚における変異アンドロゲン受容体の蓄積について検討したことを説明した上で、06DB 試験及び 11DB 試験における投与終了時 (投与開始 48 週後又は中止時) の陰嚢皮膚における抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合のベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、06DB 試験及び 11DB 試験のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で割合が減少する傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、治験実施者が実施した臨床研究 (参考 CTD 5.3.5.1-4: UMIN000000474 試験) において本剤投与 118 週に死亡した患者 1 例及び本剤未治療で死亡した患者 7 例で剖検を行い、橋底部及び脊髓前角ニューロンにおける病理所見を比較したところ、本剤未治療例と比較して本剤投与例で抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合が低かったこと (Ann Neurol 2009; 65: 140-50)、本剤投与例では陰嚢皮膚における抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合が低い傾向も認められたことから、本剤投与により脊髓前角において運動ニューロンへの変異アンドロゲン受容体の蓄積についても抑制効果が認められる可能性があると考えることを説明した。

表 6 06DB 試験及び 11DB 試験における投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合（％）のベースラインからの変化量（FAS）

		評価 例数	測定値		ベースライン からの変化量	変化量の群間差 [90%信頼区間]
			ベースライン	投与終了時		
06DB 試験	プラセボ群	98	20.60 ± 14.01	23.35 ± 14.33	2.74 ± 12.06	-14.68 [-17.63, -11.74]
	本剤群	100	20.59 ± 15.01	8.65 ± 8.34	-11.94 ± 13.00	
11DB 試験	プラセボ群	42	28.61 ± 10.21	35.17 ± 14.52	6.56 ± 12.14	-18.50 [-22.88, -14.12]
	本剤群	40	23.43 ± 13.45	11.49 ± 10.86	-11.94 ± 11.67	

平均値 ± 標準偏差

機構は、本薬の薬理作用を踏まえると、血中テストステロン濃度の低下に伴い筋力低下が認められる可能性があることから、運動機能に対する有効性について検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SBMA は緩徐進行性の疾患であることから、1 年程度の観察で運動機能に関連する評価指標の傾向について検討することは困難と考えること（7.R.2.1 参照）を説明した上で、06DB 試験及び 11DB 試験における投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の運動機能及び QOL に関連する副次評価項目（ALSFRS-R⁷⁾、QMG スコア¹⁰⁾、6 分間歩行距離、ALSAQ-5¹¹⁾）のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、評価期間中の大幅な変動は認められなかったことを説明した。なお申請者は、06DB 試験及び 11DB 試験の両方において、ALSFRS-R についてはプラセボ群と比較して本剤群でわずかなスコアの低下が、ALSAQ-5 についてはスコアの上昇が認められたことについて、血中テストステロン濃度の低下に伴って、男性ホルモンによる筋肉の蛋白同化が抑制されたことが影響した可能性は否定できないものの、変化量の群間差はわずかであったこと、限られた被験者数及び評価期間での検討結果であり、考察には限界があると考えたことを説明した。

表 7 06DB 試験及び 11DB 試験における投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の運動機能及び QOL に関連する副次評価項目の投与終了時におけるベースラインからの変化量（FAS）

			評価 例数	測定値		ベースライン からの変化量	変化量の群間差 [90%信頼区間]
				ベースライン	投与終了時		
06DB 試験	ALSFRS-R	プラセボ群	99	41.0 ± 3.74	40.8 ± 3.43	-0.1 ± 2.39	-0.2 [-0.8, 0.4]
		本剤群	100	40.8 ± 3.56	40.5 ± 4.05	-0.4 ± 2.81	
	QMG スコア	プラセボ群	99	6.8 ± 2.81	7.0 ± 2.89	0.2 ± 1.80	-0.3 [-0.8, 0.1]
		本剤群	100	7.2 ± 2.98	7.1 ± 3.12	-0.1 ± 1.89	
	6 分間歩行 距離	プラセボ群	99	303.7 ± 132.01	289.7 ± 139.07	-14.0 ± 46.76	-10.2 [-21.4, 1.0]
		本剤群	100	323.2 ± 141.90	298.9 ± 144.56	-24.2 ± 48.82	
	ALSAQ-5	プラセボ群	99	10.7 ± 3.80	10.9 ± 3.70	0.1 ± 2.88	0.9 [0.2, 1.5]
		本剤群	100	10.1 ± 3.43	11.1 ± 3.78	1.0 ± 2.85	
11DB 試験	ALSFRS-R	プラセボ群	42	41.07 ± 3.20	39.69 ± 3.19	-1.38 ± 2.15	-0.47 [-1.34, 0.39]
		本剤群	41	41.98 ± 3.06	40.12 ± 3.43	-1.85 ± 2.57	
	QMG スコア	プラセボ群	42	6.07 ± 2.57	6.52 ± 2.81	0.45 ± 1.88	0.30 [-0.38, 0.99]
		本剤群	41	5.00 ± 3.02	5.76 ± 2.93	0.76 ± 1.85	
	ALSAQ-5	プラセボ群	42	9.48 ± 3.29	10.90 ± 3.46	1.43 ± 2.59	0.23 [-0.83, 1.29]
		本剤群	41	9.41 ± 3.42	11.07 ± 3.17	1.66 ± 3.20	

平均値 ± 標準偏差

なお申請者は、治験実施者が本剤投与による臨床的イベント（死亡又は入院を要する肺炎）への影響について探索的に検討したところ、比較可能性は担保されていないため解釈に限界があるものの、治験

- 10) 重症筋無力症における筋力減弱及び易疲労性を医師が評価する指標。眼筋、顔面筋、球症状、粗大運動、体幹筋及び呼吸筋について、各項目を 0～3 ポイント（0 が各機能が正常であることを表す）の 4 段階のスコアで評価するが、本剤の臨床試験では SBMA で認められない項目を省略し、頸部及び上下肢に筋力に関わる 5 項目を使用した。
- 11) ALS 患者の QOL を評価する指標。立位保持、上肢の運動、摂食、会話及び気分の計 5 項目について、それぞれ 1～5（1 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。

実施者で収集した無治療の SBMA 患者¹²⁾と比較して、本薬投与患者¹³⁾ではイベント発現リスクが低下する可能性が示唆されたこと（文献投稿中）を説明した。

以上を踏まえ申請者は、嚥下機能以外の評価項目における有効性について、陰嚢皮膚における抗ポリグルタミン抗体陽性細胞が本剤により低下する傾向が認められたこと、他の指標については本剤の有効性は明確にならなかったことを説明した上で、製造販売後調査において ALSFRS-R、肺炎や死亡等の臨床的イベントの発生状況等について情報収集を行い、本剤による運動機能、嚥下機能の悪化抑制及び誤嚥リスクの低減について引き続き検討する予定であること（7.R.7 参照）を説明した。

機構は、以下のように考える。

本剤の異常アンドロゲン受容体の蓄積に対する抑制効果について、現時点では神経細胞と陰嚢皮膚細胞における新陳代謝の違い、異常アンドロゲン受容体の蓄積の程度及び本剤による蓄積軽減の程度の対応関係については明確になっていないものの、本薬の作用機序に基づく血中テストステロンの低下により、ヒト生体内の一部組織（少なくとも陰嚢皮膚）で異常アンドロゲン受容体の蓄積軽減が認められたことを踏まえると、運動ニューロンでも同様の効果が得られ、嚥下機能、運動機能等に対する有効性を示す可能性がある。一方で、本剤の作用機序を踏まえると、血中テストステロン濃度の低下により四肢の筋力低下が認められる可能性が推測されるが、06DB 試験及び 11DB 試験では ALSFRS-R、QMG スコア等の運動機能の評価に十分な症例数及び評価期間が設定されたわけではなく、本剤群とプラセボ群との差異に関する検討は困難である。したがって、本剤を長期投与した場合の運動機能、嚥下機能及び誤嚥リスクの低減については、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。また、本剤投与後には四肢の筋力低下が認められる可能性があること及び本剤の臨床試験成績については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.3 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可能性のある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、06DB 試験における旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上含む）による投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）の咽頭部バリウム残留率のベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果（表 8）を提示し、55 歳未満の患者、ベースラインの咽頭部バリウム残留率が低い患者及び発症年齢が低い患者では群間差が小さい傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、ベースラインの咽頭部バリウム残留率が低い患者については、ベースラインからの改善の余地がほとんどなかったために群間差が小さくなった可能性、ベースラインからの変化が小さいため測定の際のばらつきによって偶発的に本剤群でも咽頭部バリウム残留率がわずかに増加する傾向が認められた可能性があることを説明した。また申請者は、55 歳未満と 55 歳以上の患者の背景因子を比較したところ、ベースライン時の咽頭部バリウム残留率が 50%以上の患者は、55 歳以上の患者ではプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 22.4%（11/49 例）及び 20.4%（10/49 例）、55 歳未満の患者ではそれぞれ 8.5%（4/47 例）及び 10.2%（5/49 例）であり、55 歳未満の患者にベースライン時の咽頭部バリウム残留率が低い患者が多かったため群間差が小さくなった可能性があることを説明した。さらに申請者は、発症年齢が 41 歳未満と 41 歳以上の患者の背景因子を比較したところ、ベースライン時の咽頭部バリウム残留率が 50%以上の患者は、発症

12) 治験実施者が実施した自然歴研究（44 例）のうち 29 例

13) 治験実施者が実施した臨床研究（参考 CTD 5.3.5.1-4: UMIN000000474 試験）において長期投与期に移行した 34 例のうち 32 例、及び治験実施者が実施した臨床研究（参考 CTD 5.4-24: Ann Neurol 2006; 59: 520-6）において長期投与期に移行した 5 例のうち 4 例（計 36 例）

年齢が 41 歳以上の患者ではプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 21.4% (9/42 例) 及び 18.2% (10/55 例)、発症年齢が 41 歳未満の患者ではそれぞれ 11.1% (6/54 例) 及び 11.6% (5/43 例) であり、発症年齢が 41 歳未満の患者にベースライン時の咽頭部バリウム残留率が低い患者が多かったため群間差が小さくなった可能性があることを説明した。その上で申請者は、ベースラインの咽頭部バリウム残留率が低い患者、55 歳未満及び発症年齢が 41 歳未満の患者においても、プラセボ群と比較して症状が大きく悪化する傾向は示唆されておらず、本剤の有効性が明確に否定されているわけではないことを説明した。

表 8 06DB 試験における背景因子別の旧 JASMITT 方式 (50%以上含む) による投与終了時 (投与開始 48 週後又は中止時) の咽頭部バリウム残留率のベースラインからの変化量 (FAS)

		ベースラインからの変化量 ^{a)}		群間差 ^{a)} [90%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
全体集団		-0.1 ± 1.66 (96)	-4.8 ± 1.64 (98)	-4.6 [-8.5, -0.8]
年齢 (歳) ^{b)}	55 以上	2.3 ± 2.58 (49)	-6.3 ± 2.58 (49)	-8.6 [-14.6, -2.5]
	55 未満	-3.0 ± 2.03 (47)	-3.0 ± 1.99 (49)	0.0 [-4.8, 4.7]
体重 (kg) ^{b)}	62.30 以上	2.1 ± 2.20 (49)	-2.6 ± 2.27 (46)	-4.7 [-10.0, 0.5]
	62.30 未満	-2.6 ± 2.53 (47)	-6.6 ± 2.40 (52)	-4.0 [-9.8, 1.8]
罹病期間 (年) ^{b)}	11.21 以上	-1.0 ± 2.51 (53)	-3.7 ± 2.70 (46)	-2.7 [-8.9, 3.4]
	11.21 未満	1.0 ± 2.06 (43)	-5.8 ± 1.87 (52)	-6.8 [-11.4, -2.1]
発症年齢 (歳) ^{b)}	41 以上	3.1 ± 2.46 (42)	-5.3 ± 2.15 (55)	-8.4 [-13.8, -3.0]
	41 未満	-2.9 ± 2.04 (54)	-3.8 ± 2.29 (43)	-0.8 [-6.0, 4.3]
ベースラインの咽頭部バリウム残留率 (%)	5 未満	3.0 ± 1.18 (33)	2.5 ± 1.31 (27)	-0.6 [-3.5, 2.4]
	5 以上 20 未満	6.0 ± 1.81 (38)	1.3 ± 1.75 (41)	-4.7 [-8.9, -0.5]
	20 以上	-10.8 ± 5.14 (25)	-22.1 ± 4.68 (30)	-11.3 [-23.0, 0.4]
ベースラインの ALSFRS-R 合計点 ^{b)}	41.0 以上	-3.3 ± 1.83 (59)	-6.3 ± 1.83 (59)	-3.0 [-7.3, 1.3]
	41.0 未満	4.3 ± 2.96 (37)	-1.8 ± 2.88 (39)	-6.1 [-13.0, 0.8]
ベースラインの陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合 ^{b)} (%)	17.34 以上	0.5 ± 2.35 (50)	-2.6 ± 2.42 (47)	-3.1 [-8.7, 2.5]
	17.34 未満	-1.1 ± 2.32 (46)	-6.5 ± 2.20 (51)	-5.4 [-10.7, -0.0]
血清 CK (IU/L) ^{b)}	645 以上	-1.5 ± 2.11 (52)	-6.1 ± 2.25 (46)	-4.6 [-9.8, 0.6]
	645 未満	0.8 ± 2.60 (44)	-3.0 ± 2.39 (52)	-3.8 [-9.8, 2.1]

調整平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) 投与群を因子、ベースライン値及び罹病期間を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

b) 中央値で層別

なお申請者は、06DB 試験では患者毎の CAG リピート数に関する情報を収集していたが、CAG リピート数を解析に用いることに関する同意を取得していなかったため、CAG リピート数が有効性に及ぼす影響については検討できなかったことを説明した。

機構は、以上について了承するが、一部の患者集団では有効性が減弱する傾向が認められていることも踏まえ、部分集団解析結果については医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子及び CAG リピート数が有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査に情報収集する必要があると考える。

7.R.4 本剤の安全性について

7.R.4.1 既承認効能・効果との安全性の差異について

機構は、SBMA 患者と既承認効能・効果 (前立腺癌及び閉経前乳癌) の対象患者における本薬の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、24 週間持続型製剤を用いた前立腺癌患者及び閉経前乳癌患者対象の臨床試験 (24 週間持続型製剤承認申請時 CTD 5.3.5.1-1: CPH-002 試験及び 24 週間持続型製剤承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: CPH-202 試験) において安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったことを踏まえ、SBMA と同様

に男性である前立腺癌患者を対象として最近実施した CPH-002 試験¹⁴⁾と SBMA 患者を対象とした臨床試験 (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験並びに CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験の併合) における主な有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、ほてり及びリビドー減退の発現割合が SBMA 患者を対象とした臨床試験の本剤群で多い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、CPH-002 試験は本剤既治療例が対象とされたことから有害事象の発現割合が低くなった可能性があること、ほてりについては、投与初期に多く発現し、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、また、リビドー減退については、前立腺癌患者に本薬を投与した際にも認められるよく知られた事象であり (Int J Urol 1999; 6: 19-23)、添付文書の「その他の副作用」の項に性欲減退及び勃起障害について記載されていることを説明し、SBMA 患者と既承認効能・効果 (前立腺癌及び閉経前乳癌) の対象患者の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 9 SBMA 患者及び前立腺癌患者を対象とした臨床試験における主な有害事象の発現状況

	06DB 試験及び 11DB 試験		CPH-002 試験	
	プラセボ群	本剤群	本剤群	24 週間持続型製剤群
評価例数	141	142	79	81
有害事象発現例数	113 (80.1)	116 (81.7)	71 (89.9)	75 (92.6)
主な有害事象				
鼻咽頭炎	45 (31.9)	50 (35.2)	25 (31.6)	18 (22.2)
ほてり	3 (2.1)	16 (11.3)	5 (6.3)	5 (6.2)
注射部位硬結	10 (7.1)	15 (10.6)	11 (13.9)	14 (17.3)
挫傷	10 (7.1)	15 (10.6)	1 (1.3)	6 (7.4)
背部痛	13 (9.2)	12 (8.5)	8 (10.1)	2 (2.5)
便秘	6 (4.3)	11 (7.7)	5 (6.3)	3 (3.7)
肝機能異常	4 (2.8)	11 (7.7)	1 (1.3)	3 (3.7)
関節痛	4 (2.8)	10 (7.0)	5 (6.3)	5 (6.2)
体重増加	3 (2.1)	10 (7.0)	5 (6.3)	1 (1.2)
咽頭炎	5 (3.5)	8 (5.6)	1 (1.3)	1 (1.2)
リビドー減退	0	8 (5.6)	0	0
齲齒	7 (5.0)	6 (4.2)	1 (1.3)	6 (7.4)
処置後出血	7 (5.0)	5 (3.5)	1 (1.3)	0
注射部位紅斑	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (7.6)	12 (14.8)
不眠症	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (6.3)	3 (3.7)
注射部位疼痛	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (6.3)	6 (7.4)
筋骨格硬直	0	3 (2.1)	4 (5.1)	2 (2.5)
高血圧	7 (5.0)	2 (1.4)	3 (3.8)	5 (6.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	7 (8.9)	5 (6.2)
鼠径ヘルニア	0	0	4 (5.1)	1 (1.2)
転倒	0	0	3 (3.8)	6 (7.4)

発現例数 (発現割合 (%))

その上で申請者は、本剤の有害事象として、骨密度減少及び骨折関連、耐糖能異常関連、脂質代謝異常関連、肝機能障害関連、心血管系、うつ病及び自殺関連並びに間質性肺疾患関連の有害事象について、以下のように説明した。

7.R.4.1.1 骨密度減少及び骨折関連の有害事象について

申請者は、SBMA 患者を対象とした臨床試験 (06DB 試験及び 11DB 試験) と前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験¹⁴⁾における骨密度減少及び骨折関連の有害事象¹⁵⁾の発現状況は表 10 のとおりであり、SBMA 患者を対象とした臨床試験において発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、認められた事象はいずれも中等度の事象であったことを説明した。その上で申請者は、骨密度減少及び骨折関連

14) 本剤による治療経験がある前立腺癌患者を対象に、本剤と 24 週間持続型製剤の PK 及び PD を比較する無作為化非盲検試験で、用法・用量は本剤を 12 週間隔で 4 回又は 24 週間持続型製剤を 24 週間隔で 2 回皮下投与することと設定された。

15) MedDRA SMQ 「骨粗鬆症/骨減少症 (狭域)」に含まれる事象及び PT 名に「骨折」が含まれる事象

の有害事象は既知の事象であり、添付文書の「その他の副作用」の項（前立腺癌及び閉経前乳癌）に骨塩量の低下を記載しており、添付文書の「その他の副作用」の項（SBMA）に当該事象について記載することを説明した。

表 10 SBMA 患者及び前立腺癌患者を対象とした臨床試験における骨密度減少及び骨折関連の有害事象の発現状況

	06DB 試験及び 11DB 試験		CPH-002 試験	
	プラセボ群	本剤群	本剤群	24 週間持続型製剤群
評価例数	141	142	79	81
骨密度減少及び骨折関連の有害事象	5 (3.5)	6 (4.2)	3 (3.8)	5 (6.2)
足骨折	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0
骨粗鬆症	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (1.3)	0
足関節部骨折	0	1 (0.7)	0	0
剥離骨折	0	1 (0.7)	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (1.3)	3 (3.7)
顔面骨骨折	0	0	1 (1.3)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (1.2)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (1.2)
骨盤骨折	1 (0.7)	0	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

7.R.4.1.2 耐糖能異常関連の有害事象について

申請者は、SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）と前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験における耐糖能異常関連の有害事象¹⁶⁾の発現状況は表 11 のとおりであり、耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は SBMA 患者と前立腺癌患者で同程度であったこと、認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、06DB 試験及び 11DB 試験において、HbA1c¹⁷⁾及び血糖値¹⁸⁾が異常値を示した被験者の割合は各評価時点において表 12 及び表 13 のとおりであり、本剤投与による明確な影響は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、耐糖能異常は既知の事象であり、添付文書の「重大な副作用」の項（全効能疾患共通）に記載して注意喚起しており、さらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

表 11 SBMA 患者及び前立腺癌患者を対象とした臨床試験における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

	06DB 試験及び 11DB 試験		CPH-002 試験	
	プラセボ群	本剤群	本剤群	24 週間持続型製剤群
評価例数	141	142	79	81
糖尿病関連の有害事象	19 (13.5)	26 (18.3)	13 (16.5)	22 (27.2)
主な有害事象				
体重増加	3 (2.1)	10 (7.0)	5 (6.3)	1 (1.2)
高脂血症	4 (2.8)	6 (4.2)	0	3 (3.7)
糖尿病	4 (2.8)	5 (3.5)	3 (3.8)	5 (6.2)
血中トリグリセリド増加	2 (1.4)	5 (3.5)	2 (2.5)	4 (4.9)
血中ブドウ糖増加	0	0	3 (3.8)	3 (3.7)

発現例数（発現割合 (%)）

16) MedDRA SMQ「高血糖/糖尿病の発症（狭域）」に含まれる事象

17) NGSP 値において、6.0%以上 7.0%未満を Grade 1、7.0%以上 8.0%未満を Grade 2、8.0%以上を Grade 3 と定義した。

18) CTCAE における高血糖を基に集計した。なお、Grade 4 以上への変動は認められなかった。

表 12 SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）において HbA1c が異常値を示した被験者

時点	評価 例数	プラセボ群				評価 例数	本剤群			
		正常	Grade 1	Grade 2	Grade 3		正常	Grade 1	Grade 2	Grade 3
開始時	141	116 (82.3)	14 (9.9)	9 (6.4)	2 (1.4)	141	116 (82.3)	18 (12.8)	5 (3.5)	2 (1.4)
12 週後	140	108 (77.1)	19 (13.6)	5 (3.6)	8 (5.7)	140	103 (73.6)	23 (16.4)	8 (5.7)	6 (4.3)
24 週後	141	112 (79.4)	16 (11.3)	8 (5.7)	5 (3.5)	140	114 (81.4)	13 (9.3)	10 (7.1)	3 (2.1)
36 週後	140	110 (78.6)	19 (13.6)	7 (5.0)	4 (2.9)	139	108 (77.7)	20 (14.4)	7 (5.0)	4 (2.9)
48 週後	140	112 (80.0)	17 (12.1)	9 (6.4)	2 (1.4)	138	112 (81.2)	15 (10.9)	6 (4.3)	5 (3.6)

該当例数（割合（％））

表 13 SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）において血糖値が異常値を示した被験者

時点	評価 例数	プラセボ群				評価 例数	本剤群			
		正常	Grade 1	Grade 2	Grade 3		正常	Grade 1	Grade 2	Grade 3
開始時	141	98 (69.5)	36 (25.5)	7 (5.0)	0	141	98 (69.5)	37 (26.2)	6 (4.3)	0
12 週後	140	65 (46.4)	63 (45.0)	8 (5.7)	4 (2.9)	141	70 (49.6)	56 (39.7)	14 (9.9)	1 (0.7)
24 週後	141	89 (63.1)	44 (31.2)	8 (5.7)	0	140	97 (69.3)	37 (26.4)	6 (4.3)	0
36 週後	140	82 (58.6)	39 (27.9)	16 (11.4)	3 (2.1)	139	64 (46.0)	63 (45.3)	12 (8.6)	0
48 週後	140	96 (68.6)	41 (29.3)	3 (2.1)	0	138	94 (68.1)	37 (26.8)	7 (5.1)	0

該当例数（割合（％））

7.R.4.1.3 脂質代謝異常関連の有害事象について

申請者は、SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）と前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験における脂質代謝異常関連の有害事象¹⁹⁾の発現状況は表 14 のとおりであり、SBMA 患者を対象とした臨床試験において発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。その上で申請者は、脂質代謝異常は既知の事象であり、添付文書の「その他の副作用」の項（前立腺癌及び閉経前乳癌）に記載して注意喚起しており、「その他の副作用」の項（SBMA）に当該事象について記載することを説明した。

表 14 SBMA 患者及び前立腺癌患者を対象とした臨床試験における脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況

	06DB 試験及び 11DB 試験		CPH-002 試験	
	プラセボ群	本剤群	本剤群	24 週間持続型製剤群
評価例数	141	142	79	81
脂質代謝異常関連の有害事象	9 (6.4)	13 (9.2)	3 (3.8)	9 (11.1)
高脂血症	4 (2.8)	6 (4.2)	0	3 (3.7)
血中トリグリセリド増加	2 (1.4)	5 (3.5)	2 (2.5)	4 (4.9)
高トリグリセリド血症	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.3)	0
高コレステロール血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.3)	2 (2.5)
脂質代謝障害	0	0	0	1 (1.2)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (1.2)

発現例数（発現割合（％））

7.R.4.1.4 肝機能障害関連の有害事象について

申請者は、SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）と前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験における肝機能障害関連の有害事象²⁰⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、SBMA 患者を対象とした臨床試験において発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。その上で申請者は、肝機能障害は既知の事象であり、添付文書の「重大な副作用」の項（全効能疾患共通）に記載して注意喚起しており、さらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

19) MedDRA SMQ「脂質異常症（狭域）」に含まれる事象

20) MedDRA SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」に含まれる事象

表 15 SBMA 患者及び前立腺癌患者を対象とした臨床試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	06DB 試験及び 11DB 試験		CPH-002 試験	
	プラセボ群	本剤群	本剤群	24 週間持続型製剤群
評価例数	141	142	79	81
肝機能障害関連の有害事象	10 (7.1)	12 (8.5)	4 (5.1)	5 (6.2)
肝機能異常	4 (2.8)	11 (7.7)	1 (1.3)	3 (3.7)
脂肪肝	0	2 (1.4)	1 (1.3)	0
AST 増加	1 (0.7)	0	1 (1.3)	1 (1.2)
ALT 増加	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.3)	0
γ-GTP 増加	2 (1.4)	0	0	1 (1.2)
肝障害	1 (0.7)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.7)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

7.R.4.1.5 心血管系の有害事象について

申請者は、心血管系の有害事象²¹⁾の発現割合は、SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）においてプラセボ群で 5.7%（8/141 例）、本剤群で 1.4%（2/142 例）、前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験において本剤群で 3.8%（3/79 例）、24 週間持続型製剤群で 6.2%（5/81 例）であったことを説明した。また申請者は、認められた事象はいずれも MedDRA SMQ「高血圧（狭域）」に含まれる事象であったこと、主な事象の発現割合は、高血圧が 06DB 試験及び 11DB 試験のプラセボ群で 5.0%（7/141 例）、本剤群で 1.4%（2/142 例）、CPH-002 試験の本剤群で 3.8%（3/79 例）、24 週間持続型製剤群で 6.2%（5/81 例）であり、SBMA 患者を対象とした臨床試験において発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。その上で申請者は、心血管系の有害事象は既知の事象であり、心不全については添付文書の「重大な副作用」の項（前立腺癌）に記載しており、同様の注意喚起とすることが適切と考えること、高血圧については「その他の副作用」の項に記載することを説明した。

7.R.4.1.6 うつ病及び自殺関連の有害事象について

申請者は、SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）と前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験において、うつ病及び自殺関連の有害事象²²⁾は認められなかったことを説明した。また申請者は、SBMA 患者を対象とした長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-1: 07OP 試験）において、うつ病が 4.6%（9/196 例）、抑うつ症状が 0.5%（1/196 例）で認められたほか、高所からの転落による死亡が 1 例で認められ、本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。その上で申請者は、うつ病及び自殺関連の有害事象は既知の事象であり、添付文書の「重大な副作用」の項でうつ状態について注意喚起しており、同様の注意喚起とすることが適切と考えることを説明した。

7.R.4.1.7 間質性肺疾患関連の有害事象について

申請者は、SBMA 患者を対象とした臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）と前立腺癌患者を対象とした CPH-002 試験において、間質性肺疾患関連の有害事象²³⁾は認められなかったこと、一方で 07OP 試験では間質性肺疾患が 0.5%（1/196 例）で認められ、本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。その上で申請者は、間質性肺疾患関連の有害事象は既知の事象であり、添付文書の「重大な副作用」

21) MedDRA SMQ「心不全（狭域）」及び「高血圧（狭域）」に含まれる事象

22) MedDRA SMQ「うつ病（自殺/自傷を除く）（狭域）」及び「自殺/自傷（狭域）」に含まれる事象

23) MedDRA SMQ「間質性肺疾患（狭域）」に含まれる事象

の項（全効能疾患共通）に記載して注意喚起しており、さらなる注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、SBMA における本剤の安全性プロファイルが既承認効能・効果（前立腺癌及び閉経前乳癌）と比較して大きく異なる可能性は低いものと考えているが、多くの患者で血中性腺ホルモン濃度の高値が認められる前立腺癌及び閉経前乳癌と比較して SBMA 患者では血中性腺ホルモン濃度が低いと考えられることも考慮し、本剤を長期間反復投与した場合の既承認効能・効果との安全性プロファイルの差異、本剤投与時に特に注意が必要な有害事象として、骨密度減少及び骨折関連、耐糖能異常関連、脂質代謝異常関連、肝機能障害関連、心血管系、うつ病及び自殺関連並びに間質性肺疾患関連の有害事象の発現状況については、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。

7.R.5 効能・効果について

機構は、効能・効果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、以下の点を踏まえると、効能・効果を「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」とすることが適切と考えることを説明した。

- SBMA 患者の病因は、正常なヒトでは 36 以下であるアンドロゲン受容体 N 末端の CAG リピート数が 38 以上に異常延長することで、ポリグルタミン配列のペプチド断片が核内に蓄積し、運動ニューロンの障害を引き起こすことである（3.R.1 参照）。本剤はテストステロンの分泌を低下させ、変異アンドロゲン受容体の核内への蓄積を抑制することで、SBMA の症状全般に対する有効性が期待できると考えられたこと。また、本剤は疾患修飾薬であり、変性・脱落した神経線維の回復は期待できないことから、疾患の進行を抑制させる旨を明記することが適切と考えたこと。
- SBMA 患者では、嚥下障害の進行に伴い誤嚥性肺炎を繰り返し、これが最終的な死因となる場合が多い（7.R.2.1 参照）。国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験）では、本剤の作用機序に基づく陰嚢皮膚における抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合の低下に加えて、本剤が嚥下機能の低下を抑制することが示唆されていること。なお、本剤では疾患修飾により主要な死因である誤嚥性肺炎の発現リスクを低減させられる可能性があり、効能・効果において嚥下機能や運動機能への作用のみに言及することは適切ではないと考えたこと。

機構は、以上について了承し、効能・効果を「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」とすることに大きな問題はないと考えるが、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。

7.R.6 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験）における用法・用量の設定根拠を踏まえ、本剤の SBMA に対する用法・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、06DB 試験に先立ち治験実施者が実施した臨床研究（参考 CTD 5.3.5.1-4: UMIN000000474 試験: Ann Neurol 2009; 65: 140-50）⁹⁾において、SBMA 患者に本薬 3.75 mg（4 週間持続型製剤）を 4 週間に 1 回投与したとき、血清テストステロン濃度は全例で去勢レベル（1 ng/mL）以下となったことから、既承認の前立腺癌及び閉経前乳癌と同様、本薬 3.75 mg/4 週間の投与により有効性が期待できると考えたことを説明した。また申請者は、SBMA は緩徐進行性の疾患であり、患者及び医療従事者の利便性向上

の観点から、試験製剤として本剤（12 週間持続型製剤）を選択したこと、UMIN000000474 試験の結果を踏まえ、前立腺癌及び閉経前乳癌と同一の用法・用量を設定したことを説明した。

その上で申請者は、06DB 試験においても血清テストステロン濃度の十分な低下が確認され、嚥下機能に対する有効性が示唆されたこと（7.R.3 参照）を踏まえると、本剤の SBMA 患者に対する用法・用量を、既承認効能・効果（前立腺癌及び閉経前乳癌）に対する用法・用量と同一の設定とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、既承認効能・効果（前立腺癌及び閉経前乳癌）においては、12 週間の投与間隔を遵守する旨の注意喚起が設定されていることから、申請効能・効果において同様の注意喚起を行う必要がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既承認効能・効果における本薬 4 週間持続型製剤の臨床試験では、初回投与後初期に血清テストステロン及びエストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、骨転移巣の一時的な増大による骨疼痛や脊髄圧迫、前立腺癌の増大による尿路閉塞等の臨床所見の一過性の増悪が認められたこと、仮に投与間隔が 4 週間を超えた場合には再度同様の一過性の増悪が認められる可能性があることから、患者の安全性担保の観点から投与間隔を遵守する旨の注意喚起が必要と判断したことを説明した。また申請者は、同様の理由から本剤（12 週間持続型製剤）及び本薬 24 週間持続型製剤においても同様の注意喚起を行っていることを説明した。その上で申請者は、SBMA 患者においても本剤の投与間隔が 12 週間を超えることで一過性の血清テストステロン濃度の上昇を生じると考えるものの、SBMA は緩徐進行性の疾患であり、一過性の血清テストステロン濃度の上昇により明確な臨床症状の増悪は認められない可能性が高いこと、また、実際に国内臨床試験では投与開始後初期に一過性の症状増悪は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、添付文書に記載された用法を遵守することは医薬品を使用する上で基本的な事項と考えること、SBMA では既承認効能・効果（前立腺癌及び閉経前乳癌）と異なり、何らかの理由によって投与間隔が 12 週間を超えた場合であっても安全性上のリスクはないと考えられることから、用法を遵守する必要がある旨の注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

なお申請者は、SBMA 患者では疾患の進行に伴い車いす上又は寝たきりの生活となるが、本剤投与については往診医による在宅投与や入院管理下での投与等の選択も可能と考えることから、実際には 12 週間隔の用法を遵守して投与することに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、申請用法・用量に特段の問題はないものと考えているが、以下の点を踏まえると、SBMA 患者においても 12 週を超える投与間隔で投与した際の注意喚起を設定することが適切と考える。

- SBMA の病態及び本剤の作用機序を考慮すると、血清テストステロン濃度の一過性の上昇が繰り返されることにより疾患が進行する可能性は否定できないことから、12 週間を超える間隔で投与することは患者の利益には繋がらないと考えられること。また、SBMA 患者に対して本剤を 12 週より長い投与間隔で投与し、有効性及び安全性について体系的に検討した試験成績は存在しないこと。
- 本薬（4、12 及び 24 週間持続型製剤）における他の効能・効果についてはいずれも用法を遵守するよう注意喚起が行われていることを踏まえると、SBMA のみ当該注意喚起を行わなかった場合、SBMA では用法を遵守する必要はないとの印象を医療現場に与えかねないこと。

- 申請者の説明を踏まえると、往診医による在宅投与等を活用することで、用法を遵守できない患者はほとんど想定されず、当該注意喚起を行うことで医療現場において大きな不都合は生じないと考えられること。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の嚥下機能に対する有効性は検証されていないこと、本剤の長期投与による運動機能及び長期的予後への影響については明確になっていないこと（7.R.3 参照）を踏まえ、本剤の製造販売後調査において本剤の有効性に関する情報をどのように収集する計画であるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本申請に係る製造販売後調査として、本剤が投与された SBMA 患者全例を対象として、再審査期間を通じて本剤投与時の安全性及び有効性を検討するための全例調査を実施することを説明した。また申請者は、製造販売後調査における有効性評価項目について、以下のように計画していることを説明した。

- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験）並びに追加第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験）で主要評価項目に設定した咽頭部バリウム残留率については、臨床試験において有効性を示唆する結果は得られたと考えること、多くの医療機関では日常診療下で当該測定を行っていないことから、体系的な評価を計画することは困難と考える。なお、日常診療下で当該測定が実施された患者については情報を収集した上で、臨床試験成績との類似性について検討する計画である。
- したがって、製造販売後調査における有効性評価については、運動機能及び長期的予後への影響を中心に評価することとする。運動機能については、国内臨床試験でも評価項目として設定した ALSFRS-R に加えて、Modified Norris Scale²⁴⁾による評価結果を収集する。長期的予後については、死亡、入院を要する肺炎、嚥下障害の発現等を臨床的イベントとして定義し、発生状況を収集する。なお、運動機能及び長期的予後への影響については、過去に治験実施者を中心に実施された自然歴研究（Brain 2006; 129: 1446-55、Brain 2012; 135: 2838-48）が報告されていることも考慮し、適切な外部参照データも踏まえて考察を行う計画である。

機構は、SBMA 患者を対象とした製造販売後調査における有効性検討の方針に大きな問題はないものと考えているが、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。

また機構は、国内臨床試験成績等を踏まえると、長期的予後も含めた本剤の有効性に加えて、本剤の有効性に影響を及ぼす因子、CAG リピート数が有効性に及ぼす影響、本剤を長期間反復投与した場合の既承認効能・効果との安全性プロファイルの差異、骨密度減少及び骨折関連の有害事象、耐糖能異常の発現状況等について、情報収集する必要があると考える。

さらに機構は、本剤の国内臨床試験では SBMA 患者の嚥下機能に対する有効性は検証されていないこと、運動機能及び長期的予後に対する有効性は明確になっていないこと、本剤の作用機序を踏まえると血中テストステロン濃度の低下により四肢の筋力低下が認められる可能性が推測されることを踏まえ、本剤の臨床試験成績等については十分な情報提供を行う必要があると考える。

24) 身体機能を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。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1）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及び自ら治験を実施する者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長、自ら治験を実施する者及び申請者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・自ら治験を実施する者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告に係る審査の一部を迅速審査により行っていた
- ・実施医療機関の長があらかじめ治験審査委員会に監査計画書を提出していなかった
- ・治験審査委員会は監査計画書が提出されないまま治験の実施の可否にかかる審査を実施していた
- ・治験実施計画書からの逸脱（盲検性の維持に係る規定の不遵守）

自ら治験を実施する者

- ・実施医療機関の長への文書の事前提出のうち一部の試験で監査計画書を提出していなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、SBMA 患者における本剤の有効性は期待できると考える。また、対象疾患の重篤性、本剤の臨床的位置付け及び臨床試験で示唆されたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能であり、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能と考える。なお、長期的予後も含めた本剤の有効性について製造販売後調査において十分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、SBMA 患者における本剤の有効性が期待でき、安全性は許容可能と判断され、現時点で本剤を医療現場に提供することに意義がある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 29 年 7 月 20 日

申請品目

〔販 売 名〕 リュープリン SR 注射用キット 11.25 mg
〔一 般 名〕 リュープロレリン酢酸塩
〔申 請 者〕 武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 12 月 19 日

1. 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 日付け 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専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の有効性評価について

1.1.1 有効性評価項目の適切性について

本剤の臨床試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: 06DB 試験、CTD 5.3.5.1-3: 11DB 試験）における有効性評価を、咽頭部バリウム残留率を用いて行うことは受入れ可能との機構の考え（審査報告 (1) 7.R.2.1 参照）、及び咽頭部バリウム残留率の測定方法として旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上含む）が現時点では適切であるとの説明に大きな問題はないとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.2.2 参照）は、専門委員に支持された。

なお、咽頭部バリウム残留率と誤嚥の頻度との関連性を踏まえ、06DB 試験において認められた旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上含む）に基づく咽頭部バリウム残留率の群間差の臨床的意義について、可能な限り明確化すべきであるとの意見が専門委員から示された。この点について、①咽頭部バリウム残留率と誤嚥の頻度が相関するとの報告（AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 393-8）はあるものの、当該公表文献では両者の定量的な関連性については明確に記載されていないこと、②球脊髄性筋萎縮症（以下、「SBMA」）は 10～15 年程度かけて緩徐に症状が進行する疾患であり、06DB 試験及び 11DB 試験の評価期間（48 週間）に誤嚥が多く認められるまで症状が進行した患者がほとんど認められなかったことから、機構は、現時点では咽頭部バリウム残留率と誤嚥の頻度との関連性をより明確に説明することは困難と考える。以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後調査では、咽頭部バリウム残留率と誤嚥（入院を要する肺炎を代替する情報として収集する）の関係について可能な限り検討する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.1.2 有効性評価について

臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）において本剤の嚥下機能に対する有効性は明確に示されていないものの、本剤の作用機序も考慮すると一定の有効性は期待できるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.3.1 参照）は、専門委員に支持された。また、本剤の有効性評価においては、06DB 試験において陰嚢皮膚における抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合について有効性が示唆されていること、及び非臨床試験における検討結果から、本薬の薬理作用に基づく運動ニューロンへの変異アンドロゲン受容体の蓄積の抑制作用が期待できる点も、重要視されるべきであるとの意見が専門委員から示された。その上で専門協議では、SBMA が希少かつ重篤な疾患であり、有効な治療法が存在しないこと、本剤は既承認効能・効果において十分な投与経験があり、安全性に大きな問題は認められていないこと等を踏まえ、本剤の臨床成績について患者及び医療現場に十分に情報提供すること、以下のとおり長期的予後も含めた本剤の有効性について製造販売後調査において十分に検討することを前提として、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能との意見が専門委員から示された。

長期予後を含めた本剤の有効性に関して、審査報告（1）7.R.7 項に記載した製造販売後調査の概要、及び過去に治験実施者を中心に実施された自然歴研究（Brain 2006; 129: 1446-55、Brain 2012; 135: 2838-48）が報告されていることも考慮し、適切な外部参照データも踏まえて考察を行う計画は、専門委員に支持された。なお、咽頭部バリウム残留率について、臨床試験（06DB 試験及び 11DB 試験）では有効性が明確に示されていないことを踏まえると、製造販売後調査においても、治験実施者を中心として可能な限り体系的な検討を行い、本剤の有効性を明確化する必要があるとの意見が専門委員から示されたことから、機構は、適切に対応するよう申請者に指示した。

申請者は、治験実施者を中心として、可能な限り咽頭部バリウム残留率の推移を観察し、臨床試験成績と比較した上で本剤の有効性について検討すると説明した。

機構は、以上について了承した。

なお、専門委員からのその他の指摘について、機構は、以下のとおり追加で検討した結果、嚥下機能に対して一定の有効性は期待できるとの判断に変更はないと考える。

- 本剤の検証的試験（06DB 試験）において有意水準が両側 10%と設定された⁴⁾経緯は、明確化される必要があるとの意見が専門委員から示された。

この点について申請者は、06DB 試験の計画時に治験実施者が検討したところ、有意水準を両側 5%、検出力を 90%と設定した場合、中止率を考慮しない場合でも 1 群 128 例（計 256 例）の登録が必要となり、国内患者数（平成 10 年度実施の厚生省特定疾患調査研究事業により 830 人）を考慮すると試験の実施は困難と考えられたことから、やむを得ず有意水準を両側 10%と設定したと説明している。

機構は、臨床試験の実施可能性を考慮すると、有効性について一定の説明を行う上で有意水準を両側 10%と設定したことはやむを得なかったと考える。

- 本剤の検証的試験（06DB 試験）において、目標症例数（170 例、各群 85 例）より多くの患者が組み入れられた（FAS として 199 例（プラセボ群 99 例、本剤群 100 例））理由は、明確化される必要があるとの意見が専門委員から示された。

この点について申請者は、SBMA の国内患者数及び治験実施施設への通院の可能性を踏まえると、登録可能症例数は約 300 人と推測され、目標症例数の集積は困難と考え、多くの施設にリクルートを依頼したところ、想定より多い患者が 06DB 試験への参加を希望した。SBMA の治療薬は存在しないため、治験への参加希望を断ることができず、結果として目標症例数を上回る患者が組み入れ

られたことを治験実施者より聴取している。

機構は、以上についてやむを得ないものと判断した。

- 咽頭部バリウム残留率の分布は歪んでいるように感じることから、中央値に基づく解析結果も踏まえて有効性について議論することが適切であるとの意見が専門委員から示された。

この点について申請者は、06DB 試験の投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）における咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式³⁾（50%以上含む）の投与開始時からの変化量に対する中央値の比較及びノンパラメトリック解析結果（表 16）、レスポnderの割合²⁵⁾（表 17）を提示し、いずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が示されており、本剤の有効性は示唆されていると説明した。

表 16 06DB 試験の投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）における咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式（50%以上含む））の投与開始時からの変化量に対するノンパラメトリック解析（FAS）

投与群	評価例数	変化量の中央値	プラセボとの比較 群間差 [90%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	96	0.00		
本剤群	98	0.00	-1.50 [-3.50, 0.00]	0.118

a) 位置母数の群間差の Hodges-Lehmann 推定量

b) 2 標本 Wilcoxon 検定

表 17 06DB 試験の投与終了時（投与開始 48 週後又は中止時）における咽頭部バリウム残留率（旧 JASMITT 方式（50%以上含む））の投与開始時からの変化量に係るレスポnderの割合

	プラセボ群	本剤群
評価例数	96	98
悪化 2 (13.0%以上)	11 (11.5)	7 (7.1)
悪化 1 (7.5%以上)	17 (17.7)	12 (12.2)
維持	55 (57.3)	57 (58.2)
改善 1 (-4.0%以下)	24 (25.0)	29 (29.6)
改善 2 (-15.0%以下)	12 (12.5)	18 (18.4)

該当例数（割合（%））

機構は、以上について了承し、本剤の咽頭部バリウム残留率に対する有効性は期待できると考える。

1.2 本剤による性機能への影響について

本剤の安全性について、SBMA における本剤の安全性プロファイルが既承認効能・効果（前立腺癌及び閉経前乳癌）と比較して大きく異なる可能性は低いとの機構の考え（審査報告（1）7.R.4 参照）は、専門委員に支持された。なお、本剤による性機能障害について、SBMA は 30 歳前後で発症する場合があること、SBMA の疾患進行が非常に緩徐であることを踏まえると、挙児を希望する場合等では、本剤による治療を選択しない可能性も十分に想定されることから、患者に対して性機能への影響について十分な説明をする必要があるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において本剤による性機能障害について患者に十分に説明するよう注意喚起を行うとともに、医療従事者向け及び患者向け情報提供資料にも詳細に記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 遺伝子診断の必要性について

25) 臨床的に意義のある改善を定義することは困難であったことから、プラセボ群のベースライン値からの変化量の分布を基に 90%点以上を「改善 2」、80%点以上を「改善 1」、10%点以下を「悪化 2」、20%点以下を「悪化 1」と定義した。

機構は、現在の SBMA の診断基準 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/234>) では遺伝子検査におけるアンドロゲン受容体 N 末端の CAG リピート数の異常延長の確認が必須とされていないこと、及び本剤はアンドロゲン受容体 N 末端の CAG リピート数の異常延長を認める患者でのみ有効性が期待できることを踏まえ、本剤の投与前に遺伝子診断を行う必要性について専門委員に尋ねた。

専門委員からは、①筋萎縮性側索硬化症等の他の神経筋疾患が誤って SBMA と診断される可能性が想定されるため、本剤の投与開始前には他の疾患と SBMA を鑑別することが適切と考えられること、②現時点までに得られている知見からは、SBMA 患者であればアンドロゲン受容体 N 末端の CAG リピート数の異常延長を有すると考えられるが、今後当該遺伝子異常によらない SBMA が認められる可能性を否定できないことを踏まえると、本剤投与前の遺伝子診断を必須とすることが適切であるとの意見が示された。また、「異常延長」の定義について、本剤の臨床試験は CAG リピート数が 38 以上の患者を対象に実施されたが、リピート数に関するコンセンサスは形成されておらず、SBMA の診断基準においても「異常延長」とのみ記載されていることから、具体的に定義することは困難であるとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において本剤投与前に遺伝子検査を行い、アンドロゲン受容体 N 末端の CAG リピート数の異常延長が認められた患者に投与する旨の注意喚起を追加するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.7 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）について、表 18 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 19 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 18 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
・ 注射部位反応 ・ 骨密度減少 ・ 糖尿病 ・ 間質性肺疾患 ・ うつ病 ・ 血栓塞栓症 ・ 下垂体卒中 ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 骨疼痛の一過性増悪（前立腺癌、閉経前乳癌） ・ 心不全（前立腺癌、SBMA） ・ 尿路閉塞（前立腺癌） ・ 脊髄圧迫（前立腺癌） ・ 男性性機能不全（SBMA）	・ アナフィラキシー ・ 高血圧	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ 長期予後に対する影響（SBMA）		

表 19 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 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（全例調査：SBMA）	・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け資料の提供 ・ 患者向け資料の提供

a) 本申請効能に関連する追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動のみ記載

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、SBMA 患者を対象として、表 20 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 20 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	SBMA 患者に対する日常診療下における本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与されたすべての SBMA 患者
観察期間	最長 8 年間
予定症例数	本剤投与開始 1 年後以降の安全性解析対象症例として 300 例以上 ^{a)}
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、診断時期、CAG リピート数、体重、合併症、既往歴、Activities of Daily Living（以下、「ADL」）マイルストーン^{b)}の初回発現状況等） ・ 本剤の投与状況（投与日、中止理由等） ・ 前治療薬、併用薬、併用療法（リハビリテーションの実施状況を含む） ・ 死亡又は ADL マイルストーン発現までの期間、筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール（ALSFRS-R）、咽頭部バリウム残留率、運動機能評価（15 フィート歩行時間等）、Modified Norris Scale ・ 有害事象の発現状況 ・ 臨床検査値

a) 本剤長期投与時に具体的にどの程度の臨床症状の改善が見込まれるかは明確ではないため、統計的検出力の観点からではなく、実施可能性及び現時点で想定している外部参照データ（Brain 2006; 129: 1446-55、Brain 2012; 135: 2838-48）との比較可能性の観点から設定されている。

b) 手の振戦、筋力低下、階段の昇降に手すりが必要、構音障害、嚥下障害、杖の使用、車椅子の使用、入院を要する肺炎

機構は、以上について了承するが、本調査により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。

2. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請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又は効果に対する再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

〔効能又は効果〕 ☐前立腺癌
☐閉経前乳癌
☒球脊髄性筋萎縮症の進行抑制

（下線部今回追加）

〔用法及び用量〕 通常、成人には 12 週に 1 回リュープロレリン酢酸塩として 11.25 mg を皮下に投与する。

投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。

（変更なし）

〔承認条件〕 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上