

審議結果報告書

令和 4 年 11 月 30 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ラジカット内用懸濁液2.1%
[一 般 名] エダラボン
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年11月11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〕 ラジカット内用懸濁液 2.1%
〔一般名〕 エダラボン
〔申請者〕 田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和4年3月14日
〔剤形・含量〕 1 mL 中にエダラボン 21 mg を含有する内用懸濁液剤
〔申請区分〕 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
〔特記事項〕 なし
〔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、本品目の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における機能障害の進行抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能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〕

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における機能障害の進行抑制

〔用法及び用量〕

通常、成人に1回5 mL (エダラボンとして105 mg) を空腹時に1日1回経口投与する。

通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた28日間を1クールとし、これを繰り返す。第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 4 年 10 月 7 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〕 ラジカット内用懸濁液 2.1%
〔一 般 名〕 エダラボン
〔申 請 者〕 田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和 4 年 3 月 14 日
〔剤形・含量〕 1 mL 中にエダラボン 21 mg を含有する内用懸濁液剤

〔申請時の効能・効果〕 筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

〔申請時の用法・用量〕 通常、成人に 1 回 5 mL（エダラボンとして 105 mg）を起床時に 1 日 1 回経口投与する。投与後 1 時間は水以外の飲食は避ける。
通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。

〔目 次〕

申請品目	1
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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
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 ..	18
7. 臨床の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	29
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	53
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	53

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

本薬は、三菱油化薬品株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）にて創製されたフリーラジカルスカベンジャーである。本邦では、本薬の静脈内投与製剤として、2001 年 4 月にラジカット注 30 mg が、2010 年 1 月にラジカット点滴静注バッグ 30 mg が「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」の効能・効果でそれぞれ承認され、その後 2015 年 6 月に両製剤について「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」の効能・効果で承認されている。

本剤は、本薬を経口投与可能とした内用懸濁液剤である。本剤の ALS に対する開発について、本邦では、20 年 月 から臨床試験が開始され、今般、申請者は、ALS の治療における本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

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

2.1 原藥

2.2 製劑

製剤は、1 mL 中に原薬 21 mg を含有する内用懸濁液剤であり、60 mL 容器に 35 mL 又は 50 mL の薬液が充てんされる。製剤には、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、キサンタンガム、亜硫酸水素ナトリウム、L-システイン塩酸塩水和物、水酸化ナトリウム、リン酸、D-ソルビトール、シメチコンエマルジョン及び精製水が添加剤として含まれる。

製剤の製造工程は、**〇〇〇〇**、**〇〇〇**、**〇〇〇〇〇〇**、充てん・締栓、包装・表示及び試験・保管からなる。なお、**〇〇〇〇〇〇〇〇**、**〇〇〇〇〇〇〇〇**及び**〇〇〇〇〇〇〇〇**工程が重要工程とされ、**〇〇〇〇〇〇〇〇**及び**〇〇〇〇〇〇〇〇**工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

ラジカット内用懸濁液 2.1% 田辺三菱製薬株式会社 審査報告書

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	
性状	
確認試験	
pH	
類縁物質	
溶出性	
製剤均一性	
微生物限度	

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、HPLC）、■■■■、pH、純度試験[類縁物質（HPLC）■■■■■■■■■■ HPLC]、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、微生物限度、溶出性（HPLC）、■■■■、■■■■■■■■■■（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験（HPLC）が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、褐色ガラス瓶に充てんされた製剤は光に安定であった。なお、使用時を想定した安定性試験¹⁾の結果、開封後15日間まで安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■■■■	5℃	—	褐色ガラス瓶/ポリプロピレン製キャップ	18カ月
加速試験	3ロット	25℃	60%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン製キャップにより施栓された褐色ガラス瓶の容器に入れ、2～8℃で保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は■■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、シメチコンエマルションが新添加剤として含有されている。

機構は、提出された資料から、新添加剤の規格及び試験方法、安定性、並びに安全性について特段の問題はないものと判断した。

1) ■■■■■■■■■■製剤（■■ mL又は■■ mL各■■ロット）を■■℃にて保存し、保存中に経口投与用シリンジで■■日目、■■日目、■■日目、■■日目、■■日目、■■日目及び■■日目、若しくは■■日目から■■日目及び■■日目に■■ mLずつ抜き取り、試験が実施された。

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

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の効力を裏付ける試験は、既に静脈内投与製剤の承認審査時に評価済みであるとされ、本申請では副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が新たに提出された。以下に、主な試験成績を記載する。

3.1 副次的薬理試験

3.1.1 受容体等に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

各種の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター（計 79 種類）に対する本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、各 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された結果、本薬及び代謝物はいずれの受容体等に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

3.2 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理に関する試験成績は、既に静脈内投与製剤の承認審査時に評価済みであるとされ、臨床用量の経口投与時に静脈内投与時と比較して本薬の全身曝露が大きく増加しないこと（6.1.1 参照）等から、経口投与による新たな安全性薬理試験は実施されていない。なお、新たに表 3 に示す *in vitro* 試験が実施され、安全性薬理試験成績として提出された。

表 3 安全性薬理試験成績の概要

項目	試験系	評価項目	処置濃度	投与経路	所見	CTD
心血管系	HEK293 細胞	hERG チャネル電流	0 ^{a)} 、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-1

hERG：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子

a) 0.1%ジメチルスルホキシド

3.3 薬力学的薬物相互作用試験

3.3.1 本薬の抗酸化作用に対する併用薬剤の影響（参考 CTD 4.2.1.4-1）

ラット脳ホモジネートを用いて本薬（3、10、30、100 $\mu\text{mol/L}$ ）の脂質過酸化抑制作用及び DPPH ラジカル消去作用に対するヘパリン（0.01、0.1、1 U/mL）及びアスピリン（10、100、1000 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響が検討された結果、本薬の脂質過酸化抑制及び DPPH ラジカル消去作用に対するヘパリン及びアスピリン併用による顕著な影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本申請において新たに提出された副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績から、本薬を ALS 患者に経口投与するに当たり新たな問題は認められていないと判断した。

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

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ又はサルに本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内及び単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット、イヌ又はサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復静脈内及び反復経口投与したときの薬物動態が検討

された。生体試料中の未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の濃度は、LC-MS/MS²⁾又はガスクロマトグラフィー質量分析法（GC-MS）³⁾を用いて測定された。生体試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示す。

なお、本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の分布、代謝及び排泄については、既に静脈内投与製剤の承認審査時に評価済みであるとされ、本申請において新たに提出された主な試験成績を以下に記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに本薬を単回静脈内又は単回経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータは表4のとおりであった。本薬経口投与時の未変化体の絶対的バイオアベイラビリティ⁴⁾は25.2%（水溶液）、20.5%（HP-β-CD 溶液）及び21.6%（カプセル）であり、本薬を水溶液として経口投与したときの消化管吸収率⁵⁾は93.2%であった（CTD 4.2.2.2-1、CTD 4.2.2.2-2）。

表4 雄性イヌに本薬を単回静脈内又は単回経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与 方法	溶媒/ 投与形態	用量	例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CTD
静脈内		1.5 mg/kg	4	未変化体	—	162.6 ± 45.8	—	1.70 ± 0.62	4.2.2.2-1 4.2.2.2-2
				硫酸抱合体	—	10908 ± 1773	—	4.01 ± 2.09	
				グルクロン酸抱合体	—	1244 ± 565	—	1.67 ± 0.26	
経口	水/溶液	50 mg	4	未変化体	87.97 ± 17.53	130.9 ± 23.6	0.25 ± 0.00	4.53 ± 1.24	
				硫酸抱合体	21990 ± 2829	30630 ± 3338	0.25 ± 0.00	3.77 ± 0.48	
				グルクロン酸抱合体	6370 ± 843	9346 ± 1494	0.25 ± 0.00	1.73 ± 0.08	
	HP-β-CD/ 溶液		4	未変化体	93.22 ± 42.15	104.2 ± 27.4	0.25 ± 0.00	2.22 ± 0.89	
				硫酸抱合体	21133 ± 4108	28234 ± 4222	0.25 ± 0.00	3.73 ± 0.68	
				グルクロン酸抱合体	6508 ± 750	9503 ± 891	0.25 ± 0.00	1.48 ± 0.15	
	カプセル/ 粉末		4	未変化体	57.37 ± 11.17	109.4 ± 26.4	0.38 ± 0.14	1.75 ± 0.68	
				硫酸抱合体	17715 ± 3330	31584 ± 2829	0.44 ± 0.13	3.98 ± 0.41	
				グルクロン酸抱合体	4110 ± 962	7457 ± 1890	0.44 ± 0.13	2.38 ± 1.05	

平均値 ± 標準偏差、—：算出せず

4.1.2 反復投与

ラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験及びイヌを用いた39週間反復経口投与毒性試験において、本薬を反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中の未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータは、表5のとおりであった（CTD 4.2.3.2-2、CTD 4.2.3.2-5）。

2) 未変化体濃度及び代謝物濃度の定量下限は以下のとおり。

血漿中未変化体濃度：マウス 25 ng/mL、ラット 5 ng/mL、イヌ 1、2 又は 5 ng/mL、サル 5 ng/mL、脳脊髄液中未変化体濃度：イヌ 5 ng/mL、サル 5 ng/mL、血漿中硫酸抱合体濃度：マウス 125 ng/mL、ラット 50 ng/mL、イヌ 20 又は 50 ng/mL、サル 5 ng/mL、血漿中グルクロン酸抱合体濃度：マウス 50 ng/mL、ラット 5 ng/mL、イヌ 2 又は 5 ng/mL、サル 5 ng/mL

3) 血漿中未変化体濃度の定量下限は、ラット及びイヌのいずれも 0.1 µg/mL

4) 本薬（1.5 mg/kg）静脈内投与時の用量補正した未変化体の AUC_{0-∞}に対する本薬（50 mg/kg）経口投与時の用量補正した未変化体の AUC_{0-∞}の割合

5) 本薬（1.5 mg/kg）静脈内投与時の用量補正した未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の AUC_{0-∞}に対する本薬（50 mg/kg）経口投与時の用量補正した未変化体及び代謝物の AUC_{0-∞}の割合

表5 雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	性別 /例数	評価時点	未変化体		硫酸抱合体		グルクロン酸抱合体		CTD
				C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
ラット	25	雄/4	1日目	621.5 ± 238.8	571.0 ± 100.7	26320 ± 2900	23320 ± 2890	9053 ± 2471	7166 ± 1073	4.2.3.2-2
		雌/4		1722 ± 654	1136 ± 166	32060 ± 4980	25080 ± 2210	8903 ± 2329	6113 ± 522	
		雄/4	182日目	4141 ± 1031	2241 ± 372	35530 ± 4470	34010 ± 2760	16770 ± 8780	11660 ± 4840	
		雌/4		3457 ± 2418	2223 ± 721	53210 ± 5800	45780 ± 4070	9924 ± 2402	8054 ± 1824	
	75	雄/4	1日目	8656 ± 1636	4293 ± 643	40280 ± 7750	65540 ± 14190	28480 ± 1800	24370 ± 2770	
		雌/4		12580 ± 5250	6739 ± 2100	40850 ± 6620	68880 ± 11100	22770 ± 3690	20510 ± 2860	
		雄/4	182日目	15620 ± 4880	10670 ± 2540	48810 ± 2390	120500 ± 15100	24190 ± 3400	36450 ± 3000	
		雌/4		19740 ± 4620	12590 ± 1850	70870 ± 6130	166500 ± 20700	25090 ± 3140	33940 ± 3810	
	250	雄/4	1日目	23060 ± 9600	22600 ± 5630	61200 ± 10050	299000 ± 37800	37600 ± 4910	101500 ± 3400	
		雌/4		35230 ± 14040	29810 ± 9310	66590 ± 7170	312300 ± 64600	52950 ± 12870	106800 ± 26200	
		雄/4	182日目	45700 ± 18880	71600 ± 15700	43720 ± 7820	292500 ± 70900	39460 ± 10760	184400 ± 32500	
		雌/4		70590 ± 15030	119200 ± 28300	86160 ± 12800	431600 ± 64600	76970 ± 12620	217300 ± 48800	
イヌ	10	雄/4	1日目	377.9 ± 184.6	524.9 ± 46.0	27060 ± 1730	74620 ± 9480	10800 ± 1400	29290 ± 5430	4.2.3.2-5
		雌/4		314.7 ± 169.4	504.70 ± 122.7	28720 ± 6530	72470 ± 26070	9744 ± 2063	22350 ± 2260	
		雄/4	273日目	508.8 ± 100.0	626.0 ± 29.6	33460 ± 1570	67000 ± 8130	13380 ± 2570	29650 ± 5830	
		雌/4		311.0 ± 31.3	617.7 ± 114.5	34580 ± 11740	79740 ± 33890	11120 ± 1830	26560 ± 5570	
	30	雄/4	1日目	4133 ± 2606	2745 ± 1025	43900 ± 8370	165200 ± 51600	40340 ± 5330	98050 ± 6350	
		雌/4		4496 ± 2773	2933 ± 1079	44490 ± 5740	156700 ± 29100	44280 ± 2650	98010 ± 7170	
		雄/4	273日目	3722 ± 1874	3578 ± 449	44010 ± 9100	140800 ± 36400	40470 ± 7750	101000 ± 5100	
		雌/4		2521 ± 1461	3719 ± 948	46910 ± 8630	161300 ± 55200	43070 ± 7140	104100 ± 18800	
	100	雄/4	1日目	16750 ± 4230	20290 ± 3850	82010 ± 30200	409300 ± 119800	136600 ± 5900	404800 ± 31700	
		雌/4		34140 ± 11490	31800 ± 5030	72030 ± 16140	380400 ± 64500	121300 ± 12800	341100 ± 35700	
		雄/1	273日目	36770 ^{a)}	31450 ^{a)}	57480 ^{a)}	239000 ^{a)}	152500 ^{a)}	405100 ^{a)}	
		—		—	—	—	—	—	—	
	300	雄/6	1日目	92140 ± 13120	160600 ± 22800	85550 ± 10000	598700 ± 82800	286600 ± 16000	1272000 ± 196000	
		雌/6		105300 ± 42300	175100 ± 49900	100900 ± 7400	745900 ± 144000	276900 ± 15500	1321000 ± 105000	
		—	273日目	—	—	—	—	—	—	
		—		—	—	—	—	—	—	

平均値±標準偏差、—：該当なし

a) 個別値

4.2 分布

4.2.1 タンパク結合

マウス及びサルに本薬（マウス：5、50 μmol/L、サル：0.1～50 μmol/L）を添加し、限外ろ過法により本薬のタンパク結合率を検討した結果、未変化体のタンパク結合率は、マウスで88.8～90.2%、サルで85.4～89.0%であった（CTD 4.2.2.3-1、CTD 4.2.2.2-3）。

マウス、ラット及びイヌの血清に本薬（マウス：5、50 $\mu\text{mol/L}$ 、ラット及びイヌ：10、50 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、限外ろ過法により硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のタンパク結合率を検討した結果、硫酸抱合体のタンパク結合率はマウスで93.0～93.1%、ラットで97.4～97.7%、イヌで97.9%、グルクロン酸抱合体のタンパク結合率はマウスで10.6～14.6%、ラットで24.4～27.9%、イヌで19.0～20.1%であった（CTD 4.2.2.3-1、参考 CTD 4.2.2.3-2）。

4.3 代謝

雄性ラット（3例）及び雄性イヌ（3例）に、本薬を単回静脈内（2 mg/kg）又は単回経口（10 mg/kg）投与したときの血漿を用いて、LC-MS/MS 又は紫外検出器付き高速液体クロマトグラフィー法（HPLC-UV）にて代謝物を測定した結果、ラット及びイヌにおいて、いずれの検出法でも主な代謝物は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であり、投与経路による代謝物の種類に違いは認められなかった（参考 CTD 4.2.2.4-1、CTD 4.2.2.4-2）。

雄性サル（3例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後には血漿中に未変化体、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体（それぞれ、血漿中総放射能の 35.9%、62.2%及び 1.9%）が認められ、投与 6 時間後には硫酸抱合体のみが認められた。投与 24 時間後までの尿中には、未変化体、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体（それぞれ、投与放射能の 7.4%、52.3%及び 40.4%）が認められた（CTD 4.2.2.2-3、CTD 4.2.2.4-3）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性サル（3例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率は 85.3%及び 3.8%であった（CTD 4.2.2.4-3）。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、非臨床薬物動態試験成績に基づき、本薬の経口投与時の薬物動態における性差及び蓄積性について、以下のように説明している。

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（25～250 mg/kg/日）の 25 mg/kg/日群において、1 日目の未変化体の C_{max} は平均値として雌の方が 2.8 倍高値となったものの、限られた例数における結果であり、個体間のばらつきが強調して観察された結果と考えられる。他の投与群における C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、いずれも 0.8～2.0 倍であり、当該結果はイヌ 39 週間反復経口投与試験（10～300 mg/kg/日）と大きな違いはなかったことから、本薬の薬物動態に明らかな雌雄差はないと考える。

また、ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（25～250 mg/kg/日）において、投与 1 日目に対して投与 182 日目では、未変化体の C_{max} は 1.6～6.7 倍、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 1.9～4.0 倍の増加が認められた。しかしながら、投与 24 時間後の未変化体の血漿中濃度は、 C_{max} と比較して約 200～1800 分の 1 と十分に低い濃度まで減少しており、182 日目の投与 24 時間後の血漿中濃度は、いずれの投与群においても投与前の値と同程度であることから、反復投与に伴う蓄積性はないと考える。

機構は、ラット及びイヌに本薬を経口投与したとき、未変化体の曝露量は用量比以上に顕著に増加していたことから、その要因又は機序について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 (25~250 mg/kg/日) 及びイヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験 (10~300 mg/kg/日) において、投与 1 日目の用量補正した未変化体の AUC_{0-24h} は、ラット及びイヌで最大 4.0 及び 11.6 倍に増加した。一方、同じく用量補正した未変化体及び代謝物 (硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体) の合算した AUC_{0-24h} は、ラットで 1.4 倍の増加が認められたものの、イヌでは 0.6 倍と溶解律速に起因すると推察される低下傾向が認められた。したがって、本薬の未変化体における用量比を上回る曝露量の増加は、本薬の吸収量の増加によるものではないと考えた。次に、未変化体の C_{max} 又は AUC_{0-24h} を 1 とした場合のラットでの代謝物 (硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の合算) の相対的な生成比は、25 mg/kg/日群で、36 又は 34 (雄) 及び 15 又は 18 (雌) に対し、75 mg/kg/日群では、5 又は 13 (雄) 及び 3 又は 9 (雌)、250 mg/kg/日群では、3 又は 11 (雄) 及び 2 又は 9 (雌) であり、未変化体に対する代謝物 (硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体) の相対的な生成比は用量依存的な低下が認められ、イヌでも同様の傾向であった。このことから、未変化体の用量比を上回る曝露量は、初回通過代謝で生じる硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の代謝飽和に起因すると考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の経口投与に係る毒性試験として、本薬の反復経口投与毒性試験、がん原性試験及び不純物の毒性評価の成績が提出された。また、静脈内投与製剤の新たな投与レジメンの開発に係る試験として実施された静脈内 24 時間持続投与毒性試験及びその他の試験 (神経毒性発現機序の検討) の成績が新たに提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回経口投与毒性試験は実施されていない。げっ歯類での本薬の経口投与時の急性毒性は、既に静脈内投与製剤の承認審査時に評価済みであるとされた。イヌにおける本薬の経口投与時の急性毒性は、ビーグル犬を用いた 2 週間又は 39 週間反復経口投与毒性試験 (5.2 参照) において評価され、本薬初回投与後の急性症状は認められなかった。また、本薬投与に直接起因した死亡は認められなかったことから、概略の致死量は 300 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

本薬の経口投与に係る毒性試験として、マウス、ラット及びビーグル犬を用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 6)。また、静脈内投与製剤の新たな投与レジメンの開発に係る試験として実施されたラット、ビーグル犬及びカニクイザルを用いた 28 日間の静脈内 24 時間持続投与毒性試験成績⁶⁾が提出された (表 6)。

ラットに本薬を経口投与したときに、流涙、流涎、摂餌量及び体重低値、貧血 (赤血球パラメータの変動)、前胃のびらん、APTT 延長、甲状腺への影響 (重量増加、濾胞細胞肥大)、腎臓への影響 (腎乳頭壊死、尿潜血、尿沈渣中赤血球) が認められた。

6) ビーグル犬及びカニクイザルを用いた 28 日間の静脈内 24 時間持続投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6、CTD 4.2.3.2-7) の結果は、神経毒性の機序検討試験 (CTD 4.2.3.7.3-1~4) とともに、静脈内投与製剤 (ラジカット注 30 mg) の再審査期間中に報告され、「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」に対する承認用法・用量で適正に使用すれば、臨床的な副作用に結びつく可能性は低いと判断された (平成 23 年 1 月 24 日付けラジカット注 30 mg 再審査報告書)。

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 75 mg/kg/日と判断され、当該用量における非結合同型⁷⁾未変化体の推定曝露量 (AUC_{0-24h} : 2.04 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (雄)、2.40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (雌)) は、ヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時⁸⁾の非結合同型⁷⁾未変化体の推定曝露量 (AUC_{0-24h} : 0.146 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して約 14 倍 (雄) 及び約 16 倍 (雌) であった。

ビーグル犬に本薬を経口投与したときに、貧血及び神経への影響 (脊髄背索及び坐骨神経の神経線維変性、異常歩行、膝蓋腱反射消失、四肢の運動への影響等) が認められた。

ビーグル犬における 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 30 mg/kg/日と判断され、当該用量における非結合同型⁷⁾未変化体の推定曝露量 (AUC_{0-24h} : 1.97 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (雄)、2.05 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (雌)) は、ヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時⁸⁾の非結合同型⁷⁾未変化体の推定曝露量 (AUC_{0-24h} : 0.146 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して約 13 倍 (雄) 及び約 14 倍 (雌) であった。

ラット、ビーグル犬及びカニクイザルに本薬を 28 日間、静脈内 24 時間持続投与したときに、静脈内投与製剤承認時に評価済みの毒性試験で認められていない所見として、甲状腺への影響 (ラット及びビーグル犬)、神経線維変性、並びに神経線維変性に関連した反射、骨格筋及び四肢の運動への影響 (ビーグル犬及びカニクイザル) が認められた。なお、神経線維変性の発現機序及びヒトでの安全性評価を目的として、ビーグル犬を用いた機序検討試験が実施されている (5.4 参照)。

ラット及びビーグル犬に本薬を経口投与したときに、静脈内投与製剤の承認審査時に評価済みの毒性試験で認められた所見と比較し、毒性所見の増悪は認められていない。また、新たに認められた所見について、以下の点から、それぞれヒトでの安全性上の懸念は低いと判断された。

- ・ ラットを用いた経口投与毒性試験で認められた前胃のびらん、本薬の局所刺激性によるものと考えられたが、前胃以外に関連した所見は認められていないこと、前胃はヒトに存在しないことから、ヒトへの外挿性は低いと考えられたこと。流涎は、本薬の局所刺激性によるものと考えられたが、静脈内投与製剤と比較し、本剤の臨床試験において本薬投与に関連した流涎及び関連する有害事象の発現増加は認められなかったこと。
- ・ ラットを用いた経口投与毒性試験で認められた APTT 延長及び腎臓への影響について、発現機序は明らかでなく、経口投与に起因した所見であるのかは明確でないものの、ラットのみで認められたこと、また、ヒトにおける臨床用量での曝露量との間に十分な安全域が確保されていること。
- ・ ビーグル犬を用いた経口投与毒性試験で認められた神経毒性について、発現機序は明らかでないものの、静脈内投与毒性試験での所見と比較して、経口投与毒性試験で毒性所見の増悪は認められておらず (5.R.1 参照)、ヒトにおける臨床用量での曝露量との間に十分な安全域が確保されていること。

7) 非結合同型未変化体の曝露量は、マウス (90.2%)、ラット (80.9%)、イヌ (44.9% (経口投与)、50.4% (24 時間持続静注))、サル (88.4%)、ヒト (91.6%) におけるタンパク結合率に基づき推定された。また、非結合同型代謝物の曝露量は、硫酸抱合体ではラット (97.6%)、イヌ (97.9%)、ヒト (99.0%)、グルクロン酸抱合体ではラット (26.2%)、イヌ (19.6%)、ヒト (37.2%) におけるタンパク結合率に基づき推定された。

8) MT-1186-J03 試験

表6 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット(SD)	経口	2週間 (1回/日)	0 ^{a)} 、30、100、300、1000	1000：流涎(雄)、流涎(雌雄)、体重・体重増加量低値(雌雄)、摂餌量低値(雌雄)、赤血球パラメータの変動 ^{b)} (雌雄)、プロトロンビン時間延長(雄)、APTT延長(雄)、血中総ビリルビン・BUN・総コレステロール・リン脂質高値(雌雄)、甲状腺・脾臓重量増加(雌雄)、甲状腺濾胞細胞肥大(雌雄)、脾臓腫大・うっ血(雌雄)、脾臓の髄外造血(雌)・赤脾髄の色素沈着(雌雄)、前胃のびらん(雌雄)、肝臓類洞細胞の色素沈着(雌)、顎下腺腺房細胞肥大(雌雄)	300	4.2.3.2-1
雌雄ラット(SD)	経口	26週間 (1回/日) + 休薬5週間	0 ^{a)} 、25、75、250	250：流涎(雌雄)、体重低値(雌雄)、摂餌量低値(雌雄)、尿潜血・尿沈渣中赤血球(雄)、赤血球パラメータの変動 ^{b)} (雌雄)、脾臓の髄外造血(雌雄)、腎乳頭壊死(雄)、顎下腺腺房細胞肥大(雌雄) 回復性：あり	75	4.2.3.2-2
雌雄ラット(SD)	静脈内	28日間 (24時間持続投与) + 休薬14日間	0 ^{a)} 、50、100、300、1000	≥300：体重低値(雌)、摂餌量低値(雌) 1000：体重低値(雄)、摂餌量低値(雄)、赤血球パラメータの変動 ^{b)} (雌雄)、血中BUN高値(雌)、血中コレステロール高値(雌雄)、血中リン脂質高値(雄)、甲状腺重量高値(雌雄)、脾臓重量高値(雌)、甲状腺腫大(雄)、甲状腺濾胞細胞肥大/過形成(雌雄)、脾臓髄外造血(雌雄)・脾臓色素沈着(雌雄)、骨髓造血亢進(雌雄)、肝臓髄外造血・色素沈着(雌雄) 回復性：あり	100	4.2.3.2-3
雌雄ビーグル犬	経口	2週間 (1回/日)	0 ^{a)} 、10、30、100、300	≥100：赤血球パラメータ(赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量)の低値(雌)、脾臓髄外造血(雌) 300：尿中ビリルビン高値(雄)、赤血球パラメータの変動 ^{b)} (雌雄)、赤血球大小不同(雄)、血中乳酸脱水素酵素高値(雄)、血中総ビリルビン高値(雌雄)、脾臓重量高値(雌雄)、脾臓腫大(雌雄)、脾臓うっ血(雌雄)、脾臓髄外造血(雄)、骨髓造血細胞増加(雌雄)、肝臓類洞細胞色素沈着(雌雄)	雄：100 雌：30	4.2.3.2-4
雌雄ビーグル犬	経口	39週間 (1回/日)	0 ^{a)} 、10、30、100、300	≥100 ^{d)} ：紅潮(雌雄) ^{e)} 、膝蓋腱反射消失(雌雄)、異常歩行(雄)、赤血球パラメータ(赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量)の低値 ^{d)} 、脊髄背索空胞化(雌雄)、坐骨神経空胞化・神経線維萎縮(雌雄)、精巣精子低形成(雄) ^{e)} 300 ^{d)} ：異常歩行(雌)、起立不能(雄) ^{b)} 、前肢肘関節の紫斑・表皮剥脱(雄) ^{b)} 途中安楽死個体 ^{b)} ： 脱毛、脊髄背索空胞化、坐骨神経空胞化・神経線維萎縮、大腿筋線維萎縮、表皮肥厚・毛包周囲の炎症細胞浸潤、肝臓クッパー細胞の色素沈着 回復性： 異常歩行・起立不能：300 mg/kg(雌雄)では投与中止7～11週間後、100 mg/kg(雄)では投与中止3週間後に回復 膝蓋腱反射消失：300 mg/kg(雌雄)では投与中止7～10週間後、100 mg/kg(雌雄)では投与中止5～7週間後に回復	30	4.2.3.2-5

表 6 反復投与毒性試験成績の概略 (続き)

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 ビーグル犬	静脈内	28日間 (24時間持続投与) + 休薬14日間	0 ^{a)} 、30、 60、120、200	≥60:四肢動作の限定・異常歩行(雌)^{b)}、脊髄(腰髄)の神経線維変性(雌雄)、末梢神経の神経線維変性(坐骨神経・骨格筋・皮膚)^{c)}(雌雄)、坐骨神経の炎症(雌雄)、甲状腺濾胞細胞肥大/過形成(雄)、胸腺リンパ組織の萎縮(雄) ≥120:四肢動作の限定・異常歩行(雄)^{d)}、脱水(雄)、横臥位(雌)、削瘦(雌)、体温低下(雌)、摂餌量低値(雌雄)、血中総蛋白高値(雌)、血中グロブリン高値(雄)、脊髄(頸髄、胸髄)の神経線維変性(雌雄)、内耳神経の神経線維変性(雌)、骨格筋萎縮(雌雄)、甲状腺濾胞細胞肥大/過形成(雌)、胸腺リンパ組織の萎縮(雌) 200:脱水(雌)、横臥位(雄)、眼の充血(雄)、体重低値(雌)、赤血球数増加(雄)、血中総蛋白増加(雄)、血中アルブミン増加(雄)、総ビリルビン・コレステロール・リン脂質高値(雌雄)、甲状腺重量増加(雌)、甲状腺暗色化(雌雄)、内耳神経の神経線維変性(雄)、坐骨神経の血管壊死(雌雄) 回復性:坐骨神経の炎症、脊髄(胸髄、腰髄)神経線維変性、末梢神経(坐骨神経・骨格筋・皮膚)の神経線維変性、及び骨格筋萎縮は休薬期間終了まで持続	30	4 2 3 2-6
雌雄 カニクイザル	静脈内	28日間 (24時間持続投与)	0 ^{a)} 、20、100、 1000	1000:自発運動量減少・四肢動作の限定・筋緊張低下・非協調性運動・ピンチ反射消失・腹部腫脹(雌雄)^{e)}、後肢腫脹(雌)、プロトロンビン時間延長(雌雄)、延髄・脊髄・末梢神経の神経線維変性(雌雄)^{f)}、中脳グリオーシス(雌)^{g)}	100	4 2 3 2-7

a) 1%トラガントゴム水溶液

b) 赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量低値、平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン量・赤血球分布幅・網状赤血球数高値、平均赤血球ヘモグロビン濃度低値

c) 対照:生理食塩水、0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (pH 9.0~9.5)、溶媒:生理食塩水、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、0.5 mol/L 塩酸 (pH 9.0~9.5) を用いて溶解し、注射用水で希釈

d) 膝蓋腱反射消失が認められたため、100 mg/kg/日群では投与 44~65 日目、300 mg/kg/日群では 17~30 日目に順次投与を中止し(膝蓋腱反射消失の認められなかった 100 mg/kg/日群の雄 1 例を除く)、病理組織学検査が 100 mg/kg (雌) では投与中止 105~121 日後、300 mg/kg (雌雄) では投与中止 99~127 日後に実施された。

e) 投与時の一過性の変化であり毒性所見でないと判断された。

f) 100 mg/kg/日群の雌 1 例でのみ認められた。

g) 起立不能又は膝蓋腱反射消失等の神経毒性に関連して伏臥姿勢増加等が生じたことにより、精巣への血流変化が生じたものと判断された。

h) 起立不能が認められた個体のうち、前肢肘関節の紫斑及び表皮剥脱が認められた 300 mg/kg/日の雄 2 例は投与 54 日目に安楽死させた。

i) 四肢動作限定が認められた 120 mg/kg/日群の雄 1 例、200 mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 2 例が、投与 22~25 日目に安楽死させた。安楽死させた個体では、四肢動作限定に伴う起立不能、一般状態の悪化、脱水、体重減少等が認められた。

j) 皮膚の神経線維変性は 120 mg/kg/日群以上で認められた。

k) 四肢動作限定等が認められた 1000 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 22 日目に安楽死させた。

l) 延髄(脊髄小脳路、薄束、楔状束)、脊髄背索(頸部、胸部、腰部)、脊髄側索(頸部、胸部、腰部)、脊髄腹索(胸部、腰部)・馬尾、背根(頸部、腰部)、腹根(腰部)、脊髄背根神経節(頸部、腰部)、末梢神経(内転筋・肋間・横隔・橈骨・坐骨・腓骨・脛骨・内耳神経)

m) CTD 4 2 3 2-7 では、minimal gliosis in the midbrain, which consisted of microgliaocytes と説明されている。

5.3 がん原性試験

本薬のがん原性試験として、CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及び SD ラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施され、本薬投与に関連した腫瘍の増加は認められなかった(表 7)。

CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の非発がん用量は 350 mg/kg/日超と判断された。非トランスジェニック rasH2 マウス 300 mg/kg 投与時の非結合型⁷⁾未変化体の推定曝露量 (AUC_{0-24h}: 9.16 µg・h/mL (雄)、11.2 µg・h/mL (雌)) は、ヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時⁸⁾の非結合型⁷⁾未変化体の推定曝露量 (AUC_{0-24h}: 0.146 µg・h/mL) と比較して約 63 倍(雄)及び約 77 倍(雌)であ

ったことから、CB6F1-Tg rasH2 マウスにおける非発がん用量 350 mg/kg の投与時においても同程度の安全域があると想定された。

SD ラットを用いた 104 週間がん原性試験の非発がん用量は 200 mg/kg/日超（雄）及び 250 mg/kg/日超（雌）と判断され、当該用量における非結合同型⁷⁾未変化体の推定曝露量（AUC_{0-24h}：10.1 µg・h/mL（雄）、17.4 µg・h/mL（雌））は、ヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時⁸⁾の非結合同型⁷⁾未変化体の推定曝露量（AUC_{0-24h}：0.146 µg・h/mL）と比較して約 69 倍（雄）及び約 119 倍（雌）であった。

非腫瘍性病変として、SD ラットを用いた 104 週間がん原性試験において網膜萎縮が認められた。当該所見はラットを用いた 13 週間反復経口投与がん原性試験予備試験（CTD 4.2.3.4.2-2）の 1000 mg/kg/日投与群においても認められた。網膜萎縮は、SD ラットにおける自然発生の光刺激に起因した網膜後極における網膜外層萎縮が本薬投与により増悪されたものと考えられたが、網膜萎縮が認められなかった用量での非結合同型⁷⁾未変化体の推定曝露量に基づく安全域が 38 倍以上あること、他の有色動物を用いた毒性試験では網膜に組織学的影響は認められていないことから、ヒトへの安全性上の懸念は低いと判断された。

表 7 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量(mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	CTD	
				0 ^{a)}	0 ^{b)}	100	150	350			
雌雄 マウス (CB6F1- Tg rasH2)	経口	26 週間 (1 回/日)	腫瘍性病変	例数 ^{c)}	25	25	25	25	25	> 350	4.2.3.4.1-1
			特記所見なし								
			非腫瘍性病変	流涎、体重低値、赤血球パラメータ変動 ^{d)} 、血中総コレステロール・リン脂質低値、脾臓髄外造血増加・色素沈着							
雌雄 ラット (SD)	経口	104 週間 (1 回/日)	主な病変		用量 (mg/kg/日)					雄 > 200 雌 > 250	4.2.3.4.1-2
				0 ^{a)}	0 ^{b)}	50	100	200/250 ^{e)}			
			例数 ^{c)}	60	60	60	60	60			
			腫瘍性病変	特記所見なし							
			非腫瘍性病変	流涎、体重・体重増加量・摂餌量低値、赤血球パラメータ変動 ^{d)} 、脾臓うっ血・髄外造血増加・マクロファージの色素沈着、顎下腺腺房細胞肥大、網膜萎縮 ^{f)}							

a) 水

b) 溶媒：1%トラガントゴム水溶液

c) 雌雄各 25 例（CB6F1-Tg rasH2 マウス）及び雌雄各 60 例（SD ラット）

d) 赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量低値、平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン量・赤血球分布幅・網状赤血球数高値、平均赤血球ヘモグロビン濃度低値

e) 雄/雌

f) 250 mg/kg/日群の雌で認められた。

g) SD ラットに本薬を 13 週間経口投与したがん原性試験用量設定試験（CTD 4.2.3.4.2-2）の最高用量である 1000 mg/kg 投与群の雌雄においても同様の所見が認められた。

5.4 その他の毒性試験

5.4.1 神経毒性の機序検討

ビーグル犬及びカニクイザルを用いた 24 時間持続投与での静脈内投与毒性において神経線維変性等が認められたことから（5.2 参照）、当該神経毒性の機序検討を目的とした、ビーグル犬を用いた静脈内 24 時間持続投与毒性試験⁶⁾が実施された（表 8）。なお、静脈内投与製剤の承認審査時に評価済みの急速投与で実施された静脈内投与毒性試験においては、神経組織への病理組織学的影響は認められていない（平成 13 年 2 月 8 日付けラジカット注 30 mg 審査報告書）。

主な一般状態に対する影響として、四肢運動への影響、膝蓋腱反射消失、並びに異常歩行及び起立不能が認められた。病理組織学的検査において、神経線維変性（坐骨神経、脊髄背索）、シュワン細胞の

有糸分裂／増殖（頸髄及び腰髄神経根、末梢神経（坐骨・肋間神経））、貪食細胞の出現（肋間神経等）、骨格筋の萎縮等が認められた。

同一試験内では、脊髄と比較し坐骨神経で顕著又は早期の毒性所見発現傾向があること、2 週間の静脈内 24 時間持続投与後に実施した電子顕微鏡観察により腰部脊髄の背索及び坐骨神経において軸索原形質の変性が認められたことから、本薬投与時に認められた神経線維変性は、感覚神経を主な標的とした遠位軸索変性症である可能性が考えられた。本薬投与による神経毒性は薬剤起因性の遠位軸索変性症と考えられたが、発現機序については明らかではなかった。本薬の毒性試験において、神経細胞体への影響及び自律神経への影響は認められていない。反射は 12 週間の休薬後に再び認められた。13 週間の休薬後に末梢神経（坐骨神経）の神経線維変性は認められず、貪食細胞等の出現が認められた。脊髄の神経線維変性は 13 週間の休薬後にも認められた。

表 8 その他の毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	CTD
雄 ビーグル犬	静脈内	2週間 (24時間 持続投与)	0 ^{a)} 、300、1000	≥300：四肢動作の限定^{b)}、筋緊張低下、後肢引っ込め反射消失及び起立不能、無摂餌、反射消失（膝蓋腱反射・三頭筋反射・屈筋反射）、神経線維変性（三叉神経の脊髄路、脊髄、脊髄神経節・神経根、末梢神経）、白血球浸潤（脊髄神経節、神経根、末梢神経）、シュワン細胞の有糸分裂／増殖（神経根、末梢神経（坐骨・肋間神経）） 1000：赤血球パラメータ（赤血球・ヘマトクリット・ヘモグロビン量）の低値、好中球数・単球数・白血球数高値、ALT・BUN高値、電子顕微鏡検査^{c)}における軸索原形質変性（腰部脊髄の背索及び坐骨神経）	4.2.3.7.3-1
雌雄 ビーグル犬	静脈内	5、10、14 日間 (24時間 持続投与)	0 ^{a)} 、60、120、300	(5日間投与) 無毒性量：300 mg/kg 所見なし (10日間投与) 無毒性量：120 mg/kg 300：末梢神経線維変性（肋間・橈骨・坐骨・脛骨神経） (14日間投与) 無毒性量：60 mg/kg ≥120：四肢動作の限定^{d)}及び関連所見（自発運動の低下・運動失調・脱水、体重減少・摂餌量減少）、筋緊張の低下、末梢神経線維変性（肋間・橈骨・坐骨・脛骨神経）、甲状腺濾胞細胞肥大 300：脊髄神経線維変性（腰部脊髄背索）、末梢神経線維変性（横隔神経）	4.2.3.7.3-2
雄 ビーグル犬	静脈内	14日間 (24時間 持続投与) ＋ 休薬 13週間	0 ^{a)} 、120	120：膝蓋腱反射消失^{e)}、軸索のびまん性の腫大及び膨張を伴う神経線維変性（腰部脊髄背索、腰部脊髄神経節、腰部背根、肋間・橈骨・坐骨・脛骨神経）^{f)}、腰部脊髄神経節の神経線維萎縮、甲状腺濾胞細胞肥大 回復期間中及び終了時に膝蓋腱反射・三頭筋反射消失（12週間後に回復）、神経線維変性（腰部脊髄背索）、びまん性の食食細胞（肋間・横隔・橈骨・坐骨・脛骨神経、腓腹筋の筋肉間神経束）が認められた。	4.2.3.7.3-3
雌雄 ビーグル犬	静脈内	5日間 (24時間 持続投与) ＋ 休薬 4週間 ^{g)}	0 ^{a)} 、 60、120、180 、300	無毒性量：120 (4週間休薬後) ≥180：軸索のびまん性の腫大及び膨張を伴う神経線維変性・食食細胞出現（坐骨・脛骨神経） 300：軸索のびまん性の腫大及び膨張を伴う神経線維変性（腰部脊髄背索、肋間・横隔・橈骨神経）	4.2.3.7.3-4

a) 対照：生理食塩水、0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（pH 9.0～9.5）、溶媒：生理食塩水、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、0.5 mol/L 塩酸（pH 9.0～9.5）を用いて溶解し、注射用水で希釈

b) 四肢動作の限定に起因した一般状態悪化により、300 mg/kg/日群の1例が投与13日目に、1000 mg/kg/日群の3例が投与10及び11日目に安楽死させた。

c) 300 mg/kg/日群では電子顕微鏡観察は実施されていない。

d) 四肢動作の限定に起因した一般状態悪化により、300 mg/kg/日群の雌雄各1例が投与13日及び14日目に安楽死させた。

e) 膝蓋腱反射の消失した1例は投与13日目に安楽死させ、膝蓋腱反射減弱を認めた1例について14日目の投与が中止された。

f) 当該所見は、細胞片及びマクロファージの出現を伴っていた。

g) 病理組織学的検査は4週間の休薬後にのみ実施された。

5.4.2 代謝物の安全性評価

ヒトに本剤を経口投与したときの血漿中総曝露量の10%を超える代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の安全性について、ラットを用いた26週間及びビーグル犬を用いた39週間反復経口投与毒性試験（5.2 参照）並びに経口投与で実施されたラット104週間がん原性試験（5.3 参照）において評

価され、以下の点からヒトでの安全性上の懸念は低いと判断された。なお、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の生殖発生毒性は、既に静脈内投与製剤の承認審査時に評価済みであるとされた。

- 反復投与毒性試験の無毒性量における非結合型^{a)}代謝物の推定曝露量とヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時^{b)}の非結合型^{a)}代謝物の推定曝露量を比較した安全域は、硫酸抱合体で 15 倍以上（ラット及びビーグル犬）、グルクロン酸抱合体で 10 倍以上（ラット）及び 33 倍以上（ビーグル犬）であること。
- ラット 104 週間がん原性試験の非発がん用量における非結合型^{a)}代謝物の推定曝露量とヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時^{b)}の非結合型^{a)}代謝物の推定曝露量を比較した安全域は、硫酸抱合体で 28 倍以上、グルクロン酸抱合体で 35 倍以上であること。

5.5 不純物の安全性評価

5.5.1 *不純物A の安全性評価

本剤に認められる *不純物A について、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）に基づく安全性確認の閾値を超える不純物であることから、一般毒性評価及び遺伝毒性評価が実施された。

5.5.1.1 一般毒性評価

*不純物A を用いた静脈内投与によるラット 2 週間反復投与毒性試験及び本薬に *不純物A を添加した被験物質（*不純物A 添加本薬）を用いた経口投与によるラット 13 週間反復投与毒性試験が実施され（表 9）、*不純物A に起因する新たな毒性所見は認められなかった。

表 9 *不純物A の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	試験結果	CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内	2 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.1、1	特記所見なし	4.2.3.7.6-1
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、 本薬： 25、75、250 *不純物A 添加本薬 ^{c)} ： 25/1.25、75/3.75、250/ 12.5	本薬群と *不純物A 添加本薬群で 所見に差は認められていない 本薬： ≥75：流涎（雌雄） 250：下顎腺腺房細胞肥大（雌雄） *不純物A 添加本薬： 75/3.75：流涎（雌） 250/12.5：流涎（雌雄）、下顎腺腺房 細胞肥大（雌雄）	4.2.3.7.6-2

a) 対照：生理食塩水、1 mol/L 塩酸（pH 4.01～4.02）、溶媒：生理食塩水、1 mol/L 塩酸、1 mol/L 水酸化ナトリウム（pH 4.0 付近）

b) 1%トラガントゴム水溶液

c) 本薬 / *不純物A

5.5.1.2 遺伝毒性評価

*不純物A について、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた静脈内投与での小核試験が実施された（表 10）。ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験において代謝活性非存在下で構造異常が認められたが、1 mmol/L を超える高濃度の *不純物A 処理時の所見であり、毒性学的意義は乏しいと判断され、その他の遺伝毒性試験は陰性であったことから、*不純物A の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 10 *不純物A の遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9-/+	0 ^{a)} 、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6-3
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL/IU) 細胞	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、400、684、1155、1953 µg/mL	陽性 ≥1155：構造異常	4.2.3.7.6-4
			S9-/+ (6 時間+18 時間回復)	0 ^{a)} 、825、1650、3300 µg/mL	陰性	
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	雄マウス (ICR) 骨髄	—	0 ^{b)} 、60、100 ^{c)} 、160 ^{c)} 、250 ^{c)} mg/kg/日 (静脈内投与、2 日間)	陰性	4.2.3.7.6-5

a) 生理食塩水

b) 対照：生理食塩水、1 mol/L 塩酸 (pH 4.0 付近)、溶媒：生理食塩水、1 mol/L 塩酸、1 mol/L 水酸化ナトリウム (pH 4.0 付近)

c) 250 mg/kg 群で、投与後に一過性の呼吸困難、強直性痙攣及び異常歩行が認められた。100 mg/kg 以上の群で投与後に一過性の自発運動量低下又は増加が認められた。

5.5.2 *不純物B 及び *不純物C の細菌を用いた復帰突然変異試験

本剤及び静脈内投与製剤に認められる *不純物B 及び *不純物C について、『「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について』(平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号)に基づき、細菌を用いた復帰突然変異試験結果が評価され (表 11)、いずれも非変異原性不純物であると判断された。

表 11 *不純物B 及び *不純物C の遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化	用量 (µg/plate)	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	*不純物B： 0 ^{a)} 、313、625、1250、2500、5000 ^{b)}	陰性	4.2.3.7.6-6
	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	*不純物C： 0 ^{a)} 、78、156、313、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.7.6-7

a) 生理食塩水

b) TA98 の S9 非存在下での *不純物B の最高濃度は 2500 µg/plate であり、5000 µg/plate の条件下では検討はされていない。

c) ジメチルスルホキシド

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 神経毒性について

ビーグル犬及びカニクイザルを用いた 28 日間、静脈内 24 時間持続投与毒性試験において神経毒性が認められたことから (5.2 参照)、ビーグル犬を用いた神経毒性の評価を目的とした静脈内 24 時間持続投与試験が実施された (5.4 参照)。それらの試験における本薬の静脈内 24 時間持続投与時の神経毒性所見については、静脈内投与製剤の「脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善」の効能・効果に関する再審査において、製造販売後調査で神経毒性に関する大きな問題は見出されていないこと等から、承認用法・用量にて適正に使用すれば神経毒性所見に関連する副作用が発現する可能性は低いと判断されている (平成 23 年 1 月 24 日付けラジカット注 30 mg 再審査報告書)。

機構は、本剤の開発に当たり新たに実施されたビーグル犬を用いた経口投与毒性試験においても神経毒性所見が認められていることから、本剤をヒトに経口投与したときに神経毒性が生じる懸念がないか、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の静脈内投与時及び経口投与時にビーグル犬及びカニクイザルで認められた神経毒性所見の発現機序は不明であるものの（5.4.1 参照）、以下の点を踏まえると、本剤をヒトに経口投与したときに神経毒性による安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

- 経口投与毒性試験における神経毒性所見は、静脈内 24 時間持続投与毒性試験における神経毒性所見と同様であり、発現頻度及び所見の程度、並びに所見が認められた曝露量の観点から、経口投与による増悪は認められていないこと。また、ビーグル犬を用いた 39 週間反復経口投与毒性試験において神経毒性の認められなかった用量での曝露量と本剤のヒト臨床用量経口投与時の曝露量との比は約 13 倍（AUC に基づく比較）及び約 10 倍（ C_{max} に基づく比較）⁹⁾であり（5.2 参照）、ビーグル犬及びカニクイザルを用いた静脈内 24 時間持続投与毒性試験において神経毒性が認められなかった用量での曝露量と本剤のヒト臨床用量経口投与時の曝露量との比¹⁰⁾と同程度（AUC に基づく比較）又は同程度以上（ C_{max} に基づく比較）であること。
- 本剤の臨床試験成績を踏まえると、本剤投与時に神経毒性に関連した有害事象が安全性上大きな問題となる可能性は低いこと（7.R.3.6 参照）。また、静脈内投与製剤の ALS 患者に対する国内外の製造販売後安全性情報¹¹⁾において、原疾患に関連するものを除き神経毒性に関連する有害事象は認められていないこと。

なお、経口投与毒性試験で認められた神経毒性所見について、添付文書で情報提供するとともに、静脈内投与製剤と同様に、本剤についても神経線維変性の発現状況に関して引き続き製造販売後に情報収集を行う予定である。

機構は、以下のよう考える。

- 本薬の神経毒性について、申請者は、末梢神経及び脊髄背索を中心に障害が生じていること、末梢神経では神経細胞体からより遠位の軸索が影響を受けていたことから、背根神経節双極ニューロン等の感覚神経を主とした遠位軸索変性症と考えられる旨を説明している（5.4 参照）。また、障害の発現状況から、脊髄神経よりも末梢神経で感受性が高い旨を説明している（5.4 参照）。機構は、本薬投与により遠位軸索変性症が生じた可能性があるとの相談者の説明に問題はないと考える。しかしながら、脊髄神経の延髄の薄束核、楔状束核等における軸索遠位端の特殊染色や電子顕微鏡検査による評価は実施されておらず、脊髄神経に対する本薬の神経毒性の影響は明確にされていないため、脊髄神経よりも末梢神経で感受性が高いかどうかについては明確でないと考える。さらに、発現機序に関して明らかな情報は得られておらず、神経毒性のヒトへの外挿性の有無については明確でないと考える。
- しかしながら、経口投与毒性試験における神経毒性所見は、静脈内 24 時間持続投与毒性試験においても認められた変化であること、神経毒性が認められない曝露量における安全域は静脈内投与時と経口投与時で同程度であることを踏まえると、非臨床試験成績からは静脈内投与製剤投与時と比較

9) ビーグル犬を用いた 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量 30 mg/kg/日における非結合同型未変化体の推定曝露量（ C_{max} : 1.39 µg/mL（雌））は、ヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時の非結合同型未変化体の推定曝露量（ C_{max} : 0.139 µg/mL）と比較して約 10 倍。

10) ビーグル犬を用いた 28 日間静脈内 24 時間持続投与毒性試験の無毒性量 30 mg/kg/日における非結合同型未変化体の推定曝露量（ C_{max} : 0.064 µg/mL（雌雄）、 AUC_{0-24h} : 1.71 µg·h/mL（雄））は、ヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時の非結合同型未変化体の推定曝露量（ C_{max} : 0.139 µg/mL、 AUC_{0-24h} : 0.146 µg·h/mL）と比較して約 0.46 倍（ C_{max} ）及び約 12 倍（ AUC_{0-24h} ）、カニクイザルを用いた 28 日間静脈内 24 時間持続投与毒性試験の無毒性量 100 mg/kg/日における非結合同型未変化体の推定曝露量（ C_{max} : 0.215 µg/mL（雄）、 AUC_{0-24h} : 3.77 µg·h/mL（雄））は、ヒトにおける臨床用量 105 mg 経口投与時の非結合同型未変化体の推定曝露量と比較して約 1.5 倍（ C_{max} ）及び約 26 倍（ AUC_{0-24h} ）。

11) 2015 年 6 月 26 日～2022 年 4 月 3 日の推定曝露 : 19,483.76 人年（適応症 : ALS）

して本薬経口投与時に新たな神経毒性の懸念は認められていないと判断する。ただし、ヒトに本剤を経口投与したときの神経毒性関連の影響については、臨床試験成績も踏まえて検討する（7.R.3.6 参照）。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、本剤及び静脈内投与製剤投与における薬物動態比較試験（CTD 5.3.3.1-2: MT-1186-J03 試験）、食事の影響に関する試験（CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験、CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験、CTD 5.3.3.4-2: MT-1186-J06 試験）の成績が提出された。

生体試料中の未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限：血漿中の未変化体、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体はいずれも 1 ng/mL、尿中の未変化体及びグルクロン酸抱合体はいずれも 10 ng/mL、尿中の硫酸抱合体は 50 ng/mL）。

本薬の臨床試験で使用された経口投与製剤として、MT-1186-J01 試験及び MT-1186-J02 試験では、市販予定製剤とは処方異なる液剤が用いられたが、MT-1186-J03 試験、MT-1186-J04 試験、MT-1186-J05 試験、MT-1186-J06 試験、MT-1186-Z-101 試験及び MT-1186-A01 試験では、市販予定製剤が用いられたことから、製剤処方に関する生物学的同等性試験は実施されていない。また、MT-1186-J03 試験、MCI-186-J22 試験、MCI-186-J23 試験、MCI-186-E05 試験及び MCI-186-J25 試験の静脈内投与では、市販製剤が用いられた。以下に、主な試験成績を記載する。

6.1.1 本剤及び静脈内投与製剤投与における薬物動態比較試験（CTD 5.3.3.1-2: MT-1186-J03 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 42 例）を対象に、静脈内投与製剤 60 mg を 60 分かけて単回静脈内投与又は本剤 105 mg を絶食下で単回経口投与し、クロスオーバー法により製剤間の薬物動態が比較検討された。本剤及び静脈内投与製剤を投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは、表 12 及び表 13 のとおりであった。静脈内投与製剤に対する本剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の最小二乗幾何平均値の比（本剤/静脈内投与製剤）〔90%信頼区間〕は、1.22 [1.09, 1.36] 及び 0.97 [0.91, 1.04] であった。本剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティ¹²⁾（平均値）は、57.3%であった。

表 12 本剤（105 mg）及び静脈内投与製剤（60 mg）を投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae_{0-48h} (%)
本剤	42	1656 ± 733.6	1743 ± 534	1762 ± 540	0.50 [0.25, 0.75]	9.75 ± 8.47	0.629 ± 0.199
静脈内投与製剤	42	1253 ± 228.9	1720 ± 326	1736 ± 331	1.00 [0.98, 1.02]	8.82 ± 8.33	0.869 ± 0.252

平均値 ± 標準偏差、 t_{max} は中央値〔範囲〕

表 13 本剤（105 mg）及び静脈内投与製剤（60 mg）を投与したときの代謝物の薬物動態パラメータ

	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae_{0-48h} (%)
硫酸抱合体	本剤	42	7291 ± 1898	20031 ± 5255	20055 ± 5256	0.75 [0.50, 1.00]	5.77 ± 1.85
	静脈内投与製剤	42	4843 ± 818	15024 ± 3576	15055 ± 3579	1.08 [0.98, 1.25]	7.58 ± 2.39
グルクロン酸抱合体	本剤	42	2237 ± 388	3914 ± 730	3924 ± 731	0.75 [0.25, 1.00]	3.75 ± 0.55
	静脈内投与製剤	42	1012 ± 236	2285 ± 481	2295 ± 482	1.08 [1.00, 1.27]	3.69 ± 0.48

平均値 ± 標準偏差、 t_{max} は中央値〔範囲〕

12) 本薬 60 mg 静脈内投与時の用量補正した $AUC_{0-\infty}$ に対する本剤 105 mg 経口投与時の用量補正した未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の割合

6.1.2 食事の影響 (CTD 5.3.3.4-2: MT-1186-J06 試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、本剤 (市販予定製剤) 105 mg を空腹時、高脂肪食 (800~1000 kcal (脂質 500~600 kcal)) 摂取から 8 時間後、低脂肪食 (400~500 kcal (脂質 100~125 kcal)) 摂取から 4 時間後、2 時間後又は軽食 (250 kcal (経腸栄養剤)) 摂取から 2 時間後に単回経口投与し、クロスオーバー法により薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された¹³⁾。

本剤の投与タイミング別における未変化体の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 本剤の投与タイミング別における未変化体の薬物動態パラメータ

投与タイミング	評価例数	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^{a)} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	A _{eq-48h} (%)
空腹時	16	2318 ± 1229	2149 ± 671	2165 ± 673	0.38 [0.25, 0.50]	8.17 ± 2.29	0.782 ± 0.350
高脂肪食摂取から 8 時間後	16	2525 ± 1337 1.08 [0.82, 1.43]	2195 ± 657 1.03 [0.93, 1.13]	2209 ± 658 1.03 [0.93, 1.13]	0.25 [0.08, 0.75]	7.38 ± 1.97	1.535 ± 2.505
低脂肪食摂取から 4 時間後	16	2020 ± 1114 0.87 [0.66, 1.15]	2058 ± 637 0.96 [0.87, 1.06]	2073 ± 641 0.96 [0.87, 1.06]	0.50 [0.25, 0.75]	9.05 ± 5.07	0.936 ± 0.394
低脂肪食摂取から 2 時間後	16	1276 ± 805.6 0.54 [0.36, 0.79]	1695 ± 456 0.80 [0.71, 0.90]	1717 ± 463 0.80 [0.71, 0.90]	0.50 [0.25, 1.50]	11.25 ± 8.35	1.242 ± 1.993
軽食摂取から 2 時間後	16	1898 ± 865.9 0.82 [0.62, 1.08]	1939 ± 520 0.91 [0.83, 1.00]	1955 ± 523 0.91 [0.83, 1.00]	0.38 [0.25, 1.00]	7.31 ± 4.30	0.945 ± 0.926

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 上段: 平均値±標準偏差、下段: 空腹時投与に対する各食後投与の最小二乗幾何平均値の比 (食後/空腹時) [90%信頼区間]

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象に本薬を経口投与した第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験、CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験)、日本人健康成人を対象に経鼻胃管投与における相対的バイオアベイラビリティを検討した試験 (CTD 5.3.3.4-3: MT-1186-Z-101 試験)、日本人 ALS 患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: MT-1186-J04 試験、CTD 5.3.3.2-2: MT-1186-J05 試験)、日本人健康成人を対象に静脈内投与製剤を用いて実施された QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1: MCI-186-J25 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、静脈内投与製剤を用いて実施された腎機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験 (参考 CTD 5.3.3.3-1: MCI-186-J22 試験) 及び肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験 (参考 CTD 5.3.3.3-3: MCI-186-J23 試験、参考 CTD 5.3.3.3-2: MCI-186-E05 試験) の成績が提出された。そのほか、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績が提出された。以下に、主な試験成績を記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清に本薬 (10、50 µmol/L) を添加し、限外ろ過法における硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のタンパク結合率を検討した結果、硫酸抱合体のタンパク結合率は 99.3%、グルクロン酸抱合体のタンパク結合率は 35.5~38.9%であった (参考 CTD 4.2.2.3-2: 621014 試験)。

ヒト腎ホモジネートに本薬 (10~400 µmol/L)、硫酸抱合体 (50~1600 µmol/L) 及びグルクロン酸抱合体 (10~400 µmol/L) を添加し、UGT、スルホトランスフェラーゼ、スルファターゼ及び β-グルクロニダーゼの代謝活性を検討した結果、UGT、硫酸抱合体のスルファターゼ及びグルクロン酸抱合体の β-グルクロニダーゼによる本薬の代謝クリアランス (V_{max}/K_m) はそれぞれ 44.74、2572 及び 8.371 µL/h/mg

13) MT-1186-J06 試験は、第 I 期~第 IV 期として本剤を空腹時、高脂肪食摂取から 8 時間後、低脂肪食摂取から 4 時間後又は軽食摂取から 2 時間後に単回経口投与したときの薬物動態データを踏まえて、第 V 期として本剤を低脂肪食摂取から 2 時間後に単回経口投与とされた。

protein であり、本薬に対するスルホトランスフェラーゼ活性は検出されなかった (CTD 5.3.2.2-1: 0019 試験)。

ヒト肝サイトゾルに本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、硫酸抱合反応における K_m 及び $V_{\max}$ を推定した結果、それぞれ 5.96 $\mu\text{mol/L}$ 及び 816 pmol/mg protein/min であった (CTD 5.3.2.2-2: 0406 試験)。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する特異的基質¹⁴⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中のシトクロム P-450 の各分子種に対する本薬、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の阻害作用を検討した結果、本薬の CYP2C9 に対する直接阻害作用として IC_{50} 値は 84.5 $\mu\text{mol/L}$ 、時間依存的阻害作用として IC_{50} 値は 44.8 $\mu\text{mol/L}$ であり、他の分子種に対しては明確な阻害作用を示さなかった。硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は上記のシトクロム P-450 のいずれの分子種に対しても明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.2-4: 7573- 試験)。

UGT1A1 及び UGT2B7 に対する特異的基質¹⁵⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の UGT1A1 及び UGT2B7 に対する本薬、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の阻害作用を検討した結果、いずれの分子種に対しても明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.2-8: 0649 試験)。

UGT1A9 に対する特異的基質¹⁶⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム及びヒト腎ミクロソーム中の UGT1A9 に対する本薬の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} 値はそれぞれ 100 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 21.8 $\mu\text{mol/L}$ であった (CTD 5.3.2.2-6: 0954 試験)。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト腎ミクロソームに本薬をフロセミド (0.3、3、30 $\mu\text{mol/L}$) 及びサリチル酸 (5、50、500 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で添加し、併用薬が本薬のグルクロン酸抱合反応に与える影響を検討した結果、肝ミクロソームにおけるフロセミド及びサリチル酸のグルクロン酸抱合反応の阻害率は 13.8% 以下及び 46.7% 以下、腎ミクロソームにおけるフロセミド及びサリチル酸のグルクロン酸抱合反応の阻害率は 2.4% 以下及び 30.1% 以下であった。また、ヒト肝 S9 に本薬をメトクロプラミド (0.02、0.2、2 $\mu\text{mol/L}$) 及びアセトアミノフェン (4、40、400 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で添加し、併用薬が本薬の硫酸抱合反応に与える影響を検討した結果、メトクロプラミド及びアセトアミノフェンの硫酸抱合反応の阻害率は 2.5% 以下及び 20.2% 以下であった (CTD 5.3.2.2-7: 0447 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 (1~300 $\mu\text{mol/L}$)、硫酸抱合体 (1~300 $\mu\text{mol/L}$) 及びグルクロン酸抱合体 (3~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用について mRNA 量を指標として検討した結果、本薬及び硫酸抱合体による濃度依存的な CYP1A2 誘導作用が認められ、CYP1A2 の mRNA 量の誘導倍率はそれぞれ 1.19~28.9 倍及び 0.837~18.9 倍であった。また、本薬の CYP1A2 に対する誘導作用の EC_{50} は 26.2~67.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。グルクロン酸抱合体はいずれの分子種に対しても明らかな誘導作用を示さなかった (CTD 5.3.2.2-5: 0749 試験)。

Caco-2 細胞単層膜を用いて本薬、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体 (いずれも 100 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、管腔側から基底膜側への見かけの透過係数は、それぞれ $32.0 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ 、 $0.590 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ 、及び $0.442 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$ 未満であり、本薬の膜透過性は高く、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の膜透過性は極めて低かった (CTD 5.3.2.2-14: 1411 試験)。

14) CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: プロピオン、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-(+)-メフェニトイン、CYP2D6: (±)-ブフラロール、CYP3A: テストステロン、ミダゾラム

15) UGT1A1: β -エストラジオール、UGT2B7: 3'-アジド-3'-デオキシチミジン

16) UGT1A9: フロセミド

ヒト P-gp 及び BCRP を発現する Caco-2 細胞、並びに OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた各種細胞を用いて、各種トランスポーターの典型的基質¹⁷⁾の取込みに対する本薬、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の阻害作用を評価した結果、本薬は BCRP 及び OAT3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 121 µmol/L 及び 72.3 µmol/L であった。硫酸抱合体は OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 13.6 µmol/L 及び 2.74 µmol/L であった。グルクロン酸抱合体についてはいずれのトランスポーターに対しても明確な阻害作用は認められなかった (CTD 5.3.2.2-14: ■-1411 試験、CTD 5.3.2.2-15: ■-1658-■ 試験)。

ヒト OAT1 及び OAT3 発現 HEK293 細胞を用いて、本薬の ¹⁴C 標識体、硫酸抱合体の ³⁵S 標識体及びグルクロン酸抱合体の ¹⁴C 標識体の各トランスポーターを介した細胞内取込みを検討した結果、OAT1 及び OAT3 を介した取込み活性は、コントロール細胞と比較して本薬の ¹⁴C 標識体ではいずれも約 2 倍、硫酸抱合体の ³⁵S 標識体では 22 倍及び 20 倍 (K_m 値: 10.8 及び 15.1 µmol/L) であり、本薬及び硫酸抱合体は OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆された (参考 CTD 5.3.2.2-9: ■8005 試験、参考 CTD 5.3.2.2-10: ■5141 試験)。

ヒト BCRP 及び MRP4 発現 HEK293 細胞から調製した細胞膜小胞を用いて、硫酸抱合体の ³⁵S 標識体の各トランスポーターを介した取込みを検討した結果、BCRP を介した取込み活性は、コントロール細胞と比較して 18.4 倍 (K_m 値: 16.5 µmol/L) であり、硫酸抱合体は BCRP の基質であることが示唆された (参考 CTD 5.3.2.2-11: ■8052 試験、参考 CTD 5.3.2.2-12: ■8064 試験)。

ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて、本薬の ¹⁴C 標識体の各トランスポーターを介した細胞内取込みを検討した結果、OATP1B1 を介した取込み活性は、コントロール細胞と比較して 1 時点の条件下 (本薬: 3 µmol/L、インキュベーション時間: 0.5 分) のみ 2.27 倍であったが、それ以外の条件下では 2 倍未満であり、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示唆された (CTD 5.3.2.2-13: ■-1772-■ 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験、CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験)

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数 74 例) を対象に、本薬を単回又は反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 30、60、120、200 若しくは 300 mg を空腹時に単回経口投与、あるいは、プラセボ又は本薬 120 若しくは 200 mg を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することとされた。

本薬 30、60、120、200 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与したときの未変化体及び代謝物 (硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体) の薬物動態パラメータは、表 15 のとおりであった (CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験)。

17) P-gp: ジゴキシシン、BCRP 及び OAT3: エストロン硫酸、OATP1B1 及び OATP1B3: エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体、OAT1: アミノ馬尿酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: メトホルミン

表 15 本薬 30、60、120、200 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与したときの
未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータ

測定対象	投与対象	投与量 ^{a)}	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	
未変化体	日本人	30 mg	6	208.2 ± 112.1	276.7 ± 109.3	283.9 ± 110.7	0.38 [0.25, 0.50]	2.41 ± 0.74	
		60 mg	6	755.3 ± 355.7	803.7 ± 233.6	814.1 ± 235.1	0.25 [0.25, 0.50]	3.17 ± 0.91	
		120 mg	6	1735 ± 738.0	2249.6 ± 927.5	2259.1 ± 929.3	0.38 [0.25, 0.50]	5.13 ± 1.46	
		200 mg	6	4933 ± 1268	6296.7 ± 1246.3	6312.9 ± 1246.4	0.50 [0.25, 0.50]	9.05 ± 2.37	
	外国人	200 mg	6	3692 ± 1529	4965.6 ± 2010.5	4978.6 ± 2011.8	0.50 [0.25, 1.00]	6.48 ± 1.73	
		300 mg ^{b)}	6	5426 ± 2496	9100.5 ± 2751.6	9121.3 ± 2754.8	0.50 [0.50, 1.50]	9.05 ± 3.31	
硫酸抱合体	日本人	300 mg ^{c)}	6	8805 ± 933.2	11399.2 ± 1064.3	11430.7 ± 1057.0	0.50 [0.25, 1.00]	11.76 ± 4.09	
		30 mg	6	2913 ± 869.0	6783.2 ± 2218.6	6799.5 ± 2216.2	0.50 [0.25, 1.00]	5.16 ± 0.59	
		60 mg	6	5481 ± 2337	16551.8 ± 7313.5	16618.1 ± 7335.5	0.50 [0.50, 1.00]	7.87 ± 2.58	
		120 mg	6	9108 ± 2104	30384.0 ± 6263.8	30436.1 ± 6267.1	0.75 [0.50, 1.00]	7.29 ± 2.57	
	外国人	200 mg	6	12190 ± 2087	46314.0 ± 10685.6	46392.7 ± 10697.1	1.00 [1.00, 1.00]	5.93 ± 1.67	
		200 mg	6	11510 ± 2502	45436.5 ± 16855.2	45506.3 ± 16878.2	1.00 [0.50, 1.50]	6.44 ± 2.59	
	日本人	300 mg ^{b)}	6	14080 ± 4787	69198.7 ± 15345.3	69302.3 ± 15356.0	1.50 [1.00, 2.00]	4.93 ± 0.32	
		300 mg ^{c)}	6	14590 ± 2102	68842.4 ± 14594.3	68958.2 ± 14613.0	1.26 [1.00, 1.50]	6.00 ± 1.60	
		日本人	30 mg	6	750.4 ± 262.9	1189.7 ± 457.1	1197.7 ± 457.7	0.50 [0.25, 1.00]	2.77 ± 0.85
			60 mg	6	1313 ± 378.4	2349.6 ± 641.8	2360.1 ± 642.6	0.50 [0.25, 1.00]	3.35 ± 1.09
120 mg	6		2272 ± 278.9	4799.1 ± 937.6	4817.8 ± 931.1	0.50 [0.50, 1.00]	3.21 ± 0.93		
200 mg	6		3507 ± 157.5	8168.4 ± 1287.2	8183.4 ± 1282.9	0.50 [0.50, 1.00]	4.25 ± 0.69		
外国人	200 mg	6	3361 ± 1183	8074.3 ± 1908.3	8084.8 ± 1907.4	1.00 [0.50, 1.50]	4.70 ± 1.16		
	日本人	300 mg ^{b)}	6	3968 ± 911.9	12567.3 ± 3480.3	12577.0 ± 3483.1	1.00 [0.50, 1.50]	4.80 ± 0.47	
		300 mg ^{c)}	6	5322 ± 957.7	14503.9 ± 1586.4	14515.0 ± 1586.5	1.00 [0.50, 1.50]	5.85 ± 1.42	

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 液剤: 本薬 30、60 mg、内用懸濁液剤: 本薬 120、200、300 mg、b) キサンタンガム非含有内用懸濁液剤

c) キサンタンガム含有内用懸濁液剤

日本人健康成人に本薬 120 又は 200 mg を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった (CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験)。

表 16 日本人健康成人に本薬 120 又は 200 mg を空腹時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの
未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 ^{a)}	評価例数	評価時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	120 mg	6	1 日目	1953 ± 838.3	1916.9 ± 383.3	0.50 [0.25, 0.50]	4.60 ± 0.41
			5 日目	2308 ± 941.2	2189.2 ± 516.3	0.50 [0.25, 0.50]	8.66 ± 3.24
	200 mg	6	1 日目	3855 ± 1676	4133.4 ± 1259.8	0.38 [0.25, 0.50]	4.20 ± 0.23
			5 日目	4092 ± 1716	4279.0 ± 1166.0	0.50 [0.25, 0.50]	12.35 ± 1.89
硫酸抱合体	120 mg	6	1 日目	7318 ± 611.6	26132.4 ± 4083.0	1.00 [0.50, 1.00]	3.71 ± 0.16
			5 日目	7402 ± 953.7	24578.1 ± 4186.2	0.75 [0.50, 1.00]	6.20 ± 0.44
	200 mg	6	1 日目	10830 ± 2346	39515.7 ± 3330.5	1.00 [0.50, 1.00]	3.41 ± 0.32
			5 日目	11200 ± 1744	39101.8 ± 4207.9	1.00 [0.50, 1.00]	6.80 ± 0.98
グルクロン酸抱合体	120 mg	6	1 日目	2145 ± 355.5	4805.5 ± 508.6	0.50 [0.50, 1.00]	3.48 ± 0.18
			5 日目	2209 ± 156.1	4698.4 ± 498.6	0.50 [0.50, 1.00]	3.92 ± 0.33
	200 mg	6	1 日目	3219 ± 666.4	7931.6 ± 1190.5	0.50 [0.50, 1.00]	3.17 ± 0.41
			5 日目	3439 ± 428.3	8059.3 ± 1278.3	0.50 [0.50, 1.00]	5.17 ± 2.02

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 内用懸濁液剤

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された（薬物相互作用を検討したコホートは 6.2.5 参照）。

用法・用量は、本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与とされ、本薬投与時における未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった (CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験)。

表 17 日本人及び外国人健康成人に本薬 100 mg を単回経口投与したときの
未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータ

投与対象	評価例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-1ast} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人	9	未変化体	1810 ± 849.8	1626.6 ± 426.6	1646.7 ± 433.0	0.25 [0.25, 1.00]	9.33 ± 4.87
		硫酸抱合体	8394 ± 1609	24150.2 ± 5772.4	24484.1 ± 5861.5	0.50 [0.50, 1.00]	10.50 ± 7.67
		グルクロン酸抱合体	2391 ± 507.8	4165.9 ± 871.7	4177.7 ± 872.5	0.50 [0.25, 1.00]	4.26 ± 0.38
外国人	9	未変化体	1484 ± 920.0	1377.3 ± 369.6	1423.1 ± 391.5	0.50 [0.25, 1.00]	16.22 ± 15.79
		硫酸抱合体	6530 ± 786.9	19802.7 ± 1601.2	20097.8 ± 1592.5	0.50 [0.50, 1.00]	10.66 ± 6.48
		グルクロン酸抱合体	2136 ± 402.9	3782.1 ± 569.2	3794.9 ± 570.5	0.50 [0.50, 1.00]	4.35 ± 0.25

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2.2.3 経口投与時及び経鼻胃管投与時における相対的バイオアベイラビリティ比較試験 (CTD 5.3.3.4-3: MT-1186-Z-101 試験)

日本人健康成人（薬物動態評価例数 36 例）を対象に、本剤を経口投与したときと経鼻胃管を介して投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 105 mg を空腹時に単回経口投与及び単回経鼻胃管投与することとされた。

本剤を単回投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤を経口投与及び経鼻胃管投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	評価例数	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	AUC _{0-1ast} ^{a)} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
経口	36	2470 ± 839.8	2612 ± 787	2657 ± 801	0.50 [0.25, 0.50]	21.52 ± 157.2
経鼻胃管	36	2775 ± 1444	2592 ± 866	2617 ± 870	0.25 [0.08, 1.00]	13.53 ± 102.1
		1.05 [0.90, 1.23]	0.99 [0.94, 1.04]	0.98 [0.93, 1.03]		

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 上段: 平均値±標準偏差、下段: 経口投与に対する経鼻胃管投与の最小二乗幾何平均値の比 (経鼻胃管/経口) [90%信頼区間]

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 ALS 患者における単回経口投与試験 (CTD 5.3.3.2-1: MT-1186-J04 試験)

日本人 ALS 患者（薬物動態評価例数 9 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 105 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本剤を単回経口投与したときの未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19 ALS 患者に本剤を単回経口投与したときの未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータ

測定対象	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-1ast} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Ae _{0-24h} (%)
未変化体	9	1903 ± 978.5	1719 ± 808	1736 ± 811	0.25 [0.08, 0.50]	6.11 ± 1.17	0.508 ± 0.105
硫酸抱合体	9	9433 ± 786.4	25019 ± 5143	25200 ± 5164	0.50 [0.25, 0.75]	4.08 ± 0.22	5.61 ± 3.49
グルクロン酸抱合体	9	3249 ± 573.3	5936 ± 1707	5956 ± 1718	0.50 [0.25, 0.75]	3.88 ± 0.17	71.5 ± 12.4

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2.3.2 経皮内視鏡的胃瘻造設術を施した ALS 患者における単回投与試験 (CTD 5.3.3.2-2: MT-1186-J05 試験)

経皮内視鏡的胃瘻造設術を施した日本人 ALS 患者（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、胃瘻チューブを介して本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 105 mg を空腹時に胃瘻チューブを介して単回投与することとされ、投与前後にそれぞれ 30 mL の水がチューブに注入された。

胃瘻チューブを介して本剤を単回投与したときの未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 ALS 患者に胃瘻チューブを介して本剤を単回投与したときの
未変化体及び代謝物（硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体）の薬物動態パラメータ

測定対象	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Ae _{0-5h} (%)
未変化体	6	2163 ± 902.2	2300 ± 950	2310 ± 954	0.29 [0.25, 0.50]	4.47 ± 0.45	0.534 ^{a)}
硫酸抱合体	6	7710 ± 1164	28100 ± 11300	28500 ± 11600	0.50 [0.47, 1.00]	3.96 ± 0.44	3.24 ^{a)}
グルクロン酸抱合体	6	2974 ± 849.5	7660 ± 2620	7700 ± 2640	0.50 [0.47, 1.00]	3.38 ± 0.27	63.7 ^{a)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 1 例 (個別値)

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能低下被験者を対象とした薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.3-1: MCI-186-J22 試験)

日本人腎機能正常被験者及び腎機能低下被験者（薬物動態評価例数：腎機能正常 (eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上) 被験者 8 例、軽度腎機能低下被験者 (eGFR 60~89 mL/min/1.73 m²) 6 例、中等度腎機能低下被験者 (eGFR 30~59 mL/min/1.73 m²) 8 例) を対象に、本薬の静脈内投与製剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg を 60 分かけて単回静脈内投与することとされた。

本薬 30 mg を単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 腎機能正常被験者、軽度及び中等度腎機能低下被験者に本薬を単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間] ^{a)}	
						C _{max}	AUC _{0-∞}
正常	8	475.9 ± 95.32	644.9 ± 153.1	1.00 [1.00, 1.02]	2.87 ± 0.38	—	—
軽度	6	545.4 ± 92.59	771.0 ± 153.6	1.00 [1.00, 1.00]	5.38 ± 6.04	1.15 [0.97, 1.37]	1.20 [0.99, 1.46]
中等度	8	593.2 ± 115.4	826.4 ± 149.4	1.00 [1.00, 1.00]	7.31 ± 5.83	1.25 [1.06, 1.46]	1.29 [1.08, 1.55]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 腎機能正常被験者に対する腎機能低下被験者の C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

6.2.4.2 肝機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.3-3: MCI-186-J23 試験、参考 CTD 5.3.3.3-2: MCI-186-E05 試験)

日本人肝機能正常被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者（薬物動態評価例数：肝機能正常被験者 8 例、軽度肝機能障害 (Child-Pugh 分類スコアが 5~6) を有する被験者 8 例、中等度肝機能障害 (Child-Pugh 分類スコアが 7~9) を有する被験者 6 例) を対象に、本薬の静脈内投与製剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg を 60 分かけて単回静脈内投与することとされた。

本薬 30 mg を単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった (参考 CTD 5.3.3.3-3: MCI-186-J23 試験)。

表 22 肝機能正常被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者に本薬を単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間] ^{a)}	
						C _{max}	AUC _{0-∞}
正常	8	429.0 ± 44.36	654.3 ± 107.2	1.00 [1.00, 1.02]	4.70 ± 6.92	—	—
軽度	8	538.1 ± 182.3	727.6 ± 262.0	1.00 [1.00, 1.00]	3.14 ± 0.58	1.20 [0.99, 1.46]	1.07 [0.86, 1.32]
中等度	6	533.4 ± 88.57	751.5 ± 148.3	1.00 [1.00, 1.05]	4.37 ± 1.90	1.24 [1.00, 1.52]	1.14 [0.91, 1.44]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 肝機能正常被験者に対する肝機能障害を有する被験者の C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

外国人肝機能正常被験者及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア 10～14）を有する被験者（薬物動態評価例数各 6 例）を対象に、本薬の静脈内投与製剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 mg を 60 分かけて単回静脈内投与することとされた。

本薬 30 mg を単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.3-2: MCI-186-E05 試験）。

表 23 肝機能正常被験者及び重度肝機能障害被験者に本薬を単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間] ^{a)}	
						C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
正常	6	280.3 ± 101.0	416.3 ± 165.0	1.02 [1.00, 1.03]	9.51 ± 6.62	—	—
重度	6	347.6 ± 146.8	497.0 ± 183.8	1.02 [0.25, 1.05]	3.88 ± 1.12	1.20 [0.82, 1.77]	1.19 [0.84, 1.70]

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

a) 肝機能正常被験者に対する重度肝機能障害を有する被験者の C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$ の比

6.2.5 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験)

本薬が併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するための薬物相互作用試験が、非盲検試験として実施された。併用薬の血漿中薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用時の最小二乗幾何平均値の比は、表 24 のとおりであった（日本人及び外国人単回投与時の薬物動態を検討したコホートは 6.2.2.1 参照）。

表 24 本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の 用法・用量	併用薬 (用法・用量)	評価 例数	測定対象	最小二乗幾何平均値の比[90%信頼区間] ^{a)}	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
120 mg 1 日 1 回 8 日間 ^{b)}	シルデナフィル (50 mg 単回)	31	シルデナフィル	0.94 [0.80, 1.10]	0.93 [0.88, 0.99]
120 mg 1 日 1 回 8 日間 ^{b)}	ロスバスタチン (10 mg 単回)	32	ロスバスタチン	0.98 [0.91, 1.06]	1.02 [0.97, 1.08]
120 mg 1 日 1 回 5 日間 ^{c)}	フロセミド (40 mg 単回)	34	フロセミド	1.08 [0.96, 1.23]	1.03 [0.98, 1.09]

a) 単独投与に対する併用投与の C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$ の比

b) 第 1 日目及び第 9 日目にロスバスタチン 10 mg を単回投与、第 4 日目及び第 12 日目にシルデナフィル 50 mg を単回投与、第 6～13 日目に本薬 120 mg を 1 日 1 回空腹時に反復投与

c) 第 1 日目及び第 6 日目にフロセミド 40 mg を単回投与、第 3～7 日目に本薬 120 mg を 1 日 1 回空腹時に反復投与

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 間隔に対する影響の検討 (CTD 5.3.4.1-1: MCI-186-J25 試験)

日本人健康成人（薬力学評価例数 27 例）を対象に、本薬が QT/QTc 間隔に対する影響を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 60 若しくは 300 mg を 60 分かけて単回静脈内投与する¹⁸⁾こととされ、陽性対照は設定されなかった。

本薬 60 mg 又は 300 mg を静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。血漿中の未変化体濃度と $\Delta\Delta QTcF$ 間隔 ($QTcF$ 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差) との回帰分析が検討された。本薬 60 mg 投与時の C_{max} (幾何平均値: 1030 ng/mL) における $\Delta\Delta QTcF$ 間隔の平均推定値 [90%信頼区間] は $-0.5 [-1.5, 0.5]$ msec、本薬 300 mg 投与時の C_{max} (幾何平均値: 7566 ng/mL) における $\Delta\Delta QTcF$ 間隔の平均推定値 [90%信頼区間] は $0.5 [-1.0, 1.9]$ msec であ

18) 本解析に用いられた本薬の最高用量である 300 mg 投与時の C_{max} は、本薬の静脈内投与製剤の承認用量 (60 mg) 投与時の C_{max} の約 7.5 倍、特別な患者集団における最大の C_{max} の約 4.8 倍である。

り、いずれも 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であった。各測定時点における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の幾何平均の最大値は、本薬 300 mg の投与開始 60 分後の 0.9 msec であり、その片側 95%信頼区間の上限は 2.8 msec であった。QTcF が 450 msec 超となった被験者は、プラセボ及び本薬 60 mg 投与後の各 1 例で認められたが、QTcF が 480 msec 超又はベースラインからの変化量が 30 msec 超の被験者は認められなかった。

表 25 本薬 60 mg 又は 300 mg を静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	評価 例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
60 mg	27	1039 ± 140.0	1532.5 ± 282.3	1580.5 ± 329.2	0.60 [0.60, 0.60]	9.19 ± 6.89
300 mg	26	7781 ± 1825	13439.3 ± 3943.7	13531.2 ± 3973.0	0.85 [0.60, 1.10]	6.05 ± 0.67

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点からの本剤の用法・用量の適切性について

申請者は、本剤と静脈内投与製剤の薬物動態を比較検討した第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2: MT-1186-J03 試験) 及び ALS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) における本剤の用法・用量の設定根拠、並びに本剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から以下のように説明している。

- 健康成人を対象に本薬を経口投与した第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験、CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験) 及び健康成人を対象に本薬を静脈内投与した QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1: MCI-186-J25 試験) において、本薬 30~300 mg の用量範囲を投与したときの薬物動態データを用いて、静脈内投与製剤の既承認用量 (60 mg) に対して同程度の曝露量が得られる本剤の用量を検討した。その結果、4 パラメータロジスティックモデルを用いた回帰曲線に基づき、静脈内投与製剤の既承認用量 (60 mg) に相当する $\text{AUC}^{19)}$ が得られる本剤の用量は 105 mg と推定された。一方、本剤 105 mg の用量では、 $C_{\max}^{19)}$ が静脈内投与時よりわずかに高くなると推定された。
- MT-1186-J03 試験成績に基づき、本剤 105 mg を経口投与又は本薬 60 mg を静脈内投与したときの薬物動態を比較し、両製剤の生物学的同等性を検討した結果、本薬の静脈内投与製剤に対する本剤の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ の最小二乗幾何平均値の比 (本剤/静脈内投与製剤) [90%信頼区間] は、1.22 [1.09, 1.36] 及び 0.97 [0.91, 1.04] であり、AUC は同等性の判定基準を満たしたものの、 $C_{\max}$ は 90% 信頼区間の上限が同等性の判定基準を上回り、本剤の $C_{\max}$ は静脈内投与製剤と比較して高かった。
- MT-1186-J03 試験における本薬の代謝物 (硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体) について、本剤では静脈内投与製剤と比較し、 $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は硫酸抱合体で 1.5 倍及び 1.3 倍、グルクロン酸抱合体で 2.2 倍及び 1.7 倍程度高い傾向が認められた (表 13)。これは、本剤の経口投与による初回通過効果の影響により、静脈内投与製剤よりも抱合体の代謝物が高くなったものと考えられる。しかしながら、いずれの代謝物も薬理活性を示さず、毒性試験の無毒性量における各代謝物の曝露量はヒトに本剤 105 mg を経口投与したときの曝露量と比較して 10 倍以上の安全域があることから (5.4.2 参照)、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

19) MCI-186-J25 試験において本薬 60 mg を静脈内投与したときの薬物動態パラメータを 3-コンパートメント解析を用いて算出した結果、 $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 1195 ng/mL 及び 1738 ng·h/mL であり、4 パラメータロジスティックモデルを用いた回帰曲線に基づき、本剤 105 mg を経口投与したときの $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の推定値 [95%信頼区間] は、それぞれ 1661.33 [1315.45, 2007.21] ng/mL 及び 1828.80 [1576.84, 2080.76] ng·h/mL と算出された。

- MT-1186-A01 試験では、本剤の用量を 105 mg/日として、静脈内投与製剤と同様に、投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す用法・用量で ALS 患者に 48 週間経口投与したときの安全性及び有効性を検討した。安全性については、臨床上問題となるような懸念は特段認められておらず（7.R.3 参照）、静脈内投与製剤と比較したときの本剤の未変化体や代謝物の曝露量の増加の程度は臨床上問題となる可能性は低いと考えられる。また、有効性についても ALSFRS-R スコアを用いた評価により本剤の有効性は示されていると考える（7.R.2 参照）。
- 以上のことから、本剤の経口投与においても静脈内投与製剤と同様に、投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す用法・用量を設定することを前提に、本剤の用法・用量は 105 mg を 1 日 1 回経口投与とすることが適切であると考ええる。

機構は、以下のよう考える。

申請者は、MT-1186-J03 試験成績に基づき、本剤と静脈内投与製剤の生物学的同等性を検討しているが、本薬の経口投与時には代謝の飽和が考えられること（4.R 参照）、また、本薬の経口投与時と静脈内投与時では代謝物の血漿中濃度が異なっている理由として、経口投与時の初回通過効果の影響であることを説明している。以上のように、本薬の投与経路の違いにより薬物動態プロファイルが異なる場合に、本薬の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} を比較することのみをもって生物学的同等性を検討することは困難と考える。

静脈内投与製剤と同様の曝露量が得られるように検討された本剤の用量を踏まえて、MT-1186-J03 試験及び MT-1186-A01 試験の用法・用量を設定したことは受入れ可能と考えるが、本剤の用法・用量の適切性については、MT-1186-A01 試験における有効性及び安全性の成績を踏まえて最終的に判断する必要があることから、7.R.6 で引き続き検討する。

6.R.2 本薬の薬物動態に対する食事の影響及び用法における食事の規定について

申請者は、食事が本剤の薬物動態に与える影響及び本剤投与時の食事の規定について、以下のように説明している。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験²⁰⁾、CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験²¹⁾）において、市販予定製剤とは処方が異なる本薬の液剤を使用し、本薬の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、本薬を空腹時投与したときと比較し、高脂肪食摂取から 30 分後に本薬を投与したときでは、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 80% 及び約 60% 低下し、高脂肪食摂取から 4 時間後に本薬を投与したときでは約 50% 及び約 25% 低下したことから、本薬の薬物動態に対する食事の影響が認められた。また、高脂肪食摂取の 1 時間前に本薬を投与したときでは、空腹時投与と比較し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が約 35% 及び約 15% 程度低下したものの、食事摂取前に t_{max} に概ね達していたことに加え、本薬は消化管吸収量の約 90% が投与 1 時間後までに吸収されることが考えられること、空腹時投与時と食事摂取の 1 時間前投与時における $AUC_{1h-\infty}$ を比較した結果、大き

20) MT-1186-J01 試験の食事の影響を検討するコホートにおいて、日本人健康成人（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬 200 mg の内用懸濁液剤を空腹時又は高脂肪食（約 1000 kcal、うち脂質約 50%）摂取から 30 分後に単回経口投与し、クロスオーバー法により薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。

21) MT-1186-J02 試験の食事の影響を検討するコホートにおいて、日本人健康成人（薬物動態評価例数 9 例）を対象に、本薬 100 mg の内用懸濁液剤を空腹時、高脂肪食（約 1000 kcal、うち脂質約 50%）摂取から 1 時間後又は 4 時間後に単回経口投与し、クロスオーバー法により薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。

な違いは認められなかったことから、本薬投与1時間後の食事摂取は、薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた。

- 上記の検討を踏まえて本剤の市販予定製剤を使用して実施した食事の影響に関する試験(CTD 5.3.3.4-2: MT-1186-J06 試験)において、食事摂取後の投与タイミングを検討した結果、高脂肪食摂取から8時間後、低脂肪食摂取から4時間後、軽食摂取から2時間後に本薬を投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、空腹時投与と比較して大きな違いは認められなかった(表14)。
- 本薬は用量比を上回る曝露量の増加が認められたことから(表15)、代謝における飽和が生じていると考えられる。食事の影響は、未変化体と比較して代謝物で小さかったこと²²⁾等から、食事摂取による未変化体の曝露量の低下は、本薬の吸収速度が低下し、代謝における飽和が生じにくくなっていることが要因の一つと考えられた。
- 以上を踏まえ、ALS患者に本剤105 mg/日を48週間経口投与した国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-1及び5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験)では、一晩絶食後に本剤を経口投与し、本剤投与後少なくとも1～2時間以上経過してから食事を摂ることを規定し、有効性及び安全性が確認された。したがって、本剤の投与タイミングとしては、8時間の絶食後(起床時等)に投与することとし、投与後少なくとも1時間は水以外の飲食は避けること、8時間の絶食後に投与できない場合には、食事内容に応じて絶食時間を短縮できること(低脂肪食摂取後4時間以上又は軽食摂取後2時間以上あけてから本剤を投与すること)を添付文書等において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤は食事の影響により曝露量が低下することから、MT-1186-A01試験では一晩絶食後に本剤を経口投与し、本剤投与後少なくとも1～2時間以上経過してから食事を摂ることを規定し、有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、本剤投与時の食事の規定として、8時間の絶食後に投与することとし、投与後少なくとも1時間は水以外の飲食は避ける旨を注意喚起するとの申請者の説明は適切である。また、MT-1186-J06試験における、空腹時投与時と比較した本薬の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の結果を踏まえ、低脂肪食摂取後4時間以上又は軽食摂取後2時間以上あけてから本剤を投与する投与タイミングについても情報提供することは受入れ可能である。以上の本剤の投与タイミングを考慮した用法・用量に関する注意喚起の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.3 日本人及び外国人における薬物動態の比較について

本剤の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-1及び5.3.5.2-2: MT-1186-A01試験)は、日本が参加する国際共同試験として実施されたことを踏まえ、本剤の薬物動態の国内外差について、申請者は以下のように説明した。

- 日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01試験、CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02試験)において、本薬200 mg(MT-1186-J01試験)及び100 mg(MT-1186-J02試験)を単回経口投与したときの日本人及び外国人の薬物動態パラメータは表15及び表17のとおりであった。日本人に対する外国人の未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比(外国人/日本人)は、本

22) 本薬を空腹時投与したときと比較して、高脂肪食摂取から30分後に本薬を投与したときでは、硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約40%及び約10%低下し、グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約50%及び約10%低下し(MT-1186-J01試験)、高脂肪食摂取から4時間後に本薬を投与したときでは、硫酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約5%及び約5%低下し、グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約20%及び約15%低下した(MT-1186-J02試験)。

薬 200 mg 投与時で 0.748 及び 0.789 (MT-1186-J01 試験)、本薬 100 mg 投与時で 0.820 及び 0.864 (MT-1186-J02 試験) であり、外国人と比較して日本人で曝露量がやや高い傾向が認められたものの、その差は顕著なものではなく、薬物動態パラメータの個別値の範囲は日本人と外国人で概ね重なっていた。

- 薬物動態パラメータを体重²³⁾で補正 (体重 70 kg に標準化) した結果、日本人に対する外国人の未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比 (外国人/日本人) は、本薬 200 mg 投与時で 0.810 及び 0.824 (MT-1186-J01 試験)、本薬 100 mg 投与時で 0.862 及び 0.926 (MT-1186-J02 試験) となり、日本人と外国人の曝露量の差が小さくなったことから、外国人と比較して日本人で曝露量がやや高い傾向が認められた要因の一つとして体重の違いが考えられた。
- なお、本薬はスルホトランスフェラーゼ及び UGT により代謝され、UGT については複数の分子種²⁴⁾により代謝されるが、現時点において、いずれの代謝酵素についても民族差の有無が関与するとの報告はなされていない。
- 以上より、外国人と比較して日本人で曝露量がやや高い傾向にあるものの、その差は顕著なものではないことから、民族的要因が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、日本人被験者数は限られているものの、提出された試験成績からは、本剤の薬物動態について臨床的に問題となるような民族差は示唆されていないと考え、以上の申請者の説明を了承した。

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、表 26 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	MT-1186-J03 試験 5.3.3.1-2	I	日本人健康成人	42	本剤 105 mg を単回経口投与又は本薬の静脈内投与製剤 60 mg を単回静脈内投与	薬物動態 安全性
	国際 共同	MT-1186-A01 試験 5.3.5.2-1 ^{a)} 5.3.5.2-2 ^{b)}	III	ALS 患者	185	本剤 105 mg を 1 日 1 回経口投与。14 日間の連日投与とそれに続く 14 日間の休薬期間を第 1 クールとし、第 2 クール目以降は、14 日間のうち 10 日間の投与とそれに続く 14 日間の休薬期間からなるクールを 11 回繰り返す (計 12 クール)	有効性 安全性

a) CTD 5.3.5.2-1: MT-1186-A01 試験の投与 24 週時までのデータ

b) CTD 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験の投与 48 週時までのデータ

7.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2: MT-1186-J03 試験<2019 年 3 月~2019 年 5 月>)

日本人健康成人 (目標被験者数 42 例) を対象に、本剤 105 mg を絶食下で単回経口投与又は本薬 60 mg を 60 分かけて単回静脈内投与し、製剤間の生物学的同等性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された (薬物動態については、6.1.1 参照)。

用法・用量は、本剤 105 mg を単回経口投与又は本薬 60 mg を 60 分かけて単回静脈内投与とされた。

無作為化された 42 例の全例が本剤及び静脈内投与製剤の投与を受け、安全性解析対象集団とされた。試験中止例は認められなかった。

23) MT-1186-J01 試験におけるベースラインの体重 (中央値の範囲、以下同様) は日本人で 54.5~78.9 kg、外国人で 53.9~93.2 kg、MT-1186-J02 試験におけるベースラインの体重は日本人で 56.8~81.1 kg、外国人で 61.0~90.5 kg であった。

24) UGT1A1、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B7、2B17

有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、本剤投与時で2.4%（1/42例）に便秘、静脈内投与製剤投与時で2.4%（1/42例）にAST増加が認められた。死亡を含む重篤な有害事象及び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。）は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験<2019年11月～2021年10月>）

日本人及び外国人 ALS 患者（目標症例数 185 例）²⁵⁾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日本を含む 6 カ国²⁶⁾で実施された。

用法・用量は、本剤 105 mg を絶食下で 1 日 1 回経口投与²⁷⁾することとされた。投与期間は、14 日間の連日投与とそれに続く 14 日間の休薬期間を第 1 クールとし、第 2 クール目以降は、14 日間のうち 10 日間の投与とそれに続く 14 日間の休薬期間からなるクールを 11 回繰り返すこととされ、48 週間の投与期間において、計 12 クールの投与がなされた。

総投与症例 185 例全例が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち投与 48 週時までに試験中止例は 46 例であり、中止理由は、有害事象 23 例、同意撤回 17 例、医師の判断 1 例、その他 5 例であった。

有効性評価項目である ALSFRS-R スコア²⁸⁾におけるベースラインからの変化量は、表 27 のとおりであった。

表 27 ALSFRS-R スコアのベースラインから投与 48 週時までの変化量

評価例数	ベースライン	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
	185	182	179	168	148	139
ALSFRS-R スコア ^{a)}	40.0 ± 4.5 41.0 [22, 48]	39.3 ± 4.9 40.0 [19, 48]	37.2 ± 6.3 38.0 [12, 48]	35.0 ± 7.0 37.0 [14, 48]	32.9 ± 7.8 34.0 [5, 48]	30.6 ± 8.5 32.0 [7, 48]
ベースラインからの変化量 ^{a)}	—	-0.8 ± 1.7 0.0 [-9, 3]	-2.9 ± 3.6 -2.0 [-29, 3]	-5.2 ± 4.9 -4.0 [-20, 5]	-7.6 ± 5.9 -6.0 [-29, 5]	-9.9 ± 6.9 -9.0 [-31, 2]

a) 上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

有害事象（臨床検査値異常を含む。）は、94.6%（175/185 例）に認められた。死亡は 6.5%（12/185 例）に認められ、その内訳は呼吸不全 4 例、肺炎、筋萎縮性側索硬化症各 2 例、糖尿病性ケトアシドーシス・急性呼吸不全、自殺既遂、栄養補給障害、肺障害各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は 20.0%（37/185 例）に認められ、その内訳は筋萎縮性側索硬化症 9 例、嚥下障害 5 例、呼吸困難 4 例、肺炎、体重減少各 2 例、転倒・膝蓋骨骨折・骨盤痛・拘束性肺疾患、疼痛・転倒・低ナトリウム血症、心房細動・筋萎縮性側索硬化症、呼吸困難・胃瘻造設術、呼吸不全・脱水、嚥下障害・酸素飽和度低下、蜂巣炎、上室性頻脈、下肢骨折、筋痙攣、胸水、上気道感染、COVID-19、慢性呼吸不全、歩行障害各 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定されている。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、24.9%（46/185 例）に認められ、2 例以

25) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「ALS 確実 (Definite)」、「ALS 可能性大 (Probable)」、「ALS 可能性大—検査所見で裏付けられる (Probable laboratory supported)」又は「ALS 可能性あり (Possible)」のいずれかに診断され、%FVC が 70%以上、同意取得時に ALS を発症して 3 年以内の患者。なお、目標症例数は、1 年間で約 100 例の長期安全性データを得るため、治験期間中の脱落率を考慮して約 185 例と設定された。

26) 日本、米国、カナダ、ドイツ、フランス及びイタリア

27) 本剤は、一晩絶食後に投与することとされ、投与後少なくとも 1～2 時間以上空けた後に朝食等の次の食事を摂取することとされた。

28) 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。

上に認められた事象は、疲労 6 例、浮動性めまい 5 例、頭痛、便秘各 4 例、偶発的過量投与、嘔気各 3 例、筋力低下、筋骨格硬直、発疹、AST 増加、心筋梗塞の心電図所見各 2 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に重要な問題は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同試験による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）に本邦から参加するに当たり、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について、どのように考慮したのか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。

- 第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: MT-1186-J01 試験、CTD 5.3.3.4-1: MT-1186-J02 試験）における日本人及び外国人の薬物動態を比較検討した結果、外国人と比較して日本人で曝露量がやや高い傾向にあるものの、その差は顕著なものではなく、民族的要因が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える（6.R.3 参照）。
- ALS の診断には El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が国際的に用いられており（Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000; 1: 293-9）、本邦の診療ガイドライン（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 南江堂; 2013）及び海外の診療ガイドライン（Neurology 2009; 73: 1218-26, Eur J Neurol 2012; 19: 360-75）に記載されているように、リルゾールによる薬物治療、各症状に対する対症療法、呼吸管理等の治療法や病状進展の考え方は国内外で概ね一致している。また、本薬の静脈内投与製剤は日本、米国、カナダ、スイス等で使用されており、これまでに各国において新たな安全性上の問題は認められていない。
- 日本、米国及び欧州における ALS 患者の背景（Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2017; 18(sup1): 88-97）について、ALS の発症年齢（平均）は 55～66 歳、発症から診断までの期間（中央値）は 9～14 カ月とされ、胃瘻の使用率は日本（29～58%）の方が米国（8～43%）及び欧州（6～45%）と比べて高いとされている。また、非侵襲的呼吸補助装置の導入は、欧州（3～44%）及び日本（7～46%）と比べて米国（19～87%）の使用率は高く、気管切開による侵襲的換気導入は、日本（29～38%）が米国（4%）及び欧州（1～31%）と比べて高いとされているが、MT-1186-A01 試験を実施する上で、胃瘻や呼吸管理は本剤の有効性及び安全性の評価に大きく影響しないと考えられた。
- 以上より、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、MT-1186-A01 試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考える。

機構は、MT-1186-A01 試験の参加国又は地域間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、国際共同試験に本邦からも参加したことに大きな問題はないと考える。

7.R.1.2 国際共同試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）において、全体集団及び日本人集団における本剤の有効性及び安全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。

- MT-1186-A01 試験における有効性について、全体集団と日本人集団における ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量は表 28 のとおりであり、日本人集団と全体集団で異なる傾向は認められなかった。また、日本人集団に加え、欧州及び北米の地域別の集団における ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量を比較検討した結果、投与 48 週時までの変化量は、日本及び欧州と比較して北米でわずかに小さかったものの、地域間で大きな差異は認められなかった（表 28）。

表 28 全体集団と地域別の ALSFRS-R スコアのベースラインから投与 48 週時までの変化量 (MT-1186-A01 試験)

		ALSFRS-R 合計スコア					
		ベースライン	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
全体	評価例数	185	182	179	168	148	139
	ALSFRS-R スコア ^{a)}	40.0 ± 4.5 41.0 [22, 48]	39.3 ± 4.9 40.0 [19, 48]	37.2 ± 6.3 38.0 [12, 48]	35.0 ± 7.0 37.0 [14, 48]	32.9 ± 7.8 34.0 [5, 48]	30.6 ± 8.5 32.0 [7, 48]
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	—	-0.8 ± 1.7 -0.0 [-9, 3]	-2.9 ± 3.6 -2.0 [-29, 3]	-5.2 ± 4.9 -4.0 [-20, 5]	-7.6 ± 5.9 -6.0 [-29, 5]	-9.9 ± 6.9 -9.0 [-31, 2]
日本	評価例数	65	65	65	60	57	53
	ALSFRS-R スコア ^{a)}	41.5 ± 3.5 42.0 [28, 48]	40.6 ± 4.0 41.0 [27, 48]	38.3 ± 6.3 40.0 [12, 48]	36.3 ± 6.4 38.0 [18, 48]	33.2 ± 7.7 34.0 [9, 48]	30.8 ± 8.9 32.0 [7, 48]
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	—	-0.8 ± 1.5 0.0 [-6, 2]	-3.2 ± 4.5 -2.0 [-29, 1]	-5.3 ± 4.6 -4.0 [-20, 1]	-8.4 ± 5.9 -8.0 [-29, 0]	-11.0 ± 7.3 -11.0 [-31, 0]
北米	評価例数	94	92	89	84	67	63
	ALSFRS-R スコア ^{a)}	39.0 ± 5.1 40.0 [22, 47]	38.4 ± 5.5 39.0 [19, 47]	36.3 ± 6.5 38.0 [16, 48]	34.1 ± 7.1 36.0 [14, 48]	33.1 ± 7.8 34.0 [5, 46]	30.8 ± 8.0 32.0 [8, 46]
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	—	-0.7 ± 1.9 0.0 [-9, 3]	-2.9 ± 3.3 -2.0 [-11, 3]	-5.2 ± 5.0 -4.0 [-20, 5]	-6.5 ± 5.6 -5.0 [-26, 5]	-8.7 ± 6.1 -7.0 [-29, 2]
欧州	評価例数	26	25	25	24	24	23
	ALSFRS-R スコア ^{a)}	39.9 ± 3.3 40.0 [33, 45]	39.2 ± 4.3 39.0 [30, 45]	37.5 ± 4.9 39.0 [26, 43]	35.1 ± 7.6 38.0 [15, 43]	31.5 ± 8.2 34.0 [11, 41]	29.7 ± 9.1 31.0 [9, 42]
	ベースラインからの変化量 ^{a)}	—	-0.8 ± 1.6 0.0 [-5, 2]	-2.5 ± 2.4 -2.0 [-7, 1]	-5.0 ± 5.5 -3.0 [-19, 1]	-8.6 ± 6.7 -8.0 [-25, 0]	-10.5 ± 7.9 -10.0 [-27, 1]

a) 上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値 [範囲]

- 安全性について、MT-1186-A01 試験における投与 48 週時までの全体集団及び日本人集団の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであった。日本人では死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は、4 例（筋萎縮性側索硬化症、呼吸不全各 2 例）及び 17 例（筋萎縮性側索硬化症 9 例、呼吸困難 3 例、呼吸困難・胃瘻造設術、呼吸不全・脱水、筋萎縮性側索硬化症・心房細動、嚥下障害、胸水各 1 例）に認められたものの、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。MT-1186-A01 試験において発現した筋萎縮性側索硬化症については、いずれも原疾患の悪化に伴い報告された事象であり、本剤との因果関係は否定されている。以上より、全体集団と日本人集団で安全性上大きな問題となるような差異は認められなかった。

表 29 全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況
(MT-1186-A01 試験、安全性解析対象集団)

	MT-1186-A01 試験	
	全体集団	日本人集団
評価例数	185	65
すべての有害事象	175 (94.6)	61 (93.8)
死亡に至った有害事象	12 (6.5)	4 (6.2)
死亡以外の重篤な有害事象	37 (20.0)	17 (26.2)
投与中止に至った有害事象	16 (8.6)	4 (6.2)
主な有害事象		
転倒	41 (22.2)	9 (13.8)
筋力低下	39 (21.1)	1 (1.5)
便秘	33 (17.8)	11 (16.9)
呼吸困難	20 (10.8)	7 (10.8)
嚥下障害	19 (10.3)	2 (3.1)
背部痛	19 (10.3)	8 (12.3)
不眠症	16 (8.6)	10 (15.4)
挫傷	15 (8.1)	6 (9.2)
疲労	14 (7.6)	1 (1.5)
筋痙攣	13 (7.0)	1 (1.5)
筋萎縮性側索硬化症	13 (7.0)	13 (20.0)
頭痛	13 (7.0)	1 (1.5)
流涎過多	11 (5.9)	0
筋骨格痛	10 (5.4)	3 (4.6)
うつ病	10 (5.4)	1 (1.5)
発疹	10 (5.4)	2 (3.1)
上咽頭炎	8 (4.3)	5 (7.7)
高血圧	8 (4.3)	4 (6.2)
上気道感染	6 (3.2)	4 (6.2)

発現例数 (発現割合 (%))

以上の検討を踏まえ、申請者は、国際共同試験として実施された MT-1186-A01 試験の全体集団の成績に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは適切であることを説明した。

機構は、MT-1186-A01 試験において、有効性評価項目である ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量は、全体集団と日本人集団で大きな違いは認められないこと、日本人特有の本剤投与における安全性上の大きな懸念は示唆されていないことから、当該試験成績に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性評価について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) における本剤の ALS に対する有効性評価について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、本剤の ALS に対する有効性評価について、以下のように説明した。

- ALS は、脳及び脊髄の運動ニューロンが選択的に変性・消失し、全身の筋萎縮が進行性に起こる神経変性疾患である。ALS の病態機序については十分に解明されていないものの、運動ニューロンの変性にフリーラジカルによる酸化ストレスが関与していることが示唆されており (Oxid Med Cell Longev 2013; 408681、Ann Neurol 1997; 42; 644-54 等)、さらに血管内皮細胞やグリア細胞に対する酸化ストレスが運動ニューロンの脱落に関与することが示唆されている (Cell 2015;163 :1064-78)。

- ・フリーラジカルスカベンジャーである本薬は、血中及び血中から移行した脳脊髄液を含む組織中において、運動ニューロンに対する酸化ストレスの直接的な保護作用や、血管内皮細胞やグリア細胞における酸化ストレスの軽減を介した運動ニューロンの保護作用を示す可能性が考えられ、本薬投与により ALS の病態の遅延が期待される。
- ・静脈内投与製剤の既承認用量（60 mg）に対して同程度の曝露量が得られると考えられる本剤の用量（105 mg）について、本剤と静脈内投与製剤との薬物動態を比較検討した MT-1186-J03 試験（CTD 5.3.3.1-2）では、静脈内投与製剤と比較して本剤の C_{max} がやや高かったものの、AUC は両製剤で同程度であったことから（6.R.1 参照）、本剤においても静脈内投与製剤と同様の有効性が期待できると考えられた。
- ・その上で、ALS 患者を対象とした MT-1186-A01 試験の計画時には既に ALS の治療薬として静脈内投与製剤が使用可能であったことから、プラセボ対照試験として実施することは倫理的に困難であり、また静脈内投与製剤を対照群として有効性の非劣性を評価する試験を実施することは、試験規模が大きくなること、静脈内投与製剤と経口剤である本剤を用いた盲検化のため試験が複雑となることを踏まえると困難であった。したがって、MT-1186-A01 試験は非盲検非対照試験とし、本剤の長期投与時の安全性を検討することに加えて、有効性については探索的評価項目として本剤投与時の ALSFRS-R スコア等を評価し、その上で、本剤の有効性を ALS 患者を対象とした静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験（MCI186-19 試験²⁹⁾）のデータとの比較に基づき、評価することとした。

次に申請者は、MT-1186-A01 試験の有効性評価に用いた ALSFRS-R スコアの設定根拠について、以下のように説明した。

- ・ALS の機能障害の評価指標である ALSFRS-R スコア²⁸⁾は、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 の 5 段階のスコアにより評価される指標である。
- ・ALSFRS-R スコアは、国際的にも ALS 患者を対象とした臨床試験や臨床現場において広く用いられる ALS 重症度スケールとして、本邦の診療ガイドライン（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 南江堂; 2013）に記載されており、静脈内投与製剤の臨床試験³⁰⁾の有効性の主要評価項目としても ALSFRS-R スコアが用いられた。
- ・ALSFRS-R スコアの低下は機能障害の低下を示し、1 点の低下は死亡又は気管切開のリスクを 7%増加させると報告されており（Neurology 2005; 64: 38-43）、また ALSFRS-R スコアの傾きの 16.5%低下は生存期間の 4～5 カ月間の延長につながることも報告されている（Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2004; 5: 84-98）。
- ・MT-1186-A01 試験においては、ALSFRS-R スコアを用いた評価の均質化のため、ALSFRS-R の概要、質問方法及び各項目に関する資料及びテストを用いたトレーニングを事前に受け、認定を受けた評価者のみが評価を実施した。

29) 日本人 ALS 患者 (El Escorial 改訂 Airline House 診断基準の「Definite」又は「Probable」に該当し、ALS 重症度分類 1 度又は 2 度、%FVC 80%以上、ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び同意取得時に ALS を発症して 2 年以内の患者) を対象に、静脈内投与製剤の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は静脈内投与製剤 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注することとされた。投与期間は、2 週間の連日投与とそれに続く 2 週間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、同じ用法・用量による 2 週間のうち計 10 日間の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間からなるクールを 5 回繰り返した（第 2～6 クール）。二重盲検期後には実薬期が設定され、二重盲検期を完了し、実薬期への移行を希望した被験者を対象に、静脈内投与製剤 60 mg/日の 2 週間のうち計 10 日間の点滴静注とそれに続く 2 週間の観察期間からなるクールを 6 回繰り返した（第 7～12 クール）。

30) MCI186-16 試験、MCI186-17 試験、MCI186-18 試験、MCI186-19 試験

その上で申請者は、MT-1186-A01 試験における有効性について、以下のように説明した。

- MT-1186-A01 試験における ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量は表 27 のとおりであり、投与 24 週時及び投与 48 週時までの変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ -5.2 ± 4.9 及び -9.9 ± 6.9 であった。ベースラインから 24 週までの変化量と、投与 24 週から 48 週までの変化量は大きな違いはなく、試験期間を通じて本剤の効果の減弱は認められなかった。
- 死亡、気管切開又は補助呼吸装置の常時装着のイベントは、投与 24 週では死亡 6 例、気管切開 0 例、補助呼吸装置の常時装着 0 例であり、投与 48 週時では死亡 14 例、気管切開 0 例、補助呼吸装置の常時装着 5 例であった。

機構は、本剤の有効性に関して、MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験との比較に基づき評価することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の比較可能性及び有効性評価結果について、以下のように説明した。

- MT-1186-A01 試験では、本剤の長期投与時における安全性を検討するため、実臨床に則した幅広い患者を対象とした。一方で、MCI186-19 試験では、静脈内投与製剤の投与歴、診断基準、罹病期間、ALSFRS-R スコア及び%FVC 等の有効性に影響を与える可能性がある要因を考慮した患者を対象とした。
- したがって、MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験との比較に基づき本剤の有効性を評価する上で、MT-1186-A01 試験の解析対象集団を、MCI186-19 試験で設定されていた選択・除外基準の各項目を考慮した集団 1～4³¹⁾を定義し、MCI186-19 試験のデータと比較することとした。
- MT-1186-A01 試験の各解析対象集団と MCI186-19 試験のベースラインにおける患者背景は、表 30 のとおりであった。

31) 集団 1：MT-1186-A01 試験に組み入れられ、本剤が 1 回以上投与された安全性解析対象集団

集団 2：集団 1 かつ MCI186-19 試験で除外基準に設定されていた「本薬の静脈内投与製剤の投与歴がある患者」を除外した集団（MCI186-19 試験では、本薬の静脈内投与製剤の投与歴のある患者では有効性評価に及ぼす影響が予測不可能であることから、「本薬の静脈内投与製剤の投与歴がある患者」が除外基準に設定されていた。）

集団 3：集団 2 かつ MCI186-19 試験で除外基準に設定されていた「ALSFRS-R の呼吸器系の 3 項目（呼吸困難、起坐呼吸、呼吸障害）がいずれも 4 点ではない患者」を除外した集団（呼吸機能が正常な患者集団）（MCI186-19 試験では、呼吸機能が悪化している患者では ALS の病態が急激に進行する可能性があり、有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、「ALSFRS-R の呼吸器系の 3 項目（呼吸困難、起坐呼吸、呼吸障害）がいずれも 4 点ではない患者」が除外基準に設定されていた。）

集団 3-①～④：集団 3 かつ MCI186-19 試験で選択基準に設定されていた①～④の各項目（①スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R スコアを構成する全項目が 2 点以上の患者、②スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上の患者、③El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が Definite 又は Probable の患者、④ALS 発症後 2 年以内の患者）のいずれかを同じように合わせた集団（それぞれ集団 3-①～3-④）

集団 4：集団 3 かつ MCI186-19 試験で選択設定に設定されていた 4 つの項目（①スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R スコアを構成する全項目が 2 点以上の患者、②スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上の患者、③El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が Definite 又は Probable の患者、④ALS 発症後 2 年以内の患者）のすべてを同じように合わせた集団

表 30 MT-1186-A01 試験の各解析対象集団と MCI186-19 試験のベースラインにおける患者背景

背景因子	本剤								静脈内投与製剤	
	MT-1186-A01 試験								MCI186-19 試験	
	本剤群								E/E 集団 ⁱ⁾	P/E 集団 ^{j)}
	集団 1 ^{a)} (185 例)	集団 2 ^{b)} (151 例)	集団 3 ^{c)} (102 例)	集団 3-① ^{d)} (61 例)	集団 3-② ^{e)} (81 例)	集団 3-③ ^{f)} (66 例)	集団 3-④ ^{g)} (71 例)	集団 4 ^{h)} (22 例)	E/E 集団 ⁱ⁾ (69 例)	P/E 集団 ^{j)} (68 例)
性別 (男性)	119 (64.3)	100 (66.2)	69 (67.6)	41 (67.2)	53 (65.4)	42 (63.6)	44 (62.0)	11 (50.0)	38 (55.1)	41 (60.3)
年齢	59.9±9.9	59.5±10.1	58.0±9.7	57.8±9.2	57.5±10.2	56.5±10.4	59.1±8.7	56.9±9.1	60.5±10.1	60.1±9.6
体重 (kg)	71.6±16.9	73.1±17.1	72.0±16.9	72.0±18.6	71.8±16.5	70.8±16.9	69.9±17.0	67.7±21.1	57.9±12.9	57.8±9.3
罹病期間 (年)	1.56±0.67	1.56±0.68	1.59±0.70	1.54±0.70	1.57±0.73	1.62±0.71	1.22±0.45	1.16±0.44	1.13±0.46	1.06±0.47
初期症状	球症状	37 (20.0)	32 (21.2)	18 (17.6)	14 (23.0)	12 (14.8)	10 (15.2)	16 (22.5)	5 (22.7)	16 (23.2)
	四肢症状	148 (80.0)	119 (78.8)	84 (82.4)	47 (77.0)	69 (85.2)	56 (84.8)	55 (77.5)	17 (77.3)	54 (79.4)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断 基準	Definite	45 (24.3)	36 (23.8)	24 (23.5)	17 (27.9)	18 (22.2)	24 (36.4)	17 (23.9)	10 (45.5)	28 (40.6)
	Probable	78 (42.2)	63 (41.7)	42 (41.2)	25 (41.0)	33 (40.7)	42 (63.6)	26 (36.6)	12 (54.5)	41 (60.3)
	Probable laboratory supported	50 (27.0)	41 (27.2)	27 (26.5)	12 (19.7)	23 (28.4)	0	19 (26.8)	0	0
	Possible	12 (6.5)	11 (7.3)	9 (8.8)	7 (11.5)	7 (8.6)	0	8 (11.3)	0	0
ALS 診断	孤発性	177 (95.7)	144 (95.4)	99 (97.1)	61 (100)	79 (97.5)	65 (98.5)	71 (100)	22 (100)	68 (98.6)
	家族性	8 (4.3)	7 (4.6)	3 (2.9)	0	2 (2.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.4)
ALSFRS-R スコア	40.0±4.5	39.8±4.7	41.1±3.9	43.2±2.2	41.4±3.6	40.5±4.2	41.2±3.8	43.3±2.3	41.9±2.4	41.8±2.2
%FVC	93.0±15.4	92.7±14.7	94.7±14.2	94.9±14.3	99.7±11.3	94.6±15.0	94.4±14.5	100.5±12.1	100.5±15.0	97.4±13.6
リルゾー ルの併用	あり	161 (87.0)	131 (86.8)	86 (84.3)	54 (88.5)	69 (85.2)	56 (84.8)	60 (84.5)	21 (95.5)	63 (91.3)
	なし	24 (13.0)	20 (13.2)	16 (15.7)	7 (11.5)	12 (14.8)	10 (15.2)	11 (15.5)	1 (4.5)	6 (8.7)

平均値±標準偏差 又は 例数 (割合 (%))

a) 集団 1: MT-1186-A01 試験の安全性解析対象集団

b) 集団 2: 集団 1 かつ MCI186-19 試験で除外基準に設定されていた「本薬の静脈内投与製剤の投与歴がある患者」を除外した集団

c) 集団 3: 集団 2 かつ MCI186-19 試験で除外基準に設定されていた「ALSFRS-R の呼吸器系の 3 項目 (呼吸困難、起坐呼吸、呼吸障害) がいずれも 4 点ではない患者」を除外した集団 (呼吸機能が正常な患者集団)

d) 集団 3-①: 集団 3 かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R スコアを構成する全項目が 2 点以上の患者

e) 集団 3-②: 集団 3 かつスクリーニング時及びベースライン時の %FVC が 80%以上の患者

f) 集団 3-③: 集団 3 かつ El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が Definite 又は Probable の患者

g) 集団 3-④: 集団 3 かつ ALS 発症後 2 年以内の患者

h) 集団 4: 集団 3 かつ MCI186-19 試験で選択設定に設定されていた 4 つの項目 (①スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R スコアを構成する全項目が 2 点以上の患者、②スクリーニング時及びベースライン時の %FVC が 80%以上の患者、③El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が Definite 又は Probable の患者、④ALS 発症後 2 年以内の患者) のすべてを同じように合わせた集団

i) E/E 集団: MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

j) P/E 集団: MCI186-19 試験の二重盲検期にプラセボが 24 週間投与され、その後の実薬期に静脈内投与製剤が 24 週間投与された集団

- MT-1186-A01 試験の各解析対象集団と MCI186-19 試験の E/E 集団及び P/E 集団における ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量は、表 31 のとおりであった。
- ベースラインから投与 24 週時までの変化量について、MT-1186-A01 試験の各解析対象集団 (集団 1～4) における平均値及び中央値に顕著な違いは認められなかったが、集団 1、2、3、4 と順に患者集団を限定していくことに伴い、病態の進行が遅い又は早い患者を除外することになるため、変化量のばらつき (標準偏差) が小さくなる傾向が認められた。MCI186-19 試験との比較について、MT-1186-A01 試験で本剤が投与された各解析対象集団のベースラインから投与 24 週時までの変化量は、静脈内投与製剤を 24 週間投与した E/E 集団と比較して平均値ではわずかに大きかったが、中央値では概ね同程度であり、プラセボを 24 週間投与した P/E 集団との比較では、変化量の平均値及び中央値はいずれも小さい傾向が認められた。
- MT-1186-A01 試験の各解析対象集団のベースラインから投与 48 週時までの変化量 (平均値及び中央値) は、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して概ね大きい傾向が認められたものの、P/E 集団との比較では同程度又は小さい傾向が認められており、本剤の 48 週間の投与における ALSFRS-R スコアは、静脈内投与製剤と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。なお、ALS の病態の進行は個人差が大きいことから (筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 南江堂; 2013)、長期間の観察では ALS の機能障害の程度のばらつきも大きくなることが考えられ、実際に、MT-1186-A01 試験の各解析対象集団の ALSFRS-R スコアの変化量は投与 24 週時と比較して投与 48 週時にばらつ

きが大きくなる傾向が認められたことを踏まえると、MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験との比較に基づき、本剤の長期投与における有効性を評価することは、その試験デザインの違い等も考慮すると、限界があると考ええる。

表 31 MT-1186-A01 試験の各解析対象集団と MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量

	本剤								静脈内投与製剤	
	MT-1186-A01 試験								MCI186-19 試験	
	本剤群								E/E 集団 ⁱ⁾	P/E 集団 ^{j)}
	集団 1 ^{a)} (185 例)	集団 2 ^{b)} (151 例)	集団 3 ^{c)} (102 例)	集団 3-① ^{d)} (61 例)	集団 3-② ^{e)} (81 例)	集団 3-③ ^{f)} (66 例)	集団 3-④ ^{g)} (71 例)	集団 4 ^{h)} (22 例)	E/E 集団 ⁱ⁾ (68 例 ^{k)})	P/E 集団 ^{j)} (68 例)
ベース ライン	40.0 ± 4.5 41.0 [22, 48] (185)	39.8 ± 4.7 41.0 [22, 47] (151)	41.1 ± 3.9 41.0 [28, 47] (102)	43.2 ± 2.2 43.0 [38, 47] (61)	41.4 ± 3.6 42.0 [28, 47] (81)	40.5 ± 4.2 41.0 [28, 46] (66)	41.2 ± 3.8 42.0 [29, 47] (71)	43.3 ± 2.3 43.5 [40, 46] (22)	42.0 ± 2.4 42.0 [37, 47] (68)	41.8 ± 2.2 42.0 [37, 47] (68)
投与 4 週時	-0.8 ± 1.7 0.0 [-9, 3] (182)	-0.7 ± 1.5 0.0 [-8, 3] (149)	-0.6 ± 1.4 0.0 [-6, 3] (100)	-0.4 ± 1.2 0.0 [-4, 3] (61)	-0.6 ± 1.5 0.0 [-6, 3] (79)	-0.8 ± 1.7 0.0 [-6, 3] (65)	-0.7 ± 1.4 0.0 [-6, 2] (69)	-0.8 ± 1.3 0.0 [-4, 1] (22)	-0.7 ± 0.9 0.0 [-3, 1] (68)	-0.9 ± 1.6 0.0 [-6, 1] (67)
投与 12 週時	-2.9 ± 3.6 -2.0 [-29, 3] (179)	-2.8 ± 3.6 -2.0 [-29, 3] (146)	-2.6 ± 3.8 -2.0 [-29, 3] (97)	-2.5 ± 4.2 -2.0 [-29, 3] (59)	-1.7 ± 2.4 -2.0 [-13, 3] (76)	-3.0 ± 4.4 -2.0 [-29, 3] (62)	-2.9 ± 4.1 -2.0 [-29, 3] (67)	-2.6 ± 2.0 -2.0 [-7, 0] (21)	-2.0 ± 2.3 -1.0 [-11, 1] (67)	-2.9 ± 2.7 -3.0 [-10, 1] (65)
投与 24 週時	-5.2 ± 4.9 -4.0 [-20, 5] (168)	-5.1 ± 4.7 -4.0 [-20, 5] (139)	-4.7 ± 4.0 -4.0 [-16, 2] (92)	-4.4 ± 3.8 -4.0 [-16, 2] (56)	-3.9 ± 3.8 -3.0 [-16, 2] (73)	-5.3 ± 4.3 -4.0 [-16, 2] (59)	-5.4 ± 4.1 -5.0 [-16, 1] (63)	-5.3 ± 3.7 -4.0 [-16, -2] (22)	-4.4 ± 3.8 -4.0 [-16, 1] (67)	-6.9 ± 5.1 -5.0 [-20, 0] (61)
投与 36 週時	-7.6 ± 5.9 -6.0 [-29, 5] (148)	-7.6 ± 5.8 -6.0 [-26, 5] (123)	-6.9 ± 5.0 -6.0 [-26, 1] (79)	-7.1 ± 5.0 -7.0 [-26, 1] (52)	-6.5 ± 5.1 -6.0 [-26, 1] (66)	-7.6 ± 5.5 -6.0 [-26, 1] (47)	-7.9 ± 5.2 -7.0 [-26, 0] (53)	-8.9 ± 5.7 -7.0 [-26, -2] (19)	-6.8 ± 4.8 -6.0 [-20, 1] (59)	-9.3 ± 7.1 -7.5 [-30, 0] (52)
投与 48 週時	-9.9 ± 6.9 -9.0 [-31, 2] (139)	-9.9 ± 6.7 -10.0 [-29, 2] (117)	-9.0 ± 5.8 -8.0 [-28, 1] (75)	-9.4 ± 6.0 -10.0 [-28, 1] (49)	-8.3 ± 5.3 -8.0 [-23, 1] (63)	-9.9 ± 6.1 -9.5 [-28, 1] (44)	-10.2 ± 6.0 -10.0 [-28, 1] (49)	-11.2 ± 4.5 -11.0 [-23, -6] (17)	-7.9 ± 5.5 -8.0 [-26, 1] (50)	-10.9 ± 6.9 -9.0 [-26, 0] (37)

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値〔最小値, 最大値〕、下段：例数

ベースライン：ベースライン時の ALSFRS-R スコア、投与 4～48 週時：ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量

a)～h) 各集団の定義は、表 30 の脚注 a)～h) と同様

i) E/E 集団：MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

j) P/E 集団：MCI186-19 試験の二重盲検期にプラセボが 24 週間投与され、その後の実薬期に静脈内投与製剤が 24 週間投与された集団

k) 傾向スコアの計算に必要な変数が欠落した 1 例を除く

その上で申請者は、本剤の有効性評価の結果の頑健性について以下のように説明した。

- ALS の生存予後やアウトカムに影響を与える重要な因子³²⁾を考慮した結果の頑健性を評価するため、傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる MT-1186-A01 試験及び MCI186-19 試験の投与 24 週時及び投与 48 週時における ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量の感度分析を実施した (表 32)。
- その結果、ベースラインから投与 24 週時までの変化量について、MT-1186-A01 試験の各解析対象集団における本剤群と MCI186-19 試験で静脈内投与製剤を 24 週間投与した E/E 集団との群間差は概ね 0 を下回ったものの、表 31 に示すように変化量の記述統計量の結果も踏まえると、両群で顕著な違いは認められていないものと考ええる。また、本剤群とプラセボを 24 週間投与した P/E 集団との群間差の点推定値は、いずれの解析対象集団との比較においても 0 を上回っていたことから、本剤はプラセボと比較して ALSFRS-R スコアの低下が抑制されていることが示唆された。なお、投与 48 週時では、本剤群と E/E 集団又は P/E 集団との群間差は、投与 24 週時と比較して大きくなる傾向が認められたが、上述のとおり長期間の観察では ALS の機能障害の程度のばらつきも大きくなり、その試験デザインの違い等も考慮すると長期投与における有効性を評価することには限界があると考ええる。

32) 性別、年齢、体重、罹病期間、初発症状、ALS の診断、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 (Definite ALS とそれ以外)、リルゾールの併用、ベースラインの ALSFRS-R スコア、ベースラインの %FVC、ベースラインの血清クレアチニン及び尿酸

表 32 MT-1186-A01 試験の各解析対象集団と MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量における
感度分析の結果

		集団 1 ^{a)}			集団 2 ^{b)}			集団 3 ^{c)}		
		本剤群 (185 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)	本剤群 (151 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)	本剤群 (102 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)
投与 24 週時	調整済み 変化量 ⁱ⁾	-5.62 ± 0.38 -5.61 ± 0.41	-4.23 ± 0.63	-7.05 ± 0.69	-5.40 ± 0.40 -5.38 ± 0.44	-4.36 ± 0.60	-7.17 ± 0.67	-5.08 ± 0.46 -5.08 ± 0.52	-4.31 ± 0.55	-7.06 ± 0.64
	本剤群と の群間差 ^{j)}	—	-1.39 [-2.85, 0.08]	1.44 [-0.15, 3.04]	—	-1.04 [-2.48, 0.39]	1.79 [0.20, 3.39]	—	-0.77 [-2.21, 0.66]	1.97 [0.32, 3.63]
投与 48 週時	調整済み 変化量 ⁱ⁾	-11.40 ± 0.59 -11.41 ± 0.63	-9.17 ± 0.96	-13.38 ± 1.09	-11.01 ± 0.62 -11.00 ± 0.68	-9.26 ± 0.92	-13.49 ± 1.06	-10.60 ± 0.75 -10.61 ± 0.85	-9.34 ± 0.89	-13.52 ± 1.07
	本剤群と の群間差 ^{j)}	—	-2.22 [-4.44, 0.00]	1.97 [-0.51, 4.46]	—	-1.75 [-3.95, 0.45]	2.48 [0.02, 4.99]	—	-1.26 [-3.58, 1.06]	2.91 [0.20, 5.62]
		集団 3-① ^{d)}			集団 3-② ^{e)}			集団 3-③ ^{f)}		
		本剤群 (61 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)	本剤群 (81 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)	本剤群 (66 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)
投与 24 週時	調整済み 変化量 ⁱ⁾	-4.90 ± 0.61 -4.98 ± 0.74	-4.38 ± 0.57	-7.15 ± 0.71	-4.08 ± 0.45 -4.05 ± 0.52	-4.30 ± 0.48	-7.04 ± 0.57	-5.82 ± 0.60 -5.89 ± 0.70	-4.35 ± 0.57	-7.06 ± 0.69
	本剤群と の群間差 ^{j)}	—	-0.53 [-2.21, 1.15]	2.17 [0.11, 4.23]	—	0.22 [-1.10, 1.53]	2.99 [1.44, 4.54]	—	-1.46 [-3.13, 0.20]	1.17 [-0.81, 3.15]
投与 48 週時	調整済み 変化量 ⁱ⁾	-10.85 ± 1.01 -10.95 ± 1.21	-9.44 ± 0.95	-13.75 ± 1.19	-9.25 ± 0.74 -9.26 ± 0.86	-9.33 ± 0.79	-13.52 ± 0.97	-12.22 ± 1.00 -12.29 ± 1.15	-9.40 ± 0.94	-13.52 ± 1.15
	本剤群と の群間差 ^{j)}	—	-1.41 [-4.18, 1.37]	2.80 [-0.59, 6.20]	—	0.08 [-2.09, 2.25]	4.26 [1.67, 6.84]	—	-2.82 [-5.58, -0.06]	1.24 [-2.02, 4.49]
		集団 3-④ ^{g)}			集団 4 ^{h)}					
		本剤群 (71 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)	本剤群 (22 例)	E/E 集団 (68 例 ^{k)})	P/E 集団 (68 例)			
投与 24 週時	調整済み 変化量 ⁱ⁾	-5.91 ± 0.56 -5.98 ± 0.66	-4.40 ± 0.56	-7.11 ± 0.67	-5.41 ± 0.83 -5.56 ± 1.05	-4.43 ± 0.47	-7.15 ± 0.60			
	本剤群と の群間差 ^{j)}	—	-1.51 [-3.09, 0.08]	1.13 [-0.75, 3.01]	—	-0.98 [-2.88, 0.91]	1.60 [-0.84, 4.03]			
投与 48 週時	調整済み 変化量 ⁱ⁾	-12.18 ± 0.94 -12.27 ± 1.09	-9.42 ± 0.92	-13.61 ± 1.13	-11.95 ± 1.34 -12.18 ± 1.72	-9.33 ± 0.77	-13.59 ± 1.03			
	本剤群と の群間差 ^{j)}	—	-2.76 [-5.38, -0.13]	1.34 [-1.80, 4.48]	—	-2.62 [-5.71, 0.47]	1.41 [-2.62, 5.45]			

本剤群: MT-1186-A01 試験において、本剤が 48 週間投与された群

E/E 集団: MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

P/E 集団: MCI186-19 試験の二重盲検期にプラセボが 24 週間投与され、その後の実薬期に静脈内投与製剤が 24 週間投与された集団

a)~h) 各集団の定義は、表 30 の脚注 a)~h)と同様

i) 本剤群の上段: 本剤群と E/E 集団との比較における MMRM による調整済み平均値±標準誤差

本剤群の下段: 本剤群と P/E 集団との比較における MMRM による調整済み平均値±標準誤差

j) 群間差 [95%信頼区間]

k) 傾向スコアの計算に必要な変数が欠落した 1 例を除く

- MCI186-19 試験において有効性の副次評価項目に設定していた%FVC³³⁾について、MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験におけるベースラインからの変化量を比較した結果は表 33 のとおりであり、投与 24 週時の MT-1186-A01 試験の各解析対象集団における本剤群の変化量は、MCI186-19 試験の E/E 集団及び P/E 集団と比較して、小さい傾向が認められた。また、投与 48 週時の MT-1186-A01 試験の各解析対象集団における本剤群の変化量は、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して同程度、P/E 集団と比較して小さい傾向が認められた。

33) ALS 患者では呼吸機能が保持された状態においても、球麻痺症状が進行した患者では、マウスピースを口にくわえることが困難である又は呼吸が漏れることで%FVC が低値になる可能性があることを踏まえ、MT-1186-A01 試験においては、%FVC は有効性評価項目ではなく、安全性評価項目として設定された。

表 33 MT-1186-A01 試験の各解析対象集団と MCI186-19 試験の%FVC のベースラインからの変化量

	本剤								静脈内投与製剤	
	MT-1186-A01 試験								MCI186-19 試験	
	本剤群								E/E 集団 ⁱ⁾ (68 例 ^{h)})	P/E 集団 ^{j)} (68 例)
	集団 1 ^{a)} (185 例)	集団 2 ^{b)} (151 例)	集団 3 ^{c)} (102 例)	集団 3-① ^{d)} (61 例)	集団 3-② ^{e)} (81 例)	集団 3-③ ^{f)} (66 例)	集団 3-④ ^{g)} (71 例)	集団 4 ^{h)} (22 例)		
ベース ライン	93.02±15.39 (185)	92.74±14.69 (151)	94.70±14.15 (102)	94.87±14.31 (61)	99.67±11.29 (81)	94.61±15.02 (66)	94.35±14.54 (71)	100.55±12.11 (22)	100.50±14.97 (68)	97.37±13.59 (68)
投与 4 週時	-1.33 ± 6.78 (179)	-1.06 ± 7.04 (146)	-0.73 ± 7.62 (98)	0.12±7.47 (60)	-0.69±7.10 (77)	-0.19±6.94 (63)	0.10±7.65 (67)	1.33 ± 7.91 (21)	-0.90 ± 6.27 (68)	-2.17 ± 9.08 (67)
投与 12 週時	-5.10±10.82 (174)	-4.80 ±11.31 (141)	-3.29 ±11.20 (95)	-2.07±11.72 (59)	-2.85±9.41 (75)	-2.95±11.33 (60)	-2.92±11.39 (65)	-1.71 ± 10.56 (21)	-4.73 ±10.15 (67)	-7.83 ±13.06 (65)
投与 24 週時	-10.12±14.08 (163)	-9.64 ±14.37 (134)	-7.31 ±13.42 (88)	-5.75±13.56 (56)	-5.87±11.99 (70)	-7.82±14.76 (56)	-8.24±13.48 (59)	-6.77 ± 14.69 (22)	-12.73±14.38 (67)	-16.67±17.30 (61)
投与 36 週時	-15.97±16.86 (142)	-15.29±16.07 (119)	-12.57±13.27 (77)	-12.59±13.78 (51)	-11.56±11.90 (64)	-12.93±12.76 (45)	-14.81±14.13 (52)	-14.68±13.66 (19)	-17.75±16.54 (59)	-23.69±23.28 (51)
投与 48 週時	-19.00±17.79 (123)	-18.39±17.03 (103)	-18.01±17.13 (71)	-18.68±16.91 (47)	-16.51±17.02 (59)	-17.30±18.25 (40)	-21.30±16.53 (46)	-17.94±16.72 (16)	-18.68±18.96 (50)	-28.21±22.55 (36)

単位: %, 平均値±標準偏差

ベースライン: ベースライン時の%FVC、投与 4～48 週時: %FVC のベースラインからの変化量

a)～h) 各集団の定義は、表 30 の脚注 a)～h) と同様

i) E/E 集団: MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

j) P/E 集団: MCI186-19 試験の二重盲検期にプラセボが 24 週間投与され、その後の実薬期に静脈内投与製剤が 24 週間投与された集団

k) 傾向スコアの計算に必要な変数が欠落した 1 例を除く

- 以上より、本剤の ALS 患者に対する有効性は、既承認薬である静脈内投与製剤と同程度であり、ALS における機能障害の進行抑制が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤について、静脈内投与製剤で認められた有効性と同様の有効性が認められることを確認するためには、本来であれば有効性評価におけるバイアスの可能性を最小限に抑えるため、プラセボ又は静脈内投与製剤群を同時対照として設定したランダム化比較試験を実施し、試験内での群間比較により本剤の有効性を評価することがより適切であった。しかしながら、ALS は重篤かつ致死性の神経変性疾患であり、静脈内投与製剤が使用可能な状況においてプラセボ対照試験を実施することは困難であったことは理解できる。また、静脈内投与製剤を対照とした非劣性試験により、ALSFRS-R スコアに基づく有効性評価を行うことは、ALS が希少な疾患であること等も考慮すると、実施可能性の点から限界があったことも理解できる。
- 本剤の投与量として、静脈内投与製剤と本剤とで曝露量が同程度になる用量を選択したこと (6.R.1 参照) に加え、上述の実施可能性の観点から踏まえて実施された MT-1186-A01 試験において、外部対照との比較ではあるものの MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の比較から、本剤群で MCI186-19 試験の P/E 集団よりも ALSFRS-R スコアの変化量の悪化の程度が小さい傾向が認められており、投与 24 週時までの評価においては MCI186-19 試験の E/E 集団との比較においても顕著な違いは認められていない。
- 外部対照との比較についてはランダム化された集団間の比較ではなく、異なる試験間の比較であるため、比較可能性等の観点から限界がある評価方法である。これによる本剤の有効性評価は未知の交絡等によるバイアスの影響を受けた可能性は否定できないものの、感度分析において結果の一貫性等が確認できたこと等を踏まえると、本剤の有効性は一定程度説明できているとみなせる。
- 以上の結果や、本剤は静脈内投与製剤と同じ有効成分を有する薬剤であることも考慮すると、ALS に対する本剤の有効性は示されていると判断できる。

- ・ 以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響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。

- ・ ALS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) における背景因子別の ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量は、表 34 のとおりであった。
- ・ 体重が中央値 (69.50 kg) より低い被験者、罹病期間が 1 年未満の被験者、診断の確度が高い被験者、%FVC が中央値 (93.0%) より低い被験者については、ALSFRS-R スコアの変化量が大きい傾向が認められたが、いずれの集団においてもベースラインから投与 24 週時まで、投与 24 週時から投与 48 週時までの変化量に違いは認められなかった。なお、一部の集団 (家族性 ALS、リルゾール併用なし、合併症なし) では対象例数が少なく評価が困難であった。
- ・ MT-1186-A01 試験と ALS 患者を対象とした静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験 (MCI186-19 試験) では、選択・除外基準等が異なり、ALSFRS-R スコアの変化量の定量的な比較は困難であるものの、MCI186-19 試験におけるプラセボ群の ALSFRS-R スコアの変化量についても、体重が中央値より低い被験者、罹病期間が 1 年未満の被験者、診断の確度が高い被験者、%FVC が中央値より低い被験者では、MT-1186-A01 試験と同様に ALSFRS-R スコアの変化量が大きい傾向³⁴⁾が認められた。
- ・ 上述のとおり、体重、罹病期間、診断の確度等の一部の集団間では ALSFRS-R スコアの変化量に差が認められたものの、当該部分集団解析結果は、背景因子による病態の進行の違いが影響した可能性が考えられ、背景因子による本剤の有効性の違いを反映したものではないと考える。

34) MCI186-19 試験のプラセボ群における ALSFRS-R スコアのベースラインから投与 24 週時までの変化量 (平均値±標準偏差) は、体重が中央値 (56.0 kg) より低い被験者 (31 例) では -7.5 ± 5.3 、中央値より高い被験者 (35 例) では -6.3 ± 4.5 、罹病期間が 1 年未満の被験者 (32 例) では -7.2 ± 5.3 、1 年以上の被験者 (34 例) では -6.5 ± 4.6 、診断が Definite の被験者 (21 例) では -8.7 ± 7.8 、Probable の被験者 (50 例) では -6.1 ± 5.6 、Probable laboratory supported の被験者 (27 例) では -4.0 ± 4.2 、%FVC が中央値 (97.4%) より低い被験者 (34 例) では -7.7 ± 5.2 、中央値より高い被験者 (32 例) では -6.0 ± 4.5 であった。

表 34 背景因子別の ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量 (MT-1186-A01 試験)

背景因子		ベースライン	投与 24 週時点		投与 48 週時点	
		ALSFRS-R スコア	ALSFRS-R スコア	ベースライン からの変化量	ALSFRS-R スコア	ベースライン からの変化量
性別	男性	40.1 ± 4.7 (119)	35.2 ± 6.8 (105)	-5.1 ± 4.8 (105)	30.9 ± 8.5 (90)	-9.7 ± 7.2 (90)
	女性	39.9 ± 4.2 (66)	34.7 ± 7.3 (63)	-5.3 ± 5.0 (63)	30.0 ± 8.5 (49)	-10.3 ± 6.3 (49)
年齢	65 歳未満	40.2 ± 4.5 (120)	35.2 ± 6.7 (107)	-5.4 ± 4.8 (107)	30.6 ± 8.1 (90)	-10.0 ± 6.7 (90)
	65 歳以上	39.7 ± 4.6 (65)	34.8 ± 7.4 (61)	-4.9 ± 5.1 (61)	30.6 ± 9.2 (49)	-9.6 ± 7.3 (49)
体重 ^{a)}	69.50 kg 以下	40.5 ± 4.0 (93)	34.8 ± 7.3 (84)	-5.9 ± 4.9 (84)	29.4 ± 8.7 (69)	-11.4 ± 6.4 (69)
	69.50 kg 超	39.5 ± 4.9 (92)	35.2 ± 6.6 (84)	-4.5 ± 4.8 (84)	31.8 ± 8.1 (70)	-8.4 ± 7.0 (70)
罹病期間	1 年未満	39.9 ± 5.5 (48)	33.1 ± 8.1 (41)	-7.6 ± 5.3 (41)	27.6 ± 10.0 (30)	-13.5 ± 6.6 (30)
	1 年以上	40.0 ± 4.2 (137)	35.6 ± 6.5 (127)	-4.4 ± 4.5 (127)	31.4 ± 7.9 (109)	-8.9 ± 6.6 (109)
初発症状	球症状	40.4 ± 4.5 (37)	35.0 ± 6.9 (36)	-5.6 ± 5.2 (36)	29.5 ± 8.5 (31)	-11.0 ± 8.0 (31)
	四肢症状	39.9 ± 4.5 (148)	35.0 ± 7.0 (132)	-5.1 ± 4.8 (132)	30.9 ± 8.5 (108)	-9.6 ± 6.5 (108)
El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準	Definite	38.8 ± 4.6 (45)	33.3 ± 7.1 (40)	-5.8 ± 5.3 (40)	27.7 ± 9.5 (32)	-11.3 ± 7.5 (32)
	Probable	40.1 ± 4.8 (78)	34.8 ± 7.5 (71)	-5.6 ± 5.1 (71)	30.2 ± 8.9 (58)	-10.8 ± 7.4 (58)
	Probable laboratory supported	40.5 ± 4.0 (50)	35.9 ± 5.8 (46)	-4.5 ± 4.3 (46)	32.7 ± 6.1 (39)	-7.8 ± 5.0 (39)
	Possible	42.2 ± 3.5 (12)	38.5 ± 5.9 (11)	-3.5 ± 4.2 (11)	34.1 ± 7.8 (10)	-7.9 ± 6.5 (10)
ALS の診断	孤発性 ALS	40.1 ± 4.5 (177)	35.3 ± 6.7 (161)	-5.0 ± 4.8 (161)	30.9 ± 8.2 (134)	-9.7 ± 6.7 (134)
	家族性 ALS	38.1 ± 4.1 (8)	28.9 ± 9.5 (7)	-9.3 ± 5.6 (7)	22.6 ± 13.3 (5)	-14.8 ± 9.5 (5)
ALSFRS-R スコア ^{a)}	41.0 以下	37.3 ± 3.8 (110)	31.8 ± 6.6 (96)	-5.6 ± 5.2 (96)	27.2 ± 8.4 (74)	-10.2 ± 7.2 (74)
	41.0 超	43.9 ± 1.6 (75)	39.3 ± 4.8 (72)	-4.6 ± 4.3 (72)	34.5 ± 6.8 (65)	-9.5 ± 6.5 (65)
%FVC ^{a)}	93.0 以下	39.0 ± 5.1 (95)	33.1 ± 7.1 (85)	-6.3 ± 5.0 (85)	28.6 ± 8.6 (68)	-11.2 ± 7.2 (68)
	93.0 超	41.0 ± 3.6 (90)	37.0 ± 6.2 (83)	-4.1 ± 4.4 (83)	32.5 ± 8.0 (71)	-8.6 ± 6.4 (71)
リルゾールの併用	あり	40.1 ± 4.6 (161)	35.1 ± 7.1 (147)	-5.3 ± 5.0 (147)	30.4 ± 8.6 (126)	-10.1 ± 7.0 (126)
	なし	39.3 ± 4.2 (24)	34.8 ± 6.0 (21)	-4.8 ± 3.8 (21)	32.7 ± 6.8 (13)	-7.7 ± 4.7 (13)
本薬の静脈内投与製剤の投与歴	あり	40.7 ± 3.8 (34)	35.8 ± 6.7 (29)	-5.6 ± 5.8 (29)	31.6 ± 9.6 (22)	-10.0 ± 8.0 (22)
	なし	39.8 ± 4.7 (151)	34.9 ± 7.0 (139)	-5.1 ± 4.7 (139)	30.4 ± 8.3 (117)	-9.9 ± 6.7 (117)
併用療法	あり	39.6 ± 4.2 (44)	35.1 ± 6.9 (41)	-4.7 ± 5.2 (41)	30.0 ± 9.2 (34)	-10.1 ± 8.1 (34)
	なし	40.1 ± 4.6 (141)	35.0 ± 7.0 (127)	-5.4 ± 4.8 (127)	30.8 ± 8.3 (105)	-9.8 ± 6.5 (105)
合併症	あり	39.8 ± 4.6 (165)	34.8 ± 7.0 (149)	-5.3 ± 5.0 (149)	30.3 ± 8.6 (124)	-10.0 ± 7.0 (124)
	なし	41.4 ± 3.4 (20)	36.8 ± 6.1 (19)	-4.4 ± 3.9 (19)	33.1 ± 6.9 (15)	-8.9 ± 5.8 (15)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 中央値により層別

以上より申請者は、本剤の有効性に影響を与える明確な因子は特定されなかったことから、本剤は背景因子によらず有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、ALS の予後不良につながる因子として呼吸障害発症、栄養状態不良、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の definite に該当すること等が知られていること（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 南江堂; 2013）を踏まえると、体重、罹病期間、診断の確度等の要因が ALSFRS-R スコアの変化量に影響したとの説明は妥当であると判断し、本剤の有効性に影響を与える明確な因子は特定されなかったとの申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、ALS 患者を対象に本剤を投与した国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）と ALS 患者を対象に静脈内投与製剤を投与した臨床試験成績に基づき、本剤の安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ALS 患者における本剤の安全性プロファイルについて、本剤の MT-1186-A01 試験（24 週時点の間データ）、静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験（MCI186-19 試験）²⁹⁾、及びプラセボ対照試

験（MCI186-16 試験³⁵⁾、MCI186-18 試験³⁶⁾及び MCI186-19 試験³⁷⁾）から構成される統合データセット（安全性統合解析集団）の投与 24 週時までのデータにおける有害事象³⁷⁾の発現状況は表 35 のとおりであった。MT-1186-A01 試験の本剤群における有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、MCI186-19 試験及び安全性統合解析集団における静脈内投与製剤群又はプラセボ群よりも低く、個別の事象についても本剤投与時に発現割合が高い有害事象は認められなかったことから、本剤の安全性に大きな懸念は認められなかった。

表 35 本剤及び静脈内投与製剤の臨床試験における有害事象^{a)}の発現状況（投与 24 週時、安全性解析対象集団）

	本剤	静脈内投与製剤			
	MT-1186-A01 試験	MCI186-19 試験		安全性統合解析集団 ^{b)}	
	本剤群	静脈内投与製剤群	プラセボ群	静脈内投与製剤群	プラセボ群
評価例数	185	69	68	184	184
すべての有害事象	126 (68.1)	58 (84.1)	57 (83.8)	161 (87.5)	160 (87.0)
死亡に至った有害事象	3 (1.6)	0	0	4 (2.2)	2 (1.1)
重篤な有害事象 ^{c)}	9 (4.9)	11 (15.9)	16 (23.5)	32 (17.4)	41 (22.3)
投与中止に至った有害事象	2 (1.1)	0	2 (2.9)	4 (2.2)	10 (5.4)
主な有害事象					
頭痛	11 (5.9)	4 (5.8)	4 (5.9)	14 (7.6)	9 (4.9)
背部痛	10 (5.4)	4 (5.8)	1 (1.5)	7 (3.8)	8 (4.3)
便秘	9 (4.9)	8 (11.6)	7 (10.3)	23 (12.5)	24 (13.0)
不眠症	7 (3.8)	4 (5.8)	4 (5.9)	14 (7.6)	15 (8.2)
挫傷	6 (3.2)	13 (18.8)	8 (11.8)	27 (14.7)	16 (8.7)
上気道感染	5 (2.7)	7 (10.1)	3 (4.4)	11 (6.0)	6 (3.3)
上咽頭炎	4 (2.2)	3 (4.3)	5 (7.4)	27 (14.7)	29 (15.8)
湿疹	2 (1.1)	5 (7.2)	2 (2.9)	12 (6.5)	4 (2.2)
接触皮膚炎	2 (1.1)	8 (11.6)	3 (4.4)	11 (6.0)	6 (3.3)
筋力低下	2 (1.1)	0	1 (1.5)	8 (4.3)	10 (5.4)
歩行障害	0	0	0	23 (12.5)	17 (9.2)
嚥下障害	0	8 (11.6)	9 (13.2)	18 (9.8)	21 (11.4)

発現例数（発現割合（%））

a) ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-16 試験、MCI186-18 試験及び MCI186-19 試験

c) 死亡を含む

- 長期投与時の安全性について、MT-1186-A01 試験の本剤群と MCI186-19 試験の E/E 集団の有害事象³⁷⁾の発現状況は表 36 のとおりであった。MT-1186-A01 試験の本剤群において、死亡に至った有害事象は 5 例（肺炎 2 例、糖尿病性ケトアシドーシス、自殺既遂、呼吸不全各 1 例）であり、死亡を含む重篤な有害事象は 16 例（死亡例 5 例及び転倒・拘束性肺疾患・膝蓋骨骨折・骨盤痛、転倒・疼痛・低ナトリウム血症、肺炎、COVID-19、蜂巣炎、上気道感染、筋痙攣、心房細動、上室性頻脈、胸水、下肢骨折各 1 例）に認められたものの、いずれの事象も本剤との因果関係は否定され、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して、その発現割合は高くはなかった。また、MT-1186-A01 試験

- 35) 日本人 ALS 患者 (El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「Definite」、「Probable」又は「Probable-laboratory-supported」に該当し、ALS 重症度分類 1 度又は 2 度、%FVC 70%以上、同意取得時に ALS を発症して 3 年以内の患者) を対象に、静脈内投与製剤の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、プラセボ又は静脈内投与製剤 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は、2 週間の連日投与とそれに続く 2 週間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、同じ用法・用量による 2 週間のうち計 10 日間の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間からなるクールを 5 回繰り返した（第 2～6 クール）。
- 36) 日本人 ALS 患者 (ALS 重症度分類 3 度に該当する患者) を対象に、静脈内投与製剤の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、プラセボ又は静脈内投与製剤 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注すると設定された。投与期間は、2 週間の連日投与とそれに続く 2 週間の休薬期間を第 1 クールとし、第 1 クール終了後に、同じ用法・用量による 2 週間のうち計 10 日間の投与とそれに続く 2 週間の休薬期間からなるクールを 5 回繰り返した（第 2～6 クール）。
- 37) 静脈内投与製剤の MCI186-16 試験、MCI186-18 試験及び MCI186-19 試験では、本剤の MT-1186-A01 試験と異なり、ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象は有害事象として収集されていなかったことから、本剤と静脈内投与製剤における有害事象の発現状況の比較においては、ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除いた事象にて比較検討がなされた。

の本剤群において、投与中止に至った有害事象は3例（肺炎・低血圧・気管支分泌物貯留・脱水・下痢、振戦、肺炎各1例）に認められ、このうち振戦は本剤との因果関係は否定されなかったものの、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。また、個別の事象について、MCI186-19試験のE/E集団と比較して、MT-1186-A01試験の本剤群で発現割合が著しく高い有害事象は認められなかった。

表 36 本剤及び静脈内投与製剤の臨床試験における有害事象^{a)}の発現状況
(投与48週時、安全性解析対象集団)

	本剤	静脈内投与製剤
	MT-1186-A01試験	MCI186-19試験
	本剤群	E/E集団 ^{b)}
評価例数	185	69
すべての有害事象	157 (84.9)	67 (97.1)
死亡に至った有害事象	5 (2.7)	2 (2.9)
重篤な有害事象 ^{c)}	16 (8.6)	26 (37.7)
投与中止に至った有害事象	3 (1.6)	0
主な有害事象		
便秘	25 (13.5)	14 (20.3)
背部痛	16 (8.6)	6 (8.7)
不眠症	14 (7.6)	7 (10.1)
頭痛	13 (7.0)	4 (5.8)
挫傷	10 (5.4)	19 (27.5)
発疹	10 (5.4)	1 (1.4)
上気道感染	8 (4.3)	9 (13.0)
関節痛	7 (3.8)	5 (7.2)
上咽頭炎	6 (3.2)	12 (17.4)
下痢	6 (3.2)	4 (5.8)
皮膚擦過傷	5 (2.7)	5 (7.2)
接触皮膚炎	2 (1.1)	11 (15.9)
湿疹	2 (1.1)	9 (13.0)
そう痒症	2 (1.1)	5 (7.2)
筋肉痛	2 (1.1)	4 (5.8)
胃炎	2 (1.1)	4 (5.8)
創傷	1 (0.5)	4 (5.8)
嚥下障害	0	13 (18.8)
呼吸障害	0	7 (10.1)

発現例数（発現割合（％））

a) ALSの病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-19試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が48週間投与された集団

c) 死亡を含む

- MT-1186-A01試験の本剤群とMCI186-19試験のE/E集団の投与クール別の有害事象³⁷⁾の発現状況は表37のとおりであり、MCI186-19試験のE/E集団と比較して、MT-1186-A01試験の本剤群で有害事象の発現割合が著しく高い投与クールは認められなかった。

表 37 本剤及び静脈内投与製剤の臨床試験における投与クール別の有害事象^{a)}の発現状況（投与 48 週時、安全性解析対象集団）

投与クール	本剤			静脈内投与製剤		
	MT-1186-A01 試験			MCI186-19 試験		
	本剤群			E/E 集団 ^{b)}		
	評価例数	すべての有害事象	重篤な有害事象 ^{c)}	評価例数	すべての有害事象	重篤な有害事象 ^{c)}
第 1 クール	185	60 (32.4)	2 (1.1)	69	22 (31.9)	1 (1.4)
第 2 クール	183	34 (18.6)	0	69	18 (26.1)	1 (1.4)
第 3 クール	181	32 (17.7)	0	68	19 (27.9)	1 (1.5)
第 4 クール	175	44 (25.1)	3 (1.7)	68	17 (25.0)	2 (2.9)
第 5 クール	170	40 (23.5)	1 (0.6)	68	16 (23.5)	0
第 6 クール	168	34 (20.2)	3 (1.8)	68	25 (36.8)	6 (8.8)
第 7 クール	160	36 (22.5)	2 (1.3)	65	26 (40.0)	4 (6.2)
第 8 クール	155	21 (13.5)	3 (1.9)	64	20 (31.3)	4 (6.3)
第 9 クール	153	29 (19.0)	0	63	17 (27.0)	4 (6.3)
第 10 クール	147	25 (17.0)	0	60	17 (28.3)	3 (5.0)
第 11 クール	143	23 (16.1)	3 (2.0)	58	23 (39.7)	4 (6.9)
第 12 クール	141	26 (18.4)	0	54	14 (25.9)	4 (7.4)

発現例数（発現割合（%））

a) ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

c) 死亡を含む

機構は、今般提出された臨床試験成績からは、静脈内投与製剤と比較して ALS 患者に対する本剤投与時に新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等を踏まえると、静脈内投与製剤の安全性情報も踏まえた適正な注意喚起の下で使用されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、本剤の投与経験は限られていることに加えて、本剤は静脈内投与製剤の投与が困難な患者（筋萎縮に伴い血管の確保が困難な患者等）にも長期投与されると想定されること、筋萎縮及び呼吸機能が低下した患者も含め、腎機能障害、肝機能障害、血液障害及び呼吸器障害に注意を要することを考慮すると、本剤の長期投与時の安全性について製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

なお、次項以降において、個別の事象として、腎機能障害関連の有害事象、肝機能障害関連の有害事象、血液障害関連の有害事象、呼吸器障害関連の有害事象、神経毒性関連の有害事象について、引き続き検討³⁸⁾する（7.R.3.2～7.R.3.6）。

7.R.3.2 腎機能障害関連の有害事象について

機構は、静脈内投与製剤の添付文書において腎機能障害に関する注意喚起がなされていることから、本剤投与による腎機能障害関連の有害事象の発現リスク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。

- ALS 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）と ALS 患者を対象とした静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験（MCI186-19 試験）における腎機能障害関連の有害事象³⁹⁾の発現状況は、表 38 のとおりであった。
- MT-1186-A01 試験では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。個別の事象について、静脈内投与製剤の MCI186-19 試験では認められなかった尿閉が MT-1186-A01 試験の本剤群 4 例（中等度 3 例、軽度 1 例）に認められたが、いずれも重篤な有害事象ではなく、本

38) 個別の有害事象を検討するに当たり、MT-1186-A01 試験では播種性血管内凝固関連の有害事象（MedDRA PT「播種性血管内凝固」）、横紋筋融解症関連の有害事象（MedDRA SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー（狭域）」、ショック・アナフィラキシーショック関連の有害事象（MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」、PT「過敏症」、PT「薬物過敏症」）は認められなかった。

39) MedDRA SOC「腎および尿路障害」（ただし、HLGT「尿道障害（結石を除く）」、「尿石症」を除く）、HLGT「腎尿路系検査および尿検査」、PT「ネフローゼ症候群」、「血中アルブミン」、「血中アルブミン異常」、「血中アルブミン減少」、「低アルブミン血症」、「総蛋白異常」、「総蛋白減少」に該当する有害事象

剤との因果関係は否定された。その他の事象について、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して本剤群で発現割合が著しく高い有害事象は認められなかった。

- また、MT-1186-A01 試験の本剤群において、急性腎不全及びネフローゼ症候群は認められなかった。

表 38 本剤及び静脈内投与製剤における腎機能障害関連の有害事象^{a)}の発現状況
(投与 48 週時、安全性解析対象集団)

	本剤	静脈内投与製剤
	MT-1186-A01 試験	MCI186-19 試験
	本剤群	E/E 集団 ^{b)}
評価例数	185	69
すべての有害事象	12 (6.5)	5 (7.2)
重篤な有害事象 ^{c)}	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
主な有害事象		
尿閉	4 (2.2)	0
ケトン尿	1 (0.5)	0
下部尿路症状	1 (0.5)	0
緊張性膀胱	1 (0.5)	0
膀胱癌縮	1 (0.5)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	0
尿中結晶陽性	1 (0.5)	0
頻尿	1 (0.5)	2 (2.9)
血尿	1 (0.5)	1 (1.4)
排尿困難	0	1 (1.4)
夜間頻尿	0	1 (1.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a) ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

c) 死亡を含む

- MT-1186-A01 試験の本剤群において、臨床的に意味のある異常として規定された腎機能検査異常⁴⁰⁾が認められた被験者は、BUN 増加 2 例のみであり、いずれの被験者においてもスクリーニング時又はベースライン時に BUN が既に高値を示しており、本剤投与後にスクリーニング時又はベースライン時よりも BUN が高くなる傾向は認められなかった。また、MT-1186-A01 試験では、血清クレアチニン値に関する腎機能検査異常が認められた被験者はいなかった。
- 以上より、本剤投与時に腎機能障害関連の新たな安全性上の懸念は認められていないことから、添付文書において静脈内投与製剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤投与に際して新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、静脈内投与製剤投与時と比較して、本剤投与時に腎機能障害関連の新たな安全性上の懸念は認められていないとする申請者の説明に大きな問題はないと考えるものの、ALS 患者に対する本剤の投与経験は限られていること等から、腎機能障害関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 肝機能障害関連の有害事象について

機構は、静脈内投与製剤の添付文書において肝機能障害に関する注意喚起がなされていることから、本剤投与による肝機能障害関連の有害事象の発現リスク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。

40) BUN: 30mg/dL 以上、血清クレアチニン値: 2 mg/dL 以上

- ALS 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) と ALS 患者を対象とした静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験 (MCI186-19 試験) における肝機能障害に関連する有害事象⁴¹⁾の発現状況は、表 39 のとおりであった。
- MT-1186-A01 試験では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。個別の事象について、静脈内投与製剤の MCI186-19 試験では認められなかった AST 増加及び/又は ALT 増加が MT-1186-A01 試験の本剤群で 4 例 (AST 増加・ALT 増加 2 例、AST 増加 2 例) に認められた。その重症度は、AST 増加 1 例 (中等度) 以外は軽度であり、いずれの事象も重篤な有害事象ではなかった。その他の事象について、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して本剤群で発現割合が著しく高い事象は認められなかった。

表 39 本剤及び静脈内投与製剤における肝機能障害関連の有害事象^{a)}の発現状況
(投与 48 週時、安全性解析対象集団)

	本剤	静脈内投与製剤
	MT-1186-A01 試験	MCI186-19 試験
	本剤群	E/E 集団 ^{b)}
評価例数	185	69
すべての有害事象	8 (4.3)	2 (2.9)
重篤な有害事象 ^{c)}	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
主な有害事象		
AST 増加	4 (2.2)	0
ALT 増加	2 (1.1)	0
肝機能異常	1 (0.5)	1 (1.4)
薬物性肝障害	1 (0.5)	1 (1.4)
肝機能検査値上昇	1 (0.5)	0
肝酵素上昇	1 (0.5)	0
肝機能検査異常	0	1 (1.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a) ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

c) 死亡を含む

- MT-1186-A01 試験の本剤群において、臨床的に意味のある異常として規定された肝機能検査異常⁴²⁾が認められた被験者は、総ビリルビン増加 1 例のみであり、ベースライン時に総ビリルビンが既に高値を示しており、本剤投与後にベースライン時よりも総ビリルビンが高くなる傾向は認められなかった。また、MT-1186-A01 試験では AST、ALT 及び ALP の肝機能検査異常が認められた被験者はいなかった。
- 以上より、本剤投与時に肝機能障害関連の新たな安全性上の懸念は認められていないことから、添付文書において静脈内投与製剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤投与に際して新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、静脈内投与製剤投与時と比較して、本剤投与時に肝機能障害関連の新たな安全性上の懸念は認められていないとする申請者の説明に大きな問題はないと考えるものの、ALS 患者に対する本剤の投与経験は限られていること等から、肝機能障害関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

41) MedDRA HLGT 「肝および胆道系障害」、HLT 「肝機能検査」に該当する有害事象

42) AST: 基準値上限の 3 倍以上、ALT: 基準値上限の 3 倍以上、ALP: 400 U/L 超、総ビリルビン: 2.0 mg/dL

7.R.3.4 血液障害関連の有害事象について

機構は、静脈内投与製剤の添付文書において血液障害に関する注意喚起がなされていることから、本剤投与による血液障害関連の有害事象の発現リスク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。

- ALS 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) と ALS 患者を対象とした静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験 (MCI186-19 試験) における血液障害に関連する有害事象⁴³⁾の発現状況は、表 40 のとおりであった。
- MT-1186-A01 試験では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。個別の事象について、本剤群では、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して発現割合が著しく高い有害事象は認められず、本剤群において発現した有害事象 (白血球減少症、貧血、血小板数減少各 1 例) は、いずれも本剤との因果関係は否定された。

表 40 本剤及び静脈内投与製剤における血液障害関連の有害事象^{a)}の発現状況
(投与 48 週時、安全性解析対象集団)

	本剤	静脈内投与製剤
	MT-1186-A01 試験 本剤群	MCI186-19 試験 E/E 集団 ^{b)}
評価例数	185	69
すべての有害事象	3 (1.6)	2 (2.9)
重篤な有害事象 ^{c)}	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
主な有害事象		
白血球減少症	1 (0.5)	0
貧血	1 (0.5)	0
血小板数減少	1 (0.5)	0
白血球数減少	0	1 (1.4)
白血球数増加	0	1 (1.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a) ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

c) 死亡を含む

- MT-1186-A01 試験の本剤群において、臨床的に意味のある異常として規定された血液学的検査異常⁴⁴⁾が認められた被験者は、血小板数 (低値) 2 例、ヘモグロビン減少 1 例であった。血小板数 (低値) 2 例は既にベースライン時に基準値未満 (ただし、100,000/mm³ 超) であり、ヘモグロビン減少 1 例は臨床的に意味のある異常に該当したのは 1 時点のみであり、持続的な減少は認められなかった。
- 以上より、本剤投与時に血液障害関連の新たな安全性上の懸念は認められていないことから、添付文書において静脈内投与製剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤投与に際して新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、静脈内投与製剤投与時と比較して、本剤投与時に血液障害関連の新たな安全性上の懸念は認められていないとする申請者の説明に大きな問題はないと考え

43) MedDRA HLGT「非溶血性貧血と骨髓抑制」、「血液学的障害 NEC」、「溶血およびその関連状態」、「血小板障害」、「赤血球障害」、「脾臓、リンパ節および細網内皮系障害」、「白血球障害」、「凝固障害および出血性素因 (血小板減少性を除く)」、「血液学的検査 (血液型検査を含む)」、「ただし、「血液型検査および交差適合検査」を除く) に該当する有害事象

44) ヘマトクリット減少 (37%以下かつベースラインから 3 パーセントポイントの減少 (男)、32%以下かつベースラインから 3 パーセントポイントの減少 (女))、ヘモグロビン減少 (11.5 g/dL 以下 (男)、9.5 g/dL 以下 (女))、白血球数 (低値): 2,800/mm³ 以下、白血球数 (高値): 16,000/mm³ 以上、血小板数 (低値): 100,000/mm³ 以下、血小板数 (高値): 700,000/mm³ 以上

るものの、ALS 患者に対する本剤の投与経験は限られていること等から、血液障害関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5 呼吸器障害関連の有害事象について

機構は、静脈内投与製剤の添付文書において呼吸器障害に関する注意喚起がなされていることから、本剤投与による呼吸器障害関連の有害事象の発現リスク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。

- ALS 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) と ALS 患者を対象とした静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験 (MCI186-19 試験) における呼吸器障害に関連する有害事象⁴⁵⁾の発現状況は、表 41 のとおりであった。
- MT-1186-A01 試験では、重篤な有害事象が 3 例 (胸水、呼吸不全、拘束性肺疾患各 1 例)、投与中止に至った有害事象が 1 例 (気管支分泌物貯留) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。個別の事象について、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して MT-1186-A01 試験の本剤群では咳嗽の発現が多い傾向が認められたが、その重症度は中等度が 1 例、軽度が 6 例であり、いずれも重篤な有害事象ではなく、本剤との因果関係は否定された。その他の事象について、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して、本剤群で発現割合が著しく高い事象は認められなかった。

表 41 本剤及び静脈内投与製剤における呼吸器障害関連の有害事象^{a)}の発現状況
(投与 48 週時、安全性解析対象集団)

	本剤	静脈内投与製剤
	MT-1186-A01 試験 本剤群	MCI186-19 試験 E/E 集団 ^{b)}
評価例数	185	69
すべての有害事象	27 (14.6)	15 (21.7)
重篤な有害事象 ^{c)}	3 (1.6)	9 (13.0)
投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0
主な有害事象		
咳嗽	7 (3.8)	1 (1.4)
呼吸困難	3 (1.6)	1 (1.4)
鼻閉	3 (1.6)	1 (1.4)
睡眠時無呼吸症候群	3 (1.6)	0
気管支分泌物貯留	2 (1.1)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	2 (2.9)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	2 (2.9)
呼吸障害	0	7 (10.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

c) 死亡を含む

- また、間質性肺疾患に関する有害事象⁴⁶⁾の発現状況について、MT-1186-A01 試験の本剤群で拘束性肺疾患が 1 例認められ、重篤な有害事象と判断されたものの、本剤との因果関係は否定されており、転帰は回復であった。
- 以上より、本剤投与時に呼吸器障害関連の有害事象が安全性上大きな問題となる可能性は低いと考える。

45) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(ただし、HLGT「先天性呼吸器障害」、「新生児呼吸器障害」、「呼吸器系新生物」を除く)、HLGT「呼吸器系検査(血液ガス検査を除く)」、HLT「血液ガスおよび pH 検査」に該当する有害事象

46) MedDRA SMQ 間質性肺疾患 (広域)

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、静脈内投与製剤投与時と比較して、本剤投与時に呼吸器障害関連の新たな安全性上の懸念は認められていないとする申請者の説明に大きな問題はないと考えるものの、ALS 患者に対する本剤の投与経験は限られていること等から、呼吸器障害関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.6 神経毒性関連の有害事象について

機構は、非臨床試験において神経毒性所見が認められていることを踏まえ、臨床試験における神経毒性関連の有害事象の発現状況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。

- ALS 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) と ALS 患者を対象とした静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験 (MCI186-19 試験) における神経毒性に関連する有害事象⁴⁷⁾の発現状況は、表 42 のとおりであった。
- MT-1186-A01 試験では、重篤な有害事象が 1 例 (筋痙直)、投与中止に至った有害事象が 1 例 (振戦) に認められた。このうち、振戦は本剤との因果関係は否定されなかったものの、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。個別の事象について、MT-1186-A01 試験では、頭痛が 13 例、浮動性めまいが 7 例と比較的発現が多く、このうち頭痛 4 例及び浮動性めまい 5 例で本剤との因果関係は否定されなかったものの、その重症度は浮動性めまいの 1 例が中等度、その他は軽度であり、いずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。その他の事象について、MCI186-19 試験の E/E 集団と比較して本剤群で発現割合が著しく高い事象は認められなかった。
- 以上より、本剤投与時に神経毒性関連の有害事象が安全性上大きな問題となる可能性は低いと考える。

表 42 本剤及び静脈内投与製剤における神経毒性関連の有害事象^{a)}の発現状況
(投与 48 週時、安全性解析対象集団)

	本剤	静脈内投与製剤
	MT-1186-A01 試験 本剤群	MCI186-19 試験 E/E 集団 ^{b)}
評価例数	185	69
すべての有害事象	32 (17.3)	10 (14.5)
重篤な有害事象 ^{c)}	1 (0.5)	3 (4.3)
投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0
主な有害事象		
頭痛	13 (7.0)	4 (5.8)
浮動性めまい	7 (3.8)	2 (2.9)
体位性めまい	3 (1.6)	0
筋痙直	2 (1.1)	0
会話障害	1 (0.5)	3 (4.3)
感覚鈍麻	1 (0.5)	2 (2.9)

発現例数 (発現割合 (%))

a) ALS の病態の進行による症状の変動に関する事象を除く

b) MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団

c) 死亡を含む

47) MedDRA SOC「神経系障害」(ただし、HLGT「中枢神経系感染および炎症」、「中枢神経系血管障害」、「先天性および周産期性神経学的異常」、「脳症」、「頭蓋内圧亢進および水頭症」を除く)、HLT「中枢神経系炎症性疾患 NEC」、「脊髄炎(感染性を含む)」、「髄膜炎 NEC」、「脳炎 NEC」、「脳症 NEC」及び HLGT「神経学、特殊感覚および精神医学的検査」に該当する有害事象

機構は、提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤投与時に神経毒性に関連する有害事象が臨床で大きな問題となる可能性は低いとする申請者の説明について了承した。

7.R.4 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、以下のように説明した。

- ALS は、脳及び脊髄の運動ニューロンが選択的に変性・消失し、運動機能の喪失を引き起こす進行性の神経変性疾患である。ほとんどの患者が日常生活動作の支援を必要とし、疾患が進行すると呼吸困難になり、最終的に呼吸不全に至り、呼吸不全が ALS における主な死因とされる (Lancet 2011; 377: 942-55)。
- ALS の治療薬として、本邦では、1999 年に錠剤であるリルゾールが、2015 年に本薬の静脈内投与製剤がそれぞれ承認されている。
- リルゾールは、グルタミン酸遊離阻害作用等により神経細胞保護作用を発現すると考えられており、本邦の ALS 診療ガイドラインにおいて、死亡あるいは人工呼吸器装着のための挿管又は気管切開までの期間を生存期間と定義した場合、その期間を 2~3 カ月延長する効果を有することから、ALS の病態進展を抑制する薬剤として年齢や病勢進展の程度に関わりなく使用が推奨されている (筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 南江堂; 2013)。しかしながら、リルゾールの国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目として設定された「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間についてプラセボに対するリルゾールの優越性は示されていない。また、運動機能や筋力に対する改善又は進行抑制効果は認められていないことから、運動機能や筋力に対する改善効果は期待し難いとされていることに対して同意を得た上で継続投与することが推奨されており、努力性肺活量 60%未満に低下している患者には投与を行わないこととされている (筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013. 南江堂; 2013)。
- 本薬の静脈内投与製剤は、臨床試験において有効性の評価項目である ALSFRS-R スコアを用いて ALS の機能障害の進行抑制が示されているものの、長期にわたり頻回に点滴静注を必要とするため、患者、介護者及び医療従事者にとって大きな負担となるとともに、筋萎縮に伴い血管の確保が難しくなり、投与が継続困難な患者がいると考えられること、注射剤という侵襲性が高い製剤であること等から、より利便性の高い製剤の開発が望まれている。
- 本剤は、本薬を経口投与可能とした液剤であり、ALS 患者は嚥下困難を伴うことが多いことを考慮し、経口固形製剤ではなく服用しやすい内用懸濁液剤として開発された。ALS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験) の成績等から、本剤の有効性及び安全性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえると、負担が少なく、幅広い患者に使用できる新たな治療選択肢になると考える。また、本剤は、経口投与が困難となった場合には、経鼻胃管又は胃瘻チューブを用いた経管投与が可能である (7.R.6 参照)。
- 本剤と他の ALS 治療薬との併用について、MT-1186-A01 試験において本剤とリルゾールの併用の有無で有効性に大きな影響は認められておらず (7.R.2.2 参照)、安全性についても临床上問題となる懸念は認められなかったことから、本剤とリルゾールを併用することに大きな問題はないと考える。

機構は、今般提出された臨床試験成績等を踏まえると、既存の ALS に対する治療薬とは投与経路や剤形が異なり、経口投与可能な内用懸濁液剤である本剤を、ALS に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供する意義はあると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

ALS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）の成績等から、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えなく（7.R.2 参照）、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能である（7.R.3 参照）。したがって、申請者が提案するように、本剤の効能・効果を、静脈内投与製剤の効能・効果と同様に「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」とすることに大きな問題はないと考えるが、本剤の効能・効果については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、臨床試験成績を踏まえ、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明した。

- ・ 本薬の経口投与時と静脈内投与時の薬物動態データを用いて、静脈内投与製剤の既承認用量（60 mg）に対して同程度の曝露量（AUC）が得られる本剤の用量は 105 mg と推定されたことから、本剤（105 mg）と静脈内投与製剤（60 mg）の薬物動態を比較検討した結果、静脈内投与製剤と比較して本剤の C_{max} がやや高かったものの、AUC は両製剤で同程度であった（6.R.1 参照）。
- ・ 上記の検討を踏まえ、ALS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）では、本剤の用量を 105 mg とし、静脈内投与製剤と同様に、投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す用法・用量を設定した。本剤を 48 週間経口投与したときの安全性及び有効性を検討した結果、安全性については、臨床上問題となるような懸念は特段認められておらず（7.R.3 参照）、ALSFRS-R スコアを用いた評価により有効性も示されていると考える（7.R.2 参照）。
- ・ ただし、本剤は食事の影響により曝露量が低下することから（6.R.2 参照）、MT-1186-A01 試験では本剤の投与と食事のタイミングを規定しており、本剤の投与に当たり食事の規定を遵守することが重要であることから、添付文書や資材等により本剤の投与タイミングに関する注意喚起を行うこととする。
- ・ なお、臨床現場では静脈内投与製剤から本剤、又は本剤から静脈内投与製剤への切替えが想定される。本薬の経口（表 16）又は静脈内（臨床薬理 1998; 29: 863-76）の連日投与において顕著な薬物動態の蓄積性は認められなかったこと、MT-1186-A01 試験⁴⁸⁾では静脈内投与製剤の投与歴の有無で安全性に大きな懸念は認められなかったことから、投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間の投与クール中の切替え、又は 28 日間ごとの投与クール間での切替えのいずれの投与タイミングにおいても両製剤の切替えは可能と考える。ただし、切替えに際しては、同日に両製剤の投与はできないこ

48) MT-1186-A01 試験では、静脈内投与製剤の投与経験があった被験者については、静脈内投与製剤の半減期を考慮し 10 日間以上の休薬期間が設定された上で、本剤の投与がなされた。

と、投与クール中に切り替えた場合には製剤の安定性の観点から本剤はボトル開封後 15 日以内に使用する必要があること（2.2.4 参照）に留意すべきであると考え。

次に申請者は、本剤の経鼻胃管又は胃瘻からの投与について、以下のように説明した。

- ALS 患者は病勢が進展すると嚥下障害が生じ、多くは胃瘻を造設し栄養等補給を行うため、経鼻胃管又は胃瘻を介した本剤投与の可能性を検討した。その結果、健康成人を対象に経鼻胃管を介して本剤を投与したときの薬物動態を検討した第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-3: MT-1186-Z-101 試験）及び経皮内視鏡的胃瘻造設術を施した ALS 患者を対象に胃瘻チューブを介して本剤を投与したときの薬物動態を検討した第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2: MT-1186-J05 試験）において、経鼻胃管又は胃瘻を介した本剤投与時の薬物動態は、経口投与時と大きな違いは認められなかった（表 18、表 20）。
- MT-1186-A01 試験では、本剤投与の 2 日目以降に、病勢進行に伴う場合に限って、経口投与から経管投与への切替えを可能とした。実際に試験期間中に本剤の投与を経口投与から胃瘻チューブを介した投与⁴⁹⁾に切り替えた患者は 6 例であった。当該 6 例における経管投与時の安全性について、3 例に有害事象（筋萎縮性側索硬化症、誤嚥・呼吸困難、嚥下障害各 1 例）が認められたものの、いずれの事象も ALS の進行に伴う事象であり、本剤との因果関係は否定されていることから、経管投与による临床上問題となるような懸念は認められなかった。なお、当該 6 例におけるベースラインから投与 48 週時まで ALSFRS-R スコアの変化量の範囲は -27 ~ -11 であった。
- 以上より、本剤の用法・用量について、本剤 105 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与とすることが適切であり、経口投与が困難な場合には、経鼻胃管又は胃瘻チューブを用いて経管投与可能と考える。

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

- 本剤 105 mg の経口投与により、静脈内投与製剤の既承認用量（60 mg）と同程度の曝露量（AUC）が得られると考えられること、ALS 患者を対象とした MT-1186-A01 試験において、本剤 105 mg/日を、静脈内投与製剤と同様の、投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとした用法により投与したときの安全性及び有効性が示されていることから（7.R.2、7.R.3 参照）、本剤の申請用法・用量に大きな問題はないと考える。
- 本剤は、食事の影響により曝露量が低下するため、食事の規定を踏まえた本剤の投与タイミングについて、添付文書等において注意喚起する必要がある（6.R.2 参照）。
- 本剤の経鼻胃管又は胃瘻を介した投与について、提出された臨床試験成績を踏まえると、ALS 患者において嚥下障害の進行等に伴い本剤の経口投与が困難である場合には、経鼻胃管又は胃瘻を介した本剤の投与を可能とする申請者の説明は了承できると考えるが、本剤を経管投与した経験は限られていることから、その安全性については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。
- 以上の用法・用量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。

49) MT-1186-A01 試験（185 例）において、経口投与のみが行われた患者（179 例）の本剤の総曝露は 19,577.4 人日であり、胃瘻チューブを介した投与が行われた患者（6 例）の本剤の総曝露は、経口投与では 620.9 人日、胃瘻チューブを介した投与では 109.6 人日であった。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、使用実態下における本剤の安全性に関する情報を収集するため、ALS 患者を対象に、1 症例当たりの観察期間を 1 年間、目標症例数を 350 例とする一般使用成績調査を実施予定であることを説明している。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）における日本人患者に対する本剤の使用経験は限られており、また本剤を経管投与した経験も限られていること等を踏まえると、製造販売後調査において、腎機能障害、肝機能障害、血液障害及び呼吸器障害関連の有害事象等の本剤投与時の安全性等について、引き続き情報収集する必要があると考える。製造販売後の検討事項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。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、本品目の「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は ALS 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年11月9日

申請品目

〔販売名〕 ラジカット内用懸濁液 2.1%
〔一般名〕 エダラボン
〔申請者〕 田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和4年3月14日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 本剤の有効性評価について

機構は、ALS 患者に対する本剤の有効性について、以下のように考えた（審査報告 (1) 7.R.2.1 参照）。

- 本剤について、本薬の静脈内投与製剤で認められた有効性と同様の有効性が認められることを確認するためには、本来であれば有効性評価におけるバイアスの可能性を最小限に抑えるため、プラセボ又は静脈内投与製剤群を同時対照として設定したランダム化比較試験を実施し、試験内での群間比較により本剤の有効性を評価することがより適切であった。しかしながら、ALS は重篤かつ致死性の神経変性疾患であり、静脈内投与製剤が使用可能な状況においてプラセボ対照試験を実施することは困難であったことは理解できる。また、静脈内投与製剤を対照とした非劣性試験により、ALSFRS-R スコアに基づく有効性評価を行うことは、ALS が希少な疾患であること等も考慮すると、実施可能性の点から限界があったことも理解できる。
- 本剤の投与量として、静脈内投与製剤と本剤とで本薬の曝露量が同程度になる用量を選択したことに加え、上述の実施可能性の観点も踏まえて実施された国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）において、外部対照との比較ではあるものの MT-1186-A01 試験と静脈内投与製剤の国内第Ⅲ相試験（MCI186-19 試験）の比較から、本剤群で MCI186-19 試験の P/E 集団よりも ALSFRS-R スコアの変化量の悪化の程度が小さい傾向が認められており、投与 24 週時までの評価においては MCI186-19 試験の E/E 集団との比較においても顕著な違いは認められていない（審査報告 (1) 表 31 参照）。
- 外部対照との比較についてはランダム化された集団間の比較ではなく、異なる試験間の比較であるため、比較可能性等の観点から限界がある評価方法である。これによる本剤の有効性評価は未知の交絡等によるバイアスの影響を受けた可能性は否定できないものの、感度分析において結果の一貫

性等が確認できたこと（審査報告（1）表 32 参照）等を踏まえると、本剤の有効性は一定程度説明できているとみなせる。

- 以上の結果や、本剤は静脈内投与製剤と同じ有効成分を有する薬剤であることも考慮すると、ALS に対する本剤の有効性は示されていると判断できる。

以上の本剤の有効性評価について、専門委員より以下の意見が示され、機構の判断は支持された。

- ALS における疾患の重篤性や患者数が限られることを踏まえると、倫理的な観点や実施可能性の観点等から MT-1186-A01 試験を、非盲検非対照試験として実施したことは理解できる。
- 静脈内投与製剤と本剤とで本薬の曝露量が同程度になる本剤の用量（105 mg）を用いて実施された MT-1186-A01 試験において、投与 48 週時までの ALSFRS-R スコアの変化量の評価には限界があるものの、投与 24 週時までの ALSFRS-R スコアの変化量については、MCH186-19 試験の P/E 集団よりも変化量の悪化の程度が小さく、E/E 集団と比較しても顕著な違いは認められていないこと、また両試験の有効性の比較において ALS の経過及び予後に影響を与える因子を考慮した感度分析の検討結果等も踏まえると、本剤の有効性は示されていると判断できる。

1.2 安全性について

機構は、本剤の安全性について、今般提出された臨床試験成績からは、本薬の静脈内投与製剤と比較して ALS 患者に対する本剤投与時に新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等を踏まえると、静脈内投与製剤の安全性情報も踏まえた適正な注意喚起の下で使用されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考えた（審査報告（1）7.R.3 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、今般提出された臨床試験成績等を踏まえると、既存の ALS に対する治療薬とは投与経路や剤形が異なり、経口投与可能な内用懸濁液剤である本剤は ALS に対する新たな治療選択肢となるものであり、医療現場に提供する意義はあると考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。

また、機構は、本剤の効能・効果について、ALS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）の成績等を踏まえ、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えなく、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えることから、申請者が提案するように、本剤の効能・効果を、本薬の静脈内投与製剤の効能・効果と同様に「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」とすることに大きな問題はないと考えた（審査報告（1）7.R.5 参照）。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 本剤の臨床的位置付けについて、本薬の静脈内投与製剤を投与している患者の多くは、入院等で医療従事者により投与されている現状を考慮すると、経口投与可能な内用懸濁液である本剤を医療現場に提供することの臨床的意義は高く、患者及び医療従事者への負担が軽減することが期待される。

1.4 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考えた（審査報告（1）7.R.6 参照）。

- 本剤 105 mg の経口投与により、本薬の静脈内投与製剤の既承認用量（60 mg）と同程度の曝露量（AUC）が得られると考えられること、ALS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-2: MT-1186-A01 試験）において、本剤 105 mg/日を、静脈内投与製剤と同様の、投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとした用法により投与したときの安全性及び有効性が示されていることから、本剤の申請用法・用量に大きな問題はない。
- 本剤は、食事の影響により曝露量が低下するため、食事の規定を踏まえた本剤の投与タイミングについて、添付文書等において注意喚起する必要がある（審査報告（1）6.R.2 参照）。
- 本剤の経鼻胃管又は胃瘻を介した投与について、提出された臨床試験成績を踏まえると、ALS 患者において嚥下障害の進行等に伴い本剤の経口投与が困難である場合には、経鼻胃管又は胃瘻を介した投与を可能とする申請者の説明は了承できると考えるが、本剤を経管投与した経験は限られていることから、その安全性については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 本剤は経口投与可能な内用懸濁液剤であり、処方後に患者自身によって服用される。本剤の用法・用量は、本剤投与期と休薬期を組み合わせたものであり、誤って休薬せずに服用した場合には安全性プロファイルが異なる可能性があるため、休薬期を含む用法・用量であることについて十分な注意喚起が必要と考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する注意の項を以下のように整備するとともに、添付文書における重要な基本的注意の項において、以下の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人に 1 回 5 mL（エダラボンとして 105 mg）を空腹時に 1 日 1 回経口投与する。

通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし、これを繰り返す。第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し、第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する。

[用法・用量に関連する注意]

本剤は食事の影響により血漿中濃度が低下するため、起床時等の 8 時間絶食後に本剤を服用することとし、服用後少なくとも 1 時間は水以外の飲食は避けること。

8 時間絶食ができない場合、低脂肪食では摂取後 4 時間以上、軽食では摂取後 2 時間以上あけて、本剤を服用することが可能である。ただし、高脂肪食では摂取後 8 時間以上あけて本剤を服用すること。

[重要な基本的注意]

投与に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に対して、本剤の副作用等について十分な説明を行うとともに、本剤投与期と休薬期を組み合わせた用法及び用量であることを十分に説明すること。

（申請時より下線部追記）

1.5 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 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 43 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、並びに表 44 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 43 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
・腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群） ・肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸） ・血小板減少・顆粒球減少 ・播種性血管内凝固症候群（DIC） ・急性肺障害 ・横紋筋融解症 ・ショック・アナフィラキシー	・神経線維変性	・ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与
有効性に関する検討事項 ^{a)}		
該当なし		

a) 本申請に関連する有効性に関する検討事項のみ記載

表 44 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追加の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 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加の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、ALS 患者を対象として、表 45 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 45 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬（静脈内投与製剤及び本剤）未使用の ALS 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	350 例
主な調査項目	・患者背景（性別、年齢、身長、体重、肝機能障害・腎機能障害・精神疾患等の合併症の有無、ALS 発症時期（罹病期間）、初発症状、孤発性/家族性の別、病型、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準、ALS 重症度分類、投与開始時の%FVC、ALSFRS-R スコア等） ・本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間、各クールでの投与日数、経口投与/経管投与、中止理由） ・リルゾールの投与状況、その他の薬剤の投与状況（有害事象発現時） ・有害事象の発現状況、臨床検査値 ・ALSFRS-R スコア

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が必要であると考えます。

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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制

[用法・用量]

通常、成人に1回5 mL（エダラボンとして105 mg）を空腹時に1日1回経口投与する。

通常、本剤投与期と休薬期を組み合わせた28日間を1クールとし、これを繰り返す。第1クールは14日間連日投与する投与期の後14日間休薬し、第2クール以降は14日間のうち10日間投与する投与期の後14日間休薬する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覽]

略語	英語	日本語
Ae	Cumulative urinary excretion amount of drug	累積尿中排泄率
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS-R	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised	筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to 24 hour	投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
*不純物C		—
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DPPH	1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl	1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
E/E 集団	—	MCI186-19 試験の二重盲検期及び実薬期において、静脈内投与製剤が 48 週間投与された集団 (Edaravone/Edaravone 集団)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
%FVC	FVC % predicted value	正常予測値に対する FVC の割合
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HP-β-CD	2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

