ラジカット内用懸濁液 2.1%

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

田辺三菱製薬株式会社

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSFRS-R	Revised ALS functional rating scale	筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration after administration	最高血漿中濃度

2.2　緒言

筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）は，脳及び脊髄の運動ニューロンが選択的に変性・消失していく進行性の神経変性疾患である．症状は，筋萎縮と筋力低下が主体で，病状が進行すると上肢の機能障害，歩行障害，構音障害，嚥下障害，呼吸障害等が生じる．さらに病状が進行すると，呼吸困難になり，最終的に呼吸不全に至る．この呼吸不全が ALS における主な死因である．

病態の発症や進展に大きく影響を及ぼす運動ニューロン変性の原因は不明であるが, 運動ニューロンの変性及びグリア細胞等の機能障害の進行において, 酸化ストレスが重大な役割を果たしており，ALS における運動機能の悪化につながることが複数の非臨床試験で示唆されている．

エダラボンは，田辺三菱製薬株式会社（以下，申請者）が神経保護剤として開発したフリーラジカルスカベンジャーである．ALSの病態で上昇するフリーラジカルの発生を抑制して，運動ニューロンを酸化ストレスから保護し，ALSの病勢進展を遅らせると考えられる．

ALSの治療薬としては，本邦では1999年にリルゾール（販売名：リルテック錠50）が，2015年にエダラボンの注射剤（販売名：ラジカット注30 mg，ラジカット点滴静注バッグ30 mg，以下，既承認薬）が承認されている．リルゾールは死亡又は気管切開までの時間において，90日間の生存延長効果を示したが，筋力又は運動機能の改善は示されていない．既承認薬は，日常生活に介助が不要な日本人のALS患者を対象とした臨床試験で，プラセボと比較して，主要評価項目であるALS機能評価スケール改訂版（以下，ALSFRS-R）スコアにより投与24週後の運動機能において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差を示した．しかし，長期にわたり頻回投与する点滴静注は，患者，介護者及び医療従事者にとって大きな負担となり，特に日本においては在宅治療への移行が難しく在宅治療を受けられないケースがある．加えて，筋萎縮に伴い血管の確保が難しくなること，注射という侵襲があるということなどを理由に，利便性の高い製剤の開発が望まれている．申請者は，投与が容易で，より利便性の高い製剤として，エダラボンの内用懸濁液であるMT-1186を開発した．

エダラボンの非臨床試験に関し，効力を裏付ける試験は既に初回申請（脳梗塞急性期）と一部変更申請（ALS）で報告済みである．エダラボンはペルオキシルラジカルによる人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化及び15(S)-Hydroperoxyeicosatetraenoic acidによる培養血管内皮細胞傷害を抑制した．また，変異型Superoxide dismutaseトランスジェニックラットに対する本剤の効果を薬理学的，神経学的に検討した結果，エダラボンは四肢の運動機能低下を抑制し，症状の進行を遅延させる作用を有することが示唆された．

MT-1186-J03試験において，健康成人被験者を対象としてエダラボン内用懸濁液（以下，本剤）と既承認薬の薬物動態を比較した．本剤105 mgを経口投与したときのエダラボン未変化体

の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は，既承認薬60 mg/60分静脈内投与と同等で，既承認薬の最高血漿中濃度（C_{max}）を下回らないことが示され，血漿中濃度推移は類似していた．エダラボンの薬理効果は，血液中及び血液中から速やかに移行した脳脊髄液を含む組織中のエダラボンが運動ニューロンや血管内皮細胞及びグリア細胞に対する酸化ストレスを軽減させることで示されると考えられる．したがって，本剤投与後のエダラボン未変化体の血漿中濃度が既承認薬と同等であれば，同等の有効性を示すことが期待される．

第 III 相の国際共同治験である MT-1186-A01 試験で探索的に評価した ALSFRS-R の結果を既承認薬で有効性が検証された MCI186-19 試験の結果と比較した．MCI186-19 試験と比較するために，MT-1186-A01 試験では MCI186-19 試験の選択除外基準を用いて 8 つの解析集団を定義した．ALSFRS-R スコアの変化量は MT-1186-A01 試験の各集団において，平均値は-5.4～-3.9，中央値は 2 つの集団（-3.0 と-5.0）を除いて-4.0 であった．既承認薬の平均値-4.4，中央値-4.0 と比べて顕著な差はなく，MCI186-19 試験のプラセボ群の平均値-6.9，中央値-5.0 と比べて小さかった．また，本試験では安全性上，懸念される新たなシグナルは検出されず，本剤の忍容性は既承認薬と同様に良好なことが示された．

上記に示した非臨床試験及び国際共同試験を含む臨床試験の結果より，本剤は ALS 患者に対する有用な新投与経路の薬剤と判断し，医薬品製造販売承認申請を行うこととした．