

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ロゼバラミン筋注用25mg
[一般名] メコバラミン
[申請者名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和6年1月26日

[審議結果]

令和6年8月26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、薬事審議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10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。

令和6年8月30日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] ロゼバラミン筋注用 25 mg

[一般名] メコバラミン

[申請者] エーザイ株式会社

[申請年月日] 令和6年1月26日

令和6年8月8日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1	17	<u>剤形追加</u>	<u>剤型追加</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和6年8月8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] ロゼバラミン筋注用 25 mg
[一般名] メコバラミン
[申請者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和6年1月26日
[剤形・含量] 1バイアル中にメコバラミン 28.75 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8の2) 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(R4薬) 第542号、令和4年5月26日付け薬生薬審発第0526第14号）
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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、成人には、メコバラミンとして 50 mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。

[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。

別 紙

審査報告 (1)

令和 6 年 6 月 26 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] ロゼバラミン筋注用 25 mg

[一 般 名] メコバラミン

[申 請 者] エーザイ株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 1 月 26 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にメコバラミン 28.75 mg を含有する用時溶解注射剤

[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、成人には、メコバラミンとして 50 mg を 1 日 1 回、週 2 回、筋肉内に注射する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	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	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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	12
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	15
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	41
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位及び下位運動ニューロンの進行性変性を特徴とする疾患であり、指定難病とされている。全身の骨格筋の筋力低下及び筋萎縮の進行が症状の中心であり、進行すると日常生活動作が次第に困難となり、球麻痺からの誤嚥性肺炎や呼吸筋麻痺からの呼吸不全に至る場合もある。換気補助療法を施行しない場合での生存期間の中央値は3~4年と想定されているが、個々の患者により症状の進行や予後は一様ではない。ALSは60~70歳代の発症率が最も高く、本邦におけるALSの1年間の人口10万人当たりの有病率は9.9人と推定されている（筋萎縮性側索硬化症（ALS）診療ガイドライン2023 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会編）。

本薬は活性型ビタミンB₁₂の一種であり、本邦では本薬を有効成分として、筋肉内・静脈内投与製剤としてメチコバール注射液500μgが「末梢性神経障害」及び「ビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血」、経口投与製剤としてメチコバール錠250μg他¹⁾が「末梢性神経障害」の効能・効果でそれぞれ承認されている。海外では、2024年6月現在、本薬を有効成分とする製剤は末梢性神経障害及びビタミンB₁₂欠乏による巨赤芽球性貧血に係る効能・効果に対して、30の国又は地域で承認されているものの、ALSに係る効能・効果について承認されている国又は地域はない。

本剤のALSに対する臨床開発は20■年■月より開始され、今般、医師主導治験を含む臨床試験成績に基づき、ALSに係る効能・効果についての承認申請が行われた。なお、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2～3：E0302-TOK-763試験）は厚生労働省及びAMEDの支援事業²⁾により実施された。

なお、本剤は、「筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態及び機能障害の進行抑制」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R4薬）第542号、令和4年5月26日付け薬生薬審発0526第14号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のメコバラミンは日局収載品であり、既承認製剤メチコバール注射液500μgで用いられている原薬と製造方法及び製造場所は同一である。原薬の規格及び試験方法として、■以外は日局メコバラミンの規格及び試験方法が設定されており、■については別紙規格が設定されている。本申請において、長期保存試験の結果が提出され、明確な品質の変化は認められなかったことから、原薬のリテスト期間は■カ月と設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル中に原薬28.75mgを含有する凍結乾燥用時調製注射剤である。製剤には、乳糖水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、製剤は、生理食塩液2.3mLを用いて溶解した際にメコバラミン25mgを採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

1) メチコバール錠250μg、同錠500μg及び同細粒0.1%

2) 日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業及び厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

2.2.2 製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、巻き締め、外観選別、包装・表示、保管及び試験からなる工程により製造される。■工程、■工程、■工程、■工程、■工程がそれぞれ重要工程とされ、当該工程にはいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
無菌	製造工程、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造工程、規格及び試験方法
含量	製造工程、規格及び試験方法
類縁物質	製造工程、規格及び試験方法
不溶性異物	製造工程、規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造工程、規格及び試験方法

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（HPLC、UV/VIS）、浸透圧比、pH、純度試験〔溶状、類縁物質（HPLC）〕、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、再調製時間、定量法（HPLC）が設定されている。

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、最終包装された製剤は光に安定であった。

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	実生産 3ロット	25±2°C	60±5%RH	ガラスバイアル+フッ素樹脂ラミネートブチル製ゴム栓+アルミニウムキャップ+バイアル底ラベル+アルミ蒸着ポリエチレンテレフタラート製シュリンクフィルム+紙箱	60カ月
加速試験		40±2°C	75±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、フッ素樹脂ラミネートブチル製ゴム栓及びアルミニウムキャップで施栓した後、バイアル底ラベルを貼付し、アルミ蒸着ポリエチレンテレフタラート製シュリンクフィルムで包装して紙箱に入れて室温で遮光保存するとき、60カ月と設定された。

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、筋肉内投与における使用前例量を超える新添加剤である乳糖水和物が含有されている。

機構は、製剤に含まれる乳糖水和物は日局適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、提出された資料に基づき、製剤に含まれる乳糖水和物の本申請における使用量での安全性上の問題はないと判断した。

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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理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。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト iPS 細胞由来運動神経細胞における酸化ストレスに対する保護作用 (CTD 4.2.1.1.10)

ヒト iPS 細胞由来運動神経細胞を用いて、抗酸化剤非含有培地で培養したときの単位面積当たりの神経突起長の総和の最大値の 50%未満の値が初めて観測された時間 (H50 値) を指標に、培地由来の酸化ストレス誘発性神経突起伸長阻害に対する本薬 (0.1、0.3 又は 1 $\mu\text{mol/L}$)、エダラボン (3、10 又は 30 $\mu\text{mol/L}$) 又はリルゾール (0.1、1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$) の影響が検討された。その結果、本薬及びエダラボンは H50 値を濃度依存的に増加させ、リルゾールでは 10 $\mu\text{mol/L}$ において H50 値の増加が認められた。

3.1.1.2 マウス ES 細胞由来運動神経細胞における G93A 変異 SOD1 発現アストロサイト誘発細胞死に対する保護作用 (参考 CTD 4.2.1.1.1)

ALS モデル動物である G93A 変異型 SOD1 遺伝子導入マウス³⁾ (B6.Cg-Tg (SOD1-G93A) 1Gur/J) から調製したアストロサイトとマウス ES 細胞から分化させた運動神経細胞を本薬 (1、10 又は 100 nmol/L) 又は溶媒 (蒸留水) と共に培養し、神経細胞死に対する本薬の保護効果が検討された結果、本薬 10 nmol/L 以上の濃度で生存細胞数を増加させた。

3.1.1.3 培養網膜神経細胞及び大脳皮質神経細胞における保護作用 (参考 CTD 4.2.1.1.2～3 : Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 848-54、Eur J Pharmacol 1993; 241: 1-6)

ラット胎児網膜由来細胞又はラット胎児大脳皮質由来神経細胞におけるグルタミン酸誘発神経細胞死に対する本薬 (0.01、0.1、1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$) の保護作用が検討された結果、本薬は濃度依存的にいすれの細胞死も抑制した。

また、ラット胎児網膜由来細胞において、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ はニトロプルシドナトリウム誘発神経細胞死を抑制した。さらに、ラット胎児大脳皮質由来神経細胞において、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は NMDA 誘発及びニトロプルシドナトリウム誘発神経細胞死をそれぞれ抑制した。

3.1.1.4 小脳顆粒細胞における神経軸索伸展に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1.4 : Exp Neurol 2010; 222: 191-203)

ラット小脳顆粒細胞における軸索長を指標に、本薬 (0.001～100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で小脳顆粒細胞を培養した結果、本薬 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で軸索長が伸展した。

3) 家族性 ALS 症例の約 20%で SOD1 変異が認められており、G93A 変異を有する SOD1 を遺伝子導入により発現させたマウスは、ALS のモデル動物とされている (Neuroscience 2013; 246: 281-90)。

3.1.1.5 NSC-34D 細胞におけるホモシステイン誘発細胞死に対する保護作用（参考 CTD 4.2.1.1.5 : Toxicol Appl Pharmacol 2011; 251: 217-25）

運動神経細胞様に分化させたマウス由来神経細胞と神経芽細胞腫のハイブリッド細胞株である NSC-34D 細胞を用いてホモシステイン誘発細胞死に対する本薬の保護作用が検討された結果、本薬は細胞死を抑制し、本薬同時添加時、及びホモシステイン添加 2 時間前に本薬を前処置したときの IC₅₀ はそれぞれ 0.4 及び 0.6 μmol/L であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ALS モデルマウスにおける延命効果に対する作用（参考 CTD 4.2.1.1.6）

ALS モデル動物である G93A 変異型 SOD1 遺伝子導入マウス³⁾ (B6SJL-Tg (SOD1-G93A) 1Gur/J) に生後 50 日齢から、本薬 (10 mg/kg) を皮下投与、リルゾール (100 μg/mL) を飲水自由摂取投与、又は溶媒を投与 (生理食塩液の皮下投与若しくは飲水投与) した。その結果、本薬又はリルゾール群では溶媒群と比較して、生存日数等の延長・増加傾向を示した。

3.1.2.2 ALS モデルマウスに対する神経保護効果（参考 CTD 4.2.1.1.7 : J Neurol Sci 2015; 354: 70-4）

ALS モデル動物である Wobbler マウス (Mol Genet Genomics 2013; 288: 207-29) を用いて、振戦が発現した時点から 4 週間、本薬 (3、30 mg/kg) 又は溶媒を腹腔内投与した。その結果、本薬 30 mg/kg 投与ではモデル動物で認められる前肢の握力低下が抑制され、また二頭筋重量及び筋皮神経線維数を増加させた。

3.1.2.3 篠束軸索ジストロフィーモデルマウスにおける前薄筋運動神経終末の変性に対する神経再生作用（参考 CTD 4.2.1.1.8 : Neurosci Lett 1994; 170: 195-7）

篠束軸索ジストロフィーモデルマウスに本薬 (1 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩液) を 25 日間経口投与した。その結果、前薄筋遠位運動終板領域では本薬群及び溶媒群のいずれも運動神経終末の変性が認められた。一方、前薄筋近位運動終板領域では本薬群及び溶媒群のいずれも運動神経終末の変性は認められなかつたものの、本薬群では溶媒群と比較して終末周囲長の増大及び終末面積の減少が認められた。

3.1.2.4 アクリルアミド神経障害モデルラットに対する神経再生作用（参考 CTD 4.2.1.1.9 : J Neurol Sci 1994; 122: 140-3）

脛骨神経刺激による複合筋活動電位 (CMAP) の振幅を指標に、ラットにアクリルアミドを 4 週間投与することにより生じる末梢神経障害モデルの軸索再生に対する本薬 (50、500 μg/kg) 又は溶媒 (生理食塩液) の影響を 1 週 5 回、12～13 週間腹腔内投与により検討した。その結果、本薬 500 μg/kg 群では、溶媒群よりも早期にアクリルアミドによる CMAP の振幅低下が回復した。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 3 のとおりであった。

表3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与期間 (用法)	投与 経路	投与量	所見	CTD
中枢 神経系	ラット (各群雄6例)	FOB 法	単回	筋肉内	0 ^{b)} 、4、16 mg/kg	影響なし	4.2.1.3.1
心血管 系	HEK293 細胞	hERG 電流	<i>in vitro</i>		0 ^{b)} 、10 μmol/L	影響なし	4.2.1.3.2
	摘出モルモット 乳頭筋	静止膜電位、活動電位振幅、 V_{max} 、 APD_{50} 及び APD_{90}	<i>in vitro</i>		0 ^{c)} 、10 μmol/L	影響なし	4.2.1.3.3
	イヌ (各群雌雄各3例)	血圧（収縮期血圧、拡張期血 圧）、心拍数、心電図（PQ 間 隔、QRS 時間、QT/QTc 間隔）	単回	筋肉内	0 ^{a)} 、10 mg/kg	影響なし	4.2.1.3.4
呼吸系	イヌ (各群雌雄各3例)	呼吸数及び血液ガスパラメー タ（動脈血 pH、酸素分圧、二 酸化炭素分圧及び酸素飽和度）	単回	筋肉内	0 ^{a)} 、10 mg/kg	影響なし	4.2.1.3.4

V_{max} ：最大立ち上がり速度、 APD_{50} ：50%再分極時の活動電位持続時間、 APD_{90} ：90%再分極時の活動電位持続時間

a) 溶媒：生理食塩液、b) 溶媒：0.1% DMSO、137 mmol/L NaCl、4 mmol/L KCl、1.8 mmol/L CaCl₂、1.0 mmol/L MgCl₂、10 mmol/L D-glucose、10 mmol/L HEPES、pH7.4、c) 溶媒：0.1% DMSO を含むタイロード液

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の効力を裏付ける試験について

申請者は、ALSに対する本薬の作用について、以下のように説明した。

ALSの病態においては、興奮性アミノ酸や酸化ストレス等がALSにおける運動神経細胞死に関わるとされているものの、正確な発症機序は未解明である (Front Aging Neurosci 2017; 9: 68)。本薬のALSに対する作用機序は明確ではないが、以下の結果等から本薬は神經保護作用を示すと考えられることから、ALSに対して効力を示すことが期待できると考える。

- 酸化ストレスによる神經突起伸長阻害の抑制作用 (3.1.1.1 参照)、SOD1 (G93A 変異) が発現したアストロサイトによる神經細胞死の抑制作用 (3.1.1.2 参照)、及び興奮性神經細胞死の抑制作用や神經軸索伸展作用が報告されている (3.1.1.3~5 参照)。
- G93A 変異型 SOD1 遺伝子導入マウスを用いた検討では、本試験の試験条件が先行文献で規定されていた試験条件と比べて異なっていた等のために延命効果を評価する系として適切ではなかった可能性があるが (3.1.2.1 参照)、Wobbler マウスを用いた検討では筋力低下及び運動神経変性に対する改善効果が報告され (3.1.2.2 参照)、簿束軸索ジストロフィーモデルマウス又はアクリルアミドにより末梢神經障害を引き起こしたラットを用いた検討では神經再生作用を有する旨が報告されている (3.1.2.3 及び 4 参照)。

また、ホモシステインは神經変性に関わり、ALS患者において健康成人よりも血漿中ホモシステイン濃度が高いこと (Neurology 2008; 70: 222-5、Amyotroph Lateral Scler 2010; 11: 140-7 等) や、メチオニンから合成される S-アデノシルメチオニンは酸化ストレスにより傷害を受けたタンパク質の修復に関与すること (Eur J Biochem 2000; 267: 4397-405) から、ホモシステインからメチオニンを合成するメチオニン合成酵素の補酵素である本薬はホモシステインにより誘発される細胞死の抑制、及び S-アデノシルメチオニンを介したタンパク質のダメージ修復等の機序により ALSに対して効果を示す可能性があると考える。

機構は、本薬のALSに対する作用機序は十分に解明されているとは言えないものの、提出された試験成績及び公表文献から、本薬がALSに対して効力を示すことが期待される旨の説明について、一定の理解は可能と考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体及び代謝物の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限 未変化体及びコバマミド：10 ng/mL、ヒドロキソコバラミン：30 ng/mL）。本薬の⁵⁷Co 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度はガンマカウンターにより測定された（定量下限：プランク試料の測定値の最大値と最小値の差の 3 倍）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラット及び雄性イヌに本薬を単回静脈内又は筋肉内投与したときの血漿中未変化体又は代謝物の血漿中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった（CTD 4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.2）。なお、本薬の代謝物であるコバマミドについては、いずれの測定時点においても定量下限未満であった。また、イヌに本薬 1 mg/kg を筋肉内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、99% であった。

表 4 ラット又はイヌに本薬を単回静脈内又は筋肉内投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	測定対象	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
ラット	静脈内 筋肉内	未変化体	1	雄 4	4.23 ± 0.22 ^{b)}	—	3.62 ± 0.25	3.66 ± 0.25	0.78 ± 0.09	4.2.2.2.1
			0.3	雄 3	0.42 ± 0.02	0.25 (0.25, 1.0)	0.74 ± 0.10	0.79 ± 0.07	0.66 ± 0.03	
			1	雄 4	1.68 ± 0.05	0.25 (0.25, 0.5)	2.82 ± 0.11	2.84 ± 0.11	0.66 ± 0.03	
			3	雄 4	5.36 ± 0.38	0.5 (0.5, 0.5)	7.93 ± 0.81	7.96 ± 0.82	0.71 ± 0.02	
	静脈内 筋肉内	ヒドロキソ コバラミン	1	雄 4	0.07 ± 0.01	0.17 (0.08, 1.0)	0.06 ± 0.01	—	—	
			1	雄 4	0.05 ± 0.004	2.0 (1.0, 2.0)	0.04 ± 0.01	—	—	
			3	雄 4	0.12 ± 0.02	1.5 (1.0, 2.0)	0.18 ± 0.02	—	—	
	イヌ	静脈内 筋肉内	1	雄 3	5.28 ± 0.23 ^{b)}	—	5.50 ± 0.07	5.55 ± 0.08	1.30 ± 0.03	4.2.2.2.2
			0.3	雄 3	0.73 ± 0.06	0.25 (0.25, 1.0)	1.77 ± 0.06	1.82 ± 0.06	1.54 ± 0.04	
			1	雄 3	2.42 ± 0.05	0.25 (0.25, 0.5)	5.38 ± 0.24	5.50 ± 0.27	1.48 ± 0.07	
			3	雄 3	8.19 ± 0.86	0.5 (0.5, 0.5)	18.92 ± 1.00	19.32 ± 1.05	1.49 ± 0.05	
		ヒドロキソ コバラミン	1	雄 3	0.13 ± 0.02	0.08 (0.08, 0.08)	0.16 ± 0.03	—	—	
			1	雄 3	0.08 ± 0.02	1.0 (1.0, 2.0)	0.09 ± 0.02	—	—	
			3	雄 3	0.26 ± 0.03	1.0 (0.5, 1.0)	0.73 ± 0.10	—	—	

平均値±標準誤差、—：該当せず又は算出せず

a) 中央値（最小値、最大値）

b) 投与 5 分後の血漿中濃度

4.1.2 反復投与

ラットを用いた本薬の反復筋肉内投与毒性試験においてトキシコキネティクスが検討され、本薬を週 3 回 26 週間反復筋肉内投与したときの血漿中未変化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）。

表5 ラットに本薬を反復筋肉内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

測定時点	投与量(mg/kg/回)	性別(例数/群)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	CTD
投与1日目	5	雄(4例)	7.51±1.05	0.50(0.25, 0.5)	12.31±3.40	4.2.3.2.2
		雌(4例)	8.68±0.87	0.50(0.5, 0.5)	11.89±1.87	
	10	雄(4例)	12.71±1.42	0.75(0.25, 1.0)	23.76±1.35	
		雌(4例)	17.79±1.26	0.50(0.5, 0.5)	24.86±4.95	
	20	雄(4例)	25.48±4.99	1.00(0.5, 1.0)	53.91±3.81	
		雌(4例)	26.66±3.33	0.50(0.5, 0.5)	45.89±6.00	
	26日目	雄(4例)	6.92±1.02	0.50(0.5, 0.5)	11.37±1.23	
		雌(4例)	7.33±1.11	0.38(0.25, 0.5)	7.81±3.37	
		雄(4例)	12.75±3.99	0.75(0.5, 1.0)	26.02±3.89	
		雌(4例)	8.44±1.66	0.38(0.25, 0.5)	13.56±2.72	
投与180日目	5	雄(4例)	22.70±2.50	0.50(0.5, 1.0)	50.68±4.38	4.2.3.2.2
		雌(4例)	22.76±2.56	0.38(0.25, 1.0)	46.85±4.49	
	10	雄(4例)	17.17±7.30	1.00(0.5, 1.0)	164.62±107.14	
		雌(3例)	7.02±1.17	0.50(0.25, 0.5)	14.83±2.19	
	20	雄(4例)	14.60±3.72	1.00(0.5, 1.0)	85.95±33.89	
		雌(4例)	41.31±24.72	1.00(0.5, 1.0)	470.32±412.34	
		雄(4例)	31.97±13.07	0.75(0.5, 1.0)	245.22±185.14	
		雌(4例)	33.01±6.03	0.50(0.5, 0.5)	169.72±91.56	

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値、最大値)

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性アルビノラット(3例)に本薬の⁵⁷Co標識体1mg/kgを単回筋肉内投与したときの投与0.5~168時間後の組織中放射能濃度が検討された。検討されたすべての組織⁴⁾において、投与0.5時間後に放射能は最高濃度に達し、投与0.5時間後において血漿中より放射能濃度が高かった組織は、腎臓、膀胱及び腹大動脈であった。投与168時間後において、血液中、血漿中及び静脈中の放射能濃度は定量下限未満であったが、それ以外の組織では放射能が定量可能であり、投与24時間後と投与168時間後で放射能濃度に大きな変化はなかったことから、組織中からの本薬又は代謝物の消失が緩徐であることが示唆された(CTD 4.2.2.3.1)。

雄性イヌ(3例)に本薬の⁵⁷Co標識体1mg/kgを単回筋肉内投与したときの投与0.5~168時間後の組織中放射能濃度が検討された。検討された組織⁵⁾のうち胆汁を除く組織において、投与0.5時間後に放射能は最高濃度に達し、投与0.5時間後において血漿中より放射能濃度が高かった組織は、膀胱尿、腎臓質、投与部位の骨格筋、腎臓、腎皮質、静脈、腹大動脈であった。投与168時間後においても、血液、血漿、血球、大脳、小脳、前眼房水、レンズ、硝子体以外の組織では放射能が定量可能であった(CTD 4.2.2.3.2)。

4.2.2 タンパク結合

ラット及びイヌの血漿に本薬の⁵⁷Co標識体(30、300及び3000ng/mL)を添加し、限外ろ過法により血漿タンパク結合率が検討された。その結果、本薬30、300及び3000ng/mLの血漿タンパク結合率は、ラットでそれぞれ29.9、24.0及び21.0%、イヌでそれぞれ36.9、27.6及び26.7%であった(CTD 5.3.2.1.1)。

4) 血液、血漿、血球、脳、脊髄、脳下垂体、眼、ハーダー腺、頸下腺、甲状腺、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、副腎、腎臓、精巣、前立腺、膀胱、腹大動脈、静脈、坐骨神経、骨格筋(非投与側)、骨格筋(投与側)、皮膚、脂肪、胃、十二指腸、小腸、大腸、盲腸

5) 血液、血漿、血球、大脳、小脳、脊髄、脳下垂体、頸下腺、頸下リンパ節、気管、胸腺、坐骨神経、前立腺、甲状腺、心臓、肺、腹大動脈、静脈、肝臓、胆嚢、胆汁、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、腎臓質、腎皮質、精巣、膀胱、膀胱尿、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、大腸、脂肪、皮膚、骨髄、骨格筋(非投与側)、骨格筋(投与側)、前眼房水、角膜、レンズ、虹彩、毛様体、硝子体、脈絡膜、網膜、強膜、視神経

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 12 日のラット（3 例）に本薬の ^{57}Co 標識体（1 mg/kg）を単回筋肉内投与したとき、本薬は胎盤を通過し、投与 0.5 時間後の母動物の血漿中、胎盤、子宮、卵巣中の放射能濃度（平均値）はそれぞれ 1.4545 $\mu\text{g eq./mL}$ 、0.4325、0.7596、0.4145 $\mu\text{g eq./g}$ 、胎児組織中濃度は 0.0181 $\mu\text{g eq./g}$ であった。投与 168 時間後において、母動物の血漿中放射能濃度は定量下限未満となったが、母動物の胎盤、子宮及び卵巣並びに胎児組織中濃度は定量可能であり、放射能の消失は遅かった（CTD 4.2.2.3.1）。

4.3 代謝

雄性ラット（3 例）に本薬の ^{57}Co 標識体 1 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、投与 0.5 時間後において、血漿中及び骨格筋中には未変化体のみが認められ、肝臓中では未変化体及びヒドロキソコバラミンが認められた。また、投与 168 時間後までの腎臓中では未変化体、ヒドロキソコバラミン及びコバマミドが認められた。投与 8 時間後までの尿中には、未変化体（投与放射能の 89%）及びヒドロキソコバラミン（投与放射能の 1%未満）が認められた（CTD 4.2.2.4.1）。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ^{57}Co 標識体 1 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、投与 2 時間後までの血漿中並びに投与 0.5 時間後の骨格筋中及び腎臓中には未変化体のみが認められ、投与 0.5 時間後の腎髄質中では未変化体、ヒドロキソコバラミン及びコバマミドが認められた。投与 8 時間後までの尿中には、未変化体（投与放射能の 94.9%）が認められ、投与 24 時間後までに投与放射能の約 99%が未変化体として尿中に排泄された（CTD 4.2.2.4.1）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄

雄性ラット（3 例）に本薬の ^{57}Co 標識体 1 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 91.6 及び 4.2% であった。また、胆管カニューレを施した雄性ラット（3 例）に本薬の ^{57}Co 標識体 1 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、投与 48 時間後までの投与放射能に対する放射能の胆汁中及び尿中排泄率はそれぞれ 0.1 及び 91.4% であり、糞中から放射能は回収されなかった（CTD 4.2.2.3.1）。

4.4.2 乳汁中排泄

授乳中のラット（3 例）に本薬の ^{57}Co 標識体 1 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、乳汁中の放射能濃度は投与 2 時間後に最高値を示し、投与 2 時間後における乳汁中及び母動物の血液中の放射能濃度はそれぞれ 0.44 $\mu\text{g eq./g}$ 及び 0.34 $\mu\text{g eq./mL}$ であった。また、投与 72 時間後において、母動物の血液中放射能濃度は定量下限未満であったが、乳汁中の放射能濃度は 0.017 $\mu\text{g eq./g}$ であった。（CTD 4.2.2.3.1）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態に関する試験成績について、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット又はイヌを用いた筋肉内投与による反復投与毒性試験、げっ歯類を用いた小核試験の成績、並びに製剤中の不純物の安全性評価結果が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

本剤の1日投与量は、既承認の筋肉内又は静脈内投与の本薬含有製剤の投与量を大きく上回ることから、ラットを用いた反復筋肉内投与毒性試験（2週及び6カ月）、及びイヌを用いた反復筋肉内投与毒性試験（2週）が実施された（表6）。主な所見として、被験物質の色素に由来する着色尿（赤色）が認められた。

ラットを用いた6カ月反復筋肉内投与毒性試験の無毒性量（20 mg/kg）における本薬の曝露量（雌雄平均AUC:207.47 µg·h/mL）は、ヒトにおける臨床用量（50 mg）投与時の推定曝露量（AUC:8.84 µg·h/mL）と比較して約23倍であった。イヌを用いた2週間反復筋肉内投与毒性試験における本薬の曝露量（雌雄平均AUC:30.65 µg·h/mL）は、ヒトにおける臨床用量（50 mg）投与時の推定曝露量（AUC:8.84 µg·h/mL）と比較して約3.5倍であった。

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)	筋肉内	2週(1回/日)	0 ^{a)} 、5、10、20	≥5: 着色尿(赤色)	20	4.2.3.2.1
雌雄ラット(SD)	筋肉内	6カ月(3回/週、隔日)	0 ^{a)} 、5、10、20	≥5: 着色尿(赤色)	20	4.2.3.2.2
雌雄イヌ(ビーグル)	筋肉内	2週(1回/日)	0 ^{a)} 、2.5、6.25	≥2.5: 着色尿(赤色)	6.25	4.2.3.2.3
雌雄イヌ(ビーグル)	静脈内	12カ月(1回/日)	0 ^{b)} 、0.5、5、50	≥5: 着色尿(赤色)、腎皮質・精巣上体の赤色調、腎の近位尿細管上皮細胞質内における好酸性顆粒沈着 50: 皮膚の紅潮、一過性の丘疹、前立腺の赤色調	5 ^{c)}	参考4.2.3.2.5

a) 溶媒: 6.25%ラクトース、0.1725%リン酸ナトリウム、0.9%塩化ナトリウム、pH7.0

b) 溶媒: 5%マンニトール

c) 申請者は、5 mg/kgにおける所見は生理的な適応性変化と考え、毒性と判断していない。

5.2 遺伝毒性試験

既承認の筋肉内又は静脈内投与の本薬含有製剤の製造販売承認申請時に、本薬を用いたAmes試験及びin vitro染色体異常試験が提出され、いずれも陰性であることが確認されている。本申請に当たり、新たにラットを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった（表7）。

表7 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	用量(mg/kg/日)	試験成績	CTD
in vivo げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット(SD)骨髄	0 ^{a)} 、50、125、250 (静脈内、単回)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 溶媒: 6.25%ラクトース、0.1725%リン酸ナトリウム、0.9%塩化ナトリウム、pH7.0

5.3 がん原性試験

本薬を用いたがん原性試験成績は提出されていない。本剤の臨床推奨用法・用量は既承認製剤を100倍程度上回る高用量であり、ヒトで長期投与が想定されること、及びビタミンB₁₂と発がんの相関の有無に関する様々な報告（Cancer Manag Res 2018; 10: 5395-410、Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019; 28: 814-21、Nutrients 2022; 14: 4476）を踏まえると、ビタミンB₁₂である本薬が発がん性を有するか否かにつ

いて明確に結論付けることは困難であることから、申請者はがん原性試験を実施する予定としている。がん原性のリスクについては、5.R.1 項で議論する。

5.4 局所刺激性

本薬の局所刺激性について、ラットを用いた反復筋肉内投与毒性試験（2週及び6カ月）、及びイヌを用いた反復筋肉内投与毒性試験（2週）において評価され、投与部位における刺激性は認められなかつた。

5.5 不純物の安全性評価

ICH Q3B ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定されている、製剤中不純物であるヒドロキソコバラミンの全身及び局所に対する毒性について、申請者は、ヒドロキソコバラミン 1 mg を 14 週間筋肉内投与したイヌにおいて安全性の懸念が認められなかつたことに加え（日本薬局方医薬品情報 JPDI2006. じほう; 2006.1347-9）、海外及び本邦においてヒドロキソコバラミンを有効成分とする医薬品の臨床使用実績を踏まえ、当該不純物の規格値上限までの安全性について問題ないと説明している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 がん原性について

申請者は、本薬のがん原性について、以下のように説明した。

ALS は生命を脅かす重篤な疾患であることから、速やかに本剤を医療現場に提供できるよう、がん原性試験成績は本剤の製造販売後に提出する。なお、現時点で得られている以下の試験成績からは、本薬のがん原性の懸念は示唆されていない。

- ラットを用いた 6 カ月反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.2）、及び既承認の筋肉内又は静脈内投与の本薬含有製剤の製造販売承認申請時に提出されたイヌを用いた 12 カ月反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.5）において、慢性炎症及び前がん病変と考えられる変化、ホルモン変動や免疫抑制作用を示唆する所見は認められていない。
- 本薬の遺伝毒性は陰性であった（5.2 参照）。
- 本剤曝露期間が 1 年を超える臨床試験における 100 人年あたりの悪性腫瘍発現状況について、国内 761 試験では本剤 50mg 群 0.42、本剤 25mg 群 0.83、プラセボ群 1.28、国内 763 試験（全期間（20■年■月データカットオフ））における本剤投与例では 0.49 であり、いずれの悪性腫瘍も本薬との因果関係は否定されている。

なお、現在実施中のラット 30 週間反復皮下投与用量設定試験の結果を踏まえたラットがん原性試験（2028 年第 1 四半期終了予定）、及び実施予定であるマウス皮下投与用量設定試験の結果を踏まえた rasH2 マウスを用いたがん原性試験（2030 年度終了予定）又はマウスがん原性試験（2033 年度終了予定）の報告書は今後提出する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬は遺伝毒性が陰性であること、及び反復投与毒性試験において前がん病変が認められていないこと等を踏まえると、現時点において、本薬の発がんリスクを示唆する情報は得られていない。ALS は比

較的急速に進行する重篤な疾患であり現在 ALS 治療における治療選択肢は極めて限られていること等も考慮すると、非臨床におけるがん原性評価が完了していない状況であっても本薬を臨床使用することは許容可能と考える。ただし、ラット及びマウスを用いたがん原性試験は速やかに実施し、本薬の発がん性を示唆する所見が認められた場合は速やかに医療現場に情報提供した上で、追加の安全対策の必要性等について検討する必要がある。

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

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

生体試料中の未変化体濃度は、HPLC-UV/VIS 又は LC-MS/MS により測定された(定量下限:25 ng/mL)。本薬の臨床試験において凍結乾燥製剤が使用され、開発過程において、pH 調節剤として製剤に含まれるリン酸二水素ナトリウム・一水和物がリン酸二水素ナトリウム・二水和物に変更されたものの、リン酸二水素ナトリウム量は変更前後で同一である。国内第Ⅲ相試験（国内 763 試験）においては、リン酸二水素ナトリウム・二水和物を用いた処方の製剤が使用され、国内市販予定製剤の処方は、国内第Ⅲ相試験で使用された製剤の処方と同一である。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①血漿タンパク結合

ヒト血漿に本薬の ^{57}Co 標識体 (3~3000 ng/mL) を添加し、限外ろ過法により血漿タンパク結合率が検討された。その結果、本薬 3、30、300 及び 3000 ng/mL の血漿タンパク結合率は、それぞれ 76.1、35.8、27.8 及び 25.0% であった。また、ヒト血清アルブミン (4%) 及び α 1-酸性糖タンパク質 (0.05%) に本薬の ^{57}Co 標識体 (3~3000 ng/mL) を添加し、限外ろ過法により血漿タンパク結合率が検討された結果、本薬 3、30、300 及び 3000 ng/mL の結合率は、ヒト血清アルブミンでそれぞれ 27.0、7.4、6.2 及び 4.5%、 α 1-酸性糖タンパク質でそれぞれ 25.2、4.1、6.2 及び 3.7% であった。また、ヒト血漿、ヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパク質に本薬の ^{57}Co 標識体を添加後、ゲルろ過クロマトグラフィーにより本薬結合タンパクを推定した結果、トランスコバラミンが本薬の結合に寄与していることが示唆された (CTD 5.3.2.1.1)。

②酵素阻害及び酵素誘導作用

シトクロム P450 各分子種に対する特異的基質⁶⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する本薬 (3~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、いずれの分子種の基質の代謝に対しても検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.2.1)。

ヒト肝細胞に本薬 (10~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を mRNA 量を指標として検討した結果、いずれの分子種に対しても検討された濃度範囲において明確な誘導作用は示さなかった (CTD 5.3.2.2.2)。

6) CYP1A2: 7-Ethoxresorufin 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2A6: Coumarin 2 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6: Bupropion 150 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C8: パクリタキセル 5 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C9: トルプタミド 400 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C19: S-Mephenytoin 100 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2D6: Bufuralol 20 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2E1: Chlorzoxazone 100 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A: ニフェジピン 15 $\mu\text{mol/L}$ 、ミダゾラム 10 $\mu\text{mol/L}$ 又はテストステロン 150 $\mu\text{mol/L}$

③薬物トランスポーターの阻害作用

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた膜ベシクルを用いて、各トランスポーターの典型的基質⁷⁾の輸送に対する本薬 (1~100 μmol/L) の阻害作用が検討された結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対しても明確な阻害作用を示さなかった。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの典型的基質⁸⁾の輸送に対する本薬 (1~100 μmol/L) の阻害作用が検討された結果、本薬はいずれのトランスポーターの基質の輸送に対しても明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.3.1)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.1: E0302-E044-001 試験）

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数 36 例）を対象に本剤 25~75 mg を単回筋肉内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 健康成人に本剤を投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	評価 例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
日本人	25	6	0.83 ± 0.13	2.0 (0.8, 2.0)	4.22 ± 0.52	4.27 ± 0.53	3.1 ± 1.0	5.93 ± 0.73	25.60 ± 6.25
	50	6	1.66 ± 0.31	1.0 (0.8, 2.0)	8.45 ± 1.08	8.45 ± 1.07	2.8 ± 0.4	5.99 ± 0.77	24.77 ± 5.43
	75	6	2.31 ± 0.26	2.0 (1.0, 2.0)	12.56 ± 1.09	12.58 ± 1.11	3.0 ± 0.4	6.00 ± 0.50	26.21 ± 4.02
外国人	25	6	0.80 ± 0.12	1.5 (1.0, 3.0)	3.60 ± 0.56	3.67 ± 0.57	2.5 ± 0.2	6.96 ± 1.12	24.83 ± 4.60
	50	6	1.38 ± 0.32	2.0 (1.0, 2.0)	7.92 ± 1.61	7.93 ± 1.54	3.4 ± 0.2	6.50 ± 1.19	31.60 ± 5.87
	75	6	2.02 ± 0.47	2.0 (1.0, 2.0)	11.50 ± 2.22	11.50 ± 2.14	3.6 ± 0.8	6.70 ± 1.15	34.18 ± 8.78

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

6.2.2.2 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.2: E0302-E044-002 試験）

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 25 又は 50 mg を 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、1 日 1 回反復投与による曝露量の増加は認められなかった。

表 9 健康成人に本剤を投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	測定 時点	評価 例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
日本人	25	1 日目	6	0.85 ± 0.26	1.0 (1.0, 2.0)	4.43 ± 0.52	2.7 ± 0.4	5.69 ± 0.64	22.03 ± 4.70
		7 日目	6	0.93 ± 0.20	1.0 (0.8, 2.0)	4.32 ± 0.52	2.6 ± 0.6	5.83 ± 0.66	22.42 ± 6.87
外国人	50	1 日目	6	1.49 ± 0.32	1.0 (0.8, 3.0)	8.85 ± 1.04	2.9 ± 0.2	5.69 ± 0.67	24.26 ± 4.10
		7 日目	6	1.58 ± 0.26	1.0 (0.8, 2.0)	8.84 ± 0.65	2.8 ± 0.3	5.66 ± 0.42	23.17 ± 3.40
外国人	25	1 日目	6	0.70 ± 0.16	1.5 (1.0, 2.0)	3.85 ± 0.62	2.7 ± 0.3	6.62 ± 1.08	25.68 ± 5.10
		7 日目	6	0.72 ± 0.24	1.5 (1.0, 2.0)	3.66 ± 0.63	2.9 ± 0.6	6.97 ± 1.20	29.10 ± 7.72
	50	1 日目	6	1.40 ± 0.27	1.0 (1.0, 2.1)	7.76 ± 1.21	3.0 ± 0.4	6.54 ± 1.00	27.80 ± 5.42
		7 日目	6	1.39 ± 0.26	2.0 (1.0, 2.0)	8.16 ± 1.21	2.9 ± 0.4	6.22 ± 0.99	25.70 ± 4.40

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

7) P-gp: N-Methyl quinidine ³H 標識体 5 μmol/L、BCRP: メトトレキサート ³H 標識体 100 μmol/L

8) OATP1B1 及び 1B3: Estradiol 17β-D-glucuronide ³H 標識体 0.05 μmol/L、OAT1: p-アミノ馬尿酸 ³H 標識体 1 μmol/L、OAT3: Estrone 3-sulfate ³H 標識体 0.05 μmol/L、OCT1 及び 2 並びに MATE1 及び 2-K: メトホルミン ¹⁴C 標識体 10 μmol/L

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2~3 : E0302-TOK-763 試験)

国内第Ⅲ相試験（国内 763 試験）の継続投与期に、本剤 50 mg 週 2 回筋肉内投与を長期継続している ALS 患者 8 例（腎機能正常⁹⁾ 1 例、軽度腎機能障害¹⁰⁾4 例、中等度腎機能障害¹¹⁾3 例）を対象に本剤の薬物動態を検討した結果、本薬の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 腎機能正常及び腎機能障害被験者に本剤 50 mg を週 2 回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	評価 例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{max}^a)$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}(\text{h})$	CL/F (L/h)
正常	1	1.44	2.0	6.78	2.71	6.21
軽度	4	1.83 ± 0.62	1.5 (0.5, 2.0)	8.29 ± 3.17	2.91 ± 0.57	5.45 ± 1.68
中等度	3	2.16 ± 0.88	2.0 (1.0, 4.0)	10.60 ± 1.93	$3.25^{b)}$	$4.42^{b)}$

平均値±標準偏差、1 例は個別値

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 1 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 腎機能障害を有する患者への投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者への投与について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（国内 763 試験）の継続投与期に、腎機能低下が本薬の薬物動態に及ぼす影響について検討したが、当該検討では腎機能が正常な被験者は 1 例のみであったことから、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（海外 002 試験）の PK データも用いて比較した。その結果は表 11 のとおりであり、腎機能の低下に伴い、本薬の C_{max} 及び AUC は上昇する傾向が認められた。

表 11 腎機能正常及び腎機能障害被験者に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ

試験名	腎機能	評価 例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
海外 002 試験	正常	6	1.58 ± 0.26 $1.52 (1.31, 1.97)$	7.59 ± 0.68 $7.45 (6.75, 8.70)$
国内 763 試験	正常	1	1.44	6.78
	軽度	4	1.83 ± 0.62 $1.74 (1.29, 2.56)$	8.29 ± 3.17 $7.77 (5.18, 12.50)$
	中等度	3	2.16 ± 0.88 $1.74 (1.57, 3.17)$	10.60 ± 1.93 $10.4 (8.80, 12.60)$

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

1 例は個別値

国内 763 試験の治療期及び継続投与期における腎機能正常患者、軽度腎機能障害を有する患者及び中等度腎機能障害を有する患者における有害事象の発現割合は表 12 のとおりであり、発現した事象も含めて、腎機能障害の程度に応じて有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

9) 血清中シスタチニン C 濃度で補正した糸球体ろ過量 $\geq 90 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$

10) 血清中シスタチニン C 濃度で補正した糸球体ろ過量 $60 \sim 89 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$

11) 血清中シスタチニン C 濃度で補正した糸球体ろ過量 $30 \sim 59 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$

表 12 腎機能障害の程度別の有害事象の発現割合（国内 763 試験）

	腎機能正常患者 (36 例)	軽度腎機能障害患者 (21 例)	中等度腎機能障害患者 (8 例)
治療期			
すべての有害事象	23 (63.9)	11 (52.4)	6 (75.0)
重篤な有害事象	1 (2.8)	0	0
継続投与期			
すべての有害事象	33 (91.7)	19 (90.5)	7 (87.5)
重篤な有害事象	15 (41.7)	9 (42.9)	3 (37.5)
例数 (%)			

重度腎機能障害患者における本剤投与時の薬物動態に及ぼす影響に関するデータは得られておらず、曝露量の上昇の程度は不明である。しかしながら、国内 762 試験及び国内 763 試験において、それぞれ 1 及び 2 例の重度腎機能障害患者に本剤が長期間投与され、当該被験者において発現した有害事象は表 13 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、本剤の投与に起因した安全性上の大きな問題は認められなかった。

表 13 重度腎機能障害患者に対する本剤投与時の有害事象の発現状況

試験名	年齢、性別	合併症	本薬投与期間	有害事象
国内762試験	60代、男性	ネフローゼ症候群	1500日以上	四肢痛、感觉鈍麻、便秘、高血圧、歯周炎*、ネフローゼ症候群*、糖尿病、口唇炎、転倒、挫傷、脊椎圧迫骨折、齶齒、癪風、鼻出血、足部白癬、湿疹、鼻咽頭炎*、皮膚亀裂、脂肪肝、胃炎、処置後合併症、眼瞼炎、筋肉痛、誤嚥性肺炎*、上気道の炎症、蕁麻疹、適用部位膿瘍*、適用部位炎症、褥瘍性潰瘍、アレルギー性皮膚炎
国内763試験	60代、男性	慢性腎臓病	181週	関節痛、糖尿病、肝障害、転倒、皮膚擦過傷、挫傷
	60代、男性	慢性腎臓病	105週	膀胱炎、便秘、大腿骨頸部骨折*

*：重篤な有害事象

以上より、重度腎機能障害患者に対する本剤の投与経験は限られているものの、重度腎機能障害患者も含め、腎機能障害を有する患者において本剤の用法・用量の調節を行う必要はなく、腎機能障害患者に対する本剤の投与にあたって注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の主な消失経路は腎排泄であり（4.3 参照）、国内 763 試験において腎機能障害の程度によって本薬の曝露量が上昇する傾向が認められることについては、添付文書において情報提供することが適切である。一方で、少数例ではあるものの、重度腎機能障害患者を含め腎機能障害患者に対して本剤を投与したとき、本剤の投与に起因した安全性上の問題は特段認められていないこと等を踏まえると、腎機能障害を有する患者に対する本剤投与時の用法・用量の調節は不要と判断する。

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主な資料として、表 14 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 14 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	E0302-J081-761 試験 5.3.5.1.1	II/III	ALS 患者	373	プラセボ又は本剤 25 若しくは 50 mg を週 2 回筋肉内投与	有効性 安全性
	国内	E0302-J081-762 試験 5.3.5.2.1～4	III	ALS 患者	149	本剤 50 mg を週 2 回筋肉内投与	安全性 有効性
	国内	E0302-TOK-763 試験 5.3.5.1.2～3	III	ALS 患者	130	治療期：プラセボ又は本剤 50 mg を週 2 回筋肉内投与 継続投与期：本剤 50 mg を週 2 回筋肉内投与	有効性 安全性

7.1 第I相試験

7.1.1 海外第I相試験（参考 CTD 5.3.3.1.1 : E0302-E044-001 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人及び外国人の健康成人（目標被験者数 48 例、各コホート 16 例）を対象に、本剤を単回筋肉内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検単回漸増試験が実施された（薬物動態については、6.2.2.1 参照）。

用法・用量は、各コホートにおいて、プラセボ又は本剤 25、50 若しくは 75 mg を単回筋肉内投与とされた。各コホートの被験者（16 例）のうち、プラセボ群に 4 例、本剤群に 12 例が無作為に割り付けられた。

無作為化され治験薬が投与された 48 例（プラセボ群 12 例、本剤群 36 例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由はフォローアップ時に来院しなかったことであった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 50.0%（6/12 例）、本剤 25 mg 群 16.7%（2/12 例）、本剤 50 mg 群 25%（3/12 例）、及び本剤 75 mg 群 16.7%（2/12 例）に認められた。死亡を含む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。

認められた有害事象は、悪心（プラセボ群 0 例、本剤 25 mg 群 0 例、本剤 50 mg 群 0 例、本剤 75 mg 群 1 例、以下同順）、熱感（0 例、1 例、0 例、0 例）、鼻咽頭痛（2 例、0 例、1 例、1 例）、筋骨格硬直（0 例、1 例、0 例、0 例）、四肢痛（0 例、0 例、0 例、1 例）、浮動性めまい（0 例、1 例、0 例、0 例）、頭痛（2 例、1 例、1 例、2 例）、皮膚乾燥（0 例、0 例、1 例、0 例）、湿疹（1 例、0 例、0 例、0 例）、腹部膨満（1 例、0 例、0 例、0 例）、下痢（1 例、0 例、0 例、0 例）、インフルエンザ様疾患（1 例、0 例、0 例、0 例）、注射部位疼痛（0 例、0 例、1 例、0 例）であった。

7.1.2 海外第I相試験（参考 CTD 5.3.3.1.2 : E0302-E044-002 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人及び外国人の健康成人（目標被験者数 36 例、各コホート 18 例）を対象に、本剤を反復筋肉内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検反復漸増試験が実施された（薬物動態については、6.2.2.2 参照）。

用法・用量は、各コホートにおいて、プラセボ又は本剤 25 若しくは 50 mg を 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与とされた。各コホート（18 例）の被験者のうち、プラセボ群に 6 例、本剤群に 12 例が無作為に割り付けられた。

無作為化され治験薬が投与された 36 例（プラセボ群 12 例、本剤群 24 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 25.0%（3/12 例）、本剤 25 mg 群 50.0%（6/12 例）、及び本剤 50 mg 群 50.0%（6/12 例）に認められた。死亡を含む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。

認められた有害事象は、カテーテル留置部位疼痛（プラセボ群 0 例、本剤 25 mg 群 2 例、本剤 50 mg 群 2 例、以下同順）、浮動性めまい（0 例、1 例、1 例）、頭痛（1 例、2 例、1 例）、失神（1 例、0 例、0 例）、ざ瘡（0 例、0 例、1 例）、ざ瘡様皮膚炎（0 例、0 例、1 例）、下痢（0 例、0 例、1 例）、便秘（1 例、1 例、0 例）、外陰腫不快感（0 例、0 例、1 例）、静脈穿刺部位挫傷（1 例、0 例、0 例）であった。

7.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : E0302-J081-761 試験<2006年12月～2014年3月>)

20歳以上の日本人ALS患者（目標症例数360例：各群120例¹²⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、観察期開始時に El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準¹³⁾の「clinically definite ALS」、「clinically probable ALS」又は「clinically probable-laboratory-supported ALS」に該当し、ALS 重症度基準¹⁴⁾1度又は2度、%FVC60%超、ALS 発症3年以内であり、観察期間中に ALSFRS-R¹⁵⁾合計点数が1～3点低下した患者とされた。

本試験は観察期（12週間）、治験薬搬入期（最長2週間）及び治療期（182週間）から構成され、用法・用量は、プラセボ又は本剤25若しくは50mgを週2回182週間¹⁶⁾筋肉内投与することとされた。

被験者は、病型（球発症型、上肢発症型又は下肢発症型）、リルゾール併用の有無、観察期終了時点の ALSFRS-R 合計点数（37点以下、38～42点又は43点以上）及び観察期における ALSFRS-R 合計点数の変化量（1点、2点又は3点）を割付層別因子として無作為化され、本剤25mg群、本剤50mg群又はプラセボ群のいづれかに均等に割り付けられた。

無作為化された373例（プラセボ群124例、本剤25mg群124例、本剤50mg群125例、以下同順）のうち、対象外の疾患であった3例（1例、0例、2例）を除く370例（123例、124例、123例）が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。中止例は113例（38例、36例、39例）であり、主な中止理由は、被験者の治験参加継続拒否60例（21例、16例、23例）、治験責任医師等の判断14例（6例、3例、5例）等であった。

12) 主要評価項目であるイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生についてハザード比を0.5～0.6、年間イベント発生率を0.50～0.55、ALSFDRS-R合計点数における本剤群とプラセボ群の標準化群間差（群間差と標準偏差の比）を0.3～0.4と仮定し、有意水準片側1%、4つの対比のうち少なくとも1つの対比における検出力を90%以上としてシミュレーションを行った結果、目標総イベント数は200イベント、当初の目標症例数は300例（各群100例）とされた。治験中に盲検下で実施したデータモニタリングの結果、年間イベント発生率が想定より低かったことから、目標症例数は360例（各群120例）に変更された。

13) El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準（臨床神経学 2002; 42: 678-719）では、診断の確実性が以下の5分類に分類される。

1. Clinically Definite ALS（臨床的に確実なALS）：身体3部位において上位運動ニューロン障害及び下位運動ニューロン障害の臨床所見があるもの。
2. Clinically Probable ALS（臨床的に可能性大なALS）：少なくとも身体2部位において上位運動ニューロン障害所見及び下位運動ニューロン障害所見があり、さらにその下位運動ニューロン障害のレベルよりも頭側において上位運動ニューロン障害所見があるもの。
3. Clinically Probable-laboratory-supported ALS（臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられるALS）：臨床的に上位運動ニューロン障害及び下位運動ニューロン障害が身体1部位にのみ認めるか、身体1部位に上位運動ニューロン障害所見がある場合で、かつ2肢で、少なくとも神經根又は神經支配が異なる2筋以上において、針筋電図で急性脱神經所見を認め、神經画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。
4. Clinically Possible ALS（臨床的にALSの可能性あり）：身体1部位のみに上位運動ニューロン障害所見及び下位運動ニューロン障害所見を認めるもの、下位運動ニューロン障害のみを身体2部位以上に認めるもの、又は上位運動ニューロン障害よりも頭側で下位運動ニューロン障害所見があるもののClinically Probable-laboratory-supported ALSが満たされないもの。ただし、いづれの場合も他疾患は除外できているもの。
5. Clinically Suspected ALS（臨床的にALSの疑い）：純粹な下位運動ニューロン障害を呈するものであり、ALSの臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準からは除外される。

14) ALS 重症度基準は以下の5分類に分類される（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1998年（内科 2005; 95:1551-55））。

- 1度：1つの体肢の運動障害又は球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活及び就労には支障がない。
- 2度：各体肢の筋肉（4）、体幹の筋肉（1）、舌・顔面・口蓋・咽頭部（1）の6部位の筋肉のうち、いづれか1つ又は2つの部位の明らかな運動障害のため、生活上の不自由があるが、日常生活及び就労は独力で可能。
- 3度：上記6部位の筋肉のうち3以上の部位の筋力低下のために、家事や就労等の社会的生活を継続できず、日常生活に介助を要する。
- 4度：呼吸、嚥下又は坐位保持のうち、いづれかが不能となり、日常生活上全ての面で常に介助を要する。
- 5度：寝たきりで、全面的な生命維持操作が必要である。

15) 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（合計48点）により評価される。

16) 治療期は試験開始当初130週間としたが、治験中に盲検下で実施したデータモニタリングの結果、実際の年間イベント発生率が当初の想定より低かったことから、182週間に変更された。

主要評価項目は治療期登録からイベント¹⁷⁾発生までの期間（日数）及び観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量とされ、多重性を調整するため、4つの対比に基づく並び替えによる調整 p 値¹⁸⁾を算出し、これらと有意水準（片側 0.025）を比較することによって用量反応性の検討を行うことが主解析とされた。主解析の結果は表 15 のとおりであり、主要評価項目に対する 4つの対比のうち、観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量に対する Wilcoxon 検定による対比 [-2、1、1] の検定の未調整 p 値が最小（p=0.087、片側）であったが、対応する調整 p 値は p=0.187（片側）であり、用量反応性は示されなかった。

表 15 国内 761 試験におけるイベント発生までの期間及び最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	イベント発生までの期間 ^{a)}	ログランク検定による対比検定の p 値 ^{c)}		観察期間終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量 ^{b)}	Wilcoxon 検定による対比検定の p 値 ^{c)}	
			単調	飽和		単調	飽和
プラセボ群	123	880 (465, -)	0.330 (0.148)	0.204 (0.126)	-21.9±10.3	0.150 (0.184)	0.087 (0.187)
本剤 25 mg 群	124	1147 (499, -)			-20.9±11.1		
本剤 50 mg 群	123 ^{d)}	954 (503, -)			-19.6±10.4		

a) 中央値（25%タイル値、75%タイル値）、- : 算出不能

b) 平均値±標準偏差

c) 未調整 p 値（並び替えによる調整 p 値）。いずれも片側。

d) ALSFRS-R 合計点数の変化量を算出した例数は 122 例であった。

17) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡

18) イベント発生までの期間についてのログランク検定による検定統計量と、ALSF RS-R 合計点数の変化量についての Wilcoxon 検定による検定統計量のそれぞれについて、単調モデル [-1、0、1] と飽和モデル [-2、1、1] の 2 つの対比を設定し、合計 4 つの片側未調整 p 値を算出する。その後、並び替え検定により各対比に関する調整片側 p 値を算出する。各対比について、未調整片側 p 値が小さかった順に調整片側 p 値が 2.5% を下回るか検討し、下回ったものまでを検証できた対比と判断する計画とされた。

安全性について、すべての有害事象¹⁹⁾及びいずれかの群で10%以上に認められた有害事象の発現割合は表16のとおりであった。

表16　すべての有害事象及びいずれかの群で10%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (123例)	本剤25mg群 (124例)	本剤50mg群 (123例)
すべての有害事象	122(99.2)	121(97.6)	121(98.4)
いずれかの群で10%以上に認められた有害事象			
便秘	79(64.2)	65(52.4)	67(54.5)
転倒	77(62.6)	64(51.6)	65(52.8)
鼻咽頭炎	50(40.7)	57(46.0)	49(39.8)
挫傷	46(37.4)	50(40.3)	47(38.2)
不眠症	40(32.5)	37(29.8)	39(31.7)
下痢	28(22.8)	30(24.2)	28(22.8)
呼吸不全	26(21.1)	17(13.7)	26(21.1)
紅斑	14(11.4)	17(13.7)	22(17.9)
湿疹	13(10.6)	25(20.2)	21(17.1)
適用部位疼痛	22(17.9)	21(16.9)	20(16.3)
疼痛	23(18.7)	22(17.7)	19(15.4)
誤嚥性肺炎	17(13.8)	20(16.1)	19(15.4)
肺炎	18(14.6)	18(14.5)	19(15.4)
そう痒症	16(13.0)	13(10.5)	15(12.2)
過剰肉芽組織	14(11.4)	12(9.7)	15(12.2)
気管支炎	12(9.8)	14(11.3)	14(11.4)
貧血	9(7.3)	14(11.3)	14(11.4)
背部痛	22(17.9)	22(17.7)	13(10.6)
処置後合併症	17(13.8)	19(15.3)	13(10.6)
肝機能異常	11(8.9)	14(11.3)	13(10.6)
上気道の炎症	14(11.4)	11(8.9)	13(10.6)
四肢痛	14(11.4)	18(14.5)	12(9.8)
尿中ブドウ糖陽性	18(14.6)	14(11.3)	12(9.8)
頭痛	16(13.0)	10(8.1)	12(9.8)
筋肉痛	13(10.6)	8(6.5)	12(9.8)
関節痛	13(10.6)	21(16.9)	10(8.1)
裂傷	5(4.1)	14(11.3)	10(8.1)
褥瘡性潰瘍	11(8.9)	14(11.3)	10(8.1)
栄養障害	16(13.0)	9(7.3)	10(8.1)
脱水	16(13.0)	9(7.3)	8(6.5)
筋骨格痛	14(11.4)	14(11.3)	7(5.7)
浮動性めまい	13(10.6)	7(5.6)	7(5.7)
擦過傷	16(13.0)	10(8.1)	6(4.9)
足部白癬	10(8.1)	18(14.5)	5(4.1)

例数 (%)

死亡は94例（プラセボ群33例（呼吸不全26例、肺炎、上腸間膜動脈症候群・誤嚥性肺炎、誤嚥性肺炎、心肺停止、死亡、胆管癌、急性呼吸不全各1例）、本剤25mg群27例（呼吸不全14例、急性呼吸不全3例、肺炎2例、肺炎・無気肺・呼吸不全、高炭酸ガス血症、心室細動、慢性呼吸不全、食道癌、脊柱損傷、誤嚥性肺炎、低体温各1例）、本剤50mg群34例（呼吸不全24例、急性呼吸不全3例、肺炎2例、急性心不全、敗血症、心停止、自殺既遂、肺炎・呼吸不全各1例））に認められ、本剤50mg群の心停止1例を除き、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表17のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はプラセボ群4.9%（6/123例：胃癌、胆管癌、結腸癌、呼吸不全、薬疹、アレルギー性皮膚炎各1例）、本

19) 評価者（治験担当医師）が原疾患の進行に伴う症状の悪化（気管切開、非侵襲的呼吸補助装置の装着、侵襲的呼吸補助装置の装着、呼吸機能低下に関する自覚症状等及び胃瘻造設等）と判断した事象は、死亡に至った事象を除き、有害事象として取り扱わないとされた。

剤 25 mg 群 3.2% (4/124 例 : 薬疹 2 例、乳癌、食道癌各 1 例)、本剤 50 mg 群 0.8% (1/123 例 : 胃癌 1 例) に認められ、プラセボ群のアレルギー性皮膚炎 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 17 死亡以外の重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

プラセボ群 48.8% (計 60/123 例)	肺炎 6 例、誤嚥性肺炎 5 例、気管支炎 3 例、医療機器機能不良 2 例、尿管結石 2 例、上腕骨骨折 2 例、白内障 2 例、背部痛・肺炎、上気道の炎症、声帯障害、肺炎・誤嚥性肺炎、創傷・気管支肺炎、ストレス心筋症、腸炎、挫傷・不眠症・尿路感染・背部痛、肺炎・細菌感染、結腸癌、肺栓塞症、脊椎圧迫骨折・脱水、胃癌、睡眠時無呼吸症候群、誤嚥性肺炎・気胸、心肺停止・低酸素性虚血性脳症、脱水・潰瘍性大腸炎、肺炎・腎孟腎炎、肺炎・出血性胃潰瘍、下肢骨折・脱水・胃腸障害・痰貯留・血胸・誤嚥性肺炎、誤嚥性肺炎・栄養障害・全身性浮腫・挫傷・医療機器機能不良・肺炎・肺炎・尿閉・気管支肺炎、ウイルス性胃腸炎・頭痛・硬膜下血腫・肺炎・過剰肉芽組織・自己免疫性肝炎・誤嚥性肺炎・外傷性頭蓋内出血・誤嚥性肺炎・敗血症性ショック・急性胆囊炎・くも膜下出血・頭位性回転性めまい・狭心症・低ナトリウム血症各 1 例
本剤 25 mg 群 51.6% (計 64/124 例)	誤嚥性肺炎 7 例、肺炎 7 例、気管支炎 3 例、尿路結石 2 例、上気道の炎症 2 例、尿路感染・肺炎・頭位性回転性めまい・非感染性膀胱炎・インフルエンザ・誤嚥性肺炎・脱水・上気道の炎症・誤嚥性肺炎・血中ブドウ糖減少・損傷・体内異物・下痢・糖尿病・誤嚥性肺炎・肺炎・胆管結石・裂傷・肺炎・十二指腸潰瘍・下部消化管出血・低酸素症・誤嚥性肺炎・下痢・肺炎・乳癌・肺炎・誤嚥性肺炎・尿路感染・出血性腸憩室・大腿骨骨折・呼吸困難・誤嚥性肺炎・尿路感染・無気肺・誤嚥性肺炎・閉塞性気道障害・誤嚥性肺炎・尿閉・腎機能障害・肺炎・脱水・呼吸不全・心筋梗塞・認知障害・誤嚥性肺炎・呼吸不全・肝機能異常・尿路感染・電解質失調・誤嚥性肺炎・頸椎骨折・腸の軸捻転・くも膜下出血・脳出血・気胸・血胸・頸椎骨折・椎間板突出・頭位性回転性めまい・脊椎圧迫骨折・上腕骨骨折・気管支炎・気胸・気管支肺炎・脱水・挫傷・仙骨骨折・足骨折・咽頭炎・気管支炎・上肢骨折・胃腸炎各 1 例
本剤 50 mg 群 48.9% (計 60/123 例)	誤嚥性肺炎 9 例、肺炎 8 例、挫傷 2 例、胆囊炎・虫垂炎・肺炎・上気道の炎症・回転性めまい・急性呼吸窮迫症候群・鼻咽頭炎・胃癌・鞄帶損傷・鞄帶捻挫・穿孔性虫垂炎・意識変容状態・誤嚥性肺炎・呼吸困難・気管支炎・胆管炎・腹壁血腫・発作性頻脈・誤嚥性肺炎・高炭酸ガス血症・閉塞性気道障害・上腕骨骨折・便秘・胃腸炎・腎孟腎炎・腎機能障害・損傷・肺炎・循環虚脱・気管支炎・痰貯留・気管支炎・食欲減退・脳挫傷・回転性めまい・誤嚥性肺炎・肺炎・白血球数増加・誤嚥性肺炎・浮動性めまい・帶状疱疹・急性呼吸不全・誤嚥性肺炎・頭蓋骨陥没骨折・誤嚥性肺炎・筋攣縮・誤嚥性肺炎・気管支肺炎・睡眠時無呼吸症候群・大腸ポリープ・出血性胃潰瘍・痛風・痔核・誤嚥性肺炎・腎孟腎炎・尿路感染・呼吸不全・歯周炎・ネフローゼ症候群・脳出血・足関節部骨折・白内障・気管支肺炎・脱水・糖尿病・肺炎・坐骨神経痛・肺炎・上室性頻脈各 1 例

7.3 国内長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1~4 : E0302-J081-762 試験<20■年■月～20■年■月>)

国内第 II/III 相試験 (国内 761 試験) を完了した被験者²⁰⁾ (目標症例数 : 最大 300 例) を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg²¹⁾を週 2 回筋肉内投与するとされた。

登録症例 149 例 (プラセボ／本剤 50 mg 群 47 例、本剤 25 mg 群／本剤 50 mg 群 53 例、本剤 50 mg 群／本剤 50 mg 群 49 例、以下同順) のうち、治験薬未投与 2 例 (2 例、0 例、0 例) を除く 147 例 (45 例、53 例、49 例) が有効性及び安全性解析対象集団とされたが、その後 3 例 (1 例、2 例、0 例) において医療機関で保管されている原資料が誤廃棄されたことが確認されたため、当該 3 例を除外した 144 例 (44 例、51 例、49 例) に対して有効性及び安全性が評価された。最終時までの中止例は 106 例 (31 例、36 例、39 例) であり、主な中止理由は被験者の治験参加継続拒否 24 例 (7 例、11 例、6 例) 、治験担当医師等の判断 12 例 (4 例、2 例、6 例) 等であった。

有効性について、ALSFRS-R 合計点数の投与前からの変化量、生存率、累積イベント¹⁷⁾発生率は表 18 のとおりであった。

20) 国内 761 試験において治療期を完了、若しくは非侵襲的呼吸補助装置の終日着用又は侵襲的呼吸補助装置の装着に至った被験者が完了例と定義された。なお、登録時点での ALS 重症度及び%FVC は問わないこととされた。

21) 安全性及び有効性の観点に基づき、治験責任医師等が必要と判断した場合には、25 mg への減量が可能とされた。

表 18 国内 762 試験における ALSFRS-R 合計点数の変化量、生存率、累積イベント発生率（有効性解析対象集団^{a)}）

	0 週	4 週	16 週	28 週	40 週	52 週	最終評価日 (52 週)
評価例数 ^{b)}	144	141	133	122	106	101	143
ALSFDRS-R 合計点数 ^{c),d)}	13.0 (0, 48)	12.0 (0, 48)	12.0 (0, 48)	11.5 (0, 48)	10.5 (0, 47)	9.0 (0, 47)	9.0 ^{e)} (0, 47)
ALSFDRS-R 合計点数の 変化量 ^{c)}		0.0 (-17, 2)	0.0 (-17, 3)	-1.0 (-17, 1)	-1.0 (-17, 0)	-2.0 (-17, 0)	-1.0 ^{f)} (-17, 3)
生存率 ^{g)} [95%信頼区間]		99.3 [97.9, 100]	95.8 [92.4, 99.1]	92.9 [88.6, 97.1]	87.4 [81.7, 93.0]	85.7 [79.7, 91.7]	
累積イベント発生率 ^{g),h)} [95%信頼区間]		0.0 [0.0, 0.0]	4.9 [0.2, 9.6]	7.5 [1.7, 13.2]	14.5 [6.5, 22.4]	20.6 ⁱ⁾ [11.2, 30.0]	

a) 原資料が誤廃棄された 3 例は除外されている。

b) ALSFRS-R 合計点数及び ALSFRS-R 合計点数の変化量における評価例数

c) 中央値（最小値、最大値）

d) 0 週は投与前

e) 0 週は国内 762 試験登録時

f) 52 週までの規定された評価時期に取り扱われた最終データ（LOCF）

g) Kaplan-Meier 法により推定。信頼区間は Greenwood の公式を用いて算出。

h) 54 週以降の中止例又は死亡例若しくは 54 週以降のカットオフ日までの継続例は 52 週評価最終日で打ち切りとされた。

安全性について、52 週評価最終日時点までのすべての有害事象及びいずれかの群で 10%以上に認められた事象の発現割合は、表 19 のとおりであった。

表 19 すべての有害事象及びいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団^{a)}）

	プラセボ／ 本剤 50 mg 群 (44 例)	本剤 25 mg／ 本剤 50 mg 群 (51 例)	本剤 50 mg／ 本剤 50 mg 群 (49 例)
すべての有害事象	42 (95.5)	48 (94.1)	46 (93.9)
いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象			
そう痒症	1 (2.3)	4 (7.8)	7 (14.3)
不眠症	2 (4.5)	5 (9.8)	6 (12.2)
肝機能異常	2 (4.5)	4 (7.8)	6 (12.2)
結膜炎	5 (11.4)	3 (5.9)	6 (12.2)
尿路感染	4 (9.1)	1 (2.0)	6 (12.2)
鼻咽頭炎	12 (27.3)	9 (17.6)	5 (10.2)
湿疹	6 (13.6)	7 (13.7)	5 (10.2)
下痢	5 (11.4)	7 (13.7)	5 (10.2)
発熱	3 (6.8)	7 (13.7)	5 (10.2)
過剰肉芽組織	3 (6.8)	6 (11.8)	5 (10.2)
接触性皮膚炎	3 (6.8)	5 (9.8)	5 (10.2)
紅斑	6 (13.6)	4 (7.8)	5 (10.2)
足部白斑	4 (9.1)	4 (7.8)	5 (10.2)
膀胱炎	3 (6.8)	2 (3.9)	5 (10.2)
気管切開後の機能障害	2 (4.5)	0	5 (10.2)
便秘	6 (13.6)	13 (25.5)	4 (8.2)
肺炎	3 (6.8)	9 (17.6)	4 (8.2)
褥瘡性潰瘍	2 (4.5)	6 (11.8)	4 (8.2)
転倒	7 (15.9)	6 (11.8)	3 (6.1)
気管支炎	5 (11.4)	7 (13.7)	3 (6.1)
呼吸不全	4 (9.1)	6 (11.8)	3 (6.1)
挫傷	5 (11.4)	4 (7.8)	3 (6.1)
アレルギー性鼻炎	5 (11.4)	0	2 (4.1)

例数 (%)

a) 原資料が誤廃棄された 3 例は除外されている。

最終時まで（試験期間：3340 日）の死亡は 43 例（15 例（呼吸不全 9 例、誤嚥性肺炎 2 例、心筋梗塞、感染性胸水・敗血症・腎不全、肺の悪性新生物、急性呼吸不全各 1 例）、17 例（呼吸不全 9 例、心不全、ストレス心筋症・敗血症、高炭酸ガス血症、呼吸停止、心停止、心肺停止、不整脈、下気道の炎症各 1 例）、11 例（呼吸不全 5 例、低酸素性虚血性脳症 2 例、偶発的死亡、肺塞栓症、呼吸停止、気道感染各 1 例））に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象の

発現状況は表 20 のとおりであり、本剤 50 mg 群／本剤 50 mg 群の尿路結石 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象はプラセボ群／本剤 50 mg 群 4.5% (2/44 例：胆管癌、膀胱癌各 1 例)、本剤 25 mg 群／本剤 50 mg 群 2.0% (1/51 例：結腸癌 1 例)、本剤 50 mg 群／本剤 50 mg 群 6.1% (3/49 例：呼吸困難、胃癌、痙攣各 1 例) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 20 死亡以外の重篤な有害事象（安全性解析対象集団^{a)}）

プラセボ／ 本剤 50 mg 群 61.4% (27/44 例)	誤嚥性肺炎 2 例、気管支肺炎 2 例、肺炎・胆管癌、腰筋膿瘍、低ナトリウム血症・急性中耳炎、発熱、マイコプラズマ性気管支炎、肺炎・偶発の製品曝露、肋骨骨折、睡眠時無呼吸症候群・気管支炎、鼻咽頭炎・誤嚥性肺炎・上腹部痛・気道感染、膀胱、消化管運動低下・適用部位疼痛、適用部位出血・ストレス心筋症・低ナトリウム血症、栄養障害・全身性浮腫・肝損傷、腸閉塞・誤嚥性肺炎、呼吸不全・末梢動脈血栓症・胆囊炎・播種性血管内凝固・敗血症性ショック・敗血症、上部消化管出血、肺炎、過剰肉芽組織、自己免疫性肝炎・誤嚥性肺炎・胆管炎、手骨折、処置後出血・呼吸不全各 1 例
本剤 25 mg 群／ 本剤 50 mg 群 51.0% (26/51 例)	肺炎 3 例、肺炎・発熱・膀胱結石・腹痛、頭蓋骨骨折・くも膜下出血、変形性脊椎症・肺炎・胆囊炎・無気肺・腸閉塞・不整脈、胆汁うつ滯性黄疸、肺炎・貧血、呼吸不全・肺塞栓症・気管支炎・気緒隔症・気道感染・気管支炎・脱水・胆石症・蜂巣炎・誤嚥性肺炎・裂傷・腹膜炎・腸の軸捻転・便秘・食欲減退・誤嚥性肺炎・肝機能異常・肺炎・胆囊炎・気胸・急性胆囊炎・尿閉・胆石症・痔核・結腸癌・医療機器機能不良・肺炎・気胸・急性胆囊炎・胆管結石・腸間膜脂肪織炎・胆管炎・心筋梗塞・狭心症・汎血球減少症・肺炎・出血性腸憩室・誤嚥性肺炎・虚血性大腸炎・大腸出血・発熱・脊椎圧迫骨折・大腿骨骨折・骨折・脛骨骨折・頭位性回転性めまい・気管支炎・頭位性回転性めまい・呼吸困難・気管支炎・肺炎・頭位性回転性めまい各 1 例
本剤 50 mg 群／ 本剤 50 mg 群 67.3% (33/49 例)	誤嚥性肺炎 2 例、胆石症・肺炎・脂漏性皮膚炎・無気肺・蜂巣炎・発熱・肺炎・麻痺性イレウス・発熱、誤嚥性肺炎・無気肺・急性胆囊炎・大葉性肺炎・細菌感染・ショック・血压低下・肺炎・蜂巣炎・誤嚥性肺炎・アミラーゼ増加・急性脾炎・胆石症・医療機器機能不良・気管食道瘻・肝機能異常・無気肺・誤嚥性肺炎・誤嚥性肺炎・乏尿・栄養障害・蜂巣炎・腎孟腎炎・腸閉塞・感染性腸炎・高カリウム血症・脳梗塞・誤嚥性肺炎・呼吸困難・胸部不快感・蜂巣炎・肺炎・尿路感染・敗血症・敗血症性ショック・播種性血管内凝固・脳梗塞・敗血症・気道感染・十二指腸潰瘍・脳梗塞・肺炎・腎孟腎炎・肺炎・ブドウ球菌感染・呼吸困難・肺炎・脱水・膀胱炎・尿路結石・腎孟腎炎・尿路感染・脳梗塞・体位性めまい・変形性脊椎症・糖尿病・胃癌・胆囊炎・白内障・肺炎・気管支炎・気管支肺炎・胆管炎・麻痺性イレウス・肺炎・敗血症・痙攣・睡眠時無呼吸症候群・大腸ポリープ・大腿骨頸部骨折・麻痺性イレウス・誤嚥性肺炎・腸の軸捻転・上腸間膜動脈症候群・医療機器機能不良・意識変容状態・歯周炎・ネフローゼ症候群・鼻咽頭炎・誤嚥性肺炎・適用部位膿瘍・気胸・過剰肉芽組織・肺炎・呼吸困難・誤嚥性肺炎・偽膜性大腸炎・上腕骨骨折・排尿困難・血尿・単径ヘルニア・肺動脈血栓症各 1 例

a) 原資料が誤廃棄された 3 例は除外されている。

7.4 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2～3 : E0302-TOK-763 試験<2017 年 11 月～継続中 (20■ 年 ■ 月データカットオフ、20■ 年 ■ 月追加データカットオフ) >)

20 歳以上の日本人 ALS 患者（目標症例数 128 例：各群 64 例²²⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、観察期（12 週間）、治療期（プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較、16 週間）及び継続投与期（非盲検非対照）から構成される臨床試験が実施された。

治療期の主な選択基準は、Updated Awaji 診断基準で「definite」、「probable」又は「probable-laboratory supported」に該当²³⁾し、ALS 重症度基準 1 度又は 2 度、%FVC60%超、ALS 発症 1 年以内であり、観察期間中に ALSFRS-R 合計点数が 1～2 点低下した患者とされた。

22) 過去に実施された臨床試験の結果から、16 週後の ALSFRS-R 合計点数の変化量の平均値について、本剤 50 mg 群 -3.2、プラセボ群 -5.8、群間差 2.6、標準偏差 5.0 と想定し、症例数を各群 60 例とすると片側有意水準 0.025 で本剤群とプラセボ群の比較における検出力は 80% 以上とされ、中止例も考慮して目標症例数は各群 64 例と設定された。

23) 国内 763 試験では Updated Awaji 診断基準を踏まえ、診断の確実性を以下の 4 分類に分類した。

1. Definite : 脳幹及び脊髄 2 領域における上位運動ニューロン障害及び下位運動ニューロン障害の臨床徵候若しくは電気生理学的異常、又は脊髄 3 領域における上位運動ニューロン障害及び下位運動ニューロン障害の臨床徵候若しくは電気生理学的異常
2. Probable : 2 領域における上位運動ニューロン障害及び下位運動ニューロン障害の臨床徵候又は電気生理学的異常、かつ下位運動ニューロン徵候より頭側の領域に上位運動ニューロン徵候
3. Probable-laboratory supported : 1 領域における上位運動ニューロン障害及び下位運動ニューロン障害の臨床徵候又は 1 領域における上位運動ニューロン障害を満たし、かつ 2 領域における下位運動ニューロン障害の電気生理学的異常
4. Possible : 1 領域における上位運動ニューロン障害及び下位運動ニューロン障害の臨床徵候若しくは電気生理学的異常、2 領域以上の上位運動ニューロン徵候のみ、又は 1 領域の上位運動ニューロン徵候かつそれより頭側の下位運動ニューロン徵候

治療期の用法・用量は、プラセボ又は本剤 50 mg を週 2 回 16 週間筋肉内投与することとされた。本剤の継続投与を希望する患者は、継続投与期へ移行可能とされ、継続投与期の用法・用量は、本剤 50 mg を週 2 回筋肉内投与するとされた。

治療期において、被験者は、病型（球発症型、上肢発症型又は下肢発症型）、観察期終了時点の ALS の重症度（1 度又は 2 度）、初発から観察期開始までの期間（9 カ月以下又は 9 カ月超 12 カ月以下）、観察期終了時点の%FVC（90%未満又は 90%以上）及びエダラボン投与歴（有無）を動的割付調整因子として無作為化され、プラセボ群又は本剤群のいずれかに 1 : 1 に割り付けられた。

①治療期

無作為化された 130 例（プラセボ群 65 例、本剤 50 mg 群 65 例、以下同順）のうち、不適格例であった 1 例（1 例、0 例）を除く 129 例（64 例、65 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（1 例、2 例）であり、いずれも中止理由は患者申し出であった。

主要評価項目である観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量は表 21 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

表 21 国内 763 試験における観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量 (FAS)

	評価 例数	変化量 [95%信頼区間] ^{a)}	変化量の群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	63	-4.6 [-5.8, -3.4]		
本剤 50 mg 群	63	-2.7 [-3.9, -1.5]	2.0 [0.4, 3.5]	0.012

a) 観察期終了時の合計点数を共変量、病型、観察期終了時の ALS 重症度、初発から観察期開始までの期間、観察期終了時の%FVC、エダラボン投与歴、投与群、時点、時点と投与群の交互作用を固定効果、被験者を変量効果として含む混合効果モデルにより算出された。自由度調整法は Kenward-Roger 法とし、共分散構造は Unstructured とされた。

b) 両側 5%

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合は、表 22 のとおりであった。

表 22 すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (64 例)	本剤 50 mg 群 (65 例)
すべての有害事象	42 (65.6)	40 (61.5)
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
挫傷	7 (10.9)	5 (7.7)
上咽頭炎	7 (10.9)	4 (6.2)
転倒	2 (3.1)	4 (6.2)
肝機能異常	0	4 (6.2)
便秘	4 (6.3)	3 (4.6)
背部痛	4 (6.3)	3 (4.6)
不眠症	4 (6.3)	1 (1.5)
例数 (%)		

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（脳梗塞、気管狭窄各 1 例）、本剤 50mg 群 1 例（痔核手術）で認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②全期間（治療期及び継続投与期）

継続投与期には5例（プラセボ群3例、本剤50mg群2例）を除く125例（プラセボ／本剤50mg群62例、本剤50mg群／本剤50mg群63例、以下同順）が移行した。また、治療期において無作為化された130例のうち、129例（64例、65例）が全期間におけるFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされ、129例（64例、65例）が全期間における安全性解析対象集団とされた。継続投与期（20■年■月データカットオフ）の中止例は112例（57例、55例）であり、主な中止理由は、被験者の治験参加継続拒否35例（16例、19例）、治験責任医師等の判断21例（11例、10例）等であった。

有効性について、全期間（治療期及び継続投与期（20■年■月データカットオフ）におけるALSFDR-R合計点数の平均値の推移及び累積イベント発生率は表27及び図2のとおりであった（7.R.2項参照）。

安全性について、全期間（治療期及び継続投与期（20■年■月データカットオフ）における治験薬曝露期間（日（平均値±標準偏差）及び人年）は634.5±420.7日及び187.5人年であり、すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現割合は、表23のとおりであった。

表23 すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ／ 本剤50mg群 (64例)	本剤50mg／ 本剤50mg群 (65例)
すべての有害事象	61 (95.3)	59 (90.8)
いずれかの群で5%以上に認められた有害事象		
便秘	20 (31.3)	18 (27.7)
挫傷	15 (23.4)	15 (23.1)
上咽頭炎	15 (23.4)	13 (20.0)
転倒	6 (9.4)	11 (16.9)
背部痛	9 (14.1)	9 (13.8)
不眠症	13 (20.3)	8 (12.3)
口内炎	6 (9.4)	7 (10.8)
呼吸不全	6 (9.4)	6 (9.2)
発疹	4 (6.3)	6 (9.2)
そう痒症	9 (14.1)	5 (7.7)
創合併症	7 (10.9)	5 (7.7)
肝機能異常	2 (3.1)	5 (7.7)
気管支炎	3 (4.7)	5 (7.7)
筋骨格痛	2 (3.1)	5 (7.7)
咽頭炎	0	5 (7.7)
尿中ブドウ糖陽性	0	5 (7.7)
誤嚥性肺炎	8 (12.5)	4 (6.2)
下痢	5 (7.8)	4 (6.2)
肺炎	4 (6.3)	4 (6.2)
褥瘡性潰瘍	2 (3.1)	4 (6.2)
筋肉痛	1 (1.6)	4 (6.2)
浮動性めまい	7 (10.9)	3 (4.6)
皮膚乾燥	4 (6.3)	3 (4.6)
皮膚擦過傷	4 (6.3)	3 (4.6)
関節痛	6 (9.4)	3 (4.6)
湿疹	8 (12.5)	2 (3.1)
カテーテル留置部位疼痛	4 (6.3)	2 (3.1)
脂漏性皮膚炎	5 (7.8)	0
紅斑	4 (6.3)	0
アレルギー性鼻炎	4 (6.3)	0
例数 (%)		

全期間（治療期及び継続投与期（20■年■月データカットオフ））における死亡はプラセボ／本剤50mg群11例（呼吸不全6例、誤嚥性肺炎2例、窒息、心停止、肺炎各1例）、本剤50mg／本剤50mg

群 10 例²⁴⁾（呼吸不全 4 例、心停止、肺炎、高炭酸ガス血症、気管支炎、窒息、誤嚥性肺炎各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。全期間（治療期及び継続投与期（20■ 年 ■ 月データカットオフ）における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象はプラセボ／本剤 50 mg 群 18.8%（12/64 例：呼吸不全 4 例、誤嚥性肺炎 3 例、肺炎・窒息、心停止、高血糖・尿中ウロビリノーゲン增加、肺炎、イレウス・副鼻腔炎・呼吸不全各 1 例）、本剤 50 mg／本剤 50 mg 群 10.8%（7/65 例：呼吸不全 3 例、高炭酸ガス血症 2 例、誤嚥性肺炎、窒息各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 24 死亡以外の重篤な有害事象

プラセボ／ 本剤 50 mg 群 32.8%（21/64 例）	誤嚥性肺炎 3 例、肺炎 2 例、尿道結石 ^{a)} ・気管狭窄・肺栓塞症・誤嚥性肺炎、心停止、痔核、医療機器関連感染、過敏症、腓骨骨折・誤嚥性肺炎、気管支炎、背部痛、くも膜下出血、カテーテル留置部位疼痛、腸炎・肺の悪性新生物、脳梗塞・肺炎、腎結石症・感染性胸水・筋肉内血種、大腿骨頸部骨折、イレウス各 1 例
本剤 50 mg 群／ 本剤 50 mg 群 33.8%（22/65 例）	誤嚥性肺炎 3 例、突発性難聴 ^{a)} ・腹膜炎、腹部膨満、肺炎、食欲減退・呼吸不全・脊椎圧迫骨折、高炭酸ガス血症、痔核手術、白内障手術・医療機器関連眼合併症、呼吸不全、発熱、痔核・大腸ポリープ、誤嚥性肺炎・カテーテル留置部位感染、白内障、喘息・感染、コロナウイルス感染・肺炎、熱中症・譫妄、肺炎・プリンツメタル狭心症、大腿骨骨折各 1 例

例数 (%)

a) 治験薬投与前に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の試験計画の妥当性及び有効性の評価方針について

申請者は、本剤の開発計画及び臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

1990 年代から厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業の神経変性疾患に関する研究班において実施された ALS 患者に対する本薬の臨床研究において、本薬 1 回 50 mg 週 2 回の筋肉内投与で ALS 患者に臨床効果を示す可能性が示唆されたこと等から、ALS 患者を対象に、本剤 25 mg 及び 50 mg を週 2 回筋肉内投与する国内 761 試験を実施した。その結果、主要評価項目であるイベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間及び観察期終了時から最終時までの ALSFRS-R 合計点数の変化量について、本剤 25 mg 群及び本剤 50 mg 群ではプラセボ群と比較してイベント発生までの期間は点推定値で延長傾向を示し、ALSFDRS-R 合計点数の低下は点推定値で抑制される傾向にあったものの、いずれも本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった（7.2 参照）。

ALS は個々の患者における症状の進行や予後の個体間変動が大きいことが知られており、ALS 発症から診断までの期間を予後因子とする複数の報告（Neurol Clin Pract 2013; 3: 313-20、BMC Neurol 2014; 14: 197 等）もある。国内 761 試験結果において疾患進行が緩徐と予想される患者を除いた、予後不良な ALS 患者集団と考えられる「ALS 発症から治験開始日まで 12 カ月以下」の部分集団において、治療期登録からイベント発生までの期間（中央値（25%タイル値、75%タイル値））は、プラセボ群（48 例）570 日（363 日、925 日）、本剤 25 mg 群（54 例）1087 日（410 日、算出不能）、本剤 50 mg 群（42 例）1197 日（448 日、算出不能）であり、観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（48 例）-24.9±9.3、本剤 25 mg 群（54 例）-24.9±9.3、本剤 50 mg 群（41 例）-19.6±10.3 であった。このように発症から 12 カ月以下の部分集団では、プラセボ群と比較した本剤群でのイベント発生までの期間の延長及び ALSFRS-R 合計点数の低下の抑制傾向が、全体集団の結果

24) 誤嚥性肺炎は治験薬投与終了後に認められた。

よりも大きく、また安全性は許容可能であったこと等を踏まえ、発症から 12 カ月以下の ALS 患者を対象とした国内 763 試験が医師主導試験として開始された。その結果、国内 763 試験において主要評価項目である観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量について、本剤 50 mg のプラセボに対する優越性が検証された（7.4 参照）。

以上の結果から、国内 763 試験において ALS に対する本剤の有効性が示されたと判断し、本剤の有効性を評価する上で、当該試験成績を主要な試験成績とすることとした。また、ALS 患者に対する本剤の長期投与時の有効性及び安全性等については、国内 763 試験成績に加えて、国内 761 試験及び国内 761 試験の非盲検継続投与試験である国内 762 試験成績も踏まえて評価する方針とした。

また申請者は、国内 763 試験の試験計画について、以下のように説明している。

- 国内 763 試験の主要評価項目の指標は、ALS 患者の四肢の運動機能、嚥機能、呼吸機能の障害を臨床的に評価可能な指標であり、ALS 患者を対象とした国内外の臨床試験において主要評価項目として広く使用されている ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量を設定した（脳神経 2001; 53: 346-55）。また、副次評価項目として、イベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間等を評価することとした。
- 国内 763 試験の主要評価項目の解析時点については、国内 761 試験成績における「発症から 12 カ月以下」の部分集団に対する解析結果において、ALSFDRS-R 合計点数の観察期終了時から投与開始 16 週時の変化量でプラセボに対して本剤群で良好な傾向を認めたこと等から、投与開始 16 週後と設定した。
- 国内 763 試験の対象患者は、病初期の患者を対象に含めるため、Updated Awaji 基準において「definite」、「probable」、「probable-laboratory supported」に該当する孤発性又は家族性 ALS と診断され、発症後 1 年以内の患者とした。また、疾患進行が緩徐又は急速な患者を除外するため、観察期間（12 週間）中に ALSFRS-R 合計点数が 1~2 点低下した患者を選択することとした。
- 国内 763 試験の本剤群の用法・用量は、国内 761 試験成績における「発症から 12 カ月以下」の部分集団に対する解析結果から、イベント発生までの期間及び ALSFRS-R 合計点数について、本剤 50 mg と本剤 25 mg 群において用量反応性が示唆されたこと等から、本剤 50 mg の週 2 回筋肉内投与と設定することとした。

機構は、以下のように考える。

当初実施された国内 761 試験からは明確な有効性は示されなかつたものの、国内 761 試験成績を踏まえ、治験薬投与対象を再検討の上で、主要評価項目として ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量を設定し、プラセボ対照試験として新たに検証的試験である国内 763 試験を計画、実施した方針は理解可能である。したがって、本剤の有効性について、国内 763 試験成績を中心に評価し、国内 763 試験での検討が限られている長期投与時の有効性及び安全性等については、国内 763 試験に加えて国内 761 試験成績及び国内 762 試験成績も踏まえて評価する方針とすることは受け入れ可能と判断した。ただし、国内 763 試験の投与対象を「発症から 12 カ月以下の ALS 患者」と設定して計画、実施したこと等を踏まえ、本剤の主な推奨投与対象の適切性等については、7.R.4 項で検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内 763 試験の主要評価項目である、観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量は表 21 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、観察期終了時から治療期 16 週時の副次評価項目における変化量の結果は表 25 のとおりであり、概ね本剤群でプラセボ群を上回る有効性の傾向が示唆された。一方、イベント（非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡）発生までの期間については、本剤群及びプラセボ群のいずれも評価期間中にイベントが認められず、評価不能であった。

表 25 国内 763 試験における観察期終了時から治療期 16 週時の副次評価項目の変化量の結果 (FAS)

項目	プラセボ群		本剤 50 mg 群		群間差 [95%信頼区間]
	例数	LS Mean [95%信頼区間]	例数	LS Mean [95%信頼区間]	
%FVC	62	-9.4 [-12.9, -5.9]	63	-7.4 [-11.0, -3.8]	2.0 [-1.9, 5.8]
血中ホモシステイン濃度	63	0.0 [-0.5, 0.5]	63	-1.7 [-2.3, -1.1]	-1.7 [-2.2, -1.2]
MMT 合計点数	63	-3.7 [-5.0, -2.4]	63	-2.9 [-4.3, -1.5]	0.8 [-0.6, 2.3]
握力（右手）(kg)	62	-2.5 [-3.9, -1.1]	63	-2.7 [-4.1, -1.2]	-0.2 [-1.6, 1.3]
握力（左手）(kg)	62	-2.5 [-3.7, -1.2]	63	-2.1 [-3.4, -0.8]	0.4 [-0.9, 1.7]
Norris スケール合計点数	63	-9.9 [-12.9, -6.8]	63	-7.0 [-10.1, -3.8]	2.9 [-0.5, 6.3]
ALSAQ-40 合計点数	62	18.2 [11.2, 25.1]	63	15.4 [8.1, 22.7]	-2.8 [-10.0, 4.5]

本剤長期投与時の有効性については、国内 761 試験及び国内 763 試験の成績に基づき、以下のとおり考える。

国内 761 試験におけるイベント発生率は 21 カ月時点で 17.8%、26 カ月時点で 19.2% であり、当初の試験計画立案時の想定 (50~55%) よりも低かったことから、試験実施中に投与期間を 130 週間 (2.5 年) から 182 週間 (3.5 年) に延長することとした。国内 761 試験では ALS 発症から 3 年以内の患者が登録されていたため、試験期間の延長により ALS 発症後 3.5~6.5 年におけるイベント発生状況が確認できることとなり、ALS 患者の一般的な生存期間を踏まえると、変更後の国内 761 試験の試験期間は ALS 患者に対する本剤の長期有効性として十分評価が可能な期間であると考えた。

国内 761 試験における治療期登録からイベント発生までの期間及び観察期終了時からの ALSFRS-R 合計点数の変化量はそれぞれ図 1 及び表 26 のとおりであった。主要評価項目である 182 週時点におけるイベント発生までの期間及び ALSFRS-R 合計点数の変化量のいずれについても、本剤 25 mg 群及び本剤 50 mg 群において、プラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの、点推定値でプラセボを上回る効果が認められ、本剤長期投与時の有効性が示唆された。

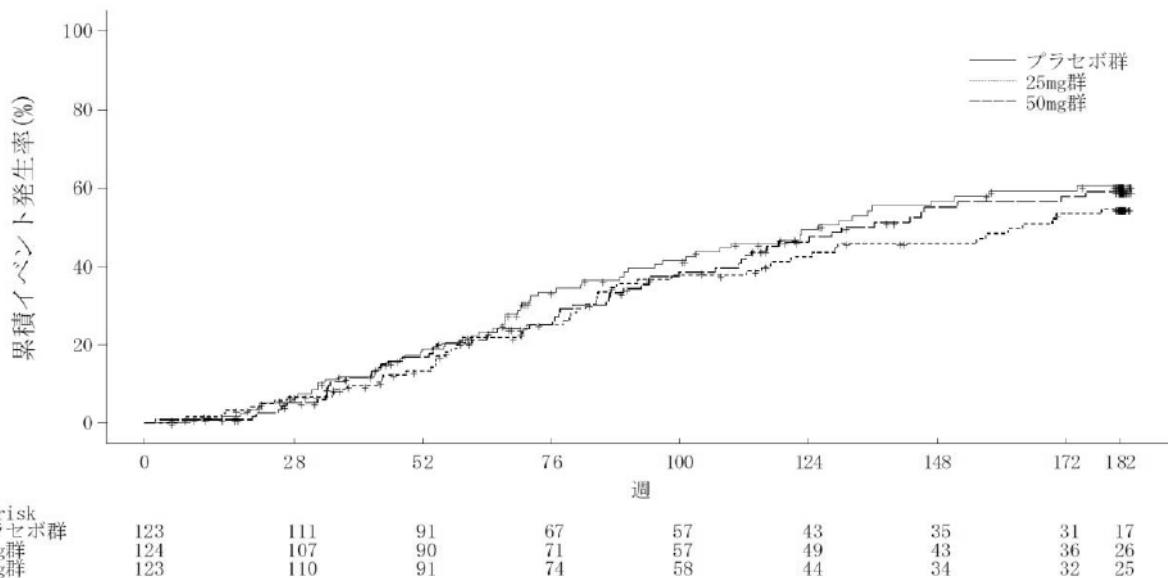


図 1 国内 761 試験における治療期登録からの累積イベント発生率の推移 (FAS)

表 26 国内 761 試験における観察期終了時からの ALSFRS-R 合計点数の推移 (FAS)

	プラセボ群			本剤 25 mg 群			本剤 50 mg 群		
	例数	平均値	中央値	例数	平均値	中央値	例数	平均値	中央値
0 週	123	40.1 ± 3.5	41.0 (28, 47)	124	39.8 ± 4.0	40.0 (29, 47)	123	39.9 ± 4.0	40.0 (28, 47)
4 週	122	38.3 ± 4.4	39.0 (25, 48)	123	38.0 ± 5.4	39.0 (16, 47)	120	38.7 ± 4.8	39.0 (24, 47)
16 週	121	34.7 ± 7.6	36.0 (6, 47)	124	34.3 ± 8.6	36.0 (5, 47)	122	36.0 ± 7.0	37.5 (15, 48)
28 週	122	31.8 ± 9.7	34.5 (4, 48)	123	31.3 ± 9.4	34.0 (5, 47)	122	33.1 ± 8.8	35.0 (6, 48)
40 週	122	29.8 ± 10.5	32.5 (4, 48)	122	28.5 ± 10.6	31.0 (0, 47)	121	30.8 ± 9.9	33.0 (2, 48)
52 週	123	27.5 ± 10.8	30.0 (1, 48)	124	26.3 ± 11.1	28.5 (0, 47)	122	28.5 ± 10.8	30.0 (2, 46)
64 週	123	25.3 ± 11.2	27.0 (1, 48)	122	24.8 ± 11.5	26.5 (0, 47)	121	27.0 ± 10.9	28.0 (2, 46)
76 週	123	23.6 ± 11.7	25.0 (1, 48)	124	23.5 ± 11.5	24.5 (0, 47)	122	25.6 ± 11.2	26.0 (2, 48)
88 週	123	22.3 ± 11.9	23.0 (1, 48)	123	22.2 ± 11.8	22.0 (0, 47)	121	24.5 ± 11.3	25.0 (2, 48)
100 週	123	21.0 ± 11.8	21.0 (1, 48)	123	21.6 ± 11.7	21.0 (0, 47)	122	23.5 ± 11.3	23.0 (2, 48)
112 週	123	20.3 ± 11.6	20.0 (1, 48)	124	20.9 ± 11.8	20.5 (0, 47)	120	22.6 ± 11.3	21.5 (2, 48)
124 週	123	19.8 ± 11.4	19.0 (1, 48)	123	20.3 ± 11.9	20.0 (0, 47)	122	22.2 ± 11.2	21.5 (1, 48)
136 週	123	19.3 ± 11.2	18.0 (1, 48)	123	20.0 ± 11.8	20.0 (0, 47)	122	21.5 ± 11.4	20.0 (1, 48)
148 週	123	19.1 ± 11.2	17.0 (1, 48)	124	19.6 ± 11.8	20.0 (0, 47)	122	21.1 ± 11.5	19.5 (1, 48)
160 週	123	18.7 ± 11.1	17.0 (1, 48)	124	19.3 ± 11.9	19.5 (0, 47)	121	20.8 ± 11.4	19.0 (1, 48)
172 週	123	18.4 ± 11.0	17.0 (1, 48)	124	19.0 ± 11.9	18.0 (0, 47)	121	20.6 ± 11.5	19.0 (1, 48)
182 週	123	18.2 ± 11.0	16.0 (1, 48)	124	18.9 ± 11.9	17.5 (0, 47)	122	20.4 ± 11.4	19.0 (1, 48)

平均値±標準偏差、中央値（最小値、最大値）

また、国内 763 試験の全期間（治療期及び継続投与期（データカットオフ 20 [] 年 [] 月）²⁵⁾ における累積イベント発生率の推移及び ALSFRS-R 合計点数の推移はそれぞれ図 2 及び表 27 のとおりであった。治験薬投与開始 16 週以降は全例が実薬投与であるため結果解釈には留意する必要があることに加えて、個々の患者の個体間変動が大きく、特に投与期間が長期になるにつれて解析対象例数が限られるため厳密な比較は困難であるものの、国内 763 試験における本剤投与時の累積イベント発生率及び ALSFRS-R 合計点数の推移について、国内 761 試験で認められた累積イベント発生率及び ALSFRS-R 合計点数に係る試験成績と矛盾しなかった。

25) 社内手続きとして正式な手順によるカットオフデータではない。

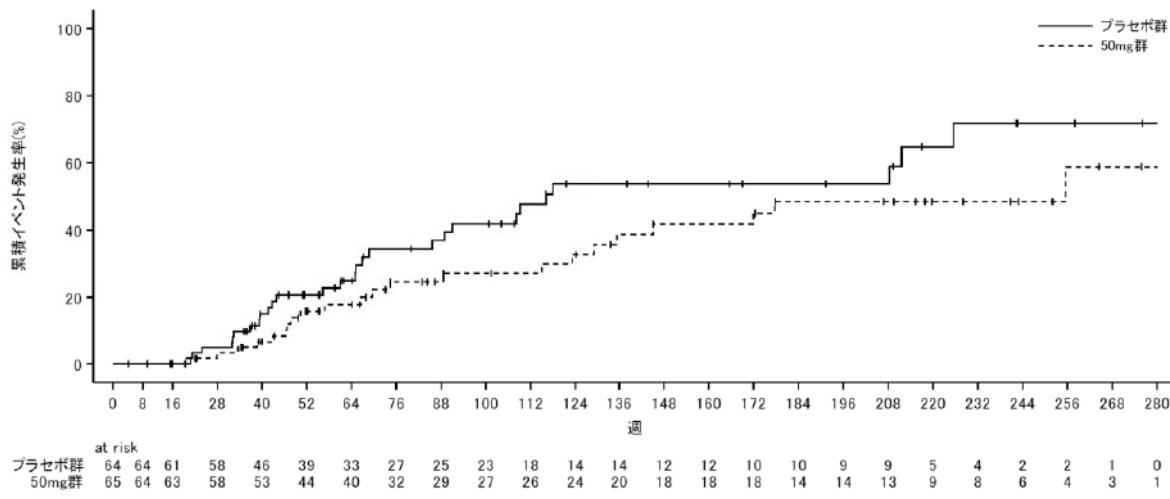


図2 国内763試験における治験薬割付日からの累積イベント発生率の推移(FAS)

表27 国内763試験における観察期終了時からのALSFRS-R合計点数の推移(FAS)

	プラセボ群			本剤50mg群		
	例数	平均値	中央値	例数	平均値	中央値
0週	64	42.3±2.7	43.0(31.0, 46.0)	65	42.4±2.6	43.0(36.0, 47.0)
4週	64	40.9±3.5	42.0(32.0, 46.0)	65	42.0±3.0	42.0(33.0, 47.0)
8週	64	39.8±4.3	41.0(27.0, 46.0)	64	40.8±3.6	42.0(32.0, 47.0)
16週	63	37.5±5.9	39.0(19.0, 46.0)	63	39.3±4.5	40.0(29.0, 47.0)
28週	59	34.5±7.6	36.0(15.0, 46.0)	61	36.7±6.3	38.0(22.0, 47.0)
40週	48	32.1±8.5	33.0(13.0, 46.0)	54	34.1±8.1	36.5(16.0, 47.0)
52週	38	31.2±8.4	32.0(16.0, 46.0)	44	33.1±8.8	35.0(13.0, 47.0)
64週	34	29.4±9.0	30.0(13.0, 43.0)	39	31.7±9.6	35.0(14.0, 46.0)
76週	26	29.9±9.1	32.5(13.0, 43.0)	33	30.7±10.5	34.0(8.0, 46.0)
88週	25	28.6±9.8	32.0(10.0, 43.0)	31	28.5±11.5	31.0(8.0, 46.0)
100週	22	28.0±9.5	31.0(10.0, 42.0)	27	29.2±11.1	31.0(5.0, 46.0)
112週	17	26.3±10.7	30.0(6.0, 41.0)	26	28.3±10.6	28.5(8.0, 46.0)
124週	15	28.3±8.3	29.0(12.0, 41.0)	25	27.3±11.4	27.0(2.0, 46.0)
136週	13	27.7±8.9	26.0(12.0, 40.0)	21	28.5±10.9	33.0(8.0, 46.0)
148週	13	26.5±9.2	26.0(12.0, 40.0)	18	27.4±11.1	29.0(11.0, 46.0)
160週	12	25.2±9.7	26.0(12.0, 38.0)	18	26.9±11.4	28.5(10.0, 46.0)
172週	10	25.6±9.6	27.5(12.0, 38.0)	17	25.9±11.3	28.0(5.0, 46.0)
184週	10	24.1±9.6	25.0(12.0, 38.0)	15	27.0±12.1	29.0(2.0, 46.0)
196週	9	24.7±9.4	26.0(12.0, 38.0)	14	27.1±11.9	28.5(2.0, 46.0)
208週	8	22.9±10.0	24.0(11.0, 38.0)	13	26.2±12.4	28.0(2.0, 46.0)
220週	5	18.6±11.9	20.0(5.0, 32.0)	10	23.7±12.1	24.5(2.0, 39.0)
232週	4	20.8±10.0	22.0(8.0, 31.0)	8	22.1±13.5	21.0(2.0, 39.0)
244週	2	20.0±15.6	20.0(9.0, 31.0)	7	22.9±13.5	22.0(2.0, 39.0)
256週	2	18.0±14.1	18.0(8.0, 28.0)	5	20.8±16.8	15.0(2.0, 39.0)
268週	1	7.0	7.0	3	19.0±18.1	17.0(2.0, 38.0)

平均値±標準偏差、中央値(最小値、最大値)

16週以降は継続投与期

また、国内763試験における観察期終了時から治療期16週時のALSFRS-R合計点数の変化量について、被験者背景の因子別での部分集団解析結果は表28のとおりであり、一部の部分集団では例数が限られているため厳密な比較は困難であるものの、特定の背景因子を有する患者集団において、明らかに有効性が異なる傾向は認められなかった。

表 28 国内 763 試験における ALSFRS-R 合計点数の変化量に対する部分集団解析結果 (FAS)

項目	プラセボ群		本剤 50 mg 群		
	例数	中央値	例数	中央値	
年齢	65 歳未満	33	-3.0 (-24.0, 1.0)	32	-2.0 (-12.0, 3.0)
	65 歳以上	30	-3.0 (-15.0, 2.0)	31	-3.0 (-13.0, 2.0)
性	男性	39	-3.0 (-24.0, 2.0)	32	-2.0 (-7.0, 3.0)
	女性	24	-2.5 (-11.0, 1.0)	31	-3.0 (-13.0, 2.0)
BMI	18.5 kg/m ² 未満	8	-4.5 (-10.0, 1.0)	9	-2.0 (-7.0, 3.0)
	18.5 kg/m ² 以上	55	-3.0 (-24.0, 2.0)	54	-2.0 (-13.0, 2.0)
初発症状	球発症型	19	-2.0 (-17.0, 1.0)	19	-2.0 (-13.0, 2.0)
	四肢発症型	44	-3.5 (-24.0, 2.0)	44	-2.0 (-12.0, 3.0)
	上肢発症型	31	-4.0 (-24.0, 2.0)	31	-2.0 (-12.0, 3.0)
	下肢発症型	13	-3.0 (-19.0, 1.0)	13	-2.0 (-7.0, 0.0)
ALS 発症から観察期開始までの期間	9 カ月以下	31	-3.0 (-19.0, 2.0)	36	-2.0 (-12.0, 0.0)
	9 カ月超 12 カ月以下	32	-3.0 (-24.0, 0.0)	27	-2.0 (-13.0, 3.0)
観察期終了時の%FVC	90%未満	27	-5.0 (-24.0, 1.0)	28	-3.5 (-13.0, 2.0)
	90%以上	36	-2.0 (-17.0, 2.0)	35	-2.0 (-7.0, 3.0)
エダラボン投与歴	無	57	-3.0 (-24.0, 2.0)	59	-2.0 (-13.0, 3.0)
	有	6	-1.5 (-10.0, 1.0)	4	-5.0 (-9.0, -3.0)
リルゾール併用	無	6	-2.0 (-10.0, -1.0)	6	-3.5 (-7.0, 0.0)
	有	57	-3.0 (-24.0, 2.0)	57	-2.0 (-13.0, 3.0)
ALS 発症年齢	65 歳未満	36	-3.0 (-24.0, 1.0)	34	-2.0 (-12.0, 3.0)
	65 歳以上	27	-3.0 (-11.0, 2.0)	29	-3.0 (-13.0, 2.0)
観察期終了時の Updated Awaji 基準による診断	definite	16	-2.5 (-15.0, 2.0)	23	-2.0 (-13.0, 0.0)
	probable 及び probable-laboratory supported	47	-3.0 (-24.0, 1.0)	40	-2.5 (-12.0, 3.0)
観察期終了時の 頸部屈筋の筋力	MRC score 5	48	-3.0 (-24.0, 2.0)	39	-2.0 (-13.0, 2.0)
	MRC score 4 以下	15	-2.0 (-19.0, 1.0)	24	-4.0 (-12.0, 3.0)
観察期終了時の ALS 重症度基準	1 度	21	-3.0 (-13.0, 1.0)	20	-2.0 (-8.0, 3.0)
	2 度	42	-3.0 (-24.0, 2.0)	43	-2.0 (-13.0, 2.0)
観察期間中の ALSFRS-R 合計点数の変化量	-2 点	27	-5.0 (-24.0, 2.0)	30	-3.0 (-13.0, 2.0)
	-1 点	36	-2.0 (-14.0, 1.0)	33	-2.0 (-12.0, 3.0)
観察期終了時の ALSFRS-R 合計点数	37 点以下	3	0.0 (-7.0, 2.0)	1	-7.0
	38 点以上 42 点以下	24	-3.5 (-19.0, 1.0)	31	-2.0 (-12.0, 3.0)
	43 点以上	36	-2.5 (-24.0, 1.0)	31	-2.0 (-13.0, 2.0)

中央値 (最小値, 最大値)

機構は、以下のように考える。

国内 763 試験において、主要評価項目である観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量について、プラセボ群に対する本剤 50 mg 群の優越性が検証されたこと等を踏まえると、本剤投与により臨床的に一定の意義のある機能障害の低下抑制が示されたと判断する。また、国内 763 試験の副次評価項目について、治療期におけるイベント発生までの期間は両群にイベントが発生しなかったために評価は困難であるが、その他の項目においては概ね本剤の有効性を支持する傾向が示唆され、特定の背景因子を有する患者集団で本剤の有効性を否定する傾向は認められなかった。

国内 761 試験における投与 182 週時までの累積イベント発生率及び ALSFRS-R 合計点数の変化量について、点推定値に基づく検討ではあるものの、本剤群でプラセボ群を上回る有効性の傾向が示唆された。国内 763 試験のプラセボ対照期間は限られ、また投与期間が長期になるにつれて解析対象例数が限られるため当該試験成績から本剤長期投与時の有効性を評価することには限界があるものの、国内 763 試験における本剤投与時の累積イベント発生率及び ALSFRS-R 合計点数の推移について、国内 761 試験で認められた累積イベント発生率及び ALSFRS-R 合計点数に係る試験成績と矛盾しない傾向が示されていることも踏まえると、本剤長期投与時の有効性についても期待できるものと判断する。

7.R.3 本剤の安全性について

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、発現した有害事象の多くは原疾患又は原疾患の治療に関連した事象であり、本剤群とプラセボ群の有害事象等の発現状況に明らかな違いは認められていない。また、本薬の最新の定期的安全性報告（2017年10月31日～2022年10月30日）等を踏まえた既承認効能・効果における本薬製造販売後の安全性プロファイルとの比較において、ALS患者に対して本剤を使用するにあたり新たな安全性上の懸念は認められていないと判断する。

提出された臨床試験成績及び7.R.3.1～7.R.3.2項における検討等を踏まえると、本剤の使用にあたっては、既承認効能・効果に対する本薬使用時と同様にアナフィラキシーに関連する事象に特に注意を要するものの、臨床試験で認められたその他の事象は本剤の臨床使用にあたって大きな問題となる可能性は低く、アナフィラキシーに関連する事象を含めて適切な安全対策の下で使用されることで、日本人ALS患者における本剤の安全性は、認められた有効性を考慮すると許容可能と判断する。

7.R.3.1 アナフィラキシーについて

機構は、本剤のアナフィラキシーに関連する有害事象²⁶⁾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。

国内761試験、国内762試験、及び国内763試験における発現状況について、国内761試験では循環虚脱1例、国内762試験では循環虚脱2例及びショック1例が認められたもの、循環虚脱3例はいずれも原疾患の進行に伴う事象、ショックは術後の出血及び侵襲に伴う事象と考えられ、いずれも本剤との因果関係は否定されており、当該事象の他にアナフィラキシーに関連する有害事象の発現は認められなかった。本薬の既承認注射剤では、重大な副作用としてアナフィラキシーが注意喚起されている。本薬の既承認製剤の販売開始²⁷⁾以降2024年3月末日までの市販後副作用報告における、アナフィラキシー又はショックに関連する報告は44件（注射剤33件、経口剤11件）であり、これらの内訳は重篤な事象は36件、転帰は死亡1件、軽快又は回復42件、不明1件であった。死亡1件（40代男性、アナフィラキシーショック）は国内における1996年度の注射剤に関する報告であり、医療機関での処置後、帰宅途中での死亡に至るまでの経過及び死因に関する情報は得られておらず、死亡と本薬注射剤との因果関係は評価困難であった。

以上より、ALSを対象とした本剤の臨床試験では本剤投与に起因すると考えられるアナフィラキシーに関連する有害事象は認められていないものの、本薬の既承認製剤投与時にアナフィラキシー又はショックに関連する事象が報告されていることを踏まえると、本剤投与時にはアナフィラキシーが発現する可能性がある。したがって、本薬の既承認注射剤と同様に、アナフィラキシーの発現について、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。

本剤の臨床試験において、本剤投与に起因すると考えられるアナフィラキシーに関連する有害事象の発現は認められなかつたものの、本薬の既承認製剤投与時にアナフィラキシー又はショックに関連する

26) MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」に含まれるアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、循環虚脱、コーンス症候群、処置によるショック、ショック、ショック症状、1型過敏症、血液分布異常性ショックをアナフィラキシーに関連する有害事象として定義した。

27) メチコバール錠500μg：1981年9月1日、メチコバール注射液500μg及び同錠250μg：1984年6月2日、メチコバール細粒0.1%：1984年7月2日

事象が報告されていることを踏まえると、本剤投与時にもアナフィラキシーが発現する可能性がある。本薬の既承認注射剤と同様に、アナフィラキシーの発現について、本剤の添付文書等で注意喚起することが適切である。

7.R.3.2 本剤の長期安全性について

機構は、本剤の長期投与時の安全性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 761 試験、国内 762 試験、国内 763 試験、並びに国内 761 試験及び国内 762 試験併合データ（以降、国内 761/762 試験併合データ）等から、以下のように説明した。

国内 763 試験及び国内 761 試験の結果²⁸⁾から、本剤群とプラセボ群の有害事象等の発現状況に明らかな違いは認められず（7 項参照）、本剤投与時の安全性は許容可能であった。また、国内 761 試験、国内 762 試験、国内 763 試験及び国内 761/762 試験併合データを用いた有害事象の初発時期別集計結果から、いずれの試験又は併合データにおいても、投与期間の長期化に伴い初発頻度が明らかに上昇した有害事象は認められず、また投与群間における有害事象の初回発現時期に明らかな違いは認められなかつた（表 29 及び表 30）。また、最新の国内 763 試験におけるデータカットオフ日以降の最新の安全性情報においても、現時点において特段問題となる事象は集積されておらず、これまでに得られている安全性情報と明らかな違いは認められていない。

表 29 国内 761/762 併合データにおける有害事象の初発時期別集計結果

国内 761 試験 の投与群	全期間 発現 例数	~ 3 ^{a)}	3 ~ 6 ^{b)}	6 ~ 9	9 ~ 12	12 ~ 15	15 ~ 18	18 ~ 21	21 ~ 24	24 ~ 27	27 ~ 30	30 ~ 33	33 ~ 36	36 ~ 39	39 ~ 42	42 ~ 45	45 ~ 48	48 ~ 51	51 ~ 54	54 ~ c)
対象例数																				
プラセボ群	44	44	42	37	32	29	26	23	22	19	17	16	13	12	12	9	8	8	7	7
本剤 25 mg 群	124	124	122	111	104	93	85	77	72	67	60	57	53	52	49	46	41	38	35	30
本剤 50 mg 群	123	123	118	113	102	95	88	80	71	67	57	51	46	45	45	45	41	40	37	32
全有害事象																				
プラセボ群	42 (95.5)	37 (84.1)	4 (9.5)	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
本剤 25 mg 群	122 (98.4)	104 (83.9)	13 (10.7)	4 (3.6)	1 (1.0)	0 (0)														
本剤 50 mg 群	121 (98.4)	88 (71.5)	18 (15.3)	10 (8.8)	2 (2.0)	2 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)										

例数 (%)

a) 3 カ月以下、b) 3 カ月超 6 カ月以下、以下同様、c) 54 カ月超

28) 国内 763 試験（全期間（20■ 年■ 月データカットオフ））の治験薬曝露期間（日（平均値±標準偏差）及び人年）：634.5±420.7 日及び 187.5 人年、国内 761 試験の治験薬曝露期間（（日）（平均値±標準偏差）及び人年）：プラセボ群 689.0±412.8 日及び 234.2 人年、本剤 25 mg 群 704.5±448.0 日及び 241.8 人年、本剤 50 mg 群 695.5±422.3 日及び 236.6 人年

表 30 国内 763 試験における有害事象の初発時期別集計結果

	全期間	二重盲検期	~12 ^{a)}	12~24 ^{b)}	24~36	36~48	48~60	60~72	72~84	84~96	96~108	108~120	120~132	132~144	144~156
対象例数															
全例	129	129	124	116	97	80	70	58	53	50	44	37	34	25	20
プラセボ群	64	64	61	58	45	39	31	26	25	23	18	14	14	9	7
本剤 50 mg 群	65	65	63	58	52	41	39	32	28	27	26	23	20	16	13
全有害事象															
全例	120 (93.0)	82 (63.6)	63 (50.8)	49 (42.2)	44 (45.4)	39 (48.8)	33 (47.1)	22 (37.9)	20 (37.7)	19 (38.0)	12 (27.3)	10 (27.0)	11 (32.4)	6 (24.0)	6 (30.0)
プラセボ群	61 (95.3)	42 (65.6)	35 (57.4)	25 (43.1)	18 (40.0)	15 (38.5)	15 (48.4)	14 (53.8)	9 (36.0)	12 (52.2)	7 (38.9)	2 (14.3)	3 (21.4)	4 (44.4)	1 (14.3)
本剤 50 mg 群	59 (90.8)	40 (61.5)	28 (44.4)	24 (41.4)	26 (50.0)	24 (58.5)	18 (46.2)	8 (25.0)	11 (39.3)	7 (25.9)	5 (19.2)	8 (34.8)	8 (40.0)	2 (12.5)	5 (38.5)

例数 (%)

a) 継続投与期 12 週以下、b) 継続投与期 12 週超 24 週以下、以下同様

機構は、以下のように考える。

国内 761 試験、国内 762 試験及び国内 763 試験成績に基づく検討を踏まえると、現時点では ALS 患者に対して本剤を長期投与した際に特段の懸念は認められていないと判断する。また、国内 763 試験におけるデータカットオフ日以降の最新の安全性情報においても、現時点において特段問題となる事象は集積されておらず、これまでに得られている安全性情報と明らかな違いは認められていないことから、本剤長期投与時の安全性は許容可能と判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の適切性について、特に日常診療で本剤の投与対象と考えられる患者を含め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。

国内 763 試験に組み入れられなかった ALS 患者については、それぞれ以下のとおり、本剤の推奨投与対象として含めることは可能と考える。

- 発症 12 カ月超の患者：国内 761 試験での発症 12 カ月超の部分集団（プラセボ群 75 例、本剤 25 mg 群 70 例、本剤 50 mg 群 81 例）において、治療期登録からイベント発生までの期間（中央値（25% タイル値、75% タイル値））はプラセボ群 1217 日（538 日、算出不能）、本剤 25 mg 群 1250 日（576 日、算出不能）、本剤 50 mg 群 829 日（533 日、算出不能）であり、観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 -19.9±10.6、本剤 25 mg 群 -17.9±11.5、本剤 50 mg 群 -19.6±10.5 であった。イベント発生までの期間及び ALSFRS-R 合計点数の変化量のいずれにおいても、本剤群でプラセボ群に対する明らかな有効性は示唆されなかった。一方、ALS 患者における機能障害の進行について、ALSF R-SR 合計点数の低下が 50% 抑制された場合に「臨床的にとても意味のある効果」であると多くの医師が判断するとの報告（Amyotroph Lateral Scler 2010; 11: 178-80）を踏まえ、国内 761 試験での発症 12 カ月超の集団のプラセボ群を、発症 12 カ月超の ALS 患者における平均的な機能障害の進行の程度と見なし、ALSF R-SR 合計点数の変化量が対応する評価時点におけるプラセボ群での平均変化量に対して 50% 以上抑制された被験者を「50% responder」と定義し検討した。その結果、国内 761 試験での発症 12 カ月超の部分集団における

る「50% responder」の割合は表 31 のとおりであり、いずれの評価時点においても、「50% responder」の割合は本剤 50 mg 群でプラセボ群を上回る傾向が示された。

安全性については、発症 12 カ月以下の部分集団における有害事象又は副作用発現割合（例数）は、プラセボ群 97.9%（47/48 例）又は 2.1%（1/48 例）、本剤 25 mg 群 96.3%（52/54 例）又は 3.7%（2/54 例）、本剤 50 mg 群 97.6%（41/42 例）又は 4.8%（2/42 例）に対し、発症 12 カ月超の部分集団における有害事象又は副作用発現割合（例数）は、プラセボ群 100%（75/75 例）又は 5.3%（4/75 例）、本剤 25 mg 群 98.6%（69/70 例）又は 10.0%（7/70 例）、本剤 50 mg 群 98.8%（80/81 例）又は 6.2%（5/81 例）であり、ALS 発症時期により有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。以上より、発症 12 カ月超の患者における本剤の有効性は、発症 12 カ月未満の患者と比較して低い可能性があるものの一定の有効性が期待できる可能性はあり、安全性は許容可能と考える。

表 31 国内 761 試験における発症から治験開始日まで 12 カ月超の部分集団の各評価時期における 50% Responder の割合 (FAS)

評価時点	平均変化量 ^{a)}	50% responder ^{b)} rate ^{c)}		
		プラセボ群	本剤 25 mg 群	本剤 50 mg 群
52 週	-9.0	33.9%（20/59 例）	27.5%（14/51 例）	36.1%（22/61 例）
100 週	-14.8	18.6%（8/43 例）	30.3%（10/33 例）	27.3%（12/44 例）
160 週	-17.4	16.0%（4/25 例）	36.0%（9/25 例）	38.1%（8/21 例）
182 週	-16.3	18.2%（4/22 例）	36.4%（8/22 例）	35.0%（7/20 例）

a) プラセボ群における ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの平均変化量

b) ALSFRS-R 合計点数の観察期終了時からの変化量が、対応する評価時点のプラセボ群における平均変化量に対して 50%以上抑制された被験者

c) 50% responder の割合（50% responder 被験者数／解析対象例数）

- ALS 重症度基準 3 度以上の患者：本薬の神経保護作用により運動ニューロンの変性・脱落の進行を抑制することを期待して、国内 761 及び国内 763 試験では、多くの運動ニューロンの変性・脱落が生じていると考えられる ALS 重症度基準 3 以上の患者は除外した。国内 762 試験における投与開始前の ALS 重症度基準別での ALSFRS-R 合計点数の変化量（中央値（最小値、最大値））について、重症度基準 1 度又は 2 度であった被験者（21/144 例）は -2.0（-17、0）、重症度基準 3～5 度であった被験者（123/144 例）は -1（-17、3）であり、例数が限られているため比較に限界はあるものの、投与前の重症度によって本剤の有効性が大きく異なる傾向は認められなかった。また、国内 762 試験における投与開始前の ALS 重症度基準別での有害事象発現割合及び副作用発現割合について、被験者の重症度により明らかに異なる傾向は認められず、重症度基準 3 度以上の被験者における安全性上の懸念は示唆されなかった。加えて、重症度分類に関わらず、呼吸不全をきたしていない ALS 患者に対して本薬 50 mg を週 2 回投与したときに、平均生存期間又は呼吸器使用に至るまでの期間が本薬非投与群と比較して長かったとの臨床研究 (Brain Nerve 2007; 59: 1141-7) もある。以上より、運動ニューロンの変性・脱落が進行した重症度基準 3 度以上の患者に対する有効性は、軽症患者に比べると低い可能性はあるものの、運動ニューロン障害は重症度基準 3 以上の患者でも継続することから、重症度基準 3 度以上の患者においても機能障害の進行に対する本剤の一定の抑制効果は期待でき、安全性は許容可能と考える。
- 緩徐な進行又は急速な進行（12 週間で ALSFRS-R 合計点数が 1 点又は 2 点低下した患者以外）の患者：国内 761 試験の観察期間中に、ALSF R-S-R 合計点数が 1 点、2 点又は 3 点低下した被験者における、観察期終了時から最終時の ALSFRS-R 合計点数の変化量は表 32 のとおりであった。ALSF R-S-R 合計点数が 3 点低下した被験者においても、1 点又は 2 点低下した被験者における結果と同様に、点推定値で本剤投与群においてプラセボ群を上回る改善傾向が示唆されていることを踏まえると、

進行が急速な患者においても本剤の一定の有効性は期待できると考える。また、国内 761 試験結果から、これらの患者における本剤投与時の安全性は確認されている。

表 32 国内 761 試験における観察期間中の ALSFRS-R 合計点数の変化量別での部分集団解析（FAS）

		プラセボ群		本剤 25 mg 群		本剤 50 mg 群	
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
観察期間中の ALSFDRS-R 合計 点数の変化量	-1 点	42	-20.5 (-38, 1)	45	-19.0 (-42, 2)	42	-19.5 (-38, 1)
	-2 点	46	-22.0 (-42, -2)	41	-22.0 (-39, 0)	45	-19.0 (-39, -1)
	-3 点	35	-27.0 (-40, -1)	38	-24.0 (-39, -6)	35	-22.0 (-39, -2)

中央値（最小値、最大値）

一方、ALS は多様な病態を取り、進行が緩徐な ALS 患者の中には発症から 10 年以上の年月を経て徐々に機能障害をきたす例も存在する。このような進行緩徐な患者では、短い臨床試験期間中の ALSFRS-R 点数の変化量はわずかであり、臨床試験で薬剤の明確な有効性を見出すのは極めて困難である。しかし、これらの疾患進行が緩徐な患者と急速な患者の臨床症状及び病態が異なるとの科学的エビデンスはなく、進行が緩徐な患者における本剤投与時の有効性及び安全性は、観察期間中に ALSFRS-R 合計点数が 1~2 点低下した ALS 患者に対する本剤の有効性及び安全性と大きく異なるものではないと考えられ、疾患進行が緩徐な患者においても本剤の一定の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

- 外来通院が困難な全身状態の患者：国内 763 試験では通院可能な全身状態の ALS 患者を対象としたが、疾患進行等により外来通院困難となった場合には、患者の自宅又は近隣医療機関での治験薬投与を可能とした。国内 763 試験の継続投与期の登録患者のうち、少なくとも 1 回は自己投与を行った被験者数は 57/124 例（46%）であり、治験実施医療機関外で治験薬が投与された被験者は 50%超と想定される。国内 763 試験の治療期及び継続投与期における有効性及び安全性の結果は、通院困難な全身状態の患者での結果も含まれるものであること等から、本剤の有効性及び安全性は、外来での通院が困難な全身状態の患者に対しても期待できると考える。
- % FVC が 60%以下の患者：国内 762 試験開始前の%FVC（平均値±標準偏差（例数））は 58.76±30.93（73 例）であった。%FVC 60%以下の部分集団（42 例）における、観察期終了時から最終評価日（52 週）の ALSFRS-R 合計点数の変化量（中央値（最小値、最大値））は -1.0（-17、0）であり、全体集団（143 例）における観察期終了時から最終評価日（52 週）の ALSFRS-R 合計点数の変化量（中央値（最小値、最大値））：-1.0（-17、3）と比較して、大きな違いは認められなかった。安全性については、国内 762 試験の 52 週評価最終日までを対象とした解析において、%FVC 60%以下の部分集団における有害事象又は副作用発現割合は 88.1%（37/42 例）又は 4.8%（2/42 例）であり、全体集団における有害事象又は副作用発現割合（94.4%（136/144 例）又は 3.5%（5/144 例））と明らかな違いは認められなかった。なお、%FVC 60%以下の被験者では有害事象として結膜炎、下痢、便秘、発熱、口内炎、肝機能異常等が認められたが、重篤な副作用や投与中止に至った副作用等は認められず、また%FVC 60%以下の被験者に特徴的な有害事象や安全性上の懸念は認められなかった。以上より、%FVC 60%以下の ALS 患者に対しても本剤の有効性及び安全性は期待できると考える。
- 非侵襲的呼吸補助装置を装着したことがある又は気管切開を施行している患者：国内 762 試験において本剤投与開始前に非侵襲的呼吸補助装置を装着したことがある又は気管切開を施行している被験者は 87/144 例であった。当該部分集団における観察期終了時から最終評価日（52 週）の ALSFRS-R 合計点数の変化量（中央値（最小値、最大値））は -2.0（-12、3）であり、全体集団（143 例）

の観察期終了時から最終評価日（52 週）の ALSFRS-R 合計点数の変化量（中央値（最小値、最大値）：-1.0（-17、3））と比較して、明らかな差異は認められなかった。安全性については、国内 762 試験の 52 週評価最終日までを対象とした解析において、当該部分集団における有害事象又は副作用発現割合は 95.4%（83/87 例）又は 3.4%（3/87 例）であり、全体集団における有害事象又は副作用発現割合 94.4%（136/144 例）又は 3.5%（5/144 例）と比較して大きな違いは認められなかった。なお、当該部分集団では有害事象として肺炎、鼻咽頭炎、気管支炎、下痢、便秘、発熱、紅斑、過剰肉芽組織、湿疹等が認められたが、重篤な副作用や投与中止に至った副作用は認められず、これらの部分集団への臨床使用において安全性上の懸念となる事象は認められなかった。以上より、本剤投与開始前に非侵襲的呼吸補助装置を装着したことがある又は気管切開を施行している患者においても有効性及び安全性は期待できると考える。

- エダラボンを併用している患者：国内 763 試験の治療期においてはエダラボンと本剤の併用は禁止されていたが、国内 763 試験の継続投与期においては併用可能とされた。国内 763 試験の継続投与期において、治療期がプラセボ群であった被験者 23 例、治療期が本剤 50 mg 群であった被験者 32 例に対して、本剤とエダラボンが併用投与された。エダラボン併用の有無別での ALSFRS-R 合計点数及び変化量の要約統計量は表 33 のとおりであり、被験者毎にエダラボンの投与時期及び併用期間が異なっており、例数も限られていることから厳密な比較は困難であるものの、ALSF R-SR 合計点数の推移について、エダラボンの併用の有無により大きく異なる傾向は認められなかった。

表 33 国内 763 試験の継続投与期における継続投与期開始からの ALSFRS-R 合計点数のエダラボン併用別の部分集団解析（FAS）

	エダラボン併用群				エダラボン非併用群			
	プラセボ／ 本剤 50 mg 群		本剤 50 mg／ 本剤 50 mg 群		プラセボ／ 本剤 50 mg 群		本剤 50 mg／ 本剤 50 mg 群	
	合計点数	変化量	合計点数	変化量	合計点数	変化量	合計点数	変化量
12 週	36.0 (15.0, 46.0)	-7.5 (-27.0, 1.0)	36.5 (26.0, 47.0)	-4.0 (-18.0, 2.0)	36.0 (16.0, 44.0)	-5.0 (-25.0, 0.0)	38.0 (22.0, 46.0)	-6.0 (-19.0, 2.0)
24 週	31.0 (13.0, 46.0)	-11.0 (-30.0, 1.0)	35.0 (16.0, 47.0)	-7.0 (-25.0, 2.0)	34.0 (17.0, 43.0)	-7.0 (-24.0, -1.0)	37.0 (19.0, 46.0)	-7.0 (-22.0, 0.0)
48 週	33.0 (13.0, 43.0)	-10.0 (-33.0, -2.0)	35.0 (14.0, 45.0)	-8.5 (-24.0, 0.0)	30.0 (16.0, 42.0)	-11.0 (-28.0, -2.0)	36.0 (14.0, 46.0)	-9.0 (-30.0, 0.0)

中央値（最小値、最大値）

国内 763 試験の継続投与期におけるエダラボン併用の有無別での安全性について、エダラボン併用群での有害事象又は副作用発現割合（例数）は、治療期がプラセボ群であった集団で 91.3%（21/23 例）又は 0%（0/23 例）、治療期が本剤 50 mg 群であった集団で 87.5%（28/32 例）又は 3.1%（1/32 例）であり、エダラボン非併用群での有害事象又は副作用発現割合（例数）は、治療期がプラセボ群であった集団で 89.5%（34/38 例）又は 5.3%（2/38 例）、治療期が本剤 50 mg 群であった集団で 83.9%（26/31 例）又は 9.7%（3/31 例）であり、エダラボンの併用の有無により、主な有害事象の発現状況を含め、本剤投与時の安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内 763 試験に組み入れられなかった、罹病期間 12 カ月超、ALS 重症度基準 3 度以上、緩徐進行又は急速進行の患者等に対する本剤の有効性及び安全性の情報は限られているものの、国内 761 試験及び国内 762 試験結果等から一定の推察は可能であり、これらの患者集団においても本剤投与により有効性が期待できる患者が一定数存在する可能性はある。本剤の安全性プロファイルは本薬の既承認製剤と同様であること、ALS は極めて予後不良な疾患であり、現在の治療選択肢が非常に限られていること等も

考慮すると、疾患による機能障害の進行を抑制する可能性のある治療選択肢をこれらの患者にも提供の機会を設けるという医療上の観点等から、国内 763 試験で検討されていない患者集団に対する本剤の使用を一律に制限する必要性は乏しく、本剤の効能・効果を承認申請のとおり「筋萎縮性側索硬化症(ALS)における機能障害の進行抑制」とすることは可能と判断した。ただし、本剤の投与にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の罹病期間、ALS 重症度基準及び呼吸機能等の患者背景等も含めた臨床試験成績を医師が理解した上で投与対象としての適否を判断することが重要であることから、臨床試験の対象患者及び臨床試験成績、並びに患者背景等を含めた臨床試験成績を熟知した上で本剤の適応患者を適切に選択するよう、添付文書等において注意喚起することが適切と判断した。

7.R.5 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。

現在本邦では ALS 治療薬としてリルゾール及びエダラボンが承認され、その他対症療法として、呼吸苦や苦痛の緩和に対してオピオイドが、ALS の痙攣に対しては抗痙攣薬等が使用されている（筋萎縮性側索硬化症（ALS）診療ガイドライン 2023 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員会編）。しかしながら、これらの治療効果は限定的であり、現時点で十分な進行抑制効果が得られているとは言えず、新たな治療選択肢が望まれている。

本剤は、国内 763 試験において、主要評価項目である観察期終了時から治療期 16 週時の ALSFRS-R 合計点数の変化量においてプラセボに対する優越性が検証され（7.R.2 項）、安全性は許容可能であった（7.R.3 項）。なお国内 763 試験では、罹病期間が 12 カ月超、ALS 重症度基準 3 度以上の患者等は除外され、これらの ALS 患者に対する本剤の有効性は検討されていないが、7.R.4 項のとおり、これらの患者に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

以上より、本剤は、ALS 患者における機能障害の進行抑制に対する、新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び ALS に対する治療体系を踏まえると、本剤は ALS 患者における機能障害の進行抑制に対する新たな治療選択肢の一つになり得る。また、本剤の検証的試験である国内 763 試験の対象患者及び試験成績等を踏まえると、本剤の ALS 患者への投与にあたっては、臨床試験で対象とされた患者の背景等も含めた臨床試験成績を医師が理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、ALS に係る診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤投与の適否を慎重に判断することが重要である。なお、ALS の治療体系における本剤の位置付けは、製造販売後に新たに情報が得られた場合には当該情報等も踏まえた上で、関連学会等において引き続き議論されていくことを期待したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、臨床試験での実際の投与間隔も踏まえて、本剤の用法・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、以下のように説明した。

7.R.2 項及び 7.R.3 項のとおり、国内 763 試験において本剤 50 mg 週 2 回筋肉内投与時のプラセボに対する優越性が検証され、安全性は許容可能であった。

国内 761 試験、国内 762 試験及び国内 763 試験では、週 2 回投与時の投与間隔として、少なくとも 1 日空けて治験薬を投与するよう規定して実施した。各試験における 1 週間での本剤の投与間隔(最頻値)の分布は類似しており、頻度順に 3 日間 (45.0%~48.1%)、2 日間 (27.3%~36.4%)、4 日間 (17.8%~23.2%)、5 日間 (0.8%~1.4%) であり、1 週間での本剤の投与間隔としては 3~4 日間隔で投与した被験者が多かったものの、2 又は 5 日間隔の被験者も存在した。また、海外 002 試験結果から、本剤 50 mg を 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与したときの累積係数は約 1 であり、連日反復投与において本薬の蓄積性は認められず (6.2.2.2 参照)、本薬は速やかに排泄され、投与 24 時間後の血漿中本薬濃度は定量下限値未満であった。したがって、本剤の 1 週間あたりでの投与間隔の変動は本薬の曝露量に大きな影響を及ぼさないと想定され、本剤の 1 週間あたりの投与間隔に関して、臨床薬理の観点から注意が必要な点はないと考えられる。

以上より、本剤の用法・用量は 50 mg を週 2 回筋肉内投与することとした。また、臨床試験での各投与間隔での投与経験及び臨床薬理の観点を踏まえると、用法・用量として 1 週間あたりの投与間隔を規定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 項及び 7.R.3 項のとおり、本剤 50 mg 週 2 回筋肉内投与時の ALS 患者に対する有効性は示され、安全性は許容可能であった。

国内 761 試験、国内 762 試験及び国内 763 試験では、少なくとも 1 日空けて本剤を週 2 回投与することとして実施され、1 週間での本剤の投与間隔として 2 日~5 日間隔で投与した患者も一定数存在した。また、本剤 50 mg を 1 日 1 回反復筋肉内投与したときに本薬の蓄積性は認められず (6.2.2.2 参照)、投与間隔は本薬の曝露量に大きな影響を及ぼさないと想定されることを考慮すると、用法・用量として一週間あたりの投与間隔を規定する必要はないと判断した。

以上より、本剤の ALS 患者に対する用法・用量は、申請時用法・用量のとおり、本剤 50 mg 週 2 回筋肉内投与とすることは可能と判断した。

7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

国内 763 試験の継続投与期では、被験者又は家族に対して自己投与の教育訓練が実施され、自己投与可能と判断された被験者又は家族では、治験薬の自己投与が実施された。継続投与期に移行した 125 例のうち不適格例であった 1 例を除いた 124 例中 57 例 (46.0%) で 1 回以上の自己投与が実施され、自己投与例における自己投与期間 (平均値±標準偏差) は 86.97 ± 56.64 週、最大の自己投与期間は 214 週であり、継続投与期の自己投与期間の割合 (平均値) は 84.0% であった。

国内 763 試験の継続投与期における自己投与有無別の ALSFRS-R 合計点数は表 34 のとおりであり、限られた部分集団の結果であるため厳密な評価は困難であるものの、自己投与の有無により評価期間を通じた ALSFRS-R 合計点数の推移に明らかな違いは認められなかった。

表 34 国内 763 試験における ALSFRS-R 合計点数の自己投与有無別の部分集団解析 (FAS)

評価時期	例数	自己投与例		非自己投与例		
		平均値	中央値	例数	平均値	中央値
観察期終了時	57	42.3 ± 2.9	43.0 (31.0, 47.0)	67	42.2 ± 2.4	42.0 (35.0, 46.0)
28 週	57	35.9 ± 7.4	37.0 (15.0, 47.0)	63	35.3 ± 6.8	36.0 (18.0, 46.0)
40 週	53	33.0 ± 9.0	36.0 (13.0, 47.0)	49	33.4 ± 7.6	35.0 (13.0, 46.0)
52 週	44	32.5 ± 9.0	34.0 (15.0, 47.0)	38	31.9 ± 8.2	33.0 (13.0, 46.0)
64 週	39	30.8 ± 9.8	35.0 (14.0, 45.0)	34	30.5 ± 8.9	30.5 (13.0, 46.0)
76 週	34	30.5 ± 10.7	35.0 (8.0, 45.0)	25	30.2 ± 8.8	31.0 (16.0, 46.0)
88 週	32	29.1 ± 11.5	32.5 (8.0, 45.0)	24	27.8 ± 9.7	28.0 (12.0, 46.0)
100 週	29	29.1 ± 11.3	31.0 (5.0, 45.0)	20	28.0 ± 8.9	26.0 (14.0, 46.0)
112 週	26	27.8 ± 11.3	29.0 (6.0, 44.0)	17	27.2 ± 9.6	30.0 (13.0, 46.0)
124 週	25	28.3 ± 10.8	28.0 (2.0, 44.0)	15	26.6 ± 9.6	24.0 (12.0, 46.0)
136 週	20	30.3 ± 9.1	33.0 (12.0, 44.0)	14	25.2 ± 11.0	22.0 (8.0, 46.0)
148 週	17	27.4 ± 9.7	30.0 (12.0, 40.0)	10	25.1 ± 11.8	21.5 (11.0, 46.0)
160 週	14	26.0 ± 10.0	28.0 (12.0, 40.0)	7	21.9 ± 11.7	18.0 (10.0, 38.0)
172 週	11	24.9 ± 10.1	23.0 (12.0, 40.0)	6	21.7 ± 12.0	23.0 (5.0, 36.0)
184 週	9	23.7 ± 10.5	20.0 (12.0, 40.0)	5	23.0 ± 14.1	26.0 (2.0, 40.0)
196 週	6	22.0 ± 11.4	17.0 (12.0, 40.0)	5	23.0 ± 14.0	26.0 (2.0, 39.0)
208 週	3	12.3 ± 1.5	12.0 (11.0, 14.0)	4	22.0 ± 15.7	24.0 (2.0, 38.0)
220 週	1	14.0	14.0	1	18.0	18.0

平均値±標準偏差、中央値（最小値、最大値）

16 週以降は継続投与期

国内 763 試験の継続投与期における本剤投与開始後に発現した有害事象の自己投与有無別の発現状況は表 35 のとおりであった。非自己投与例と比較して自己投与例で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、創合併症（自己投与例 14.0% (8/57 例)、非自己投与例 3.0% (2/67 例)、以下同順）、白内障（5.3% (3/57 例)、0% (0/67 例)）及び発疹（8.8% (5/57 例)、1.5% (1/67 例)）であった。認められた創合併症、発疹及び白内障はいずれも治験薬との因果関係は否定され、このうち創合併症については、胃瘻又は CV ポート造設関連事象、気管口拡張術等疾患進行に伴う手術後の合併症であり、いずれも本剤の自己投与には起因しないと考える。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、自己投与例 3.5% (2/57 例、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、頭痛各 1 例)、非自己投与例 3.0% (2/67 例、ざ瘡様皮膚炎、局所反応・注射部位反応) であった。継続投与期における本剤投与開始後に発現した重篤な有害事象は、自己投与例 29.8% (17/57 例)、非自己投与例 52.2% (35/67 例) に認められ、このうち自己投与例で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は呼吸不全（5 例）及び誤嚥性肺炎（3 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。