

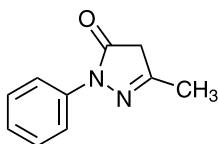
エダラボン、ラジカット注 30mg

平成 13 年 4 月承認

〔販売名〕	エダラボン、ラジカット注 30mg(申請時:ラジカット注)
〔一般名〕	エダラボン
〔有効成分名〕	エダラボン
〔申請者〕	三菱東京製薬株式会社(申請時:三菱化学株式会社)
〔申請年月日〕	平成 10 年 3 月 31 日(製造承認申請)
〔剤型・含量〕	1 管(20mL)中、エダラボン 30mg を含有する注射剤

〔化学構造〕

構造式



〔化学名〕

日本名 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン

英名 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

〔審査担当部〕 審査第二部

衛研発 第 2122 号

平成 13 年 2 月 8 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

審査結果

平成 13 年 2 月 2 日作成

[販売名]	エダラボン、ラジカット注 30mg
[一般名]	エダラボン
[有効成分名]	エダラボン
[申請者]	三菱東京製薬株式会社(申請時:三菱化学株式会社)
[申請年月日]	平成 10 年 3 月 31 日(製造承認申請)
[剤型・含量]	1 管(20mL)中、エダラボン 30mg を含有する注射剤
[審査結果]	本薬は、発症後 72 時間以内の脳梗塞急性期患者を対象としたプラセボを対照とする無作為化二重盲検群間比較試験(第 III 相試験)において、1 回 30mg 1 日 2 回点滴静注で、主要評価項目である最終全般改善度の「改善以上」の割合は本薬群ではプラセボ群に比して有意に高く、また症状改善度のうち標的症状である神経症候及び日常生活動作障害を改善した。安全性には大きな問題はなかった。第 III 相試験の主要評価項目に用いられた全般改善度を用いる評価方法は、現在の急性期脳梗塞治療薬の評価方法として一般的でないが、本薬の開発当時に広く受け入れられていた昭和 62 年に厚生省から示された「脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に沿って行われたことから試験は妥当と判断した。また、現在、一般に重要視されている長期機能予後についても、新医薬品第二調査会(調査会)の指示に基づき第 III 相試験の追跡調査が行われ、Modified Rankin Scale による評価において 3 ヶ月後、6 ヶ月後及び 12 ヶ月後のいずれにおいても一貫して「Grade 0.全く症状なし」の患者が本薬群に多く、両群の分布に有意差が認められた。さらに、調査会の指示に基づき行われた第 III 相試験の全般改善度及び個別症状改善度の層別解析の結果、発作後 24 時間以内では全症例での解析結果に比して改善率の群間差が広がる傾向にあったが、24 時間超においては全症例での解析結果に比して群間差が小さくなり、発作後 24 時間以内の患者においては効果が明確に示されていると考えられたことから、効能・効果について発症後 24 時間以内とした。 以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

脳梗塞急性期(発症後 24 時間以内)に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能予後の改善

[用法・用量]

通常、成人に、1 回 1 管(エダラボンとして 30mg)を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を 14 日間行う。

平成 11 年 8 月 24 日

審査概要書(その 1)

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

[販売名]	エダラボン、ラジカット注
[一般名]	エダラボン
[申請年月日]	平成 10 年 3 月 31 日(製造承認申請)
[申請者]	三菱化学株式会社
[剤型・含量]	1 管(20mL)中、エダラボン 30mg を含有する注射剤
[効能・効果]	脳梗塞急性期(発症後 72 時間以内)に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能予後の改善
[用法・用量]	通常、成人に、1 回 1 管(エダラボンとして 30mg)を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を 14 日間行う。 なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

脳梗塞において虚血が続くことにより生じる不可逆的神経細胞障害及び遅発性神経細胞死などの神経障害に関わっていると考えられる要因の一つにフリーラジカルの産生がある。虚血状態ではアラキドン酸代謝系の亢進などによりフリーラジカルの産生が増加し、細胞膜を構成するリン脂質中の不飽和脂肪酸を過酸化して膜の障害を引き起こし、浮腫、梗塞、神経細胞障害に代表される脳虚血障害を招くとされている。

本薬は、□□□年に三菱油化薬品株式会社(現 三菱化学株式会社)により見出されたフリーラジカル消去薬である。脳梗塞急性期に使用され、意識障害や嚥下障害を有する患者を対象としていることから注射剤として開発された。なお、本薬に関して海外での開発、販売は行われていない。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

規格及び試験方法に関しては、原薬の類縁物質の規格値を実測値を踏まえ再検討するよう求めた結果、規格値が改められた。また、製造時の分解物の生成機構、類縁物質の感度係数、酸化

防止剤の選択理由及び製剤の分解物について説明を求め、概要を整備させた。これらの結果、規格及び試験方法は適切に設定されたと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関しては、苛酷試験及び長期保存試験の結果、いずれも問題となる変化は認められず、原薬は室温で3年間安定であることが確認された。

製剤に関しては、苛酷試験(温度に対する安定性)において規格値を逸脱する分解物の増加が認められた。苛酷試験(光に対する安定性)では変化は認められなかった。長期保存試験及び加速試験の結果、分解物の増加が認められたものの問題となる量ではなかった。以上の結果、製剤は室温で3年間品質を確保できることが確認された。なお、製剤の安定性試験において認められた分解物に関して、その毒性が検討されている。

配合変化試験に関して、臨床での併用が予想される薬剤との配合変化試験を実施するよう求めた。追加試験が実施された結果、高カロリー輸液、アミノ酸製剤及び抗痙攣薬(ジアゼパム、フェニトインナトリウム)と配合変化を起こすことから、これら薬剤と混合しないことが使用上の注意に追加記載された。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて行われた。経口投与によるLD₅₀値はマウスでは、雄で1,683mg/kg、雌で1,900mg/kg、ラットでは雄で1,915mg/kg、雌で2,193mg/kgであった。皮下投与によるLD₅₀値はマウスでは、雄で886mg/kg、雌で691mg/kg、ラットでは雄で1,140mg/kg、雌で1,101mg/kgであった。静脈内投与によるLD₅₀値はマウスでは雄で588mg/kg、雌で602mg/kg、ラットでは雄で631mg/kg、雌で800mg/kgであった。またイヌでは静脈内投与により雌の600mg/kg群で死亡例が認められた。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験はラット及びイヌを用いて、静脈内投与により行われた。主な毒性所見は瞬き、半眼、流涎、流涙及びよろめき歩行であった。またラット及びイヌ30日間投与試験の300mg/kg群では溶血性貧血が認められた。無毒性量は亜急性毒性試験、慢性毒性試験ともにラットでは10mg/kg/日、イヌでは30mg/kg/日であった。

審査センターでは溶血性貧血の発生機序について説明を求め、原因は明らかではないが高用量群でのみ認められる変化であり、また溶血性試験で陰性の結果が得られていることから臨床使用上問題は無いとの回答を得た。この回答の妥当性について、調査会の意見を伺いたい。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて行われ、親動物における主な毒性所見はラットでは瞬き、半眼、流涙、自発運動量の減少、体重増加抑制及び摂餌量減少であり、ウサギでは呼吸異常、流涙及び歩行失調であった。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では性周期の延長及び交尾率の低下が認められたが、初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は親動物に対して 3mg/kg/日、親動物の生殖能に対して 20mg/kg/日、次世代に対して 200mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では胎児体重の減少が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物に対して 3mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 300mg/kg/日、次世代に対して 30mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では胚・胎児死亡率の高値が認められたが、催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物及び次世代に対して 20mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では次世代のオープンフィールド試験において雄で区間移動数の増加が認められた。無毒性量は母動物に対して 3mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 200mg/kg/日、出生児に対して 3mg/kg/日と推定された。

審査センターではラット妊娠前及び妊娠初期投与試験において胎児に認められた心室中隔欠損について説明を求め、投与期間が器官形成の臨界期に相当しないこと及び器官形成期投与試験において同様の变化が認められていないことから本薬の影響ではないとの回答を了承した。

依存性試験はラット及びサルを用いて行われた。ラット身体依存性試験の結果は陰性であったが、サル精神依存性試験において弱い強化効果があることが示唆された。

抗原性試験では間接赤血球凝集反応、能動的全身アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応、同種受身皮膚アナフィラキシー反応及び異種受身皮膚アナフィラキシー反応は陰性であったが、モルモットに本薬を免疫補助剤とともに皮下投与で感作した場合、本薬による惹起で遅延型皮膚アレルギー反応が認められた。しかし、本薬の臨床適用経路である静脈内投与により感作した場合には、同反応は認められなかった。

変異原性試験の結果は陰性であった。

がん原性試験は実施されていない。

ウサギ血液を用いた *in vitro* 溶血性試験の結果は陰性であった。

分解生成物 P1 のマウス単回静脈内投与における概略の致死量は 600mg/kg であり、代謝物のマウス単回静脈内投与時における概略の致死量はグルクロン酸抱合体では 2,000mg/kg より大きく、硫酸抱合体では 877mg/kg より大きかった。観察された所見はエダラボンの急性毒性試験とほぼ同様であった。また分解生成物 P2 (フェニルヒドラジン) については米国産業衛生専門家会議の許容暴露量を下回ることから問題ないと考えられた。

ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける作用として、本薬は *in vitro* において・OH (ハイドロキシラジカル) 消去作用を有し ($IC_{50}=6.7\mu M$)、・OH によるリノール酸の過酸化抑制作用を示した ($IC_{25}=33.8\mu M$)。また、脳ホモジネートの 37℃ インキュベーションによる脂質過酸化を抑制し ($IC_{50}=15.3\mu M$)、ペルオキシラジカル

による人工リン脂質膜リポソームの脂質過酸化を抑制した。更に、15-HPETE による培養血管内皮細胞障害を抑制した(最小有効濃度:1 μ M)。

本薬の脳虚血モデルに対する作用は、臨床の病態に近い局所脳虚血モデルへの虚血負荷後投与において検討された。虚血後の静脈内投与により、神経細胞障害、脳浮腫及び脳梗塞の進展を抑制し、随伴する神経症候を軽減した。また、再開通後の静脈内投与により、脳浮腫の悪化と脳梗塞の進展を抑制した。これらの作用は半球虚血モデル及び全脳虚血モデルへの虚血負荷前投与においても認められた。これらの作用における本薬の薬効発現量は1.5mg/kg であり、薬効十分量は3mg/kg とのことであるが、有意差が認められる有効用量は3mg/kg であった。更に、本薬はラジカルに関与が考えられるアラキドン酸のラット脳内注入モデルにおいて脳浮腫抑制作用を示したが(有効用量:0.3mg/kg)、正常ラット脳機能には影響を与えなかった(3mg/kg)。

作用機序としては、ラジカルに電子を供与してこれを消去し、自らは開環体である OPB (2-oxo-3-(phenylhydrazono)-butanoic acid) になることが推定された。ラット中大脳動脈閉塞モデルにおいては、虚血周辺部位及び虚血再開通部位で認められる細胞障害と $\cdot$ OH の増加を抑制し(有効用量:3mg/kg)、同部位ではラジカル消去後の変化体 OPB の増加が見られた。

審査センターでは、薬効発現に対する有効血漿中濃度の考え方について説明を求め、臨床用量30mg での血漿中濃度(6.0 μ M)は薬理試験(3mg/kg)における有効血漿中濃度(9.9 μ M)と乖離していない旨の回答を了承した。また、一定投与量(3mg/kg)においても投与時間の違いで薬効発現が異なり、30 分間の持続投与で得られる到達血漿中濃度が必要であるとした考察が示された。しかし、ヒトにおける推定脳内未変化体濃度は有効血漿中濃度の約 1/10 以下であり、*in vitro* の有効濃度を必ずしも満たしているとは考えられなかった。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の吸収、分布、代謝、排泄はラット、イヌ及びヒトにおいて検討された。

ラット及びイヌにおいて本薬を静脈内投与又は静脈内持続投与した時、未変化体消失半減期($t_{1/2\beta}$)は0.52(雄ラット静脈内持続投与)～5.09(雌ラット静脈内投与)時間で二相性の消失を示した。全身クリアランスはイヌ>ラット>ヒトの順で高かった。ラットにおいては単回静脈内投与した0.3～5.2mg/kg の範囲において、AUC と投与量の間に良好な相関が認められた。

ラットにおける組織内放射能濃度は腎臓、血管で血漿中濃度よりも高値を示したが、脳、精巢、精囊、子宮及び卵巣への移行はわずかであった。また、胎児移行性及び乳汁移行性が認められた。イヌにおいては、脳脊髄液への移行が認められた。本薬の血清蛋白結合率はヒトで92%、ラットで86%、イヌでは52%であり、主にアルブミンに結合しているものと推察された。

主代謝物として、ラット、イヌ及びヒトにおいて5-エノール体のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が認められ、肝代謝型薬物であることが示唆された。ラット脳内での未変化体の割合は血漿中での割合より高く、未変化体が優先的に脳内に移行するものと考えられた。

排泄に関しては、ラット及びイヌにおいて投与後 192 時間または 120 時間までに投与放射能のほぼ全量が尿、糞中に排泄され、投与量の 84 ～ 92% の放射能が尿中に排泄された。

健常成人男子に単回静脈内持続投与 (0.2 ～ 1.5mg/kg/40min) したとき、血漿中未変化体濃度は投与開始後速やかに上昇し、投与終了後消失半減期 1.45 ～ 5.16 時間で消失した。0.2 ～ 2mg/kg の投与量範囲において投与量に比例して AUC は増加した。反復投与時においても血漿中未変化体濃度推移に変化は認められなかった。また、健常高齢者の血漿中濃度は健常成人男子の血漿中濃度推移とほぼ同様に推移した。

健常成人男子及び健常高齢者に反復静脈内持続投与したときの血漿中における主代謝物は硫酸抱合体であった。尿中においては、単回投与及び反復投与、健常成人男子及び健常高齢者のいずれにおいても主代謝物はグルクロン酸抱合体であった。

本薬は未変化体及び 2 種の抱合体の合計で投与量の 82 ～ 90% が尿中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.56 ～ 0.98% であった。代謝物の排泄率に反復投与による変化は認められず、健常高齢者での結果は健常成人男子での投与試験の結果とほぼ一致した。

審査センターでは、本薬が主に肝臓で代謝されることから、肝障害時における代謝の変動について説明を求めた。グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が主代謝物である本薬においては肝障害時の代謝の変動は少ないと考えられたが、慢性肝疾患で肝血流量が低下している場合にはある程度の肝クリアランスの低下は起こる可能性があるとの回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第 I 相試験は健康成人男子を対象にプラセボあるいは本薬 0.2、0.5、1.0、1.5、2.0mg/kg の単回投与試験及びプラセボあるいは本薬 1.0mg/kg の 7 日間反復投与試験が行われた。0.2mg/kg 単回投与で総ビリルビンの上昇、0.5mg/kg 単回投与で血小板減少がみられているが、それ以外に大きな問題は認められていない。

前期第 II 相試験は、意識障害レベルが 3-3-9 度方式で 0 ～ 30 の発症後 1 週間以内の脳梗塞 (脳血栓症、脳塞栓症) 患者を対象としたオープン試験として行われた。第 1 段階として、脳梗塞患者 51 例、14 施設を封筒法により 2 群に分け、本薬 1 回 20mg あるいは 30mg の 1 日 2 回 14 日間の投与が行われた。評価項目として意識障害レベル、精神症候、神経症候、日常生活動作 (ADL) などが評価され、それらの結果を総合して最終的には全般改善度として評価された。全般改善度の「改善」以上の割合は、投与開始 14 日後で 40mg/日群が 52.0% (13/25 例)、60mg/日群が 64.0% (16/25 例)、投与 28 日後で 40mg/日群が 65.2% (15/23 例)、60mg/日群が 75.0% (18/24 例) であった。副作用は 40mg/日群で発熱が 1 例認められた。前期第 II 相試験の第 2 段階として脳梗塞患者 34 例を対象に本薬 1 回 60mg、1 日 2 回投与が行われた。当初 120mg/日群の結果により 180mg/日 (1 回 90mg、1 日 2 回) 投与も行われる計画であったが、120mg/日群の有

効性が 60mg/日群とほぼ変わらず臨床検査値の異常変動がやや多かったことから、180mg/日投与は行われていない。120mg/日群における全般改善度の「改善」以上の割合が投与開始 14 日後では 63.6% (21/33 例)、28 日後では 66.7% (20/30 例) であった。副作用として皮疹が 1 例、肝機能障害 (GPT92U/mL、GOT78U/mL まで上昇) が 1 例認められている。第 1 段階、第 2 段階の 2 試験を併せて評価した場合には、40mg/日群、60mg/日群、120mg/日群の 3 群間には全般改善度、概括安全度、有用度とも有意な差は認められていない。

後期第 II 相試験は、意識障害レベルが 3-3-9 度方式で 0 ～ 30 の発症後 72 時間以内の脳梗塞 (脳血栓症、脳塞栓症) 患者 356 例を対象とし、本薬 1 回 10mg、30mg、45mg をそれぞれ 1 日 2 回 14 日間投与する二重盲検群間比較試験として行われた。評価項目は前期第 II 相試験と同様であり、主要評価項目である最終全般改善度は投与開始 14 日後及び 28 日後の全般改善度を総合して評価された。症状重症度などの下位評価項目から症状全般改善度、さらに全般改善度を判定する際の基準は規定されていなかった。PC 解析における最終全般改善度は「改善」以上の割合で 20mg/日群が 46.5% (53/114 例)、60mg/日群が 67.3% (70/104 例)、90mg/日群が 68.0% (68/100 例) で、20mg/日群と 60mg/日群、20mg/日群と 90mg/日群の間には統計学的有意差が認められている。症状全般改善度の「改善」以上の割合においては、神経症候で 20mg/日群と 90mg/日群の間、日常生活動作障害で 20mg/日群と 60mg/日群、20mg/日群と 90mg/日群の間で差を認めたのみであった。概括安全度の「問題なし」の割合は 20mg/日群が 87.7% (100/114 例)、60mg/日群が 93.3% (97/104 例)、90mg/日群が 86.0% (86/100 例) であった。副作用では主として肝機能障害が多く報告されたが、用量相関性は明確ではなかった。GOT あるいは GPT が 100U/mL を超えた症例は 20mg/日群で 4 例、60mg/日群で 1 例、90mg/日群で 3 例認められている。

第 III 相試験は、意識障害レベルが 3-3-9 度方式で 0 ～ 30 の発症後 72 時間以内の脳梗塞 (脳血栓症、脳塞栓症) 患者 252 例を対象とし、本薬 1 回 30mg の 1 日 2 回 14 日間投与の有効性を検証するためのプラセボ対照二重盲検群間比較試験として行われた。主要評価項目は最終全般改善度、概括安全度、有用度であった。有効性評価は意識障害レベル、自覚症状、精神症候、神経症候、日常生活動作障害の各症状重症度から症状改善度、症状全般改善度、さらに全般改善度が判定される構造になっていたが、明確な基準は定められておらず、主治医の主観的判断となっていた。また、本試験では下位評価項目である精神症候の個別症状が後期第 II 相試験で用いられた個別症状と異なっていた (後期第 II 相試験では 12 症状を評価していたが、本試験では 3 症状に集約されていた)。ITT 解析における最終全般改善度の「改善」以上の割合はプラセボ群 32.0% (40/125 例)、本薬群 64.8% (81/125 例) で本薬群の改善率が高かった (差の 95% 信頼区間 20.3 ～ 45.3%、改善度の Wilcoxon 順位和検定 $p=0.0001$)。概括安全度ではプラセボ群 77.6% (97/125 例)、本薬群 83.2% (104/125 例) で差を認めていない。有用度の「有用」以上の割合はプラセボ群 27.2% (34/125 例)、本薬群 60.0% (75/125 例) で本薬群の有用率が高かった (差の 95% 信頼区間 20.4 ～ 45.2%、有用度の Wilcoxon 順位和検定 $p=0.0001$)。本試験においても最終全

般改善度の評価基準が明確に規定されていなかったことから、開鍵前に 1) 意識障害レベル及び各症状全般改善度を説明変数、全般改善度を目的変数、2) 投与開始 14 日後及び 28 日後の全般改善度を説明変数、最終全般改善度を目的変数とする重回帰分析を行い、重回帰式による予測値と治験担当医師の判定に乖離がみられ判定委員によりその乖離の説明が不可能とされた例は、治験担当医師に問い合わせ再確認することとされていた。結果として 13 例の判定が治験担当医師により再確認され、5 例の判定が変更されている。症状全般改善度でプラセボ群と本薬群の間で統計学的有意差を認めたのは神経症候と日常生活動作障害のみであり、意識障害レベル、自覚症状、精神症候には差を認めていない。また、個別症状で両群間に統計学的有意差(Wilcoxon 順位和検定)が認められたのは自覚症状における四肢のしびれ感、神経症候における運動麻痺(下肢)、日常生活動作障害における排尿・排便の 3 項目のみであった。3 ヶ月以内の退院日(入院中の場合は 3 ヶ月後)における Modified Rankin Scale では本薬群がプラセボ群に比べ機能予後のよい症例が多く(Wilcoxon 順位和検定 $p=0.0378$)、「症状はあるが特に問題となる障害はない(Grade 1)」以上の割合はプラセボ群 39.2% (47/120 例)、本薬群 52.1% (63/121 例)であった($p=0.0526$, Fisher の直接確率法)。副作用として肝機能障害などが認められ、GOT あるいは GPT が 100U/mL を超えた症例はプラセボ群で 1 例、本薬群で 2 例認められている。有害事象として最も多く報告された肝機能障害は重篤になる可能性も考えられたため個別症例の詳細を提出させ検討したが、プラセボ群に比して頻度が高いとは言い難いと考えられた。

臨床薬理試験として脳梗塞患者 8 例を対象とした「磁気共鳴画像(MRI)及び水素磁気共鳴スペクトロスコピー($^1\text{H-MRS}$)による検討」、脳梗塞患者 10 例を対象とした「シングルフォトン断層法(SPECT)による検討」、健常高齢者 7 例及び健常成人 7 例を対象とした「健常高齢者並びに健常成人男子における反復投与試験」が行われている。MRI 及び $^1\text{H-MRS}$ による検討試験、SPECT による検討試験は両者ともオープン試験で対照がなく、症例数も少ないため明確な結論は得られていない。健常高齢者及び健常成人男子における反復投与試験では高齢者と成人男子では薬物動態に差がないことが示されている。

審査センターでは、臨床試験における評価方法について、第 III 相試験で下位評価項目である個別症状が第 II 相試験で用いたものと異なっていたこと、第 II 相試験及び第 III 相試験ともに下位評価項目から全般改善度を評価する基準が明確でなかったことから評価者内及び評価者間信頼性が確保されているとは言い難いことが問題となった。機能予後の指標として後期第 II 相試験で Glasgow Outcome Scale、第 III 相試験で Modified Rankin Scale が用いられるなど信頼に足る調査方法も用いられているが、評価項目に関しては一貫性に欠ける点がみられる。これに対して申請者は、計画されていたクラスター分析、重回帰分析及び新たに追加解析を行うことにより、評価の一貫性、信頼性は確保されていると主張している。申請者の主張が妥当であるかどうか調査会で判断していただきたい。特に、第 III 相試験では開鍵前に重回帰式による予測値を用いた評価判定の再確認、再判定を行っているが、検証的試験において妥当な方法と考えて良いかご判断いただき

たい。なお、臨床試験における評価方法及び評価の妥当性についての申請者の考え方は資料補遺として添付させた。

死亡症例の概括安全度は、基本的に主治医の判断に基づき「安全性に問題なし」とされたり、「安全性にやや問題あり」と評価されており、一貫性に欠けると思われたことから申請者に見解を求めたが、申請者は変更の意志はないとのことであった。この点について調査会の意見を伺いたい。

審査センターでは、神経症状と日常生活動作障害に関しては後期Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験の両試験で有効性が示され、主要評価項目でもプラセボとの差が示されていることから本薬の臨床的有用性は評価し得ると考えるが、下位評価項目である個別症状から主要評価項目が評価される過程が不明確であり、臨床試験における評価の信頼性に問題があると考ええる。

＜効能・効果、用法・用量及びその設定根拠＞

申請時の効能・効果は、「脳梗塞急性期（発症後 72 時間以内）に伴う神経症候、日常生活動作障害、しびれ、機能予後の改善」であったが、「しびれ」に関しては、上位項目の自覚症状全般改善度にプラセボとの差が認められていないことから取下げられた。

用法・用量に関しては、1 回 30mg、1 日 2 回で適宜増減となっているが、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の結果からは高投与量の必要性は認め難いと考ええる。この点について調査会の意見を伺いたい。

投与時間に関しては、急速静注よりも持続点滴静注の方が毒性が低下したこと、また、一定投与量(3mg/kg)において 60 分間持続投与では作用が認められず、薬効発現には 30 分間持続投与で得られる到達血漿中濃度が必要であると考えられたことから 30 分間点滴静注とされている。また、投与回数は上限 1 日投与量(1.0mg/kg)を 2 回に分けて投与することにより、1 回当たりの投与量が推定薬効発現量にほぼ相当することから 1 日 2 回投与とされている。投与期間は、脳梗塞の病態及び他剤の用法も考慮し 14 日間とされている。この投与方法の妥当性について、調査会の意見を伺いたい。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

3-1. 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱）があったが、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

3-2. GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、適合とされた。また、GCP 実地調査において併用禁止薬使用例が存在することが明らかになったことから、臨床試験成績全般の信頼性を確認するための調査が申請者により実施された。その結果、信頼性を損なう重大な事項はみられなかった旨が報告された。以上より、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、臨床試験における評価の信頼性及び用法・用量の妥当性について調査会の意見を踏まえ、本薬の承認の可否を判断したい。

審査報告(2)

平成 12 年 12 月 8 日作成

本品目は提出された資料及び審査センターで作成した審査概要書(その 1)(現行の審査報告(1)に該当)に基づき、平成 11 年 9 月 6 日新医薬品第二調査会で審議され、その後提出された調査会指示事項に対する回答を踏まえ審査センターにて引き続き審査がなされた。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

1) 一般毒性に関して

調査会では、ラットとイヌで肝逸脱酵素の変化に違いが認められたこと及びヒトにおいて肝機能障害が副作用として認められたことから、本薬の肝臓に対する毒性学的な種差について説明を求めた。申請者からは、ラットで認められた肝逸脱酵素の変化は増加ではなく低下であり、またラット及びイヌの肝臓において病理組織学的変化は認められないことから、これらの実験動物では肝臓に対する毒性はないと考えられ、薬物動態試験においてもラット、イヌ及びヒトで主代謝経路に差が認められなかったことから、肝臓に対する毒性に明確な種差はないものと考えられるとの説明がなされ、審査センターはこれを了承した。なお、臨床試験において認められた肝逸脱酵素の異常変動に関しては、投薬量と発現率に明確な用量相関が認められず、また第 III 相試験における本薬群とプラセボ群での発現率にも差が認められていない。

ラット及びイヌ 30 日間投与試験の 300mg/kg 群で認められた溶血性貧血については、高用量群でのみ認められる変化であること、溶血性試験で陰性の結果が得られていること及び休薬により回復傾向が認められることから、臨床使用上の問題はないものと判断した。

2) 生殖毒性に関して

調査会では、ラット周産期及び授乳期投与試験において、F₁ 親動物の受胎率の低値及び未着床卵率の高値が対照群を含めて認められ、本薬の繁殖への影響の評価が困難であることから、追加試験の実施を求めた。申請者からは、追加試験の結果、F₁ 親動物の受胎率及び未着床卵率への影響は認められないとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

1) 病態下でのフリーラジカルについて

調査会では、生体内にはフリーラジカルの消去を司るシステムが存在するが、脳虚血時に発生するフリーラジカルがこれらの生体内に恒常的に存在するラジカルスカベンジャーによる防御能を

上回る根拠を示すよう求めた。申請者からは、フリーラジカルによる酸化障害に対する防御機構として生体内に SOD (superoxide dismutase)、catalase、Vitamin E、Vitamin C などの抗酸化物質が存在しているが、病的過程においてはフリーラジカルの産生亢進または抗酸化物質の減少によりこのシステムが破綻すること(フリーラジカル. メディカルレビュー社 1988、Oxidative Damage and Repair, Ed. K. J. A. Davies, Pergamon press.1991、Clinical Neuroscience2000;18:415-417)、また過剰に発生したフリーラジカルは生体膜リン脂質中の不飽和脂肪酸を過酸化し、この過程で新たなフリーラジカルが連鎖的に産生され、生体膜の脂質過酸化が進行するとの説明がなされた。更にこれを踏まえ、脳虚血ラットモデルにおいて、脳内微小透析法によりハイドロキシラジカル($\cdot\text{OH}$)の脳虚血局所での変動を測定したところ、対照群において虚血及び再開通時に $\cdot\text{OH}$ 濃度上昇が認められ(1.7 ～ 2.4 倍)、これが脳虚血局所におけるフリーラジカルの発生量が生体内に存在する抗酸化物質の制御を上回っていることを示していると考えられ、本薬はこれらのモデルで認められた虚血及び再開通時の $\cdot\text{OH}$ 濃度の上昇を抑制し、当該部位での神経細胞障害を軽減したことから、脳虚血局所で発生した過剰なフリーラジカルを消去することで神経細胞保護作用を示したとの考察がなされた。

2) ラット脳梗塞モデルでの薬効十分量と臨床用量との差について

ラット脳梗塞モデルにおける用量と患者における至適用量との差について、いずれのラット脳梗塞モデルにおいても 3mg/kg が 1mg/kg よりも効果が優っていることが示されているものの、3mg/kg は脳梗塞患者における至適用量とされた 30mg/body よりも 6 倍程度多いと考えられることから、審査センターはこの差違について再度説明を求めた。申請者からは、ラット脳梗塞モデルにおける薬効発現量 1.5mg/kg/30min 及び薬効十分量 3mg/kg/30min 持続投与時の血漿中濃度は 987.9ng/mL 及び 1,728.7ng/mL であり、臨床至適用量 30mg/body にほぼ相当する 0.5mg/kg を健康高齢者に反復投与したときの血漿中濃度は 1,041ng/mL であったことから、両者を比較するとラット血漿中濃度はヒトの 0.95 ～ 1.66 倍であり、大きな隔たりはないものと考えたとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

3) 有効量投与時の推定脳組織濃度について

審査センターは、申請者が上記の使用量でのラット及びヒトにおける脳組織中の推定濃度はほぼ等しいと述べている点について、この推定脳組織濃度の算出法の妥当性について詳細な説明を求めた。申請者からは、イヌ点滴静注試験の結果から血漿中未変化体の約 60% が CSF に移行すると考えられ、この移行率はイヌ蛋白結合率(約 50%)から推定した CSF 中へ移行可能な非結合型の血漿中存在比率(50%)に近似したことから、本薬の CSF 中濃度と非結合型血漿中濃度はほぼ等しいと推察されたとの説明がなされた。またこれを踏まえ、血漿から CSF 中への移行性に種差がないと仮定した場合、ラットとヒトの血漿中濃度と蛋白結合率から、CSF 中濃度はラットで 1.5 ～

3mg/kg/30min 投与した場合 148.2 ～ 259.4ng/mL (0.85 ～ 1.49 μ M)、ヒトで 0.5mg/kg/30min 投与した場合 104.1ng/mL (0.60 μ M)と算出されるとの回答がなされた。審査センターは、以上の説明によってもヒトでの推定脳内濃度はラットの薬効発現量投与時の推定脳内濃度より低い、薬効発現に関する種差の範囲であると考えられることから、上記回答を了承した。

なお、本薬の脳組織における有効濃度については、遊離型未変化体濃度として考えた場合、本薬の脳組織における代謝は検討されていないものの、本薬の主代謝経路である抱合活性は脳組織では肝臓に比して低いこと(へ項参照)、また CSF 中の蛋白質濃度は脳梗塞で 100mg/dL を超えることは稀とされており、蛋白濃度が 6.5 ～ 8.0g/dL である血漿中に比べ、脳内での蛋白結合は極めて小さいと推察されることが説明された。

また、脳内濃度と *in vitro* における有効濃度との乖離については、非細胞系でラジカル消去作用と脂質過酸化抑制作用に関する化学的特性を調べた試験については、検出感度の点から対象となるラジカルや脂質過酸化物を過剰に発生させるべく化学反応の条件を厳しくしたことから、結果として本薬の有効濃度が推定脳内濃度範囲を超えるものになったとの推察が述べられた。一方、培養血管内皮細胞系で酸化的障害に対する保護作用を検討した試験は、生体細胞の過酸化障害を反映したものと考えられ、ED₅₀ 約 0.7 μ M はラット脳梗塞モデル及びヒト薬効用量において推定した脳内未変化体濃度と大きな差はないとの説明がなされた。審査センターはこれらの回答から、本薬はヒト臨床用量での投与によって、脳虚血局所で発生した過剰のフリーラジカル量を抑制し得る濃度で障害局所に到達し、ラジカル消去作用を発現すると推定できると考えるが、この説明が十分であるか専門協議における意見を踏まえて判断したい。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1) 脳への移行について

調査会では、申請者が未変化体と代謝物の脳内移行性に関し未変化体が優先的に移行するものと考えた点について、代謝物が血液脳関門を通過しにくい可能性、及び未変化体が脳内で代謝される可能性について説明を求めた。申請者からは、未変化体と代謝物の血液から脳への移行速度の比較検討は実施しておらず、脳への移行性について絶対的な比較を論じるだけの情報はなから、当該箇所は実験事実の記載のみに改訂すると回答し、審査センターはこれを了承した。なお、本薬の主代謝経路である硫酸及びグルクロン酸抱合については、脳組織での抱合活性は肝臓に比して低いことが知られており、脳組織で未変化体が代謝される可能性はあるものの、生体においてその寄与は少ないものと推察されるとの回答がなされた。

2) 脳梗塞患者における体内薬物動態について

調査会では、本薬の脳梗塞患者における体内薬物動態について説明を求めた。申請者は、前期第Ⅱ相試験の第2段階へ移行時のプロトコール検討会において、患者の場合、腎機能が健康成人より低下している可能性があり、患者において血漿中濃度を測定するよう議論がなされたことを受け、4例の患者において血漿中未変化体濃度が測定され、これが健康高齢者からシミュレーションした血漿中未変化体濃度の推移とほぼ一致していたことを回答した□□□。このように申請者は本薬の薬物動態は健康成人と患者の間で大差ないと述べたが、血漿中濃度測定は4例の患者においてのみでしか実施されていないことから、審査センターはこれらの患者の腎機能について尋ねた。申請者からは、これら4例の中で1例は投与前に異常値(BUN:26mg/dL、クレアチニン 2.2mg/dL)が認められたが、本薬投与中または投与後に増悪は認められなかったことが示された。また、肝機能検査値については本薬との因果関係が否定できない異常変動が4例中2例に認められたが、いずれも追跡調査において基準値または前値に回復したと説明がなされた。脳梗塞急性期には、腎機能障害、肝機能障害をしばしば伴うことから、患者における本薬血中濃度の測定が4例しか実施されておらず、脳梗塞急性期患者における本薬の薬物動態を十分に明らかにしたとは言い難いと思われるものの、臨床試験成績全体で検討すると、肝機能障害・腎機能障害例において有効率が低下したり、有害事象が多発している傾向がみられないことから(ト項参照)、本薬の評価を大きく損なうものではないと審査センターは考えるが、専門協議における意見を踏まえて判断することとしたい。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 有効性について

＜第Ⅲ相試験において GOS(Glasgow Outcome Scale)を用いなかった理由について＞

調査会では、後期第Ⅱ相試験において GOS も評価されていたことからその結果を示すよう求め、また第Ⅲ相試験で GOS を評価しなかった理由について尋ねた。申請者は、GOS 評価の頻度分布および統計解析の結果を示し、「独立生活が可能」な患者の比率は投与開始時に L、M、H 群でそれぞれ 61%、52%、58%であり、投与 14 日後にはそれぞれ 74%、79%、83%、投与 28 日後にはそれぞれ 79%、85%、88%であり、いずれにおいても対比較では群間に統計的に有意な差は認められなかったものの、追加で実施した Cochran-Armitage の傾向性検定(片側検定)の結果では、投与 14 日後及び投与 28 日後で有意であり、3 用量群間に用量反応性が認められたとの回答がなされた。また、後期第Ⅱ相試験には脳神経外科医の参加も予定していたことから脳神経外科領域にて汎用されている GOS を採用したが、この評価尺度は頭部外傷などの予後の研究には用いられているものの、本来重症な患者に適応される評価尺度であり、今回のような比較的症状の軽

い患者を対象とした治験の評価には馴染まないとの指摘が世話人からなされたことより、第Ⅲ相試験の試験計画立案にあたり採用しないこととしたとの説明がなされ、審査センターはこれらを了承した。

＜臨床現場に近い集団という第Ⅲ相試験の対象の位置づけについて＞

調査会では、実際の医療現場に近い集団での検討という第Ⅲ相試験の位置づけを踏まえ、第Ⅲ相試験における対象集団患者は後期第Ⅱ相試験とは異なるものであるか説明を求めた。申請者からは、第Ⅲ相試験の症例選択基準「今回の発作に基づく神経症候、日常生活動作障害を有する患者」については、後期第Ⅱ相試験において有効性が示されており、また重回帰分析の結果、全般改善度判定に際して寄与が大きかったことから、第Ⅲ相試験において新たに選択基準として含めたが、実際には後期第Ⅱ相試験において神経症候、日常生活動作障害のいずれも有さない症例はH群で2例と僅かであり、第Ⅲ相試験におけるこの症例選択基準の追加により両試験の患者集団に差異をもたらした可能性はないと考えるとの回答がなされた。また、後期Ⅱ相試験との併用禁止薬の相違点は脳梗塞の再発予防または慢性期の治療を目的とした薬剤の禁止規定の緩和であり、急性期の治療に関する変更ではないことから、治験担当医師が患者を選択する際に selection bias が生じた可能性は低いと考えるとの回答がなされ、審査センターはこれらの回答を了承した。

＜重症度の変化と改善度の関連について＞

調査会では第Ⅲ相試験の神経症候及び日常生活動作障害の個別症状改善度において、「重症度2ランク以上」軽減を「改善」以上とするとプラセボに対する統計的な有意性が見られなくなることについて、個別症状改善度がどのような基準で判定されていたかを含め説明を求めた。申請者からは、個別症状改善度の判定基準に関する事前の検討で、当該時点で確立した評価方法が無いなどの理由で、改善度判定につき具体的な基準を設けることは見送られたとの説明がなされた。また、個別症状改善度と重症度変化の検討では、重症度が2ランク軽減でも「著明改善」と評価されたのが、構音障害、運動麻痺(上肢)、運動麻痺(下肢)であり、重症度が1ランク軽減でも「改善」と評価されたのが運動麻痺(下肢)であり、重症度が「変化なし」でも「悪化」とされたのが失語であったこと、これらの症状においては重症度の動きに対しやや拡大した改善度評価がなされる場合があることが窺われたが、その原因は言語障害及び運動麻痺という患者のその後の基本的な日常生活に大きな影響を与える症状のためであることが推察され、重症度が1ランク程度の軽減でも治験担当医師はその軽減を重要視したと推察されることが説明された。このような背景から「改善以上」の率と「2ランク以上」軽減の率は必ずしも一致しなかったとされた。その上で、改善度を「改善以上/やや改善以下」に分類することを予め解析方針として取り決めていたことが述べられた。審査センターは改善度の判定基準において具体的評価方法がなかったことから、申請者の回答を了承

するが、今後は可能な限り客観的な改善度の指標を取り入れて評価を行うことが重要と考える。なお、この点については専門協議における意見を参考としたい。

＜脳 CT 所見と改善度との関係について＞

調査会では、第 III 相試験において主要評価項目が改善した症例と改善しなかった症例の脳 CT 所見について説明を求めた。申請者からは、梗塞巣が縮小した症例は少数だったが、全般改善度が「悪化」と判断された例はなく、梗塞巣が拡大した症例は最終観察時の全般改善度の全症例の解析で「改善以上」の症例では 23%、「悪化」例では 70%であったことから、CT 所見における梗塞巣の拡大と症状の悪化との関連が示唆されたとの回答がなされた。また、浮腫の程度が軽快した症例は、同様に「改善以上」では 69%、「悪化」では 11%であったことから、浮腫の程度の変化と全般改善度に関連が示唆されたとの説明がなされた。更に投与群間で比べると、最終観察時で梗塞巣が拡大した症例は本薬群で 18%、プラセボ群で 30%と本薬群で低い値を示しており、また浮腫が軽快した症例は本薬群で 63%、プラセボ群で 50%と本薬群で高い値であり、浮腫が増悪した症例は本薬群で 16%、プラセボ群で 21%でありほぼ同程度と述べ、梗塞巣の大きさ及び浮腫の程度の変化と全般改善度との間に少なからず関連が窺われたことが示された。審査センターはこれを了承した。

＜個別症状改善度及び層別解析について＞

調査会では①「運動麻痺(下肢)」あるいは「排尿・排便」が改善した群としなかった群の臨床背景について、②「頭痛・頭重感」の改善率がプラセボより低い理由について、③「発作後 24 時間」で層別した場合の個別症状改善度及び重症度推移について説明を求めた。申請者からは、①については、年齢において 65 歳以上に比して 64 歳以下の改善率が高かったこと、また中大脳動脈領域の梗塞で本薬の効果が高かったことが説明された。②については、改善傾向の高かった開始時重症度「中等度」の症例数に偏りがみられたため(本薬群 3 例、プラセボ群 11 例)と推察したが、ちなみに症状が消失した症例の割合を算出すると、本薬群 90% (27/30)、プラセボ群 78% (31/40)と、本薬群がやや高かったことが示された。③発作後 24 時間で層別した場合、発作後 24 時間以内の症例では自覚症状の頭痛・頭重感、めまいを除く全ての症状で「改善」以上の率は本薬群がプラセボ群より高かったこと、全症例の成績に比し症例数が 1/3 に減ったにも拘わらず改善率の差の 95% 信頼区間が 0 を上回った症状が増え、その改善率の群間差が広がる傾向にあり、本薬は脳梗塞急性期の症状を改善し、発作後早期に投与することによりその効果が増すことが示されたとの説明がなされた。

また、調査会では、第 III 相試験の層別解析で、①「女性」、「65 歳以上」「発作後 48 時間超」の患者で改善率が低い理由の考察を求め、②「梗塞巣の大きさ」、「梗塞部位」の層別解析について説明を求めた。申請者からは、①投与群と性別を説明変数としたロジスティック回帰分析において交互作用及び投与群で調整した性別に関する odds 比が有意でなく(それぞれ $p=0.1221$ 、

p=0.0908)、後期第 II 相試験の結果では大きな性差が認められなかったことから、第 III 相試験で女性の改善率が低かったのは意味のあるものでないと推察し、高齢者の改善率が低い理由は原疾患の予後に加え肺炎等の合併症の頻度が高く、若年者に比べると予後不良因子が多いこと、高齢者においては脳機能の予備能力が低いことなどが理由として推察されるものの、65 歳以上でもプラセボ群に対し改善率の差の 95%信頼限界も 0 を上回っていたことから、本薬は高齢者においても十分に薬効を発揮すると考えるとの回答がなされた。48 時間超で改善率が低いことについては、後期第 II 相試験において発作後の時間による差は認められなかったことから、第 III 相試験においてみられた発作後 48 時間超における最終全般改善度の低値は大きな意味のあるものでないとされた。②梗塞巣の大きさでは「中・大」で改善率の差の 95%信頼区間の下限が、部位では中大脳動脈領域以外が、それぞれ信頼区間の下限が 0 を跨いだこと、しかしいずれも「改善以上」の率がプラセボ群を下回ることはないとの回答がなされた。

審査センターは、早期投与の方がより効果が増すと期待されると回答した 24 時間での層別解析の結果(下記参照)と、48 時間超においても最終全般改善度が低下しないと回答したことの整合性について尋ねたが、申請者からは、投与群と発作後の時間を説明変数としたロジスティック回帰分析においても、時間に関する Odds 比が有意でなく(p=0.9564)、48 時間で区切った場合には発作後の時間が改善度に及ぼす影響は統計的には大きくないものと考えられたと回答がなされた。

<脳梗塞発症後の投与開始時期による有効性について>

調査会では、本薬の有用性が期待される病態を考察し本薬の適応の制限について見解を求めた。申請者からは、発作後の時間に関する検討を行った結果、72 時間以内の患者に対する有効性は検証されているが、発作後から投与開始までの時間が早い患者において本薬の有効性がより明確に発揮するものと思われ、本薬のより適正な投与開始時期を推奨するために、以下の効能・効果に関連する使用上の注意を追加するとの回答がなされた。

【効能・効果に関する使用上の注意】 発症後から投与開始までの時間が早い患者における効果がより明確な
ので、発症後 24 時間以内の患者に投与することが望ましい。

審査センターでは、発作後 24 時間以内投与の層別解析で、めまいがプラセボに比して改善率が低い理由について説明を求めた。申請者は、めまいを呈した患者が本薬群 11 例、プラセボ群 6 例と少なく、開始時重症度が、「軽度」「中等度」においては改善率は両群とも同率であったものの、本薬群で「高度」であった 1 例が「やや改善」と判定されたことが影響していると回答した。審査センターは、そもそもめまいを呈した患者が少なかったこと、及び発作後 24 時間超投与の層別解析ではめまいの改善が本薬群で優っていることから、この回答を了承した。

また、24 時間を超えた群の個別症状改善度について尋ねたところ、発作後 24 時間以内投与で有意に本薬投与群が優っていた運動麻痺、しびれ、見当識、神経症候全般、及び歩行をはじめとする日常生活動作障害の各項目は、24 時間超の層別解析では有意差がすべて認められなくなったことが示された。審査センターは、このことは本薬が早期投与することによる効果を示している証拠であると考えるが、一方では本薬の効果の限界を示しているとも考えられる。効能・効果の対象が、脳梗塞急性期(発症後 72 時間以内)に伴う神経症候、日常生活動作改善、機能予後の改善となっているが、発症後 72 時間以内として適切であるか、専門協議における意見を踏まえて判断したい。

＜長期予後の評価＞

調査会では、第 III 相試験における Modified Rankin Scale による評価が退院日(入院中の場合は 3 ヶ月後)に行われており、全体として一定条件でないので、投与後一定条件での評価を示し、本薬の長期投与成績を示すよう求めた。申請者は、全投与症例 252 例を対象として投与開始 3、6、12 ヶ月後の機能予後について追跡調査を行い、転院先が明らかな場合は転院先の医療機関における評価結果を記録した。その結果、患者の機能予後について投薬 12 ヶ月後までのいずれの時点においても両群間に有意な差が認められ、「Grade 0: 全く症状なし」の患者が本薬群に多かったことを回答した。

また、審査センターは、長期予後調査において本薬群とプラセボ群の間で評価のバイアスの混入を防ぐことを考慮したか説明を求めた。申請者から、調査に際し、モニターが医師(治験担当医師または後任の医師、転院先の場合は転院先の医師)に薬剤群を提示せず評価を依頼し、評価にバイアスの混入がないよう配慮したとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

追跡調査の結果、12 ヶ月時点において本薬群での死亡数(10 例)がプラセボ群(9 例)より 1 例多くなっている点について、審査センターはこれが本薬の有効性評価に影響する可能性があると考えられたため、長期経過中の死亡例について詳細を尋ねた。申請者は、長期予後における死亡の一覧を提示し、本薬群、プラセボ群ともに死因は肺炎、心筋梗塞などで、本薬の有効性評価に影響するものでないと回答し、審査センターはこれを了承した。

＜長期予後における軽快例について＞

審査センターは、機能予後の評価が投与開始 3 ヶ月以内の退院日(入院中の場合 3 ヶ月後)に行われているが、治癒または軽快により退院した患者の数及び平均在院日数について比較するよう求めた。申請者からは、本試験においては、機能予後の評価を行う時期を「投与開始 3 ヶ月以内の退院日(入院中の場合 3 ヶ月後)」としており、評価時点での入院/退院の別を調査しているが、調査内容には退院時の転帰は含まれておらず、治癒または軽快により退院した患者を特定することは困難であったこと、また退院の要否、時期は医療機関の治療方針により異なっていたと推察されるとの回答がなされた。更に申請者は、平均在院日数では両群に有意差はなかったが、参考に

退院例の退院時期と機能予後の関係を提示し、機能予後「0」の状態で退院した症例数はプラセボ群 10 例に対し、本薬群 27 例と本薬群に多く、そのうち 30 日以内の退院例はプラセボ群 7 例、本薬群 18 例と本薬群に多かったと述べた。審査センターは、これらの回答を了承したが、本薬が入院治療の短縮に寄与するかはまだ明確ではないと考える。

2) 安全性について

＜死亡症例の評価について＞

死亡症例の概括安全度の判定は試験全体を通じて統一性をもたせるべきであることから、調査会では、各症例の判定理由を説明するよう求めた。申請者は、死亡症例全 27 例について、死亡原因及び診断名で整理し、「薬剤との関係」及び「概括安全度」に対する社内医学専門家のコメント及びそれを踏まえた申請者の見解を付記した表を提出した。死因に関する情報が不十分と社内医学専門家が指摘した 1 例(第 III 相本薬群)については、当該医療機関を訪問し、死因として急性心筋梗塞ないし肺梗塞が考えられ治験薬との因果関係はないと判断し、したがって治験担当医師と申請者の間で、本薬と死亡との関連性について見解の異なるものはなかったとの回答がなされた。概括安全度において 1 例に治験担当医師と申請者の間で異なる症例が認められたが、本例は第 III 相のプラセボ群で、担当医師は「安全性にほぼ問題無し」で、申請者は「安全性に問題無し」とするのが妥当と考えたが、全体の試験結果の解釈に影響するものでなかったと回答し、審査センターはこれを了承した。

＜肝障害、腎障害を有する患者における安全性について＞

本薬が肝代謝を受け、尿中に排泄されることから、審査センターは肝機能障害、腎機能障害を有していた患者に対する有効性、安全性についての見解を求めた。申請者は、肝機能障害、腎機能障害を有していた症例として、既往症・合併症に肝機能障害(肝機能障害、肝炎、肝硬変)または腎機能障害(腎摘出、蛋白尿、腎不全、腎機能障害、腎臓結石、腎結核、腎炎)を有する症例、及び肝機能検査値または腎機能検査値で投与前にグレード 2 (AST (GOT):100U/mL 以上、ALT (GPT):100U/mL 以上、総ビリルビン:3mg/dL 以上、BUN:25mg/dL 以上、クレアチニン:2mg/dL 以上)以上を呈した症例について、有効性、安全性を検討し、最終全般改善度で「改善」以上の率は、本薬群 57% (34/60)、プラセボ群 25% (4/16)であり、全試験における改善率(本薬群 62%、プラセボ群 32%)と同様の結果であったこと、また概括安全度においても、「安全性に問題なし」率は本薬群 82% (49/60)、プラセボ群 75% (12/16)であり、全試験における結果(本薬群 88%、プラセボ群 78%)と同程度であったことを回答した。また、概括安全度において「安全性に問題なし」以外の判定がなされた症例は、本薬群 18% (11/60)、プラセボ群 25% (4/16)で、そのうち肝機能障害発現率は本薬群で 10% (6/60)、プラセボ群で 6% (1/16)であり、腎機能障害発現率は本薬群で 2% (1/60)、プラセボ群で 6% (1/16)と、群間に差を認めなかったと回答し、以上より肝機能障

害、腎機能障害を有していた例においても本薬の有効性は保たれ、安全性についてもプラセボ群と同程度の結果であると回答した。

また、BUN が投与前にはほぼ正常であったが投与後に BUN が 50mg/dL 以上に上昇している症例数が、プラセボ群で 1 例 (n=119) に対し本薬群では 5 例 (n=552) 認められており、これらの 5 例について、BUN 上昇と本薬との関連性についての検討を求めた。申請者からは、これら 5 例の概略が示され、このうち本薬との因果関係が否定できないものは 1 例で、この症例は軽度の肝機能障害及び神経症状の悪化のため投与 7 日後に投与を中止し、脳幹梗塞のため中止 12 日後に死亡した症例で、BUN が異常高値 (52mg/mL) を呈したのは死亡 2 日前であったことが示された。審査センターはこれらの回答を了承した。

＜併用薬との安全性について＞

審査センターは、脳梗塞急性期には合併症が生じやすく、多くの場合併用薬の使用が予想されるため、硫酸及びグルクロン酸抱合を受ける薬物の中で、本薬と共に脳梗塞患者に用いられる可能性があるものについて、併用時の安全性について検討するよう求めた。申請者は、併用される可能性のある薬剤の中で、未変化体が硫酸またはグルクロン酸抱合を受ける薬剤としてレボフロキサシン、代謝物が抱合を受ける薬剤としてニゾフェノン、フェニトイン、カンレノ酸カリウム、ラベプラゾールが挙げられ、これらの薬剤のうち添付文書に、代謝に関する薬物相互作用について注意喚起されているケースは、いずれも P450 の誘導及び阻害に基づくものであり、本薬の主代謝経路である硫酸またはグルクロン酸抱合が関与する相互作用はなかったことから、併用時に本薬の代謝に影響を及ぼす懸念がないことが示唆されたと述べている。

なお、脳梗塞急性期に使用される抗脳浮腫剤、抗血栓剤、脳循環・代謝改善剤及び脳保護剤との相互作用では、本薬の DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) ラジカル消去作用への影響が認められなかったこと、併用薬剤の作用に本薬は影響を及ぼさないことが示されている (□□□薬理と臨床 1997;25 (Suppl 7):s1709-1718)。

3) 用法・用量の設定に関する根拠

＜投与期間について＞

調査会では、用法・用量の設定根拠として、ラット脳虚血モデルにおける本薬の脳浮腫抑制作用が 3mg/kg/30min の投与で認められ、更に 180 分まで投与を継続しても薬効の増大は認められなかったことを挙げているが、薬効発現に 3mg/kg/30min 投与で到達する血漿中濃度が必要であるとするならば (投与回数について参照)、連日投与としたことの根拠が希薄であることから、他剤の投与法も考慮して設定したとされる 1 日 2 回 14 日投与が適切か、再度説明を求めた。申請者からは、病態生理からの考察として、脳虚血及び再灌流時に増加するフリーラジカルによる酸化障害は、発症後数時間以内に生じる一次酸化障害と、それに引き続く二次酸化障害が挙げられ、後者

による酸化障害は少なくとも 1 週間以上継続すると認識されていること(Stroke 1993;24:236-240、Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews 1994;6:341-360)、また脳虚血による組織障害に影響する重要な因子として脳浮腫が挙げられるが、臨床的な浮腫生成の時間的推移は発症後 3 ～ 5 日間で極期に達し約 2 ～ 3 週間で消退するとされ、この間が抗脳浮腫療法の適応とされていること、更に実験的根拠として、ラット脳虚血再開通モデルにおける反復投与の実験を行ったところ、神経症候において、単回投与での改善は有意でなかったが、反復投与では投与 14 日目に対照群と比較して有意な改善が認められたこと及び運動機能障害においても反復投与群の方が単回投与群に比し良好な結果であったことから、14 日間投与は適切であると判断すると回答した□□□。また、ラット大脳皮質血栓モデルにおいて単回投与は対照群と比較して有意な改善は認められなかったが、反復投与(1 日 2 回、計 7 回投与)では 1 及び 3 日目の神経症候を有意に改善し、その効果は投与回数(2 及び 7 回)に応じて増強したこと、更に 3 日目の脳浮腫に対しては、単回投与で抑制効果は認められなかったが、反復投与では有意な抑制を示したことから妥当であると判断していることが説明され□□□、審査センターはこれを了承した。

<投与回数について>

調査会では、投与方法を 1 回 30mg 1 日 2 回の点滴静注としたことの妥当性について、改めて説明を求めた。申請者は、a) 臨床における用法を点滴静注と想定し、ラット脳浮腫モデルに有効性が確認されていた 3mg/kg を点滴静注したところ、30 分投与は脳浮腫を有意に抑制したが、60 分投与は抑制効果を示さなかったことから、3mg/kg を 30 分投与する際に到達する血漿中濃度が薬効発現に必要であると考えられたこと、b) ラット脳浮腫モデルにおいて点滴静注時間を 30 分として、1.5、3、4.5mg/kg の脳浮腫抑制作用を検討したところ、1.5mg/kg で薬効が発現し、4.5mg/kg の効果も 3.0mg/kg の場合と同程度であったことから、薬効発現量は 1.5mg/kg で薬効十分量は 3mg/kg と考えられたこと、c) 上記動物モデルと第 I 相試験の血漿中濃度推移から、ヒトにおける有効投与量は 0.60 ～ 0.94mg/kg と推定されたこと、d) 前期第 II 相試験は、第 I 相試験の反復投与における 1 日投与量である 1mg/kg、つまり動物モデルにおける薬効発現量に相当する 30mg 1 日 2 回投与を基準に、安全性を考慮して第 1 段階は 20mg 及び 30mg の 1 日 2 回投与とし、第 2 段階として 60mg の 1 日 2 回投与を実施したところ、30mg 群と 60mg 群の改善率は同程度であり、なおかつ 20mg 群より高かったこと、また 60mg に臨床検査値異常が若干多かったこと、e) 後期第 II 相試験から、10mg 群に比し 30mg 群及び 45mg 群で有意な改善がみられ、30mg 群と 45mg 群の間に差はみられず、45mg 群に副作用がやや多かったこと、以上より 1 回 30mg 1 日 2 回投与を適正な用法用量と判断したと回答し、審査センターはこれらを了承した。しかし、1 日 3 回以上の反復投与方法による効果については動物モデルでも検討されておらず、更に臨床上有効な用法について今後検討を要すると考える。なお、この点については専門協議における意見を参考としたい。

＜アルブミン製剤との併用時の用量について＞

脳梗塞急性期に種々の理由でアルブミン製剤を投与することがあるが、本薬は血漿中で主にアルブミンに結合していることから、審査センターでアルブミン製剤を投与したときの本薬の使い方について尋ねた。申請者からは、アルブミン製剤投与時、生体内に入るアルブミン量は4～12.5gであり、これは生体内のアルブミン量の3.3～10%に相当し、この増加が本薬のタンパク結合率に及ぼす影響は小さいと考えられると回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターとしての総合評価

本薬の効能・効果設定の妥当性等について、専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には、本薬を承認して差し支えないものとする。

審査報告(3)

平成 13 年 2 月 2 日作成

審査センターでは、専門協議での議論を踏まえ、以下の点について申請者に照会し検討を行った。

1. 有効性について

1-1. 本薬の効果を示すための評価方法について

専門協議では、主要評価項目に用いられた全般改善度は、現在の急性期脳血管障害治療薬の評価方法としては一般的でなく、妥当な選択基準、妥当性と信頼性の高い転帰の評価法の使用、臨床的に意味のあるエンドポイントの設定、一定時間を経過した時期でのエンドポイント評価が現在の急性期脳血管障害治療薬の評価には必要であるが、第 III 相試験はこれらの要件を満たしていないので、有効性について証明されていないとする意見が示された。また、組み入れられた症例のうちラクナ梗塞が約 60%を占めており、これらは自然軽快する率が高いため、有効性評価の対象から除外される趨勢にあるとの意見が示された。しかし、多くの委員からは、本試験が二重盲検下で行われたものであり、全般改善度での改善率はプラセボ群に比して明らかに高く、臨床的に重要な運動麻痺を含む多くの神経症状において有意にプラセボ群に優っていることから、本薬の有効性は評価できるとの意見が示された。審査センターは、本薬は、昭和 62 年に厚生省から示されたガイドライン(脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン、薬審 1 第 22 号)に沿って開発されたことから試験自体は妥当と判断し、また本薬の有効性も示されていると判断する。しかしながら、全般改善度での評価については、具体的かつ臨床的意味のある評価項目との関連性が疑問視されている現状を踏まえ、本試験を通じて示された有効性を、現在の一般的に用いられている急性期脳血管障害治療薬の薬効評価方法に準拠して新たに検証することが重要ではないかと審査センターは考えた。さらに、現在では急性期脳血管障害治療薬の評価上、一般に長期機能的予後が重要視されているが、第 III 相試験で調査会指示に対する事後解析ではプラセボ群に優っていたものの、あらかじめ設定された評価項目でなかったため、長期機能予後について、既存の治療法と比較した本薬の有効性を検証する必要があると審査センターは考えた。

これに対し、申請者は、長期機能予後について、既存の治療法と比較した本薬の有効性を検証する市販後臨床試験を実施することを回答し、計画するにあたっては、評価尺度、評価時期、選択基準、既存治療法の 4 点を考慮し、試験計画の骨子を示した。評価尺度については、Modified Rankin Scale、Barthel Index、NIH Stroke Scale、Japan Stroke Scale などの確立したスケールを用いること、選択基準は発症後 24 時間以内の脳梗塞急性期が適切と考えられること、既存の治療法と

しては作用機序が同一と考えられる薬剤がないものの、アルガトロバン、オザグレルナトリウムなどを対照とした比較試験が実施可能であることを示した。審査センターは上記回答を了承した。

1-2. 発症後の投与開始時間について

審査センターは、脳梗塞発症後の投与開始時間について、72 時間以内とし、24 時間以内の早期投与が望ましいとする、調査会指示事項に対する申請者の回答が妥当であるか、専門協議にて意見を求めた。臨床試験の対象が発症後 72 時間以内の患者であったこと、また 72 時間後にもフリーラジカルによる神経傷害が進行することを勘案すれば、24 時間以上経過した症例において有害事象がプラセボに比し多く発現していない現状において、申請者の回答で妥当とする意見も示された。しかし、一方で、第 III 相試験の全般改善度及び個別症状改善度に関する結果を 24 時間毎に区切って層別し解析した場合、24 時間超における本薬投与群の「改善以上」の割合は全症例での解析結果に比して群間差が小さくなることから、本薬の効能・効果を発症 24 時間以内の脳梗塞患者とするのが妥当とする意見が示された。審査センターは、発症後 24 時間超において症例数が少なかったために有効性が示されなかった可能性はあるものの、個別症状改善度において運動麻痺や構語障害等の神経症候や、歩行をはじめとする日常生活機能を評価する項目において、本薬群とプラセボ群との間の改善率の差が明瞭でなかったことから、現在の提出された成績からは本薬の効能・効果を、発症後 24 時間以上超過した脳梗塞患者に適応可能とするのは困難と判断した。

これに対し、申請者からは、調査会及び審査センターからの指摘により「発作後 24 時間超」をさらに「発作後 24 時間超 48 時間以内」及び「発作後 48 時間超」に層別解析した結果が示され、いずれの層においても神経症候や日常生活動作障害における個別症状において明確な効果を示した症状は少なく、発作後から投与開始までの時間が早い患者において本薬の有用性がより明確に発揮されることから、本薬の適正な投与開始時期を推奨するために、効能・効果を申請時の「脳梗塞急性期(発症後 72 時間以内)」に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能予後の改善から以下のように変更するとの回答がなされ、審査センターはこの回答を了承した。

【効能・効果】 脳梗塞急性期(発症後 24 時間以内)に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能予後の改善

1-3. 本薬群で「軽度」がやや多かったことについて

第 III 相試験における対象患者は、ラクナ梗塞の患者が多くを占め、これらは自然回復率が高いと考えられること、また投与開始時の概括重症度において「軽度」が本薬群で 43.2%、プラセボ群で 37.6%であったことから、これら背景因子が全体の結果に影響を及ぼさないか尋ねた。これに対し、申請者からは、概括重症度ごとの改善率について、ロジスティック回帰分析による検討を行った

ところ、概括重症度と投与群との交互作用は認められず、投与開始時の概括重症度の分布の差は全体の結果に影響を及ぼすものでないと判断したとの回答がなされ、審査センターはこの回答を了承した。

1-4. 梗塞巣が中・大の梗塞、皮質枝系の梗塞における有効性について

層別解析において、梗塞巣の大きさが中・大の層は小の層に比して改善率が低くまた皮質枝系の梗塞は穿通枝系の梗塞に比して改善率が低かったため、これら改善率が低い梗塞においても発症後 24 時間以内の投与であれば効果があがるのか、尋ねた。これに対し、申請者は、投与前の CT 所見上の梗塞巣「有」の症例を対象に、発症後 24 時間以内の症例で穿通枝・皮質枝の別、梗塞巣の大きさ(小のみ/中・大)の層別解析を行った。その結果、梗塞巣中・大の層における本薬群とプラセボ群間の改善率の差は全症例で 13.4%であったのが、発症後 24 時間以内では 32.0%に拡大し、また皮質枝系の層では改善率の差が全症例で 28.4%であったのが、発症後 24 時間以内で 48.3%に拡大し、発症後 24 時間以内の症例で全症例での値を 15 ～ 20%程度上回ることが示された。なお発症から CT 上の梗塞出現までには一定の時間を要すると言われており、投与開始時の検査では低吸収域として認められなかった梗塞巣が存在した症例の可能性が考えられたため、参考までに投与開始後 14 日以内に梗塞巣が認められた症例(複数時点で撮影された場合、梗塞巣が最大の時点を採用)において、同様の解析を行った結果、梗塞巣中・大の層では改善率の差が全症例で 18.4%であったのが、24 時間以内では 38.3%に拡大し、皮質枝系の層では改善率の差が全症例で 31.4%であったのが、24 時間以内で 52.9%に拡大し、発症後 24 時間以内の症例で全症例での値を 5 ～ 20%程度上回り、差の 95%信頼区間の下限はいずれも 0 を跨がなかったことが示された。

上記のように、本治験に組み入れられた症例は穿通枝系の病変であった症例が多く、これらは自然経過で改善する率が高いと考えられたため、より重度の障害を残存すると考えられる皮質枝系の層、梗塞巣が中・大の層についても、投与 24 時間以内で改善率が増加するか検討したところ、症例数は少なくなるものの、プラセボに対する改善率の差はより大きくなったことから、審査センターは、皮質枝系の層、梗塞巣が中・大の層も含めて発症後 24 時間以内の脳梗塞急性期に対する本薬の効果を評価できるものと判断した。

1-5. 長期機能予後について

審査センターは、調査会指示事項に基づき申請者より提出された長期機能予後評価についても、第 III 相試験で薬効がより明瞭となった投与開始が発症後 24 時間以内の層で改善率が全症例での解析結果に比し高くなるか、尋ねた。申請者は、投与開始が発症後 24 時間及び 24 時間超 48 時間以内で層別解析した成績を示し、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月時のいずれの時点においても、発症後 24 時間以内の層では「Grade 0. 全く症状なし」の症例数が、プラセボ群 2 例に対して本薬群

14 例と多く、全体の分布を比較する Wilcoxon 順位和検定及び「Grade 0. 全く症状なし」の出現率に関する Fisher の直接確率計算のいずれにおいても統計学的に有意な差 ($p < 0.01$) が認められたことを示した。一方、24 時間超 48 時間以内及び 48 時間超の各層においても本薬群の「Grade 0. 全く症状なし」の症例数は多いことが窺えるものの、プラセボ群との差は小さく、12 ヶ月時の 24 時間超 48 時間以内の層で Fisher の直接確率計算が統計学的に有意 ($p = 0.0253$) であった以外、いずれにおいても有意な差は認められなかった。以上のことから、長期機能予後からみた場合においても、発症後 24 時間以内の投与であれば本薬の有効性は示されているものと審査センターは判断した。

2. 安全性について

2-1. 腎機能障害患者、肝機能障害患者

脳梗塞患者では全身の動脈硬化病変を合併しているため、腎機能障害患者における安全性が懸念されるが、該当患者における薬物動態試験症例数は少ないものの、臨床試験全体で本薬との明らかな関連性が認められた腎機能悪化症例がなかったことから、腎機能障害患者、肝機能障害患者に対する安全性は、市販後に十分調査することで妥当であると審査センターは判断した。これに対し、申請者からは、アルガトロバンの使用成績調査において、脳血栓症患者における腎機能障害、肝機能障害の合併が 3 ～ 5% であったことから、本薬においても市販後の使用成績調査により十分な例数の適正使用情報を提供することができるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

2-2. 併用薬

臨床現場において、本薬と併用される可能性が高いアルガトロバン、オザグレルナトリウム及びウロキナーゼについては、本薬の薬効評価に影響を及ぼす可能性があることから臨床試験において併用禁止薬とされていたため、併用時の安全性について十分に市販後の調査を行うことが必要であると審査センターは判断した。これに対し、申請者からは、使用成績調査において収集された症例の中から、アルガトロバン、オザグレルナトリウム、ウロキナーゼを併用した患者層を抽出・集計し、併用時の安全性について調査し、問題が示唆された場合には新たに特別調査又は市販後臨床試験の実施を考慮するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、硫酸抱合、グルクロン酸抱合を受ける薬剤との併用時の安全性については、臨床試験においては明らかな問題は認められなかったものの、市販後調査及び *in vitro* における検討が必要であると審査センターは判断した。これについて、申請者からは、未変化体または代謝物が硫酸またはグルクロン酸抱合を受ける薬剤のうち、後期第 II 相試験及び第 III 相試験において併用されていた薬剤は、レボフロキサシン 1 例、フェニトイン 8 例、カンレノ酸カリウム 1 例であり、いずれの

併用例においても安全性に明らかな問題は認められなかったことが示された。しかし、症例数が十分でないことから市販後に調査するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

3. 用法・用量について

3-1. 投与期間

臨床試験はすべて 14 日間投与で実施されていたが、14 日間投与の根拠は病態上での説明からであり、実際には 14 日間の投与が必要でなく、より短期間でも十分効果を示す可能性があると考えられるとの意見が専門協議において示され、投与期間が 14 日未満の症例における有効性のデータを市販後に集積することが必要であると審査センターは判断した。これに対し、申請者からは、臨床試験において本薬 30mg が投与され有効性の評価対象とされた 270 症例について投与期間別の有効性を検討したところ、「投与期間 13 日間以上」の症例における最終全般改善度「改善以上」の割合は 68.8%であったのに対し、「投与期間 13 日間未満」であった 17 例における「改善以上」の割合は 23.5%と低い値であったことが示された。このうち、投与期間が「7 日間未満」の 13 例においては「改善以上」の割合が 7.7%と特に低かったが、投与期間「7 日未満」の症例に死亡や症状悪化といった改善度評価に影響するイベント発生によって投与期間が短くなった症例が多く含まれていたことから、現時点で得られているデータからは投与期間と有効性を関連付けて解釈することは困難と考えられ、使用成績調査において投与期間別の有効性に関するデータを集計し、投与期間の相違により有効性が異なることを示唆する知見が得られた場合は、新たな特別調査または市販後臨床試験の実施を考慮するとの回答が申請者よりなされ、審査センターはこれを了承した。

3-2. 投与回数

1 日 2 回投与以外の、より有効性を示す可能性のある投与法について、今後とも非臨床、臨床を通じて検討する必要があると審査センターは考えた。これに対し、申請者からは、1 日 2 回投与以外のより有効な可能性のある投与法としては、1 日 2 回を越えた投与方法が考えられ、1 日 3 回投与などの他の投与法については今後薬理試験の実施を検討し、より高い薬効が期待できると判断されれば臨床現場への反映も考慮するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

3-3. 投与量

年齢、症状に応じて適宜増減するとされていることについて、後期 II 相試験で 30mg 群と 45mg 群との間に有効性について差が無く、安全性については問題なしと評価された症例の割合が、30mg 群で 93.3%であったのに対して、45mg 群では 86.0%と低下していたことから、増量についての根拠が十分であるか否か、申請者の見解を求めた。これに対し、後期第 II 相試験の最終評価（選択

解析)において、30mg 群と 45mg 群の成績を比較した結果、最終全般改善度の「改善以上」の症例の割合はそれぞれ 67.3%、68.0%であり、いずれの群も低用量群(10mg 群)の 46.5%に対し統計学的に有意な差が認められたものの、30mg 群と 45mg 群の間には差は認められなかったこと、また発症後投与開始までの時間が 24時間以内の症例では「改善以上」の症例の割合が 30mg 群で 72.1% (31/43)、45mg 群で 75.8% (25/33)とほぼ同程度であったのに対し、「不変」または「悪化」と評価された症例の割合は 30mg 群で 18.6% (8/43)、45mg 群で 9.1% (3/33)と 45mg において少なかったことが示された。一方、安全性については副作用が 30mg 群で 3 例、45mg 群で 7 例と、45mg 群に多く、「安全性に問題なし」と評価された症例の割合が 45mg 群でやや低下しており、これらのことから、増量の必要は必ずしも無いとの考えが申請者から示された。

また、30mg 投与された症例の中で体重の軽い症例において、安全性に問題が生じていなかったか尋ねた。これに対し、前期第 II 相試験、後期第 II 相試験、第 III 相試験及び臨床薬理試験において本薬 30mg を投与した症例で、体重が未測定の 29 例を除いた 250 例における体重分布の検討を行ったところ、分布の中心が 50 ～ 65kg であったことから、体重 50kg 未満と 50kg 以上に区分し比較検討したところ、概括安全度の「安全性に問題なし」の症例の割合は 50kg 未満の層 89.1%に対し、50kg 以上の層で 90.7%であり、「副作用なし」の症例の割合も 50kg 未満の層 97.8%に対し、50kg 以上の層 95.6%といずれも同程度であったこと、また最終全般改善度の「改善以上」の症例の割合は 50kg 未満の層 69.6%であったのに対し、50kg 以上の層 67.2%とほぼ同程度であったこと、したがって、体重が軽い症例においても安全性に問題なく、有効性も同程度であることが示唆されたとの回答が申請者よりなされた。

さらに、審査センターは、30mg より少ない投与量においてプラセボに比して有効であるとする根拠が得られているのか尋ねた。これに対し、同一試験でないことから単純な比較はできないものの、10mg 群(後期第 II 相)、20mg 群(前期第 II 相)、30mg 群(全試験)における全般改善度「改善以上」の症例の割合は、それぞれ 46.5%、60.0%、65.9%であり、第 III 相試験におけるプラセボ群の「改善以上」の症例の割合(32.0%)より高い値を示したことが示された。

以上、30mg 未満の用量においてもある程度の効果が期待できるものの、体重が軽い症例においても安全性に問題なく有効性も同程度であったこと、及び「安全性に問題なし」と評価された症例の割合が 45mg 群で低下することから、「なお、年齢、症状に応じて適宜増減する」の記載の必要はないものと考えられたので削除すると申請者は回答した。審査センターは上記回答を了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが適当であると判断する。なお、毒薬及び劇薬の指定の要否に関しては、急性毒性試験成績等から原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、また、新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。

平成 13 年 3 月 1 日

医薬局審査管理課

審査報告書(2)

[販売名] エダラボン、ラジカット注 30mg

[申請年月日] 平成 10 年 3 月 31 日(製造承認申請)

[申請者] 三菱東京製薬株式会社

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における審議において、効能・効果についてはより適切な表現とするとともに、投与期間については必ずしも 14 日間の投与を必要とするものではなく、症状によってはより短期間の投与でも足りる場合があり得るとの指摘がなされたことから、効能・効果及び用法・用量を次のように変更する。

[効能・効果] 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

[用法・用量] 通常、成人に 1 回 1 管(エダラボンとして 30mg)を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日朝夕 2 回の点滴静注を行う。

発症後 24 時間以内に投与を開始し、投与期間は 14 日以内とする。

[用法・用量に関する使用上の注意] 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。