

再審査報告書

平成 23 年 1 月 24 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ラジカット注 30mg
有 効 成 分 名	エダラボン
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承認の効能・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
承認の用法・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。
承認年 月 日	平成 13 年 4 月 4 日
再 審 査 期 間	8 年

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ラジカット注 30mg（以下、「本薬」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握すること、並びに特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験実施の必要性の有無を検討することを目的とし、中央登録方式にて平成 13 年 10 月から平成 16 年 9 月までに調査予定症例数 3,000 例として実施され、国内 438 施設から 3,961 例が収集された。

また、本薬の製造販売後において小児脳梗塞やインフルエンザ脳症等の小児急性神経疾患の治療に本薬使用を試みた症例報告が散見されるようになったことから、特定使用成績調査として、本薬の小児（15 歳以下）脳梗塞への使用実態下における副作用の発生状況、未知の副作用及び安全性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的とした調査が、平成 18 年 8 月から同年 12 月までレトロスペクティブに実施され、国内 67 施設から 134 例が収集された。

さらに、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、本薬の有効性が示されたと判断されたが、承認審査時に重要視されていた長期予後に関する有効性については事後的解析ではプラセボ群に優っていたものの、予め設定された評価項目により評価されていなかったことを踏まえ、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ことの重要性を指摘した。この指摘を踏まえ、脳血栓症急性期の患者の長期機能予後について、本薬とオザグレルナトリウムとの非劣性の検証を行うことを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、平成 16 年 8 月から平成 18 年 10 月まで実施された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現について

収集された 3,961 例のうち、登録違反の症例（重複登録、期間外（登録期間、契約期間）により調査票記載なし）77 例及び有害事象の有無不明・未記載の症例 2 例の計 79 例が除外され、3,882 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 11.1 %（431/3,882 例）であったが、承認時までの臨床試験では臨床検査値異常は副作用とは別に集計し

ていたこと、及び承認時までの臨床試験においては Japan Coma Scale（以下、「JCS」という。）

「100~300」の重症症例が含まれていないのに対し、使用成績調査においては 191 例が安全性解析対象例に含まれていたことから、安全性集計対象症例から器官別大分類別副作用の臨床検査を除き、JCS「0~30」の患者の副作用発現率を算出したところ、6.5 %（239/3,681 例）であり、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験等計 5 試験を併合）における副作用発現率 4.6 %（26/569 例）より高かった。主な器官別大分類別副作用発現率及びその内訳は、臨床検査 5.2 %（203/3,882 例、内訳：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加 79 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加 59 件、血中乳酸脱水素酵素増加（以下、「LDH」という。）34 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「γ-GTP」という。）増加 33 件、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」という。）増加 24 件等）、肝胆道系障害 4.3 %（165/3,882 例、内訳：肝機能異常 139 件、肝障害 21 件等）、腎及び尿路障害 1.0 %（37/3,882 例、内訳：腎機能障害 22 件、血尿、尿蛋白及び腎不全各 4 件等）、神経系障害 0.5 %（20/3,882 例、内訳：出血性脳梗塞 11 件、脳出血及び脳梗塞各 2 件等）であった。なお、安全性集計除外症例 79 例中 9 例に 16 件の副作用が認められた。認められた副作用の内訳は肝機能異常 4 件、腎機能障害及び貧血各 2 件、敗血症、敗血症性ショック、十二指腸潰瘍、胃腸出血、AST 増加、血圧低下、肝機能検査値異常及び尿中血陽性各 1 件であり、このうち腎機能障害 2 件、敗血症、敗血症性ショック、胃腸出血、血圧低下及び貧血各 1 件の 7 件が重篤な副作用であった。その転帰の内訳は、回復 1 件（腎機能障害）、軽快 4 件（腎機能障害、胃腸出血、血圧低下及び貧血）、不明 1 件（敗血症）、死亡 1 件（敗血症性ショック）であった。転帰が死亡であった敗血症性ショックの 1 件について、担当医師は臨床的に（敗血症性）ショックによる死亡であったが、全介助状態であった事が誘因と考えられ、脳梗塞治療の影響はほとんど関与しないと考える旨コメントし、本薬との因果関係についても不明としている。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以下のように考える。使用成績調査での副作用発現率が承認時までの臨床試験での副作用発現率を上回ったことについては、再審査期間中の個々の副作用の発現状況及び新たな対応の必要性に関する申請者の説明（「5. 副作用及び感染症」の項で後述する。）も踏まえて、検討する。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、病型（脳血栓症、脳塞栓症、鑑別困難、その他）、投与開始時 JCS、梗塞（有無、梗塞領域、梗塞巣の大きさ）、合併症の有無、合併症の種類、既往歴の有無、アレルギー体質の有無、1 日最大投与量、1 日最大投与回数、投与期間、総投与量、併用薬の有無、併用薬（ヘパリンの有無）、併用療法の有無及び併用療法の種類が検討された。その結果、性別、病型、投与開始時 JCS、梗塞（梗塞領域、梗塞巣の大きさ）、合併症種類（肝機能障害、腎機能障害の有無）、既往歴の有無、アレルギー体質の有無、併用薬の有無、併用薬の種類（ヘパリンの有無）、併用療法の有無及び併用療法の種類（リハビリテーションの有無）により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

投与開始時 JCS 別の副作用発現率は、「0」の患者 9.1 %（178/1,963 例）、「1~3」の患者 12.3 %（154/1,248 例）、「10~30」の患者 14.3 %（67/470 例）、「100~300」の患者 16.8 %（32/191 例）

であり、JCS が高いほど副作用発現率が高かった。梗塞領域別では、「穿通枝+皮質枝領域」の患者 15.4 % (99/643 例)、「皮質枝領域」の患者 12.7 % (148/1,164 例)、「穿通枝領域」の患者 9.2 % (177/1,921 例)であり、皮質枝領域を含む領域が梗塞領域である患者で副作用発現率が高かった。梗塞巣の大きさ別では、「小 (1.5cm 以下)」の患者 8.8 % (169/1,910 例)、「中」の患者 12.2 % (161/1,325 例)、「大 (一葉の 1/2 以上)」の患者 19.0 % (96/504 例)と、梗塞巣が大きい患者ほど副作用発現率が高かった。以上より、意識障害レベル、梗塞領域、梗塞巣の大きさ等の重症度に起因する患者の全身状態の不良が有害事象や副作用の易発現性に関連すると考えられた。

性別では、男性の副作用発現率 12.1 % (284/2,356 例)が、女性の 9.6 % (147/1,525 例)に比べて高かった。女性には JCS 「10」以上の症例が多く、梗塞領域、梗塞巣の大きさにも性別間で差が認められなかった。また、本調査の層別解析の結果、副作用発現率で有意差のみられた病型、肝障害合併、腎障害合併及びヘパリン併用の有無の各背景の、性別間での偏りについても検討したが、偏りは認められず性別で副作用発現率に有意差が認められた原因は不明であった。性別で発現している副作用の種類、重篤度に差は認められなかったことから特段の対応は不要であると考ええる。

病型別の副作用発現率は、「脳塞栓症」の患者 16.1 % (157/978 例)、「脳血栓症」の患者 9.0 % (232/2,570 例)、「鑑別困難」の患者 13.9 % (33/238 例)であり、「脳血栓症」の患者と「脳塞栓症」の患者、「脳血栓症」と「鑑別困難」の患者の間で副作用発現率にそれぞれ有意差が認められ、器官別大分類別副作用では、神経系障害、肝胆道系障害、腎及び尿路障害、臨床検査の発現率で有意差が認められた。「脳塞栓症」の患者及び「鑑別困難」の患者に JCS 「10」以上の比較的重症の症例が多く、予後不良例が多かったことから、これらの病型で副作用が発現しやすいと推定された。

合併症の種類別では、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における副作用発現率が、それぞれ肝機能障害を有さない患者及び腎機能障害を有さない患者に比べて高かった。

(肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。)

既往歴の有無では、既往歴「有」の患者の副作用発現率 13.6 % (196/1,444 例)が、既往歴「無」の患者 9.4 % (212/2,251 例)に比べて高かった。既往歴の有無別に投与開始時 JCS、梗塞領域、梗塞巣の大きさの分布を比較したが、偏りは認められなかった。既往歴「有」の患者にみられた主な副作用は AST 増加 2.5 % (36/1,444 例)、ALT 増加 1.6 % (23/1,444 例)、LDH 増加 1.1 % (16/1,444 例)、 γ -GTP 増加 1.0 % (14/1,444 例)、血中 ALP 増加 0.8 % (11/1,444 例)であり、主に肝機能に係る副作用の発現が有意差の原因であると考えられた。既往歴有無別で肝機能障害の有無について検討したところ、既往歴「有」の患者における肝機能障害を有する患者の割合が既往歴「無」の患者における割合に比べて有意に高く、副作用発現率にみられた有意差は肝機能障害を有する患者の各層への分布の偏りに起因すると考えられた。既往歴の種類別に副作用発現率を検討したところ、脳梗塞の既往歴がある患者での副作用発現率が高かったが、発現した事象に特異な傾向は認められなかった。

アレルギー体質の有無では、アレルギー体質「有」の患者の副作用発現率 23.4 % (18/77 例)が、アレルギー体質「無」の患者 10.9 % (390/3,584 例)に比べて高かった。アレルギー体質の有無別

に発現した副作用の事象名、重篤度及び転帰を比較したが特異な傾向は認められなかった。なお、アレルギーに関連する副作用はアレルギー体質「無」の患者で発疹及び蕁麻疹各 2 件、薬疹及びそう痒症各 1 件、アレルギー体質「有」の患者では発疹 2 件であり、アレルギー体質有無別で差は認められなかった。

併用薬の有無では、併用薬「有」の患者の副作用発現率 11.4 % (424/3,708 例) が、併用薬「無」の患者 4.1 % (7/173 例) に比べて高く、併用薬の種類別では、ヘパリンを併用した患者で副作用発現率が高かった（ヘパリン併用時における安全性については、「2-4 その他の重点調査事項」の項において後述する。）。

併用療法の有無では、併用療法「有」の患者での副作用発現率 11.7 % (337/2,882 例) が、併用療法「無」の患者 9.3 % (92/984 例) に比べて高かった。併用療法「有」の患者で副作用発現率が高かった器官別大分類別副作用は肝胆道系障害 4.5 % (131/2,882 例)、臨床検査 5.7 % (163/2,882 例) であり、その主な副作用は肝胆道系障害では肝機能異常 111 件、臨床検査では AST 増加 64 件、ALT 増加 50 件、LDH 増加 33 件、 γ -GTP 増加 30 件であった。併用療法の有無別に投与開始時 JCS、梗塞領域、梗塞巣の大きさ別の患者の分布を比較したが、有意差は認められなかった。また、本調査の層別解析の結果、副作用発現率で有意差のみられた病型、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無及びヘパリン併用の有無の各背景の、併用療法の有無間での偏りについても検討したが、偏りは認められず、併用療法の有無別で副作用発現率に有意差が認められた原因は不明であった。なお、併用療法「有」の患者の併用療法を種類別にみるとリハビリテーションが 97.6 % を占めていた。

機構は、2-1-2 の項における申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効率について

安全性集計対象症例 3,882 例のうち、有効性評価プロトコル違反の症例 502 例（内訳：最終評価日 104 日超の症例 490 例及び最終評価日不明・未記載且つ死亡ではない症例 12 例）、有効性の評価が不明・未記載の症例 181 例、適応外使用（使用理由：一過性脳虚血発作 19 例、脳血管攣縮 6 例、可逆性脳虚血性発作（RIND）4 例等）54 例及び使用理由不明・未記載の症例 30 例の計 767 例が除外され、3,115 例が有効性集計対象症例とされた。

有効性は、modified Rankin Scale（以下、「mRS」という。）（0：全く症候がない、1：症候はあっても明らかな障害はない、2：軽度の障害、3：中等度の障害、4：比較的重度の障害、5：重度の障害、6：死亡¹⁾）が担当医師により判定され、機能予後良好とされる mRS「0」及び mRS「1」の比率から有効率（mRS「0」及び mRS「1」の例数/有効性集計対象症例数×100）が算出された。

最終評価²⁾による有効率は、45.1 % (1,405/3,115 例) であった。承認時に調査会指示事項に基づき実施した調査終了後の長期機能予後評価と同様の投与 3 ヶ月後の評価による有効率は 48.7 % (945/1,939 例) であり、承認時までの臨床試験の終了後に事後的に実施した長期機能予後評価成績（脳梗塞発症後 24 時間以内に本薬が投与された症例における投与 3 ヶ月以内の退院日（入院中

¹⁾ 本薬投与開始から 3 ヶ月+14 日以内に死亡した症例を「6：死亡」とした。

²⁾ 投与開始から 3 ヶ月後の評価。3 ヶ月後の評価がない症例は 3 ヶ月以内の最終の評価を採用した。

の場合 3 ヶ月後)での評価)から算出した有効率 57.1 % (24/32 例) に比べて低かった。なお、急性期脳血栓症患者を対象に実施した製造販売後臨床試験の選択基準(脳血栓症、JCS「0~3」、上肢及び/又は下肢に運動機能障害がある)に該当する症例 789 例を対象に使用成績調査の有効率を集計したところ、有効率は 57.0 % (450/789 例) と製造販売後臨床試験の有効率 57.1 % (109/191 例) と同程度であった。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす要因

投与 3 ヶ月後の有効性に影響を及ぼす要因として、安全性に影響を及ぼす要因で検討された要因に加えて発作から投与開始時までの時間、投与開始時の神経症候(上肢の運動³、下肢の運動⁴)、投与開始時の神経症候(上肢と下肢のうち症状が重い方)が検討された。

有効性の層別解析は投与開始後 3 ヶ月での有効性評価が得られている症例 1,939 例が対象とされた(投与開始後 3 ヶ月以内に死亡した症例は解析対象に含まれ、無効例とされている。)。その結果、性別、年齢、病型、投与開始時 JCS、梗塞(梗塞領域、梗塞巣の大きさ)、合併症の有無、合併症の種類(腎機能障害の有無)、既往歴、投与期間、併用薬の種類(抗血栓剤、アルガトロバン、オザグレルナトリウム、硫酸抱合又はグルクロン酸抱合を受ける薬剤、グルクロン酸抱合を受ける薬剤の有無)、併用療法の有無、併用療法の種類(リハビリテーションの有無)、発作から本薬投与までの時間及び神経症候により有効率に有意差が認められた。申請者は、これらの要因について以下のように説明した。

投与開始時 JCS 別の有効率は、「0」の患者 71.4 % (677/948 例)、「1~3」の患者 37.1 % (228/614 例)、「10~30」の患者 13.1 % (33/252 例)、「100~300」の患者 5.6 % (7/124 例)であり、JCS が高いほど有効率が低かった。梗塞巣の大きさでは、「中」の患者 39.7 % (257/648 例)、「大」の患者 7.1 % (20/283 例)、「小」の患者 66.4 % (637/959 例)であり、「中」及び「大」の患者の有効率が「小」の患者に比べて低かった。梗塞領域別では、「皮質枝領域」の患者 43.8 % (256/585 例)、「穿通枝+皮質枝領域」の患者 23.3 % (81/347 例)、「穿通枝領域」の患者 60.5 % (578/956 例)であり、「皮質枝領域」の患者及び「穿通枝+皮質枝領域」の患者の有効率が「穿通枝領域」の患者に比べて低かった。皮質枝領域を含む領域の梗塞の病型は脳塞栓症が多く、脳塞栓症の予後が脳血栓症よりも不良であること(「病型別にみた入院時重症度と退院時予後との関係」脳卒中データバンク 2009)、及び皮質枝領域を含む領域では JCS「0」の患者、及び梗塞巣の大きさ「小」の患者の割合が低かったことが梗塞領域別で差が認められた原因と考えられた。病型では、「脳塞栓症」の患者での有効率 31.2 % (153/491 例)が「脳血栓症」の患者 55.3 % (731/1,323 例)、「鑑別困難」の患者 49.2 % (60/122 例)に比べて低かった。一般的に脳血栓症に比し脳塞栓症では重症例が多く、予後不良例が多いことが知られている(本項にて前述)。また、本調査においては、脳塞栓症で JCS「0」、梗塞巣の大きさ「小」の患者の割合が低かったことも病型別に差が認められた原因であると考えられた。以上の検討から、投与開始時 JCS をはじめとする投与開始時の脳梗塞の重症度が有効性に影響を及ぼす要因であると考えられた。

³ 上肢の神経症候の分類基準 0: 10 秒間 90 度に保持可能(動揺なし)、1: 10 秒以内に動揺、2: 10 秒以内に下がる、3: 重力に抗して動かない、4: 動かない

⁴ 下肢の神経症候の分類基準 0: 5 秒間 30 度に保持可能(動揺なし)、1: 5 秒以内に動揺、2: 5 秒以内に下がる、3: 重力に抗して動かない、4: 動かない

年齢では、高齢者（65 歳以上）の有効率（「65 歳以上 79 歳以下」の患者 50.5 %（492/975 例）、「80 歳以上」の患者 23.5 %（114/485 例））が、非高齢者（「15 歳以上 65 歳未満」の患者 70.7 %（338/478 例））に比べて低かった。一般に高齢であるほど脳梗塞の予後は悪いとされており（*Neurology* 37;221-225,1987）、本調査においても同様の結果であった。また、高齢になるほど JCS「0」の患者及び梗塞巣の大きさ「小」の患者の割合が低かったことも年齢別に差が認められた原因と考えられた。なお、高齢者への投与については、使用上の注意の「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項にリスクとベネフィットを勘案して使用し、使用にあたっては注意深く観察する旨を記載し、注意喚起している。

性別では、女性の実効率 39.5 %（300/759 例）が、男性 54.7 %（645/1,180 例）に比べて低かった。性別に年齢（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 80 歳未満、80 歳以上）の分布を比較したところ、男性に比し女性に高齢者、特に「80 歳以上」の患者が占める割合が高く、また平均年齢も男 69.0 歳、女 75.1 歳と女性が有意に高かった。高齢者で機能予後が不良となること（本項において前述）から、女性に高齢者の占める割合が高かったことにより有意差が認められたと考えられた。

合併症の有無では、合併症「有」の患者の実効率 47.7 %（813/1,705 例）が、「無」の患者 57.0 %（131/230 例）に比べて低かった。合併症「有」の患者で JCS「0」の割合が低かったことが有意差が認められた原因であると考えられた。合併症の種類別では、腎機能障害の有無別で、腎機能障害「有」の患者の実効率 33.9 %（42/124 例）が、「無」の患者の 49.8 %（902/1,811 例）に比べて低かった。（腎機能障害を有する患者における有効性については「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。）

既往歴の有無では、既往歴「有」の実効率 40.5 %（296/730 例）が、「無」の患者 54.7 %（618/1,130 例）に比べて低かった。既往歴「有」の患者で JCS「0」の割合が低かったことが有意差が認められた原因であると考えられた。

投与期間では、投与期間「3 日以下」の患者の実効率 32.1 %（17/53 例）が、「4 日以上 7 日以下」の患者 52.7 %（166/315 例）、「8 日以上 11 日以下」の患者 54.9 %（174/317 例）、「12 日以上 14 日以下」の患者 47.2 %（524/1,109 例）及び「15 日以上」の患者 45.1 %（64/142 例）に比べて低かった。投与期間「3 日以下」の患者で JCS「0」の患者及び梗塞巣の大きさ「小」の患者の割合が低かった。また、投与期間が「3 日以下」の症例について死亡の有無、投与開始から死亡までの日数について集計した結果、投与期間「3 日以下」の患者 53 例中 23 例（43.4 %）が死亡症例であり、死亡症例 23 例のうち 19 例が投与開始から 3 日以内に死亡していたことから、死亡により投与期間が 3 日以内となったことによる有効率の低下も有意差が認められた原因であると考えられた。

併用薬の種類（硫酸抱合又はグルクロン酸抱合を受ける薬剤、グルクロン酸抱合を受ける薬剤の有無）については、併用「有」の患者の実効率 55.6 %（413/743 例）が「無」の患者 44.5 %（532/1,196 例）に比べて高く、硫酸抱合又はグルクロン酸抱合を受ける薬剤の併用に特段の問題はないと考えられた。（アルガトロバン、オザグレルナトリウム、ウロキナーゼをはじめとする抗血栓剤併用時の有効性については「2-4 その他の重点調査事項」の項で後述する。）

併用療法の有無では、併用療法「有」の患者の実効率 43.8 %（631/1,441 例）が、「無」の患者 63.6 %（314/494 例）に比べて低かった。併用療法「有」の患者で JCS「0」の患者の割合が低か

ったことが有意差が認められた原因であると考えられた。併用療法非施行患者はリハビリテーション等の治療を必要とせず、長期予後も良好であったと推察された。

脳梗塞発作から本薬投与までの時間では、「3 時間以下」の患者の有効率 39.7 % (180/453 例) 及び「3 時間超 6 時間以下」の患者での 43.7 % (171/391 例) が、「6 時間超 12 時間以下」の患者 54.7 % (199/364 例)、「12 時間超 24 時間以下」の患者 54.1 % (224/414 例) に比べて低かった。脳梗塞発作から本薬投与までの時間が 6 時間以下の層で、他の層に比べて JCS「0」の患者の割合が低かったこと及び脳塞栓症の患者の割合が高かったことが有意差が認められた原因であると考えられた。

投与開始時の神経症候では、神経症候（上肢のみ、下肢のみ、上肢もしくは下肢のいずれか重い方）のいずれの検討においても神経症候が重症になるほど有効率が低かった。これは有効性の評価尺度とした mRS が、日常生活障害の度合いを評価していることを反映している結果であると考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された（妊産婦の症例は収集されなかった。）。なお、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、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こと、及び承認時までの臨床試験では薬物動態を検討された腎機能障害患者及び肝機能障害患者の症例数が少なかったことを踏まえ、腎機能障害合併患者における安全性及び肝機能障害合併患者における安全性が重点調査事項に設定された。

小児（15 歳未満）：収集された小児は 10 歳の症例 1 例であり、当該症例は副作用を発現しておらず、投与 3 ヶ月後の mRS は「1」であった。

高齢者（65 歳以上）：高齢者は安全性集計対象症例として 2,906 例が収集された。副作用発現率は「65 歳未満」の患者 11.7 % (114/975 例)、「65 歳以上」の患者 10.9 % (317/2,906 例) であり、副作用発現率に有意差は認められず、発現した副作用の種類に差は認められなかった。高齢者は有効性集計対象例として 1,460 例が収集された。有効率は「65 歳以上」の患者 41.5 %、「65 歳未満」の患者 70.7 %であり、「65 歳以上」の患者での有効率が有意に低かった。一般に高齢であるほど脳梗塞の予後は悪いとされていること、及び高齢になるほど JCS「0」の患者及び梗塞巣の大きさ「小」の患者の割合が低かったことが原因と考えられた（「2-2 有効性について」の項で前述。）。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害「有」の患者は安全性集計対象症例として 209 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 23.9 % (50/209 例) であり、腎機能障害「無」の患者 10.4 % (381/3,660 例) に比べて有意に高かった。腎機能障害「有」の患者で、「無」の患者に比べて有意に発現率の高かった器官別大分類別副作用は肝胆道系障害、尿路障害及び臨床検査であり、認められた主な副作用の種類は、肝胆道系障害では肝機能異常 14 件、腎及び尿路障害

では腎機能障害 11 件、臨床検査では AST 増加 9 件、ALT 増加、LDH 増加各 5 件、 γ -GTP 増加、血中ビリルビン増加各 4 件であった。腎機能障害を有する患者については、既に使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項において、それぞれ「腎機能障害、脱水のある患者」及び「急性腎不全又は腎機能障害の増悪」と記載され注意が喚起されている。腎機能障害「有」の患者は有効性集計対象として 124 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の有効率は 33.9 % (42/124 例) であり、「無」の患者の 49.8 % (902/1,811 例) に比べて有意に低かった。腎機能障害「有」の患者で JCS 「0」の患者、梗塞巣の大きさ「小」の患者の割合が低かったことが有効率に有意差が認められた原因と考えられたと申請者は説明した。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害「有」の患者は安全性集計対象症例として 351 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 16.8 % (59/351 例) であり、肝機能障害「無」の患者 10.6 % (372/3,518 例) に比べて有意に高かった。肝機能障害「有」の患者で、「無」の患者に比べて有意に発現率の高かった器官別大分類別副作用は臨床検査であり、認められた主な副作用の種類は、AST 増加 14 件、ALT 増加 11 件、 γ -GTP 増加 7 件、血中ビリルビン増加 6 件、LDH 増加 5 件であり、いずれも肝機能に係る副作用であった。なお、肝機能障害を有する患者については、既に使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に肝機能障害が悪化するおそれがある、重篤な肝障害があらわれ、致命的な経過をたどることがあること等が記載され、注意が喚起されている。肝機能障害「有」の患者は有効性集計対象として 205 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の有効率は 48.3 % (99/205 例) であり、肝機能障害「無」の患者 48.8 % (845/1,730 例) との間に有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）において特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

2-4 その他の重点調査事項

抗血栓剤との併用時の安全性及び有効性：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承認時までの臨床試験において併用禁止薬とされていたが、アルガトロバン、オザグレルナトリウム、ウロキナーゼをはじめとする抗血栓剤については、臨床現場において本薬と併用される可能性が高い薬剤であることから、当該薬剤併用時の安全性及び有効性が重点調査事項に設定された。

安全性について、抗血栓剤の有無では副作用発現率に有意差は認められず、抗血栓剤の種類（アルガトロバン、オザグレルナトリウム、血栓溶解剤（t-PA、ウロキナーゼ等）及びヘパリン）ではヘパリン併用の有無によってのみ有意差が認められた。ヘパリン併用「有」の患者の副作用発現率は 18.9 % (79/419 例) であり、ヘパリン併用「無」の患者 10.2 % (352/3,462 例) に比べて有意に高かった。ヘパリンを併用した患者で発現した主な副作用は肝機能異常 24 件、AST 増加 18 件、ALT 増加 15 件等であり、ヘパリン併用の有無別に発現した副作用の事象名、重篤度及び転帰を比較したが特異な傾向は認められなかった。ヘパリン併用有無別に病型（脳血栓症及び脳塞栓症）別の患者の分布を比較したところ、ヘパリン併用「有」の患者で脳塞栓症の割合が高く、また、投与開始時の JCS 別の患者の分布を比較したところ、ヘパリン併用「有」の患者に JCS 「10」

以上の比較的重症の割合が高かった。なお、ヘパリン併用例での出血関連の副作用発現率を確認したところ、ヘパリン併用「有」の患者で出血関連の副作用発現率が高くなる傾向はみられなかった。

有効性について、抗血栓剤「無」の患者の有効率は 32.7 % (155/474 例) であり、「有」の有効率 53.9 % (790/1,465 例) に比べて有意に低く、また、オザグレルナトリウム「無」の患者の有効率 44.0 % (532/1,208 例) が「有」の有効率 56.5 % (413/731 例) に比べて有意に低かった。一方、アルガトロバン「有」の患者の有効率 40.6 % (119/293 例) は「無」の患者の有効率 50.2 % (826/1,646 例) に比べて有意に低かった。申請者はこの結果について以下のように説明した。各薬剤別に投与開始時の JCS 別の患者の分布を比較したところ、抗血栓剤及びオザグレルナトリウムは併用「有」の患者が「無」の患者に比べて JCS「0」の患者の割合が高く、アルガトロバンは併用「有」の患者が「無」の患者に比べて JCS「0」の患者の割合が低かった。このことより、有効率に有意差が認められた原因は症例の脳梗塞の重症度によると考えられた。

硫酸抱合又はグルクロン酸抱合を受ける薬剤との併用時の安全性：本薬の主要代謝経路は硫酸抱合反応及びグルクロン酸抱合反応であり、硫酸抱合又は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承認時までの臨床試験においては安全性に明らかな問題は認められなかったが、承認時までに検討された症例数が十分ではなかったことから重点調査事項に設定された。

硫酸抱合又はグルクロン酸抱合を受ける薬剤の併用「有」の患者の副作用発現率は 12.1 % (183/1,505 例) であり、「無」の患者 10.4 % (248/2,376 例) との間に有意差は認められなかった。また、発現した副作用の重篤度及び転帰についても併用の有無別で比較したところ、大きく異ならなかった。

以上より、機構は重点調査事項について現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

3. 特定使用成績調査（小児に対する調査）の概要

3-1 安全性

収集された 134 例のうちプロトコル違反（契約違反を含む）の症例 11 例（内訳：調査実施期間外投与 8 例、使用理由が「脳梗塞」以外 2 例及び年齢が 16 歳以上 1 例）、重複登録の症例 3 例、有害事象の有無不明・未記載の症例 1 例及び調査票の原本紛失 1 例の計 16 例が除外され、118 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 4.2 % (5/118 例) であり、承認時までの臨床試験での 4.6 % (26/569 例)、使用成績調査での 11.1 % (431/3,882 例) に比べて高くはなかった。発現した副作用の内訳は肝機能異常 3 件、肝障害、発疹及び発熱各 1 件であり、いずれも承認時までの臨床試験及び使用成績調査で認められている副作用であり小児に特異的な副作用は認められなかった。重篤な副作用は肝障害の 1 件であったが、本薬以外に原疾患である化膿性髄膜炎及び敗血症、並びに併用薬が影響を及ぼした可能性があり、また、処置により軽快した。なお、安全性集計除外症例 16 例中 1 例に出血性脳梗塞、1 例に肝機能障害（軽度の ALT 上昇）が認められた。このうち出血性脳梗塞については重篤な副作用であったが、処置（併用薬であるアスピリンの中止）により軽快した。申請者は、脳梗塞の自然経過による出血性脳梗塞の可能性やアスピリンの関連性の可能性も考えられるとしており、担当医師も有害事象の原因として考えられる他

の要因としてアスピリンの併用を挙げている。

安全性に影響を及ぼす要因として、性、年齢（1歳未満、1歳以上5歳以下、6歳以上15歳以下）、脳梗塞の原因、病型、基礎疾患、基礎疾患の治療、投与開始時意識障害レベル（JCS、Glasgow Coma Score（以下、「GCS」という。））、投与開始時の神経症候（上肢の運動、下肢の運動）、合併症（有無、種類）、1日最大投与量、投与期間、併用薬の有無、併用薬の種類（抗血栓剤の有無、抗血栓剤の種類）、併用療法の有無、併用療法の種類（有無、リハビリテーションの有無）が検討されたが、いずれの要因についても副作用発現率に有意差はみられなかった。

以上より、機構は本薬を小児に使用した時の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

3-2 有効性

安全性集計対象症例 118 例全例が有効性集計対象症例とされた。小児脳梗塞での有効性は、成人とは異なり確立された評価基準がないことから、神経症候、自他覚所見の推移等を参考に「有効、無効、判定不能」の2段階3区分で担当医師により評価された。担当医師により「判定不能」として評価された症例も解析対象に含め、「有効」と評価された症例を有効例としたときの有効率は 67.8 %（80/118 例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因として、安全性に影響を及ぼす要因として検討された要因に加えて発作から投与までの時間が検討された。その結果、脳梗塞の原因、投与開始時 GCS、神経症候、発作から投与までの時間及び併用療法により有効率に有意差が認められた。これらの要因について申請者は以下のように説明した。

脳梗塞の原因別の有効率は、「外傷性」の患者 90.0 %（9/10 例）、「原因不明」の患者 83.9 %（26/31 例）が、「もやもや病」の患者 57.1 %（20/35 例）、「その他」の患者 59.5 %（25/42 例）に比べて高かった。脳梗塞の原因別で有意差が認められた理由は明らかではないものの、「無効」と判定された 3 例は「もやもや病」の患者、「外傷性」の患者、「その他」の患者に各々1 例ずつであり、特定の原因に偏っておらず、特段の対応は不要と考えられた。

投与開始時の GCS 別の有効率は、「15」の患者 76.7 %（23/30 例）、「14～7」の患者 92.3 %（24/26 例）、「6～3」の患者 33.3 %（4/12 例）であり、重症度に相関せず中等度である「14～7」の患者での有効率が高かった。「6～3」の患者は意識障害が重度であり、予後不良であったと考えられ、「15」の患者では退院時の GCS が「15」と変化がなくすべて「判定不能」と評価されており、集計処理方法に起因すると推察された。

投与開始時神経症候別の有効率は、神経症候「0」の患者 25.0 %（2/8 例）、「1」の患者 66.7 %（10/15 例）、「2」の患者 89.5 %（17/19 例）、「3」の患者 80.0 %（20/25 例）、「4」の患者 64.7 %（22/34 例）であり、重症度に相関せず中等度「2」及び「3」の有効率が高かった。重度である「4」の患者及び軽度である「1」の患者ではすべて「判定不能」と評価されており、集計処理方法に起因すると推察された。

発作から投与までの時間別の有効率は、「3 時間以内」の患者 50.0 %（1/2 例）及び「24 時間超」の患者 53.6 %（15/28 例）が、「3 時間超 6 時間以内」の患者 77.8 %（7/9 例）、「6 時間超 12 時間以内」の患者 70.6 %（12/17 例）及び「12 時間超 24 時間以内」の患者 92.0 %（23/25 例）に比べて低かった。「24 時間超」の患者においては、本薬の用法・用量は発症後 24 時間以内である

ため有効率が低かったものと考えられた。「3 時間以内」の患者は該当症例数が 2 例と少なく、有効率が低かった原因は不明であった。

併用療法の有無について、併用療法「有」の患者の有効率は 73.3 % (63/86 例) が併用療法「無」の患者の 51.6 % (16/31 例) に比べて高かった。併用療法の種類別では「リハビリテーション」の患者で 77.2 % (61/79 例) と有効率が高かった。一般に予後の改善を目的に併用療法が実施され、本薬の効果と相加・相乗的に奏効したと考える。

以上より、機構は本薬を小児に使用した時の有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

3-3 特定使用成績調査における用量

収集された 134 例から年齢違反 (16 歳) の 1 例、脳梗塞以外 (低酸素性脳症) に使用された 2 例及び重複症例 3 例の計 6 例を除いた 128 例を対象に本薬の使用方法について検討された。本薬の投与量調節の判断基準別の症例の割合は患児の年齢、体重等から成人用量と同じ (30mg1 日 2 回) で良いと医師が判断した症例 17.2 % (22/128 例)、成人用量から体重換算で投与量が決定された症例 60.2 % (77/128 例)、Augsberger 式から投与量が決定された症例 3.1 % (4/128 例) であり、成人用量を参考に投与量が決定された症例が 80.5 % を占めた。なお、体重換算での投与量算出根拠とされた成人体重は、40kg から 60kg まで幅がみられた。体重当りの 1 日投与量では、1mg/kg/day を挟む 0.5~1.5 mg/kg/day に 81.3 % が分布し、平均 1.2 ± 0.4 mg/kg/day (平均値 $\pm$ 標準偏差)、中央値は 1.2mg/kg/day であった。なお、投与回数は 3 例を除き、1 日 2 回投与であった。投与日数は 7~14 日が 56.2 % と最も多く、投与日数の平均は 11.0 ± 5.1 日 (平均値 $\pm$ 標準偏差)、中央値は 11.5 日であった。なお、14 日超 28 日以内 21 例中 13 例は、15 日投与であった。

本調査での結果を踏まえ、申請者は使用上の注意の「小児等への投与」の項の「使用経験がない」の記載を、「使用経験が少ない」に変更する添付文書改訂案を提示した。

機構は、当該改訂案について了承し、本調査で投与された用量の情報を臨床現場に提供するよう求めた。

申請者は、了解した。

4. 製造販売後臨床試験の概要

脳血栓症急性期の長期予後について本薬とオザグレルナトリウムとの無作為化並行群間比較法による非劣性検証を行うこと、及び本薬の安全性を確認することを目的とした非盲検試験が実施された。選択基準は、①脳血栓症発症後 24 時間以内に投与開始可能、②意識障害：JCS が 0~3 (0~I-3)、③上肢及び/又は下肢の運動障害を有し、④同意取得時の年齢が 20 歳以上とされた。

本試験の対照薬はオザグレルナトリウムとされた。対照薬の選定理由について申請者は、本試験計画時、脳梗塞では標準的治療薬がないと考えられたことから、ラクナ梗塞に対する適応を有している点、及び用法が本薬と類似している点を考慮しオザグレルナトリウムを選択した旨説明している。

本薬群の被験者は、脳血栓症発症 24 時間以内に、本薬 1 回量 30mg を、30 分かけて 1 日朝夕 2 回、点滴静注された。オザグレルナトリウム群 (以下、「OZ 群」という。) の被験者は、オザグレルナトリウム 1 回量 80mg を 2 時間かけて 1 日朝夕 2 回、点滴静注された。両群の被験者は以

上の投与方法で初回投与された後の14日間、朝夕2回、試験薬を継続して投与された。なお、試験は入院下で実施された。

目標症例数は400例とされ、本試験では401例が無作為化され、199例が本薬群に、202例がOZ群に割り付けられた。このうち、対象外疾患4例（本薬群：3例、OZ群：1例）、重大なGCP違反4例（本薬群：1例、OZ群：3例）及び未投与1例（本薬群）の計9例を除外した392例（本薬群：194例、OZ群：198例）がSafety Analysis Set（以下、「SAS」という。）に採用され、安全性集計対象とされた。また、無作為化された症例から、安全性集計対象からも除外されている対象外疾患4例、重大なGCP違反4例及び未投与1例の計9例、並びに主要評価項目欠測6例（本薬群：3例、OZ群：3例）の計15例が除外され、386例（本薬群：191例、OZ群：195例）がFull Analysis Set（以下、「FAS」という。）に採用され、有効性集計対象とされた。投与中止症例は、FASで本薬群24例、OZ群45例、SASで本薬群25例、OZ群46例であった。中止理由のうち原疾患に関連が強いものは、FASでは頭蓋内出血が本薬群0例、OZ群1例、原疾患の悪化・再発が本薬群0例、OZ群4例、症状の軽快が本薬群18例、OZ群30例であった。

本薬の承認審査時、製造販売後における臨床的に意味のある評価尺度を用いた長期機能予後の評価の必要性が指摘されたことを踏まえ、本試験の主要評価項目はmRSとされた。主要評価項目をmRSに設定したことの妥当性について、申請者はmRSが機能予後の評価尺度として海外における脳梗塞急性期の臨床試験において広汎に使用されており、評価者間の信頼性が海外において認められていること（*Stroke* 19;604-607,1988、*Stroke* 33;2243-2246,2002）、及び国内で実施されたmRSの評価の信頼性を検討する研究（*Cerebrovasc Dis.* 21;271-278,2006）においてmRSが信頼性のある評価尺度であることが示唆されていることを挙げている。mRSは「2-2 有効性」の項に示した基準から「6：死亡」を除いた基準と同様の基準で被験者の治療に直接関与しない評価担当医師により評価され、投与開始後3ヵ月のmRSを「0-1」の出現率及び出現率の群間差（本薬群-OZ群、以下省略）の95%信頼区間が算出された。また、対照薬のオザグレルナトリウムの長期機能予後を経験項目としたプラセボ対照試験の成績が公表されていないため、mRS「0-1」の出現率における非劣性限界値は、本薬の第Ⅲ相臨床試験の追跡調査における発症後24時間以内に治験薬が投与開始された層での投与開始後3ヵ月の本薬群とプラセボ群のmRS「0-1」出現率の成績に基づき、-11.4%に設定された。その結果、FASにおける投与開始後3ヵ月のmRS「0-1」率は、本薬群57.1%（109/191例）、OZ群50.3%（98/195例）であり、出現率の差とその95%信頼区間は6.8%（-3.1%～16.7%）となり、信頼区間の下限は非劣性限界値である-11.4%を上回っていた。

副次評価項目は、Barthel Index（以下、「BI」という。）（投与開始3ヵ月後）、National Institutes of Health Stroke Scale（以下、「NIHSS」という。）（投与開始後14日、1ヵ月及び3ヵ月）、Japan Stroke Scale（Motor Function）（以下、「JSS-M」という。）（投与開始後14日、1ヵ月及び3ヵ月）及びmRS（投与開始後6ヵ月）とされ、このうちBI及びmRS（投与開始後6ヵ月）は前述した評価担当医師により、NIHSS及びJSS-Mは治療担当医師によりそれぞれ評価された。BIでは、合計点、合計点を4段階（「100-95点」、「90-55点」、「50-0点」及び「死亡」）にカテゴリー化した順序尺度、「95点以上」率及び「55点以上」率のいずれについても群間に有意差は認められなかった。NIHSS（投与開始後14日）では、合計点、合計点を4段階（「0-1点」、「2-8点」、「9点」及び「死亡」）にカテゴリー化した順序尺度、「1点以下」率及び「8点以下」率のいずれについても群間に有意差は認められず、また、投与開始1ヵ月後及び3ヵ月後のNIHSSについ

ても同様の結果であった。JSS-M では、投与開始後 14 日後の合計点、投与開始後 1 ヶ月の合計点、及び投与開始後 3 ヶ月の合計点のいずれについても群間に有意差は認められなかった。mRS（投与開始後 6 ヶ月）では、mRS「0-1」率、mRS の順序尺度（6 段階+「死亡」）及び mRS「0」率のいずれについても群間に有意差は認められなかった。

有害事象発現率は、本薬群 85.6 %（166/194 例）、OZ 群 86.4 %（171/198 例）であった。また、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 13.9 %（27/194 例）、OZ 群 14.1 %（28/198 例）であった。死亡例は本薬群で 5 例、OZ 群で 1 例みられたが、死亡原因となった事象の発現と試験薬投与に時間的な相関がない等の理由から、試験責任医師の判断によりいずれも試験薬との因果関係は否定された。本薬群にみられた主な有害事象とその発現率は便秘 30.4 %（59/194 例）、不眠症 12.4 %（24/194 例）、鼻咽頭炎 9.8 %（19/194 例）であり、OZ 群では便秘 32.8 %（65/198 例）、不眠症 16.7 %（33/198 例）、背部痛 8.6 %（17/198 例）であった。また、本薬群にみられた主な重篤な有害事象とその発現率は脳梗塞 2.6 %（5/194 例）、イレウス 1.0 %（2/194 例）、肺炎 1.0 %（2/194 例）、一過性虚血発作 1.0 %（2/194 例）であり、OZ 群では脳梗塞 5.6 %（11/198 例）、片麻痺 1.0 %（2/198 例）であった。

申請者は、本薬が長期機能予後に及ぼす影響について以下のように説明した。本試験では対照薬のオザグレルナトリウムに関する長期機能予後に関する既存の評価がなかったことから、本薬とプラセボとの mRS の差異に基づき、運動機能予後に関する本薬とプラセボ、オザグレルナトリウムとプラセボの差異を尺度に非劣性限界値を設定したが、当該設定の下で、本薬群の OZ 群に対する非劣性が示された。また、本試験では、BI、NIHSS、mRS（投与開始後 6 ヶ月）等の副次評価項目について、OZ 群と本薬群の間に有意差が認められなかったことから、長期機能予後に及ぼす影響については、本薬と対照薬であるオザグレルナトリウムとの間に差はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。主要評価項目の非劣性限界値の設定根拠を考慮すると、mRS「0-1」出現率の群間差の 95 %信頼区間の下限が当該非劣性限界値を上回っていたことのみを以て、本薬の長期機能予後に関する有効性がオザグレルナトリウムに比べて劣っていないと結論付けることは困難であるが、主要評価項目に加えて、副次評価項目の結果からも本薬群と OZ 群の長期機能予後に対する影響に大きな差異はないことが示唆されている。安全性については、本試験成績から新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 732 例 1,042 件であった。発現した主な器官別大分類別副作用は、腎及び尿路障害 350 例 361 件、肝胆道系障害 165 例 170 件、血液及びリンパ系障害 93 例 103 件であり、主な使用上の注意から予測できる重篤な副作用は急性腎不全等 333 件（急性腎不全 172 件、腎機能障害 86 件、腎不全 48 件、腎障害 27 件）、肝機能異常等 126 件（肝機能異常 92 件、肝障害 34 件）、血小板減少症等 69 件（血小板数減少 47 件、血小板数減少症 22 件）、播種性血管内凝固 56 件であった。このうち、急性腎障害については承認時までの試験においては腎臓への毒性が示唆される所見が得られていなかったが、製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な黄疸及び急性腎不全が集積したことから、平成 14 年 6 月に使用上の注意の「重大な副作用」の項に「急性腎不全」、「その他の副作用」の項に「クレアチニン上昇」が記載され、同年 10 月には因果関係の否定できない死亡例を含めて重篤な

腎機能障害が集積したことを受け、「重篤な腎障害のある患者」が「禁忌」とされる、「腎機能障害のある患者」が「慎重投与」の項に追記される等の注意喚起が行われるとともに、以上の注意喚起に関する緊急安全性情報が配布された。さらに、当該緊急安全性情報の配布及び注意喚起以降も急性腎不全の症例が報告されたことを受け、平成 15 年 12 月に腎機能検査の頻回な実施等に関する安全性情報が配布されている。肝障害についても承認時までの試験においては肝臓への毒性が示唆される所見が得られていなかったが、製造販売後において、重篤な副作用が集積したことから、「重大な副作用」の項に平成 14 年 6 月に「黄疸」が、平成 15 年 12 月に「肝炎」が追記され、注意喚起が行われた。また、前述した平成 15 年 12 月の安全性情報の発出に際し、肝機能検査を頻回に依頼し、肝障害と腎障害が同時に発現し致命的な経過をたどることがある旨の注意喚起が行われた。さらに、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の副作用が同時に発現し致命的な転帰をたどる症例がみられたことより、平成 15 年 12 月の安全性情報の発出に際し、「重要な基本的注意」の項において複数の臓器障害についての注意喚起が行われた。その他、副作用報告の集積により、平成 13 年 10 月に「血小板減少」が、平成 14 年 12 月に「播種性血管内凝固症候群」が、平成 15 年 12 月に「ネフローゼ症候群」、「顆粒球減少」、「急性肺障害」及び「横紋筋融解症」が「重大な副作用」の項に追記された。なお、再審査期間終了後から再審査申請までに重篤な副作用として急性腎不全等 3 件（腎機能障害 1 件、急性腎不全 2 件）及びアナフィラキシー 1 件が収集されたが、いずれも使用上の注意から予測できるものであった。また、申請者は、使用上の注意から予測できる副作用のうち転帰死亡例がみられた副作用について以下のように説明した。

転帰が死亡であった主な副作用は、急性腎不全 75 件、腎不全 24 件、肝機能異常 16 件、播種性血管内凝固 15 件、腎機能障害 13 件、肝障害 9 件であった。これらの副作用については、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項で急性腎不全又は腎機能障害の増悪、重篤な肝障害、播種性血管内凝固症候群については致命的な経過をたどることがある旨注意喚起を行っていること、及び「重大な副作用」の項に「急性腎不全」、「劇症肝炎」、「播種性血管内凝固症候群」等を記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応の必要はないと考える。

再審査期間中に報告された主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用（転帰死亡又は重篤度により未知の副作用を含む）は以下の通りであった。

使用上の注意に記載のない副作用⁵：脳内出血 29 件、多臓器不全 18 件、心不全 13 件、肺炎 10 件、敗血症、呼吸不全及び胃腸出血各 9 件

「その他の副作用」に記載があるが重篤度により未知の副作用⁵：発熱 18 件、高カリウム血症 11 件及び発疹 9 件

「重大な副作用」に記載があるが転帰死亡により未知の副作用⁶：急性肺障害 9 件、血小板減少 6 件及びショック 5 件

これらの副作用のうち、転帰死亡例が認められた脳内出血、多臓器不全、心不全、急性肺障害、血小板減少及びショックについて、申請者は以下のように説明した。

脳内出血（脳出血、出血性脳梗塞）は非重篤の 18 件を含め、脳出血 18 件（小脳出血 1 件、脳

⁵ 件数は重篤度が「重篤」の件数を示した。

⁶ 件数は転帰が「死亡」の件数を示した。

出血 15 件、脳室内出血 1 件、視床出血 1 件）、出血性脳梗塞 29 件の合計 47 件を収集し、このうち 8 件の転帰が死亡であった。発現した症例について個別に検討したところ、発現した症例は原疾患である脳梗塞の自然経過や併用薬（出血を助長する薬剤）との関連性が考えられた症例、情報不足のため因果関係の評価が困難な症例、脳梗塞の自然経過等も考えられたが経過から本薬との関連性が否定できない症例であった。平成 14 年 6 月時点で既に薬剤との関連性は明らかではなく、脳梗塞の自然経過や出血を助長する薬剤の併用などが脳内出血の発現要因と考えられた報告が集積していたことから、「その他の注意」の項に本薬投与中あるいは投与後に脳内出血が認められた報告がある旨追記しており、現時点では特段の措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

多臓器不全は 18 件（全て重篤）を収集し、このうち 14 件の転帰が死亡であった。発現した症例について個別に検討したところ、発現した 12 症例は播種性血管内凝固症候群、腎不全等の事象に起因して多臓器不全となったと考えられた等の理由から、多臓器不全として注意喚起の要否を検討することが適当ではないと考えられた症例、合併症が影響した可能性等も考えられた症例であった。2 症例は担当医師の協力が得られず情報不足の症例であった。残り 4 症例は本薬との関連性が否定できない症例等であった。平成 15 年 12 月の安全性情報の配布（本項にて前述）に際し、複数の臓器障害が発現する恐れがあることを既に注意喚起しており、現時点では特段の措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

心不全（心不全、うっ血性心不全、急性心不全）は非重篤の 3 件を含め、心不全 9 件、急性心不全 3 件、うっ血性心不全 3 件及び心不全増悪（転帰死亡により未知）1 件の計 16 件を収集し、このうち 6 件の転帰が死亡であった。発現した症例について個別に検討したところ、発現した症例は本薬投与による可能性が考えられる腎不全から心不全に至ったと考えられた症例、投与前より心不全のある症例の心不全が増悪したと考えられた等の理由から心不全として注意喚起の要否を検討することが適当ではないと考えられた症例、投与前から心不全があった症例、併用薬の影響が考えられた症例、本薬との関連性が否定できないが、合併症との関連性も考えられた症例であり、現時点では特段の措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

急性肺障害（間質性肺疾患、肺障害、呼吸障害、肺水腫）の転帰死亡例は 9 件を収集した。発現した症例について個別に検討したところ、発現した症例は、心不全による症状と考えられ急性肺障害として注意喚起の要否を検討することが適当ではないと考えられた症例、喘息又は肺気腫のあった症例に感染症が認められていた症例、情報不足のため因果関係の評価が困難な症例、本薬投与前から罹患していた肺炎や併用薬の影響も考えられた症例であり、死亡例は集積しているものの本薬との関連性が高い症例は集積していないため、現時点では新たな措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

血小板減少（血小板数減少、血小板減少症）の転帰死亡例は 6 件を集積した。発現した症例を個別に検討したところ、発現した症例は原疾患である脳梗塞から出血性脳梗塞になった可能性が考えられた症例、患者病態（肺炎、悪性腫瘍などからの播種性血管内凝固症候群に伴う血小板減少）や併用薬との関連性も考えられた症例であり、本薬との関連性が高い症例は集積していないため、現時点では新たな措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

ショック（ショック、敗血症性ショック）の転帰死亡例は 5 件を集積した。発現した症例を個別に検討したところ、発現した症例は投与時間と発現時期の関係等から本薬との因果関係がある

とは考えがたい症例、情報不足のため因果関係の評価が困難な症例、患者背景（心機能低下）や併用薬との関連性が考えられた症例であり、死亡例は集積しているものの本薬との関連性が高い症例は集積していないため、現時点では新たな措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

再審査期間中に報告された使用上の注意から予測できない副作用は 482 件であった。5 件以上報告された副作用は脳内出血 47 件、心不全 16 件、低ナトリウム血症 14 件、肺炎 12 件、胃腸出血、関節痛・関節炎各 11 件、呼吸不全 10 件、敗血症 9 件、汎血球減少症、浮腫各 8 件、多尿 7 件、胆管炎・胆嚢炎、胃腸炎、意識障害、頻脈各 6 件、脳梗塞、除脈、喘息各 5 件であった。主な副作用のうち、上述した脳内出血及び心不全以外の副作用について、申請者は以下のように説明した。

低ナトリウム血症 14 件のうち、重篤なものは 5 件であり、急性腎不全等の腎障害に随伴すると考えられた症例、情報不足のため因果関係の評価が困難であった症例、患者背景や併用薬との関連性が考えられた症例であった。また、非重篤の 9 件は腎障害に随伴した症例、患者背景や併用薬との関連性が考えられた症例だった。したがって、現時点では特段の措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

肺炎 12 件のうち重篤なものは 10 件であり、「重大な副作用」に既に記載されている急性肺障害に該当すると考えられた症例、情報不足のため因果関係の評価が困難な症例、併用薬との関連性も考えられた症例等であった。また、非重篤の 2 件は、本剤との関連性が明確ではなかった。したがって、現時点では特段の措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

その他の使用上の注意に記載のない副作用についても併用薬や他の疾患の影響が考えられる、情報不足である等の理由から現時点で特段の措置は講じないが、今後も情報収集に努める。

なお、再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、再審査期間中の申請者の対応も踏まえて、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

6. 相互作用

承認時から平成 15 年 3 月 31 日までに収集した重篤な急性腎不全（腎機能障害を含む）105 例について抗生物質の併用の有無、種類を検討したところ、抗生物質の併用例が 60 例認められ、そのうち特にセフェム系抗生物質の併用例が多い傾向が認められた（68 % : 41/60 例）ことから、平成 15 年 4 月、「相互作用」の項を新設して「併用注意」として「抗生物質」を記載した。現時点では、この他の相互作用に関する問題は認められていないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

海外ではエダラボンを有効成分とする薬剤は、日本と同様の効能・効果及び用法・用量で中国で承認されているが、申請者と提携関係がなく、措置等の詳細情報は不明であった。

再審査期間中に、本邦において死亡例を含めた本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が集積したことを受け、使用上の注意の改訂について平成 14 年 10 月に緊急安全性情報が配布されている（「5. 副作用及び感染症」の項で前述した。）。

再審査期間中に、イヌ 28 日間投与毒性試験（24 時間持続点滴静注投与）の 60mg/kg/日以上の

用量において四肢動作の限定、歩行異常等の神経症状等の所見がみられたこと（「8. 研究報告」で後述。）を受け、ドイツにおいて実施していた健康成人を対象とした臨床試験を中止することについての措置報告が行われた。申請者は、この報告について以下のように説明した。承認用法・用量に類似したイヌの急速静脈注射及び2時間点滴静注試験では神経毒性がみられておらず、また、曝露量に基づくリスク評価の結果、24時間静注試験の無毒性量と承認用法・用量の血漿中未変化体のAUCを比較したところ20倍以上の差が認められた。さらに、製造販売後調査及び実施中であつた治験において報告時点までに本毒性と関連があると思われる副作用は認められていなかったことから、本薬を承認用法・用量で適正に使用すれば当該毒性所見に関連する副作用が発現する可能性は低いと判断したが、適正使用の推進のため、平成14年6月、本邦では使用上の注意の「その他の注意」の項において、イヌでみられた所見について情報提供し注意喚起を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は、安全性に関する報告8件であつた。

このうち5件は、非臨床試験でみられた神経毒性所見に関する報告であつた。これらの報告ではイヌにおける24時間持続静注による28日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上用量で四肢動作の限定、歩行異常等の症状、病理組織検査における末梢神経及び脊髄（背索）の神経線維変性が認められたこと、イヌでの神経毒性はエダラボンの総曝露量に関連する可能性が示唆されたこと、サルにおける28日間反復投与毒性試験でも神経変性、四肢動作の限定等が認められたこと、イヌにおける神経毒性の回復性を検討した試験では休薬により神経毒性が回復したこと、及びイヌに本剤を5日間持続静注し、その後4週間休薬してから病理組織学的検査をしたところ、神経線維変性が認められたことが報告された。申請者は、これらの報告について以下のように説明した。承認用法・用量と同様の間歇投与条件（急速静注及び2時間持続静注）ではイヌにおける神経毒性は発現しなかったこと、製造販売後調査において神経毒性に関する大きな問題は見出されていないことから、報告時に実施していた臨床試験、及び承認用法・用量で適正に使用すれば、非臨床試験で認められた神経毒性が臨床的な副作用に結びつく可能性は低いと判断した。なお、イヌにおける24時間持続静注による28日間投与毒性試験でみられた神経毒性は、平成14年6月に「その他の注意」項に記載し、情報提供を行っている（「7. 重大な措置、海外からの情報」の項で前述）。

1件は、脳梗塞発症後急性期（2週間以内）における感染症発症の有無に関する、多変量ロジスティック解析による予測因子の学会報告であり、男性ではエダラボンの使用が感染症の有意な予測因子であるとの結果が報告された。エダラボン投与患者での感染症の合併については、使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の各項において、既に注意喚起を行っており、本情報を根拠として新たな措置を行う必要はないと考えたと申請者は説明した。

1件は、ピロカルピン誘発の痙攣モデル（ラット）における、エダラボン1mg/kg腹腔内投与時の痙攣誘発作用に関する学会報告であつた。申請者はこの報告について以下のように説明した。承認時に実施したマウスにおける本薬の一般薬理試験では、ペンチレンテトラゾール、電撃刺激、ピクロトキシンを用いた一般的な痙攣誘発及び抗痙攣作用を検討する試験で、エダラボンは最大

投与量の 100mg/kg 静脈内投与においても作用を示さず、また、ラット正常脳波に対しても異常は認められなかった。本報告から本薬のコリン作動性神経系への作用が示唆されるが、本薬にはアセチルコリン受容体への作用やコリンエステラーゼ阻害作用がなく（薬理と治療 25;1723-1753,1997）、臨床使用においてこれまでに痙攣に関連した大きな問題はみられていないことから、現時点で新たな措置を講じないが、今後とも関連する副作用情報等に留意する。

1 件は、生体内で葉酸から生成するといわれている 6-ホルミルプテリン（6FP）がエダラボンと反応し活性酸素種を生成させ、生じた活性酸素種が細胞死を引き起こす可能性を *in vitro* で示した論文であった。本報告は *in vitro* での細胞レベルの実験に基づくものであり、この結果が直ちに臓器障害や臨床に反映されるとは考えられず、現時点で新たな措置を行う必要はないと考えるが、今後とも関連する副作用情報等に留意すると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上