

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。

記

[販売名]: エダラボン、ラジカット注 30mg

[一般名]: エダラボン

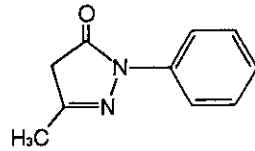
[有効成分名]: エダラボン

[申請者名]: 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]:



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

## 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  
[申請者名]: 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候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。

## ニ．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LD<sub>50</sub>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LD<sub>50</sub>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LD<sub>50</sub>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ないとの回答を得た。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変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°C 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:  $1\mu M$ )。

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、本薬はラジカルの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・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 $\mu$ M) は薬理試験 (3mg/kg) における有効血漿中濃度 (9.9 $\mu$ 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。

#### へ、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 と投与量の間には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、精巣、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(GPT92 U/mL、GOT78 U/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言いはし難いと考えられた。

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はいるが、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ます。

#### ◎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ます。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

#### 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。

#### 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。