

## 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、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 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、メディカルビュー社 1988、Oxidative Damage and Repair, Ed. K. J. A. Davies, Pergamon press. 1991、Clinical Neuroscience 2000 ; 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ヒドロキシラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) 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 よりも効果が優れ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  $\mu\text{M}$ )、ヒトで 0.5mg/kg/30min 投与した場合 104.1ng/mL (0.60  $\mu\text{M}$ ) 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が、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、ED<sub>50</sub> 約 0.7 μM 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いことから、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

#### 1）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。

#### 2）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。

### 3) 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。

### 4) 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。

#### 5) 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。

## 6) 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、本薬の有効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・効果に関連する使用上の注意>

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れていることから、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。

## 7) 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。

#### 8) 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」の状態での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

#### 1) 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。

#### 2) 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。

### 3) 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

#### 1) 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、他剤の投与方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も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。

#### 2) 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。

### 3) 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。