

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。

有効性について

(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的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。

(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勧告すれば、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

(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。

(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。

(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。

安全性について

(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) 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。

用法・用量について

(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

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。

(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方法について、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方法としては、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方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) 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

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)

[審査品目]: 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・用量に関連する使用上の注意

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。