

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) はじめに	1
(2) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
2. 特徴及び有用性	8
(1) 非臨床試験上の特徴	8
(2) 臨床上的特徴	9
(3) エダラボンの脳梗塞急性期治療薬としての位置づけ	10
3. 特許状況	11
4. 外国における使用状況	11
5. 一般的名称	11
(1) J A N	11
(2) 国際一般的名称 (I N N)	12
6. 同種同効品	12
参考文献	13

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1．起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) はじめに

先進諸国において、脳卒中は悪性腫瘍、心疾患とともに3大成人病に数えられるが、従来日本では特に脳卒中のリスクの高いことが特徴とされてきた。世界の人口動態統計によれば、日本では1950年代から1960年代にかけて、脳卒中の死亡率が世界でもっとも高かったが、過去30年間に急速に減少し、現在では欧米諸国と同程度まで低下し、脳卒中の死亡率は悪性腫瘍に次いで第2位である¹⁾。病型別にみると、脳卒中の90%以上を占めていた脳出血は一貫して減少してきたが、脳梗塞の割合は増加している。このように死亡率は低下したものの、人口の高齢化に伴い罹病率は減っておらず、むしろ後遺症を残した生存患者が増えつつあるのが現状である。脳卒中患者の大半は知能または身体機能の障害を後遺症状として残すことから介護を必要とする者が少なくない。要介護者の増加は医療の問題のみならず福祉を含めた社会問題となっており、今後医療経済効果を考慮した医療資源の有効な利用が必要であるとされている²⁾。

脳卒中の病型は上述のごとく脳出血と脳梗塞に大別され、病因、病態は異なるが、脳梗塞における運動麻痺などの神経症候は慢性期になってからは改善が期待し難く、同時に患者の予後、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）に直結する症状である。したがって、急性期における神経症候などの治療が最も大切とされている³⁾。

脳の虚血部位では短時間に再灌流が起これば脳機能の回復が期待されるが、一定時間以上の虚血が続くと不可逆的神経細胞障害が生じる。また、不可逆的变化に陥った虚血中心部位の周辺には虚血後も生存しているペナンプラと呼ばれる部分が存在するが、一定時間後に血流が回復しても一部はその後細胞死に至ることが知られており、遅発性神経細胞死と呼ばれている⁴⁾。これらの細胞障害には興奮性アミノ酸の放出、神経細胞内へのCa²⁺の流入、フリーラジカルの産生など様々な因子が関わっていると考えられるが、特に不対電子を持つ反応性の強いフリーラジカルが虚血に伴い発生し、これが脳障害の主要な因子の1つであることが数多く報告されている^{5) 6)}。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すが、この障害は連鎖的に進行し、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⁷⁾。

これらの脳梗塞急性期の病態から考えられる治療法は、1) 脳に不可逆的变化が生じる前の再灌流療法、2) 不可逆的变化を最小限度に抑えるための薬物療法、3) ペナンプラ部を始めとする神経の細胞死を最小限度に抑えるための薬物療法であるとされている⁴⁾。

従来、欧米においては脳梗塞急性期には有効な治療がないとされてきた。近年、血栓溶解薬tissue plasminogen activator（tPA）が脳梗塞急性期の治療薬として一定の評価を得てきたが、その適応が発症後3時間以内の患者に限定されること、出血性副作用があることなど問題点も指摘されている。近年、病因、病態が解明されるにつれて新しい概念であるフリーラジカルや興奮性アミノ酸を標的とした脳保護薬が脳梗塞急性期治療の武器となるであろうとの意見が提起されている⁸⁾。

一方、我が国においては脳梗塞急性期に対し、抗脳浮腫薬濃グリセリン・果糖、意識障害治療薬シチコリン、抗血栓薬アルガトロバンやオザグレネルナトリウムなどが承認され臨床現場で使用されており、治療の選択肢は欧米より豊富である。しかし、フリーラジカル消去薬を始めとする脳保護薬は未だ臨床使用に供されていない。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（昭和62年10月31日 薬審1第22号）の解説も、今後、期待される急性期の治療法

として興奮性神経伝達物質の阻害薬、フリーラジカル消去薬などをあげている⁹⁾。

三菱東京製薬株式会社は、脳障害の主要な因子であるこのフリーラジカルにいち早く着目し、その消去作用を有し、かつ脳虚血保護作用を示す薬剤の開発は脳梗塞急性期治療に貢献し得るものと考え研究に着手した。また、意識障害や嚥下障害を有する患者を対象とすること及び脳梗塞の急性期の短期間に限局した臨床使用であることを考慮し、的確な投与が可能な注射剤を開発することを計画した。

(2) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯を図イー 1 に示した。

1) 探索研究

年 月 日、三菱油化薬品株式会社（現三菱東京製薬株式会社）は、フェノール系化合物が強いラジカル消去作用を有することに着目し、ケト・エノール互変異性を持つ数多くの化合物について検討を行なった。*in vitro* における活性酸素消去作用及び脂質過酸化抑制作用、*in vivo* における全脳虚血再開通モデルでの生存時間延長などの脳保護作用をもとにスクリーニングを行ない、エダラボンを見出した。

2) 非臨床試験

年よりエダラボンの非臨床試験を実施し、*in vitro* において血管内皮細胞障害抑制作用を、*in vivo* において静脈内投与により脳虚血動物における脳浮腫抑制作用、神経症候改善作用、遅発性神経細胞死抑制作用などを確認した。一般毒性試験、生殖発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験、薬物動態試験の結果から、推定される薬効量において特に問題となる点は認められなかった。

以上の検討を経て、エダラボンは脳梗塞急性期患者への臨床応用が期待できると判断し、臨床試験による検討を開始した。

3) 第Ⅰ相試験

年 月 日～ 年 月 日に、（治験総括医師：

）において、健康成人男子を対象に点滴静注による本薬の単回投与試験（0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0mg/kg）及び反復投与試験（1.0mg/kg/日、7日間）を実施し、安全性及び薬物動態の検討を行った（各ステップ実薬5例、プラセボ2例）。

単回投与において臨床検査値異常変動が2例に認められたが、事後検査で正常範囲に復した。

本薬の投与量とC_{max}及びAUCは比例関係を示し、消失半減期、尿中排泄率は投与量に関係なくほぼ一定であり、単回及び反復投与時の体内動態に変化は認められなかった。

以上、臨床上問題とされる所見は認められず、第Ⅱ相試験への移行は妥当と判断した。

図イー１ エダラボンの開発の経緯図

4) 前期第Ⅱ相試験（第1段階、第2段階）

年 月～ 年 月に、 を治験総括医師として、全国14施設において発症後7日以内の脳梗塞急性期患者を対象に本薬を1回20mgまたは30mgを1日2回14日間投与する第1段階の試験を実施した。投与量については、動物モデルにおける有効量及び第Ⅰ相試験の血中濃度推移からヒトにおける有効投与量は0.60～0.94mg/kgと推定されたこと及び第Ⅰ相試験における反復投与の1日投与量は1mg/kgであることを踏まえ、20mg及び30mgの1日2回投与を封筒法により無作為に割付けることとした。

解析対象50例の投与開始14日後における全般改善度の改善以上の率は20mg群52%、30mg群64%であった。副作用は20mg群1/25例に認められ、30mg群には認められなかった。

続いて 年 月～ 年 月に、有効投与量の上限を探る目的で60mgを1日2回14日間投与する第2段階の試験を全国21施設において実施した。解析対象33例の投与開始14日後における全般改善度の改善以上の率は64%であり、副作用は2/33例に認められ、また、臨床検査値については肝機能検査値異常変動が第1段階よりやや多かった。

公表された他剤の脳梗塞または脳血栓症急性期に対するプラセボ対照の臨床試験成績と対比すると、30mg群及び60mg群の改善率はプラセボより約20%高く、本薬の有効性が示唆された。また、発症から投与開始までの時間について検討した結果、72時間以内の患者が適切と判断された。

以上、本薬の脳梗塞急性期に対する有効性及び安全性が示唆され、後期第Ⅱ相試験へ移行することは妥当と判断した。

5) 後期第Ⅱ相試験

年 月～ 年 月に、 を治験総括医師として、全国93施設において発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に本薬を1回10mg（L群）、30mg（M群）及び45mg（H群）を1日2回14日間投与する、適正用量の検討を目的とした二重盲検群間比較試験を実施した。前期第Ⅱ相試験において60mg群の有効性が30mg群と同程度であり、かつ臨床検査値の異常変動がやや多かったことから、高用量として30mgと60mgの中間の45mgを、低用量として動物実験から推定される最低有効量にほぼ相当し公比3にあたる10mgを設定した。試験計画の立案にあたり、観察者内の再現性、観察者間の一致性を高めるため特に神経症候及び日常生活動作障害の重症度判定基準はNIH Stroke Scale、徒手筋力テストを参考に具体的に設定した。

（詳細：補遺1項(1)、409ページ）

主とした選択解析（Protocol Compatible Analysis）対象318例における最終全般改善度の改善以上の率はL群47%、M群67%、H群68%であった。多重性を調整した結果、M－L群間、H－L群間に有意な差が認められ、H－M群間に差は無かった。傾向性検定の結果、用量反応関係が認められた。なお、従とした包括解析（Intent-to-Treat Analysis）の結果も選択解析とほぼ同様であった。

M群はすべての症状全般改善度で、H群は自覚症状を除いた症状全般改善度でL群を上回る改善率を示した。投与開始28日後の神経症候全般改善度の改善以上の率の差は $\Delta M-L$ （M群とL群の改善率の差）：14%、 $\Delta H-L$ ：25%であり、多重性を調整した結果H－L群間に有意な差が認められた。投与開始28日後の日常生活動作障害全般改善度の改善以上の率の差は $\Delta M-L$ ：26%、 $\Delta H-L$ ：20%であり、多重性を調整した結果M－L群間、H－L群間に有意な差が認められた。また、背景因子による層別解析の結果、いずれの層においてもM群及びH群がL群を上回る改善率を示し、背景因子による大きな影響はみられなかった。

副作用はL群4/120例、M群3/113例、H群7/112例に認められ、肝機能障害が主であったが、

公表された他剤の脳梗塞に対する臨床試験のプラセボにおける肝機能障害の発現率より低かった。

説明変数を意識障害レベル、自覚症状、精神症候、神経症候、日常生活動作障害、目的変数を全般改善度とした重回帰分析を行なった結果、重関与率 R^2 は0.83と高く、神経症候と日常生活動作障害の寄与が高かった。（詳細：補遺1項(2)4b）、416ページ）また、個別症状重症度の相関係数行列を用いたクラスター分析を行なったところ、個別症状は(1)神経症候、日常生活動作障害、(2)意識障害レベル、精神症候、(3)自覚症状に大別され、症状のクラスター（塊）は医学的に妥当なものであった。M群、H群が有効性を示した症状は、より客観的に評価可能な(1)神経症候、日常生活動作障害のクラスターの中に含まれていた。したがって、検証を目的とする第Ⅲ相試験では標的症状として神経症候、日常生活動作障害を設定することは妥当と判断した。

以上、本薬の適正用量は1回30mg 1日2回点滴静注であり、標的症状は神経症候、日常生活動作障害であることが明らかにされ、第Ⅲ相試験へ移行することは妥当と判断した。

6) 第Ⅲ相試験

年 月～ 年 月に、 を治験総括医師として、全国108施設において発症後72時間以内の脳梗塞急性期患者を対象に、本薬1回30mg（M群）1日2回14日間投与の有効性、安全性を検証する目的で、プラセボ（P群）を対照とした二重盲検群間比較試験を実施した。対照については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（昭和62年10月31日 薬審1第22号）及び試験計画立案時の厚生省新医薬品課への相談結果を踏まえプラセボを選択した。また、後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ標的症状を神経症候、日常生活動作障害とした。

本試験では開票に先立ち(1)説明変数：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、目的変数：全般改善度、(2)説明変数：14、28日後の全般改善度、目的変数：最終全般改善度とした重回帰分析を行なった結果、重関与率 R^2 は各々0.84、0.91と高く、治験担当医師の評価が一貫したものであることを確認した。（詳細：補遺1項(2)4c）、418ページ）さらに重回帰分析の推定値と担当医師の判定の乖離が大きい症例については、判定委員が症例記録の検討を行ない、評価の妥当性に疑問がある症例については治験担当医師に問い合わせを行ない評価における観察者間の一致性を得よう図った。（詳細：補遺1項(3)、419ページ）

主とした包括解析対象250例での最終観察時の神経症候及び日常生活動作障害の改善以上の率は、神経症候でM群55%、P群33%（改善率の差 $\Delta M-P$ ：22%、95%信頼区間：9～35%）、日常生活動作障害でM群50%、P群34%（改善率の差 $\Delta M-P$ ：16%、95%信頼区間：2～30%）であり、標的症状において差の信頼区間は0を跨がなかった。神経症候と日常生活動作障害の個別症状では下肢運動麻痺、歩行、着脱衣、排尿・排便の信頼区間が0を跨がなかった。その他の症状では四肢のしびれ感の信頼区間が0を跨がなかった。最終全般改善度の改善以上の率はM群65%、P群32%（改善率の差 $\Delta M-P$ ：33%、95%信頼区間：20～45%）であった。また、従とした選択解析対象225例における最終全般改善度の改善率もM群65%、P群33%と包括解析の結果とほぼ同様であった。背景因子による層別解析の結果、いずれの層においてもM群がP群を上回る改善率を示した。病型（脳血栓症、脳塞栓症）による層別解析で群間の改善率の差は各々31%、43%といずれの病型においても有効であり、発症後投与開始までの時間による層別解析における群間の改善率の差は（24時間以内/24時間超）で48%/25%、（48時間以内/48時間超）で36%/25%と早期投与例ほどその差は大きかった。さらに調査会指示事項及び審査センターからの指示を踏まえ、発症後の時間に関する詳細な検討を、神経症候や日常生活動作障害の個別症状について行った結果、発症後24時間以内の患者における効果はより顕著であった。

投与開始3ヶ月以内の退院日（入院中の場合3ヶ月後）に国際的に汎用されているModified Rankin Scale¹⁰⁾より評価した機能予後において群間に有意な差がみられ、全く症状なしの患者がM群に多かった。さらに、調査会からの指示事項を踏まえ、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、いずれの時点においても両群間に有意な差が認められ、「全く症状なし」の患者がM群に多かった。また、発症後24時間以内の患者について検討したところ、全体の分布を比較するWilcoxon順位和検定及び「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群間に有意な差が認められた。

副作用はM群9/125例、P群14/125例に認められ発現率に差はなかった。M群の副作用は発疹、肝機能障害が主であったがいずれも可逆的であった。臨床検査値異常変動は主に肝機能検査値であり、M群、P群ともに約10%みられたが発現率に差はなかった。

以上、プラセボを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験において、エダラボンは適正用量である1回30mg 1日2回点滴静注で標的症状と定めた脳梗塞急性期中核症状である神経症候、日常生活動作障害及び機能予後を改善し、安全性に大きな問題はなく、また申請後の指示事項を踏まえた発症後の時間に関する詳細な解析の結果、発症後24時間以内の患者における効果はより顕著であり、脳梗塞急性期（発症後24時間以内）の治療に貢献し得る薬剤であると結論した。

7) 臨床薬理試験

後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験と並行し、次の試験を実施した。

- a. 磁気共鳴画像（MRI）及び水素磁気共鳴スペクトロスコピー（¹H-MRS）による検討
- b. シングルフォトン断層法（SPECT）による検討
- c. 健常高齢者並びに健常成人男子における反復投与試験

これらの試験の結果、以下を確認した。

- a. 脳組織に由来するニューロン特異的アミノ酸であり、脳梗塞発症直後より減少し24時間以降、障害組織ではほとんど観察されなくなるとされるN-アセチルアスパラギン酸を保持した。
- b. 梗塞周辺領域の局所脳血流量（rCBF）はほぼ正常範囲で推移し、機能予後が介助不要であった症例の梗塞周辺領域のrCBFは本薬投与開始7日後にはほぼ正常範囲にあり、本薬の梗塞周辺領域のrCBF低下抑制と機能予後改善との関連が示唆された。
- c. 高齢者群、成人男子群で薬物動態及び安全性に大きな差はなく加齢による影響は小さいと判断した。

なお、エダラボンの *in vitro* における有効濃度は1～50μM、*in vivo* における有効用量における血漿中濃度（C_{max}）は988～1729ng/mL（5.7～9.9μM）である。一方、第Ⅲ相試験の30mg/回にはほぼ相当する0.5mg/kgを健常高齢者に投与した際の血漿中濃度（C_{max}）は1041ng/mL（6μM）であり、非臨床試験の有効濃度と臨床用量における血漿中濃度に乖離はないものと判断した。

以上の成績より、三菱東京製薬株式会社はエダラボンが脳梗塞（脳血栓症、脳塞栓症）急性期の治療に貢献し得る薬剤であると判断した。エダラボン及びラジカット注30mgの製造承認申請内容は表イー1のごとくである。

表イー１ エダラボン及びラジカット注30mgの製造承認申請の内容

原 薬	エダラボン
製 剤	ラジカット注30mg
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。

昭和60年，三菱油化薬品株式会社が三菱化成工業株式会社へ統合され，本薬の開発は三菱化成工業株式会社が継承した。その後，昭和63年6月に三菱化成株式会社に社名が変更され，平成6年10月の三菱化成株式会社と三菱油化株式会社の合併後，三菱化学株式会社が継承した。その後平成11年10月の三菱化学株式会社と東京田辺製薬株式会社の合併後，三菱東京製薬株式会社が継承している。

なお，製剤安定性試験において，微量ながら発がん性が疑われているフェニルヒドラジン（PHZ）の出現が認められたので，ラジカット注によるPHZ摂取に伴う発がんリスクについて考察した。その結果，ラジカット注のPHZ濃度は暴露許容濃度を最も厳しく設定している米国産業衛生専門家会議の許容暴露量を大巾に下回り，PHZ発がん性試験で陰性を示した総暴露量をも大きく下回った。また，発がん強度がPHZと同等かそれ以上であるヒドラジンが製剤に存在するとされる結核治療薬イソニアジドの疫学調査において，発がんリスクの増大を認めていないことから，ラジカット注によるPHZ摂取に伴う発がんリスクの増加はないものと判断した。

なお，本内容の詳細については 年 月 日及び 月 日に厚生省薬務局審査課に報告し，同年 月 日，論旨について理解できるので科学的根拠に基づいて申請資料に記載するよう指導を受けた。

2. 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験上の特徴

1) 薬理学上の特徴

<in vitro 試験>

a. ラジカル消去及び脂質過酸化抑制作用（資料ホ159～161ページ）

- i) エダラボンは細胞障害の原因とされる・OH（ヒドロキシルラジカル）を消去した（ $IC_{50}=6.7\mu M$ ）。
- ii) 脳ホモジネートのインキュベーションによる脂質過酸化を抑制した（ $IC_{50}=15.3\mu M$ ）。
- iii) 人工リン脂質膜リポソームに水溶性または脂溶性のラジカル種を作用させた際の脂質過酸化をいずれも抑制し（ $50\mu M$ ），本薬がascorbate（VC）及び α -tocopherol（VE）様の作用を併せ持ち，かつVC，VE共存下でその作用は増強されることが示された。

b. 細胞障害保護作用（資料ホ162ページ）

エダラボンは15-HPETE（hydroperoxyeicosatetraenoic acid）による培養血管内皮細胞障害を抑制した（最小有効濃度： $1\mu M$ ）。

<in vivo 試験>

a. 脳虚血保護作用及び生体内ラジカル消去作用（有効投与量：0.3～3mg/kg）

（資料ホ167～170, 174, 175ページ）

- i) エダラボンは中大脳動脈に光を照射し血栓を形成するラット脳虚血モデルにおいて、虚血後の静脈内投与により梗塞領域の進展を抑制し、神経症候スコアを軽減し、虚血周辺部位での・OH量の増加を抑制した。
- ii) エダラボンはラット両側総頸動脈を閉塞・再開通3日後に生じる海馬領域の遅発性神経細胞死を再開通後の静脈内投与により抑制し、再開通後の・OH量の増加を抑制した。
- iii) エダラボンはラット中大脳動脈に栓子を挿入し閉塞する虚血モデル及びその後栓子を抜く虚血再開通モデルにおいて、虚血後または再開通後の静脈内投与により脳浮腫の悪化または梗塞領域の進展を抑制した。

<一般薬理作用及び薬物相互作用>

a. エダラボンは血液凝固及び血小板凝集に影響しなかった。（資料ホ204ページ）

b. 既存の脳卒中治療薬である抗脳浮腫薬、抗血栓薬などとの相互作用を薬理的に検討し、相互の薬効を減じることなく、また抗血栓薬に懸念される出血時間延長に対して影響しなかった。

（資料ホ195～197ページ）

以上、エダラボンは脳血管や神経細胞の障害因子であるラジカルを消去する新規メカニズムの脳保護薬であり、血管内皮細胞障害を抑え各種脳血管障害モデルにおいて神経細胞死、脳梗塞、脳浮腫、神経脱落症状を抑制する。また、出血性副作用を増悪することのないプロファイルを有する。

既存の脳梗塞治療薬である高張等圧薬、血栓溶解薬、抗血栓薬と異なり、新規な作用機序であるラジカル消去作用を有する脳保護薬として治療の選択肢を拡大し、その治療に貢献し得る薬剤である。

2) 薬物動態上の特徴（資料ヘ210～213, 219～221, 224ページ）

投与量とC_{max}及びAUCの間に良好な相関が認められた。代謝は速やかで、主代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であり、尿中排泄が主排泄経路であった。イヌにおいて脳脊髄液中へのエダラボンの移行が認められ、血液脳関門を通過することが示唆された。

3) 製剤上の特徴

脳梗塞急性期においては意識障害や嚥下障害を有する患者が対象となること及び脳梗塞急性期の短期間に限局した臨床使用であることを考慮し、ラジカット注は的確な投与が可能な注射剤である。

(2) 臨床上的特徴

1) プラセボとの比較（第Ⅲ相試験）（資料ト274～324ページ）

- a. プラセボを対照とした第Ⅲ相試験において、最終全般改善度の改善以上の率はエダラボン（M群）65%、プラセボ（P群）32%（改善率の差ΔM-P：33%、95%信頼区間：20～45%）であり、差の信頼区間は0を跨がなかった。
- b. エダラボンの標的症候とした神経症候及び日常生活動作障害の改善以上の率の差は、神経症候でΔM-P：22%（95%信頼区間：9～35%）、日常生活動作障害でΔM-P：16%（95%信頼

区間：2～30%）であり，差の信頼区間は0を跨がなかった。

- c. 信頼区間が0を跨がなかった神経症候と日常生活動作障害の個別症状は下肢運動麻痺，歩行，着脱衣，排尿・排便であった。
- d. 投与開始3ヶ月以内の退院日（入院中の場合3ヶ月後）に国際的に汎用されているModified Rankin Scale¹⁰⁾により評価した機能予後にWilcoxon順位和検定で有意な差（ $p=0.0378$ ）がみられ，「全く症状なし」の患者がM群に多かった。また，発症後24時間以内の患者について検討したところ，Wilcoxon順位和検定で有意な差（ $p=0.0038$ ）がみられ，「全く症状なし」の出現率に関するFisherの直接確率計算においても有意（ $p=0.0018$ ）であった。
- e. さらに調査会指示事項を踏まえて行った，投与開始3，6，12ヶ月後の機能予後の追跡調査の結果，いずれの時点においても有意な差が認められ，発症後24時間以内の患者においても同様に有意な差が認められた。
- f. 病型（脳血栓症，脳塞栓症）による層別解析で群間の改善率の差 $\Delta M-P$ は各々31%（95%信頼区間：17～46%），43%（95%信頼区間：12～74%）といずれの病型においても有効であった。
- g. 発症後投与開始までの時間による層別解析で群間の改善率の差 $\Delta M-P$ は24時間以内：48%（95%信頼区間：27～70%）に対し24時間超：25%（95%信頼区間：10～41%），また48時間以内：36%（95%信頼区間：21～51%）に対し48時間超：25%（95%信頼区間：-0～51%）と早期投与でその差が大きかった。
- h. 副作用はM群9/125例，P群14/125例に認められた。M群に出血性副作用はなく，発疹，肝機能障害が主であったがいずれも可逆的であり，他の副作用を併せるとP群にむしろ多かった。臨床検査値異常変動は主に肝機能検査値であり，M群，P群ともに約10%みられたが発現率に差はなかった。

2) 臨床薬理学的検討

- a. 水素磁気共鳴スペクトロスコピー（¹H-MRS）による検討において，エダラボンは脳組織に由来するニューロン特異的のアミノ酸であるN-アセチルアスパラギン酸を保持し，本薬の神経保護作用を示唆した。（資料ト325～331ページ）
- b. シングルフォトン断層法（SPECT）による検討において，エダラボンの梗塞周辺領域の局所脳血流量低下抑制と機能予後改善との関連が示唆された。（資料ト332～338ページ）
- c. 健常高齢者並びに健常成人男子における反復投与試験において，高齢者群，成人男子群で薬物動態及び安全性に大きな差はなく加齢による影響は小さかった。（資料ト339～341ページ）

以上，プラセボを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験において，エダラボンは適正用量である1回30mg 1日2回点滴静注で標的症状と定めた脳梗塞急性期中核症状である神経症候，日常生活動作障害を改善した。また，脳血栓症及び脳塞栓症いずれの病型においても有効性を示し，発症後24時間以内の患者における効果はより顕著であった。さらにModified Rankin Scaleにより評価した機能予後においてプラセボとの間に有意な差を認めた。安全性に大きな問題はなく，脳梗塞急性期治療の選択肢を拡大し，その治療に貢献し得る薬剤であると結論した。

(3) エダラボンの脳梗塞急性期治療薬としての位置づけ

脳梗塞の治療においては後遺症と密接な関係にある急性期における脳損傷をいかに抑えるかが重要である。血流途絶による代謝障害によって脳組織に変化が起こり，虚血時間が一定限度を超えると血管内皮細胞に変化が起こり，血液脳関門が破壊されて血漿成分が細胞間隙に大量に流入する。

この状態になると虚血を解消しても脳組織は元へ戻らず不可逆的細胞死の状態となり梗塞が完成する。虚血に伴う脳組織の変化は代謝障害つまり生化学的变化によるものであることから、可逆的な状態にあるうちに血栓溶解薬などにより虚血を解消すれば脳損傷を防ぐ可能性がある。虚血による脳損傷抑制のもう1つの対策としては脳保護（neuroprotection）がある。これは虚血という侵襲に対してバリアーをかけて脳を保護しようというもので、バルビツレート大量療法や低体温療法などがこれに相当するが患者管理が容易ではなく、一般的治療法とはいえない²⁾。

従来、脳梗塞においては脳の血流量保持が重要視されてきたが、近年は脳の機能の保持回復に重点が移ってきており、今後急性期の治療法として期待されるのは、Caチャンネルブロッカー、興奮性神経伝達物質の阻害薬、フリーラジカル消去薬などの適切な組み合わせであるとされている⁹⁾。

今後の脳梗塞治療の展望は、急性期の脳損傷を最小限に抑え、中核症状すなわち運動麻痺や失語などの神経脱落症状をいかに抑制するかが重要となる。患者の絶対数は増えており、患者の後遺症を可能な限り少なくし、QOLをより良好に保つことが患者個人にとっても、医療経済効果からも重要である²⁾。

エダラボンは既存の脳梗塞治療薬である血栓溶解薬、抗血栓薬と異なり、脳血管や神経細胞の障害因子であるラジカルを消去する新規メカニズムの脳保護薬であり、血管内皮細胞障害を抑え各種脳血管障害モデルにおいて遅発性神経細胞死、脳梗塞、脳浮腫、神経脱落症状を抑制する。臨床試験では脳梗塞急性期中核症状である神経症候、日常生活動作障害を改善し、機能予後においてプラセボとの間に有意な差を認めた。安全性に大きな問題はなく、脳梗塞急性期治療の選択肢を拡大し、その治療に貢献し得る薬剤と位置づけられる。

3. 特許状況

4. 外国における使用状況

本薬は平成13年2月現在、外国において使用されていない。

5. 一般的名称

(1) J A N

平成 年 月 日開催の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成6年10月3日付薬研第5号により通知された。

登録番号：6-3-1

J A N：メフェラベン meferaven

化学名：3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン

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

WHOの決定を受けてJ A N変更願を平成 年 月 日に提出し、平成9年5月23日付薬研第32号により既に通知された一般的名称などの変更として通知された。

登録番号：6-3-1

J A N：エダラボン edaravone

(2) 国際一般的名称（I N N）

I N N申請書は平成 年 月 日にWHOに受け取られたが、I N N事務局より「edaravone」の提案があり了承した。「edaravone」がProposed I N N：list74. WHO Drug Information, Vol. 9, No. 4, 1995に掲載され、引き続きRecommended I N N：list36. WHO Drug Information, Vol.10, No. 3, 1996に掲載された。

6. 同種同効品

同種同効品を表イー3に示した。作用機序が同一と考えられる薬剤はない。

参考文献

- 1) 清原裕, 藤島正敏. 脳血管障害の現状と将来 : 久山町研究から. 循環器科. 1997 ; 41 : 1-7.
- 2) 澤田徹. 脳循環・代謝改善薬を中心に. SBAと薬効評価. 日本公定書協会編. 薬事日報社. 1994 : 92-103.
- 3) 平井俊策. 梗塞の治療と予後 : 内科的治療. クリニカ. 1994 ; 21 : 463-469.
- 4) 篠原幸人. 急性期虚血性脳血管障害の病態と治療 : 超急性期の病態とそれに対する薬物療法の展望. 脳卒中. 1996 ; 18 : 522-528.
- 5) Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral vascular injury. Circ Res. 1985 ; 57 : 508-516.
- 6) Schmidley JW. Free radicals in cerebral nervous system ischemia. Stroke. 1990 ; 21 : 1086-1090.
- 7) Chan PH, Fishman RA, Longar S, Chen S, Yu A. Cellular and molecular effects of polyunsaturated fatty acids in brain ischemia and injury. Prog Brain Res. 1985 ; 63 : 227-235.
- 8) Barinaga M. Finding new drugs to treat stroke. Science. 1996 ; 272 : 664-666.
- 9) 亀山正邦. 脳血管障害改善薬の臨床評価ガイドラインについて. 医薬品研究. 1988 ; 19 : 1-10.
- 10) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988 ; 19 : 604-607.

表イ－３ 同種同効品一覧