

衛研発第 2167 号
平成 14 年 2 月 7 日

厚生労働省医薬局長 殿

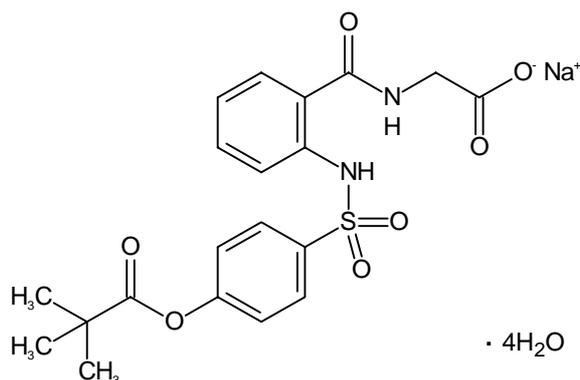
国立医薬品食品衛生研究所長
事務代理 長尾 拓

審査報告書

承認申請のあった別記の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下記のとおり報告する。

記

- [販売名] エラスポール
注射用エラスポール 100
シベレスタットナトリウム水和物「SFL」
- [一般名] シベレスタットナトリウム水和物
- [申請者名] 、 小野薬品工業株式会社
塩野フィネス株式会社
- [申請年月日] 、 平成 9 年 10 月 29 日
平成 10 年 10 月 20 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中にシベレスタットナトリウム水和物として 100 mg
含有する凍結乾燥注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 : C₂₀H₂₁N₂NaO₇S · 4H₂O

分子量 : 528.51

化学名 :

(日本名) *N*-[2-[4-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)フェニルスルホニルアミノ]ベンゾ
イル]アミノ酢酸ナトリウム 四水和物

(英名) Sodium *N*-[2-[4-(2,2-dimethylpropionyloxy)phenylsulfonylamino]benzoyl]
aminoacetate tetrahydrate

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 14 年 2 月 7 日

[販売名] エラスポール
 注射用エラスポール 100
 シベレスタットナトリウム水和物「SFL」

[一般名] シベレスタットナトリウム水和物

[申請者名] 、 小野薬品工業株式会社
 塩野フィネス株式会社

[申請年月日] 、 平成 9 年 10 月 29 日
 平成 10 年 10 月 20 日

[審査結果]

提出された資料から、全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害における本剤の使用に関して、その有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、第 Ⅲ 相比較試験で示されており、その妥当性については追加臨床試験で確認されたと考えるが、市販後に生存率に対する影響、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための臨床試験を実施する必要があると判断する。安全性については、市販後に更なる調査を実施する必要があるとあり、疾患の重篤性とその病態の推移も踏まえ、本剤を投与する際には、十分な注意喚起が必要であると考えられる。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会及び薬事分科会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

[用法・用量]

通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1 日量（シベレスタットナトリウム水和物として 4.8 mg/kg）を 250～500 ml の輸液で希釈し、24 時間（1 時間当たり 0.2 mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。投与期間は 14 日以内とする。

[承認条件]

1. 生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。

- 2 . 海外で実施中の ARDS Network に準拠した臨床試験の成績が得られしだい速やかに報告するとともに、再審査の申請資料として提出すること。

平成11年10月19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] エラスポール
注射用エラスポール100
シベレスタットナトリウム水和物「SFL」
- [一般名] シベレスタットナトリウム水和物
- [申請年月日] 、平成9年10月29日（製造承認申請）
平成10年10月20日（製造承認申請）
- [申請者] 、小野薬品工業株式会社
塩野フィネス株式会社
- [剤型・含量] 1バイアル中にシベレスタットナトリウム水和物として100mg含有する凍結乾燥注射剤
- [効能・効果] 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善
なお、全身性炎症反応症候群とは以下の項目のうち、2つ以上を満たすものを指す。
- ・体温 > 38 または < 36
 - ・心拍数 > 90 回/分
 - ・呼吸数 > 20 回/分または PaCO₂ < 32 mmHg
 - ・白血球数 > 12000/μl、< 4000μl または桿状球が 10%以上含まれる場合
- [用法・用量] 通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1日量（シベレスタットナトリウム水和物として4.8 mg/kg）を250～500 mlの輸液で希釈し、24時間（1時間当たり0.2 mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。

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. 起源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

重症感染症や過度の手術侵襲、外傷、熱傷、重症肺炎などによって引き起こされる全身性の炎症反応を全身性炎症反応症候群（Systemic Inflammatory Response Syndrome、SIRS）と総称するが、SIRSに続発して肺、肝、腎等の障害が合併し、多臓器障害に至り予後不良となる。SIRSに伴う肺障害は急激な低酸素血症を伴う急性肺障害であり、その治療にはステロイド剤の投与や水分管理、人工呼吸器による呼吸管理などが併せて行われているが、

* 「審査概要書（その1）」は、現在の「審査報告（1）」に相当するものである。

未だ肺障害を改善し肺機能を回復させる治療薬はない。

本薬は、小野薬品工業によって見出された好中球エラストーゼの選択的阻害剤であり、SIRS に伴う急性肺障害の改善を効能・効果として開発され、今般、小野薬品工業及び塩野フィネスにより製造承認申請がなされたものである。現在、「SIRS に伴う急性肺障害の改善」を効能・効果とする薬剤、並びに好中球エラストーゼの選択的阻害剤はない。また、本薬は、海外では開発されていない。

なお、申請時には、「特発性間質性肺炎の急性増悪に伴う急性肺障害」も効能・効果として申請されていたが、有用性の検証がなされていないとの判断から今回の申請からは取り下げられている。また、申請時には本薬の一般名はシレラstattナトリウム水和物で申請されていたが、その後シベレstattナトリウム水和物に変更されている。

審査センターでは、対象患者における現在の治療法について併用薬の使用状況及びその中での本薬の位置づけ、並びに本薬の臨床的有用性について資料 に記載させた。

ロ．物理化学的並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は を出発原料として合成され、本薬の構造は各種機器分析によって支持されている。

規格については、原薬に関しては含量、性状（外観、溶解性、融点（分解））、確認試験（紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、ナトリウム塩）、純度試験（溶状、重金属、類縁物質）、水分、定量法、標準品について、また、製剤に関しては含量、性状（外観、浸透圧比）確認試験（紫外吸収スペクトル、TLC）、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、重量偏差試験、不溶性異物、無菌試験、定量法について設定が行われている。

審査センターでは、原薬の合成法に関して、合成経路を図示し、再結晶溶媒の種類、混合比率等についても詳細に記述すること、また、原薬の類縁物質の規格値に関して、実測値に基づいて見直すことを指示し、適切に修正されたので、これらを了承した。さらに、製剤の類縁物質（ 体）の規格値を %以下と設定したことの妥当性や規格に を設定しないことの妥当性について回答を求めたところ、類縁物質については安定性試験及び安全性試験の結果から問題ないこと、また、 については本薬は

ためほとんど と考えられ、

評価が可能であり、本薬の品質は担保できるとの回答を得たため、これらを了承した。その他、性状、確認試験の赤外吸収スペクトル及び重金属の規格値に関して資料 の記載を整備させた。

ハ．安定性に関する資料

原薬については、苛酷試験、加速試験、長期保存試験が実施されている。その結果、高温（60 、3 箇月間）及び高温高湿条件（40 、75%RH、6 箇月間）では分解産物である 体のわずかな増加が認められたが、光に対しては安定であると考えられている。製剤に

については、苛酷試験、加速試験、長期保存試験が実施されている。苛酷試験では、60 において、分解生成物である 体の経時的な増加が認められた。光（1000ルクス白色蛍光灯、120万Lux・hr、25 ）に対して外観の変化（黄変）が認められた。加速試験（40 、75%RH、6箇月）では、分解生成物である 体のわずかな増加（ %以下）が認められたが、他の測定項目に変化は認められなかった。長期保存試験（25 、18箇月）では、いずれの測定項目においても変化は認められなかった。

本薬と各種輸液との配合変化試験の結果、カルシウムを含む輸液で溶解、希釈をする際には、本薬2mg/mL以上では沈殿が生じることがあり本薬1mg/mL以下で使用すべきであること、他の輸液で希釈する際にpHが5以下となる場合には結晶の析出が認められるので注意すべきであること、さらに、アミノ酸輸液との混注は避けることとされている。

審査センターでは、光に対する安定性に関して、原薬は安定であるのに対し、製剤では外観の変化（黄変）がみられることの原因について回答を求めたところ、原薬は

の過程で分解物が生成されている可能性があるとの回答を得た。申請者は追加試験を実施し、外観以外の項目についても測定を行い、この分解物の生成を確認し、さらに、この外観変化は で遮光を施すことにより防ぐことができ、本薬にはこの処置を施し、対処しているとの回答を得たため、これを了承し、製剤は遮光して保存する場合に有効期間を1年とする申請者の見解は妥当であると判断した。なお、長期保存試験は継続中である。

また、本薬の調製法や他剤との配合変化に関する情報整備を求めたところ、配合変化試験が実施され、その結果に基づいて資料 が整備された。さらに、添付文書（案）の用法・用量や使用上の注意の項へ情報を反映するとの回答を得たため、これを了承した。

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

急性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施され、概略の致死量は、ラット450mg/kg、イヌ150mg/kg以上であると判断されている。

亜急性毒性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実施され、それぞれの無毒性量は、ラット4週間投与では150mg/kg/日、イヌ2週間投与では30mg/kg/日、イヌ4週間投与では15mg/kg/日、イヌ4週間持続投与では30mg/kg/hr、ラット6ヶ月間投与では75mg/kg/日、イヌ6ヶ月間投与では30mg/kg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験における無毒性量は、ラット妊娠前及び妊娠初期投与並びに胎児器官形成期投与試験では75mg/kg/日、ウサギ胎児器官形成期投与試験では母動物7.5mg/kg/日、胎児30mg/kg/日、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では75mg/kg/日と推定されている。

依存性試験は、一般薬理作用及び一般毒性試験の結果から薬物依存性作用がないと推察されており実施されていない。

マウス、ラット及びモルモットを用いた抗原性試験において本薬には免疫原性及び誘発原性が認められないと推定されている。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウス小核試験が実施された。染色体異常試験において、染色体構造異常の発現率が増加したが、50%細胞増殖抑制を示す用量の変化であること、他の試験が陰性であること等から生体内で変異原性が発現する可能性は低いものと考えられている。

局所刺激性試験はウサギを用いて実施された。筋肉刺激では若干の刺激性が認められたものの眼粘膜及び皮膚一次刺激では刺激性は認められなかったため、本薬の局所刺激性は極めて弱いものと考えられている。

がん原性試験は、本薬は臨床的に長期投与されることはなく、また、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、及び変異原性試験の成績からがん原性が予測される所見が認められなかったとの理由から実施されていない。

不純物の毒性試験及びトキシコキネティクスについてはそれぞれ平成7年9月25日付薬審第877号及び平成8年7月2日付薬審第443号に基づき実施され、安全性の考察がなされている。

審査センターでは、本薬が臨床では静脈内持続投与であるが毒性試験では単回投与がほとんどであることについて、臨床での安全性の説明を求めたところ、臨床での投与量は、毒性試験での無毒性量を超えるものではないとの回答を得た。また、TKデータとADMEデータの比較によるヒトでの安全性の考察については、臨床での血漿中薬物濃度はラット、イヌのTKデータを超えるものではなく、申請用量の安全性に問題はないとの説明を受けた。さらに、イヌ4週間及び6ヶ月投与で見られた一般状態の変化と本薬の薬理作用である血圧降下作用との関係についての説明を求めたところ、血圧低下は心抑制によるものとは考え難く、血管拡張によるものと考えられるが詳細は不明であるとの説明を受け、これらの回答を了承した。

以上により審査センターでは、毒性の申請資料に関して、特段の問題は無いと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

本薬は *in vitro* において、各種動物由来のエラスターゼ活性を阻害し、ヒトエラスターゼによる天然基質エラスチンの分解に対する IC_{50} 値は $1.7 \mu M$ であった。また、全血系において、末梢血をオプソナイズドザイモザンで刺激した際の血漿中エラスターゼ活性の上昇を抑制し、そのヒト、イヌ及びハムスターにおける IC_{50} 値はそれぞれ、 $23 \mu M$ 、 $39 \mu M$ 、及び $15 \mu M$ であった。*Ex vivo* において、本薬 0.1 mg/kg/hr 以上の静脈内持続投与で、オプソナイズドザイモザン刺激によるハムスター血漿中エラスターゼ活性の上昇を抑制した。*In vivo* においては、本薬 10 mg/kg/hr 以上の静脈内持続投与は、ハムスターにエラスターゼを気管内投与して惹起される肺出血を抑制した。

培養ヒト肺動脈血管内皮細胞と好中球を用いた実験系においては、本薬の試験管内添加

は活性化好中球による肺血管内皮細胞傷害を抑制した。

各種実験的急性肺傷害モデル（エンドトキシン吸入惹起ハムスター肺傷害モデル、コブラ毒素静脈内投与惹起ハムスター急性肺傷害モデル、塩酸気管内投与惹起ハムスター誤嚥性肺傷害モデル、小腸虚血再灌流惹起イヌ急性肺傷害モデル）に対する作用の検討において、本薬の静脈内持続投与は、BALF 中肺傷害指標（炎症細胞浸潤、蛋白濃度及び出血）、肺血管透過性亢進（肺組織-血液中蛋白クリアランス、肺リンパ流量及びリンパ蛋白クリアランス）、PaO₂低下等の急性肺傷害に特徴的な病態を改善し、呼吸不全死の発現を抑制したと考えられている。なお、本薬の代謝物及び製剤に含まれる不純物は本薬の薬効に寄与する可能性は低いと考えられている。

本薬の作用メカニズムについては、本薬のエラスターゼ以外のプロテアーゼに対する阻害実験、培養ウシ肺動脈血管内皮細胞を用いた実験系におけるヒトエラスターゼの添加実験、エラスターゼの気管内投与実験等により、エラスターゼを選択的に阻害することにより肺傷害を抑制すると考えられている。

審査センターでは、本薬のエラスターゼ阻害活性は、用いる基質の種類や試験条件によってその活性強度に差が見られる理由について説明を求めたところ、合成基質を用いた実験系では、酵素反応速度論解析により、ヒト好中球エラスターゼに対する阻害様式及び阻害活性の定量的な評価を行っているが、天然基質としてエラスチンコンゴレッドを用いた実験系では、本薬が天然基質の分解を抑制するか否かの定性的な評価を行っていること、また、全血を用いた実験系では、本薬と血漿蛋白との結合並びにアルブミン、グロブリン、補体因子等のエラスターゼの天然基質が高濃度に含まれていることが影響しているとの説明がなされた。

効力を裏付ける試験で得られた成績と本薬の有効血中濃度との関係について説明を求めたところ、本薬は高い血漿蛋白結合率を示すこと、また、生体内にはエラスターゼに対する内因性基質が高濃度に存在することを考慮すると、全血を用いた実験系より得られたエラスターゼ阻害活性が本薬の有効血中濃度を反映していると考えられるとの説明がなされた。

イヌを用いた薬理試験における有効投与量が、臨床用量及びハムスター肺傷害モデルにおける有効投与量に比較して高用量を要した理由についての考察を求めたところ、薬物動態に種差が認められており、イヌでは本薬の総クリアランスが大きいためであるとの回答がなされた。

濃度の記載については、モル濃度表示と非結合型濃度を併記し概要の他の項との統一をはかること、また、本薬は 、投与溶液について記載するよう指示し、資料 が訂正された。

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、ハムスター及びヒトを用いて検討され

ている。

1. 動物における成績

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 0.1、1、10 及び 100 mg/kg、また、雄ラットに本薬 1 及び 5 mg/kg を急速静脈内投与した時、血漿中放射能及び未変化体の AUC の増加は用量比に比べ小さかったが、本薬の ^{14}C -標識体 0.1、1 及び 10 mg/kg/hr の 3 時間静脈内持続投与時及び本薬 1 及び 10 mg/kg/hr の 2 時間静脈内持続投与時の薬物動態は、この用量範囲内では線形性が認められた。

雄イヌに本薬を静脈内急速投与（1 及び 5mg/kg）した時、未変化体の AUC は用量比以上に増加したが、本薬を 2 時間静脈内持続投与（1 及び 10 mg/kg/hr）した時、投与終了直前の血漿中未変化体濃度はほぼ用量比に比例した増加であった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体を急速静脈内投与（1 mg/kg）した時、腎臓、肝臓、膀胱及び消化管とその内容物に多く分布したが、投与後 24 時間にはほとんどの臓器で検出限界以下となった。また、雄ラットへの本薬の ^{14}C -標識体 1 日 1 回 7 日間反復急速静脈内投与（1 mg/kg）した時の放射能分布特性、及び全身オートラジオグラフィによる放射能の組織分布による検討からも、特に残存及び蓄積を示す臓器は認められなかった。

妊娠 17 日目のラットに本薬の ^{14}C -標識体を急速静脈内投与（1 mg/kg）した時、投与後 30 分に放射能の胎盤及び胎児への移行が認められたが、胎児は投与後 4 時間で、胎盤は投与後 24 時間で検出限界以下となった。

本薬の血清タンパク結合率は、本薬濃度 20～40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で検討した時、ラット、イヌ、ハムスター、及びヒトでは 96.4～99.6%であった。60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上ではタンパク結合率は低下し、検討したいずれの種においてもタンパク結合の飽和が認められた。なお、本薬のヒト血清アルブミンの結合部位は bilirubin 結合部位と推定されている。

本薬の代謝物として、エステル結合が加水分解された M-1、及び M-1 のグルクロン酸及び硫酸抱合体がラットの血漿、尿及び胆汁中に認められた。雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体を急速静脈内投与（1mg/kg）後、未変化体の尿及び胆汁中への排泄はほとんど認められず、尿中に排泄された放射能の多くは M-1 であった。なお、ラットでは、尿中及び胆汁中の M-1 硫酸抱合体の割合は雄ラットで 3 倍程度高く、代謝における性差が認められた。ラット及びハムスターの肝臓ホモジネート中では速やかに加水分解されたことから、肝臓が主代謝臓器であると推定されている。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体を急速静脈内投与（1 mg/kg）した時、投与放射能は 24 時間までに雄ラットでは糞中 24.0%、尿中 73.1%、雌ラットでは糞中 8.2%、尿中 90.2% それぞれ排泄された。投与後 72 時間までの総排泄率はそれぞれ 99.4 及び 103.7%であった。また、雌雄ラットに 1 日 1 回 7 日間投与しても排泄動態は単回投与時と差はなかった。なお、胆汁排泄率には性差が認められた。また、胆汁中に排泄された放射能は再吸収されたが、その再吸収率は雄雌ラットでは同程度であった。

出産後 14 日目の授乳ラットに本薬の ^{14}C -標識体を急速静脈内投与（1 mg/kg）した時、

乳汁中放射能濃度は1時間後に最高になり、その血漿中放射能濃度に対する比は0.50であった。

2. ヒトにおける成績

静脈内持続投与試験：本薬を2時間静脈内持続投与（0.5及び1 mg/kg/hr）した時、未変化体の消失半減期は低用量群 390.9分、高用量群 350.7分、代謝物 M-1 の消失半減期はそれぞれ 293.3分、343.4分であった。また、未変化体と M-1 の血漿中濃度は用量に応じて増加した。反復投与試験（1回2時間の静脈内持続投与、0.5 mg/kg/hr、12時間間隔で5回投与）では、各回投与終了時点での未変化体及び M-1 の血漿中濃度は2回目以降一定となり定常状態に達した。最終回投与後の未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは単回投与と差はなく、反復投与による血中動態への影響は認められなかった。

M-1 の尿中排泄率は、本薬を2時間静脈内持続投与（0.5及び1 mg/kg/hr）後、48時間までそれぞれ 84.5%及び 87.4%であり、2用量間で一定であった。また、反復投与時、最終回投与後48時間までの全投与量に対する累積排泄率は単回投与の結果と一致し、反復投与による排泄動態への影響は認められなかった。

静脈内投与試験：本薬の 0.5 mg/kg/5 min 及び 1 mg/kg/5 min の用量で静脈内投与した時、未変化体の消失半減期はそれぞれ 220.9分、238.9分であった。反復投与試験（1 mg/kg/5 min、12時間間隔で5回）では、各回投与後12時間の血漿中未変化体濃度は2回目以降一定となり定常状態に達した。最終回投与後の未変化体の薬物動態パラメータは単回投与と差はなく、反復投与による血中動態への影響は認められなかった。また、静脈内投与において尿中への未変化体及び代謝物 M-1 の排泄を検討した結果、未変化体は検出限界以下であり、M-1のみ認められた。その排泄割合は、静脈内持続投与時と同程度であった。また、反復投与による排泄動態への影響は認められなかった。

以上の第 相試験の結果より2-コンパートメントモデルを用いて長時間持続投与時の血漿中濃度推移が予測されている。その結果、本薬を 0.2 mg/kg/hr で長時間持続投与した時の C_{ss} （定常濃度）は 12.9 $\mu\text{g/mL}$ （95%信頼区間：10.9～14.9 $\mu\text{g/mL}$ ）、 C_{ss} 95%Time（定常濃度の95%に到達する時間）は約18時間と予測されている。

患者における薬物動態については、前期第 相試験（重症感染症に伴う肺障害患者20例）、第 相一般臨床試験（SIRSに伴う肺障害患者10例）及び臨床薬理試験（SIRSに伴う肺障害患者8例）において検討されている。いずれの結果も、本薬の未変化体及び代謝物 M-1 の血漿中濃度は投与開始後24時間には定常に達しているものと推察されている。

第 相一般臨床試験 では、SIRSに伴う肺障害を有し、血液浄化法を必要とする患者5例を対象に薬物動態が検討され、血液浄化法を併用しても持続投与期間中は血漿中薬物濃度を維持できることが示された。

肝・腎障害患者における薬物動態は臨床試験時に検討され、血漿中未変化体濃度及び代謝物 M-1 濃度には肝・腎障害の影響がみられなかった。

3. 薬物相互作用

蛋白結合による薬物相互作用についてヒト血清を用いた *in vitro* 試験の結果、本薬とセフピラミドナトリウムを共存させると相互に蛋白結合の追い出しを引き起こすことが確認された。

審査センターでは、申請用法である 24 時間静脈内持続投与時の薬物動態の検討を行わずに、前期第 相以降の試験が実施されている点について説明を求めたところ、第 相試験で得られた血漿中薬物濃度推移について、コンパートメントモデルによる解析の結果、2 - コンパートメントモデルに適合すると判断されたため、得られた薬物動態パラメータを用いて申請用法・用量における血漿中薬物濃度のシミュレーションを実施し、定常状態に到達する時間及び定常状態薬物濃度を推定したとの回答がなされた。以上の薬物動態モデル決定までの検討内容の詳細、また、臨床試験で得られた実測値との検討について、資料に追加記載された。

臨床試験で認められた肝及び腎障害を有する症例における薬物動態について説明を求めたところ、本薬 3 用量 (0.1、0.2、0.3 mg/kg/hr) における血漿中薬物濃度を検討した結果、肝及び腎障害が血漿中未変化体及び代謝物 M-1 濃度に影響を与えることは少ないと推察される旨の回答がなされた。回答内容は、新たに「肝・腎障害合併症患者における血漿中薬物動態」として資料中に記載された。

ラットへの静脈内投与試験で認められた薬物動態における性差、高用量における非線形性について考察を求め、性差の原因は主代謝物 M-1 の硫酸抱合能の差であり、非線形性の原因は蛋白結合の飽和によると考えている旨の回答がなされた。ヒトでは硫酸抱合体が認められていないこと、また、臨床最大投与量における定常状態血漿濃度は、ヒトにおいて蛋白結合の飽和が予想される濃度より低いことから、臨床用量では薬物動態の非線形性は認められないと考えられるとの回答がなされた。

ヒトにおける代謝酵素に関する考察を求めたところ追加試験が実施され、本薬の代謝にはチトクローム P450 の関与はなく、主にカルボキシエステラーゼで加水分解されるとの回答がなされた。なお、追加試験結果は、新たに添付資料として提出され(ONO-5046・Na ヒト肝臓中の代謝酵素の特定) 資料中にも記載された。

本薬はヒト血漿蛋白との結合が高い薬物であることから、臨床での併用の可能性が高い薬物を用いた *in vitro* 系での蛋白結合実験の結果に関して考察を求めたところ、セフピラミドナトリウムとの共存で本薬の蛋白非結合型の割合が 4.3 倍上昇するが、本薬は低クリアランス薬物に分類されると考えられることから、定常状態非結合型濃度は影響を受けず、本薬の有効性及び安全性に蛋白結合における薬物相互作用が大きな影響を及ぼす可能性はないと考えられるとの説明がなされた。

ト．臨床試験に関する資料

国内臨床試験は、健康成人男子延べ 44 例、重症感染症に伴う肺障害患者 20 例、全身性炎症反応症候群（SIRS）に伴う肺障害患者延べ 477 例、特発性間質性肺炎（IIP）の急性増悪に伴う急性肺障害患者延べ 118 例を対象に実施された。

第 相試験は、本薬の忍容性及び薬物動態の検討を目的として健康成人男子延べ 44 例を対象に静脈内持続投与試験及び静脈内投与試験が行われた。静脈内持続投与試験については、単回投与試験は 1 時間当たり 0.5 及び 1.0 mg/kg を 2 時間静脈内持続投与、反復投与試験は 1 回 1 時間当たり 0.5 mg/kg を 2 時間、12 時間毎に 3 日間計 5 回静脈内持続投与で行われた。静脈内投与試験については、単回投与試験は 0.5 及び 1.0 mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与、反復投与試験は 1 回につき 1.0mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与し、12 時間毎に 3 日間計 5 回投与にて行われた。5 分間の静脈内投与による反復投与試験において 1 回目投与開始後 4 時間後に中等度の頭痛が 1 例で認められた。本症例は 2 回目以降の投与を中止したが、その他の自覚症状、他覚所見及び臨床検査値への影響を認めず、安全性に問題ないと判断されている。静脈内持続投与では 18 時間以上で定常状態に達することが推定され、また、短時間の投与方法としては、5 分間の静脈内投与が可能であるとされている。

前期第 相試験は重症感染症に伴う肺障害患者 20 例を対象に実施された。投与方法別に A～D の 4 群が設定された：A 群及び B 群は、それぞれ 0.1 mg/kg/hr 及び 0.2 mg/kg/hr の投与速度で 3 日間持続静注、C 群は 0.5 mg/kg を 5 分間かけて 1 日 2 回 3 日間静脈内間歇投与、D 群は 0.2 mg/kg/hr の投与速度で 7 日間持続静注、各群の症例数は A 群 5 例、B 群 5 例、C 群 3 例及び D 群 7 例であった。持続静注法での全般改善度の「改善」以上の症例は 13 例中 9 例であり、その内訳は A 群 4 例中 3 例、B 群 3 例中 1 例及び D 群 6 例中 5 例であった。副作用は、D 群の 1 例で軽度な代謝性アシドーシスが認められた。臨床検査値の異常変動は特に臨床上問題となる変動ではなかった。以上の結果、臨床上特に問題となる副作用は認められず、肺機能に対する有効性が示唆されるとされている。

後期第 相試験は SIRS に伴う肺障害患者 179 例を対象に、有効性、安全性及び至適投与量を検討するために、多施設二重盲検法により実施されている。投与方法は、1 時間当たりの投与量は 0.01 mg/kg、0.05 mg/kg、0.20 mg/kg の 3 用量（以下、それぞれ L 群、M 群、H 群と略す）とし、5 日間持続静注にて検討された。全般改善度（全般改善度採用症例数 168 例）は「中等度改善」以上の改善率で、L 群 42.1%（24/57 例）、M 群 46.6%（27/58 例）及び H 群 54.7%（29/53 例）であり、用量依存性は認められなかった。背景別全般改善度では、投与前の障害臓器数が「肺を含め 3 臓器以下」の症例の改善率、及び投与前のエラスターゼ値が 601 ng/ml 以上の症例の改善率はいずれも用量依存性が認められた。肺障害スコア及び肺機能検査所見では、「3 臓器以下」の症例において群内比較で 4 項目肺障害スコア、呼気終末陽圧（PEEP）、 PaO_2/FiO_2 （動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度）及び A-aD_{O2}（肺泡気動脈血酸素分圧較差）が、投与前に比較して、H 群で有意に改善した。また、工

ラスターゼ値が 601 ng/ml 以上の症例において 3 項目肺障害スコア、 $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ 、胸部 X 線所見スコア及び F_iO_2 が、投与前に比較して、H 群で有意に改善した。投与開始から 30 日間の生存率には用量依存性は認められなかったが、呼吸不全のみを死因とした死亡率は H 群が最も低く、用量依存性が認められた。副作用発現率には用量依存性は認められなかった。副作用は肝機能異常、好酸球増加、貧血が認められたが、重篤な副作用はなかった。以上の結果、本薬は SIRS に伴う肺障害患者の中でも、投与前の障害臓器数が肺を含め 3 臓器以下の症例や投与前のエラスターゼ値が高値の症例において、用量に依存した肺機能の改善効果が見られた。また、本薬の投与量は 1 時間当たり 0.20 mg/kg が至適であると結論されている。

第 相試験は二重盲検比較試験 1 試験と一般臨床試験 3 試験が実施されている。

二重盲検比較試験は、SIRS に伴う肺障害患者 230 例を対象に、有効性、安全性及び有用性の検討を目的として、低用量群を対照として、多施設二重盲検試験により実施された。1 時間当たりの投与量は 0.20 mg/kg 及び 0.004 mg/kg の 2 用量（以下、それぞれ H 群、L 群と略す）とし、14 日間静脈内持続投与した。全般改善度（全般改善度採用症例数 221 例）は「中等度改善」以上が H 群 71.7%（81/113 例）、L 群 55.6%（60/108 例）で、H 群が L 群に比較して有意に優れていた。肺機能検査所見及び肺障害スコアのうち、3 項目及び 4 項目肺障害スコア、PEEP、胸部 X 線所見スコア、 F_iO_2 、 A-aDO_2 で、H 群が L 群と比較して有意に優れていた。肺障害スコアが 0 点に改善し、正常域に回復した症例の割合は、H 群が L 群に比較して有意に優れていた。人工呼吸器の離脱率の推移は投与開始から 30 日間で両群間に有意差はなかったが、投与開始から 15 日間で比較した場合は H 群が L 群に比し有意に優れていた。集中治療室からの退出率の推移は投与開始から 30 日間で H 群が L 群に比較して有意に優れ、H 群は 16.5 日後、L 群は 29 日後にそれぞれ 50% の症例が集中治療室から退出した。SIRS 状態の寛解率の推移は投与開始から 30 日間で H 群が L 群に比較して有意に優れていた。副作用発現率（総括安全度採用症例数 222 例）は H 群 18.6%（21/113 例）、L 群 31.2%（34/109 例）で、L 群が H 群に比較して有意に高かった。高度と判定された副作用は、H 群で多尿及び血小板数増多各 1 例、L 群では紅皮症・下痢と白血球数減少・分葉核減少を認めた 1 例と尿蛋白増加 1 例であった。以上の結果、本薬は SIRS に伴う肺障害に対し、肺機能の改善効果を示し、集中治療室の滞在期間及び SIRS 状態の期間を短縮し、また、肺障害スコアを 0 点に改善し、正常域に回復させた患者の割合が多かったことから、新規の急性肺障害の治療薬になることが示されたと申請者は主張している。

一般臨床試験として、SIRS に伴う肺障害患者を対象に 3 試験が実施されている。

一般臨床試験（症例数 45 例）は、肺機能の改善効果とともに血漿中エラスターゼ値、炎症性サイトカインの推移（TNF、IL-8）、肺結合組織の分解に対する影響等を検討する目的で実施されている。投与方法は、0.20 mg/kg/hr、14 日間持続静注で実施されている。全般改善度（全般改善度採用症例数 44 例）は改善率（「中等度改善」以上）で、79.5%（35/44 例）であった。終了時の肺機能改善度は改善率で、81.8%（36/44 例）であった。IL-8 及

び結合組織の分解の指標である 7S コラーゲンは「中等度改善」以上の症例、「人工呼吸器離脱」の症例、生存例で、いずれも改善していた。以上のことから、本薬の肺機能改善効果は炎症性サイトカインの産生及び肺の結合組織の分解抑制を経た肺血管透過性の抑制によるものであると推察されている。

一般臨床試験（5例）は、SIRS 患者で最近繁用されてきた血液浄化法と本剤との併用療法下での血漿中未変化体濃度の推移を検討する目的で実施されている。投与方法は 0.20 mg/kg/hr、14 日間持続静注とされた。PMMA 膜からなるヘモフィルタを用いた持続的血液ろ過透析（CHDF）により本剤の血漿中濃度の変動は小さく、CHDF を必要とする SIRS に続発する肺障害患者に対しても本薬は使用可能であると推察されている。

上記臨床試験の他に、至適投与量として設定された 0.20 mg/kg/hr 以上の用量での有効性、安全性及び血漿中未変化体濃度の推移を検討する目的で一般臨床試験、また、エラストラーゼ、炎症性サイトカイン及び結合組織の分解に対する影響を気管支肺胞洗浄液（BALF）及び血漿を用いて検討することを目的で臨床薬理試験が実施されている。

なお、当初の製造承認申請時には、効能・効果として「特発性間質性急性肺炎（IIP）の急性増悪に伴う急性肺障害の改善」も申請されていたが、十分に有用性の検証がなされていないとの申請者の判断から、今回の申請の効能・効果からは削除されている。なお、資料 には、IIP の急性増悪に伴う急性肺障害の改善に関する臨床試験成績（第 相試験及び第 相試験）の概略が参考資料として提出されている。

審査センターでは以下のような審査を主として実施した。

[全般的事項]

1) 本薬は SIRS 患者の生存率向上に寄与しない可能性が高い

後期第 相試験（SIRS に伴う肺障害）() ; 公表文献 臨床医薬 14 巻 2 号特集 p263(71)-288(96)、1998) では投与開始から 30 日間の生存率（なお、投与期間は 5 日間）に 3 群間で差が無く（L 群 61.4%(35/57)、M 群 65.5% (38/58)、H 群 66.0% (35/53)）、さらに第 相二重盲検比較試験（SIRS に伴う肺障害）() ; 公表文献 臨床医薬 14 巻 2 号特集 p289(97)-p318(126)、1998) でも投与開始から 30 日間の生存率（なお、投与期間は 14 日間）に 2 群間で有意差が無かった（一般化 Wilcoxon 検定 $p=0.1913$ ）ことから、審査センターは本薬の臨床的有用性について尋ねた。

申請者は層別解析により、後期第 相試験（SIRS に伴う肺障害）において「呼吸不全のみを死因とした死亡率」で用量依存性が認められたこと（Cochrane-Armitage 傾向検定 $p=0.0483$ ）、第 相比較試験（SIRS に伴う肺障害）では「急性呼吸不全による死亡率」が 29 日後で L 群 7.4% (8/108 例)、H 群 3.5% (4/113 例) と H 群の死亡率が低かったこと、並びに SIRS 状態の早期寛解と集中治療室からの早期退室が本薬投与により可能となっていることを主張した。しかし、審査センターは、たとえ一時的にでも肺機能を改善させる可能性を本薬が持っていたとしても、投与開始から 30 日間の生存率の推移に何ら効果をも

たらししていないため、本薬の臨床的有用性は見出せ得ないと判断した。この判断の妥当性につき、調査会においてご検討をいただきたい。

2) 「特発性間質性肺炎 (IIP) の急性増悪」を審査の過程で申請効能から外された経緯

申請当初、効能・効果に「IIP の急性増悪」が含まれていた。審査センターは初回面談審査会において、第 相試験 (; 公表文献 臨床医薬 14 巻 2 号特集 p397(205)-420(228), 1998) では、主要評価項目である全般改善度について用量依存性がなかったこと (Cochrane-Armitage 傾向検定 $p=0.0993$) (総登録症例数 84 例; 全般改善度採用症例数 77 例; 全般改善度が「中等度改善」以上と判定された症例の割合はプラセボ (P) 群で 37% (10/27 例) 0.05 mg/kg/hr (L) 群で 48% (12/25 例) 0.20 mg/kg/hr (H) 群で 56% (14/25 例) であった) 本第 相試験に登録された患者の 3 ヶ月生存率 (投与開始から 90 日) において 3 群間に有意差がみとめられなかったこと (3 ヶ月生存率は P 群 42% (11/26 例) L 群 58% (14/24 例) H 群で 52% (13/25 例) であった) さらに第 相一般臨床試験 (; 公表論文 臨床医薬 14 巻 2 号特集 p421(229)-446(254), 1998) では第 相試験の最高用量である 0.20 mg/kg/hr が投与量として採用され、第 相試験と同様の症例選択基準で試験が実施されていたにもかかわらず、プライマリーエンドポイントである全般改善度について「中等度以上」と判定された症例の割合が 26% (7/27 例) (投与総数 34 例; 全般改善度採用症例数 27 例) 3 ヶ月生存率が 33% (9/27 例) となり第 相試験の P 群と同様な結果しか得られていなかったことから、「IIP の急性増悪」を効能・効果に含めることの妥当性を申請者に尋ねた。申請者は「IIP の急性増悪」については十分な本薬の有用性の検証がなされていないとの判断を行い、申請効能より「IIP の急性増悪」を削除するとの回答をし、これを審査センターは了承した。

3) その他

後期第 相試験 (SIRS に伴う肺障害) では人工呼吸器からの離脱率において用量依存性はみとめられず (Cochrane-Armitage 傾向検定 $p=0.4919$) また第 相比較試験 (SIRS に伴う肺障害) においても人工呼吸器からの離脱率の推移は投与開始から 30 日間で 2 群間に統計学的な有意差はみとめられていない (一般化 Wilcoxon 検定 $p=0.0636$) と述べられているが、これら試験のプロトコールには人工呼吸器離脱の統一基準の設定がなされていなかったことから、人工呼吸器の離脱基準に施設間差は存在しなかったのかを尋ねたところ、申請者は両試験について各実施医療機関の人工呼吸器離脱基準に関する調査を実施した。その結果、いずれの試験においても「 $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ が 225 以上」、「PEEP が 1 ~ 5 cm H_2O 以下」、「胸部 X 線所見で陰影の消失または経日的な陰影の低下」の 3 項目を全て満たせば人工呼吸器から離脱させるとした施設が約 8 割であったと回答している。しかしながら離脱基準を満たした後に行なわれるウィーニングの方法及び所要期間については調査されておらず、人工呼吸器離脱率への施設間差の影響の厳密な検討はできていないと審査センターは判断している。なお、後期第 相試験 (SIRS に伴う肺障害) については「上記 3 項目を全て満たすこと」を離脱基準としている施設に限り用量依存性の検討がなされたが、離脱基準

を考慮していない資料 中の解析結果との相違はなかった。

第 相二重盲検比較試験 (SIRS に伴う肺障害) において集中治療室 (ICU) からの退出率の推移のデータから本薬投与の臨床的有用性を申請者が主張した為、ICU からの退出基準に施設間差が存在したり、病床稼働率が結果に影響していないか尋ねた。申請者は「退出基準」と「ICU における病床稼働率」について追加調査を行い、「退出基準」については人工呼吸器からの離脱を退出基準としていた施設が 85% (51/60 施設) と最多であり、離脱を退出基準としていなかった 9 施設では退出率の推移に L 群と H 群に差を認めなかったが、離脱を退出基準としていた施設での退出率の推移は H 群で統計学的に有意に良好であったことから、退出基準の施設間差は ICU からの退出率の推移に影響していないと考えるとの回答をすると共に、本試験実施時期の ICU における病床稼働率を調査した結果、L 群と H 群で稼働率は均等に分布しており、ICU からの退出に稼働率も影響していないと考えるとの回答を行った。

本薬の薬理作用をモニターするのに最適であると考えられるエラスターゼ活性 (全血活性化好中球エラスターゼ活性) は第 相試験でのみ測定されており、前期第 相試験以降ではエラスターゼ値 (エラスターゼ・ α_1 アンチトリプシン複合体量) のみ測定され、エラスターゼ活性が測定しなかった理由を尋ねたところ、SIRS は救急の重症病態であり、患者の生命維持、救急状況からの離脱が優先される状況下であり、多忙な医療現場で患者から全血を採取し、好中球の活性化剤を添加して行う煩雑な測定法では実施不可能と申請者は判断し、患者を対象とする前期第 相試験以降のエラスターゼ活性測定の実施を断念し、健常人と比較して肺障害患者で高値を示すことが報告されていた (Chest 102:129-134, 1992) エラスターゼ値を測定したと回答した。審査センターはエラスターゼ活性の変化が本薬の用量設定試験で明らかにされていないことが、本薬の至適用量並びに至適投与期間の判断ができない要因のひとつとなっており、エラスターゼ値を敢えて測定した意義も不明確であると考えている。

また、資料 において、本薬に係る臨床試験で発生した死亡事例の記載が不十分であったため、詳細な内容の記述に変更させた。

申請者は、第 相二重盲検比較試験 (SIRS に伴う肺障害) のプロトコール立案時は有意水準を両側 5% としていたが、後期第 相試験 (SIRS に伴う肺障害) における「肺を含めた臓器障害数」が 3 臓器以下の症例において全般改善度に用量反応性が認められたことをもって、片側 5% を採用した。審査センターとしては、有意水準の変更が決定されたのはキーオープン前の症例検討会時であることから、有意水準の変更手続きそのものには形式上問題はないと判断した。しかし、参考として提示された有意水準を両側 5% とした場合の結果を確認したところ、全般改善度では片側 5% の場合と両側 5% の場合とで結論に差は認められなかったが、全般改善度と共に主要評価項目の一つとしている「肺機能改善度」では両側 5% にすると有意差が無くなり、結果に齟齬が生じていた。第 相比較試験の例数設計は後期第 相試験の結果をもとに両側で行われていたことを考えあわせると、審査

センターとしては両側検定を片側検定に変えたことは不適切であったと判断している。

[第 相試験]

面接審査会において、第 相試験において対象となった健康成人男子は、全て申請者の社内（研究所員及び開発部員）よりボランティアとして募集された者のうち、健康診断等の結果にもとづき試験責任医師が選定したものであったことが判明した。そこで、審査センターは複数回参加した社内ボランティアの試験間隔について社内規定を踏まえてその妥当性を尋ねた。申請者は、試験当時の社内規定

では

とあり、同一治験薬の試験で

複数回参加する場合の規定はなかったため、治験薬の薬物動態（半減期は第 1 相が約 2 時間、第 2 相が約 3 時間で、投与 24 時間後の尿中排泄率が約 80%であったことから、1 週間以上の試験間隔であれば、本薬が残存している可能性はないと判断）や抗原性試験の成績から、投与間隔（最短 33 日、最長 149 日）に問題はないと判断していたとの回答を行い、これを了承した。

[前期第 相試験（重症感染症に伴う肺障害）]

本試験では 0.5 mg/kg 5 分間静注、12 時間毎、計 6 回投与（3 日間）の用法・用量群（C 群）には 3 例の登録がなされ投与を受けているが、しかしこのうち 2 例は症例選択条件のひとつに「血液ガス分析または胸部 X 線所見にて肺機能障害を認める」という項目があるにもかかわらず、投与前の肺障害が認められなかったことから有効性の評価には採用されず、5 分間静注投与の有効性評価はなされないまま試験は終了していた。最終的に申請者は「治療効果を得るためには持続的に静脈内投与すべきか、短時間の投与で十分か不明であったが、以後の臨床試験は 24 時間 / 日の持続投与方法を選択した」と資料概要中にも述べている通り、以降の試験を漫然と持続点滴静注で実施している。一方、本試験では 4 用量群への割付けはランダム化されておらず、A~C 群へは登録順に割り付けることとなっていた。すなわち A~C 群（3 日間静脈内投与；各群 6 例の症例集積を予定）において安全性上の問題がないことを確認した上で、D 群（0.2 mg/kg/hr 7 日間持続静注）への割り付けを 20 例の症例集積を目標に実施することとなっていた。しかし実際には、安全性について必要な情報が得られたとの判断のもと、A 群 5 例、B 群 5 例、C 群 3 例、D 群 7 例（なお、C 群に割付けられるべき 1 例が誤って B 群に割り付けられている）の集積で前期第 相試験を打ち切り、後期第 相試験へと移行していた。審査センターは、5 分間静注投与の評価を十分に実施することなく 24 時間持続静注投与を以降の臨床試験で採用したり、安全性について必要な情報が得られたとして前期第 相試験を打ち切ったにもかかわらず、後期第 相試験（SIRS に伴う肺障害）では投与期間を短縮して 5 日間にするなど、申請者の用法・用量設定のプロセスには一貫性が無く、用法・用量の設定が適切なものとは言えないと判断している。

また、本試験では 0.1 mg/kg/hr あるいは 0.2 mg/kg/hr の 3 日間持続静注、さらには

0.2 mg/kg/hr、7日間持続静注という第 相試験では検討されていなかった用法が採用されていた為、その設定理由を尋ねた。申請者は下記のような回答を行った。第 相試験において健常人ボランティアを対象に 24 時間持続静注による試験を実施することが困難であったため、第 相試験の血漿中未変化体濃度の推移から 2-コンパートメントモデルを用いたシミュレーションにより予測される 24 時間持続静注の速度論的パラメータを算定した。その結果、0.2 mg/kg/hr を長時間持続して投与した場合の血漿中未変化体濃度は約 18 時間で定常状態となり、定常濃度 (C_{ss}) は 12.9 µg/ml (95%信頼区間: 10.9~14.9 µg/ml) と予測された。この濃度は *in vitro* のヒト全血系エラスターゼ阻害作用の IC₅₀ 値 (23 ± 3 µM、約 10 µg/ml) に達しており、有効性が期待できる用量であると判断した。そこで、重症感染症に伴う肺障害に対しての有効性を探索的に検討するために 0.2 mg/kg/hr とその半量である 0.1 mg/kg/hr を設定した。術後の肺障害患者では術後 3~5 日間でエラスターゼ値が高いという報告 (Biotherapy (日本 BRM 学会誌) 7: 736-738, 1993) があり、またプロスタグランジン E₁ を急性呼吸促迫症候群の患者を対象に投与していた臨床試験では 7 日間投与で評価が実施されていたこと (Chest, 96: 114-119, 1989.) より、投与日数を 5~7 日間と考えた上で、世話人会で投与日数について更に検討、第 相試験では 3 日間投与の検討がなされていたことから、まず 3 日間投与の検討を行い、その安全性に特に問題がないことと血漿中未変化体濃度が定常状態に達していることを確認した後、0.2 mg/kg/hr の 7 日間持続静注投与を行った。また、安全性については、0.2 mg/kg/hr 持続静注した時の C_{ss} は 12.9 µg/ml (95%信頼区間: 10.9~14.9 µg/ml) と予想され、第 相試験で安全性が確認されている 1.0 mg/kg/hr を 2 時間投与した時の投与開始 2 時間後の平均血漿中未変化体濃度が 28.9 µg/ml であったことから 24 時間持続静注の安全性には問題ないと考え、さらに本薬の一般薬理試験において血流低下作用発現時の血漿中未変化体濃度は約 36 µg/ml と推定され、0.2 mg/kg/hr を投与した時の予測 C_{ss} と比較して約 3 倍の差があることから安全性上問題ないと判断した。

[後期第 相試験 (SIRS に伴う肺障害)] (5 日間投与)

後期第 相試験における用量の設定根拠が不明確であったので尋ねたところ、以下のような回答が得られた。

後期第 相試験における用量設定は有効性薬理実験における血漿中未変化体濃度とヒトにおける持続静注時の血漿中未変化体濃度をもとに設定した。その詳細は:

1) 以下に示すモルモット、ウサギ、ハムスターの 3 種の動物を用いた肺傷害モデルで有効性薬理実験を行った結果、動物では 1~10 mg/kg/hr 投与で有効性を示すと推察した。モルモットエンドトキシン誘発肺傷害モデルでは本薬 0.3、1、3 mg/kg/hr の 3 用量で検討した結果、1、3 mg/kg/hr で有効性が認められたこと。ウサギ phorbol myristate acetate (PMA) 誘発肺傷害モデルでは本薬 3、10、30 mg/kg/hr の 3 用量で検討した結果、10、30 mg/kg/hr で有効性が認められたこと (「家兎 PMA 惹起肺障害に対する ONO-5046 (infusion) の有効性」)。ハムスターエンドトキシン誘発肺傷害モデ

ルでは本薬 0.1、0.3、1、3 mg/kg/hr の 4 用量で検討した結果、1、3 mg/kg/hr で有効性が認められたこと（「エンドトキシン惹起ハムスター急性肺障害モデルに対する ONO-5046・Na 静脈内持続注入の有効性の検討」）（なお、上記 と は、申請資料として提出されていない。）

2) 本薬の血漿中未変化体濃度はラットでは 1、10 mg/kg/hr 2 時間静注投与の単回投与終了時点でそれぞれ 2.29、22.05 µg/ml、イヌでは 1、10 mg/kg/hr 2 時間静注投与の単回投与終了時点でそれぞれ 1.14、13.24 µg/ml であったことから、各種動物の有効血漿中未変化体濃度は 1~20 µg/ml と推察した。

3) *in vitro* における本薬のヒトと動物の好中球エラスターゼ阻害作用は、ヒトの K_i 値が 46 nM、動物の K_i 値が 8~125 nM の範囲であり、ヒトの K_i 値に対する動物の K_i 値の比は 0.17~2.7 倍であった。また阻害様式はいずれも拮抗型であり、本薬の種特異性は低いと考えられ、ヒトにおける有効血漿中未変化体濃度は 1~20 µg/ml と推察した。

4) 24 時間持続静注における速度論的パラメータは第 相試験の血漿中未変化体濃度の推移から 2-コンパートメントモデルを用いたシミュレーションにより算定した。その結果、0.2 mg/kg/hr を長時間持続投与したときの血漿中未変化体濃度は約 18 時間で定常状態となり、定常濃度 (C_{ss}) は 12.9 µg/ml (95%信頼区間: 10.9~14.9 µg/ml) と予測された。また、前期第 相試験での 0.2 mg/kg/hr の 7 日間静脈内持続投与における血漿中未変化体濃度は投与開始 24 時間後より定常状態となり、約 10 µg/ml であった。これらのデータをもとに後期第 相試験の 3 用量の血漿中未変化体濃度は投与開始 24 時間後で定常状態となり、0.01 mg/kg/hr 投与で 0.5 µg/ml、0.05 mg/kg/hr 投与で 2.5 µg/ml、0.2 mg/kg/hr 投与で 10 µg/ml と推定した。

以上のことから、本薬が有効性を示す用量として 0.05、0.2 mg/kg/hr を設定し、それぞれ M 群、H 群とした。また L 群は M 群の 1/5 量の 0.01 mg/kg/hr とし、十分な有効性を示さない用量として設定した。

審査センターは、以上の説明をもってしても、本用量設定試験において L 群としてプラセボ群を設定せず、0.01 mg/kg/hr を最低用量として設定したことの妥当性は不明確であり、また結果的に本薬の至適用量が不明となった要因のひとつがこの用量設定にあったと判断している。

本試験及び第 相二重盲検比較試験（ ; 公表文献 臨床医薬 14 巻 2 号 特集 p289(97)-p318(126)、1998）、一般臨床試験（ ; 公表論文はいずれも前述の臨床医薬特集号に掲載）において使用された「肺障害スコア」の評価において、判定に施設間差が生じている可能性はないか尋ねたところ、本スコアは肺障害の重症度を客観的に評価することを目的に国際的に提唱されているスコア表（Am Rev Respir Dis 138:720-723、1988）を、本邦の実情に合わせて呼気終末陽圧（PEEP）の区切り方を変更して作成したものであり、スコアを構成する評価項目 4 つのうち 3 つ（PEEP、

動脈血酸素分圧・吸入気酸素濃度比 ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$)、肺コンプライアンス) は肺機能検査測定値にもとづいて判定されるものであり、残りの1つ(胸部X線所見)も胸部X写真を4分割して区分し、その区分内それぞれの異常の有無のみ(異常の内容/程度は不問)を判定して評価するものであることから、施設間差は生じにくいものであるとの回答を申請者より得て、これを了承した。

L群に割り付けられた症例(40才女 基礎疾患は熱傷)において、 γ -GTP(施設正常範囲: 11~50 IU/l)は投与前の56 IU/lから、試験薬剤の投与5日後に255 IU/l、試験薬剤投与終了から7日後に214 IU/l、14日後に54 IU/l、21日後に34 IU/lと推移し、正常値に復した。ALP(施設正常範囲: 88~255 IU/l)は投与前の222 IU/lから、試験薬剤の投与5日後に664 IU/l、試験薬剤投与終了から7日後に570 IU/l、14日後に208 IU/l、21日後に187 IU/lと推移し、正常値に復した。総ビリルビン(施設正常範囲: ~1.0 mg/dl)は投与前未測定であり、投与1日後から試験薬剤投与終了21日後まで正常値であった。当該担当医師は試験薬剤投与終了時点で、その他の肝機能パラメータ(GOT, GPT, LDH, T-bil)は異常変動がみられなかったことから、本薬による肝障害ではないと判断し、ICUを退出させ、 γ -GTP、ALPが正常に戻ったことを確認しないまま、概括安全度は「安全である」とし、申請者もそれを採用していた。そこで、追跡調査を実施させ上記のような胆道系酵素の正常化を確認させた。その結果、本症例は併用薬としてプロアクト、ドイル、ガスター、ピソルボンが使用されていることから、これら薬剤に起因する肝機能障害の可能性は十分想定できるが、追跡調査がなされていない段階で概括安全度を「安全である」と判断している申請者の治験における安全性情報の取扱には問題があったと審査センターは判断している。また第 相比較試験及び一般臨床試験の肝機能パラメータの動きを見てみると、GPT、 γ -GTP、ALPの上昇傾向が目立つように見え、本薬には肝障害特に胆道系への障害をもたらす可能性があるのではないかと審査センターは考えている。

併用療法に使用されている副腎皮質ホルモン製剤が結果に影響していないか尋ねたところ、本薬投与期間中(5日間)に併用された種々副腎皮質ホルモン製剤の「併用の有無」、「併用総量(プレドニン換算)」、「1日平均使用量(プレドニン換算)」、「併用期間」の分布に3群間に偏りはなく、副腎皮質ホルモン製剤の併用が結果に影響を与えていないとの回答を得て、これを了承した。なお、この副腎皮質ホルモン製剤のデータは資料中に記載させた。

[第 相二重盲検比較試験(SIRSに伴う肺障害)](14日間投与)

持続静注期間を14日間と設定した根拠が不明確であったので、説明を求めたところ、第 相二重盲検比較試験の投与期間は後期第 相試験(SIRSに伴う肺障害)のH群の3臓器障害以下の患者での肺障害スコアの推移、ICUでの治療期間、人工呼吸器の装着期間、SIRS状態の期間を考慮して設定したとの回答を得た。すなわち、後期第 相試験(SIRSに伴う肺障害)は5日間投与で実施しており、3項目肺障害スコアの投与前からの推移を、スコアが直線的に推移すると仮定して検討した場合、スコアが正常域に回復するのに要する投

与日数は 14 日前後と推察、また後期第 相試験 (SIRS に伴う肺障害) の H 群の 3 臓器障害以下の患者において、生存例における人工呼吸器の平均装着期間は 15.1 ± 10.7 日、SIRS 状態の持続期間は 16.8 ± 12.0 日であったことから 2 週間程度の投与期間が第 相二重盲検比較試験では必要と判断したとのことであった。

しかし、審査センターはこの投与期間の設定は「3 臓器障害以下の患者のうちの H 群」という後期第 相試験のごく一部の患者データにもとづきなされており、そもそも後期第 相試験において主要評価項目である全般改善度では用量依存性を確認できなかった中で、強引に次相 (第 相二重盲検比較試験) における投与量・投与期間を設定したことは計画の進行に無理があったものと判断している。

プラセボ群との比較試験とせず、低用量群 (0.004 mg/kg/h) との比較とすることに至った経緯を説明すると共に、後期第 相試験の最低用量 (SIRS に伴う肺障害) である 0.01 mg/kg/h よりも少ない用量を採用した理由も説明するように求めたところ、下記のような回答がなされた。対照薬剤の決定に際して、本疾患に適応を有する薬剤が存在しないことから、プラセボを用いることを考えた。また、有効性は明らかでないが、エラスターゼ阻害作用があると言われるウリナスタチンが本疾患に経験的に使用される場合があることより、ウリナスタチンを併用禁止とするプロトコルを立案した。このプロトコルを世話人会で検討した結果、本疾患は救命が最優先される重篤な疾患であり、ウリナスタチンを併用禁止としプラセボを用いることには倫理的に問題があることが指摘された。そこで、このように適当な対照薬がなく、また、プラセボを用いることが困難な場合には、低用量群との比較を行い優越性を検証する必要があると考えた。低用量の設定は以下のような根拠で行った：ウリナスタチンの臨床投与量は 30 万単位/日であり、この量でのウリナスタチンの血漿中濃度は 50~150 単位/ml と報告されている (臨床と研究 62 : 626-630, 1985)。一方、*in vitro* でウリナスタチンがエラスターゼを 50% 阻害する濃度は 1675 単位/ml と報告されている (日薬理誌 81 : 235-244, 1983)。本薬がエラスターゼを 50% 阻害する濃度は $7.0 \mu\text{M}$ であり (Biochem. Biophys. Res. Comm., 177 : 814-820, 1991) ウリナスタチン 1675 単位/ml は本薬の $7.0 \mu\text{M}$ ($3 \mu\text{g/ml}$) に相当すると考えられる。ウリナスタチンの臨床投与量における血漿中のウリナスタチンの未変化体濃度から本薬の相当量は $0.1 \sim 0.3 \mu\text{g/ml}$ ($3 \mu\text{g/ml} / 1675 \text{ 単位/ml} \times (50 \sim 150 \text{ 単位/ml}) = 0.1 \sim 0.3 \mu\text{g/ml}$) と算定される。本薬の血漿中未変化体濃度が $0.2 \mu\text{g/ml}$ に相当する 1 時間当たり 0.004 mg/kg を算定し、低用量群として設定した。この用量は後期第 相試験の 1 時間当たり 0.01 mg/kg の $1/2.5$ となった。

併用薬の使用状況について、薬剤の種類、併用期間などが結果に影響していないか尋ねたところ、併用薬については、抗菌剤、血液製剤、昇圧剤、潰瘍治療剤、利尿剤、蛋白分解酵素阻害剤、ステロイド剤 (副腎皮質ホルモン製剤) 等に分類した解析が提示された。使用状況については低用量群と高用量 (至適用量) 群とに差はなく、併用期間ではステロイド剤に関してはほぼ同様、その他の薬剤については高用量群においてわずかに併用期間

が短い状況であった。これらのサブグループ解析の結果から、申請者は併用薬剤の種類及びそれらの併用期間は結果に影響しなかったと回答した。併用状況は割付時の情報ではないため、治療効果と関連して高用量群で併用期間が短かったのか、群間で患者の予後因子に偏りが有った為なのか、いずれであるのかを明確に区別をすることは不可能である。しかし、本試験がランダム化二重盲検試験であること、また、高用量群で併用薬使用が多い、あるいは、併用期間が長い状況にはないことから、審査センターは、結果の解釈に大きな影響を与えることは無いであろうと判断した。

併用療法に使用されている副腎皮質ホルモン製剤が結果に影響していないか尋ねたところ、本薬投与期間中（14日間）に併用された種々副腎皮質ホルモン製剤の「併用の有無」、「併用総量（プレドニン換算）」、「1日平均使用量（プレドニン換算）」、「併用期間」の分布に2群間に偏りはなく、副腎皮質ホルモン製剤の併用が結果に影響を与えていないとの回答を得て、これを了承した。なお、この副腎皮質ホルモン製剤併用のデータは資料中に記載させた。

[一般臨床試験（SIRSに伴う肺障害）]

一般臨床試験（[\[参考文献\]](#)；公表論文 臨床医薬 14巻2号特集 p363(171)-377(185)、1998）において採用された投与量 0.3 mg/kg/hr は、後期第 相試験（SIRSに伴う肺障害）で至適とされた0.2 mg/kg/hr を上回る用量であったため、その設定理由を尋ねたところ、下記のような回答を得た。

SIRS 及び IIP を対象にしたそれぞれの用量設定試験の結果、設定された用法・用量（0.2 mg/kg/hr を 24 時間持続静注する）を逸脱して使用される可能性は少ないと考えられるが、市販後の安全性を担保するために1時間当たり 0.3 mg/kg の試験を計画した。第 相一般臨床試験 の開始に先立ち、0.3 mg/kg/hr を持続静注した場合の血漿中未変化体濃度を推定した。第 相試験で線形性が確認されていることから、前期第 相試験で 0.2 mg/kg/hr を 7 日間持続静注した時の定常状態の濃度（投与 24 時間後、約 10 µg/ml）より、0.3 mg/kg/hr を静脈内持続投与した場合の定常状態の濃度を約 15 µg/ml と推定した。この濃度は第 相試験で安全性が確認されている 1.0 mg/kg/hr を 2 時間持続静注した時の投与開始後 2 時間後の濃度 28.9 µg/ml の約 1/2 であった。また 0.01 mg/kg/hr、0.05 mg/kg/hr、0.20 mg/kg/hr を 5 日間静脈内持続投与した後期第 相試験（SIRS に伴う肺障害）、0.05 mg/kg/hr、0.20 mg/kg/hr を 14 日間持続静注した第 相試験（IIP）において、用量、投与期間に依存した副作用の発現は認められなかった。基礎的には、イヌを用いた一般薬理試験において、36 mg/kg/hr より大腿動脈血流量の低下が認められた。イヌに 3 mg/kg/hr、10 mg/kg/hr、30 mg/kg/hr を 4 週間持続静注した毒性試験において、一般症状ならびにその他の諸検査の結果に異常は認められなかった。トキシコキネティクスの結果より未変化体濃度は投与開始後 24 時間以内に定常状態になることが推察された。30 mg/kg/hr を投与した場合の未変化体の定常濃度は約 30 µg/ml であった。ヒトに 0.3 mg/kg/hr を持続静注した時、推定した血漿中未変化体濃度 15 µg/ml は上記の濃度の約 1/2 であった。以上のことより、0.3

mg/kg/hr を 14 日間持続静注することは安全性上問題ないと判断して臨床試験を実施した。ただし、本疾患は薬物代謝能の低下や血漿タンパクの低下、低血圧の患者も見られる重症病態であることから、安全性を考慮し十分に観察を行っていただくように担当医師に依頼し、またモニタリングも注意深く行った。

[臨床薬理試験](最低 5 日間、最高 15 日間投与)

申請者は本試験において、「本剤の投与により、肺への好中球集積に対する抑制効果が見られ」と資料で述べているが、シングル・アームの試験であること、多種の併用治療が行なわれており、それら治療の総合効果として病態が改善したために BALF (気管支肺胞洗浄液) 中の好中球数が減少したに過ぎないと審査センターは考えている。

本試験では血漿中のみならず BALF 中の本薬未変化体濃度とエラスターゼ活性を測定することになっていたにもかかわらず、その薬動学的解析結果が資料中で言及されていなかったことから、その結果の詳細を尋ねたところ、本薬の未変化体は BALF 中に検出された(数十 ng/ml 濃度)ものの、BALF 検体の採取法や活性測定方法の不備により BALF 中のエラスターゼ活性の測定は 8 例中 4 例でしか実施できず、その 4 例の投与前と投与 5 日後のエラスターゼ活性を解析してみると、有意な変化はみとめられなかったと申請者は回答した。したがって、本薬の効能・効果(案)でうたわれている「急性肺障害の改善」の作用発現臓器である肺における本薬の薬理学的効果はヒトでは確認できていないと審査センターは判断している。

[第 3 相試験 (IIP の急性増悪)](14 日間投与)

本試験では全般改善度は「臨床症状及び理学的所見改善度」、「血液ガス所見改善度」、「胸部 X 線所見改善度」を総合的に考慮し判定することになっており、判定の元になるこれら 3 つの個別改善度はいずれも「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」と判定されていたことから、施設間あるいは担当医師間の判定のバラツキをなくするような評価基準の事前設定、あるいは施設外校閲(血液ガスと胸部 X 線について)システムの導入をしていたのか尋ねたところ、判定は全て担当医師の主観的評価によったのみで、第 3 者による判定や評価基準の事前の設定は実施していなかったとの回答を得た。したがって、治験時に実施可能であったと考えられる対策をとっていないことから、審査センターは、改善度の判定にあたって評価者間変動が十分にコントロールされておらず、「改善度」判定の信頼性は低いと判断した。

なお、本試験では個別改善度のうち「血液ガス所見改善度」についてのみ用量依存性がみとめられていたため(Cochrane-Armitage 傾向検定 $p=0.0255$) 血液ガス所見の各数値指標(PaO_2 , $PaCO_2$, F_{iO_2} , PaO_2/F_{iO_2} , $A-aDO_2$)の変化と「血液ガス所見改善度」の相関の度が申請者により検討され、 PaO_2/F_{iO_2} (動脈血酸素分圧・吸入気酸素濃度比)の本薬投与前後の変化(差の値)が主治医の「血液ガス所見改善度」判定に最も寄与していた可能性が高い旨の回答が得られたが、 PaO_2/F_{iO_2} の投与前後の変化量については 3 群間に差はみとめられていなかった。この事実は、本薬の臨床的意義に疑問を持つ審査センターの判断を

補強する事実であるとセンターは解釈している。

[第 相一般臨床試験 (IIP の急性増悪)] (28 日間投与)

第 相試験 (IIP の急性増悪) の H 群 (用量が本試験と同じ) と本試験の「中等度改善以上」の率が第 相試験 H 群では 56% (H 群投与総数 28 例、H 群全般改善度採用例数 25 例、14/25)、本試験では 26% (投与総数 34 例、全般改善度採用例数 27 例、7/27) と第 相一般臨床試験の成績が第 相試験に大きく劣っていたことから、再現性のある結果が得られなかった理由を、第 相一般臨床試験と第 相試験とのプロトコール上の大きな相違点は、症例選択基準について、第 相試験では「PaO₂ 10 torr 以上の低下」とされていた箇所が、第 3 相試験では「PaO₂ の有意な低下」と変更されていたこと、本薬投与期間が、後期第 相試験では 14 日間とされていたものが、第 相一般臨床試験では 28 日間となっていたことの 2 点を踏まえて回答するように求めた。については、厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班により「特発性間質性肺炎の急性増悪の基準」が「PaO₂ の有意な低下」と設定されたため (厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成 6 年度研究報告書 p9-11, 1995) それに合わせた改訂であり、第 相一般臨床試験の実施前に開催したプロトコール説明会にて、この変更についての内容を説明、意味合いは第 相試験と同様であるとの注釈をしており、第 相試験と第 相一般臨床試験の選択基準は大きく変わるものではなかったとの回答を得た。さらに患者背景において PaO₂/F_iO₂ (この比が小さい程重症) が 200 未満の症例が第 相試験 H 群では 36% (9/25)、第 相一般臨床試験では 57% (16/28) と第 相一般臨床試験で重症例が多かったために「中等度以上改善」の割合が第 相一般臨床試験で低くなったとの回答を得た。しかし、の投与期間が延長されていることに対しては、申請者よりの明確な回答は得られておらず、両試験の成績の相違の要因は明らかではないと審査センターは判断している。

本試験では Hugh-Jones スコアによる呼吸困難度の評価では、本薬投与前と投与 28 日後でスコアに有意な改善はみとめられなかったが、Borg スケールによる呼吸困難度の評価では統計学的に有意なスコアの改善があった (投与前平均値 ± 標準偏差は 6.6 ± 2.7、投与後のそれは 5.7 ± 3.8 ; Borg スケールで 6 点は「とても強い」呼吸困難、5 点は「強い」呼吸困難) と申請者が主張していた為、その改善は臨床的に意味のある改善かと尋ねたところ、臨床的に意義のある変化とは捉えにくいとの回答を得た。

臨床症状 (Hugh-Jones スコアによる呼吸困難度分類、Borg スケールによる呼吸困難度分類、胸部痛、息切れ、乾性咳の回数、痰の量、痰の切れ、痰の色調) の推移に関して評価対象症例数が測定時期が延びるに従い減少していたことから (例えば Borg スケールの測定は測定時期 0 日目には 25 例で、7 日目には 21 例で、14 日目には 16 例で、28 日目には 15 例が評価されている) 28 日目のデータが無い症例が検定においてどう扱われているか、また欠測データが結果の解釈にどう影響しているのかを審査センターは尋ねた。申請者は、解析計画では、投与前及び投与 28 日後の両時点で測定データがある症例について、対応のある t-検定または Wilcoxon 符号付順位検定を行うことになっていたため、投与 28 日後ま

で死亡した症例や測定を中止した症例、何らかの理由により投与前あるいは投与 28 日後の臨床症状の測定が行なわれなかった症例の測定データは、検定に含めていないと回答した上で、本試験の全症例について、臨床症状の測定値の欠損を、欠落する直前の値を用いて (Last Observation Carry Forward による) 再解析を行った。その結果、解析計画で規定された方法で検討した場合に有意差のあった Borg スケールによる呼吸困難、息切れ、乾性咳の回数のうち Borg スケールについては有意差が消失した。

また血液ガス所見 (PaO_2 、 PaCO_2 、 F_1O_2 、 $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ 、 A-aDO_2) についても同様の解析を申請者が行ったところ、唯一投与前後で有意に改善するとされていた $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ についても有意差がなくなった (投与前 190.1 ± 75.9 、投与後 210.3 ± 116.2)。

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) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 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 (一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等) があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認申請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、GCP 実地調査を行った施設のうち、一部の施設において、一部治験実施計画書からの逸脱がみられたが、GCP 不適合とはされず、審査センターとして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

「本薬は SIRS に伴う急性肺障害患者の肺機能を改善させ、その結果集中治療室の滞在期間を短縮させる、さらに、有効な薬剤が存在しないこのような患者に対して、本薬は種々薬剤 (抗菌薬、血液製剤、昇圧剤、潰瘍治療剤、利尿剤、蛋白分解酵素阻害剤、ステロイド剤) とともに使用され、良好な QOL をもたらす可能性のある薬剤と考えられる」と申請者は主張している。しかし、SIRS の病態において好中球エラスターゼの占める役割が明確ではなく、好中球エラスターゼ抑制の程度と臨床効果との相関が明確にはなっていないこと、至適用法・用量が申請資料では十分検討されていないことに加えて、本薬投与により SIRS 患者の生存が向上していないことから、本薬の承認は困難であると審査センターは判断している。

審査報告(2)

平成 13 年 12 月 6 日作成

1. 経緯

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)に相当)に基づき、平成 11 年 10 月 25 日に新医薬品第三調査会(調査会)において本品目の審議が行われた。

調査会で審議の結果、提出された資料では、本剤の有用性を確認することは困難であるとの結論に至り、調査会見解が示された(詳細はト項参照)。

申請者は、調査会見解に基づき、追加の臨床試験 を実施し、この試験結果も踏まえて、調査会見解及び調査会からの指示事項に対する回答を、平成 年 月に、審査センターに提出した。

審査センターは、これらの回答を基に本剤の審査を再開した。

2. 追加で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

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

調査会は、原薬の類縁物質の試験は、規格値レベル(%)の標準溶液を用いるか又は検出感度を規格値レベル(%)の溶液で行うよう改めることを申請者に求めた。

申請者は、検出感度を標準溶液(%)と標準溶液を 倍に希釈した液(%)とのピーク面積の比較による方法に改める旨回答した。

また、調査会からの指示に基づき、製剤に不溶性微粒子試験を追加すること、日本薬局方第 14 改正に準じて訂正すること等を回答した。

審査センターは、以上の回答について了承した。

ハ. 安定性に関する資料

申請者より継続中であった長期保存試験(紙箱にて遮光)の結果が提出され、36ヶ月の安定性が担保されることが示され、審査センターは了承した。

ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

調査会は、臨床併用される可能性が高い薬剤の蛋白結合率に及ぼす本薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、後期第 相及び第 相試験において本薬と併用された薬剤の中から、蛋白結合による薬物相互作用が临床上問題になると考えられる薬剤(蛋白結合率が 90%以上、分布容積が小さい薬物又は高クリアランス薬物: *Br J Clin Pharmacol*, 37: 125-128, 1994、*臨床薬物動態学*: 加藤隆一著、南江堂, 31-61, 1992、*医薬品開発における薬物動態研究*: 杉山雄一編、薬業時報社, 35-41, 1998) について、本薬(20 µg/mL)とこれらの薬剤(臨床最高濃

度付近)が併用された場合に、併用した薬剤の非結合形濃度がどの程度変化するかを予測した結果、特に治療域が狭いとされる薬剤(ワルファリン、ジギトキシン、フェニトイン、リン酸クリンダマイシン)と本剤を併用した場合においても、臨床における有効性及び安全性に影響を与えないものとする旨を説明した。また、セフピラミドナトリウムと本薬との共存により、臨床における血漿中最高濃度(本薬:20 µg/mL、セフピラミドナトリウム:200 µg/mL)でのセフピラミドナトリウムの非結合形濃度は、単独時の1.4倍に上昇するとの成績が *in vitro* での蛋白結合実験で示されているが、本薬の用法が急速静脈内投与ではなく持続投与であることなどから、急激な置換は起こらず、セフピラミドナトリウムと本薬の併用が臨床上問題となることはないものとする旨を説明した。

調査会は、ラットに単回急速静脈内投与時にみられる非線形性の原因は、蛋白結合の飽和によるとしている点について、蛋白結合率の検討で用いた濃度及びラットに投与後の血漿中濃度推移を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬1及び5 mg/kgを急速静脈内投与したとき、5倍の投与量の増加に対して、投与2分後の血漿中濃度及びAUCは、いずれも約3.2~3.3倍の増加であったが、消失半減期は同程度であったこと、5 mg/kgで急速静脈内投与したときの投与直後の血漿中濃度は71.05 µg/mLと見積もられ、蛋白結合が飽和する濃度(60 µg/mL)を超えていることを述べ、ラットへの急速静脈内投与による非線形性の主たる原因が、未変化体の蛋白結合の飽和であるという説明と矛盾は生じない旨を回答した。

審査センターは、以上の回答について了承できるものと判断した。

ト．臨床試験に関する資料

調査会は、平成11年10月25日に本品目について審議した結果、提出された資料では、本剤の有用性を確認することは困難であり、適切な評価方法を用いた臨床試験を行い、申請用法・用量の妥当性及び本剤がどのような症例に有効なのかを示す資料の提出が必要であるとの調査会見解を示した。また、この見解では以下のような点が示されている。

対象患者の設定基準が必ずしも明確でなく、不均一な病態の患者が対象となっている。全身性炎症反応症候群における呼吸不全等に対しては酸素療法やステロイド投与等の治療が行われている中で、今回の臨床試験ではプラセボが用いられておらず、非有効濃度と考えられている低用量群において高い改善率がみられていることから、本薬がどのような症例に有効なのか明確でない。

投与量及び投与期間がどのような経過をもって決められたのか不明瞭であり、用法・用量が十分に検討されているとは言い難い。また、後期第Ⅲ相試験において「投与前の障害臓器数が肺を含めて3臓器以下」や「投与前のエラスターゼ値が601ng/ml以上」の症例でのサブグループにおける事後解析は探索目的であり、これらのサブグループで用量反応性がみられたとする主張については、本薬の用法・用量が確立した後に検

証されるべきことである。

第 相二重盲検試験で集中治療室からの退室が H 群で L 群より有意に早かった点を強調し、また、障害臓器が 3 臓器以下の症例とエラスターゼ値が 601 ng/ml 以上の症例で 4 項目肺障害スコアによる評価では有意な改善が認められたとしているが、群間では有意差がなく、生存率の推移についても有意差はない。

エラスターゼ値と人工呼吸器離脱率、呼吸不全による死亡率等の評価項目との関連が不明である。すなわち、臨床試験において設定された有効性の評価項目に問題がある。本薬を投与された患者についてエラスターゼ活性の変動が測定されていないので、本薬の臨床効果と本薬の薬理作用である好中球エラスターゼ抑制との相関が不明確である。

上記の調査会見解を踏まえ、審査センターは、追加臨床試験の実施にあたっては、今後、同分野で行われるであろう臨床試験の計画時に利用できる基礎情報、及び今後実施される臨床試験結果と本薬の評価との間に多少の類推を可能とするようなデータを、本邦において収集することを目的とすべきであると考え、国際的動向も踏まえ、近年報告された The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network が実施した試験 (The ARDS Network, *JAMA*, 283: 1995-2002, 2000、*N. Engl. J. Med.*, 342: 1301-1308, 2000) (以下「ARDS Network の試験」) 等を参考に計画するよう提案した。

近年米国では、急性呼吸促迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome ; ARDS) に有効な治療薬や治療法を見出すことを目的として、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health ; NIH) を中心に ARDS Network が組織され、統一した人工呼吸管理や離脱方法を規定した臨床試験が実施されている (ARDS Network Homepage, <http://www.ardsnet.org>)。この ARDS Network の試験は、予め設定した人工呼吸器の離脱基準に準じ人工呼吸器を離脱させる試験方法で、28 日間の評価期間のうち、人工呼吸器を装着しなかった日数、すなわち Ventilator Free Days (以下 VFD) を主要評価項目としており、この試験方法は、ARDS 及び急性肺障害 (Acute Lung Injury ; ALI) に対する治療法の評価のための一つの基準であると考えられる。

申請者は、これを踏まえて、ARDS Network の試験に準拠した追加試験を下記のように実施した。

(追加臨床試験の概要)

・第 相臨床試験 (ARDS Network の試験方法に準拠した試験)

全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome <SIRS>) に伴う肺障害患者 20 例を対象に、オープン試験 (非盲検非対照試験) が実施された。用法・用量は、本剤を 1 時間あたり 0.20 mg/kg の投与速度で静脈内持続投与、投与期間は 14 日間 (5 日間以上投与された症例で投与中に人工呼吸器を離脱できた症例は改善として中止しても可) と設

定された。

総症例数 20 例のうち、不適格例、GCP 違反例等はなく、全例が Per Protocol Set (PPS) 解析対象であった。2 例で投与速度が定めた速度よりも遅かったため、14 日を超えて投与されたが、投与時間から算出される速度は 0.196 mg/kg あるいは 0.194 mg/kg であり、PPS 解析対象として採用された。

本試験の主要評価項目は ARDS Network の試験と同様に Ventilator Free Days (VFD : 人工呼吸器を装着しなかった日数) と規定され、その他肺機能改善度、全般改善度についても評価された。また、人工呼吸器を離脱する手順について、予め詳細な基準 (ウィーニング開始の基準、CPAP(Continuous Positive Airway Pressure)の基準、離脱基準等) が設定され、この基準に従って人工呼吸器からの離脱が判定された。

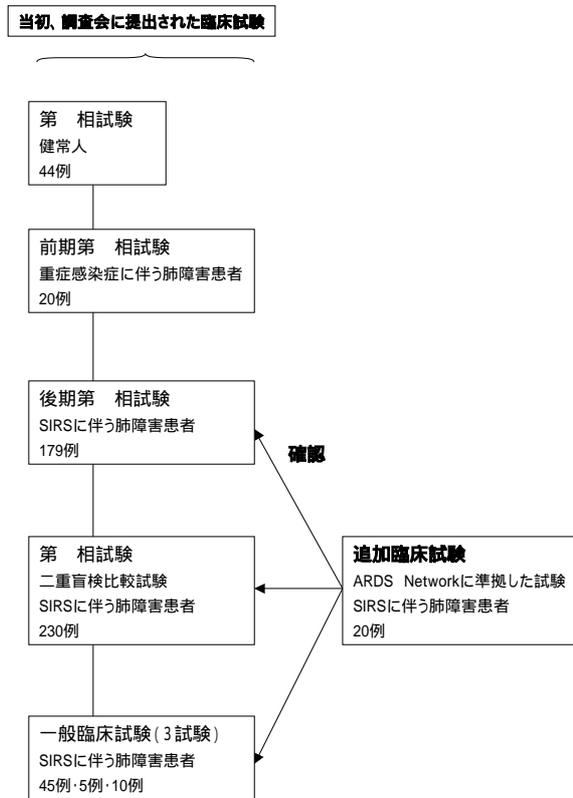
VFD は 14.3 ± 8.6 日 (中央値 19.0 日) であった。

その他、肺機能改善度の「中等度改善」以上は 85.0 % (17/20)、全般改善度の「中等度改善」以上は 85.0 % (17/20) であった。人工呼吸器離脱率は 14 日後で 60.0 % (12/20)、27 日後で 80.0 % (16/20) で、50 % の症例が 8.0 日後に人工呼吸器から離脱した。生存率は 14 日後で 95.0 % (19/20)、27 日後で 90.0 % (18/20) であった。集中治療室からの退出率は 14 日後で 45.0 % (9/20)、27 日後で 70.0 % (14/20) で、50 % の症例が 16 日後に集中治療室から退出した。SIRS 状態の寛解率は 14 日後で 40.0 % (8/20)、27 日後で 60.0 % (12/20) で、50 % の症例が 16.5 日後に SIRS 状態から寛解した。肺障害スコアは投与前に比較して投与終了時に有意に低下し、投与前の重症度別では ARDS 13 例のうち多臓器障害で死亡した 1 例を除き 12 例が ALI まで改善、ALI 7 例のうち 1 例が正常まで改善、5 例が不変、1 例が ARDS へ悪化であった。

有害事象発現率 (臨床検査値異常を含む) は 85.0 % (17/20) で、重篤なものとして死亡例が 2 例、腸炎が 1 例あったが、死亡例はいずれも多臓器障害が原因であり、本剤との因果関係は否定され、腸炎の症例についても因果関係は否定された。副作用発現率は 25.0 % (5/20) で、いずれも臨床検査値の異常変動であった。内訳は -GTP 上昇 5 例 5 件、AST (GOT) 上昇 3 例 3 件、ALT (GPT) 上昇 3 例 3 件、ALP 上昇 3 例 3 件、総ビリルビン上昇 2 例 2 件で、4 症例ではこれらの異常が重複して発現したが、いずれも高度と判定されたものはなかった。

(提出された臨床試験に関する資料について)

追加の臨床試験は、当初提出された臨床試験の妥当性を確認するための試験であり、以下のデータパッケージ構成に基づき、申請者は、調査会見解及び指示事項に対して回答した。



(審査センターにおける審査の概略について)

(1) 追加臨床試験の成績について

申請者は、追加臨床試験の成績について、調査会見解を受けて、明確な選択基準・除外基準に基づく患者を対象とし、人工呼吸器の離脱基準を予め定め、VFDを主要評価項目とし、質が高く、ノイズの少ない、小規模であっても ARDS Network の試験に準拠した追加臨床試験を実施し、その結果 VFD は 14.3 ± 8.6 日 : 19.0 日 (平均値 \pm 標準偏差 : 中央値) であったこと

この成績を、先に実施した第 相二重盲検比較試験の対象患者のうち、追加臨床試験の選択・除外基準を満たす患者 (低用量群 : 108 例中 61 例、至適用量 (高用量) 群 : 113 例中 46 例) において算定した VFD と比較すると、低用量 (L: 0.004 mg/kg/hr) 群の 10.7 ± 10.8 日 : 8 日 (平均値 \pm 標準偏差 : 中央値、以下この項で同じ) を上回り、至適用量 (H: 0.20 mg/kg/hr) 群の 13.1 ± 10.9 日 : 18.5 日と同程度であったこと (なお、第 相二重盲検比較試験の全患者を対象とした場合の VFD は、低用量群で 10.0 ± 10.3 : 7 日、至適用量群で 12.3 ± 10.6 : 16 日であった)

また、この成績は、ARDS Network の試験のプラセボ群における VFD の中央値 9 日 (JAMA, 283: 1995-2002, 2000) 及び対照群 (Traditional Tidal Volume 群) の VFD の 10 ± 11 日 (平

均値 ± 標準偏差) (*N. Engl. J. Med.*, 342: 1301-1308, 2000) を上回る成績であったこと
主要評価項目の VFD と副次的評価項目 (肺機能改善度、全般改善度、集中治療室からの退出) との関係、肺機能改善度と肺障害スコアとの関係は、いずれも良好な相関関係にあり、肺障害の改善は人工呼吸器の早期離脱や集中治療室からの早期退出をもたらしており、VFD の成績を説明し得るものであったこと
今回の副次的な評価項目として設定した肺機能改善度、全般改善度及び生存率は、第 相二重盲検比較試験の至適用量群と遜色のない成績であったこと
等を説明し、人工呼吸器の離脱基準を予め設定した追加臨床試験の成績は、ARDS Network の試験における対照群の成績と比較しても、SIRS に伴う急性肺障害に対する本剤の有効性を示すものであると考える旨を説明した。

審査センターは、追加臨床試験の結果を基に本剤の審査を再開した。

審査センターは、今回の追加臨床試験の成績も踏まえて、以下のような点について回答するよう改めて申請者に求めた。

(2) 臨床試験の質について

1) 組み入れ症例について

申請時に提出した SIRS に伴う肺障害患者を対象とした臨床試験
において、対象症例の病態が必ずしもそろっていないのではないかという点について申請者の見解を求めた。

申請者は、

肺障害に至るまでの基礎疾患の多様性は否定できないが、炎症性サイトカインが全身に伝播していると考えられる SIRS の選択基準を満たした急性肺障害患者を対象としており、「好中球エラスターゼ関与の急性肺障害」患者を最終的に選択しているという意味では、対象患者の病態の均一化がなされていると考え、申請を行ったこと

しかしながら、調査会見解を受けて、第 相二重盲検比較試験 までの試験における対象患者の選択基準が明確でなく、不均一な病態患者を対象とした可能性が否定できなかったため、追加臨床試験を実施することとし、当該試験では均一な病態患者を対象とするため、ARDS Network の選択・除外基準に加え、第 相二重盲検比較試験の結果を踏まえて、熱傷・外傷患者を除外基準に設定するなど、対象患者の選択・除外基準をより具体的に明確化したこと

を説明し、追加臨床試験の成績は、第 相二重盲検比較試験における対象患者のうち追加臨床試験の選択・除外基準を満たす患者での成績との比較、及び ARDS Network の試験との比較が可能 (各試験の選択・除外基準については、本報告別添 1 を参照) であり、かつ追加臨床試験において良好な成績が得られていると判断されたことから、第 相二重盲検比較試験の成績も含め、本剤が急性肺障害に対して有用であることを示し得たと考える旨を回答した。

審査センターは、了承した。

2) 人工呼吸器からの離脱率について

申請時に提出した後期第 相及び第 相臨床試験 の人工呼吸器からの離脱率について、ウィーニングの方法及び期間についての一定の基準を設定していないため、施設間で評価にばらつきが生じた可能性は否定できないのではないかと調査会が指摘している点について申請者の見解を求めた。

申請者は、後期第 相試験 で、本剤投与開始 30 日後の人工呼吸器からの離脱率は、3 用量群間で統計的な用量反応性が認められておらず、第 相二重盲検比較試験 においても人工呼吸器の離脱率の推移で、2 用量群間で有意差が認められず、その原因が、担当医師あるいは施設間での評価におけるばらつきによるものである可能性は否定できなかったこと、担当医師あるいは施設間での評価におけるばらつきを排除するため、ARDS Network の試験方法に可能な限り準拠し、ウィーニング方法、人工呼吸器からの離脱条件等の一定の基準を予めプロトコールに設定した上で追加臨床試験を実施したこと、追加試験の成績は、第 相二重盲検比較試験及び ARDS Network の試験の成績と遜色のないものであったことから、本剤の SIRS に伴う肺障害に対する有効性が示され、先に実施した第 相二重盲検比較試験の妥当性についても示されたと考える旨を回答した。

審査センターは了承した。

(2) 有効性の評価について

1) 用法・用量及び投与期間について

本剤の至適用法・用量及び投与期間設定の妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、

至適投与量は、後期第 相試験 における全般改善度及び投与前後の肺障害の重症度推移で比較した成績などから、0.2 mg/kg/hr が至適用量として妥当であると考えられ、このことは、第 相二重盲検比較試験 及び追加臨床試験の成績でも確認されたこと

投与期間については、後期第 相試験、第 相二重盲検比較試験及び追加臨床試験の成績から、10～14 日間で妥当であると考えられたこと

第 相二重盲検比較試験では、至適用量 (H: 0.2 mg/kg/hr) 群の成績は、全般改善度、肺機能改善度のいずれにおいても低用量 (L: 0.004 mg/kg/hr) 群に比べ優れており、生存率では、両群間に差を認めなかったが、30 日間の集中治療室退出率の推移及び 15 日間の人工呼吸器離脱率の推移では両群間に差を認めたこと

を述べた。

その上で申請者は、担当医師あるいは施設間の影響を排除するため、追加臨床試験では、

ARDS Network の試験に準拠して、人工呼吸器の離脱基準を明確化し、VFD を主要評価項目として、第 相二重盲検比較試験までに得られた用量、投与期間の適切性を検証したと説明した。そして、追加臨床試験における VFD は、第 相二重盲検比較試験の至適用量(H)群における VFD と同程度であり、かつ ARDS Network の試験における対照群の VFD を上回る成績であったことから、0.2 mg/kg/hr の 14 日間の静脈内持続投与での本剤の有効性は検証されたと考えると回答した。

審査センターは、既存の試験結果及び追加臨床試験の成績を踏まえ、申請時の用法・用量及び投与期間において、本剤の有効性は示されたと考えて差し支えないと判断した。

2) 好中球エラスターゼ活性抑制の程度と、臨床効果との相関について

有効性の評価として、好中球エラスターゼ活性抑制の程度と、臨床効果との相関が明確にはなっていないのではないかという点について申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤は、エラスターゼ値に直接影響せず、また free のエラスターゼの活性は測定し得ないものの、追加臨床試験での VFD は、第 相二重盲検比較試験の至適用量群における結果と同程度であり、かつ ARDS Network の試験における対照群の成績を上回っており、国際的な手法により本剤の臨床効果が確認され、第 相二重盲検比較試験までの試験で採用した肺障害スコアにより示された本剤の有効性に関する試験結果を支持する成績であり、選択的なエラスターゼ阻害剤である本剤により、肺局所での free のエラスターゼによる組織障害が抑制され、肺機能が改善し、VFD に反映されたものと考える旨を回答した。

審査センターは、好中球エラスターゼ活性抑制の程度と臨床効果との明確な相関は得られておらず、申請者の主張は一つの可能性に過ぎないと考えるが、追加臨床試験の結果を踏まえ、本剤の SIRS に伴う急性肺障害の改善に対する有効性は示されていると考え、回答を了承して差し支えないと判断した。

3) SIRS 患者の生存率について

本剤投与により SIRS 患者の生存率が向上していないのではないかという点について申請者の見解を求めた。

申請者は、

第 相二重盲検比較試験における死亡率は、低用量(L)群で 27.8 % (30/108) 至適用量(H)群で 22.1 % (25/113) であり、生存率の推移で両群間に有意差はみられなかったが、死因が急性呼吸不全の症例は低用量群 7.4 % (8/108) 至適用量群 3.5 % (4/113 例) であり、至適用量群で半減していたこと

本剤は急性肺障害を治療対象としており、死亡例のうち約 80 % の症例は、多臓器障害などの急性呼吸不全以外の原因で死亡しており、このことが全体の生存率において両群間で差が得られなかった一因であると考えること

第 相二重盲検比較試験では、副次的な評価項目について、肺機能改善度とその他の評価項目との間に関連性のあることが示され、生存率は、肺機能改善度が「不変以下」に比べ、「軽度改善」以上で顕著に高く、人工呼吸器の離脱率と集中治療室の退出率は、肺機能改善度が「中等度改善」以下に比べ「著明改善」で顕著に高かったことを述べ、生存率は至適用量群が低用量群を下回ることはなく、肺機能改善度と生存率との関係が伺われたが、両用量群間で統計学的に有意な差を示せなかったと説明した。

また、申請者は、ARDS を含めた肺障害は、様々な原因で発症することに加えて、肺障害患者の生死（生存率）には、肺障害の改善・非改善以外の様々な間接的要因が影響していることから、ARDS Network では、VFD を主要評価項目としていること、VFD で差がみられた場合、人工呼吸器からの早期離脱は人工呼吸器を装着している病的状態から早く生還し、急性肺障害からの回復が早かったことを示唆しており、患者の精神的・身体的負担をいち早く軽減できる臨床的意義は大きく、かつ医療コストの削減に貢献することの臨床的価値があると考えられていることを説明した（ARDS Network Study Summary, <http://www.ardsnet.org>）。

以上を踏まえ申請者は、追加臨床試験における本剤の VFD への効果が、第 相二重盲検比較試験の至適用量群の結果と同程度かつ低用量群を上回る成績であり、ARDS Network の試験における対照群を上回るものであったことから、本剤の有効性は示されていると考えており、本剤投与による生存率改善について差を示すことはできなかったが、本剤の臨床的価値を示し得たと考える旨を回答した。

審査センターは、生存率においても本剤の有効性を示せることが望ましいと考えるが、主要評価項目である VFD の成績から本剤の有効性は示されていると判断できること、対象患者を明確化して実施された追加臨床試験における生存率は、14 日後で 95.0 %、27 日後で 90.0 %であり、第 相二重盲検比較試験における至適用量（H）群での生存率（14 日後：85.8 %、29 日後：77.9 %）を上回っていることなどから、市販後に生存率について調査する必要はあるものの、SIRS に伴う急性肺障害の改善という本剤の効能・効果における臨床的価値は示されているのではないかと考える。

なお、この点については専門協議でさらに検討することとしたい。

4) 肺への好中球集積に対する抑制効果について

本剤の投与により肺への好中球集積に対する抑制効果が認められると申請者が主張している点について、気管支肺胞洗浄液（BALF）中の好中球が単に減少した結果によるものという可能性がないか、申請者に再度見解を求めた。

申請者は、

臨床薬理試験において、BALF 中の好中球数を本剤投与前後で比較すると、好中球数は投与 5 日後までに有意に低下しており、「本剤投与による肺への好中球集積の抑制」、あるいは「BALF 中の好中球の減少」のいずれか、もしくは両者に起因するものと考えら

れること

臨床薬理試験では対象疾患の重篤性から比較対照にプラセボ群を設定し得なかったが、病態の推移により BALF 中の好中球が減少した可能性を否定することはできないと考えること

好中球エラスターゼは、ヒト IL-8 などの好中球遊走因子の産生亢進作用を有することが報告されていること (*J Immunol*, 104: 535-543, 1970、 *J Clin Invest*, 89: 1478-1484, 1992)

ヒト好中球エラスターゼは、ラット kupffer cell に添加 (*in vitro*) すると、ヒト IL-8 に相当するラット好中球遊走因子 (Cytokine-induced neutrophil chemoattractant < CINC >) の産生を亢進させ、本剤 (1、10 μ g/mL) を添加すると CINC の産生が抑制されること (*Gastroenterology*, 112: 551-560, 1997)

エンドトキシンをラットに吸入させ誘発したハムスター肺傷害モデルにおいて観察される BALF 中の好中球数増加は、本剤 (0.03、0.3、3 mg/kg/hr) により抑制されること (*Am J Respir Crit Care Med*, 161: 2013-2018, 2000)

を述べた。

これらのことから、申請者は、本剤はエラスターゼの肺血管透過性亢進を直接抑制して、肺傷害を改善する作用に加え、好中球遊走因子の産生抑制に伴い肺への好中球集積を抑制し、肺傷害を改善する作用も基礎的に確認されていると考えられることを説明し、臨床薬理試験において、病態の推移により BALF 中の好中球が減少した可能性は完全に否定できないが、BALF 中の好中球数が投与 5 日後までに有意に低下したことに加えて、基礎実験結果を勘案すると、本剤が肺への好中球集積を抑制することについて一定の知見は得られているものとする旨を回答した。

審査センターは、審査概要書 (その 1) に記載したように、本疾患については多種の併用療法が行われており、それらの治療の総合効果として病態が改善したために BALF 中の好中球が減少した可能性は現時点で否定できず、申請者の主張は推測の域を出ないものであると考える。

(3) 安全性の評価について

1) 本剤が肝機能へ及ぼす影響について

本剤が肝機能へ及ぼす影響について申請者に再度見解を求めた。

申請者は、臨床試験でみられた肝機能の異常値は、至適用量である 0.20 mg/kg/hr 投与群や至適用量を超える 0.30 mg/kg/hr 投与群のみならず、プラセボに相当する 0.004 mg/kg/hr 投与群あるいは 0.01、0.05 mg/kg/hr の低用量群でも見られ、用量依存的なものではなかったこと、肝機能異常変動値の追跡結果においても、少なくとも本剤投与が肝機能異常変動例の回復に悪影響を及ぼし、予後を悪化させることはなかったこと、ラット及びイヌの毒性試験において散見された肝機能に関連する検査項目の変動は、いずれも用量あるいは投与期間との間に関連性はなく、また各検査項目の間にも肝障害を示唆するような一連

の事象は認められず、本剤の投与に起因すると考えられる肝臓の組織学的な変化も認められなかったこと、本試験の対象は、SIRS に伴う急性肺障害患者であり、全身性に炎症性サイトカイン（TNF、IL-1、IL-6 など）が伝播し、高サイトカイン血症に至っており、肺を含めた各臓器（肝臓、腎臓、中枢神経、血液など）で障害が引き起こされ、さらに病態が進展すると、多臓器障害から死亡に至ると考えられ、今回みられた肝機能障害は、本剤の影響と言うよりも、病態の推移によるものであると考えることを説明し、臨床での肝機能検査項目の推移及びラットやイヌの毒性試験結果から、本剤の臨床での使用において、特に危惧される肝機能への影響はないものと考えられるが、本疾患の重篤性とその病態の推移を十分観察しながら有害事象への対応を考慮すべきと考える旨を回答した。

審査センターは、症例 について肝障害の程度は軽いものの、本剤によって肝障害が発現した可能性は否定できないことから、注意喚起を行うとともに、市販後の発現状況も注視する必要があると考える。なお、肝機能異常値の発現については、添付文書「使用上の注意、2.副作用」の項に記載されている。

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) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

追加臨床試験 について、医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施される予定である。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

追加臨床試験 について、審査センターが GCP 実地調査を実施した結果、特に重大な逸脱等はなく GCP 適合と判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

申請時に提出された資料では、審査概要（その 1）及び調査会見解に記載したような問題点があったが、ARDS Network の試験に準拠し、選択・除外基準、人工呼吸器からの離脱等について予め詳細に規定された上で実施された追加臨床試験において、本剤の有効性が確認されたことから、申請時に提出された資料についても評価できるものと判断し、本剤の全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善に対する有効性が示されたものと判断する。なお、本剤投与による生存率への影響については、市販後に調査する必要があると考える。

安全性については、本疾患の重篤性とその病態の推移も踏まえ、本剤を投与する際には、十分な注意喚起が必要であると考えます。

以上から、調査会見解及び調査会からの指示事項に対する回答が得られているものと考えられるが、その詳細についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

審査報告(3)

平成14年2月5日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され必要な対応が行われた。

1. 審査の概要

ト. 臨床試験に関する資料

(1) 本剤の投与対象患者について

追加臨床試験では、熱傷・外傷患者、4臓器以上の多臓器不全患者、高度の慢性呼吸器疾患合併患者等は除外されており、また肺障害基準を満たして72時間以内の患者を対象としていることなどから、治験の選択・除外基準を踏まえて、本剤の投与対象となる適切な患者について検討し、本剤の有効性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、

熱傷・外傷患者との関連で、熱傷・外傷後の予後は、受傷時の重篤度(気道熱傷あるいは胸部外傷の有無)によりほぼ決定され、肺への直接的な障害の有無により肺障害の経過は異なると考えられること、追加臨床試験では対象患者を均一化するために熱傷・外傷患者を除外したが、第Ⅱ相二重盲検比較試験の結果を層別して集計すると、至適用量(H)群での全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、熱傷・外傷患者で73.3%(11/15例)、熱傷・外傷以外の患者で71.4%(70/98例)であり大きな違いは見られなかったこと

多臓器不全患者との関連で、4臓器以上の多臓器不全患者では救命することが極めて難しいと報告されており(Bartlett RH et al, *Chest*, 89: 684-689, 1986、平澤博之他, *呼吸*, 10: 252-260, 1991)、後期第Ⅱ相試験においても4臓器以上の障害患者における生存率(49.1%(27/55))は、3臓器以下の障害患者における生存率(71.7%(81/113))よりも低かったことから、第Ⅱ相二重盲検比較試験及び追加臨床試験では除外基準に「肺を含め4臓器以上の障害を有する多臓器障害の患者」と規定したこと(各試験における臓器障害の基準は別添2参照)、後期第Ⅱ相試験(ただし、投与期間は5日間)での結果を層別して集計すると、至適用量(H)群での全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、臓器障害数が3臓器以下の患者で63.2%(24/38例)、4臓器以上の患者で33.3%(5/15例)であり4臓器以上の患者で改善率が低かったが、実際の医療現場では、予後不良な4臓器以上の障害患者であっても懸命な医療行為がなされており、これらの患者へ本剤が使用される場合もあると考えられること

高度の慢性呼吸器疾患合併患者との関連で、第Ⅱ相二重盲検比較試験では特に規定していなかったが、追加臨床試験では、より均一な病態患者を対象とするため、ARDS Networkの試験に準拠し当該患者を除外基準に設定したこと、第Ⅱ相二重盲検比較試験での結果を層別して集計すると、至適用量(H)群での全般改善度における「中等度改善」以上の改

善率は、慢性呼吸器疾患を合併していた患者で 66.7 % (4/6 例)、合併していなかった患者で 72.0 % (77/107 例) であり大きな違いはなかったこと

本剤投与開始までの時間との関連で、第 相二重盲検比較試験では特に規定していなかったが、追加臨床試験では、より均一な病態患者を対象とするため、ARDS Network の試験に準拠し肺障害基準を満たしてから 72 時間以内の患者を対象としたこと、第 相二重盲検比較試験の結果を層別して集計すると、至適用量(H)群での全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、肺障害基準を満たしてから 24 時間以内、36 時間以内、72 時間以内及び 72 時間以降に本剤を投与した場合において、それぞれ 74.1 % (43/58 例)、76.8 % (53/69 例)、75.8 % (69/91 例) 及び 54.5 % (12/22 例) で、肺障害基準を満たして 72 時間以内に本剤を投与した場合の改善率は同様で、72 時間以降に投与した場合の改善率はやや低下するものの (なお、肺障害基準を満たしてから 36 時間 ~ 72 時間の間に投与された場合での改善率は 72.7 % (16/22 例))、この場合においても本剤による改善は認められると考える旨などを説明した。

審査センターは、第 相二重盲検比較試験の結果は追加臨床試験において確認されたと考えており、熱傷・外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者及び高度の慢性呼吸器疾患合併患者は、当該追加臨床試験で除外されており、後期第 相試験及び第 相二重盲検比較試験では症例数も少ないことから、これらの患者に対する本剤の有効性は現時点で明確になっていないものとする。また、肺障害基準を満たしてから 72 時間以内に本剤の投与を開始した方がより改善率が高いと考える。

従って、審査センターは、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」に以下のように記載することが適切と判断した。なお、肺障害発症後から本剤投与までの時間及び多臓器障害を合併する患者への本剤の使用については、情報提供が必要と考え、層別した結果を添付文書、「臨床成績」の項へ記載することが適切と判断した。

用法・用量に関連する使用上の注意に以下を追記する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- ・ 本剤の投与は、肺障害発症後 72 時間以内に開始することが望ましい。(臨床成績の項 3 . 参照)

重要な基本的注意を以下のようにする。

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は一般的な急性肺障害の治療法 (呼吸管理、循環血液量の補正、抗菌剤等) に代わるものではないので、原疾患に対する適切な治療を実施すること。
- (2) 4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患

者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること。

(臨床成績の項5.参照)

(3) 熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者および高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること。(使用経験が少ない。)

審査センターは当該記載について申請者に対応を求め、申請者は了承した。

(2) 効能・効果における肺障害基準の記載について

本剤の対象患者をより明確化するため、急性肺障害の基準についても、臨床試験での選択基準を踏まえて、添付文書に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験で用いた急性肺障害の基準は、前期第 相試験 においては「(4)血液ガス分析または胸部 X 線所見にて肺機能障害を認める」、後期第 相試験 および第 相二重盲検比較試験 においては Murray's Lung Injury Score (LIS) (Murray JF et al, *Am Rev Respir Dis*, 138: 720-723, 1988) の変法を用い、「肺障害スコア-4 項目 (PEEP、PaO₂/F₁O₂、胸部 X 線所見、肺コンプライアンス) の合計が 6 点以上 (ただし、肺コンプライアンス未測定の場合には 3 項目の合計が 4 点以上) の肺機能障害を有し、人工呼吸管理下にある患者」と設定したこと、追加臨床試験では、ARDS Network の試験で用いられている American-European Consensus Conference (AECC) で規定した方法 (Bernard GB et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 818-824, 1994) に準じ、「(1) 機械的人工呼吸管理下で PaO₂/F₁O₂ 300mmHg、(2) 胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる、(3) 肺動脈楔入圧が測定された場合は、肺動脈楔入圧 18mmHg、測定されない場合は、左房圧上昇の臨床所見を認めないこと」と設定したことを説明した。その上で申請者は、第 相二重盲検比較試験の至適用量(H)群で、全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、追加臨床試験 (ARDS Network) の基準を満たした患者で 73.9 % (34/46)、満たしていない患者で 70.1 % (47/67) であったことを述べた。

そして申請者は、急性肺障害基準の添付文書への記載について、臨床試験での基準をもとに実際の医療現場での判断基準と可能な限り整合化するため本邦の医師

に意見を求めたこと、その結果、国際的な観点からは AECC での規定が診断基準として用いられているが、基準の見直しが現在検討されており、また、AECC の基準を満たすことは重症化を待つことにもつながり、現実には則さないと考えられる。LIS も総合評価の指標として本邦で利用されている。呼吸器以外の専門家においては AECC の基準が十分普及しておらず、救急医療現場では PaO₂ や F₁O₂ を観察しているものの PaO₂/F₁O₂ の算出についても十分普及していないと考えられる。といった意見であったと説明した。

以上から申請者は、急性肺障害の基準は今後国際的に更なる変遷をたどると推測されること及び救急医療現場での実情を踏まえ、添付文書「効能・効果」における急性肺障害の基準を以下のように記載すると回答した。

急性肺障害とは、肺機能の低下（例えば、 $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ の場合は 300mmHg 以下）又は胸部 X 線所見などで異常陰影を認めることを指す。

審査センターは、申請者の回答について検討し、専門委員からの意見を参考として、本剤の適応となる全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者の病態は、非心原性肺水腫であり、肺機能の低下と胸部異常所見の両所見がみられること、追加臨床試験では肺障害の基準として、申請者が提示した基準以外に「肺動脈楔入圧が測定された場合は、肺動脈楔入圧 18mmHg、測定されない場合は、左房圧上昇の臨床所見を認めないこと」という基準も定められていたこと、申請者が提示した基準では人工呼吸管理を必要としない軽度な肺炎患者等も本剤の対象となり不適切であることから、急性肺障害の基準としては追加臨床試験の選択基準に基づき記載することが適切であると考え。しかしながら、医学の進歩とともに、診断基準が変更されることも考慮して、現時点では、添付文書「効能・効果に関連する使用上の注意」として当該基準を記載することが妥当であると考え。また、全身性炎症反応症候群（SIRS）の基準についても同様に取り扱うことが妥当である。従って、本剤の「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のようにすることが適切であると判断する。

[効能・効果]

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤は下記の全身性炎症反応症候群及び急性肺障害の基準を満たす患者に投与すること。

・全身性炎症反応症候群とは以下の項目のうち、2 つ以上を満たすものを指す。

体温 > 38 または < 36 、 心拍数 > 90 回/分、 呼吸数 > 20 回/分または PaCO_2 < 32mmHg、 白血球数 > 12000/ μl 、 < 4000/ μl または桿状球 > 10%

・急性肺障害とは、以下の全項目を満たすものを指す。

肺機能の低下（機械的人工呼吸管理下で $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ で 300mmHg 以下）が認められる。

胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。

肺動脈楔入圧が測定された場合は、肺動脈楔入圧 18mmHg、測定されない場合は、左房圧上昇の臨床所見を認めない。

従って、審査センターは、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」において以下のように記載することが適切と判断したことから、下記の記載について申請者に対応を求め、申請者は了承した。

用法・用量において下線部を追記する。

[用法・用量]

通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1日量(シベレスタットナトリウム水和物として4.8 mg/kg)を250~500 mlの輸液で希釈し、24時間(1時間当たり0.2 mg/kg)かけて静脈内に持続投与する。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において以下を追記する。

[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。なお、本剤投与5日後の改善度が低い場合には、その後の改善度(14日後)も低いことが示されている。(臨床成績の項4.参照)

(4) 臨床試験間でみられた人工呼吸器離脱率の差異について

追加臨床試験 での人工呼吸器離脱率が、他の試験より高く、追加臨床試験の実施デザイン(非盲検での実施等)が影響している可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

投与14日後及び投与27日後における人工呼吸器離脱率は、追加臨床試験で60.0%(12/20例)及び80.0%(16/20例)、第相二重盲検比較試験の至適用量(H)群で58.7%(27/46例)及び63.0%(29/46例)であり、投与27日後における人工呼吸器離脱率は、追加臨床試験で17%高かった。

一方、非盲検で実施した一般臨床試験 での投与27日後における人工呼吸器離脱率は66.7%(12/18例)と追加臨床試験に比べ約13%低く、かつ第相二重盲検比較試験の至適用量(H)群と同程度であった。

追加臨床試験、第相二重盲検比較試験、一般臨床試験での患者背景を比較すると、追加臨床試験と一般臨床試験の間で有意差はみられなかったが、追加臨床試験と第相二重盲検比較試験・至適用量(H)群との間で、肺障害発現から投与開始までの時間、 $F_{I}O_2$ 、平均血圧、ALT(GPT)で有意差がみられた。しかしながら、これら偏りがみられた因子で調整した人工呼吸器離脱率(ロジスティック回帰モデルによる予測確率)も、調整前と同様に追加臨床試験において高く、これらの偏りは、試験結果に影響を及ぼさないと考えられる。

以上から、申請者は、追加臨床試験で高い人工呼吸器離脱率がみられたのは、非盲検の試験デザインや患者背景の偏りではなく、追加臨床試験では人工呼吸器の離脱基準を設定し、統一

して評価したことが要因と考えられる旨を回答した。

審査センターは、追加臨床試験において人工呼吸器離脱率が高かった理由については明らかではなく、一概に他の臨床試験と比較することは困難であると考え。しかしながら、追加臨床試験においては、人工呼吸器の離脱基準を明確化することで、より客観的に評価されたものと思われ、追加試験で示された VFD における本剤の効果を否定するものではないと判断した。

(5) 本剤と感染との関連について

近年の報告 (McCarthy R et al, *Nature Med*, 4: 615-618, 1998、Lee WL et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 896-904, 2001) 等を踏まえ、本剤の作用機序 (好中球エラスターゼの阻害) から、過度にエラスターゼ活性が抑制された場合には、易感染性となり、病状を悪化させることも懸念されることから、本剤の安全性について再度整理し、市販後の留意点等につき申請者に考察を求めた。

申請者は、好中球エラスターゼは、生体防御機能に関わる因子の一つであり、好中球エラスターゼを阻害する薬剤については、生体防御機能を抑制することから、細菌感染を助長し、病状を悪化させることが懸念されること、しかしながら、本薬は非臨床試験における検討から、好中球の活性酸素生成能、殺菌能及び貧食能に影響を及ぼさなかったこと

、ラット肺炎モデルでグラム陰性菌 (緑膿菌) への感染性に対する本薬の影響を検討したところ、細菌感染への影響はなく増悪はみられなかったこと (工藤一大他, *麻酔*, 49: 724-731, 2000) 臨床試験結果からも、細菌感染の助長を示唆するような知見は得られておらず、仮に本剤により細菌感染が助長された場合には、SIRS 状態の遅延、集中治療室での滞在期間の延長等がみられるものと考えられるが、本剤による SIRS 状態からの早期寛解等が示されていることなどから、本剤が細菌感染を助長し、病状を悪化させることはなく、市販後に特に留意すべき点等はないと考える旨を回答した。

審査センターは、現時点で問題はないと考えるが、本剤の安全性については、市販後臨床試験及び市販後調査において更に検討すべきであると考え、申請者に市販後調査の実施を指示した。

申請者は了承した。

(6) 市販後臨床試験について

審査センターは、審査概要書 (その1)、審査報告 (2) 及び上記の審査報告 (3) での検討を踏まえ、ARDS Network の試験に準拠して実施された追加臨床試験の結果から、第 相二重盲検比較試験 に示された試験成績及びその他の臨床試験成績の妥当性は確認されたものとする。

しかしながら、追加臨床試験は非盲検非対照で実施されていること、追加臨床試験での主要評価項目は VFD であり、生存率との関連は示唆されるものの、本剤の生存率に対する

影響は明確になっていないこと、本剤の対象疾患あるいは投与期間については、さらに検討すべきであると考えことから、本剤については、当該事項について検討するための市販後臨床試験を実施する必要があると判断した。専門協議においてもこの考え方は支持された。

審査センターは以上を踏まえ、申請者に対して、市販後臨床試験の計画について検討し、骨子を提示するよう求めた。

申請者は

第 相二重盲検比較試験および追加臨床試験で検討してきたように、本剤の投与対象は重篤な疾患であり、プラセボを使用した比較試験を本邦で実施することは困難と考えること

生存率を主評価項目として、対照群と統計学的な差を得るためには、近年実施された Severe Sepsis を対象とした活性化プロテイン C (Xigris、イーライ・リリー社)での臨床試験 (Bernard GR, *N Engl J Med*, 344: 699-709, 2001) のように 2,000 例以上の症例数が必要と試算され、本邦での市販後臨床試験としては現実的ではないと考えること

追加臨床試験のように VFD を主評価項目として、対照群と統計学的な差を得るためには、人工呼吸器の離脱基準を設定する必要があるとあり、本邦において ARDS Network の試験に準拠して実施できる専門施設は現状少なく、多くの症例数を集積することは困難を極めることが推察されること

を説明した上で、全身性炎症反応症候群に伴う肺障害患者を対象とした本剤についての市販後臨床試験の計画を下記のように説明した。

本邦において、ARDS Network の基準に準拠した非盲検試験を実施し、VFD 及び生存率に対する影響を検討する。この試験では、4 臓器以上の肺障害患者、熱傷・外傷患者についても除外せず、当該患者に対する本剤の有効性を評価し、投与期間の適切性についても検討する。

一方、海外では、本剤の導出先である により、ARDS Network の基準に準拠した第 相プラセボ対照大規模二重盲検比較試験 (n=) が現在実施されており、 年未までには終了予定である。

これら海外でのプラセボ対照比較試験及び本邦での市販後臨床試験の結果から本剤の生存率への影響等を明確に示したいと考える。

審査センターは、本邦での臨床試験を早期に実施すること、本邦での臨床試験及び現在実施中である海外臨床試験の結果が得られしだい速やかに報告すること、本剤の再審査申請にあたっては、これら 2 つの試験 (本邦での市販後臨床試験及び海外でのプラセボ対象二重盲検比較試験) の成績を添付資料として提出するよう申請者に求めた。

また審査センターは、本剤の適正使用との関連で、本剤の臨床成績等に関する情報が、十分かつ適切に臨床現場に提供され、周知される必要があると判断し、申請者に対して、

臨床現場への情報提供について適切に対応するよう指示した。

申請者は了承した。

なお、これらの経緯を踏まえ、本剤の承認に際しては以下のような承認条件を付すことが適切と判断した。

[承認条件]

- 1、生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。
- 2、海外で実施中の ARDS Network に準拠した臨床試験の成績が得られしだい速やかに報告するとともに、再審査の申請資料として提出すること。

2 . 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

・適合性書面調査に対する審査センターの判断

追加臨床試験 について、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、特に問題は認められず、提出された承認申請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。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、下記の承認条件を付し、効能・効果、用法・用量等に関する記載を下記のとおりとした上で、本薬（原薬及び製剤）の製造を承認して差し支えないと判断する。原薬及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、本薬の再審査期間は 6 年とすることが適切と判断する。本件は医薬品第一部会及び薬事分科会において審議されることが妥当である。

[効能・効果]

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤は下記の全身性炎症反応症候群及び急性肺障害の基準を満たす患者に投与すること。

- ・全身性炎症反応症候群とは以下の項目のうち、2 つ以上を満たすものを指す。
体温 > 38 または < 36 、 心拍数 > 90 回/分、 呼吸数 > 20 回/分または PaCO₂ < 32mmHg、 白血球数 > 12000/μl、 < 4000/μl または桿状球 > 10%
- ・急性肺障害とは、以下の全項目を満たすものを指す。
肺機能の低下（機械的人工呼吸管理下で PaO₂/F₁O₂ で 300mmHg 以下）が認められ

る。

胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる

肺動脈楔入圧が測定された場合は、肺動脈楔入圧 18mmHg、測定されない場合は、左房圧上昇の臨床所見を認めない。

[用法・用量]

通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1 日量（シベレスタットナトリウム水和物として 4.8 mg/kg）を 250～500 ml の輸液で希釈し、24 時間（1 時間当たり 0.2 mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。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]

- ・本剤の投与は、肺障害発症後 72 時間以内に開始することが望ましい。（臨床成績の項 3．参照）
- ・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。なお、本剤投与 5 日後の改善度が低い場合には、その後の改善度（14 日後）も低いことが示されている。（臨床成績の項 4．参照）
- ・調整時：アミノ酸輸液との混注は避けること。また、カルシウムを含む輸液を用いる場合（本剤の濃度が 2mg/mL 以上）や輸液で希釈することにより pH が 5 以下となる場合は沈殿が生じることがあるので注意すること。（「適用上の注意」の項参照）

[使用上の注意]

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は一般的な急性肺障害の治療法（呼吸管理、循環血液量の補正、抗菌剤等）に代わるものではないので、原疾患に対する適切な治療を実施すること。
- (2) 4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること。（臨床成績の項 5．参照）
- (3) 熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者および高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること。（使用経験が少ない。）

[承認条件]

1. 生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。
2. 海外で実施中の ARDS Network に準拠した臨床試験の成績が得られしだい速やかに報告するとともに、再審査の申請資料として提出すること。

(別添1)

ARDS NETWORK の試験、ARDS Network に準拠した追加臨床試験
 検比較試験 の選択・除外基準の比較

及び第 相二重盲

ARDS Network の臨床試験	ARDS Network に準拠した追加臨床試験	第 相二重盲検比較試験
	【選択基準】 1) 性別：不問	追加臨床試験と同じ
【除外基準】 2. Age < 18 years.	【選択基準】 2) 年齢：18 歳以上，75 歳以下（同意取得時）	【選択基準】 (2) 年齢：16 歳以上，75 歳以下
	【選択基準】 3) 入院・外来の別：入院	追加臨床試験と同じ
	【選択基準】 4) SIRS の基準： 下記の(1)～(4)のうち 2 項目以上を満たす。 (1) 体温 > 38.0 ，または < 36.0 (2) 心拍数 > 90 回/分 (3) 呼吸数 > 20 回/分の頻呼吸，または PaCO ₂ < 32mmHg の過換気 (4) 白血球数 > 12000/mm ³ ， < 4000/mm ³ ，または桿状球 > 10%	追加臨床試験と同じ
【選択基準】 Acute Onset of: 1. PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300. If altitude > 1000m, then PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 x (B.P./760). 2. Bilateral infiltrates consistent with pulmonary edema on frontal chest radiograph. The infiltrates may be patchy, diffuse, homogeneous, or asymmetric. 3. Requirement for positive pressure ventilation via endotracheal tube. 4. No clinical evidence of left atrial hypertension. If measured, pulmonary arterial wedge pressure ≤ 18 mmHg.	【選択基準】 5) 肺障害の基準： 下記の(1)～(3)の全てを満たす。 (1) 機械的人工呼吸管理下で PaO ₂ /F _I O ₂ 300mmHg (2) 胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる (3) 肺動脈楔入圧が測定された場合は，肺動脈楔入圧 18mmHg，測定されない場合は，左房圧上昇の臨床所見を認めない	【選択基準】 (5) 肺障害スコア 4 項目の合計が 6 点以上（ただし，肺コンプライアンス未測定の場合には 3 項目の合計が 4 点以上）の肺機能障害を有し，人工呼吸管理下にある患者
【除外基準】 4. > 36 hours since all inclusion criteria are met .	【選択基準】 6) 上記 5)の肺障害の基準を満たした後，72 時間以内	
	【除外基準】 1) 肺を含め 4 臓器以上の障害を有する多臓器障害の患者	追加臨床試験と同じ
【除外基準】 10. Burns ≥ 30% total body surface area.	【除外基準】 2) 熱傷，外傷患者	

<p>【除外基準】</p> <p>5. Neuromuscular disease that impairs ability to ventilate spontaneously, such as C5 or higher spinal cord injury, amyotrophic lateral sclerosis, Guillain-Barre syndrome, and myasthenia gravis.</p>	<p>【除外基準】</p> <p>3) 高度な脊髄損傷，筋萎縮性側索硬化症，重症筋無力症などの自発呼吸能力が障害された患者</p>	<p>【除外基準】</p> <p>(2) 原疾患に対する有効な処置の出来ない患者</p>	
<p>【除外基準】</p> <p>8. Severe chronic respiratory disease (eg COPD, pulmonary fibrosis, morbid obesity, and other chronic diseases of the lung, chest wall or neuromuscular system).</p>	<p>【除外基準】</p> <p>4) 高度な慢性呼吸器疾患を有する患者 なお，高度な慢性呼吸器疾患とは FEV_{1.0} が体重 1kg 当たり 20mL 未満（たとえば，体重 60kg の場合，FEV_{1.0} が 1.2L 未満）と推察される慢性閉塞性肺疾患や肺線維症の患者とする。</p>		
<p>【除外基準】</p> <p>7. Elevated intracranial pressure, Tricyclic antidepressant overdose (if most recent level elevated or no level), Hgb SS, Hgb SC, or conditions in which hypercapnia would be contraindicated.</p>	<p>【除外基準】</p> <p>5) 高度な中枢神経系障害を有する患者（GCS 8，頭蓋内出血，脳挫傷，脳浮腫）</p>		
<p>【除外基準】</p> <p>11. Malignancy or other irreversible disease or condition for which 6-month mortality is estimated >= 50%.</p>	<p>【除外基準】</p> <p>6) 悪性の疾患，他の不可逆的な疾患，または 6 カ月後の死亡率が 50% 以上と予想される疾患を有する患者</p>		
<p>【除外基準】</p> <p>12. Bone marrow transplant.</p>	<p>【除外基準】</p> <p>7) 骨髄移植患者</p>		
<p>【除外基準】</p> <p>13. Lung transplant.</p>	<p>【除外基準】</p> <p>8) 肺移植患者</p>		
<p>【除外基準】</p> <p>15. Severe chronic liver disease.</p>	<p>【除外基準】</p> <p>9) 高度な慢性肝臓疾患を有する患者（総ビリルビン > 3mg/dL かつアルブミン < 2.8g/dL）</p>		
	<p>【除外基準】</p> <p>10) 好中球数 < 1000/mm³ の好中球減少症患者</p>		
<p>【除外基準】</p> <p>6. Pregnancy (negative pregnancy test for women of child-bearing potential).</p>	<p>【除外基準】</p> <p>11) 妊婦および妊娠している可能性のある患者</p>		<p>【除外基準】</p> <p>(3) 妊婦および妊娠している可能性のある患者，授乳中の患者</p>
<p>【除外基準】</p> <p>3. Participation in other intervention trials in ALI, ARDS, or sepsis within the past 30 days.</p>	<p>【除外基準】</p> <p>12) 他の全ての治験薬投与終了後 4 カ月を経過していない患者</p>		<p>【除外基準】</p> <p>(4) その他，担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者</p>
	<p>【除外基準】</p> <p>13) その他，治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者</p>		

(別添2)

各試験における臓器障害の診断基準

	後期第 相試験	第 相二重盲検比較試験	ARDS Network に準拠した追加臨床試験
肺	Murray's Lung Injury Score (LIS) (Murray JF et al, <i>Am Rev Respir Dis</i> , 138: 720-723, 1988) の変法を用い、肺障害スコア*4 項目 (PEEP、PaO ₂ /F ₁ O ₂ 、胸部 X 線所見、肺コンプライアンス) の合計が 6 点以上 (ただし、肺コンプライアンス未測定の場合には 3 項目の合計が 4 点以上)		(1) 機械的人工呼吸管理下で PaO ₂ /F ₁ O ₂ 300mmHg (2) 胸部 X 線所見で両側性に浸潤陰影が認められる (3) 肺動脈楔入圧が測定された場合は、肺動脈楔入圧 18 mmHg、測定されない場合は、左房圧上昇の臨床所見を認めないこと
心臓	特段の基準は定められておらず、担当医により、心機能、肝機能、腎機能、消化管出血、中枢神経系及び血液凝固系の障害の有無が診断された。	循環血液量が適正で通常量の inotropic agents に反応しない血圧低下 (SBP<100 mmHg)	
肝臓		血清ビリルビン>5 mg/dl 又は s-GPT > 200 IU/l	
腎臓		BUN > 50 mg/dl 又は血清クレアチニン> 3 mg/dl	
消化管出血		輸血を要する消化管出血	
中枢神経系		3, 3, 9 度方式による意識レベルで 2 桁以上	
血液凝固系		厚生省 DIC 基準に基づく DIC	

* : 後期第 相試験 及び第 相二重盲検比較試験 での肺障害スコア :

観察項目 \ スコア	0	1	2	3	4
PEEP (cmH ₂ O)	0	1 ~ 5	6 ~ 8	9 ~ 11	12
低酸素血症 (PaO ₂ /F ₁ O ₂)	300	225 ~ 299	175 ~ 224	100 ~ 174	< 100
胸部 X 線所見	異常陰影を認めない	4 分割中 1 分割に異常陰影を認める	4 分割中 2 分割に異常陰影を認める	4 分割中 3 分割に異常陰影を認める	4 分割全てに異常陰影を認める
肺コンプライアンス (ml/ cmH ₂ O)	80	60 ~ 79	40 ~ 59	20 ~ 39	19

肺コンプライアンス=1 回換気量 / (最高気道内圧 - PEEP 圧)

審査報告書(2)

医薬局審査管理課

平成14年3月25日

[販売名] エラスポール
注射用エラスポール100
シベレスタットナトリウム水和物「SFL」
[一般名] シベレスタットナトリウム水和物
[申請者名] 、 小野薬品工業株式会社
塩野フィネス株式会社
[申請年月日] 、 平成9年10月29日
平成10年10月20日

[審査結果]

本剤の効能・効果に関連する使用上の注意については、薬事食品衛生審議会・薬事分科会(平成14年3月18日)からの意見を踏まえ、以下のように変更することが適切と考えられる。

<変更前>

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤は下記の全身性炎症反応症候群及び急性肺障害の基準を満たす患者に投与すること。

- ・全身性炎症反応症候群とは以下の項目のうち、2つ以上を満たすものを指す。

体温 > 38 または < 36 、 心拍数 > 90 回/分、 呼吸数 > 20 回/分または PaCO₂ < 32mmHg、 白血球数 > 12000/μl、 < 4000/μl または桿状球 > 10%

- ・急性肺障害とは、以下の全項目を満たすものを指す。

肺機能の低下(機械的人工呼吸管理下で PaO₂/F₁O₂ で 300mmHg 以下)が認められる。

胸部X線所見で両側性に浸潤陰影が認められる

肺動脈楔入圧が測定された場合は、肺動脈楔入圧 18mmHg、測定されない場合は、左房圧上昇の臨床所見を認めない。

<変更後>

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤は下記の 1 . および 2 . の両基準 を満たす患者に投与すること。

1. 全身性炎症反応症候群に関しては、以下の項目のうち、2つ以上を満たすものとする。

体温 > 38 または < 36 、 心拍数 > 90 回/分、 呼吸数 > 20 回/分または PaCO₂ < 32mmHg、 白血球数 > 12000/μl、 < 4000/μl または桿状球 > 10%

2. 急性肺障害に関しては、以下の全項目を満たすものとする。

肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で PaO₂/F_IO₂ で 300mmHg 以下）が認められる。

胸部X線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。

肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧 18mmHg、測定されない場合には、左房圧上昇の臨床所見を認めない。

（下線部修正箇所）

なお、この修正による審査結果の変更はない。