

## 審議結果報告書

令和3年12月13日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ピヴラッツ点滴静注液150mg  
[一般名] クラゾセンタンナトリウム  
[申請者名] イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和3年3月1日

### [審議結果]

令和3年11月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

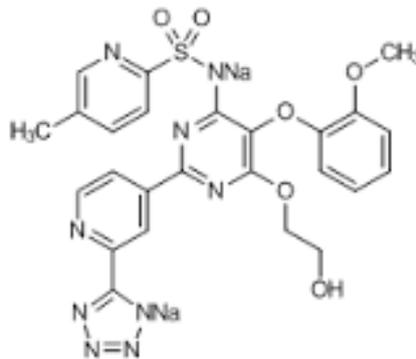
令和3年11月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ピヴラッツ点滴静注液 150 mg  
[一般名] クラゾセンタンナトリウム  
[申請者] イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和3年3月1日  
[剤形・含量] 1バイアル中にクラゾセンタン 150 mg を含有する注射剤  
[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：  $C_{25}H_{21}N_9Na_2O_6S$

分子量： 621.54

化学名：

(日本名) {6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-[2-(1*H*-テトラゾール-1-イド-5-イル)ピリジン-4-イル]-ピリミジン-4-イル}(5-メチルピリミジン-2-イルスルホニル)アザニド 二ナトリウム塩

(英名) Disodium {6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-[2-(1*H*-tetrazol-1-id-5-yl)pyridine-4-yl]pyrimidin-4-yl}(5-methylpyridine-2-ylsulfonyl)azanide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、体液貯留、頭蓋内出血、低血圧/血圧低下、貧血/ヘモグロビン減少、肝機能異常、頻脈性不整脈（QT 延長を含む上室性及び心室性不整脈）の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

#### [効能又は効果]

脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制

#### [用法及び用量]

通常成人には、クラゾセンタンとして 300 mg（12 mL）を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内に持続投与する（クラゾセンタンとして 10 mg/時）。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症 15 日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和3年9月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ピヴラッツ点滴静注用 150 mg (ピヴラッツ点滴静注液 150 mg に変更予定)  
[一般名] クラゾセンタンナトリウム  
[申請者] イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和3年3月1日  
[剤形・含量] 1バイアル中にクラゾセンタン 150 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

脳動脈瘤によるくも膜下出血処置後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制

## [申請時の用法・用量]

通常成人には、クラゾセンタンとして 300 mg (6 mL バイアル 2 本) を生理食塩液 500 mL に加え、調製後直ちに容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内に持続投与する (クラゾセンタンとして 240 mg/24 時間)。くも膜下出血処置後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症 15 日目まで投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	28
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	62
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	62

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

aSAH を発症すると、発症後 4～14 日後に 40%～70%の頻度で脳血管攣縮が発現する (CNS Neurosci Ther 2019; 25: 1096-112)。脳血管攣縮が発現すると 17%～40%の患者で DIND を呈し、その約半数が脳梗塞に至ること (Neurosurg Rev 2007; 30: 22-30)、脳血管攣縮の発現が脳梗塞の発現及び予後不良と関連することから (Stroke 2011; 42: 919-23)、aSAH 患者における脳血管攣縮の発症抑制及び治療は重要な治療標的である。

本薬は、Actelion 社により創製された ERA であり、ET<sub>A</sub> 受容体を高い選択性を以て阻害することにより、SAH により増加した ET-1 が惹起する脳血管収縮を抑制し、脳血管攣縮の発症を抑制すると考えられる。

海外において本薬は、Vangard Medica Ltd 社により 年 から臨床開発が開始され、2021 年 8 月現在、本申請の対象となる効能・効果について第Ⅲ相試験を実施中であり、いずれの国又は地域においても申請又は承認されていない。

本邦では、20 年からアクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社 (現ヤンセンファーマ株式会社) により本薬の臨床開発が開始され、今般、申請者により、クリッピング術後及びコイリング術後 aSAH 患者を対象とした国内臨床試験成績等に基づき、「脳動脈瘤によるくも膜下出血処置後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、融点、分配係数、溶解性、解離定数及び吸湿性について検討されている。原薬には、5 種類の結晶形 (結晶形 型、 型、 型、 ) 及び ) が認められているが、実生産における製造方法では かつ である結晶形 型のみが生成し、室温で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR)、MS 及び X 線粉末回折により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は 及び を出発物質として合成される。重要工程として、 、 、 、 及び のそれぞれの合成工程が設定されている。また、重要中間体として、 及び が管理されている。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (IR、HPLC、定性反応)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、微生物限度、エンドトキシン及び定量法 [クラブゼンタンナトリウム (HPLC)、 (電位差滴定法)] が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	30℃	65%RH	ポリエチレン袋（二重）+アルミニウム	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	袋+金属製ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に充填後、アルミニウム袋及び金属製ドラムに入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル（6 mL）中に原薬 161.4 mg（クラゾセンタンとして 150 mg）を含有する水性注射剤である。製剤には、トロメタモール、エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、秤量・溶解、■■■■、■■■■■■■■■■、バイアルの脱パイロジェン、施栓系の滅菌、滅菌ろ過、■■■■、巻き締め、最終滅菌、検査及び包装・表示工程により製造される。また、重要工程として■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■■■■■■■、■■■■及び■■■■■■■■■■工程が設定され、重要工程並びに■■■■、■■■■■■■■■■及び■■■■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC/UV）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、■■■■■■■■■■（HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	無色ガラスバイアル+ブチルゴム栓+アルミシール	24 カ月
	実生産 3 ロット				36 カ月
加速試験	実生産 6 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は無色ガラスバイアルに充填し、ブチルゴム栓及びフリップオフアルミシールで施栓し室温保存するとき、36 カ月とされた。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では本薬の投与量はクラゾセンタン換算量で記載する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験 (CTD 4.2.1.1.1)

##### 3.1.1.1 ヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体に対する結合親和性

ヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体を発現させた COS-1 細胞から調製したミクロソーム膜標本を用いて、<sup>125</sup>I-標識 ET-1 (32 pmol/L) のヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体への結合に対する本薬の阻害作用を検討した結果、ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 0.6±0.3 nmol/L 及び 1930±340 nmol/L であった。

##### 3.1.1.2 ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体を介した ET-1 機能に対する作用

###### 3.1.1.2.1 細胞内シグナル伝達に対する影響

ヒト ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体を発現させた COS-1 細胞を用いて、ET-1 (10 nmol/L) により誘導される <sup>3</sup>H-標識イノシトール三リン酸の生成に対する本薬 (0.01~10000 nmol/L) の阻害作用を検討した結果、ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 5 nmol/L 及び 3000 nmol/L であった。

ヒト ET<sub>A</sub> 又は ET<sub>B</sub> 受容体及びカルシウム感受性発光タンパク質(イクオリン)を共発現させた HEK293 細胞を用いて、ET-1 (10 nmol/L) により誘導されるカルシウムイオン流入に対する本薬 (0.01~10000 nmol/L) の阻害作用を検討した結果、ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体に対する IC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.23±0.1 nmol/L 及び 422±450 nmol/L であった。

###### 3.1.1.2.2 摘出組織における ET-1 誘発収縮に対する作用

ラットから摘出した大動脈を用いて、ET-1 (0.01~1000 nmol) 誘発収縮に対する本薬 (300~3000 nmol/L) の阻害作用を検討した結果、pA<sub>2</sub> 値は 9.5 であった。

ラットから摘出した気管リングを用いて、ET<sub>B</sub> 受容体選択的アゴニストである SRTX S6c (0.1~1000 nmol/L) 誘発収縮に対する本薬 (300~3000 nmol/L) の阻害作用を検討した結果、pA<sub>2</sub> 値は 6.4 であった。

#### 3.1.2 *In vivo* 試験

##### 3.1.2.1 正常動物の末梢血管収縮に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1)

麻酔下の脊髄穿刺正常血圧ラット (各群 4~5 例) に、本薬 (0.01、0.1、1 又は 3 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩水) を静脈内投与し、投与 5 分後に ET-1 前駆体 (big ET-1) を漸増静脈内投与し、末梢血圧を測定した。その結果、本薬は big ET-1 による MAP 上昇を用量依存的に最大 80%まで抑制し、ID<sub>50</sub> 値は 0.05 mg/kg であった。なお、big ET-1 投与前には、MAP に対する本薬の影響は認められなかった。

### 3.1.2.2 SAHにおける脳血管攣縮に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1、3、4.3.8)

SAH後に生じる脳血管攣縮のモデル動物として、大槽内に自家血を注入し、脳底動脈に血管収縮を生じさせた動物を用いた (Neurosurgery 1995; 37: 78-85、Neurosurgery 1995; 37: 87-90)。

#### ① 予防的投与

1日目に自家血を大槽内に注入した雌雄イヌ (各群5~12例) に、本薬 (4又は10 mg/kg/回) 又は溶媒 (生理食塩水) を1日2回4日間静脈内投与した。4日目の最終投与4時間後に脳底動脈断面積を測定した。その結果、溶媒群の脳底動脈断面積は大槽内に自家血を注入する前と比べて $40 \pm 9\%$  (平均値 $\pm$ 標準誤差) 減少した。また、本薬4 mg/kg群では $36 \pm 10\%$ と溶媒群と差が認められなかったが、本薬10 mg/kg群では $3 \pm 7\%$ であり、溶媒群と比較して脳底動脈断面積減少の抑制が認められた。

#### ② 治療的投与

1日目及び2日目に自家血を大槽内に注入した雌雄イヌ (各群5~6例) に、4日目に麻酔下で本薬 (0.3、1又は3 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩水) を静脈内投与した後、本薬 (0.6、2又は6 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩水) を2時間かけて静脈内持続投与し (総投与量はそれぞれ0.9、3又は9 mg/kg)、投与開始2時間後まで30分ごとに脳底動脈断面積を測定した。その結果、4日目の被験薬投与前における脳底動脈断面積は、大槽内に自家血を注入する前に比べて $65 \pm 1\%$  (平均値 $\pm$ 標準誤差) 減少した。また、脳底動脈断面積は本薬の用量依存的に増加し、投与開始2時間後の本薬9 mg/kg群で本薬投与前値と比較して $47 \pm 16\%$ 増加した。本薬のいずれの用量群においても溶媒群と比較して脳底動脈断面積の変化率に有意差が認められた。

自家血を大槽に注入した雄雌ウサギ (各群4~6例) に、自家血注入48時間後に麻酔下で本薬 (10 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩水) を静脈内投与した後、投与30及び60分後に脳底動脈断面積を測定した。試験の最後にパパベリンを椎骨動脈内に投与したときの脳底動脈断面積を100% (最大拡張時) としたとき、脳底動脈断面積は本薬群で89%と、溶媒群の42%と比較して高値であった。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1、2)

放射性リガンド結合試験により、55種類の受容体に対する本薬 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、本薬はET受容体を除き、いずれの受容体のリガンド結合に対しても30%以上の阻害作用を示さなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表3のとおりであった。

表 3 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	CD-1 マウス (雄 1 群 6 例)	Irwin 法	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3.1
	CD-1 マウス (雄 1 群 10 例)	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣抑制	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3.2
	CD-1 マウス (雄 1 群 10 例)	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣誘発	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	
	SD ラット (雄 1 群 10 例)	侵害受容性疼痛	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3.3
	SD ラット (雄 1 群 8 例)	覚醒、筋緊張及び運動性協調性	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3.4
	CD-1 マウス (1 群 6 例)	ヘキソバルビタール誘発睡眠	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3.5
	CD-1 マウス (雄 1 群 10 例)	体温	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	3 mg/kg 群: 深部体温の低値	4.2.1.3.6
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞 (各 3 標本)	カリウムイオン電流	0 <sup>b</sup> 、10、30、100、 300 μmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.7
	ビーグルイヌ (雄雌各 3 例)	動脈圧、心拍数	0 <sup>c</sup> 、0.001、0.01、0.25、 1、4 mg/kg/h 24 時間持続投与 <sup>d</sup>	静脈内	0.01 mg/kg/h 以上: MAP の低下、心拍数増加	4.2.1.3.11
	Göttingen ミニプ タ (雄雌各 3 例)		0 <sup>c</sup> 、0.1、0.5、1、2、 4、8 mg/kg/h 24 時間持続投与 <sup>e</sup>	静脈内	0.1 mg/kg/h 以上: MAP の低下	4.2.1.3.8
	ビーグルイヌ (1 群 4 例)		①0 <sup>c</sup> 、1、4、8 mg/kg/h 5 時間持続投与 <sup>f</sup> ②4 mg/kg/h 5 時間持続投与 プロプラノロール併用	静脈内	1 mg/kg/h 以上: 用量 依存的及び持続的 な心拍数増加 プロプラノロール 併用: 心拍数増加抑 制、MAP の低下	4.2.1.3.9 (参 考資料)
	麻酔下 ドイツシェパー ドイヌ (雌雄 1 群 4~5 例)	動脈圧、血管抵抗、 心室機能、拡張終 期圧、心拍出量、 冠血流量、心電図	0 <sup>c</sup> 、1、3、10、 30 mg/kg/h 持続投与 <sup>g</sup>	静脈内	3 mg/kg/h 以上: MAP 及び血管抵抗の用 量依存的低下	4.2.1.3.10 (参考資料)
呼吸系	SD ラット (雄 1 群 10 例)	呼吸数	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3.12
腎臓系	SD ラット (1 群 8 例)	腎機能 (尿量、ナ トリウム濃度、カ リウム濃度、pH)	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	10 mg/kg: pH の低下	4.2.1.3.13
消化器系	モルモット摘出 回腸標本 (4 標本)	消化管平滑筋収縮 作用	0 <sup>a</sup> 、10、100、 1000 nmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.15
	SD ラット (雄 1 群 10 例)	消化管輸送能、胃 排出能	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	静脈内	影響なし	4.2.1.3.14

a: 無菌生理食塩水

b: DMSO

c: 生理食塩水

d: 低用量から投与し、各用量間で 2 日以上 of 休薬期間を設けた。

e: 各用量間で 2 日以上 of 休薬期間を設けた。

f: 休薬期間を設けたクロスオーバー試験として実施された。

g: 低用量から漸増で投与を行い、0 mg/kg/では 2 時間持続投与し、以降の 4 用量は 30 分持続投与した。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の脳血管攣縮に対する薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。ET-1 は主に内皮細胞等において産生され、血管収縮作用を有するペプチドである (Nature 1988; 332: 411-5)。ET-1 は ET<sub>A</sub> 受容体及び ET<sub>B</sub> 受容体を介して作用し、ET<sub>A</sub> 受容体は主に脳動脈を含む血管平滑筋細胞に、ET<sub>B</sub> 受容体は内皮細胞に発現している (J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: S326-8、J Cardiovasc Pharmacol 2007; 50: 621-8)。aSAH 後の脳血管攣縮の発現メカニズムは明らかとはなっていないが、主に ET-1 の産生増加及び ET<sub>A</sub> 受容体を介した脳血管収縮が関連していることが非臨床及び臨床データから示唆されており (Blood Vessels 1989; 26: 249-53、Life Sci 1993; 52: 825-34 等)、脳血管攣縮の発現が、脳梗塞の発現及び予後不良並びに機能的転帰不良と関連していることから (Stroke 2011; 42: 919-23、Nat Rev Neurol 2014; 42: 635-57)、動脈瘤破裂後の脳血管攣縮の発現に対する治療的介入が必要である。

*In vitro* 試験において、本薬は ET<sub>A</sub> 受容体に結合し、ET<sub>A</sub> 受容体を介したイノシトール三リン酸及びカルシウムシグナル伝達並びに ET-1 誘発性血管収縮を阻害した。また、本薬の ET<sub>B</sub> 受容体に対する ET<sub>A</sub> 受容体選択性は約 1000 倍であり、ET-1 機能に対する阻害作用の検討においても、本薬は ET<sub>A</sub> 受容体を介した機能をより低濃度から阻害した。*In vivo* 試験では、本薬を正常ラットに静脈内投与することによって、ET-1 による昇圧作用を用量依存的に抑制した。また、イヌ SAH モデルを用いた検討では本薬の投与により用量依存的な脳底動脈の収縮抑制が認められ、ウサギ SAH モデルを用いた検討でも脳底動脈の収縮抑制が認められたことから、本薬は SAH 後に生じる脳血管攣縮を抑制すると考える。なお、非臨床試験で用いた動物種の ET 受容体に対する本薬の阻害作用を検討した試験成績はないものの、ラット、イヌ及びウサギの ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体とヒトの ET<sub>A</sub> 及び ET<sub>B</sub> 受容体のアミノ酸配列の相同性は、それぞれ 93 及び 89%、95 及び 97%、96 及び 91% であること<sup>1)</sup> から、本薬の ET 受容体に対する阻害作用及び選択性に種差はないと考える。

以上より、本薬は ET<sub>A</sub> 受容体に対する ET-1 の結合を競合的に阻害し、ET-1/ET<sub>A</sub> 受容体経路を介した血管収縮を抑制することにより、aSAH 後に生じる脳血管攣縮に対する有効性を発揮すると考える。

機構は、*In vitro* 試験及び正常マウスを用いた *in vivo* 試験において、本薬は ET<sub>A</sub> 受容体を介した ET-1 誘発性の血管収縮を抑制し、SAH モデル動物を用いた *in vivo* 試験において、本薬投与により SAH 誘発後の脳底動脈の用量依存的な収縮抑制が示されたことから、現時点で推定される脳血管攣縮の発現機序を踏まえると、本薬の脳血管攣縮を抑制する機序は概ね示されており、aSAH 後の脳血管攣縮に対する抑制作用を有することは推定できるものと判断する。

#### 3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は心血管系に及ぼす本薬の影響について、以下のように説明した。hERG 導入細胞において、本薬は検討した最高用量の 300 µmol/L の濃度まで hERG カリウム電流に影響を及ぼさなかった。300 µmol/L はヒトに本薬を 10 mg/h で静脈内持続投与したときの非結合形クラゾセンタンの C<sub>ss</sub> (14 nmol/L) の 20000 倍を上回る。ラット、イヌ及びミニブタにおいて本薬投与により MAP 低下が認められたが、全身血管抵抗の低下と関連していたことから、本薬の末梢血管拡張作用によるものと考えた。イヌのテレメトリー試験 (CTD 4.2.1.3.9、11) において、本薬は用量依存的に心拍数を増加させた

<sup>1)</sup> アミノ酸配列を UniProt から入手し、配列解析ソフトウェア GENEIOUS を用いて解析

が、プロプラノロールの投与により心拍数増加が抑制され、MAP の低下がより顕著となったことから、当該作用は反射性頻脈と考えた。なお、ミニブタにおいては同様の反射性頻脈は認められなかった (CTD 4.2.1.3.8)。MAP 低下作用は ET<sub>A</sub> 受容体の拮抗作用を介した血管拡張によるものと考えられることから、本薬を投与される患者において臨床上問題となる可能性は否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬が心血管系に及ぼす影響について、hERG 電流は本薬の臨床使用時の想定に対して十分高いと考えられる濃度で影響を受けていないこと等から、臨床上問題となる可能性は低いと判断する。一方、血圧低下は本薬の薬理作用から想定される影響であり、ヒトにおける安全性については「7.R.3.3 低血圧関連の有害事象について」の項で引き続き検討する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

クラゾセンタンの血漿中濃度は LC-MS/MS 又は HPTLC により測定された。LC-MS/MS によるラット、ウサギ及びイヌにおけるクラゾセンタンの血漿中濃度の定量下限はそれぞれ 50、50、0.5~50 及び 0.5~50 ng/mL であった。HPTLC によるラット、イヌ及びミニブタにおけるクラゾセンタンの血漿中濃度の定量下限はいずれも 100~1000 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量はクラゾセンタン換算量で記載する。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.3.1~3)

雌雄ラット、雄性ウサギ、雄性イヌ、雄性ミニブタ、雄性カニクイザル及び雌性アカゲザルに本薬又は本薬の <sup>14</sup>C-標識体を単回静脈内投与又は静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 本薬又は本薬の <sup>14</sup>C-標識体を静脈内投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	投与時間	性別	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
ラット	10	急速	雄	4	39.8±2.5 <sup>b</sup>	12.8±1.0	0.8±0.2	—	11.7±2.0	0.32±0.10
	60	6時間	雄	3	—	123±18.8		—		
	24 <sup>c</sup>	3時間	雄	2	8.89, 19.3 <sup>d</sup>	26.7, 51.0 <sup>d</sup>	4.75, 5.27 <sup>d</sup>	2.00, 2.00 <sup>d</sup>	7.85, 15.0 <sup>d</sup>	0.45, 0.86
			雌	2	9.63, 14.6 <sup>d</sup>	29.6, 42.4 <sup>d</sup>	7.34, 13.8 <sup>d</sup>	1.00, 2.00 <sup>d</sup>	9.43, 13.5 <sup>d</sup>	0.65, 1.80
ウサギ	10	急速	雄	3	26.8±5.5 <sup>b</sup>	6.05±1.43	2.6±0.6	—	26.8±7.3	1.38±0.09
イヌ	5	急速	雄	2	61.7, 76.1 <sup>b,d</sup>	22.1, 38.8 <sup>d</sup>	0.75, 1.11 <sup>d</sup>	—	2.15, 3.77 <sup>d</sup>	0.08, 0.10 <sup>d</sup>
	24 <sup>c</sup>	3時間	雄	3	46.3±21.9	176±91	9.7±4.8	3.00	3.1±2.2	0.45±0.31
ミニブタ	24 <sup>c</sup>	3時間	雄	3	6.1±1.2	16.93±3.73	22.6±3.9	2.00	23.6±5.8	9.61±2.04
カニクイザル	10	急速	雄	2	37.8, 52.6 <sup>b,d</sup>	8.88, 11.1 <sup>d</sup>	0.54, 0.57 <sup>d</sup>	—	15.1, 18.8 <sup>d</sup>	0.16, 0.24 <sup>d</sup>
アカゲザル	10	急速	雌	3	35.9±12.7 <sup>b</sup>	8.63±1.96	0.8±0.2	—	19.0±4.5	0.36±0.26

a : 中央値

b : 投与 5 分後のクラゾセンタンの血漿中濃度

c : 本薬の <sup>14</sup>C-標識体を投与

d : 2 例の個別値を記載

#### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.9、4.2.3.2.13)

雌雄ラット、雌雄イヌ及び雄性ミニブタに本薬を 28 日間静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本薬を静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定時点 (日目)	性別	C <sub>ss</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)
ラット	96	2	1 <sup>a</sup>	雄	0.74, 1.05 <sup>d</sup>	—
				雌	0.56, 1.17 <sup>d</sup>	—
		28	雄	0.60, 1.92 <sup>d</sup>	463, 899 <sup>d</sup>	
			雌	3.28, 8.48 <sup>d</sup>	1050, 1810 <sup>d</sup>	
	384	2	1 <sup>a</sup>	雄	7.89, 8.89 <sup>d</sup>	—
				雌	7.54, 10.8 <sup>d</sup>	—
		28	雄	11.0, 12.6 <sup>d</sup>	7670, 9170 <sup>d</sup>	
			雌	5.85, 9.20 <sup>d</sup>	5370, 5510 <sup>d</sup>	
イヌ	24	8	1 <sup>b</sup>	雄	4.13±1.26	—
				雌	3.42±1.62	—
		28	雄	3.38±0.75	—	
			雌	4.33±1.04	—	
	96	8	1 <sup>b</sup>	雄	25.1±8.03	—
				雌	18.3±5.91	—
		28	雄	17.0±5.17	—	
			雌	22.8±6.36	—	
ミニブタ	96	3	1 <sup>c</sup>	雄	1.70±0.23	—
			28	雄	1.74±0.63	—
	192	5	1 <sup>c</sup>	雄	4.42±1.13	—
			28	雄	3.26±0.75	—

- a : 本薬の投与開始 5 時間後に測定  
b : 1 日目の終了時点で測定  
c : 本薬の投与開始 24 時間後に測定  
d : 2 例の個別値を記載

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.2)

雌雄白色ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 24 mg/kg を 3 時間かけて静脈内持続投与し、投与終了時並びに投与終了 0.5、2、12、24、72、168 及び 336 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した (雌雄各 1 例/時点)。大部分の組織及び血液において放射能濃度は投与終了時から投与終了 2 時間後までに最も高値を示し、最高放射能濃度が、血液 (雄: 3.41 µg eq/L、雌: 9.63 µg eq/L、以下同順) よりも高かった組織は、小腸 (498.5 µg eq/L、401.3 µg eq/L)、大腸 (454.1 µg eq/L、368.4 µg eq/L)、肝臓 (11.00 µg eq/L、14.86 µg eq/L)、腎臓 (7.43 µg eq/L、8.19 µg eq/L) であった。雌雄ともに投与終了 24 時間後までには肝臓、腎臓、肺、消化管を除く大部分の組織で放射能濃度は定量限界未満又は定量限界付近となり、投与終了 72 時間後に定量可能な濃度の放射能が検出された組織は腎臓のみであった。

雌雄有色ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 24 mg/kg を 3 時間かけて静脈内持続投与し、投与終了時並びに投与終了 2、24 及び 72 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した (雌雄各 1 例/時点)。各時点での各組織への放射能の分布は、上記の雌雄白色ラットを用いた検討結果と概ね類似しており、メラニン含有組織 (有色皮膚及び眼) への放射能の蓄積は認められなかった。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.4)

ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ、カニクイザル及びアカゲザルの血漿に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.425～46.3  $\mu\text{g/mL}$  を添加したとき、クラゾセンタンの血漿タンパクに対する結合形分率はそれぞれ 99.56%～99.65%、98.61%～98.91%、93.92%～95.84%、93.45%～94.13%、96.91%～97.29%及び 97.12%～97.52%であった。

#### 4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.4、5)

ラット、ウサギ及びイヌの血液に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.4～46  $\mu\text{g/mL}$  を添加し、36°Cで 5～30 分間インキュベートしたとき、クラゾセンタンの血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.57～0.59、0.65～0.66 及び 0.55 であった。

雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.25、1 及び 8 時間後における放射能の血液/血漿中濃度比は 0.59～0.74 であった (1 例/時点)。

#### 4.2.4 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性を検討した試験は実施されていないが、ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において本薬を投与された雌動物の胎児に骨格や内臓の異常が認められ、胎児死亡率も増加したことから、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性が高いと申請者は説明した。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1～3)

ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルの肝ミクロソーム並びにラットの腎ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 5～50  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°Cで 1 時間インキュベーションしたとき、ラット及びウサギの肝ミクロソームでは代謝物として M1 (本薬のピリジンスルホンアミドの 5-メチル基の水酸化体) のみが認められたが、イヌ及びサルスの肝ミクロソーム並びにラットの腎ミクロソームでは代謝物は認められなかった。

イヌの肝スライスに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°Cで 24 時間インキュベートしたとき、代謝物は認められなかった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びカニクイザルの肝細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3 及び 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°Cで 48 又は 72 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物として、マウスでは M1 及び M4 (構造未同定)、ラットでは M1、ウサギでは M6 (構造未同定)、ミニブタでは M1、M2 (構造未同定) 及び M6 が認められ、イヌ及びカニクイザルでは代謝物は認められなかった。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝

##### 4.3.2.1 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4.2、4)

胆管カニューレを留置した雄性ラット (2 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 9.4 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 30 分後の血漿中、投与 8 時間後までの尿中及び投与 48 時間後までの胆汁中には本薬の代謝物はほとんど認められなかった (代謝物の投与放射能に対する割合は 2%未満)。

胆管カニューレを留置した雄性イヌ (1 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.87 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 6 時間後までの血漿中、投与 72 時間後までの尿中及び胆汁中には本薬の代謝物は認められなかった。

未処置の雄性ラット（5例）に本薬の<sup>14</sup>C-標識体 9.9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与7時間後までの尿中には本薬の代謝物は認められず、投与7～24時間後までの尿中にはM1のみが認められた（M1放射能の投与放射能に対する割合は最大0.042%）。

未処置の雄性イヌ（2例）に本薬の<sup>14</sup>C-標識体 0.87 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与72時間後までの尿中及び糞中には本薬の代謝物はほとんど認められなかった（代謝物放射能の投与放射能に対する割合はそれぞれ1.29%及び1.94%）。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.3.1、2、4.2.2.5.1、2）

雄性ラット（5例）に本薬の<sup>14</sup>C-標識体 9.9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与96時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ14.73%及び84.19%であった。

雄性イヌ（2例）に本薬の<sup>14</sup>C-標識体 0.94 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与96時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ22.29%及び71.08%であった。

胆管カニューレを留置した雌雄ラット（各3例）に本薬の<sup>14</sup>C-標識体 24 mg/kg を3時間かけて静脈内持続投与したとき、投与72時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、雄ではそれぞれ23.91%、0.96%及び74.61%、雌ではそれぞれ7.47%、0.15%及び91.95%であった。

胆管カニューレを留置した雄性イヌ（3例）に本薬の<sup>14</sup>C-標識体 24 mg/kg を3時間かけて静脈内持続投与したとき、投与72時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ25.47%、0.96%及び68.38%であった。

### 4.4.2 乳汁移行性

本薬の乳汁移行性を検討した試験は実施されていないが、本薬はBCRPの基質であることから、BCRPを介した能動輸送により血液から乳汁へ移行すると推察されると申請者は説明した。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されたと判断した。

### 4.R.1 組織分布について

機構は、組織分布試験（「4.2.1 組織分布」の項参照）において放射能の高い集積が認められた、肝臓、腎臓及び消化管に本薬又は代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下の毒性試験の結果を踏まえ、肝臓、腎臓及び消化管に本薬又は代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えると説明した。

#### ① 肝臓への影響

イヌを用いたMTD試験<sup>2)</sup>において、一部の投与群で肝臓の病理組織学的変化として、ヘモデリジン

<sup>2)</sup> 雌雄ビーグルイヌ（各2例）に本薬48、96、192及び384 mg/kgの用量の順に、各用量につき1日間静脈内持続投与し、5日間の休薬ののち、本薬384 mg/kg/日の用量で5日間静脈内持続投与した。

沈着、クッパー細胞における赤血球貪食の増加及びびまん性小肉芽腫が認められたが、これらの所見は正常なビーグルイヌの病理背景所見の範囲内であり、また、これらの所見に対する本薬投与との関連性は不明であった。イヌを用いた2週間静脈内持続投与毒性試験<sup>3)</sup>では、すべての本薬投与群で肝細胞硝子滴が認められたが、96 mg/kg 群の1例を除き16週間の休薬期間終了時に回復性を示した。96 mg/kg 群で認められた肝細胞硝子滴は正常なビーグルイヌの病理背景所見の範囲内であり、本薬の投与に関連しない偶発的な所見であると考えた。

これらの所見が認められた用量 (MTD 試験 : 384 mg/kg、2 週間静脈内持続投与毒性試験 : 96 mg/kg) におけるクラゾセンタンの  $C_{ss}$  はそれぞれ 155000 及び 11790 ng/mL であり、ヒトに本薬を 10 mg/h で静脈内持続投与したときの  $C_{ss}$  (331.4 ng/mL) と比較して、MTD 試験で約 460 倍及び2 週間静脈内持続投与毒性試験で約 36 倍であった。また、最長 4 週間までのイヌを用いた他の持続投与毒性試験並びにラット及びミニブタを用いた毒性試験において、肝臓における毒性所見は認められなかった。

以上を総合的に判断すると、本薬の臨床用量において肝臓は毒性標的臓器ではないと考えた。

## ② 腎臓への影響

毒性試験において、腎臓に毒性所見は認められなかった。

## ③ 消化管への影響

ラット、イヌ及びミニブタを用いた持続投与毒性試験において、中～高用量群 (ラット : 192 mg/kg/日以上、イヌ : 24 mg/kg/日以上、ミニブタ : 96 mg/kg/日以上) で赤レンガ色便が認められた。しかしながら、潜血反応検査が陰性であったこと、*ex vivo* 試験の結果から便の赤色化は本薬が糞中铁イオンとキレートを形成することに起因すると考えられることから、毒性変化ではないと考えた。

機構は、放射能の高い集積が認められた組織における毒性所見の発現状況を踏まえると、組織分布試験において放射能の高い集積が認められた組織に本薬又は代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、光毒性試験、溶血性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

本項では本薬の投与量はクラゾセンタン換算量で記載する。

### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット、イヌ及びミニブタを用いた反復静脈内投与毒性試験において急性毒性が評価された (CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.6、7、4.2.3.2.9、4.2.3.2.11、12)。いずれの試験においても最高用量まで急性毒性は認められず、概略の致死量はラット、イヌ及びミニブタでそれぞれ 384 mg/kg 超、96 mg/kg 超及び 192 mg/kg 超であった。

### 5.2 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びミニブタを用いた4週間までの反復投与毒性試験が実施され、本薬はいずれの試験でも静脈内持続投与された (表 6)。イヌ及びミニブタでは、本薬の薬理作用による血行動態の変化に

<sup>3)</sup> 雄性ビーグルイヌ (各群 3 例) に本薬 0 (0.9%塩化ナトリウム水溶液)、6、24 及び 96 mg/kg/日を2 週間静脈内持続投与した。投与期間終了後、16 週間の休薬を行い、回復性を評価した。

起因する心血管系への影響が認められ、イヌではその影響が最低用量から発現したため、無影響量は求められなかった。ラット及びミニブタの反復投与毒性試験での無影響量（ラット：96 mg/kg/日、ミニブタ：0.096 mg/kg/日）におけるクラゾセンタンのC<sub>ss</sub>はそれぞれ1635及び1.57 ng/mLであり、ヒトに本薬を10 mg/hで静脈内持続投与したときのC<sub>ss</sub>（331.4 ng/mL）と比較して、ラットで約5倍及びミニブタで約0.005倍であった。

表6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無影響量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週 + 4週休薬	0 <sup>a</sup> 、96、192、384	≥192：精細管拡張 回復性：あり	96	4.2.3.2.2
雄イヌ (ビーグル)		2週間 + 16週休薬	0 <sup>b</sup> 、6、24、96	≥6：心拍数増加、動脈炎（壁外/壁内冠動脈の内膜肥厚・中膜変性/壊死・外膜増殖）、右心房の心筋細胞変性・壊死・線維化、心臓周囲脂肪の間質浮腫、精細管の拡張・空胞化・萎縮 ≥24：右冠動脈径の増大、左心耳の肥厚・暗赤色化、心内膜過形成、心外膜の炎症・線維化、心房の血管増殖、心臓周囲脂肪内の炎症巣、胆汁過分泌。 回復性：あり	<6	4.2.3.2.6 4.2.3.2.7
雌雄イヌ (ビーグル)		4週 + 4週休薬	0 <sup>b</sup> 、24、96	≥24：右心房心筋線維化、動脈炎 回復性：あり（96 mg/kg/日投与群の心筋線維化及び動脈炎を除く）	<24	4.2.3.2.9
雌雄ミニブタ (Göttingen)		2週間 + 16週休薬	0 <sup>a</sup> 、0.096、9.6、96	≥0：精細管変性・萎縮 ≥9.6：多発性動脈炎・動脈周囲炎（腸管、腎臓、胃、精巣、卵巣、脾臓、気管等）、精細管拡張 回復性：あり	0.096	4.2.3.2.11
雄ミニブタ (Göttingen)		4週 + 10週休薬	0 <sup>b</sup> 、96、192	≥0：精細管変性・萎縮 ≥96：多発性動脈炎、動脈フィブリノイド壊死、精細管拡張 回復性：あり	<96	4.2.3.2.12

a：トリス緩衝生理食塩水（pH 8.0）

b：0.9%塩化ナトリウム水溶液

c：休薬後には完全に回復したこと、ヒト曝露量の10倍を超える用量でイヌのみで認められた所見であることから、臨床使用にあたって安全性上の懸念となる可能性は低いと申請者は判断した。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表7）。

表 7 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA102 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 <sup>a</sup> 、50、166、500、1666、5000	陰性	4.2.3.3.1.1
	染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	S9 - (21 時間)	0 <sup>b</sup> 、500、2000、3500	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9 + (3 時間)	0 <sup>b</sup> 、500、1000、2000、3500	陰性	
マウスリンフォ ーマ TK 試験	培養マウス リンパ腫細胞 L5178Y TK <sup>+/-</sup>	S9 -/+ (3 時間)	0 <sup>a</sup> 、78.13~5000	陰性	4.2.3.3.1.3	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた 小核試験	マウス (Füllinsdorf Moro Albino) 骨髄		0 <sup>c</sup> 、250、500、1000	陰性	4.2.3.3.2.1

a : 水

b : DMSO

c : Tris (hydroxymethyl)-aminomethan, SEQUESTREN Na<sub>2</sub>, NaCl, HCl 0.1 N ad pH 8.0

#### 5.4 がん原性試験

本薬は臨床での使用が短期間に限られることから、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

#### 5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能に関する試験、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、本薬はいずれの試験でも静脈内持続投与された(表8)。いずれの試験でもすべての本薬投与群において胎児の骨格及び内臓異常が認められた。これらの所見はERAに共通した作用であり、妊婦禁忌とすることが妥当と申請者は判断した。

表 8 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雄ラットを用いた授胎能試験	雄ラット (SD)	静脈	交配前 8 週間～交配終了 (計 13 週間)	0 <sup>a</sup> 、96、192、384	【親動物】 ≥96: 体重増加量の低値、精細管委縮、精巣重量の高値  【授胎能】 なし	【親動物】 (一般毒性): 384  【授胎能】 384	4.2.3.5.1.1
受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験	雌ラット (SD)		交配前 2 週間～妊娠 7 日 (妊娠 13 日で帝王切開)		【親動物】 なし  【受胎能】 なし  【胚・胎児】 なし	【親動物】 (一般毒性): 384  【受胎能】 384  【胚・胎児】 384	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)		妊娠 6～17 日 (妊娠 20 日で帝王切開)		【親動物】 384: 着床後胚損失の増加  【胎児】 ≥96: 骨化遅延、平均胎児体重の低値、下顎欠損、胸部主要血管 (主に大動脈弓) の欠損  ≥192: 全身性浮腫、甲状腺形態異常、胸腺矮小  384: 生存胎児数の減少	【親動物】 (一般毒性): 192  【胚・胎児】 <96	4.2.3.5.2.1
	雌ウサギ (NZW)		妊娠 6～19 日 (妊娠 29 日で帝王切開)		【母動物】 ≥24: 摂餌量・体重の減少  ≥72: 早期吸収胚・着床後胚損失の増加  【胎児】 ≥24: 大動脈弓拡張、肺動脈弓拡張、動脈幹遺残、心室腔拡大  204: 生存胎児数の減少	【親動物】 (一般毒性): <24  【胚・胎児】: <24	4.2.3.5.2.3
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	ラット (SD)	交配後 17 日～分娩後授乳 20 日	0 <sup>a</sup> 、96、192、384	【母動物】 死亡 <sup>b</sup> ≥96: 着床後胚損失の増加  【F1 出生児】 384: 哺乳能力低下、精巣下降の遅延、自発運動量の低下、交配成功率の低下	【親動物】 <96  【F1 出生児】 192	4.2.3.5.3.1	

a : Tris-buffered saline (pH 8.0)

b : 投与手技に関連する死亡 (0 mg/kg/日群 4 例、96 mg/kg 群 9 例、192 mg/kg/日群 13 例、384 mg/kg/日群 13 例)

### 5.6 局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.1～3)

ラット、ウサギ及びイヌを用いて静脈内投与における局所刺激性試験が実施され、臨床投与条件において懸念となるような所見は認められなかった。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 溶血性試験 (CTD 4.2.3.7.7.1)

イヌ全血及び血漿を用いた溶血性試験が実施され、検討された最高濃度である 25 mg/mL まで溶血性は認められなかった。

### 5.7.2 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7.2)

BALB/c 3T3 線維芽細胞に対する本薬の光毒性がニュートラルレッド取込みアッセイにより評価された。紫外線 A 波の照射及び非照射の条件下で本薬 100 µg/mL の濃度まで評価され、光毒性は認められなかった。

### 5.7.3 不純物の安全性評価

クラゾセンタン原薬の申請規格に記載されたすべての不純物は、毒性試験に用いられたクラゾセンタンの原薬中に、想定されるヒト曝露量を超える曝露が得られる相当量が含まれていたことから、提出された毒性試験により安全性の評価が可能であった。また、製剤中には ICH Q3B ガイドラインの閾値を超える不純物は存在しなかった。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性試験において、本薬の臨床使用で問題となるような所見等は認められないと判断した。

### 5.R.1 心血管系への影響について

イヌ及びミニブタを用いた反復毒性試験 (表 6) で認められた心血管系への影響について、申請者は以下のように説明した。イヌは血行動態の変化による影響を心血管系に受けやすく、ERA の短期間投与により冠動脈に炎症が認められ (Toxicol Pathol 2001; 29: 277-84、Toxicol Pathol 2003; 31: 263-72 等)、その発現機序は、冠血管床における持続的な血管拡張により血行動態が変化し、冠血管壁の shear stress 及び緊張の増加並びに内弾性板の損傷が引き起こされた結果とされている (Toxicol Pathol 2003; 31: 263-72)。本薬投与後にイヌで認められた心血管系の毒性プロファイルは、ERA 投与で認められる既知の所見と同様であった。ミニブタでは、動脈炎が自然発症する (Toxicol Pathol 2018; 46: 121-30、The minipig. In: Animal models in toxicology. 2nd ed. CRC Press; 2006, p731-71 等) が、本薬の毒性試験においてミニブタでは心筋炎は認められておらず、動脈炎は対照群にも認められ (CTD 4.2.3.2.12)、その組織像は本薬投与群で認められた動脈炎と類似していたことから、本薬投与群で認められた動脈炎は、本薬投与の結果、血行動態の変化によりミニブタで一般的に確認される背景所見が悪化したものと考えた。また、ラットでは同様の所見は認められておらず、一般的に実験動物における低分子薬による血管病変はヒトにおける血管損傷と関連しないことから (Toxicol Pathol 2014; 42: 658-71、Crit Rev Toxicol 1992; 22: 203-41 等)、ヒトへの外挿性は低いと考える。さらに、ヒトに本薬を 10 mg/h で静脈内持続投与したときの  $C_{ss}$  (331.4 ng/mL) と比較して約 60 倍の高用量 (96 mg/kg/日) で本薬がイヌに投与された群 (CTD 4.2.3.2.9) で認められた一部の所見を除いてイヌ及びミニブタにおけるこれらの所見には回復傾向が認められたことから、本薬を臨床使用するにあたって安全性上の懸念となる可能性は低いと判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、イヌ及びミニブタで認められた心血管系への影響が本薬の臨床使用にあたってヒトにおける安全性上のリスクとなる懸念は小さいと判断した。

### 5.R.2 精巣への影響について

機構は、ラット、イヌ及びミニブタで認められた精巣の所見（精細管拡張、精細管変性及び萎縮）について、本薬を投与されたヒトにおける安全性上の懸念とならないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。精細管拡張は、精細管周囲の平滑筋細胞に対する本薬の薬理作用により引き起こされる ERA に共通した既知の作用であり、類薬においても休薬により完全に回復し、患者の精子パラメータに影響を及ぼすものではないことが知られている。本薬投与後のラット、イヌ及びミニブタで認められた精細管拡張も休薬により回復した。また、イヌ及びミニブタの反復投与毒性試験における精子検査（形態、運動能）及びラットを用いた授胎能試験においても異常は認められなかった。精細管変性及び萎縮は ERA の継続的な精細管拡張により精細管液が精細管内腔に貯留し、それに伴って精上皮が圧迫された結果として検出される退行性変化であり、類薬の毒性試験においても長期投与の結果として認められている。本薬のイヌ及びミニブタを用いた反復毒性試験は 4 週間までに限られており、このような退行性変化を引き起こすには十分な投与期間ではないと考える。また、イヌ及びミニブタでは自然発生的な精細管萎縮が高率で（イヌで 87% 及びミニブタで 70%）認められることが知られている（Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. 4th ed. Elsevier; 2012. p 298-300、Toxicol Pathol 2000; 28: 782-7 等）。本薬投与後のイヌ及びミニブタで認められた精細管変性及び萎縮はいずれの動物種の対照群においても発現し、その発現率及び所見の重症度に本薬との用量相関が認められなかったことから、偶発的に発現した背景所見を検出したものと判断した。

したがって、本薬に関連する精巣所見は ERA に共通した作用に基づく可逆的な変化である精細管拡張のみであったことから、臨床使用も短期に限られる本薬において安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬で検討された 4 週間までの毒性試験は精巣の退行性変化を引き起こすのに十分な試験期間ではなかったとの申請者の説明に一定の合理性はあり、提出された毒性試験においては本薬による明確な精巣の退行性変化は示唆されていないと判断する。しかしながら、精細管拡張及びそれに伴う退行性変化である精細管変性/萎縮は本薬の薬理作用から想定される所見であり、他の ERA では毒性試験において不可逆的な精巣への影響が認められていることから、ヒトの精巣に本薬が何らかの影響を及ぼす可能性は否定できないため、添付文書中に毒性試験で認められた精巣における所見を記載し、情報提供を行うことが適切と判断する。

### 5.R.3 胎児への影響について

機構は、本薬の胚・胎児発生毒性試験において ERA に共通した既知の作用である胎児への影響が認められたことから、「5.5 生殖発生毒性試験」の項に示されたとおり、本薬を妊婦禁忌とするとの申請者の判断は妥当と考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本項では本薬の投与量はクラゾセンタン換算量で記載する。

## 6.1 生物薬理学試験及び関連する分析法

クラゾセンタンの血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、血漿中濃度の定量下限は 0.250~4 ng/mL であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.4)

ヒト血漿に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.142~42.4 ng/mL を添加したとき、クラゾセンタンの血漿タンパクに対する結合形分率は 97.32%~97.74% であった。

ヒト血液に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 0.4~46  $\mu\text{g/mL}$  を添加し、36°C で 5~30 分間インキュベートしたとき、クラゾセンタンの血液/血漿中濃度比は 0.58~0.59 であった。

#### 6.2.1.2 *In vitro* 代謝

##### 6.2.1.2.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4.1~3)

ヒト肝ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 12.5  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 1 時間インキュベートしたとき、代謝物として M1 のみが検出され、総放射能に対する割合は 6% であった。

ヒト肝スライスに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 24 時間インキュベートしたとき、主要な代謝物として M1 が検出され、総放射能に対する割合は 2.3% であった。

ヒト肝細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 24、48 及び 72 時間インキュベートしたとき、主要な代謝物として M1 が検出され、各時点の総放射能に対する割合はそれぞれ 28%、53%~77% 及び 65% であった。

##### 6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する酵素の検討 (CTD 4.2.2.4.5)

遺伝子組換えヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 又は CYP3A4 発現ミクロソームに、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 1 時間インキュベートしたとき、CYP2C9 存在下においてのみ M1 が検出され、試料中の総放射能に対する割合は 19% であった。

ヒト肝ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、CYP3A4 の特異的阻害剤 (ミダゾラム、64  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は CYP2C9 の特異的阻害剤 (スルファフェナゾール、50  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下及び非存在下において 37°C で 1 時間インキュベートしたとき、CYP2C9 の特異的阻害剤存在下においてのみ M1 への代謝は阻害され、阻害剤非存在下に対する存在下での M1 の濃度の割合は 15% であった。

##### 6.2.1.3 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.6.1、2)

ヒト肝ミクロソーム又は遺伝子組換えヒト CYP2B6 若しくは CYP2C19、及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種に対する本薬 0.1~50  $\mu\text{mol/L}$  の阻害作用を検討した (CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2E1 に関する検討ではそれぞれ 0.1~200、0.1~100 及び 0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ )。本薬は CYP2C8 に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  は 43  $\mu\text{mol/L}$  であった。その他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50}$  は検討最高濃度を上回る)。また、本薬は CYP2C8 に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。

#### 6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6.3、4)

ヒト肝細胞に本薬 0.3~30 µmol/L を添加し、37°Cで 48~72 時間インキュベーションしたときの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導作用を検討した結果、本薬はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現及び酵素活性をほとんど誘導しなかった。

#### 6.2.1.5 トランスポーターに関する検討

##### 6.2.1.5.1 MDCK II細胞透過性 (CTD 4.2.2.6.7)

MDCK II 細胞に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 1~100 µmol/L を添加したとき、クラゾセンタンの頂端膜側から基底膜側への Papp (Papp A→B) 及び基底膜側から頂端膜側への Papp (Papp B→A) はそれぞれ 0.1~0.4 ×10<sup>-6</sup> cm/s 及び 0.1~0.2 ×10<sup>-6</sup> cm/s であり、本薬の排出比は 0.4~1.6 であった。

##### 6.2.1.5.2 トランスポーターによる本薬の輸送 (CTD 4.2.2.6.5、7)

P-gp を発現するヒト細胞から調製した膜小胞に、ATP 又は AMP の存在下で本薬の <sup>14</sup>C-標識体 0.375~7.5 µmol/L を添加したとき、ATP 存在下におけるクラゾセンタンの細胞内取込みは AMP 存在下と同程度であった。

BCRP を発現させた Sf9 細胞から調製した膜小胞に、ATP 又は AMP の存在下で本薬の <sup>14</sup>C-標識体 1 µmol/L を添加した試験を 2 回実施したとき、AMP 存在下に対する ATP 存在下のクラゾセンタンの取込み比は 4.8 及び 4.3 であり、BCRP 阻害剤 (Ko143、2 µmol/L) 存在下では 3.7 及び 1.1 に低下した。

MRP2 又は BSEP を発現させた HEK 細胞から調製した膜小胞に、ATP 又は AMP の存在下で本薬の <sup>14</sup>C-標識体 0.075~7.5 µmol/L を添加したとき、ATP 存在下におけるクラゾセンタンの細胞内取込みは AMP 存在下と同程度であった。

OATP1B1 を発現させた CHO 細胞に、本薬の <sup>14</sup>C-標識体 0.05~75 µmol/L を添加したとき、クラゾセンタンの OATP1B1 に対する K<sub>m</sub> 値は 5.9±2.2 µmol/L であり、本薬 3 µmol/L 添加時の OATP1B1 発現細胞でのクラゾセンタンの細胞内取込みは OATP1B1 未発現細胞の 2.5 倍であった。

OATP1B3 を発現させた CHO 細胞に、本薬の <sup>14</sup>C-標識体 0.5~220 µmol/L を添加したとき、クラゾセンタンの OATP1B3 に対する K<sub>m</sub> 値は 6.0±2.4 µmol/L であり、本薬 3 µmol/L 添加時の OATP1B3 発現細胞でのクラゾセンタンの細胞内取込みは OATP1B3 未発現細胞の 9.6 倍であった。

##### 6.2.1.5.3 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6.5、6、8)

BCRP、MRP2 若しくは BSEP 発現細胞から調製した膜小胞、又は P-gp、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1 若しくは OCT2 を発現させた細胞、及び各トランスポーターの基質<sup>4)</sup>を用いて、各トランスポーターに対するクラゾセンタンの阻害作用を検討した結果は表 9 のとおりであった。

<sup>4)</sup> 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp：ジゴキシン及びコルヒチン、BCRP：メトトレキサート、MRP2：エストラジオール 17β-D-グルクロニド、BSEP：タウロコール酸、OATP1B1：アトルバスタチン、OATP1B3：タウロコール酸、OATP2B1：エストロン-3-硫酸、OAT1：パラアミノ馬尿酸、OAT3：エストロン-3-硫酸、OCT1：1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨージド、OCT2：1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨージド

表9 クラゾセンタンのトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	検討濃度 (μmol/L)	IC <sub>50</sub> (μmol/L)
P-gp	0.1~1000	>1000
BCRP	0.1~1000	92±17
MRP2	0.1~1000	5.9±0.7
BSEP	0.1~1000	123±39
MATE1	0.01~100	>100
MATE2-K	0.01~100	>100
OATP1B1	0.5~600 <sup>a</sup> 、0.1~100 <sup>b</sup>	20±2.9 <sup>a</sup> 、33±6 <sup>b</sup>
OATP1B3	0.1~500 <sup>a</sup> 、0.1~100 <sup>b</sup>	8.4±1.4 <sup>a</sup> 、15±6 <sup>b</sup>
OATP2B1	0.05~500	6.5±0.7
OAT1	0.1~1000	4.7±1.0
OAT3	0.1~1000	4.6±1.8
OCT1	0.01~100	>100
OCT2	0.1~1000	>1000

a: プレインキュベーションなし

b: 30分間プレインキュベーション

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 日本人及び白人健康成人における用量漸増持続投与試験 (AC-054-101 試験、CTD 5.3.3.3.3、実施期間 20██年██月~██月)

日本人及び白人健康成人を対象に、本薬を 1 mg/h の投与速度で 4 時間、5 mg/h の投与速度で 4 時間、15 mg/h の投与速度で 4 時間の順に静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本薬を静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータ

対象	例数	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-4h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>4-8h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>8-12h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
日本人	12	421.50± 110.99	115 [104, 128]	580 [528, 638]	1507 [1345, 1689]	2366 [2133, 2623]	2.4 [2.2, 2.6]	35.5 [32.0, 39.4]	9.9 [7.5, 13.0]
白人	12	385.42± 81.35	92.3 [80.3, 106]	457 [392, 533]	1358 [1200, 1538]	2038 [1802, 2304]	2.6 [2.3, 2.9]	41.2 [36.5, 46.6]	15.5 [11.4, 21.0]

幾何平均値 [95%CI]

a: 平均血漿中クラゾセンタン濃度が最大となった測定時点、算術平均値±標準偏差

### 6.2.2.2 外国人健康成人における持続投与試験 (VML 588-1001 試験、CTD 5.3.3.1.1 (参考資料)、実施期間██年██月~██月)

外国人健康成人男性を対象に、本薬を 3、10、30 又は 60 mg/h の投与速度で 3、6 又は 12 時間かけて静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 本薬を静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータ

投与速度 (mg/h)	投与時間 (h)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)
3	3	6	73.49±9.74	225.4±29.68	0.908±0.13	40.53±5.43	16.06±2.47
10	3	6	252.6±36.36	778.1±113.8	0.971±0.11	39.15±4.90	17.38±2.05
30	3	6	913.7±85.14	2830±282.3	0.725±0.33	32.08±3.35	15.17±1.67
60	3	6	1541±295.8	4728±934.9	0.791±0.37	39.27±7.36	15.59±4.11
60	6	6	1637±280.1	9922±1720	0.838±0.41	37.19±6.30	14.62±2.02
30	12	3	686.4±37.04	8239±447.0	0.837±0.52	43.78±2.44	15.45±3.08

### 6.2.2.3 マスバランス試験 (VML 588-1006 試験、CTD 5.3.3.1.3 (参考資料)、実施期間 年 月～ 月)

外国人健康成人男性 4 例を対象に、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.2 mg/kg/h の投与速度で 3 時間かけて静脈内持続投与したとき、投与 192 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ  $15.0 \pm 3.5\%$  及び  $80.9 \pm 3.0\%$  であった。血漿中クラゾセンタンに由来する放射能の血漿中放射能に対する割合は最大で 93.4% であり、クラゾセンタン以外に血漿中放射能を有するピークは認められなかった。尿中及び糞中には主に本薬が排泄され、代謝物の排泄率 (投与放射能に対する割合) はいずれも 5% 以下であった。

### 6.2.3 患者における検討

#### 6.2.3.1 日韓共同第 II 相試験 (AC-054-202 試験、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 20 年 月～20 年 月)

クリッピング術が施行された日本人及び韓国人 aSAH 患者を対象に、本薬を 5 又は 10 mg/h の投与速度で aSAH 発症 14 日目まで静脈内持続投与したとき、aSAH 発症後 7～11 日目のクラゾセンタンの血漿中濃度は表 12 のとおりであった。

表 12 本薬を静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの血漿中濃度

対象	投与量 (mg/h)	例数	血漿中クラゾセンタン濃度 (ng/mL)
日本人	5	30	148.2 (48.64)
	10	33	317.0 (75.55)
韓国人	5	25	183.6 (118.73)
	10	23	353.4 (141.33)

幾何平均値 (変動係数%)

### 6.2.4 内因性要因の検討

#### 6.2.4.1 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (AC-054-104 試験、CTD 5.3.3.3.2、実施期間 20 年 月～ 月)

外国人の軽度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 A)、中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 B)、重度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 C) 並びに肝機能障害を有する被験者集団と被験者背景 (年齢、BMI 及び性別) を一致させた肝機能正常被験者各 8 例に本薬を 0.5 又は 1.0 mg/h の投与速度で 6 時間かけて静脈内持続投与したとき、クラゾセンタンの PK パラメータはそれぞれ表 13 のとおりであった。肝機能正常被験者に対するクラゾセンタンの  $C_{ss}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度肝機能障害被験者で 1.35 [1.02, 1.79] 及び 1.41 [1.04, 1.90]、中等度肝機能障害被験者で 2.10 [1.59, 2.78] 及び 2.37 [1.75, 3.19]、重度肝機能障害被験者で 3.20 [2.42, 4.23] 及び 3.79 [2.81, 5.11] であった。

表 13 本薬を静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータ

投与対象	投与速度 (mg/h)	例数	C <sub>ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)	f <sub>u</sub> (%)
肝機能正常被験者	1.0	8	30.4 [24.8, 37.3]	174 [144, 211]	2.0 [1.5, 2.6]	34.5 [28.4, 41.9]	19.6 [15.3, 25.2]	2.2 [1.7, 2.7]
軽度肝機能障害被験者	1.0	8	41.1 [29.3, 57.6]	245 [169, 356]	2.9 [1.7, 5.1]	24.5 [16.8, 35.5]	22.4 [15.7, 31.8]	2.2 [1.8, 2.7]
中等度肝機能障害被験者	1.0	8	63.8 [52.5, 77.5]	412 [331, 513]	4.9 [3.4, 6.9]	14.5 [11.7, 18.1]	22.4 [18.8, 26.6]	3.5 [2.9, 4.2]
重度肝機能障害被験者	0.5	8	48.6 [34.9, 67.6]	330 [232, 469]	14.7 [7.4, 29.1]	9.1 [6.4, 12.9]	28.3 [20.3, 39.5]	4.9 [3.8, 6.3]

幾何平均値 [95% CI]

#### 6.2.4.2 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (AC-054-103 試験、CTD 5.3.3.3.1、実施期間 20 年 月 月～ 月 月)

外国人の重度腎機能障害被験者 (CLcr 30 mL/min 未満) 及び腎機能障害を有する被験者集団と被験者背景 (年齢、BMI 及び性別) を一致させた腎機能正常被験者 (CLcr 80 mL/min 超) 各 8 例に本薬を 1 mg/h の投与速度で 6 時間かけて静脈内持続投与したとき、クラゾセンタンの PK パラメータはそれぞれ表 14 のとおりであった。腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害被験者のクラゾセンタンの C<sub>ss</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.89, 1.29] 及び 1.08 [0.91, 1.29] であった。

表 14 本薬を静脈内持続投与したときのクラゾセンタンの PK パラメータ

投与対象	例数	C <sub>ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)	f <sub>u</sub> (%)
腎機能正常被験者	8	29.5 [26.1, 33.4]	169 [151, 190]	2.4 [1.9, 3.1]	35.5 [31.6, 39.8]	24.1 [23.0, 25.3]	2.0 [1.8, 2.3]
重度腎機能障害被験者	8	31.8 [25.6, 39.4]	184 [149, 226]	2.0 [1.5, 2.7]	32.7 [22.6, 40.2]	24.7 [17.3, 35.2]	3.6 <sup>a</sup> [2.2, 4.9]

幾何平均値 [95% CI]

a : 7 例

#### 6.2.5 薬物相互作用試験

##### 6.2.5.1 リファンピシンの薬物相互作用試験 (ID-054-106 試験、CTD 5.3.3.4.2、実施期間 2018 年 7 月～8 月)

外国人健康成人男性 14 例を対象に、生理食塩水又はリファンピシン 600 mg を 30 分間かけて静脈内持続投与した直後に、本薬を 15 mg/h の投与速度で 3 時間かけて静脈内持続投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 5～7 日)。生理食塩水投与後に本薬を投与した場合に対するリファンピシン投与後に本薬を投与した場合のクラゾセンタンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 3.13 [2.53, 3.88] 及び 3.88 [3.24, 4.65] であった。

#### 6.2.6 薬力学試験

##### 6.2.6.1 QT 評価試験 (ID-054-107 試験、CTD 5.3.4.1.3、実施期間 2018 年 9 月～10 月)

外国人健康成人 35 例を対象に、本薬を静脈内持続投与したときの QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 20 mg/h を 3 時間静脈内持続投与し、続けて本薬 60 mg/h を 3 時間静脈内持続投与する方法、プラセボを 6 時間静脈内持続投与する方法、又はモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) を単回経口投

与し、その直後にプラセボを6時間静脈内持続投与する方法からなる3群3期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間は3～7日間）。

本薬20 mg/hを3時間静脈内持続投与し、続けて本薬60 mg/hを3時間静脈内持続投与したとき、投与3及び6時間後のクラゾセンタンの血漿中濃度（幾何平均値 [95%CI]）は、それぞれ623 [579, 671] 及び1762 [1634, 1900] ng/mLであった。

本薬20 mg/h投与中（投与開始から3時間後まで）のQTcFのベースラインからの変化量の平均値のプラセボ群との群間差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ） [90%CI] は、最大で7.6 [5.00, 10.23] ms（本薬の投与開始2.5時間後）であり、90%CIの上限値は投与開始2.5時間後の評価時点において10 msを超えた。本薬60 mg/h投与開始後の $\Delta\Delta\text{QTcF}$  [90%CI] は、最大で14.8 [12.13, 17.40] ms（本薬の投与開始10時間後）であり、90%CIの上限値は投与開始4～12時間後のすべての評価時点において10 msを超えた。なお、モキシフロキサシン群における $\Delta\Delta\text{QTcF}$  [90%CI] は、最大で12.9 [10.24, 15.50] msであり、90%CIの下限値は、投与1.5～12時間後のすべての評価時点において5 msを超えていた。

また、本薬投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は投与開始10時間後に最大となり、本薬の $t_{\max}$ （本薬の投与開始6時間後）よりも遅れて認められた（ヒステリシス）。

## 6.2.7 PPK解析

### 6.2.7.1 海外第Ⅲ相試験（AC-054-301試験（CONSCIOUS-2試験）、CTD 5.3.3.5.1（参考資料））

AC-054-301試験<sup>5)</sup>におけるクリッピング術後aSAH患者670例から得られたクラゾセンタンの2284点の血漿中濃度データを用いて、PPK解析が実施された。血漿中濃度の測定時点は、本薬投与開始3日目及び9日目並びに本薬投与終了0～2時間後及び2～24時間後であった。静脈内持続投与時のクラゾセンタンのPKは、中央コンパートメントからの1次消失を伴う2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量の候補は、治療期間、nimodipine（本邦未承認）又は他の併用薬の投与の有無、年齢（52 [18～75] 歳（中央値 [最小値～最大値]、以下同様））、体重（70.0 [41.0～128.0] kg）、身長（165.0 [137.2～195.0] cm）、BMI（24.6 [15.7～48.1] kg/m<sup>2</sup>）、性別（男性220例、女性450例）、民族（白人/ヒスパニック系491例、黒人12例、アジア系167例）、WFNS分類（I～II：520例、III～V：150例）、治験実施地域（アジア153例、東欧116例、北米114例、スカンジナビア111例、西欧176例）とされた。最終PPKモデルにおいて、分布容積に対して性別が、CLに対して性別、年齢、民族及びWFNS分類が有意な影響を及ぼす共変量として選択された。最終PPKモデルの母平均パラメータ（変動係数%）は、CLが34.4 L/h（21.1%）（本薬投与開始1日目）及び50.0 L/h（21.1%）（本薬投与開始14日目）、 $V_1$ が14.5 L（37.9%）、 $V_2$ が20.4 L（37.9%）であった。

### 6.2.7.2 海外第Ⅲ相試験（AC-054-302試験（CONSCIOUS-3試験）、CTD 5.3.3.5.2）

AC-054-302試験<sup>6)</sup>におけるコイリング術後aSAH患者174例から得られたクラゾセンタンの611点の血漿中濃度データを用いて、PPK解析が実施された。血漿中濃度の測定時点は、本薬投与開始3日目及

<sup>5)</sup> クリッピング術後aSAH患者を対象に、術後6週までの脳血管攣縮に関連したM/Mイベントを主要評価項目として有効性及び安全性を検討するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験（第Ⅲ相試験）。びまん性の血腫（長軸 $\geq 20$  mm、又は両脳半球に広がる）を認め、術前のWFNS分類がI～IVで、aSAH発症後56時間以内に治験薬の投与開始可能な患者が対象とされた。目標被験者数は1146例（プラセボ群：本薬5 mg/h群=1：2）とされた（実施期間：2007年12月～2010年7月）。

<sup>6)</sup> コイリング術後aSAH患者を対象に、aSAH発症後6週までの脳血管攣縮に関連したM/Mイベントを主要評価項目として有効性及び安全性を検討するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験（第Ⅲ相試験）。びまん性の血腫（短軸 $\geq 4$  mm）を認め、術前のWFNS分類がI～IVで、aSAH発症後56時間以内に治験薬の投与開始可能な患者が対象とされた。目標被験者数は1470例（プラセボ群：本薬5 mg/h群：本薬15 mg/h群=1：1：1）とされ、577例が無作為化された時点で試験中止とされた（実施時期：2009年7月～2011年1月）。

び9日目並びに本薬投与終了0～2時間後及び2～24時間後であった。静脈内持続投与時のクラゾセンタンのPKは、本薬の投与開始後の時間依存的なCLの増加を考慮した2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量の候補は、体重(75.0±19.1 kg(平均値±標準偏差))、年齢(53.1±10.7歳(平均値±標準偏差))、性別(男性62例、女性112例)、WFNS分類(I～II:148例、III～V:26例)とされた。最終PPKモデルにおいて、CLに対して年齢が有意な影響を及ぼす共変量として選択された。最終PPKモデルの母集団平均パラメータ(変動係数%)はCLが25.0 L/h(23.9%)(本薬投与開始1日目)及び39.3 L/h(23.9%)(本薬投与開始10日目)、 $V_1$ が15.6 L(69.3%)、 $V_2$ が16.1 L(37.9%)であった。

最終PPKモデルを用いて、30、50及び75歳の典型的な患者におけるクラゾセンタンの血漿中濃度を推定した結果、50歳の患者と比較して、クラゾセンタンの血漿中濃度は30歳の患者では8%低く、75歳の患者では7%高かった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人と韓国人の本薬のPKの類似性について

機構は、aSAH患者を対象としたAC-054-202試験の結果から、定常状態と考えられる時点でのクラゾセンタンの血漿中濃度は日本人と韓国人で類似していると判断できることから(「6.2.3.1 日韓共同第II相試験」の項参照)、提出された資料からは日本人と韓国人におけるクラゾセンタンのPKに臨床的に意義のある差は示されていないと判断する。

### 6.R.2 本薬によるQT間隔延長作用について

申請者は、本薬によるQT間隔延長作用について、以下のように説明した。QT評価試験(ID-054-107試験)において、本薬を20又は60 mg/hで静脈内持続投与したとき、本薬20 mg/h投与中の1時点(本薬の投与開始2.5時間後)及び本薬60 mg/h投与開始後の複数時点(本薬の投与開始4～12時間後)において $\Delta\Delta QTcF$ の90%CIの上限値が10 msを超え、本薬はQT間隔延長作用を示した。また、本薬の $t_{max}$ から遅延して最大のQT延長が認められ(ヒステリシス)、 $\Delta\Delta QTcF$ は本薬20 mg/h投与中及び本薬60 mg/h投与開始後でそれぞれ最大で7.6 [5.00, 10.23] ms(本薬の投与開始2.5時間後)及び14.8 [12.13, 17.40] ms(本薬の投与開始10時間後)であった。一方で、本薬群において、 $450 \text{ ms} < QTcF \leq 480 \text{ ms}$ 及び $30 \text{ ms} < \Delta QTcF \leq 60 \text{ ms}$ を示した被験者はそれぞれ2/36例及び1/36例のみであり、 $QTcF > 480 \text{ ms}$ 又は $\Delta QTcF > 60 \text{ ms}$ を示した被験者は認められなかった。

以上のように、本薬はQT間隔を延長する懸念があることから、臨床試験におけるQT間隔延長に関連する有害事象の発現状況等も踏まえて注意喚起の内容を検討する必要がある。

機構は、QT評価試験において本薬はQT間隔延長作用を有することが示されたことから、添付文書におけるQT間隔延長に関する注意喚起の内容の妥当性等については、QT間隔延長に関連する不整脈等の有害事象の発現状況も踏まえて引き続き検討する必要があると考える(「7.R.3.6 頻脈性不整脈関連の有害事象について」の項参照)。

### 6.R.3 肝機能障害患者に対する投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明した。肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験(AC-054-104試験)において、軽度肝機能障害被験者、中等度肝機能障害被

験者及び重度肝機能障害被験者では正常肝機能被験者と比較して、クラゾセンタンの  $C_{ss}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.35 [1.02, 1.79] 及び 1.41 [1.04, 1.90]、2.10 [1.59, 2.78] 及び 2.37 [1.75, 3.19]、3.20 [2.42, 4.23] 及び 3.79 [2.81, 5.11] であった。また、肝機能正常被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者に本薬 1.0 mg/h を 6 時間、重度肝機能障害被験者に本薬 0.5 mg/h を 3 時間静脈内持続投与したときの有害事象の発現割合は、肝機能正常被験者で 37.5% (3/8 例)、軽度肝機能障害被験者で 62.5% (5/8 例)、中等度肝機能障害被験者で 50.0% (4/8 例)、重度肝機能障害被験者で 50.0% (4/8 例) であった。重篤な有害事象が 1 例 (肝性脳症、重度肝機能障害被験者) に認められたが回復し、投与中止に至った有害事象及び重症度が重度の有害事象は認められなかった。

表 16 で後述するように、海外用量設定試験 (AC-054-201 試験<sup>7)</sup>) において、本薬 1、5 及び 15 mg/h 群の間で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったことを踏まえると、軽度肝機能障害被験者における曝露量の増加の程度は臨床的に重要ではなく、また、本薬の  $f_u$  は正常肝機能被験者と同程度であったことから、軽度肝機能障害被験者に対して本薬を投与する場合に用量調節を行う必要はないと考える。

国内外の aSAH 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、総ビリルビン値が施設基準値上限の 2 倍を超える患者、肝硬変を有する又は疑われる患者、中等度又は重度の肝機能障害患者は除外して実施された。また、aSAH 患者に対して本薬を 15 mg/h を超える用量で aSAH 発症 15 日目まで投与したときの安全性は確認されていないことから、中等度肝機能障害患者における曝露量の上昇の程度を踏まえると、中等度肝機能障害患者に本薬を投与する際には減量を行う必要があると考えた。

aSAH 患者を対象に国内外で実施された用量設定試験 (AC-054-201 試験及び AC-054-202 試験) における本薬の投与量と有効性の関係は表 15 のとおりであり、中等度以上の脳血管攣縮の抑制には本薬 5 mg/h 以上の用量で効果が期待できるが、M/M イベントの発現抑制には本薬 10 mg/h 以上の用量が必要であると考えた。

表 15 国内外の用量設定試験における本薬の投与量と有効性の関係

	AC-054-201 試験				AC-054-202 試験		
	プラセボ	1 mg/h	5 mg/h	15 mg/h	プラセボ	5 mg/h	10 mg/h
中等度以上の 脳血管攣縮	65.9 (56/85)	43.2 (41/95)	38.9 (37/95)	22.8 (18/79)	80.0 (44/55)	38.5 (20/52)	35.3 (18/51)
M/M イベント	39.1 (36/92)	37.1 (39/105)	28.3 (30/106)	29.0 (27/93)	47.3 (26/55)	28.8 (15/52)	14.3 (7/49)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

また、AC-054-201 試験及び AC-054-202 試験における本薬の投与量と安全性の関係は表 16 のとおりであった。プラセボと比べて本薬で発現の多い事象は認められたものの、本薬 1~15 mg/h の用量範囲で用量増加に伴って顕著に増加する有害事象は認められなかった。

<sup>7)</sup> クリッピング術後又はコイルリング術後 aSAH 患者を対象に、中等度又は重度の脳血管攣縮を主要評価項目として用量反応性を検討するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (後期第Ⅱ相試験)。びまん性又は局在性の厚い血腫 (短軸  $\geq 4$  mm) を認め、術前の WFNS 分類が I~IV で、aSAH 発症後 56 時間以内に治験薬の投与開始可能な患者が対象とされた。目標被験者数は 400 例 (プラセボ群: 本薬 1 mg/h 群: 本薬 5 mg/h 群: 本薬 15 mg/h 群 = 1 : 1 : 1 : 1) とされた (実施期間: 2005 年 1 月~2006 年 3 月)。

表 16 国内外の用量設定試験における本薬の投与量と安全性の関係

	AC-054-201 試験				AC-054-202 試験		
	プラセボ	1 mg/h	5 mg/h	15 mg/h	プラセボ	5 mg/h	10 mg/h
すべての有害事象	95.8 (92/96)	94.4 (101/107)	95.5 (105/110)	95.8 (92/96)	93.3 (56/60)	96.7 (58/60)	94.9 (56/59)
重篤な有害事象	45.8 (44/96)	53.3 (57/107)	50.0 (55/110)	52.1 (50/96)	18.3 (11/60)	18.3 (11/60)	16.9 (10/59)
注目すべき有害事象	58.3 (56/96)	66.7 (70/105)	66.7 (74/111)	60.8 (59/97)	48.3 (29/60)	70.0 (42/60)	72.9 (43/59)
胸水/肺水腫 <sup>a</sup>	7.3 (7/96)	20.0 (21/105)	19.8 (22/111)	17.5 (17/97)	10.0 (6/60)	23.3 (14/60)	16.9 (10/59)
脳浮腫関連の有害事象 <sup>b</sup>	31.3 (30/96)	29.5 (31/105)	25.2 (28/111)	30.9 (30/97)	6.7 (4/60)	18.3 (11/60)	10.2 (6/59)
その他の体液貯留関連の有害事象 <sup>c</sup>	7.3 (7/96)	9.5 (10/105)	10.8 (12/111)	13.4 (13/97)	5.0 (3/60)	11.7 (7/60)	10.2 (6/59)
心不全関連の有害事象 <sup>d</sup>	2.1 (2/96)	1.0 (1/105)	0.9 (1/111)	1.0 (1/97)	0.0 (0/60)	0.0 (0/60)	1.7 (1/59)
低血圧関連の有害事象 <sup>e</sup>	4.2 (4/96)	8.6 (9/105)	13.5 (15/111)	13.4 (13/97)	1.7 (1/60)	5.0 (3/60)	5.1 (3/59)
貧血関連の有害事象 <sup>f</sup>	20.8 (20/96)	25.7 (27/105)	30.6 (34/111)	19.6 (19/97)	10.0 (6/60)	18.3 (11/60)	18.6 (11/59)
出血関連の有害事象 <sup>g</sup>	18.8 (18/96)	21.0 (22/105)	13.5 (15/111)	16.5 (16/97)	16.7 (10/60)	10.0 (6/60)	11.9 (7/59)
肝障害関連の有害事象 <sup>h</sup>	12.5 (12/96)	10.5 (11/105)	13.5 (15/111)	7.2 (7/97)	26.7 (16/60)	38.3 (23/60)	30.5 (18/59)
頻脈性不整脈関連の有害事象 <sup>i</sup>	4.2 (4/96)	6.7 (7/96)	7.2 (8/111)	11.3 (11/97)	1.7 (1/60)	6.7 (4/60)	8.5 (5/59)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a : MedDRA PT : 胸水、肺水腫、b : MedDRA HLGT 「頭蓋内圧亢進および水頭症」に属する PT を集計したもの

c : MedDRA SMQ 「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に属する PT 及び PT : 眼瞼腫脹、顔面腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫を集計し、PT : 胸水、肺水腫、脳浮腫を除外したもの

d : MedDRA SMQ 「心不全 (狭域)」のうち、PT 肺水腫を除外したもの

e : PT (英語) に Blood pressure 及び decreased を含むもの、PT (英語) に hypotension を含むもの (ただし脳圧低下と新生児低血圧を除く)、PT : 血圧測定不能、平均動脈圧低下、循環虚脱、PT (英語) に shock を含むものうち以下の PT : 心原性ショック、血液分布異常性ショック、血液量減少性ショック、処置によるショック、ショック、出血性ショック、ショック症状を集計したもの

f : MedDRA SMQ 「造血障害による赤血球減少症」、SMQ 「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、PT (英語) に anaemia を含むもの、及び PT 血液希釈を集計したもの

g : MedDRA SMQ 「出血性中枢神経系血管障害」を用いて集計したもの、及び MedDRA SMQ 「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」から、脳出血関連の有害事象に該当する PT を除いて集計したもの

h : MedDRA SMQ 「肝障害」を用いて集計したもの

i : MedDRA SMQ 「頻脈性不整脈 (上室性および心室性頻脈性不整脈を含む)」、SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長 (広域)」を用いて集計したもの

以上の本薬の投与量と有効性及び安全性の関係、並びにクラゾセンタンの PK が用量比例性であることも考慮すると、中等度肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、正常肝機能患者に 10 mg/h で投与したときと同程度の曝露量となるよう、本薬の用量を半量 (5 mg/h) にして慎重に投与することが適切と考えた。

重度肝機能障害被験者への投与について、曝露量の増加の程度に加え、本薬は ERA であり、ERA は肝機能障害を誘発する可能性のある薬剤に属すること、及び重度肝機能障害患者では aSAH 発症後に患者の状態が急速に変化する可能性があることも踏まえ、重度肝機能障害患者に対する本薬の投与は禁忌とすることが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。軽度肝機能障害患者への投与について、AC-054-104 試験において認められた本薬の曝露量の増加の程度、本薬 15 mg/h で aSAH 発症 15 日目まで投与したときの安全性が確認されていることを踏まえ、当該患者での用量調整を不要とする申請者の主張は妥当と判断する。

中等度肝機能障害患者への投与について、AC-054-104 試験において認められた本薬の曝露量増加の程度を踏まえると、当該患者に本薬を通常用量（10 mg/h）で投与すると臨床試験において aSAH 患者での安全性が確認されていない曝露量に達すると考えられることから、薬物動態及び安全性の観点から減量の必要性が示唆されている。減量時の有効性について、国内外の用量設定試験（AC-054-201 試験及び AC-054-202 試験）の結果から、M/M イベントの抑制には本薬 10 mg/h に相当する血漿中濃度の維持が必要との申請者の考察を踏まえると、中等度肝機能障害患者に本薬を通常の半量（5 mg/h）を投与しても有効性は期待できる。ただし、中等度肝機能障害患者に 5 mg/h で投与したときの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者への投与可否は慎重に判断し、投与する場合には通常の半量（5 mg/h）に減量するよう注意喚起することが妥当である。加えて、中等度肝機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後に情報収集する必要があると判断する。

重度肝機能障害患者への投与について、当該患者における本薬の曝露量の増加の程度、本薬による肝機能障害リスク及び aSAH 発症後に病態が急速に変化する可能性を踏まえ、重度肝機能障害患者への本薬の投与を禁忌とする申請者の判断は妥当と判断する。

以上の機構の判断の妥当性は、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 6.R.4 OATP1B1/1B3 阻害薬と本薬の併用について

申請者は、OATP1B1/1B3 阻害薬と本薬の併用について、以下のように説明した。外国人健康成人を対象とした OATP1B1/1B3 阻害薬であるリファンピシンの薬物相互作用試験（ID-054-105 試験）において、本薬をリファンピシンと併用した被験者では併用していない被験者と比較して、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 3.13 [2.53, 3.88] 及び 3.88 [3.24, 4.65] であった。リファンピシン以外の OATP1B1/1B3 阻害薬については、本薬と併用時の薬物動態データは得られておらず、公表文献等の情報を踏まえても OATP1B1/1B3 の阻害の程度及び併用時の本薬の曝露量の増加の程度を予測することは困難であるが、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインについて」（平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発第 0723 第 4 号）において典型的な OATP1B1/1B3 阻害薬として記載されているシクロスポリンの  $K_i$  又は  $IC_{50}$  値にリファンピシンと大きな違いは認められなかったことから、併用時の本薬の曝露量の増加の程度はリファンピシン併用時と同様と推定できると考えた。なお、OATP1B1/1B3 阻害薬の併用により想定される本薬の曝露量の増加の程度は大きく、国内外の aSAH 患者を対象とした臨床試験では、強力な OATP1B1/1B3 阻害薬（シクロスポリン A、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合等）との併用が必要な患者は除外されていたが、実臨床下では OATP1B1/1B3 阻害薬の投与が必要となる疾患を合併した aSAH 患者が存在する可能性があり、OATP1B1/1B3 阻害薬との併用以外の選択肢がない場合（例えば、臓器移植後に aSAH が生じた場合のシクロスポリン A との併用、HIV 患者に aSAH が生じた場合のアタザナビル又はロピナビル・リトナビルとの併用等）が想定されることから、本薬の減量の選択肢を考慮した上であれば、併用禁忌とする必要まではないと考える。OATP1B1/1B3 阻害薬と併用する場合の本薬の投与量については、aSAH 患者に対して本薬を 15 mg/h を超える用量で aSAH 発症 15 日目まで投与した際の安全性は確認されていないこと、並びに「6.R.3 肝機能障害患者に対する投与について」で示した本薬の投与量と有効性及び安全性の関係を踏まえ、本薬を単独で 10 mg/h で投与したときと同程度の曝露量となるよう、本薬の用量を通

常の 1/4 量 (2.5 mg/h) にする等減量を考慮した上で、慎重に投与する旨注意喚起することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。ID-054-106 試験におけるリファンピシン併用時の本薬の曝露量の増加の程度、及び OATP1B1/1B3 阻害薬併用時の本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、基本的にはリファンピシン等の OATP1B1/1B3 阻害薬と本薬の併用を避けるべきであり、やむを得ず併用する際には、少なくともリファンピシンと本薬を併用する場合は、安全性の観点から本薬の用量を減量する必要がある。減量時の有効性について、「6.R.3 肝機能障害患者に対する投与について」の検討結果から、リファンピシンと併用時に本薬を通常の 1/4 量 (2.5 mg/h) を投与しても有効性は期待できる。申請者は、リファンピシン以外の OATP1B1/1B3 阻害薬併用時のクラゾセンタンの曝露量の増加の程度について、 $K_i$  又は  $IC_{50}$  値の類似性に基づきリファンピシン併用時と同様と推定できる旨説明しているが、*in vitro* における  $K_i$  又は  $IC_{50}$  値のみの情報からヒトにおいて併用されたときの曝露量の増加の程度を予測することは困難と考えることから、リファンピシン以外の OATP1B1/1B3 阻害薬併用時における本薬の適切な用量を推定することはできない。

以上より、現時点では、添付文書の併用注意の項において、①治療上やむを得ないと判断された場合を除き、OATP1B1/1B3 阻害薬との併用を避けること、②併用が避けられない場合、OATP1B1/1B3 阻害薬がリファンピシンであれば通常用量の 1/4 量 (2.5 mg/h) に減量すること、③併用が避けられない場合、リファンピシン以外の OATP1B1/1B3 阻害薬であれば、医師の判断による減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意することを注意喚起することが妥当と判断する。

以上の機構の判断の妥当性は、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 17 に示す 3 試験が提出された。いずれの試験においても、本薬の投与量はクラゾセンタン換算量で記載する。

表 17 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	日韓共同	AC-054-202 試験	II	クリッピング術後 aSAH 患者	179 例	aSAH 発症後 56 時間以内に、本薬 5 mg/h、10 mg/h 又はプラセボの静脈内持続投与を開始し、aSAH 発症後 14 日まで持続投与	有効性 安全性
	国内	AC-054-306 試験	III	クリッピング術後 aSAH 患者	220 例	aSAH 発症後 48 時間以内に、本薬 10 mg/h 又はプラセボの静脈内持続投与を開始し、aSAH 発症から最大 15 日間持続投与	有効性 安全性
	国内	AC-054-305 試験	III	コイリング術後 aSAH 患者	220 例	aSAH 発症後 48 時間以内に、本薬 10 mg/h 又はプラセボの静脈内持続投与を開始し、aSAH 発症から最大 15 日間持続投与	有効性 安全性

## 7.1 第Ⅱ相試験

### 7.1.1 日韓共同第Ⅱ相試験（AC-054-202 試験、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 20■■年■月～20■■年■月）

クリッピング術が施行された aSAH 患者を対象に、本薬の脳血管攣縮抑制作用及び安全性を検討する、無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本及び韓国の 32 施設で実施された（目標被験者数：168 例<sup>8)</sup>）。

用法・用量は、aSAH 発症後 56 時間以内にプラセボ、本薬 5 mg/h 又は 10 mg/h の投与を開始し、aSAH 発症後 14 日目まで静脈内持続投与することとされた。なお、本薬 150 mg を含有する溶液（25 mg/mL）又は生理食塩液 6 mL が充填されたシリンジを用いて、500 mL の生理食塩液で希釈し、17 mL/h（クラゾセンタンとして 5 mg/h 又は 10 mg/h）の投与速度で投与することとされた。治験担当医師により、意識清明な患者において、脳血管攣縮を示唆する臨床所見（傾眠、発熱、mGCS の 2 ポイント以上の低下、簡易 NIHSS の 2 ポイント以上の上昇等）が発現した場合、及び鎮静状態又は意識障害状態を呈する患者において、脳血管攣縮を示唆する臨床所見が認められていなくても、実施した DSA 検査で脳血管攣縮を認めた場合に、表 18 に示す救済療法を検討することとされた。

表 18 脳血管攣縮に対する救済療法

いずれかの開始又は増量が治験薬と併用可能な救済療法	いずれかの開始が治験薬投与を中止する救済療法
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 循環血液量増加</li> <li>• 血液希釈</li> <li>• 人為的高血圧</li> <li>• 経皮的血管形成術</li> <li>• 経皮的血管形成術等に伴う 15 分以内の血管拡張薬（ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウム、パパベリン塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等）及び抗血小板薬の動脈内投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血管拡張薬及び抗血小板薬等の静脈内投与</li> <li>• マグネシウムの静脈内持続投与</li> <li>• HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与</li> </ul>

また、nimodipine（本邦未承認）の静脈内投与、ニカルジピンの静脈内投与、ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウム、ニゾフェノンフマル酸塩、チクロピジン塩酸塩、マグネシウムの静脈内投与（脳血管攣縮予防に対する使用）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（治験開始以前からの使用継続は可能）、血栓溶解薬、抗プラスミン薬、シクロスポリン A 又はその他のカルシニューリン阻害薬、アルテプララーゼの静脈内投与、及び既承認の ERA 等は治験薬との併用が禁止された。

主な選択基準及び除外基準は、表 19 のとおりとされた。

<sup>8)</sup> 海外第Ⅱa 相試験（AXV-034-2S01 試験）及び第Ⅱb 相試験（AC-054-201 試験）における脳血管攣縮の発現割合を参考に、プラセボ群及び本薬群の脳血管攣縮の発現割合をそれぞれ 80%及び 44%と仮定し、Bonferroni-Holm 法により多重性を調整したカイ二乗検定によりいずれかの本薬群でプラセボ群に対して統計的有意な群間差（両側有意水準 5%、検出力 0.9）が検出される必要症例数として 1 群 48 例と推定した。また、脱落率を 15%と仮定して 1 群 56 例と設定した。

表 19 AC-054-202 試験の主な選択基準及び除外基準

選択基準	除外基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢 20 歳以上 75 歳以下の aSAH 患者</li> <li>・ 動脈瘤が破裂した日時が明らかであるか、又は推測可能な患者</li> <li>・ クリッピング術前の CT 検査で、脳内や脳室内の血腫の有無にかかわらず、Fisher group 3 であり、くも膜下の血腫が長軸 20 mm 以上又は両脳半球に及んでいる患者</li> <li>・ クリッピング術前の WFNS グレードが I～IV である患者</li> <li>・ クリッピング術後の WFNS グレードが I～IV である患者<sup>a</sup></li> <li>・ クリッピング術前の DSA 検査で囊状動脈瘤が確認され、クリッピング術が成功している患者<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 囊状動脈瘤以外の原因による aSAH の患者（外傷性動脈瘤、紡錘状破裂動脈瘤又は真菌性動脈瘤等）</li> <li>・ クリッピング術前の DSA 検査で脳血管攣縮が認められている患者</li> <li>・ 重大な術中合併症（大量出血、主幹動脈の閉塞又は血管領域の 1/3 以上を冒す広範囲の脳梗塞等）を認めた患者</li> <li>・ クリッピング術後に発現した新たな重大な神経学的障害（片麻痺又は意識障害、失語症等）が術後 12 時間以上継続している患者</li> <li>・ 治験実施計画書で規定された画像診断及びその他の検査が実施不可能な患者</li> <li>・ 治療抵抗性低血圧（スクリーニング検査で収縮期血圧が 90 mmHg 未満）の患者</li> <li>・ 誤嚥性肺炎又は肺水腫の患者</li> <li>・ 重度心不全で強心療法を要する患者</li> <li>・ 腎臓又は肝臓疾患（スクリーニング検査で血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL（177 μmol/L）以上又は総ビリルビン値が施設基準値上限の 2 倍を超える値）の患者、肝硬変を有する又は疑われる患者</li> </ul>

a：術後頭蓋内圧の上昇又は不安定等により持続的鎮静状態が必要なため、術後 WFNS グレードが評価できない場合、術後 12 時間以降から無作為化前までに CT 検査を実施し、手術による広範囲な脳梗塞（血管領域の 1/3 以上を冒す脳梗塞等）がないことを確認した。

b：クリッピング術とコイルリング術の併用患者も組入れ可能とした。

無作為化された 181 例（プラセボ群 60 例、本薬 5 mg/h 群 61 例、本薬 10 mg/h 群 60 例）のうち治験薬が投与されなかった 2 例を除外した 179 例（プラセボ群 59 例（日本人 35 例）、本薬 5 mg/h 群 61 例（日本人 35 例）、本薬 10 mg/h 群 59 例（日本人 35 例））が All Treated Set とされ、All Treated Set が安全性解析対象集団<sup>9)</sup> とされた。また、All Treated Set のうち、DSA 撮影なし又は撮影時期が許容範囲外、DSA 画像不適格、併用禁止薬の使用等があった 21 例を除外した 158 例（プラセボ群 55 例（日本人 34 例）、本薬 5 mg/h 群 52 例（日本人 29 例）、本薬 10 mg/h 群 51 例（日本人 32 例））が PPS とされ、PPS が主な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、19 例（プラセボ群 8 例、本薬 5 mg/h 群 7 例、本薬 10 mg/h 群 4 例、以下同順）であり、中止理由の主な内訳は、有害事象 13 例（3 例、6 例、4 例）、併用禁止薬投与 3 例（2 例、1 例、0 例）であった。治験薬の投与期間（中央値 [最小値, 最大値]）は、プラセボ群で 11.96 [0.9, 13.7] 日、本薬 5 mg/h 群で 12.00 [2.9, 14.0] 日、本薬 10 mg/h 群で 11.98 [2.9, 14.0] 日であった。

有効性について、全体集団及び日本人集団における主要評価項目とされた aSAH 後 14 日目までに発現した中等度又は重度の脳血管攣縮<sup>10)</sup> の発現割合は表 20 のとおりであり、全体集団において、いずれの本薬群においてもプラセボ群と比較して中等度又は重度の脳血管攣縮の発現割合が有意に低かった。

<sup>9)</sup> █████ █████ 群に割り付けられたが、██████ が誤投与された 1 例は、安全性解析対象集団では █████ 群として、有効性解析対象集団では █████ █████ 群として解析された。

<sup>10)</sup> スクリーニング時及び aSAH 発症後 9±2 日並びに aSAH 後 14 日目までの任意の時点（DIND、脳血管攣縮を示唆する臨床症状、新規脳梗塞及び脳梗塞増悪が疑われた場合等）において DSA 検査が実施された。脳血管攣縮は、ベースラインの DSA 画像（処置前）と比べた動脈内径の減少率に基づき、0%～33%の減少を「なし又は軽度」、34%～66%の減少を「中等度」、67%～100%の減少を「重度」と定義され、独立した中央判定委員会により盲検下で評価された。

表 20 aSAH 後 14 日目までに発現した中等度又は重度の脳血管攣縮の発現割合 (PPS)

	プラセボ群	本薬群	
		5 mg/h	10 mg/h
全体集団	80.0 (44/55) [67.0, 89.6]	38.5 (20/52) [25.3, 53.0]	35.3 (18/51) [22.4, 49.9]
p 値 <sup>a</sup>	—	<0.0001	<0.0001
日本人集団	79.4 (27/34) [62.1, 91.3]	44.8 (13/29) [26.4, 64.3]	25.0 (8/32) [11.5, 43.4]

発現割合% (発現例数/解析対象例数) [正確 95%CI]、—: 該当せず

a: Fisher の正確確率検定 (Bonferroni-Holm 法により検定の多重性を調整)、プラセボ群との比較

副次評価項目とされた aSAH 発症後 6 週までに発現した脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪<sup>11)</sup> の発現割合は、プラセボ群 20.8% (11/53 例)、本薬 5 mg/h 群 3.8% (2/52 例)、本薬 10 mg/h 群 4.2% (2/48 例) であった。

探索的評価項目とされた aSAH 発症後 6 週までの脳血管攣縮に関連した事象 (Morbidity) 及び原因を問わない死亡 (Mortality) (以下、「M/M イベント」) 並びにその構成要素の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 aSAH 発症後 6 週までの M/M イベントの発現割合 (PPS)

	プラセボ群 (55 例)	本薬 5 mg/h 群 (52 例)	本薬 10 mg/h 群 (51 例)
M/M イベント	47.3 (26/55)	28.8 (15/52)	14.3 (7/49)
全死亡	1.8 (1/55)	0 (0/52)	2.0 (1/51)
脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現及び脳梗塞の増悪	20.8 (11/53)	3.8 (2/52)	4.2 (2/48)
脳血管攣縮に関連した DIND 発現	32.7 (18/55)	19.2 (10/52)	11.8 (6/51)
脳血管攣縮に対する救済療法の開始	27.3 (15/55)	13.5 (7/52)	5.9 (3/51)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

安全性について、全体集団の有害事象<sup>12)</sup> の発現割合はプラセボ群で 93.3% (56/60 例)、本薬 5 mg/h 群で 96.7% (58/60 例)、本薬 10 mg/h 群で 94.9% (56/59 例) であり、いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象は表 22 のとおりであった。日本人集団の有害事象の発現割合はプラセボ群で 91.4% (32/35 例)、本薬 5 mg/h 群で 94.3% (33/35 例)、本薬 10 mg/h 群で 94.3% (33/35 例) であり、いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象は表 23 のとおりであった。

<sup>11)</sup> スクリーニング時、術後 24~48 時間、aSAH 発症 6 及び 12 週間後に CT 検査が実施され、新規脳梗塞及び脳梗塞増悪の発現並びに脳血管攣縮との関連性は、独立した中央判定委員会により盲検下で評価された。

<sup>12)</sup> 治験薬投与中止・終了 24 時間後までに発現した有害事象

表 22 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象  
(安全性解析対象集団 (全体集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (60 例)	本薬群	
		5 mg/h (60 例)	10 mg/h (59 例)
頭痛	23.3 (14)	21.7 (13)	25.4 (15)
脳血管収縮	56.7 (34)	33.3 (20)	18.6 (11)
低カリウム血症	15.0 (9)	16.7 (10)	18.6 (11)
γ-GTP 増加	6.7 (4)	8.3 (5)	16.9 (10)
発熱	26.7 (16)	21.7 (13)	15.3 (9)
便秘	20.0 (12)	20.0 (12)	13.6 (8)
貧血	10.0 (6)	18.3 (11)	13.6 (8)
ALT 増加	13.3 (8)	11.7 (7)	13.6 (8)
低ナトリウム血症	15.0 (9)	11.7 (7)	13.6 (8)
悪心	11.7 (7)	10.0 (6)	13.6 (8)
AST 増加	11.7 (7)	11.7 (7)	11.9 (7)
嘔吐	11.7 (7)	11.7 (7)	11.9 (7)
胸水	5.0 (3)	8.3 (5)	11.9 (7)
錯乱状態	1.7 (1)	10.0 (6)	6.8 (4)
脳浮腫	0 (0)	10.0 (6)	6.8 (4)
肺水腫	5.0 (3)	16.7 (10)	5.1 (3)
肝機能異常	5.0 (3)	10.0 (6)	3.4 (2)

発現割合% (発現例数)

表 23 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象  
(安全性解析対象集団 (日本人集団))

MedDRA PT	プラセボ群 (35 例)	本薬群	
		5 mg/h (35 例)	10 mg/h (35 例)
貧血	8.6 (3)	14.3 (5)	11.4 (4)
眼瞼浮腫	0 (0)	2.9 (1)	11.4 (4)
便秘	8.6 (3)	11.4 (4)	11.4 (4)
発熱	17.1 (6)	14.3 (5)	8.6 (3)
肝機能異常	8.6 (3)	17.1 (6)	5.7 (2)
γ-GTP 増加	11.4 (4)	11.4 (4)	22.9 (8)
ALT 増加	14.3 (5)	8.6 (3)	17.1 (6)
AST 増加	11.4 (4)	8.6 (3)	14.3 (5)
低ナトリウム血症	2.9 (1)	14.3 (5)	8.6 (3)
低カリウム血症	14.3 (5)	11.4 (4)	5.7 (2)
頭痛	22.9 (8)	25.7 (9)	22.9 (8)
遅発性虚血性神経脱落症状	37.1 (13)	25.7 (9)	14.3 (5)
脳血管収縮	51.4 (18)	25.7 (9)	11.4 (4)
脳浮腫	0 (0)	11.4 (4)	8.6 (3)
脳梗塞	14.3 (5)	8.6 (3)	5.7 (2)
胸水	8.6 (3)	11.4 (4)	14.3 (5)
肺水腫	2.9 (1)	20.0 (7)	5.7 (2)

発現割合% (発現例数)

aSAH 発症後 12 週間以内に発現した死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.7% (1/60 例：頸動脈閉塞・脳血管収縮 1 例)、本薬 5 mg/h 群で 1.7% (1/60 例：脳梗塞 1 例)、本薬 10 mg/h 群で 3.4% (2/59 例：脳梗塞 2 例) であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。日本人集団では、死亡に至った有害事象の発現割合は、本薬 5 mg/h 群で 2.9% (1/35 例：脳梗塞 1 例)、本薬 10 mg/h 群で 2.9% (1/35 例：脳梗塞 1 例) であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

aSAH 発症後 6 週間以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 18.3% (11/60 例)、本薬 5 mg/h 群で 18.3% (11/60 例)、本薬 10 mg/h 群で 16.9% (10/59 例) であり、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は、脳梗塞 (プラセボ群 0%、本薬 5 mg/h 群 3.3%、本薬 10 mg/h 群 6.8%、以下同順)、水頭症 (3.3%、3.3%、3.4%)、脳浮腫 (0%、6.7%、1.7%)、頭蓋内動脈瘤 (3.3%、1.7%、1.7%)、及び脳血管攣縮 (5.0%、1.7%、0%) であった。発現した事象のうち、本薬 5 mg/h 群の硬膜外血腫、脳浮腫各 1 例、本薬 10 mg/h 群の心不全、血小板数減少各 1 例は、治験薬との関連ありとされた。日本人集団では、aSAH 発症後 6 週間以内に発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 2.9% (1/35 例)、本薬 5 mg/h 群で 14.3% (5/35 例)、本薬 10 mg/h 群で 11.4% (4/35 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した事象は脳梗塞 (プラセボ群 0%、本薬 5 mg/h 群 2.9%、本薬 10 mg/h 群 5.7%、以下同順) 及び脳浮腫 (0%、8.6%、2.9%) であった。発現した事象のうち、本薬 5 mg/h 群の硬膜外血腫、脳浮腫各 1 例、本薬 10 mg/h 群の心不全、血小板数減少各 1 例は、治験薬との関連ありとされた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 8.3% (5/60 例)、本薬 5 mg/h 群で 10.0% (6/60 例)、本薬 10 mg/h 群で 6.8% (4/59 例) であり、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は、脳血管攣縮 (プラセボ群 8.3%、本薬 5 mg/h 群 6.7%、本薬 10 mg/h 群 0%) であった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 5.7% (2/35 例)、本薬 5 mg/h 群で 17.1% (6/35 例)、本薬 10 mg/h 群で 8.6% (3/35 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した事象は、脳血管攣縮 (プラセボ群 5.7%、本薬 5 mg/h 群 11.4%、本薬 10 mg/h 群 0%) であった。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (AC-054-306 試験、CTD 5.3.5.1.7、実施期間 20■■年■月～20■■年■月)

クリッピング術が施行された aSAH 患者を対象に、本薬の M/M イベントの発現抑制効果を検討する、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 46 施設で実施された (目標被験者数: 220 例)。試験計画時には目標被験者数は 160 例<sup>13)</sup> とされたが、160 例の登録を達成した時点で画像判定委員会、イベント評価委員会及び血腫量小委員会での判定が終了していた 80 例を対象に、盲検下で M/M イベント発現割合のレビューを実施した。その結果、M/M イベント発現割合は 20%と、試験計画時の想定 (28%) より低く、検出力は約 71%に低下することが想定されたことから、事前に規定されていた目標被験者数の再推定を実施した。プラセボ群及び本薬群における M/M イベントの発現割合をそれぞれ 27.9%及び 12.1%と仮定し、約 43%の治療効果 (相対リスク減少率) を 84%の検出力で検出するための必要症例数は、1 群 110 例と算出された<sup>14)</sup>。

用法・用量は、aSAH 発症後 48 時間以内にプラセボ又は本薬の投与を可能な限り速やかに開始し、aSAH 発症後 14 日目まで最大 15 日間静脈内持続投与することとされた。なお、本薬 150 mg を含有する溶液 6 mL (25 mg/mL) が充填されたバイアル 2 本を 500 mL の生理食塩液で希釈し、17 mL/h (クラゾセンタンとして 10 mg/h) の投与速度で投与することとされた。治験薬投与期間中から aSAH 発症後 6 週

<sup>13)</sup> 日韓共同第Ⅱ相試験 (AC-054-202 試験) における「救済療法の開始」を除いた脳血管攣縮に関連した M/M イベントの発現割合を参考に、プラセボ群及び本薬群の M/M イベントの発現割合をそれぞれ 39%及び 17%と仮定し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により統計的有意な群間差 (両側有意水準 5%、検出力 0.9) が検出される必要症例数として 1 群 77 例と推定した。このとき、階層型閉検定手順に基づく仮説検定の検出力は、主要評価項目 (1) について 0.90、主要評価項目 (2) について 0.87 であった。FAS からの除外例を各群 3 例と想定し、目標被験者数は 1 群 80 例と設定した。

<sup>14)</sup> このとき、階層型閉検定手順に基づく仮説検定の検出力は、主要評価項目 (1) について 84%、主要評価項目 (2) について 83%であった。

までの期間では、被験者の安全を確保するため、表 24 に示す脳血管攣縮発現時の救済療法が可能とされた。

表 24 脳血管攣縮に対する救済療法

治験薬と併用可能な救済療法	治験薬の投与を中止する救済療法
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全身循環改善療法（循環血液量増加、血液希釈、人為的高血圧）の開始、増量又は変更<sup>a</sup></li> <li>• Hyperdynamic 療法（ドブタミンの投与開始又は増量）</li> <li>• 経皮的血管形成術</li> <li>• ニカルジピン塩酸塩の髄腔内/脳槽内投与</li> <li>• 15 分以内の血管拡張薬の動脈内投与（ファスジル塩酸塩水和物、パパペリン塩酸塩、ミルリノン、オザグレレルナトリウム等）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血管拡張薬又は抗血小板薬等の静脈内投与開始</li> </ul>

a：輸液量の増加は可能限り避けることとされた。

また、併用禁止薬は以下のとおりとされた。

(1) aSAH 発症後、治験薬投与期間中

- チクロジピン塩酸塩
- ファスジル塩酸塩水和物、オザグレレルナトリウム、ミルリノン、パパペリン塩酸塩の動脈内投与
- ニカルジピン塩酸塩の髄腔内/脳槽内投与

(2) 治験薬投与開始 4 時間前から治験薬投与期間中

- ファスジル塩酸塩水和物、オザグレレルナトリウム、ミルリノン、ニカルジピン塩酸塩の静脈内投与

(3) 治験薬投与期間中

- シロスタゾール、エダラボン、マグネシウムの静脈内投与（適応外使用として脳血管攣縮の予防又は aSAH 発症後の予後の改善目的での使用は禁止し、承認されている適応症に対する使用は可能とした）
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬（aSAH 発症以前から投与している場合の使用は可能）
- 血栓溶解薬（脳槽内及び髄腔内投与を含む）、抗プラスミン薬（トラネキサム酸等）
- 高張食塩水（低ナトリウム血症又は頭蓋内圧上昇に対する治療は使用可能）
- シクロスポリン A、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤
- 既承認の ERA

主な選択基準及び除外基準は、表 25 のとおりとされた。本試験では、WFNS 分類（I、II、III、IV）を割付け因子とする動的割付（割付比 1：1）が実施された。

表 25 306 試験の主な選択基準及び除外基準

選択基準	除外基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢 20 歳以上 75 歳以下の患者</li> <li>DSA 検査で嚢状動脈瘤が確認され、クリッピング術が成功している患者</li> <li>動脈瘤が破裂した日時が明らかであるか、又は推測可能な患者</li> <li>術前の CT 検査で Fisher 分類 3 である患者</li> <li>術前の WFNS 分類が I ~ IV である患者 なお、水頭症等により脳室ドレナージが必要な場合はその後の評価</li> <li>術後の WFNS 分類が I ~ IV である患者 なお、鎮静等により術後 WFNS 分類が評価できない場合、術後から無作為化前までに実施する CT 検査で、手術による広範囲な脳梗塞（血管領域の 1/3 以上を侵す脳梗塞等）がないことを確認した。</li> <li>患者管理ガイドラインに沿った血圧及び輸液管理が可能な患者</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>嚢状動脈瘤以外の原因による aSAH の患者（外傷性動脈瘤、紡錘状破裂動脈瘤、真菌性動脈瘤、又は動静脈奇形等）</li> <li>術前の DSA 検査で中等度以上の脳血管攣縮を認めた患者</li> <li>重大な術中合併症（大量出血、主幹動脈の閉塞、血管解離、血管損傷、又は血管領域の 1/3 以上を侵す広範囲の脳梗塞等）を認めた患者</li> <li>術後新たに発現した重大な神経学的障害（片麻痺、意識障害、又は失語症等）が術後 12 時間以上継続している患者</li> <li>治験実施計画書で規定した画像診断、及びその他の検査が実施不可能な患者</li> <li>予防的又は治療的な血管拡張薬の動脈内投与を実施した患者、又は経皮的血管形成術を実施予定の患者</li> <li>治験薬投与開始前までに頭蓋内主幹動脈に対しステント治療を実施した患者</li> <li>治療抵抗性低血圧（スクリーニング検査で収縮期血圧が 90 mmHg 未満）の患者</li> <li>肺水腫又は重度の肺炎の患者</li> <li>重度の心不全で強心療法を要する患者 人工呼吸器管理下にある患者で重度の低酸素状態 [PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 250 mmHg] にある患者</li> <li>ICP モニターを設置している場合、20 分以上頭蓋内圧が 25 mmHg を超える患者</li> <li>aSAH 発症前の mRS が 3 以上である患者</li> <li>総ビリルビン値が施設基準値上限の 2 倍を超える患者、肝硬変を有する又は疑われる患者、中等度又は重度の肝機能障害患者</li> <li>aSAH 発症後の予後又は虚血状態改善を目的として、未承認の薬又は治療法（大動脈内バルーン等）を実施した患者</li> </ul>

無作為化された 221 例（プラセボ群 112 例、本薬群 109 例）のうち治験薬が投与されなかった 1 例を除外した 220 例（プラセボ群 111 例、本薬群 109 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。aSAH 発症後 12 週までの治験中止例は、プラセボ群で 14.3%（16/112 例）、本薬群で 15.6%（17/109 例）であり、主な中止理由は、併用禁止薬の使用 10 例（プラセボ群 6 例、本薬群 4 例、以下同順）、有害事象の発現 9 例（4 例、5 例）及び広範な脳浮腫又は重度の肺水腫の発現 6 例（2 例、4 例）であった。治験薬の投与期間（中央値 [最小値, 最大値]）は、プラセボ群で 12.47 [0.2, 13.1] 日、本薬群で 12.01 [1.2, 14.0] 日であった。

脳血管攣縮（中等度以上の脳血管攣縮を 1 カ所以上認める）の有無、新規脳梗塞の発現及び脳血管攣縮と新規脳梗塞との関連性については、DSA 及び CT 画像に基づき、画像中央判定委員会により、盲検下で評価された。また、DIND 発現の有無、救済療法の開始の適切性、脳血管攣縮と、死亡、新規脳梗塞（DSA 又は CT の画像が得られない場合）、DIND、救済療法の開始との関連性については、イベント評価委員会により、盲検下で評価された。

有効性について、2 つの主要評価項目が設定され、主要評価項目 (1)（治験薬投与開始から aSAH 発症後 6 週までの脳血管攣縮に関連した M/M イベント）及びその構成要素、並びに主要評価項目 (2)（治験薬投与開始から aSAH 発症後 6 週までのあらゆる理由による M/M イベント）及びその構成要素の発現状況は、表 26 のとおりであった。主要評価項目 (1) について、本薬群ではプラセボ群と比較して、

脳血管攣縮に関連した M/M イベントの発現が有意に少なかった。主要評価項目 (1) で有意な群間差が認められたことから、階層型閉検定手順を用いて主要評価項目 (2) について検討した結果、あらゆる理由による M/M イベントの発現については投与群間に有意差は認められなかった。

表 26 aSAH 発症後 6 週までの M/M イベントの発現割合 (FAS)

	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	群間差 [正確 95%CI]	p 値 <sup>a</sup>
主要評価項目 (1)				
脳血管攣縮に関連した M/M イベント	39.6 (42/106 <sup>b</sup> )	16.2 (17/105 <sup>b</sup> )	-23.4 [-36.4, -10.3]	0.0001
全死亡	1.8 (2/111)	0.9 (1/109)		
脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞	33.3 (36/108 <sup>b</sup> )	12.3 (13/106 <sup>b</sup> )		
脳血管攣縮に関連した DIND	21.3 (23/108 <sup>b</sup> )	8.4 (9/107 <sup>b</sup> )		
主要評価項目 (2)				
あらゆる理由による M/M イベント	57.5 (61/106 <sup>b</sup> )	45.7 (48/105 <sup>b</sup> )	-11.8 [-25.3, 2.0]	0.0880
全死亡	1.8 (2/111)	0.9 (1/109)		
新規脳梗塞	50.0 (54/108 <sup>b</sup> )	37.7 (40/106 <sup>b</sup> )		
DIND	30.6 (33/108 <sup>b</sup> )	23.4 (25/107 <sup>b</sup> )		

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a: 術前の WFNS 分類 (4 分類) を共変量とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (有意水準両側 5%)。階層型閉検定手順により、まず主要評価項目 (1) の検定を実施し、群間に有意差が認められた場合のみ、主要評価項目 (2) の検定を実施することとされた。

b: 脳血管攣縮発現の有無及び新規脳梗塞の発現の有無について、6 週までに DSA 及び CT (規定外検査を含む) が 1 度も実施されなかった症例、並びに 6 週までに DIND 評価不能であった症例が解析対象から除外された。

副次評価項目とされた aSAH 発症後 14 日までの中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、プラセボ群 55.0% (61/111 例)、本薬群 24.8% (27/109 例) であった。

救済療法の実施状況について、治験薬と併用可能な救済療法を使用した被験者割合は、プラセボ群 26.1% (29/111 例)、本薬群 9.2% (10/109 例) であった。治験薬の投与を中止する救済療法を使用した被験者割合は、プラセボ群 11.7% (13/111 例)、本薬群 7.3% (8/109 例) であった。

安全性について、治験薬投与開始から治験薬投与終了 (中止) 後 30 日までに、治療下で発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群で 96.4% (107/111 例)、本薬群で 99.1% (108/109 例) であり、いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
便秘	43.2 (48)	36.7 (40)
低ナトリウム血症	25.2 (28)	29.4 (32)
遅発性虚血性神経脱落症状	30.6 (34)	22.9 (25)
発熱	22.5 (25)	22.0 (24)
低アルブミン血症	19.8 (22)	18.3 (20)
貧血	13.5 (15)	18.3 (20)
脳血管収縮	43.2 (48)	16.5 (18)
低カリウム血症	16.2 (18)	16.5 (18)
不眠症	13.5 (15)	15.6 (17)
胸水	5.4 (6)	15.6 (17)
脳梗塞	20.7 (23)	14.7 (16)
頭痛	17.1 (19)	13.8 (15)
水頭症	21.6 (24)	11.0 (12)
嘔吐	5.4 (6)	11.0 (12)
肝機能検査異常	8.1 (9)	10.1 (11)
肺水腫	3.6 (4)	10.1 (11)
肝機能検査値上昇	14.4 (16)	7.3 (8)

発現割合%（発現例数）

aSAH 発症後 12 週までの死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 1.8%（2/111 例：くも膜下出血、急性呼吸不全各 1 例）、本薬群で 0.9%（1/109 例：くも膜下出血）であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

治験薬投与開始から治験薬投与終了（中止）後 30 日までに治療下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 22.5%（25/111 例）、本薬群で 19.3%（21/109 例）であり、いずれかの群で複数例に認められた重篤な有害事象は、水頭症（プラセボ群 7.2%、本薬群 2.8%、以下同順）、血管偽動脈瘤（0%、2.8%）、脳浮腫（2.7%、1.8%）、脳梗塞（4.5%、1.8%）、脳血管収縮（1.8%、1.8%）、くも膜下出血（1.8%、0.9%）であった。プラセボ群の脳浮腫 1 例及び本薬群の肺水腫、肺炎、脳浮腫各 1 例を除き、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 12.6%（14/111 例）、本薬群で 13.8%（15/109 例）であり、いずれかの群で複数例に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳血管収縮（プラセボ群 7.2%、本薬群 5.5%、以下同順）、遅発性虚血性神経脱落症状（2.7%、3.7%）、肺水腫（0%、3.7%）、脳梗塞（0.9%、1.8%）、血管偽動脈瘤（0%、1.8%）、脳浮腫（1.8%、0.9%）であった。本薬群の肺水腫 4 例を除き、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

## 7.2.2 国内第Ⅲ相試験（AC-054-305 試験、CTD 5.3.5.1.6、実施期間 20 年 月～20 年 月）

コイリング術が施行された aSAH 患者を対象に、本薬の M/M イベントの発現抑制効果を検討する、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 46 施設で実施された（目標被験者数：220 例）。試験計画時点において、目標被験者数は 160 例<sup>15)</sup>とされたが、160 例の登録を達成した時点で画像判定委員会、イ

<sup>15)</sup> 海外第Ⅲ相試験（AC-054-301 試験及び AC-054-302 試験）を参考に、クリッピング術とコイリング術で M/M イベントの発現割合は異なると考え、日韓共同第Ⅱ相試験（AC-054-202 試験）における「救済療法の開始」を除いた脳血管攣縮に関連した M/M イベントの発現割合を参考に、プラセボ群及び本薬群の M/M イベントの発現割合をそれぞれ 39%及び 17%と仮定し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により統計的有意な群間差（両側有意水準 5%、検出力 0.9）が検出される必要症例数として 1 群 77 例と推定した。このとき、階層型閉検定手順に基づく仮説検定の検出力は、主要評価項目（1）について 0.90、主要評価項目（2）について 0.87 であった。FAS からの除外例を各群 3 例と想定し、目標被験者数は 1 群 80 例と設定した。

ベント評価委員会及び血腫量小委員会での判定が終了していた 98 例を対象に、盲検下で M/M イベント発現割合のレビューを実施した。その結果、M/M イベント発現割合は 10.2%と、試験計画時の想定(28%)より低く、検出力は約 38%に低下することが想定されたことから、事前に規定されていた目標被験者数の再推定を実施した。プラセボ群及び本薬群における M/M イベントの発現割合をそれぞれ 14.2%及び 6.2%と仮定し、約 43%の治療効果（相対リスク減少率）を 80%～90%の検出力で検出するための必要症例は 1 群 144～219 例以上と推定されたが、実施可能性の観点から困難と考え、306 試験と同様の症例規模として 1 群 110 例とした<sup>16)</sup>。

用法・用量は、aSAH 発症後 48 時間以内にプラセボ又は本薬の投与を可能な限り速やかに開始し、aSAH 発症後 14 日目まで最大 15 日間静脈内持続投与することとされた。なお、本薬 150 mg を含有する溶液 6 mL (25 mg/mL) が充填されたバイアル 2 本を 500 mL の生理食塩液で希釈し、17 mL/h (クラゾセンタンとして 10 mg/h) の投与速度で投与することとされた。治験薬投与期間中から aSAH 発症後 6 週までの救済療法及び併用禁止薬について、306 試験と同様の設定とされた。

主な選択基準及び除外基準は、術式を除き、306 試験と同様の設定とされた。本試験では、WFNS 分類（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ）を割付け因子とする動的割付（割付比 1 : 1）が実施された。

無作為化された 221 例（プラセボ群 111 例、本薬群 110 例）のうち治験薬が投与されなかった 1 例を除外した 220 例（プラセボ群 111 例、本薬群 109 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。aSAH 発症後 12 週までの治験中止例は、プラセボ群で 12.6%（14/111 例）、本薬群で 10.0%（11/110 例）であり、主な中止理由は、有害事象の発現 11 例（プラセボ群 7 例、本薬群 4 例、以下同順）、併用禁止薬の使用 9 例（6 例、3 例）及び広範な脳浮腫又は重度の肺水腫の発現 4 例（0 例、4 例）であった。治験薬の投与期間（中央値 [最小値, 最大値]）は、プラセボ群 12.12 [3.3, 13.6] 日、本薬群で 12.50 [0.9, 13.3] 日であった。

脳血管攣縮（中等度以上の脳血管攣縮を 1 か所以上認める）の有無、新規脳梗塞の発現及び脳血管攣縮と新規脳梗塞との関連性については、DSA 及び CT 画像に基づき、画像中央判定委員会により、盲検下で評価された。また、DIND 発現の有無、救済療法の開始の適切性、脳血管攣縮と、死亡、新規脳梗塞（DSA 又は CT の画像が得られない場合）、DIND、救済療法の開始との関連性については、イベント評価委員会により、盲検下で評価された。

有効性について、2 つの主要評価項目が設定され、主要評価項目（1）（治験薬投与開始から aSAH 発症後 6 週までの脳血管攣縮に関連した M/M イベント）及びその構成要素、並びに主要評価項目（2）（治験薬投与開始から aSAH 発症後 6 週までのあらゆる理由による M/M イベント）及びその構成要素の発現状況は、表 28 のとおりであった。主要評価項目（1）について、本薬群ではプラセボ群と比較して、脳血管攣縮に関連した M/M イベントの発現が有意に少なかった。主要評価項目（1）で有意な群間差が認められたことから、階層型閉検定手順を用いて主要評価項目（2）について検討した結果、あらゆる理由による M/M イベントの発現については投与群間で有意な差は認められなかった。

<sup>16)</sup> このとき、階層型閉検定手順に基づく仮説検定の検出力は、主要評価項目（1）について 50%、主要評価項目（2）について 40%であった。

表 28 aSAH 発症後 6 週までの M/M イベントの発現割合 (FAS)

	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	群間差 [正確 95%CI]	p 値 <sup>a</sup>
主要評価項目 (1)				
脳血管攣縮に関連した M/M イベント	28.8 (32/111)	13.6 (14/103 <sup>b</sup> )	-15.2 [-28.3, -1.8]	0.0055
全死亡	2.7 (3/111)	1.8 (2/109)		
脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞	21.6 (24/111)	12.4 (13/105 <sup>b</sup> )		
脳血管攣縮に関連した DIND	18.0 (20/111)	7.5 (8/107 <sup>b</sup> )		
主要評価項目 (2)				
あらゆる理由による M/M イベント	41.4 (46/111)	33.0 (34/103)	-8.4 [-21.7, 5.0]	0.1871
全死亡	2.7 (3/111)	1.8 (2/109)		
新規脳梗塞	31.5 (35/111)	26.7 (28/105 <sup>b</sup> )		
DIND	23.4 (26/111)	15.9 (17/107 <sup>b</sup> )		

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a: 術前の WFNS 分類 (4 分類) を共変量とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (有意水準両側 5%)。階層型閉検定手順により、まず主要評価項目 (1) の検定を実施し、群間に有意差が認められた場合のみ、主要評価項目 (2) の検定を実施することとされた。

b: 脳血管攣縮発現の有無及び新規脳梗塞の発現の有無について、6 週までに DSA 及び CT (規定外検査を含む) が 1 度も実施されなかった症例、並びに 6 週までに DIND 評価不能であった症例が解析対象から除外された。

副次評価項目とされた aSAH 発症後 14 日までの中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、プラセボ群 49.5% (55/111 例)、本薬群 28.4% (31/109 例) であった。

救済療法の実施状況について、治験薬と併用可能な救済療法を使用した被験者割合は、プラセボ群 22.5% (25/111 例)、本薬群 11.9% (13/109 例) であった。治験薬の投与を中止する救済療法を使用した被験者割合は、プラセボ群 9.9% (11/111 例)、本薬群 2.8% (3/109 例) であった。

安全性について、治験薬投与開始から治験薬投与終了 (中止) 後 30 日までに、治療下で発現した有害事象は、プラセボ群で 92.8% (103/111 例)、本薬群で 89.9% (98/109 例) であった。いずれかの群において 10% 以上に発現した有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で 10% 以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
便秘	36.9 (41)	35.8 (39)
低ナトリウム血症	19.8 (22)	22.9 (25)
胸水	1.8 (2)	17.4 (19)
低アルブミン血症	5.4 (6)	16.5 (18)
発熱	23.4 (26)	16.5 (18)
脳梗塞	15.3 (17)	15.6 (17)
脳血管収縮	32.4 (36)	15.6 (17)
遅発性虚血性神経脱落症状	24.3 (27)	15.6 (17)
貧血	5.4 (6)	14.7 (16)
肺水腫	5.4 (6)	13.8 (15)
低カリウム血症	11.7 (13)	12.8 (14)
頭痛	16.2 (18)	11.9 (13)
水頭症	10.8 (12)	9.2 (10)
不眠症	12.6 (14)	8.3 (9)

発現割合% (発現例数)

aSAH 発症後 12 週までの死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 2.7% (3/111 例：脳梗塞・脳血管攣縮、脳梗塞、くも膜下出血各 1 例)、本薬群で 1.8% (2/109 例：血圧低下、脳梗塞各 1 例) であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

治験薬投与開始から治験薬投与終了 (中止) 後 30 日までに治療下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 18.9% (21/111 例)、本薬群で 15.6% (17/109 例) であり、いずれかの群で複数例に認められた重篤な有害事象は、脳梗塞 (プラセボ群 2.7%、本薬群 3.7%、以下同順)、硝子体出血 (0.9%、2.8%)、脳浮腫 (0%、1.8%)、尿路感染 (0%、1.8%)、頭蓋内動脈瘤 (1.8%、0.9%)、脳血管収縮 (5.4%、0%)、水頭症 (4.5%、0%)、くも膜下出血 (2.7%、0%) であった。プラセボ群の脳血管攣縮 1 例及び本薬群の頭蓋内出血 1 例を除き、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 10.8% (12/111 例)、本薬群で 9.2% (10/109 例) であり、いずれかの群で複数例に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳浮腫 (プラセボ群 0%、本薬群 1.8%、以下同順)、脳梗塞 (2.7%、1.8%)、脳血管攣縮 (6.3%、1.8%)、胸水 (0%、1.8%)、遅発性虚血性神経脱落症状 (3.6%、0%)、くも膜下出血 (1.8%、0%) であった。本薬群の胸水 2 例を除き、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。SAH は、頭蓋内のくも膜下腔 (くも膜と脳表との間の脳脊髄液腔) への出血を表す総称であり、SAH の原因としては脳動脈瘤の破裂によるもの (aSAH) が最も多く、SAH の 85% を占める (脳卒中治療ガイドライン 2021)。脳主幹動脈の可逆的狭窄である脳血管攣縮は、aSAH 発症 4~14 日後に、40%~70% の頻度で発現すると報告され (CNS Neurosci Ther 2019; 25: 1096-112)、脳血管攣縮を発現した 17%~40% の患者は DIND を呈し、そのうち約半数が脳梗塞に至るとされている (Neurosurg Rev 2007; 30: 22-30)。脳血管攣縮と脳梗塞の発現及び予後不良、並びに機能的転機不良との間に関連が認められており (Stroke 2011; 42: 919-23、Nat Rev Neurol 2014; 42: 635-57)、脳血管攣縮の発症予防及び治療は aSAH 患者の予後改善において重要な課題となっている。

脳卒中治療ガイドライン 2021 では、破裂脳動脈瘤の治療では再出血の予防が極めて重要であり、患者の状態及び破裂脳動脈瘤の部位、形状及び大きさに応じて開頭による外科的処置 (クリッピング術) 又は血管内治療 (コイルリング術) が推奨されている (推奨度 A : 行うよう強く勧められる)。再出血予防手術後の脳血管攣縮に対する全身的薬物療法として、ファスジル塩酸塩水和物又はオザグレルナトリウムの静脈内投与が推奨されているが (推奨度 B : 行うことは妥当である)、これらの薬剤を投与しても中等度以上の脳血管攣縮が発現することもあり、また既存薬には出血等の安全性の問題がある等、aSAH 治療にはアンメットニーズが存在する。

脳血管攣縮の発現メカニズムは未だに明らかではないが、aSAH 発症後に酸化ヘモグロビン誘発性の ET 産生、及び赤血球からの ET 放出の双方により、強力かつ持続的な血管収縮物質である ET 濃度が脳脊髄液中で上昇し、脳血管攣縮を発症すると考えられる (Stroke 1994; 25: 904-8、Eur J Pharmacol 1994; 271: 131-9 等)。ERA である本薬は、ET を介した aSAH 発症後の脳血管攣縮を抑制することが期待され、aSAH 発症後の脳血管攣縮の抑制に使用されている既承認薬とは異なる作用機序を有する新たな治療薬になりうる。

本薬の臨床試験では、aSAH 発症後の処置（クリッピング術又はコイリング術）によらず、本薬投与により脳血管攣縮の発症抑制だけでなく、M/M イベントを発現する被験者割合の低下が認められ、安全性では既承認薬のリスクである出血等の有害事象の発現がプラセボ群を大きく上回る傾向は認められなかった。

以上より、本薬はファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムと同様に、aSAH に対する術後早期に投与が推奨される薬剤の一つであると考えます。

機構は、以下のように考える。aSAH 発症後の脳血管攣縮に伴う脳梗塞の発症抑制は重要な臨床的な課題であり、脳卒中治療ガイドライン 2021 においても様々な治療法が示されているが、申請者の説明するようなアンメットニーズが存在する。国内第Ⅲ相試験において本薬の臨床的に意義のある有効性と許容可能な安全性が示されたこと、エンドセリン受容体拮抗作用という aSAH 治療においては新規の作用機序を有し、既存薬とは異なる有効性及び安全性プロファイルを示すことから（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、本薬を aSAH に対する術後の脳血管攣縮並びに脳血管攣縮に関連した脳梗塞の発症抑制を目的とした新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義はあるものと判断する。ただし、本薬の臨床使用にあたっては胸水及び肺水腫等の体液貯留の発現を含め、既存薬とは異なる本薬のリスクについて十分な理解を促し、本薬を含めた複数の治療選択肢の中から患者に適した薬剤を選択できるよう本薬の特徴を情報提供するとともに、適切な注意喚起を行う必要がある。以上の機構の判断の妥当性は、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 対象患者及び主要評価項目について

申請者は、国内第Ⅲ相試験として306試験及び305試験の2試験を実施し、両試験における主要評価項目として、(1)「脳血管攣縮に関連したM/Mイベント」及び(2)「あらゆる理由によるM/Mイベント」の2つを設定したことについて、以下のように説明した。

対象患者については、破裂脳動脈瘤に対して実施される術式にはクリッピング術とコイリング術の2つがあり、本薬は両術式後に使用できる薬剤として開発すべきと考えた一方で、試験計画時にはいずれの術後でも同様の有効性及び安全性が得られるか不明であったため、それぞれ独立して有効性を検証するため、2試験を計画した。

主要評価項目については、脳血管攣縮に関連して引き続き起こり、かつ予後に関連する臨床的なイベントを評価することが重要と考え、脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現を階層的閉検定手順の第1段階に設定した。また、いずれの臨床試験においても、AC-054-202試験の探索的評価項目とされた脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合に基づき症例数を設定し、主要評価項目(1)を達成することを両試験の目的とした。一方、aSAHの出血部位は多様であり、DSAではとらえられない微小血管の攣縮も関与している可能性があることから、主要評価項目(1)の評価の妥当性を支持する上で、脳血管攣縮との関連性に関わらないM/Mイベントの発現の抑制についても有効性が検証できることを期待して、主要評価項目(2)を階層的閉検定手順の第2段階に設定した。

機構は、以下のように考える。試験計画時に得られていた情報を踏まえて、aSAHに対して一般的に実施される再出血予防手術であるクリッピング術後及びコイリング術後の患者を対象としたこと、それぞれの患者を対象に独立した検証試験を実施したことは適切であったと判断する。両試験における主要評

価項目 (1) 及び主要評価項目 (2) は、いずれもaSAH術後の予後と関連する临床上重要なイベントであることから、これらを主要評価項目としたことは妥当であり、本薬の作用機序 (エンドセリン受容体拮抗作用) と関連すると考えられる主要評価項目 (1) (脳血管攣縮に関連したM/Mイベント) を階層型閉検定手順の第1段階に設定したことも妥当と判断する。

### 7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。表26及び表28で示したように、306試験及び305試験の結果、クリッピング術又はコイリング術のいずれの術式の術後のaSAH患者においても、主要評価項目 (1) 脳血管攣縮に関連したM/Mイベントについて、本薬群でプラセボ群と比較して発現が有意に少なかった。また、主要評価項目 (1) の構成要素である、全死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞、脳血管攣縮に関連したDINDについては、いずれも本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が低い結果であった。副次評価項目とされたaSAH発症後14日までの中等度以上の脳血管攣縮の発現割合についても、いずれの臨床試験においても本薬群でプラセボ群と比較して低い結果であった。

主要評価項目 (2) あらゆる理由によるM/Mイベントについて、306試験及び305試験のいずれにおいても投与群間で有意差は認められなかったが、症例数の再推定時に実施可能性を考慮して設定した検討症例数では、本薬のプラセボに対する優越性を示すことは困難であったと考える。以上の結果を踏まえ、効能・効果では、本薬に期待される有効性が、aSAH術後の脳血管攣縮と脳血管攣縮に伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制であることが明確となるようにした。

本薬の開発は海外で先行しており、クリッピング術後aSAH患者を対象としたAC-054-301試験<sup>5)</sup> 及びコイリング術後aSAH患者を対象としたAC-054-302試験<sup>6)</sup> が実施されたが、AC-054-301試験において主要評価項目とされたaSAH発症後6週までの脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合についてプラセボ群と本薬5 mg/h群の間に有意差が認められなかった。当該結果を受けて、実施中であったAC-054-302試験は早期中止された。AC-054-301試験は、海外AC-054-201試験<sup>7)</sup> の結果に基づき、びまん性の血腫 (長軸 $\geq 20$  mm以上、又は両脳半球に広がる) を認めた患者を対象に、本薬の検討用量を5 mg/hとして実施した。本試験で有効性を検証できなかった要因として、本薬群で発現割合が高かった低血圧や呼吸器関連の有害事象の発現が有効性評価に影響した可能性、約4/5の患者が経口のnimodipine (本邦未承認) を併用していたため薬効が検出されにくかった可能性、救済療法の頻度がプラセボ群で高く群間差が見えにくくなった可能性、脳虚血以外の理由による死亡例が本薬群で多く発現したこと等が影響した可能性がある。また、AC-054-302試験の中止時点のデータではあるものの本薬15 mg/h群ではM/Mイベントの発現割合の低下傾向が認められていたこと等から、本薬の至適用量として5 mg/hでは不十分であったと考えた。現在海外ではクリッピング術後及びコイリング術後aSAH患者を対象に、本薬15 mg/hのプラセボに対する有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験 (ID-054-304試験<sup>17)</sup> ) を実施中である。AC-054-301試験及びAC-054-302試験では、くも膜下の血液量が脳血管攣縮の発現や、DINDによる機能的悪化、脳梗塞及び臨床転帰不良と相関すること等から、それぞれ「びまん性の血腫 (長軸 $\geq 20$  mm、又は両脳半球に広がる) を認めた患者」及び「厚い血腫 (短軸 $\geq 4$  mm) を認めた患者」を対象として実施した。その結果、いずれの臨床試験においても血腫の大きさが「びまん性で厚い (長軸 $\geq 20$  mm又は両脳半球に広がる、

<sup>17)</sup> クリッピング術後又はコイリング術後 aSAH 患者を対象に、治験薬投与開始後 14 日までの mGCS 又は aNIHSS を指標とした遅発性脳虚血による臨床症状悪化を主要評価項目として有効性及び安全性を検討するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (第Ⅲ相試験)。術前の WFNS 分類が I ~ IV で、①びまん性で厚い血腫を認め、aSAH 発症後 96 時間以内に治験薬の投与開始可能な患者、又は②びまん性で厚い血腫を認めず、aSAH 発症 14 日以内に中等度から重度の脳血管攣縮を呈し、その 24 時間以内に治験薬の投与開始可能な患者が対象とされた。目標被験者数は 400 例 (プラセボ群 : 本薬 15 mg/h 群 = 1 : 1) とされた (実施時期 : 2021 年 6 月 ~ 実施中)。

かつ短軸 $\geq 4$  mm)」の集団でそれ以外の集団と比較してプラセボ群におけるM/Mイベントの発現割合が高く、AC-054-302試験の「びまん性で厚い」集団の本薬15 mg/h群ではDINDの発現や救済療法の相対リスク低下傾向が認められたことから、ID-054-304試験では血腫の大きさが「びまん性で厚い(3つ以上の基底層を含む厚さ4 mmを超える凝血塊であり、びまん性の凝血塊)」患者を対象とした。一方、本申請の主たる根拠とした国内第Ⅲ相試験(306試験及び305試験)では、AC-054-202試験の結果も踏まえて検討用量を10 mg/hとし(「7.R.5 用法・用量について」の項参照)、脳血管攣縮発現リスクが高いとされるFischer分類3(限局性凝血塊やCT断面に垂直な層において1 mm以上の厚さの血液)の患者を対象としたこと、aSAH発症後48時間以内に治験薬投与を開始するとしたことを除き、概ねAC-054-301試験及びAC-054-302試験と同様の組入れ基準を用いて臨床試験を実施し、上記のとおり有効性が示された。

クリッピング術後aSAH患者を対象とした306試験及びコイリング術後aSAH患者を対象とした305試験における被験者背景は表30のとおりであり、年齢、性別、WFNS分類、血種の大きさ等に大きな違いは認められなかった一方で、想定された通り、手術に要した時間はクリッピング術でコイリング術よりも長く、破裂動脈瘤の位置(内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈、その他)はクリッピング術で中大脳動脈、コイリング術で内頸動脈の割合が高かった。破裂動脈瘤の位置別の部分集団解析の結果(表31)、306試験及び305試験のいずれにおいても、中大脳動脈の部分集団のプラセボ群でM/Mイベントの発現割合が高い傾向が認められ、いずれの部分集団においても本薬群でプラセボ群と比較してM/Mイベントの発現割合が低かったことから、術式間のこれらの被験者背景の差異が有効性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。306試験及び305試験のそれぞれにおいて本薬の有効性が示されていることに加え、術式間で有効性に影響する明らかな被験者背景の差異は認められず、本薬は術式を問わず有効性を示すものとする。

表30 被験者背景(安全性解析対象集団)

		306試験		305試験	
		プラセボ群 (111例)	本薬群 (109例)	プラセボ群 (111例)	本薬群 (109例)
年齢(歳)		59.6 $\pm$ 9.5	57.1 $\pm$ 11.5	57.6 $\pm$ 10.4	56.8 $\pm$ 10.3
性別	男性	40.5 (45)	32.1 (35)	26.1 (29)	33.0 (36)
	女性	59.5 (66)	67.9 (74)	73.9 (82)	67.0 (73)
WFNS分類(スクリーニング時)	I/II	74.8 (83)	75.2 (82)	73.9 (82)	74.3 (81)
	III/IV	25.2 (28)	24.8 (27)	26.1 (29)	25.7 (28)
血腫の大きさ	びまん性で厚い	60.4 (67)	46.8 (51)	49.5 (55)	45.9 (50)
	それ以外	39.6 (44)	53.2 (58)	50.5 (56)	54.1 (59)
破裂動脈瘤の位置	前大脳動脈	36.9 (41)	33.0 (36)	38.7 (43)	33.9 (37)
	内頸動脈	22.5 (25)	28.4 (31)	45.9 (51)	44.0 (48)
	中大脳動脈	39.6 (44)	35.8 (39)	6.3 (7)	12.8 (14)
	後大脳動脈	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	2.8 (3)
	椎骨動脈	0 (0)	1.8 (2)	4.5 (5)	1.8 (2)
	脳底動脈	0 (0)	0 (0)	5.4 (6)	5.5 (6)
手術に要した時間		5.38 $\pm$ 1.74	5.38 $\pm$ 1.88	2.46 $\pm$ 1.16	2.39 $\pm$ 1.04

表31 破裂動脈瘤の位置別のM/Mイベント発現割合 (FAS)

	306試験		305試験	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
前大脳動脈	43.9 (18/41)	25.7 (9/35)	32.6 (14/43)	15.2 (5/33)
内頸動脈	29.2 (7/24)	10.3 (3/29)	27.5 (14/51)	19.1 (9/47)
中大脳動脈	40.0 (16/40)	13.2 (5/38)	42.9 (3/7)	7.1 (1/14)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

機構は、306試験及び305試験において、いずれも試験実施中の盲検下レビューの結果、目標被験者数の再設定が実施されたことから、症例数の追加前後で組み入れられた被験者集団の被験者背景及びイベント発現状況について比較し、盲検下レビューによる症例数の追加が各試験の有効性の評価に及ぼした影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。306試験及び305試験における症例数追加前後(カットオフ日:2018年11月30日)で組み入れられた被験者背景、及び盲検下レビュー前後に認められた脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合は、表32のとおりであった。症例数追加前後で組み入れられた被験者背景に大きな違いはなかった。また、盲検下レビュー前に比べ、盲検下レビュー後に脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合が増加したものの、いずれの時点においてもM/Mイベント発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低く、群間の関係に変化はなかった。したがって、盲検下レビュー及び症例数再設定が有効性の評価に及ぼした影響は大きくないと判断できることから、盲検下レビュー前後の成績をまとめて評価することは妥当と考える。

表32 症例数追加前後の被験者背景及び盲検下レビュー前後の脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合 (FAS)

		306試験				305試験			
		目標症例数追加前 (被験者背景)/盲検 下レビュー前 (M/Mイベント)		目標症例数追加後 (被験者背景)/盲検 下レビュー後 (M/Mイベント)		目標症例数追加前 (被験者背景)/盲検 下レビュー前 (M/Mイベント)		目標症例数追加後 (被験者背景)/盲検 下レビュー後 (M/Mイベント)	
		プラセボ群 (80例)	本薬群 (82例)	プラセボ群 (31例)	本薬群 (27例)	プラセボ群 (80例)	本薬群 (79例)	プラセボ群 (31例)	本薬群 (30例)
年齢 (歳)		59.5±9.6	58.0±11.8	59.7±9.6	54.7±10.5	58.6±10.0	57.3±10.6	55.1±11.1	55.4±9.8
性別	男性	41.3 (33)	34.1 (28)	38.7 (12)	25.9 (7)	25.0 (20)	34.2 (27)	29.0 (9)	30.0 (9)
	女性	58.8 (47)	65.9 (54)	61.3 (19)	74.1 (20)	75.0 (60)	65.8 (52)	71.0 (22)	70.0 (21)
体重 (kg)		61.0± 11.9	57.6± 12.1	63.1± 16.3	57.6± 11.1	58.3± 12.3	59.7± 11.8	61.0± 12.9	62.3± 14.4
WFNS 分類	I/II	76.3 (61)	76.8 (63)	71.0 (22)	70.4 (19)	76.3 (61)	75.9 (60)	67.7 (21)	70.0 (21)
	III/IV	23.8 (19)	23.2 (19)	29.0 (9)	29.6 (8)	23.8 (19)	24.1 (19)	32.3 (10)	30.0 (9)
血腫の 大きさ	びまん性 で厚い	60.0 (48)	45.1 (37)	61.3 (19)	51.9 (14)	45.0 (36)	46.8 (37)	61.3 (19)	43.3 (13)
	それ以外	40.0 (32)	54.9 (45)	38.7 (12)	48.1 (13)	55.0 (44)	53.2 (42)	38.7 (12)	53.3 (16)
脳血管攣縮に関連したM/Mイベント <sup>a</sup>		42.1 (16/38)	10.3 (4/39)	38.2 (26/68)	19.7 (13/66)	23.4 (11/47)	8.0 (4/50)	32.8 (21/64)	18.9 (10/53)

a: イベント評価終了被験者が盲検下レビューの解析対象とされた。

機構は、以下のように考える。本申請の主要な根拠とされた国内第III相試験において、盲検下レビュー

一の結果により症例数の再設定が行われたことについて、306試験及び305試験では、被験者背景及び脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの投与群間の関係が症例数再設定前後及び盲検下レビュー前後で大きく異なることはなかったこと等から、盲検下レビュー前後の成績をまとめて評価することは可能と判断する。その上で、各試験の成績は以下のように評価した。

#### ① クリッピング術後aSAH患者

306試験で、有効性の主要評価項目(1)とされた脳血管攣縮に関連したM/Mイベントについて、プラセボ群と比較して本薬群で有意なイベント発現抑制効果が認められ、プラセボ群に対する本薬群の相対リスク減少率(0.59)は本薬の日韓共同第Ⅱ相試験(AC-054-202試験)の成績等を参考に事前に想定した値と大きな違いはなかった。また、主要評価項目の構成要素である全死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳血管攣縮に関連したDIND並びに副次評価項目である中等度以上の脳血管攣縮のいずれについても、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が低い結果であったことから、脳血管攣縮に関連した予後と関連する臨床的イベントを抑制する薬剤として、本薬の臨床的意義のある有効性は示されたものと判断する。主要評価項目(2)については投与群間で有意差が示されなかったものの、発現割合の点推定値ではプラセボ群に対し本薬群で低い傾向が認められ、主要評価項目(1)の結果を支持する結果であると判断する。

#### ② コイリング術後aSAH患者

305試験で、有効性の主要評価項目(1)とされた脳血管攣縮に関連したM/Mイベントについて、プラセボ群と比較して本薬群で有意なイベント発現抑制効果が認められ、主要評価項目の構成要素である全死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳血管攣縮に関連したDIND並びに副次評価項目である中等度以上の脳血管攣縮のいずれについても、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が低い結果であった。国内第Ⅲ相試験の実施に先立ち、日本人コイリング術後aSAH患者におけるM/Mイベントの発現割合及び本薬の推奨用量に関する事前情報はなく、クリッピング術後患者を対象としたAC-054-202試験における脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合及び相対リスク減少率に基づき症例数を設定した。結果として、プラセボ群における脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合は想定よりも低かったものの、プラセボ群に対する本薬群の相対リスク減少率(0.53)は想定と同様の値であり、306試験と大きく異なることもなかったことから、得られた結果を踏まえると臨床的意義のある有効性は示されたものと判断する。主要評価項目(2)については投与群間で有意差が示されなかったものの、発現割合の点推定値ではプラセボ群に対し本薬群で低い傾向が認められ、主要評価項目(1)の結果を支持する結果であると判断する。

なお、国内第Ⅲ相試験に先行して実施された海外第Ⅲ相試験(AC-054-301試験及びAC-054-302試験)では本薬の有効性が検証されなかったことについては、本薬の用量不足が主な要因であるとの申請者の説明(「7.R.5 用法・用量について」の項参照)、国内外の第Ⅲ相試験のデザインの違い、及び上記の国内第Ⅲ相試験結果を踏まえると、国内第Ⅲ相試験の評価には影響しないものと判断する。

以上より、脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制に関する本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたと判断する。

### 7.R.2.3 有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。306試験及び305試験における血腫の大きさ及びSAHの重症度(術前の神経症状のWFNS分類)別の脳血管攣縮に関連したM/Mイベント発現割合は表33のとおりであった。

表33 血腫の大きさ及びWFNS分類による脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合 (FAS)

		306試験		305試験	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
血腫の大きさ <sup>a</sup>	血腫なし	0 (0/2)	0 (0/5)	16.7 (1/6)	0 (0/6)
	局所で薄い	28.6 (4/14)	0 (0/15)	13.3 (2/15)	0 (0/15)
	局所で厚い	28.6 (2/7)	0 (0/15)	16.7 (2/12)	0 (0/5)
	びまん性で薄い	15.8 (3/19)	13.6 (3/22)	26.1 (6/23)	6.5 (2/31)
	びまん性で厚い	51.6 (33/64)	29.2 (14/48)	38.2 (22/55)	26.1 (12/46)
WFNS分類	I 又は II	35.0 (28/80)	11.3 (9/80)	23.2 (19/82)	10.4 (8/77)
	III 又は IV	53.8 (14/26)	32.0 (8/25)	44.8 (13/29)	23.1 (6/26)

発現割合% (発現例数/解析対象症例数)

a: 出血量評価委員会により盲検下で5カテゴリー (血腫なし: 短軸<1 mm、局在性で薄い: 長軸<20 mm、1 mm≤短軸<4 mm、局在性で厚い: 長軸<20 mm、4 mm≤短軸、びまん性で薄い: 長軸≥20 mm又は両脳半球に広がる、1 mm≤短軸<4 mm、びまん性で厚い: 長軸≥20 mm又は両脳半球に広がる、4 mm≤短軸) に分類された。

306 試験及び 305 試験では、脳血管攣縮の発現リスクが高いとされる Fischer 分類 3 (限局性凝血塊や CT 断面に垂直な層において 1 mm 以上の厚さの血液) の患者を対象とした。部分集団解析の結果、血腫の大きさがびまん性で厚くなるに従い、M/M イベント発現割合は高くなる傾向が認められたが、いずれの部分集団においても、本薬群でプラセボ群と比較して M/M イベント発現割合が低値であり、血腫の大きさによらず有効性が得られるものと考ええる。また、遅発性脳血管攣縮の重症度とくも膜下腔の血管周囲の血腫量との間に相関があるとされている一方で (脳卒中治療ガイドライン 2015 (追補 2019))、Fischer 分類 1 (くも膜下腔に血液が認められない) や 2 (びまん性又は薄い血液で、すべての CT 断面に垂直な層 (半球間裂、島槽、迂回槽) において 1 mm 未満) の患者においても脳血管攣縮が一定の割合で発現すること (脳卒中データバンク 2021)、脳血管攣縮が起きた場合のリスクは血腫の大きさによらず同様であることから、血腫量の少ない患者も治療介入が必要であり、臨床試験成績を踏まえると Fischer 分類 1 及び 2 の患者についても本薬の投与対象になり得ると考える。

aSAH の重症度について、306 試験及び 305 試験では術前後の WFNS 分類 I ~ IV の患者が対象とされ、術前の WFNS 分類 III/IV の集団で I/II の集団より M/M イベント発現割合は高くなる傾向が認められたが、いずれの部分集団においても、本薬群でプラセボ群と比較して M/M イベント発現割合が低値であった。最重症例である WFNS 分類 V の患者は状態が悪く神経学的評価の実施等が困難な可能性があると考え、臨床試験では除外した。また、脳卒中治療ガイドライン 2021 では、WFNS 分類 V は原則として再出血予防手術の適応とはならないものの、意識障害が脳内血腫や急性水頭症等による頭蓋内圧亢進により生じており、その外科的治療により症状の改善が見込まれる場合等には適応となり得ること、重症例 (WFNS 分類 V 及び IV) でも若年者、中大脳動脈瘤に対して急性期手術の適応となる場合もあることが記載されており、実臨床では WFNS 分類 V の術後患者は存在すると考える。臨床試験では、WFNS 分類 I ~ IV の集団において重症度が高くなるにつれ本薬の有効性が減弱する傾向は認められなかったため、WFNS 分類 V でも有効性が期待できると考える。WFNS 分類 V の患者においても脳血管攣縮や脳血管攣縮に伴うイベントの発症抑制は重要であることから、実臨床で再出血予防手術の適応となった WFNS 分類 V の患者を投与対象から除外せず、医師の判断で本薬の投与を考慮することが妥当と考える。その他、性別、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) 及び体重 (30 kg 以上 50 kg 未満、50 kg 以上 60 kg 未満、60 kg 以上 70 kg 未満、70 kg 以上) 別の部分集団解析の結果、これらの背景因子は本薬の有効性に明らかな影響を及ぼさないと考える。

以上より、臨床試験において本薬の有効性に影響を与える重大な因子は認められなかったが、添付文書においては WFNS 分類Ⅴの患者を対象に本薬の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない旨を適切に情報提供する。

機構は、以下のように考える。血腫の大きさを問わず本薬の有効性が示唆されたことから、血腫の小さい患者も投与対象とすることは可能であると判断するが、血腫が小さくなるほど、脳血管攣縮に関連した M/M イベント発現頻度は低くなることから、ベネフィット・リスクバランスを考慮して投与の可否を判断する必要がある。

aSAH の重症度別の検討では、WFNS 分類Ⅰ/Ⅱ及びⅢ/Ⅳのいずれの集団においても本薬の有効性が示唆されたことから、aSAH の重症度によらず本薬の有効性が期待でき、WFNS Ⅰ～Ⅳを本薬の投与対象とすることは妥当と判断する。臨床試験で除外された WFNS 分類Ⅴの患者については、脳卒中治療ガイドライン 2021 において再出血予防手術は積極的には推奨されていないこと、体液貯留に関連した肺合併症等のリスクが増加する可能性があることを踏まえると本薬の投与対象となる可能性は低いと考えるが、aSAH の重症度と有効性の関係を踏まえれば、本薬によるベネフィットが推定されることから、再出血予防手術の適応となった場合であれば、7.R.3.1 に述べるような体液貯留関連のリスクに関する管理を必要に応じて行ったうえで、本薬のベネフィット・リスクバランスを考慮して投与の可否を慎重に判断することが適切と考える。

以上より、臨床試験で検討した範囲では、有効性に影響を及ぼす可能性が検討された血腫の大きさや aSAH の重症度によらず本薬の有効性が期待できることが示されたと判断するが、血腫の大きさや aSAH の重症度によって M/M イベントの発現割合は異なること、臨床試験で対象とされた患者は Fischer 分類 3 と WFNS 分類Ⅰ～Ⅳの患者に限られていることから、添付文書において、①本薬の投与対象は、aSAH の重症度及び血腫の大きさ等の患者の状態、並びに脳血管攣縮の発現リスク及び本薬のベネフィット・リスクバランスを考慮して適切な対象患者を選択する旨、②WFNS 分類Ⅴの患者及び Fischer 分類 3 以外の患者における有効性及び安全性は確立していない旨を適切に情報提供する必要がある（「7.R.4 効能・効果及び投与対象について」の項参照）。

### 7.R.3 安全性について

機構は、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果、並びに「7.R.2 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、クリッピング術後とコイリング術後 aSAH 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 体液貯留関連の有害事象について

申請者は、本薬による体液貯留に関するリスクについて、以下のように説明した。本薬は ERA であり、既承認の ERA の副作用として多く報告されている体液貯留がリスクと考える。306 試験及び 305 試験における体液貯留関連の有害事象<sup>18)</sup>の発現状況は、表 34 のとおりであり、本薬群でプラセボ群よりも高かった。循環動態への影響が大きい体液貯留に関連する事象として、胸水及び肺水腫<sup>19)</sup>並びに心不全

<sup>18)</sup> MedDRA SMQ「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に属する PT 及び PT：眼瞼腫脹、顔面腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫を集計したもの

<sup>19)</sup> MedDRA PT：胸水、肺水腫

関連<sup>20)</sup>の有害事象に着目した。306 試験及び 305 試験におけるこれらの事象の発現状況は、表 34 のとおりであり、本薬群で胸水及び肺水腫の発現割合が高い傾向が認められ、心不全関連の有害事象の発現割合に投与群間で違いはなかった。認められた胸水及び肺水腫のうち、重篤な有害事象は本薬群で肺水腫 1 例が認められ、治験薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺水腫 5 例、胸水 3 例が認められた。aSAH の外科的治療の周術期には、循環血流量、血清蛋白濃度を正常範囲内に保ち、特に低ナトリウム血症には注意するとされており（脳卒中治療ガイドライン 2021）、最近では、積極的に体液量を増加させる治療は行われていないものの、体液貯留のリスク管理には体液量を適切に維持することが重要と考えられている。以上より、本薬による胸水及び肺水腫のリスクは、添付文書（案）の重大な副作用及び重要な基本的注意の項において、本薬投与中は肺水腫、胸水の発現に注意し、体液量のバランスを保つよう注意喚起することで管理可能と考えた。なお、肺合併症関連の有害事象<sup>21)</sup>の発現割合も本薬群でプラセボ群より高かったが（表 34）、この差も主に胸水及び肺水腫に起因すると考えた。

本薬で想定される体液貯留リスクに加えて、aSAHの合併症として水頭症や脳浮腫が発現することがある。306試験及び305試験における脳浮腫関連の有害事象<sup>22)</sup>の発現状況は、表34のとおりであった。重篤な有害事象は、本薬群で脳浮腫4例及び水頭症3例、プラセボ群で脳浮腫3例、水頭症13例及び正常圧水頭症1例が認められた。このうち、本薬群の脳浮腫2例は治験薬との関連ありと判断され、転帰はいずれも回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で脳浮腫が3例に認められた。脳浮腫は本薬群で発現割合が高い傾向が認められ、重篤な有害事象及び治験薬との関連ありと判断された事象もあったものの、適切な周術期管理及び脳浮腫に対するモニタリング並びに本薬の投与中止等の処置により管理可能と考えた。しかしながら、aSAHという疾患の特性上、脳浮腫又は頭蓋内圧上昇のある患者では脳浮腫が発現又は悪化するおそれがあることから、添付文書で患者の状態を十分に観察し慎重に投与するよう注意喚起する。

その他の体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫を除く）関連の有害事象<sup>23)</sup>の 306 試験及び 305 試験における発現状況は、表 34 のとおりであり、本薬群で発現割合が高い傾向が認められたが、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上を踏まえ、その他の体液貯留リスクについては、添付文書のその他の副作用として記載することとした。

<sup>20)</sup> MedDRA SMQ「心不全（狭域）」のうち、PT 肺水腫を除外したもの

<sup>21)</sup> MedDRA HLT「細菌性下気道感染」「ガス交換異常に伴う症状」「真菌性下気道感染」「下気道および肺感染」「下気道感染 NEC」「下気道炎症および免疫異常」「肺実質障害 NEC」「胸膜感染および炎症」「気胸および胸水 NEC」「肺高血圧症」「肺水腫」「肺血栓および塞栓症」「呼吸不全（新生児を除く）」「気道障害 NEC」「気道感染 NEC」「肺血管障害 NEC」「ウイルス性下気道感染」に属する PT 及び PT：気管支痙攣、奇異性気管支痙攣、片側気管支痙攣を集計したもの

<sup>22)</sup> MedDRA HLGT「頭蓋内圧亢進および水頭症」に属する PT を集計したもの

<sup>23)</sup> MedDRA SMQ「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷」に属する PT 及び PT：眼瞼腫脹、顔面腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫を集計し、PT：胸水、肺水腫、脳浮腫を除外したもの

表 34 体液貯留関連の有害事象及び肺合併症関連の有害事象の発現状況

	306 試験		305 試験	
	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
体液貯留関連の有害事象	14.4 (16)	35.8 (39)	11.7 (13)	33.0 (36)
胸水	5.4 (6)	15.6 (17)	1.8 (2)	17.4 (19)
肺水腫	3.6 (4)	10.1 (11)	5.4 (6)	13.8 (15)
脳浮腫	2.7 (3)	8.3 (9)	2.7 (3)	3.7 (4)
その他の体液貯留関連の有害事象 <sup>a, b</sup>	3.6 (4)	14.7 (16)	3.6 (4)	11.0 (12)
顔面浮腫	0 (0)	1.8 (2)	0 (0)	4.6 (5)
眼瞼浮腫	0 (0)	4.6 (5)	0 (0)	0.9 (1)
浮腫	0 (0)	2.8 (3)	0.9 (1)	1.8 (2)
顔面腫脹	0 (0)	2.8 (3)	0.9 (1)	0 (0)
眼瞼腫脹	1.8 (2)	1.8 (2)	0 (0)	0 (0)
全身性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (2)
心不全関連の有害事象	0.9 (1)	1.8 (2)	0.9 (1)	0.9 (1)
心不全	0 (0)	1.8 (2)	0.9 (1)	0.9 (1)
うっ血性心不全	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳浮腫関連の有害事象	27.0 (30)	18.3 (20)	13.5 (15)	12.8 (14)
水頭症	21.6 (24)	11.0 (12)	10.8 (12)	9.2 (10)
脳浮腫	2.7 (3)	8.3 (9)	2.7 (3)	3.7 (4)
髄液貯留	1.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
正常圧水頭症	1.8 (2)	0.9 (1)	1.8 (2)	0 (0)
肺合併症関連の有害事象 <sup>b</sup>	20.7 (23)	33.0 (36)	12.6 (14)	33.0 (36)
胸水	5.4 (6)	15.6 (17)	1.8 (2)	17.4 (19)
肺水腫	3.6 (4)	10.1 (11)	5.4 (6)	13.8 (15)
肺炎	7.2 (8)	4.6 (5)	3.6 (4)	4.6 (5)
誤嚥性肺炎	4.5 (5)	3.7 (4)	3.6 (4)	0.9 (1)
肺うっ血	0 (0)	3.7 (4)	0.9 (1)	1.8 (2)
肺塞栓症	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)	1.8 (2)
無気肺	0.9 (1)	1.8 (2)	0 (0)	1.8 (2)
低酸素症	0.9 (1)	1.8 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a : 体液貯留関連の有害事象のうち、MedDRA PT 胸水、肺水腫、脳浮腫を除く。

b : 306 試験及び 305 試験のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象。

機構は、臨床試験における全身循環改善療法 (Triple H 療法) 又は Hyperdynamic 療法との併用時の安全性について説明した上で、体液貯留に関する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。全身循環改善療法又は Hyperdynamic 療法との併用例は、306 試験及び 305 試験のいずれにおいても少なかったが、胸水/肺水腫、脳浮腫関連の有害事象又は心不全関連の有害事象の発現割合は、全身循環療法の併用例では 306 試験のプラセボ群 41.7% (5/12 例)、本薬群 80.0% (4/5 例)、305 試験のプラセボ群 25.0% (3/12 例)、本薬群 75.0% (3/4 例)、Hyperdynamic 療法併用例では 306 試験のプラセボ群 20.0% (1/5 例)、本薬群 100% (3/3 例)、305 試験のプラセボ群 50.0% (2/4 例)、本薬群 100% (1/1 例) であり、本薬群でプラセボ群と比較して高かった。なお、306 試験及び 305 試験では、肺合併症の発現を抑えるため、体液バランスは 1 日 +500 mL 以下を目標とすることとしていたが、胸水/肺水腫、脳浮腫関連の有害事象又は心不全関連の有害事象を発現した本薬群の被験者の 44.0% ~ 65.9% が 1 日の平均体液バランスが 500 mL を超え、増加傾向にあった。以上を踏まえ、添付文書の重要な基本的注意において、本薬投与中は体液量の調節に留意する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。306 試験及び 305 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で胸水及び肺水腫の発現割合は高い傾向が認められたものの、体液量の調節を含む周術期管理を適切に行うことでリスク管理は可能と考えられることから、胸水及び肺水腫が発現するおそれがあること、並びに体液量の調節に留意する旨を添付文書において注意喚起すると申請者の対応は概ね妥当であると判断する。また、本薬の作用機序及び臨床試験でも因果関係の否定できない心不全が発現していることを考慮すると、副作用として体液貯留と関連して心不全が生じる可能性があることを適切に情報提供する必要がある。

306 試験及び 305 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で脳浮腫の発現割合は高い傾向が認められ、本薬の投与対象となる患者は aSAH の影響により脳浮腫が生じやすい状況であることを考慮すると、脳浮腫について添付文書において重大な副作用として注意喚起する必要があると判断する。

その他の体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫を除く）関連の有害事象については、306 試験及び 305 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向が認められたことから、添付文書においてその他の副作用として注意喚起すると申請者の対応は妥当であると考えられる。

また、306 試験及び 305 試験において、少数例ではあるものの全身循環改善療法又は Hyperdynamic 療法との併用時に胸水/肺水腫等の体液貯留関連の有害事象の発現が多かったことについて、添付文書等において適切に注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3.2 出血関連の有害事象について

申請者は、本薬による出血に関するリスクについて、以下のように説明した。本薬は血管収縮抑制作用を有し、aSAH術後患者に対して最大15日間投与されることを踏まえ、脳出血を注目すべき有害事象として臨床試験で収集した。306試験及び305試験における脳出血関連の有害事象<sup>24)</sup>及び脳出血以外の出血関連の有害事象<sup>25)</sup>の発現状況は、表35のとおりであった。脳出血関連の有害事象及び脳以外の出血関連の有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。出血関連の有害事象のうち、重篤な有害事象は、306試験ではプラセボ群で5例（くも膜下出血2例、脳室内出血、脳出血、破裂性脳動脈瘤各1例）、本薬群で3例（破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、硬膜下血腫各1例）に認められ、いずれも治験薬との関連なしと判断された。305試験のプラセボ群で4例（くも膜下出血3例、硝子体出血1例）、本薬群で6例（硝子体出血が3例、脳出血、網膜出血、脳幹出血、頭蓋内出血各1例）に認められた。このうち、本薬群の頭蓋内出血1例は投与中止に至り、治験薬との関連ありと判断された。また、AC-054-202試験では、出血性脳梗塞又は脳出血はプラセボ群では認められなかった一方で、本薬5 mg/h群で1例に脳出血、本薬10 mg/h群で1例に出血性脳梗塞が認められ、出血性脳梗塞は治験薬の投与中止に至り、治験薬との関連なしと判断された。脳及び脳以外の部位のいずれにおいても本薬群での出血の発現割合はプラセボ群より高くなかったことから、本薬に明確な出血のリスクはないと考える。なお、306試験及び305試験では、「重大な術中合併症（大量出血、主幹動脈の閉塞、血管解離、血管損傷、又は血管領域の1/3以上を浸す広範囲の脳梗塞等）を認めた患者」を除外しており、活動性出血を呈する患者は本薬の投与対象としなかったが、治験薬投与開始前に出血関連の有害事象又は合併症を呈する患者において、治験薬投与下での出血関連の有害事象が、306試験のプラセボ群で1/8例、本薬群で0/11例、305試験のプラセボ群で2/2例、本

<sup>24)</sup> MedDRA SMQ 「出血性中枢神経系血管障害」を用いて集計したもの

<sup>25)</sup> MedDRA SMQ 「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」から、脳出血に関連する有害事象に該当する PT を除いて集計したもの

薬群で2/8例に認められ、これらの患者で出血関連の有害事象がプラセボ群と比較して多く発現する傾向は認められなかった。

脳血管攣縮に対する全身的薬物療法として既承認のファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムでは重大な副作用として出血が注意喚起されており、本薬とこれらの薬剤を併用したときの臨床試験成績は得られていないが、上記のとおり本薬には明確な出血リスクはないことから、仮にファスジル塩酸塩水和物又はオザグレルナトリウムと本薬が併用された場合でも、本薬がこれらの薬剤の出血リスクを増強させる可能性は低いと考える。

以上より、本剤の添付文書においてファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムとの併用時を含め出血に関する注意喚起は必要ないと考える。

表 35 出血関連の有害事象の発現状況

	306 試験		305 試験	
	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
脳出血関連の有害事象	9.0 (10)	2.8 (3)	4.5 (5)	3.7 (4)
くも膜下出血	1.8 (2)	0.9 (1)	2.7 (3)	0 (0)
脳出血	2.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
頭蓋内出血	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)
硬膜下血腫	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)
破裂性脳動脈瘤	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
脳幹出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
出血性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
硬膜外血腫	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳室内出血	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脳出血以外の出血関連の有害事象 <sup>a</sup>	8.1 (9)	1.8 (2)	9.0 (10)	9.2 (10)
硝子体出血	1.8 (2)	0 (0)	0.9 (1)	4.6 (5)
網膜出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.8 (2)
挫傷	0 (0)	0 (0)	1.8 (2)	0 (0)
鼻出血	1.8 (2)	0 (0)	1.8 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a: 306 試験及び 305 試験のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

機構は、以下のように考える。306 試験及び 305 試験の結果からは、本薬群の出血関連の有害事象の発現リスクがプラセボ群を大きく上回る傾向は認められていない。しかしながら、本薬の投与対象が、aSAH に対する観血的な処置を実施された後の血管に傷害を有する患者であること、両試験に組み入れられていなかった術中合併症として脳出血を呈している患者では本薬の血管収縮抑制作用が出血を助長するおそれがあること、及び臨床試験において本薬群で因果関係が否定されない頭蓋内出血が認められていることを考慮すると、本薬は、aSAH に対する止血処置が成功し、活動性の出血がないことが確認された患者に投与されるべきであると考え。したがって、添付文書において頭蓋内出血を呈している患者を禁忌と設定するとともに、出血リスクについて注意喚起する必要があると判断する。また、ファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムでは出血が既知のリスクとして知られていることから、本薬が出血を惹起しないとしても、併用時にそれぞれの出血を相互に増悪させる可能性は否定できないため、これらの薬剤との併用についても適切に注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3.3 低血圧関連の有害事象について

申請者は、本薬による低血圧に関するリスクについて、以下のように説明した。本薬は血管収縮抑制作用を有するため、血圧低下が起こる可能性がある。306試験及び305試験における低血圧関連の有害事象<sup>26)</sup>の発現状況は、表36のとおりであった。305試験において血圧低下による死亡例が、本薬群で1例認められた。その他に重篤な低血圧関連の有害事象は認められなかった。血圧低下による死亡例は、本薬投与開始後7日目に瞳孔散大とともに血圧低下が出現したため本薬の投与を中止され、8日目にはCT検査で顕著な脳浮腫を認め、10日目に死亡となっている。血圧低下は頭蓋内病変に関連したものと考えられ、本薬との関連なしと判断された。以上の結果、及び臨床試験では治療抵抗性低血圧（スクリーニング検査で収縮期血圧が90 mmHg未満）の患者は除外されていたことを踏まえ、本薬の投与前及び投与中に血圧をモニタリングし、血圧が適切にコントロールできない場合は本薬を投与しない又は投与中止することを添付文書の重要な基本的注意の項において注意喚起する。

表 36 低血圧関連の有害事象の発現状況

	306 試験		305 試験	
	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
低血圧関連の有害事象	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)	5.5 (6)
低血圧	0 (0)	2.8 (3)	0 (0)	4.6 (5)
血圧低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
血液量減少性ショック	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

機構は、本薬の投与開始前に血圧が適切にコントロールできない場合は本薬を投与しないこと及び本薬の投与中には血圧をモニタリングし、血圧がコントロールできていない場合は本薬投与を中止することを添付文書において注意喚起するとの申請者の対応は妥当であると判断する。

### 7.R.3.4 貧血関連の有害事象について

申請者は、本薬による貧血に関するリスクについて、以下のように説明した。既承認のERAでは、血漿量増加に起因すると考えられる貧血/ヘモグロビン減少が重大な副作用として注意喚起されている。306試験及び305試験における貧血関連の有害事象<sup>27)</sup>の発現状況は、表37のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で貧血の発現割合が高い傾向が認められた。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、本薬群で重症度が重度の貧血1例を認めた以外は軽度又は中等度であった。また、ヘモグロビンのベースラインから治験薬投与終了時までの変化量（平均値±標準偏差）は、306試験のプラセボ群で $-2.0 \pm 13.9$  g/L、本薬群で $-9.7 \pm 12.6$  g/L、305試験のプラセボ群で $-2.2 \pm 12.9$  g/L、本薬群で $-10.0 \pm 13.0$  g/Lと、本薬群でより減少した。aSAH術後患者は本薬投与期間中は入院管理されているため、ヘモグロビン値の管理は可能と考えられることから、本薬の投与開始前、及び必要に応じて本薬の投与中にヘモグロビン値を測定し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うことを添付文書の重要な基本的注意の項で注意喚起することとした。

<sup>26)</sup> PT（英語）に Blood pressure 及び decreased を含むもの、PT（英語）に hypotension を含むもの（ただし脳圧低下と新生児低血圧を除く）、PT：血圧測定不能、平均動脈圧低下、循環虚脱、PT（英語）に shock を含むものうち以下のPT：心原性ショック、血液分布異常性ショック、血液量減少性ショック、処置によるショック、ショック、出血性ショック、ショック症状を集計したもの

<sup>27)</sup> MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症」、SMQ「造血障害による2種以上の血球減少症」、PT（英語）に anaemia を含むもの、及びPT 血液希釈を集計したもの

表 37 貧血関連の有害事象の発現状況

	306 試験		305 試験	
	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
貧血関連の有害事象	14.4 (16)	18.3 (20)	6.3 (7)	14.7 (16)
貧血	13.5 (15)	18.3 (20)	5.4 (6)	14.7 (16)
術後貧血	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
汎血球減少症	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。306 試験及び 305 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で貧血関連の有害事象の発現割合は高く、本薬では循環動態に影響を与えるリスクとして体液貯留に関連するリスクがあり、貧血は体液貯留に伴う循環動態の増悪に悪影響を与える重要な要因であることも考慮すると、貧血の発現には十分注意する必要がある。したがって、本薬の投与開始前、及び必要に応じて本薬の投与中にヘモグロビン値を測定し、異常が認められた場合には、本薬の投与を中止する等、適切な処置を行うことを添付文書で注意喚起すると申請者の対応は概ね妥当であると判断する。

#### 7.R.3.5 肝障害関連の有害事象について

申請者は、本薬による肝障害に関するリスクについて、以下のように説明した。既承認のERAでは重篤な肝機能障害が報告されており、肝障害を注目すべき有害事象として臨床試験で収集した。306試験及び305試験における肝障害関連の有害事象<sup>28)</sup>の発現状況は、表38のとおりであった。306試験ではプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が低く、すべて非重篤で、本薬群1例で重症度が重度と判断された肝機能検査異常（治験薬との関連あり）の被験者以外は軽度又は中等度であった。305試験ではプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かったが、すべて非重篤で、重症度も軽度又は中等度であり、ほとんどの被験者で投与継続が可能であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で腹水が1例に認められた。既承認のERAではPAHに対する適応があり投与が長期間となるが、本薬はaSAH術後患者に対してaSAH発症後15日目までと投与期間が限られていることから、定期的な肝機能検査を求める注意喚起は不要と考えた。なお、添付文書のその他の副作用の項において、肝機能異常の発現について注意喚起する。

<sup>28)</sup> MedDRA SMQ 「肝障害」 を用いて集計したもの

表 38 肝障害関連の有害事象の発現状況

	306 試験		305 試験	
	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
肝障害関連の有害事象	52.3 (58)	42.2 (46)	22.5 (25)	35.8 (39)
低アルブミン血症	19.8 (22)	18.3 (20)	5.4 (6)	16.5 (18)
肝機能異常	9.0 (10)	9.2 (10)	3.6 (4)	6.4 (7)
肝酵素上昇	3.6 (4)	1.8 (2)	9.0 (10)	9.2 (10)
肝機能検査異常	8.1 (9)	10.1 (11)	0.9 (1)	0 (0)
肝機能検査値上昇	14.4 (16)	7.3 (8)	1.8 (2)	2.8 (3)
ALT 増加	2.7 (3)	1.8 (2)	3.6 (4)	1.8 (2)
腹水	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	3.7 (4)
AST 増加	0.9 (1)	0.9 (1)	2.7 (3)	1.8 (2)
薬物性肝障害	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)
γ-GTP 増加	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
肝障害	2.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。305 試験では本薬群の肝機能障害関連の有害事象の発現割合はプラセボ群より高かったこと、306 試験においても重症度が重度の事象が出現していることを考慮すると、既承認の ERA と同様に本薬も肝障害のリスクを有する可能性がある。一方、本薬は入院下で肝機能検査値も含めて管理される状況で投与され、また投与期間も aSAH 発症後 15 日目までの限られた期間であることを踏まえると、現時点で定期的な肝機能検査を規定する必要性は低く、発現状況を添付文書においてその他の副作用として注意喚起することが妥当と判断する。

### 7.R.3.6 頻脈性不整脈関連の有害事象について

申請者は、本薬による頻脈性不整脈に関するリスクについて、以下のように説明した。海外で健康成人を対象に実施したQT評価試験でQT間隔延長が認められており（「6.R.2 本薬によるQT間隔延長作用について」の項参照）、頻脈性不整脈を注目すべき有害事象として臨床試験で収集した。306試験及び305試験における頻脈性不整脈関連の有害事象<sup>29)</sup>の発現状況は、表39のとおりであった。

表 39 頻脈性不整脈関連の有害事象の発現状況

	306 試験		305 試験	
	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
頻脈性不整脈関連の有害事象	6.3 (7)	0.9 (1)	2.7 (3)	2.8 (3)
心房細動	2.7 (3)	0 (0)	1.8 (2)	1.8 (2)
上室性頻脈	1.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
心室性期外収縮	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
トルサードドポアント	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
心室細動	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心電図 QT 延長	0.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

また、306試験及び305試験のQTc評価は表40のとおりであり、305試験でプラセボ群と比較して本薬群ではQTc間隔が延長する傾向が認められた。一方で、QT間隔延長と関連する頻脈性不整脈関連の有害事

<sup>29)</sup> MedDRA SMQ「頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）」、SMQ「トルサード ド ポアント/QT 延長（広域）」を用いて集計したもの

象は認められなかったことから、現時点では、添付文書の重要な基本的注意において、QT間隔延長に関する注意喚起を記載するとともに、本薬の投与開始前及び投与中に心電図測定を行うことが望ましい旨注意喚起することが妥当と考えた。

表 40 QTc 評価

	306 試験		305 試験	
	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (109 例)
QTcF 解析対象例数	109	107	109	109
$\Delta$ QTcF (平均値±標準偏差) <sup>a</sup>	-4.6±39.3	-12.2±36.8	-16.2±46.6	-19.4±44.1
QTcF > 450 ms <sup>b</sup>	16.5 (18)	15.9 (17)	16.5 (18)	23.9 (26)
QTcF > 480 ms <sup>b</sup>	2.8 (3)	2.8 (3)	6.4 (7)	5.5 (6)
QTcF > 500 ms <sup>b</sup>	0.9 (1)	1.9 (2)	3.7 (4)	3.7 (4)
$\Delta$ QTcF > 30 ms <sup>a, b</sup>	24.8 (27)	27.1 (29)	20.2 (22)	24.8 (27)
$\Delta$ QTcF > 60 ms <sup>a, b</sup>	3.7 (4)	7.5 (8)	7.3 (8)	6.4 (7)
QTcB 解析対象例数	109	107	109	109
$\Delta$ QTcB (平均値±標準偏差) <sup>a</sup>	-1.7±40.6	-4.8±39.5	-14.7±42.6	-8.9±45.6
QTcB > 450 ms <sup>b</sup>	32.1 (35)	27.1 (29)	24.8 (27)	40.4 (44)
QTcB > 480 ms <sup>b</sup>	6.4 (7)	10.3 (11)	8.3 (9)	14.7 (16)
QTcB > 500 ms <sup>b</sup>	1.8 (2)	1.9 (2)	5.5 (6)	4.6 (5)
$\Delta$ QTcB > 30 ms <sup>a, b</sup>	30.3 (33)	32.7 (35)	17.4 (19)	35.8 (39)
$\Delta$ QTcB > 60 ms <sup>a, b</sup>	8.3 (9)	9.3 (10)	5.5 (6)	11.9 (13)

発現割合% (発現例数)

a: 治験薬投与終了時のベースラインからの変化量

b: 治験薬投与開始後治療下で異常が認められた被験者割合

機構は、306 試験及び 305 試験では本薬群の頻脈性不整脈関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかったとはいえ、心電図による QT 評価においてはプラセボ群と比較して本薬群で QTc 間隔が延長する傾向が認められていることを考慮すると、本薬投与開始前及び投与中に心電図測定を行うことが望ましいことを添付文書で注意喚起するとの申請者の対応は妥当であると考えられる。

### 7.R.3.7 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における安全性について以下のように説明した。306 試験及び 305 試験における年齢別の有害事象の発現状況は、表 41 のとおりであった。胸水の発現状況に部分集団間で違いが認められず、肺水腫はいずれの臨床試験においても 65 歳以上の部分集団でプラセボ群よりも多く、かつ 65 歳未満の部分集団の本薬群よりも多く発現していた。これらの結果等を踏まえ、添付文書においては、65 歳以上の高齢者では肺水腫のリスクが上昇することを注意喚起する。その他の注目すべき有害事象について、65 歳以上の部分集団の本薬群で、プラセボ群と比較して、かつ 65 歳未満の本薬群よりも明らかに発現割合が高い事象は認められなかったこと等から、高齢者における特段の注意喚起は不要と判断した。

表 41 年齢別の有害事象の発現状況

	306 試験				305 試験			
	< 65		≥ 65		< 65		≥ 65	
	プラセボ群 (67 例)	本薬群 (75 例)	プラセボ群 (44 例)	本薬群 (34 例)	プラセボ群 (77 例)	本薬群 (78 例)	プラセボ群 (34 例)	本薬群 (31 例)
有害事象	98.5 (66)	98.7 (74)	93.2 (41)	100.0 (34)	93.5 (72)	92.3 (72)	91.2 (31)	83.9 (26)
aSAH 発症後 12 週までの死亡に至った有害事象	3.0 (2)	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	1.3 (1)	2.6 (2)	5.9 (2)	0 (0)
重篤な有害事象	26.9 (18)	13.3 (10)	15.9 (7)	32.4 (11)	18.2 (14)	16.7 (13)	20.6 (7)	12.9 (4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	11.9 (8)	12.0 (9)	13.6 (6)	17.6 (6)	11.7 (9)	9.0 (7)	8.8 (3)	9.7 (3)
胸水	6.0 (4)	17.3 (13)	4.5 (2)	11.8 (4)	0 (0)	15.4 (12)	5.9 (2)	22.6 (7)
肺水腫	3.0 (2)	5.3 (4)	4.5 (2)	20.6 (7)	3.9 (3)	10.3 (8)	8.8 (3)	22.6 (7)
脳浮腫	4.5 (3)	8.0 (6)	0 (0)	8.8 (3)	2.6 (2)	1.3 (1)	2.9 (1)	9.7 (3)
その他の体液貯留関連の有害事象 <sup>a</sup>	3.0 (2)	13.3 (10)	4.5 (2)	17.6 (6)	3.9 (3)	10.3 (8)	2.9 (1)	12.9 (4)
低血圧関連の有害事象	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	5.1 (4)	0 (0)	6.5 (2)
貧血関連の有害事象	10.4 (7)	17.3 (13)	20.5 (9)	20.6 (7)	6.5 (5)	10.3 (8)	5.9 (2)	25.8 (8)
脳出血関連の有害事象	10.4 (7)	0 (0)	6.8 (3)	8.8 (3)	3.9 (3)	2.6 (2)	5.9 (2)	6.5 (2)
脳出血以外の出血関連の有害事象	6.0 (4)	0 (0)	11.4 (5)	5.9 (2)	7.8 (6)	10.3 (8)	11.8 (4)	6.5 (2)
肝障害関連の有害事象	56.7 (38)	48.0 (36)	45.5 (20)	29.4 (10)	24.7 (19)	33.3 (26)	17.6 (6)	41.9 (13)
頻脈性不整脈関連の有害事象	6.0 (4)	0 (0)	6.8 (3)	2.9 (1)	1.3 (1)	1.3 (1)	5.9 (2)	6.5 (2)

発現割合% (発現例数)

a: 体液貯留関連の有害事象のうち、MedDRA PT 胸水、肺水腫、脳浮腫を除く。

機構は、306 試験及び 305 試験における年齢別の有害事象の発現状況を踏まえ、65 歳以上の高齢者では、肺水腫等の体液貯留関連の有害事象について、添付文書で注意喚起するとして申請者の対応は妥当と考える。

#### 7.R.4 効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の申請効能・効果「脳動脈瘤によるくも膜下出血処置後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」の妥当性について、以下のとおり説明した。

##### ① 適応症について

申請者は、以下のように説明した。SAH の原因疾患には、脳動脈瘤の他、外傷性 SAH、脳動静脈奇形等があり、SAH 発症後の臨床経過は原因疾患によって大きく異ならないと考えるものの、特発性 SAH の 85% が脳動脈瘤に起因すること、試験計画時に脳動脈瘤以外の要因による SAH 発症後の脳血管攣縮の発現割合及びその後の予後に関する事前情報が不足していたことから、臨床試験では aSAH を対象とした。aSAH に対しクリッピング術又はコイリング術が施行された患者を対象とした 306 試験及び 305 試験において、プラセボ群と比較して本薬群では主要評価項目の一つである脳血管攣縮に関連した M/M イベントの発現が有意に少なく、その構成要素である脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳血管攣縮

に関連した DIND の発現についてもプラセボ群と比較して本薬群で発現が少なかった。副次評価とした中等度以上の脳血管攣縮の発現割合についても、プラセボ群と比較して本薬群で発現が少なかった。本薬の臨床試験の投与対象、及び認められた有効性の結果を踏まえると、本薬の効能・効果は「脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」とすることが適切と考えた。

## ② 臨床試験で除外した患者集団について

申請者は、臨床試験では除外していた患者集団への本薬の投与について、以下のように説明した。脳梗塞（周術期脳梗塞を含む）が広範囲に及ぶ患者は、有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考えたため、臨床試験では手術による広範囲な脳梗塞がある患者を除外した。実臨床では、脳血管攣縮の発現抑制の必要があり、本薬のベネフィットがリスクを上回ると医師に判断される状況が想定されることから、本薬の投与対象から除外する必要はないと考える。

頭蓋内主幹動脈に対しステント治療を実施した患者は、有効性評価に影響する可能性を考慮して臨床試験では除外したが、実臨床ではコイリング術にステントを併用した場合にも、術後に脳血管攣縮の抑制が必要となる。ステント治療の際は術前より抗血小板薬 2 剤による治療がなされ、本薬と抗血小板薬との併用が想定されることから、併用時の安全性について確認した。306 試験及び 305 試験において、抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル又はシロスタゾール）との併用例は、306 試験のプラセボ群 14.4%（16/111 例）、本薬群 3.7%（4/109 例）、305 試験のプラセボ群 49.5%（55/111 例）、本薬群 45.0%（49/109 例）に認められた。抗血小板薬の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、抗血小板薬併用例の本薬群でプラセボ群より有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。なお、抗血小板薬 2 剤との併用例は、306 試験のプラセボ群 1 例、305 試験のプラセボ群 21.8%（12/55 例）、本薬群 16.3%（8/49 例）に認められた。305 試験の抗血小板薬 2 剤併用例における有害事象の発現割合はプラセボ群で 91.7%（11/12 例）、本薬群で 87.5%（7/8 例）、脳出血関連の有害事象の発現割合はプラセボ群で 8.3%（1/12 例）、本薬群で 0%（0/8 例）、脳出血以外の出血関連の有害事象の発現割合はプラセボ群で 25.0%（3/12 例）、本薬群で 12.5%（1/8 例）であり、本薬群でプラセボ群より高い傾向は認められなかった。本薬が aSAH 術後の血管に傷害を有する患者において出血リスクを増大させる可能性は示唆されていないことも踏まえると（「7.R.3.2 出血関連の有害事象について」の項参照）、ステント治療を実施した患者を本薬の投与対象から除外する必要はなく、抗血小板薬との併用についても特段の注意喚起は不要と考える。

表 42 抗血小板薬の併用の有無別の有害事象の発現状況

	抗血小板薬の併用	306 試験		305 試験	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
有害事象	あり	100 (16/16)	100 (4/4)	90.9 (50/55)	85.7 (42/49)
	なし	95.8 (91/95)	99.0 (104/105)	94.6 (53/56)	93.3 (56/60)
脳出血関連の有害事象	あり	12.5 (2/16)	0 (0/4)	3.6 (2/55)	0 (0/49)
	なし	8.4 (8/95)	2.9 (3/105)	5.4 (3/56)	6.7 (4/60)
脳出血以外の出血関連の有害事象	あり	0 (0/16)	0 (0/4)	12.7 (7/55)	6.1 (3/49)
	なし	9.5 (9/95)	1.9 (2/105)	5.4 (3/56)	11.7 (7/60)

機構は、以下のように考える。効能・効果について、本薬の臨床試験の投与対象及び認められた有効性の結果を踏まえると、本薬の適応症を SAH のうち aSAH とし、効能・効果を「脳動脈瘤によるくも膜

下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」とすることは妥当と判断する。本薬の投与対象について、臨床試験で対象とされたクリッピング術及びコイリング術は脳動脈瘤からの再出血防止を達成する手術であり、術式によらず有効性及び安全性が認められていること（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）から術式を限定する必要はないと考えるが、aSAH に対する外科治療によって適切に止血が達成されていることを確認することを必須とすべきと考える。また、臨床試験で除外された集団への投与可否に関する申請者の説明は妥当であるが、脳梗塞（周術期脳梗塞を含む）が広範囲に及ぶ患者については、機能予後の改善を含む本薬投与のベネフィットがリスクを上回ると判断される患者にのみ投与することが適切と考える。

以上の検討、及び7.R.2.3項における検討結果を踏まえ、効能・効果と効能・効果に関連する注意は以下のとおりとすることが妥当と考える。

#### [効能又は効果]

脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制

#### [効能又は効果に関連する注意]

- ・ 破裂脳動脈瘤に対し、外科的治療又は血管内治療等により適切に止血が達成された患者に投与すること。
- ・ くも膜下出血の重症度、血腫の大きさ、脳梗塞（周術期脳梗塞を含む）の範囲等の患者の状態を考慮して、本剤投与の要否を判断すること。次の患者における有効性及び安全性は確立していない。
  - ・ World Federation of Neurosurgical Surgeons分類Vの患者
  - ・ 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者
  - ・ Fischer分類3以外の患者

### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。脳血管攣縮の好発時期はaSAH発症後15日間と報告されていることから（Neurosurg 2006; 29: 179-93、CNS Neurosci Ther 2019; 25: 1096-112）、本薬はaSAHに対する再出血予防手術が適切に完了した患者に対し、aSAH発症後可能な限り早期に投与を開始し、投与期間はaSAH発症から15日目までとした。

海外では、クリッピング術後又はコイリング術後aSAH患者を対象とした用量設定試験（AC-054-201試験<sup>7)</sup>）が実施され、主要評価項目とされたaSAH発症後14日までの中等度以上の脳血管攣縮の発現割合について術式別で検討した結果を踏まえ、クリッピング術後aSAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AC-054-301試験<sup>5)</sup>）の検討用量は5 mg/hとし、コイリング術後aSAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（AC-054-302試験<sup>6)</sup>）では、検討用量として5 mg/hに加え15 mg/hも設定した。

国内では、日本人及び韓国人のクリッピング術後aSAH患者を対象に用量設定試験（AC-054-202試験）を実施した。海外AC-054-201試験で設定された15 mg/hでは、全体集団で最大効果が認められたものの、いずれの本薬群でも肺合併症の発現が高頻度で認められたことから（プラセボ群27.1%（26/96例）、本薬1 mg/h群43.9%（47/107例）、本薬5 mg/h群43.6%（48/110例）、本薬15 mg/h群38.5%（37/96例））、安全性に配慮しAC-054-202試験における検討用量は、5 mg/h及び10 mg/hとした。その結果、本薬5 mg/h及び10 mg/h群ともにaSAH発症14日以内の中等度以上の脳血管攣縮の発現割合がプラセボ群と比べ低く、本薬10 mg/h群では脳血管攣縮に関連したM/Mイベント発現割合もプラセボに比べ低かった。また、有害

事象の発現状況に本薬5 mg/h群と10 mg/h群で臨床上問題となる違いが認められなかった。なお、中等度以上の脳血管攣縮の発現割合について、全体集団及び日本人集団で用量依存的な低下傾向が認められた一方で、韓国人集団では5 mg/h群で最大効果を示したが、各部分集団の症例数が少なく用量反応関係の評価に限界があり、脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合についてはいずれの部分集団においても用量依存的な低下傾向が認められたことから、用量反応性の国内外差を示唆する結果ではないと考える。また、日本人及び韓国人における内因性・外因性民族的要因について、nimodipineが本邦未承認であることを除き、本薬のPK（「6.R.1 日本人と韓国人の本薬のPKの類似性について」の項参照）、患者背景（性別、体重、WFNS分類、血腫の大きさ、aSAH発症から投与開始までの時間、手術時間等）、診断基準や重症度分類、脳卒中治療に関する医療環境に大きな違いはなく、プラセボ群における中等度以上の脳血管攣縮の発現割合も地域間で類似していたことから、AC-054-202試験を日韓共同試験として実施したこと、及び全体集団の結果に基づき日本人における有効性及び安全性を検討することは妥当と考える。以上より、本邦での第Ⅲ相試験であるクリッピング術後患者を対象とした306試験における検討用量として10 mg/hを選択した。日本人コイリング術後aSAH患者におけるM/Mイベントの発現割合及び本薬の推奨用量に関する根拠データはなかったが、海外第Ⅲ相試験（AC-054-301試験及びAC-054-302試験）を参考に、術式によりM/Mイベントの発現割合に違いはなく、また脳血管攣縮の発現機序に違いはないと考えたことから、コイリング術後患者においてもクリッピング術後患者と同様の有効性が期待できると仮定して、305試験においても306試験と同一の検討用量を設定した。

306試験及び305試験において、本薬10 mg/h投与時の有効性が示され、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えることから、いずれの術式のaSAH患者に対しても、本薬をクラゾセンタンとして10 mg/hの速度でaSAH発症後15日目まで投与することが妥当と考えた。

aSAH術後の本薬の投与開始時期について、申請者は以下のように説明した。AC-054-202試験及びその他の海外臨床試験では、aSAH発症後の医療機関への搬送時間、診断・検査及びくも膜下出血術の実施時間等を確保するため、aSAH発症後56時間以内に治験薬の投与が可能な患者が対象とされたが、306試験及び305試験では、日本の臨床現場では脳卒中患者の受入れ態勢や急性期の治療が一般化していることを考慮し、被験者背景が可能な限り均一な被験者での評価を目指して、aSAH発症後48時間以内に治験薬投与を開始することとした。なお、aSAH発症からaSAH術開始までの時間（平均値）は306試験のプラセボ群で13.2時間、本薬群で13.7時間、305試験のプラセボ群で12.3時間、本薬群で11.7時間、aSAH術に要した時間（平均値）は306試験のプラセボ群及び本薬群で各5.4時間、305試験のプラセボ群で2.5時間、本薬群で2.4時間であった。306試験及び305試験並びにAC-054-202試験におけるaSAH発症から治験薬投与開始までの時間別の脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現割合及び有害事象の発現状況は、表43及び表44のとおりであった。306試験及び305試験において、aSAH発症から24時間未満の集団の症例数が少なかったために、aSAH発症から24時間以上の集団と、より早期に治療が開始された集団のM/Mイベントの発現割合の比較は困難であったが、発症後経過時間に関連した有効性及び安全性の懸念は示されなかった。また、aSAH発症後48時間を超えた場合の有効性及び安全性についても、AC-054-202試験の部分集団解析の結果、aSAH発症後48～56時間の場合でも、脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現が低下する傾向が認められ、安全性にも大きな違いが認められなかったことから、実臨床下でaSAH発症後48時間以降～56時間においても介入の意義が示唆されていると考える。以上より、本薬の投与開始時期を必ずしもaSAH発症後48時間以内に限定する必要はないものの、本薬の投与目的を踏まえると、aSAHに対する再出血予防手術が適切に完了した患者に対し、aSAH発症後可能な限り早期に投与を開始することが適切であると考え、添付文書において本剤はaSAH発症から48時

間以内を目安に投与を開始する旨を記載する。

表43 306試験及び305試験におけるaSAH発症から投与開始までの時間別の有効性及び安全性

	aSAH発症後からの時間	306試験		305試験	
		プラセボ群	本薬10 mg/h群	プラセボ群	本薬10 mg群
脳血管攣縮に関連したM/Mイベント	24 h未満	16.7 (1/6)	50.0 (1/2)	25.0 (4/16)	10.0 (1/10)
	24 h以上48 h未満	41.0 (41/100)	15.5 (16/103)	29.5 (28/95)	14.0 (13/93)
有害事象	24 h未満	100.0 (5/5)	100.0 (2/2)	93.8 (15/16)	72.7 (8/11)
	24 h以上48 h未満	96.2 (102/106)	99.1 (106/107)	92.6 (88/95)	91.8 (90/98)
胸水/肺水腫	24 h未満	40.0 (2/5)	50.0 (1/2)	12.5 (2/16)	18.2 (2/11)
	24 h以上48 h未満	7.5 (8/106)	22.4 (24/107)	5.3 (5/95)	27.6 (27/98)
脳浮腫	24 h未満	0 (0/5)	50.0 (1/2)	0 (0/16)	0 (0/11)
	24 h以上48 h未満	2.8 (3/106)	7.5 (8/107)	3.2 (3/95)	4.1 (4/98)
その他の体液貯留関連の有害事象	24 h未満	0 (0/5)	0 (0/2)	0 (0/16)	0 (0/11)
	24 h以上48 h未満	3.8 (4/106)	15.0 (16/107)	4.2 (4/95)	12.2 (12/98)
脳出血関連の有害事象	24 h未満	0 (0/5)	0 (0/2)	6.3 (1/16)	0 (0/11)
	24 h以上48 h未満	9.4 (10/106)	2.8 (3/107)	4.2 (4/95)	4.1 (4/98)
脳出血以外の出血関連の有害事象	24 h未満	20.0 (1/5)	0 (0/2)	6.3 (1/16)	0 (0/11)
	24 h以上48 h未満	7.5 (8/106)	1.9 (2/107)	9.5 (9/95)	10.2 (10/98)

表44 AC-054-202試験におけるaSAH発症から投与開始までの時間別の有効性及び安全性

	aSAH発症後からの時間	AC-054-202試験		
		プラセボ群	本薬5 mg/h群	本薬10 mg/h群
脳血管攣縮に関連したM/Mイベント	48 h以下	39.5 (15/38)	21.1 (8/38)	8.6 (3/35)
	48 h超	43.8 (7/16)	21.4 (3/14)	21.4 (3/14)
有害事象	48 h以下	95.2 (40/42)	95.0 (38/40)	95.2 (40/42)
	48 h超	88.9 (16/18)	100.0 (20/20)	94.1 (16/17)
胸水/肺水腫	48 h以下	11.9 (5/42)	27.5 (11/40)	19.0 (8/42)
	48 h超	5.6 (1/18)	15.0 (3/20)	11.8 (2/17)
脳浮腫	48 h以下	0 (0/42)	12.5 (5/40)	7.1 (3/42)
	48 h超	0 (0/18)	5.0 (1/20)	5.9 (1/17)
その他の体液貯留関連の有害事象	48 h以下	4.8 (2/42)	7.5 (3/40)	11.9 (5/42)
	48 h超	5.6 (1/18)	20.0 (4/20)	5.9 (1/17)
脳出血関連の有害事象	48 h以下	4.8 (2/42)	0 (0/40)	0 (0/42)
	48 h超	5.6 (1/18)	5.0 (1/20)	5.9 (1/17)
脳出血以外の出血関連の有害事象	48 h以下	9.5 (4/42)	7.5 (3/40)	11.9 (5/42)
	48 h超	11.1 (2/18)	5.0 (1/20)	5.9 (1/17)

機構は、以下のように考える。本薬の用法・用量は、本薬の有効性及び安全性が示された306試験及び305試験のとおり、本薬を10 mg/hの速度でaSAH発症15日目まで投与することが妥当であると判断する。投与開始時期については、本薬は血管収縮抑制作用を有し、出血を助長するおそれがあることから、aSAHに対する再出血予防手術が完了し、止血が達成された後の可能な限り早期に投与を開始することは合理的である。306試験及び305試験ではaSAH発症後48時間以内に投与を開始する計画であったが、術後早期の投与で安全性の懸念は認められていないこと、限られた症例数ではあるがaSAH発症後48時間以降の投与開始においても有効性が示唆されていることから、aSAH発症後48時間以内を目安にしつつ、厳密に限定することなく術後患者の状態を確認した上で、可能な限り早期に投与を開始する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上の検討、6.R.3及び6.R.4項の検討結果を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが妥当と考える。

#### [用法及び用量]

通常成人には、クラゾセンタンとして300 mg (12 mL) を生理食塩液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内に持続投与する(クラゾセンタンとして10 mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

#### [用法及び用量に関連する注意]

- 本剤はくも膜下出血発症から48時間以内を目安に投与を開始すること。
- 中等度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh分類クラスB) に対する投与の可否は慎重に判断し、投与する場合には、通常の用量の半量 (クラゾセンタンとして5 mg/時) に減量すること。クラゾセンタンとして150 mgを生理食塩液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。
- 治療上やむを得ない場合を除きリファンピシンの併用を避け、併用する場合は、通常の用量の4分の1 (クラゾセンタンとして2.5 mg/時) に減量し、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。クラゾセンタンとして150 mgを生理食塩液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、8.5 mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の作用機序、非臨床試験成績及び臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、医薬品リスク管理計画(案)において肺合併症/体液貯留、低血圧/血圧低下、貧血/ヘモグロビン減少、肝機能異常、催奇形性、頻脈性不整脈(QT延長を含む上室性及び心室性不整脈)等を安全性検討事項とし、本薬の製造販売後においては使用実態下でのこれらの有害事象の発現状況を確認する目的で、一般使用成績調査を実施する予定である。予定症例数は2000例(登録症例数)と設定する。当該症例数は臨床試験における発現割合が最も低い低血圧/血圧低下及び頻脈性不整脈について、臨床試験における発現割合(3.8%)の1.5倍のリスクの増加を、有意水準両側0.05、検出力90%以上で検出可能な症例数設定である。

機構は、以下のように考える。本薬の使用実態下における体液貯留、低血圧/血圧低下、貧血/ヘモグロビン減少、肝機能異常、催奇形性、頻脈性不整脈(QT延長を含む上室性及び心室性不整脈)の発現状況等を確認する製造販売後調査を実施すると申請者の方針は妥当と判断する。また、頭蓋内出血の発現状況についても情報収集するとともに、臨床試験において中等度肝機能障害患者及び75歳以上の高齢者における本薬投与時の安全性に関する情報は得られていないこと、本薬と併用される可能性のあるOATP1B1/1B3阻害薬、ファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムとの併用投与時の安全性に関する情報は限られていること等から、これらの患者集団における安全性に関する情報等も収集する必要がある。以上を踏まえて、本調査の目的、調査症例数及び観察期間について検討する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号、薬食審査発0411第2号)に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の aSAH 術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、aSAH 術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制に新たな作用機序の治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和3年11月17日

### 申請品目

[販売名] ピヴラッツ点滴静注液 150 mg  
[一般名] クラゾセンタンナトリウム  
[申請者] イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和3年3月1日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

クリッピング術後aSAH患者を対象とした306試験及びコイリング術後aSAH患者を対象とした305試験の両試験において、主要評価項目(1)について、プラセボ群と比較して本薬群で有意なイベント発現抑制効果が認められたこと、主要評価項目の構成要素である全死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳血管攣縮に関連したDIND並びに副次評価項目である中等度以上の脳血管攣縮のいずれについても、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が低い結果であったこと等から、脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制に関する本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたとの機構の判断は、専門委員に支持された。

専門委員より、本邦ではファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムがaSAH後の脳血管攣縮に対して広く使用可能であることから、国内第Ⅲ相試験をこれらの既存治療薬との比較やこれらの既存治療薬との併用下で実施しなかった理由を明確にすべきとの意見が出された。機構は、本薬が単独で脳血管攣縮に関連したM/Mイベントの発現抑制作用を示すことができる薬剤と位置付けて開発された新規作用機序の薬剤であったこと、既存治療薬は承認時に脳血管攣縮に関連したM/Mイベントに関する有効性が評価されておらず、第Ⅲ相試験の立案にあたって対照薬として設定することが困難であったこと、既存治療薬を救済療法として用いる等試験デザインを工夫することでプラセボ群の設定も可能な状況であったこと等から、国内第Ⅲ相試験がプラセボ対照試験として実施された旨を説明し、上記の臨床的位置付けに即して本薬の有用性は適切に評価されたとする機構の判断は専門委員に支持された。

また、専門委員より、aSAH後の患者の予後には、脳血管攣縮以外にも初回出血による脳損傷、手術侵襲、急性期～亜急性期脳浮腫・脳圧亢進、微小循環・静脈還流障害、血腫溶解産物(活性酸素等)による脳障害、髄液還流障害(水頭症)等、様々な病態生理の変化が複雑に関与していることから、予後及び機能的転帰に関する評価も重要であるとの意見が出された。機構は、306試験及び305試験における主要評価項目の構成要素である「aSAH発症後6週までの全死亡」についても本薬群でプラセボ群よりも少

ないこと（審査報告（1）表26、表28）、両試験で副次評価項目とされ、機能的転帰を評価できるGOSE及びmRSでは本薬群でプラセボ群より好ましい結果が得られたことから（表45）、予後や機能的転帰を悪化させる傾向は示されておらず、総合的に本薬の有効性は示されていると判断できる旨を説明し、当該機構の判断は専門委員に支持された。

表 45 aSAH 発症後 12 週の GOSE 及び mRS (FAS)

	AC-054-306 試験		AC-054-305 試験	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
GOSE <sup>a</sup>	26.4% (28/106 例)	18.6% (19/102 例)	16.5% (17/103 例)	10.7% (11/103 例)
mRS <sup>b</sup>	27.4% (29/106 例)	20.6% (21/102 例)	19.4% (20/103 例)	10.7% (11/103 例)

a : スコア 1（死亡）からスコア 4（上位の重度の障害）の被験者割合

b : mRS $\geq$ 3 の被験者割合

## 1.2 安全性について

出血関連の有害事象について、本薬の薬理作用から本薬自体に出血リスクがあるとは考えにくく、306試験及び305試験において出血関連の有害事象が本薬群でプラセボ群と比較して多く発現する傾向は認められていない。しかしながら、本薬は血管拡張作用を有するため、脳動脈瘤破裂後かつ観血的処置を実施された後の血管に傷害を有する患者では出血を助長する可能性があるとして推定され、国内第Ⅲ相試験で本薬との因果関係が否定できない重篤な頭蓋内出血が認められたことを考慮すれば、添付文書において、頭蓋内出血を重大な副作用とし、投与開始時点で頭蓋内出血が継続している患者への投与を禁忌とした上で、破裂脳動脈瘤に対して外科的治療又は血管内治療等により適切に止血が達成された患者を投与対象とすること等を注意喚起することが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

また、脳血管攣縮に対する全身的薬物療法として既承認のファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムでは重大な副作用として出血が注意喚起されていることから、これらの薬剤との併用についても注意喚起する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。専門委員より、血管内治療後の患者では、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール等の抗血小板薬が使用されており、高頻度で本薬との併用が想定されることから、抗血小板薬との併用時の安全性について情報提供するとともに、製造販売後の情報収集が必要との意見が出された。機構は、医療従事者向け資材等における適切な情報提供と製造販売後調査における情報収集を申請者に求め、申請者は適切に対応した。

上記以外の審査報告（1）「7.R.3 安全性について」の項に示した本薬の安全性や必要な注意喚起等に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

国内第Ⅲ相試験において本薬の臨床的に意義のある有効性と許容可能な安全性が示されたこと、エンドセリン受容体拮抗作用という aSAH 治療においては新規の作用機序を有し、既承認薬とは異なる有効性及び安全性プロファイルを示すことから（審査報告（1）「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、本薬を aSAH に対する術後の脳血管攣縮及び脳血管攣縮に関連した脳梗塞等の発症抑制を目的とした新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、添付文書において、①本薬の投与対象は、aSAHの重症度及び血腫量等の患者の状態、並びに脳血管攣縮の発現リスク及び本薬のベネフィット・リスクバランスを考慮して適切な対象患者を選択する旨、②WFNS分類Ⅴの患者及びFischer分類3以外の患者における有効性及び安全性は確立していない旨を適切に情報提供する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、以下のようにすることが妥当と判断した。

[効能・効果]

脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制

[効能・効果に関連する注意]

- ・ くも膜下出血の重症度、血腫量、脳梗塞の範囲等の患者の状態を考慮して、本剤投与の可否を判断すること。次の患者における有効性及び安全性は確立していない。
  - ・ World Federation of Neurosurgical Surgeons分類Ⅴの患者
  - ・ 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者
  - ・ Fischer分類3以外の患者
- ・ 破裂脳動脈瘤に対し、外科的治療又は血管内治療等により適切に止血が達成された患者に投与すること。

専門委員より、本邦ではSAH後の脳血管攣縮に対してフェスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムが広く使用可能な状況である一方で、国内第Ⅲ相試験では当該薬剤との併用時の情報は得られていないことから、併用時の有効性及び安全性については検討されていない旨を適切に情報提供するとともに、製造販売後に情報収集する必要があるとの意見が出された。機構は、医療従事者向け資材等における適切な情報提供と製造販売後調査における情報収集を申請者に求め、申請者は適切に対応した。

#### 1.4 用法・用量について

本薬の用法・用量は、306試験及び305試験での設定のとおり、本薬をクラゾセンタンとして10 mg/hの速度でaSAH発症15日目まで投与すること、投与開始時期について臨床試験で設定されたaSAH発症後48時間以内を目安にしつつ、厳密に限定することなく術後患者の状態を確認した上で、可能な限り早期に投与を開始する旨を注意喚起することが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

また、重度肝機能障害患者を禁忌とすること、中等度肝機能障害患者への投与可否は慎重に判断し、投与する場合には通常量の半量（クラゾセンタンとして5 mg/h）に減量すること、治療上やむを得ない場合を除きOATP1B1/1B3阻害薬との併用を避け、併用が避けられない場合は、リファンピシンであれば通常量の1/4量（クラゾセンタンとして2.5 mg/h）に減量すること、リファンピシン以外のOATP1B1/1B3阻害薬であれば、医師の判断による減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察することを注意喚起することが妥当との機構の判断も、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが妥当と判断した。

[用法・用量]

通常成人には、クラゾセンタンとして300 mg（12 mL）を生理食塩液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内に持続投与する（クラゾセンタンとして10 mg/時）。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 本剤はくも膜下出血発症から48時間以内を目安に投与を開始すること。
- ・ 中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類クラスB）に対する投与の可否は慎重に判断し、投与する場合には、通常の用量の半量（クラゾセンタンとして5 mg/時）に減量すること。クラゾセンタンとして150 mg（6 mL）を生理食塩液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。
- ・ 治療上やむを得ない場合を除きリファンピシンの併用を避け、併用する場合は、通常の用量の4分の1（クラゾセンタンとして2.5 mg/時）に減量し、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。クラゾセンタンとして150 mg（6 mL）を生理食塩液500 mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、8.5 mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 に示す安全性検討事項を設定すること、表 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 48 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）</li> <li>・ 頭蓋内出血</li> <li>・ 催奇形性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低血圧/血圧低下</li> <li>・ 貧血/ヘモグロビン減少</li> <li>・ 肝機能異常</li> <li>・ 頻脈性不整脈（QT 延長を含む上室性及び心室性不整脈）</li> <li>・ OATP1B1/1B3 を阻害する薬剤との併用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 75 歳以上の高齢者における安全性</li> <li>・ 肝機能障害患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> <li>・ 一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> <li>・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul>

表 48 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤が投与された脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者
観察期間	本剤の投与開始日からくも膜下出血発症後 6 週間
予定症例数	2000 例（登録目標症例数として）
主な調査項目	体液貯留、頭蓋内出血、低血圧/血圧低下、貧血/ヘモグロビン減少、肝機能異常、頻脈性不整脈等の発現状況、患者背景（破裂動脈瘤に対する術式、部位、血腫量、術前の Fischer 分類、術前の WFNS 分類、投与開始前の広範な脳梗塞の有無、脳血管攣縮の有無、肝機能等）、併用治療、有効性（死亡、新規の脳血管攣縮、新規の脳梗塞、DIND、機能的転帰（GOSE、mRS）等）

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
48	16	本薬群の脳浮腫 2 例は治験薬との関連ありと判断され、	本薬群の脳浮腫 1 例及びプラセボ群の脳浮腫 1 例は治験薬との関連ありと判断され、
50	29-32	また、AC-054-202 試験では、出血性脳梗塞又は脳出血はプラセボ群では認められなかった一方で、本薬 5 mg/h 群で 1 例に脳出血、本薬 10 mg/h 群で 1 例に出血性脳梗塞が認められ、出血性脳梗塞は治験薬の投与中止に至り、治験薬との関連なしと判断された。	また、AC-054-202 試験における脳出血関連の有害事象は、プラセボ群で 3 例に硬膜外血腫又は硬膜下血腫（いずれも非重篤かつ治験薬との関連なし）、本薬 5 mg/h 群で 1 例に硬膜外血腫（重篤、治験薬との関連あり）、本薬 10 mg/h 群で 1 例に出血性脳梗塞（重篤、治験薬との関連なし）が認められ、出血性脳梗塞は治験薬の投与中止に至った。
53	17	すべて非重篤で、重症度も軽度又は中等度であり、	すべて非重篤で、重症度も本薬群 1 例で重症度が重度と判断された腹水（治験薬と関連あり）以外は軽度又は中等度であり、

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.6、CTD 5.3.5.1.7）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当することが適切と判断する。

[効能・効果]

脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制

[用法・用量]

通常成人には、クラゾセタンとして 300 mg (12 mL) を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内に持続投与する (クラゾセタンとして 10 mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症 15 日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
305 試験	—	AC-054-305 試験
306 試験	—	AC-054-306 試験
A→B	—	頂端膜側から基底膜側
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	Adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
aNIHSS	Abbreviated National Institutes of Health Stroke Scale	—
aSAH	Aneurysmal subarachnoid hemorrhage	動脈瘤性くも膜下出血
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-4h</sub>	—	投与 0 時間後から 4 時間後までの AUC
AUC <sub>4-8h</sub>	—	投与 4 時間後から 8 時間後までの AUC
AUC <sub>8-12h</sub>	—	投与 8 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the concentration-time curve from zero to time t	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
B→A	—	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COS-1	African green monkey kidney	アフリカミドリザル腎臓
C <sub>ss</sub>	Plasma concentration at steady state	定常状態の血漿中濃度
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DIND	Delayed Ischemic Neurological Deficit	遅発性虚血性神経脱落症状
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSA	Digital subtraction angiography	デジタル・サブトラクション・アンギオグラフィ法
ECG	Electrocardiogram	心電図
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
ET	Endothelin	エンドセリン
ET-1	Endothelin-1	エンドセリン-1
ET <sub>A</sub>	Endothelin A receptor	エンドセリン A 受容体
ET <sub>B</sub>	Endothelin B receptor	エンドセリン B 受容体
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
f <sub>u</sub>	Fraction unbound	血漿中非結合形分率
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー

$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ
GOSE	Glasgow Outcome Scale (Extended version)	グラスゴーアウトカムスケール (拡張版)
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPTLC	high performance thin layer chromatography	高性能薄層クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3B ガイドライン	—	「「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について」(平成 18 年 7 月 3 日付け 薬食審査発第 0703004 号)
ID <sub>50</sub>	Dose that causes 50% inhibition	50%阻害を引き起こす用量
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K <sub>i</sub>	Inhibition constant	阻害定数
K <sub>m</sub>	Michaelis-Menten constant	Michaelis-Menten 定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MAP	Mean arterial blood pressure	平均動脈圧
MATE	Multidrug and toxic compound	多剤・毒性化合物排出輸送体
MDCK II	Madin-Darby canine kidney strain II	マディン-ダービーイヌ腎細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mGCS	Modified Glasgow Coma Scale	修正グラスゴー・コーマ・スケール
MPS-クロリド	4-(4-chloro-5-(2-methoxyphenoxy)-6-((5-methylpyridine)-2-sulfonamido)pyrimidin-2-yl)pyridine 1-oxide	—
MPS-ヒドロキシエーテルナトリウム	4-(4-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-6-((5-methylpyridine)-2-sulfonamido)pyrimidin-2-yl)pyridine 1-oxide sodium	—
MPS-ニトリル	N-(2-(2-cyanopyridin-4-yl)-6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yl)-5-methylpyridine-2-sulfonamide	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
mRS	modified Rankin Scale	—
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—

OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
pA <sub>2</sub>	Negative logarithm of the molar concentration of antagonist that causes a 2-fold shift to the right of an agonist concentration-response curve	アゴニスト濃度-反応曲線を2倍高濃度側に平行移動させるのに必要なアンタゴニストのモル濃度の対数値
PAH	Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
P <sub>app</sub>	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set	—
PT	Preferred terms	基本語
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SAH	Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SRTX	Sarafotoxin	サラフォトキシン
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
WFNS	World Federation of Neurosurgical Surgeons	世界脳神経外科学会連合
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ピヴラッツ点滴静注用
本薬	—	クラゾセンタンナトリウム