



第2部（モジュール2） CTDの概要

2.5 臨床概括評価

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

目次

1. 製品開発の根拠.....	9
1.1 申請医薬品の薬理学的分類.....	9
1.2 予定する効能又は効果.....	9
1.3 aSAHの疾患背景.....	9
1.4 aSAHに対する現行の治療.....	10
1.4.1 再出血の予防（外科的治療及び血管内治療）.....	10
1.4.2 脳血管攣縮の治療.....	10
1.4.2.1 ファスジル塩酸塩水和物.....	10
1.4.2.2 オザグレルナトリウム.....	11
1.4.2.3 全身循環改善療法.....	11
1.4.2.4 Hyperdynamic 療法.....	11
1.4.2.5 経皮的血管形成術.....	12
1.4.2.6 シロスタゾール.....	12
1.4.3 その他の治療法.....	12
1.5 クラゾセンタンの aSAH に対する新規治療.....	13
1.5.1 臨床開発計画.....	13
1.5.1.1 臨床データパッケージ.....	13
1.5.1.2 臨床開発計画の概略.....	14
1.5.2 GCP 順守に関する記述.....	16
1.6 規制当局との対面助言等の経緯.....	16
1.6.1 [REDACTED] 相談（モジュール 1.13.2.1）.....	16
1.6.2 [REDACTED] 相談（ [REDACTED] ）（モジュール 1.13.2.2）.....	17
1.6.3 [REDACTED] 相談（ [REDACTED] ）（モジュール 1.13.2.4）.....	18
1.6.4 [REDACTED] 相談（ [REDACTED] ）（モジュール 1.13.2.5）.....	19
1.6.5 [REDACTED] 相談（ [REDACTED] ）（モジュール 1.13.2.7）.....	19
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	20
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	20
3.1 薬物動態.....	20
3.1.1 吸収.....	20
3.1.2 PK プロファイル.....	21
3.1.3 代謝及び排泄.....	21
3.1.4 PK に影響を及ぼす内因性要因.....	21
3.1.4.1 性別.....	21
3.1.4.2 民族差.....	21
3.1.4.3 腎機能障害.....	22
3.1.4.4 肝機能障害.....	22
3.1.4.5 対象疾患の影響（aSAH 患者）.....	22

3.1.4.6 体重	23
3.1.4.7 年齢	23
3.1.5 PKに影響を及ぼす外因性要因	23
3.1.5.1 非臨床データ	23
3.1.5.2 臨床データ	24
3.2 PD	24
3.2.1 ニモジピンとの薬物相互作用	24
3.2.2 クラゾセンタンがQTc間隔に与える影響	24
3.2.3 血漿中ET-1濃度に及ぼすクラゾセンタンの影響	25
3.2.4 クラゾセンタンのET-1誘発血管収縮に及ぼす影響	25
3.2.5 クラゾセンタンの心・末梢血行動態に及ぼす影響	26
4. 有効性の概括評価	26
4.1 治験デザインの外観	26
4.1.1 対象集団	28
4.1.1.1 くも膜下出血の重症度分類及びCT分類	28
4.1.1.2 対象集団の主な相違点	28
4.1.2 治験薬の用法・用量の主な相違点	29
4.1.2.1 aSAH発症から治験薬投与開始までの時間	29
4.1.2.2 治験薬の投与量	29
4.1.2.3 治験薬投与期間	30
4.1.3 対照薬	30
4.1.4 有効性評価項目	30
4.1.4.1 脳血管攣縮の定義及び評価方法	30
4.1.4.2 Morbidity/Mortality イベントの定義及び評価方法	31
4.1.4.3 aSAH発症後12週の予後	33
4.1.5 解析対象集団及び主要評価項目の解析方法	33
4.1.5.1 AC-054-202試験	33
4.1.5.2 AC-054-305試験及びAC-054-306試験	33
4.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（モジュール2.7.3第3.1.4項）	34
4.2.1 性別	34
4.2.2 年齢	34
4.2.3 GCSスコア	34
4.2.4 WFNS分類	34
4.2.5 スクリーニング時の血腫の大きさ	35
4.2.6 手術時間	35
4.2.7 aSAH発症から治験薬投与開始までの時間	35
4.2.8 破裂動脈瘤の発現部位	35
4.3 クラゾセンタンの有効性	36

4.3.1 中等度以上の脳血管攣縮発現割合（モジュール 2.7.3 第 3.2.1 項）	36
4.3.2 Morbidity/Mortality イベントの発現割合（モジュール 2.7.3 第 3.2.2 項）	36
4.3.3 Morbidity/Mortality イベントの構成要素の発現割合（モジュール 2.7.3 第 3.2.3 項）	38
4.3.3.1 原因を問わない死亡	38
4.3.3.2 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新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪又は脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞）	39
4.3.3.3 脳血管攣縮に関連した DIND	39
4.3.3.4 脳血管攣縮に対する救済療法の実施	40
4.3.4 aSAH 発症後 12 週の予後（GOSE、mRS）及び認知機能（MMSE）（モジュール 2.7.3 第 3.2.4 項）	40
4.3.4.1 GOSE	41
4.3.4.2 mRS	41
4.3.4.3 MMSE	41
4.3.5 クリッピング術及びコイリング術の比較	41
4.3.6 日本人及び韓国人の比較	41
5. 安全性の概括評価	42
5.1 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報	42
5.2 安全性評価試験の併合解析	42
5.2.1 被験者の内訳	44
5.2.2 曝露状況	44
5.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	45
5.2.3.1 人口統計学的特性（モジュール 2.7.4 第 1.3.1 項）	45
5.2.3.2 ベースライン特性（モジュール 2.7.4 第 1.3.2 項）	45
5.3 有害事象	48
5.3.1 有害事象の概要	48
5.3.2 治療下で発現した有害事象	49
5.3.3 TEAE の重症度	49
5.3.4 治療下で発現した副作用	49
5.3.5 aSAH 発症後 12 週までの死亡	50
5.3.6 重篤な有害事象	50
5.3.7 治験薬投与中止に至った有害事象	50
5.3.8 注目すべき有害事象	50
5.3.8.1 肺合併症に関連する有害事象	51
5.3.8.2 低血圧に関連する有害事象	51
5.3.8.3 貧血に関連する有害事象	51
5.3.8.4 脳出血に関連する有害事象	51
5.3.8.5 頻脈性不整脈に関連する有害事象	51
5.3.8.6 脳浮腫に関連する有害事象	51
5.3.8.7 体液貯留に関連する有害事象	52

5.3.8.8 肝障害に関連する有害事象.....	52
5.3.8.9 角膜障害に関連する有害事象.....	52
5.3.9 部分集団の有害事象.....	52
5.3.9.1 内因性要因.....	52
5.3.9.2 外因性要因.....	55
5.4 臨床検査値.....	55
5.4.1 ベースラインから治験薬投与終了時までの変化量.....	55
5.4.1.1 血液学的検査.....	55
5.4.1.2 生化学的検査.....	55
5.4.2 治療下で発現した顕著な臨床検査値異常.....	55
5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	56
5.5.1 バイタルサイン.....	56
5.5.1.1 ベースラインから治験薬投与終了時までの変化量.....	56
5.5.1.2 治療下で発現した顕著なバイタルサインの異常.....	56
5.5.2 心電図検査.....	57
5.5.2.1 ベースラインから治験薬投与終了時までの変化.....	57
5.5.3 12誘導心電図パラメータの顕著な異常.....	57
5.5.3.1 治療下で発現した顕著な12誘導心電図異常.....	58
5.6 依存性及び薬物乱用の可能性.....	59
5.7 離脱症状及び反跳現象.....	59
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	59
5.9 過量投与.....	59
5.10 精液及び精巣への影響.....	60
5.11 市販後の使用経験.....	60
6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	61
6.1 治療の背景.....	61
6.1.1 疾患又は症状.....	61
6.1.2 現行の治療.....	61
6.2 ベネフィット.....	61
6.3 リスク.....	63
6.3.1 重要な特定されたリスク.....	63
6.3.1.1 肺合併症／体液貯留.....	63
6.3.1.2 低血圧／血圧低下.....	63
6.3.1.3 貧血／ヘモグロビン減少.....	63
6.3.1.4 肝機能異常.....	64
6.3.1.5 催奇形性.....	64
6.3.2 重要な潜在的リスク.....	64
6.3.2.1 頻脈性不整脈.....	64

6.3.3 脳浮腫又は頭蓋内圧上昇のある患者への使用.....	64
6.3.4 授乳婦.....	65
6.3.5 肝機能障害患者における使用.....	65
6.3.6 OATP 阻害薬との併用.....	65
6.3.7 ファスジル塩酸塩水和物との併用.....	66
6.3.8 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者及び WFNS 分類 V の患者への使用.....	66
6.3.9 高齢者への使用.....	66
6.3.10 18 歳未満の aSAH 患者への使用.....	66
6.4 ベネフィット・リスク評価.....	66
6.5 補遺.....	67
参考文献.....	67

表の目次

表 1. 脳卒中の推奨グレードに関する委員会の分類 (2019)	10
表 2. クラゾセンタンの臨床データパッケージ.....	14
表 3. プールした試験の要約 (Safety Set)	43
表 4. サブグループ.....	44

図の目次

図 1. 有効性評価試験 5 試験に共通する治験デザインの概略.....	27
--------------------------------------	----

略語

略語	略さない用語	日本語訳
ADaM	Analysis Dataset Model	申請統計解析データモデル
ADSL	Subject Level Analysis Dataset	被験者レベル解析データセット
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	急性呼吸窮迫症候群
aSAH	Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage	動脈瘤性くも膜下出血
ATS	All Treated Set	全投与解析対象集団
AUC _{0-∞}	Area under the curve from time 0 to infinity	投与後無限大時間の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳がん耐性タンパク
CAD	Coronary Artery Disease	冠動脈疾患

CDISC	Clinical Data interchange Standard Consortium	臨床データ標準化団体
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Total Clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニークリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{ss}	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
CTA	Computed Tomography Angiography	コンピューター断層血管撮影
DIND	Delayed Ischemic Neurological Deficit	遅発性虚血性神経脱落症状
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
ET	Endothelin	エンドセリン
ERA	Endothelin receptor antagonist	エンドセリン受容体拮抗薬
eRBF	estimated renal blood flow	推定腎血流量
eRVR	estimated renal vascular resistance	推定腎血管抵抗
FAS	Full Analysis Set	治験薬の投与を少なくとも1回受けた被験者集団
FBF	Forearm blood flow	前腕血流量
GCS	Glasgow Coma Scale	グラスゴー・コーマ・スケール
GOSE	Glasgow Outcome Scale (Extended version)	グラスゴーアウトカムスケール (拡張版)
i.a.	Intraarterial	動脈内
i.v.	Intravenous	静脈内
MMSE	Mini-Mental State Examination	精神状態短時間検査-日本版
mGCS	modified Glasgow Coma Scale	修正グラスゴー・コーマ・スケール
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
mRS	modified Rankin Scale	修正ランキングスケール
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	米国国立衛生研究所脳卒中スケール
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PTA	Percutaneous transluminal angioplasty	経皮的血管形成術

SAH	Subarachnoid Hemorrhage	くも膜下出血
SDTM	Study Data Tabulation Model	臨床試験データセットモデル
TCD	Transcranial doppler	経頭蓋的ドプラー検査
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events	治療下で発現した有害事象
$t_{1/2}$	Terminal half-life	消失相半減期
TQT	Thorough QT	綿密な QT/QTc 評価試験
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WFNS	World Federation of Neurosurgical Surgeons	世界脳神経外科学会連合
3D-CTA	3D-Computerized Tomographic Arteriography	3次元-CT 動脈造影

1. 製品開発の根拠

1.1 申請医薬品の薬理学的分類

クラゾセタン（開発コード：ACT-108475）は、エンドセリン（Endothelin：ET）受容体拮抗薬（Endothelin receptor antagonist：ERA）である。エンドセリン受容体にはエンドセリンA受容体（ET_A）とエンドセリンB受容体（ET_B）があるが、クラゾセタンはET_BよりもET_Aに対して1000倍の結合親和性を有する。エンドセリンは強力かつ持続的な血管収縮物質であることから、ET_A受容体を特異的に阻害するクラゾセタンは脳血管攣縮予防に有用と考えられる。

1.2 予定する効能又は効果

本剤の予定する効能又は効果は、「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」である。クラゾセタンは、くも膜下出血発症後、クリッピング術又はコイリング術で処置した後に、脳血管攣縮、及び脳血管攣縮に関連した脳梗塞及び脳虚血症状が発症される前に静脈内持続投与される。

1.3 aSAHの疾患背景

くも膜下出血（Subarachnoid Hemorrhage：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、その原因により外傷性と非外傷性に大別される。非外傷性のSAHの原因としては動脈瘤性くも膜下出血（aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage：aSAH）が最も多く、くも膜下出血の85%を占めると報告されている[[脳卒中治療ガイドライン2015](#)]。

SAHの年齢を標準化した発生頻度には、明確な国別地域格差が存在し、北米では人口10万人あたり8.5人/年、中南米では4.8人/年、欧州では8.3人/年、日本では22.5人/年であると報告されており[[Etmann 2019](#)]、日本人において多く発症する疾患である。

aSAHは、20代～30代の若年層においても発症するが、日本人における発症のピークは50歳代であり[[井川 2015](#)]、年間約1万2千人がSAHにより死亡すると報告されている[[厚労省 2018](#)]。また、女性の方が多い疾患であり、日本では男女比が1：2であることが報告されている[[脳卒中治療ガイドライン 2015](#)]。

脳血管攣縮は、主にaSAH発症4～14日後に、40～70%の頻度で発現すると報告されている[[Daou 2019](#)]。脳血管攣縮を発現すると、17～40%で遅発性虚血性神経脱落症状（Delayed Ischemic Neurological Deficit：DIND）を呈し、そのうち約半数の患者が脳梗塞に至ると報告されている[[de Oliveira 2007](#)]。脳血管攣縮と脳梗塞の発現及び予後不良との間に関連が認められており[[Crowley 2011](#)]、脳血管攣縮の発症予防及び治療は重要な課題となっている。

aSAH発症後に脳血管攣縮が発生する機序は未だ明らかとなっていないが、くも膜下腔に出血した赤血球が崩壊しオキシヘモグロビンとなり、これによるフリーラジカルの産生から連鎖的に血管収縮物質の産生が優位となり、血管収縮と拡張の均衡が崩れ、持続的血管収縮が進行すると考えられている[[日本脳卒中の外科学会 2008](#)]。また、脳血管攣縮とエンドセリンの関係について

ては、ET-1はET_A受容体を介して持続的かつ強力な血管収縮活性を示すことが報告されている [Yanagisawa 1988] (モジュール 2.4 第 2.1 項)。

1.4 aSAH に対する現行の治療

国内における aSAH に対する現行の治療については、日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編集の [脳卒中治療ガイドライン 2015 (追補 2019 対応)] [脳卒中治療ガイドライン 2015] において、各治療法に対し推奨グレードが明記されている。本稿では各種治療法を説明するとともに、その推奨グレードも示した。推奨グレードの分類は表 1 に示した。

表 1. 脳卒中の推奨グレードに関する委員会の分類 (2019)

推奨グレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう進められる
C1	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので勧められない
D	行わないよう勧められる

1.4.1 再出血の予防 (外科的治療及び血管内治療)

aSAH 発症後、破裂動脈瘤を保存的に治療すると、最初の 1 ヶ月で 20~30%が再出血して転帰を悪化させるため、再出血の予防が極めて重要となる。再出血予防に対する治療法は、主に開頭を伴うクリッピング術及び血管内治療であるコイルリング術がある (推奨グレード A)。クリッピング術及びコイルリング術のどちらを選択するかについては、開頭術者と血管内治療術者のそれぞれの立場から、患者の臨床所見 (重症度、年齢、合併症) と脳動脈瘤の所見 (部位、大きさ、形状) を総合的に判断して、治療方針をたてる。

1.4.2 脳血管攣縮の治療

脳血管攣縮は、主に aSAH 発症 4~14 日後に発現する脳主幹動脈の可逆的狭窄である。脳血管攣縮に対して、国内で使用されている治療法を以下に示した。

1.4.2.1 ファスジル塩酸塩水和物

- ・ 効能・効果：くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
- ・ 用法・用量：通常、成人には、塩酸ファスジルとして 1 回 30 mg を 50~100 mL の電解質液または糖液で希釈し、1 日 2~3 回、約 30 分間かけて点滴静注する。本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2 週間投与することが望ましい。

(1) 静脈内投与

ファスジル塩酸塩水和物は、脳血管攣縮の予防のため、静脈内投与が強く勧められる (推奨グレード A) とされ、国内では広く使用されている。

ただし、ファスジル塩酸塩水和物を投与していた患者の38%に中等度以上の脳血管攣縮の発現が報告されていること[Shibuya 1992]、頭蓋内出血に加え消化管出血、肺出血、鼻出血及び皮下出血などが認められており、「重大な副作用」の項にこれらの出血が追記され注意喚起が行われている[医薬品等安全性情報 No.151]ことから、有効性及び安全性の観点から課題が残されている。

(2) 選択的動注療法

血管内治療として、ファスジル塩酸塩水和物の選択的動注療法を考慮してもよいとされている（推奨グレードC1）。

ただし、動注療法後の再発の頻度は11～39%、再発後の有効率は50%にまで低下するとの報告[Minami 2003]、ファスジル塩酸塩水和物動注後の血管拡張効果は6時間以内と限定的であるとの報告がある[小野 2005]。また、全身痙攣を誘発するとの報告[Enomoto 2010]、頭蓋内圧亢進、著明な血圧低下及び一過性意識障害などの報告[Minami 2003]があり、有効性及び安全性の観点から課題が多いのが現状である。

1.4.2.2 オザグレルナトリウム

- ・ 効能・効果：くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
- ・ 用法・用量：通常成人に、オザグレルナトリウムとして1日量80mgを適当量の電解質液または糖液で希釈し、24時間かけて静脈内に持続投与する。投与はくも膜下出血術後早期に開始し、2週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。

オザグレルナトリウムは、脳血管攣縮の予防のため、静脈内投与が強く勧められる（推奨グレードA）とされ、国内ではファスジル塩酸塩水和物と同様に広く使用されている。

オザグレルナトリウムの検証的試験の結果は、「有効以上」がプラセボ投与群では41%、80mg投与群では62%、400mg投与群では56%であり[オザグレルナトリウム医薬品インタビューフォーム]、抗血小板薬についてのエビデンスは現状では乏しいとの報告がある[菱川 2011]。安全性の観点では、出血性脳梗塞、硬膜外血腫、脳内出血等の出血に関する重大な副作用が認められており[オザグレルナトリウム医薬品インタビューフォーム]、有効性及び安全性の観点から課題が残されている。

1.4.2.3 全身循環改善療法

循環血液量増加（hypervolemia）、血液希釈（hemodilution）及び人為的高血圧（hypertension）を併用したトリプルH療法であり、脳血管攣縮と診断された場合、トリプルH療法を考慮してもよいとされている（推奨グレードC1）。しかし、臨床アウトカムの改善、遅発性虚血性脳障害予防に有効であるというエビデンスは得られていない。

1.4.2.4 Hyperdynamic 療法

循環血液量を正常に保ち（normovolemia）、心機能を増強させることによる脳循環改善療法で

あり、脳血管攣縮と診断された場合、Hyperdynamic 療法を考慮しても良いとされている（推奨グレード C1）。

1.4.2.5 経皮的血管形成術

血管の中にバルーンカテーテルを入れ、血管の狭窄や閉塞部で膨らませる機械的血管拡張作用により、脳血流及び臨床症状を改善させるものであり、血管内治療として経皮的血管形成術を考慮しても良いとされている（推奨グレード C1）。

1.4.2.6 シロスタゾール

経口の抗血小板薬であり、くも膜下出血に関連する効能・効果は取得していない。近年、シロスタゾールの急性期経口投与が、脳血管攣縮の発生頻度を抑制することが報告されており、脳血管攣縮予防として、シロスタゾールの経口投与を考慮しても良いとされている（推奨グレード C1）。

1.4.3 その他の治療法

「脳卒中治療ガイドライン 2015」において、推奨グレードは明記されていないものの、国内の臨床現場で使用されている治療法を以下に示した。

(1) カルシウム拮抗薬

欧米では、ニモジピン（国内では未承認）が有効との報告があり、静脈内投与及び経口投与で使用されている[Barker 1996]。

また、他のカルシウム拮抗薬では、ニカルジピンが脳血管攣縮発現及び脳梗塞発現を抑制するとの報告がある[Haley 1993]。

(2) 高用量マグネシウム療法

欧米において、高用量のマグネシウム療法が、脳血管攣縮の発現を抑制したとの報告がある[Westermaier 2010]。

(3) スタチン系薬剤

くも膜下出血急性期にプラバスタチンを経口投与することにより、脳血管攣縮の発現が低下し、臨床アウトカムを改善したとの報告がある[Tseng 2005]。

(4) パパベリン塩酸塩

パパベリン塩酸塩の動注療法は、攣縮した血管の拡張に有効との報告がある。ただし、効果持続時間が短いため繰り返し投与する必要があることが指摘されている[菱川 2011][Numaguchi 1997]。

(5) ミルリノン

最近の知見では、ミルリノンの動注療法及び静注療法が有効であるとの報告があるが、これらはパイロット研究でありエビデンスの獲得には至っていない[菱川 2011]。

1.5 クラゾセンタンの aSAH に対する新規治療

第 1.4 項で示したように、aSAH 発症後の脳血管攣縮に対する多くの治療法が使用されているが、有効性及び安全性の観点からの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とはなっていないが、aSAH 発症後に酸化ヘモグロビン誘発性のエンドセリン産生[Cosentino 1994]、及び赤血球からのエンドセリン放出[Tipler 1994]の双方により、強力かつ持続的な血管収縮物質であるエンドセリン濃度が上昇し、脳血管攣縮を発症するとの報告[Seifert 1995][Yanagisawa 1988]があることから、クラゾセンタンは有望な新規治療薬になると考え開発に着手した。

クラゾセンタンの臨床試験では、脳血管攣縮の抑制だけでなく、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞や DIND の発症及び救済療法の開始といった事象 (Morbidity) 並びに原因を問わない死亡 (Mortality) (以下「Morbidity/Mortality イベント」と表記) を評価項目に設定し、本剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、クラゾセンタンは、有効性では有意な脳血管攣縮に関連した Morbidity/Mortality イベント発現割合の低下を示し (第 4.1.4.2 項)、安全性では出血等の有害事象は認められなかった。このように、クラゾセンタンは、aSAH 患者の予後に大きな影響を及ぼすと考えられる脳血管攣縮に関連した Morbidity/Mortality イベントの発現割合に基づき、有効性が検証された初めての薬剤である。

さらに、クラゾセンタンは有効性及び安全性だけでなく、薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) 的観点から、臨床現場で使用しやすい特長を有している。すなわち、血漿中クラゾセンタン濃度は、静脈内持続投与開始後 3 時間以内に定常状態に達し、投与終了後には速やかに消失することから、血漿中クラゾセンタン濃度を維持管理しやすいと考えられた (第 3.1.2 項)。また、クラゾセンタンは、*in vitro* 試験における CYP アイソザイムに対してほとんど阻害活性を示さないこと及び臨床薬理試験において血漿中ではほとんど代謝を受けず未変化体として存在していることから、クラゾセンタンは CYP を介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられた (第 3.1.5 項)。

以上のように、クラゾセンタンは、有効性、安全性、利便性及び PK の観点など既存治療薬の課題、問題点を改善した新規薬剤であり、初めて脳血管攣縮に関連した Morbidity/Mortality イベント発現割合を低下させる作用を確認するなど、各種ガイドラインにおいて、高い推奨グレードに位置付けられる可能性がある薬剤であると考えられる。

1.5.1 臨床開発計画

1.5.1.1 臨床データパッケージ

1997 年に臨床試験を開始し、これまでに合計 20 試験を実施した。臨床データパッケージを表 2 に要約した。このうち、海外では 17 試験、国内では 3 試験を実施した。内訳は、第 1 相試験 (臨床薬理試験含む) が 11 試験、第 2 相試験が 5 試験、第 3 相試験が 4 試験であった、これらの試験には、健康成人、重度腎機能障害患者、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者、冠動脈疾患 (Coronary Artery Disease : CAD) 患者、クリッピング術後 aSAH 患者及びコイリング術後 aSAH 患者が参加し、計 2069 例にクラゾセンタンが投与された。

表 2. クラゾセンタンの臨床データパッケージ

臨床薬理試験	aSAH患者を対象とした試験
VML 588-1001 試験 (参考、海外、健康被験者)	AXV-034-2S01 試験 (参考、海外)
VML 588-1002 試験 (参考、海外、健康被験者)	AC-054-201 試験 (評価、海外、CONSCIOUS-1)
VML 588-1003 試験 (参考、海外、健康被験者)	AC-054-202 試験 (評価、国内)
VML 588-1005 試験 (参考、海外、健康被験者)	AC-054-203 試験 (参考、海外、REVERSE)
VML 588-1006 試験 (参考、海外、健康被験者、マス バランス試験)	AC-054-301 試験 (参考、海外、CONSCIOUS-2)
VML 588-1007 試験 (参考、海外、健康被験者、ニモ ジピンとの薬物相互作用試験)	AC-054-302 試験 (参考、海外、CONSCIOUS-3)
AC-054-101 試験 (評価、海外、健康被験者、白人及 び日本人の比較)	AC-054-305 試験 (評価、国内)
AC-054-103 試験 (評価、海外、重度腎機能障害患 者)	AC-054-306 試験 (評価、国内)
AC-054-104 試験 (評価、海外、軽度～重度肝機能障 害患者)	/
ID-054-106 試験 (評価、海外、健康被験者、リフア ンピシンの薬物相互作用試験)	
ID-054-107 試験 (評価、海外、健康被験者、TQT 試 験)	
VML 588-2R03 試験 (参考、海外、CAD 患者)	

TQT : Thorough QT

CAD : Coronary artery disease

1.5.1.2 臨床開発計画の概略

(1) 海外開発計画

- 健康成人に静脈内持続投与する第1相試験を 年 に実施した (VML 588-1001 試験)。クラゾセンタンの投与量は、3 mg/h で3時間、10 mg/h で3時間、30 mg/h で3時間、60 mg/h で3時間、60 mg/h で6時間、30 mg/h で12時間とした。次に、健康成人に静脈内持続投与する第I相試験を 年～ 年 に実施した (VML 588-1002 試験)。クラゾセンタンの投与量は0.1 mg/kg/h を72時間、0.05 mg/kg/h を72時間とした。両試験ともにプラセボ対象の二重盲検試験であり、目的として安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。
- クラゾセンタンの有効性及び安全性を探索的に検討することを目的として、20 年～20 年に aSAH 患者を対象とした AXV-034-2S01 試験を実施した。その結果、脳血管攣縮の発現割合及び重症度を減少させることが確認された。
- AXV-034-2S01 試験では体重に応じた投与量が設定されていたが、個体ごとの投与量を設定することが適切と考え (第 4.1.2.2 項)、個体ごとの投与量を設定したうえで、2005 年～

2006年に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 AC-054-201 試験を実施した。投与量はプラセボ群、クラゾセンタン 5 mg/h 群、クラゾセンタン 10 mg/h 群及びクラゾセンタン 15 mg/h 群とした。本試験でもクラゾセンタンが脳血管攣縮を抑制することが確認された。しかし、EMA から第3相試験では臨床的なアウトカムに基づいた検証が必要との助言を得たことから、臨床的なアウトカムをとらえた Morbidity/Mortality イベントを定義し、第3相試験ではイベントの発現頻度を以って有効性の評価を行うこととなった。

- AC-054-201 試験の結果に基づき、2007年～2010年にクリッピング術後 aSAH 患者を対象とした AC-054-301 試験を実施した。投与群はプラセボ群及びクラゾセンタン 5 mg/h 群とした。
- AC-054-201 試験の結果に基づき、2009年～2011年にコイリング術後 aSAH 患者を対象とした AC-054-302 試験を実施した。投与群はプラセボ群、クラゾセンタン 5 mg/h 群及びクラゾセンタン 15 mg/h 群とした。なお、並行して実施していた AC-054-301 試験の鍵を行った結果、主要評価項目を達成できなかったことから、本試験は 38%の被験者が登録された段階で早期に中止となった。しかし、クラゾセンタン 15 mg/h 群ではプラセボ群に比べ Morbidity/Mortality イベント発現割合が減少する結果が得られた。
- 脳血管攣縮発症後のクラゾセンタンの治療効果を検討することを目的として、2016年～2017年に AC-054-203 試験を実施した。

(2) 国内開発計画

- 海外で実施された AC-054-201 試験結果を参考に、20■■年～20■■年にクリッピング術後 aSAH 患者を対象に AC-054-202 試験を実施した。投与群はプラセボ群、クラゾセンタン 5 mg/h 群及びクラゾセンタン 10 mg/h 群とした。AC-054-202 試験の結果、クラゾセンタン 5 mg/h 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群ともに脳血管攣縮の発現割合がプラセボ群と比べ減少することが示されたほか、クラゾセンタン 10 mg/h 群では Morbidity/Mortality イベント発現割合もプラセボに比べ減少することが示された。この結果を受け、本邦での第3相試験では 10 mg/h を選択し、Morbidity/Mortality イベントを主要評価項目として設定した。なお、PMDA との相談を踏まえ、第3相試験はクリッピング術後患者を対象とした試験に加え、コイリング術後患者を対象とした試験も併せて実施することとした。
- AC-054-202 試験及び海外で実施された AC-054-201 試験、AC-054-301 試験及び AC-054-302 試験結果を踏まえ、20■■年からコイリング術後 aSAH 患者を対象とした AC-054-305 試験、20■■年からクリッピング術後患者を対象とした AC-054-306 試験を開始した。投与群は両試験ともに、プラセボ群及びクラゾセンタン 10 mg/h 群とした。当初の目標症例数である 1 群 80 例、合計 160 例の被験者登録が完了した 20■■年 ■ 月に、両試験ともに盲検下にて Morbidity/Mortality イベント発現割合のレビューを実施した。この結果、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験のイベント発現割合は、想定していた発現割合と比べて低かった。十分な検出力を確保することを目的として必要なサンプルサイズを再推定した結果、必要なサンプルサイズは 1 群 110 例、合計 220 例と算出された。以降、両試験ともに 1 群 30 例、合計 60 例の症例数追加を行い、20■■年にそれぞれ合計 220 例の症例登録を完了し

た。開鍵の結果、両試験ともに主要評価項目が検証されたことから、クラゾセンタンの承認申請に至った。

(3) 臨床薬理試験

- クラゾセンタンの薬力学を検討することを目的として、[]年～[]年に健康成人を対象とした VML 588-1003 試験、[]年～20[]年に健康成人を対象とした VML 588-1005 試験を実施した。
- マスバランスを検討することを目的として、[]年に健康成人を対象とした VML 588-1006 試験を実施した。
- クラゾセンタンの冠動脈疾患に対する影響を検討することを目的として、[]年～20[]年に CAD 患者を対象とした VML 588-2R03 試験を実施した。
- 日本人での薬物動態を検討することを目的として、20[]年に日本人と白人の薬物動態を検討する AC-054-101 試験を実施した。投与はクラゾセンタン 1 mg/h を 4 時間、クラゾセンタン 5 mg/h を 4 時間及びクラゾセンタン 15 mg/h を 4 時間の順に静脈内持続投与した。
- 20[]年に重度腎機能障害患者を対象とした AC-054-103 試験、20[]年に軽度、中等度及び重度肝機能障害患者を対象とした AC-054-104 試験を実施した。
- 薬物相互作用を検討することを目的として、[]年にニモジピンとの薬物相互作用試験 (VML 588-1007 試験)、20[]年に有機アニオン輸送ポリペプチド (Organic anion transporting polypeptide : OATP) 阻害薬との薬物相互作用試験 (ID-054-106 試験) を実施した。
- 20[]年に QT 延長を検討する Thorough QT (TQT) 試験 (ID-054-107 試験) を実施した。

1.5.2 GCP 順守に関する記述

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づいて、実施国の規制要件及び各臨床試験実施時の GCP を順守して実施した。

1.6 規制当局との対面助言等の経緯

1.6.1 [] [] 相談 (モジュール 1.13.2.1)

20[]年[]月[]日に [] 相談 ([]) を実施し、 [] の妥当性及び [] の妥当性について相談した。結果、PMDA から、 [] を前提として、 [] の留意点について以下の助言を得た。

- (1) [] の妥当性： []、 [] 実施することは [] である。なお、本試験において、 []、 [] [] 及び [] が本薬の [] について、 []、 [] である。
- (2) [] の妥当性： []

必要がある。 ことによる) 及び ())
について。

なお、 については、本薬に対する
、 場合
には となる。以上を踏まえた上で
を実施すること。

- (3) 本薬の承認申請時には、
について と考える。、
については を踏ま
え、 おくこと。

1.6.2 相談 () (モジュール 1.13.2.2)

20 年 月 日に 相談 () を実施し、
及び について相談した。相談者は
において と考え、
の妥当性を相談した。結果、PMDA か
ら以下の助言を得た。

- (1)
 であると考え。相談者は、
。以下に示す理由等も
踏まえると、本薬の
 である。 であり、
 を こと。

、あるいは、
 が、 本薬の
 であること。以上を踏まえ、

- (2)
 本薬は、 に基づき
 は、 。

- (3) について
 は、 しており、
 及び こと ため、通常
。したがって、

。また、本薬は において、
されているため、本薬が において
ある。 に関して
は、 について、本薬の
。

また、相談当日の議論を踏まえ、以下の助言を得た。

- (4) においては であり、
を 。
- (5) を 。 に関連して
、かつ 本薬の
と考える。提示された
は と考えるが、
であるため、
と考える。
- (6) については、 であること、
とも踏まえると、 と考える。
- (7) 本薬は であるので、
である。

1.6.3 相談（ ）（モジュール 1.13.2.4）

20 年 月 日に 相談（ ）を実施し、PMDA から以下の助言を得た。

- (1) に沿った 及び
であり、 については、
がある。なお、 については、
において、本薬が
、かつ、
である。

また、相談当日の議論を踏まえ、以下の助言を得た。

- (2) 相談者側から と提案し
た。結果、PMDA は
とのことであっ
た。 に対して
と考える。以上より
。

1.6.4 ██████████ 相談 (██████████) (モジュール 1.13.2.5)

20██年██月██日に██████████相談 (██████████) を実施し、PMDA から以下の助言を得た。

(1) ██████████の妥当性について

██████████
██████████を対象とした██████████との相談者の提案につ
いて、██████████
██████████を踏まえると、██████████本剤の██████████
██████████であることから、██████████、██████████
██████████を本剤の██████████
██████████
██████████本剤の██████████
██████████した上で、██████████
██████████も含め、本剤の██████████がある。一方、相談
者が██████████、██████████
██████████、██████████
██████████ことが適切である。

(2) 対面助言当日の議論

██████████、基本的には██████████
██████████と考えるが、██████████された場合、██████████
██████████したうえで、██████████
██████████の██████████にお
ける██████████と考える。██████████、██████████
██████████した上で、██████████
██████████をもって██████████
██████████。

1.6.5 ██████████ 相談 (██████████) (モジュール 1.13.2.7)

20██年██月██日に██████████相談 (██████████) を実施し、PMDA から以下の助言を得た。

(1) ██████████及び██████████の妥当性について

██████████及び██████████
██████████については、以下の点を踏まえると、██████████
██████████
1) ██████████は██████████
であり、██████████は██████████であること
2) ██████████は██████████とし
ており、██████████こと

- 3) [redacted] 相談後に [redacted] こと等により、[redacted] 相談実施時に [redacted] されていること

なお、本剤による [redacted]、[redacted] [redacted] と考えるが、[redacted] [redacted] がある。[redacted] [redacted] の対応については、[redacted] 相談で [redacted]。したがって、本剤の [redacted] 及び [redacted] [redacted]、[redacted]。また、[redacted] [redacted] においては、[redacted] [redacted] であり、[redacted] した場合は、[redacted] [redacted] であると考え。

- (2) [redacted] について [redacted] 及び [redacted] については [redacted] ある。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

クラゾセンタンは、aSAH に対する静脈内投与製剤として開発されたため、生物薬剤学試験は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

クラゾセンタンの PK 及び薬力学 (Pharmacodynamics : PD) を検討するために、健康被験者、aSAH 患者及び冠動脈疾患 (Coronary Artery Disease : CAD) 患者を対象とした 16 試験を実施した。これらの各試験において、クラゾセンタンは 1、5 及び 15 mg/h 又は 0.1~0.4 mg/kg/h のいずれかの用量で静脈内持続投与された。

また、海外で実施された 2 つの第 3 相試験 [AC-054-305 試験 (クリッピング術後患者) 及び AC-054-306 試験 (コイリング術後患者)] において取得した血漿中クラゾセンタン濃度データについて、母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics : PPK) 解析を実施した。

3.1.1 吸収

クラゾセンタンは静脈内持続投与される薬剤であることから、吸収及び食事の影響試験は実施していない。

3.1.2 PK プロファイル

健康被験者を対象とした試験では、血漿中クラゾセタン濃度は静脈内持続投与開始後3時間以内に定常状態に達した。静脈内持続投与を終了した後、血漿中クラゾセタン濃度は2相性の消失を示し、分布相の半減期は約5~7分、消失相の半減期は0.7~2.6時間であった。検討した用量については、推定される全身曝露 (C_{max} 、 C_{ss} 、AUC) は用量に比例して増加した。全身クリアランス (Total Clearance : CL) は31.4~43.8 L/h であり、肝血流量の約35~50%に相当した。定常状態の分布容積 (Volume of distribution at steady state : V_{ss}) は14.6~24.1 L であり、細胞外液量と類似していた (モジュール 2.7.2 第 3.1.1 項)。

クラゾセタンは、*in vitro* 及び *ex vivo* の両方で、ヒト血漿のタンパク結合率が高かった (>98%)。 *In vitro* では、クラゾセタンの98.7%がヒトアルブミンに結合した。血液/血漿濃度比の平均値は0.65 (範囲 0.51~0.79) であり、クラゾセタンはヒト赤血球に移行しないことが示された (モジュール 2.7.2 第 3.1.1 項)。

3.1.3 代謝及び排泄

ヒト及びその他の動物の試料を用いた試験の結果から、クラゾセタンはほとんど代謝されないことが明らかになった (モジュール 2.7.2 第 3.1.2 項)。

ラットにクラゾセタンを静脈内投与した時、クラゾセタンは主に胆汁中に未変化体として排泄され (投与量の82~86%)、尿中への排泄は少なかった (投与量の11~14%)。

ヒトにおいてもラットと同様に、静脈内投与後約80%が糞中に、約15%が尿中に排泄され、そのほとんどが未変化体であった。血漿中の未変化体は最大で総放射能の93.4%を占め、糞中や尿から最も多く認められたものについても未変化体であり、クラゾセタンは、ヒトでは主として未変化体として排泄された。糞中に2種類 (投与量の約5及び1%) 及び尿中に4種類 (それぞれ投与量の1%未満) の少量の代謝物が認められた。ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝スライスを用いた *in vitro* 試験においても同様の結果が認められた (モジュール 2.7.2 第 3.1.2 項)。

3.1.4 PK に影響を及ぼす内因性要因

3.1.4.1 性別

VML 588-1002 試験、AC-054-101 試験及び ID-054-107 試験では、クラゾセタンの PK に対する性別の影響を検討した。その結果、クラゾセタンの PK に性差はないことが示された (モジュール 2.7.2 第 3.1.3.1 項)。

3.1.4.2 民族差

AC-054-101 試験では、クラゾセタンの PK に及ぼす民族差の影響を検討した。性別及び体重を一致させた12例の健康白人被験者及び12例の健康日本人被験者 (それぞれ年齢の平均値30.0歳及び29.1歳) に、クラゾセタン1、5及び15 mg/h (計12時間) を4時間づつ連続して静脈内持続投与した。クラゾセタンの PK を日本人と白人で比較した結果、大きな違いは認められ

ず、PKの観点からは、体重が同程度の日本人と白人との間で用量調節の必要はないと考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.1.3.2 項）。

日本人及び韓国人の aSAH 患者を対象に実施された第 2 相試験である AC-054-202 試験では、クラゾセンタンの血漿中濃度が定常状態に達していると予測された aSAH 発症後 9±2 日の血漿中濃度を日本人と韓国人で比較した。その結果、日本人と韓国人で血漿中クラゾセンタン濃度に大きな差は認められず、両民族の PK に差はないと考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.1.3.2 項）。

3.1.4.3 腎機能障害

AC-054-103 試験では、重度の腎機能障害を有する被験者（Cockcroft-Gault 式に基づく $CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$ ）と健康被験者（ $CL_{Cr} > 80 \text{ mL/min}$ ）でクラゾセンタン 1 mg/h の 6 時間静脈内持続投与時の PK を比較した。その結果、重度腎機能障害被験者におけるクラゾセンタンの PK は健康被験者と同様であることが示された（モジュール 2.7.2 第 3.1.3.3.1 項）。

以上のことから、腎機能障害患者において用量調節は必要ないと考えられた（モジュール 2.7.3 第 4.2.1 項）。

3.1.4.4 肝機能障害

AC-054-104 試験は、Child-Pugh 分類に基づく肝硬変による軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者 24 例（Child-Pugh 分類に基づく 8 例/群）及び健康被験者 8 例を対象に、クラゾセンタンの PK を検討した。重度肝機能障害被験者にクラゾセンタン 0.5 mg/h を 6 時間静脈内持続投与し、他の全群に 1 mg/h を 6 時間静脈内持続投与した。結果、肝機能障害の重症度が高くなるにつれてクラゾセンタンの曝露量が増大することが明らかとなった。 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、健康被験者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ約 1.41 倍、2.37 倍及び 3.79 倍であった（ C_{ss} は約 1.35 倍、2.10 倍及び 3.20 倍であった）。群間の V_{ss} に明確な違いはなかったが、肝機能の重症度の増加とともに CL は減少し、消失相半減期（ $t_{1/2}$ ）は延長した。（モジュール 2.7.2 第 3.1.3.3.2 項）。

以上のことから、中等度肝機能障害患者群における用法・用量は通常用量の半量（ 5 mg/h ）に減量するべきと考えられた。また、重度肝機能障害患者においては、安全性の観点から禁忌とした（モジュール 2.7.3 第 4.2.2 項）。

3.1.4.5 対象疾患の影響（aSAH 患者）

aSAH 患者を対象にした AXV-034-2S01 では、3 つの用法・用量における CL は 582、645 及び 558 mL/kg/h であり、体重 70 kg の患者では、それぞれ 33.1、41.6 及び 38.1 L/h に相当し、健康成人の CL と同様であった。 $t_{1/2}$ についても、0.91、1.04 及び 0.94 h であり、健康成人と同様であった。また、aSAH 患者を対象とした AC-054-301 試験及び AC-054-302 試験の PPK 解析の結果では、CL はそれぞれ 48.3 及び 39.5 L/h であり、健康成人の CL と同様であった。 C_{ss} についても健康成人と大きな違いはなかった。

以上のように、aSAH 患者におけるクラゾセンタンの PK は健康成人と類似していると考えら

れた (モジュール 2.7.2 第 3.1.3.4 項)。

3.1.4.6 体重

初期の試験では、クラゾセンタンを体重あたりの投与量として投与した。しかし、クラゾセンタンを体重あたりの投与量で投与した場合、 C_{ss} は全被験者で一貫した曝露量を示すのではなく、体重に比例して増加した。これは、 V_{ss} (約 15~24 L) が主に細胞外液に限定され、体脂肪には分布しないことを反映していると考えられた。個体間で同様の曝露をもたらすことから、以降の試験では、クラゾセンタンは体重あたりの投与量ではなく mg/h とした (モジュール 2.7.2 第 3.1.3.4 項)。

3.1.4.7 年齢

臨床薬理試験では、75 歳までの健康被験者を組み入れるよう計画されたが、年齢の影響は検討されなかった。一方、aSAH 患者を対象にした AC-054-301 試験及び AC-054-302 試験では、PPK データに基づき、クラゾセンタンの PK をモデル化して検討した。AC-054-301 試験のファイナルモデルでは、CL が年齢とともに低下し、Day 1 の CL は 18 歳で 48.3 L/h、75 歳で 30.6 L/h であり、本試験での典型的な被験者 (非アジア系男性、52 歳、WFNS 分類スコア ≤ 2) では 34.4 L/h であった。

また、AC-054-302 試験のファイナルモデルでも CL が年齢とともに低下し、30 歳で 43 L/h、50 歳で 40 L/h、75 歳で 37 L/h であった。

以上のように、年齢とともに CL が低下することが示されたが、その低下はわずかであることから年齢による用量調節は必要ないと考えられた (モジュール 2.7.2 第 3.1.3.4 項)。

3.1.5 PK に影響を及ぼす外因性要因

3.1.5.1 非臨床データ

クラゾセンタンは、*in vivo* で CYP 系によりほとんど代謝されないこと及び CYP アイソザイムに対してほとんど阻害活性を示さないことを考慮すると、クラゾセンタンは CYP を介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

クラゾセンタンと薬物トランスポーターを介した相互作用の可能性が *in vitro* で検討された。取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3、OATP1B3、OATP2B1、多剤耐性関連タンパク質 (Multidrug resistance-associated protein : MRP) である MRP2 で最も強い阻害が認められたが、これはクラゾセンタン 10 及び 15 mg/h を静脈内持続投与した時の C_{ss} より 1 桁高い濃度であった。したがって、クラゾセンタンが併用薬とトランスポーターを介した薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。*In vitro* では、クラゾセンタンは薬物トランスポーター OATP1B1、OATP1B3、BCRP の基質であるが、P 糖タンパク、multidrug and toxin extrusion protein 1、胆汁酸塩輸出ポンプ、MRP2 の基質ではないことが明らかとなった (モジュール 2.7.2 第 3.1.4.1 項)。

3.1.5.2 臨床データ

ID-054-106 試験では、健康男性 13 例を対象に、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬であるリファンピシンが、クラゾセンタンの PK に及ぼす影響を評価する臨床試験が実施された。

リファンピシンを単回静脈内投与した後にクラゾセンタンを静脈内持続投与した時、クラゾセンタンの曝露量は 3~4 倍に増加し、 V_{ss} 及び CL はそれぞれ 1/2.4 倍及び 1/3.9 倍に低下した。この結果は、クラゾセンタンが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるという *in vitro* 試験の結果を裏付けるものであった (モジュール 2.7.2 第 3.1.4.2 項)。

以上のことから、強力な OATP 阻害薬とクラゾセンタンを併用投与する場合の用法・用量は、通常用量の 1/4 (2.5 mg/h) に減量すべきと考えられた (モジュール 2.7.3 第 4.2.3 項)。

AC-054-301 試験の PK/PD 解析の結果、クラゾセンタンがニモジピン経口剤併用時の PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。また、検討されたモデルでは、ニモジピンの経口投与はクラゾセンタンの PK 及び血圧の解析において有意な共変量ではないことが示された (モジュール 2.7.2 第 3.1.4.2 項)。

3.2 PD

3.2.1 ニモジピンとの薬物相互作用

ニモジピンは、aSAH 患者の脳血管攣縮の予防薬として海外で承認されている強力な頭蓋及び末梢血管拡張薬である。ニモジピンは日本では未承認薬であるが、同種・同効薬 (カルシウム拮抗薬) であるニカルジピンが、脳血管攣縮の治療に使用されていることから、本項で記載した。VML 588-1007 試験において、ニモジピンの PD に及ぼすクラゾセンタンの併用効果を評価した結果、臨床的に意味のある効果は認められなかった (モジュール 2.7.2 第 3.2.1 項)。

3.2.2 クラゾセンタンが QTc 間隔に与える影響

ID-054-107 試験において、クラゾセンタンの QT 間隔に及ぼす影響が検討された。 C_{max} 到達時点と最大の QT 延長が認められた時点との間に 1 時間以上の遅延が認められた (ヒステリシス) ことから、血漿中クラゾセンタン濃度と $\Delta\Delta QTcF$ (ベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差) との間には直接的な関係がないことが示された。

そのため、測定時点ごとの解析を行った結果、 $\Delta\Delta QTcF$ の 90%CI の上限が、クラゾセンタン 20 mg/h の静脈内持続投与開始後の 1 時点及びクラゾセンタン 60 mg/h の静脈内持続投与開始後の複数時点において規制当局が関心を持つ規制値レベルである 10 ms を上回り、クラゾセンタンが規制上懸念される QT 延長を引き起こす可能性が示された。一方、 $QTcF > 450$ ms 又は $\Delta QTcF$ (ベースラインからの変化量) > 30 及び ≤ 60 ms の被験者はほとんど認められず、 $QTcF > 480$ ms 又は $\Delta QTcF > 60$ ms の被験者は認められなかった。

健康被験者及び aSAH 被験者を対象としたこれまでの臨床試験において、プラセボと比較した場合、クラゾセンタンの静脈内持続投与により QT 延長を含む心電図異常の頻度が高かった。し

かし、治療下で発現した有害事象では不整脈を示唆するような重篤な心血管系の有害事象が認められなかったことから、このことは臨床的に重要な結果につながるものではないと考えられた（モジュール 2.7.2 第 3.2.2 項）。

3.2.3 血漿中 ET-1 濃度に及ぼすクラゾセタンの影響

血漿中 ET-1 濃度は、健康被験者を対象とした 2 試験（VML 588-1001 試験及び VML 588-1002 試験）及びクラゾセタンを種々の用量で静脈内持続投与した CAD 患者を対象とした 1 試験（VML 588-2R03 試験）において測定された。

VML 588-1001 試験では、血漿中 ET-1 濃度は個体内変動が大きく、個々の被験者で PK/PD パラメータを推定できなかった。ベースライン時の血漿中 ET-1 濃度（E₀）は 6.00～12.69 pg/mL であり、クラゾセタン投与開始後の血漿中 ET-1 濃度は、クラゾセタンの用量に比例して増加することが示唆された。

VML 588-1002 試験では、クラゾセタン 0.05 及び 0.1 mg/kg/h（最大体重に基づき 9 mg/h 未満）を 72 時間静脈内持続投与したが、全被験者の ET-1 濃度は生理学的な正常範囲内（1.33～4 pg/mL）であった。クラゾセタン 0.05 又は 0.1 mg/kg/h では、血漿中 ET-1 濃度に影響せず、投与開始前後で同程度であった。

VML 588-2R03 試験では、血漿中 ET-1 濃度はクラゾセタンの静脈内持続投与中（0.1 又は 0.2 mg/kg/h で 6 時間）に増加したが、プラセボの静脈内持続投与中には増加しなかった（モジュール 2.7.2 第 3.2.3 項）。

3.2.4 クラゾセタンの ET-1 誘発血管収縮に及ぼす影響

VML 588-1003 試験及び VML 588-1005 試験で、ET-1 誘発性血管収縮作用に対するクラゾセタンの減弱効果が検討された。

VML 588-1003 試験では、クラゾセタン（0.05、0.2 及び 0.4 mg/kg/h）の静脈内持続投与時に並行して ET-1 を 2、5 及び 10 pmol/min でそれぞれ 45 分間動脈内投与し、前腕血流量（Forearm blood flow : FBF）を測定して、ET-1 の局所血管収縮作用に及ぼすクラゾセタンの影響を検討した。パート A では、ET-1 の用量に依存して FBF が減少することが確認された。また、クラゾセタン 0.05 mg/kg/h は ET-1 の 2 及び 5 pmol/min 投与時の FBF の減少を減弱したが、ET-1 10 pmol/min 投与時の FBF の減少は減弱できなかった。パート B では、ET-1 による FBF の減少に対するクラゾセタンの用量依存的な影響は認められなかった。

VML 588-1005 試験では、ET-1 誘発性の腎及び全身の血管収縮作用に対するクラゾセタンの作用が検討された。ET-1 投与（150 ng/kg/h、120 分）は、プラセボ群において GFR、推定腎血流量（Estimated Renal Blood Flow : eRBF）、心係数及び 1 回拍出係数（Stroke Index : SI）の減少と関連し、推定腎血管抵抗（Estimated Renal Vascular Resistance : eRVR）、全末梢血管抵抗係数（Total peripheral resistance index : TPRI）、拡張期血圧及び平均血圧の増加と関連した。クラゾセタン（0.05、0.2 及び 0.4 mg/kg/h）は、eRVR、心係数、SI、TPRI、拡張期血圧及び平均血圧に対する ET-1 誘発作用を減弱させたが、GFR 及び eRBF に対しては減弱させなかった。トノメト

リーでは、プラセボ投与では大動脈収縮期血圧のわずかな増加と ET-1 投与による増加、クラゾセンタン投与ではこれらの変化の減弱が示された (モジュール 2.7.2 第 3.2.4 項)。

以上のことから、クラゾセンタンは ET - 1 の血管収縮反応を阻害する可能性があると考えられた。

3.2.5 クラゾセンタンの心・末梢血行動態に及ぼす影響

健康被験者を対象とした 5 つの試験 (VML 588-1001 試験、VML 588-1002 試験、VML 588-1003 試験、VML 588-1005 試験及び VML 588-1007 試験) において、心臓及び末梢の血行動態が検討された。これらの試験では、様々な用量 (3、10、30 及び 60 mg/h、0.015、0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mg/kg/h) でクラゾセンタンが投与され、心臓の血行動態が評価されたが、プラセボと比較して、心臓の血行動態パラメータである SI、心係数、TPRI に臨床的に意味のある影響は認められなかった。また、これらの試験において、クラゾセンタンの投与により収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧のわずかな低下が認められたが、用量には相関せず、臨床的に問題となる変化ではないと考えられた。

CAD 患者を対象とした VML 588-2R03 試験の冠動脈造影では、クラゾセンタン投与時の左室並びに大動脈の収縮期血圧及び拡張期血圧はプラセボ投与時よりも低く、左室-大動脈圧較差に投与群間で差は認められなかった。投与前のデータがなかったことから、これらの所見の解釈は困難であった。クラゾセンタン投与の影響は、測定した心エコーパラメータ (一回拍出量、心拍出量、後壁及び中隔壁肥厚) のいずれにおいても認められなかったが、拡張期血圧及び平均血圧の用量依存的な低下及び脈拍数の用量依存的な増加が認められた。

AC-054-301 試験の PK/PD 解析では、血漿中クラゾセンタン濃度に比例して収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧が低下し、収縮期血圧及び拡張期血圧にわずかな影響が認められた [それぞれ -0.0282 及び -0.0202 mmHg/ (ng/mL)]。クラゾセンタンの 5 mg/h 静脈内持続投与では、血漿中クラゾセンタン濃度は 140 ng/mL であり、予測される収縮期血圧の低下は 4 mmHg 未満であった (モジュール 2.7.2 第 3.2.5 項)。

4. 有効性の概括評価

クラゾセンタンの有効性は、国内外で実施した aSAH 患者を対象とした 7 試験 (AXV-034-2S01 試験、AC-054-201 試験、AC-054-202 試験、AC-054-301 試験、AC-054-302 試験、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験) で評価した。これらの試験の要約はモジュール 2.7.3 第 2 項に示した。

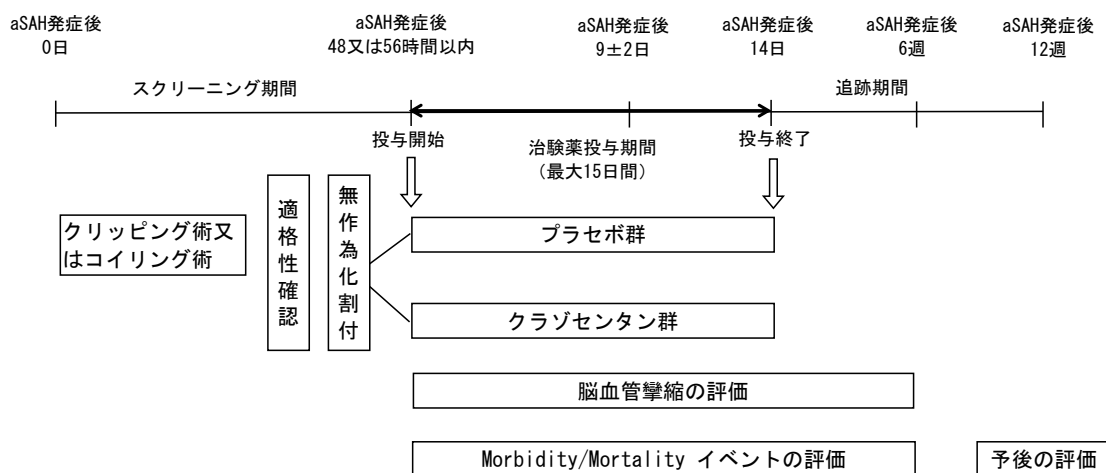
4.1 治験デザインの外観

クラゾセンタンの有効性評価試験 7 試験のうち 5 試験 (AC-054-202 試験、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験、AC-054-301 試験、AC-054-302 試験) に共通する治験デザインの概略を図 1 に示した。

aSAH 発症後、出血に対する適切な処置を実施することが重要であり、その処置としては外科的治療であるクリッピング術又は血管内治療であるコイリング術が実施される。クリッピング術及びコイリング術の選択については、開頭による外科治療と血管内治療のそれぞれの立場から、患者の臨床所見（重症度、年齢、合併症など）、脳動脈瘤の所見（部位、大きさ、形状など）を総合的に判断することが推奨されている[脳卒中治療ガイドライン 2015]。以上のことから、クラゾセタンの臨床試験では、クリッピング術及びコイリング術の両術式を対象として臨床試験を実施した。

aSAH 発症後クリッピング術又はコイリング術を実施した後に適格性確認を行い、aSAH 発症後 48 時間以内又は 56 時間以内に治験薬投与を開始した。脳血管攣縮の発現時期が、aSAH 発症後 15 日間（aSAH 発症日を 0 日として 14 日目まで）と報告されている[Macdonald 2006] ことから、治験薬投与期間は最大 15 日間に設定した。脳血管攣縮の評価は、aSAH 発症後 9 ± 2 日後に実施し、さらに救済療法を実施する場合、DIND、脳血管攣縮を示唆する臨床所見を確認した場合等に治験薬投与開始から aSAH 発症後 6 週までの期間に評価した。Morbidity/Mortality イベント発現は、治験薬の投与開始から aSAH 発症後 6 週まで評価し、予後は aSAH 発症後 12 週に評価した。

図 1. 有効性評価試験 5 試験に共通する治験デザインの概略



AC-054-201 試験では、治験薬投与開始時期及びクリッピング術又はコイリング術の実施時期について、図 1 で示した治験デザインとは一部分異なる方法で実施した。aSAH 発症後 48 時間以内にスクリーニングを行い、発症後 56 時間以内に治験薬投与を開始した。クリッピング術又はコイリング術は aSAH 発症後 68 時間以内に開始し、治験薬投与開始後に施術を開始する場合は治験薬投与開始後 12 時間以内に開始した。

AXV-034-2S01 試験については、aSAH 患者に対して初めて実施した proof of concept 試験であることから、図 1 で示した治験デザインとは異なるデザインで実施した (モジュール 2.7.3 第 1.1 項)。

4.1.1 対象集団

4.1.1.1 くも膜下出血の重症度分類及びCT分類

aSAH患者の治療方針を決定するにあたっては、その重症度の判定が重要である。重症度分類にはいくつかの種類があるが、クラゾセンタンの治験では国際的に活用されている世界脳神経外科学会連合（World Federation of Neurosurgical Surgeons：WFNS）分類を使用した。WFNS分類はグラスゴー・コーマ・スケール（Glasgow Coma Scale：GCS）スコア及び主要な局所神経症状の有無により決定される（モジュール2.7.3表2、表3）。

くも膜下出血のコンピューター断層撮影（Computed Tomography：CT）分類は、国際的に活用されているFisher分類を使用した（モジュール2.7.3表4）。また、血腫の大きさによる分類を行った（モジュール2.7.3表5）。

4.1.1.2 対象集団の主な相違点

対象集団の主な相違点を以下に示した（モジュール2.7.3表6）。

(1) AC-054-202 試験

本試験の対象は、aSAH発症後、クリッピング術による破裂動脈瘤の処置を受けた患者のうち、次のいずれにも該当する患者とした。

- WFNS分類I～IVの患者（WFNS分類Vの患者は臨床症状が悪く予後が悪いため、神経学的評価及び治療効果の検出を妨げる可能性があることから除外）
- 脳血管攣縮発現リスクが高いとされるFisher分類3の患者
- くも膜下の血腫が長軸20mm以上又は両脳半球に広がる患者

(2) AC-054-305 試験及びAC-054-306 試験

本試験の対象は、aSAH発症後、AC-054-305試験ではコイリング術、AC-054-306試験ではクリッピング術による破裂動脈瘤の処置を受けた患者のうち、次のいずれにも該当する患者とした。

- WFNS分類I～IVの患者（WFNS分類Vの患者は臨床症状が悪く予後が悪いため、神経学的評価及び治療効果の検出を妨げる可能性があることから除外）
- 脳血管攣縮発現リスクが高いとされるFisher分類3の患者

本試験では、AC-054-202試験と異なり、血腫の大きさについて規定しなかった。

(3) AXV-034-2S01 試験

本試験の対象は、aSAH発症後、クリッピング術による破裂動脈瘤の処置を受けた患者のうち、Fisher分類3以上及びHunt and Hess分類グレード3又は4の患者とした。

(4) AC-054-201 試験

本試験の対象は、aSAH発症後、クリッピング術又はコイリング術の適用が可能な嚢状動脈瘤が破裂して処置を受けた患者のうち、びまん性又は局在性の厚い血腫を認めた患者とした。

(5) AC-054-301 試験

本試験の対象は、aSAH発症後、クリッピング術による破裂動脈瘤の処置を受けた患者の

うち、以下の患者とした。

- クリッピング術前に評価した WFNS 分類が I~IV で、術後 WFNS 分類が V に悪化しなかった患者
- びまん性の血腫（長軸 ≥ 20 mm 又は両脳半球に広がる）を認めた患者

(6) AC-054-302 試験

本試験の対象は、aSAH 発症後、コイリング術による破裂動脈瘤の処置を受けた患者のうち、以下の患者とした。

- コイリング術前に評価した WFNS 分類が I~IV で、術後 WFNS 分類が V に悪化しなかった患者
- 厚い血腫（短軸 ≥ 4 mm）を認めた患者

4.1.2 治験薬の用法・用量の主な相違点

治験デザインについては、AC-054-202 試験、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験、AC-054-201 試験、AC-054-301 試験及び AC-054-302 試験の 6 試験でほぼ共通した基準を設定したが、治験デザインの相違点を本項では要約した（[モジュール 2.7.3 表 7](#)）。なお、AXV-034-2S01 試験については、aSAH 患者に対して初めて実施した proof of concept 試験であり、治験デザインが他の試験と異なる部分が多いことから、本項では上記 6 試験の評価について記載した。

4.1.2.1 aSAH 発症から治験薬投与開始までの時間

aSAH 発症後から治験薬投与開始までの時間については、aSAH 発症後可能な限り早期から治験薬の投与を開始する必要があると考え、aSAH 発症後の病院への搬送、手術及び検査の実施等を考慮し、AC-054-201 試験、AC-054-301 試験、AC-054-302 試験及び AC-054-202 試験では治験薬の投与を aSAH 発症後 56 時間以内に開始することとした。AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験では、AC-054-202 試験の結果を踏まえ、被験者背景を可能な限り揃える目的で治験薬の投与を aSAH 発症後 48 時間以内に開始することとした。

4.1.2.2 治験薬の投与量

治験薬の投与量は、国内外で実施された臨床試験の結果に基づいて各試験で設定された。

(1) 海外で実施した試験

探索的に実施した AXV-034-2S01 試験においてプラセボ群と比較してクラゾセンタン群（0.2 mg/h/kg）で中等度以上の脳血管攣縮の発現割合が低下した。しかし、クラゾセンタンを mg/kg/h で投与した場合、 C_{ss} は全被験者で一貫した曝露量を示すのではなく、体重の増加に比例して増加した。これは、 V_{ss} （約 15~24 L）が主に細胞外液に限定され、体脂肪には分布しないことと一致していると考えられた。したがって、AC-054-201 試験以降の試験では、クラゾセンタンは mg/kg/h ではなく mg/h で投与された（[モジュール 2.7.2 第 3.1.3.4 項](#)）。

AC-054-201 試験では、AXV-034-2S01 試験結果を参考に、実薬群として 1 mg/h、5 mg/h 及

び15 mg/hの3用量が設定された。クリッピング術後患者を対象とした検証試験であるAC-054-301試験では、AC-054-201試験の結果、クリッピング術後被験者の至適用量とされた5 mg/hが実薬群として設定された。また、コイリング術後患者を対象とした検証試験であるAC-054-302試験では、実薬群の用量として5 mg/hに加えて、AC-054-201試験においてコイリング術後被験者で最大効果が認められた15 mg/hが設定された。

(2) 国内で実施した試験

前述のとおり、AC-054-201試験の結果、クリッピング術後患者における至適用量は5 mg/hと考えられた。また、15 mg/hでは、最大の効果が認められたものの、安全性に対するリスク管理を考慮すべきことが示唆された。そのため、クリッピング術後患者を対象にした日韓共同用量設定試験であるAC-054-202試験では、低用量として5 mg/hを、高用量として10 mg/hを設定した。

クリッピング術後患者を対象にした検証試験であるAC-054-306試験では、AC-054-202試験の結果、至適用量とされた10 mg/hが実薬群として設定された。また、クリッピング術後患者とコイリング術後患者では、術式が異なるのみで疾患背景等に差はないと考えたことから、コイリング術後患者を対象にしたAC-054-305試験においても実薬群の用量として10 mg/hを設定した。

4.1.2.3 治験薬投与期間

治験薬投与期間については、aSAH発症後に脳血管攣縮が好発するとされている時期は、aSAH発症後15日間（aSAH発症日を0日として14日目まで）と報告されており[Macdonald 2006]、脳血管攣縮の発現予防効果を評価するためには、aSAH発症後可能な限り早期から治験薬投与を開始し、脳血管攣縮の好発期間を含む期間に治験薬を投与することが必要であると考え、最大でaSAH発症後15日間と設定した。

4.1.3 対照薬

クラゾセンタンの有効性を感度良く評価するために、脳血管攣縮治療薬を併用禁止とする二重盲検無作為化プラセボ対照試験とした。

4.1.4 有効性評価項目

本項では、AC-054-202試験、AC-054-305試験及びAC-054-306試験における、各種定義及び評価方法を示した。なお、海外試験における定義及び評価方法は、[モジュール 2.7.3 第 1.1.4 項](#)に示したとおりである。

4.1.4.1 脳血管攣縮の定義及び評価方法

(1) AC-054-202 試験

主要評価項目を「aSAH発症後14日目までに発現した中等度又は重度の脳血管攣縮」と

し、クラゾセタンによる中等度以上の脳血管攣縮の発現抑制効果を検討した。脳血管攣縮の重症度は、デジタル・サブトラクション・アンギオグラフィ法（Digital Subtraction Angiography : DSA）により評価され、ベースラインの DSA 画像と比べた動脈内径の減少率が、0～33%を「なし又は軽度」、34～65%を「中等度」、66～100%を「重度」と定義した。また、評価者間のばらつきを回避するため、脳血管攣縮の評価は各治験実施医療機関では行わず、画像中央判定委員会で実施した。

(2) AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験

脳血管攣縮の評価は、Morbidity/Mortality イベント発現割合の評価のために実施した。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（0～33%を「なし又は軽度」、34%以上を「中等度以上」）に基づき、中等度以上の脳血管攣縮を 1 ヶ所以上認めたと定義した。また、評価者間のばらつきを回避するため、脳血管攣縮の評価は各治験実施医療機関では行わず、画像中央判定委員会で実施した。

4.1.4.2 Morbidity/Mortality イベントの定義及び評価方法

(1) Morbidity/Mortality イベントの発現抑制に関する評価項目

1) AC-054-202 試験

探索的有効性評価項目として、以下に示す Morbidity/Mortality イベントを 1 つ以上発現した被験者の割合を評価した。

- 死亡（原因を問わない）
- 脳血管攣縮に■連する新規脳梗塞の発現及び脳梗塞の増悪
- 脳血管攣縮に関連する DIND
- 脳血管攣縮に対する救済療法の開始

2) AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験

主要評価項目として以下に示す Morbidity/Mortality イベントを 1 つ以上発現した被験者の割合を評価した。なお、AC-054-202 試験で Morbidity/Mortality イベントの 1 つとしていた脳血管攣縮に対する救済療法の開始については、20■年■月■日に実施された■相談（■）において、クラゾセタンの主要評価項目は予後に関連する評価項目とする必要があり、救済療法を主要評価項目に入れることにより本薬の有効性が見えにくくなることを懸念していると助言されたことから、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験では主要評価項目の Morbidity/Mortality イベントからの構成要素から除外した。

- 死亡（原因を問わない）
- 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

(2) DIND の定義

神経学的スコアである、修正グラスゴー・コーマ・スケール [modified Glasgow Coma Scale (mGCS)、意識障害状態を評価するスケール] スコア及び簡易米国立衛生研究所脳卒中スケール [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、顔面及び各肢の運動能を評価するスケール] スコアの評価が可能な場合と評価が不可能な場合で、次のように定義し

た。

- 1) 神経学的スコア (mGCS、簡易 NIHSS) 評価が可能な被験者の場合
2 時間以上継続する mGCS スコアの 2 ポイント以上の低下、又は簡易 NIHSS スコアの 2 ポイント以上の上昇を認めたもの。
- 2) 神経学的スコア評価が不可能な被験者の場合
脳血管攣縮を示唆する臨床所見 (例: 傾眠、発熱等) の有無に係らず、実施した DSA 検査で脳血管攣縮を認め、救済療法を開始するもの。
また、上記定義に加え、イベント評価委員会において治験責任医師からの報告を考慮して DIND に該当すると判断された場合についても、DIND として採用された。

(3) 脳血管攣縮に対する救済療法の定義

各試験の脳血管攣縮に対する救済療法の定義を以下に示した (モジュール 2.7.3 第 1.1.4.2 項、表 10)。

1) AC-054-202 試験

下記治療のいずれかの開始又は増量を治験薬との併用可能な救済療法とした。

- 循環血液量増加
- 血液希釈
- 人為的高血圧
- 経皮的血管形成術
- 経皮的血管形成術等に伴う 15 分以内の血管拡張薬の動脈内 (Intraarterial : i.a.) 投与 (ファスジル塩酸塩水和物、オザグレレルナトリウム、パパベリン塩酸塩、抗血小板薬、ベラパミル塩酸塩等)

なお、下記治療のいずれかの開始については、治験薬投与を中止する救済療法とした。

- 血管拡張薬及び抗血小板薬等の静脈内 (Intravenous : i.v.) 投与
- マグネシウムの i.v. 持続投与
- スタチン製剤の投与

2) AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験

下記治療のいずれかの開始又は増量を治験薬との併用可能な救済療法とした。

- 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、又は変更クラゾセンタンの投与により肺合併症のリスクが増加するため、輸液量の増加は可能な限り避ける。
- Hyperdynamic 療法 (ドブタミン塩酸塩の投与開始又は増量)
- 経皮的血管形成術
- ニカルジピン塩酸塩の髄腔内/脳槽内投与
- 15 分以内の血管拡張薬の i.a. 投与 (ファスジル塩酸塩水和物、パパベリン塩酸塩、ミルリノン、オザグレレルナトリウム等)

なお、下記治療の開始については、治験薬投与を中止する救済療法とした。

- 血管拡張薬又は抗血小板薬等の i.v. 投与開始

4.1.4.3 aSAH 発症後 12 週の予後

副次有効性評価項目として aSAH 発症後 12 週の予後を検討する目的で、身体機能に関する予後評価スコアであるグラスゴーアウトカムスケール拡張版 (Glasgow Outcome Scale Extended : GOSE) スコア、身体的障害の評価スコアである修正ランキン・スケール (Modified Rankin Scale : mRS) スコア、認知に関する予後評価スコアである精神状態短時間検査 - 日本版 (Mini-Mental State Examination : MMSE) スコアを評価した (モジュール 2.7.3 第 1.1.4.3 項)。

4.1.5 解析対象集団及び主要評価項目の解析方法

本項では、AC-054-202 試験、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験における、解析対象集団及び主要評価項目の解析方法を示した。なお、海外試験の解析手法はモジュール 2.7.3 第 1.2 項に記載したとおりである。

4.1.5.1 AC-054-202 試験

- (1) 解析対象集団：主要な有効性解析の対象集団は、Per Protocol Set (PPS) を基本とした。
- (2) 主要有効性評価項目の解析：2 つの帰無仮説を設定した。

- H01: クラゾセンタン 5 mg/h 群の脳血管攣縮の発現率は、プラセボ群と差がない。
- H02: クラゾセンタン 10 mg/h 群の脳血管攣縮の発現率は、プラセボ群と差がない。

対立仮説は、クラゾセンタン 5 mg/h 群又はクラゾセンタン 10 mg/h 群のどちらかがプラセボ群と脳血管攣縮の発現率において差があるというものである。

第 1 種過誤：Bonferroni-Holm 法で検定多重性を調整し、試験あたりの第 1 種の過誤を両側 5% と設定した。解析は、Fisher の正確確率検定を用いて行った。

Morbidity/Mortality イベントの用量 - 反応性については、Cochran-Armitage 傾向性検定等によって評価した。

また、All Treated Set (ATS) 及び All Randomized Set において、欠測に対して本試験から得られた最悪値を代入して解析した。

4.1.5.2 AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験

- (1) 解析対象集団：有効性の主たる解析対象集団は、無作為割付された被験者集団のうち、治験薬治療を少なくとも 1 回受けた被験者集団 (Full Analysis Set、FAS) とした。Intention to treat の原則を可能な限り最大限遵守するため、被験者の評価は割付けた治療により行い (実際に投与された治験薬ではない)、得られたデータすべてを含めた。ただし、適格基準を満たしていない症例、あるいは治験薬を 1 回も投与されていない症例について、妥当な理由がある場合は解析対象集団から除外した。
- (2) 主要有効性評価項目の解析

仮説及び統計学的モデル：2 つの主要有効性評価項目について、それぞれ帰無仮説 H01 及び H02 を設定し、階層型閉検定手順を用いて、まず H01 を検定し、H01 が棄却された場

合、H02を検定した。

- H01: 原因を問わない死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及びDINDからなる Morbidity/Mortality の複合イベント発現割合は、クラゾセンタン群とプラセボ群で差がない
- H02: あらゆる理由による Morbidity/Mortality の複合イベント発現割合は、クラゾセンタン群とプラセボ群で差がない

欠測データの取り扱い：主要評価項目である Morbidity/Mortality イベントのうち、死亡及び新規脳梗塞の発現は、欠測を生じさせにくく、DINDも経験的に欠測が発生しにくいと考えられる。したがって、転居に伴う追跡不能など、データに起因しない理由により欠測が発生する Missing Completely At Random を仮定できるため、欠測の補完は行わない事とした。脳血管攣縮から生じた欠測など、因果関係が明確である欠測にかぎり、イベント評価委員会による医学的判断に基づく適切な代替えを検討した。感度分析において、最悪値による単一値補完法などを用いた。投与中止など脱落した場合、その後のデータも可能なかぎり取得して解析に用いた。

4.2 人口統計学的特性及びベースライン特性（モジュール 2.7.3 第 3.1.4 項）

本項では、AC-054-202 試験、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験における、人口統計学的特性及びベースライン特性を示した。

4.2.1 性別

各試験における男女の割合は男性約 30%、女性約 70%であり、試験間で大きな違いは認められなかった。一般的にはくも膜下出血の発現頻度は女性で高いと報告されており[[脳卒中治療ガイドライン 2015](#)]、各試験における男女の割合はこれと矛盾するものではなかった。

4.2.2 年齢

年齢の平均値は各試験で 50 歳～55 歳であり、試験間で大きな違いは認められなかった。

4.2.3 GCS スコア

各試験において、GCS スコアの平均値は 13.0～13.7 であり、試験間で大きな違いは認められなかった。

4.2.4 WFNS 分類

各試験の WFNS 分類は、分類 I 及び II の割合が多く、両分類で全体の約 80%であった。次いで分類 IV が多く、分類 III は最も少なかった。また、試験間で大きな違いは認められなかった。

4.2.5 スクリーニング時の血腫の大きさ

被験者のくも膜下腔の血腫の大きさを中央判定により次のように分類した。

- ・びまん性：長軸 \geq 20 mm 又は両脳半球に広がる
- ・局在性：長軸 $<$ 20 mm
- ・薄い：1 mm \leq 短軸 $<$ 4 mm
- ・厚い：短軸 \geq 4 mm
- ・血液塊なし：短軸 $<$ 1 mm

なお、各試験における血腫の大きさの選択基準の違いについては、[モジュール 2.7.3 第 3.1.1 項表 14](#) に示したとおりである。

血腫の大きさについては、「びまん性で厚い」被験者の割合が最も多く、約 60%であった。次いで「局在性で厚い」被験者の割合が約 30%であった。血腫の大きさの分布について試験間で大きな違いは認められなかった。なお、AC-054-202 試験については、選択基準として、くも膜下の血腫が「長軸 20 mm 以上又は両脳半球に広がる患者」を対象としたことから、「びまん性で厚い」の被験者は、すべての投与群において 90%以上であった。

4.2.6 手術時間

国内又は海外試験を問わず、コイリング術の手術時間は 2~3 時間であったのに対し、クリッピング術は国内試験で 5~6 時間、海外試験で 3~4 時間であり、概して手術時間はクリッピング術に比べコイリング術が長かった。

4.2.7 aSAH 発症から治験薬投与開始までの時間

各試験において治験実施計画書で規定した aSAH 発症から治験薬投与開始までの時間は異なるものの、実際には aSAH 発症後おおよそ 40 時間~48 時間で治験薬の投与が開始されており、各試験間で大きな違いは認められなかった。

4.2.8 破裂動脈瘤の発現部位

各試験において、各群間において、大きな違いは認められなかった。術式ごとに比較すると、クリッピング術は、中大脳動脈、前交通動脈、内頸動脈及び後交通動脈での破裂動脈瘤で選択される場合が多く、コイリング術は、前交通動脈、後交通動脈、脳底動脈及び内頸動脈で選択される場合が多かった（[モジュール 2.7.3 第 3.1.4.8 項](#)）。[第 1.4.1 項](#)で示したように、術式の選択は、患者の臨床所見（重症度、年齢、合併症）と脳動脈瘤の所見（部位、大きさ、形状）を総合的に判断して、治療方針をたてることになる。また、動脈瘤の部位については、中大脳動脈瘤のように比較的脳の表面に近いものではクリッピング術が適しており、脳底動脈先端部のように後頭蓋窩の動脈瘤は、一般的にクリッピング術の難度が高いことからコイリング術が適していると言われている[[林 2013](#)]。今回の結果はその報告ともおおむね一致した。

4.3 クラゾセンタンの有効性

本項では、AC-054-202 試験、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験における、有効性評価項目の結果を示した。なお、海外試験における有効性評価項目の結果は、[モジュール 2.7.3 第 3.2 項](#)に示したとおりである。

4.3.1 中等度以上の脳血管攣縮発現割合（[モジュール 2.7.3 第 3.2.1 項](#)）

aSAH 発症後 14 日までに発現した中等度以上の脳血管攣縮の発現割合を以下に示した。

(1) AC-054-202 試験

中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、プラセボ群 80.0% (44/55 例)、クラゾセンタン 5 mg/h 群 38.5% (20/52 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 35.3% (18/51 例) であり、クラゾセンタンはプラセボ群に比べて中等度以上の脳血管攣縮の発現割合を有意に低下させた（プラセボ群 vs. クラゾセンタン 5 mg/h 群：p<0.0001、プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p<0.0001）。また、クラゾセンタン 5 mg/h 群とクラゾセンタン 10 mg/h 群の中等度以上の脳血管攣縮の発現割合を群間比較した結果、差は認められなかった（クラゾセンタン 5 mg/h 群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.8388）。

(2) AC-054-305 試験

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) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 28.4% (31/109 例) であり、プラセボ群と比較して、クラゾセンタン 10 mg/h 群は中等度以上の脳血管攣縮の発現割合が低下した（プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0012）。

(3) AC-054-306 試験

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) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 24.8% (27/109 例) であり、プラセボ群と比較して、クラゾセンタン 10 mg/h 群は中等度以上の脳血管攣縮の発現割合が低下した（プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p<0.0001）。

以上のように、中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、クラゾセンタン 5 mg/h 群及びクラゾセンタン 10 mg/h 群で低下することが確認された。

4.3.2 Morbidity/Mortality イベントの発現割合（[モジュール 2.7.3 第 3.2.2 項](#)）

aSAH 発症後 6 週までに Morbidity/Mortality イベントを 1 つ以上発現した被験者の割合を以下に示した。

(1) AC-054-202 試験

Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群が 47.3% (26/55 例)、クラゾセンタン 5 mg/h 群が 28.8% (15/52 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 14.3% (7/49 例) であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群において有意に低下した（プラセボ群 vs. クラゾセンタン

10 mg/h 群 : $p=0.0003$)。

(2) AC-054-305 試験

1) Morbidity/Mortality イベントの発現割合

主要評価項目 (1) として設定した、Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群 28.8% (32/111 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 13.6% (14/103 例) であり、プラセボ群に比べクラゾセンタン 10 mg/h 群では Morbidity/Mortality イベントの発現割合は有意に低下した (プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0055$)。クラゾセンタン 10 mg/h 群の相対リスク低下は 0.53 (95% CLs : 0.17, 0.73) であった。

2) あらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合

主要評価項目 (2) として設定した、あらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群 41.4% (46/111 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 33.0% (34/103 例) であった。相対リスク低下は 0.20 であり、あらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合は低下したが、プラセボ群に対して有意差は認められなかった (プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.1871$)。

3) Morbidity/Mortality イベントの発現割合 (救済療法の開始を含む)

Morbidity/Mortality イベントの発現割合では、救済療法の実施について Morbidity/Mortality イベントの項目には含めなかったことから、救済療法の開始を含めた Morbidity/Mortality イベントの発現割合を検討した。結果、救済療法の開始を含む Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群 30.6% (34/111 例) 及びクラゾセンタン 10mg/h 群 16.5% (18/109 例) であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群において低下した (プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0119$)。

以上のように、主要評価項目 (2) で設定した、画像での評価が難しい微小血管の脳血管攣縮によるイベント発現抑制については明確な結果を示すことはできなかったものの、主要評価項目 (1) で設定した、画像での評価が可能な脳血管攣縮に関連した Morbidity/Mortality イベント発現割合は、プラセボ群に比べクラゾセンタン 10 mg/h 群では有意に低下した。

したがって、クラゾセンタン投与により、aSAH 発症後の脳血管攣縮の発現の抑制、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳虚血症状意の発現抑制に対する有効性が示された。

(3) AC-054-306 試験

1) Morbidity/Mortality イベントの発現割合

主要評価項目 (1) として設定した、Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群 39.6% (42/106 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 16.2% (17/105 例) であり、プラセボ群に比べクラゾセンタン 10 mg/h 群では Morbidity/Mortality イベントの発現割合は有意に低下した (プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0001$)。クラゾセンタン 10 mg/h 群の相対リスク低下は 0.59 (95% CLs : 0.33, 0.75] であった。

2) あらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合

主要評価項目 (2) として設定した、Morbidity/Mortality イベントの発現割合について、クラゾセンタン 10 mg/h 群がプラセボ群よりも低いことが検証されたことから、あらゆる

理由による新規脳梗塞、DIND 及び死亡の発現割合を検討した。あらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群 57.5% (61/106 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 45.7% (48/105 例) であった。相対リスク低下は 0.21 であり、プラセボ群に比べクラゾセンタン 10 mg/h 群ではあらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合は低下したが、プラセボ群に対して有意差は認められなかった (プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0880$)。

3) Morbidity/Mortality イベントの発現割合 (救済療法の開始を含む)

Morbidity/Mortality イベントの発現割合では、救済療法の開始について Morbidity/Mortality イベントの項目には含めなかったことから、救済療法の開始を含めた Morbidity/Mortality イベントの発現割合を検討した。結果、救済療法の開始を含めた Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群が 42.3% (47/111 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 16.5% (18/109 例) であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群において低下した (プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p<0.0001$)。

以上のように、主要評価項目 (2) で設定した、画像での評価が難しい微小血管の脳血管攣縮によるイベント発現抑制については明確な結果を示すことはできなかったものの、主要評価項目 (1) で設定した、画像での評価が可能な脳血管攣縮に関連した Morbidity/Mortality イベント発現割合は、プラセボ群に比べクラゾセンタン 10 mg/h 群では有意に低下した。

したがって、クラゾセンタン投与により、aSAH 発症後の脳血管攣縮の発現の抑制、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳虚血症状意の発現抑制に対する有効性が示された。

(4) AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の併合解析

1) Morbidity/Mortality イベントの発現割合

Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群 34.1% (74/217 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 14.9% (31/208 例) であった。相対リスク低下は 0.56 であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群において低下した (プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p<0.0001$)。

2) あらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合

あらゆる理由による Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群 49.3% (107/217 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 39.4% (82/208 例) であった。相対リスク低下は 0.20 であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群において低下した (プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0321$)。

4.3.3 Morbidity/Mortality イベントの構成要素の発現割合 (モジュール 2.7.3 第 3.2.3 項)

4.3.3.1 原因を問わない死亡

各試験における死亡例数は少なく、クラゾセンタン投与による死亡リスクの減少について、一定の傾向を見出すことはできなかった。

4.3.3.2 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新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪又は脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞）

(1) AC-054-202 試験

脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪の発現割合は、プラセボ群が 20.8% (11/53 例)、クラゾセンタン 5 mg/h 群が 3.8% (2/52 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 4.2% (2/48 例) であり、クラゾセンタン群では、プラセボ群と比較して低下した（プラセボ群 vs.クラゾセンタン 5 mg/h 群：p=0.0151、プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0165）。

(2) AC-054-305 試験

脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は、プラセボ群では 21.6% (24/111 例)、クラゾセンタン 10 mg/h 群では 12.4% (13/105 例) であった。相対リスク低下は 0.43 であり、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は低下した（プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0659）。

(3) AC-054-306 試験

脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は、プラセボ群では 33.3% (36/108 例)、クラゾセンタン 10 mg/h 群では 12.3% (13/106 例) であった。相対リスク低下は 0.63 であり、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は低下した（プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0002）。

(4) AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の併合解析

脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は、プラセボ群が 27.4% (60/219 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 12.3% (26/211 例) であった。相対リスク低下は 0.55 であり、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は低下した（プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群：p<0.0001）。

以上のように、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は、クラゾセンタン 10 mg/h 群で低下することが確認された。

4.3.3.3 脳血管攣縮に関連した DIND

(1) AC-054-202 試験

脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は、プラセボ群が 32.7% (18/55 例)、クラゾセンタン 5 mg/h 群が 19.2% (10/52 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 11.8% (6/51 例) であった。クラゾセンタン 10 mg/h 群における脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は、プラセボ群と比較して低下した（P=0.0113）。

(2) AC-054-305 試験

脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は、プラセボ群では 18.0% (20/111 例)、クラゾセンタン 10 mg/h 群では 7.5% (8/107 例) であった。相対リスク低下は 0.59 であり、脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は低下した（プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0183）。

(3) AC-054-306 試験

脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は、プラセボ群では 21.3% (23/108 例)、クラゾセンタン 10 mg/h 群では 8.4% (9/107 例) であった。相対リスク低下は 0.61 であり、脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は低下した (プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0072$)。

(4) AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の併合解析

脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は、プラセボ群では 19.6% (43/219 例)、クラゾセンタン 10 mg/h 群では 7.9% (17/214 例) であった。相対リスク低下は 0.60 であり、脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は低下した (プラセボ群 vs.クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0004$)。

以上のように、脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は、クラゾセンタン 10 mg/h 群で低下することが確認された。

4.3.3.4 脳血管攣縮に対する救済療法の実施

(1) AC-054-202 試験

脳血管攣縮に対する救済療法実施の割合は、プラセボ群が 27.3% (15/55 例)、クラゾセンタン 5 mg/h 群が 13.5% (7/52 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 5.9% (3/51 例) であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、救済療法の実施の割合が低下した ($p=0.0040$)。

(2) AC-054-305 試験 (探索的評価項目)

脳血管攣縮に対する救済療法実施の割合は、プラセボ群が 21.6% (24/111/例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 11.9% (13/109/例) であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、救済療法の実施の割合が低下した ($p=0.0119$)。

(3) AC-054-306 試験 (探索的評価項目)

脳血管攣縮に対する救済療法実施の割合は、プラセボ群が 27.9% (21/111 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 9.2% (10/109 例) であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、救済療法の実施の割合が低下した ($p=0.0003$)。

(4) AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の併合解析 (探索的評価項目)

脳血管攣縮に対する救済療法実施の割合は、プラセボ群が 24.8% (55/222 例) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 10.6% (23/218 例) であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、救済療法の実施の割合が低下した ($p<0.0001$)。

以上のように、脳血管攣縮に対する救済療法の実施の割合は、クラゾセンタンの投与により、低下することが確認された。

4.3.4 aSAH 発症後 12 週の予後 (GOSE、mRS) 及び認知機能 (MMSE) (モジュール 2.7.3

第 3.2.4 項)

4.3.4.1 GOSE

身体機能に関する予後評価スコアである GOSE について、aSAH 発症後 12 週のスコアが不良 [スコア 1 (死亡) からスコア 4 (上位の重度の障害)] であった被験者の割合を検討した。AC-054-202 試験、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験において、不良であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して、クラゾセンタン群で減少する傾向がみられた。

4.3.4.2 mRS

身体的障害の評価スコアである mRS について、aSAH 発症後 12 週のスコアが不良 (≥3) であった被験者の割合を検討した。AC-054-202 試験、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験において、不良であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して、クラゾセンタン群で減少する傾向がみられた。

4.3.4.3 MMSE

認知に関する予後評価スコアである MMSE スコア [スコア 0 (最悪) ~30 (最良)] の、aSAH 発症後 12 週の評価結果を検討した。各試験において、MMSE の平均値について、クラゾセンタンは影響しないことが確認された。

4.3.5 クリッピング術及びコイリング術の比較

国内で実施した有効性比較試験において、クリッピング術については AC-054-202 試験及び AC-054-306 試験において対象患者として設定した。コイリング術については AC-054-305 試験において対象患者として設定した。Morbidity/Mortality イベント発現割合は、各試験において大きな違いは認められなかった。したがって、クリッピング術及びコイリング術のどちらを選択しても、Morbidity/Mortality イベントの発現割合に大きな違いはないと考えられた (モジュール 2.7.3 第 3.3.6 項)。

4.3.6 日本人及び韓国人の比較

AC-054-202 試験は、日本人及び韓国人の aSAH 患者を対象に実施された。日本人と韓国人の有効性 (脳血管攣縮発現割合) について比較した。プラセボ群の中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、日本人 (79.4%) 及び韓国人 (81.0%) でほぼ同程度であった。日本人では、クラゾセンタン 5 mg/h 群 (44.8%) 及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 (25.0%) において、プラセボ群に対して差が認められた (プラセボ群 vs. クラゾセンタン 5 mg/h 群 : $p=0.0081$ 、プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p<0.0001$)。韓国人では、プラセボ群に対してクラゾセンタン 5 mg/h 群 (30.4%) で差が認められた (プラセボ群 vs. クラゾセンタン 5 mg/h 群 : $p=0.0010$) が、クラゾセンタン 10 mg/h 群 (52.6%) では差は認められなかった (プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群 : $p=0.0915$) (モジュール 2.7.3 第 3.3.7 項)。

以上のことから、日本人及び韓国人において脳血管攣縮の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

5. 安全性の概括評価

クラゾセンタンの安全性は、国内で実施した第2相試験1試験（AC-054-202試験）及び第3相試験2試験（AC-054-305試験、AC-054-306試験）、海外で実施した第2相試験2試験（AXV-034-2S01試験及びAC-054-201試験）及び第3相試験2試験（参考資料：AC-054-301試験及びAC-054-302試験）を用いて評価した。

5.1 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関する情報

安全性に関する非臨床試験成績では、反復投与毒性試験において、ラット、イヌ及びミニブタに精細管拡張及び精巣の変性病変、イヌに冠動脈炎及び心筋変性、ミニブタに全身性動脈炎が認められた。これら毒性所見はヒトの曝露量の範囲内で認められた。

また、動物実験（ラット及びウサギ）において、胚毒性及び催奇形性が認められた。

5.2 安全性評価試験の併合解析

AC-054-201試験、AC-054-202試験、AC-054-301試験、AC-054-302試験、AC-054-305試験、AC-054-306試験及びAXV-034-2S01試験の7試験について、安全性の併合解析を実施した。プールした試験の要約を表3に示した。

表 3. プールした試験の要約 (Safety Set)

		placebo	clazosentan				
			1 mg	5 mg	10 mg	15 mg	All dose
		N	N	N	N	N	N
	Japanese	257		35	253		288
	Overall	971	105	1127	277	284	1809
	Non-Japanese(inc. Korean)	714	105	1092	24	284	1521
AC-054-202	Clipping Japanese/Korean	60		60	59		119
AC-054-305	Coiling Japanese	111			109		109
AC-054-306	Clipping Japanese	111			109		109
AC-054-201	Clipping & coiling oversea	96	105	111		97	313
AC-054-301	Clipping oversea	384		763			763
AC-054-302	Coiling oversea	191		193		187	380
AXV-034-2S01	Clipping oversea	18					16

出典：モジュール 2.7.4 表 2

サブグループを表4に示した。日本人の集団をサブグループ1（以下、日本人と表記）、日本人以外の集団をサブグループ2（以下、日本人以外と表記）として設定した。なお、AC-054-202試験には、日本人及び韓国人のデータが含まれているが、サブグループ1には、日本人データのみを含めた。

表4. サブグループ

サブグループ	試験名
1 日本人	AC-054-202 試験（日本人）、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験
2 日本人以外	AC-054-201 試験、AC-054-202 試験（韓国人）、AC-054-301 試験、AC-054-302 試験、AXV-034-2S01 試験

プールしたデータは、プラセボ及びクラゾセンタンの用量別に集計するとともに、クラゾセンタン各用量の合計を示した。なお、AXV-034-2S01試験の症例は体重換算（mg/kg/h）の投与量であったことから、用量別には集計せず、クラゾセンタン投与の合計にのみ集計した。

治療下で発現した有害事象（Treatment Emergent Adverse Events：TEAE）は、治験薬との関連性に係わらず、少なくとも治験薬の最後の服用からさらに5半減期評価することが推奨されることを考慮し、治験薬投与開始から投与終了（中止）1日後までに発現した有害事象と定義した。すべての有害事象は、MedDRA/J version 22.1を用いて表示した。

5.2.1 被験者の内訳

日本人では、プラセボが257例、クラゾセンタン5 mg/hが35例、クラゾセンタン10 mg/hが253例及びクラゾセンタンの合計が288例であった。試験を完了した被験者は、プラセボが86.4%（222/257例）、クラゾセンタン5 mg/hが80.0%（28/35例）、クラゾセンタン10 mg/hが87.7%（222/253例）及びクラゾセンタンの合計が86.8%（250/288例）であった。治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボが13.6%（35/257例）、クラゾセンタン5 mg/hが20.0%（7/35例）、クラゾセンタン10 mg/hが12.3%（31/253例）及びクラゾセンタンの合計が13.2%（38/288例）であった。（[モジュール 2.7.4 第 1.2.1 項](#)）。

5.2.2 曝露状況

日本人での治験薬投与期間の平均値は、プラセボが12.7日、クラゾセンタン5 mg/hが11.7日、クラゾセンタン10 mg/hが12.7日及びクラゾセンタンの合計が12.6日であった（[モジュール 2.7.4 第 1.2.2 項](#)）。

5.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

5.2.3.1 人口統計学的特性（モジュール2.7.4 第1.3.1項）

5.2.3.1.1 性別

日本人では、男性は、プラセボが 34.6% (89/257 例)、クラゾセンタン 5 mg/h が 34.3% (12/35 例)、クラゾセンタン 10 mg/h が 32.4% (82/253 例) 及び合計で 32.6% (94/288 例) であった。女性は、プラセボが 65.4% (168/257 例)、クラゾセンタン 5 mg/h が 65.7% (23/35 例)、クラゾセンタン 10 mg/h が 67.6% (171/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 67.4% (194/288 例) であった。

くも膜下出血の発現頻度は女性に多いと報告されている[日本脳卒中の外科学会 2008] が、クラゾセンタンの結果はこの報告とおおむね一致した。

5.2.3.1.2 年齢

日本人では、年齢の平均値は、プラセボが 58.4 歳、クラゾセンタン 5 mg/h が 60.0 歳、クラゾセンタン 10 mg/h が 56.9 歳及びクラゾセンタンの合計が 57.3 歳であった。

5.2.3.1.3 体重

日本人では、体重の平均値は、プラセボが 60.5 kg、クラゾセンタン 5 mg/h が 56.7 kg、クラゾセンタン 10 mg/h が 58.8 kg 及びクラゾセンタンの合計が 58.5 kg であった。

5.2.3.2 ベースライン特性（モジュール2.7.4 第1.3.2項）

5.2.3.2.1 WFNS 分類

日本人では、プラセボにおけるスクリーニング時の WFNS 分類は、分類 I が 40.5% (104/257 例)、分類 II が 33.5% (86/257 例)、分類 III が 4.7% (12/257 例) 及び分類 IV が 21.4% (55/257 例) であった。クラゾセンタンの合計では、分類 I が 41.0% (118/288 例)、分類 II が 34.0% (98/288 例)、分類 III が 5.2% (15/288 例) 及び分類 IV が 19.8% (57/288 例) であった。

プラセボ及びクラゾセンタン投与の合計で最も多かった分類は I であり、次いで分類 II、分類 IV 及び分類 III の順であった。

5.2.3.2.2 GCS スコア

日本人では、スクリーニング時の GCS スコアの平均値は、プラセボが 13.3、クラゾセンタン 5 mg/h が 13.4 及びクラゾセンタン 10 mg/h が 13.3 及びクラゾセンタンの合計が 13.3 であった。

5.2.3.2.3 aSAH 発症後から治験薬投与開始までの時間

日本人について、AC-054-202 試験では aSAH 発症後 56 時間以内に治験薬投与を開始し、AC-

054-305 試験及び AC-054-306 試験では aSAH 発症後 48 時間以内に治験薬投与を開始する計画であった。平均値はプラセボが 37.5 時間、クラゾセンタン 5 mg/h が 44.1 時間及びクラゾセンタン 10 mg/h が 37.8 時間であった。クラゾセンタン 5 mg/h において、プラセボ群及びクラゾセンタン 10mg/h より平均時間が長かった理由としては、AC-054-202 試験の試験デザイン (aSAH 発症後 56 時間までに治験薬投与開始) が考えられた。

5.2.3.2.4 aSAH に対して実施した術式

日本人では、aSAH に対して実施した術式は、AC-054-202 試験がクリッピング術 (プラセボ、クラゾセンタン 5 mg/h 及びクラゾセンタン 10 mg/h)、AC-054-305 試験がコイリング術 (プラセボ及びクラゾセンタン 10 mg/h)、AC-054-306 試験がクリッピング術 (プラセボ及びクラゾセンタン 10 mg/h) であった。クリッピング術はプラセボが 56.8% (146/257 例)、クラゾセンタン 5 mg/h が 100.0% (35/35 例)、クラゾセンタン 10 mg/h が 56.9% (144/253 例) 及びクラゾセンタンの合計で 62.2% (179/288 例) であった。コイリング術はプラセボが 43.2% (111/257 例)、クラゾセンタン 5 mg/h が 0.0% (0/35 例)、クラゾセンタン 10 mg/h が 43.1% (109/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 37.8% (109/288 例) であった。aSAH に対して実施した術式の違いは、治験デザインに起因した違いであった。

5.2.3.2.5 クリッピング術/コイリング術に要した時間

日本人では、クリッピング術又はコイリング術に要した時間の平均値は、プラセボが 4.0 時間、クラゾセンタン 5 mg/h が 5.0 時間及びクラゾセンタン 10 mg/h が 4.0 時間であった。クラゾセンタン 5 mg/h において、プラセボ群及びクラゾセンタン 10 mg/h より平均時間が長かった理由としては、クラゾセンタン 5 mg/h は AC-054-202 試験にのみ設定された投与量であり、また、同試験はコイリング術よりも時間を要するクリッピング術のみを対象とした試験デザインであったことが考えられた。

5.2.3.2.6 術中合併症

日本人では、術中合併症はプラセボが 10.1% (26/257 例)、クラゾセンタン 5 mg/h が 17.1% (6/35 例)、クラゾセンタン 10 mg/h が 12.3% (31/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 12.8% (37/288 例) であった。発現の多かった事象は、脳挫傷 [プラセボ 3.9% (10/257 例)、クラゾセンタンの合計 3.5% (10/288 例)] 及び頭蓋内出血 [プラセボ 0.8% (2/257 例)、クラゾセンタンの合計 2.4% (7/288 例)] であった。プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった。

5.2.3.2.7 血腫の大きさ

被験者のくも膜下腔の血腫の大きさを中央判定により分類した。各試験における血腫の大きさの選択基準の違いについては、モジュール 2.7.3 第 3.1.1 項 表 14 に示した。

日本人では、「びまん性で厚い (Diffuse thick)」被験者の割合が最も多く、プラセボが 60.3%、クラゾセンタン 5 mg/h が 94.3%、クラゾセンタン 10 mg/h が 53.0%及びクラゾセンタンの合計が 58.0%であった。次いで「びまん性で薄い (Diffuse thin)」、「局在性で薄い (Local thin)」、「局在性で厚い (Local thick)」及び「血液塊なし (No clot)」の順であった。「血液塊なし」、「局在性で薄い」、「局在性で厚い」及び「びまん性で薄い」を併せた集団 (Except Diffuse thick) は、プラセボが 39.7%、クラゾセンタン 5 mg/h が 5.7%。クラゾセンタン 10 mg/h が 46.6%及びクラゾセンタンの合計が 41.7%であった。

クラゾセンタン 5 mg/h において、プラセボ群及びクラゾセンタン 10 mg/h より「びまん性で厚い (Diffuse thick)」被験者が多かった理由としては、AC-054-202 試験の試験デザイン (Fisher 分類 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) が考えられた。

5.2.3.2.8 破裂動脈瘤の発現部位

日本人では、破裂動脈瘤が認められた脳血管部位は、内頸動脈、前交通動脈及び中大脳動脈で多く、前大脳動脈、後交通動脈、椎骨動脈、脳底動脈及び後大脳動脈では少なかった。破裂動脈瘤が認められた脳血管部位に、プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった。

5.2.3.2.9 既往歴

日本人では、プラセボ又はクラゾセンタンの合計で 2%以上に認められた主な既往歴は、高血圧 (プラセボ : 1.9%、クラゾセンタン : 1.7%) 及び頭蓋内動脈瘤 (プラセボ : 1.6%、クラゾセンタン : 1.0%) であった。プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった。

5.2.3.2.10 合併症

日本人では、プラセボ又はクラゾセンタンの合計で 10%以上に認められた合併症は、高血圧 (プラセボ : 60.3%、クラゾセンタンの合計 : 54.5%)、頭痛 (プラセボ : 29.2%、クラゾセンタンの合計 : 31.9%)、貧血 (プラセボ : 11.7%、クラゾセンタンの合計 : 20.5%)、脳梗塞 (プラセボ : 10.5%、クラゾセンタンの合計 : 14.9%)、低カリウム血症 (プラセボ : 15.6%、クラゾセンタンの合計 : 14.2%)、水頭症 (プラセボ : 13.2%、クラゾセンタンの合計 : 12.5%)、低アルブミン血症 (プラセボ : 8.2%、クラゾセンタンの合計 : 12.5%)、便秘 (プラセボ : 8.6%、クラゾセンタンの合計 : 11.1%)、悪心 (プラセボ : 11.3%、クラゾセンタンの合計 : 10.4%) 及び脂質異常症 (プラセボ : 10.9%、クラゾセンタンの合計 : 8.7%) であった。貧血を除いて、プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった。

5.2.3.2.11 前治療薬

日本人では、20%以上の被験者で使用された主な前治療薬は、ニカルジピン塩酸塩 (プラセ

ボ：84.0%、クラゾセタンの合計：79.9%）、ペンタゾシン（プラセボ：26.1%、クラゾセタンの合計：28.8%）、塩酸メトクロプラミド（プラセボ：23.7%、クラゾセタンの合計：25.0%）、ジアゼパム（プラセボ：11.3%、クラゾセタンの合計：14.9%）及びイオパミドール（プラセボ：6.2%、クラゾセタンの合計：12.8%）であった。イオパミドールを除いて、プラセボとクラゾセタンの合計で大きな違いは認められなかった。

5.2.3.2.12 併用薬

全例で何らかの併用薬の投与を受けた。プラセボ又はクラゾセタンの合計で40%以上に使用された併用薬は、アセトアミノフェン（プラセボ：54.9%、クラゾセタンの合計：55.6%）、ロキソプロフェンナトリウム水和物（プラセボ：52.9%、クラゾセタンの合計：45.8%）、塩化ナトリウム（プラセボ：40.9%、クラゾセタンの合計：43.1%）、ジルチアゼム塩酸塩（プラセボ：43.2%、クラゾセタンの合計：40.6%）、ファモチジン（プラセボ：37.0%、クラゾセタンの合計：40.6%）、ランソプラゾール（プラセボ：40.9%、クラゾセタンの合計：39.6%）及びセファゾリンナトリウム水和物（プラセボ：44.7%、クラゾセタンの合計：39.2%）であった。プラセボとクラゾセタンの合計で大きな違いは認められなかった。

5.3 有害事象

5.3.1 有害事象の概要

(1) TEAE

TEAE を発現した被験者の割合は、プラセボが93.8%（241/257例）及びクラゾセタンの合計が93.4%（269/288例）であった。

(2) 重度の TEAE

重度の TEAE の発現割合は、プラセボが18.3%（47/241例）及びクラゾセタンの合計が15.6%（45/288例）であった。

(3) 治療下で発現した副作用

治療下で発現した副作用の発現割合は、プラセボが17.1%（44/257例）及びクラゾセタンの合計が36.1%（104/288例）であり、プラセボと比較してクラゾセタンの方が発現割合は多かった。

(4) 治験薬投与の中止に至った AE

治験薬投与の中止に至った AE の発現割合は、プラセボが10.9%（28/257例）及びクラゾセタンの合計が12.2%（35/288例）であった。

(5) 重篤な TEAE

重篤な TEAE の発現割合は、プラセボが12.1%（31/257例）及びクラゾセタンの合計が11.8%であった。

(6) 死亡

死亡した被験者の割合は、プラセボが1.9%（5/257例）及びクラゾセタンの合計が1.7%であった。

治療下で発現した副作用を除いて、プラセボとクラゾセンタンでは発現割合に大きな違いは認められなかった。

5.3.2 治療下で発現した有害事象

プラセボ又はクラゾセンタンの合計のいずれかで15%以上発現した TEAE は、便秘（プラセボ：32.3%、クラゾセンタンの合計：28.5%）、脳血管収縮（プラセボ：39.3%、クラゾセンタンの合計：15.6%）、遅発性虚血性神経脱落症状（プラセボ：28.4%、クラゾセンタンの合計：19.4%）、低ナトリウム血症（プラセボ：19.1%、クラゾセンタンの合計：21.9%）、発熱（プラセボ：22.6%、クラゾセンタンの合計：17.0%）、頭痛（プラセボ：19.8%、クラゾセンタンの合計：16.3%）、貧血（プラセボ：8.2%、クラゾセンタンの合計：16.3%）及び胸水（プラセボ：4.3%、クラゾセンタンの合計：15.6%）であった。

プラセボと比較してクラゾセンタンの合計で5%以上発現割合が高かった TEAE は、胸水（プラセボ：4.3%、クラゾセンタンの合計：15.6%）、貧血（プラセボ：8.2%、クラゾセンタンの合計：16.3%）、肺水腫（プラセボ：4.3%、クラゾセンタンの合計：11.8%）及び脳浮腫（プラセボ：1.6%、クラゾセンタンの合計：6.6%）であった（[モジュール 2.7.4 第 2.2.1.1 項](#)）。

5.3.3 TEAE の重症度

軽度及び中等度の TEAE の発現割合は、プラセボとクラゾセンタンの合計で発現割合に大きな違いは認められなかった。

重度の TEAE の発現割合は、プラセボが 18.3%及びクラゾセンタンの合計が 15.6%であり、プラセボとクラゾセンタンの合計で発現割合に大きな違いは認められなかった。

プラセボ又はクラゾセンタンの合計のいずれかで3%以上発現した重度の TEAE は、脳血管収縮（プラセボ：10.1%、クラゾセンタンの合計：3.8%）、遅発性虚血性神経脱落症状（プラセボ：8.2%、クラゾセンタンの合計：3.8%）、脳梗塞（プラセボ：2.7%、クラゾセンタンの合計：4.2%）及び脳浮腫（プラセボ：1.6%、クラゾセンタンの合計：3.1%）であった（[モジュール 2.7.4 第 2.2.1.2 項](#)）。

5.3.4 治療下で発現した副作用

治療下で発現した副作用の発現割合は、プラセボが 17.1%及びクラゾセンタンの合計で 36.1%であり、クラゾセンタンの合計で多かった。これは、クラゾセンタンの合計において、体液貯留に関連する副作用（胸水、肺水腫等）の発現割合が多かったことに起因していると考えられた。

プラセボと比較してクラゾセンタンの合計で3%以上多く発現した副作用は、胸水（プラセボ：1.9%、クラゾセンタンの合計：11.5%）、肺水腫（プラセボ：2.3%、クラゾセンタンの合計：10.1%）及び鼻閉（プラセボ：0.0%、クラゾセンタンの合計：3.5%）であった（[モジュール 2.7.4 第 2.2.1.3 項](#)）。

5.3.5 aSAH 発症後 12 週までの死亡

aSAH 発症後 12 週までの死亡は、プラセボが 1.9% (5/257 例) クラゾセンタン 5 mg/h が 2.9% (1/35 例)、クラゾセンタン 10 mg/h が 1.6% (4/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 1.7% (5/288 例) であった。また、プラセボとクラゾセンタンの合計で、aSAH 発症後 12 週までの死亡及び死亡の原因となった事象について大きな違いはなく、すべて治験薬との因果関係は否定された (モジュール 2.7.4 第 2.2.2 項)。

5.3.6 重篤な有害事象

治療下で発現した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボが 12.1% (31/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 11.8% (34/288 例) であった。

プラセボ又はクラゾセンタンの合計で 3%以上発現した重篤な有害事象は、脳梗塞 (プラセボ : 2.3%、クラゾセンタンの合計 : 3.1%) 及び脳血管収縮 (プラセボ : 3.1%、クラゾセンタンの合計 : 0.7%) であった。

また、重篤な副作用の発現割合は、プラセボが 0.8% (2/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 2.4% (7/288 例) であった。プラセボで発現した重篤な副作用は、脳浮腫及び脳血管収縮が各 1 例、クラゾセンタンの合計で発現した重篤な副作用は、脳浮腫 2 例、心不全、硬膜外血腫、頭蓋内出血、肺炎及び肺水腫が各 1 例であった (モジュール 2.7.4 第 2.2.3 項)。

5.3.7 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は、プラセボが 10.9% (28/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 12.2% (35/288 例) であった。

治験薬投与中止に至った事象のうち、プラセボ又はクラゾセンタンの合計で 1%以上発現した事象は、脳血管収縮 (プラセボ : 6.6%、クラゾセンタンの合計 : 4.2%)、脳梗塞 (プラセボ : 1.6%、クラゾセンタンの合計 : 1.7%)、胸水 (プラセボ : 0.0%、クラゾセンタンの合計 : 1.7%)、肺水腫 (プラセボ : 0.0%、クラゾセンタンの合計 : 1.7%)、脳浮腫 (プラセボ : 0.8%、クラゾセンタンの合計 : 1.4%)、遅発性虚血性神経脱落症状 (プラセボ : 3.1%、クラゾセンタンの合計 : 1.4%) 及びくも膜下出血 (プラセボ : 1.2%、クラゾセンタンの合計 : 0.0%) であった (モジュール 2.7.4 第 2.2.4 項)。

5.3.8 注目すべき有害事象

非臨床試験成績 (毒性試験) 及び第 2 相試験として実施した AC-054-201 試験の結果に基づき、クラゾセンタンの注目すべき有害事象として、肺合併症、低血圧、貧血、脳出血、頻脈性不整脈、脳浮腫、体液貯留、肝障害及び角膜障害を設定した。日本人及び日本人以外の aSAH 発症後 6 週までに発現した注目すべき有害事象を以下に要約した (モジュール 2.7.4 第 2.2.5 項)。

5.3.8.1 肺合併症に関連する有害事象

肺合併症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが16.7% (43/257例) 及びクラゾセンタンの合計が31.9% (92/288例) であり、プラセボと比較してクラゾセンタンの合計の発現割合は多かった。

発現割合の多かった事象は、胸水（プラセボ：4.3%、クラゾセンタンの合計：15.6%）及び肺水腫（プラセボ：4.3%、クラゾセンタンの合計：12.2%）であった。肺炎はプラセボが4.7%及びクラゾセンタンの合計が4.2%であり、大きな違いは認められなかった。

5.3.8.2 低血圧に関連する有害事象

低血圧に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが0.4% (1/257例) 及びクラゾセンタンの合計が3.8% (11/288例) であった。

5.3.8.3 貧血に関連する有害事象

貧血に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが10.5% (27/257例) 及びクラゾセンタンの合計が17.0% (49/288例) であり、プラセボ投与と比較してクラゾセンタンの合計で発現割合が多かった。

5.3.8.4 脳出血に関連する有害事象

脳出血に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが6.6% (17/257例) 及びクラゾセンタンの合計が3.5% (10/288例) であった。発現割合の多かった有害事象は脳出血（プラセボ：1.2%、クラゾセンタンの合計：0.7%）くも膜下出血（プラセボ：1.9%、クラゾセンタンの合計：0.3%）及び硬膜下血腫（プラセボ：1.6%、クラゾセンタンの合計：0.3%）であった。

5.3.8.5 頻脈性不整脈に関連する有害事象

頻脈性不整脈に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが4.3% (11/257例) 及びクラゾセンタンの合計が3.8% (11/288例) であり、大きな違いは認められなかった。発現割合の多かった有害事象は心房細動であり、プラセボが2.3%及びクラゾセンタンの合計が2.4%であった。トルサード・ド・ポアント及び心室細動はプラセボのみに認められ（いずれの事象も0.4%）、クラゾセンタンでは認められなかった。

5.3.8.6 脳浮腫に関連する有害事象

脳浮腫に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが17.9% (46/257例) 及びクラゾセンタンの合計が16.0% (46/288例) であった。発現割合の多かった有害事象は、水頭症（プラセボ：14.4%、クラゾセンタンの合計：8.7%）及び脳浮腫（プラセボ：2.3%、クラゾセンタンの合計：7.3%）であった。

5.3.8.7 体液貯留に関連する有害事象

体液貯留に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが14.0% (36/257例) 及びクラゾセンタンの合計が36.8% (106/288例) であり、プラセボと比較してクラゾセンタンの合計の発現割合が多かった。発現割合が多かった有害事象は、胸水 (プラセボ：4.3%、クラゾセンタンの合計：15.6%) 及び肺水腫 (プラセボ：4.3%、クラゾセンタンの合計：12.2%) であった。

5.3.8.8 肝障害に関連する有害事象

肝障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが37.0% (95/257例) 及びクラゾセンタンの合計が38.9% (112/288例) であり、大きな違いは認められなかった。低アルブミン血症 (プラセボ：11.3%、クラゾセンタンの合計：14.6%)、肝機能異常 (プラセボ：6.6%、クラゾセンタンの合計：8.7%)、肝酵素上昇 (プラセボ：5.8%、クラゾセンタンの合計：4.2%) 及び肝機能検査値上昇 (プラセボ：7.0%、クラゾセンタンの合計：3.8%) であった。

5.3.8.9 角膜障害に関連する有害事象

角膜障害に関連する有害事象は認められなかった。

5.3.9 部分集団の有害事象

5.3.9.1 内因性要因

内因性要因として性別、年齢、体重、WFNS分類、血腫の大きさについて、TEAEを検討した (モジュール2.7.4第5.1項)。

(1) 性別

女性と男性のTEAEについて、クラゾセンタンの合計の発現割合に違いが認められた事象は、低ナトリウム血症 (女性：17.5%、男性：30.9%)、便秘 (女性：31.4%、男性：22.3%)、頭痛 (女性：13.9%、男性：21.3%)、遅発性虚血性神経脱落症状 (女性：21.1%、男性：16.0%)、貧血 (女性：18.0%、男性：10.6%)、胸水 (女性：17.5%、男性：11.7%)、脳血管収縮 (女性：18.0%、男性：10.6%)、肝機能検査異常 (女性：1.5%、男性：8.5%) 及び脳梗塞 (女性：14.4%、男性：7.4%) であった。その他のTEAEについて、女性と男性で顕著な違いは認められなかった。

(2) 年齢

65歳未満及び65歳以上のTEAEについて、クラゾセンタンの合計の発現割合に違いが認められた事象は、遅発性虚血性神経脱落症状 (65歳未満：12.2%、65歳以上：34.8%) であった。貧血 (65歳未満：13.8%、65歳以上：21.7%)、発熱 (65歳未満：15.3%、65歳以上：20.7%)、脳梗塞 (65歳未満：9.2%、65歳以上：18.5%)、肺水腫 (65歳未満：8.7%、65歳以上：18.5%)、脳浮腫 (65歳未満：4.6%、65歳以上：10.9%)、水頭症 (65歳未満：2.6%、65歳以上：8.7%) 及び心房細動 (65歳未満：0.5%、65歳以上：6.5%) についても、

顕著な違いはないものの、65歳以上で発現割合が多かった。その他のTEAEについて、65歳未満と65歳以上で大きな違いは認められなかった。

(3) 体重

貧血の発現割合は、50 kg 未満がプラセボ 15.9%及びクラゾセンタンの合計が 21.5%、50 kg 以上 60 kg 未満がプラセボ 9.8%及びクラゾセンタンの合計が 15.1%、60 kg 以上 70 kg 未満がプラセボ 4.4%及びクラゾセンタンの合計が 17.1%、及び 70 kg 以上がプラセボ 3.8%及びクラゾセンタンの合計が 10.6%であった。プラセボ及びクラゾセンタンの合計ともに 50 kg 未満で貧血の発現割合が多く、体重増加とともに減少した。

その他のTEAEについて、体重によって顕著な違いは認められなかった。

(4) WFNS 分類

WFNS 分類 I 及び II の集団と WFNS 分類 III、IV 及び V の集団において、違いが認められたTEAEは、遅発性虚血性神経脱落症状（WFNS 分類 I 及び II の集団：プラセボ 20.0%、クラゾセンタンの合計 14.8%、WFNS 分類 III、IV 及び V：プラセボ 52.2%、クラゾセンタンの合計 33.3%）、脳血管収縮（WFNS 分類 I 及び II の集団：プラセボ 34.7%、クラゾセンタンの合計 12.0%、WFNS 分類 III、IV 及び V：プラセボ 52.2%、クラゾセンタンの合計 26.4%）であった。脳梗塞（WFNS 分類 I 及び II の集団：プラセボ 12.1%、クラゾセンタンの合計 10.6%、WFNS 分類 III、IV 及び V：プラセボ 19.4%、クラゾセンタンの合計 16.7%）及び肺水腫（WFNS 分類 I 及び II の集団：プラセボ 2.1%、クラゾセンタンの合計 10.6%、WFNS 分類 III、IV 及び V：プラセボ 10.4%、クラゾセンタンの合計 15.3%）については、顕著ではないものの、WFNS 分類 III、IV 及び V の集団において、発現割合が多かった。また、いずれの集団においても、遅発性虚血性神経脱落症状、脳血管収縮、脳梗塞のTEAEはクラゾセンタンの合計でプラセボよりも発現割合は少なく、肺水腫のTEAEはクラゾセンタンの合計でプラセボよりも発現割合は多かった。

その他のTEAEについて、WFNS 分類間で顕著な違いは認められなかった。

(5) 血腫の大きさ

血腫の大きさにより、違いが認められたTEAEを以下に示した。いずれの事象も血腫の大きさがびまん性で厚くなるに従い、発現割合が増加する傾向が認められた。

• 脳梗塞

- プラセボ：No Clot 12.5%、Local thin 10.0%、Local thick 15.8%、Diffuse thin 11.1%及び Diffuse thick 15.5%
- クラゾセンタンの合計：No Clot 0.0%、Local thin 9.7%、Local thick 4.8%、Diffuse thin 14.0%及び Diffuse thick 13.8%

• 遅発性虚血性神経脱落症状

- プラセボ：No Clot 12.5%、Local thin 10.0%、Local thick 31.6%、Diffuse thin 17.8%及び Diffuse thick 35.5%
- クラゾセンタンの合計：No Clot 0.0%、Local thin 9.7%、Local thick 9.5%、Diffuse thin 12.3%及び Diffuse thick 26.3%

• 脳血管収縮

- プラセボ：No Clot 12.5%、Local thin 23.3%、Local thick 36.8%、Diffuse thin 28.9%及び

Diffuse thick 47.1%

- クラゾセンタンの合計：No Clot 0.0%、Local thin 6.5%、Local thick 0.0%、Diffuse thin 10.5%、及び Diffuse thick 22.2%

- 頭痛

- プラセボ：No Clot 12.5%、Local thin 16.7%、Local thick 5.3%、Diffuse thin 22.2%及び Diffuse thick 21.9%
- クラゾセンタンの合計：No Clot 0.0%、Local thin 9.7%、Local thick 19.0%、Diffuse thin 19.3%、及び Diffuse thick 17.4%

- 肺水腫

- プラセボ：No Clot 0.0%、Local thin 3.3%、Local thick 10.5%、Diffuse thin 2.2%及び Diffuse thick 4.5%
- クラゾセンタンの合計：No Clot 0.0%、Local thin 0.0%、Local thick 9.5%、Diffuse thin 8.8%、及び Diffuse thick 16.2%

その他の TEAE について、血腫の大きさ間で顕著な違いは認められなかった。

5.3.9.1.1 腎機能

AC-054-103 試験では、重度の腎機能障害被験者と健康被験者（それぞれ、Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 及び $> 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）を対象として、PK 及び安全性を検討した。なお、PK の結果は第 3.1.4.3 項に示した。

安全性は、重度腎機能障害患者 9 例中 3 例に有害事象が発現したが、健康被験者 8 例には発現しなかった。重度腎機能障害患者 3 例に発現した有害事象は頭痛で、その程度は軽度から中等度であり、治験責任医師はこれらの頭痛は治験薬投与の関連ありと判断したが、後遺症を伴うことなく回復した（モジュール 2.7.4 第 5.1.6 項）。

5.3.9.1.2 肝機能

AC-054-104 試験では、軽度（A 群）、中等度（B 群）及び重度肝機能障害患者（C 群）（Child-Pugh 分類に基づく 8 例/群）を対象に、PK 及び安全性を検討した。なお、PK の結果は第 3.1.4.4 項に示した。

安全性は、被験者 16 例に合計 32 件の有害事象が発現し、そのうち 17 件は治験薬との因果関係ありと判断された。治療下で発現した有害事象の発現割合は、A 群が 62.5%（5/8 例）、B 群が 50.0%（4/8 例）、C 群が 50.0%（4/8 例）、及び D 群（健康被験者群）が 37.5%（3/8 例）であった。最も多く発現した有害事象は頭痛であった。報告された事象はすべて軽度又は中等度であり、後遺症を伴うことなく回復した。本治験では死亡例はなかったが、重度肝機能障害群の被験者 1 例で重篤な有害事象（肝性脳症）を発現した。この重篤な有害事象は後遺症なく治験終了後 5 日目（Day 8）に回復し、当該被験者は計画どおりに治験を完了した（モジュール 2.7.4 第 5.1.7 項）。

5.3.9.2 外因性要因

外因性要因として aSAH に対する術式（クリッピング術及びコイリング術）を検討した。

日本人では、クリッピング術及びコイリング術を実施した被験者間で、TEAE の発現割合に顕著な違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 5.2 項）。

5.4 臨床検査値

5.4.1 ベースラインから治験薬投与終了時までの変化量

5.4.1.1 血液学的検査

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、プラセボが -2.6 ± 13.8 、クラゾセンタンの合計が -10.3 ± 13.4 であり、プラセボと比較してクラゾセンタンの合計で減少した。

血小板数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）はプラセボが 164.3 ± 100.1 、クラゾセンタンの合計が 118.6 ± 94.4 であり、プラセボと比較してクラゾセンタンの合計で減少した。

赤血球数及び白血球数のベースラインからの変化量は、プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.4 第 3.1 項）。

5.4.1.2 生化学的検査

アラニンアミノトランスフェラーゼ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、プラセボが 4.0 ± 35.8 及びクラゾセンタンの合計が 11.9 ± 32.4 であり、プラセボと比較して、クラゾセンタンの合計での増加量が多かった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ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、プラセボが 16.1 ± 34.7 及びクラゾセンタンの合計が 22.1 ± 37.4 であり、プラセボと比較して、クラゾセンタンの合計での増加量が多かった。

総タンパク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、プラセボが 1.4 ± 7.4 及びクラゾセンタンの合計が -2.3 ± 7.2 であり、プラセボと比較して、クラゾセンタンの合計での減少の変化量が多かった。

その他の生化学的検査項目のベースラインからの変化量については、顕著な変化は認められなかった（モジュール 2.7.4 第 3.2 項）。

5.4.2 治療下で発現した顕著な臨床検査値異常

日本人における治療下で発現した顕著な臨床検査値異常を以下に示した。

ヘモグロビン低値の発現割合は、プラセボでは LL (< 100 g/L) が 38.3% (98/256 例)、LLL (< 80 g/L) が 2.0% (5/256 例) 及びクラゾセンタンの合計では LL が 59.7% (172/288 例)、LLL が 7.3% (21/288 例) であり、プラセボと比較してクラゾセンタンの合計では、多く認められた。一方、ヘモグロビン高値の発現割合は、プラセボでは HHH (> Upper limit of normal range + 40)

が、10.2% (26/256 例) 及びクラゾセタンの合計が 5.2% (15/288 例) であった。

血中アルブミン低値の発現割合は、プラセボでは LL (< 30 g/L) が 52.0% (133/256 例) 及びクラゾセタンでは LL が 71.5% (206/288 例) であった。プラセボと比較してクラゾセタンの合計では、血中アルブミン低値の発現割合が多く認められた。

カルシウム低値の発現割合は、プラセボでは LL (< 2.0 mmol/L) が 32.0% (82/256 例) 及びクラゾセタンの合計では、LL が 58.5% (168/287 例) であった。プラセボと比較してクラゾセタンの合計では、カルシウム低値の発現割合が多く認められた。

血中カリウム低値の発現割合は、プラセボでは LL (< 3.2 mmol/L) が 17.6% (45/256 例)、LLL (< 3.0 mmol/L) が 12.9% (33/256 例) 及びクラゾセタンの合計では LL が 26.4% (76/288 例)、LLL が 18.1% (52/288 例) であった。プラセボと比較してクラゾセタンの合計では、血中カリウム低値の発現割合が多く認められた。

血中ナトリウム低値の発現割合は、プラセボでは LLL (< 130 mmol/L) が 7.0% (18/256 例) 及びクラゾセタンの合計では LLL が 14.9% (43/288 例) であった。プラセボと比較してクラゾセタンの合計では、ナトリウム低値の発現割合が多く認められた。

その他の項目では、プラセボと比較してクラゾセタンの合計で大きな違いは認められなかった (モジュール 2.7.4 第 3.3 項)。

5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.5.1 バイタルサイン

5.5.1.1 ベースラインから治験薬投与終了時までの変化量

収縮期血圧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、プラセボが 7.4 ± 26.6 及びクラゾセタンの合計が -8.8 ± 24.9 であった。プラセボでは増加したものの、クラゾセタンの合計では減少した。

拡張期血圧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、プラセボが 8.7 ± 15.8 及びクラゾセタンの合計が -2.1 ± 16.4 であった。プラセボでは増加したものの、クラゾセタンの合計では減少した。

脈拍数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、プラセボが 2.8 ± 18.1 及びクラゾセタンの合計が 8.8 ± 16.7 であった。プラセボと比較してクラゾセタンの合計で脈拍数の増加量が大きかった (モジュール 2.7.4 第 4.1.1 項)。

5.5.1.2 治療下で発現した顕著なバイタルサインの異常

日本人における治療下で発現した顕著なバイタルサイン (血圧、心拍数及び体重) の異常を以下に示した (モジュール 2.7.4 第 4.1.2 項)。

収縮期血圧 (mmHg) の顕著な異常は、治験薬投与開始後に < 90、140–180 及び > 180 のそれぞれのカテゴリであった被験者数で評価した。

拡張期血圧 (mmHg) の顕著な異常は、治験薬投与開始後に < 60、90–120 及び > 120 のそれ

ぞれのカテゴリーであった被験者数で評価した。

脈拍数 (beats/min) の顕著な異常は、治験薬投与開始後に <45、45 - < 50 及び > 120 のそれぞれのカテゴリーであった被験者数で評価した。

(1) 収縮期血圧

< 90 は、プラセボが 8.2% (21/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 21.2% (61/288 例) であった。140-180 は、プラセボが 97.3% (250/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 91.3% (263/288 例) であった。> 180 は、プラセボが 41.6% (107/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 21.5% (62/288 例) であった。

プラセボと比較して、クラゾセンタンの合計では、収縮期血圧低値を示す被験者の割合が多かった。一方、クラゾセンタンの合計と比較して、プラセボでは収縮期血圧高値を示す被験者の割合が多かった。

(2) 拡張期血圧

< 60 は、プラセボが 62.3% (160/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 83.3% (240/288 例) であった。90-120 は、プラセボが 84.0% (216/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 64.6% (186/240 例) であった。> 120 は、プラセボが 11.3% (29/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 5.6% (16/288 例) であった。

プラセボと比較して、クラゾセンタンの合計では、拡張期血圧低値を示す被験者の割合が多かった。一方、クラゾセンタンの合計と比較して、プラセボでは拡張期血圧高値を示す被験者の割合が多かった。

(3) 脈拍数

45 - < 50 は、プラセボが 20.6% (53/257 例) 及びクラゾセンタンの合計が 11.1% (32/288 例) であり、プラセボはクラゾセンタンの合計と比較して脈拍数低値を示す被験者の割合が多く認められた。

5.5.2 心電図検査

5.5.2.1 ベースラインから治験薬投与終了時までの変化

心拍数のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量については、プラセボが 2.1 ± 18.1 (beats/min)、クラゾセンタンの合計が 9.2 ± 14.5 であった。プラセボと比較してクラゾセンタンの合計で心拍数の増加量が大きかった。その他の項目については、プラセボ及びクラゾセンタンの合計ともに顕著な変化は認められなかった (モジュール 2.7.4 第 4.2.1 項)。

5.5.3 12 誘導心電図パラメータの顕著な異常

日本人の治療下で発現した顕著な 12 誘導心電図の異常を以下に示した (モジュール 2.7.4 第 4.2.2 項)。

心拍数 (beats/min) の顕著な異常は、治験薬投与開始後に < 45、45 - < 50 及び > 100 のそれぞれのカテゴリーであった被験者数で評価した。

PR 間隔 (msec) の顕著な異常は、治験薬投与開始後に < 120、201 - 220 及び > 220 のそれぞれ

れのカテゴリーであった被験者数で評価した。

QRS 期間 (msec) の顕著な異常は、治験薬投与開始後に >100 のそれぞれのカテゴリーであった被験者数で評価した。

QTc 間隔 (msec) の顕著な異常は、治験薬投与開始後に <340、>450-480、>480-500 及び >500 のそれぞれのカテゴリーであった被験者数で評価した。

(1) QTcB

>450-480 は、プラセボが 24.1% (61/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 31.5% (90/286 例) であった。

>480-500 は、プラセボが 5.1% (13/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 9.1% (26/286 例) であった。

>500 は、プラセボが 3.2% (8/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 4.5% (13/286 例) であった。

プラセボとクラゾセンタンの合計で QTcB の顕著な異常の発現割合に大きな違いはないものの、クラゾセンタンの合計で異常の発現割合が多い傾向が認められた。

(2) QTcF

>450-480 は、プラセボが 14.2% (36/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 17.5% (50/286 例) であった。

>480-500 は、プラセボが 2.8% (7/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 1.7% (5/286 例) であった。

>500 は、プラセボが 2.0% (5/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 3.1% (9/286 例) であった。

プラセボとクラゾセンタンの合計で QTcF の顕著な異常の発現割合に大きな違いはないものの、クラゾセンタンの合計で異常の発現割合が多い傾向が認められた。

心拍数は、45 - <50 においてプラセボが 6.0% (12/218 例) 及びクラゾセンタンの合計が 0.5% (1/216 例) であり、プラセボの方が異常の発現割合が多く認められた。

PR 間隔及び QRS 期間については、プラセボとクラゾセンタンの合計で顕著な異常の発現割合に大きな違いは認められなかった。

5.5.3.1 治療下で発現した顕著な 12 誘導心電図異常

QTc の異常な延長は、ベースラインからの変化量がそれぞれ >30 msec 及び >60 msec であった被験者数で評価した (モジュール 2.7.4 第 4.2.3 項)。

(1) QTcB

>30 msec の発現割合は、プラセボが 20.9% (53/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 29.4% (84/286 例) であった。>60 msec の発現割合は、プラセボが 5.9% (15/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 10.1% (29/286 例) であった。

(2) QTcF

>30 msec の発現割合は、プラセボが 20.2% (51/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が

22.7% (65/286 例) であった。> 60 msec の発現割合は、プラセボが 4.7% (12/253 例) 及びクラゾセンタンの合計が 7.0% (20/286 例) であった。

5.6 依存性及び薬物乱用の可能性

クラゾセンタンの臨床試験では、依存性等の薬物乱用を検討項目とする試験は実施していない。また、薬物乱用に関連する有害事象も発現していない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

クラゾセンタンの臨床試験では、離脱症状及び反跳現象を検討項目とする試験は実施していない。クラゾセンタンの薬理作用及び非臨床試験成績から考えて、離脱症状及び反跳現象が発現する可能性は低いと考えられた。また、クラゾセンタンの臨床試験において、離脱症状及び反跳現象に関する有害事象は発現していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

クラゾセンタンの臨床試験では、運転能及び機械操作能への影響に関する試験は実施していない。また、クラゾセンタンの薬理作用及び非臨床試験成績から考えて、運転能及び機械操作能に影響を及ぼす有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

5.9 過量投与

AC-054-202 試験：2 例で過量投与が認められ、1 例はプラセボ群（韓国人）、1 例はクラゾセンタン 10 mg/h 群（日本人）であった。クラゾセンタン 10 mg/h 群の患者では、MRI 実施後、静脈内持続投与を付け替える際に輸液ポンプを間違え、治験薬を約 3 時間、投与速度が 110 mL/h（規定：17 mL/h）で投与された。この被験者は治験薬投与開始日に脳梗塞（重篤な有害事象、重度）を、治験薬投与開始から 9 日目に心不全（重篤な有害事象、重度）を発症した。治験薬投与開始から 9 日目に治験薬投与は中止され、心不全は治験薬投与開始から 16 日目に回復した。脳梗塞については治験薬との因果関係は否定されたが、心不全については治験薬投与との時間的な関連を考慮し、因果関係ありと判断された（モジュール 2.7.4 第 5.5 項）。

クラゾセンタンの過量投与に関する十分な臨床データは得られていないが、用法・用量と考えている 10 mg/h を超える用量での投与実績を以下に示した（モジュール 2.7.4 第 5.5 項）。

(1) aSAH 患者を対象とした試験

- AC-054-201 試験：15 mg/h が 96 例に投与された。
- AC-054-302 試験：15 mg/h が 188 例に投与された。

(2) 臨床薬理試験

- AC-054-101 試験：日本人及び白人の健康被験者に対して、クラゾセンタン 1 mg/h を 4 時間、5 mg/h を 4 時間、15 mg/h を 4 時間の順に静脈内持続投与した（日本人 12 例、白人

12例)。

- VML588-1001 試験：健康被験者に対してクラゾセンタン 30 mg/h を 3 時間 (6 例)、クラゾセンタン 30 mg/h を 12 時間 (6 例)、クラゾセンタン 60 mg/h を 3 時間 (6 例)、60 mg/h を 6 時間 (6 例) 静脈内持続投与した。
- ID-054-106 試験：健康被験者 14 例に対してクラゾセンタン 15 mg/h を 3 時間静脈内持続投与した。
- ID-054-107 試験：健康被験者 36 例に対してクラゾセンタン 20 mg/h を消失相半減期 3 時間投与後、続けてクラゾセンタン 60 mg/h を 3 時間静脈内持続投与した。

上記のように、aSAH 患者ではクラゾセンタン 15 mg/h、健康な被験者ではクラゾセンタン 60 mg/h を 6 時間まで静脈内持続投与された経験がある。過量投与された際の最初の兆候は、頭痛、悪心及び嘔吐と考えられた。また、過量投与された場合は、静脈内持続投与を中止し、必要に応じて標準的な処置を講じる必要があると考えられた。

5.10 精液及び精巣への影響

健康被験者を対象とした試験において、精液への影響を検討した。結果、クラゾセンタン投与により、精液が質的に重大な障害を受けることはなく、射精液量、精子濃度、総精子数、及び前進運動精子率に明らかな変化は認めなかった。健康被験者では精液の質に大きな低下を認めなかったが、精子の形態にわずかな変化を与える可能性が示唆された (モジュール 2.7.4 第 5.4.3 項)。

aSAH 患者を対象とした試験において、プロトコル改訂の実施後に登録された 86 例の男性被験者のうち、9 例 (プラセボ群 4 例、クラゾセンタン 5 mg/h 群 3 例、クラゾセンタン 15 mg/h 群 2 例の計 9 例) が精巣の安全性評価に参加した。aSAH 発症後 10 週及び 12 週に、精子濃度、精子の形態及び生殖ホルモンレベルを評価した。生殖ホルモンの測定結果は、すべての被験者において正常範囲内であった。なお、クラゾセンタン 5 mg/h 群の 1 例の被験者では、2 回の visit において精液量が非常に少なく、クラゾセンタン 10 mg/h 群の 1 例の被験者では、第 10 週と第 12 週の両方で精子数が少なく、臨床的に意味があると考えられたが形態に変化は認められなかった。なお、各被験者のベースライン値がないため、治験薬投与後の結果と比較することはできなかった。(モジュール 2.7.4 第 5.4.3 項)。

5.11 市販後の使用経験

クラゾセンタンは、現時点では国内外で市販されていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

aSAHは、死亡率が高い深刻な疾患である。致死率は過去30年間に低下しているが、いまだに最大で26%の患者は死亡し、55%の患者は自立して生活できる機能を回復するが、19%の患者は介助を必要とする[Macdonald 2017]。しかし、初期の臨床状態が良好な患者でも永続的な神経的障害を発症する可能性があり、脳血管攣縮と脳梗塞の発現及び予後不良との間に関連性が認められる[Crowley 2011]。詳細は、第1.3項に記載した。

6.1.2 現行の治療

脳血管攣縮の現在の治療法には、ファスジル塩酸塩水和物及びオザグレルナトリウムの静脈内投与、全身循環改善療法、Hyperdynamic療法などがあるが、それぞれの治療法は有効性が限定的であることや安全性上の課題がある。また、適応症として、Morbidity/Mortality イベント発現の抑制を有する薬剤は国内外で存在しない。詳細は、第1.4項に記載した。

6.2 ベネフィット

(1) 中等度以上の脳血管攣縮の発現抑制

中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、クラゾセンタン 5 mg/h 以上において低下することが確認された (第 4.3.1 項)。

(2) Morbidity/Mortality イベントの発現抑制

Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、クラゾセンタン 10 mg/h において低下することが確認された (第 4.3.2 項)。

• Morbidity/Mortality イベント構成要素のイベント発現割合 (第 4.3.3 項)

– 原因を問わない死亡

原因を問わない死亡については、発現例数が少なく一定の傾向を見出すことはできなかった。

– 脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合 (第 4.3.3.2 項)

脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は、クラゾセンタン 10 mg/h 群で低下することが確認された。

– 脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合 (第 4.3.3.3 項)

脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は、クラゾセンタン 10 mg/h 群で低下することが確認された。

(3) 実診療下における本剤の位置付け及び本剤投与による評価

aSAH 患者は急性期の治療を受けた後、リハビリテーション期に移行する。aSAH 患者は急性期においてコイリング術又はクリッピング術を受け、ICU で治療を継続した後、入院下で早期のリハビリテーションを行う。その後、リハビリテーション期に移行し、引き続き入

院下で回復期のリハビリテーションを行う。急性期における平均的なICUへの入院期間は7日であり(MDV社のデータベースによる)、厚生労働省の2017年度の患者調査によると、SAH患者における急性期及びリハビリテーション期の平均入院期間はそれぞれ51日[厚労省2017]及び334日[厚労省2017]であった。

クラゾセンタンの効能・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」であることから、Morbidity/Mortality イベント発現が抑制できた患者においては、リハビリテーションが不要になることが想定された。また、急性期に関してもICU入院期間の短縮、並びに一般病棟入院期間の短縮が想定された。

クラゾセンタンは、初めてMorbidity/Mortality イベント発現割合を低下させる作用が確認できた薬剤であることから、ガイドラインにおいて、高い推奨グレードに位置付けられる可能性があり、医療の質の向上に貢献すると考えられる。

また、次のような特徴を有する薬剤であることから、臨床使用が容易であると考えられた。

(4) 人口統計学特性及びベースライン特性に依存しない

クラゾセンタンの有効性及び安全性の結果は、人口統計学的特性及びベースライン特性により、大きな違いは認められなかった。したがって、クラゾセンタンは、人口統計学的特性及びベースライン特性に依存せずに、同じ投与量で投与が可能である薬剤と考えられた。

(5) 静脈内投与製剤であり、血漿中濃度の維持管理がしやすい

静脈内投与製剤であることから、aSAHという疾患の特性上利便性の高い薬剤である。また、血漿中クラゾセンタン濃度は、静脈内持続投与開始後3時間以内に定常状態に達した。静脈内持続投与を終了した後2相性の消失を示し、分布相の半減期は約5~7分、消失相の半減期は0.7~2.6時間であった。(第3.1.2項)。

したがって、クラゾセンタンは投与開始早期に有効性を示す血漿中濃度に到達し、投与終了後速やかに消失する薬剤であると考えられた。

(6) 代謝における薬物間相互作用の可能性が低い

クラゾセンタンは、*in vitro* 試験におけるCYPアイソザイムに対してほとんど阻害活性を示さないこと(第3.1.3項)、及び臨床薬理試験において血漿中ではほとんど代謝を受けず未変化体として存在している(第3.1.3項)。

したがって、クラゾセンタンはCYPを介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

(7) 腎機能が低下している患者に対して用量調節の必要がない

高齢者は一般的に腎機能が低下するが、クラゾセンタンのCLに対する年齢の影響は軽微であった(第3.1.4.7項)。また、重度腎機能低下患者に対しても用量調節の必要はないと考えられた(第3.1.4.3項)。

したがって、クラゾセンタンは腎機能が低下している患者に対して、用量調節の必要がなく使用しやすい薬剤であると考えられた。

6.3 リスク

6.3.1 重要な特定されたリスク

6.3.1.1 肺合併症／体液貯留

国内の第2相試験及び第3相試験において肺合併症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボと比較してクラゾセンタンの合計で多かった(第5.3.8.1項)。また、体液貯留は、他のERAの有害事象として多く報告されており、クラゾセンタンで認められた肺合併症の多くは体液貯留によるものであった。以上のことから、肺合併症及び体液貯留は重要な特定されたリスクであると考えられた。

肺合併症及び体液貯留発現の予防には体液管理が重要と考えられ、添付文書(案)の重要な基本的注意に「本剤投与中は体液量の調節に留意すること。肺合併症の初期症状を十分に観察し、肺水腫によるうっ血性心不全のリスクがある患者では特に注意すること。適切な体液コントロールを実施しても重篤な肺合併症(肺水腫等)が改善しない場合は、本剤の投与を中止すること。」を記載した。

6.3.1.2 低血圧／血圧低下

クラゾセンタンはERAであり、全身の血管拡張作用を有する。国内の第2相及び第3相臨床試験での顕著な血圧低値(収縮期血圧90 mmHg未満又は拡張期血圧60 mmHg未満)を示した被験者の割合が、本剤投与群で多く報告された(第5.5.1.2項)。また、低血圧及び血圧低下は、他のERAにおいて有害事象として報告されている。以上のことから、低血圧／血圧低下は重要な特定されたリスクであると考えられた。

血圧管理に関して、添付文書(案)の重要な基本的注意に「本剤投与に際しては、血圧が適切にコントロールされている状況下で投与を開始し、投与中は血圧を十分にモニタリングすること。投与中に血圧が低下し、最高用量の昇圧剤を投与しても血圧がコントロールできない場合は、本剤の投与を中止すること。」と記載した。

6.3.1.3 貧血／ヘモグロビン減少

国内の第2相試験及び第3相試験において貧血に関連する有害事象の発現割合は、プラセボと比較してクラゾセンタンの合計で多く認められた(第5.3.8.3項)。また、他のERAでも既知の有害事象であることから、貧血及びヘモグロビン減少は重要な特定されたリスクであると考えられた。

ヘモグロビン減少に関して、添付文書(案)の重要な基本的注意に「本剤の投与開始前、及び必要に応じて本剤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。」と記載した。

6.3.1.4 肝機能異常

国内の第2相試験及び第3相試験において肝障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった（第5.3.8.8項）。治療下で発現した肝機能異常関連の副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ：1.9%、クラゾセンタンの合計：2.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ：1.2%、クラゾセンタンの合計：2.1%）、肝機能異常（プラセボ：1.9%、クラゾセンタンの合計：2.1%）、及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（プラセボ：0.8%、クラゾセンタンの合計：1.7%）であった（モジュール2.7.4第2.2.1.3項）。

しかし、海外で実施された第2相試験及び第3相試験のTEAEにおいて、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ：2.9%、クラゾセンタンの合計：3.7%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ：2.0%、クラゾセンタンの合計：3.7%）の発現割合が、クラゾセンタンの合計でわずかに多かった（モジュール2.7.4 Appendix 22）。また、他のERAにおいて有害事象として肝機能障害が報告されている。

以上のことから肝機能異常は重要な特定されたリスクと考えられた。添付文書（案）の副作用の項には「肝機能異常（ALT、AST及び γ -GTP増加を含む）」を記載した。

6.3.1.5 催奇形性

動物実験（ラット及びウサギ）において、エンドセリン受容体拮抗作用に基づく胚毒性及び催奇形性が認められた（モジュール2.7.4第5.4.1項）。さらに、他のERAにおいても動物実験で催奇形性が報告されていることから、催奇形性は重要な特定されたリスクと考え、妊婦又は妊娠している可能性のある患者は禁忌とした。

6.3.2 重要な潜在的リスク

6.3.2.1 頻脈性不整脈

国内の第2相試験及び第3相試験において頻脈性不整脈に関連する有害事象の発現割合は、プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった（第5.3.8.5項）。

海外で健康成人35例にクラゾセンタンを20mg/時で3時間静脈内持続投与した後、続いてクラゾセンタンを60mg/時で3時間静脈内持続投与し、QT間隔に及ぼす影響を検討した（TQT試験）。結果、QTcFのベースラインからの変化量に対するプラセボ投与時との差の90%信頼区間の上限は20mg/時及び60mg/時で10msを超えた（第3.2.2項）。

以上のことから、頻脈性不整脈は重要な潜在的リスクと考えられ、添付文書（案）の重要な基本的注意に「本剤の投与開始前及び投与中に心電図を測定することが望ましい。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。」と記載した。

6.3.3 脳浮腫又は頭蓋内圧上昇のある患者への使用

国内の第2相試験及び第3相試験において脳浮腫に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ

とクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった（第5.3.8.6項）。しかし、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、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すべきと考えられた。また、広範な脳浮腫が認められた場合は、患者の状態が悪化する可能性があることから、本剤の投与を中止するべきと考えられた。

6.3.4 授乳婦

クラゾセンタンの乳汁移行の検討は、非臨床試験及び臨床試験ともに国内外で実施していない。したがって、本剤がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。授乳中の子供へのリスクを排除することはできないことから、本剤投与中及び本剤投与後1ヵ月以内は授乳を避けることが望ましいと考えられた。

6.3.5 肝機能障害患者における使用

軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者への投与については、臨床薬理試験においてクラゾセンタンのPKに対する影響を検討した（第3.1.4.4項）。

(1) 軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス A）

肝機能障害の重症度が高くなるにつれてクラゾセンタンの曝露量が増大したが、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、健康被験者と比較して軽度肝機能障害被験者では約1.41倍であった（定常状態の血漿中濃度は約1.35倍であった）。この曝露量の増加は臨床的に重要ではないと考えられ、これらの被験者に対する用量調節は必要ないと考えられた。

(2) 中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）

肝機能障害の重症度が高くなるにつれてクラゾセンタンの曝露量が増大し、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、健康被験者と比較して中等度肝機能障害被験者では2.37倍であった（定常状態の血漿中濃度は約2.10倍であった）。中等度肝機能障害を有する被験者における曝露量増加は臨床的に重要と考えられたことから、中等度の肝機能障害を有する患者の投与量は、臨床推奨用量の半量（5 mg/h）に減量するべきと考えられた。

(3) 重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス C）

肝機能障害の重症度が高くなるにつれてクラゾセンタンの曝露量が増大し、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、健康被験者と比較して重度肝機能障害被験者では3.79倍であった（定常状態の血漿中濃度は約3.20倍であった）。重度肝機能障害を有する被験者における曝露量増加は臨床的に重要と考えられたこと、及び安全性の観点から重度の肝機能障害を有する患者については、クラゾセンタン投与は禁忌にするべきと考えられた。

6.3.6 OATP 阻害薬との併用

健康男性を対象に、クラゾセンタンとOATP阻害薬であるリファンピシンを併用し、OATP1B1及びOATP1B3阻害作用を評価する臨床試験を実施した（第3.1.5.2項）。結果、生理食塩水を静脈内投与した後にクラゾセンタンを投与した場合に比べ、リファンピシンを単回静脈内投与した後にクラゾセンタンを静脈内投与した時のクラゾセンタンの曝露量は3~4倍に増加した。

以上のことから、クラゾセンタンを強力な OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬と併用投与する場合の投与量は、臨床推奨用量の 1/4 (2.5 mg/h) に減量するべきと考えられた。

6.3.7 ファスジル塩酸塩水和物との併用

クラゾセンタンとファスジル塩酸塩水和物の i.v.投与の併用に関するデータは限られているが、両薬剤ともに、血管拡張作用を有する薬剤であり、併用された場合、血圧低下が増強される可能性がある。

以上のことから、ファスジル塩酸塩水和物と併用する場合は、血圧をモニタリングするなど注意すべきと考えられた。

6.3.8 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者及び WFNS 分類 V の患者への使用

aSAH 発症後に脳梗塞が広範囲に及ぶ患者及び WFNS 分類 V の患者を対象に、クラゾセンタン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。そのため、これらの患者に対する使用経験がなく、患者選択において注意するべきと考えたため、効能・効果に関連する注意において、これらの患者を対象にクラゾセンタン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の注意喚起を行った。

6.3.9 高齢者への使用

高齢者については、添付文書（案）の特定の背景を有する患者に関する注意において、「くも膜下出血術後患者を対象とした国内臨床試験において、65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比較して、肺水腫の発現割合が高く、その上昇の度合いはプラセボ群と本剤群で同程度であった。」との注意喚起を行った。

6.3.10 18 歳未満の aSAH 患者への使用

18 歳未満の aSAH 患者を対象としたクラゾセンタンの臨床試験は実施していない。

6.4 ベネフィット・リスク評価

クラゾセンタンは、aSAH 発症後にクリッピング術又はコイリング術後の患者に使用される薬剤である。クラゾセンタン投与により、脳血管攣縮の発現を抑制するとともに、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳虚血症状の発症を抑制する薬剤として、aSAH 患者の予後を改善する可能性のある薬剤になると考えられる。また、CYP 代謝に対する阻害作用が少ないことから、臨床上問題となる薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

一方、肺合併症／体液貯留、低血圧／血圧低下、貧血／ヘモグロビン減少及び肝機能異常の発現が懸念される。しかし、クラゾセンタン投与によるこれらのリスクは、臨床現場で注意深く血圧管理、輸液管理、ヘモグロビン測定及び肝機能検査を実施することで、軽減することが可能で

ある。海外の TQT 試験により、QT 延長の可能性が示唆されたが、日本人 aSAH 患者を対象とした臨床試験では、プラセボ投与後とクラゾセンタン投与後では頻脈性不整脈に関連する有害事象の発現割合は同程度であり、通常の臨床用量では明らかな影響は認められなかった。

以上のことから、クラゾセンタンのベネフィットはリスクを上回り、aSAH の新規の有用な薬剤になると考えられた。

6.5 補遺

本申請には該当しない。

参考文献

- [Barker 1996] Barker FG II, Ogilby CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage : a metaanalysis. J Neurosurg 1996; 84:405-14.
- [Cosentino 1994] Cosentino F, Katusić ZS. Does endothelin-1 play a role in the pathogenesis of cerebral vasospasm? Stroke. 1994;25(4):904-8.
- [Crowley 2011] Crowley RW, Medel R, Dumont AS. Angiographic Vasospasm Is Strongly Correlated With Cerebral Infarction After Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 2011; 42: 919-23.
- [Daou 2019] Daou BJ, Koduri A, Thompson BG. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. CNS Neurosci Ther. 2019;25:1096-1112.
- [de Oliveira 2007] de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2007;30: 22-30.
- [Enomoto 2010] Enomoto Y, Yoshimura S, Yamada K, et al. Convulsion during intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Neurol Med Chir (Tokyo) 2010; 50: 7-12.
- [Etminan 2019] Etminan N, Chang HS, Hackenberg K. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population, A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019;76(5): 588-597.
- [Haley 1993] Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage : J Neurosurg 1993; 78 : 537-47.
- [Macdonald 2006] Macdonald RL. Management of cerebral vasospasm. Neurosurg Rev. 2006; 29(3):179-93.
- [Macdonald 2017] Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2017; 389:656-66.
- [Minami 2003] Minami H, Kuwamura K, Tanaka K, et al. Complication in intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. 脳卒中の外科 (増刊号) 2003; 31: 95-9.
- [Numaguchi 1997] Numaguchi Y, Zoarski GH, Clouston JE. Repeat intra-arterial papaverine for recurrent cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. Neuroradiology 1997; 39: 751-59.
- [Seifert 1995] Seifert V, Loffler BM, Zimmermann M, et al. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic

- neurological deficits, and volume of hematoma. *J Neurosurg* 1995; 82: 55-62.
- [Shibuya 1992] Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, et al. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage. Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 1992; 76: 571-7.
- [Tippler 1994] Tippler B, Herbst C, Simmet T. Evidence for the formation of endothelin by lysed red blood cells from endogenous precursor. *Eur J Pharmacol* 1994; 271: 131-9.
- [Tseng 2005] Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; 36: 1627-32.
- [Yanagisawa 1988] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332(6163):411-5.
- [Westermaier 2010] Westermaier T, Stetter C, Vince GH. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1284-90.
- [井川 2015] 井川房夫、日高敏和、黒川泰玄、米澤 潮、小林祥泰. 本邦の脳動脈瘤治療の現状. *脳卒中の外科*. 2015;43:262-266.
- [小野 2005] 小野健一郎、城谷寿樹 和田考次郎 塩酸フェスジル動注効果の持続時間. *No Shinkei Geka* 2005; 33(2): 133-40.
- [厚労省 2017] 平成 29 年 (2017) 患者調査 平成 29 年患者調査閲覧 閲覧第 74 表 (その 6) 退院患者平均在院日数 (療養病床) (平成 29 年)
- [厚労省 2017] 平成 29 年 (2017) 患者調査 平成 29 年患者調査閲覧 閲覧第 74 表 (その 9) 退院患者平均在院日数 (一般病床)
- [厚労省 2018] 平成 30 年 (2018) 人口動態統計 (確定数) の概況 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対)
- [日本脳卒中の外科学会 2008] EBM に基づくクモ膜下出血診療ガイドライン. 日本脳卒中の外科学会 2008.
- [脳卒中治療ガイドライン 2015] 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015[追補 2019 対応].
- [林 2013] 林健太郎、永田泉 クリッピング術とコイル塞栓術の使い分け. *Clinical Neuroscience* 2013; 31(4): 459-60.
- [菱川 2011] 菱川朋人、伊達勲 脳血管攣縮に対する薬物療法. *No Shinkei Geka* 2017; 45(3): 265-70.
- [医薬品等安全性情報 No.151] 医薬品等安全性情報 No.151、平成 10 年 12 月厚生省医薬安全局発 [オザグレルナトリウム医薬品インタビューフォーム] 2019 年 7 月 (改訂第 6 版)