

## 再審査報告書

平成 22 年 2 月 4 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名	エリル点滴静注液 30mg
有効成分	塩酸ファスジル水和物
申請者	旭化成ファーマ株式会社
承認の効能効果	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
承認の用法・用量	通常、成人には、塩酸ファスジルとして 1 回 30mg を 50～100mL 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。
承認年月日 承認事項 一部変更年月日	1. 平成 7 年 6 月 30 日（旧販売名「エリル注」の承認） 2. 平成 9 年 2 月 21 日：用法・用量を「1 回 30mg を適量の電解質液または糖液で希釈し、1 日 2～3 回、30 分かけて」から「1 回 30mg を 50～100mL 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」へ変更
再審査期間	1. 6 年間 2. 1 の残余期間（平成 9 年 2 月 21 日から平成 13 年 6 月 29 日まで）
備考	「エリル注」は、原体取り扱いの改善のため申請された「エリル注 S」の承認（平成 11 年 3 月 15 日）に伴い、平成 11 年 4 月 23 日付で承認整理された。 「エリル注 S」は、平成 19 年 3 月 22 日付で、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、「エリル点滴静注液 30mg」に変更された。 エリル水和物（原薬）は、新薬事法施行に伴う製剤の承認書記載整備により、平成 20 年 9 月 29 日付で承認整理された。

## 調査の概要

## 1. 市販後調査全般について

「エリル注」の使用成績調査は、未知の副作用、副作用の発生状況、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因及び低血圧・頭蓋内出血に関する副作用についての問題点等を把握することを目的として、平成 7 年 9 月から平成 11 年 3 月まで実施され、国内 381 施設から、安全性解析対象症例として 4,241 例、有効性解析対象症例として 3,531 例が収集された。症例の選択には連続調査方式（登録方式）が用いられた。また、「エリル注」の特別調査として、新医薬品第二調査会の指示により、肝臓・腎臓機能低下患者における薬物動態試験が、承認前の平成 6 年 3 月から開始され、本試験実施中の平成 7 年 6 月に承認された後も、引き続き製造販売後の特別調査として継続実施された。

「エリル注 S」の使用成績調査は実施されず、「エリル注」と「エリル注 S」の安全性・有効性の関連性を確認する目的で、「エリル注 S」の特別調査が、平成 11 年 10 月から平成 12 年 9 月まで実施された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

## 2. 使用成績調査について

## 1) 安全性

安全性については、使用成績調査で収集された 4,241 例全例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 12.6%（534/4,241 例）であり、「エリル注 S」の特別調査（使用実態調査）における副作用発現率 13.4%（89/662 例）との間に有意差は認めら

れなかった。「エリル注」の使用成績調査及び「エリル注 S」の特別調査（使用実態調査）を合わせた副作用発現率 12.7%（623/4,903 例）は、「エリル注」の承認時までの試験における発現率 5.6%（37/666 例）に比し、有意に高かった。使用成績調査及び特別調査で収集された器官別大分類別における主な副作用は、肝臓・胆管系副作用 8.2%（401 例：GPT 上昇 340 件、GOT 上昇 323 件、肝機能障害 25 件等）、代謝・栄養障害 3.9%（192 例：ALP 上昇 161 件、LDH 上昇 73 件等）、血管（心臓外）障害 1.9%（91 例：脳出血 28 件、硬膜外血腫 18 件、頭蓋内出血 13 件、出血性脳梗塞 11 件、くも膜下出血 9 件等）、赤血球障害 0.7%（34 例：貧血 32 件等）、血小板・出血凝血障害 0.6%（31 例：血小板減少（症）29 件等）、泌尿器系障害 0.6%（30 例：BUN 上昇 16 件、血中クレアチニン上昇及び多尿各 9 件等）、心・血管障害（一般）0.5%（22 例：低血圧 20 件等）、皮膚・皮膚付属器障害 0.4%（21 例：発疹 18 件等）、上記以外で発現件数の多かった副作用は発熱 10 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢、意識障害度（術前）、**Hunt&Kosnik** 分類（術前）、**FisherCT** 分類（術前）、投与前重症度、1 日平均投与量、使用期間、併用薬剤の有無及び種類、並びに合併症の有無及び種類について、使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて解析された。その結果、重症度、肝機能障害の合併の有無、使用期間、並びに循環器用薬、抗生物質及び中枢神経系用薬の併用の有無で副作用発現率に有意差が認められた。使用期間では、1～7 日間の副作用発現率が 23.3%（84/360 例）と、8～14 日（11.9%（452/3,809 例））、15～21 日（12.0%（84/702 例））及び 22～45 日（9.4%（3/32 例））に比較して高かったのは、投与期間が短い症例は副作用発現により本剤が中止された症例の占める割合が多かったためと考えられた。肝機能障害合併「有」の患者の副作用発現率は 19.0%（95/501 例）と、「無」の患者の 12.1%（523/4,325 例）に比べて高かったが、肝機能障害患者で多く発現した症状は肝臓・胆管系障害であり、合併症による検査値の異常変動が副作用と指摘された可能性が考えられた。重症度、並びに循環器用薬、抗生物質及び中枢神経系用薬の併用の有無で副作用発現率に有意差が認められたのは、くも膜下出血の重症例及び上記併用薬が使用された症例は、くも膜下出血が重症、あるいは合併症を有す等患者状態が悪かったことが要因と考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、使用成績調査及び特別調査（使用実態調査）における副作用発現率が承認時までの状況より高かった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。製造販売後においては、本剤との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動についても副作用の集計に含めているが、承認時までの試験においては、副作用の集計に含めずに別集計とした。製造販売後の副作用につき、臨床検査値異常変動のみが発現した症例を除くと、副作用発現率は 5.6%（277/4,903 例）であり、承認時までの 5.6%（37/666 例）と差はなかった。製造販売後における臨床検査値異常変動の発現症例率は、8.4%（413/4,903 例）であり、承認時までの 5.1%（34/666 例）と比べて有意に高く、製造販売後においては、特に、GOT 上昇、GPT 上昇等の肝臓・胆管系の臨床検査項目の異常変動発現症例率が 7.0%（341/4,903 例）と高値であった。しかし、臨床検査値異常変動発現症例では、製造販売後、承認時までの両者ともに、肝臓・胆管系の臨床検査項目の異常変動症例が最も多くを占め、次いで、ALP、LDH 等の代謝・栄養系の臨床検査項目の異常変動が多く認められる等、異常変動を示す検査項目の分布そのものに大きな違いはなかった。一方、製造販売後において肝機能障害を合併していた症例率 10.4%（501/4,826 例：肝機能障害合併の有無が不明の 77 例を除く）は、承認時までの症例率 1.8%（12/666 例）と比べて高く、肝機能障害患者で多く発現した症状は肝臓・胆管系障害であり、合併症による検査値の異常変動を副作用と指摘された可能性も考えられたことから、製造販売後において肝機能障害を合併していた症例率が高かったことが、肝臓・胆管系の臨床検査項目の異常変動発現症例率が高値を示したこと及び全体の臨床検査値異常変動の発現症例率が承認時まで比べて有意に高かったことの原因であると考えられる。

機構は、以下のように考える。副作用と指摘された検査値の異常変動が、合併症の増悪に起因するものであると断定することは困難である。しかしながら、重篤な副作用として再審査期間中に厚生省（現厚生労働省）に報告された GOT 上昇、GPT 上昇等の肝臓・胆管系の臨床検査項目の異常変動が発現した症例の転帰は、すべてが軽快又は回復であったこと、添付文書の「使用上の注意」において、肝機能障害のある患者は慎重投与とされていること、「使用上の注意」の副作用の項に「AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH の上昇等の肝機能異常」と記載され、注意喚

起されていること等より、使用成績調査及び特別調査（使用実態調査）における副作用発現率が承認時までの状況より高かったことが大きな問題となる可能性は低いと判断した。

## 2) 有効性

有効性については、使用成績調査の安全性解析対象症例 4,241 例のうち、判定不能症例 648 例、手術前投与症例 42 例、手術未実施症例 25 例、適応外投与経路症例（動注・持続点滴）7 例、適応外使用症例（くも膜下出血疑い）1 例の計 710 例（重複有り）を除外した 3,531 例、及び特別調査（使用実態調査）の安全性解析対象症例 662 例のうち、判定不能症例 76 例、適応外投与経路症例（動注）8 例、手術前投与症例及び手術未実施症例各 4 例の計 92 例（重複有り）を除外した 570 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、患者の重症度を勘案し、その臨床経過より見て、「脳血管攣縮とこれに伴う脳虚血状態」に対する本剤の有効性（症候性脳血管攣縮の有無、5 段階評価における CT 所見における LD（low density）の程度、神経脱落症状の発生を予防あるいは軽減し得たか）について、発症後 1 ヶ月の時点で担当医により「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価された。使用成績調査において有効と判定された症例の割合（以下、「有効率」という。）は 86.0%（3,037/3,531 例）、特別調査（使用実態調査）における有効率は 88.1%（502/570 例）であり、両製剤の有効性に差は認められなかった。使用成績調査及び特別調査（使用実態調査）を合わせると、有効率は 86.3%（3,539/4,101 例）であり、承認時までの試験において「著効、有効、やや有効、無効、悪化、判定不能」のうち、有効以上と判定された症例の割合 72.7%（441/607 例）より下回ることはなかった。なお、くも膜下出血の他覚的臨床症状として、症候性脳血管攣縮の発現、CT 所見における LD の程度、くも膜下出血発症 1 ヶ月後の GOS (Glasgow Outcome Scale) について調査した結果、使用成績調査及び特別調査（使用実態調査）の有効性解析対象 4,101 例のうち、各評価項目が測定・観察された症例において、症候性脳血管攣縮「なし」の割合は 72.8%（2,921/4,015 例）、CT 所見上の LD の「なし+軽度」の割合は 69.6%（2,824/4,058 例）、発症 1 ヶ月後の GOS の「good recovery」の割合は 59.5%（2,436/4,097 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢、重症度（意識障害度、Hunt&Kosnik 分類、FisherCT 分類、重症度）、1 日平均投与量、使用期間、併用薬の有無及び種類別、並びに合併症の有無及び種類について検討された。その結果、年齢、重症度、1 日平均投与量、使用期間、循環器官用薬の併用の有無、血液・体液用薬の併用の有無、中枢神経系用薬の併用の有無及び、主幹動脈硬化の合併の有無で無効率に有意差が認められた。併用薬及び合併症は、いずれも「有」群で無効率が高く、年齢及び重症度は、いずれも高いほど無効率が高く、1 日平均投与量は多いほど、使用期間は「1（最短）～7 日」及び「22～45 日（最長）」群で無効率が高く、いずれも原疾患の重症度、関連疾患の合併による影響と考えられた。

申請者は、有効性に関し問題となる事項は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

## 3) 特別な背景を有する患者

小児、妊産婦については、特別調査として、本剤納入施設における使用症例の有無を確認し、該当症例があった場合にはレトロスペクティブな調査が実施され、使用成績調査及び特別調査（使用実態調査）から抽出された症例と合わせて、安全性が検討された。高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者については、使用成績調査及び特別調査（使用実態調査）として収集された症例より抽出し、安全性が検討された。また、新医薬品第二調査会の指示により、肝臓、腎臓機能低下患者における薬物動態試験が、承認前の平成 6 年 6 月から開始され、試験期間中の平成 7 年 6 月に承認された後も、引き続き特別調査として実施された（「3. 1）肝臓・腎臓機能低下患者における薬物動態試験」を参照）。

小児（15 歳未満）については 5 例収集され、いずれも男児であった。年齢は 11～14 歳、1 日投与量は 30～90mg であった。副作用が発現した症例はなかった。

妊産婦については 3 例収集され、副作用が発現した症例はなかった。1 例は妊娠 7 週で人工流産したが、他の 2 例は出産し、2 例とも妊婦、新生児ともに異常はなかった。

高齢者（65 歳以上）については 1,642 例が収集され、副作用発現率は 12.6%（207/1,642 例）で、65 歳未満の 12.8%（416/3,261 例）との間に差は認められなかった。しかしながら、頭蓋内出血の副作用に関しては、高齢者（65 歳以上）の副作用発現率の 2.5%（41/1,642 例）は、65 歳未満の 1.4%（47/3,261 例）に比べて有意に高かった。なお、高齢者への投与に関しては、「使用上の注意」

の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項に記載され、注意喚起されている。

腎機能障害を有する患者については115例が収集され、副作用発現率は14.8% (17/115例)で、腎機能障害を有しない患者の12.8% (603/4,721例)との間に差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者については501例が収集され、副作用発現率は19.0% (95/501例)で、肝機能障害を有しない患者の12.1% (523/4,325例)に比べて高かった。肝機能障害を有する患者では、肝機能障害等の肝臓・胆管系障害、ALP上昇等の代謝・栄養障害の発現率が高かった(前述「2.1)安全性」の項を参照)。

長期投与に関しては、本剤はくも膜下出血術後の短期間(14日間)使用する薬剤であるので、調査されなかった。なお、使用成績調査及び特別調査(使用実態調査)で収集された4,903例のうち、15日間以上使用された症例は734例であり、最長は45日間であった。このうち、本剤投与開始後最も遅く副作用が発現した症例は、投与開始23日目で、発現した副作用は、肝障害(軽微、回復)であった。

以上、特別な背景を有する患者(小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者)に対して本剤を投与した場合の安全性に関し、問題となる事項は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

#### 4) 重点調査事項

頭蓋内出血及び低血圧に関する副作用発現については、重点調査事項として検討された。

使用成績調査及び特別調査(使用実態調査)において、頭蓋内出血の副作用が指摘された88例について、頭蓋内出血の発現に影響する背景要因が検討された結果、年齢、重症度、主幹動脈硬化の合併の有無、高血圧症の合併の有無、使用期間、手術から投与までの日数、並びに循環器用薬、抗生物質及び血液代用剤の併用の有無で、頭蓋内出血発現率に有意差が認められた。年齢別では、65歳以上の群の頭蓋内出血の副作用発現率は2.5% (41/1,642例)で、65歳未満の群の1.4% (47/3,261例)に比べて高かった。なお、本剤投与症例における頭蓋内出血の副作用発現に関しては、「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」に記載され、注意喚起されている。

使用成績調査及び特別調査(使用実態調査)において低血圧の副作用が指摘された20例のうち、くも膜下出血に伴う脳損傷が原因で死亡した1例を除き、全ての症例の転帰は「回復」であった。また、当該調査で収集された腎障害患者115例及び肝障害患者501例のうち、低血圧の副作用発現が指摘されたのは、腎障害患者1例、肝障害患者2例、肝・腎障害患者1例であった。なお、本剤投与における低血圧の副作用発現に関しては、「禁忌」及び「使用上の注意」に記載され、注意喚起されている。

機構は、「頭蓋内出血の副作用が指摘された88例」には「頭蓋内出血」13件以外に、どの副作用発現の症例を含んでいるのか、また、それらの事象をすべて頭蓋内出血とまとめて評価することの妥当性について尋ねたところ、申請者は、以下のように回答した。当該副作用に含まれる症例は、くも膜下出血10件(以下、全て例数も同じ)、術後出血4件、脳出血32件、頭蓋内出血13件、硬膜下血腫5件、硬膜下出血1件、硬膜外血腫20件、脳幹出血1件、小脳出血2件であった。頭蓋内出血に関連する本剤の安全性の評価・検討は、「出血部位が頭蓋内であった症例」を対象として行うことが、広く安全対策を図る上で適切であると考えた。承認時までの試験においても、上記に該当する事象は頭蓋内出血と捉えて集計・評価しており、製造販売後においても、それらを頭蓋内出血と捉え、医学専門家より個別の症例評価や集計結果等へのアドバイスを得ている。

機構は、高齢者(65歳以上)の頭蓋内出血の副作用発現頻度が65歳未満より高かった理由を尋ねたところ、申請者は、以下のように回答した。高齢者群では、合併症の種類で頭蓋内出血発現率に有意差が認められた主幹動脈硬化あるいは高血圧を合併している症例が、非高齢者群より多く含まれており、そのことが理由であると考えられる。

機構は、製造販売後調査における頭蓋内出血の発現率、内容、重篤度及び転帰について、承認時までの試験成績と比較するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。頭蓋内出血の副作用発現率は、承認時までには1.2% (8/666例)、製造販売後調査では1.8% (88/4,903例)であり、有意差は認められなかった。頭蓋内出血の副作用の内容は、承認時までには、くも膜下出血、術後出血、脳出血、硬膜下血腫、硬膜外血腫であったが、製造販売後調査においては、それらに

頭蓋内出血、出血性脳梗塞、小脳出血、硬膜下出血、脳幹出血が新たな事象として報告されている。

新たな事象については、担当医師による報告事象名の多様化によるものと考えられる。これらは、いずれも頭蓋内に生じた「出血」及び「出血に伴う状態」を捉えたものであり、製造販売後と承認時までの頭蓋内出血の内容に、特段の相違はないと考えている。重篤度について、製造販売後に認められた 88 例 90 件は全て重篤であった。承認時までは、重篤度評価ではなく、程度評価として高度、中等度、軽度の 3 段階で評価しており、9 件のうち 6 件が高度、3 件が中等度と評価されているものの、これらはいずれも現行では重篤と評価されるものと考えており、製造販売後と承認時までの頭蓋内出血の副作用の重篤度に、特段の相違はないと考えている。転帰について、製造販売後における死亡症例は 88 例中 8 例（くも膜下出血：3 例、脳出血：1 例、頭蓋内出血：2 例、硬膜外血腫：1 例、脳幹出血：1 例）であった。一方、承認時までは、転帰についての段階評価を行っていなかったことから、死亡例及び死亡例以外に区分したところ、死亡症例は 8 例中 2 例（くも膜下出血：1 例、脳出血及び硬膜外血腫：1 例）であり、製造販売後において、頭蓋内出血の副作用発現症例が死亡にいたることが多く認められることはなかった。以上より、発現率と内容、重篤度及び転帰を踏まえた製造販売後調査における頭蓋内出血の副作用の発現状況は、承認時までの状況との比較において、特段の問題点はないと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

### 3. 特別調査について

#### 1) 肝臓・腎臓機能低下患者における薬物動態試験

承認時における「本薬は肝臓で代謝され、主として尿中排泄型であることから、肝臓、腎臓の機能低下患者における薬物動態について成績を示し、機能正常患者の成績と比較すること。」との指示事項（平成 5 年 7 月 5 日、新医薬品第二調査会）に従い、腎機能低下あるいは肝機能低下を有する破裂脳動脈瘤患者を対象とした特別調査が、平成 6 年 3 月から平成 9 年 3 月まで実施された。

腎機能障害患者について、特別調査期間で収集された症例は 2 例にとどまったため、「エリル注」の製造販売後調査において医師の指示により血中濃度が測定された腎機能障害患者 1 例も検討に加えた。3 例の腎機能障害患者（慢性腎不全、ネフローゼ症候群及び慢性腎炎）における投与前並びに投与後の臨床検査値は、血清クレアチニン（以下、「Scr」という。）が 1.7、0.5 及び 4.8 mg/dL、並びに 1.3、0.5 及び 4.9 mg/dL、クレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」という。）が 31.8、51.5 及び 46.6 mL/min、並びに 22.6、92.3 及び 34.4 mL/min、であった。一方、腎機能正常患者として比較対照とした前期第 II 相試験における血中濃度測定症例 5 例では、Scr が 0.5~1.0 mg/dL、Ccr が 81.9~154.7 mL/min であった。腎機能障害患者における未変化体の最高血中濃度（以下、「C<sub>max</sub>」という。）は正常患者に比べ高く、最高で約 1.8 倍であった。消失半減期（以下、「t<sub>1/2</sub>」という。）及び血中濃度曲線下面積（以下、「AUC」という。）に顕著な差は認められなかった。代謝物 M3（同種の活性を有する）の C<sub>max</sub> 及び AUC は、腎機能障害患者において、最高で約 5 及び 6 倍正常患者より高く、t<sub>1/2</sub> も最高で約 3 倍延長した。これらの腎機能障害患者のいずれも副作用や低血圧は認められなかった。

肝機能障害患者について、特別調査期間で収集された症例は 1 例にとどまったため、「エリル注」の製造販売後調査において医師の指示により血中濃度が測定された肝機能障害患者 1 例及び前期第 II 相試験で血中濃度が測定された肝機能障害患者 1 例も検討に加えた。3 例の肝機能障害患者は、アルコール性肝障害、C 型肝炎及び肝炎患者であった。肝機能障害患者における未変化体及び代謝物 M3 の血中濃度は、肝機能正常患者として比較対照とした前期第 II 相試験における血中濃度測定症例 5 例とほぼ同様であった。1 例のみ未変化体の C<sub>max</sub> が高値であったが、肝機能の程度との相関は示唆されなかった。これらの肝機能障害患者のいずれにも副作用や低血圧は認められなかった。

以上の結果より、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性が著しく低下することはないと考えられたが、腎機能障害患者においては、未変化体及び代謝物 M3 の血中濃度の上昇が予想されること及び肝機能障害患者においては、未変化体及び代謝物 M3 の血中濃度が上昇する可能性があることから、血圧の低下などに注意して慎重に投与する必要があると考えられた。

当該調査結果については、平成 9 年 9 月 1 日の新医薬品第二調査会に報告されたが、「集積され

た症例数が極めて限られており肝臓、腎臓機能の低下患者への有効かつ安全な投与方法が確立されたとは言えない。今後の製造販売後調査を通して、さらに情報の収集及び詳細な解析の継続が必要と考えられる。」旨が伝達されたことを踏まえ、使用成績調査及び特別調査にて、腎機能障害あるいは肝機能障害を有する患者における安全性を継続的に確認し、その結果を安全性定期報告、及び再審査申請時に示すこととされた。

機構は、腎機能障害患者及び肝機能障害患者は、すでに慎重投与の項に記載され注意が喚起されていること、並びに、再審査期間及び再審査申請後も新たな安全性上の懸念が示唆されていないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、引き続き情報を収集し、注意を喚起していく必要はあると考える。

## 2) 「エリル注 S」の使用実態調査

「エリル注 S」の特別調査は、連続調査方式（登録方式）にて実施され、収集された 662 例全例が安全性解析対象症例とされ、安全性解析対象から、有効性判定不能症例 76 例、適応外投与経路症例（動脈内投与）8 例、手術未実施症例及び手術前投与症例各 4 例が除外された 570 例が有効性解析対象症例とされた。特別調査における副作用発現率、副作用の種類別発現率、発現状況（程度、転帰）及び有効率と、使用成績調査における結果との間に差は認められず、安全性及び有効性については、使用成績調査の結果と合わせて検討された（「2.1」安全性）及び「2.2」有効性）を参照のこと。

## 4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 315 例 364 件で、主なものは、脳出血 70 件、頭蓋内出血及び硬膜外血腫各 37 件、出血性脳梗塞 21 件、くも膜下出血及び血小板減少（症）各 17 件等であった。発現した重篤な副作用については、添付文書の「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」にすでに記載され、注意喚起されている。なお、「麻痺性イレウス」（重篤）が再審査期間中に 4 例収集されたことから、平成 13 年 10 月「重大な副作用」の項に追記された。

転帰死亡は 29 例 33 件で、発現した副作用は、くも膜下出血 5 件、出血性脳梗塞及び頭蓋内出血各 4 件、脳出血 3 件、低血圧、硬膜下出血及び血小板減少（症）各 2 件、劇症肝炎、肝機能異常、心不全、心停止、肺塞栓症、硬膜外血腫、脳幹出血、溶血性貧血、急性腎不全及び発熱各 1 件であった。これらのうち、頭蓋内出血に関連した副作用発現症例については、一般に、くも膜下出血術後の治療過程において再出血等の頭蓋内出血が起こることがあること、また、それらを含むいずれの副作用症例についても、原疾患の重症度、併用薬または患者の状態の影響も考えられたことから、本剤投与と死亡との関連性は明確ではなかったと申請者は説明した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は、40 例 43 件であり、そのうち重篤な副作用は 27 例 29 件であった。重篤及び非重篤合わせて 2 件以上認められたものは、限局性痙攣、高カリウム血症及び急性腎不全各 3 件、心不全 2 件、ショック（状態）、ショック様症状、ショック状態を伴う低血圧及びアナフィラキシー・ショック各 1 件のショックの所見を示す状態が 4 件であった。限局性痙攣は、いずれも同一施設において動脈内投与時に発現した。なお、本剤の「適用上の注意」において「点滴静注にのみ使用すること」と記載され注意が喚起されている。高カリウム血症は、いずれも原疾患、術後の患者状態、輸液療法、併用薬等による可能性が考えられ、本剤との因果関係は必ずしも明確ではないことから、現時点で対応は行わないが、今後の発現に注目していくこととされた。急性腎不全は、いずれも本剤との因果関係が明確ではないことから、引き続き症例を収集し、必要に応じて対応することとされた。心不全は、患者側要因、既往症、併発症等による可能性が考えられ、本剤との因果関係は必ずしも明確ではないと考えられ、集積例も少ないことから、現時点で対応は行わないが、今後の発現に注目していくこととされた。ショック（状態）及びアナフィラキシー・ショックについては、平成 13 年 10 月「重大な副作用」の項に追記された。その他の未知の副作用は、発現例数が少なく、いずれも因果関係が明確ではないため、今後の発現に注目していくこととされた。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、再審査申請後に報告された重篤な副作用及び現行の添付文書の「使用上の注意」から

予測できない副作用の発現状況について尋ねたところ、申請者は、以下のように回答した。再審査期間終了以降平成 21 年 10 月現在までに報告された重篤な副作用は、25 種類、計 54 件であった。このうち、再審査期間中に報告されなかった副作用は、肺出血（器官別分類が、呼吸器系障害ではなく、血小板・出血凝血障害のもの）2 件、顔面浮腫、出血性梗塞、下血、出血性直腸潰瘍、悪性症候群、髄膜炎、全身痙攣及び脳血管攣縮各 1 件であった。再審査申請後に報告された重篤な副作用の多くは、使用上の注意の重大な副作用の項に記載している頭蓋内出血に関連する副作用（54 件中 37 件）であり、同様に重大な副作用の項に記載している消化管出血及び肺出血が 3 件あった。これらの副作用については、使用上の注意の項に記載しており、特に「頭蓋内出血」の発現に関しては警告、禁忌、慎重投与及び重要な基本的注意の各項にも注意事項を記載していることから、安全対策上の新たな対応は必要ないと判断している。また、再審査期間終了以降平成 21 年 10 月現在までに報告された未知の副作用は、21 種類、計 25 件であった。このうち、脳出血 2 件及び硬膜外血腫 1 件については、重篤（死亡）症例であるため未知の副作用とした。脳出血及び硬膜外血腫は、原疾患のくも膜下出血及び脳血管攣縮、あるいは原疾患に対する手術等の他の要因も考えられ、本剤との因果関係は必ずしも明確ではないこと、並びに添付文書の「警告」等の項に頭蓋内出血に関する注意を記載していることから、新たな対応の必要性はないものと判断した。脳出血 2 件及び硬膜外血腫 1 件以外の事象は、いずれも初めて報告された事象あるいは発現例数が少ないことより、今後の発現に注目していくこととした。

機構は、急性腎不全の再審査申請後の収集状況及び対応の必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。再審査期間終了以降に 2 件報告され、そのうち 1 件は、急性腎不全の発現が知られている薬剤が多く併用されている症例であり、もう 1 件は、本剤投与前に既に腎障害がみられており、また、腎不全の発現が知られている薬剤、及び腎機能に関して併用注意の薬剤同士が併用されている症例であった。当該 2 件については、本剤との因果関係が必ずしも明確でないと考え、使用上の注意への反映は行わず、今後の発現に注目していくこととした。

機構は、以上の回答を了承した。

## 5. 相互作用について

使用成績調査及び特別調査（使用実態調査）の要因解析において、併用薬の種類別で副作用発現率に差がみられたものがあったが、いずれも原疾患の重症度あるいは合併症の影響に基づくと考えられた。

再審査期間中に本剤と併用薬との相互作用に関する事項は認められなかった。

## 6. 研究報告について

再審査期間中に安全性及び有効性に関する研究報告は収集されなかった。

## 7. 海外からの情報

本剤は、平成 21 年 10 月現在、中国において、本邦と同じ効能・効果で承認、販売されている。本邦を含め、再審査期間中及び再審査申請後現時点まで、緊急安全性情報の配布、警告の新設、効能・効果の削除等安全性及び有効性に関する重大な措置、並びに回収、出荷停止等の措置はなかった。なお、対象患者及び剤型は異なるが、再審査申請後の平成 16 年 12 月 10 日付で、海外における措置が報告された。措置の概要について、申請者の説明は以下のとおりである。[ ] 社が実施していた [ ] に対する塩酸フェスジル水和物錠（以下、「IR 錠」という。）の二重盲検並行群用量反応試験（プラセボ群、[ ]mg×[ ]/日群、[ ]mg×[ ]/日群、[ ]mg×[ ]/日群）において、試験開始から 23 例目まで進んだ時点で 6 例（[ ]mg×[ ]/日以上）に、薬理作用に基づく血行力学的作用によると思われる Scr 値の上昇（投与開始前 0.8～1.8mg/dL、投与 12～24 日後 1.6～4.7mg/dL）がみられた。平成 16 年 11 月 23 日、[ ] 社は、第三者委員会である「データ安全性モニタリング委員会」と合意の上、当該治験の中止を決め、治験責任医師らに、これ以上の被験者の登録を止め、被験者の追跡をするよう依頼した。米国において「[ ]」及び「[ ]」の効能・効果の承認取得を目的とした開発を進めていたが、現時点で実施中の治験はない。なお、米国において現時点で治験を実施していないのは、安全性や有効性に関する事項に起因するものではなく、新たな導出先企業を検討中であるためである。

機構は、米国における臨床試験で Scr 値の上昇が認められたのは、本剤より塩酸フェスジル含

有量が多い製剤であるものの、IR錠の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」という。）が不明であることから、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように説明した。IR錠の経口投与後においては、未変化体は体内に吸収された後、速やかに代謝され循環血漿中にはほとんど出現せず、活性代謝物であるM3が血漿中に認められる。未変化体とM3は、本剤の薬効の主体であるRhoキナーゼ阻害活性がほぼ同じ（ $K_i[\mu\text{M}]$ は未変化体:0.082~0.091、M3:0.039~0.093）であり、同等の薬効であることが示されていることから、BA算出に用いる薬物動態パラメータとしては、IR錠についてはM3の $\text{AUC}_{0-\infty}$ を、本剤については未変化体とM3の $\text{AUC}_{0-\infty}$ を合計した値を使用した。その結果、同一試験の成績ではないものの、IR錠を経口投与したときのBAは■■■■%と計算された。IR錠投与後にScr値が上昇した臨床試験の用法・用量における1日投与量（■■■■mg）は、本剤の1日投与量（90mg）に比べて、BAを考慮しても■■■■倍であると考ええる。

機構は、海外措置報告以降平成21年10月時点までに実施された国内外の治験において、Scr値の上昇は認められていないか、また、それらの結果を踏まえた新たな対応が必要ないか申請者の見解を尋ねたところ、申請者は、以下のように説明した。海外で実施された治験では、「Scr値上昇」の有害事象は報告されていない。国内では、現在実施中の治験も含め、Scr上昇、あるいはScr上昇が随伴症状として報告された副作用は10例（うち9例についてはプラセボ投与症例を含む可能性あり）に認められたが、Scr値の上昇がいずれも軽度から中程度（発現日のScr値は0.81~3.1）であり、転帰は回復又は軽快8例、未回復2例であった。なお、転帰が未回復であった2例は投与終了7日後及び63日後、軽快であった1例は投与終了14日後に発現しており、投与薬剤との因果関係は明確ではなかった。また、本剤の使用上の注意のその他の副作用の項に「腎機能異常（BUN、クレアチニンの上昇等）」を記載し注意喚起を行っていることから現時点で添付文書の改訂等新たな対応は不要と考えているが、今後とも、関連する副作用の発現に十分注意し、検討を継続する。

機構は、承認時までの臨床試験におけるScr値の推移の提示を申請者に求め、当該データも確認した上で、今後の状況に応じ対応していくとの申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判定した。

以上