

再審査報告書

平成 26 年 11 月 18 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	注射用エラスポール 100
有 効 成 分 名	シベレスタットナトリウム水和物
申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
承認の効能・効果	全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善
承認の用法・用量	通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1 日量（シベレスタットナトリウム水和物として 4.8mg/kg）を 250～500mL の輸液で希釈し、24 時間（1 時間当たり 0.2mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。投与期間は 14 日以内とする。
承 認 年 月 日	平成 14 年 4 月 11 日
再 審 査 期 間 *	8 年間
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付、薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す特定使用成績調査が実施された。また、承認審査時の以下の点の指摘に基づき、承認条件*として、「生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。」が付された。

- ・ 第Ⅲ相二重盲検比較試験及び追加臨床試験において Ventilator Free Days¹（以下、「VFD」）に基づき本剤の有効性は示されたと判断し得るものの、本剤投与による生存率への影響は明らかにされていない。
- ・ 本剤の適用対象である全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者のうち、臨床試験に組み入れられた、熱傷・外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者及び高度の慢性呼吸器疾患合併患者は限られており、これらの患者に対する本剤の有効性は十分に明らかにされていない。
- ・ 主要な臨床試験における投与期間は 14 日間と設定されていたが、本剤投与 5 日後の改善度が低い場合には、その後の改善度も低いことが示されており、必要な投与期間についてさらに検討する必要がある。

当該承認条件に対する対応として、製造販売後臨床試験 1、2 及び 3 が実施された。

また、承認審査時点で海外において提携企業が実施中であった本剤のプラセボ対照二重盲検並行群間比較第Ⅱ相試験（以下、「海外臨床試験」）の成績を再審査時に提出することとされ、承認条件として、「海外で実施中の ARDS Network に準拠した臨床試験の成績が得られしだい速やかに報告するとともに、再審査の申請資料として提出すること。」が付された。

*承認条件：

1. 生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販

¹ 治療開始から 27 日後までに人工呼吸器を離脱し、人工呼吸器非装着の状態で 48 時間以上生存した症例における人工呼吸器の非装着期間。

後臨床試験を実施すること。

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

なお、以下の記載では、シベレスタットナトリウム水和物を「本薬」、注射用エラスポール 100 を「本剤」、全身性炎症反応症候群(Systemic Inflammatory Response Syndrome)を「SIRS」と略す。

特定使用成績調査：特別調査（使用実態調査）					
目 的	使用実態下における安全性、使用後の予後について情報収集するとともに、安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。				
調 査 方 式	前向きな連続調査方式	調 査 期 間	平成 15 年 2 月～平成 16 年 8 月	観 察 期 間	180 日
施 設 数	163 施設	収 集 症 例 数	613 例	目 標 症 例 数	500 例
製造販売後臨床試験 1 及び 2					
目 的	本剤の生存率に対する影響及び投与期間の適切性を確認する目的で、SIRS に伴う急性肺障害患者を対象に、有効性及び安全性について本剤投与（製造販売後臨床試験 1）と従来治療（製造販売後臨床試験 2）とを比較検討する。				
試 験 計 画	多施設共同非盲検非対照試験	試 験 期 間	平成 16 年 3 月～平成 19 年 12 月	観 察 期 間	180 日
製造販売後臨床試験 1					
対 象	SIRS に伴う急性肺障害患者（本剤投与例）				
施 設 数	82 施設	収 集 症 例 数	404 例	目 標 症 例 数	400 例
製造販売後臨床試験 2					
対 象	SIRS に伴う急性肺障害患者（従来治療例）				
施 設 数	58 施設	収 集 症 例 数	177 例	目 標 症 例 数	100~400 例
製造販売後臨床試験 3					
目 的	本剤の対象疾患の適切性を確認する目的で、SIRS に伴う急性肺障害患者を対象に、本剤を使用した際の有効性及び安全性を検討する。				
試 験 計 画	多施設共同非盲検非対照試験	試 験 期 間	平成 17 年 1 月～平成 19 年 12 月	観 察 期 間	180 日
対 象	熱傷又は外傷を基礎疾患とするか、肺を含めて 4 臓器以上の多臓器障害又は高度な慢性呼吸器疾患を合併する SIRS に伴う急性肺障害患者				
施 設 数	28 施設	収 集 症 例 数	68 例 ²	目 標 症 例 数	120~200 例
追加調査					
目 的	特別調査（使用実態調査）で収集された症例のうち、熱傷を基礎疾患とした、若しくは高度な慢性呼吸器疾患 ³ を合併した、SIRS に伴う急性肺障害患者の詳細				

² 本調査は、有効性及び安全性の評価可能性並びに実施可能性を考慮して、目標症例数が 120~200 例と設定された。しかしながら、試験実施予定期間中に計画された症例数が確保されず、症例収集を継続しても十分な症例数の増加は見込めないと判断されるとともに、別途実施された特別調査において集積された対象患者集団と併せて評価・考察する考えのもと試験期間の延長は行われなかった。

³ 追加調査において、「高度な慢性呼吸器疾患症例」は、基礎疾患又は合併症として間質性肺炎、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患のある症例で、急性肺障害発現時の呼吸器疾患が「慢性的」で、かつ慢性呼吸器疾患の重症度が「高度」の症例、と定義された。

	細な患者背景等を調査し、これら患者集団に対する本剤の安全性及び有効性を分析する。				
調 査 方 式	後向き	調 査 期 間	平成 19 年 8 月～ 平成 19 年 12 月	観 察 期 間	180 日
施 設 数	34 施設	収 集 症 例 数	40 例	目 標 症 例 数	40 例

2. 特定使用成績調査

特別調査（使用実態調査）

本剤の使用実態下における安全性、使用後の予後について情報収集するとともに、安全性及び有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因を把握することを主目的とした特別調査（使用実態調査）が実施された。当該調査は、目標症例を 500 例、観察期間を 180 日として、前向きな連続調査方式により平成 15 年 2 月から平成 16 年 6 月までの期間に実施され、163 施設から 613 例が収集された。

2-1 安全性

安全性については、収集された 613 例から計 27 例（投与量・投与期間が不明 25 例等）を除外した 586 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」）は 7.5%（44/586 例、86 件）であった。患者背景及び投与期間等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験⁴の副作用発現率 16.0%（93/580 例）を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は、「臨床検査」3.9%（23/586 例）、「肝胆道系障害」2.0%（12/586 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.9%（5/586 例）及び「腎および尿路障害」0.3%（2/586 例）であり、発現した主な基本語別の事象は、 γ -GTP 増加及び血中 ALP 増加各 9 例 9 件（各 1.5%）、肝機能異常及び ALT 増加各 7 例 7 件（各 1.2%）、AST 増加及び血中尿素増加各 6 例 6 件（各 1.0%）、肝障害、血中 LDH 増加及び血中クレアチニン増加各 4 例 4 件（各 0.7%）並びに血中ビリルビン増加 3 例 3 件（0.5%）であった。本調査において 2 件以上発現した事象のうち、肝機能異常 1.2%、血中尿素増加 1.0%、肝障害及び血中クレアチニン増加各 0.7%並びに白血球数増加 2 例 2 件（0.3%）は、承認時までの臨床試験における副作用発現率（肝機能異常 5 例 5 件＜0.9%＞、血中尿素増加 3 例 3 件＜0.5%＞、肝障害 1 例 1 件＜0.2%＞、血中クレアチニン増加 0 件及び白血球数増加 1 例 1 件＜0.2%＞）と比較して大きな相違はなく、また副作用の種類は承認時までの臨床試験と比較して大きな相違は認められなかった。副作用の転帰は、回復又は軽快 62 件、後遺症あり 1 件（肺線維症）、未回復 20 件⁵及び死亡 3 件（副作用による、急性呼吸不全、呼吸困難及び急性腎不全各 1 例）であった。また、重篤な副作用は 11 例 22 件発現し、このうち 2 件以上認められた事象は血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 2 例 2 件であり、転帰は回復 10 件、後遺症あり 1 件、未回復 8 件⁶及び死亡 3 件であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

初発の副作用発現日までの投与日数（平均値±標準偏差）は 7.3±8.2 日であり、初発の副作用発現日までの累積投与量（平均値±標準偏差）は 1.8±2.0g であった。副作用は、投与開始日に 3 例 7 件発現し、内訳は血中尿素増加及び血中クレアチニン増加を発現した 2 例並びに呼吸困難、血中カリウム増加及び尿量減少を発現した 1 例であった。本調査において、

⁴ 重症感染症を対象とした前期第Ⅱ相試験（3～7 日間）、SIRS に伴う肺障害を対象とした後期第Ⅱ相試験（5 日間）、第Ⅲ相比較試験、ARDS Network の試験方法に準拠した試験、一般臨床試験の 3 試験及び臨床薬理試験、並びに特発性間質性肺炎の急性増悪患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（28 日間）（カッコ内は投与期間を示し、記載のない試験の投与期間は 14 日間）。

⁵ 血中尿素増加 3 例 3 件、並びに血中クレアチニン増加、白血球数増加及び血中 LDH 増加各 2 例 2 件等。

⁶ 血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各 2 例 2 件等。

最も遅く発現した副作用は本剤投与開始 48 日目（投与期間 6 日間）に認められた肺線維症 1 例であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢Ⅰ（10 歳毎）、年齢Ⅱ（小児＜15 歳未満＞、成人＜15 歳以上 65 歳未満＞、高齢者＜65 歳以上＞）、年齢Ⅲ（小児・成人、高齢者）、年齢Ⅳ（小児、成人・高齢者）、年齢Ⅴ（76 歳未満、76 歳以上）、アレルギー性体質の有無、原病歴（選択項目数 1～8）、既往歴の有無、診断名（SIRS に伴う肺障害、その他）、SIRS 発症から本剤投与開始までの日数、SIRS の基準⁷（選択項目数 0～4）、直近の外科手術歴の有無、肺障害の基準⁸（選択項目数 0～3）、肺障害スコアⅠ（2.5 以下、2.5 超）⁹、肺障害スコアⅡ（0～1 未満、1～2 未満、2～3 未満、3～4 未満、4 以上）⁹、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（300 以上、225～300 未満、175～225 未満、100～175 未満、100 未満）、肺を含めた臓器障害（選択項目数 0～7）、合併症の有無、ステロイド剤使用の有無、1 日平均投与量（mg/kg/day；3.6 未満、3.6～4.0 未満、4.0～4.4 未満、4.4～4.8 未満、4.8～5.2 未満、5.2 以上）及び平均投与速度（mg/kg/h；0.1 未満、0.1～0.2 未満、0.2～0.3 未満、0.3～0.4 未満、0.4 以上）について部分集団解析が実施された結果、集団間で副作用発現率に大きな違いが認められた背景因子はなかった。

以上より、申請者は、本調査で認められた副作用については、既に添付文書に記載し注意喚起済みであること、添付文書に記載のない副作用として肺炎、間質性肺疾患、腎不全及び白血球数増加等が認められたが、これらは情報不足であり、現時点において新たな対応は必要ないと判断した旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果からは、本剤の安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 181 例（肺障害の基準³ 項目未満 130 例、全般改善度不明 50 例¹⁰、本剤投与開始時に人工呼吸器未装着 34 例、適応外使用 20 例、SIRS の基準² 項目未満 16 例；重複あり）を除外した 405 例が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により、全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の 5 段階で評価された。本調査における全般改善度による改善率（「改善」以上の割合）は 68.4%（277/405 例）であった。一方、承認時までの臨床試験¹¹における有効性は全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価され、改善率（「中等度改善」以上の割合）は 71.7%（81/113 例）であった。

臨床所見として、VFD、集中治療室からの退出及び肺障害スコアが検討された。

VFD: 有効性解析対象症例 405 例から VFD 計算不能 1 例を除外した 404 例で検討された。

⁷ SIRS の基準の各項目は、①体温>38.0℃または<36.0℃、②心拍数>90 回/分、③呼吸数>20 回/分または PaCO_2 <32mmHg 及び④白血球数>12,000/ μL 、<4,000/ μL または桿状球>10%。

⁸ 肺障害の基準の各項目は、①機械的人工呼吸下で $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 300mmHg 以下、②胸部 X 線所見で両側に浸潤陰影認める、③肺動脈楔入圧が測定された場合 18mmHg 以下、測定されない場合左房圧上昇の臨床所見を認めない。

⁹ 肺障害スコアⅠ及びⅡは、4 種の観察項目の測定値より 0～4 のスコアを求め、その和を観察項目数で除した後に区分された。観察項目及びスコア（0～4）は、PEEP（Positive end expiratory pressure＜呼吸終末陽圧＞、cmH₂O；0、1～5、6～8、9～11、12 以上）、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比（300 以上、225～299、175～224、100～174、100 未満）、胸部 X 線所見（異常陰影を認めない、4 分割中 1 分割に異常陰影を認める、4 分割中 2 分割に異常陰影を認める、4 分割中 3 分割に異常陰影を認める、4 分割中すべてに異常陰影を認める）、及び肺コンプライアンス（mL/cmH₂O；80 以上、60～79、40～59、20～39、19 以下）とされた。

¹⁰ 「本剤の投与期間が短い」19 例、「他の要因で死亡」13 例、「全身状態が極めて不良」12 例、「担当医師が改善度判定不明の理由とした適応外使用」2 例及び「他の併用薬の影響が大きいと判断」2 例等。

¹¹ 二重盲検比較第Ⅲ相試験における承認用量群

VFD（平均値±標準偏差）は 13.1±10.1 日であった。本調査において、承認時までの臨床試験成績と比較するために、承認時までの臨床試験（ARDS Network に準拠した臨床試験）の除外基準に近い「臨床試験除外基準」¹²が設定された。その結果、有効性解析対象症例のうち、臨床試験除外基準非抵触症例（承認時までの臨床試験＜ARDS Network に準拠した臨床試験＞に類似した症例）及び抵触症例の VFD は、それぞれ 15.5±9.8 日（195 例）及び 10.8±9.8 日（209 例）であった。一方、承認時までの臨床試験¹¹における VFD は 12.3±10.6 日（113 例）であった。

集中治療室からの退出：有効性解析対象症例 405 例から集中治療室からの退出日不明 1 例を除外した 404 例において、50%（中央値）退出日数及び退出率（14 日後、27 日後）が検討された。50%（中央値）退出日数は 15.0 日であり、14 日後及び 27 日後の退出率は 48.8%（197/404 例）及び 64.9%（262/404 例）であった。一方、承認時までの臨床試験¹¹における 50%（中央値）退出日数は 16.5 日（112 例）であり、14 日後及び 27 日後の退出率は 47.3%（53/112 例）及び 58.9%（66/112 例）であった。

肺障害スコア⁹：肺障害スコア（174 例¹³、平均値±標準偏差）は、投与開始前 2.6±0.5 が観察終了時点では 1.8±0.9 に改善する傾向が認められた。PaO₂/FiO₂ 比、胸部 X 線所見スコア及び肺コンプライアンススコアは、いずれも投与開始前と比較して観察終了時点で改善する傾向が認められたが、PEEP には大きな相違は認められなかった（投与開始前及び観察終了時点：PEEP；5.3±2.9 及び 5.1±3.2、PaO₂/FiO₂ 比；137.0±60.8 及び 259.2±122.4、胸部 X 線所見スコア；3.3±0.9 及び 2.0±1.5、肺コンプライアンススコア；3.5±0.7 及び 3.1±1.0）。

以上より、申請者は、本調査において有効性に関して特に留意すべき問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 死亡症例

「総収集症例」、「安全性解析対象症例」、「有効性解析対象症例」、「安全性解析対象症例で臨床試験除外基準非抵触症例」及び「安全性解析対象症例で臨床試験除外基準抵触症例」の各集団における本剤投与開始 28 日、90 日及び 180 日時点における死亡数及び死亡率は、下表のとおりであった。

本剤投与開始 28 日、90 日及び 180 日時点における死亡数及び死亡率

対象集団	28 日*		90 日		180 日	
	症例数	死亡数（死亡率、%）	症例数	死亡数（死亡率、%）	症例数	死亡数（死亡率、%）
総収集症例	613	174 (28.4)	613	226 (36.9)	613	259 (42.3)

¹² 「臨床試験除外基準」：①適応外使用、②SIRS の基準が 2 項目未満、③肺障害の基準が 3 項目未満、④肺を含めた臓器障害数が 4 以上、⑤熱傷、⑥外傷、⑦原病歴（基礎疾患）あるいは合併症に高度な慢性呼吸器疾患（肺癌、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、気管支炎、間質性肺炎、肺線維症又は肺浮腫）、⑧76 歳以上、⑨本剤投与開始時に人工呼吸器が未装着（ただし、使用開始後一時間以内に装着した場合は可とされた）。本調査と二重盲検比較第Ⅲ相試験における除外基準の主な相違点は、肺障害の基準（第Ⅲ相試験では肺障害スコア 4 項目の合計 5 点以下＜肺コンプライアンス未測定の場合は、3 項目の合計 3 点以下＞を除外）及び症例の組み入れ（第Ⅲ相試験では熱傷、外傷及び高度な慢性呼吸器疾患を有する症例を組み入れ）であった。

¹³ 少なくとも「本剤投与前」及び「投与開始後から 28 日後までの期間内」に、それぞれ 1 ポイント以上のデータが得られている症例が対象とされ、複数のポイントのデータが存在する場合には、それぞれ「投与開始前で投与開始時期にもっとも近いポイント」及び「投与開始 28 日後までで投与開始 28 日後にもっとも近いポイント」が採用された。

安全性解析対象症例	586	167 (28.5)	586	219 (37.4)	586	252 (43.0)
有効性解析対象症例	405	95 (23.5)	405	137 (33.8)	405	160 (39.5)
安全性解析対象症例で 臨床試験除外基準非抵触症例	210	45 (21.4)	210	60 (28.6)	210	75 (35.7)
安全性解析対象症例で 臨床試験除外基準抵触症例	376	122 (32.4)	376	159 (42.3)	376	177 (47.1)

*本剤投与開始後の日数

一方、患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの臨床試験¹¹の有効性解析対象症例における本剤投与開始 30 日、90 日及び 180 日時点での死亡率は、それぞれ 22.1% (25/113 例)、31.9% (36/113 例) 及び 40.8% (40/98 例) であった。

死亡症例の死因は「多臓器障害」が最も多く、次いで「急性呼吸不全」であった¹⁴。28 日、90 日及び 180 日時点において、死因に占める「多臓器障害」の割合は、それぞれ 59.0% (102/173 例)、58.6% (133/227 例) 及び 54.2% (141/260 例) であり、「急性呼吸不全」の割合は、それぞれ 24.9% (43/173 例)、19.8% (45/227 例) 及び 19.2% (50/260 例) であった。

死亡率に及ぼす背景因子について検討するため、安全性解析対象症例の 28 日、90 日及び 180 日時点の死亡率と、性別、年齢Ⅰ（10 歳毎）、年齢Ⅱ（小児、成人、高齢者）及び年齢Ⅴ（76 歳未満、76 歳以上）、原病歴、既往歴の有無、診断名、SIRS 発症から本剤投与開始までの日数、SIRS の基準、肺障害の基準、肺障害スコアⅠ及びⅡ、PEEP（0～5、6～8、9～11、12～14、15 以上）、PaO₂/F_iO₂ 比、胸部 X 線所見（異常陰影を認めない、4 分割中 1 分割に異常陰影を認める、4 分割中 2 分割に異常陰影を認める、4 分割中 3 分割に異常陰影を認める、4 分割中すべてに異常陰影を認める）、肺コンプライアンス（19 以下、20～39、40～59、60～79、80 以上）、肺を含めた臓器障害、投与期間、並びに熱傷、外傷又は高度な慢性呼吸器疾患の有無について、部分集団解析が実施された。その結果、以下の背景因子について集団間で死亡率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢Ⅱ（小児、成人、高齢者）別では、90 日及び 180 日時点における死亡率は、「小児」がいずれも 20.0% (1/5 例)、「成人」が 30.2% (60/199 例) 及び 35.2% (70/199 例)、「高齢者」が 41.4% (158/382 例) 及び 47.4% (181/382 例) であり、「高齢者」の死亡率が高い傾向が認められた。また、年齢Ⅴ（76 歳未満、76 歳以上）別では、90 日及び 180 日時点における死亡率は、「76 歳未満」が 32.9% (137/416 例) 及び 38.9% (162/416 例)、「76 歳以上」が 48.2% (82/170 例) 及び 52.9% (90/170 例) であり、「76 歳以上」の死亡率が高い傾向が認められた。以上のように、65 歳以上の「高齢者」、特に「76 歳以上」では、他の集団と比較し 28 日時点の死亡率に大きな相違は認められなかったが、90 日及び 180 日時点では死亡率が上昇する傾向が認められ、臨床経過に従い、加齢に伴う各臓器の機能、予備力の低下が死亡率に影響を及ぼしたものと考えられた。なお、「76 歳以上」では、「76 歳未満」と比較して高度な慢性呼吸器疾患を有する症例の比率が高い傾向が認められ（高度な慢性呼吸器疾患「有」の割合：「76 歳未満」7.2%<30/416 例>、「76 歳以上」12.4%<21/170 例>）、死亡率に影響を及ぼした一因と考えられた。

原病歴の基礎疾患数別では、180 日時点の死亡率は、基礎疾患数「1」が 37.0% (107/289 例)、「2」が 48.7% (93/191 例)、「3」が 50.0% (33/66 例)、「4」が 52.0% (13/25 例)、「5」が 55.6% (5/9 例) であり、基礎疾患が多いほど死亡率が高くなる傾向が認められ、基礎疾患数が多いことによる全身状態の不良により、死亡率が高くなったと考えられた。

SIRS 発症から本剤投与開始までの日数別では、28 日及び 90 日時点における死亡率は、「4 日以上」が 45.3% (34/75 例) 及び 56.0% (42/75 例)、「3 日」が 42.3% (11/26 例) 及び 50.0% (13/26 例)、「2 日」が 28.6% (12/42 例) 及び 38.1% (16/42 例)、「1 日」が 25.8% (39/151 例) 及び 35.1% (53/151 例)、「当日」が 23.3% (61/262 例) 及び 31.7% (83/262 例) であり、

¹⁴ 件数に重複あり。

SIRS 発症から本剤投与開始までの日数が短期間であるほど死亡率が低くなる傾向が認められ、SIRS に伴う急性肺障害の治療を早期から開始することの重要性が示唆された。

本剤投与前の肺障害スコアⅠ別では、28 日、90 日及び 180 日時点における死亡率は、「2.5 以下」が 24.4% (42/172 例)、33.7% (58/172 例) 及び 39.0% (67/172 例)、「2.5 超」が 40.5% (49/121 例)、52.1% (63/121 例) 及び 55.4% (67/121 例) であり、いずれの時点においても「2.5 超」で死亡率が高い傾向が認められた。また、肺障害スコアⅡ別では、28 日及び 90 日時点における死亡率は、「0～1 未満」がいずれも 0% (0/4 例)、「1～2 未満」が 16.4% (9/55 例) 及び 29.1% (16/55 例)、「2～3 未満」が 31.1% (52/167 例) 及び 41.3% (69/167 例)、「3～4 未満」が 43.9% (29/66 例) 及び 53.0% (35/66 例)、「4 以上」がいずれも 100% (1/1 例) であり、スコアが高いほど死亡率が高くなる傾向が認められた。肺障害の項目について、PEEP ではどの時点においても集団間で死亡率が異なる傾向は認められなかった。PaO₂/F_iO₂ 比別では、90 日時点における死亡率は、「100 未満」が 49.3% (70/142 例)、「100～175 未満」が 36.2% (76/210 例)、「175～225 未満」が 29.2% (19/65 例)、「225～300 未満」が 31.4% (22/70 例)、「300 以上」が 30.9% (17/55 例) であり、「100 未満」の死亡率が高い傾向が認められた。胸部 X 線所見のスコア別では、いずれの時点においても死亡率が集団間で異なる傾向が認められたが、スコアと死亡率との間に関連は認められなかった。肺コンプライアンス別では、いずれの時点においても集団間で異なる傾向が認められ、「19 以下」の 28 日、90 日及び 180 日時点の死亡率 (38.8% < 62/160 例>、52.5% < 84/160 例> 及び 56.9% < 91/160 例>) は、「20～39」 (21.5% < 26/121 例>、27.3% < 33/121 例> 及び 32.2% < 39/121 例>) と比較して高い傾向が認められた。以上より、本剤投与前の肺障害スコアが高いほど死亡率が高い傾向が認められた。

肺を含めた臓器障害に関して、本剤投与前の肺を含めた臓器障害数別での 28 日、90 日及び 180 日時点の死亡率は、臓器障害「1」では 20.3% (45/222 例)、27.9% (62/222 例) 及び 34.7% (77/222 例)、「3」では 42.9% (30/70 例)、52.9% (37/70 例) 及び 55.7% (39/70 例) であり、いずれの時点においても臓器障害数が多いほど死亡率が高くなる傾向が認められ、障害臓器数が多いことによる全身状態の不良により、死亡率が高くなると考えられた。高度な慢性呼吸器疾患の有無別について、28 日、90 日及び 180 日時点での死亡率は、「有」では 47.1% (24/51 例)、62.7% (32/51 例) 及び 68.6% (35/51 例)、「無」では 26.7% (143/535 例)、35.0% (187/535 例) 及び 40.6% (217/535 例) であり、「有」で高い傾向が認められた。高度な慢性呼吸器疾患には肺組織等に器質的変化を伴う重篤な疾患が多く含まれており、死亡率に影響を及ぼしたものと考えられた。

以上より、投与開始後 28 日以内に死亡した症例が死亡症例全体の約 2/3 を占めたが、28 日時点において死亡率を高める要因として、本剤投与前の肺障害スコアが高いこと、本剤投与前の肺を含めた臓器障害数が多いこと、及び高度な慢性呼吸器疾患を合併していることが考えられた。90 日時点及び 180 日時点では、これらに加齢の要因が加わると推察された。本調査の結果は承認時までの臨床試験で得られた知見と同様であり、死亡及び死亡に影響を及ぼす要因について、新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者等）については、特別調査（使用実態調査）として収集された 613 例から本剤が投与されなかった 1 例を除く 612 例について、安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 5 例収集されたが、副作用は認められなかつ

た。また、有効性解析対象症例として 4 例が収集され、全般改善度による改善率は 75.0% (3/4 例) であった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 382 例が収集された。副作用発現率は 7.3% (28/382 例) であり、非高齢者の 7.8% (16/204 例) と比較して大きな違いは認められなかった。また、有効性解析対象症例として 264 例が収集された。高齢者における全般改善度による改善率は 67.4% (178/264 例) であり、一方、非高齢者における改善率は 70.2% (99/141 例) であった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 114 例が収集された。副作用発現率は 7.9% (9/114 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 7.4% (35/472 例) と比較して大きな違いは認められなかった。また、有効性解析対象症例として 74 例が収集された。腎機能障害を有する患者における全般改善度による改善率は 52.7% (39/74 例) であり、一方、腎機能障害を有しない患者における改善率は 71.9% (238/331 例) であった。

肝機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 86 例が収集された。副作用発現率は 2.3% (2/86 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 8.4% (42/500 例) と比較して大きな違いは認められなかった。また、有効性解析対象症例として 59 例が収集された。肝機能障害を有する患者における全般改善度による改善率は 57.6% (34/59 例) であり、一方、肝機能障害を有しない患者における改善率は 70.2% (243/346 例) であった。

熱傷患者 : 安全性解析対象症例として 7 例が収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例として 4 例が収集され、全般改善度による改善率は 25.0% (1/4 例) であった。

外傷患者 : 安全性解析対象症例として 41 例が収集された。副作用発現率は 4.9% (2/41 例) であり、非外傷患者の 7.7% (42/545 例) と比較して大きな違いは認められなかった。また、有効性解析対象症例として 31 例が収集された。外傷患者における全般改善度による改善率は 67.7% (21/31 例) であり、一方、非外傷患者における改善率は 68.4% (256/374 例) であった。

肺を含めた臓器障害数「4 以上」の患者 : 安全性解析対象症例として 88 例が収集された。副作用発現率は 6.8% (6/88 例) であり、臓器障害数「4 未満」の患者の 7.6% (38/498 例) と比較して大きな違いは認められなかった。また、有効性解析対象症例として 71 例が収集された。全般改善度による改善率は 57.7% (41/71 例) であり、一方、臓器障害数「4 未満」の患者における改善率は 70.7% (236/334 例) であった。

高度な慢性呼吸器疾患を有する患者 : 安全性解析対象症例として 51 例が収集された。副作用発現率は 11.8% (6/51 例) であり、高度な慢性呼吸器疾患を有しない患者の 7.1% (38/535 例) と比較して大きな違いは認められなかった。また、有効性解析対象症例として 36 例が収集された。高度な慢性呼吸器疾患を有する患者における全般改善度による改善率は 41.7% (15/36 例) であり、一方、高度な慢性呼吸器疾患を有しない患者における改善率は 71.0% (262/369 例) であった。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。

腎機能障害を有する患者において改善率が低い傾向が認められたことについて、全例が「BUN>50mg/dL 又は血清クレアチニン>3mg/dL」に該当し、4 臓器以上の多臓器障害を 56.8% (42/74 例) が合併していたことから、全身状態が不良であったことが改善率を低下させた一因と考えられた。また、本剤投与前の肺を含めた臓器障害数が「4 以上」の集団において改善率が低い傾向が認められたことについては、障害臓器数が多いことによる全身

状態の不良により改善率が低下したと考えられた。さらに、高度な慢性呼吸器疾患を有する患者において改善率が低い傾向が認められたことについては、肺組織等の器質的変化を伴う重篤な疾患が多く含まれており、改善率に影響を及ぼしたと考えられた。なお、「4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者」及び「高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者」への使用に関しては、後述する海外臨床試験及び製造販売後臨床試験 3 の結果も踏まえ、平成 20 年 11 月に、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、「4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者には投与しないことが望ましい。」、及び「高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者については、有効性及び安全性は確立していない。」をそれぞれ追記し注意喚起している（「5. 海外臨床試験」の項参照）。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について、小児及び熱傷患者は症例数が少なく十分な評価は困難であったが、本調査で得られた結果から、新たな対応の必要な段階の問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、今後も引き続き通常的安全監視体制下で情報を収集する必要があると考える。

3. 製造販売後臨床試験

3-1 製造販売後臨床試験 1 及び 2

SIRS に伴う急性肺障害患者を対象として、VFD、生存率等について本剤投与と従来の治療とを比較検討し、本剤の生存率に対する影響及び投与期間の適切性を検討することを主目的とした製造販売後臨床試験 1 及び 2 が実施された。

なお、試験開始前に試験計画について申請者と機構で協議し、本剤の生存率に対する影響についてエビデンスを構築するためには、1 群当たり数千例規模の並行群間比較試験を実施する必要があると想定された¹⁵ことから、実施可能性を考慮して、主要評価項目は VFD¹と設定し、安全性の評価項目として 180 日間生存率を設定することとされた。また、本剤が市販されている状況下、重篤な SIRS に伴う急性肺障害を対象としたプラセボ対照無作為化並行群間比較試験を実施することは困難と想定されたことから、本剤投与時及び従来治療実施時の有効性及び安全性は、それぞれ製造販売後臨床試験 1 及び 2 として別試験で検討する計画とされた。

当該試験 1 及び 2 は、目標症例を 400 例及び 100～400 例、観察期間を 180 日間として、多施設共同非盲検非対照試験により平成 16 年 3 月から平成 19 年 12 月までの期間に実施された¹⁶。

製造販売後臨床試験 1 においては、本剤の用法・用量は 1 日量 4.8mg/kg を 24 時間（0.2mg/kg/h）かけて、最大 14 日間、静脈内に持続投与することと設定され、82 施設から 404 例が収集された。安全性については、登録された 404 例から計 20 例（GCP 不遵守 17 例等）を除外した 384 例が安全性解析対象とされた。有効性については、安全性解析対象症例から計 10 例（除外基準違反 8 例等）を除外した 374 例が有効性解析対象とされた。

製造販売後臨床試験 2 においては、従来治療¹⁷のみを行うことと設定され、58 施設から

¹⁵ 承認時までの臨床試験における 30 日死亡率の結果から、28 日死亡率は対照群 22.0～27.0%、本剤群の死亡率は対照群より 2.0～4.0%低いと見積もり、log-rank 検定で統計学的有意差が検出可能な被験者数が算出された（有意水準 5%、検出力 80%）。また、本剤が市販されている状況を踏まえ、実施可能性の観点から、対照群と本剤群の割付比が 1:2～1:4 とされた。その結果、必要被験者数は、対照群 919～5,546 例、本剤群 2,266～18,296 例と算定された。

¹⁶ これらの試験において、熱傷患者、外傷患者、肺を含めて 4 臓器以上の多臓器障害患者及び高度な慢性呼吸器疾患を有する患者は除外された。

¹⁷ 本試験開始前及び観察期間中において、本剤及びすべての治験薬並びに製造販売後臨床試験薬を除くす

177 例が収集された。安全性については、登録された 177 例から計 5 例（GCP 不遵守及び処置違反¹⁸各 2 例等）を除外した 172 例が安全性解析対象とされた。有効性については、安全性解析対象症例から計 4 例（除外基準違反 4 例）を除外した 168 例が有効性解析対象とされた。

本剤投与例と従来治療例の有効性は、VFD（日）を主要評価項目とし、患者予後に影響を及ぼすと考えられる事前に設定された 5 つの交絡因子（年齢、臓器障害数、PaO₂/F_iO₂、APACHE II スコア、肺障害発現から試験開始までの期間）を、Propensity Score を用いた IPTW 法（Inverse Probability of Treatment Weighted method、ロバスト分散）により調整した解析により比較された。

主要評価項目である VFD（日）は、有効性解析対象症例から VFD 評価に大きく影響を及ぼすと考えられた人工呼吸器離脱基準¹⁹不遵守例²⁰（本剤投与例 23 例、従来治療例 11 例）を除外した本剤投与例 351 例及び従来治療例 157 例を対象に評価され、結果は下表のとおりであった。

VFD（日）の群間比較（Per Protocol Set, PPS）

	症例数	調整平均±標準誤差 ^{a)}	差 [95%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a)b)}
本剤投与例	351	15.7±0.5	3.5 [1.3, 5.8]	p=0.0022
従来治療例	157	12.1±1.0		

a) Propensity Score を用いた IPTW 法（ロバスト分散）

b) t 検定

調整する交絡因子に対する VFD の感度解析の結果は下表のとおりであった。

調整する交絡因子^{a)}に対する VFD（日）の感度解析結果 1（PPS）

	症例数	平均±標準偏差	調整平均±標準誤差 ^{b)}	差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)c)}
本剤投与例	351	15.6±9.3	15.3±0.5	2.4 [0.1, 4.6]	p=0.0366
従来治療例	156	11.9±10.3	13.0±1.0		

a) 変数選択により選択された、年齢、臓器障害数、PaO₂/F_iO₂、APACHE II スコア、体重、SIRS の原因（感染症、肺炎）、肺以外の臓器障害（中枢神経系）、PaO₂/F_iO₂ スコア、胸部 X 線所見スコア、肺障害発現から試験開始までの期間、肺コンプライアンススコア、肺障害スコア（平均）

b) Propensity Score を用いた IPTW 法（ロバスト分散）

c) t 検定

調整する交絡因子^{a)}に対する VFD（日）の感度解析結果 2（PPS）

	症例数	平均±標準偏差	調整平均±標準誤差 ^{b)}	差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)c)}
本剤投与例	351	15.6±9.3	15.0±0.5	2.0 [0.2, 3.9]	p=0.0341
従来治療例	157	11.9±10.3	13.0±0.8		

a) 群間で統計学的に有意な分布の偏りが認められた、年齢、基礎疾患、基礎疾患に対する直近の外科手術の有無、SIRS 発症から試験開始までの期間、感染症状の部位（呼吸器、腹部）、人工呼吸器装着から試験開始までの期間、PEEP、PaO₂、PEEP スコア、人工呼吸器換気モード（VCV、PSV、SIMV）、PaO₂/F_iO₂、APACHE II スコア、体重、肺以外の臓器障害（腎臓）、PaO₂/F_iO₂ スコア、胸部 X 線所見スコア、肺障害発現から試験開始までの期間、肺障害スコア（平均）

すべての治療が許容された。

¹⁸ 併用禁止薬である本剤が投与され、個別に安全性を評価すべきと判断されたが、2 例に副作用は認められなかった。

¹⁹ 人工呼吸器離脱は、ARDS Network に準じて、全施設の基準を予め統一して実施された。

²⁰ 不遵守の理由は、「失念したため」（人工呼吸器離脱基準に従って離脱することが失念され、規定する確認事項及び検査が行われることなく、通常診療で実施されている手順で離脱された症例；本剤投与例 7 例及び従来治療例 1 例）、「患者の状態を考慮して」（担当医師により患者の全身状態や呼吸状態等から、規定された人工呼吸器離脱基準に従って離脱することが適切ではないと判断された症例；同 10 例及び 5 例）、「自己抜管のため」（同 5 例及び 1 例）及び「転院等による評価中止」（同 1 例及び 4 例）であった。

- b) Propensity Score を用いた IPTW 法（ロバスト分散）
c) t 検定

試験開始 5 日後時点での人工呼吸器非離脱例²¹における、10 日後、14 日後及び 27 日後の累積人工呼吸器離脱率は、下表のとおりであった。

試験開始 5 日後時点での人工呼吸器非離脱例における累積人工呼吸器離脱率（PPS）

試験開始後日数		症例数	人工呼吸器離脱症例数	累積離脱率 ^{a)} (%)
10 日後	本剤投与例	219	79	36.1
	従来治療例	116	27	23.3
14 日後	本剤投与例	219	103	47.0
	従来治療例	116	40	34.5
27 日後	本剤投与例	219	139	63.5
	従来治療例	116	52	44.8

a) Kaplan-Meier 法による推定値

試験開始 5 日後時点での人工呼吸器非離脱例における VFD は、下表のとおりであった。

試験開始 5 日後時点での人工呼吸器非離脱例における VFD（日）（PPS）

	症例数	平均値±標準偏差	差 [95%信頼区間]
本剤投与例	204	10.9±8.4	2.9 [1.0, 4.9]
従来治療例	108	8.0±8.5	

また、試験開始 5 日後時点での肺機能改善度別²²にその後の肺機能改善の推移が検討され、5 日後時点での肺機能改善度から 10 日後及び 14 日後に「中等度改善」以上又は「改善中止」に推移した症例の割合は下表のとおりであった。本剤投与例の試験開始 5 日後時点における肺機能改善度が「軽度改善」以上の集団（171 例）において、14 日後における肺機能改善度が「中等度改善」以上又は「改善中止」を示した症例の割合は 92.8%（154/166 例²³）であったが、試験開始 5 日後時点における肺機能改善度が「不変」及び「悪化」の集団（113 例）では、それぞれ 50.6%（44/87 例）及び 17.4%（4/23 例）であり、試験開始 5 日後時点における肺機能改善度が低い集団ではその後の改善度も低い傾向が認められた。従来治療例においても同様の傾向が認められたが、試験開始 5 日後時点における肺機能改善度「不変」及び「悪化」の集団（63 例）において、14 日後の肺機能改善度が「中等度改善」以上及び「改善中止」を示した症例の割合は、それぞれ 39.6%（19/48 例）及び 8.3%（1/12 例）であり、いずれも本剤投与例に比べて低い傾向が認められた。

試験開始 5 日後時点での肺機能改善度別の 10 日後、14 日後の肺機能改善度

試験開始からの日数		試験開始 5 日後時点での肺機能改善度	「中等度改善」以上又は改善中止の症例*の割合 (%)
試験開始 10 日後	本剤投与例	著明改善	49/49 (100)
		中等度改善	56/60 (93.3)
		軽度改善	41/55 (74.5)
		不変	28/85 (32.9)
		悪化	1/24 (4.2)
		計	175/273 (64.1)
	従来治療例	著明改善	24/24 (100)
		中等度改善	22/26 (84.6)
		軽度改善	16/26 (61.5)

²¹ 人工呼吸器の最終離脱時点が離脱と見なされた。少なくとも試験開始 6 日後まで試験を継続している症例のみが対象とされ、試験開始 5 日以前の死亡例は対象外とされ、試験開始 6 日以降の死亡例については人工呼吸器非離脱例とされた。

²² 「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価された。また、5 日以上投与され、投与中に人工呼吸器を離脱できた症例は、担当医師の判断により投与を中止され、「改善中止」とされた。

²³ 肺機能改善度が欠測の 5 例が除かれた。

試験開始 14 日後		不変	10/47 (21.3)
		悪化	0/12 (0)
		計	72/135 (53.3)
	本剤投与例	著明改善	50/50 (100)
		中等度改善	58/62 (93.5)
		軽度改善	46/54 (85.2)
		不変	44/87 (50.6)
		悪化	4/23 (17.4)
		計	202/276 (73.2)
	従来治療例	著明改善	24/25 (96.0)
		中等度改善	23/26 (88.5)
		軽度改善	15/25 (60.0)
		不変	19/48 (39.6)
		悪化	1/12 (8.3)
		計	82/136 (60.3)

*試験開始5日後以前の死亡例は対象外とされ、少なくとも試験開始6日後まで試験を継続している症例が対象とされた。

投与開始 27 日後及び 179 日後の生存率 (Kaplan-Meier 法) は、本剤投与例では 87.5%及び 71.6%であり、従来治療例では 73.8%及び 50.6%であった。

また、事前に設定された 5 つの交絡因子 (年齢、臓器障害数、PaO₂/F_iO₂、APACHE II スコア、肺障害発現から試験開始までの期間) で調整した Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、本剤投与例における投与開始から死亡までの期間は、下表のとおり、従来治療例と比較し、統計学的に有意に延長する傾向が認められた。

Propensity Score を用いて事前に設定された 5 つの交絡因子^{a)}で調整した
投与開始からの死亡までの期間 (安全性解析対象集団)

試験開始後日数	本剤投与例 ^{b)} (384 例)	従来治療例 ^{b)} (172 例)	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{c,d)}
27 日後	87.5, 86.5	73.8, 77.8	0.58 [0.42, 0.80]	p=0.0022
89 日後	75.5, 76.0	58.7, 62.2		
179 日後	71.6, 71.8	50.6, 56.3		

a) 年齢、臓器障害数、PaO₂/F_iO₂、APACHE II スコア、肺障害発現から試験開始までの期間

b) 生存率 (%) : 左値は Kaplan-Meier 法、右値は Cox の比例ハザードモデルを仮定した、Propensity Score を用いた IPTW 法による調整値

c) Cox の比例ハザードモデルを仮定した、Propensity Score を用いた IPTW 法による調整値

d) log-rank 検定

調整する交絡因子に対する投与開始から死亡までの期間の感度解析の結果は下表のとおりであった。

調整する交絡因子^{a)}に対する投与開始から死亡までの期間の感度解析結果 (安全性解析対象集団)

試験開始後日数	本剤投与例 ^{b)} (384 例)	従来治療例 ^{b)} (172 例)	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{c,d)}
27 日後	87.5, 85.1	73.8, 76.9	0.62 [0.45, 0.85]	p=0.0062
89 日後	75.5, 73.6	58.7, 60.8		
179 日後	71.6, 69.5	50.6, 55.4		

a) 変数選択により選択された、年齢、臓器障害数、PaO₂/F_iO₂、APACHE II スコア、体重、SIRS の原因 (感染症)、PaO₂/F_iO₂ スコア、胸部 X 線所見スコア、肺障害発現から試験開始までの期間、肺障害スコア (平均)

b) 生存率 (%) : 左値は Kaplan-Meier 法、右値は Cox の比例ハザードモデルを仮定した、Propensity Score を用いた IPTW 法による調整値

c) Cox の比例ハザードモデルを仮定した、Propensity Score を用いた IPTW 法による調整値

d) log-rank 検定

試験開始 179 日後までの死因別死亡率は、本剤投与例及び従来治療例の順で、多臓器障害 11.3% (43/382 例) 及び 21.5% (37/172 例)、急性呼吸不全 7.9% (30/382 例) 及び 15.1% (26/172 例)、ショック 3.1% (12/382 例) 及び 4.1% (7/172 例)、その他 6.3% (24/382 例) 及び 8.7%

(15/172 例)であり、いずれの死因についても従来治療例と比較して本剤投与例の死亡率が顕著に高くなる傾向は認められなかった。同様に、試験開始からの期間別(試験開始～27日、28日～89日及び90日～179日)の死因別死亡率においても、従来治療例と比較して本剤投与例の死亡率が顕著に高くなる傾向は認められなかった。

なお、本剤投与例で認められた全死亡例について、本剤と死亡との因果関係は責任医師及び効果安全性評価委員により否定された。

製造販売後臨床試験1の安全性解析対象症例における副作用発現率は16.4%(63/384例、159件)であった。本試験において発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は、「臨床検査」15.6%(60/384例)、「肝胆道系障害」1.3%(5/384例)、「皮膚および皮下組織障害」1.0%(4/384例)及び「神経系障害」0.5%(2/384例)であり、発現した主な基本語別の事象は、 γ -GTP増加45例45件(12.2%)、ALT増加27例27件(7.1%)、AST増加23例23件(6.0%)、血中ALP増加20例20件(5.3%)及び血中ビリルビン増加12例12件(3.1%)であった。発現時期別の副作用発現率は、投与開始から14日後まで16.4%(63/384例)、15日後から27日後まで0.3%(1/354例、肝性昏睡1例)であり、28日以降に副作用は認められなかった。重篤な副作用の発現率は1.0%(4/384例)であり、内訳は血中カリウム増加2例2件(0.5%)、ALT増加、AST増加及び痙攣各1例1件(各0.3%)であった。

申請者は、本剤投与例において発現した重篤な副作用について、血中カリウム増加が認められた2例のうち、1例は腎機能障害の影響等、他の1例は併用薬による副作用等が考えられたこと、痙攣が認められた1例は合併症による脳梗塞の影響、ALT増加及びAST増加が認められた1例は併用薬の影響が考えられたことから、いずれも本剤との関連は低いと推察された旨を説明した。

製造販売後臨床試験1及び2より、申請者は、本剤の生存率に対する影響及び投与期間の適切性に関して、以下のように説明した。

生存率に対する影響について、主要評価項目として設定されたVFDについて、本剤投与例では従来治療例と比較して長く、生存率について、本剤投与例では観察期間(180日間)をとおして従来治療例を下回る傾向は認められなかった。以上より、本剤は長期予後に悪影響を及ぼすことなく、肺機能を改善させることにより人工呼吸器からの早期離脱効果を示すと考えられ、臨床的有用性が確認されたと考える。

投与期間の適切性について、現行の用法・用量に従った、最大14日間の本剤投与により、試験開始5日後時点での人工呼吸器非離脱例における累積人工呼吸器離脱率は、27日後まで経時的に増加し、従来治療例と比較した場合にも一貫して高い離脱率を示したこと、本剤投与例の試験開始5日後時点での人工呼吸器非離脱例におけるVFDは従来治療例と比較して長かったことから、本剤投与を5日間以上継続することで更なる改善が得られる場合もあると考えられた。一方、試験開始5日後時点以降の肺機能改善度は、本剤投与例では従来治療例と比較し一貫して高く推移したものの、承認時までの臨床試験における結果と同様に、試験開始5日後時点での肺機能改善度が低い場合は14日後の肺機能改善度も低い傾向が認められた。以上より、投与期間に対する新たな基準の設定が推奨されるものではなく、現行の添付文書の「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の記載に従い、投与期間は14日以内とし、症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮することが適切な用法であると考えた。

機構は、以下のように考える。

製造販売後臨床試験1(本剤投与例対象)及び2(従来治療実施例対象)は、独立した試験であり、ランダム化に基づく本剤投与例と従来治療例との比較可能性は担保されていないことから、当該2試験の成績を比較検討した結果解釈については交絡によるバイアスの可能性に留意する必要があると、本剤投与時の生存率について、正確な評価は困難と考える。

しかしながら、申請者が実施した交絡因子の調整に関する感度解析においても主解析と同様の結果が得られていること、また、全体集団における VFD、試験開始 5 日後時点における人工呼吸器離脱例における VFD、及び試験開始 5 日後時点以降の肺機能改善度の推移の結果も含めて一貫して本剤投与例の結果が従来治療例を上回る傾向が認められたことを踏まえると、本剤投与時の生存率について、従来治療を下回る可能性は低いとの評価は可能と考える。

また、投与期間については、申請者の説明は妥当であり、「用法・用量」の記載のとおり、本剤の投与期間は 14 日以内とするものの、用法・用量に関連する使用上の注意「症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。なお、本剤投与 5 日後の改善度が低い場合はその後の改善度（14 日後）も低いことが示されている。」との情報提供を今後も継続する必要があると考える。

3-2 製造販売後臨床試験 3

熱傷又は外傷を基礎疾患とするか、肺を含めて 4 臓器以上の多臓器障害又は高度な慢性呼吸器疾患²⁴を合併する SIRS に伴う急性肺障害患者を対象として、本剤の対象疾患の適切性を確認することを主目的とした製造販売後臨床試験 3 が実施された。

なお、試験開始前に試験計画について申請者と機構で協議し、本剤の生存率に対する影響及び投与期間の適切性を検討することを主目的とした製造販売後臨床試験 1 及び 2 とは別試験として、本剤の対象疾患の適切性を確認することを主目的とした製造販売後臨床試験 3 を実施することとされた。また、実施可能性を考慮し、本試験では、熱傷患者、外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者及び高度の慢性呼吸器疾患合併患者に対する本剤投与のデータを集積し、有効性及び安全性を検討することとされた。

当該試験は、目標症例 120～200 例、観察期間を 180 日として、多施設共同非盲検非対照試験により平成 17 年 1 月から平成 19 年 12 月までの期間に実施され、28 施設から 68 例が収集された。

本試験における本剤の用法・用量は、製造販売後臨床試験 1 と同様に設定された。熱傷患者 3 例、外傷患者 33 例、4 臓器以上の多臓器障害患者 23 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 9 例が登録された。安全性については、熱傷患者 1 例（GCP 不遵守）、外傷患者 3 例（全例 GCP 不遵守）及び 4 臓器以上の多臓器障害患者 4 例（試験薬未投与及び GCP 不遵守各 2 例）が除外され、熱傷患者 2 例、外傷患者 30 例、4 臓器以上の多臓器障害患者 19 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 9 例が安全性解析対象とされた。有効性については、安全性解析対象症例から外傷患者 1 例（除外基準違反）及び 4 臓器以上の多臓器障害患者 1 例（処置違反²⁵）が除外され、熱傷患者 2 例、外傷患者 29 例、4 臓器以上の多臓器障害患者 18 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 9 例が有効性解析対象（PPS）とされた。

主要評価項目である VFD は、有効性解析対象症例から外傷患者 1 例（人工呼吸器離脱基準不遵守²⁶）を除外した、熱傷患者 2 例、外傷患者 28 例、4 臓器以上の多臓器障害患者 18 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 9 例について評価され、結果は下表のとおりであった。

VFD（日）（PPS）		
疾患	症例数	平均値±標準偏差
熱傷患者	2	0.0
外傷患者	28	12.4±8.9
4 臓器以上の多臓器障害患者	18	6.6±9.9
高度な慢性呼吸器疾患合併患者	9	7.6±9.6

²⁴ 製造販売後臨床試験 3 において、「高度な慢性呼吸器疾患」は、「FEV_{1.0} が体重 1kg 当たり 20mL 未満と推察される慢性閉塞性肺疾患や肺線維症の患者とする」と定義された。

²⁵ 併用禁止薬である本剤が投与された。

²⁶ 試験開始後に人工呼吸器離脱基準に従って一度離脱後、手術に伴う全身麻酔時の呼吸補助のため人工呼吸器を再装着し、麻酔からの覚醒後に人工呼吸器離脱基準に従わず人工呼吸器を離脱した症例。

本試験における投与期間（平均値±標準偏差）は、熱傷患者 12.5 日、外傷患者 10.0±3.7 日、4 臓器以上の多臓器障害患者 8.3±5.7 日及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 9.7±4.8 日であった。

投与開始から 27 日後、89 日後及び 179 日後までの生存率は、熱傷患者ではいずれも 0%（0/2 例）、外傷患者では 83.3%（25/30 例）、80.0%（24/30 例）及び 76.7%（23/30 例）、4 臓器以上の多臓器障害患者では 47.4%（9/19 例）、42.1%（8/19 例）及び 36.8%（7/19 例）、高度な慢性呼吸器疾患合併患者では 66.7%（6/9 例）、66.7%（6/9 例）及び 44.4%（4/9 例）であった。179 日後までの死因別死亡率は、熱傷患者では多臓器障害 100%（2/2 例）、外傷患者では急性呼吸不全、多臓器障害及びショック各 3.3%（各 1/30 例）、その他 13.3%（4/30 例）、4 臓器以上の多臓器障害患者では多臓器障害 31.6%（6/19 例）、急性呼吸不全 15.8%（3/19 例）、ショック 10.5%（2/19 例）、その他 5.3%（1/19 例）、高度な慢性呼吸器疾患合併患者では急性呼吸不全 33.3%（3/9 例）、多臓器障害 22.2%（2/9 例）であった。なお、全死亡例について、本剤との因果関係は責任医師及び効果安全性評価委員により否定された。

本試験における副作用発現率は 11.7%（7/60 例、21 件）であった。また、対象疾患別の副作用発現率は、外傷患者 20.0%（6/30 例）及び 4 臓器以上の多臓器障害患者 5.3%（1/19 例）であり、熱傷患者及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者に副作用は認められなかった。発現した事象は、外傷患者では γ -GTP 増加 4 例 4 件（13.8%）、血中 ALP 増加 3 例 3 件（10.3%）、血中ビリルビン増加及び血中尿素増加各 2 例 2 件（各 6.9%）等であり、4 臓器以上の多臓器障害患者では胆嚢炎及び ALT 増加各 1 例 1 件（各 5.3%）であった。重篤な副作用発現率は 1.7%（1/60 例）であり、外傷患者に血中尿素増加が 1 例 1 件（3.4%）認められた。

申請者は、以下のように説明した。

熱傷又は外傷を基礎疾患とするか、肺を含めて 4 臓器以上の多臓器障害又は高度な慢性呼吸器疾患を合併する SIRS に伴う急性肺障害患者に対する本剤の有効性に関して、本剤の投与により人工呼吸器から離脱する症例も認められたが、特に熱傷患者及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者の症例数が限られており、検討が困難であった。安全性に関して、重篤な副作用として認められた血中尿素増加は、利尿剤による脱水やステロイド剤の影響が考えられ、本剤の投与中止後も上昇が認められていたことから、本剤との因果関係は低いと考えられた。したがって、いずれの対象疾患においても、安全性上の特段の問題は認められないと判断した。

4. 追加調査

製造販売後臨床試験 3 において、熱傷患者及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者の症例数が限られていたため、特別調査（使用実態調査）において収集された当該背景を有する患者の詳細な背景情報等について、後向きの追加調査が実施された。

特別調査で収集された、熱傷患者 7 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 33 例の計 40 例のうち、熱傷患者 1 例（調査目的に賛同得られず）及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 4 例（人工呼吸器不使用 1 例等）を除く、熱傷患者 6 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 29 例の計 35 例のデータが抽出された。このうち、熱傷患者 3 例（全例肺障害の基準 3 項目未満）及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 24 例（呼吸器疾患の状態＜担当医師が高度と判断せず＞12 例²⁷、呼吸器疾患の状態＜急性発症＞8 例²⁸、肺障害の基準 3 項目未満 7 例等；

²⁷ 担当医師により、急性肺障害発現時の呼吸器疾患の状態が「慢性的」、かつ慢性呼吸器疾患の重症度が「高度でない」と判断された症例。

²⁸ 担当医師により、急性肺障害発現時の呼吸器疾患の状態が「急性発症」と判断された症例。

重複有り)を除く、熱傷患者 3 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 5 例の計 8 例が有効性解析対象とされた。また、外傷及び 4 臓器以上の多臓器障害患者についても併せて検討することとされ、特別調査からそれぞれ 19 例及び 60 例のデータが抽出された。

製造販売後臨床試験 3 及び特別調査から抽出された各患者の VFD 及び投与開始から 179 日後までの生存率 (生存期間) は下表のとおりであった。

VFD (日)		
	製造販売後臨床試験 3	特別調査 (使用実態調査) ²⁹
熱傷患者	0.0±0.0* (2)	10.0±10.5 (3)
高度な慢性呼吸器疾患合併患者	7.6±9.6 (9)	0.0±0.0 (5)
外傷患者	12.4±8.9 (28)	16.3±9.2 (19)
4 臓器以上の多臓器障害患者	6.6±9.9 (18)	9.3±9.4 (60)

*平均値±標準偏差。カッコ内は症例数。

投与開始後から 179 日後までの生存率 (Kaplan-Meier 法)

	製造販売後臨床試験 3			特別調査 (使用実態調査)		
	症例数	生存率 (%)		症例数	生存率 (%)	
		27 日*	179 日		27 日	179 日
熱傷患者**	12, 28 日間 (各 1)			180 日間 (3)		
高度な慢性呼吸器疾患合併患者**	9	66.7	44.4	3, 6, 8, 27, 30 日間 (各 1)		
外傷患者	30	83.3	76.7	19	94.7	89.2
4 臓器以上の多臓器障害患者	19	47.4	36.8	60	63.3	51.7

*投与開始後の日数。**熱傷患者及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者については生存期間を示した。カッコ内は症例数。

有効性解析対象 8 例 (熱傷患者 3 例及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者 5 例) に認められた主な有害事象は、AST 異常、ALT 異常、赤血球数異常、ヘマトクリット異常及びヘモグロビン異常各 5 例、血中 LDH 異常、血中 BUN 異常、白血球数異常、血中ナトリウム異常及びカリウム異常各 4 例、並びに血中 Al-P 異常、総蛋白異常、血小板数異常及び血中塩素異常各 3 例であった。このうち重篤な有害事象は、急性呼吸不全、多臓器障害、血中 BUN 増加及びヘモグロビン減少の各 2 例、ショック、AST 増加、ALT 増加、血小板数減少及び赤血球数減少各 1 例であり、副作用は白血球数増加の 1 例であった。

本調査結果について、申請者は、以下のように説明した。

製造販売後臨床試験 3 及び特別調査 (使用実態調査) より抽出された熱傷患者、4 臓器以上の多臓器障害患者及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者の症例数は少なく、また試験デザイン上も有効性に関する十分な評価は困難であり、結果の解釈には留意する必要があるものの、本剤投与により人工呼吸器から離脱した症例も認められた一方で、VFD 及び投与開始後から 179 日後までの生存率は、承認時までの臨床試験、製造販売後臨床試験 1 及び特別調査の結果と比較して低い傾向が認められた。当該相違が認められた要因として、本調査における熱傷患者、4 臓器以上の多臓器障害患者及び高度な慢性呼吸器疾患合併患者においては、背景に有する疾患に加えて、肺障害の程度及び全身状態の程度、並びに臓器障害数が他の臨床試験及び特別調査と異なっていたことが考えられた。安全性については、本剤投与により特に問題となる副作用は認められず、死亡例については本剤と死亡との因果関係は第三者的立場の医師により否定されたことから、いずれの対象疾患においても、安全性上の特段の問題は認められないと判断した。

²⁹ 特別調査においては医療現場の状況に合わせた調査とするため、各施設の担当医師の判断基準により人工呼吸器から離脱された。

5. 海外臨床試験

急性肺障害患者³⁰を対象として、プラセボに対する本剤の有効性及び安全性を比較検討することを主目的とした海外臨床試験（第Ⅱ相二重盲検比較試験）が、提携企業により海外6カ国（米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、スペイン及びベルギー）において ARDS Network の基準に準拠して実施された。当該試験は、目標症例数 620 例、観察期間を 180 日、本剤の用法・用量は 0.16mg/kg/h を最大 14 日間、静脈内に持続投与することと設定され、多施設共同二重盲検並行群間比較試験により平成 13 年 8 月から平成 15 年 1 月に実施された。105 施設から収集された 487 例（プラセボ投与群 246 例、本剤投与群 241 例）の中間解析の結果、本剤投与群の 28 日死亡率及び VFD にプラセボ投与群に対する有意差が認められず早期中止された。

プラセボ及び本剤投与群の本剤投与開始 28 日、90 日及び 180 日時点における死亡数及び死亡率、並びに VFD は下表のとおりであり、本剤投与群では 28 日間及び 90 日間の死亡数及び 28 日間の VFD について改善が認められず、180 日間の死亡率では増加が認められた。

本剤投与開始 28 日、90 日及び 180 日時点における死亡数及び死亡率（ITT: Intention-to-treat）

対象集団	28 日*		90 日*		180 日*	
	症例数	死亡数（死亡率、%）	症例数	死亡数（死亡率、%）	症例数	死亡数（死亡率、%）
プラセボ投与群	246	64 (26.0)	246	74 (30.1)	246	77 (31.3)
本剤投与群	241	64 (26.6)	241	87 (36.1)	241	97 (40.2)

*本剤投与開始後の日数

VFD（日）（ITT）

	プラセボ投与群		本剤投与群		p 値 ^{a)}
	症例数	VFD	症例数	VFD	
VFD（平均値±標準偏差）	246	11.9±10.1	241	11.4±10.3	p=0.536

a) 年齢（65 歳未満、65 歳以上）、エントリーまでの 6 時間以内の循環障害の有無、PaO₂/FiO₂（100 未満、100－300）を因子とした ANOVA モデルにより算出

本試験において、有害事象を発現した症例数及び発現率は、下表のとおりであった。

有害事象（ITT）

	プラセボ投与群		本剤投与群		p 値 ^{a)}
	症例数	%	症例数	%	
有害事象	213	86.6	210	87.1	p=0.857
感染性有害事象	95	38.6	84	34.9	p=0.389
重篤な有害事象	41	16.7	41	17.0	p=0.919
重篤な感染性有害事象	2	0.5	5	2.1	p=0.242
有害事象による投薬の中止	9	3.7	11	4.6	p=0.392

a) χ^2 検定

当該試験と国内第Ⅲ相二重盲検比較試験で VFD 及び死亡率について異なる結果が得られたことから、その要因について申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験では熱傷患者、外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者は除外されていたのに対し、海外臨床試験にはこれらの患者も含まれ、対象患者が異なっていた。また、肺機能を示す指標である PaO₂/FiO₂ 比（平均値±標準偏差）は、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験では本剤 0.004mg/kg 群及び 0.20mg/kg 群でそれぞれ 187.3±77.1 及び 210.2±85.1mmHg、海外臨床試験ではプラセボ群及び本剤群でそれぞれ 146.7±57.1 及び 150.7±59.0mmHg であり、国内臨床試験における患者集団は、海外臨床試験ほど病態が重症ではなかったと考えられた。

³⁰ 主な選択基準は、18 歳以上、欧米コンセンサス会議の定義に合致し、PaO₂/FiO₂300mmHg 以下で、主な除外基準は、24 時間以上生存の見込みのない患者、心臓、肝臓若しくは肺の重い疾患、並びに治療不可能な悪性腫瘍を合併する患者等とされた。

なお、海外臨床試験成績について国内臨床試験に準じた患者集団³¹で部分集団解析を事後に探索的に実施したところ、本剤投与群及びプラセボ投与群における 28 日死亡率並びに VFD（平均値±標準偏差）は、12.8%（6/47 例）及び 34.0%（18/53 例）並びに 15.9±10.4 日及び 12.0±10.3 日であり、180 日死亡率は 34%（16/47 例）及び 45.3%（24/53 例）であり、プラセボ群に比べ本剤投与群で VFD 及び死亡率に改善傾向が認められた。以上より、両試験間で VFD 及び死亡率の結果が異なった要因として、患者背景及び試験計画が相違することが影響を及ぼしたと考えられた。

また、海外臨床試験では、本剤投与群においてプラセボ投与群と比較して 180 日死亡率の増加が認められたが、有害事象の発現状況には両群に相違は認められず、両群の死亡率の相違を説明できる要因を 28 日の評価期間に回収された安全性データからは特定できなかった。さらに、投与開始 29 日以降の死亡例の死因には両群で差が認められず、すべての死因は治験責任医師によって本剤との関連が否定された。180 日死亡率について、海外試験における本剤の投与期間は最大 14 日間で平均投与期間は 8.4 日間であったことを考慮すると、長期間の死亡率の差に本剤の投与が関係しているとは考え難く、安全性評価委員会によって、再度これらの成績が詳細に分析されたが、要因は確認されなかった。

申請者は、製造販売後臨床試験 3 及び海外臨床試験の結果を踏まえ、本剤の対象疾患の適切性（熱傷患者、外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者及び高度の慢性呼吸器疾患合併患者に対する本剤投与の適切性）について、以下のように説明した。

熱傷患者、外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者及び高度の慢性呼吸器疾患合併患者に対する本剤の投与について、承認時は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること。」並びに「熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者及び高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること（使用経験が少ない）。」を記載し注意喚起していた。しかしながら、熱傷患者、外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者を除外せずに実施された海外臨床試験において、本剤投与群ではプラセボ群と比較し、28 日死亡率及び VFD に有意差は認められず、180 日間の死亡率は有意に高かったこと、及び製造販売後臨床試験 3 において、高度な慢性呼吸器疾患合併患者に対する本剤の使用経験は 9 例と限られたことを踏まえ、平成 20 年 11 月に、当該注意を「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に移行し、「4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者には投与しないことが望ましい。」及び「高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者については、有効性及び安全性は確立していない。」旨の記載に変更した。現行の添付文書に従い、当該患者への本剤の使用は慎重に判断される必要があると考える。

機構は、熱傷患者、外傷患者、4 臓器以上の多臓器不全患者及び高度の慢性呼吸器疾患合併患者への本剤投与について、現行の対応で問題ないと考ええるものの、本剤の適用対象が適切に選択されるよう、引き続き十分に注意喚起する必要があると考える。

6. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 153 例 200 件であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」の項から予測できる既知の副作用は 99

³¹ 投与前に肺を含め 4 臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外し、かつ肺障害の重症度が国内二重盲検比較試験と同程度（Murray's Lung Injury Score 2.5 点以下の集団）の患者集団。

例 120 件（特別調査 4 例 5 件、製造販売後臨床試験 2 例 3 件、自発報告 93 例 112 件）であった。発現した器官別大分類別における副作用は、「肝胆道系障害」54 例 60 件、「臨床検査」43 例 53 件及び「血液およびリンパ系障害」7 例 7 件で、発現した主な基本語別の事象は肝機能異常 26 件、血小板数減少 21 件、高ビリルビン血症 15 件、肝障害 12 件及び白血球数減少 10 件であり、転帰は回復又は軽快 95 件、後遺症あり 1 件（血小板数減少）、未回復 22 件³²及び不明 2 件であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 64 例 80 件（特別調査 8 例 17 件、製造販売後臨床試験 6 例 7 件、自発報告 50 例 56 件）であった。発現した器官別大分類別における主な副作用は、「臨床検査」15 例 22 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」10 例 10 件、「血液およびリンパ系障害」9 例 9 件、「腎および尿路障害」7 例 7 件、「全身障害および投与局所様態」6 例 7 件、「代謝および栄養障害」6 例 6 件、「神経系障害」及び「肝胆道系障害」各 4 例 4 件、「感染症および寄生虫症」及び「心臓障害」各 3 例 3 件で、発現した主な基本語別の事象は血中尿素増加 6 件、無顆粒球症、高カリウム血症及び発熱各 4 件並びに血中カリウム増加 3 件³³であり、転帰は回復又は軽快 47 件、後遺症あり 1 件（肺線維症）、未回復 16 件³⁴、死亡 14 件³⁵及び不明 2 件であった。

再審査期間終了以降（平成 22 年 4 月 11 日～平成 26 年 2 月 28 日）に新規に入手され機構に報告された重篤な副作用は 10 例 13 件（全例自発報告）であった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 3 例 4 件であり、その内訳は血小板数減少 2 件、肝機能異常及び肝機能検査異常各 1 件で、転帰は回復又は軽快 2 件及び不明 2 件であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 7 例 9 件であり、その内訳は C-反応性蛋白増加及び白血球数増加各 2 件、横紋筋融解症、腎機能障害、注射部位潰瘍、血中カリウム増加及び汎血球減少症各 1 件で、転帰は未回復 2 件（C-反応性蛋白増加及び白血球数増加各 1 件）を除き回復であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

未知の重篤な副作用のうち 3 例以上集積されたか、3 例未満ではあるが特に重要と判断された事象として、「高カリウム血症等」³⁶、「腎障害等」³⁷、「血中尿素増加等」³⁸、「無顆粒球症」、「発熱」、「不整脈」、「間質性肺疾患等」³⁹、「肝障害等（死亡）」⁴⁰、「呼吸不全等（死亡）」⁴¹、「肺出血（死亡）」、「横紋筋融解症」、「白血球数増加」及び「汎血球減少症」について、本剤の安全確保措置の可否を検討した。その結果、本剤投与と副作用発現に時間的な関連が認められる事象はあるものの、原疾患及び合併症、又は併用薬による影響が考えられるほか、臨床経過等の情報が不足しており評価不能であるため、いずれの副作用についても本剤との関連は不明確であった。このため、新たな安全対策は不要と判断し、今

³² 高ビリルビン血症及び血小板数減少各 4 件、肝機能異常及び血中ビリルビン増加各 3 件、並びに血小板減少症及び白血球数減少各 2 件等。

³³ 血中尿素増加、高カリウム血症及び血中カリウム増加は、重篤であるため予測できない副作用と判断された。

³⁴ 血中尿素増加*5 件、血中クレアチニン増加*2 件、並びに敗血症、血栓性血小板減少性紫斑病、脳出血、腎機能障害*、血中アルブミン減少*、フィブリン分解産物増加、炭酸ガス分圧上昇、総蛋白減少*及び白血球数増加各 1 件（*重篤であるため予測できない副作用と判断された）。

³⁵ 間質性肺疾患 2 件、並びに心室細動、急性呼吸不全、呼吸困難*、特発性肺線維症、肺出血、急性肝不全、急性肝炎、高ビリルビン血症*、肝障害*、腎不全、急性腎不全及び白血球数減少**各 1 件（*死亡のため未知と評価された。**報告医より白血球数減少と報告されたが、検査値より無顆粒球症と判断し未知と評価された）。

³⁶ 高カリウム血症及び血中カリウム増加。

³⁷ 腎不全、腎機能障害、急性腎不全及び腎障害。

³⁸ 血中尿素増加、血中クレアチニン増加及び尿量減少。

³⁹ 間質性肺疾患、特発性肺線維症及び肺線維症。

⁴⁰ 肝障害、急性肝不全、急性肝炎及び高ビリルビン血症、いずれも転帰は死亡。

⁴¹ 急性呼吸不全及び呼吸困難、いずれも転帰は死亡。

後も類似の症例に留意し情報収集に努める。なお、関連する「白血球減少」、「貧血」、「BUN 上昇」及び「呼吸困難」については、承認時より「使用上の注意」の項に記載し注意喚起を行っている。「血小板減少」及び「肝機能障害、黄疸」については、平成 15 年 3 月に「重大な副作用」の項に、本剤投与により血小板減少があらわれることがあり、このような場合には投与を中止し適切な処置を行う旨を追記し、また「高カリウム血症」及び「クレアチニン上昇」については平成 18 年 9 月に「その他の副作用」の項に、それぞれ記載し注意喚起を行っている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 相互作用

再審査期間中、再審査期間終了以降（平成 22 年 4 月 11 日～平成 26 年 2 月 28 日）、安全性及び有効性に関する報告はなかった。

本剤の薬物相互作用について、申請者は以下のように説明した。

特別調査（使用実態調査）において、安全性解析対象症例 586 例に何らかの薬剤が併用されていた。併用された主な薬剤は、抗生物質製剤、強心剤、消化性潰瘍用剤、他に分類されない代謝性医薬品及び血液製剤類であった。併用頻度の高かった薬剤（100 例以上に使用された上位 14 成分⁴²⁾）について、それぞれ併用の有無別に副作用発現率を検討した結果、集団間に大きな相違は認められなかった。以上より、薬物相互作用に関して新たな注意喚起を行う必要はないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 重大な措置、海外からの情報

平成 26 年 2 月現在、本剤は大韓民国において本邦と同一の「効能・効果」で販売されている。

再審査期間中に、国内外における緊急安全性情報の配布、警告、「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。

再審査期間中に有効性に関する措置報告が 2 件あった。

1 件目は、前述した海外臨床試験が、投与終了後の長期観察中における死亡率に対する安全性上の懸念から中断した旨の報告であり、2 件目は、海外提携企業が海外臨床試験を中断し、開発を断念した旨の報告であった。

なお、再審査期間終了以降（平成 22 年 4 月 11 日～平成 26 年 2 月 28 日）、本邦を含めて重大な措置がとられた国はなかった。

9. 研究報告

再審査期間中に有効性に関する研究報告が 3 件、安全性に関する研究報告が 1 件あった。

有効性に関する研究報告の 1 件目は、海外提携企業が実施中の海外臨床試験を安全性上の懸念から中断し、本試験の主要評価項目である VFD 及び 28 日死亡率において本剤の有効性が確認できなかったとする試験成績の概略が第 23 回国際救急医学会議（2003 年 3 月、ベルギー）において発表された旨の報告であり、2 件目は、海外臨床試験の総括報告書を入

⁴²⁾ イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム、ドパミン塩酸塩、ガベキサートメシル酸塩、フロセミド、プロポフォール及びファモチジン等。

手した旨の報告であり、3 件目は、海外臨床試験の概要が文献発表された旨の報告であった。当該試験成績に関する申請者の見解及び対応については、「5. 海外臨床試験」の項に記載した。

安全性に関する研究報告は、多臓器不全の患者を対象として本剤投与群と本剤非投与群の有用性を後向きに比較検討したもので、本剤非投与群と比較して、本剤投与群において重症患者（臓器障害評価スコア Sequential Organ Failure Assessment＜SOFA＞、 ≥ 13 ）における院内死亡が有意に高かった旨の報告であった。

申請者は、当該研究報告は、1) 後向きな調査であること、2) 解析対象が本邦で承認されている SIRS に伴う急性肺障害患者か否か不明であること、3) 部分集団解析に基づくものであり、解析対象となった症例数も限られていることから、特別な措置を講じる必要はないと考え、引き続き本剤の安全性に留意し、情報収集に努めることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

なお、再審査期間終了以降（平成 22 年 4 月 11 日～平成 26 年 2 月 28 日）、安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

10. 承認条件

機構は、「3. 製造販売後臨床試験」及び「5. 海外臨床試験」の項に記載のとおり、承認条件「1. 生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。」及び「2. 海外で実施中の ARDS Network に準拠した臨床試験の成績が得られしだい速やかに報告するとともに、再審査の申請資料として提出すること。」について、それぞれ満たされたものと判断した。

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－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。）と判断した。

以上