

審査報告書

平成 17 年 7 月 14 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] 1. グルトパ注 600 万、グルトパ注 1200 万、グルトパ注 2400 万
2. アクチバシン注 600 万、アクチバシン注 1200 万、アクチバシン注 2400 万
- [一 般 名] アルテプラゼ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 三菱ウェルファーマ株式会社¹、協和醗酵工業株式会社²
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 27 日
- [剤型・含量] 1 バイアル中、アルテプラゼ（遺伝子組換え）を 600 万国際単位、1200 万国
際単位及び 2400 万国際単位含有する凍結乾燥注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付
研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安
全局審査管理課長通知）に基づく申請
優先審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 17 年 7 月 14 日

- [販 売 名] 1. グルトパ注 600 万、グルトパ注 1200 万、グルトパ注 2400 万
2. アクチバシン注 600 万、アクチバシン注 1200 万、アクチバシン注 2400 万
- [一 般 名] アルテプラゼ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 三菱ウェルファーマ株式会社¹、協和醗酵工業株式会社²
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 27 日（製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

本剤の虚血性脳血管障害急性期（発症後3時間以内）の機能障害に対する有効性については、国際的に標準的な教科書、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国内外のガイドライン等から、医学薬学上公知と判断した。用量については、国内臨床試験では0.6mg/kgの1用量しか検討されていないものの、発症後3時間以内に本剤を投与された患者の投与3ヶ月後における臨床症状の改善効果は、海外臨床試験成績と同様に認められ、安全性についても臨床で承認できる程度であったことから、用法・用量として、0.6mg/kgの静脈内投与とすることは可能と判断した。また、症候性頭蓋内出血の副作用の発現、死亡等に影響を及ぼす因子に関する注意喚起が行われ、適切な対象患者に対して適切な環境で使用されるという前提の下では一定の安全性は確保されると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内）
虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 3 時間以内）
（下線部追加又は変更）

[用法・用量] 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内）
通常、成人には体重kg当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 29万～43.5万国際単位（0.5mg/kg～0.75mg/kg）を静脈内投与する。総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その後残りを 1 時間で投与する。なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。
[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 3 時間以内）
通常、成人には体重kg当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 34.8 万国
際単位（0.6mg/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国
際単位（60mg）までとする。投与は総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その
後残りを 1 時間で投与する。なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

〔投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。〕

(下線部追加又は変更)

〔承認条件〕 治験において脳出血等の重篤な副作用の発生が認められていることから、虚血性脳血管障害急性期における使用について、市販後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（１）

平成 17 年 5 月 17 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 1. グルトパ注 600 万、グルトパ注 1200 万、グルトパ注 2400 万
2. アクチバシン注 600 万、アクチバシン注 1200 万、アクチバシン注 2400 万
- [一 般 名] アルテプラゼ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 三菱ウェルファーマ株式会社¹、協和醗酵工業株式会社²
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 27 日（製造承認事項一部変更承認申請）
- [剤型・含量] 1 バイアル中、アルテプラゼ（遺伝子組換え）を 600 万国際単位、1200 万国
際単位及び 2400 万国際単位含有する凍結乾燥注射剤
- [申請時効能・効果]（下線部今回追加）
急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内）
虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 3 時間以内）
- [申請時用法・用量]（下線部今回追加）
急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内）
通常、成人には体重kg当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 29万～43.5
万国際単位（0.5mg/kg～0.75mg/kg）を静脈内投与する。総量の 10%は急速投与
（1～2 分間）し、その後残りを 1 時間で投与する。なお、本剤の投与は発症後
できるだけ早期に行う。
[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて
希釈する。]
- 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 3 時間以内）
通常、成人には体重kg当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 34.8 万国
際単位（0.6mg/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国際単
位（60mg）までとする。投与は総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その
後残りを 1 時間で投与する。なお、本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。
[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて
希釈する。]
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付
研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安
全局審査管理課長通知）に基づく申請
優先審査

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機
構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見・開発の経緯及び海外における使用状況等

本剤「アルテプラザーゼ（遺伝子組換え）」（以下、本剤）は、昭和 57 年に Genentech 社（米国）により開発された遺伝子組換え型組織プラスミノゲン活性化因子（tissue-plasminogen activator、t-PA）であり、フィブリンに対する親和性、選択性が高く、血栓部位における血栓溶解作用を有する。本剤は急性心筋梗塞に対する効能・効果で昭和 62 年に米国で承認され、現在では世界各国で広く用いられている。国内においては、協和醸酵工業株式会社（以下、協和醸酵）及び三菱化成工業株式会社（現 三菱ウェルファーマ株式会社、以下、三菱ウェルファーマ）が、昭和 〇〇 年に Genentech 社と本剤の導入契約を締結し、平成 3 年に「急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内）」を効能・効果として承認され、協和醸酵では「アクチバシン注 600 万、同 1200 万、同 2400 万」、三菱ウェルファーマでは「グルトパ注 600 万、同 1200 万、同 2400 万」として市販されている。

虚血性脳血管障害に対する治療薬として本剤は、平成 8 年に米国で承認された後、カナダの他、欧州（ドイツ、フランス、イギリスなど）、中南米、アジア（中国、韓国など）の諸国を含む 40 の国と地域（2003 年 12 月現在）で承認されている。国内では、虚血性脳血管障害を効能・効果とする t-PA 製剤が承認されていないことから、日本脳卒中学会が、平成 11 年 8 月に「虚血性脳卒中治療薬としての組織プラスミノゲンアクチベーターの認可に関する要望書」を、平成 16 年 2 月に「超急性期虚血性脳卒中に対する組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）による血栓溶解療法の薬事法上の承認に関する要望書」を厚生労働大臣（平成 11 年当時、厚生大臣）宛に提出した。

本申請は、申請者がこのような状況を踏まえて文献調査を行った結果、本剤の臨床的有用性は医学薬学上公知として認められると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づいてなされたものであるが、日本人と欧米人の血液凝固線溶系に人種差があること（Thromb Haemost 87: 544-546, 2002）及び国内における当該疾患に対する本剤の使用例の報告が十分とはいえないことから、発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害患者を対象とした、至適用量として想定された 1 用量による非盲検非対照試験が実施され、評価資料として提出されている。

2. 品質に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

<提出された資料の概要>

1) 薬理試験成績の概要

(1) 効力を裏付ける試験

本剤は「急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後 6 時間以内）」を効能・効果として既に国内で承認されており、また、虚血性脳血管障害に対する本剤の有用性については医学薬学上公知であるとして、適用外使用に係る通知に基づく承認申請であり、薬効薬理試験 1 試験（資料 4.2.1.1-1）及び検索抽出論文 9 報（資料 4.2.1.1-2～10）により本剤の薬理作用が検討された。

①ラット光増感反応誘発中大脳動脈血栓モデルにおける本剤の血栓溶解作用の検討（資料 4.2.1.1-1）

Sprague-Dawley（以下、SD）系雄性ラットに、ローズベンガル溶液を静脈内投与（12mg/kg）後、露出させた左中大脳動脈に緑色光を 10 分間照射して血栓を生成させ、照射終了直後から 30 分かけて本剤 3mg/kg又は溶媒（注射用水にL-アルギニン、リン酸及びポリソルベート 80 をそれぞれ 105、32 及び 0.4mg/mLの濃度で溶解した溶液）を頸静脈内に持続投与した。血流量が明らかに回復し、回復後の値が以後の観察期間において維持された個体の割合（血栓溶解率）は、本剤投与群及び溶媒投与群でそれぞれ 69.6%（16/23 例）及び 36.4%（8/22 例）であり、本剤による有意な血栓溶解作用が認められた。一方、照射終了後 60 分間に虚血後血流量が投与前値の 90%以上まで回復し、再び 50%未満まで減少しない個体の割合（血栓開通率）は、本剤投与群で 56.5%（13/23 例）、溶媒投与群で 31.8%（7/22 例）であり、有意差は認められなかった。照射終了 24 時間後に神経症状を 0～3 の 4 段階の評点（神経症状が少ないほど低スコア）で判定した結果、本剤による神経症状の有意な軽減が認められ（本剤投与群 2.0 ± 1.0 、溶媒投与群 2.9 ± 0.3 （平均値±標準偏差、以下同様）、神経症状の判定後に摘出した脳における梗塞容積及び梗塞率は、本剤投与群で有意に減少した（梗塞容積：本剤投与群 $111.72 \pm 51.08 \text{ mm}^3$ 、溶媒投与群 $175.57 \pm 56.86 \text{ mm}^3$ 、梗塞率：本剤投与群 $11.98 \pm 5.31\%$ 、溶媒投与群 $18.24 \pm 5.39\%$ ）。

正常ラット 13 例に本剤 3mg/kg を持続投与したとき、投与開始 15 分及び 30 分後の本剤の血漿中濃度の平均値は、 $2.47 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.24 \mu\text{g/mL}$ であった。

②本剤の虚血性脳血管障害に対する作用に関する論文

i) 自家血栓性脳虚血モデル（ラット）における梗塞容積低減作用（資料 4.2.1.1-2）

自家血 200 μL で作製した血栓（粒子径 50 μm ）を塞栓子としてSD系雄性ラット（n=8）の外頸動脈内に注入し、塞栓による虚血惹起 2 時間後から本剤 10mg/kgを 30 分かけて静脈内に持続投与した。虚血惹起 24 時間後の本剤投与群の梗塞容積は $50 \pm 26 \text{ mm}^3$ であり、対照群の $141 \pm 42 \text{ mm}^3$ と比較して有意に低減した。

SD 系雄性ラット（n=8）の外頸動脈から挿入した単繊維縫合糸により中大脳動脈起点を 2 時間閉塞して、一過性脳虚血を惹起した。単繊維縫合糸除去直後から本剤 10mg/kg を 30 分かけて静脈内に持続投与し、虚血惹起 24 時間後に摘出した脳における梗塞容積は、本剤投与群と対照群で差が認められなかった。

ii) 自家血栓性脳卒中モデル（ラット）における梗塞容積低減作用（資料 4.2.1.1-3）

自家血で作製した微粒血栓を塞栓子として SD 系雄性ラット（n=8～10）の内頸動脈内に注入し、塞栓性閉塞惹起 2 時間後又は 6 時間後から本剤 10mg/kg を大腿静脈内に 30 分間かけて持続投与した。閉塞惹起 24 時間後における脳梗塞容積は、閉塞 2 時間後からの本剤投与により有意な低減が認められたが、閉塞 6 時間後からの本剤投与では、低減は認められなかった。また、同様に投与した別のラットにおいて、閉塞惹起 24 時間後に脳切片中の梗塞領域に浸潤した多形核白血球数は、閉塞 2 時間後からの本剤投与では対照群と比較して差が認められなかったが、閉塞 6 時間後からの本剤投与では増加した。更に、閉塞 6 時間後からの本剤投与では 50%の動物に出血が認められ

た。

iii) ドナー血（異種：ヒト）塞栓性脳卒中モデル（ラット）における脳血流量回復及び脳波活動低下抑制作用（資料 4.2.1.1-4）

ヒト全血で作製した血塊（径：100～300 μ m）を塞栓子として SD 系雄性ラット（n=8）の内頸動脈内に注入し、脳卒中惹起 2 時間後から本剤 1.5mg/kg を 60 分間かけて静脈内持続投与した。本剤投与群では投与開始 30 分以内に血流量の回復が認められ、60 分以内に脳卒中惹起前値に回復したが、溶媒のみを投与した対照群では、脳卒中惹起 5 時間後においても脳血流量の回復は認められなかった。また、本剤投与群では脳波の回復が認められたが、対照群では脳波低下が認められた。脳卒中惹起 5 時間後における血中フィブリノーゲン及びフィブリン分解物の濃度は、本剤投与群と対照群で有意差が認められず、両群ともに脳組織における出血は認められなかった。

iv) ドナー血（同種）塞栓性脳卒中モデル（ラット）における梗塞率減少及び神経症状軽減作用（資料 4.2.1.1-5）

ドナーラット血液で作製した血塊 1 μ L を塞栓子として Wistar 系雄性ラット（n=10）の内頸動脈内に注入し、塞栓性閉塞 1 時間後から本剤 10mg/kg を静脈内投与（10% bolus + 90% infusion（30 分間））した。対照群として、溶媒又は生理食塩液を同容量投与した。中大脳動脈の塞栓性閉塞 24 時間後及び 168 時間後の梗塞率は、本剤投与群ではそれぞれ 19.4 $\pm$ 3.3%及び 19.8 $\pm$ 3.0%、溶媒投与群ではそれぞれ 31.4 $\pm$ 5.6%及び 28.1 $\pm$ 4.6%、生理食塩液投与群ではそれぞれ 33.2 $\pm$ 3.7%及び 34.6 $\pm$ 5.0%であり、生理食塩液投与群に対して本剤投与群で梗塞率の有意な減少が認められた。閉塞 24 時間後における血栓の残存率は、本剤投与群、溶媒投与群及び生理食塩液投与群で、それぞれ 30%、80%及び 100%（以下、同順）であり、本剤投与群では溶媒投与群及び生理食塩液投与群に対して有意差が認められたが、閉塞 168 時間後ではそれぞれ 20%、30%及び 50%であり、3 群間で有意差は認められなかった。出血率、出血量及び虚血に伴う神経症状については、いずれの時間においても 3 群間で有意差が認められなかった。

v) 自家フィブリン血栓注入モデル（ラット）における脳血流量回復作用（資料 4.2.1.1-6）

自家動脈血 10 μ L で作製したフィブリン血栓を塞栓子として Wistar 系雄性ラット（n=3）の中大脳動脈起点に注入し、血栓形成 2 時間後から本剤 10mg/kg を静脈内投与（10% bolus + 90% infusion（30 分間））した。血栓形成に起因する脳血流量低下は、本剤の持続投与開始 3 時間後には虚血前の値に回復した。

vi) ウサギドナー血（同種）血塊注入モデル及びウサギミクロスフェア注入モデルにおける神経障害軽減作用（資料 4.2.1.1-7）

小血塊注入モデル

ドナーウサギ血液で作製した小血塊（104 μ m²ナイロンネットでろ過したもの）及び¹²⁵Iで標識した 15 μ mミクロスフェアとの懸濁液を塞栓子としてニュージーランド白色（以下、NZW）ウサギ（n=9～66）の外頸動脈内に注入し、閉塞形成 15～60 分後から本剤 1mg/kg又は 2mg/kgを静脈内投与（20%bolus+80%infusion（30 分間））した。塞栓性閉塞 15 分後又は 30 分後から本剤 1mg/kg を投与するとES₅₀（50%の動物に神経症状を与える血栓の重量）は増加し、また、閉塞 45 分後から

本剤 2mg/kg を投与しても ES₅₀ は増加した。しかし、閉塞 60 分後からの本剤 1mg/kg 又は 2mg/kg 投与では、ES₅₀ は増加しなかった。

ミクロスフェア注入モデル

¹²⁵I で標識した 50µm のミクロスフェアを NZW ウサギ (n=14~31) の頸動脈内に注入した 2 分後に、本剤 1mg/kg を静脈内投与 (20% bolus + 80% infusion (30 分間)) した。本剤投与による ES₅₀ は、対照群と比較して有意差は認められなかった。

大血塊注入モデル

ドナーウサギ血液で作製した 1.0mm³ の大血塊を NZW ウサギ (n=10~14) の外頸動脈内に注入した 30 分後又は 4 時間後に、本剤 1mg/kg を静脈内投与した。本剤投与群と対照群で、出血が認められた動物数に有意差は認められなかった。

vii) ドナー血 (同種) 塞栓性脳卒中モデル (ウサギ) における血栓溶解作用 (資料 4.2.1.1-8)

ドナーウサギ全血を ^{99m}Tc でラベルして作製した血塊を塞栓子として雄性 NZW ウサギ (n=6~8) の頸動脈内に注入し、塞栓直後から投与量及び持続投与時間を変えて本剤を投与した。2 時間又は 3 時間の静脈内持続投与 (0.93~21mg/kg) では、本剤 6.3 mg/kg の 2 時間持続投与が最も高い血栓溶解作用を示し、30 分間の静脈内持続投与 (1~6.65mg/kg) では、3.3mg/kg が最も高い効果を示した。これらの投与量では、末梢血の凝固線溶系因子 (プラスミノゲン、フィブリノーゲン、α₂-アンチプラスミン) がいずれも約 50% 低下した。一方、10.5mg/kg (2 時間持続投与) 及び 21mg/kg (2 時間持続投与) では血栓溶解作用が減弱した。これは、末梢血中のプラスミノゲン濃度の低下により、代償的に血栓中のプラスミノゲンが血液中に引き出され、血栓中の結合プラスミノゲンが減少した結果、血栓中のプラスミン生成が減少したためと考えられた。

2 時間、3 時間及び 30 分間の静脈内持続投与において、いずれの用量でも出血頻度に影響はみられなかったが、0.93 mg/kg (3 時間持続投与) 及び 3.3 mg/kg (30 分間持続投与) において、出血の程度が対照群と比較して軽減した。

本剤 1、3.3 及び 6.65mg/kg を 30 分間静脈内持続投与した後の定常状態における t-PA 血漿中濃度は、それぞれ 0.26、0.89 及び 2.77µg/mL であった。

viii) ドナー血 (同種) 塞栓性脳卒中モデル (ウサギ) における神経症状軽減作用 (資料 4.2.1.1-9)

ドナーウサギ血液で作製した微小血塊 (104µm² のメッシュで濾過した微小血塊懸濁液) を塞栓子として NZW ウサギ (n=11) の頸動脈内に注入し、脳卒中惹起 2 分以内に本剤 1mg/kg を耳静脈より投与 (20% bolus + 80% infusion (30 分間)) した。本剤投与群では、神経症状が正常だった動物が 10 例、死亡が 1 例であったのに対して、対照群 (n=12) では、正常が 5 例、異常が 3 例、死亡が 4 例であり、本剤投与により神経症状の軽減作用が認められた。脳組織検査において、本剤投与群及び対照群ともに、脳卒中惹起 24 時間以内に死亡した動物で脳実質に微小出血が認められたが、大出血は全ての動物において認められなかった。

ix) 自家白色血栓注入モデル (ウサギ) における梗塞容積低減作用 (資料 4.2.1.1-10)

自家血で作製した白色血栓を塞栓子として雌雄 NZW ウサギ (n=5) の内頸動脈起点に注入し、脳卒中惹起 1 時間後又は 2 時間後から、頸静脈内に生理食塩液投与、ヘパリンの単独持続投与 (200mg/kg bolus + 200 mg/kg/hr を infusion (屠殺時点まで))、本剤 2mg/kg の 30 分間持続投与、

並びにヘパリン及び本剤の併用投与を行った。脳卒中惹起 1 時間後及び 2 時間後から 2mg/kg の本剤を投与すると、梗塞容積が低減したが、ヘパリンを単独投与しても梗塞容積は低減しなかった。また、本剤とヘパリンの単独及び併用投与は出血に影響を及ぼさなかった。

以上の論文から、脳梗塞動物モデルにおいて、本剤は 0.93mg/kg 以上の用量で、脳虚血惹起（脳卒中惹起、塞栓性閉塞）後 2 時間以内に投与された場合には、塞栓性脳梗塞及び神経症状悪化に対して改善効果を示し、虚血発症から本剤投与開始までの時間が長くなるに従い、出血リスクが高まると考えられた。

<機構における審査の概要>

機構は、効力を裏付ける試験としてラット光増感反応誘発中大脳動脈血栓モデルを選択した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の血栓溶解作用及び虚血性脳血管障害時の機能障害の改善効果を評価できる動物モデルとしては、主として光増感反応誘発中大脳動脈血栓モデル及び血栓注入モデルがある。光増感反応誘発中大脳動脈血栓モデルは、一定部位に一定量の梗塞作製が可能であるため、脳梗塞容積の個体間のばらつきが少なく、臨床で生成することが多いと考えられる血栓の性質に類似した「血小板とフィブリンが混在する血栓」が生成する（参考文献 43）という長所がある。一方、血栓注入モデルは、臨床での実態と同じく、塞栓が形成される血管部位が多様であるという長所はあるが、血管径や血流速度等の個体差のため、脳血管の一定の部位に塞栓を形成させることが困難であり、脳梗塞容積に個体差が生じる可能性があること、及び臨床像とは類似性が低い「赤血球とフィブリン主体（血小板を含まない）の血栓」を注入するという短所がある。本剤の薬理効果は、主幹動脈に塞栓を形成させた動物モデルにおいて血流回復、梗塞容積の低減及び神経症状の軽減が認められれば、臨床の病型によらず裏付けられると考え、光増感反応誘発中大脳動脈血栓モデルを用いることが妥当であると判断した。

機構は、本実験系を用いて本剤の薬効を評価することは妥当であると判断した。

機構は、ヒトにおいて期待される本剤の効果について、今回新たに実施した薬理試験で認められた効果、種差及び本剤の血漿中濃度を踏まえて、考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤のヒト血漿凝塊（以下、クロット）及びラットクロットに対する溶解効果を *in vitro* で比較したところ、溶解反応開始 2 時間後に約 50% のクロットを溶解する本剤の濃度は、ヒトで約 0.125µg/mL、ラットで約 2.5µg/mL、約 25% のクロットを溶解する濃度は、ヒトで約 0.031µg/mL、ラットで約 1.25µg/mL であり、ラットではヒトと比較して約 20～40 倍高い濃度で同等の溶解効果を示す（参考文献 45）。クロット溶解効果に種差が認められた要因は、本剤がヒト t-PA のアミノ酸配列を有しているためと考えられる。更に、t-PA の直接の阻害物質であるプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター-1 の活性がヒトと比較してラットで 2.5 倍高い（資料 4.3-3）ことから、本剤の血栓溶解作用をラットで検討する場合、臨床有効血漿中濃度と比較して高い濃度が必要となることが想定された。しかし、今回実施した薬理試験において、血栓溶解作用が認められた 3mg/kg の 30 分間持続投与後 15～30 分における血漿中 t-PA 濃度は 2.24～2.47µg/mL であり、急性心筋梗塞患者に発症後 6 時間以内に本剤 0.5～0.75mg/kg を投与（60 分間持続投与）した際の投与約 1 時間後の血漿中 t-PA 濃度（0.8～2.2µg/mL、資料 4.3-4, 5）と大きな差異は認められなかった。

以上のように、今回実施した薬理試験において効果が認められた血漿中濃度（ラット）と急性心筋梗塞患者での臨床用量における血漿中濃度が近似していたこと、及び薬理試験に供したモデルでは血小板を含む血栓により脳血管の閉塞をきたした病態が形成されることから、臨床において虚血性脳血管障害が発症してから早期に本剤を投与することにより、脳虚血に伴う機能障害に対する治療効果が期待できると考える。

機構はこれらの回答を了承した。

(2) 副次的薬理試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

2) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

2) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概要>

申請者は、虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害に対する本剤による治療は、医学薬学上公知であると判断したが、血液凝固線溶系の人種差に起因して、日本人では欧米人よりも低用量で同程度の薬効が得られると推定されたこと、及び日本における当該疾患に対する本剤の使用例の報告が十分とはいえないことから、国内臨床試験が実施された。本申請では、国内臨床試験成績が評価資料として提出され、医学薬学上公知の根拠として国際的に標準的な教科書、ガイドライン、公表学術論文、海外における臨床試験及び市販後使用成績、並びに国内における適応外使用経験が参考資料として提出された。

(1) 国内臨床試験（資料番号 5.3.5-41）

発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害患者において、機能予後及び症候性頭蓋内出血発現頻度に対する本剤の影響を海外臨床試験と比較し、日本人における本剤の有効性及び安全性を確認す

るために、多施設共同による非盲検非対照単一用量臨床試験（目標症例数 100 例）が行われた。用法・用量としては、総投与量を 0.6mg/kg とし、総投与量の 10%は急速静脈内投与（1～2 分）し、続いて残り 90%を 1 時間かけて持続静注した。

有効性評価は、虚血性脳血管障害の急性期治療薬の評価において、死亡のみならず患者に残存した障害を評価することが重要であること、NINDS 試験（N Engl J Med 333: 1581-1587, 1995：資料 5.3.5-15、(2)-4 ①NINDS 試験参照）をはじめ他の海外臨床試験においても、発症 3 ヶ月後の機能予後が主要評価項目として用いられていること、及び日本での大規模登録調査（資料 5.4-6：山口武典、脳梗塞急性期医療の実態に関する研究、平成 10～12 年度厚生科学研究費補助金による健康科学総合研究事業研究報告書 国立循環器病センター 2000 年）で発症 3 ヶ月後の機能予後が評価に用いられていることから、本試験では有効性の主要評価項目として **modified Rankin Scale**（以下、**mRS**）を選択し、発症 3 ヶ月後の **mRS 0-1**（0: 全く症状なし、1: 症状はあるが特に問題となる障害はなく、日常生活及び活動は可能）の割合が、33.9%を下回らないことを確認することとした。安全性の主要評価項目としては、投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率を選択し、9.6%を上回らないことを確認することとした。有効性の下限値及び安全性の上限値は、1996 年以降の公表論文の中から抽出された、発症後 3 時間以内の症例を含み 1 試験につき症例数 50 例以上で実施された臨床試験のうち、発症 3 ヶ月後の **mRS** の記載がある報告（2 報）及び症候性頭蓋内出血の発現率の記載のある報告（7 報）に、それぞれ NINDS 試験の結果を加えて算出された、100 例で試験を実施する場合の加重平均値の 90%信頼区間（発症 3 ヶ月後の **mRS 0-1** 割合: 33.9～50.1%、症候性頭蓋内出血の発現率: 2.0～9.6%）から設定した。

組入れ症例数 108 例のうち、除外基準に抵触した 5 例（積極的降圧治療、CT上の早期虚血性変化、硬膜外出血の既往、血小板数 10 万/mm³以下、急性心筋梗塞の疑い、各 1 例）が完全除外され、有効性（FAS）及び安全性の解析対象は 103 例となった。このうち、11 例が中止・脱落（静注用ポンプ誤設定による過少投与 1 例、死亡 10 例）し、92 例が発症 3 ヶ月後までの観察を完了した。

有効性解析対象集団 103 例について、男性は 62.1%（64 例）、女性は 37.9%（39 例）、平均年齢は 70.9 歳、投与前 **National Institutes of Health Stroke Scale**（以下、**NIHSS**：点数が高いほど、より重症を表す）の中央値は 15 であった。発症から投与開始までの平均時間は 150.5 分、病型は心原性脳塞栓症が 77.7%、アテローム血栓性脳梗塞が 11.7%、ラクナ梗塞が 1.9%、その他・鑑別困難が 8.7%であった。

有効性の主要評価項目とした発症 3 ヶ月後の **mRS 0-1** の割合は 36.9%（38/103 例）となり、治験実施計画書で定めた評価の判断基準値 33.9%を上回った。投与前 **NIHSS** について層別した発症 3 ヶ月後 **mRS 0-1** の割合は、**NIHSS 5～9** で 71.4%（15/21 例）、同 10～14 で 35.7%（10/28 例）、同 15～20 で 27.0%（10/37 例）、同 21 以上で 17.6%（3/17 例）であり、**NIHSS** の分類が軽症になるほど機能予後良好の割合が高かった。年齢について層別した発症 3 ヶ月後 **mRS 0-1** の割合は、20～64 歳で 50.0%（13/26 例）、65～74 歳で 37.5%（15/40 例）、75 歳以上で 27.0%（10/37 例）と高齢者ほど機能予後不良の割合が高かった。

安全性の主要評価項目である投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率は、5.8%（6/103 例）であり、6 例中 5 例は重篤な有害事象とされた。この 6 例の年齢は 63～81 歳で、投与前 **NIHSS** は 5 例が 19 以上であった。また、3 例が脳血管障害発症前に抗血小板薬を投与されていたが、抗凝固薬を投与されていた症例はなかった。発症 3 ヶ月後の **mRS** は、4（比較的高度の障害: 歩行や日常生活に介助が必要）、5（高度の障害: ベッド上の生活、失禁、常に介助が必要）

及び6（死亡）が各2例であった。死亡2例の死因は、脳出血（症例番号0903）及び脳浮腫（症例番号3001）であり、前者は治験薬との因果関係はありと判断され、後者は因果関係はなしと判断された。投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血例6例中CTによる評価で、血腫ありと判定された4例のうち3例に正中線偏位が認められ、投与20時間後に死亡した症例（症例番号0903）も含まれていた。血腫なしと判定された2例は、出血性梗塞と評価され、そのうち1例（症例番号3001）は投与2日後に死亡した。

表 投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血発現例

症例番号	年齢	投与前 NIHSS	発症から投与 までの時間 (分)	投与開始から出血発現 (CT) までの時間 (分)	CTによる出血の程 度の評価※	3ヵ月後 mRS
0104*	63	7	170	21時間29分後	血腫・偏位あり	4
0803*	80	20	171	20時間29分後	血腫・偏位あり	5
0903	70	24	148	1時間12分後	血腫・偏位あり	死亡
2601*	77	24	115	22時間25分後	出血性梗塞	5
2904#	81	19	134	21時間9分後	血腫・偏位なし	4
3001	72	20	179	18時間20分後	出血性梗塞	死亡

*：前治療として抗血小板薬が投与されていた症例

#：非重篤（軽度）の症例、他の5例は重篤

※ CTによる出血の程度の評価

出血性梗塞：出血性梗塞を認める（血腫なし）

血腫・偏位なし：血腫の形成を認めるが正中線の偏位なし

血腫・偏位あり：血腫の形成を認め正中線の偏位あり

投与開始後36時間以降に発現した症候性頭蓋内出血は、投与4日後及び55日後に各1例（それぞれ症例番号2108及び2901）あり、後者は投与60日後に死亡した。また、症状の有無にかかわらず、発症後10日までにCTで認められた出血性脳梗塞は26/103例（25.2%）、血腫形成は12/103例（11.7%）であった。

発症後90日以内の死亡は10/103例（9.7%）あり、死因は原疾患の悪化2例、合併症の悪化2例（心不全の悪化1例、肺炎・喘息の悪化1例）、脳出血、脳出血・硬膜下水腫、脳ヘルニア、急性心筋梗塞による急性循環不全、脳梗塞再発及び腎不全が各1例であった。これらのうち脳出血の1例（症例番号0903）を除き、死亡と本剤との因果関係は否定されている。

有害事象は、101/103例（98.1%）519件認められ、本剤との因果関係が否定できないものは50/103例（48.5%）95件であった。発現件数が10件以上の有害事象は、出血性脳梗塞39件、皮下出血22件、尿路感染16件、頭痛15件、発熱15件、下痢14件、嘔吐14件、鼻咽頭炎14件、脳梗塞12件、心室性期外収縮10件及び肺炎10件であった。

本剤の薬理作用から出血性の有害事象が想定されたため、有害事象を出血性・非出血性に分類した。出血性の有害事象は71/103例（68.9%）148件認められ、副作用は45/103例（43.7%）69件であった。出血性有害事象のうち重篤なものは8/103例（7.8%）8件であり、その内訳は脳出血3件、出血性脳梗塞2件、脳梗塞、頭蓋内出血及び外傷性血腫（転倒による中臀筋血腫）各1

件であった。輸血を必要とした出血性有害事象は、症候性頭蓋内出血に対して外科的減圧術施行後、貧血に対する処置として濃厚赤血球が使用された 1 例のみであった。

脳梗塞の再発、悪化は、12/103 例 (11.7%) 12 件認められ、無症候性を含む脳梗塞の再発が 11 例、脳梗塞の悪化が 1 例であった。

重篤な有害事象は 29/103 例 (28.2%) 42 件認められ、発現件数が複数あった重篤な有害事象は、脳梗塞 7 件、脳出血 3 件、脳浮腫 3 件、肺炎 2 件、出血性脳梗塞 2 件及び嚥下性肺臓炎 2 件であった。重篤な有害事象のうち本剤との因果関係の否定できないもの (副作用) は 7/103 例 (6.8%) 7 件であり、内訳は脳出血 2 例、出血性脳梗塞 2 例、頭蓋内出血 1 例 (以上 5 例は、投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血例)、脳梗塞及び脳ヘルニアが各 1 例であった。

臨床検査として、血球算定、血液生化学検査及び血液凝固系検査 (フィブリノーゲン、Fibrin and fibrinogen Degradation Product (以下、FDP)、D-ダイマー) が行われた。異常変動と判定された項目のうち、治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判定されたものは、1 例 2 件 (赤血球数とヘマトクリット値) であった。当該症例は前述の症候性頭蓋内出血に対して外科的減圧術施行後、貧血に対する処置として濃厚赤血球が使用された症例であった。

血液凝固系検査において、投与 2 時間後におけるフィブリノーゲン平均値は、投与前値 (309.89mg/dL) に比べて 30.95mg/dL 減少したが、24 時間後の値 (314.18mg/dL) は投与前の値まで回復した。フィブリン分解産物である FDP 及び D-ダイマーは、いずれも投与 2 時間後に著明に上昇し、本剤の血栓溶解作用により多量に分解生成されたことが示された。

申請者は、日本人に 0.6mg/kg の用量を投与した場合の有効性及び安全性は、海外での報告 (0.9mg/kg 投与) と同程度であることが確認されたことから、0.6mg/kg が日本人に対する臨床推奨用量として妥当であると考えた。一方、0.6mg/kg の用量においても致死的な頭蓋内出血が発現していることを考慮すると、日本人に対しては 0.6mg/kg を超える高用量の投与はさらなるリスクの増大をまねく恐れがあり、海外と同程度の用量は避けるべきであると推察した。

(2) 医学薬学上公知の根拠

(2)-1 国際的に標準的とされる教科書

- ① Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics. (Tenth Edition) Editors: Hardman JG, et al. Consulting Editor: Gilman AG Chapter 55 Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. p.1531-1534. (資料 4.2.1.1-11)

t-PA は 527 個のアミノ酸残基を有するセリンプロテアーゼである。t-PA はフィブリンと結合し、結合部位に存在するプラスミノゲンを血中のプラスミノゲンより数百倍早い速度で活性化する。t-PA はフィブリンに対する特異性のため、全身的なプラスミン生成や全身的な線溶亢進状態をもたらさないとされる。

- ② STROKE Pathophysiology, Diagnosis, and Management. (Fourth Edition) Mohr JP, et al. Chapter 48 Intravenous Thrombolysis: p.919-941. (資料 5.3.5-3)

静注 t-PA 療法に際しては、発症後 3 時間以内で可能な限り早く治療開始すること、治療開始前の CT 上の出血を除外すること及び投与開始前後の血圧管理の必要性が強調されている。

- ③ MERRITT'S NEUROLOGY. (Tenth Edition) Rowland LP Chapter 44 Treatment and Prevention of

Stroke: p.257-260. (資料 5.3.5-4)

発症後 3 時間以内に、頭部 CT が正常か梗塞巣が極わずかに認められるという条件のもとで用いられる t-PA 静注療法により、神経症状が良好となる症例の割合が有意に増加することが示されて以来、急性虚血性脳血管障害に対する治療方法は革新的で劇的に進歩したとされている。

(2)-2 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説

① Brott TG, et al. Treatment of Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 343: 710-722, 2000; (資料 5.3.5-1)

静注による血栓溶解療法の項で NINDS 試験、ECASS 試験、EACS-II 試験及び ATLANTIS 試験の成績が紹介され、NINDS 試験の結果は発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する t-PA 静注療法を支持するものであり、治療に際しては NINDS 試験基準や American Heart Association (以下、AHA) ガイドラインに則って患者選択を行う必要があるとされている。

② Broderick JP, et al. Treatment of Acute Ischemic Stroke. Part I: Recanalization Strategies. Circulation 106: 1563-1569, 2002 (資料 5.3.5-2)

発症後 3 時間以内の患者に対する t-PA 静注療法は、虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法のうち、唯一 FDA で承認されている治療法であるとして、併せて AHA ガイドラインが紹介されている。また、FDA 承認後の使用経験から、NINDS 試験のプロトコルを遵守することにより有効性及び安全性は NINDS 試験の結果を再現するが、このプロトコルからの逸脱は症候性頭蓋内出血の増大を招くとされている。

(2)-3 国際的な診療ガイドライン

① Adams HP Jr, et al. Guidelines for Thrombolytic Therapy for Acute Stroke: A Supplement to the Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation 94: 1167-1174, 1996 (資料 5.3.5-5、AHA ガイドライン)

- ・t-PA (0.9mg/kg、最高投与量 90mg) の静脈内投与治療 (総投与量の 10% を急速静脈内投与後、残りを 60 分で持続静注) は、発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対し推奨される (Grade A recommendation)。
- ・脳卒中の診断を専門とする医師の確定診断及び画像診断を専門とする医師による頭部 CT の評価が行われなければ、血栓溶解療法は推奨されない。CT にて、脳溝の消失、圧排所見、浮腫のような大梗塞を示唆する早期虚血兆候や出血が認められる場合、血栓溶解療法は避けるべきである (Grade A recommendation)。

② Adams HP Jr, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Ischemic Stroke. A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 34: 1056-1083, 2003 (資料 5.3.5-6)

t-PA の静脈内投与 (0.9mg/kg、最高投与量 90mg) は、虚血性脳血管障害発症後 3 時間以内に、慎重に選択された患者において行うことが強く推奨される (grade A)。

- ③ The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. Cerebrovasc Dis 16: 311-337, 2003 (資料 5.3.5-8)

t-PA (0.9mg/kg、最高投与量 90mg) の静脈内投与治療 (総投与量の 10%を急速静脈内投与後、残りを 60 分で持続静注) は、発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対して推奨される (level I)。

- ④ Norris JW, et al. Canadian Guidelines for Intravenous Thrombolytic Treatment in Acute Stroke : A Consensus Statement of The Canadian Stroke Consortium Can J Neurol Sci 25: 257-259, 1998 (資料 5.3.5-9)

・急性虚血性脳血管障害の血栓溶解療法は、急性期治療施設で脳卒中の診断と治療を専門とする神経内科医によって行われなければならない。ほとんどの場合、第三次救急施設か大病院の神経内科医により実施される。本プロトコルを遵守可能な病院での実施が推奨される。

t-PA の使用を考慮している一般病院は、ガイドラインを正確かつ安全に適用できるかについて、施設要件を評価すべきである。

・24 時間 CT が実施可能で、早期虚血兆候や脳出血の評価に熟練した医師がいなければならない。CT にて脳出血、脳室圧排もしくは正中線偏位などの圧排所見が認められる場合、血栓溶解療法は適応外である。CT で脳溝の消失または脳実質の低吸収を含む早期虚血兆候は、脳出血の増加と関連があるため、t-PA の適応外である。

- ⑤ 脳卒中合同ガイドライン委員会、脳卒中治療ガイドライン 2004 (資料 5.3.5-10、以下「国内脳卒中ガイドライン」)

t-PA の静脈内投与は、経験を積んだ専門医師が適切な設備を有する施設で、適応基準 (脳梗塞発症後 3 時間以内、CT で早期虚血所見がないか又は軽微など) を十分に遵守して行う場合、脳梗塞急性期の治療法として転帰改善に有効性が期待される。ただし、上記の条件を満たさない場合、重篤な頭蓋内出血の発現を増加させるなど予後を悪化させる可能性があるため、その使用は専門施設で行われるべきである。t-PA 投与の至適患者選択、薬剤の種類、投与量、投与方法については、明確な基準が未だ明らかではない (推奨グレード A)。

(2)-4 海外の無作為化臨床試験報告

- ① NINDS 試験 (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, N Engl J Med 333: 1581-1587, 1995 : 資料 5.3.5-15)

発症後 3 時間以内の急性虚血性脳血管障害で投与前の CT 上出血が認められない患者を対象に、本剤 0.9mg/kg とプラセボとの比較が行われた。本試験は有効性の主要評価項目が異なる Part 1 と Part 2 の 2 部から構成された。平均年齢は、Part 1 では本薬群 67 歳、プラセボ群 66 歳であり、Part 2 では本薬群 69 歳、プラセボ群 66 歳であった。また、投与前 NIHSS 中央値は、Part 1 では両群ともに 14 であり、Part 2 では本薬群 14、プラセボ群 15 であった。Part 1、Part 2 の患者背景はいずれにおいても本剤群とプラセボ群で有意差は認められなかった。

Part 1 では、主要評価項目を発症 24 時間後の症状改善 (NIHSS の 4 以上の改善又は症状消失) とし、本剤群 144 例及びプラセボ群 147 例における発症 24 時間後の症状改善率は、それぞれ

47%及び39%であり、両群間で有意差は認められなかった。一方、副次評価項目である発症3ヵ月後の機能予後良好（mRS 0-1）の割合は、本剤群47%、プラセボ群27%で有意差が認められ、NIHSS 0-1、Barthel Index（以下、BI）100-95及びGlasgow Outcome Scale（以下、GOS）1（症状消失もしくは最も軽症レベル）の割合も本剤群で有意に高かった。

Part 2では、発症3ヵ月後のmRS 0-1、NIHSS 0-1、BI 100-95及びGOS 1の割合を主要評価項目とし、本剤群168例及びプラセボ群165例におけるmRS 0-1の割合は、プラセボ群26%に対し、本剤群39%と有意差が認められ、NIHSS 0-1、BI 100-95及びGOS 1の割合も、プラセボ群よりも本剤群で有意に高かった。

安全性に関してはPart 1とPart 2を併合して評価し、本剤群312例及びプラセボ群312例において、投与開始後36時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率は、本剤群6.4%（20/312例）、プラセボ群0.6%（2/312例）で本剤群が有意に高かったが、発症後3ヵ月以内の死亡率は、本剤群17%、プラセボ群21%と差はなかった。

虚血性脳血管障害に対する本剤の静脈内投与は、症候性頭蓋内出血の発現率が増加しているものの、プラセボ群と比較して、発症3ヵ月後の機能予後を有意に改善したと記載されている。

② ECASS（European Cooperative Acute Stroke Study）試験（Hacke W et al., JAMA 274: 1017-1025, 1995：資料5.3.5-17）

発症後6時間以内の虚血性脳血管障害で投与前のCTで出血あるいは明らかな梗塞巣が認められない患者620例を対象に、本剤1.1mg/kg又はプラセボを投与するプラセボ対照二重盲検試験が実施された。平均年齢は両群ともに65歳、本剤群及びプラセボ群の投与前NIHSSの中央値はそれぞれ12及び13であり、両群に偏りを認めなかった。

主要評価項目である発症90日後のmRS 0-1の割合は、本剤群35.7%、プラセボ群29.3%、BIの中央値は、本剤群85、プラセボ群75であり、いずれも本剤群とプラセボ群で有意差は認められなかったが、プロトコール違反例（109例）を除いた集計では、mRSで本剤群の方が良好であった。

安全性に関しては、本剤群及びプラセボ群におけるCT上の脳実質内血腫の発現率はそれぞれ19.8%及び6.5%、発症90日後の死亡率はそれぞれ22.4%及び15.8%であり、本剤群はプラセボ群と比較して高値を示した。

プロトコール違反が多かったものの、予後良好（mRS 0-1）の割合は両群間で差は認められず、出血による副作用の発現率及び死亡率は、プラセボ群に対して本剤群の方が高く、本剤の有用性を見出すには至らなかったと記載されている。

③ ECASS-II試験（Hacke W et al., Lancet 352: 1245-1251, 1998：資料5.3.5-18）

投与前のCTで明らかな梗塞巣を認めないこととした以外は、NINDS試験に準拠して、発症後6時間以内の虚血性脳血管障害患者800例を対象に、本剤0.9mg/kg又はプラセボを投与するプラセボ対照二重盲検試験が実施された。年齢の中央値は両群ともに68歳で、投与前NIHSSの中央値は、本剤群とプラセボ群のいずれも11であり、両群に偏りを認めなかった。

主要評価項目である発症90日後のmRS 0-1の割合は、本剤群40.3%、プラセボ群36.6%であり、両群に差は認められず、また、発症後3時間以内に投与開始された患者層における層別解析でも両群に差は認められなかった。なお追加解析において、機能予後良好をmRS 0-2、すな

わち介助不要と定義した集計の結果、本剤群 54.3%、プラセボ群 46.0%であり、本剤群の方が良好な成績であった。

症候性頭蓋内出血の発現率は、本剤群 8.8%であり、プラセボ群 3.4%よりも高かった。しかし、発症 90 日後の死亡率は、本剤群 10.3%、プラセボ群 10.5%で両群に有意差は認められなかった。発症後 7 日以内の頭蓋内出血発現率は、本剤群 48.4% (197/407 例)、プラセボ群 40.2% (155/386 例)であった。また、脳実質内血腫は本剤群 11.8% (48/407 例)、プラセボ群 3.1% (12/386 例)であり、本剤群で高かった。

プロトコール違反例は ECASS 試験に比べて少ないが、予後良好例の割合 (mRS 0-1) は両群間で差が認められず、本剤群の出血による副作用はプラセボ群に対して高く、本剤の有用性を見出すに至らなかったと記載されている。

④ ATLANTIS-A (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke-A) 試験 (Clark WM. et al., Stroke 31: 811-816, 2000 : 資料 5.3.5-19)

発症後 6 時間以内の虚血性脳血管障害患者 142 例を対象に、本剤 0.9mg/kg 又はプラセボを投与するプラセボ対照二重盲検試験が実施された。平均年齢は本剤群 67 歳、プラセボ群 65 歳、投与前 NIHSS の中央値は本剤群 10、プラセボ群 11 であり、両群間に差は認められなかった。有効性の主要評価項目は、発症 24 時間後及び 30 日後の症状改善と設定された。

発症 24 時間後における NIHSS の 4 以上の改善率は、本剤群 40%、プラセボ群 21%であり、本剤群で有意に高かった ($p=0.02$ 、2-sample binomial test)。しかし、発症 30 日後の NIHSS の 4 以上の改善率は本剤群 60%、プラセボ群 75%であった。また、発症 30 日後の CT における梗塞巣体積の平均値は、本剤群 $45 \pm 54 \text{ cm}^3$ 、プラセボ群 $64 \pm 74 \text{ cm}^3$ であり、両群間に差は認められなかった。

発症 10 日後までの症候性頭蓋内出血発現率は、本剤群 11.3%、プラセボ群 0%と本剤群で有意に高く ($p=0.003$ 、Fisher's exact test)、発症 90 日後の死亡率も本剤群 22.5%、プラセボ群 7%であり、本剤群で有意に高かった ($p=0.009$ 、Fisher's exact test)。発症後 5~6 時間の間に投与開始された患者集団における本剤群の症候性頭蓋内出血発現率、並びに発症 30 日後及び発症 90 日後の死亡率は、プラセボ群より高く、また、本剤群全体 (発症後 6 時間以内に投与) の成績と比較しても高かった。

本試験の結果は、発症後 6 時間以内の虚血性脳血管障害患者において、本剤の有用性は確認されず、特に発症後 5~6 時間の間に本剤を投与開始することにより症候性頭蓋内出血発現率及び死亡率が増加したと記載されている。

⑤ ATLANTIS-B 試験 (Clark WM. et al., JAMA 282: 2019-2026, 1999 : 資料 5.3.5-20)

発症後 3 時間以上 5 時間以内の虚血性脳血管障害患者 613 例を対象に、本剤 0.9mg/kg 又はプラセボを投与するプラセボ対照二重盲検試験が NINDS 試験と同様の条件で実施された。平均年齢は、本剤群 66 歳、プラセボ群 65 歳、投与前 NIHSS の中央値は両群ともに 10 であり、群間に差はなかった。

有効性について、本剤群及びプラセボ群の発症 90 日後の mRS 0-1 の割合は、それぞれ 41.7% 及び 40.5% (以下同順)、NIHSS 0-1 の割合は 34.5% 及び 34.0%、BI 100-95 の割合は 54.1% 及び 54.6%、GOS 1 の割合は 46.3% 及び 46.1%であり、いずれにおいても有意差は認められなかつ

た。

安全性については、症候性頭蓋内出血発現率は本剤群 6.7%、プラセボ群 1.3%と本剤群で有意に高く ($p<0.001$, Fisher's exact test)、無症候性頭蓋内出血発現率も、本剤群 11.3%、プラセボ群 4.2%と本剤群が有意に高かった ($p=0.001$, Fisher's exact test)。しかし、発症 90 日後の死亡率は本剤群 10.9%、プラセボ群 6.9%であり、両群間に有意差を認めなかった。

発症後 3～5 時間の急性虚血性脳血管障害患者に対する本剤の有用性は認められず、本剤投与により症候性頭蓋内出血が発現するリスクが増加したと記載されている。

⑥ 海外臨床試験のメタアナリシス

i) The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004;363:768-74 (資料 5.3.5-14)

Randomized controlled trial (RCT) 5 試験 (NINDS 試験、ECASS 試験、ECASS-II 試験、ATLANTIS-A 試験及び ATLANTIS-B 試験) の成績を統合し、治療開始までの時間 (OTT) と、3 ヶ月後の予後良好及び臨床的に重要な実質出血との関連性について評価した。3 ヶ月間の予後良好のオッズ比は OTT 短縮とともに上昇したが、出血は関連しなかった。しかし、出血は遺伝子組換え tPA 治療及び年齢と関連していた。脳梗塞に対する本剤の投与は、発症後、より早期に本剤を投与開始することで予後が改善され、特に発症後 90 分以内の投与で良好な結果が得られている。また、180 分以降の投与でもベネフィットを得られる可能性はあるものの、リスクを伴うと記載されている。

ii) RCT 5 試験 (NINDS 試験、ECASS 試験、ECASS-II 試験、ATLANTIS-A 試験及び ATLANTIS-B 試験) のメタアナリシス (資料 5.3.5-40: 米国食品医薬品局 (FDA) への虚血性脳血管障害適応申請時の Genentech 社社内資料)

Genentech 社は、既に論文公表された RCT 5 試験 (NINDS 試験、ECASS 試験、ECASS-II 試験、ATLANTIS-A 試験及び ATLANTIS-B 試験) の成績を統合し、発症後 6 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対して本剤を投与した際の有効性及び安全性について解析を行った。

RCT 5 試験の合計患者数は本剤群 1,412 例、プラセボ群 1,387 例であり、本剤投与量は 0.9mg/kg が 1,099 例、1.1mg/kg が 313 例であった。発症後 3 時間以内の症例を対象とした NINDS 試験では、発症から投与開始までの平均時間は約 120 分 (資料 5.4-45)、投与前 NIHSS 中央値 14～15、平均年齢 66～69 歳であった。また病型の割合は、心原性脳塞栓が 42～45%、アテローム血栓性脳梗塞が 35～45%、ラクナ梗塞が 9～19%、他が 2～3%であった。NINDS 試験以外の試験は発症後 5～6 時間以内の症例を対象としており、発症から投与開始までの平均時間は 258～276 分 (ECASS-II 試験では記載なし)、投与前 NIHSS 中央値は 10～13、平均年齢は 65～68 歳であった。

神経学的あるいは機能的に回復が得られた患者の割合は、90 日後の NIHSS、mRS 及び BI を指標とすると、それぞれ 35.6%、38.6%及び 49.8%であった。予後に関連する患者背景 (投与前の年齢、血糖値、NIHSS、拡張期血圧、高血圧、及び年齢×NIHSS の交互作用) を調整した上での 3 ヶ月後の予後良好 (mRS 0-1) に関するオッズ比は、プラセボ群に対し、発症から 0～90 分で投与した場合 2.8、91～180 分で 1.6、181～270 分で 1.4、271～360 分で 1.2 であった。

発症後、より早期に本剤を投与開始することにより予後良好となることが示された。

また、予後に影響する因子として、年齢 (≤ 70 、 >70 歳)、投与前 NIHSS (≤ 20 、 >20)、人種 (ヒスパニック系とそれ以外)、糖尿病合併の有無、及びうつ血性心不全合併の有無の 5 項目に関して、3 ヶ月後の機能予後良好例 (mRS 0-1) の割合との関連について解析した結果、mRS 0-1 の割合は、高齢、重症、ヒスパニック系、糖尿病合併、及びうつ血性心不全合併により低下した。しかし、プラセボ群でもヒスパニック系以外の解析では同様の傾向は見られ、上記因子を有することによる機能予後良好率の低下は、本剤投与に依存するものではなかった。ヒスパニック系に関しては、例数が少なく明らかではないとしている。

発症後 3 時間以内に本剤 0.9mg/kg もしくはプラセボが投与された患者 843 例 (NINDS 試験 624 例、ECASS-II 試験 158 例、ATLANTIS-A 試験 22 例、及び ATLANTIS-B 試験 39 例) を抽出し、統合解析した結果、症候性頭蓋内出血発現率は本剤群 (416 例) が 6.5% (95%CI: 4.3~9.3%) と、プラセボ群 (427 例) の 1.2% (95%CI: 0.4~2.7%) より高率であった。一方、90 日以内の死亡率は本剤群が 16.6% (95%CI: 13.1~20.5%)、プラセボ群が 16.9% (95%CI: 13.4~20.8%) であり、両群間に有意差はなかった。

iii) 北米で実施された大規模市販後臨床試験のメタアナリシス (資料 5.3.5-40 : FDA への虚血性脳血管障害適応申請時の Genentech 社社内資料)

Genentech 社は、米国で市販後に NINDS 試験に準拠したプロトコールで実施された STARS (The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke、資料 5.3.5-21) 試験及び ESIS (Epidemiological Study of Acute Ischemic Stroke) 試験、カナダで市販後に実施された CASES (Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study、資料 5.3.5-31) 試験の 3 試験の中間成績 (STARS 試験のみ完了) と米国内で The University of Texas-Houston Medical School が NINDS 試験に準拠した条件で実施した使用経験 (以下、Houston 試験、資料 5.3.5-32) の中間成績を統合し、本剤を投与した際の有効性及び安全性について解析を行った。

予後に影響する因子として、年齢 (≤ 70 、 >70 歳)、投与前 NIHSS (≤ 20 、 >20)、人種 (ヒスパニック系とそれ以外)、糖尿病合併の有無、及びうつ血性心不全合併の有無の 5 項目に関して 3 ヶ月後の機能予後良好例 (mRS 0-1) の割合との関連について解析された (機能予後の評価 : CASES 試験は発症 90 日後、STARS 試験及び ESIS 試験は発症 30 日後、Houston 試験は報告なし)。70 歳以上は 70 歳未満に比べ予後良好の割合が有意に低く、投与前 NIHSS では 20 超の予後良好の割合が有意に低かった。また、糖尿病及びうつ血性心不全を合併している場合はそれらを合併しない患者に比べ予後良好の割合が 20 以下に比べ有意に低かった。ヒスパニック系ではそれ以外よりも、予後良好の割合は 6%低い程度であったが、ヒスパニック系の割合は全体の 4%以下と少なく、実際に人種差が影響しているかは明らかでない。

症候性頭蓋内出血に関しては、統合解析の評価対象とした 4 試験の市販後臨床試験等の間で、評価期間の Time Window が異なる (CASES 試験及び Houston 試験では投与後 24 時間以内、STARS 試験及び ESIS 試験では投与後 72 時間以内) が、これらを統合した解析での症候性頭蓋内出血の発現率は 4.7% (93/1966 例) であり、NINDS 試験で認められた 6.4%より若干低かった。

死亡率は、発症 30 日後で評価した STARS 試験及び ESIS 試験の統合解析の結果、13.6% (85/625 例) であり、発症 90 日後で評価した CASES 試験では 23.3% (168/722 例) であった。

(2)-5 国内の使用実績に関する報告

① 濱本 真ら、高齢者超急性期中大脳動脈塞栓症に対する tissue plasminogen activator 静注、heparin 併用療法の検討.脳卒中 15: 196-200, 1993. (資料 5.3.5-42)

中大脳動脈塞栓症患者を対象とし、発症後2時間以内に来院した患者8例にt-PA(本剤2,000万国単位)を投与した治療群と、発症後2時間以降6時間以内に来院した患者17例に抗浮腫剤のみを投与した対照群を比較した。7日後の症状改善及び3ヵ月後のBIは、ともに治療群において良好であり、6ヵ月後の死亡率も低下した。

<機構における審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、国内における脳梗塞急性期に対する既存の治療法と比較して、本剤の臨床的優位性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。脳梗塞の治療薬として国内で承認され、血流の回復を目的とする主な薬剤は、抗凝固薬であるヘパリン及びアルガトロバン、抗血小板薬であるアスピリン及びオザグレルナトリウムがあり、血栓溶解薬としては低用量ウロキナーゼのみがある。このうち、国内脳卒中ガイドラインにおける脳梗塞急性期に対する薬剤・療法として、推奨グレードA(行うよう強く勧められる)と位置付けられている薬剤は、本剤とアスピリンのみであり、血栓溶解薬としての低用量ウロキナーゼはグレード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)とされている。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 国内臨床試験症例数設定根拠等について

機構は、国内臨床試験における症例数設定の経緯を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国の臨床現場において、本剤の投与を受ける割合は脳卒中患者の1%台と報告されていた(資料5.3.5-22)ことから、組入れ基準がより厳密な臨床試験の対象患者の割合はそれ以下となることが想定された。日本での脳梗塞発症例数は20万人程度であり、そのうち3時間以内に投与可能な症例を2%以下とすると、日本全体でも4千人を下回ることが想定された。施設当たりの実施可能例数については、日本を代表する国立の専門医療機関に問い合わせたところ、1年で5~10例と思われるとの見解であった。これをもとに当該専門医療機関では年間5~8例程度、また他の病院では年間3~5例と見込んだ。

実施医療機関数については、脳梗塞患者の多い施設リストをもとに、日本脳卒中学会と協議し、全国各地の中核となる脳卒中専門医のいる病院で、治験への対応と共に質の高い脳卒中急性期医療を施すことが可能であり、来院後早期に対応が可能な設備・体制の両面が整っている施設として、治験実施可能な施設は20施設程度と考えた。今回実施した試験よりも大規模な試験の実施は、20施設で1~2年では困難で、相当な施設数の増加が必要となり、また治験期間の長期化は学会の早期承認に対する強い要望にも反し、治験責任医師及び治験分担医師の治験に対する意欲の低下、あるいは施設からの異動なども想定された。これらは治験の品質保持の観点からも避けるべきと考えた。以上のように、実施可能な症例数が相当に限定される状況の中、100例が妥当と考えた。

機構は、多数の症例を組み入れが困難であった点は理解するが、実施された国内臨床試験は非盲検非対照単一用量臨床試験であり、有効性及び安全性の検証が十分に行われていなかったこと

から、市販後臨床試験を実施し、有効性及び安全性に関するデータをさらに収集する必要があると考える。((6) 市販後臨床試験について及び(7) 市販後調査について参照)

(3) 用法・用量について

機構は、国内臨床試験において、欧米での用量 (0.9mg/kg) よりも低い単一用量 (0.6mg/kg) を選択した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内及び海外で既に適応を取得している急性心筋梗塞では、日本人は欧米人の 50～70%の用量で欧米人と同程度の効果が得られている (資料 5.4-28)。また、脳梗塞に対する本剤の海外臨床試験及び市販後臨床試験ではアジア人と他人種を比較したデータはないが、アジア人の急性心筋梗塞に対する投与量に関しては、中国における臨床試験で 169 例 (平均体重 69.5kg) に本剤を投与した結果、日本人同様、中国人に対しても欧米人の半量程度の 50mg (平均体重換算で 0.72mg/kg) を 90 分かけて投与することで十分な効果 (評価対象例数 164 例における 90 分後冠動脈開存率は 79.3%) が得られている (資料 5.4-33)。その原因として血液凝固線溶系の人種差 (資料 5.4-29～32, 34) が考えられており、日本人における至適用量は、欧米人に対する投与量と比較して低用量となることが妥当と考えられた。

欧米においては、NINDS 試験に先立ち、主に安全性の観点から本剤の用量を設定するため、発症 90 分以内の患者を対象としたパイロット試験の結果、投与量が 0.85mg/kg 以下であった 48 例では頭蓋内血腫は認められないが、0.95mg/kg を投与した 25 例中 3 例に頭蓋内血腫が発現している (資料 5.4-16)。さらに、発症後 91～180 分の虚血性脳血管障害を対象とした試験においても、0.6mg/kg (8 例)、0.85mg/kg (6 例) 及び 0.95mg/kg (6 例) が投与され、0.85mg/kg 及び 0.95mg/kg 投与群の各 1 例に致死性頭蓋内出血が生じている (資料 5.4-17)。これら 2 つの試験における症候性頭蓋内血腫発現率を統合解析した結果、0.85mg/kg 以下では 1% (1/72 例)、0.95mg/kg 以上では 18% (4/22 例) と 0.95mg/kg 以上で明らかに症候性頭蓋内血腫発現率が増加している (Levy et al. Stroke 1994; 25: 291-297)。この結果を踏まえて、NINDS 試験は 0.9mg/kg の用量で実施された。

欧米での脳血管障害を対象とした承認用量は 0.9mg/kg であり、これは心筋梗塞に対して承認された投与開始 60 分後までの投与量 1mg/kg の 90%となる。この用量比を、国内の心筋梗塞における承認用量 0.5～0.75mg/kg にあてはめると、虚血性脳血管障害で想定される用量は 0.45～0.68mg/kg となる。また、市販後調査の結果、国内の心筋梗塞患者に対して用いられる平均投与量は 0.67mg/kg (協和醗酵)、0.68mg/kg (三菱ウェルファーマ) であった。更に、本剤は有効域と危険域が近接する薬剤であり、体重換算により厳密にコントロールする必要があると考えられたことから、幅用量ではなく、0.6mg/kg が選択された。

機構は、国内臨床試験の用量を 0.6mg/kg と設定した背景は理解するが、国内臨床試験は一用量で実施されており、0.6mg/kg が至適用量であると結論付けるのに十分なデータは集積されていないと考える。したがって、市販後に適切な臨床試験を実施し、有効性及び安全性に関するデータを収集する必要があると考える。

(4) 有効性について

機構は、国内臨床試験で得られた有効性の結果を、国内での既存治療の結果 (ヒストリカルコントロール) と比較して説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本では国内臨床試験以外に、本剤による臨床試験は実施

されておらず、使用経験についての報告も少ないことから、血栓溶解薬を投与しない通常治療の成績との比較により考察を行った。厚生科学研究による脳梗塞急性期医療の実態に関する研究（J-MUSIC）（資料 5.4-48）では、発症後 3 時間以内に来院し、血栓溶解療法を施行していない NIHSS 5-30 の患者 2,767 例のうち、退院時（平均 38.2 日後）mRS 0-1 の割合は 21.9%（605/2,767 例）である。また、日本における脳卒中データベース研究グループ（JSSRS）（資料 5.4-49）では、国内臨床試験と同様の発症後 3 時間以内に入院し血栓溶解療法を実施していない NIHSS 5-30 の脳梗塞患者 312 例の 3 ヶ月後 mRS 0-1 は 20.8%（65/312 例）である。これらヒストリカルコントロールにおける値に比べて、本臨床試験における値（36.9%）の方が高く、本剤の予後改善への寄与が示唆された。

有効性に影響を及ぼす因子について

① 脳梗塞の病型について

機構は、心原性脳塞栓症の割合が、NINDS 試験をはじめとする海外臨床試験では 30～50%であるのに対して、国内臨床試験では 77.7%と高かった理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。NINDS 試験が開始された平成 3 年から、国内臨床試験が終了した平成 15 年の間に、救急医療体制整備の進展、種々の画像診断法の発達によって、病型診断の確度が高まった可能性がある。また、国内臨床試験では、軽症例を具体的に NIHSS 4 以下と定義し除外したこと、治験に要する検査・同意の時間を勘案し、より早期来院例が対象となったこと、発症時刻の明確な症例が選択されたこと、治験実施医療機関が地域の中核となる脳卒中専門施設で救急医療体制が整備されていたこと等により、突発完成型で早期に来院する心原性脳塞栓症が多くなったことも考えられる。

機構は、脳梗塞の各病型差が本剤の有効性に及ぼす影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。NINDS 試験以外の海外抽出検索論文においては、病型の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討した報告はなく、唯一病型の影響を検討した NINDS 試験の層別解析から、いずれの病型においても本剤の効果が示されており（資料 5.3.5-15）、さらに予後に関する病型の影響を重症度で調整した場合、病型による影響は認められないとの報告（Neurology 2003; 61: 71-5）もあることから、有効性及び安全性に病型が及ぼす影響は少ないと考えられる。また、国内臨床試験では、ロジスティック回帰分析の結果において、有効性及び安全性に対する病型の関与は認められなかったが、心原性脳塞栓症が多いため病型の影響に関する結論は得難いとする。

② 脳梗塞の部位について

機構は、梗塞巣の部位と本剤の有効性及び安全性との関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。中大脳動脈領域に病巣が認められた症例が全体の 72.8%と最も多く、発症 3 ヶ月後 mRS 0-1 が 40%、症候性頭蓋内出血は 2.7%であった。この中大脳動脈領域に病巣が認められた症例における有効性及び安全性に関する成績は本臨床試験全体の成績をほぼ反映していた。最終的に病巣が確認されなかった 9 症例においては、発症 3 ヶ月後 mRS 0-1 が 55.6%と予後良好であり、症候性頭蓋内出血もなかった。一方、内頸動脈領域の広汎に梗塞巣がみられた 5 例では、発症 3 ヶ月後 mRS 0-1 が 0%であり、症候性頭蓋内出血が 2 例（40%）認められており、また、複数領域で梗塞が生じた 8 例では、発症 3 ヶ月後 mRS 0-1 が 1 例（12.5%）、

症候性頭蓋内出血が 2 例 (25%) 認められており、これら病巣が広範な症例では予後不良で、症候性頭蓋内出血の発現率も高かった。

③ 投与前の重症度について

機構は、投与前の重症度が有効性に与える影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。投与前の NIHSS が小さいほど、予後良好となりやすいことが知られており (資料 5.4-45,46)、Genentech 社による RCT5 試験の成績の統合解析 (資料 5.3.5-40) においても、本剤群の機能予後良好 (mRS 0-1) の割合は、投与前 NIHSS ≤ 20 では 41.8% (95%CI 39.1-44.6%) であるのに対して、投与前 NIHSS > 20 では、12.9% (95%CI 8.1-19.2%) であった。市販後臨床試験等 1,205 例の集計結果 (資料 5.4-46) においても、予後良好の独立した予測因子としては、重症度が軽いことが挙げられている。国内臨床試験では、発症 3 ヶ月後 mRS 0-1 の予後良好の割合は、NIHSS 20 超の重症患者 (17 例) で 17.6%であるのに対して、NIHSS 20 以下の患者 (86 例) で 40.7%であった。

④ 投与までの時間について

機構は、発症から投与までの時間が有効性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。NINDS 試験成績について、患者背景因子を調整した上で、発症から投与までの時間と予後の関連を解析した結果、発症 3 ヶ月後の予後良好となるオッズ比はプラセボ群に対し、発症から 0~90 分で投与した場合 2.11 (95%CI 1.33-3.35)、91~180 分で 1.69 (95%CI 1.09-2.62) であり、より早期に投与された患者において予後良好の割合が高いことが示されている (資料 5.4-45)。また、RCT 5 試験を統合して集計した報告においても、機能予後に関連する背景因子を調整した解析で、発症 3 ヶ月後の予後良好となるオッズ比はプラセボ群に対し、発症から 0~90 分で投与した場合 2.8、91~180 分で 1.6、181~270 分で 1.4、271~360 分で 1.2 であり、発症から投与までの時間が短い方が予後良好となる率が高いとされている (資料 5.3.5-14)。国内臨床試験においても、層別解析の結果、発症 3 ヶ月後 mRS 0-1 の割合は、発症から投与まで 160 分を超えていた症例では 27.9%であるのに対して、より早期に投与された場合、140 分以下で 41.2%、141~160 分で 46.2%と高かった。

⑤ 年齢について

機構は、年齢が有効性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。NINDS 試験 (資料 5.4-55) 及び Tanne らの報告 (資料 5.3.5-23) では、高齢者でも本剤投与によるベネフィットがあると考察されており、高齢者に t-PA 治療を差し控える根拠はないとしている。また、通常治療と国内臨床試験での 75 歳以上症例での mRS 0-1 症例の割合を比較すると、国内臨床試験における予後良好の割合 27.0% (10/37 例) は、J-MUSIC での 13.2% (160/1,210 例)、JSSRS での 15% (24/159 例) を上回っており、海外同様、高齢者でのベネフィットが示唆される結果であった。しかし、患者の年齢の予後に対する影響についてロジスティック回帰分析が行われ、年齢の上昇による予後の悪化が示唆されている (資料 5.3.5-21,24)。国内臨床試験において、年齢について層別した発症 3 ヶ月後の予後良好 (mRS 0-1) の割合は、70 歳以下の患者 (45 例) では 48.9%であるのに対し、70 歳超の高齢者 (58 例) で 27.6%と有意に低かった。また、75 歳以上の症例における mRS 0-1 の割合 27%は、全年齢での mRS 0-1

の割合 36.9%より低かった。J-MUSIC (3 時間以内来院、NIHSS>4) (資料 5.4-48) 及び JSSRS (資料 5.4-49) においても、年齢 75 歳以上の症例では、登録症例全体の mRS 0-1 の割合を下回っていた。

機構は、以上の申請者の回答を概ね妥当なものと判断した。

また、機構は、国内臨床試験の評価の判断基準値の設定に用いられた論文における発症3ヵ月後のmRS 0-1の割合が、NINDS試験 (資料5.3.5-15) で42.7% (Part 1とPart 2の合算)、Grondらの報告 (資料5.3.5-25) で40%、ECASS-II試験 (資料5.3.5-18) で42% (3時間以内の集計) であり、いずれも国内臨床試験のを上回る成績であったことから、日本人では、欧米人に比して有効性が劣る可能性を懸念し、提出された資料を検討した。発症後3時間以内の投与における本剤の有効性は、NINDS試験で確認されている。一方、ECASS試験、ECASS-II試験、ATLANTIS-A試験及びATLANTIS-B試験等、発症後6時間以内で実施した試験では本剤の有効性が認められなかったが、予後に影響する因子に関し、発症から投与までの時間が短いほど予後良好となりやすく、また、投与前NIHSSが小さいほど予後良好となりやすいことが報告されている (資料5.4-45, 46)。国内臨床試験の投与前NIHSS重症度の中央値が15であったのに対して、NINDS試験、Grondらの報告及びECASS-II試験ではそれぞれ14、12、11と軽症であり、さらに、発症から投与開始までの時間は国内臨床試験では平均150.5分に対して、公表データで確認できた2試験 (NINDS試験及びGrondらの報告) では約120分と短く、これらが発症3ヵ月後のmRS 0-1の割合に影響している可能性も考えられた。一方、海外試験のメタアナリシスにおけるmRS 0-1の割合は37%と国内臨床試験成績と同様の値が報告されていた (資料5.4-47)。

機構は、国内臨床試験が非盲検非対照単一用量臨床試験である上に、多くの因子が有効性を左右することから、後述する市販後臨床試験により本剤の有効性及び安全性についてさらなるデータの収集を行うことが必要と考える。また、上記のように本剤の有効性に影響を及ぼす様々な因子に関し、臨床現場にどのように情報提供を行うかについて、専門協議での議論を踏まえて判断することとしたい。

(5) 安全性について

① 症候性頭蓋内出血に影響を及ぼす因子について

機構は、症候性頭蓋内出血に影響を及ぼす因子について説明を求めた。申請者が提出した資料及び回答の概要は以下のとおりである。

i) 臨床的重症度

NINDS 試験の追加解析において、症候性頭蓋内出血の危険因子は、投与前の重症度、投与前CTにおける浮腫もしくは圧排所見であるとされ (資料 5.4-50)、RCT 5 試験の統合解析 (資料 5.3.5-40) においても、本剤群での症候性頭蓋内出血の発現率は、投与前 NIHSS 20 超の重症患者 (154 例) で 14.9%、投与前 NIHSS 20 以下の患者 (1,249 例) で 8.9%と、投与前 NIHSS 20 超の重症患者の方が高い。Tanne らによる市販後臨床試験等 1,205 例の集計結果 (資料 5.4-53) においても、重症度は頭蓋内出血の発現に影響を与えることが示されていることから、症候性頭蓋内出血に対する影響は重症度が最も大きいと考えられる。

国内臨床試験における投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血に及ぼす背景因子の影響に

ついて検討した結果、投与前 NIHSS 20 超の重症患者（17 例）における症候性頭蓋内出血発現率が 11.8%であるのに対し、投与前 NIHSS 20 以下の患者（86 例）では 4.7%であり、投与前 NIHSS 20 超の重症患者で症候性頭蓋内出血発現率が高まる傾向が見られたが、有意差は認められなかった。

以上のことから、投与前重症度は、症候性頭蓋内出血の発現との関与が強いとされ、重症例においては十分な注意が必要であると考えられる。

ii) CT 上の早期虚血性変化

海外臨床試験のロジスティック回帰分析（資料 5.3.5-24, 29）及び層別比較（資料 5.3.5-21, 29）で、早期虚血性変化が症候性頭蓋内出血の発現率を上昇させることが示唆され、無症候性を含む頭蓋内出血についても、同様の影響が認められている（資料 5.3.5-25）。なお、国内臨床試験では、中大脳動脈支配領域の 1/3 以上に早期虚血性変化を認める例は除外することとなっていたが、組入れ後にプロトコル検討委員により、早期虚血性変化の点で除外基準に抵触すると判断された 1 例が、症状の悪化を伴う症候性頭蓋内出血を発現し、2 日後に脳ヘルニアのため死亡した。

iii) 年齢

NINDS 試験（資料 5.4-50）での症候性頭蓋内出血の危険因子を分析した結果から、年齢は症候性頭蓋内出血の危険因子と考えられる。RCT 5 試験の統合解析（資料 5.3.5-40）において、本剤群の症候性頭蓋内出血発現率は、年齢 70 歳超の高齢者（605 例）で 11.7%、70 歳以下の患者（798 例）で 7.9%と、年齢 70 歳超の高齢者の方が高かった。一方、プラセボ群の症候性頭蓋内出血発現率は、年齢 70 歳超の高齢者（560 例）で 3.2%、70 歳以下の患者（820 例）で 2.4%と、本剤群と同様、年齢 70 歳超の高齢者の方が高かった。市販後臨床試験等 1,205 例の集計結果（資料 5.4-53）では、加齢が症候性頭蓋内出血の危険因子として挙げられている。ドイツにおける t-PA 治療を受けた 1,249 例の前向きコホート研究（JAMA 2004; 292: 1831-1838）によると、症候性頭蓋内出血発現率は 55 歳未満の 4.9%に対し、75 歳以上では 10.3%と、年齢の上昇に伴い、発現率が有意に上昇している（test for trend, $P=0.02$ ）。

以上より、高齢者で頭蓋内出血発現率が増加する可能性があることから、高齢者ではリスクが高いことを念頭に置いた上での患者の選択及び管理が必要と考えられる。

iv) 投与前の血圧

市販後臨床試験等 1,205 例の集計結果から、投与前の血圧は頭蓋内出血発現の予測因子となることが明らかにされている（資料 5.4-53）。国内臨床試験においても、投与前の収縮期血圧は投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の発現に及ぼす背景因子と判断した。血栓溶解療法における患者選択では、血圧値の制限が NINDS 試験、AHA ガイドライン、及び国内臨床試験における対象患者選択基準のいずれにおいても含まれており、プロトコルの遵守はもとより、規定範囲内であっても注意が必要と考えられる。

v) 発症から投与までの時間

海外市販後調査の層別解析により発症から投与までの時間の予後に対する影響が検討されているが、発症後 3 時間以内であれば影響は認められず（資料 5.3.5-38）、症候性頭蓋内出血の発現に

対する発症から投与までの時間の関与についても、影響は認められていない（資料 5.3.5-29）。また、海外市販後調査のロジスティック回帰分析において無症候性頭蓋内出血を含む頭蓋内出血については影響があると報告されている（資料 5.3.5-38）が、投与時間の遅れが頭蓋内出血発現の減少の方向に影響しているという結果であり、多くの報告とは相反する結果であった。

vi) 病型

NINDS 試験以外の海外抽出検索論文においては、病型の安全性に関する影響を検討した報告はなかった。唯一病型の影響を検討した NINDS 試験の追加解析の結果からは、病型が安全性に影響を及ぼす因子ではないことが示唆されている。国内臨床試験では、ロジスティック回帰分析の結果、安全性に対する病型の関与は認められなかったが、心原性脳塞栓症が多いため病型の影響に関する結論は得難いと考ええる。

vii) 心疾患

Genentech 社による RCT 5 試験の統合解析（資料 5.3.5-40）では、本剤群の症候性頭蓋内出血発現率は、うつ血性心不全を合併している患者（142 例）で 9.9%、合併していない患者（1,216 例）で 9.5%と同様であり、プラセボ群でもうつ血性心不全を合併している患者（156 例）で 3.2%、合併していない患者（1,184 例）で 2.7%と同様である。また、同じく Genentech 社により北米で実施された大規模市販後臨床試験等 4 試験の統合解析（資料 5.3.5-40）が行われ、うつ血性心不全を合併している患者（138 例）の症候性頭蓋内出血発現率は 2.9%、合併していない患者（1,423 例）では 4.7%であり、うつ血性心不全は症候性頭蓋内出血発現率を高めていない。一方、Tanner 氏による市販後臨床試験等 1,205 例の集計結果（資料 5.4-53）では、心疾患の既往は症候性頭蓋内出血の危険因子であり、また、心房細動は頭蓋内出血の危険因子であることが示されている。心疾患を有する患者の大半は、病型が心原性脳塞栓症であることから重症例が多く（資料 5.4-44）、出血性脳梗塞の発現率は高くなることが想定される。合併する心疾患自体による予後への影響も懸念されるため、患者の選択及び管理においても注意が必要である。

viii) 糖尿病・血糖値

RCT 5 試験の統合解析（資料 5.3.5-40）において、本剤群の症候性頭蓋内出血発現率は、糖尿病合併患者（275 例）で 12.0%、合併してない患者（1,099 例）で 9.1%であり、糖尿病合併患者の方が高い。北米で実施された大規模市販後臨床試験等 4 試験の Genentech 社による統合解析（資料 5.3.5-40）において、糖尿病合併患者（269 例）では症候性頭蓋内出血発現率は 7.4%、合併してない患者（1,307 例）では 4.0%であり、糖尿病合併患者では若干症候性頭蓋内出血発現率が高まる傾向が見られたものの、有意な差は認められていない。市販後臨床試験等 1,205 例の集計結果（資料 5.4-53）では、糖尿病は症候性頭蓋内出血の危険因子であり、投与前の高血糖は頭蓋内出血発現の危険因子であった。国内臨床試験における糖尿病の有無による層別解析の結果、症候性頭蓋内出血の発現率については、糖尿病合併患者（19 例）で 5.3%、合併してない患者（84 例）で 6.0%であった。

血糖値の上昇、あるいは糖尿病の合併により頭蓋内出血の発現率が高くなる可能性があることから、投与前の血糖値の確認は重要であり、糖尿病合併患者への投与には注意が必要と考えられる。

ix) 併用薬

海外の臨床試験において、ヘパリン、ワルファリンカリウム等の抗凝血薬やアスピリンなどの抗血小板薬は併用制限薬となっており、本剤投与後 24 時間以内は併用禁止としていた。いずれの報告においても、本剤と抗凝血薬や抗血小板薬が併用された患者とそれ以外の患者についての安全性及び有効性の差については比較検討されていない。しかし、これらの併用薬規定違反を含めたプロトコール違反（他に発症後 3 時間超での本剤投与、投与前血圧規定違反等）により、出血関連の事象が増加するとの考察がなされている。なお、市販後臨床試験等 1,205 例の集計結果（資料 5.4-53）から、症候性頭蓋内出血の危険因子として、脳梗塞発症前のアスピリン以外の抗血小板薬服用が報告されている。

国内臨床試験においても、海外の臨床試験と同様、抗凝血薬や抗血小板薬は併用制限薬となっており、本剤投与後 24 時間以内の併用を禁止していた。ただし、発症後 24 時間以内でも 5,000 単位（24 時間の総量）を超えない血管造影時のヘパリン使用は可能であった。

本剤投与後 24 時間以内の抗凝血薬や抗血小板薬の併用は、安全性の観点から禁止したため、十分な情報がなく、欧米における添付文書でも本剤投与後 24 時間以内に抗凝血薬や抗血小板薬を併用投与した際の十分な情報はない。以上のことから、安全性の観点から本剤投与後 24 時間以内に抗凝血薬や抗血小板薬の併用投与は行わないことが望ましいと考える。

x) 施設あたりの例数

施設あたりの例数と予後については明確な結論は得られていないが、ドイツでの調査（資料 5.4-59）によると、本剤使用例が年間 5 例以下の施設では本剤投与例の死亡率が非投与例よりも高かったことが報告され、施設における症例数が予後に影響する可能性が示唆されている。今回の国内臨床試験は、およそ 1 年間の登録期間に、全国 22 施設 23 診療科で実施され、1 施設あたり 1 ～11 例が登録された。登録例数ごとに集計を行ったところ、全体の死亡率は 9.7%であったが、1 ～3 例の実施であった 9 施設における 14 例では、3 ヶ月以内の死亡率は 28.6%であった。

患者搬入から本剤の投与までの時間が極めて限られる上、多くの除外規定の確認の他、頻回のバイタルサイン測定などが必要であり、一般論として、スタッフと設備の完備された施設での実施、規定の熟知・徹底が必要と考えられる。

機構は、以上の申請者の回答は概ね妥当なものと判断するが、本剤投与による症候性頭蓋内出血は重篤な副作用であり、既に添付文書（案）においては、一定の注意喚起を行うことになっているが、出血に対して影響を及ぼす個々の因子についての注意喚起の詳細な方策等については、専門協議での議論を踏まえ判断することとしたい。

② 口舌血管浮腫について

機構は、海外で報告されている本剤の副作用である、口舌血管浮腫について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。1998 年から 2003 年に発現した 45 件の血管神経性浮腫のうち 37 件が虚血性脳血管障害に対して使用された際に発現した副作用であった。本剤静注療法を受けた急性虚血性脳血管障害 176 例のうち 9 例（5.1%）に口舌血管浮腫を認め、危険因子として発症前からのアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤使用、及び本剤投与前 CT 上の島皮質部と前

頭皮質部の虚血兆候を挙げている (Neurology 60:1525-1527, 2003)。本事象はアナフィラキシー反応の一種とも考えられるが、本事象を発現した症例で、本剤のIgE抗体が検出された報告は1例のみであり (Stroke. 30: 1142-1143, 1999)、アナフィラキシー反応の一種であるかどうかは明確でない。

機構は、ACE 阻害薬と CT 上の病変が口舌血管浮腫の危険因子となる機序について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤によって産生されたブラジキニンの不活化に関与するキナーゼ II (ACE と同一酵素) が ACE 阻害薬により阻害され、ブラジキニンの不活化が抑制された結果、ブラジキニン量が増加し、血管浮腫の発現頻度が高くなると推定される (資料 5.4-61)。

機構は、本副作用は脳梗塞患者に好発することから、注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、本申請では、本剤の添付文書「9. その他の注意」の項にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与している患者では、本剤投与中又は投与後に口舌血管浮腫が現れる例が多いとの報告がある旨を追記し、注意喚起すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

③ 死亡について

機構は、臨床試験での死亡率を国内外で比較して説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の臨床試験における死亡率は 9.7% と NINDS 試験における本剤群の死亡率 17.3% を下回る値であったが、その他の海外市販後臨床試験等の論文 16 報及び北米で実施された大規模市販後臨床試験における死亡率は 5.3~23.3% の範囲内であった。また、国内における登録調査では、発症後 3 時間以内に来院したが、血栓溶解療法が行われなかった 312 例における 3 ヶ月後の死亡率は 11% で (資料 5.4-49)、国内臨床試験と同程度であった。

機構は、死亡に影響を及ぼす因子について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。RCT 5 試験の Genentech 社による統合解析 (資料 5.3.5-40) では、年齢 (70 歳以下と 70 歳超との比較) 及び投与前重症度 (NIHSS20 以下と 20 超との比較) が死亡に影響を及ぼす因子として考えられ、高齢又は投与前の NIHSS が重症なほど死亡率が高かった。また、糖尿病又はうっ血性心不全が合併している場合は、合併していない場合と比較して死亡率が高かった。なお、国内臨床試験で発症後 3 ヶ月以内の死亡に及ぼす背景因子の影響について検討したロジスティック回帰分析では、変数選択の結果、投与前 NIHSS 及び年齢が高いほど死亡の危険が増しており、関与が強いと考えられた。

機構は、国内死亡例の 10 例中 8 例は心疾患を合併していたことから、心疾患の合併が死亡に関与する可能性について説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験のロジスティック回帰分析の結果では、心疾患の合併あるいは投与前心電図における心房細動は、死亡への関連が強い因子とはされなかったが、RCT 5 試験の Genentech 社による統合解析 (資料 5.3.5-40) では、うっ血性心不全を合併している患者で死亡率が増大していると説明した。

機構は、さらに心疾患合併患者に対する注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、本剤の投与対象患者の多くは、心原性脳塞栓症であることが想定され、心疾患を合併している割合が高いと考える。心不全、不整脈及び虚血性心疾患を合併する患者においては、脳血管障害に対する医療・管理に加え、心電図モニター、輸液の管理など、全身状態に関して、より慎重に観察・管理を行う必要がある。更に、原疾患である脳虚血の結果としても、不整脈の

発現リスクが高まることが知られている（資料 5.3.5-6）ことから、添付文書の重要な基本的注意の項に、本剤の対象となる虚血性脳血管障害は、心疾患を合併している場合が多いため、本剤投与中あるいは投与後には心電図モニター、輸液の管理など全身状態に対する観察・管理を慎重に行う旨を記載すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

④ 効能・効果の記載について

機構は、申請時の効能・効果について脳梗塞ではなく、虚血性脳血管障害とした理由を尋ねた。

申請者は、国内臨床試験は発症後 3 時間以内に投与開始することから、適応疾患名としては、症状が 24 時間以上持続するとされている脳梗塞とするよりも、虚血性脳血管障害とすべきであり、申請効能・効果も同様の理由から虚血性脳血管障害としたと回答した。

機構は、虚血性脳血管障害について、日本のガイドライン、日本語の脳血管障害の総説、関連学会用語集、類薬の添付文書等の記載を示した上で、その妥当性等を説明するように求めた。

申請者は、国内脳卒中ガイドラインをはじめとして、総説、用語集、類薬添付文書において、疾患名としては脳梗塞との記載が多く、虚血性脳血管障害と記載されているのはごく一部であり、脳梗塞との記載が一般的と考えられると説明した。

機構は、以上の回答を踏まえると、「虚血性脳血管障害」という病名は必ずしも一般的ではないと考えられ、また、学会からの要望においては「虚血性脳卒中」、「超急性期虚血性脳卒中」との表現が用いられていることもあり、効能・効果については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断することとしたい。

(6) 市販後臨床試験について

機構は、国内で実施された非盲検非対照単一用量臨床試験により、本剤の有効性及び安全性が明らかになったとは言い難く、市販後臨床試験による臨床推奨用量の確認が必須であると判断した。機構は、市販後臨床試験実施計画の提示を求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販後臨床試験は、本剤 0.6mg/kg の有効性と安全性を公表文献と比較して確認することを目的とし、発症 3 時間以内に投与開始可能な、投与前 Magnetic Resonance Angiography (MRA) で中大脳動脈 (M1 又は M2 領域) に閉塞が確認される 20 歳以上の虚血性脳血管障害患者を対象とする。投与前 MRI 又は CT 所見で脳内出血又はくも膜下出血が認められる患者、NIHSS が 4 以下もしくは 23 以上の患者、JCS100 以上の患者等を除外することとする。主要評価項目は、3 ヶ月後 mRS 0-1 の割合、36 時間以内の症候性頭蓋内出血、及び投与開始 2～3 時間後、24 時間後の MRA による再開通率とし、本試験の目標症例数は 40～50 例、実施期間は 2.5 年、試験実施医療機関数は 10 施設とするとしている。（下線部は、国内臨床試験と異なる箇所）

機構は、市販後臨床試験の詳細については、専門協議での議論を踏まえ、さらに検討することとしたい。

(7) 市販後調査について

機構は、本剤の虚血性脳血管障害に対する国内での臨床推奨用量が必ずしも十分に検討されているとは言い難く、また、本剤の適正使用のためには、一定の条件下でのみ本剤が使用されるべ

きであり、虚血性脳血管障害全例を対象とした有効性及び安全性に関する市販後調査を一定の症例数が収集され評価が可能になるまで実施する必要があると考える。機構は、具体的な市販後調査計画の提示を申請者に求めた。申請者は市販後調査計画の骨子を示し、施設限定の全例調査方式により、本剤の使用実態並びに虚血性脳血管障害に対する有効性及び安全性について調査している。

機構は、市販後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえ、さらに検討することとしたい。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、特に重大な違反は認められなかったことから、機構は、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査の結果、一部にモニタリングの不備及び原資料（CT 撮影結果）の未保存が指摘されたが、大きな問題は認められていないことから、機構は提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて、支障ないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、発症後 3 時間以内の脳梗塞急性期に対する本剤の有効性については医学薬学上公知なものであると判断する。ただし、日本人における至適用量並びに有効性及び安全性に影響を与える因子については、必ずしも十分なデータが得られているとは言えず、また、海外のガイドライン等においても、本剤の使用に際しては、専門医の確定診断及び頭部 CT 等による画像評価が必要とされていること等を考慮すれば、本剤は厳密な適正使用が必要となる薬剤であり、そのための適切な条件及び市販後の臨床試験を含む適切な市販後調査の内容については、専門協議の議論を踏まえて、さらに検討する必要がある。

審査報告（2）

平成 17 年 7 月 14 日

1. 申請品目

- 〔販 売 名〕 1. グルトパ注 600 万、グルトパ注 1200 万、グルトパ注 2400 万
2. アクチバシン注 600 万、アクチバシン注 1200 万、アクチバシン注 2400 万
- 〔一 般 名〕 アルテプラゼ（遺伝子組換え）
- 〔申 請 者〕 三菱ウェルファーマ株式会社¹、協和醗酵工業株式会社²
- 〔申請年月日〕 平成 16 年 4 月 27 日（製造承認事項一部変更承認申請）

2. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（1）効能・効果について

本剤の虚血性脳血管障害急性期（発症後 3 時間以内）に伴う機能障害に対する有効性については、国際的に標準的な教科書、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国内外のガイドライン等から、医学薬学上公知であるという機構の判断は専門委員より支持された。

本剤の効能・効果について、専門委員から、海外では当該疾病は「acute ischemic stroke」と称され、その日本語訳は「急性（期）虚血性脳卒中」とされているとの説明があり、また、関連学会からの本剤早期承認に係る要望書には「虚血性脳卒中」及び「急性期虚血性脳卒中」との表現が用いられていた。しかしながら、「虚血性脳血管障害急性期」は本剤の対象を適切に表現しており、さらに、「機能障害の改善」についても、治療後 3 ヶ月の機能予後が評価されている国内臨床試験成績及び海外の効能・効果の記載内容等を鑑みて適切と考えられるということに関して専門委員の意見は一致した。

以上の意見を踏まえて、機構は、本剤の効能・効果を「虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 3 時間以内）」とすることが妥当であると判断した。

（2）用法・用量について

本剤の用量を海外（0.9mg/kg）より低用量の 0.6mg/kg と設定することについては、専門委員から、0.6mg/kg 未満の投与量では有効性が不十分である可能性があり、0.9mg/kg では欧米人よりも出血が増える危険性があることから妥当であるが、市販後の国内至適用量の再確認は必要であるとの意見、並びに欧米での脳血管障害を対象とした承認用量は心筋梗塞での投与開始後 1 時間までの承認用量の約 90%であること及び国内の心筋梗塞患者への本剤の平均投与量が 0.67 又は 0.68mg/kg であるとの市販後調査の結果から、国内の脳血管障害に対する用量として、その約 90%に相当する 0.6mg/kg を選択したという申請者の説明は妥当との意見が出された。さらに、本剤の用量増加により重篤な脳出血が誘発される可能性が増えること及び国内での虚血性脳血管障害発症の平均年齢が 71 歳と高齢であることから、可能な限り低用量を用いることが妥当との意見もあり、0.6mg/kg は、有効性と臨床上容認される程度の安全性を有する用量として概ね妥当である

ということに関して専門委員の意見は一致した。

以上の議論を踏まえて、機構は、本剤の用量を「0.6mg/kg」と設定することは妥当であると判断した。

(3) 安全性に関する情報の提供等について

専門委員から、以下の意見等が出された。添付文書の警告欄に本剤投与による頭蓋内出血も含めた出血の危険性を具体的に記載し、注意喚起すべきである。また、国内臨床試験において、発症時 NIHSS が 19 以上の患者群では、症候性頭蓋内出血の有害事象の発現率が高く、特に注意喚起する必要がある。本剤投与中及び投与後の血圧は患者の予後に大きな影響を与えることが判明していることから、添付文書（案）に記載された「本剤投与中及び投与後は血圧のモニタリングは頻回に行い」との記載のみでは不十分であるため、海外の治療ガイドラインを参考に投与開始から 24 時間の血圧管理に関する詳細な情報を添付文書に記載すべきである。また、NIHSS と国内の指標である Japan Stroke Scale（JSS）の相関性に関する情報についても、可能ならば情報提供すべきと考える。

機構は、以上のような議論を踏まえ、添付文書の記載整備を申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤を虚血性脳血管障害に使用した場合の脳出血の発現頻度（6.4%、NINDS 試験）は、急性心筋梗塞に使用した場合（0.72%、N Engl J Med 329: 673-682, 1993）に比べて高いとされており、虚血性脳血管障害では、より厳格な患者選択・管理が必要である。そこで、虚血性脳血管障害に関する事項を急性心筋梗塞に関する事項より先に記載することとし、使用上の注意欄の慎重投与及び重要な基本的注意の項は効能毎にまとめた。また、本剤の投与により脳出血による死亡例が認められているため、添付文書の警告欄に適応患者を慎重に選択し、本剤投与後には注意深く観察する旨を追記する。使用上の注意欄には、臨床試験時に発現した症候性頭蓋内出血例 6 例中 5 例の本剤投与前 NIHSS が 19 以上であったこと、及び米国ガイドライン（Stroke 36: 916-921, 2005）を参考とした本剤投与後 24 時間の血圧管理の目安を記載することとし、血圧管理の目安には、今後、国内ガイドラインに当該項目が追記された場合は反映させる。一方、NIHSS と JSS の相関性についての報告（Clin Neurosci 20: 897-900, 2002）によると、本剤の対象として慎重投与とすべき NIHSS 20 は概ね JSS 15 に相当するが、JSS 15 以上であっても、NIHSS 20 以下の症例は存在し、国内臨床試験の投与前における両項目の相関においても同様であり、また、JSS 15 以上の症例における本剤投与のリスク評価に関しては不明確であった。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(4) 市販後の臨床試験及び調査の計画について

本剤の虚血性脳血管障害に対する有効性は医学薬学上公知であるとしても、国内での本剤の虚血性脳血管障害に対する至適用量、有効性及び安全性は十分に検討されたとは言い難く、市販後臨床試験及び市販後調査を実施し、引き続き必要なデータを収集すべきであるとの機構の判断は専門委員より支持された。

申請者が提示した市販後臨床試験の計画案について、専門委員から、以下の意見等が出された。選択基準の一つである「投与前 MRA で中大脳動脈の閉塞が確認される」について、MRA の診断能は必ずしも高いとは言い難く、中央化して判定した方が良い。また、MRI の拡散強調画像の評価も早期の虚血性変化を把握するために有用である。評価項目に中大脳動脈の再開通率を設定す

るのであれば、対象患者の病型により本剤の効果が異なる可能性があることから、症例毎に脳虚血の原因（脳塞栓又は脳血栓）が鑑別可能な計画を検討すべきである。また、市販後臨床試験の患者組み入れ基準に関して、投与前 NIHSS が 19 以上の患者では症候性頭蓋内出血の発現等の危険性が増加することから、対象から除外するべきとの提案がなされたが、本剤の安全性に影響を及ぼす因子は各々関連しており、投与前 NIHSS が 19 以上であることのみでは、必ずしも重大な危険因子とは言い難いとの議論もあり、投与前 NIHSS が 19 以上の場合の注意喚起は必要であるが、本剤が有効性を示す可能性がある患者を治療対象から排除すべきではないという観点から、海外と同様 NIHSS 22 以下の患者には投与可とすることが妥当であるということで専門委員の見解は一致した。

市販後調査については、専門委員から、投与前後の NIHSS、投与前の血圧、投与時の early CT sign 等は最低限調査すると共に、可能であれば、mRS を指標とする 3 ヶ月後の機能予後情報も収集し、本剤の適切な患者集団を確認する必要があるとの見解が示された。また、既に本剤は急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解の効能・効果で使用されていることから、本市販後調査計画は、可能な限り全症例のデータ把握を目標に、虚血性脳血管障害急性期における本剤の使用予定を把握した上でのプロスペクティブな調査と、それを補うために、事後に当該疾患への本剤使用が確認された例についてのレトロスペクティブな調査とに分けたデザインとすることを申請者に求めるべきであるとの機構の考えは専門委員より支持された。

機構は、以上を踏まえた市販後臨床試験計画及び市販後調査計画の修正を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販後臨床試験においては、MRA の判定は、盲検下で複数名の脳卒中専門医及び放射線科医による独立した中央判定委員会で行うこととし、MRI 拡散強調画像も投与前の必須検査に加える。患者の臨床病型に関しては、国内臨床試験と同様に分類する。

また、申請者は、以下のような市販後調査計画を示した。使用成績調査の契約が可能な施設において、本剤が虚血性脳血管障害に使用された全ての患者を対象に、プロスペクティブな調査として、有効性（mRS を指標とする退院時及び 3 ヶ月後の機能予後）、安全性（症候性頭蓋内出血等の重篤な出血関係の副作用発現状況）、患者背景（年齢、臨床病型、発症から本剤投与までの時間、投与前の NIHSS 値、投与前の血圧値、投与時の early CT sign（有無）、前治療薬）、本剤の投与量及び投与時間、投与 24 時間後の NIHSS 値、併用薬使用状況等を調査し、また、本剤が既承認薬であること及び市販後調査契約の成立時期を鑑み、プロスペクティブな調査が不可能な症例についてはレトロスペクティブな調査にて同様の項目について追跡調査を行う。また、全例調査契約（レトロスペクティブ調査契約を含む）が不可能な施設においても、可能な限り早期に、本剤が使用された症例数の把握と副作用情報（自発報告）の収集を行う。

機構は、申請者が提示した市販後臨床試験計画及び市販後調査計画について、細部に関する検討は今後も必要であるが、基本的に妥当であると考えた。また、治験において脳出血等の重篤な副作用の発生が認められていることから、市販後の使用成績調査については、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるよう、承認条件とすることが適切と判断した。

（5）虚血性脳血管障害に対する本剤使用施設要件について

専門委員から、日本脳卒中学会の定めた虚血性脳血管障害に対する本剤使用施設要件（以下「本剤施設要件」）を満たす施設は国内に少数しか存在せず、特に「急性期脳梗塞（発症後 24 時間以

内) が年間 100 例以上」との条件は使用可能施設を過度に限定する可能性があり、本剤施設要件を再考する必要があるのではないかとの意見が出された。

機構は、以上を踏まえ、本剤施設要件を満たす施設数について申請者に報告を求めた。

申請者は以下のように回答した。「日本脳卒中学会認定研修教育病院」(738 施設) へのアンケート調査(回答: 573 施設)によると、本剤施設要件の 4 項目全てを満たす施設は 354 施設であり、本剤施設要件を満たす施設が 3 施設以下の都道府県及び 0 施設である二次医療圏(全国を 369 に分割)が、それぞれ 19 県及び 195 医療圏存在した。

また、申請者は、本剤施設要件について、承認直後の本剤適正使用には問題はないと考えるが、地域による本剤使用可能施設の偏りの是正を目的とし、現在の本剤施設要件を基本としつつ、要件の見直しを含め、早急に日本脳卒中学会と協議し、結果がまとまり次第報告する旨回答した。

機構は、虚血性脳血管障害急性期患者への本剤の使用時には、重篤な頭蓋内出血を起こす危険性に十分留意することが必要であり、「警告」とした要件等を満たすことは必須であるものの、その一方で、本剤の対象患者には、可能な限り投与できる体制を継続的に整備すべきであると考え

(6) 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

4 頁、20 行目 なお、本剤の投与は → なお、本薬の投与は

4 頁、29 行目 なお、本剤の投与は → なお、本薬の投与は

5 頁、40 行目 適用外使用 → 適応外使用

11 頁、10 行目 発症 3 ヶ月後の機能予後 → 退院時の機能予後

11 頁、21 行目 組入れ症例数 → 同意取得症例数

11 頁、22 行目) が完全除外され、 →) には投与されなかったため、

13 頁、38 行目 Intravenous Thrombolysis → Intravenous Thrombolysis

14 頁、10 行目 EACS-II 試験 → ECASS-II 試験

15 頁、3 行目 EUSI Writing Committee → EUSI Writing Committee

18 頁、26 行目 申請時の Genentech 社社内資料

→ 承認後(2002 年 5 月)の Genentech 社提出資料

19 頁、19 行目 申請時の Genentech 社社内資料

→ 承認後(2002 年 5 月)の Genentech 社提出資料

21 頁、1 行目 症例を組み入れ → 症例の組み入れ

22 頁、6 行目 NIHSS 5-30 の患者 → NIHSS 5 以上の患者

22 頁、25 行目 海外抽出検索論文 → 海外検索抽出論文

24 頁、11 行目 国内臨床試験のを上回る → 国内臨床試験を上回る

26 頁、9 行目 海外抽出検索論文 → 海外検索抽出論文

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記のように効能・効果及び用法・用量を変更し、承認条件を付した上で、本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後6時間以内）

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後3時間以内）

（下線部追加又は変更）

[用法・用量] 急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解（発症後6時間以内）

通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 29 万～43.5 万国単位（0.5mg/kg～0.75mg/kg）を静脈内投与する。総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その後残りを 1 時間で投与する。なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後3時間以内）

通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラゼ（遺伝子組換え）として 34.8 万国単位（0.6mg/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量の上限は 3,480 万国単位（60mg）までとする。投与は総量の 10%は急速投与（1～2 分間）し、その後残りを 1 時間で投与する。なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。

[投与に際しては、添付の溶解液に溶解し、必要に応じて日局生理食塩液にて希釈する。]

（下線部追加又は変更）

[承認条件] 治験において脳出血等の重篤な副作用の発生が認められていることから、虚血性脳血管障害急性期における使用について、市販後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。