

## 審査報告書

平成 25 年 1 月 22 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、同注 1200 万、同注 2400 万、②アクチバシン注 600 万、同注 1200 万、同注 2400 万
- [一 般 名] アルテプラーゼ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ①田辺三菱製薬株式会社、②協和発酵キリン株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 9 月 27 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中、アルテプラーゼ（遺伝子組換え）600 万国際単位、1,200 万国際単位  
又は 2,400 万国際単位を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特記事項] ①「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 8 月 31 日付 薬食審査発 0831 第 1 号）に基づく承認申請  
②「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 8 月 31 日付 薬食審査発 0831 第 2 号）に基づく承認申請  
「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 25 年 1 月 22 日

[販 売 名] ①グルトパ注 600 万、同注 1200 万、同注 2400 万、②アクチバシン注 600 万、同注 1200 万、同注 2400 万

[一 般 名] アルテプラーゼ（遺伝子組換え）

[申 請 者] ①田辺三菱製薬株式会社、②協和発酵キリン株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 27 日

[審査結果]

平成 24 年 8 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：アルテプラーゼ（遺伝子組換え） 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善について、発症後 3 時間以内から発症後 4.5 時間以内の投与への変更」に関する事前評価及び提出された資料から、アルテプラーゼ（遺伝子組換え）の「虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）」について有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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 4.5 時間以内）  
(下線部今回変更)

[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 当たりアルテプラーゼ（遺伝子組換え）として 29 万～43.5 万国単位（0.5 mg/kg～0.75 mg/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 4.5 時間以内）  
通常、成人には体重 kg 当たりアルテプラーゼ（遺伝子組換え）として 34.8 万国単位（0.6 mg/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（60 mg）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。)

(下線部今回変更)

## 審査報告

平成 25 年 1 月 22 日

### I. 申請品目

|            |  |
|------------|--|
| [販 売 名]    | ①グルトパ注 600 万、同注 1200 万、同注 2400 万、②アクチバシン注 600 万、同注 1200 万、同注 2400 万  |
| [一 般 名]    | アルテプラゼ（遺伝子組換え）   |
| [申 請 者]    | ①田辺三菱製薬株式会社、②協和発酵キリン株式会社   |
| [申請年月日]    | 平成 24 年 9 月 27 日   |
| [剤形・含量]    | 1 バイアル中、アルテプラゼ（遺伝子組換え）600 万国際単位、1,200 万国際単位又は 2,400 万国際単位を含有する注射剤  |
| [申請時効能・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）<br>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 <u>4.5</u> 時間以内）<br>(下線部今回変更)  |
| [申請時用法・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）<br>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（0.5 mg/kg～0.75 mg/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。<br>なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。<br>（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。）<br>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 <u>4.5</u> 時間以内）<br>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（0.6 mg/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（60 mg）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。<br>なお、本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。<br>（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。）<br>(下線部今回変更) |

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

組織プラスミノゲンアクチベータ（以下、「t-PA」）は、プラスミノゲンをプラスミンに変換させ、生成したプラスミンがフィブリンを分解することにより血栓を溶解する。アルテプラゼ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は米国 Genentech 社により開発された、遺伝子組換え t-PA（以

下、「rt-PA」)で、527のアミノ酸からなる分子量約64,000の糖たん白質である。海外では、1987年に米国で急性心筋梗塞に対する適応で承認された。本邦では、三菱化成株式会社(現 田辺三菱株式会社)及び協和発酵工業株式会社(現 協和発酵キリン株式会社)が開発を行い、1991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)」の効能・効果で承認された。

本薬の虚血性脳血管障害に対する開発について、海外では、1996年に米国で、2003年に欧州(ドイツのみ2000年)で、発症後3時間以内の虚血性脳血管障害に対する適応が承認され、本邦では、2005年に「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)」の効能・効果が承認された。その後、海外臨床試験(ECASS-III)において発症後3時間超4.5時間以内の患者に対する本薬の有用性が示され(Hacke et al. *N Engl J Med*, 359: 1317-29, 2008)、欧米の治療ガイドラインが、発症後4.5時間以内の患者に対する本薬の投与を推奨する内容に改められた。また、2010年にオーストラリアで、2011年に欧州で、発症後4.5時間以内の虚血性脳血管障害に適応が変更された。

以上を踏まえ、日本脳卒中学会より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)に、治療可能時間を発症後3時間以内から発症後4.5時間以内に変更する要望がなされ、2011年4月開催の検討会議にて、当該要望内容は医療上の必要性が高いと判断された後、同年5月に田辺三菱製薬株式会社及び協和発酵キリン株式会社(以下、「申請者」)に当該変更に関する開発要請がなされた。申請者は同年6月に公知申請への該当性に係る企業見解を提出し、2012年7月開催の検討会議にて「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 アルテプラゼ(遺伝子組換え) 虚血性脳血管障害に伴う機能障害の改善について 発症後3時間以内から発症後4.5時間以内の投与への変更」(以下、「公知申請の該当性報告書」)が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に、平成24年8月31日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の「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)」の適応について、治療可能時間を延長することに対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成24年8月31日付 薬食審査発0831第1号、平成24年8月31日付 薬食審査発0831第2号)、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」(平成22年9月1日付 事務連絡)に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会ですべて事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号)に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が提出された。

## <審査の概要>

### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

### (2) 本薬の治療可能時間枠の延長に伴う対応について

機構は、本薬の治療可能時間枠の延長に伴い、添付文書や情報提供資材等で追加する情報及び注意喚起並びに本薬の適正使用、患者の安全性確保等に向けた関連学会との協力体制について、それぞれ具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の治療可能時間枠の延長に伴い、臨床現場に提供する資材として新たに「添付文書改訂のお知らせ文書」、「アルテプラゼ静注療法に関する実践的アドバイス」、「アルテプラゼ静注療法 適応・非適応 来院時チェックリスト」を作成し、情報提供と注意喚起を行う予定である。

発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者における本薬の有効性及び安全性を検討した ECASS-III の試験成績やメタアナリシスの結果について、「アルテプラゼ静注療法に関する実践的アドバイス」等に記載し、情報提供する。

本薬の適正使用のために、迅速な診断や検査を行う際に参考にできる資材として、「アルテプラゼ静注療法 適応・非適応 来院時チェックリスト」を添付文書の注意喚起に基づいて作成し、医療現場に提供する予定である。また、日本脳卒中学会より発出された「発症 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する rt-PA（アルテプラゼ）静注療法の適正な施行に関する緊急声明」において、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者への適用に際しより慎重に投与すべき患者とされている項目（年齢 81 歳以上、脳梗塞の既往がある糖尿病合併例、National Institute of Health Stroke Scale（NIHSS）値 26 以上、経口抗凝固薬投与中）を明示し、注意喚起する予定である。なお、日本脳卒中学会が作成した「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法 適正治療指針第二版」（以下、「適正治療指針」）で、禁忌及び慎重投与の項目が添付文書と一致しない項目については、「アルテプラゼ静注療法 適応・非適応 来院時チェックリスト」に、適正治療指針と相違点がある旨記載し、医療機関へ情報提供する予定である。

本薬の治療可能時間枠の延長に伴う添付文書の改訂内容について、「添付文書改訂のお知らせ文書」で周知するとともに、「アルテプラゼ静注療法に関する実践的アドバイス」に記載する予定である。

関連学会との協力体制については、以下のとおり予定している。本薬の発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害急性期に対する適応が承認された平成 17 年 10 月以降、日本脳卒中学会と申請者の共催により脳梗塞 rt-PA 適正使用講習会を実施してきた。現在は、適正治療指針が作成されたことに伴い、講習会の内容及び使用するスライドの改訂作業を進めており、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の承認がされた後には、日本脳卒中学会や関連医学会集会等に合わせて、年に数回の脳梗塞 rt-PA 適正使用講習会を実施する予定である。

機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

### (3) 添付文書（案）について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）に追

記又は修正すべき点はないと判断した。

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

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 24 年 8 月 31 日付 薬食審査発 0831 第 1 号、平成 24 年 8 月 31 日付 薬食審査発 0831 第 2 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

### Ⅳ. 総合評価

平成 24 年 8 月 31 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を承認して差し支えないと判断する。

- [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 4.5 時間以内）  
(下線部今回変更)
- [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（0.5 mg/kg～0.75 mg/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 4.5 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（0.6 mg/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（60 mg）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。）  
(下線部今回変更)