

再審査報告書

平成 24 年 1 月 30 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アクチバシン注 600 万 ② アクチバシン注 1200 万 ③ アクチバシン注 2400 万 ④ グルトバ注 600 万 ⑤ グルトバ注 1200 万 ⑥ グルトバ注 2400 万
有 効 成 分 名	アルテプラーゼ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	①②③協和発酵キリン株式会社 ④⑤⑥田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 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） 2. <u>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）</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 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（0.5mg/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。] 2. <u>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（0.6mg/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。</u> <u>[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。]</u>
承 認 年 月 日	1. 平成 3 年 3 月 29 日 2. <u>平成 17 年 10 月 11 日</u>
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. <u>4 年</u>

下線部：今回再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アルテプラーゼ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」という。）の未知の副作用（特に重篤な副作用について）、使用実態下における副作用の発現状況、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目的とし、承認条件*に従い可能な限り全投与例を対象として中央登録方式により平成 17 年 10 月から平成 20 年 3 月まで実施された。調査予定症例数は 3,000 例以上とされていたが、当該調査では国内 942 施設より 7,492 例のデータが収集された。なお、本調査では可能な限り全投与例を対象とするために、効能追加の承認日より本調査の契約締結前までに本剤を虚血性脳血管障害急性期に使用した症例については、レトロスペクティブな調査が実施された結果 760 例のデータが収集され、調査症例数に含められた。

また、本剤の効能追加の承認審査において、虚血性脳血管障害急性期（発症 3 時間以内）の機能障害に対する有効性については医学薬学上公知と判断されたが、国内で実施された非盲検非対照試験により本剤の臨床推奨用量における有効性及び安全性が明らかになったとは言い難いため、製造販売後に臨床推奨用量の確認が必要と判断されたことから、製造販売後臨床試験として、虚血性脳血管障害急性期の患者に対する本剤の臨床推奨用量における有効性及び安全性を確認する

ことを目的とした非盲検非対照試験が、目標症例数 50 例とし、平成 19 年 3 月から平成 20 年 7 月まで実施され、国内 15 施設より 58 例が組み入れられた。

以上の使用成績調査及び製造販売後臨床試験は、協和発酵キリン株式会社と田辺三菱製薬株式会社の 2 社共同で実施された。

なお、特定使用成績調査は実施されていない。

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。」

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 7,492 例のうち、調査票が容易に消すことができる方法で記載されていた 9 例を除いた 7,483 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、21.7%（1,627/7,483 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現率 48.5%（50/103 例）に比べ高くなかった。主な器官別大分類別副作用及びその発現率は、神経系障害 17.2%（1,288/7,483 例、内訳：出血性脳梗塞 1,055 件、脳出血 145 件、脳浮腫 58 件、脳梗塞 30 件、くも膜下出血 19 件、脳室内出血 11 件等）、胃腸障害 2.2%（163/7,483 例、内訳：歯肉出血 65 件、口腔内出血 28 件、上部消化管出血 17 件、胃腸出血 11 件等）、皮下および皮下組織障害 1.1%（84/7,483 例、内訳：皮下出血 86 件等）であった。なお、安全性解析除外症例に副作用は認められなかった。

本調査では、投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血及び頭蓋内出血以外の重篤な出血性の副作用発現状況が、安全性に関する重点調査事項とされた。また、薬理作用に起因すると思われる出血性の副作用の発現頻度が高いこと及び症候性頭蓋内出血の発現は治療後の予後に大きな影響を及ぼすことから、患者背景別の症候性頭蓋内出血の発現状況が検討された。

重篤な出血性の副作用及び症候性頭蓋内出血の発現症例率（以下、「発現率」という。）は、6.2%（461/7,483 例）及び 4.4%（329/7,483 例）であり、本剤投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の発現率 3.5%（259/7,483 例）は、承認時までの臨床試験の 5.8%（6/103 例）に比べ高くなかった。なお、本調査における症候性頭蓋内出血の発現率は、公表されている海外の臨床試験及び製造販売後調査（*N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7、*Lancet* 2007; 369: 275-82、*JAMA* 2000; 283: 1145-50、*CMAJ* 2005; 172: 1307-12）における本剤使用患者での症候性頭蓋内出血の発現率と同程度であった。主な重篤な出血性の副作用は、出血性脳梗塞 333 件、脳出血 81 件、くも膜下出血 9 件、鼻出血 6 件、胃腸出血及び皮下出血各 5 件であった。症候性頭蓋内出血は、出血性脳梗塞 256 件、脳出血 72 件、くも膜下出血 8 件、脳室内出血、硬膜外血腫及び硬膜下血腫各 1 件であった。なお、本調査における投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現までの時間の内訳は、投与開始後 6 時間以内 71 例、6 時間超 12 時間以内 53 例、12 時間超 24 時間以内 106 例、24 時間超 36 時間以内 29 例であった。

本調査では、副作用が発現した患者のうち、20.2%の患者で症候性頭蓋内出血（副作用発現率 4.4%：329/7,483 例）が、54.6%の患者で無症候性頭蓋内出血（副作用発現率 11.9%：889/7,483 例）

がそれぞれみられたことから、症候性頭蓋内出血、無症候性頭蓋内出血、頭蓋内出血以外の副作用に区分して、各区分の副作用の発現率に影響を及ぼす要因が検討された。なお、頭蓋内出血以外の副作用の発現率は 7.8% (582/7,483 例) であった。

各区分の副作用の発現率に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、重症度（投与前 JCS (Japan Coma Scale)、投与前 NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)）、臨床病型、収縮期血圧、拡張期血圧、脳梗塞の既往の有無、3 ヶ月以内の脳梗塞の既往の有無、合併症の有無（全体、種類別）、発症前の抗凝固薬・抗血小板薬投与の有無（全体、薬剤別）、併用薬剤の有無（全体、種類別、薬剤別）、画像診断の種類、early CT sign の有無、広範な early CT sign の有無、責任病巣の血管領域、投与経路、総投与量、発症から投与までの時間が検討された。

症候性頭蓋内出血の発現率は、臨床病型、重症度、脳梗塞の既往の有無、合併症の有無、発症前の抗凝固薬・抗血小板薬投与の有無（全体、薬剤別）、併用薬剤の有無（種類別、薬剤別）、抗血小板薬の有無、early CT sign の有無、責任病巣の血管領域により有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

重症度別の症候性頭蓋内出血発現率は、投与前 JCS では、「0」の患者 2.2% (28/1,302 例)、「1～3」の患者 4.9% (163/3,331 例)、「10～30」の患者 5.0% (107/2,159 例)、「100～300」の患者 5.3% (31/583 例)であり、投与前 NIHSS では、「4 以下」の患者 1.3% (4/306 例)、「5～9」の患者 2.4% (36/1,471 例)、「10～14」の患者 4.3% (67/1,542 例)、「15～20」の患者 5.9% (115/1,965 例)、「21 以上」の患者 4.9% (86/1,738 例)であった。Tissue plasminogen activator（以下、「t-PA」という。）使用患者では、重症度が高いほど、症候性頭蓋内出血の発現頻度が高いことが報告されて（Stroke 1997; 28: 2109-18、N Engl J Med 1999; 340: 1781-7）おり、本調査においても同様であった。

臨床病型別の症候性頭蓋内出血発現率は、心原性脳塞栓症の患者 5.4% (245/4,507 例)、アテローム血栓性脳梗塞の患者 2.4% (44/1,836 例)、ラクナ梗塞の患者 2.2% (7/316 例)、鑑別困難・その他の患者 4.1% (33/811 例)であった。

脳梗塞の既往の有無別の症候性頭蓋内出血発現率は、「有」の患者 5.4% (74/1,370 例)、「無」の患者 4.1% (244/5,909 例)であった。

合併症の有無別の症候性頭蓋内出血発現率は、「有」の患者 4.7% (302/6,464 例)、「無」の患者 2.6% (25/967 例)であった。合併症の種類別（高血圧症、糖尿病、心疾患、肝機能障害、腎機能障害）では、糖尿病及び心疾患の有無により有意差が認められ、いずれも「有」の患者で高かった。さらに心疾患別（虚血性心疾患、心房細動、弁膜症、心不全、心疾患その他）では、虚血性心疾患及び心房細動の有無により有意差が認められ、いずれも「有」の患者で高かった。

発症前の抗凝固薬・抗血小板薬投与の有無別の症候性頭蓋内出血発現率は、「有」の患者 6.2% (152/2,444 例)、「無」の患者 3.5% (171/4,930 例)であった。薬剤別（ワルファリンカリウム、アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール）では、ワルファリンカリウム、アスピリン及びチクロピジン塩酸塩の有無により有意差が認められ、いずれも「有」の患者で高かった。

発症後に投与を開始した併用薬剤の種類別（抗凝固薬、抗血小板薬、血栓溶解剤、脳保護剤）の症候性頭蓋内出血発現率は、抗凝固薬、抗血小板薬、脳保護剤の有無により有意差が認められ、いずれも「有」の患者で低かった。また、薬剤別（ヘパリン、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シ

ロスタゾール、ジピリダモール、ウロキナーゼ、エダラボン) では、チクロピジン塩酸塩、ジピリダモール及びウロキナーゼ以外の薬剤で有意差が認められ、いずれも「有」の患者で低かった。併用薬の開始時刻の情報がないため、本剤投与と同時に投与を開始した併用薬に絞ってそれらの併用薬の有無別の症候性頭蓋内出血の発現状況を集計・解析したところ、アルガトロバンを除いて「有」の患者で症候性頭蓋内出血の発現率が高かったが統計的に有意な差は認められなかった。

投与開始前の early CT sign の有無別の症候性頭蓋内出血発現率は、「有」の患者 6.5% (56/855 例)、「無」の患者 4.2% (238/5,673 例) であった。これは投与前 NIHSS が「無」の患者に比べ高かったことから、「有」の患者には重症の患者が多く含まれていたものと推察される。

責任病巣の血管領域別の症候性頭蓋内出血発現率は、内頸動脈の閉塞患者 4.8% (19/396 例)、椎骨・脳底動脈の閉塞患者 3.6% (9/248 例)、前大脳動脈の閉塞患者 0% (0/57 例)、中大脳動脈の閉塞患者 4.0% (77/1,940)、後大脳動脈の閉塞患者 5.1% (4/78 例)、複数血管領域の閉塞患者 9.8% (10/102 例) であった。複数血管領域の閉塞患者では、単一血管領域の閉塞患者に比べ、血栓溶解療法後の出血性脳梗塞の発現頻度が高くなるとの報告があり (医学のあゆみ 1994; 169: 893-917)、本調査においても同様であった。

症候性頭蓋内出血の発現率を上昇させる要因のうち、重症度 (投与前 JCS、投与前 NIHSS)、脳梗塞の既往、合併症 (糖尿病)、発症前の抗凝固薬・抗血小板薬投与については、既に添付文書の使用上の注意の慎重投与の項で注意喚起している。臨床病型 (心原性脳塞栓症)、脳梗塞の既往、合併症 (心疾患 (特に心房細動))、early CT sign については、各要因「有」の患者の投与前 NIHSS が「無」の患者に比べ高かったことから、要因「有」の患者には重症の患者が多く含まれていたものと推察される。上述のとおり、投与前 NIHSS の高い重症の患者については既に使用上の注意で注意喚起していることから、臨床病型 (心原性脳塞栓症)、合併症 (心疾患)、early CT sign の各要因を有する患者への新たな注意喚起の必要ないと考える。また、責任病巣の血管領域については、複数血管領域の閉塞例においては、投与前 NIHSS スコアが高く、重症の患者が多く含まれていた。重度の神経障害のある患者に関しては、出血するおそれがある旨使用上の注意の慎重投与の項で注意喚起している。責任病巣の血管領域別の症候性頭蓋内出血の転帰は、回復又は軽快が内頸動脈の閉塞患者 26.3% (5/19 例)、椎骨・脳底動脈の閉塞患者 11.1% (1/9 例)、中大脳動脈の閉塞患者 32.5% (25/77 例)、後大脳動脈の閉塞患者 25% (1/4 例)、複数血管領域の閉塞患者 30.0% (3/10 例) であり、症例数は少ないものの複数血管領域の閉塞例で転帰不良であるといった傾向はなかった。以上より、現時点では新たな注意喚起の必要はないと考える。

無症候性頭蓋内出血の発現率は、年齢、臨床病型、重症度、3 ヶ月以内の脳梗塞の既往の有無、合併症の有無 (高血圧症、糖尿病、心疾患)、併用薬剤の有無 (種類別: 抗凝固薬、抗血小板薬、脳保護薬、薬剤別: ワルファリンカリウム、アルガトロバン、アスピリン、オザグレネルナトリウム、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、エダラボン)、画像診断の種類、early CT sign の有無、総投与量により有意差が認められたが、これらについて申請者は、無症候性頭蓋内出血は、CT 又は MRI により確認された新たな出血であるが明らかな神経学的悪化を伴わず、予後への影響が少ないとされている。その検出頻度は本剤投与後の画像診断の種類や実施時期に依存するものであり、また既に頭蓋内出血については使用上の注意において注意喚起を行っていると説明した。

頭蓋内出血以外の副作用の発現率は、臨床病型、重症度、脳梗塞の既往の有無、合併症の有無（心疾患）、発症前の抗凝固薬・抗血小板薬投与の有無（ワルファリンカリウム、アスピリン）、併用薬剤の有無（種類別：抗血小板薬、薬剤別：ヘパリン、オザグレルナトリウム、クロピドグレル硫酸塩）、総投与量、発症から投与までの時間により有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

重症度別の頭蓋内出血以外の副作用の発現率は、投与前 JCS では、「0」の患者 7.1% (93/1,302 例)、「1～3」の患者 7.1% (237/3,331 例)、「10～30」の患者 9.0% (194/2,159 例)、「100～300」の患者 9.9% (58/583 例)であり、投与前 NIHSS では、「4 以下」の患者 8.8% (27/306 例)、「5～9」の患者 5.8% (85/1,471 例)、「10～14」の患者 7.7% (118/1,542 例)、「15～20」の患者 8.8% (173/1,965 例)、「21 以上」の患者 8.3% (145/1,738 例)であった。器官別大分類別の副作用発現状況は、脳浮腫、脳梗塞が大部分を占める神経系障害の発現頻度が、「4 以下」の患者 1.3% (4/306 例)、「5～9」の患者 1.2% (17/1,471 例)、「10～14」の患者 1.2% (19/1,542 例)、「15～20」の患者 2.1% (41/1,965 例)、「21 以上」の患者 2.0% (34/1,738 例)と、投与前 NIHSS が 15 点以上の症例で高かった以外、一定の傾向は認められなかった。重症例では脳梗塞の進行、再発を起こしやすく、脳浮腫の発現頻度が高くなる。また、臨床病型が心原性脳塞栓症の患者、脳梗塞の既往のある患者、心疾患の合併がある患者では、重症例が多く含まれていた。なお、重症例への投与については、使用上の注意の項において、「NIHSS 23 以上の患者又は JCS 100 以上の患者」を慎重投与とし、注意喚起している。さらに、発症前の抗凝固薬、抗血小板薬投与が「無」の患者に比べて「有」の患者で、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害及び腎および尿路障害の発現頻度が高く、併用薬が「無」の患者に比べて「有」の患者で、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害、腎および尿路障害の発現頻度が高かった。各器官別大分類において多く発現した副作用は、呼吸器、胸郭および縦隔障害では鼻出血、胃腸障害では歯肉出血及び口腔内出血、皮膚および皮下組織障害では皮下出血、腎および尿路障害では血尿であり、いずれも出血性の副作用であった。皮下出血をはじめとする出血関連の副作用は、抗凝固薬、抗血小板薬投与が影響することから、抗凝固薬、抗血小板薬投与中の患者は使用上の注意において慎重投与とし、抗凝固薬、抗血小板薬は相互作用の項において併用注意として注意喚起している。

以上より、本調査において、安全性に関して現行の使用上の注意で注意喚起している事項以外に、特に留意すべき点は認められなかったことから、新たな注意喚起の必要はないと考えたと申請者は説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、これを了承した。

2-2 有効性

本調査では、modified Rankin Scale*（以下、「mRS」という。）に基づく退院時及び発症 3 ヶ月後の機能予後が、有効性に関する重点調査事項とされた。

安全性解析対象症例 7,483 例のうち、発症前の mRS 2 以上の症例 749 例が除外され、mRS 0-1 の症例 6,734 例が有効性解析対象とされた。また、有効性解析対象症例から発症 3 ヶ月後（90 日

*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、日常生活および活動は可能、2：.以前の活動は障害されているが、介助なしに自分のことができる、3：何らかの介助を要するが、介助なしに歩行可能、4：歩行や日常生活に介助が必要、5：ベッド上での生活、失禁、常に介助が必要、6：死亡

±14 日後、以下同様) の mRS が評価されていない症例 1,789 例を除いた 4,945 例が発症 3 ヶ月後 mRS 解析対象症例とされ、有効性解析対象症例から退院時 mRS が評価されていない症例 329 例及び発症 104 日 (90+14 日) 以内未退院の症例 756 例の計 758 例 (除外理由の重複あり) を除いた 5,976 例が退院時 mRS 解析対象症例とされた。なお、発症 3 ヶ月後の mRS 未調査症例のうち、発症 105 日後以降の mRS が調査されている症例は、退院時の mRS を発症 3 ヶ月後の mRS として評価し、発症 3 ヶ月後 mRS 解析対象症例として集計されており、また、発症 104 日以内の死亡症例は、mRS 6 の症例として発症 3 ヶ月後 mRS 解析対象症例として集計されている。

有効性は、mRS を指標として評価され、有効性評価時の mRS 0-1 の症例が有効例とされ、解析対象症例に対する有効例の症例割合が有効率とされた。本調査における退院時及び発症 3 ヶ月後の有効率は 29.7% (1,777/5,976 例) 及び 33.1% (1,637/4,945 例) であった。承認時までの臨床試験でも、本調査と同様の基準により、発症 3 ヶ月後の有効率が評価されていたことから、本調査と承認時までの臨床試験の発症 3 ヶ月後の有効率を比較したところ、本調査での発症 3 ヶ月後の有効率 33.1%は、承認時までの臨床試験での 36.9% (38/103 例) より低かった。この理由について、申請者は以下のように説明した。

承認時までの臨床試験では、JCS 100 以上の患者は除外されていたが、本調査ではそれらの患者が含まれており、対象患者の重症度が高かったことが影響していると考ええる。なお、本調査において JCS 100 以上の患者を除いて集計した場合、発症 3 ヶ月後の有効率は 35.0% (1,606/4,585 例) となる。また、欧州で実施された製造販売後調査 (SITS-MOST) では、発症 3 ヶ月後の有効率は 38.9% (*Lancet* 2007; 369: 275-82) であった。本調査の患者背景を SITS-MOST の患者背景 (年齢 80 歳以下、投与前 NIHSS 25 未満) に合わせて集計した場合、本調査の発症 3 ヶ月後の有効率は 39.0%となり、SITS-MOST での発症 3 ヶ月後の有効率と同様であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性の項と同様の因子が検討された結果、性別、年齢、臨床病型、収縮期血圧、重症度、合併症の有無 (全体、種類別)、発症前の抗凝固薬・抗血小板薬の有無 (全体、薬剤別)、併用薬剤の有無 (種類別、薬剤別)、early CT sign の有無、広範な early CT sign の有無、責任病巣の血管領域により発症 3 ヶ月後の有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。なお、以下の説明における有効率は、発症 3 ヶ月後の有効率を示している。

年齢別の有効率は、年齢区分 I (15 歳未満、15 歳以上 39 歳以下、40 歳以上 49 歳以下、50 歳以上 59 歳以下、60 歳以上 69 歳以下、70 歳以上 79 歳以下、80 歳以上 89 歳以下、90 歳以上) では、80 歳以上 89 歳以下及び 90 歳以上の患者で 20.3% (179/882 例) 及び 15.9% (13/82 例)、年齢区分 II (20 歳未満、20 歳以上 64 歳以下、65 歳以上 74 歳以下、75 歳以上) では 75 歳以上の患者で 24.2% (456/1,883 例) であり、他の年齢層の患者より有効率が低かった。一般的に、高齢であるほど脳梗塞の予後は不良とされており (*Neurology* 1987; 37: 221-5)、本調査においても同様であった。

性別での有効率は、男性の患者 35.8% (1,141/3,189 例)、女性の患者 28.2% (496/1,756 例) であった。本調査では男性に比べ女性で高齢の患者が多かったことから (平均年齢: 男性 68.8±10.5 歳、女性 72.9±11.5 歳)、性別の有効性の差は発症時の年齢が影響していると考ええる。

臨床病型別の有効率は、心原性脳塞栓症の患者 29.6% (876/2,959 例)、アテローム血栓性脳梗塞

症の患者 34.2% (410/1,200 例)、ラクナ梗塞の患者 58.9% (126/214 例)、鑑別困難・その他の患者 39.2% (222/567 例) であった。心原性脳塞栓症の患者では重症例が多く、予後が不良であるとの報告 (脳卒中 2003; 25: 312-21、脳卒中データバンク 2009; 34-5) があり、本調査においても心原性脳塞栓症の患者では投与前 NIHSS が高い重症例が多かったことから有効率が低くなったと考えられた。一般的に、重症度が高いほど脳梗塞の予後は不良とされており、本調査においても同様であった。

投与前の収縮期血圧別の有効率は、150 mmHg 未満の患者 34.8% (811/2,333 例)、150 mmHg 以上 185 mmHg 未満の患者 31.9% (799/2,505 例)、185 mmHg 以上の患者 21.8% (19/87 例) であった。収縮期血圧が高いほど、脳梗塞の予後は不良との報告 (Cerebrovasc Dis 2000; 10 (supple 2) : 93) があり、本調査においても同様であった。また、185 mmHg 以上の患者で投与前 NIHSS が高かったことから、重症度の違いが、予後に影響している可能性も考えられる。

重症度別の有効率は、投与前 JCS 及び投与前 NIHSS のいずれも重症度が高いほど有効率は低く、投与前 JCS 100~300 の患者では 8.6% (31/360 例)、投与前 NIHSS 23 以上の患者では 10.5% (74/706 例) であった。一般的に、重症度が高いほど脳梗塞の予後は不良とされており、本調査においても同様であった。

合併症の有無別の有効率は、「有」の患者 31.3% (1,328/4,248 例)、「無」の患者 45.6% (304/666 例) であった。合併症の種類別 (高血圧症、糖尿病、心疾患、肝機能障害、腎機能障害) の有効率では、糖尿病、心疾患、腎機能障害の有無により有意差が認められ、いずれも「有」の患者で低かった。心疾患の種類別 (虚血性心疾患、心房細動、弁膜症、心不全、心疾患その他) では、虚血性心疾患、心房細動、弁膜症、心不全の有無により有意差が認められ、いずれも「有」の患者で低かった。糖尿病については、脳梗塞の予後不良の要因であるとの報告 (Stroke 2003; 34: 2208-14、Stroke 2004; 35: 363-4、Neurology 2007; 68: 1583-7) がある。心疾患については、心疾患「有」の患者では臨床病型が心原性脳塞栓症の割合が高いことが影響していると考えられる。また、心疾患 (虚血性心疾患、心房細動、弁膜症、心不全)「有」の患者では投与前 NIHSS が高かったことから、重症度の違いが予後に影響していることも考えられる。腎機能障害については、慢性腎臓病を合併している患者は脳梗塞の予後が不良となるとの報告 (脳卒中 2009; 31: 564-9) があり、本調査においても同様の結果であったことから、新たな対応は必要ないとする。

発症前の抗凝固薬・抗血小板薬投与の有無別の有効率は、「有」の患者 30.0% (466/1,552 例)、「無」の患者 34.8% (1,161/3,335 例) であった。薬剤別 (ワルファリンカリウム、アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール) では、ワルファリンカリウム及びアスピリンの投与の有無により、有効率に有意差が認められ、いずれも「有」の患者で低かった。ワルファリンカリウム及びアスピリンの投与「有」の患者では「無」の患者に比べ投与前 NIHSS が高かったことから、重症度の違いが予後に影響したものとする。

併用薬の種類別 (抗凝固薬、抗血小板薬、血栓溶解剤、脳保護剤) では、抗凝固薬及び抗血小板薬により有効率に有意差が認められ、いずれも「有」の患者で高かった。また、併用薬の薬剤別 (ヘパリン、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ジピリダモール、ウロキナーゼ、エダラボン) では、ジピリダモール、ウロキナーゼ及びエダラボン以外の薬剤により有効率に有意差が認められ、いずれも「有」の患者で高かった。なお、使用上の注意の重要な基本的注意の

項に「本剤投与 24 時間以内に血液凝固阻止作用を有する薬剤（ヘパリン、ワルファリンカリウム、アルガトロバン等）、並びに血小板凝集作用を有する薬剤（アスピリン、オザグレルナトリウム、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）を投与した場合の安全性及び有効性は検討されていないので、本剤投与後 24 時間以内は、これらの薬剤を投与しないことが望ましい」と記載されている。使用成績調査では、併用薬の投与開始時刻の情報がなく、本剤投与後 24 時間以内に投与した併用薬を特定することができないため、上記の併用薬剤について、本剤と同日に投与を開始した場合に限って、有無別の有効率を検討した。その結果、いずれの併用薬剤においても併用の有無による有意差は認められなかった。

投与前 early CT sign の有無別の有効率は、「有」の患者 23.4% (133/569)、「無」の患者 34.3% (1,312/3,824 例) であった。また、広範な early CT sign 「有」の患者の有効率は、5.9% (3/51 例) であった。投与前 NIHSS は、early CT Sign 「無」の患者に比べ、「有」の患者で高く、広範な early CT sign 「有」の患者ではさらに高かった。early CT sign の有無による予後の違いは、投与前の重症度に起因していると考ええる。

責任病巣の血管領域別の有効率は、内頸動脈の閉塞患者 13.2% (35/265 例)、椎骨・脳底動脈の閉塞患者 28.3% (47/166 例)、前大脳動脈の閉塞患者 35.3% (12/34 例)、中大脳動脈の閉塞患者 38.3% (499/1,302 例)、後大脳動脈の閉塞患者 34.5% (19/55 例)、複数血管領域の閉塞患者 14.1% (10/71 例) であった。内頸動脈又は複数血管領域の閉塞例では、血栓溶解療法後の脳梗塞の予後は不良との報告（医学のあゆみ 1994; 169: 893-917）があるが、内頸動脈又は複数血管領域での閉塞例では投与前 NIHSS スコアが高く、重症の患者が含まれていた。責任病巣の血管領域別の予後の違いは投与前の重症度に起因していると考ええる。

以上より、有効性に関して現行の使用上の注意において注意喚起している事項以外に特に留意すべき点は認められなかったことから、新たな注意喚起は必要ないと考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

なお、本剤の承認時には、エダラボンと併用時の有効性及び安全性が検討された試験成績がなかったが、本調査では、安全性解析対象症例 7,483 例中 5,555 例、発症 3 ヶ月後 mRS 解析対象症例 4,945 例中 3,799 例がエダラボンを併用されており、エダラボンとの併用時の安全性及び有効性が検討された。副作用発現率はエダラボン併用「有」の患者 22.1% (1,230/5,555 例)、「無」の患者 21.7% (397/1,829 例) であり有意差は無く、症候性頭蓋内出血発現率は、エダラボン併用「有」の患者で「無」の患者に比べ高くなかった（本項及び「2-1 安全性」の項参照）。発症 3 ヶ月後の有効率は、エダラボン併用「有」の患者 32.7% (1,241/3,799 例)、「無」の患者 34.8% (396/1,139 例) で有意差は無く、投与前 NIHSS スコア毎の発症 3 ヶ月後の mRS 0-1 の割合を検討した結果からも、有効性についてエダラボン併用が問題となることはないと考えたと申請者は説明した。

申請者は、本調査の結果を踏まえ、エダラボンとの併用投与に関するデータが集積し、安全性及び有効性に問題がないと考えることから、重要な基本的注意の「エダラボンの併用投与については、本剤の臨床試験において併用が禁止されたため、併用時の効果・安全性について情報は無い。エダラボンの併用投与に際しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与の際は継続して十分な観察を行うこと。」との記載を削除する改訂案を提示した。

機構は、今回の調査結果は、エダラボン併用経験はある程度蓄積されたものの、エダラボン併

用の有無について無作為化した上での比較ではない本調査結果をもって、申請者が主張するエダラボンの併用時の安全性及び有効性に問題はないとの結論を導き出すことまではできないと考える。また、本剤と同様にエダラボンで肝機能障害が懸念されることや血小板減少等の懸念があるエダラボンの安全性プロファイルも踏まえると、承認時より行ってきた「エダラボンの併用投与に際しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与の際は継続して十分な観察を行うこと」との注意喚起の必要性に変わりはないものとする。以上より、「エダラボン併用時の効果・安全性について検討した臨床試験成績は無い。エダラボンの併用投与に際しては、リスク・ベネフィットを十分に勘案し、投与の際は継続して十分な観察を行うこと。」との注意を引き続き喚起すべきであると判断した。

2-3 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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、使用成績調査において、妊婦症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）：小児への使用例として13歳1例及び14歳2例が収集され、副作用は認められていない。いずれも発症3時間以内の虚血性脳血管障害急性期の症例であり、本剤投与量は0.6mg/kg 2例、0.58mg/kg 1例であった。有効性については3例中1例が有効であった。なお、使用上の注意においては、本調査結果を踏まえ、「小児等への投与」の項の記載は、「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。」から、「小児等に対する安全性は確立していない（乳幼児等には使用経験がない。小児には使用経験が少ない。）」に改訂する。機構は、虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善への適応について「小児等への投与」の項を改訂することは問題ないとする。

高齢者（65歳以上）：高齢者の使用例は5,616例収集された。副作用発現率は、重篤な副作用は、高齢者8.2%（462/5,616例）、非高齢者6.8%（126/1,864例）であり、非重篤な副作用はそれぞれ15.6%（874/5,616例）、12.7%（236/1,864例）であり、いずれも高齢者で高かった。重篤な器官別大分類別副作用の発現率を比較したところ、「胃腸障害」において、高齢者0.4%（25/5,616例）、非高齢者0.1%（2/1,864例）と有意差が認められた。高齢者において発現した「胃腸障害」26件中24件は出血関連の副作用であるが、重篤な出血及び高齢者における出血については、既に添付文書において注意喚起している。非重篤な器官別大分類別副作用の発現率を比較すると、「神経系障害」は、高齢者11.4%（642/5,616例）、非高齢者9.2%（172/1,864例）であり、「皮膚および皮下組織障害」は、高齢者1.3%（74/5,616例）、非高齢者0.2%（4/1,864例）で有意差が認められたが副作用毎に比較すると特段の傾向は認められず、新たな対応は不要とする。

有効性については、「20歳未満」の発症3ヵ月後のmRS 0-1の割合は33.3%（1/3例）、「20歳以上64歳以下」では42.1%（558/1,325例）、「65歳以上74歳以下」では35.8%（621/1,733例）、「75歳以上」24.2%（456/1,883例）であり、年齢が高いほど有効率は低かった。一般的に高齢であるほど脳梗塞の予後は不良とされており、本調査においても同様の結果であったことから、新たな対応は必要ないとする。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者の使用例は200例収集された。副作用発現

率は、重篤な副作用は、腎機能障害の合併「有」8.5% (17/200 例)、「無」7.8% (561/7,231 例)、非重篤な副作用は、腎機能障害の合併「有」17.5% (35/200 例)、「無」14.8% (1,073/7,231 例)であり、腎機能障害の合併の有無間に有意な差は認められなかった。重篤な器官別大分類別副作用の発現率を比較したところ、「心臓障害」において、腎機能障害の合併「有」1.0% (2/200 例)、合併「無」0.2% (16/7,231 例)で有意差が認められたが、腎機能障害の合併「有」の患者に特有の副作用が多い傾向は認められなかった。有効性については、腎機能障害の合併の有無別の、発症 3 ヶ月後の mRS 0-1 の割合は、腎機能障害の合併「有」22.0% (24/109 例)であり、「無」の 33.5% (1,608/4,805 例)に比べ低かった。慢性腎臓病を合併している患者は脳梗塞の予後が不良となるとの報告 (脳卒中 2009; 31: 564-9) があり、本調査においても同様の結果であったことから、新たな対応は必要ないと考ええる。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者の使用例は 170 例収集された。副作用発現率は、重篤な副作用は、肝機能障害の合併「有」11.8% (20/170 例)、「無」7.7% (558/7,261 例)、非重篤な副作用は、肝機能障害の合併「有」20.0% (34/170 例)、「無」14.8% (1,074/7,261 例)であり、重篤な副作用で肝機能障害の合併「有」が「無」より高かった。重篤な器官別大分類別副作用の発現率を比較したところ、「肝胆道系障害」において、肝機能障害の合併「有」0.6% (1/170 例)、合併「無」0.1% (6/7,261 例)で、有意差が認められたが、症例数が少ないことから、今後も情報の収集に努める。有効性については、肝機能障害の合併の有無別の発症 3 ヶ月後の mRS 0-1 の割合は、「有」30.5% (36/118 例)、「無」33.3% (1,596/4,796 例)で同程度であった。

以上より、特別な背景を有する患者について、新たな対応は必要ないと考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

虚血性脳血管障害急性期の患者を対象に、臨床的転帰 (機能予後)、再開通率及び症候性頭蓋内出血の発現頻度を公表論文と比較し、本剤の臨床推奨用量における安全性及び有効性を確認することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された。

主な組入れ基準として、明らかな言語、運動機能、認識、注視、視野の障害あるいは半側空間無視等の局所性神経脱落症候を突然発症した虚血性脳血管障害急性期の患者、発症時刻が特定可能で発症後 3 時間以内に本剤を投与開始できる患者、投与前の磁気共鳴血管撮影 (以下、「MRA」という。)にて片側の中大脳動脈 (M1 又は M2 領域)に閉塞が確認された患者、年齢が 20 歳以上の患者、NIHSS 22 以下の患者等が設定された。

本試験の用法・用量は、本剤の承認用法・用量と同様とされた。

本試験に登録された 58 例全例に本剤が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目として、投与終了時から発症 6 時間 (+2 時間) 以内及び発症 24~36 時間後までの MRA による閉塞状況、並びに発症 3 ヶ月後 (±2 週間) の mRS が設定された。閉塞状況については、modified Mori 基準を用い画像判定委員会による中央判定が行われ、grade 2 以上を再開通とし、再開通率が評価された。また、安全性の主要評価項目として、投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率が設定された。

有効性及び安全性の評価は、本試験結果を、公表論文を基に事前に定められた評価の基準値又は参考値と比較することとされた。各主要評価項目の評価の基準値又は参考値は以下のように設

定された。

投与終了時から発症 6 時間（+2 時間）以内の再開通率については、「(脳梗塞 or 脳血栓 or 脳塞栓 or acute stroke or ischemic stroke) and t-PA and (血管造影 or MRA)」を検索語とした MEDLINE 検索（平成 18 年 3 月実施）により得られた 232 報から、虚血性脳血管障害で中大脳動脈閉塞を確認し、t-PA を静脈内投与後、発症 8 時間以内に脳血管造影又は MRA による再開通が評価された 4 報（*Ann Neurol* 2004; 55: 105-112、*Neurology* 1992; 42: 976-982、*Ann Neurol* 1992; 32: 78-86、*Stroke* 1992; 23: 646-652）（本試験と異なり M2、M3 閉塞例を対象とした 1 報（*Neurosurgery* 2000; 47: 68-73）を除く）が選択された。また、デュテプララーゼの発症後 6 時間以内の脳塞栓症に対する臨床試験における閉塞血管毎の層別解析結果を報告した 1 報（*医学のあゆみ* 1994; 169: 893-917）が選択された。以上の 5 報の公表論文から算出した再開通率の 90%信頼区間下限値の 33.5%が評価の基準値とされた。

発症 24～36 時間後の再開通率については、上記の MEDLINE 検索から得られた文献から、中大脳動脈閉塞例に対し発症後 6 時間以内に t-PA が投与され、24 時間後或いは翌日の MRA による再開通率が報告された 1 報（*J Neurol Sci* 2004; 225: 3-9）が選択された。また、投与翌日の MRA 所見を TIMI 0～3 の 4 段階で評価し、TIMI 1～3 を再開通として評価した 1 報（*Stroke* 2002; 33: 2438-2445）が選択された。以上の 2 報の公表論文からそれぞれ算出した再開通率の 90%信頼区間 57.7～79.4%及び 63.3～83.9%が評価の参考値とされた。

発症 3 ヶ月後（±2 週間）の mRS については、上記の MEDLINE 検索から得られた文献から、脳血管造影又は MRA により中大脳動脈閉塞が確認され、3 時間以内に t-PA が投与された症例の 3 ヶ月後の mRS が報告された 1 報（*Stroke* 2002; 33: 2438-2445）が選択された。また、中大脳動脈（以下、「MCA」という。）閉塞例を対象に血栓溶解薬を動脈内投与し、臨床転帰が検討された 2 報（*JAMA* 1999; 282: 2003-2011、*分子脳血管病* 2006; vol.5 no.3: 322-325）が選択された。以上の 3 報の公表論文から算出した血栓溶解療法施行群における mRS 0-1 の割合の 90%信頼区間 22.6～44.6%、血栓溶解療法非施行群における mRS 0-1 の割合の 90%信頼区間 12.7～32.1%が評価の参考値とされた。

投与後開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率については、上記の MEDLINE 検索から得られた文献から、中大脳動脈閉塞例における症候性頭蓋内出血発現率の記載がある 2 報（*Stroke* 2002; 33: 2066-2071、*Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 163-167）が選択された。また、上述の MCA 閉塞例を対象に血栓溶解薬を動脈内投与し、臨床転帰が検討された 2 報（*JAMA* 1999; 282: 2003-2011、*分子脳血管病* 2006; vol.5 no.3: 322-325）が選択された。以上の 4 報の公表論文から算出した症候性頭蓋内出血発現率の 90%信頼区間 1.8～14.6%が評価の参考値とされた。さらに、閉塞部位は限定されていないものの、一定の条件で抽出された文献から算出した症候性頭蓋内出血発現率の 90%信頼区間 0.1～10.7%も評価の参考値とされた。

投与終了時から発症 6 時間以内の再開通率は 51.7%（95%信頼区間：38.9～64.6%、以下同様）であり、評価の基準値 33.5%を下回らなかった。発症 24～36 時間後の再開通率は 65.5%（53.3～77.7%）であり、評価の参考値 57.7～79.4%の範囲内であった。発症 3 ヶ月後の mRS 0-1 の割合は 46.6%（33.7～59.4%）であった。抽出文献の血栓溶解療法施行群から算出した評価の参考値 22.6～44.6%の上限と同程度の数値であり、血栓溶解療法非施行群から算出した評価の参考値 12.7～32.1%の上限を下回らなかった。

投与開始後 36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率は 0%（95%信頼区間：0.0～6.2%）であり、

中大脳動脈閉塞例から算出した評価の参考値 1.8～14.6%の上限値及び閉塞部位を限定しない場合の評価の参考値 0.1～10.7%の上限値を上回らなかった。

死亡その他の重篤な有害事象は 13 例に認められ、そのうち脳梗塞 1 例は副作用と判断された。発症 3 ヶ月以内の死亡が 1 例に認められ、死因は敗血症性ショックであった。本試験において、未知の重篤な副作用は発現しなかった。

コンピュータ断層撮影（以下、「CT」という。）検査で、頭蓋内出血が、投与開始後 36 時間以内及び発症 3 ヶ月以内に、それぞれ 12 及び 15 例で認められ、全ての頭蓋内出血は無症候性の非重篤な事象であった。出血性の重篤な有害事象はメレナ 1 例であったが、本剤との因果関係は否定された。

脳梗塞の再発・悪化は 4 例に認められ、脳梗塞の再発 3 例、脳梗塞の増悪 1 例であった。脳梗塞再発のうち 1 例は副作用と判断された。

臨床検査値や生理学的検査値で臨床上問題となるような変動はなかった。

以上より、本剤 0.6 mg/kg 静脈内投与したときの、投与終了時から発症 6 時間以内及び発症 24 時間後から 36 時間後の閉塞血管の再開通並びに機能予後における有効性、並びに安全性が確認できたものと考えたと申請者は説明した。

機構は、本試験成績より、承認用法・用量において承認時に想定されていた有効性及び安全性は確認できたものと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、使用成績調査から 586 例 688 件、製造販売後臨床試験から 1 例 1 件、自発報告から 161 例 176 件の計 748 例 865 件であった。このうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 692 件、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 173 件であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用の主なものは、出血性脳梗塞 398 件、脳出血 122 件、脳浮腫 29 件、脳梗塞 19 件であり、転帰は、回復 84 件、軽快 161 件、未回復 139 件、後遺症 126 件、死亡 140 件、不明 42 件であった。転帰死亡例に発現した副作用の内訳は、出血性脳梗塞 89 件、脳出血 26 件、大動脈解離 11 件、大動脈瘤破裂 3 件、頭蓋内出血、くも膜下出血、硬膜下血腫、小脳出血及び脳幹出血各 2 件、脳室内出血 1 件であり、いずれも調査担当医により副作用と死亡との関連を否定できないと判断されている。申請者は、これについて以下のように説明した。

出血性脳梗塞、脳出血、頭蓋内出血、くも膜下出血、硬膜下血腫、小脳出血、脳幹出血、脳室内出血については、使用上の注意の警告の項に「(1) 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、「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」等に十分留意し、適応患者の選択を慎重に行った上で、本剤投与による頭蓋内出血等の出血性有害事象の発現に十分注意して経過観察を行うこと。」と記載している。大動脈解離および大動脈瘤破裂については、効能追加以降、死亡例を 10 例集積したことから、平成 19 年 7 月に使用上の注意の警告の項に「(3) 虚血性脳血管障害急性期患者への使用により、胸部大動脈解離の悪化あるいは胸部大動脈瘤破裂を起こし死亡に至った症例が報告されているため、胸痛又は背部痛を伴う、あるいは胸部 X 線にて縦隔の拡大所見が得られるなど、胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している可能性がある患者では、適応を十分に検討すること。」と追記した。使用上の注意への追記以降、平成 21 年 10 月

の再審査期間終了までに報告数は 4 件と減少していることから、新たな注意喚起の必要はないと考える。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用の主なものは、脳浮腫 34 件、脳梗塞及び脳ヘルニア各 14 件、急性心筋梗塞 8 件、心筋梗塞及び心タンポナーデ各 4 件、肺炎、大動脈塞栓症、水頭症、心停止及び肝障害各 3 件、貧血、播種性血管内凝固、てんかん、心不全、心肺停止、心筋断裂、動脈閉塞性疾患、嚥下性肺炎、肺水腫、呼吸不全、胃腸出血、腹腔内出血、急性胆嚢炎、肝機能異常、腎障害、腎不全、腎梗塞、血圧低下各 2 件であり、転帰は回復 24 件、軽快 22 件、未回復 8 件、後遺症 5 件、死亡 113 件、不明 1 件であった。申請者は、これらについて以下のように説明した。

使用上の注意に記載がない副作用は、原疾患の脳梗塞の自然経過の中で発現する事象、合併症、既往歴等の患者要因による影響が考えられる事象、情報不足のため、評価が困難な事象のいずれかにほぼ該当し、いずれも本剤との因果関係が明確でないため、新たな対応の必要はないと考える。「重要な基本的注意」又は「重大な副作用」に記載されているが、致命的な転帰が予測できないと評価された副作用 67 件のうち、脳浮腫及び脳梗塞が 24 及び 14 件で半数を占めた。これら脳浮腫及び脳梗塞と、「重要な基本的注意」に記載されている再開通による脳浮腫ではないために予測できないと評価された脳浮腫は、原疾患の脳梗塞の自然経過の中で発現する事象であり、本剤との因果関係が明確でないため、現段階では特に対応の必要はないと考える。「その他の副作用」に記載されているが、重篤であるため予測できないと評価された副作用のうち、最も多い事象は肝障害 3 件であった。肝障害 3 件に肝機能異常 2 件を含めた 5 件は、いずれも併用薬、併用療法、患者要因等の影響が考えられ、本剤との因果関係が明確でないため、特に新たな対応の必要はないと考える。

転帰死亡の副作用の内訳は、脳浮腫 29 件、脳梗塞 14 件、脳ヘルニア 9 件、急性心筋梗塞 6 件、心タンポナーデ 4 件、大動脈塞栓症、心筋梗塞各 3 件、心不全、心筋断裂、呼吸不全、胃腸出血、腹腔内出血、血圧低下各 2 件であり、脳浮腫、脳梗塞は、使用上の注意に記載しているが、致命的な転帰を辿る旨の記載がないため、予測できない重篤な副作用とした。

脳浮腫については、「重要な基本的注意」の項に「(13) 虚血部位の再開通にて血流が再開することにより、梗塞部位に脳浮腫や出血性梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。」と記載し、脳梗塞については「重大な副作用」の項に記載し、それぞれ注意喚起している。また、集積された転帰死亡の脳浮腫の症例には、本剤の薬効が十分に得られず、血流が再開しなかったために原疾患である脳梗塞の自然経過として発現した脳浮腫も含まれており、脳浮腫及び脳梗塞による頭蓋内圧亢進の結果として起こる脳ヘルニア、脳梗塞、大動脈塞栓症は、原疾患の自然経過として致命的な転帰を辿る事象であるため、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。急性心筋梗塞、心筋梗塞については、合併症・既往歴による影響が考えられる、情報不足のため評価困難である等、本剤との関連性が明確ではないため、新たな注意喚起は必要ないと考える。

心タンポナーデについては、重大な副作用の項に記載し注意喚起しているが、致命的な転帰を辿る旨の記載がないため、予測できない重篤な副作用とした。集積された転帰死亡の副作用の、心タンポナーデ 4 件中 2 件は大動脈解離に伴うもの、1 件は心筋梗塞に伴うもの、1 件は詳細不明

であり、新たな注意喚起は必要ないと考える。死亡例に発現したその他の副作用は、水頭症 2 件、脳ヘルニア、腸骨動脈血栓症、高ナトリウム血症、高血糖、肺炎、嚥下性肺炎各 1 件であるが、担当医により、これらの副作用と死亡との関連は否定され、死因としてこれらの副作用以外の理由が報告されているため、新たな注意喚起の必要はないと考える。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中、厚生労働省又は機構に報告された相互作用に関する症例報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 21 年 12 月時点で、欧州諸国、アジア諸国、アフリカ諸国等、計 40 カ国以上で承認、販売されており、急性虚血性脳卒中の効能・効果で米国、カナダ、ドイツ、フランス、イギリス等で承認・販売されている。再審査期間中に本邦で行われた安全性に関する重大な措置として、平成 19 年 7 月に添付文書の警告の項に胸部大動脈解離、胸部大動脈瘤に関する文言が追記された（「7. 研究報告」の項参照）。また、本邦での安全性に関する措置として、平成 19 年 3 月、異物混入の可能性が否定できないとされ、アクチバシン注 1200 万（対象ロット：023AFB、出荷数：197 本）の回収（クラスⅡ）が行われた。なお、当該ロットによる健康被害はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に安全性に関する 7 報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。これら報告について、申請者は以下のように説明した。

7 報中 5 報は、t-PA による中枢神経毒性作用（組織学的損傷、血液脳関門透過性、基底膜の破壊）について疾患モデル又は正常動物を用いて検討した報告であった。これらの報告から、t-PA が脳神経細胞の損傷等を引き起こす可能性が示唆されたが、原疾患による虚血で生じた細胞障害と t-PA の直接作用による細胞障害との鑑別は困難であり、現段階では臨床での使用実態と直接比較できないため、特に対応の必要はないと考える。1 報は、Plasminogen, Matrix metalloproteinase-3, Matrix metalloproteinase-9 欠損マウスを用いて t-PA 投与後の頭蓋内出血に影響を及ぼす因子について検討した報告であった。本報告から、Plasminogen 及び Matrix metalloproteinase-3 が t-PA 静注後の頭蓋内出血の増大・縮小に重要な因子であることが示されたが、臨床的意義については現時点で明確でないため、特に対応の必要はないと考える。1 報は、米国心臓協会と米国脳卒中協会が公表した成人虚血性脳卒中急性期のガイドラインであった。当該ガイドラインに大動脈解離について、①大動脈解離は稀に合併しているので注意が必要である、②大動脈解離を合併した脳卒中患者では緊急の抗高血圧療法が必要である、③持続する低血圧が脳卒中の転帰に悪影響があり、大動脈解離は持続する低血圧を引き起こす可能性がある旨の内容が記載されたことから、大動脈解離に対する注意喚起について検討し、胸部大動脈解離や胸部大動脈瘤を合併している症例に本薬が使用され、胸部大動脈解離の悪化或いは胸部大動脈瘤破裂により死亡に至った症例が 10 例集積されたことも踏まえ、平成 19 年 7 月に添付文書の警告の項に「胸部大動脈解離あるいは胸部大動脈瘤を合併している患者」を追記し、注意を喚起しているため、特に対応の必要はないと考える。

る。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

本剤の承認にあたり「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。」が付された。

申請者は、承認条件に対する対応について以下のように説明した。医薬情報担当者による聞き取り調査の結果、本剤の承認から2年間で、1,100施設において8,313例の虚血性脳血管障害急性期症例に使用されたと推定された（ただし、アクチバシン注及びグルトパ注を両剤使用された施設数及び症例数の調整は行っていない。）。本剤の虚血性脳血管障害急性期への使用が確認された全施設に使用成績調査への協力を依頼した結果、使用成績調査の受け入れ体制未整備、医師多忙による調査協力不可のため調査契約できなかった施設が存在したものの、959施設から7,692例の症例が登録され、医師多忙等の理由により調査票の収集不可であった200例を除き、7,492例の調査票を942施設から収集した。また、使用成績調査とは別に製造販売後臨床試験において58例の症例報告書を入手した。以上より、推定使用症例数8,313例に対して、7,550例（使用成績調査7,492例、製造販売後臨床試験58例）の調査票を収集した。調査票抽出率は90.8%であり、可能な限り全症例を対象とすることができたと考える。

機構は、使用成績調査において収集された情報及び申請者の説明を踏まえ、承認条件は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、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上