

再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① クリアクター静注用 40 万 ② クリアクター静注用 80 万 ③ クリアクター静注用 160 万
有効成分名	モンテプラゼ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	エーザイ株式会社
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>不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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） 通常、成人には体重 kg あたりモンテプラゼ（遺伝子組換え）として 27,500 IU を静脈内投与する。 2. <u>不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解</u> 通常、成人には体重 kg あたりモンテプラゼ（遺伝子組換え）として <u>13,750～27,500 IU を静脈内投与する。なお、1 回最大投与量は 27,500 IU/kg までとすること。</u> 投与に際しては、1 mL あたり 80,000 IU となるように日本薬局方生理食塩液で溶解し、1 分間あたり約 10 mL（800,000 IU）の注入速度で投与する。なお、本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。
承認年月日	1. 平成 10 年 4 月 10 日 2. <u>平成 17 年 7 月 25 日</u>
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. <u>10 年</u>
備 考	* 本品目の販売名は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、平成 20 年 3 月 14 日付けで、「クリアクター注 40 万」、「クリアクター注 80 万」及び「クリアクター注 160 万」から変更された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症の患者に対するクリアクター静注用 40 万、同 80 万及び同 160 万（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的に、観察期間を本剤投与後 30 日間として、承認条件**に基づき、全例調査方式にて、平成 17 年 8 月から平成 26 年 6 月まで実施され、国内 791 施設から 3,365 例（初回投与症例 3,342 例、再投与症例¹⁾ 23 例）が収集された。

製造販売後臨床試験は、急性肺塞栓症患者を対象に、本剤の承認用量（13,750～27,500 IU/kg）における薬物動態情報（血漿中モンテプラゼ抗原濃度及び活性濃度の推移）及び血液凝固線溶系パラメータの推移情報の収集を目的として、平成 19 年 5 月から平成 20 年 4 月まで実施され、国内 2 施設より 5 例が組み入れられた。

なお、使用成績調査は実施されていない。

¹⁾ 急性肺塞栓症の再発に対して初回投与後 24 時間を超えて 30 日以内に本剤の再投与が行われた症例。

****承認条件：**

急性肺塞栓症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とした安全性及び有効性に関する調査を実施し、集積された結果を定期的に報告すること。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用全体

収集された初回投与症例 3,342 例から、計 218 例（契約違反症例²⁾ 177 例、重複症例³⁾ 31 例、安全性評価不能症例 9 例、本剤未投与症例 2 例、調査対象期間前使用症例 1 例；除外理由の重複あり）を除外した 3,124 例が初回投与に関する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」）は 23.1%（722/3,124 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）における副作用発現率 41.5%（27/65 例）と比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、「一般・全身障害および投与部位の状態」7.0%（218/3,124 例）、「胃腸障害」3.4%（107/3,124 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2.7%（85/3,124 例）、「傷害、中毒および処置合併症」2.7%（84/3,124 例）、「肝胆道系障害」2.0%（63/3,124 例）、「臨床検査」2.0%（61/3,124 例）であった。また、主な副作用及び発現件数は、血管穿刺部位出血 171 件、貧血 53 件、肝機能異常 49 件、皮下出血 37 件、処置後出血 30 件であった。申請者は、本調査における出血性副作用の発現件数率は 69.2%（677/978 件）と高く、承認時までの臨床試験（発現件数率 94.7%（36/38 件））と同様の傾向であったと説明した。なお、安全性解析対象除外症例のうち 47 例に 75 件の副作用が認められたが、安全性解析対象症例と比較して副作用の発現傾向に大きな差異はなかった。

本剤投与から副作用発現までの時間について、申請者は以下のように説明した。本剤投与から副作用発現までの時間の平均値±標準偏差は 38.9±79.1 時間、中央値は 14.0 時間であった。本剤投与から 1 時間以内、1 時間超 3 時間以内、3 時間超 12 時間以内及び 12 時間超 24 時間以内に発現した副作用の発現率は、それぞれ 12.7%（117/923 例⁴⁾）、16.0%（148/923 例）、19.9%（184/923 例）及び 21.3%（197/923 例）であり、24 時間以内に累計 70.0%（646/923 例）が発現していた。出血性副作用については、本剤投与から発現までの時間の平均値は 27.8±78.0 時間、中央値は 6.0 時間であった。本剤投与から 1 時間以内、1 時間超 3 時間以内、3 時間超 12 時間以内及び 12 時間超 24 時間以内の出血性副作用の発現率は、それぞれ 17.0%（112/657 例⁵⁾）、19.6%（129/657 例）、23.6%（155/657 例）及び 18.9%（124/657 例）であり、24 時間以内に累計 79.1%（520/657 例）が発現していた。

²⁾ 最終再調査完了後の調査票及び全例調査確認書について、契約書等から契約医師と判断できる医師が署名・捺印等により確認した証跡がない症例。

³⁾ 同一症例の同一投与内容が複数調査票に記載された 20 例、急性肺塞栓症の再発なしで複数回投与され、投与毎に調査票を分けて記載された 11 例。なお、再発なしで再投与された 11 例については、血栓の残存等を理由として再投与が実施された。

⁴⁾ 本剤投与後の経過時間を 1 時間以内から 30 日超までの 9 区分にわけて集計し、各時期区分において副作用を発現した症例数の 9 区分の合計例数。

⁵⁾ 本剤投与後の経過時間を 1 時間以内から 30 日超までの 9 区分にわけて集計し、各時期区分において出血性副作用を発現した症例数の 9 区分の合計例数。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子を検出するため、性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、身長、体重、Body Mass Index（以下、「BMI」）、診断名（急性肺塞栓症）の有無、発症場所、重症度、症状所見の有無及び各症状所見（心肺停止（循環虚脱を含む）、ショック、低酸素血症、失神）の有無、日常動作の状況（歩行）、合併症の有無及び各合併症（肝機能障害、腎機能障害、深部静脈血栓症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、悪性腫瘍、心疾患、脳血管障害）の有無、既往歴の有無及び各既往歴（肺塞栓症、深部静脈血栓症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、悪性腫瘍、心疾患、脳血管障害、1 カ月以内又は 6 カ月以内の外科的手術、血管内検査・治療、骨折外傷、すべての骨折外傷）の有無、血栓性素因及び危険因子の有無及び各因子（血栓性素因異常、長期臥床、長距離の旅行、女性ホルモン製剤、ステロイド剤）の有無、アレルギー性素因の有無、心電図異常の有無、胸部 X 線異常の有無、塞栓源検索の有無及び各塞栓（深部静脈血栓、心臓内血栓、深部静脈血栓及び心臓内血栓）の有無、肺血栓・血流の障害部位、急性肺塞栓症に対する他の治療方法の有無及び各治療（酸素吸入、人工呼吸管理、経皮的心肺補助装置（以下、「PCPS」）、カテーテル的血栓破砕・吸引術、外科的血栓摘除術、下大静脈フィルター留置）の有無、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリンの使用の有無及びヘパリンの投与量、ヘパリンを除く急性肺塞栓症に対する他の治療薬の有無及び各治療薬（ウロキナーゼ、ワルファリン、低分子量ヘパリン、新規抗凝固薬、抗血小板薬）の有無、急性肺塞栓症の治療薬以外の併用薬の有無及び各併用薬（プロトンポンプ阻害薬、強心剤、冠血管拡張剤、H₂受容体拮抗薬、エピネフリン製剤、利尿剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、セフェム系抗生物質製剤、ベンゾジアゼピン系製剤、HMG-CoA 還元酵素阻害薬）の有無、自覚症状の有無及び各自覚症状（胸痛、発汗、不安感、失神、呼吸困難、血痰、咳嗽）の有無、他覚所見の有無及び各他覚所見（ショック、胸部ラ音、チアノーゼ、胸部血管性雑音、頸静脈怒張、奔馬調リズム、浮腫、第 II 肺動脈音亢進、肝腫大）の有無、心エコーの異常の有無及び各異常（右室拡大・右室壁運動低下、肺動脈内・右心系浮遊血栓、心室中隔の異常運動、三尖弁逆流の圧較差、下大静脈径の呼吸性変動の消失、肺動脈拡張）の有無、並びに本剤の使用状況（投与開始までの時間、本剤の投与経路、総投与量、体重あたりの投与量）といった各要因について、副作用発現に対する単変量解析が実施された。その結果、p 値が 0.15 以下となった項目は、性別、妊娠の有無、診断名の有無、発症場所、重症度、症状所見の有無及び各症状所見（心肺停止、ショック、低酸素血症、失神）の有無、日常動作の状況、各合併症（肝機能障害、悪性腫瘍）の有無、既往歴の有無及び各既往歴（高血圧症、心疾患、外科的手術、血管内検査・治療、骨折外傷）の有無、血栓性素因及び危険因子の有無及び各因子（長期臥床、長距離の旅行）の有無、深部静脈血栓及び心臓内血栓の有無、急性肺塞栓症に対する他の治療方法の有無及び各治療（酸素吸入、人工呼吸管理、PCPS、カテーテル的血栓破砕・吸引術、下大静脈フィルター留置）の有無、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリンの使用の有無及びヘパリンの投与量、ヘパリンを除く急性肺塞栓症に対する他の治療薬の有無及び各治療薬（ワルファリン、低分子量ヘパリン）の有無、急性肺塞栓症の治療薬以外の併用薬の有無及び各併用薬（強心剤、エピネフリン製剤、セフェム系抗生物質製剤、ベンゾジアゼピン系製剤）の有無、各自覚症状（失神、呼吸困難、咳嗽）の有無、他覚所見の有無及び各他覚所見（ショック、奔馬調リズム）の有無、心エコーの異常の有無及び各異常（右室拡大・右室壁運動低下、心室中隔の異常運動）の有無、本剤の使用状況（投与

開始までの時間、本剤の投与経路、総投与量、体重あたりの投与量)であった。つづいて、副作用発現の有無を目的変数、性別、年齢、BMI、発症場所、重症度、各症状所見(低酸素血症、失神)の有無、各合併症(肝機能障害、腎機能障害、深部静脈血栓症、悪性腫瘍、脳血管障害)の有無、各既往歴(心疾患、6カ月以内の外科的手術、すべての骨折外傷)の有無、長期臥床の有無、深部静脈血栓の有無、急性肺塞栓症に対する他の治療方法(酸素吸入、人工呼吸管理、PCPS、カテーテル的血栓破碎・吸引術、下大静脈フィルター留置)の有無、本剤投与開始前24時間以内のヘパリンの使用の有無、ヘパリンを除く急性肺塞栓症に対する他の治療薬(ウロキナーゼ、ワルファリン)の有無、急性肺塞栓症の治療薬以外の併用薬(プロトンポンプ阻害薬、強心剤、エピネフリン製剤)の有無、他覚所見(チアノーゼ、頸静脈怒張、浮腫)の有無、心エコーの異常(右室拡大・右室壁運動低下、肺動脈内・右心系浮遊血栓、心室中隔の異常運動、三尖弁逆流の圧較差、下大静脈径の呼吸性変動の消失)の有無、並びに本剤の使用状況(投与開始までの時間、本剤の投与経路、総投与量)を説明変数とする多変量解析(変数減少法)を実施した結果、副作用発現に影響を及ぼす因子として、BMI、発症場所、急性肺塞栓症に対する他の治療方法(人工呼吸管理、PCPS、下大静脈フィルター留置)、本剤の総投与量、本剤投与開始前24時間以内のヘパリンの使用、心エコーの異常(心室中隔の異常運動)が検出された。同様に、出血性副作用の発現に関しては、多変量解析(変数減少法)の結果、年齢、BMI、症状所見(低酸素血症、失神)、既往歴(6カ月以内の外科的手術)、血栓性素因及び危険因子(長期臥床)、急性肺塞栓症に対する他の治療方法(人工呼吸管理、下大静脈フィルター留置)、本剤の総投与量、ヘパリンを除く急性肺塞栓症に対する他の治療薬(ワルファリン)、心エコーの異常(心室中隔の異常運動)が検出された。これらの要因の影響について申請者は以下のように説明した。

年齢別の出血性副作用発現率は、「10歳代」22.2%(2/9例)、「20歳代」9.7%(6/62例)、「30歳代」18.7%(40/214例)、「40歳代」12.3%(44/357例)、「50歳代」15.4%(63/409例)、「60歳代」20.8%(153/734例)、「70歳代」21.0%(191/908例)、「80歳代」14.4%(57/395例)、「90歳代」15.6%(5/32例)であり、10歳増加ごとの出血性副作用発現率は一律に上昇していなかった。また、出血性副作用発現に関する多変量解析(変数減少法)において、年齢10歳増加ごとのp値は $p=0.015$ で有意差はあったものの、オッズ比は1.137と低く、本解析の結果からは年齢増加に伴う出血性副作用の増加傾向は示唆されなかった。

BMIは、 5 kg/m^2 増加ごとに副作用及び出血性副作用の発現率が低下する傾向がみられた。本剤の総投与量が10万IU増加ごとに副作用及び出血性副作用の発現率が上昇したことから、低BMIの症例では体重あたりの投与量が多いことが原因となった可能性がある。なお、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「急性肺塞栓症患者に投与する場合、本剤の出血に関する有害事象の発現は用量依存的であるので、危険性と有益性の両面から慎重に投与量を決定すること。慎重投与に該当する患者など、出血の危険性が高い患者へ本剤を投与する場合には、低用量($13,750\text{ IU/kg}$)の投与を考慮すること。」と注意喚起している。本剤の投与量別の安全性及び有効性については、「2-4-2 本剤の投与量」の項で後述する。

発症場所「院内」の患者の副作用発現率は28.5%(225/789例)であり、「院外」の患者の21.3%(497/2,331例)に比べ高かった。重篤な急性肺塞栓症⁶⁾の比率は、「Massive(広範型)」は、「院

⁶⁾ 重症度「Massive(広範型)」、心肺停止「あり」、PCPS「あり」を重篤な急性肺塞栓症とする。

内」では 61.8% (453/733 例)、「院外」では 35.8% (822/2,296 例)、心肺停止「あり」は、「院内」では 25.7% (202/787 例)、「院外」では 9.9% (230/2,331 例)、PCPS「あり」は、「院内」では 11.8% (93/789 例)、「院外」では 6.3% (148/2,331 例)であった。院外発症例では、重篤な症例は来院前又は搬送中に死亡診断される場合が多く、院内発症例では重篤症例の割合が院外発症例より高いために、見かけ上、院内発症例の副作用発現率が高くなった可能性が考えられる。院内発症例では重篤な急性肺塞栓症症例の比率が高いとの報告 (Yamamoto T et al. *Circ J* 68: 988-992, 2004) ととも一致している。

症状所見では、低酸素血症「あり」及び失神「あり」の患者の出血性副作用の発現率は 18.8% (492/2,612 例) 及び 28.8% (279/969 例) であり、それぞれ「なし」の患者の 13.5% (69/510 例) 及び 13.1% (282/2,153 例) と比べて高かった。いずれも血行動態不良例で高頻度に認められる症状であることが原因と考えられ、血行動態不良例では出血が多いという報告 (Fiumara K et al. *Am J Cardiol* 97: 127-129, 2006) ととも一致している。

既往歴 (6 カ月以内の外科的手術)「あり」の患者の出血性副作用の発現率は 27.4% (115/420 例) であり、「なし」の患者の 16.5% (446/2,700 例) と比べて高かった。既往歴 (6 カ月以内の外科的手術)「あり」の患者のうち、外科的手術から本剤投与まで 11 日以上経過している症例の出血性副作用発現率は 15.2% (34/223 例) と「なし」の患者と同程度であった一方、10 日以内の症例の出血性副作用発現率は 40.5% (85/210 例) であり、術後日の浅い患者で手術による術創からの出血等の副作用が増加した可能性があると考ええる。なお、添付文書の「慎重投与」の項に「大手術、臓器生検、血管穿刺 (動注療法、動脈穿刺等) 後日の浅い患者 (10 日以内)」と記載して注意喚起している。

血栓性素因及び危険因子として、長期臥床「あり」の患者の出血性副作用の発現率は 22.1% (143/648 例) であり、「なし」の患者の 16.8% (415/2,467 例) と比べて高かった。「高齢者」の比率は、長期臥床「あり」が 64.2% (416/648 例)、長期臥床「なし」が 53.1% (1,311/2,467 例)、外科的手術後「あり」の比率は、長期臥床「あり」が 25.6% (166/648 例)、長期臥床「なし」が 10.3% (254/2,467 例)、脳血管障害後遺症「あり」の比率は、長期臥床「あり」が 2.6% (17/648 例)、長期臥床「なし」が 0.6% (14/2,467 例)、脳血管障害合併症「あり」の比率は、長期臥床「あり」が 11.0% (71/648 例)、長期臥床「なし」が 2.6% (65/2,467 例)、脳血管障害既往歴「あり」では、長期臥床「あり」が 8.6% (56/648 例)、長期臥床「なし」が 3.9% (97/2,467 例)、「脳血管障害 (合併症+既往歴)」では、長期臥床「あり」が 18.4% (119/648 例)、長期臥床「なし」が 6.4% (157/2,467 例) であり、長期臥床の症例には、高齢者、脳血管障害後遺症及び術後の症例等が多いことが原因と考える。なお、「慎重投与」の項に、高齢者や脳血管障害の既往歴等、関連する事項について注意喚起している。

急性肺塞栓症に対する他の治療方法として、人工呼吸管理「あり」及び下大静脈フィルター留置「あり」で副作用及び出血性副作用の発現率が、PCPS「あり」で副作用発現率が、その他の治療方法と比べ高かった。人工呼吸管理「あり」の患者の副作用発現率及び出血性副作用発現率は 37.9% (257/678 例) 及び 32.6% (221/678 例)、「なし」の患者では 19.0% (465/2,446 例) 及び 13.9% (340/2,446 例) であった。下大静脈フィルター留置「あり」の患者の副作用発現率及び出血性副作用発現率は 25.9% (320/1,237 例) 及び 19.7% (244/1,237 例)、「なし」の患者では 21.2% (396/1,869

例) 及び 16.7% (313/1,869 例) であった。PCPS「あり」の患者の副作用発現率は 51.5% (124/241 例) であり、「なし」の患者では 20.7% (598/2,883 例) であった。人工呼吸管理や PCPS が併用される症例では、重篤な急性肺塞栓症が多く、副作用発現率が高くなった可能性があると考ええる。下大動脈フィルター留置は、血管穿刺を伴う手技であることから、出血性副作用の増加に影響した可能性が考えられ、それに伴い副作用及び出血性副作用の発現率が高くなった可能性があると考ええる。

心エコーの異常 (心室中隔の異常運動)「あり」で副作用及び出血性副作用発現率はそれぞれ 26.5% (309/1,165 例) 及び 20.9% (244/1,165 例) であり、「なし」の 21.3% (340/1,598 例) 及び 16.3% (260/1,598 例) と比べ高かった。心室中隔の異常運動が認められる症例では、右心負荷が亢進している比較的重篤な急性肺塞栓症症例が多いため、副作用発現率が高くなった可能性があると考ええる。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明し、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) はこれを了承した。なお、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリン使用及び急性肺塞栓症に対する他の治療薬については、「2-4-3 ヘパリン等他の抗血栓薬との併用に関する情報」の項で後述する。

2-2 有効性

2-2-1 有効性全体

初回投与に関する安全性解析対象症例 3,124 例のうち、効能・効果外使用例 418 例 (重症度「Non-massive (非広範型)」の症例 307 例、急性肺塞栓症の重症度が「不明」又は未記載の症例 93 例等)、用法外使用例 367 例 (複数回投与された症例 201 例、肺動脈内に投与された症例 164 例等)、効果判定不能例 31 例 (本剤投与 30 日以内に臨床効果判定に必要な情報がない症例 30 例等) の計 760 例 (重複集計あり) を除いた 2,364 例が初回投与に関する有効性解析対象症例とされた。

本剤の有効性は、肺血栓 (血流) 評価及び臨床効果を指標として評価された。肺血栓 (血流) 評価⁷⁾ 及び臨床効果⁸⁾ における有効率⁹⁾ はそれぞれ 93.6% (1,498/1,600 例) 及び 92.3% (2,048/2,219 例) であった。肺血栓 (血流) 評価の有効率は、承認時までの臨床試験結果と同様の値を示した。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性評価に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同様の背景因子が検討された。肺血栓 (血流) 評価もしくは臨床効果での有効/無効を目的変数、性別、年齢、BMI、発症場所、重症度、失神の有無、各合併症 (肝機能障害、腎機能障害、深部静脈血栓症、糖尿病、高脂血症) の有

⁷⁾ 本剤投与後 30 日以内の画像所見 (肺動脈造影、造影 CT、肺血流シンチグラム) を本剤投与前と比較し、改善度を「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階及び「判定不能」で評価した。このうち「不変」及び「悪化」の症例を無効例とし、「著明改善」、「改善」及び「やや改善」の症例を有効例とした。

⁸⁾ 本剤投与後 30 日以内の自覚症状、他覚所見等の観察項目及び肺血栓 (血流) 評価の改善度から本剤の効果を総合的に判断し、「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階及び「判定不能」で評価した。このうち「不変」及び「悪化」の症例を無効例とし、「改善」の症例を有効例とした。

⁹⁾ 有効率は以下の式で算出し、「判定不能」は算出式の分母に含めなかった。

有効率 (%) = $100 \times \text{有効例数} / (\text{有効例数} + \text{無効例数})$

無、各既往歴（肺塞栓症、すべての骨折外傷）の有無、血栓性素因異常の有無、アレルギー性素因の有無、深部静脈血栓の有無、急性肺塞栓症に対する他の治療方法（酸素吸入、人工呼吸管理、PCPS、カテーテル的血栓破碎・吸引術、下大静脈フィルター留置）の有無、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリンの使用の有無、ヘパリンを除く急性肺塞栓症に対する他の治療薬の（ウロキナーゼ、ワルファリン、抗血小板薬）の有無、急性肺塞栓症の治療薬以外の併用薬（プロトンポンプ阻害薬、強心剤、冠血管拡張剤）の有無、各他覚所見（胸部ラ音、チアノーゼ、第Ⅱ肺動脈音亢進）の有無、心エコーの異常（肺動脈内・右心系浮遊血栓）の有無、並びに本剤の使用状況（投与開始までの時間、総投与量）を説明変数とする多変量解析（変数減少法）の結果、有効性評価に影響を及ぼす因子として、年齢、血栓性素因及び危険因子（血栓性素因異常）、アレルギー性素因、塞栓源の検索（深部静脈血栓）、急性肺塞栓症に対する他の治療方法（PCPS、人工呼吸管理）、総投与量、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリンの使用、急性肺塞栓症に対する他の治療薬（ワルファリン）が検出された。これらの要因の影響について申請者は以下のように説明した。

年齢別の臨床効果の有効率は、「10 歳代」66.7%（4/6 例）、「20 歳代」90.0%（36/40 例）、「30 歳代」93.5%（144/154 例）、「40 歳代」91.0%（223/245 例）、「50 歳代」92.6%（276/298 例）、「60 歳代」92.2%（498/540 例）、「70 歳代」92.8%（602/649 例）、「80 歳代」92.0%（242/263 例）、「90 歳代」95.5%（21/22 例）、「100 歳代」100%（1/1 例）であり、30 歳以上 90 歳未満の 10 歳増加ごとの有効率はほぼ同等であった。30 歳未満及び 90 歳以上の症例数が少なく、臨床効果の要因分析が適切にできなかったものとする。

アレルギー性素因「あり」の患者で肺血栓（血流）評価の有効率は 89.0%（89/100 例）であり、「なし」の患者の 94.1%（1,362/1,448 例）に比べ低かった。有効率を低下させる可能性のある重篤な急性肺塞栓症症例⁹が、アレルギー性素因「あり」に偏在していないかを検討した結果、アレルギー性素因「あり」に重篤な急性肺塞栓症症例が偏在していることは示せなかった。また、本剤がタンパク製剤であることから、アレルギー発現を懸念して本剤の投与量が下げられる傾向がないかを検討した結果、アレルギー性素因「あり」の本剤の総投与量の平均は、1,169,900 IU で、アレルギー性素因「なし」の 1,160,954 IU とほぼ同じであった。さらに、アレルギー性素因「あり」の本剤投与による免疫反応について検討した。有効性解析対象症例において肺血栓（血流）評価が実施された 1,600 例のうち、アレルギー性素因「あり」の副作用発現率 27.0%（27/100 例）は、安全性解析対象症例における副作用発現率 23.1%（722/3,124 例）と比較して、やや高かったが、アレルギー関連の副作用等、本剤に対する免疫反応を示唆する事象は見出せなかった。

血栓性素因及び危険因子として、血栓性素因異常「あり」の患者の臨床効果の有効率は 83.5%（91/109 例）であり、「なし」の患者の 92.8%（1,956/2,108 例）と比較して低かった。生理的血液凝固阻害因子であるプロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビン等の欠乏により血液凝固が促進され、臨床効果の有効率が低下した可能性があると考えた。

塞栓源として、深部静脈血栓「あり」の患者の臨床効果の有効率は 95.1%（1,401/1,473 例）であり、「なし」の患者の 89.3%（503/563 例）と比較して高かった。本剤投与前に深部静脈血栓が検出されている症例には、肺動脈に飛来した血栓量が少ない比較的軽度の急性肺塞栓症の患者が多い可能性があると考えた。

急性肺塞栓症に対する他の治療方法として、PCPS「あり」の患者の肺血栓（血流）評価の有効

率は 75.3% (55/73 例) であり、「なし」の患者の 94.5% (1,443/1,527 例) と比較して低く、また、人工呼吸管理「あり」の患者の臨床効果の有効率は 77.8% (318/409 例) であり、「なし」の患者の 95.6% (1,730/1,810 例) と比較して低かった。これらの治療方法は、比較的重篤な急性肺塞栓症に対して使用されるために、有効率が低下したと考える。

総投与量の 10 万 IU 増加毎に臨床効果の有効率が上昇する傾向がみられた。有効率に用量依存性が認められることは、承認前の臨床試験結果と同様であった。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明し、機構はこれを了承した。なお、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリンの使用及び急性肺塞栓症に対する他の治療薬については、「2-4-3 ヘパリン等他の抗血栓薬との併用に関する情報」の項で後述する。

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、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）は、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、申請者は、特別な背景を有する患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 3 例が収集され、副作用は認められなかった。

有効性解析対象症例として 1 例が収集され¹⁰⁾、肺血栓（血流）評価では「著明改善」、臨床効果の判定は「改善」であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 1,733 例が収集され、副作用発現率は 23.1% (401/1,733 例) であった。非高齢者での発現率 23.1% (321/1,390 例) と比較して有意差は認められなかった。

有効性解析対象症例として 1,324 例が収集された。高齢者における肺血栓（血流）評価の有効率は 93.8% (795/848 例) であり、非高齢者の有効率 93.5% (702/751 例) と比較して有意差は認められなかった。また、高齢者における臨床効果の有効率は 92.6% (1,146/1,238 例) であり、非高齢者の有効率 91.9% (901/980 例) と比較して有意差は認められなかった。

したがって、新たな注意喚起等は不要と考える。

妊産婦：安全性解析対象症例として、妊娠症例 7 例及び出産後 2 週間以内の症例 15 例（計 22 例）が収集された。妊娠「あり」の患者¹¹⁾の副作用発現率は 72.7% (16/22 例) であり、妊娠「なし」の患者の発現率 23.6% (425/1,801 例) と比較して有意に高かった。妊娠「あり」の患者に認められた主な副作用は、血管穿刺部位出血及び切開部位血腫各 9.1% (2/22 例) であり、妊娠「なし」と妊娠「あり」に発現した副作用発現率を比較した結果（Fisher の直接確率法）、妊娠「あり」に発現した副作用のうち、切開部位血腫、腹痛、播種性血管内凝固、メレナ、分娩開始切迫、白血球数増加、性器出血及び分娩時出血の発現率が統計学的に有意に高かった。添付文書の「慎重投与」の項に「月経期間中又は分娩・流産後日の浅い患者（10 日以内）」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療での有益性が危険性を上

¹⁰⁾ 有効性解析対象から除外された 2 例の理由は、重症度 [Non-massive（非広範型）] への投与 2 例、肺動脈内への投与 1 例（重複集計あり）であった。

¹¹⁾ 妊娠症例と出産後 2 週間以内の症例を併せて「妊娠あり」とした。

回ると判断される場合にのみ投与すること」と注意喚起しているものの、申請者は妊産婦に対する出血への新たな注意喚起が必要と考え、「慎重投与」の項を「妊婦又は分娩・流産産後日の浅い患者（2週間以内）」に、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を「妊婦又は分娩・流産産後日の浅い患者（2週間以内）」には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」に変更することとした。

有効性解析対象症例として15例が収集された。妊娠「あり」の患者における肺血栓（血流）評価の有効率は100%（6/6例）であり、臨床効果の有効率も100%（12/12例）であった。症例数が少なく、妊産婦における有効性について詳細に検討することは困難であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として腎機能障害を有する患者¹²⁾は618例収集され、副作用発現率は24.0%（148/618例）であった。腎機能障害「なし」の患者の発現率23.2%（566/2,435例）と比較し、有意差は認められなかった。

有効性解析対象症例として463例が収集された。腎機能障害を有する患者における肺血栓（血流）評価の有効率は91.4%（244/267例）であり、腎機能障害「なし」の患者の有効率94.2%（1,230/1,306例）と比較し、有意差は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者における臨床効果の有効率は88.0%（374/425例）であり、腎機能障害「なし」の患者の有効率93.5%（1,634/1,748例）と比較して有意に低かった。有効性を低下させる可能性のある重篤な急性肺塞栓症症例⁶⁾が腎機能障害を有する患者に偏在していないか検討した結果、「Massive（広範型）」における腎機能障害「あり」は55.3%（235/425例）、腎機能障害「なし」は41.2%（720/1,748例）、心肺停止「あり」における腎機能障害「あり」は13.2%（56/425例）、腎機能障害「なし」は10.9%（190/1,748例）、PCPS「あり」における腎機能障害「あり」は8.0%（34/425例）、腎機能障害「なし」は5.0%（87/1,748例）であった。いずれも腎機能障害「あり」の比率が高かった。重篤な急性肺塞栓症の患者に腎機能障害を有する患者の比率が多くなった原因として、重篤な急性肺塞栓症は、本剤投与前に血行動態不良により腎動脈灌流圧が低下し、腎前性腎不全状態となっていたことが考えられる。有効性が低下する可能性のある重症の急性肺塞栓症症例が、腎機能障害を有する患者に偏在していることが影響していることから、新たな注意喚起は不要と考える。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者¹³⁾は608例収集され、副作用発現率は27.5%（167/608例）であった。肝機能障害「なし」の患者の発現率22.4%（546/2,439例）と比較して有意に高かった。肝機能障害を有する患者に認められた主な出血性副作用は、血管穿刺部位出血6.9%（42/608例）、筋肉内出血1.6%（10/608例）等であった。副作用発現率を上昇させる可能性のある重篤な急性肺塞栓症症例⁶⁾が、肝機能障害を有する患者に偏在していないか検討した結果、「Massive（広範型）」における肝機能障害「あり」は57.9%（352/608例）、肝機能障害「なし」は36.3%（885/2,439例）、心肺停止「あり」における肝機能障害「あり」は29.1%（177/608例）、肝機能障害「なし」は9.7%（236/2,439例）、PCPS「あり」における肝機能障害「あり」は16.6%（101/608例）、肝機能障害「なし」は5.4%（131/2,439例）であった。いずれも肝機能障害「あり」の比率が高かった。重篤な急性肺塞栓症の患者に肝機能障害を有する患者の比率が多くなった原因とし

¹²⁾ 腎機能障害の合併症を認めた患者及び本剤投与前にグレード2以上の臨床検査値異常（BUN値 $\geq$ 25 mg/dL又はCRE値 $\geq$ 2 mg/dL）を認めた患者を「腎機能障害を有する患者」とした。

¹³⁾ 肝機能障害の合併症を認めた患者及び本剤投与前にグレード2以上の臨床検査値異常（AST値 $\geq$ 100 IU/L又はALT値 $\geq$ 100 IU/L）を認めた患者を「肝機能障害を有する患者」とした。

て、重篤な急性肺塞栓症は、本剤投与前にショック肝あるいは鬱血肝状態となっていたことが考えられる。添付文書の「慎重投与」の項に「重篤な肝障害のある患者」を記載しており、引き続き注意喚起を継続する。

有効性解析対象症例として 492 例が収集された。肝機能障害を有する患者における肺血栓（血流）評価の有効率は 93.8% (272/290 例) であり、肝機能障害「なし」の患者の有効率 93.7% (1,201/1,282 例) と比較し、有意差は認められなかった。また、肝機能障害を有する患者における臨床効果の有効率は 89.3% (392/439 例) であり、肝機能障害「なし」の患者の有効率 93.2% (1,614/1,732 例) と比較して有意に低かった。有効性を低下させる可能性のある重篤な急性肺塞栓症症例⁶⁾が、肝機能障害を有する患者に偏在していないか検討した結果、「Massive（広範型）」における肝機能障害「あり」は 57.4% (252/439 例)、肝機能障害「なし」は 40.5% (702/1,732 例)、心肺停止「あり」における肝機能障害「あり」は 24.6% (108/439 例)、肝機能障害「なし」は 8.0% (138/1,732 例)、PCPS「あり」における肝機能障害「あり」は 12.3% (54/439 例)、肝機能障害「なし」は 3.9% (67/1,732 例) であった。いずれも肝機能障害「あり」の比率が高かった。重篤な急性肺塞栓症の患者に肝機能障害を有する患者の比率が多くなった原因として、重篤な急性肺塞栓症は、本剤投与前にショック肝あるいは鬱血肝状態となっていたことが考えられる。有効性が低下する可能性のある重篤な急性肺塞栓症症例が、肝機能障害を有する患者に偏在していることが影響していることから、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、「2-3 特別な背景を有する患者」の項の申請者の説明を了承した。

2-4 重点調査項目

2-4-1 出血性副作用（特に脳出血）

脳出血関連副作用¹⁴⁾の副作用発現率は、1.5% (47/3,124 例) であり、その内訳は、脳出血 27 件、小脳出血 5 件、出血性脳梗塞、くも膜下出血及び硬膜下血腫 各 4 件、脳幹出血 2 件、頭蓋内血腫 1 件であった。申請者は以下のように説明した。

脳出血関連副作用の発現率は、急性肺塞栓症患者における血栓溶解療法に関する報告 (Nakamura M et al. *Int J Cardiol* 99: 83-89, 2005) での、急性肺塞栓症患者に対し、ウロキナーゼ (77 例) 又は t-PA 製剤 (44 例) で血栓溶解療法を行った 121 例のうち、脳出血の発現率 1.7% (2/121 例) と同程度であった。添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」や「重大な副作用」の項において本剤により脳出血等の重篤な出血が起こることを注意喚起しており、現時点で新たな安全確保措置は不要と考える。

2-4-2 本剤の投与量

本剤の体重あたりの投与量が「13,750 IU/kg 未満」、「13,750 IU/kg 以上 20,000 IU/kg 未満」、「20,000 IU/kg 以上 27,500 IU/kg 以下」及び「27,500 IU/kg 超過」の患者における副作用発現率はそれぞれ 20.6% (159/772 例)、21.4% (191/891 例)、26.5% (224/845 例) 及び 24.4% (76/311 例)

¹⁴⁾ 基本語として「脳出血」、「小脳出血」、「くも膜下出血」、「頭蓋内血腫」、「出血性脳梗塞」、「脳幹出血」及び「硬膜下血腫」を含むものと定義された。

であり、有意差が認められた。また、肺血栓（血流）評価の有効率は、本剤の体重あたりの投与量が「13,750 IU/kg 未満」、「13,750 IU/kg 以上 20,000 IU/kg 未満」、「20,000 IU/kg 以上 27,500 IU/kg 以下」及び「27,500 IU/kg 超過」の患者でそれぞれ 93.4% (384/411 例)、94.1% (466/495 例)、94.1% (446/474 例) 及び 95.1% (116/122 例) であり、有意差は認められなかったが、臨床効果の有効率は、本剤の体重あたりの投与量が「13,750 IU/kg 未満」、「13,750 IU/kg 以上 20,000 IU/kg 未満」、「20,000 IU/kg 以上 27,500 IU/kg 以下」及び「27,500 IU/kg 超過」の患者でそれぞれ 91.6% (503/549 例)、91.8% (628/684 例)、94.2% (597/634 例)、95.2% (158/166 例) であり、有意差が認められた。本剤の投与量について、申請者は以下のように説明した。

副作用発現率及び臨床効果の有効率のいずれについても用量依存性が認められていること、また、有効率は承認用量下限でも 90%以上と高いことを踏まえると、危険性と有益性を勘案し、出血リスクの高い患者には低用量の投与を考慮すべきと考える。なお、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」として、「急性肺塞栓症患者に投与する場合、本剤の出血に関する有害事象の発現は用量依存的であるので、危険性と有益性の両面から慎重に投与量を決定すること。慎重投与に該当する患者など、出血の危険性が高い患者へ本剤を投与する場合には、低用量（13,750 IU/kg）の投与を考慮すること。」と記載し、注意喚起をしていることから、新たな対応は不要と考える。

2-4-3 ヘパリン等他の抗血栓薬との併用に関する情報

副作用発現率及び出血性副作用発現率について、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリン使用「あり」の患者では 24.0% (510/2,124 例) 及び 18.8% (399/2,124 例)、ヘパリン使用「なし」の患者では 16.8% (31/185 例) 及び 14.1% (26/185 例)、ウロキナーゼ使用「あり」の患者では 25.3% (163/645 例) 及び 19.7% (127/645 例)、ウロキナーゼ使用「なし」の患者では 22.5% (558/2,475 例) 及び 17.5% (434/2,475 例)、ワルファリン使用「あり」の患者では 19.7% (422/2,146 例) 及び 14.4% (310/2,146 例)、ワルファリン使用「なし」の患者では 30.7% (299/974 例) 及び 25.8% (251/974 例)、低分子量ヘパリン使用「あり」の患者では 44.0% (11/25 例) 及び 40.0% (10/25 例)、低分子量ヘパリン使用「なし」の患者では 22.9% (710/3,095 例) 及び 17.8% (551/3,095 例)、新規抗凝固薬使用「あり」の患者では 23.6% (26/110 例) 及び 16.4% (18/110 例)、新規抗凝固薬使用「なし」の患者では 23.1% (695/3,010 例) 及び 18.0% (543/3,010 例)、抗血小板薬使用「あり」の患者では 22.2% (43/194 例) 及び 19.1% (37/194 例)、抗血小板薬使用「なし」の患者では 23.2% (678/2,926 例) 及び 17.9% (524/2,926 例) であった。

副作用発現に影響を及ぼす因子として、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリン使用が検出され、ヘパリン使用「あり」の患者では副作用発現率が高かった。ヘパリンは生物学的活性の個体差が大きいため、活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）を測定し、投与量を適正にコントロールして使用される薬剤であるが、本調査では APTT の情報を収集していないため、更なる検討はできなかった。なお、本剤とヘパリンの併用に関しては、添付文書の「併用注意」の項に「出血傾向が増強し、重篤な出血をきたすことがある。」、重要な基本的注意の項に「基礎治療としてヘパリンを併用する場合、出血の危険性があるため、出血の確認とヘパリンの投与量の調整を行うこと。」と記載し、注意喚起している。

急性肺塞栓症に対する他の治療薬（ヘパリン除く）として、ワルファリンが検出され、ワルファリン使用「あり」の患者では、出血性副作用発現率が低かった。ワルファリンは、急性期治療を離脱できなかった予後不良症例には投与されず、相対的に副作用発現要因が少ない症例に対して使用されると考えられ、予後も良好であるため副作用等の発現率が低下したと考えられ、それに伴い出血性副作用の発現率が低下した可能性があると考ええる。

有効性について、肺血栓（血流）評価及び臨床効果での有効率は、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリン使用「あり」の患者では 93.4% (1,034/1,107 例) 及び 92.6% (1,429/1,544 例)、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリン使用「なし」の患者では 96.0% (48/50 例) 及び 81.6% (71/87 例)、ウロキナーゼ使用「あり」の患者では 95.7% (333/348 例) 及び 92.2% (403/437 例)、ウロキナーゼ使用「なし」の患者では 93.1% (1,165/1,252 例) 及び 92.3% (1,644/1,781 例)、ワルファリン使用「あり」の患者では 94.5% (1,193/1,262 例) 及び 96.3% (1,566/1,627 例)、ワルファリン使用「なし」の患者では 90.2% (305/338 例) 及び 81.4% (481/591 例)、低分子量ヘパリン使用「あり」の患者では 100% (13/13 例) 及び 94.7% (18/19 例)、低分子量ヘパリン使用「なし」の患者では 93.6% (1,485/1,587 例) 及び 92.3% (2,029/2,199 例)、新規抗凝固薬「あり」の患者では 93.1% (54/58 例) 及び 94.1% (64/68 例)、新規抗凝固薬「なし」の患者では 93.6% (1,444/1,542 例) 及び 92.2% (1,983/2,150 例)、抗血小板薬「あり」の患者では 94.9% (93/98 例) 及び 96.9% (123/127 例)、抗血小板薬「なし」の患者では 93.5% (1,405/1,502 例) 及び 92.0% (1,924/2,091 例) であった。

有効性評価に影響を及ぼす因子として、本剤投与開始前 24 時間以内のヘパリンの使用が検出され、ヘパリン使用「あり」の患者では臨床効果の有効率が高かった。肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）（JCS ガイドライン）には、ヘパリンが急性肺塞栓症の基礎治療であることが記載されている。また、急性肺塞栓症に対する他の治療薬として、ワルファリンが検出された。経口剤であるワルファリンが投与される症例は急性期治療を脱した症例に限られるためと考える。

本剤と他の抗血栓薬との併用について、申請者は以下のように説明した。

ヘパリン、ウロキナーゼ、ワルファリン、低分子量ヘパリン、新規抗凝固薬及び抗血小板薬は、本剤との併用により出血性副作用の増加が懸念されるが、いずれも出血性副作用の発現率に影響を与える因子として検出されなかった。添付文書の「併用注意」の項に、「血栓溶解剤」、「血液凝固阻止作用を有する薬剤」、「血小板凝集抑制作用を有する薬剤」を記載しており、引き続き注意喚起を継続していく。

2-4-4 予後（生死、再発等）

安全性解析対象症例で本剤投与 30 日後までの再発の有無が追跡できた症例は 2,385 例であり、再発率¹⁵⁾ は 3.4% (80/2,385 例) であった。安全性解析対象症例から予後が確認できなかった 3 例を除く 3,121 例のうち、本剤投与後 30 日以内に死亡した症例は 404 例であり、死亡率¹⁶⁾ は 12.9% (404/3,121 例) であった。また、Massive（広範囲型）の死亡率は 25.5% (325/1,274 例)、Massive（広

¹⁵⁾ 本剤投与 30 日後までに再発した症例を「再発あり」とした。なお、本剤投与 30 日後までの再発の有無が追跡できた 2,385 例を解析対象とした。

¹⁶⁾ 本剤投与 30 日後までに死亡した症例を「死亡症例」とした。なお、安全性解析対象例 3,124 例のうち予後が確認できなかった 3 例を除く 3,121 例を解析対象とした。

範型)のうち最も重篤性の高い「心肺停止(循環虚脱を含む)あり」の死亡率は57.1%(246/431例)であった。申請者は、以下のように説明した。

再発率に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」の項、急性肺塞栓症患者に投与する場合には、「本剤投与後に再発が起こることがあるので十分注意すること。」と記載しており、引き続き注意喚起を継続していく。死亡率に関して、Massive(広範型)の死亡率は、血栓溶解療法後のMassive(広範型)の院内死亡率が20.0%(15/75例)との報告(Nakamura M et al. *Clin Cardiol* 24: 132-138, 2001)と同程度であり、また、Massive(広範型)のうち最も重篤性の高い「心肺停止(循環虚脱を含む)あり」の死亡率も、血栓溶解療法を施行した心停止症例での死亡率52.4%(11/21例)との報告(Sakuma M et al. *Circ J* 68: 816-821, 2004)と同程度であった。

2-4-5 本疾患の診断に関する情報

急性肺塞栓症の診断に関しては、心電図におけるV₁V₂V₃で陰性TやS_IQ_{III}T_{III}等、急性肺塞栓症で比較的特異的に発現する所見(Kosuge M et al. *Am J Cardiol* 99: 817-821, 2007)は本調査でも再現された。日常診療における塞栓源や本疾患の診断方法に関して、新たな所見は得られなかった。

機構は、重点調査項目に関する申請者の説明を了承した。

2-5 再投与症例

再投与症例¹⁾として収集された23例から、契約違反²⁾2例を除外した21例が再投与症例の安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は28.6%(6/21例)であり、主な副作用は、血管穿刺部位出血2件であり、特徴的な副作用は認められなかった。再投与の安全性に関する新たな注意喚起は不要と考える。

再投与症例の安全性解析対象症例のうち、効能・効果外使用症例9例(重症度「Non-massive(非広範型)」の症例5例、急性肺塞栓症の重症度が「不明」の症例4例)、用法外使用症例2例(複数回投与、肺動脈内投与 各1例)の計10例(重複集計あり)を除いた11例が有効性解析対象症例とされた。肺血栓(血流)評価の有効率は80.0%(4/5例)であり、臨床評価の有効率は70.0%(7/10例)であった。「Massive(広範型)」、心肺停止「あり」、人工呼吸管理「あり」、PCPS「あり」について、初回投与症例と再投与症例を比較した結果、「Massive(広範型)」は初回投与症例46.4%(1,098/2,364例)で再投与症例が72.7%(8/11例)、心肺停止「あり」は初回投与症例14.5%(342/2,364例)で再投与症例が27.3%(3例/11例)、人工呼吸管理「あり」は初回投与症例22.1%(523/2,364例)で再投与症例が54.5%(6/11例)、PCPS「あり」は初回投与症例7.5%(178/2,364例)で再投与症例が36.4%(4/11例)であった。再投与症例に重篤な急性肺塞栓症が多いことが考えられることから、再投与の有効性に関する新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、再投与症例に関する申請者の説明を了承した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

本剤の承認用量(13,750~27,500 IU/kg)における薬物動態及び血液凝固線溶系パラメータの推

移に関する情報を収集することを目的として、不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症患者を対象に、本剤（体重 kg あたりモンテプララーゼ（遺伝子組換え）として 13,750～27,500 IU）を単回静脈内投与する非盲検試験が実施された。

5 例にモンテプララーゼ（遺伝子組換え）として 13,750～21,622 IU/kg が投与され、本剤投与 24 時間後まで血漿中モンテプララーゼ抗原濃度及び血漿中モンテプララーゼ活性濃度が、投与 168 時間後まで血液凝固線溶系パラメータ（プラスミノゲン活性、 α_2 -プラスミンインヒビター（以下、「 α_2 -PI」）活性、 α_2 -プラスミンインヒビター・プラスミン複合体（以下、「PIC」）、フィブリノゲン、D-ダイマー）が測定された。

本剤投与 168 時間後までに 5 例中 5 例に 24 件の有害事象が発現した。副作用は、5 例 10 件（貧血 3 件、血管穿刺部位出血 2 件、皮下血腫、処置後出血、喀血、鼻出血及び口腔内出血 各 1 件）であり、いずれも既知の事象で、無処置又は処置により回復した。

本剤投与 24 時間後までの血漿中モンテプララーゼ抗原濃度及び活性濃度の消失推移は、それぞれ 2 相性及び 1 相性を示した。2-コンパートメントモデル解析から得られた血漿中モンテプララーゼ抗原濃度の薬物動態パラメータの推定値は、分布相に関する半減期及び最終消失相に関する半減期がそれぞれ、26.4～33.6 分及び 7.27～8.95 時間で、CL は 0.47～0.66 mL/min/kg であった。また、1-コンパートメントモデル解析から得られた血漿中モンテプララーゼ活性濃度の薬物動態パラメータの推定値は、 $t_{1/2}$ が 32.3～38.0 分、CL が 1.33～2.51 mL/min/kg であった。本剤の承認用量を投与したときの血漿中モンテプララーゼ抗原濃度及び活性濃度の薬物動態パラメータは、いずれも健康成人を対象とした試験とほぼ同様の値が示された。

投与 168 時間後までの血液凝固線溶系パラメータの推移について、プラスミノゲン活性、 α_2 -PI 及びフィブリノゲンは、本剤投与より約 4 時間後までは低下傾向を示し、その後は増加傾向を示した。PIC 及び D-ダイマーは、本剤投与より約 4 時間後までは増加傾向を示し、その後減少した。いずれのパラメータの変化も、モンテプララーゼ抗原濃度及び活性濃度の推移に伴ったモンテプララーゼの薬理作用を反映したものと示唆され、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集し、機構へ報告された重篤な副作用は 383 例 504 件であり、そのうち急性肺塞栓症に関する副作用は 360 例 478 件（特定使用成績調査 336 例 451 件、自発報告 24 例 27 件）であった。

急性肺塞栓症に関する重篤な副作用及び再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用について、申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意に記載のある重篤な副作用は 341 例 443 件であり、転帰の内訳は回復 198 件、軽快 104 件、未回復 47 件、回復したが後遺症あり 21 件、不明 20 件及び死亡 53 件であった。主な副作用は、血管穿刺部位出血 73 件、脳出血 32 件、腹腔内出血 20 件、貧血及び処置後出血 各 19 件、筋肉内出血 17 件、肺塞栓症（再発）及び胃腸出血 各 16 件、血胸及び出血 各 14 件、出血性ショック 12 件、後腹膜出血 11 件、肺出血及び上部消化管出血 各 10 件であった。

転帰が死亡の副作用の内訳は、出血性ショック、肺塞栓症（再発）及び腹腔内出血 各 6 件、脳出血 5 件、胃腸出血及び後腹膜出血 各 4 件、くも膜下出血、肺出血、小脳出血、出血及び創傷出血 各 2 件、出血性脳梗塞、鼻出血、肺胞出血、出血性胃潰瘍、上部消化管出血、後腹膜血腫、皮下出血、筋肉内出血、腎出血、血管穿刺部位出血、硬膜下血腫及び気管出血 各 1 件であった。転帰が死亡の副作用については、多くの症例で原疾患や全身状態の影響も考えられることから、現時点で新たな対応等は不要と判断した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用（使用上の注意に記載がある重篤な副作用で致死性転帰を辿った副作用を除く）は 32 例 35 件であり、転帰の内訳は回復 10 件、軽快 4 件、未回復 2 件、回復したが後遺症あり 1 件、不明 3 件及び死亡 15 件であった。主な副作用は、肺塞栓症（再発を除く）8 件、播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群 各 3 件、敗血症及び血管偽動脈瘤 各 2 件であった。転帰が死亡の副作用の内訳は、肺塞栓症（再発を除く）8 件、多臓器機能不全症候群 2 件、播種性血管内凝固、散瞳、急性腎前性腎不全、腎障害及び腎不全 各 1 件であった。肺塞栓症（再発を除く）については、いずれも原疾患の進展あるいは悪化と考えられた。播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群、散瞳、急性腎前性腎不全、腎障害及び腎不全については、本剤との直接的な因果関係を示唆する症例はなかった。以上の理由から、現時点では新たな対応等は不要と判断した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 28 例 30 件であり、主な副作用は白血球数増加 4 件、血小板数増加 3 件であった。いずれの副作用についても本剤との因果関係が明らかな症例の集積はないことから、現時点では新たな対応等は不要と判断した。引き続き情報収集に努め、集積状況に応じた安全確保措置を実施する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

平成 27 年 10 月現在、本邦以外に本剤が承認、販売されている国はない。国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置はとられていない。

7. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

8. 承認条件

機構は、以上の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の成績並びに自発報告を含めた安全性情報が定期的に報告されていたこと等を踏まえ、承認条件（「急性肺塞栓症において可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とした安全性及び有効性に関する調査を実施し、集積された結果を定期的に報告すること。」）を満たしたものと判断した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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