

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：アルテプラゼ（遺伝子組換え）	
	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	
	会社名：①田辺三菱製薬株式会社 ②協和発酵キリン株式会社	
要望者名	一般社団法人日本脳卒中学会	
要望内容	効能・効果	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） ※下線部分の変更（既承認効能・効果の発症後 3 時間以内から発症後 4.5 時間以内への変更）を要望。
	用法・用量	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）：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。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。〕 ※下線部分の変更（既承認効能・効果の発症後 3 時間以内から発症後 4.5 時間以内への変更）を要望。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

①適応疾患の重篤性：判断基準アに該当

虚血性脳血管障害を含む脳卒中は、本邦における死亡原因の第3位であり、「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」）は、アルテプラザーゼ（以下、「本薬」）の適応疾患は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。

②医療上の有用性：判断基準ウに該当

ECASS-III試験¹⁾の結果に基づき米国及び欧州の診療ガイドライン^{2), 3)}が改訂され、これらのガイドラインにおいて、本薬の発症後4.5時間以内の患者に対する本薬の投与が推奨されており、標準的治療に位置づけられている。また、2012年6月の時点で英国、独国及び仏国において、発症後4.5時間以内の患者に対する本薬の投与が承認されている。以上より、検討会議は、本薬の医療上の有用性は、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると判断した。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 Activase®添付文書⁴⁾

効能・効果

[急性心筋梗塞]

Activase は成人の急性心筋梗塞の治療において急性心筋梗塞後の心室機能の改善、うっ血性心不全の軽減、および急性心筋梗塞による死亡の抑制を目的として使用される。投与は急性心筋梗塞の発症後、可能な限り早く開始すること。

[急性虚血性脳血管障害]

Activase は成人の虚血性脳血管障害の治療における神経症状の改善並びに障害の軽減を目的として使用される。投与は脳血管障害の発症から3時間以内で、頭部CTあるいは出血の有無の検出感度が高いその他の画像診断で頭蓋内出血のないことが確認された場合にのみ行うこと。

[肺塞栓症]

Activase は成人の急性重症肺塞栓症（PE）の治療において急性肺塞栓（肺葉または肺の複数の部分への血流の閉塞）の溶解並びに血行動態が不安定な（補助療法なしに血圧のコントロールが出来ない）肺塞栓の溶解を目的として使用される。

診断は、肺血管造影あるいは肺のCTなどの非侵襲的手法による客観的方法で確認すること。

<p>用法・用量</p>	<p>[急性心筋梗塞]</p> <p>本剤は症状発現後出来るだけ早く投与する。</p> <p>急性心筋梗塞の管理における Activase の投与には次の 2 種類があるが、その 2 種類の投与方法による成績を比較したコントロール試験は行なわれていない。</p> <p>Activase 150 mg 投与は頭蓋内出血の発現率が高まることが報告されているため急性心筋梗塞の治療には使用しないこと。</p> <p>(急速注入)</p> <p>至適投与量は患者の体重を基準とするが、最大で 100 mg までとすること。体重 67 kg 超の患者の場合、投与量は 100 mg とし、15 mg を急速静注した後 50 mg を 30 分かけて持続静注、更に 35 mg を 60 分で静注するのが望ましい。</p> <p>67 kg 以下の患者の場合は、最初に 15 mg を急速静注し、次いで 0.75 mg/kg を 30 分（最大で 50 mg まで）、更に 0.50 mg/kg を 60 分で持続静注（最大で 35 mg まで）することが望ましい。</p> <p>a. 急速静注用の溶液は以下のいずれかの方法により調製する：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 溶解済み（1 mg/mL）Activase バイアルから注射器と注射針を用いて 15 mL をとる。50 mg バイアルにこの方法を用いる場合は、注射器に空気を充填しないこと、また注射針は Activase バイアルの栓の中に差し込むこと。100 mg バイアル使用の場合は、注射針は注入針による刺し跡から離して差し込むこと。 2. 輸液セットのプライミングを行った後、注入ライン上の活栓から 15 mL をとる。 3. 投与開始時に 15 mL（1 mg/mL）が静注されるようにインフュージョンポンプを設定する。 <p>b. 残りは以下のようにして投与してよい。</p> <p>50 mg バイアル — ポリ塩化ビニール製バッグまたはガラス製バイアル並びに輸液セットを用いて投与する。</p> <p>100 mg バイアル — 溶解済み Activase バイアルの栓の注入針による刺し跡に輸液セットの先端を差し込む。Activase バイアルを、バイアルの底についているプラスチックの被いから釣り下げる。</p> <p>(3 時間静注)</p> <p>至適投与量は 100 mg であるが、投与開始から 1 時間で 60 mg（うち 6～10 mg を急速静注で）、次の 1 時間で 20 mg を、更に 1 時間で 20 mg を投与する。体重 65 kg 未満の患者に投与する場合は 1.25 mg/kg を上述のように 3 時間で投与してもよい。</p>

	<p>[急性虚血性脳血管障害]</p> <p>急性虚血性脳血管障害の治療における総投与量は 90 mg を超えないこと。推奨される投与量は 0.9 mg/kg (総投与量で 90 mg を超えないこと) で、総投与量の 10% を急速静注として最初の 1 分間で投与し、残りを 1 時間で投与する。</p> <p>[肺塞栓症]</p> <p>100 mg を 2 時間で静注するのが望ましい。部分トロンボプラスチン時間またはトロンビン時間が正常値の 2 倍またはそれ以下に回復した場合、Activase の投与の終了間際もしくは終了直後にヘパリンの投与を開始または再開すること。</p>
承認年月 (又は米国における開発の有無)	発症後 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害に関しては未承認 (2012 年 6 月現在)。2011 年 8 月承認申請済。
備考	
2) 英国 Actilyse®添付文書 ⁵⁾	
効能・効果	<p>[急性心筋梗塞における血栓溶解療法]</p> <p>－90 分 (加速) 投与方法： 発症後 6 時間以内に投与を開始できる患者。</p> <p>－3 時間投与方法： 発症から 6～12 時間以内に投与を開始できる患者。－ただし上記の適応症が明確である場合。</p> <p>Actilyse は急性心筋梗塞発症後 30 日以内の死亡率を減少させることが証明されている。</p> <p>[血行動態が不安定な急性重症肺塞栓症における血栓溶解療法]</p> <p>－肺血管造影または肺の CT など非侵襲的方法により、可能な限り客観的な診断の確定を行うこと。肺塞栓症に関連する死亡率及び後遺症 (late morbidity) への効果は確認されていない。</p> <p><u>[急性虚血性脳血管障害における血栓溶解療法]</u></p> <p><u>－可能な限り早く、発症後 4.5 時間以内に治療を開始すること。ただし適切な画像診断 (例えば頭部 CT など出血の有無の検出感度が高い画像診断手法) により頭蓋内出血がないことを確認した上で行うこと。治療効果は投与開始時間に依存するため、早期投与により良好な転帰が得られる可能性が高くなる。</u></p>
用法・用量	本剤の投与は発症後できるだけ早期に行う。

Actilyse 凍結乾燥製剤（10、20 または 50 mg）は、厳密な無菌操作により、下表の通り注射用水に溶解し、最終濃度を 1 mg/mL または 2 mg/mL とする。

Actilyse バイアル	10 mg	20 mg	50 mg
	乾燥粉末に加えられる注射用水量（mL）		
最終濃度	10	20	50
(a) 1 mg アルテプラゼ/mL			
(b) 2 mg アルテプラゼ/mL	5	10	25

[心筋梗塞]

a) 90 分（加速）投与方法－発症後 6 時間以内に投与を開始できる患者：

	アルテプラゼ濃度	
	1 mg/mL	2 mg/mL
	mL	mL
15 mg を急速静注	15	7.5
50 mg を 30 分持続静注	50	25
続いて 60 分の持続静注により 35 mg を投与し、最大 100 mg 投与とする	35	17.5

体重が 65 kg 未満の患者には以下の表に従い用量を調節する

	アルテプラゼ濃度	
	1 mg/mL	2 mg/mL
	mL	mL
15 mg を急速静注	15	7.5
	mL/kg 体重あたり	mL/kg 体重あたり
体重あたり 0.75 mg/kg を 30 分 持続静注（最大 50 mg）	0.75	0.375
続いて 60 分の持続静注により 体重あたり 0.5 mg/kg を投与（最 大 35 mg）	0.5	0.25

b) 3 時間投与方法－発症後 6～12 時間に投与を開始する場合－

	アルテプラゼ濃度	
	1 mg/mL	2 mg/mL
	mL	mL
10 mg を急速静注	10	5
50 mg を最初の 1 時間で持続静 注	50	25
	mL/30 分	mL/30 分
続いて 10 mg を 30 分で持続静 注、最大 100 mg を 3 時間かけ 投与	10	5

体重が 65 kg 未満の場合、総用量が 1.5 mg/kg を超えてはならない。
本剤の最大許容量は 100 mg である。

[血行動態が不安定な急性重症肺塞栓症における血栓溶解療法]

総投与量 100 mg のアルテプラゼを 2 時間かけ投与する。以下の用法が

	<p>最も投与経験が多い。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">アルテプラゼ濃度</th> </tr> <tr> <th>1 mg/mL</th> <th>2 mg/mL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>mL</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>10 mg を 1-2 分かけ静注</td> <td>10</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>続いて 90 mg を 2 時間で持続静注</td> <td>90</td> <td>45</td> </tr> </tbody> </table> <p>総投与量は体重 65 kg 未満の患者において 1.5 mg/kg を超えないこと。</p> <p><u>[急性虚血性脳血管障害における血栓溶解療法]</u> 神経血管治療の訓練を受け、熟練した医師の責任と経過観察のもとで使用すること（「禁忌」および「警告および使用上の注意」参照）。 推奨用量は 60 分で Actilyse として 0.9 mg/kg（最大 90 mg）の静脈内投与で、最初に総投与量の 10% を急速静注すること。 Actilyse は可能な限り早く、発症から 4.5 時間以内に投与を開始すること。 発症後 4.5 時間を超えると Actilyse 投与によるベネフィット／リスクのバランスが保たれないので、投与しないこと（「薬理学特性」参照）。</p>		アルテプラゼ濃度		1 mg/mL	2 mg/mL		mL	mL	10 mg を 1-2 分かけ静注	10	5	続いて 90 mg を 2 時間で持続静注	90	45
	アルテプラゼ濃度														
	1 mg/mL	2 mg/mL													
	mL	mL													
10 mg を 1-2 分かけ静注	10	5													
続いて 90 mg を 2 時間で持続静注	90	45													
承認年月（又は英国における開発の有無）	発症後 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害に関しては、2011 年 11 月に相互認証方式で承認された（Boehringer Ingelheim 社 公表 ⁸⁾ ）。														
備考															
3) 独国 Actilyse®添付文書 ⁶⁾															
効能・効果	<p>*以下、急性虚血性脳血管障害に関する内容のみ記載。</p> <p><u>[急性虚血性脳血管障害における血栓溶解療法]</u> 一本剤の投与は可能な限り早く、発症後 4.5 時間以内に開始すること。ただし、適切な画像診断（例えば頭部コンピューター断層撮影（cCT）など出血の有無の検出感度が高い画像診断手法）により頭蓋内出血がないことを確認したのちに行うこと。治療効果は投与開始時間に依存するため、早期投与により良好な転帰が得られる可能性が高くなる。</p>														
用法・用量	<p>*以下、急性虚血性脳血管障害に関する内容のみ記載。</p> <p><u>[急性虚血性脳血管障害]</u> 本剤による治療は、神経血管治療の訓練を受け、熟練した医師の責任と経過観察のもとで使用すること（「禁忌」および「使用上の注意および警告」参照）。 推奨用量は体重あたり 0.9 mg/kg（最大 90 mg）で 60 分静脈内投与とし、最初に総投与量の 10% を急速静注すること。 Actilyse の投与は、可能な限り早く、発症後 4.5 時間以内に開始すること。</p>														

	<u>発症後 4.5 時間を超えると Actilyse 投与によるベネフィット／リスクのバランスが保たれないので、投与しないこと（「薬力学特性」参照）。</u>
承認年月（又は独国における開発の有無）	発症後 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害に関しては、2011 年 11 月に相互認証方式で承認された（Boehringer Ingelheim 社 公表 ⁸⁾ ）。
備考	
4) 仏国 Actilyse®添付文書 ⁷⁾	
効能・効果	*以下、急性虚血性脳血管障害に関する内容のみ記載。他は英国と同じ。 [急性虚血性脳血管障害における線溶療法] 発症後 3 時間以内に治療を開始すること。ただし適切な画像診断により頭蓋内出血がないことを確認した上で行うこと。
用法・用量	*以下、急性虚血性脳血管障害に関する内容のみ記載。他は英国と同じ。 本剤は、必ず神経科専門医が投与すること。 アルテプラーゼとして 0.9 mg/kg（最高用量 90 mg）を 60 分かけて持続静注する。総投与量のうち 10%は投与開始時に急速静注する。 発症後 3 時間以内に投与開始すること。
承認年月（又は仏国における開発の有無）	発症後 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害に関しては、2011 年 11 月に相互認証方式で承認された（Boehringer Ingelheim 社 公表 ⁸⁾ ）が、改訂された添付文書が公表されていないため、上記効能・効果、用法・用量は「3 時間以内」の記載としている。
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>欧州、オーストラリア等で本薬の販売を行っている Boehringer Ingelheim 社により ECASS-III 試験¹⁾が実施されている。これらの試験及び調査の概要を以下に記す。本薬の投与量はいずれも 0.9 mg/kg であり、10%を急速静注後、残りを 1 時間かけて持続静注することとされている。</p>	
1) ECASS-III 試験 ¹⁾ (European Cooperative Acute Stroke Study-III)	
項目	試験の内容（概略）
目的	発症後 3～4.5 時間以内の急性虚血性脳血管障害患者に対する本薬静脈内投与の有効性と安全性の評価
試験の種類	プラセボ対照二重盲検試験
試験期間	2003 年 7 月～2007 年 11 月
実施国	欧州 19 カ国

<p>対象 選択基準 除外基準</p>	<p>【選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 虚血性脳血管障害患者 ・ 年齢 18 歳以上 80 歳以下 ・ 発症から投与開始までの時間が 3 時間から 4.5 時間まで ・ 脳血管障害による症状が 30 分以上あり、治療前に有意な改善がないこと <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 頭蓋内出血のある患者 ・ 発症時刻が不明な患者 ・ 投与前に症状が急速に改善しているかごく軽微な患者 ・ 臨床的（例えば NIHSS 25 超）又は適切な画像診断において重症と判断される患者 ・ 発症時の痙攣がある患者 ・ 3 ヶ月以内の脳卒中又は重度の頭部外傷がある患者 ・ 脳卒中の既往と糖尿病の合併がある患者 ・ 48 時間以内のヘパリン投与があり APTT が正常値上限を超える患者 ・ 血小板数が 10 万/mm³ 未満の患者 ・ 収縮期血圧が 185 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超、或いは収縮期血圧を 185 mmHg 以下又は拡張期血圧を 110 mmHg 以下に低下させるために静脈内投与による積極的な治療を要する患者 ・ 血糖値が 50 mg/dL 未満又は 400 mg/dL を超える患者 ・ CT が正常であっても、症状からくも膜下出血が疑われる患者 ・ 経口抗凝固薬投与中の患者 ・ 3 ヶ月以内に大手術を受けたか又は重度の外傷がある患者 ・ 出血リスクを高める他の重大な疾患を合併している患者
<p>併用制限薬</p>	<p>投与後 24 時間以内のヘパリン静注、経口抗凝固薬、抗血小板薬は使用禁止（深部静脈血栓症予防を目的とした、1 万単位以下のヘパリン、或いはこれに相当する低分子ヘパリンの皮下注は可）</p>
<p>症例数</p>	<p>821 例（本薬群：418 例、プラセボ群：403 例）</p>
<p>使用薬剤 用法・用量</p>	<p>本薬 0.9 mg/kg（最高 90 mg） 全体の 10%を急速静脈内投与後、残りを 60 分で持続静注</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性：発症 3 ヶ月後の modified Rankin Scale*（以下、「mRS」） 安全性：死亡率、症候性頭蓋内出血の発現率 *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</p>

①患者背景

平均年齢は本薬群 64.9 歳、プラセボ群 65.6 歳、NIHSS 平均値（中央値）は本薬群 10.7（9）、プラセボ群 11.6（10）であった。

②有効性

発症 3 ヶ月後の転帰が良好（mRS 0-1、障害がないかごく軽微）と判定された被験者の割合は、本薬群 52.4%（219/418 例）、プラセボ群 45.2%（182/403 例）であり、本薬群で有意に高かった。

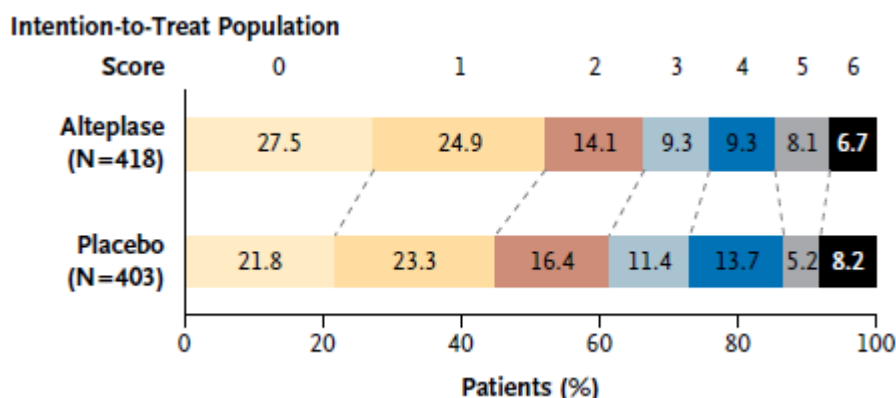


図 1. ECASS-III 試験における有効性の結果（3 ヶ月後の mRS）

③安全性

安全性の指標である症候性頭蓋内出血の発現割合は、本薬群で 2.4%（10/418 例）であり、プラセボ群の 0.2%（1/403 例）よりも有意に高かった。死亡率に群間差はなかった。

④結論

発症後 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害において本薬は臨床的転帰を改善した。症候性頭蓋内出血の発現は本薬群でプラセボ群よりも多かったが、従来の発症後 3 時間以内の投与における発現率を超えるものではなかった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

4. に記載した ECASS-III 試験¹⁾の結果が公表されている。この他に、製造販売後調査である SITS-ISTR の結果、並びに発症後 3 時間を超えて本薬が投与されたプラセボ対照二重盲検試験である ECASS- I 試験、ECASS- II 試験、ATLANTIS-A 試験及び ATLANTIS-B 試験の結果が公表されている。これらの概要を以下に記す。なお、人種については、ATLANTIS 関連 2 試験では 80%以上が白人である旨の記載があるが、ECASS 関連 3 試験、SITS-ISTR 等では記載されていない。

(1) SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke, a prospective internet-based audit of the International Stroke Thrombolysis Registry)⁹⁾

SITS-ISTR は、欧州、オーストラリアをはじめとした 35 カ国 700 施設以上が参加した本薬の製造販売後調査である。本薬の投与量は 0.9 mg/kg であり、10%を急速静注後、残りを 1 時間かけて持続静注することとされていた。本薬を発症後 3 時間以内に投与した群と発症後 3 時間超 4.5 時間以内に投与した群について、症候性頭蓋内出血 (ECASS- II 試験の基準) の発現割合及び発症 3 ヶ月後の mRS が 0-1 の患者の割合を下表に示した。症候性頭蓋内出血の発現割合に両群間で有意差は無く、発症 3 ヶ月後の mRS が 0-1 の患者の割合にも両群間で有意差は無かった。

発症～投与開始までの時間	症候性頭蓋内出血		3 ヶ月後の mRS が 0-1	
	例数	%	例数	%
3 時間以内	553/11,505	4.8%	4,084/10,231	39.9%
3 時間超 4.5 時間以内	34/636	5.3%	219/541	40.5%

本調査の結論として、本薬は発症後 3 時間超 4.5 時間以内に投与された場合も安全であり、発症後 3 時間以内に投与できない患者にも治療機会があるとされた。

(2) ECASS- I 試験¹⁰⁾

本試験における本薬の投与量は 1.1 mg/kg であり、他の試験よりも高用量で実施された。

項目	試験の内容 (概略)
目的	発症後 6 時間以内の急性虚血性脳血管障害患者に対する本薬静脈内投与の有効性と安全性の評価
試験の種類	プラセボ対照二重盲検試験
試験期間	1992 年～1994 年 3 月
実施国	欧州 14 カ国
対象 選択基準 除外基準	<p>【対象】</p> <ul style="list-style-type: none"> 発症後 6 時間以内の中等度～重症の半球性虚血性脳血管障害患者 <p>【選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 年齢 18～80 歳 投与前 CT で正常又は軽度の早期虚血性変化のみ認められる患者 <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 片麻痺と意識障害、共同偏視を伴う重篤な患者 軽度の神経症候 (Scandinavian Stroke Scale (以下、「SSS」) >50/58) の患者 神経症状が回復しつつある患者 神経障害が先在している患者 食道静脈瘤、胃十二指腸潰瘍、大腸炎、大動脈瘤のある患者 過去 1～3 ヶ月の間に外傷、手術、動脈穿刺のあった患者 CT 上の頭蓋内、脳内出血のある患者 CT 上、浮腫や脳実質の低吸収、中大脳動脈支配領域の 33%以上の脳溝の消失等、早期虚血性変化のある患者

併用制限薬	投与後 24 時間以内のヘパリン静注、経口抗凝固薬、抗血小板薬、脳保護薬は使用禁止（深部静脈血栓症予防のための低用量ヘパリン皮下注は可）
症例数	620 例（本薬群：313 例、プラセボ群：307 例）
使用薬剤 用法・用量	本薬 1.1 mg/kg（最高 100 mg） 全体の 10%を 1～2 分で急速静脈内投与後、残りを 60 分で持続静注
評価項目	有効性：発症 90 日後の Barthel Index（以下、「BI」）、mRS 安全性：死亡率、頭蓋内又は頭蓋外出血の発現率

① 患者背景

平均年齢は本薬群とプラセボ群のいずれも 65 歳、投与前 National Institute of Health Stroke Scale（以下、「NIHSS」）の中央値は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 12 及び 13 であった。

② 有効性に関する結果

発症 90 日後の BI 及び mRS の中央値に、本薬群とプラセボ群との間で有意差は無かった。

③ 安全性に関する結果

発症 90 日以内の死亡率は、本薬群 22.4%、プラセボ群 15.8%であり、本薬群で有意に高かった。出血性脳梗塞（hemorrhagic infarction）の発現率は、本薬群 23.0%（72/313 例）、プラセボ群 30.3%（93/307 例）であり、プラセボ群で有意に高かった。また、脳実質内血腫（Parenchymal hematoma）の発現率は、本薬群 19.8%（62/313 例）、プラセボ群 6.5%（20/307 例）であり、本薬群で有意に高かった。

④ 結論

発症 90 日後に転帰良好（mRS 0-1）であった患者の割合は両群間に差は認められず、出血性の有害事象の発現率、死亡率はプラセボ群より本薬群の方が高く、本薬の有用性を見出すには至らなかった。

(3) ECASS- II 試験¹¹⁾

項目	試験の内容（概略）
目的	発症後 6 時間以内の急性虚血性脳血管障害患者に対する本薬静脈内投与の有効性と安全性の評価
試験の種類	プラセボ対照二重盲検試験
試験期間	1996 年 10 月～1998 年 1 月
実施国	欧州諸国、オーストラリア、ニュージーランド

<p>対象 選択基準 除外基準</p>	<p>【対象】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発症後 6 時間以内に治療可能な中等度～重症の半球性虚血性脳血管障害患者 <p>【選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18～80 歳 ・ 投与前 CT で正常又は軽度の早期虚血性変化のみ認められる患者 ・ 90 日間の調査が可能な患者 <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中大脳動脈支配領域の 33% 以上に低吸収域又は浮腫性変化を伴う患者 ・ くも膜下出血を伴う患者 ・ 発症時期が不明（起床時）の患者 ・ 昏睡又は混迷の患者 ・ 共同偏視を伴う完全片麻痺の患者 ・ 軽度の神経症候（SSS>50/58）の患者 ・ 神経症候の急速な改善の見られる患者 ・ 発症前 6 ヶ月以内の痙攣発作のあった患者 ・ 治療前血圧が収縮期 >185 mmHg、又は拡張期 >110 mmHg である患者 ・ 過去 14 日以内の頭部外傷のあった患者 ・ 過去 3 ヶ月以内の中枢神経系外科手術のあった患者 ・ 消化管又は尿路系の出血のある患者 ・ ヘパリン投与により凝固時間が延長している患者 ・ 出血傾向（APTT 又は PT が正常より延長、治療不十分の凝固因子欠乏、経口抗凝固療法、出血性網膜症等）のある患者 ・ 血糖値 <50 mg/dL、又は >400 mg/dL である患者 ・ 血小板数 <100,000/mm³、又はヘマトクリット値 <25% である患者 ・ アスピリンを服用している患者 ・ 降圧治療を要する患者
<p>併用制 薬</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療後 24 時間以内のヘパリン静脈内投与、経口抗凝固療法、抗血小板薬、血液粘度改善薬、volume expander は使用禁止 ・ 深部静脈血栓症予防のための 10,000 国際単位未満のヘパリン皮下注は可 ・ 頭蓋内圧が上昇した場合、浸透圧薬は使用可
<p>症例数</p>	<p>800 例（本薬群：409 例、プラセボ群：391 例）</p>
<p>使用薬剤</p>	<p>本薬 0.9 mg/kg（最高 90 mg）</p>
<p>用法・用量</p>	<p>全体の 10% を 1～2 分で急速静脈内投与後、残りを 60 分で持続静注</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性：発症 90 日後の転帰良好（mRS 0-1）の割合 安全性：発症 30 日後、90 日後の死亡率、出血性脳梗塞、頭蓋内出血、</p>

症候性頭蓋内出血、その他有害事象の発現率

① 患者背景

本薬群及びプラセボ群における平均年齢はともに 68 歳、投与前 NIHSS の中央値はともに 11 であり、両群間に偏りは認められなかった。

② 有効性に関する結果

発症 90 日後に転帰良好 (mRS 0-1) であった患者の割合は、本薬群 40.3% (165/409 例)、プラセボ群 36.6% (143/391 例) であり、両群間に有意差は無かった。発症 90 日後に介助不要 (mRS 0-2) であった患者の割合は、本薬群 54.3% (222/409 例)、プラセボ群 46.0% (180/391 例) であり、本薬群で有意に高かった。

③ 安全性に関する結果

症候性頭蓋内出血発現率は、本薬群 8.8% (36/409 例)、プラセボ群 3.4% (13/391 例) であり、本薬群はプラセボ群よりも 2.5 倍高かった。発症 90 日後の死亡率は、本薬群 10.3%、プラセボ群 10.5% であり、両群間に差は無かった。

④ 結論

転帰良好例の割合に両群間で差は認められず、症候性頭蓋内出血発現率はプラセボ群より本薬群で高く、本薬の有用性を見出すには至らなかった。

(4) ATLANTIS-A 試験¹²⁾

項目	試験の内容 (概略)
目的	発症後 6 時間以内の急性虚血性脳血管障害患者に対する本薬静脈内投与の有効性及び安全性の評価
試験の種類	プラセボ対照二重盲検試験
試験期間	1991 年 8 月～1993 年 10 月
実施国	北米
対象 選択基準 除外基準	<p>【対象】</p> <ul style="list-style-type: none"> 発症後 6 時間以内の急性虚血性脳血管障害の患者 <p>【選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 年齢 18～79 歳 CT にて虚血性脳血管障害と診断された患者 <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 昏睡、重度の知覚鈍磨、共同偏視又は完全片麻痺の患者 神経症状が軽微 (NIHSS <4 かつ言語、視野が正常) 又は急速に改善した患者 過去 6 週間以内に脳卒中の既往がある患者 てんかん患者、投与前に痙攣が認められる患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頭蓋内出血、腫瘍、くも膜下出血、動静脈奇形、動脈瘤の既往のある患者 ・ CT 所見が正常でも臨床所見からくも膜下出血が疑われる患者 ・ 繰り返し測定において、治験薬投与直前の収縮期血圧>185 mmHg 又は拡張期血圧>110 mmHg、或いは収縮期血圧を 185 mmHg 以下又は拡張期血圧を 110 mmHg 以下に低下させるために静脈内投与による積極的な治療を要する患者 ・ 敗血性塞栓が疑われる患者 ・ 最近の急性心筋梗塞による心内膜炎、心室内血栓、動脈瘤の疑いがある患者 ・ 30 日以内に手術、生検を受けた患者 ・ 30 日以内に出血、外傷、内部損傷、潰瘍の既往がある患者 ・ 90 日以内に頭部に外傷を受けた患者 ・ 先天性又は後天性に出血傾向の患者、例えば aPTT、プロトロンビン時間が延長している患者、治療不十分の凝固因子欠乏、経口抗凝固薬が投与されプロトロンビン時間が延長している患者 ・ 投与前の血糖値 <50 mg/dL、又は >400 mg/dL である患者 ・ 血小板数 <10 万/mm³、ヘマトクリット値 <25 である患者 ・ CT にて頭蓋内出血、正中線偏位を伴う圧排所見が認められた患者
併用制限剤	ヘパリン、経口抗凝固薬、抗血小板薬、血液粘度改善薬は本薬投与後 24 時間以内の使用を禁止。24 時間以降のヘパリン、その他の抗トロンビン薬の使用は可。
症例数	142 例（本薬群：71 例、プラセボ群：71 例）
使用薬剤 用法・用量	本薬 0.9 mg/kg（最高 90 mg） 10%を急速静脈内投与後、残りを 1 時間で持続静注
評価項目	有効性：発症 24 時間後、30 日後における神経症状の改善（NIHSS ≥ 4 の改善）、CT における発症 30 日後の梗塞巣体積 安全性：死亡率、無症候性頭蓋内出血、症候性頭蓋内出血、致死的頭蓋内出血、その他重篤な有害事象の発現率

① 患者背景

本薬群及びプラセボ群における平均年齢は、67 及び 65 歳であり、投与前 NIHSS の中央値は、それぞれ 10 及び 11 であった。

② 有効性に関する結果

発症 24 時間後に NIHSS 4 以上の改善がみられた患者の割合は、本薬群 40%、プラセボ群 21% であり、本薬群で有意に高かった。発症 30 日後に NIHSS 4 以上の改善がみられた患者の割合は、本薬群 60%、プラセボ群 75%であり、プラセボ群で有意に高かった。

発症 30 日後に CT により測定した梗塞巣体積の平均値は、本薬群 $45 \pm 54 \text{ cm}^3$ 、プラセボ群 $64 \pm 74 \text{ cm}^3$ であり、両群間に有意差は無かった。

副次評価項目とした発症 30 日後、90 日後の mRS の中央値は、いずれも本薬群 5、プラセボ群 2 であり、プラセボ群の方が良好であった。

NIHSS 0-1 の患者の割合は、発症 30 日後では本薬群 36%、プラセボ群 20% であり、本薬群で有意に高かったが、発症 90 日後では本薬群 35%、プラセボ群 20% であり、両群間に有意差は無かった。

③ 安全性に関する結果

発症 10 日後の症候性頭蓋内出血発現率は、本薬群 11.3%、プラセボ群 0% であり、本薬群で有意に高かった。また、無症候性頭蓋内出血発現率も、本薬群 12.7%、プラセボ群 4.3% であり、本薬群で有意に高かった。

発症 30 日後の死亡率は、本薬群 18.3%、プラセボ群 4.2%、発症 90 日後の死亡率は、本薬群 22.5%、プラセボ群 7% であり、いずれも本薬群で有意に高かった。

発症後 5～6 時間の間に投与を開始された患者集団において、発症後 10 日後の症候性頭蓋内出血の発現率、発症 30 及び 90 日後の死亡率は、プラセボ群に比べて本薬群で有意に高かった。また、本薬群の発症後 5～6 時間の間に投与を開始された患者集団における発症後 10 日後の症候性頭蓋内出血の発現率 (18.2%)、発症 30 日後の死亡率 (27.3%)、発症 90 日後の死亡率 (36.1%) は、いずれも本薬群の全集団よりも高かった。

④ 結論

発症後 6 時間以内の急性虚血性脳血管障害患者において、本薬の有用性は確認されなかった。本薬投与により、症候性頭蓋内出血発現率及び死亡率がプラセボ投与時と比較し有意に高く、特に発症後 5～6 時間の間に本薬を投与開始した層で高かった。この結果により、Data Monitoring and Safety Board は、発症後 5～6 時間の患者集団における安全性を懸念し、ATLANTIS-A 試験を中止することとし、発症後 5 時間以内の患者を対象とした ATLANTIS-B 試験に切り替えられた。

(5) ATLANTIS-B 試験¹³⁾

ATLANTIS-A 試験に引き続き、米国で発症後 3 時間以上 5 時間以内の虚血性脳血管障害患者を対象に実施された。

なお、この試験は当初発症後 5 時間以内に本薬を投与開始する試験として開始されたが、発症後 3 時間以内に投与開始した NINDS 試験の結果が判明したため、1996 年 2 月に発症後 3 時間以上 5 時間以内に本薬を投与開始する試験に改められた。そのため、被験者の一部に発症後 3 時間以内の患者 (31 例) が組み入れられている。

項目	試験の内容 (概略)
目的	発症後 3 時間以上 5 時間以内の急性虚血性脳血管障害患者に対する本薬静脈内投与の有効性及び安全性の評価
試験の種類	プラセボ対照二重盲検試験
試験期間	1993 年 12 月～1998 年 7 月

実施国	北米
対象 選択基準 除外基準	<p>【対象】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発症後 3 時間以上 5 時間以内の急性虚血性脳血管障害（一部、発症後 3 時間以内の患者を含む） <p>【選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18～79 歳 ・ 明らかな言語・運動機能、認識、注視、視野の障害或いは無視等の局所性神経脱落症候を突然発症した患者 ・ CT にて虚血性脳血管障害と診断された患者
(続き)	<p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 昏睡、重度の意識障害、共同偏視又は完全片麻痺の患者 ・ 神経症状が軽微（NIHSS<4 で言語、視野が正常）又は急速に改善した患者 ・ 過去 6 週間以内に脳卒中の既往がある患者 ・ 投与前にてんかん発作、痙攣が認められる患者 ・ 頭蓋内出血、腫瘍、くも膜下出血、動静脈奇形もしくは動脈瘤の既往のある患者 ・ CT 所見が正常でも臨床所見からくも膜下出血が疑われる患者 ・ 繰り返し測定において、治験薬投与直前の収縮期血圧>185 mmHg 又は拡張期血圧>110 mmHg、或るいは収縮期血圧を 185 mmHg 以下又は拡張期血圧を 110 mmHg 以下に低下させるためにニトロプルシドの静脈内投与による積極的な治療を要する患者 ・ 敗血性塞栓が疑われる患者 ・ 心内膜炎の疑い又は急性心筋梗塞の所見がある患者 ・ 30 日以内に手術、生検を受けた患者 ・ 30 日以内に潰瘍の既往がある患者 ・ 90 日以内に頭部に外傷を受けた患者 ・ 30 日以内に出血の既往がある患者 ・ 先天性又は後天性の出血傾向を有する患者：例えば、aPTT 又はプロトロンビン時間が延長している患者、抗凝固系因子の欠損している患者、経口抗凝固薬が投与されていてプロトロンビン時間が延長している患者 ・ 血糖値<50 mg/dL、又は>400 mg/dL である患者 ・ 血小板数<10 万/mm³、ヘマトクリット値<25 である患者 ・ CT にて頭蓋内出血、くも膜下出血が認められた患者 ・ CT にて正中線偏位を伴う圧排所見が認められた患者 ・ CT にて中大脳動脈領域の 33% を超える範囲に早期虚血性変化が認められた患者

症例数	613 例（本薬群：307 例、プラセボ群：306 例）
併用制限薬	ヘパリン、経口抗凝固薬、抗血小板薬及び血液粘度改善薬は投与終了後 24 時間は禁止
使用薬剤 用法・用量	本薬 0.9 mg/kg（最高 90 mg） 10%を急速静脈内投与後、残りを 1 時間で持続静注
評価項目	有効性：90 日後の NIHSS ≤ 1 安全性：死亡率、症候性・無症候性頭蓋内出血（18～30 時間後の CT 及び発症 10 日までの CT にて確認）、重篤な有害事象の発現率

① 患者背景

本薬群及びプラセボ群における平均年齢は 66 及び 65 歳であり、投与前 NIHSS の中央値はともに 10 であった。

② 有効性に関する結果

主要評価項目とされた発症 90 日後に NIHSS 0-1 であった患者の割合は、本薬群 34.5%、プラセボ群 34.0%であり、両群間に有意差は無かった。発症 90 日後に転帰良好（mRS 0-1）であった患者の割合は、本薬群 41.7%、プラセボ群 40.5%であり、両群間に有意差は無かった。

③ 安全性に関する結果

発症後 10 日以内の症候性頭蓋内出血発現率は、本薬群 6.7%、プラセボ群 1.3%であり、本薬群で有意に高かった。致死的な頭蓋内出血発現率は、本薬群 2.6%、プラセボ群 0.3%であり、本薬群で有意に高かった。発症 90 日後の死亡率は本薬群 10.9%、プラセボ群 6.9%であり、両群間に有意差は無かった。

④ 結論

今回の試験では、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薬の投与による有用性は認められなかった。また、本薬治療により症候性頭蓋内出血が発現するリスクが増加した。これらの結果は、発症後 3 時間以降の患者に対する本薬の投与を支持するものではなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

2000 年以前の臨床試験では、単独の試験で、発症後 3 時間超 5 時間以内（又は 6 時間以内）の虚血性脳血管障害に対する本薬投与を支持する結果は示されなかった。しかしながら、前述した発症後 6 時間以内患者を対象とした 3 試験（ECASS-I 試験、ECASS-II 試験及び ATLANTIS-A 試験）、主に発症後 3 時間超 5 時間以内の患者を対象とした ATLANTIS-B 試験、発症後 3 時間以内患者を対象とした NINDS 試験¹⁴⁾ のメタ・アナリシスの結果、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唆され（プラセボに比較し本薬により転帰良好となるオッズ比は 1.40 [95%信頼区間 1.05-1.85]（患者背景補正時）～1.34 [95%信頼区間 1.04-1.72]（患者背景補正なし）¹⁵⁾、この結果に基づき ECASS-III 試験が実施された。

ECASS-III 試験を含めた、本薬とプラセボを比較した主要な無作為化比較試験（RCT）のメタ・アナリシスの結果が 2010 年に公表された¹⁶⁾。発症後 3 時間以内の患者を対象とした NINDS 試験、

発症後 6 時間以内の患者を対象とした ECASS- I 試験及び ECASS- II 試験、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者を対象とした ECASS-III 試験、発症後 6 時間以内の患者を対象とした ATLANTIS-A 試験、主に発症後 3 時間超 5 時間以内の患者を対象とした ATLANTIS-B 試験、並びに発症後 3 時間超 6 時間以内の患者を対象とした EPITHET 試験を統合した 3,670 例が解析された。その結果、発症から投与までの時間が短いほど、発症 3 ヶ月後に転帰良好となるオッズ比は、本薬投与時の方がプラセボ投与時よりも良好であったが、およそ 270 分を過ぎると本薬のベネフィットが消失した。発症から投与開始までの時間が 181~270 分の患者集団における、本薬群とプラセボ群を比較した発症 3 ヶ月後の転帰良好 (mRS 0-1) のオッズ比は 1.34 [95%信頼区間 1.06-1.68] (患者背景により補正した解析) であった。安全性に関しては、脳実質内の著明な出血の発現率は本薬群で高かったが、発症から投与までの時間に明確な関連はなかった。死亡率のオッズ比は、発症から投与までの時間に相関して増大した。

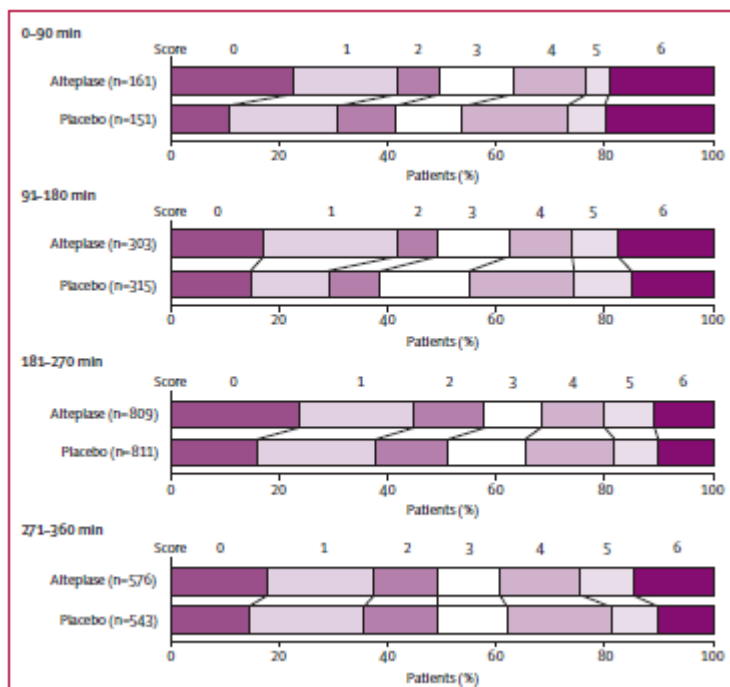


図 2. 主要 RCT のメタ・アナリシスにおける、発症から投与開始までの時間区分毎の mRS 分布

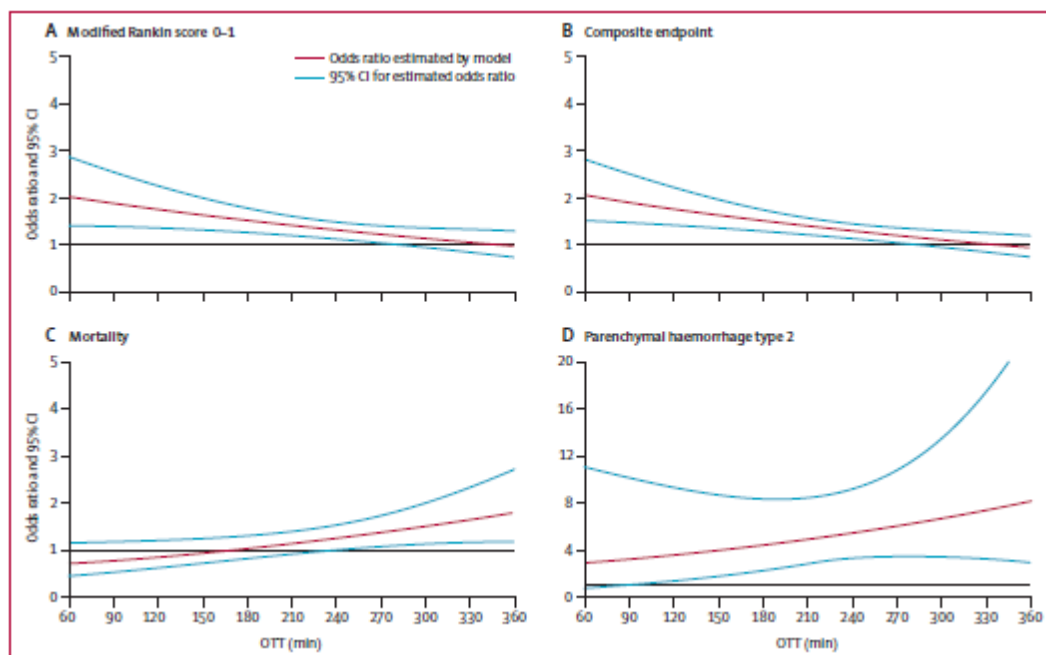


図3. 主要 RCT のメタ・アナリシスにおける、発症から投与開始までの時間と、本薬のプラセボとの比較におけるオッズ比 (A. mRS、B. 臨床的転帰の複合エンドポイント、C. 死亡率、D. 脳実質内の著明な出血)

以上より、発症後 4.5 時間までの患者には本薬静注療法は有益であり、このベネフィットを最大化するために、治療開始までの時間を短縮する可能な限りの努力が行われるべきとされている。

2011年にECASS-III試験の結果が解説された「Intravenous Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke」とのタイトルの論文が公表されている¹⁷⁾。この論文内では、ECASS-III試験の結果に基づき発症後3時間超4.5時間以内の患者に使用されている旨の記載がある。また、他の文献¹⁸⁾・¹⁹⁾によると、日本では発症後3時間以内の患者において欧米の0.9 mg/kgよりも低用量の0.6 mg/kgで同程度の効果が報告されていることが記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

STROKE: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (5th edition、2011年版)²⁰⁾

本書では、静脈内血栓溶解療法の項で、天然型の遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ(以下、「rt-PA」として本薬が解説されている。また、SITS-ISTRにおいて本薬を発症後3時間超4.5時間以内に投与された患者と、発症後3時間以内に投与された患者の比較で、機能自立していた患者の割合、症候性頭蓋内出血患者の割合に差がなかったことが記載されている。さらに、ECASS-III試験において、発症後3時間超4.5時間以内の虚血性脳血管障害を対象とし、プラセボよりも転帰良好例が有意に多かったことが記載されている。

他の国際的教科書である Merritt's NEUROLOGY (12th edition、2010年版)には、虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注療法が記載されているが、対象は発症後3時間以内とされている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

米国、欧州、オーストラリアの診療ガイドラインにおいては、発症後 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対する本薬の投与が推奨されている。

1) 米国の診療ガイドライン²⁾

American Heart Association /American Stroke Association のガイドラインは 2009 年に改訂され、rt-PA の治療可能枠である発症から投与までの時間を 3 時間以内から 4.5 時間に延長した。当該ガイドラインでは ECASS-III 試験、SITS-ISTR の結果について解説されており、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の投与が適格とされる患者は、発症後 3 時間以内の場合に投与が適格と判断される基準に該当する必要があることに加え、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者のうち、以下の基準に該当する場合は、rt-PA の効果は十分に確立されておらず、更なる試験が必要である旨記載されている。

- ・ 80 歳超の患者
- ・ INR が 1.7 以下であっても経口抗凝固薬を服用中の患者
- ・ 投与前 NIHSS が 25 超の患者
- ・ 脳卒中と糖尿病の両方の既往歴を有する患者

2) 欧州の診療ガイドライン³⁾

European Stroke Organization によるガイドラインは 2009 年 1 月に改訂され、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者に対しての使用は承認されていない旨記載した上で（欧州における発症後 3 時間超 4.5 時間以内への承認は、2011 年 11 月以降。）、発症後 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注を推奨している。

3) オーストラリアのガイドライン²¹⁾

National Stroke Foundation による Clinical Guidelines for Stroke Management 2010 は、2010 年 8 月に作成（オーストラリアにおける発症後 3 時間超 4.5 時間以内への承認は 2010 年 9 月）され、公表されている。rt-PA 静注に関しては特定の基準を満たした虚血性脳血管障害患者に推奨されており、発症後 4.5 時間までの患者に可能な限り早期に投与すべきとされている。投与対象とはならない患者については、絶対的禁忌（投与しないこと）、相対的禁忌（それぞれの患者のリスクとベネフィットのバランスを慎重に考慮し、注意して投与すること）に分けて記載されている。絶対的禁忌には NINDS 試験の除外基準に準じたものが多く、相対的禁忌には NIHSS 22 超の重症例、年齢 80 歳超が含まれている。

4) 日本のガイドライン

日本脳卒中学会等の 5 学会共同による脳卒中治療ガイドライン 2009 では、発症後 3 時間以内の患者への本薬の投与が推奨されており、発症後 4.5 時間以内の患者に関しては ECASS-III

試験の成績が紹介されている²²⁾。日本脳卒中学会によるアルテプラゼ適正治療指針²³⁾は、2005年10月の虚血性脳血管障害の効能追加時に作成されて以降改訂されていない。本指針において、本薬の静注療法は、発症から3時間以内に治療を開始しなければならないと記載されており、発症3時間以降の治療に関しては、海外臨床試験のメタ・アナリシス¹⁵⁾の結果が紹介され、本薬の静注療法は発症4.5時間まで有効である可能性が示唆されたものの、発症3時間以降における本薬の静注療法の有効性については、現在検討中であり、結論はでていないと記載されている。なお、現在日本脳卒中学会においては、発症3時間超4.5時間以内の虚血性脳血管障害患者を治療対象とする、rt-PAの適正な施行に関する治療指針の公表が予定されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦においては開発されていない。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦で要望内容に係る臨床試験は実施されていない。本薬が発症後3時間以内の適応症承認（2005年10月11日、用量は0.6mg/kg）後に実施された使用成績調査では、以下のような成績が得られている。

使用成績調査は、本薬が虚血性脳血管障害急性期に使用された全症例を対象として、症候性頭蓋内出血の発現と発症3ヵ月後の臨床的転帰の調査を目的に2005年10月から2008年3月まで実施され、調査結果は2009年12月25日にアルテプラゼ再審査申請資料として厚生労働省に提出した。なお、再審査結果は2012年1月に通知されている。本調査では、7,492症例の調査票が収集され、総投与量が0.55mg/kg未満、0.55以上0.65mg/kg未満、0.65mg/kg以上及び不明・未記載の患者はそれぞれ6.0%（449/7,492例）、88.6%（6,639/7,492例）、2.9%（219/7,492例）及び2.5%（185/7,492例）であった。また、発症から本薬の投与までの時間が、60分以下、60分超120分以下、120分超180分以下、180分超及び不明・未記載の患者はそれぞれ2.6%（198/7,492例）、35.8%（2,680/7,492例）、57.6%（4,314/7,492例）、2.0%（151/7,492例）及び2.0%（149/7,492例）であった。症候性頭蓋内出血の発現割合は4.4%（329/7,483例）、発症3ヵ月後のmRS 0-1の割合は33.1%（1,637/4,945例）であった。

本調査の対象患者に、今回要望されている発症後3時間超4.5時間以内の投与例が119例含まれており、症候性頭蓋内出血の発現割合は、発症後3時間以内の患者で4.5%（321/7,186例）、発症後3時間超4.5時間以内の患者で2.5%（3/119例）であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 外国人におけるエビデンス

2000年以前に実施された複数の海外臨床試験のメタ・アナリシス¹⁵⁾の結果、発症後3時間超4.5時間以内の患者に対する本薬の有益性が示唆され、この結果に基づきECASS-III試験¹⁾が実施された。

ECASS-III試験及びECASS-III試験を含む無作為化比較試験のメタ・アナリシス¹⁶⁾の結果、発症後3時間超4.5時間以内の患者集団における、プラセボと比較した発症3ヵ月後に転帰良好(mRS 0-1)となるオッズ比(患者背景で補正した値)は、それぞれ1.42及び1.34であったことから、海外では、発症後3時間超4.5時間以内の患者に対する本薬の有効性も確立していると考えられた。これらの結果に基づき、米国、欧州、オーストラリアにおける診療ガイドラインでは、発症後4.5時間以内の患者への本薬の投与が推奨されている。また、海外の製造販売後調査であるSITS-ISTR⁹⁾において、発症3ヵ月後にmRS 0-1であった患者の割合は、発症後3時間超4.5時間以内に投与した患者40.5%(219/541例)、発症後3時間以内に投与した患者39.9%(4,084/10,231例)であり、両患者で有意差は無かった。以上より、海外では、本薬が発症後3時間超4.5時間以内の患者に対して有効であるとするエビデンスはあると考える。

2) 日本人における有効性の評価

本邦における既承認効能・効果(発症後3時間以内の患者)の再審査報告書²⁴⁾では、国内使用成績調査において、発症3ヵ月後にmRS 0-1であった患者の割合は33.1%であり、欧州で実施された製造販売後調査(SITS-MOST)²⁵⁾結果(38.9%)とは異なる成績であったものの、国内使用成績調査の患者背景を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に、国内使用成績調査の発症3ヵ月後にmRS 0-1であった患者の割合は39.0%となり、SITS-MOSTの成績と同様であったことが示されている。以上より、日本人と外国人では既承認効能・効果での至適用量は異なるものの、国内外において発症後3時間以内の患者に対する有効性は同様であると考ええる。(用量については、「8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について、(2) 用法・用量について」の項参照。)

3) まとめ

海外において、発症後3時間以内に投与した患者と発症後3時間超4.5時間以内に投与した患者に本剤を投与した際の有効性については、同程度であることが示されていること、国内外において発症後3時間以内の患者に対する有効性は同様であると考えられることを踏まえ、検討会議は、発症後3時間超4.5時間以内の日本人虚血性脳血管障害患者に対する本薬の投与には一定の有効性が期待できるものとする。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 外国人におけるエビデンス

ECASS-III試験の結果及びECASS-III試験を含む無作為化比較試験(RCT)のメタ・アナリシス¹⁶⁾の結果から、発症後3時間超4.5時間以内の患者集団ではプラセボに比較し、本薬の投与時に頭蓋内出血の発現率は増加しているものの、発症から投与までの時間と脳実質内の著明な出血の発現率に、明確な関連はないと判断されている。さらに、SITS-ISTR⁹⁾において、症候性頭蓋内出血の発現率は発症後3時間超4.5時間以内の患者5.3%(34/636例)、発症後3時間以内の患者4.8%(553/11,505例)であり、両患者で有意差は無かった。以上より、海外では、本薬の発症後3時間超4.5時間以内の患者における安全性は、認められた有効性(「7. 公知申請の妥当性について、(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について、1) 外国人におけるエビデンス」の項参照)を踏まえると許容範囲内であるとするエビデンスはあると考える。

2) 日本人における安全性の評価

本邦における既承認効能・効果(発症後3時間以内の患者)の再審査報告書²⁴⁾では、本薬の国内使用成績調査における症候性頭蓋内出血(全集団)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(ECASS-I試験¹⁰⁾、NINDS試験¹⁴⁾、SITS-MOST²⁵⁾、CASES試験²⁶⁾における本薬の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と考察している。さらに、国内使用成績調査では、発症後3時間以内の患者における症候性頭蓋内出血の発現率は4.5%(321/7,186例)であり、SITS-ISTR(4.8%)と同程度であった。また、少数のデータからの判断ではあるものの、発症後3時間超4.5時間以内の患者において、症候性頭蓋内出血の発現率は2.5%(3/119例)であり、既承認効能・効果である発症後3時間以内の患者(4.5%)と同程度であり、さらにSITS-ISTR(5.3%)とも同様であった。

3) まとめ

以上より、検討会議は、日本人での発症後3時間超4.5時間以内の患者に対する本薬の安全性は、リスクとベネフィットのバランスの観点から、臨床的に許容可能であると考えます。

また、現在の本邦の添付文書の警告欄に「虚血性脳血管障害の診断と治療、CT等画像診断に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること」と記載している他、使用施設に関しても基準があり、発症後3時間超4.5時間以内の患者においても、発症後3時間以内の患者と同様の条件で治療・管理することが安全性確保の上で重要と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

発症後3時間超4.5時間以内の虚血性脳血管障害に対する本薬の有用性は、ECASS-III試験において検証されている。また、メタ・アナリシスにおける発症後4.5時間までの本薬投与による有用性の報告、国際的教科書への記載、欧米のガイドラインでの推奨があり、本薬は国際的な標準的

治療に位置づけられている。さらに、2010年には、オーストラリア、スイスで承認され、2011年11月には、欧州の販売会社である Boehringer Ingelheim 社が、欧州 15 カ国の相互認証方式で承認されたと公式発表している。上記 (1) 及び (2) から、国内においても一定の有効性が期待され、許容可能な安全性が示されていると判断し得ると考える。以上より、検討会議は、国内での使用経験は少ないものの、本薬の本邦における発症後 3 時間超 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

現在の本邦の添付文書の効能・効果は、「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）」とされているが、「7. 公知申請の妥当性について」で述べたとおり、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の日本人虚血性脳血管障害患者に対する本薬の投与は一定の有効性が期待でき、また、安全性も許容可能と考えられることから、効能・効果を「虚血性脳血管障害急性期における機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）」に変更することが妥当と考える。

(2) 用法・用量について

本邦では、発症後 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する効能・効果の承認時に、急性心筋梗塞における本薬の投与量はアジア人では欧米人よりも 50~70%の低用量で同程度の効果が得られていることを踏まえ、海外よりも低用量の 0.6 mg/kg が設定された¹⁸⁾。国内外で、発症後 3 時間以内の患者に対する本薬の用量は異なるものの、海外では、発症後 3 時間以内と発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者に対して、同一 (0.9 mg/kg) の用法・用量が用いられており、発症後 3 時間以内の脳血管障害患者を対象とした製造販売後に実施された国内臨床試験において、MRA による再開通率、臨床的転帰、症候性頭蓋内出血いずれも海外と遜色のない結果が得られている²⁷⁾。本薬の国内使用成績調査における本薬の投与量は、概ね 0.6 mg/kg であり、発症後 3 時間以内の患者と用法・用量を変えることなく発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者に投与された例も確認されている。また、当該調査における発症後 3 時間以内と発症後 3 時間超 4.5 時間以内の患者の安全性は、海外の SITS-ISTR と同様であった。以上より、発症後 3 時間超 4.5 時間以内の日本人患者における用法・用量は、発症後 3 時間以内の日本人患者と同一の用法・用量 (0.6 mg/kg) とすることが妥当と考える。

用法については、海外における虚血性脳血管障害、本邦における心筋梗塞と虚血性脳血管障害に対して、いずれも総量の 10%を急速静注し、残りを 1 時間かけて持続静注することにより、有効性及び安全性が示されていることから、虚血性脳血管障害に対する本邦での既承認用法と同一とすることが妥当と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンス又は臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

英国、独国の添付文書において、発症後3時間超4.5時間以内の患者に対して本薬の投与が承認された際に、発症後3時間以内までの患者に対して行われていた注意喚起に加えて以下の注意喚起が追加されている。

- ・ 神経血管治療の訓練を受け、熟練した医師の責任と経過観察のもとで使用すること
- ・ 発症後4.5時間を超えると Actilyse 投与によるベネフィット／リスクのバランスが保たれないので、投与しないこと
- ・ 発症後4.5時間以上経過した患者、または発症時間が不明かつ4.5時間以上前に発症した可能性のある患者には禁忌である
- ・ 可能な限り早く投与を開始する
- ・ 治療効果は投与開始時間に依存するため、早期投与により良好な転帰が得られる可能性が高くなる
- ・ 発症から投与開始時間がより遅れると、臨床上の併せたベネフィットが減少し、より早期に投与開始した患者と比較して、頭蓋内出血及び死亡のリスクが高くなることもある。そのため Actilyse の投与開始を遅延させてはならない
- ・ ECASSⅢのデータ及び統合解析で示されているように、若年の患者と比較して、高齢の患者では加齢と共に、臨床上の併せたベネフィットは減少する。その理由は加齢と共に Actilyse 療法の有益性が低下し、死亡リスクが上昇することが考えられる

以上の記載については、現在の本邦の添付文書において、警告欄に「虚血性脳血管障害の診断と治療、CT等画像診断に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。」との記載があること、用法・用量において、「本薬の投与は発症後できるだけ早期に行う。」旨規定されていること、重要な基本的注意において、「本剤は発症から3時間以内に投与を開始すること。[本剤の治療効果は時間と共に低下し、症候性頭蓋内出血の危険性が高まるとの報告がある。]」との記載がなされていること、及び慎重投与に「高齢者、特に75歳以上の患者[脳出血等の重篤な出血が起こるおそれがある。]」が設定されていることから、上記重要な基本的注意の記載を「3時間以内」から「4.5時間以内」に変更することで同等の適正使用がなされるものとする。

また、米国診療ガイドラインにおいては、ECASS-III試験、SITS-ISTRの結果を踏まえ、発症後3時間超4.5時間以内の以下の基準に該当する患者に対する本薬の有効性は確立しておらず、さらなる試験が必要である旨記載されている。

- ・ 80歳超の患者
- ・ INRが1.7以下であっても経口抗凝固薬を服用中の患者
- ・ 投与前NIHSSが25超の患者
- ・ 脳卒中と糖尿病の両方の既往歴を有する患者

これらの患者については、本邦の添付文書において、慎重投与に以下のように注意喚起されており、発症からの投与開始時間が4.5時間まで延長されるにあたっては、引き続き下記の注意喚起のもと、本剤を使用すべきであり、また、本薬の投与の可否について適切な検討がなされるよう、発症後3時間超4.5時間以内の試験成績等について情報提供することが望ましいと考える。

- ・ 出血するおそれがある下記の患者（一部抜粋）
 - 高齢者、特に75歳以上の患者〔脳出血等の重篤な出血が起こるおそれがある。〕
特に重度の神経障害(NIH Stroke Scale 23以上)又は重度の意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。
 - 脳梗塞の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕
 - 糖尿病性出血性網膜症又は他の出血性眼疾患のある患者
 - 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及び他の血栓溶解剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- ・ 重度の神経障害(NIH Stroke Scale 23以上)又は重度の意識障害(Japan Coma Scale 100以上)のある患者
特に75歳以上の患者では適応を十分に検討し、より慎重に投与すること。
- ・ コントロール不良の糖尿病の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

本剤については、発症後3時間以内の虚血性脳血管障害に対する適応症が承認されて以降、日本脳卒中学会の協力によりrt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針の作成及び講習会実施等による治療指針の周知・徹底がなされているところであるが、発症後3時間超4.5時間以内の患者への使用に際しても、引き続き、有効性・安全性についてのエビデンスを熟知した医師のもとで適正に使用されるよう、今後も学会と協力し、安全性確保に向けた方策を継続することが望ましいと考える。

10. 備考

特になし

1 1. 参考文献一覧

- 1) Hacke W, Kaste K, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos M, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-29.
- 2) del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams Jr. HP, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A Science Advisory from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2945-8.
- 3) The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guideline for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack 2008.
Available from: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf/.
- 4) 米国 Activase 添付文書. Genentech 社
- 5) 英国 Actilyse 添付文書. Boehringer Ingelheim 社
- 6) 独国 Actilyse 添付文書. Boehringer Ingelheim 社
- 7) 仏国 Actilyse 添付文書. Boehringer Ingelheim 社
- 8) Press Release Archive: Stroke- Boehringer Ingelheim
Available from: http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2011/04_november_2011_alteplase.html
- 9) Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-9.
- 10) [Hacke W](#), [Kaste M](#), [Fieschi C](#), [Toni D](#), [Lesaffre E](#), [von Kummer R](#), et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. -The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) -. *JAMA*. 1995;274:1017-25.
- 11) [Hacke W](#), [Kaste M](#), [Fieschi C](#), [von Kummer R](#), [Davalos A](#), [Meier D](#), et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke. (ECASS- II) . *Lancet*. 1998;352:1245-51.
- 12) [Clark WM](#), [Albers GW](#), [Madden KP](#), [Hamilton S](#). The rtPA (Alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g) results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke*. 2000;31:811-6.
- 13) [Clark WM](#), [Wissman S](#), [Albers GW](#), [Jhamandas JH](#), [Madden KP](#), [Hamilton S](#), et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. -The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial-. *JAMA*. 1999;282:2019-26.
- 14) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. [Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke](#). *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
- 15) The ATLANTIS, ECASS and NINDS 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.
- 16) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. [Time to treatment with](#)

- [intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials](#). *Lancet* 2010;375:1695-703.
- 17) [Wechsler LR. Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2011;364:2138-46.](#)
- 18) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, Shinohara Y. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) . *Stroke* 2006;37:1810-5
- 19) [Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E](#), Shinohara Y, Yamaguchi T. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke*. 2010;41:1984-9.
- 20) Brown W, Al-Khoury L, Tafreshi G, Lyden PD. Chapter 49, Intravenous Thrombolysis. In: Mohr JP et al. eds. *STROKE: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* (5th edition) . Elsevier; 2011. p945-70.
- 21) National stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010, p11, p137.
Available from: <http://www.strokefoundation.com.au/clinical-guidelines/>.
- 22) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 1.脳梗塞急性期 1-1.血栓溶解療法（静脈内投与）脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画; 2009;48-51.
- 23) 日本脳卒中学会 医療向上・社会保険委員会. rt-PA（アルテプラーゼ）静注療法適正治療指針. 脳卒中; 2005;27:329-54.
- 24) 医薬品医療機器総合機構 再審査報告書（アルテプラーゼ（遺伝子組換え））,2012
- 25) Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST):an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–82.
- 26) Michael D. Hill, Alastair M. Buchan, and for The Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172: 1307-12.
- 27) Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*. 2010;41:461-5.