

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 に関する専門作業班（WG）の評価

<循環器 WG>

目 次

<循環器器官用薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

血栓溶解剤（要望番号；362）…………… 1

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	一般社団法人日本脳卒中学会		362
2)	要望された医薬品	一般名	血栓溶解剤 (rt-PA 製剤)
		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
3)	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を 発症後 3 時間以内から発症後 4.5 時間以内に変更
		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 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。〕 ※ 1 行目の「(発症後 3 時間以内)」を、上記と同 様に「(発症後 4.5 時間以内)」に修正することを、 要望いたします。
		要望の分類 (該当するも のにチェッ クする)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) 〔特記事項〕 なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	1. 適応疾病の重篤性 脳梗塞を含む脳卒中は、国民死因の第 3 位、要介護性疾患の首位を占め、その制圧が急務である国民病です。 2. 医療上の有用性 rt-PA 静注療法は、脳梗塞治療薬としてエビデンスがある数少ない薬剤であり、その使用によって劇的に症状を改善し得ます。しかし	

		ながら、発症後 3 時間以内の投与開始という現状の基準を満たす早期来院患者は少なく、こと治療を選ぶうえでの大きな障害となっています。脳梗塞患者全体の 3% 前後しか、この治療を受けていないと考えられています。発症後 4.5 時間以内の投与開始に修正することで、より多くの患者が rt-PA 静注療法の恩恵を蒙ることが出来るでしょう。
5)	備 考	

2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし
7)	海外での公的保険 適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 [特記事項] なし

3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	<p><田辺三菱製薬株式会社><協和発酵キリン株式会社> 下記のことから医療上の必要性は極めて高いと判断する。</p> <p>①適応疾患の重篤性：判断基準ア、イ、ウに該当 ア) 脳梗塞を含む脳卒中は、本邦における死亡原因として 3 番目に多い。 イ) ウ) 後遺症により要介護状態となる原因としては全体の 3~4 割を占め、最も多い原因となっている。</p> <p>②医療上の有用性：判断基準ア、ウに該当 ア) アルテプラゼは虚血性脳血管障害の原因となる血栓を溶解することから、疾患の根本的治療に繋がりうる薬剤であり、患者の臨床的転帰に与える影響は非常に大きい。しかし、アルテプラゼは発症後 3 時間以内に投与開始が必要なことから、実際に投与されるのは虚血性脳血管障害患者全体の 5% 以下に留まっている。また、発症 3 時間超 4.5 時間以内に静脈内投与が可能な血栓溶解剤は国内で承認されておらず、代替となる治療法は無い。 イ) ECASS III¹⁾においてアルテプラゼ群の有効性(発症 3 ヶ月後の mRS 0-1 の発現割合)はプラセボ群と比較して有意に優れていた</p>
----	-------------------------------	---

		<p>が、症候性頭蓋内出血の発現割合はアルテプラーゼ群がプラセボ群より有意に高かった。安全性の確保については、発症後 3 時間以内の適応症追加承認以降、会社は学会と協力して、講習会実施等による治療指針の周知・徹底を図ってきたが、今後も安全性確保に向けた方策を継続したい。</p> <p>ウ) 欧米では ECASS III¹⁾に基づくガイドライン改訂により、発症 4.5 時間以内の患者への標準的治療として、本薬の投与が施行されていることが国際学会における発表などから伺われる。</p> <p>参考文献</p> <p>1) Hacke W, Kaste K, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos M, Guidetti D, Larrue V, Lees K, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2008; 359: 1317-1329.</p>
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 治験開始前 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] なし
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合は、その理由)
11)	備 考	

4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班 (WG) の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない [特記事項] なし
-----	---	---

		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>〔特記事項〕 なし</p>
13)	備 考	