

**Table 1.** Limitations of warfarin use

Narrow therapeutic window
Variable and unpredictable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties
Interactions with other drugs and foods rich in vitamin K
Slow onset and offset of action
Need for regular anticoagulation monitoring and dose adjustments
High incidence of intracranial bleeding, especially among Asian patients

edoxaban; Table 2).<sup>13</sup> Their pharmacologic targets in the coagulation cascade are summarized in Fig 2. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban are orally active drugs administered either once daily (rivaroxaban and edoxaban) or twice daily (dabigatran and apixaban). Although the half-lives of these drugs vary, they reach maximum concentrations within approximately 1 to 4 hours.

Dabigatran was recently approved in Japan for the prevention of ischemic stroke and/or systemic embolism in patients with NVAF. Considering the results of recently published and ongoing trials, such as Rivaroxaban-once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF),<sup>14</sup> Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes (AVERROES),<sup>15</sup> Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE),<sup>16</sup> and Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of DU-176b Versus Standard Practice of Dosing with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF; ongoing, NCT00781391), it is likely that these factor Xa inhibitors for the prevention of ischemic stroke and systemic embolism will also be applicable.

Considering the current status of these drugs, the objective of this review is to discuss opportunities to pre-

vent ischemic stroke and systemic embolism in patients with AF, focusing on dabigatran, and therefore to provide a practical update for clinicians treating these patients.

### Pharmacologic Characteristics of Dabigatran

Thrombin is a plasma serine protease that plays a major role in coagulation and hemostasis (Fig 2). In vivo, thrombin is produced by the cleavage of prothrombin and catalyzes the conversion of fibrinogen to fibrin, which promotes thrombus formation. Therefore, thrombin was selected as a therapeutic target because it is a key molecule that plays an essential role in the coagulation cascade. Accordingly, dabigatran, by targeting thrombin, significantly disrupts the coagulation cascade and prevents the formation of fibrin.

In terms of its mechanism of action, dabigatran competitively inhibits thrombin in a concentration-dependent manner.<sup>17</sup> Its binding to thrombin is highly selective and occurs rapidly, but is reversible. The general pharmacologic characteristics of dabigatran, a nonpeptide direct thrombin (factor IIa) inhibitor,<sup>18</sup> are summarized in Table 2. Briefly, after oral administration, dabigatran etexilate is absorbed via the gastrointestinal (GI) tract and rapidly hydrolyzed by esterase to its active form, dabigatran.<sup>19</sup> Dabigatran reaches a peak plasma concentration approximately 0.5 to 2 hours after administration. It has a terminal half-life of approximately 12 to 17 hours<sup>20</sup> and an absolute bioavailability of 6.5%. Approximately 80% of dabigatran is excreted by the kidney.<sup>18,19</sup> Dabigatran is not metabolized by nor does it affect the activity of the cytochrome P450 system.<sup>19</sup> As a result, it has few drug interactions and does not necessitate diets with low vitamin K content.<sup>20</sup> However, dabigatran etexilate is a substrate of P-glycoprotein, and its absorption is influenced by a number of P-glycoprotein inhibitors and inducers.<sup>21</sup>

**Table 2.** Profiles of novel oral anticoagulants\*

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Thrombin	Xa	Xa	Xa
Administration	Twice daily	Once daily	Twice daily	Once daily
Prodrug	Yes	No	No	No
Half-life (hrs)	12-14	9-13	8-15	6-11
t <sub>max</sub> (hrs)	0.5-2	2-4	1-4	1-1.5
Bioavailability	6.5% (humans)	67-86% (animals)	49% (humans)	60% (animals)
Protein binding	35%	92-95%	87%	40-59%
Renal excretion	80%	33%	25%	35-39%
Phase III trials (status)	RE-LY (published) <sup>22,23</sup>	ROCKET-AF (published) <sup>14</sup> J-ROCKET (completed; NCT00494871)	AVERROES (published) <sup>15</sup> ARISTOTLE (published) <sup>16</sup>	ENGAGE-AF (ongoing; NCT00781391)

\*Data from Ogawa et al.<sup>13</sup>

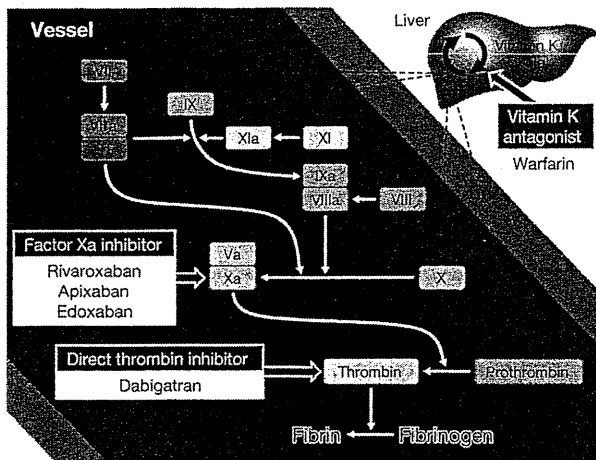


Figure 2. Site of action of oral anticoagulants.

Dabigatran exhibits dose-proportional and near-linear increases in activated partial thromboplastin time (aPTT), at least with the concentrations of dabigatran applied in clinical practice, prothrombin time (PT), thrombin time (TT), and ecarin clotting time (ECT).<sup>20</sup> In addition, the variability in pharmacokinetic and pharmacodynamic properties was generally low or moderate, indicating predictable pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics.

### Clinical Efficacy of Dabigatran in Patients with Atrial Fibrillation

#### Overall Efficacy

The clinical efficacy and safety of dabigatran were assessed in the Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) study, in which 18,113 patients with NVAF were treated with either 110 mg or 150 mg dabigatran twice daily, or with adjusted-dose warfarin for approximately 2 years. The primary endpoint of the study was stroke or systemic embolism.<sup>22</sup> The overall rate of stroke and systemic embolism was 1.71% in patients treated with warfarin versus 1.54% for 110 mg dabigatran (relative risk vs warfarin 0.90; 95% confidence interval [CI] 0.74-1.10;  $P < .001$  for noninferiority and  $P = .30$  for superiority) and 1.11% for 150 mg dabigatran (relative risk vs warfarin 0.65; 95% CI 0.52-0.8;  $P < .001$  for noninferiority and  $P < .001$  for superiority; Fig 3).<sup>22,23</sup> Collectively, these results showed that both doses of dabigatran were noninferior to warfarin, and that 150 mg dabigatran showed superiority to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAF. The rates of major bleeding, hemorrhagic stroke, and mortality tended to be lower in patients treated with 110 mg or 150 mg dabigatran than in patients treated with warfarin.<sup>22,23</sup> As shown in Fig 4, dabigatran also significantly reduced the risk of intracranial hemorrhage, with risk reductions of 59% with 150 mg dabigatran and 70% with 110 mg dabigatran.

#### Efficacy in Patients with Previous Stroke or TIA

Because the RE-LY study also included patients with previous stroke or TIA, the investigators compared the efficacy of dabigatran with that of warfarin in this subgroup.<sup>24</sup> The results of this subanalysis showed the same trend as those seen in the overall study population; the risk reductions for stroke or systemic embolism with 110 mg and 150 mg dabigatran relative to warfarin were 16% and 25%, respectively (Fig 3), although these differences were not statistically significant because of the small number of patients.<sup>24</sup> On the other hand, as shown in Fig 4, both doses of dabigatran significantly reduced the risk of intracranial hemorrhage in patients with previous stroke or TIA, by 80% and 59% for 110 mg and 150 mg dabigatran, respectively, compared with warfarin.<sup>24</sup>

### Positioning of Dabigatran

The Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, and Prior Stroke or TIA (CHADS<sub>2</sub>) score is a tool to estimate the risk of stroke in patients with AF and help determine whether anticoagulant therapy is needed.<sup>25</sup> To date, warfarin has been used in patients at higher risk (CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$ ). Among subgroups of patients in the RE-LY study stratified by CHADS<sub>2</sub> scores of 0 to 1, 2, and 3 to 6,<sup>26</sup> dabigatran was associated with lower rates of stroke, systemic embolism, and major bleeding in all stratified subgroups, indicating that dabigatran is applicable to all of these risk groups.

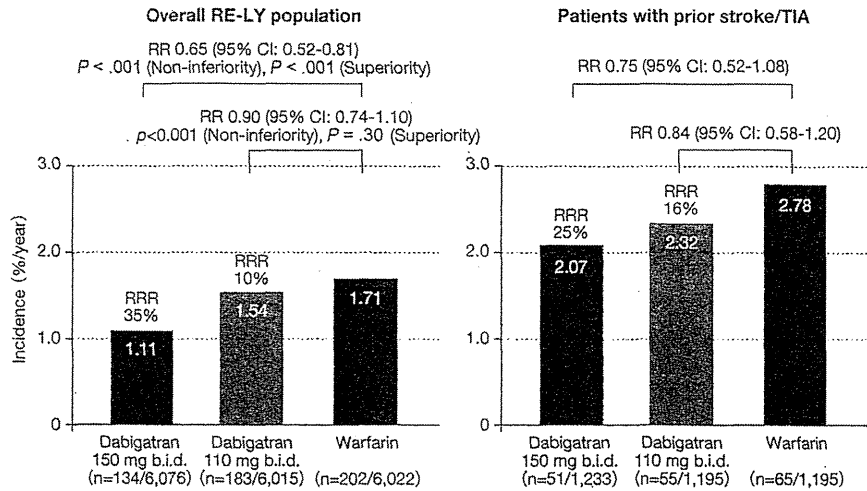
In summary, the results of the RE-LY study indicate that, overall, dabigatran is associated with a reduced risk of stroke or systemic embolism compared with warfarin. Therefore, as shown in Fig 5, dabigatran is strongly recommended for patients with CHADS<sub>2</sub> scores of 1.<sup>27</sup> For patients with CHADS<sub>2</sub> scores  $\geq 2$ , dabigatran and warfarin are equally appropriate, and dabigatran is preferred considering the results of the RE-LY study.

In terms of dosage of dabigatran for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with AF, 150 mg is recommended, while 110 mg could be considered in patients with higher dabigatran concentrations or patients who are at an increased risk for bleeding.<sup>27</sup>

### Precautions for Usage and Contraindications of Dabigatran

In the RE-LY study, the rate of major bleeding was lower than or similar to that in warfarin-treated patients, and the rate of intracranial bleeding was much lower in dabigatran-treated patients than in warfarin-treated patients.<sup>22,23</sup> However, considering that thrombin is a key molecule in the coagulation cascade, patients using dabigatran should be aware that increased bleeding is possible with this drug. Therefore, dabigatran should be used with care taken to reduce the risk of bleeding. The

**Figure 3.** Effects of dabigatran and warfarin on the incidence of stroke or systemic embolism in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy study in all patients and in patients with previous stroke or transient ischemic attack. Data from Connolly et al.<sup>23</sup> and Diener et al.<sup>24</sup>



precautions and contraindications to dabigatran are summarized in Table 3.

There was a significant treatment by age interaction, such that dabigatran 110 mg twice daily was associated with a lower risk of major bleeding in patients <75 years of age and a similar risk in those ≥75 years of age compared with warfarin, whereas dabigatran 150 mg twice daily was associated with a lower risk of major bleeding in those <75 years of age and a trend toward higher risk of major bleeding in those ≥75 years of age compared with warfarin.<sup>28</sup>

On the other hand, the incidence of GI bleeding, particularly lower GI bleeding, is higher among dabigatran-treated patients than warfarin-treated patients.<sup>28</sup> Eikelboom et al<sup>29</sup> proposed several mechanisms to describe the increase in major GI bleeding, particularly among patients >75 years of age. First, they suggested that because dabigatran has a low bioavailability after oral ingestion, the metabolism of dabigatran etexilate may lead to higher concentrations of the active drug during transit of the GI tract, leading to local effects. In addition, elderly individuals are more likely to have GI tract pathologies, increasing their risk for bleeding.<sup>29</sup> In con-

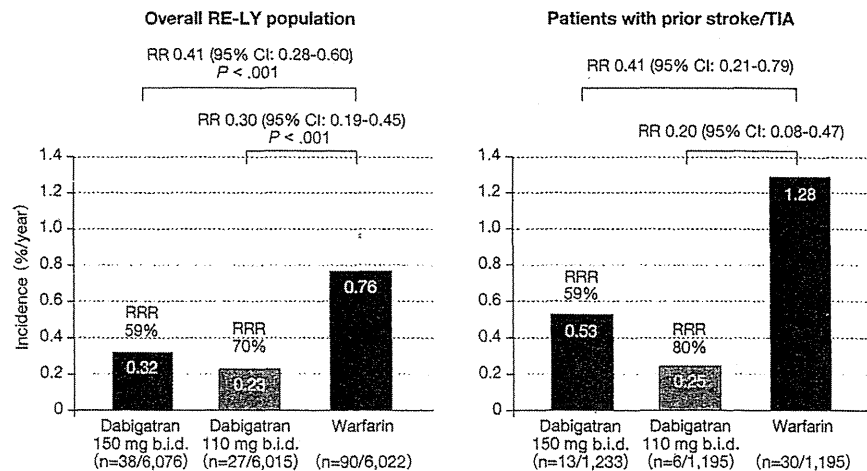
trast, warfarin is activated after hepatic metabolism; therefore, unabsorbed warfarin cannot be activated in the GI tract, reducing the risk for GI bleeding.

Considering the increasing use of antiplatelet drugs, such as aspirin and clopidogrel, the efficacy and safety of dabigatran in combination with these drugs is an important topic of research in terms of stroke prevention and risk of bleeding events. When used concomitantly with aspirin, dabigatran showed good efficacy in terms of stroke or systemic embolism, similar to that of dabigatran alone.<sup>22</sup> However, because the concomitant use of aspirin increases the risk of major bleeding in patients treated with dabigatran or warfarin, precautions for coadministration are necessary.

### Treatment of Bleeding Complications

Because bleeding complications are the main concern of all anticoagulant drugs, patients should be aware of the risks and physicians should know how to treat such complications. Table 4 summarizes the main interventions that should be considered in anticoagulant-treated patients who experience bleeding complications.

**Figure 4.** Incidence of intracranial hemorrhage in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy study in all patients and in patients with previous stroke or transient ischemic attack. Intracranial hemorrhage includes hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, and subdural hematoma. Data from Connolly et al.<sup>23</sup> and Diener et al.<sup>24</sup>



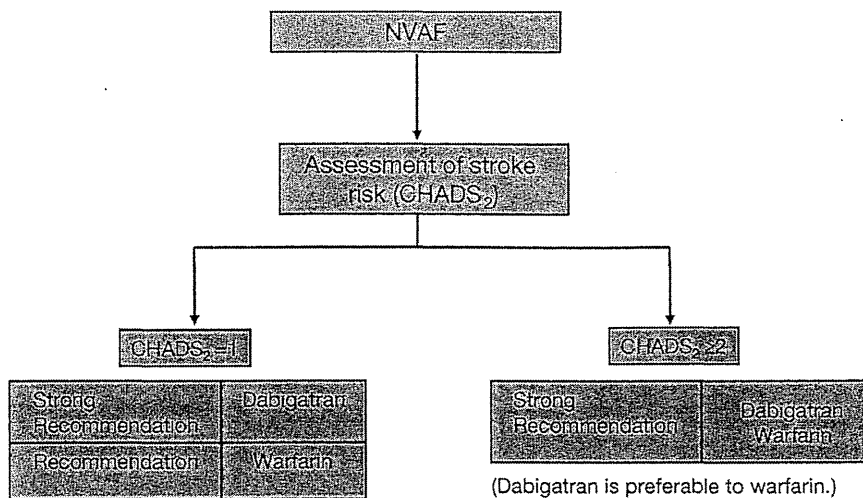


Figure 5. Recommendation of dabigatran for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

It is important to treat the bleed as promptly and efficiently as possible. Because dabigatran is renally excreted, appropriate intravenous infusion and induction of diuresis are beneficial. For major bleeds, it is important to halt its administration and consider performing gastric lavage or oral administration of activated charcoal if the bleed occurs within 2 hours of dabigatran administration. It is also important to support the circulatory system by supplementing endogenous procoagulant factors, such as fresh frozen plasma (FFP), factor IX complex (prothrombin complex concentrate [PCC]), which contains factors II, VII, IX, and X, or recombinant factor VII. In preclinical studies, it was found that PCC or recombinant factor VII inhibited the prolongation of bleeding time after the administration of dabigatran to rats.<sup>30,31</sup> On the other hand, in a clinical study of healthy volunteers, it was reported that PCC did not reverse the anticoagulant effects of dabigatran on aPTT, ECT, or TT,<sup>32</sup> but there has been no report in which

bleeding time was evaluated. It is therefore necessary to verify the effects of PCC, recombinant factor VII, and FFP on bleeding during treatment with the new anticoagulants with accumulating clinical experience. Hemodialysis to remove dabigatran or blood transfusion may also be necessary, depending on the severity. Finally, as discussed in greater detail below, the development of antibodies capable of neutralizing dabigatran may also offer an important option for patients with severe bleeding.

**Future Perspectives**

Considering that warfarin requires several days before the onset of its anticoagulant effects—whereas the effects of dabigatran are apparent much sooner—it is possible that the duration of hospitalization for patients with acute AF-related stroke could be shortened by using dabigatran instead of warfarin. There are currently no data from the

Table 3. Precautions and contraindications to dabigatran\*

**Precautions**

- Consider administering dabigatran at 110 mg twice daily and carefully administer this product as the blood dabigatran concentrations may increase in the following patients:
  - Patients with moderate renal impairment (with creatinine clearance 30-50 mL/min)
  - Patients under treatment with an oral P-glycoprotein inhibitor
- Dabigatran should be administered with care, with consideration of 110 mg twice daily dosing, in the following patients at high risk of hemorrhage:
  - Patients ≥70 years of age
  - Patients with a history of gastrointestinal hemorrhage

**Contraindications**

- Patients with a history of hypersensitivity to the active ingredients of this product
- Patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), including those undergoing dialysis
- Patients with hemorrhagic symptoms, hemorrhagic diathesis, or spontaneous or pharmacologic impairment of hemostasis
- Patients with organic lesions associated with risk of clinically significant hemorrhage, including hemorrhagic stroke, within the last 6 months
- Patients with an indwelling spinal or epidural catheter and during the first hour after removal
- Patients under concomitant treatment with itraconazole (oral)

\*Data from the Prazaxa (dabigatran etexilate mesylate) package insert.<sup>45</sup>

Table 4. Treatment of major bleeding complications\*

The following interventions must be performed:

- Stop oral medications†
- Mechanical compression and/or surgical interventions. Even after hemostasis, interventions to prevent the recurrence of hemorrhage are necessary
- Maintain circulating blood volume and blood pressure by blood transfusion, for example, and provide treatment to induce diuresis
- For intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage, adequate treatment to suppress blood pressure should be provided

The following interventions should be considered depending on the situation:

- Administration of fresh frozen plasma,‡ factor IX complex‡, §, ¶ (to improve hemostatic function by factor II contained), or recombinant factor VII‡, § (to improve overall hemostatic function)
- Gastric lavage‡ or oral administration of activated charcoal‡ (within 2 hours of oral administration)
- Hemodialysis‡
- Blood transfusion

\*Data from van Ryn et al.<sup>46</sup>

†Temporary or permanent withdrawal of dabigatran etexilate may increase the risk of thromboembolism. Therefore, in such cases, switching to another anticoagulant (eg, heparin) may be necessary.

‡Insufficient clinical data.

§Not covered by national health insurance.

¶Factor IX complex contains coagulation factors II, VII, IX, and X.

RE-LY study to confirm this hypothesis, so additional studies are needed to examine this possibility.

Another topic of research is the cost effectiveness of dabigatran relative to that of warfarin. As with many new drugs, dabigatran is more expensive than the established drug (warfarin). Therefore, physicians may be less willing to use this drug considering its cost. However, the cost of these drugs must be weighed against the cost of treating stroke and systemic embolism. Considering the risk reduction profile of dabigatran, it appears to show better cost effectiveness than warfarin in Japan<sup>33</sup> and in other countries.<sup>34-36</sup>

To date, there has been no antidote for dabigatran. However, another approach currently under evaluation is the use of antibodies capable of neutralizing dabigatran. In fact, van Ryn et al<sup>37</sup> recently reported that monoclonal antibodies completely inhibited the anticoagulant activity of dabigatran in human plasma and whole blood in vitro and in rats in vivo.<sup>37</sup> Experimental and clinical studies are now needed to confirm the efficacy and safety of this approach before antibody-based inhibition of dabigatran can be introduced and used in the management of patients with major bleeding complications.

Recombinant tissue plasminogen activator (t-PA) is an important tool used in acute stroke treatment to achieve adequate thrombolysis. In the United States, for example, its use after ischemic stroke has doubled in the last 5 years.<sup>38</sup> t-PA has also been approved in Japan, having shown good efficacy in clinical and postmarketing studies.<sup>39-42</sup> However, there is currently no clear guide for the use of t-PA in patients treated with dabigatran; such a guideline is urgently required to help improve the treatment of stroke.

The results of a subanalysis of Japanese patients in the RE-LY trial showed similar efficacy and safety of dabigatran to those seen in the overall study population.<sup>43</sup> However, the number of patients in that report was relatively small. In Japan, on the other hand, cases of hemorrhage-related death and serious hemorrhage have been reported in the Safety News Bulletin.<sup>44</sup> Given that some of the patients who died were contraindicated for dabigatran, it is important to comply with the package insert.<sup>45</sup> In addition, dabigatran should be used with caution in the elderly and patients with renal dysfunction. However, considering the estimated number of patients who use this product following its launch in Japan, it seems unlikely that the numbers of fatalities and cases with hemorrhage will exceed the risk highlighted in the RE-LY study. Additional clinical studies, including postmarketing surveillance studies in Japanese patients, are planned to provide further confirmation of the efficacy and safety of dabigatran.

## Summary

This review has summarized the research supporting the use of dabigatran for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAF. Both doses tested in the RE-LY study (110 mg and 150 mg twice daily) were effective and noninferior to warfarin, while 150 mg dabigatran was superior to warfarin. Notably, both doses of dabigatran were associated with a lower risk of intracranial bleeding compared with warfarin. Dabigatran is also effective for secondary prevention, with a lower risk of cerebral hemorrhage. Despite this, further accumulation of clinical data may be needed to confirm the efficacy and safety of dabigatran.

Additional research into its effect on hospital stay after acute ischemic stroke and potential for therapy with t-PA is necessary. The latter is particularly important because there is no clear guideline for the use of t-PA in patients treated with dabigatran. In the future, it will be important for physicians to discern which patients treated with dabigatran should also be treated with t-PA.

Finally, several factor Xa inhibitors will be approved in the near future with similar indications to those of dabigatran and warfarin. Considering this situation, it will be necessary to establish a consensus on how and when to use each of these drugs for the benefit of patients with AF.

## References

- Redon J, Olsen MH, Cooper RS, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: Implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:1424-1431.
- Imano H, Kitamura A, Sato S, et al. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 2009;40:1571-1577.
- Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: The Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:71-79.
- Kubo M, Hata J, Doi Y, et al. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008;118:2672-2678.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2349-2354.
- Ma E, Takahashi H, Mizuno A, et al. Stratified age-period-cohort analysis of stroke mortality in Japan, 1960 to 2000. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:91-102.
- Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, et al. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke* 2009;4:241-249.
- Fukuda J, Ohkushi Y, Kobayashi S. Japanese stroke database, 2009. Part 2: Evidence for diagnosis and treatment of stroke. Tokyo: Nakayama Shoten Co., Ltd, 2009.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics. 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009;137:102-107.
- Shinohara Y, Fujinaka T, Yanagihara T, et al. Japanese guidelines for the management of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(Suppl 1):S1-S209.
- Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.
- Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 2011;75:1539-1547.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Wienen W, Stassen JM, Priepe H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007;98:155-162.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-295.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
- Bendel SD, Bona R, Baker WI. Dabigatran: An oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. *Adv Ther* 2011;28:460-472.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
- Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Int Med* 2011;155:660-667.
- Ogawa S, Hori M. Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation. *Circ J* 2011;75:2719-2721.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
- Strate LL. Lower GI bleeding: Epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:643-664.
- van Ryn J, Ruehl D, Priepe H, et al. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor, dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008;93(Suppl 1):148.
- van Ryn J, Schurer J, Kink-Eiband M, et al. The successful reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat tail bleeding model do not correlate with ex vivo markers of anticoagulation.

- Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011;118:2316 [abstr].
32. Berenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.
  33. Hori M, Koretsune Y, Yasaka M. Evaluation of the medical economic potential of dabigatran etexilate toward stroke prevention for non-valvular atrial fibrillation (NVAf) [in Japanese]. *Pharma Medica* 2011;29:151-164.
  34. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.
  35. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-919.
  36. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-2570.
  37. van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A, et al. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in vitro and in vivo models. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(14 Suppl):E1130.
  38. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: A doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke* 2011;42:1952-1955.
  39. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. 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;41:461-465.
  40. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. 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;41:1984-1989.
  41. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: General outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40:3591-3595.
  42. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
  43. Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation—Sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011;75:800-805.
  44. Boehringer Ingelheim. Safety news bulletin. August 2011. Available at: [http://www.bij-kusuri.jp/information/attach/pdf/blue\\_letter\\_201108.pdf](http://www.bij-kusuri.jp/information/attach/pdf/blue_letter_201108.pdf).
  45. Prazaxa (dabigatran etexilate mesylate) [package insert]. Tokyo, Japan: Nippon Boehringer Ingelheim Co, Ltd, 2011 [in Japanese].
  46. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-1127.

rt-PA（アルテプラゼ）静注療法  
適正治療指針 第二版

2012年10月

日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会  
rt-PA（アルテプラゼ）静注療法指針改訂部会



## rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法 適正治療指針 第二版

2012 年 10 月

日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針改訂部会

部会長	峰松一夫	国立循環器病研究センター
指針作成委員	中川原譲二 森 悦朗 近藤 礼 棚橋紀夫 塩川芳昭 坂井信幸 木村和美 矢坂正弘 平野照之 豊田一則	国立循環器病研究センター 脳卒中統合イメージングセンター 東北大学 高次機能障害学 山形市立病院済生館 脳神経外科 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 杏林大学 脳神経外科 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科 川崎医科大学 脳卒中医学 九州医療センター 脳血管・神経内科 大分大学 総合内科学第三講座 (事務局) 国立循環器病研究センター 脳血管内科
指針査読委員	小川 彰 山口武典 佐々木真理 菅 貞郎 片山泰朗 宮本 享	岩手医科大学 国立循環器病研究センター 岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 東京歯科大学市川総合病院 脳神経外科 日本医科大学 内科 (神経・腎臓・膠原病リウマチ部門) 京都大学 脳神経外科

## 目 次

はじめに	-----	445
推 奨	-----	446
1. 治療薬	-----	448
2. 治療開始可能時間	-----	449
3. 治療の適応	-----	451
4. 治療を行う施設	-----	455
5. 発症より来院までの対応	-----	456
6. 病歴・診察・臨床検査	-----	456
7. 頭部・頸部の画像診断	-----	460
8. 適応の判定と説明・同意	-----	464
9. 投与開始後の管理	-----	467
10. 血管内治療	-----	469
参考文献	-----	471
第二版における推奨項目のおもな変更点	-----	479
本治療指針で用いられた英略語	-----	480

## はじめに

急性期虚血性脳血管障害の治療法としての遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) であるアルテプラザー (alteplase) の静脈内投与は、米国 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 主導で行われた臨床試験 (NINDS rt-PA Stroke Study) [1]の成績に基づいて、1996年に米国食品医薬局によって認可された。その後、カナダ、ドイツ、続いて欧州諸国、さらにアジア諸国でも本治療が認可されるに至った。

一方わが国では、独自の用量による臨床試験 (Japan Alteplase Clinical Trial: J-ACT) [2]が行われ、その結果を踏まえて2005年に虚血性脳血管障害への適応拡大が認可された。日本脳卒中学会では、本治療法が安全かつ広く実施されることを目指して、「rt-PA (アルテプラザー) 静注療法適正治療指針 (2005年10月)」[3]を発表し、これをテキストにした適正使用講習会を全国各地で実施した。その後7年を経て、国内使用経験が蓄積され、国内外で本治療法に関する新たなエビデンスが明らかにされ、また新規薬剤、新規治療機器の承認など医療環境も大きく変わった。特に、2012年8月には、治療可能時間の延長 (4.5時間以内) がわが国でも保険適応となった。こうした状況の変化に対応するため、今回「rt-PA (アルテプラザー) 静注療法適正治療指針第二版」の作成に踏み切った。作成に当たっては、臨床現場で求められる事項を重視し、より実践的な内容になるよう心懸けた。初回版は、本療法の経験に乏しい2005年当時の国内状況に鑑み、安全性を重視した指針となったが、本療法に係るエビデンスが集積され、かつ多くの国内施設が経験を積み重ねてきたことを踏まえ、今回の第二版では適応基準などを中心に大幅な見直しを行った。このため、製品に同封されている添付文書とは、一部の記載が異なっている。

アルテプラザー静注療法の実施に当たっては、①対象は発症後4.5時間以内の虚血性脳血管障害患者であること、②使用薬剤はアルテプラザーに限られること、③その用量0.6 mg/kgは欧米諸国と異なっていること、④方法は静脈内投与 (10%を急速に、残量を1時間かけて静注) であること、⑤本療法は諸刃の剣であり、使用基準を遵守しない場合、症候性頭蓋内出血の危険性が著しく増大することなどを十分に銘記し、本適正治療指針を熟読した上で実施していただきたい。

## 推 奨

## ● 治療薬

1. 静注用の血栓溶解薬には、アルテプラゼを用いる【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
2. アルテプラゼ静注療法によって、3 ヶ月後の転帰良好例は有意に増加する。一方で症候性頭蓋内出血は約 3~10 倍増え、5~20%にみられる【Ia】。
3. わが国においては、アルテプラゼ 0.6 mg/kg を静注する【IIa, A】。

## ● 治療開始可能時間

4. アルテプラゼ静注療法は、発症から 4.5 時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
5. 発症後 4.5 時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く（遅くとも 1 時間以内に）アルテプラゼ静注療法を始めることが望ましい【Ia, A】。
6. 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする【IV, A】。

## ● 治療の適応

7. アルテプラゼ静注療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。
8. 発症後 4.5 時間を超える場合【Ia】、非外傷性頭蓋内出血の既往がある場合、胸部大動脈解離が強く疑われる場合、CT や MRI での広汎な早期虚血性変化の存在など【以上, III】は、アルテプラゼ静注療法の適応外項目である。一項目でも適応外に該当すれば、本治療を行うことは推奨されない【D】。
9. 慎重投与項目とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な転帰も必ずしも期待できない条件を指す。このような項目を有する症例では、治療担当医が治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断し、患者ないし代諾者への十分な説明により同意を得た場合に限り、治療実施が可能である【IIa, C1】。
10. 適応基準から逸脱したアルテプラゼ投与は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【IIb】。

## ● 治療を行う施設

11. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能で、集中治療のために十分な人員（日本脳卒中学会専門医などを中心とする診療チーム）及び設備（ストロークケアユニットまたはそれに準ずる設備）を有し、脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されている施設で、アルテプラゼ静注療法を行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

## ● 発症より来院までの対応

12. アルテプラゼ静注療法を適切に行うために、市民啓発や救急隊員の病院前救護の改善に努め、患者の迅速な受診を促す【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード B】。
13. 病院内の医療従事者は患者情報の第一報を受けたときに、発症時刻などに関する出来るだけ正確な情報を入手し、来院後迅速に対応できるよう、院内の準備を進める【III, B】。

## ● 病歴・診察・臨床検査

14. 初診時に可能な範囲で脳卒中以外の疾患の鑑別に努める【エビデンスレベル IV, 推奨グレード A】。
15. NIHSS を用いた客観的な重症度評価を行う【IV, A】。
16. 臨床検査では、出血性素因や症候性頭蓋内出血の危険因子を評価する【IV, A】。

## ● 頭部・頸部の画像診断

17. 単純 CT あるいは MRI を用いて、頭蓋内出血を除外し、早期虚血性変化の程度を評価する【エビ

- デンスレベル Ia, 推奨グレード A].
18. 早期虚血性変化が広がるほど症候性頭蓋内出血の危険が増す可能性があるため、広汎な早期虚血性変化を認める患者にアルテプラゼ静注療法を行うことは推奨されない【Ia, C2】.
  19. 脳血管評価は必須ではない。しかしながら、アルテプラゼ静注療法の治療効果は血管閉塞部位ごとに異なるので、慎重投与例などでの適応決定において重要な情報となることがある【IIa, C1】.
  20. 必要最低限の画像診断に留め、時間を浪費しない【IV, A】.
- 適応の判定と説明・同意
21. 適応例に対しては、アルテプラゼ静注療法により予想される利益・不利益について、可能な限り患者ないし代諾者に説明し、その同意を得ることが望ましい【エビデンスレベル IV, 推奨グレード B】.
  22. 慎重投与例に対しては、患者ないし代諾者への十分な説明に基づく同意取得が必要である【IV, B】.
- 投与開始後の管理
23. アルテプラゼ 0.6 mg/kg の 10% を急速投与し、残りを 1 時間で静注する【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード A】.
  24. 治療開始後 24 時間以上は、SCU ないしそれに準じた病棟での管理が推奨される【Ia, B】.
  25. 治療開始後の 24 時間は、血圧の管理や抗血栓療法の制限が重要である。症状増悪時には迅速な診断を行い、必要があれば可及的速やかに脳神経外科的処置（開頭血腫除去術など）を実施する【III, B】.
- 血管内治療
26. アルテプラゼ静注療法の適応症例に対して、血管内治療を優先的に行うことは推奨されない【エビデンスレベル IIa, 推奨グレード C2】.
  27. ウロキナーゼを用いる発症後 6 時間以内の局所線溶療法は、中大脳動脈閉塞症の転帰を改善させ得る【Ia, B】.
  28. 発症後 8 時間以内の機械的再開通療法は、アルテプラゼ静注療法の非適応および無効例に限って承認されたが、その有効性・安全性は未だに検証中であることに留意する【IIa, C1】.
  29. その他の血管内治療の有効性・安全性は確認されておらず、臨床研究の範囲で行うべきものである【IIa, C1】.

※ 推奨文のエビデンスレベル、治療推奨のグレードの分類は、「脳卒中治療ガイドライン 2009」[4]で用いられたものを踏襲した（表 1）.

表 1. エビデンスレベルおよび推奨グレード（文献 4 より）

レベル Ia	無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）のメタアナリシス
レベル Ib	少なくとも一つ以上の RCT
レベル IIa	良くデザインされた非ランダム化比較研究
レベル IIb	良くデザインされた準実験的研究
レベル III	良くデザインされた非実験的記述研究（比較・相関・症例研究）
レベル IV	専門家の報告・意見・経験
グレード A	行うよう強く勧められる
グレード B	行うよう勧められる
グレード C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
グレード C2	科学的根拠がないので、 <u>勧められない</u>
グレード D	<u>行わないように</u> 勧められる

## 1. 治療薬

## (推奨)

1. 静注用の血栓溶解薬には、アルテプラゼを用いる【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】.
2. アルテプラゼ静注療法によって、3ヵ月後の転帰良好例は有意に増加する. 一方で症候性頭蓋内出血は約3~10倍増え、5~20%にみられる【Ia】.
3. わが国においては、アルテプラゼ 0.6 mg/kg を静注する【IIa, A】.

## 1. アルテプラゼを用いた海外の臨床試験によるエビデンス

NINDS rt-PA Stroke Study [1]は、3時間以内の虚血性脳血管障害を対象としたアルテプラゼ静注療法(0.9mg/kg)の臨床試験である. アルテプラゼ群で3ヵ月後に完全自立に至る(modified Rankin scale : mRS 0~1) 転帰良好例が有意に高率である(39%, 偽薬群26%)半面、36時間以内の症候性頭蓋内出血も有意に高率に起こった(6.4%対0.6%). 臨床病型による有効性に差はなかった. 発症後6時間以内の虚血性脳血管障害に対する1.1 mg/kgのアルテプラゼ静注療法の効果を検討したEuropean Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [5]では、対象全例で解析するとアルテプラゼ群と偽薬群とに3ヵ月後転帰の明らかな差はなく、頭蓋内出血や30日目の死亡率がアルテプラゼ群で高かった. ただしプロトコル違反例を除いて検討するとアルテプラゼの治療効果が示され、本治療に際して症例の厳密な選択を要することが示された. 投与量を0.9 mg/kgに下げ、登録基準をより厳しくした再試験 ECASS II[6]では、主要評価項目であるmRS 0~1においてアルテプラゼ群と偽薬群とに有意差が認められず、事後解析ではmRS 0~2の割合がアルテプラゼ群で有意に多かった. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) [7]では、NINDSのプロトコルに従い発症後3~5時間(一部6時間以内)でのアルテプラゼ静注療法の効果を検討したが、転帰改善効果は証明されなかった(表2).

以上の試験成績に基づき、とくにNINDS rt-PA Stroke Studyの試験方法に準拠して、海外ではアルテプラゼ0.9 mg/kgの静注療法が強く推奨されている[12-15]. ただし臨床試験でのアルテプラゼ群の症候性頭蓋内出血の頻度は5~20%で、偽薬群の約3~10倍であったことを銘記すべきである. 各国の市販後調査においても、試験成績と類似した有効性と安全性が確認された[16-18].

表2. 適正治療指針で引用されたアルテプラゼ静注療法の主な臨床試験

	試験デザイン	症例数	投与開始 時間 (h)	用量 (mg/kg)	3ヵ月後の mRS 0-1		実薬群の症候性頭 蓋内出血頻度(%)*
					実薬群	偽薬群	
NINDS (1995) <sup>1</sup>	第Ⅲ相, 偽薬対照	624	≤3	0.9	39%	26%	6.4
ECASS (1995) <sup>5</sup>	第Ⅲ相, 偽薬対照	620	≤6	1.1	35.7%	29.3%	19.8
ECASS-II (1998) <sup>6</sup>	第Ⅲ相, 偽薬対照	800	≤6	0.9	40.3%	36.6%	8.8
ATLANTIS (1999) <sup>7</sup>	第Ⅲ相, 偽薬対照	579	3~5 <sup>†</sup>	0.9	41.7%	40.5%	7.2
J-ACT (2006) <sup>2</sup>	第Ⅲ相, 実薬のみ	103	≤3	0.6	36.9%	-	5.8
DEFUSE (2006) <sup>8</sup>	第Ⅱ相, 実薬のみ	74	3~6	0.9	42% <sup>‡</sup>	-	9.5
ECASS-III (2008) <sup>9</sup>	第Ⅲ相, 偽薬対照	821	3~4.5	0.9	52.4%	45.2%	2.4
EPITHET (2008) <sup>10</sup>	第Ⅱ相, 偽薬対照	100	3~6	0.9	35%	24%	7.7
IST-3 (2012) <sup>11</sup>	第Ⅲ相, 非 rt-PA 対照	3035	≤6	0.9	24% <sup>¶</sup>	21% <sup>¶</sup>	7

\*「症候性」の定義: NINDS, IST-3では全ての増悪(NIHSS ≥1), ECASSでは無症候性を含めた実質性血腫(PH1,2), ATLANTISでは主治医判断, DEFUSEではNIHSS ≥2, 他は原則としてNIHSS ≥4

<sup>†</sup>一部 ≤6 時間, <sup>‡</sup>3ヵ月後のNIHSS 8以上改善例も含む, <sup>¶</sup>mRSの替わりにOxford Handicap Scoreで評価

## 2. アルテプラゼを用いた国内の臨床試験によるエビデンス

J-ACT[2]では、発症より3時間以内に治療可能な103症例を対象とし、アルテプラゼ0.6 mg/kgを静脈内投与した。症例選択・除外基準はNINDS rt-PA Stroke Study [1]とほぼ同様であった。なお、アルテプラゼ0.6 mg/kgは後述するデュテプラゼの20 MUを体重60 kg患者に用いる場合の量に近い。3ヵ月後のmRS 0~1は37%、36時間以内の症候性頭蓋内出血は5.8%であり、この成績はNINDS rt-PA Stroke Studyの実薬群や他の既出文献のメタ解析での成績とほぼ同程度であった。J-ACTに基づいて、国内では2005年にアルテプラゼ0.6 mg/kgでの使用が承認された。この用量を発症後3時間以内に投与した場合の有効性と安全性は、国内承認後に市販後臨床試験(Japan Alteplase Clinical Trial II: J-ACT II) [19]、市販後全国調査(Japan post-Marketing Alteplase Registration Study: J-MARS) [20]や、より小規模な多施設共同観察研究であるStroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry[21]によって再確認された。J-ACT IIでは治療開始前にMR血管造影(MR angiography: MRA)で中大脳動脈閉塞が確認された58例において、本治療により発症後6時間後に52%、24時間後に69%の再開通所見を認めた。J-MARSでは国内承認後2年間に本治療を受けた推定8313例の9割に当たる7492例を登録し、3ヵ月後のmRS0~1は33.1%、36時間以内の症候性頭蓋内出血は3.5%であった。SAMURAI rt-PA Registry(600例)の成績は、J-MARSとほぼ同等であった。

アルテプラゼの至適用量に関するデータは国内外ともに未だ乏しく、このような用量の差が人種差に基づくものか否かも含めて今後の更なる検討が必要である。

## 3. アルテプラゼ以外の血栓溶解薬を用いた臨床試験によるエビデンス

アルテプラゼ静注療法の承認以前にも、ウロキナーゼやストレプトキナーゼの静脈内投与による臨床試験が行われたが、有効性を示すに至らなかった[22]。わが国では、発症後6時間以内の脳塞栓症例を対象に、二重鎖のrt-PAであるデュテプラゼを用いた偽薬対照群間比較試験が行われ、デュテプラゼ静注療法は中大脳動脈閉塞の再開通率を高め、1ヵ月後の神経学的転帰を改善することが示唆された[23,24]。20MUと30MUとの用量比較試験では、改善度に差はなかったが塊状出血は30MU群で多い傾向があった[25]。しかしながら、その後デュテプラゼの開発が中止され、臨床応用に至らなかった。

アルテプラゼ静注療法の承認以降に、デスマテプラゼやテネクテプラゼなどを用いた静注療法の臨床試験が、国内外で行われた[26, 27]。わが国では、アルテプラゼ以外のrt-PA製剤の脳梗塞への適応は承認されていない。

## 2. 治療開始可能時間

### (推奨)

4. アルテプラゼ静注療法は、発症から4.5時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う【エビデンスレベルIa, 推奨グレードA】。
5. 発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く(遅くとも1時間以内に)アルテプラゼ静注療法を始めることが望ましい【Ia, A】。
6. 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終未発症時刻をもって発症時刻とする【IV, A】。

## 1. 治療開始可能時間に関するエビデンス

海外でアルテプラゼ静注療法が承認された当初は、NINDS rt-PA Stroke Study [1]の登録患者基準に準拠して虚血性脳血管障害発症後3時間以内の治療開始が強く推奨された。一方で、NINDS rt-PA Stroke Study, ECASS[5], ECASS II[6], ATLANTIS[7]のメタ解析の結果からは、発症後4.5時間以

内の治療開始によって有意に良好な治療効果が得られることが示された[28]. Cochrane review からも、発症後 6 時間までの治療開始によって 3~6 ヶ月後の要介助ないし死亡 (mRS 3~6) の割合が有意に減ったと報告された [29]. 欧州での観察研究 Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry (SITS-ISTR) [30]では、発症後 3~4.5 時間に治療開始された 664 例を、3 時間以内に治療開始された 11865 例と比べ、症候性頭蓋内出血の頻度や 3 ヶ月後の mRS で示された患者自立度や死亡率に、有意な差を認めなかった. 同じく発症後 3~4.5 時間の治療開始可能例を登録した欧州での介入試験 ECASS III [9]で、3 ヶ月後の mRS 0~1 の割合がアルテプララーゼ群で有意に多く (52.4%対偽薬群 45.2%), アルテプララーゼ群で症候性頭蓋内出血の発症率が有意に高いもののその値は 2.4%と低く、両群間の死亡率にも差を認めなかった. 前述した 4 試験に ECASS III と Echoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial (EPITHET) [10]を加えた統合解析においても、発症後 3~4.5 時間のアルテプララーゼ群は偽薬群に比べて、3 ヶ月後の mRS 0~1 の割合や複合評価での転帰良好患者が有意に多かった[31]. 発症後 6 時間以内に治療可能な 3035 例を登録した Third International Stroke Trial (IST-3) [11]では、アルテプララーゼ群で 7 日以内の症候性頭蓋内出血発症率 (7%対偽薬群 1%) や死亡率 (11%対 7%) が有意に多いものの、6 ヶ月後の死亡率 (ともに 27%) や自立患者の割合 (Oxford Handicap Score [OHS] 0~2 : 37%対 35%) に有意差を認めず、OHS 0~1 の転帰良好者が有意に多かった (24%対 21%; OR 1.26, 95% CI 1.04-1.53). IST-3 を加えた統合解析において、発症後 6 時間以内のアルテプララーゼ群は偽薬群に比べて、3 ヶ月後の mRS 0~2 の割合が有意に多かった (46.3%対 42.1%) [32].

ECASS III などの結果に基づき、欧州では 2009 年にガイドラインを改訂して発症後 4.5 時間以内の患者に対するアルテプララーゼ静注療法が推奨され[33], 2011 年 11 月に欧州 15 ヶ国の相互認証方式で発症後 3~4.5 時間の患者への投与が承認された. 米国・カナダも 2009 年に[14,34], また豪州も 2010 年にガイドラインでの治療開始可能時間を 3 時間から 4.5 時間に延ばし[15], 豪州では 2010 年 8 月に発症後 3~4.5 時間の患者にアルテプララーゼの投与が承認された.

わが国では、2009 年に厚生労働省からの意見公募に対して日本脳卒中学会からアルテプララーゼ静注療法の発症後 3 時間以内から 4.5 時間以内の投与への変更意見が提出された. 2012 年 8 月の薬事・食品衛生審議会での評価により、4.5 時間以内の本薬投与に対して保険適用が可能となった. 日本脳卒中学会は直ちに、「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 (アルテプララーゼ) 静注療法の適正な施行に関する緊急声明」を発表し、新たな時間枠に則った診療指針を発表した[35]. 発症後 4.5 時間を超える患者にこの治療を行うことは、推奨されない.

## 2. 早期治療開始の推奨

発症後 4.5 時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる. 前述したメタ解析でも、発症からの時間経過とともに治療効果が低下し症候性頭蓋内出血の危険性が高まる [28,31]. 米国心臓協会の「心肺蘇生と救急心血管病治療のための国際ガイドライン」では、患者到着後 10 分以内に一般的初期評価を終え、45 分以内に画像検査の読影を完了させ、1 時間以内に治療の適応を判定してアルテプララーゼ静注療法を開始するよう勧めている [36]. 来院後 20~30 分程度で治療開始できるとの報告も、近年散見される[37].

## 3. 発症時刻の定義

治療開始可能時間を計算する上で基準となる発症時刻とは、「患者自身、あるいは症状出現時に目撃した人が報告した時刻」、あるいはこうした情報が得られない場合では「患者が無症状であることが最後に確認された時刻 (最終未発症時刻)」であり、発見された時刻ではない. 起床時に症状を有していた場合は、就寝前あるいはその途中で無症状であることが確認された時刻となる. 「倒れていたところを発見された」場合、家族などの第三者により無症状であったことが確認されていた最後の時刻が発症時刻となる. 階段状増悪の場合、最初に症状が発現した時点が発症時刻である. 一過性脳虚血発作が前駆した場合は、症状がいったん完全に消失し、2 度目に症状が発現した時刻を発症時刻と定義する.

### 3. 治療の適応

#### (推奨)

7. アルテプラゼ静注療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者である【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】.
8. 発症後 4.5 時間を超える場合【Ia】、非外傷性頭蓋内出血の既往がある場合、胸部大動脈解離が強く疑われる場合、CT や MRI での広汎な早期虚血性変化の存在など【以上, III】は、本治療の適応外項目である。一項目でも適応外に該当すれば、本治療を行うことは推奨されない【D】.
9. 慎重投与項目とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な転帰も必ずしも期待できない条件を指す。このような項目を有する症例では、治療担当医が治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断し、患者ないし代諾者への十分な説明により同意を得た場合に限り、治療実施が可能である【IIa, C1】.
10. 適応基準から逸脱したアルテプラゼ投与は、症候性頭蓋内出血や死亡の危険を高める【IIb】.

#### 1. 適応基準遵守の必要性

アルテプラゼ静注療法の対象は、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者（アテローム血栓性梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、その他の原因確定・未確定の脳梗塞、本治療の後に症候が消失した一過性脳虚血発作を含む）である。これは、本治療に関する多くの国内外の臨床試験が、全ての臨床カテゴリーの虚血性脳血管障害患者を対象に実施され、一定の成果を得たことに基づく。

本治療の適応外（禁忌）、および慎重投与となる項目を、表 3 に記す。このうち一項目でも適応外に該当すれば、この治療を行うことは推奨されない。また慎重投与とは、投与を考慮してもよいが、副作用その他が出現し易く、かつ良好な転帰も必ずしも期待できない場合を意味する。このような症例では、治療担当医が自らの経験などに基づいて治療を行う利益が不利益よりも勝っていると判断した場合に限り、患者ないし代諾者に対してこの治療の意味と危険性を説明し同意を得た上で、治療実施が可能となる。

適応基準、治療ガイドラインからの逸脱は重要な問題である。米国における治療承認当初の逸脱の頻度は 33～50%と高く、治療開始前の異常高血圧、治療開始可能時間を過ぎてからの投与、24 時間以内の抗血栓療法開始が多くみられた[16,38]。また、使用基準の違反率と死亡率との間に有意な正の相関関係が認められた[39]。

初回版は、本療法の経験に乏しい 2005 年当時の国内状況に鑑み、安全性を重視した指針となったが[3]、本療法に係るエビデンスが集積され、かつ多くの国内施設が経験を積み重ねてきたことを踏まえ、今回の第二版では適応基準などを中心に大幅な見直しを行った。適応の判断に迷う場合には、チェックリストのみでなく下記の本文記載にも良く目を通して、治療の適否を判断していただきたい。

#### 2. 適応外項目

発症後 4.5 時間を超える患者へアルテプラゼ静注療法を行うことは推奨されない。他にも既往歴、臨床所見、血液所見、画像所見の多くの項目が、適応外の指標となる。このうち血圧高値は迅速な治療介入によって解決できる唯一の項目であるが、静注降圧薬の単回使用によっても 185/110 mmHg 未満の血圧値を維持出来ない場合には、この治療を行うことは推奨されない。投与直前の血圧高値、高血糖は頭蓋内出血の危険因子であり、適応外の基準値に達していない場合でも適応を慎重に判断する必要がある[40-42]。初回版から改変した項目と改変理由を、以下に解説する。

##### (1) 急性期～亜急性期の脳梗塞：

比較的最近の脳梗塞は出血性変化を起こし易く、過去の臨床試験での除外基準に倣って初回版では「3 ヶ月以内の脳梗塞」を適応外と定めた[1,2]。しかしながらどの時期までの脳梗塞が血栓溶解療法によって二次的に出血し易いかについての明確なエビデンスはない。1980 年代に CT を用いて行われた Okada



表 3. アルテプラゼ静注療法のチェックリスト

	適応外 (禁忌)	あり	なし
発症～治療開始時刻 4.5 時間超		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
※発症時刻 (最終未発症確認時刻) [ : ] ※治療開始 (予定) 時刻 [ : ]			
<b>既往歴</b>			
非外傷性頭蓋内出血		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 ヶ月以内の脳梗塞 (一過性脳虚血発作を含まない)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ヶ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 日以内の消化管あるいは尿路出血		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
治療薬の過敏症		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>臨床所見</b>			
くも膜下出血(疑)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急性大動脈解離の合併		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
出血の合併 (頭蓋内, 消化管, 尿路, 後腹膜, 咯血)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
収縮期血圧 (降圧療法後も 185mmHg 以上)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
拡張期血圧 (降圧療法後も 110mmHg 以上)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な肝障害		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
急性膵炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>血液所見</b>			
血糖異常 (<50mg/dl, または>400mg/dl)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血小板 100,000/mm <sup>3</sup> 以下		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>血液所見: 抗凝固療法中ないし凝固異常症において</b>			
PT-INR >1.7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
aPTT の延長 (前値の 1.5 倍[目安として約 40 秒)を超える)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CT/MR 所見</b>			
広汎な早期虚血性変化		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
圧排所見 (正中構造偏位)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>慎重投与 (適応の可否を慎重に検討する)</b>			
年齢 <u>81 歳以上</u>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>既往歴</b>			
10 日以内の生検・外傷		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 日以内の分娩・流早産		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 ヶ月以上経過した脳梗塞 (とくに糖尿病合併例)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 ヶ月以内の心筋梗塞		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
蛋白製剤アレルギー		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>神経症候</b>			
<u>NIHSS 値 26 以上</u>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
軽症		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
症候の急速な軽症化		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
痙攣 (既往歴などからてんかんの可能性が高ければ適応外)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>臨床所見</b>			
脳動脈瘤・頭蓋内腫瘍・脳動静脈奇形・もやもや病		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
胸部大動脈瘤		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
消化管潰瘍・憩室炎, 大腸炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
活動性結核		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
糖尿病性出血性網膜症・出血性眼症		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
血栓溶解薬, 抗血栓薬投与中 (とくに経口抗凝固薬投与中)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
※ 抗 Xa 薬やダビガトランの服薬患者への本治療の有効性と安全性は確立しておらず, 治療の適否を慎重に判断せねばならない。			
月経期間中		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
重篤な腎障害		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
コントロール不良の糖尿病		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
感染性心内膜炎		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## &lt;注意事項&gt;

1. 一項目でも「適応外」に該当すれば実施しない。
2. 一項目でも「慎重投与」に該当すれば, 適応の可否を慎重に検討し, 治療を実施する場合は患者本人・家族に正確に説明し同意を得る必要がある。
3. 「慎重投与」のうち, 下線をつけた 4 項目に該当する患者に対して発症 3 時間以降に投与する場合は, 個々の症例ごとに適応の可否を慎重に検討する必要がある。

ら[43]の研究では、急性期脳塞栓症の41%に出血性変化を認め、そのうち68%は発症後10日以内の変化であり、1ヵ月以降に出血性変化を呈した例はなかった。MRIの拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)で陽性所見を呈する最近の脳梗塞が併発する症例と併発しない症例とで、アルテプラゼ投与後の脳実質内出血(parenchymal hematoma [PH] 1,2)発症率に差がなかった(10%対11%)との報告もある[44]。脳梗塞発症後の数週間ほとくに再発が多く、この時期の再発患者が適切に本治療の恩恵に浴すべき点も考慮して、今回の第二版では最終発症から1ヵ月以内の脳梗塞を適応外、1ヵ月以上経過した脳梗塞を慎重投与と定めた。ただし、直近の脳梗塞の出血性変化がCT上で高吸収域所見として残っている場合は、1ヵ月を過ぎていても適応外である。また直近の脳梗塞が非常に大きく、万が一の出血性変化が致命的転帰に到りかねない場合は、1ヵ月を過ぎていてもより慎重に投与を考慮すべきである。

#### (2) 急性大動脈解離の合併：

わが国でアルテプラゼ静注療法が承認されて約1年半が経過した段階で、胸部大動脈解離の合併に気付かずこの治療を受けた脳梗塞患者10例が、投与後に容態が急変し死亡に至ったことが報告された[45]。病歴(直前の胸痛、背部痛)や身体所見(血圧低下、末梢動脈拍動の減弱もしくは左右差、大動脈弁逆流性雑音)、検査所見(胸部X線写真での上縦隔拡大)等から大動脈解離を強く疑う場合は、本治療を始める前に胸部CT検査や頸部血管エコー検査によって解離の存在を除外する必要がある。画像診断の結果から大動脈解離が考えられれば、この治療を行うべきでない。ただし大動脈解離には、典型的な病歴や所見を呈さず、厳しい時間制約の中での診断が困難な場合も多い。また国内の使用成績調査で胸部大動脈瘤の破裂による死亡例が報告されており、胸部大動脈瘤の存在が判明している場合を慎重投与と定めた。

#### (3) 抗凝固薬療法中ないし凝固異常症における血液所見：

初回版ではワルファリン、ヘパリン投与者に限った血液所見の基準が記載されていたが、近年新規経口抗凝固薬の国内承認が続いたため、第二版では広く抗凝固療法中の患者に関する基準として書き改めた。このうち活性化凝固第X因子阻害薬(抗Xa薬:リバーロキサバン、エドキサバンなど)や直接トロンビン阻害薬(ダビガトラン)は現状では強度を測定する適切なマーカーを欠く。プロトロンビン時間(prothrombin time: PT)が抗Xa薬の強度を、また活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: aPTT)がダビガトランの強度をある程度反映するものの、いずれも新規抗凝固薬におけるアルテプラゼ静注療法後の易出血性を予測する指標として必ずしも適切とはいえない。少なくとも従来薬の強度の指標であるPT国際標準比(international normalized ratio: INR)が1.7を超える場合やaPTTが前値の1.5倍(試薬によって絶対値は異なるが、目安として約40秒)を超えている場合を、現状では適応外とみなす。

#### (4) CT/MRI上の広汎な早期虚血性変化：

初回版ではCTでの変化のみが記載されていたが、第二版ではその後のMRIを用いた早期虚血性変化に関する知見の集積に合わせて、MRIで広汎な変化を認めた場合も適応外と定めた。発症後3~4.5時間では、3時間以内に比べて脳の虚血障害が進行し、早期虚血性変化が広がる可能性が高いので、この時間帯の患者にはとくに適応判断に注意すべきである。詳しくは、第7章「頭部・頸部の画像診断」に記載する。

### 3. 慎重投与項目

初回版から変更した項目と変更理由を、以下に解説する。

#### (1) 年齢：

年齢はアルテプラゼ静注療法の独立した転帰規定因子であり、国内の報告でも加齢とともに治療後の転帰良好者が減り、死亡者が増えている[21,46]。初回版では、NINDS rt-PA Stroke Studyの事後解析で75歳未満での治療反応性が良好であった点などを根拠に[47]、75歳以上を慎重投与項目と定めてこの治療の安全な普及に努めた。しかしながら海外では概して81歳以上を適応の目安としており[13,34]、近年の国内外の研究も81歳を閾値として多用している。SITS-ISTRとVirtual International Stroke Trials Archive (VISTA)を統合した解析では、81歳以上の患者にアルテプラゼ静注療法による有意な転帰改善効果を認め[48]、81歳以上が登録患者の過半数を占めるIST-3[11]およびIST-3を加え

た最近の統合解析においても[32], この年代の患者への一定の治療効果が示された。2010年に開かれたカロリンスカ脳卒中会議では, 81歳以上の患者への投与が合理的であると提言された[49]。一方で, この治療を受けた81歳以上と80歳未満の患者を比べた場合に前者の転帰がより不良であるが, 症候性頭蓋内出血には有意な差がないことが, 海外の統合解析やSAMURAI rt-PA Registryの事後解析で示された[50,51]。75~80歳の患者への治療の問題点を指摘する研究は近年認められず, 第二版では「81歳以上」を慎重投与項目に変更した。

(2) 3ヵ月以内の心筋梗塞:

米国心臓協会のガイドライン[12]で適応外項目として記載され, その根拠として稀ながら心破裂の危険があると説明されている。De Silvaら[52]は, 文献検索でこの項目に該当する5例に本治療後の心破裂が報告されていることを明らかにし, ごく少数例に過ぎないことから, 適応外項目として取り扱うことを疑問視している。とくに心筋梗塞発症後7週を超えてからの心破裂は起こりにくいと解説している。国内からは, 心筋梗塞罹患約6日後の心破裂例が, 剖検報告されている[53]。今回の第二版では, 3ヵ月以内の心筋梗塞を慎重投与項目と定めた。

(3) 神経症候:

投与前のNational Institutes of Health stroke scale (NIHSS)値も年齢と同様に, アルテプラゼ静注療法の独立した転帰規定因子である [21, 46]。また年齢と同様に転帰を規定する明確な閾値は存在しない。海外では概して NIHSS 値 25 以下を適応の目安としており [13,34], 近年の国内外の研究でも NIHSS 値 25 を閾値として多用している [11,51,54]。第二版では「NIHSS 値 26 以上 (25 超)」を慎重投与項目と定めた。なお昏睡 (Japan Coma Scale III-100 以上) の有無と治療成績に関する明確な関係は証明されておらず [55], NIHSS 値での基準と重複した尺度になるため, 第二版ではこの記載を外した。

一方で, 失調, 感覚障害, 構音障害, ごく軽度の麻痺など単一の症候のみを呈する軽症例 (例えば NIHSS 値で 4 以下の場合) や, 症候が急速に改善して軽症化する症例 (例えば NIHSS 値 4 以下まで改善した場合) に対して, 治療効果を偽棄ないし未投与群と比べた研究は, いずれも少数例での検討に留まるが, 投与群での有意な転帰改善効果は示されていない [28,54,56]。その一方で軽症例や急速改善例にこの治療を行わなかった場合に, 退院時に自立に到らなかった割合は 3~32%と報告されている [57-60]。軽症例や急速改善例への適応は, 個々の症例の状況に応じて考えるべきだが, 効果が危険性を上回る可能性は少なく, 多くの場合治療適応にはならないであろう。

痙攣は, 転換性障害, 片頭痛とともに, 脳梗塞と誤診されアルテプラゼ静注療法を受け易い疾患に挙げられるが, これらのいわゆる stroke mimics 56 例への投与が症候性頭蓋内出血を起こさず, 転帰にも悪影響を与えなかったと報告されている [61]。不要な治療を避け患者を危険に晒さないためには, 既往歴や診察所見からてんかんの可能性が高い例には, アルテプラゼ静注療法を行うべきでない。ただし脳梗塞の急性期症状として痙攣を起こす例もあるので, 個々の症例の状況に応じて適応を考える。

(4) 脳動脈瘤・頭蓋内腫瘍・脳動静脈奇形・もやもや病:

アルテプラゼ静注療法が未破裂脳動脈瘤の破裂の危険を高めることは証明されておらず, 1995~2006年の文献検索でもこの静注療法に伴う脳動脈瘤破裂は報告されていない [62]。Edwardsら [63] は投与前の画像検査で未破裂脳動脈瘤を認めた 22 例で, 投与後に症候性頭蓋内出血が起こらなかったと報告している。脳ドックなどの受診機会や投与前の MRA 施行機会が増え, 比較的小さな未破裂脳動脈瘤がかなりの頻度で同定できる現状を考えて, 脳動脈瘤を初回版の適応外項目から, 第二版では慎重投与項目に変更した。国内 5720 例 6697 瘤の観察研究 Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan (UCAS Japan) [64] は, 最大径 7mm 超などが破裂の予測因子であることを解明した。この情報を参考に, 個々の症例の状況に応じて適応を考えるべきであろう。

頭蓋内腫瘍, 脳動静脈奇形, もやもや病も, アルテプラゼ投与に伴って頭蓋内出血を惹起する可能性がある。これに対して症例報告での安全な使用成績も散見されるが [65,66], 多数例での検証を欠く。2005年の国内承認後に全国で開かれたアルテプラゼ適正使用講習会においても, 事前に診断評価が十分になされ, 出血のリスクが低いことがわかっている腫瘍は適応外事項には該当しないと判断されてきた [67]。いずれの疾患も種類や病期, 病巣の大きさなどで易出血性の程度が異なるため, 全てを適応外とは考えないが, 安全性を重視して慎重に治療適応を判断していただきたい。

(5) 抗血栓薬投与中:

とくに抗 Xa 薬やダビガトランは臨床応用が始まってからまだ日が浅く、服薬患者へのアルテプラゼ静注療法の有効性と安全性は確立していないので、治療の適否を慎重に判断せねばならない。上述したように、PT-INR や aPTT が一定の範囲を超えないことを確認する必要がある。しかしながら、これらの新規抗凝固薬の最大血中濃度到達時間は 1~4 時間で[68]、服薬直後は PT-INR や aPTT が正常範囲を示すことが多いので、治療適応を判断する際には服薬の有無や最終服薬時刻を確認する必要がある。また半減期が 12 時間前後であることを考えれば、定期的に内服している患者での最終服薬後半日程度までは、アルテプラゼ静注療法の有効性が危険性を上回るかをとくに慎重に判断すべきである。新規抗凝固薬における適応基準については、今後の研究の進展とともに早期に改変される可能性が高い。

(6) 発症後 3~4.5 時間に投与開始する場合の注意点 :

この時間帯に投与開始した場合、3 時間以内の投与開始例よりも良好な転帰が得られ難く、症候性頭蓋内出血の危険性が高まる [28,31]。したがって「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」に記されたように、慎重投与のうちとくに「81 歳以上」、「脳梗塞既往に糖尿病を合併」、「NIHSS 値 26 以上」、「経口抗凝固薬投与中」に該当する場合は、適応の可否をより慎重に検討する必要がある[35]。これは、この時間帯の治療開始の有効性を証明した欧州 ECASS III [9]での適応基準や欧州 (ドイツ) のアルテプラゼ添付文書の記載に準じたものである。このうち脳梗塞既往と糖尿病の合併については、2010 年のカロリンスカ脳卒中会議で欧州基準の緩和が提言され[49]、SAMURAI rt-PARegistry の事後解析でも発症後 3 時間以内の患者における治療成績への悪影響は示されなかった[51]。しかしながら国内では発症後 3 時間以降の患者への治療経験がなく、治療実績が集積されるまでは慎重に適応を判断すべきである。

#### 4. 治療を行う施設

(推奨)

11. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能で、集中治療のために十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などを中心とする診療チーム) 及び設備 (ストロークケアユニットまたはそれに準ずる設備) を有し、脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されている施設で、アルテプラゼ静注療法を行う【エビデンスレベル Ia, 推奨グレード A】。

アルテプラゼ静注療法は、発症から 4.5 時間以内に治療を開始しなければならない。したがって受け入れ施設も 24 時間体制で患者の緊急受診に備えなければならない。そのため、脳卒中専門医療従事者が配置され、ストロークケアユニット (stroke care unit: SCU) などの専用の病棟を有し、かつ脳卒中の診断に必要な検査や画像診断機器が 24 時間稼働していることが望ましい。日本脳卒中学会では、アルテプラゼ静注療法の実施施設要件として、表 4 に記した 4 項目をすべて満たすことを提唱している。

表 4. 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会が提案するアルテプラゼ静注療法の施設基準

1. CT または MRI 検査が 24 時間実施可能であること
2. 集中治療のため、十分な人員 (日本脳卒中学会専門医などの急性期脳卒中に対する十分な知識と経験を持つ医師を中心とする診療チーム) 及び設備 [ストロークケアユニット(SCU)またはそれに準ずる設備] を有すること
3. 脳神経外科的処置が迅速に行える体制が整備されていること (病院間で適切な契約または約束が出来ている条件のもとであれば、必ずしも院内で処置が行えなくとも良い)
4. 実施担当医が日本脳卒中学会の承認する本薬使用のための講習会を受講し、その証明を取得すること (ただし、発症 24 時間以内の急性期脳梗塞をたとえば年間 50 例程度の多数例を診療している施設の実施担当医については、本薬使用前の講習会の受講を必須とはしないが、できるだけ早期に受講することが望ましい)