

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】 国立循環器病研究センター

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 16

アルテプラゼ静脈内投与による血栓溶解療法

【適応症】 急性脳梗塞(当該疾病の症状の発症時刻が明らかでない場合に限る)

【試験の概要】

試験デザイン：第Ⅲ相国際多施設共同オープンラベル無作為化臨床試験

・主要評価項目：90日後 modified Rankin Scale (mRS) 0～1の割合。

副次評価項目：試験開始24時間後、7日後におけるNIH Stroke Scale値のベースライン値からの変化。試験開始90日後におけるmRSを0～2とする臨床的改善率。試験開始90日後におけるmRSをシフト解析を用いて評価した臨床的改善率。

安全性評価項目：試験開始後24時間以内のsICH発現率。試験期間中の大出血発現率。試験期間中の全死亡。

・対象：20歳以上の、最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超で発見から4.5時間以内に治療開始可能な脳梗塞患者。頭部MRI検査の拡散強調画像でASPECTS \geq 5かつFLAIRで初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見がみられず、NIHSS 2～25。

・治療：rt-PA (0.6mg/kg、34.8万国際単位/kg) 10%をボラス注射投与し、残りの90%を1時間で点滴静注投与、もしくはrt-PA静注療法を除く脳梗塞の通常治療

・目標症例数：300例

・登録：コンピュータプログラムを用いて中央審査方式により、rt-PA群または通常治療群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付け登録する。

(効果) 現在までの治療では効果があまり期待出来なかった睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、rt-PA静注療法により3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS) 0～1(後遺症なしか軽微な後遺症で完全自立)の割合が通常治療群よりも10%程度増えることが期待される。これにより対象となる症例の生命予後が改善するのみでなく、要介護となる後遺症を抱えた症例が減少し、医療費や介護費の抑制に繋がる可能性がある。既にこの治療法は発症4.5時間以内の虚血性脳卒中に対して行われており、血管内治療設備などの新規設備投資を必要とせず、多くの脳卒中診療施設で導入可能であることも医療経済的にメリットがある。

【実施期間】

被験者登録期間：2014年5月1日～2019年12月31日

研究実施期間：2014年5月1日～2020年3月31日

【予定症例数】

300 症例

【現在の登録状況】

131 症例（2018年8月10日現在）

【主な変更内容】

研究期間の変更（早期試験終了）

- (ア) 【Ver1.5.1 研究計画書 3 頁 29 行目】先進医療の承認を得てから 2020 年 3 月 31 日まで
【Ver1.6 研究計画書 3 頁 29 行目】先進医療の承認を得てから 2019 年 3 月 31 日まで
- (イ) 【Ver1.5.1 研究計画書 25 頁 33 行目】先進医療として承認された後、2020 年 3 月 31 日まで
【Ver1.6 研究計画書 25 頁 33 行目】先進医療として承認された後、2019 年 3 月 31 日まで
- (ウ) 【Ver1.5 説明同意文書 3 頁 14 行目】先進医療として承認された後、2020 年 3 月 31 日まで行うことを、予定しています。
【Ver1.6 説明同意文書 3 頁 14 行目】先進医療として承認された後、2019 年 3 月 31 日まで行うことを、予定しています。

【変更申請する理由】

本試験単体で 2 群間の治療効果に有意差を示すには 800 例程度の被験者収集が必要で、実行可能性に乏しいため、研究計画書の「9-2. 目標被験者数」（22 頁）に示すように同種海外試験の参照の効果比よりも 0.5 以上大きいことを示すために、300 例の目標を立てた。同種海外試験のうちもっとも規模の大きい欧州での WAKE-UP 試験が、研究助成終了を理由に早期試験終了し、501 例の解析結果で、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性が示された（2018 年 5 月 N Engl J Med 誌に掲載）。WAKE-UP 試験と本試験は、同一の患者登録基準や画像診断基準を用い、両試験終了時の統合解析を約束しており、WAKE-UP の早期終了によって統合解析時期も早める必要が生じた。なお他の同種海外試験として、欧州での ECASS4 試験は WAKE-UP 早期終了に合わせて途中で終了し、豪州などの EXTEND 試験は独立安全性データモニタリング委員会の判定を待ち、その判定次第で今後早期終了する予定である。

本試験を含めた4試験の統合解析を行うためには本試験の早期終了が必要となる。

本研究の最終目標は、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法が海外と遅滞なく国内でも薬事承認されることである。本試験の運営委員会で話し合い、本試験単体の成果が多少統計学的インパクトを損ねても、海外試験と同じ傾向の群間差が日本独自の低用量（アルテプラゼ 0.6 mg/kg）で示されることを、時機を逃さずに示した方が、最終目標に適うと判断している。したがって、2018年7月10日に新規患者登録を中止し、2018年10月31日までに全患者の3か月間の追跡を行い、2019年3月31日までに試験を終了する方針に変更した。

本先進医療に関する研究助成を戴いている国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 戦略推進部 難病研究課に、6月12日に本理由で早期試験終了に関して確認したところ、6月25日に「早期試験終了に関しての貴研究班の判断は妥当であり、早期試験終了を認める。」とのご判断が出た。

【試験実施計画の変更承認状況】

国立循環器病研究センター倫理委員会で承認を受けた。

【試験実施計画の新旧対照表】別紙1

【変更前の試験実施計画】別紙2

【変更後の試験実施計画】別紙3

【試験実施計画の別添文書1】別紙4

【変更後の患者説明文書】別紙5

【先進医療実施届出書の新旧対照表】別紙1

【変更後の先進医療実施届出書】別紙6