

様式第 5 号

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：睡眠中発症および発症時刻不明の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に関する臨床試験

適応症：睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、頭部 MRI 検査で発症から 4.5 時間以内の可能性が高いと推測され、頭蓋内出血の危険性が低い患者

内容：

(先進性) 虚血性脳卒中は後遺症を残す可能性が高く、死因としてのみでなく要介護性疾患としても重要である。rt-PA 静注療法は最も有効な脳梗塞の治療法であるが発症 4.5 時間以内の使用という制限があり、全脳梗塞の 5%程度にしか行われていない。睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞では有効性の確立した治療法に乏しい。本研究では、頭部 MRI 検査で発症から 4.5 時間以内の可能性が高く頭蓋内出血の危険性が低い虚血性脳卒中に対して rt-PA の有効性を検証する。頭部 MRI の拡散強調画像と FLAIR 所見は、発症時間の予測や頭蓋内出血の予測に有用である。この技術を用いることで睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞でも rt-PA の有効な症例を抽出できる可能性が高い。

(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、最終末発症確認時刻から治療開始可能時刻まで 4.5 時間超 12 時間以内で発見から 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 5～25。

・治療：rt-PA (0.6mg/kg、34.8 万国単位/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。

(先進医療にかかる費用)

アクチバシンもしくはグルトパ 0.6mg/kg [34.8 万国単位/kg、体重 68.9kg までは 2400 万単位 (210,434 円)] は、協和発酵キリン株式会社もしくは田辺三菱株式会社より無償提供される。その他、脳梗塞の治療や検査、リハビリテーション等は保険適応であり、通常の保険診療と同様に患者が負担する。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

睡眠中発症および発症時刻不明の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に関する臨床試験

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
アクチバシン注	協和発酵キリン株式会社	600万単位 1200万単位 2400万単位	20300AMZ00230000 20300AMZ00231000 20300AMZ00232000	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）	適応外
グルトパ注	田辺三菱製薬株式会社	600万単位 1200万単位 2400万単位	20300AMZ00233000 20300AMZ00234000 20300AMZ00235000	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後4.5時間以内）	適応外

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請 況
アクチバシン注	未申請
グルトパ注	未申請

様式第3号（つづき）

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用
方法等

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対して頭部 MRI を行い発症から 4.5 時間
以内の可能性が高く頭蓋内出血の危険性が低い場合に、遺伝子組み換えによる組織型プ
ラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator,
rt-PA：一般名アルテプラゼ）であるアクチバシンもしくはグルトパを経静脈投与す
る

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

□	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、 申請企業から情報提供がなされることとなっている。
---	---

注 1）薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2）薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用
の場合は「適応内」と記載すること。

2－2．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況：（ 未承認 ・ 適応外 ）

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）に適応あり

欧州での薬事承認の状況：（ 未承認 ・ 適応外 ）

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）に適応あり

豪州での薬事承認の状況：（ 未承認 ・ 適応外 ）

虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 4.5 時間以内）に適応あり