

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 技術委員： _____

先進技術としての適格性

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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 適応の判断が妥当であることを症候性頭蓋内出血の発症率等で モニターできるしきみを検討すべきである。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 試験デザインは適切であると思われる。本臨床試験により有効性、安全性の検証ができれば、将来的な保険収載を検討すべきである。

「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（整理番号 B022）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立循環器病研究センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

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発症時刻不明の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、最終未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≥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。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は1,433,966円、先進医療に係る費用は210,434円である。先進医療に係る費用のうち、アクチバシン2400万単位分(210,434円)は無償で提供を受けるため、患者負担は0円である。

申請医療機関	国立循環器病研究センター
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 25 年 12 月 12 日 (木) 16:30～18:05

(第 12 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立循環器病研究センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 12 回先進医療技術審査部会 資料 1－9、1-10 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B022 に対する第 12 回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立循環器病研究センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B022)

評価委員 主担当：山中
副担当：伊藤 副担当：佐藤 技術委員： ー

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
申請医療機関の名称	国立循環器病研究センター
医療技術の概要	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を対象に血栓溶解療法の有用性を検討するために主要評価項目を 90 日後 modified Rankin Scale (mRS) 0~1 の割合とした第Ⅲ相国際多施設共同オープンラベル無作為化臨床試験。予定症例数は片群 150 例、両群 300 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） UpToDate によると発症後 4.5 時間から 6 時間にかけては良い結果が見られたのが投与群 47%、非投与群 43%であり、基本的に有効性が証明されていない。睡眠中、起床前 1 時間以内に発症したと仮定しても、来院が 4.5 時間では有効性のない（あるいは出血などの危険性が高くなる）時間帯の被験者が入ってくる可能性があるのではないか。また、年齢の上限を制限しなくてもよいのか。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） MRI の撮影法について説明なく用いられていたが適切に修正された。補償保険に加入している。薬剤が無償提供されている旨、また、利益相反の対応についても言及されている。患者相談の対応もなされている。		

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	* ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

以下の不明瞭な点がありますので、対応してください。

1. 主要評価項目 mRS や割付因子 NIHSS の定義を実施計画書内に記載してください。
2. 適格基準を満たしたとしても、対象集団のばらつきが大きいことは予想されます。NIHSS を割付因子に用いていますが、これに加えて、DWI-FLAIR ミスマッチの有無や、発症時刻不明の理由（睡眠時発症／失語または意識障害）を割付因子に加えた方がよいのではないのでしょうか。
3. mRS は多くの試験で主要評価項目に採用されている標準的な指標と思いますが、定義を見る限り、客観的評価は難しいように思います。p. 19 に「mRS の評価は割付群を知らない医師が行う」とだけ記載がありますが、もう少し詳しく評価の手順やその妥当性についてご説明ください。
4. 症例数計算の根拠にある「本試験の効果比が先行する試験の効果比より少なくとも 0.5 以上であること」の部分を詳しく記載ください。
5. 中間解析は必要ないのでしょうか。実施の有無、および実施しない場合はその理由を記載すること。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【１～１６の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	300 例		予定試験期間	先進医療承認～2017/3
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 本来 rt-PA を受けるべき可能性がある患者群を同定するための意義のある試験と考えます。急性期の脳梗塞症例を対象にランダム化を実施するなど、必ずしも実施は容易でないと思いますが、データセンター等、試験支援体制も適切だと思います。試験計画も適切です。指摘事項に適切に対応できれば適として差し支えないと考えます。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：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

日付 2013 年 11 月 20 日

所属 国立循環器病研究センター 脳血管内科

氏名 豊田 一則

1. 同意説明文書において、拡散強調画像やFLAIR画像という言葉が説明なく使われている。患者あるいは代諾者には理解が難しいと思われるため、MRI検査によって異常が認められない場合、発症してから3時間程度までの脳梗塞であろうと考えられる、くらいの説明にとどめた方がよいと考える。または注釈または説明を付与するなどの対策が必要と考える。

【回答】

より平易な文章にすることを心がけ、次の頁の図も絡めて、以下の内容に書き直しました。「発症時刻を特定できない患者さんの発症時刻を推定する手段に、頭部MRIが挙げられます。MRIにはいくつかの撮り方が有り、脳梗塞早期の病的変化の現れ方がそれぞれで異なります。次の頁に示した拡散強調画像という撮り方では病的変化が早く現れますが、他の撮り方では遅く現れるので、撮り方によって病的変化に差が大きい場合は、発症してから3時間程度までの脳梗塞であろうと考えられます。したがって、睡眠から目覚めた際に気づいた脳梗塞患者さんに、MRIを撮影することで、tPA治療の適応を判断できるであろうと、私たちは考えています。」

先進医療B022に対する第12回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答

先進医療技術名：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

日付 2014/1/2

所属、氏名 国立循環器病研究センター 脳血管内科 豊田一則

1. UpToDateによると発症後4.5時間から6時間にかけては良い結果が見られたのが投与群47%、非投与群43%であり、基本的に有効性が証明されていない。睡眠中、起床前1時間以内に発症したと仮定しても、来院が4.5時間では有効性のない（あるいは出血などの危険性が高くなる）時間帯の被験者が入ってくる可能性があるのではないか。

【回答】

本試験完遂後に統合解析を行うことを予定している欧州のWake-Up試験（Thomalla G, et al: Int J Stroke. 2013 Mar 12. Epub ahead of print）の登録基準に合わせて、この基準を設けました。Wake-Up試験との統合解析の施行は本試験成果をもとに国内外で静注血栓溶解療法の適応拡大を検討する際に重要で、またその際に患者条件を極力均一にする必要性を、考えました。発見から4.5時間以内に治療開始可能な患者を登録した場合、一部の患者は理論的に発症から4.5時間を少し超える可能性があります。画像所見の登録・除外基準と合わせて患者選択を行うことで、安全性に問題のある患者を登録することを回避できると考えています。なお、最新のメタ解析（Wardlaw JM, et al: Lancet. 2012;379:2364-2372）では、発症後6時間迄の脳梗塞患者への血栓溶解療法の治療有効性が示されています。

2. 年齢の上限を制限しなくてもよいか検討すること。

【回答】

わが国のrt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版（2012年10月公表）では、発症時刻確定脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応外項目に年齢の規定がないため、本試験の適応外項目でも年齢の上限を設定していません。例えば80歳超の高齢者に対する血栓溶解療法の治療効果は、80歳以下患者への同療法の効果と比べる

と劣りますが、80 歳超患者への標準治療に比べると良好な傾向を認めることが、欧州の IST-3 試験（IST-3 collaborative group: Lancet 2012;379:2352-2363）でも報告されています。

3. 主要評価項目 mRS や割付因子 NIHSS の定義を実施計画書内に記載すること。

【回答】

先進医療実施届出書 11 頁に記載した説明内容を、少し簡略化して、計画書 31 頁に資料として追記いたしました。

4. 適格基準を満たしたとしても、対象集団のばらつきが大きいことは予想されうる。NIHSS を割付因子に用いているが、これに加えて、DWI-FLAIR ミスマッチの有無や、発症時刻不明の理由（睡眠時発症／失語または意識障害）を割付因子に加えることを考慮すること。

【回答】

比較的少数の対象症例に対して複数の割付因子を設定した結果、かえって背景要因に群間差を生じた国内多施設共同臨床試験を近年経験いたしましたので（CATHARSIS [Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial artery Stenosis]試験、165 例を 2 群に分ける、別添資料 4）、本試験ではもっとも転帰に影響を与える因子を一つ、割付要因に設定するのが適切であろうと考え、NIHSS を選びました。なお、本試験の登録患者は、全例が DWI-FLAIR ミスマッチを有するので、この項目は割付因子に用いられません。

5. mRS は多くの試験で主要評価項目に採用されている標準的な指標であるが、定義を見る限り、客観的評価は難しいと考えられる。試験実施計画書 p. 19 に「mRS の評価は割付群を知らない医師が行う」とのみ記載されているが、もう少し詳しく評価の手順やその妥当性について加筆すること。

【回答】

mRS は静注血栓溶解療法に関する過去の大規模臨床試験や、Wake-Up 試験などの現在進行中の発症時刻不明脳梗塞への臨床試験の大半に、主要評価項目として用いられていま

す。日本語版 mRS においてもその信頼性についての検討がなされており、評価者間一致性（級内相関係数 0.947）、評価の再現性（0.865）ともにきわめて高いことが報告されていますので（篠原幸人ら：脳卒中. 2007;29:6-13、別添資料 5）、是非この尺度を用いて試験を進めたいと考えます。

mRS の評価を訓練し技術認定するコンピュータープログラムがあり、本試験に参加する研究者にはこの認定を受けていただくことを、決めています。

試験実施計画書 19 頁に、以下のように加筆しました。

「7-2-5. 90 日後または中止時における評価

mRS を評価する。この評価は、被験者がどの群に割り付けられたかを知らされていない医師が行う。評価を担当する医師は、mRS の評価を訓練し技術認定するコンピュータープログラムの認定を、あらかじめ受ける。なお、日本語版 mRS においてもその信頼性についての検討がなされており、評価者間一致性（級内相関係数 0.947）、評価の再現性（0.865）ともにきわめて高いことが報告されている[文献 21]。

この評価時点までに発生した全ての有害事象を、記録する。」

6. 症例数計算の根拠にある「本試験の効果比が先行する試験の効果比より少なくとも 0.5 以上であること」の部分詳しく記載すること。

【回答】

症例数の設定根拠の記載が大変にわかりにくく、申し訳ありません。改めて症例数の算出についてここに説明させていただきます。

日本人におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ $P_T^{(J)}$ と $P_C^{(J)}$ 、外国におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ $P_T^{(W)}$ と $P_C^{(W)}$ とします。今回の症例数の計算に用いた検定の仮説としては、次のものを考えています。

$$\left\{ \begin{array}{l} H_0: \left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) \leq 0.5 \\ H_1: \left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) > 0.5 \end{array} \right. \quad \text{あるいは同等に} \quad \left\{ \begin{array}{l} H_0: \ln \left[\left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) \right] \leq \ln(0.5) \\ H_1: \ln \left[\left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) \right] > \ln(0.5) \end{array} \right.$$

上記の仮説の評価において、既出の試験成績や先行する海外の臨床試験から、本試験に

おけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果それぞれを 30% と 20% と仮定し、また同様に海外の臨床試験の参照値として介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ 30% と 20% と設定しました。そして、本試験における効果比の対数 $\ln(P_T^{(J)}/P_C^{(J)})$ が海外試験の参照の効果比の対数 $\ln(P_T^{(J)}/P_C^{(J)})$ よりも少なくとも $\ln(0.5)$ よりも大きいことを示すために必要とされる症例数を計算しました。ここで、海外試験の参照の効果比よりも少なくとも 0.5 よりも大きいとしたのは、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「国際共同試験に関する基本的考え方について」(薬食審査発第 0928010 号・平成 19 年 9 月 28 日)の事項 6 の方法 1 にある一般的な値として推奨されている 0.5 を参考としました。検出力を 90%, 片側検定の有意水準を 0.025 として、上記の仮説を評価するための必要とされる最小症例数 1 群 139 例と計算されました。

なお、この 139 例のもとで、本試験における介入群と標準内科治療群の効果の比較について、仮説 $H_0: (P_T^{(J)}/P_C^{(J)}) \leq 1$ 対 $H_1: (P_T^{(J)}/P_C^{(J)}) > 1$ に基づき有意水準 0.025 のもとで評価する場合の検出力は約 50% と計算されることから、信頼係数 0.95 で本試験における介入群と標準内科治療群の効果比を推定できる症例数であると考えられます。

以上をもって、本試験の症例数を設定しました。計画書 22 頁の「目標被検者数の設定根拠」を、下線部のように加筆しました。

根拠： 本試験では、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群での mRS を 0-1 とする臨床的改善が、対照群(標準内科治療群)に比べてどの程度まで優れているかを評価することが主目的である。将来的に現在進行中の海外の臨床試験(Wake-Up [17]、WASSABI [18]、WUS-rTPA [19]：いずれも詳細は「1-4. 進行中の臨床試験」を参照)と統合解析を行い、介入による優越性を検討することを考慮し、症例数を設計する。表 2 の既出研究での mRS 0-1, 0-2 の頻度は研究間でばらつきがあるが、大まかに纏めると介入群対対照群で mRS 0-1 を約 30%対約 20%、mRS 0-2 を約 40%対約 30%である。これらの既出の試験成績や先行する海外の臨床試験から、本試験におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果それぞれを 30%と 20%と仮定する。また、海外の臨床試験の参照値として介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ 30%と 20%とし、本試験における効果比(介入群/標準内科治療群)が海外試験の参照の効果比よりも少なくとも 0.5 よりも大きいであることを示すために必要とされる症例数

は、検出力 0.9、有意水準 0.025 (片側検定) のもとで 1 群 139 例と算出される。中止・脱落を約 10% として、各群 150 例、合計で 300 例を組み入れ目標症例数とする。

7. 海外と国内で使用されている試験薬の用量や出血性リスクは異なることから、安全性に鑑み、以下の点を考慮すること
- i) 厳格な中止基準を設定すること。
 - ii) 中間解析を実施し、無効中止の基準設定を考慮すること。実施しない場合はその理由を記載すること。

【回答】

i) 試験の中断・中止基準の詳細を、症候性頭蓋内出血、大出血、死亡の 3 つの項目に分け、THAWS 安全性評価基準に詳しく記載しています。試験実施計画書 20 頁に、この点を以下のように加筆いたしました。

「7-3-1. 試験の中断

試験実施中に、安全性評価基準に詳記した症候性頭蓋内出血、大出血、死亡の発生頻度が一定の割合を超えた際などに、独立安全性評価委員会は試験の中断・中止や試験計画の変更を勧告する。安全性その他の問題に関連して、独立安全性評価委員会あるいは施設の倫理委員会等より試験中断の勧告が出た場合、運営委員会は全ての実施医療機関における新規被験者の組み入れを中断し、その旨を各実施医療機関の研究責任者を通じ医療機関の長に報告する。」

ii) 安全性評価基準に書きましたように、150 例の登録が完了した時点で安全性の群間比較を行い、必要に応じて試験中止や試験計画変更を検討します。しかしながら、有効性（有効中止・無効中止）を調べる中間解析は、今回予定していません。その理由として、コメント 6 への回答にも書きましたように、この臨床試験は単体で血栓溶解療法の有効性を証明するよりも、将来的に現在進行中の海外の臨床試験（Wake-Up 試験）と統合解析を行い、介入による優越性を検討することを考慮し、症例数を設計しています。したがって、本試験のみの中間解析（症例数 150 例程度）で、有効・無効を判定する意義が乏しく思えます。また無効中止を調べる中間解析を行うためには、統計解析上症例数を現在の 300 例から 340 例以上に増やす必要が生じますが、現在の試験規模をこれ以上拡大することの下記の諸事情で困難と考えております。

今までに脳梗塞患者への血栓溶解療法の有効性を証明した海外の NNDS rt-PA 試験は 624

例、ECASS-3 試験は 821 例の患者数で施行されました。今回発症時刻不明脳梗塞患者に対して海外で行われる Wake-Up 試験では、欧州連合の多施設が参加し、総数 800 例を 2 群に分けて試験を行う予定です。本試験も単独で被験薬の有効性を証明するためには、本来であれば 800 例程度の症例数設定が必要で、このような規模ではじめて有効・無効を判定する中間解析も遂行する意義が生じると考えます。本試験単独で、このような多数例の症例数設定が困難である事情を、ご説明申し上げます。

脳梗塞患者の超急性期血栓溶解療法を検討する緊急試験は、慢性期試験と比べて症例数確保が難しく、国内で行われた脳梗塞血栓溶解療法に関する過去最大の企業治験(J-ACT)でさえ症例数は 103 例で、その成績と海外の先行試験の成績とを合わせて解釈し、血栓溶解療法の国内承認に至った経緯があります。申請者も、当初は国内のみで十分な症例を集めるのは困難と考え、海外の臨床試験(Wake-Up 試験、および発症時刻不明脳梗塞と発症後 9 時間までの脳梗塞患者を対象とした EXTEND 試験)に国内多施設が参加する形態を模索しました。しかしながら国内外でのアルテプラザー投与量の違いから参加できず、国内単独の試験を組むに至った経緯があります。上記のように患者登録が比較的困難な脳梗塞超急性期試験で、現在の規模を超えて試験計画を組むことは、実現性に問題が生じると考えます。また被験薬のアルテプラザーは製造販売企業から無償提供されますが、その提供本数には限度があることも、症例数を増やせない理由の一つです。将来的に国内で発症時刻不明脳梗塞患者へ血栓溶解療法を適応拡大するために、現在実行し得る最良の策として本試験を企画いたしております。

本試験では画像所見に基づいて慎重に適応患者を選び、安全性に十分に配慮して試験を進めます。このように安全性を重視しながら 300 例の試験を完遂し、海外試験との統合解析を行って、適応拡大を検討する際の国内資料としたいと考えております。

8. 同意説明文書の「2. 予想される不利益」において、発症時刻を特定今回のような方法で、発症時刻を特定できない患者さんに tPA 治療を行った研究結果でを行った研究結果での発生頻度は 3.6 ~6.3 %と報告されています。と記載があり、使用指針に準じた脳梗塞発症 4.5 時間以内の使用とくらべて、むしろ発生頻度は低く見積もられており、読者は不利益と感じない可能性がある。適切に記載すること。

【回答】

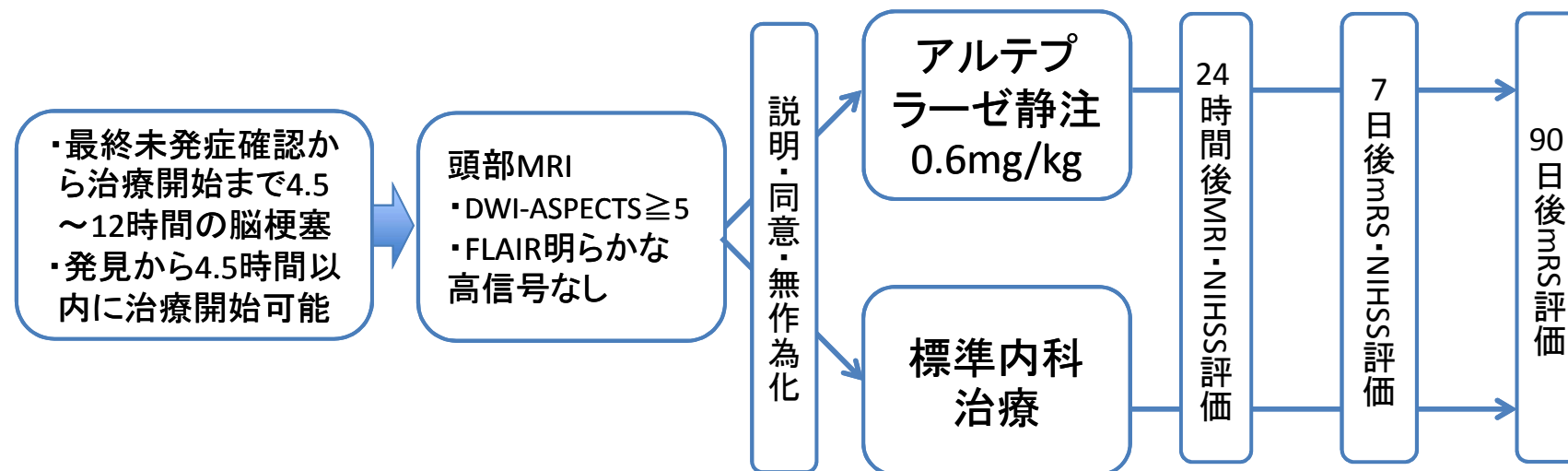
発症時刻を特定できない患者での症候性頭蓋内出血の発症率が、使用指針に準じた脳梗塞発症 4.5 時間以内の tPA の使用における発症率と比べて同等ないし低めに報告されて

いるのは、適切な患者選択に基づいて既出研究が行われた結果と考えます。同意説明文書の該当箇所を、以下のように修正いたしました。

「使用指針に準じた脳梗塞発症 4.5 時間以内の tPA の使用では、このような症状の悪くなる頭蓋内出血の発生頻度は 3.3～8.6%と報告されています。今回のような方法で、発症時刻を特定できない患者さんに tPA 治療を行った研究結果での発生頻度は 3.6～6.3%と報告されています。このように、適切に治療の対象となる患者さんを選ぶことによって、頭蓋内出血の発症率を使用指針に則った治療の場合と同じ程度に保つことが出来ます。ただし一定の割合で頭蓋内出血が起こることに変わりはないので、治療後に綿密な診察や画像検査を行い、出血を見逃さないようにします。

治療中に有害事象（あなたの健康に差し障る出来事）が起こった場合は、あなたの安全を最優先した対処を行います。」

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



本試験の目的

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、アルテプラーゼ静注血栓溶解療法の有効性と安全性を確かめる。

【主要評価項目】試験開始90日後の日常生活完全自立(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NIHSS値のベースラインからの変化、試験開始90日後のmRS 0-2の割合、試験開始90日後のmRSのシフト解析による評価

予定介入症例数: 300例(アルテプラーゼ群150例、標準治療群150例)、

登録期間: 約3年(承認～2017年3月)

追跡期間: 治療後3ヶ月

総研究期間: 約3年

薬事承認申請までのロードマップ(先進医療B)

試験薬: アルテプラゼ(製品名: アクチバシン、グルトパ)

高度医療での適応疾患: 頭部MRIでDWI・FLAIRミスマッチを認める

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞

臨床研究

Choら(韓国): 発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が一側中大脳動脈領域の半分未満、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIRで明確な病変が同定できない発症時刻不明脳梗塞患者32例に、rt-PA静注ないし血管内治療を行った。症候性頭蓋内出血(sICH)は6.3%に生じ、完全自立を示すmRS 0-1を37.5%、mRS 0-2を50%に認め、発症時刻確定脳梗塞患者への既報の成績と同等と評価した。

RESTORE試験(韓国): 発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が広汎でなく、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIR病変がDWI病変より小さい発症時刻不明脳梗塞患者83例に、rt-PA静注(発見3時間以内)ないし血管内治療を行った。sICHは3.6%に生じ、3か月後にmRS 0-1を28.9%、mRS 0-2を44.6%に認めた。別に前向きに登録した未治療者と比べて有意な転帰改善を認めた。

Aokiら(日本): 発見(起床)後3時間以内に治療開始可能で、DWI-FLAIRミスマッチを有する10例に、rt-PA静注療法を行い、うち5例に7日後のNIHSS値10点以上の改善を認め、また3か月後にmRS 0-1を3例(30%)、mRS 0-2を4例(40%)に認めた。症例を追加して20例について行われた報告では、sICHはなく、mRS 0-1を33%、mRS 0-2を47%に認めた。

先進医療B

- 試験名: 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
- 試験デザイン: 第Ⅲ相多施設共同無作為化オープンラベル臨床試験
- 期間: 2013年9月頃～2017年3月
- 被験者数: 300例
- 方法: 無作為にアルテプラゼ静注群と標準内科治療群に1:1に割付
- 評価項目: 試験開始90日後の完全自立(mRS0-1)がアルテプラゼ投与により約10%増加する
- 現在進行中の下記臨床試験との統合解析を予定する

薬事適応追加承認申請

欧米での現状

薬事承認: 発症3時間以降のアルテプラゼ使用は米国無、欧州4.5時間まで有

ガイドライン記載: 米国、欧州ともに4.5時間まで推奨

進行中の臨床試験: AWOKE(20例)、SAIL-ON(20例)、Wake-Up(800例)、Wake-Up Stroke(40例)、WASSABI(90例)、WUS-rTPA(120例)

当該高度医療における

選択基準: ①急性期脳梗塞、②インフォームドコンセント、③20歳以上、④発症時刻不明、⑤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12時間以内、⑥発見から4.5時間以内に治療開始可能、⑦拡散強調画像でのASPECTS ≥ 5 、⑧ FLAIRで明らかな高信号病変の不在、⑨治療前NIHSS 5～25

除外基準: ①発症前mRS > 1 、②アルテプラゼ静注療法適正治療指針での適応外症例、③MR検査不能の患者(MR非対応ペースメーカーの装着など)、④小脳ないし脳幹に広汎な早期虚血変化を有する患者、⑤試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定している患者、⑥妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、⑦その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
予想される有害事象: 症候性頭蓋内出血($< 10\%$)など通常アルテプラゼに準じる

【別添 1】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

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 検査所見で発症から 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

効能・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、静注療法により 3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS : 11 頁に詳記) 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 (10 頁表および「根拠」の記載内容参照)。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保険診療下に行われており、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。

根拠：

【背景】

現在の超急性期脳梗塞治療において、発症から治療開始までの経過時間が非常に重要である。標準治療である rt-PA を用いた静注血栓溶解療法は「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 第二版 (日本脳卒中学会)」で発症から 4.5 時間以内に、また血栓回収機器を用いた機械的再開通療法は「Merci リトリバー適正治療指針 (日本脳卒中学会)」および「Penumbra 適正治療指針 (日本脳卒中学会)」で発症から 8 時間以内に治療を始めるよう、強く推奨されている。これは、発症から治療開始までの時間が脳虚血の侵襲の程度に良く相関し、制限時間を超えてから超急性期治療を行った場合、脳虚血部位からの二次的な症候性頭蓋内出血 (symptomatic intracerebral hemorrhage: sICH) が生じる危険が高まることによる。このような治療体制において、正確な症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、上記の超急性期治療の対象となり得ない。

発症時刻不明の脳梗塞には、睡眠から覚醒した際に本人または周囲の者が症状に気づく場合 (睡眠時発症脳梗塞) と、日中の発症であるが失語や意識障害のために本人が発症時刻を伝えられない場合とがある。これらの発症時刻不明脳梗塞は、脳梗塞患者全体の約 1/4 を占める (21 頁文献 4~6)。国立循環器病研究センターに 2011~2012 年に入院した全脳梗塞 1214 例中 502 例 (41%) が、発症時刻を特定できなかった (発症後短時間での発見と思われる症例を含む)。発症時刻不明脳梗塞患者と発症時刻確定脳梗塞患者の臨床像や重症度、転帰の違いに関しては、諸説があるが、前者は後者と同等、ないし後者に比べてより重症で転帰も不良であるとの報告が多い。上述した国立循環器病研究センターでの 502 例のうち、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 12 時間以内で発

見後 3.5 時間以内に来院し臨床情報や画像所見に rt-PA 静注療法の適応外項目を含まない 52 例（女性 32 例、75±18 歳）においては、来院時 National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS：11 頁に詳記）中央値 13、発症 3 か月後の完全自立（mRS 0-1）は 11 例（21%）、機能的自立（mRS 2）を含めた自立は 16 例（31%）、高度機能障害ないし死亡（mRS 4-6）は 28 例（54%）と、転帰不良例が多かった。この 52 例を起床時発見例 24 例（女性 17 例、75±22 歳）と日中発見例 28 例（女性 15 例、76±13 歳）に分けると、来院時 NIHSS 中央値は 15.5 対 11、発症 3 か月後の mRS 0-1 は 21%対 21%、mRS 0-2 は 25%対 36%、mRS 4-6 は 67%対 43%で、前者がより重症で転帰不良な傾向が見られた。

発症時刻不明の脳梗塞においては、本人が発症していない状態を確認できた最終時刻をもって、発症時刻とみなす。すなわち、前夜 21 時に就床した患者 A が、翌朝 6 時に起床して麻痺に気づき、7 時に来院したときには、既に最終未発症確認時刻から 10 時間が経過し、rt-PA 静注療法や機械的再開通療法の適応とならない。しかしながら、睡眠中の脳梗塞発症は、概して起床直前、少なくとも起床前 1 時間以内であろうと推察されている。それを示唆する証拠として、睡眠時発症脳梗塞患者と発症時刻確定脳梗塞患者の初療時 CT や MRI での早期虚血変化所見に差が見られないこと、血圧値や交感神経活動、エピネフリン等の代謝、凝固線溶能等に日内較差があり、起床時にこれらが亢進すること等が挙げられる。この推察が正しければ、例示した患者 A は来院時点で発症後長くとも 2 時間以内であったと推測され、rt-PA 静注療法の適応を有することになる。したがって、発症時刻不明脳梗塞患者のなかに、本来 rt-PA 静注療法に適う者が多く存在すると言えよう。

問診で発症時刻を特定できない患者の発症時刻を推定する手段に、頭部 MRI が挙げられる。MRI の各種撮像法のうち、拡散強調画像（diffusion weighted image: DWI）が発症後 1 時間以内の早期虚血変化も描出できるのに対して、fluid-attenuated inversion recovery（FLAIR）画像は 3 時間以内の早期虚血変化を同定し難いとされるので、両者の陽性所見の差をもって発症時間が 3 時間以内か否かを予測できるかもしれない（21 頁文献 10）。また灌流画像（perfusion weighted image: PWI）で描出される灌流異常域と DWI 陽性所見の差を持って、虚血変化を呈していない可逆性の灌流異常域、いわゆる虚血性ペナumbラとみなすことが多く、発症時刻が特定できなくても DWI 所見が大きくなり、かつ DWI-PWI のミスマッチ領域が一定の範囲で存在すれば、rt-PA 静注療法の適応となり得るかもしれない。

【後方視的研究】

Barreto らは発見（起床）後 3 時間以内に治療開始可能で、初回頭部 CT での早期虚血変化が一側中大脳動脈領域の 1/3 未満である発症時刻不明脳梗塞患者 46 例に、rt-PA 静注ないし局所動注を行った。治療後の sICH 発症率は 4.3%であった。初期重症度で調整した後の転帰良好例（mRS 0-2：機能的自立を含めた自立例）の割合は 28%で、非治療者での 13%より有意に多かった半面、重症例が多いために死亡率もまた高かった（15%対 0%）。またこの成績は、3 時間以内に rt-PA 静注療法を行った発症時刻確定脳梗塞患者の成績と同程度であった。

Cho らは、発見（起床）後 6 時間以内に治療開始可能で、初回頭部 MRI で DWI 病変が一側中大脳動脈領域の半分未満、DWI-PWI ミスマッチが 20%超で FLAIR で明確な病変が

同定できない発症時刻不明脳梗塞患者 32 例に、rt-PA 静注ないし血管内治療を行った。sICH は 6.3%に生じ、完全自立を示す mRS 0-1 を 37.5%、mRS 0-2 を 50%に認め、発症時刻確定脳梗塞患者への既報の成績と同等と評価した。

【前方視的研究】

韓国で行われた Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE) 試験では、発見（起床）後 6 時間以内（ただし rt-PA 静注に関しては 3 時間以内）に治療開始可能で、初回頭部 MRI で DWI 病変が広汎でなく（一側中大脳動脈領域の 1/3 以下など）、DWI-PWI ミスマッチが 20%超で FLAIR 病変が DWI 病変より小さい発症時刻不明脳梗塞患者 83 例に、rt-PA 静注ないし血管内治療を行った。sICH は 3.6%に生じ、3 か月後に mRS 0-1 を 28.9%、mRS 0-2 を 44.6%に認め、この試験と別に前向きに登録した未治療者と比べて有意な転帰改善を認めた。

わが国では Aoki らが単施設で、発見（起床）後 3 時間以内に治療開始可能で、DWI-FLAIR ミスマッチを有する 10 例に、rt-PA 静注療法を行い、うち 5 例に 7 日後の NIHSS 値 10 点以上の改善を認め、また 3 か月後に mRS 0-1 を 3 例（30%）、mRS 0-2 を 4 例（40%）に認めた。同施設での症例を追加して、DWI-FLAIR ミスマッチを有する 20 例について行われた報告では、sICH は 1 例も起こらず、mRS 0-1 を 33%、mRS 0-2 を 47%に認めた。

既出の研究における有効性、安全性の情報を、表に纏める。

表. 既出研究における有効性、安全性の情報

研究者	治療	sICH	mRS 0-1	mRS 0-2	死亡
Barreto ら	IV/IA rt-PA	4.3%	14%	28%	15%
	標準治療	0	6%	13%	0
Cho ら	IV rt-PA or IA urokinase	6.3%	37.5%	50%	-
RESTORE 試験	IV rt-PA or 血管内治療	3.6%	28.9%	44.6%	-
	標準治療	-	-	32.7%	-
Aoki ら	IV rt-PA	0	33%	47%	13%
申請者ら	標準治療	-	21%	31%	8%

【進行中の臨床試験】

渉猟し得る範囲で、現在発症時刻不明脳梗塞患者に対象を限定した前向き試験が 6 件（AWOKE, SAIL-ON, Wake-Up, Wake-Up Stroke, WASSABI, WUS-rTPA）、対象の一部に発症時刻不明脳梗塞患者を含む前向き試験が 4 件（DAWN, DIAS-3/4, EXTEND, MR Witness）進行中である。このうち、対象患者を 2 群ないし 3 群に無作為化割り付けした 3 試験（Wake-Up, WASSABI, WUS-rTPA）を紹介する。

Wake-Up (Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-Up Stroke)はドイツなど欧州を中心に行われる第Ⅲ相実薬偽薬比較試験で、800 例を目標に 2012 年から患者登録が始まっている。対象は最終未発症確認時刻から 4.5 時間を超え、発見（起床）後 4.5 時間以内に治療開始可能であり、かつ頭部 MRI で DWI-FLAIR ミスマッチを有する患者である。実薬群はアルテプラゼによる静注血栓溶解療法である。主要評価項目は 90

日後の mRS 0-1 と mRS 4-6 の割合、および死亡率である。

WASSABI (Wake-Up Symptomatic Stroke - Benefit of Intravenous Clot Busters or Endovascular Intervention)は米国を中心に行われる第Ⅱ相 3 群間比較試験で、90 例を目標に 2011 年から患者登録が始まっている。対象は最終末発症確認時刻から 24 時間以内で、頭部 CT で広汎な早期虚血変化を有さず (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score [ASPECTS] 7 以上) で、CT 灌流画像でミスマッチを有する患者である。アルテプラゼによる静注血栓溶解療法群、血管内治療群、抗血小板薬とスタチンを用いた標準治療群に分ける。主要評価項目は 90 日後の mRS である。

WUS-rTPA (Randomized,controlled,open study to evaluate the response to r-TPA therapy vs clinical standard therapy in patients affected by ictus at awakening coming in ER within 3 hours from symptoms compare)はイタリアを中心に行われる第Ⅱ相実薬標準治療比較試験で、120 例を目標に 2010 年から患者登録が始まっている。対象は発見 (起床) 後 3 時間以内に治療開始可能であり、頭部 CT の ASPECTS 7 以上の患者である。アルテプラゼによる静注血栓溶解療法群と標準内科治療群とに分ける。主要評価項目は 90 日後の mRS 0-2 である。

これらのことから、睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者であっても、MRI 画像所見から適切な患者を選択し、従来の血栓溶解療法で生じうる頭蓋内出血の頻度を増加させることなく、再灌流治療の恩恵の結果、QOL やそれに続く死亡率改善に寄与すると考えられる。

【参考資料： modified Rankin Scale (mRS)】

0. まったく症候がない
1. 症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える
2. 軽度の障害：発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3. 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4. 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である
5. 重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6. 死亡

【参考資料： National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)】

以下の神経学的所見を、42 点満点で評価する。

【意識水準】

気管挿管、言語的障壁あるいは口腔の外傷などによって評価が妨げられたとしても、患者の反応をどれか一つに評価選択すること。痛み刺激を加えられた際に患者が反射的姿勢以外には全く運動を呈さない場合のみ 3 点とする。

0：完全に覚醒。的確に反応する

1：覚醒していないが簡単な刺激で覚醒し、命令に答えたり、反応したりできる

2：注意を向けさせるには繰り返す刺激が必要か、あるいは意識が混濁していて(常同的ではない)運動を生じさせるには強い刺激や痛み刺激が必要である

3：反射的運動や自立的反応しかみられないか、完全に無反応、弛緩状態、無反射状態である

【質 問】

検査日の月名および年齢を尋ねる。返答は正解でなければならず、近似した答えは無効。失語症、混迷の患者は 2 点。気管内挿管、口腔外傷、強度の構音障害、言語的障壁あるいは失語症によらない何らかの問題のために患者が話すことができなければ、1 点とする。最初の応答のみを評価し、検者は言語的あるいは非言語的のてがかりを与えてはならない。

0：両方の質問に正解 1：一方の質問に正解 2：両方とも不正解

【命 令】

開閉眼を命じ、続いて手の開閉を命じる。もし手が使えないときは他の 1 段階命令に置換可。実行しようとする明らかな企図は見られるが、筋力低下のために完遂できないときは点を与

える。患者が命令に反応しないときはパントマイムで示す。外傷、切断または他の身体的障害のある患者には適当な 1 段階命令に置き換える。最初の企図のみを評価する。

0：両方とも可能 1：一方だけ可能 2：両方とも不可能

[注 視]

水平運動のみ評価。随意的あるいは反射的(oculocephalic)眼球運動を評価。カロリックテストは行わない。共同偏視を有しているが、随意的あるいは反射的にこれを克服可能なら 1 点、単一の III、IV、VI の麻痺を有するときは 1 点とする。すべての失語症患者で評価可能である。眼外傷、眼帯、病前からの盲、あるいは他の視野視力障害を有する患者は反射的運動あるいは適切な方法で評価する。視線を合わせ、患者の周りを横に動くことで注視麻痺の存在を検知できることがある。

0：正常

1：注視が一側あるいは両側の眼球で異常であるが、固定した偏視や完全注視麻痺ではない

2：「人形の目」手技で克服できない固定した偏視や完全注視麻痺

[視 野]

対座法で評価する。視野(上下 1/4)で動かしている指あるいは threat で検査する。患者を励ましてもよいが、動いている指の方を適切に向くのなら 0 点、一側眼の盲や単眼の場合は健常側の視野を評価する。1/4 盲を含む明らかな左右差が認められた時のみ 1 点。もし全盲であればどのような理由であっても 3 点とする。

0：視野欠損なし 1：部分的半盲 2：完全半盲 3：両側性半盲(皮質盲を含む)

[麻痺-顔]

歯を見せるか笑ってみせる、あるいは目を閉じるように命じるかパントマイムで示す。反応の悪い患者や理解力のない患者では痛み刺激に対する洪面の左右差でみる。顔面外傷、気管内挿管、包帯、あるいは他の身体的障壁のため顔面が隠れているときは、できるだけこれらを取り去って評価する。

0：正常な対称的な動き 1：鼻唇溝の平坦化、笑顔の不对称 2：顔面下半分の完全あるいはほぼ完全な麻痺 3：顔面半分の動きがまったくない。

[麻痺-上肢]

上肢は 90°(座位)または 45°(仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や肩の癒合があるときは 9 点とする。検者は 9 点とつけた理由を明記しておく。

0：90°(45°)に 10 秒間保持可能 1：90°(45°)に保持可能も、10 秒以内に下垂。ベッドを打つようには下垂しない 2：重力に抗せるが、90°(45°)まで挙上できない 3：重力に抗せない。ベッド上に落ちる 4：全く動きが見られない 9：切断、関節癒合

[麻痺-下肢]

下肢は 30°(必ず仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や股関節の癒合があるときは 9 点とする。検者は 9 点とつけた理由を明記しておく。

0：30°を 5 秒間保持可能 1：30°を保持可能も、5 秒以内に下垂。ベッドを打つようには下垂しない 2：重力に抗せるが、落下する 3：重力に抗せない。即座にベッド上に落ちる 4：全く動きが見られない 9：切断、関節癒合

[運動失調]

指-鼻-指試験、踵-膝試験は両側で施行。開眼で評価し、視野障害がある場合は、健側の視野で評価する。筋力低下の存在を割り引いても存在するときのみ陽性とする。理解力のない患者、片麻痺の患者は 0 点、切断肢や関節癒合が存在する場合、9 とする。検者は 9 点とした理由を明記する。全盲の場合は伸展位から鼻に触れることで評価する。

0：なし 1：1 肢に存在 2：2 肢に存在 9：切断、関節癒合

[感 覚]

知覚または検査時の痛みに対する洪面、あるいは意識障害や失語症患者での痛み刺激からの逃避反応により評価する。半側感覚障害を正確に調べるのに必要な多くの身体部位(前腕、下肢、体幹、顔面)で評価すること。重篤あるいは完全な感覚障害が明白に示された時のみ 2 点を与える。従って、混迷あるいは失語症患者は 1 点または 0 点となる。脳幹部脳血管障害で両側の感覚障害がある場合、2 点とする。無反応、四肢麻痺の患者 2 点とする。昏睡患者は 2 点とする。

0：正常 1：痛みを鈍く感じるか、あるいは痛みは障害されているが触られていることはわかる 2：触られていることもわからない。

[言 語]

これより前の項目の評価を行っている間に言語に関する多くの情報が得られている。絵カードの中で起こっていることを訪ね、呼称カードの中の物品名を言わせ、文章カードを読ませる。言語理解はここでの反応およびこれ以前の評価時の命令に対する反応から判断する。もし、視覚障害によってこの検査ができないときは、手の中に置かれた物品の同定、復唱、発話を命ずる。挿管されている患者は書字するようにする。混迷や非協力的患者でも評価をし、昏睡患者、患者が完全に無言か 1 段階命令にまったく応じない場合は 3 点とする。

0：正常

1：明らかな流暢性・理解力の障害はあるが、表出された思考、表出の形に重大な制限を受

けていない。しかし、発語や理解の障害のために与えられた材料に関する会話が困難か不能である。患者の反応から答えを同定することが可能。

2：コミュニケーションは全て断片的な表出からなり、検者に多くの決めつけ、聞き直し、推測が必要。交換される情報の範囲は限定的で、コミュニケーションに困難を感じる。患者の反応から答えを同定することが不可能。

3：有効な発語や聴覚理解は全く認められない。

[構音障害]

もし患者が失語症でなかったら、前出のカード音読や単語の復唱をさせることから適切な発話の例を得なければならない。もし患者が失語症なら、自発語の構音の明瞭さを評価する。挿管、発話を妨げる他の身体的障壁があるときは9点とする。検者は9点とつけた理由を明記しておく。患者にこの項目の評価の理由を告げてはならない。

0：正常 1：少なくともいくつかの単語で構音が異常で、悪くとも何らかの困難は伴うものの理解し得る 2：構音異常が強く、検者が理解不能である 9：挿管、身体的障壁

[消去現象と無視]

これより前の項目を評価している間に無視を評価するための十分な情報を得られている。もし2点同時刺激を行うことを妨げる様な重篤な視覚異常がある場合、体性感覚による2点同時刺激で正常なら評価は正常とする。失語があっても両側に注意を向けているようにみえるとき、評価は正常とする。視空間無視や病態失認の存在は無視の証拠としてよい。無視は存在したときのみありと評価されるので、評価不能はありえない。

0：正常

1：視覚、触覚、聴覚、視空間、あるいは自己身体に対する不注意。1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象

2：重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式にたいする消去現象。一方の手を認識しない、または空間の一侧にしか注意を向けない

【別添 2】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【選択基準】

1. 急性期脳梗塞と診断された患者
2. 年齢：20 歳以上
3. 性別：男女とも
4. 発症時刻不明
5. 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
6. 発見から 4.5 時間以内に治療開始可能
7. 拡散強調画像での Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) ≥ 5
8. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) で初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見の不在
9. 治療前 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 5～25
10. 本研究への参加について、書面による本人または代諾者の同意が得られている。

【除外基準】

1. 発症前 modified Rankin Scale (mRS) >1
2. アルテプラゼ静注療法適正治療指針第二版での適応外症例
 - i. 非外傷性 ICH の既往
 - ii. 1 ヶ月以内の脳梗塞（一過性脳虚血発作を含まない）の既往
 - iii. 3 ヶ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術の既往
 - iv. 21 日以内の消化管あるいは尿路出血の既往
 - v. 14 日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷の既往
 - vi. アルテプラゼの過敏症
 - vii. くも膜下出血の合併を疑う例
 - viii. 急性大動脈解離の合併
 - ix. 出血の合併（頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、喀血）
 - x. ベースライン時の収縮期血圧が降圧療法後も 185mmHg 以上
 - xi. ベースライン時の拡張期血圧が降圧療法後も 110mmHg 以上
 - xii. 重篤な肝障害の合併
 - xiii. 急性膵炎の合併
 - xiv. ベースライン時の血糖異常（ $<50\text{mg/dl}$ 、または $>400\text{mg/dl}$ ）
 - xv. ベースライン時の血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下
 - xvi. 抗凝固療法中ないし凝固異常症においてベースライン時の PT-INR >1.7 または aPTT の延長（前値の 1.5 倍[目安として約 40 秒]を超える）
3. MR 検査不能の患者（MR 非対応ペースメーカーの装着など）
4. 小脳、脳幹ないし大脳半球の前大脳動脈領域または後大脳動脈領域に広汎な早期虚血変化を有する患者

5. 試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定している患者
6. 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
7. 余命 6 か月未満と予想される末期の疾患を有する患者
8. その他、試験担当医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

【別添 3】「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及び安全性に関する臨床試験」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要有効性評価項目

試験開始 90 日後における mRS を 0～1 とする臨床的改善率

副次有効性評価項目

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

【別添 4】「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」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療の承認を得てから 2017 年 3 月 31 日まで

予定症例数：300 例

既の実績のある症例数：0 例（ただし、協力医療機関である川崎医大では 20 例の実績あり）

① 有効性が認められた事例: 0 例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例: 0 例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠： 本試験では、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群での mRS を 0-1 とする臨床的改善が、対照群（標準内科治療群）に比べてどの程度まで優れているかを評価することが主目的である。将来的に現在進行中の海外の臨床試験（Wake-Up、WASSABI、WUS-rTPA）と統合解析を行い、介入による優越性を検討することを考慮し、症例数を設計する。表 2 の既出研究での mRS 0-1、0-2 の頻度は研究間でばらつきがあるが、大まかに纏めると介入群対対照群で mRS 0-1 を約 30%対約 20%、mRS 0-2 を約 40%対約 30%である。既出の試験成績や先行する海外の臨床試験と同様に、本試験においてもアルテプラゼ静注療法を用いた介入群の効果は対照群よりも優れているとの仮定のもとで、本試験における効果比が先行する試験の効果比よりも少なくとも 0.5 以上であることを、検出力 0.9、有意水準 0.025(片側検定)のもとで示すことに必要とされる症例数は、mRS 0-1 を指標とすれば各群 139 例と算出される。中止・脱落を約 10%として、各群 150 例、合計で 300 例を組み入れ目標症例数とする。

海外の危険との統合解析については、とくに現在ドイツを中心に行われている Wake-Up 試験と主な選択・除外基準や評価項目を合わせており、将来の同試験との統合解析が現実的であろうと考える。

【別添5】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

【研究組入れ手順】

インフォームド・コンセント：通常診療の MRI 検査終了後に選択基準と除外基準を満たす急性期虚血性脳卒中患者に対して、本人または代諾者からインフォームド・コンセントを得る。その後、同意が得られた患者を無作為に rt-PA 投与群と通常治療群に割り付ける。

画像診断：通常診療において、脳梗塞が疑われる患者を標準化された拡散強調画像（DWI）、FLAIR および MR 血管造影（MRA）シーケンスで評価する。可能な場合には灌流画像（PWI）を追加する。

基本情報：すべての登録患者に対して、脳卒中の既往を含む詳細な患者の病歴および併用薬を記録する。標準診療の一環として実施する心電図の結果を記録する。

臨床評価：すべての登録患者に対して、治療前に理学所見を診察する。スクリーニング時に評価した脳卒中重症度（NIHSS）や発症前自立度（mRS）を記録する。

血液検査：すべての登録患者において、スクリーニング時に標準診療の一環として実施した血液検査の結果を記録する。

無作為化：無作為化の被験者として適格な患者を、国立循環器病研究センター先進医療・治療推進部で開発した 24 時間対応の自動無作為化システムを利用して盲検下で、無作為化し 1：1 の比で rt-PA 投与群と通常治療群に割り付ける。

【試験介入と評価のスケジュール】

試験介入（治療）：標準のガイドラインに従って、治療群に割り付けられた患者に、rt-PA（0.6mg/kg・最大用量 60mg）投与もしくは通常治療を行う。rt-PA は 10%をボラス投与し、残量を 1 時間かけて投与] を静注する。標準治療どおり、静注の間から静注後にかけて、バイタルサインを記録する。静注開始時刻を記録する。24 時間のバイタルサインを記録する。治療後 24 時間と 7 日後に、NIHSS を評価する。

第 1 日（治療後 22～36 時間またはそれに相当）；画像診断：治療の 22～36 時間後に、頭部 MRI で再度 DWI、FLAIR、MRA、T2*を評価する。**臨床評価：**NIHSS による神経学的評価および機能評価を実施する。**臨床検査：**通常診療として血液検査を行う。**有害事象：**有害事象を記録する。

第 7（±1）日；臨床評価：NIHSS による神経学的評価および機能評価を実施する。**併用薬：**退院時に内服薬を記録する。**有害事象：**有害事象を記録する。

第 90（±14）日後または中止時；臨床評価：神経内科医または訓練を受けた医療従事者が mRS の評価を実施する。**有害事象：**脳卒中の再発に関する情報、死亡の有無を記録する。

予定外の受診；予定外の受診があった場合（例：有害事象のため）は、必要に応じて頭部 CT もしくは MRI と、NIHSS 評価を行う。

試験のスケジュール

	ベースライン	試験薬 投与開始時	観察期間		
評価時点		0 時間後	投与終了 24 時間後	7 日後または 退院時	90 日後または 中止時
許容範囲			22～36 時間	±1 日	±14 日
同意取得	✓				
被験者背景	✓				
選択/除外基準	✓				
無作為化	✓				
診察					
NIHSS	✓		✓	✓	
mRS	発症前			✓	✓
身長・体重	✓				
血圧・脈拍	✓	✓	✓		
体温	✓				
臨床検査・画像診断					
血液検査	✓		✓		
尿検査		✓			
12 誘導心電図	✓				
頭部 MRI	✓		✓		
【任意】PWI	(✓)				
ICH 確認画像			✓		
有害事象		✓	✓	✓	✓
試験薬投与		✓			

試験の制約

併用禁止薬は下記のとおりである。ただし、禁止期間についてとくに注釈のない薬剤に関しては、被験薬投与終了後 24 時間以降（対照群においては試験開始後 25 時間以降）または試験中止時以降は、併用薬に関する制限を設けない。

- ✓ 血小板凝集抑制作用を有する薬剤： チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレル、PGE1 製剤、PGI2 製剤、イコサペント酸エチル、サルボグレラート塩酸塩、ジピリダモール、トラピジル、ジラゼフ塩酸塩、トリメタジジン塩酸塩など
- ✓ 抗凝固薬： ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、メシル酸カモスタット、乾燥濃縮人アンチトロンビン III、乾燥濃縮ヒト活性化プロテイン C など
- ✓ 血栓溶解薬： ウロキナーゼなど（介入群における試験薬としてのアルテプラザー以外は、試験開始日から試験終了日または中止時まで、使用禁止）

被験薬投与終了後 24 時間以内（対照群においては試験開始後 25 時間以内）の脳血管内治療を禁止する。ただし、被験者の利益性の観点から同治療が必要と判断される場合は、試験

を中止する。この場合も、90 日後までの追跡を行う。

【治療中止の基準】

脳卒中治療ガイドライン 2009 に従い、以下のいずれの場合に rt-PA 投与を終了する。同意撤回以外の場合には、試験治療を完了したか否かにかかわらず、すべての被験者を 90 日間追跡する。

1. アナフィラキシー反応が疑われた場合。
2. 頭蓋内出血を合併した場合。
3. 治療を中止することが被験者にとっての最善の利益であると試験担当医師が判断した場合（例：試験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が疑われた場合）。
4. 被験者（または被験者の代諾者）が同意を撤回した場合。

なお、先進医療の実施に際して、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。との規定がなされている。

本試験も上述の規定に則り、以下の方法で試験を実施する

- (1) 申請医療機関において、患者登録を開始する。

重篤な有害事象が発生し、実施責任者または効果安全性評価委員会が試験を中断するとの判断をした場合をのぞき、介入群に 2 例の登録があった時点で、安全性評価のため、効果安全性評価委員会への諮問をおこなうが、新規患者の登録も同施設においては中断しない。

- (2) 効果安全性評価委員会への諮問

試験薬剤に関する 14 日間の安全性に関する評価を介入群 2 例に対して実施。その結果を効果安全性評価委員会に報告。安全性に対する審査をうける。

効果安全性評価委員会への報告事項は以下のとおり

- ① 重篤な有害事象
- ② 有害反応/有害事象

- (3) 厚生労働省医政局研究開発振興課への報告、先進医療技術審査部会による審査、承認

効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報を厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。

- (4) 協力医療機関の追加申請

先進医療実施届出書 P4 に記載されている協力医療機関において、自施設の倫理委員会の承認が得られた施設から順次、先進医療技術審査部会に協力医療機関の追加申請を行い、承認された施設は本試験の実施を可能とする。