

先	—	3
26.	11.	6

第22回先進医療技術審査部会	資料3
平成26年10月9日	

先進医療Bの継続の可否に係る審議結果の報告について

【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41

アルテプララー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
- ・ **目的**：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の有効性と安全性を検証することである。
- ・ **技術の内容**：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
- ・ **予定症例数**：300例
- ・ **対象疾患**：脳梗塞
- ・ **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. アルテプララー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ヵ月以内の脳梗塞（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，咯血）
 - 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適当と判断した患者
- ・ **主要有効性評価項目**：90 日後 modified Rankin Scale (mRS) 0~1 の割合。
- ・ **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。
- ・ 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。

【試験予定期間】

平成 26 年 5 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日

（登録期間：平成 28 年 12 月 31 日まで）

【継続の可否の評価に必要な症例数】

介入群 2 例

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

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。試験開始後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血と、試験開始後 7 日までの大出血、全死亡、および 14 日までの重篤な有害事象を安全性評価項目とする。

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

(安全性)

t-PA 実薬 2 例ともに症候性頭蓋内出血、大出血、死亡、その他の t-PA 治療に関連する重篤な有害事象の出現なく、試験は安全に行われている。

(継続可能性)

試験の継続は可能である。

以 上

先 - 3 (参考資料) 2 6 . 1 1 . 6	先 - 1 2 5 . 9 . 6	第5回先進医療技術審査部会 平成 25 年 3 月 26 日	資料4 (改)
-------------------------------	----------------------	-----------------------------------	------------

先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化について (案)

先進医療Bの申請に必要な数例以上の臨床使用実績の効率化については、平成 24 年 7 月 31 日付「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に示されているところであるが、具体的な運用については下記 1. ～ 6. の通りとしてはどうか。

「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」(平成 24 年 7 月 31 日付医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号)

11 未承認若しくは適応外の医薬品又は医療機器を用いる医療技術に係る留意事項

関係する法令又は指針の遵守の下で行われた当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその 1 症例ごとに十分な検討がなされていることが必要である。

申請された個々の医療技術の特性に応じて、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。

1. 申請医療機関の要件

申請医療機関が早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院(以下「早期・探索的臨床試験拠点等」という。)に該当する医療機関であって、当該医療機関において整備する臨床研究の支援部門が、試験実施計画書等の作成及び試験の実施等に携わっている場合には、数例以上の臨床使用実績がない場合であっても、申請は可能であることとする。

早期・探索的臨床試験拠点整備事業又は臨床研究中核病院整備事業の対象病院 (一覧)

【早期・探索的臨床試験拠点整備事業】

- ・ 国立がん研究センター
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 国立循環器病研究センター
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学病院

【臨床研究中核病院整備事業】

- ・ 北海道大学病院
- ・ 千葉大学医学部附属病院
- ・ 名古屋大学医学部附属病院
- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 群馬大学医学部附属病院
- ・ 国立成育医療研究センター
- ・ 国立病院機構 名古屋医療センター
- ・ 岡山大学病院

(平成 25 年 5 月 13 日現在)

第5回先進医療技術審査部会	資料4 (改)
平成 25 年3月 26 日	

2. 協力医療機関の要件

協力医療機関は、早期・探索的臨床試験拠点等であることとする。

3. 数例の臨床使用実績の効率化の可否の評価

先進医療技術審査部会において技術的妥当性の評価を行う際に、数例の臨床使用実績の効率化の可否について評価を行う。この場合、当該技術の安全性、有効性、先行研究の内容、申請医療機関等の実施体制等を勘案する。

4. 先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数等

3. で数例の臨床使用実績の効率化が可とされた場合は、先進医療として数例の実施を行った後に、先進医療の継続の可否を評価する。そのため、先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数および評価項目を先進医療技術審査部会において定める。

5. 先進医療の継続の可否の評価に必要な症例数に達した際の報告

申請医療機関は、先進医療において4. で定めた症例数まで実施し、その結果について独立データモニタリング委員会※等で審議した後、先進医療技術審査部会へ報告する。

6. 報告結果を踏まえた先進医療継続の可否の評価

- ① 先進医療技術審査部会において、4. で定めた評価項目と5. の報告に基づいて、先進医療の継続の可否を評価し、結果を先進医療会議に報告する。
- ② 先進医療として継続することが可とされた場合は、早期・探索的臨床試験拠点等以外に協力医療機関の範囲を拡大することを可能とする。

※ 独立データモニタリング委員会

(医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) のガイドライン (ICH E6 GCP 日本語訳) より抜粋)

1.25 独立データモニタリング委員会 (IDMC) Independent Data-Monitoring Committee (IDMC) (効果・安全性モニタリング委員会、モニタリング委員会、データモニタリング委員会)

治験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適当な間隔で評価し、治験依頼者に治験の継続、変更、又は中止を提言することを目的として、治験依頼者が設置することができる独立したデータモニタリング委員会。