

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧16）

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 山中 技術専門委員：

先進医療 の名称	アルテプラゼ静脈内投与による血栓溶解療法
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	<p>○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を対象とし、アルテプラゼ（t-PA）0.6mg/kgを用いた静注血栓溶解療法の安全性と有効性を、標準内科治療群との多施設共同非盲検群間比較法を用いて評価する。</p> <p>○概要： 静注血栓溶解療法もしくは静注血栓溶解療法を除く脳梗塞の通常治療を行う。静注血栓溶解療法はt-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する。</p> <p>○有効性評価項目 ・主要評価項目：試験開始90日後のmodified Rankin Scale (mRS) 0-1 ・副次評価項目：①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、②試験開始90日後のmRS 0-2、③試験開始90日後のmRSのシフト解析での評価</p> <p>○安全性評価項目 ①試験開始後24時間以内の症候性頭蓋内出血発現率、②試験期間中の大出血発現率、③試験期間中の全死亡</p> <p>○目標症例数：300例 ○試験期間：平成26年5月～平成31年3月</p>
医療技術 の試験結果	<p>本試験は、欧州 WAKE-UP 試験結果を受けて131例で登録終了した。</p> <p>○有効性の評価結果： 主要評価項目である mRS 0-1 は t-PA 治療群 47.1%、標準治療群 48.3%（リスク比 0.97, 95%信頼区間 0.68-1.41, p=0.892）であった。副次評価項目にも差は認めなかった。</p>

	<p>○安全性の評価結果：</p> <p>①症候性頭蓋内出血：t-PA 治療群 1 例 (1.4%)、標準治療群 0 例 (0%)、 ②大出血：両群 0 例 (0%)、③死亡：t-PA 治療群 2 例 (2.8%)、標準治療群 2 例 (3.3%) で、2 群間に差は認めなかった。いずれも独立安全性評価委員会に報告し、試験の中断や試験計画の変更の必要なしと判断された。</p> <p>○発生した有害事象：</p> <p>重篤な有害事象の報告は 15 件 (15 例) であった。詳細は、「症候性頭蓋内出血」1 例 (t-PA 治療群, t-PA 治療との因果関係は否定できない)、「右心不全による死亡」1 例 (標準治療群)、「心不全による死亡」1 例 (t-PA 治療群)、「胃癌による死亡」1 例 (標準治療群)、「原因不明の突然死」1 例 (t-PA 治療群)、「NIHSS 4 点以上の神経症候の増悪」3 例 (t-PA 治療群 2 例, 標準治療群 1 例)、「退院後の脳梗塞再発と左内頸動脈狭窄に対する内膜剥離術」1 件 (標準治療群)、「登録 22 病日目の右浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術」1 件 (標準治療群)、「症候増悪のない出血性梗塞」1 件 (標準治療群)、「TIA による再入院」1 件 (t-PA 治療群)、「慢性閉塞性肺疾患による入院期間延長」1 例 (t-PA 治療群)、「肺塞栓症」1 件 (t-PA 治療群)、「脳梗塞再発」1 件 (t-PA 治療群) であった。重篤な有害事象発生は t-PA 治療群と標準治療群の間で差を認めなかった。</p> <p>○結論：</p> <p>欧州 WAKE-UP 試験結果を受けて早期に終了した本試験では、t-PA 0.6mg/kg による静注血栓溶解療法の効果と安全性は標準治療群と同程度であった。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000011630

主担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p>
-----	---

	E. その他
<p>コメント欄：</p> <p>MRI 拡散強調画像で虚血病変が認められるが、FLAIR 像では明らかな高信号域 (hyperintensity) が認められない脳梗塞患者に対して実施された WAKE-UP 試験 (アルテプラザー投与量 0.9 mg/kg) 結果では 254 例 (投与された被験者数 217 例) のアルテプラザー群と 249 例 (プラセボ投与された被験者 207 例) のプラセボ群で 90 日後の mRS が実薬群 53.3% に対してプラセボ群 41.8% であった。しかしながら、本試験 (THAWS、アルテプラザー投与量 0.6 mg/kg) では t-PA 治療群が 47.1%、標準治療群が 48.3% で、WAKE-UP 試験の結果が再現されていない。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>投与量の違いもあり、WAKE-UP 試験に比べ、本試験では頭蓋内出血については両群間に差は認められていない。しかし、PROBE 法で実施されたとはいえ、試験治療群で有害事象の発現件数が多い傾向がある。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：日本脳卒中学会の静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針 第三版 (2019 年 3 月) には以下の体制が整備されている施設で、静注血栓溶解療法を行う。</p> <p>1) 頭部 CT または MRI 検査、一般血液検査と凝固学的検査、心電図検査が施行可能であること。 2) 急性期脳卒中診療担当医師が、患者搬入後可及的速やかに診療を開始できること。 3) 脳神経外科的処置が必要な場合、迅速に脳外科医が対応できる体制があること。と記載されている。</p>	

総合的なコメント欄	mRS 0（まったく症候がない）割合が試験治療群19%、対照群29%であり、完全回復が対象群に多かったことなども勘案すると、t-PA治療の適応は2012年9月から発症から4.5時間に拡大されているが、t-PAの投与量、発症から治療開始までの時間が解決されるべき問題として残っているように感じられる。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	朝起床時などに、1) 発症しているが、2) 発症時間が特定できず、3) MRI拡散強調画像で虚血病変が認められるが、FLAIR像では明らかな高信号域が認められなかった脳梗塞患者のうち、試験対象になった患者はスクリーニング患者の4割弱であり、起床時発症脳梗塞患者のすべてが対象になるわけではないにしても、t-PAにかかわる医療費も考慮すると、本試験結果がt-PAの適応拡大に資するとは言い難い。
--	--

副担当：山中構成員

有効性	<p>A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本試験は、発症時刻を特定できない患者さんへの tPA 治療の有効性を示すための大変重要な試験であるが、予定登録数（300）の約半分の症例数における現在の結果をみると、本試験は 300 例を完了したとしても、結果が positive になる確率は低かったと考えられる。複数の海外データや本試験のデータの間でメタ解析を行えばポジティブになる可能性はあると思うが、本試験がネガティブになった理由をいくつか踏まえたうえで新たな追加データをとることが、有効性を結論づけるうえでは必要と思います。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>標準治療と比べて、リスクが非常に上がるわけではないという意味でBとした。数%の発現率に対して、70例のみのデータなので、不確実性は高いものの、頭蓋内出血率が1%程度であった。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>tPA 投与なので、技術的な問題はありません。</p>	