

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： アルテプラゼ静脈内投与による血栓溶解療法

2019年11月26日

国立循環器病研究センター 豊田一則

1. 2018年8月16日のNew England Journal of Medicineに発表されたWAKE-UP試験結果では254例(投与された被験者数217例)のアルテプラゼ群と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%であったことが示されています。この結果を受けて、本試験が中止されていますが、本試験ではt-PA治療群が47.1%、標準治療群が48.3%で、WAKU-UP試験の結果が再現されていません。WAKE-UP試験ではアルテプラゼ0.9mg/kgであるのに対し、本試験では0.6mg/kgと少ないことが、頭蓋内出血も両群間に差がなかったことと思慮しますが、WAKE-UP試験と本試験の結果から、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)が認められない患者に対して、アルテプラゼ0.6mg/kgを投与することが推奨されるべきと考えられますか。

### 【回答】

WAKE-UP試験と本試験(THAWS)との結果の乖離には、アルテプラゼ投与量の多寡に加えて、(1)「本試験の登録期間中に、脳梗塞急性期主幹動脈閉塞例への機械的血栓回収療法が新たに治療指針で強く推奨されるようになり、本試験でとくに実薬の治療効果が期待できると予測していた主幹動脈閉塞例の試験登録が激減したこと」、(2)「WAKE-UP試験は盲検法で、対照群(偽薬群)に発症後24時間以内の抗血栓療法が、原則禁忌であった。一方本試験は非盲検法で、対照群に対して発症後24時間以内に濃厚な抗血栓療法(抗血小板薬二剤併用など)が高頻度に行われ、その結果対照群の90日後転帰がWAKE-UP試験の実薬群と同程度に良好になった」ことが、原因として考えられます。このため本試験の有効性主要評価項目には群間差が表れにくかったと考えられますが、一方で安全性を確認できた点は、意義が大きかったと思います。今回の報告書には記載していませんが、事後に中央判定したMRA上の閉塞血管再開通はアルテプラゼ投与群で多い結果でした。以上の点から、2試験の結果から、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い患者に対して、アルテプラゼ0.6mg/kgを投与することが推奨されるべきと判断します。現在この2試験を含めた5つの国際試験に基づく統合解析が進行中で、この結果に大きく期待します。

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名： アルテプラゼ静脈内投与による血栓溶解療法

2019年11月29日

国立循環器病研究センター 豊田一則

1. WAKE-UP 試験では1362例がスクリーニングされ、859例が除外され、最終的に503例がランダム化されていると記載されておりますが、この試験では131例がFASとして登録されていますが、スクリーニングで脱落した症例は何例でしたでしょうか。

【回答】スクリーニングで脱落したのは352例でした。その内訳は、画像所見が基準を満たさなかった207例、経皮的血栓回収療法を予定した45例、参加同意取得が困難であった11例、登録できない状況7例、その他82例でした。

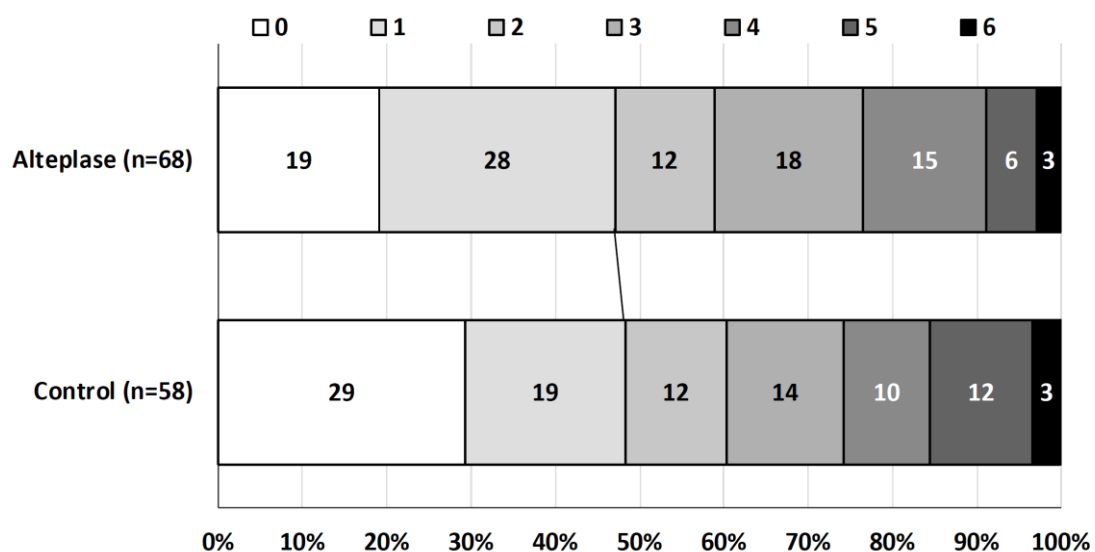
2. P17 をみると FAS は介入群 70 例、対照群 61 例とありますが、主解析の FAS は試験治療群 68 例、対照治療群 58 例で解析されています。例数の解離の理由を教えてください。

【回答】主解析の評価項目である転帰良好（90日後modified Rankin Scale 0-1）の評価を許容範囲内の日程で行うことが出来なかった症例は解析対象にならないため試験治療群68例、対象治療群58例になりました。

3. 表13の有害事象の概要をみると因果関係を問わないすべての有害事象でも因果関係が否定できない有害事象でも、発現件数が試験治療が多くみられますが（因果関係問わず：試験治療群59件、対照群38件、因果関係否定できない：試験治療群23件、対照群6件）。特に、NIHSS4点以上の悪化が試験治療群6件、対照群2件となっています。さらに因果関係を問わない重篤な有害事象も試験治療群9件、対照群6件となっており、対照群に比べて、有害事象の発現が多いという印象を受けます。90日後の転帰良好群には差がなかったとしても、mRSの2,3,4,5のより重篤度の高い症例分布が試験治療群が多くなったことはないのでしょうか。

【回答】ご指摘のように統計学的に有意差はありませんが、試験治療群の有害事象が多くなっております。この原因としてオープンラベル（PROBE法）で試験を

行ったため、試験治療群ではアルテプラゼの適正使用指針に従って治療開始後24時間に頻回の神経学的所見を含めた観察を行ったことが影響しているかもしれません。対照群でも有害事象を積極的に報告するように、研究グループ内で周知していましたが、アルテプラゼを投与していないため観察回数は必ずしも頻回ではありません。mRSの割合(下図)ですが、試験治療群のmRS 2は12%、3は18%、4は15%、5は6%、対照群のmRS 2は12%、3は14%、4は10%、5は12%でした。mRSのレベルによって多少の群間差はありますが、試験治療群で重症度が高い症例が多くなっていることはありませんでした。



以上