

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B118)

評価委員 主担当： 上村
副担当： 佐藤 副担当： 柴田 技術専門委員： ー

先進医療の名称	急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与
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	急性期脳梗塞の血栓溶解薬として、長年にわたって国内外でアルテプラーゼのみが用いられてきた。近年心筋梗塞治療薬としての血栓溶解薬テネクテプラーゼ (TNK) の脳梗塞治療への科学的エビデンスが集積し、海外ガイドラインで脳梗塞患者への TNK 使用が推奨され、臨床応用され始めた。 本研究により、発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期患者における TNK の安全性を少数例で確認したのち、有効性及び安全性をアルテプラーゼを対照として非マスキング無作為化並行群間比較試験にて検討し、試験薬開始後早期の良好な血管再開通に関する優越性を証明する。 ○主要評価項目：[安全性検討フェーズ] 投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現数 [比較検証フェーズ] 有効性主要評価項目：投与開始後の初回血管造影時の良好な再開通 (mTICI グレード 2b または 2c または 3) あるいは回収対象血栓がない患者の割合 安全性評価項目：投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率および 90 日時点での全死亡率 ○副次評価項目：[安全性検討フェーズ] 早期の症候性頭蓋内出血発現数 (投与開始後 72 時間以内) [比較検証フェーズ] 1) 投与開始 72 時間後に ΔNIHSS≥ 8 の改善あるいは NIHSS 0-1 に到達する割合、2) 投与 90 日後 mRS (シフト解析)、3) 投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合、4) 投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合 ○予定試験期間： jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日 (症例登録期間： jRCT 公表日～2023 年 9 月 30 日、 症例観察期間： jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日) ○目標症例数：223 例 ([安全性検討フェーズ] テネクテプラーゼ群のみ 3 例 [比較検証フェーズ] テネクテプラーゼ群、アルテプラーゼ群、各 110 例)

【実施体制の評価】 評価者： 上村

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。）

実施責任医師等の体制、実施医療機関の体制については、脳卒中を専門的に診ている施設であれば、十分可能である。

医療技術の有用性については、一定の有用性（標準治療であるアルテプラゼでの血栓溶解療法に対する優越性）が期待できる。一方で、少なくとも、海外においても、テネクテプラゼの適応症は急性心筋梗塞であって脳梗塞患者への使用はオフラベルであることは理解しておく必要がある。

これまでに複数の臨床試験において脳梗塞患者を対象としてテネクテプラゼとアルテプラゼでの血栓溶解療法の比較がなされてきた。それらの中で、ひとつの試験（EXTEND-IA TNK 試験）以外では、テネクテプラゼのアルテプラゼに対する優越性が示されているわけではない。EXTEND-IA TNK 試験においては、脳梗塞患者に対するテネクテプラゼによる血栓溶解療法とアルテプラゼによるそれを比較し、テネクテプラゼが血栓除去術施行前の再灌流をより改善したという結果が得られている。例えば米国の学会ガイドライン最新版（AHA/ASA Guideline: Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke）では、EXTEND-IA TNK 試験の結果を反映した治療薬選択が推奨されている。本試験は、EXTEND-IA TNK 試験を参考にデザインされており、本試験の結果は、ポジティブであっても、そうでなくても、我が国のみならずグローバルレベルでの治療戦略に対するエビデンスとなりえる。

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。）

安全性に関わるモニタリング等について

安全性については、過去の海外の実績を鑑みると、特に大きな懸念はないものの、本試験が、日本人に初めて投与される First-in-Japanese 試験であることから、十分な安全性へのモニタリングを実施するとともに、適当なタイミングで試験継続の可否についても評価すべきであろう。例えば、最初の 40 例（N=20/group）の安全性を評価したうえで、効果安全性評価委員会の判断を仰ぐなどの、方法も取るのも一つのオプションである。

その他（マイナー）

とくに主要仮説（再灌流率が 14% 上乗せされること）に対するの臨床的な妥当性、必要な N 数と検出力については、実施計画書の中でしっかりと議論しておく必要がある。

【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。） 本先進医療は、臨床研究法 9 条および施行規則 50 条（説明及び同意が不要な場合）には当たらないので、原則通り患者本人の同意か代諾が必要となるが、これによる血栓溶解療法の遅れがないように留意されている。また、別途先進医療会議の新井構成員から指摘のあったアルテプラーゼ群の薬剤負担については、標準的治療法と同程度の効果が期待できることから許容できるものとする。補償内容、相談体制等も適切と思料する。 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： 柴田

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。） 本試験の意義自体は認めうるものであること、実施体制等に鑑み試験実施が不適切とは言えないが、試験実施計画書の変更が必要である。事前の照会回答で対応がなされたもの以外に、以下の点について対応したうえでの実施が必要と考える。 ① 被験者保護の観点から、比較検証フェーズに関して、事前に登録継続の可否を検討するタイミングを定め、具体的な手順・意思決定方針（統計学的な判断基準の明示を求めるものではない）を試験実施計画書に定めること。許容できない重篤な有害事象が発生した場合、あるいは、有害事象の発生頻度や内容がテネクテプラーゼ群で想定を越えていた場合などは、被験者の登録を一時停止する・中止するなどの対応が必要になり、本試験を用量設定等に不確実性が残る状況で実施せざるを得ないのであれば、それに対応する試験計画上の対策を講じるべきである。	

- ② 試験遂行上の重要な意思決定に係る規定、多施設共同臨床試験として実施するにあたり混乱を回避するための規定が不十分であり、改訂を要する。例えば本試験のデザイン設定根拠については、PMDA 等との事前の相談を踏まえ、最終的の本デザインを採用するに至った理由を含め記す必要がある。また、重篤な有害事象報告の方法や中央モニタリング結果の意思決定への反映方法等が具体性を欠くことから、適切に試験進捗を管理出来る・参加医療機関が誤解無く試験を遂行できるよう記載整備が必要である。
- ③ 薬事承認申請までのロードマップにおける本試験の位置づけ、並びにテネクテプラーゼに係る状況を考えると、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対する開発要望を現時点で出さない理由について明確にする必要がある。

試験実施計画書は一つの臨床試験のプロトコールとして見る限り質が低いものではないが、開発ロードマップの中のひとつのピースとしての本試験の位置づけ（用量設定の情報が少ない、本来的には治験が実施されるべきものである、など）に鑑み被験者保護の観点から不十分な点がある。また、多施設共同臨床試験であること、研究支援体制が本試験のためだけに運用されているわけではないこと、等を踏まえると、現在の試験実施計画書で本試験を実施することは混乱を生じさせる可能性が高い。以上から、事前の改訂を要するものと判断した。

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。）
上記に対して適切に対応が取られる必要がある。

【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	223 例	予定試験期間	予定試験期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日 （症例登録期間：jRCT 公表日～2023 年 9 月 30 日、 症例観察期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日）	
実施条件： 試験実施計画書等の評価を反映した修正が必要				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
このプログラムの最大の問題点は、テネクテプラーゼ自体が国内未承認薬であるために、本試験の結果が仮にポジティブであったとしても、すぐには国内での臨床使用につながらない点であろう。申請者の考えている薬事承認へ向けた開発戦略と				

本会議も含む規制側の考え方、さらには製造元の考え方が同じ方向を向いていないのであれば、承認申請へむけた明確な意思決定につながらない試験として終わる可能性がある。試験自体のサイエンティフィックな価値は否定できないが、新しい治療法の選択に直結しない臨床試験として終わるのであれば、多くのリソースや時間を費やして実施する意味があるのか、十分な議論が必要。結果がポジティブであれ、ネガティブであれ、大きな意思決定につながらないまま、試験終了後に結局は将来の治験としてのやり直しが要求されるのであれば、最初から治験でやるべきであろう。先進医療の結果によって、クリティカルな意思決定（＝承認申請への Go Decision）ができるのか、制度の在り方も含めて先進医療での臨床試験の意味が問われていると思う。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年7月27日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験実施計画書「1.6.6. 国内におけるテネクテプラーゼの状況」に、「将来的に複数の検証的試験のメタアナリシスの結果等を踏まえて『未承認適応外検討会議』等に要望する方向を考えている。」との記載がされている。

今回評価する薬剤が国内で承認されていないことを踏まえると、本試験が終わって上記会議に要望を出すのではなく、企業への開発要請の可能性を検討することも必要ではないかと考える。

そのため、本試験と並行して上記会議への要望提出を行うことも選択肢の一つと考えるが、申請医療機関としての見解を提示して頂きたい。

なお、このためだけに改訂をする必要は無いが、別途改訂の必要な事項が生じた際に「未承認適応外検討会議」を「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」と修正されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。今後、加速度的に海外においてテネクテプラーゼの有用性データが蓄積されるため、本試験が終了する頃にはすでに静注血栓溶解薬としてテネクテプラーゼが確立されている可能性が大いにあると考えております。他の照会事項への回答にも記載したように、これまでも日本脳卒中学会から開発の可能性のある複数の製薬企業に開発を繰り返し要請して参りましたが、現時点で開発に前向きな企業は居られません。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で審議していただき、その後に国家レベルで対応していただく必要を痛感しています。

薬事承認までのロードマップでも示しておりますように、本試験終了後に同会議へ要望提出することを、同会議事務局にも確認して計画しております。ただしこのタイミングに固執してはいませんので、適宜同会議事務局に相談して、本試験終了前の早期の要望提出も検討し、準備して参ります。また、開発可能性について、企業へも引き続き働きかけて参ります。

なお、ご指摘の箇所の修正も行いました。

2. 試験実施計画書「15.3. 電子症例報告書への入力期限」に、「研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者が登録されてから追跡期間が終了するまでの期間において電子症例報告書を早期に入力する。研究対象者から同意を取得した以降は、原則として以下の期限内に電子症例報告書を入力することを推奨する。下記期限内に入力しなかった場合も不適合とはしないが、可能な限り入力することを推奨する。」「登録時:登録後 14 日以内」とされている点について。

8.2 節にも記載はあるが、登録手続きに必須の情報は登録手続き完了前(無作為割り付け前)に全て記載され提出されることが必要であり、その旨を明示するよう記載を改めること。

また、この節の各項目は「9. 観察・検査項目とスケジュール」および Web システムの各帳票のタイトルと対応がとれるような記載とする必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。9. 観察・検査項目とスケジュールの 9.1 登録に「なお登録時に必須の情報は割付前に全て電子症例報告書に記載され提出する必要がある。」と追記し、9.2 割付・9.3.投与開始 24 時間後・9.4.投与開始 72 時間後(または退院時)・9.5.試験終了時/試験早期中止時に「原則として情報取得後 14 日以内に電子症例報告書に入力することを推奨する。」と追記しました。また 9.6 観察・検査スケジュール表の冒頭に「症例登録時に必須の情報は割付前に全て電子症例報告書に記載され提出される必要がある。その他の情報については、原則として情報取得後 14 日以内に電子症例報告書に入力することを推奨する。」と改めて電子症例報告書への記載提出漏れがないように期間を含めて明示しました。

15.3 電子症例報告書への入力期限の項目にも、整合性を保つため、「登録手続きに必須の情報は登録手続き完了前(無作為割り付け前)に全て記載され、提出されることが必要である。」と明記し、各項目に関しても「登録:症例登録に必須の情報は登録手続き完了前(無作為割り付け前)に記載、その他は 14 日以内」と記載を改め、「割付(試験治療開始)、投与開始 24 時間後、投与開始 72 時間後(または退院時)、試験終了時/試験早期中止時:14 日以内:」を追記いたしました。

また、前項 9 項と整合性を保つため、「本試験の対象となる医薬品等による治療中止時:中止日から 28 日以内」を「本試験の対象となる医薬品等による治療中止時:中止日から 14 日以内」へと日数の記載を変更しました。

加えてすでに上記の通り記載が重複するため、「画像検査結果:効果判定から 14 日以内」と「追跡期間:追跡調査依頼から 14 日以内」の記載を削除しました。

3. 試験実施計画書「8.2.2.無作為化前に中止した研究対象者(候補)の記録」

「研究責任医師又は研究分担医師は、割付前に同意撤回等の理由により投与に至らなかった場合、又は割付に関わる患者情報の登録データに変更が発生した場合には、速やかに割付責任者、研究分担者に報告する。」とあるが、割り付け前に患者情報の登録データが入力され、割り付け前に同意撤回がなされるケースとしてどのような状況を想定しているのか(割り付けに必要なデータが Web 上で登録されつつ割り付けがなされないのはどのような状況か)明らかにされたい。必要に応じて規定を改めること。

【回答】

超急性期の脳・心血管疾患において、①割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となったり、②本人または同行した家族などの代諾者から一旦同意が得られても、他の家族の意見や同意されたご本人の気持ち揺れるなどして同意がすぐに撤回されたりすることが、しばしば起こります。上記のような状況を想定いたしました。

4. 試験実施計画書「8.2.1 割り付け票の作成及び保管」

「統計的な解析を行うことに責任を有する者又は指名する者が割付手順を作成し、研究対象者の割付情報を管理する。」「統計的な解析を行うことに責任を有する者又は指名する者から独立した、権限を持つ者以外(割付責任者)は入手できないようにする」との記載について、誰が当該情報を把握できるのか、また、解析の時にどのような対応を取るのか、誤解の無いような記述に改めること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「統計的な解析を行うことに責任を有する者」を「統計解析責任者」と書き直しました。統計解析責任者は、試験実施中は直接割付情報の管理は行いませんので、誤解を招く表現を避けるため、以下のように修正いたしました。

修正前

「統計的な解析を行うことに責任を有する者又は指名する者が割付手順を作成し、研究対象者の割付情報を管理する。」

修正後

「統計解析責任者又は指名する者が割付手順を作成する。研究対象者の割付情報は、統計解析責任者又は指名する者から独立した、権限を持つ者(割付責任者)が管理する。」

修正前

「割付の情報は安全な場所に保管され、統計解析責任者又は指名する者から独立した、権限を持つ者以外(割付責任者)は入手できないようにする。」

修正後

「割付の情報は安全な場所に保管され、割付責任者以外は入手できないようにする。割付責任者は、統計解析時に統計解析責任者または指名するものに割付情報を提供する。」

5. 本試験では安全性検討フェーズでの中止の検討以外に、試験進捗中に想定外の安全性上の問題が生じた場合などに新規患者の登録一時停止、試験中止等の検討が必要になることも考慮に入れておくべきと考えるが、その場合にどのような形・手順で検討されるのか説明されたい(IDMC から中止の意見が出た場合には 14.9.1 節の規定で中止されることとなっているが、どのような場合に IDMC の検討がなされるのか、その手順についての照会)。

【回答】

ありがとうございます。研究代表医師が、定期報告において、重篤な有害事象の報告件数が著しく増加するなど、本試験の実施における安全性評価に懸念を生じた場合には、当該時点における収集データを一時固定して、IDMC に掲題し、検討いただくこととしております。こちらに関してはご指摘の通り研究計画書の 14.9.1 節に記載がございますが、試験進捗中に想定外の安全性上の問題が生じた場合などに新規患者の登録一時停止、試験中止等の検討が必要になることを、IDMC 手順書にも記載しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021 年 7 月 27 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

本先進医療技術は、救急の場面で行われるものと思います。

1. 本先進医療についての説明・同意プロセスにはどのくらいの時間がかかることを想定されていますでしょうか。それによる血栓溶解療法のスタートの遅れ・治療への問題は生じないでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘を有難うございます。

現在の説明同意文書の内容をすべて読み上げると、30 分程度かかります。これは血栓溶解療法開始を遅らせ、被験者への不利益につながると考えます。このため、説明同意文書の冒頭頁に文書の内容を1 ページにまとめ、現場でこの纏めの頁を中心に、とくに重要な箇所を要領よく説明して、15 分以内に説明を終えることが出来るように、工夫しております。

冒頭頁に纏めをつけて説明時間の短縮を図る方法は、2014 年に先進医療 B の承認を受けた「アルテプ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。）」においても同様に対応することで、血栓溶解療法の開始の遅れを最小限に留めました。

2. ご本人に意識がない場合などで代諾が必要な場合、ご家族が救急車等に同乗されればその場で代諾が得られますが、ご本人のみが搬送されてきた場合でご家族がいない場合、たとえばご家族に電話等で連絡して代諾を取得することは考えていらっしゃいますでしょうか。

【回答】

ご指摘有難うございます。

本試験の適格基準に、「7) 本研究への参加について、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている患者」を載せています（計画書 7.3-7）。したがって、ご家族が現場に居られない場合は登録前に文書同意をいただけないので、本試験に登録いたしません。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年8月2日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 照会回答1-1について

現在の制度は以下のようになっている。

「欧米等では使用が認められているものの、国内では承認されていない医薬品及び適応等については、開発要望を募集し、寄せられた要望について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下「検討会議」という。）において、医療上の必要性を評価するとともに、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促しています。」

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_12946.html

要望を提出できる者は、「学会」、「患者団体」、「個人」となっている。製薬企業への働きかけについては回答されているが、上記検討会議への開発要望を出していない理由については明らかにされていない。今般の申請に係る薬剤の置かれた状況を踏まえると、薬事承認までのロードマップの妥当性を議論するにあたり、現時点で「上記検討会議」への開発要望を出さない理由・要望を出してこなかった理由が明らかにされるべきと考える。

【回答】

ご質問ありがとうございます。テネクテプラーゼの国内開発の方向性については、数年前から厚生労働省、PMDA、AMED、さらに開発可能性のある複数企業など多方面にご相談してきた経緯があります。それらの相談の中で、テネクテプラーゼの国内開発企業の特定が困難（国内ライセンスの所在が不明）であることや国内での投与実績が全くないことなどを勘案し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に要望を提出するのはやや時期尚早と考えました。今後さらに開発可能性のある企業に幅広く協力を要請することや、本研究への協力の取り付け（現在も該当企業を鋭意探索中です）などの要因を考えた上で、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望は、本研究で一定の結果を得た時点で行う方針としております。なお、アルテプラーゼが製造中止になるなど、医療環境が大きく変化した場合には、本研究の結果を得る前に要望を提出する可能性があります。

2. 照会回答1-3について

回答の主旨は十分理解でき、申請医療機関の考え方そのものは妥当と考える。ただし、試験遂行上のトラブルを可能な限り減らすため、以下の内容を定め、回答の主旨も含め試験実施計画書に記すこと。

(1) 無作為化が行われた段階で登録作業は完了すること、登録作業が完了したのちの登録取り消しは行わないことを明示すること。

(2) 一方で、回答「①割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった」「②本人または同行した家族などの代諾者から一旦同意が得られても、他の家族の意見や同意されたご本人の気持ちが揺れるなどして同意がすぐに撤回されたりすること」が起きることは本試験の対象の特性からやむをえず、そのような患者にプロトコル治療を行わないことは妥当である。ただし、その事実はモニタリング記録、総括報告書等の書類にも適格性の判断根拠の詳細、同意撤回の経緯等の情報とともに記載され、第三者の検証が可能となる形で試験の記録として残されるべきである。また、それが「重大な不適合に該当する逸脱であるか否か」をあらかじめ試験実施計画書において明らかにしておく必要がある。一つの整理の案としては、(1)の規定により、①、②のような事態が生じても試験の記録として残ることを前提に、「重大な不適合に該当する逸脱」と「それ以外の逸脱」に分け、②については後者、①については研究組織内の適時の評価に基づき妥当であることとの判断がつけば後者にとすることとし、そのような規定を盛り込んだ研究計画書内容の妥当性について、認定臨床研究審査委員会の承認をあらかじめ得ておくことが挙げられる。

(3) 適格・不適格の判断基準を試験実施計画書に記すこと。具体的には、「適格」「登録時不適格：登録時にすでに不適格であったもの（プロトコルで規定された方法と基準に基づき、登録前に発生していた情報が適格基準のいずれかを満たしていないもの。登録前に発生していた情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。）」「登録時は適格であったが事後に不適格と判明したもの：登録時不適格に該当せず、登録後に発生した情報・判明した情報により適格基準のいずれかを満たさないもの」に分けること。

なお、「①割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった」場合は、登録時点では適格例であり、一旦割付がなされた以上、登録の取り消しは許容しない。ただし、当該症例についてはプロトコル治療がなされなかった場合には、解析対象集団の定義「FAS は本試験への参加が適格と判断され登録された研究対象者で、本試験中に試験薬（テネクテプラーゼ又はアルテプラーゼ）が割り付けられ、少なくとも1回以上適用され、その後1項目以上の観察、検査及び評価を実施した研究対象者とする。」から、FAS には含まれないとすることは問題ない。CONSORT ダイアグラムを記載する際には、登録された被験者であって、FAS に含まれない被験者として記載されることになる。

(4) 割付責任者、登録を担う組織・データセンター等の連絡先を試験実施計画書上に明示すること。また、本件に限らず、参加医療機関から本試験に関する連絡をとる必要がある者・組織については、連絡先を試験実施計画書上に明示するべきである。本試験は多施設共同臨床試験であり、複数の臨床試験を同時並行で実施している可能性がある他医療機関の医師・研究支援者等がコンタクトを取る方法を容易に確認できない状況は避けるべきである。なお、(1)で登録の取り消しを許容しないことから、割付責任者への連絡は不要になるものとする。

【回答】

適確なご指摘とご助言、ありがとうございます。

(1) に関しまして、試験実施計画書 8.2.2 に「本試験では、無作為化が行われた段階で登録作業は完了とし、登録作業が完了したのちの登録取り消しは行わない。」と追記いたしました。

- (2) に関しまして、試験実施計画書 8.2.2 に症例報告書・モニタリング報告書などへの記載が漏れないように「適格性の判断根拠の詳細、同意撤回の経緯等の詳細情報とともに症例報告書に記録する。またこれらの内容は、モニタリング報告書および総括報告書にも記載する。」と明記いたしました。またご助言いただいた整理案として、試験実施計画書 8.2.2 に「なお、無作為化前に中止された症例に関して、中止の理由が本人または代諾者の同意撤回による場合は、重大な不適合には該当しない。無作為化前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった場合など、病状の変化を鑑み、研究組織内の適時の評価に基づき妥当であることとの判断がされた場合は、重大な不適合とはしない。」と追記し、試験実施計画書 16.5.3 に「なお、8.2.2 の規定に基づき、無作為化前に中止された症例に関して、中止の理由が本人または代諾者の同意撤回による場合は、重大な不適合には該当しない。割付前の短時間で病状が急速に増悪ないし改善して不適合となった場合など、病状の変化を鑑み、研究組織内の適時の評価に基づき妥当であることとの判断がされた場合は、重大な不適合とはしない。」と追記し、明確に不適合の取り扱いを記載いたしました。
- (3) に関しまして、試験実施計画書 13.3 データの取り扱いにご助言通り、「不適格症例の分類は以下とする。個別の不適合症例の取り扱いについては、事後実施される症例検討会において、個別に検討する。
- (1)「登録時不適格：登録時にすでに不適格であったもの（プロトコルで規定された方法と基準に基づき、登録前に発生していた情報が適格基準のいずれかを満たしていないもの。登録前に発生していた情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。）」
- (2)「登録時は適格であったが事後に不適格と判明したもの：登録時不適格に該当せず、登録後に発生した情報・判明した情報により適格基準のいずれかを満たさないもの」(2)の場合、割付がすでになされた場合は、登録の取り消しは許容しない。ただし、当該症例についてはプロトコル治療がなされなかった場合には、FAS には組み込まれない。」と追記いたしました。なお不適格症例の各判断基準についてはモニタリング結果等も参考に事後の症例検討会（割付情報をマスクして開催）を実施し、各症例について検討する予定であります。
- (4) に関しまして、試験実施計画書 25.11 に割付責任者およびデータマネジメント組織を追記させていただきました。また研究に関する問い合わせ先としてはすでに試験実施計画書 0.5 に記載がございましたが、さらに試験実施計画書 0.5.2「研究に関する問い合わせ先」内にも住所と電話番号を追記いたしました。

3. 照会回答1－5について

回答内容の主旨は理解可能であるが、以下 2 点、問題があり対応を要する。

(1)本試験では厳密な用法・用量設定の臨床試験を省略しているという背景を踏まえると、被験者登録期間中に、テネクテプラゼ群で重篤な有害事象が多発する、ないしは臨床上許容できない状況が発生した場合には、迅速に登録一時停止ないしは登録中止を検討する規定を設けておく必要がある。安全性検討フェーズ後の規定は試験実施計画書 13.5 では、「有効性に関する中間解析は実施しない。」に留まっているが、ここに早期無効中止の規定を盛り込む必要がある。

(2)手順が試験実施計画書上に記載されていないことは問題と考える。本件については、研究代表医師が行うべきアクションであって、IDMC の手順書に記載するのは不適切であり、かつ、仮に IDMC の手順であっても、本試験の継続・中止等の意思決定に係る事項は試験実施計画書に記載されるべきである。

また、これに伴い、「定期報告」のための情報を誰がいつ取りまとめるのか、当該情報に含まれることになる重篤な有害事象の報告等は、「担当医は速やかに研究責任医師に伝える。」とされているが（試験実施計画書 10.5.2）、具体的な連絡先、研究代表医師のサポートをする組織を明示するべきである。現行の試験実施計画書上の記載では、責任の所在の記載にとどまっており、具体的に誰が何をするべきかが定められていないことが問題である。その詳細を手順書に記載することは問題ないが、試験実施計画書を通して誰が何をするべきかが把握できないことは問題である。これは、本試験実施計画書全体にわたり懸念される点であり、改めて試験実施計画書全体にわたり記載の確認をする必要がある。

【回答】

適確なご指示とご助言、ありがとうございます。

(1) に関してですが、無効中止の規定については、1)本試験は探索的段階であり、症例数を考慮すると本試験で実施するのは現実的ではない、2)テネクテプラゼを使用するのは国内初であり、安全性情報の集積も本試験では重要、という 2 つの理由から難しく存じます。その代わり安全性に対する IDMCの開催基準について、IDMC の手順書から転載します。試験実施計画書 13.5 にその旨、「有効性および早期無効中止に関する中間解析は実施しない。ただし、研究代表医師は、モニタリング報告書を都度確認し、著しく重篤な有害事象の報告件数が増加するなど、本試験の実施における安全性評価に懸念を生じた場合には、手順として当該時点における収集データを一時固定して、IDMC に掲題する。」として、追記させていただきました。

(2) に関してもご助言通り、手順として明確にすべく、上記の通りに追記させていただきました。

またご指摘の通り、試験実施計画書 13.5 内に定期報告ではなく「モニタリング報告書」と明記いたしましたので、情報の取りまとめに關しての報告に漏れは生じないと考えます。なお試験実施計画書 10.5.2 に重篤な有害事象の報告等に関する具体的な手順として「研究参加者に、重篤な有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師は、速やかに実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師(研究事務局)に報告する。」と追記し、その報告すべき連絡先を明示いたしました。また責任の所在を明らかにすべく、章内の「研究責任医師」を「研究代表医師(研究事務局)」に、「実施医療機関」を「代表医療機関」へと変更させていただきました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021 年 8 月 2 日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 臨床上の仮説について

有効性に関する主要評価項目は、投与開始後 6 時間以内の初回血管造影の良好な再開通(mTICI グレード 2b, 2c または 3)あるいは回収対象血管がない患者の割合であり、臨床試験実施計画書では、2群間でその割合の信頼区間を算出し、これらの割合を両側有意水準 10%のフィッシャーの正確検定を用いて比較するとあります。先行論文(Campbell, et al. NEJM, 2018)(EXTEND-IA TNK)は、本試験と類似した試験であります。2群間の(血管再開通の)incidence の差の 95%信頼区間(両側有意水準5%と同義)をもって評価しています。今回、解析方法を先行論文に倣わなかった理由は何でしょうか？

EXTEND-IA TNK では、テネクテプラーゼ投与群での(50%以上の)再開通率は 22%であったのに対して、アルテプラーゼ投与群での再開率は 10%であり、その差は、12%(信頼区間 2-21%)であったと理解しています。今回の試験では、テネクテプラーゼ投与群での再開通率は 24%、アルテプラーゼ投与群での再開率は 10%程度という前提で優越性を検定しようとしています。EXTEND-IA TNK で得られた結果よりやや大きな差が見込まれるという前提とした根拠はありますか？

【回答】

ご質問ありがとうございます。解析方法に関しては数ある選択肢の中の一つとして選択しましたが、ご指摘の通り先行論文に倣うことには一定以上の意義がありますので、有効性に関する主要評価項目の解析方法を記載しました。ただし、本試験は探索的な位置づけにあり、十分な症例集積の下で仮説を検証的に調べるのが困難ですので、90%信頼区間を用いることとしました。臨床試験実施計画書 13.4.2 比較検証フェーズ内に記載のあった「これらの割合を両側有意水準 10%のフィッシャーの正確検定を用いて比較する。」から「これらの割合の差の 90%信頼区間を用いて評価する。」と記載を改めました。

また上記の事情から、実現可能性の観点で症例数の設定を行いました。現状の症例数でどの程度の検出力を有するかを補助的に評価しております。臨床試験実施計画書 12.2 比較検証フェーズに「実現可能性の観点から、片群 110 例程度ずつの症例登録が試験薬の調達の可能性および予定試験期間内の限界と考え、これを最大限の必要登録研究対象者数と設定した。本試験は探索的試験であるため上記のように症例数設定は実現可能性に基づくが、有効性の主要評価項目に関する群間比較にどの程度の検出力が期待されるかについて、下記のような検討を行った。

海外の同種試験 EXTEND-IA TNK(テネクテプラーゼ 0.25 mg/kg vs. アルテプラーゼ 0.9mg/kg)における主要評価項目イベントはテネクテプラーゼ 22%、アルテプラーゼ 10%であり、イベント発生割合の差は

12% (95%CI 2-21)であった[34]。これを参考に、真のイベント発生割合をアルテプラゼ群で 10%、テネクテプラゼ群で 22-24%程度と見込んだ。本試験における品質方針に基づき、10%の不適合等の発現を許容することから、片群 99 例、計 198 例での有効性評価を行うことを想定する。この場合に両側有意水準 0.1 で得られる割合の差の検定における検出力は、およそ 75-84%程度となる。

上記の考察により、実現可能性の観点から定めた必要登録研究対象者数が有効性評価において一定以上の検出力を保持していると考え、これを本試験の登録目標研究対象者数と設定した。」

と修正追記させていただきました。よろしくお願い申し上げます。

2. 得られる結果のプログラム意思決定に対する影響について

仮に、優越性が認められない場合のプログラム上の意思決定はどうなりますか？ (Go/No Go criteria があればお示ください。)

優越性が認められた場合には、検証的な治験などを計画される予定でしょうか？

【回答】

ご質問ありがとうございます。優越性が認められない場合のプログラム上の意思決定についてですが、本試験は有効性と安全性を示すことを目的とした試験ですので、万が一有効性を示すことができなかった場合でも安全性を示すことができれば本試験としては一定の目的を達成できたと考えます。

なお、本試験終了後の進め方ですが、臨床研究計画書にも記載したように、テネクテプラゼは日本以外の世界各国では 2000 年から使用されている医薬品で、現在多くの国で脳梗塞治療においてアルテプラゼからテネクテプラゼに切り替える動きがあります。アルテプラゼとテネクテプラゼが同じ製造ラインで時期をずらして製造されている実態もあり、多数の国で実際上アルテプラゼが使用されなくなれば、アルテプラゼが製造終了となる可能性が高いものと思われます。そのため、本試験終了後にアルテプラゼを対照薬とした検証試験を行える環境にあるかどうかとも予測がつかず、状況は非常に流動的です。今後の世界の動向をみながら、国内で急性期脳梗塞患者が不利益を受けないことを第一目標として、本試験終了後の対応を検討していきたいと考えます。

3. 画像判定委員会について

画像判定委員会による中央判定は、投与条件に関する情報をマスクして実施されるのでしょうか？あるいはオープンラベル化で評価されるのでしょうか？

いずれにしても、実施計画書の中での明確化が必要かと思われます。

【回答】

画像判定委員は、割付情報(投与条件)についてはマスクされております。臨床試験実施計画書 25.9 画像判定委員の冒頭にその旨を追記いたしました。

4. 試験製品の製造について

もし分かればよいですが、製造国はどこでしょうか？

製造過程において、反すう動物由来物質は不使用ということよろしいでしょうか？

(仮に、使用している場合には BSE/TSE Free ということでよいでしょうか？)

もし、不明であれば、その旨を説明同意文書に記載する必要があるかご検討ください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。製造国はアメリカの Genentech 社(South San Francisco, CA 94080)の TNKASE® (TENECTEPLASE)です。同種同効薬であるアルテプラゼは遺伝子組換え法により得た t-PA 遺伝子によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生産されており、テネクテプラゼはこれをさらに遺伝子改良したものであるため、反すう動物由来物質は不使用であります。参考のためアルテプラゼの医薬品インタビューフォームと、テネクテプラゼの SAFETY DATA SHEET を参考資料として添付させていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

2021年8月4日

所属・氏名：国立循環器病研究センター 豊田 一則

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 照会回答3-1について

「なお、アルテプラーゼが製造中止になるなど、医療環境が大きく変化した場合には、本研究の結果を得る前に要望を提出する可能性があります。」と説明されている点に関連して、以下に回答されたい。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」の対象として、「医療上その必要性が高いもの」の基準が示されている。そのうちの「医療上の有用性：ア 既存の療法が国内にない／イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている／ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」について、申請医療機関としては現時点でイやウにも該当しないと考えていると解釈するがそれで良いか。最終的には「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において判断されるものであるが、申請医療機関としての見解を提示されたい。

【回答】

○現在は国内でアルテプラーゼが使用可能であるため、「ア」には該当しません。仮にアルテプラーゼが使用中止になった場合には国内状況が「ア」に該当するため、本試験が終了していなくても「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出すべきと考えます。

○近年の諸外国からの研究発表等から、我々としてはテネクテプラーゼがアルテプラーゼよりも有用であると確信し、申請者らは「イ」に該当すると考えています。しかしこれまで様々な方面にご相談してきた中で、国内使用実績が1例もないため「国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる」ことを客観的に説明するだけのデータがない状況にあることを認識し、本試験を実施するに至りました。

○近年の海外ガイドラインの修正内容から判断して、申請者らは「ウ」にも該当すると考えています。しかしながら上記と同様の理由で、検討会議に正式にかけ前に本試験を実施するに至りました。

2. 照会回答3-3について

まず、探索的段階であることは統計学的な無効中止規定が難しいことの理由にはなり得るが、無効中止規定を行わない理由にはならない。また、被験薬の用法・用量設定が妥当でない等の理由で副

作用が想定以上に発生していた等という状況に陥ったとして、そのような状況で「安全性情報の集積も本試験では重要」との判断で登録が継続されることはないものとする。

そのため、そのような状況を把握する為の手続きを明確にするべきである。具体的には少なくとも中央モニタリング報告書が本試験組織の中で試験期間中にどのように扱われるのかを試験実施計画書に明記すること。さらに、「研究代表医師は、モニタリング報告書を都度確認し、著しく重篤な有害事象の報告件数が増加するなど、本試験の実施における安全性評価に懸念を生じた場合には、手順として当該時点における収集データを一時固定して、IDMCに掲題する。」については都度の確認に加え、事前に具体的なタイミング(事前に定めた症例数の登録がなされた後の中央モニタリング報告書発出時など)を定め当該タイミングにおいては研究代表医師個人では問題が無いと判断した場合であってもIDMCにおいて登録継続の可否を判断するような規定に改めるべきである。

その際、13.5 節でなくても構わないが試験実施計画書の適切な箇所に、①施設モニタリング報告書、中央モニタリング報告書の2種類があること、②少なくとも中央モニタリング報告書がどのようなタイミングで誰によって発行されるのかの情報、③上記前段落の規定においては少なくとも中央モニタリング報告書が必要になることの追記が必要である。これらの詳細はモニタリング手順書に記載すべき事項であるが、その概要(誰がどのような役割を担い、どのようなタイミングでいかなるアクションを取るのか、その結果が本試験の継続・変更等の要否判断の意思決定にどのように用いられるのか)は、被験薬の置かれた状況に照らして本試験の科学性・倫理性並びに試験実施の妥当性を左右する要因であるため、試験実施計画書に記載されるべきである。

【回答】

ご指摘と適確なご助言ありがとうございます。本試験における中央モニタリング報告書の取り扱いと、2種類のモニタリング報告書の存在とそれぞれの発行のタイミングに関して、またIDMCへの安全性確認情報提供も研究代表者の判断ではなく、自動的に報告書が行き渡るように試験実施計画書13.5 中間解析及び早期中止に関する基準に

「また定期的な安全性確認のため、100例(試験登録全体の約半数)登録時点で、IDMCへそれまでに作成されたすべての中央モニタリング報告書等の提供を行う。」と追記し、試験実施計画書16.3 モニタリングの項に以下を追記いたしました。

「本研究は、施設モニタリング担当者による施設モニタリングと中央モニタリング担当者(データマネジメント担当者; データマネジャー)による中央モニタリングを実施する。

(1) 施設モニタリング

施設モニタリング担当者は、施設モニタリングを実施後にモニタリング報告書を作成し、研究責任医師ならびに研究代表医師に提出する。モニタリング責任者は、各施設のモニタリング報告書を点検し、点検結果を研究代表医師に報告する。

(2) 中央モニタリング

データマネジメント担当者は、比較検証フェーズにおいて中央モニタリングを実施し、中央モニタリング報告書を作成し、モニタリング責任者に提出する。モニタリング責任者は中央モニタリング報告書の内容を点検し、点検結果を研究代表医師に報告する。研究代表医師は、中央モニタリング報告書の内容を確認し、他の研究責任医師に情報提供すると同時に、安全性確認のため、100例(試験登録全体の約半数)登録時点で、IDMCへそれまでに作成されたすべての中央モニタリング報告書等の提供を行う。

本試験におけるモニタリング計画の概要を以下に記載する。

モニタリング時期	☐ 選定時 ☒ 開始前 ☒ 実施中 ☒ 実施後 ☒ 適時(モニタリング責任者と研究代表医師が必要と認めた時)
モニタリング項目	☐ 選定時 ☐ 研究機関手順書、 ☐ CV、 ☐ COI、 ☐ その他() ☒ 開始前(研究代表施設のみ) ☒ 審査委員会資料 ☒ 文書確認(☒ 実施計画、 ☒ PRT、 ☒ IC、 ☒ 契約書等) ☒ 実施中 ☒ 中央モニタリング(頻度:最初の 60 症例までは 20 症例登録毎、60 症例を超えたら 40 症例登録毎に実施) ☒ 施設モニタリング 頻度: ☒ 【安全性検討フェーズ】(研究代表施設のみ):1 例毎 ☒ 【比較検証フェーズ】:各施設初めの 1 症例目登録時。以降はそれぞれの施設で 5 例登録毎あるいは、研究開始もしくは前回モニタリングから 1 年経過する毎のいずれか早いほうで実施。 サンプリング:あり ☒ 同意文書(☒ 全例、 ☐ サンプリング(方法:)) ☒ データ確認 安全性検討フェーズ: ☒ 100% 比較検証フェーズ: ☒ サンプリング(方法:全症例で重篤な有害事象の発生状況を直接閲覧により確認する。) ☒ 文書確認(☒ 審査委員会資料、 ☒ PRT 改訂、 ☒ 安全性)) ☒ 終了時 ☒ 終了手続(☒ 終了報告、 ☒ 結果報告書、 ☐ その他()) ☒ 文書確認(☒ 審査委員会資料、 ☒ PRT 改訂、 ☒ 安全性、 ☐ その他())
予定モニタリング回数	☒ 中央モニタリング:7 回 ☒ 施設モニタリング:3-5 回/施設

以上、よろしくお願い申し上げます。

3. 照会回答3-3について(有害事象の報告関連)

・法で定められた「疾病等」の報告について、本試験では「因果関係が否定できない事象を「疾病等」として取り扱い、当局報告等を実施する」とされている(試験実施計画書 10.1)。このような規定を形式的に否定すべきとは思えないが、本邦において先行臨床試験の無い状況で被験薬に係る因果関係の

判定が容易に可能であるのか否か・リスク管理上問題が無いのか等、その設定の妥当性について説明が必要である。

・「10.4.2 有害事象の重症度」に「本試験の有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTACE 第5版)に従い、以下に分類する。」と記されているが(CTACEはCTCAEのタイプミスである)、CTCAEではひとつひとつの有害事象に対して個別のgradingの条件が定められている。本試験においては、CTCAEに掲載されている有害事象が発生した場合に、CTCAEの当該事象に対するgrading定義で重症度を評価するのか、10.4.2に掲載されているgrading定義の指針に従って評価するのかを明示する必要がある。前者であればCTCAEに記載されている事象とそうでない事象それぞれの対応方針を記す必要があり、後者であれば、「CTCAEに従い」ではなく、「CTCAEのgrade定義の原則に従い」などとする必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

テネクテプラゼがアルテプラゼの遺伝子置換によって作成された同種薬である点から、ある程度はアルテプラゼにおける場合を想定して有害事象の因果関係を判定することが可能と考えています。諸外国におけるテネクテプラゼの有害事象報告からも、アルテプラゼを念頭に置いた因果関係の判断が適切であることが推測されます。さらに慎重な判定を期するため、対照薬であるアルテプラゼの使用経験が豊富である他施設共同研究責任医師による判定と、研究代表医師(研究事務局)への報告、都度の中央モニタリング報告書に合わせて、IDMCによる判定を設定しております。

なおご指摘の通り、CTCAEの誤記を修正し、grade定義を明記いたしました。ありがとうございました。

以上

評価者 構成員：新井 一 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与
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。 今回申請の先進医療を実施しその結果をもとに、未承認薬迅速実用 化スキームに則り最終的には企業による治験を実施することが望まし い。 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： 試験実施計画書にも記載されているように、テネクテプラゼは海外ではガイドライン等で推奨されており、将来的にはアルテプラゼに取って代わる可能性がある注目度の高い薬剤である。したがって、テネクテプラゼの安全性・有効性を確認するためには、先進医療ではなく治験としての実施が優先されるべきである。しかしながら、テネクテプラゼの販売権を有する製薬メーカーはいずれも、現時点では本邦において本薬剤を販売する意思を有しておらず、治験にも消極的とのことである。このような事情を鑑み、今回の先進医療への申請を適と判断した。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

令和3年7月19日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 豊田 一則

以下の点について検討し，必要に応じて関連書類についても修正してください．

1．試験実施計画書にも記載されているように、テネクテプラーゼは海外ではガイドライン等で推奨されており、将来的にはアルテプラーゼに取って代わる可能性がある注目度の高い薬剤です。本来であれば、先進医療ではなく、治験としての実施が優先されるべきではないかと考えますが、治験として実施されない理由について、説明してください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。海外でテネクテプラーゼの販売権を持つ2社のうち、日本にも法人を有する Boehringer は Genentech との取り決めで、日本国内での販売は考えられておりません。Boehringer 独本社や日本 Boehringer に脳卒中学会から掛け合いましたが、独本社の方針で同社は日本でテネクテプラーゼを販売する予定がありません。一方 Genentech は日本に法人を持たないため、その親会社のロシュに脳卒中学会から掛け合いましたが、残念ながら日本での販売意思を持ちませんでした。国内でアルテプラーゼの製造販売を行っている田辺三菱製薬および協和キリンが、テネクテプラーゼも取り使うべきだという点があり、2社のうちアルテプラーゼに対して主導的な立場にある田辺三菱にも、脳卒中学会から書面で正式依頼を掛けましたが、テネクテプラーゼを取りあつかう意思がなく、現時点ではいずれの製薬企業も治験に手を挙げてくれない難しい状況にあります。

海外で急速にテネクテプラーゼが臨床応用されている状況は、将来のアルテプラーゼ安定供給が途絶える可能性を考慮させ、第 相から治験を行う時間的猶予はないと考えます。また、医師主導治験を行うための予算確保も難しいため、今回の先進医療の枠組みでの試験を提案するに至った次第です。

2．試験実施計画書 20 ページ「6.1.3. 対象とする医薬品等の承認状況、提供元及び品質」に、「テネクテプラーゼは、国内未承認薬であるため、海外において医療用医薬品として承認されている製剤を輸入して使用する。」と記載されておりますが、テネクテプラーゼの輸入に係る費用について、研究費で負担されるという理解で良いのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。その通りでございます。

3．先進医療届出書の9ページ「11．患者負担について」に、「国内未承認のテネクテプラーゼの適応外使用となるため」という記載がありますが、「適応外使用」の意味するところは、国内で既に承認されている薬剤を、薬事承認上の適応から外れる目途で使用することと理解しております。適切な文言に修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「適応外使用」を「使用」へと変更したく存じます。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与

令和 3 年 7 月 26 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター

以下の点について検討し，必要に応じて関連書類についても修正してください．

1、令和 2 年度の AMED 採択課題に「新規血栓溶解薬テネクテプラーゼの脳梗塞急性期再灌流療法への臨床応用を目指した研究（TASTE-IA Japan）」があり、これも貴施設主導となっております。TASTE-IA Japan と今回の先進医療の関係について、ご説明ください。

【回答】

今回の提案内容と TASTE-IA Japan 試験は、同一のものです。

AMED に本研究課題を申請した当時は、豪州 TASTE 研究グループの研究者から無償で試験薬（テネクテプラーゼ）の提供を受け、国内での研究結果を豪州グループと一部共有することを計画していましたので、豪州グループに敬意を表して彼らの研究課題名を使っていました。

その後豪州からの試験薬供与が困難になり、豪州 TASTE 研究とは完全に独立した研究に変えて試験薬も独自に購入することにしましたので、別の試験略称として現在用いている T-FLAVOR 試験という名称に変更いたしました。

2、「試験実施計画書」48 ページに、「試験薬のテネクテプラーゼは試験費用で賄われる」、「対照薬アルテプラーゼ等は保険適用であるため、通常の保険診療と同様に患者が一部負担することになる」と記載されており、対照群に割り付けられた症例については、アルテプラーゼの薬剤費に自己負担が発生することとなりますが、テネクテプラーゼ群とアルテプラーゼ群の間に費用負担の差異が生じることについて、倫理的に問題はないのでしょうか。また、患者さんにはどのようにご説明されるのでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘を有難うございます。

この件を考えるうえで重要なのは、実薬（テネクテプラーゼ）群、対照群と、「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」との費用負担の差異であろうと思います。対照群患者と「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」は、同じ内容の治療を保険診療で行うので、費用負担は基本的に同額です。

実薬群に割り付けられた場合は薬剤（テネクテプラーゼ）費が研究費負担になるので、対照群ないし「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」と比べて、アルテプラーゼ（対照群等での使用薬剤）の薬剤費に当たる金額が費用負担から外れ、やや低額に

なります。

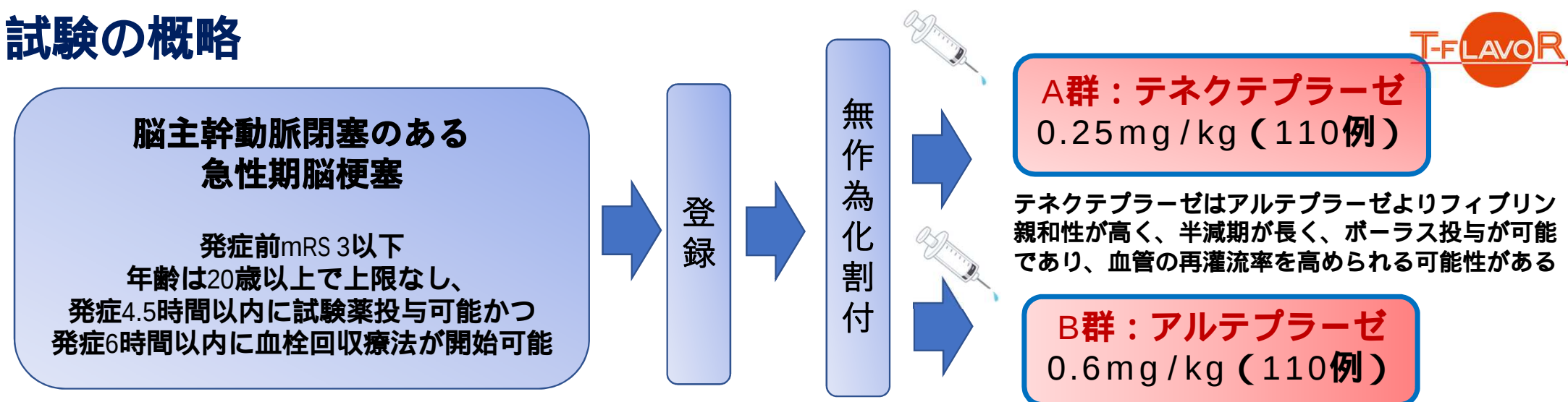
冒頭にも重要と指摘しましたように、実薬（テネクテプラーゼ）群、対照群ともに「本試験に参加せずに通常の保険診療を受ける方」よりも被験者の経済的負担が増えることはありませんので、倫理的に問題があると考えにくく、本件の患者さんへの説明も不要と考えます。

以上

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与
適応症：発症から 4.5 時間以内の脳梗塞
内容： （先進性） 急性期脳梗塞の血栓溶解薬として、長年にわたって国内外でアルテプラーゼのみが用いられてきた。近年心筋梗塞治療薬としての血栓溶解薬テネクテプラーゼ（TNK）の脳梗塞治療への科学的エビデンスが集積し、海外ガイドラインで脳梗塞患者への TNK 使用が推奨され、臨床応用され始めた。今後 TNK の需要拡大とともに、アルテプラーゼの製造縮小・中止が懸念される。一方で国内において、TNK の販売権を有する法人がなく、このため開発試験が行われずに来たため、今後国内で血栓溶解療法をできなくなる事態も起こり得る。本研究により、国内で TNK が脳梗塞急性期に対して有効かつ安全であることを示し、TNK を国内に導入する根拠となるデータを示す必要がある。 （概要） 脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラーゼの有効性と安全性を確立する。具体的には、発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期患者におけるテネクテプラーゼの安全性（症候性頭蓋内出血の有無及び凝固線溶系マーカー）を少数例で確認（安全性検討フェーズ）する。その後、有効性（脳主幹動脈閉塞の再開通効果）及び安全性をアルテプラーゼを対照として非マスキング無作為化並行群間比較試験にて検討し、試験薬開始後早期の良好な血管再開通に関するテネクテプラーゼのアルテプラーゼに対する優越性を証明する。主要評価項目は、投与開始後の初回血管造影時の良好な再開通、あるいは回収対象血栓がない患者の割合、投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率および 90 日時点での全死亡率である。副次評価項目は、投与開始 72 時間後に神経症候が劇的改善する割合、投与 90 日後修正ランキン尺度（mRS、シフト解析）投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合、投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合である。 ・介入内容：TNK（0.25 mg/kg）またはアルテプラーゼ（0.6 mg/kg）の静注（1:1） ・目標症例数：[安全性検討フェーズ] TNK 群のみ 3 例。[比較検証フェーズ] TNK 群、アルテプラーゼ群、各 110 例。 （効果） 豪州の同種試験 EXTEND-IA TNK に基づけば、TNK 投与により初回血管造影時の良好な再開通率は倍増し、転帰良好率は 8%増え、安全性に問題ないことが期待される。これにより対象症例の生命・機能予後の改善、要介護症例の減少が期待でき、医療費や介護費の抑制に繋がり、また従来の点滴投与から単回ボラス静注投与に替わることで医療者の負担も減る。本技術は新規設備投資の必要なく導入可能で、医療経済的にメリットがある。 （先進医療にかかる費用） 本研究に係る総費用は 2,661,124 円である。このうち先進医療に係る費用は 283,292 円で、すべて研究費で負担する。その他脳梗塞の治療や検査、リハビリテーションや対照薬アルテプラーゼ等は保険適用であるため、通常の保険診療と同様に患者が一部負担することになる。よって、患者負担額は、717,762 円である（3 割負担の場合）。

試験の概略



本試験の目的

発症4.5時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラーゼの有効性と安全性を、標準治療であるアルテプラーゼとランダム化比較において評価し、テネクテプラーゼのアルテプラーゼに対する優越性を証明する。

主要評価項目：初回確認脳血管撮影時の有効再開通（mTICI 2b/2c/3）の割合

副次評価項目：90日後の患者自立度 modified Rankin Scale、死亡率、早期の症候性頭蓋内出血

事前に安全性検討相として3例に対してテネクテプラーゼ 0.25mg/kgを投与し、安全性主要評価として投与開始後24～36時間以内の症候性頭蓋内出血がないことを独立効果安全性評価委員会に報告し承認を受けた後に、先進医療技術審査部会において承認を受け上記の比較検証相へと進める。

予定登録数：223例（安全相：テネクテプラーゼ3例、比較相：テネクテプラーゼ110例、アルテプラーゼ110例）

登録期間：約2年（jRCT公表日から2023年9月まで）

追跡期間：登録終了後2024年3月まで

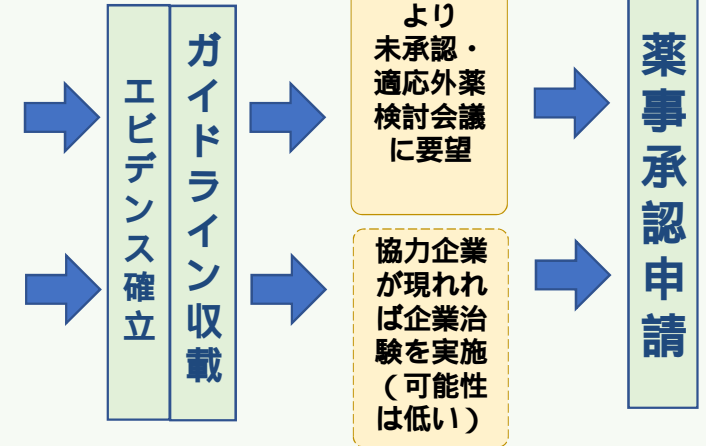
新規血栓溶解薬テネクテプラーゼの薬事承認までのロードマップ

臨床研究

- ・国内臨床試験なし
- ・海外で7本のRCTが実施され、うち5本のメタ解析公表済
- ・被験者数：メタ解析対象となった5本のRCTの被験者総計 1,585名
- ・結果の概要：アルテプラーゼと同等の有用性（最新試験では 従来のアルテプラーゼよりも有効）

先進医療

- ・試験名：T-FLAVOR
- ・試験デザイン：2群間無作為化比較試験
- ・期間：jRCT公開後～2024年3月31日
- ・被験者数：安全性確認相3名、RCT相220名の計223名
- ・主要評価項目：試験薬投与後 脳血管造影時の再開通割合
- ・副次評価項目：90日後mRSなど



当該先進医療における

選択基準：発症4.5時間以内にtPA投与可能な脳梗塞患者で主幹脳動脈閉塞を有する患者

除外基準：血栓溶解療法の禁忌項目を有する患者、脳血管造影のできない患者

予想される有害事象：重篤な出血、虚血、痙攣

欧米での現状

薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無）（いずれも心筋梗塞に対して）
ガイドライン記載：（有・無）

→ 有りならば概要：急性期脳梗塞に対してアルテプラーゼと同等

進行中の臨床試験（有・無）

→ 有りならば概要：急性期脳梗塞に対してアルテプラーゼとの比較試験

【別添１】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

１．申請医療機関

- ・ 国立循環器病研究センター

２．協力医療機関

- ・ なし

３．予定協力医療機関

- ・ 杏林大学医学部付属病院
- ・ 神戸市立医療センター
- ・ 日本医科大学付属病院
- ・ 岩手県立中央病院
- ・ 平成紫川会 小倉記念病院
- ・ 東海大学医学部付属病院
- ・ 聖マリアンナ医科大学東横病院
- ・ 倉敷中央病院
- ・ 埼玉医科大学国際医療センター
- ・ 長崎大学病院
- ・ 雪の聖母会 聖マリア病院
- ・ 報徳会 西湘病院
- ・ 熊本赤十字病院
- ・ 九州医療センター

【別添 2】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」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：脳梗塞（発症後 4.5 時間以内）

効能・効果：適切に選択された脳梗塞患者を対象とした発症後 4.5 時間以内のテネクテプラーゼ投与は、主幹動脈の早期再開通率を高め、90 日後の修正ランキン尺度で評価した機能予後を改善する。

**【別添 3】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」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

【適格基準】

- 1) 脳梗塞急性期と診断された患者
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- 3) 性別：不問
- 4) 脳梗塞発症 4.5 時間以内で静注血栓溶解の適応があり、治療可能な患者
 ※静注血栓溶解療法の適応外項目
 - (ア) 非外傷性頭蓋内出血の既往
 - (イ) 1 ヶ月以内の脳梗塞の既往（症状が短時間に消失している場合を含まない）
 - (ウ) 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
 - (エ) 21 日以内の消化管あるいは尿路出血の既往
 - (オ) 14 日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷
 - (カ) アルテプラーゼの過敏症
 - (キ) 急性大動脈解離の合併
 - (ク) 出血の合併（頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、喀血）
 - (ケ) 収縮期血圧（降圧療法後も 185 mmHg 以上）
 - (コ) 拡張期血圧（降圧療法後も 110 mmHg 以上）
 - (サ) 重篤な肝障害の合併
 - (シ) 急性膵炎の合併
 - (ス) 診断が確定した感染性心内膜炎
 - (セ) 血糖異常（血糖補正後も 50 mg/dl 未満または 400 mg/dl 超）
 - (ソ) 血小板数 10 万/mm³ 以下
 - (タ) 抗凝固療法中ないし凝固異常症において、PT-INR が 1.7 をこえる、APTT が前値の 1.5 倍を超える、直接作用型経口抗凝固薬の最終服用後 4 時間以内
 - (チ) CT または MRI で広汎な早期虚血性変化がある
- 5) CTA ないし MRA にて内頸動脈、中大脳動脈（M1, M2）、脳底動脈のいずれかが閉塞している患者
- 6) 血管内手技による機械的血栓回収療法が発症 6 時間以内に開始可能な患者
- 7) 本研究への参加について、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている患者

【除外基準】

- 1) 脳梗塞発症前からの障害（mRS 4 以上）の患者
- 2) 発症時刻または最終未発症確認時刻から 4.5 時間以上経過している患者
- 3) 造影剤アレルギーのある患者
- 4) 余命 1 年未満と予想される末期の疾患を有する患者
- 5) 妊娠、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
- 6) 他の臨床試験に既に参加もしくは本試験期間中に参加する予定がある患者
- 7) その他、研究責任医師または研究分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

**【別添 4】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」の有効性及び安全性の評価
価（申請書類より抜粋）**

7-1. 有効性及び安全性の評価

【主要評価項目】

投与開始後 6 時間以内の初回血管造影時の良好な再開通（mTICI グレード 2b または 2c または 3）あるいは回収対象血栓がない患者の割合

【副次評価項目】

- 1) 投与開始 72 時間後に Δ NIHSS ≥ 8 の改善あるいは NIHSS 0-1 に到達する割合
- 2) 投与 90 日後 mRS（シフト解析）
- 3) 投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合
- 4) 投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合

【安全性評価項目】

- 1) 投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率
- 2) 投与後 90 日以内の大出血発現率
- 3) 投与後 90 日以内の全死亡率
- 4) 投与後 90 日以内の他の重篤な有害事象

【その他の評価項目】

- 1) 血栓回収療法後の mTICI 2c/3 の割合
- 2) 投与開始後 mTICI 2c または 3 の確認までの時間
- 3) 再開通を得るまでのパス回数（デバイス操作を行う回数）（再開通しなかった場合は最終のパス回数）
- 4) 投与開始後 24～36 時間の時点での症候性頭蓋内出血を伴わない再開通割合
- 5) 投与開始後 24～36 時間の時点での再開通割合
- 6) 投与開始後 24～36 時間の時点での頭部 MRI(または CT)による脳梗塞体積
- 7) 投与開始後 24 時間および 72 時間後の NIHSS の改善
- 8) 投与後 90 日間の自宅退院率
- 9) 入院中にかかった医療費（試験薬は除く）。医療費については電子データ収集システムには入力せず別途収集する。

【別添 5】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」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：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日

症例登録期間：jRCT 公表日～2023 年 9 月 30 日

症例観察期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日

予定症例数：223 例（[安全性検討フェーズ] テネクテプラーゼ群のみ 3 例 [比較検証フェーズ] テネクテプラーゼ群、アルテプラーゼ群、各 110 例）

既に実績のある症例数：0

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は探索的試験であるが、有効性の主要評価項目に関する群間比較にどのくらいの検出力が期待されるかについて、下記のような検討を行った。

実現可能性の観点から、片群 110 例程度ずつの症例登録が試験薬の調達の可能性および予定試験期間内の限界と考え、これを最大限の必要登録研究対象者数と設定した。

海外の同種試験 EXTEND-IA TNK（テネクテプラーゼ 0.25 mg/kg vs. アルテプラーゼ 0.9mg/kg）における主要評価項目イベントはテネクテプラーゼ 22%、アルテプラーゼ 10% であり、イベント発生割合の差は 12%（95%CI 2-21）であった。これを参考に、真のイベント発生割合をアルテプラーゼ群で 10%、テネクテプラーゼ群で 22-24%程度と見込んだ。本試験における品質方針に基づき、10%の不適合等の発現を許容することから、片群 99 例、計 198 例での有効性評価を行うことを想定する。この場合に両側有意水準 0.1 で得られる割合の差の検定における検出力は、およそ 75－84%程度となる。

上記の考察により、実現可能性の観点から定めた必要登録研究対象者数が有効性評価において一定以上の検出力を保持していると考えた。

以上より必要登録研究対象者数を一群 110 例程度、計 220 例程度が妥当と判断した。

【別添 6】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

患者は 1:1 の比率で、テネクテプラーゼ静注 (0.25 mg/kg) またはアルテプラーゼ静注 (0.6 mg/kg) に割り付けられる。いずれも単回投与で、前者は 10 秒間のボース投与、後者は総量の 10%は急速投与(1~2 分間)しその後残りを 1 時間で投与を行う。両薬剤の投与後、可及的速やかに経カテーテル的に確認血管造影を行い、この段階で良好な再開通を得られていなければ機械的血栓回収療法を行う。すべての患者は、これらの治療後に集中治療室またはそれに準じる病室にて管理を受ける（詳細は添付の研究計画書に記載する）。

【別添7】「急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与 発症から 4.5 時間以内の脳梗塞	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ 要（脳神経内科、脳神経外科、ないしそれらに準ずる科）・不要
資格	☒ 要（日本脳卒中学会脳卒中専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ 要（脳神経内科、脳神経外科、ないしそれらに準ずる科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ ☒ 不要
病床数	☒ 要（100 床以上）・不要
看護配置	☒ 要（10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ 要（脳神経内科、脳神経外科、ないしそれらに準ずる科の 1 名以上が在院または自宅待機。実施診療科医師が自宅待機の場合、病院内の他診療科の 1 名以上が在院）・不要
緊急手術の実施体制	☒ 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	☒ 要・不要 連携の具体的内容：24 時間体制で緊急受入可能な連携。ただし自院で緊急時医療を完結できる場合は、連携不要。
医療機器の保守管理体制	☒ 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： （再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	☒ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。