

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B107）

評価委員 主担当：伊藤（澄）
副担当：後藤 副担当：飛田 技術専門委員：－

先進医療の名称	超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第VII因子投与
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	急性期脳出血の治療法は確立しておらず、脳梗塞に比べて劇的な転帰改善効果を示す治療法を欠く。凝固第 VII 因子は、外因性凝固経路の開始因子として重要なビタミン K 依存性蛋白質である。活性化された同因子が血管壁の障害によって内皮細胞上に現れた組織因子と複合体を形成し、一連の凝固反応が始まる。特に脳には組織因子が多く含有し、脳出血増大阻止にこの複合体形成が重要とされる。 遺伝子組換え活性型第 VII 因子（recombinant factor VIIa、rFVIIa）は、血友病や先天性第 VII 因子欠乏症の出血傾向に対する治療薬として国内で承認されている。急性期脳出血に対する rFVIIa 投与は、過去の第 IIb 相国際無作為化比較試験（RCT）で有意な転帰改善効果を示したが、続く第 III 相 RCT である FAST 試験で有効性を再現できなかった。先行研究の事後解析によると、投与対象症例が適切に選択されれば、rFVIIa 投与により慢性期 modified Rankin Scale（mRS）0～2（完全自立ないし機能的自立）の割合が偽薬群よりも 10%超に増えることが期待されている。 本研究では、日米加独西英の 6 か国共同の研究者主導無作為化二重盲検並行群間比較試験によって、発症後 2 時間以内の超急性期脳出血患者に対する rFVIIa と偽薬投与の治療効果を比較し、rFVIIa の有効性と安全性を検証する。 ○主要評価項目：180 日時点での mRS の順序分布（0～2、3、4～6） ○副次評価項目：1）試験実施計画書に適合した被験者を用いた主要評価項目の再解析、2）90 日及び 180 日時点での mRS の順序シフト解析（7 段階）、3）DAWN 試験のために定義された効用の重みを用いた mRS の Utility-weighted 解析及び治療、年齢、脳内出血量、脳室内出血量、脳卒中前 mRS を共変量とした直線回帰分析（intention-to-treat 標本）、4）90 日及び 180 日時点での mRS 0～2 の割合、5）治療、年齢、脳内出血量（中央判定）、脳室内出血量（中央判定）、脳卒中前 mRS を共変量としたロジスティック回帰を

	用いた mRS (0～2) の 2 値の解析 (intention-to-treat 標本)、6) 70 歳以下の参加者の mRS の解析、7) 治療一 国の交互作用及び施設間の均一性に関する検定、8) 90 日 及び 180 日時点での EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)、9) 登 録時頭部 CT と 24 時間後 CT での血腫量変化および血腫と脳 室内出血の合計量の変化、10) (オプション) ベースライン CT 血管造影図でのスポットサイン陽性 (中央判定) と脳内 出血量及び脳内出血+脳室内出血の増加量との関連、並び にスポットサイン陽性と治療効果との関連 ○予定試験期間：(登録期間)～2024 年 3 月、(観察期間) ～2024 年 10 月、(解析期間等)～2026 年 3 月 ○目標症例数：国内で最大 300 例 (世界全体で最大 860 例)
--	---

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 (澄)

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。) 2008 年に発表された被験者数 841 人を対象とした急性期脳出血に対する多施設共 同二重盲検比較試験 (Fast Trial、Mayer SA ら, N Engl J Med. 2008 May 15;358(20):2127-37) は主要評価項目 (90 日後の mRS が重度の障害あるいは死亡) で有意差を示せなかったが、脳内血腫量は少なかった。一方、80 μg/kg では動脈系 血栓塞栓症が多いことが示された。しかしながら、年齢が高い人はリスクが高いこ と、発症から時間がたつと有効性が低そうだというサブ解析結果から、有効性が期 待できる対象者に限定してこの試験は計画されている。 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。)		

【倫理的観点からの評価】 評価者：後藤

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。) 脳出血の患者さんの超急性期を対象としている研究のために、説明・同意取得が、 1) 短時間、2) ネガティブな転帰の可能性が高い、3) 本人が同意できない可能 性が高い、4) 初診で医療者との関係が希薄、5) 無作為割り付けでの実施、とい う悪条件のもとに行われる。そのため、わかりやすい説明同意文書が必要である。 最初に通常はない形で、全体像がまとめられていることで、わかりやすくなってい る反面、そこだけを読んで同意をとることにならないように注意が必要である。ま		

た、代諾者が同行しているとは限らないことから、適切な代諾者による代諾が行われるようにする必要がある。本人が意思を表明できる状況になった場合には、適切な時期に本人に研究への参加について改めて確認することが必要である。

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：飛田

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。）

FAST 試験及び Ph. IIb 試験の事後解析により、本技術の有効性が期待される集団、投与までの時間、評価時期等が検討され、本試験計画に反映されていますが、特に対象年齢と投与までの時間に対するベネフィットのバランスが適切であるかについて確認させていただきました。事後解析では脳出血発症後 2 時間以内の投与が可能であれば、80 歳未満の患者に対する効果は期待されること、国際共同試験として既に国内外の研究者内で既に検討され合意されていることから、被験者の適格基準、治療計画については適としました。

その他、本試験実施計画書の他に参考資料として国際共同試験オリジナルのプロトコル及び日本語訳版があるため、実施計画書にオリジナルとの記載の齟齬や未記載などがある点については、修正がなされたことから、いずれも適と判断しました。

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。）

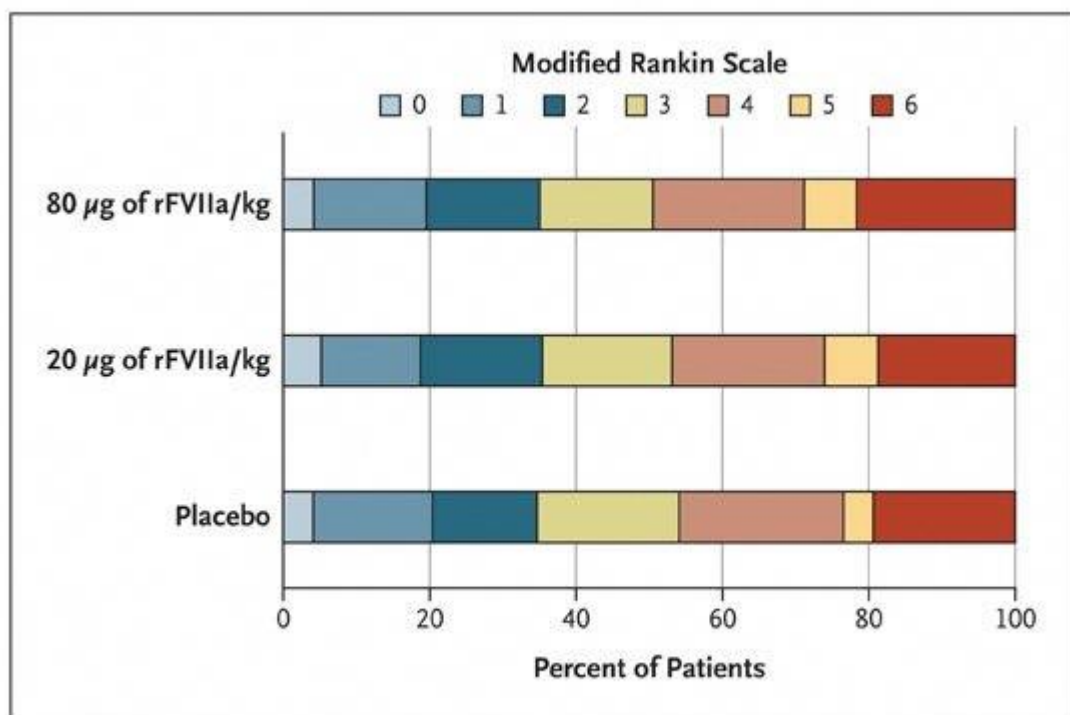
本試験が国際共同試験であるため複数の計画書等のバージョン管理等については、今後の CRB への変更等も含めて適切に行える体制を構築すべきと思われます。

【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	国内で最大 300 例（世界全体で最大 860 例）		予定試験期間	（登録期間）～2024 年 3 月、（観察期間）～2024 年 10 月、（解析期間等）～2026 年 3 月
実施条件： 同意説明文書の修正および、バージョン管理を適切に行うこと				
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。） 発症から投与開始までの時間、年齢など治療効果が期待できる範囲が限定されており、症例組み入れが難しい可能性を憂慮するが、先進医療として実施可能と判断した。				

参考 N Engl J Med. 2008 May 15;358(20):2127-37

Figure 3. Clinical Outcome at 90 Days According to the Modified Rankin Scale.



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：超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第VII因子投与

2020年8月13日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 副院長 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. 本臨床試験では、以前に行われた第III相試験のサブ解析結果に基づき対象症例及び薬剤投与用量を限定して rFVIIa の有効性を示す事を目的とされています。試験実施計画書 p.3 に(下表、未論文化)というデータ(表)が示され、「80歳以下、発症後120分以内の非外傷性脳出血患者を対象として、rFVIIa 80ug/kg 投与」を行うことの妥当性が示されていますが、こちらの解析で用いられたデータの詳細(両群のそれぞれの症例数、有害事象発生等)について、試験実施計画書に追記して下さい。併せて、本臨床試験が、「限定的な状況下での rFVIIa の有効性」を証明しようとしている点を試験実施計画書中に明示して下さい。

【回答】

特定臨床研究実施計画書の3頁、「1.4 研究実施の妥当性」に、この解析の結果について『具体的に120分以内、80歳以下患者の自立割合は、rFVIIa群で25例中13例(52%)、偽薬群で32例中12例(38%)、また血栓塞栓症の発症率は、rFVIIa群で治療後14日以内に1例(4%)、14～113日の間に0例、偽薬群で14日以内に1例(3%)、14～113日の間に2例(6%)、3件(同一症例に2件発症)であった』ことを追記しました。追記箇所を赤下線で印しています。

本臨床試験が限定的な状況下での rFVIIa の有効性を証明するものであることは、i 頁「0. 試験概要」の「試験の目的」、3頁「2. 目的」をはじめとする多くの箇所に、「発症後2時間以内の脳出血患者」に限定した有効性を証明しようとしていることを繰り返し記載しています。脳卒中をはじめとする多くの臨床試験において、有効性や安全性を担保するため登録患者年齢に上限が設けられますが、それを目的に記載することは通常行わないので、この計画書においても、制限年齢を目的に追記していません。

2. 患者への説明同意文書中において、以前に行われた同様の臨床試験では有効性を示せなかった(失敗に終わった)こと、及び今回の臨床試験との相違点について追記して下さい。

【回答】

以前に行われた同様の臨床試験では有効性を示せなかった(失敗に終わった)ことを、5 頁「4. あなたの病気と治療法について」の中に、以下のように既に記載いたしております。

『この薬を脳出血の止血薬として用いることで、この早期の出血の拡大を抑制できることが、海外で行われた症状が起こって 4 時間以内の患者さんが登録された臨床試験で確認されました。ただし、この試験では 3 か月後の患者さんの状態を改善することを、証明できませんでした。』

今回の臨床試験との相違点について、6 頁「5. 研究の目的」に、『脳出血発症 4 時間以内の患者さんが登録された過去の臨床試験と比較し、より発症早期(2 時間以内)の患者さんを対象とすることで、脳出血後の患者さんの状態が改善することを期待しています。』と追記いたしました。

なお、説明同意文書において、一部の情報が未更新でしたため、先進医療実施届出書の内容に準じ、以下の通り修正させていただきます。確認不足によりご迷惑をおかけし申し訳ございませんでした。

- 8 ページ: 日本では 15 施設→14 施設に修正いたします。
- 16 ページ: 佐賀大→関西医大に修正いたします。

また、特定臨床研究実施計画書においても同様に、一部の情報が未更新でしたため、先進医療実施届出書の内容に準じ、以下の通り修正させていただきます。

- 28 ページ: 佐賀大→関西医大に修正いたします。

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：超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与

2020 年 8 月 18 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 副院長 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. 2020 年 8 月 13 日付けの回答1に関して、「発症後2時間以内の脳出血患者」に限定し、年齢に関する制限については設けない旨が回答されています。国内では 70 歳代の脳出血患者が多い(試験実施計画書 p.3)とことから、年齢については 80 歳以下と設定されていますが、対象を 70 歳以下にすることで投与開始までの時間に余裕を持っても予後の改善が期待できる結果も示されています(国際版 protocol 表6)。

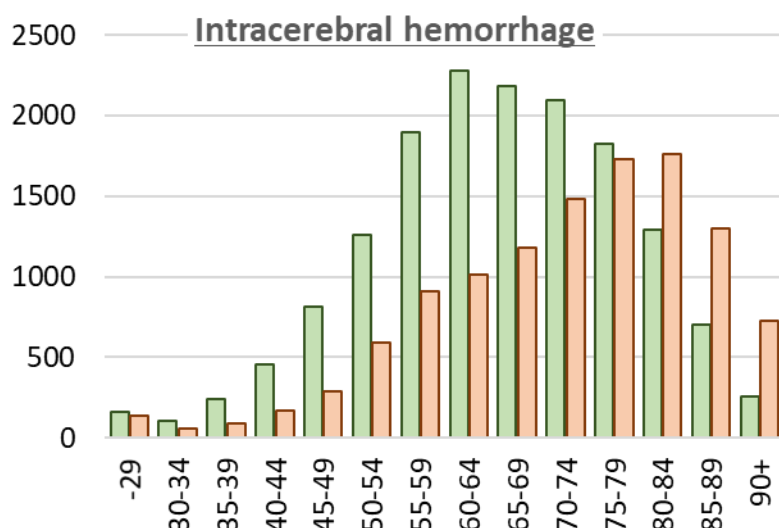
本試験で 70 歳以下に制限しなかった理由について、以下の点についても説明した上で(可能であれば過去に行われた臨床試験あるいは自施設におけるデータ等を元にお示し下さい)、詳細に説明して下さい。

1) 非外傷性脳出血における実際の患者の年齢分布、及び本試験で設定された年齢・投与開始までの時間以外の適格基準を満たす患者の割合(年齢別)

2) 実際に非外傷性脳出血の患者さんが救急で運ばれ、試験実施計画書に示された手順(国際版 protocol 4.8 来院手順、特定臨床研究の計画書には未記載)にある通りのスクリーニング検査、同意(代諾)、ランダム化を経て、発症後 120 分以内に投与することが可能な患者の割合

【回答】

1) 国内多施設共同登録研究の日本脳卒中データバンクの患者情報を用いて、日本人脳出血患者の発症時年齢分布を報告しています(下図、Toyoda K, et al: J Am Heart Assoc. 2019;8:e013306)。女性患者 11,448 例中 70 歳代は 3213 例(28%)、80 歳代以上は 3782 例(33%)を占めます。同様に男性患者 15,564 例中 70 歳代は 3924 例(25%)、80 歳代以上は 2248 例(14%)を占めます。したがって対象を 80 歳以下でなく 70 歳以下と設定することで、脳出血患者全体の 1/4 強が対象から外れます。70 歳代は国内脳出血患者の最多層を占めますので(男女併せて 60 歳代が全体の 25%、70 歳代が 26%、80 歳代が 19%)、対象から外すのは不適切であろうと考えます。



同じく国立循環器病研究センターの 2011 年～2017 年の患者データベース(NCVC Stroke Registry: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02251665)によれば、全 1241 例中 60 歳代が全体の 23%、70 歳代が 26%、80 歳代以上が 27%を占めます。

この 1241 例を用いて、主要組み入れ項目(除外例数が比較的多い項目)の年齢別頻度を調べ、以下の結果を得ました。高齢になるほど併存疾患が増えるため、経口抗凝固薬服用割合や modified Rankin Scale (mRS)が 2 超の割合が増え、また 60cc を超える大きな血腫が増えます。

主な除外項目	全体での該当割合	同 60 歳代	同 70 歳代	同 80 歳代
経口抗凝固薬服用	13.1%	9.3%	19.7%	18.4%
脳内出血量が 2 cc 未満または 60 cc 以上	24.7%	18.6%	25.3%	32.4%
脳出血発症前からの身体障害 (mRS が 2 超)	15.2%	5.5%	14.2%	30.2%
脳幹出血	8.7%	11.0%	6.7%	5.8%

2) 来院手順の一連の作業には、短くとも 30 分を要しますので、発症～来院時間が 90 分以内の患者が試験に組み入れられる可能性を有しています。国立循環器病研究センターの 2011 年～2016 年の患者データベース(NCVC Stroke Registry)によれば、発症～来院時刻の判明した 872 例中 298 例(34.2%)が 90 分以内に来院しています。年代別では 60 歳代が 42%、70 歳代が 28%、80 歳代の 29%が 90 分以内に来院しています。高齢者は若年者に比べて早期来院割合が相対的に低く、この一因として発症の場所(職場で目撃者が多いか、自宅で目撃者が少ないか等)の違いも挙げられます。

多くの要因の中で、何よりも 70 歳代の脳出血発症者が脳出血患者に占める割合が 1/4 強と多く、70 歳代患者への試験薬の効果を確認することが本試験薬の臨床応用を考える上で非常に重要と判断い

たしました。本試験は日本を含む6か国で試験実施を計画していますが、他国研究者も同様の意見を持つため、国際統一基準として年齢の上限を 80 歳と設定しました。

2. 国内で実施した第 II 相逐次用量漸増 RCT(JapicCTI-050194)の結果(有効性及び安全性)の概要について説明してください。

【回答】JapicCTI-050194 の概要を表に示します。

試験の標題: 急性期脳出血患者を対象とした NN-007 の安全性及び予備的な有効性の検討: 多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、逐次用量漸増群法試験
試験実施施設: 多施設共同、30 施設(日本)
公表文献(引用文献): 本試験結果に基づく論文は、未公表
試験期間: 2006 年 1 月 24 日～2007 年 4 月 28 日
開発のフェーズ: 第 II 相臨床試験
目的: (1) 主要目的: 急性期の脳出血患者における NN-007(注射用ノボセブン)の安全性を検討する。 (2) 副次的目的: 急性期の脳出血患者において、早期の血腫増大の抑制及び臨床的予後の改善を指標として、NN-007 の予備的な有効性を検討する。
試験方法: 多施設共同、無作為割り付、二重盲検、プラセボ対照、3 用量による逐次用量漸増試験 - 第 1 用量段階: 40 µg/kg NN-007(n=15)+プラセボ(n=15) - 第 2 用量段階: 80 µg/kg NN-007(n=15)+プラセボ(n=15) - 第 3 用量段階: 120 µg/kg NN-007(n=15)+プラセボ(n=15)
被験者数(計画時及び解析時): 試験実施計画書で規定された割り付け法に従い、各用量段階において 30 例の被験者が NN-007 又はプラセボ投与のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けられた(実薬及びプラセボ各 15 例)。実薬(NN-007)の予定投与量は、40、80 及び 120 µg/kg であった。本試験において計 90 例の被験者が無作為割り付けされた。
診断及び主要な組入れ基準: スクリーニング時に、以下の基準を満たすものを対象とした。 - 発症から 3 時間以内に頭部 CT スキャンによって診断された特発性脳出血患者(脳幹出血を除く) - 年齢: 20 歳以上(性別不問) - 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について、本人又は代諾者の文書による同意が得られているもの。代諾者から同意を得た場合、本人からの同意取得が可能になったときには、速やかに本人から同意を取得する。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号: - 遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤(NN-007)、プラセボ及び添付溶解液は、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準(GMP)に従い、ノボ ノルディスク社(デンマーク)において製造され、試験依頼者より提供された。 - 試験薬(NN-007 4.8 mg 及びプラセボ)は、使い切りタイプの凍結乾燥製剤で、8.5 mL の添付溶解液(日局注射用水)にて溶解して使用する。NN-007 及びプラセボの外観は同じである。治

験薬(NN-007 及びプラセボ)は投与直前に溶解調整する。また、溶解した治験薬には他の薬剤を加えてはならない。 治験薬は、脳出血発症後 4 時間以内に単回静脈内投与した。ただし、症状の発現からベースライン CT スキャンまでの時間は最長 3 時間、ベースライン CT スキャンから治験薬投与までの時間は最長 1 時間とした。すべての被験者に対して脳出血の標準的な治療を行った。
治療期間: 単回静脈内投与
対照薬: プラセボを対照薬として使用した。
評価基準: (1)有効性 予備的な有効性の評価項目は以下のとおりであった。 - 投与後 15 日及び 90 日の modified Rankin Scale (mRS) 及び Barthel Index (BI) スコア - 頭部 CT スキャンにより評価した、ベースラインから投与後 24 時間、48 時間、72 時間の脳出血量 (ICH)、出血総量〔脳出血 (ICH)+脳室内出血 (IVH)〕及び病変量〔脳出血 (ICH)+脳室内出血 (IVH)+浮腫〕の変化量及び変化率 (%) - ベースラインから投与後 1 時間、24 時間、48 時間、72 時間、15 日及び 90 日の Glasgow Coma Scale (GCS) 及び National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) の変化 - 投与後 90 日の死亡率 (2)安全性 - End of Trial Form 記載完了までの血栓塞栓性の重篤な有害事象の発現 - 投与前から投与後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間までの凝固パラメータ〔血小板数、フィブリノゲン、フラグメント 1+2、D-ダイマー、プロトロンビン時間の国際標準化比 (PT-INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)〕の変化 - 頭部 CT スキャンにより評価した、投与後 24 時間、48 時間及び 72 時間の脳浮腫の増悪 (浮腫／血腫量比>2.5) - 退院又は投与後 90 日のいずれか早い方までの有害事象、及び End of Trial Form 記載完了までの重篤な有害事象の発現
統計手法: - 投与後 15 日 (LOCF) 及び 90 日 (LOCF) の mRS については、良好な転帰 (mRS グレード 0~1) をロジスティック回帰モデルの下で解析した。モデルには、用量群、投与量段階、性別、年齢及びベースラインの脳出血量を共変量として含めた。上記モデルの下、オッズ比 (実薬／プラセボ) の点推定値及び 95% 信頼区間を算出した。また、同様の解析を mRS グレード 0~2 についても実施した。 - 脳出血量、出血総量 (脳出血+脳室内出血) 及び病変量 (脳出血+脳室内出血+浮腫) の変化量及び変化率は、用量群及び用量段階を固定効果、ベースラインの脳出血量、脳卒中発症からベースラインの CT スキャンまでの時間及びベースラインの CT スキャンから治験薬投与までの時間を共変量、被験者と測定者を変量効果とした線形混合モデルの下で解析した。 - 治験薬投与後に発現した有害事象を要約した。 - 有害事象の頻度分布には、事象を発現した被験者数を示した。有害事象は、用量群、MedDRA による器官別大分類及び基本語ごとに要約した。重篤な有害事象及び治験薬との因果関係あり又は可能性ありと判定された有害事象についても、同様に要約した。
被験者背景

● 本治験に参加した日本人被験者の平均年齢は 62 歳であった。被験者の年齢は、プラセボ群及び NN-007 の 3 用量群間で均等に分布していた。概して、女性被験者に比べ男性被験者が多かった(男女比、3:1)。 ● 高頻度で報告された併発疾患は、高血圧(FAS 解析集団の 87%)及び高脂血症(FAS 解析集団の 25.3%)であった。併発疾患について、プラセボ群及び NN-007 の 3 用量群間で違いは認められなかった。 ● ベースラインにおける平均脳出血量はいずれの群でも同様であった。また、出血部位はほとんどの被験者で深部灰白層であった(全体:90.8%)。 ● ベースラインの CT スキャンは、ほとんどの被験者(73.6%以上)で脳出血発症後 1~3 時間以内に実施されていた。脳出血発症からベースラインの CT スキャンまでの時間及びベースラインの CT スキャンから治験薬投与までの時間について、用量群間で違いは認められなかった。また、治験薬の投与時期が、脳出血発症から 4 時間を超えた被験者はいなかった。
有効性の結果 ● 投与後 15 日及び 90 日において、NN-007 群の臨床的予後(mRS グレード 0~1 及び BI の結果に基づく)は、プラセボ群と比較して改善はみられなかった。 ● ベースラインから投与後 24 時間まで及びベースラインから投与後 90 日までの GCS 及び NIHSS スコアの変化は、用量群間で同様であった。 ● ベースラインから投与後 24 時間までの脳出血量の変化はいずれの群でも小さく、NN-007 群及びプラセボ群間で差は認められなかった。 ● いずれの群でも、投与後 90 日以内に死亡は報告されなかった。
安全性の結果 ● 治験薬投与後の有害事象の発現頻度は、NN-007 の 3 用量群及びプラセボ群で同様であった。 ● 治験薬との因果関係があり又は可能性ありと判定された有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群及び NN-007 40 µg/kg 群と比較して、比較的高用量の NN-007 群(80 及び 120 µg/kg)で高かった。 ● 重篤な有害事象の発現頻度及びその重症度は、NN-007 の 3 用量群及びプラセボ群で同様であった。 ● 重篤な有害事象の発現により治験を中止した被験者は、プラセボ群の 1 例のみであった。 ● 治験期間中、死亡は報告されなかった。 ● 血栓塞栓性の有害事象の発現頻度は低く、プラセボ群で 2 例報告された。また、NN-007 80 µg/kg 群の 1 例の被験者で報告された狭心症は、独立データモニタリング委員会(DMC)により、血栓塞栓性事象の一つとして定義されていた「心筋梗塞」の基準を満たしていると判断された。
結論 すべての有害事象、重篤な有害事象及び血栓塞栓性事象の発現頻度は、NN-007 投与及びプラセボ投与でおおむね同様であった。本治験の結果から、日本人急性期脳出血患者において、NN-007 投与(用量:40~120 µg/kg)の忍容性は良好であることが示された。本治験は、有効性を評価するための検出力を有していないことから、本治験の結果に基づき NN-007 の有効性を結論づけることはできなかった。

3. 特定臨床研究の計画書「12. 統計的事項」について、以下の点を中心に国際版 protocol の記載から適切に抜粋/不足分の追記を行って下さい。

1) 試験実施計画書に適合した解析対象集団の定義の未記載

2) 12.3「安全性評価項目の解析」 データ安全性モニタリング委員会の監視のために提供される集計に関する内容については、別途、適切な章を設けるなどして記載した方が、本試験がランダム化二重盲検化での試験であることから適当と思われます

3) 12.4「人口統計学的特徴、その他の項目の要約方法」のタイトルと内容の不一致

【回答】

1) 第 12 章の冒頭に、以下の記載を追加しました。

『一次解析は intent-to-treat (ITT) 解析集団において実施する。年齢、ベースライン脳内出血量、ベースライン IVH 量、脳卒中前 mRS で調整した順序ロジスティック回帰によって、治療群別の 180 日時点の mRS 序数値を比較する。ベースライン共変量が連続変数であることから、割合の仮定の評価に枝分かれモデルの比較を用いる。比例ハザード性を満たさない場合、主要解析を部分比例オッズモデルで行う。⁴¹ 主要評価項目の評価が欠測しており、死亡していない患者については、多重補完アプローチを用いて、90 日時点の mRS を用いて、また 90 日時点の評価が欠落していたら 30 日時点の mRS を用いて、180 日時点の数値を補完する。

被験者は、試験薬の注入開始時に FASTEST 試験に登録されたとみなされる。登録されたすべての被験者は、すべての試験薬投与を受けたかどうか、又は適格基準を満たしたかどうかにかかわらず、intent-to-treat 解析に組み入れられる。試験実施計画書に適合した解析では、試験薬の注入が 1.5 分よりも短かった、又は次の主要な適格基準を満たさなかった被験者は除外する: 非外傷性脳出血を呈していない、脳卒中発症からの経過時間が 120 分超、80 歳超、脳内出血量又は IVH 量が適格範囲外、ベースラインの GCS が 8 未満。』

2) 12.3「安全性評価項目の解析」 からデータ安全性モニタリング委員会に関する記載を削り、同委員会に関する記載を 17.4 モニタリング (28 頁)に移しました。

3) 12.4 のタイトルを「性別、人種、民族別のサブグループ解析の計画」に変更しました。

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：超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子投与

2020年8月26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。

脳出血の患者に対し、発症後2時間以内に活性型第Ⅶ因子を投与することになっていますが、実際、脳出血の発生から2時間以内に医療機関に来て、なおかつ、大部な説明文書を読んで同意するというのがどの程度まで可能だと考えているのかという疑問から、以下1～3について、及びその他の事項について照会いたします。

1. 今回予定している典型例について、時間的な経過を中心に教えてください。

【回答】

本試験において、来院手順の一連の作業には、短くとも30分を要しますので、発症～来院時間が90分以内の患者が試験に組み入れられる可能性を有していると考えられます。国立循環器病研究センターの2011年～2016年の患者データベース(NCVC Stroke Registry)によれば、発症～来院時刻の判明した872例中298例(34.2%)が90分以内に来院しています。

発症2時間以内の組み入れは非常にチャレンジングであり、ご懸念もごもっともかと存じます。しかしながら、過去に同じくNIH助成の研究者主導型臨床試験として実施された脳出血の緊急降圧に関する臨床試験 ATACH-2 (Qureshi AI et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1033-43.) では、全体1000例のうち日本からの登録が288例を占め、このうち33%程度は発症から2時間以内の組み入れでした。今回の研究参加施設は、ATACH-2もしくは、先進Bとして実施した脳梗塞急性期の臨床試験であるTHAWS試験(Koga M et al. Stroke. 2020;51:1530-1538)に参加した実績があり、急性期脳卒中患者の試験実施に関するノウハウは十分整っていると考えます。また、ATACH-2実施時期(2011年—2015年)以降、脳卒中(特に脳梗塞)の急性期血行再建に関するエビデンスが確立されてきたのを受け、医療従事者のみならず、救急隊あるいは患者・家族も、脳卒中治療には発症からの時間経過が大切で、できるだけ早期の医療機関受診が望ましいという共通認識が浸透してきているように思います。以上のことから2時間以内の試験組み入れは、十分実現可能と考えております。

2. 説明同意文書等について、どのくらいの人が代諾になると見積もっているのか。

【回答】

国立循環器病研究センターの 2018 年度の診療実績では、脳出血入院 217 件中、NIH 脳卒中スケール(NIHSS)8 点以上の重症例が 60%を占めました。NIHSS で 8 点の患者の多くは意識障害や失語などを有し、7 点以下でも意識障害や失語が顕著な患者が少なくないことを考えると、このデータを踏まえて、おそらく試験への参加が期待される患者で本人の意思決定が可能な状況は 2～3 割程度と考えられます。

本試験のみならず、急性期脳卒中の臨床試験全般に言えることですが、脳卒中という疾患の特殊性から、本人からの同意を得ることが難しい場合も多いです。ですからそのために、本試験も他の脳卒中急性期臨床試験と同様に、患者本人の意思を代弁する代諾者からの同意を可能としております。研究者は、時間的制約の中で、本人および代諾者に試験について理解していただいたうえで同意を得られるよう最大限の努力を致します。

3. 時間的な問題から、どれだけ除外基準に適切に対応できるのか。初診の患者さんが多いと想定しているが、その想定が異なる場合にはご教示ください。

【回答】

初診の患者さんが多いと考えております。

現在の除外基準を以下に示します。

このうち、1、5、6、7、10、11、12、13、14、15、17－20、21は患者および代諾者への問診ないしベッドサイドでの検査にて迅速に判断可能と思われます。

2－4、8は頭部 CT にて判断できます。通常、救急外来受診から CT 撮像までには 20 分程度と考えられますが、CT 撮像自体にかかる時間は極めて短時間であり、また撮影後速やかに適格判定可能な項目と思われます。

9、16は治療方針の決定と同意に関わる項目ですが、上記のように速やかに病状把握を行ったうえで、本人および代諾者に試験について理解していただいたうえで同意を得られるよう最大限の努力を致します。

(除外基準)

- 1) グラスゴー昏睡尺度のスコアが 3～7(深い昏睡を示唆する)
- 2) 二次的脳出血(例:外傷、動脈瘤、脳動静脈奇形、過去 7 日以内の経口凝固薬〔ワルファリンまたは直接作用型経口抗凝固薬〕服用、凝固障害など)
- 3) 脳内出血量が 2 cc 未満または 60 cc 以上
- 4) 脳室内出血(IVH)スコアが 7 超
- 5) 脳出血発症前からの身体障害(mRS が 2 超)

- 6) 過去 90 日の症候性血栓性又は血管閉塞性疾患(例:脳梗塞／虚血性脳卒中、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症、不安定狭心症)
- 7) 急性心筋虚血と一致する臨床症候・所見ないし心電図での ST 上昇所見
- 8) 脳幹出血(小脳出血を有する患者は組み入れてもよい)
- 9) 患者、法定代理人、家族(配偶者、血縁関係にある人、姻戚関係にある人もしくは患者本人と生計を共にする人)が試験への参加を拒否
- 10) 既知の血小板減少症又は血小板減少症の疑い(現在の血小板数が 50,000 / μ L 未満)
- 11) 部分トロンボプラスチン時間異常を伴う未分画ヘパリンの使用
- 12) 過去 24 時間以内の低分子量ヘパリンの使用
- 13) 最近(90 日以内)の頸動脈内膜剥離術、冠動脈形成術、又は脳動脈形成術・ステント挿入術
- 14) 進行した疾患又は終末期疾患、又は rFVIIa 投与が患者を重大な危険にさらすと担当医師が考えるその他の状態
- 15) 最近(30 日以内)の何らかの試験薬又は医療機器の試験への参加、又は本試験登録までに作用期間が持続すると推測される試験薬又は医療機器の試験への参加
- 16) 脳出血への積極的治療の中止又は緩和ケア処置が予定されている患者
- 17) 試験実施計画書を遵守できないことが分かっている、又は疑われる患者(例:アルコール依存症、薬物依存症、心理的障害)
- 18) 試験薬、添加剤、関連する製剤に対するアレルギーがある、又は疑われる
- 19) 試験薬に対する禁忌
- 20) 過去の本試験への参加(無作為割付けを受けた)
- 21) 試験登録時点で妊娠が分かっている、または分娩後 12 週間以内、または授乳中の女性

4. 今回の臨床研究以外に rFVIIa 投与の可能性はないのか。

【回答】

現時点で日本において rFVIIa の適応は、血友病もしくはグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制のみであり、これらに該当しない一般の脳出血患者については、通常診療において rFVIIa 投与の可能性はありません。

5. 試験参加者の具体的な不利益として、動脈・静脈血栓塞栓症がどのくらいの時間で生じるか、生じた場合には予後がどうなるのかという点について、説明同意文書にもう少し記載いただきたい。

【回答】

動脈・静脈血栓塞栓症がどのくらいの時間で生じるかにつきまして、説明同意文書 9 頁に「試験開始から 90 日後までに」動脈血栓塞栓症が 8%(偽薬 4%)、静脈塞栓症が 2%(偽薬 4%)に認められました。と追記しました。また、これらのイベントが発生した場合の予後について「血栓塞栓症を発症した場合の重症度や転帰は、発症した部位、塞栓の大きさなどによっても異なりますが、前述の臨床試験では、実薬・偽薬ともに発症頻度は同等で、予後にも明らかな差は認められませんでした。」と追記しました。

6. (説明同意文書の記載に関して)偽薬でも血栓ができる理由についてご教示ください。

【回答】

脳出血患者さんは、一般に多くの動脈硬化危険因子を有していることから、心血管イベント発症リスクは高いと考えられます。また、入院により長期臥床状態が続くことや、麻痺により手足の自発的な運動が抑制されることに起因し、深部静脈血栓症などの静脈塞栓症をきたしやすいと考えられます。この点につきまして、説明同意文書 9 頁に以下の文言を追記しました。

「偽薬群においても血栓塞栓症が発症している点については、脳出血の患者さんは、一般に心血管危険因子を多数有することが多く、また麻痺症状のため、手足を自発的に動かすことが難しく、臥床時間が長くなることなどが影響していると考えられます。」

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：超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第VII因子投与

2020年8月26日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター 副院長 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。

本人でも代諾者でも極めて短時間で、なおかつ生死不明の緊迫した状況で説明をし、かつ同意(代諾)を受けることから、わかりやすい説明文書が不可欠だと思います。説明文書ですが、以下1～3について、ご回答お願いいたします。

1. 「4. あなたの病気と治療法について」

血圧を下げる必要があると書いてありますが、血圧を下げることと、止血をすることの関係がわかりにくいので、できれば、本剤の効果が止血をすることだけである点を書いた方がよいと思いました。止血をすることで血圧が下がることが重要なかもしれませんが、そこが少しわかりにくかったため、少し言葉を足していただければと思います。

【回答】

2頁目の説明文書の内容のまとめに、以下を加えました。「rFVIIaには止血効果があります(血圧を下げる薬ではありません)。」

2. 「7. 予想される利益と不利益」

利益については、プラセボの人にもいることから、それも含めた書き方にさせていただくこと、今回は効果があるともないともどちらともいえないことをもう少しはっきりと書いていただく方がよいかと思います。

【回答】

該当箇所を以下のように加筆いたしました。「海外の報告からは、rFVIIaによって脳出血の拡大を抑えることが期待されますが、病気の状態が改善するかは証明されていません。あなたがこの研究に参加された場合に、rFVIIaとプラセボのどちらに当たっても、あなたの病気の状態は改善するかもしれないし、改善しないかもしれません。」

3. 呼びかけが「あなた」となっていますが、説明を受けて同意をする方が「あなた」(患者さんご本人)であるケースがほとんどない可能性が高いので、冒頭の囲みのところに、「意識がない場合には、親族の方に説明をして同意をいただきます」と書いておいた方がよいかと思います。

【回答】

2 頁目の説明文書の内容のまとめの最初の説明文に、「意識障害などで患者さんへの説明が困難な場合は、代諾者にご説明いたします」を追記いたしました。

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	超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与
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。 本試験における遺伝子組換え活性型第 VII 因子の使用用途は適応外使用に該当し、また海外においてもその適応・効果が承認されていない。したがって、保険収載を目指す場合、本試験の結果を医学薬学上の公知として扱い製造販売企業が公知申請することになる訳だが、それが故に本試験には倫理性・科学性・信頼性が強く求められることを強調したい。 ☐ 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： 遺伝子組換え活性型第 VII 因子を用いた脳出血に対する第Ⅲ相企業主導 RCT FAST 試験（発症後 4 時間以内の投与）がグローバル治験として実施されるも、臨床的有効性が示されず、以降の企業主導の開発が頓挫したものと理解する。今回 FAST 試験の結果を再度解析し、発症後 2 時間以内の投与に限れば有効性が期待できるとのことで本試験が計画された。しかし、FAST 試験は発症後 4 時間以内の投与を前提にデザインされたものであり、発症後 2 時間以内の投与の有効性を明言するのには無理があるように思われる。本試験を先進医療として行にあたっては、この点に十分に留意し慎重に事を進めていただきたい。

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：超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与

令和 2 年 8 月 17 日

所属・氏名： 国立循環器病研究センター

副院長 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. 今回の試験は第 II 相試験(単群試験)ではなく第 III 相試験(比較試験)となっております。この薬剤の治療開発のプロセスとして企業治験がまず考えられると思いますが、今回、企業治験ではなく先進医療として申請に至った経緯について説明してください。

【回答】2008 年に公表された発症後 4 時間以内の脳出血 841 例を対象に偽薬と 2 段階用量遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (recombinant factor VIIa: rFVIIa、商品名ノボセブン®、20, 80 µg/kg) を比較した第 III 相企業主導 RCT (FAST 試験: Mayer SA, et al: N Engl J Med 2008;358:2127-37) で、rFVIIa の臨床的有効性を示せなかったために、ノボセブンの製造販売企業であるノボノルディスク社は、同薬を脳出血に適応拡大することを断念しました。その後、FAST 試験に関与した研究者らがデータを再解析し、発症後 2 時間以内の患者に限定すれば同薬の効果が期待できることを示しましたが(未論文化、実施計画書 3 頁に概要記載)、ノボノルディスク社は再度の企業治験実施を選択しませんでした。そのために同社からの試験薬無償提供を条件に、国際医師主導試験を組むことになり、NIH および国内研究基盤整備に関しては AMED の助成を受けて、現在試験開始への準備を進めています。

2. 今回の試験結果で rFVIIa 投与群における有効性・安全性が証明された場合、どのようなプロセスで保険収載を目指すのか具体的に説明してください。

【回答】FASTEST 試験が成功し成果論文が一流誌に掲載されれば、米国では食品医薬品局の厳密な承認を受けずとも、高い確率で適応拡大が可能になります。製造販売企業のノボノルディスク社開発事業部の担当者と、本試験について密接に連携を取っており、わが国では関連学会(日本脳卒中学会など)から厚生労働省に rFVIIa の脳出血患者への適応追加を要望し、同社からの公知申請を経て、適応拡大を目指すことを、内定しています。

3. rFVIIa 投与群の患者とプラセボ投与群の患者における、費用負担の差の有無について説明してください。

【回答】rFVIIa 実薬および偽薬は、いずれもノボノルディスク本社（デンマーク）より無償提供されます。また、両群ともトロポニンの測定（2 回）を実施しますが、本測定費用は研究費より支払われます。これら以外は通常の脳出血診療を行うので、両患者群間に費用負担の差は生じません。

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与
適応症：発症から 2 時間以内の非外傷性脳出血
内容： (先進性) 急性期脳出血の治療法は確立しておらず，脳梗塞に比べて劇的な転帰改善効果を示す治療法を欠く．日米加独西英の 6 か国共同の研究者主導 RCT によって，発症後 2 時間以内の脳出血患者に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (rFVIIa) と偽薬投与の治療効果を比較し，rFVIIa の有効性と安全性を検証する．試験結果に基づき，国内では関連学会から厚生労働省に rFVIIa の脳出血患者への適応追加を要望し，製造販売企業からの公知申請によって承認を得ることを，計画する．試験を完遂して rFVIIa の治療効果を証明できれば，国民病である脳出血に対して科学的根拠の高い救急治療法を確立し，国民の厚生に寄与できる．また参加母体となる脳卒中研究者ネットワーク NeCST の経験値を高め，今後のわが国の国際的研究活動参加を促進できる． (概要) ・試験デザイン：第Ⅲ相国際多施設共同二重盲検偽薬対照無作為化並行群間比較臨床試験 ・有効性主要評価項目：180 日後 modified Rankin Scale (mRS, 脳卒中患者の自立機能尺度) における 0-2, 3, 4-6 の 3 群の順序シフト解析． ・安全性主要評価項目：試験薬投与後 4 日以内の重篤な血栓塞栓症．90 日時点の死亡． ・主な副次評価項目：90 日後および 180 日後の mRS の順序シフト解析 (7 段階) や mRS 0-2 の割合，登録時と 24 時間後頭部 CT での血腫量および血腫量と脳室内出血量の和の変化． ・対象：脳出血発症後 120 分以内に試験薬を投与可能な，20～80 歳の脳出血患者 ・主な除外基準：1. Glasgow Coma Scale ≤7 2. 外傷など誘因の明らかな二次性脳出血 3. 血腫量 2 mL 未満または 60 mL 以上 4. IVH (脳室内出血) スコア >7 5. 脳出血発症前からの障害 (mRS>2) 6. 90 日以内の血栓塞栓症． 7. 急性心筋梗塞を示す心電図所見 8. 脳幹出血 9. 妊娠の疑い ・治療：rFVIIa 80 μg/kg (最大量 10 mg) または偽薬の静注投与 ・目標症例数：世界全体で最大 860 例，国内で最大 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，rFVIIa 群または偽薬群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け登録する． (効果) 先行研究の事後解析結果に基づけば，rFVIIa 投与により慢性期 mRS 0～2 (完全自立ないし機能的自立) の割合が偽薬群よりも 10%超に増えることが期待される．これにより対象症例の生命予後の改善、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る可能性がある．薬剤投与手段は通常の静脈内投与で，新規設備投資の必要なく導入可能であることも医療経済的にメリットがある． (先進医療にかかる費用) 本技術に係る総費用は，2,065,598 円である．うち，先進医療にかかる費用は 815,712 円であるが，rFVIIa (ノボセブン) 80 μg/kg (最大量 10 mg) および偽薬 (812,632 円) は，ノボノルディスク社本社より無償提供される．また，トロポニン測定費用 3,080 円は研究者負担とする．そのため，患者負担額は，保険外併用療養費分に係る一部負担金 391,149 円である．

rFVIIa for Acute Hemorrhagic Stroke Administered at Earliest Time (FASTEST) 試験の概要

【目的】 急性期脳出血に対して、脳梗塞の急性期再開通治療に比肩し得る患者転帰改善効果の高い緊急薬物治療（止血治療）を確立

脳出血患者

- ✓ 非外傷性
- ✓ 20～80歳
- ✓ 男女とも
- ✓ 発症から120分以内
- ✓ 2～60 mL (CT)

説明と同意

登録・無作為化割付

rFVIIa (80 µg/kg) 群

偽薬群

24時間後：CTでの血腫拡大有無

4日後：血栓塞栓性合併症、死亡

180日後：modified Rankin Scale 患者自立度

当院の急性期脳出血年間入院200件超

【試験薬】 遺伝子組換え活性型第VII因子: rFVIIa

凝固第VII因子は外因性凝固経路の開始因子
血友病治療薬ノボセブンとして国内で臨床使用
日本を含む国際試験で脳出血への使用経験あり

日米加独西5か国で860例登録、NIH助成
日本：約10施設 100例以上の登録、AMED助成

静注投与、2分間、二重盲検

有効性副次評価項目：
血腫量変化、血腫+脳室内出血量変化

安全性主要評価項目

有効性主要評価項目：mRS 0-2/3/4-6の分布

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ノボセブン（遺伝子組み換え活性型第VII因子：rFVIIa）

先進医療での適応疾患：非外傷性脳出血（発症後2時間以内）

過去の企業治験

試験名：FAST試験

- 試験デザイン：
2群
無作為二重盲検試験
- 期間：2005-2007
- 被験者数：841
- 結果の概要：脳出血発症4時間以内のrFVIIa投与は血腫拡大を抑制するも臨床転帰を改善せず。

先進医療

- 試験デザイン：国際多施設共同 2群 無作為二重盲検試験
- 期間：5年間（登録3. 5年）
- 被験者数：最大860名（rFVIIa群 430例、プラセボ群 430例）、国内300名（予定）
- 主要評価項目：180日時点でのmRSの順序分布、試験薬投与後4日間の生命を脅かす血栓塞栓性合併症及び死亡
- 副次評価項目：90日および180日時点でのmRSの順序シフト解析（7段階）やmRS 0-2の割合、重みづけmRS、EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)、登録時頭部CTと24時間後CTでの血腫量変化および血腫と脳室内出血の合計量の変化

関連学会
要望

公知申請検討

当該先進医療における

選択基準：脳出血発症後120分以内に試験薬を投与可能な、20～80歳の脳出血患者

除外基準：1. Glasgow Coma Scale 7以下等

予想される有害事象：動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症等

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（無）

進行中の臨床試験（無）

【別添 1】「超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与」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 脳卒中医学教室
- ・ 自治医科大学附属病院 内科学講座神経内科学部門
- ・ 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
- ・ 大阪医療センター 脳卒中内科
- ・ 鹿児島市立病院 脳神経内科
- ・ 九州医療センター 脳血管・神経内科
- ・ 京都第二赤十字病院 脳神経内科
- ・ 岐阜大学医学部附属病院 脳神経外科
- ・ 新潟市民病院 脳卒中科
- ・ 虎の門病院 脳神経外科
- ・ 岩手県立中央病院 脳神経外科
- ・ 中村記念病院 脳神経外科
- ・ 関西医科大学 神経内科学講座

【別添 2】「超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与」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：非外傷性脳出血（発症後 2 時間以内）

効能・効果:適切に選択された非外傷性脳出血患者を対象とした発症後 2 時間以内の rFVIIa 投与は，修正ランキンスコア（modified Rankin Scale ：mRS）で測定した 180 日時点の機能的予後を改善させる。

【別添 3】「超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与」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

選択基準

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の患者
- 2) 非外傷性脳出血の患者
- 3) 脳卒中発症または最終健常確認から 120 分以内に rFVIIa の投与を受けられる患者
- 4) 本人もしくは代諾者から文書による同意の得られた患者

除外基準

- 1) グラスゴー昏睡尺度のスコアが 3～7（深い昏睡を示唆する）
 - 2) 二次的脳出血（例：外傷，動脈瘤，脳動静脈奇形，過去 7 日以内の経口凝固薬〔ワルファリンまたは直接作用型経口抗凝固薬〕服用，凝固障害など）
 - 3) 脳内出血量が 2 cc 未満または 60 cc 以上
 - 4) 脳室内出血（IVH）スコアが 7 超
 - 5) 脳出血発症前からの身体障害（mRS が 2 超）
 - 6) 過去 90 日の症候性血栓性または血管閉塞性疾患（例：脳梗塞／虚血性脳卒中，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症，不安定狭心症）
 - 7) 急性心筋虚血と一致する臨床症候・所見ないし心電図での ST 上昇所見
 - 8) 脳幹出血（小脳出血を有する患者は組み入れてもよい）
 - 9) 患者，法定代理人，家族（配偶者，血縁関係にある人，姻戚関係にある人もしくは患者本人と生計を共にする人）が試験への参加を拒否
 - 10) 既知の血小板減少症又は血小板減少症の疑い（現在の血小板数が 50,000 / μ L 未満）
 - 11) 部分トロンボプラスチン時間異常を伴う未分画ヘパリンの使用
 - 12) 過去 24 時間以内の低分子量ヘパリンの使用
 - 13) 最近（90 日以内）の頸動脈内膜剥離術，冠動脈形成術，または脳動脈形成術・ステント挿入術
 - 14) 進行した疾患又は終末期疾患，または rFVIIa 投与が患者を重大な危険にさらすと担当医師が考えるその他の状態
 - 15) 最近（30 日以内）の何らかの試験薬または医療機器の試験への参加，または本試験登録までに作用期間が持続すると推測される試験薬または医療機器の試験への参加
 - 16) 脳出血への積極的治療の中止または緩和ケア処置が予定されている患者
 - 17) 試験実施計画書を遵守できないことが分かっている，または疑われる患者（例：アルコール依存症，薬物依存症，心理的障害）
 - 18) 試験薬，添加剤，関連する製剤に対するアレルギーがある，または疑われる
 - 19) 試験薬に対する禁忌
 - 20) 過去の本試験への参加（無作為割付けを受けた）
- 試験登録時点で妊娠が分かっている，または分娩後 12 週間以内，または授乳中の女性

【別添 4】「超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与」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

主要評価項目

180 日時点での順位 mRS の分布 0～2, 3, 4～6.

副次的評価項目

- 1) 試験実施計画書に適合した被験者を用いた主要評価項目の再解析
- 2) 90 日および 180 日時点での mRS の順序シフト解析（7 段階）
- 3) DAWN 試験のために定義された効用の重みを用いた mRS の Utility-weighted 解析及び治療、年齢、脳内出血量、脳室内出血量、脳卒中前 mRS を共変量とした直線回帰分析（intention-to-treat 標本）
- 4) 90 日および 180 日時点での mRS 0-2 の割合
- 5) 治療、年齢、脳内出血量（中央判定）、脳室内出血量（中央判定）、脳卒中前 mRS を共変量としたロジスティック回帰を用いた mRS（0～2）の 2 値の解析（intention-to-treat 標本）
- 6) 70 歳以下の参加者の mRS の解析
- 7) 治療 - 国の交互作用及び施設間の均一性に関する検定
- 8) 90 日および 180 日時点での EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)
- 9) 登録時頭部 CT と 24 時間後 CT での血腫量変化および血腫と脳室内出血の合計量の変化
- 10) 【オプション】ベースライン CT 血管造影図でのスポットサイン陽性（中央判定）と脳内出血量及び脳内出血＋脳室内出血の増加量との関連、並びにスポットサイン陽性と治療効果との関連

主要安全性評価項目

- 1) 試験薬完了後最初の 4 日間の生命を脅かす血栓塞栓性合併症
 - (1) 急性心筋虚血の発現
 - (2) 急性脳梗塞の発現
 - (3) 急性肺塞栓症の発現

90 日時点の死亡率

【別添 5】「超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与」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～2026 年 3 月 31 日

症例登録期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日

症例観察期間：jRCT 公表日～2024 年 10 月 14 日

予定症例数：860 名（国内からは 300 例を登録予定）

既に実績のある症例数：5 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

被験者数は、90 日時点の mRS 0～2 の割合についての 2 標本検定 (χ^2 検定) によって概算した。本試験で登録を予定している患者特性（80 歳以下、脳卒中発症から 2 時間以内に治療を受けたサブグループ）を含む、過去のグローバル治験（FAST 試験）の事後解析では、90 日時点の mRS 0～2 の割合は、rFVIIa 群において 52%、プラセボ群において 38%（割合の絶対差 14%）であった。より小さいが臨床的に意義のある変化量である 10%を検出するために、プラセボの割合をやや良く 40%と控えめに仮定した場合、両側 $\alpha=0.05$ で 80%の検出力を達成するためには 1 群当たり 388 名が必要となる。しかし、mRS スコアの分布が FAST 試験のサブグループで観察されたスコアとまさしく同じになる場合は、1 群当たりの被験者数は 388 名で 14%の差を検出するには 95%超の検出力となる。被験者数は、10%の追跡不能及び欠損データ（控えめな仮定）を考慮して多く設定し、1 回の中間解析により被験者数をさらに少し多く設定して、合計 860 名（1 群当たり 430 名）となった。予備データで認められた効果の大きさが真の差である場合、430 名の被験者の中間解析で有意な臨床ベネフィットを検出できる。なお、国内からは最大 300 名を登録予定である。

【別添 6】「超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与」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 80 µg/kg の静脈内 rFVIIa またはプラセボ（最大 8000 µg 又は 8 mg）に無作為に割り付けられる。2 分かけて試験薬を静脈内投与する。すべての試験参加医師及び患者は試験全体において盲検下にある。両治療群の患者はガイドラインに従い急性脳出血の管理を受ける。特に静脈内製剤（国内においては主にニカルジピン）を用いて 140mm Hg を目標とする急性期血圧管理を必要とする。すべての患者は投与後に集中治療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】「超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第VII因子投与」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：超急性期脳出血に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子投与 (適応症：脳出血)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ (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	☒ (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	☒ (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	☒ (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)	☒ (薬剤師 1 名以上)・不要
病床数	☒ (100 床以上)・不要
看護配置	☒ (10 対 1 看護以上)・不要
当直体制	☒ (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	☒ ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	☒ ・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
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(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)</i>
医療安全管理委員会の設置	☒ ・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。