

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本脳卒中学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Tenecteplase
	販売名	Metalyse
	会社名	Boehringer Ingelheim (欧州、豪州、アジア)
	国内関連学会	日本脳神経外科学会 日本神経学会 日本脳神経血管内治療学会 (選定理由) 脳梗塞急性再灌流療法に関わる医師のほとんどが所属するため
未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症 4.5 時間以内)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	体重 kg あたり Tenecteplase 0.25 mg を静脈内ボース投与する
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品	約 20,000 人/年 < 推定方法 >	

<p>の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>現行のアルテプラゼを用いた脳梗塞血栓溶解療法の実施件数は2016年14,221件、2018年15,936件、2020年16,331件、2022年12,945件である。これらはそのまま tenecteplase (TNK)の治療適応患者と換算される。今後、人口の高齢化に伴い患者数は増加し、静脈内ボラス投与という簡便な使用方法から drip & ship による転送治療における投与症例の上積が見込めることから年間20,000人程度と推計した。ただし、患者1人あたりのTNK使用頻度は原則1回である。希少疾病に対し継続して用いる医薬品と比較した場合、総使用量(患者数と一患者あたり使用数の積)は同等かそれ以下とも言える。本TNKは希少疾患用医薬品のスキームと同様に扱うべきと考える。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>脳卒中は日本人の死亡原因第4位 [1]、要介護の原因疾患の第2位を占める [2]。虚血性脳血管障害は脳卒中の全患者数の約3/4を占め、急性期死亡率は高くないものの、約半数に modified Rankin Scale が3 (日常生活において介助が必要) 以上の重度後遺症が残存する [3] ため、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>TNKは2000年前後に急性心筋梗塞の治療薬として海外(日本を除く)で承認され広く使用されてきた。2010年以降、欧米豪を中心に脳梗塞急性期における効果と安全性が医師主導研究で検討され、有効性において従来薬アルテプラゼに対する非劣性、さらに脳主幹動脈閉塞例でのより高い再開通率が証明されている [4]。2024年1月欧州医薬品庁は、TNKを脳梗塞に対する血栓溶解薬として承認し [5]、10月現在、ドイツほか欧州10カ国で保険償還されている [6,7]。2025年中には日本を除くアジア諸国でも脳梗塞治療薬として承認取得の見込みである。</p>

	TNK は単回ボラス静注のため、アルテプラゼ（1時間の点滴静注）より投与方法が簡便である。極めて短時間に脳血管内治療を含む高度な医療を集約的に行わなければならない急性期脳卒中の診療現場における有用性が高いことから、「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」に該当する。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
	用法・用量		
	備考		
英国	販売名（企業名）	Metalyse 25 mg (Boehringer Ingelheim International GmbH)	
	効能・効果	虚血性脳卒中（最終健常確認から4.5時間以内）に対する血栓溶解療法；Metalyse is indicated in adults for the thrombolytic treatment of acute ischaemic stroke (AIS) within 4.5 hours from last known well and after exclusion of intracranial haemorrhage. [5]	
	用法・用量	患者の体重に応じた量（60kg 未満 15.0mg, 60-70kg 17.5mg, 70-80kg 20.0mg, 80-90kg 22.5mg, 90kg 以上 25.0mg）を 5~10 秒で静脈内投与する*。	

		備考	2024年8月に上市。根拠資料 [8] *ガイドラインでの推奨用量は 0.25 mg/kg であるが、添付文書には体重 10kg 毎の用量設定が記載されている。 NICE ガイダンス: www.nice.org.uk/guidance/ta990 [9]
独国	販売名 (企業名)		Metalyse 25 mg (Boehringer Ingelheim International GmbH)
	効能・効果		虚血性脳卒中 (最終健常確認から4.5時間以内) に対する血栓溶解療法; Metalyse wird angewendet bei Erwachsenen zur thrombolytischen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls (AIS) innerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden nach dem letzten bekannten Status ohne Symptome und nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung. [6]
	用法・用量		患者の体重に応じた量 (60kg 未満 15.0mg, 60-70kg 17.5mg, 70-80kg 20.0mg, 80-90kg 22.5mg, 90kg 以上 25.0mg) を 5~10 秒で静脈内投与する*。
	備考		2024年3月に上市。 *ガイドラインでの推奨用量は 0.25 mg/kg であるが、添付文書には体重 10kg 毎の用量設定が記載されている。 EMA ホームページ: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/metalyse [1]
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		2025年1月に上市予定。
加国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		2025年に上市予定。

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 脳梗塞治療薬としての開発状況

Pubmed(2005年1月~2024年9月)を用いた tenecteplase AND alteplase AND acute

ischemic stroke の一次検索により 343 文献が該当。このうち (1) 無作為化比較試験、(2) 対象例において画像診断で急性期脳梗塞を確認、(3) TNK とアルテプラゼの比較試験、(4) 脳梗塞発症から 4.5 時間以内の治療開始、に合致するものとして 10 試験: **TNK-S2B**(米国), **TAAIS** (豪州), **ATTEST** (英国), **NOR-TEST** (ノルウェー), **EXTEND-IA TNK** (豪州/ニュージーランド), **AcT**(カナダ), **TRACE2**(中国), **TASTE**(豪州), **ORIGINAL**(中国), **ATTEST-2**(英国) が渉猟された。

以下に試験結果の概要を示す。

<海外における臨床試験等>

1) **TNK-S2B** [10]: 発症 3 時間以内の脳梗塞 112 例を対象に実施した用量設定試験 (TNK 0.1, 0.25, 0.4mg/kg)。アルテプラゼ 0.9 mg/kg の投与に比し TNK 0.4 mg/kg 投与群における症候性頭蓋内出血の頻度が高かった。

2) **TAAIS** [11]: CT 灌流画像と主幹脳動脈閉塞所見で選択した発症 6 時間以内の脳梗塞患者 75 例を対象とした後期第 2 相試験。アルテプラゼ (0.9 mg/kg) と TNK 2 用量 (0.1 mg/kg, 0.25 mg/kg) を各群 25 例で比較し、TNK 群で用量依存性に再開通率と症候改善率が有意に向上することを示した。

3) **ATTEST** [12]: CT 灌流画像でペナンプラを有する発症 4.5 時間以内の脳梗塞患者 96 例を対象。TNK 0.25 mg/kg の効果・安全性はアルテプラゼ 0.9 mg/kg 投与と差はなかった。

4) **NOR-TEST** [13]: 発症 4.5 時間以内の脳梗塞 1,100 例を対象としたランダム化比較第 3 相試験。ノルウェーの 13 施設が参加し、TNK 0.4 mg/kg の効果をアルテプラゼ 0.9 mg/kg と比較した。主に National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 中央値 4 (IQR 2-8) の軽症例が対象となった。主要評価項目である 3 ヶ月 modified Rankin Scale (mRS) 0-1 の割合は TNK 64%、アルテプラゼ 63% (オッズ比 1.08, 95%CI 0.84-1.38) と差はなかった。一方、全頭蓋内出血は各群で 8.6%、9.1% (0.94, 0.60-1.45)、症候性頭蓋内出血は 2.7%、2.4% (1.16, 0.51-2.68) であった。

5) **EXTEND-IA TNK** [14]: 発症 4.5 時間以内で機械的血栓回収療法の適応となる脳主幹動脈閉塞 202 例について、初回血管造影時の再開通率を TNK 0.25 mg/kg 群とアルテプラゼ 0.9 mg/kg 群で比較した豪州の第 2 相試験。TNK 前投与群は有効再開通を 22%で達成し、アルテプラゼ前投与群の 10%より有意に高かった (オッズ比 2.6, 95%CI 1.1-5.9, 非劣性 $p=0.002$, 優越性 $p=0.02$)。症候性頭蓋内出血は増えず、3 ヶ月 mRS シフト解析で転帰も良好 (2.6, 1.1-5.9, $p=0.04$) であった。

6) **AcT** [15]: 発症 4.5 時間以内の脳梗塞 1,567 例 (NIHSS 中央値 9) を対象としたカナダのランダム化比較第 3 相試験。TNK 0.25 mg/kg とアルテプラゼ 0.9 mg/kg 投与群それぞれの 3 ヶ月 mRS 0-1 は 36.9%、34.8%でありリスク差 2.1% (95%CI -2.6~6.9) は 5%の非劣性マージンをクリアしていた。症候性頭蓋内出血 3.4%、3.2%で差はなかった。独 Boehringer-Ingelheim 社は、この試験結果をもって脳梗塞に対する TNK の適応申請を行った。

7) **TRACE2** [16]: 発症 4.5 時間以内の脳梗塞 1,417 例 (NIHSS 中央値 7) を対象と

した中国のランダム化比較第3相試験。TNK バイオコピー：rhTNK-tPA 0.25 mg/kg を用い、アルテプラゼ 0.9 mg/kg と効果・安全性を検討。3 ヶ月 mRS 0-1 は rhTNK-tPA 群 62%、アルテプラゼ群 58%で、リスク比 1.07 (95%CI 0.98~1.16) は 0.937 の非劣性マージンをクリアしていた。症候性頭蓋内出血は両群とも 2%で差はなかった。

8) **TASTE [17]**：発症 4.5 時間以内の脳梗塞で灌流異常 (MRI 拡散強調画像または CT 灌流画像で虚血コア <70mL、ペナンプラ>15 mL、ミスマッチ比>1.8) を有する 680 例 (NIHSS 中央値 7) を対象とし豪州ほか 8 ヶ国で実施された第3相試験。TNK 0.25 mg/kg とアルテプラゼ 0.9 mg/kg による 3 ヶ月 mRS 0-1 のリスク差は 5% (-2.0%~12.0%) であり非劣性マージン 3%をクリアした。症候性頭蓋内出血は TNK 群 3%、アルテプラゼ群 2%で有意差はなかった。

9) **ORIGINAL [18]**：Boehringer-Ingelheim 社主導で実施された中国人を対象とした第3相試験 (ICH-GCP 準拠)。発症 4.5 時間以内の脳梗塞 1,465 例 (NIHSS 中央値 7.2) を対象に、TNK 0.25 mg/kg とアルテプラゼ 0.9 mg/kg の効果・安全性を検討。3 ヶ月 mRS のシフト解析でリスク比 1.0278 (95%CI 0.9678~1.0915) は非劣性マージン 0.937 をクリアした。症候性頭蓋内出血は両群とも 1.2% (RR 1.005) であった。

10) **ATTEST-2 [19]**：発症 4.5 時間以内の脳梗塞 1,777 例 (70.4 歳, NIHSS 中央値 7) を対象に実施された第3相試験。TNK 0.25 mg/kg のアルテプラゼ 0.9mg/kg に対する効果・安全性を非劣性マージン 0.75 として実施。90 日 mRS 分布のオッズ比 1.07 (95%CI 0.96-1.27) は非劣性の $p < 0.0001$ 、優越性 $p = 0.43$ であった。

上記 10 試験を含め、これまでに実施された脳梗塞急性期における TNK とアルテプラゼの臨床研究について渉猟できたものを以下の表に示す。

試験名	登録番号	症例数	主な登録基準	試験薬群と対照群	転帰	スポンサー
TNK-S2B [10]	NCT00252239	112	発症 3 時間以内の脳梗塞急性期	テネクテプラゼ(T) 0.1, 0.25, 0.4mg/kg, アルテプラゼ(A) 0.9mg/kg	90 日後 mRS	NINDS
TEMPO-1 [20]	NCT01654445	50	発症 12 時間以内の脳梗塞急性期で、主幹動脈閉塞型脳梗塞	T 0.1, 0.25mg/kg	重篤有害事象	University of Calgary
TAAIS [11]	ACTRN 12608000466347	75	発症 6 時間以内の脳梗塞急性期で、灌流異常が 20%超	T 0.1, 0.25mg/kg, A 0.9mg/kg	24 時間後の再灌流領域、24 時間後の症状改善	Australian NHMRC
ATTEST [12]	NCT01472926	104	発症 6 時間以内の脳梗塞急性期で、灌流異常が 20%超	T 0.25mg/kg, A 0.9mg/kg	24-48 時間後の脳虚血ペナンプラの救済割合	NHS Greater Glasgow and Clyde
NOR-TEST	NCT01949948	1050	発症 4.5 時間	T 0.4mg/kg, A	90 日後 mRS	Haukeland

[13]			以内の脳梗塞急性期	0.9mg/kg		University Hospital
EXTEND-IA TNK [14]	NCT02388061	202	発症 4.5 時間以内の脳梗塞急性期で、主幹動脈閉塞型脳梗塞	T 0.25mg/kg, A 0.9mg/kg	投与後初回血管造影時の血管再開通 (mTICI 2b/3)	Neuroscience Trials Australia
EXTEND-IA TNK2 [21]	NCT03340493	300	発症 4.5 時間以内の脳梗塞急性期で、主幹動脈閉塞型脳梗塞	T 0.25mg/kg vs T 0.4mg/kg	投与後初回血管造影時の血管再開通 (mTICI 2b/3)または50%以上の再灌流	Neuroscience Trials Australia
CHABLIS-T [22]	NCT04086147	86	発症 4.5 時間以降 24 時間以内の脳梗塞急性期で、主幹動脈閉塞型脳梗塞 (前方領域)	T 0.25 mg/kg vs T 0.32 mg/kg	4-6 時間の時点での 50% 以上の再開通または初回血管造影で mTICI2b/3	Huashan Hospital
ATTEST-2 [19]	NCT02814409	1870	発症 4.5 時間未満の脳梗塞急性期	テネクテプラーゼ(T) 0.25 mg/kg vs アルテプラーゼ(A) 0.9mg/kg	90 日後 mRS	NHS Greater Glasgow and Clyde
TASTE [17]	ACTRN 12613000243718	1024	発症 4.5 時間以内の脳梗塞急性期	T 0.25 mg/kg vs A 0.9mg/kg	90 日後 mRS 0-1	Australian NHMRC
TASTE-A [23]	NCT04071613	80	発症 4.5 時間以内の脳梗塞で救急車内で血栓溶解療法実施	T 0.25 mg/kg vs A 0.9mg/kg	病院到着時の脳梗塞体積	Melbourne Health
TEMPO-2 [24]	NCT02398656	1274	発症 12 時間以内の脳梗塞急性期で、主幹動脈閉塞型脳梗塞	T 0.25 mg/kg vs A 0.9mg/kg	90 日後 mRS 0-1 または発症前の ADL	University of Calgary
NOR-TEST2 [25]	NCT03854500	1342	発症 4.5 時間未満の脳梗塞急性期、または起床時発見脳梗塞	T 0.4 mg/kg vs A 0.9mg/kg	90 日後 mRS 0-1	Haukeland University Hospital
AcT [15]	NCT03889249	1600	発症 4.5 時間以内の脳梗塞急性期	T 0.25 mg/kg vs A 0.9mg/kg	90-120 日後 mRS 0-1	University of Calgary
TWIST [26]	NCT03181360	500	起床時発見の脳梗塞急性期 (4.5 時間以内)	T 0.25 mg/kg vs A 0.9mg/kg	90 日後 mRS	University Hospital of North Norway

TIMELESS [27]	NCT03785678	456	発症 4.5-24 時間の主幹動脈閉塞型脳梗塞 (前方領域)	T 0.25 mg/kg vs 偽薬	90 日後 mRS	Genentech, Inc.
ORIGINAL [18]	NCT04915729	1490	発症 4.5 時間以内の脳梗塞	T 0.25 mg/kg vs A 0.9 mg/kg	90 日後 mRS	Boehringer Ingelheim
TRACE [28]	NCT04676659	240	発症 3 時間以内の脳梗塞	rhTNK-tPA 0.10, 0.25, 0.32mg/kg, A 0.9mg/kg	14 日 NIHSS	Beijing Tiantan Hospital
TRACE3 [29]	NCT05141305	516	発症 4.5-24 時間の脳主幹動脈閉塞例で target mismatch あり	rhTNK-tPA 0.25 mg/kg vs 標準治療	90 日後 mRS	Beijing Tiantan Hospital

<日本における臨床試験等* >

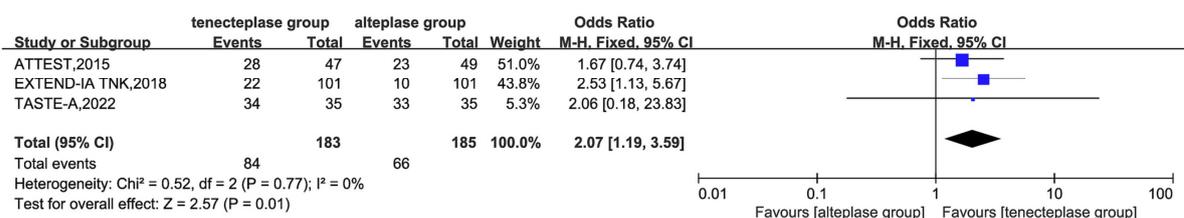
1) **T-FLAVOR [30]**: 発症 4.5 時間以内に血栓溶解療法可能で CT 血管造影検査にて内頸動脈、中大脳動脈 (M1 部、M2 部) もしくは脳底動脈閉塞があり、発症から 6 時間以内に血管内治療が施行可能な 200 症例について、初回血管造影時の再開通率を TNK 0.25 mg/kg 群とアルテプララーゼ 0.6 mg/kg 群で比較する第 2 相試験。2021 年 9 月より、日本人を対象として虚血性脳血管障害における TNK (0.25mg/kg) の有効性と安全性を検討する目的で 2024 年 9 月時点で症例を登録中。先進医療 B、特定臨床研究 (無作為化実薬対照比較試験、対照薬: アルテプララーゼ) として実施している (AMED 事業、研究代表者: 国立循環器病研究センター豊田副院長、杏林大学医学部脳卒中医学教室平野教授)。EXTEND-IA TNK とプロトコルを揃えることで、海外試験との統合解析を予定している

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

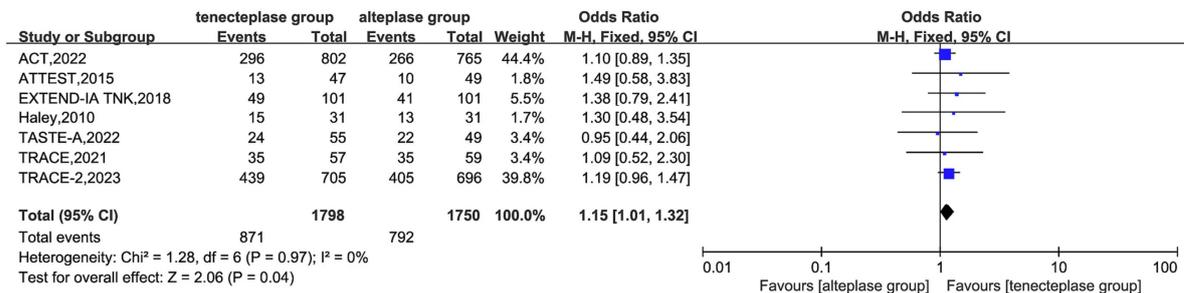
(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Pubmed(2005 年 1 月~2024 年 9 月)を用いた tenecteplase AND acute ischemic stroke AND systematic review の一次検索により 34 文献が該当。このうち TNK とアルテプララーゼの RCT に関する統合解析として 8 件が該当した [4,31-37]。これ以外に豪州 TASTE チームが論文内で統合解析を実施している [17]。このうち最新の 3 件について詳述する。

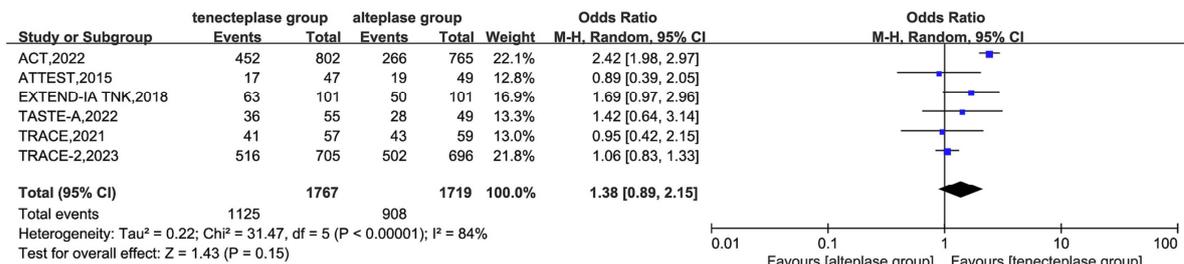
1) TRACE2 試験までのランダム化比較試験 9 つを統合解析したメタ・アナリシス [37] によると、TNK による早期再開通率はアルテプララーゼより 2.07 倍 (95%CI 1.19-6.59) 高い。



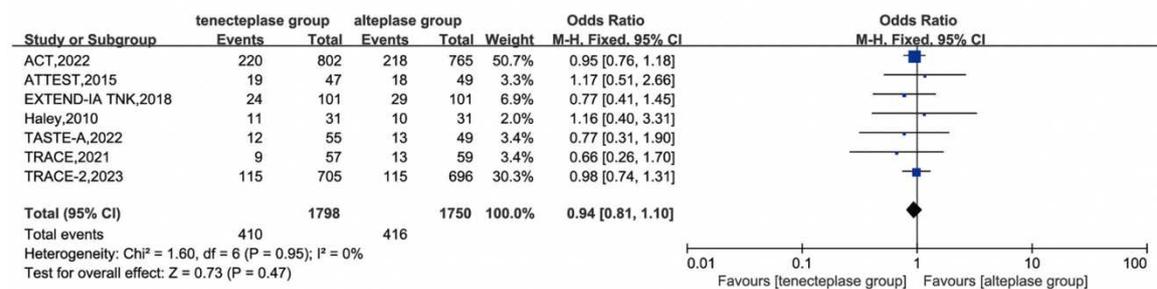
また、90日 mRS 0-1 達成可能性も 1.15 倍 (95%CI 1.01-1.32) 向上すると推計されている。



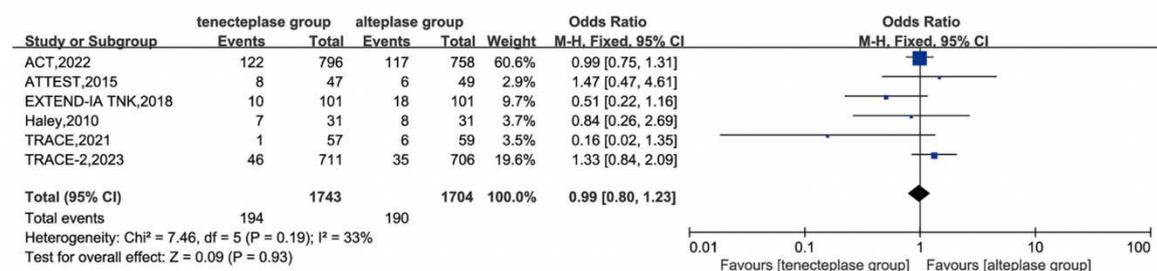
一方で、症候性頭蓋内出血は 1.06 倍 (95%CI 0.70-1.60) と差はなく、



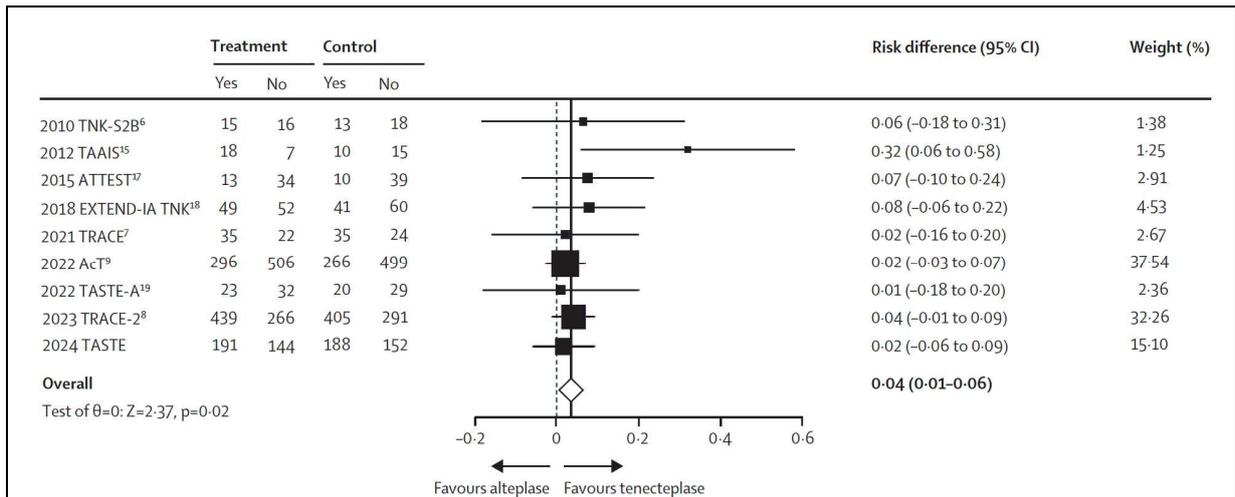
転帰不良割合 (mRS 4-6) は TNK とアルテプラーゼで同等であり、



TNK で死亡率が高まることもないと結論されている。

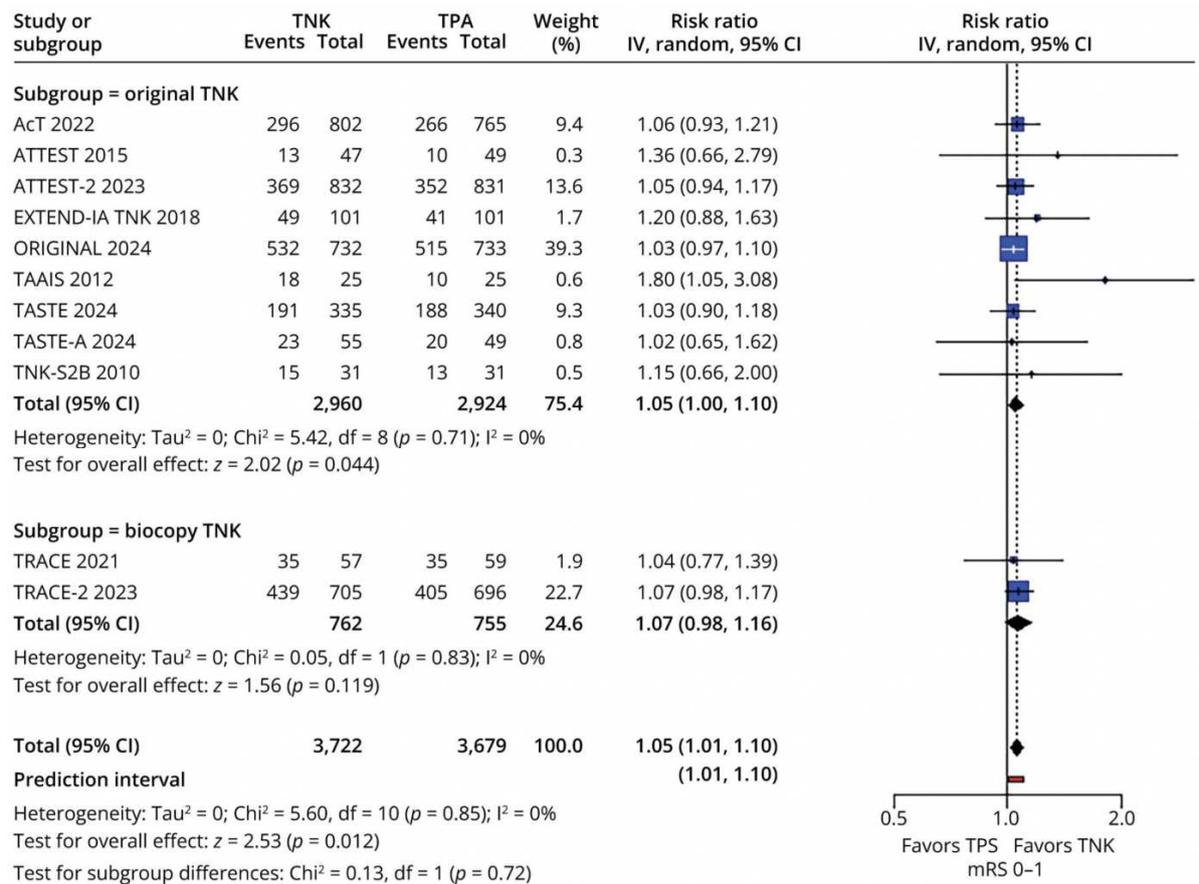


2) 2024年の TASTE 研究チームの報告[17]によれば 90日 mRS 0-1 の risk difference は 0.04 (95%CI 0.01-0.06) で TNK がアルテプラーゼより有意に良好であった。

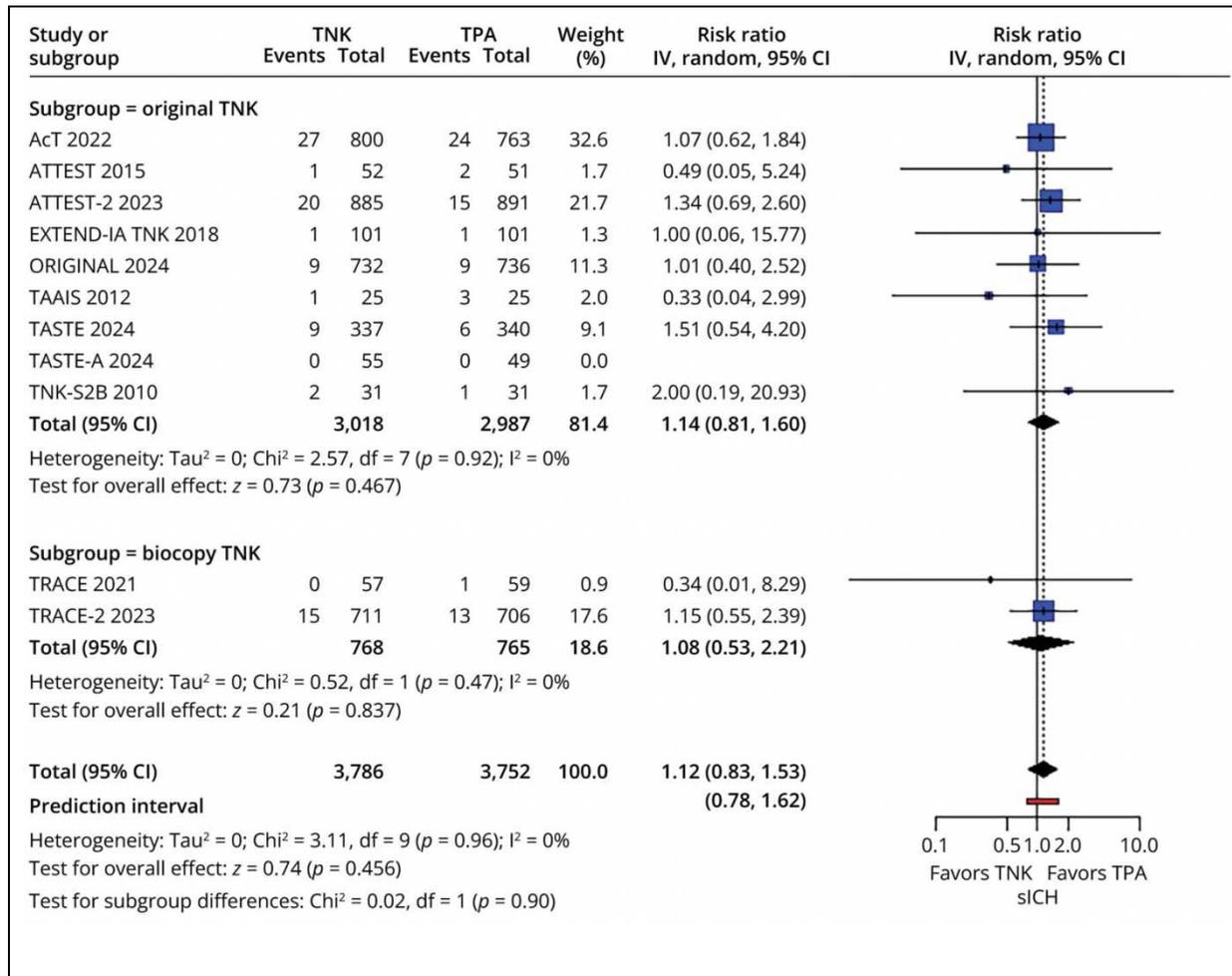


3) 最新の IPD 解析 [4]では、オリジナルの TNK とバイオコピーである rhTNK-tPA に分けて有効性 (excellent outcome) と安全性 (sICH) を評価している。オリジナル TNK およびバイオコピーとの統合解析ともに TNK にはアルテプラーゼを上回る有意な転帰改善効果があり、安全性においてもアルテプラーゼを上回る懸念はないことが示された。

Excellent Functional Outcome (mRS 0-1)



sICH



(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) **STROKE Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 7th Edition** (Elsevier, PA, USA) [38] の Section VI -53 Intravenous Thrombolysis において、TNK による静注血栓溶解療法に関する記載がある。TNK の構造式 (p.753) や薬理学的特徴を示した上で、前述した脳梗塞急性期の臨床試験成績が紹介されている。セクションの最後は、“There are several promising trials involving tenecteplase that ideally will simplify thrombolysis treatment protocols and increase the number of eligible patients treated with thrombolysis”と締めくくられている (p.760-761)。

<日本における教科書等>

1) 国内未承認のため、国内の教科書における記載はない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 欧州脳卒中機構ガイドライン (ESOC) 迅速推奨 2023 [39]

発症 4.5 時間以内の虚血性脳卒中において、静注血栓溶解療法が適応となる患者には TNK 0.25 mg/kg をアルテプラゼ 0.9mg/kg の安全かつ効果的な代替療法に位置付けている。さらに 9 人のワーキンググループの全員が、安全性と有効性のデータを考慮し、また、TNK は 1 時間の点滴ではなく、1 回のボラス投与が可能であることから、持続時間 4.5 時間未満の急性虚血性脳卒中患者に対しては、アルテプラゼ 0.9mg/kg よりも TNK 0.25mg/kg を支持することを提案している。また、発症 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞型急性虚血性脳卒中で、静注血栓溶解が可能の場合、機械的血栓回収療法を遅らせないためにも、アルテプラゼ 0.9mg/kg より TNK 0.25mg/kg を強く推奨している。

2) 米国脳卒中ガイドライン 2019 [40]

機械的血栓回収療法の適応がある患者では、適応を満たす場合、アルテプラゼより TNK (0.25mg/kg) を投与することを、弱く推奨している。

3) 豪州脳卒中ガイドライン [41]

主幹動脈閉塞型脳梗塞の患者で適応基準を満たす場合、TNK (0.25 mg/kg) またはアルテプラゼ (0.9 mg/kg) を最終無事確認の時刻から 4.5 時間以内に投与することを、強く推奨している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 脳卒中治療ガイドライン 2021 [改訂 2023] [42]

2024 年 10 月時点で日本には TNK という薬剤そのものが存在しないため、経静脈的血栓溶解療法の推奨文には「現時点において、アルテプラゼ以外の t-PA 製剤は、わが国において十分な科学的根拠がないので勧められない（推奨度 D エビデンスレベル中）」と記されている。しかしながら解説文には「tenecteplase (本邦未承認) はアルテプラゼに比べ高いフィブリン親和性を有しており、安全性が高く、ボラス投与が可能である。Tenecteplase は第 IIb 相論証試験でアルテプラゼと比較して有効性が示されている[11]。発症 4.5 時間以内または起床時症状確認から 4.5 時間以内の比較的軽症な虚血性脳血管障害を対象とした臨床試験で、tenecteplase はアルテプラゼに対する転帰の優越性はみられなかったが、安全性は同等であった[13]。さらに発症 4.5 時間以内に血栓溶解療法可能で CT 血管造影検査にて内頸動脈、中大脳動脈 (M1 部、M2 部) もしくは脳底動脈閉塞があり、発症から 6 時間以内に血管内治療が施行可能な症例に対する血管内治療前の tenecteplase 投与はアルテプラゼに比べ、投与直後の再開通率および 90 日後の機能的転帰が改善した[14]。5 つの RCT のメタ解析では、急性期虚血性脳血管障害において tenecteplase がアルテプラゼと比較して非劣性であると報告されており、tenecteplase をアルテプラゼの代替薬とすることを推奨する最近のガイドラインを正式に裏付けるものである[34]。最近報告のあった AcT 試験では 0.25 mg/kg の tenecteplase 投与はアルテプラゼの代用になるとされた[15]。国内でも T-FLAVOR 試験が始まっており、日本人への安全性・有効性の解明が期待されている。」と詳細に記述されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

3 (1) に記載した T-FLAVOR 試験以外に該当するものはない。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善 (発症後 4.5 時間以内)

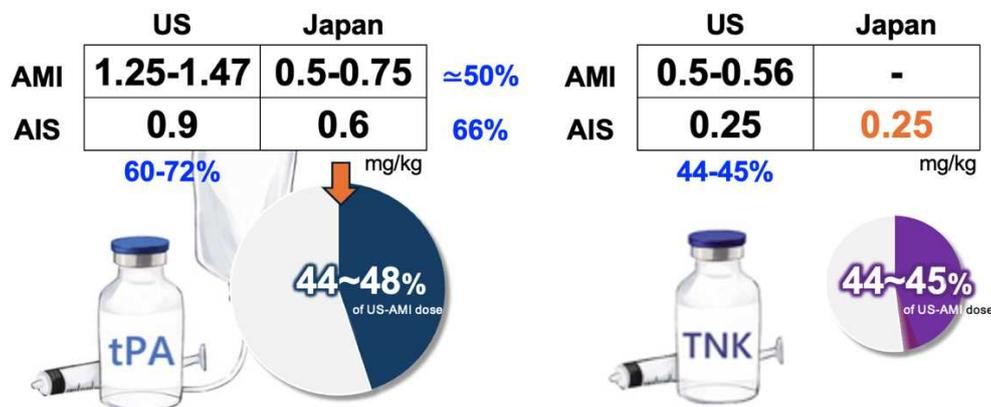
欧州・豪州等のガイドラインの記載、および欧米における臨床研究や使用実態と同等の内容であり、妥当と考える。なお、実施中の特定臨床研究 (T-FLAVOR) も要望効能・効果と同等の計画となっている。

< 要望用法・用量について >

1) 体重 kg あたり tenecteplase 0.25 mg を静脈内ブーラス投与する。ただし、投与量の上限は 25mg とする。

欧州での承認用法・用量は体重区分ごとの固定用量 (60kg 未満 15.0mg, 60-70kg 17.5mg, 70-80kg 20.0mg, 80-90kg 22.5mg, 90kg 以上 25.0mg) である。厳密に言えば欧州・米国・豪州のガイドラインが推奨する TNK 0.25 mg/kg とは数%の誤差が生じる。これは、標準用量 (0.25 mg/kg) からの大きな逸脱さえなければ、時間をかけて正確に体重を計測するより迅速に投与することの利益が大きいという判断で設定されたものである。

日本人用の適正投与量をアルテプラゼの脳梗塞 (AIS) / 心筋梗塞 (AMI) の用量比から推定した場合、現行の Japan-AIS 用量 0.6 mg/kg は US-AMI 用量の 44-48% に相当する。これをあてはめると US-AMI 用量の 44-45% が、TNK では 0.25 mg/kg となる。したがって TNK の国際標準用量とされる 0.25 mg/kg は日本人用量として妥当と考える。



なお、東アジア人 (中国) を対象に実施された ORIGINAL 試験[18]で TNK 用量は 0.25 mg/kg に設定され、安全性と有効性が示されている。また、日本人における TNK 0.25 mg/kg の安全性についても、実施中の特定臨床研究 (T-FLAVOR) の安全性確認相において少数例 (n=4) ではあるが確認している

< 臨床的位置づけについて >

1) 国内で承認され使用されている唯一の血栓溶解薬であるアルテプラゼと同様の位置づけとなる。すなわち、発症後 4.5 時間以内の虚血性脳血管障害患者に対するファース

トラインの治療薬と考えられる。なお、アルテプラーゼと TNK は同一の製造工場の同一の製造ラインで時期を変えて生産されているため、海外の TNK 需要が高まるとアルテプラーゼの生産量が減少または生産中止になるリスクも想定されている。その際には TNK が世界で唯一の急性期虚血性脳血管障害治療に使用可能な血栓溶解薬となり、TNK を国内導入しない限り日本の脳卒中医は急性期血栓溶解薬をすべて失う危険をはらんでいる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 現在、特定臨床研究として実薬対照比較試験を実施中であり、当該試験においてアルテプラーゼに対する有用性が示されれば、海外臨床試験成績と合わせて薬事承認取得が可能と考えられる。

5. 備考

<その他>

1) 医師主導特定臨床研究「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」の jRCT 登録：jRCTs051210055

2) 同 T-FLAVOR 試験ホームページ：https://t-flavor.stroke-ncvc.jp/

6. 参考文献一覧

文献および根拠とした WEB サイト

- 1) 厚生労働省. 令和 5 年 (2023) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai23/dl/gaikyouR5.pdf> (2024 年 12 月 9 日閲覧)
- 2) 厚生労働省 2022(令和 4)年 国民生活基礎調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/dl/05.pdf> (2024 年 12 月 9 日閲覧)
- 3) 豊田一則, 中井陸運. 日本脳卒中データバンク 17 万例の臨床情報解析結果—. In 国循環脳卒中データバンク 2021 編集委員会編. 脳卒中データバンク 2021 (中山書店) 東京, 2021, pp.20-27
- 4) Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, et al. Tenecteplase vs alteplase in acute ischemic stroke within 4.5 hours. *Neurology* 2024; 103: e209903
- 5) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/metalyse-epar-product-information_en.pdf (2024 年 9 月 19 日閲覧)
- 6) European Medical Agency. Matalyse 25mg vial 製品情報 (独語版) 参考資料 5) のドイツ国内バージョン
- 7) Package leaflet (英語版) <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.15859.pdf>
- 8) Electronic medicines compendium (英国版電子添付文書, 2024 年 12 月 20 日閲覧) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/15859/smpc> Last updated on emc: 12

Aug 2024 と記述

- 9) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta990/resources/tenecteplase-for-treating-acute-ischaemic-stroke-pdf-82615964148421> (2024年9月19日閲覧) 英国 NICE ガイダンス * p5 に 25mg バイアルの価格 £602.70 と記載。
- 10) Haley EC Jr, Tompson JL, Grotta JC, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010; 41: 707-711.
- 11) Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1099-1107.
- 12) Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomized, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 368-376.
- 13) Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 781-788.
- 14) Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1573-1582.
- 15) Menon BJ, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400: 161-163.
- 16) Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomized controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2023; 401: 645-654.
- 17) Parsons MW, Yogendrakumar V, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by use of perfusion imaging within 4.5 h of onset of ischaemic stroke (TASTE): a multicentre, randomized, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2024; 23: 775-786.
- 18) Meng X, Li S, Dai H, et al. Tenecteplase vs alteplase for patients with acute ischemic stroke. The ORIGINAL randomized clinical trial. *JAMA* 2024; 332: 1437-1445
- 19) Muir KW, Ford GA, Wardlaw JM, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset (ATTEST-2): a randomized, parallel group, open-label trial. *Lancet Neurol* 2024; 23: 1087-1096
- 20) Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, et al. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke*. 2015; 46: 769-774.
- 21) Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 1257-1265.

- 22) Cheng X, Hong L, Churilov L, et al. Tenecteplase thrombolysis for stroke up to 24 hours after onset with perfusion imaging selection: the umbrella phase IIa CHABLIS-T randomized clinical trial. *Stroke Vasc Neurol* 2024; 9: 551-559.
- 23) Bivard A, Zhao H, Churilov L, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomized, open label trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 520-527.
- 24) Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomized, open label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2024; 403: 2597-2605.
- 25) Kvistad CE, Naess H, Helleberg B, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomized, open-label, blind endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 511-519.
- 26) Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST). *Lancet Neurol* 2023; 22: 117-126.
- 27) Albers GW, Jumaa M, Purdon B, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2024; 390: 701-711.
- 28) Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomized, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. *Stroke Vascular Neural* 2022; 7: 47-53.
- 29) Xiong Y, Campbell BCV, Schwamm LH, et al. for the TRACE-III Investigators. Tenecteplase for ischemic stroke at 4.5 to 24 hours without thrombectomy. *N Engl J Med* 2024; 391: 203-212.
- 30) Kawano H, Hirano T, Inoue M, et al. Tenecteplase versus alteplase for large vessel occlusion recanalization (T-FLAVOR): Trial protocol. *Eur Stroke J* 2022; 7: 71-75.
- 31) Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46: 440-450.
- 32) Coutts SB, Berge E, Campbell BCV, et al. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2018; 13: 885-889.
- 33) Vishnu VY, Padma Srivastava MV. Innovations in acute stroke reperfusion strategies. *Ann Indian Acad Neurol* 2019; 22: 6-12.
- 34) Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke. Meta-analysis of 5 randomized trials. *Stroke*. 2019; 50: 2156-2162.
- 35) Warach SJ, Dula AN, Milling TJ Jr. Tenecteplase Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020; 51: 3440-3451.

- 36) Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, et al. Intravenous thrombolysis with Tenecteplase in patients with large vessel occlusions. Systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2021; 52: 308-319.
- 37) Wang Y, Cai X, Fang Q, et al. Efficacy and safety outcomes of tenecteplase versus alteplase for thrombolysis of acute ischemic stroke: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *J Neuro Sci* 2024; 458: 122912.
- 38) Padrick MM, Brown W, Lyden PD. Intravenous thrombolysis. In Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, Day AL, Kasher SE, Lo EH, Sacco RL, Wong LKS eds. *STROKE Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Seventh Edition. Elsevier, PA, USA, 2022, pp. 750-772.
- 39) Alamowitch S, Turc C, Palaopdimou L, et al. European Stroke Organization (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2023; 8: 8-54.
- 40) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 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: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344-e418.
- 41) <https://informme.org.au/en/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management> (2024年9月19日閲覧)
- 42) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2021[改訂 2023] https://www.jsts.gr.jp/img/guideline2021_kaitei2023.pdf