

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	○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。 ○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。 ○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 ○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 ○目標症例数：300例 ○試験期間：平成26年5月～平成31年3月
医療技術 の試験結果	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。 ○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。

	○安全性の評価結果： 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。 ○発生した有害事象： 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。 ○結論： 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。
臨床研究 登録 I D	UMIN000011630

主担当：伊藤構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 ☒ C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。
-----	---

	E. その他
コメント欄： 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。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) ☒ B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 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。	

技術的成熟度	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。 ☒ 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。 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。 D. その他
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。 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。	

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	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 ☒ C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 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。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) ☒ B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 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。	

技術的成熟度	☒ 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。 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。 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。 D. その他
コメント欄： tPA 投与なので、技術的な問題はありません。	

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、WAKE-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。

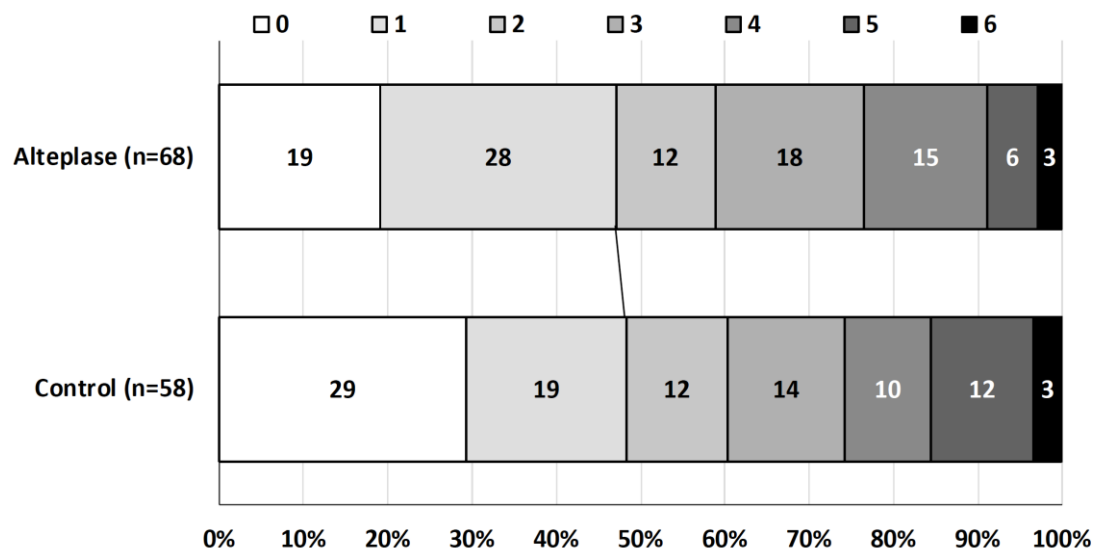
2. P17 をみると FAS は介入群 70 例、対照群 61 例とありますが、主解析の FAS は試験治療群 68 例、対照治療群 58 例で解析されています。例数の解離の理由を教えてください。

【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。

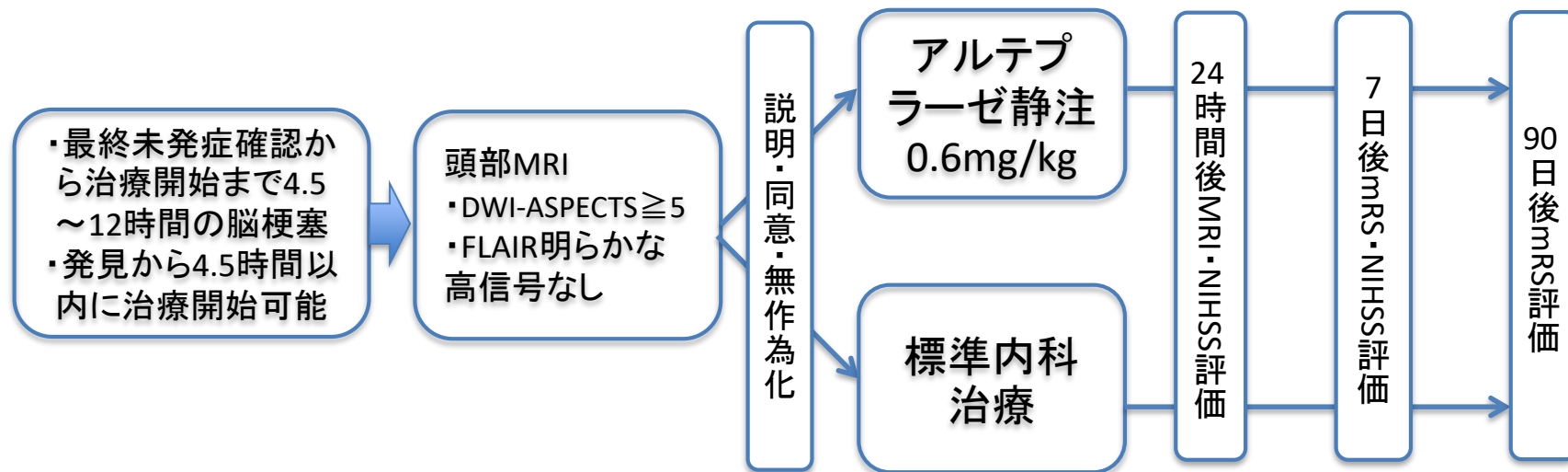


以上

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験

第92回先進医療技術審査部会
令和元年12月12日

資料3-3



本試験の目的

睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に対する、アルテプラーゼ静注血栓溶解療法の有効性と安全性を確かめる。

【主要評価項目】試験開始90日後の日常生活完全自立(modified Rankin Scale (mRS) 0-1)の割合

【副次評価項目】試験開始24時間後、7日後におけるNIHSS値のベースラインからの変化、試験開始90日後のmRS 0-2の割合、試験開始90日後のmRSのシフト解析による評価

予定介入症例数: 300例(アルテプラーゼ群150例、標準治療群150例)、

登録期間: 約3年(承認～2017年3月)

追跡期間: 治療後3ヶ月

総研究期間: 約3年