

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

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

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
非該当					

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
ノボセ ブン®	ノボ ノル ディスク ファーマ Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Denmark +45 4444 8888	1mg 2mg 5mg 8mg	22600AMX00908000 22600AMX00909000 22600AMX00910000 22600AMX01282000	血液凝固第VIII因子 又は第IX因子に対 するインヒビター を保有する先天性 血友病患者の出血 抑制・後天性血友病 患者の出血抑制・先 天性第VII因子欠乏 症患者における出 血傾向の抑制・血小 板に対する同種抗 体を保有し、血小 板輸血不応状態が過 去又は現在みられ るグランツマン血 小板無力症患者の 出血傾向の抑制	適応外

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
非該当					

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
ノボセブン®	未申請

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

適切に選択された非外傷性脳出血患者に対し、脳出血発症後 2 時間以内に活性型第 VII 因子（rFVIIa）80 µg/kg を 2 分かけて静脈内投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

適応外

欧州での薬事承認の状況

適応外