

先進医療合同会議(令和2年9月3日)
(第90回先進医療会議、第105回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
142	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	非外傷性脳出血 (発症後2時間以内)	・ノボセブン (ノボ ノルディスク ファーマ)	国立循環器病 研究センター (国家戦略特区)	81万6千円 (全額研究者および 企業が負担するため 患者負担は0円)	85万9千円	39万千円	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>○主要評価項目：180 日時点での mRS の順序分布 (0～2、3、4～6)</p> <p>○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</p>

	<p>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</p> <p>○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</p> <p>○目標症例数：国内で最大 300 例 (世界全体で最大 860 例)</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 (澄)

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>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。</p>		
<p>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。)</p>		

【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	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>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</p>		

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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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。）

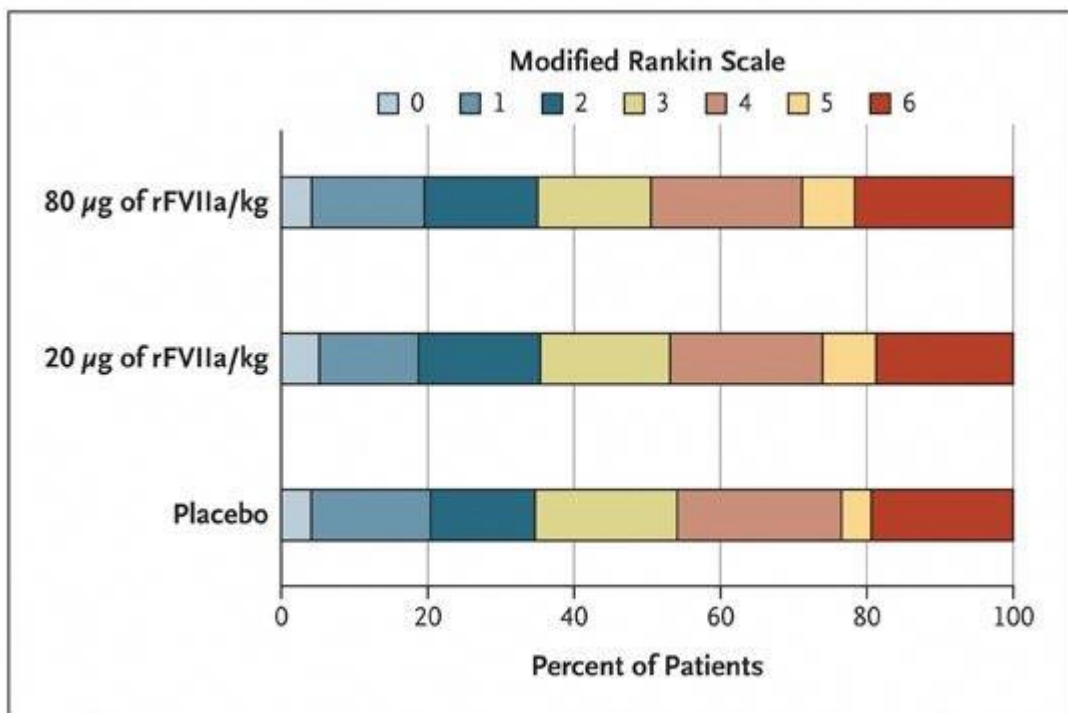
本試験が国際共同試験であるため複数の計画書等のバージョン管理等については、今後の CRB への変更等も含めて適切に行える体制を構築すべきと思われます。

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 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.



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)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>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。</p> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 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、臨床の有効性が示されず、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。

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）