

先進医療合同会議(令和3年8月5日)  
(第101回先進医療会議、第120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	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	総評	その他 (事務的対応等)
151	局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療	局所進行頭頸部扁平上皮癌 (喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粒子線治療装置 (住友重機械工業株式会社)</li> <li>・陽子線治療システム PROBEAT-RT (株式会社日立製作所)</li> <li>・陽子線治療システム PROBEAT-III (株式会社日立製作所)</li> <li>・粒子線治療計画ソフトウェア VQA Plan (株式会社日立製作所)</li> <li>・粒子線治療計画ソフトウェア Eclipse (Varian Medical Systems)</li> <li>・シスプラチン(ランダ) (日本化薬株式会社)</li> <li>・シスプラチン (ファイザー株式会社、日医エフアーマ、日医工株式会社)</li> </ul>	国立研究開発法人 国立がん研究センター 東病院 (認定臨床研究審査委員会)	207万8千円	82万3千円	38万4千円	適	別紙資料1
152	急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与	脳梗塞 (発症から4.5時間以内)	・テネクテプラーゼ (Genentech社)	国立循環器病研究センター (認定臨床研究審査委員会)	28万3千円 (全額研究費負担)	166万円	71万8千円	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担額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。

【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 B117）

評価委員 主担当： 山口  
副担当： 後藤 副担当： 飛田 技術専門委員： 本田

先進医療の名称	局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	<p>局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療は、手術または化学放射線療法である。NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでも切除可能局所進行頭頸部扁平上皮癌の治療方法として、手術と化学放射線療法は同列の選択肢として記載されている。</p> <p>化学放射線療法の場合に、X線による強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）が標準照射技術になった現時点でも、局所進行頭頸部扁平上皮癌においては、治療に伴う有害事象や治療後の晩期有害事象による QOL (Quality of Life) 低下が大きな課題である。</p> <p>本研究では、局所進行頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）を対象とした強度変調陽子線治療（Intensity Modulated Proton Beam Therapy: IMPT）の治療後の患者 QOL に影響する晩期有害事象発生割合を、IMRT のヒストリカルデータと比較することにより、IMPT の晩期有害事象低減効果を評価する。</p> <p>○主要評価項目：IMPT 完了/中止後 2 年時点での Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合</p> <p>○副次評価項目：1) IMPT 開始後 2 年時局所領域制御割合、2) IMPT 開始後 2 年時全生存割合、3) 有害事象発生割合、4) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合、5) IMPT 治療完了後/中止後 2 年時 QOL 評価、6) 最良治療効果判定</p> <p>○予定試験期間：承認後～6 年 8 か月（登録期間：3 年 6 か月、観察予定期間：最終プロトコール治療完了/中止後 2 年、データ確定（クリーニング）及び解析期間：1 年 2 か月）</p> <p>○目標症例数：75 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者： 本田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）		
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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。） 当初同意文書において、本研究が副作用のみについて評価するように読めたことから、副次的ではあるが安全性・有効性も評価することを明記してもらうこと、化学療法の内容と併用が必須であること、さらに「局所進行頭頸部扁平上皮がん」のほかのがんとの違いなど実施に必要な修正は行われたことから適とした。		
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。）		

【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 ・ 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 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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>本来であれば化学療法併用 IMRT を同時対照とした比較試験を実施し、主要評価項目である安全性が優り、副次評価項目である有効性が大きく変わらないことを示す必要があると考えています。ただ、研究者側はランダム化が困難であること、ヒストリカルコントロールのデータが存在することから、同時対照ではなくヒストリカルデータから事前に設定した閾値と比較する化学療法併用 IMPT の単群試験を実施する計画とされています。</p> <p>安全性評価では、併用する化学療法については投与間隔の異なる 2 つのレジメンが設定されていること、有効性評価では本技術である化学療法併用 IMPT の効果に対する事前情報が少ないためか、「仮に患者登録ペースが予想を上回る場合には、検出力を高めるために予定登録数を増やすことを検討する」と設定され、不用意に試験途中で症例数を変更できるような計画になっていました。</p> <p>これらについて、事前に照会させていただき、本試験が第 II 相試験とされていること、別途、観察研究として化学療法併用 IMRT のデータを収集する計画であること、本試験終了後には必要に応じて第 III 相試験を実施する予定もあることなど、照会事項に対してプロトコル等の修正がなされたことなどを考慮して、いずれも適と判断しました。</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> <p>予定している観察研究の結果と本試験の結果をどのように評価するかについての詳細も事前に計画しておくとともに、照会事項 3-5 で回答されている本試験の結果に基づく評価と開発方針の考え方に基づいて、保険収載までのロードマップを再考すべきと考えます。</p>	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	75 例		予定試験期間	承認後～6 年 8 か月 （登録期間：3 年 6 か月、観察予定期間：最終プロトコル治療完了/中止後 2 年、データ確定（クリーニング）及び解析期間：1 年 2 か月）
実施条件：本技術が保険収載されるための道筋が十分示された場合適とする。				
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。）				

評価者 構成員：福田 敬 先生      技術委員：\_\_\_\_\_

先進技術としての適格性

先進医療の名称	局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療
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 type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" 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; padding: 5px; margin: 10px 0;">             保険収載にあたっては、既存の治療法との比較が適切に実施されることが必要と考える。また、本治療には多額の費用がかかることから、追加的にかかる費用に見合う効果が得られるかも検討すべきである。           </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： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント：既存の治療との比較可能性を担保できる解析が必要と考えられる。また、計画にあるとおり、将来的に既存の治療との直接比較を行う検証試験の実施が望まれる。

### 先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する化学療法同時併用強度変調陽子線治療

適応症：局所進行頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）

内容：

局所進行頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）を対象とした強度変調陽子線治療（Intensity Modulated Proton Beam Therapy: IMPT）の治療後の患者 QOL(生活の質; Quality of Life)に影響する晩期有害事象発生割合を、X 線による強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）のヒストリカルデータと比較することにより、IMPT の晩期有害事象低減効果を評価する。

主要評価項目（Primary endpoint）: IMPT 完了/中止後 2 年時点での Grade 2 以上の晩期有害事象発生割合

副次評価項目（Secondary endpoints）: 1) IMPT 開始後 2 年時局所領域制御割合、2) IMPT 開始後 2 年時全生存割合、3) 有害事象発生割合、4) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合、5) IMPT 治療完了後/中止後 2 年時 QOL 評価、6) 最良治療効果判定

登録予定期間：先進医療告示後かつ j RCT 公表後～3 年 6 か月

観察予定期間：最終プロトコール治療完了/中止後 2 年

データ確定（クリーニング）及び解析期間：1 年 2 か月

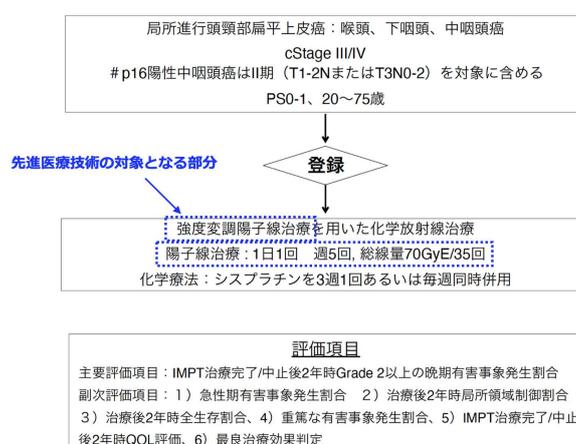
全臨床研究予定期間：先進医療告示後かつ j RCT 公表後より j RCT 結果公表まで（6 年 8 か月）

予定症例数：75 例

本試験のシエーマを以下に示す。

先進医療技術名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する強度変調陽子線治療

#### 医療技術の概略図



（先進医療にかかる費用）

本先進医療技術での総額は 3,284,420 円である。（陽子線治療 35 回照射で算出）

保険者負担額は 822,519 円であり、被保険者負担は 2,078,000 + 383,901 = 2,461,901 円である。企業および研究費の負担はない。被保険者負担の内訳は先進医療にかかる費用が 2,078,000 円、保険外併用療養費の一部負担金が 383,901 円である。

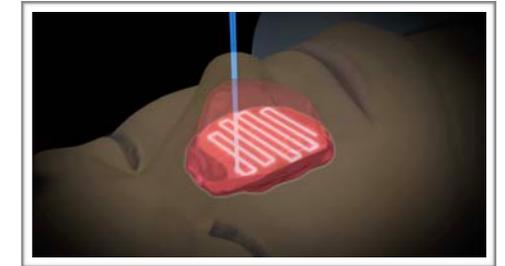
# 医療技術の概略図

## 強度変調陽子線治療 (IMPT)

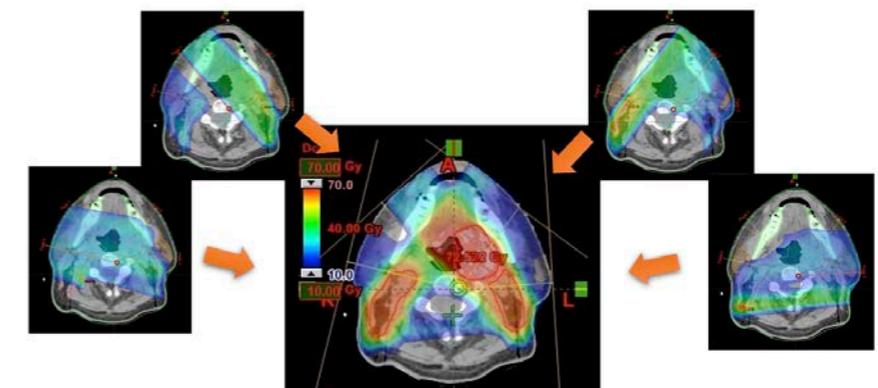
ブロードビーム (散乱体法)



スキャニング照射法

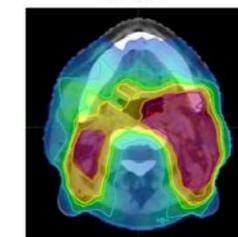
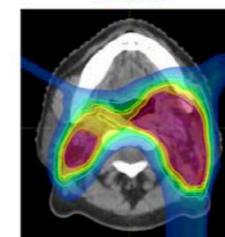


- スキャニング照射法を発展させ、1門内で一様でない（強度変調）線量分布を複数門重ね合わせて一様な（均一な）線量分布を得る方法。
- より**複雑なターゲット形状に合わせて線量を集中**できる。



IMPT

IMRT



先進医療技術の対象となる部分

登録

局所進行頭頸部扁平上皮癌：喉頭、下咽頭、中咽頭癌

cStage III/IV

# p16陽性中咽頭癌はII期 (T1-2NまたはT3N0-2) を対象に含める

PS0-1、20~75歳

強度変調陽子線治療を用いた化学放射線治療

陽子線治療：1日1回 週5回, 総線量70GyE/35回

化学療法：シスプラチンを3週1回あるいは毎週同時併用

### 評価項目

主要評価項目：IMPT治療完了/中止後2年時Grade 2以上の晩期有害事象発生割合

副次評価項目：1) 急性期有害事象発生割合 2) 治療後2年時局所領域制御割合

3) 治療後2年時全生存割合、4) 重篤な有害事象発生割合、5) IMPT治療完了/中止後2年時QOL評価、6) 最良治療効果判定

# 薬事承認申請までのロードマップ（先進医療B）

試験機器（技術）：陽子線治療装置（シスプラチン同時併用強度変調陽子線治療）  
 先進医療での適応疾患：局所進行頭頸部扁平上皮癌

## 先行研究

該当する試験は報告されていない。類似の試験としては下記の臨床試験が米国で登録中である。

- ・ 試験名：Randomized Trial of Intensity-Modulated Proton Beam Therapy (IMPT) Versus Intensity-Modulated Photon Therapy (IMRT) for the Treatment of Oropharyngeal Cancer of the Head and Neck (NCT01893307)
- ・ 試験デザイン：2群比較試験
- ・ 期間：2013年7月～実施中
- ・ 被験者数：360例
- ・ 対象：中咽頭癌（Stage III -IVA,B）

## 申請医療機関での実施例

- ・ 試験名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する強度変調放射線陽子線治療（IMPT）
- ・ 試験デザイン：パイロットスタディ
- ・ 期間：2018年10月～2019年12月
- ・ 被験者数：3例
- ・ 主要評価項目：有害事象
- ・ 副次評価項目：局所領域制御

## 先進医療B

- ・ 試験名：局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する強度変調陽子線治療による晩期有害事象低減効果に関する多施設共同臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群試験
- ・ 治療方法：化学療法同時併用強度変調陽子線治療
- ・ 主要評価項目：IMPT治療完了/中止後2年時Grade 2以上の晩期有害事象発生割合
- ・ 副次評価項目：急性期有害事象発生割合、治療後2年時局所領域制御割合、治療後2年時全生存割合、など
- ・ 予定登録数：75例
- ・ 予定試験期間：承認後～6年8か月（登録期間：3年6か月、観察予定期間：最終プロトコール治療完了/中止後2年、データ確定（クリーニング）及び解析期間：1年2か月）

第Ⅲ相試験を検討（##）

保険収載

当該先進医療における

**選択基準**：頭頸部扁平上皮癌（喉頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）  
 UICC 第8版、2017年版によるcStage III/IV（p16陽性中咽頭癌ではstage II; T1-2N2またはT3N0を含める）

**除外基準**：1)活動性の重複がん、2)難治性の感染または全身的治療を要する炎症性疾患、3)コントロール不良の糖尿病を合併、など

**予想される有害事象**：口内乾燥、嚥下障害、誤嚥、粘膜炎、味覚不全、など

#：化学療法に用いるシスプラチンは適応外使用であり、その薬事承認については学会からの申請要望（薬事承認申請）を検討中  
 ##：主要評価項目は達成で、副次評価項目である2年時局所領域制御割合または/共に2年時全生存割合が達成できなかった時は、総合的にIMPTが有望と判断されることを前提として本試験で得られた結果を第Ⅲ相のデザインに反映予定

## 欧米での現状

薬事承認：米国（有） 欧州（有）

ガイドライン記載：（無）→ 本邦で作成中  
 進行中の臨床試験（無）

## 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B118）

評価委員 主担当： 上村  
副担当： 佐藤 副担当： 柴田 技術専門委員： —

先進医療の名称	急性期脳梗塞へのテネクテプラーゼ投与
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>急性期脳梗塞の血栓溶解薬として、長年にわたって国内外でアルテプラーゼのみが用いられてきた。近年心筋梗塞治療薬としての血栓溶解薬テネクテプラーゼ（TNK）の脳梗塞治療への科学的エビデンスが集積し、海外ガイドラインで脳梗塞患者への TNK 使用が推奨され、臨床応用され始めた。</p> <p>本研究により、発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期患者における TNK の安全性を少数例で確認したのち、有効性及び安全性をアルテプラーゼを対照として非マスキング無作為化並行群間比較試験にて検討し、試験薬開始後早期の良好な血管再開通に関する優越性を証明する。</p> <p>○主要評価項目：[安全性検討フェーズ] 投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現数 [比較検証フェーズ] 有効性主要評価項目：投与開始後の初回血管造影時の良好な再開通（mTICI グレード 2b または 2c または 3）あるいは回収対象血栓がない患者の割合 安全性評価項目：投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率および 90 日時点での全死亡率</p> <p>○副次評価項目：[安全性検討フェーズ] 早期の症候性頭蓋内出血発現数（投与開始後 72 時間以内） [比較検証フェーズ] 1) 投与開始 72 時間後に <math>\Delta</math>NIHSS <math>\geq 8</math> の改善あるいは NIHSS 0-1 に到達する割合、2) 投与 90 日後 mRS（シフト解析）、3) 投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合、4) 投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合</p> <p>○予定試験期間： jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日 （症例登録期間： jRCT 公表日～2023 年 9 月 30 日、 症例観察期間： jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日）</p> <p>○目標症例数：223 例 （[安全性検討フェーズ] テネクテプラーゼ群のみ 3 例 [比較検証フェーズ] テネクテプラーゼ群、アルテプラーゼ群、各 110 例）</p>

【実施体制の評価】 評価者： 上村

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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>実施責任医師等の体制、実施医療機関の体制については、脳卒中を専門的に診ている施設であれば、十分可能である。</p> <p>医療技術の有用性については、一定の有用性（標準治療であるアルテプラゼでの血栓溶解療法に対する優越性）が期待できる。一方で、少なくとも、海外においても、テネクテプラゼの適応症は急性心筋梗塞であって脳梗塞患者への使用はオフラベルであることは理解しておく必要がある。</p> <p>これまでに複数の臨床試験において脳梗塞患者を対象としてテネクテプラゼとアルテプラゼでの血栓溶解療法の比較がなされてきた。それらの中で、ひとつの試験（EXTEND-IA TNK 試験）以外では、テネクテプラゼのアルテプラゼに対する優越性が示されているわけではない。EXTEND-IA TNK 試験においては、脳梗塞患者に対するテネクテプラゼによる血栓溶解療法とアルテプラゼによるそれを比較し、テネクテプラゼが血栓除去術施行前の再灌流をより改善したという結果が得られている。例えば米国の学会ガイドライン最新版（AHA/ASA Guideline: 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）では、EXTEND-IA TNK 試験の結果を反映した治療薬選択が推奨されている。本試験は、EXTEND-IA TNK 試験を参考にデザインされており、本試験の結果は、ポジティブであっても、そうでなくても、我が国のみならずグローバルレベルでの治療戦略に対するエビデンスとなりえる。</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> <p><u>安全性に関わるモニタリング等について</u></p> <p>安全性については、過去の海外の実績を鑑みると、特に大きな懸念はないものの、本試験が、日本人に初めて投与される First-in-Japanese 試験であることから、十分な安全性へのモニタリングを実施するとともに、適当なタイミングで試験継続の可否についても評価すべきであろう。例えば、最初の 40 例（N=20/group）の安全性を評価したうえで、効果安全性評価委員会の判断を仰ぐなどの、方法も取るのも一つのオプションである。</p> <p><u>その他（マイナー）</u></p> <p>とくに主要仮説（再灌流率が 14% 上乗せされること）に対するの臨床的な妥当性、必要な N 数と検出力については、実施計画書の中でしっかりと議論しておく必要がある。</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。） 本先進医療は、臨床研究法 9 条および施行規則 50 条（説明及び同意が不要な場合）には当たらないので、原則通り患者本人の同意か代諾が必要となるが、これによる血栓溶解療法の遅れがないように留意されている。また、別途先進医療会議の新井構成員から指摘のあったアルテプララーゼ群の薬剤負担については、標準的治療法と同程度の効果が期待できることから許容できるものとする。補償内容、相談体制等も適切と思料する。	
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： 柴田

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 checked="" 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 checked="" 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。） 本試験の意義自体は認めうるものであること、実施体制等に鑑み試験実施が不適切とは言えないが、試験実施計画書の変更が必要である。事前の照会回答で対応がなされたもの以外に、以下の点について対応したうえでの実施が必要と考える。 ① 被験者保護の観点から、比較検証フェーズに関して、事前に登録継続の可否を検討するタイミングを定め、具体的な手順・意思決定方針（統計学的な判断基準の明示を求めるものではない）を試験実施計画書に定めること。許容できない重篤な有害事象が発生した場合、あるいは、有害事象の発生頻度や内容がテネクテプララーゼ群で想定を越えていた場合などは、被験者の登録を一時停止する・中止するなどの対応が必要になり、本試験を用量設定等に不確実性が残る状況で実施せざるを得ないのであれば、それに対応する試験計画上の対策を講じるべきである。	

- ② 試験遂行上の重要な意思決定に係る規定、多施設共同臨床試験として実施するにあたり混乱を回避するための規定が不十分であり、改訂を要する。例えば本試験のデザイン設定根拠については、PMDA 等との事前の相談を踏まえ、最終的の本デザインを採用するに至った理由を含め記す必要がある。また、重篤な有害事象報告の方法や中央モニタリング結果の意思決定への反映方法等が具体性を欠くことから、適切に試験進捗を管理出来る・参加医療機関が誤解無く試験を遂行できるよう記載整備が必要である。
- ③ 薬事承認申請までのロードマップにおける本試験の位置づけ、並びにテネクテプラーゼに係る状況を考えると、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対する開発要望を現時点で出さない理由について明確にする必要がある。

試験実施計画書は一つの臨床試験のプロトコールとして見る限り質が低いものではないが、開発ロードマップの中のひとつのピースとしての本試験の位置づけ（用量設定の情報が少ない、本来的には治験が実施されるべきものである、など）に鑑み被験者保護の観点から不十分な点がある。また、多施設共同臨床試験であること、研究支援体制が本試験のためだけに運用されているわけではないこと、等を踏まえると、現在の試験実施計画書で本試験を実施することは混乱を生じさせる可能性が高い。以上から、事前の改訂を要するものと判断した。

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。）  
上記に対して適切に対応が取られる必要がある。

【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	223 例		予定試験期間	予定試験期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日 （症例登録期間：jRCT 公表日～2023 年 9 月 30 日、 症例観察期間：jRCT 公表日～2024 年 3 月 31 日）
実施条件： 試験実施計画書等の評価を反映した修正が必要				
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。）				
このプログラムの最大の問題点は、テネクテプラーゼ自体が国内未承認薬であるために、本試験の結果が仮にポジティブであったとしても、すぐには国内での臨床使用につながらない点であろう。申請者の考えている薬事承認へ向けた開発戦略と				

本会議も含む規制側の考え方、さらには製造元の考え方が同じ方向を向いていないのであれば、承認申請へむけた明確な意思決定につながらない試験として終わる可能性がある。試験自体のサイエンティフィックな価値は否定できないが、新しい治療法の選択に直結しない臨床試験として終わるのであれば、多くのリソースや時間を費やして実施する意味があるのか、十分な議論が必要。結果がポジティブであれ、ネガティブであれ、大きな意思決定につながらないまま、試験終了後に結局は将来の治験としてのやり直しが要求されるのであれば、最初から治験でやるべきであろう。先進医療の結果によって、クリティカルな意思決定（＝承認申請への Go Decision）ができるのか、制度の在り方も含めて先進医療での臨床試験の意味が問われていると思う。

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	急性期脳梗塞へのテネクテプラゼ投与
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。  <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">                     今回申請の先進医療を実施しその結果をもとに、未承認薬迅速実用                      化スキームに則り最終的には企業による治験を実施することが望まし                      い。                 </div> 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： 試験実施計画書にも記載されているように、テネクテプラゼは海外ではガイドライン等で推奨されており、将来的にはアルテプラゼに取って代わる可能性がある注目度の高い薬剤である。したがって、テネクテプラゼの安全性・有効性を確認するためには、先進医療ではなく治験としての実施が優先されるべきである。しかしながら、テネクテプラゼの販売権を有する製薬メーカーはいずれも、現時点では本邦において本薬剤を販売する意思を有しておらず、治験にも消極的とのことである。このような事情を鑑み、今回の先進医療への申請を適と判断した。

## 先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：急性期脳梗塞へのテネクテプラール投与

適応症：発症から 4.5 時間以内の脳梗塞

内容：

**（先進性）** 急性期脳梗塞の血栓溶解薬として、長年にわたって国内外でアルテプラールのみが用いられてきた。近年心筋梗塞治療薬としての血栓溶解薬テネクテプラール（TNK）の脳梗塞治療への科学的エビデンスが集積し、海外ガイドラインで脳梗塞患者への TNK 使用が推奨され、臨床応用され始めた。今後 TNK の需要拡大とともに、アルテプラールの製造縮小・中止が懸念される。一方で国内において、TNK の販売権を有する法人がなく、このため開発試験が行われずに来たため、今後国内で血栓溶解療法をできなくなる事態も起こり得る。本研究により、国内で TNK が脳梗塞急性期に対して有効かつ安全であることを示し、TNK を国内に導入する根拠となるデータを示す必要がある。

**（概要）**

脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラールの有効性と安全性を確立する。具体的には、発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期患者におけるテネクテプラールの安全性（症候性頭蓋内出血の有無及び凝固線溶系マーカー）を少数例で確認（安全性検討フェーズ）する。その後、有効性（脳主幹動脈閉塞の再開通効果）及び安全性をアルテプラールを対照として非マスキング無作為化並行群間比較試験にて検討し、試験薬開始後早期の良好な血管再開通に関するテネクテプラールのアルテプラールに対する優越性を証明する。主要評価項目は、投与開始後の初回血管造影時の良好な再開通、あるいは回収対象血栓がない患者の割合、投与開始後 24～36 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率および 90 日時点での全死亡率である。副次評価項目は、投与開始 72 時間後に神経症候が劇的改善する割合、投与 90 日後修正ランキン尺度（mRS、シフト解析）投与 90 日後 mRS 0-1 あるいは病前 mRS と変化なしである割合、投与 90 日後 mRS 0-2 あるいは病前 mRS と変化なしである割合である。

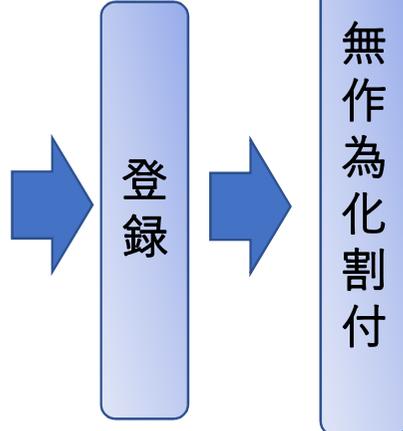
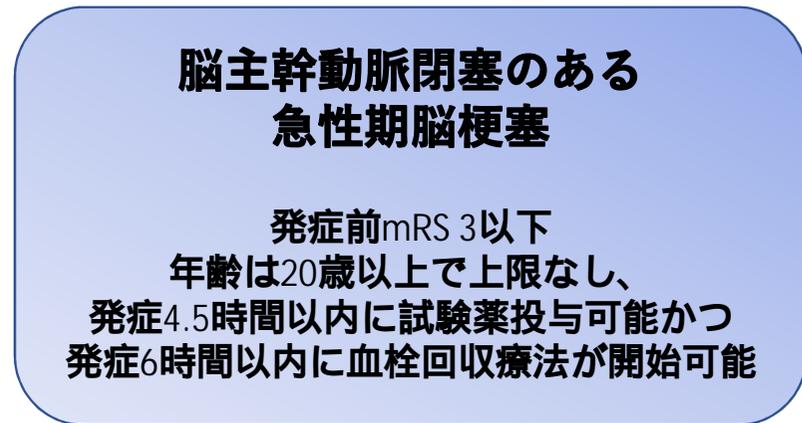
・介入内容：TNK（0.25 mg/kg）またはアルテプラール（0.6 mg/kg）の静注（1:1）

・目標症例数：[安全性検討フェーズ] TNK 群のみ 3 例。 [比較検証フェーズ] TNK 群、アルテプラール群、各 110 例。

**（効果）** 豪州の同種試験 EXTEND-IA TNK に基づけば、TNK 投与により初回血管造影時の良好な再開通率は倍増し、転帰良好率は 8%増え、安全性に問題ないことが期待される。これにより対象症例の生命・機能予後の改善、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り、また従来の点滴投与から単回ボラス静注投与に替わることで医療者の負担も減る。本技術は新規設備投資の必要なく導入可能で、医療経済的にメリットがある。

**（先進医療にかかる費用）** 本研究に係る総費用は 2,661,124 円である。このうち先進医療に係る費用は 283,292 円で、すべて研究費で負担する。その他脳梗塞の治療や検査、リハビリテーションや対照薬アルテプラール等は保険適用であるため、通常の保険診療と同様に患者が一部負担することになる。よって、患者負担額は、717,762 円である（3 割負担の場合）。

## 試験の概略



**A群：テネクテプラーゼ**  
0.25 mg/kg (110例)

テネクテプラーゼはアルテプラーゼよりフィブリン親和性が高く、半減期が長く、ボラス投与が可能であり、血管の再灌流率を高められる可能性がある

**B群：アルテプラーゼ**  
0.6 mg/kg (110例)



### 本試験の目的

発症4.5時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラーゼの有効性と安全性を、標準治療であるアルテプラーゼとランダム化比較において評価し、テネクテプラーゼのアルテプラーゼに対する優越性を証明する。

主要評価項目：初回確認脳血管撮影時の有効再開通 (mTICI 2b/2c/3) の割合

副次評価項目：90日後の患者自立度 modified Rankin Scale、死亡率、早期の症候性頭蓋内出血

事前に安全性検討相として3例に対してテネクテプラーゼ 0.25 mg/kgを投与し、安全性主要評価として投与開始後24～36時間以内の症候性頭蓋内出血がないことを独立効果安全性評価委員会に報告し承認を受けた後に、先進医療技術審査部会において承認を受け上記の比較検証相へと進める。

予定登録数：223例 (安全相：テネクテプラーゼ3例、比較相：テネクテプラーゼ110例、アルテプラーゼ110例)

登録期間：約2年 (jRCT公表日から2023年9月まで)

追跡期間：登録終了後2024年3月まで

# 新規血栓溶解薬テネクテプラーゼの薬事承認までのロードマップ

## 臨床研究

- 国内臨床試験なし
- 海外で7本のRCTが実施され、うち5本のメタ解析公表済
- 被験者数：メタ解析対象となった5本のRCTの被験者総計 1,585名
- 結果の概要：アルテプラーゼと同等の有用性（最新試験では 従来のアルテプラーゼよりも有効）

## 先進医療

- 試験名：T-FLAVOR
- 試験デザイン：2群間無作為化比較試験
- 期間：jRCT公開後～2024年3月31日
- 被験者数：安全性確認相3名、RCT相220名の計223名
- 主要評価項目：試験薬投与後 脳血管造影時の再開通割合
- 副次評価項目：90日後mRSなど

エビデンス確立  
ガイドライン収載

関連学会より  
未承認・適応外薬  
検討会議に要望

協力企業が現れれば  
企業治験を実施  
(可能性は低い)

薬事承認申請

### 当該先進医療における

**選択基準：**発症4.5時間以内にtPA投与可能な脳梗塞患者で主幹脳動脈閉塞を有する患者

**除外基準：**血栓溶解療法の禁忌項目を有する患者、脳血管造影のできない患者

**予想される有害事象：**重篤な出血、虚血、痙攣

### 欧米での現状

薬事承認：米国（有 無） 欧州（有・無）（いずれも心筋梗塞に対して）

ガイドライン記載：（有・無）

有りならば概要：急性期脳梗塞に対してアルテプラーゼと同等

進行中の臨床試験（有・無）

有りならば概要：急性期脳梗塞に対してアルテプラーゼとの比較試験