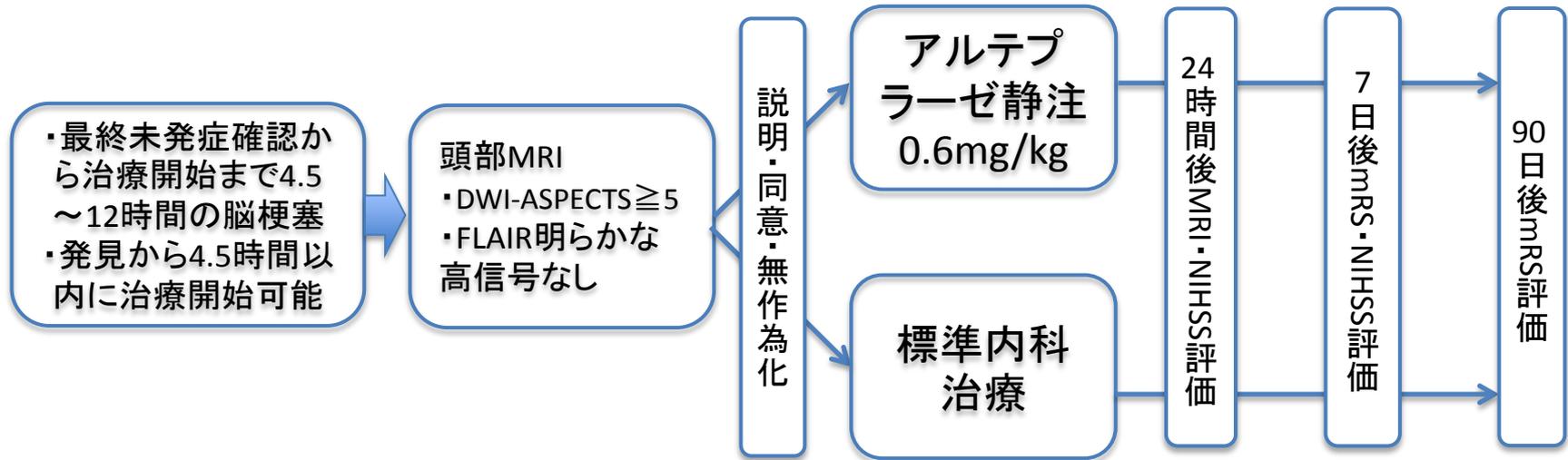


## 睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験



### 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

# 薬事承認申請までのロードマップ(先進医療B)

試験薬:アルテプラーゼ(製品名:アクチバシン、グルトパ)

先進医療での適応疾患:頭部MRIでDWI・FLAIRミスマッチを認める

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞

## 臨床研究

Choら(韓国):発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が一側中大脳動脈領域の半分未満、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIRで明確な病変が同定できない発症時刻不明脳梗塞患者32例に、rt-PA静注ないし血管内治療を行った。症候性頭蓋内出血(sICH)は6.3%に生じ、完全自立を示すmRS 0-1を37.5%、mRS 0-2を50%に認め、発症時刻確定脳梗塞患者への既報の成績と同等と評価した。

RESTORE試験(韓国):発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が広汎でなく、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIR病変がDWI病変より小さい発症時刻不明脳梗塞患者83例に、rt-PA静注(発見3時間以内)ないし血管内治療を行った。sICHは3.6%に生じ、3か月後にmRS 0-1を28.9%、mRS 0-2を44.6%に認めた。別に前向きに登録した未治療者と比べて有意な転帰改善を認めた。

Aokiら(日本):発見(起床)後3時間以内に治療開始可能で、DWI-FLAIRミスマッチを有する10例に、rt-PA静注療法を行い、うち5例に7日後のNIHSS値10点以上の改善を認め、また3か月後にmRS 0-1を3例(30%)、mRS 0-2を4例(40%)に認めた。症例を追加して20例について行われた報告では、sICHはなく、mRS 0-1を33%、mRS 0-2を47%に認めた。

## 先進医療B

- 試験名: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
- 試験デザイン:第Ⅲ相多施設共同無作為化オープンラベル臨床試験
- 期間:承認~2017年3月
- 被験者数:300例
- 方法:無作為にアルテプラーゼ静注群と標準内科治療群に1:1に割付
- 評価項目:試験開始90日後の完全自立(mRS0-1)がアルテプラーゼ投与により約10%増加する
- 現在進行中の下記臨床試験との統合解析を予定する

薬事適応追加承認申請

## 欧米での現状

薬事承認:発症3時間以降のアルテプラーゼ使用は米国無、欧州4.5時間まで有

ガイドライン記載:米国、欧州ともに4.5時間まで推奨

進行中の臨床試験:AWOKE(20例)、SAIL-ON(20例)、Wake-Up(800例)、Wake-Up Stroke(40例)、WASSABI(90例)、WUS-rTPA(120例)

当該先進医療における

選択基準:①急性期脳梗塞、②インフォームドコンセント、③20歳以上、④発症時刻不明、⑤最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超12時間以内、⑥発見から4.5時間以内に治療開始可能、⑦拡散強調画像でのASPECTS  $\geq 5$ 、⑧FLAIRで明らかな高信号病変の不在、⑨治療前NIHSS 5~25

除外基準:①発症前mRS  $> 1$ 、②アルテプラーゼ静注療法適正治療指針での適応外症例、③MR検査不能の患者(MR非対応ペースメーカーの装着など)、④小脳ないし脳幹に広汎な早期虚血変化を有する患者、⑤試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定している患者、⑥妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、⑦その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者  
予想される有害事象:症候性頭蓋内出血( $< 10\%$ )など通常アルテプラーゼに準じる