

先進医療 B の継続の可否に係る審議結果の報告について

【申請医療機関】

国立循環器病研究センター

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 41

アルテプララーゼ静脈内投与による血栓溶解療法

【適応症】

急性脳梗塞（当該疾病の症状の発症時刻が明らかでない場合に限る。）

【試験の概要】

- ・ 試験デザイン：第Ⅲ相国際多施設共同オープンラベル無作為化臨床試験
- ・ **目的**：頭部 MRI 検査で発症から 4.5 時間以内の可能性が高く頭蓋内出血の危険性が低い虚血性脳卒中に対して rt-PA の有効性と安全性を検証することである。
- ・ **技術の内容**：rt-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、もしくは rt-PA 静注療法を除く脳梗塞の通常治療
- ・ **予定症例数**：300 例
- ・ **対象疾患**：脳梗塞
- ・ **選択基準**：
 1. 急性期脳梗塞と診断された患者
 2. 年齢：20 歳以上
 3. 性別：男女とも
 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 Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) ≥ 5
 8. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) で初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見の不在
 9. 治療前 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 5~25
 10. 本研究への参加について、書面による本人または代諾者の同意が得られている。
- ・ **除外基準**：
 1. 発症前 modified Rankin Scale (mRS) > 1
 2. アルテプララーゼ静注療法適正治療指針第二版での適応外症例
 - i. 非外傷性 ICH の既往
 - ii. 1 ヶ月以内の脳梗塞（一過性脳虚血発作を含まない）の既往

- iii. 3 ヶ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術の既往
- iv. 21 日以内の消化管あるいは尿路出血の既往
- v. 14 日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷の既往
- vi. アルテプラゼの過敏症
- vii. くも膜下出血の合併を疑う例
- viii. 急性大動脈解離の合併
 - ix. 出血の合併（頭蓋内，消化管，尿路，後腹膜，咯血）
 - x. ベースライン時の収縮期血圧が降圧療法後も 185mmHg 以上
 - xi. ベースライン時の拡張期血圧が降圧療法後も 110mmHg 以上
 - xii. 重篤な肝障害の合併
 - xiii. 急性膵炎の合併
 - xiv. ベースライン時の血糖異常（ $<50\text{mg/dl}$ ，または $>400\text{mg/dl}$ ）
 - xv. ベースライン時の血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下
 - xvi. 抗凝固療法中ないし凝固異常症においてベースライン時の PT-INR >1.7 または aPTT の延長（前値の 1.5 倍[目安として約 40 秒]を超える）
- 3. MR 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、脳幹ないし大脳半球の前大脳動脈領域または後大脳動脈領域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. 余命 6 か月未満と予想される末期の疾患を有する患者
- 8. 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

- ・ **主要有効性評価項目**：90 日後 modified Rankin Scale (mRS) 0~1 の割合。
- ・ **副次有効性評価項目**：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。試験開始 90 日後における mRS を 0~2 とする臨床的改善率。試験開始 90 日後における mRS をシフト解析を用いて評価した臨床的改善率。
- ・ **安全性評価項目**：試験開始後 24 時間以内の sICH 発現率。試験期間中の大出血発現率。試験期間中の全死亡。
- ・ 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、rt-PA 群または通常治療群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け登録する。

【試験予定期間】

平成 26 年 5 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日

（登録期間：平成 28 年 12 月 31 日まで）

【継続の可否の評価に必要な症例数】

介入群 2 例

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

安全性評価のため、効果安全性評価委員会への諮問をおこなう。試験開始後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血と、試験開始後 7 日までの大出血、全死亡、および 14 日までの重篤な有害事象を安全性評価項目とする。

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

(安全性)

t-PA 実薬 2 例ともに症候性頭蓋内出血、大出血、死亡、その他の t-PA 治療に関連する重篤な有害事象の出現なく、試験は安全に行われている。

(継続可能性)

試験の継続は可能である。

以 上