

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【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

・ 主要評価項目：90日後 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。

・ 対象：20歳以上の、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時間以内で発見から4.5時間以内に治療開始可能な脳梗塞患者。頭部MRI検査の拡散強調画像でASPECTS \geq 5かつFLAIRで初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見がみられず、NIHSS 5～25。

・ 治療：rt-PA (0.6mg/kg、34.8万国単位/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

・ 目標症例数：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、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。

(効果) 現在までの治療では効果があまり期待出来なかった睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、rt-PA静注療法により3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS) 0～1（後遺症なしか軽微な後遺症で完全自立）の割合が通常治療群よりも10%程度増えることが期待される。これにより対象となる症例の生命予後が改善するのみでなく、要介護となる後遺症を抱えた症例が減少し、医療費や介護費の抑制に繋がる可能性がある。既にこの治療法は発症4.5時間以内の虚血性脳卒中に対して行われており、血管内治療設備などの新規設備投資を必要とせず、多くの脳卒中診療施設で導入可能であることも医療経済的にメリットがある。

【医薬品・医療機器情報】 アクチバシン注／グルトパ注

【実施期間】 先進医療の承認を得てから2017年3月31日まで

【予定症例数】 300 例

【現在の登録状況】 2014 年 5 月 1 日より国立循環器病研究センターで試験開始し 2015 年 8 月 3 日現在 10 例を登録している。重篤な有害事象は 1 件発生し、その 1 件は試験薬との因果関係は否定的であった。

【主な変更内容】

1. 患者登録基準の変更に伴う先進医療実施届出書および研究計画書の改訂 (Ver1.4)
 - (ア) 【旧版】「治療前 NIHSS5~25」
【新版】「治療前 NIHSS2~25」、新規参考文献追加
 - (イ) 【旧版】「最終未発症確認から治療開始まで 4.5~12 時間」
【新版】「最終未発症確認から治療開始まで 4.5 時間超」

【その他変更内容】

2. 急性期脳梗塞に対する血管内治療の安全性や有効性が確立したことに伴う患者説明文書の改訂 (Ver1.4)

【旧版】「わが国の急性期脳梗塞の治療では、tPA の治療以外に、発症 8 時間以内のメルシーリトリーバルシステムやペナンブラシステムによる血管内治療があります。これらの血管内治療の安全性や有効性は確立していませんので、市販後から全例登録調査が行われています。これらの治療法についてお知りになりたい場合には、詳しく説明させていただきます。」

【新版】「わが国の急性期脳梗塞の治療では、tPA の治療以外に、発症 8 時間以内のメルシーリトリーバルシステムやペナンブラシステムによる血管内治療があります。これらの治療法についてお知りになりたい場合には、詳しく説明させていただきます。」
3. 研究資金変更に伴う研究計画書の改訂 (Ver1.4)

【旧版】研究資金源を「循環器病研究開発事業費 (23-4-3、脳血管領域における国際共同臨床試験の企画・運営のための基盤整備、主任研究者 豊田一則)」や 2010 年度公益信託美原脳血管障害研究振興基金「美原賞」(受賞者 峰松一夫)」

【新版】「国立研究開発法人日本医療研究開発機構の委託研究開発費 (15ek0210025h0002、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適応拡大を目指した臨床研究、研究開発代表者 豊田一則)」や 2010 年度公益信託美原脳血管障害研究振興基金「美原賞」(受賞者 峰松一夫)」
4. 研究参加施設の一部変更に伴う先進医療実施届出書および研究計画書の改訂 (Ver1.4)
 - ・削除施設「弘前脳卒中・リハビリテーションセンター 内科、自治医科大学 神経内科、静岡済生会総合病院 神経内科、おさか脳神経外科病院」

・追加施設「秋田県立脳血管研究センター 脳卒中診療部、日本医科大学 神経内科、昭和大学藤が丘病院 脳神経内科、北里大学 神経内科、岐阜大学 脳神経外科、徳島大学 脳神経外科」

5. 研究計画書の誤記修正 (Ver1.3)

【旧版】「介入群では、脳梗塞の発見後 3.5 時間以内、・・・」

【新版】「介入群では、脳梗塞の発見後 4.5 時間以内、・・・」

6. 患者説明文書のお問い合わせ先の変更。お問い合わせ先を脳血管内科 豊田に一本化したが、倫理委員会で研究者以外の窓口を追加するように再度修正する。

7. 説明同意文書の修正 (Ver1.3)

(ア) 【旧版】ヘッダーなし

【新版】ヘッダーあり

(イ) 【旧版】同意書の「また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによってなんら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。」

【新版】同意書の「また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによってなんら不利益を生じないこと、同意撤回前に収集された私の情報及びデータは研究に用いられること、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。」

(ウ) 【旧版】研究協力者の署名を記載する箇所が 2 箇所

【新版】研究協力者の署名を記載する箇所が 1 箇所

(エ) 【旧版】説明項目ごとのチェックボックス

【新版】説明項目毎にチェックボックスを傍点に変更

(オ) 【旧版】記載なし

【新版】研究協力者氏名欄に「本人または代諾者の方が必ず記載下さい。」との記載を追記

【変更申請する理由】

1. 本年 4 月 30 日に東京で欧州を中心として同じ目的で行われている WAKE-UP 試験の代表者 Christian Gerloff 教授とはじめて会議を行った。研究結果を統合解析するために、登録条件を出来る限り一致させることで合意し、特に以下の項目の修正を行うことになった。

(ア) 以下の 3 つの理由で対象患者の登録基準を変更する。①欧州で同じ目的で行われている WAKE-UP 試験では NIHSS の下限は設定されていない。②2014 年の現在まで行われてきた全ての RCT のメタ解析で NIHSS0~4 でもアルテプラゼ静注療法の有効性が示され（この根拠となる新規参考文献[別紙]を追加した。）、わが国の一般臨床でも治療効果が期待できる場合にはアルテプラゼ

を投与している。③登録開始から1年3ヵ月経過した現在全登録症例数10例（NCVC6例）と少ないが、同期間中にNIHSS2~4が登録基準であればNCVCで本試験の対象になり得る症例がさらに10例入院していた。協力施設への調査では、登録基準の変更により1ヵ月に約10例の対象症例増加を見込むことが出来る。

(イ) 同じ目的で行われている欧州のWAKE-UP試験では最終未発症確認時刻から12時間を超える症例も登録されている。最終未発症確認時刻から12時間を超えても頭部MRIのFLAIRで初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見がなければ実際の発症からの時間は4.5時間以内である可能性が高い。

2. 血管内治療の安全性と有効性が確立したため。
3. 資金源が変更となったため。
4. 研究参加施設が一部変更となったため。
5. 研究計画書の誤記を修正するため。
6. 問合せ先を簡略にするためにおこなったが、研究者以外の窓口を追加するように再度修正する。
7.
 - (ア) バージョンを明確にするため。
 - (イ) 試験計画書に同意撤回以前に集められたデータを破棄する記載はないため、説明同意文書が試験計画書内容に矛盾しないようするため。ただし、被験者の選択の権利も保障するため、同意撤回以前のデータの使用について被験者同意を取得する内容に変更した。
 - (ウ) 研究協力者の署名を簡略にするため。
 - (エ) 研究協力者の署名を簡略にするため。
 - (オ) 研究協力者氏名欄の署名対象者を明確に示すため。

【患者登録基準の変更に伴う統計解析への影響】

今回の患者登録基準の変更は、これまでの登録された症例の結果を知ることなく行われたものであるが、最初に登録した10例と、今後登録される290例では登録基準が異なるために統計解析に影響する可能性がある。しかし、今回追加した新規参考文献は現在までに行われてきたアルテプラゼの無作為割付試験全てを統合解析したものであるが、この中の図2に示されているように軽症例（NIHSS0-4）ではアルテプラゼで治療することにより主要評価項目であるmRS0-1（完全もしくはほぼ完全な回復を意味し、今回の試験も同様の設定）が48%増加することが示されており、非軽症例よりもアルテプラゼの効果が劣る可能性は低い。研究計画書に示している目標被験者の設定は介入群対対照群でmRS0-1を約30%対約20%（50%増加）と想定していることから統計解析への影響は小さいものと予想する。登録基準の変更が試験に与える影響は（組み入れられ

る症例の傾向が異なるかどうか)は、実際に登録された症例で検討せねば、その詳細を評価することは難しいと考えられるので、統計解析において副次解析としてそのような検討を含める予定である。

【試験実施計画の変更承認状況】

2015年7月31日に、国立循環器病研究センター 倫理審査委員会において承認済みである。

※ 【事務局追記】変更その6（患者相談窓口）については相談窓口の1本化が上記倫理委員会審議にて認められたところであるが、研究者のみの対応となるため、新たに申請者から今後速やかに研究者以外の相談窓口を追加整備するべく再修正し、直近の倫理委員会に再審議を依頼する方針が示されたもの。