

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】

国立研究開発法人 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 B54

テネクテプラーゼ静脈内投与療法

【適応症】

脳梗塞（発症から四・五時間以内のものに限る。）

【試験の概要】

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ゼの安全性（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（比較検証フェーズ）。

【医薬品・医療機器情報】

一般名	商品名	製造販売業者名	規格	医薬品医療機器法上の 適応外使用の該当
テネクテプラーゼ	TNKase®	ジェネンテック社	50mg	未承認

【実施期間】

研究予定期間：2021年9月1日～2027年3月31日

（登録期間：2021年9月1日～2026年9月30日）

【予定症例数】

226 症例

【現在の登録状況】

126 症例（うち比較検証フェーズとして122 症例）2023年11月30日現在）

【主な変更内容】

試験薬テネクテプラーゼの購入先追加による商品追加

	商品名	製造販売業者名（販売地域）	規格
変更前	TNKase®	ジェネンテック社（米国）	50mg
変更後	TNKase®	ジェネンテック社（米国） ロシュ社（カナダ）	50mg
	Metalyse®	ベーリンガーインゲルハイム社（欧州・豪州）	40mg, 50mg

【変更申請する理由】

試験薬テネクテプラーゼは日本国内で取り扱われていないため、海外から購入する必要があった。海外での取り扱い企業である米国ジェネンテック社（以下、G社）と独ベーリンガーインゲルハイム社（以下、BI社）のうち、後者が欧州、豪州、アジアなどで販売するMetalyse®が相対的に安価であったが、両取り扱い企業の販売地域に関する認識などの理由で、代理店からG社のTNKase®しか手配できないと説明を受け、TNKase®を購入しての試験開始を余儀なくされた。TNKase®1本あたりを購入するのに、当初から約100万円を要したが、その後のコロナ禍をはじめとする国際情勢の不安や極端な円安、また米国が研究用薬剤に相当の値上げを行うことなどが重なって、現在のレートでは1本あたり約200万円を要するようになった。

試験薬購入をはじめとする試験費用をAMED研究費を主体に、国立循環器病研究センター研究費やクラウドファンディングで賄ってきたが、試験薬価高騰に対応できず、試験薬が枯渇してきた。このため、月10例超を続けていた患者登録が最近数か月は1~2例程度に減少し、試験完遂を大きく阻害している。

前述したようにG社のTNKase®およびBI社のMetalyse®ともに国により薬価が大きく異なるが、TNKase®よりMetalyse®を安価な流通価格の国から輸入することでこの状況を打開できると考え、現在その実現に向けて交渉を進めている。購入に要する価格は最終確定していないが、現在のTNKase®の2~3割程度で済むと予想している。他に、従来使用してきたTNKase®をカナダから現在より安く購入する入手ルートも交渉しているが、将来わが国での承認申請の実現性を考えた場合、日本でも企業展開しているBI社のMetalyse®購入のほうが実現可能性も高いため、今回新たに商品名Metalyse®を使用する医薬品情報に追加した。

特定臨床研究である本試験の実施途中で商品名の違うテネクテプラーゼに切り替えることの妥当性をPMDAレギュラトリーサイエンス戦略相談事前面談で相談し、薬剤を切り替えて試験を継続することを前提とした留意点についての説明を受けた。

なお、PMDA相談後の2023年11月29日に欧州脳卒中機構が公表した通知文によって、欧州でBI社が規制当局に急性期脳梗塞患者へのMetalyse®使用の承認申請を提出しており、承認されれば2024年に少なくとも欧州11か国で、2025年には他国でも導入される見込みであることが判明した。

2023年11月30日現在で、試験完遂に必要な残り症例数は98例である。Metalyseへの切り替えが承認されれば、完遂に必要な本数以上の65本を確保可能であり、たとえば2024年1月から使用開始できれば、月に7~8例のペース(低めの見積もり)で症例登録しても、2024年度末までに登録を済ませることができる。一方で、試験薬の入手が絶たれた場合、本試験の継続は困難となり、国内のテネクテプラゼ導入の動きが止まり、ひいては国民により良い血栓溶解薬を提供する機会が失われることを危惧するため、今回の医薬品情報追加を、ぜひお認めいただきたい。

【試験実施計画の変更承認状況】

薬剤の追記に関する関連文書の記載修正について、2023年10月18日の京都大学臨床研究審査委員会にて承認された。