【報告様式Ａ】

課題管理番号: 23lk0201109h0004　作成／更新日:令和 6 年 5 月 16 日

日本医療研究開発機構　　臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

Ⅰ 基本情報

研究開発課題名：（日本語）新規血栓溶解薬テネクテプラーゼの脳梗塞急性期再灌流療法への臨床応用を目指した研究

（英　語）Tenecteplase versus alteplase For LArge Vessel Occlusion Recanalization (T-FLAVOR)

研究開発実施期間：令和 2 年 4 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

研究開発代表者　氏名：（日本語）豊田　一則

（英　語）Kazunori Toyoda

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：

（日本語）国立循環器病研究センター　脳血管部門・副院長

（英　語）National Cerebral and Cardiovascular Center, Deputy Director General of the Hospital

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

「Tenecteplase versus alteplase For LArge Vessel Occlusion Recanalization (T-FLAVOR)試験」は、新規血栓溶解薬テネクテプラーゼと従来のアルテプラーゼを用いた治療を比較し、脳梗塞急性期における再灌流療法への臨床応用を評価するための多施設、無作為化、非マスキング、対照群間比較試験である。この試験は、発症後 4.5 時間以内に脳主幹動脈閉塞を持つ患者に焦点を当て、テネクテプラーゼの安全性と有効性を検証することを目的としている。

研究の背景：

脳卒中はわが国の死因の第 4 位、介護を要する疾患の第 2 位を占める国民病で、有病者数約 300 万例と推測される。全国の一次脳卒中センターの登録データ集計によれば、2021 年に入院治療を受けた急性期脳卒中患者のうち 69.4%が脳梗塞患者である。日本脳卒中データバンクの 2000 年～2019 年登録例では、脳梗塞 183,082 例の入院時 NIH Stroke Scale（神経学的重症度：42 点満点で点数が大きいほど重症）中央値は女性が 5、男性が 3、退院時修正ランキン尺度（自立度：0[後遺症候なし]～6[死亡]の 7 段階）で 40.9%が 0～1 の完全自立を、43.9%が 3～6 の転帰不良を示した。

脳梗塞は、脳への血流が急激に遮断されることにより発生し、その急性期の治療は患者の予後に直接影響を与える。本研究の主題である急性期脳梗塞患者への静注血栓溶解療法は、血栓溶解薬アルテプラーゼを用いて米国で 1996 年に世界で初めて承認され、わが国では 2005 年に承認された。この国内承認は、同時に脳卒中救急体制や脳卒中ケアユニットの整備を推進する大きな契機となり、その後の脳梗塞急性期診療の発展に寄与した。ただし、米国での承認後他の国々もだいたい 2002 年までに承認したのに対して、わが国の承認が米国から 9 年も遅れたことで、その間のわが国の脳卒中医療・医学は諸外国に大きく後れを取り、負の歴史として当事者に記憶されている。

近年アルテプラーゼの後継薬として、遺伝子組み換え技術によってアルテプラーゼ分子 296-299 番目のアミノ酸（lysine, histidine, arginine, arginine）を alanine に置き換え生成されたテネクテプラーゼが注目されている。フィブリン特異性を高め、半減期はアルテプラーゼより 6 倍長く、PAI-1 抵抗性も高いため、急速静注単回投与で十分な血栓溶解作用を発揮するとともに、頭蓋内出血合併症もアルテプラーゼより起こり難い。海外ではテネクテプラーゼとアルテプラーゼの比較試験が多く行われて複数の試験でテネクテプラーゼの非劣性が証明され、多くの国でオフラベルでの使用が進んだ後、2024 年 1 月に欧州で急性期脳梗塞への薬事承認が下りた。

一方わが国ではテネクテプラーゼを取り扱う企業がなく、国内で販売されていない。国内製薬企業に対して 2018 年に脳卒中学会理事長より開発要望書を提出したが、交渉は不調に終わった。2022 年にも日本脳卒中学会から医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に、開発要望書を提出したが、現状では検討対象外であるとの返事を受け会議開催に到っていない。申請者らは、医師主導で臨床試験を行い、テネクテプラーゼも自前で海外から輸入することが、国内にテネクテプラーゼを導入する最善策と判断し、Tenecteplase versus alteplase For LArge Vessel Occlusion Recanalization (T-FLAVOR) 試験を開始した。

試験の目的：本試験の主な目的は、テネクテプラーゼのアルテプラーゼに対する治療効果の優越性を明らかにすることである。評価指標には、血管再開通率の改善、症候性頭蓋内出血の発生率の低減、および患者の生存率向上が含まれる。これらの指標を通じて、テネクテプラーゼが脳梗塞急性期の治療における新たなゴールドスタンダードとなる可能性を探る。

試験デザイン：試験は 2 段階に分けて実施される。初期の安全性検討フェーズでは、限られた患者群にテネクテプラーゼを投与し、重大な副作用の発生有無を評価する。このフェーズで得られた結果が独立データモニタリング委員会によって諮られ、無事に安全性の承認を受け、次のフェーズに進んだ。比較検証フェーズでは、より大規模な患者群を対象に、テネクテプラーゼとアルテプラーゼの有効性と安全性を直接比較する。このフェーズでは、ランダムに割り当てられた治療群ごとに患者が 1:1 の比率で各 110 例配置され、全患者が機械的血栓回収療法を受けることで、治療効果の最大化を図る。本フェーズのデザインを、表 1 に示す。

表1　T-FLAVOR試験（比較検証フェーズ）のデザイン

対象者数	220
対象疾患	急性期脳梗塞
試験の種類	介入研究
試験デザイン	無作為化、２群、非マスキング、対照
主たる 選択基準	① 急性期脳梗塞 ② 20 歳以上（上限なし） ③ 性別：男女とも ④ 発症 4.5 時間以内で静注血栓溶解の適応があり、治療可能 ⑤ CTA/MRA にて内頚動脈、 中大脳動脈（M1、 M2）、 脳底動脈のいずれかが閉塞 ⑥ 血管内手技による機械的血栓回収療法が発症 6 時間以内に開始可能 ⑦ 研究参加について、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている
主たる 除外基準	① 脳梗塞発症前からの障害（修正ランキン尺度(mRS) 4 以上） ② 発症時刻または最終未発症確認時刻から 4.5 時間超経過 ③ 造影剤アレルギー ④ 余命 1 年未満と予想される末期の疾患 ⑤ 妊娠、授乳中の患者、妊娠している可能性 ⑥ 他の臨床試験に既に参加もしくは本試験期間中に参加予定 ⑦ 研究責任医師/分担医師が本試験の対象として不適当と判断
介入の内容	テネクテプラーゼ静注（0.25 mg/kg）またはアルテプラーゼ静注（0.6 mg/kg）を1:1で割り付ける
主要 評価項目	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, 2c, 3）　あるいは回収対象血栓がない患者 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、90 日時点での全死亡率
副次 評価項目	① 投与開始72時間後にΔNIH Stroke Scale (NIHSS)≧8の改善あるいはNIHSS 0-1 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 ④ 投与90日後mRS 0-2あるいは病前mRSと変化なし
中止基準	① 有害事象が発現し、研究責任医師等が中止すべきだと判断した場合 ② 研究対象者から研究中止の申し出があった場合 ③ 試験薬の継続が困難な出血合併症等が発生した場合 ④ 併用禁止薬・療法を使用した場合 ⑤ 研究対象者として不適切であることが判明した場合 ⑥ 研究対象者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合 ⑦ その他、研究責任医師等が介入を中止すべきであると判断した場合
研究期間	jRCT公開日（2021年7月28日）　～　2027年3月31日
登録予定期間	jRCT公開日（2021年7月28日）　～　2026年9月30日
試験デザインの公表	臨床研究情報ポータルサイト：jRCTs051210055 プロトコール論文： Kawano H, Hirano T, Inoue M, et al. Eur Stroke J. 2022;7:71-75

試験実施体制： 研究代表者らが AMED2015 年度助成（15ek0210051）によって構築した国内脳卒中研究者ネットワーク Network for Clinical Stroke Trials（NeCST）を用いて中央部門を機能させ、参加施設を募った。試験の円滑な運営のためウェブでの全体会議を行い、全施設に月例報告メールを送り、国立循環器病研究センター（国循）に設置した中央事務局がトラブルシューティングに当たって、問題点を解決した。新規症例が登録されるごとに、中央事務局から全施設に報告メールを送った。国循データサイエンス部で適切に登録患者モ

ニタリングを行った。国循中央薬局で薬剤を一括管理することにより、適切に実施医療機関に薬剤を提供して、テネクテプラーゼを使用期限内に無駄なく使用する方策をとってきた。岩手医科大学の画像ラボで、クラウド脳画像情報システム MICCS を用いて画像データの収集・管理と中央画像判定業務を継続して行った。試験実施と並行して厚生労働省や関連製薬会社に、国内へのテネクテプラーゼ導入に関して話し合いを続けた。

進捗：当初 2021 年 7 月に開始された本試験は、2024 年 3 月に完了する予定であった。しかし、テネクテプラーゼの国際的な需要増加、コロナ禍をはじめとする海外社会・政情不安、および為替による物流の問題が原因で試験薬価が高騰し、試験薬の供給に遅れが生じ、試験の一時停止が必要となった。薬剤費を確保するために AMED に複数回の研究費増額申請を認めてもらった他、2023 年にはクラウドファンディングで寄付を集めた。最終的に薬価を下げるため購入先を変更する必要に迫られ、PMDA の理解を得た後、先進医療会議で試験薬ブランドの切り替えについて承認された。試験薬のブランドを変更し、より安い価格で 2024 年 3 月に購入した。しかしながら試験薬不足期間に症例登録が遅れ、2023 年度内の登録完了は困難になった。AMED 臨床研究・治験推進研究事業より、2024～2027 年度の新規研究開発課題「新規脳梗塞血栓溶解薬の国内導入を目指した研究開発」への助成をいただき、試験はさらに 4 年間延長され、新たな終了予定は 2027 年となった。

試験の重要性と期待される影響：テネクテプラーゼは脳梗塞急性期における早期の血管再開通を促進し、その結果として患者の予後を改善する報告が相次いでいる。海外の複数の無作為化比較試験でアルテプラーゼに対する非劣性が証明され、米欧豪の脳梗塞治療ガイドラインでも軒並み高い推奨を得ている。この試験によってテネクテプラーゼが脳梗塞治療における新たな標準治療として認定されれば、全世界の脳梗塞患者の治療アプローチに革新がもたらされることになる。また、アルテプラーゼに比べて少量で同等以上の効果を発揮する可能性があり、治療にかかるコストを削減し、より多くの患者が高品質の治療を受けられるようになることが期待される。　　テネクテプラーゼは単回急速静注投与が可能なため、発症後短時間に脳血管内治療を含む高度な医療を集約的に行わなければならない脳卒中診療現場における有用性は高い。すなわち、静注血栓溶解のみ実施可能な施設で血栓溶解薬を始めて、すぐに患者を機械的血栓回収の実施可能な施設へ搬送するとき、さらには島嶼部や過疎地で血栓溶解薬を始めてヘリコプターなどで患者搬送する遠隔医療においても、投与時間が圧倒的に短くて済むテネクテプラーゼは患者搬送の安全性に寄与する。

英文：1 ページ程度

The "Tenecteplase versus alteplase For LArge Vessel Occlusion Recanalization" (T-FLAVOR) trial is a multi-center, randomized, non-blinded, controlled study comparing the new thrombolytic agent tenecteplase with the traditional agent alteplase for clinical application in revascularization therapy during the acute phase of ischemic stroke. This trial focuses on patients with large vessel occlusion within 4.5 hours of symptom onset, aiming to evaluate the safety and effectiveness of tenecteplase.

Background: Stroke, caused by the sudden interruption of blood flow to the brain, has acute treatments that significantly impact patient outcomes. Alteplase has been the standard thrombolytic treatment for years; however, tenecteplase has emerged as a promising alternative that could revolutionize treatment due to its potential to achieve rapid clot dissolution with lower doses. Some countries have already approved tenecteplase for acute stroke, suggesting its integration into standard treatment protocols. This trial aims to scientifically validate whether tenecteplase can exceed the effects of alteplase, setting a new standard of care in line with international treatments.

Objective: The primary objective of the T-FLAVOR trial is to determine the superiority of tenecteplase over alteplase in improving revascularization rates, reducing the occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage, and enhancing patient survival rates. These metrics will help assess whether tenecteplase should become the new gold standard in the treatment of acute ischemic stroke.

Trial Design: The trial is conducted in two phases. The initial safety evaluation phase involves administering tenecteplase to a small group of patients to assess any severe side effects. Upon favorable review by an independent data monitoring committee, the trial progresses to a larger comparative validation phase where the effectiveness and safety of tenecteplase are directly compared with alteplase. Patients are randomized in a 1:1 ratio between the two treatment groups, with all participants receiving mechanical thrombectomy to maximize treatment outcomes.

Duration and Participant Number: Initially set to conclude in March 2024, the trial faced delays due to increased global demand for tenecteplase, logistical challenges during the pandemic, and issues related to drug supply, leading to a temporary suspension. The trial has since been extended to 2027, maintaining its target enrollment of 226 patients.

Participant Criteria: Eligible participants are adults over 20, able to start treatment within 4.5 hours of stroke onset, with confirmed occlusion of the internal carotid artery, middle cerebral artery (M1 or M2), or basilar artery through CTA or MRA imaging. This specificity ensures that the study targets the appropriate patient demographic for evaluating treatment improvements.

Significance and Expected Impact: Tenecteplase is anticipated to facilitate quicker revascularization in acute stroke patients, potentially improving outcomes significantly. If the trial establishes tenecteplase as a new standard treatment, it could transform the therapeutic approach to stroke worldwide, offering a more effective, cost-efficient option compared to alteplase and allowing broader access to high-quality care.