

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
分担研究報告書

急性脳梗塞治療加速のための薬物超音波併用次世代普及型低侵襲システムの開発
新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコルの提案

研究分担者 古賀 政利 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科医長
研究協力者 吉村壮平、鈴木理恵子、大山賢、徳永敬介 同脳血管内科医師
研究分担者 山本 晴子 同先進医療・治験推進部部長
研究分担者 峰松 一夫 同副院長

研究要旨

現在開発中の新規超音波血栓溶解装置の臨床導入に向けて、同装置の開発状況、虚血性脳卒中の急性期治療の現状を踏まえて、昨年提案した治験プロトコル大枠に基づきプロトコルを提案する。治験デザインは、単一治療群、オープンラベル、ヒストリカルデータ対照試験とした。発症4.5時間以内の頭部MRAで脳主幹動脈閉塞を確認した虚血性脳卒中患者を登録する。主な除外基準はアルテプラゼ（rt-PA）静注療法適正治療指針の適応外である。安全性の主要評価項目は、治療開始から22-36時間の頭部CTで確認されたNIHSS4点以上増悪する症候性頭蓋内出血、発症90病日後の死亡、有効性の主要評価項目は、治療開始から120±30分後のMRA上の再開通（modified Mori Grade 2-3）率とする。登録予定症例数を30例に設定した。当施設で収集したヒストリカルデータなどを対照データとして安全性および有効性の評価を行う。独立安全性評価委員会を設置し安全性のモニターを行う。

A. 研究目的

現在開発中の新規超音波血栓溶解装置の臨床導入に向けて、現在までの開発状況、虚血性脳卒中の急性期治療の現状を踏まえて、昨年提案した治験プロトコル大枠に基づいたプロトコル案を作成した。近い将来予定している治験プロトコルの案を作成した。

B. 方法

考慮した背景 現在開発中の新規超音波血栓溶解装置は治療用の約500kHz超音波を患側の側頭部からrt-PA静注療法中に60分間照射する仕様となる予定である。しかし、血管閉塞部位を評価する診断およびモニター機能は搭載しない。2012年8月31日に改定されたrt-PA静注療法適正指針では発症から治療開始までの時間が3時間から4.5時間以内まで延長された。

発症8時間以内のrt-PA静注療法適応外もしくは無効例に対して血栓回収装置による血管内治療が可能である。これまでCLOTBUST試験、TRUMBIなどの臨床試験が行われ、現在CLOTBUST-ER試験が進行中である。

上記背景を参考に新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコルを提案する。

（倫理面への配慮）

本研究は患者の個人情報や患者から採取された資料を使用しない研究である。

参加（依頼）施設候補

- 国立循環器病研究センター
- 東京慈恵会医科大学
- 日本医科大学（木村和美先生）
- 広南病院（古井英介先生）
- 神戸市立医療センター中央市民病院（藤堂謙一先生）
- 聖マリアンナ医科大学（長谷川泰弘先生）
- 熊本赤十字病院（寺崎修司先生）
- 製鐵記念八幡病院（藤本茂先生）
- 国立病院機構九州医療センター（桑城貴弘先生）
- 京都第二赤十字病院（永金義成先生）
- おさか脳神経外科病院（大山英郎先生）
- 福井大学（山村修先生）

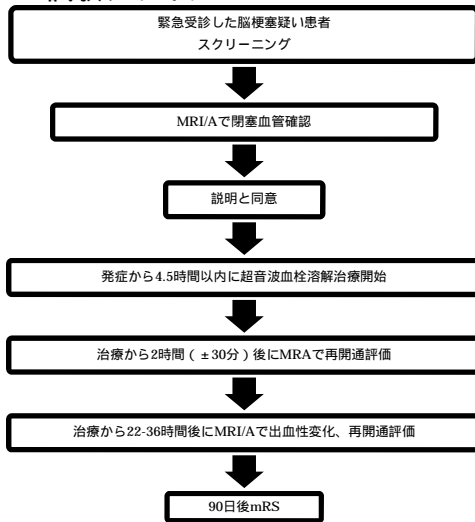
C. 治験プロトコル案

治験プロトコル案を別紙(P45～P64)に示す。以下にその主な内容を示す。

1. 研究デザイン

- 単一治療群
- オープンラベル
- ヒストリカルデータと比較

2. 試験デザイン



3. 患者登録基準

- 年齢20歳以上
- 脳梗塞による神経症候を呈する
- NIHSS 5-25
- 発症前mRS 0-1
- MRAでM1-M2, A1-A2, P1-P2閉塞, (ICA閉塞)
- 発症4.5時間以内に治療可能
- 書面による本人または代諾者の同意
- 超音波側頭骨窓の有無は問わない
- 本人または代諾者から事前に文書による承諾書取得

4. 患者除外基準

- 適正治療指針第二版での適応外
- MRI検査不能の患者
- 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
- 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
- 余命6ヵ月未満と予測される末期の疾患を有する患者
- その他、試験担当医師が不相当と判断する患者

5. 主要評価項目

安全性評価項目

- 36時間以内のNIHSS4点以上増悪するCT上の症候性頭蓋内出血
- 90日後の死亡

有効性評価項目

- 治療開始から2時間(±30分)後のMRA上の再開通率(modified Mori Grade 2-3)

6. 副次評価項目

- 22-36時間後のMRA上の再開通率(modified Mori Grade 2-3)
- 90日後のmRS 0-1の割合
- 90日後のmRS 0-2の割合
- NIHSSスコアの経時的推移

7. 症例数

30例

8. 安全性評価基準

- 独立安全性評価委員会を設置
- 安全性評価の手順書を別途作成
- 委員会は報告を受けた有害事象、不具合と治験装置との因果関係の妥当性及び治験継続の適否、治験実施計画改訂の要否等について審議および評価し、提言する

9. ロードマップ案

栓溶解法の対象患者も同程度の割合で増加するであろう。

- 新規超音波血栓溶解装置概要の確定
2013年10月
- プロトコル大枠の確定
2014年3月
- プロトコル案作成
2015年3月

D. 考察

新規超音波血栓溶解装置の開発状況、虚血性脳卒中の急性期治療の現状およびこれまで行われてきた様々な臨床試験を考慮して、昨年提案した新規装置の治験プロトコル大枠に基づいてプロトコルを提案した。

最近、内頸動脈や中大脳動脈近位部閉塞のある脳梗塞患者ではrt-PA静注療法後に経皮経管的血栓回収機器を使用した血管内治療を加えることにより転帰が改善することが示されたことを背景に記載した。超音波血栓溶解療法は血管内治療に比べ人員的・設備的な医療経済面のメリットが期待され、このような簡便な治療法が確立することが期待されている。

ヒストリカルコントロールに比べて症候性頭蓋内出血が増加せず、早期再開通率が改善することを示すために登録予定数を30例に設定した。

E . 結論

本研究班で作成したプロトコル案に基づいて今後開発される新規超音波血栓溶解装置の臨床治験が計画される予定である。

F . 研究発表

1.論文発表

- 1 . Tanaka K, Koga M, Sato K, Suzuki R, Minematsu K, Toyoda K. Three-dimensional analysis of the left atrial appendage for detecting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. Int J Stroke. 2014;9:1045-1051.
- 2 . 田中 弘二, 古賀 政利, 大山 賢, 徳永 敬介, 佐藤 和明, 鈴木 理恵子, 峰松 一夫, 豊田 一則. リアルタイム3次元経食道心臓超音波検査を用いた急性期虚血性脳血管障害における左心耳の3次元評価. 脳卒中 2014;36:260-265.
- 3 . 鈴木理恵子, 古賀政利, 山本晴子, 大山賢, 徳永敬介, 松木孝之, 長束一行, 豊田一則, 峰松一夫. rt-PA 静注による閉塞血管早期再開通率の検討: 虚血性脳卒中に対する新規超音波血栓溶解装置開発の対照データ. Neurosonology 2015、印刷中

2.学会発表

1. 古賀政利 . 脳梗塞における超音波血栓溶解の up-to-date . (シンポジウム) 第 33 回日本脳神経超音波学会、岩手、2014 年 6 月
2. 大山賢、鈴木理恵子、天野達雄、古賀政利、佐藤徹、高橋淳、峰松一夫、豊田一則 . 頸動脈ステント留置術前後における経口腔頸部血管超音波検査の評価 . 第 33 回日本脳神経超音波学会、岩手、2014 年 6 月

3. Koga M, Sato K, Ishibashi-Ueda H, Tanaka K, Suzuki R, Sumita Y, Minematsu K, Toyoda K. Aortic atherosclerosis evaluation of resected specimen using 3-dimensional ultrasonography. 9th World Stroke Congress, Istanbul, Turkey, Oct 2014
4. 古賀 政利 . Next generation thrombolytic therapies for acute ischemic stroke: desmoteplase, tenecteplase (シンポジウム) , THAWS and sonothrombolysis. 第 40 回日本脳卒中学会総会、広島、2015 年 3 月
5. 古賀政利 . 脳梗塞急性期治療 (rt-PA 静注療法) (教育講演) . 第 40 回日本脳卒中学会総会、広島、2015 年 3 月

G . 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし