

新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコール（仮）

Clinialtrials.gov.No.:

UMIN-CTR No.:

2015年3月20日作成 1.2.版

治験実施計画書

新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコール（仮）

治験依頼者	株式会社カネカ 〒530-8288 大阪市北区中之島2-3-18 中之島フェスティバルタワー
治験調整委員会	<p style="text-align: center;">()</p> <p>所属 連絡先</p> <p>× × × × 所属 連絡先</p> <p>所属 連絡先</p> <p style="text-align: right;">: 治験調整委員会代表</p>
治験実施医療機関	<p>独立行政法人国立循環器病研究センター 脳血管内科、脳神経内科、脳卒中集中治療科 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5 - 7 - 1</p> <p>東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科 〒105-8471 東京都港区西新橋3-19-18</p>
治験装置提供者	株式会社カネカ 〒530-8288 大阪市北区中之島2-3-18 中之島フェスティバルタワー
作成日	Version 1.0 平成26年4月10日作成
改訂日	Version 1.2 平成27年3月20日作成

< 概要 >

目的	新規超音波血栓溶解装置（仮）を用い、超急性期虚血性脳卒中患者における血栓溶解療法との併用治療の安全性及び有効性を評価する。
治験機器	*****
治験デザイン	多施設共同、単一治療群、オープンラベル試験
対象患者	rt-PA（アルテプラゼ）静注療法を受ける虚血性脳卒中患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢20歳以上 2. 性別：男女とも 3. 虚血性脳卒中による神経症候を呈する 4. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score 5-25 5. 発症前mRS 0-1 6. 頭部MRAにて中大脳動脈（MCA）、前大脳動脈（ACA）、後大脳動脈（PCA）閉塞 7. 発症4.5時間以内に治療開始可能 8. 超音波側頭骨窓の有無を問わない 9. 本人または代諾者から事前に文書による承諾が得られた患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版での適応外 2. MRI検査不能の患者 3. 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 4. 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者 5. 余命6カ月未満と予測される末期の疾患を有する患者 6. その他、試験担当医師が不相当と判断する患者
実施手順	新規超音波血栓溶解装置（仮）を用いて、標準照射方式で合計60分間照射する。新規超音波血栓溶解装置（仮）による治療の開始時に、rt-PAを投与する。併用禁止すべき医薬品及び治療は特にない。
スケジュール	登録時：患者背景、発症前内服薬、発症前mRS、頭部MRI/A、治療前NIHSS、バイタルサイン、採血；治療後120分：NIHSS、頭部MRI/A、バイタルサイン、有害事象；22-36時間：NIHSS、頭部MRI/A、バイタルサイン、採血、有害事象；7-14日もしくは退院時：内服薬、NIHSS、頭部CT、バイタルサイン、有害事象、90日：mRS（盲検評価）
主要評価項目	<p>安全性評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 症候性頭蓋内出血率（主要評価項目）：症候性頭蓋内出血は、出血に関連し、NIHSSが4ポイント以上悪化し、頭部CTにて梗塞領域の少なくとも1/3以上を占めるmass effectを伴う出血とする。（症候性頭蓋内出血の定義はJ-ACTの定義を使用） 2) 3ヶ月以内の死亡 <p>有効性評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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）
副次的評価項目	<p>有効性評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 22-36時間後のMRA上の再開通率（modified Mori Grade 2-3） 2) 90日後のmRS 0-1の割合 3) 90日後のmRS 0-2の割合 4) NIHSSスコアの経時的推移
目標被験者数	30例
実施予定期間	2016年4月から2017年3月

目次

1	試験の背景	50
2	試験の目的	51
3	治験機器の概要	51
4	対象患者	51
4.1	選択基準	51
4.2	除外基準	51
4.3	選定・除外基準設定の根拠	51
5	試験の方法	52
5.1	試験のデザイン	52
5.2	試験のアウトライン	52
5.3	治験機器による治療（治療機器完成後に「標準照射方式」を別の項に追加する。）	52
5.4	併用療法	52
5.5	併用禁止・制限薬及び治療	53
5.6	治験機器の管理・交入手順（治療機器完成後に別途 SOP を作成する。）	53
5.7	症例登録方法	53
6	観察および検査項目	53
7	被験者数と統計解析（要検討）	54
7.1	被験者数及びその設定根拠	54
7.2	評価項目	54
7.2.1	安全性評価項目	54
7.2.2	有効性評価項目	54
7.3	解析対象集団（FAS、PPS、安全性解析対象集団など解析対象集団の規定を作成する。）	54
7.4	解析方法	55
8	有害事象と不具合	55
8.1	有害事象及び不具合の定義	55
8.2	有害事象の報告	56
8.3	治験機器の不具合の報告	56
8.4	重篤な有害事象及び重篤な健康被害の恐れのある不具合の報告	57
9	独立安全性評価委員会	57
10	実施計画書からの逸脱の取扱い	57
10.1	緊急時の治験実施計画書からの逸脱又は変更	57
10.2	治験実施計画書からの逸脱または変更時の記録の作成	57
10.3	治験実施計画書の改訂	57
11	治験の終了、中止、中断	57

11.1	治験の終了.....	57
11.2	治験全体の中止、中断.....	57
11.3	実施医療機関での中止または中断.....	57
11.4	被験者の中止.....	58
12	治験の倫理的及び科学的実施.....	58
13	被験者に説明し同意を得る方法.....	58
14	原資料等の直接閲覧.....	58
15	治験の品質管理及び品質保証.....	58
16	記録等の保存.....	58
	実施医療機関においては、医療機関の長が定める記録保存責任者により、被験者の同意に関する記録、本治療に関係する診療記録・検査データ・治験審査委員会議事録・治験契約書・記録用紙を、下記の期間、保存する。.....	58
	・再審査の指定を受けた場合(承認後から再審査終了までの期間が超5年)、再審査が終了するまでの期間	58
	・再審査の指定を受けても再審査終了までに5年を要しない場合及び再審査の指定を受けない場合、承認(認証)後5年間.....	58
17	金銭の支払い及び補償.....	59
18	試験実施期間.....	59
19	参考文献.....	59
	【別紙1】治験実施体制.....	61

新規超音波血栓溶解装置の治験プロトコール（仮） 試験実施計画書

1 試験の背景

脳卒中はわが国の死因としては第4位であるが、要介護患者の第1位を占めており、重篤な後遺症を抱え、介護のために様々な社会的資源が投入されている。超高齢社会を迎え、脳卒中患者は増加の一途をたどり、それとともに後遺症を抱えた患者の介護問題はさらに社会的に重大となると予想されている。脳卒中全体の大多数を占めるのは虚血性脳卒中であるが、いったん罹患した患者の機能予後を著しく改善することが可能な治療は、発症4.5時間以内に実施されるrt-PAを用いた超急性期血栓溶解療法である。しかし、rt-PAを投与された虚血性脳卒中患者のうち、半数は中等度以上の機能障害が残存する(1)。この理由の一つに、rt-PAの効果が十分に発揮されず血栓が溶解されない、もしくは溶解不十分なためと考えられている。また、脳卒中発症後、血栓溶解が早期に起これば起こるほど、患者の予後はよいことが知られている(2)。すなわち、血栓溶解を早期に起こすために、rt-PAの効果を可能な限り早く、そして十分に発揮させる補助療法の開発により、現状を打開し、超急性期血栓溶解療法の有用性を更に引き上げることができると考えられる。近年、閉塞部位の血栓を血管内から回収する経皮経管的脳血栓回収機器が開発され、発症8時間以内の虚血性脳卒中患者に使用することが可能である。最近の無作為割付試験で近位部頭蓋内血管閉塞のある患者でrt-PA静注後に経皮経管的脳血栓回収機器を使用した血管内治療の追加が有効であることが示され(3-5)、今後は急性期脳梗塞に対する血管内治療に対応する医療システムの構築が行われるであろう。しかしながら、国内全ての地域で24時間365日このようなシステムに対応出来る人員や医療施設を整備するには時間を要する可能性がある。また医療経済面からより少人数で簡便に行える治療法の確立が期待される。

動物実験モデルより、rt-PA投与下で血栓部位に超音波を照射すると、血栓溶解が著明に促進されることが明らかにされた(6, 7)。さらに、超急性期虚血性脳卒中患者において、rt-PA投与下で経頭蓋ドプラ検査により頭蓋内の閉塞血管を長時間モニタリングしていると、rt-PA投与のみよりも明らかに高い頻度で血栓溶解が得られ、患者の転帰を改善させる可能性が示唆されている(8)。経頭蓋ドプラ検査とは違い、カラードプラ画像上にリアルタイムで頭蓋内血管を描出できる経頭蓋カラードプラ検査（Transcranial Color Coded Sonography: TCCS）とrt-PAの併用でも血管の再開通率が改善し、また、閉塞血管がより早期に再開通する傾向がみられた(9)。経頭蓋ドプラ検査を用いてrt-PA投与後の血栓溶解時間を観察した研究では、早期再開通と予後良好の関連性がみられており(10)、これらの結果を総合すると、rt-PA治療に超音波照射を加えてより早期の再開通をはかることで、rt-PA投与の有効性がさらに高まり予後が改善する可能性が示唆される。しかしその一方、診断用の超音波ではなく、治療用に改良された経頭蓋超音波機器を用いた臨床試験において、頭蓋内出血が多発したとの報告もなされている(11)。Alexandrovらは、簡便に多方向から2MHzの超音波を経頭蓋的に照射可能な新規装置を開発し、この効果と安全性を調べるために2013年5月より830例を目標に無作為化割付試験CLOTBUST-ER（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01098981）を開始している。

本治験で使用する新規超音波血栓溶解装置（仮）は、東京慈恵会医科大学総合医科学センター医用エンジニアリング研究室の古幡博教授が、株式会社カネカと共同研究を行い開発した装置である。新規超音波血栓溶解装置（仮）は、rt-PA投与下で人間に使用した際に起こりえる頭蓋内出血の危険性を回避するため、超音波の出力や出力波形を改良することで、血栓溶解促進効果を保ちつつ安全性に問題なく使用できることが、**等を用いた前臨床試験においてほぼ確認されている。特に先述の、出血率が増加した臨床試験で用いられた治療用経頭蓋超音波機器の音響学的及び病的動脈硬化血管に対する超音波の影響という医学生物学的問題点を解明し、新規超音波血栓溶解装置（仮）ではそのような条件下でも安全である事を確認中である。しかし、人間での使用は今まで行われていないため、安全性について慎重に検討しながら治験を進める計画としている。

なお、経頭蓋超音波検査は頭蓋内脳動脈の狭窄や閉塞性病変の検出に有用であり、日常診療の中ではベッドサイドで実施されている。治験の主な対象は、中大脳動脈近位部に閉塞を有する患者となることが予想されるが、rt-PAの超急性期虚血性脳卒中における市販後臨床試験であるthe Japan Alteplase Clinical Trial II（J-ACT）において、MRAで一側中大脳動脈近位部閉塞患者を対象としたところ、国内15施設で1年半の症例登録期間中に、わずか58例しか登録できなかった(12)。これらの状況から推測するに、本治験の対象となる被験者数を短期間に多数例登録することは困難であることが予測されている。そのため、本治験では、実施可能な範囲で、安全性と有効性の検討を行うことを目的とした。

2 試験の目的

新規超音波血栓溶解装置（仮）を用い、超急性期虚血性脳卒中患者における血栓溶解療法との併用治療の安全性及び有効性を評価する。

3 治験機器の概要

操作方法

使用方法

有効性

安全性

4 対象患者

4.1 選択基準

1. 年齢20歳以上
2. 性別：男女とも
3. 虚血性脳卒中による神経症候を呈する
4. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score 5-25
5. 発症前mRS 0-1
6. 頭部MRAにて中大脳動脈（MCA）、前大脳動脈（ACA）、後大脳動脈（PCA）閉塞
7. 発症4.5時間以内にrt-PAによる血栓溶解療法が開始可能
8. 超音波側頭骨窓の有無を問わない
9. 本人または代諾者から事前に文書による承諾が得られた患者

4.2 除外基準

1. rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版での適応外
2. MRI検査不能の患者
3. 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
4. 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
5. 余命6ヵ月未満と予測される末期の疾患を有する患者
6. 血栓溶解療法中の安静保持困難が予想される患者
7. その他、試験担当医師が不適当と判断する患者

4.3 選定・除外基準設定の根拠

選択基準

1および9は倫理的配慮から設定。2-8は、本治験機器による治療対象として適格な被験者を選定するため、および被験者の安全性を考慮して設定。

除外基準

1-2は、本治験の試験計画を実施できない者を除外するために設定。3-7は、倫理的配慮ならびに有効性・安全性の評価が困難な者を除外するために設定。

参考：rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版における禁忌

既往歴

- 非外傷性頭蓋内出血既往
- 1ヵ月以内の脳梗塞（一過性脳虚血発作は含まない）
- 3ヵ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術
- 21日以内の消化管あるいは尿路出血
- 14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷
- 治療薬の過敏症

臨床所見

くも膜下出血(疑)
急性大動脈解離の合併
出血の合併 (頭蓋内, 消化管, 尿路, 後腹膜, 喀血)
収縮期血圧 (適切な降圧療法後も185mmHg以上)
拡張期血圧 (適切な降圧療法後も110mmHg以上)
重篤な肝障害
急性膵炎

血液所見

血糖異常 (< 50mg/dl, または > 400mg/dl)
血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下

血液所見、抗凝固療法中ないし凝固異常症において

PT-INR > 1.7
aPTTの延長 (前値の1.5倍 [目安として約40秒] を超える)

CT/MRI所見

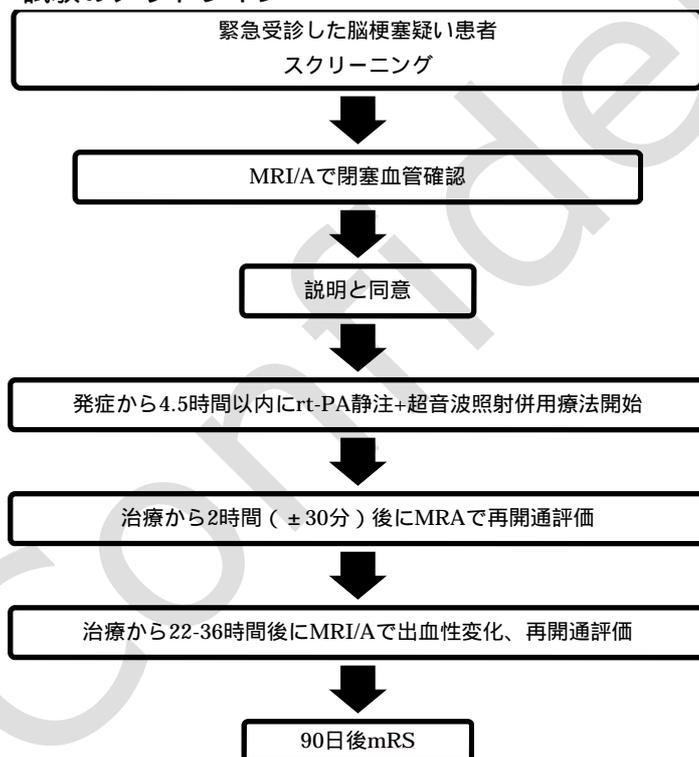
広汎な早期虚血性変化
圧排所見 (正中構造偏位)

5 試験の方法

5.1 試験のデザイン

多施設共同、単一治療群、オープンラベル試験

5.2 試験のアウトライン



5.3 治療機器による治療 (治療機器完成後に「標準照射方式」を別の項に追加する。)

- 1) 新規超音波血栓溶解装置 (仮) を用いて、標準照射方式で合計60分間照射する。
- 2) 音響強度は、***波***kHzで***W/cm²とする。
標準照射方式: *****

5.4 併用療法

- ・ 新規超音波血栓溶解装置 (仮) による治療の開始と同時に、rt-PA静注療法を実施する。投与方法は、rt-PAの添付文書による。

5.5 併用禁止・制限薬及び治療

- 併用禁止すべき医薬品及び治療は特にない。
- rt-PAに関する併用禁止薬及び治療は、添付文書及び日本脳卒中学会のrt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版を遵守する。

5.6 治験機器の管理・交付手順（治療機器完成後に別途SOPを作成する。）

治験機器は、第三者を介在せずに、直接実施医療機関に交付する。

実施医療機関毎の治験機器の交付(出荷、受領、返却)の記録(数量、年月日)を行い、治験機器管理グループが書類を保管する。

実施医療機関での治験機器の管理に関する手順書(取扱書を含む)を作成し、実施医療機関の長に交付する。当該手順書には治験機器の受領、使用方法、その他の取扱い方法、保管、管理、保守点検並びに治験依頼者への返却、及びその他の処分が、必要に応じ据付、再使用のための準備又は点検が、適切で確実に行われるために必要な指示を記載する。

5.7 症例登録方法

- MRI/MRA以外の情報から発症4.5時間以内の虚血性脳卒中中でrt-PA投与が可能かつ対象血管に閉塞が疑われる患者があれば、仮登録し、患者又は代諾者より治験参加の同意を得る。
- MRI/MRAにて適応が判定されれば、本登録し、新規超音波血栓溶解装置（仮）による治療を開始する。
- 仮登録：MRI/MRA所見以外の登録基準を満たす場合に、（作成予定の）WEB登録システム上で仮登録を行う。
- 本登録：治験参加の同意を取得し、MRI/MRA所見が登録基準を満たし満たす場合に、（作成予定の）WEB登録システム上で本登録を行う。
- 被験者登録票に必要な事項を記載し、本登録後、速やかに治験事務局に送付する。
- 最初の3例を登録した後、14日後の評価が独立データモニタリング委員会で行われ、登録再開が指示されるまで、新規患者の登録を中断する。

6 観察および検査項目

- 患者背景：性別、年齢、生年月日、身長、体重、合併症、既往歴など
- 治療前：NIHSS（*）、発症前mRS（*）、頭部MRI(DWI-ASPECTS)（#）、MRA上の閉塞血管（#）、採血(WBC, RBC, Hb, Hct, Plt, AST, ALT, T-Bil, 血糖, CK, BUN, Cr, Na, K, APTT, PT-INR, D-Dimer)、血圧
- 治療開始後：
 - NIHSS（*）（ ）； 60分後、120分後、24-36時間後
 - MRA； 120±30分後、22-36時間後（#）
 - 頭部CT； 24-36時間後
 - 頭部MRI； 24-36時間後（T2*, FLAIR, DWI, MRA）（#）
 - 採血； 24-36時間後(WBC, RBC, Hb, Hct, Plt, AST, ALT, T-Bil, 血糖, CK, BUN, Cr, Na, K, APTT, PT-INR, D-Dimer)
 - 血圧； 60分後、120分後、24-36時間後
 - 有害事象
- 7-14日後； NIHSS（*）、頭部MRA（#）、血圧、有害事象
- 90日後； mRS（*）、有害事象

（ ） 新規超音波血栓溶解装置（仮）による治療中は原則としてNIHSS評価を行わない。これは、NIHSS評価時の被験者の体動により照射部位がずれる可能性があるためである。新規超音波血栓溶解装置（仮）による治療中は治験責任/分担医師が被験者の状態を継続的に観察し、変動があればNIHSS評価を含めて適切な対応をとることで、被験者の安全を担保する。

(*) mRS、NIHSSの評価は、事前にトレーニングを行い、認証を受けた評価者が行う。

(#) 画像の評価は、独立した評価者が行う。

時期	発症前	治療前	60分	120分	24-36時間	7-14日もしくは退院時	90±14日
同意取得		○					

患者背景の確認		○					
内服薬	○					○	
新規装置治療		←	→				
NIHSS		○	○	○	○	○	
mRS	○						○
頭部 CT		(○)			○	○	
頭部 MRI a		○		ob	oc		
採血 d		○			○		
血圧		○	○	○	○	○	
有害事象の観察		←					→

a : T2*、 FLAIR、 DWI、 MRA

b: ±30 分

c: 22-36 時間

d: WBC、 RBC、 Hb、 Hct、 Plt、 AST、 ALT、 T-Bil、 血糖、 CK、 BUN、 Cr、 Na、 K、 APTT、 PT-INR、 D-Dimer

7 被験者数と統計解析（要検討）

7.1 被験者数及びその設定根拠

目標被験者数：30 例

【目標被験者数の設定根拠】

- 国内で実施されたJ-ACT II研究(12)では、1年半の期間に58名の対象者を登録したことが報告されている。本研究の対象者の多くは、J-ACT II研究の対象であったMCA閉塞例であることが予想される。本研究に提供可能な治験機器が**台、研究期間が*年、同意率を考慮すると年間1施設で**例程度が見込まれる。以上の理由から実施可能性を考慮して、目標被験者数を**例に設定した。
- 国立循環器病研究センターのコントロールデータ(13)から計算すると、安全性評価ではP0：80%、P1：95%と設定すると、目標症例数25で、36時間以内出血が2例以内なら安全である。有効性評価で2時間後の再開通率に関し、P0：45%、P1：65%と設定した場合、目標数29例で17例以上再開通すれば、有効である。したがって、目標症例数を30例に設定した。

7.2 評価項目

7.2.1 安全性評価項目

- 3) 症候性頭蓋内出血率（主要評価項目）：症候性出血は、出血に関連し、NIHSSが4ポイント以上悪化し、頭部CTにて梗塞領域の少なくとも1/3以上を占めるmass effectを伴う出血とする。（症候性頭蓋内出血の定義はJ-ACTの定義を使用）
- 4) 3ヶ月以内の死亡

7.2.2 有効性評価項目

- 1) 主要評価項目
 - 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）
- 2) 副次的評価項目
 - 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

7.3 解析対象集団（FAS、PPS、安全性解析対象集団など解析対象集団の規定を作成する。）

治験手技が実施されたすべての被験者の集団。そのうち、最初の3例を初期安全性評価の対象とする。

7.4 解析方法

本研究では、超音波の併用による治療の安全性および有効性の検討を目的としているが、実施可能性の点から特定の仮説を検証するための症例数を設定することは不可能である。特に対象者の制約により対照を置くことは困難であるため、過去の研究結果を参照にし、結果を集計し解釈を行う。安全性に関しては、出血率を主要評価項目とし、国内外の tPA 治療及び市販後臨床試験で報告されている 36 時間以内の症候性頭蓋内出血の発生頻度（下表参照）(13-18)に比べて、併用療法のそれが極端に高くないかを調べる。有効性に関しては、超音波を用いない過去の研究では 24 時間後の再開通率は 69%（J-ACT II）であり、併用による 24 時間後の再開通率は同程度がみこまれる。併用療法により期待できる効果は、より速い時間でこれを達成することであるため、主要評価項目を治療開始 120 分後の再開通率とする。また、対象者数は多くはないので、登録されたすべての症例について、個々の対象者の評価項目の記述を行う。

本試験にかかわる統計解析法及び集計方法の詳細については、別途に作成する統計解析計画書に詳述する。統計解析計画書はデータ固定前までに最終的に確定する。

《症候性頭蓋内出血の発生頻度の検討》

本研究の予定症例数は**例と少ないため、症候性頭蓋内出血が**例でも生じれば、観測されたデータから推定する出血率は***%であるので、既存の研究の出血率より高くなる。しかし、この値が極端に大きいかどうかは、全体の例数が少ないことに起因する誤差的な変動とともに考慮すべきであることから、過去の研究の出血率を参照に、真の出血率が参考にする値程度であれば、何例出血する可能性があるかを検討した。

試験	治療開始からの時間	対象	確認方法	発生率(%) [95%信頼区間]
[1] NINDS rt-PA trial (14)	36 時間以内	全ての神経症候増悪を伴う	CT	6.4 [4.0~9.7]
[2] CLOTBUST Investigators (15)	24 時間以内	NIHSS 値 4 点以上悪化	CT / MRI	9.3 [6.4~12.9]
[3] SITS-MOST (16)	36 時間以内	NIHSS 値 4 点以上悪化 parenchymal type	CT	1.7 [1.4~2.0]
[4] J-ACT (17)	24 時間以内	明らかな神経症候増悪 または NIHSS4 点以上悪化	CT	5.8 [2.2~12.3]
[5] SAMURAI rt-PA Registry (18)	36 時間以内	NIHSS 値 4 点以上悪化 parenchymal type	CT	1.2 [0.5~2.4]
[6] NCVV 単施設 (n=232) (13)	36 時間以内	NIHSS 値 4 点以上悪化 parenchymal type	CT	3.4 [1.1~5.8]

8 有害事象と不具合

8.1 有害事象及び不具合の定義

有害事象：

試験中に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象。また、被験者のみならず、試験機器の取扱いにより試験責任医師、試験協力者等に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象も有害事象に含むものとする。但し、試験中に重症度の悪化や発生頻度の増加がみられる場合を除き、被験者の基礎疾患は有害事象としない。

不具合：

不具合とは、破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する試験機器の具合がよくないことをいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。

重篤な有害事象及び不具合：

下記の事象を示す：

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの

- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのあるもの
- 6) 1から5に掲げる症例に準じて重篤であるもの
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

死亡は、特定の有害事象の転帰として記録し、死亡そのものを有害事象としては記録しない。

機器の不良やその他の機器の問題が発生したが健康被害がない場合は、症例報告書の記載の手引きに従い、機器不具合として症例報告書に記録する。もし、機器不具合やその他の機器の問題から有害事象が認められた場合は、機器不具合に加えて有害事象として症例報告書に記録する。

なお、「入院」には、治験前より予定していた療法又は検査を治験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まない。（但し、その入院中に新たに発生したものは有害事象として取扱う。）

また、重篤な不具合は現実に死亡、障害等が発生していなくても、発生し得ることが予想される場合を含む。

8.2 有害事象の報告

本治験の有害事象の定義は以下の通りである。

有害事象：本治験機器との因果関係の有無にかかわらず、本治験機器の使用時に被験者、使用者その他の者に生じた全ての好ましくないまたは意図しない疾病または障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。但し、被験者以外の者に生じたものについては、本治験機器の使用による影響と疑われるものに限る。

重篤な有害事象：下記の事象を示す

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある症例
3. 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例
4. 障害
5. 障害につながるおそれのある症例
6. 1から5に掲げる症例に準じて重篤である症例
7. 後世代における先天性の疾病または異常

治験責任医師又は分担医師は治験中に発現した各有害事象に対して、治験機器との関連性、重篤性、予測可能性を評価し、確認する。

また、予測可能性について、当該事象等の発生、あるいは発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が本治験機器の治験機器概要書から予測できないものを「未知」、予測できるものを「既知」とする。

治験責任医師又は分担医師は、さらに各有害事象と治験機器との関連性を、「関連なし」、「関連の可能性を否定できない」の分類を用いて評価する。

最後に各有害事象の転帰を、「死亡」、「未回復」、「後遺症あり」、「軽快」、「回復」、「不明」の分類を用いて評価する。

発現した有害事象はすべて、症例報告書に記録する。治験責任医師又は分担医師は、全有害事象について、症例報告書内の「有害事象名」、「重篤度」、「発現日」、有害事象と治験機器、手技及び抗血小板薬等との「関連性」、機器関連の未知の重篤な有害事象の評価、「処置」、「転帰」、有害事象が軽快した場合には「転帰日」、該当する場合には「死亡日」を含めてすべて必ず記録する。

8.3 治験機器の不具合の報告

治験責任医師又は分担医師は治験機器の不具合に対して、重篤性、予測可能性を評価し、確認する。発現した不具合はすべて、症例報告書に記載する。

8.4 重篤な有害事象及び重篤な健康被害の恐れのある不具合の報告

重篤な有害事象及び重篤な健康被害のおそれがある不具合が発現した場合は、治験責任医師は実施医療機関の長に報告するとともに、治験依頼者に通知する。

9 独立安全性評価委員会

はじめの3例の結果が得られた時点で独立データモニタリング委員会により継続可能かどうかを審議し、その結果をもとに継続か中止かを決定する。詳細は、【別紙1】治験実施体制に記載する。

10 実施計画書からの逸脱の取扱い

10.1 緊急時の治験実施計画書からの逸脱又は変更

治験責任医師又は分担医師は、治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。但し、以下の場合はその限りではない。

- 1) 治験責任医師又は分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない事情がある場合、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。
- 2) その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合、その案を可能な限り早急に実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に提出してその承認を文書で得なければならない。

10.2 治験実施計画書からの逸脱または変更時の記録の作成

治験責任医師又は分担医師は、治験実施計画書から逸脱又は変更した行為をすべて記録する。治験責任医師は、その理由などを説明した記録を作成の上、実施医療機関の長に提出し、その写しを保存する。

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与える又は被験者への危険性を増大させるような治験のあらゆる変更について、実施医療機関の長及び治験審査委員会にすみやかに文書にて報告する。

10.3 治験実施計画書の改訂

治験実施計画書を改訂する場合、治験依頼者は、治験実施計画書改訂版の内容について治験実施医療機関の長の承認を得る。治験依頼者は治験実施計画書改訂版、及び改訂にともない症例報告書、同意説明文書等が改訂された場合、それらの資料も含めすみやかに治験審査委員会に提出し、承認を得なければならない。

11 治験の終了、中止、中断

11.1 治験の終了

治験が終了した場合、治験責任医師は実施医療機関の長に治験が終了した旨を報告する。

11.2 治験全体の中止、中断

治験依頼者は、以下のいずれかの項目に該当する場合、本治験全体を中止又は中断する。

- 1) 被験者の安全性確保など、倫理上あるいは医療上やむを得ない事情が発生した場合
- 2) 本治験機器を開発する科学的妥当性が失われた場合
- 3) 開発方針に変更があった場合

11.3 実施医療機関での中止または中断

治験責任医師又は実施医療機関の長は、以下のいずれかの項目に該当する場合、当該実施医療機関における治験を中止又は中断する。

- 1) 治験責任又は分担医師又は実施医療機関による重大又は継続した不遵守が発見された場合
- 2) 実施医療機関の治験審査委員会が実施中の治験の継続審査等において、治験の中止又は中断の決定を下した場合
- 3) 治験責任医師の異動により、治験の継続が不可能な場合
- 4) 選択基準に適合する被験者が見込めなくなった場合

- 5) 当該医療機関が治験を適切に実施するために求められる要件を満たさなくなった場合
- 6) 治験責任医師が治験を中止又は中断した場合
- 7) 安全性評価委員会が本治験の中止を勧告した場合

11.4 被験者の中止

以下のいずれかに該当する被験者は、本治験を中止する。

- 1) 治験開始後に、被験者が治験参加の撤回を申し出た場合
- 2) 治験責任医師又は分担医師が、被験者が治験実施計画を遵守できないと判断した場合
- 3) 除外基準に抵触することが判明した場合
- 4) その他、治験責任医師又は分担医師が治験を中止するべきと判断した場合

なお、治験を中止した被験者において、重篤な有害事象もしくは治験機器との関連の可能性を否定できない有害事象が認められた場合は、可能な限りその後の調査を行う。

12 治験の倫理的及び科学的実施

「医療機器の臨床試験の実施に関する基準」(厚生労働省令36号平成17年3月23日)を遵守し、被験者の人権、安全及び福祉の保護の下に、治験の科学的な質と信頼性を確保する。

13 被験者に説明し同意を得る方法

- 治験審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。
- 患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。
- 意識レベル、あるいは失語等の症状により患者自身が治験に関する説明を理解し同意することが困難な場合、家族等、患者の意思を推測可能な代諾者から同意を得る。

14 原資料等の直接閲覧

- 治験責任(分担)医師および実施医療機関は、治験依頼者によるモニタリングと監査、治験審査委員会の調査、および規制当局の査察を受け入れ、治験に関連する全ての原資料への直接閲覧に応じる。
- 全ての原資料は、治験依頼者のモニタリングと監査、治験審査委員会の調査、および規制当局の査察のために、閲覧可能な状態でなければならない。
- 治験依頼者のモニタリング担当者および監査担当者は、全ての症例報告書、同意文書を調査することができる

15 治験の品質管理及び品質保証

治験依頼者は、モニターおよび監査担当者を指名し、モニタリングおよび監査を行わせる。モニター及び監査担当者は、それぞれ職務の実施に必要な科学的知識を有するものなければならない。モニター及び監査担当者は、治験に関連する診療記録、治験責任(分担)医師の治験に関連する資料、同意文書、症例報告書等、治験の品質管理及び品質保証に必要な文書を閲覧することができる。

16 記録等の保存

実施医療機関においては、医療機関の長が定める記録保存責任者により、被験者の同意に関する記録、本治療に関係する診療記録・検査データ・治験審査委員会議事録・治験契約書・記録用紙を、下記の期間、保存する。

- 再審査の指定を受けた場合(承認後から再審査終了までの期間が超5年)、再審査が終了するまでの期間
- 再審査の指定を受けても再審査終了までに5年を要しない場合及び再審査の指定を受けない場合、承認

(認証)後5年間

17 金銭の支払い及び補償

本治験に起因する健康被害が発生した場合、その解決に要した費用は、治験依頼者が負担する。ただし、当該健康被害が治験実施計画書、GCP省令などから著しく逸脱して実施したことにより生じた場合、また、被験者、治験担当医師、医療機関の故意もしくは重大な過失により生じた場合は、この限りではない。

18 試験実施期間

平成28年4月1日から平成29年6月30日（登録締切__平成29年3月31日）

19 参考文献

1. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363(9411):768-74.
2. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695-703.
3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11-20.
4. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019-30.
5. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372(11):1009-18.
6. Ishibashi T, Akiyama M, Onoue H, Abe T, Furuhashi H. Can transcranial ultrasonication increase recanalization flow with tissue plasminogen activator? *Stroke* 2002;33(5):1399-404.
7. Saguchi T, Onoue H, Urashima M, Ishibashi T, Abe T, Furuhashi H. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke: neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model. *Stroke* 2008;39(3):1007-11.
8. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 2004;351(21):2170-8.
9. Eggers J, Konig IR, Koch B, Handler G, Seidel G. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke* 2008;39(5):1470-5.
10. Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC. Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103(24):2897-902.
11. Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a

phase II clinical trial. *Stroke* 2005;36(7):1441-6.

12. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010;41(3):461-5.

13. 鈴木理恵子, 古賀政利, 山本晴子, et al. 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;28:1-5.

14. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.

15. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007;38(3):948-54.

16. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82.

17. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37(7):1810-5.

18. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009;40(11):3591-5.

【別紙 1】治験実施体制

1. 治験依頼者

株式会社カネカ
〒530-8288 大阪市北区中之島2-3-18
中之島フェスティバルタワー

2. 治験調整委員会

()

所属
連絡先

× × × ×
所属
連絡先

所属
連絡先

: 治験調整委員会代表

[役割]

主に以下の内容について治験実施医療機関間の調整を行うが、手順の詳細は、別途作成予定の手順書に規定する。

- 治験実施計画書の内容の細目について治験実施医療機関間の調整
- 治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整
- 判定委員会の会議における治験責任医師又は分担医師の意見の調整
- 必要に応じて治験実施計画書等の作成及び改訂に関する助言
- 国内・海外安全性情報（不具合情報を含む）の既知・未知、重篤度、因果関係、PMDA 報告対照可否の分類及び必要に応じて PMDA への対応

3. 治験調整委員会事務局

事務局:

[役割]

治験調整委員会の指示のもと、治験調整委員会が実施する業務の支援を行う。

4. 安全性評価委員会

所属

連絡先

所属

連絡先

所属

連絡先

[役割]

独立安全性評価委員会は、治験責任医師及び分担医師から独立した組織であり、「独立安全性評価委員会手順書」に従い、客観的に安全性に関する評価を行う。最初の3例が実施され、14日後の評価が行われた後、速やかに委員会を開催し、治験依頼者に治験の継続・中止・中断を提言する。また、定期的に***より報告される有害事象の内容、発現頻度等を評価し、治験依頼者に治験実施計画書の変更、治験の継続・中止・中断を提言する。ただし、症候性頭蓋内出血が**例発現した場合は、一旦症例組み入れを中断した上で、委員会を開催し、治験依頼者に治験の継続・中止を提言する。なお、手順の詳細は、別途予定の手順書に規定する。

5. 画像評価委員

所属

連絡先

[役割]

治療前、治療後 120 ± 30 分、治療後 22-36 時間に撮影された頭部 MRI および MRA における脳梗塞領域、閉塞血管、閉塞血管の再開通、治療後 22-36 時間に撮影された頭部 CT 上の頭蓋内出血の判定を行うものとする。

なお、詳細については、別途作成予定の手順書に規定する。

6. 生物統計 / 解析アドバイザー

所属

連絡先

[役割]

統計学の専門家として、治験計画、実施、データの取扱い、解析、評価に関して統計学的見地から助言を行う。

7. 開発業務委託機関

本治験では、以下の開発業務委託期間（以下、CRO とする）に業務を委託する。各 CRO は、当該契約書に規定された責務を負うものとする。

7.1 モニタリング

[役割]

モニタリング業務を行う。

7.2 データマネジメント

[役割]

データマネジメント業務を行う。

7.3 統計・解析

濱崎俊光

国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 DM/統計室

[役割]

統計解析業務を行う。

7.4 監査

[役割]

監査業務を行う。

8. その他

[役割]

Confidential