

群数	2群 1. 介入群: 静注血栓溶解療法 2. 対照群: 標準内科治療
試験薬	アルテプラゼ 0.6 mg/kg 10%を急速投与し、残りを1時間で静注
対象	脳梗塞患者のうち、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者。 【選択基準】 1. 年齢: 20歳以上 2. 性別: 男女とも 3. 発症時刻不明 4. 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 5. 発見から4.5時間以内に治療開始可能 6. 拡散強調画像でのASPECTS ≥5 7. FLAIRで初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見の不在 8. 治療前NIHSS 5~25 9. 本研究への参加について、書面による本人または代諾者の同意が得られている 【除外基準】 1. 発症前mRS >1 2. アルテプラゼ静注療法適正治療指針での適応外症例 3. MR検査不能の患者 (MR非対応ペースメーカーの装着など) 4. 小脳、脳幹ないし大脳半球の前大脳動脈領域または後大脳動脈領域に広汎な早期虚血変化を有する患者 5. 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 6. 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者 7. 余命6か月未満と予想される末期の疾患を有する患者 8. その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
目標参加者数	300例
試験実施予定期間	先進医療の承認を得てから2017年3月31日まで

表 1. 試験のスケジュール

	ベースライン	試験薬 投与開始時	観察期間		
			投与終了 24 時間後*	7 日後または 退院時†	90 日後または 中止時
評価時点		0 時間後			
許容範囲			±3 時間	±1 日	±14 日
同意取得	✓				
被験者背景	✓				
選択/除外基準	✓				
無作為化	✓				
診察					
NIHSS	✓		✓	✓	
mRS	発症前			✓	✓
身長・体重	✓				
血圧・脈拍	✓	✓	✓		
体温	✓				
臨床検査・画像診断					
血液検査	✓		✓		
尿検査		✓			
12 誘導心電図	✓				
頭部 MRI	✓		✓	✓	
【任意】PWI	(✓)				
ICH 確認画像			✓		
有害事象		✓	✓	✓	✓
試験薬投与		✓			

* 頭部 MRI と ICH 確認画像は投与終了の 22～36 時間後に撮影する

† 頭部 MRI は 7～14 日後（許容範囲：±1 日）または退院時に撮影する

目 次

略語一覧	7
1. 緒言	
1-1. 背景	8
1-2. 後方視的研究	9
1-3. 前方視的研究	9
1-4. 進行中の臨床試験	10
2. 試験の目的と根拠	
2-1. 目的	11
2-2. 評価項目	11
2-2-1. 主要有効性評価項目	
2-2-2. 副次有効性評価項目	
2-2-3. 安全性評価項目	
2-3. 倫理的根拠	11
3. 試験デザイン	
3-1. 試験デザインの概要	12
3-2. 試験デザインの設定根拠	13
4. 対象被験者	
4-1. 対象疾患	13
4-2. 選択基準	13
4-3. 選択基準の設定根拠	13
4-4. 除外基準	14
4-5. 除外基準の設定根拠	15
4-6. 被験者の中止と追加	15
5. 試験薬	
5-1. 被験薬	15
5-2. 被験薬の取り扱い	15
5-3. 他の使用薬剤	15
5-4. 試験薬の投与方法	16
5-4-1. 介入群	
5-4-2. 対照群	
5-5. 併用禁止薬	16
5-6. 併用禁止療法	17
6. 登録・割付	
6-1. 登録	17
6-2. 割付	17
7. 試験方法	
7-1. 概要	17
7-2. 各評価時点での治療・評価	17
7-2-1. ベースライン時	
7-2-2. 試験薬投与	
7-2-3. 試験薬投与終了 24 時間後における評価	
7-2-4. 7 日後または退院時における評価	
7-2-5. 90 日後または中止時における評価	

7-3. 試験の中断と中止	19
7-3-1. 試験の中断	
7-3-2. 試験の中止	
8. 有害事象	20
8-1. 定義	20
8-1-1. 重篤な有害事象	
8-1-2. 因果関係	
8-1-3. 転帰	
8-2. 個々の有害事象の定義	21
8-2-1. 症候性頭蓋内出血 (sICH)	
8-2-2. 無症候性頭蓋内出血	
8-2-3. 大出血	
8-3. 有害事象発生時の対応	21
9. 統計解析	22
9-1. 解析対象集団	22
9-1-1. 主要評価項目・副次評価項目の解析対象集団	
9-1-2. 安全性評価項目の解析対象集団	
9-2. 目標被験者数	22
9-3. 解析方法	23
9-3-1. 被験者の人口統計的特性およびベースライン値	
9-3-2. 主要評価項目	
9-3-3. 副次評価項目	
9-3-4. 安全性評価項目	
9-3-5. その他の統計的事項	
9-3. データの収集とマネジメント	23
10. 費用の支払い、健康被害補償および保険	24
10-1. 資金源	24
10-2. 診療に関する費用の支払い	24
10-3. 健康被害補償および保険	24
11. 倫理的事項	24
11-1. 倫理	24
11-2. 被験者の人権の擁護	24
11-3. 同意の取得	25
11-4. 予想される危険性および個人の利益・不利益	25
11-5. 利益相反	25
12. 試験管理情報	25
12-1. 試験実施予定期間	25
12-2. 個人情報保護	25
12-3. モニタリング	26
12-4. 公表	26
12-5. 知的所有権	26
12-6. 研究組織	26
13. 参考資料	29
13-1. 引用文献	29
13-2. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	30
13-3. modified Rankin Scale (mRS)	31

略語一覧

略語	省略していない表現
ALP	alkaline phosphatase
ALT	alanine aminotransferase
aPTT	activated partial thromboplastin time
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score
AST	asparate aminotransferase
CRF	case report form
CT	computed tomography
DM	data management
DWI	diffusion weighted image
FAS	full analysis set
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase
GPT	glutamic pyruvic transaminase
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase
ICH	intracerebral hemorrhage
LDH	lactate dehydrogenase
MRA	magnetic resonance angiography
MR(I)	magnetic resonance (imaging)
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
PPS	per protocol set
PT-INR	prothrombin time – international normalized ratio
PWI	perfusion weighted image
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
RESTORE	Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation
SAS	safety analysis set
sICH	symptomatic intracerebral hemorrhage
THAWS	THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes Trial
Wake-Up	Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-Up Stroke
WASSABI	Wake-Up Symptomatic Stroke - Benefit of Intravenous Clot Busters or Endovascular Intervention
WUS-rTPA	Randomized, controlled, open study to evaluate the response to r-TPA therapy vs clinical standard therapy in patients affected by ictus at awakening coming in ER within 3 hours from symptoms compare

1. 緒言

1-1. 背景

現在の超急性期脳梗塞治療において、発症から治療開始までの経過時間が非常に重要である。標準治療である遺伝子組み換えによる組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA : 一般名アルテプラザー) を用いた静注血栓溶解療法は発症から 4.5 時間以内に[1]、また血栓回収機器を用いた機械的再開通療法は発症から 8 時間以内に治療を始めるよう[2,3]、強く推奨されている。これは、発症から治療開始までの時間が脳虚血の侵襲の程度に良く相関し、制限時間を超えてから超急性期治療を行った場合、脳虚血部位からの二次的な症候性頭蓋内出血 (symptomatic intracerebral hemorrhage: sICH) が生じる危険が高まることによる。このような治療体制において、正確な症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、上記の超急性期治療の対象となり得ない。

発症時刻不明の脳梗塞には、睡眠から覚醒した際に本人または周囲の者が症状に気づく場合 (睡眠時発症脳梗塞) と、日中の発症であるが失語や意識障害のために本人が発症時刻を伝えられない場合とがある。これらの発症時刻不明脳梗塞は、脳梗塞患者全体の約 1/4 を占める[4-6]。国立循環器病研究センターに 2011~2012 年に入院した全脳梗塞 1214 例中 502 例 (41%) が、発症時刻を特定できなかった (発症後短時間での発見と思われる症例を含む)。発症時刻不明脳梗塞患者と発症時刻確定脳梗塞患者の臨床像や重症度、転帰の違いに関しては、諸説があるが、前者は後者と同等、ないし後者に比べてより重症で転帰も不良であるとの報告が多い[4-6]。上述した国立循環器病研究センターでの 502 例のうち、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 時間以内で発見後 3.5 時間以内に来院し臨床情報や画像所見に rt-PA 静注療法の適応外項目を含まない 52 例 (女性 32 例、75±18 歳) においては、来院時 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 中央値 13、発症 3 か月後の完全自立 (modified Rankin Scale [mRS] 0-1) は 11 例 (21%)、機能的自立 (mRS 2) を含めた自立は 16 例 (31%)、高度機能障害ないし死亡 (mRS 4-6) は 28 例 (54%) と、転帰不良例が多かった。この 52 例を起床時発見例 24 例 (女性 17 例、75±22 歳) と日中発見例 28 例 (女性 15 例、76±13 歳) に分けると、来院時 NIHSS 中央値は 15.5 対 11、発症 3 か月後の mRS 0-1 は 21% 対 21%、mRS 0-2 は 25% 対 36%、mRS 4-6 は 67% 対 43% で、前者がより重症で転帰不良な傾向が見られた。

発症時刻不明の脳梗塞においては、本人が発症していない状態を確認できた最終時刻をもって、発症時刻とみなす。すなわち、前夜 21 時に就床した患者 A が、翌朝 6 時に起床して麻痺に気づき、7 時に来院したときには、既に最終未発症確認時刻から 10 時間が経過し、rt-PA 静注療法や機械的再開通療法の適応とならない。しかしながら、睡眠中の脳梗塞発症は、概して起床直前、少なくとも起床前 1 時間以内であろうと推察されている。それを示唆する証拠として、睡眠時発症脳梗塞患者と発症時刻確定脳梗塞患者の初療時 CT や MRI での早期虚血変化所見に差が見られないこと[7,8]、血圧値や交感神経活動、エピネフリン等の代謝、凝固線溶能等に日内較差があり、起床時にこれらが亢進すること等が挙げられる[9]。この推察が正しければ、例示した患者 A は来院時点で発症後長くとも 2 時間以内であったと推測され、rt-PA 静注療法の適応を有することになる。したがって、発症時刻不明脳梗塞患者のなかに、本来 rt-PA 静注療法に適う者が多く存在すると言えよう。

問診で発症時刻を特定できない患者の発症時刻を推定する手段に、頭部 MRI が挙げられる。MRI の各種撮像法のうち、拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) が発症後 1 時間以内の早期虚血変化も描出できるのに対して、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像は 3 時間以内の早期虚血変化を同定し難いとされるので[10]、両者の陽性所見の差をもって発症時間が 3 時間以内か否かを予測できるかもしれない。また灌流画像 (perfusion weighted image: PWI) で描出される灌流異常域と DWI 陽性所見の差を持って、虚血変化を呈していない可逆性の灌流異常域、いわゆる虚血性ペナンプラとみなすことが多く、発症時刻が特定できなくても DWI 所見が大きくなく、かつ DWI-PWI のミスマッチ領域が一定の範囲で存在すれば、rt-PA 静注療法の適応となり得るかもしれない[11]。

1-2. 後方視的研究

Barreto ら[12]は発見 (起床) 後 3 時間以内に治療開始可能で、初回頭部 CT での早期虚血変化が一側中大脳動脈領域の 1/3 未満である発症時刻不明脳梗塞患者 46 例に、rt-PA 静注ないし局所動注を行った。治療後の sICH 発症率は 4.3%であった。初期重症度で調整した後の転帰良好例 (mRS 0-2 : 機能的自立を含めた自立例) の割合は 28%で、非治療者での 13%より有意に多かった半面、死亡率もまた高かった (15%対 0%)。またこの成績は、3 時間以内に rt-PA 静注療法を行った発症時刻確定脳梗塞患者の成績と同程度であった。

Cho ら[13]は、発見 (起床) 後 6 時間以内に治療開始可能で、初回頭部 MRI で DWI 病変が一側中大脳動脈領域の半分未満、DWI-PWI ミスマッチが 20%超で FLAIR で明確な病変が同定できない発症時刻不明脳梗塞患者 32 例に、rt-PA 静注ないし血管内治療を行った。sICH は 6.3%に生じ、完全自立を示す mRS 0-1 を 37.5%、mRS 0-2 を 50%に認め、発症時刻確定脳梗塞患者への既報の成績と同等と評価した。

1-3. 前方視的研究

韓国で行われた Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE) 試験[14]では、発見 (起床) 後 6 時間以内 (ただし rt-PA 静注に関しては 3 時間以内) に治療開始可能で、初回頭部 MRI で DWI 病変が広汎でなく (一側中大脳動脈領域の 1/3 以下など)、DWI-PWI ミスマッチが 20%超で FLAIR 病変が DWI 病変より小さい発症時刻不明脳梗塞患者 83 例に、rt-PA 静注ないし血管内治療を行った。sICH は 3.6%に生じ、3 か月後に mRS 0-1 を 28.9%、mRS 0-2 を 44.6%に認め、この試験と別に前向きに登録した未治療者と比べて有意な転帰改善を認めた。

わが国では Aoki ら[15]が単施設で、発見 (起床) 後 3 時間以内に治療開始可能で、DWI-FLAIR ミスマッチを有する 10 例に、rt-PA 静注療法を行い、うち 5 例に 7 日後の NIHSS 値 10 点以上の改善を認め、また 3 か月後に mRS 0-1 を 3 例 (30%)、mRS 0-2 を 4 例 (40%) に認めた。同施設での症例を追加して、DWI-FLAIR ミスマッチを有する 20 例について行われた報告では、sICH は 1 例も起こらず、mRS 0-1 を 33%、mRS 0-2 を 47%に認めた[16]。

既出の研究における有効性、安全性の情報を、表 2 に纏める。

表 2. 既出研究における有効性、安全性の情報

研究者	治療	sICH	mRS 0-1	mRS 0-2	死亡
Barreto ら[12]	IV/IA rt-PA	4.3%	14%	28%	15%
	標準治療	0	6%	13%	0
Cho ら[13]	IV rt-PA or IA urokinase	6.3%	37.5%	50%	-
RESTORE 試験[14]	IV rt-PA or 血管内治療	3.6%	28.9%	44.6%	-
	標準治療	-	-	32.7%	-
Aoki ら[16]	IV rt-PA	0	33%	47%	13%
申請者ら	標準治療	-	21%	31%	8%

1-4. 進行中の臨床試験

渉猟し得る範囲で、現在発症時刻不明脳梗塞患者を対象を限定した前向き試験が 6 件 (AWOKE, SAIL-ON, Wake-Up, Wake-Up Stroke, WASSABI, WUS-rTPA)、対象の一部に発症時刻不明脳梗塞患者を含む前向き試験が 4 件 (DAWN, DIAS-3/4, EXTEND, MR Witness) 進行中である。このうち、対象患者を 2 群ないし 3 群に無作為化割り付けした 3 試験 (Wake-Up, WASSABI, WUS-rTPA) を紹介する。

Wake-Up (Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-Up Stroke)[17]はドイツなど欧州を中心に行われる第Ⅲ相実薬偽薬比較試験で、800 例を目標に 2012 年から患者登録が始まっている。対象は最終未発症確認時刻から 4.5 時間を超え、発見 (起床) 後 4.5 時間以内に治療開始可能であり、かつ頭部 MRI で DWI-FLAIR ミスマッチを有する患者である。実薬群はアルテプラーゼによる静注血栓溶解療法である。主要評価項目は 90 日後の mRS 0-1 と mRS 4-6 の割合、および死亡率である。

WASSABI (Wake-Up Symptomatic Stroke - Benefit of Intravenous Clot Busters or Endovascular Intervention)[18]は米国を中心に行われる第Ⅱ相 3 群間比較試験で、90 例を目標に 2011 年から患者登録が始まっている。対象は最終未発症確認時刻から 24 時間以内で、頭部 CT で広汎な早期虚血変化を有さず (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score [ASPECTS] 7 以上) で、CT 灌流画像でミスマッチを有する患者である。アルテプラーゼによる静注血栓溶解療法群、血管内治療群、抗血小板薬とスタチンを用いた標準治療群に分ける。主要評価項目は 90 日後の mRS である。

WUS-rTPA (Randomized, controlled, open study to evaluate the response to r-TPA therapy vs clinical standard therapy in patients affected by ictus at awakening coming in ER within 3 hours from symptoms compare)[19]はイタリアを中心に行われる第Ⅱ相実薬標準治療比較試験で、120 例を目標に 2010 年から患者登録が始まっている。対象は発見 (起床) 後 3 時間以内に治療開始可能であり、頭部 CT の ASPECTS 7 以上の患者である。アルテプラーゼによる静注血栓溶解療法群と標準内科治療群とに分ける。主要評価項目は 90 日後の mRS 0-2 である。

2. 試験の目的と根拠

2-1. 目的

睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者を対象とし、アルテプララーゼ 0.6 mg/kg を用いた静注血栓溶解療法の安全性と有効性を、標準内科治療群との多施設共同非盲検群間比較法を用いて評価する。

2-2. 評価項目

2-2-1. 主要有効性評価項目

試験開始 90 日後における mRS を 0~1 とする臨床的改善率

2-2-2. 副次有効性評価項目

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

2-2-3. 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

2-3. 倫理的根拠

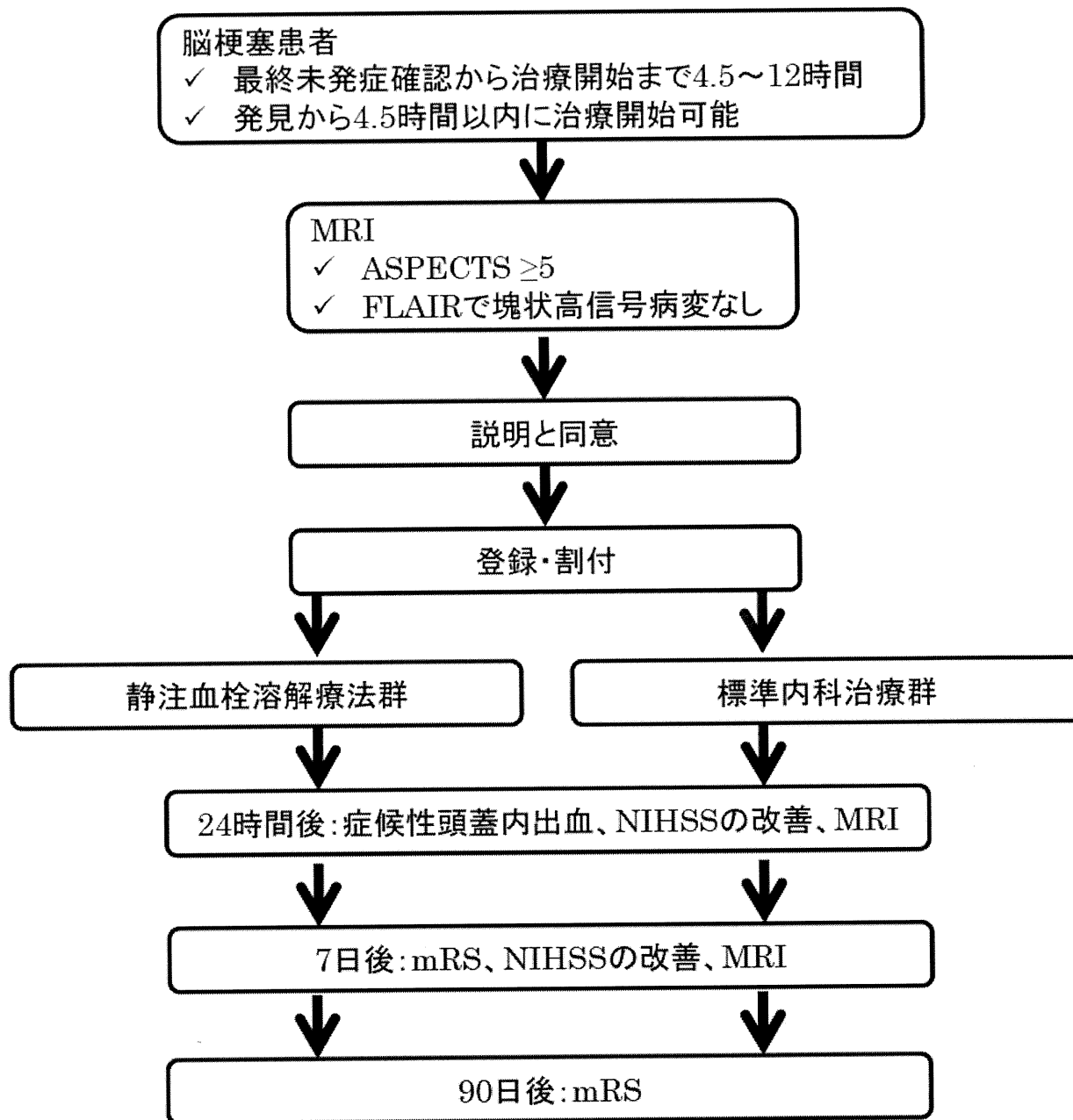
睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者の多くは、発症ないし最終未発症確認時刻から 4.5 時間以内に治療を始めなければいけないアルテプララーゼ静注血栓溶解療法を受けられない。しかしながら、睡眠中の脳梗塞発症は、概して起床直前、少なくとも起床前 1 時間以内であろうと推察され、既出の臨床研究では MRI の画像所見（DWI-FLAIR ミスマッチ、DWI-PWI ミスマッチなど）を指標とすることで睡眠中発症脳梗塞患者の中から静注血栓溶解療法の適応になり得る患者を抽出し、高い安全性で治療を遂行できた。睡眠中発症以外の発症時刻不明急性期脳梗塞患者に対しては、発見直前の発症とは推測できないが、同様に画像所見を指標として適応患者を抽出し、高い安全性で治療を遂行できた。進行中の臨床試験においても、同様に画像所見を指標として患者適応を判断している。対象を最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで 12 時間以内に限定している点では、他の進行中の臨床試験よりも厳しい基準を設けている。対照群に割り振られた患者が、適切な従来治療を受けられるよう、また介入群の出血事象に対して、迅速かつ適切に対応できるように、本試験は非盲検化とし、対照群には現時点でガイドラインに推奨される内科標準治療を行うこととした。

睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に高く推奨された超急性期治療が行えない状況下で、このような患者の中から静注血栓溶解療法の適応患者を抽出して、内科標準治療での成績と比べることは、意義あることと考える。対象患者にとっては、定期検査やフォローアップ検査への協力を求められるが、通常の医療と本質的に異なるものではない。本試験による治療の安全性に問題が見られた場合には、試験を早期中止するなど、倫理的に配慮した計画になっている。また本試験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を遵守して行われる。

3. 試験デザイン

3-1. 試験デザインの概要

図 1. 試験デザインの概要



- ✓ 並行群間比較、ランダム化、非盲検、実薬・標準治療対照試験。
- ✓ 各被験者の試験期間は 90 日間の予定である。
- ✓ 急性期脳梗塞への内科標準治療を対照として、アルテプラゼを用いた静注血栓溶解療法（介入群）を検討する。
- ✓ 介入群と対照群が 1:1 になるように割り付ける。なお、群間での初期重症度の偏りを回避するため、NIHSS 値を考慮した割付を行う。

3-2. 試験デザインの設定根拠

群間の被験者選択の偏りを回避するために、無作為割付法を採用した。

4. 対象被験者

4-1. 対象疾患

脳梗塞

4-2. 選択基準

1. 急性期脳梗塞と診断された患者
2. 年齢：20 歳以上
3. 性別：男女とも
4. 発症時刻不明
5. 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
6. 発見から 4.5 時間以内に治療開始可能
7. DWI での ASPECTS ≥ 5
8. FLAIR で初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見の不在
9. 治療前 NIHSS 5~25
10. 本研究への参加について、書面による本人または代諾者の同意が得られている。

4-3. 選択基準の設定根拠

1. 本試験の対象疾患である。
2. 自らの責任で試験に参加できる年齢を 20 歳以上と考えた。
3. 本試験結果は、性差なく実臨床に反映されると考えた。
4. 本試験の根幹をなす対象者の要因である。
5. 本試験の根幹をなす対象者の要因である。最終未発症確認時刻から 12 時間を超えた患者は、実際の発症から 4.5 時間以内である可能性がかなり低く、静注血栓溶解療法による ICH 発症の危険が高いと判断した。
6. 睡眠中の脳梗塞発症は、概して発症直前、長くとも起床前 1 時間以内であろうと推察される。画像診断所見と組み合わせることで、実際の発症から 4.5 時間以内の患者に治療する可能性が高いと考えた。また、統合解析を計画している Wake-Up [17]の基準とも合わせた。
7. DWI での ASPECTS 5 以下が sICH と、また 4 以下が死亡と良く相関することが、アルテプラーゼ静注療法適正治療指針第二版にも記載されている[1,20]。Aoki ら[16]の先行研究で、ASPECTS ≥ 5 を登録基準として、高い安全性でアルテプラーゼ静注療法を遂行できた。
8. 既出の臨床研究では MRI の DWI-FLAIR ミスマッチを指標とすることで睡眠中発症脳

梗塞患者の中から静注血栓溶解療法の適応になり得る患者を抽出し、高い安全性で治療を遂行できた。

9. 治療前 NIHSS 4 以下は、軽症過ぎて、静注血栓溶解療法の治療効果が反映されない可能性が高い。NIHSS 26 以上は、アルテプラゼ静注療法適正治療指針にも慎重投与例と記載され[1]、静注血栓溶解療法による ICH 発症の危険が高まると判断した。
10. 疾患の性格上、被検者が意識障害や失語症によりコミュニケーション困難な場合には家族等の代諾者による同意も可とした。

4-4. 除外基準

1. 発症前 mRS >1
2. アルテプラゼ静注療法適正治療指針第二版での適応外症例[1]
 - i. 非外傷性 ICH の既往
 - ii. 1 ヶ月以内の脳梗塞（一過性脳虚血発作を含まない）の既往
 - iii. 3 ヶ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術の既往
 - iv. 21 日以内の消化管あるいは尿路出血の既往
 - v. 14 日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷の既往
 - vi. アルテプラゼの過敏症
 - vii. くも膜下出血の合併を疑う例
 - viii. 急性大動脈解離の合併
 - ix. 出血の合併（頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、咯血）
 - x. ベースライン時の収縮期血圧が降圧療法後も 185mmHg 以上
 - xi. ベースライン時の拡張期血圧が降圧療法後も 110mmHg 以上
 - xii. 重篤な肝障害の合併
 - xiii. 急性膵炎の合併
 - xiv. ベースライン時の血糖異常（<50mg/dl, または >400mg/dl）
 - xv. ベースライン時の血小板 100,000/mm³以下
 - xvi. 抗凝固療法中ないし凝固異常症においてベースライン時の PT-INR > 1.7 または aPTT の延長（前値の 1.5 倍[目安として約 40 秒]を超える）
3. MR 検査不能の患者（MR 非対応ペースメーカーの装着など）、および体動等で MR 評価不能な患者
4. 小脳、脳幹ないし大脳半球の前大脳動脈領域または後大脳動脈領域に広汎な早期虚血変化を有する患者（目安として脳幹断面の半分以上ないし一側小脳半球、一側前大脳動脈領域の半分以上、あるいは一側後大脳動脈領域の半分以上）
5. 試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療（Merci, Penumbra 等を用いた機械的再開通療法を含む）を予定している患者
6. 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
7. 余命 6 か月未満と予想される末期の疾患を有する患者。
8. その他、試験担当医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

4-5. 除外基準の設定根拠

1. 評価項目である mRS 0-1, mRS 0-2 への改善度を評価する上で、発症前から mRS が 1 を超えた患者を登録することは、不合理である。
2. 被験者の安全性を考慮し、除外した。
3. MR 検査結果を得なければ、選択基準の 7, 8 を判定できない。
4. 小脳、脳幹ないし大脳半球の前大脳動脈領域または後大脳動脈領域に広汎な病変を有する重症例は、ASPECTS によって判別することが出来ないため、被験者の安全性を考慮し除外した。
5. 手術や血管内治療は 90 日後転帰に大きく影響し、対象患者の転帰を比較検討する上で不適切な要因である。
6. 被験者の安全性を考慮し、除外した。
7. 90 日後転帰に大きく影響し、対象患者の転帰を比較検討する上で不適切な要因である。

4-6. 被験者の中止と追加

下記事項に該当する被験者は、本試験を中止する。

1. 被験者本人、または被験者の代理人として同意文書に署名した者が、同意を撤回した場合。
2. 被験者が追跡不能な場合。
3. 安全性もしくは有効性に関する理由により、本試験から脱落することが、当該被験者にもっとも有益になると、試験責任医師が判断する場合。

中止した被験者がすでに試験薬を投与されている場合は、代替りの被験者の追加は行わない。ただし、中止した被験者が試験薬の投与を受けなかった場合においては、代替りの被験者を追加することとする。中止した被験者についても、可能であれば 90 日まで追跡する。

5. 試験薬

5-1. 被験薬

一般名 アルテプラゼ (グルトパ®、アクチバシン®) : 添付溶解液で溶解し、0.6 mg/kg の 10% を急速投与、残りを 1 時間で単回静注する。

5-2. 被験薬の取り扱い

被験薬は、田辺三菱製薬株式会社と協和発酵キリン株式会社より無償提供される。被験薬は、両社より被験薬管理部 (国立循環器病研究センター薬剤部) に搬入され、被験薬管理部において室温で保管される。被験薬管理部から適宜研究参加施設に、被験薬を送付する。被験薬管理部責任者は、被験薬すべての受領、送付、返却について、適切に記録する。

5-3. 他の使用薬剤

一般名 エダラボン (ラジカット®など) : 1 回 30mg を 1 日 2 回点滴静注する。

一般名 アスピリン (バイアスピリン®、バファリン配合錠 A81®など) : 経口投与する。

一般名 クロピドグレル硫酸塩 (プラビックス®) : 経口投与する。

一般名 アルガトロバン (ノバスタン®、スロンノン®など) : 投与初日は 1 日 60mg を適当量の輸液で希釈し、24 時間かけて持続点滴静注する。

一般名 未分画ヘパリン:投与初日は 1 日 1 万単位以下を、24 時間かけて持続点滴静注、ないし 2 回に分けて皮下注する。

5-4. 試験薬の投与方法

5-4-1. 介入群

- ✓ アルテプラゼを登録時に単回投与する。
- ✓ エダラボンを登録時より使用開始する。ただし試験担当医師が投与を不適切と判断した場合には、使用しない。
- ✓ アルテプラゼ投与終了後 24 時間以内には、アスピリン (75~300mg/日)、クロピドグレル (75mg/日)、アルガトロバン、未分画ヘパリンは原則として用いない。ただし試験担当医師が投与を必要と判断した場合には、1 剤のみ用いてよい。この場合、クロピドグレルよりもアスピリンを、またアルガトロバンよりも未分画ヘパリンを、優先的に用いる。
- ✓ アルテプラゼ投与終了後 24 時間以降は、上記試験薬 (アルテプラゼを除く) の使用の有無は試験担当医師の判断に従ってよい。

5-4-2. 対照群

- ✓ アルテプラゼを用いない。
- ✓ エダラボンを登録時より使用開始する。ただし試験担当医師が投与を不適切と判断した場合には、使用しない。
- ✓ 試験開始後 25 時間以内には、アスピリン (160~300mg/日)、クロピドグレル (75mg/日)、アルガトロバン、未分画ヘパリンのうち、1~3 剤を用いて治療する。ただしヘパリンとアルガトロバンの併用を禁じる。
- ✓ 試験開始後 25 時間以降は、上記試験薬 (アルテプラゼを除く) の使用の有無は試験担当医師の判断に従ってよい。

5-5. 併用禁止薬

併用禁止薬は下記のとおりである。ただし、禁止期間についてとくに注釈のない薬剤に関しては、被験薬投与終了後 24 時間以降 (対照群においては試験開始後 25 時間以降) または試験中止時以降は、併用薬に関する制限を設けない。下記薬剤を発症前に服用していた患者も、被験薬投与終了後 24 時間以内はその服用を認めない。

- ✓ 血小板凝集抑制作用を有する薬剤： チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレル、PGE1 製剤、PGI2 製剤、イコサペント酸エチル、サルボグレラート塩酸塩、ジピリダモール、トラピジル、ジラゼフ塩酸塩、トリメタジジン塩酸塩など

- ✓ 抗凝固薬： ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、メシル酸カモスタット、乾燥濃縮人アンチトロンビン III、乾燥濃縮ヒト活性化プロテインCなど
- ✓ 血栓溶解薬： ウロキナーゼなど（介入群における試験薬としてのアルテプラゼ以外は、試験開始日から試験終了日または中止時まで、使用禁止）

5-6. 併用禁止療法

被験薬投与終了後 24 時間以内（対照群においては試験開始後 25 時間以内）の脳血管内治療を禁止する。ただし、被験者の利益性の観点から同治療が必要と判断される場合は、試験を中止する。この場合も、90 日後までの追跡を行う。

6. 登録・割付

6-1. 登録

症例登録は、文書による研究参加への同意を取得した後に、各施設の担当者が行う。登録には Web メールと国立循環器病研究センターが保有するサーバーを利用したシステムを用いる。

6-2. 割付

各被験者は、介入群または対照群のいずれかに、1:1 になるように無作為に割り付ける。なお、群間での初期重症度の偏りを回避するため、NIHSS 値を割付調整因子とする。

7. 試験方法

7-1. 概要

試験期間中の投薬や評価のスケジュールを表 1（18 頁）に示す。

7-2. 各評価時点での治療・評価

7-2-1. ベースライン時

試験薬を投与する前に、ベースライン時の評価を行う。ベースライン時には、同意の取得、診察（NIHSS を含む）、12 誘導心電図、血液検査、尿検査（被験薬投与終了 24 時間後までに行う、ただしこの期間までに尿検体が採取できなければ、それ以降の直近の尿検体で測定して良い）、画像診断を行い、適格性（選択・除外基準）を確認する。適格性が確認された患者のみ、登録する。

血液・尿検査項目は、表 2 に示すとおりである。画像診断として MRI 装置を用い、頭部の DWI、FLAIR、T2*強調画像、MRA を撮像する。検査可能な施設においては、PWI も撮像する。

表 1. 試験のスケジュール

評価時点	ベースライン	試験薬 投与開始時	観察期間		
			投与終了 24 時間後*	7 日後または 退院時†	90 日後また は中止時
許容範囲		0 時間後	±3 時間	±1 日	±14 日
同意取得	✓				
被験者背景	✓				
選択/除外基準	✓				
無作為化	✓				
診察					
NIHSS	✓		✓	✓	
mRS	発症前			✓	✓
身長・体重	✓				
血圧・脈拍	✓	✓	✓		
体温	✓				
臨床検査・画像診断					
血液検査	✓		✓		
尿検査		✓			
12 誘導心電図	✓				
頭部 MRI	✓		✓	✓	
【任意】PWI	(✓)				
ICH 確認画像			✓		
有害事象		✓	✓	✓	✓
試験薬投与		✓			

* 頭部 MRI と ICH 確認画像は投与終了の 22～36 時間後に撮影する

† 頭部 MRI は 7～14 日後（許容範囲：±1 日）または退院時に撮影する。

7-2-2. 試験薬投与

介入群では、脳梗塞の発見後 4.5 時間以内、最終未発症確認から 12 時間以内に、アルテプラゼ静注を開始する。また試験担当医師が不適切と判断しない限りは、エダラボン点滴静注を併用する。初回エダラボン点滴は、アルテプラゼ静注の開始前が望ましい。アルテプラゼ静注終了 24 時間後までは、抗血栓薬の投与は望ましくないが、深部静脈血栓症予防などの目的で

試験担当医師が投与を必要と判断した場合には、アスピリン（75～300mg/日）、クロピドグレル（75mg/日）、アルガトロバン、未分画ヘパリンのうち1剤のみ用いて治療する。

対照群では、介入群の試験薬投与開始時刻の方針に準じて、試験担当医師が不適切と判断しない限りは、エダラボンを点滴静注する。また抗血栓薬として、アスピリン（160～300mg/日）、クロピドグレル（75mg/日）、アルガトロバン、未分画ヘパリンのうち、ヘパリンとアルガトロバンの併用を除く試験薬を1～3剤を用いて治療する。

アルテプラゼ静注終了24時間後（対照群においては治療開始約25時間後）以降は、試験担当医師が適切と判断する急性期脳梗塞治療を行う。

7-2-3. 試験薬投与終了24時間後における評価

血圧および脈拍を測定する。NIHSSを評価し、血液検査を行う。血液検査項目は、表2に示すとおりである。投与終了の22～36時間後に画像撮影（原則として頭部MRI）でsICHの有無を確認する。また頭部MRI（DWI、FLAIR、T2*強調画像、MRA）を撮影する。この評価時点までに発生した全ての有害事象を、記録する。

7-2-4. 7日後または退院時における評価

7日後または退院時のどちらか早い時点で、NIHSSとmRSを評価する。また7～14日後または退院時のどちらか早い時点で、頭部MRI（FLAIR）を撮影する。この評価時点までに発生した全ての有害事象を、記録する。

7-2-5. 90日後または中止時における評価

mRSを評価する。この評価は、被験者がどの群に割り付けられたかを知らされていない医師が行う。評価を担当する医師は、mRSの評価を訓練し技術認定するコンピュータープログラムの認定を、あらかじめ受ける。なお、日本語版mRSにおいてもその信頼性についての検討がなされており、評価者間一致性（級内相関係数0.947）、評価の再現性（0.865）ともにきわめて高いことが報告されている[21]。

この評価時点までに発生した全ての重篤な有害事象を、記録する。

表2. 血液・尿検査項目

血液学的検査	白血球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット
生化学検査	総蛋白、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、血糖、CRP ※以下の項目は、ベースライン時、24時間後、ないしこの両期間内の任意の時点で1回のみ測定されれば良い 尿酸、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセライド、尿酸、総蛋白、アルブミン、ヘモグロビンA1c
凝血学的検査	PT-INR, aPTT (24時間後は不要)
尿検査	潜血、蛋白、糖

7-3. 試験の中断と中止

7-3-1. 試験の中断

試験実施中に、安全性評価基準に詳記した症候性頭蓋内出血、大出血、死亡の発生頻度が一定の割合を超えた際などに、独立安全性評価委員会は試験の中断・中止や試験計画の変更を勧告する。安全性その他の問題に関連して、独立安全性評価委員会あるいは施設の倫理委員会等より試験中断の勧告が出た場合、運営委員会は全ての実施医療機関における新規被験者の組み入れを中断し、その旨を各実施医療機関の研究責任者を通じ医療機関の長に報告する。運営委員会は、研究計画書の改訂、手順の見直しその他必要な措置をとり、勧告を出した団体の承認を得た上で、試験を再開する。

7-3-2. 試験の中止

試験実施中に、以下の状況が発生した場合、運営委員会は試験を中止する。

1. 試験中断後に運営委員会が行った措置について、勧告を出した団体の承認を得られなかった場合
2. 独立安全性評価委員会より早期中止の勧告が出た場合
3. その他、運営委員会が試験の中止が適当と判断した場合

8. 有害事象

8-1. 定義

介入群、対照群の全被験者に試験期間中に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（バイタルサインや臨床検査値の異常を含む）、症状、または疾病のことであり、当該試験薬との因果関係を問わない。

8-1-1. 重篤な有害事象

有害事象のうち、以下のものを重篤な有害事象とする。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5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または異常

8-1-2. 因果関係

以下の2つに分類される。

- ✓ 関連なしとはいえない：有害事象の発現と当該試験薬投与との間の時間的関連性が示唆され、なおかつ試験薬以外の要因による可能性は同等またはそれ以下である。
- ✓ 関連なし：有害事象の発現と当該試験薬投与との間に、時間的関連性がない。また

は原疾患、合併症あるいは他の薬剤の影響によるものと考えられる。

8-1-3. 転帰

重篤な有害事象が発現した場合、その転帰を評価する。以下の5つに分類される。

- ✓ 回復：完全に回復し、症状は全く認められない。
- ✓ 回復中：回復傾向にあるが、何らかの症状が認められる。
- ✓ 回復したが後遺症有り：回復したが、何らかの症状が残っている。
- ✓ 未回復：症状は改善せず、変化が見られない。
- ✓ 死亡

8-2. 個々の有害事象の定義

8-2-1. 症候性頭蓋内出血（sICH）

適切な画像診断によって確認された ICH で、NIHSS 値を 4 以上悪化させる結果を伴うもの。重篤な有害事象にあたる。

8-2-2. 無症候性頭蓋内出血

適切な画像診断によって確認された ICH で、sICH の定義を満たさないもの。

8-2-3. 大出血

ICH 以外の貧血または出血事象で、試験責任医師によって被検者の生命を脅かす危険があると判定されたもの。国際血栓止血学会の大出血基準に基づき、以下のいずれかの項目を満たすものとする。重篤な有害事象にあたる。

- ✓ 致死性出血
- ✓ 重要な部位または臓器における症候性出血（髄腔内、眼内、後腹膜、関節内または心膜、筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血）
- ✓ ヘモグロビン値の 2 g/dL 以上の低下をもたらす出血、全血または赤血球 4.5 単位以上（1 単位は 250ml 相当）の輸血に至る出血

8-3. 有害事象発生時の対応

試験担当医師は、有害事象が発現した場合、適切な処置を行うこと。重篤な事象の場合は速やかに実施医療機関の長に報告するとともに、詳細を中央事務局に速やかに報告する。中央事務局は、速やかに他の参加医療機関の研究責任者に情報を提供する。また、中央事務局は、重篤な有害事象の情報を独立安全性評価委員会に報告し、判定を仰ぐ。

9. 統計解析

本臨床試験の主たる目的にかかわる解析方法について、その概要を以下に記述する。海

外データとの対比・統合の方法やより詳細で技術的な内容については、別途作成する統計解析計画書に記載する。臨床試験実施後に、解析計画に変更が生じた場合には、その変更を変更理由とともに記録に残す。

9-1. 解析対象集団

主要評価項目と副次評価項目について、最大の解析集団 (full analysis set: FAS)を主たる解析集団、試験実施計画書に適合した集団(per protocol set: PPS)を副次集団として解析を実施する。安全性評価項目については、安全性解析集団(safety analysis set: SAS)を解析対象集団とする。FAS、PPS、SAS は次のように定義する。

9-1-1. 主要評価項目・副次評価項目の解析対象集団

1) FAS: 本試験に組み入れられ、静注血栓溶解療法群あるいは標準内科治療群のいずれかに割りつけられた被験者のうち、いずれの試験治療を一度もうけず、また治療開始後の主要評価項目および副次評価項目のデータがまったく観測されなかった被験者を除く、被験者集団。

2) PPS: FAS のうち、主要評価項目と副次評価項目の評価に影響を及ぼすような試験計画からの逸脱・違反のあった被験者（例えば、選択基準を逸脱した被験者、除外基準に抵触した被験者、併用禁止薬の規定に抵触した被験者など）を除く、被験者集団。

9-1-2. 安全性評価項目の解析対象集団

SAS: 本試験に組み入れられた被験者のうち、試験治療を一度もうけなかった被験者を除く、被験者集団。

9-2. 目標被験者数

300 例 (150 例/群×2 群)

根拠： 本試験では、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群での mRS を 0-1 とする臨床的改善が、対照群（標準内科治療群）に比べてどの程度まで優れているかを評価することが主目的である。将来的に現在進行中の海外の臨床試験 (Wake-Up [17]、WASSABI [18]、WUS-rTPA [19]) : いずれも詳細は「1-4. 進行中の臨床試験」を参照) と統合解析を行い、介入による優越性を検討することを考慮し、症例数を設計する。表 2 の既出研究での mRS 0-1, 0-2 の頻度は研究間でばらつきがあるが、大まかに纏めると介入群対対照群で mRS 0-1 を約 30%対約 20%、mRS 0-2 を約 40%対約 30%である。これらの既出の試験成績や先行する海外の臨床試験から、本試験におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果それぞれを 30%と 20%と仮定する。また、海外の臨床試験の参照値として介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ 30%と 20%とし、本試験における効果比(介入群/標準内科治療群)が海外試験の参照の効果比よりも少なくとも 0.5 よりも大きいであることを示すために必要とされる症例数は、検出力 0.9、有意水準 0.025(片側検定)のもとで 1 群 139 例と算出される。中止・脱落を約 10%として、各群 150 例、合計で 300 例を組み入れ目標症例数とする。