

急性期破裂脳動脈瘤の塞栓術における 術前アスピリン投与の効果と安全性に関する 多施設共同二重盲検比較試験

Pre-surgical Aspirin Administration for Prevention of
Thromboembolic Complication of Coil Embolization for Ruptured
Aneurysms

(A-STOP study)

jRCT 登録番号：jRCTs031210421 （臨床研究法）

◆ 多施設共同で実施する場合（主施設の責任医師）

研究責任医師： 壽美田 一貴

東京医科歯科大学病院 血管内治療科

所在地：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

電話番号：03-3813-6111

FAX：03-5803-0110

E-mail：sumita.nsrg@tmd.ac.jp

◆作成日・承認日・改定日

2021年8月18日計画書案第1版作成 2021年9月28日東京医科歯科大学臨床研究審査委員会承認

2021年11月11日計画書案第2版作成 2021年11月26日東京医科歯科大学臨床研究審査委員会承認

2021年11月25日計画書案第3版作成 2021年12月22日東京医科歯科大学臨床研究審査委員会承認

2022年1月31日計画書案第4版作成 2022年2月18日東京医科歯科大学臨床研究審査委員会承認

2022年2月18日計画書案第5版作成 2022年3月7日東京医科歯科大学臨床研究審査委員会承認

2022年3月11日計画書案第6版作成 2022年3月24日東京医科歯科大学臨床研究審査委員会承認

2022年3月24日計画書案第7版作成 2022年4月22日東京医科歯科大学臨床研究審査委員会承認

2022年4月20日計画書案第8版作成

2022年5月6日計画書案第9版作成

<表紙裏等>：略語及び用語の定義一覧

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ACT	Activating Coagulation Time	ACT
ASA	Acetylsalicylic acid	アスピリン
BAT	Balloon assist technique	バルーンアシストテクニック
CT	Computed Tomography	CT
CTA	Computed Tomography Angiography	CTA
DAC	Distal access catheter	DAC
DCT	Double catheter technique	ダブルカテーテルテクニック
DWI	Diffusion wighted imaging	拡散強調画像
INV	Investigator	主治医
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
JSNET	The Japanese society for Neuroendovascular therapy	日本脳神経血管内治療学会
MRA	Magnetic Resonance Angiography	MRA
MRI	Magnetic Resonance Imaging	MRI
mRS	Modified Rankin Scale	ランキンスケール
RCT	Randomized Control Trial	RCT
SAH	Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血
SAT	Stent assist technique	ステントアシストテクニック
VER	Volume embolization rate	体積塞栓率
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies	世界脳神経外科学会連盟

目次

<概要>	5
1. 研究の背景と実施の意義・必要性	10
2. 研究の目的.....	11
3. 臨床研究に用いる医薬品等の概要	12
4. 研究対象者（対象患者）	12
4-1. 選択基準	12
4-2. 除外基準	12
5. 研究対象者に同意を得る方法.....	13
6. 研究の方法（内容）	13
6-1. 研究の種類・デザイン	16
6-2. 研究実施期間	16
6-3. 研究薬の用法・用量、投与期間.....	16
6-4. 症例登録、割付方法	16
6-5. 研究終了後の対応.....	17
7. 評価項目	17
7-1. 有効性の評価に関する事項	17
7-2. 安全性の評価に関する事項.....	18
8. 観察及び検査項目.....	22
9. 中止基準	31
10. 有害事象発生時の取扱.....	32
10-1. 有害事象発生時の研究対象者への対応	32
10-2. 疾病等発生時の報告	32
11. 研究計画書に対する不適合の発生の取扱い	32
12. 医療機関の管理者への報告と方法.....	33
13. 研究の終了、中止、中断	33
13-1. 研究の終了	33
13-2. 研究の中止、中断.....	33
14. 統計的事項.....	34
14-1. 解析対象集団	34

14-2. 目標症例数及び設定根拠	34
14-3. 統計解析方法	35
15. モニタリング	36
16 倫理.....	36
16-1. ヘルシンキ宣言と臨床研究法.....	36
16-2. 人権への配慮（プライバシーの保護）	36
16-3. 安全性・不利益への配慮	37
17. 研究対象者の費用負担	37
18. 健康被害の補償及び保険への加入.....	37
18-1. 健康被害の補償.....	37
18-2. 補償保険・賠償保険への加入	37
19. 個人情報の取扱い	37
20. 記録の保存	38
21. 研究計画の登録と研究結果の公表.....	38
22. 研究の実施体制.....	38
23. 研究資金及び利益相反	40
24. 研究計画書等の変更	40
25. 参考資料・文献リスト	40

<概要>

研究課題名	急性期破裂脳動脈瘤の塞栓術における術前アスピリン投与の効果と安全性に関する多施設共同二重盲検比較試験 Pre-surgical Aspirin Administration for Prevention of Thromboembolic Complication of Coil Embolization for Ruptured Aneurysms (A-STOP study)
研究の目的	破裂脳動脈瘤の血管内治療に際し、コントロール不能な治療合併症として血栓塞栓性合併症があり、この合併症の制御によりさらなる治療成績の向上が期待できる。血管内治療の術前の抗血小板剤の投与により、血栓塞栓性合併症の制御が可能なのではないかという仮説を立てた。 急性期破裂脳動脈瘤の塞栓術に際し、術前にアスピリンを投与する群とプラセボ投与する群にランダムに割付を行い、両群における術中の血栓塞栓性イベントの発生率、術後の新規神経学的機能障害やMRIでの新規脳梗塞の所見、周術期の全脳虚血性イベントや全出血性イベント、3ヶ月後のmRSを比較する。
研究デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
フェーズ	検証的研究
被験薬	一般名：アスピリン 剤型：粉末 保存条件：室温保存
選択基準	以下のすべての該当する患者 1) 急性期の破裂脳動脈瘤の患者 2) 発症から72時間以内に動脈瘤塞栓術が予定されている患者 3) 発症時の年齢が20歳以上の患者 4) 本試験への参加について本人または代諾者（配偶者、親、成人の子など）から文書による同意が得られている患者
除外基準	以下のいずれかに該当する患者 1) 病前のADLが自立していない患者（pre-stroke mRS \geq 4） 2) 解離性脳動脈瘤で母血管閉塞が企図された患者 3) 脳動脈瘤コイル塞栓術後の再発動脈瘤の破裂が認められた患者 4) 脳動静脈奇形、もやもや病などに合併した脳動脈瘤や感染性脳動脈瘤の破裂が認められた患者 5) 二箇所以上の動脈瘤を同時に治療する患者

	<p>6) 抗血小板薬をすでに内服している患者</p> <p>7) 乳糖、アスピリン、サリチル酸系製剤に対するアレルギーの既往がある患者</p> <p>8) MRI が施行できない患者</p> <p>9) アスピリンの禁忌に該当する患者</p> <p>10) 担当医が本試験への参加を不適切と判断した患者</p>
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>1) 術中の血栓性合併症発現率</p> <p>2) MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率 (IRC)</p> <p>重要な副次評価項目</p> <p>1) 登録から 14 日以内の全出血性イベント発現率</p> <p>2) MRI 撮影後から 14 日以内の全脳虚血性イベント発現率</p> <p>副次評価項目</p> <p>1) MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率 (INV)</p> <p>2) 3 ヶ月後の mRS</p> <p>探索的評価項目</p> <p>1) MRI-DWI における虚血性病変 (個数と大きさ、IRC 及び INV)</p> <p>2) 術後 14 日以内の CT における脳室ドレナージ施行例の tube tract に沿った脳出血の出現率</p>
研究方法	<p>くも膜下出血の発症から 72 時間以内に破裂部位と思われる一箇所の脳動脈瘤に対しコイル塞栓術が予定され、本研究の参加に文書による同意が得られた患者を対象として、Interactive Web Response Systems (IWRS) を用いて以下の 2 群に分ける</p> <p>【アスピリン群】 塞栓術前の全身麻酔導入後に経鼻胃管からアスピリン 200mg を投与する。</p> <p>【プラセボ群】 塞栓術前の全身麻酔導入後に経鼻胃管からプラセボ (乳糖) を投与する。</p>
目標研究対象者数	484 名 (各群 242 名)
研究実施期間	<p>研究実施期間: 4.25 年 (jRCT 公表日 - 2026 年 3 月 31 日)</p> <p>症例登録期間: 3 年 (2022 年 1 月 1 日 - 2024 年 12 月 31 日)</p> <p>組入れ・実施・観察期間: 3.25 年 (2022 年 1 月 1 日 - 2025 年 3 月 31 日)</p>
研究施設数	25 施設

	<p>(東京医科歯科大学血管内治療科、独立行政法人国立病院機構災害医療センター脳神経外科、武蔵野赤十字病院脳神経外科、総合病院土浦協同病院脳神経外科、青梅市立総合病院脳卒中センター・脳神経外科、草加市立病院脳神経外科、東京都保健医療公社豊島病院脳神経外科、茨城県厚生農業協同組合連合会JAとりで総合医療センター脳神経外科、国民健康保険富士吉田市立病院脳神経外科、秀和総合病院脳神経外科、東京ベイ・浦安市川医療センター脳神経外科、塩田記念病院脳神経外科、東京北医療センター脳神経外科、自治医科大学附属さいたま医療センター脳神経外科・脳血管内治療部、関東労災病院脳神経外科、翠清会梶川病院脳神経外科)、東大和病院脳神経外科、東京警察病院脳血管内治療科、岐阜大学脳神経外科、国立国際医療研究センター病院脳神経外科、独立行政法人総合病院国保旭中央病院脳神経外科、鳥取大学医学部附属病院脳神経外科、徳島大学病院脳神経外科、九州大学病院脳神経外科、金沢大学附属病院脳神経外科</p>
<p>実施体制</p>	<p>研究代表医師：壽美田 一貴 教授、東京医科歯科大学 血管内治療科 sumita.nsrg@tmd.ac.jp 研究責任医師：壽美田 一貴 教授、東京医科歯科大学 血管内治療科 sumita.nsrg@tmd.ac.jp 研究責任医師：重田 恵吾 医長、独立行政法人国立病院機構災害医療センター 脳神経外科 shigetak5@yahoo.co.jp 研究責任医師：佐藤 洋平 副部長、武蔵野赤十字病院 脳神経外科 sato@sb4.so-net.ne.jp 研究責任医師：芳村 雅隆 部長、総合病院土浦協同病院 脳神経外科 mstktsm@yahoo.co.jp 研究責任医師：高田 義章 部長、青梅市立総合病院 脳神経外科 takynsrg@gmail.com 研究責任医師：吉野 義一 教授、自治医科大学附属さいたま医療センター脳神経外科・脳血管内治療部 yoshino.evs@jichi.ac.jp 研究責任医師：石井 洋介 部長、関東労災病院 脳神経外科 yishii0712@icloud.com 研究責任医師：原 睦也 部長、東京都保健医療公社豊島病院 脳神経外科 mutsuya_hara@tokyo-hmt.jp 研究責任医師：河野 能久 部長、茨城県厚生農業共同組合連合会 JA とりで総合医療センター 脳神経外科 hisak1225.5150@gmail.com 研究責任医師：山科 元滋 医長、草加市立病院 脳神経外科 yshina132@yahoo.co.jp</p>

研究責任医師：今江 省吾 部長、国民健康保険富士吉田市立病院 脳神経外科 imae.nsrg@tmd.ac.jp

研究責任医師：澤田 佳奈 医長、東京ベイ・浦安市川医療センター 脳神経外科 kanasa@jade.com.jp

研究責任医師：小幡 佳輝 科長、東京北医療センター 脳神経外科 obata-tmd@umin.ac.jp

研究責任医師：石和田 宰弘 医長、塩田記念病院 脳神経外科 tadahiro0296@yahoo.co.jp

研究責任医師：平 直記 医員、秀和総合病院 脳神経外科 taira-md@shuuwa-gh.or.jp

研究責任医師：溝上 達也 院長、翠清会梶川病院 脳神経外科 mizoue@suisaikai.jp

研究責任医師：畑下 恒寛 脳卒中脳神経センター副センター長、東大和病院 脳神経外科 hata-hero@msj.biglobe.ne.jp

研究責任医師：佐藤博明 部長、東京警察病院 脳血管内治療科 hirosatou-nsu@nifty.com

研究責任医師：榎本 由貴子 講師・臨床准教授、岐阜大学医学部附属病院 脳神経外科 enomoto@gifu-u.ac.jp

研究責任医師：井上 雅人 診療科長、国立国際医療研究センター病院 脳神経外科 inmasato@hosp.ncgm.go.jp

研究責任医師：持田 英俊 部長、独立行政法人総合病院国保旭中央病院 脳神経外科 motty-hi@js8.so-net.ne.jp

研究責任医師：坂本 誠 准教授、鳥取大学医学部附属病院 脳神経外科 sakamako@tottori-u.ac.jp

研究責任医師：高木 康志 教授、徳島大学病院 脳神経外科 ytakagi@tokushima-u.ac.jp

研究責任医師：有村 公一 助教、九州大学病院 脳神経外科 arimura.koichi.001@m.kyushu-u.ac.jp

研究責任医師：見崎 孝一 講師、金沢大学附属病院 脳神経外科 misaki@med.kanazawa-u.ac.jp

スタディマネジャー：今井 穰 URA/特任講師、東京医科歯科大学 医療イノベーション推進センター m.imai.adm@tmd.ac.jp

データマネジャー：萬 巴里子 URA、東京医科歯科大学 医療イノベーション推進センター p.yorozu.pth1@tmd.ac.jp

モニタリング責任者：萬 巴里子 URA、東京医科歯科大学 医療イノベーション推進センター p.yorozu.pth1@tmd.ac.jp

統計解析責任者：平川 晃弘 教授、東京医科歯科大学 臨床

	<p>試験管理センター/医歯学総合研究科 臨床統計学分野 a-hirakawa.crc@tmd.ac.jp 統計解析担当者： 佐藤 宏征 助教、臨床試験管理センター/医歯学総合研究科 臨床統計学分野 h-sato.crc@tmd.ac.jp 花澤 遼一 プロジェクト研究員、臨床試験管理センター/医歯学総合研究科 臨床統計学分野 r-hanazawa.crc@tmd.ac.jp 佐々木 誠治 プロジェクト研究員、臨床試験管理センター/医歯学総合研究科 臨床統計学分野 m-sasaki.crc@tmd.ac.jp</p> <p>独立審査委員会（IRC）（中央画像評価委員会）： 大山 潤 講師、東京医科歯科大学 放射線科 ooyamarad@tmd.ac.jp 横山 幸太 助教、東京医科歯科大学 放射線科 kota1986ky@yahoo.co.jp 原 祥子 助教、東京医科歯科大学 脳神経外科 shara.nsrq@tmd.ac.jp</p> <p>研究総括する者： 壽美田 一貴 教授、東京医科歯科大学 血管内治療科</p>
試料・情報の管理	<p>【本学】試料・情報は保管責任者：壽美田一貴が血管内治療科の鍵付き保管庫に10年間保管し、その後個人情報が判別できないよう溶解廃棄する。</p>
倫理指針	<p>本試験に関与するすべての者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言」（2013年10月改訂）の精神、ならびに「臨床研究法」（平成29年法律第16号）および臨床研究法施行規則に従う。</p>
認定臨床研究審査委員会	<p>本研究の実施に先立ち、認定臨床研究審査委員会は、本研究の倫理的、科学的及び医学的妥当性を審査する。本研究は、認定臨床研究審査委員会の承認を得た後に実施医療機関の管理者の許可を得て、jRCTに登録されたのちに実施する。認定臨床研究審査委員会の審議結果が「継続」であった場合には、審議結果に基づいて研究計画書又は症例報告書(CRF)、同意説明文書等を修正し、承認を得、上記手続きを経た後、本研究を実施する。また、認定臨床研究審査委員会は少なくとも1年に1回以上の頻度で本研究が適切に実施されているか否かを継続的に審査する。</p>
研究ポイントまとめ	<ul style="list-style-type: none"> ・人体試料を採取するか <input type="checkbox"/>する <input checked="" type="checkbox"/>しない ・モニタリング <input checked="" type="checkbox"/>する （モニター：医療イノベーション推進センターによる中央モニタリング） ・監査 <input type="checkbox"/>する <input checked="" type="checkbox"/>しない

	<ul style="list-style-type: none"> ・侵襲はあるか <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>軽微な侵襲あり <input type="checkbox"/>なし ・多施設共同研究か <input type="checkbox"/>本学のみ <input checked="" type="checkbox"/>多施設で本学主 <input type="checkbox"/>多施設で分担 ・他施設から試料・情報の授受あるか <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし ・海外へ試料・情報の提供の予定あるか <input type="checkbox"/>あり（国名： 施設： ） <p>■なし</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試料・情報・記録等の保管場所：<u>本学血管内治療学分野医局</u> ・保管責任者（教員）：<u>壽美田一貴</u> ・保存期間：<u>10年間</u> ・廃棄方法：<u>情報の廃棄が必要になった場合、保管されているコンピュータからデータを完全に消去し、プリンター等の出力物があればそれもシュレッダー等で処理して廃棄する。</u> <ul style="list-style-type: none"> ・二次利用の可能性 <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし ・提供の記録に関する保管 <input checked="" type="checkbox"/>計画書に記載 <input type="checkbox"/>別紙記載 <input type="checkbox"/>MTA <input type="checkbox"/>該当無 ・謝礼 <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし ・匿名化方法：<input checked="" type="checkbox"/>対応表あり <input type="checkbox"/>対応表なし <input type="checkbox"/>特定個人の識別可能 <input type="checkbox"/>特定個人の識別不可能 ・補償保険の加入 <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし（対応法：） ・研究資金：<input checked="" type="checkbox"/>運営費 <input type="checkbox"/>科研費 <input checked="" type="checkbox"/>科研費外補助金 <input type="checkbox"/>寄付金 <input type="checkbox"/>受託・共同研究
--	---

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

脳動脈瘤の治療において、血管内治療によるコイル塞栓術は確立された治療法になった^{1,2}。しかし、血管内手術は、体内に異物を挿入して治療を行うため、潜在的に血栓性合併症のリスクがある^{3,4}。血栓性合併症の予防のため、未破裂脳動脈瘤の血管内治療においては、Aspirin や clopidogrel といった抗血小板薬2剤の併用療法が一般的に行われている⁵。この抗血小板薬2剤併用療法により、コイル塞栓術の支援デバイスであるステント留置やバルーンの併用治療、あるいはフローダイバーター留置といった有用なデバイスが使用可能で、以前は治療困難であった難易度の高い複雑な形態の動脈瘤の治療も可能になってきている⁶⁻⁸。

破裂脳動脈瘤においては、くも膜下出血（SAH）に対する生体防御反応として過凝固状態になるため、破裂脳動脈瘤に対する急性期の血管内治療は術中の血栓塞栓性の発生率が多くなる^{9,10}。Cognard C. et al の報告では、13.3%で合併し、4.2%で重度の神経学的後遺症や死亡に至ったと報告されている¹¹。そのため、破裂脳動脈瘤の血管内治療においては、血栓性塞栓性合併症の制御が重要な課題である。

2006年のRie T. et al の報告によると破裂脳動脈瘤の術中の抗血小板剤の投与は血栓塞栓性合併症を減じると報告した¹²。しかし、2009年には、破裂脳動脈瘤

に対する開頭手術と血管内治療の比較の RCT である International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) のサブ解析で、破裂脳動脈瘤に対する血管内治療の術中または術後の抗血小板剤の使用は、SAH の患者転帰を改善させないと報告された¹³。この研究の最大の問題点は、抗血小板剤の投与が血管内治療の術中または術後の投与であったことであり、治療中の血栓形成を予防するためには、術前に抗血小板剤と投与すべきであると考えられる。一方で、近年、破裂脳動脈瘤に対する急性期の血管内治療に際し、血栓塞栓合併症を予防する目的での抗血小板剤の術前を含めた周術期の投与の有用性が報告されるようになってきている^{6,14}。破裂脳動脈瘤の急性期に出血を助長させる可能性のある抗血小板剤を投与することで懸念されるのは出血性合併症の増加である。破裂脳動脈瘤の患者は、動脈瘤の再出血のリスク以外に、SAH に伴う頭蓋内圧の亢進状態に起因する消化管出血のリスク、急性水頭症を合併していた場合に必要となる脳室ドレナージや脊髄ドレナージなどの追加の外科治療に際する出血性合併症のリスク、脳内血腫の増大のリスクなど、潜在的に出血性合併症のリスクを内因している¹⁵⁻¹⁷。しかし、これまでの破裂脳動脈瘤に対する血管内治療の術前や術中の抗血小板剤の投与の後方視的研究においては、出血性合併症が増大せず、その使用の安全性が報告されている^{6,12}。

以上より、急性期の破裂脳動脈瘤の血管内治療の術前の抗血小板剤の投与の有用性と安全性は報告されているものの、ランダム化対照試験をとおして検証されていないのが現状である。そこで、本研究において、破裂脳動脈瘤に対し急性期（発症から 72 時間以内）に血管内治療が予定された患者のうち、同意が得られた患者を対象として、血管内治療の術前の全身麻酔導入後に経鼻胃管からアスピリン 200mg を投与する群とプラセボを投与する群に二重盲検下でランダムに割り付けを行う。術中の血栓塞栓性合併症の発生と、術後 6～48 時間以内に撮影した MRI DWI での虚血性病変と、それと一致する神経学的機能障害の有無、MRI 撮影後から 14 日以内の全脳虚血性イベント、登録から 14 日以内のすべての出血性イベント、3 ヶ月後の mRS について評価する。破裂脳動脈瘤の急性期の血管内治療における術前のアスピリン投与の安全性と有効性を明らかにすることを目的として本試験を計画した。

2. 研究の目的

破裂脳動脈瘤の血管内治療に際し、コントロール不能な治療合併症として血栓塞栓性合併症があり、この合併症の制御によりさらなる治療成績の向上が期待できる。血管内治療の術前の抗血小板剤の投与により、血栓塞栓性合併症の制御が可能なのではないかという仮説を立てた。

急性期破裂脳動脈瘤の塞栓術に際し、術前にアスピリンを投与する群とプラセボ投与する群にランダム化し、両群における術中の血栓塞栓性イベントの発生率、術後の新規神経学的機能障害や MRI での新規脳梗塞の所見、周術期の脳虚血性イベントとあらゆる出血性イベント、3 ヶ月の mRS に差があるかを検証する。

3. 臨床研究に用いる医薬品等の概要

破裂脳動脈瘤に対する動脈瘤塞栓術の施行に際し、全身麻酔導入後に経鼻胃管を挿入し、経鼻胃管経由で、アスピリン粉末 200mg あるいはプラセボである乳糖 200mg を微温湯約 20mL に溶解して投与する。

- アスピリン (Aspirin)
製造承認年月日：1985年8月6日
承認番号：16000AMZ03805000
製造販売元：マイラン製薬株式会社
販売：ファイザー株式会社
剤形：粉末剤（結晶）
保存：室温保存

- 乳糖 (Lactose Hydrate)
製造承認年月日：2008年2月1日
承認番号：27A2X00206
製造販売元：マイラン製薬株式会社
販売：ファイザー株式会社
剤形：粉末剤（結晶）
保存：室温保存

4. 研究対象者（対象患者）

4-1. 選択基準

以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。

- 1) 急性期の破裂脳動脈瘤の患者
- 2) 発症から 72 時間以内に動脈瘤塞栓術が予定されている患者
- 3) 発症時の年齢が 20 歳以上の患者
- 4) 本試験への参加について本人または代諾者（配偶者、親、成人の子など）から文書による同意が得られている患者

[設定根拠] 1) 2) 3) 基本的な対象疾患と適切な治療タイミングを有する
4) 本人からの同意が望ましいが、意識障害を伴うことが多いという疾患の性質上、代諾者からの同意が主体となる。

4-2. 除外基準

以下のいずれかの条件に該当する患者を除外する

- 1) 病前の ADL が自立していない患者 (pre-stroke mRS ≥ 4)
- 2) 解離性脳動脈瘤で母血管閉塞が企図された患者
- 3) 脳動脈瘤コイル塞栓術後の再発脳動脈瘤の破裂が認められた患者

- 4) 脳動静脈奇形、もやもや病などに合併した脳動脈瘤や感染性脳動脈瘤の破裂が認められた患者
- 5) 二箇所以上の動脈瘤を同時に治療する患者
- 6) 抗血小板薬をすでに内服している患者
- 7) 乳糖、アスピリン、サリチル酸系製剤に対するアレルギーの既往がある患者
- 8) MRI が施行できない患者
- 9) アスピリンの禁忌に該当する患者
- 10) その他、担当医が本試験への参加を不適切と判断した患者

[設定根拠] 1) 2) 3) 4) 5) 6) 有効性評価への影響
7) 8) 9) 10) 安全性への配慮のため

5. 研究対象者に同意を得る方法

共同研究期間（各実施医療機関）の研究責任医師または分担医師は、本試験の開始に先立ち、破裂脳動脈瘤に対し血管内治療が予定された患者やその代諾者に対し、術前に認定臨床研究審査委員会で承認を得た最新の同意説明文書・同意書を用いて、臨床研究の対象者となるべき者、またはその代諾者にわかりやすく説明し、試験参加について自由意志による同意を文書で得る。同意を得る際には、対象者となるべき者、またはその代諾者に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。説明を行った試験責任医師または担当医師は、対象者またはその代諾者が説明文書の内容を十分理解した上で同意しているかを確認する。試験責任医師または分担医師は、同意書に説明日を記入し、記名捺印または署名する。対象者またはその代諾者は説明文書の内容を十分理解した上で同意し、同意書に同意日および記名捺印または署名する。

試験責任医師または分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に対象者またはその代諾者に交付し、同意書原本は当該医療機関で保管する。

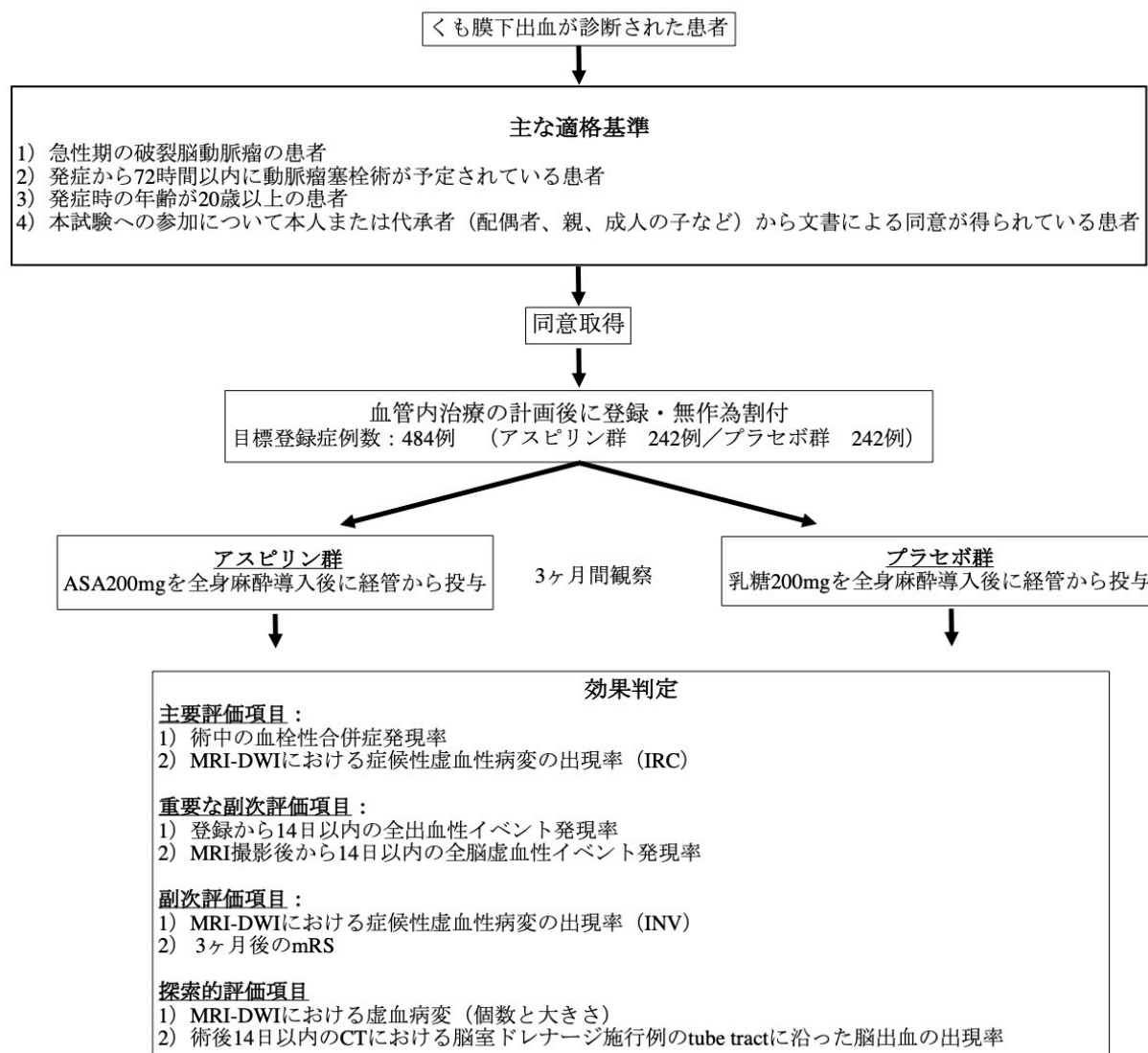
本試験への参加継続の意思決定に係る事項があった場合、試験責任医師または分担医師は説明文書を改訂し、試験参加中の対象者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、本試験参加の継続について自由意思による同意を対象者または代諾者から文書として得る。

試験参加中の対象者またはその代諾者が同意の撤回を申し出た場合、その旨をカルテに記載する。対象者またはその代諾者は同意撤回書に同意撤回日および記名捺印または署名し、試験責任医師または分担医師は確認日および記名捺印または署名する。試験責任医師または分担医師は、記名捺印または署名した同意撤回書の写しを対象者またはその代諾者に交付し、同意撤回書原本は当該医療機関で保管する。

6. 研究の方法（内容）

本試験は、破裂脳動脈瘤患者を対象に、血管内治療の術前にアスピリンを投与する群とプラセボを投与する群にランダムに割付け、アスピリンの有効性と安全性を検証する二重盲検並行群間比較試験である。以下に、本研究の手順、本試験で推奨する破裂脳動脈瘤症例の診断と治療方針の決定、血管内治療の手技と術中の血栓発生時の対応、術後管理について記載する。

試験のシエーマ



破裂脳動脈瘤症例の診断と治療方針の決定

頭部 CT/MRI でくも膜下出血を診断後、CTA/MRA で破裂脳動脈瘤の部位や形状の評価を行ない、破裂部位を同定する。来院時の神経学的所見、バイタルサイン、血液検査、胸部 CT や Xp、心電図所見などを含めた患者の状態を評価し、科内で治療方針を決定する。血管内治療を行う方針となった場合に、選択基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認し、患者やその親族から同意を得られた場合に登録・割付を行う。患者は、鎮静や降圧を含めた全身管理を行い、手術を待機する。降圧方法や鎮静方法、水頭症の管理（髄液ドレナージを血管内治療の術前に行うか術後に行うか）を含めた術前の全身管理は各施設に委ねる。

血管内治療の手技と術中の血栓発生時の対応

発症から 72 時間以内に血管内治療による脳動脈瘤塞栓術を行う。血管内治療は全身麻酔で行う。患者登録・割付時に指定された番号の薬剤（アスピリン 200mg または乳糖 200mg）の投与を、全身麻酔の導入後に、胃管経由で、麻酔の担当医あるいは研究分担医師によって行う。術者グループに投薬内容を見えないように投与する。その後、脳動脈瘤塞栓術を行う。

脳動脈瘤塞栓術は、経大腿、橈骨、上腕、頸動脈経由でアプローチし、ガイドカテーテルを内頸動脈、または椎骨動脈に留置する。術中は、術者の判断で抗凝固剤であるヘパリンを経静脈的に投与し、ACT を 250 から 300sec を目標に全身のヘパリン化を行う。マイクロカテーテルとマイクロガイドワイヤーを用いて、動脈瘤内にマイクロカテーテルを留置する。動脈瘤内に留置したマイクロカテーテル経由で動脈瘤塞栓用のコイルを瘤内に留置していく。必要に応じて、安定した遠位血管へのアクセスを可能とする distal access catheter の使用や、バルーンカテーテルによるネックリモデリング、2 本のマイクロカテーテルを使用したダブルカテーテルテクニックによる塞栓を施行しても良い。動脈瘤の再破裂を予防するのに十分な塞栓が得られた段階で治療を終了とする。

術中に、動脈瘤のネック周囲や母血管に脳血管撮影上明らかな血栓形成の所見が出現した場合（主要評価項目 1）は、直ちに ACT を再度測定し、ACT > 300sec となるようにヘパリン化を強化、あるいは、経静脈的に Ozagrel Sodium 80mg を投与する。適宜、血管撮影を繰り返し、血栓の消退を確認する。増悪傾向にある場合は、バルーンカテーテルによる血栓の破碎、ステントリトリバーや血栓吸引力カテーテルによる血栓回収術などの血管内手技を考慮する。その際、必要に応じて、当該症例のエマージェンシーキーを開封し、その症例に投与した薬剤の内容を速やかに確認し、投与した薬剤がアスピリン末 200mg であった場合は、クロピドグレル 300mg を、投与した薬剤が乳糖 200mg であった場合は、アスピリン末 200mg とクロピドグレル 300mg を経鼻胃管から投与する。

また、術中に母血管へのコイルの著明な逸脱が生じるなどして、ステント留置が必要と判断された場合も、エマージェンシーを開封し投薬内容の確認を行い、クロピドグレル 300mg（または、アスピリン末 200mg とクロピドグレル 300mg）を経鼻胃管から投与することで抗血小板剤のローディングを行い、頭蓋内ステント留置を行う。

標準的術後管理

術後 6～48 時間以内に MRI DWI を施行し、虚性病変の評価と、それに一致する神経学的機能障害の評価を責任・分担医師（INV）が行うと共に、IRC による評価も別途実施し、IRC による評価結果を主要評価項目とする（主要評価項目 2）。

術後は、参加施設で協議した脳血管攣縮に対する標準的治療（Nicardipine Hydrochloride の持続静注 120～600 μ g/kg/Hr、Fasudil Hydrochloride Hydrate 90mg/day、Ozagrel Sodium 80mg/day の経静脈的投与等）を行いながら、全身管理を行うが、各施設の判断で適宜、投薬内容は変更される。周術期に髄液ドレナージ術や症候性の脳血管攣縮に対する血管内治療（経皮的脳血管形成術

や Fasudil Hydrochloride Hydrate の動注療法) を含めた外科的処置が必要になった場合には各施設の判断でこれを行う。術後 48 時間以内と術後 14±2 日に施行した頭部 CT を基本プロトコールとして、その間に適宜、画像評価を行い、術後の MRI 撮影後から 14 日以内の全脳虚血性イベントと登録から 14 日以内の全出血性イベントを評価する。さらに、くも膜下出血の発症から 3 ヶ月後の mRS を、外来において直接対面で責任・分担医師が評価する。来院できない、あるいは他院で入院加療中の場合は、電話でのインタビュー等で評価する。

6-1. 研究の種類・デザイン

ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

6-2. 研究実施期間

研究実施期間：4.25 年 (jRC 公表日 - 2026 年 3 月 31 日)

症例登録期間：3 年 (2022 年 1 月 1 日 - 2024 年 12 月 31 日)

組入れ・実施・観察期間：3.25 年 (2022 年 1 月 1 日 - 2025 年 3 月 31 日)

6-3. 研究薬の用法・用量、投与期間

同意取得・割付後、破裂脳動脈瘤に対する動脈瘤塞栓術の施行に際し、全身麻酔導入後に経鼻胃管を挿入し、経鼻胃管経由で、アスピリン粉末 200mg あるいはプラセボである乳糖 200mg を微温湯 20mL に溶解して投与する。

- アスピリン (Aspirin)
製造承認年月日：1985年8月6日
承認番号：16000AMZ03805000
製造販売元：マイラン製薬株式会社
販売：ファイザー株式会社
剤形：粉末剤 (結晶)
保存：室温保存
- 乳糖 (Lactose Hydrate)
製造承認年月日：2008 年 2 月 1 日
承認番号：27A2X00206
製造販売元：マイラン製薬株式会社
販売：ファイザー株式会社
剤形：粉末剤 (結晶)
保存：室温保存

6-4. 症例登録、割付方法

<症例登録の方法>

研究責任医師または研究分担医師は、

- 1) 対象者または代諾者に対して文書による同意を取得する。
- 2) Interactive Web Response Systems (IWRS) に選択・除外基準、割付調整因子に関する情報等を入力し、薬剤番号を受領する。
- 3) 当該薬剤番号の試験薬剤（予備分を含め 2 包）を受け取る。試験薬剤は麻酔の担当医に手渡す。術後は使用しなかった予備分を適切に管理し、後日、研究事務局に返送する。

<ランダム化の方法>

施設ごとに、年齢（65 歳以上、65 歳未満）、性別（男性、女性）、WFNS grade (I-III, IV-V)、modified Fisher grade (0-2, 3-4) を割付調整因子とした動的割付（最小化法）により、アスピリン群とプラセボ群に 1:1 に割り付ける。

<試験薬の盲検化の方法>

本研究では二重盲検法を採用し、試験薬を準備する薬剤師及び割付責任者以外の試験関係者及び対象者は盲検化される。

- 1) 試験薬の識別不能性を確認する。
 - 2) 割付群（アスピリンまたはプラセボ）及び薬剤番号からなる対応表を作成する。
 - 3) 対応表に基づき試験薬に薬剤番号を付す。
 - 4) 対応表を割付システム管理者へ提供する。
 - 5) 対応表は開鍵時まで保管し、他の者には開示しないようにする。開鍵は、緊急時を除き、試験が終了し各対象者の採否が固定するまで行わない。
- なお、試験薬剤の品質確保のために約 3 か月ごとに、試験薬準備と上記の盲検化の手続きを行う。

<エマージェンシーキーの開封>

試験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現や術中に動脈瘤のネック周囲や母血管に脳血管撮影上明らかな血栓形成の所見が出現し、対象者の安全性確保のためエマージェンシーキーの開封が必要であると研究責任医師または研究分担医師が判断した場合には、割付システムにてエマージェンシーキーを開封して当該対象者の試験薬の割付を確認し、適切に処置する。エマージェンシーキーの開封が行われた場合には、研究責任医師または研究分担医師は、開封の理由を記録し、試験事務局に速やかに連絡する。

6-5. 研究終了後の対応

研究終了後は通常の保険診療での治療を継続する

7. 評価項目

7-1. 有効性の評価に関する事項

主要評価項目：

- 1) 術中の血栓合併症発現率

術中の動脈瘤頸部近傍またはその母血管における脳血管撮影上明らかな血栓形成の所見が出現した対象者の割合と定義する。

2) MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率 (IRC)

TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 分類を参考に、術後6から48時間以内に施行したMRI-DWIにより15mm以上の虚血性病変が認められ、かつそれと一致する神経学的所見を有する対象者の割合と定義する。

重要な副次評価項目：

1) 登録から14日以内の全出血性イベント発現率

術後48時間以内と術後14±2日に施行する頭部CTを基本プロトコールとして、その間に適宜実施する画像評価において、登録から14日以内の術後脳動脈瘤破裂(対象脳動脈瘤の破裂による症候性のくも膜下出血または脳内出血)、出血性脳卒中(対象脳動脈瘤の破裂によらない症候性のくも膜下出血および脳内出血、ISTH基準による「大出血」に該当する事象が認められた対象者の割合と定義する。

2) 術後のMRI撮影後から14日以内の全脳虚血性イベント発現率

術後6~48時間以内と術後14±2日に施行する頭部CTを基本プロトコールとして、その間に適宜実施する画像評価において、術後のMRI撮影後から14±2日以内の一過性脳虚血発作(画像所見の有無に関わらず神経症状の持続が24時間未満のもの。)、虚血性脳卒中(24時間以上持続する局所神経症状を有し、頭部CTまたはMRIで虚血性病変が確認されたもの。)が認められた対象者の割合と定義する。

副次評価項目：

1) MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率 (INV)

2) 3ヶ月後のmRS

くも膜下出血の発症から3ヶ月後のmRSスコアに基づき評価を行う。

探索的評価項目

1) MRI-DWI における虚血性病変(個数と大きさ:0-4mm、5-9mm、10-14mm、15mm以上と分類、IRC及びINV)

2) 術後14日以内のCTにおける脳室ドレナージ施行例のtube tractに沿った脳出血の出現率

7-2. 安全性の評価に関する事項

有害事象及び疾病等の評価

有害事象の定義

有害事象(AE: Adverse Event)とは、試験治療を受けた対象者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも試験治療との因果関係が明らか

なもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、試験治療を受けた際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、試験治療との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 治療のための入院または入院期間延長が必要となるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 子孫に先天異常を来すもの

本試験では、手術日から術後3ヶ月までに発現した有害事象のうち、死亡、重大な出血性イベントの発生、対象脳動脈瘤の再治療、対象脳動脈瘤の再出血を本試験の報告対象とする。症例報告書には、有害事象において、有害事象名、発現日、転帰、抗血小板薬との因果関係を記入する。

疾病等の定義

本試験の実施に起因するものと疑われる有害事象（疾病、障害若しくは死亡又は感染症。臨床検査値の異常や諸症状を含む）を疾病等という。なお、本試験の実施に起因するものとは、試験薬又は試験手順との因果関係が否定できないものとする。因果関係は、研究責任医師、または研究分担医師が判断する。なお、重篤な有害事象に該当する疾病等は10-2の手順に従う。

因果関係の評価

研究責任医師又は研究分担医師は、本試験中に発現した有害事象（死亡、重大な出血性イベントの発生、対象脳動脈瘤の再治療、対象脳動脈瘤の再出血）と本試験の因果関係の有無を判断する。

- 1) 因果関係あり／因果関係を否定できない：試験薬投与又は試験手順との時間的な関連性がある、試験薬又は試験手順に起因すると合理的に判断できる、あるいは他の要因がなく、因果関係が否定できない
- 2) 因果関係なし：試験薬投与又は試験手順との時間的な関連性等の関連から、明らかに関連がないと判断できる

有害事象の報告

有害事象（死亡、重大な出血性イベントの発生、対象脳動脈瘤の再治療、対象脳動脈瘤の再出血）は、症例報告書に記録する。また、重篤有害事象のうち疾病等は、10-2の手順に基づき報告を行う。

予測される有害事象

本試験において予測される有害事象は以下のとおりである。最新の情報は添付文書を参照する。

アスピリンの副作用

(1) 重大な副作用

1. ショック, アナフィラキシー(頻度不明) :

ショックやアナフィラキシー(呼吸困難, 全身潮紅, 血管浮腫, 蕁麻疹など)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

2. 出血 :

脳出血などの頭蓋内出血 : 脳出血などの頭蓋内出血(初期症状 : 頭痛, 悪心・嘔吐, 意識障害, 片麻痺など)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

肺出血, 消化管出血, 鼻出血, 眼底出血など : 肺出血, 消化管出血, 鼻出血, 眼底出血などがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

3. 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎 :

中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

4. 再生不良性貧血, 血小板減少, 白血球減少 :

再生不良性貧血, 血小板減少, 白血球減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

5. 喘息発作 :

喘息発作を誘発することがある。

6. 肝機能障害, 黄疸 :

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP などの著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合に

は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7. 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍：

瘍：

下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍などの消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

本剤の効能・効果、用法・用量での副作用頻度が明確となる国内での調査を実施していないので、解熱鎮痛消炎剤として使用されているアスピリン製剤による副作用頻度などに基づいて記載した。

	5%以上または頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気	悪心、食欲不振、胃部不快感	
過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹	発疹、浮腫	
血液 ^{注2)}			貧血、血小板機能低下（出血時間延長）
皮膚	癢疹、皮疹、膨疹、発汗		
精神神経系 ^{注3)}	めまい、興奮	頭痛	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）		
腎臓			腎障害
循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛	
呼吸器	気管支炎	鼻炎	
感覚器	角膜炎、結膜炎	耳鳴、難聴	
その他 ^{注4)}	過呼吸、代謝性アシドーシス	倦怠感	低血糖

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) 症状があらわれた場合には減量または投与を中止すること。

注4) 減量または投与を中止すること(血中濃度が著しく上昇していることが考えられる。)

なお、本剤の抗血小板剤としての海外市販後調査では、調査症例数 2,739 例中副作用発現症例数は 73 例(副作用発現件数は 87 件)で、副作用発現率は 2.67%であった。副作用の器官別分類の内訳では、消化管障害(胃炎、消化管出血、潰瘍など)が最も多く 2.81%で、出血・凝血障害(血腫、網膜出血など) 0.15%、過敏症(発疹) 0.07%、精神神経系障害(めまい)および血液障害(貧血)はいずれも 0.04%であった。

8. 観察及び検査項目

対象者の試験期間

各対象者の試験期間は、以下の通りとする。

(1) 試験参加期間	同意取得から観察期間終了日までの期間
(2) 観察期間	登録日から最終観察日(術後 3 ヶ月)までの期間

観察・検査項目および報告すべき治療情報
本試験で調査する項目を以下に示す。

登録時

被検者背景	
生年月日	(yyyy/mm/dd)
入院日	(yyyy/mm/dd)
同意取得	(yyyy/mm/dd)
同意取得時年齢	
性別	
脳卒中の既往歴	くも膜下出血、くも膜下出血以外の出血性脳卒中、虚血性脳卒中
併存症・生活習慣	高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙習慣
他の併用薬	降圧薬、糖尿病治療薬、脂質異常改善薬、抗凝固薬(薬剤名)
発症前 mRS	0, 1, 2, 3
バイタルサイン(病院到着時)	
血圧	収縮期血圧, 拡張期血圧 (mmHg)
呼吸数	(回/min)
心拍数	(回/min)
体温	(℃)
入院時神経学的所見	
Glasgow coma scale	E 1, 2, 3, 4

	V	1, 2, 3, 4, 5
	M	1, 2, 3, 4, 5, 6
	合計点数	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
くも膜下出血重症度		
WFNS 分類	I, II, III, IV, V	
血液検査		
一般血液検査	Hb, Plt	
一般血液生化学検査	Glu, LDL-choI, HbA1c, BNP, Alb	
凝固マーカー	D-dimer	
画像検査		
Modified Fisher grade	0, 1, 2, 3, 4	
脳実質内血腫	あり（最大径：）、なし	

手術時

脳動脈瘤情報		
当該脳動脈瘤の治療歴	なし, あり（クリッピング術、その他）	
部位	ICA-paraclinoid, ICA-Pcom, ICA-ant.choroidal, ICA-bif, MCA M1, MCA bif, A1, Acom, distal ACA, VA, VA-PICA, BA trunk, BA-SCA, BA bif, PCA, others (ant.circulation), others (post.circulation)	
脳動脈瘤形状（血管撮影）	最大径（mm） ※小さなblebは含まない	
	ドーム径（mm）	
	ネック径（mm）	
	ネック近位母血管径（mm）	
	Incorporated branch（あり, なし）	
脳動脈瘤の特徴	血栓化（あり, なし）, bleb（あり, なし）, その他（）	
脳動脈瘤治療前の外科的処置	なし, あり（脳室ドレナージ術, 脊髄ドレナージ術, 減圧開頭術, 血腫除去術, その他）	
脳動脈瘤治療情報		
手術施行日	シース挿入時間	(yyyy/mm/dd/HH/mm)
	最終頭蓋内血管造影時間	(yyyy/mm/dd/HH/mm)
術者情報	JSNET 専門医情報	非専門医、専門医、指導医
	脳動脈瘤治療術者件数	0-9件、10-19件、20-39件、40-59件、60-99件、100件以上
手術情報	アプローチ部位	鼠径, 上腕, 橈骨, 頸動脈
	術中ヘパリン使用量	合計 単位

	ACT	コントロール	(秒)	
		最大値	(秒)	
	バルーン付きガイディングカテーテルの使用	あり、なし		
	ネックリモデリング以外のバルーンカテーテルの使用	あり（血管内での拡張あり、なし）、なし		
	補助テクニック	DACの使用	あり、なし	
		BAT	あり、なし	
		SAT	あり、なし	
		DCT	あり、なし	
	コイル塞栓率（VER）	（％）		
	Raymond Roy分類	I, II, IIIa, IIIb		
	術直後塞栓程度	CO, NR, BF		
	Coil protrusion grade	あり（I, II, III） なし		
	術中破裂	あり、なし ありの場合 対処法（詳細記載）		
	術中血栓	あり、なし ありの場合 対処法（詳細記載） 最終撮影において閉塞血管あり、なし 最終撮影において血栓あり、なし		
その他の術中合併症	あり、なし ありの場合（詳細記載）			

観察期（MRI：術後6～48時間、CT：術後48時間以内）

MRI 検査（術後6～48時間）			
調査日時		(yyyy/mm/dd/HH/mm)	
DWI	虚血性病変の有無		
	動脈瘤の母血管の支配領域の虚血性病変の個数	0 - 4mm	
		5 - 9mm	
		10 - 14mm	
		15mm 以上	
	動脈瘤の母血管の支配領域以外の虚血性病変の個数	0 - 4mm	
		5 - 9mm	
10 - 14mm			

		15mm 以上	
MRA	塞栓程度	CO, NR, BF	
	新規閉塞血管の有無		
CT 検査（術後 48 時間以内）			
調査日時	(yyyy/mm/dd/HH/mm)		
くも膜下出血の増大	あり、なし		
	Modified Fisher grade	0, 1, 2, 3, 4	
脳実質血種の増大	あり、なし		
	大きさ（最大径：）		
新規脳実質血腫	あり（最大径：）、なし		
水頭症の増大	あり、なし		
Tube tract に沿った脳出血の出現 （脳室ドレナージ実施例のみ）	あり（最大径：）、なし		
脳動脈瘤治療後の外科的処置（複数回答可）			
なし、あり（脳室ドレナージ術、脊髄ドレナージ術、減圧開頭術、血腫除去術、脳動脈瘤頸部クリッピング術、その他）			
施行日時	(yyyy/mm/dd)		
抗血栓療法の有無（術後から MRI 撮影までの期間）			
なし、あり（詳細：）			
神経学的所見の悪化			
あり（意識障害、麻痺、感覚障害、失語、半側空間無視、その他（詳細：））、なし			

観察期（術後 14 日）許容範囲：±2 日

調査日	
調査日	(yyyy/mm/dd)
被検者情報	
Nicardipine Hydrochloride の持続静注療法の有無	あり、なし
Fasudil Hydrochloride Hydrate の静注療法の有無	あり、なし
Ozagrel Sodium の静注療法の有無	あり、なし
脳血管攣縮による新規脳梗塞	あり、なし
症候性脳血管攣縮に対する血管内治療	あり、なし
	手技内容 () 日時 ()
その他の抗血栓療法の有無	
なし、あり（詳細：）	
安全性情報	

重篤な有害事象	有無（「有」の場合、詳細は報告書「イベント・有害事象・再治療発生時」へ）	
再治療	有無（「有」の場合、詳細は報告書「イベント・有害事象・再治療発生時」へ）	
CT 検査		
調査日時	(yyyy/mm/dd)	
くも膜下出血の増大	あり、なし	
	Modified Fisher grade	0, 1, 2, 3, 4
脳実質血種の増大	あり（最大径：）、なし	
新規脳実質血腫	あり（最大径：）、なし	
水頭症の増大	あり、なし	
Tube tract に沿った脳出血の出現 （脳室ドレナージ実施例のみ）	あり（最大径：）、なし	
脳動脈瘤治療後の外科的処置(複数回答可)		
なし、あり（脳室ドレナージ術、脊髄ドレナージ術、減圧開頭術、血腫除去術、脳動脈瘤頸部クリッピング術、その他）		
施行日時	(yyyy/mm/dd)	
神経学的所見の悪化		
あり（意識障害、麻痺、感覚障害、失語、半側空間無視、その他（詳細：））、なし		

観察期（術後3ヶ月）許容範囲：±14日

調査日		
調査日	(yyyy/mm/dd)	
被検者情報		
mRS	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6	
続発性水頭症に対するシャント手術の有無	あり、なし	
	日付 (yyyy/mm/dd)	
	脳室腹腔短絡術、腰椎腹腔短絡術、その他	
安全性情報		
重篤な有害事象	有無（「有」の場合、詳細は報告書「イベント・有害事象・再治療発生時」へ）	
再治療	有無（「有」の場合、詳細は報告書「イベント・有害事象・再治療発生時」へ）	

イベント・有害事象・再治療発生時(複数回答可能)

イベント・有害事象・再治療発生時		
発生日	(yyyy/mm/dd)	
脳卒中イベント		
脳動脈瘤破裂	治療動脈瘤、それ以外（詳細）	
	WFNS Grade (I, II, III, IV, V)	

	再治療の有無：あり、なし
	再治療日 (yyyy/mm/dd)
	再治療方法 開頭、血管内治療
	治療結果 CO, NR, BF
その他の出血性脳卒中	あり、なし 詳細 ()
虚血性脳卒中	あり、なし 詳細 ()
その他の出血性イベント	
ISTH 基準の重大な出血 (頭蓋内出血については脳卒中イ ベントに記載)	あり、なし 詳細 ()
その他の有害事象	あり、なし 詳細 ()

観察項目 実施時期	登録	観察期				イベン ト・有 害事象 発生時
	術前	術中	術後 2 日以内	術後 14 日 (±2 日)	術後 3 ヶ月 (±14 日)	
同意取得・登録・ 割付	○	-	-	-	-	-
基本情報	○					
バイタルサイン	○				-	-
一般血液検査	○		○	○		
一般血液生化学検査	○		○	○		
凝固マーカー	○					
神経学的所見	○		○	○	○	○
日常生活自立度	○	-	-	-	○	○
手術手技に関する情 報	-	○	-	-	-	-
画像 (MRI)	-	-	○ (術後 6 ~48 時間 以内)	-	-	-
画像 (CT)	○	-	○ (術後 48 時間以 内)	○	-	-
イベント	随時					-
重篤な有害事象						-
再治療						-

イベントの定義など

- 除外基準に該当する術前から内服している抗血小板剤
チクロピジン、クロピドグレル、プラスグレル、シロスタゾール、アスピリン
- くも膜下出血
頭部 CT や頭部 MRI にてくも膜下腔に出血を認める、または腰椎穿刺により血性髄液を認めることにより診断する。
- くも膜下出血重症度分類（WFNS 分類）
世界脳神経外科連合（WFNS）によるくも膜下出血重症度分類（1983）で判定する（下表参照）。画像上のくも膜下出血の程度は Modified Fisher grading system で判定する。

WFNS 分類

重症度	GCS スコア	主要な局所神経症状（失語あるいは片麻痺）
Grade I	15	なし
Grade II	14-13	なし
Grade III	14-13	あり
Grade IV	12-7	有無は不問
Grade V	6-3	有無は不問

Glasgow coma scale (GCS, 1974)

大分類	小分類	スコア
A.開眼	自発的に	E4
	言葉により	E3
	痛み刺激により	E2
	開眼しない	E1
B.言葉による応答	見当識あり	V5
	錯乱状態	V4
	不適當な言葉	V3
	理解できない声	V2
	発声がみられない	V1
C.運動による最良の応答	命令に従う	M6
	痛み刺激部位に手足をもってくる	M5
	四肢を屈曲する（逃避）	M4
	（異常屈曲）	M3
	四肢伸展	M2
	全く動かさない	M1

Modified Fisher grading system

0	SAH や脳室内出血がない
---	---------------

1	局所的またはびまん性の薄いSAHで脳室内出血はなし
2	局所的またはびまん性の薄いSAHで脳室内出血を伴う
3	局所的またはびまん性の厚いSAHで脳室内出血はなし
4	局所的またはびまん性の厚いSAHで脳室内出血を伴う

• 脳動脈瘤の計測

- 1) 最大径；脳動脈瘤の最大径（bleb、小突起を除く）
- 2) ドーム径；ワーキングアングルで計測したネックと平行の脳動脈瘤径（bleb、小突起を除く）
- 3) ネック径；ワーキングアングルで計測したネック径

• 脳動脈瘤の塞栓程度の判定

術直後の血管撮影の所見から、下記分類で判定する。

分類	定義
CO（完全）	造影剤が全く動脈瘤内に流入しない
NR（ネック残存）	ネック近傍にのみ造影剤が流入する
BF（部分閉塞）	ドーム内に造影剤が流入する

Raymond-Roy 分類（2015）

分類	定義
Class I	完全閉塞
Class II	ネックの残存
Class IIIa	コイル塊に内部に造影剤の流入が見られる
Class IIIb	コイル塊の外で残存動脈瘤の壁に沿って造影剤の流入が見られる

術直後の血管撮影の所見から、コイルの逸脱の程度を下記分類で判定する。

Coil protrusion grade（2011）

分類	定義
Grade I	コイルループまたはコイルが母血管に母血管径の半分以下の突出
Grade II	コイルが母血管に母血管径の半分以上の突出
Grade III	コイルループが母血管に母血管径の半分以上の突出

• 日常生活自立度

Modified Rankin Scale（mRS）

Grade	Description
0	全く症状なし
1	症状があっても明らかな障害がない、通常の勤めや活動が遂行できる
2	軽度の障害、以前の活動がすべて遂行できるわけではないが、介助なしに自分の身の回りのことはできる
3	中等度の障害、何らかの介助を要するが、補助なしに歩くことができる

4	中等度から重度の障害、補助なしに歩くことができず、介助なしに自身の身体的要求を世話することができない
5	重度の障害、ベット臥床で持続的な看護と監視が必要
6	死亡

• 既往症と生活習慣

	定義
くも膜下出血	対象脳動脈瘤以外の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血
出血性脳卒中	局所神経症状を有し、頭部CTまたはMRIで責任となる頭蓋内出血が確認されたもの
虚血性脳卒中	局所神経症状を有し、頭部CTまたはMRIで責任となる脳梗塞像が確認されたもの
高血圧	治療実施前3ヵ月以内のいずれかの診察時に収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg 以上、または降圧を目的として降圧薬を内服中、これらのいずれかを満たすもの
糖尿病	治療実施前3ヵ月以内のいずれかの診察時に空腹時血糖126 mg/dL以上または随時血糖200 mg/dL以上またはHbA1c \geq 6.5%または血糖降下薬を使用中、以前に医療機関で糖尿病と診断された、これらのいずれかを満たすもの
脂質異常症	LDLコレステロール \geq 140 mg/dL, HDLコレステロール<40 mg/dLトリグリセリド \geq 150 mg/dL, または脂質低下薬を使用中、これらのいずれかを満たすもの
喫煙習慣	治療前1年以内に平均1本/日以上以上の喫煙習慣を有するもの

• 脳卒中イベント

手術後から術後14 \pm 2日までに発生した以下の事象を本試験の脳卒中イベントと定義する。

	定義
術後脳動脈瘤破裂	CTまたはMRIによって診断された対象脳動脈瘤の破裂による症候性のくも膜下出血または脳内出血。症候の有無を問わないが、無症候または軽微な頭痛の時は、慎重に判定する。WFNS Grade, 再治療の有無, 治療法も合わせて記録する。
一過性脳虚血発作	局所脳または網膜の虚血に起因する神経機能障害の一過性のエピソードであり、急性梗塞の所見がないもの。神経機能障害のエピソードは、長くとも24時間以内に消失すること。
虚血性脳卒中	24時間以上持続する局所神経症状を有し、頭部CTまたはMRIで虚血病変が確認されたもの。
出血性脳卒中	CTまたはMRIによって診断された対象脳動脈瘤の破裂によらない症候性のくも膜下出血および脳内出血。症状が頭痛のみで他の他覚的神経症状を伴

わない場合は、これに該当しない。

上記の一過性脳虚血発作と虚血性脳卒中をあわせて、全脳虚血性イベントと定義する。

・出血性イベント

ISTH 基準による「大出血」に該当する以下の事象を本試験の「出血性イベント」に含む。

1. 致死的出血
2. 重要な部位または臓器における症候性出血（頭蓋内、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）
3. ヘモグロビン値の20 g/L以上の低下をもたらす出血、全血または赤血球2単位以上の輸血に至る出血

・死因

脳動脈瘤死	脳動脈瘤の破裂や脳動脈瘤に直接関連する事象が原因による死亡
脳卒中死	脳動脈瘤以外の原因による虚血性脳卒中、出血性脳卒中が原因による死亡
その他の死亡	脳動脈瘤死、脳卒中死、以外の原因によるすべての死亡
不明	死亡の原因が明らかでないもの

9. 中止基準

- ◆ 研究担当医師は、何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、研究薬の投与を中止し、中止・脱落の日付・時期、中止・脱落の理由、経過をカルテならびに eCRF に明記するとともに、中止・脱落時点で必要な検査を行い、有効性・安全性の評価を行う。

9-1.登録割付後から塞栓術までの期間の中止

中止基準

- 1) 研究対象者から研究参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格基準を満足しないことが判明した場合
- 3) 脳動脈瘤の再破裂などにより全身状態が悪化し、手術が中止された場合
- 4) 研究全体が中止された場合
- 5) その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

9-2.塞栓術から術後3ヶ月までの期間の中止

中止基準

- 1) 研究対象者から研究参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合

- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 研究全体が中止された場合
- 4) その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

10. 有害事象発生時の取扱

10-1. 有害事象発生時の研究対象者への対応

研究責任医師または研究分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに eCRF に齟齬なく記載する。

10-2. 疾病等発生時の報告

次に掲げる疾病等（試験薬又は試験手順と因果関係が否定できない有害事象）が発生し、責任医師が以下の事項を知ったときには、それぞれの期間内にその旨を実施医療機関の管理者に報告したうえで 認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣・機構に報告するとともに、東京医科歯科大学臨床研究監視委員会に報告する。

未知・既知	症状・状態	報告期限
未知	・死亡	7日
	・死亡につながるおそれのある疾病等	
既知	・死亡	15日
	・死亡につながるおそれのある疾病等	
未知	① 治療のため入院又は入院期間の延長 ② 障害 ③ 障害につながるおそれのある疾病等 ④ 上述及び死亡、死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等 ⑤ 後世代における先天性の疾病又は異常	定期報告
上記以外（例：異常値、軽度症状の疾病等、軽度だが頻度が多い、施設により発生に偏り等も含む）		

※ 疾病等の発生状況及びその後の経過は 定期報告時にも報告する

11. 研究計画書に対する不適合の発生の取扱い

研究責任医師は臨床研究がこの省令又は研究計画書に適合していない状態であると知ったときは速やかに 実施医療機関の管理者に報告しなければならない。（研究分担医師が知った場合は研究責任医師に報告する。）重大な不適合の場合には速やかに認定委員会の意見を聴く。（統一書式7）不適合は定期報告（統一書式5）で報告する。また、研究責任医師は、実施医療機関の管理者に報告するとともに研究代表医師に通知する。重大な不適合の場合は、研究代表医師は速やかに認定委員会の意見を聴く。（統一書式7）多施設共同研究が不適合であると知った場合は

速やかに他の研究責任医師に情報提供する。不適合は定期報告（統一書式 5）で報告する。

12. 医療機関の管理者への報告と方法

以下の項目に該当する内容は研究責任医師から医療機関の管理者（病院長）に文書で報告する。

- 研究責任医師は、臨床研究がこの省令又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告しなければならない（統一書式 5、7）
- 当該研究責任医師、研究分担医師及び統計的な解析を行うことに責任を有する者
- 及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者等による寄附金、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与について管理者に報告（様式 A～E）
- 認定臨床研究審査委員会からの意見があった場合速やかに管理者に報告（統一書式 4、13）
- 多施設共同研究で研究代表医師から当該責任医師に提供された情報は速やかに管理者に報告
- 主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成した時および公表した時は、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出する（当該報告書）
- 研究責任医師（代表医師）が計画を提出したときは当該情報等を管理者に報告し承認を得る。（初回申請提出資料）
- 疾病等が発生した場合 規程期間内に報告する（統一書式 8、9、10、別紙様式 2-1、2-2、定期疾病報告は統一書式 6、別紙様式 3）
- 不具合が発生し、疾病等（重篤有害事象と同程度）が発生するおそれがあると知ったとき 30 日以内に管理者にも報告する（統一書式 5、7）

13. 研究の終了、中止、中断

13-1. 研究の終了

- 各施設での研究の終了・中止・中断時には、研究責任医師は、研究終了・中止・中断報告書を、臨床試験管理センターを通じて研究機関の長（病院長）に提出する。多施設において実施する場合には、研究代表医師にも終了・中止・中断報告書を提出する。院内においては、各年度末の実施状況調査時の報告を以って、終了・中止・中断報告とする。
- 終了・中止・中断が報告された後、jRCT 登録システムにもその旨状況を登録する。

13-2. 研究の中止、中断

- 研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。
 - 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき

- 2) 研究対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき
- 3) 臨床研究審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき
 - 臨床研究審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。
 - 多施設で行う場合は、研究代表医師あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、研究の継続の可否を検討する。
 - 研究の中止または中断を決定した時は、速やかに臨床研究審査委員会と同時に研究機関の長（病院長）にその理由とともに文書で報告する。医学系研究指針に不適合の程度が重大で中止とされた場合には、研究機関の長（病院長）は厚生労働大臣への報告をおこなう。

14. 統計的事項

統計解析に関する詳細については、別途作成する統計解析計画書において規定する。

14-1. 解析対象集団

解析対象集団の定義は以下のとおりである。

- intention-to-treat (ITT) 集団
ランダム化されたすべての対象者集団とする。
- modified intention-to-treat (mITT) 集団
ITT 集団から、①試験治療（アスピリン又はプラセボ）を 1 度も受けていない対象者、②ランダム化後のデータがまったく存在しない対象者、および③明確に定義され、客観的に判定可能な重要な選択・除外基準に抵触する対象者を除いた対象者集団とする。
- 安全性の解析対象集団（Safety Analysis Set ; SAS）
ランダム化され、試験治療（アスピリンまたはプラセボ）を受けた対象者集団とする。

14-2. 目標症例数及び設定根拠

目標症例数 484 例

目標症例数の設定根拠：

本研究の主要評価項目は、術中の血栓合併症発現率および MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率（IRC）である。Rie T. et al の報告によると、脳動脈瘤に対する血管内動脈瘤塞栓術時に、術中に抗血小板剤が投与された患者 159 例と投与されなかった患者 102 例における血栓塞栓症の発生率はそれぞれ 8.8%、対照群で 17.6%であった¹²。また、当院と関連施設におけるデータより、脳動脈瘤に対して血管内動脈瘤塞栓術が行われた 27 例の患者について、手術翌日の

MRI DWI による画像所見に基づき虚血性病変の程度を評価した結果、病変が 15 mm 以上であった患者の割合は 14.8% (4/27 例) であった。

以上より、プラセボ群における術中の血栓合併症発現率および MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率をそれぞれ 15% と仮定する。また、アスピリン投与によりいずれも 10% の改善を見込み、アスピリン群における術中の血栓合併症発現率および MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率をそれぞれ 5% と仮定する。これらの仮定の下、有意水準両側 2.5% として、各評価項目の群間比較における検出力をそれぞれ 90% とすると必要症例数は 460 例 (各群 230 例) となる。5% 程度の脱落を想定し、484 例 (各群 242 例) を目標症例数とする。

14-3. 統計解析方法

主要評価項目に対する解析

1) 術中の血栓合併症発現率

2) MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率 (IRC)

mITT を対象に、年齢 (65 歳以上, 65 歳未満)、性別 (男性, 女性)、WFNS grade (I-III, IV-V)、modified Fisher grade (0-2, 3-4) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いてアスピリン群のプラセボ群に対する優越性検証を行う。検定の多重性を考慮し、各評価項目の群間比較における有意水準は両側 2.5% とする。また、各群において発現例数と割合を求め、2 群間の割合の差 (アスピリン群-プラセボ群) とその 97.5% 信頼区間を算出する。

重要な副次評価項目に対する解析

1) 発症から 14 日以内の全出血性イベント発現率

2) 術後の MRI 撮影後から 14 日以内の全脳虚血性イベント発現率

mITT を対象に、各群において発現例数と割合を求め、2 群間の割合の差 (アスピリン群-プラセボ群) とその 95% 信頼区間を算出する。信頼区間の上限が 10% 未満であれば、非劣性が示されたと判断する。各評価項目の群間比較は、上記の順に従って閉検定手順に基づいて実施する。

副次評価項目に対する解析

1) MRI-DWI における症候性虚血性病変の出現率 (INV)

2) 3 ヶ月後の mRS

mITT を対象に、年齢 (65 歳以上, 65 歳未満)、性別 (男性, 女性)、WFNS grade (I-III, IV-V)、modified Fisher grade (0-2, 3-4) を層とした CMH 検定を用いて群間比較を行う。検定の有意水準は両側 5% とする。当該群間比較において、mRS は 3 ヶ月後のスコアが 2 点以下の患者の割合と定義して評価する。また、各群において発現例数と割合を求め、2 群間の割合の差 (アスピリン群-プラセボ群) とその 95% 信頼区間を算出する。さらに、

mRS については、各群において mRS スコアが 0 から 6 点の例数と割合を求め、比例オッズモデルを用いて、オッズ比とその 95%信頼区間を求める。

探索的評価項目に対する解析

1) MRI-DWI における虚血性病変（個数と大きさ）

mITT を対象に、各群の個数と大きさの要約統計量を算出し、その分布について群間比較を行う。

2) 術後 14 日以内の CT における脳室ドレナージ施行例の tube tract に沿った脳出血の出現率

mITT を対象に、各群において発現例数と割合を求め、2 群間の割合の差（アスピリン群—プラセボ群）とその 95%信頼区間を算出する。

安全性評価項目に対する解析

1) 有害事象発現率

2) 副作用発現率

SAS を対象に、各群において発現例数と割合を求める。

中間解析

本研究では中間解析は実施しない。

15. モニタリング

研究が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される eCRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表医師が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。データセンターは作成した定期モニタリング報告書を、研究事務局、研究代表医師に提出する。定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、研究や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究代表医師は定期モニタリング報告書を検討し、問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

16 倫理

16-1. ヘルシンキ宣言と臨床研究法

本試験はヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）を遵守し、臨床研究法（2017 年 4 月 14 日）を遵守して実施する。

16-2. 人権への配慮（プライバシーの保護）

研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には個人情報の要素が含まれない識別コードを用い、個人情報を保護する、研究結果の公表においても、身元を特定できる情報は一切公表せず保護される。

16-3. 安全性・不利益への配慮

本研究で用いられるアスピリンは、本研究対象者に対しては適応外使用となるが、日常保険診療と比較して明らかな不利益を被ることはない。治療にあたり有害事象発現のリスクは生じるが、本研究に参加することにより、日常診療に比べてこれらのリスクが上昇することもない。

プラセボ群に割付けられた研究対象者に対しても、必要に応じてエマーゼンシーキーを開封して割付治療を確認し、既存治療と同様の処置をとるため、明らかな不利益を被ることはない。

試験に係る疑問点はいつでも相談可能であり、また、研究の継続を望まない場合にはいつでも中止を申し出ることが可能である。また本研究中止、終了後でも本研究によると思われる副作用が生じた場合には適切な対応を行う。

17. 研究対象者の費用負担

研究中の研究対象者に対する診療は、通常の診療の範囲内であるため、保険診療分の医療費負担は研究対象者に発生する。また、試験治療（アスピリン又はプラセボ）に係る費用は、研究事務局が負担する。

18. 健康被害の補償及び保険への加入

本研究について臨床研究保険への加入する。本試験で使用されるアスピリンにおいて、研究対象者向けに配布される説明書に規定された既知の副作用を除く、未知の副作用が生じた際に補償対象とする。

18-1. 健康被害の補償

- ◆ 東京医科歯科大学病院と関連施設における、健康被害の治療費については、東京医科歯科大学病院臨床試験管理センターウェブサイトに掲載の「自主臨床研究、未承認医薬品の申請における費用負担の原則」に準じて対応する。

18-2. 補償保険・賠償保険への加入

補償・賠償責任に備え、研究責任医師及び研究分担医師は補償・賠償責任保険に加入する。

19. 個人情報の取扱い

研究対象者のプライバシー保護のため、個々の研究対象者の識別には研究対象者識別コードを用い、対象者の個人情報を保護する。研究結果を公表する場合であっても、研究対象者の身元を特定できる情報は保護する。

また、この研究で得られた試料や情報は、対象者の個人情報を保護した上で、将来的に東京医科歯科大学臨床研究審査委員会の承認を得た後に、別の研究用いられる可能性や他の研究機関へ提供される可能性がある。

20. 記録の保存

記録保存の責任者：壽美田 一貴
 東京医科歯科大学医学部附属病院 血管内治療科
 所在地：東京都文京区湯島 1-5-45
 電話番号（直通）：03-3813-4088

記録保存の責任者は、研究等の実施に係る必須文書・申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、研究対象者識別コードリスト、同意書、eCRF 等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録などを保存し、研究発表後 10 年後に廃棄する。

21. 研究計画の登録と研究結果の公表

当該研究の概要（研究の名称、目的、方法、実施体制、対象者の選定方針等）をその実施に先立って臨床研究実施計画・研究概要公開システム（JRCT）
<https://jrct.niph.go.jp> に登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新を行い、また、研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。
 主たる結果は国際学会もしくは英文誌で発表する。

22. 研究の実施体制

役割	名称	職名	医療機関	科名	所在地	連絡先
研究代表医師	壽美田一貴	教授	東京医科歯科大学病院	血管内治療科	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
研究分担医師	平井作京	助教	東京医科歯科大学病院	血管内治療科	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
研究責任医師	重田 恵吾	医長	独立行政法人国立病院機構災害医療センター	脳神経外科	東京都立川市緑町3256	042-526-5511
研究責任医師	佐藤 洋平	部長	武蔵野赤十字病院	脳神経外科	東京都武蔵野市境南町1丁目26-1	0422-32-3111
研究責任医師	芳村 雅隆	部長	総合病院土浦協同病院	脳神経外科	茨城県土浦市おおつ野4丁目1-1	029-830-3711
研究責任医師	吉野 義一	教授	自治医科大学附属さいたま医療センター	脳神経外科・脳血管内治療部	埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847	048-647-2111
研究責任医師	高田 義章	部長	青梅市立総合病院	脳神経外科	東京都青梅市東青梅4丁目16-5	0428-22-3191
研究責任医師	石井 洋介	部長	関東労災病院	脳神経外科	神奈川県川崎市中原区木月住吉町1-1	044-411-3131
研究責任医師	原 睦也	部長	東京都保健医療公社豊島病院	脳神経外科	東京都板橋区栄町33-1	03-5375-1234

研究責任医師	河野 能久	部長	茨城県厚生農業共同 組合連合会 JA とり で総合医療センター	脳神経外科	茨城県取手市本郷2丁目1- 1	0297-74- 5551
研究責任医師	山科 元滋	医長	草加市立病院	脳神経外科	埼玉県草加市草加2丁目2 1-1	048-946- 2200
研究責任医師	今江 省吾	部長	国民健康保険富士吉 田市立病院	脳神経外科	山梨県富士吉田市上吉田東 7丁目11-1	0555-22- 4111
研究責任医師	澤田 佳奈	医長	東京ベイ・浦安市川 医療センター	脳神経外科	千葉県浦安市当代島3丁目 4-32	047-351- 3101
研究責任医師	小幡 佳輝	科長	東京北医療センター	脳神経外科	東京都北区赤羽台4丁目1 7-56	03-5963- 3311
研究責任医師	石和田 幸 弘	医長	塩田記念病院	脳神経外科	千葉県長生郡長柄町国府里 550-1	0475-35- 0099
研究責任医師	平 直記	医員	秀和総合病院	脳神経外科	埼玉県春日部市谷原新田1 200	048-737- 2121
研究責任医師	溝上 達也	院長	翠清会梶川病院	脳神経外科	広島県広島市中区東千田町 1丁目1-23	082-249- 6411
研究責任医師	畑下 恒寛	副セン ター長	東大和病院	脳神経外科	東京都東大和市南街1丁目 13-12	042-562- 1411
研究責任医師	佐藤博明	副院長	東京警察病院	脳血管内治 療科	東京都中野区中野4丁目 22-1	03-5343- 5611
研究責任医師	榎本由貴子	講師・ 臨床准 教授	岐阜大学医学部附属 病院	脳神経外科	岐阜県岐阜市柳戸1-1	058-230- 6000
研究責任医師	井上雅人	診療科 長	国立国際医療研究セ ンター病院	脳神経外科	東京都新宿区戸山1-21-1	03-3202- 7181
研究責任医師	持田英俊	部長	独立行政法人総合病院 国保旭中央病院	脳神経外科	千葉県旭市イの1326番地	0479-63- 8111
研究責任医師	高木康志	教授	徳島大学病院	脳神経外科	徳島県徳島市蔵本町2-50- 1	088-631- 3111
研究責任医師	坂本誠	准教授	鳥取大学医学部附属病 院	脳神経外科	鳥取県米子市西町36-1	0859-33- 1111
研究責任医師	有村公一	助教	九州大学病院	脳神経外科	福岡県福岡市東区馬出3-1- 1	092-641- 1151
研究責任医師	見崎孝一	講師	金沢大学附属病院	脳神経外科	石川県金沢市宝町13-1	076-265- 2000
薬剤師（試験薬準 備）	荒川和彦	薬剤師	東京医科歯科大学病 院	薬剤部	東京都文京区湯島1-5-45	03-5803- 5601
薬剤師（試験薬準 備）	高橋 裕	薬剤師	東京医科歯科大学病 院	薬剤部	東京都文京区湯島1-5-45	03-5803- 5601
スタディマネジャ ー	今井 稜	特任講 師	東京医科歯科大学	医療イノベーション 推進センター	東京都文京区湯島1-5-45	03-3813- 6111

データマネジャー 兼モニタリング責任者	萬 巴里子	URA	東京医科歯科大学	医療イノベーション推進センター	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
統計解析責任者	平川晃弘	教授	東京医科歯科大学	臨床統計学分野	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
統計解析担当者	佐藤宏征	助教	東京医科歯科大学	臨床統計学分野	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
統計解析担当者	花澤遼一	研究員	東京医科歯科大学	臨床統計学分野	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
統計解析担当者	佐々木誠治	研究員	東京医科歯科大学	臨床統計学分野	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
独立審査委員会委員	大山 潤	講師	東京医科歯科大学病院	放射線科	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
独立審査委員会委員	横山 幸太	助教	東京医科歯科大学病院	放射線科	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111
独立審査委員会委員	原 祥子	助教	東京医科歯科大学病院	脳神経外科	東京都文京区湯島 1-5-45	03-3813-6111

相談窓口

研究責任者 壽美田一貴 まで 平日 10:00~16:00 土日は東京医科歯科大学病院まで

23. 研究資金及び利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、及び研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることがないことを認定臨床研究審査委員会で確認している。

24. 研究計画書等の変更

研究責任医師は、本研究開始後に研究計画書の改定が必要になった場合、研究調整委員会の承認を得てから、プロトコル改定を行う。軽微な場合を除き、改定の場合には、臨床試験審査委員会で改定内容とその理由等について、再度審査を受け、承認を得る。

25. 参考資料・文献リスト

1. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet 2002;360:1267-1274
2. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. Lancet 2005;366:809-817

3. Park HK, Horowitz M, Jungreis C, et al. Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:506-514
4. Zheng Y, Liu Y, Leng B, et al. Periprocedural complications associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms in 1764 cases. *J Neurointerv Surg* 2016;8:152-157
5. Hwang G, Jung C, Park SQ, et al. Thromboembolic complications of elective coil embolization of unruptured aneurysms: the effect of oral antiplatelet preparation on periprocedural thromboembolic complication. *Neurosurgery* 2010;67:743-748; discussion 748
6. Edwards NJ, Jones WH, Sanzgiri A, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of peri-coiling thromboembolism in high-risk patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2017;127:1326-1332
7. Almekhlafi MA, Al Sultan AS, Kuczynski AM, et al. Antiplatelet therapy for prevention of thromboembolic complications in coiling-only procedures for unruptured brain aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2020;12:298-302
8. Skukalek SL, Winkler AM, Kang J, et al. Effect of antiplatelet therapy and platelet function testing on hemorrhagic and thrombotic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device: a review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2016;8:58-65
9. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Hemostasis in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;37:226-234
10. Juvela S, Siironen J. D-dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006;37:1451-1456
11. Cognard C, Pierot L, Anxionnat R, et al. Results of embolization used as the first treatment choice in a consecutive nonselected population of ruptured aneurysms: clinical results of the Clarity GDC study. *Neurosurgery* 2011;69:837-841; discussion 842
12. Ries T, Buhk JH, Kucinski T, et al. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke* 2006;37:1816-1821
13. van den Bergh WM, Kerr RS, Algra A, et al. Effect of antiplatelet therapy for endovascular coiling in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:1969-1972
14. Shimamura N, Naraoka M, Matsuda N, et al. Use of Preprocedural, Multiple Antiplatelet Medications for Coil Embolization of Ruptured Cerebral Aneurysm in the Acute Stage Improved Clinical Outcome and Reduced Thromboembolic Complications without Hemorrhagic

- Complications. *World Neurosurg* 2020;133:e751–e756
15. Kung DK, Policeni BA, Capuano AW, et al. Risk of ventriculostomy-related hemorrhage in patients with acutely ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling. *J Neurosurg* 2011;114:1021–1027
 16. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, et al. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:Cd006184
 17. Bodily KD, Cloft HJ, Lanzino G, et al. Stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms: a qualitative, systematic review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1232–1236