

201439009A

厚生労働科学研究委託費
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の
適応拡大を目指した臨床研究

平成 26 年度委託業務成果報告書

業務主任者 豊 田 一 則

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立循環器病研究センターが実施した平成26年度「発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応拡大を目指した臨床研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の
適応拡大を目指した臨床研究

平成 26 年度委託業務成果報告書

業務主任者 豊 田 一 則

平成27(2015)年3月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応拡大を目指した臨床研究

国立循環器病研究センター 豊田 一則…………… 1
(資料)

1. THAWS 試験

- THAWS 試験実施計画書 …………… 15
- 患者同意書…………… 46
- 症例登録利用の手引き（国循研究者用） …………… 53
- 院内プロトコル…………… 55
- 投与方法・併用禁止について…………… 57
- 有害事象ワークシート…………… 59
- スケジュール表…………… 60
- THAWS 画像判定試験 mRS 判定試験マニュアル…………… 61
- REDCap 教育訓練記録 …………… 70
- REDCap 入力要領（基本操作編）…………… 71
- REDCap 入力要領（THAWS 編）…………… 131
- THAWS 画像判定委員会に関する重要事項（手順書）…………… 159

2. 平成 26 年度全体班会議

- プログラム…………… 177
- 議事録…………… 178
- 発表スライド…………… 184

3. THAWS 月例報告

- 2014 年 5 月（第 1 号）…………… 215
- 2015 年 3 月（最新号）…………… 217

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 臨床試験の総合的推進及び試験の中央事務局としての統括業務：

a. 臨床試験の総合的推進

国立循環器病研究センター 豊田 一則…………… 225

2. 臨床試験の総合的推進及び試験の中央事務局としての統括業務：

b. データモニタリング

国立循環器病研究センター 山本 晴子…………… 232

3. 臨床試験の総合的推進及び試験の中央事務局としての統括業務：	
c. 統計解析の実施（よりよい統計解析の実施のための ランダム割付方法の検討とそのシステム構築）	
国立循環器病研究センター 濱崎 俊光	236
4. 臨床試験の総合的推進及び試験の中央事務局としての統括業務：	
d. 被験薬の管理	
国立循環器病研究センター 栲原 健	240
5. 独立安全性評価委員会の統括	
九州大学 北園 孝成	243
6. 画像判定委員会の統括	
岩手医科大学 佐々木真理	249
7. 各地域における静注血栓溶解療法の施行体制の整備に関する検討 および本臨床試験への患者登録と追跡調査の遂行	
中村記念病院 上山 憲司 他 35 名	251
Ⅲ. 学会等発表実績	257
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷り	271

I . 委託業務成果報告（総括）

発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応拡大を目指した臨床研究

業務主任者：豊田一則 国立循環器病研究センター 脳血管内科 部門長

研究要旨

正確な症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、血栓溶解や機械的再開通療法の対象となり得ず、有効な超急性期治療手段を欠く。このような患者に、MRI の拡散強調画像と FLAIR 画像の陽性所見の差をもって、超急性期治療に適う病変を同定出来る。

本研究では、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者を対象とし、アルテプラゼ 0.6 mg/kg を用いた静注血栓溶解療法（介入群）の安全性と有効性を、標準内科治療（対照群）との非盲検群間比較法を用いて評価するための、多施設共同、無作為化、非盲検、実薬・標準治療対照、並行 2 群間比較試験を実施する。国内 36 施設で、3 年間で 300 例を登録する。2014 年 4 月に先進医療 B の承認を受けた。試験結果を海外試験と統合解析し、その結果に基づき公知申請での適応拡大を目指す。

国民病である脳梗塞の約 1/4 を占める発症時刻不明脳梗塞患者に対しての、有効な治療手段を開発し、脳梗塞患者への血栓溶解療法施行率を高め、より多くの脳梗塞患者の転帰を改善し、要介護患者を減らして、国民の厚生に寄与することを期待する。血栓溶解療法の適応患者が増えることで、将来的に超急性期脳梗塞の救急搬送体制の強化や地域毎の救急医療連携が進むであろう。また国内脳卒中基幹施設の臨床試験に関するネットワークを強固に形成できる。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、被験者の人権擁護に配慮して、研究を進める。

①臨床試験の総合的推進及び試験の中央事務局としての統括業務

a. 臨床試験の総合的推進

国立循環器病研究センター 脳血管内科
部門長 豊田 一則

b. データモニタリング

国立循環器病研究センター 先進医療・
治験推進部 部長 山本 晴子

c. 統計解析の実施

国立循環器病研究センター DM 統計室
室長 濱崎 俊光

d. 被験薬の管理

国立循環器病研究センター 薬剤部
部長 栗原 健

②独立安全性評価委員会の統括

九州大学 病態機能内科学 教授
北園 孝成

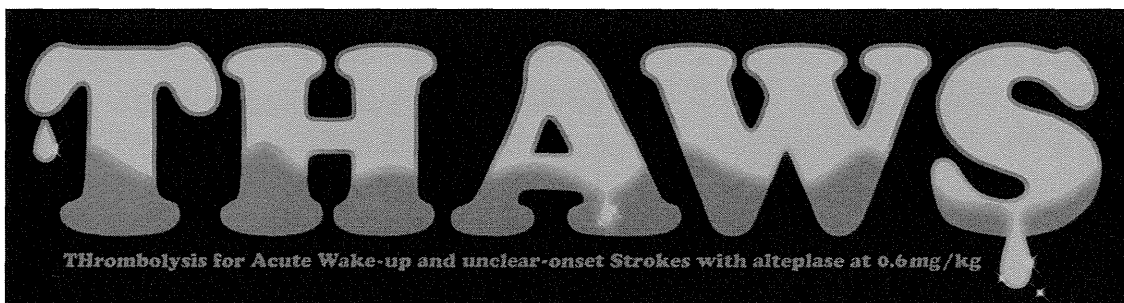
③画像判定委員会の統括

岩手医科大学 医歯薬総合研究所
超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
教授 佐々木 真理

④各地域における静注血栓溶解療法の施行体制の整備に関する検討および本臨床試験への患者登録と追跡調査の遂行
社会医療法人医仁会中村記念病院
脳神経外科 部長 上山 憲司
他、35 名（次頁に詳記）

④各地域における静注血栓溶解療法の施行体制の整備に関する検討
および本臨床試験への患者登録と追跡調査の遂行

上山 憲司	社会医療法人医仁会中村記念病院	脳神経外科部長
神澤 孝夫	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院	脳卒中部門長
上坂 義和	虎の門病院	神経内科部長
後藤 聖司	福岡赤十字病院	脳血管内科医師
近藤 礼	山形市立病院済生館	脳神経外科科長
五十嵐 修一	新潟市民病院	脳神経内科科部長
坂井 信幸	神戸市立医療センター中央市民病院	脳神経外科部長
岡田 靖	国立病院機構九州医療センター	脳血管・神経内科 臨床研究センター長
辻野 彰	長崎大学病院	脳卒中センター 脳神経内科教授
長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学	内科学（神経内科）教授
井上 剛	川崎医科大学／川崎医科大学附属川崎病院	脳卒中医学准教授
藤本 茂	製鐵記念八幡病院	脳血管内科部長
寺崎 修司	熊本赤十字病院	神経内科部長
古井 英介	広南病院	脳血管内科 副院長・部長
吉村 紳一	兵庫医科大学	医学部主任教授
松本 省二	小倉記念病院	脳神経外科部長
大瀧 雅文	JA 北海道厚生連帯広厚生病院	副院長
田中 亮太	順天堂大学医学部附属順天堂医院	脳神経内科准教授
瀧澤 俊也	東海大学	医学部内科学系神経内科教授
伊藤 泰広	トヨタ記念病院	脳卒中センター 神経内科科部長
大西 英之	大西脳神経外科病院	理事長・院長
卜部 貴夫	順天堂大学医学部附属浦安病院	脳神経内科教授
目時 典文	一般財団法人黎明郷弘前脳卒中・リハビリテーションセンター	内科副部長
澁谷 聡	みやぎ県南中核病院	神経内科主任部長
棚橋 紀夫	埼玉医科大学国際医療センター	神経内科教授
塩川 芳昭	杏林大学	医学部脳神経外科教授
木村 和美	日本医科大学	神経内科教授
井口 保之	東京慈恵会医科大学	神経内科教授
長谷川 康博	名古屋第二赤十字病院	神経内科部長
永金 義成	京都第二赤十字病院	脳神経内科部長
米原 敏郎	済生会熊本病院	脳卒中センター 神経内科部長
長束 一行	独立行政法人国立循環器病研究センター	脳神経内科部長
古賀 政利	独立行政法人国立循環器病研究センター	脳卒中集中治療科医長
吉村 壮平	独立行政法人国立循環器病研究センター	脳血管内科医師
吉井 仁*	静岡済生会総合病院	神経内科 副院長・部長（平成27年度より不参加）
大山 英郎*	おさか脳神経外科病院	循環器内科部長（平成27年度より不参加）



A.研究目的

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

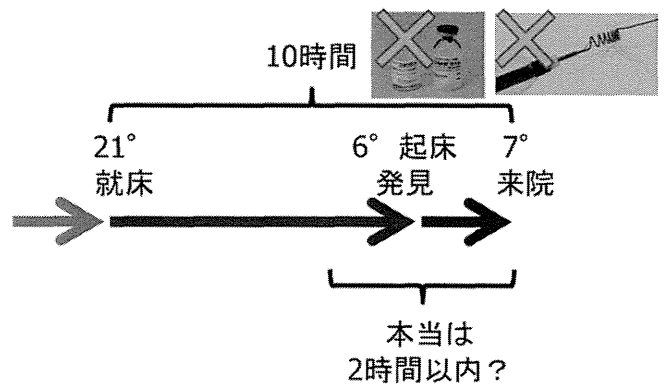
(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA : 一般名アルテプラゼ) を用いた静注血栓溶解療法は発症から 4.5 時間以内に[1]、また血栓回収機器を用いた機械的再開通療法は発症から 8 時間以内に治療を始めるよう[2]、強く推奨されている。これは、発症から治療開始までの時間が脳虚血の侵襲の程度に良く相関し、制限時間を超えてから超急性期治療を行った場合、脳虚血部位からの二次的な症候性頭蓋内出血が生じる危険が高まることによる。このような治療体制において、正確な症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、上記の超急性期再開通療法（静注血栓溶解療法、機械的再開通療法）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[3-5]。国立循環器病研究センター（国循）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[3-5]。上述した国循での 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

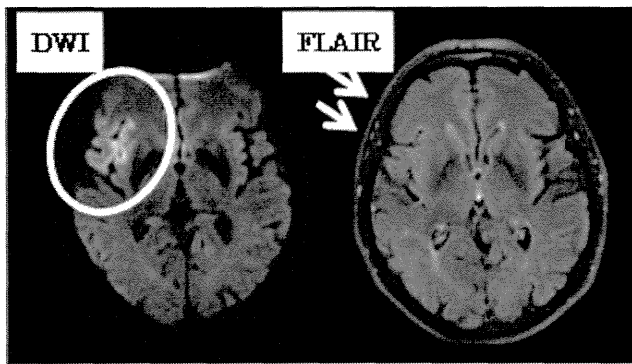
亡 (mRS 4-6) は 28 例 (54%) と、転帰不良例が多かった。この 52 例を起床時発見例 24 例（女性 17 例、75±22 歳）と日中発見例 28 例（女性 15 例、76±13 歳）に分けると、来院時 NIHSS 中央値は 15.5 対 11、発症 3 か月後の mRS 0-1 は 21%対 21%、mRS 0-2 は 25%対 36%、mRS 4-6 は 67%対 43%で、前者がより重症で転帰不良な傾向が見られた。

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。下図のように、前夜 21 時に就床した患者が、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[6,7]、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[8]。この推察が正しければ、例示した患者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 4.5 時間以内の早期虚血変化を同定し難いとされる。上図では、DWI で右前頭葉皮質に早期虚血を示す明瞭な異常信号が認められるが、同時に撮影した FLAIR では異常所見を認めない。このような両者の陽性所見の差をもって発症時間が 4.5 時間以内か否かを予測できるかもしれない。

ドイツを中心に行われた多施設共同の PRE-FLAIR 研究の成果を示す[10]。発症 12 時間以内の発症時刻確定脳梗塞 543 例に対して、FLAIR での所見の陽性率と発症-撮影時刻の関係を図示する。FLAIR で陰性所見であることが発症 4.5 時間以内の脳梗塞を判定する精度は、感度 62% (95% CI 57-67%)、特異度 78% (72-84%)、陽性的中率 83% (79-88%)、陰性的中率 54% (48-60%) であった。国内単施設 (川崎医科大学) での発症 24 時間以内脳梗塞 333 例を用いた件等でも、同様に高い特異度や陽性的中率を示した[11]。

本研究では、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者を対象とし、アルテプラーゼ 0.6 mg/kg を用いた静注血栓溶解療法 (介入群) の安全性と有効性を、標準内科治療 (対照群) との非盲検群間比較法を用いて評価する。この臨床試験の名称を、**THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) 試験**と名付ける。Thaw は雪解け、雪解けの暖かい時期、転じて緊張緩和などを意味する英語で、「脳動脈の血栓が溶けて患者転帰を改善して欲しい」との想いを込めた。

【参考文献】

1. 日本脳卒中学会 脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法指針改訂部会。rt-PA (アルテプラーゼ) 静注療法 適正治療指針 第二版。脳卒中 2012; 34: 443-480
2. 日本脳卒中学会、他。経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 2014 年 4 月。脳卒中 2014; 36: 295-309
3. Mackey J, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*. 2011; 76: 1662-1667.
4. Kang DW, et al. Wake-up or unclear-onset strokes: are they waking up to the world of thrombolysis therapy? *Int J Stroke*. 2012; 7: 311-320.
5. Koton S, et al. Ischemic stroke on awakening: patients' characteristics, outcomes and potential for reperfusion therapy. *Neuroepidemiology*. 2012 ;39: 149-153
6. Serena J, et al. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 128-133.
7. Todo K, et al. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21: 367-371.
8. Marsh EE 3rd, et al. Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1990; 47: 1178-1180.
9. Thomalla G, et al: DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:978-986
10. Aoki J, et al: FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2010;293:39-44

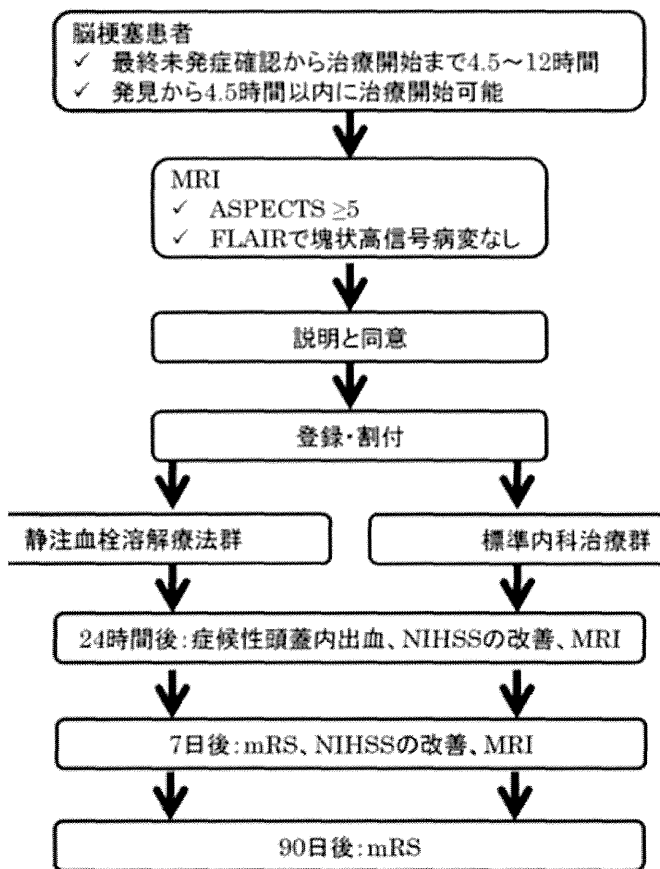
B.研究方法

試験実施地域	日本
対象疾患名	急性期脳梗塞
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に対する、静注血栓溶解療法の有効性と安全性を確かめる。
主要評価項目	試験開始 90 日後の modified Rankin Scale 0-1
副次評価項目	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 日後の modified Rankin Scale 0-2 試験開始 90 日後の modified Rankin Scale のシフト解析での評価
安全性評価項目	試験開始後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率 試験期間中の大出血発現率 試験期間中の全死亡
試験の種類	介入試験
基本デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬・標準治療対照、並行群間比較試験
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. 本研究参加について、本人または代諾者の文書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
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

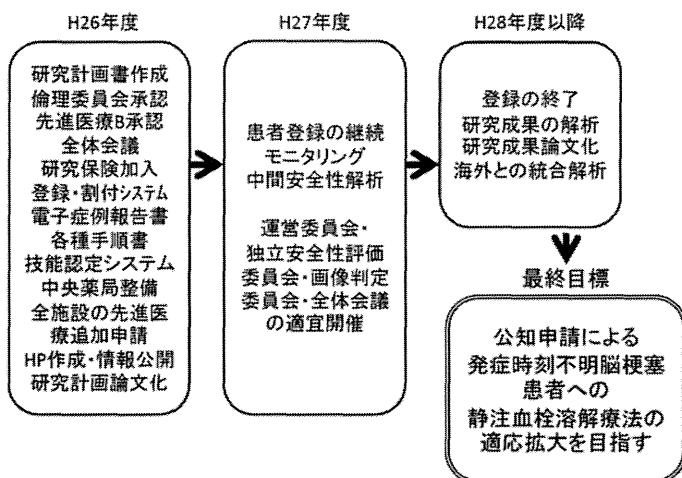
試験デザインを下図に示す。最終未発症確認時間から治療開始まで 4.5～12 時間で、発見から 4.5 時間以内に治療開始可能な脳梗塞患者が対象となる。患者選択の重要なポイントは、頭部 MRI 検査の拡散強調画像で初期虚血病巣が大きくなく (DWI- Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score [ASPECTS] ≥ 5)、FLAIR 画像で初期虚血病巣と考えられる明らかな高信号所見がないことである。

(倫理面への配慮)

本研究は、国循倫理委員会の承認(M25-015-3)を取得した。「臨床研究に関する倫理指針」、これに後続する「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、およびヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して実施される。被験者の人権擁護のため、得られたいかなる個人情報についても秘密が遵守されることを保証する。登録データは厳重に保護される。



3 年間のロードマップを示す。



C. 研究結果

ロードマップに示した平成 26 年度研究計画の全てを、ほぼ順調に達成した。『臨床試験の総合的推進及び試験の中央事務局としての統括業務：a. 臨床試験の総合的推進』以降の各報告書に研究成果を詳述しており、ここでは要点を列挙する。

- (1) 研究計画書の作成、倫理委員会の承認：研究代表者施設（国循）での最新版計画書の倫理委員会承認を 2014 年 4 月に取得した。2015 年 2 月末現在で、23 施設が倫理委員会承認を取得し、他施設でも審議中である。
- (2) 先進医療 B の承認：4 月に先進医療本審査の承認を得て、5 月より国循における本治療の先進医療 B での算定が可能となった。
- (3) 参加施設全体会議：11 月に大阪市内で全体会議を行い、臨床試験の詳細を説明・討議した。
- (4) 臨床研究保険への加入：参加全施設を対象とした臨床研究保険の契約を、損保ジャパンと締結した。
- (5) 症例登録・割付システムの作成：電子メールを用いたシステムを国循で作成し、使用を始めた。
- (6) 電子症例報告書の作成：米国 Vanderbilt 大学が開発した REDCap システムを用いて国循で報告書を作成し、使用を始めた。
- (7) 安全性評価基準手順書・画像判定手順書・統計解析計画書の作成：前二者を作成し、参加施設に配布した。後者は平成 27 年度内の完成を目指す。

(8) 試験参加医師技能(画像判定・臨床評価)認定システムの作成: システムを作成し、参加多施設の医師が技能認定された。

(9) 中央薬局の整備: 国循薬剤部に設置し、試験薬の管理や参加施設への配送を始めた。なお試験薬は製造販売企業である田辺三菱製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社から THAWS 試験のために無償提供を受けたが、両者は試験の企画遂行に一切関わっていない。

(10) 当院で介入群 2 例登録後の先進医療技術審査部会での承認取得: 国循で 2014 年 10 月末に介入群 2 例が登録され、部会での規定に従いこの段階で独立安全性評価委員会の判定結果を部会に提出した。11 月の部会で安全性が承認され、国内多施設の先進資料追加申請が可能となった。

(11) 国内全施設の先進医療追加申請と患者登録開始: 2015 年 2 月末現在、国循を含めた 15 施設が承認された。3 月に 4 施設、4 月

にも 2 施設以上が追加承認される予定である。他施設も平成 27 年度早期の承認を目指して申請作業中である。

(12) HP 作成と外部への情報公開: HP (<http://thaws.stroke-nvcv.jp/index.html>) を公開した。研究計画を ClinicalTrials.gov (NCT02002325) と大学病院医療情報ネットワーク (UMIN000011630) に公開した。米国 San Diego での International Stroke Conference 2014 で研究計画をポスター発表し、国内でも日本脳卒中学会総会、日本神経学会学術集会、日本脳神経外科学会学術集会など、多くの関連医学会で本試験の概要や進捗状況を発表した。

(13) 研究計画の英語論文: International Journal of Stroke 誌に論文が掲載された (Koga M, et al: Int J Stroke. 2014;9:1117-1124)。

THAWS
Thrombolysis for
Acute
Wake-up and unclear-onset
Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する
静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験

THAWは雪解け・雪が解けて春が来た日の意味です

TOP ご挨拶 概要 協力施設 登録症例数 リンク お問合せ

ご挨拶

脳梗塞は長年にわたって治らない病気と云われてきましたが、近年の治療法の開発に伴って治る病気へと様変わりしました。tPAを用いた血栓溶解療法は脳梗塞が起こってから4.5時間以内の患者に用いることで、患者さんの後遺症を減らすことが出来ま
すし、発症から治療開始までの制限時間をさらに延ばすべく、多くの試みがなされて
います。

しかし、制限時間が延びても、このtPA治療を受けられない患者さんのグループが
あります。それは、朝目覚めた時に脳梗塞の症状に気づいた方たちや、意識障害など
を伴うためにいつから症状が現れたかを伝えられない方たちです。tPA治療のルールは
厳格で、副作用としての頭蓋内出血が増えるとの懸念から、制限時間を超えて治療を
始めることは禁じられています。したがって、発症時刻が分からない患者さんは、現状ではこの治療を受けられません。

私たちが始めたTHAWS試験は、このような発症時刻不明の脳梗塞患者さんにもtPA治療を行えるようにするために、企画
されました。MRI画像診断を駆使しておおよその発症時刻が4.5時間以内と考えられる発症時刻不明脳梗塞患者さんを選び
出し、tPA治療と従来の内科治療の効果を比べます。同様の試験が海外でも行われており、それらと結果を併せて治療効果
を調べる予定です。国内の40近い施設が参加し、製薬企業から試験内容への制約を受けない医師主導型研究として、また
厚生労働省が認めた先進医療として、試験を進めています。

THAWSの正式名称は「Thrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg」
(アルテプラゼ 0.6 mg/kgを用いた、急性睡眠中発症脳梗塞および発症時刻不明脳梗塞への血栓溶解治療)です。
Thawは雪解けという意味を持つ英単語です。長らく雪に閉じ込められていた脳梗塞治療が、雪を溶かして進歩してゆくよ
うにこの思いを込めました。着実に成果を出せるよう努めます。

<HP>

D. 考察

発症時刻不明の脳梗塞に対する急性期再開通治療の有効性と安全性を検討するため、国内外で多くの臨床研究がなされている。後方視的研究として、Barretoら[11]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。治療後の症候性ICH（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[12]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-灌流画像

（perfusion-weighted image: 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。症候性ICH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。

一方、前方視的研究として、韓国で行われたReperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE) 試験[13]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。症候性ICH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[14]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、症候性ICHは1例も起こらず、mRS 0-1を33%、mRS 0-2を47%に認めた[15]。

これら予備的研究の成果を受け、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)[16]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 <<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455935?term=Wake-Up+stroke&rank=6>>) 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 < <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019359-23/IT> >)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。

われわれのTHAWS試験は、多くの点でWake-Up試験と研究計画を併せ、将来の統合解析に備えている。Wake-Up試験のHP<<http://www.wakeup-stroke.eu/>>で、2013年12月にTHAWSが紹介されたので、その紹介文を抜粋する。

The Japanese THrombolysis with alteplase 0.6mg/kg body weight for Acute Wake-up and unclear-onset Stroke trial (THAWS) is planned following the WAKE-UP design except for the different dosage of alteplase which follows the licensing criteria in Japan. THAWS is an investigator initiated, multicenter, prospective, randomized, open label, blinded-endpoint assessment clinical trial. Patients with unclear-onset time of stroke symptom beyond 4.5 h and within 12 h after symptom recognition will be evaluated with a multimodal MRI. Three hundred patients with a negative FLAIR pattern will be randomized 1:1 to either intravenous thrombolysis with alteplase of 0.6mg/kg body weight (n=150) or standard treatment (n=150). The principal investigator is Professor Kazunori Toyoda from the Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases at the National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka. The THAWS investigators have

asked the WAKE-UP consortium for cooperation, and the WAKE-UP Steering Committee has agreed on providing the training materials used for image training in WAKE-UP to the THAWS investigators. THAWS is planned to start enrolling in early 2014. The trial will help transfer the expected results of WAKE-UP to an Asian population.

われわれの試験が他の国際試験と遜色なく、科学的な成果を上げることが、強く願っている。

【参考文献】

11. Barreto AD, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*. 2009; 40: 827-832.
12. Cho AH, et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis*. 2008 ;25: 572-579.
13. Kang DW, et al. Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE): a prospective multicenter study. *Stroke*. 2012; 43: 3278-3283.
14. Aoki J, et al. Intravenous thrombolysis based on diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch in acute stroke patients with unknown onset time. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31: 435-441.
15. Aoki J, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery-based intravenous thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in acute stroke patients with unknown onset time. *Cerebrovasc Dis extra*. 2013; 3: 35-43
16. Thomalla G, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*. 2014;9:829-836.

E. 結論

結語の前に、本研究における 2014 年 12 月の進捗状況報告書にも記載した、先進医療 B の承認を得る上での問題点を、再度記載する。承認を得るための作業が煩雑で、時間がかかり過ぎる。とくに、2014 年 4 月の先進医療本審査で研究代表者施設（国循）の承認が得られたにも関わらず、他の参加施設の追加承認を得るために、国循で介入群 2 例登録後の先進医療技術審査部会での安全性の再承認を求められたが、この措置は研究の進行を阻害した。本研究は新規薬剤を用いた試験ではなく、既存薬剤を用いてその適応を拡大することが目的であり、新規薬剤と同等に細かく安全性を確認する必要があったか、そうであれば 2 例のみの結果からどこまで安全性を論じられるのか、科学的立場から考えて不合理と思われる仕組みである。この制限のため、参加施設の患者登録開始が半年程度遅れたのは、限られた研究期間で試験を完遂させることへの障碍となりかねなかった。今後、国内で研究者主導臨床試験を推進する上で、ぜひ先進医療 B 承認作業の見直しを考えていただきたい。

今回の臨床試験を完遂させて、国民病である脳梗塞の約 1/4 を占める発症時刻不明脳梗塞患者に対しての有効な治療手段を開発し、脳梗塞患者への血栓溶解療法施行率を高め、より多くの脳梗塞患者の転帰を改善し、要介護患者を減らして、国民の厚生に寄与することを期待する。血栓溶解療法の適応患者が増えることで、将来的に超急性期脳梗塞の救急搬送体制の強化や地域毎の救急医療連携が進むであろう。また国内脳卒中基幹施設の臨床試験に関するネットワークを強固に形成できる。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koga M, Toyoda K, Kimura K, et al. Thrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) Trial. *Int J Stroke*. 2014;9:1117-1124.
2. Emberson J, Lees KR, Lyden P, ..., Koga M (第 14 著者), ..., Toyoda K (第 23 著者), et al for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929-1935.
3. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 2014;13: 823-833
4. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as bleeding risk indices for patients with atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Hypertens Res* 2014;37:463-466
5. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF Study. *Int J Stroke* 2015 Jan 12 [Epub ahead of print]
6. Toyoda K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *J Stroke* 2015;17:31-37
7. Toyoda K. Is Anticoagulant Therapy Unnecessary for Lower-Risk Japanese Patients With Atrial Fibrillation? : Lessons From the SAMURAI-NVAF and BAT Studies. *Circ J* 2015;79:307-309
8. Toyoda K, Grotta JC. Seeking best medical treatment for hyperacute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015;84:444-445
9. Hayakawa M, Yamagami H, Sakai N, ..., Toyoda K (最終著者) . Endovascular treatment of acute stroke with major vessel

- occlusion before approval of mechanical thrombectomy devices in Japan: Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) and JR-NET 2. *Neurologia Medico-chirurgica* 2014;54:23-31
10. Kobayashi J, Koga M, Tanaka E, et al. Continuous antihypertensive therapy throughout the initial 24 hours of intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH Study. *Stroke* 2014 ;45:868-870.
 11. Kobayashi J, Ohara T, Minematsu K, Nagatsuka K, Toyoda K. Etiological mechanisms of isolated pontine infarcts based on arterial territory involvement. *J Neurol Sci* 2014;339:113-117
 12. Koga M, Arihiro S, Hasegawa Y, ..., Toyoda K (最終著者) . Intravenous Nicardipine Dosing for Blood Pressure Lowering in Acute Intracerebral Hemorrhage: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:2780-2787.
 13. Okata T, Toyoda K, Okamoto A, et al. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan. *PLoS One.* 2014;9:e113641.
 14. Osaki M, Miyashita F, Koga M, ..., Toyoda K (最終著者) . Simple clinical predictors of stroke outcome based on NIHSS score during 1-h rt-PA infusion. *Eur J Neurol* 2014;21:411-418
 15. Sakamoto Y, Koga M, Kimura K, ..., Toyoda K (最終著者) . Intravenous thrombolysis for patients with reverse MRA-DWI mismatch: SAMURAI and NCVC rt-PA Registries. *Eur J Neurol* 2014;21:419-426
 16. Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K, et al. Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: The Suita study. *Int J Cardiol.* 2014;173:334-335
 17. Sakamoto Y, Sato S, Kuronuma Y, ..., Toyoda K (最終著者) . Factors associated with proximal carotid axis occlusion in patients with acute stroke and atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:799-804
 18. Sato S, Uehara T, Ohara T, Suzuki R, Toyoda K, Minematsu K. Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke. *Neurology.* 2014;83:174-181
 19. Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, ..., Toyoda K (最終著者) . Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke.* 2014;45:2275-2279
 20. Tanaka K, Koga M, Sato K, ..., Toyoda K (最終著者) . 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.学会発表

1. Koga M, Toyoda T, Kimura K, et al on behalf of the THAWS investigators. THrombolysis with alteplase 0.6mg/kg body weight for Acute Wake-up and unclear-onset Stroke trial (THAWS). International Stroke Conference
2. Toyoda K. Japanese-European Guidelines cooperation: intracerebral hemorrhage. 23th European Stroke Conference 2014/5 月 Niece, France 2014, San Diego, USA, Feb 2014
3. Toyoda K. Bleedings are different in Asia: what are the consequences? 12th International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and Acute Stroke Therapy 2014/10 月 Mannheim, Germany

H.知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|----------|------|
| 1.特許取得 | 該当無し |
| 2.実用新案登録 | 該当無し |
| 3.その他 | 該当無し |

(資料 1)

T H A W S 試 験

- THAWS 試験実施計画書
- 実施計画書
- 患者同意書
- 症例登録 利用の手引き(国循研究者用)
- 院内プロトコール
- 投与方法・併用禁止について
- 有害事象ワークシート
- スケジュール表
- Web 登録方法
- REDCap 教育訓練記録
- REDCap 入力要領(基本操作編)
- REDCap 入力要領(THAWS 編)
- THAWS 画像判定委員会に関する重要事項(手順書)

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓
溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験

THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes
with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) Trial

試験実施計画書

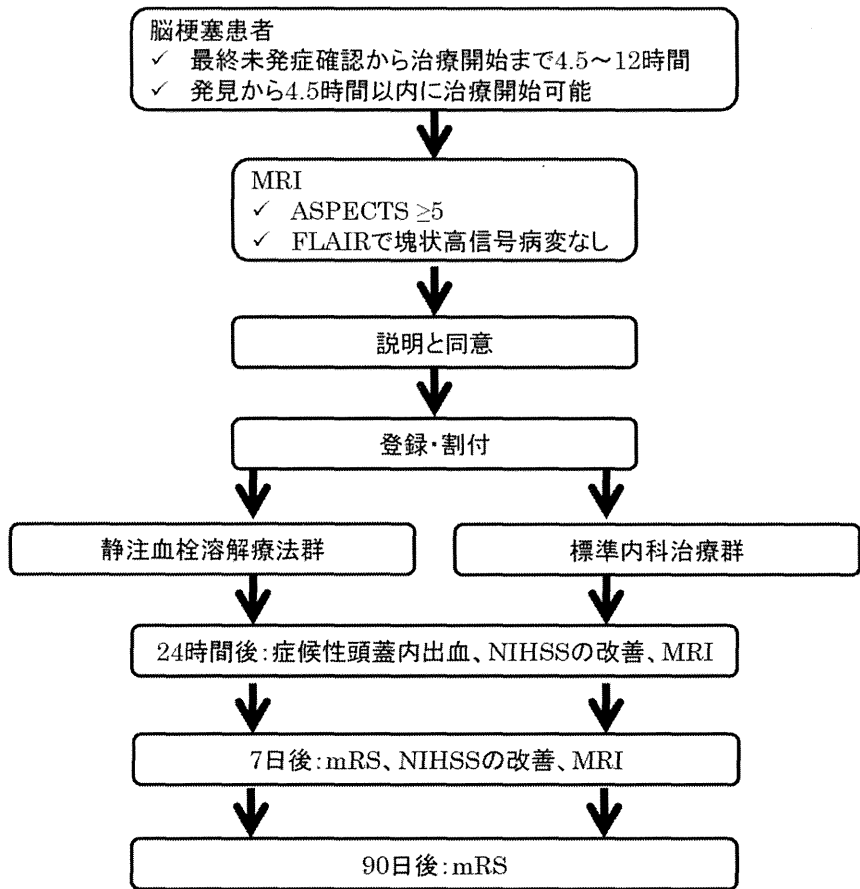
主任研究者： 国立循環器病研究センター 脳血管内科 豊田 一則

ClinicalTrials.gov 登録番号 NCT02002325

UMIN Clinical Trials Registry 登録番号 000011630

VERSION 1.3 (2014年3月4日作成)

試験実施計画の要約

試験名	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験 (THAWS Trial)
試験実施期域	日本
対象疾患名	急性期脳梗塞
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に対する、静注血栓溶解療法の有効性と安全性を確かめる。
試験デザイン	 <pre> graph TD A["脳梗塞患者 ✓ 最終未発症確認から治療開始まで4.5~12時間 ✓ 発見から4.5時間以内に治療開始可能"] --> B["MRI ✓ ASPECTS ≥ 5 ✓ FLAIRで塊状高信号病変なし"] B --> C["説明と同意"] C --> D["登録・割付"] D --> E["静注血栓溶解療法群"] D --> F["標準内科治療群"] E --> G["24時間後: 症候性頭蓋内出血、NIHSSの改善、MRI"] F --> G G --> H["7日後: mRS、NIHSSの改善、MRI"] H --> I["90日後: mRS"] </pre>
主要評価項目	試験開始 90 日後の modified Rankin Scale 0-1
副次評価項目	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 日後の modified Rankin Scale 0-2 試験開始 90 日後の modified Rankin Scale のシフト解析での評価
安全性評価項目	試験開始後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率 試験期間中の大出血発現率 試験期間中の全死亡
試験の種類	介入試験
基本デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬・標準治療対照、並行群間比較試験