

9-3. 解析方法

9-3-1. 被験者の人口統計的特性およびベースライン値

連続変数・カテゴリー変数といったデータの尺度に応じて、適切な統計量をもって要約する。

9-3-2. 主要評価項目

治療群毎に、試験開始後 90 日後の mRS 0-1 の割合を信頼区間と伴に算出し、これらの割合をカイ 2 乗検定に基づき比較する。必要に応じて、被験者特性やベースライン値といった共変数の影響を評価するために、ロジスティックモデルなどのモデルに基づく解析を実施する。

9-3-3. 副次評価項目

試験開始 24 時間後、7 日後における NIHSS 値のベースライン値からの変化について、治療群毎に変化の平均とその信頼区間を算出する。治療群間の変化の比較には、ベースライン値を共変量とする共分散分析を用いる。試験開始 90 日後の mRS 0-2 については、治療群毎にそれらの割合を信頼区間と伴に算出し、これらの割合をカイ 2 乗検定に基づき比較する。mRS のシフト解析は、mRS 分布の偏移の程度を、Cochran-Mantel-Haenszel 検定（予定）を用いて解析する。

9-3-4. 安全性評価項目

治療群毎に、試験開始後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血発現率、大出血発現率、全死亡率を、信頼区間と伴に算出する。有害事象については、治療群毎に、有害事象の発現例数と件数を算出する。また、これらを因果関係の有無別、重篤度別にも算出する。臨床検査値については、治療群毎に、適切な統計量をもって要約する。

9-3-5. その他の統計的事項

断らない限り検定は片側検定とし、検定の有意水準は 2.5%とする。信頼区間は両側信頼区間とし、信頼係数は 95%とする。欠測値の対処として、Last Observation carried forward(LOCF)により補完し解析を実施するが、必要に応じてその他の欠測値補完の方法を検討し、LOCF の結果の妥当性を吟味する。

9-4. データの収集とマネジメント

データマネジメント (data management: DM) は、国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部の DM/統計室が行う。DM 担当者は、DM/統計室の手順書に従い、症例報告書 (case report form: CRF) の作成と改訂およびデータシステムのセッティングを行う。各実施医療機関の研究責任者は、データ収集の正確性と迅速性に責任を負う。各実施医療機関の担当者は、データ入力を正確かつ迅速に行う。データ収集はインターネットを介したシステムを用いて行われる。DM 担当者は、収集されたデータについて疑義がある場合にクエリを発生させ当該施設に送付す

る。各実施医療機関の担当者は、送付されたクエリに迅速に対応し、必要に応じてデータの修正等を行う。

10. 費用の支払い、健康被害補償および保険

10-1. 資金源

本研究は、循環器病研究開発事業費（23-4-3、脳血管領域における国際共同臨床試験の企画・運営のための基盤整備、主任研究者 豊田一則）や 2010 年度公益信託美原脳血管障害研究振興基金「美原賞」（受賞者 峰松一夫）を資金源として、運営される。また、田辺三菱製薬株式会社と協和発酵キリン株式会社より被験薬の無償提供を受ける。

10-2. 診療に関する費用の支払い

本研究は通常健康保険の範囲内で行われ、研究期間中の観察、検査、使用薬剤等には、被験者の健康保険が適用される。ただしアルテプラゼの適応外使用となるため、先進医療として実施する。被験薬（アルテプラゼ）は、製造販売企業（田辺三菱製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社）より無償で提供される。研究対象者に対する謝金、交通費等の支払いは行われない。

10-3. 健康被害補償および保険

参加施設を代表して、国立循環器病研究センターが一括して、健康被害補償に備えるために必要な保険に加入する。介入群の患者のみを対象とする。

11. 倫理的事項

11-1. 倫理

本試験は、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号、平成 20 年 7 月 31 日全部改正）、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。研究計画書は、研究開始前及び変更時に、倫理委員会の承認および実施医療機関の長の許可を得てから実施される。本試験への参加は自由意思で決められる。参加を強制するものではなく、不利益になることはない。また一旦参加した場合でも、不利益を受けることなく、いつでも参加を撤回することができる。

11-2. 被験者の人権の擁護

被験者の人権の擁護のため、事前に研究の内容、目的および安全性、不利益を蒙る可能性についても十分に説明を行い、同意書に署名または記名・押印を取得した上で検査を実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳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。臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにしない。

11-3. 同意の取得

試験担当医師は、本試験を実施する前に、倫理委員会の承認を得た説明文書を用いて、被験者または家族等の代諾者（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）に分かり易く説明し、参加について自由意思による同意を文書で得る。なお、被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、説明文書を改訂し、倫理委員会の承認を得ることとする。また、参加を継続するか否かについての被験者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、これに関して被験者または代諾者に時宜を得て知らせ、伝達内容について文書に記録する。

11-4. 予想される危険性および個人の利益・不利益

予想される利益として、被験薬（アルテプラゼ）により脳梗塞が改善する可能性がある。また、今回の結果をもとに、発症時刻不明脳梗塞患者へのアルテプラゼ静注療法の保険適応が検討される可能性がある。

予想される不利益として、被験者が介入群に割り付けられた場合、通常診療でのアルテプラゼ静注療法と同程度（約4～6%）以上の症候性頭蓋内出血の発生が予測される。対照群においても症候性頭蓋内出血が起こり得るが、介入群の出血発症率の方が高いと予測される。症候性頭蓋内出血を発症した場合には身体機能の回復があまり期待できず、致命的な転帰をとる可能性がある。また介入群アルテプラゼの添付文書に記載されている項目、頻度の副作用発生が予測される。登録データが流出する危険があるが、厳重に管理され持ち出しはできず、また解析は匿名化して行うため、ほとんど起こりえない。

11-5. 利益相反

本研究で用いられるアルテプラゼの製造販売元と研究者の間に、一般社団法人日本脳卒中学会が定める申告基準を超える利益相反はない。製造販売元は本研究計画、データ管理、結果発表に寄与しない。今後申告基準を超える事態が生じた場合は、同学会に自己申告書を提出する。

12. 試験管理情報

12-1. 試験実施予定期間

先進医療として承認された後、2017年3月31日まで

12-2. 個人情報保護

データを登録する時点で、連結可能匿名化を行う。各施設の主任研究者が連結表を管理する。匿名化されたデータは中央事務局の担当者が管理する。データの保存媒体は、アクセス制御によりシステム管理し、国立循環器病研究センター内に設置されたセキュリティ措置を講じたサーバー内で管理される。サーバーへのアクセスはユーザーIDならびにパスワードで制限される。

山本 晴子 国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部

✓ 独立安全性評価委員会 (五十音順)

脳卒中および循環器疾患の臨床専門家によって構成され、全ての重篤な有害事象例を検証し、入手できる臨床情報および画像情報に基づいて試験薬との因果関係の判定を行う。安全性評価項目の発症率が既存の報告と比べて高率である場合に、試験方法の変更ないし試験の早期中止を提言する。

大槻 俊輔	近畿大学 脳卒中センター
北園 孝成	九州大学 病態機能内科学 (委員長)
清水 渉	日本医科大学 循環器内科
寒水 孝司	京都大学 医療統計学

✓ 画像判定委員会 (五十音順)

脳卒中中の神経放射線学専門家によって構成され、被験者の適格性に関する画像評価を継続的に実施する。すなわち画像を用いた登録基準の判定は試験担当医師が行うが、7~14 日後の撮影まで済んだ時点で、試験担当医師は個人情報連結可能匿名化した画像を、撮影後 7 日以内に本試験専用の MICCS プラットフォーム (THAWS 用) (<https://thaws.miccs.iwate-med.ac.jp/>) に掲載する。MICCS プラットフォームは SSL/TLS 通信、クライアント証明+サイト証明書、ID/パスワード、XNAT を使用した安全なクラウド環境を提供する。撮影条件や試験担当医師の読影所見に問題があると、委員会で判定した場合は、委員会から試験担当医師に速やかに連絡する。画像判定委員会の業務の詳細については、別途作成する手順書に記載する。

佐々木 真理	岩手医科大学 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 (委員長)
平野 照之	大分大学 神経内科
工藤 與亮	北海道大学 放射線部
森田 奈緒美	国立循環器病研究センター 放射線部

✓ 被験薬管理部責任者

栗原 健	国立循環器病研究センター 薬剤部
------	------------------

✓ 運営委員会 (五十音順)

木村 和美	川崎医科大学 脳卒中医学教室
古賀 政利	国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科
豊田 一則	国立循環器病研究センター 脳血管内科
山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部

✓ 研究参加施設

帯広厚生病院	脳神経外科・神経内科
--------	------------

中村記念病院 脳神経外科
弘前脳卒中・リハビリテーションセンター 内科
広南病院 脳血管内科
みやぎ県南中核病院神経内科・脳卒中センター
山形市立病院済生館 脳神経外科
新潟市民病院 神経内科
美原記念病院
自治医科大学 神経内科
埼玉医科大学国際医療センター 脳卒中センター
順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科
東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科
虎の門病院 神経内科
杏林大学 脳神経外科・脳卒中センター
聖マリアンナ医科大学 神経内科
東海大学医学部神経内科
静岡済生会総合病院 神経内科
トヨタ記念病院 神経内科
名古屋第二赤十字病院 神経内科
京都第二赤十字病院 神経内科
兵庫医科大学 脳神経外科
神戸市立医療センター中央市民病院
大西脳神経外科病院
川崎医科大学 脳卒中医学教室
川崎医科大学附属川崎病院 脳卒中科
おさか脳神経外科病院
小倉記念病院 脳神経外科
製鐵記念八幡病院 脳血管内科
福岡赤十字病院 脳血管内科
国立病院機構九州医療センター 脳血管神経内科
長崎大学 脳卒中センター
済生会熊本病院 脳卒中センター・神経内科
熊本赤十字病院 神経内科
国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科
その他、現在募集中

13. 参考資料

13-1. 引用文献

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. 一般社団法人日本脳卒中学会。Merci リトリーバー適正治療指針について。 Available from: <http://www.jsts.gr.jp/img/meric.pdf>
3. 一般社団法人日本脳卒中学会。Penumbra システム適正治療指針について。 Available from: <http://www.jsts.gr.jp/img/penumbra.pdf>
4. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, Moomaw CJ, Kissela BM, Alwell K, Flaherty ML, Woo D, Khatri P, Adeoye O, Ferioli S, Khoury JC, Hornung R, Broderick JP. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*. 2011; 76: 1662-1667.
5. Kang DW, Kwon JY, Kwon SU, Kim JS. Wake-up or unclear-onset strokes: are they waking up to the world of thrombolysis therapy? *Int J Stroke*. 2012; 7: 311-320.
6. Koton S, Tanne D, Bornstein NM; NASIS Investigators. Ischemic stroke on awakening: patients' characteristics, outcomes and potential for reperfusion therapy. *Neuroepidemiology*. 2012 ;39: 149-153
7. Serena J, Dávalos A, Segura T, Mostacero E, Castillo J. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16: 128-133.
8. Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21: 367-371.
9. Marsh EE 3rd, Biller J, Adams HP Jr, Marler JR, Hulbert JR, Love BB, Gordon DL. Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1990; 47: 1178-1180.
10. Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, Siemonsen S, Krüzelmann A, Fiehler J, Gerloff C. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol*. 2009; 65:724-732.
11. Fink JN, Kumar S, Horkan C, Linfante I, Selim MH, Caplan LR, Schlaug G. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. 2002; 33: 954-958.
12. Barreto AD, Martin-Schild S, Hallevi H, Morales MM, Abraham AT, Gonzales NR, Illoh K, Grotta JC, Savitz SI. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*. 2009; 40: 827-832.
13. Cho AH, Sohn SI, Han MK, Lee DH, Kim JS, Choi CG, Sohn CH, Kwon SU, Suh DC, Kim SJ, Bae HJ, Kang DW. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis*. 2008 ;25: 572-579.

14. Kang DW, Sohn SI, Hong KS, Yu KH, Hwang YH, Han MK, Lee J, Park JM, Cho AH, Kim HJ, Kim DE, Cho YJ, Koo J, Yun SC, Kwon SU, Bae HJ, Kim JS. Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE): a prospective multicenter study. *Stroke*. 2012; 43: 3278-3283.
15. Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Watanabe M, Kobayashi K, Sakai K, Sakamoto Y. 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.
16. Aoki J, Kimura K, Shibazaki K, Sakamoto Y. 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
17. Thomalla G, Fiebach JB, Ostergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, Roy P, Muir KW, Ebinger M, Cheng B, Galinovic I, Cho TH, Puig J, Boutitie F, Simonsen CZ, Endres M, Fiehler J, Gerloff C; WAKE-UP investigators. 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*. 2013 Mar 12. doi: 10.1111/ijvs.12011. [Epub ahead of print]
18. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455935?term=Wake-Up+stroke&rank=6>
19. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019359-23/IT>
20. Nezu T, Koga M, Kimura K, et al. Pretreatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA: SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology*. 2010; 75: 555-561
21. 篠原幸人、峰松一夫、天野隆弘、大橋靖雄、mRS 信頼性研究グループ。modified Rankin Scale の信頼性に関する研究－日本語版判定基準書および問診表の紹介。 *脳卒中* 2007;29:6-13

13-2. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

以下の神経学的所見を、42点満点で評価する。

1a. 意識水準	0 : 完全覚醒 2 : 繰り返し刺激、強い刺激で覚醒	1 : 簡単な刺激で覚醒	3 : 完全に無反応
1b. 意識障害－質問 (今月の月名、年齢)	0 : 両方正解	1 : 片方正解	2 : 両方不正解
1c. 意識障害－従命 (開閉眼、手を握る・開く)	0 : 両方可	1 : 片方可	2 : 両方不可
2. 最良の注視	0 : 正常	1 : 部分的注視麻痺	2 : 完全注視麻痺
3. 視野	0 : 視野欠損なし	1 : 部分的半盲	2 : 完全半盲 3 : 両側性半盲

4. 顔面麻痺	0 : 正常 1 : 軽度の麻痺 2 : 部分的麻痺 3 : 完全麻痺
5. 上肢の運動 (右) 仰臥位のときは 45° で	0 : 90°を 10 秒間保持可能 (下垂なし) 1 : 90°を保持できるが 10 秒以内に下垂 2 : 90°の挙上または保持が出来ない 3 : 重力に抗して動かない 4 : 全く動きがみられない
5'. 上肢の運動 (左)	0~4 : 同上
6. 下肢の運動 (右)	0 : 30°を 5 秒間保持可能 (下垂なし) 1 : 30°を保持できるが 5 秒以 内に下垂 2 : 重力に抗して動きがみられる 3 : 重力に抗して動かない 4 : 全く動きがみられない
6'. 下肢の運動 (左)	0~4 : 同上
7. 運動失調	0 : なし 1 : 1 肢 2 : 2 肢
8. 感覚	0 : 障害なし 1 : 軽度から中等度 2 : 重度から完全
9. 最良の言語	0 : 失語なし 1 : 軽度から中等度 2 : 重度の失語 3 : 無言、全失語
10. 構音障害	0 : 正常 1 : 軽度から中等度 2 : 重度
11. 消去現象と注意障害	0 : 異常なし 1 : 視覚、触覚、聴覚、視空間、自己身体への不注意、 または 1 つの感覚様式で 2 点同時刺激に対する消去現象 2 : 重度の半側不注意または 2 つ以上の感覚様式に対する半側不注意

13-3. modified Rankin Scale (mRS)

0. まったく症候がない
1. 症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える
2. 軽度の障害：発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3. 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4. 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である
5. 重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6. 死亡

「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 試験）」参加のお願い

【研究への協力と任意性と撤回の自由】

このたび臨床研究へのご協力をお願いするにあたり、この文書を用いてご説明いたします。

これからの説明をよく理解した上で、この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思で決めてください。参加したくない場合は、遠慮なくお断りください。同意していただいた場合は、同意書にご署名をお願いします。研究に参加しなくても、今後あなたの治療において不利益になることはありません。

また、一旦同意した場合でも、途中でやめたい場合は、いつでも同意を取り消すことができ、その場合はあなたの検査結果などの情報は破棄され、診療記録などもそれ以後は研究目的に用いられることはありません。

ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、登録のデータなどを破棄することができない場合があります。



【研究目的と内容】

1. 研究の背景

脳梗塞は、心臓などでできた血栓が血流に乗って脳へ流れていくことや動脈硬化によって、脳の血管（動脈）が詰まることで脳の一部が壊死し、意識が悪くなったり、言葉を上手に話せなくなったり、手足に麻痺がおこったりする病気です。

脳梗塞の治療は、対応が早ければ早いほどダメージが少なくなるといわれており、急性期に行われる治療のひとつに、「血栓溶解療法」があります。

これは、tPA（アルテプラゼ）という注射薬により、脳梗塞を引き起こしている脳の血管の詰まりの原因である血栓を溶かして脳の血流を再開させる治療法です。

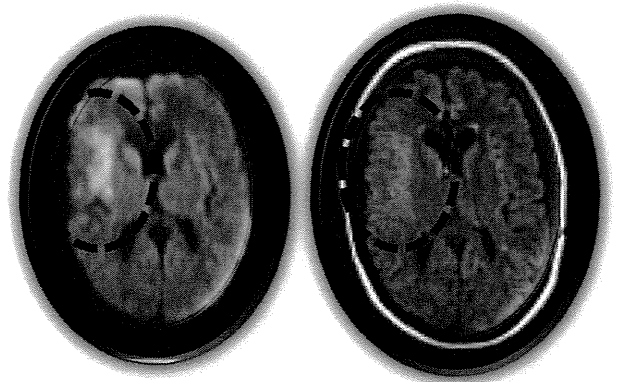
この薬は、すでに日本をはじめ、世界各国で発症 4.5 時間以内の脳梗塞に対して保険適応のある治療法として承認されていますが、4.5 時間以降の脳梗塞では保険適応がなく使用することが出来ません。

また、tPA は有効性が高い一方で、頭蓋内出血などの合併症の原因となりますので、適正な治療指針に準じて、効果と合併症のバランスを考えながら使用します。

ところで、睡眠から目覚めた際に気づいた脳梗塞の場合は、脳梗塞が発症した正確な時刻が分からないため、睡眠前の元気であった状態が確認された時刻を発症時刻とみなして、tPA の治療が行えるかを判断します。したがって、来院時点で 4.5 時間を過ぎていることが多く、ほとんどの方はこの治療は受けることが出来ません。しかし、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ので、本来ならば tPA の治療を受けて良い方が、相当に含まれていると考えられます。

発症時刻を特定できない患者さんの発症時刻を推定する手段に、頭部 MRI が挙げられます。MRI にはいくつかの撮り方が有り、脳梗塞早期の病的変化の現れ方がそれぞれで異なります。次の頁に示した拡散強調画像という撮り方では病的変化が早く現れますが、他の撮り方では遅く現れるので、撮り方によって病的変化に差が大きい場合は、発症してから 3 時間程度までの脳梗塞であろうと考えられます。したがって、睡眠から目覚めた際に気づいた脳梗塞患者さんに、MRI を撮影することで、tPA 治療の適応を判断できると、私たちは考えています。

発症 3 時間以内脳梗塞の
拡散強調画像（左図）と
FLAIR 画像（右図）



丸で囲んだ部分が異常所見

日中に起こった脳梗塞でも、発症時に目撃者がおらず、本人が意識障害や言語障害などの脳梗塞の症状でコミュニケーションを取れない場合は、同様に正確な発症時刻を特定できません。このような場合も、同様に MRI 所見をもとに、発症してから 3 時間程度までの脳梗塞か否かを判断して、tPA 治療の適応を判断できると考えています。

わが国の急性期脳梗塞の治療では、tPA の治療以外に、発症 8 時間以内のメルシーリトリーバルシステムやペナンプラシシステムによる血管内治療があります。これらの血管内治療の安全性や有効性は確立していませんので、市販後から全例登録調査が行われています。これらの治療法についてお知りになりたい場合には、詳しく説明させていただきます。

2. 研究の目的

これらの現状をふまえ、

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者さんに対して、MRI 所見に基づいて tPA 治療が可能と思われる方を判断し、実際に治療を行うことが、有効（90 日後に後遺障害を感じずに自立できているか等）で安全（24 時間以内に頭蓋内出血で症状が悪くならないか等）かどうかを調べることを、研究の目的としています。

3. 研究方法

1) 対象となる患者さん

この研究では、

脳梗塞の発症時刻が不明で、最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで 4.5 時間を超え 12 時間以内、かつ発見から 4.5 時間以内に治療を開始できる患者さんを対象としています。

ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんはご参加いただけない場合があります。

2) 参加人数と期間

この研究は、国内の多くの施設で同時に試験を行い、全体で 300 名の方に参加していただく予定です。

参加期間は、発症から 3 か月間を予定し、治療後の観察をいたします。

3) 方法

(1) MRI 検査を行い、脳梗塞の大きさなどを確認し、この試験に安全に参加できるかを判断します。

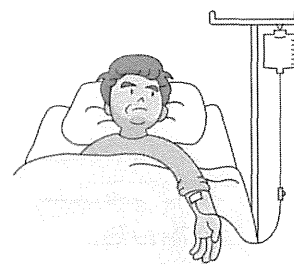
(2) 本試験への参加を表明され、同意書にご署名いただいた後に、tPA（アルテプラゼ）を使うか、tPA 以外の標準的な治療を行うかを、コンピューターで無作為に 1:1 に割り付けます。この方法は、研究の効果と安全性について先入観を持たずに判断するために行われるもので、他

の研究でもよく用いられます。

(3) tPA 治療群の患者さんには、アルテプラゼの点滴静注を 1 時間かけて行います。標準治療群の患者さんには、tPA 以外の薬・点滴による一般的な内科治療を行います。具体的には脳神経細胞を保護する点滴薬や抗血栓薬（血液を固まり難くする薬）での治療を指します。tPA 治療群の患者さんにも、脳保護薬は原則として必ず、抗血栓薬も必要に応じて、使います。

(4) 翌日（24 時間後）と 7 日後に MRI などの撮影と診察を行い、脳梗塞の症状の重症度や日常生活の自立度を専用の評価尺度（NIH stroke scale, modified Rankin Scale）で評価します。90 日後にも、電話または外来の診察で、あなたの自立度を評価します。

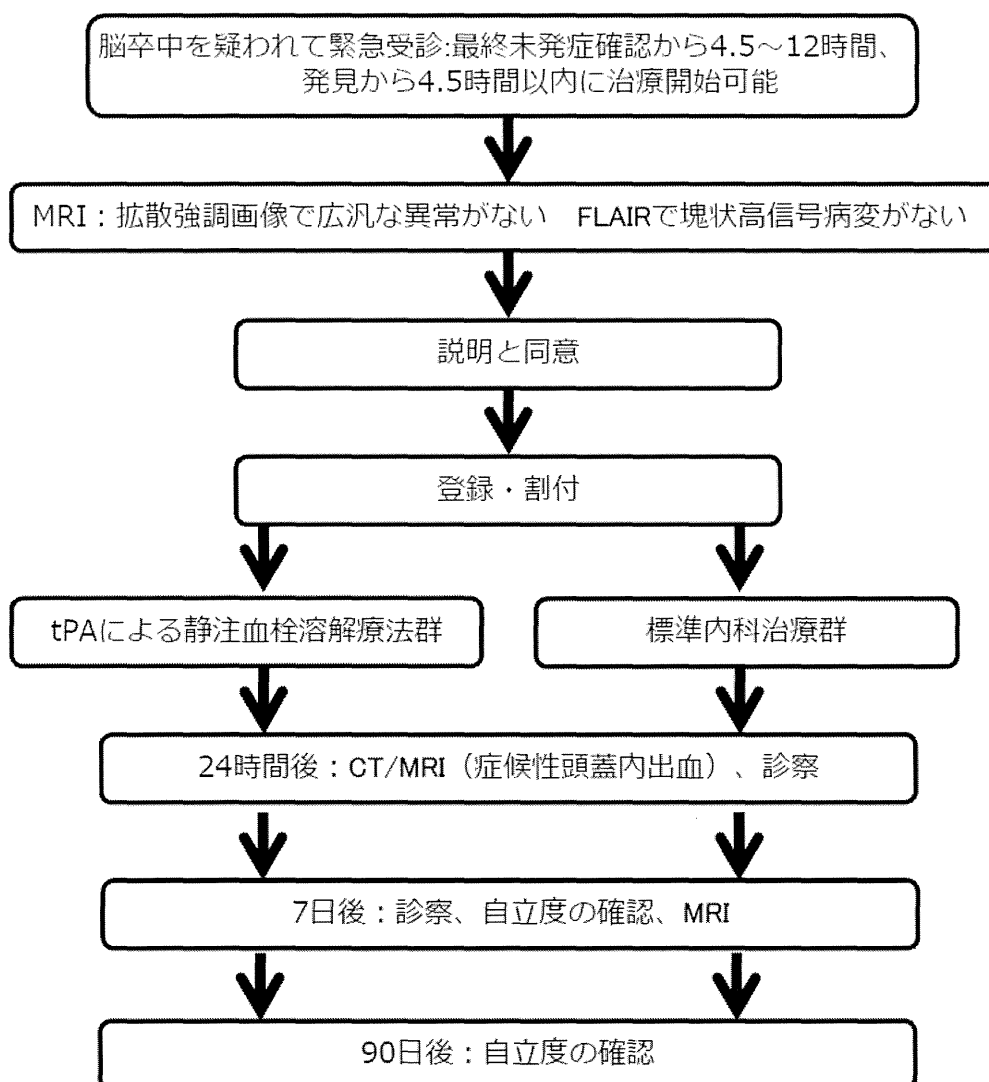
(5) 90 日後にこの臨床試験が終了した後は、病状に見合った通常の診療を、当院または他院で受けていただきます。



4) 研究実施予定期間

先進医療として承認された後、2017 年 3 月 31 日まで行うことを、予定しています。

具体的な研究のスケジュールは、下図をご参照ください。



【研究計画書等の開示】 以上の内容について、更に詳しい資料を希望される場合は、この研究の計画書のコピーをお渡しします。

【予想される利益と不利益】と【予測される危険性及びその対応】

1. 予想される利益

tPAにより脳梗塞が改善する可能性があります。また、今回の結果をもとに、発症時刻を特定できない患者さんへのtPA治療の保険適応が検討される可能性があります。

2. 予想される不利益

tPAにより、出血などの合併症が発生する可能性があります。特に頭蓋内出血は症状が悪くなったり、生命を脅かす経過をたどることもあります。

使用指針に準じた脳梗塞発症4.5時間以内のtPAの使用では、このような症状の悪くなる頭蓋内出血の発生頻度は3.3～8.6%と報告されています。今回のような方法で、発症時刻を特定できない患者さんにtPA治療を行った研究結果での発生頻度は3.6～6.3%と報告されています。このように、適切に治療の対象となる患者さんを選ぶことによって、頭蓋内出血の発症率を使用指針に則った治療の場合と同じ程度に保つことが出来ます。ただし一定の割合で頭蓋内出血が起こることに変わりはないので、治療後に綿密な診察や画像検査を行い、出血を見逃さないようにします。

治療中に有害事象（あなたの健康に差し障る出来事）が起こった場合は、あなたの安全を最優先した対処を行います。

その他、以下のような副作用が起きる可能性があります。

【tPA（アルテプラゼ）の副作用】



出血性脳梗塞（症状の変化のない場合も含む）	31.1%	消化管出血	3.9%
皮下出血	11.7%	穿刺部位出血	3.9%
頭痛	3.9%	後腹膜出血	0.05%
脳梗塞	2.9%	重篤な不整脈	頻度不明
アナフィラキシー様症状	頻度不明	舌や喉頭などの血管浮腫	頻度不明

脳梗塞は重症の病気ですので、本研究への参加の有無にかかわらず、この病気自体のために症状が増悪したり、生命を脅かしたりすることがあります。

【健康被害が発生した場合の対応と補償について】

この研究への参加中にいつもと違う症状または身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。その際、検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。

また、この研究ではtPA治療群の患者さんに対して、一定水準を超える健康被害（入院を要する、あるいは入院期間が延長する場合など）に対して補償ができるように、補償保険に加入しています。

【費用負担に関すること】と【「先進医療」について】

本研究は先進医療として行われます。tPAの薬代を支払う必要はありません。

他の通常の診療にかかる費用は、保険診療となりご負担していただきます。

謝金、交通費等の支払いは行われません。

✓ 「先進医療」について、ご説明いたします。今回は保険で認められた使い方（発症4.5時間以内の脳梗塞）と異なる用途でtPAを用いるので、保険診療の適応となりません。そこで、厚生労働大臣の承認を受けた先進医療と呼ばれる制度で、診療を行います。

✓ 先進医療にかかる費用（今回はtPAの薬代）は、本来ならば自己負担となります（体重50

～70kg 前後の場合、約 22 万円)。ただし今回は、製薬企業が tPA を提供するので、あなたは
はこの薬代を払う必要はありません。

- ✓ tPA 以外の診察、検査、投薬、入院料などの一般保険診療と共通する部分の費用は、一般の
保険診療と同様に扱われます。
- ✓ 先進医療について詳しい情報を知りたい方は、厚生労働省のホームページをご覧ください。
(http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuohoken/sensiniryuu/index.html)

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります、その権利は研究遂行者などに属し、
あなたには属しません。

【倫理的配慮】

この研究は、「臨床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
されます。当院の倫理委員会等で研究計画書の内容及び実施の適否などについて、科学的及び倫
理的な側面が審議され承認されています。

また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大
の配慮を致します。

また、この研究の研究責任者と研究分担者は、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねる
ような利害関係を有していないことが確認されております。

【個人情報の保護に関すること】

本研究結果は解析され研究目的により公表されることがあります。いかなる場合にも個人データ
は厳重に管理され、個人情報保護法の下、個人を特定できる形で公開されることはありません。
また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、研究者から委託を受けた者や
厚生労働省の人などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場
合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられてい
るため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。

このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切あり
ません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。

研究終了後 5 年間は資料を保存し、その後資料を廃棄します。



平成 年 月 日

(説明者) 国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科

氏名 _____ 印

(署名または記名・押印)

お問い合わせ先：

国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長 豊田一則 (主任研究者)

吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012

「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」への協力に関する同意書

国立循環器病研究センター 病院長殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日 (説明者) 所属 _____
氏名 _____ 印 _____
(署名または記名・押印)

私 () は「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」(主任研究者 豊田一則)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによってなんら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力を同意します。

- 研究への協力と任意性と撤回の自由
- 研究目的と内容
- 研究計画書等の開示
- 予想される利益と不利益
- 健康被害が発生した場合の対応と補償について
- 費用負担に関すること
- 知的所有権に関すること
- 倫理的配慮
- 個人情報の保護に関すること

平成 年 月 日

研究協力者氏名 _____
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏名 _____ (患者との関係: _____)
(署名または記名・押印)

住所 _____

電話番号 () - _____

※初めてご利用になる場合は、割付システムの初期設定が完了しているか確認してください。
(「SAS 動的割付システム 初期設定について(国循研究者用)」参照)

1. 症例の登録

- ① 登録票 PDF (原本) を Adobe Reader で開き、症例の情報を記載します。
 ※ Mac OS の場合、「Adobe Reader for Macintosh」で入力ください。
 「プレビュー」を用いると不具合が生じることがあります。

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 (TRANS)

日付入力形式 (生年月日、同意取得日) は、
 yyyy/m/d 形式で入力して下さい。
 (入力例) 2014/5/1 ※全て半角

リセット 印刷 保存

メニューバー (ファイル→名前を付けて保存) は
 使用しないで下さい。

⇒ 記載後メールで送信 sda-uketsuke@ml.ncvc.go.jp

施設名	国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科		
記 録 者 名	電話番号	診療科目	
性 別	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女	生 年 月 日	(入力例: 2015/5/1)
N I H S S	点	同意取得日	(入力例: 2015/5/1)

以下の適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする

◆ 適格基準

1 急性期脳梗塞と診断された患者	(年齢は手入力不可) 生年月日と同意取得日を元に自動計算	OYES	O NO
2 年齢:20歳以上			
3 発症時刻不明		OYES	O NO
4 最終末発症確認時刻から治療開始可能時刻まで45時間超12時間以内		OYES	O NO
5 発症から4.5時間以内に治療開始可能		OYES	O NO
6 拡散強調画像でのASPECTS ≥5		OYES	O NO
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		OYES	O NO
8 治療前NIHSS 5~25		OYES	O NO

◆ 除外基準※以下のうち1つでも該当する症例は本研究の対象としない。

1 発症前mRS >1		OYES	O NO
2 下記アルテプラゼ静注療法適正治療指針の適応外項目に該当する			
◆ アルテプラゼ静注療法適正治療指針の適応外項目※以下のうち1つでも該当する症例は本研究の対象としない。			
i. 非外傷性ICHの既往		OYES	O NO
ii. 1か月以内の脳梗塞(一過性脳虚血発作を含まない)の既往		OYES	O NO
iii. 3か月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術の既往		OYES	O NO
iv. 21日以内の消化管あるいは泌尿出血の既往		OYES	O NO
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		OYES	O NO
vi. アルテプラゼの過敏症		OYES	O NO
vii. くも膜下出血の合併を疑う例		OYES	O NO
viii. 急性大動脈解離の合併		OYES	O NO
ix. 出血の合併(頭蓋内、消化管、泌尿、後腹膜、痔血)		OYES	O NO
x. ベースライン時の収縮期血圧が降圧療法後も185mmHg以上		OYES	O NO
xi. ベースライン時の拡張期血圧が降圧療法後も110mmHg以上		OYES	O NO
xii. 重篤な肝障害の合併		OYES	O NO
xiii. 急性膵炎の合併		OYES	O NO
xiv. ベースライン時の血腫濃度(<50mg/dl, または>400mg/dl)		OYES	O NO
xv. ベースライン時の血小板100,000/mm3以下		OYES	O NO
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]を租入る)		OYES	O NO
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		OYES	O NO
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)		OYES	O NO
5 試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療(Mercal, Penumbra等を用いた機械的再閉塞療法を含む)を予定している患者		OYES	O NO
6 妊娠・授乳中の患者、妊娠している可能性がある患者		OYES	O NO
7 余命が月未満と予想される末期の疾患を有する患者		OYES	O NO
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		OYES	O NO

問い合わせ先: 国立循環器病研究センター THAWS研究事務局 thaws@ml.ncvc.go.jp
 Tel. 06-6833-5012(代表) 9:00~17:00 神宮草子(内線 8715)
 17:00~翌9:00 古賀政利(内線8701)、吉村社平(内線8034)、豊田一則(内線2669)

印刷 保存

メニューバー (ファイル→名前を付けて保存) は
 使用しないで下さい。

生年月日、同意取得日
 yyyy/m/d 形式(すべて半角)で入力
 例)2014/4/1
 (月日が1桁の場合、
 自動的に2014/4/1→2014/04/01 と
 変換されます)

PDF 画面上の [保存]ボタン でファイ
 ルを保存します。
 メニューバー(ファイル→名前を付け
 て保存...)は使用しないで下さい。

- ② 保存した PDF をメールに添付し、申請したメールアドレス(@ncvc.go.jp)を用いて送信します。
 件名 : (任意)

割付システム用 Mail : sda-uketsuke@ml.ncvc.go.jp

※ 登録票の自動受付専用のメールアドレスです。問い合わせは、研究事務局をお願いします。

2. 結果の確認

① 割付システム用 Mail から、受信確認メールが届きます。
件名:【THAWS】割付:受信確認

② 割付結果、もしくは登録票不備通知メールが届きます。

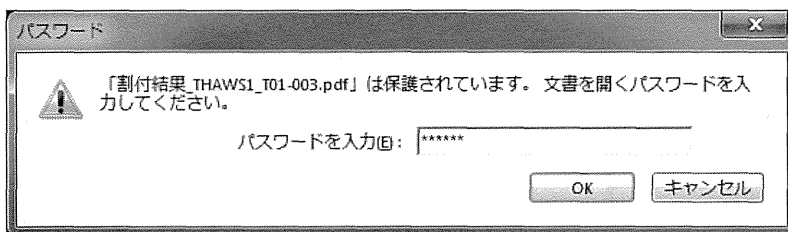
(正常応答) 件名:【THAWS】割付結果:症例番号●●-●●●●

※ 上記以外のメールが届いた場合、メールの内容に従って登録票を修正し、再度送信ください。

※ 6分以上経過しても何らかの返信がない場合は、研究事務局までご連絡ください。

③ メールに添付された割付結果 PDF ファイルを開き、割付結果をご確認ください。

パスワード:THAWS1



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)

印刷

割付結果

[症例番号]*	T01-001
	<small>※ 「[施設ID]-[3桁の連番]」で発行されます。 EDCへの入力には施設IDは不要です。連番の数値のみ入力して下さい。 例) T01-001の場合、EDCへの入力は「1」とする。</small>
[割付結果]	介入群 (アルテプラザーゼ静注療法)

登録票記載内容:

[施設名]	国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科		
[記載者名]	山田 太郎		
[電話番号]	06-6833-5012	[内線番号]	1234

連番の数値を
EDCに入力ください。
T01-001の場合、「1」

3. 問い合わせ先 (研究事務局)

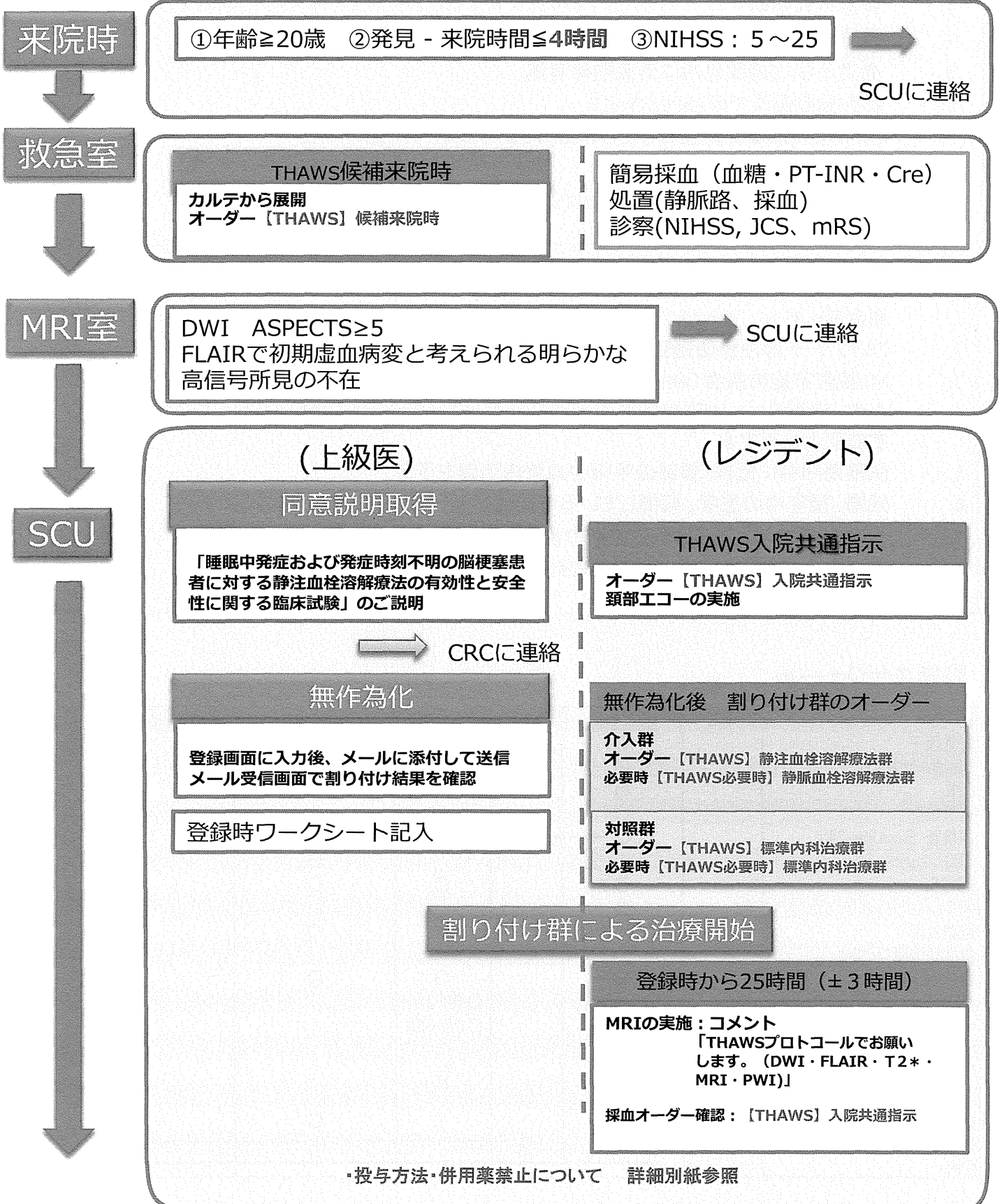
国立循環器病研究センター THAWS 研究事務局

Mail: thaws@ml.ncvc.go.jp

Tel: 06-6833-5012

➤ 9:00~17:00 (内線 8715:神吉章子)

➤ 17:00~翌 9:00 (内線 8701:古賀政利、8034:吉村壮平、2669:豊田一則)



選択基準

1. 脳梗塞
2. 年齢:20歳以上
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
3. MR検査不能の患者(MR非対応ペースメーカー装着など)
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
5. 試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定
6. 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性
7. 余命6ヵ月未満と予測される末期の疾患を有する
8. その他、試験担当医師が不適当と判断

評価スケジュール

	Pre	Baseline	0h	24h	7d/discharge	90d/discontinue
背景因子		○				
バイタルサイン		○	○	○		
ECG		○				
血液検査		○		○		
尿検査 (Baseline-24h)		○	→			
mRS	○				○	○
NIHSS		○		○	○	
JCS		○				
服薬状況	○				○	
急性期治療 (0-24h)			○	→		
頭部MRI/A		○		○	○	
ICH発現確認 (22-36h)				○ (22-36h)		
modified Morigrade				○ (22-36h)		
CT		○		○		
頸部エコー		○		○		
試験薬投与			○			
脳梗塞病型					○	
有害事象			○	→		
中断		→				