

平成 26 年度第 1 回 THAWS 全体会議議事録

日時 2014/11/28 (金曜日) 14:00～17:00

会場 新大阪丸ビル別館 1-1 号室

大阪市東淀川区東中島 1 丁目 18 番 22 号 TEL : 06-6325-1302

1. 挨拶・進捗状況 研究代表者 国立循環器病研究センター 脳血管内科 豊田 一則

<発表> 詳細略

<質疑> なし

2. 画像判定基準 (WAKE-UP 資料)、トレーニングおよび認証 吉村

<発表> 詳細略

<質疑>

(画像判定説明まで)

上坂先生：WAKE-UP 試験では少ないかもしれませんが、症状と MRA などでは梗塞は間違いないだろう場合で DWI ではまだ陰性という症例はどうなりますか？

古賀：WAKE UP では DWI 陰性は除外ですが、THAWS の場合は登録する事になります。

井上先生：ROI を描くソフトについて統一や推奨の予定はありますか？

吉村：特に指定はありません。私共も HIS 端末上で使用しているソフトで行っています。

古井先生：比較的最近の無症候性梗塞巣があり DWI/FLAIR 陽性が残っていて、別の場所に新しく脳梗塞を発症した症例は除外でしょうか？

吉村：そうですね、除外ということになります。

古賀：非常に迷う症例もあるかと思えます。迷う症例は目視をもとにまず登録して頂いて、中央で専門の先生が判断しリマインドをかけるというシステムになっていますので、最初の段階では少しバラつきが出るかもしれませんが、登録していくに従って正確な判定に近づいていくことになるかと思っています。

上坂先生：サンプル画像は別に正常人でもよろしいですか？

古賀：構いません。

=====

(登録に関して)

吉村：THAWS の HP を作成致します。各種同意書やプロトコールをダウンロードして頂ける仕様になる予定です。

古賀：症例登録までに必ず認定取得をお願いいたします。

3. NIHSS トレーニング、mRS トレーニングおよび認証

古賀

<発表> 詳細略

<質疑>

(NIHSS)

豊田：所要時間は？

古賀：15分程度は必要です。

豊田：DIAS、SOCRATES、ATACHなどの過去の試験で、取得された認定でも良いですか？過去の試験はそれくらいですか。

古賀：そうですね。

=====

(mRS)

古賀：すでにくつかりの施設の先生方はこの認定を送り頂いております。症例登録の前に、認定を取得頂いて事務局にお送りいただくということをお願いします。こちらでも ATACH-II/SOCRATES などほかの試験で取得された認定でも OK です。

豊田：1年以上前に認定を受けた場合でも大丈夫ですか？

古賀：特に期限は設けておりません。最近の試験の認定をお送りいただくのは問題ありません。

4. 患者登録手順

DM/統計室 朝倉

<発表> 詳細略

<質疑>

豊田：除外がすべて NO にならないと登録できないのですね

朝倉：送信されたのちにエラーメールが返信されるようになっています。

井上先生：確認ですが、この割付登録ファイルはデスクトップに雛形を置いておいて、実際に患者さんが来たらそれを用いて登録するということですね？保存される時はひな形に上書きされてしまうことはありますか？

朝倉：保存ボタンを押すと保存先の確認があります。

井上：ipad mini など iOS への対応はありますか？

古賀：現時点では対応していません。

井上先生：救急外来にインターネットのある PC 環境を作っておくということですね

古賀：それが望ましいと考えます。

上坂先生：施設のアドレスだと web でメールが見れず、自分の PC で Outlook などのメールソフトを用いないと見れないのですが、そうすると急患室では操作できないので、居室に帰ってという形となるのでなかなか難しいです。たとえば施設のメールアドレス以外で Web に対応したトライアル専用のものを作らないと…、それはダメだっという話でしたが、実際にはちょっと難しいかと。

朝倉：Gmail などを利用することはシステム的には使用可能ですが、担当者と相談しました際に、施

設アドレスを使用せず個人で作成したアドレスを使用して頂くと、担当の先生が施設を移動された場合の対応が難しくなる可能性があるため、基本的には施設アドレスをお願いしています。困難な場合には個人のメールアドレスでもシステム的には登録は可能です。

上坂先生：この試験専用アドレスを取得して、ということは許容して頂けるということですね。

濱崎：基本的に施設のアドレスを使って頂きたいですが、状況的に難しい場合にはご自身のプライベートなアドレスを使って頂いて構いません。

山本：Redcap の ID と共有するというのが原則になりますので、登録用のアドレス作る場合にはそれはそちら（Redcap）には使えなくなります。こちらで推奨されている方法以外になるのであれば相談してください。

上坂先生：割り付け用のアドレスと Redcap のアドレスで同じメールアドレスは共有できない？

山本：データの秘匿性の問題で共有されると問題なので、Redcap について共有はしないでください。

上坂先生：施設でひとつではなく、Redcap に入力する医者毎にひとつずつということですね。

上坂先生：割り付け用のアドレスと Redcap のアドレスは別で構わないということですか？

山本：（推奨されている方法以外は）登録の際に事務局に相談して下さい。

上坂先生：割り付け用については施設で共通のアドレスを取得して構いませんか？

朝倉：たとえば、別のコンピューターから同時に登録していたりとかという場合にわからなくなる可能性があるかもしれませんが、そのあたりが問題ないようにしていただければシステムとしては可能です。

古賀：循環器病センターの例ですが、救急外来での共用の Windows の PC と SCU 病棟の Windows の PC で THAWS 用のログイン ID を設けました。その方が同時送信はないかもしれません。やりやすいやり方で各施設対応していただければと思います。

川田先生：入力後のファイル名は元のファイル名で添付しなければいけませんか？

朝倉：新しい名前をつけて頂いて結構です。元の名前だと上書きされてしまいますので。

クワタ：新しい名前であれば何でも良いということですね、わかりました。

古賀：症例を認識できる施設の通し番号などの情報を入れて頂いた方が管理しやすいと思います。

古井先生：割り付けは医師が行い、データ入力は CRC をお願いする予定なのですが、その場合にアドレスが同じじゃないといけないというのは？

山本：CRC が入力される施設は、CRC で Redcap 用の別のアドレスを取得して頂ければ良いです。

5. 薬剤管理

薬剤部 栗原

<発表> 詳細略

<質疑>

フロア：配布された薬剤の使用期限については？

栗原：2年間の有効期限があります。現在、企業から提供されこちらに届いているものは1年半の期限を残したものが大体です。期限については、どの施設にいつごろ有効期限が切れるものがあるか等を中央薬局で把握しコントロールをするように考えています。進捗状況により、施設間での調整

が必要な場合など、こちらからご連絡させて頂く予定です。

上坂先生：t-PA を使用した場合の保険上の管理加算はどうなりますか？

山本：t-PA 加算については、現時点で保険上とれない症例なので難しいと思います。

古賀：いくつかお問い合わせ頂いているのはやはり、各施設に既に置いている薬剤をとりあえず代わりに使用し、試験用の薬剤で補充する事が出来るかという点ですが、企業からそういった事が無いように言われております。色々事情がありますが、公正取引委員会に無償提供ということで登録しており、先進医療の認可を頂いている試験ですので、手順に問題が生じると取り下げにも繋がりにくいかねませんのでご注意願います。

木村先生：t-PA をオーダーしてから 2-3 日必要との事ですが、その間に薬剤を使用した場合に、届いたものと差し替えることはできるでしょうか？

古賀：基本的に 2 名分 6 バイアルを各施設に常備し、使用した段階でご連絡を頂き補充致します。使用が多くなりそうな施設は 3 名分常備などの対応をする可能性があります。

木村先生：実際、なかった場合には登録出来ない？

豊田；出来ません。

栗原：当院では病棟 2 名分、薬局に 2 名分置いておりますが、現在まで問題はありません。施設ごとに多く常備して頂くなど考えておりますので、また進捗をみながらご連絡させて頂きます。

古賀：当院の例では、病棟には、常備薬としての t-PA からは遠い位置に、治験薬と明記してわかりやすいように配置して管理しています。参考にして頂ければと思います。

6. データ登録手順：REDCap の使用方法

DM/統計室 榊原

<発表>詳細略

<質疑>

秋山先生：その他を選んで、自由記載がないところもありますか？

古賀：だいたい自由記載があるところが多いと思います。

古賀：当センターではまず紙ベースで記載し、まとめて登録するような手順を行っております。HP からダウンロードできるようになる予定です。

古賀：また、不明な点は事務局まで問い合わせして下さい。

7. 先進医療 B 協力医療施設申請 (20 分)

古賀・神吉

<発表>詳細略

<質疑>

井上先生：27 年というのは違いますよね？当該療養経験年数というのは t-PA を投与した経験年数の

ことですよ？

古賀：これは私どもの書類が間違っておりまして、最初の段階で本当は指摘されるべきであったもので、皆様にもご迷惑をおかけしました。本当はt-PAを打ちはじめた何年目という記載が必要になってきます。

井上先生：2005年10月だったとから、9年目とかになりますかね。

古賀：もう10年目に入りますね。

渡辺先生：補償金のところについてはどうしたら良いですか？全部ありにしたらよいでしょうか。

神吉：保証に関しては保証金あり、医療費と医療手当はなし、保険への加入はありにしてください。

渡辺先生：DPCなのですが出来高にする場合には？実際医事課がやってくれるものなのでしょうか？t-PAをうった代表的な症例を使用したらよいでしょうか。

古賀：当センターではアットランダムに症例を選んで、高すぎない、安すぎない症例を抽出しています。医事科に依頼してやっていただかないと前に進みませんので、お願いしてください。

豊田：倫理委員会が不定期開催である場合には、『月1回開催（場合により不開催）』という書き方が良いかと思えます。

8. 質疑応答（30分）

古賀

古賀：今日説明しなかった内容で、Perfusion画像がありますが、MRIプロトコールに含まれています。DWI/FLAIR mismatchとは関係ないのですが、Perfusionを用いて適応拡大につなげていく動きも世界的にありますので、可能な限り協力をお願いします。

9. その他（10分） 厚生労働科学研究費委託費、交通費事務処理などについて

豊田：厚労省との書類のやりとりなどが大変ですが、国民の税金を使用した試験ですので、粛々とやっております。とにかくこれから半年のうちにすべての施設でスタートするかと思えますので、次回は半年後頃に班会議を開催したいと考えています。脳外科コンgresにあわせて開催できればよいかなと考えています。来年5月、11月と2回ほど会議を開かせて頂ければと思います。この厚労科研費は、来年度からは高い確率で日本医療研究開発機構（AMED）科研の研究費に移行します。研究費が大きく減額されることはないと思いますが、皆様には分担研究施設としての登録で、症例登録費というよりも最初に分担研究費としてお渡し出来れば良いかと考えています。国循でもどんどん症例登録が進んでいる状況ではないので、皆様方にも適切な症例を逃さず、ご登録をお願いすることで御協力いただければと思

います。

古賀：厚労省の科学研究費委託の契約を循環器病センターとする必要があります。すでに多くの御施設には提出いただいておりますが、まだのご施設は早めに、ご提出をお願いいたします。

神吉：出来るだけ早く登録確認票を返送して頂ければ幸いです。

古賀：交通費に関しては、すでにメール等でご連絡差し上げていますが、ご不明な点がございましたらお問い合わせをお願いいたします。

以上で終了いたします。

平成 26年度厚生労働科学研究費委託費
(H26-循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業-一般-010)
平成26年度第1回全体会議

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

研究代表者： 国立循環器病研究センター
一脳血管内科 豊田 一則

THAWS

2014/11/28 大阪

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

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

✓ ClinicalTrials.gov (Clinical Trials.gov Identifier NCT02002325)
✓ UMIN clinical trial (ID: UMIN000011630)

THAWS

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法
適応治療指針 第二版

2012年10月

日本脳卒中学会 脳卒中治療ガイドライン委員会
rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法検討委員会

2. 治療開始可能時間

(推奨)

- アルテプラゼ静注療法は、発症から4.5時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害患者に対して行う【エビデンスレベルA, 推奨グレードA】。
- 発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く(遅くとも1時間以内)にアルテプラゼ静注療法を始めることが望ましい【A, A】。
- 発見時刻は発症時刻ではない。発症時刻が不明な時は、最終来院時刻をもって発症時刻とする【IV, A】。

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

発症時刻不明脳梗塞への治療の問題点

10時間

21° 就床

6° 起床 発見

7° 来院

発症時刻不明

発症時刻確定

本当は <2時間?

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

拡散強調(DWI)とFLAIRの差で発症時刻を予測

WP 02 - FLAIR positive vs FLAIR negative

WAKE-UP

88 National Cerebral and Cardiovascular Center

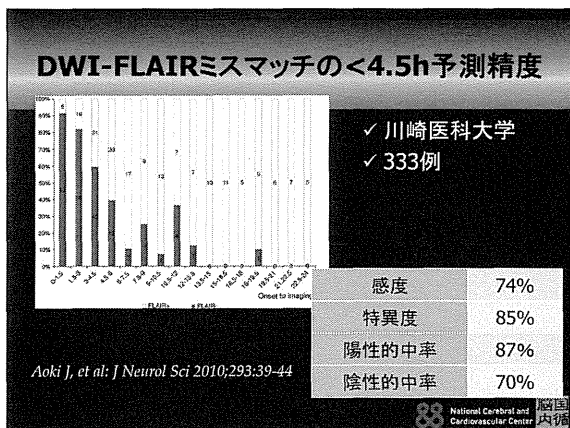
DWI-FLAIRミスマッチの<4.5h予測精度

✓ PRE-FLAIR研究
✓ 543例

感度	62% (57-67%)
特異度	78% (72-84%)
陽性的中率	83% (79-88%)
陰性的中率	54% (48-60%)

Thomalla G, et al:
Lancet Neurol 2011;10:978-986

88 National Cerebral and Cardiovascular Center



DWI-FLAIRミスマッチを用いた既出研究

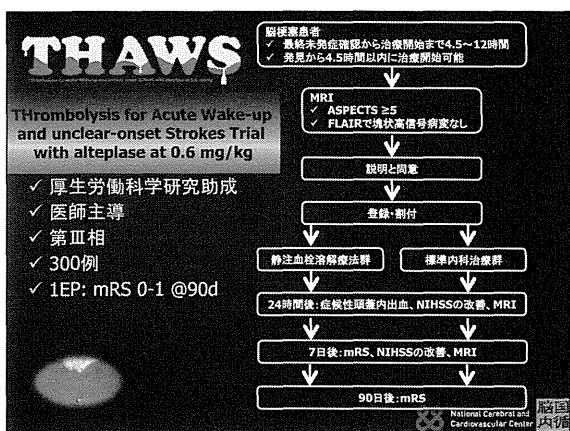
研究者	治療	症候性頭蓋内出血	mRS 0-1	mRS 0-2	死亡
Choら	IV rt-PA or IA urokinase (32例)	6.3%	37.5%	50%	-
RESTORE 試験	IV rt-PA or 血管内治療 (83例)	3.6%	28.9%	44.6%	-
Aokiら	IV rt-PA (20例)	0	33%	47%	13%
発症時刻確定脳梗塞患者への治療成績					
NINDS (1995)	米国、第Ⅲ相試験	6.4%	39%		17%
J-ACT (2006)	国内、第Ⅲ相試験	5.8%	37%		10%
J-MARS (2010)	国内、市販後調査	3.5%	39%		12%

発症時刻不明脳梗塞への臨床試験

Study	Phase	N	Time window (hours)	Design	Treatment
AWOKE	II	20	2.5→3	Single Arm	IV 0.9 mg/kg
SAIL-ON	II	20	4.5	Single Arm	IV 0.9 mg/kg
Wake-Up Stroke	II	40	3	Single Arm	IV 0.9 mg/kg
WASSABI	II	90	24	Randomized 3-arms	IV 0.9 mg/kg Medical IAT
WUS-rTPA	II	120	3	Randomized 2-arms	IV 0.9 mg/kg Medical
WAKE-UP	III	800	4.5	Randomized 2-arms	IV vs. 0.9 mg/kg placebo
THAWS	III	300	4.5	Randomized 2-arms	IV 0.6 mg/kg vs. Medical

THAWS 1年間のあゆみ

2013.10-12	<ul style="list-style-type: none"> ✓10/26 全体会議:大阪 ✓12/12 先進医療部会条件付き諾 	2014.6	<ul style="list-style-type: none"> ✓6月 国循で1例目登録
2014.1	<ul style="list-style-type: none"> ✓部会最終承諾 	7	<ul style="list-style-type: none"> ✓7/17 厚労科研ヒアリング ✓7/23 厚労科研費採択 ✓8/4 研究計画論文IJS誌に電子掲載
2	<ul style="list-style-type: none"> ✓2/20 第3回画像判定会議 	8	<ul style="list-style-type: none"> ✓9/26 国循実薬2例の安全評価審議
3	<ul style="list-style-type: none"> ✓3/15 全体会議 大阪 ✓4/18 先進医療本審査承認 	9	<ul style="list-style-type: none"> ✓10/9 先進医療部会で安全性承認、多施設参加作業開始
4	<ul style="list-style-type: none"> ✓5/1 先進医療B厚労大臣告示 ✓5/1 月例報告メール開始 	10	<ul style="list-style-type: none"> ✓11/28 全体会議:大阪
5	<ul style="list-style-type: none"> ✓5/15 厚労科研申請 	11	



評価項目

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mRS 0-2 試験開始90日後のmRS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、死亡

独立安全性評価委員会が試験方法の変更なしに試験の早期中止を提言

Journal of Stroke
OFFICIAL JOURNAL OF THE WORLD STROKE ORGANIZATION

Protocols

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

Masatoshi Koga^{1*}, Kazunori Toyoda², Kazumi Kimura³, Hisuko Yamamoto⁴, Makoto Sasaki⁵, Toshimitsu Hamazaki⁶, Takahiro Kitazono⁷, Junya Aoki⁸, Kenta Seki⁹, Kazuaki Homma¹⁰, Shoichiro Sato¹¹, and Kazuo Minematsu¹², on behalf of the THAWS investigators

Rationale: Because of lack of information regarding timing of stroke, patients who suffer stroke during sleep are generally ineligible for intravenous thrombolysis, although many of these patients could potentially recover with this treatment. Magnetic resonance image findings with positive diffusion-weighted imaging and no marked parenchymal hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery (negative pattern) can identify acute ischemic stroke patients within 4.5 h from symptom onset.

Aims: The THAWS trial aims to determine the efficacy and safety of intravenous thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg body weight, the approved dose for Japanese stroke patients, using magnetic resonance image-based selection in ischemic stroke patients with unclear time of symptom onset, and compare findings with standard treatment.

Design: This is an investigator-initiated, multicenter, prospective, randomized, open-treatment, blinded end-point clinical trial. The design is similar to the Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-up Stroke trial. Patients with unclear-onset time of stroke symptoms beyond 4.5 h and within 12 h after the time of the last known well period and within 4.5 h after symptom recognition, who showed a negative fluid-attenuated inversion recovery pattern, are randomized to either intravenous thrombolysis or standard treatment. Study outcomes: the primary efficacy endpoint is modified Rankin Scale 0-1 at 90 days. The safety outcome measures are symptomatic intracranial hemorrhage at 22-85 days and major bleeding and mortality at 30 days.

Discussion: This trial may help determine if low-dose alteplase at 0.6 mg/kg should be recommended as a routine clinical strategy for ischemic stroke patients with unclear-onset time. For results, see *Lancet*, neurology, clinical trials, diffusion-weighted imaging, fluid-attenuated inversion recovery imaging, thrombolysis, stroke onset time.

Koga M, THAWS Investigators. *Int J Stroke*. 2014;9:1117-1124

National Cerebral and Cardiovascular Center

参加施設

帯広厚生病院 中村記念病院 弘前脳卒中・リハビリセンター 広南病院 みやぎ県南中核病院 山形市立病院済生館 新潟市民病院 美原記念病院 埼玉医科大学国際医療センター 順天堂大学附属浦安病院 順天堂大学附属天竺医院 東京慈恵会医科大学 日本医科大学 虎の門病院 杏林大学 聖マリアンナ医科大学 東海大学 昭和大学 昭和大学藤が丘病院 静岡済生会総合病院	岐阜大学 トヨタ記念病院 名古屋第二赤十字病院 京都第二赤十字病院 兵庫医科大学 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 川崎区大附属川崎病院 徳島大学 小倉記念病院 福岡記念八幡病院 福岡赤十字病院 NHO九州医療センター 長崎大学 済生会熊本病院 熊本赤十字病院 国立循環器病研究センター
--	---

National Cerebral and Cardiovascular Center

WAKE-UP

The WAKE-UP project

The Japanese Thrombolysis with alteplase 0.6mg/kg body weight for Acute Wake-up and Unclear-onset Stroke with THAWS is planned following the WAKE-UP design concept. The design concept of WAKE-UP is to include stroke patients who could not be included in standard thrombolysis trials. The study will include patients with unclear-onset time of stroke symptoms beyond 4.5 h and within 12 h after symptom recognition. The study will be conducted in 11 participating hospitals with alteplase at 0.6 mg/kg body weight (0.6) or standard treatment (1.0). The principal investigator is Prof. Masatoshi Koga from the Department of Stroke and Cardiovascular Diseases at the National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka. The THAWS investigators have agreed on covering the following information for image findings on WAKE-UP for the THAWS investigators. The study is planned to start in early 2014. This trial will help transfer the expected results of WAKE-UP to an Asian population.

Japanese trial design WAKE-UP design (09-12-21-13)

The Japanese Thrombolysis with alteplase 0.6mg/kg body weight for Acute Wake-up and Unclear-onset Stroke with THAWS is planned following the WAKE-UP design concept. The design concept of WAKE-UP is to include stroke patients who could not be included in standard thrombolysis trials. The study will include patients with unclear-onset time of stroke symptoms beyond 4.5 h and within 12 h after symptom recognition. The study will be conducted in 11 participating hospitals with alteplase at 0.6 mg/kg body weight (0.6) or standard treatment (1.0). The principal investigator is Prof. Masatoshi Koga from the Department of Stroke and Cardiovascular Diseases at the National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka. The THAWS investigators have agreed on covering the following information for image findings on WAKE-UP for the THAWS investigators. The study is planned to start in early 2014. This trial will help transfer the expected results of WAKE-UP to an Asian population.

National Cerebral and Cardiovascular Center

研究のロードマップ

H26年度 H27年度 H28年度以降

H26年度: 研究計画書作成、倫理委員会承認、先進医療B承認、全体会議、研究保険加入登録・割付システム、電子症例報告書、各種手順書、技能認定システム、中央薬局整備、全施設の先進医療追加申請、HP作成・情報公開、研究計画論文化

H27年度: 患者登録の継続モニタリング、中間安全性解析、運営委員会・独立安全性評価委員会・画像判定委員会・全体会議の適宜開催

H28年度以降: 登録の終了、研究成果の解析、研究成果論文化、海外との統合解析

最終目標

公知申請による、発症時刻不明脳梗塞患者への、静注血栓溶解療法の適応拡大を目指す

National Cerebral and Cardiovascular Center

画像判定基準 (WAKE-UP資料) トレーニングおよび認証

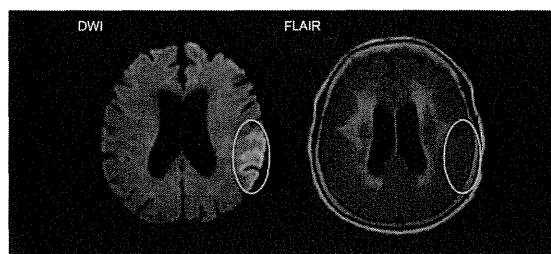
表1

	Series Description	Sequence	FOV mm	Thickness & gap mm	matrix	TR/TE/FA	NEX	PI factor	Slice
DWI	THAWS_DWI	SE-EPI	240	95 gap 0-1	128x128	4000-8000(8000程度を推奨)/100以下	(6)	(3)	25
T2*WI	THAWS_T2star	GRE	240	95 gap 0-1	(256x192)	(900/30/15)	1	1	25
FLAIR	THAWS_FLAIR	FSE	240	95 gap 0-1	256x256	1.5T: 8000以上/(100-140)/(T1 2300程度) 3.0T: 10000以上/(95-125)/(T1 2600程度)	1	(2)	25
PWI	THAWS_PWI	GRE-EPI	240	95 gap 0-1	128x128	1.5T: 1500-2000(1500程度を推奨)/40/60 3T: 1500-2000(1500程度を推奨)/35/60	1	(2)	15
MRA	THAWS_MRA	3D-TOF				画数毎			

事前に参加施設からサンプル画像を収集し、画像判定委員の評価を受ける
括弧内は参考値で、施設・装置毎に適した値を設定する

WAKE-UP画像判定基準

WP 02 – FLAIR positive vs FLAIR negative



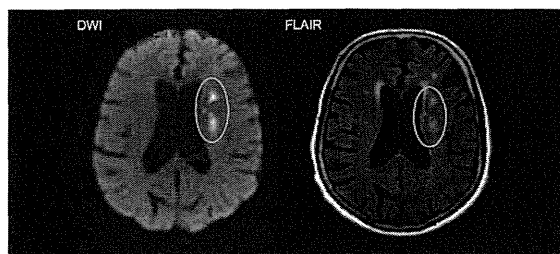
- The diffusion restriction (left) **is not** already visible in the FLAIR image (right), making the patient „FLAIR negative“
- Suitable for randomization in WAKE-UP**



WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme

05/05/2012 Slide no 4

WP 02 – FLAIR positive vs FLAIR negative



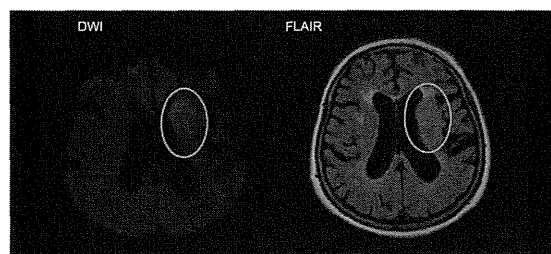
- The diffusion restriction (left) **is** already visible in the FLAIR image (right), making the patient „FLAIR positive“
- Not suitable for randomization in WAKE-UP**



WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme

05/05/2012 Slide no 5

WP 02 – FLAIR positive vs FLAIR negative




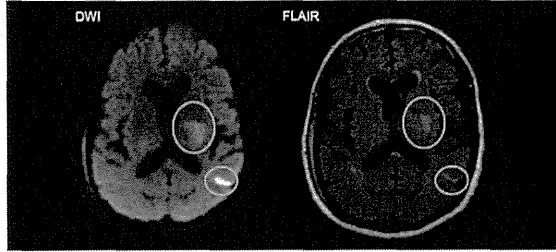
- The diffusion restriction (left) **is not** already visible in the FLAIR image (right), making the patient „FLAIR negative“
- Suitable for randomization in WAKE-UP**



WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme


05/05/2012 Slide no 6

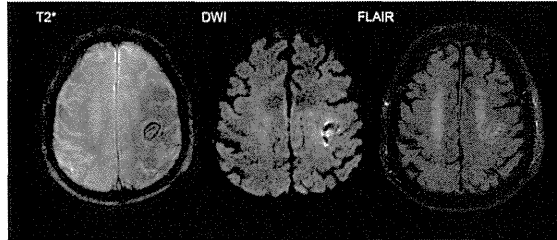
WP 02 – FLAIR positive vs FLAIR negative 



- The diffusion restriction (left) is already visible in the FLAIR image (right), making the patient „FLAIR positive“
- Not suitable for randomization in WAKE-UP


WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 7

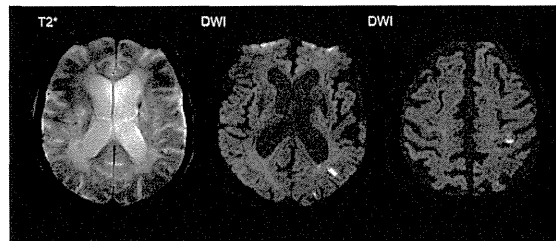
WP 02- hemorrhage 



- Hemorrhagic stroke (primary bleed instead of an ischemic stroke) left frontal.
- Exclusion criterion for tPA and therefore not suitable for randomization in WAKE-UP


WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 9

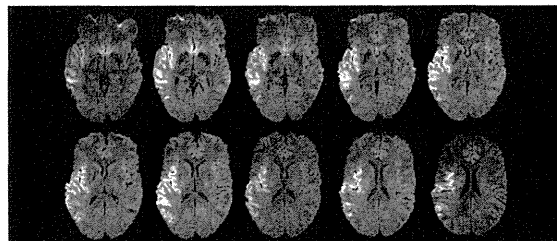
WP 02- hemorrhage 



- Scattered left MCA-territory ischemic stroke
- multiple microbleeds seen on the T2* image are not necessarily an exclusion criterion for tPA
- Suitable for randomization in WAKE-UP (if the acute lesion isn't visible on FLAIR)

WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 10


WP 02- large hemispheric stroke 

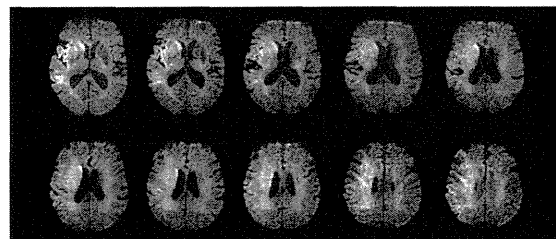


- DWI lesion is mainly cortical yet encompassing more than 1/3 of the MCA-territory*
- Not suitable for randomization in WAKE-UP
- * This exclusion criterion also applies to strokes covering more than 1/2 ACA or 1/2 PCA vessel territory

WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 11


THAWSではDWI-ASPECTS4を除外

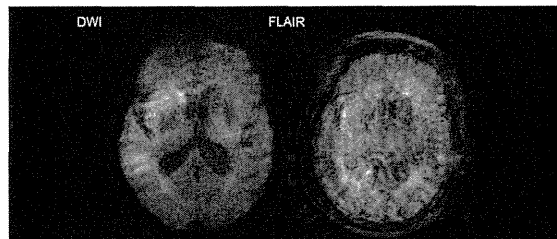
WP 02- large hemispheric stroke 



- Bad quality images due to patient movement, however DWI lesion covering much more than 1/3 of the MCA-territory*
- Not suitable for randomization in WAKE-UP
- * This exclusion criterion also applies to strokes covering more than 1/2 ACA or 1/2 PCA vessel territory


THAWSでは小脳、脳幹ないしACA, PCAの広範な信号変化は除外 05/05/2012 Slide no 12

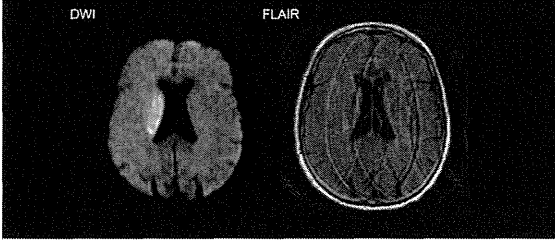
WP 02- image quality 




- Right-sided MCA-territory ischemic stroke
- Bad quality images (both DWI and FLAIR) due to patient movement
- Not suitable for randomization in WAKE-UP


WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 13

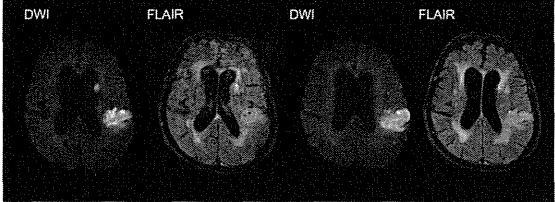
WP 02- motion artifacts 




- Right-sided, basal ganglia and corona radiata (MCA-territory) ischemic stroke
- DWI lesions appear in the area of extensive artifacts on the FLAIR image, making visibility difficult to judge in a reliable fashion
- Not suitable for randomization in WAKE-UP


 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 14

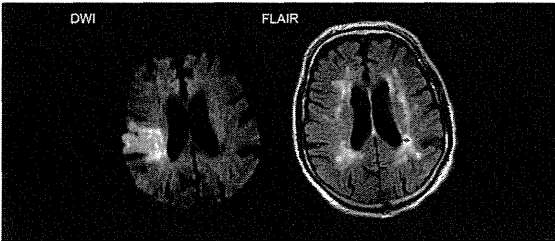
WP 02- motion artifacts 




- Left-sided, MCA-territory ischemic stroke including the basal ganglia
- Although there are considerable motion artifacts in the area of the DWI lesions, these are clearly visible on the FLAIR image. In addition, every second FLAIR image doesn't suffer from motion artifacts due to the interleaved nature of the image acquisition (making FLAIR lesion visibility reliable to judge).
- Not suitable for randomization in WAKE-UP (due to FLAIR positivity, not motion artifacts)


 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 15

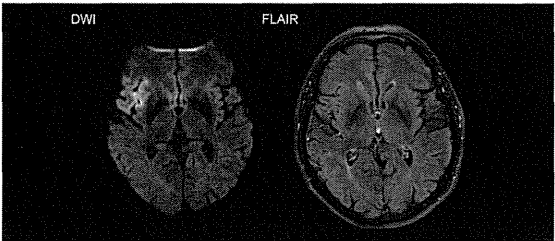
WP 02- leukaraiosis 




- Right-sided MCA-territory ischemic stroke
- Although the DWI lesion appears in the area of leukaraiosis, large portions of the lesion are outside the white matter changes making FLAIR visibility reliable to judge
- Suitable for randomization in WAKE-UP


 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 17

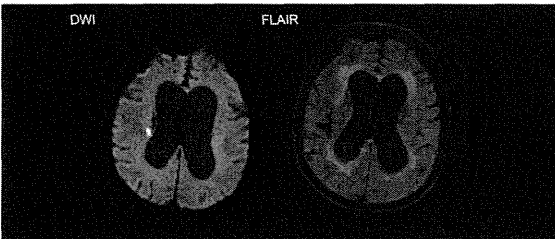
WP 02- FLAIR negative / FLAIR positive 




- Right-sided, mostly cortical MCA-territory ischemic stroke
- The tissue signal in the right operculum and insula appears exactly the same as contralateral, no lesion visibility on the FLAIR
- Suitable for randomization in WAKE-UP


 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 18

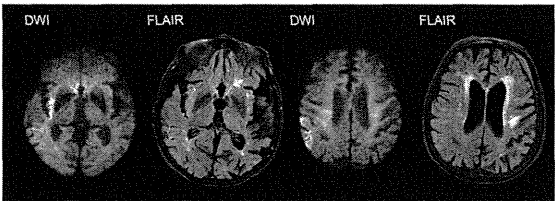
WP 02- FLAIR negative / FLAIR positive 




- Right-sided, purely subcortical MCA-territory ischemic stroke, not visible in the FLAIR
- If the clinical deficit is significant enough for inclusion into WAKE-UP, a purely subcortical stroke on imaging is not an exclusion criterion
- Suitable for randomization in WAKE-UP


 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 19

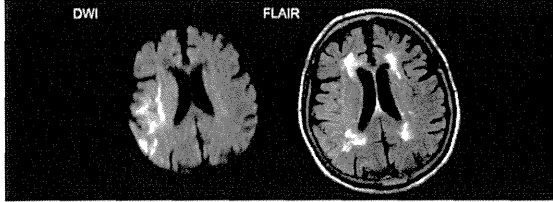
WP 02- FLAIR negative / FLAIR positive 




- Right-sided, mostly cortical MCA-territory ischemic stroke
- With enough contrasting many lesions can become subtly visible in the FLAIR. WAKE-UP imaging criteria discourage aggressive contrasting. Under the current contrast settings, there is no lesion visibility on the FLAIR
- Suitable for randomization in WAKE-UP

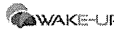
 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 20

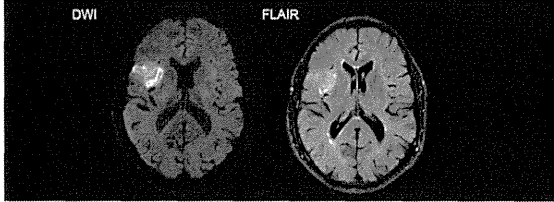
WP 02- FLAIR negative / FLAIR positive 




- Right-sided MCA-territory ischemic stroke
- With enough contrasting the insular ribbon becomes subtly visible in the FLAIR. However, without aggressive contrasting, there is no clear lesion visibility on the FLAIR
- Suitable for randomization in WAKE-UP


 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 21

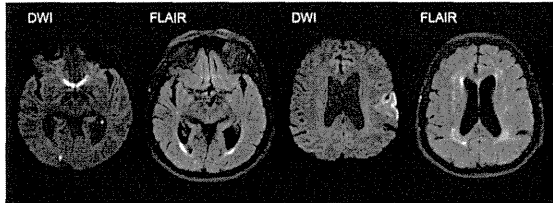
WP 02- FLAIR negative / FLAIR positive 




- Right-sided MCA-territory ischemic stroke
- Even with very mild contrasting the DWI lesion is visible in the FLAIR.
- Not suitable for randomization in WAKE-UP

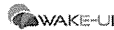
 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 22

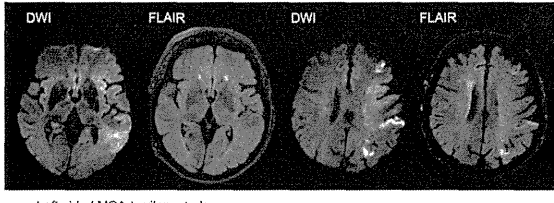
WP 02- FLAIR negative / FLAIR positive 




- Right PCA-territory stroke (visible in the FLAIR) and a mostly cortical left-sided MCA-territory stroke (clearly not visible in the FLAIR) signaling that this is a time distributed event
- If any acute ischemic lesion is visible in the FLAIR, the patient is considered „FLAIR positive“
- Not suitable for randomization in WAKE-UP

 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 23

WP 02- FLAIR negative / FLAIR positive 



- Left-sided MCA-territory stroke.
- Higher cortical slices showing lesions which are visible in the FLAIR (G. frontalis medius, postcentralis and angularis) whereas lower slices (insula and temporal lobe) are clearly not yet visible in the FLAIR signaling that this is a time distributed event
- If any segment of the acute ischemic lesion is visible in the FLAIR, the patient is considered „FLAIR positive“
- Not suitable for randomization in WAKE-UP

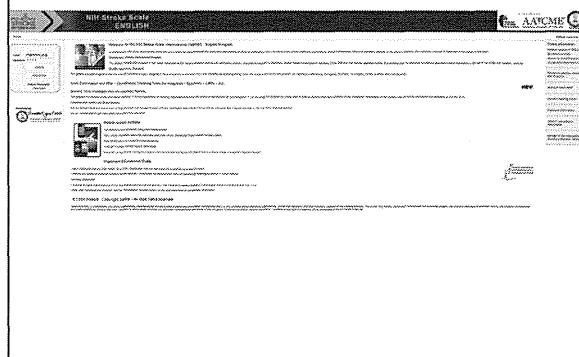
 WAKE-UP is funded by the European Commission within the 7th Framework Programme 05/05/2012 Slide no 24

MRI画像判定の参考判定基準

- 基本的にMRI画像は目視により判定する。
- 判定に苦慮する場合のみ、オプションとして以下の基準3を参考にしてもよい。
- FLAIR 画像のコントラストを十分に高めると、ほぼ全てのDWI 病変が陽性として現れる可能性がある。したがって、特に判断が困難な患者の適応の参考になる定量的方法を以下に示す。まず、FLAIR の脳実質部高信号が認められ、最も強く“FLAIR 陽性”を示す領域に、小面積の(5mm~2cm) 関心領域 (ROI) を設定する。次に、反対側の健常な半球にこのROI の鏡映を作る。そして、両者の領域の平均信号強度(SI)を割る(高信号のSIを反対側の健常な半球のSIで割る)。この比(rSI)が1.2より小さい場合、患者をWAKE-UP の試験対象として無作為割付を行うことを推奨する。rSI が1.2より大きい場合、患者をFLAIR 陽性であると判断し研究から除外することを推奨する。

NIHSSトレーニングおよび認証

1. <https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=nihs-english.trainingcampus.net/>にアクセス
2. 初めての場合には左ログイン入力箇所のREGISTERからログインID作成する



Email

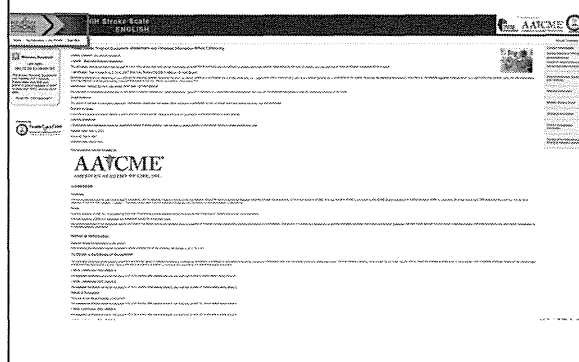
Password

LOGIN

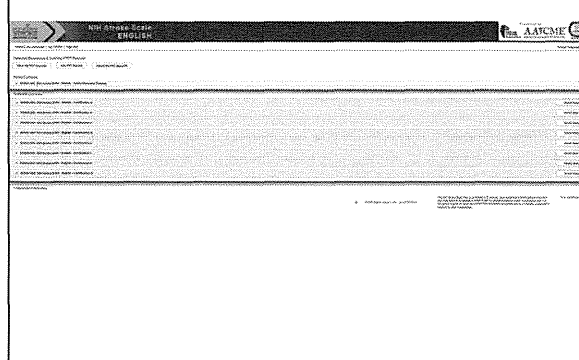
REGISTER

Forgot Password?
Click here

3. ログイン後に左上My Activitiesをクリック



4. Available Curriculaの1つを選択



**KNOW
STROKE**
KNOW THE SIGNS. ACT IN TIME.

Home | **My Activities** | My Profile | Sign Out

Available Curricula
+ NINDS-001- NIH Stroke Scale - English - Certification A
+ NINDS-002- NIH Stroke Scale - English - Certification B
+ NINDS-003- NIH Stroke Scale - English - Certification C
+ NINDS-004- NIH Stroke Scale - English - Certification D
+ NINDS-005- NIH Stroke Scale - English - Certification E
+ NINDS-006- NIH Stroke Scale - English - Certification F
+ NINDS-007- NIH Stroke Scale - English - Certification G
+ NINDS-008- NIH Stroke Scale - English - Certification H

5. enroll nowをクリックするとビデオによる試験が開始となる

Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now

Available Curricula
+ NINDS-002- NIH Stroke Scale - English - Certification B
+ NINDS-003- NIH Stroke Scale - English - Certification C
+ NINDS-004- NIH Stroke Scale - English - Certification D
+ NINDS-005- NIH Stroke Scale - English - Certification E
+ NINDS-006- NIH Stroke Scale - English - Certification F
+ NINDS-007- NIH Stroke Scale - English - Certification G
+ NINDS-008- NIH Stroke Scale - English - Certification H
Completed Curricula
+ NINDS-001- NIH Stroke Scale - English - Certification A

Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Completed May 14 2014

Available Curricula
+ NINDS-002- NIH Stroke Scale - English - Certification B
+ NINDS-003- NIH Stroke Scale - English - Certification C
+ NINDS-004- NIH Stroke Scale - English - Certification D
+ NINDS-005- NIH Stroke Scale - English - Certification E
+ NINDS-006- NIH Stroke Scale - English - Certification F
+ NINDS-007- NIH Stroke Scale - English - Certification G
+ NINDS-008- NIH Stroke Scale - English - Certification H
Completed Curricula
- NINDS-001- NIH Stroke Scale - English - Certification A

AUTHOR: NIH-NINDS; Contains tests group A. Only need to take one test, good for up to 2 years, to certify.

Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Enroll Now
Completed May 14 2014
View Certificate

NINDS-English Group A v1 - Test Certificate

This certificate is valid for a period of 24 months from the date of issuance. You must have at least 12 months of active participation in the program to be eligible for recertification. The certificate is valid for 24 months from the date of issuance.

認定
試験を終了し、合格すれば認定書(Certification)を印刷出来る

Certificate of Completion

Masatoshi Koga
Has successfully completed

NIHS-English Group A-V3 - 1st Certification

The NIH Stroke Scale Test is composed of 6 sections, each containing a single patient interview. You must score all 6 patients in order to get full course completion credit. Certification with this test group is good for up to 24 months from successful completion and is 12 months if specified / required by your organization.

On
Wednesday, May 14, 2014 CST

中央事務局 秘書神吉 (kshoko@ncvc.go.jp)までメールでお送りください。

mRSTレーニングおよび認証

症例1 (85歳、男性)

医師: 脳梗塞が起る前にできていたこと、例えば、どういった活動をしていて、それが脳梗塞によってどんな影響を受けて、今は何が出来るかといったことはお話しいただけますか？

患者: ゴルフクラブの会員で、ゴルフに行っていました。週に3回くらいしていました。

医師: そこまでどうやって行っていましたか？車を運転していましたか？

患者: はい、自分で車を運転して行っていました。

医師: その際食事は誰が準備はなっていましたか？

患者: すでに退院していました。

医師: 読書などはしていましたか？

患者: はい、よく本や新聞を読んできました。

医師: 脳梗塞によって、生活にどんな影響がありましたか？

患者: 道迷いが出なくなりました。

医師: その他の活動に関して、脳梗塞発症前に比べて、今は出来なくなっていることはありますか？

患者: 以前はゴルフやテニスで遊んでいましたが、今は半分の距離の影響で出来なくなっていました。

医師: それでは、家で、身の回りのことについてはどうですか？

患者: 9割のことは、家内がしてくれています。洋服を洗濯したり、食器を洗ったりするのは自分でできています。着替えるのは2分くらいできるのですが、毎食毎日の、5分かつらつらして、何回かやるのは本気で難しいです。

医師: それでは自分で靴を履いているのですか？それとも奥様に助けてもらっていますか？

患者: 今は奥様がかけていたので、自分で着てはなりませんでしたが、ご覧の通り、あまりうまいっていません。自分ですると、今にもほだけそうで、靴が脱ぎに落ちます。

医師: お風呂のシャワーはどうですか？

患者: 用を足すのは問題がありませんが、シャワーを浴びるのには助けがあります。滑りやすい足袋で、どこにもつかまらないで、両手を握ってシャワーを浴びることに助けてもらっています。滑り止めのマットを敷いてはいるのですが、いずれにせよ、一人で背中を洗うことはできません。

医師: 奥様が、そばにいらつらつららずに、たった一人であった場合、どれくらいの間、一人であられますか？誰の助けもなく、どれくらい長いこと、一人であられますか？

患者: そういったことを考えたことはありませんが、その場合期間になるのは、食べ物です。でも十分な食べ物が冷蔵庫に入っていれば、一週間はいいかなんとか自分でやっていけると思います。

医師: 一人で安全にいられるということですか？

患者: はい、一人で大丈夫だと思います。階段などでは、気をつけるようにしていますから。

医師: 薬の管理はどうですか？

患者: たぶん自分でちゃんとできると思います。私は36年間店主だったので、それなりにお金の管理には慣れていたと思います。

医師: そうですか、ご協力本当にありがとうございます。

この患者のmRSは？

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

この患者のmRSは？

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

認定

Michigan Stroke Scale (mRS) 判定書

患者ID: 123456789 | 検査日: 2014年4月1日

mRS

3

認定証書

医師 **神吉 健一**

患者はmRS判定試験に合格しましたので、認定書をお送りいたします。

2014年4月1日

中央事務局 印刷 | 用

中央事務局 秘書神吉 (kshoko@ncvc.go.jp)までメールでお送りください。

- ATACH II、SOCRATESなどで取得したNIHSS、mRSの認定書でも登録可能です

THAWS 平成26年度第1回全体会議プログラム

平成26年度厚生労働科学研究(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)
[H26-循環器等実用化-一般-010、研究代表者 豊田 一則]

「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」JThrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6mg/kg (THAWS)

4. 症例登録・ランダム割付手順

国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部
DM/統計室 朝倉 こう子

平成26年11月22日(金) 14:00~17:00、新大塚丸ビル別館 3-1

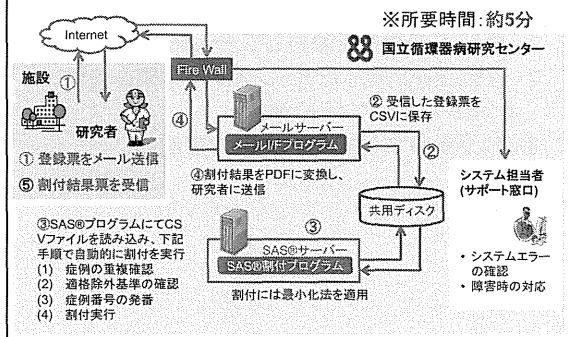
Agenda

- 症例登録・ランダム割付システムについて
- 準備
- 症例登録・ランダム割付
- システム利用手順
- 結果票の保管
- 通常の手順で完了しない場合
- 問い合わせ先
- 補足

症例登録・ランダム割付システム

- 電子メールで割付登録票(PDF)を受付
- 自動的に割付を実行
- 自動で割付結果票(PDF)を(差出人に)返信
→ 通常の割付に人手を介さない
- ☺割付業務の24時間対応
- ☺割付結果回答の迅速化

症例登録から割付まで



準備

- 使用するメールアドレスの決定
- 本研究専用のアドレスが望ましい
- 『施設利用者名簿』の作成、事務局への送付
- 使用するメールアドレス申請のため
- 事務局から送付するファイル類の保管
- 登録票ひな形(PDFファイル)
- 受信した結果票の開封パスワード

準備: 各施設での作成書類

- 『施設利用者名簿』(Excel、事務局から送付)
- 作成後、事務局へ返送してください
- システムの利用(=メール送付)は、申請したアドレスでのみ可能です
- 収集したデータを入力する“REDCap”の利用申請と同じフォームを利用します

準備: 各施設での作成書類

- 『施設利用者名簿』(Excel、事務局から送付)
 - 割付実施者個人について申請

システムログインID:割付システム利用時のメールアドレスを記入(REDCapログインIDも同じ)

割付システム利用の有無:『利用する』を選択

準備: 事務局から送付するファイル等

- 登録票ひな形(PDFファイル)
- 受信した結果票の開封パスワード
- 利用の手引き(PDFファイル)

別紙『症例登録 利用の手引き』参照

準備が整った時点で登録されたメールアドレスに送付します

* 紛失した場合→研究事務局へ連絡

症例登録・ランダム割付

- 最新の登録票を添付してメールを送付
- 登録票を送信したアドレスで結果票を受信
 - 開封にはパスワードが必要
- 結果票の割付結果に従い治療開始

症例登録・割付: システム利用手順①

- 登録票ひな形に入力する
- 右上もしくは右下の「保存」ボタンで保存する(ひな形を上書きしないよう注意)

症例登録・割付: システム利用手順②

- 入力し保存した登録票をメールに添付し送信する
- 件名・本文は任意(空欄でも可)
- メール送受信の方法は任意(Outlook等のメールソフト、gmailやhotmail等のwebmail)
- sda-uketsuke@ml.ncvc.go.jp (本番用)

* 上の例はThunderbirdの画面です

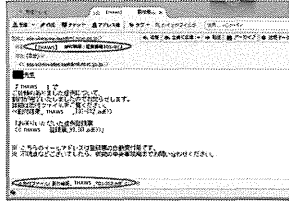
症例登録・割付: システム利用手順③

- 受信確認メールが届く

* 上の例はThunderbirdの画面です

症例登録・割付: システム利用手順④

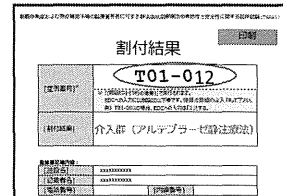
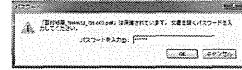
- 割付結果メールが届く
- 結果票(PDFファイル)が添付されている



* 上の例はThunderbirdの画面です

症例登録・割付: システム利用手順⑤

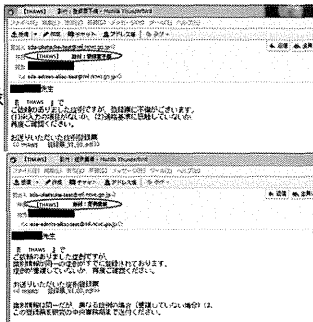
- 結果票を開き確認する
- 開封パスワード: 『THAWS〇』(〇は施設ごとに異なる数字)
- 結果票は事前に決定した方法で保管する



症例登録・割付: システム利用手順④'

- 登録票に不備がある場合
- 症例を重複して登録した(可能性のある)場合

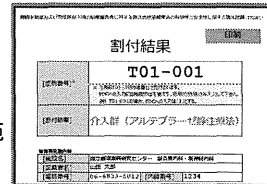
→エラーメールが届く



結果票の保管

- 割付結果・結果票 (PDFファイル)

結果票の保管方法を施設で事前に決定してください。
(削除しないようご注意ください)



通常の手順で完了しない場合

平日9:00 - 17:00

- システムエラー等・サポート窓口へ
 - 割付結果通知メールが届かない(10分以上)
 - 症例情報を誤って登録してしまった

症例登録・ランダム割付システムサポート窓口

E-mail: sda-support@ml.ncvc.go.jp

Tel: 統合情報センター 尾花辰幸(内線3226)

緊急割付

- システムによる割付が不可能→手動で割付
 - 平日9:00-17:00(年末年始除く)・研究事務局へ連絡
 - その他(夜間・年末年始等)・緊急連絡先へ連絡

THAWS研究事務局

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

国立循環器病研究センター 脳血管部門 脳血管内科

E-mail: thaws@ml.ncvc.go.jp

Tel: 06-6833-5012(代) 内線2747

神吉章子(内線8715)

緊急時連絡先

古賀政利(090-1086-8741)、吉村壮平(090-9493-0994)