

文・社会科学等の有識者」、「一般の立場を代表する者」が全て適切に含まれているかということです。この条件を満たすように書類を作成下さい。倫理委員会構成員の記載欄には、審議当日の出席者だけを記載するのではなく、決められている構成員全員を記載して下さい。また、各ご施設で実際に静注血栓溶解療法を行った代表例の概要と費用を記入いただき、その症例の「保険外併用療養費分」の内訳（レセプトに準じた内容の内訳及び明細）をご準備いただきます。費用の書類作成には各ご施設の医事課などにご協力いただくことが不可欠になります。医療費は出来高で計算して下さい。当院が申請時に使用した書類をご参照いただき速やかに準備をすすめていただくようお願いいたします。また、各ご施設の倫理委員会規定を別途ご提出いただきます。お手数ですが、実施届出書と合わせまして、倫理委員会規定も PDF ファイルでお送り下さいますようお願い致します。表紙と宣誓書は申請日（未定）を記入し印刷したものに参加予定ご施設の開設者の押印が必要となります。準備段階では日付を未記入のままにして下さい。

【各ご施設での倫理委員会申請のお願い】

先進医療協力施設としての書類を完成させるためには、倫理委員会の承認が必要です。早い時期に倫理委員会の承認を取れるよう、手続きをお急ぎください。審議にあたり、健康被害補償（(株) 損保ジャパン）の詳細が必要なご施設には、約款の内容をお伝えすることも可能です。

以前の月報報告でお願いしましたように、まだ倫理委員会への申請を始めておられないご施設は、最新版（THAWS 計画書 ver1.3,140430 修正）を用いてご申請下さい。また、倫理委員会の承認がお済みのご施設でも、旧版（2014/3/4 版よりも以前の版）での承認の場合には最新版に合わせた研究計画の変更申請をお願いします。各ご施設の先進医療機関認定の際に、旧版で 1 年以上前に受けた倫理委員会承認は無効と判断されますので、宜しく更新作業をお願いします。

中央事務局よりメールでお送りしました「倫理審査状況及び利益相反の管理状況」を、まだお送りいただけていないご施設は必要事項をご記入いただき、3月20日（金）必着厳守でご送付をお願いします。

【MRI 装置・撮像条件認定作業のお願い】

現在、26 施設から MRI 担当者をご登録いただき、18 施設の MRI 装置・撮像条件認定作業が終了しました。ご登録がお済みでないご施設は、添付の **THAWS 画像判定手順 ver1.3** をご参照いただき MRI 担当者の申請をお願いします。また、MRI 装置・撮像条件認定申請がお済みでないご施設の MRI 担当者は、添付の **THAWS MRI データアップロードマニュアル** をご参照いただきサンプル画像のアップロード作業および申請書（THAWS 画像判定手順 ver1.3 の様式 2）の提出をお願いします。先進医療協力申請が承認済み、もしくは 3 月に承認が予定されているご施設の中で、MRI 装置・撮像条件認定申請がお済みでないのは、**中村記念病院（データアップロード待ち）、山形市立病院済生館、神戸市立医療センター中央市民病院、国立病院機構九州医療センター、川崎医科大学、熊本赤十字病院、兵庫医科大学** の 7 施設ですので、早期に申請をお願いします。

【MRI 画像判定・mRS トレーニング】

症例登録を担当される方は、事前に THAWS 画像判定試験に合格していただく必要がございます。未認定の方は、**症例登録開始までに**添付のマニュアルにしたがって施設 ID でユーザー登録いただき、試験を受けて下さい。試験は全 10 問で、5～10 分で終了します。合格者には認定証書が発行されますので、PDF としてダウンロードいただき事務局までメールでお送り下さい。

また、転帰の評価を担当される方は mRS トレーニングが必要です。未取得の方は、**症例登録開**

始までに添付のマニュアル（THAWS 画像判定試験で使用したユーザー登録 ID とパスワードを使用）にしたがってシステムにログインいただき、試験を受けて下さい。試験は全 3 問で、約 3 分で終了します。合格者には認定証書が発行されますので、PDF としてダウンロードいただき事務局までメールでお送り下さい。

症例登録が可能になったご施設の担当者は、早期に画像判定試験と mRS の認定を取得していただきますようお願いいたします。施設 ID は、添付の画像判定 mRS 認定試験マニュアル Ver1.2 の最終ページに、一覧で記載しておりますのでご確認ください。

先進医療協力申請が承認済み、もしくは 3 月に承認が予定されているご施設の中で、MRI 画像判定・mRS トレーニングと次の NIHSS トレーニングがお済みでないのは、**山形市立病院済生館、美原記念病院、神戸市立医療センター中央市民病院、川崎医科大学附属病院、川崎医科大学附属川崎病院、熊本赤十字病院、長崎大学、兵庫医科大学、広南病院、岐阜大学**の 10 施設です。早期にトレーニングを終了するようお願いいたします。

【NIHSS トレーニング】

症例登録を担当される方は、NIHSS トレーニングが必要ですので認証を未取得の場合には、**症例登録開始までに以下の無料認証 WEB サイトで認証取得をお願いいたします。** <<https://secure.trainingcampus.net/uas/modules/trees/windex.aspx?rx=nihss-english.trainingcampus.net>>

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 作成して下さい。ログイン後に左上 My Activities をクリックし、Available Curricula の 1 つを選択して enroll now をクリックするとビデオによる試験が開始となります。合格され certification が発行されましたら、PDF としてダウンロードして事務局までメールでお送り下さい。既に ATACH2 や SOCRATES など他の臨床試験などで取得された認定書でも代用可能です。

症例登録が可能になったご施設の担当者は、早期に NIHSS の認定を取得していただきますようお願いいたします。

【薬剤担当者の登録】

各ご施設で薬剤管理の担当者をご登録いただいております。中央薬局である国立循環器病研究センターの薬局から、担当者宛に各施設で使用されている薬剤と同じ試験薬（アルテプラゼ）をお送りしますので、薬剤の使用状況に合わせて発注と薬剤の管理などを担当していただくこととなります。可能であれば各ご施設の薬剤師が良いですが、各ご施設のご都合で登録下さい。試験薬には簡便に試験薬と認識できるラベルを貼付します。**3 月に先進医療審議予定のご施設で、「THAWS 薬事送付等調査ファイル」にご回答いただいていないご施設は 3 月 12 日（先進医療部会の結果が判明する頃）までにご回答下さい。**

なお、試験薬を無償で提供いただいている 2 つの製薬会社は、薬剤提供に関して公正取引委員会に申請して許可を得ております。このような事情もあり、「絶対に試験薬以外の通常の臨床用アルテプラゼを使用しないように」と注意を受けており厳守いただくようお願いいたします。使用後の薬剤バイアルや空き箱などは各ご施設で破棄して下さい。

詳細は全体会議で配布した「薬剤の取り扱いに関する事項について」をご参照下さい。

【症例登録・ランダム割付の実施者申請】

各ご施設で症例登録を担当される実施者の申請が必要です。実施者名と各ご施設から発行され

たメールアドレス（お持ちでない場合は個人のメールアドレス）のご登録をお願いします。各ご施設の環境に合わせた運用をお願いします。先進医療協力施設申請が承認される見込みとなりましたら、事務局より「施設利用者名簿」をメールでお送りしますので、必要事項をご記入頂き事務局にご返信下さい。症例登録・ランダム割付手順は全体会議で配布した「症例登録・ランダム割付手順」をご参照下さい。運用を開始する前にテスト用メールアドレス（sda-uketsuke-test@ml.ncvc.go.jp）を利用したテスト期間を設けますので、問題なく利用できるかご確認をお願い致します。

割付担当者が施設を異動して再度割付担当者になる場合には、新しい施設で再度ご登録をお願いします。

【REDCap データ入力システムの利用者登録】

各ご施設の REDCap データ登録システムの利用者につきましては、症例登録・ランダム割付の実施者登録時にご提出頂きました「施設利用者名簿」に基づき、利用者の登録を致します。各ご施設の先進医療協力施設申請が承認され、症例登録が開始となりましたら、「REDCap 教育訓練記録様式」、「REDCap の入力要領」をメールもしくは郵送でお送りしますので、REDCap の教育訓練（REDCap 入力要領を各自で熟読することによる自習）を受講して下さい。終了後「REDCap 教育訓練記録様式」に受講済みのサインをご記入頂き、原本を事務局にご返送下さい。データ登録手順は全体会議で配布した「データ入力手順：REDCap の使用方法」をご参照下さい。

症例データ登録者が施設を異動して再度症例データ登録者になる場合には、新しい施設で再度ご登録をお願いします。

【THAWS ホームページのご案内】

THAWS の WEB ホームページを開設しました。以下のアドレスからご覧頂けます。
<http://thaws.stroke-ncvc.jp/>

ログイン（ID：thawshp、パスワード：4512）が必要なご協力施設専用のページから試験に必要な書類をダウンロードすることが可能です。また、画像判定試験、mRS 試験のリンクもご活用下さい。

各種作業に当たってご不明の点がございましたら、メール等でご相談ください。今後とも試験へのご協力を宜しくお願い申し上げます。

今後ともご指導、ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

THAWS 研究代表者 豊田 一則
事務局代表 古賀 政利
吉村 壮平
秘書 神吉 章子

独立行政法人

国立循環器病研究センター脳血管内科

〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1

Tel:06-6833-5012(内線 2462)

E-mail: kshoko@ncvc.go.jp

Ⅱ. 委託業務成果報告（業務項目）

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
委託業務成果報告（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）

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
研究協力者：吉村壮平 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師
実務担当者：古賀政利 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長

研究要旨

起床時に発見される脳梗塞や発症時刻不明脳梗塞に対するアルテプラーゼ0.6mg/kgを使用した静注血栓溶解療法の有効性と安全性を調べるためにTHAWS試験を企画し厚生労働省先進医療Bとして遂行している。医師主導型試験である本試験を適切かつ効率的に推進するために、国立循環器病研究センター脳血管内科内に中央事務局を設置した。独立安全性評価委員会に依頼し、試験の安全性評価基準を作成した。MRI画像判定委員会に依頼してMRI装置撮像条件と画像判定基準を作成し、クラウド型画像診断支援システムを構築した。国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部に依頼して症例登録システムとデータ登録システムを構築した。国立循環器病センター薬剤部に被検薬を管理し、参加施設へ配備する中央薬局を設置した。患者登録および転帰評価の担当者のトレーニングを行うために、WEB上で画像判定トレーニングおよびmodified Rankin Scaleトレーニングを行うシステムを作成した。倫理委員会審査、厚生労働省先進医療B審査を経て、H26年5月よりまず国立循環器病研究センターで患者登録を開始し同年9月に実薬2例目を登録した。独立安全性評価委員会の初期安全性評価結果に基づいて先進医療部会がその安全性を承認し、協力医療施設の先進医療B追加申請を行っている。H27年1月より4協力施設、2月より5協力施設、3月より5協力施設が患者登録可能となった。H27年2月18日現在、5例を登録し、アルテプラーゼ実薬に関連する重篤な有害事象の発生はない。

A. 研究目的

THrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS)試験は、起床時に発見される脳梗塞や発症時刻不明脳梗塞に対するアルテプラーゼ 0.6mg/kg を用いた静注血栓溶解療法の有効性と安全性を評価する。試験デザインを図1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-ASPECTS \geq 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。

わが国では医師主導による超急性期脳梗塞に対する多施設共同介入試験の経験がほとんどなかった。そこで、国立循環器病研究センター脳血管内科、先進医療・治験推

進部、薬剤部と、外部に設置された独立安全性評価委員会、MRI 画像判定委員会が協力して、独立安全性評価基準の作成、MRI 画像判定手順およびシステムの作成、無作為割付で行う症例登録システムと症例データ登録システム構築、中央薬局設置、患者登録や転帰評価を標準化するためのトレーニングシステム作成を行った。また、試験計画を国内外の臨床試験登録システムへ登録し、英語論文化した。さらに、アルテプラゼを保険適応外で使用するため先進医療 B の承認を取得し、協力施設を追加中である。本項では医師主導型試験である本試験を適切かつ効率的に推進するためのシステム構築と進捗状況について報告する。

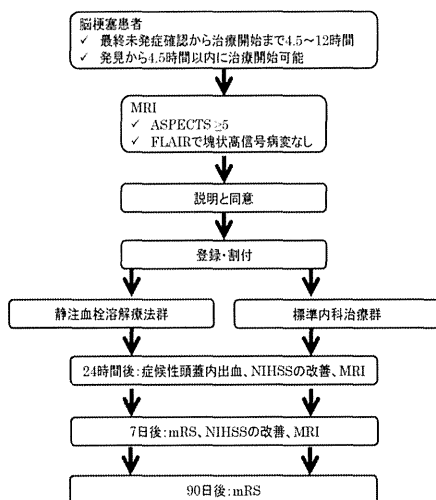


図 1. 試験デザイン

B. 研究方法

THAWS 試験を適切かつ効率的に推進するために国立循環器病センター脳血管内科内に中央事務局(医師 3 名・秘書 1 名)を設置する。中央事務局は、国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部、同薬剤部、外部に設置された独立安全性評価委員会、MRI 画像判定委員会と協力して、試験を推進するための各種基準作成および様々なシステム構築を行う。

THAWS 試験計画を公開するために、各

種臨床試験登録システム登録や英語論文作成を行う。

倫理委員会および厚生労働省先進医療 B へ試験実施の申請承認、患者登録準備、各種問題対応、財務に関する協議、協力施設への月例報告、試験ホームページ内容などを話し合うために運営会議を毎週開催する。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認(M25-015-3)を取得して実施した。患者情報収集の際には患者情報を匿名化し、患者情報保護に十分配慮した。

C. 研究結果

中央事務局は、独立安全性評価委員会に依頼し、試験の安全性評価基準を作成した(独立安全性評価委員会の統括の項参照)。

MRI 画像判定委員会に依頼して、MRI 装置撮像条件と画像評価法および判定基準を作成し、クラウド型画像診断支援システムを構築した(画像判定委員会の統括の項参照)。

国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部に依頼して無作為割付を行う症例登録システムとデータ登録システムを構築した。

症例登録システムは、図 2 に示す PDF で作成されている割付登録票に患者基本情報を入力し電子メールで専用サーバーに送信すると割付プログラムが作動し、約 5 分で割付結果票(図 3)を添付した返信電子メールを受診するシステムである。

試験中症候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)

割付登録票

患者氏名: 山田 太郎

性別: 男

年齢: 65歳

病歴: 脳梗塞

以下は登録基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格とする

| | | |
|----------------------------|-----|----|
| 1. 急性脳卒中と診断された患者 | YES | NO |
| 2. 年齢: 18歳以上 | YES | NO |
| 3. 急性期不可 | YES | NO |
| 4. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 5. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 6. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 7. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 8. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 9. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 10. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 11. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 12. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 13. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 14. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 15. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 16. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 17. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 18. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 19. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 20. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 21. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 22. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 23. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 24. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 25. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 26. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 27. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 28. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 29. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 30. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 31. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 32. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 33. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 34. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 35. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 36. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 37. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 38. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 39. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 40. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 41. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 42. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 43. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 44. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 45. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 46. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 47. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 48. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 49. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 50. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 51. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 52. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 53. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 54. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 55. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 56. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 57. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 58. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 59. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 60. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 61. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 62. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 63. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 64. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 65. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 66. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 67. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 68. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 69. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 70. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 71. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 72. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 73. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 74. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 75. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 76. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 77. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 78. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 79. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 80. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 81. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 82. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 83. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 84. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 85. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 86. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 87. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 88. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 89. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 90. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 91. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 92. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 93. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 94. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 95. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 96. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 97. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 98. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 99. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | NO |
| 100. 脳卒中発症時刻不明な患者は登録適格ではない | YES | 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

図 2. 割付登録票サンプル

3. REDCap 作成のフロー (Form 作成)
3.2 Baseline, 基本データ, 現症確認, 危険因子, 合併症

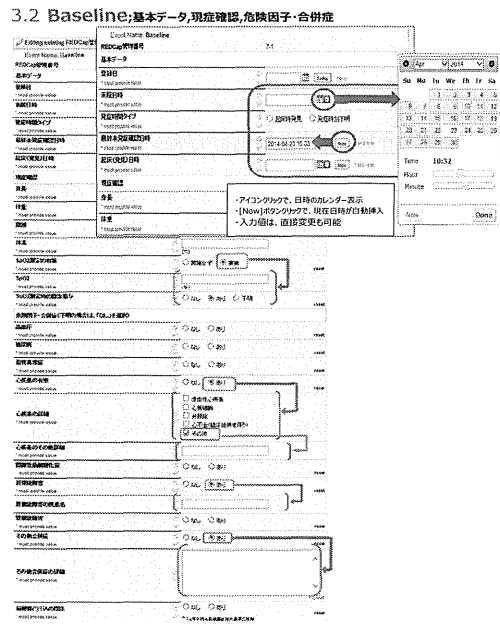


図 4. REDCap 入力画面サンプル

試験中症候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

T01-001

症例番号: T01-001

割付結果: 介入群 (アルテプラゼ静注療法)

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

図 3. 割付結果票サンプル

患者データ登録システムは、米国 Vanderbilt 大学が臨床研究のデータ収集のために開発した REmote Data CAPture (REDCap)を使用して構築した(図 4)。詳細はデータマネジメントの項参照。

製薬会社(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ているアルテプラゼを管理し、試験参加施設に配備するために国立循環器病研究センター薬剤部に THAWS 試験中央薬局を設置した。詳細は被検薬の管理の項参照。

最近の大規模臨床試験では、対象患者の登録基準となる神経所見評価や転帰基準の評価を標準化するためのトレーニングを導入して試験の質を高めている。THAWS 試験もこれに準じた。神経学的重症度評価のスケールである National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)のトレーニングでは、Health Care Point が無償で提供している WEB サイトを活用した。転帰の評価スケールである modified Rankin Scale (mRS)のトレーニングでは患者診察場面の会話内容から mRS を回答する WEB トレーニングシステム(mRS 判定試験)を作成した(図 5)。また、本試験では MRI 画像判定基準を共有し

て患者登録を行う必要があるために、WEB上で10例のMRI画像をTHAWS試験登録可能か判定する画像判定トレーニングシステム(MRI画像判定試験)を作成した(図6)。このシステムに登録しているMRI画像は欧州を中心に行われている同様の試験であるWAKE-UP(1)グループより提供いただき、将来的な統合解析を見据えて同じMRI画像判定基準で患者登録を行うこととした。患者登録を担当する場合には、NIHSSトレーニング終了とMRI画像判定トレーニング終了を必須条件とした。転帰評価を担当する場合にはmRSトレーニング終了を必須条件とした。

介入試験では最終的な結果の解析に事前に試験計画で設定した評価項目および解析方法を使用する。よって試験計画を事前に公表しておくことが望ましい。THAWS試験の計画詳細は、既に2013年9月9日にわが国の臨床試験登録システムであるUMIN(UMIN000011630)、2013年11月23日に米国の臨床試験登録システムであるClinicalTrials.gov(NCT02002325)に登録している。2014年12月にはWorld Stroke Organizationの機関誌であるInternational Journal of Stroke(Koga M, et al. I J Stroke 2014;9:1117-1124.)(2)に試験計画が掲載された。

試験を開始するために、国立循環器病研究センターおよび協力医療施設(一部協力医療施設は準備中)は各々の倫理委員会の承認を取得した。その後、被験薬であるアルテプラゼを保険適応外で使用するため厚生労働省先進医療B審査を経て、H26年5月よりまず国立循環器病研究センターで患者登録を開始した。同年9月に実薬2例目を登録した。独立安全性評価委員会の初期安全性評価結果に基づいて先進医療部会がその安全性を承認し、中央事務局が取りまとめて協力医療施設の先進医療B追加申請を行っている。H27年1月より4協力施設(中村記念病院、美原記念病院、虎の門病院、福岡赤十字病院)、2月より5協力施設(山形市立病院済生館、新潟市民病院、神戸市立医療センター中央市民病院、九州医療センター、長崎大学)、3月より5協力施設(聖マリアンナ医科大学、川崎医科大学、川崎医科大学附属川崎病院、製鉄記念八幡病院、熊本赤十字病院)から患者登録が可能となった。H27年2月18日現在、5例を登録し、アルテプラゼ実薬に関連する重篤な有害事象の発生はない。今後も残りの協力医療施設の追加申請を順次行っていく。

試験の進捗状況を公表し、また協力施設

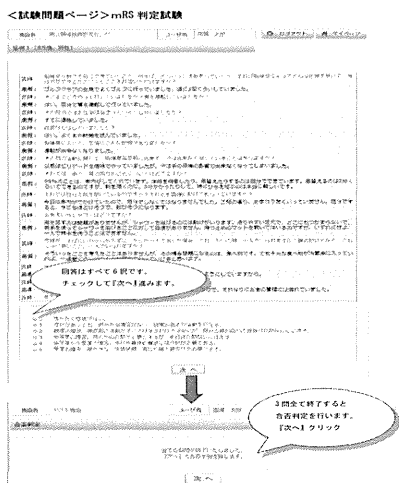


図 5. mRS 判定試験のサンプル

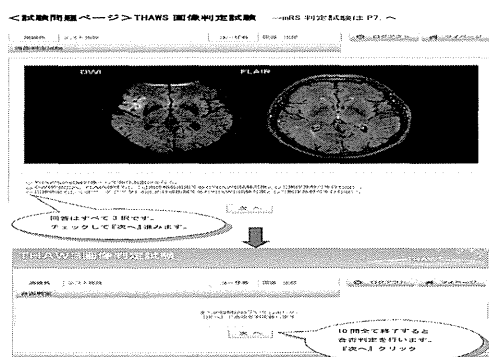


図 6. MRI 画像判定試験のサンプル

の各種トレーニングや最新の試験資料へのアクセスを容易にするために WEB ホームページを開設した(図 7)。



図 7. THAWS 試験 WEB ホームページ (<http://thaws.stroke-ncvc.jp/index.html>)

毎週火曜日午前 11 時 30 分から中央事務局(医師、秘書)、治験推進・先進医療部(医師、統計専門家、CRC 他)、薬剤部(薬剤師)、脳血管内科・脳神経内科協力医師合同で運営会議を開催している。この会議では、倫理委員会および厚生労働省先進医療 B の申請承認状況の報告、試験進捗状況の確認、各種問題への対応、財務に関する協議、協力医療施設への月例報告、試験ホームページ内容などを検討している。また、この会議で国立循環器病センター内の患者登録体制の整備に関する議論やデータ登録管理状況の報告も行っている。

循環器病研究センター内の環境整備のため放射線科(医師、技師)に研究の概要説明を行い、THAWS 試験用の MRI 撮像条件設定、MRI 装置への灌流画像解析装置接続、サンプル画像撮影などで協力を得た。また、症例登録候補が来院した場合には緊急で THAWS 試験用の MRI 撮影が行える環境を整えた。また、入院後に急性期管理および

経過観察で重要な役割を果たしている Stroke Care Unit 看護師に対しても研究の概要説明を行い病棟での受入体制を整備した。

D. 考察

わが国では、経験がなかった急性期脳梗塞に対する医師主導での介入試験をおこなうために、国立循環器病研究センター脳血管内科内に設置した中央事務局が中心となり、同先進医療・治験推進部、同薬剤部、外部の独立安全性評価委員会、MRI 画像判定委員会、35 医療施設の協力を得ながら THAWS 試験を運営推進してきた。手探り状態で全ての作業を行ってきたこともあり、結果に示していないが H25 年 3 月に試験計画第 1 版を作成してから先進医療 B の国立循環器病研究センターにおける最初の承認を取得するまで 14 ヶ月を要した。その承認で被検薬使用 2 例の安全性が確認できるまでは国立循環器病研究センターからのみの登録となったこともあり、一部の協力医療施設からの患者登録が可能となるまで更に 9 ヶ月以上を要した。結局、最初に予定していた約 35 施設から患者登録を行えるようになるまでに 2 年以上を要する見通しである。毎年のように急性期脳梗塞の治療に関するエビデンスが更新されている状況のなかでこのような準備時間を要し今後の課題が残った。今回の経験を活かして同様の医師主導型試験の導入を速やかにする工夫を検討していく必要がある。

症例登録システム、データ登録システムの構築および中央薬局設置では国立循環器病センター内の物的および人的資源を有効に活用することができた。今後も他部門や外部の資源の活用も含めて更なる発展が期待できると考える。

今後は、未だ先進医療 B の承認を得ていない施設の早期承認を目指すとともに、患者

登録が可能となった施設に対しては対象患者を逃さずに登録できるように各協力医療施設の整備を促していく。

E. 結論

医師主導試験である THAWS を円滑に推進するために国立循環器病研究センター脳血管内科内に設置した中央事務局を中心に行っているシステム構築と進捗状況に関して報告した。報告書作成時には国立循環器病研究センターを含め 15 施設から患者登録が可能となった。今後は全協力医療施設から患者登録が開始となり、症例登録が増えていくように更なる体制整備を行っていく。

[参考文献]

- 1) Thomalla G, Fiebich JB, Østergaard L, Pedraza S, Thijs V, Nighoghossian N, 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). *International Journal of Stroke*. 2014;9(6):1747-4930.
- 2) Koga M, Toyoda K, Kimura K, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki T, 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(8):1117-24.

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, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki T, 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(8):1117-24.

- 2) Osaki M, Miyashita F, Koga M, Fukuda M, Shigehatake Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Simple clinical predictors of stroke outcome based on NIHSS score during 1-h rt-PA infusion. *Eur J Neurol* 2014;21:411-8.

- 3) Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, Del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; 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.

2.学会発表

- 1) Koga M, Toyoda T (Principal Investigator), Kimura K, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki H, Kitazono T, Aoki J, Sato S, Seki K, Homma K, Minematsu K, 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 2014, San Diego, USA, Feb 2014*
- 2) Matsuki T, Koga M, Minematsu K, Toyoda K. Intravenous rt-PA therapy with alteplase at 0.6mg in acute ischemic stroke patients with renal dysfunction. *Asian Pacific Stroke Conference 2014, Taipei, Taiwan, Sep 2014*

3) Hayakawa M, Yoshimura S, Suzuki R, Arihiro S, Koga M, Saito K, Yamagami H, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Carotid ultrasound parameters can predict immediate reperfusion after intravenous thrombolysis for acute embolic occlusion at the M1 segment of the middle cerebral artery. Asian Pacific Stroke Conference 2014, Taipei, Taiwan, Sep 2014

4) Homma K, Koga M, Sato S, Seki K, Yoshimura S, Miyazaki Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch and fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities in onset time estimation of acute ischemic stroke, International Stroke Conference 2015, Nashville, USA, Feb 2015

5) Seki K, Koga M, Sato S, Homma K, Yoshimura S, Miyazaki Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch at 1.5T vs 3.0T MRI in acute ischemic stroke, International Stroke Conference 2015, Nashville, USA, Feb 2015

6) 古賀政利、豊田一則、木村和美、山本晴子、佐々木真理、濱崎俊光、北園孝成、青木淳哉、佐藤祥一郎、峰松一夫。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：THAWS 試験の理論的根拠と試験計画。第 39 回日本脳卒中学会総会、大阪、2014 年 3 月

7) 古賀政利、佐藤祥一郎、山上宏、長束一行、峰松一夫、豊田一則。脳梗塞に対する rt-PA 療法の治療開始可能時間が発症 4.5 時間以内へ延長されたことによる影響。第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014 年 5 月

8) 本間一成、佐藤祥一郎、古賀政利、関賢太、長束一行、豊田一則。脳梗塞発症時刻

推定における DWI-FLAIR mismatch と FLAIR 血管高信号の有用性。第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014 年 5 月

9) 関賢太、古賀政利、佐藤祥一郎、本間一成、長束一行、豊田一則。急性期脳梗塞における発症-MRI 時間と FLAIR 陽性所見：1.5T、3.0T MRI の比較。第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014 年 5 月

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

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）
委託業務成果報告（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）

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

担当責任者：山本 晴子

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・治験推進部部長

研究要旨

本業務の目的は当該臨床研究の品質向上のために必要なデータマネジメント(data management: DM)及び研究モニタリングの体制を構築・整備することにある。国立循環器病研究センターDM/統計室の標準業務手順(Standard Operating Procedure: SOP)の基本方針に準じ、研究の品質確保のためのDM及び研究モニタリングの体制構築と整備を推進した。

A. 研究目的

本業務の目的は当該臨床研究の品質向上のために必要なデータマネジメント(data management: DM)及び研究モニタリングの体制を構築・整備することにある。本活動により、①当該研究がヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針」及び研究計画書を遵守し実施されていることを確認し、②また研究参加者への負担並びに予測されるリスクを評価すること通して研究参加者の保護を優先し、③さらに症例報告書等のデータの正確性および信頼性を確保し、研究の質及びデータの質を高めることを目的とする。

B. 研究方法

国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 DM/統計室の標準業務手順(Standard Operating Procedure: SOP)の基本方針に準じ、以下の研究方法でDM及び研究モニタリングの体制構築と整備を推進する。

1) データマネジメントおよびモニタリ

ングのための人員を選定する。

2) 効率的なDM及び中央モニタリングの実施を目的として、臨床研究データ収集管理システム(Electronic Data Capture: EDC)を導入し、対応する適電子的な記録様式(Case Report Form: CRF)の作成を行う。

3) 参加施設におけるデータ入力トレーニングを実施し、データ信頼性の確保のために業務を工夫する。

4) 当該臨床研究におけるCDMの方法を決定し、業務手順書の作成を行う。(倫理面への配慮)

本業務を通じて、当該研究がヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針」及び研究計画書を遵守して実施されていることを確認する

C. 研究結果

1) データマネジメントおよびモニタリングのための人員の選定

データマネジメントは、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

室が行うこととした

2) 臨床研究データ収集管理システムの導入及び適切な症例報告書様式の作成

DM 担当者が、CRF の作成と改訂およびデータ収集管理システムのセッティングを行った。

データ収集管理システムとして REDCapTM を導入し、Web-base で多施設のデータを迅速に集積できる体制を整備した。

3) データ入力トレーニングと信頼性確保のための工夫

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ものとした。正確かつ迅速なデータ入力のため、DM 担当者が「REDCapTM 入力要領」を作成し、参加施設に送付した。また各施設のデータ入力担当者について名簿を用いて中央管理するとともに、データ入力担当者には、事前に REDCapTM のトレーニングを受講することを必須とし、REDCapTM 教育訓練記録の提出を義務付けた。

4) モニタリング方法の決定と業務手順書の作成

モニタリング業務は主として DM 担当者が中央モニタリングとして、中央モニタリングの結果に基づき、必要に応じ主任研究者により指名された担当者(モニタリング担当者)が施設訪問モニタリング(原資料閲覧を含む)を行うこととした。本研究における中央モニタリングのための標準業務手順書を作成した。中央モニタリングとして、次の項目をモニタリングすることとした。データの不整合に関する項目

D. 考察

THAWS 研究に適合したランダム化割り付け方法として、①偏りを防ぎ、②誤差を最小にし、③効率の高い比較を保証するとの観点から、NIHSS 値を割付因子として考慮した最小化法を選択したが、最小化法を

用いるということで試験デザインの④十分な簡便性を備えることは失われる。シミュレーションの結果から、標本サイズが 200 例(1 群 100 例)を超えれば、これまで一般的に用いられてきた、並べかえブロックデザインや層別並べかえブロックデザインでも比較的高い検出力を与え、推定値の偏りも小さく、また推定値の平均平方誤差も小さいことから、割付システム構築にかかるコストや試験デザインの簡便性の観点から、実地においてこれらの方法を用いる大きい利点があると考えられる。

E. 結論

よりよい確度と精度の高い統計解析を実施するために、試験デザインとしてランダム化操作の方法を検討し、THAWS 研究において最小化法をランダム化操作方法として選択し、既存の電子メールを利用したランダム化割付システムで、これを実現した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T, Ohno, Y. Sample size considerations in clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary binary relative risk contrasts. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015 (in press) 10.1080/19466315.2015.1006373.
2. Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015 (in press). 10.1080/19466315.2014.1003090
3. Asakura K, Hamasaki T, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group-sequential designs when considering two binary

- outcomes as co-primary endpoints. In *Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trials Design*, Chen Z, Liu A, Qu Y, Tang L, Ting, N, Tsong Y (eds.), Springer 2015 (in press).
4. Asakura K, Hamasaki T, Sugimoto T, Hayashi K, Evans S, Sozu T. Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints. *Statistics in Medicine* 33, 2897-2913, 2014. doi: 10.1002/sim.6154
 2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
 1. Hamasaki T. Group-sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *The Joint Meeting of National Health Research Institute with National Cerebral and Cardiovascular Center and Yonsei University*, National Health Research Institute, Taiwan, December 17-18, 2015 (Invited Presentation).
 2. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple outcomes as co-primary in clinical trials. *The 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Vienna, Austria, August 24 - 28 2014.
 3. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple binary outcomes as co-primary endpoints. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2-7, 2014.
 4. Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y. A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2-7, 2014.
 5. Ochiai T, Ohno Y, Hamasaki T. Mid-course sample size modification in group-sequential designs for three-arm non-inferiority clinical trials. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2-7, 2014.
 6. Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. A cost-effective clinical trial design with multiple primary endpoints. *The XXVII International Biometric Conference*, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
 7. Takahashi K, Hamasaki T, Asakura K, Yamamoto H. A practical comparison of restricted and covariate-adaptive methods for treatment allocation in clinical trials. *The XXVII International Biometric Conference*, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
 8. Ando Y, Hamasaki T, Ohno Y. Multiple comparison procedures when considering two time-to-event outcomes as primary contrasts in clinical trials. *The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting*, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
 9. Asakura K, Hamasaki T, Evans S. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting*, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
 10. Hamasaki T. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints (Invited Presentation). *The 23rd South Taiwan Statistics Conference and 2014 Chinese Institute of Probability and*

Statistics Annual Meeting, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan, June 27-28, 2014.

11. Takahashi K, Hamasaki T, Yamamoto H. An e-mail based system for patient registration and treatment randomization with the application to a real randomized controlled trial. *The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials*, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.
12. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Yamamoto H. Designing and monitoring group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. *The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials*, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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
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

担当責任者：濱崎 俊光 国立循環器病研究センター・DM/統計室長

研究要旨

プラセボや標準薬などを比較対照として設定する臨床試験のデザインでは一般に、
①偏りを防ぎ、②誤差を最小にし、③効率の高い比較を保証し、④十分な簡便性を備える
ことで登録を促進するといったことに最大限の配慮がおかれる。本研究では、試験
デザインの重要な要素として、「ランダム化操作」がある。「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」(THAWS研究)において、よ
りよい確度と精度の高い統計解析を実施するために、試験デザインとしてランダム化
操作の方法を検討し、これを電子メールを利用したランダム化割付システムとして構
築した。

A. 研究目的

プラセボや標準薬などを比較対照として
設定する臨床試験のデザインでは一般に、
①偏りを防ぎ、②誤差を最小にし、③効率
の高い比較を保証し、④十分な簡便性を備
えることで登録を促進するといったことに
最大限の配慮がおかれる。しかし、実際の
臨床試験において、試験の実施者が検討の
対象となる被験者の特性を制御することは
極めて困難であり、どのような試験におい
てもデザインとして共通に制御できる(唯
一の)要因は、「治療」である。このとき、上
記の①から④を達成するための、試験デザ
インの重要な要素として、「ランダム化操
作」がある。「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」(THAWS 研究)において、よ
りよい確度と精度の高い統計解析を実施す
るために、試験デザインとしてランダム化
操作の方法を検討し、これを電子メールを

利用したランダム化割付システムとして構
築する。

B. 研究方法

- 1) THAWAS 研究における、治療間の比較において主要評価エンドポイントに影響を及ぼす可能性のある因子を既報の文献などから同定する。
- 2) ランダム化方法として、完全確率化操作、並べかえブロックデザイン、層別並べかえブロックデザイン、Pocock & Simon の最小化法などの方法を俎上にあげ、THAWAS 研究の目標標本サイズ 300 例のもとで、これらのランダム割付の効率を、効果サイズの推定値の偏り、推定値のバラツキ(平均平方誤差)、経験検出力、検定の実質的な大きさ(実質的な第 1 種の過誤確率)を指標として、シミュレーションにより検討する。
- 3) 2) での比較結果を参考として、既開発

の電子メールを利用したランダム化割付システムにおいて、THAWS 研究に適合したランダム化割り付けを実現する。

(倫理面への配慮)

とくになし。

C. 研究結果

1) THAWAS 研究における、治療間の比較において主要評価エンドポイントに影響を及ぼす可能性のある因子として、既報の文献などから、NIHSS 値を同定した。

2) ランダム化方法として、完全確率化操作、並べかえブロックデザイン、層別並べかえブロックデザイン、Pocock & Simon の最小化法などの方法を俎上にあげ、THAWAS 研究の目標標本サイズ 300 例のもとで、これらのランダム割付の効率を、効果サイズの推定値の偏り、推定値のバラツキ(平均平方誤差)、経験検出力、検定の実質的な大きさ(実質的な第 1 種の過誤確率)を指標として、シミュレーションにより検討した。その結果、Pocock & Simon の最小化法が最も高い検出力を与え、推定値の偏りも小さく、また推定値の平均平方誤差も小さかった。ただし、完全確率化操作、並べかえブロックデザイン、層別並べかえブロックデザイン、Pocock & Simon の最小化法の性能に実質的な違いは認められなかった。層別並べかえブロックデザインでは、層別因子を解析で考慮しなければ、検出力が低下し、また第 1 種の過誤確率が名目水準よりも小さく、保守的になることが示された。

3) 2)での比較結果を参考として、THAWS 研究に適合したランダム化割り付け方法として、NIHSS 値を割付因子として考慮した最小化法を選択し、既開発の電子メールを利用したランダム化割付システムにおいて、実現した。

D. 考察

THAWS 研究に適合したランダム化割り付け方法として、①偏りを防ぎ、②誤差を最小にし、③効率の高い比較を保証するとの観点から、NIHSS 値を割付因子として考慮した最小化法を選択したが、最小化法を用いるということで試験デザインの④十分な簡便性を備えることは失われる。シミュレーションの結果から、標本サイズが 200 例(1 群 100 例)を超えれば、これまで一般的に用いられてきた、並べかえブロックデザインや層別並べかえブロックデザインでも比較的高い検出力を与え、推定値の偏りも小さく、また推定値の平均平方誤差も小さいことから、割付システム構築にかかるコストや試験デザインの簡便性の観点から、実地においてこれらの方法を用いる大きい利点があると考えられる。

E. 結論

よりよい確度と精度の高い統計解析を実施するために、試験デザインとしてランダム化操作の方法を検討し、THAWS 研究において最小化法をランダム化操作方法として選択し、既存の電子メールを利用したランダム化割付システムで、これを実現した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T, Ohno, Y. Sample size considerations in clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary binary relative risk contrasts. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015 (in press)
10.1080/19466315.2015.1006373.
2. Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *Statistics in*

- Biopharmaceutical Research* 2015 (in press). 10.1080/19466315.2014.1003090
3. Asakura K, Hamasaki T, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group-sequential designs when considering two binary outcomes as co-primary endpoints. In *Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trials Design*, Chen Z, Liu A, Qu Y, Tang L, Ting, N, Tsong Y (eds.), Springer 2015 (in press).
 4. Asakura K, Hamasaki T, Sugimoto T, Hayashi K, Evans S, Sozu T. Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints. *Statistics in Medicine* 33, 2897-2913, 2014. doi: 10.1002/sim.6154
 2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
 1. Hamasaki T. Group-sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *The Joint Meeting of National Health Research Institute with National Cerebral and Cardiovascular Center and Yonsei University*, National Health Research Institute, Taiwan, December 17-18, 2015 (Invited Presentation).
 2. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple outcomes as co-primary in clinical trials. *The 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Vienna, Austria, August 24 - 28 2014.
 3. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple binary outcomes as co-primary endpoints. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2-7, 2014.
 4. Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y. A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2-7, 2014.
 5. Ochiai T, Ohno Y, Hamasaki T. Mid-course sample size modification in group-sequential designs for three-arm non-inferiority clinical trials. *The Joint Statistical Meetings 2014*, Boston, USA, August 2-7, 2014.
 6. Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. A cost-effective clinical trial design with multiple primary endpoints. *The XXVII International Biometric Conference*, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
 7. Takahashi K, Hamasaki T, Asakura K, Yamamoto H. A practical comparison of restricted and covariate-adaptive methods for treatment allocation in clinical trials. *The XXVII International Biometric Conference*, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
 8. Ando Y, Hamasaki T, Ohno Y. Multiple comparison procedures when considering two time-to-event outcomes as primary contrasts in clinical trials. *The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting*, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
 9. Asakura K, Hamasaki T, Evans S. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting*, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)

10. Hamasaki T. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints (Invited Presentation). *The 23rd South Taiwan Statistics Conference and 2014 Chinese Institute of Probability and Statistics Annual Meeting*, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan, June 27-28, 2014.
11. Takahashi K, Hamasaki T., Yamamoto H. An e-mail based system for patient registration and treatment randomization with the application to a real randomized controlled trial. *The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials*, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.
12. Asakura K, Hamasaki T., Evans SR, Yamamoto H. Designing and monitoring group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. *The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials*, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1.特許取得
特になし。
- 2.実用新案登録
特になし。
- 3.その他
特になし。

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）
委託業務成果報告（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）

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

担当責任者：栗原 健 国立循環器病研究センター 薬剤部長

研究要旨

本研究では、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研究で使用されるアルテプララーゼ製剤が、主任研究者の実施設と臨床研究に参加する各施設で正しく適切に使用されるようシステムを構築し、適正に運営されることを目的とした。

今回の試験を適正に実施できる体制整備について情報を収集し、関係者で協議し、保管管理方法等必要事項の検討を行った。

中央薬局を国立循環器病研究センター薬剤部に設置し、在庫管理等を行った。臨床試験用アルテプララーゼには、臨床試験用であることが分かるよう、「[THAWS用試験薬剤] 目的外使用・保険請求不可」と白地に赤字で記載されたシールを箱の3面に記載された商品名の近くに貼付することとした。各参加施設には「ゆうパック」を利用して配送することとした。第一回目の発送では、各施設宛に2例分を送ることとし、薬剤使用后、追加供給を希望する場合は、メールにて連絡を取ることとした。連絡後1週間以内に到着可能なシステムを構築した。

平成26年12月の先進医療技術部会で承認された4施設、平成27年1月に承認された5施設への薬剤は、試験開始前に問題なく配置した。

本試験で使用されるアルテプララーゼ製剤を適正に管理するためのシステムが構築され、適正な運営方法を確立することができた。

A. 研究目的

本研究では、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研究で使用されるアルテプララーゼ製剤が、主任研究者の実施設と臨床研究に参加する各施設で正しく適切に使用されるようシステムを構築し、適正に運営されることを目的とした。

B. 研究方法

臨床研究実施医療機関において治験薬を適正に管理するために、管理責任者を選任

する必要がある。また、本研究参加施設での薬剤管理責任者を選任し連絡体制を構築する必要がある。本試験で使用する被験薬は田辺三菱製薬株式会社と協和発酵キリン株式会社より無償提供を受けることから、その提供等に関する綿密な連絡が必要である。

今回の臨床試験を適正に実施できる体制整備について関係者で協議し、保管管理方法等必要事項の検討を行った。また、適切な管理・配送を行うため、情報等を収集し検討を行った。