

(倫理面への配慮)

本研究では薬剤を適正に管理する必要上、患者 ID と氏名を用いるが、薬剤を交付する際の管理以外の目的では使用しない。また、データの取り扱いについては、研究分担者の所属する機関の研究における倫理規程に照らして適切に対処した。研究に参加する各施設で使用された薬剤に関して、患者個人が特定されるような情報は使用しない。

C. 研究結果

①事前準備・調査等について

中央薬局は国立循環器病研究センター薬剤部に設置し、在庫管理等を行うこととした。連絡担当者は薬務主任：松村なるみ、副薬剤部長：早川直樹、薬剤部長：栗原健とし、管理責任者は薬剤部長とした。本研究参加施設での薬剤管理を適正に実施するため、各施設での薬剤担当者について調査を行った。調査項目は次のとおり。送付先郵便番号、送付先住所、施設名、送付先部署名、担当者名（少なくとも2名）、担当者メールアドレス、採用薬剤名、規格。本研究で使用するアルテプラーゼ製剤は、より安全に薬剤を使用するため、当該施設で採用されている製品・規格を供給することとした。

②配送等について

臨床試験用アルテプラーゼには、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。医薬品卸が利用している薬品専門の配送業者に照会したところ、個別の臨床研究に関する取り扱いは行っていないことが判明したため、「ゆうパック」にて配送することとした。本剤は室温保存製剤であるが、夏期の高温配送を避けるため、

卸業者が常温保存薬剤を宅急便で送る際、例年5月頃からクール便を利用することから、本研究でも同様にクール便を利用することとした。第一回目の発送では、各施設宛に2例分を送ることとした。

③中央薬局での保管管理について

中央薬局では各製剤の在庫量を設定し、保管管理を行う。在庫量は概ね各製品とも2例分を目処とした。また、試験薬授受の記録（受領書、納入書等）、残薬数のチェック、有効期限確認等を定期的に行うこととした。

④追加供給を行う場合

各参加施設が追加供給を希望する場合は、中央薬局担当者宛に、メールにて連絡を行うこととし、メール受信後、1週間以内に到着するよう各施設宛に発送することとした。中央薬局では在庫を持つため、オーダー後2-3日中には届くと思われるが、土日祝日は対応できない。在庫切れの可能性もあることから、ある程度余裕を持ってオーダーをお願いしたい旨、各施設宛に連絡を行った。

⑤各参加施設での管理方法について

以下の点について各施設担当者宛に確認を行った。

- ・担当者を決めて定数管理を行う。
- ・提供を受けた薬剤は、当該研究のみに使用し、他の目的に流用しない。
- ・提供を受けた薬剤の保険請求は行わない。
- ・提供を受けた薬剤の管理票を作成し、提供企業から管理票の提出の求めがあった際には、その写しを提出する（なお、企業側からは、個人情報保護の観点から、患者の特定が不可能な書式が望ましいとの回答を得ている）。
- ・薬剤使用后、中央薬局への空バイアルの回収は行わない。
- ・当該研究終了後、提供を受けた未使用の薬剤は、各研究参加施設が責任を持って処

分する。

なお、現在、国立循環器病研究センターでは以下の内容で運用を行っている。

- ・臨床研究用アルテプラゼ 2 例分（6 バイアル）を SCU に定数配置。

- ・薬剤を使用した場合は、（済み処方）区分で薬剤名「THAWS 試験 臨床研究用アルテプラゼ 1200 万単位」を選択し、使用数を入力・オーダーする。

- ・済み処方区分で発行された処方箋を調剤し、薬剤部担当者が SCU に使用数を補充する（バーチカル搬送は行わない）。

- ・薬剤使用後の空バイアルは、医療用廃棄物として病棟で廃棄する。

⑥各施設への薬剤配置状況

平成 26 年 12 月の先進医療技術部会で承認された 4 施設（美原記念病院、福岡赤十字病院、中村記念病院、虎の門病院）への薬剤配置は 12 月 26 日に完了した。平成 27 年 1 月に承認された 5 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、国立病院機構九州医療センター、長崎大学病院）への薬剤配置は 1 月 29 日に完了した。

D. 考察

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ゼ製剤を適正に管理するため、システムを構築し、適正な運営方法を検討した。今年度確立したシステムと運営方法を実施したところ、問題なく順調に薬剤の供給を行うことができたことから、システム等に問題のないことが確認できた。

E. 結論

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

テプラゼ製剤を、適正に管理するための中央薬局としてのシステムと機能を確認することができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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
委託業務成果報告（②独立安全性評価委員会の統括）

担当責任者：北園孝成 九州大学 病態機能内科学 教授

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を調べるためのTHAWS試験における安全性評価基準を作成した。評価項目は、①症候性頭蓋内出血(sICH)、②大出血、③死亡である。各々の定義は、①試験開始22-36時間以内にNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)値4点以上の悪化があり、その原因として頭部MRIで確認された塊状の頭蓋内出血(ICH) [CT上のparenchymal hematoma type II (PH type II) (1)に準ずる]、②ICH以外の致死性出血、重要な部位または臓器における症候性出血(髄腔内、眼内、後腹膜、関節内または心膜、筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血)、もしくはヘモグロビン値の2 g/dL以上の低下をもたらす出血、全血または赤血球4.5単位以上(1単位は250ml相当)の輸血に至る出血、③試験期間中の全死亡とした。厚生労働省先進医療技術審査部会の審議に基づいて国立循環器病研究センターで登録された被検薬を静注投与した最初の2例に関して安全性評価を行った。その結果、被検薬を投与した2例ともにsICH、大出血、死亡、その他のt-PA治療に関連する重篤な有害事象の出現なく、試験は安全に行われており、試験の継続は可能であるとの結論に至った。今後、150例登録完了時点で被検薬群の①sICH発生率が17.3%以上の場合、②大出血発生率が標準治療群より統計学的に高い場合、③死亡率が標準治療群より統計学的に高い場合には試験の中止や試験計画の変更を勧告する。

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。アルテプラーゼ静注療法之最も注意すべき副作用は出血である。頭蓋内出血をきたす場合には致命的な経過になることもある。今回、THAWS 試験の安全性を評価するため独立安全性評価委員会を組織し、安全性評価基準を作成した。本項では独立安全性評

価委員会、安全性評価基準、安全性評価の進捗状況に関して報告する。

B. 研究方法

THAWS 試験の主任研究者（豊田一則）より依頼を受け、独立安全性評価委員会を組織することになった。本試験の安全性を評価するために、様々な専門分野からなる独立安全性評価委員を組織する。

独立安全性評価委員会は、安全性評価項目とその判断基準を策定する。重篤な有害事象発生連絡を受けた場合には、その内容を審議し、試験の継続に問題ないか判断

する。

本試験は厚生労働省先進医療 B として行っており、先進医療技術審査部会の審議結果に基づいて安全性の審査を追加する。

(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

独立安全性評価委員会は、近畿大学脳卒中センター 大槻俊輔教授（脳血管障害、神経内科専門）、日本医科大学循環器内科 清水渉教授（循環器内科専門）、京都大学医療統計学 寒水孝司准教授（統計学専門）に評価委員を依頼して組織した。

アルテプラゼ静注療法の最も注意すべき副作用は出血である。頭蓋内出血をきたす場合には致命的な経過となることもある。よって、既報(1-5)や他の同様の試験(6)に準じて安全性評価項目を、①症候性頭蓋内出血(sICH)、②大出血、③死亡とした。以下に各定義と安全性判定基準を示す。

①sICH

試験開始 22-36 時間以内に NIHSS 値 4 点以上の悪化があり、その原因として頭部 MRI で確認された塊状の頭蓋内出血(ICH) [CT 上の parenchymal hematoma type II (PH type II)(7)に準ずる]と定義する。既報では症候悪化患者に占める sICH の割合を CT 単独もしくは CT と MRI のいずれかで評価しているが、両者の発生率に相当の違いが生じている(表 1)。以上のように、sICH の検出を CT のみで行った研究では、その発生率は 1-6%程度であるが、MRI を併用し

た研究では 10%近い。なお、既報では、多施設の多数例で 24 時間前後までの NIHSS 値が 4 点以上悪化した患者の割合を検討した報告が 3 報あり(NINDS rt-PA trial (8), CLOTBUST Investigators (9), SAMURAI rt-PA Registry (10))、その対象患者合計 1252 例での症候悪化患者割合を加重平均で求めると、11.4%(95% 信頼区間 9.7~13.3%)になる。本試験では、これらの発生率を安全性評価の参考とするが、中間評価においては MRI を併用した CLOTBUST Investigators における発生率(3)を参考指標として用いる。sICH は重篤な有害事象であり、発生した場合には試験担当医師は速やかに実施施設医療機関の長に報告するとともに、詳細を中央事務局へ報告する。中央事務局は、速やかに他の参加医療機関の研究責任者に情報を提供するとともに、詳細、sICH 累積発生数とそれまでの全登録症例数を独立安全性評価委員会へ報告する。

独立安全性評価委員会は 150 例の登録完了時点でアルテプラゼ静注療法を用いた介入群の sICH 発生率を計算し、その Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間の下限が CLOTBUST Investigators における発生率である 9.3%(3)を上回る場合 [すなわち、介入群 75 例中 13 例以上(17.3%以上)に sICH が発生する場合]、試験の中止や試験計画の変更を勧告する。同様に、300 例の登録完了時点で、介入群の sICH 発生率を計算し、その Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間の下限が 9.3%を上回る場合 [すなわち、介入群 150 例中 22 例以上(14.7%以上)に sICH が発生する場合]、安全性に問題があると判断する。

試験	治療開始からの時間	対象	確認方法	発生率 (%) [95%信頼区間]
[1] NINDS rt-PA trial (1)	≤ 36 h	全ての神経症候増悪を伴う	CT	6.4 [4.0~9.7]
[2] CLOTS Investigators (2)	≤ 24 h	NIHSS値4点以上悪化	CT / MRI	9.3 [6.4~12.9]
[3] SITS-MOST (3)	≤ 36 h	NIHSS値4点以上悪化 parenchymal type II	CT	1.7 [1.4~2.0]
[4] J-ACT (4)	≤ 24 h	明らかな神経症候増悪またはNIHSS4点以上悪化	CT	5.8 [2.2~12.3]
[5] SAMURI rt-PA Registry (5)	≤ 36 h	NIHSS値4点以上悪化 parenchymal type II	CT	1.2 [0.5~2.4]

表 1. 既報による症候性頭蓋内出血の発生率(1-5)

②大出血

ICH 以外の貧血または出血事象で、試験責任医師によって被検者の生命を脅かす危険があると判定されたもの。国際血栓止血学会の大出血基準(11)に基づいて、致死性出血、重要な部位または臓器における症候性出血(髄腔内、眼内、後腹膜、関節内また

は心膜、筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血)、もしくはヘモグロビン値の 2 g/dL 以上の低下をもたらす出血、全血または赤血球 4.5 単位以上(1 単位は 250ml 相当)の輸血に至る出血を大出血と定義する。試験期間中の大出血発現率を評価する。

大出血は重篤な有害事象であり、発現した場合には試験担当医師は速やかに実施施設医療機関の長に報告するとともに、中央事務局への報告が必要である。中央事務局は、速やかに他の参加医療機関の研究責任者に情報を提供するとともに、詳細、大出血累積発生数とそれまでの全登録症例数を独立安全性評価委員会へ報告する。

独立安全性評価委員会は、介入群と標準内科治療による対照群に発現率の差があると判定した場合には試験の中止や試験計画の変更を勧告する。また、独立安全性評価委員会は必ず 150 例の登録が終了した時点で介入群と対照群における大出血発現率を比較し、統計学的に介入群で大出血の発現が高い場合(両側検定 $p < 0.05$)には試験の中止や試験計画の変更を勧告する。

③死亡

試験期間中の全死亡を評価する。死亡は重篤有害事象であり、発現した場合には試験担当医師は速やかに実施施設医療機関の長に報告するとともに、詳細を中央事務局へ報告する。中央事務局は、速やかに他の参加医療機関の研究責任者に情報を提供するとともに、詳細、死亡累積発生数とそれまでの全登録症例数を独立安全性評価委員会へ報告する。

独立安全性評価委員会は、介入群と対照群に死亡率の差があると判定した場合には試験の中止や試験計画の変更を勧告する。また、独立安全性評価委員会は 150 例の登録が終了した時点で必ず介入群と対照群における死亡率を比較し、統計学的に介入群

で死亡率が高い場合(両側検定 $p<0.05$)には試験の中止や試験計画の変更を勧告する。

本試験は厚生労働省先進医療 B として行っており、先進医療技術審査部会の審議で、被検薬投与 2 例の安全性を評価するまでは国立循環器病研究センターのみで登録を行うこととなった。H26 年 9 月に国立循環器病研究センターで被検薬 2 例目が登録されたことを受けて、安全性の評価を行った。先進医療技術審査部会での審議に基づき、試験開始後 24 時間以内の sICH と、試験開始後 7 日までの大出血、全死亡、および 14 日までの重篤な有害事象に関して安全性の評価を行った。その結果、被検薬を投与した 2 例ともに sICH、大出血、死亡、その他の t-PA 治療に関連する重篤な有害事象の出現なく、試験は安全に行われており、試験の継続は可能であるとの結論に至った。

D. 考察

THAWS 試験の独立安全性評価委員会を組織し、本試験の安全性評価項目と評価基準を作成した。この内容は、既報(1-5)や同様の試験(6)に準じている。

本試験の登録基準である「FLAIR で明らかな初期虚血性変化を認めない」場合には、脳梗塞を発症してから 4.5 時間以内である可能性が高く sICH の発現率も既報程度と予測する。sICH の評価には一般的に頭部 CT が用いられてきたが、本試験では複数の頭部画像評価を同時に行うことを避けるために CT 撮影はオプションとしており MRI での評価基準が必要となった。MRI で評価した sICH の発現率に関する既報は少ないが、概して CT での発現率よりも高率で約 10%と推定している。本試験では、MRI での sICH 評価を併用した CLOTBUST Investigators の発現率(3)から判定基準を設定した。なお、標準内科治療を行う対照群では sICH が出現することは稀であるが、

脳梗塞による神経症候の劇的な改善が少ないことが予測される。

既報では大出血の発現率は明示されないことも多く sICH に比べかなり少ないと予想され、介入群と標準治療群との大出血発現率の比較により安全性判定基準を設定した。

死亡に関しては、最近のメタ解析で静注血栓溶解療法後早期(1 週間以内)には介入群で増えるが、90 日後には介入群と標準治療群で差が無いことが示されている(12)。本試験では介入群と標準治療群との死亡率の比較により安全性判定基準を設定した。

E. 結論

独立安全性委員会が THAWS 試験の評価項目および判定基準を設定した。厚生労働省先進医療部会の審議に従って、国立循環器病研究センターで登録された最初に被検薬アルテプラゼを静注投与された 2 例の安全性評価を行い、試験は安全に行われており、初期の安全性評価では試験の継続は可能であるとの結論に至った。今後も引き続き策定した評価基準に従って安全性に問題がないか適切に判断していく。

[参考文献]

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581-7.
2. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37(7):1810-5.

3. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, et al. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke* 2007;38(3):948-54.
4. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet* 2007;369(9558):275-82.
5. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine Use of Intravenous Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Japanese Patients: General Outcomes and Prognostic Factors From the SAMURAI Register. *Stroke* 2009;40(11):3591-5.
6. Thomalla G, Fiebich JB, Østergaard L, 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.
7. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic Transformation Within 36 Hours of a Cerebral Infarct : Relationships With Early Clinical Deterioration and 3-Month Outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) Cohort. *Stroke* 1999;30(11):2280-4.
8. Grotta JC, Welch KMA, Fagan SC, et al. Clinical Deterioration Following Improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 2001;32(3):661-8.
9. Saqqur M, Molina CA, Salam A, et al. Clinical Deterioration After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment: A Multicenter Transcranial Doppler Study. *Stroke* 2007;38(1):69-74.
10. Mori M, Naganuma M, Okada Y, et al. Early Neurological Deterioration within 24 Hours after Intravenous rt-PA Therapy for Stroke Patients: The Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement rt-PA Registry. *Cerebrovascular Diseases* 2012;34(2):140-6.
11. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692-4.
12. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. 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. *The Lancet* 2014;384(9958):1929-35.

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, Kitazono 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.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.) 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

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

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

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：佐々木真理 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門教授

研究協力者：山下 典生 岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門助教

研究要旨 多施設臨床研究において中央画像判定は重要な役割を果たしているが、医師主導で適切な運用を行うことは困難であった。そこで我々は、独自の画像クラウドシステムを用いて安価で利便性の高い中央画像診断支援環境を整備した。まず、独自のプラットフォーム上に本研究専用画像アップロード・中央画像判定用システムを構築し、次いで、参加施設・画像判定委員毎のユーザ・サーバ証明書、利用マニュアル、事務局手順書などを作成し、品質管理体制も整備した。既にサンプル画像登録と施設認証、患者画像登録を開始している。今回構築したクラウドシステムによって、中央画像判定基盤を短期間に安価に整備することができ、本研究の推進に寄与することができた。

A.研究目的

脳卒中領域の臨床試験において中央画像判定は重要な役割を果たしている。しかしながら、臨床試験毎に受託臨床試験機関(CRO)などに委託して専用回線・専用端末・専用ソフトウェア・データマネージャなどを用意する必要があるため、多額の費用と長期の準備期間が必要であり、予算と期間の限られた医師主導臨床試験において適切な中央画像判定環境を整備することは困難であった。

そこで我々は、独自に開発したクラウド型画像診断支援システム(MICCS, Medical Imaging Cloud Communication and Knowledge System)を本臨床試験に応用・最適化し、3省庁4ガイドラインにほぼ準拠したセキュアかつ安価で利便性の高い中央画像診断支援環境の整備を行い、本研究班の多施設臨床研究における施設認定・画像データ収集・中央画像判定の円滑な運用を図った。

B.研究方法

まず、本学の MICCS サーバ上のオープンソースプラットフォーム XNAT (eXtensible

Neuroimaging Archiving Toolkit)に本研究専用のページを立ち上げ、画像データアップロード用および中央画像判定用の詳細なユーザ権限設定を行った(図1)。

次いで、参加施設の画像データアップロード担当者毎・中央画像判定委員毎のユーザ証明書・サーバ証明書を発行し、インストールマニュアル、利用マニュアル、試験事務局手順書、画像判定委員会事務局手順書を作成した。

画像データのアップロードは、ZIP 圧縮した匿名化 DICOM ファイルを SSL/TSL を含む多重セキュリティ下に行い、専任データマネージャによるデータクリーニング・品質管理(QC)後に専用データベースに登録することとした。

中央画像判定は、各判定委員が各自の汎用端末を用いて、上記の多重セキュリティ通信下に MICCS 上のクラウド型画像表示アプリケーションを仮想デスクトップ Citrix 上に起動して行うこととした。

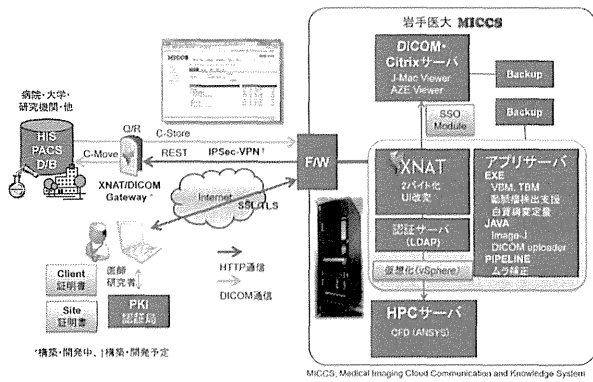


図 1. MICCS システムの概要

(倫理面への配慮)

本研究は、倫理委員会の承認(H25-15-4)を取得して実施した。画像収集および閲覧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

サンプル画像データを用いた稼働試験でデータのアップロードおよび遠隔画像判定機能が問題なく動作することを確認した。

次いで、参加施設担当者、中央判定委員の登録およびアカウント発行を行い、各施設からのサンプル画像データのアップロード、データマネージャによるデータクリーニングと QC、および判定委員会による遠隔画像判定と施設認定業務を実施した。

現在、登録症例の画像データのアップロードおよびデータクリーニング・QC を実施中である。

D.考察

今回、独自のクラウドサービスを本多施設試験に応用することで、質の高い遠隔中央画像判定システムを極めて短期間に構築することができた。現時点でめだつた問題や障害は発生しておらず、本研究の今後の円滑な推進に貢献できると思われる。

今回のシステムでは、種々の申請書・報告書は従来の紙媒体での運用となっており、さらなる利便性向上にはwebベースでの運用システムの開発が必要と考えられた。また、現時点では試験事務局(国立循環器病研究センター)のwebシステム(REDCap)と別運用となっており、より円滑な運用には本システムに臨床研究データ管理システムを統合する必要があると考えられた。

E.結論

今回構築したクラウドシステムによって、本研究における中央画像判定体制を短期間に安価に整備することができ、本研究の推進に寄与することができた。

本システムは高い安全性と汎用性を有しており、今後の種々の多施設臨床試験への展開が期待される。

[参考文献]

該当無し。

G.研究発表

1.論文発表

該当無し

2.学会発表

- 1) 山下典生、齊藤紘一、佐々木真理、他：無症候性脳・脳血管病変診断支援のためのクラウドプラットフォームの構築. 第 23 回日本脳ドック学会 下関 2014/6/7

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（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）

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：

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
長東 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

大山 英郎* おさか脳神経外科病院 循環器内科部長

*は次年度より不参加となる

研究要旨

本臨床試験では、頭部 MRI 撮像、画像判定、インフォームドコンセント取得、症例割付を含めた作業を、救急患者受け入れから治療開始までにスムーズに行う事が重要である。試験実施施設内での各部門との連携、臨床試験中央事務局と先進医療・治験推進部、独立安全性評価委員会、画像判定事務局との連携、月例報告、全体会議、Web ホームページを介しての各施設との連携により、試験施行体制が整ってきている。

A.研究目的

脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法は、早期に施行されるほど有効性が高いとされる。また、本臨床試験では頭部 MRI 画像撮像と脳梗塞発症の発見から 4.5 時間以内の治療開始が必要であり、患者の病院到着から治療開始までの時間をできるだけ短くする工夫が重要である。そこで、試験実施施設での静注血栓溶解療法に関わる脳梗塞診療状況を把握し、スムーズかつ安全に本試験患者登録、治療開始ができるように診療体制を整備することを目的とした。

また、患者登録開始後は、患者追跡調査を滞りなく遂行することを目標とした。

B.研究方法

国立循環器病研究センターでは、試験実施施設である病院とデータ管理部門である先進医療・治験推進部が連携し、必要に応じて看護部、薬剤部、放射線部、医事課の協力を仰ぎ、毎週院内会議を行った。試験施行体制について情報を共有し、具体的改善策を検討した。

試験中央事務局は、月例報告のメール配信と年 1-2 回の全体会議開催により、参加施設の指導と、各施設の体制整備の進捗状況把握を行った。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は、倫理委員会、先進医療 B の承認を取得して実施した。アルテプラゼ実薬

(tPA) 群に 2 例が登録された時点で独立安全性評価委員会の判断を仰ぎ、先進医療部会の試験継続承認を得る予定とした。

C.研究結果

・症例登録開始までの準備

国立循環器病研究センター病院では、緊急外来、脳卒中ケアユニット(SCU)内の Web 接続可能なパソコンを、患者登録が可能となるように設定した。

本臨床試験専用の tPA を SCU 内に配置した。

本臨床試験に必要な MRI 撮像条件について、放射線部と会議を行い、24 時間体制で施行できる体制とした。

サンプル MRI 画像を画像判定事務局に提出し、適正との認定を取得した。

MRI 画像判定について、Web 上で認定試験を施行できる様にし、試験参加医師の画像判定能力の担保を行った。

CRC は必要書類を作成し、緊急病棟、SCU 内に配備した。携帯可能な簡易プロトコルを医師に配布した。

日毎に本試験担当の当番医師を決め、対象患者受診時に複数人の医師で対応できる様にした。

・症例登録開始後の進捗

2014 年 6 月 28 日第 1 症例目を登録。

9 月 18 日 tPA 群に 2 例目登録。

9月26日独立安全性評価委員会審議、試験は安全に行われているとの判断で試験継続可能と判断された。

10月9日先進医療技術部会で試験継続承認。

11月28日全体会議。

12月19日国立循環器病研究センター内ミーティングで演題「病院と研究開発基盤センターの連携による研究者主導多施設共同無作為化臨床試験の遂行」を発表し、本試験施行体制について検討した。

12月26日 THAWS 試験の Web ホームページを開設し、本試験進捗の確認や必要書類のダウンロードを可能とした。

2015年2月時点で、国立循環器病研究センター病院での症例登録は5例。うち3例は90日後の追跡調査まで終了。全国では10施設が患者登録開始となっている。各施設の進捗状況を別紙に示す。

D. 考察

本試験における救急患者受け入れから治療開始までの作業は、基本的には従来の静注血栓溶解療法の流れと似ているものの、本試験用の頭部MRI撮像、画像判定、インフォームドコンセント取得、症例割付は本試験に特徴的かつ必須な作業であり、これらをスムーズに行う事が患者登録に重要である。

MRI撮像条件、体制については各施設の放射線部門との連携が重要であるが、現在各施設がサンプル画像の提出、適正認定取得の作業を進めている。

画像判定は対象の患者選択に最も重要な作業であるが、全体会議での指導、適正/不適正症例画像の例示、Web上での認定試験の実施により、判定の精度は担保できていると考える。

超急性期脳梗塞診療中のインフォームドコンセント取得は、焦燥感を覚える場合があるが、理解しやすい同意書の準備、複数人で手分けして作業を進めることで対応したい。

本試験では電子メールを用いた自動ランダ

ム化割付システムを採用し、24時間、短時間での症例割付に対応可能である。国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部の協力で、各施設での割付システム構築が順調に進んでいる。

症例登録を開始する施設が増加するにつれて、新たな問題点が発見された場合、事務局で情報を共有し、迅速に対応したい。

E. 結論

試験実施施設内での各部門との連携、臨床試験中央事務局と先進医療・治験推進部、独立安全性評価委員会、画像判定事務局との連携、月例報告、全体会議、Webホームページを介しての各施設との連携により、本試験施行体制が整ってきている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Koga M, Toyoda K, Kimura K, Yamamoto H, Sasaki M, Hamasaki T, Kitazono 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. 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) 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

G.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

Ⅲ. 学会等発表実績

様式第 19

学会等発表実績

委託業務題目「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」

機関名 国立循環器病研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Is stroke a winter disease? Seasonal variation in severity and outcomes of ischemic and hemorrhagic strokes: NCVC Stroke Registry(口頭)	Toyoda K, Endo K, Fujinami J, Tanaka T, Tanaka E, Kobayashi J, Yamagami H, Inoue Y, Homma K, Seki K, Suzuki R, Minematsu K, Koga M, Nagatsuka K	Nashville, USA (International Stroke Conference 2015)	2015/2/11-13	国外
Cerebral SVD and chronic renal disease (シンポジウム)	Toyoda K	Jeju, Korea (STROKE UPDATE 2014)	2014/11/6-8	国外
Bleedings are different in Asia: what are the consequences? (シンポジウム)	Toyoda K	Mannheim, Germany (12th International Symposium on Thrombolysis, Thrombectomy and Acute Stroke Therapy)	2014/10/18-20	国外
Ethnic difference in the risk and benefit of anticoagulants between Caucasian and Asian patients (シンポジウム)	Toyoda K	Niece, France (23th European Stroke Conference)	2014/5/6-9	国外
Japanese-European Guidelines: Cooperation Intracerebral Hemorrhage (シンポジウム)	Toyoda K	Niece, France (23th European Stroke Conference)	2014/5/6-9	国外
Group-sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints(口頭 (招待))	Hamasaki T	The Joint Meeting of National Health Research Institute with National Cerebral and Cardiovascular Center and Yonsei University, National Health Research Institute	2014年12月	国外
Group-sequential strategies when considering multiple outcomes as co-primary in clinical trials(口頭)	Hamasaki T, Asakura K, Evans SR	The 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistic	2014年8月	国外
Group-sequential strategies when considering multiple binary outcomes as co-primary endpoints (口頭)	Hamasaki T, Asakura K, Evans SR	Joint Statistical Meetings 2015	2014年8月	国外
A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials (口頭)	Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y	Joint Statistical Meetings 2015	2014年8月	国外
Mid-course sample size modification in group-sequential designs for three-arm non-inferiority clinical trials.	Ochiai T, Ohno Y, Hamasaki T.	Joint Statistical Meetings 2015	2014年8月	国外

無症候性脳・脳血管病変診断支援のためのクラウドプラットフォームの構築(口頭)	山下典生、齊藤紘一、佐々木真理、興梠征典、有村秀孝、朴啓彰	第23回日本脳ドック学会	2014年6月7日	国内
Group-sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints(口頭 (招待))	Hamasaki T	The Joint Meeting of National Health Research Institute with National Cerebral and Cardiovascular Center and Yonsei University, National Health Research Institute	2014年12月	国外
Group-sequential strategies when considering multiple outcomes as co-primary in clinical trials(口頭)	Hamasaki T, Asakura K, Evans SR	The 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistic	2014年8月	国外
Group-sequential strategies when considering multiple binary outcomes as co-primary endpoints (口頭)	Hamasaki T, Asakura K, Evans SR	Joint Statistical Meetings 2015	2014年8月	国外
A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials (口頭)	Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y	Joint Statistical Meetings 2015	2014年8月	国外
Mid-course sample size modification in group-sequential designs for three-arm non-inferiority clinical trials.	Ochiai T, Ohno Y, Hamasaki T.	Joint Statistical Meetings 2015	2014年8月	国外
無症候性脳・脳血管病変診断支援のためのクラウドプラットフォームの構築(口頭)	山下典生、齊藤紘一、佐々木真理、興梠征典、有村秀孝、朴啓彰	第23回日本脳ドック学会	2014年6月7日	国内
THrombolysis with alteplase 0.6mg/kg body weight for Acute Wake-up and unclear-onset Stroke trial (THAWS).ポスター	Koga M, Toyoda T, 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	International Stroke Conference, San Diego, USA	2014 Feb	国外
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 (口頭)	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	第39回日本脳卒中学会総会、大阪	2014年3月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
進行中の大規模臨床試験。	豊田一則	東京 （神経疾患最新の治療 2015-2017）	2015	国内
血栓溶解療法薬	濱 由香、豊田一則	東京 （Pocket Drugs 2015改 訂版）	2015	国内
Heterogeneous causes of stroke: Chronic kidney disease and other emerging risk factors.	Toyoda K	（Ischemic Stroke Therapeutics: A Comprehensive Guide）	2015	国外
Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease.	Toyoda K	（J Stroke ）	2015	国外
Is Anticoagulant Therapy Unnecessary for Lower-Risk Japanese Patients With Atrial Fibrillation? : Lessons From the SAMURAI-NVAF and BAT Studies	Toyoda K	（Circ J ）	2015	国外
Seeking best medical treatment for hyperacute intracerebral hemorrhage. （Editorial）	Toyoda K, Grotta JC	（Neurology）	2015	国外
Congenital Hypoplasia of Bilateral Internal Carotid Artery with Migraine-Like Headache with Aura.	Zhang ZY, Sato S, Liu L, Xue S, Liu ZJ, Tian ZH, Liu W, Toyoda K, Jiao JS	（Chin Med J ）	2015	国外
Relative systolic blood pressure reduction and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH observational study	Sakamoto Y, Koga M, Todo K, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Kamiyama K, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Okata T, Kobayashi J, Tanaka E, Yamagami H, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K, for the SAMURAI study investigators	（J Hypertens）	2015	国外

Reduced estimated glomerular filtration rate affects outcomes 3 months after intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study.	Miyagi T, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Minematsu K, Toyoda K	(J Stroke Cerebrovasc Dis)	2015	国外
Effects of Stroke Education of Junior High School Students on Stroke Knowledge of Their Parents: The Tochigi Project.	Matsuzono K, Yokota C, Takekawa H, Okamura T, Miyamatsu N, Nakayama H, Nishimura K, Ohyama S, Ishigami A, Okumura K, Toyoda K, Miyamoto Y, Minematsu K; on behalf of the Tochigi Junior High School Stroke Education Group	(Stroke 2014 Dec 18. pii: STROKEAHA)	2015	国外
Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF Study.	Toyoda K, Arihiro S, Todo K, Yamagami H, Kimura K, Furui E, Terasaki T, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda, Okada, Kameda T, Nagakane Y, Hasegawa Y, Mochizuki H, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Kario K, Sato S, Koga M, for the SAMURAI Study Investigators	(Int J Stroke)	2015	国外
Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome without any proximate heparin exposure, infection, or inflammatory condition: atypical clinical features with heparin-dependent platelet activating antibodies.	Okata T, Miyata S, Miyashita F, Maeda T, Toyoda K	(Platelets)	2014	国外

Interpretation and Implementation of Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT II).	Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Toyoda K, Yamamoto H, Wang Y, Hsu CY, Yoon BW, Steiner T, Butcher K, Hanley DF, Suarez JI	(J Vasc Interv Neurol)	2014	国外
Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease.	Toyoda K, Ninomiya T	(Lancet Neurol)	2014	国外
Fatal multiple systemic emboli after intravenous thrombolysis for cardioembolic stroke.	Tanaka K, Ohara T, Ishigami A, Ikeda Y, Matsushige T, Satow T, Ishibashi-Ueda H, Iihara K, Toyoda K.	(J Stroke Cerebrovasc Dis)	2014	国外
Complex visual hallucinations as the sole manifestation of symptomatic temporo-occipital lobe epilepsy due to old intracerebral hemorrhage.	Sakamoto Y, Suzuki R, Ohara T, Miyagi T, Osaki M, Nishimura K, Toyoda K.	(Seizure)	2014	国外
Cardioembolic stroke in the cardiac variant of Fabry disease	Nishimura K, Uehara T, Ishibashi-Ueda H, Anzai T, Toyoda K	(Neurology and Clinical Neuroscience)	2014	国外
Early-onset dystonia after supplementary motor area infarction.	Nishimura K, Uehara T, Toyoda K	(J Stroke Cerebrovasc Dis)	2014	国外
Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy without Anterior Temporal Pole Involvement: A Case Report.	Kobayashi J, Sato S, Okumura K, Miyashita F, Ueda A, Ando Y, Toyoda K	(J Stroke Cerebrovasc Dis)	2014	国外
Panmedullary edema with inferior olivary hypertrophy in bilateral medial medullary infarction.	Inoue Y, Miyashita F, Koga M, Yamada N, Toyoda K, Minematsu K	(J Stroke Cerebrovasc Dis)	2014	国外
Carotid ultrasonography can identify stroke patients ineligible for intravenous thrombolysis therapy due to acute aortic dissection.	Hama Y, Koga M, Tokunaga K, Takizawa H, Miyashita K, Iba Y, Toyoda K	(Journal of Neuroimaging)	2014	国外
Early-onset dystonia after supplementary motor area infarction.	Nishimura K, Uehara T, Toyoda K	(J Stroke Cerebrovasc Dis)	2014	国外
Factors contributing to mortality and morbidity in pregnancy-associated intracerebral hemorrhage in Japan	Yoshimatsu J, Ikeda T, Katsuragi S, Minematsu K, Toyoda K, Nagatsuka K, Naritomi H, Miyamoto S, Iihara K, Yamamoto H, Ohno Y	(J Obstet Gynaecol Res)	2014	国外