

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 豊田 一則（国立循環器病研究センター 脳血管内科）
3. 研究開発の成果

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 試験を企画し平成 26 年より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運営している。中央事務局は協力施設の厚生労働省先進医療 B 審査の書類作成および手続きの補助を行っている。独立安全性評価委員会は安全性評価基準に準じて安全性を評価している。MRI 画像判定委員会はクラウド型画像診断支援システムを使用して登録症例の MRI 画像が登録基準を満たすかモニターしている。国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部は症例登録システムとデータ登録システムを構築し毎月中央モニタリングを行っている。国立循環器病センター薬剤部に設置した中央薬局が被検薬を参加施設へ配備し管理している。中央事務局が患者登録および転帰評価の担当者の画像判定、各種患者評価レーニング状況を把握しながら試験を遂行している。ホームページに Failure Log 数と症例登録状況を掲示し、追加の協力施設を募集している。本試験の周知と当該患者の参加施設への搬送を促すポスターを作成し近隣の救急隊と医療機関に配布した。5 月と 11 月に計 2 回の全体会議を開催し各施設の進捗状況の把握、症例登録推進、試験の詳細の説明、Failure log 登録依頼、代表施設からの現状報告、ホームページ案内、広報ポスター案内などを行った。症例登録システムに問題がある場合には 24/7 で中央事務局が封筒法による緊急割付を行っている。中央事務局では進捗状況に関する会議を毎週行っており、特に重篤な有害事象が発生した場合には倫理委員会、参加施設に報告するとともに、独立安全性評価委員会に評価を依頼している。現在までに独立安全性評価委員会から試験計画の変更や試験中止勧告はない。

欧州を中心に行われている同目的の WAKE-UP 試験（目標 800 例）の責任者 Christian Gerloff 教授と 2015 年 4 月 30 日に東京で会議を行い、登録基準を揃えて将来的に統合解析を行うことで合意し、症例登録基準の一部を変更した。その内容は、最終未発症確認時刻から 12 時間以内という制限の削除と、神経学的重症度 NIHSS5~25→2~25 への変更である。広く情報を発信するために研究計画の英語論文（Koga M, et al: Int J Stroke. 2014;9:1117-1124）を open access に変更し、European Stroke Organization Conference2015（Glasgow）と International Stroke Conference2016（Los Angeles）で試験概要と進捗状況を報告した。International Stroke Conference2016 では同様の登録基準で行うアルテプラゼ 0.9mg/kg の安全性を評価する単一群試験である MR WITNESS 試験の結果が報告され、症候性頭蓋内出血は 1 例（1.25%）で安全であると結論づけられた。

現在までに 34 施設が倫理委員会の承認を受けた。そのうち 32 施設が厚生労働省先進医療 B 審査の承認を受け患者登録が可能で、4 月に 1 施設承認見込みである。31 施設に被検薬を配備した。毎月約 4 例を登録し H28 年 3 月 30 日現在、45 例（目標 300 例の 14%）を登録した。重篤な有害事象は 5 件発生し、4 件はアルテプラゼ実薬との関連は否定的であった。1 件は症候性頭蓋内出血でアルテプラゼ実薬との関連が否定できない。今後も症例登録を促進しながら参加施設を増やし H28 年度内に 150 例以上の登録を目指す。