

a view to reducing the risk of stroke with new oral anticoagulants, including factor Xa inhibitors in AF patients. Key Words: Atrial fibrillation—cardioembolic stroke—dabigatran—factor Xa inhibitors—stroke.

© 2012 by National Stroke Association

Stroke is a major health problem worldwide, and is often fatal or associated with poor long-term outcomes.¹ In Japan, although the mortality rate associated with stroke appears to be decreasing, the overall incidence of stroke has not decreased; in fact, the number of stroke patients has even increased because of the rapid growth of the elderly population.²⁻⁸

Atrial fibrillation (AF) is a common cause of stroke and is responsible for at least 15% to 20% of all strokes.⁹ In a general Japanese population ≥ 40 years of age, the overall prevalence of AF in men and women was 1.35% and 0.43%, respectively.¹⁰ Among men and women ≥ 80 years of age, the prevalence of AF was 4.4% and 2.2%, respectively,¹⁰ indicating that the prevalence of AF increases with age.

Considering these findings in the general population, an analysis of the Japanese Stroke Databank ($n = 35,414$), which included 32,799 patients with acute ischemic stroke and 2,615 patients with transient ischemic attack (TIA), revealed that 21.8% of men and 25.4% of women had AF.⁸ As in the general population, the prevalence of AF in stroke patients also increased with age, with 32.3% of men and 35.6% of women ≥ 80 years of age having AF.⁸ Notably, 72.3% of patients with cardioembolic stroke (CES) had AF. It is worrisome that the National Institutes of Health Stroke Scale scores on admission were substantially higher among patients with CES than among those with other types of ischemic stroke (Fig 1A), as were modified Rankin scale scores at discharge (Fig 1B).⁸

Warfarin is recommended by the Japanese Guidelines for the Management of Stroke¹¹ for stroke prevention in patients with nonvalvular AF (NVAF). Despite these recommendations, according to the Japanese Stroke Databank, warfarin is underused, with only 38.0% of NVAF patients receiving warfarin before the onset of stroke or TIA. In addition, only 12.9% received warfarin despite indications for its use as primary prevention (Fig 1C).⁸

The underuse of warfarin in particular may be related to its limitations, which include a narrow therapeutic window, variable and unpredictable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, interactions with other drugs and vitamin K-rich foods, a slow onset and offset of action, and the need for regular anticoagulation monitoring and dose adjustments (Table 1). Another factor that may limit the use of warfarin is the higher risk of intracranial hemorrhage (ICH) among Asian patients with AF compared with white patients with AF.¹²

Several anticoagulants with novel pharmacologic targets have recently been approved for clinical use or are

currently under clinical evaluation. These novel drugs include direct thrombin inhibitors (eg, dabigatran) and factor Xa inhibitors (eg, rivaroxaban, apixaban, and

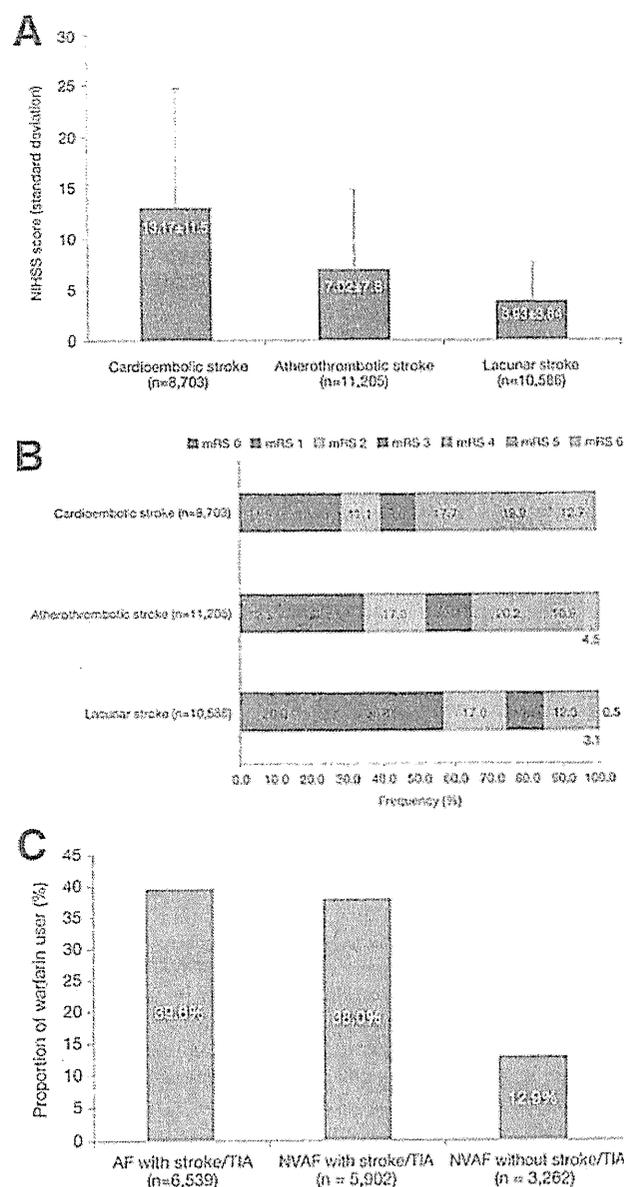


Figure 1. Results from the Japanese Stroke Databank 2009. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores (means \pm SD) on admission according to subtype of ischemic stroke (A). Proportions of patients with each modified Rankin scale (mRS) score at discharge according to subtype of ischemic stroke (B). Proportions of warfarin use in patients with atrial fibrillation or nonvalvular atrial fibrillation both with and without stroke or TIA (C). Data from Fukuda et al.⁸ Abbreviations: AF, atrial fibrillation; NVAF, nonvalvular atrial fibrillation; TIA, transient ischemic attack.

Table 1. Limitations of warfarin use

Narrow therapeutic window
Variable and unpredictable pharmacokinetic and pharmacodynamic properties
Interactions with other drugs and foods rich in vitamin K
Slow onset and offset of action
Need for regular anticoagulation monitoring and dose adjustments
High incidence of intracranial bleeding, especially among Asian patients

edoxaban; Table 2).¹³ Their pharmacologic targets in the coagulation cascade are summarized in Fig 2. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban are orally active drugs administered either once daily (rivaroxaban and edoxaban) or twice daily (dabigatran and apixaban). Although the half-lives of these drugs vary, they reach maximum concentrations within approximately 1 to 4 hours.

Dabigatran was recently approved in Japan for the prevention of ischemic stroke and/or systemic embolism in patients with NVAF. Considering the results of recently published and ongoing trials, such as Rivaroxaban-once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF),¹⁴ Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes (AVERROES),¹⁵ Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE),¹⁶ and Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of DU-176b Versus Standard Practice of Dosing with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF; ongoing, NCT00781391), it is likely that these factor Xa inhibitors for the prevention of ischemic stroke and systemic embolism will also be applicable.

Considering the current status of these drugs, the objective of this review is to discuss opportunities to pre-

vent ischemic stroke and systemic embolism in patients with AF, focusing on dabigatran, and therefore to provide a practical update for clinicians treating these patients.

Pharmacologic Characteristics of Dabigatran

Thrombin is a plasma serine protease that plays a major role in coagulation and hemostasis (Fig 2). In vivo, thrombin is produced by the cleavage of prothrombin and catalyzes the conversion of fibrinogen to fibrin, which promotes thrombus formation. Therefore, thrombin was selected as a therapeutic target because it is a key molecule that plays an essential role in the coagulation cascade. Accordingly, dabigatran, by targeting thrombin, significantly disrupts the coagulation cascade and prevents the formation of fibrin.

In terms of its mechanism of action, dabigatran competitively inhibits thrombin in a concentration-dependent manner.¹⁷ Its binding to thrombin is highly selective and occurs rapidly, but is reversible. The general pharmacologic characteristics of dabigatran, a nonpeptide direct thrombin (factor IIa) inhibitor,¹⁸ are summarized in Table 2. Briefly, after oral administration, dabigatran etexilate is absorbed via the gastrointestinal (GI) tract and rapidly hydrolyzed by esterase to its active form, dabigatran.¹⁹ Dabigatran reaches a peak plasma concentration approximately 0.5 to 2 hours after administration. It has a terminal half-life of approximately 12 to 17 hours²⁰ and an absolute bioavailability of 6.5%. Approximately 80% of dabigatran is excreted by the kidney.^{18,19} Dabigatran is not metabolized by nor does it affect the activity of the cytochrome P450 system.¹⁹ As a result, it has few drug interactions and does not necessitate diets with low vitamin K content.²⁰ However, dabigatran etexilate is a substrate of P-glycoprotein, and its absorption is influenced by a number of P-glycoprotein inhibitors and inducers.²¹

Table 2. Profiles of novel oral anticoagulants*

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Thrombin	Xa	Xa	Xa
Administration	Twice daily	Once daily	Twice daily	Once daily
Prodrug	Yes	No	No	No
Half-life (hrs)	12-14	9-13	8-15	6-11
t _{max} (hrs)	0.5-2	2-4	1-4	1-1.5
Bioavailability	6.5% (humans)	67-86% (animals)	49% (humans)	60% (animals)
Protein binding	35%	92-95%	87%	40-59%
Renal excretion	80%	33%	25%	35-39%
Phase III trials (status)	RE-LY (published) ^{22,23}	ROCKET-AF (published) ¹⁴ J-ROCKET (completed; NCT00494871)	AVERROES (published) ¹⁵ ARISTOTLE (published) ¹⁶	ENGAGE-AF (ongoing; NCT00781391)

*Data from Ogawa et al.¹³

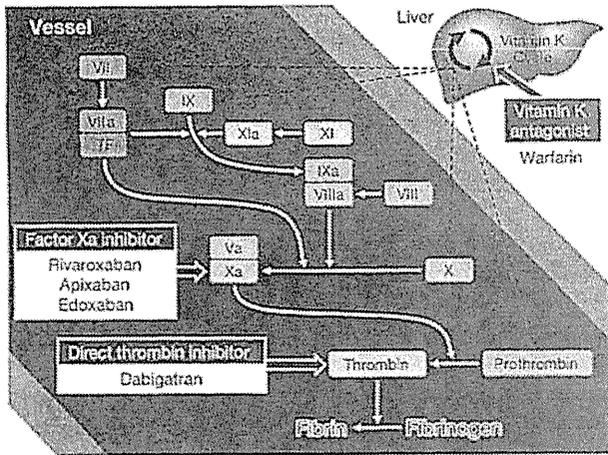


Figure 2. Site of action of oral anticoagulants.

Dabigatran exhibits dose-proportional and near-linear increases in activated partial thromboplastin time (aPTT), at least with the concentrations of dabigatran applied in clinical practice, prothrombin time (PT), thrombin time (TT), and ecarin clotting time (ECT).²⁰ In addition, the variability in pharmacokinetic and pharmacodynamic properties was generally low or moderate, indicating predictable pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics.

Clinical Efficacy of Dabigatran in Patients with Atrial Fibrillation

Overall Efficacy

The clinical efficacy and safety of dabigatran were assessed in the Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) study, in which 18,113 patients with NVAF were treated with either 110 mg or 150 mg dabigatran twice daily, or with adjusted-dose warfarin for approximately 2 years. The primary endpoint of the study was stroke or systemic embolism.²² The overall rate of stroke and systemic embolism was 1.71% in patients treated with warfarin versus 1.54% for 110 mg dabigatran (relative risk vs warfarin 0.90; 95% confidence interval [CI] 0.74-1.10; $P < .001$ for noninferiority and $P = .30$ for superiority) and 1.11% for 150 mg dabigatran (relative risk vs warfarin 0.65; 95% CI 0.52-0.8; $P < .001$ for noninferiority and $P < .001$ for superiority; Fig 3).^{22,23} Collectively, these results showed that both doses of dabigatran were noninferior to warfarin, and that 150 mg dabigatran showed superiority to warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAF. The rates of major bleeding, hemorrhagic stroke, and mortality tended to be lower in patients treated with 110 mg or 150 mg dabigatran than in patients treated with warfarin.^{22,23} As shown in Fig 4, dabigatran also significantly reduced the risk of intracranial hemorrhage, with risk reductions of 59% with 150 mg dabigatran and 70% with 110 mg dabigatran.

Efficacy in Patients with Previous Stroke or TIA

Because the RE-LY study also included patients with previous stroke or TIA, the investigators compared the efficacy of dabigatran with that of warfarin in this subgroup.²⁴ The results of this subanalysis showed the same trend as those seen in the overall study population; the risk reductions for stroke or systemic embolism with 110 mg and 150 mg dabigatran relative to warfarin were 16% and 25%, respectively (Fig 3), although these differences were not statistically significant because of the small number of patients.²⁴ On the other hand, as shown in Fig 4, both doses of dabigatran significantly reduced the risk of intracranial hemorrhage in patients with previous stroke or TIA, by 80% and 59% for 110 mg and 150 mg dabigatran, respectively, compared with warfarin.²⁴

Positioning of Dabigatran

The Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, and Prior Stroke or TIA (CHADS₂) score is a tool to estimate the risk of stroke in patients with AF and help determine whether anticoagulant therapy is needed.²⁵ To date, warfarin has been used in patients at higher risk (CHADS₂ score ≥ 2). Among subgroups of patients in the RE-LY study stratified by CHADS₂ scores of 0 to 1, 2, and 3 to 6,²⁶ dabigatran was associated with lower rates of stroke, systemic embolism, and major bleeding in all stratified subgroups, indicating that dabigatran is applicable to all of these risk groups.

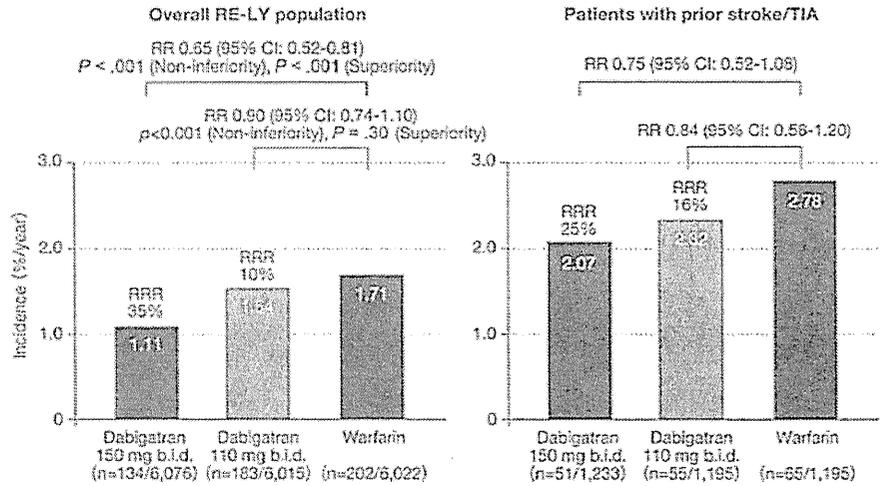
In summary, the results of the RE-LY study indicate that, overall, dabigatran is associated with a reduced risk of stroke or systemic embolism compared with warfarin. Therefore, as shown in Fig 5, dabigatran is strongly recommended for patients with CHADS₂ scores of 1.²⁷ For patients with CHADS₂ scores ≥ 2 , dabigatran and warfarin are equally appropriate, and dabigatran is preferred considering the results of the RE-LY study.

In terms of dosage of dabigatran for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with AF, 150 mg is recommended, while 110 mg could be considered in patients with higher dabigatran concentrations or patients who are at an increased risk for bleeding.²⁷

Precautions for Usage and Contraindications of Dabigatran

In the RE-LY study, the rate of major bleeding was lower than or similar to that in warfarin-treated patients, and the rate of intracranial bleeding was much lower in dabigatran-treated patients than in warfarin-treated patients.^{22,23} However, considering that thrombin is a key molecule in the coagulation cascade, patients using dabigatran should be aware that increased bleeding is possible with this drug. Therefore, dabigatran should be used with care taken to reduce the risk of bleeding. The

Figure 3. Effects of dabigatran and warfarin on the incidence of stroke or systemic embolism in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy study in all patients and in patients with previous stroke or transient ischemic attack. Data from Connolly et al.²³ and Diener et al.²⁴



precautions and contraindications to dabigatran are summarized in Table 3.

There was a significant treatment by age interaction, such that dabigatran 110 mg twice daily was associated with a lower risk of major bleeding in patients <75 years of age and a similar risk in those ≥75 years of age compared with warfarin, whereas dabigatran 150 mg twice daily was associated with a lower risk of major bleeding in those <75 years of age and a trend toward higher risk of major bleeding in those ≥75 years of age compared with warfarin.²⁸

On the other hand, the incidence of GI bleeding, particularly lower GI bleeding, is higher among dabigatran-treated patients than warfarin-treated patients.²⁸ Eikelboom et al²⁹ proposed several mechanisms to describe the increase in major GI bleeding, particularly among patients >75 years of age. First, they suggested that because dabigatran has a low bioavailability after oral ingestion, the metabolism of dabigatran etexilate may lead to higher concentrations of the active drug during transit of the GI tract, leading to local effects. In addition, elderly individuals are more likely to have GI tract pathologies, increasing their risk for bleeding.²⁹ In con-

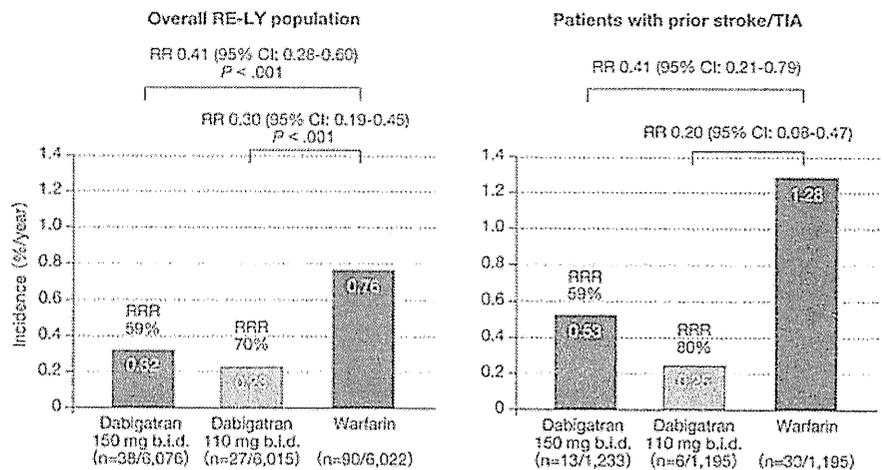
trast, warfarin is activated after hepatic metabolism; therefore, unabsorbed warfarin cannot be activated in the GI tract, reducing the risk for GI bleeding.

Considering the increasing use of antiplatelet drugs, such as aspirin and clopidogrel, the efficacy and safety of dabigatran in combination with these drugs is an important topic of research in terms of stroke prevention and risk of bleeding events. When used concomitantly with aspirin, dabigatran showed good efficacy in terms of stroke or systemic embolism, similar to that of dabigatran alone.²² However, because the concomitant use of aspirin increases the risk of major bleeding in patients treated with dabigatran or warfarin, precautions for coadministration are necessary.

Treatment of Bleeding Complications

Because bleeding complications are the main concern of all anticoagulant drugs, patients should be aware of the risks and physicians should know how to treat such complications. Table 4 summarizes the main interventions that should be considered in anticoagulant-treated patients who experience bleeding complications.

Figure 4. Incidence of intracranial hemorrhage in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy study in all patients and in patients with previous stroke or transient ischemic attack. Intracranial hemorrhage includes hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage, and subdural hematoma. Data from Connolly et al.²³ and Diener et al.²⁴



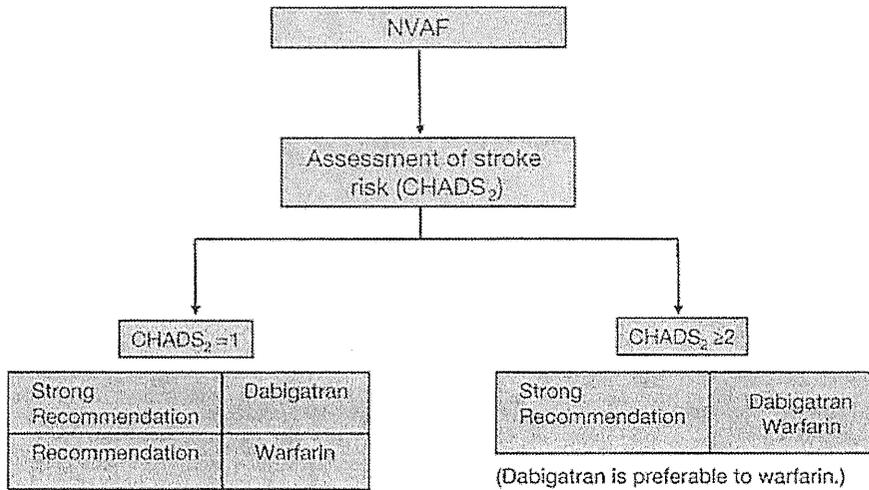


Figure 5. Recommendation of dabigatran for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.

It is important to treat the bleed as promptly and efficiently as possible. Because dabigatran is renally excreted, appropriate intravenous infusion and induction of diuresis are beneficial. For major bleeds, it is important to halt its administration and consider performing gastric lavage or oral administration of activated charcoal if the bleed occurs within 2 hours of dabigatran administration. It is also important to support the circulatory system by supplementing endogenous procoagulant factors, such as fresh frozen plasma (FFP), factor IX complex (prothrombin complex concentrate [PCC]), which contains factors II, VII, IX, and X, or recombinant factor VII. In preclinical studies, it was found that PCC or recombinant factor VII inhibited the prolongation of bleeding time after the administration of dabigatran to rats.^{30,31} On the other hand, in a clinical study of healthy volunteers, it was reported that PCC did not reverse the anticoagulant effects of dabigatran on aPTT, ECT, or TT,³² but there has been no report in which

bleeding time was evaluated. It is therefore necessary to verify the effects of PCC, recombinant factor VII, and FFP on bleeding during treatment with the new anticoagulants with accumulating clinical experience. Hemodialysis to remove dabigatran or blood transfusion may also be necessary, depending on the severity. Finally, as discussed in greater detail below, the development of antibodies capable of neutralizing dabigatran may also offer an important option for patients with severe bleeding.

Future Perspectives

Considering that warfarin requires several days before the onset of its anticoagulant effects—whereas the effects of dabigatran are apparent much sooner—it is possible that the duration of hospitalization for patients with acute AF-related stroke could be shortened by using dabigatran instead of warfarin. There are currently no data from the

Table 3. Precautions and contraindications to dabigatran*

Precautions	
•	Consider administering dabigatran at 110 mg twice daily and carefully administer this product as the blood dabigatran concentrations may increase in the following patients: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients with moderate renal impairment (with creatinine clearance 30-50 mL/min) ○ Patients under treatment with an oral P-glycoprotein inhibitor
•	Dabigatran should be administered with care, with consideration of 110 mg twice daily dosing, in the following patients at high risk of hemorrhage: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patients ≥70 years of age ○ Patients with a history of gastrointestinal hemorrhage
Contraindications	
•	Patients with a history of hypersensitivity to the active ingredients of this product
•	Patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), including those undergoing dialysis
•	Patients with hemorrhagic symptoms, hemorrhagic diathesis, or spontaneous or pharmacologic impairment of hemostasis
•	Patients with organic lesions associated with risk of clinically significant hemorrhage, including hemorrhagic stroke, within the last 6 months
•	Patients with an indwelling spinal or epidural catheter and during the first hour after removal
•	Patients under concomitant treatment with itraconazole (oral)

*Data from the Prazaxa (dabigatran etexilate mesylate) package insert.⁴⁵

Table 4. Treatment of major bleeding complications*

The following interventions must be performed:

- Stop oral medications†
- Mechanical compression and/or surgical interventions. Even after hemostasis, interventions to prevent the recurrence of hemorrhage are necessary
- Maintain circulating blood volume and blood pressure by blood transfusion, for example, and provide treatment to induce diuresis
- For intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage, adequate treatment to suppress blood pressure should be provided

The following interventions should be considered depending on the situation:

- Administration of fresh frozen plasma,‡ factor IX complex‡, §, ¶ (to improve hemostatic function by factor II contained), or recombinant factor VII‡, § (to improve overall hemostatic function)
- Gastric lavage‡ or oral administration of activated charcoal‡ (within 2 hours of oral administration)
- Hemodialysis‡
- Blood transfusion

*Data from van Ryn et al.⁴⁶

†Temporary or permanent withdrawal of dabigatran etexilate may increase the risk of thromboembolism. Therefore, in such cases, switching to another anticoagulant (eg, heparin) may be necessary.

‡Insufficient clinical data.

§Not covered by national health insurance.

¶Factor IX complex contains coagulation factors II, VII, IX, and X.

RE-LY study to confirm this hypothesis, so additional studies are needed to examine this possibility.

Another topic of research is the cost effectiveness of dabigatran relative to that of warfarin. As with many new drugs, dabigatran is more expensive than the established drug (warfarin). Therefore, physicians may be less willing to use this drug considering its cost. However, the cost of these drugs must be weighed against the cost of treating stroke and systemic embolism. Considering the risk reduction profile of dabigatran, it appears to show better cost effectiveness than warfarin in Japan³³ and in other countries.³⁴⁻³⁶

To date, there has been no antidote for dabigatran. However, another approach currently under evaluation is the use of antibodies capable of neutralizing dabigatran. In fact, van Ryn et al³⁷ recently reported that monoclonal antibodies completely inhibited the anticoagulant activity of dabigatran in human plasma and whole blood in vitro and in rats in vivo.³⁷ Experimental and clinical studies are now needed to confirm the efficacy and safety of this approach before antibody-based inhibition of dabigatran can be introduced and used in the management of patients with major bleeding complications.

Recombinant tissue plasminogen activator (t-PA) is an important tool used in acute stroke treatment to achieve adequate thrombolysis. In the United States, for example, its use after ischemic stroke has doubled in the last 5 years.³⁸ t-PA has also been approved in Japan, having shown good efficacy in clinical and postmarketing studies.³⁹⁻⁴² However, there is currently no clear guide for the use of t-PA in patients treated with dabigatran; such a guideline is urgently required to help improve the treatment of stroke.

The results of a subanalysis of Japanese patients in the RE-LY trial showed similar efficacy and safety of dabigatran to those seen in the overall study population.⁴³ However, the number of patients in that report was relatively small. In Japan, on the other hand, cases of hemorrhage-related death and serious hemorrhage have been reported in the Safety News Bulletin.⁴⁴ Given that some of the patients who died were contraindicated for dabigatran, it is important to comply with the package insert.⁴⁵ In addition, dabigatran should be used with caution in the elderly and patients with renal dysfunction. However, considering the estimated number of patients who use this product following its launch in Japan, it seems unlikely that the numbers of fatalities and cases with hemorrhage will exceed the risk highlighted in the RE-LY study. Additional clinical studies, including postmarketing surveillance studies in Japanese patients, are planned to provide further confirmation of the efficacy and safety of dabigatran.

Summary

This review has summarized the research supporting the use of dabigatran for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAF. Both doses tested in the RE-LY study (110 mg and 150 mg twice daily) were effective and noninferior to warfarin, while 150 mg dabigatran was superior to warfarin. Notably, both doses of dabigatran were associated with a lower risk of intracranial bleeding compared with warfarin. Dabigatran is also effective for secondary prevention, with a lower risk of cerebral hemorrhage. Despite this, further accumulation of clinical data may be needed to confirm the efficacy and safety of dabigatran.

Additional research into its effect on hospital stay after acute ischemic stroke and potential for therapy with t-PA is necessary. The latter is particularly important because there is no clear guideline for the use of t-PA in patients treated with dabigatran. In the future, it will be important for physicians to discern which patients treated with dabigatran should also be treated with t-PA.

Finally, several factor Xa inhibitors will be approved in the near future with similar indications to those of dabigatran and warfarin. Considering this situation, it will be necessary to establish a consensus on how and when to use each of these drugs for the benefit of patients with AF.

References

- Redon J, Olsen MH, Cooper RS, et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: Implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:1424-1431.
- Imano H, Kitamura A, Sato S, et al. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 2009;40:1571-1577.
- Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: The Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:71-79.
- Kubo M, Hata J, Doi Y, et al. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008;118:2672-2678.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2349-2354.
- Ma E, Takahashi H, Mizuno A, et al. Stratified age-period-cohort analysis of stroke mortality in Japan, 1960 to 2000. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007;16:91-102.
- Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, et al. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke* 2009;4:241-249.
- Fukuda J, Ohkushi Y, Kobayashi S. Japanese stroke database, 2009. Part 2: Evidence for diagnosis and treatment of stroke. Tokyo: Nakayama Shoten Co., Ltd, 2009.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics. 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009;137:102-107.
- Shinohara Y, Fujinaka T, Yanagihara T, et al. Japanese guidelines for the management of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(Suppl 1):S1-S209.
- Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309-315.
- Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Antrithrombotic therapy in atrial fibrillation: Evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 2011;75:1539-1547.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
- Wiener W, Stassen JM, Priepe H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemostasis* 2007;98:155-162.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-295.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-399.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
- Bendel SD, Bona R, Baker WL. Dabigatran: An oral direct thrombin inhibitor for use in atrial fibrillation. *Adv Ther* 2011;28:460-472.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
- Oldgren J, Alings M, Darius H, et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Int Med* 2011;155:660-667.
- Ogawa S, Hori M. Urgent statement on antithrombotic therapy of atrial fibrillation. *Circ J* 2011;75:2719-2721.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
- Strate LL. Lower GI bleeding: Epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:643-664.
- van Ryn J, Ruhl D, Priepe H, et al. Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor, dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. *Haematologica* 2008;93(Suppl 1):148.
- van Ryn J, Schurer J, Kink-Eiband M, et al. The successful reversal of dabigatran-induced bleeding by coagulation factor concentrates in a rat tail bleeding model do not correlate with ex vivo markers of anticoagulation.

- Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011;118:2316 [abstr].
32. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124:1573-1579.
 33. Hori M, Koretsune Y, Yasaka M. Evaluation of the medical economic potential of dabigatran etexilate toward stroke prevention for non-valvular atrial fibrillation (NVAf) [in Japanese]. *Pharma Medica* 2011;29:151-164.
 34. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.
 35. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105:908-919.
 36. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 123:2562-2570.
 37. van Ryn J, Litzzenburger T, Waterman A, et al. Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in vitro and in vivo models. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(14 Suppl):E1130.
 38. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: A doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke* 2011;42:1952-1955.
 39. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010;41:461-465.
 40. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010;41:1984-1989.
 41. 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;40:3591-3595.
 42. 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; 37:1810-1815.
 43. Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation—Sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011;75:800-805.
 44. Boehringer Ingelheim. Safety news bulletin. August 2011. Available at: http://www.bij-kusuri.jp/information/attach/pdf/blue_letter_201108.pdf.
 45. Prazaxa (dabigatran etexilate mesylate) [package insert]. Tokyo, Japan: Nippon Boehringer Ingelheim Co, Ltd, 2011 [in Japanese].
 46. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103: 1116-1127.

研究計画書

課題名

「非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への 抗凝固療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究」

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への参加は自由意思で決められる。本研究への参加を強制するものではなく、不利益になることはない。また一旦参加した場合でも、不利益を受けることなく、いつでも参加を撤回することができ、登録データなどの情報は廃棄され、それ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、参加を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、登録データなどを廃棄することが出来ない場合がある。

2) 研究の背景

わが国において脳卒中は死因の第3位、要介護疾患の首位である。とくに脳梗塞は脳卒中の3/4を占め、さらにその3割近くが心原性脳塞栓症である。心原性脳塞栓症の最大の塞栓源疾患は心房細動 (atrial fibrillation: AF) で、とくに近年は非弁膜症性心房細動 (nonvalvular AF: NVAF) がその大半を占める。

NVAF 患者への脳梗塞再発予防に抗凝固療法が不可欠であり、多くの施設が発症早期から慢性期に及ぶ長期間の抗凝固療法を行ってきた。しかしながら同療法は選択可能薬剤が少なく、注射薬としてはヘパリン、内服薬としてはワルファリンが、長年にわたってほぼ唯一の治療薬であった。脳梗塞急性期のヘパリン使用は国内外のガイドラインで必ずしも高く推奨されておらず、一方でワルファリンは効果発現に時間を要するなど急性期の使用に問題があった。また脳梗塞慢性期にワルファリンを用いることで、脳梗塞の再発リスクを 1/3 以下に減らす反面、頭蓋内出血を含めた出血イベントのリスクを確実に高める。これは、ワルファリンの治療安全域が比較的狭いことに因る。同様の問題が、NVAF 患者が一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) を起こした場合にも生じる。申請者 (豊田) は循環器病委託費研究 15 公-1「循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策」(主任研究者: 峰松一夫) でワルファリン服用に伴う出血イベントの発症頻度とイベントの重症度を、また厚生労働科学研究 H20-循環器等 (生習) -一般-019「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」(主任研究者: 豊田) でワルファリン服用者の脳出血発症時の対応法を探索し、脳梗塞・TIA 患者における抗凝固療法の問題点を啓発してきた。

近年新たな内服抗凝固薬 (直接トロンビン阻害薬) ダビガトランの NVAF 患者に対する有用性が、国際臨床試験 RE-LY によって証明され (Connolly SJ, et al: N Engl J Med 2009 など)、2011 年 3 月から同薬の NVAF 患者への使用が国内で承認された。ダビガトランはワルファリンに比べて効果発現が早く治療安全域も広いため、脳梗塞・TIA の急性期～慢性期における上述した問題点をある程度解決することが期待される。しかしながらワルファリンに関する長年の諸研究と比べて研究成果の蓄積が圧倒的に乏しく、実臨床において不明な点が多い。たとえばダビガトランは国内外でほぼ同時に承認されたため、治療適応となる患者選択や投与時期、投与量などを判断する上での資料に乏しい。また RE-LY で示された有用性が実臨床の場で再現されるのかも、不明である。服用中に出血イベントを起こした場合の対応法や、服用中に脳梗塞を起こした場合の血栓溶解療法の適否など、RE-LY では解明されなかった問題も多く抱えている。とくにわれわれ日本人は、欧米人に比べて疫学的に頭蓋内出血を起こし易く、新たな抗凝固療法に対する独自の資料を収集する必要がある。

ある。また、直接トロンビン阻害薬とは異なる機序の抗凝固薬として、Xa 阻害薬の開発も進み、リバロキサバン、エドキサバン、アピキサバンを用いた NVAf 患者への臨床試験で一定の成果が報告されている。これらの新薬も、近い将来に国内で承認されることが予想される。ワルファリンを含めて選択肢が広がる抗凝固療法を、今後どのように選び分けるべきかを知る上で、この時期に一定の症例数に基づいた観察研究を行い、治療効果を正しく評価する必要がある。

厚生労働科学研究 H23-循環器等(生習)-一般-010「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」(主任研究者:豊田)の参加 10 施設で共同して、前向き観察研究を行う。NVAf を有する急性期脳梗塞・TIA 患者を登録し、その抗凝固療法手段の選択内容および、急性期転帰、長期転帰に及ぼす影響を調べる。研究成果を広く国内外に発信し、より多くの脳梗塞・TIA 患者の転帰改善を促進して、国民の厚生に寄与する。血栓止血学の世界的権威である英国 Birmingham 大学の Gregory Lip 教授から抗凝固療法に関する共同研究を打診されており、本研究成果を用いた国際比較を行う。

3) 研究の目的

本研究の目的は、NVAf を有する急性期脳梗塞・TIA 患者における抗凝固療法の選択内容によって、脳梗塞再発や副作用としての出血イベントを含めた急性期転帰、長期転帰にどのような差異が生じるかを、解明することである。

4) 研究責任者及び研究組織

主任研究者	豊田 一則	国立循環器病研究センター	脳血管内科
中央事務局	国立循環器病研究センター	脳血管内科・脳卒中集中治療科	
	(担当:古賀 政利、有廣 昇司)		
分担研究者	(厚労科研 H23-010 班の研究者)		
	長束 一行	国立循環器病研究センター	脳神経内科
	苅尾 七臣	自治医科大学	循環器内科
	中川原 謙二	中村記念病院	脳神経外科
	古井 英介	広南病院	脳血管内科
	塩川 芳昭	杏林大学	脳神経外科
	長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学	神経内科
	奥田 聡	国立病院機構名古屋医療センター	神経内科
	山上 宏	神戸市立医療センター中央市民病院	脳卒中センター
	木村 和美	川崎医科大学	脳卒中医学
	岡田 靖	国立病院機構九州医療センター	脳血管内科

※ 当院における研究者一覧

研究責任者	脳血管内科	部長	豊田一則
研究者	脳卒中集中治療科	医長	古賀 政利
	脳卒中集中治療科	医師	有廣 昇司
	脳神経内科	部長	長束一行
	脳血管内科	医長	横田 千晶
	脳血管内科	医長	上原 敏志
	脳血管内科	医師	宮下 史生
	脳血管内科	医師	尾原 知行
	脳血管内科	医師	鈴木 理恵子

脳神経内科	医長	宮下	光太郎
脳神経内科	医長	森脇	博
脳神経内科	医師	梶本	勝文
脳神経内科	医師	斎藤	こずえ
脳血管内科	専門修練医	天野	達雄
脳血管内科	専門修練医	福田	真弓
脳血管内科	レジデント	遠藤	薫
脳血管内科	レジデント	宮城	哲哉
脳血管内科	レジデント	大崎	正登
脳血管内科	レジデント	坂本	悠記
脳血管内科	レジデント	岡田	卓也
脳血管内科	レジデント	小林	潤平
脳血管内科	レジデント	田中	瑛次郎

5) 研究の対象及び方法

【研究デザイン】 多施設共同前向き観察研究

【目標症例数】 参加施設全体で750症例。当院で250症例。

（設定根拠） 症例登録期間である2年6か月の間に登録し得る現実的な数値を設定した。具体的には当院でのNVAFを有する急性期脳梗塞・TIA患者数が例年100例強であること、また今回と同じ参加施設で過去に行った複数回の多施設共同観察研究で、他施設からの脳卒中患者登録例数が当院例数の2倍強に当たることをもとに、算出した。なお、今後参加施設がさらに増える場合には、それに応じて登録症例数の増加が見込まれる。

【対象】 上述した厚生労働科学研究豊田班に所属する国内10施設に発症7日以内に入院（ないし外来診療を開始）した、NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA連続患者。今後国内での研究参加施設を、5～10施設程度増やす予定である。

除外基準：

- (1) 本人もしくは家族等の代諾者から文書でのインフォームドコンセントが得られない場合。
なお、本研究の対象患者は、脳梗塞のために失語などのコミュニケーション障害を有する場合があるため、このような場合は代諾者からのインフォームドコンセントを得ることとする。
- (2) 主治医もしくは担当医が不相当と判断した場合

【方法】 中央事務局（国立循環器病研究センター脳血管内科・脳卒中集中治療科）が共同研究者の意見を集約して作成したデータベースのワークシートを暗号化でセキュリティーが確保されたWEB上に構築し、研究者のみがアクセスできるようにする。共同研究者は所属施設の対象症例に対して、調査項目を記載した後、対象者の退院時点（ないし外来での治療開始時点）で匿名化したデータをWEB上で登録する。さらに対象者を2年後、死亡、または同意撤回のいずれか早い時点まで追跡し、3か月後、1年後、2年後、およびイベント（脳梗塞などの虚血イベント、ないし頭蓋内出血などの出血イベント）発症時の調査項目を、外来ないし入院での診察、あるいは電話・手紙等での聴取によって調査しWEB上で追加登録する。データは中央事務局で管理される。データの解析を、中央事務局と分担研究者で共同して行う。解析結果を、Lip教授との共同研究に用いることがある。具体的に共同研究を始める場合には、あらためて倫理委員会の審議を受けることを検討する。

【調査項目】

- ✓ 性別・年齢
- ✓ NVAFの特徴（持続性／発作性など）

- ✓ 抗血栓薬服用歴、ワルファリン服用患者においては INR の安定性
- ✓ 動脈硬化危険因子（高血圧症、糖尿病）、既往・併存疾患（過去の脳卒中・TIA、うっ血性心不全、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、出血イベント、腎機能障害、肝機能障害）、嗜好（飲酒）など
- ✓ 上記諸因子より算出可能な NVAf 患者の塞栓症および出血リスクスコア：CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED など
- ✓ 脳梗塞・TIA の性状、重症度（NIH Stroke Scale、modified Rankin Scale）
- ✓ 入院時生理学的所見（血圧など）
- ✓ 入院時血液検査（凝血学的マーカー、血算、腎機能、肝機能など）
- ✓ 急性期抗凝固療法の選択内容（ヘパリン、ワルファリン、ダビガトラン、Xa 阻害薬、抗血小板薬、抗血栓薬ナシ、その他）、開始時期、薬剤投与量
- ✓ 急性期虚血・出血イベントの有無：脳梗塞・TIA 再発、出血合併症、その他の有害事象
- ✓ 慢性期抗凝固療法の選択内容（ワルファリン、ダビガトラン、リバロキサバン・エドキサバン・アピキサバン[この3剤は現在未承認、試験期間中に承認される可能性あり]、抗血小板薬、抗血栓薬ナシ、その他）、薬剤投与量、治療薬変更時期と理由
- ✓ 3 か月後、1 年後、2 年後の生存、機能予後（modified Rankin Scale）、虚血・出血イベント発症の有無
- ✓ 追跡期間中の脳梗塞再発患者に対して：再発脳梗塞の性状、血栓溶解療法選択の有無、転帰
- ✓ 追跡期間中の出血イベント発症患者に対して：抗凝固是正治療の有無、出血イベントの性状、転帰、抗血栓療法再開の有無

6) 問題発生時の対応

必ず中央事務局に連絡し、適切な対応を検討する。必要に応じて各分担研究者および分担研究者所属施設の倫理委員会に報告する。

7) 研究期間

症例登録期間：2011年7月1日(倫理委員会承認後)～2013年12月31日

追跡調査を含めた研究期間：2011年7月1日（倫理委員会承認後）～2015年12月31日

8) 研究計画等の開示

研究対象者の希望に応じて、本書面のコピーを開示する。

9) 予測される危険性

登録データが流出する危険があるが、厳重に管理され持ち出しはできず、また解析は匿名化して行うため、データ流出は殆ど起こり得ない。

10) 費用負担に関する事項

本研究に関する経費は、厚労科研H23-010班の研究費より支出する。研究対象者に対する謝金、交通費等の支払いは行われない。

11) 知的所有権に関する事項

知的所有権が発生した場合、その権利は研究遂行者などに属し、対象者には帰属しない。

12) 倫理的配慮

「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して、研究を進める。

12-1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

研究対象者の人権の擁護のため、研究の目的、実施方法、その利益と不利益について説明文書を用いて十分に説明を行い、対象者または家族等の代諾者の文書同意（署名または記名・押印）を取得した上で、研究を実施する。得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

12-2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

利益： 研究対象者に行なわれる診療は一般的に行なわれているものであるため、通常の診療を上回る利益はない。

不利益： 観察研究であるため、通常の診療を上回る不利益はない。ただし個人情報の流出は不利益となるため、以下の方針で臨む。すなわち、本研究は多施設の研究対象者データをまとめて解析するものであり、各対象者個人を特定できるような検討は行わない。各施設のデータを収集する時点で、研究用の登録番号による管理とし、各施設のデータとの照合が出来ないように管理する。しかしながら、問題発生時には適切な対応を行う。登録データの研究目的使用に当たっては研究責任者によりデータ管理を徹底し、学会・論文などの研究成果発表以外の部外へデータが流出しないよう注意する。また個人情報の流出により個人のプライバシーを侵害した可能性が生じた場合はすぐに倫理委員会に報告する。

12-3) 医学的貢献度

ダビガトランの国内承認や、近い将来のXa阻害薬の承認によって、医療現場では脳梗塞・TIA患者に対する抗凝固療法の治療方針への混乱が生じることが、十分に予想される。同治療の実臨床での施行状況、治療効果、合併症発症状況とその対応を明らかにして、得られた成果を積極的に情報発信することによって、より多くの脳梗塞・TIA患者の転帰改善を促進して、国民の厚生に寄与することが期待される。

12-4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

添付説明文書にて本研究の目的、実施方法、その利益、不利益について十分説明し、患者または家族等の代諾者（原則として患者の配偶者、父母、成人の子・兄弟姉妹・孫、祖父母で、患者の最善の利益を図ってくれる者）の同意を得られた場合に実施する。また、一旦同意した場合でも、患者が不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、その場合は検査結果などの情報は廃棄され、診療記録などもそれ以後は研究目的に用いられることはない。ただし、申し出があったときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合がある。登録データは研究者により厳重に保護され、臨床成績を医学雑誌などに発表する際には最大限にプライバシー保護に努め、研究対象者の名前や身元などを明らかにするようなことはない。なお、この研究は一般保険診療の枠外で行われるため、患者から診療録閲覧の請求を受けた場合はその対象とならない。

13) 独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項

- ✓ データの保存媒体は、アクセス制御によりシステム管理し、専用のPC端末（申請者の部長室内に設置）には盗難防止、ウイルス対策措置をとる。
- ✓ 各分担研究者の所属する施設でデータを登録する時点で、連結可能匿名化を行う。

「非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究」参加のお願い

【研究への協力と任意性と撤回の自由】

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

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

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

【研究目的と内容】

1. 研究の背景

脳梗塞やその前触れ発作である一過性脳虚血発作の3割近くは、脳以外の部位に出来た血の塊が脳動脈を突然詰めて起こる、脳塞栓症といわれるタイプに当たります。

あなたが持つ心房細動という不整脈は、この脳塞栓症の原因となり易いことが知られています。心房細動を持ち、脳梗塞・一過性脳虚血発作を起こした患者さんの再発を防ぐために、抗凝固薬が良く用いられます。

抗凝固薬には注射薬のヘパリンや内服薬のワルファリンなどがあります。

抗凝固薬は脳梗塞予防に優れる反面、出血合併症を起こし易い欠点もあります。このため、抗凝固薬の開始時期や投与量を定めるのは、簡単ではありません。場合によっては、抗凝固薬を使わない場合もあります。

平成23年春に、新しい内服抗凝固薬のダビガトランが承認されました。今後も、幾つかの新しい抗凝固薬が承認される可能性があります。

これらの新薬は、承認前に行われた臨床試験からは、従来薬と同等以上の効果が期待できます。しかし、臨床の現場での使用経験はまだ少ないので、多くの患者さんに治療した結果を多数の施設で持ち寄り、その結果を確かめて広く公表する必要があります。

2. 研究の目的

この研究の目的は、心房細動（弁膜症を合併しないタイプ）を持つ急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者に対して、どのような抗凝固薬が用いられ、その結果としてどの程度脳梗塞再発が抑えられたか、また出血合併症がどの程度起こったかを、多くの患者さんにご協力いただいて調べることです。特定の治療法が強要されることのない、実態調査です。全国の10施設で、同じ研究が同時に行われ、さらに参加施設を増やす予定です。

3. 研究方法

脳梗塞・一過性脳虚血発作の患者さんのうち、心房細動（弁膜症を合併しないタイプ）を持つ方に、研究に参加していただきます。

全国10施設で統一して用いられる調査票に、あなたの診療情報を記載して、登録します。主な調査項目を以下に記します。： 性別、年齢、心房細動の特徴、動脈硬化の危険因子、既往・併存疾患、飲酒などの嗜好、今回起こった脳梗塞・一過性脳虚血発作の内容、血圧などのバイタルサイン、血液検査結果、抗凝固治療薬の内容や開始時期、薬剤投与量（抗凝固薬を使わない患者さんも登録します）、入院中（あるいは外来初期治療中）の脳梗塞再発や出血合併症の有無などを、記載します。

また登録の3か月後、1年後、2年後のあなたの状態を、電話・手紙や外来の診察で確認させていただきます。2年後までに脳梗塞再発や出血合併症が起こった場合は、その時点で内容（再発脳梗塞や出血の性状、急性期治療内容、その後の身体状態）を調べさせていただきますので、当院以外で診療を受ける場合には御連絡下さい。

あなたに用いられる抗凝固薬は、あなたの病状に対して担当医師が適切と考えるものが選ばれます。この研究に参加することで、特定の治療が強要されることは決してありません。

この研究で得られた情報が、海外のデータとの比較研究に用いられる可能性があります。

【研究計画書等の開示】

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

【予測される危険性及びその対応】

あなたに行われる診療内容は、日常の一般的な範囲内のものです。この研究に参加することで、新たな危険性が生じることはありません。

【研究協力者にもたらされる利益と不利益】

通常の診療を上回る利益や不利益はありません。

【費用負担に関すること】

本研究は保険診療の枠内で行われます。保険診療に該当しない経費が必要な場合は、厚生労働科学研究費補助金による「急性期脳卒中への内科複合治療の確立に関する研究」班の研究費より支払われ、あなたへ研究費用を請求いたしません。謝金、交通費等の支払いは行われません。

【知的所有権に関すること】

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

【倫理的配慮】

この研究は、当院の倫理委員会等で研究計画書の内容及び実施の適否などについて、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を致します。海外との比較研究を行う場合にも、あなたの個人データの匿名性は保たれ、安全性と人権に最大の配慮を致します。この研究の研究責任者と研究分担者は、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

【個人情報の保護に関すること】

本研究結果は解析され研究目的により公表されることがあります。いかなる場合にも個人データは厳重に管理され、個人情報保護法の下、個人を特定できる形で公開されることはありません。

平成 年 月 日

(説明者) 国立循環器病研究センター 脳血管内科・脳神経内科

氏名 _____ 印

お問い合わせ先： (署名または記名・押印)

豊田一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長

吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012 (内線 2669)

**「非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への
抗凝固療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究」への協力に関する同意書**

国立循環器病研究センター 病院長殿

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

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

私 () は「非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究」(主任研究者 豊田一則) に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

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

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- 研究への協力と任意性と撤回の自由
- 研究目的と内容
- 研究計画書等の開示
- 予測される危険性及びその対応
- 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- 費用負担に関する事
- 補償について
- 知的所有権に関する事
- 倫理的配慮
- 個人情報の保護に関する事

平成 年 月 日

研究協力者氏名 _____
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏名 _____ (患者との関係:)
(署名または記名・押印)

住所 _____

電話番号 () - _____

登録データの取扱い（破棄・変更）依頼書

国立循環器病研究センター 病院長 殿

私は、貴院の「非弁膜症性心房細動を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作患者への抗凝固療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究」（主任研究者 豊田一則）に参加していましたが、この度、参加の中止を希望しますので、対象となる私の登録データの取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理していただきますようお願いします。

記

□当該研究中の情報は全て破棄、削除してください。

平成 年 月 日

研究協力者氏名

_____ (署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏名

_____ (協力者との関係)

_____ (署名または記名・押印)

住所

電話番号

()

—

(以下は国立循環器病研究センターが記入します。情報の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送りします。)

上記のごとく、 _____ 様 (ID 番号 _____) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した全ての情報の削除等の手続きをお願いします。

研究計画責任者： _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師： _____

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者：

_____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者：

_____ (署名または記名・押印)

_____ 様の全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者：

_____ (署名または記名・押印)



非弁臓症性心房細動（NVAF）を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝固療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究

施設名

登録一覧 ログアウト

新規登録

選択基準

- ・NVAFを有する急性期脳梗塞・TIA患者
- ・発症7日以内に入院または外来での診療開始

※性別・年齢の制限はありません。
 ※急性期に脳外科手術を受けた症例も登録可能です。
 ※診療開始後(発症8日目以降含む)にAFが検出された場合も、発症日に追って登録、記載してください。
 ※急性期治療も検討対象ですので、治療開始後(あるいはAF検出後)なるべく早く症例登録を行ってください。

除外基準

- ・リウマチ性僧帽弁疾患・人工弁置換術・僧帽弁修復術の既往のある症例
- ・活動性感染性心内膜炎を有する症例
- ・インフォームドコンセントが得られない症例
- ・主治医もしくは担当医が不適当と判断した症例

注)
 ・「」「」は複数選択可能です。
 ・質問項目への回答が不明の場合「なし」を選択して下さい。

新規登録

登録ID ※8桁の通し番号(0011f0021...)で入力をお願いします。

入院時年齢 歳

性別 男 女

身長(小数点1桁) cm

体重(小数点1桁) kg

来院時血圧 / mmHg

来院時脈拍 /分

発症日 カレンダーより選択、もしくは 2011/10/01 形式でご記入ください。

入院日 カレンダーより選択、もしくは 2011/10/01 形式でご記入ください。

入院前mFS 0: 全く障害なし

心房細動 初発 既知
 発作性心房細動 持続性心房細動

心房細動初発例のみ)検出日 カレンダーより選択、もしくは 2011/10/01 形式でご記入ください。

新規登録



非弁臓症性心房細動（NVAF）を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝固療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究

施設名

登録ID
管理ID

新規登録 登録一覧 ログアウト

基本情報 75歳 男性 入院時mFS 0 入院時血圧 120 / 96 mmHg 心房細動 既知 持続性 発症日 ◆ 入院日 2012-04-02 ◆ 2012-04-03

リスクスコア

性状・重症度 NHSS 検査 急性期治療 転帰 経過6ヶ月 経過1年 経過2年 産血イベント 出血イベント

リスクスコア

一時保存

血管系既往リスクスコア

うっ血性心不全¹⁾ なし あり

高血圧症 なし あり

年齢 ≥ 75歳 75 歳

糖尿病 なし あり

脳卒中/TIAの既往 なし 脳梗塞 TIA 脳出血 くも膜下出血

(※今回のイベントは除く)
 その他の出血性脳卒中 他臓器への産血症

血管疾患 なし あり
 急性冠症候群の既往 (4週間以内 4週間以前、または発症時期不明)
 末梢動脈疾患²⁾
 大動脈プラーク³⁾

年齢 (65~74歳) 75 歳

性別 男性

CHA₂DS₂-VASc 発症前: 1 点 ※自動計算 発症後: 1 点 ※自動計算

CHA₂DS₂-VASc 発症前: 2 点 ※自動計算 発症後: 2 点 ※自動計算

1)うっ血性心不全:心不全症候群またはLVEF ≤ 40%を目安とする。
 2)末梢動脈疾患: 産血症のもの、またはABI < 0.9の無産血症のもの。
 3)大動脈プラーク: ≥ 4mmのプラークを指す(下行大動脈病変も含む)。

出血リスクスコア	
高血圧症	※血栓塞栓症の「高血圧症」と同期しています。
腎機能異常	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 透析、または移植腎、またはCr 3.32mg/d以上
肝機能異常	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 慢性肝疾患、またはビリルビンが正常上限の3倍以上、またはAST/ALT/ALPが正常上限の3倍以上
脳卒中の既往	なし ※血栓塞栓症の「脳卒中/TIAの既往」と同期しています。
出血	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> 90日以内 <input type="radio"/> 91日以前、または発症時期不明 過去の出血の既往、出血傾向の有無、出血性脳卒中も含む。
不安定なINR	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 不安定または高すぎるPT-INR、あるいはTTR(INR値揃範囲内時間)60%未満 TTR ⁴⁾ の詳細が不明な場合は「なし」を選択 ⁴⁾ TTR=治療期内のINRであった回数/INR測定回数 (外来通院歴のある患者で1年間のINR算出。 中断例では、内服再開後7日目のINRはカウントせずそれ以降のINRのみ対象)
高齢(>85歳)	75 歳
薬剤	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 抗血小板薬もしくは非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)
アルコール	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり アルコール:8unit/week以上(ビール:350mlを1.8unit、日本酒1合を2.5unit、焼酎コップ1杯を5unit)
HAS-BLED	1 点 ※自動計算

検査	
脂質異常症 ⁴⁾	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
喫煙	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 現在喫煙 <input type="radio"/> 禁煙
症候性深部静脈血栓症/肺塞栓症	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
甲状腺機能亢進症	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
介護が必要な認知症	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
易転倒性 ⁵⁾	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
治療していない悪性腫瘍	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
透析	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり

4) LDL 140mg/dl, HDL 40mg/dl, TG 150mg/dlもしくは内服加糖薬のある患者
5) 易転倒性については、玉田ローレンス/病・認知症・精神疾患などによる易転倒性を指す。

出血リスクに関連する項目	
30日以内の六手術あるいは外傷	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
1年以内の消化管出血	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
90日以内の胃十二指腸潰瘍	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
〈脳室内出血以外の〉大出血 ⁶⁾	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
その他の出血 ⁷⁾	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
脳管内血管病変	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 脳動脈瘤 <input type="radio"/> 脳血管奇形(脳動静脈奇形、海綿状血管腫、静脈性血管腫)
遺伝的凝固因子(CYP2C9)	<input type="radio"/> なし、または不明 <input type="radio"/> あり

6) 下記のいずれかを含む出血
・致死的出血
・重要な部位・臓器の症候性出血(脳室内、眼内、後眼瞼、関節内、心臓周囲、脳区画症候群を伴う脳室内出血)
・2g/dl以上のHb値の低下
・4.5U(わが国の製剤で)以上の濃厚赤血球輸血あるいは同等の全血輸血を授与した出血
7) 上記を満たさないが、抗血栓療法の中絶を余儀なくされた出血

併投薬剤	
経口抗血小板薬	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> アスピリン <input type="checkbox"/> チカロピジン <input type="checkbox"/> クロピドグレル <input type="checkbox"/> シロスタロール <input type="checkbox"/> その他 ⁸⁾
経口抗凝薬	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> ワルファリン <input type="radio"/> ダビガトラン(300mg/日 220mg/日 その他の量 _____ mg/日) (小数点以下桁まで記入) <input type="radio"/> リリドキサパン(15mg/日 10mg/日 その他の量 _____ mg/日) (小数点以下桁まで記入) <input type="radio"/> エドキサパン _____ mg/日 (小数点以下桁まで記入) <input type="radio"/> アピキサパン _____ mg/日 (小数点以下桁まで記入)
降圧薬	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
経口血糖降下薬	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
インスリン	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
スタチン	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)の常用	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり

8) サルベゲシラト塩酸塩(アンブラグ)、シヒロガモール(ベルサンチン)、トラピジレ(ロコルナル)、リマゾロスト(オマリモン)、クロレナル、ペラゾロスト(ドルナー・プロサイリン)、イコサベン、トシエチル(エトパデル)及び上記の後発薬品を含む

その他の血栓塞栓症リスクスコア		その他の出血リスクスコア	
CHA2DS2-ASC2	中リスク	Kuijer et al	中リスク Score 16 点
CHA2DS2-TIA2	中リスク Score 1 点	Beyth et al	中リスク Score 1 点
Framingham	低リスク Score 6 点	Gage et al	低リスク Score 0 点
NICE 2006	中リスク	Shireman et al	低リスク Score 0.49 点
ACC/AHA/ESC 2006	中リスク	※自動計算	
Eighth ACCP 2008	中リスク		

非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究

施設名: 登録ID: 新規登録 登録一覧 ログアウト

基本情報: 75歳 男性 入院時mRS: 0 入院時血圧: 120 / 96 mmHg 心算細動 既知 持続性 発症日: 入院日: 2012-04-02 2012-04-03

リスクスコア: 性別・重症度: NIHSS 検査 急性期治療 転帰 通診3ヶ月 通診1年 通診2年 虚血イベント 出血イベント

未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力

脳梗塞・TIAの性状、重症度 一時保存

病型: 心原性 ラクナ アテローム血管性 その他 TIA

病巣の診断: CTのみ MRI

病巣の有無: なし あり (IC系 VB系) 両方)

病巣の個数: 単発 多発

病巣の大きさ: 小 (<1.5cm以下) 中 大 (血管支配領域の33%以上)

責任血管の閉塞: なし 頭蓋外ICA 頭蓋内ICA M1 M2 ACA PCA BA VA その他の血管 未評価

頭蓋内出血の有無 (入院時): なし あり (H1 H2 PH1 PH2) 未評価

頭蓋内出血の有無 (入院7±2日目): なし あり (H1 H2 PH1 PH2) 未評価

T2*WIでのMBの有無: なし あり (1個 2~4個 5個以上) 未施行

1) PCAIまたはVB系に含まれるものとする
2) ECASS II 出血性変化の分類に準じる (Stroke 2001;32:408-41)

Copyright © 2011 非弁膜症性心房細動 (NVAF) を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) 患者への抗凝療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究. All rights reserved.

非弁膜症性心房細動（NVAF）を有する急性期脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者への抗凝療法選択と治療成績に関する多施設共同観察研究

施設名: 登録ID: 新規登録 登録一覧 ログアウト

基本情報: 75歳 男性 入院時mRS: 0 入院時血圧: 120 / 96 mmHg 心算細動 既知 持続性 発症日: 入院日: 2012-04-02 2012-04-03

リスクスコア: 性別・重症度: NIHSS 検査 急性期治療 転帰 通診3ヶ月 通診1年 通診2年 虚血イベント 出血イベント

未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力 未入力

NIHSS 一時保存

NIHSS	入院時	入院7日目(±2日) 入院時と同期
1a. 意識水準	0: 完全覚醒 1: 簡単な刺激で覚醒 2: 強い刺激、強い声で覚醒 3: 完全に無反応	0: 0 1: 1 2: 2 3: 3
1b. 言語障害—質問 (今月の月齢および年齢)	0: 両方正解 1: 片方正解 2: 両方不正解	0: 0 1: 1 2: 2
1c. 意識障害—従命 (開閉眼、手を握る、開く)	0: 両方可 1: 片方可 2: 両方不可	0: 0 1: 1 2: 2
2. 最良の注視	0: 正常 1: 部分注視麻痺 2: 完全注視麻痺	0: 0 1: 1 2: 2
3. 視野	0: 視野欠損なし 1: 部分的半盲 2: 完全半盲 3: 同側性半盲	0: 0 1: 1 2: 2 3: 3
4. 顔面麻痺	0: 正常 1: 軽度の麻痺 2: 部分的麻痺 3: 完全麻痺	0: 0 1: 1 2: 2 3: 3
5. 上肢の運動(右) 仰臥位の時45°	0: 90°を10秒保持可能(下垂なし) 1: 90°を保持できるが、10秒以内に下垂 2: 90°の挙上または保持ができない 3: 重力に抗して動かない 4: 全く動きがみられない N: 切断、関節癒着	0: 0 1: 1 2: 2 3: 3 4: 4 N: N
5. 上肢の運動(左) 仰臥位の時45°	0: 90°を10秒保持可能(下垂なし) 1: 90°を保持できるが、10秒以内に下垂 2: 90°の挙上または保持が出来ない 3: 重力に抗して動かない 4: 全く動きがみられない N: 切断、関節癒着	0: 0 1: 1 2: 2 3: 3 4: 4 N: N