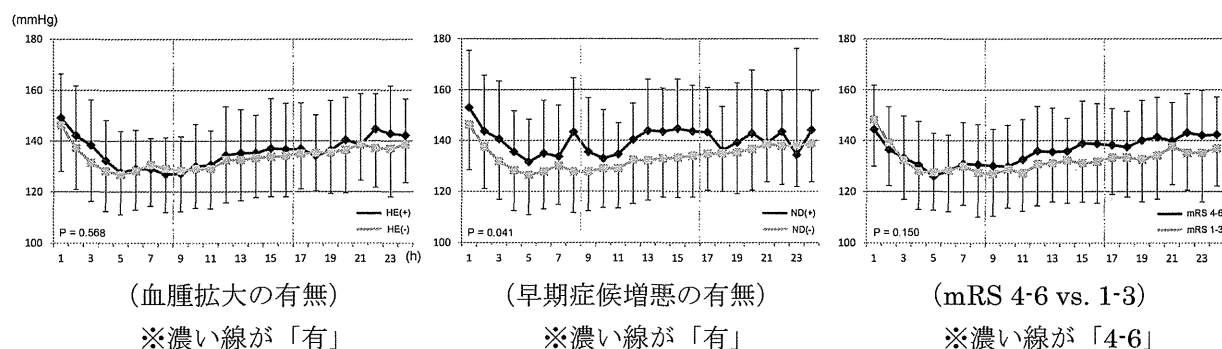


4. SAMURAI-ICH 研究

全体成績を分担研究者の古賀が *Journal of Hypertension* 誌（2012 年）に発表し、平成 24 年度報告書にその論文と研究要旨を掲載した。現在本研究に付随するサブ研究が、分担研究者、研究協力者によって行われた。そのうち 2 論文が、平成 25 年度とともに *Stroke* 誌に掲載された。

一つは研究協力者の坂本による、降圧治療開始後 24 時間以内に到達した収縮期血圧の平均値と転帰の関連を調べた研究である。脳出血転帰に寄与する確立された要因で調整した後にも、到達血圧値は 72 時間以内の症状進行（OR 4.45, 95%CI 2.03-9.74 毎 10 mmHg）、血腫拡大（OR 1.86, 95% CI 1.09-3.16）、3 か月後の mRS 4-6（OR 2.03, 95% CI 1.24-3.33）のいずれにも独立して有意に関連した。研究成果の詳細を資料 4-a に、論文を資料 4-c に示す。

もう一つの論文は、研究協力者の小林による、降圧療法開始からの経過時間毎の血圧と転帰の関係を調べた研究である。下図に、左から順に血腫拡大の有無、早期症候増悪の有無、3 か月後の転帰不良（mRS 4-6）の有無毎に収縮期血圧の推移を示す。多変量解析にて、降圧開始から 16 時間までの mSBP が独立して早期神経症候増悪に関連していたこと、後半 16 時間の mSBP が独立して転帰不良に関連していたことを明らかにした。さらにいずれの mSBP も血腫拡大に関連しなかったことも重要な所見であった。研究成果の詳細を資料 4-b に、論文を資料 4-d に示す。

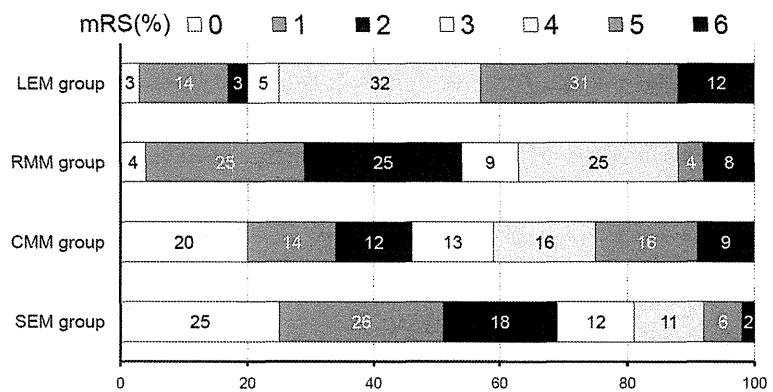


その他にも多くのサブ研究が、国際学会、国内学会で発表された。その抄録を資料 4-e,f に示す。このうち研究協力者の田中は、降圧治療開始後 24 時間の血圧変動（1 時間毎）を、従来の標準偏差に加えて、successive variation も用いて評価し、転帰との関連を調べた。多変量解析において、収縮期血圧の標準偏差(1 四分位毎に OR 2.75, 95%CI 1.45-6.12)、successive variation(OR 2.37, 95%CI 1.32-4.83)がともに 72 時間以内の早期症候増悪に、独立して有意に関連した。また収縮期血圧の successive variation が 3 か月後の mRS 4-6 に、独立して有意に関連した(OR 1.42, 95%CI 1.04-1.97)。

SAMURAI-ICH 研究は、分子脳血管病誌（資料 4-g）や血圧（資料 4-h）で紹介された。また、この研究を踏まえて急性期血圧管理について解説した総説が、分子脳血管病誌に掲載された（資料 4-i）。

5. SAMURAI rt-PA Registry

平成 24 年度報告書で紹介した 4 編の原著英文論文に加えて、平成 25 年度に新たに 1 編の原著論文が、European Journal of Neurology 誌に掲載された(資料 5-a)。この登録研究と国立循環器病研究センターの登録研究を併せた 486 例の中大脳動脈領域脳梗塞患者を、研究対象とした。内頸動脈ないし中大脳動脈水平部に閉塞を有さないが、MRI 拡散強調画像での早期虚血変化が Alberta Stroke Program Early CT Score on DWI (DWI-ASPECTS) 7 未満の症例を reverse DWI-MRA mismatch (下図の RMM) と定義した。486 例中 24 例(5%)がこの画像所見を有した。背景臨床要因として、心原性脳塞栓症であることが reverse DWI-MRA mismatch と独立して有意に関係した(OR 5.44, 95% CI 1.13-26.1)。多変量解析にて、reverse DWI-MRA mismatch の患者は DWI-ASPECTS 7 以上の患者(conventional mismatch: CMM; small-EIC match: SEM)より、症候性頭蓋内出血を多く発症した。また DWI-ASPECTS 7 未満で内頸動脈ないし中大脳動脈水平部に閉塞を有す患者(large-EIC match: LEM)より、3 か月後の mRS 0-2 に回復する患者が有意に多かった(OR 7.45, 95% CI 2.39-23.2)。



研究協力者の早川は、90 歳以上の高齢者における静注血栓溶解療法の治療効果を、国際学会(資料 5-b)、国内学会(資料 5-c)で発表した。80 歳代と比較して病前自立度が不良で、3 か月後 mRS 0-2 は少ない傾向にあったものの、病前と同等の ADL を維持できた症例も含めると有効性に明らかな差は見出されず、安全性も良好であった。

研究代表者の豊田が編集に携わった本主題に関する教科書、「脳梗塞 rt-PA 静注療法実践ガイド」が診断と治療社から上梓され、本研究の成果も一部紹介された(資料 5-d)。

D. 考察

- ✓ NOAC はいわゆるドラッグラグなく国内承認を得ており、臨床試験レベルでは解明できない実地臨床成績（有効性、安全性、出血発症時の止血治療法、服用患者の脳梗塞発症時の rt-PA 静注療法 of 適否等）を大規模登録研究で解明することが急務である。SAMURAI-NVAF 研究の 1000 例超のデータベースをもとに、従来薬ワルファリンから NOAC への移行期である現時点の脳梗塞患者への抗凝固療法の実態を明らかにすることで、日本人に適した NOAC を含めた脳梗塞抗凝固療法の確立に寄与できる。
- ✓ SAMURAI-NVAF 研究の患者登録基準等に倣って、NVAF 患者への脳梗塞発症後早期からの NOAC 投与の安全性を検討する国内多施設共同観察研究（Recurrent Embolism Lessened by rivaroxaban, an Anti-Xa agent of Early Dosing for acute ischemic stroke and transient ischemic attack with atrial fibrillation study: RELAXED）の研究計画を作成した。H26 年度から研究開始予定である。
- ✓ 研究成果の多くを英語原著論文で公表し、日本の脳卒中医療の海外への情報発信に努め、海外研究者との交流の契機となった。SAMURAI 研究成果論文（英文、査読あり）は、2014 年 1 月現在で 20 編が掲載された。
- ✓ 本厚労科学研究は多施設共同観察研究を主体とするが、研究成果をもとに介入試験を自主的に企画ないし参加する。SAMURAI-ICH 研究成果に基づいて上述した NIH 助成による国際共同医師主導臨床試験 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II (ClinicalTrials.gov number, NCT01176565; UMIN 000006526) に、本研究班の分担研究者を含む多くの国内施設が参加した。2014 年 1 月現在で、この試験への世界全体の登録患者の 26% が、国内から登録されている。引き続き本研究主題に関連する国際試験へ、国内多施設が継続的に円滑に参加できるよう、体制を整備する。
- ✓ SAMURAI rt-PA Registry 研究の成果に基づいて、国内多施設での発症時不明脳梗塞血栓溶解療法試験 Thrombolysis for Acute Wake-up and unclear-onset Strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) (ClinicalTrials.gov number, NCT02002325; UMIN000011630) を立案し、H26 年度から試験開始予定である。
- ✓ 研究成果を国内各地で医師やコメディカル、救急隊員、国民への啓発資料として用い、市民公開講座や医療者対象の勉強会などで披露した。HP <<http://samurai.stroke-nvc.jp/index.html>> を用いた情報発信を行った。2014 年 1 月に、本研究班の公開シンポジウムを豊中市内で開催し、120 名超の医療従事者の参加を得た（次頁図、資料 6-a, b）。

総括研究報告書

- ✓ 研究成果をガイドラインに反映させることを、究極の目標と考えている。本研究成果は 2013 年に刊行された rt-PA 静注療法適正治療指針第二版英語版、経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針や、2014 年刊行予定の高血圧治療ガイドライン 2014 にも、引用された。

SHOCK ACUTE MANAGEMENT WITH URGENT RISK FACTOR ASSESSMENT AND IMPROVEMENT
SAMURAI 公開シンポジウム
 厚生労働科学研究「急性期脳卒中への内科統合治療の確立に関する研究」

急性期脳梗塞治療を考える

SAMURAI 研究総括

開催の趣旨 磯谷 一夫 国立循環器病研究センター

第1部「急性期脳梗塞への抗凝薬療法を考える」
 SAMURAI-NVAF 研究総括
 座長 長谷川 浩弘 聖マリアンナ医科大学
 協賛 磯谷 一夫 国立循環器病研究センター
 ◆「心房性脳血栓症と抗凝薬療法：最新の話題」
 木村 和美 京都府立大学
 ◆「SAMURAI-NVAF 研究結果報告」研究班メンバー

第2部「急性期脳出血への降圧治療を考える」
 SAMURAI-HCH 研究総括
 座長 岡田 芳昭 岩手大学
 上田 素司 宇都宮大学
 ◆「高血圧治療：最新の話題」
 河尾 七智 自治医科大学
 ◆「SAMURAI-HCH 研究結果報告」研究班メンバー

第3部「急性期脳梗塞への血栓溶解療法を考える」
 SAMURAI rt-PA 登録研究総括
 座長 岡田 聡 国立循環器病研究センター
 吉井 英介 広島県立病院
 ◆「脳卒中急性期治療の進展：最新の話題」
 岡田 靖 国立循環器病研究センター
 ◆「SAMURAI rt-PA 登録研究結果報告」研究班メンバー

開催の趣旨 中川 徹 国立循環器病研究センター

参加無料

平成26年1月18日(土)
 13時～16時30分 要事前申込み

千原ライフサイエンスセンター6階 サイエンスホール
 (大阪府東中野町千原東町1丁目4番2号)

申込受付は「申し込みページ」(http://samurai.conference.jp)から

出席者には日本脳卒中学会専門医クレジット5単位が認定されます
 また、大阪府医師会生涯研修システム 0.5単位を申請中です

主催：厚生労働科学研究「SAMURAI」研究班(研究班長 磯谷一夫 国立循環器病研究センター)
 SAMURAIは「Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Intervention」の略称です

E. 結論

心房細動を伴う脳梗塞・一過性脳虚血発作患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究 (SAMURAI-NVAF 研究) を中核とし、さらに「超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」、「rt-PA 患者登録研究」のサブ研究も進めながら、多施設共同研究を企画、遂行した。研究成果を各種媒体を用いて広く情報発信し、ガイドライン作成に貢献した。本研究成果をもとに、国際臨床試験に参加し、また国内多施設共同臨床試験を企画することが出来た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [資料 1-c] Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Iwade K, Koretsune Y, Nagata K, Sakamoto T, Nagao T, Yamamoto M, Gotoh J, Takahashi JC, Minematsu K, the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as bleeding risk indices for patients with atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Hypertens Res* 2013 Nov 7 [Epub ahead of print]
2. [資料 1-g] Toyoda K: Cerebrorenal interaction and stroke. *Brain, Stroke and Kidney*. Toyoda K (ed), Karger, Basel, 2013, pp 1-6 (*Contrib Nephrol* 2013;179:1-6)
3. [資料 1-h] Toyoda K: Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurologia Medico-chirurgica* 2013;53:526-530
4. [資料 4-c] Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators: Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke* 2013;44:1846-1851
5. [資料 4-d] Kobayashi J, Koga M, Tanaka E, Okada Y, Kimura K, Yamagami H, Okuda S, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Furui E, Nakagawara J, Kario K, Okata T, Arihiro S, Sato S, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; for the SAMURAI Study Investigators: Continuous antihypertensive therapy throughout the initial 24 hours of intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH Study. *Stroke* 2014 Jan 14 [Epub ahead of print]
6. [資料 5-a] Sakamoto Y, Koga M, Kimura K, Nagatsuka K, Okuda S, Kario K, Hasegawa Y, Okada Y, Yamagami H, Furui E, Nakagawara J, Shiokawa Y, Minematsu K, Toyoda K: Intravenous thrombolysis for patients with reverse MRA-DWI mismatch: SAMURAI and NCVC rt-PA Registries. *Eur J Neurol* 2014;21:419-426
7. Toyoda K: Epidemiology and registry studies of stroke in Japan. *Journal of Stroke* 2013;15:21-26
8. Toyoda K, Ninomiya T: Stroke and cerebrovascular diseases in chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 2014;13, in press
9. Kern R, Nagayama M, Toyoda K, Steiner T, Hennerici MG, Shinohara Y: Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:402-418

10. Toyoda K, Steiner T, Epple C, Kern R, Nagayama M, Shinohara Y, Hennerici MG: Comparison of the European and Japanese Guidelines for the Management of Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:419–429

その他、「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

2. 学会発表

(本研究に直接関係する国際学会発表を記載)

1. Toyoda K: Stroke features & outcomes in CKD patients (symposium). 22nd European Stroke Conference, London, May 2013
2. Koga M, Sato S, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K: Early effect of therapeutic time window extension to 4.5h for intravenous rt-PA therapy in acute stroke. Asia Pacific Stroke Conference 2013, Hong Kong, Aug-Sep 2013
3. Koga M, Sakamoto Y, Minematsu K, Toyoda K for the SAMURAI Study Investigators: Systolic blood pressure lowering ≤ 160 mmHg and achieved systolic blood pressure in hyperacute intracerebral hemorrhage: the SAMURAI-ICH study. 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference, Osaka, Sep 2013
4. Toyoda K: Extending therapeutic time window of hyperacute thrombolytic therapy (symposium). 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference, Osaka, Sep 2013
5. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, Kimura K, Shiokawa Y, the SAMURAI study investigators: Anticoagulant medication for secondary prevention of stroke/TIA in Japanese NVAF patients in the NOAC era: an interim report of the SAMURAI-NVAF study. 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference, Osaka, Sep 2013
6. Toyoda K: Medical therapy for hyperacute ischemic/hemorrhagic stroke. 2013 SIRIC Symposium Seoul, Korea, Sep 2013
7. Akiyama H, Hasegawa Y, et al for the SAMURAI Study Investigators: Correlation between anti-thrombotic drugs and hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage under strict blood pressure-lowering management: SAMURAI-ICH study. World Congress of Neurology 2013, Vienna, Austria, Sep 2013
8. Kinoshita N, Yamagami H, et al for the SAMURAI Study Investigators: Early anticoagulant therapy for secondary stroke prevention in Japanese NVAF patients with TIA/minor stroke: an interim report of the SAMURAI-NVAF study. International TIA/ACVS Conference. Tokyo, Nov 2013
9. Hayakawa M, Koga M, et al for the SAMURAI Study Investigators: Intravenous thrombolysis using low-dose alteplase for nonagenarians with acute ischemic stroke: the SAMURAI rtPA Registry. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014

10. Homma K, Toyoda K, Takizawa S, et al for the SAMURAI Study Investigators: Atrial fibrillation unidentified prior to stroke/TIA: background features, stroke severity and outcome - the SAMURAI-NVAF study. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014
11. Kinoshita N, Yamagami H, et al for the SAMURAI Study Investigators: Early anticoagulant therapy for the initial treatment of acute stroke/TIA in Japanese NVAF patients: an interim report of the SAMURAI-NVAF study. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014
12. Kobayashi J, Koga M, et al for the SAMURAI Study Investigators: Clinical significance of antihypertensive therapy throughout the initial 24 hours in hyperacute intracerebral hemorrhage: The SAMURAI-ICH Study. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014
13. Okata T, Toyoda K, et al: Anticoagulation intensity of low-dose rivaroxaban for Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014
14. Okata T, Toyoda K, et al: Successful resolution of the cardiac thrombus using novel oral anticoagulants. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014
15. Toyoda K, Arihiro S, et al for the SAMURAI Study Investigators: Choice of warfarin and novel oral anticoagulants for secondary prevention of stroke/TIA in Japanese NVAF: the SAMURAI-NVAF study. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014
16. Toyoda K, Arihiro S, et al for the SAMURAI Study Investigators: Length of stay and hospital charges in Japanese NVAF inpatients with acute stroke/TIA: the SAMURAI-NVAF study. International Stroke Conference 2014, San Diego, CA, USA, Feb 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録： なし
3. その他： なし

多施設共同研究 関連資料

1：心房細動を伴う脳梗塞・TIA患者の抗凝固薬選択と治療成績に関する研究（SAMURAI-NVAF研究）

- 1-a. 非弁膜症性心房細動患者における新規抗凝固薬ダビガトランの凝固系マーカーへ与える影響の検討：研究計画書
- 1-b. 新規第Xa因子阻害薬の凝固系マーカーへ与える影響の検討：研究計画書
- 1-c. パイロット研究成果（Hypertension Research掲載論文）
- 1-d. 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と治療成績（分担研究報告：有廣235頁）
- 1-e. 国際学会発表抄録
- 1-f. 国内学会発表抄録
- 1-g. 関連書籍：Brain, Stroke and Kidney
- 1-h. 関連論文：妊婦における抗血栓療法（Neurologia Medico-chirurgica掲載論文）

2：新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究

- 2-a. 国内学会発表：抄録とスライド
- 2-b. 新規抗凝固薬服用中の重症出血合併症への止血治療に関する研究多施設共同前向き観察研究の経過報告（分担研究報告：有廣243頁）
- 2-c. 関連論文：新規経口抗凝固薬服用中の出血合併症への対応策（循環器病研究の進歩 掲載論文）

3：急性期脳出血患者への抗凝固療法再開に関する研究

- 3-a. 国内学会発表：抄録

4 : 超急性期脳出血への降圧療法に関する研究(SAMURAI-ICH研究)

- 4-a. 多施設共同前向き観察研究のサブ解析報告 : SAMURAI-ICH研究
(分担研究報告 : 古賀225頁)
- 4-b. サブ解析 : 到達血圧値と転帰 (Stroke 掲載論文)
- 4-c. サブ解析 : 経過時間毎の血圧値と転帰 (Stroke 掲載論文)
- 4-d. 国際学会発表抄録
- 4-e. 国内学会発表抄録
- 4-f. SAMURAI-ICH研究の紹介論文 (分子脳血管病 掲載論文)
- 4-g. SAMURAI-ICH研究の紹介論文 (血圧 掲載論文)
- 4-h. 関連論文 : 急性期血圧管理 : 血圧は低いほどよいか (分子脳血管病掲載論文)

5 : rt-PA患者登録研究(SAMURAI rt-PA Registry)

- 5-a. サブ解析 : Reverse MRA-DWI mismatch (European Journal of Neurology掲載論文)
- 5-b. 国際学会発表抄録
- 5-c. 国内学会発表抄録
- 5-d. 関連書籍 : 脳梗塞rt-PA静注療法実践ガイド



研究計画書

**非弁膜症性心房細動患者における新規抗凝固薬ダビガトランの
凝固系マーカーへ与える影響の検討**

申請者：国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長 豊田 一則

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

本研究はヒトを対象とした臨床試験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、同意説明文書を含む研究実施計画書について、倫理委員会から文書による承認を得る。

本研究への参加、不参加は患者個人の自由であり、患者の基本的な人権に配慮する。添付した説明書を用いて、本人・家族に対して十分に説明を行い、必ずインフォームド・コンセントを得て実施する。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、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはないことを説明する。ただし、同意を取り消した時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、調査結果などの取り下げはできない場合があること、また診療に沿って収集された場合の診療記録などは破棄できないことについて説明を行う。

2) 研究の目的

非弁膜症性心房細動患者におけるダビガトラン内服前後の凝固系マーカーの変化及び背景因子との関連を明らかにする。虚血性脳卒中・出血性脳卒中・出血性合併症のリスクを勘案した至適用量調整の確立に向けた、基礎データを収集する。

3) 研究の背景と根拠

新規抗凝固薬ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（プラザキサ[®]）は、第Ⅲ相国際共同試験(RE-LY 試験)の成績を元に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を適応として、本邦では2011年1月に承認された。従来、ワルファリンでは定期的なプロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）のモニタリングによる用量調節が必要であることや、治療域の狭さから頭蓋内出血などの重篤な出血性合併症のリスク、薬物相互作用が多いこと、ビタミンKを含む食事制限も必要であることなど、種々の欠点が指摘されていたが、ダビガトランではこれらの欠点は克服された。

しかし、市販後調査において重症出血の報告が相次いだことや、ダビガトラン内服中に発症した超急性期脳梗塞に対しての血栓溶解療法の適応基準が定まっていないことなどから、臨床現場での混乱が生じている。

ダビガトランは内服後の頻回の採血モニターが不要とされていたが、これらの課題の克服においては、何らかの出血性リスクの評価法の確立が重要と考える。

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験においては、トラフ時の aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）が80秒を超える場合は大出血の頻度が高かったとされ、2011年8月発出された安全性速報では、死亡例5例の検討において、出血性合併症発現時の aPTT は75-107.4秒と著明な延長があった。

過去の報告では、ダビガトランが凝固系マーカー「プロトロンビン時間国際標準化比（prothrombin time-international normalized ratio;PT-INR）、活性化部分トロンボ

ラスチン時間(activated partial thromboplastin time;aPTT), トロンビン時間(thrombin time;TT), エカリン凝固時間(ectain clotting time;ECT)]へ与える影響については, ダビガトラン血漿中濃度とよく相関するとされ, 特に ECT や定量測定キットを用いた推定ダビガトラン血中濃度 (Hemoclot[®])は抗凝固作用のモニタリングに適したより感度のよい検査とされる。(Thromb Haemost 2010; 103: 1116-1127.)

しかし, これらの値がどの程度であれば, 抗凝固作用が至適範囲にあるのか, あるいは出血性合併症のハイリスクと言えるかは更なる検証が必要である。

正常健人では, 血漿中ダビガトラン濃度のピークは空腹時には経口内服後0.5-2時間(平均1.5時間)(*Clin Pharmacokinet.* 2008;47:47-59, *Br J ClinPharmacol.* 2007;64:292-303, *J Clin Pharmacol.* 2007;47:371-382), 食事摂取により約2時間遅れる(*J Clin Pharmacol.*2005;45(5):555-563)とされる。また, ダビガトラン内服から定常状態に達するまでの時間は約3日とされる。(*Br J Clin pharmacol.*2007;64:292-303.) 腎機能障害を有する場合には, これらと異なる動態を呈すると思われるが, 多数例の患者で凝固系マーカーへの影響について検討したデータは乏しい。

本研究では, 高齢者におけるダビガトラン導入前後の凝固系マーカーの変化と背景因子との関連について検証する。

4) 研究責任者及び研究組織

	氏名	所属	職名
研究責任者	豊田 一則	国立循環器病研究センター	脳血管内科 部長
共同研究者	宮田 敏行	国立循環器病研究センター	分子病態部 部長
	長束 一行	国立循環器病研究センター	脳神経内科 部長
	宮下 史生	国立循環器病研究センター	脳血管内科 医師
	岡本 章	国立循環器病研究センター	臨床検査部 臨床検査技師
	岡田 卓也	国立循環器病研究センター	脳血管内科 レジデント

5) 研究の対象及び方法

[研究デザイン] 単施設前向き観察研究

[目標症例数] 50例

(選択根拠) 2011.3-2011.10 での当院脳血管内科・脳神経内科に入院した症例のうち, 35 例が対象であったことから, 約 6 ヶ月間の登録で約 50 例が見込める。侵襲性を伴う研究かつ前哨的研究であり, 少数例での検証の上, 継続の是非を検討する。

[対象]

選択基準:

- ①ダビガトランを入院中に導入した非弁膜症性心房細動患者
- ②ダビガトラン内服後, 入院となった非弁膜症性心房細動患者

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主治医が不相当と判断した場合

[ダビガトラン投与選択の基準]

主にワルファリン投与下でコントロールが不安定な場合、定期的な採血モニタリングの実施が困難な場合、対象が希望する場合、その他主治医が適切と判断した場合とした。

[方法]

下記項目を調査し、データベースを作成する。データベースのワークシートは暗号化し、専用のPC 端末（申請者の部長室）に保存する。

尚、ピーク時期を見極めるための複数回採血については、5~10例程度で一定の傾向がみられれば、採血時期の変更あるいは採血回数を減ずる。

【調査項目】

- ✓ 性別・年齢・身長・体重
- ✓ 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（aPTT，PT-INR，ECT，Hemoclot[®]，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
- ✓ ダビガトラン導入後，凝固系マーカーのトラフ値（導入 4-7 日後の早朝内服前）・ピーク値（内服 2 時間後・内服 4 時間後・内服 6 時間後の最高値）
※トラフ値については，過去の研究(*Am J Cardiol* 2007;100:1419-1426)を参照し，導入 4（-7）日後とした。
- ✓ 入院後尿検査・便潜血
- ✓ P-糖蛋白阻害薬，NSAIDs 服薬の有無

[主要評価項目]

ダビガトラン導入後の凝固系マーカーのトラフ値（導入 4-7 日後の早朝内服前），ピーク値（内服 2 時間後・内服 4 時間後・内服 6 時間後の凝固系マーカーの最高値）

[副次評価項目]

年齢，性別，体重，腎機能，CHADS₂，心疾患の有無，抗血小板薬併用の有無

[検査スケジュール]

日程		入院時	ダビガトラン 導入 4(-7)日後 内服前	2 時間後	4 時間後	6 時間後
検査項目	血算	○				
	生化学	○	○			
	凝固系	○	○	○	○	○
	尿検査		○			
	頭部画像検査	○				
観察項目	バイタルサイン	○	○			

	身長	○				
	体重	○				

6) 統計学的考察

得られたデータに対して、解析対象集団全体として、または副次評価項目別に適切な要約統計量を算出し、適切な統計学的評価を行う。

7) 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認日 ～ 2015年3月31日

8) 問題発生時の対応

万が一、何らかの問題が発生した場合は、研究責任者及び共同研究者が迅速かつ適正に対処する。必要に応じて倫理委員会へ報告し、その対応を諮る。

9) 研究計画等の開示について

研究協力者は希望に応じて、研究計画の内容の説明を受けることができる。

10) 予測される危険性（情報リスクも含む）

採血に伴う合併症（皮下血腫、採血量増加による貧血、神経損傷など）があるが、通常危険性は低いと考えられる。しかし、ピーク時期を見極めるまでの数例に対しては複数回の採血を要するため、患者の不快感などを招く可能性がある。何らかの問題発生時には、通常の診療及び検査中に生じた場合と同様に、担当医および検査に関わる医師等により、適切な処置を行う。

患者のカルテや問診から得た個人情報の取扱いには十分注意し、個人情報が外部に漏洩したり、プライバシーが侵害されたりすることがないように留意する。

11) 被験者の利益及び不利益

利益：本研究への協力により、直ちに個人的利益につながることはない。

不利益：本研究は、調査研究協力への同意の有無にかかわらず、当該疾患に対する治療の変更はない。研究成果公表の際には、個人が特定されることはない。不利益については別項で示したように、採血に伴う合併症が考えられる。また個人情報の流出は不利益となるため、15)で示した方針で臨む。

12) 費用負担に関する事項

本研究に関連した保険診療外の研究対象者の負担はない。研究対象者に対する謝金、交通費等の支払いは行われぬ。

本研究に関する経費（機材費など）は、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）などより支出する。

13) 健康被害に対する補償

健康被害に対する補償は行わない。

14) 知的所有権に関する事項

本試験から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会での開示する権利は申請者（研究責任者）及び国立循環器病研究センターに帰属する。被験者には帰属しない。

15) 倫理的配慮

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して、研究を進める。

15.1 研究の対象とする個人の人権の擁護

本研究は研究対象者の自発的同意と協力によりおこない、どの段階でも同意を撤回でき、拒否による不利益はない。全ての研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみおこなわれる。

15.2 被験者に理解を求め同意を得る方法

インフォームド・コンセントは原則的に研究対象者本人から得るものとするが、説明を行う際に、研究対象者が適切な判断を下せる状況下でない場合は、最も適切と判断される代諾者から得ることとする。

同意取得は、研究者による本人もしくは、代諾者への文書による説明を行い、同意文書により同意を得る。

15.3 研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

別項 11) で記載した利益・不利益を有する。

本研究結果により、高齢者でのダビガトラン内服前後の凝固系マーカーの変化及び背景因子との関連が明らかとなる。ダビガトラン内服前後の虚血性脳卒中・出血性脳卒中・出血性合併症のリスクを勘案した至適用量調整の目安を確立する上での、前哨的研究である。

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。

15.4 個人情報保護への取り組み

個人情報及び個人情報の漏洩による研究対象者の心理的・社会的不利益が生じない様、学会や学術論文発表等の研究成果の公表時はもちろん、データ解析の段階で、個人情報（氏名、生年月日、住所、カルテ番号など）は匿名化される。

連結可能匿名化を行い、対象者には症例識別コードを付与し、連結管理表を作成する。連結管理表は専用端末（申請者の部長室内に設置）に保存する。

データ保存媒体は、盗難防止、ウイルス対策措置をとる。

16) 独立行政法人等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。データを登録する時点で、連結可能匿名化を行う。

別添資料

プラザキサ添付文書

Hemoclot[®] 添付文書

研究計画書

新規第 Xa 因子阻害薬の凝固系マーカーへ与える影響の検討

申請者：国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長 豊田 一則

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

本研究はヒトを対象とした臨床試験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、同意説明文書を含む研究実施計画書について、倫理委員会から文書による承認を得る。

本研究への参加、不参加は患者個人の自由であり、患者の基本的な人権に配慮する。添付した説明書を用いて、本人・家族に対して十分に説明を行い、必ずインフォームド・コンセントを得て実施する。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、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはないことを説明する。ただし、同意を取り消した時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、調査結果などの取り下げはできない場合があること、また診療に沿って収集された場合の診療記録などは破棄できないこと g について説明を行う。

2) 研究の目的

新規第 Xa 因子阻害薬内服前後の凝固系マーカーの変化及び背景因子との関連を明らかにする。虚血性脳卒中・静脈血栓塞栓症や出血性脳卒中・出血性合併症のリスクを勘案した至適用量調整の確立に向けた、基礎データを収集する。

3) 研究の背景と根拠

心房細動 (atrial fibrillation: AF) などの不整脈・心疾患由来の塞栓症や、静脈血栓塞栓症を防ぐために、抗凝固療法が不可欠であるが、同療法は選択可能薬剤が少なく、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。近年新たな内服抗凝固薬 (第 Xa 因子阻害薬) として、エドキサバン (商品名: リクシアナ, 別添 1: 添付文書) が下肢整形外科手術患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に有効かつ安全であることが、国内外での臨床試験 (Raskob G, et al: Thromb Haemost 2010; Fuji T, et al: J Thromb Haemost 2010 など) によって証明され、2011 年に国内での製造販売が承認された。同じくリバーロキサバン (商品名: イグザレルト, 別添 2: 添付文書) が非弁膜症性心房細動 (nonvalvular AF: NVALF) 患者における脳梗塞・全身塞栓症の発症抑制に有効かつ安全であることが、ワルファリンと比較した国際臨床試験 ROCKET AF 試験 (Patel MR, et al: N Engl J Med 2011) によって証明され、2012 年に国内での製造販売が承認された。さらに、アピキサバンが NVALF 患者に有用であることも、ワルファリンと比較した国際臨床試験 ARISTOTLE 試験 (Granger CB, et al: N Engl J Med 2011) によって証明され、早期に国内で承認される可能性がある。

新規抗凝固薬は従来行われてきたワルファリン療法と異なり、定期的な血液モニターが不要で、固定量の投与が可能とされる。しかし、2011年経口直接トロンビン阻害薬ダビガトランが上市された際、重篤な出血事象が相次ぎ報告されたことを受け、マーカーより緊急安全性速報が発出され、導入後早期の抗凝固能の確認の重要性が示唆された。

新規抗凝固薬に共通した課題として、抗凝固能の評価に適した凝固系マーカーが定ま

っていないことが挙げられる。日常臨床で用いられる標準的凝固系マーカー（aPTT, PT, D-dimer, FDP, TAT, Fibrinogen など）は安価で利便性がよいが、ほとんどのマーカーで標準化がなされていない問題がある。一方、定量的評価法である抗第 Xa 因子活性測定法は、薬物血漿中濃度との相関に優れ、日常臨床への応用が期待される。（Samama MM, et al:Thromb Haemost 2010）（Mani, et al:Thromb Haemost 2011）（Barrett, et al:Thromb Haemost 2010）

新規抗凝固薬はいずれも国内外での臨床試験にて用量調節ワルファリン療法と非劣性であることを確認されているが、死亡例を含め重篤な出血事象など副作用の発現も同時に認められている。臨床試験の安全性のデータは、限られた症例を対象に厳格に管理された医療環境下で評価されたものであり、市販後の実地医療における、さらなる検証が必要である。

申請者らは関連研究として、当院倫理委員会の承認を受け、M23-069 研究「非弁膜症性心房細動患者における新規抗凝固薬ダビガトランの凝固系マーカーへ与える影響の検討」を開始している。

申請者らは従来の標準的凝固系マーカー及び抗第 Xa 因子活性の測定を行うことで、
 (1) 当院における新規抗凝固薬内服前後の標準的凝固系マーカーの変化の実態 (2) 標準的凝固系マーカーの変化と推定薬剤血漿中濃度との相関 を検証する。また、将来これらを用いた出血リスクの層別化や出血性合併症発現時の急速薬効中和法・急性期虚血性脳卒中及び全身性塞栓症発症時の血栓溶解療法施行の適応基準の作成において参考すべき資料と考える。

4) 研究責任者及び研究組織

	氏名	所属	職名
研究責任者	豊田 一則	国立循環器病研究センター	脳血管内科 部長
共同研究者	宮田 敏行	国立循環器病研究センター	分子病態部 部長
	長束 一行	国立循環器病研究センター	脳神経内科 部長
	岡本 章	国立循環器病研究センター	臨床検査部 臨床検査技師
	岡田 卓也	国立循環器病研究センター	脳血管内科 レジデント

5) 研究の対象及び方法

[研究デザイン] 単施設前向き観察研究

[目標症例数] 50例

(選択根拠) 2011.3-2012.2 での当院脳血管内科・脳神経内科に入院した症例のうち、ダビガトランを導入したのは 72 例であった。新規導入、ワルファリンあるいはダビガトランからの切り替えのため約 1 年間の登録で約 50 例が見込めると考える。侵襲性を伴う研究かつ前哨的研究であり、少数例での検証の上、継続の是非を検討する。

[対象]

選択基準：

当院脳血管内科・脳神経内科に入院のうち、非弁膜症性心房細動を有し、新規第Xa因子阻害薬を新規導入、または、ワルファリンもしくはダビガトランから新規第Xa因子阻害薬への切り替えを行った患者。

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

する場合は有るため、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主治医が不相当と判断した場合

[新規第 Xa 因子阻害薬投与選択の基準]

主にワルファリン投与下でコントロールが不安定な場合、定期的な採血モニタリングの実施が困難な場合、対象が希望する場合、ダビガトラン導入後有害事象のため中止となった場合、その他主治医が適切と判断した場合とした。

[方法]

下記項目を調査し、データベースを作成する。データベースのワークシートは暗号化し、専用の PC 端末（申請者の部長室）に保存する。

【調査項目】

- ✓ 性別・年齢・身長・体重
- ✓ 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（aPTT, PT, PT-INR, Fib, D-dimer, 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，新規第 Xa 因子阻害薬，抗血小板薬，抗血栓薬ナシ，その他），開始時期，薬剤投与量
- ✓ 新規第 Xa 因子阻害薬導入後，定常状態における凝固系マーカー（aPTT, PT, PT-INR, D-dimer, 抗 Xa 因子活性測定キット:STA[®]-Anti-Xa kit など）のトラフ値（導入 4-7 日後の早朝内服前）・ピーク値（内服後約 4 時間後）
※薬剤により，同日夕の採血を追加する場合がある。
- ✓ 入院後尿検査・便潜血
- ✓ P-糖蛋白阻害/誘導薬

[主要評価項目]

新規第 Xa 因子阻害薬導入後のトラフ時・ピーク時・同日夕における凝固系マーカー

[副次評価項目]

年齢，性別，体重，肝機能，腎機能，CHADS₂，心疾患の有無，抗血小板薬併用の有無

[検査スケジュール]

日程		入院時	新規抗凝固薬 導入 4(-7)日後 内服前	約 4 時間後	同日夕
検査項目	血算	○			
	生化学	○	○		
	凝固系	○	○	○	○
	尿検査		○		

	頭部画像検査	○			
観察項目	バイタルサイン	○	○		
	身長	○			
	体重	○			

※抗 Xa 因子活性測定キットなど研究用試薬を用いた検査については、研究費負担とする。

6) 統計学的考察

得られたデータに対して、解析対象集団全体として、または副次評価項目別に適切な要約統計量を算出し、適切な統計学的評価を行う。

7) 研究期間

症例登録期間：倫理委員会承認日 ～ 2014 年 3 月 31 日

8) 問題発生時の対応

万が一、何らかの問題が発生した場合は、研究責任者及び共同研究者が迅速かつ適正に対処する。必要に応じて倫理委員会へ報告し、その対応を諮る。

9) 研究計画等の開示について

研究協力者は希望に応じて、研究計画の内容の説明を受けることができる。

10) 予測される危険性（情報リスクも含む）

採血に伴う合併症（皮下血腫、採血量増加による貧血、神経損傷など）があるが、通常危険性は低いと考えられる。しかし、ピーク時期を見極めるまでの数例に対しては複数回の採血を要するため、患者の不快感などを招く可能性がある。何らかの問題発生時には、通常の診療及び検査中に生じた場合と同様に、担当医および検査に関わる医師等により、適切な処置を行う。

患者のカルテや問診から得た個人情報の取扱いには十分注意し、個人情報外部に漏洩したり、プライバシーが侵害されたりすることがないように留意する。

11) 被験者の利益及び不利益

利益：本研究への協力により、直ちに個人的利益につながることはない。

不利益：本研究は、調査研究協力への同意の有無にかかわらず、当該疾患に対する治療の変更はない。研究成果公表の際には、個人が特定されることはない。不利益については別項で示したように、採血に伴う合併症が考えられる。また個人情報の流出は不利益となるため、15)で示した方針で臨む。

12) 費用負担に関する事項

本研究に関連した保険診療外の研究対象者の負担はない。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。

本研究に関する経費（機材費など）は、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）などより支出する。

13) 健康被害に対する補償
健康被害に対する補償は行わない。

14) 知的所有権に関する事項

本試験から得られるデータおよび知見等の所有、論文および学会での開示する権利は申請者（研究責任者）及び国立循環器病研究センターに帰属する。被験者には帰属しない。資料等の保存期間については採取日より5年間とする。

15) 倫理的配慮

「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して、研究を進める。

15.1 研究の対象とする個人の人権の擁護

本研究は研究対象者の自発的同意と協力によりおこない、どの段階でも同意を撤回でき、拒否による不利益はない。全ての研究協力は十分なインフォームド・コンセントに基づいてのみおこなわれる。

15.2 被験者に理解を求め同意を得る方法

インフォームド・コンセントは原則的に研究対象者本人から得るものとするが、説明を行う際に、研究対象者が適切な判断を下せる状況下でない場合は、最も適切と判断される代諾者から得ることとする。

同意取得は、研究者による本人もしくは、代諾者への文書による説明を行い、同意文書により同意を得る。

15.3 研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

別項 11) で記載した利益・不利益を有する。

本研究結果により、新規第 Xa 因子阻害薬内服前後の凝固系マーカーの変化及び背景因子との関連が明らかとなる。新規第 Xa 因子阻害薬内服前後の虚血性脳卒中・出血性脳卒中・出血性合併症のリスクを勘案した至適用量調整の目安を確立する上での、前哨的研究である。

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。

15.4 個人情報保護への取り組み

個人情報の漏洩による研究対象者の心理的・社会的な不利益が生じない様、学会や学術論文発表等の研究成果の公表時はもちろん、データ解析の段階で、個人情報（氏名、生年月日、住所、カルテ番号など）は匿名化される。

連結可能匿名化を行い、対象者には症例識別コードを付与し、連結管理表を作成する。連結管理表は専用端末（申請者の部長室内に設置）に保存する。

データ保存媒体は、盗難防止、ウイルス対策措置をとる。

16) 独立行政法人等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。データを登録する時点で、連結可能匿名化を行う。

17) 利益相反について

開示すべき利益相反状態は存在しない。

別添資料

リバーロキサバン添付文書

リクシアナ添付文書