

患者さんへ

「非弁膜症性心房細動患者の急性脳梗塞/一過性脳虚血発作（TIA）におけるリバーロキサバンの投与開始時期に関する観察研究」

についてのご説明

第1版
作成日：2014年9月4日
北海道医療センター

はじめに

この冊子は、北海道医療センター脳神経外科において行われている「非弁膜症性心房細動患者の急性脳梗塞/一過性脳虚血発作（TIA）におけるリバーオキサバンの投与開始時期に関する観察研究」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健常な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」と言います。臨床研究は患者さんを始めとした多くの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究にはいろいろな種類がありますが、今回ご説明する研究は「観察研究」と呼ばれているものです。これは、新しいお薬や治療法を試す研究ではなく、現在、標準的と考えられている治療を行い、その結果を「観察」させていただくものです。つまり、今のあなたの病気の状態からみた標準的な治療を行い、その治療前、治療中あるいは治療後のあなたの身体所見や検査結果などをデータとして集めさせていただきます。これらのデータを分析することにより、病気の原因の解明やよりよい治療方法の開発に役立てようとするものです。したがいまして、通常の治療を行いながら、あなたのデータを利用させていただくことが、今回の臨床研究でお願いすることです。

なお、この臨床研究は、北海道医療センターの「倫理審査委員会」で厳密な審査を受けており、その承認により実施するものです。

2. あなたの病気の治療法について

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、心臓に出来た血の塊が脳動脈を突然詰めて起こる、心原性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、この心原性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、内服薬の抗凝固薬が良く用いられます。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。

脳梗塞を起こした後にも、再発を予防するため、抗凝固薬を用いますが、その開始時期によっては、脳梗塞の再発を防げなかったり、出血合併症が起こりやすくなったりします。また、脳梗塞の大きさによっても、抗凝固薬の好ましい服用時期は異なると考えられています。

しかし、今のところ、脳梗塞の大きさにあわせた抗凝固薬の好ましい服用開始時期については研究報告がなく不明です。

最近、新しい内服抗凝固薬が承認され服用できるようになりました。リバーロキサバン（商品名イグザレルト錠）も、その1つで、1日1回1錠の服用で脳梗塞の発症を抑え、従来の薬剤よりも頭蓋内出血などの重大な出血合併症が少ないことが確認されていることから、治療の選択肢の1つとして多くの患者さんが服用している状況です。

今回、脳梗塞の再発を効果的かつ安全に抑える上で、抗凝固薬の好ましい服用開始時期を明らかにすることを目的として、脳梗塞後、イグザレルト錠の服用を開始された患者さんの診療情報を提供いただくことについて、ご協力いただきたいと考えています。

3. この研究の目的

この研究の目的は、心房細動（弁膜症を合併しないタイプ）を持つ急性脳梗塞・一過性脳虚血発作（TIA）患者さんに対して、どの時期から、リバーロキサバンを服用すれば、効果的かつ安全に脳梗塞の再発が抑えられるかについて、日常診療で蓄積されたデータを解析することで明らかにすることを目的としています。

したがいまして、この研究は、特定の治療法が強要されることのない実態調査となります。

4. 研究の方法

(1) 対象となる患者さん

北海道医療センター脳神経外科に通院および入院中の患者さんで、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）を持ち、リバーロキサバンの服用を始めた20歳以上の方に、研究へ参加していただきます。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

なお、この研究では上記の患者さんが対象となるため、ご自身で十分な理解の上同意をしていただくことが難しい患者さんを対象に含めることとさせていただきました。その場合は、ご家族など代諾者の方にもご説明し、同意をいただすこととなりますので、ご理解ご協力をお願いします。

(2) 心房細動を有する患者さんの脳梗塞・一過性脳虚血発作に対する治療法

心房細動を有する患者さんが脳梗塞・一過性脳虚血発作を起こされた場合、以下の治療法を行います。この治療法は、あなたの現在の病状に対して標準的な方法で、この臨床研究に参加する、しないに関係なく、担当医師はこの治療をおすすめしています。

- 1) MRI や CT 画像で脳梗塞の状態を調べます。
- 2) 血管が詰まった部分に対して、必要であれば、血栓を溶かす治療や血栓を取り除く治療を行います。
- 3) 状態を見ながら、血栓ができにくくする治療として、リバーオキサバンなどの抗凝固療法を開始します。

(3) この治療法で予想される副作用

この治療法によって起きる可能性がある副作用は、これまでの報告などから以下の症状などがあります。

日本人の非弁膜症性の心房細動患者さんを対象とした開発試験では、リバーオキサバンの安全性と有効性について、従来の抗凝固薬ワルファリンと比較されています。

脳卒中または全身性塞栓症の発症率はリバーオキサバン服用群（637 例）で 1.26%/年、ワルファリン服用群（637 例）で 2.61%/年でした。また、脳梗塞の発症例数は、リバーオキサバン服用群で 7 例、ワルファリン服用群で 17 例でした。

副作用の評価はリバーオキサバン服用 639 例に行われ、そのうち、326 例（51.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。主な副作用は出血で、主な出血は、鼻出血 88 例（13.8%）、皮下出血 50 例（7.8%）、歯肉出血 40 例（6.3%）でした。

リバーオキサバンを服用することで、血が固まりにくくなり、脳梗塞の再発を予防するのですが、一方で、出血しやすくなったり、血が止まりにくくなったりします。この副作用はリバーオキサバン特有のものではなく、抗凝固薬共通の副作用です。リバーオキサバンの開発試験では従来の抗凝固薬ワルファリンと比べて同程度の出血頻度であることが確認されています。

また、致死的な出血として、頭蓋内出血が起こる場合があります。リバーオキサバンの開発試験における頭蓋内出血の発現頻度は、リバーオキサバン服用例で 5 例、従来の抗凝固薬であるワルファリンで 10 例でした。

なお、上記のリバーロキサバンの有効性と安全性のデータは、脳梗塞の急性期診療の患者さんは入っていませんが、脳梗塞の急性期の患者さんでも同様の効果が期待されています。

もし、リバーロキサバンの服用をやめたい場合には、遠慮せず担当医師に申し出てください。他の抗凝固薬を服用いただくことも可能です。

(4) 検査および観察項目

この研究期間中に、以下の検査および観察を行います。これらの項目はすべて通常の診療で行うもので、この研究に参加されることで増える項目はありません。

主な調査項目を以下に記します。:

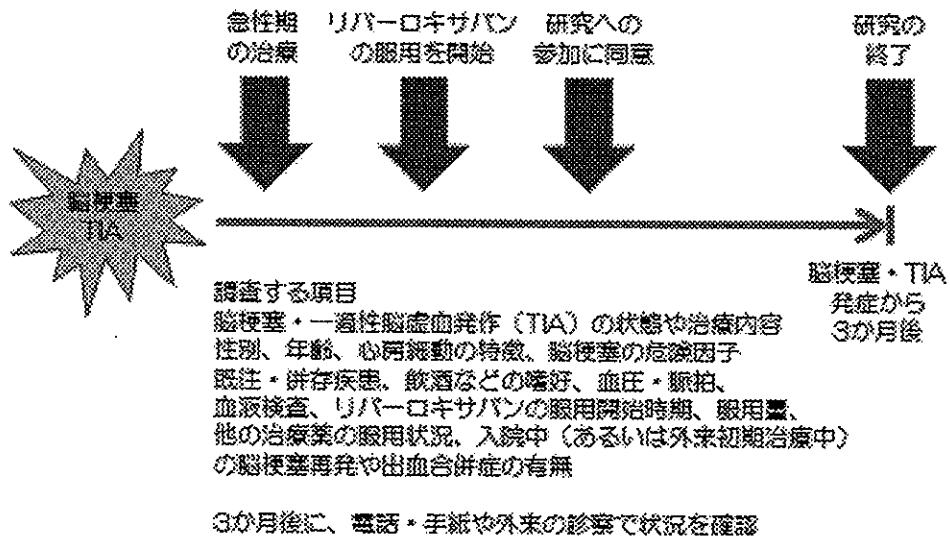
今回、起こった脳梗塞・一過性脳虚血発作の状態と治療内容、性別、年齢、心房細動の特徴、脳梗塞の危険因子、既往・併存疾患、飲酒などの嗜好、血圧・脈拍、血液検査所見、リバーロキサバンの服用開始時期、服用量、他の治療薬の服用状況、入院中（あるいは外来初期治療中）の脳梗塞再発や出血合併症の有無などを記録します。

また、脳梗塞・一過性脳虚血発作が起こってから3か月後に、あなたの状態を電話・手紙や外来の診察で確認します。その間に、脳梗塞の再発や心臓の病気、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。

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ありません。

また、この研究で得られた最終研究結果が、他の研究データとの比較に用いられる場合にも、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。

この研究のながれ



評価項目および評価スケジュール

	脳梗塞発症後 0~48時間	リバーコキサバン 投与開始時	脳梗塞発症日 から3か月後
画像評価 (MRI/CT)	✓ ASPECTS		
身体スコア	✓ NIHSS および 発症前mRS	✓ NIHSS	✓ mRS
急性期治療内容	✓		
基礎疾患・合併症および 治療薬	✓		
血圧・脈拍		✓	
臨床検査値		✓	
リバーコキサバン投与 量、用法		✓	✓
抗血小板薬併用の有無		✓	✓
虚血性脳・心血管イベン トおよび死亡		↔↔↔↔↔	↔↔↔↔↔
出血性合併症		↔↔↔↔↔	↔↔↔↔↔
有害事象		↔	↔↔

MRI: Magnetic Resonance Imaging (磁気共鳴画像)

CT: Computed Tomography (コンピューター断層撮影法)

ASPECTS: Alberta Stroke Program Early CT Score

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale

mRS: modified Rankin Scale

(5) 研究への参加期間

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、3ヶ月です。

(6) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

5. 予想される利益と不利益

(1) 予想される利益

この研究にご参加いただいても、あなた自身へは直接の利益はありませんが、研究の成果により、将来的に治療方法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんに貢献できる可能性があります。

(2) 予想される不利益

脳梗塞を起こした後、抗凝固薬の服用を早く始めれば、脳梗塞の再発を防ぐ効果が早期に期待されますが、頭蓋内出血などの出血合併症を起こす危険性も高くなると考えられます。一方で、出血合併症を心配して、抗凝固薬の服用が遅くなれば、脳梗塞の再発の危険性が高くなると考えられます。

いつから抗凝固薬の服用を始めればいいのかは十分なデータがない状況ですが、担当医師は通常の診療の中で、脳梗塞の再発を予防するため今までの経験をもとに抗凝固薬の服用を始める時期を判断しています。

この研究では、既に抗凝固薬であるリバーロキサバンの服用を開始した患者さんに参加いただく研究で、通常の診療以外の検査などの予定はありません。

また、この研究で実施する治療は、あなたの病気にとて標準的な治療ですが、「4. 研究の方法 (3) この治療法で予想される副作用」に記載したような副作用が起きる可能性があります。これはこの研究に参加する、しないに関係なく発生するのですが、発生した場合は、担当医師が適切な処置を行いますのでご安心ください。このほか実施する検査なども標準的な診療内容ですので、この研究にご参加いただくことによる直接的な不利益はないと考えております。

6. ご協力を願いすること

この研究への参加に同意いただけた場合にご協力をお願いすることは次の4点です。

- ① 同意文書に署名し提出していただくこと
- ② あなたのカルテの記録を研究結果の分析に利用させていただくこと
- ③ あなたのMRIやCT画像を研究結果の分析に利用させていただくこと
- ④ 脳梗塞やTIAを起こしてから3か月までの間に起こった事象(脳梗塞の再発やお薬の副作用など)を記録して研究結果の分析に利用させていただくこと

7. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

- ① 研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- ② 抗凝固薬であるリバーロキサバンを服用すると出血しやすくなったり、血が止まりにくくなったりします。出血したからといってご自身の判断で服用を中止すると、脳梗塞の危険性が高くなります。出血して気になる場合や、血が止まりにくい場合には速やかに主治医の先生にご連絡ください。
- ③ 高血圧の患者さんの場合、血圧が高すぎると頭蓋内出血の危険性が高くなります。血圧に異常を感じた場合には速やかに主治医の先生にご連絡ください。

あなたが他の病院に転院された場合は、主治医の先生に、この研究に参加していること、リバーロキサバンを服用していることをお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは、研究を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることができますので、ご了解下さい。

8. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この研究は、平成26年2月から平成28年4月まで行われます。

(2) 参加予定者数

当院では、5名の患者さんの参加を予定しております。

また、全国約100施設で、2,000名の患者さんの参加を予定しております。

9. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これから治療に影響することもありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。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 없습니다。

10. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ① あなたが研究への参加の中止を希望された場合
- ② この臨床研究全体が中止となつた場合
- ③ その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

11. この研究に関する情報の提供について

この研究は、標準的な治療を行いながらデータを利用させていただくものですが、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。

また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

12. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、データマネジメントセンターに提出されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。他の研究との比較を行う場合に

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。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、倫理審査委員会などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。

なお、この研究で得られたデータは、公益法人 循環器病研究振興財団が委託するイーピーエス株式会社データマネジメントセンターにて厳重に管理され、研究終了5年後にはすべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

13. 健康被害が発生した場合の補償について

この研究は、保険適用が認められた標準的な治療を行いながら実施するものです。したがいまして、この研究中に健康被害が発生して検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。この研究による特別な補償はありません。ただし、リバ一口キサバンは、保険承認された薬剤ですので、副作用による健康被害に対して、医薬品副作用被害救済制度による救済給付の請求を行うことができます。

14. 費用負担、研究資金などについて

この研究は、通常の保険診療内で行われます。したがいまして、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。なお、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

この研究は、公益財団法人 循環器病研究振興財団と研究で用いられるリバ一口キサバンの製造会社であるバイエル薬品株式会社との契約に基づく資金提供により実施されますが、本研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために専門的な判断を曲げるようなことは一切ありません。

また、この研究の研究責任者は、当院の倫理審査委員会の承認を受けており、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。

15. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性がありますが、その権利は研究実施機関である公益財団法人 循環器病研究振興財団に帰属します。

16. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

【研究実施責任者】

国立循環器病研究センター 副院長 峰松 一夫

【研究事務局および責任者】

公益財団法人 循環器病研究振興財団 RELAXED 研究事務局 井戸 稔

住 所：大阪府大阪市淀川区宮原 3-4-30 ニッセイ新大阪ビル

電 話：06-4807-3015

【参加施設】

北海道医療センター、国立循環器病研究センター、他 100 施設

【データマネジメントセンター】

イーピース株式会社 第一 DM センター内

住 所：大阪府大阪市淀川区宮原 3-4-30 ニッセイ新大阪ビル

電 話：06-4807-7130

17. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありますら、以下の研究担当者におたずねください。

【研究担当者】

○ 安喰 稔	北海道医療センター脳神経外科 医長
牛越 聰	医長
安田 宏	医長
宮本 優行	医師
伊師 雪友	医師

【連絡先】

北海道医療センター脳神経外科

住 所：札幌市西区山の手 5 条 7 丁目 1-1
電 話：011-611-8111

同意文書

北海道医療センター 病院長 殿臨床研究課題名：「非弁膜症性心房細動患者の急性脳梗塞/一過性脳虚血発作(TIA)
におけるリバロキサバンの投与開始時期に関する観察研究」

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 1. 臨床研究について | 11. この研究に関する情報の提供について |
| 2. あなたの病気の治療法について | 12. 個人情報の取扱いについて |
| 3. この研究の目的 | 13. 健康被害が発生した場合の補償について |
| 4. 研究の方法 | 14. 費用負担、研究資金などについて |
| 5. 予想される利益と不利益 | 15. 知的財産権の帰属について |
| 6. ご協力をお願いすること | 16. 研究組織 |
| 7. お守りいただきたいこと | 17. 研究担当者と連絡先 |
| 8. 研究実施予定期間と参加予定者数 | |
| 9. 研究への参加とその撤回について | |
| 10. 研究への参加を中止する場合について | |

【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

患者さん氏名：_____ (自署)

【代諾者の署名欄】

私は_____さんが、この研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

代諾者 氏名：_____ (自署) 続柄_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。

説明日：平成 年 月 日

説明者氏名：_____ (自署)

同意撤回書

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究課題名：「非弁膜症性心房細動患者の急性脳梗塞/一過性脳虚血発作(TIA)
におけるリバーオキサバンの投与開始時期に関する観察研究」

【患者さんの署名欄】

私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日

患者さん氏名：_____ (自署)

【代諾者の署名欄】

私は_____さんが、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加することについて同意をいたしましたが、これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日

代諾者 氏名：_____ (自署) 続柄_____

【担当医師の署名欄】

私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日

担当医師氏名：_____ (自署)