

研究計画書

2020年 12月 19日

1. 研究課題名
心房細動治療による出血イベント発生後の抗凝固薬投与に関する検討:診療情報データを用いた後ろ向きコホート研究～台湾・韓国・日本での国際共同研究
2. 研究の分類
<input type="checkbox"/> 学内の研究グループのみで行う研究 <input checked="" type="checkbox"/> 学外の研究者との共同研究 <input type="checkbox"/> 学外の研究機関等の研究に参加 <input type="checkbox"/> その他 ()
3. 他機関の倫理審査の状況
学外の研究機関名 研究責任 (担当) 者: 明治薬科大学・公衆衛生疫学・教授 氏名 赤沢 学 <input checked="" type="checkbox"/> 学外研究機関での倫理審査は不要である (理由: 所属長より研究参加の承認を取る予定であるため) 研究責任 (担当) 者: 東京医科歯科大学大学院・医療情報政策学講座・大学院博1 氏名 小泉 聖人 <input checked="" type="checkbox"/> 学外研究機関での倫理審査は不要である (理由: 所属長より研究参加の承認を取る予定であるため) 研究責任 (担当) 者: School of Pharmacy, National Taiwan University, Taiwan, Associate Professor 氏名 Chi-Chuan Wang <input checked="" type="checkbox"/> 学外研究機関での倫理審査は不要である (理由: 所属長より研究参加の承認を取る予定であるため) 研究責任 (担当) 者: College of Pharmacy, Yonsei University, South Korea, Professor 氏名 Euna Han <input checked="" type="checkbox"/> 学外研究機関での倫理審査は不要である (理由: 所属長より研究参加の承認を取る予定であるため)
4. 研究実施場所
<input checked="" type="checkbox"/> 学内 _____ 医薬品安全管理学教室・准教授 今井志乃ぶ _____ 内線: 2049 <input checked="" type="checkbox"/> 学外 施設名: 国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部 当該施設における責任者: 今井志乃ぶ (客員研究員) 責任者の連絡先: ishinobu@toyaku.ac.jp <input type="checkbox"/> 海外 施設名: 当該施設における責任者: 責任者の連絡先:
5. 研究実施期間
開始: <input checked="" type="checkbox"/> 承認され次第 <input type="checkbox"/> _____ 年 _____ 月 _____ 日 終了: 2024年 3月 31日
6. 研究実施代表者 (申請者)
氏名: 今井 志乃ぶ 所属: 医薬品安全管理学教室 職位: 准教授 連絡先: (内線) 2049 (e-mail) ishinobu@toyaku.ac.jp
7. 研究成果の公開方法・データベースへの登録
※「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における介入を行う研究では、実施前に公開データベース上に研究概要を登録する必要があります。
<input type="checkbox"/> 登録する必要がある (登録予定日: _____ 年 _____ 月 _____ 日) 登録先: <input type="checkbox"/> UMIN 臨床試験登録システム <input type="checkbox"/> 日本医薬情報センター (JapicCTI) <input type="checkbox"/> 日本医師会 (JMACCT)
8. 研究資金
<input type="checkbox"/> 個人研究費 <input type="checkbox"/> 教室研究費 <input type="checkbox"/> 指定寄付 <input type="checkbox"/> 受託 (_____) <input type="checkbox"/> 科研費 (_____) <input checked="" type="checkbox"/> その他 (ファイザーヘルスリサーチ財団 国際共同研究 助成金 _____)

9. 本研究と企業等とのかわり

※資金・物品・役務等の提供や研究者の受入等すべてを含みます。

企業等とのかわりはない

共同研究として実施（共同研究先機関名： _____)

受託研究として実施（受託研究先機関名： _____)

本研究にかかわる企業等はあるが、共同研究・受託研究として実施しない

（相手先機関名： _____)

（関与の具体的内容： _____)

10. 研究の目的と意義

心房細動（AF）は頻脈性不整脈では最も頻度が高く、加齢とともに増加する。AFでの抗凝固療法の重要性が認識され、ワルファリンやDOAC（Direct oral anticoagulant）の投与がガイドライン等で推奨されている（不整脈治療ガイドライン2020年）。しかし、わが国で抗血栓療法中の患者4,009人を登録して行われた観察研究によれば、抗血小板薬単独、複数の抗血小板薬、ワルファリン療法およびワルファリンと抗血小板薬の併用における大出血の発症率は、それぞれ1.2%/年、2.0%/年、2.1%/年、3.6%/年、頭蓋内出血（ICH）の発症率はそれぞれ0.3%/年、0.6%/年、0.6%/年、1.0%/年であった（Toyoda K et al. AHA/ASA journals, 2008）。抗凝固療法中は一定の頻度で重篤な出血が起こり得ることと、抗凝固薬を併用するとそのリスクが高まることを認識するとともに、出血と梗塞のバランスを考えた対応が求められる。重篤な出血時において、ワルファリン投与患者にはビタミンKの投与、また、ダビガトラン投与患者にはイダルシズマブの投与など、対処療法はあるものの、ICH治療後のハイリスク患者に対する抗凝固薬再開の時期、再開しないことによるイベントの発生についてはあまりよく知られていない。これらのエビデンスを得るためには、AF発生患者を長期に追跡する必要があること、イベント発生は重篤だがまれであることによる観察症例数の増加が推計されるなど、これまでの前向き観察研究では費用もかかり、一般化可能性が低くなると考えられる。

一方、日本では、電子カルテの普及、診療報酬の電子的な請求、DPC（Diagnosis Procedure Combination）による包括支払い制度により、診療情報が電子的に蓄積されるようになり、それらを用いた後ろ向きの観察研究が複数行われるようになった。台湾と韓国では、ポピュレーションデータが整備されており、大規模な医薬品使用実態研究もおこなわれている（Suchard MA et al. Lancet, 2019）。上述のようなイベント発生率が低く、追跡期間の長い研究では、大規模な後ろ向き観察研究に、診療情報データベースの利活用が適している。三国で独自のデータベース研究を報告後、メタ解析をすることが有用である。

本研究では、国立病院機構本部の診療情報を利活用し次の検討を行う。①AF治療によるICH発生後の、抗凝固薬の治療実態を分析する。また、②AF治療によるICH発生後のハイリスク患者に対する抗凝固薬の投与について、脳梗塞等の発生抑制から有効性の評価を、さらに再出血イベントの発生を観察することから安全性の評価を行う。本検討には、台湾、韓国、日本の診療情報データベースを利活用し、それぞれの特徴を明らかにし、研究結果に考察を加えることを目的とする。

11. 研究方法

○研究デザイン：Retrospective cohort study（後方視的コホート研究）

○データソース：国立病院機構本部のMedical Information Analysis（NHO-MIA）

○対象患者の基準

2011年1月1日～2017年12月31日までに、AFの治療中にICHを発生し入院となった患者で20歳以上を対象とする。AFは、診療情報データにICD-10コード（I48）が存在する患者とし、ICHについては、入院時の診療情報データにICD-10コード（I60、I61、I62）が入力された患者と定義する。

対象の患者について、退院後45日までの抗凝固療法の有無により、投与群と非投与群に割り付ける。高用量、低用量における割付も検討する。対象とする抗凝固療法は、ワルファリン、ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、アスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロルの投与とする。

なお、入院より前6か月のうちに、弁膜性心房細動、脳血管疾患の既往がある患者、妊婦、透析施行患者、変数に用いる診療情報データに欠損がある患者は除外する。

○評価項目・調整因子

主要評価項目は、脳梗塞の発生とする。その他の評価項目には、深部・肺静脈血栓、脳内出血とその他の出血の発生とする。また、患者の基礎情報として、年齢、性別、ICHの重症度、並存症、併用薬を抽出し、分析時の調整因子とする。

○統計処理

抗凝固療法群と非抗凝固療法群の背景因子の調整は、IPTW（Inverse probability of treatment weighting）法を行う。両群は、カプラン・マイヤー曲線で明示し、コックス回帰分析で発生率を比較し、ログランク検定を行う。連続変数は、ウィルコクソン順位和検定等のノンパラメトリック検定を、カテゴリ変数はカイニ乗検定を行う。有意基準は5%とする。

12. 期待される研究成果
① AF 治療による ICH 発生後の、抗凝固薬の治療実態 抗凝固薬の治療実態については、各国の違いが明らかになると考えられる。台湾の診療データを用いたサンプル調査では、およそ 30%の症例しか、抗凝固薬の再開が行われていなかった。再開した患者の多くは退院から 45 日以内であった。一方、日本では、退院時付近で再開されることが想定され、再開の割合はそれより高くなると考えられる。
② AF 治療による ICH 発生後の、抗凝固薬の投与について、有効性・安全性の評価 抗凝固薬が再開されなかった症例では、脳梗塞の発生が多く、再開された患者では再出血の発生が多くなると考えられるが、有効性が安全性を上回る結果を期待している。但し、全体の研究期間が 7 年と長期であるが、特に日本で追跡可能な患者に限られることにより、有意に差のあるイベントの発生が見られない可能性も考慮する。
13. 研究成果の公開方法
公開予定の学会発表や論文投稿先（学会誌名等） 薬剤疫学関連学会誌に発表予定。また研究成果に関する国内外での学会発表（2021 年度）も行っていく予定である。 学会誌例：日本薬剤疫学会 (Jpn J Pharmacoepidemiol.)、日本医薬品情報学会 (Jpn J Drug Inform.) 等
14. 研究協力者への結果のフィードバック方法
協力者へ直接フィードバックは出来ないが、成果は、論文等で広く公表する。
15. 研究対象者について
(1) 研究対象者と人数： 「11. 研究方法」の「○対象患者の基準」で示した患者を対象とする。有意差を検討するために、両群の脳梗塞の発生が、それぞれ 0.6%、1%であれば、検出力 80%、有意水準 5%で各群約 7,800 症例が必要である。発生率の根拠は、過去の文献に従った。(Toyoda K et al. AHA/ASA journals, 2008) データクリーニングにおける除外患者を含めると、10,000 症例を診療情報より抽出する。
(2) 選定方針（選択基準と除外基準）： 「11. 研究方法」の「○対象患者の基準」に記載
(3) 募集方法： 国立病院機構本部の Medical Information Analysis (NHO-MIA) より診療情報を二次利用する。
(4) 謝礼の方法 <input checked="" type="checkbox"/> 謝礼、交通費等は支払わない <input type="checkbox"/> 交通費等の実費は支払う <input type="checkbox"/> 謝礼を支払う（具体的に： _____)
16. インフォームド・コンセント ※同意内容の説明書と同意書を添付してください。
(1) 対象 <input type="checkbox"/> 本人 <input type="checkbox"/> 代諾者 <input type="checkbox"/> 質問に回答することをもって同意とみなす <input type="checkbox"/> その他（具体的に： _____)
(2) 説明者 <input type="checkbox"/> 研究実施代表者（申請者） <input type="checkbox"/> 申請者以外の者：氏名 _____ 所属 _____
(3) 実施方法 <input type="checkbox"/> 文書を添えて口頭にて説明する <input type="checkbox"/> 文書は配布せず、口頭のみで説明し記録を作成する <input checked="" type="checkbox"/> オプトアウト（周知方法：別添の公告用文書を医薬品安全管理学教室並びに国立病院機構本部の HP に掲載する なお、診療情報分析の公告は 機構本部並びに各病院に掲示している https://nho.hosp.go.jp/files/000077099.pdf) <input type="checkbox"/> その他（具体的に： _____)
(4) 対象者が研究の途中で協力をやめる具体的方法： 上記連絡先に連絡があり、国立病院機構本部が認めた場合。
17. 試料について
(1) 試料の種類 <input type="checkbox"/> 血液 <input checked="" type="checkbox"/> その他（具体的に： 医療機関から第三者提供された匿名加工処理された診療情報 _____)

(2) 試料の入手方法

既存の試料を用いる

研究とは関係のない提供機関から入手する(機関名: 国立病院機構本部)

その他

新規に採取する

学内の研究従事者が採取する

学外の研究従事者が採取する

その他(具体的に:)

(3) 採取方法と検査の内容:

既存の診療情報を試料とする。実臨床で機構病院が日々蓄積する診療情報がセキュアな回線を通じて本部に収集される。診療情報の内容は、患者情報、検体検査結果、バイタル、退院サマリ、医薬品、診療行為、看護必要度である。

18. 個人情報保護

個人情報の匿名化の有無

匿名化しない

理由:

匿名化されている

特定の個人を識別することができないものであって、対応表を作成しない

理由:

特定の個人を識別することができないものであって、対応表を作成する

理由: 対応表は国立病院機構にあり、研究者には開示されない。

匿名化されている

理由:

その他

理由:

19. 保管・廃棄方法

(1) 保管責任者

氏名 楠岡 英雄 所属 国立病院機構 職位 理事長

(2) 保管場所

学内 ()

学外 (国立病院機構本部)

(3) 保管方法

電子データ ネットワークに接続されていないPC、HDD等に保存 電子ファイルにパスワードを設定

その他 ()

紙媒体 鍵のかかるロッカーに保管

その他 ()

生体試料 ()

(4) 廃棄時期と方法:

論文採択後5年でハードディスクをクリーンインストール又は破壊することで完全に廃棄する。

20. 研究に伴う安全の確保

(1) 不可避な侵襲の有無

不可避な侵襲はない

不可避な侵襲がある

侵襲の内容:

(2) 発生する可能性のある身体的・心理的・社会的危害

身体的・心理的・社会的危害はない

身体的・心理的・社会的危害が生じる可能性がある

危害の内容と発生する可能性の程度:

危害が発生したときの対応策:

(3) 対象者に対する補償

(4) 研究者に対する補償

(5) 研究発表後に危害がわかったときの対応

21. 本研究計画の学外機関における審査状況

- 無
 有 (承認 ・ 審査中 ・ 審査予定)
委員会名 :
申請日 :
承認日 :
本研究計画との関連 :

22. 過去に実施した類似の研究計画

機関名 : 東京薬科大学 その他 ()

承認日 : 20 年 月 日

承認番号 :

課題名 :

研究班の構成 :

目的、対象、方法等 (簡潔に) :

本研究計画との差違 :