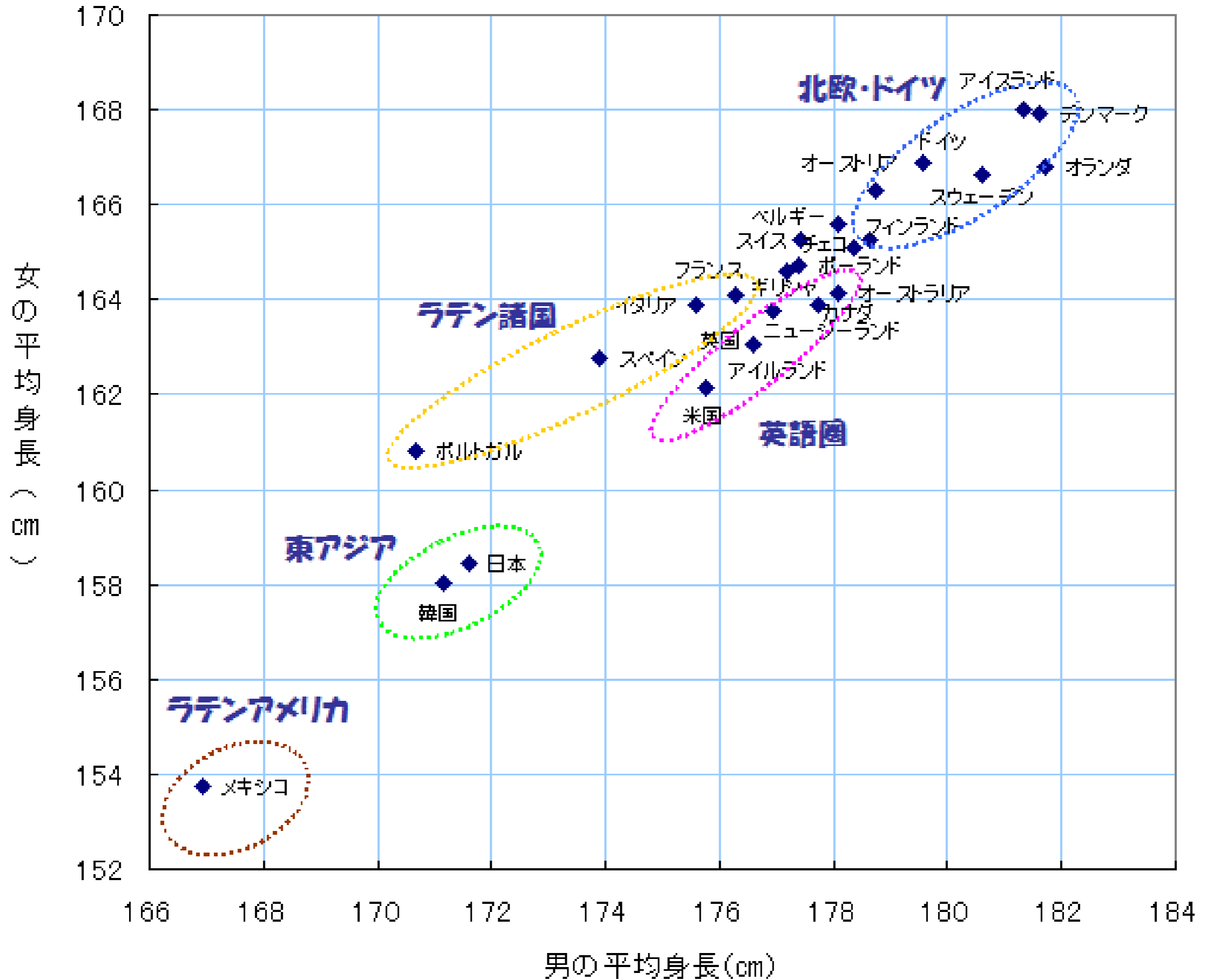
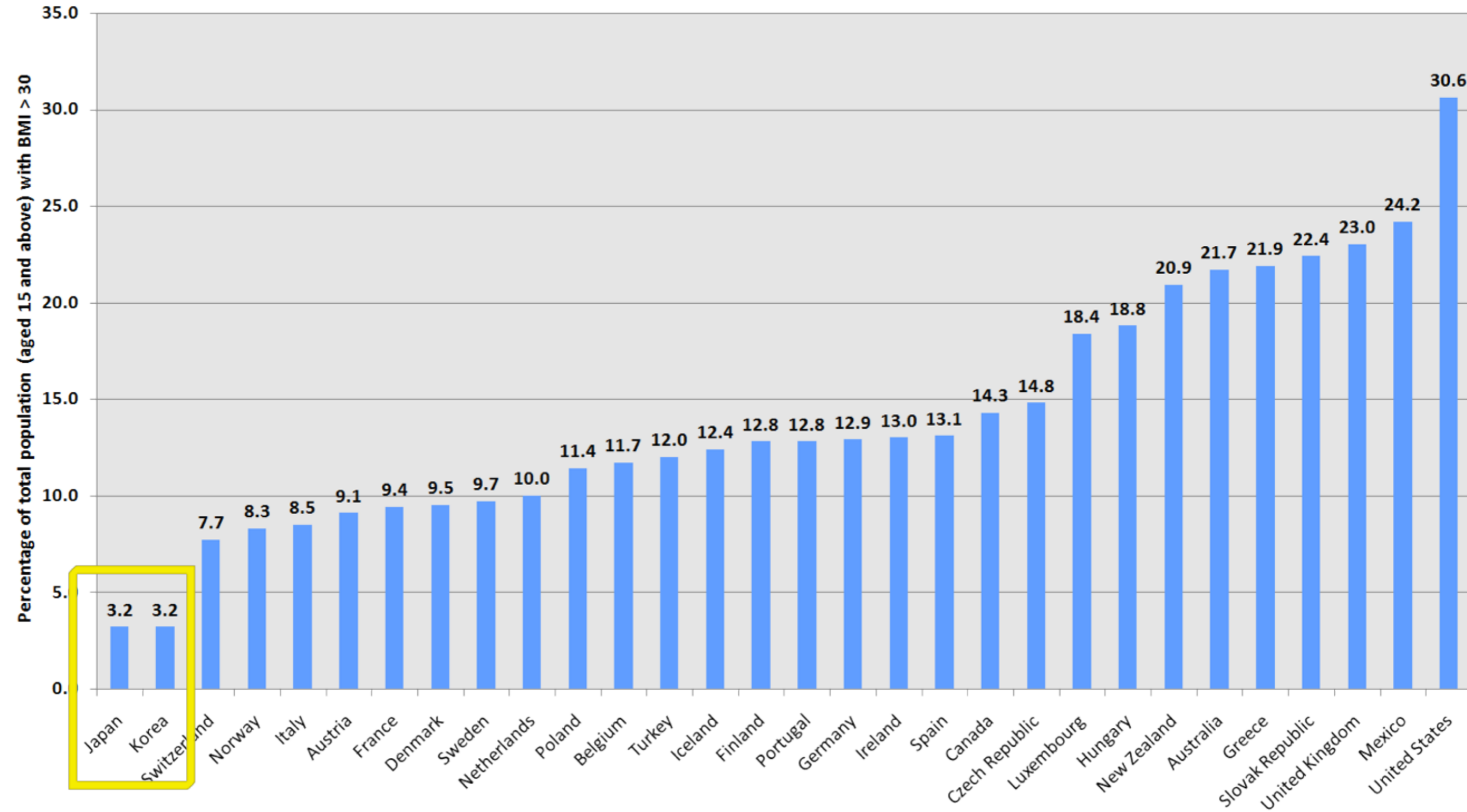


# 世界各国の身長



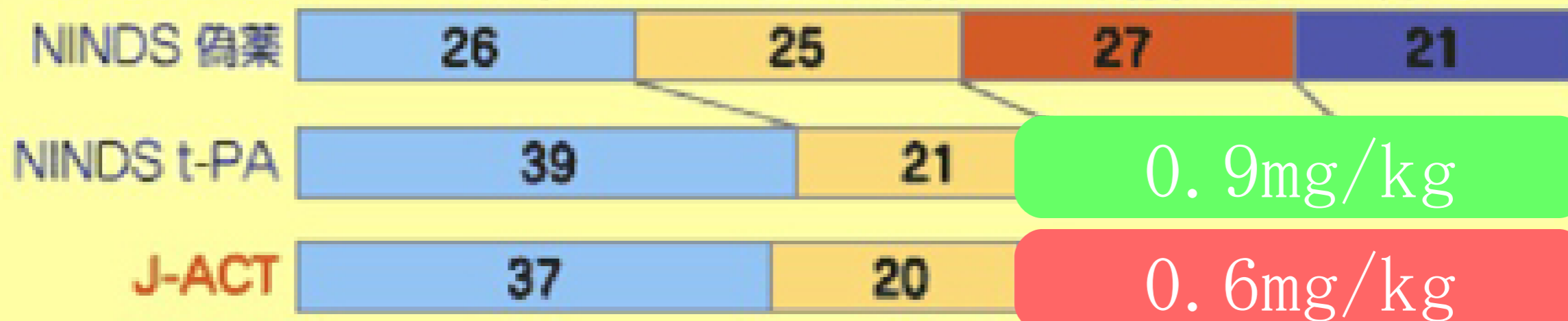
# 世界各国の肥満度 (BMI>30)



# 日本の治験 (J-ACT) と 米国の治験成績 (NINDS) との比較

## 3か月後の予後スケール (mRS)

0-1 : 障害なし    2-3 : 軽~中等度    4-5 : 高度障害    死亡



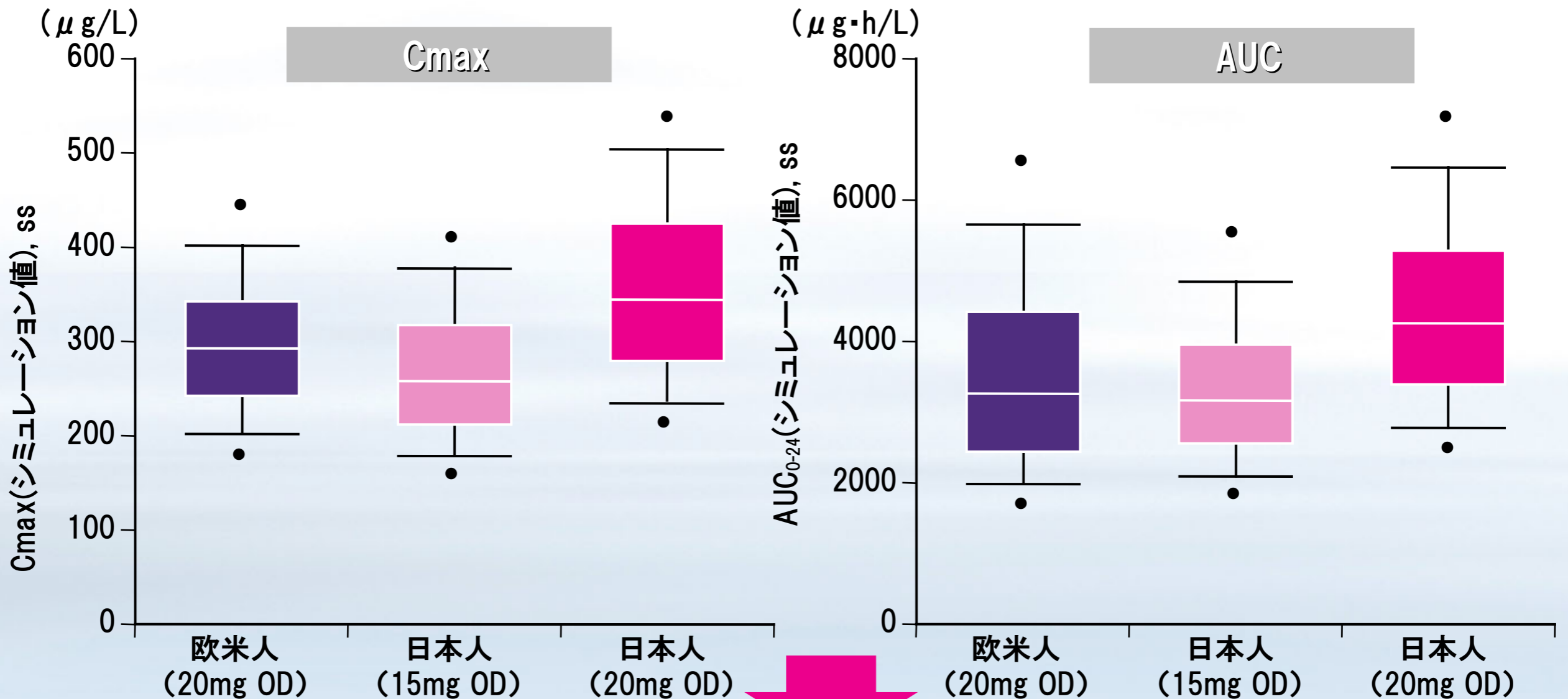
Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al for the J-ACT Group : Stroke 2006;37:1810-5

発症3か月後に評価した予後スケール (mRS) では、0~1の障害なしの頻度が、米国での試験 (NIND) のt-PA投与群39%、J-ACT (すべて実薬) 37%とほぼ同じであった。死亡率は17%対10%と、J-ACTで低かった

# 日本人の体格および日本の医療実態を考慮して 日本人向けの用量設定が行われた

国内第II相試験の結果に基づいた薬物動態のシミュレーション

国内第II相試験と、急性症候性DVT患者を対象とした国外第II相試験から得られたデータから、薬物動態シミュレーションにより比較。



さらに、国内のワルファリン療法の目標INRが国外の目標値よりも低いことも考慮し、

ss:定常状態

**日本人での標準投与量を15 mgに設定\***

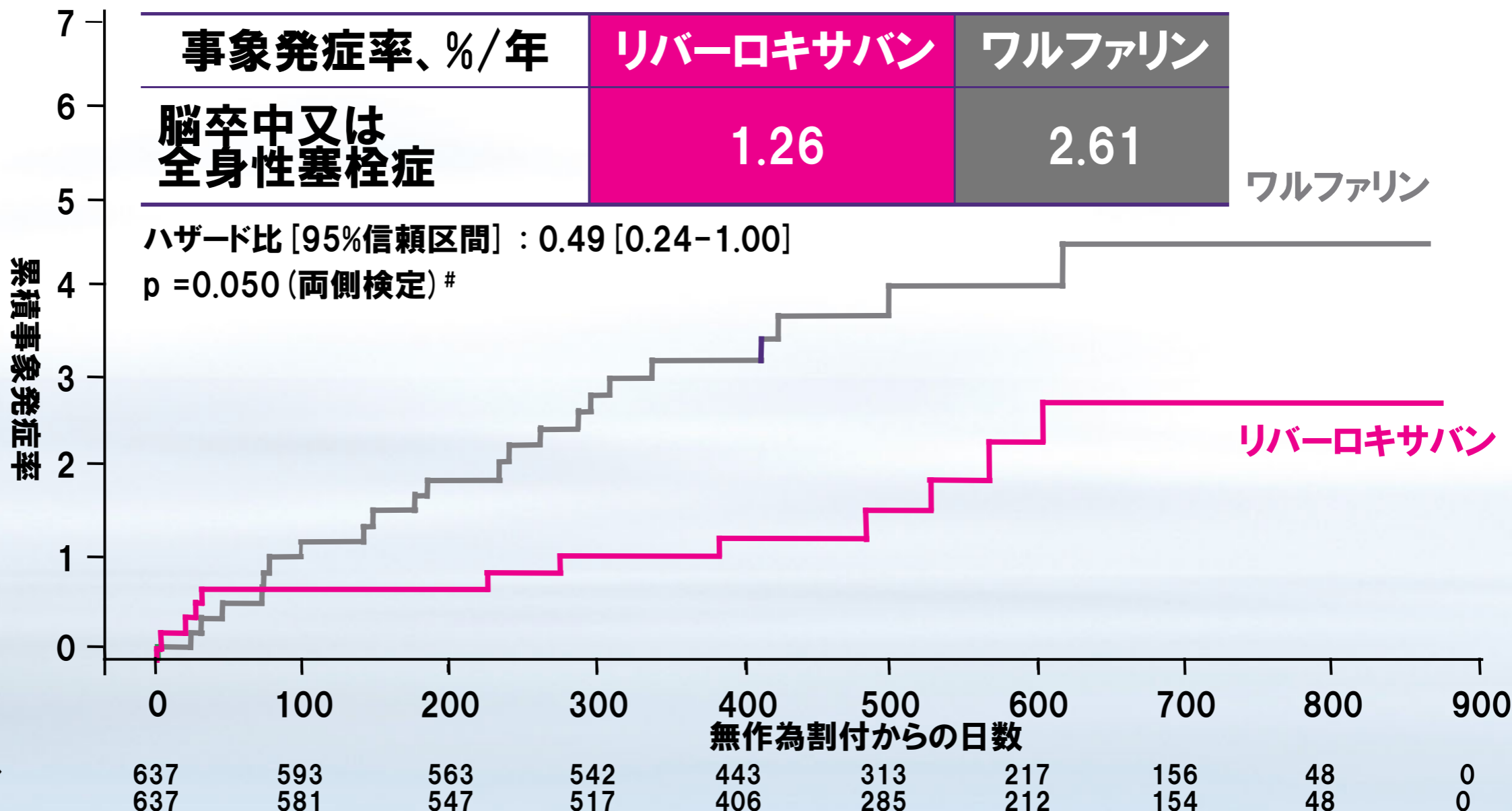
\* クレアチンクリアランス値が 30~49mL/分の患者には10mg

申請時提出資料より(国内外第III相臨床試験より作図)



# 主要有効性評価項目（脳卒中／全身性塞栓症）

## 有効性主要評価項目（脳卒中又は全身性塞栓症）

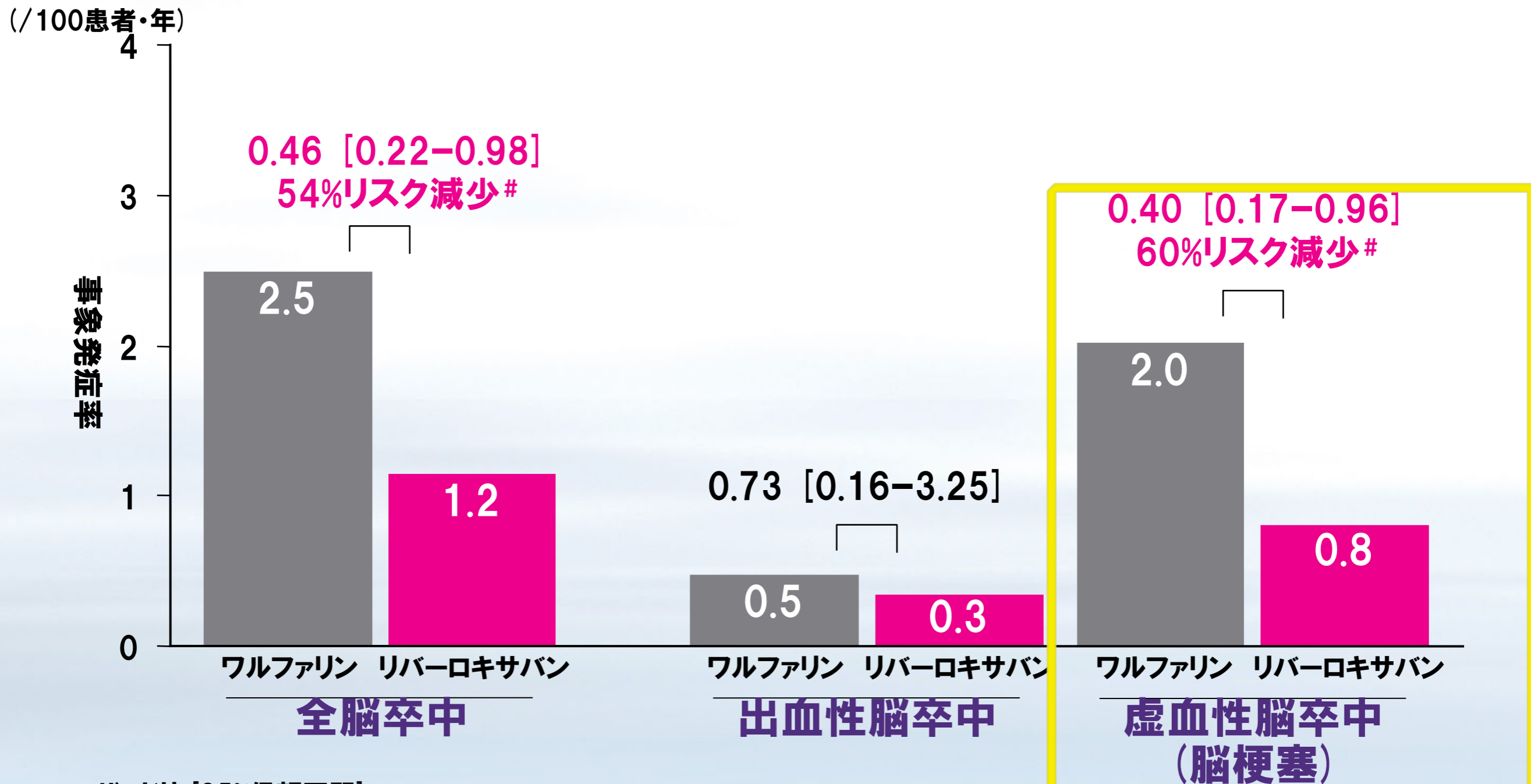


プロトコール適合集団/治験薬投与下  
解析方法:Cox比例ハザードモデル

#有効性を検証するための十分な例数は有していない

対象:日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280例(心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のうち2つ以上のリスクを有する、または虚血性脳卒中/TIA/全身性塞栓症の既往を有する患者)  
方法:リバーロキサバン15mg (CLcrが30-49mL/minでは10mg)を1日1回1錠、あるいはワルファリン(70歳未満ではPT-INR2.0-3.0、70歳以上では1.6-2.6)を1日1回投与し、最長31ヵ月間観察(平均投与期間:リバーロキサバン群498.9日、ワルファリン群481.1日)

# 脳卒中の病型別発症率



ハザード比 [95%信頼区間]  
 プロトコール適合集団 / 治験薬投与下

# 有効性を検証するための十分な例数は有していない

解析方法: Cox比例ハザードモデル

対象: 日本人の非弁膜症性心房細動患者1,280例 (心不全、高血圧、75歳以上、糖尿病のうち2つ以上のリスクを有する、または虚血性脳卒中/TIA/全身性塞栓症の既往を有する患者)  
 方法: リバーロキサバン15mg (CLcrが30-49mL/分では10mg) を1日1回1錠、あるいはワルファリン (70歳未満ではPT-INR2.0-3.0、70歳以上では1.6-2.6) を1日1回、31ヵ月間投与

# 左心耳内血栓 (TEE)

Case 1 10×34mm

Case 2 18×7mm

Case 3 8×21mm

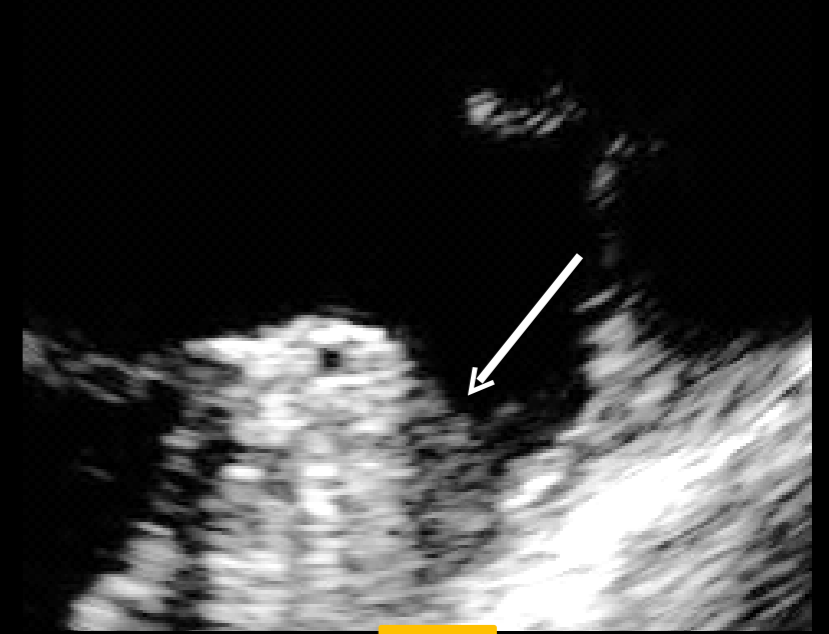
Day 3



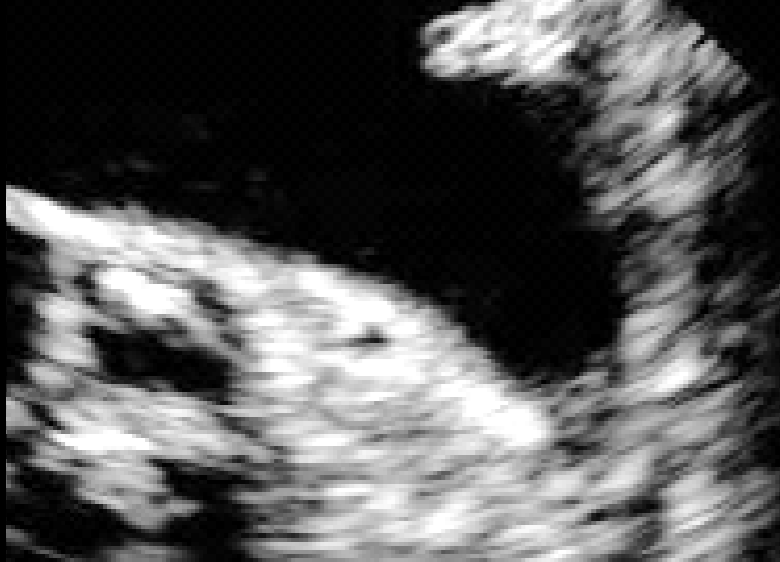
Day 4



Day 13



Day 10



Day 35



Day 19





# 新規抗凝固薬の功罪

## <長所>

- ・血液検査によるモニタリングを頻回にしなくて良い
- ・食事や併用薬による影響がほとんどない
- ・転院までの日数が短縮可能
- ・脳出血の副作用が少ない

## <短所>

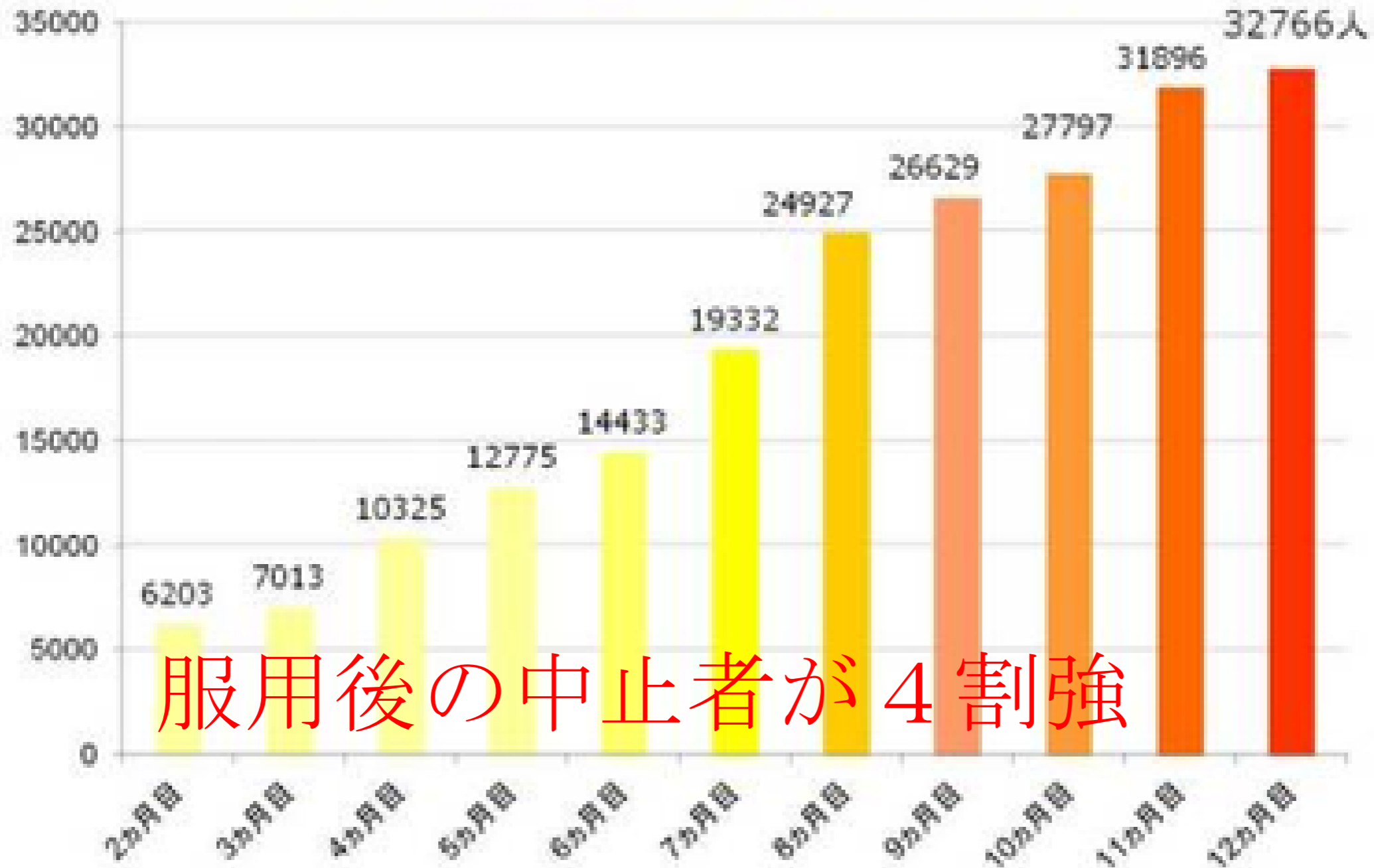
- ・薬価が高い
- ・服薬コンプライアンスの問題



- ・回復期リハビリ病院は受け入れ可能？
- ・療養型、老健施設は受け入れ不可能。

# 健康日本21推進フォーラム

1年間の抗凝固薬の服用中止者数(推計値)



服用後の中止者が4割強

母集団871,975人のレセプトデータを分析した拡大推計値。  
2011年1月~9月にワルファリンを処方されていた心房細動または心房粗動患者のうち、服用を中止した者を抽出。他の抗凝固薬へのスイッチ後の服用中止を含む。



# 健康日本21推進フォーラム

・抗凝固薬服用中止者の2人に1人が薬に不満

・服用中止者の8割強が脳梗塞発症の危険性を軽視

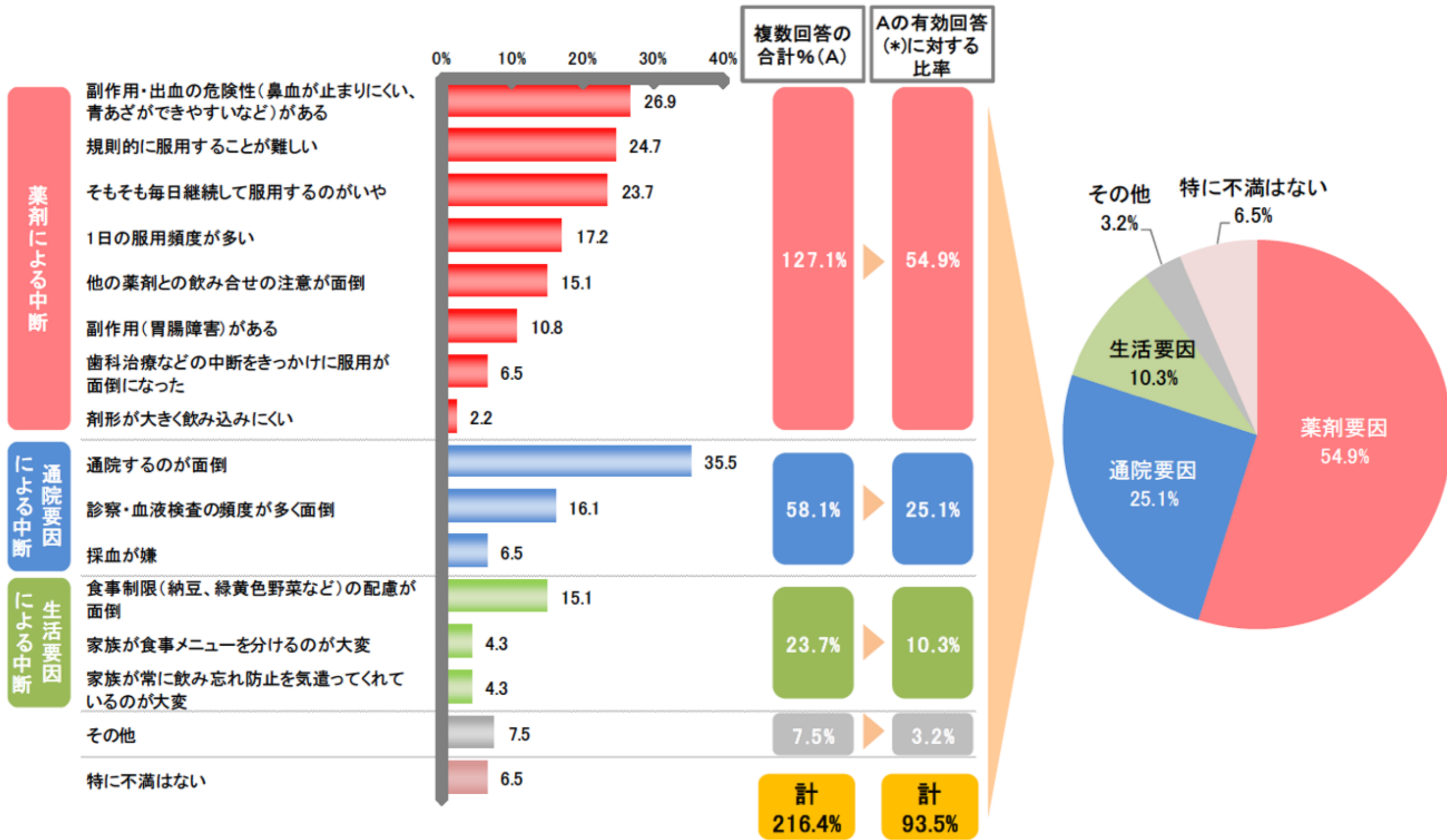
・服用中止者と継続者で家族の介護負担への意識に大きな開き

・中止者、継続者ともに半数近くが抗凝固薬の選択肢が増えたことを知らない

・中止者の9割以上が新たな抗凝固薬の選択肢を知れば、医師に相談する意向

2013年5月23日

# 健康日本21推進フォーラム



2013年5月23日



# 脳卒中の病型

## 1) 脳梗塞

心原性脳塞栓症

アテローム血栓性脳梗塞

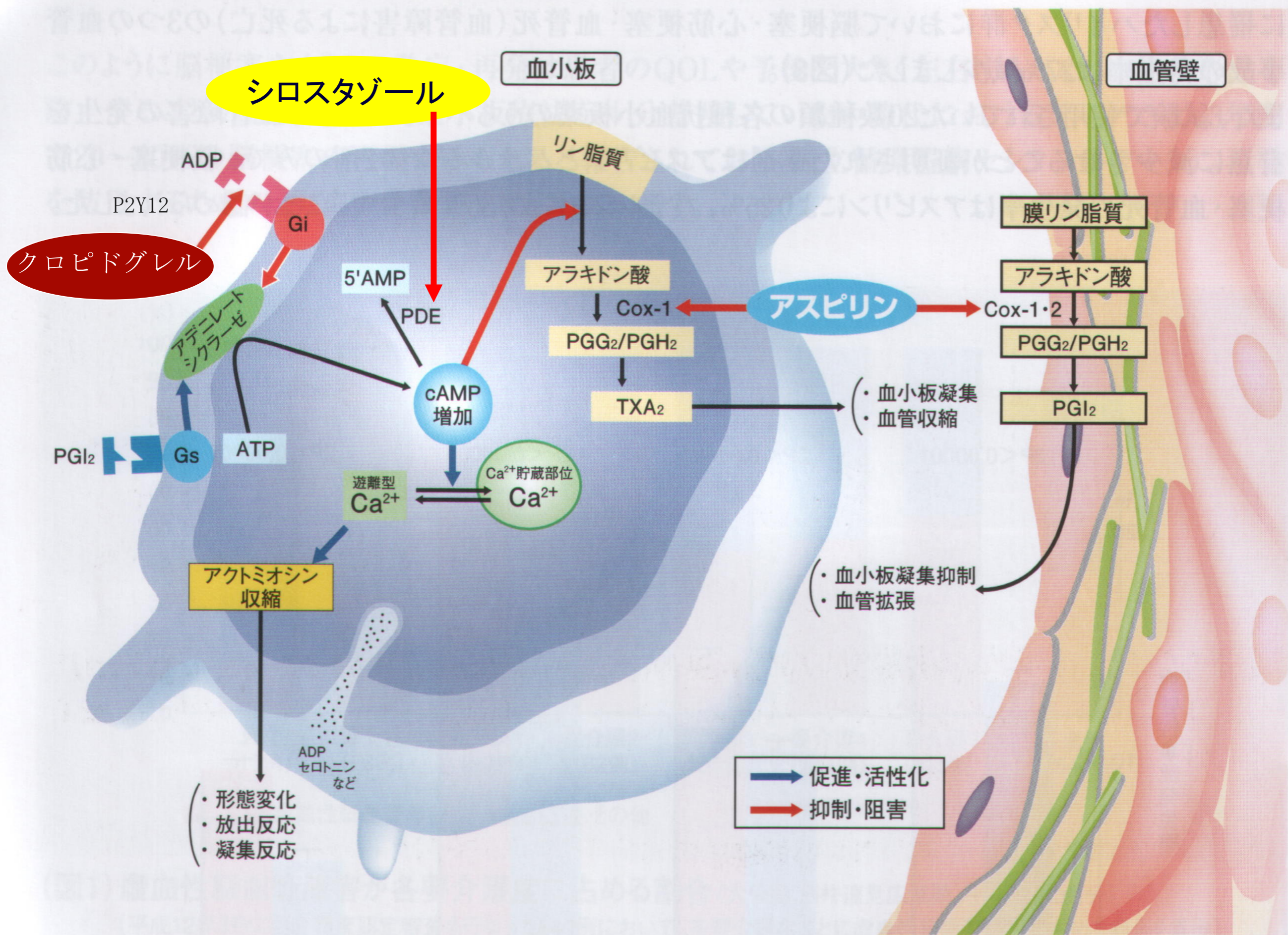
ラクナ梗塞

その他(大動脈原性、奇異性脳塞栓症、  
動脈解離、血管炎etc.)

## 2) TIA

## 3) 脳出血





シロスタゾール

クロピドグレル

アスピリン

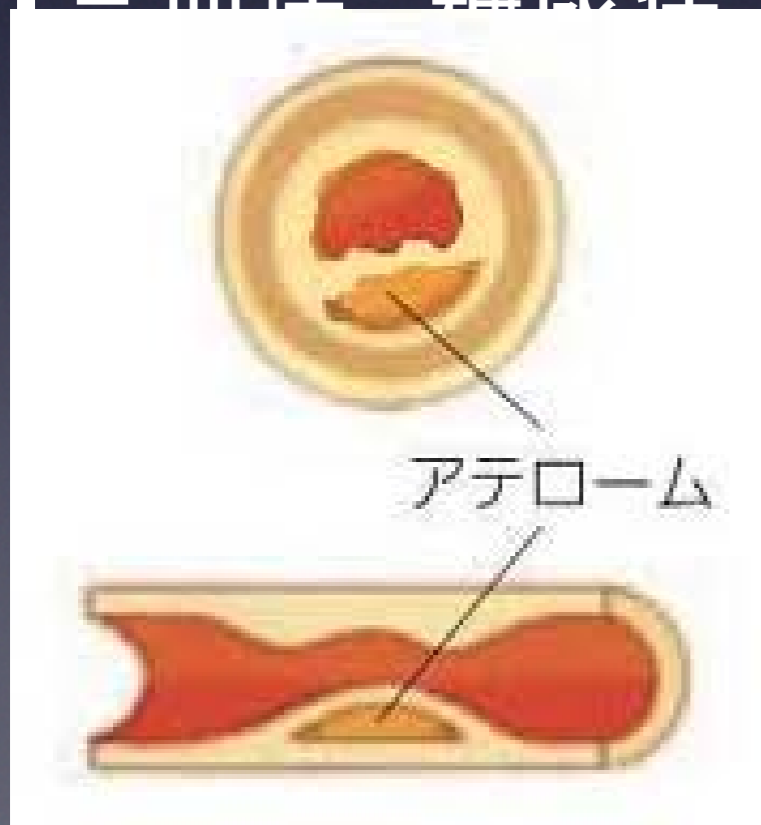
→ 促進・活性化  
 → 抑制・阻害



# アテローム血栓性脳梗塞

- ・頸動脈や頭蓋内の太い動脈に狭窄・閉塞
- ・TIAがあることも多い

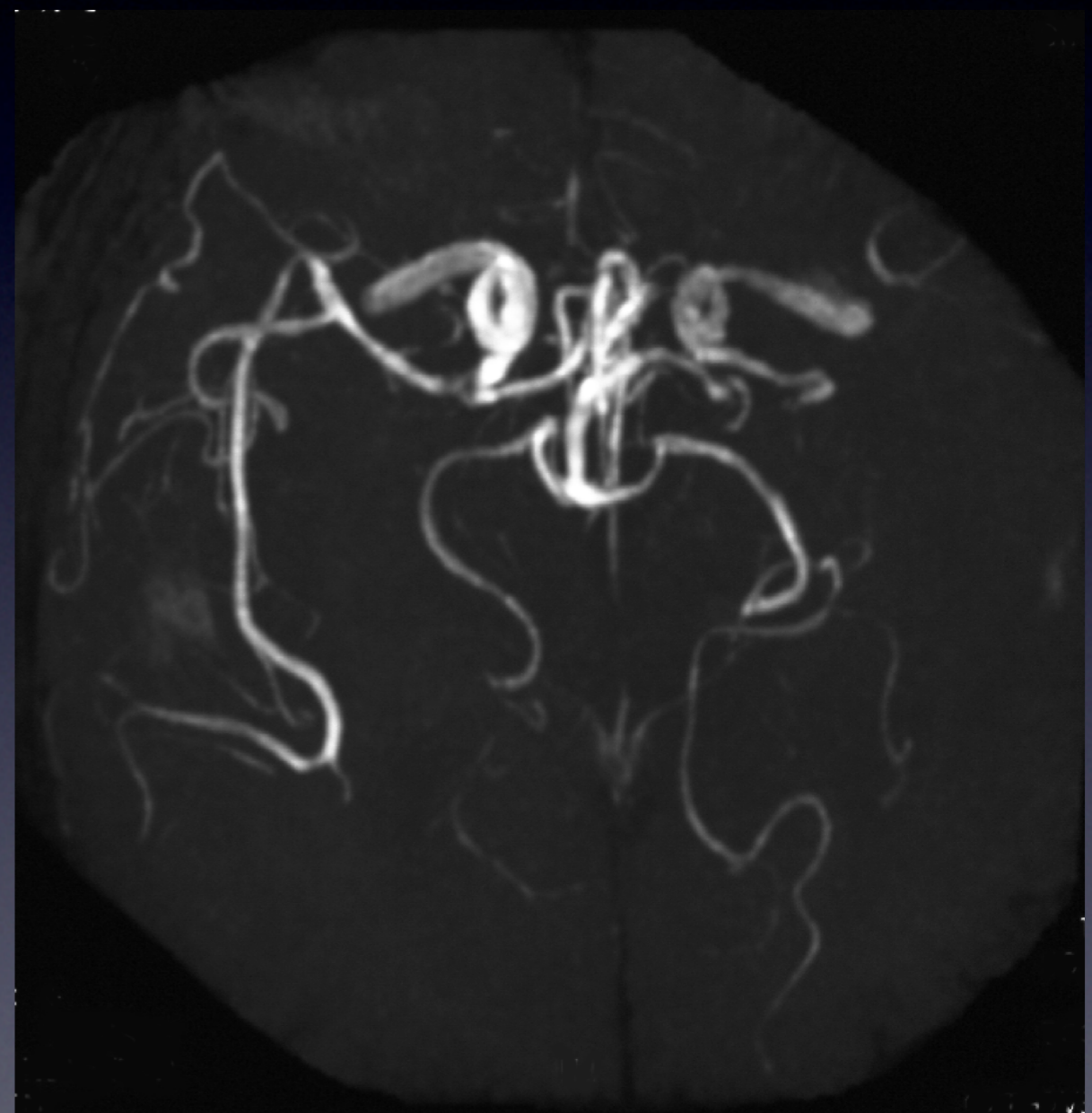
高血圧 糖尿病 高脂血症 ムクボなど粥状硬化のリスク



粥腫 = アテローム  
≡ おでき

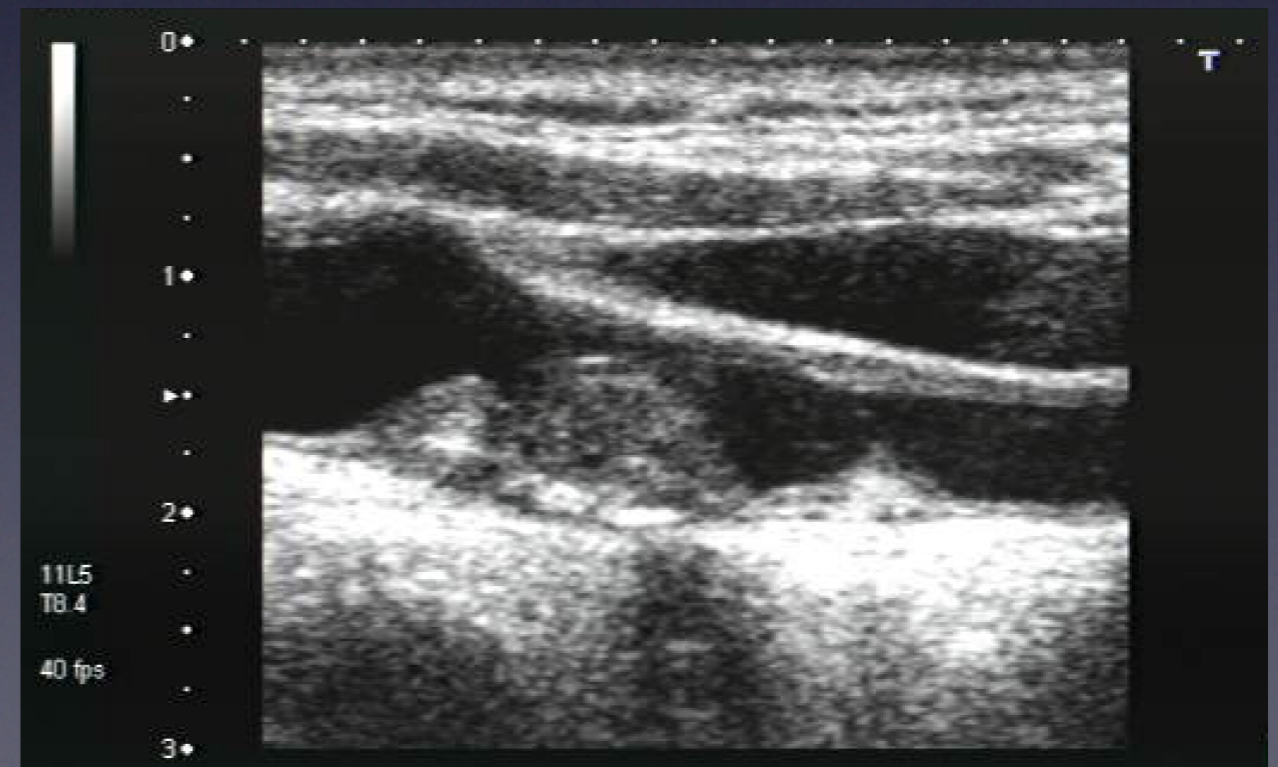
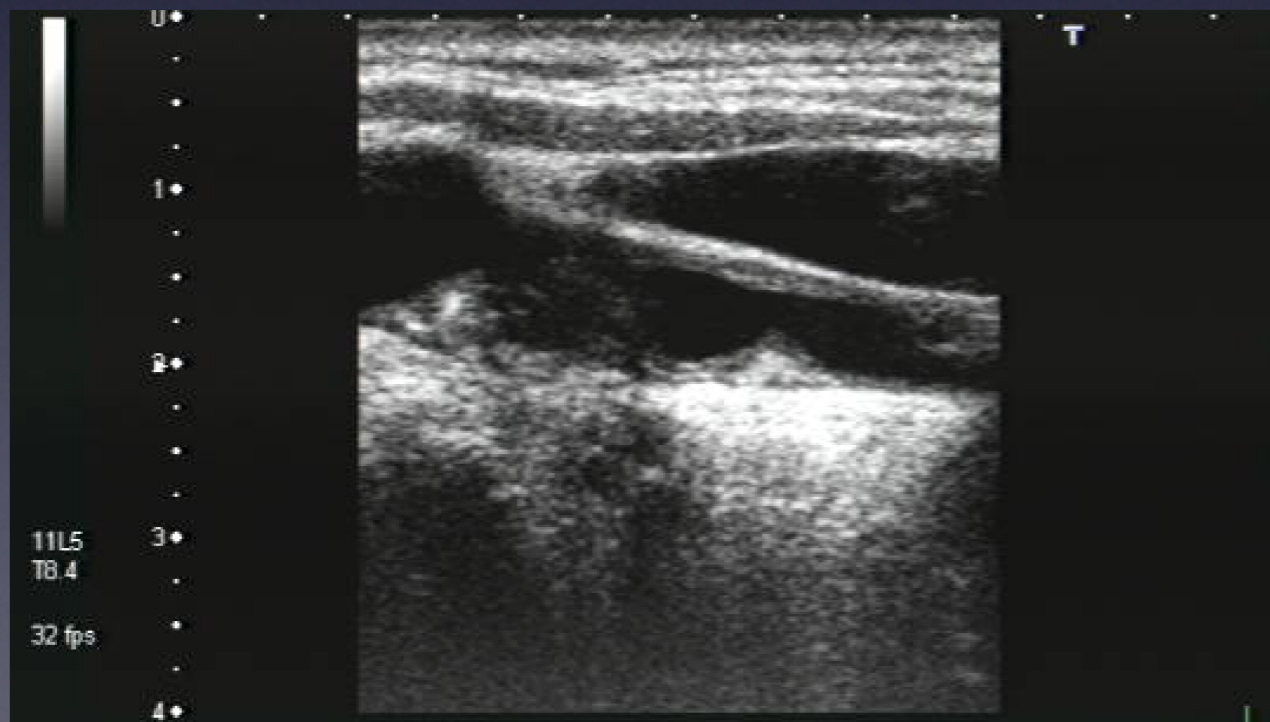
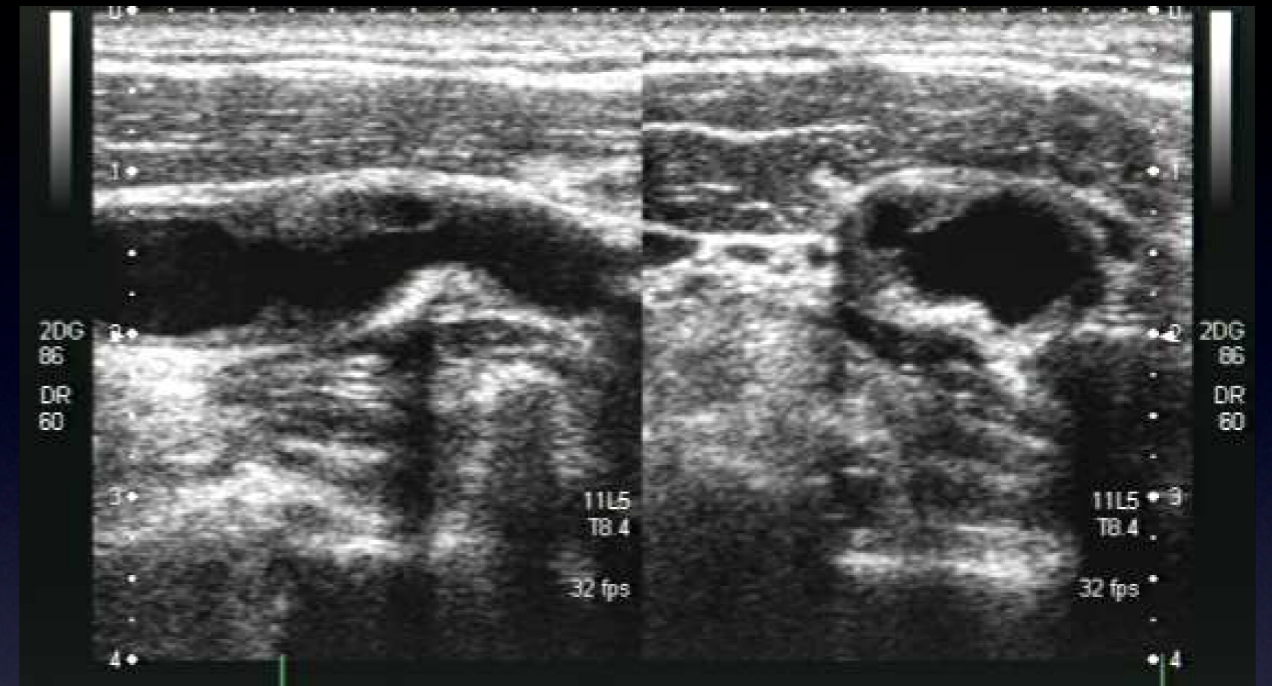
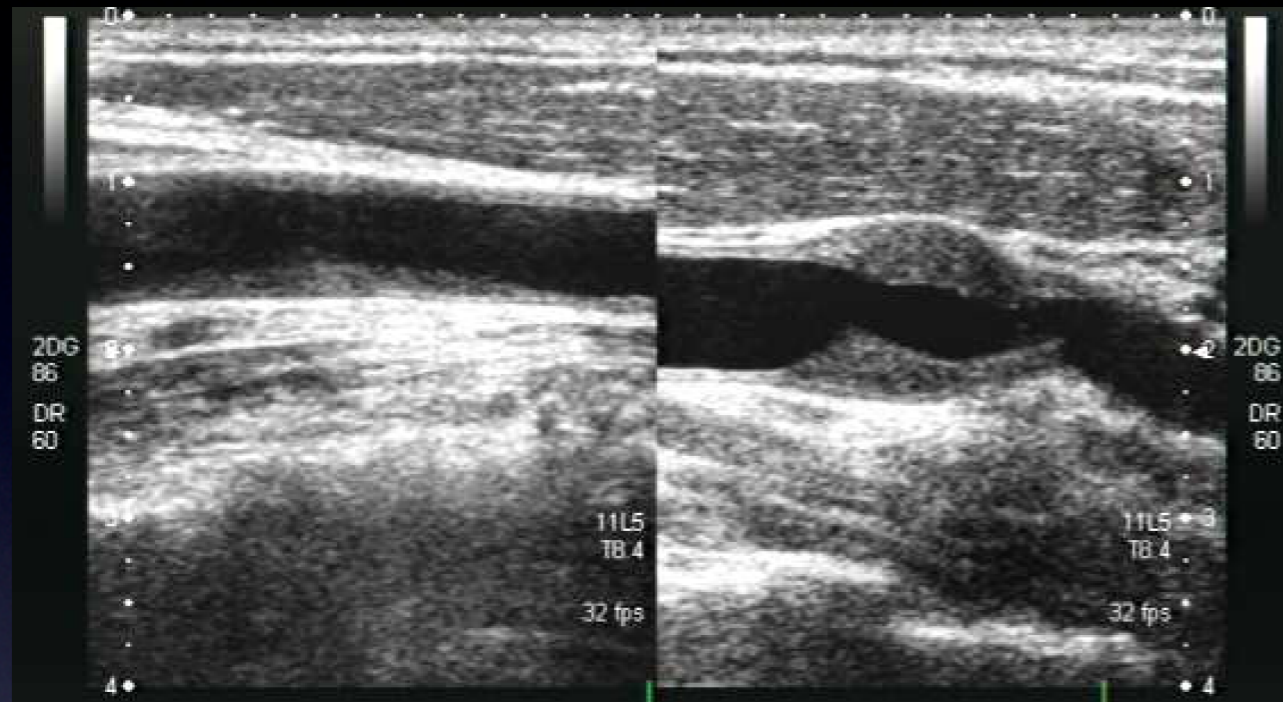


# MRA





# 頸動脈超音波檢查



# 血栓内膜剥離術の適応基準

## 1. 症候性病変 (>70%) → 手術時期も重要

(過去6ヶ月以内にTIAまたはminor stroke)

内科治療 26.0% / 2 year

外科治療 9.0% / 2 year

\* ただし周術期の脳卒中または死亡が6%以下

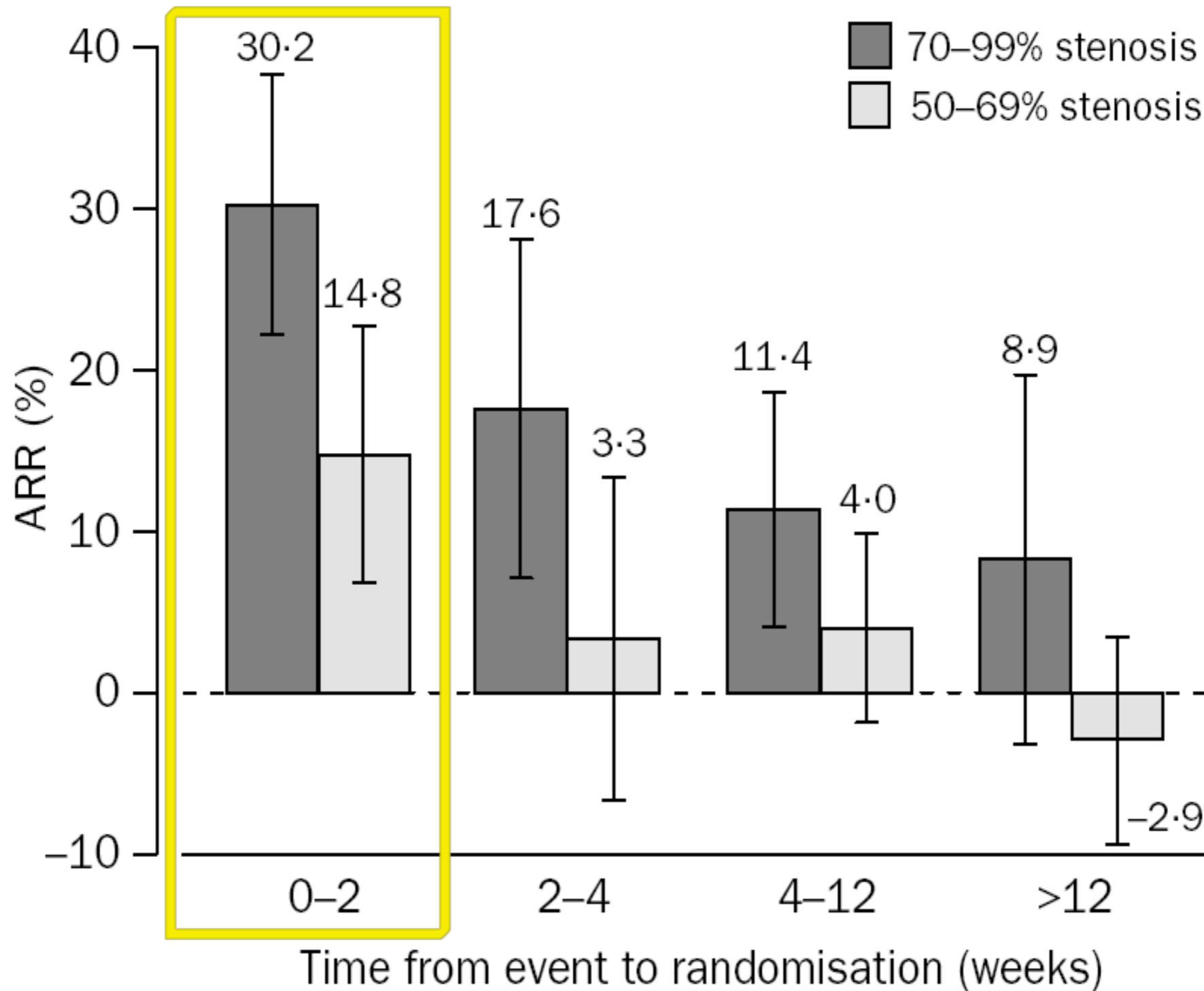
## 2. 無症候性病変 (>60%)

内科治療 11.0% / 5 year

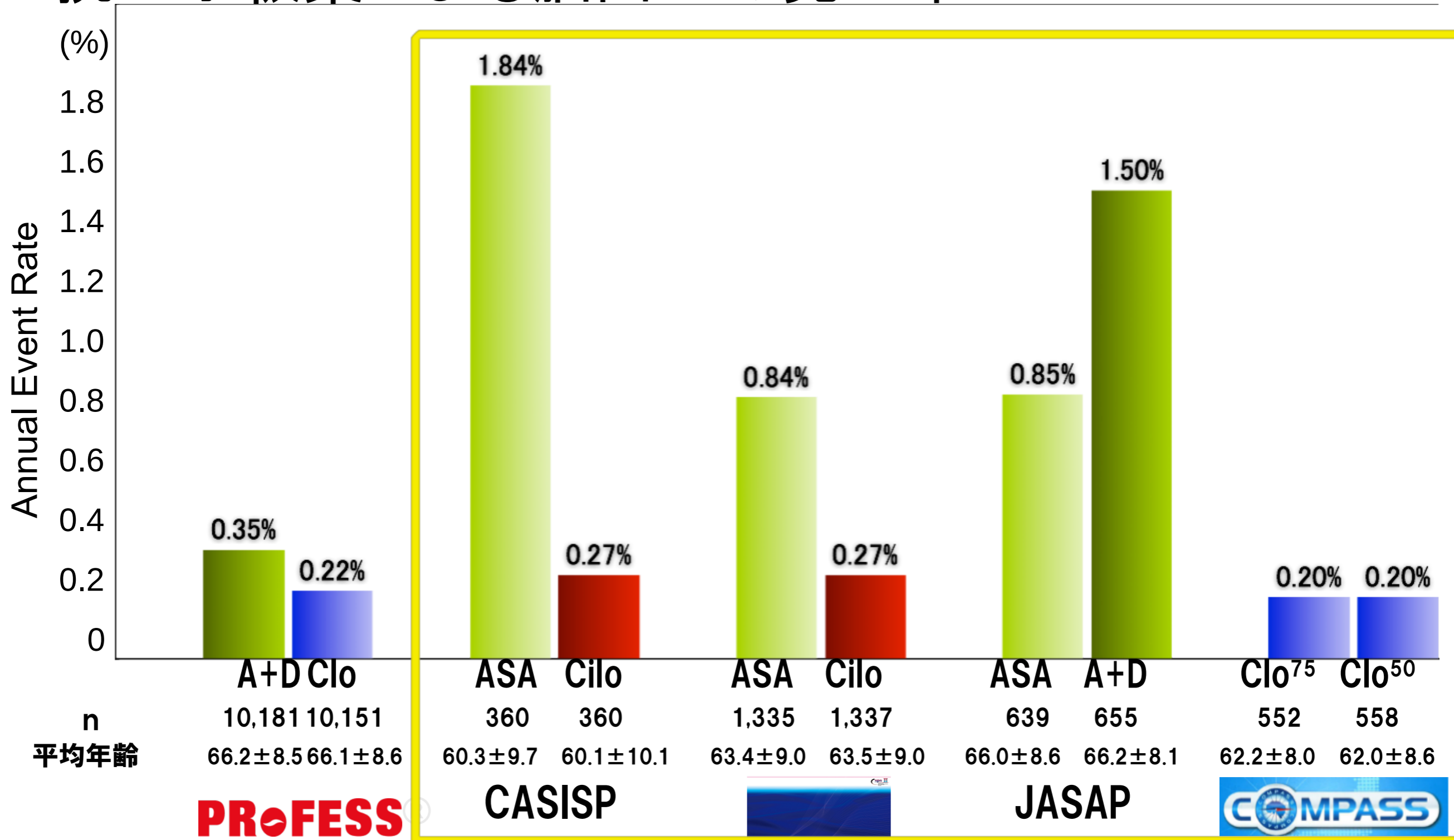
外科治療 5.1% / 5 year

\* ただし周術期の脳卒中または死亡が3%以下

# CEAの至適施行時期



# 最近の脳梗塞二次予防試験における 抗血小板薬による脳出血の発生率



A+D: アスピリン+ジピリダモール  
 Clo: クロピドグレル

ASA: アスピリン  
 Cilo: シロスタゾール

Sacco RL et al, N Engl J Med. 2008 Sep 18;359(12):1238-51

Huang Y et al, Lancet Neurol. 2008 Jun;7(6):494-9

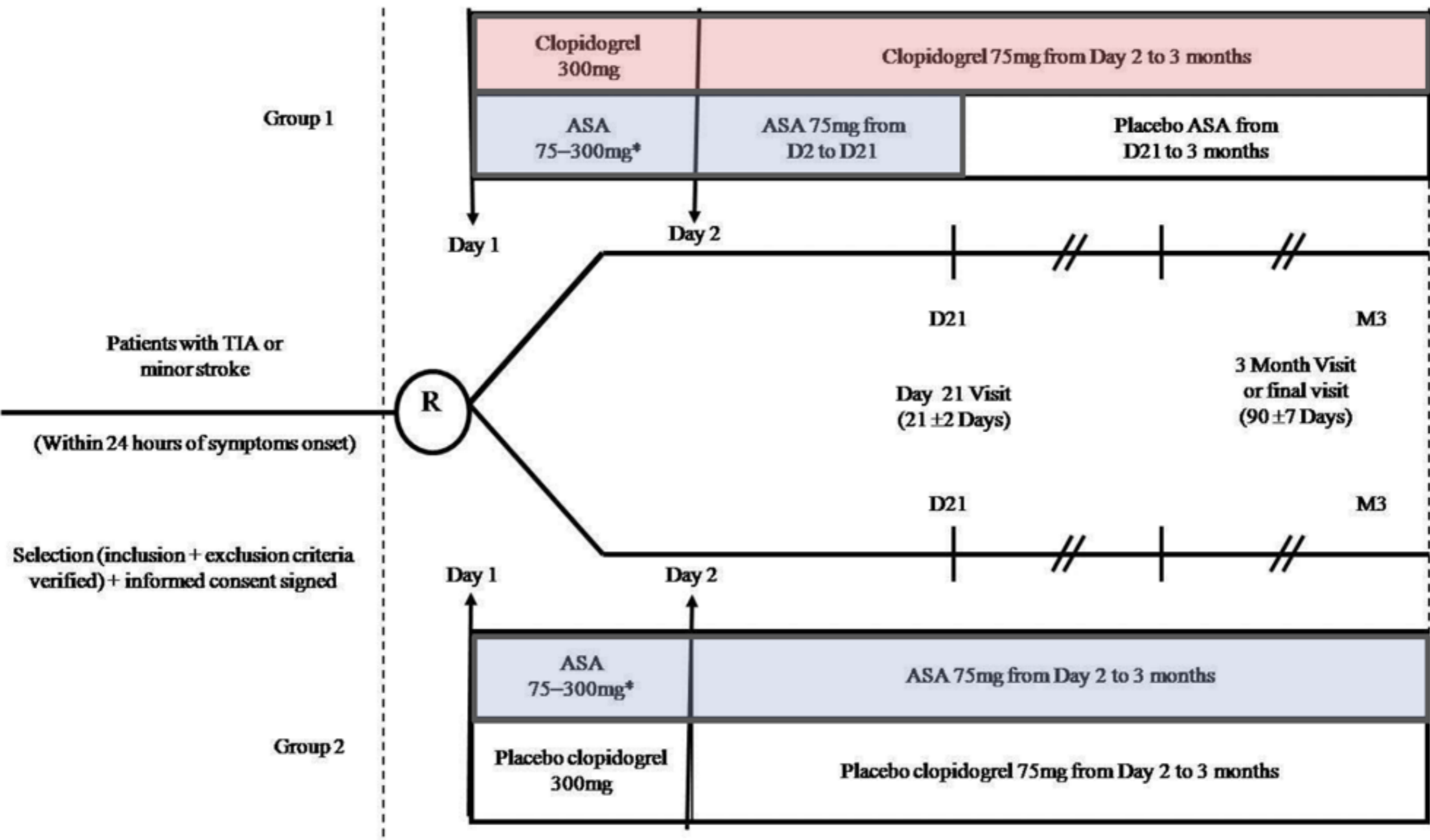
Shinohara Y et al, Lancet Neurol. 2010 Oct;9(10):959-68

Uchiyama S et al, Cerebrovasc Dis 2011;31:601-613

Uchiyama S et al, 2011;J.New Rem. &Clin.:60(6)

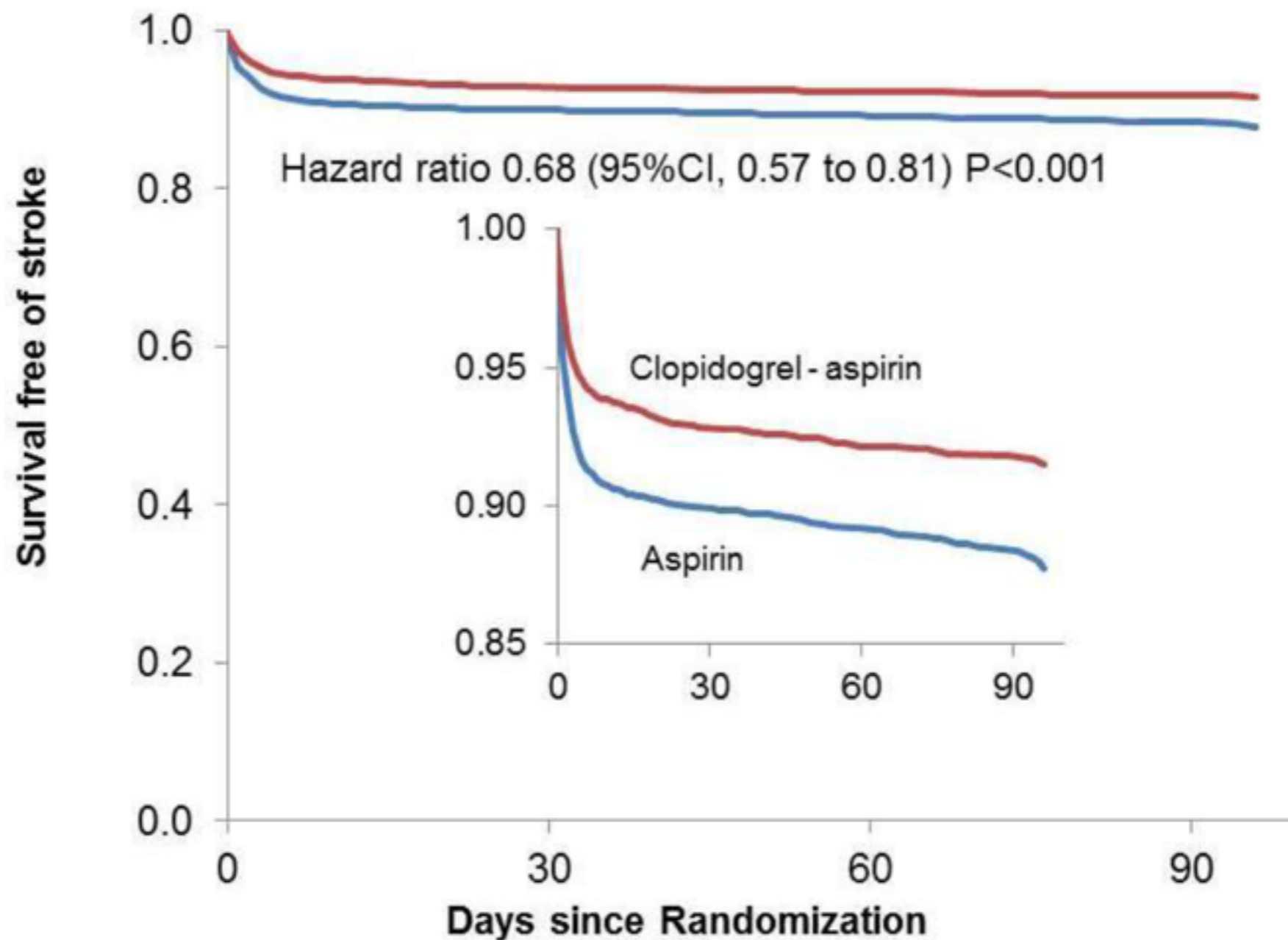


# Study Design and Flow





# Primary outcome: stroke



### No. at Risk

Group	0	30	60	90
Aspirin	2586	2307	2287	1906
Clopidogrel - aspirin	2584	2376	2361	1989

# Other secondary outcomes

Outcome	Aspirin (N=2586)		Clopidogrel-Aspirin (N=2584)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Event No.	Event Risk	Event No.	Event Risk		
Ischemic stroke	295	11.4%	204	7.9%	0.67(0.56-0.81)	<0.0001
Hemorrhagic stroke	8	0.3%	8	0.3%	1.01(0.38-2.70)	0.98
Myocardial infarction	2	0.1%	3	0.1%	1.44(0.24-8.63)	0.69
Cardiovascular death	5	0.2%	6	0.2%	1.16(0.35-3.79)	0.81

# Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial

Dr [Willem JM Dewilde MD](#) <sup>a</sup> , [Tom Oirbans MSc](#) <sup>b</sup>, Prof [Freek WA Verheugt MD](#) <sup>c</sup>, [Johannes C Kelder MD](#) <sup>b</sup>, [Bart JGL De Smet MD](#) <sup>d</sup>, [Jean-Paul Herrman MD](#) <sup>c</sup>, [Tom Adriaenssens MD](#) <sup>e</sup>, [Mathias Vrolix MD](#) <sup>f</sup>, [Antonius ACM Heestermans MD](#) <sup>g</sup>, [Marije M Vis MD](#) <sup>h</sup>, Prof [Jan GP Tijssen MD](#) <sup>h</sup>, [Arnoud W van 't Hof MD](#) <sup>i</sup>, [Jurriën M ten Berg MD](#) <sup>b</sup>, for the WOEST study investigators

## Summary

# WOEST trial

### Background

If percutaneous coronary intervention (PCI) is required in patients taking oral anticoagulants, antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel is indicated, but such triple therapy increases the risk of serious bleeding. We investigated the safety and efficacy of clopidogrel alone compared with clopidogrel plus aspirin.

### Methods

We did an open-label, multicentre, randomised, controlled trial in 15 centres in Belgium and the Netherlands. From November, 2008, to November, 2011, adults receiving oral anticoagulants and undergoing PCI were assigned clopidogrel alone (double therapy) or clopidogrel plus aspirin (triple therapy). The primary outcome was any bleeding episode within 1 year of PCI, assessed by intention to treat. This study is registered with [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), number [NCT00769938](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00769938).

### Findings

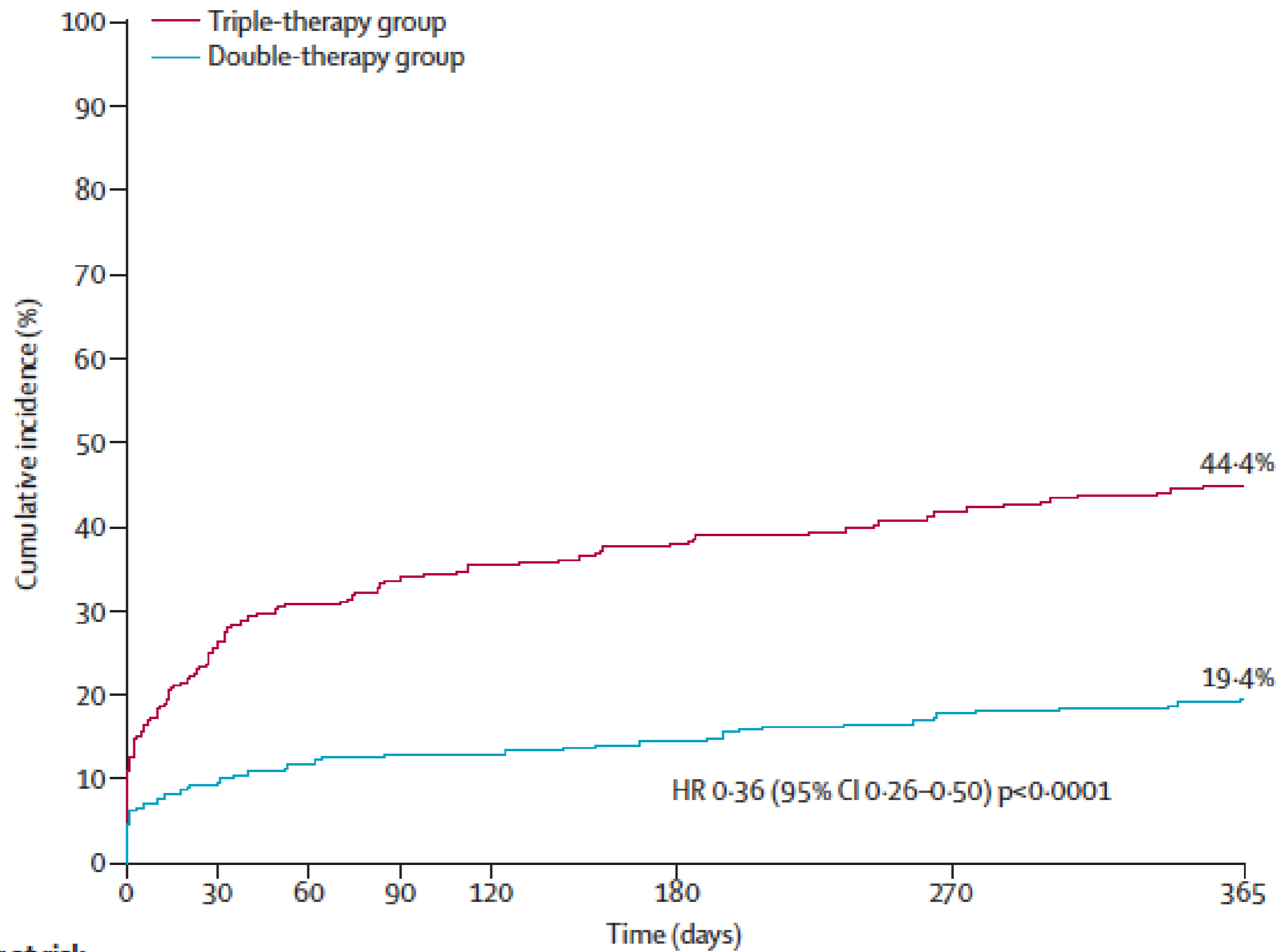
573 patients were enrolled and 1-year data were available for 279 (98·2%) patients assigned double therapy and 284 (98·3%) assigned triple therapy. Mean ages were 70·3 (SD 7·0) years and 69·5 (8·0) years, respectively. Bleeding episodes were seen in 54 (19·4%) patients receiving double therapy and in 126 (44·4%) receiving triple therapy (hazard ratio [HR] 0·36, 95% CI 0·26–0·50,  $p < 0·0001$ ). In the double-therapy group, six (2·2%) patients had multiple bleeding events, compared with 34 (12·0%) in the triple-therapy group. 11 (3·9%) patients receiving double therapy required at least one blood transfusion, compared with 27 (9·5%) patients in the triple-therapy group (odds ratio from Kaplan-Meier curve 0·39, 95% CI 0·17–0·84,  $p = 0·011$ ).

### Interpretation

Use of clopidogrel without aspirin was associated with a significant reduction in bleeding complications and no increase in the rate of thrombotic events.

### Funding

Antonius Ziekenhuis Foundation, Strect Foundation.



Number at risk		Time (days)							
	0	30	60	90	120	180	270	365	
Triple therapy	284	210	194	186	181	173	159	140	
Double therapy	279	253	244	241	241	236	226	208	

**Figure 2: Incidence of the primary endpoint (any bleeding)**

HR=hazard ratio.