

令和 7 年 2 月 18 日

審査申請書

高島市民病院

人権推進・倫理委員会委員長 様

申 請 者

所 属 消化器外科

職 名 部長

氏 名 渡 邊 武 志



審査対象	冠動脈疾患に対して PCI が施行され冠動脈ステントが留置された患者が外科手術を受ける際に、周術期にアスピリンを継続することの心血管イベントに対する有効性を評価するための患者情報の一部提供
研究課題名	冠動脈ステント留置後の外科手術周術期におけるアスピリン継続の有用性を検証する多施設ランダム化比較試験 (Optimal PERioperative Antiplatelet Therapy Investigation ON abdominal surgery after coronary stent implantation (OPERATION))
研究責任者	京都大学医学部附属病院 循環器内科 塩見 紘樹
分担研究者	消化器外科 部長 渡邊 武志
備 考	

冠動脈ステント留置後の外科手術周術期における
アスピリン継続の有用性を検証する多施設ランダム化比較試験

Optimal PERioperative Antiplatelet Therapy Investigation
ON abdominal surgery after coronary stent implantation (OPERATION)

プロトコル Version 1.0

<作成年月日:2024 年 10 月 18 日 Ver.1.0>

プロトコル変更履歴

改訂番号	作成日・改訂日	主な変更点	変更理由
Ver.1.0	2024 年 10 月 18 日	新規作成	—

本研究計画書は機密情報であり、本試験に参加する実施医療機関（研究責任医師、研究分担医師等を含む）、認定臨床研究審査委員会、効果安全性評価委員会、開発業務受託機関等の試験関係者に対して提供されるものである。

本研究計画書は、被験者に対して本試験の内容を説明する場合を除き、研究責任（代表）医師の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示または本試験の目的以外に利用することはできない。

また、本試験は、「ヘルシンキ宣言（2013 年改訂）」、「臨床研究法（平成 29 年 4 月 14 日公布）」および関連する法規、本研究計画書を遵守して実施する。

研究概要

冠動脈ステント留置後の外科手術周術期における アスピリン継続の有用性を検証する多施設ランダム化比較試験

【Optimal PERioperative Antiplatelet Therapy Investigation ON abdominal surgery after coronary stent implantation trial (OPERATION trial): A Multicenter Randomized Trial】

研究の概要： 冠動脈疾患に対して冠動脈ステントが留置歴があり抗血小板剤を内服中に、外科手術を予定された患者を外科手術術前にアスピリンを継続する“アスピリン継続群”とアスピリンを含めた抗血小板剤すべてを休薬する“抗血小板剤中断群”に無作為に割付を行い、外科手術周術期 30 日の心血管イベント及び出血イベントを評価する。

■ 研究デザイン： 多施設共同非盲検ランダム化比較試験

■ 主要エンドポイント： 外科手術周術期 30 日の死亡または心筋梗塞からなる複合エンドポイント

■ 主要エンドポイント評価法： 周術期 30 日の主要エンドポイントについてアスピリン継続群の抗血小板剤中断群に対する優越性を検証する。

■ 目標症例数： 1,200 例

■ 主任研究者・研究代表医師： 京都大学大学院医学研究科循環器内科 塩見 紘樹
(Principal Investigator)

■ 副主任研究者： 循環器内科
(Co-Principal Investigator) 京都大学大学院医学研究科循環器内科 尾野 亘
外科 京都大学大学院医学研究科消化管外科 小濱 和貴

■ 研究世話人：

循環器内科	
倉敷中央病院	門田 一繁
小倉記念病院	安藤 献児
京都大学	山本 絵里香
神戸市立医療センター中央市民病院	古川 裕
兵庫県立尼崎総合医療センター	谷口 良司
天理よろづ相談所病院	田村 俊寛
北野病院	猪子 森明
東京ベイ浦安・市川医療センター	平岡 栄治
大阪赤十字病院	林 富士男
京都医療センター	石井 充
静岡市立静岡病院	縄田 隆三

外科

京都大学

肥田 侯矢

京都大学

星野 伸晃

西神戸医療センター

塩田 哲也

神戸市立医療センター中央市民病院

大嶋 野歩

倉敷中央病院

河田 健二

北野病院

田中 英治

宇治徳洲会病院

長山 聡

京都医療センター

畑 啓昭

大阪赤十字病院

細木 久裕

滋賀県立総合病院

山田 理大

兵庫県立尼崎総合医療センター

本庄 真彦

小倉記念病院

藤川 貴久

■ 統計解析責任者:

兵庫医科大学

森本 剛

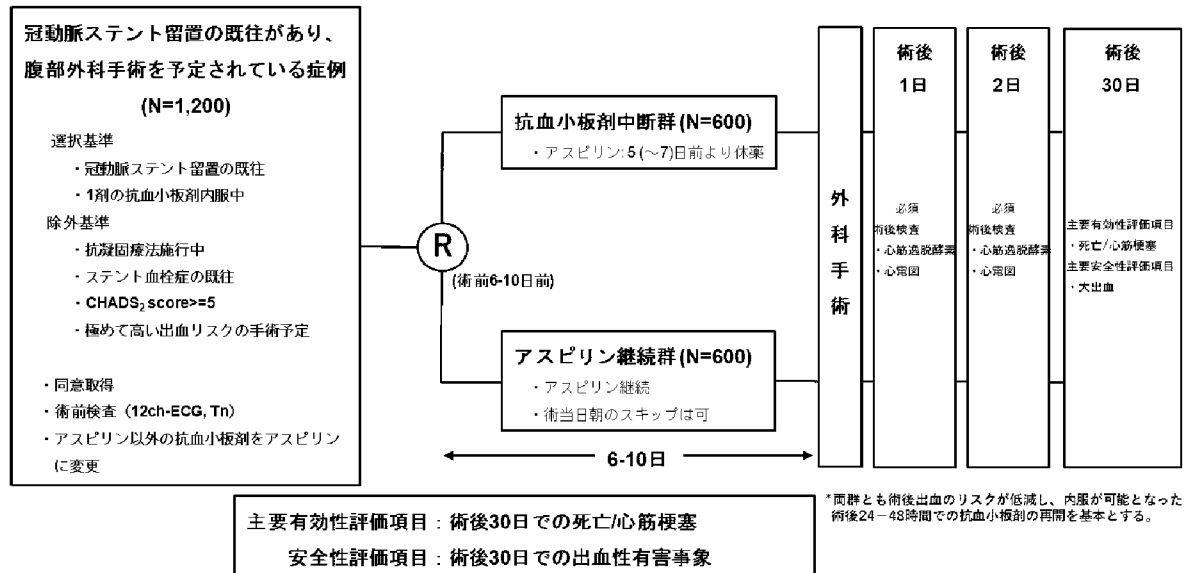
■ 研究期間:

JRCT初回公表日より2027年3月31日予定

■ 患者登録期間:

JRCT初回公表日より2年(予定)

シエーマ



目次

略語一覧(以下は一般的な例).....	8
1. 研究の目的.....	9
2. 背景と根拠.....	9
3. 研究の方法.....	10
3.1 選択基準.....	10
3.2 除外基準.....	10
3.3 登録・割付の手順・方法	10
4. 研究施行規則.....	11
4.1 割付群の治療	11
4.2 留意事項	11
4.3 必要な検査.....	12
4.4 経過観察実施時期	12
5. 研究の実施期間.....	12
6. 研究を行う事項	13
6.1 経過観察予定時期	13
6.2 観察項目	13
6.2.1 登録時観察項目	13
6.2.2 腹部外科手術所見	15
6.2.3 経過観察	15
6.2.4 研究の完了・途中中止	17
7. エンドポイント.....	17
7.1 主要評価項目	17
7.2 副次評価項目	17
8. 症例数設定.....	18
8.1 プライマリーエンドポイントについての有効性検証に必要な症例数と評価方法	18
8. サブグループ解析.....	18
9. その他必要な事項	19
9.1 倫理的配慮・同意の取得	19
9.1.1 患者の人権保護	19
9.1.2 患者本人への説明	19
9.1.3 プライバシーに関する項目	19
9.1.4 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益・総合的評価・対策	20
9.1.5 重篤な有害事象が発生した場合の対応	20

9.1.6	健康被害に対する補償について	21
9.1.7	治療費の取り扱い	21
9.2	プロトコルの承認	21
9.3	プロトコルの変更	21
9.4	研究の継続と安全性評価委員会の役割	22
9.5	研究の中止	22
9.6	研究の終了	22
9.7	研究データの保存期間と開示	22
9.8	エンドポイントの最終判定	22
9.9	研究機関の長への報告	22
9.10	研究に関する情報公開の方法	23
9.11	モニタリング・監査	23
9.11.1	モニタリング	23
9.11.2	監査	23
9.12	評価対象となる医薬品・医療機器	23
9.13	研究対象者等からの相談等への対応	23
10.	エンドポイントの定義	24
10.1	死亡	24
10.2	心筋梗塞 (MYOCARDIAL INFARCTION: MI)	24
10.3	冠動脈再建 (REVASCULARIZATION)	27
10.4	ステント血栓症 (STENT THROMBOSIS)	28
10.5	出血性合併症 (BLEEDING/HEMORRHAGIC COMPLICATIONS)	29
10.6	脳卒中または脳血管障害 (STROKE OR CEREBROVASCULAR ACCIDENT)	31
11.	研究組織	31
11.1	主任研究者(研究責任者:PRINCIPAL INVESTIGATOR)	31
11.2	副主任研究者 (CO-PRINCIPAL INVESTIGATOR)	31
11.3	研究世話人(プロトコル立案に参加)	31
11.4	研究事務局	32
11.5	データセンター	32
11.6	統計解析責任者	33
11.7	安全性評価委員	33
11.8	モニタリング担当機関	33
11.9	臨床事象判定委員	33
11.10	参加施設	33
11.11	研究資金拠出者	34
12.	AUTHORSHIP	34
13.	文献	34

略語一覧(以下は一般的な例)

略語	説明
DES	Drug Eluting Stent 薬剤溶出性ステント
DAPT	Dual AntiPlatelet Therapy 抗血小板剤 2 剤併用療法
PCI	Percutaneous Coronary Intervention 経皮的冠動脈インターベンション
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate 推定糸球体濾過量
ECG	Electrocardiogram 心電図
MI	Myocardial Infarction 心筋梗塞
ST	Stent Thrombosis ステント血栓症
ACS	Acute Coronary Syndrome 急性冠症候群

1. 研究の目的

冠動脈疾患に対して PCI が施行され冠動脈ステントが留置された患者が外科手術を受ける際に、周術期にアスピリンを継続することの心血管イベントに対する有効性を評価する。

2. 背景と根拠

狭心症や心筋梗塞をはじめとする冠動脈疾患に対して冠動脈インターベンション (Percutaneous Coronary Intervention [PCI]) は、日本国内で年間約 20 万件施行されている。PCI では、再狭窄の予防のために大半の症例で金属製の薬剤溶出性ステント (Drug-Eluting Stent [DES]) が留置される。頻度は低いもののステント留置後には、遠隔期にステント血栓症をきたし心筋梗塞を生じることがあるため、永続的な抗血小板療法が必要となる (文献 1、2)。そのような状況下で、PCI 施行後に 1 年で約 10%、3 年で約 20% の症例が何等かの観血的な非心臓手術を受けている (文献 3、4)。その際、周術期のステント血栓症を含めた心血管イベントの予防のためにアスピリンを継続すべきか、外科手術に伴う大出血を予防するために一時的に抗血小板剤を休薬すべきかは常に議論となる。しかしながら、この日常臨床で数多く遭遇する問題に対して明確な指針を示すエビデンスは著しく欠如している。動脈硬化性疾患のハイリスク患者に対する 1 次予防を含めたアスピリン投与中に非心臓手術を受けた 10,010 例に対して、術前のアスピリン継続と休薬を比較したランダム化比較試験 (POISE-2 試験) では、主要エンドポイントではある術後 30 日の死亡/心筋梗塞は両群間で差がなかった (7.0% vs 7.1%, $P=0.92$) (文献 5)。一方で周術期の大出血については、アスピリン継続群で有意に高かった (4.6% vs 3.8%, $P=0.04$)。このため、基本的にアスピリン内服中の患者が観血的な非心臓手術を受ける際には、アスピリンを休薬して手術を受けることが、診療ガイドラインで推奨されている。しかしながら、この試験に登録された症例のなかに冠動脈ステント留置の既往のある症例が 470 例 (<5%) 含まれており、このサブ解析では、アスピリン継続により休薬に比べ 30 日の死亡/心筋梗塞が有意に低かったことが報告されている (6.0% vs 11.5%, HR [95%CI]: 0.50 [0.26–0.95], $P_{\text{int}}=0.036$) (文献 6)。ごく少数例のサブ解析ではあるものの有意にアスピリン継続で心血管イベントの減少が認められたことから、国内外の診療ガイドラインで、冠動脈ステント留置歴のある場合のみ多くの外科手術に際して、術前のアスピリン継続が推奨度は弱いものの推奨されている (文献 4、7)。このように、冠動脈ステント留置後の症例のみ観血的な非心臓手術に際してアスピリンを継続することに根拠が乏しいため、実地臨床では約半数の症例でアスピリンを含む全ての抗血小板剤が休薬され外科手術が行われているのが実情であることが知られている (文献 3)。また、近年行われたランダム化試験では、アスピリンの継続中止に関わらず、大きな心血管イベントの周術期の発症率は非常に低く、アスピリン中断でもアスピリン継続と大きな心血管イベントの発症率に差はなかったほか、アスピリン継続では出血が多かったことが報告されている (文献 8)。一方で、本邦で行われた前向き観察研究において、抗血小板剤内服中の患者が外科手術を受けた際に、アスピリンを術前に継続していたほうが有意に心血管イベントが少なかったことが報告されており、ステント留置歴の有無に関わらず、高齢化の進むなかで、患者対象によってアスピリン継続の必要性が異なることも示唆されている (文献

9)。そこで、本研究では、冠動脈ステント留置例歴があり、抗血小板剤内服中に外科手術が施行される際に、アスピリン継続と中断に無作為割付し比較することで、周術期にアスピリンを継続する意義を明らかにするものである。

3. 研究の方法

本研究は冠動脈ステントの留置歴があり、抗血小板剤内服中に腹部外科手術を予定された患者を術前アスピリン継続群と抗血小板剤中断群に無作為に割り付け、非心臓手術周術期 30 日における心血管／出血イベントの発生率を評価する。

3.1 選択基準

- 冠動脈ステント留置歴があり、腹部外科手術を予定された患者
- 抗血小板剤を1剤内服中の患者

3.2 除外基準

- 2剤抗血小板剤内服中 (DAPT: dual antiplatelet therapy) の患者
- 抗凝固療法施行中の患者
- ステント血栓症の既往のある患者
- CHADS₂ score $\geq$ 5 の著しく脳卒中のリスクが高い患者
- 極めて出血のリスクが高く術前アスピリン継続ができない患者
- その他、担当医が抗血小板剤の中止もしくは継続のどちらかがハイリスクのため不適当と判断した患者

3.3 登録・割付の手順・方法

登録は入院中もしくは外来で、腹部外科手術の予定され、同意を取得した時点で Web 上のデータベース画面にて行う。同意取得が得られた場合は 3.2 項の除外基準に当てはまらないことを確認したのちにアスピリン継続群、抗血小板剤中断群への無作為割付をデータベース上にて行う。割り付け調整因子は研究参加施設(実施医療機関)、手術アプローチ(開腹手術 or 低侵襲アプローチ手術)とする。データベースへのアクセス権は参加施設ごとに ID・パスワードをもつ実務担当者にのみ与えられ、当該参加施設の研究参加者のデータのみアクセスでき、他の参加施設の参加者のデータにはアクセスできない。

登録期間は 2 年とする。

4. 研究施行規則

4.1 割付群の治療

- **抗血小板剤中断群**
 - 少なくとも術前 5 日前からアスピリンを休薬(休薬によるリスクを上昇させないため、休薬期間は最長術前 7 日前からとする。)
- **アスピリン継続群**
 - アスピリン継続群では、原則、手術当日朝もアスピリンを内服するものとする。
 - 手術の種類やその他の理由により術当日のアスピリン内服スキップは可とする。

4.2 留意事項

- 登録は休薬期間を考慮し、腹部外科手術の 8～10 日前に行う。登録期間は 2 年とする。
- Aspirin の種類、投与量については、施設の方針に従う。
- アスピリン継続群において腹部外科手術直前の休薬(全身麻酔のため術当日など)は可とする。
- 両群において術後の抗血小板剤の再開は、出血のリスクが低減すると考えられる術後 24-48 時間を基本とするが、内服困難や術後出血その他のため、不可能な場合は、主治医が可能と判断した時点で速やかに再開を行う。
- 抗血小板剤再開時の抗血小板剤の種類については規定しない。
- 抗血小板剤内服再開時に抗血小板剤中断群においては抗血小板剤のローディングを行うことを推奨する。
- 心臓手術翌日、2 日目に、心筋逸脱酵素の測定(心筋トロポニン、CPK、CK-MB)、心電図検査を施行することとする。なお心筋逸脱酵素の上昇が認められた際の心電図は紙ベース(コピーで可)で回収する。
- 術後30日の評価は外来での評価を強く推奨するが、来院困難な場合は紹介先への問い合わせや電話/手紙での調査も可とする。
- 心筋梗塞が疑われ、血行再建を行った場合には、血行再建前と血行再建後に定量 Troponin(測定できない場合定性でも可)、CK、CK-MB の測定を行う。血行再建後はピーク値を測定するため上記 3 項目の連続測定を行う。測定間隔は最長 6 時間おきとする。
- 心筋梗塞が疑われる場合、虚血症状の有無、心電図変化(ST-T 変化、新規左脚ブロック、異常 Q 波)の有無、画像評価での新規壁運動低下・異常の有無、冠動脈造影か剖検で確認された冠動脈血栓の存在の有無についての診療録への記載を可能な限り行う。
- 追跡期間中に PCI、CABG を行う場合には、加療前と PCI 後 48 時間以内、CABG 後 72 時間以内に定量 Troponin(測定できない場合定性でも可)、CK、CK-MB の測定を行う。

4.3 必要な検査

以下の検査を必須とする。他の検査に関しては施設の標準に従う。

登録時:

- 血液検査
 - 本研究では、周術期の心筋梗塞/心筋障害を評価するため、心筋トロポニン、CPK、CK-MB を測定することを推奨する。
 - 本研究では出血性有害事象の判定に TIMI 定義を用いるため、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値を測定する。
 - 経過観察時に出血性の有害事象が疑われる場合も、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値を測定する。
 - 採血項目：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、クレアチニン値、血糖値、HbA1c 値、総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、トリグリセリド値
 - 登録前1ヵ月以内に上記血液検査が施行されている場合には、登録後の血液検査は不要。
- 12誘導心電図検査
 - 登録前1ヵ月以内に12誘導心電図検査が施行されている場合には、登録後の検査は不要。

術後1日目、2日目:

- 血液検査
 - 本研究では周術期の心筋梗塞/心筋障害を評価するため、心筋トロポニン、CPK、CK-MB を測定する。
 - 本研究では出血性有害事象の判定に TIMI 定義を用いるため、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値を測定する。
- 12誘導心電図検査

4.4 経過観察実施時期

本研究では、登録時、術後1日後、2 日後、30 日後において「6.研究を行う事項」に記載された情報を収集し、電子症例記録フォーム(eCRF)に記録する。

5. 研究の実施期間

本研究の実施期間は、JRCT 初回公表日から、登録最終症例の腹部外科手術後 30 日の経過観察が終了して主要な解析の完了が見込まれる 2027 年 3 月 31 日までを予定期間とする。なお、本研究の登録期間は、

2 年以内とするが、1,200 例が登録された時点で登録を終了する。

6. 研究を行う事項

6.1 経過観察予定時期

本研究において経過観察を実施する時期は以下のとおりとする。

- 1) 登録時
- 2) 腹部外科手術後(術当日)後経過観察(術中所見を含む)
- 3) 腹部外科手術 1 日後経過観察
- 4) 腹部外科手術 2 日後経過観察
- 5) 腹部外科手術 30 日後経過観察(30 日以降 90 日未満に来院を原則)

6.2 観察項目

観察項目について、登録時および経過観察時に各種の検査、問診などを実施する。これらの結果は、全て eCRF の該当箇所に入力する。

6.2.1 登録時観察項目

1. 登録情報

施設名、登録日、患者登録番号、循環器担当医氏名、外科担当医氏名

2. 基本情報

年齢、性別、身長、体重、入院日(外科手術)、入院時血圧、入院時脈拍

3. 腹部外科手術の適応となった病名

4. 腹部外科手術の手術名

5. 病歴

PCI の既往、BMS 留置の既往、第 1 世代 DES 留置の既往、第 2 世代 DES 留置の既往、CABG の既往、心筋梗塞既往、心不全既往、脳卒中既往、心房細動、COPD、肝硬変、悪性腫瘍、出血性疾患の既往

6. 合併症

入院時心不全合併の有無、心不全(今回あるいは既往)の有無、頸動脈狭窄の有無、閉塞性動脈硬化症の有無、頸動脈狭窄・閉塞性動脈硬化症以外の末梢血管疾患の有無、大動脈瘤/解離の有無、大動脈/末梢血管疾患(全て)の有無、大動脈/末梢血管疾患(術後/治療予定)の有無、透析の有無

7. リスクファクター

高血圧の有無、脂質異常症の有無、喫煙の有無、糖尿病の有無

8. 併用薬剤

抗凝固療法の有無、その他の抗血小板剤内服の有無

9. 臨床検査値

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、クレアチニン値、血糖値、HbA1c 値、総コレステロール値、HDL コレステロール値、LDL コレステロール値、トリグリセリド値、CK, CKMB, Troponin T or I: 測定(あり、なし)、測定値、(陽性、陰性または定量値)、測定が参加施設以外で行われた場合は正常上限値

10. 術前 12 誘導 ECG

11. 手術に際する輸血(自己血輸血含む)の予定

観察項目の定義

1. 糖尿病

糖負荷試験による負荷後 2 時間血糖 200 mg/dl 以上、あるいは随時血糖 200 mg/dl 以上、あるいは空腹時血糖 126 mg/dl 以上、あるいは HbA1c 6.1%(JDS 値)、6.5%(NGSP 値)以上。

上記検査が施行されていない場合でも、既に糖尿病の臨床診断を受けている場合、糖尿病治療薬を投与されている場合には糖尿病とする。

2. 脂質異常症

総コレステロール 240 mg/dl 以上、あるいは HDL コレステロール 40 mg/dl 未満、あるいはスタチンが投与されている患者。

3. 腎機能評価

腎臓病学会提唱の日本人の e-GFR 算定式を用いる。

$$eGFR=194 * Cr^{-1.094} * 年令^{-0.287} \quad (\text{女性は} * 0.739)$$

末期腎不全: $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 mm}^2$

慢性腎臓病: $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 mm}^2$

4. その他項目

カルテに記載の臨床診断に基づいて判断する。

6.2.2 腹部外科手術所見

腹部外科手術施行日、術式、低侵襲手術（ロボット手術、腹腔鏡など）の実施有無、麻酔方法、手術時間、出血量、術中輸血の有無、輸血の種類と量、合併症の有無

6.2.3 経過観察

下記の情報について記録する。

1. 血液検査（術後 1 日目、2 日目）

トロポニン (I/T) の測定の有無、トロポニン (I/T) 上昇の有無、測定値、CPK 測定の有無、CPK 上昇の有無、測定値、CK-MB 測定の有無、CK-MB 上昇の有無、測定値

2. 12 誘導心電図（術後 1 日目、2 日目）

12 誘導心電図施行の有無、新たな心電図異常の有無、異常 Q 波出現の有無、ST 変化の出現有無、陰性 T 波の出現の有無、その他の異常の出現有無、詳細

3. 死亡

生死に関しての調査方法、生死に関しての最終確認日、死亡の有無、死亡年月日、死因分類、死因

2. 死亡以外のイベント

死亡以外のイベント調査方法、死亡以外のイベント最終確認日、死亡以外のイベントの有無

3. 心筋梗塞

心筋梗塞の有無、発症日、発症時の状況、虚血症状の有無、心電図変化 (ST-T 変化、新規左脚ブロック、異常 Q 波) の有無、心電図変化の詳細、ST 上昇型心筋梗塞の有無、Q 波梗塞の有無、画像評価 (エコー・シンチなど) での新規壁運動低下・異常の有無、ステント血栓症との関連、ARC 分類、梗塞責任病変、冠動脈造影 (あり、なし)、治療の有無 (PCI、CABG、保存的治療)、冠動脈造影・治療詳細、冠動脈血栓の有無、血栓有りの場合 (閉塞性血栓、壁内血栓、剖検での確認、その他、不明)

発症時採血血行再建前：CK, CKMB, Troponin T or I：測定 (あり、なし)、測定値、施設正常上限値、(陽性、陰性)

血行再建後ピーク値：CK, CKMB, Troponin T or I：測定 (あり、なし)、測定値ピーク、施設正常上限値、(陽性、陰性)、ピーク値が初回測定 (Y/N)、連続測定でのピークの確認 (あり、なし)

致死性の有無

4. ACS

ACSによる緊急入院の有無、発症日、ACS分類、ステント血栓症との関連、冠動脈造影による責任病変同定の有無、致死性の有無、血行再建の有無

5. ARC 定義による Definite ステント血栓症

ステント血栓症の有無、発症日、発症時の状況、心筋逸脱酵素最大値評価の有無、心筋逸脱酵素検査日、CK、CK-MB、トロポニンTまたはトロポニンI、Interim TVR 試行の有無、外科手術との関連、ステント血栓症発症前の出血性合併症の有無、ステント血栓症発症時の抗血小板療法(アスピリンおよびチエノピリジン系)、致死性の有無

6. ARC 定義による Probable ステント血栓症

ステント血栓症の有無、発症日、分類(30日以内の説明できない死亡 / 標的血管領域の心筋梗塞)

7. ARC 定義による Possible ステント血栓症

ステント血栓症の有無、発症日

8. 脳卒中

脳卒中の有無、発症日、脳卒中分類、致死性の有無

9. 出血性合併症

出血性合併症の有無、発症日、出血部位、Nadir Hb、Nadir Ht、輸血の有無、輸血量(単位数、MAP換算)単位、血圧低下の有無、外科的止血処置の有無、TIMI分類、GUSTO分類、BARC分類

10. 外科再手術(止血術を含む)

外科再手術の有無、施行日、全身麻酔の有無、手術名、手術領域

11. 冠動脈血行再建(PCI or CABG)

施行日、血行再建法(PCI/CABG)

血行再建前; CK, CKMB, Troponin Tor I: 測定(あり、なし)、測定値、施設正常上限値、(陽性、陰性)

血行再建後; CK, CKMB, Troponin Tor I: 測定(あり、なし)、測定値、施設正常上限値、(陽性、陰性)

12. 薬剤中止

抗血小板剤の投与状況最終確認日、最終確認日における投与有無、抗血小板剤の投与中止の有無、中止日、中止理由、代替薬あるいは対策、抗血小板剤の投与再開有無、再開日

6.2.4 研究の完了・途中中止

本研究が終了もしくは研究途中にて早期に中止した場合には、被験者への最終コンタクト日、途中中止理由に関して eCRF の該当する箇所に記録する。また、研究途中にて早期に中止した場合には、早期中止理由についても記録する。

7. エンドポイント

7.1 主要評価項目

本研究の主要有効性評価項目は腹部外科手術術後 30 日の死亡または心筋梗塞からなる複合エンドポイントとし、アスピリン継続群の抗血小板剤中断群に対する優越性を検証する。

上記について、Intention to treat の原則に基づき解析を行う。また、感受性解析として、アスピリン継続群で術当日もアスピリン内服を行った群と認められている術当日アスピリン内服スキップを行った群に分けての検討を感受性分析として行う。

7.2 副次評価項目

- [安全性評価項目] 出血性有害事象 (TIMI major/minor bleeding)
- 死亡/心筋梗塞 (4th UDMI 定義)/脳卒中
- 死亡/心筋梗塞 (4th UDMI 定義)/心筋障害 (MINS)
- 死亡/心筋梗塞 (ARC-2 定義)/脳卒中
- 死亡
- 心血管死
- 心筋梗塞 (4th UDMI 定義)
- 心筋梗塞 (SCAI 定義)
- 心筋障害 (MINS)
- ステント血栓症 (ARC definition)
- 脳卒中
- 脳梗塞
- 脳出血
- 冠動脈血行再建
- 大出血
- 致命的出血
- 非心臓手術に際する出血量
- 輸血
- 再手術 (止血術を含む)

8. 症例数設定

8.1 プライマリーエンドポイントについての有効性検証に必要な症例数と評価方法

本研究の主要評価項目は腹部外科手術術後 30 日の死亡または心筋梗塞からなる複合エンドポイントとする。必要症例数の算出には以下の仮定を用いた。

先行研究である POISE-2 試験の冠動脈ステント留置歴のあるサブ解析の結果(文献 6)では、非心臓手術術後 30 日での主要評価項目の発生率はアスピリン継続群で 6.0%、アスピリン中断群で 11.5%であった。抗血小板療法以外の薬物治療の進歩を考慮し 15%のイベント発生率の低下を見積もり、抗血小板剤中断群のイベント発生率を 9.8%と仮定した。

以下の仮定に基づき、症例数を算出した：

抗血小板剤中断群のイベント発生率：	9.8%
アスピリン継続によるリスク低下 (effect size)：	0.45
検出力：	80%
両側アルファ：	0.05
割付比率：	1:1

上記仮定のもとで、アスピリン継続群が抗血小板剤中断群に対して主要評価項目に関する優越性を証明するには、各群 565 人、合計 1,130 人の評価可能患者が必要である。脱落も考慮し、1,200 名の患者を登録するものとした。

8. サブグループ解析

本研究は異なった背景を有する患者に対して治療が実施されることが予想される。このため、全患者を対象とした解析だけでなく、非心臓手術の対象疾患、糖尿病の有無などのサブグループ解析を実施する。

- 悪性腫瘍に対する手術
- 低侵襲手術(ロボット手術/腹腔鏡手術)
- 糖尿病
- 年齢 (≥ 75 / < 75)
- 腎機能障害
- 出血性疾患の既往
- 麻酔方法

- 冠動脈疾患の種類(心筋梗塞、狭心症など)
- 冠動脈疾患の重症度
- 冠動脈ステント留置からの期間

9. その他必要な事項

9.1 倫理的配慮・同意の取得

9.1.1 患者の人権保護

ヘルシンキ宣言の遵守

研究医師は、「ヘルシンキ宣言の最新版」、「臨床研究法」および関連する法規、本プロトコル(研究計画書)を準拠して本研究を実施する。

9.1.2 患者本人への説明

登録に先立ち、研究担当医師は患者本人に京都大学臨床研究審査委員会にて承認が得られた説明文書を渡し、記載された内容を口頭で詳しく説明する。説明を行った後、説明文書に添付の同意書に必要事項を記入の上、署名を受ける。同意文書に必要事項が記入された後、1部は患者本人に、原本は各施設にて保管する。

当研究の研究計画書に対象者の同意判断に影響を及ぼすような大きな変更が生じ、京都大学臨床研究審査委員会にて患者の再同意が必要と判断された場合には再同意の取得を行う。

9.1.3 プライバシーに関する項目

診療録、検査データ、被験者の同意に関する記録等は当該医療機関において、保存する。これらの記録等は監査の請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。またこれらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する義務がある。

本研究に携わるすべての者には、データ取扱者としての守秘義務があるので、個人情報保護のために最大限の努力を払うことが原則である。収集されたデータはアクセス制限のあるeCRFにて収集され、各施設の担当者はその施設以外のデータは閲覧できない。また、各施設における患者のカルテ番号を、患者識別番号とするが、eCRFに入力された患者識別番号は自動的に暗号化されており、患者のカルテ番号が研究事務局・データセンターへ知られることはない。患者識別番号・患者氏名は各施設からのみ閲覧可能とする。

登録された患者の同定や各施設への照会は、暗号化された患者識別番号を用いる。各施設の了承が得られれば、一部症例について研究事務局がデータベース入力内容と診療録記載内容との整合性の評価を行うが、その秘密は保持される。

集積された情報について二次利用を行ったり、研究参加機関へ提供されたりする可能性はあるが、上記の通り匿名化されたデータベースで管理され、かつ研究事務局が認めた者のみ情報が提供されるものとする。

9.1.4 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益・総合的評価・対策

2.背景と根拠で述べた通り、現行の治療では、抗血小板剤の中断が約半数で行われている。しかしながら先行研究ではアスピリン継続により心血管イベントが減少し、大出血イベントについては大きな差が認められなかったと報告されており(文献 6)、それに基づき多くの非心臓手術に際して冠動脈ステント留置の既往がある場合には診療ガイドラインでアスピリンの継続が推奨されている(文献 4、7)。このように現行治療と考えられる抗血小板剤中断群に比べアスピリン継続群では、周術期の心血管イベントが減少する利益が予測される。ステント血栓症による心筋梗塞及び致死的な出血イベントについては適切にモニタリングを行い、イベントの発生状況について適当な間隔にて研究参加機関に周知し、明らかに研究との因果関係がある差を生じる場合には安全評価委員会にて研究継続の是非について検討するなどリスクを最小化する対策を講じる。

9.1.5 重篤な有害事象が発生した場合の対応

9.1.5.1 重篤な有害事象の定義

本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候を有害事象という。そのうち、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤子孫に先天異常を来すもののいずれかに該当するものを重篤な有害事象という。本研究において予測される重篤な有害事象として①死亡、②心筋梗塞、③脳卒中または脳血管障害、④ステント血栓症、⑤出血性合併症、⑥冠血行再建、⑦その他入院期間の延長を要する有害事象が挙げられる。

9.1.5.2 重篤な有害事象が発生した場合の対応

本研究において、被験者に重篤な有害事象が発生した場合の報告と対応手順については、各臨床研究機関で定められた手順に従う。

本研究の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合は、研究責任医師・担当医

師は、速やかに適切な医療その他最善の措置を講ずる。その治療費には健康保険を適用し、休業補償などの補償金、医療手当等の補償は行わないが、本臨床研究に伴う健康被害に対して法律上過失責任が問われた場合には、本試験実施に際して加入する臨床研究保険にて対応する。本臨床研究に伴う健康被害ではなく、診療行為そのものに起因する健康被害については、各施設の対応に委ねる。

本研究に関連した重篤な有害事象が発生した場合には、速やかに研究事務局へ報告の上で後述する 9.4 研究の継続と安全性評価委員会の役割に従い、研究継続の是非について検討する。

9.1.6 健康被害に対する補償について

本研究で使用する医薬品の副作用による健康被害は、第一義的に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品等副作用被害救済制度（以下「被害救済制度」という）により救済される可能性があるため、健康被害を受けた研究対象者は、医薬品医療機器総合機構に給付を請求することができる。

本研究については、研究対象者に生じた、本研究と因果関係のある健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。

この保険は、臨床研究に起因して研究期間中または終了後 1 年以内に研究対象者に身体障害が生じた場合に、研究責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。また、研究責任医師および研究分担医師は、医療行為に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入する。

9.1.7 治療費の取り扱い

本研究に関わる検査・治療は全て、基本的に日常臨床で行われている範囲内のものである。したがって、この研究に参加する患者の医療費は、原則として保険診療の範囲で対処するものとする。

9.2 プロトコルの承認

本研究は、プロトコルが京都大学臨床研究審査委員会の審査を受け、承認を得た上で、JRCT にて実施医療機関の管理者の許可が有り公表された後に実施される。

9.3 プロトコルの変更

プロトコル実施後、プロトコルの変更が必要になった時、その旨研究事務局より各施設に連絡する。変更後のプロトコルを検討後、検討結果を京都大学臨床研究審査委員会に提出し、承認を得るものとする。

9.4 研究の継続と安全性評価委員会の役割

原則として目標症例数が登録され、全ての症例についての評価が終了するまで研究を継続するが、本研究に明らかに関連した有害事象の発生等があった場合には、独立した安全性評価委員会が研究継続の是非を協議する。

9.5 研究の中止

本研究中に中止せざるを得ない理由が生じた場合、主任研究者は研究世話人会に計った上で、速やかに各施設の京都大学臨床研究審査委員会に研究の中止、およびその理由を文書にて報告する。

9.6 研究の終了

主任研究者は全ての症例の登録が完了した時点で、各施設の研究責任医師に対し症例登録の完了を連絡し、各施設は症例登録を中止する。また主任研究者は全ての症例の追跡が完了したことを確認した時点で、各施設の研究責任医師に対し症例追跡の完了を連絡する。各施設の研究責任医師は所属する臨床研究機関の長に終了報告書を提出する。

9.7 研究データの保存期間と開示

主任研究者および研究事務局は当該研究の成果としての論文発表後少なくとも10年間は研究データを保存するものとする。その保存計画については京都大学の定める公正な研究活動の推進等に関する規定第7条第2項の規定に従い、当該研究論文に疑義が呈された場合には必要に応じて保存された研究データを開示するものとする。

9.8 エンドポイントの最終判定

臨床事象判定委員会(CEC: Clinical Events Committee)が全ての臨床エンドポイント、血管系および出血性有害事象を最終判定する。

9.9 研究機関の長への報告

研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長に対して安全性情報に関する報告を行う。また、研究実施の適正性や

研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに逸脱報告書を研究機関の長に提出する。また研究の進捗状況について1年に1回状況報告を行い、研究の中止・終了した場合にも報告を行う。成果となる学会発表や論文はPDF化し京都大学臨床研究審査委員会の電子申請システムに添付し、成果の最終の公表を報告する。

9.10 研究に関する情報公開の方法

本研究は臨床研究等提出・公開システム(JRCT)、米国国立衛生研究所 (NIH) のデータベースに登録され研究の情報を公開する。

9.11 モニタリング・監査

9.11.1 モニタリング

本研究が適正に行われることを確保するため、研究の進捗や本研究計画書の順守の状況のモニタリングを行う。特に登録開始後半年は安全性の評価のためより厳密なモニタリングを行う。月一回以上の頻度で登録状況とステント血栓症の発生について Web 上のデータベースを用いて中央モニタリングを継続的に行い、各施設の研究者が参加するメーリングリストにて配信する。また、中央モニタリングにて必要と判断された施設については全症例を、さらに施設サンプリングにて選ばれた 3 施設に対して 10 症例ずつ、同意文書の管理やカルテなど原資料等の直接閲覧を行うオンサイトモニタリングを施行する。

9.11.2 監査

研究責任者は必要に応じて臨床結果の信頼性を確保するため、当該研究およびそのモニタリングに携わっているもの以外を指名し、研究計画書に従って研究が行われているか監査を行うことができる。

9.12 評価対象となる医薬品・医療機器

本研究において使用される医薬品(アスピリン(バファリンなど))は、すでに承認済みで市販で流通しているものである。添付文書については申請時に添付する。

9.13 研究対象者等からの相談等への対応

研究対象者からの相談等に対応するため、下記の相談窓口を設ける。

京都大学大学院医学研究科循環器内科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

電話：075-751-4255 Fax：075-751-3299

責任者：塩見 紘樹 hishiomi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

10. エンドポイントの定義

10.1 死亡

Academic Research Consortium (ARC)の分類(文献 10)に基づく。

- **心臓死 (Cardiac Death)**
心臓が原因となる全ての死亡(心筋梗塞、低拍出性心不全、致命的不整脈など)、目撃者のいない死亡、他に原因が特定できない死亡、手技(併用治療も含む)に関連した死亡。患者が悪性腫瘍などの致死性の高い疾病を有している場合でも、明確に原因が特定できない場合は心臓死とみなす。
- **血管死 (Vascular Death)**
冠動脈以外の血管に起因する死亡。脳血管障害、肺動脈塞栓、大動脈瘤破裂、動脈瘤解離など。
- **非心臓・血管死 (Non-cardiovascular Death)**
心臓死、血管死に該当しない死亡。感染症による死亡、悪性腫瘍、敗血症、肺疾患、事故、自殺、外傷など。

10.2 心筋梗塞 (Myocardial Infarction: MI)

4th UDMI 定義(主要評価項目に使用)

4th universal definition of myocardial infarction (UDMI)に基づく。トロポニンを用いた評価を基本とするがトロポニンが測定されていない場合には CKMB を用いて評価する。

- 健常者の 99 percentile URL を超える cTn の上昇かつ虚血を示唆する所見(術前正常の場合)
- 20%以上の前値よりの上昇(術前高値の場合)
- ULN の 5 倍以上の上昇 Or POD1,2 で有意な変化(上昇・低下)(術前検査されていない場合)

かつ以下の少なくとも1つ以上を満たすもの。

- 心筋虚血の症状と兆候
- 新たな虚血を示唆する心電図変化

- 新たな異常 Q 波の出現
 - 心エコーでの新たな壁運動異常、もしくは他の画像診断での生存心筋の減少の確認
 - 血管造影、血管内イメージング、もしくは剖検による冠動脈内血栓の検出
- 心筋トロポニンが評価されていない、あるいは、イベント発生時に測定されなかった場合における新たな異常 Q 波の出現

Modified Poise-2 定義

- 健常者の 99 percentile URL の 5 倍以上かつ虚血を示唆する所見(術前正常の場合)
- 20%以上の前値よりの上昇かつ絶対値が 99 percentile URL の 5 倍以上(術前高値の場合)
- ULN の 5 倍以上の上昇 Or POD1,2 で有意な変化(上昇・低下)(術前検査されていない場合)

かつ以下の少なくとも1つ以上を満たすもの。

- 心筋虚血の症状と兆候
- 新たな虚血を示唆する心電図変化
- 新たな異常 Q 波の出現
- 心エコーでの新たな壁運動異常、もしくは他の画像診断での生存心筋の減少の確認
- 血管造影、血管内イメージング、もしくは剖検による冠動脈内血栓の検出

ARC-2 定義

- 健常者の 99th percentile URL の 35 倍以上の上昇(術前 Tn の値に関わらず)

かつ以下の少なくとも1つ以上を満たすもの。

- 心筋虚血の症状と兆候
- 新たな虚血を示唆する心電図変化
- 新たな異常 Q 波の出現
- 心エコーでの新たな壁運動異常、もしくは他の画像診断での生存心筋の減少の確認
- 血管造影、血管内イメージング、もしくは剖検による冠動脈内血栓の検出

SCAI 定義 (文献 11)

- ベースラインの CK-MB が正常の場合
手技後 48 時間以内に CK-MB $\geq$ 10 倍、もしくは、 $\geq$ 5 倍かつ新規の異常 Q 波、左脚ブロックを認めるもの。
CK-MB が測定されていない場合は、トロポニンが $\geq$ 70 倍、もしくは、 $\geq$ 35 倍かつ新規の異常 Q 波、左脚ブロックを認めるもの。
- ベースラインの CK-MB(or トロポニン)が上昇しているが、安定/低下している場合
術前直近の値から、絶対値が CK-MB $\geq$ 10 倍(or トロポニンが $\geq$ 70 倍)

- ベースラインの CK-MB (or トロポニン) が上昇しており、安定/低下が得られていない場合
- 術前直近の値から、絶対値が CK-MB ≥ 10 倍 (or トロポニンが ≥ 70 倍)、かつ、ST 上昇/低下、かつ、新たな/増悪する心不全や低血圧などを伴う臨床的に有意な MI

心電図による判定:

- **Q 波に基づく判定**
 - **Q 波 MI (QMI)**
 - 2 つ以上の近接する誘導において、異常 Q 波が確認された場合。心筋逸脱酵素値の上昇の有無は問わない。
 - **非 Q 波 MI (NQMI)**
 - Q 波 MI 以外の MI。
- **ST セグメントに基づく判定。**
 - **ST 上昇型心筋梗塞 (STEMI)**
 - 2 つ以上の近接する誘導において、新規あるいは新規と思われる J 点における ST セグメントの上昇。カットオフポイントは、V1、V2 および V3 誘導においては ≥ 0.2 mV、他の誘導においては ≥ 0.1 mV とする。
 - **非 ST 上昇型心筋梗塞 (NSTEMI)**
 - STEMI 以外の MI

梗塞サイズによる判定:

- **大梗塞**
 - CK-MB が施設基準の 10 倍以上 (CK-MB が測定できない場合は CK が施設基準の 10 倍以上)
 - 上記を満たさない場合でも致死的心筋梗塞の場合は大梗塞とする。
 - **小梗塞**
 - 大梗塞以外の心筋梗塞
 - **ARC 分類に基づく心筋梗塞サイズ分類**
 - 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 10 倍以上の上昇
 - 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 5 倍以上、10 倍未満
 - 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 3 倍以上、5 倍未満
 - 心筋逸脱酵素 (CKMB, Tn, Total CK) が施設正常値の 3 倍未満の上昇
 - Troponin 上昇しているが、CKMB、Total CK とともに上昇なし。
 - Troponin 上昇しているが、CKMB、Total CK とともに測定なし。
- 心筋逸脱酵素のうち優先すべき項目は CKMB、Tn、Total CK の順とする。
- **CKMB による心筋梗塞サイズ分類**
 - 心筋逸脱酵素 (CKMB) が施設正常値の 10 倍以上の上昇
 - 心筋逸脱酵素 (CKMB) が施設正常値の 5 倍以上、10 倍未満
 - 心筋逸脱酵素 (CKMB) が施設正常値の 3 倍以上、5 倍未満

- 心筋逸脱酵素（CKMB）が施設正常値の3倍未満の上昇
- Troponin 上昇しているが、CKMB 上昇なし。
- Troponin 上昇しているが、CKMB 測定なし。
- **Troponin による心筋梗塞サイズ分類**
 - 心筋逸脱酵素（Tn）が施設正常値の10倍以上の上昇
 - 心筋逸脱酵素（Tn）が施設正常値の5倍以上、10倍未満
 - 心筋逸脱酵素（Tn）が施設正常値の3倍以上、5倍未満
 - 心筋逸脱酵素（Tn）が施設正常値の3倍未満の上昇
 - Troponin 上昇しているが、CKMB 上昇なし。
 - Troponin 上昇しているが、CKMB 測定なし。

10.3 冠動脈再建(Revascularization)

分類:

- **標的病変血行再建(TLR: Target Lesion Revascularization)**
標的病変(ステント両端 5 mm までを含む)に対する PCI、または標的病変の再狭窄または他の合併症治療のために実施される CABG.
- **標的血管血行再建(TVR: Target Vessel Revascularization)**
標的血管に対する PCI または CABG による血行再建。TLR も TVR に含まれる。
- **標的血管非標的病変血行再建(TVR-Remote: Target Vessel Revascularization-Remote)**
標的血管内の非標的病変に対する血行再建。
- **非標的血管血行再建(Non-TVR: Non Target Vessel Revascularization)**
標的血管以外の血管に対する血行再建。
- **非標的病変血行再建(Non-TLR: Non Target Lesion Revascularization)**
標的病変以外に対する血行再建。
$$\text{Non-TLR} = \text{TVR-Remote} + \text{Non-TVR}$$

臨床所見に基づく冠動脈血行再建

(Clinically indicated revascularization):

- 以下に該当する血行再建は、臨床所見に基づく血行再建とみなす。臨床所見の有無は、血行再建実施前に手技担当者が判定する。
 - 標的血管に起因すると思われる、狭心症の再発。
 - 安静時または負荷検査による、標的血管に起因すると思われる虚血所見。
 - 侵襲的診断による機能性虚血(ドップラー血流予備能(FVR)、FFR(血流予備量比))
 - 上記が陰性の場合でも、各施設での判定で%径狭窄度が 70%以上の病変に対する血行再建。

10.4 ステント血栓症(Stent Thrombosis)

ARC 定義に基づき、その「確からしさ」により definite、probable および possible に、またその発生時期により急性、亜急性、遅発性、超遅発性に分類する。

- **Definite Stent Thrombosis**

- 血管造影によるステント血栓症*の確認:
 - 血管造影によりステント留置セグメント(ステント両端 5 mm を含む)血栓が認められ、かつ 48 時間以内に以下の何れかが認められた場合。
 - 安静時の急激な虚血症状の発症
 - 急性虚血を示す新たな心電図変化
 - 心筋逸脱酵素値の典型的な上昇および下降(自然発生 MI の定義を参照のこと)
 - 非閉塞性血栓
 - 冠動脈内血栓は多方面からの投影にて確認できる非石灰性の陰影欠損(球形、卵形、もしくは不規則な形状のもの)または造影剤に囲まれた透過性亢進部(3 方向から囲まれているか狭窄部位内に存在するもの)、もしくは血管内に内腔の造影剤貯留像、または目視で確認可能な塞栓として定義される。
 - 閉塞性血栓
 - ステント内あるいはステント近位部から下流側側枝または本管への血流が TIMI 0 または TIMI 1。
- 病理学的手法での血栓症の確認:
 - 剖検または血栓切除術による、最近の血栓の確認

- **Probable Stent Thrombosis**

- ステント留置後に以下が生じた場合。
 - ステント留置手技後 30 日以内の原因不明の死亡
 - 手技後日数に関わらず、血管造影または他の責任病変によることを示すエビデンスがないステント留置部付近の心筋梗塞

- **Possible Stent Thrombosis**

- ステント留置後 30 日以降の原因不明の死亡

* 臨床所見が認められない場合には、血管造影により閉塞が認められた場合でも、ステント血栓症とはみなさない(silent occlusion)

- **急性ステント血栓症(Acute Stent Thrombosis)**

手技後 0～24 時間以内(0 時はガイドカテーテル抜去時と定義する)

- **亜急性ステント血栓症(Subacute Stent Thrombosis)**

手技後 24 時間を超えて～30 日まで

- **遅発性ステント血栓症†(Late Stent Thrombosis)**
31 日～1 年以内
- **超遅発性ステント血栓症†(Very Late Stent Thrombosis)**
1 年を超えて以降

† 1 次的なステント血栓症だけでなく、ステント留置部位の血行再建に起因する 2 次的なステント血栓症も含む。

10.5 出血性合併症(Bleeding/Hemorrhagic Complications)

TIMI、BARC、TIMI、GUSTO および modified Poise-2 定義を用いた評価を行う。(文献 12-14)

TIMI major/minor bleeding を本研究の出血性有害事象と定義する。

BARC 出血分類:

Bleeding Academic Research Consortium (BARC)の定義に基づく。重篤性の判定のために、ベースラインのヘモグロビン値の測定が必要である。

- **Type 0** : 出血なし
- **Type 1** : 医学的に問題とならない出血、患者が予定外の検査、入院、治療のため医療機関を受診する要因とならない出血。
- **Type 2** : 医学的に対応すべき出血兆候で、type3-5 に該当しないが、以下の基準を 1 つ以上満たすもの。
(1)専門家による非外科的介入を要するもの、(2)入院またはケアレベルの引き上げを要するものの、(3)評価を要するもの。
- **Type 3** :
 - Type 3a
 - 明白な出血に伴う 3-5 g/dL のヘモグロビン値の低下
 - 明白な出血に伴う輸血
 - Type 3b
 - 明白な出血に伴う 5 g/dL 以上のヘモグロビン値の低下
 - 心タンポナーデ
 - 外科的介入を要する出血(歯科/ 鼻/ 皮膚/ 痔を除く)
 - 血管作動薬の静注を要する出血
 - Type 3c
 - 頭蓋内出血
 - 視力低下を伴う眼内出血
- **Type 4** : CABG 関連出血
 - 48 時間以内の周術期頭蓋内出血
 - 出血コントロールのための胸骨閉鎖後の再手術

- 48 時間以内の全血または濃縮赤血球 5 単位以上の輸血
- 24 時間以内の胸腔チューブからの 2L 以上の出血
- **Type5：致死的出血**
 - Type 5a
致死的である可能性が高い出血：剖検や画像による確認はされていないが、臨床的に疑われるもの。
 - Type 5b
明らかな致死的な出血：明白な出血あるいは剖検もしくは画像により確認されたもの。

TIMI 出血分類：

Thrombosis in Myocardial Infarction (TIMI) の定義に基づく。重篤性の判定のために、ベースラインのヘモグロビン値およびヘマトクリット値の測定が必要である。

- **大出血 (Major Bleeding)**
 - 以下の何れかに該当の場合
 - 頭蓋内出血
 - 5 g/dL 以上のヘモグロビン値の低下
 - 15%以上のヘマトクリット値の低下（ベースライン値 - 事象発生時の値）
- **小出血 (Minor Bleeding)**
 - 失血が認められかつ以下の何れかに該当の場合
 - 3 g/dL 以上のヘモグロビン値の低下
 - 10%以上のヘマトクリット値の低下（ベースライン値 - 事象発生時の値）
 - 失血は認めらないが、下の何れかに該当の場合
 - 4 g/dL 以上のヘモグロビン値の低下
 - 12%以上のヘマトクリット値の低下（ベースライン値 - 事象発生時の値）
- **軽微な出血 (Minimal Bleeding)**
 - ヘモグロビン 3 g/dL 未満の低下を伴う臨床的に明らかな出血
(肉眼で確認できない尿潜血、便潜血は Minimal bleeding に含めない)

GUSTO 出血分類：

重大出血 (Severe Bleeding)

- 致死的出血
- 頭蓋内出血
- 血圧低下を伴う出血で輸液、輸血、昇圧剤投与、外科的処置などを要する出血

中等度出血 (Moderate Bleeding)

- 輸血を要する出血で Severe bleeding の基準を満たさないもの

Modified Poise-2 定義

大出血：

下記の少なくとも1項目を満たす致死的な出血イベントと定義する。

- ヘモグロビン $\leq$ 70g/L、かつ、赤血球輸血2単位以上
- ヘモグロビン $\geq$ 50g/Lの低下、かつ、赤血球輸血2単位以上
- 24時間以内に赤血球輸血4単位以上
- 以下の止血術(塞栓術、血管縫合/再建、鼻出血のパッキング)
- 臨床的もしくは画像で確認された後腹膜出血、脊髄内出血、眼房内出血

10.6 脳卒中または脳血管障害(Stroke or Cerebrovascular Accident)

急激に発症した神経障害で、少なくとも24時間以上継続するものであり、出血または虚血により脳血管血流が阻害されることが原因となるもの。

24時間以内に症状が消失するものは一過性脳障害であり、該当しない。

11. 研究組織

11.1 主任研究者(研究責任者:Principal investigator)

京都大学医学部附属病院循環器内科	塩見 紘樹
------------------	-------

11.2 副主任研究者(Co-principal investigator)

循環器内科	
京都大学大学院医学研究科循環器内科	尾野 亘

外科	
京都大学大学院医学研究科消化管外科	小濱 和貴

11.3 研究世話人(プロトコル立案に参加)

循環器内科		
	京都大学	山本 絵里香
	倉敷中央病院	門田 一繁
	小倉記念病院	安藤 献児

神戸市立医療センター中央市民病院	古川 裕
兵庫県立尼崎総合医療センター	谷口 良司
天理よろづ相談所病院	田村 俊寛
北野病院	猪子 森明
東京ベイ浦安・市川医療センター	平岡 栄治
大阪赤十字病院	林 富士男
京都医療センター	石井 充
静岡市立静岡病院	縄田 隆三

外科

京都大学	肥田 侯矢
京都大学	星野 伸晃
西神戸医療センター	塩田 哲也
神戸市立医療センター中央市民病院	大嶋 野歩
倉敷中央病院	河田 健二
北野病院	田中 英治
宇治徳洲会病院	長山 聡
京都医療センター	畑 啓昭
大阪赤十字病院	細木 久裕
滋賀県立総合病院	山田 理大
兵庫県立尼崎総合医療センター	本庄 真彦
小倉記念病院	藤川 貴久

11.4 研究事務局

一般財団法人 生産開発科学研究所

〒606-0805 京都市左京区下鴨森本町 15 番地

<研究実務:登録・eCRF(Web フォーム)・データ定義・研究資材・各ミーティング等>

担当:循環器臨床研究推進部

電話:075-781-1107 Fax:075-791-7659

11.5 データセンター

一般財団法人 生産開発科学研究所

〒606-0805 京都市左京区下鴨森本町 15 番地

責任者:循環器臨床研究推進部 北村 雅代

電話:075-781-1107 Fax:075-791-7659

11.6 統計解析責任者

兵庫医科大学

森本 剛

11.7 安全性評価委員

京都大学麻酔科

溝田 敏幸

大阪赤十字病院

多田 朋弥

11.8 モニタリング担当機関

一般財団法人 生産開発科学研究所

〒606-0805 京都市左京区下鴨森本町 15 番地

担当:循環器臨床研究推進部

電話:075-781-1107 Fax:075-791-7659

11.9 臨床事象判定委員

東京ベイ浦安・市川医療センター

平岡 栄治

京都医療センター

阿部 充

11.10 参加施設

JRCT 参照。

<https://jrct.niph.go.jp/>

参加施設名および研究担当者を公開するとともに適宜更新を行う。

約 40 施設を予定

11.11 研究資金拠出者

日本医療研究開発機構 (AMED) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

12. AUTHORSHIP

Main paper: 塩見 紘樹

Paper focused on perioperative bleeding: 肥田 侯矢

サブ解析については、登録症例数の多い施設から順に希望テーマを選定する。

13. 文献

- 1) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2009;119:987-95.
- 2) Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Very late stent thrombosis and late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation: five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation*. 2012;125:584-91.
- 3) Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, et al. Incidence and outcome of surgical procedures after coronary artery bypass grafting compared with those after percutaneous coronary intervention: a report from the Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Aug;7(4):482-91.
- 4) Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3826-3924.
- 5) Devereaux, M. Mrkobrada, D.I. Sessler, K. et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-503.
- 6) Graham M, Sessler D, Parlow J, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2018 Feb 20;168(4):237-244.
- 7) Hiraoka E, Tanabe K, Izuta S, et al. JCS 2022 Guideline on Perioperative Cardiovascular Assessment and

Management for Non-Cardiac Surgery. *Circ J*. 2023 Aug 25;87(9):1253–1337.

8) Kang DY, Lee SH, Lee SW, et al. Aspirin Monotherapy vs No Antiplatelet Therapy in Stable Patients With Coronary Stents Undergoing Low-to-Intermediate Risk Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Aug 29:S0735–1097(24)08196–8.

9) Fujikawa T, Hasegawa S, Takahashi R, et al. Management of patients receiving antiplatelet therapy during gastroenterological surgery: A multicenter prospective cohort study (GSATT). *AnnSurg* 2024 In press.

10) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344–51.

11) Moussa I, Klein LW, Shah B, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization. An expert consensus document from the society for cardiovascular angiography and interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1563–70.

12) Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I : hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1–11

13) The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–82.

14) Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–47.

冠動脈ステント留置後の外科手術周術期におけるアスピリン継続の有用性を検証する
多施設ランダム化比較試験の臨床研究参加についての説明文書

西暦 2024 年 10 月 18 日 作成

< はじめに >

この文書は冠動脈疾患に対して冠動脈ステントが留置され抗血小板剤を内服中に外科手術を予定された患者さんにおいて、アスピリンを継続下に外科手術を行うことの有効性を評価する多施設前向き臨床研究を行うことについて述べたものです。

この説明文書は、この臨床研究の内容を理解し、十分に考えた上で、この臨床研究への参加を決めていただくために、患者さんに向けて書かれたものです。

この説明文書をお読み頂き、分からない点があれば、遠慮なく質問してください。

なお、

- ① この臨床研究に参加するかどうかは患者さん本人の意思により決めていただくことで、決して強制されるものではありません。
- ② いったん同意されてもいつでも同意を取り消すことができます。
- ③ この臨床研究に参加されない場合でも、臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、我々は患者さんに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、患者さんが不利益を受けることはありません。

これら3つのことをご理解のうえ、この臨床研究に参加するかどうかを、ご判断ください。

目次

1. <u>臨床研究</u> とは.....	38
2. <u>臨床研究</u> の目的.....	39
3. <u>臨床研究</u> に参加していただく患者さんの人数および <u>臨床研究</u> 期間.....	40
4. <u>臨床研究</u> の方法について.....	40
(1) <u>臨床研究</u> の対象となる方.....	40
(2) <u>臨床研究</u> の方法.....	41
(3) <u>調査項目</u>	42
5. あなたに守っていただきたいこと.....	42
6. 予想される患者さんの負担・利益およびリスク.....	42
7. <u>臨床研究</u> への参加の自由と参加のとりやめについて.....	43
8. <u>臨床研究</u> が中止される場合.....	43
9. あなたの人権・プライバシーの保護について.....	44
10. データの適正な利用のための取り組みについて.....	45
11. <u>臨床研究</u> に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について.....	46
12. 重篤な有害事象への対応.....	47
13. 費用の負担について.....	47
14. <u>臨床研究</u> に関する情報公開・資料の入手・閲覧について.....	47
15. 特許権について.....	47
16. この <u>臨床研究</u> の研究資金提出者および利益相反.....	48
17. この <u>臨床研究</u> を実施する研究機関名、担当医、研究責任者.....	48
18. 本研究に関する相談窓口.....	48
研究参加施設および責任者名一覧.....	50

1. 臨床研究とは

最近の医学が目覚ましい勢いで進歩しているのは、ニュースなどでご存知のことと思います。

病氣を持つ患者さんに治療を行う場合、わたしたち医師は、患者さんの病氣を予防したり、治したり、症状を軽くしたりするという好ましい作用（治療効果）があるものを選びます。全ての治療が好ましい作用（治療効果）だけあればよいのですが、時に好ましくない作用（副作用・合併症）が現れる場合もあります。どの治療法にどのような好ましい作用があつて、どんな好ましくない作用があるのか、また、その好ましくない作用を改善するにはどうしたらよいのか、は医学の進歩に伴い、絶えず確認されています。

その確認のために欠かせないのが、患者さんを対象として好ましい作用や好ましくない作用を調べる「臨床研究」です。このような臨床研究の結果、広く一般の患者さんが“時代に即したより良い治療”を受けられるようになるのです。

臨床研究は、参加される患者さんの安全とプライバシーを守る為に「臨床研究法（2017年4月14日公布）」を守り、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。

「臨床研究実施計画書」では、どのような目的でこの研究を行うのか、患者さんの安全とプライバシーを守るためにどのような措置をとるのかが記載されています。当院でも、この「臨床研究実施計画書」に基づき臨床研究を実施し、必要な措置を講じることとなっています。

この臨床研究を行うことについては、当院の「京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 京都大学臨床研究審査委員会」で、その科学性、倫理性に関する十分な審査が行われ、その結果、実施医療機関の管理者（京大病院の場合は医学研究科長と附属病院院長）の承認が得られています。

2. 臨床研究の目的

あなたは冠動脈疾患の治療として、冠動脈に薬剤溶出性ステントを留置されています(薬剤溶出性ステントとは従来広く使用されていた金属の網(ステント)にお薬を塗ったステントです)。

従来の金属ステントでは30%くらいの頻度で、せっかく治療した冠動脈が狭くなってしま(「冠動脈狭窄」といいます)ことがありました。薬剤溶出性ステントでは、この狭窄を予防するお薬を塗ってあるため、狭窄の再発率が10%以下に減少することが知られています。その一方で、頻度は低いものの薬剤溶出性ステントは、ステントを冠動脈に留置してからしばらく経った後にも、「血栓」という血の塊ができ、それによりステントが詰まってしまう現象(「ステント血栓症」といいます)が発生することがあるため、抗血小板剤(いわゆる、「血をさらさらにする」お薬、具体的には「アスピリン」とチエノピリジン系抗血小板剤である「プラビックス」や「エフィエント」、「パナルジン」などのお薬です)を継続して内服することが必要です。

抗血小板剤を内服するとステント血栓症や心筋梗塞、脳梗塞といった血管が血栓で詰まってしまう病気は予防できますが、血液が固まりにくくなるため、出血は止まりにくくなってしまいます。そこで、今回のように外科手術を受ける際には、ステント血栓症や心筋梗塞、脳梗塞を予防するために抗血小板剤を継続したままで手術を受けるのか、手術に際して通常と同じように血が止まりやすくなるようにするために、一時的に抗血小板剤の内服を中断して手術を受けるか決める必要があります。

国内では約半数の患者さんが抗血小板剤を中止したうえで外科手術を受けていることが報告されています。一方で外科手術の技術の進歩も目覚ましく、少ない出血で手術ができるようになってきているほか、海外で抗血小板剤の内服を継続したまま外科手術をしたほうが術後の心筋梗塞が少なかったとの報告もあります。このよう

冠動脈ステント留置後の患者さんが外科手術を受ける際に抗血小板剤を継続すべきか中止すべきかに一定の見解が得られていないのが現状です。冠動脈ステントの留置を受けた患者さんでは3年で20%以上の方が何等かの外科手術を受けられており、外科手術の際に抗血小板剤をどのようにするのかを明らかにすることは非常に重要と考えられます。

以上のような点を踏まえて、外科手術に際してアスピリンを直前まで継続して手術を受けた場合と、術前に抗血小板剤を中断して手術を受けた場合の有効性と安全性を比較検討しようというのが今回の研究の内容です。

3. 臨床研究に参加していただく患者さんの人数および臨床研究期間

この臨床研究には、全国で1,200名の患者さんに参加していただく予定です。

患者さんがこの臨床研究への参加に同意した日から、外科手術30日後までが臨床研究参加期間になります。

4. 臨床研究の方法について

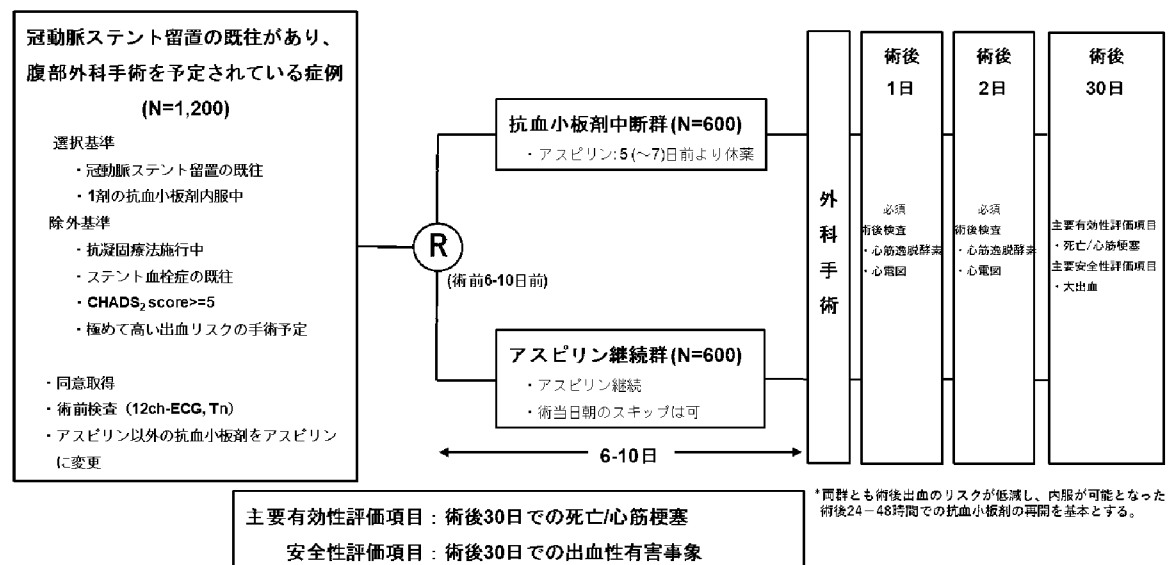
(1) 臨床研究の対象となる方

この研究では、冠動脈疾患(狭心症、心筋梗塞など)に対して、以前にカテーテル治療で冠動脈ステントが留置され、抗血小板剤(アスピリン、クロピドグレル、プラスグレルなど)を内服中に外科手術を予定された方が対象となります。

(2)臨床研究の方法

以前にカテーテル治療で冠動脈にステントが留置され、抗血小板剤を内服中に外科手術を予定された患者さんと、研究の参加に文書で同意いただいた患者さんを、本臨床研究に登録します。

登録を行った時点での採血や基礎疾患、今まで行った冠動脈の治療の状態、予定されている外科手術の内容などのデータを収集します。これ以外に、この研究に参加することで特別余分に行われる検査や治療は一切ありません。そして、無作為割り付けによって外科手術前5-7日前にアスピリンを中断するグループと、外科手術直前までアスピリン(もともとアスピリン以外の抗血小板剤を内服していた方は手術の安全性のために最も血をさらさらにする効果が弱いと考えられるアスピリンに変更します。)の内服を継続するグループの2グループに割り当てられます。外科手術後は両方のグループで同じように、手術から24-28時間経過し、出血の危険が低下したと判断され次第、抗血小板剤の内服を再開します。試験の観察期間は、試験参加から外科手術後30日間の予定です。割り当てられたグループに応じて担当の医師から抗血小板剤の中止・継続をお伝えします。外科手術後1, 2日後に心電図検査や血液検査で心筋梗塞などが起きていないか確認し、手術後30日に、外来受診あるいは電話・手紙連絡で、症状などについて追跡調査を行います。



(3)調査項目

けんきゅうとうろうこ しんきんこうそく けっせんしょう かんどうみやく のうそっちゅう
研究登録後の死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、出血の有無、冠動脈の再治療、脳卒中、外科再手術の有無などを調査いたします。

5. あなたに守っていただきたいこと

この研究の参加登録をした施設と異なる医療機関で次のようなことがあった場合には、速やかに参加施設へ連絡するようにしてください。

1. 心筋梗塞・脳卒中・出血・その他、入院加療を要することがあった場合
2. 抗血小板剤(アスピリン、プラビックス・エフィエント・パナルジンなど)の変更・一時中止・再開をした場合

その他、担当医師の指示に従って、抗血小板剤の内服、中止を行ってください。

6. 予想される患者さんの負担・利益およびリスク

けんきゅう さんか さんか がいらい つういん ふたん ほんけんきゅう
この研究に参加されても参加されなくても、外来に通院していただく負担は変わりません。また本研究
ともな りえき げ かしゅじゅつ けいぞく ちゅうだん ばあい ひかく かんどうみやく
に伴う利益として、外科手術に際して、アスピリンを継続することで、中断した場合と比較し、冠動脈の
あき へいそく びしょう しんきんこうそく げんしょう かのうせい けんしょう
明らかな閉塞を伴わない微小な心筋梗塞を減少させることができる可能性があり、そのことを検証するた
めに本研究を行います。したがって、抗血小板剤を中断した場合には、こうした心筋梗塞が増加する
ふかくてい いっぱう ち と げ かしゅじゅつ さい だいしゅけつ きけん
不確定なリスクがありますが、一方で血は止まりやすくなるため、外科手術に際する大出血の危険は
げんしょう りえき そうてい こうけっしょうばんざい ちゅうだん ばあい もんだい
減少できる利益が想定されます。また、抗血小板剤を中断した場合にも大きな問題となるようなステント
けっせんしょう かんどうみやく つうじょう しんきんこうそく のうこうそく ひじょう ていりつ よそう
血栓症や冠動脈が詰まって起きる通常的心筋梗塞や脳梗塞は非常に低率であることが予想されます。
ぎやく しゅけつ けいぞく きけん ぞうか りろんてき そんざい さっこん
逆に、出血に関しては、アスピリン継続により危険が増加するリスクが理論的には存在しますが、昨今の

手術技術の発達で、国内の観察研究において、出血の有害事象に大きな差がないことが確認されています。本研究においては、抗血小板剤中止によるステント血栓症や大きな心筋梗塞、及び、アスピリン継続による大出血について適切にモニタリングを行い、患者さんにかかるリスクを最小化するための対策を講じます。

7. 臨床研究への参加の自由と参加のとりやめについて

この説明書を読み、また担当医の説明を聞いて、この研究に参加されるかどうかは、あなたの自由意思により決定されます。参加をお断りになられても、一切不利益を生じることはありません。参加されることを決められて、研究に参加された後、途中で参加を取りやめることもできます。その場合には、必ず担当医師に申し出てください。これは、あなたの健康管理に万全の注意を払うためです。

臨床研究の途中で同意を取り消された場合でも、現時点で考えられる最善の治療を行いますので、あなたにとって不利益を受けることはありません。

8. 臨床研究が中止される場合

この臨床研究への参加に同意していただいても、次の場合には臨床研究を中止させていただきます。

- 1) この臨床研究が開始された後に有害事象等が発生した場合
- 2) あなたがこの臨床研究への参加の同意を撤回した場合
- 3) 担当医師の判断で臨床研究への参加・継続を中止したほうが良いと判断した場合

9. あなたの人権・プライバシーの保護について

この研究に登録された方の外科手術後の心電図検査のコピーを、当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、第三者機関の医師に送付し、確認を依頼する予定です。

研究施行に当たっては個人情報保護法等の法令を遵守し、プライバシーに関するあなたの個人情報情報は厳重に保護されます。ご提供いただいたあなたの[試料及び情報]は、個人の特定につながる情報をできる限り取り除き、代わりに新しく研究用のIDをつけて管理されます。また、研究に関する個人情報各施設よりアクセス制限のかかるインターネット上のデータベースに集積されますが、氏名は各施設からの閲覧のみ許可され、集積された情報では氏名が分からないようにされます(匿名化)。研究のデータを扱う可能性のある、研究参加施設は本説明文書の最後に掲載しております。あなたが同意文書に署名又は記名捺印されることによって、参加研究機関の医師が、医療記録や画像診断フィルムを閲覧することを承諾していただいたこととなりますので、あらかじめご承知おき下さい。

また、この臨床研究で得られた結果を、今後の冠動脈疾患の患者さんが外科手術を受ける際の治療指針を策定する資料として使用します。専門の学会や学術雑誌に発表されることもありますが、患者さんのプライバシーは十分に尊重されます。結果発表の際には慎重に配慮し、患者さん個人に関する情報(氏名など)が外部に公表されることは一切ありません。当研究ではほかの患者さんの個人情報などのプライバシーも厳重に保護され、集積された情報は研究事務局を通じて厳重に管理されます。その情報は研究の成果となる論文発表後少なくとも10年間は検証を可能とするために保存されます。研究資金拠出者である日本医療研究開発機構(AMED)は、国内外の健康・医療に関する研究及び開発に携わる研究機関・研究者や企業の間でデータを広く共有して研究及び開発に活用するための仕組みを設けてデータの利活用を推進します。この仕組みを通して、国内外(米国を含む)の研究機関、医療機関、企業、および承認審査機関が、健康・医療に関する研究、薬事申請を含む医薬品等の開発、科学的なエビデンスに

基^よづく^{ぼう}予^{など}防^等、これら^{けんきゅうかい}の研^ほ究^{けん}開^い発^{りよう}に関^{けん}わ^んる人^い材^{りよう}の育^{せい}成^{さく}、なら^{けん}び^{とう}に保^ほ健^{けん}医^い療^{やく}政^{ひん}策^{しん}の検^{だん}討^ぎを行^{じゆつ}うことを目的^に、

デー^こタ^{くない}を利^{けん}用^{きゅう}さ^{かい}せてい^はた^つだ^くく場合^いが^{ひん}あ^{しん}ります。これ^{しん}により、国^{だん}内^ぎでの研^じ究^{ゆつ}開^つ発^等、新^いしい医^{しん}薬^{だん}品^ぎや診^じ断^{ゆつ}技^つ術^等

等^{とう}の開^{かい}発^はつにおける促^{そく}進^{しん}が期^き待^{たい}され^ます。

さら^ほに、患^ぜ者^んさん^{ぜん}のプ^ぜライ^んバ^んシー^{てい}が保^ぜ全^んさ^んれることを前^{ぜん}提^{てい}と^して、こ^ぜの研^ぜ究^んが問^ぜ題^んな^くく施^ぜ行^んさ^れてい^るかど

う^かを確^{かん}認^さするた^め、モ^{かん}ニ^さタ^んリ^んグ^がや監^{かん}査^さの担^{かん}当^さ者^がや京^ひ都^つ大^{よう}学^{しん}臨^{だん}床^ぎ研^い究^ん審^は査^ん委^い員^{ない}会^にが必^ひ要^つな範^{はん}圍^い内^ににお

い^て患^じ者^{よう}さん^{ほう}に關^えする情^じ報^つを閲^え覧^{らん}するこ^とがあ^るります。

10. データの適正な利用のための取り組みについて

けんきゅうしきんきよしゆつしゃにほんいりようけんきゅうかいはつきこう
研^{けん}究^き資^し金^き拠^し出^{ゆつ}者^{しゃ}である日^に本^{ほん}医^い療^り研^{けん}究^き開^い発^り機^き構^{こう}(AMED)は、デー^たの適^た正^{せい}な利^り用^{よう}を確^く保^{ぽう}するた^め、関^{かん}

連^{れん}法^{ぽう}令^{れい}・指^し針^{しん}、お^よび契^{けつ}約^{やく}に基^きづくデー^た共^き有^{ゆう}ル^{ール}を定^{てい}め、第^{だい}三^{さん}者^{しや}も加^かわ^わったデー^た利^り活^{かつ}用^{よう}審^{しん}査^{さい}委^い員^{かい}会^に

が公^{こう}正^{せい}な立^{たち}場^ばからデー^たの利^り用^{よう}を審^{しん}査^さ・監^{かん}督^{とく}し^ます。デー^たの利^{けん}用^{きゅう}を希^い望^{きやう}する研^{けん}究^き機^き関^{かん}、医^い療^り機^き関^{かん}、企^き業^{ぎやう}

等^{とう}は、具^ぐ体^{たい}的^{てき}な研^{けん}究^き計^{けい}画^がを立^り案^{あん}し、京^{きやう}都^と大^{だい}学^{がく}臨^{りん}床^{べい}研^{けん}究^き審^{しん}査^{さい}委^い員^{かい}会^にの承^{しょう}認^{にん}を得^えるとと^もに、デー^た利^り用^{よう}を申^{しん}

請^{しん}し、デー^た利^り活^{かつ}用^{よう}審^{しん}査^{さい}委^い員^{かい}会^にによる審^{しん}査^さを受^うけ^ます。審^{しん}査^さにより適^{てき}正^{せい}な利^り用^{よう}を行^いうと認^{にん}め^られた場^ば合^けに

の^みデー^たの利^り用^{よう}が許^{きょ}可^かされ^ます。

デー^たの利^{かん}用^{れん}者^{ほう}に^は、関^{かん}連^{れん}法^{ぽう}令^{れい}・指^し針^{しん}、デー^たの利^り用^り条^{じょう}件^{けん}、お^よびセ^{しん}キュ^さリ^さティに關^{てき}するガ^りイ^りド^りラ^りイ^んの

遵^{じゆん}守^{しゆ}が義^ぎ務^むづけ^られ^ます。AMED/京^{きやう}都^と大^{だい}学^{がく}は、デー^たの利^り活^{かつ}用^{よう}に關^{かん}する状^{じやう}況^{きやう}をで^きる限^りに公^{こう}開^{かい}し、透^{てう}明^{めい}性^{せい}

の確^{くわく}保^{ぽう}に努^なめ^ます。

な^お、デー^たは有^{ゆう}償^{じやう}で提^{てい}供^{きやう}され^るこ^とがあ^るります(お^もに企^き業^{ぎやう}による利^り用^りが想^{そう}定^{てい}され^てい^ます)。そ^の際^{さい}、

デー^た利^り活^{かつ}用^{よう}審^{しん}査^{さい}委^い員^{かい}会^にお^いて、有^{ゆう}償^{じやう}で提^{てい}供^{きやう}され^るこ^とを合^{ごう}め^て、公^{こう}正^{せい}な立^{たち}場^ばからデー^たの利^り用^{よう}を

審^{しん}査^さ・監^{かん}督^{とく}し^ます。

ま^た、あ^なたか^ら提^{てい}供^{きやう}い^ただ^いたデー^たを、公^{こう}的^{てき}デー^たバ^だー^いス(公^{こう}的^{てき}機^き関^{かん}・大^{だい}学^{がく}等^らが運^{うん}用^{りやう}するデー^たバ^だー

スや、法律に基づく許可・認定等を受けたデータベース)へ登録もしくは提供する場合があります。あなたから提供頂いたデータを、健康・医療に関する幅広い研究及び開発の目的で利用させていただく場合があります。ご協力いただけない場合でも、本研究への参加は続けられます。もし、あなたの意思が変わった場合には、いつでもお伝えください。あなたのデータの利用を速やかに停止します。ただし、あなたからお申し出があった時点で、既にデータが研究及び開発に利用されていた場合には、その利用を停止することはできません。

11. 臨床研究に関連して健康被害が発生した場合の治療及び補償について

この「臨床研究」に参加されている間に、あなたの身体になんらかの症状や身体の不調がありましたら、すぐに担当医師にご連絡ください。速やかに適切な診察と治療が受けられます。これについては可能な限り健康保険で対応いたします。

また、本研究では研究対象の患者さんに生じた本臨床研究と因果関係がある健康被害の補償に備えて、研究責任医師等、本研究に携わる全ての者を被保険者として臨床研究保険に加入しています。この保険は、臨床研究に起因して研究期間中または終了後1年以内に患者さんに死亡または所定の後遺障害(医薬品副作用被害救済制度に定める後遺障害等級1級および2級)が生じた場合に研究責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものです。また、研究責任医師および分担医師は医療行為に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入しています。

12. 重篤な有害事象への対応

重篤な有害事象が生じた場合には、臨床研究法ならびに各実施医療機関で定められた手順に従って対応いたします。

13. 費用の負担について

臨床研究に参加している間、保険給付の適応となる医療費は、あなたの健康保険から給付されます。

保険給付の適応とならない治療は行いません。そのため、この臨床研究に参加された場合にも、あなたが

当病院的窓口で支払う医療費の負担額が増えることはありません。

14. 臨床研究に関する情報公開・資料の入手・閲覧について

この臨床研究は臨床研究等提出・公開システム(jRCT)、米国国立衛生研究所(NIH)のデータベースに登録され情報公開されており、研究計画・研究方法に関する資料を閲覧することが可能です。ま

た研究に関する資料は、研究事務局で他の研究対象者等の個人情報等の保護や研究に支障がない

と判断される範囲で入手・閲覧することが可能です。

15. 特許権について

この臨床研究において特許権が生み出される可能性はありません。

16. この臨床研究の研究資金拠出者および利益相反

この研究は、日本医療研究開発機構（AMED）循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業の研究資金によって行われます（研究資金拠出者）。

研究資金拠出者は、研究計画書の作成には関与しましたが、研究の施行、データ収集や統計解析等へは関与しません。ただし、当研究の成果を学会発表や論文として医学誌に投稿する場合には研究資金拠出者の確認を得ます。また、治療方針やその内容は担当医に一任します。

17. この臨床研究を実施する研究機関名、担当医、研究責任者

研究機関名：京都大学医学部附属病院循環器内科

担当医：

研究責任者：京都大学医学部附属病院循環器内科 塩見 紘樹

18. 本研究に関する相談窓口

この研究について何か分からないことや心配なことがある場合、さらに詳しい説明をしてほしい場合、いつもと違う症状が現れた場合は、いつでも担当医または下記までご相談下さい。

京都大学医学部附属病院

循環器内科 075-751-4255

臨床研究相談窓口 075-751-4748 ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

<おわりに>

この文書に書かれた内容をよく読んで、ご理解いただき、ご自身の自由な意思でこの研究に協力することを同意していただける場合は、別紙の「同意書」にお名前と日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

もしもわかりにくい内容やご不明な点があった場合、さらに詳しい説明がほしい場合には、担当医師または、

りんしょうけんきゅう
臨床研究コーディネーターまで、ご遠慮なくお尋ねください。

皆様がこの研究の趣旨^{しゅし}をご理解いただき、研究に御協力いただきますよう、心からお願い申し上げます。

西暦 202 年 月 日

研究実施責任者 塩見 紘樹

説明医師所属・診療科

連絡先 - -

説明医師署名・捺印

研究計画名：冠動脈ステント留置後の外科手術周術期におけるアスピリン継続の有用性を検証する多施設ランダム化比較試験

研究参加施設および責任者名一覧

約40施設参加予定