

心房細動合併急性冠症候群患者における抗血栓治療後の  
出血と血栓リスクに関する前向き観察研究  
(多施設共同研究)

研究実施計画書

第 2.6 版

作成日 2020 年 3 月 1 日

更新・承認履歴一覧

日付	Version	備考
2016 年 4 月 22 日	Ver. 1.0	順天堂大学倫理審査承認
2016 年 10 月 21 日	Ver. 2.0	修正・追加
2016 年 12 月 4 日	Ver. 2.1	修正・追加
2018 年 1 月 31 日	Ver. 2.2	修正・追加
2018 年 11 月 2 日	Ver. 2.3	修正・追加
2019 年 2 月 20 日	Ver. 2.3R	修正・追加
2019 年 3 月 20 日	Ver. 2.4	修正・追加
2019 年 9 月 1 日	Ver2.5	修正・追加
2021 年 3 月 1 日	Ver2.6	修正・追加

## 目次

略語及び用語の定義一覧.....	4
1. 研究の名称.....	5
2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）.....	5
3. 研究の目的及び意義.....	6
4. 研究の方法及び期間.....	7
5. 研究対象者の選定方針.....	17
6. 研究の科学的合理性の根拠.....	18
7. 新倫理指針第 12 の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等.....	19
8. 個人情報等の取扱い.....	21
9. 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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策.....	22
10. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法.....	23
11. 研究機関の長（病院長）への報告内容及び方法.....	23
12. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況.....	23
13. 研究に関する情報公開の方法.....	24
14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	24
15. 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合には、その旨及びその内容.....	24
16. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応.....	24
17. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容.....	28
18. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応.....	28
19. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い.....	29
20. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法.....	29
21. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性または他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容.....	29
22. 新倫理指針第 21 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順.....	29
参考文献リスト.....	29
別添 1 各種定義：ACS, 心房細動, CHADS <sub>2</sub> 及び CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc, HAS-BLED 出血予測スコ	

ア, ISTH 出血, 高血圧, 一過性脳虚血 .....	31
別添2 中央委員会、イベント判定委員会及び参加施設一覧 .....	34

## 略語及び用語の定義一覧

略語	用語
Af	Atrial fibrillation 心房細動
ACS	Acute Coronary Syndrome 急性冠症候群
BMS	Bare Metal Stent
CAS	Carotid artery stenting 頸動脈ステント留置術
CABG	Coronary Artery Bypass Graft 冠動脈バイパス術
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science
DAPT	Dual antiplatelet therapy 抗血小板剤2剤併用
DES	Drug-Eluting Stent
DOACs	Direct oral anticoagulants
DVT	Deep Vein Thrombosis 深部静脈血栓症
EVT	EndoVascular Treatment 経皮的血管形成術
IABP	Intra Aortic Balloon Pumping 大動脈内バルーンパンピング法
ICT	intracoronary thrombolysis 冠動脈内血栓溶解療法
ISTH	国際血栓止血学会 International Society of Thrombosis and Hemostasis
IVCT	IntraVenous Coronary Thrombolysis 経静脈的血栓溶解療法
MIDCAB	Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass 低侵襲冠動脈バイパス手術
NSTEMI	non-elevation myocardial infarction 非ST上昇型心筋梗塞
non-TVR	Non-Target Vessel Revascularization without TLR 非標的血管再血行再建術
OPCAB	Off pump coronary artery bypass 冠状動脈バイパス手術
PTE	Pulmonary thromboembolism 肺血栓塞栓症
POBA	バルーン血管形成術 Plain Old Balloon Angioplasty
PCPS	経皮的心肺補助法 Percutaneous cardiopulmonary support
TIA	Transient Ischemic Attack 一過性脳虚血発作
TLR	Target Lesion Revascularization 標的病変再血行再建術
TVR	Target Vessel Revascularization without TLR 標的血管再血行再建術
STEMI	ST-elevation myocardial infarction ST上昇型心筋梗塞
UAP	Unstable angina 不安定狭心症

## 1. 研究の名称

心房細動合併急性冠症候群患者における抗血栓治療後の出血と血栓リスクに関する前向き観察研究（多施設共同研究）

Study of Real World Anticoagulation and Antiplatelet Practice in Patients with Acute Coronary Syndrome Complicated with Atrial fibrillation (STAR-ACS 研究)

## 2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（厚生労働省告示、平成 29 年 2 月 28 日）、およびヘルシンキ宣言を遵守して以下の体制で実施する。

### 【研究代表者】

順天堂大学保健医療学部長

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・特任教授 代田 浩之

### 【中央委員会】

研究の運営及び管理を行う。研究の運営上必要な最終決定はすべて本委員会が行う。

順天堂大学 循環器内科 代田浩之（委員長）

委員は別添 2 に示す。

### 【イベント判定委員会】

イベントの医学的妥当性、最終判定を行う。

委員は別添 2 に示す。

### 【研究事務局】

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電話 03-3813-3111（代表）（PHS：70144）

順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験支援センター

事務局 宮内克己 順天堂大学医学部循環器内科学 教授

役割：本研究の運営・業務推進の支援、データセンター及びヘルプデスク業務

### 【統計解析】

順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床研究・治験支援センター・准教授

野尻 宗子

### 【参加施設】

別添 2 に示す。

#### 【当院における実施体制】

#### 【研究責任者】

順天堂大学保健医療学部長

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・特任教授 代田 浩之

#### 【研究分担者】

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・教授 宮内 克己

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・准教授 岩田 洋

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・准教授 土肥 智貴

#### 【研究協力者】

順天堂大学医学部附属順天堂医院 GCP センター・師長 白鳥 敦子

順天堂大学医学部附属順天堂医院 GCP センター・看護師 藤盛 鐘子

#### 【個人情報管理者】

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・准教授 岩田 洋

#### 【連絡先】

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・准教授 岩田 洋

電話 03-3813-3111（代表）（PHS：70160）

### 3. 研究の目的及び意義

心房細動合併急性冠症候群患者は心血管イベントや血栓性イベントが高いことが報告されている<sup>1)-4)</sup>。心房細動合併急性冠症候群患者には抗血小板薬に加え、抗凝固薬が必要であるが、その使用法は確立されていない。抗血小板薬と抗凝固薬の併用は血栓性イベントや心血管イベント、ステント血栓症を減少させるが、出血性リスクは高めると報告されている<sup>5), 6)</sup>。このような現状を踏まえ、ガイドラインではアスピリン、チエノピリジン、抗凝固薬の3剤併用の短期使用を推奨している<sup>7)-10)</sup>が、その根拠となる前向き臨床試験がないことが問題である。さらに、臨床現場での心房細動合併急性冠症候群患者に対する抗血栓薬の使用実態は不明であり、その使用期間やイベント率も不明である。特に、3剤併用がどのような患者で、どのくらいの期間使用され、その間の血栓性イベントや出血性イベントの前向きな報告は皆無である。

さらにここ数年、心房細動 (Af: atrial fibrillation) 患者に対し直接経口抗凝固薬 (Direct oral anticoagulants: DOACs) が開発され、現在、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが使用可能となった。それぞれの大規模臨床試験により、ワルファリンに比べ、DOACs は脳出血が少なく、血栓性イベントも少ないという DOACs の優位性が実証されてきた<sup>11)-14)</sup>。こういった点から心房細動患者に対し DOACs は現在第一選択薬となりつつある。しかし、DOACs の心房細動患者に対する臨床試験も抗

血小板薬との併用は原則除外であり、抗血小板薬との併用時の DOACs のワルファリンに対する安全性・有効性は不明である。特に、DOACs のワルファリンに対する優位性が抗血小板薬と抗凝固薬の併用を必要とし、冠動脈疾患の中でも予後不良である心房細動合併急性冠症候群患者にも適応できるかは不明である。実際、急性冠症候群（ACS：Acute Coronary Syndrome）患者で心房細動を合併した場合、抗血栓薬の標準的な治療法のレシピはなく、医療現場での医師の判断にゆだねられている。そこで、心房細動合併急性冠症候群患者での抗血小板薬と抗凝固薬の治療実態とその使用法による出血性、血栓性イベントをまず把握する必要がある。今回の研究目的は最もイベントリスクが高い心房細動合併急性冠症候群患者の最適な抗血栓薬治療法を見出すための観察研究である。この観察研究の目的は、以下の3項目よりなる。

- 1) 抗血栓薬の3剤併用 DAPT (DAPT+ワルファリン または DAPT+DOACs) あるいは2剤併用 (抗血小板薬+ワルファリン または抗血小板薬+DOACs) の薬剤使用方法と期間、そして DOACs versus ワルファリンでの出血及び血栓イベントの比較
  - 2) CHADS<sub>2</sub>-VASc や HAS-BLED リスクスコアが抗血栓薬使用に及ぼす影響
  - 3) 各抗血栓薬あるいはその組み合わせと出血及び血栓イベントの関連
- 本研究の臨床的意義は抗血栓薬の多剤併用での出血性イベントと血栓性イベントの両者を減少させるべき治療戦略をたてる今後の治療方針に役立つものと考えられる。

## 4. 研究の方法及び期間

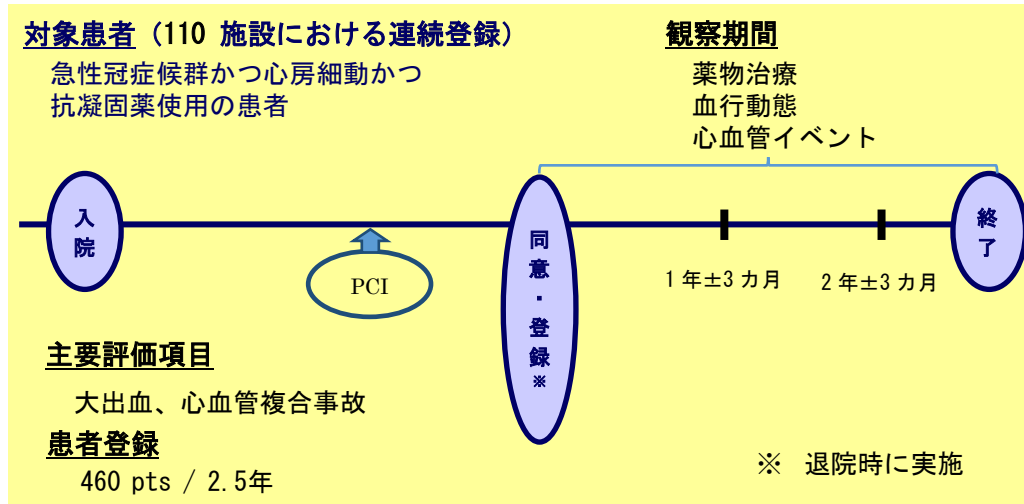
### 4.1. 研究実施期間

西暦 2016 年 4 月 1 日～2022 年 6 月 30 日（登録期間：西暦 2016 年 4 月 1 日～2019 年 8 月 7 日）

### 4.2. 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

#### 4.3. 研究のアウトライン



##### 4.3.1. 1次評価項目 (退院以降)

- 1) 大出血 International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)
- 2) 心血管複合事故 (脳心血管死亡、非致死性冠症候群、非致死性脳卒中、ステント血栓症)

##### 4.3.2. 2次評価項目

- 1) 出血死
- 2) 心死亡、血管死亡 (死亡原因)
- 3) 非心血管死亡 (死亡原因)
- 4) 下記出血
  - a) 脳内出血<sup>※1</sup>
  - b) 消化管出血
  - c) Hb2g/dl 以上の出血
  - d) 2単位以上の輸血
  - e) 入院の必要な出血 (出血部位)
- 5) 非致死性 ACS  
Type of ACS;  
ST上昇型心筋梗塞 (STEMI: ST-elevation myocardial infarction)  
非ST上昇型心筋梗塞 (NSTEMI: non-elevation myocardial infarction)  
不安定狭心症 (UAP: unstable angina)
- 6) 非致死性脳卒中 (脳梗塞、脳出血) <sup>※2</sup>
- 7) 急性動脈閉塞症<sup>※3</sup>
- 8) 入院を要する急性心不全
- 9) 入院を要する一過性脳虚血発作 (TIA: Transient Ischemic Attack) <sup>※4</sup>
- 10) 冠インターベンションによる血行再建<sup>※5</sup>



- ・ 標的病変再血行再建術 (TLR: Target Lesion Revascularization)
  - ・ 標的血管再血行再建術 (TVR: Target Vessel Revascularization without TLR)
  - ・ 非標的血管再血行再建術 (non-TVRR)
- 11) 標的血管不全 (TVF : Target Vessel Failure) ※6
  - 12) バイパス手術
  - 13) 動脈血行再建末梢動脈、頸動脈
    - ・ 経皮的血管形成術 EVT (EndoVascular Treatment)
    - ・ 頸動脈ステント留置術 CAS (carotid artery stenting)
  - 14) 大動脈瘤・大動脈解離
  - 15) 大動脈ステント留置
  - 16) 肺血栓塞栓症、深部静脈塞栓症
  - 17) 悪性腫瘍
  - 18) その他の重篤有害事象 (入院が必要なイベント)

註)

- ※1 くも膜下出血は脳出血を含む。
- ※2 脳卒中の診断は症状、診察所見に加え、画像診断で行う。
- ※3 中心網膜動脈閉塞は急性動脈閉塞を含む。
- ※4 TIA の最終診断は専門医が行う。
- ※5 退院時にスケジュールされた血行再建は血行再建には含まない。
- ※6 TVF は標的血管に起因する死亡、心筋梗塞、再血行再建。

#### 4.4. 対象薬の概要／医療機器の情報

詳細は各添付文書参照

- 1) 対象薬 ワーファリン・ワルファリンKなど (ワルファリンカリウム)
  - 剤形・含量 : 顆粒・錠など
  - 貯法 : 室温保存
  - 製造元・販売元 : エーザイ・ニプロ
  - 承認効能 : 血栓塞栓症 (静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等) の治療及び予防
  
- 2) 対象薬 プラザキサ (ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩)
  - 剤形・含量 : カプセル
  - 貯法 : 室温保存
  - 製造元・販売元 : 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
  - 承認効能 : 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

3) 対象薬 リクシアナ錠 (エドキサバントシル酸塩水和物)

剤形・含量 : 錠剤

貯法 : 室温保存

製造元・販売元 : 第一三共株式会社

承認効能 :

-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

-静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制

下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制

膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

4) 対象薬 イグザレルト錠・細粒 (リバーロキサバン)

剤形・含量 : 錠剤・細粒

貯法 : 室温保存

製造元・販売元 : バイエル薬品株式会社

承認効能 :

-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

-深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制

5) 対象薬 エリキューズ錠 (アピキサバン)

剤形・含量 : 錠剤

貯法 : 室温保存

製造元・販売元 : プリストル・マイヤーズ株式会社

承認効能 : 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

4.5. 予測される有害事象 (医療機器の場合は予測される不具合)

詳細は各添付文書参照

4.6. 対照の投与方法

対照はなく、日常診療下での薬剤投与となる。

4.7. 併用薬 (療法) についての規定

該当なし

4.8. 減量及び休薬のついての規定

該当なし

4.9. 症例登録、割付の方法

本研究は観察研究であり、割付は行わない。本人より文書同意を取得し、本研究に登録する。登録は施設において連続登録とする。

#### 4.10. 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意後、登録期間2年、観察期間2年とする。

#### 4.11. データ収集

Web サイト上で電子データ収集システム (EDC) を用いて行う。原則として、登録、フォローアップ時のデータ入力は同一の研究責任者、研究分担者または研究協力者（登録を行った研究責任者、研究分担者または研究協力者）が行う。参加施設コード、研究対象者コードは、EDC に登録時に付与される。

EDC	DDworks21/EDC plus (Suite) (富士通株式会社) <a href="https://ddworks.gp-sol.com/+CSCOE+/logon.html">https://ddworks.gp-sol.com/+CSCOE+/logon.html</a>
-----	---

No	種類	提出手段・時期
1	登録票	Web (EDC) 各調査時点から1ヶ月以内
2	症例報告書 (登録時・1年次・2年次・中止時)	Web (EDC) 各調査時点から3ヶ月以内
3	イベント・重篤な有害事象 (SAE) ・有害事象 (AE) 報告書	Web (EDC) 各調査時点から1ヶ月以内

#### 〈データマネジメント〉

順天堂医院臨床研究・治験センターに設置されるデータセンターでは、別に定めるデータマネジメント計画 (SOP:Standard Operating Procedure) とマニュアルに従って、提出されないデータの催促、提出データの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。統計解析用データセットを作成する。また、入力データをもとにモニタリング用資料を作成する。

#### 4.12. 観察及び検査項目

##### 4.12.1. 登録時 (退院時)

文書による同意を退院までに取得し、退院時に登録する。所見、血液データ等は退院時に最も近いデータを登録する。

- 1) 研究対象者データ
  - a) 生年月
  - b) 年齢 (automatic calculation)
  - c) 性別
  - d) 身体所見

- (1) 身長
- (2) 体重
- (3) ウエスト径
- (4) 血圧

e) 血液データ

	検査項目
凝固機能	D-dimer、PT-INR
血液検査	Hb、Hct、PLT、Alb、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、T-Bil、BUN、血清クレアチニン、血糖、HbA1c、Triglyceride、HDL-C、Total cholesterol LDL-C (automatic calculation)、CPK、CRP、NT-ProBNP (BNP で代替可)

f) 尿検査

尿たんぱく定性、尿糖定性

- 2) ACS 診断 (STEMI、 NSTEM、 and UAP)
- 3) 責任病変 [LAD(Left anterior descending coronary artery)、 LCX(Left circumflex coronary artery)、 RCA(Right coronary artery)、 LMT(Left main trunk)、 bypass graft、 unknown)]
- 4) 入院時 Killip 分類、 左室駆出率 (left ventriculography、 echo (Simpson method))
- 5) 心房細動のタイプ
- 6) CHADS2、 CHA2DS2-VASc 分類
- 7) HAS-BLED 分類
- 8) DAPT スコア
- 9) 心エコー検査
- 10) 入院中の治療

a) 冠インターベンション: 施行年月日、施行部位、前後の狭窄度 AHA 分類 TIMI flow、病変部位、成功の有無、合併症 (No reflow、 distal embolization、 side branch occlusion)、残存狭窄のある病変枝数

冠インターベンションによる血行再建 (PCI)

1. バルーン血管形成術 POBA (POBA: Plain Old Balloon Angioplasty)、DEB、BMS、DES (DES: Drug-Eluting Stent)
2. ステントのタイプと本数、径と長さ
  - (1) BMS (BMS: Bare Metal Stent) (部位と本数、径と長さ)
  - (2) EES
  - (3) ZES
  - (4) Synergy
  - (5) U-SES

3. 病変部位
  4. 前後の狭窄度 AHA 分類
  5. TIMI flow
  6. 合併症の有無
  7. 成功の有無
  8. 病変枝数
- b) 血栓溶解療法 (t-PA)、経静脈的血栓溶解療法 (IVCT: IntraVenous Coronary Thrombolysis)、冠動脈内血栓溶解療法 (ICT: intracoronary thrombolysis)
- c) 冠動脈バイパス術 CABG (CABG: Coronary Artery Bypass Graft): 施行年月日
- (1) On pump CAB (Coronary Artery Bypass) or 人工心肺非使用心拍動下冠動脈バイパス手術 (OPCAB: off pump coronary artery bypass) or 低侵襲冠動脈バイパス手術 (MIDCAB: Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass)
  - (2) バイパス本数
  - (3) グラフト血管 (動脈、静脈、その他)
- d) 補助循環法: 大動脈内バルーンポンピング法 IABP (IABP: Intra Aortic Balloon Pumping) or 経皮的心肺補助法 PCPS (PCPS: Percutaneous CardioPulmonary Support) during admission
- e) 退院時の薬物治療
- (1) 抗血小板薬の種類と用量
  - (2) 抗凝固薬の種類と用量 (warfarin、DOACs)
  - (3) 心房細動治療薬
  - (4) 降圧薬
  - (5) 抗狭心症薬
  - (6) 抗不整脈薬
  - (7) 脂血異常改善薬
  - (8) 糖尿病治療薬
  - (9) 消化性潰瘍治療薬
  - (10) NSAIDS
- f) 既往歴・現病歴
- 心血管疾患、血行再建 (PCI、CABG)、弁膜症、大動脈疾患、末梢動脈・静脈疾患、脳血管疾患、出血、悪性腫瘍、その他 (慢性腎臓病、肝臓疾患透析、膠原病など)
- g) 冠危険因子と罹患歴
- 冠危険因子
- 家族歴、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、メタボリックシンドローム
- 罹患歴
- 慢性腎臓病、肝臓疾患、透析、貧血

#### h) 喫煙とアルコール歴

##### 喫煙

現在の喫煙（現在から1年未満）

過去の喫煙（1年以上前）

喫煙経験なし

##### アルコール歴

飲酒あり（日本酒として1.5合\*以上）

飲酒あり（日本酒として1.5合\*未満）

飲酒なし

\*純アルコール30g相当

研究対象者の追跡は死亡がなければ、主要イベントを発症しても研究終了まで行う。研究対象者が登録病院から転院する場合は、転院先で研究対象者の予後の追跡を継続する。

#### 11) 入院中のイベント

イベントの定義は別途、イベント判定基準にて定める。

##### a) 出血

- ・脳内出血
- ・消化管出血
- ・Hb 2g/dl 以上低下の出血（出血部位）
- ・2単位以上の輸血（出血部位）

##### b) 非致死性 ACS

##### c) 非致死性脳卒中（脳梗塞、脳出血）

##### d) 急性動脈閉塞

##### e) うっ血性心不全

##### f) 血行再建（TLR、non-TVR、TVR without TLR）

##### g) TIA

##### h) バイパス手術

##### i) ステンント血栓症

##### j) 他の心血管イベント

#### 4.12.2. 入院時データ

##### 1) 入院日時

##### 2) 患者データ

##### a) 身体所見

##### (1) 身長

- (2) 体重
- (3) ウエスト径
- (4) 血圧

b) 血液データ

	検査項目
凝固機能	D-dimer、PT-INR
血液検査	Hb、Hct、PLT、Alb、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、T-Bil、BUN、血清クレアチニン、血糖、HbA1c、Triglyceride、HDL-C、Total cholesterol、LDL-C (automatic calculation)、CPK、CRP、NT-ProBNP (BNP で代替可)

c) 尿検査

尿たんぱく定性、尿糖定性

3) 心エコー検査

4) 入院前の服用内容

- a) 抗血小板薬の種類と用量
- b) 抗凝固薬の種類と用量 (warfarin、DOACs)
- c) 心房細動治療薬
- d) 降圧薬
- e) 抗狭心症薬
- f) 抗不整脈薬
- g) 脂血異常改善薬
- h) 糖尿病治療薬
- i) 消化性潰瘍治療薬
- j) NSAIDS

4.12.3. 1年、2年、最終追跡時 (イベント発生時)

イベントの定義は別途、イベント判定基準にて定める。

1) 年月日 (調査日あるいは最終追跡時<イベント発生時>)

2) 1次評価項目

#1 国際血栓止血学会 (ISTH:International Society on Thrombosis and Haemostasis)規定に基づく大出血

#2 心血管イベント (心血管死亡、非致死性ACS/脳卒中、ステント血栓症)

3) 2次評価項目

- a) 出血死
- b) 心死亡 (心臓死・心臓突然死)
- c) 脳血管死
- d) 血管死亡 (死亡原因)

- e) その他の死亡（死亡原因）
  - f) 下記出血
    - ・脳内出血
    - ・消化管出血
    - ・Hb 2g/dL 以上の出血
    - ・2 単位以上の輸血
    - ・入院の必要な出血(出血部位)
  - g) 非致死性 ACS (type of ACS; STEMI、NSTEMI、UAP)
  - h) 非致死性脳卒中（脳梗塞、脳出血）
  - i) 急性動脈閉塞症
  - j) 入院を要する急性心不全
  - k) 入院を要する一過性脳虚血発作
  - l) 冠インターベンションによる血行再建 (TLR、TVR、non-TLR、non-TVR)
  - m) 標的血管不全 (TVF)
  - n) バイパス手術
  - o) 動脈血行再建（末梢動脈、頸動脈 PTA/CAS）
  - p) 悪性腫瘍
  - q) その他のイベント
    - (1) 大動脈瘤に対する手術または破裂
    - (2) 大動脈解離
    - (3) 深部静脈血栓症 (DVT)
    - (4) 肺血栓塞栓症 (PTE)
  - r) 重篤有害事象（入院が必要な薬物に起因する障害）
 

発現日、重篤度、対象薬との関連性、対象薬の投与、処置の有無、出血部位の状況、関連する検査値データの有無、転帰、備考
- 4) 身体所見
- a) 身長
  - b) 体重
  - c) ウエスト径
  - d) 血圧
  - e) 血液検査

	検査項目
凝固機能	D-dimer、PT-INR
血液検査	Hb、Hct、PLT、Alb、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、T-Bil、BUN、血清クレアチニン、血糖、HbA1c、Triglyceride、HDL-C、Total cholesterol LDL-C (automatic calculation)、CPK、CRP、NT-ProBNP (BNP で代替可)



f) 尿検査

尿たんぱく定性、尿糖定性

5) 心エコー検査

Table スケジュール

項目	入院時	退院時 (登録時)	追跡1年次	追跡2年次	イベント 発生
時期		0	1年	2年	イベント 発生時
アローアンス			±3カ月	±3カ月	
同意取得		○			
患者背景の確認	○				
抗血栓薬	○	○	○	○	○
治療歴(対象薬以外)	○	○	○	○	○
治療(入院中)		○			
有害事象の観察	○	○	○	○	○
理学的検査※ <sup>1</sup>	○	○	○	○	○
生化学的検査	○	○	○	○	○
尿検査※ <sup>2</sup>		○	○	○	○
主要評価項目		○	○	○	○
その他の転帰		○	○	○	○

※<sup>1</sup> 身体所見(身長、体重、ウエスト径、血圧、心拍数) ※<sup>2</sup> タンパク尿、尿糖 ※追跡1年次、追跡2年次の window 期間は±3カ月

4.12.4. 症例登録期間内における、ACS 症例全体数の調査

研究参加施設の症例登録期間内における、ACS 症例全体数の調査を行う。

- 1) 施設名
- 2) 回答者氏名、回答年月日
- 3) 症例登録期間内における、全 ACS 症例数

5. 研究対象者の選定方針

5.1. 対象患者

心房細動合併急性冠症候群患者で入院中に冠インターベンションを施行し、退院できた患者でかつ、ワルファリンまたは DOACs 服用患者を対象とする。

## 5.2. 選択基準

1) 同意取得時において年齢が20歳以上の患者

2) ACSかつAf患者

急性冠症候群（別添1）の診断で入院した患者で、退院までに心房細動が確認できた患者を対象に、本人より文書同意を取得し、本レジストリーに登録する。登録は施設において連続登録とする。ただし、ACS発症後の一時的なAf患者は除外する。

3) ワルファリンまたはDOACs服用の患者

4) 本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

5) 観察開始はACS入院による退院時とする。

## 5.3. 除外基準

下記の基準に該当する場合は本登録研究の対象より除外する。

1) 外科手術、冠血行再建術（PCI または CABG）が原因の ACS

2) 今回の入院目的が胸痛の精査・加療ではない患者

3) 研究責任者または研究分担者により不適当と考えられる患者

上記 5.1. 対象患者のうち、5.2. 選択基準をすべて満たし、かつ5.3. 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

## 5.4. 中止基準

1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合

2) 本研究全体が中止された場合

3) その他の理由により、研究責任者及び研究分担者が研究の中止が適当と判断した場合

## 6. 研究の科学的合理性の根拠

### 6.1. 目標症例数とその設定根拠

目標症例数:460症例（当院で20例、研究全体で460例）

### 6.2. 設定根拠

Af合併ACS患者のワルファリンと抗血小板薬2剤のいわゆる3剤併用の出血及び血栓性イベントの合併率そのものや、継続期間についての報告はない。今回はイベント率や薬剤の使用率、使用期間を含めたパイロット観察研究である。そのため症例数設定は行えない。

### 6.3. 統計解析方法

統計解析は有意水準を5%とした両側検定を実施し、推定には両側95%の信頼区間を用

いる。連続データについては、平均値、中央値、標準偏差、範囲を示し、カテゴリーデータについては頻度もしくはパーセントを用いて要約する。（解析計画 1）

全体集団（ACS かつ Af 患者）及び血栓または出血の高い集団（HAS-BLED、CHA2DS2-VASc 患者）における年間の血栓性または出血性イベント発症率を推定する。登録後最初の血栓性または出血性イベント発症を Kaplan-Meier 法により評価する。（解析計画 2）

出血や虚血性イベント発症率に影響する因子の解析として、下記因子のロジスティック回帰分析・COX 比例ハザードモデルなどによる解析を行う。

### 6.3.1 主解析項目

- a) 出血・血栓症のハイリスク患者 (HAS-BLED、 $\geq 3$  CHA2DS2-VASc $\geq 2$ ) の出血・血栓イベントを低リスク群と比較する
- b) 出血・血栓症イベントをワルファリンと DOACs で比較する
- c) 出血や血栓イベント発症のリスク因子の検討
- d) HAS-BLED スコア CHADS2-VASc スコア、年齢、性別、糖尿病、高血圧、脳卒中の既往、出血の既往、腎機能、貧血、心不全既往、虚血性心疾患既往

#### 調整因子の例

- 抗凝固薬と DAPT
- 抗凝固薬と抗血小板薬の組み合わせ
- 抗凝固薬と抗血小板薬の併用期間
- HAS-BLED の点数、
- CHA2DS2-VASc の点数
- 冠危険因子
- 患者の背景因子
- ACS の病態 (STEMI、NSTEMI、UAP)

## 7. 新倫理指針第 12 の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等

病院倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で取得する。登録後に研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画書等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究の参加について研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に病院倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- 1) 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長（病院長）の許可を受けている

旨

- 2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。）
- 3) 研究の目的及び意義
- 4) 研究の方法及び期間
- 5) 研究対象者として選定された理由
- 6) 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
- 7) 研究が実施または継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- 8) 研究が実施または継続されることに同意しないことまたは同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な扱いを受けない旨
- 9) 研究に関する情報公開の方法
- 10) 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手または閲覧できる旨並びにその入手または閲覧の方法
- 11) 個人情報等の取扱い
- 12) 情報の保管及び廃棄の方法
- 13) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 14) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- 15) 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- 16) 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- 17) 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- 18) 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- 19) 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に関する補償の有無及びその内容
- 20) 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性または他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- 21) 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに病院倫理委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

## 8. 個人情報等の取扱い

### 8.1. 個人情報の利用目的

本研究の目的以外に、取得した研究対象者の個人情報を含むデータを利用することはない。

### 8.2. 安全管理責任体制（個人情報の安全管理措置）

研究機関の研究責任者は、個人情報利用にあたり個人情報管理者を指定して安全管理対策を講じ、情報流出リスクを最小化し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、以下の方法により研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

### 8.3. 利用方法（匿名化の方法）

#### 8.3.1. 匿名化の方法

研究対象者の個人情報は、各参加施設で氏名、住所、電話番号、診療録番号などを取り除き、生年月日は、生年月のみを使用し、研究対象者IDを用いて匿名化する。診療録番号と研究対象者IDとの対応は、対応表を作成して管理する。対応表の管理はパソコン内あるいは紙媒体で行うが、使用されるパソコンは、パスワード管理するとともにパスワードの更新を適宜行い、匿名化に関する者以外は、アクセスできないようにする。紙媒体の場合は、鍵のかかる保管庫に保管し、保管庫の鍵は個人情報管理者が管理する。

#### 8.3.2. 匿名化情報の取扱い

各参加施設の研究責任者、研究分担者または研究協力者は、匿名化された研究情報を「8. データ収集」に記載のEDCに入力して保存する。EDC利用者には、アクセス権限を設定し、ログインID、PWを付与して管理する。

### 8.4. 利用者の範囲

個人情報を含む研究情報は、各研究参加機関の診療に関わる医療関係者のほか、本研究の研究責任者、研究分担者、研究協力者及び個人情報管理責任者が各研究参加機関において利用する。

EDC上に入力された匿名化された研究情報（EDCから電子的に取り出した情報、紙に印字した情報を含む）は、本研究の研究責任者、研究分担者、研究協力者、イベント判定委員、順天堂大学のデータ管理者、統計解析担当者及び研究事務局担当者が各アクセス権限のもとに使用する。また、Bristol-Myers Squibb株式会社（BMSKK）との契約により、匿名化した研究情報の一部の有害事象などの情報が、16.4.の記載に従いBMSKK（本社所在地：米国）に第三者提供される。

## 9. 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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

### 9.1. 予想される利益

本研究へ参加することにより、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

### 9.2. 予想される不利益（副作用）

本研究は観察研究（非介入研究）であることから、研究対象者に対する治療内容は規定されない。現行の ACS かつ Af に対するその患者にとって標準的治療が施行され、この観察研究参加による不利益はないものと考えある。

### 9.3. 有害事象発生時の研究対象者への対応

#### 9.3.1. 健康被害に対する対応

本研究で使用される薬剤はすべて市販されている医薬品であり、研究責任者または研究分担者の指示による用法、用量で発現した重篤な副作用については、日常診療の場合と同様に医薬品被害救済制度による救済給付申請の対象となる。その他の副作用に対する治療は保険診療とする。

#### 9.3.2. 研究計画書等の変更

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討する。また、新たな安全性情報等が得られた場合、必要に応じて研究計画書及び同意説明文書を変更する。研究計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ、病院倫理委員会の承認を必要とする。

### 9.4. 個々の研究対象者における中止基準

#### 9.4.1. 中止基準

- 1) 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 本研究全体が中止された場合
- 3) その他の理由により、研究責任者または研究分担者が研究の中止が適当と判断した場合

#### 9.4.2. 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は、9.4.1. に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の患者の治療については、患者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

## 10. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、対応表、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）の保管については、「人を対象とする医学系研究に係る試料及び情報等の保管に関する標準業務手順書」に従って行い、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間、循環器内科にて保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。個人情報を含む情報の保管については、8.3.1.記載の方法にて保管する。

EDCに入力された研究情報もしくは、それを電子的に取り出したもの、紙に印字したものは本研究参加機関の共有とする。それ以外の情報は、各研究参加施設に帰属する。

## 11. 研究機関の長（病院長）への報告内容及び方法

研究機関の長（病院長）への報告については下記の通りとする。

- 1) 年1回、研究実施状況について様式第7号により報告し、研究継続の適否について病院倫理委員会の審査を受ける。
- 2) 申請時審査に用いた書類に変更が生じる場合には、事前に病院長に様式第8号により申請し、あらかじめ病院倫理委員会の承認を受ける。
- 3) 院内で重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに様式第9号により病院長に報告し、研究継続の適否について病院倫理委員会の審査を受ける。
- 4) 対象薬等の有効性・安全性に関する重要な情報が得られた場合は、様式第10号により、研究責任者の見解を記載し、病院長に報告し、研究継続の適否について病院倫理委員会の審査を受ける。
- 5) 研究の終了時（中止または中断の場合を含む）には、様式第11号により、病院長に報告する。

## 12. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社(BMSKK)から資金提供を受けて実施するが、BMSKKの薬品を選別して使用することはない。研究の独立性を保持しており、BMSKKの利益に歪められることはない。BMSKKは、薬に関する情報は提供するが、研究者が独立して計画し実施するものであり、研究の実施、解析に係わることはない。また、本研究の研究責任者及び研究分担者は、各施設の「利益相反マネジメント規程」に従い、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

### 13. 研究に関する情報公開の方法

また、本研究で得られた結果は、循環器学会等で発表し、循環器内科領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

本研究は、介入を行わない観察研究であるが、国立大学附属病院長会議のもとで運用されている大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録済みである。

UMIN 試験 ID : UMIN000027356

一般公開日 : 2017 年 5 月 16 日

### 14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。

#### 【相談窓口】

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科・准教授 岩田 洋

〒113-8431 東京都文京区本郷 3-1-3

電話 03-3813-3111（代表）（PHS : 70160）

### 15. 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究で用いる医薬品及び実施する検査は保険診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

### 16. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は、侵襲を伴わない観察研究であるが、研究期間中に発生した有害事象については、以下により取り扱う。

#### 16.1. 有害事象の定義

有害事象とは、医薬品が投与された研究対象者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候、症状または疾患であり、製品との因果関係がはっきりしないものも含む。

本研究は BMSKK から研究対象者への薬剤提供のない非介入研究ではあるが、実施中の治療の中で研究対象者が BMSKK 製品を服用する可能性はあり、有害事象に関する情報は収集し、BMSKK 製品との関連性を検討するものとする。

注意：規制当局の定義によると必ずしも有害事象ではないが、研究責任者または研究



分担者は、BMSKK 製品に関連する以下の事象は必ず BMSKK に報告すること。

- ・ 妊娠中の（胎児への）曝露、授乳中の（乳児への）曝露、父親への曝露
- ・ 過量投与
- ・ 薬効欠如
- ・ 薬物乱用
- ・ 薬物誤用
- ・ 適応外使用
- ・ 職業性曝露
- ・ 潜在的なものを含む投薬ミス
- ・ 医薬品を介した感染性病原体（何らかの生物、ウイルス、あるいは病原性または非病原性の感染性粒子等）の伝染が疑われる場合

BMSKK 製品との因果関係は研究責任者または研究分担者が判定し、すべての有害事象を評価する際に用いること。因果関係は以下のいずれかとなる：

関連あり：因果関係が否定できない有害事象

関連なし：因果関係が否定できる有害事象

#### 16.2. 非重篤な有害事象、重篤な有害事象

非重篤な有害事象とは、重篤に分類されない有害事象のことである。

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず、医薬品が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう：

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの（注：ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象の発現時点において研究対象者が死の危険にさらされている場合をいい、仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。）
3. 治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの（以下の「注意」を参照のこと）
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応（この場合において、直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、研究対象者を危機にさらすおそれがあったり、または上記の定義に挙げられているそのような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象は重篤であると判断すべきであり、そのような状態か否かについては医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある）

る。このような事象の例として、救急処置室等または自宅において集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害または痙攣を来した場合、薬物依存症または薬物乱用等が挙げられる。)

BMSKK 製品を介する病原性または非病原性感染因子の伝播の疑いは重篤な有害事象である。

過量投与とは、投与量にかかわらず、過剰で医学的に重要と考えられる医薬品の偶発的または意図的な投与と定義する。

妊娠、過量投与及び癌は規制当局の定義によると必ずしも重篤ではないが、上記の事象は重篤な有害事象として取り扱う。

注意：以下に該当する入院は重篤な有害事象とはみなさない：

- ・24 時間以内の緊急治療室または他の診療科への受診で、入院には至らない（重要な医学的事象または生命を脅かす事象と判断される場合は除く）
- ・同意書に署名する前から予定されていた待機的手術
- ・入院を要する通常健康状態評価（大腸内視鏡検査等）
- ・研究に組み入れられる前に予定されていた健康障害の治療以外の目的での内科／外科への入院
- ・健康状態に影響しない別の生活環境に起因する入院（例：住居がない、経済的な事情、レスパイト、家庭の事情、管理上の理由）
- ・他の重篤な有害事象はないが、その後の抗癌治療のための入院(癌プロトコールの適用)

### 16.3. 有害事象の収集及び報告

BMSKK 製品との因果関係にかかわらず、研究責任者または研究分担者は、研究中に確認された非重篤な有害事象及び重篤な有害事象、妊娠、母親の曝露に関連する有害事象、及び妊娠の転帰を以下に示す期間内に個別に EDC に入力してデータセンターに報告しなければならない。収集したすべての有害事象は、最終研究報告書にもまとめて報告する。

### 16.4. 重篤な有害事象の収集及び報告

研究責任者または研究分担者は、研究対象者が研究への参加に書面により同意した後、BMSKK 製品との因果関係にかかわらず、すべての重篤な有害事象（本研究実施計画書で規定した手順に関連すると考えられるものを含む）を収集しなければならない。研究責任者または研究分担者は、BMSKK 製品を投与されている場合における重篤な有害事象を「SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT」（以下、「CIOMS フォーム」という。）に記録し、規制要件を遵守するため、24 時間以内／1 営業日以内に BMSKK（また

は指名された者)に報告しなければならない。研究責任者または研究分担者は、重篤性の状態に関して疑いのあるあらゆる事象について、CIOMS フォームに記入すること。過量投与及び癌は規制当局の定義によると必ずしも重篤ではないが、研究責任者または研究分担者は、BMSKK 製品を投与されている場合におけるこれらの事象を CIOMS フォームに記録し、24 時間以内/1 営業日以内に BMSKK に報告すること。また、必要に応じ規制当局に報告すべきである。

研究責任者または研究分担者は、BMSKK 製品を投与されている場合における重篤な有害事象を、以下の宛て先までファックスまたは電子メールで報告すること：

重篤な有害事象の電子メールアドレス：bmkk-safetyreporting@bms.com

重篤な有害事象のファックス番号：03-6705-7936

最初に入手した情報が限られている場合、追加報告が必要となる場合がある。追加情報についても同様に報告することが求められる。

BMSKK 製品に曝露された時点で研究対象者が妊娠しているまたは妊娠している可能性があると判明した場合、研究責任者または研究分担者は、妊娠、母親の曝露に関連する有害事象、及び妊娠の転帰を CIOMS フォームに記録し、24 時間以内/1 営業日以内にファックスまたは bmkk-safetyreporting@bms.com まで電子メールで BMSKK に報告しなければならない。

最初に入手した情報が限られている場合、追加報告が必要となる場合がある。原本は施設で保管すること。出産後 1 年間は、妊娠の転帰に関する追加情報を収集すること。

研究責任者または研究分担者は、男性研究対象者の女性パートナーが妊娠した場合も BMSKK に報告すること。この妊娠に関する情報は CIOMS フォームを用いて収集する。同様に研究事務局にも電子メール等で報告する。

#### 16.5. 非重篤な有害事象の収集及び報告

研究責任者または研究分担者は、非重篤な有害事象の収集は、研究の開始時に開始すること。研究対象者のベースラインの状態を確認するために、観察期間の開始時から非重篤な有害事象の情報を収集すること。研究責任者または研究分担者は、BMSKK 製品を投与されている場合における非重篤な有害事象を CIOMS フォームに記録し、規制要件を遵守するため、7 営業日以内に BMSKK (または指名された者)に個別に報告しなければならない。

研究責任者または研究分担者は、BMSKK 製品を投与されている場合における非重篤な有害事象を、以下の宛て先までファックスまたは電子メールで報告すること：

非重篤な有害事象の電子メールアドレス：bmkk-safetyreporting@bms.com

非重篤な有害事象のファックス番号：03-6705-7936

研究責任者または研究分担者は、非重篤な有害事象を回復または安定するまで追跡し、重篤化する場合は BMSKK 製品を投与されている場合における重篤な有害事象として BMSKK に報告すること。BMSKK 製品の休薬または中止に至った非重篤な有害事象、及び研究終了時に発現していた BMSKK 製品を投与されている場合における非重篤な有害事象についても、必要に応じて追跡調査を実施すること。

#### 16.6. 重篤な有害事象の照合

データセンターは、BMSKK に報告された重篤な有害事象がすべて正確に受領していることを確認するため、個別の重篤な有害事象ごとに e-CRF との紐付け確認作業 (reconciliation) を行う。データセンターは、次の電子メールアドレス宛に重篤な有害事象紐付け作業用レポートの請求を行い、重篤な有害事象紐付け作業用レポートを入手後、e-CRF との整合性を確認する。なお、e-CRF との紐付け確認作業は、本研究開始後 3 ヶ月ごと及びデータロック前に行う。

電子メールアドレス：bmkk-safetyreporting@bms.com

また、研究責任者が BMSKK に報告していない症例があることを特定した場合、データセンターは、速やかに当該症例を BMSKK に送信する

#### 17. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は、侵襲を伴わない観察研究であるが、本研究への参加に起因して、万が一、研究対象者に重い健康被害（死亡、後遺障害1級・2級）が生じた場合に備え、研究代表者は、全研究参加施設を対象とした賠償責任保険に加入する。研究対象者に通常健康被害が発生した場合は、適切な処置を講じ研究対象者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行う。

#### 18. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究では、通常の診療を超える医療行為は行われません。

**19. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い**

研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はない。

**20. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法**

本研究の EDC のシステム保守管理、ユーザアカウント代行管理、ヘルプデスク運用を富士通株式会社に委託する。委受託契約に基づき、月次報告書を提出させ、委託先を監督する。

**21. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性または他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容**

研究対象者から取得された情報について、研究対象者から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性はない。本研究参加施設と BMSKK 以外に研究対象者から取得された情報が提供される可能性はない。

**22. 新倫理指針第 21 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順**

本研究は、介入なし、侵襲なしに該当する観察研究であり、倫理指針第 21 に規定されるモニタリングまたは監査は実施しない。AE 及び SAE については、3 ヶ月に一度 20.6 に規定する reconciliation をデータセンターが実施する。

**参考文献リスト**

- 1) Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience J Am Coll Cardiol. 1997; 30: 406-13
- 2) Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Granger. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. Heart 2008; 94: 867-873
- 3) Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications Eur Heart J. 2009; 30: 1038-45

- 4) Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis *Circulation*. 2011; 123: 1587-93
- 5) Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
- 6) Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726-32
- 7) Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 1311-1318.
- 8) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
- 9) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e101-e198.
- 10) JCS Joint Working Group Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013) *Cir J* 2014; 78: 1997-2021
- 11) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- 12) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- 13) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92
- 14) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92

別添 1 各種定義：ACS, 心房細動, CHADS<sub>2</sub> 及び CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc, HAS-BLED 出血予測スコア, ISTH 出血, 高血圧, 一過性脳虚血

### ACSの定義

ACSの定義は日本循環器学会のガイドラインに準じる。

#### 1) ST上昇型心筋梗塞 (ST-elevation Myocardial Infarction: STEMI)

下記の徴候を2つ以上有する患者。

- ・24時間以内に虚血を疑う胸部症状（胸痛, 息切れなど）が20分以上持続する。
- ・心電図上, 連続する2誘導以上の胸部誘導あるいは2つ以上の四肢誘導で1mm以上のST上昇を認めるか, 新規に出現した左脚ブロックを認める。
- ・心筋壊死を示唆する血液検査値の上昇（トロポニンTまたはI陽性(0.1ng/mL以上)またはI陽性(0.1ng/mL以上)の上昇を認める。

#### 2) 非ST上昇型心筋梗塞 (non-ST-elevation Myocardial Infarction: NSTEMI)

下記の徴候のうち(3)及び(4)は必須とし, (1)と(2)は必須とはしない。

- (1)24時間以内に虚血を疑う胸部症状（胸痛, 息切れなど）が20分以上持続する。
- (2)0.5 mm (0.05 mV) を超えるST低下, もしくは陰性 T波(3mm以上: dynamic T-wave inversion), もしくは一過性の0.5 mm以下のST上昇。
- (3)心筋壊死を示唆する血液検査値の上昇（トロポニンT陽性(0.1ng/mL以上)またはI陽性(0.1ng/mL以上)の上昇を認める。
- (4)心電図上の1mm以上のST上昇や新規の左脚ブロックの出現を認めない。（心電図上は正常あるいはST低下, T波の逆転を認める。）

#### 3) 不安定狭心症 (Unstable angina pectoris: UAP)

不安定狭心症の定義は, これまでの日本循環器学会の診断基準に準じるが心筋逸脱酵素の上昇は除外した。

以下の5項目のうち(1)を必須とし, (2)-(5)のいずれかを満たすものとする。

- (1)胸部症状（胸痛, 息切れなど）
- (2)心電図によるST低下0.5mm以上またはT波3mm以上の陰転化
- (3)画像診断 (CAG, MDCTなど) による急性冠症候群の責任冠動脈病変（不安定プラーク様の造影所見）の確認
- (4)心臓超音波による新たな壁運動の低下
- (5)薬剤または運動負荷, タリウムシンチによる可逆性心筋血流の低下

胸痛とは下記の徴候を一つ以上伴う狭心症症状とする。

- ・安静時かつ持続時間の長い狭心症症状（20分以上）
- ・2週間以内に発症した新規のCCS分類III度またはIV度に相当する狭心症症状
- ・最近増強あるいは頻度が増加する狭心症症状があり, CCSクラスがIクラス上昇またはIII以上に進展

### 心房細動の定義

心房細動の種類（発作性, 持続性, 永続性）, 基礎心疾患の有無は問わない。

### CHADS<sub>2</sub> スコアとCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VAScスコア

CHADS <sub>2</sub>	ポイント	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	ポイント
C 心不全	1	C 心不全	1
H 高血圧	1	H 高血圧	1
A 75歳以上	1	A 75歳以上	2
D 糖尿病	1	D 糖尿病	1
S 脳卒中の既往	2	S 脳卒中	2
合計最大スコア	6	V 血管疾患	1
		A 65歳~74歳	1
		S 女性	1
		合計最大スコア	9

血管疾患（心筋梗塞, 末梢動脈疾患, 大動脈プラーク）

### HAS-BLED出血予測スコア

HAS-BLED	ポイント
H 高血圧	1
A 腎障害または肝障害	1または2
S 脳卒中の既往	1
B 出血	1
L 不安定なINR	1
E 高齢 (>65歳)	1
D 薬物投与/アルコール過飲	1または2
合計最大スコア	9

腎障害または肝障害：それぞれ1ポイント

脳卒中：ラクナ梗塞含む

出血：出血の既往, 傾向（貧血）

不安定なINR：TTR<60%

薬物：抗血小板薬, NSAID

出血及び血栓症高リスクの定義出血の高リスクはHAS-BLEDの3点以上とする。

血栓の高リスクはCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScの2点以上とする。

高リスク定義はEuropean Society of Cardiology Guidelineから定義した。



## 大出血（非外科手術）

致死性出血, かつ/または

重要な部位または臓器における症候性出血（頭蓋内, 髄腔内, 眼内, 後腹膜, 関節内または心膜, 筋コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血）, かつ/または

ヘモグロビン値の 2.0g/dL 以上の低下をもたらす出血, 2 単位以上の輸血（全血または赤血球）を要する出血

## 高血圧の定義

日本高血圧学会の定義（2014 年）は以下のとおり。

血圧による定義と分類		
分類	収縮期血圧/SBP (mmHg)	拡張期血圧/DBP (mmHg)
至適血圧	<120	<80
正常血圧	120-129	80-84
正常高値血圧	130-139	85 -
I 度高血圧	140 to 159	90 to 99
II 度高血圧	160 to 179	100 to 109
III 度高血圧	≥180	≥110
孤立性収縮期高血圧	≥140	<90

\* SBP、DBP がそれぞれ異なる分類に該当する場合は、より高度な分類を選択する。そのため、高血圧は SBP≥180 あるいは DBP≥90 と定義される。

## 一過性脳虚血の定義

本試験においては、24 時間以内に消失する、脳または網膜の虚血による一過性の局所神経症状を一過性脳虚血（TIA）の定義とする。TIA の診断は以下の両方をみたす必要がある。なお、画像所見上の脳梗塞の有無は問わない。

TIA 診療マニュアル（研究代表者 峰松 一夫）

## 別添2 中央委員会、イベント判定委員会及び参加施設一覧

### ・中央委員会 (Central Council)

本研究における中央委員会は下記の委員により構成される。

役割：本研究の計画、運営に関して必要な事項に関して決定を行うとともに、本研究の適切な実施を保証するため、全ての合理的手段を講じ、参加医師に対して適切な資源を提供する

1	委員長	順天堂大学医学部循環器内科特任教授 代田 浩之
2	委員	順天堂大学大学院医学研究科循環器内科准教授 岩田 洋
3	委員	和歌山県立医科大学循環器内科教授 赤阪 隆史
4	委員	藤田医科大学医学部循環器内科学講座教授 尾崎 行男
5	委員	滋賀医科大学医学部附属病院 循環器内科 科長 中川 義久
6	委員	熊本大学循環器内科教授 辻田 賢一
7	委員	久留米大学医学部循環器病態学教授 上野 高史
8	委員	帝京大学循環器内科教授 上妻 謙
9	委員	北里大学循環器内科教授 阿古 潤哉
10	委員	鳥取大学循環器内科教授 山本 一博
11	委員	岩手医科大学循環器内科教授 森野 禎浩
12	委員	日本医科大学循環器内科教授 清水 渉
13	委員	大阪大学循環器内科教授 坂田 泰史
14	委員	順天堂大学大学院医学研究科循環器内科教授 宮内 克己

・イベント判定委員会

イベントの医学的妥当性、最終判定を行う。

脳疾患領域

1	委員長	自治医科大学内科学講座脳神経内科部門教授脳卒中センター・センター長 田中 亮太
2	委員	東京女子医科大学神経内科学教授 北川 一夫
3	委員	日本医科大学脳神経内科講師 須田 智
4	委員	東京慈恵会医科大学脳神経内科准教授 三村 秀毅

循環器疾患領域

1	委員長	藤田医科大学 ばんだね病院循環器内科 石井 秀樹
2	委員	大阪医療センター循環器内科部長 上田 恭敬
3	委員	倉敷中央病院循環器内科主任部長 門田 一繁
4	委員	新東京病院院長 中村 淳
5	委員	医療法人社団高邦会福岡山王病院病院長・循環器センター長 横井 宏佳
6	委員	東京大学循環器内科助教授 皆月 隼
7	委員	三井記念病院循環器内科科長 青木 二郎
8	委員	北里大学病院循環器内科診療講師 南 尚賢
9	委員	社会医療法人財団白十字会佐世保中央病院副院長・循環器内科診療部長 木崎 嘉久
10	委員	横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター准教授 日比 潔
11	委員	宮崎大学医学部内科学講座循環器・腎臓内科学分野教授 海北 幸一
12	委員	佐賀大学循環器内科教授 園田 信成

STAR-ACS 研究参加施設リスト

施設コード	施設名	診療科名	責任医師
001	順天堂大学大学院医学研究科	循環器内科学	代田 浩之
003	順天堂大学医学部附属静岡病院	循環器内科	諏訪 哲
005	一般財団法人平成紫川会 小倉記念病院	循環器内科	安藤 献児
006	医療法人愛心会 東宝塚さとう病院	循環器内科	東野 順彦
007	医療法人社団 高邦会 高木病院	循環器内科	山本 唯史
008	医療法人社団 昌医会 葛西昌医会病院	循環器内科	大野 篤行
009	医療法人社団 誠馨会 新東京病院	心臓内科	川本 浩禎
010	医療法人社団 筑波記念会 筑波記念病院	つくばハートセンター	我妻 賢司
011	横浜総合病院	ハートセンター	山家 謙
014	岩手医科大学附属病院	循環器内科	森野 禎浩
015	医療法人王子総合病院	循環器内科	松本 倫明
018	地方独立行政法人大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センター	循環器内科	成子 隆彦
019	国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科	循環器内科学	坂田 泰史
021	香川大学医学部付属病院	循環器内科	野間 貴久
022	藤田医科大学病院	循環器内科	尾崎 行男
023	学校法人金沢医科大学	循環器内科	梶波 康二
024	学校法人 北里研究所 北里大学病院	循環器内科	阿古 潤哉
025	医療法人 澄心会 岐阜ハートセンター	循環器内科	松尾 仁司
026	京都大学医学部附属病院	循環器内科	木村 剛
028	杏林大学医学部付属病院	循環器内科	吉野 秀朗
029	近畿大学医学部	循環器内科学	岩永 善高
030	熊本大学病院	循環器内科	辻田 賢一
031	久留米大学	循環器病センター	佐々木 健一郎
033	KKR 札幌医療センター	循環器センター	神垣 光徳
036	公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院	心臓センター	猪子 森明
037	公益財団法人 日本心臓血圧研究振興会附属 榊原記念病院	循環器内科	高見澤 格
038	宮崎市郡医師会病院	循環器内科	柴田 剛徳
039	国立大学法人高知大学 医学部附属病院	老年病・循環器内科学	北岡 裕章
040	地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院	循環器内科	江原 夏彦

041	公立陶生病院	循環器内科	味岡 正純
042	国立大学法人旭川医科大学	内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野	長谷部 直幸
043	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	循環器センター内科	児玉 隆秀
046	産業医科大学病院	循環器内科	園田 信成
048	自治医科大学附属さいたま医療センター	循環器内科	藤田 英雄
049	自治医科大学附属病院	循環器内科	苅尾 七臣
050	国立大学法人 島根大学 医学部附属病院	循環器内科	田邊 一明
052	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院	心臓血管センター	坂本 知浩
053	東京都済生会中央病院	循環器科	高橋 寿由樹
054	社会福祉法人 三井記念病院	循環器内科	田邊 健吾
056	昭和大学藤が丘病院	循環器内科	鈴木 洋
058	信州大学医学部附属病院	循環器内科	海老澤 聡一郎
059	聖マリアンナ医科大学病院	循環器内科	明石 嘉浩
060	聖路加国際病院	心臓血管センター 循環器内科	小宮山 伸之
064	帝京大学医学部	循環器内科	上妻 謙
065	公益財団法人 天理よろづ相談所病院	循環器内科	田村 俊寛
066	学校法人東海大学	内科学系循環器内科学	伊苅 裕二
067	東京医科歯科大学医学部附属病院	循環器内科	米津 太志
068	学校法人東京女子医科大学	循環器内科	萩原 誠久
069	東京大学医学部附属病院	循環器内科	藤生 克仁
072	徳島大学病院	循環器内科	佐田 政隆
073	特定医療法人渡辺医学会 桜橋渡辺病院	循環器内科	藤井 謙司
075	独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院	循環器内科	柚本 和彦
076	獨協医科大学埼玉医療センター	循環器内科	田口 功
077	学校法人獨協学園 獨協医科大学	心臓・血管内科	井上 晃男
078	鳥取大学医学部	病態情報内科学分野	山本 一博
079	国立大学法人長崎大学	循環器内科	前村 浩二
080	地方独立行政法人長崎市立病院機構 長崎みなとメディカルセンター	心臓血管内科	布廣 龍也
081	公立大学法人名古屋市立大学	心臓・腎高血圧内科学分野	伊藤 剛
082	公立大学法人奈良県立医科大学附属病院	内科学第一	添田 恒有
083	国立大学法人新潟大学	循環器内科	尾崎 和幸
084	日本医科大学付属病院	循環器内科	清水 渉

085	日本赤十字社 徳島赤十字病院	循環器内科	岸 宏一
086	日本大学医学部附属板橋病院	循環器内科	奥村 恭男
087	日本大学病院	循環器内科	松本 直也
088	兵庫県立姫路循環器病センター	循環器内科	川合 宏哉
089	国立大学法人 弘前大学	循環器腎臓内科学講座	富田 泰史
092	福岡大学病院	循環器内科	三浦 伸一郎
093	国立大学法人三重大学	循環器内科	土肥 薫
094	山形大学医学部附属病院	第一内科	渡邊 哲
095	国立大学法人 山口大学	器官病態内科学	矢野 雅文
096	公立大学法人横浜市立大学附属病院(市民総合医療センター)	心臓血管センター	木村 一雄
097	公立大学法人和歌山県立医科大学	循環器内科	赤阪 隆史
099	国民健康保険 小松市民病院	循環器内科学	東方 利徳
100	公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院	循環器内科	多田 毅
101	愛知医科大学病院	循環器内科	天野 哲也
102	社会福祉法人 仁生社 江戸川病院	循環器内科	大平 洋司
103	日本医科大学千葉北総病院	循環器内科	高野 雅充
105	江東病院	循環器内科	田宮 栄治
107	国立病院機構大阪南医療センター	循環器科	長谷川 新治
108	医療法人沖繩徳洲会 湘南鎌倉総合病院	循環器科	村上 正人
109	IMS(イムス)グループ 医療法人社団 明芳会 イムス東京葛飾総合病院	循環器内科	小松 宏貴
110	大分大学	循環器内科	高橋 尚彦
111	東京都立多摩総合医療センター	循環器内科	田中 博之
112	埼玉医科大学国際医療センター	循環器内科	村松 俊裕
113	岐阜県総合医療センター	循環器内科	野田 俊之
114	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院	循環器内科	松村 昭彦
115	地方独立行政法人 静岡市立静岡病院	循環器内科	縄田 隆三
116	名古屋第二赤十字病院	循環器内科	小椋 康弘
117	地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院	循環器内科	塩出 宣雄
118	北海道大学病院	循環器内科	安斉 俊久
119	総合病院 土浦協同病院	循環器内科	角田 恒和
120	国立病院機構京都医療センター	循環器内科	阿部 充
122	香川県立中央病院	循環器内科	土井 正行
123	兵庫医科大学病院	循環器内科	石原 正治
124	松江赤十字病院	循環器内科	城田 欣也
125	足利赤十字病院	第一循環器内科	沼澤 洋平

126	新潟市民病院	循環器内科	土田 圭一
127	板橋中央総合病院	循環器内科	太田 洋
131	社会福祉法人 京都社会事業財団 京都桂病院	循環器内科	中村 茂
132	医療法人札幌ハートセンター 札幌 心臓血管クリニック	循環器内科	八戸 大輔
133	大阪労災病院	循環器内科	津田 真希
134	日本赤十字社武蔵野赤十字病院	循環器科	足利 貴志
135	春日井市民病院	循環器内科	小栗 光俊
136	中部ろうさい病院	循環器内科	原田 憲
140	公務員共済組合連合会 枚方公済 病院	循環器内科	藤本 隆富
141	医療法人徳洲会 福岡徳洲会病院	循環器内科	下村 英紀
142	医療法人輝栄会 福岡輝栄会病院	循環器内科	大塚 頼隆
144	社団福祉法人恩賜財団済生会 福 岡県済生会福岡総合病院	循環器内科	巷岡 聡
146	医療法人社団水光会 宗像水光会 総合病院	循環器科	松尾 昌俊
147	大阪警察病院	循環器内科	樋口 義治