

8. 4. 試験薬剤の管理

実施医療機関は試験薬剤管理者を決め、施設としての納品・返品数を記録する。各症例には、割付薬剤の適切数を提供し、次回来院時には返却された錠数を記録する。割付薬剤の外箱には、施設の責任医師名、割付薬剤番号、投薬期間を記録する。

試験終了後には割付薬剤を回収すること。被験者に継続して提供してはいけない。

9. 有効性および安全性の評価および調査項目

全ての評価は盲検下で判定する。

9. 1. 有効性の評価および検査項目

脳梗塞、TIA および無症候性脳梗塞の評価は、各医療機関の神経内科医が行う。さらに、主要エンドポイントとなるイベント(脳梗塞、TIA、全身性塞栓症、および心血管疾患による死亡)および副次的エンドポイントとなるイベント(全死亡ならびに無症候性脳梗塞)は、担当医師から独立した臨床評価委員会(17. 4.)が盲検下にて中央で評価する。

9. 1. 1. A. 脳梗塞および TIA の評価

脳梗塞は発症から数時間以内に起こる脳局所症状が 24 時間以上継続するものである。脳局所症状の継続が 24 時間未満であれば、TIA と定義される。脳梗塞発症後 30 日未満に死亡した患者は、致死性の脳梗塞であったとみなす。脳梗塞発症後 30 日又はそれを越えてから死亡した患者は脳梗塞とは関連しない死亡とみなす。

脳梗塞が発生した場合、イベント判定マニュアルに従い以下の症例報告書により速やかに報告する。

- (1) 脳梗塞および TIA の記録用紙
- (2) 有害事象記録用紙([AELG フォーム])
- (3) イベント記録用紙([EVLG フォーム])
- (4) イベント発生時の治療記録用紙

原因不明の意識喪失、失神発作、TIA や、疑わしい症状は、神経内科医が必ず評価を行う。脳梗塞又は TIA の発症が疑われる場合には、できるだけ早急に INR 測定を必ず行う。

9. 1. 1. B. 無症候性脳梗塞

頭部CT上で前回と比較し新たに脳梗塞巣が出現したが、病巣に合致した局所神経症状が出現しなかったものとする。新たな局所神経症状の有無については神経内科医が確認する。

新たな症候を認めず、頭部 CT で新たな脳梗塞が発見された場合、神経内科医に診察を依頼する。有害事象記録用紙 [AELG フォーム]、イベント記録用紙 [EVLG フォーム] を記載し、無症候性脳梗塞と診断された場合には無症候性脳梗塞の記録用紙、イベント発生時の治療記録用紙を記載する。無症候性脳出血の否定が出来ない場合には頭部 MRI を施行して鑑別を行い、無症候性脳出血の場合は出血イベントとして処理する。

下記のイベント資料一式(検査データ等も含む)をまとめ、京都大学 EBM 共同研究センターを経由して 30 日以内に臨床評価委員会へ提出する。

- (1) 無症候性脳梗塞の記録用紙

- (2)有害事象記録用紙(【AELG フォーム】)
- (3)イベント記録用紙(【EVLG フォーム】)
- (4)イベント発生時の治療記録用紙
- (5)必要な検査データ、頭部 CT、MRI 等

9. 1. 2. 全身性塞栓症

全身性塞栓症は、動脈閉塞の臨床的徴候または造影による所見があり、他に明らかな原因が考えられない突発性の血管系障害と定義する。全身性塞栓症には、急性心筋梗塞、動脈血栓塞栓症を含む。全身性塞栓イベントの発症については、中止例も含めて全割付症例を試験終了時まで追跡調査する。

全身性塞栓症が発生した場合、イベント判定マニュアルに従い以下の症例報告書により速やかに報告する。

- (1)全身性塞栓症の記録用紙
- (2)有害事象記録用紙(【AELG フォーム】)
- (3)イベント記録用紙(【EVLG フォーム】)
- (4)イベント発生時の治療記録用紙

全身性塞栓症の発症が疑われる場合には、できるだけ早急に INR 測定を必ず行う。

9. 1. 3. 心筋梗塞

心筋梗塞は、下記の項目のうち2項目以上あてはまる場合をいう。

1. 急性心筋梗塞に典型的な胸痛が20分以上継続する
2. 急性心筋梗塞に典型的な変動を示す心電図
3. 心筋由来酵素上昇(CK-MB が施設基準値の2倍以上)

心筋梗塞が発生した場合、イベント判定マニュアルに従い速やかに報告する。

- (1)心筋梗塞の記録用紙
- (2)有害事象記録用紙(【AELG フォーム】)
- (3)イベント記録用紙(【EVLG フォーム】)
- (4)イベント発生時の治療記録用紙

心筋梗塞の発症が疑われる場合には、できるだけ早急に INR 測定を必ず行う。

9. 1. 4. 死亡

実施医療機関の担当医師が患者の死亡を知ったときには、イベント判定マニュアルに従い速やかに報告する。

- (1)死亡の記録用紙
- (2)有害事象記録用紙(【AELG フォーム】)
- (3)イベント記録用紙(【EVLG フォーム】)

死因を以下の通り分類する。

- 1)血管系(例:脳梗塞、全身性塞栓イベント、心筋梗塞)
- 2)非血管系(例:悪性腫瘍)
- 3)出血による死亡(含:脳出血)

- 4) その他
- 5) 不明

9. 2. 安全性の評価項目

データ安全性委員会(17. 3.)が本試験の安全性をモニターする。
主要および副次的エンドポイントのイベントについては、臨床評価委員会(17. 4.)が評価し判定を下す。
発生した有害事象が重篤と判断された場合、速やかに以下の内容を記した有害事象記録用紙(【AELG フォーム】)を京都大学 EBM 共同研究センターに提出する。

9. 2. 1. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の定義:以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象で、割付薬剤との因果関係は問わない。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのあるもの
- 3) 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 4) 障害につながるおそれのあるもの
- 5) 上記 1-4 に準ずる重篤なもの
- 6) 後世代における先天性の疾患または異常

有害事象名、投与開始日、発現日、処置、記載時の転帰、割付薬剤との因果関係及びコメント*

*可能な限り、回復するまで追跡調査を行なう。

本試験の目的のため、エンドポイントとなる全イベント、すなわち、脳梗塞、TIA、全身性塞栓症、急性心筋梗塞および大出血(中枢神経系出血を含む)は、重篤な有害事象として必ず症例報告書を用いて必ず報告する。小出血は有害事象として記録する。

試験期間中、血液凝固検査における測定値の変動を記録するが、試験の中止に至らない限りは有害事象として記録しない。

9. 2. 2. 安全性評価のための臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便検査

血液学的検査: 赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、ヘモグロビン、MCV、MCH および MCHC(原則として登録前、登録 1,6,12,18,24,30,36 ヶ月後に行う)

血液生化学的検査: AST (GOT), ALT(GPT), ALP, TBil, Glu, Cre, Na, K, Ca, Alb, TChol, TG, HDL, LDL(原則として登録前、登録 1,6,12,18,24,30,36 ヶ月後に行う)

尿検査および便検査は、原則として登録前、登録 6,12,18,24,30,36 ヶ月後に行う。便潜血陽性の場合、便中ヒトヘモグロビン検査を実施する。

上記検査は実施するが有害事象が生じたときのみ症例報告書の有害事象記録用紙(【AELG フォーム】)への記入を行う。検査値の症例報告書への記載は行わない。

9. 2. 3. 他の安全性の評価項目

9. 2. 3. 1. 出血

無作為割付時およびそれ以降の来院のたび、患者に対し、「前回の来院から今日までの間に、(通常の月経による出血を除く)何らかの出血がありましたか？」という質問をし、症例報告書に記載する。

出血イベントは、下記の基準に従って分類し、「大出血」、「小出血」、または「潜血」と記載する。

1. 下記の基準を一つ以上満たす場合を「大出血」と定義する。

- ・致死的な出血
- ・臨床的に明らかな出血で、ヘモグロビン量の 2g/dL 以上の低下を伴うもの
- ・臨床的に明らかな出血で、全血輸血又は赤血球の成分輸血を必要とするもの
- ・頭蓋内、脊髄内、眼内、後腹膜、心膜又は非外傷性の関節内出血等の特に懸念される部位の出血

2. 大出血以外の出血は全て「小出血」に分類し、更に下記に従って分類する。

- ・治療の中止に至った出血
- ・その他の小出血

3. 「潜血」は臨床検査のみで検出する。

中枢神経系出血は、全て神経内科医が必ず評価を行い、大出血として扱う。

大出血は全て各医療機関での臨床上の手順に従って対処し、重要な原因については全て記録する。大出血は全て臨床評価委員会(17. 4.)が評価する。大出血が発現した場合、INR 測定を必ず実施し、当該患者への抗凝固療法、抗血小板療法は中止する。但し、出血が止まった場合は、担当医師の判断により投与を再開してもよい。

小出血が発現した場合、INR 測定を必ず実施し、有害事象記録用紙(【AELG フォーム】)に記載する。その後、担当医師の判断により投与を再開する。

9. 2. 3. 2. 心電図検査

心電図検査は、原則として登録時、登録 6,12,18,24,30,36 ヶ月後に行う。

心拍数、調律(心房細動の有無を含む)、虚血性の変化について記録する。

9. 2. 3. 3. 血圧および心拍数

血圧および心拍数は、原則として登録前、登録時、登録 6,12,18,24,30,36 ヶ月後に、患者を5分間坐位にした後、測定したものを記録する。

9. 2. 3. 4. 診察

スクリーニング時、無作為割付時、最終来院時もしくは早期中止時来院時に、総合的に診察する。無作為割付時と比較し臨床的に有意な悪化が認められた場合は、有害事象として扱う可能性があるため、症例報告書に記載する。

9. 3. 患者背景

9. 3. 1. 患者背景

身長、体重、脳卒中の危険因子(高血圧、糖尿病、高脂血症ほか)、心房細動の固定時期、合併症、既

往歴等について、症例報告書に記載する。

9. 3. 2. 服薬状況

- 1) 抗凝固剤: Warfarin の一日投与量、服薬状況
- 2) 割付薬剤: 服薬状況
- 3) 主要な併用薬: あらかじめ定義された薬剤の服薬状況
- 4) 主要な併用禁止薬: あらかじめ定義された薬剤の服薬状況

9. 4. プロトコル治療の中止・中断と試験中止

9. 4. 1. から9. 4. 3. に規定するプロトコル治療の中止・中断または試験中止が生じた場合、速やかにその理由などを記した【プロトコル治療中止フォーム／プロトコル治療中断フォーム／試験中止フォーム】を提出する。

9. 4. 1. プロトコル治療の中止

5. に規定した治療を以下の理由で継続できない場合をプロトコル治療中止とよび、その理由などを【プロトコル治療中止フォーム】に記載する。いずれの理由であっても、患者の積極的かつ自発的拒否による同意撤回のない限り、調査を継続して行う。

- 1) 合併症の発症
- 2) 有害事象の発現
- 3) 転院
- 4) その他

9. 4. 2. プロトコル治療の中断

手術あるいは歯科治療が必要な場合、予め定めた手順により試験中に1回につき最長 30 日の休薬期間を置くことができる。この状態を試験中断とよび、その理由などを【プロトコル治療中断フォーム】に記載する。試験中の休薬期間の合計は、原則としてのべ 60 日までとする。施設責任医師は、それ以上休薬すべきと判断される場合、Steering Committee に報告することとする。

9. 4. 3. 試験中止

試験実施計画書に規定した経過観察が各患者に対して継続できなくなった状態を試験中止とよび、その理由などを【試験中止フォーム】に記載する。

- 1) 死亡
- 2) 同意撤回
- 3) その他

10. データの品質保証

10. 1. 品質管理(QC)と品質保証(QA)

各実施医療機関の試験責任医師は、原資料(カルテ、ワークシート等)と症例報告書(CRF)との整合性に責任を負う。京都大学 EBM 共同研究センターは、適宜電話等により品質管理を実施する。

試験実施者以外の者の直接または間接閲覧による SDV(Source Document Validation)については、倫

理委員会 (HEC) または施設審査委員会 (IRB) の承認を必要とする。

10. 2. 試験実施スタッフの研修

試験担当医師は、本試験を担当する医師および他の試験協力者に試験に関する適切な研修を実施するようにし、また本試験に関連する新しい情報を確実に伝える。

試験の開始時には、研究会の開催を計画する。さらに、研修についても試験の開始時に実施するようにし、必要であれば試験期間中にもこれを行うようにする。

10. 3. 症例報告書の作成と報告

症例報告書の作成と報告は、各実施医療機関の施設責任医師の責務である。施設責任医師および分担医師は、本試験に登録した全症例について、全試験期間を通じ、症例報告書を継続的に作成し、データを電子化した後に京都大学 EBM 共同研究センターへ送る。各施設の規準を満たし、Steering Committee に報告された臨床研究コーディネーター (CRC) は、試験協力者として施設責任医師を補助することを可能とする。施設責任医師は、データベースを固定する時期が近づいたら、症例報告書を確認しデータの検証および品質チェックを行う。

10. 4. データマネージメント

データは、京都大学 EBM 共同研究センターが作成するデータベース管理システムによって中央管理される。

データ全体の一貫性および評価可能性に関する最終チェックを終了し、全ての既知および未解決の問題点が解決された段階で、京都大学 EBM 共同研究センターはデータベースの固定を宣言し、文書により Steering Committee に報告する。

10. 5. 記録の保存

10. 5. 1. カルテ

各患者のカルテには、少なくとも下記の項目について明確に記載すること。

- ・本試験に参加したこと (試験コード、同意説明日、同意取得日、割付薬剤番号)
- ・診断 (既往歴、現病歴)
- ・試験期間中に投与した又は変更した薬剤
- ・試験期間中の全ての来院
- ・全ての有害事象および重篤な有害事象
- ・試験参加の中止日時およびその理由

10. 5. 2. 原資料およびその他の記録の保存

本試験における原資料とは、以下のものをいう。各施設の責任医師は、主任研究者から通知があるまで保存する。

被験者の同意 (原本。コピーは被験者に渡す。) および情報提供に関する記録

症例報告書のもとになった記録 (カルテ、ワークシートなど)

試験薬剤の管理記録

倫理審査委員会 (HEC または IRB) からの通知

11. 統計学的事項

11. 1. 症例の取り扱いと解析対象集団

治療遵守状況の判定を含む症例の扱いは、Steering Committee が最終データ固定前までに基準を作成し、その基準に従って最終データ固定前までにブラインド下で決定する。本試験の主要目的については、試験治療が開始された適格例(いわゆる full analysis set)を解析対象とする。安全性の解析は、試験治療が開始された症例を解析対象とする。他の解析については、最終データ固定前までに確定される統計解析計画において規定する。

11. 2. 解析の目的(主たる仮説)

本試験において検討の対象となる有効性の仮説は、「僧帽弁置換術後に抗凝固療法の適応となる患者において、脳梗塞、TIA、全身性塞栓症の発症及び心血管疾患による死亡の発生が、W 群より A 群で少ないか」である。

11. 3. 統計解析

11. 3. 1. 有効性の主要評価項目

主要評価項目のイベント発生率に関する W 群と A 群の比較には、Kaplan-Meier 法により群ごとに累積発生率の生存曲線を描き、割付け調整因子に用いた「年齢」「施設」を層化要因とした層別ログランク検定を行う。さらに、複数の予後因子を共変量とした Cox 回帰を用いて群間のイベント発生率比とその信頼区間を推定する。

11. 3. 2. 副次的目的

イベント発現率については、主要評価項目と同様の解析を行う。安全性評価項目である大・小出血発現率などについては、発現率の差と信頼区間を求め、 χ^2 検定を用いて検定を行う。

11. 3. 3. サブグループ解析

別途作成する解析計画書に従って実施するが、主要評価項目、副次的評価項目について、割付け調整因子に用いた「年齢」などの各層ごとのサブグループ解析を実施する。

11. 3. 4. その他の解析

別途作成する解析計画書に従って実施する。

11. 3. 5. 有意水準

いずれの解析も有意水準両側 5%、信頼区間は両側 95%信頼区間を用いる。

11. 3. 6. 統計解析計画の作成

最終データ固定前までに、統計解析責任者により作成され Steering Committee によって確定される。

11. 3. 7. 統計解析責任者

統計解析責任者は、中央管理されたデータを用いて11. 統計学的事項に定めた統計解析を実施する。

氏名・所属・連絡先

森田智視(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座助手)

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 075-752-1528

11. 4. 安全性の中間モニタリング

下記に示す4項目の患者予後の安全性評価について、データ安全性委員会で評価を行う。

全ての死亡(死因に関わらず)

全ての脳卒中及び全ての全身性塞栓症

大出血

重篤な有害事象

安全性解析に関する詳細は、データ安全性委員会における解析手順書に記載する。

11. 5. 症例数設定の根拠

本試験に組み入れられた患者における、脳梗塞、TIA、全身性塞栓症の発症及び心血管疾患による死亡の年間発生率はW群で6%~10%程度になることが予想される[Bando (2002), Turpie (1993)]。両群間における上記イベントの年間発生率の比(リスク比)が0.5以下(A群によるリスクリダクションが50%以上)であることを、 $\alpha=0.05$ (両側)、検出力80%の条件にて立証するには、登録期間6ヶ月、追跡期間3年のもとで少なくとも各群187例~305例、両群あわせて374例~610例が必要と考えられる。しかしながら、参加全施設からの登録可能症例数すなわち実施可能性を考慮すると6ヶ月で両群あわせて400例程度の集積が限界であることが事前の調査により分かっている。W群でのイベント発生率の予想には不確実なところがあり、またイベント発現状況について下記に記すとおりモニタリングを行いながら試験途中で集積症例数の見直しを検討することから、本試験計画時における目標症例数を多少の不適合例も考慮して各群200例、計400例とする。

症例登録は2003年5月から2003年10月までの6ヶ月とし、全例最低3年の追跡を目標とする。Steering Committeeと統計解析責任者は、薬剤割付けコードに対してマスクされたもつで両群をあわせたイベント発現数をモニタリングしながら症例集積期間および集積症例数、さらには追跡期間の妥当性を検討する。

12. 試験実施計画書の改訂

試験手順の変更は、試験運営委員会(Steering Committee)が決定する。

試験実施計画書の改訂内容説明や改訂版については、倫理委員会(HEC)または施設審査委員会(IRB)への報告や承認が必要となる場合があるので、各施設の規定に従う。

13. 診療費用

本研究は原則として保険診療の範囲内で実施する。ただし、割付薬剤については研究費で負担する。

14. 健康被害が起きた場合の対応

患者の緊急救済は、過失の有無・割合、試験実施との因果関係等に左右されることなく最優先で実施されなければならない。

本研究で使用する治療薬 Aspirin は、実薬、プラセボいずれも輸入し、その使用は保険適応外であるため、患者は補償を受けることが出来ないことをあらかじめ説明する。本研究に定められた用量を担当医師の指示にしたがって服薬し、あらかじめ定める手順により開錠のうえ実薬による重篤な副作用とされた場合には、日常診療の場合と同様に対応する。その他の副作用に対しても、最善の治療を実施する。

各施設は任意団体として賠償責任保険に加入し、その他必要な措置を講ずる。

15. 研究実施期間

2002年12月－2006年10月(登録期間2003年5月－2003年10月の予定(注:17.3.参照))

16. 結果の公表

主任研究者は、試験結果の論文投稿および公表について責任を持つ。公表の際には被験者の秘密を保全する。

17. 試験実施体制

全ての委員会は、規程に従って運営する。

17.1. 試験運営委員会 (Steering Committee)

試験運営委員会(Steering Committee)は、厚生労働省大臣官房厚生科学課の承認の下で、試験実施計画書、同意説明文書(案)、症例報告書等の作成及び承認、試験実施の運用面及び試験結果の公表への助言に対する責任を有する。Steering Committee は、少なくとも年2回の会議において、試験の進行状況について検討を行う。

試験の進捗状況を把握するとともに、データセンターより適宜報告を受け、試験継続の妥当性や症例数の追加、追跡期間の延長等、必要な措置を講ずる。

氏名・所属・連絡先

北村惣一郎(国立循環器病センター総長)

〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1 06-6833-5012(代)

福井次矢(京都大学大学院医学研究科臨床疫学(総合診療部)教授)

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 075-751-4210

坂東 興(国立循環器病センター心臓血管外科医長)

〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1 06-6833-5012(代)

17.2. 試験実施医療機関、試験責任医師

参加施設は神戸大学呼吸循環器科、九州大学循環器外科、名古屋大学胸部外科、国立循環器病センター心臓血管外科の4センター病院及びIRBの存在するそれらの関連施設とする。各施設には試験責任医師をおく。4センター病院にはCRC(Clinical Research Coordinator)を各1名以上おく。なお、研究に協力する臨床試験コーディネーター(CRC)については、各施設で研究協力者リストを作成し、倫理審査委員会からの求めがあればこれを提出すること。

17. 3. データ安全性委員会 (Data and Safety Monitoring Board)

データ安全性委員会は、主任研究者及び試験担当医師から独立した組織であり、第三者の立場から、試験実施計画書の科学的、倫理的妥当性について検討する。さらに、試験における安全性に関わるあらゆる観点から定期的なモニタリングを実施し、主任研究者に対し、試験の中止、継続、計画の変更を勧告する。

データ安全性委員会は、作業手順および原則を定めた規程に従って運営する。委員会は、症例組み入れ期間中、月1回の連絡をとり、本試験における患者の安全性について検討する。症例組み入れの完了後は会議開催の頻度を変更する可能性がある。委員会は、データの検討後、主任研究者及び試験担当医師に対し委員会の開催及び試験継続の妥当性について簡単な報告を行う。問題がある場合には、委員会、Steering Committee、主任研究者で会議を開催する。

委員会が指名する解析担当者(以下、解析担当者)は、試験中、盲検下で安全性データを受領し、他の委員に関連する解析結果を提供する。試験進行中は、唯一、解析担当者のみが、有害事象及びその他の観点から盲検性を破ることが出来る。Steering Committee 及び主任研究者への安全性データに関する連絡は盲検下で行う。委員会は、安全性の観点から、試験の変更や中止についての勧告を Steering Committee 及び主任研究者に行う。しかし、その最終決定権は主任研究者にある。

氏名・所属・連絡先

菊池晴彦(神戸市立中央市民病院院長)

〒650-0046 神戸市中央区港島中町4丁目6番地 078-302-4321(代)

櫻井恒太郎(北海道大学大学院医学研究科医療情報学分野教授)

〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 011-716-1161(代)

山岡義生(京都大学大学院医学研究科消化器外科教授)

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 075-751-3111(代)

佐藤俊哉(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野教授)

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 075-753-4475

小山 弘(京都大学大学院医学研究科臨床疫学(総合診療部)講師)

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 075-751-3111(代)

17. 4. 臨床評価委員会

臨床評価委員会は、主任研究者及び担当医師から独立した組織であり、本委員会が定める「イベント判定マニュアル」に基づき有効性及び安全性エンドポイントとなる以下のイベントを盲検下で検討する。

脳梗塞、TIA、全身性塞栓症、急性心筋梗塞、死亡、大出血イベント。

臨床評価委員会は、TIAと脳梗塞の区別、脳卒中のタイプ別分類も行う。

氏名・所属・連絡先

祖父江 元(名古屋大学神経内科教授)

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65番地 052-741-2111(代表)

井林雪郎(九州大学病態機能内科助教授)

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 092-642-5251

荻田典生(神戸大学神経内科講師)

〒650-0017 神戸市中央区楠木町7丁目5-1 078-382-5885

長束一行(国立循環器病センター脳血管内科医長)

〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012(代)
道勇 学(名古屋大学神経内科学講師)
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地 052-744-2391
渡邊宏久(名古屋大学神経内科学医師)
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地 052-744-2391

17. 5. 登録およびデータセンター

京都大学 EBM 共同研究センター (TEL:075-771-5075、0120-105894、FAX:075-761-2670) では登録内容を確認の上、速やかに中央登録による割付を行う。登録された患者のデータを中央管理し、試験の進捗状況を適宜 Steering Committee および試験事務局に報告する。さらに、試験の進捗状況のまとめなどデータ安全性委員会で検討に用いる資料を作成し、重篤な有害事象に関して盲検下でデータ安全性委員会委員長に報告する。

氏名・所属・連絡先

坂本純一(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座教授)
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 075-752-1513
森田智視(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座助手)
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 075-752-1513
福富まさ美(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座)
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 075-771-5075

17. 6. 試験薬剤割付責任者

試験薬剤割付責任者は、試験薬剤割付のための割付け表の作成、試験薬剤の割付け、実薬とプラセボの外観および包装外観上の識別不可能性の確認、割付け表の保管・管理、エマージェンシーキーの作成、開鍵などを行う。

試験薬剤の入った外箱の記載は、法令に従うが、試験コード名、割付薬剤番号、錠数、「試験用」、使用期限、保存条件、「子供の手の届かない場所に保管すること」の記載は行う。

なお、各施設には試験薬剤管理者(8. 4. 参照)をおき、割付薬剤の管理手順書を定めるとともに、出納(10. 5. 参照)を記録する。

氏名・所属・連絡先

河野 覚(イーピーエス株式会社 企画推進部 シニアマネージャー)
〒112-0004 文京区後楽 2-3-19 03-5684-7855

17. 7. JaSWAT 試験事務局

国立循環器病センター内に JaSWAT 試験事務局をおき、各委員会について、開催の日程調整、準備、資料作成、参加施設や委員の経理に関する事務などを行う。

氏名・所属・連絡先

坂東 興(国立循環器病センター心臓血管外科医長)
〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012(代)
佐瀬一洋(国立循環器病センター心臓内科医長/治験管理室室長)
〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012(代)
長東一行(国立循環器病センター脳血管内科医長)
〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012
宮田茂樹(国立循環器病センター輸血管理室医長)

〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012
橋本 晶(国立循環器病センター)
〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012
越智浩子(国立循環器病センター)
〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 06-6833-5012

17. 8. JaSWAT 研究者一覧

主任研究者 坂東 興(国立循環器病センター心臓血管外科医長)
分担研究者 八木原俊克(国立循環器病センター心臓血管外科部長)
分担研究者 佐瀬一洋(国立循環器病センター心臓内科医長/治験管理室室長)
分担研究者 上田裕一(名古屋大学胸部機能外科教授)
分担研究者 大北 裕(神戸大学呼吸循環器外科教授)
分担研究者 森田茂樹(九州大学心臓血管外科講師)
分担研究者 佐藤敏彦(北里大学公衆衛生学助教授)
分担研究者 宮田茂樹(国立循環器病センター輸血管理室医長)
分担研究者 長束一行(国立循環器病センター脳血管内科医長)
分担研究者 中谷 敏(国立循環器病センター心臓内科医長)
分担研究者 福井次矢(京都大学大学院医学研究科臨床疫学教授)
分担研究者 坂本純一(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座教授)

試験運営委員会

北村惣一郎(国立循環器病センター総長)
福井次矢(京都大学大学院医学研究科臨床疫学教授)
坂東 興(国立循環器病センター心臓血管外科医長)

データ安全性委員会

菊池晴彦(神戸市立中央市民病院院長)
櫻井恒太郎(北海道大学大学院医学研究科医療情報学分野教授)
山岡義生(京都大学大学院医学研究科消化器外科教授)
佐藤俊哉(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野教授)
小山 弘(京都大学大学院医学研究科臨床疫学講師)

臨床評価委員会

祖父江 元(名古屋大学神経内科教授)
井林雪郎(九州大学病態機能内科助教授)
苅田典生(神戸大学神経内科講師)
長束一行(国立循環器病センター脳血管内科医長)
道勇 学(名古屋大学神経内科学講師)
渡邊宏久(名古屋大学神経内科学医師)

データセンター

坂本純一(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座教授)
森田智視(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座助手)
福富まさ美(京都大学大学院医学研究科疫学研究情報管理学講座)

18. 参考文献

1. Hachinski V. Stroke: The next 30 years. Stroke. 2002;33:1-4.
2. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr., et al: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of

- Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.
3. Stein P, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AGG; Antithrombotic Therapy in Patients with Mechanical and Biological Prosthetic Heart Valves. *Chest* 2001;119:2205-2275
 4. Bando K., Kobayashi J, Kosakai Y, Hirata M, Sasako Y, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S. Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:575-583.
 5. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
 6. Algra A, de Schryver EL, van Gijin J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001342.
 7. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 1994;330:1287-1294.
 8. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-1218.
 9. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-160
 10. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med* 2002;136:161-172
 11. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, Aspirin, or Both After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
 12. van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumarin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-113.
 13. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
 14. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A. et al: A Comparison of Aspirin with Placebo in Patients Treated with Warfarin After Heart-Valve Replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-529.
 15. Meschengieser SS, Fondevilla CG, Frontroth J, Santarelli MT, and Lazzari MA.: Low-Intensity Oral Anticoagulation Plus Low-dose Aspirin Versus High-Intensity Oral Anticoagulation Alone: A Randomized Trial in Patients with Mechanical Prosthetic Heart Valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 910-916.
 16. Massel D, Little SH. : Risks and Benefits of Adding Anti-Platelet Therapy to Warfarin Among Patients with Prosthetic Heart Valves: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 569-578.
 17. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286: 180-187

18. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104: 2855-2864

19. 試験実施計画書への同意の署名

19. 1. 主任研究者の署名

本試験計画書の内容に同意します。

20 年 月 日

日付

国立循環器病センター 坂東 興

19. 2. 各委員会委員の署名

本試験計画書の内容に同意します。

20 年 月 日

日付

国立循環器病センター 北村 惣一郎

20 年 月 日

日付

京都大学 福井 次矢

20 年 月 日

日付

神戸市立中央市民病院 菊池 晴彦

20 年 月 日

日付

国立循環器病センター 長束 一行

19. 3. 各施設責任医師の署名

本試験計画書の内容に同意し、本書に記載された手順およびヘルシンキ宣言の原則に従い試験を実施し、症例報告書を作成・提出します。

医療機関名

20 年 月 日

日付

施設責任医師

20. ヘルシンキ宣言(2000年改訂版)

ヘルシンキ宣言

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択

1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正

1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正

1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正

1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正

2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的には人を対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の権利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別なニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は、適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱には十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論表、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する情報についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記載され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことが

ある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。

24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は運用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限って、研究対象に含めることができる。

25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。

26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限って行われなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。

27. 筆者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上評価があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。

29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考慮されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。

30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。

31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。

32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

2000年10月（日本医師会訳）

半年に1回の来院の場合の試験実施方法

作成日：2003年11月5日 Ver.1.1

1. はじめに

本補遺は、JaSWAT-1において、規定どおりの来院は不可能であるが、半年に1回の来院は可能である場合の試験実施方法を定める。

2. 試験実施前

各実施医療機関（主医療機関）の責任医師は、試験実施前に主医療機関に来院不可能なスケジュールの検査を依頼する医療機関（依頼先医療機関）の連絡先および医師名を被験者から確認する。

主医療機関の責任医師は、依頼先医療機関の医師に JaSWAT-1 の概略と依頼内容を説明し、JaSWAT-1 資料一式^{a)}、本補遺、依頼書（様式 1-a,1-b）および承諾書（様式 2）を送付する。その後、承諾書を入手した後に試験を開始する。

3. 試験実施中

1)主医療機関の責任医師は、半年分の処方を行う旨を、あらかじめ主医療機関の薬剤管理責任者に伝える。

2)被験者は半年に1回（0,24,48,72,96,120,144 週）、必ず主医療機関を来院する。

3)主医療機関の責任医師は、来院時に半年分の薬剤を処方する。また、被験者に「服薬状況チェックシート」（様式 3）を渡し、被験者へ服薬状況の記載を依頼する。残薬がある場合、被験者は半年ごとに主医療機関の CRC へ返却する。

4)主医療機関の責任医師は、被験者に「抗凝固と併用薬の記録用紙」（様式 4）を渡し、以下の事項を説明する。

- ・0,24,48,72,96,120,144 週以外の規定スケジュールに依頼先医療機関を訪問する場合、依頼先医療機関の担当医師へ「抗凝固と併用薬の記録用紙」を渡し、記入してもらう、または併用薬がわかる印刷物をいただくこと
- ・記入した「抗凝固と併用薬の記録用紙」および併用薬がわかる印刷物（いただいた場合）を次回の主医療機関の来院時に持参すること

5)主医療機関の責任医師または CRC は、0,24,48,72,96,120,144 週以外の規定スケジュールに被験者が主医療機関を来院しない場合、必ず被験者に電話にて状態を確認し、内容を CRF へ記入する。また、主医療機関の責任医師または CRC は、被験者が持

参した「服薬状況チェックシート」、「抗凝固と併用薬の記録用紙」および併用薬がわかる印刷物（いただいた場合）に基づき、服薬状況、抗凝固および併用薬の内容を CRF へ記入する。

4. 有害事象が発生した場合

依頼先医療機関の医師は、直ちに主医療機関の責任医師に連絡する。主医療機関の神経内科医または責任医師は、依頼先医療機関を訪問し対応することが原則であるが、やむを得ない場合は依頼先医療機関と協力して対応する。

4.1. 依頼先医療機関受診時に有害事象を発見した場合

4.1.1. 脳血管障害の発生が疑われる場合

依頼先医療機関の医師は、発生から 24 時間以内に頭部 CT（可能な場合は MRI）の撮影を行う。主医療機関の神経内科医は、被験者の状態を確認し、有害事象の場合は有害事象記録用紙を作成する。重篤な有害事象の場合は有害事象記録用紙を直ちにデータセンターへ FAX する。その後、イベント記録用紙、各種記録用紙を作成し、EBM データセンターへ送付する（イベント判定マニュアル参照）。

4.1.2. 脳血管障害以外のイベントの発生が疑われる場合

主医療機関の担当医師は、被験者の状態を確認し、有害事象の場合は有害事象記録用紙を作成する。重篤な有害事象の場合は有害事象記録用紙を直ちにデータセンターへ FAX する。その後、イベント記録用紙、各種記録用紙を作成し、EBM データセンターへ送付する（イベント判定マニュアル参照）。

4.1.3. イベント以外の有害事象が発生した場合

主医療機関の担当医師は、被験者の状態を確認し、有害事象の場合は有害事象記録用紙を作成する。重篤な有害事象の場合は有害事象記録用紙を直ちにデータセンターへ FAX する（イベント判定マニュアル参照）。

4.1.4. 有害事象の記録

主医療機関の責任医師は、被験者の主医療機関におけるカルテに有害事象記録用紙の写しを添付し、有害事象の記録として保存する。

4.2. 主医療機関来院時に有害事象を発見した場合

プロトコールおよびイベント判定マニュアルに従い、対応する。