

4.3.重篤な有害事象の連絡

主医療機関の責任医師は、主任研究者から JaSWAT-1 に関する有害事象の報告があった場合、依頼先医療機関の担当医師へ報告する。

5. 試験終了時

主医療機関の責任医師は、すべての CRF 記載内容および CRF と原資料との整合性について責任をもつ。依頼先医療機関で実施した検査の原資料は依頼先医療機関で保管し、写しを主医療機関で保管する。有害事象発生時に緊急処置を行った場合は、有害事象記録用紙が原資料となる。

a)

- ・ プロトコール (version1.100 作成日 5/8)
- ・ JaSWAT Q&A 集
- ・ JaSWAT-1 イベント判定マニュアル
- ・ 同意説明文書
- ・ JaSWAT-1 併用禁止薬リスト

JaSWAT-1 試験実施計画書補遺の承認

JaSWAT-1 (Japanese Study of Warfarin and Aspirin for Prevention of Thrombosis after Valve Replacement, 主任研究者: 国立循環器病センター心臓血管外科 坂東興) について、試験実施計画書補遺「半年に1回の来院の場合の試験実施方法」を承認する。

試験運営委員会 (Steering Committee) の署名

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

国立循環器病センター 坂東 興

JaSWAT-1

臨床試験について

同意説明文書

連絡先

国立循環器病センター 心臓血管外科

電話 06-6833-5012 (代表)

内線 2326, 2317

06-6833-5015 (夜間)

はじめに

臨床試験とは、現在最善と考えられている治療法でも完全には解決していない問題点を明らかにし、より安全かつ優れた治療法を見つけることを目的に実施される研究をいいます。

今回、厚生労働省科学研究における「効果的医療技術の確立推進研究」として、JaSWAT 研究班（主任研究者 国立循環器病センター 坂東 興）が計画いたしました臨床試験についてこれから説明いたします。

臨床試験に参加されるかどうかは、あなたの自由な意思で決めて下さい。たとえ参加されなくても、そのためにあなたが不利益を受けることはありません。その場合でも現時点で最善と考えられている治療をさせていただきます。また、臨床試験に参加することに同意された後でも、いつでも同意を撤回することができます。患者さんのご希望があれば、この臨床試験の実施計画書を閲覧することができます。

1. この臨床試験の目的について

心臓弁置換術を受けられた方は、血の固まり（血栓）ができやすく、将来脳梗塞などを起こす可能性が高いことが知られています。これを予防するため、血を固まりにくくする薬を投与する治療が行われ（抗凝固療法）、主に使われる薬としてワーファリンがあげられます。

現在ワーファリンを服用していただいておりますが、最近行った我々の研究によりますと、ワーファリンのみの抗凝固療法では、たとえワーファリンの効き目が十分であっても脳梗塞を起こす場合があることがわかってきました。（国立循環器病センターでの報告によりますと、発症率は1年間で4パーセント）この臨床試験では、以下の3点を明確にすることを目的としています。

1. ワーファリン服用中の状態で、脳梗塞などの脳血管障害の発症、全身性塞栓症の発症、心血管疾患による死亡がどのくらいあるのか
2. アスピリンの併用でその発症率を減らすことができるのか
3. 有効性、安全性、副作用に差があるのか

この試験は、臨床試験に対して様々な留意事項を提唱した「ヘルシンキ宣言」に基づき患者さんの保護と科学性、倫理性、信頼性を十分に配慮して実施されます。

また、この試験が適正に行われるために臨床試験実施計画書というものを作成し、試験参加施設における倫理委員会の承認を得ました。臨床試験を行うにあたっては、運営委員会と本研究とは独立した第三者組織が常に監視をしており、患者さんの生命、健康、プライバシー、および尊厳を守ることが優先されます。

2. この臨床試験の方法について

この臨床試験では、全国4か所（7施設）において約400人の患者さんにご協力いただく予定となっています。ワーファリンとアスピリンという薬を使います。

A群：用量調節されたワーファリンとアスピリン腸溶錠（100mg/日）

W群：用量調節されたワーファリンとプラセボ（アスピリンが含まれていない対照薬）

ワーファリン+アスピリンを飲んでいただくグループ（A群）と、ワーファリンだけを飲んでいただくグループ（W群）の2つのグループに分かれていただき、脳梗塞および全身の塞栓症の発症率や出血しやすさの程度などを比較、検討し、脳血管障害を予防するための抗凝固療法を、より確かなものにするために行います。この2つのグループのうち、どちらのグループに割り振られるかは患者さんにも医師にも分からないようになっていて、その確率は50/50パーセントです。このような方法を二重盲検無作為化法といい、患者さんや医師の主観的な思い込みが入らず、客観的に評価をするために世界中の臨床試験で用いられています。

患者さんから、臨床試験に参加してもよいというご同意をいただきましたら、投薬前の検査を受けていただき、臨床試験に参加できるかどうか再確認します。

あなたには、1日1回 ワーファリン+アスピリンまたはワーファリン+プラセボを服用していただき、8週間ごとに来院していただきます。来院の際には、お身体の状態や服薬状況を聞かせていただきます。また、おわかりにならないこと、ご心配なことなどあれば、ご遠慮なく担当医師または臨床試験コーディネーターになんでもご相談ください。

臨床試験に参加していただく期間は、ご参加いただいてから2005年12月までの予定で、検査、診察のスケジュールは最後のページの表のとおりです。

3. この試験に参加していただける方について

この臨床試験は、心臓弁置換術後で心房細動があり、抗凝固療法を受けていらっしゃる20歳から79歳までの患者さんを対象に行います。

ただし、他の臨床試験（治験を含む）に参加されている方、妊娠あるいは妊娠している可能性のある方、授乳中の方など臨床試験に参加できない場合がありますので、そのような場合は予め教えていただきますようお願いいたします。

4. 期待される利益および起こりうる危険性について

ワーファリンは、血栓や脳血管障害を予防することが知られています。

ただし、稀ではありますが薬の効果が強く出すぎた場合は、出血をしやすくなるため、

- ◎ 頭蓋内出血
- ◎ 歯ぐきからの出血
- ◎ 鼻出血
- ◎ 胃潰瘍などによる消化管出血
- ◎ 血が出たら止まりにくい
- ◎ 皮膚に紫色のあざができる

などの症状に十分注意する必要があります。

そのためには、ワーファリンをきちんと服用し、検査を受けていただいた上で医師の指示に従ってワーファリンのコントロールをして下さい。

アスピリンは消炎鎮痛薬として長い歴史があります。さらに最近抗血小板薬としても注目され、2000年には厚生労働省より脳梗塞の再発予防等の効能が追加承認されています。アスピリンの添付文書によりますと、主な副作用として（いずれも頻度不明）

- ◎ ショック、アナフィラキシー様症状
（呼吸困難、全身紅潮、血管浮腫、蕁麻疹など）
- ◎ 喘息発作の誘発
- ◎ 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、剥脱性皮膚炎
- ◎ 再生不良性貧血
- ◎ 出血（脳出血、消化管出血、肺出血など）

その他の副作用として

胃腸障害、胸やけ、蕁麻疹、GOT (AST) 上昇、GPT (ALT) 上昇
などがあります。

この臨床試験に参加していただいた後でも、ご協力を続けていただけるかどうかについては、あなたの同意に影響を与える可能性のある新しい情報が入りしだい速やかにお知らせしてご判断を仰ぐことになっております。

5. 他の治療法について

弁置換術後の脳梗塞予防にはワーファリンなどの抗凝固療法が第一です。脳梗塞の発症をより少なくするためにワーファリンの量を増減して適正な状態を保つ治療、および抗血小板薬を追加する治療などがあります。抗血小板作用をもつ薬としては、アスピリンの他に、ジピリダモール、チクロピジン、シロスタゾールなどがありますが、現在までワーファリンとの組み合わせで効果が確立された治療法はありません。

6. 併用薬についてのお願い

臨床試験に参加されている間は、併用に注意が必要な薬があります。他の病院あるいは他の診療科で治療を受けていらっしゃる方、他の病院でもらった薬や薬局で購入した薬などを服用していらっしゃる方は担当医師にご相談下さい。

また、この試験に参加される方はワーファリンをきちんとコントロールすることが必要です。納豆その他、食事によってはワーファリンの効き目に影響しますので、担当医師から説明のある食事に関する注意事項をお守りいただきますようお願いいたします。

7. 臨床試験の中止について

臨床試験の期間中、次のようなことが起こった場合には、あなたに臨床試験への参加を中止していただくことがあります。

- あなたご自身が臨床試験への参加中止を申し出られた時
- 新たな脳血管障害の症状または合併症の症状が起こってきて、臨床試験の継続が困難な場合

● 担当医師が、中止が必要であると判断した場合

途中で参加を中止された場合でも、同意を撤回された場合を除き、その後の経過について可能な限りの来院による診察やお電話等で様子を聞かせていただくことがありますので、ご了承下さい。なお、試験終了の最終来院時には是非とも診察を受けていただきますようお願いいたします。

8. プライバシーの保護について

あなたのプライバシーの保護については十分注意を払います。なお、臨床試験がきちんと行われているかどうかを調べるために、当院の倫理委員会や倫理委員会の承認を受けた関係者によって、あなたのカルテ等を確認させていただくことがあります。個人の情報については秘密が守られます。

また、この臨床試験の結果および臨床試験前後の検査結果の一部が、医学論文として公表されることがあります。その場合でも、あなたの氏名、住所、電話番号をはじめとして、プライバシーに関する情報は一切開示されることはありません。

9. あなたに守っていただきたいこと

1. 臨床試験への参加に同意していただいた場合には、できる限り臨床試験の終了まで担当医師の指示に従って薬を服用し、検査を受けて下さい。
2. できるだけ決められた日に来院して頂き、もしご都合が悪くなられた時は必ず早めに担当医師にご連絡下さい。
3. 飲み忘れなどで余った薬がありましたら、次回の来院時にお持ちいただき担当医師にお渡し下さい。
4. 他の病院や診療科で診察を受けられたり、薬を処方された場合、ならびに風邪薬などの市販薬を服用された場合には、必ず担当医師にお知らせ下さい。

10. この臨床試験における検査等の費用について

この臨床試験は、通常の保険診療の範囲内で実施されます。ただし、試験のために用いられる薬剤（アスピリン、プラセボ）につきましては研究費にてまかなわれますので、患者さんにご負担をおかけすることはありません。ただ、

アスピリン、プラセボいずれも輸入して使用するため、この薬による副作用について補償を受けることが出来ませんのでご了解いただきますようお願い申し上げます。副作用が発生した場合、日常診療の場合と同様に、最善の治療を実施させていただきます。

11. 臨床試験協力費について

当院では、臨床試験参加に伴う交通費等の負担を軽減するため、試験参加のための来院ごとに1000円をお支払いすることといたしました。原則として、1年分をまとめて、年度末に直接お渡しいたします。

その他、臨床試験に関しておわかりにならないことなどありましたら、ご遠慮なく担当医師もしくは臨床試験コーディネーターまでご連絡下さい。

連絡先：国立循環器病センター 心臓血管外科

吹田市藤白台5丁目7番1号

電話番号：06-6833-5012（代表）内線2326，2317

06-6833-5015（夜間）

この臨床試験における責任医師氏名：坂東 興

担当医師氏名：

臨床試験コーディネーター氏名：

『弁置換術後の脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための
標準的抗凝固療法確立に関する研究』へのご協力に関する同意書』

国立循環器病センター病院長殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について別紙に基づき説明
しました。

平成 年 月 日 説明者 所属

氏名 _____

連絡先 06-6833-5012 内線 2326、2317

この臨床試験に参加するにあたり、担当医師又は臨床試験コーディネーターよ
り添付の説明資料に基づき、以下の内容について説明を受け理解いたしました。

1. この臨床試験の目的
2. 予想される効果と不利益
3. この臨床試験の方法
4. 倫理委員会の承認を受けた者による、この臨床試験に関するカルテ等の
直接閲覧
5. 被験者の人権の保護に関する事項について
 - ◎プライバシーの保護について
 - ◎試験への参加に同意しない場合であっても、不利益を受けないこと
 - ◎一度、試験への参加に同意した場合であっても、これを取りやめる
ことができること
 - ◎試験に関する費用について

よって自らの自由意思により、この臨床試験に参加することに同意いたします。

同意日 平成 年 月 日

本人署名 _____

住 所 _____

電話番号 () - _____

『弁置換術後の脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための標準的抗凝固療法確立に関する研究』のスケジュール表

割付日からの週数 何回目の来院か	0週	4週	8週	16週	24週	32週	40週	48週	56週	64週	72週	80週	88週	96週	104週	112週	120週	128週	136週	144週	試験中止	治療中止 ^{b)}	予定外来院	
	1 ^{a)}	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20				21
同意書の提出	○																							
コーディネーターとの面接	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
患者背景、既往歴	○																							
選択基準、除外基準の確認	○	○																						
INR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
服薬状況と処方の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
主要な併用薬の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
主要評価項目 ^{c)} の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
出血の評価	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧、心拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
検尿	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
検便	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部レントゲン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心エコー	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
頭部CT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
脳卒中アンケート	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長と体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○：実施 △：可能な限り実施 ◎：治療中止及び登録割付後に試験治療を開始しなかった場合も実施

a) 2回目来院までに実施

b) 同意撤回のない限り調査を144週まで継続

c) 脳梗塞、TIA、全身性塞栓症、心筋梗塞、無症候性脳梗塞、死亡

J a S W A T - 1

症例報告書

施設名 _____

登録番号 _____

Ver. 1 2003. 5. 8

患者背景・既往歴

記入日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

施設名： _____ 担当医師名： _____

生年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 性別： 男 女**患者背景・既往歴****PTBKG 患者背景と既往歴**

(心房細動の固定時期)

心房細動と最初に診断された時期

- 登録日から _____ 年 _____ ヶ月前
 不明

その診断方法 臨床症状
 臨床検査 (心電図含む)

(脳血管疾患の既往歴)

脳梗塞の既往 なし あり脳出血の既往 なし あり詳細不明の脳卒中 なし あり

いずれかがありの場合、発症した直近の時期

- 登録日から _____ 年 _____ ヶ月前
 不明

確認方法 CTスキャン MRIスキャン
 臨床診断 その他 _____

・TIAの既往 なし あり

ありの場合、発症した直近の時期

- 登録日から6ヶ月以内
 登録日から6～12ヶ月以内
 登録日から12ヶ月以上

・脳卒中の危険因子 (重複可)

 高血圧 糖尿病 高脂血症 なし・冠動脈疾患 (CAD) 正常 異常 未評価・動脈塞栓症の既往 なし あり・出血の既往 (消化管出血・その他) なし あり

・直近の手術内容 (重複可)

- 1. M弁形成
- 2. A弁形成
- 3. T弁形成
- 4. ペースメーカー
- 5. CABG
- 6. MAZE
- 7. 左心耳閉鎖
- 8. その他

・直近の手術を含めた手術歴 (重複可)

- 1. M弁形成
- 2. A弁形成
- 3. T弁形成
- 4. ペースメーカー
- 5. CABG
- 6. MAZE
- 7. 左心耳閉鎖
- 8. その他

・M弁置換を行った回数 _____ 回

・MAZEを行ったか

いいえ はい

・僧房弁置換術施行術日

_____年_____月_____日

_____年_____月_____日

_____年_____月_____日

_____年_____月_____日

WTHT・BPHR

身長 _____ cm 体重 _____ kg

血圧 (座位) 収縮期 _____ mmHg / 拡張期 _____ mmHg

脈拍 _____ 拍/分

CCMTM

他の併用薬の確認

- 降圧薬
- Ca拮抗薬
- ACE阻害薬
- AII受容体拮抗薬
- 利尿剤
- β遮断薬
- その他 _____

経口血糖降下薬

インスリン

スタチン

上記薬剤の併用なし

INRLG

番号	採血日	INR 値	前回ワーファリン 投与指示量	今回ワーファリン 投与指示量
1	年 月 日		mg	mg
2	年 月 日		mg	mg
3	年 月 日		mg	mg
4	年 月 日		mg	mg
5	年 月 日		mg	mg

潜血

便潜血 (-) (±) (+) (++)尿潜血 (-) (±) (+) (++)

ECHO・CXP・ECG

Left Atrial Dimension LADs _____ mm

Left Ventricular function %FS _____

LVDD _____ mm LVDs _____ mm

心腔内血栓 なし あり

CTR _____ %

心電図 心房細動 心房粗動
 ペースメーカー 洞調律

CT

陳旧性脳梗塞（無症候を含む） なし あり

IC

同意取得日 _____年____月____日

CMPL

投与開始日 : _____年____月____日

処方数（錠） : _____錠

記入者： _____

V i s i t

V i s i t _____

記入日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

施設名： _____ 担当医師名： _____

来院日： _____ 年 _____ 月 _____ 日 予定外来院 中止時

主要評価項目の確認：

- 脳梗塞 発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
- 一過性脳虚血発作 発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
- 全身性塞栓症 発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
- 急性心筋梗塞 発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
- 大出血 発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
- 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
- 無症候脳梗塞 発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
- 小出血 発症日： _____ 年 _____ 月 _____ 日
- 治療の中止に至った出血
- その他の出血

前回来院以降に死亡していましたか？ いいえ はい

死亡原因： _____

死亡日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

有害事象

番号	事象名	重篤*	因果関係*	発現日	転帰*
1				年 月 日	
2				年 月 日	
3				年 月 日	
4				年 月 日	
5				年 月 日	

*：下記の番号を記入のこと。

(重篤) 1：重篤 2：非重篤 (因果関係) 1：あり 2：なし 3：どちらともいえない

(転帰) 1：回復 2：軽快 3：未回復 4：後遺症あり 5：死亡 6：不明

割付薬剤の服薬状況と処方の確認：

服薬中の割付番号： _____

服薬状況

投与中止（または終了）： いいえ
 はい → 投与中止日（または終了日）： _____年____月____日

服薬数（錠）： _____錠
 残薬の有無（錠）： なし あり → _____錠
 紛失の有無（錠）： なし あり → _____錠

処方

投与開始日 _____年____月____日

処方数（錠） _____錠

その他の併用薬剤：

降圧薬 Ca拮抗薬 ACE阻害薬 AII受容体拮抗薬
 利尿剤 β遮断薬 その他

経口血糖降下薬

インスリン

スタチン

上記薬剤の併用なし

併用禁止薬の使用の有無：

なし あり

→ 薬剤名 _____ 総使用量 _____
 使用期間 _____年____月____日 ~ _____年____月____日

INRLG

番号	採血日	INR 値	今回ワーファリン 投与指示量
1	年 月 日		mg
2	年 月 日		mg
3	年 月 日		mg
4	年 月 日		mg
5	年 月 日		mg
6	年 月 日		mg
7	年 月 日		mg
8	年 月 日		mg
9	年 月 日		mg
10	年 月 日		mg

検査

血圧（座位） 収縮期 _____ mmHg / 拡張期 _____ mmHg

脈拍 _____ 拍/分

頭部C T 未実施 実施

心エコー 未実施 実施

Left Atrial Dimension LADs _____ mm

Left Ventricular function %FS _____

LVDd _____ mm LVDs _____ mm

心腔内血栓 あり なし

胸部レントゲン 未実施 実施

心電図 未実施 実施

心房細動 心房粗動

ペースメーカー 洞調律

血液学的検査 未実施 実施

血液生化学的検査 未実施 実施

尿検査 未実施 実施

便検査 未実施 実施

脳卒中アンケート（24週・48週・72週・96週・120週・144週のみ記入）

- 1 過去6ヶ月以内に突発性の失語あるいは目立った発語の変化が起
こりましたか？ いいえ はい
- 2 過去6ヶ月以内に片眼あるいは両眼に突発性の完全または部分的
視野障害が起きましたか？ いいえ はい
- 3 過去6ヶ月以内に突然、複視の状態がしばらく続いたことがあり
ましたか？具体的には、
物が横並びに、あるいは上下に並んで見えることが30秒以上続
いたことがありますか？ いいえ はい
- 4 片眼を閉じると複視は回復しましたか？ いいえ はい
- 5 過去6ヶ月以内に顔面、腕、脚を含む身体の片側に突発性のしび
れあるいは感覚喪失がありましたか？ いいえ はい
- 6 しびれあるいは刺痛が起こるのは腕または脚を同じ位置に長く
置いていた時のみでしたか？ いいえ はい
- 7 過去6ヶ月以内に顔面、腕、脚を含む身体の片側に突発性の麻痺
または脱力感を発症しましたか？ いいえ はい
- 8 過去6ヶ月間に失神しましたか？ いいえ はい
- 9 過去6ヶ月間に、ぐるぐる回るめまい、ふらついて歩けないとい
う症状が突然おこりましたか？ いいえ はい

記入者： _____