

**3-Month Discontinuation of Dual AntiplateLEt Therapy after
Ultimaster® Sirolimus-Eluting Stent Implantation (MODEL U-SES)**

研究計画書

研究代表者：

帝京大学医学部附属病院 循環器内科 上妻 謙

Ver.1.0 2016年6月13日 作成

MODEL U-SES

3-Month Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy after Ultimaster® Sirolimus-Eluting Stent Implantation

【研究の概要】

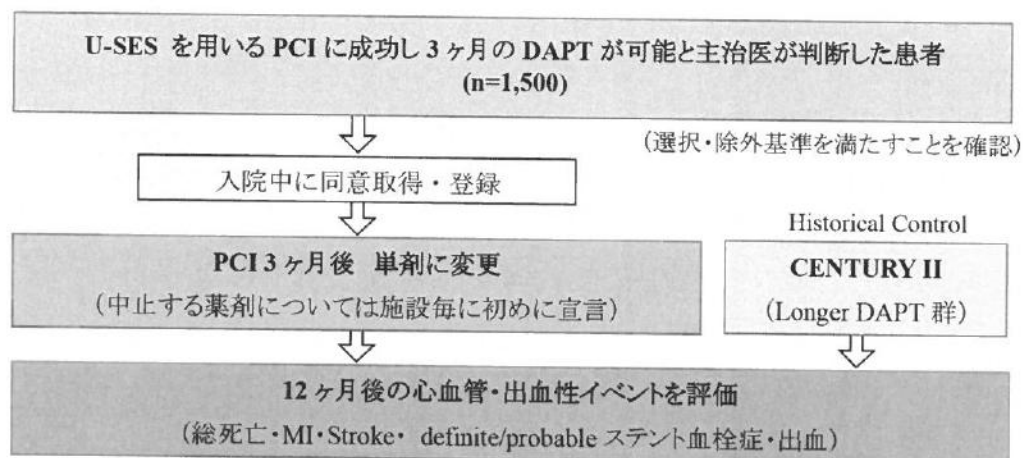
研究課題名： 経皮的冠動脈形成術（PCI）における Ultimaster® Sirolimus-eluting stent 留置後 3 ヶ月以降の単剤抗血小板療法の安全性、有効性に関する研究

目的： Ultimaster® Sirolimus-eluting stent (以下 U-SES) 留置後、短縮された 3 ヶ月の 2 剤抗血小板療法（DAPT）の安全性を確認すること。DAPT を単剤投与にする際にアスピリンを中止し、チエノピリジンを残す治療の妥当性についても探索的に検証する。

概要： 薬剤溶出性ステント（U-SES）を用いた PCI が施行された患者で、2 剤による抗血小板薬（DAPT）の投与期間を 3 ヶ月に短縮することが可能と担当医が判断した連続症例を登録し、ステント留置後 3 ヶ月の時点でアスピリンまたはチエノピリジン系薬剤投与を中止し、ステント留置後 12 ヶ月の心血管イベント、出血イベントの発生率を評価する。

研究デザイン： 多施設共同、非盲検、前向き観察研究（ヒストリカル対照研究）

シェーマ：



主要評価項目： ステント留置後 12 ヶ月の総死亡、心筋梗塞、脳卒中（虚血性および出血性）、ARC Definite/Probable ステント血栓症、重篤な出血（BARC 3 または 5）の複合評価項目

目標症例数： 1500 例

研究代表者： 帝京大学医学部附属病院 循環器内科 上妻 謙

研究実施期間： 研究期間： 倫理委員会承認日 ～ 2019 年 3 月 31 日
登録期間： 倫理委員会承認日 ～ 2018 年 3 月 31 日

目次

1. 課題名:	5
2. 研究の意義(背景)と目的	5
3. 研究の方法:	6
3.1. 研究デザイン	6
3.2. 対象	6
3.3. 治療	7
3.4. 観察項目	7
3.5. データ収集	11
3.6. エンドポイント	11
3.7. 解析方法	12
4. 目標対象者数:	13
4.1. 目標症例数	13
4.2. 目標症例数の設定根拠	13
5. 研究組織	14
5.1. 研究代表者	14
5.2. 研究中央事務局	14
5.3. MODEL U-SES 運営事務局	14
5.4. 研究運営委員会	14
5.5. プロトコール検討委員会	14
5.6. 臨床イベント判定委員会	15
5.7. 独立データモニタリング委員会	15
5.8. 顧問	15
5.9. QCA コアラボ	15
5.10. 研究業務受託機関	15
5.11. EDC システム開発、システムサポート	16
5.12. データセンター(データマネジメント)	16
5.13. 統計解析責任者	16
5.14. 実施医療機関および研究責任医師	16
6. 研究(研究実施)期間	16
7. 研究における倫理的配慮	16
7.1. 個人情報の保護	17
7.2. インフォームド・コンセント	17

8. 研究に参加することにより起こりうる危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態(有害事象) 18	
8.1. 有害事象の定義.....	18
8.2. 予期される有害事象.....	19
8.3. 有害事象の報告.....	19
8.4. 健康被害に対する補償.....	19
9. 研究に参加することにより生じる利益および研究期間中にかかる被験者の医療費.....	19
10. 研究の中止の条件とその対応	20
10.1. 研究の中止	20
10.2. 研究の終了.....	20
11. モニタリング及び監査	20
11.1. モニタリング	20
11.2. 監査.....	20
11.3. 原資料の直接閲覧.....	21
12. 研究実施後の研究対象者への対応.....	21
13. 研究実施後の試料・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	21
14. 研究成果の取りまとめとその扱い.....	21
15. 研究資金源	22
16. 利益相反	22
17. 倫理委員会への経過および最終報告予定	22
18. 添付資料一覧	23
19. 補足	24
19.1. 定義.....	24
19.2. 略語.....	31
19.3. 参考文献.....	32
別紙 1 匿名化番号対照表	33

研究計画書

1. 課題名：

経皮的冠動脈形成術（PCI）における Ultimaster® Sirolimus-eluting stent 留置後 3 ヶ月以降の単剤抗血小板療法の安全性、有効性に関する研究（MODEL U-SES）

2. 研究の意義（背景）と目的

虚血性心疾患に対する治療は抗血小板療法の進歩と経皮的カテーテルインターベンション（Percutaneous Coronary Intervention: PCI）の普及によって低侵襲かつ高い成功率で治療が可能となった。特に冠動脈ステントの進化は著しく、遅発性のステント血栓症が問題になった薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent: =DES）は、第 2 世代以降になって、安全性が大きく高まり、薬剤を使用しないベアメタルステント（Bare Metal Stent=BMS）と比較して、早期から 1 年以降含めて血栓症のリスクはむしろ低いことが示された¹。これに伴い無期限に延長される傾向であったステント血栓症予防のためのアスピリンとチエノピリジン系薬剤の 2 剤併用抗血小板療法（DAPT）は短縮される試みが盛んになった。すでにステント留置後 3 ヶ月で DAPT を単剤抗血小板療法に変更する臨床研究は我が国でも行われており、Everolimus-eluting stent および Zotarolimus-eluting stent の 2 種類のステントについて安全性が確認された^{2,3}。Ultimaster® Sirolimus-eluting stent（以下 U-SES）は第 2 世代以降すべての DES と同様の limus 系の薬剤溶出性ステントであるが、薬剤の溶出とポリマーの分解がほぼ同時に完了し、4 ヶ月でベアメタルステントとなる特徴がある。早期の内皮再生や neoatherosclerosis（ステント内での新規動脈硬化発生）が少ないことを期待している新世代のステントである。したがって良好な長期成績が期待できるこの新世代のステントにおいて、短縮された 3 ヶ月 DAPT の安全性を確認することは、長期の有効性と短期の安全性の両方を担保することになる。そこで U-SES で 3 ヶ月 DAPT を行い、その後単剤投与とする安全性を検討することが本研究の第一の目的である。またアスピリンは胃粘膜傷害、消化管出血の原因となり^{4,5}、抗血小板作用としては血小板膜に直接作用するチエノピリジンと比較して弱いため⁶、単剤投与として有効性と安全性の両面で優れたチエノピリジンを残す治療が盛んに検討されている。現在 Global Leaders（16000 例）、Twilight（9000 例）といった大規模無作為化臨床研究が海外で行われており、今後早期にアスピリンを中止することが一般的となる可能性があるが、そのエビデンスはまだ十分ではない。しかし日常臨床ではすでにチエノピリジン単剤でのフォローが一般化しており、DAPT を単剤投与にするとときにアスピリンを中止し、チエノピリジンを残す治療の妥当性について早急に検討することも重要と考えられる。海外の大規模臨床研究の結果が揃うまでにはまだ時間を要する上、抗血小板薬に対する日本人の反応は異なることから、レジストリーの形で安全性を確認することは意義があるものと考えられる。

3. 研究の方法：

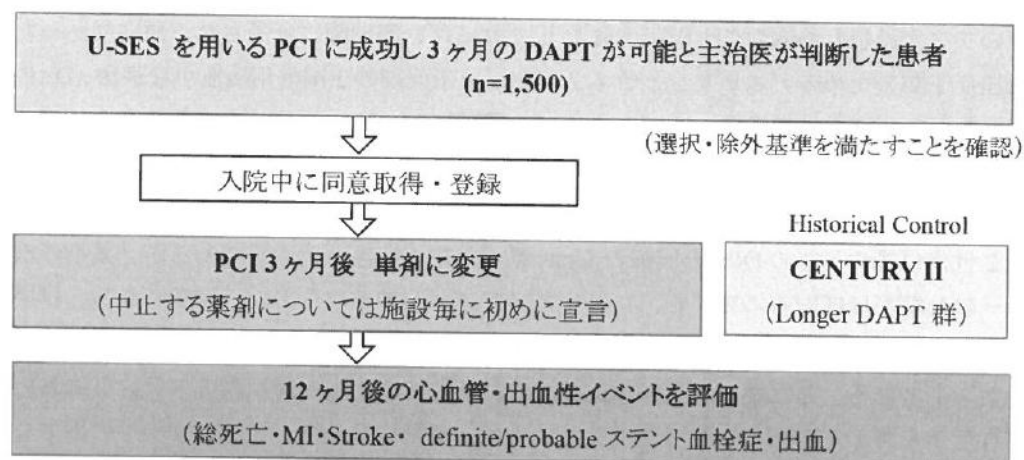
本研究は薬剤溶出性ステント Ultimaster® Sirolimus-eluting stent (以下 U-SES) を用いた PCI が施行された患者で、2 剤による抗血小板薬 (DAPT) の投与期間を 3 ヶ月に短縮することが可能と担当医が判断した連続症例を登録する。中止する薬剤については施設毎に初めに宣言をし、ステント留置後 3 ヶ月の時点でアスピリンまたはチエノピリジン系薬剤投与を中止し、ステント留置後 12 ヶ月の心血管イベント、出血イベントの発生率を評価する。

ガイドラインに準拠した DAPT 期間が推奨されていた CENTURY II 試験⁷の U-SES 群における 12 ヶ月の主要エンドポイント発生率を基に算出された Performance goal を 3 ヶ月以降の抗血小板薬単剤投与で達成できるかどうかを、Propensity score を用いて比較検証する。

事前アンケートの結果、アスピリン、チエノピリジンの継続はほぼ同等の症例数となることが予想されるため、継続する薬剤毎のイベント発現率の比較も行う。

3.1. 研究デザイン

多施設共同、非盲検、前向き観察研究 (ヒストリカル対照研究)



3.2. 対象

急性冠症候群 (ACS) 患者及び待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者のうち、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) により U-SES を留置し、2 剤による抗血小板薬の投与 (DAPT) 期間を 3 ヶ月とすることが可能と担当医が判断した患者。

3.2.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を本研究の対象とする。

1. 同意取得時の満年齢が 20 歳以上である患者
2. 冠動脈造影により目視で確認される冠動脈病変を有し、PCI による U-SES が留置された患者

3. 2 剤による抗血小板薬の投与 (DAPT) 期間を 3 ヶ月とすることが可能と担当医が判断した患者
4. 本臨床研究の内容について説明を受けた上で、患者本人による文書同意が得られる患者

3.2.2. 除外基準

以下の除外基準のいずれか 1 つに該当する患者は本研究の対象から除外する。

1. 過去にステント血栓症を発症したことがある患者あるいは血栓素因を有する患者
2. 本研究計画書に記載されている全ての Follow up を遵守する能力がない患者
3. 本研究の追跡調査が終了する前に、抗血小板治療の選択に介入を要する臨床試験または臨床研究に参加または参加を予定している患者

3.2.3. 研究対象者の登録

本研究では無作為化は行わない。研究担当医師等は、本研究の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない患者を連続的に登録する。登録は研究対象者の同意取得後退院までに行う。

登録は研究対象者の退院時まで、データセンターが管理する Web 上の「臨床研究データ管理システム (仮)」で行う。登録が終了すると、「臨床研究データ管理システム (仮)」より登録番号が発行される。登録番号の発行を持って登録の完了とする。

3.3. 治療

3.3.1. 経皮的冠動脈形成術(PCI)

各施設における通常の PCI 手技に従いステント留置を施行し、必要に応じてバルーン等による追加治療を行う。ステントは原則としてテルモ社製薬剤溶出性ステント:Ultimaster® Sirolimus-eluting stent を使用する。

3.3.2. 併用薬および併用療法、並びにその他制限事項

U-SES 留置後 3 ヶ月間はアスピリン及びチエノピリジンに適宜併用する。薬剤の負荷用量と維持用量は研究担当医師の方針に従う。通常の診療にて供する合併症などの併用療法を実施し、その他制限事項はない。チエノピリジンは clopidogrel または prasugrel で医師の判断で選択する。

3.4. 観察項目

登録時、退院時、ステント留置後 3 ヶ月、12 ヶ月の各時点で、各医療機関の診療情報を基に、調査・観察を行う。調査は、原則、研究対象者の来院により、各医療機関の診療情報に基づいて行う。転院等で各医療機関に来院できない研究対象者に対しては、電話、手紙などにより所定の調査を実施する。

3.4.1. 登録情報

- 同意取得日、研究対象者識別コード、生年 (月日) 、性別

3.4.2. 患者基本情報

- 身長、体重、入院日、入院時血圧、入院時脈拍
- 診断名（ST 上昇型急性 MI、ST 非上昇型急性 MI、安定狭心症、不安定狭心症、無症候性心筋虚血、陳旧性心筋虚血、冠動脈狭窄）
- Killip 分類（急性冠症候群のみ）、妊娠の有無（女性のみ）、除外基準抵触の有無
- 既往歴の有無とその内容（PCI、CABG、心筋梗塞、狭心症、心不全、脳梗塞、一過性脳虚血発作（TIA）、頸動脈狭窄、末梢動脈疾患（ASO を含む）、脳出血、消化管出血）
- 合併症の有無とその内容（入院時心疾患（心不全、不整脈（心房細動有無）、弁膜症、心筋症など）、大動脈瘤、大動脈解離、肝疾患、腎疾患、透析、消化性潰瘍、悪性腫瘍、貧血）
- 冠危険因子の有無とその内容（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙習慣、冠動脈疾患の家族歴）
- PCI 前臨床検査の有無とその内容（検査日時、T-choI、HDL-C、TG、LDL-C、HbA1c、s-Cre）

3.4.3. 冠動脈造影所見

- 冠動脈造影検査施行日、狭窄部位、罹患枝数、左室駆出率（測定した場合）、左室駆出率測定法

3.4.4. PCI

初回 PCI の情報について、退院時までには下記項目を調査する。計画的 Staged PCI が予定されている場合は、すべての PCI 完結後に登録を行う。最終の PCI 手技を Index 手技とする。

初回 PCI 時に U-SES 以外の DES が他の血管に留置され、Staged PCI で U-SES を留置した症例も登録可能とするが、同一血管は U-SES のみとする。

- PCI 施行日
- PCI 開始時間、PCI 終了時間（カテーテル室退時）
- 穿刺部位
- 治療病変部位
- 手技データ（血栓吸引の有無、末梢保護の有無、前処置の有無とその内容、ステント名、ステント径、ステント長、ステント留置の成功/不成功、不成功の場合の処置、後拡張の有無、IVUS 施行の有無、OFDI/OCT 施行の有無、IABP 使用の有無、PCPS 施行の有無、分岐部病変の有無（有の場合は側枝病変部位、分岐部タイプ、分岐部病変治療法））
- 手技の成功/不成功
- PCI 前および PCI 後の臨床検査の有無とその内容（検査日、CPK、CK-MB、TnT または TnI、WBC、RBC、Hb、Ht、Plt）
- ヘパリン投与量
- 止血方法
- PCI 前および PCI 後の ECG（検査日、新たな異常 Q 波の有無、虚血性 ST-T 変化の有無）

3.4.5. QCA

初回 PCI 時の Syntax score、病変形態を QCA コアラボで評価する。QCA は in-stent、in-lesion（解

析可能な場合)についてそれぞれ実施する。

- ステント留置前：病変長（長さ、限局性/管状/びまん性）、最小血管径（MLD）、対照血管径（RVD）、%DS、有意狭窄部位（AHA 分類 75%以上（LMCA50%以上））、TIMI Flow、形状（求心性/偏心性）、壁不整（整/不整）、屈曲度（45°以下、45°を超え 90°未満、90°以上）、蛇行度（軽度、中等度、高度）、石灰化（なしまたは軽度、中等度、高度）、分岐の有無、血栓の有無、ACC-AHA 病変分類（A、B1、B2、C）
- ステント留置後：MLD、RVD、Acute Gain、%DS、TIMI Flow※

※ステントが留置された標的血管ごとに実施する。

3.4.6. CABG

同意取得日から当該研究対象者調査終了までの CABG の有無（有の場合は施行日）を調査する。

3.4.7. 退院時

初回 PCI 後の退院時に下記項目を調査する。

- 退院日
- 薬剤投与状況
 - －Clopidogrel または Prasugrel の有無とその内容（薬剤名、投与開始日、初回負荷用量（LD）の有無（有の場合は投与日時、LD 投与量）、維持用量、退院日時点の継続または中止（中止の場合は中止日、中止理由））
 - －Aspirin の有無とその内容（薬剤名、投与開始日、初回投与量、維持投与量、退院日時点の継続または中止（中止の場合は中止日、中止理由））
 - －Cilostazol の有無とその内容（薬剤名、投与開始日、投与量、退院日時点の継続または中止、中止の場合は中止日）
 - －抗凝固薬の有無とその内容（薬剤名、投与開始日、投与量、退院日時点の継続または中止、中止の場合は中止日）
 - －プロトンポンプ阻害薬（カリウムイオン競合型アシッドブロッカーを含む）の有無とその内容（薬剤名、投与開始日、投与量、退院日時点の継続または中止、中止の場合は中止日）
- 血栓性イベントの有無とその内容（イベント分類、発現日、重篤性、転帰、消失日、転帰確認日、使用中の抗血小板薬の変更有無（有の場合はその詳細）、その他の処置の有無、因果関係が有ると考えられる薬剤の有無（有の場合はその詳細）、その他考えられる要因の有無（有の場合はその詳細））
- 出血性イベントの有無とその内容（有害事象名、出血分類（BARC 基準、TIMI 基準）、発現日、重篤性、転帰、消失日、転帰確認日、使用中の抗血小板薬の変更有無（有の場合はその詳細）、その他の処置の有無、因果関係が有ると考えられる薬剤の有無（有の場合はその詳細）、その他考えられる要因の有無（有の場合はその詳細））
- 出血以外の有害事象の有無とその内容（事象名、発現日、重篤度、重症度、転帰、転帰確認日、使用中の抗血小板薬の変更有無（有の場合はその詳細）、その他の処置の有無、因果関係が有ると考えられる薬剤の有無（有の場合はその詳細）、その他考えられる要因の有無（有の場合はその詳細））

3.4.8. 追跡調査

ステント留置後 3 ヶ月、12 ヶ月または中止時の時点で下記項目を調査する。

- 調査日、調査方法（来院、電話、手紙）
- 初回 PCI 以降の PCI 有無とその内容（施行日、標的枝）
- 追跡造影の有無とその内容（施行日、再狭窄の有無、再閉塞の有無）
- 血栓性イベントの有無とその内容（イベント分類、発現日、重篤性、転帰、消失日、転帰確認日、使用中の抗血小板薬の変更有無（有の場合はその詳細）、その他の処置の有無、因果関係が有ると考えられる薬剤の有無（有の場合はその詳細）、その他考えられる要因の有無（有の場合はその詳細）
- 出血性イベントの有無とその内容（有害事象名、出血分類（BARC 基準、TIMI 基準）、発現日、重篤性、転帰、消失日、転帰確認日、使用中の抗血小板薬の変更有無（有の場合はその詳細）、その他の処置の有無、因果関係が有ると考えられる薬剤の有無（有の場合はその詳細）、その他考えられる要因の有無（有の場合はその詳細）
- 薬剤投与状況
 - ー Clopidogrel または Prasugrel（薬剤名、調査時点の継続または中止（中止の場合は中止日、中止理由）、調査時投与量）
 - ー Aspirin（薬剤名、調査時点の継続または中止（中止の場合は中止日、中止理由）調査時投与量）
 - ー Cilostazol（薬剤名、調査時点の継続または中止、中止の場合は中止日、調査時投与量）
 - ー 抗凝固薬の有無とその内容（薬剤名、調査時点の継続または中止、中止の場合は中止日、調査時投与量）
 - ー プロトンポンプ阻害薬の有無とその内容（薬剤名、調査時点の継続または中止、中止の場合は中止日、調査時投与量）
- 出血以外の有害事象の有無とその内容（事象名、発現日、重篤度、重症度、転帰、転帰確認日、使用中の抗血小板薬の変更有無（有の場合はその詳細）、その他の処置の有無、因果関係が有ると考えられる薬剤の有無（有の場合はその詳細）、その他考えられる要因の有無（有の場合はその詳細）
- 連続 6 日以上抗血小板薬投与中断の有無とその内容（中断期間、中断理由）

3.4.9. 研究期間中の全 PCI 例のスクリーニングログ

各施設における研究期間中の全 PCI 症例のスクリーニングログとして、J-PCI レジストリーの同期間のデータを使用する。J-PCI レジストリーのデータが使用できない施設は、当該施設のデータベースから必要な情報をデータセンターに提出する。

3.4.10. 観察スケジュール

観察・検査項目	実施時期 登録時	PCI 施行時	退院時	追跡調査			中止時
				3 ヶ月	12 ヶ月	イベント発生時	
同意取得			○ ¹⁾				
登録		○ ²⁾					
研究対象者背景	○						
臨床検査 ⁴⁾	○					○	
ECG ⁴⁾	○					○	
冠動脈造影検査		★				★	
PCI 施行情報		○					
薬剤投与状況	○		○	○	○	○	
転帰			○	○	○	○	
イベント ³⁾			—				→
有害事象 ³⁾			—				→
許容範囲				±4 週	±12 週	±4 週	

○：必ず実施 ★：コアラボ判定項目

1) 原則として退院時までに、本人からの同意を取得する。

2) 原則として退院までに実施する。EDC への登録は同意取得後 30 日以内に実施する。

3) 抗血小板薬投与開始以降の血栓性イベント、出血性イベント、出血以外の有害事象を調査する。

4) PCI 前後およびイベント発生時に、所定の項目を調査する。

3.5. データ収集

3.5.1. データの提出

データは Web 上の電子データ処理システム（臨床研究データ管理システム：仮称）の電子記録用紙（eCRF）に入力することにより提出とする。研究担当医師または臨床研究コーディネーター（CRC）等は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて入力を行う。CRC 等が入力する場合は、研究担当医師の確認を得る。

3.5.2. データマネジメント

データセンターは、提出されないデータの催促、提出された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。また、データセンターは入力されたデータをもとにモニタリング用の資料および統計解析用データセットを作成する。

3.6. エンドポイント

3.6.1. 主要評価項目

ステント留置後 12 ヶ月の総死亡、心筋梗塞、脳卒中（虚血性および出血性）、ARC Definite/Probable ステント血栓症、重篤な出血（BARC 3 または 5）の複合評価項目。

3.6.2. 副次的評価項目

- ステント留置後 3 ヶ月の総死亡、心筋梗塞、脳卒中（虚血性および出血性）、ARC Definite/Probable ステント血栓症、重篤な出血（BARC 3 または 5）の複合評価項目。
- ステント留置後 3 ヶ月、12 ヶ月の MACE
MACE：心臓死、心筋梗塞、臨床所見に基づく標的病変血行再建から成る複合的評価項目
- ステント留置後 3 ヶ月、12 ヶ月の有効性イベント発現率（総死亡、心臓死、心筋梗塞、脳卒中（虚血性および出血性）、再血行再建術（TVR、TLR）、狭心症による再入院、TIA、ステント血栓症
- ステント留置後 3 ヶ月、12 ヶ月の出血性イベント（BARC の基準に準拠）発現率
- 継続する抗血小板薬別の各イベント発現率の比較

3.7. 解析方法

3.7.1. 解析対象集団

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、すべての登録研究対象者を対象としたもの（Full Analysis Set; FAS）で解析を行う。

3.7.2. 主要評価項目の解析方法

ステント留置後 12 ヶ月までに認められた主要評価項目について、イベント発現率と 95%信頼区間を算出する。また、本試験結果と CENTURY II 試験のイベント発生率をもとに、式(1)に示す方法で propensity score で層化重み付けしたイベント発生率と 95%信頼区間を算出し、信頼区間の分布から非劣性マージン 3.5%をもとに非劣性の判定を行う。

式(1)

$$\frac{\sum_{h=1}^n w_h (p_{ha} - p_{hc})}{\sum_{h=1}^n w_h} + 1.645 * \frac{\left[\sum_{h=1}^n w_h^2 (SE_{ha}^2 + SE_{hc}^2) \right]^{1/2}}{\sum_{h=1}^n w_h},$$

where $h = propensity score$ カテゴリ; $a =$ 本試験; $c =$ CENTURY II 試験

p_{ha}, p_{hc} = 各カテゴリごとの、 a, c におけるイベント発生率; n_{ha}, n_{hc} = 当該カテゴリの例数;

$$w_h = \frac{n_{ha}n_{hc}}{n_{ha} + n_{hc}}; SE_{ha}^2 = \frac{p_{ha}(1-p_{ha})}{n_{ha}-1}; SE_{hc}^2 = \frac{p_{hc}(1-p_{hc})}{n_{hc}-1}$$

propensity score は Logistic 回帰により求めるが、そこに採用する背景因子は、すべての解析の前に行う解析にて決定する。propensity score の決定に際しては、bias reduction、2 試験集団の propensity score の重なり、trimming の必要性などを考慮してカテゴリ数等を決定する。propensity score に採用される項目に欠測があった場合は、その項目の分布に着目し、確率的に補完を行う。

また、また、本試験結果と CENTURY II 試験のイベント発生率を Kaplan-Meier 法を用いてグラフ

イカルに比較する。さらに、propensity score で調整した Kaplan-Meier 曲線で比較する。

CENTURY II 試験の DAPT 継続率は、9 か月で 90%、12 ヶ月で 66%なので、本試験結果と CENTURY II 試験のイベント発生率の比較の際には、CENTURY II 試験の DAPT 継続期間でサブグループ化した集団に対しても、上記と同様の解析を行う。

主要評価項目：総死亡、心筋梗塞、脳卒中（虚血性および出血性）、ARC Definite/Probable ステン
ト血栓症、重篤な出血（BARC 3 または 5）の複合評価項目

3.7.3. その他解析項目・方法

DAPT 終了後の、アスピリン、チエノピリジン群間の比較に関しては、可能な場合は、被験者背景の比較可能性を担保するために、意味にある共変量で調整した解析、あるいは propensity score で調整した解析を行うとともに、当該薬剤の選択が施設単位で行われているため、施設クラスタの影響を考慮した解析を行う。その他の事項や解析項目も含め、詳細は統計解析計画書に記載する。

4. 目標対象者数：

4.1. 目標症例数

1500 例

4.2. 目標症例数の設定根拠

Feasibility の観点から、本試験への登録可能例数は 1500 例であった。仮に 1500 例の症例が登録され、主要評価項目の結果に対して 10%の脱落があると予想すると評価可能症例数は 1350 例である。CENTURY II 試験では、本研究の主要評価項目の発生率は全体で 6.5% (557 例中 36 例)であった。仮に本試験でも同じイベント発生率だと仮定し、1350 例が評価可能とすると、片側有意水準 2.5%の χ^2 乗検定で、本試験結果 (p) と CENTURY II 試験のイベント発生率 (P_CENTURY II) の差を特定の非劣性マージンで証明するための検出力は表 1 のようになる。本試験で 1350 例の評価可能例数が得られた場合、臨床的に妥当であると判断した非劣性マージン 3.5%の下での検出力は 0.80 となる。ゆえに、本試験登録例数 1500 例は妥当であると判断した。

帰無仮説を $H_0: P = P_CENTURY II + \Delta$

対立仮説を $H_1: P < P_CENTURY II + \Delta$

表 1 本試験と CENTURY II 試験のイベント発生率とともに 6.5%と仮定したときに、本試験結果 (n=1350) と CENTURY II 試験(n=557)のイベント発生率 (P_CENTURY II) の差が片側有意水準 2.5%の χ^2 乗検定で下記のマージン以下となる確率 (検出力)

マージン	検出力
2.5	0.523
3	0.678
3.5	0.806
4	0.898

5. 研究組織

5.1. 研究代表者

帝京大学医学部附属病院 循環器内科 教授 上妻 謙

5.2. 研究中央事務局

帝京大学医学部附属病院 循環器内科

(主な業務内容) 本研究の推進及び、本研究に関する医学的判断を伴う助言を行う。

5.3. MODEL U-SES 運営事務局

メデイトリックス株式会社内

〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-18-14-5 階

TEL : 03-6225-2240 FAX : 03-6225-2241

(主な業務内容) 本研究の運営に関わる諸業務を行う。

5.4. 研究運営委員会

北里大学病院	阿古 潤哉
東海大学医学部付属病院	伊莉 裕二
済生会横浜市東部病院	伊藤 良明
豊橋ハートセンター	木下 順久
広島市立広島市民病院	塩出 宣雄
産業医科大学病院	園田 信成
三井記念病院	田邊 健吾
天理よろづ相談所病院	中川 義久
名古屋第二赤十字病院	七里 守
横浜市立大学附属市民総合医療センター	日比 潔
心臓病センター榑原病院	廣畑 敦
岩手医科大学附属病院	森野 禎浩
東京女子医科大学病院	山口 淳一

(主な業務内容) 本研究の運営に関する包括的な助言及び推進を行う。

5.5. プロトコール検討委員会

東海大学医学部付属病院	伊莉 裕二
三井記念病院	田邊 健吾

(主な業務内容) 医学的側面から、臨床研究実施計画の立案、変更に関して助言する。

5.6. 臨床イベント判定委員会

名古屋大学附属病院

石井 秀樹

藤田保健衛生大学

村松 崇

愛知医科大学

早稲田 勝久

(主な業務内容) 研究代表者、研究責任医師、及び研究運営委員会から独立した委員によって、臨床イベントの最終評価を行う。

5.7. 独立データモニタリング委員会

虎の門病院

山口 徹

東邦大学医療センター大橋病院

中村 正人

(主な業務内容) 研究代表者、研究責任医師、及び研究運営委員会から独立した委員によって、研究の安全性データを適切な間隔または必要な時期に評価する。

5.8. 顧問

湘南鎌倉総合病院

齋藤 滋

(主な業務内容) 本研究に関する総合的な助言を行う。

5.9. QCA コアラボ

株式会社キック コアラボ事業部 日本カーディオコア

〒173-0004 東京都板橋区板橋 1-45-4 藤和シティーコープ 202

TEL & FAX 03-3579-3151

(主な業務内容) 研究期間中に取得した CAG のデータを定量的に解析する。

5.10. 研究業務受託機関

メディトリックス株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-18-14-5 階

TEL : 03-6225-2240 FAX : 03-6225-2241

(主な業務内容) 業務委託契約に基づき、研究事務局業務を行う。

メディカルエッジ株式会社

〒160-0004 東京都新宿区四谷 4-30-18 第2 テイクイビル 7 階

TEL : 03-6457-8877 FAX : 03-6457-8879

(主な業務) 業務委託契約に基づき本研究に係るモニタリング業務、品質管理業務、実施手順書に定めた業務を行う。

5.11. EDC システム開発、システムサポート

メディトリックス株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-18-14-5 階

TEL : 03-6225-2240 FAX : 03-6225-2241

(主な業務内容) 業務委託契約に基づき、eCRF を作成し EDC システムの運用管理・保守を行う。
また EDC システムのサポートを行う。

5.12. データセンター (データマネジメント)

メディカルエッジ株式会社

〒160-0004 東京都新宿区四谷 4-30-18 第2 テイクイビル 7 階

TEL : 03-6457-8877 FAX : 03-6457-8879

(主な業務内容) 業務委託契約に基づき、登録管理、データマネジメント業務を行う。

5.13. 統計解析責任者

株式会社バイオスタティスティカル リサーチ

古川 敏仁

〒181-0013 東京都三鷹市下連雀 3-38-4 三鷹産業プラザ 503

Tel: 0422-76-6350 Fax: 0422-76-6351

(主な業務内容) 本研究の統計解析の計画、実施について責任を持つ。

5.14. 実施医療機関および研究責任医師

別紙に示す。

6. 研究 (研究実施) 期間

研究期間 : 倫理委員会承認日 ~ 2019 年 3 月 31 日

登録期間 : 倫理委員会承認日 ~ 2018 年 3 月 31 日

7. 研究における倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、本計画書を遵守して実施する。

7.1. 個人情報の保護

本研究に関与する全ての者はデータ取扱者として個人情報保護のために最大限の努力を払う。当該試験データの取扱法として連結可能匿名化を採用する。各被験者の氏名やカルテ番号等の情報は、当該試験施設内において研究対象者識別コードを付し、さらにデータセンターより発行される症例登録番号を付与することで匿名化され、当該施設外へデータが提出される際には氏名等の個人情報が推測されない形式に変換される。この際、個人情報との連結表である「別紙 1 匿名化番号対照表」は各施設内で厳重に管理し、試験データの照会時のみに用いられる（連結可能匿名化）

登録後の研究対象者同定は登録時に発行される研究対象者登録番号のみを用いて行い、研究対象者の機密情報の保護に十分留意する。また、各医療機関の入力画面についても同様に機密保持に留意し、入力されたデータは本研究の目的以外には使用しない。なお、本研究で得られた結果を公表する際においても研究対象者の個人情報の保護を十分に配慮して行う等、個人情報保護を徹底する。

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

7.2. インフォームド・コンセント

7.2.1. 説明文書・同意書の作成と改訂

研究責任医師は、研究開始前に説明文書および同意書を研究実施医療機関の長へ提出し、研究の実施に関して倫理委員会倫理委員会および研究実施医療機関の長の承認を得る。

説明文書および同意書の改訂を行う場合、改訂した説明文書および同意書を研究実施医療機関の長に提出し、倫理委員会および研究実施医療機関の長の承認を得なければならない。

改訂の承認を得た後、研究責任医師は、改訂内容を研究分担医師やデータセンター等、研究関係者に速やかに伝達する。

7.2.2. 説明と同意

研究担当医師は、倫理委員会で承認の得られた説明文書を用いて、以下に示す項目を研究対象者に説明する。研究の説明を行った後、研究対象者候補が研究の内容をよく理解したことを確認した上で研究への参加を依頼し、同意書を用いて本人の自由意思による同意を文書で取得する。研究対象者に対する説明事項は、以下のとおりとする。

- 1) 当該臨床研究への参加は任意であること
- 2) 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと

- 3) 研究対象者は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- 4) 研究対象者として選定された理由
- 5) 当該臨床研究の意義、目的、方法および期間
- 6) 研究者等の氏名および職名
- 7) 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益および起こり得る危険ならびに必然的に伴う心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
- 8) 研究対象者の希望により、他の研究対象者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画および当該臨床研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができること
- 9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- 10) 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があることおよび特許権等が生み出された場合のその権利等の帰属先
- 11) 研究対象者を特定できないように対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
- 12) 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る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
- 13) 試料等の保存および使用方法ならびに保存期間
- 14) 当該臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

8. 研究に参加することにより起こりうる危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態（有害事象）

8.1. 有害事象の定義

有害事象とは、本研究参加中の被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも本研究との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、本研究参加中に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、本研究との因果関係の有無は問わない。

重篤な有害事象（SAE：Serious Adverse Event）とは、有害事象のうち、以下のものをいう。

- ①死亡
- ②死亡につながるおそれのあるもの
- ③治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④障害（永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）

- ⑤障害につながるおそれのあるもの
- ⑥その他、①～⑤に準じて重篤であるもの
- ⑦後世代における先天性の疾病又は異常

8.2. 予期される有害事象

PCI 施行に関連する有害事象としては下記があり得るが、これに限るものではない。

急性心筋梗塞、(冠) 動脈完全閉塞、(冠) 動脈解離、穿孔、破裂、傷害、再狭窄、出血性合併症、心筋虚血、(不安定) 狭心症、心室細動を含む不整脈、薬剤等に対するアレルギー、遠位部(空気、組織、血栓性) 塞栓、低血圧、感染症及び穿刺部合併症、(冠) 動脈攣縮/痙攣、動静脈瘻、徐脈/動悸、大腿偽動脈瘤/偽動脈瘤形成、(冠) 動脈塞栓/血栓/閉塞、脳血管障害、血腫

8.3. 有害事象の報告

実施医療機関の本研究担当医師は、観察された個々の有害事象について「重篤」有害事象の定義に該当するかどうかを判断し、機器との因果関係の有無にかかわらず全ての重篤有害事象を各臨床研究機関で定められた手順に従って報告する。

8.4. 健康被害に対する補償

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時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任/分担医師、実施医療機関が対応する。ただし、通常の合併症に対し提供される治療等には健康保険を適用し、その他金銭での補償は行わない。臨床研究に起因すると考えられる健康被害については臨床研究保険をもって対応する。

緊急時の連絡先

研究代表者 上妻 謙 帝京大学医学部附属病院 循環器内科
住所： 〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1
電話番号： 03-3964-1211 (代表)

9. 研究に参加することにより生じる利益および研究期間中にかかる被験者の医療費

本研究は、市販後の観察研究であるため、研究対象者の本研究への参加による治療方針の変更はなく、本研究に参加することによる特別な利益はない。本研究から得られた成果により、研究対象者を含めた将来の冠動脈疾患患者に利益が生じる可能性が期待できる。

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。

10. 研究の中止の条件とその対応

10.1. 研究の中止

研究責任医師等は、研究対象者の研究継続に関する重大な情報が得られたとき、当該研究対象者の研究実施継続の可否を判断する。当該研究対象者の研究中止を判断した場合は、研究対象者の利益性に基づき適切に処置する。また、中止時の調査・観察を実施し、研究対象者の安全を確認する。

研究責任医師は、ステント及び試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合は実施医療機関での研究実施継続の可否を検討する。倫理委員会より中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

研究代表者が研究の継続の可否を検討した結果、研究の中止または中断を決定した場合は、速やかに実施医療機関の研究責任医師にその理由とともに文書で連絡する。連絡を受けた研究責任医師は速やかに実施医療機関の倫理委員会、実施医療機関の長、および参加者にその理由とともに文書で報告する。

10.2. 研究の終了

研究代表者は研究登録期間が完了した時点で、研究責任医師に対し登録の完了を連絡する。

また、研究代表者は、予定研究対象者数または予定期間に達する前に研究の目的が達成されたときは、研究責任医師に対し研究の終了を連絡する。

さらに、研究代表者は全ての研究対象者の追跡が完了したことを確認した時点で、研究責任医師に対し研究対象者追跡の完了を連絡する。研究責任医師は所属する実施医療機関の長に終了報告を行う。

11. モニタリング及び監査

研究代表者は、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証するためにモニタリング及び監査を開発業務受託機関等に委託する。研究責任者および研究機関は、モニタリングおよび監査に協力する。また研究対象者に、原資料がモニタリング担当者及び監査担当者に関連される旨を、同意説明文書にて説明し同意を取得する。

11.1. モニタリング

モニタリング担当者は、本研究が人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し、研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。直接閲覧では、原資料と症例登録システム及び症例報告書に記載されている内容の完全性、正確性及び一貫性を確認する。モニタリングの実施体制及び実施手順については別途、「モニタリング手順書」に定める。

11.2. 監査

監査担当者は、モニタリングとは独立して書面及び実地に調査を行い、研究の実施及びその記録の信頼性を確保し、これを保証する。研究者等は監査担当者の求めに応じ研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。監査の実施体制及び実施手順については別途、「監査手順書」に定める。研究代表者は監査報告書を入手する。

11.3. 原資料の直接閲覧

医療機関の長及び研究責任医師は、モニタリング、監査並びに規制当局および倫理委員会による調査の際に原資料などすべての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

12. 研究実施後の研究対象者への対応

研究責任者は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談窓口を設置し、連絡方法を同意説明文書に記載する。研究者等は、研究対象者から受けた全ての質問に対し、速やかに回答し詳細を説明する。(但し、研究対象者及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない。)

13. 研究実施後の試料・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

研究責任医師は、研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、研究対象者識別コードリスト、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）を当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保存した後廃棄する。各医療機関で個人情報管理者を設置し、個人情報管理を行う。

帝京大学医学部附属病院において実施される臨床研究については、「臨床研究における記録保管に関する標準業務手順書」に従う。

14. 研究成果の取りまとめとその扱い

本研究は大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）および Clinical Trials.gov データベースへ臨床研究登録する。本研究の研究成果は、個人情報管理を徹底した上で、学術集会や学会誌に公表する。投稿雑誌や発表学会は未定である。最終解析終了以前では、個々の症例に関するものも含めて発表を行わないが、研究の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文発表は行うことができる。

学会・論文発表の著者・発表者は、症例登録数、研究計画書作成、登録/解析事務局等本研究への

参加と貢献度を勘案して研究代表者が素案を提示し合議で決定する。

本研究成果に知的財産所有権などが生じる場合、その権利は研究代表者に帰属する。

15. 研究資金源

本研究に係る研究資金の提供は、テルモ株式会社（以下「研究資金拠出者」という）が行う。研究責任医師は研究資金拠出者から講演料等一定額を超える収入があり、本研究の公正性は研究組織 Meditrix 社と解析を独立した組織にて行うこと、および他の研究分担者によって保証されている。本研究の研究責任者は、帝京大学板橋キャンパス利益相反マネジメント規程に従い、帝京大学板橋キャンパス利益相反管理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。

16. 利益相反

本研究の実施および発表に際しては、利益相反関係を適切に管理し、中立性と公明性を維持して適正に研究を遂行する。また、研究結果の公表に際しては、結果を発表する学会および雑誌の指針を遵守し、自己申告によって正確な状況を開示するものとする。

本臨床研究はテルモ株式会社からの資金提供を受けて行われるため、研究結果の中立性を保つためデータ解析は外部の研究組織とコアラボを使用し、また研究資金拠出者からの影響を受けないように下記の事項に留意する。

- * 研究資金拠出者はプロトコル作成の議論には参加したが研究の施行、データ収集、モニタリング、イベントの判定、統計解析、監査には関与しない。
- * 研究資金拠出者は学会発表や論文作成に関して、review を行うことができるが、結果や結果の解釈についての変更を行うことができない。
- * 研究資金拠出者は本研究で得られたデータを利用できる権利を有する。ただし、データには個人を特定できる情報を含まない。

17. 倫理委員会への経過および最終報告予定

倫理委員会への経過及び最終報告については、所定の様式を用いて提出する。

実際に開始した時期、実施状況（症例数）、倫理的配慮の状況、不利益・有害事象の発生状況、研究成果、公開データベースへの登録などについて、年一回中間報告書を、また、最終結果公表時、研究終了時に報告書を倫理委員会に提出する。

重篤な有害事象が発生した際は、「臨床研究における重篤な有害事象報告に関する標準業務手順書」に従い報告を行う。

18. 添付資料一覧

- 患者説明文書
- 患者同意書
- モニタリング手順書
- 監査手順書

19. 補足

19.1. 定義

用語などに関しては下記のように定義する。

ACC/AHA 病変分類 [American College of Cardiology(米国心臓病学会); 以下、ACC、American Heart Association(米国心臓協会); 以下、AHA]

Type A	病変長 10mm 未満	石灰化がない、または軽度
	求心性病変	完全閉塞でない
	標的病変までの到達が容易	入口部病変でない
	軽度屈曲(45° 以下)	標的病変に大きな分枝がない
	病変辺縁が整	血栓を認めない
Type B (1 基準のみ該当で「B1」、2 以上該当で「B2」とする)	病変長 10~20mm	石灰化が中等度から高度
	偏心性病変	閉塞後 3 ヶ月以内の完全閉塞病変
	標的病変までが中等度に蛇行	入口部病変
	中等度屈曲(45° を超え 90° 未満)	Double Guidewire を必要とする分岐部病変
	病変辺縁が不整	血栓の存在
Type C	病変長 20mm 以上	閉塞後 3 ヶ月以上の完全閉塞病変
	標的病変までが高度に蛇行	分岐部閉塞を防ぎ得ない分岐部病変
	高度の屈曲(90° 以上)	変性静脈グラフトの脆弱な病変

Braunwald 分類 (不安定狭心症の臨床分類)

重症度	Class I: 2 ヶ月以内の新規発症重症狭心症または増悪型狭心症(安静時狭心症無し)
	Class II: 1 ヶ月以内に発症した安静時狭心症で、48 時間に症状がないもの(安静時狭心症、亜急性)
	Class III: 48 時間以内に発症した安静時狭心症(安静時狭心症、急性)
臨床状況	A(二次性不安定狭心症): 心外性要因による心筋虚血の増悪
	B[一次性(原発性)不安定狭心症]: 心外性要因のない心筋虚血の増悪
	C(梗塞後狭心症): 急性心筋梗塞発症後 2 週間以内に出現した狭心症

CCS 分類 (狭心症重症度分類) [Canadian Cardiovascular Society(カナダ心臓血管学会); 以下、CCS]

なし	狭心症の症状なし
Class I	日常の身体活動(歩行、階段昇りなど)では狭心症発作が起こらない。仕事、レクリエーションなどで激しいまたは急激な運動、あるいは長時間の労作では発作が起こる。
Class II	日常の身体活動がわずかに制限される。早足歩行、急いで階段を昇る、坂道を上がる、ならびに食後、寒冷、強風、感情的ストレスまたは起床後数時間の状況において狭心症発作が起こる。
Class III	日常の身体活動が著しく制限される。通常で平地を 50~100m 歩行する、階段を昇ることで発作が起こる。
Class IV	いかなる身体活動でも、ときには安静時にも発作が起こる。

Thrombolysis in Myocardial Infarction 心筋梗塞における灌流度 (以下、TIMI フロー分類)

TIMI0	閉塞部より先に造影剤が進まない。
TIMI1	造影剤が閉塞部より先に進んでいるが、末梢まで到達しない。
TIMI2	造影剤は末梢まで到達するが、非閉塞枝に比べ造影剤の流入や流出の速度が遅い。
TIMI3	造影剤が末梢まで到達し、造影剤の流入や流出の速度が非閉塞枝と同じである。

NHLBI 冠動脈解離分類 [National Heart, Lung, and Blood Institute (米国心臓・肺・血液研究所) ; NHLBI]

Type A	造影剤通過時に血管内腔で小さな陰影欠損を一時的に生じる。
Type B	血管に並行して存在する造影剤が数回の心拍で消失する。
Type C	造影剤通過後に血管内腔外の造影像が残存する。
Type D	順行血流で造影剤を操作することでらせん状の陰影欠損が見られる。
Type E	末梢側の血管内腔に造影剤の通過を遅らせる詰まりによる陰影欠損が見られる。
Type F	完全閉塞による陰影欠損が見られる。

用語の定義

用語	定義
新規病変 de novo Lesion	過去に治療歴がないネイティブ冠動脈。
入口部病変 Ostial Lesion	冠動脈の起始部から 3mm 以内にある病変。
再狭窄病変 Restenotic Lesion	ステント留置の有無にかかわらず、過去に PCI を実施した血管部位内の病変。
標的病変 Target Lesion	PCI を実施する、あるいは試みるすべての病変。
標的血管 Target Vessel	標的病変がある冠動脈。左冠動脈主幹部、左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈。
冠動脈閉塞 Abrupt Closure	<u>急性閉塞</u> 緊急手術を含む規定外の治療術による救済が必要な、もしくは心筋梗塞や心臓死に至る重度の血流減少(TIMI0~1)が、新たに標的血管内に生じること。急性閉塞は、処置部位あるいはステント留置血管の機械的な解離、冠動脈の血栓または重度の冠痙攣(スパスム)との関連性を示す必要がある。心外膜動脈の血流量低下がみられるものの開存しているノーリフロー(微小血管の血流が制限されたことによる)は急性閉塞としない。また、本治験機器のステント留置で一過的な血流量減少を示す閉塞は急性閉塞とはしない。 <u>亜急性閉塞</u> PCI 施術終了後から PCI 施術後 30 日までの間に発生した冠動脈閉塞。 <u>切迫性閉塞</u> グレード B の解離および 50%以上の径狭窄、または、グレード C 以上の解離
解離	<u>冠動脈解離分類</u> [National Heart, Lung, and Blood Institute (米国心臓・肺・血液研究所) ; NHLBI] TypeA: 造影剤通過時に血管内腔で小さな陰影欠損を一時的に生じる。 TypeB: 血管に並行して存在する造影剤が数回の心拍で消失する。 TypeC: 造影剤通過後に血管内腔外の造影像が残存する。 TypeD: 順行血流で造影剤を操作することでらせん状の陰影欠損が見られる。

	TypeE:末梢側の血管内腔に造影剤の通過を遅らせる詰まりによる陰影欠損が見られる。 TypeF:完全閉塞による陰影欠損が見られる。
In-Segment (セグメント内)	ステント留置部位またはステント端から近位側に 5mm、末梢側に 5mm を含む領域内
In-Stent (ステント内)	ステント留置部位
最小血管径 (MLD)	(可能であれば)直交する2方向からのQCA画像での最小血管径の平均。
対照血管径 (RVD)	標的病変部の狭窄レベルからコンピュータープログラムにより自動的に推定される本来の冠動脈内径。
径狭窄度 (%Diameter Stenosis)	(%DS) $[1 - (MLD/RVD)] \times 100$ より求める。
初期成功	<u>ステント留置の成功</u> デリバリーに成功し、ステント留置後(病変部拡張後)の径狭窄率(%DS)が QCA で 50%未満(QCA 結果が得られない場合は、目視による判定で 30%未満)となること。(病変単位) <u>手技成功</u> 全ての標的病変で病変成功し、入院期間中に心臓死、心筋梗塞(Q 波および非 Q 波)、標的病変に対する再血行再建術がないこと。(症例単位)
再狭窄率(%) Binary Restenosis Rate	QCA で測定した%DS が 50%以上(再狭窄)であった病変数をステント留置病変数で除して求める。

【イベントの定義】

イベントに関しては下記のように定義する。

死亡 Death	<p>心臓死(Cardiac death) 心臓起因に近い死亡(つまり、心筋梗塞、低拍出性不全、致死的な不整脈)、孤独死、原因不明の死亡、全ての手技関連の死亡、併用療法との関連がある者を含む</p> <p>血管死(Vascular death) 冠動脈以外の血管;脳血管疾患、肺塞栓症、動脈瘤破裂、仮性動脈瘤解離、その他、血管疾患に起因する死亡</p> <p>非心臓死(Non-cardiac death) 感染症、悪性腫瘍、敗血症、肺疾患起因、事故、自殺、外傷など、上記の定義に含まれないすべての死亡。</p>
-------------	--

心筋梗塞	発生時期により 3 つのタイプの MI に分類する。												
Myocardial Infarction (MI)	手術前 MI: 入院から手術までの間に発生したもの 周術期 MI: 手術中あるいは術後（ベースラインの手術あるいは全ての re-PCI について）48 時間以内あるいは CABG 後 72 時間以内に発生したもの 突発性 MI: 周術期 MI 以降、re-PCI までの間に発生したもの												
	ECG 評価により 2 つの MI に分類する。												
	Q 波 MI: 2 誘導以上の心電図における新たな病的な Q 波の発生												
	非 Q 波 MI: 新たな病的な Q 波の発生がなく、CK 値および CK-MB 値およびトロポニン値の上昇を伴う。												
	<table><tr><td>周術期 MI</td></tr><tr><td>A: 2 誘導以上の心電図における新たな病的な Q 波の発生、および、次のいずれか</td></tr><tr><td><ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CK が基準値を超える・ CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断</td></tr><tr><td>B: 適切な心筋逸脱酵素のデータ (b1 から b3 の順に)</td></tr><tr><td>b1. CK が 2 倍以上、および次のいずれか</td></tr><tr><td><ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CEC による臨床経過の判断</td></tr><tr><td>または</td></tr><tr><td>b2. CK 欠測時は、CKMB が基準値の 3 倍を超える。</td></tr><tr><td>または</td></tr><tr><td>b3. CK、CKMB とも欠測時は、トロポニンが基準値の 3 倍を超える。</td></tr></table>	周術期 MI	A: 2 誘導以上の心電図における新たな病的な Q 波の発生、および、次のいずれか	<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CK が基準値を超える・ CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断	B: 適切な心筋逸脱酵素のデータ (b1 から b3 の順に)	b1. CK が 2 倍以上、および次のいずれか	<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CEC による臨床経過の判断	または	b2. CK 欠測時は、CKMB が基準値の 3 倍を超える。	または	b3. CK、CKMB とも欠測時は、トロポニンが基準値の 3 倍を超える。		
周術期 MI													
A: 2 誘導以上の心電図における新たな病的な Q 波の発生、および、次のいずれか													
<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CK が基準値を超える・ CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断													
B: 適切な心筋逸脱酵素のデータ (b1 から b3 の順に)													
b1. CK が 2 倍以上、および次のいずれか													
<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CEC による臨床経過の判断													
または													
b2. CK 欠測時は、CKMB が基準値の 3 倍を超える。													
または													
b3. CK、CKMB とも欠測時は、トロポニンが基準値の 3 倍を超える。													
	<table><tr><td>突発性 MI</td></tr><tr><td>A: 再発性の胸痛または同等の虚血性兆候、および、2 誘導以上の心電図における新たな病的な Q 波の発生、および、次のいずれか</td></tr><tr><td><ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CK が基準値を超える・ CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断</td></tr><tr><td>B: 適切な心筋逸脱酵素のデータ</td></tr><tr><td>b1. CK が 2 倍以上、さらに次のいずれか</td></tr><tr><td><ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CEC による臨床経過の判断</td></tr><tr><td>または</td></tr><tr><td>b2. CK 欠測時は、CKMB が基準値の 3 倍を超える</td></tr><tr><td>または</td></tr><tr><td>b3. CK、CKMB とも欠測時は、トロポニンが基準値の 3 倍を超える</td></tr><tr><td>または</td></tr><tr><td>b4. CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断</td></tr></table>	突発性 MI	A: 再発性の胸痛または同等の虚血性兆候、および、2 誘導以上の心電図における新たな病的な Q 波の発生、および、次のいずれか	<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CK が基準値を超える・ CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断	B: 適切な心筋逸脱酵素のデータ	b1. CK が 2 倍以上、さらに次のいずれか	<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CEC による臨床経過の判断	または	b2. CK 欠測時は、CKMB が基準値の 3 倍を超える	または	b3. CK、CKMB とも欠測時は、トロポニンが基準値の 3 倍を超える	または	b4. CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断
突発性 MI													
A: 再発性の胸痛または同等の虚血性兆候、および、2 誘導以上の心電図における新たな病的な Q 波の発生、および、次のいずれか													
<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CK が基準値を超える・ CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断													
B: 適切な心筋逸脱酵素のデータ													
b1. CK が 2 倍以上、さらに次のいずれか													
<ul style="list-style-type: none">・ CKMB が基準値を超える・ CKMB 欠測時はトロポニンが基準値を超える・ CKMB、トロポニンとも欠測時は CEC による臨床経過の判断													
または													
b2. CK 欠測時は、CKMB が基準値の 3 倍を超える													
または													
b3. CK、CKMB とも欠測時は、トロポニンが基準値の 3 倍を超える													
または													
b4. CKMB、トロポニン、CK すべて欠測時は、CEC による臨床経過の判断													

脳卒中 Cerebrovascular accident (CVA)	脳出血、塞栓症、血栓症、動脈瘤破裂などの脳血管障害により、眩暈、しびれ感、失語症、構語障害などの脳血管障害が突発的に発生し、24 時間以上持続するもの。
緊急 CABG バイパス手術 Emergent Bypass Surgery	重篤な解離または閉塞により切迫または緊急に行う CABG、あるいは PCI 施術終了後 30 日以内に新たな心虚血がステント留置に関連して発生し、行う CABG。
TLR Target Lesion Revascularization	標的病変(留置したステント端から近位側 5mm と遠位側 5mm を両端とする領域)の再狭窄またはその他の合併症により、標的病変に再 PCI または標的血管に CABG を実施すること。
TVR Target Vessel revascularization	標的血管に再 PCI または CABG を実施すること。
Clinically driven (臨床所見に基づく)	フォローアップの血管造影で、コアラボ の QCA による径狭窄度が 50%以上であり、以下の臨床所見のうち1つ以上該当する場合。または、以下の虚血の徴候、症状が認められなくても、コアラボの QCA による径狭窄度が 70%以上の場合。 1) 標的血管に関わると推定される狭心症の明確な再発歴がある 2) 安静時あるいは運動負荷時などに標的血管に関わると推定される虚血の客観的な徴候(心電図変化)がみられる 3) 冠血流量測定など、侵襲的であるが機能的な検査で異常がみられる
TLF	Clinically driven TLR 実施、標的血管が起因となったことを否定できない心筋梗塞(Q 波および非 Q 波)および心臓死。
TVF	Clinically driven TVR 実施、標的血管が起因となったことを否定できない心筋梗塞(Q 波および非 Q 波)および心臓死。
MACE	心臓死(非心臓死が明らかに否定できないものを含む)、心筋梗塞(Q 波および非 Q 波)、緊急 CABG 術、TVR。
TIA	一過性脳虚血発作(TIA) CT 又は MRI 検査で急性梗塞の所見が認められない、脳や脊髄、網膜の局所虚血によって起こる神経学的障害の一時的発作。

ステント血栓症（ARC 定義による）

分類	Definite ステント血栓症	<p>ステント血栓症の造影確認</p> <p>術後 48 時間以内に発生したステント内または 5mm のエッジを含む病変内に血栓が存在し、且つ以下に示す条件の内一つでも当てはまるもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 安静時における虚血症状の新たな急性発現 - 急性虚血を示唆する新たな虚血性心電図変化 - 心臓バイオマーカーの典型的上昇および下降 - 非閉塞性血栓 <p>以下のように定義される冠動脈内血栓のこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) (球状、卵型又は不規則な)形状をした非石灰化陰影欠損 2) 造影剤に (3 方向又は冠動脈狭窄のように) 囲まれた低吸収領域として複数の方向から観察されるもの。 3) 造影後、冠動脈内に造影剤が残留するもの。 4) 冠動脈末梢血栓を観察したもの。 <ul style="list-style-type: none"> - 閉塞性血栓 <p>ステント内もしくはステントの近位部から最も近接した近位側の側枝もしくは本管 (側枝によりできた物ならば) の部位が TIMIO~1 で閉塞したもの。</p> <p>ステント血栓症の病理学的な確認</p> <p>検死によってステント内に最近発生した血栓による死亡が確認されたもの。</p> <p>又は血栓吸引により回収された組織検査によって判明したもの。</p>
	Probable ステント血栓症	<p>以下の条件に該当するもの。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ステント留置手技後 30 日以内の原因不明の死亡 2) 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 ステント血栓症	ステント留置後 30 日以降の原因不明の死亡
発生時期	早期 (Early) ステント血栓症	ステント留置後 30 日以内に発生したもの
	遅発性 (Late) ステント血栓症	ステント留置後 30 日を超え、ステント留置後 1 年以内に発生したもの
	超遅発性 (Very late) ステント血栓症	ステント留置後 1 年を超えて発生したもの

BARC 出血基準

Type 0	出血なし
Type 1	予定外の検査、入院または処置を要さない症例
Type 2	<p>活動性出血</p> <p>下記の基準を 1 つ以上満たすが、Type3,4,5 に該当しない出血</p> <p>専門医による内科的観血的治療が必要</p> <p>入院を要する、または出血に対する専門的治療が必要</p> <p>緊急の検査、評価が必要</p>

Type 3	活動性出血	
	Type 3a	3-5g/dL のヘモグロビン値低下 輸血を要する出血
	Type 3b	5g/dL のヘモグロビン値低下 心タンポナーデ 外科的止血処置が必要な出血(歯、鼻、皮膚、痔からの出血を除く) 血管作働薬の投与が必要な出血
	Type 3c	頭蓋内出血(微小出血や出血性変化は含まず、髄腔内出血は含む) 剖検、画像診断、腰椎穿刺で確認されたもの 視覚異常を伴う眼内出血
Type 4	CABG 関連出血 周術期 48 時間以内の頭蓋内出血 出血コントロールのため再開胸を要する 48 時間以内に 5 単位の全血または濃厚赤血球輸血 24 時間以内に 2L 以上の胸腔ドレーンからの出血 CABG 関連出血が Type 3 相等の事象と判定されなかった場合は、出血性イベントとしては扱わない。	
Type 5	致死的出血	
	Type 5a	剖検または画像診断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	明らかな出血、または剖検もしくは画像診断で確認されたもの

TIMI 出血基準

Major bleeding	頭蓋内出血又はヘモグロビン 5g/dL 以上の低下を伴う臨床的に明らかな出血 2 単位(1 単位:200mL 相当)の輸血は、ヘモグロビン 1g/dL の増加と換算する。
Minor bleeding	ヘモグロビン 3g/dL 以上 5g/dL 未満の低下を伴う臨床的に明らかな出血 2 単位(1 単位:200mL 相当)の輸血は、ヘモグロビン 1g/dL の増加と換算する。

19.2. 略語

ACC	American College of Cardiology 米国心臓病学会
ACS	Acute Coronary Syndrome 急性冠症候群
AHA	American Heart Association 米国心臓協会
BMS	Bare-Metal Stent ベアメタルステント
CABG	Coronary Artery Bypass Graft 冠動脈バイパスグラフト術
CAG	Coronary Angiography 冠動脈造影法
DAPT	Dual AntiPlatelet Therapy 抗血小板薬 2 剤併用療法
DES	Drug Eluting Stent 薬剤溶出性ステント
DS	Diameter Stenosis 径狭窄度
ECG	Electrocardiogram 心電図
IVUS	Intravascular Ultrasound 血管内超音波診断法
MACE	Major Adverse Cardiac Events 重大心臓有害事象
MLD	Minimal Lumen Diameter 最小血管径
PCI	Percutaneous Coronary Intervention 経皮的冠動脈インターベンション
RVD	Reference Vessel Diameter 対照血管径
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction 心筋梗塞における灌流度
SES	Sirolimus-eluting stent シロリムス溶出性ステント
LMCA	Left Main Coronary Artery 左冠動脈主幹部
MI	Myocardial Infarction 心筋梗塞
ST	Stent Thrombosis ステント血栓症
QCA	Quantitative Coronary Angiography 定量的冠動脈造影
TLR	Target Lesion Revascularization 標的病変血行再建
TVF	Target Vessel Failure 標的血管不全
TVR	Target Vessel Revascularization 標的血管血行再建

19.3. 参考文献

1. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB and Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393-402.
2. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, Shiomi H, Furukawa Y, Abe M, Nakao K, Ishikawa T, Kawai K, Yunoki K, Shimizu S, Akao M, Miki S, Yamamoto M, Okada H, Hoshino K, Kadota K, Morino Y, Igarashi K, Tanabe K, Kozuma K and Kimura T. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther*. 2015.
3. Masato Nakamura, Shinsuke Nanto, Satoshi Morita, Miyahara Masatoshi, Masaki Awata, Nobuhiro Omura, Ken Kozuma and Takaaki Isshiki. Twelve-Month Clinical Outcomes from the Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy Following Treatment with Endeavor (ZotarolimusEluting Stent) in Real-World Japanese Patients with Coronary Artery Disease (OPERA) Study. *Journal of the American College of Cardiology (JACC) TCT Abstract Supplement*. 2013;62:B45-B46.
4. Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, Shimada K, Goto S, Uchiyama S, Okada Y, Origasa H, Ikeda Y and Group MS. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *Journal of gastroenterology*. 2014;49:814-24.
5. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC and Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
6. Cannon CP and Investigators C. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:760-2.
7. Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E, Carrie D, Ando K, Merkely B, Kornowski R, Eltchaninoff H, James S, Wijns W and Investigators CI. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2021-31.

別紙1 匿名化番号対照表

No	研究対象者氏名	性別	生年月日	カルテ番号	研究対象者識別コード※	登録番
1		男 女	年 月 日			—
2		男 女	年 月 日			—
3		男 女	年 月 日			—
4		男 女	年 月 日			—
5		男 女	年 月 日			—
6		男 女	年 月 日			—
7		男 女	年 月 日			—
8		男 女	年 月 日			—
9		男 女	年 月 日			—
10		男 女	年 月 日			—
11		男 女	年 月 日			—
12		男 女	年 月 日			—
13		男 女	年 月 日			—
14		男 女	年 月 日			—
15		男 女	年 月 日			—
16		男 女	年 月 日			—
17		男 女	年 月 日			—
18		男 女	年 月 日			—

※ カルテ番号や名前等個人を特定するものは使用しないでください。

注) : 各医療機関の試験責任医師もしくは、それに代わる方が責任を持って保管してください。

匿名化番号対照表の使い方

臨床試験では、プライバシー保護の観点より、eCRFには個人を特定できる情報は一切記載することができず、そのため、医療機関側で、被験者個人と登録番号を対応させるための管理が必要となります。被験者識別コードは、個人情報を公表することなく被験者を特定するための、唯一の情報となります。

個人を特定する情報ですので、施設外には公表できません。
すなわち、症例報告書等へ記載できません

しかし、研究対象者を取り違え
いただかなければなりません。
を一意に付与していただき、管

<記入例>

No	研究対象者氏名	性別	生年月日	カルテ番号	研究対象者識別コード
1	山田 太郎	男 女	昭和 12 年 3 月 4 日	ヤ 200512345	〇〇〇-001
2	鈴木 花子	男 女	昭和 23 年 4 月 5 日	ス 199998765	〇〇〇-002

施設側で管理

被験者識別コードは、個人情報を含まず、一意となる任意のコードをつけて下さい。

eCRFに入力する際には、必ずこの匿名化番号対照表で、被験者のカルテと登録番号の対応をご確認の上、この表は、先生ごとに作成していただいても医療機関ごとで管理していただいても構いません。

患者さんへ 同意説明文書

(MODEL U-SES Study)

目 次

1. はじめに
2. 臨床研究とは
3. 研究の目的・意義
4. 研究の対象と方法
5. 研究への自由意志参加・同意取消しの自由
6. 研究責任者・組織
7. 研究の場所・期間
8. 研究試料と情報の取り扱い
9. 研究結果の扱い
10. 研究資金源
11. 利益相反
12. 研究参加者の負担や支払いの有無
13. 被る可能性のある個人の利益、不利益、有害事象とその対応
14. 研究中止の条件
15. 研究に関する相談窓口

1. はじめに

臨床研究「経皮的冠動脈形成術(PCI)における Ultimaster® Sirolimus-eluting stent 留置後 3 ヶ月以降の単剤抗血小板療法の安全性、有効性に関する研究 (MODEL U-SES)」への参加を依頼したく、その概要を説明いたします。この研究への参加について下記の項目に従い、十分な説明をいたしますので、よく理解された上で、あなたの自由意思により参加するか否か決めてください。いつでも質問に応じますし、いったん決めた後でも取り消すこともできます。ただ、条件が合わない場合、こちらの方から参加をお断りする場合があります。

2. 臨床研究とは

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。医療の進歩・発展は、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするために重要なことです。医療の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」といいます。臨床研究は参加された方の安全や人権を守るために、国が定めたルールに従って実施され、患者さんのご理解とご協力により成り立っています。

3. 研究の目的・意義

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再び狭くなってしまう（「再狭窄」といいます）ことがありました。薬剤溶出性ステントでは、この再狭窄を予防するお薬を塗ってあるため、再狭窄が起こる率が 10% 以下に減少することが知られています。その一方で、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）が発生したという報告があったため、ステントを留置してから 1 年以上、2 種類の抗血小板剤（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「プラビックスまたはエフィエント」というお薬です）を継続することが行われてきました。

しかし、日本や世界各国で行われた最近のいくつかの研究において、2 種類の抗血小板剤を数ヶ月以上長く飲むことのメリットは実は殆どなく、ステントを留置して数ヶ月で、1 種類（アスピリン単独）に減らしてもステント血栓症の発生

などに差が無い可能性が高いことが示されています。そればかりか、血がサラサラになっていることで消化管などから出血してしまう合併症（出血性合併症といいます）が増える、という結果も出ています。

ステントを留置してすぐの間は、ステントの中で血の塊ができるのを防ぐために2つのお薬を飲むことが必要です。しかし、長期間2種類の抗血小板剤を内服することで出血性合併症という悪い面が出てしまう可能性があるため、2種類の抗血小板剤を継続することにメリットがないのであれば、できる限り早く1種類に減らす方が望ましいと考えられます。また、今回あなたに留置されたステントは、従来の薬剤溶出性ステントと比較し、ステント血栓症の発症自体が少なくなっていると報告されています。薬剤溶出性ステント留置後、どのくらいの期間2種類の抗血小板剤を継続すべきかについては日本のガイドラインには明記されておらず、ガイドライン作成の根拠となる日本人での研究データを得ることが大変重要と考えられます。

以上のような点を踏まえて、2種類の抗血小板剤を併用する期間をステント治療後3ヶ月に短縮し、その安全性を評価しようというのが今回の研究の内容です。

4. 研究の対象と方法

この研究では、冠動脈にアルチマスター シロリムス溶出性ステントが留置された方が対象です。

冠動脈にアルチマスター シロリムス溶出性ステントが留置され、研究の参加に文書で同意いただいた患者さんを、この研究に登録します。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、ステントを留置されてから3ヶ月（2～4ヶ月）後の外来にお越しいただき、担当の医師から抗血小板剤（「アスピリン」もしくは「プラビックスまたはエフィエント」）の中止をお伝えします。登録後1年の時点で、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。

調査の項目は、研究登録後の死亡、心筋梗塞、ステント血栓症、冠動脈の再治療、脳卒中、心不全、外科手術、不整脈、出血の有無などを調査いたします。通常の診療を行って得られるデータのみを使用します。

5. 研究への自由意思参加・同意取消しの自由

この研究に参加するか否かは、あなたの自由意思でお決め下さい。この調査に参加したくないと思われましたら、遠慮なくお申し出下さい。たとえ参加して頂

かなくとも、今後の治療において不利益になるようなことはありません。また、この調査にご同意して頂いた後でも、やめたいと思った時はいつでもやめる事ができます。その事で、今後の治療において不利益になるような事はありません。

6. 研究責任者・組織

本研究は帝京大学医学部附属病院を中心に、国内で冠動脈疾患の治療をしている約 60 施設の共同研究であり、研究責任者は帝京大学医学部附属病院 循環器内科 医師 上妻 謙、当センターでの研究責任者および実施責任者は所沢ハートセンター 循環器科 医師 桜田 真己です。

7. 研究の場所・期間

研究の場所は所沢ハートセンター内で行います。期間は 2019 年 3 月までで、全国で 1500 症例の登録が完了し、解析が終了した時点で終了となります。当センターの目標は**症例です。

8. 研究試料と情報の取り扱い

研究調査に係わるあなたのデータ類及び文書を取り扱う際は十分に配慮します。資料は研究終了後、匿名化し、解析した後、破棄するものとします。データも匿名化され通し番号で管理されます（連結可能匿名化）。また、試験の目的以外に試験で得たあなたのデータを使用しません。

また、この研究では外部のモニター、監査の機関の人がデータを閲覧することがあり、撮影した画像診断フィルム（X線やシネフィルムなど）を、当病院以外の専門の医師にも判断してもらうため、匿名化した上で第三者機関の医師に送付し、確認を依頼する予定です。これらの関係者には守秘義務がありますので、プライバシーに関するあなたの個人情報 は 厳重に保護されます。

9. 研究結果の扱い

研究調査に係わる患者様のデータ類及び文書を取り扱う際は十分に配慮し、研究発表の際もあなたを特定できるような情報を含まないようにします。また、試験の目的以外に試験で得たあなたのデータを使用しません。

10. 研究資金源

本試験のためにテルモ株式会社が研究事務局に対し資金の拠出を行います。

しかしテルモ株式会社は研究の施行、結果の解析、解釈、論文作成等には一切関与しません。

1 1. 利益相反

本研究の資金を上記のようにテルモ株式会社が拠出しますが、テルモ株式会社は研究の施行、結果の解析、解釈等に一切関与しません。研究責任者は対象となる機器および類似の機器の製造販売業者から講演料等一定額を超える収入がありますが、本研究の公正性は当センターの利益相反管理委員会で確認しており、解析を独立した生物統計専門家および独立した画像解析組織にて行うこと、および他の研究分担者によって担保されます。本臨床研究は大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）等のデータベースへ臨床試験登録しています。

1 1. 研究参加者の負担や支払いの有無

本研究に関わる治療はすべて健康保険が適応されます。あなたの新たな費用負担はありません。

1 2. 被る可能性のある個人の利益、不利益、有害事象とその対応

研究に参加してくださった患者さんには、定期的な検査をおこない、注意深く診察いたします。

治療に使用されるアルチマスター冠動脈ステント、治療後に心筋梗塞やステント血栓症などの合併症を予防するために服薬していただくアスピリンおよび、プラビックスまたはエフィエントは、保険診療での使用が認められていて、日常診療で処方されているものです。

この研究で行われる治療は通常行われている保険診療の範囲内です。この研究に参加されることで、特に追加で予想される副作用はありませんが、ステントを留置して3ヶ月で抗血小板剤を1種類（アスピリン、プラビックスまたはエフィエントのいずれかひとつ）に減らしても、ステント血栓症などの発生には大きな差が無いことを前提に行います。しかし、ステント留置後、ステント血栓症の発生は一定の頻度で報告されており、抗血小板剤の中止の有無にかかわらず、ステント血栓症の発生には従来どおりの注意が必要です。

治療中に万が一、予期しない容態の変化が生じた場合には、迅速な処置を取らせていただきます。もし何か異常を感じた場合には、直ちに担当医師や看護師などにお知らせください。

この研究に関する不利益に関して現段階で判明している特記すべきことはないと考えます。本研究に伴う健康被害に対する補償は、臨床研究保険をもって行

います。

1 3. 研究中止の条件

この研究が中止される場合は下記のいずれかの場合です。

- 1) 試験機器の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られた時
- 2) 倫理委員会から何らの理由により中止の勧告あるいは指示があった場合

1 4. 研究に関する相談窓口

この研究に関するご質問やこの研究に関する情報をお知りになりたい場合、または、研究への参加を取り止められたい場合や健康被害が発生した場合等にご対応させていただく担当者は以下のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、いつでもご遠慮なくご連絡ください。

所 属：所沢ハートセンター 循環器科

担当医師：山本 裕貞

連 絡 先：04-2940-8611（代表）

同 意 書

所沢ハートセンター 院長殿

研究課題名：「経皮的冠動脈形成術（PCI）における Ultimaster® Sirolimus-eluting stent 留置後 3 ヶ月以降の単剤抗血小板療法の安全性、有効性に関する研究（MODEL U-SES）」

私は、この研究について説明者から文書により下記の項目について説明を受け、十分理解のうえ自由意思により本研究に参加することに同意します。

説明を受けた項目

- ☐ 研究の目的・意義
- ☐ 研究の対象と方法
- ☐ 研究への自由意思参加・同意取消しの自由
- ☐ 研究の責任者・組織
- ☐ 研究の場所・期間
- ☐ 研究試料と情報の取り扱い
- ☐ 研究結果の扱い
- ☐ 研究資金源
- ☐ 利益相反
- ☐ 研究参加者の負担や支払いの有無
- ☐ 被る可能性のある個人の利益、不利益、有害事象とその対応
- ☐ 研究中止の条件
- ☐ 研究に関する相談窓口

平成 年 月 日

本人氏名（自署）

説明者の所属・部署：

説明者の職名・氏名（自署）