医師主導型、多施設前向き共同コホート研究実施計画書

心房細動における抗凝固療法の有効性安全性実態調査

ASSAF-K :

A Study of Safety and efficacy of anticoagulant therapy in the treatment of Atrial Fibrillation in Kanagawa

機密保持に関するお願い

本計画書は、本研究の研究調整委員会の知的所有物です。したがって、本研究調整委員会からの文書による事前の許可なく、第三者に本計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願いいたします。

版数：第２版

作成年月日：28 年 7 月 28 日

目次

1. 背景 2
2. 研究の目的 2
3. 研究デザイン 2
4. 対象患者 2
5. 選択基準 2
6. 除外基準 2
7. 評価項目 3
8. 倫理指針及び実施計画書の遵守 3
9. 倫理的配慮と同意取得 3
10. 研究対象者となることを拒否した者の取り扱い 3
11. 観察・検査・調査項目及び実施スケジュール 4
12. 個々の被験者における中止基準 6
13. 研究の変更、中止・中断、終了 6
14. 評価項目（エンドポイント） 6
15. 統計解析 7
16. 費用負担 8
17. 症例登録、調査票の提出方法 8
18. 臨床研究実施予定期間 8
19. 予想される利益および不利益 8
20. 有害事象の取り扱い 8
21. 健康被害が起きた場合の対応 9
22. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法 9
23. 倫理審査委員会 9
24. データの取り扱い 9
25. 研究データの保存 10
26. 研究結果の公表 10
27. 個人情報の保護について 10
28. 参画施設 10
29. 研究資金および利益相反 10
30. 役割と担当医師 10
31. 研究実施体制 11
32. 経過措置 11
33. 参考資料・文献リスト 11

1. 背景

高齢社会を迎え心房細動をもつ人が増加しており、60歳を超えると増加が始まり、80歳では10%以上となり、心房細動患者の70%が65-80歳である。循環器、神経内科医にとって喫緊のテーマは、脳卒中予防のための心房細動の抗凝固療法の扱いである。2008年に日本循環器学会、日本心臓病学会などが合同で出した心房細動治療ガイドライン改訂版では、弁膜症ではもちろんのこと、ＣＨＡＤＳ２スコア（Ｃ心不全　Ｈ高血圧　Ａ高齢者　Ｄ糖尿病　Ｓ脳梗塞/TIA２点）２点以上では、非弁膜症性心房細動（ＮＶＡＦ）にワルファリン抗凝固療法が推奨されたが、高齢者、アジア人ではワルファリンの至適用量設定に欧米人との差があり、抗凝固投与により出血を起こすリスクが上がることから抗凝固療法導入は十分でない。ワルファリンからダビガトラン、リバーロキサバン、アビキサバンなどの新抗凝固薬が目白押しであるが、無症状の非弁膜症心房細動患者に一次予防で投薬するには、投薬を納得してもらうのも困難であり、高価なため治療継続が難しい。その一方、心房細動に対する抗血栓療法では、抗血小板法でなく抗凝固療法が推奨されている。こうした中、実地医家の診療の抗凝固療法の実態は明確にされていない。

今回、神奈川県の実地医家での投与実態を調査することにより、患者背景と副作用の関連、安全性・有効性の検証を行い、新薬を含めた抗凝固療法の指針について検討する。

2. 研究の目的

心房細動患者の治療実態の調査を行う。非弁膜症心房細動だけでなく、弁膜症心房細動、弁置換後などすべての心房細動症例を登録する。調査対象は、永続性心房細動、除細動治療が可能な持続性心房細動など慢性化した心房細動(chronic atrial fibrillation)だけでなく、一過性心房細動（paroxysmal atrial fibrillation PAF）を含む。PAF 患者は、現在洞性脈であっても脳塞栓発症リスクが高いことが知られている。現状の治療実態を把握し、今後経年的観察でどのように病態が変化し、実際の診療に変更がなされているのかの検討を行う。

3. 研究デザイン

多施設共同、前向き、非介入、症例集積研究

4. 対象患者

心房細動を指摘された患者（洞調律であっても過去に一過性心房細動を指摘された患者を含む）。また、心房細動に対して、抗不整脈治療、頻脈治療、焼却術の治療が行われている患者も含む。

5. 選択基準

① 心房細動を指摘された患者（洞調律であっても過去に一過性の心房細動を指摘された患者を含む）
② 外来患者
③ 性別不問

6. 除外基準

① 文書による同意が得られない患者（同意の必要性については、確認する）
② 主治医により研究参画に不適切と判断した患者
具体的には、悪性腫瘍により余命１年以内とわかっている場合、通院あるいは内服継続ができないことが強く予測される場合等、一般的な社会的要因で研究遂行が困難と判断された場合である。

7. 評価項目

調査時期：登録時、登録後 1 年、登録後 3 年

調査項目：患者背景（生年月・性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、イニシャルは使用しない）、疾患名（心房細動、発作性心房細動）、心房細動発見の契機（症状・検診・他疾患で診察時）、至適後期間（年月）、既往歴、合併症、過去の内服歴、登録時情報、登録あるいは経過観察時内服状況、転帰　（詳細は「調査票」参照）

担当医の年代（医師の年代毎に傾向的処方の有無を調査するため）

調査方法：原則、外来受診時に調査するが、登録後 1 年、3 年時に外来受診がない場合は、電話にて調査を行う。

8. 倫理指針及び実施計画書の遵守

本研究は、本研究実施計画書を遵守し、参加者個人に配慮して行うものとする。

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行う。本研究は通常の診療範囲内で行われる観察研究であり、研究目的で通常の診療を超える医療行為を制御しない。診断、治療のための投薬、検査等は通常診療の範囲内で行われる。（患者対象の介入研究、薬剤を用いた臨床試験ではない。）

9. 倫理的配慮と同意取得

登録調査票には患者を特定できる情報は含まれていない。また、日常診療情報を後日、連結不可能匿名化の上、登録調査票に記載するのみのコホート研究である。

「疫学研究に関する倫理指針」のインフォームド・コンセント等の項、⑵観察研究を行う場合、②人体から採取された試料を用いない場合において、項目アに、”既存資料等以外の情報に係わる資料を用いる観察研究の場合。研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、及び研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない。”と記載されている。

したがって、これに準じ院内掲示（資料参照）の上で、患者からの同意は必要としない。

既存資料等とは、下記のいずれかに該当する資料をいう。

① 調査計画書の作成時までに既に存在する資料

② 調査計画書の作成時以後に収集した資料であって、収集時点においては当該研究に用いることを目的としていなかったもの

10. 研究対象者となることを拒否した者の取り扱い

「疫学研究に関する倫理指針」のインフォームド・コンセント等の項⑴の細則において、”研究対象者となることを拒否した者については、個人情報は収集しないが、集計に当たっての母集団に加えることができるものである。”と記載されている。

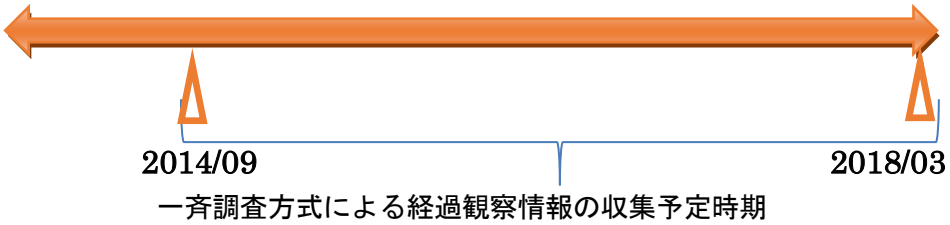
したがって、これに準じて取り扱う。

11. 観察・検査・調査項目及び実施スケジュール

① 研究のアウトライン

登録期間：2013年9月～2015年3月31日までに受診されたものを随時登録

調査期間：2013年9月～2018年3月31日までに受診されたものを随時登録



データ固定予定：2019年3月31日

解析終了予定：2020年7月31日

② 観察および検査項目とその実施方法

(1) 心房細動患者の疫学データの集積（年齢、性別、弁膜症有無、バイタルサイン、既往症）

(2) 治療法の現状（選択薬剤の種類）

(3) 予後（登録後1年、3年）

③ 登録方法

登録基準に合致、除外基準に抵触しないことを確認し、CRF紙登録、web登録、ファイルメーカーランタイム入力のいずれかで登録を行う。web登録以外は、別紙登録用紙を、医療機関ごとにまとめて事務局へ郵送する。

CLｃｒ計算には　ＷＥＢ登録、スタンドアローンPCが有用であるので、電子入力が可能な場合はその入力も可とする

④ 観察および検査スケジュール表（登録票表記を含む）

		登録時	1年目 3年目
医療機関情報	施設名称	○	○
	登録医年代：20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代、70歳以上	○	
	登録医専門領域：循環器内科、心臓血管外科、神経内科、脳神経外科、その他	○	
登録情報	症例登録番号	○	○
	登録年月日	○	
	調査回数：初回、1年目、3年目、変更時、有害事象時	○	○
	他研究：他研究へ登録がある場合の名称と番号	○	
患者背景	生年月日（年齢は登録年月日より自動計算）	○	

	性別	○	
	身長、体重	○	
	喫煙：喫煙なし、今は禁煙、今も喫煙	○	
	飲酒：あり、なし、不明	○	
	疾患名：心房細動、発作性心房細動（過去 1 回のみ、それ以上）	○	
	心房細動発見の契機：症状、検診、他疾患で診察時	○	
	指摘後期間（年月）	○	
既往歴	いずれも無、高血圧、脳梗塞（ラクナ梗塞含む）、一過性脳虚血、心筋梗塞、狭心症、心筋症（肥大型、拡張型）、悪性腫瘍、心不全、糖尿病、脳出血、末梢動脈疾患、透析・腎移植後、肝機能障害、出血歴、甲状腺疾患、その他	○	
	冠インターベンション、高周波アブレーション、Maze 手術、除細動（電気的・薬物的）およびその期日	○	
合併症	弁膜症の有無（僧帽弁狭窄・閉鎖不全症、他） 弁置換術後（機械弁、生体弁））	○	
過去内服歴	アスピリン、パナルジン、プレタール、プラビックス、ワルファリン、プラザキサ、イグザレルト、エリキュース、リクシアナ	○	
	変更理由：コントロール困難、薬剤が高価、副作用、手術予定、出血、その他	○	
登録時情報	血圧、心拍数と調律	○	
	プロトロンビン時間（INR）、INR 安定・不安定	○	
	血清クレアチニン値	○	
	APTT（コントロール含む）	○	
	ヘモグロビン値血小板数	○	
	脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)あるいは NT-proBNP	○	
登録時内服	治療開始後期間（年月）	○	
	内服内容：関連する(抗凝固・抗血小板薬)投薬なし、抗不整脈薬のみ	○	
	内服開始：自院、他院	○	
	NSAID s 継続投与：有無	○	
	飲み忘れ頻度：有、時々（週 2 回程度）、無	○	
	抗不整脈薬：ジギタリス、β遮断薬、カルシウム拮抗薬（ワソラン、ヘルベッサー）、その他	○	
	抗血小板薬：アスピリン、パナルジン、プレタール、プラビックス	○	
	抗凝固薬：ワルファリン、プラザキサ、イグザレルト、エリスキュース、リクシアナ、および各々の 1 日投与量	○	
	凝固に影響のある併用薬	○	
	他院管理時の病院名	○	

	登録時の内服理由：医師が十分と判断、紹介時より継続、 薬剤費、患者希望、その他	○	
内服変更時情報	変更ありなし、中止、開始、およびその日付		○
	変更前後の薬剤名		○
	変更理由：調節困難、食事制限不可、患者希望、内服困難、出血、副作用、手術予定、薬剤費用、その他		○
転帰	生存：投薬あり無し 死亡：心臓死（心筋梗塞、心不全、不整脈）脳血管死、 その他、来院されず 出血の有無：重大出血事象、それ以外の出血 脳血管障害：なし、脳梗塞、脳出血、発症日時、 後遺症（症候性、一過性））		○
	その他合併症：なし、全身性動脈塞栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓症		○
	転院情報（紹介先）		○

⑤　研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

12. 個々の被験者における中止基準

①　研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

②　中止基準

(1) 本研究全体が中止された場合

(2) 研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

13. 研究の変更、終了

症例登録状況の推移によっては、登録期間および観察期間が変更される可能性はある。

14. 評価項目（エンドポイント）

①　主要評価項目

(1) 心房細動患者の疫学要約

(2) 登録患者の抗凝固・血小板薬投与の状況を要約

(3) 予後要約登録後3年間の転帰・有害事象内訳

1)　登録後 3 年間における予後：生存・死亡（心臓死・脳血管死・その他）

2)　登録後 3 年間における脳血管障害の有無：脳梗塞、脳出血、後遺症の有無

3)　登録後 3 年間における出血の有無：重大出血事象*、それ以外の出血

＊国際血栓止血学会が定める外科的処置をうけていない患者における大出血基準

致死的出血、および/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）ヘモグロビン値が 2.0g/L 以上低下する出血、全血または赤血球２単位以上の輸血が必要な出血

② 副次的評価項目

(1) 治療内容と有効性安全性との関連

(2) 各薬剤治療による予後比較（合併症を含む）

15. 統計解析

統計解析は本研究の登録に関与しない第3者により施行される。

初回登録データ、1年目データに関しても以下の要約を行う。

① 心房細動患者の疫学要約：

心房細動患者の基本情報・背景を元に記述統計量を算出する（病院とクリニック比較を含む）。連続データは正規性を仮定できる場合には平均値±標準偏差で、正規性を仮定できない場合には、中央値[四部位範囲]で要約する。非連続データは頻度で要約する。また、母平均、母中央値、母比率の区間推定（95%）を行う。

② 登録患者の抗凝固・血小板薬投与の状況を要約：

登録された患者の治療情報を元に前述と同様な記述統計量を算出する（病院とクリニック比較を含む）。

③ 予後要約：

1年目・3年目の経過を元に前述と同様な記述統計量を算出する（病院とクリニック比較を含む）。評価項目に設定したイベント累積発生率をKaplan-Meier 法を用いて推定する。長期予後への規定因子探索にはコックスの比例ハザードモデルを用いてハザード比とその95%信頼区間を推定し評価する。観察区間毎の影響度を評価するために時間依存性共変量を用いたコックスの非比例ハザードモデル応用する 。また、予後への治療の影響も以下の方法にて評価する。群間の比較妥当性を向上するためにプロペンシティースコアマッチング法・プロペンシティースコア共変量補正法あるいは多変量解析により可能な限りの交絡除去を試みる。

④ 症例削除、中止・脱落例、欠測値の取扱い：

(1) 症例削除

1) 同一医療機関内で各種データより重複と判断した症例

2) 再調査後に生年月日、性別、体重、疾患名称、Cr データ欠損症例

(2) 中止・脱落例

1) 観察期（1 年目・3 年目）にデータ未提出時は中止・脱落と判断

(3) 欠損値・異常値の取り扱い

1) 必要に応じて再調査依頼

2) 既往・合併症など：未記載は「いずれも無」

3) 弁膜症：表記疾患以外で中等度以上は「他」

4) 薬剤：未記載は「関連する投薬無し」

5) NSAID's 継続投与：アスピリン内服は「有」を反映し、不明時は「無」

6) 現在の内服理由：未記載は「医師が十分と判断」

7) 異なる欄への入力：しかるべき欄へデータを移行

(4) その他

1) 例外は適宜対応

⑤ 登録内容確認

登録票・再調査は原本、電子データは直接・紙出力・PDF化等を行ったものと、入力データを適宜複数人で確認を行いデータの正確性の確保している。

16. 費用負担

① 本研究における投薬検査は、全て通常の保険診療範囲内にて実施されるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

② 資金源および財政上の関係使用される製剤はすべて保険診療範囲内で行われるため、特別に購入するものはない。

③ 通常の保険診療の範囲内で行われ、観察期間中の検査、使用薬剤等には患者の保険が適用される。登録前検査についても保険の範囲内で行われるものである。

④ 健康被害に対する保障は、通常の健康保険を用いて健康被害の治療が行われる。

⑤ 調査票の集計､統計解析には、神奈川県内科医学会、川崎市内科医会の研究費により賄う。

⑥ 集計統計解析に要する費用分担案分は別途調整する

17. 症例登録、調査票の提出方法

① 研究開始時の登録は不要

② 調査終了した時点で事務局まで郵送などにて提出　または WEB 登録の場合は随時提出となる

18. 臨床研究実施予定期間

① 登録期間：2013 年 6 月 1 日～2019 年 3 月 31 日（倫理委員会通過後に開始）

② 予後追跡期間：登録後 3 年間。最終症例 2018 年 3 月 31 日までに受診されたもの

③ データ固定予定：2019 年 3 月 31 日

④ 解析終了予定：2020 年 7 月 31 日

19. 予想される利益および不利益

① 予想される利益

本研究は、実地医家および中核・大学病院を含む本邦初の心房細動患者に対する前向きコホート研究であり、その成果はreal worldの実態を明らかにする極めて重要な研究である。この結果により、心房細動における抗凝固療法のあり方、改善点も明らかにされ、今後のこの領域の治療に多大なる貢献をすると考えられる。

② 予想される不利益

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等であることから、本研究に参加することによる不利益は生じないと考えられる。

20. 有害事象の取り扱い

本研究は、日常診療での調査を行うため、本研究の目的のために有害事象に関するデータは収集しない。

21. 健康被害が起きた場合の対応

介入試験ではないので、本研究による患者に対する危険性はない。しかし、使用される各薬剤における副作用等の情報は、各薬剤添付文書を参照する。薬剤の副作用の種類、頻度等を記載する場合は、原則として「日本医薬品集(Drug in Japan)」に準拠する。患者の緊急救済は、過失の有無・割合、対象薬剤との因果関係等に左右されることなく最優先で実施する。

本研究で規定した対象薬剤を担当医師の指示に従って適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による健康被害に対しては、医薬品副作用被害救済制度を用いて救済給付の請求を行う。

なお、本研究は実地診療下の観察研究であるため、各施設あるいは研究実施組織は賠償責任保険への加入を必要としない。

22. 被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究は、「フォルタレザ総会（ブラジル）（2013年10月修正）」に基づく倫理的原則および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」に基づき患者の人権および福祉を守り、研究の科学的な質と信頼性を確保して実施する。

研究実施に係るデータを取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を学会、医学書籍等へ公表する際は、被験者を特定できる情報を含まない状態で統計処理を行い、統計データのみを公表する。また、研究の目的以外に、研究で得られたデータを使用しない。本研究はインターネット技術を用いた情報収集システムを併用する上で「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」および「不正アクセス行為の禁止等に関する法律」を遵守し実施される。

23. 倫理審査委員会

本研究は、症例登録に先立ち、登録票を含む研究実施計画書について、神奈川県医師会倫理審査特別委員会の承認を得る。

24. データの取り扱い

本研究のデータの正確性、信頼性を保証するため、以下の措置を講じる。

① 特定の個人を識別する情報が含まれていない上、予定症例数 5,000 人の小規模ではあるが、自主的に「データベースサービス産業　個人情報ガイドライン」を参考とし、症例登録システムの構築・データ管理などの情報保護を行う。

② データへのアクセスは取扱者のみに限定する。

③ 取得したデータは、暗号化および施錠保管された専用 USB、専用ハードディスクにて管理し、個人情報の紛失・盗難、破壊、改ざんおよび漏洩などの予防策を取る。

④ Web 入力画面は ID／PW による認証を設定し、入力希望の医療機関へのみ通達することで不正アクセスを防止する。

⑤ データ保管用以外に、希望される医療機関へファイルメーカーランタイムソフトを USB にて配布する。各医療機関にて入力後、抽出データのみ送信、もしくは USB の返却をすることで登録が可能である。

⑥ 本調査に必要な範囲内において、データを正確かつ最新の内容に保つため、定期的に専用ハードディスクへのバックアップを行うことでデータ内容の正確性を確保する。

⑦ 保有データの開示、訂正本人またはその代理人から求められる開示、内容の訂正、追加ま

たは削除、利用の停止、消去および第三者への提供の停止をすべてに応じることが出来る。また、必要データ欠損時には、責任者より直接書面にて連絡し、利用を限定した端末を用いて専用 USB・ハードディスク上のデータへ、責任者が訂正・追加・削除等を行う。

⑧ データ解析担当者へのデータ提供時には、新たに症例番号を付与し、医療機関名称を非表示として、統計に必要なデータのみ提供する。

25. 研究データの保存

各実施医療機関は、本研究の実施に関して発生するあらゆる記録類（電子ファイルを含む）を本研究の中止又は終了後 5 年間、保管する。

26. 研究結果の公表

本研究の結果発表および出版については、研究代表者、研究副代表者、調整委員および統計解析責任者が協議し、国内外の関連する学会発表ならびに英語論文として報告する。

主論文の作成は研究代表者が行い、筆頭著者およびcorresponding authorは研究代表者とする。

共同著者は社会通念上研究への寄与が大きい医師名、および患者登録数が多かった参加施設の医師の連名とする。

医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE）の勧告に基づいて、臨床試験登録を行う。

なお、研究計画と得られた結果は公表する際には対象患者の秘密を保全する。（神奈川県内科医学会のホームページに掲載、関連学会での発表、論文とする）

27. 個人情報の保護について

特定の被験者情報（個人情報）は一切公表しない。

学会、医学書籍に公表する場合は統計的に処理された統計データのみ公表する。

28. 参画施設

神奈川県内科医学会会員、日本内科学会会員（県内医療機関）、神奈川県内医療機関

29. 研究資金および利益相反

本研究における投薬検査は、全て通常の保険診療範囲内にて実施とする。本研究の運営に必要な、文書作成費用、印刷費用、データシステム管理費用、統計解析、結果公表など研究の運営には川崎市内科医会、および神奈川県内科医学会より支払われ、開示すべきCOI（Conflict of interest）関係にある企業は存在しない。

30. 役割と担当医師

(1) 統括責任者: はとりクリニック 院長 羽鳥 裕
(2) 副責任者 : さかい医院 院長 堺 浩之
国島医院 院長 國島 友之
章平クリニック 院長 湯浅 章平
内科小林クリニック 院長 小林 一雄
(3) アドバイザー :
日本医科大武蔵小杉病院 循環器内科 教授 佐藤 直樹 ほか

統括責任者；本研究全体の実施に関する管理を行い、その責任を負う。

副責任者：統括責任者の指示のもと、研究全体の運営をサポートする。
アドバイザー：本研究に関して、実施計画書、統計解析等のアドバイスを行うものとする。
（研究には参加しない）

31. 研究実施体制

研究代表者

羽鳥　裕

研究責任者

別紙 1「研究責任者及び研究機関一覧」参照

データ管理（データベース構築及びデータ収集）

堺　浩之

統計解析

羽鳥　信郎

32. 経過措置

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）第9章その他、第22 経過措置において、”⑴この指針の施行の際現に廃止前の疫学研究に関する倫理指針又は臨床研究に関する倫理指針の規定により実施中の研究については、なお従前の例によることができる。”“⑵この指針の施行前において、現に廃止前の疫学研究に関する倫理指針又は臨床研究に関する倫理指針の規定により実施中の研究について、研究者等及び研究機関の長又は倫理審査委員会の設置者が、それぞれ、この指針の規定により研究を実施し又は倫理審査委員会を運営することを妨げない。”と記載されている。

したがって、本研究は従前の例として継続する。

33. 参考資料・文献リスト

厚生労働省. 疫学研究関する倫理指針　平成20年一部改訂

厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針　平成26年12月22日